



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110944634 A

(43)申请公布日 2020.03.31

(21)申请号 201880043696.2

(74)专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

(22)申请日 2018.06.29

事务所(普通合伙) 11269

(30)优先权数据

代理人 缪策 甘玲

62/527,775 2017.06.30 US

(51)Int.Cl.

62/654,095 2018.04.06 US

A61K 31/405(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/49(2006.01)

2019.12.27

A61P 17/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/404(2006.01)

PCT/US2018/040385 2018.06.29

C07D 209/18(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07D 417/06(2006.01)

W02019/006359 EN 2019.01.03

C07C 255/41(2006.01)

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会

C07D 471/04(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07D 275/03(2006.01)

(72)发明人 W·E·劳瑞 M·E·荣格

C07D 413/12(2006.01)

H·克里斯托夫 X·刘

C07F 9/38(2006.01)

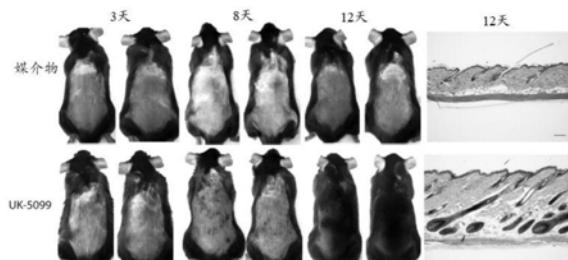
权利要求书13页 说明书67页 附图24页

(54)发明名称

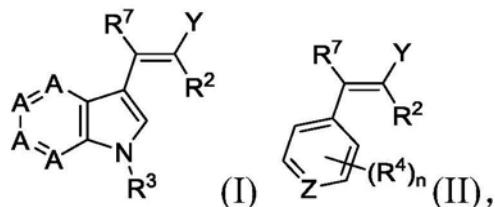
用于调节毛发生长的组合物和方法

(57)摘要

本公开涉及能够抑制线粒体丙酮酸载体并促进毛发生长的化合物。本公开还涉及促进毛发生长或治疗影响毛发生长的疾患或病症诸如秃发或脱发的方法。



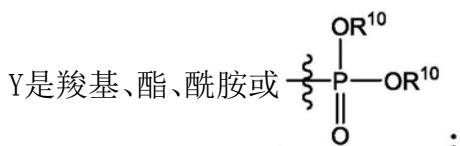
1. 一种式I或II的化合物：



或其药学上可接受的盐，

其中：

每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N；



Z是CH、CR<sup>4</sup>或N。

R<sup>2</sup>是CN或羧基；

R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN；

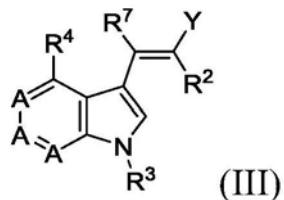
R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氧基；

R<sup>10</sup>是氢或烷基；且

n是0-4。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中Z是CH或N。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是式III的化合物，



或其药学上可接受的盐，

其中，



R<sup>2</sup>是CN或羧基；

R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN；

R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基；且

R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氧基；

R<sup>10</sup>是氢或烷基；  
R<sup>11</sup>是H或烷基；且  
n是0-4。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中Y是  $\text{P}(\text{OR}^{10})_2=\text{O}$

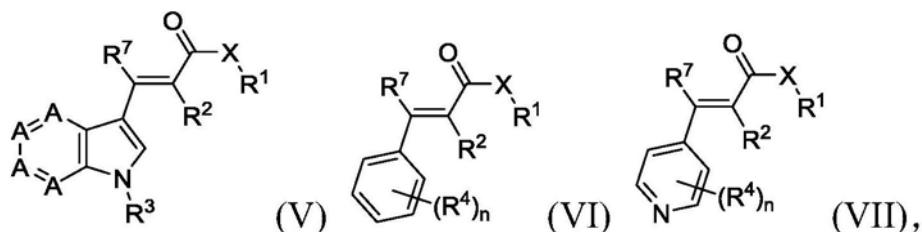
5. 如权利要求4所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是H。

6. 如权利要求4所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是烷基(例如,乙基)。

7. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Y是酯或酰胺。

8. 如权利要求3-7中任一项所述的化合物,其中R<sup>11</sup>是烷基(例如,甲基)。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式V、VI或VII的化合物,



或其药学上可接受的盐，

其中：

每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N；

X是NR<sup>6</sup>或0:

$R^1$ 是H或低级烷基;或者 $R^1$ 和 $R^6$ 或 $R^1$ 和 $R^2$ 与将它们分开的原子一起完成一个杂环;

R<sup>2</sup>是CN或羧基：

$R^3$ 是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个 $R^5$ 取代，其中每个 $R^5$ 独立地选自烷基、烷氨基或卤基；

$R^4$ 的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基或CN:

$R^6$ 来自H、烷基或环烷基：

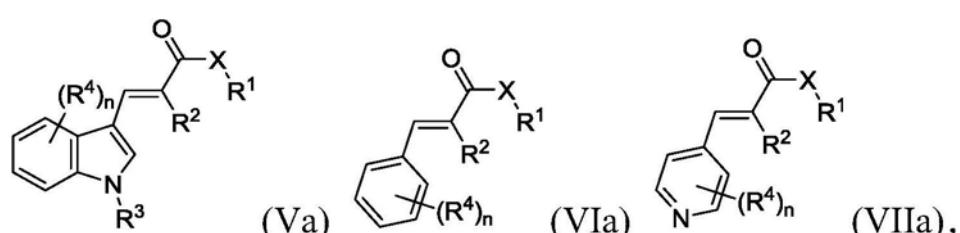
R<sup>7</sup>是氯、烷基、卤基、羟基、烷氨基或酰氨基；且

n是0-4。

10. 如权利要求1-9由任一项所述的化合物,其中至少一个A是N。

11. 如权利要求1-10由任一项所述的化合物,其中恰好一个A是N。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式V<sub>a</sub>、VI<sub>a</sub>或VII<sub>a</sub>:



或其药学上可接受的盐，

其中：

X是NR<sup>6</sup>或O；  
R<sup>1</sup>是H或低级烷基；  
R<sup>2</sup>是CN或羧基；或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环；  
R<sup>3</sup>是H、苯基或苄基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；  
R<sup>4</sup>的每个实例独立地选自烷基、羧基、卤基、羟基或CN；且  
R<sup>6</sup>选自H、烷基或环烷基；  
n是0-4。

13. 如权利要求8-12中任一项所述的化合物，其中X是NH。

14. 如权利要求8-12中任一项所述的化合物，其中X是O。

15. 如权利要求9-12中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>是H。

16. 如权利要求9-12中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>是低级烷基。

17. 如权利要求9-12中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>和R<sup>6</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环(例如，吗啉基)。

18. 如权利要求9-13中任一项所述的化合物，其中R<sup>6</sup>是氢。

19. 如权利要求9-18中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>是CN。

20. 如权利要求9-18中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>是羧基。

21. 如权利要求9-13中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成选自噻唑烷-2,4-二酮-5-亚基或2-亚氨基噻唑烷-4-酮-5-亚基的杂环基。

22. 如权利要求12-21中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式Va。

23. 如权利要求12-21中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有式VIa。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是H。

25. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是苯基。

26. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是苯基并被一个或多个R<sup>5</sup>取代。

27. 如权利要求26所述的化合物，其中R<sup>3</sup>被一个R<sup>5</sup>取代，并且其中R<sup>5</sup>是烷氧基。

28. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是芳烷基(例如，苄基或苯乙基)。

29. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是芳烷基。

30. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是芳烷基酰基(例如，苯基乙酰基)。

31. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是苄基。

32. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是苄基并被一个或多个R<sup>5</sup>取代。

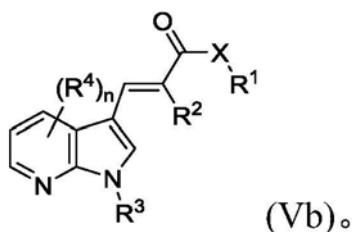
33. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是芳烷基(例如，苄基或苯乙基)并被一个或多个R<sup>5</sup>取代(优选在苯环上)。

34. 如权利要求26或27所述的化合物，其中R<sup>3</sup>是芳烷基酰基(例如，苯基乙酰基)并被一个或多个R<sup>5</sup>取代(优选在苯环上)。

35. 如权利要求32-33中任一项所述的化合物，其中R<sup>3</sup>被一个或两个R<sup>5</sup>取代，并且其中每个R<sup>5</sup>独立地选自氟烷基或氟。

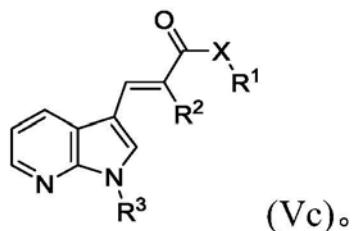
36. 如权利要求35所述的化合物，其中R<sup>3</sup>被两个R<sup>5</sup>取代，并且其中每个R<sup>5</sup>是三氟甲基。

37. 如权利要求9-36中任一项所述的化合物，其中所述化合物由式Vb表示：



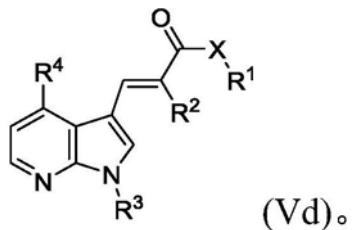
38. 如权利要求12-37中任一项所述的化合物,其中n是0。

39. 如权利要求38所述的化合物,其中所述化合物由式Vc表示:

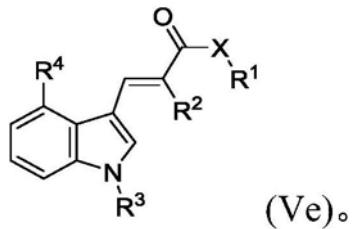


40. 如权利要求12-37中任一项所述的化合物,其中n是1。

41. 如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物由式Vd表示:



42. 如权利要求40所述的化合物,其中所述化合物由式Ve表示:



43. 如权利要求40-42中任一项所述的化合物,其中R<sup>4</sup>选自卤基或卤代烷基。

44. 如权利要求43所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是卤基(例如,氯或溴)。

45. 如权利要求9-21中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VI。

46. 如权利要求9-21中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VIa。

47. 如权利要求45或46所述的化合物,其中n是0。

48. 如权利要求45或46所述的化合物,其中n是2,并且R<sup>4</sup>选自卤基或卤代烷基。

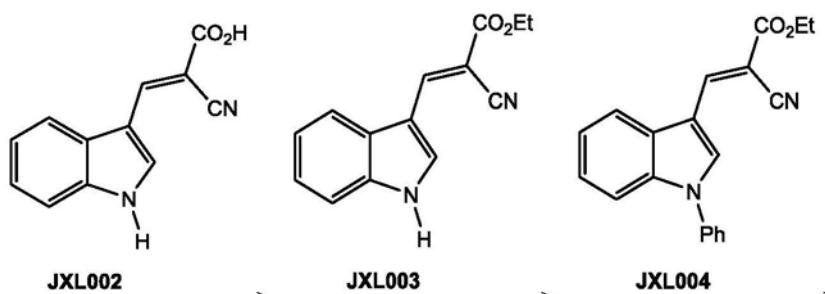
49. 如权利要求9-21中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VII。

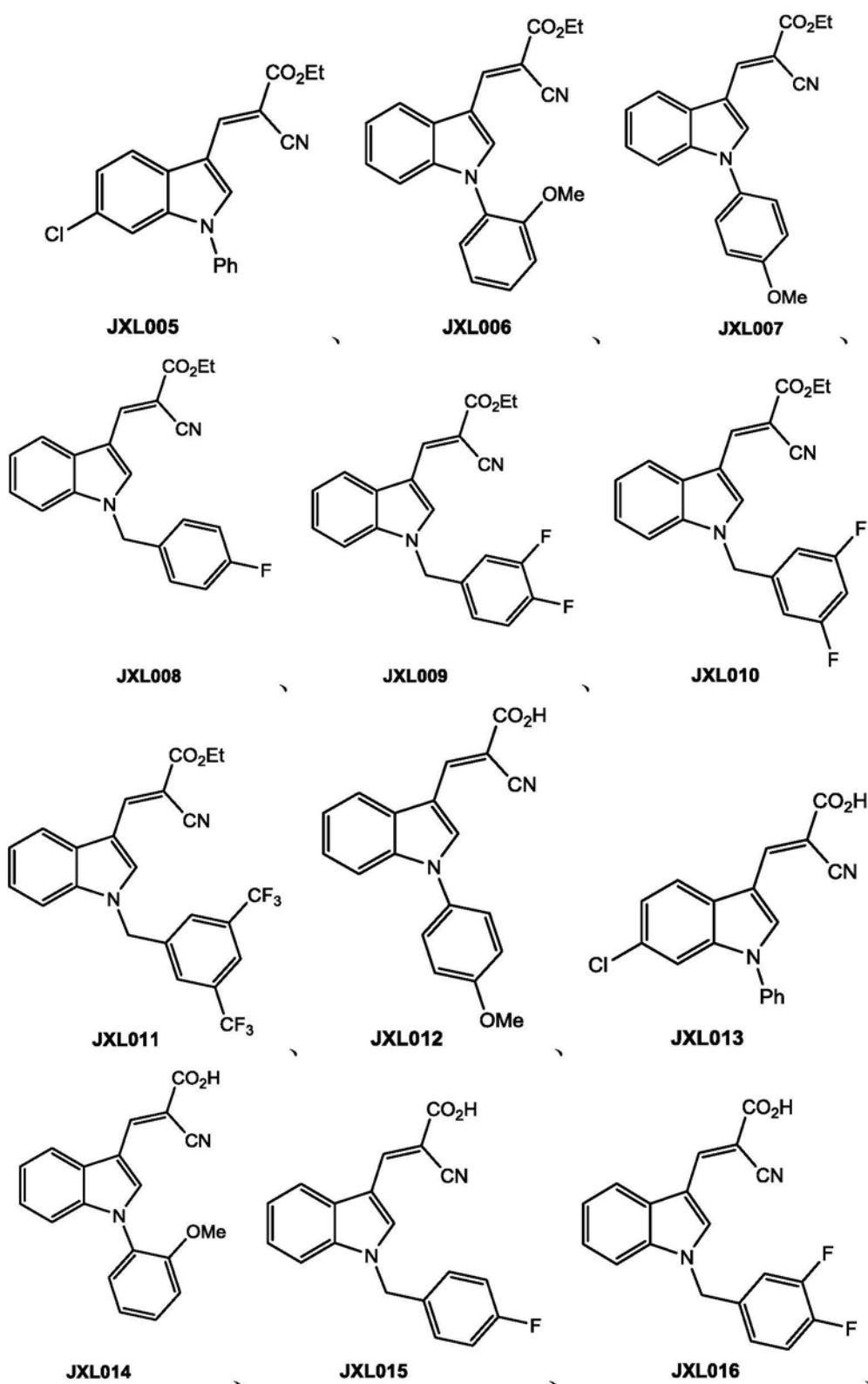
50. 如权利要求9-21中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VIIa。

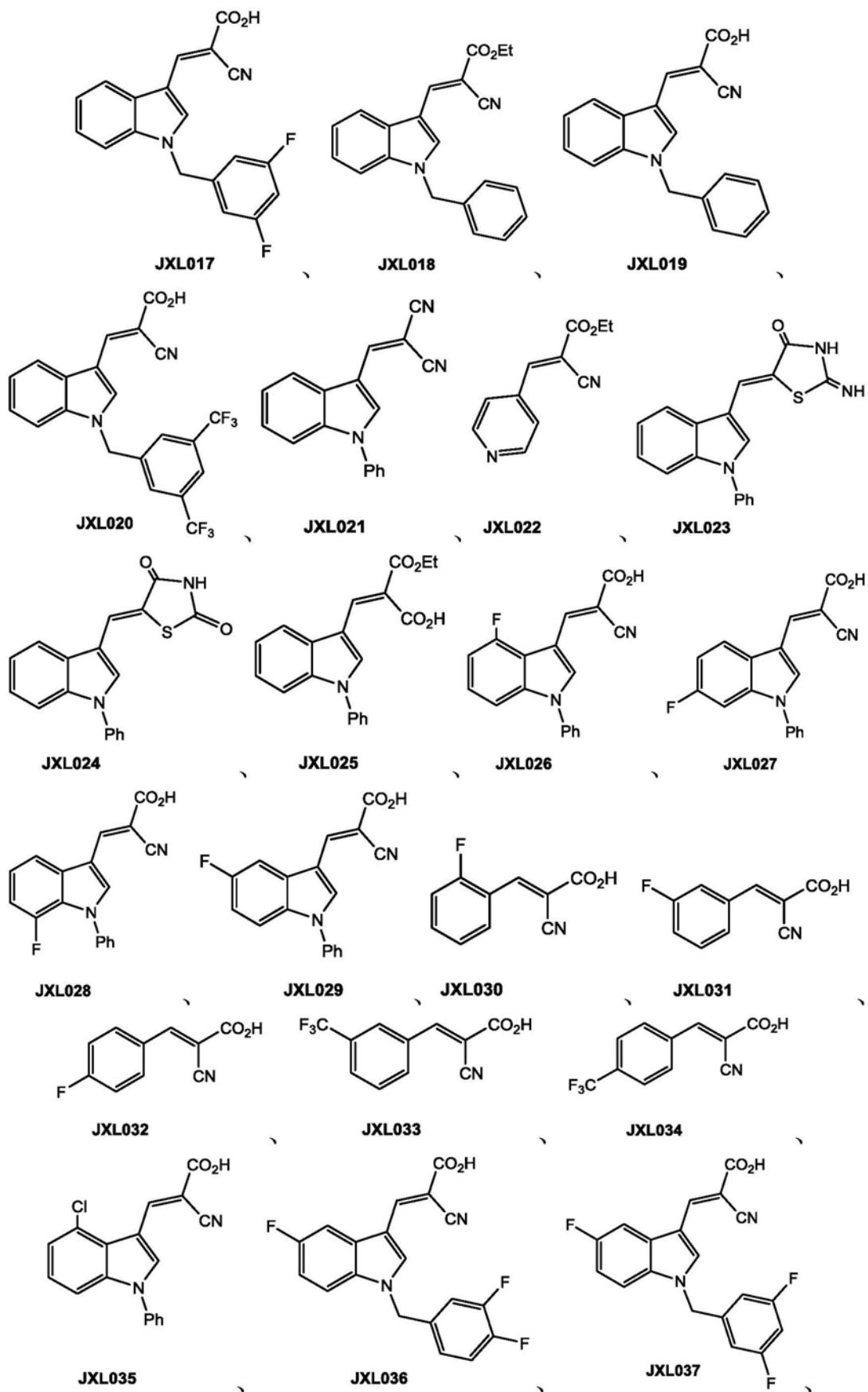
51. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R<sup>7</sup>是氢、羟基、卤基(例如氯)或酰氧基(例如,乙酰氧基)。

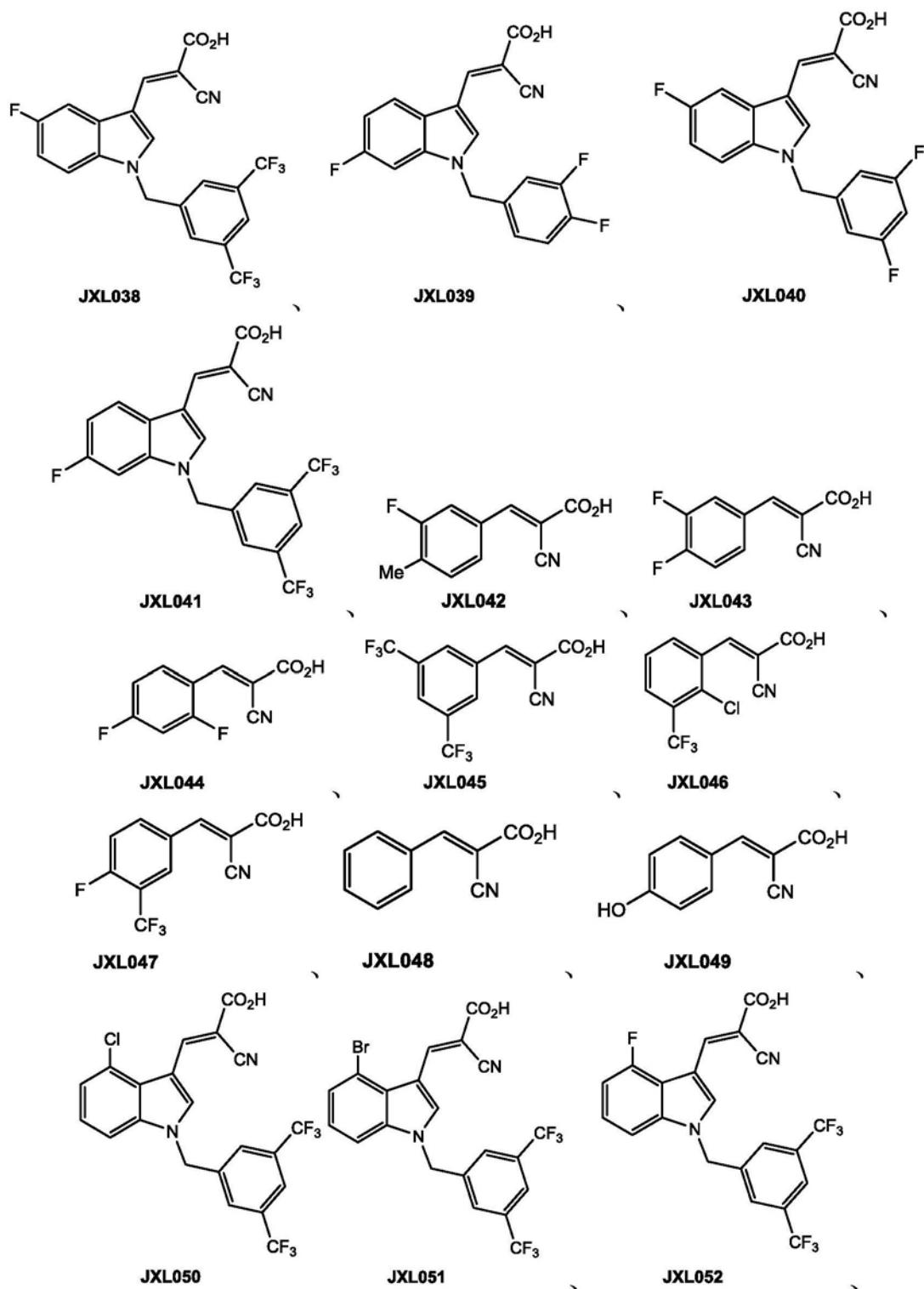
52. 如权利要求51所述的化合物,其中R<sup>7</sup>是羟基、卤基(例如,氯)或酰氧基(例如,乙酰氧基)。

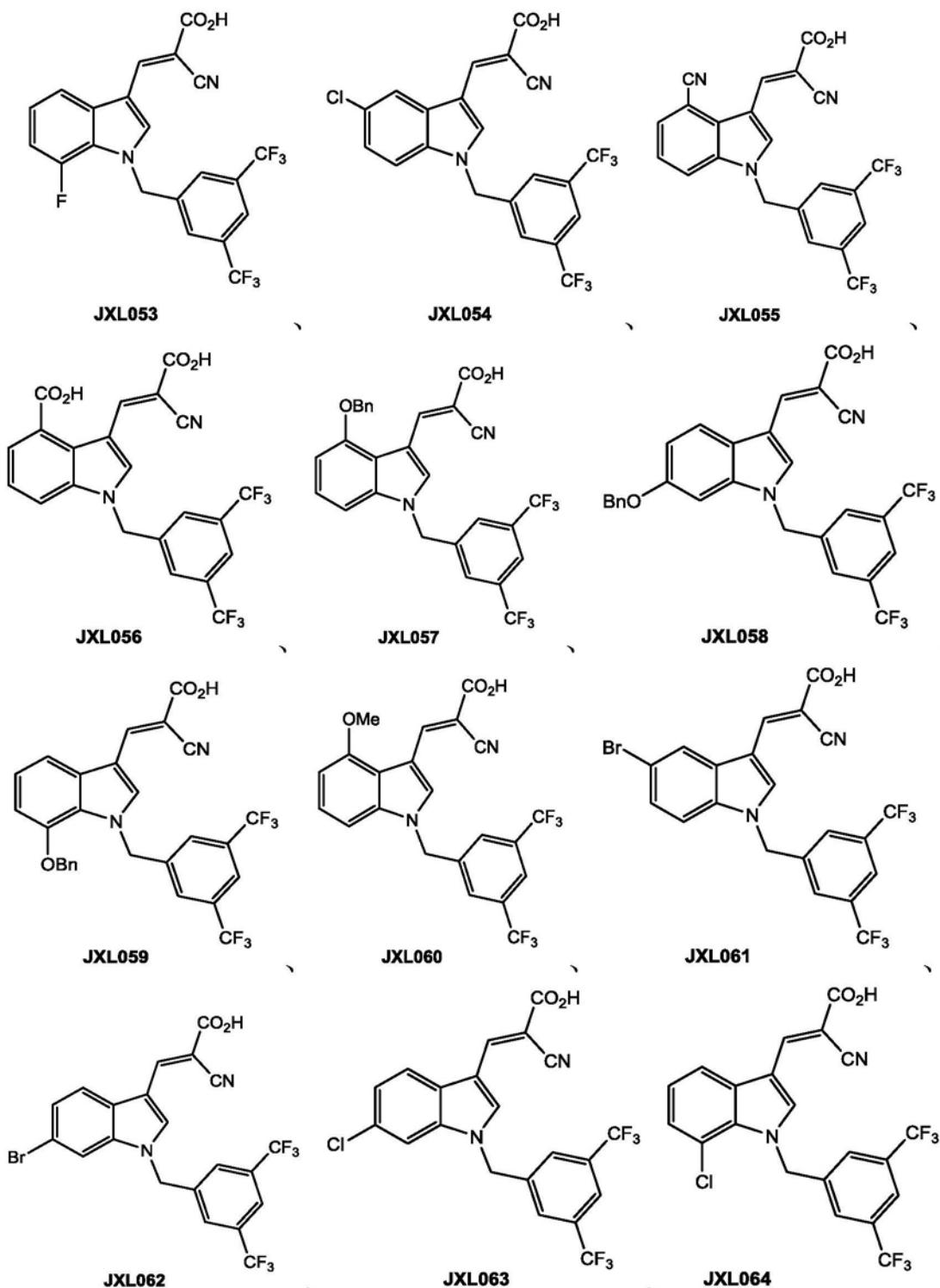
53. 一种选自以下的化合物

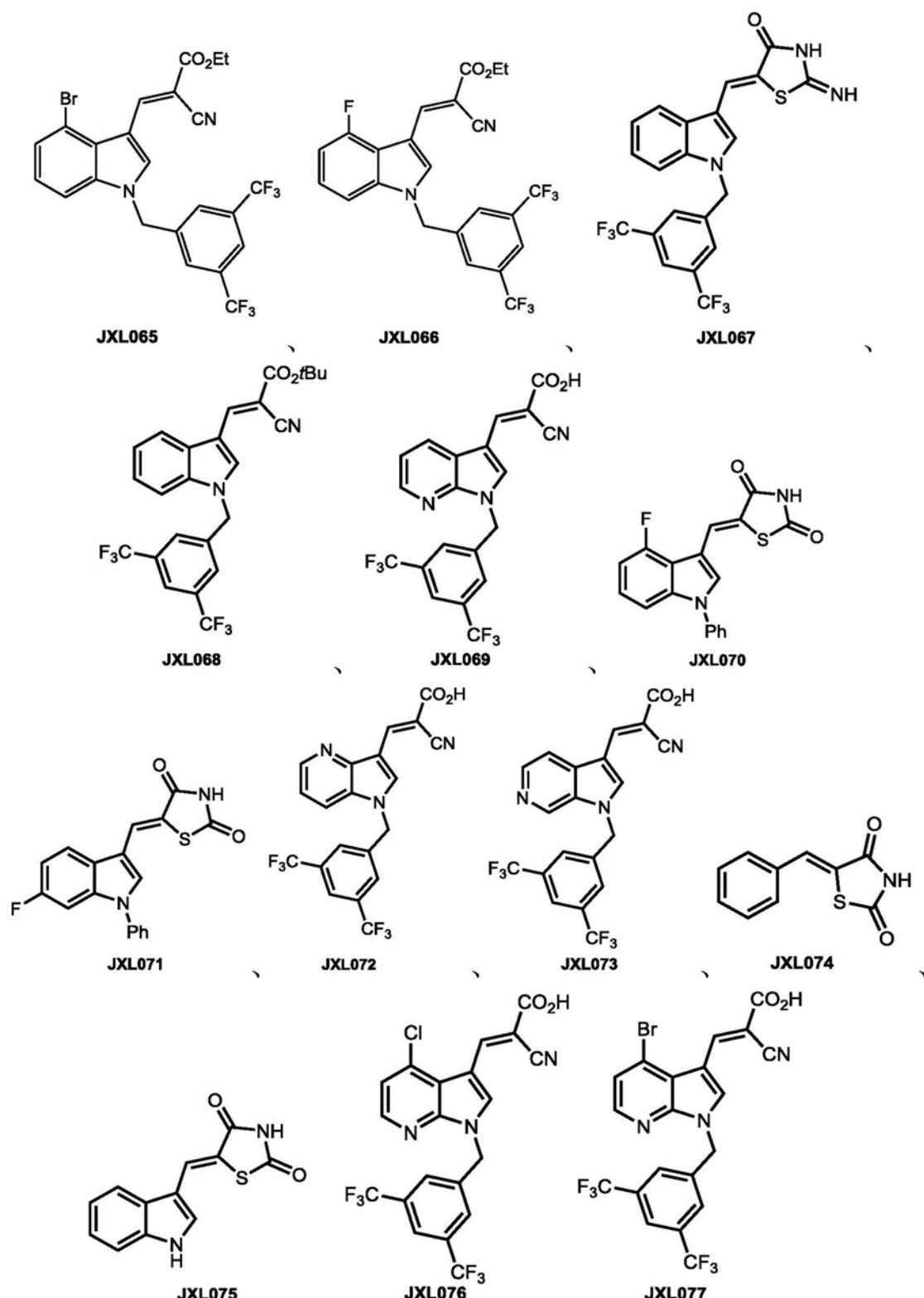


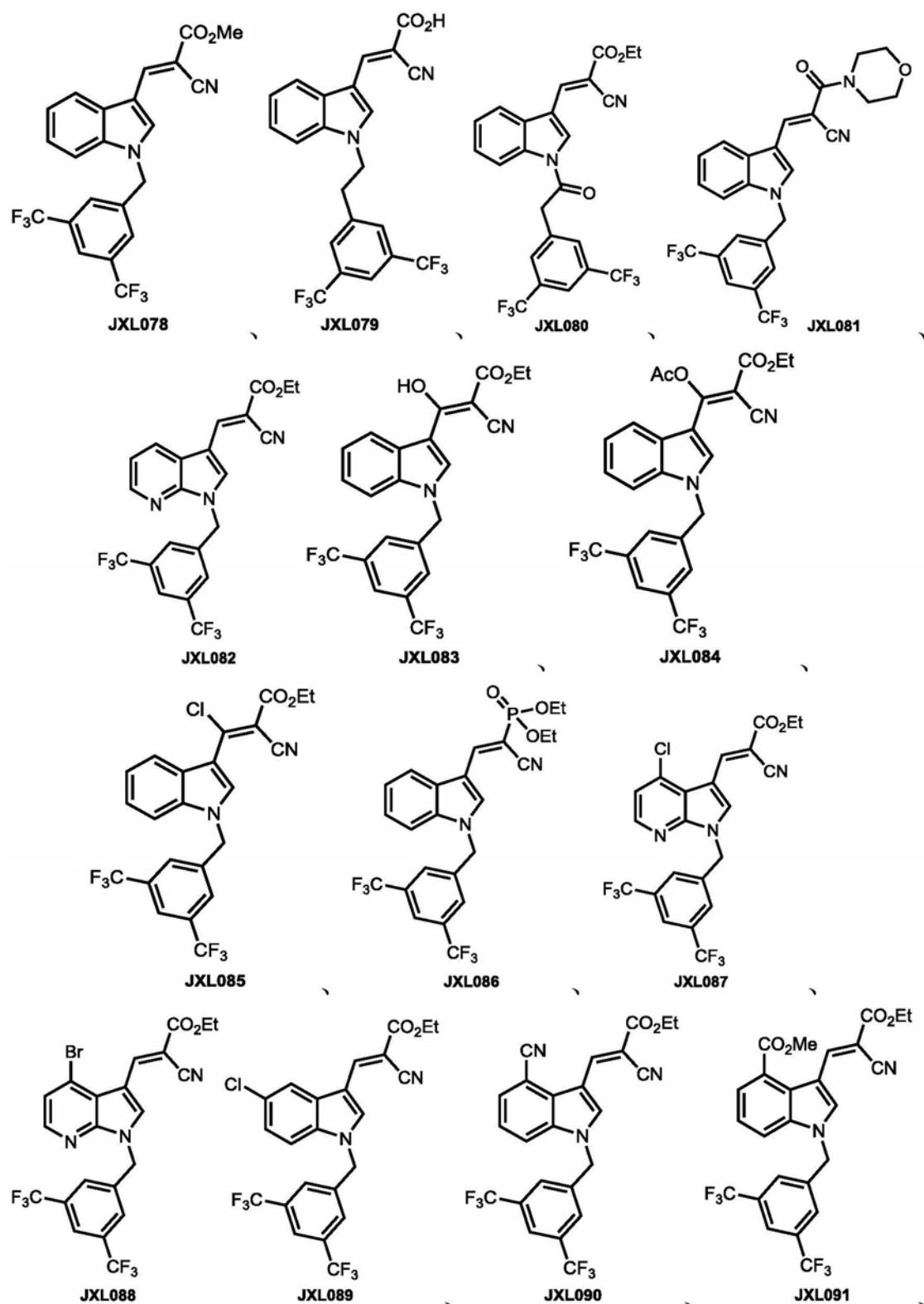


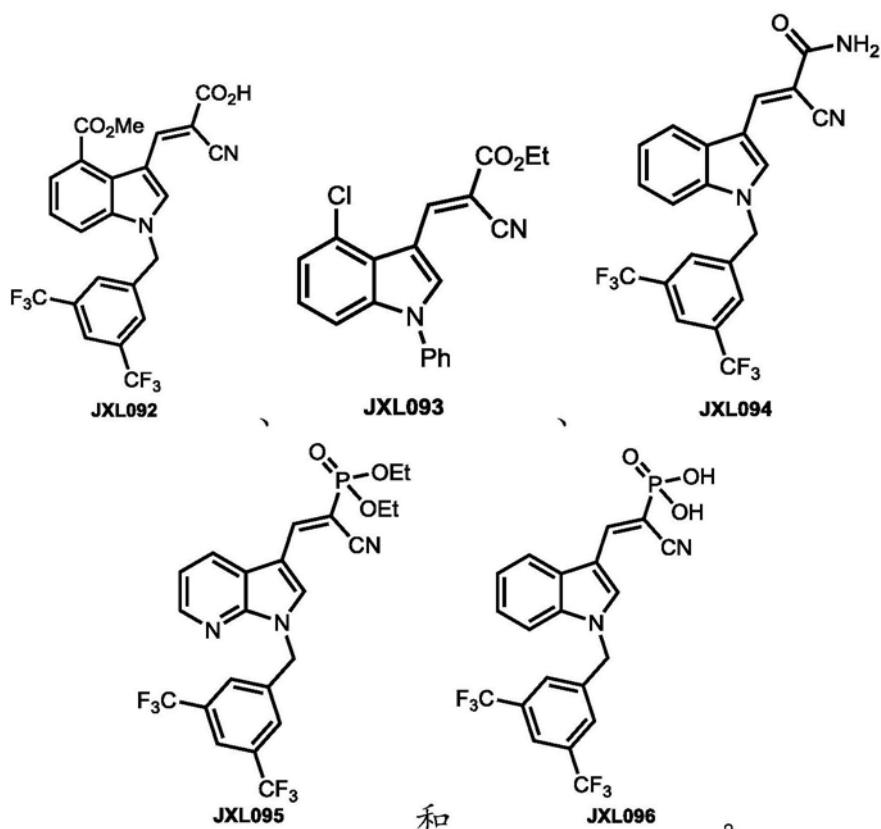












54.一种药物组合物，其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

55. 如权利要求54所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于局部施用。

56.一种增强细胞中乳酸产生的方法,其包括使所述细胞与MPO抑制剂诸如MPC抑制剂接触。

57. 一种增强细胞中乳酸产生的方法,其包括使所述细胞与如权利要求1-55中任一项所述的化合物或组合物接触。

58. 如权利要求56或57所述的方法,其中所述细胞是毛囊干细胞。

59. 一种促进毛发生长的方法,其包括向患者施用如权利要求1-55中任一项所述的化合物或组合物。

60. 一种治疗影响毛发生长的疾患或病症的方法,其包括向患者施用如权利要求1-55中任一项所述的化合物或组合物。

61. 如权利要求60所述的方法,其中所述疾患或病症是秃发或脱发。

62. 一种促进毛发生长的方法,其包括向患者施用(例如,局部施用)MPC抑制剂。

63.一种治疗影响毛发生长的疾患或病症的方法,其包括向患者施用(例如,局部施用)MPC抑制剂。

64. 如权利要求63所述的方法,其中所述疾患或病症是秃发或脱发。

65. 如权利要求62-65中任一项所述的方法,其中所述MPC抑制剂是如权利要求1-55中任一项所述的化合物或组合物。

66. 一种促进毛发生长的方法,其包括向患者施用(例如,局部施用)MPO抑制剂。

67. 一种治疗影响毛发生长的疾患或病症的方法,其包括向患者施用(例如,局部施用)

MPO抑制剂。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述疾患或病症是秃发或脱发。
69. 如权利要求66-68中任一项所述的方法,其中所述MPC抑制剂是如权利要求1-55中任一项所述的化合物或组合物。

## 用于调节毛发生长的组合物和方法

[0001] 相关申请

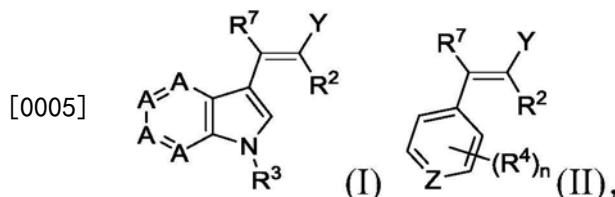
[0002] 本申请要求2017年6月30日提交的美国临时专利申请第62/527,775号和2018年4月6日提交的美国临时专利申请第62/654,095号的权益。这些申请中的每一个的内容据此通过引用整体并入。

### 背景技术

[0003] 毛囊干细胞 (HFSC) 经历连续几轮静止期 (休止期) , 其间伴随着与毛发周期开始相关的短暂增殖期 (休止期-生长期转变)。众所周知, HFSC 的增殖或激活是毛发周期推进的先决条件。尽管治疗选项有所进步, 但秃发和脱发仍然是不能在所有个体中成功治疗的疾患。现有的一些治疗对使用者来说不方便, 另一些则需要手术干预或其它侵入性程序。需要其它疗法。

### 发明内容

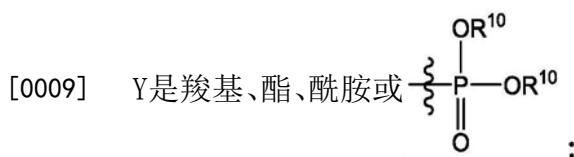
[0004] 在某些方面, 本公开提供了式I或II的化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐,

[0007] 其中:

[0008] 每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N;



[0010] Z是CH、CR<sup>4</sup>或N。

[0011] R<sup>2</sup>是CN或羧基;

[0012] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基, 并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代, 其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基;

[0013] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN;

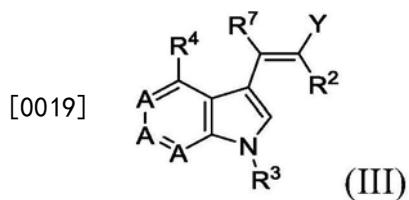
[0014] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基;

[0015] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氧基;

[0016] R<sup>10</sup>是氢或烷基; 且

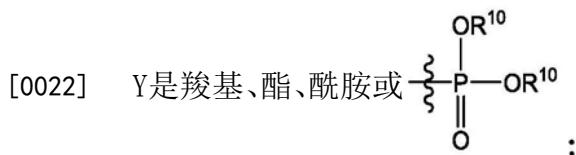
[0017] n是0-4。

[0018] 在某些实施方案中, 本公开提供了式III的化合物:



[0020] 或其药学上可接受的盐，

[0021] 其中：



[0023] R<sup>2</sup>是CN或羧基；

[0024] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

[0025] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN；

[0026] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基；且

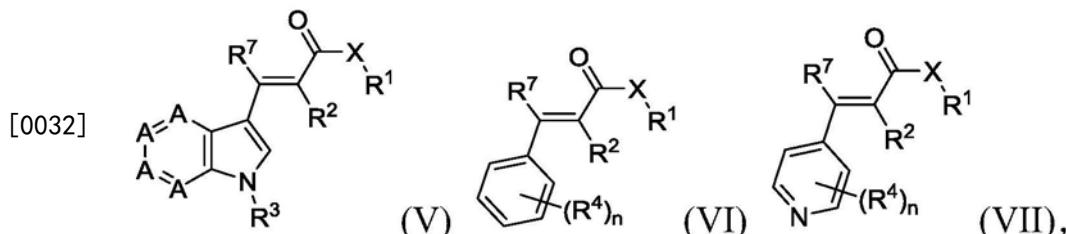
[0027] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氨基；

[0028] R<sup>10</sup>是氢或烷基；

[0029] R<sup>11</sup>是氢或烷基；且

[0030] n是0-4。

[0031] 在某些实施方案中，本公开提供了式V、VI或VII的化合物：



[0033] 或其药学上可接受的盐，

[0034] 其中：

[0035] 每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N；

[0036] X是NR<sup>6</sup>或O；

[0037] R<sup>1</sup>是H或低级烷基；或者R<sup>1</sup>和R<sup>6</sup>或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环；

[0038] R<sup>2</sup>是CN或羧基；

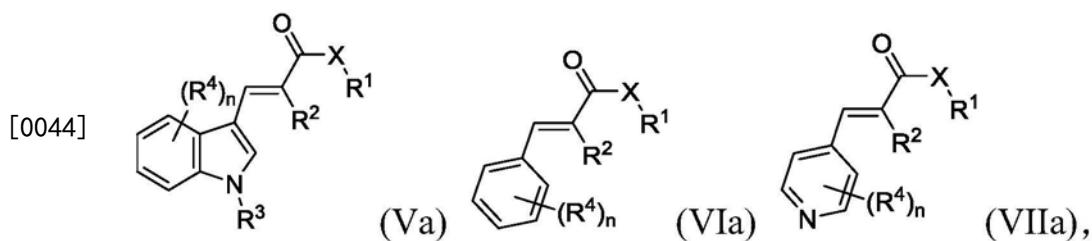
[0039] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基和卤基；

[0040] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基或CN；

[0041] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基；且

[0042] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氨基。

[0043] 在某些实施方案中，本公开提供了式Va、VIa或VIIa的化合物：



[0045] 和其药学上可接受的盐

[0046] 其中：

[0047] X是NR<sup>6</sup>或O；

[0048] R<sup>1</sup>是H或低级烷基；

[0049] R<sup>2</sup>是CN或羧基；或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环；

[0050] R<sup>3</sup>是H、苯基或苄基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

[0051] R<sup>4</sup>的每个实例独立地选自烷基、羧基、卤基、羟基或CN；且

[0052] R<sup>6</sup>选自H、烷基或环烷基。

[0053] 在某些方面，本公开提供了包含本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0054] 在某些方面，本公开提供了增强细胞中乳酸产生的方法，包括使细胞与本公开的化合物或组合物接触。

[0055] 在某些方面，本公开提供了抑制细胞中线粒体丙酮酸氧化的方法，包括使细胞与线粒体丙酮酸氧化 (MPO) 抑制剂诸如本公开的化合物接触。在某些实施方案中，MPO抑制剂是线粒体丙酮酸载体 (MPC) 抑制剂。在某些实施方案中，如本文所述，抑制细胞中的线粒体丙酮酸氧化具有增强细胞中乳酸产生和/或增强细胞中LDH活性并促进毛发生长的作用。

[0056] 在某些方面，本公开提供了增强细胞中乳酸产生的方法，包括使细胞与MPO抑制剂诸如本公开的化合物接触。在某些实施方案中，MPO抑制剂是线粒体丙酮酸载体 (MPC) 抑制剂。

[0057] 在某些方面，本公开提供了增强细胞中LDH活性的方法，包括使细胞与MPO抑制剂诸如本公开的化合物接触。在某些实施方案中，MPO抑制剂是线粒体丙酮酸载体 (MPC) 抑制剂。

[0058] 在某些方面，本公开提供了增强细胞中乳酸脱氢酶 (LDH) 活性的方法，包括使细胞与MPO抑制剂诸如本公开的化合物接触。在某些实施方案中，MPO抑制剂是线粒体丙酮酸载体 (MPC) 抑制剂。在某些方面，本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法，包括向患者施用如本文所公开的化合物或组合物。

[0059] 在某些方面，本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法，包括向患者施用诸如本公开的化合物的MPO抑制剂（例如局部施用，诸如与配制用于局部施用的药物组合物一起施用）。在某些实施方案中，本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法，包括向患者施用诸如本公开的化合物的MPC抑制剂（例如局部施用，诸如与配制用于局部施用的药物组合物一起施用）。在某些实施方案中，如本文所述，抑制细胞中的线粒体丙酮酸氧化或线粒体丙酮酸载体具有增强乳酸产生和/或增强细胞中LDH活性并促进毛发生长的作用。

## 附图说明

[0060] 图1A-1E显示乳酸脱氢酶活性在HFSC中富集。图1A:在整个毛发周期中Ldha表达的IHC染色显示Ldha蛋白局限于HFSC生态位 (niche) (凸起),由括号指示。在连续切片上对Sox9进行IHC染色划定了HFSC群体。比例尺指示20微米。图1B:对FACS分离的HFSC群体 ( $\alpha$ 6low/Cd34+和 $\alpha$ 6hiCd34+) 与总表皮 (Epi) 进行的免疫印迹显示Ldha在干细胞生态位中的差异表达。Sox9是HFSC的标志物,  $\beta$ -肌动蛋白是上样对照。图1C:表皮中Ldh酶活性的比色测定显示在凸起 (括号) 和皮下肌层 (括号) 中活性最高。在毛发周期的不同阶段,该活性在凸起中富集。活性以紫色表示;粉色是核复染。还应注意的是,在着色小鼠中,正在发育的毛干显示出如此处观察到的强烈的黑色素沉积。毛干从未显示出任何指示Ldh活性的紫色斑点。比例尺指示50微米。图1D:使用基于平板读板器的测定测量的分选的细胞群体中的Ldh活性还显示,与表皮细胞 (Epi) 和成纤维细胞 (FBs) 相比,在两个单独的HFSC群体 ( $\alpha$ 6hi/Cd34和 $\alpha$ 6low/Cd34) 中的最高Ldh活性。每个条代表每种细胞类型的平均信号,其中n=9只小鼠,从3个独立实验中收集。显示为平均值±SEM。进行配对t检验,每种类型的细胞与表皮细胞相比,p<0.05。图1E:在休止期 (第50天) 期间通过FACS分离HFSC和表皮细胞,提取代谢物并通过LC-MS进行分析。热图显示了在独立实验中从不同小鼠分离的细胞中糖酵解代谢物和TCA循环代谢物的相对水平,在每个实验中细胞来自三只动物。星号表示表皮细胞和HFSC之间代谢物水平的显著差异。对e进行配对t检验;\*表示p<0.05,\*\*表示p<0.01,\*\*\*表示p<0.001,ns表示p>0.05,n=9只小鼠,从3个独立实验中收集。

[0061] 图2A-2C显示了关键试剂和测定的验证。图2A: IHC, 抗体特异性识别Ldha (与图1A中使用的相同)。底部图, IHC, 抗体识别Ldh蛋白的多种亚型。比例尺指示20微米。图2B: 用于从凸起中分离两个细胞群体的分类策略。这种特殊分类用于分离如图1B中的蛋白质印迹所示的蛋白质样品。图2C:Ldh酶活性比色测定的验证。在HFSC凸起和肌肉中观察到最高的Ldh酶活性。活性以紫色染色指示;粉色是核固红复染。在没有底物乳酸的情况下,没有可检测的活性(紫色染色)。右图,Ldh酶活性比色测定的其它验证。在加入含有底物乳酸的染色溶液之前,用HCl处理皮肤可抑制酶活性。未检测到Ldh活性(紫色染色)。酶活性不受盐酸(HCl)抑制的皮肤显示出在HFSC凸起和肌肉中最高的Ldh酶活性。比例尺指示50微米。

[0062] 图3A-3E表明在HFSC激活期间Ldh活性增加。图3A:对来自HFSC与总表皮的RNA-seq转录组数据的GSEA显示糖酵解相关基因在HFSC中富集 (NES=1.72)。图3B:对来自HFSC与总表皮的微阵列转录组数据的GSEA显示糖酵解相关基因在HFSC中富集 (NES=1.45)。结果由每种情况下的三只小鼠产生。图3C:来自在休止期或休止期-生长期转变期间分选的HFSC的RNA-seq数据显示Ldha<sup>21</sup>的诱导。数据代表每个时间点三只独立动物的平均值。图3D:使用基于平板读板器的测定测量的分选的干细胞群体中的Ldh活性,结果显示Ldh活性升高,因为干细胞在休止期到生长期的转变 (Tel-Ana) 中被激活。每个条代表每种条件的平均信号,其中n=9只小鼠,从3个独立实验中收集。显示为平均值±SEM。进行配对t检验,p<0.05。图3E:显示从静止状态(休止期,第50天)、激活状态(休止期-生长期,第70天)和已恢复到静止状态(生长期,第90天)的HFSC提取的糖酵解代谢物和TCA循环代谢物的相对水平的热图。显示的数据是在3个独立实验中每个时间点从n=3只动物生成的。

[0063] 图4A-4B显示毛发周期阶段测量的验证。图4A:分析RNA-seq数据以验证处于休止期-生长期转变中的HFSC实际上处于这种转变中。已知休止期-生长期转变由Shh (Gli因子

为靶标) 和Wnt (Lef1、Axin、Ccnd1为靶标) 信号传导驱动,并与增殖增加 (Ki67和Pcna) 相关。另外,Sox4先前已被确定为休止期-生长期转变的调节剂。每个时间点n=3只小鼠。显示为平均值±SEM。进行配对t检验, p<0.05。图4B:针对Ki-67的染色标记了毛发周期各个阶段的分裂细胞。括号指示HFSC生态位。比例尺指示100微米。

[0064] 图5A-5G显示Mpc1的缺失增加了乳酸的产生和HFSC的激活。图5A:Mpc1f1/f1动物显示出色素沉积和毛发生长,与在第8.5周进入生长期周期一致,而Mpc1+/+动物在这一早期没有显示出背部色素沉积和毛发生长。所示的动物代表每种基因型的至少12只动物。图5B:对Mpc1+/+与Mpc1f1/f1小鼠中的HFSC凸起群体进行FACS分离,然后进行蛋白质印迹,表明干细胞生态位中Mpc1蛋白成功缺失。β-肌动蛋白是上样对照。图5C:对分选的HFSC群体的Ldh活性进行平板读板器测定,显示,与Mpc1+/+HFSC相比,Mpc1f1/f1HFSC的活性升高。每个条代表每种基因型的平均信号,其中n=9只小鼠,从3个独立实验中收集。显示为平均值±SEM。进行配对t检验, p<0.05。图5D:WT与Mpc1缺失皮肤的组织学研究显示在没有Mpc1的情况下会诱导生长期。比例尺指示100微米。右侧表型的定量显示了在Mpc1+/+小鼠与Mpc1f1/f1小鼠中,在休止期、休止期到生长期的转变和生长期背部毛囊的百分比 (n=250个毛囊,来自每个基因型的3只小鼠)。显示为平均值±SEM。进行配对t检验, p<0.05。图5E:针对Ki-67 (一种仅在新毛发周期开始时在HFSC中有活性的增殖标志物) 的免疫组织化学染色仅在第8.5周存在于Mpc1f1/f1 HFSC中,这与它们加速进入新毛发周期一致。Phospo-S6,另一种仅在新毛发周期开始时在HFSC中有活性的标志物,仅在Mpc1f1/f1 HFSC中存在。针对Sox9的染色显示HFSC存在于Mpc1缺失的生态位中。以60倍放大率拍摄图像。图5F:携带Lgr5CreER等位基因的小鼠中Mpc1的缺失显示出对毛发周期的强烈诱导。注意红色框指示新毛发生长的区域。结果代表每种基因型至少9只动物。图5G:在三窝独立的幼崽中对指定基因型中的色素沉积进行定量 (每个基因型n=5只小鼠)。

[0065] 图6A-6D显示了HFSC中Mpc1长期缺失的影响。图6A:HFSC中Mpc1缺失开始后六个月 (K15CrePR;Mpc1f1/f1),如通过毛发周期 (左)、病理学 (中、H和E) 或HFSC染色 (右, Sox9) 所测量,缺乏Mpc1的小鼠未显示有害影响。比例尺在中图中指示100微米,在右图中指示50微米。图像代表每种基因型至少12只动物。图6B:为了证明Mpc1的缺失特别促进HFSC的增殖,我们使用了携带lox-stop-lox-Tomato等位基因的K15CrePR;Ldha<sup>f1/f1</sup>小鼠来观察在有/无Mpc1缺失时的K15+HFSC和增殖 (左)。此外,我们利用了Lgr5CreER等位基因中的ires-GFP来针对Ki-67和GFP染色并寻找在有/无Mpc1缺失时的共定位 (右)。白色括号表示凸起区域。比例尺表示20微米。图6C:携带Lgr6CreER等位基因的小鼠中Mpc1的缺失显示没有毛发周期的过早诱导。图6D:对来自对照或Lgr6CreER介导的Mpc1缺失小鼠的分选的HFSC进行Ldh活性测定,显示在缺乏Mpc1的细胞中活性增加。每种基因型n=6只小鼠,从2个独立实验中收集。显示为平均值±SEM。进行配对t检验, p<0.05。

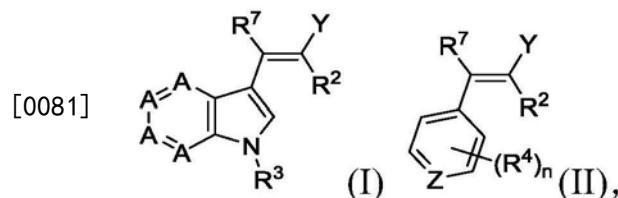
[0066] 图7A-7D显示对Mpc1的药理抑制促进HFSC激活。图7A:用UK-5099 (20μM) 局部治疗的动物在治疗8天后显示出色素沉积和毛发生长,表明进入生长期。治疗14天后,实现完全生长期,由完全覆盖的毛发所指示。经媒介物对照局部治疗的小鼠即使在治疗12天后也未显示出色素沉积或毛发生长。右图,皮肤病理学显示UK-5099动物在第8周进入加速生长期,其典型特征是毛囊向下生长和皮下增厚,而用媒介物对照治疗的动物两者均未显示,并留在休止期。所示图像代表来自7个独立实验的至少14个小鼠。比例尺指示100微米。图7B:显

示在媒介物与UK-5099治疗的小鼠中,至观察到表型的时间的图。每个条件n=6只小鼠。显示为平均值±SEM。图7C:表皮中Ldh酶活性测定显示,在媒介物对照和UK-5099治疗的动物中,在HFSC中具有强活性。在UK-5099治疗的动物的毛囊间表皮中也观察到Ldh酶活性。Ldh活性由紫色染色指示;粉色是核固红复染。比例尺指示50微米。图7D:对从UK-5099治疗过的皮肤中分离的HFSC进行48小时乳酸代谢组学分析;每个条代表每种条件的平均信号,其中n=9只小鼠,从3个独立实验中收集。显示为平均值±SEM。进行配对t检验,p<0.05。

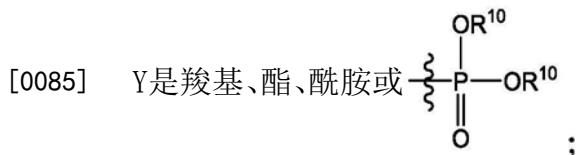
- [0067] 图8显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对乳酸产生的影响。
- [0068] 图9显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对乳酸产生的影响。
- [0069] 图10显示了对UK5099和JXL020的EC50计算。
- [0070] 图11显示出本发明的Mpc1抑制剂诱导毛发生长。
- [0071] 图12显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对乳酸产生的影响。
- [0072] 图13显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对总细胞计数的影响,标准化为DMSO处理。
- [0073] 图14显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对细胞乳酸产生的影响,标准化为DMSO处理。
- [0074] 图15显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对总细胞计数的影响,标准化为DMSO处理。
- [0075] 图16显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对细胞乳酸产生的影响,标准化为DMSO处理。
- [0076] 图17显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对总细胞计数的影响,标准化为DMSO处理。
- [0077] 图18显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对细胞乳酸产生的影响,标准化为DMSO处理。
- [0078] 图19显示了本文所述的某些Mpc1抑制剂对总细胞计数的影响,标准化为DMSO处理。
- [0079] 图20显示了MPC在丙酮酸氧化为乙酰辅酶A中的作用。

### 具体实施方式

- [0080] 在某些方面,本公开提供了式I或II的化合物:



- [0082] 或其药学上可接受的盐,
- [0083] 其中:
- [0084] 每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N;



[0086] Z是CH、CR<sup>4</sup>或N。

[0087] R<sup>2</sup>是CN或羧基；

[0088] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

[0089] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN；

[0090] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基；

[0091] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氧基；

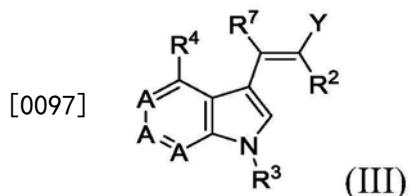
[0092] R<sup>10</sup>是氢或烷基；且

[0093] n是0-4。

[0094] 在某些实施方案中，该化合物是式I的化合物。在某些实施方案中，该化合物是式II的化合物。

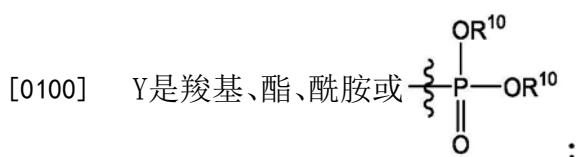
[0095] 在式I或II的某些实施方案中，Z是CH或N。

[0096] 在某些实施方案中，本公开提供了式III或IV的化合物：



[0098] 或其药学上可接受的盐，

[0099] 其中，



[0101] R<sup>2</sup>是CN或羧基；

[0102] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基，并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代，其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基或卤基；

[0103] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基、酯或CN；

[0104] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基；且

[0105] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氧基；

[0106] R<sup>10</sup>是氢或烷基；

[0107] R<sup>11</sup>是氢或烷基；且

[0108] n是0-4。

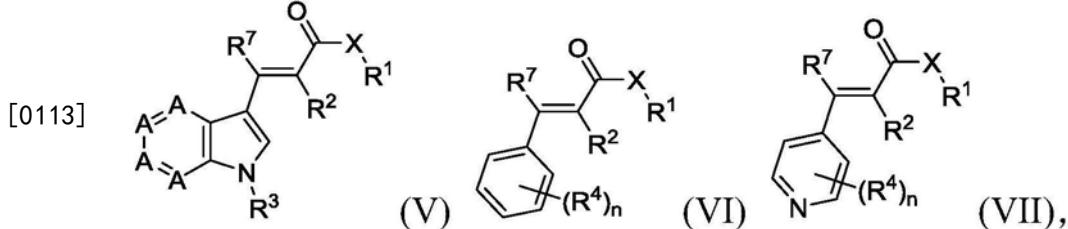
[0109] 在某些实施方案中，该化合物是式III的化合物。

[0110] 在式I、II和III的某些实施方案中, Y是其中Y是  $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{P}=\text{O} \\ || \\ \text{R} \end{array}$  在某些实施方案中,

$\text{R}^{10}$ 是H。在某些实施方案中,  $\text{R}^{10}$ 是烷基(例如乙基)。在某些实施方案中, Y为酯或酰胺基。

[0111] 在式I、II或III的某些实施方案中,  $\text{R}^{11}$ 是烷基(例如甲基)。

[0112] 在某些实施方案中, 本公开提供了式V、VI或VII的化合物:



[0114] 或其药学上可接受的盐,

[0115] 其中:

[0116] 每个A独立地是CH、CR<sup>4</sup>或N;

[0117] X是NR<sup>6</sup>或O;

[0118] R<sup>1</sup>是H或低级烷基;或者R<sup>1</sup>和R<sup>6</sup>或R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环;

[0119] R<sup>2</sup>是CN或羧基;

[0120] R<sup>3</sup>是H、芳基、芳烷基或芳烷基酰基,并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷基、烷氧基和卤基;

[0121] R<sup>4</sup>的每个实例独立地是烷基、羧基、卤基、羟基或CN;

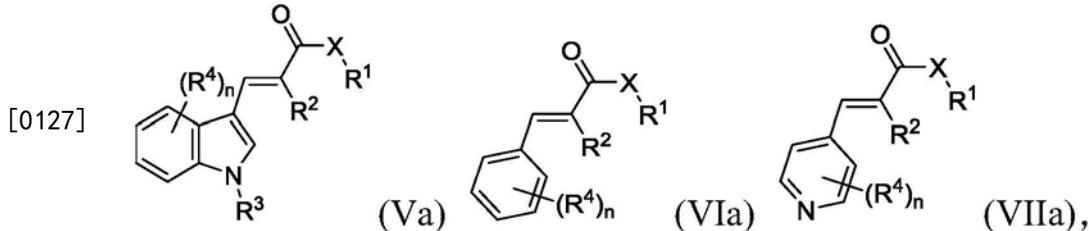
[0122] R<sup>6</sup>来自H、烷基或环烷基;且

[0123] R<sup>7</sup>是氢、烷基、卤基、羟基、烷氧基或酰氨基。

[0124] 在某些实施方案中,该化合物是式V的化合物。在某些实施方案中,该化合物是式VI的化合物。在某些实施方案中,该化合物是式VII的化合物。

[0125] 在式I、II、III、V、VI或VII的某些实施方案中,至少一个A是N,优选地,不超过两次出现的A是N。在某些优选实施方案中,恰好一个A是N,优选地,A与NR<sup>3</sup>结合到相同的碳上。

[0126] 在某些实施方案中,本公开提供了式Va、VIa或VIIa的化合物:



[0128] 和其药学上可接受的盐

[0129] 其中:

[0130] X是NR<sup>6</sup>或O;

[0131] R<sup>1</sup>是H或低级烷基;

[0132] R<sup>2</sup>是CN或羧基;或者R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与将它们分开的原子一起完成一个杂环;

[0133] R<sup>3</sup>是H、苯基或苄基,并且任选地被一个或多个R<sup>5</sup>取代,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自烷

基、烷氧基或卤基；

[0134]  $R^4$ 的每个实例独立地选自烷基、羧基、卤基、羟基或CN；且

[0135]  $R^6$ 选自H、烷基或环烷基。

[0136] 在某些实施方案中，该化合物是式Va的化合物。在某些实施方案中，该化合物是式VIIa的化合物。在某些实施方案中，该化合物是式VIIa的化合物。

[0137] 在式V、VI、VII、Va、VIa或VIIa的某些实施方案中，X是NH。在某些实施方案中，X是O。

[0138] 在式V、VI、VII、Va、VIa或VIIa的某些实施方案中， $R^1$ 是H。在某些实施方案中， $R^1$ 是低级烷基。在某些实施方案中， $R^1$ 和 $R^6$ 与将它们分开的原子一起完成一个杂环(例如吗啉基)。

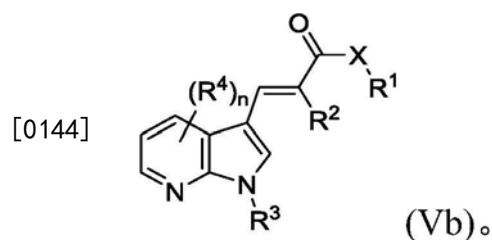
[0139] 在式V、VI、VII、Va、VIa或VIIa的某些实施方案中， $R^6$ 是氢。

[0140] 在式V、VI、VII、Va、VIa或VIIa的某些实施方案中， $R^2$ 是CN。在某些实施方案中， $R^2$ 是羧基。在某些实施方案中， $R^1$ 和 $R^2$ 与将它们分开的原子一起完成选自噻唑烷-2,4-二酮-5-亚基或2-亚氨基噻唑烷-4-酮-5-亚基的杂环基。

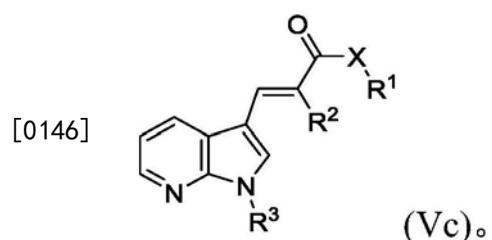
[0141] 在式I、II、III、V、VI、VII、Va、VIa或VIIa的某些实施方案中， $R^3$ 是H。在某些实施方案中， $R^3$ 是苯基。在某些实施方案中， $R^3$ 是苯基并被一个或多个 $R^5$ 取代。在某些实施方案中， $R^3$ 被一个 $R^5$ 取代，并且其中 $R^5$ 是烷氧基。在某些实施方案中， $R^3$ 是芳烷基(例如苄基或苯乙基)。在某些实施方案中， $R^3$ 是芳烷基酰基(例如，苯基乙酰基)。在某些实施方案中， $R^3$ 是苄基。在某些实施方案中， $R^3$ 是苄基并被一个或多个 $R^5$ 取代。在某些实施方案中， $R^3$ 是芳烷基(例如苄基或苯乙基)并被一个或多个 $R^5$ 取代(优选在苯环上)。在某些实施方案中， $R^3$ 是芳烷基酰基(例如，苯基乙酰基)并被一个或多个 $R^5$ 取代(优选在苯环上)。在某些实施方案中， $R^3$ 被一个或两个 $R^5$ 取代，其中每个 $R^5$ 独立地选自氟烷基或氟。在某些实施方案中， $R^3$ 被两个 $R^5$ 取代，并且其中每个 $R^5$ 是三氟甲基。

[0142] 在式Va、VIa或VIIa的某些实施方案中，n是0。

[0143] 在某些优选实施方案中，本公开提供了式Vb的化合物

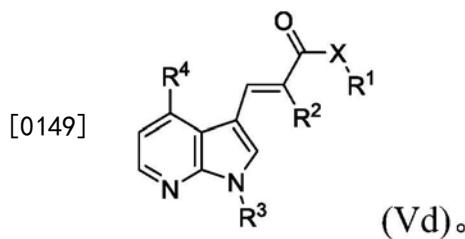


[0145] 在某些实施方案中，本公开提供了式Vc的化合物：

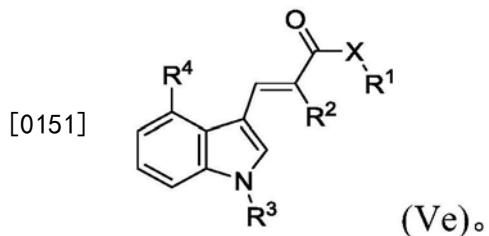


[0147] 在式Va、VIa、VIIa或Vb的某些实施方案中，n是1。

[0148] 在某些优选实施方案中，本公开提供了式Vd的化合物



[0150] 在某些实施方案中,本公开提供了式Ve的化合物:



[0152] 在式Vb、Vd或Ve的某些实施方案中,R<sup>4</sup>选自卤基或卤代烷基。在某些优选实施方案中,R<sup>4</sup>是卤基(例如氯或溴)。在其它优选实施方案中,R<sup>4</sup>是羧基或酯。

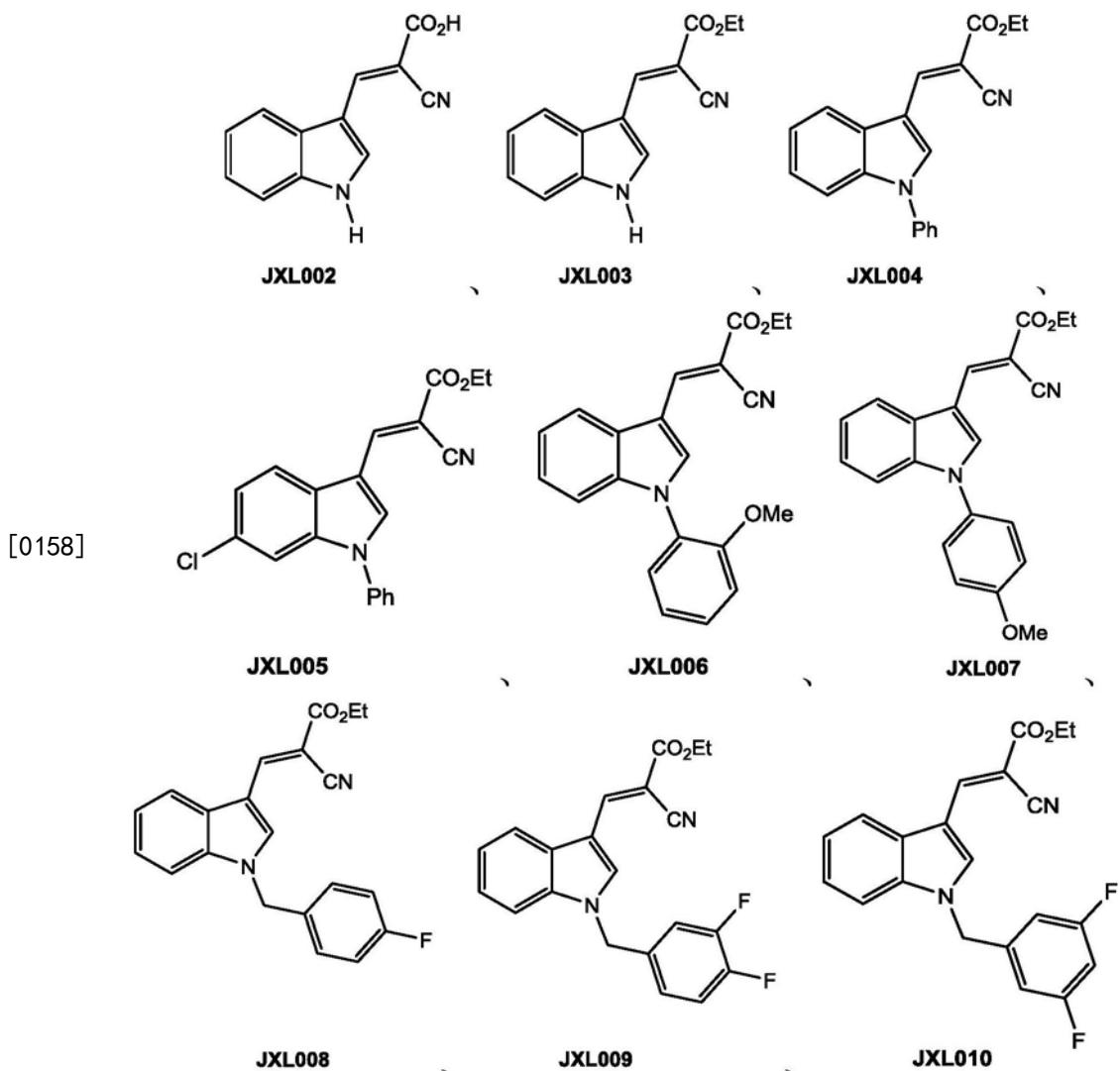
[0153] 在式VI或VIa的某些实施方案中,n是0。在某些实施方案中,n是2,且R<sup>4</sup>选自卤基或卤代烷基。

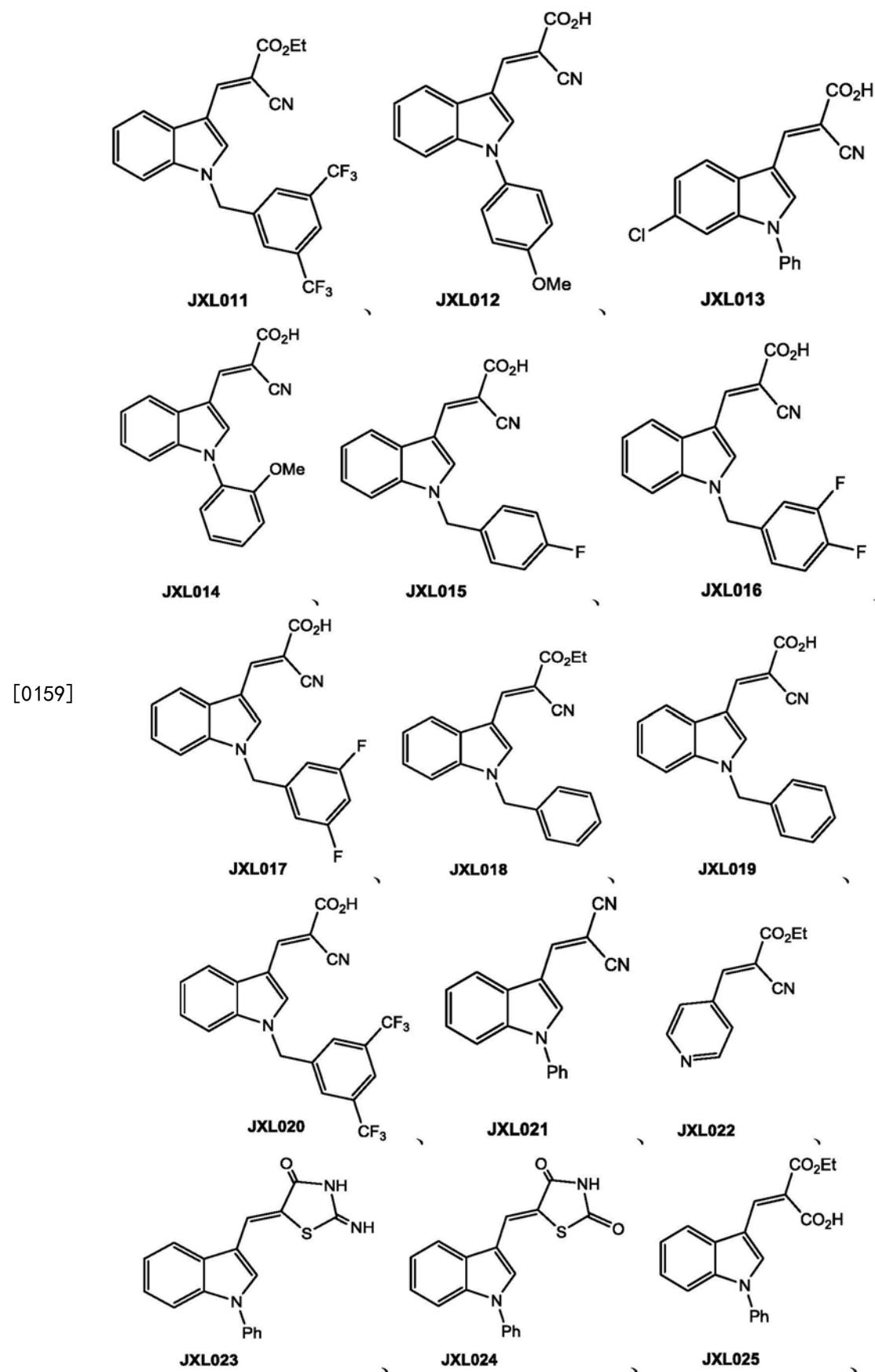
[0154] 在式I、II、III、V、VI、VII、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、VIa或VIIa的某些实施方案中,R<sup>7</sup>是氢、羟基、卤基(例如氯)或酰氧基(例如乙酰氧基)。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是羟基、卤基(例如氯)或酰氧基(例如乙酰氧基)。

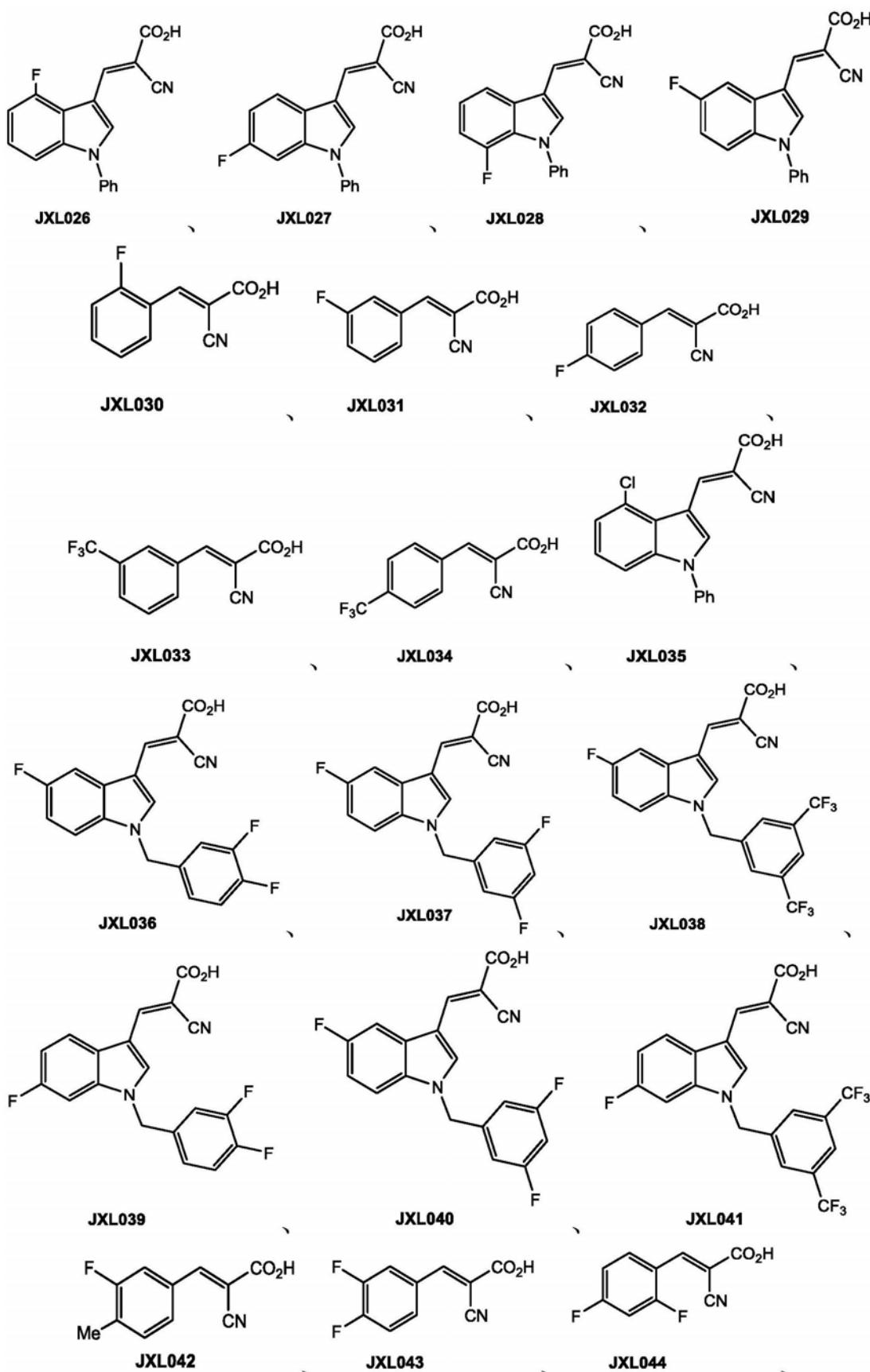
[0155] 在式I、II、III、V、VI、VII、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、VIa或VIIa的某些实施方案中,该化合物不是JXL001。

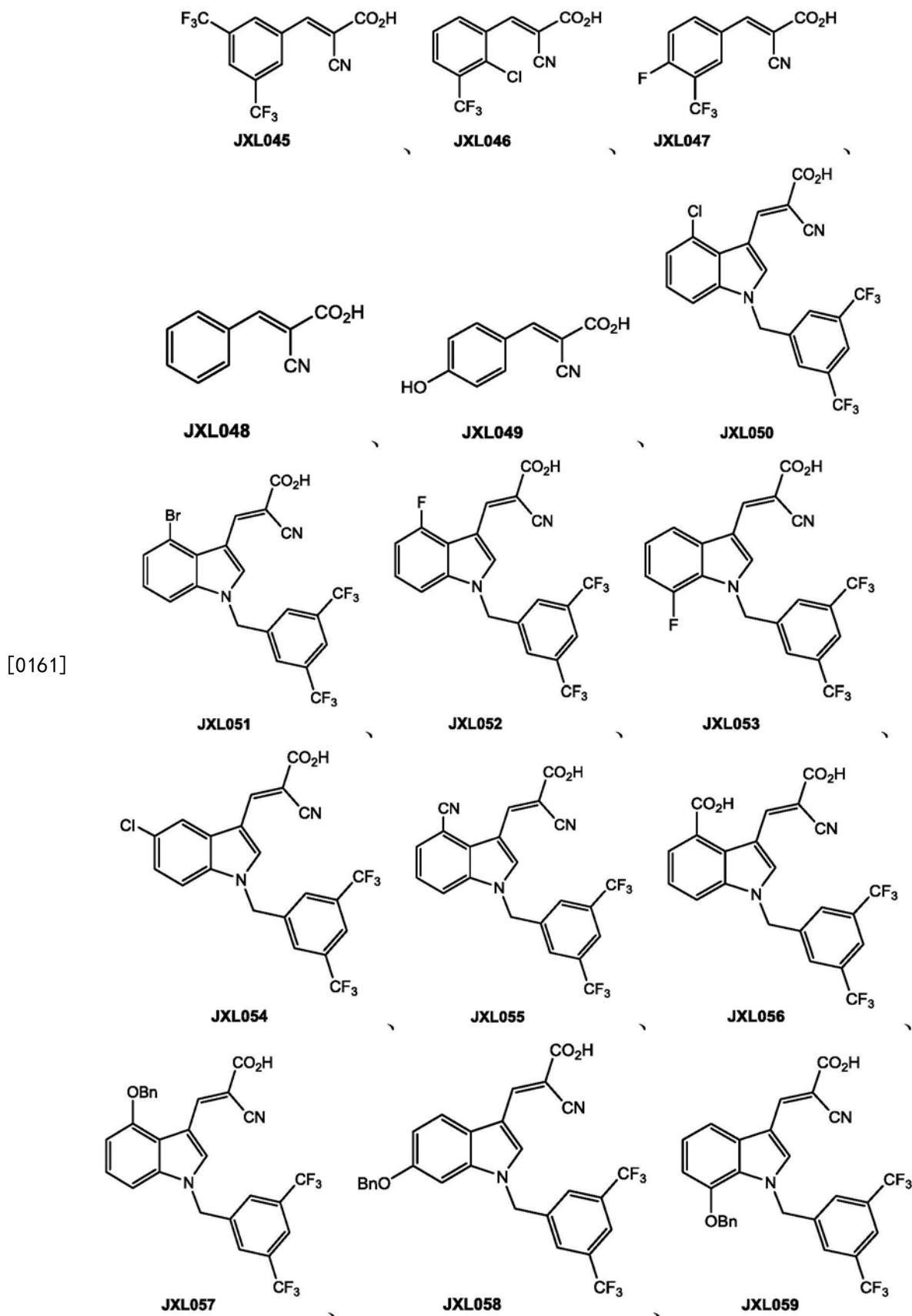
[0156] 在某些方面,本公开的化合物是表1的化合物。

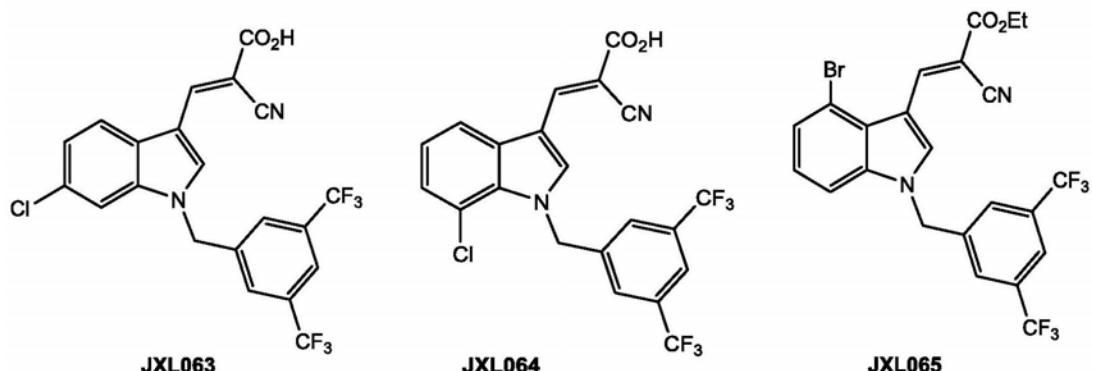
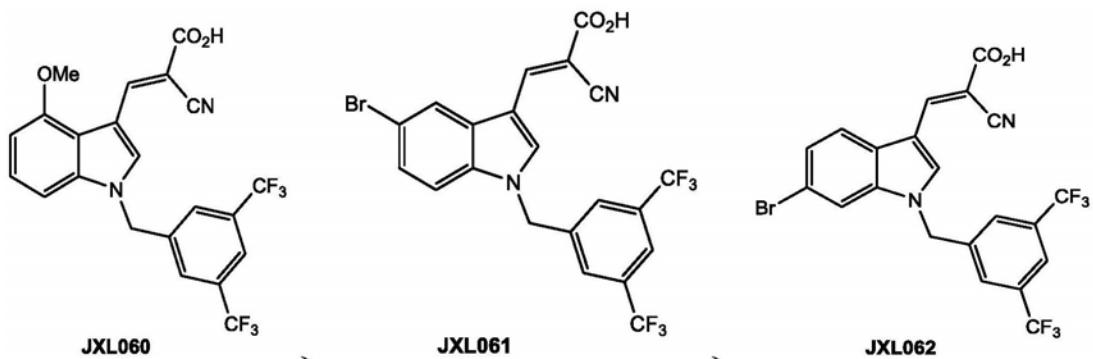
[0157] 表1:本发明的示例性化合物



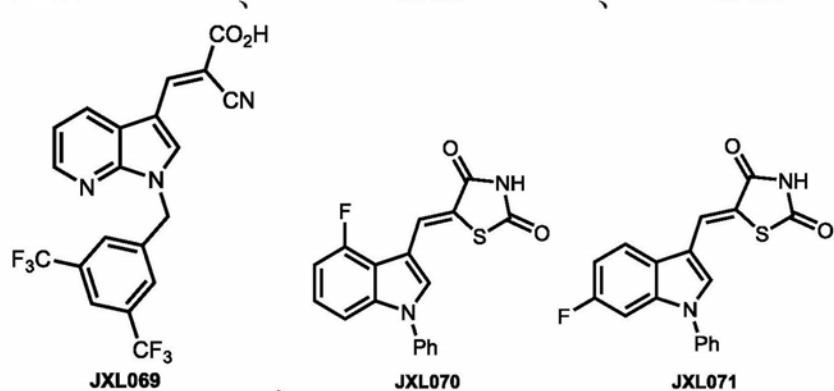
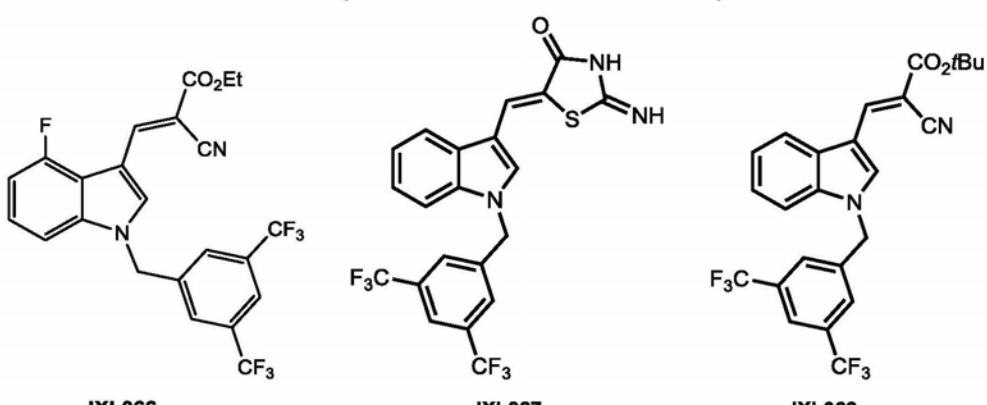


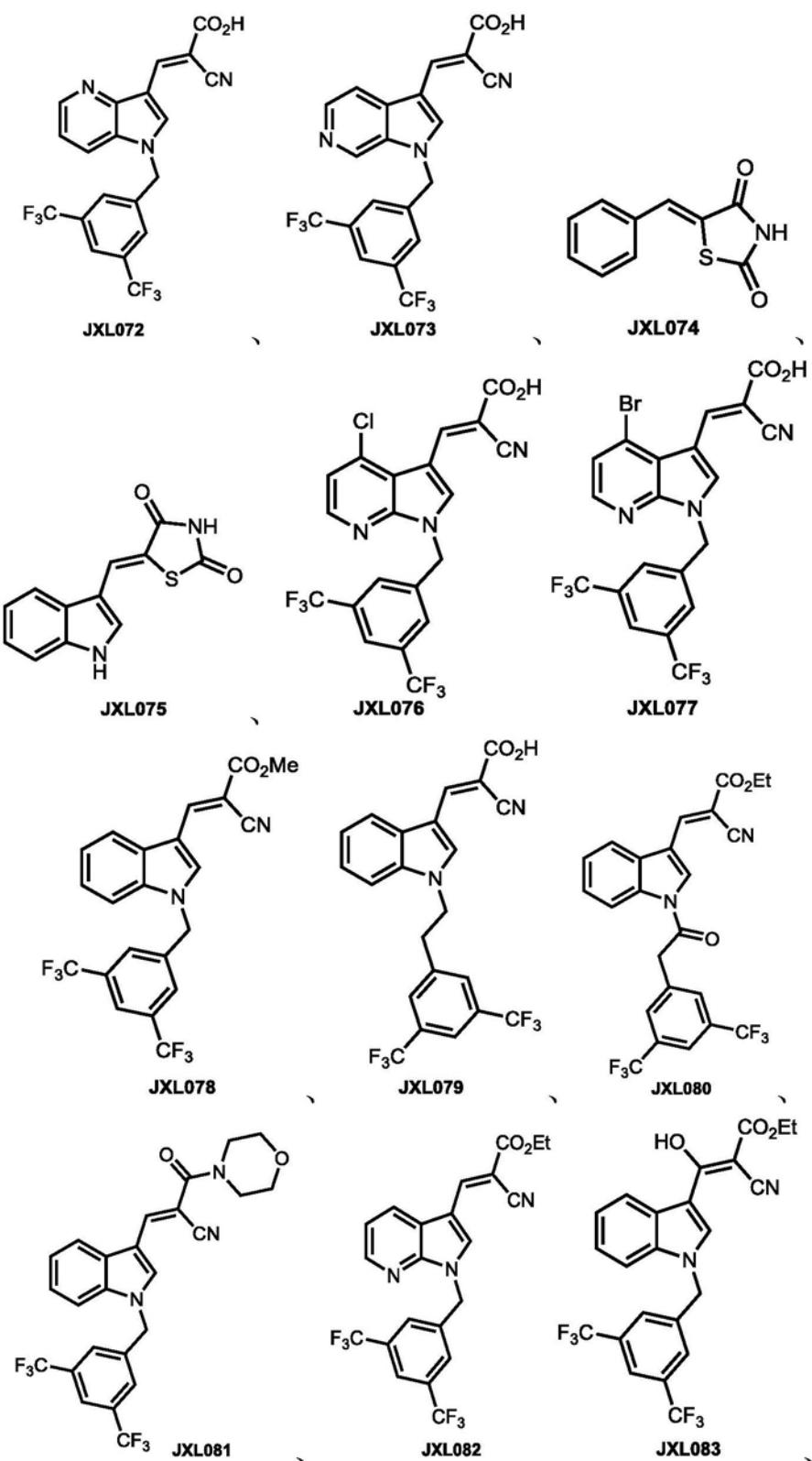


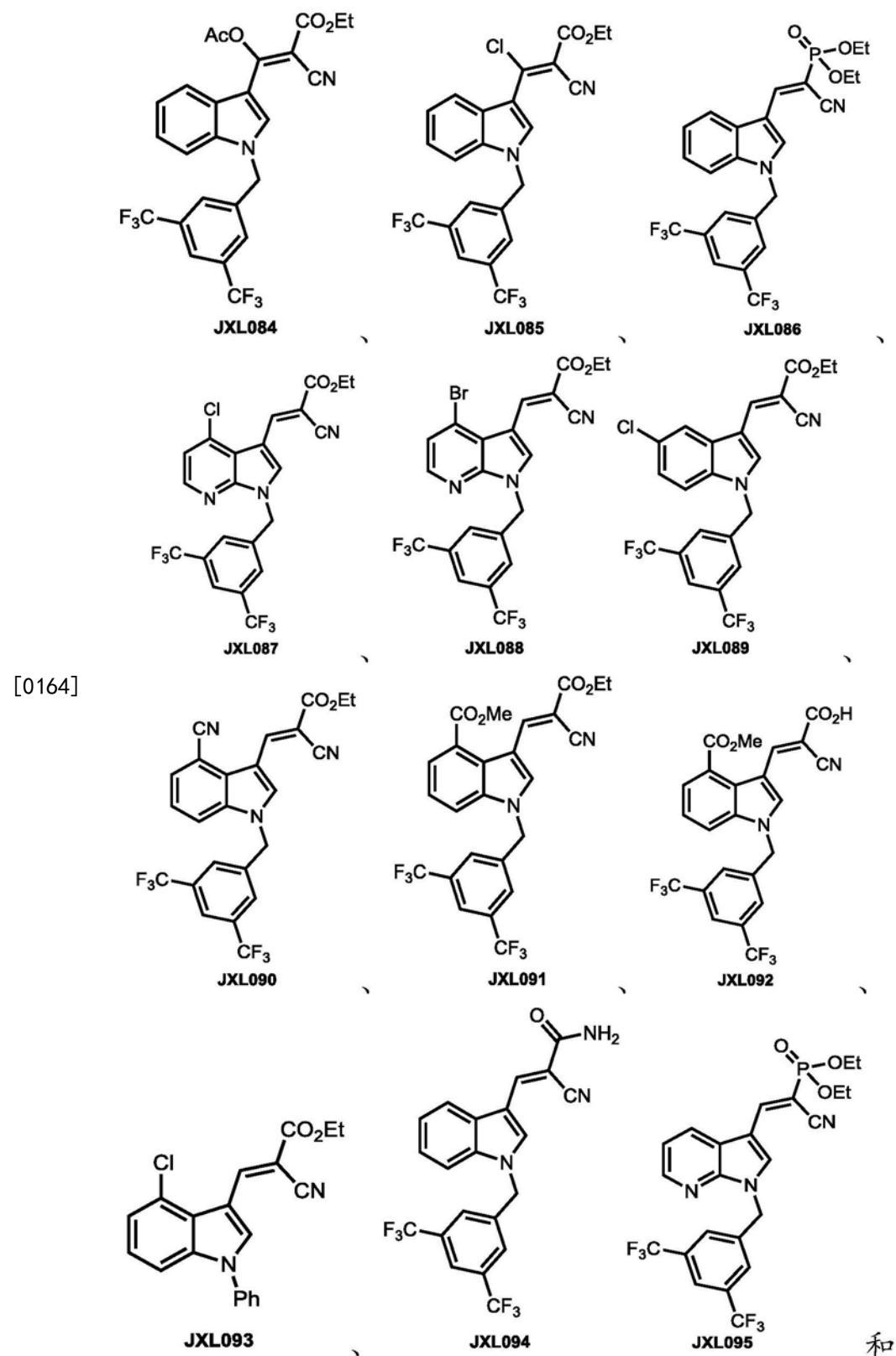


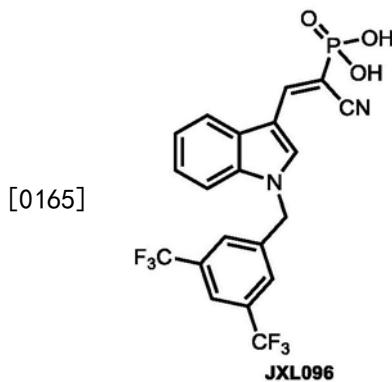


[0162]









[0166] 在某些方面,本公开提供了包含本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施方案中,将药物组合物配制用于局部施用。

[0167] 在某些方面,本公开提供了增强细胞中乳酸产生的方法,包括使细胞与本公开的化合物或组合物接触。在某些实施方案中,细胞是毛囊干细胞。

[0168] 在某些方面,本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法,包括向患者施用如本文所公开的化合物或组合物。

[0169] 在某些方面,本公开提供了增强细胞中乳酸产生的方法,包括使细胞与线粒体丙酮酸载体(MPC)抑制剂接触。在某些实施方案中,MPC是MPC1。

[0170] 在某些方面,本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法,包括向患者施用线粒体丙酮酸载体(MPC)抑制剂(例如局部施用,诸如与配制用于局部应用的药物组合物一起施用)。在某些实施方案中,MPC是MPC1。

[0171] 在某些方面,本公开提供了抑制细胞中线粒体丙酮酸氧化的方法,包括使细胞与线粒体氯化(MPO)抑制剂接触。

[0172] 在某些方面,本公开提供了促进毛发生长或治疗毛发生长疾患或病症诸如秃发或脱发的方法,包括向患者施用线粒体氧化(MPO)抑制剂(例如局部施用,诸如与配制用于局部应用的药物组合物一起施用)。

[0173] 在某些实施方案中，MPC或MPO抑制剂是本公开的化合物。

[0174] 讨论

[0175] 大量研究发现毛囊干细胞 (HFSC) 与其它毛囊细胞或毛囊间表皮细胞相比具有独特的基因表达特征。这些特征中的许多受转录因子调节,这些转录因子后来被证实在HFSC 体内平衡中起重要作用。

[0176] 乳酸脱氢酶最常见的是由哺乳动物的Ldha和dh基因编码,其蛋白质产物形成同型或异型四聚体,以催化依赖NADH的丙酮酸还原为乳酸和依赖NAD<sup>+</sup>的乳酸氧化为丙酮酸。通过免疫染色发现Ldha在静态HFSC中原位富集(休止期)(图1A),并用识别Ldha和Ldhb两者的抗体进行免疫组织化学染色(IHC),结果显示只有Ldha似乎位于HFSC生态位(图2A)。

[0177] IHC分析还显示,在毛发周期的三个阶段,Ldha表达在HFSC (Sox9+) 中富集(图1A)。一致地,来自分选细胞的裂解物的免疫印迹显示,相对于总表皮(图1B),基底HFSC ( $\alpha$ 6HiCD34+) 和基底上( $\alpha$ 6LoCD34+) HFSC群体中Ldha的强表达(分选策略在图2B中概述)。

[0178] 为了确定Ldha表达模式是否与Ldh酶的活性相关,使用了基于比色法的酶测定以原位评估Ldh的活性能力。Ldh活性测定通常用平板计数器对蛋白质裂解物或等分试样进

行,其适合在冷冻组织切片上原位进行。需要注意,由于原位和体外Ldh活性测定均使用过量的底物(乳酸),这些测定的结果反映了Ldh活性的能力,而不是稳态活性。

[0179] 将这种测定应用于皮肤样品,证明HFSC中Ldh活性能力明显更高,与Ldha的表达模式一致(图1C)。此外,在整个毛发周期中,Ldh活性在HFSC中富集(图1C)。作为对照,在没有酶底物(乳酸)的情况下或在酸处理的组织上进行的测定产生零活性(图2C)。为了进一步验证这些结果,我们对表皮群体进行分选,在分选细胞上产生细胞裂解物,并对分选的细胞裂解物进行类似的基于比色法的酶测定,这也显示出在HFSC中Ldh活性提高(图1D)。为了更好地表征HFSC的代谢,我们通过液相色谱-质谱(LC-MS)对来自小鼠皮肤的分选群体进行代谢组学分析(图1e)。在三个独立实验(在不同日期从不同小鼠中分离)中,相对于总表皮,HFSC中的几种糖酵解代谢物(包括葡萄糖/果糖-6-磷酸、果糖-双磷酸、二羟丙酮磷酸、3-磷酸甘油酸和乳酸)通常较高。相反,大多数TCA循环代谢物在表皮和HFSC之间的差异并不一致(图1E)。这些结果共同表明,尽管表皮中的所有细胞都广泛使用TCA循环来产生能量,但HFSC的Ldha表达、Ldh活性和糖酵解代谢也有所增加。

[0180] 因此,测量整个毛发周期的新陈代谢将捕获到在HFSC中出现的与激活或静止相关的任何动态变化。对在休止期或休止期-生长期转变期间分离的HFSC的RNA-seq数据进行分析,证明Ldha不仅是在HFSC中表达的主要Ldh亚型(图3),也在休止期-生长期转变中被诱导(图3A和3B(NIHGEORGSE67404和GSE51635))。为了确认通过RNA-seq分析的细胞确实处于休止期或休止期向生长期的转变,评估了该转变的重要标志物,包括Shh和Wnt途径(Gli1、2、3;Lef1、Axin1、Axin2、Ccnd1)以及增殖标志物(Ki-67、Pcna和Sox4)(图4A)。

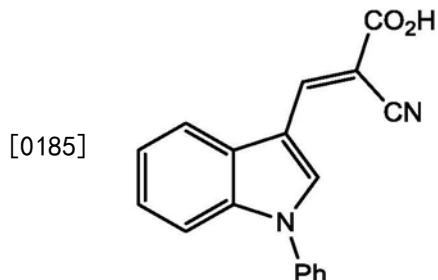
[0181] 对分选的HFSC裂解物进行的体外Ldh活性测定发现,Ldh活性的适度诱导与休止期向生长期的转变相关(图3D)。通过Ki-67免疫染色验证毛发周期分期,以确定HFSC激活(图4B)。此外,从分选的HFSC中提取的稳态代谢物的测量结果显示,HFSC中的乳酸会随着它们从休止期转变到休止期-生长期转变而增加,然后随着HFSC返回静止而在生长期再次降低(图3E)。

[0182] 为了确定乳酸产生的诱导是否会影响HFSC的激活或毛发周期,我们将K15CrePR动物与floxed线粒体丙酮酸载体1(Mpc1)的那些进行杂交(K15CrePR;Mpc1<sup>f1/f1</sup>)。Mpc1与Mpc2作为异源二聚体形成线粒体丙酮酸载体MPC,一种丙酮酸进入线粒体内所需的线粒体内膜上的转运蛋白。Mpc1的功能丧失已显示出通过经由Ldh增强丙酮酸向乳酸的转化来驱动乳酸的产生。此外,对MPC的抑制导致线粒体丙酮酸氧化(MPO)到乙酰辅酶A的减少(图20)。

[0183] 在HFSC中Mpc1缺失的动物中,我们观察到了腹部和背部毛发周期的强烈加速,具有休止期-生长期转变的所有典型特征(图5A)(n=12对同窝幼仔)。到第70天,米非司酮治疗的K15CrePR;MPC1<sup>f1/f1</sup>动物是唯一显示出背部生长期迹象的动物。对分选的HFSC进行的蛋白质印迹证实了Mpc1蛋白的丢失(图5B)。重要的是,缺乏Mpc1的纯化HFSC显示出对Ldh活性的强烈诱导(图5C)。对三对同窝幼仔的背部毛发周期进行定量,结果显示在缺乏Mpc1的背部皮肤中存在强烈的生长期诱导(图5D,右),并且组织学显示,生长期诱导在外观上是正常的,具有典型的皮下扩张(图5D)。免疫染色显示在Mpc1-null HFSC中诱导多种毛发周期激活标志物诸如Ki-67和pS6,而Sox9的表达不受影响(图5E)。通过病理学和对Sox9染色判断,长期缺失Mpc1未导致异常毛囊或HFSC耗尽(图6A)。此外,用Lgr5CreER缺失Mpc1表现出与用K15CrePR非常相似的表型(图5F和5G),证实了HFSC中该蛋白的缺失导致其激活的事实(n=

12对同窝幼仔)。最后,PLgr5CreER转基因的Ires-GF与Ki-67的免疫荧光以及K15CrePR;Mpc1<sup>f1/f1</sup>;ls1-Tomato小鼠的谱系追踪也证明了在用他莫昔芬或米非司酮诱导Mpc1缺失后,HFSC确实是增殖的(图6B)。

[0184] UK-5099(在本文中也称为JXL001)是线粒体丙酮酸载体的公认药理抑制剂,已知其在各种环境下均可促进乳酸的产生。UK-5099具有以下结构:



[0186] 用UK-5099对在休止期(第50天)的动物进行局部治疗导致毛发周期的强劲加速以及毛囊间表皮的较少增生(图7A)。对至少6对动物的毛发周期进行定量(媒介物对比UK-5099),表明毛发周期在短短的6-9天内强烈加速(图7B)。与Mpc1的基因缺失相似,在休止期UK-5099对线粒体丙酮酸载体进行48小时的药理学阻断促进了HFSC和毛囊间表皮中Ldh活性的增加,与乳酸产生能力的增加相一致(图7C)。最后,代谢组学分析表明,局部应用UK-5099可提高分选HFSC中乳酸的总水平(图7D)。

[0187] 合成的化合物可以局部促进乳酸水平的提高,从而驱动毛发周期。

[0188] 通常通过使相应的醛(例如,对于JXL001而言的1-苯基吲哚-3-甲醛)与氰基乙酸乙酯在40%L-脯氨酸水溶液的存在下进行反应来制备该化合物,以唯一地产生2-氰基-3-(1-苯基吲哚-3基)丙酸乙酯的E-异构体,例如JXL004。用温和的氢氧化锂水解酯得到酸的E-异构体,例如JXL001。所有其它化合物均使用特定的醛通过类似方法制备。JXL023和JXL024两种杂环化合物是由1-苯基-吲哚-3-甲醛与噻唑烷-2,4-二酮和2-亚氨基噻唑烷-4-酮缩合制得。所有化合物的结构均使用常规有机化学方法确定,尤其是高场质子、碳和氟NMR光谱。特别是<sup>3</sup>J<sub>C-H</sub>偶联测量表明,这些化合物都具有关于关键碳-碳双键的E-立体化学。

[0189] 为了确定这些化合物是否能促进细胞乳酸的产生,我们用该化合物处理了培养的上皮细胞,并使用Nova Biomedical BioProfile Basic Analyzer测量了培养基中的乳酸水平。简而言之,将培养的上皮细胞用DMSO、UK-5099(也称为JXL001)或本文公开的某些示例性化合物处理24-30小时,然后测量培养基乳酸水平并将其标准化为细胞数和实验持续时间,以获得细胞乳酸产生速率(nmol乳酸,百万个细胞,小时)。结果示于图8和9中。

[0190] 经处理细胞的乳酸产生速率示于图8中。正如预期的那样,由于它们是UK-5099类似物,大部分新化合物测定出乳酸产生增加。如图10所示,进行单独测定以计算一些化合物的EC<sub>50</sub>。

[0191] 为了确定这些化合物对毛发周期的功效,在出生后第50天将小鼠剃毛,并每隔一天用悬浮在洗液中的本文公开的化合物局部治疗3周。如图11所示,在体外测定中显示出能够促进乳酸产生的所有类似物也能够在2周的过程中刺激毛发生长。

[0192] 药物组合物

[0193] 本发明的组合物和方法可用于治疗有此需要的个体。在某些实施方案中,个体是哺乳动物,诸如人或非人哺乳动物。当施用于动物(诸如人)时,该组合物或化合物优选作为

包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域公知的，并且包括例如水溶液(诸如水或生理缓冲盐水)或其它溶剂或媒介物(诸如二醇、甘油、油(诸如橄榄油)或可注射的有机酯)。在优选实施方案中，当这种药物组合物用于人施用时，特别是用于侵入性施用途径(即，避开通过上皮屏障转运或扩散的途径，诸如注射或植入)，该水溶液是无热原的或基本上无热原的。可选择赋形剂，例如以实现剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是诸如片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于复原的亲液胶体、粉剂、溶液、糖浆剂、栓剂、注射剂等的剂量单位形式。该组合物还可以存在于透皮递送系统中，例如皮肤贴剂。该组合物还可以存在于适于局部施用的溶液中，诸如洗剂、乳膏剂或软膏剂。

[0194] 药学上可接受的载体可含有生理上可接受的剂，该剂用于例如稳定、增加溶解度或增加化合物(诸如本发明化合物)的吸收。此类生理上可接受的剂包括例如碳水化合物(诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(诸如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理上可接受的剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。该制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其它聚合物基质，其中可以掺入例如本发明的化合物。例如包含磷脂或其它脂质的脂质体是无毒的、生理上可接受的和可代谢的载体，其相对容易制备和施用。

[0195] 本文采用短语“药学上可接受的”指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物的组织接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0196] 本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在与制剂的其它成分相容并且不损伤患者的意义上，每种载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：(1) 糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；(4) 粉末状黄蓍胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；(9) 油，诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇，诸如丙二醇；(11) 多元醇，诸如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；以及(21) 药物制剂中使用的其它无毒相容物质。

[0197] 药物组合物(制剂)可以通过许多施用途径中的任一种施用于受试者，所述施用途径包括例如口服(例如，施加于舌头的呈水性或非水性溶液或混悬液的灌服剂(drenches)、片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂)；通过口腔黏膜吸收(例如舌下)；皮下；经皮(例如作为施加在皮肤上的贴剂)；以及局部(例如，作为施加在皮肤上的乳膏剂、软膏剂或喷雾剂)。该化合物也可配制用于吸入。在某些实施方案中，化合物可以仅溶解或悬浮于无菌水中。合适的施用途径和适合于其的组合物的细节可见于例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896，以及其中引用的专利中。

[0198] 制剂可以方便地以单位剂型提供，并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。

可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,以百分之百的百分比计,该量的范围为活性成分的约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0199] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物(诸如本发明化合物)与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来讲,通过使本发明化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均一且密切地缔合,然后根据需要使产物成形来制备制剂。

[0200] 适于口服施用的本发明制剂可以呈胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、亲液胶体、粉剂、颗粒剂形式或作为含水液体或非水液体中的溶液或混悬液,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酏剂或糖浆剂,或作为软锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为口腔清洗剂等,各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。组合物或化合物还可以大丸剂、药糖剂或糊剂形式施用。

[0201] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质中的任一种混合:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)增湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液缓凝剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸附剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物;(10)络合剂,诸如改性和未改性的环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂及丸剂的情况下,药物组合物还可包含缓冲剂。在使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可以采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

[0202] 可通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备片剂。可使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可通过在合适机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。

[0203] 药物组合物的片剂和其它固体剂型,诸如糖锭剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可以任选地用包衣和壳(例如肠溶衣和药物配制领域中公知的其它包衣)刻痕或制备。它们也可以配制成以便使用例如羟丙基甲基纤维素(采用不同比例以提供所需的释放曲线)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球使其中的活性成分缓慢或受控释放。它们可以例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌,可在将要使用前将所述灭菌剂溶解于无菌水或一些其它无菌可注射介质中。这些组合物也可以任选地含有遮光剂,并且还可以是仅在或优选在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。在适当情况下,活性成分也可以是具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。

[0204] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、用于复原的亲液胶体、微

乳液、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除活性化成分之外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。

[0205] 除惰性稀释剂之外,口服组合物还可包含佐剂诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0206] 除活性化合物之外,混悬液还可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[0207] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0208] 除活性化合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0209] 除活性化合物之外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用的推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代的烃,诸如丁烷和丙烷。

[0210] 透皮贴剂具备将本发明化合物受控递送至身体的附加优势。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分配于合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。这种通量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0211] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”意指除肠内和局部施用之外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。适于肠胃外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散剂、混悬液或乳剂或无菌粉末的组合,可在即将使用时将所述无菌粉末复原成无菌可注射溶液或分散液,所述注射液或分散液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0212] 可用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油诸如橄榄油,以及可注射的有机酯诸如油酸乙酯。例如,可以通过使用包衣材料(诸如卵磷脂),通过维持所需的粒度(在分散体的情况下),以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0213] 这些组合物还可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等),可以确保防止微生物的作用。同样可取的是,在组合物中包含等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,通过包含延迟吸收的剂诸如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。

[0214] 在一些情况下,为了延长药物的作用,通常期望减缓皮下或肌内注射的药物的吸

收。这可通过使用具有不良水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。因此,药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又取决于晶体粒度和晶形。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0215] 通过在可生物降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊化基质来制备可注射的贮库形式。根据药物与聚合物的比率,以及所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库式可注射制剂也通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0216] 为了用于本发明的方法,活性化合物可原样提供或以药物组合物形式提供,所述药物组合物含有例如0.1%至99.5% (更优选0.5%至90%) 的活性成分以及药学上可接受的载体。

[0217] 引入方法也可通过可再充电或可生物降解的装置提供。近年来,已开发并体内测试了各种缓释聚合物装置,以用于药物(包括蛋白质生物药物)的受控递送。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括可生物降解和不可降解的聚合物,可用于形成用于在特定靶位点持续释放化合物的植入物。

[0218] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以改变,以获得对于特定患者、组合物和施用模式能够有效实现所需治疗响应而不会对患者造成毒性的量的活性成分。

[0219] 所选剂量水平取决于多种因素,包括所用的特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用特定组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病情、一般健康状态和先前的病史,以及医学领域公知的类似因素。

[0220] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定和开出治疗有效量的所需药物组合物。例如,医生或兽医可以低于所需剂量的水平开始药物组合物或化合物的剂量,以实现所需的治疗效果,并逐渐增加剂量直至实现所需效果。所谓“治疗有效量”意指足以引发所需治疗效果的化合物的量。通常,应当理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病情的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明化合物一起施用的另一类治疗剂。可通过剂的多次施用来递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996),*Harrison's Principles of Internal Medicine*,第13版,1814-1882,以引用方式并入本文)。

[0221] 一般来讲,用于本发明组合物和方法中的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量。这种有效剂量通常取决于上述因素。

[0222] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以作为在一天中以适当的间隔分开放施用的一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量,任选地以单位剂量型施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选实施方案中,活性化合物将每天施用一次。

[0223] 接受该治疗的患者是任何有需要的动物,包括灵长类动物,尤其是人,以及其它哺乳动物,诸如马、牛、猪、绵羊、猫和狗;家禽;以及一般的宠物。

[0224] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。

[0225] 本公开包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明的预期盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,本发明的预期盐包括但不限于,L-精氨酸、苯乙苄胺(benenthamine)、苄星青霉素、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中,本发明的预期盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。在某些实施方案中,本发明的预期盐包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙烷磺酸、2-氧戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、1-抗坏血酸、1-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、癸酸(capric acid/decanoic acid)、己酸(caproic acid/hexanoic acid)、辛酸(caprylic acid/octanoic acid)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、d-葡萄糖酸、d-葡萄糖酸、d-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、1-苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、磷酸、丙酸、1-焦谷氨酸、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、1-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸和十一碳烯酸盐。

[0226] 药学上可接受的酸加成盐也可以各种溶剂化物的形式存在,诸如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等一起存在。也可以制备这种溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可以来自结晶溶剂,其为制备或结晶溶剂中固有的,或不溶于此类溶剂。

[0227] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0228] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0229] 定义

[0230] 除非本文另外定义,否则本申请中所使用的科学和技术术语将具有本领域普通技术人员通常所理解的含义。通常,与本文所述的化学、细胞和组织培养、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学和蛋白质及核酸化学结合使用的命名以及其技术是本领域中熟知和常用的那些命名和技术。

[0231] 除非另有说明,通常根据本领域中熟知的常规方法并且如本说明书全文中所引用和讨论的各种通用和更具体的参考文献所描述来执行本公开的方法和技术。参见,例如“Principles of Neural Science”,McGraw-Hill Medical,New York,N.Y.(2000);Motulsky,“Intuitive Biostatistics”,Oxford University Press,Inc.(1995);Lodish等人,“Molecular Cell Biology,第4版”,W.H.Freeman&Co.,New York(2000);Griffiths等人,“Introduction to Genetic Analysis,第7版”,W.H.Freeman&Co.,N.Y.(1999);and Gilbert等人,“Developmental Biology,第6版”,Sinauer Associates,Inc.,Sunderland,MA(2000).

[0232] 除非本文另有说明,本文中使用的化学术语根据本领域中的常规用法来使用,如由“*The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*”,Parker S编辑,McGraw-Hill, San Francisco,C.A. (1985) 所举例说明。

[0233] 所有以上内容以及本申请中提及的任何其它出版物、专利和公布的专利申请均以引用的方式明确地并入本文。如有矛盾,以包括其具体定义在内的本说明书为准。

[0234] 本文使用的术语“剂”表示化合物(诸如有机或无机化合物、化合物的混合物)、生物大分子(诸如核酸、抗体,包括其部分以及人源化、嵌合和人抗体和单克隆抗体、蛋白质或其部分,例如肽、脂质、碳水化合物),或由生物材料诸如细菌、植物、真菌或动物(尤其是哺乳动物)细胞或组织制成的提取物。剂包括例如结构已知的剂和结构未知的剂。此类剂抑制AR或促进AR降解的能力可使其适合在本公开的方法和组合物中作为“治疗剂”。

[0235] 术语“患者”、“受试者”或“个体”可互换使用并且是指人或非人动物。这些术语包括哺乳动物诸如人、灵长类动物、家畜动物(包括牛类、猪类等)、伴侣动物(例如,犬类、猫类等)以及啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。

[0236] “治疗”疾患或患者是指采取措施以获得有益的或所需的结果,包括临床结果。如本文所用以及本领域中所熟知的,“治疗”是用于获得有益的或所需的结果(包括临床结果)的方式。有益的或所需的结果可以包括但不限于一种或多种症状或疾患的缓解或改善、疾病程度的减小、疾病状态的稳定(即不恶化)、疾病扩散的预防、疾病进程的延缓或减慢、疾病状态的改善或缓和以及缓解(无论是部分缓解或是全部缓解),无论是可检测的或是不可检测的。“治疗”还可意指与未接受治疗时期望的存活相比延长存活。

[0237] 术语“预防”是本领域公知的,并且当相对于疾患诸如局部复发(例如,疼痛)、疾病诸如癌症、征候诸如心力衰竭或任何其它医学疾患使用时,是在本领域中所熟知的,并且包括施用组合物,相对于不接受所述组合物的受试者,所述组合物减少所述受试者的医学疾患的症状的频率或延缓其发病。因此,癌症的预防例如包括,例如以统计上和/或临幊上显著的量,减少接受预防性治疗的患者群体相对于未治疗对照群体的可检测癌性生长的数量,和/或延缓治疗群体相对于未治疗对照群体的可检测癌性生长的出现。

[0238] 向受试者“施用(Administering/administration)”物质、化合物或剂可以使用本领域的技术人员已知的各种方法之一来实施。例如,化合物或剂可通过以下方式施用:静脉内、动脉内、真皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、经眼、舌下、经口(通过摄取)、经鼻(通过吸入)、脊柱内、脑内以及经皮(通过吸收,例如通过皮肤管)。化合物或剂还可以适当地通过可再充电或可生物降解的聚合物装置或其它装置例如贴片和泵,或者提供对化合物或剂的延长的、缓慢的或受控的释放的制剂引入。施用还可例如进行一次、多次和/或在一个或多个延长时间段内进行。

[0239] 向受试者施用物质、化合物或剂的适当方法还将取决于例如受试者的年龄和/或身体状况以及化合物或剂的化学和生物特性(例如,溶解性、可消化性、生物利用度、稳定性以及毒性)。在一些实施方案中,化合物或剂通过口服施用,例如通过摄入施用给受试者。在一些实施方案中,口服施用的化合物或剂处于延长释放或缓慢释放的制剂中,或者使用用于此缓慢或延长释放的装置来施用。

[0240] 如本文所用,短语“联合施用”是指任何形式的两种或更多种不同的治疗剂的施用,使得当先前施用的治疗剂在体内仍然有效时施用第二剂(例如,两种剂同时在患者中有

效,其可以包括两种剂的协同效应)。例如,不同的治疗化合物可以以相同的制剂或单独的制剂同时或依次施用。因此,接受此类治疗的个体可以受益于不同治疗剂的组合作用。

[0241] 药物或剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指当施用于受试者时将具有预期治疗效果的药物或剂的量。完全的治疗效果不一定是通过施用一次剂量出现的,而可能仅在施用一系列剂量之后才出现。因此,可以一次或多次施用来施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者的身材、健康和年龄,以及受治疗的疾患(诸如癌症或MDS)的性质和程度。熟练技术人员可以通过常规实验很容易地确定给定情况下的有效量。

[0242] 术语“酰基”是本领域公知的,并且是指由通式烃基C(0)-,优选烷基C(0)-表示的基团。

[0243] 术语“酰基氨基”是本领域公知的,并且是指被酰基取代的氨基,并且可以例如由式烃基C(0)NH-表示。

[0244] 术语“酰氧基”是本领域公知的,并且是指由通式烃基C(0)O-,优选烷基C(0)O-表示的基团。

[0245] 术语“烷氧基”是指其上连接有氧的烷基。代表性烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0246] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0247] 术语“烷基”是指饱和的脂族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团,烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在优选实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有30个或更少的碳原子(例如,直链为C<sub>1-30</sub>,支链为C<sub>3-30</sub>),并且更优选20个或更少。

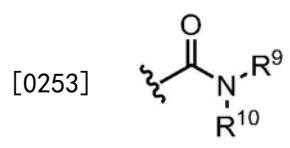
[0248] 此外,在整个说明书、实施例和权利要求书中使用的术语“烷基”旨在包括未取代的和取代的烷基,后者是指在烃主链的一个或多个碳原子上具有取代氢的取代基的烷基部分,包括卤代烷基,诸如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。

[0249] 术语“C<sub>x-y</sub>”或“C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>”当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分结合使用时,意在包括在链中含有x至y个碳的基团。C<sub>0</sub>烷基表示基团位于末端位置的氢,如果是内部则表示键。例如,C<sub>1-6</sub>烷基在链中含有1至6个碳原子。

[0250] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

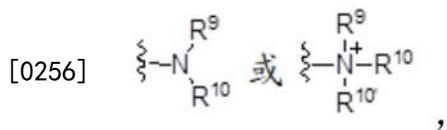
[0251] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可以由通式烷基S-表示。

[0252] 如本文所用,术语“酰胺”是指基团



[0254] 其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自独立地表示氢或烃基,或者R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>连同它们所连接的N原子一起完成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0255] 术语“胺”和“氨基”是本领域公知的并且是指未取代和取代的胺及其盐,例如可由以下表示的部分



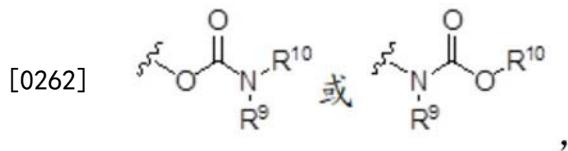
[0257] 其中R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和R<sup>10'</sup>各自独立地表示氢或烃基,或者R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>连同它们所连接的N原子一起完成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0258] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0259] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0260] 如本文所用,术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团,其中环的每个原子是碳。优选地,该环是5至7元环,更优选地是6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是芳族的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0261] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公知的,是指基团



[0263] 其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地表示氢或烃基。

[0264] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0265] 如本文所用,术语“碳环(carbocycle)”、“碳环基”和“碳环(carbocyclic)”是指其中环的每个原子为碳的非芳族饱和或不饱和环。优选地,碳环含有3至10个原子,更优选5至7个原子。

[0266] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0267] 术语“碳酸根”是本领域公知的,是指基团-OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>。

[0268] 如本文所用,术语“羧基”是指由式-CO<sub>2</sub>H表示的基团。

[0269] 如本文所用,术语“酯”是指基团-C(=O)OR<sup>9</sup>,其中R<sup>9</sup>表示烃基。

[0270] 如本文所用,术语“醚”是指通过氧连接至另一个烃基的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-O-。醚可以是对称的也可以是不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-O-杂环和芳基-O-杂环。醚包括“烷氧基烷基”,其可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0271] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”是指卤素,并且包括氯、氟、溴和碘。

[0272] 如本文所用,术语“杂烷基”和“杂芳烷基”是指被杂芳基取代的烷基。

[0273] 术语“杂芳基(heteroaryl/hetaryl)”包括取代或未取代的芳族单环结构,优选5至7元环,更优选5至6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl/hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是杂芳族的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基基团包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、哒嗪和嘧啶等。

[0274] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0275] 如本文所用,术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基。

[0276] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”是指取代或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳是两个相邻环共用的,其中至少一个环是杂环的,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0277] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合的基团,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要的碳主链,但是可以任选地包括杂原子。因此,出于本申请的目的,如甲基、乙氧基乙基,2-吡啶基,甚至三氟甲基的基团被认为是烃基,但是诸如乙酰基(其在连接的碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳被连接)的取代基不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环、烷基、烯基、炔基及其组合。

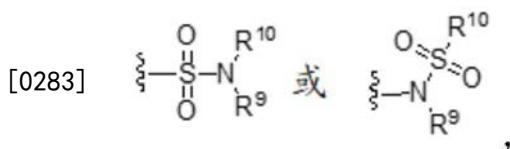
[0278] 如本文所用,术语“羟烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0279] 当与化学部分诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,术语“低级”意指包括其中取代基中有十个或更少原子,优选六个或更少原子的基团。例如,“低级烷基”是指含有十个或更少,优选六个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文所定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们是单独出现还是与其它取代基组合出现,诸如在叙述中的羟烷基和芳烷基(在这种情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,不计算芳基内的原子)。

[0280] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个相邻环共用的,例如,这些环是“稠环”。多环的每个环可以被取代或未被取代。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

[0281] 术语“硫酸根”是本领域公知的,是指基团-OSO<sub>3</sub>H或其药学上可接受的盐。

[0282] 术语“磺酰胺”是本领域公知的,是指由以下通式表示的基团



[0284] 其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地表示氢或烃基。

[0285] 术语“亚砜”是本领域公知的,是指基团-S(O)-。

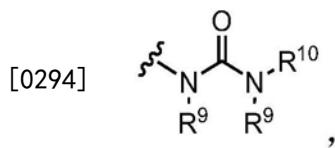
[0286] 术语“磺酸根”是本领域公知的,是指基团SO<sub>3</sub>H或其药学上可接受的盐。

[0287] 术语“砜”是本领域公知的,是指基团-S(O)<sub>2</sub>-。

[0288] 术语“取代的”是指具有取代基的部分,所述取代基替代主链的一个或多个碳上的氢。应当理解,“取代”或“被…取代”包括隐含条件,即这种取代符合被取代原子和取代基的容许化合价,并且取代产生稳定化合物,例如不会自发地通过诸如重排、环化、消除等进行转化的化合物。如本文所用,术语“取代的”被设想为包括有机化合物的所有容许的取代基。在广义方面,容许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支链或非支链的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物,容许的取代基可以是一个或多个相同

或不同的取代基。出于本发明的目的,杂原子(诸如氮)可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文所述有机化合物的任何容许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适,烃链上取代的部分本身可以被取代。

- [0289] 如本文所用,术语“硫烷基”是指被硫醇基取代的烷基。
- [0290] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团-C(0)SR<sup>9</sup>或-SC(0)R<sup>9</sup>
- [0291] 其中R<sup>9</sup>表示烃基。
- [0292] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧被硫替代。
- [0293] 术语“尿素”是本领域公知的,并且可以由以下通式表示



- [0295] 其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地表示氢或烃基。

[0296] 如本文所用,术语“调节”包括对功能或活性(诸如细胞增殖)的抑制(inhibition/suppression)以及对功能或活性的增强。

[0297] 短语“药学上可接受的”是本领域公知的。在某些实施方案中,所述术语包括在合理医学判断范围内,适用于与人和动物的组织相接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的组合物、赋形剂、佐剂、聚合物以及其它材料和/或剂型。

[0298] “药学上可接受的盐”或“盐”在本文中用于指适用于治疗患者或与患者的治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0299] 如本文所用,术语“药学上可接受的酸加成盐”意指由式I或II表示的任何碱化合物的任何无毒有机或无机盐。形成合适的盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及金属盐诸如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成合适的盐的示例性有机酸包括一元羧酸、二元羧酸和三元羧酸,诸如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸和水杨酸以及磺酸诸如对甲苯磺酸和甲磺酸。可形成一元酸盐或二元酸盐,并且此类盐可以水合形式、溶剂化形式或大致上无水形式存在。通常,式I或II的化合物的酸加成盐更易溶于水和各种亲水性有机溶剂中,并且与它们的游离碱形式相比,通常显示出更高的熔点。合适的盐的选择对于本领域技术人员来说是已知的。其它非药学上可接受的盐,例如草酸盐,可以用于例如用于实验室用途的式I或II化合物的分离,或者随后转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0300] 如本文所用,术语“药学上可接受的碱加成盐”意指由式I或II表示的任何酸化合物或它们的任何中间体的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成合适的盐的示例性无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成合适的盐的示例性有机碱包括脂族、脂环族或芳香族有机胺,诸如甲胺、三甲胺和甲基吡啶或氨。合适盐的选择对本领域技术人员来说是已知的。

[0301] 可用于本公开的方法和组合物中的许多化合物在其结构中具有至少一个立体中心。该立体中心可以R或S构型存在,所述R和S符号与Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30中描述的规则相对应地使用。本公开涵盖化合物、盐、前药或其混合物的所有立体异构形式,诸如对映异构和非对映异构形式(包括所有可能的立体异构体混合物)。参见例如WO 01/062726。

[0302] 此外,某些含有烯基的化合物可以Z(zusammen)或E(entgegen)异构体的形式存在。在每种情况下,本公开既包括混合物又包括单独的异构体。

[0303] 一些化合物也可以互变异构形式存在。尽管未在本文所述的式中明确指出,但此类形式旨在包括在本公开的范围内。

[0304] “前药”或“药学上可接受的前药”是指在施用后在宿主中被代谢,例如水解或氧化,以形成本公开的化合物(例如式I或II的化合物)的化合物。前药的典型实例包括在活性化合物的功能部分上具有生物学不稳定或可裂解(保护)基团的化合物。前药包括可被氧化、还原、胺化、脱氨基、羟基化、脱羟基、水解、脱水解、烷基化、脱烷基、酰化、脱酰基、磷酸化或脱磷酸以产生活性化合物的化合物。在美国专利6,875,751, 7,585,851和7,964,580中公开了使用酯或氨基磷酸酯作为生物学不稳定或可裂解(保护)基团的前药的实例,所述文献的公开内容通过引用并入本文。本公开的前药被代谢以产生式I或II的化合物。本公开在其范围内包括本文所述的化合物的前药。例如,在“Design of Prodrugs”H. Bundgaard编辑,Elsevier,1985中描述了选择和制备合适的前药的常规程序。

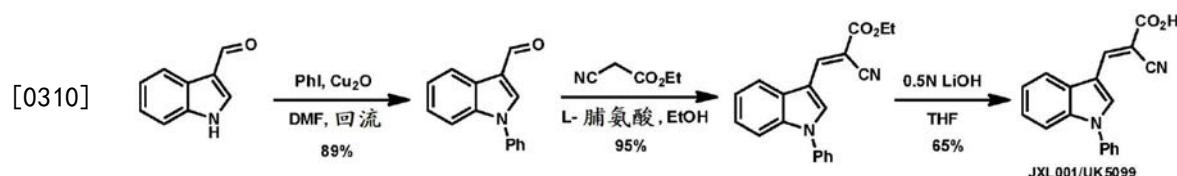
[0305] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”意指适用于配制用于医学或治疗性用途的药物的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体过滤器、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0306] 如本文所用,术语“溶解度的对数”、“LogS”或“logS”在本领域中用于定量化合物的水溶性。化合物的水溶性大大影响其吸收和分布特性。低溶解度通常伴随着不良吸收。LogS值是以摩尔/升为单位测量的溶解度的单位剥离对数(以10为底)。

#### [0307] 实施例

[0308] 现在对本发明进行总体描述,通过参考以下实施例将更容易理解,这些实施例仅仅是为了说明本发明的某些方面和实施方案而包括在内,并不旨在限制本发明。

#### [0309] 实施例1:示例性化合物的制备



[0311] 向吲哚-3-甲醛(2.8mmol,411mg)的干燥DMF(6mL)溶液中依次加入Cu<sub>2</sub>O(0.3当量,0.84mmol,120mg)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0当量,5.6mmol,774mg)和碘苯(2.0当量,5.6mmol,624μL)。将反应物搅拌并回流24h,此时TLC表明反应完成。将其冷却至21℃后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗脱。滤液用饱和NaCl溶液洗涤,有机相用硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过快速柱色谱(己烷/EtOAc=8:1)纯化得到所需产物。产率:89%,550.7mg。

[0312] 向1-苯基-吲哚-3-甲醛(1mmol,221mg)的乙醇(1mL)溶液中加入2-氰基乙酸乙酯(1.3当量,1.3mmol,140μL)和L-脯氨酸(40mol%,0.4mmol,58mg)。将反应物在21℃下搅拌

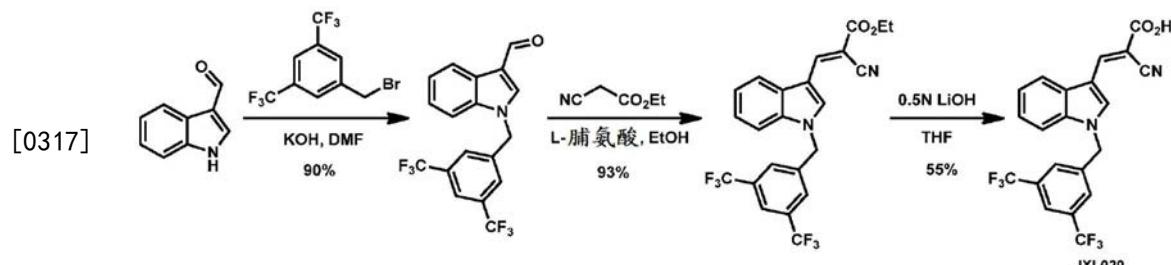
12h，并逐渐沉淀出黄色固体。反应完成后，将冰冷的水(2mL)加入到反应小瓶中。通过布氏漏斗过滤分离固体，并用水(2mL×3)洗涤并干燥得到所需产物。产率:95%，300mg。

[0313] 向(E)-2-氰基-3-(1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯(0.32mmol,100mg)的THF(2mL)溶液中加入0.5N LiOH溶液(3当量,0.6mmol,1.2mL)。将反应混合物在21℃下搅拌1h。通过TLC显示反应完成后，蒸发THF。滴加浓HCl以酸化反应混合物直至pH低于1，同时沉淀出黄色固体。将冰冷的水(5mL)加入到反应混合物中，通过布氏漏斗过滤分离固体，并用水(5mL×3)洗涤。真空干燥后，将固体用2mL溶剂混合物(己烷/EtOAc=5:1)洗涤5至10次，并通过TLC进行监测，直至非极性杂质消失(非极性化合物是逆行醛醇缩合产物，可从滤液中回收)。最后，通过NMR检查产物的纯度。产率:65%，60mg。

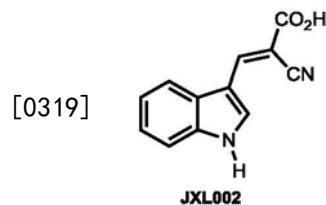
[0314] (E)-2-氰基-3-(1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸(JXL001/UK5099)

[0315]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 88.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (m, 2H).

[0316]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.5, 145.6, 137.7, 136.3, 133.6, 130.5, 128.9, 128.0, 125.0, 124.9, 123.3, 119.9, 118.4, 111.9, 96.7.



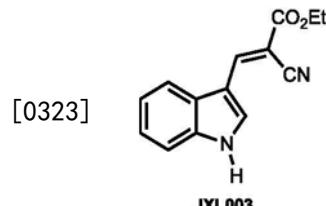
[0318] 通过类似于针对JXL001所述的路线合成以下化合物:JXL002、JXL003、JXL004、JXL005、JXL006、JXL007、JXL012、JXL013、JXL014、JXL021、JXL025、JXL026、JXL027、JXL028、JXL029、JXL035、JXL093。



[0320] (E)-2-氰基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酸(JXL002)

[0321]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (m, 2H).

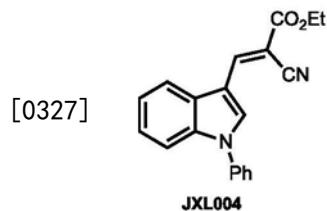
[0322]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.0, 146.5, 136.5, 132.4, 127.3, 123.9, 122.4, 118.9, 118.8, 113.2, 110.2, 94.0.



[0324] (E)-2-氰基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.26 (app. t,  $J$  = 7.4Hz, 1H), 7.22 (app. t,  $J$  = 7.4Hz, 1H), 4.24 (q,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 1.26 (t,  $J$  = 7.0Hz, 3H).

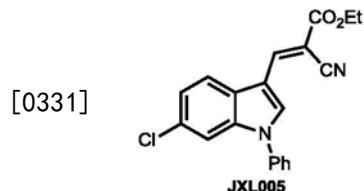
[0326]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 147.0, 136.6, 133.0, 127.3, 124.0, 122.5, 118.9, 118.4, 113.3, 110.3, 92.6, 61.8, 14.5.



[0328] (E)-2-氰基-3-(1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL004)

[0329]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 7.2Hz, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.36 (m, 2H), 4.39 (q,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 1.42 (t,  $J$  = 7.1Hz, 3H).

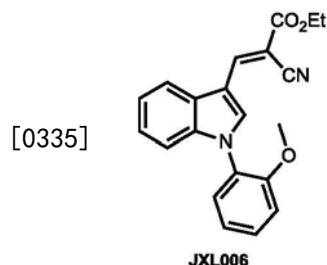
[0330]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 145.6, 137.8, 136.4, 133.2, 129.9, 128.5, 124.8, 124.4, 123.0, 118.5, 117.9, 111.6, 111.5, 95.4, 62.0, 14.3.



[0332] (E)-3-(6-氯-1-苯基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL005)

[0333]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 4.39 (q,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 1.41 (t,  $J$  = 7.1Hz, 3H).

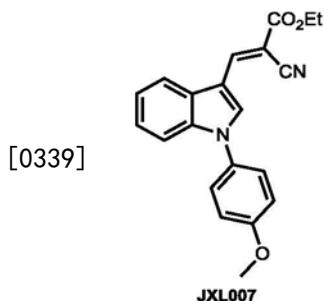
[0334]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 145.1, 137.3, 136.8, 133.5, 130.5, 130.0, 128.8, 126.8, 124.8, 123.6, 119.5, 117.5, 111.6, 111.4, 96.4, 62.1, 14.2.



[0336] (E)-2-氰基-3-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL006)

[0337]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.49 (app. t,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.35 (app. t,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.30 (t,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 4.39 (q,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.41 (t,  $J$  = 7.1Hz, 3H).

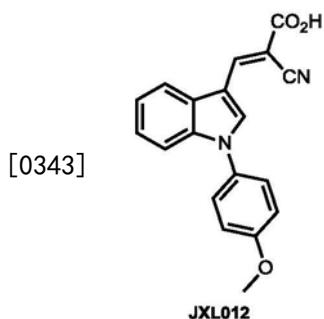
[0338]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 154.2, 146.0, 137.2, 135.2, 130.3, 127.8, 126.0, 124.0, 122.6, 120.8, 118.2, 118.0, 112.3, 111.8, 111.0, 94.7, 61.8, 55.7, 14.3.



[0340] (E)-2-氰基-3-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL007)

[0341]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

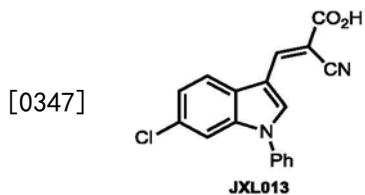
[0342]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 159.5, 145.6, 136.8, 133.5, 130.6, 128.3, 126.2, 124.2, 122.9, 118.4, 118.0, 115.0, 111.5, 111.1, 94.9, 61.9, 55.6, 14.2.



[0344] (E)-2-氰基-3-(1-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL012)

[0345]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (app. d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.16 (app. d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (s, 3H).

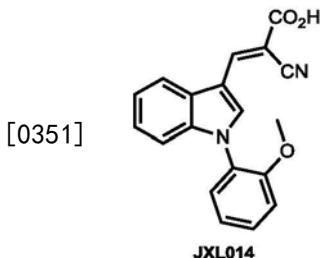
[0346]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.7, 160.5, 136.7, 133.9, 130.5, 127.8, 126.6, 124.8, 123.2, 120.0, 119.5, 118.6, 115.6, 115.4, 111.9, 110.9, 55.9.



[0348] (E)-3-(6-氯-1-苯基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL013)

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.58 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H).

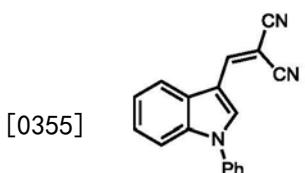
[0350]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.3, 145.4, 137.3, 136.7, 134.4, 130.6, 129.6, 129.1, 126.7, 125.1, 123.5, 121.5, 118.2, 111.6, 111.3, 97.9.



[0352] (E)-2-氨基-3-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL014)

[0353]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).

[0354]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.6, 154.2, 145.8, 137.3, 135.1, 131.1, 128.2, 127.3, 125.7, 124.6, 123.0, 121.5, 119.3, 118.5, 113.6, 112.2, 110.8, 96.1, 56.2.

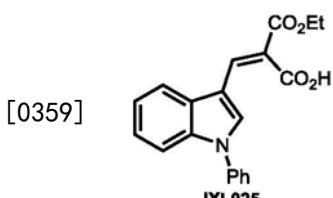


JXL021

[0356] 2-((1-苯基-1H-吲哚-3-基)亚甲基)丙二腈 (JXL021)

[0357]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.40 (m, 2H).

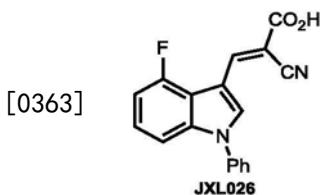
[0358]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.8, 137.3, 136.5, 133.6, 130.1, 128.9, 127.7, 124.9, 124.8, 123.7, 118.2, 115.1, 115.0, 111.9, 111.8, 73.7.



[0360] 2-(乙氧基羰基)-3-(1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸(E/Z异构体的混合物,1:1比例) (TXL 025)

[0361]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.08 (br. s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.61 (m, 4H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 1.23 (m, 3H)

[0362]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168.9, 167.8, 166.1, 164.9, 138.3, 136.1, 132.9, 132.1, 131.1, 130.9, 130.8, 128.5, 124.9, 124.4, 122.6, 122.2, 119.5, 111.6, 111.0, 61.7, 61.3, 14.7, 14.4.

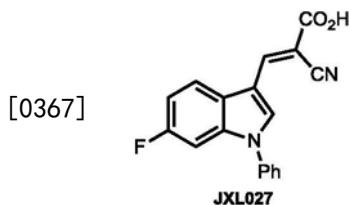


[0364] (E)-2-氰基-3-(4-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL026)

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 88.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.57 (m, 1H),

7.36 (m, 2H) , 7.19 (m, 1H) .

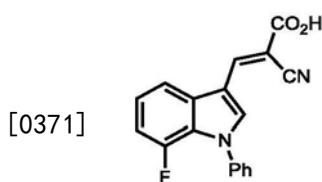
[0366]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.4, 156.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=245.6\text{Hz}$ ), 146.4, 138.7, 137.6, 133.4, 130.7, 129.5, 125.9, 125.4, 118.2, 116.3, 116.2, 109.5 (d,  $J_{\text{c-f}}=34.5\text{Hz}$ ), 109.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=23.2\text{Hz}$ ), 98.0.



[0368] (E)-2-氰基-3-(6-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL027)

[0369]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.59 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.66 (m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 9.2Hz, 1H), 7.25 (m, 1H).

[0370]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.6, 160.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=240.0\text{Hz}$ ), 145.7, 137.6, 136.6, 134.4, 130.8, 129.1, 125.0, 124.7, 121.6, 118.4, 111.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=24.2\text{Hz}$ ), 111.5, 98.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.2\text{Hz}$ ), 97.7.

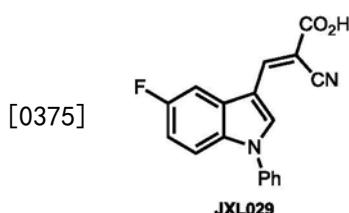


JXL028

[0372] (E)-2-氰基-3-(7-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL028)

[0373]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.62 (br. s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.30 (br. s, 1H), 7.17 (br. s, 1H).

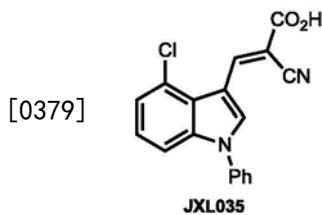
[0374]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.4, 149.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=247.5\text{Hz}$ ), 145.5, 139.0, 135.5, 131.9, 129.9, 129.3, 126.2, 124.3, 124.0, 118.3, 115.9, 111.8, 110.9 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.4\text{Hz}$ ), 98.1.



[0376] (E)-2-氨基-3-(5-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (IXL029)

[0377]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  13.57 (br. s, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.60 (s, 1H) , 8.01 (d,  $J$ =9.0Hz, 1H) . 7.70 (m, 4H) . 7.58 (m, 2H) . 7.24 (m, 1H) .

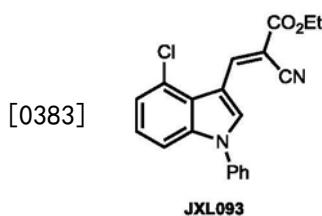
[0378]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.6, 159.4 (d,  $J_{\text{c-f}}=237.8\text{Hz}$ ), 145.8, 137.7, 135.1, 133.1, 130.7, 129.2, 129.1, 125.2, 118.5, 113.7, 113.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.5\text{Hz}$ ), 111.4, 105.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=24.2\text{Hz}$ ), 97.2.



[0380] (E)-3-(4-氯-1-苯基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL035)

[0381]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H).

[0382]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.5, 146.4, 138.0, 137.4, 134.5, 130.7, 130.5, 129.5, 125.7, 125.3, 124.9, 123.7, 118.4, 111.7, 110.9, 97.5.

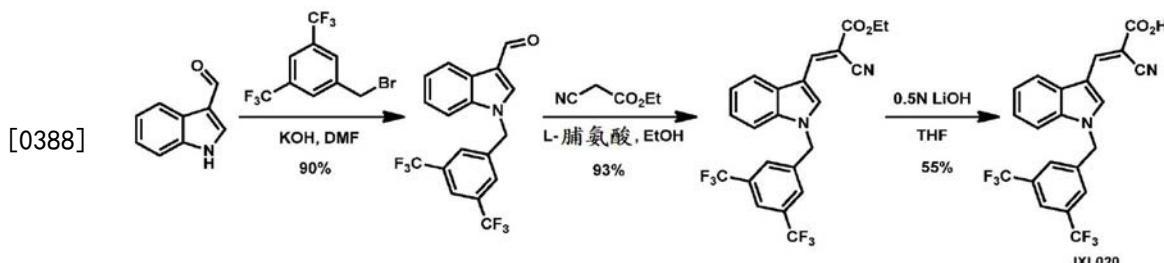


[0384] (E)-3-(4-氯-1-苯基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL093)

[0385]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.51 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.7, 0.8Hz, 1H), 7.22 (app. t, J=8.0Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0386]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 147.6, 138.1, 137.4, 134.2, 130.1, 129.0, 126.9, 125.3, 124.6, 124.5, 124.3, 118.0, 111.8, 110.6, 96.0, 62.1, 14.3.

[0387] JXL020合成的实验细节



[0389] 在0℃下,向吲哚-3-甲醛(3mmol,435mg)的干燥DMF(6mL)溶液中加入3,5-双(三氟甲基)苄基溴(1.2当量,3.6mmol,660μL)和KOH(1.2当量,3.6mmol,200mg)。将反应混合物在21℃搅拌2h。通过TLC显示反应完成后,将水(6mL)加入到反应小瓶中。反应混合物用二氯甲烷(15mL×3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过快速柱色谱(己烷/EtOAc=8:1)纯化得到所需产物。产率:90%,1001.7mg。

[0390] 向1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-甲醛(1mmol,371mg)的乙醇(1mL)溶液中加入2-氰基乙酸乙酯(1.3当量,1.3mmol,140μL)和L-脯氨酸(40mol%,0.4mmol,58mg)。将反应物在21℃下搅拌12h,并逐渐沉淀出黄色固体。反应完成后,将冰冷的水(2mL)加入到反应小瓶中。通过布氏漏斗过滤分离固体,并用水(2mL×3)洗涤并干燥得到所需产物。产率:93%,433mg。

[0391] 向(E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯

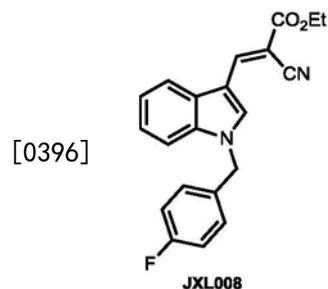
(0.21mmol, 100mg) 的 THF (2mL) 溶液中加入 0.5N LiOH 溶液 (3当量, 0.4mmol, 0.8mL)。将反应混合物在 21 °C 下搅拌 1h。通过 TLC 显示反应完成后, 蒸发 THF。滴加浓 HCl 以酸化反应混合物直至 pH 低于 1, 同时沉淀出黄色固体。将冰冷的水 (5mL) 加入到反应混合物中, 通过布氏漏斗过滤分离固体, 并用水 (5mL × 3) 洗涤。真空干燥后, 将固体用 2mL 溶剂混合物 (己烷/EtOAc = 5:1) 洗涤 5 至 10 次, 并通过 TLC 进行监测, 直至非极性杂质消失 (非极性化合物是逆行醛醇缩合产物, 可从滤液中回收)。最后, 通过 NMR 检查产物的纯度。产率: 55%, 52mg。

[0392] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL020)

[0393]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.37 (br. s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.83 (s, 2H).

[0394]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.7, 145.7, 140.3, 136.3, 134.8, 131.1, 130.8 (q,  $J$  = 31.1Hz), 128.9, 128.7, 127.9, 124.8, 124.3, 122.9 (q,  $J$  = 273.4Hz), 122.2, 119.3, 118.3, 95.6, 49.2.

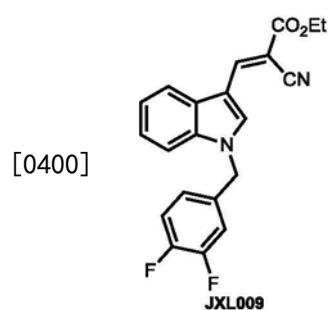
[0395] 通过类似于针对 JXL020 所述的路线合成以下化合物: JXL008、JXL009、JXL010、JXL011、JXL015、JXL016、JXL017、JXL018、JXL019、JXL036、JXL037、JXL038、JXL039、JXL040、JXL041、JXL050、JXL051、JXL052、JXL053、JXL054、JXL055、JXL56、JXL057、JXL058、JXL059、JXL060、JXL061、JXL062、JXL063、JXL064、JXL065、JXL066、JXL068、JXL069、JXL072、JXL073、JXL076、JXL077、JXL078、JXL081、JXL082、JXL087、JXL089、JXL090、JXL091。



[0397] (E)-2-氰基-3-(1-(4-氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL008)

[0398]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.60 (app. s, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (app. t, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.37 (q,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 1.40 (t,  $J$  = 7.1Hz, 3H).

[0399]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.7, 162.5 (d,  $J_{c-f}$  = 247.7Hz), 145.7, 136.1, 133.8, 130.9, 128.6, 128.5, 124.0, 122.7, 118.6, 118.0, 116.0 (d,  $J_{c-f}$  = 21.9Hz), 110.9, 110.4, 94.6, 61.9, 50.7, 14.2.

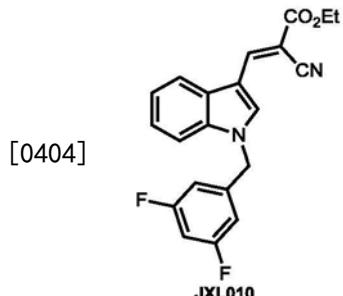


[0401] (E)-2-氰基-3-(1-(3,4-二氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL009)

[0402]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.38 (q,  $J$  = 7.1Hz,

2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

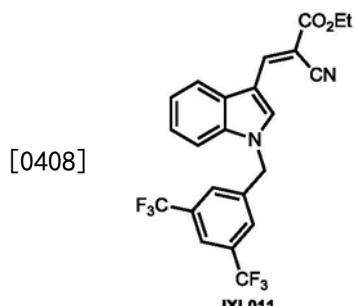
[0403]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.7, 150.7 (dd,  $J=251.2, 13.2\text{Hz}$ ), 150.2 (dd,  $J=250.4, 12.6\text{Hz}$ ), 145.7, 136.1, 133.7, 132.3, 128.6, 124.3, 122.9, 122.7, 120.0, 118.8, 118.0 (d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 115.9 (d,  $J=18.0\text{Hz}$ ), 110.8, 110.6, 95.2, 62.1, 50.4, 14.4.



[0405] (E)-2-氰基-3-(1-(3,5-二氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯 (JXL010)

[0406]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  88.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (app. t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (app. d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 5.41 (s, 2H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

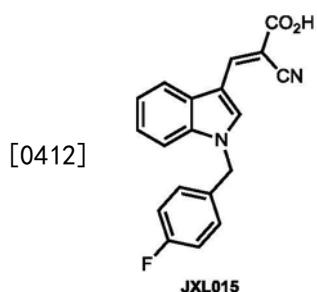
[0407]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 163.3 (dd,  $J_{\text{c-f}}=251.0, 12.5\text{Hz}$ ), 145.5, 139.2, 136.0, 133.6, 128.4, 124.3, 122.9, 118.7, 118.0, 110.7, 110.6, 109.5 (dd,  $J_{\text{c-f}}=19.9, 6.4\text{Hz}$ ), 103.8 (t,  $J_{\text{c-f}}=25.2\text{Hz}$ ), 95.3, 62.0, 50.4, 14.2.



[0409] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL011)

[0410]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  88.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.56 (s, 2H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

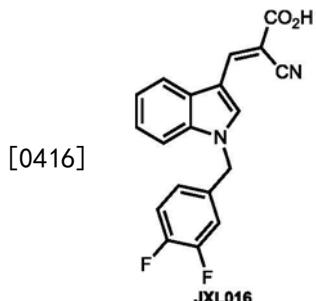
[0411]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.6, 145.6, 138.1, 136.0, 133.4, 132.7 (q,  $J=33.8\text{Hz}$ ), 128.6, 126.8, 124.7, 123.2, 122.9 (q,  $J=273.4\text{Hz}$ ), 122.6, 119.0, 118.0, 111.2, 110.4, 95.9, 62.1, 50.5, 14.3.



[0413] (E)-2-氰基-3-(1-(4-氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL015)

[0414]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 5.60 (s, 2H).

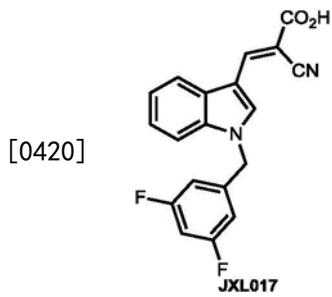
[0415]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 162.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=244.3\text{Hz}$ ), 145.6, 136.4, 134.6, 133.1, 130.0, 128.0, 124.1, 122.8, 119.2, 118.5, 116.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=21.7\text{Hz}$ ), 112.0, 109.8, 95.0, 49.6.



[0417] (E)-2-氰基-3-(1-(3,4-二氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL016)

[0418]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.34 (br. s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.10 (br. s, 1H), 5.61 (s, 2H).

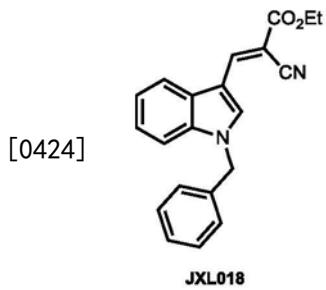
[0419]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 149.7 (dd,  $J_{\text{c-f}}=253.3, 13.6\text{Hz}$ ), 149.4 (dd,  $J_{\text{c-f}}=246.3, 11.6\text{Hz}$ ), 145.7, 136.4, 134.7, 134.5, 128.0, 124.7 (dd,  $J_{\text{c-f}}=5.9, 3.0\text{Hz}$ ), 124.2, 122.8, 119.2, 118.4, 118.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.0\text{Hz}$ ), 117.1 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.6\text{Hz}$ ), 112.0, 109.9, 95.0, 49.3.



[0421] (E)-2-氰基-3-(1-(3,5-二氟苄基)-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL017)

[0422]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (br. s, 2H), 5.65 (s, 2H).

[0423]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 162.9 (dd,  $J_{\text{c-f}}=247.0, 12.8\text{Hz}$ ), 145.6, 141.4, 136.4, 134.8, 128.0, 124.2, 122.9, 119.3, 118.4, 111.9, 111.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.1\text{Hz}$ ), 110.8, 103.8 (t,  $J_{\text{c-f}}=26.5\text{Hz}$ ), 95.5, 49.5.

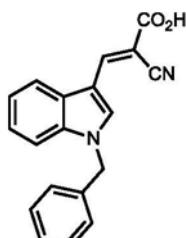


[0425] (E)-3-(1-苄基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL018)

[0426]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

[0427]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.8, 145.7, 136.2, 135.1, 134.0, 129.0, 128.5, 128.2, 126.8, 124.0, 122.6, 118.5, 118.1, 111.0, 110.3, 94.3, 61.8, 51.4, 14.2.

[0428]



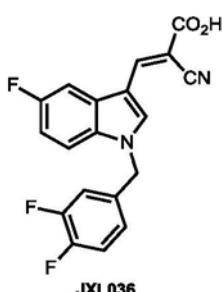
JXL019

[0429] (E)-3-(1-苄基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL019)

[0430]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.34 (br. s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (m, 7H), 5.62 (s, 2H).

[0431]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.8, 145.7, 136.8, 136.5, 134.7, 129.1, 128.2, 127.6, 124.0, 122.7, 120.0, 119.2, 118.5, 112.1, 109.7, 94.7, 50.4.

[0432]



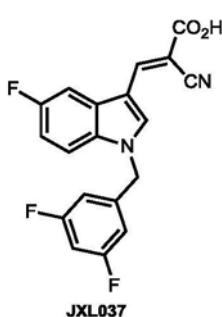
JXL036

[0433] (E)-2-氰基-3-(1-(3,4-二氟苄基)-5-氟-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL036)

[0434]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J=8.9, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 5.61 (s, 2H).

[0435]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.9, 159.4 (d,  $J_{\text{c-f}}=237.3\text{Hz}$ ), 149.8 (dd,  $J_{\text{c-f}}=247.1, 12.7\text{Hz}$ ), 149.5 (dd,  $J_{\text{c-f}}=246.6, 12.3\text{Hz}$ ), 146.0, 136.1, 134.5, 133.1, 129.1, 125.0, 118.5, 118.4, 117.4, 113.6, 112.5 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.2\text{Hz}$ ), 110.1, 105.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=25.1\text{Hz}$ ), 95.5, 49.7.

[0436]



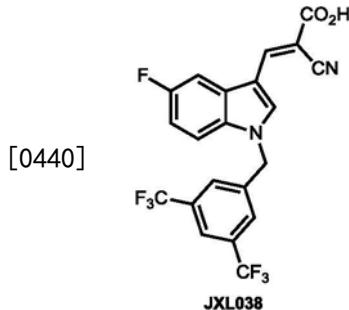
JXL037

[0437] (E)-2-氰基-3-(1-(3,5-二氟苄基)-5-氟-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL037)

[0438]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J=9.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H),

7.62 (dd,  $J=8.9, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (m, 2H), 7.00 (app.d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 5.65 (s, 2H).

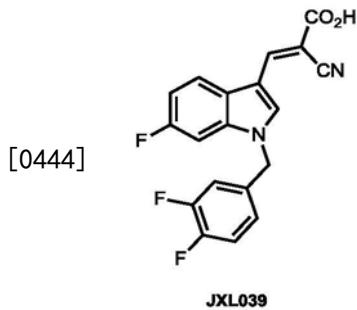
[0439]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.9, 163.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=247.7\text{Hz}$ ), 159.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=237.6\text{Hz}$ ), 145.9, 141.4, 136.3, 133.2, 129.1, 118.5, 113.6, 112.6 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.3\text{Hz}$ ), 111.3, 110.2, 105.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=24.9\text{Hz}$ ), 104.0 (t,  $J_{\text{c-f}}=25.2\text{Hz}$ ), 95.9, 49.8.



[0441] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-氟-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL038)

[0442]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  88.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.86 (dd,  $J=9.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (dd,  $J=8.9, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dt,  $J=9.0, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 5.83 (s, 2H).

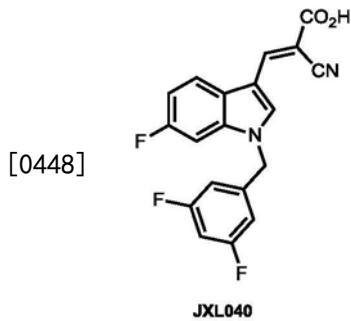
[0443]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 159.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=237.5\text{Hz}$ ), 145.9, 140.3, 136.2, 133.1, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.1\text{Hz}$ ), 129.1, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=272.2\text{Hz}$ ), 118.4, 113.5, 112.7, 112.5, 110.4, 105.5, 105.3, 96.1, 49.6.



[0445] (E)-2-氰基-3-(1-(3,4-二氟苄基)-6-氟-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL039)

[0446]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  88.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J=8.7, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=9.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 2H).

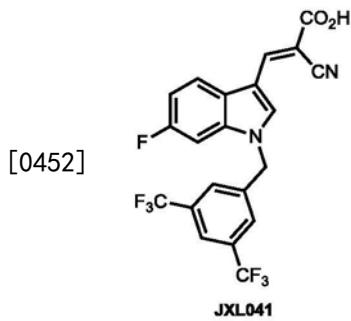
[0447]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 160.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=239.3\text{Hz}$ ), 149.8 (dd,  $J_{\text{c-f}}=239.3, 25.2\text{Hz}$ ), 149.6 (dd,  $J_{\text{c-f}}=246.3, 25.2\text{Hz}$ ), 145.8, 136.8, 135.3, 134.5, 125.1, 125.0, 124.6, 121.1, 118.5, 117.5, 111.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=23.9\text{Hz}$ ), 110.2, 98.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=26.5\text{Hz}$ ), 96.2, 49.4.



[0449] (E)-2-氰基-3-(1-(3,5-二氟苄基)-6-氟-1H-吲哚-3-基)丙烯酸 (JXL040)

[0450]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (dd, J=8.6, 5.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.62 (s, 2H).

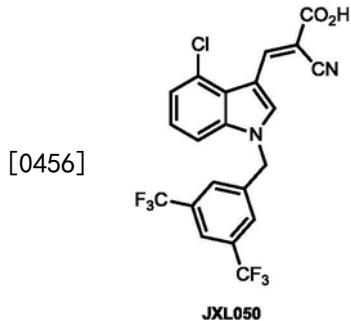
[0451]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.8, 163.0 (d, J<sub>c-f</sub>=239.4Hz), 162.9 (d, J<sub>c-f</sub>=248.6Hz), 160.4 (d, J<sub>c-f</sub>=239.4Hz), 145.5, 141.3, 136.8, 135.2, 124.6, 121.1, 118.4, 111.3, 111.1, 110.3, 104.0 (t, J<sub>c-f</sub>=25.2Hz), 98.7 (d, J<sub>c-f</sub>=26.5Hz), 96.9, 49.6.



[0453] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-6-氟-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL041)

[0454]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (app.s, 3H), 8.01 (dd, J=8.7, 5.1Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.8, 2.0Hz, 1H), 7.13 (dt, J=9.3, 2.1Hz, 1H), 5.78 (s, 2H).

[0455]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.7, 159.9 (d, J<sub>c-f</sub>=264.6Hz), 145.8, 140.2, 136.8, 135.3, 131.1 (q, J<sub>c-f</sub>=33.3Hz), 129.1, 124.5, 123.6 (q, J<sub>c-f</sub>=273.7Hz), 122.5, 121.2, 118.4, 111.4 (d, J<sub>c-f</sub>=25.2Hz), 110.4, 98.6 (d, J<sub>c-f</sub>=27.2Hz), 96.7, 49.4.

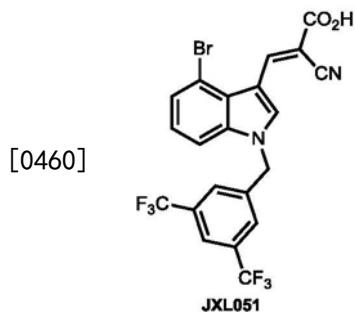


[0457] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-氯-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL050)

[0458]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 5.86 (s, 2H).

[0459]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.7, 146.7, 140.0, 138.0, 135.6, 131.1 (q, J<sub>c-f</sub>=

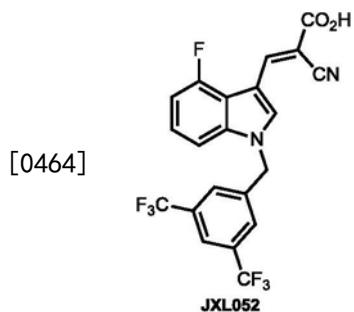
33.1Hz), 129.1, 125.6, 125.1, 124.7, 124.5, 123.7, 123.6 (q,  $J_{c-f} = 273.7$ Hz), 122.5, 111.6, 109.9, 96.7, 49.6.



[0461] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL051)

[0462]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 89.37 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.07 (app.s, 3H), 7.77 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

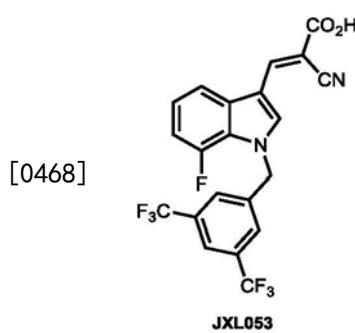
[0463]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8164.7, 146.3, 140.0, 138.0, 135.8, 131.0 (q,  $J_{c-f} = 33.1$ Hz), 129.1, 127.9, 125.4, 124.9, 123.7 (q,  $J_{c-f} = 273.2$ Hz), 122.5, 118.2, 113.6, 122.1, 110.2, 96.6, 49.5.



[0465] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-氟-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL052)

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 88.80 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (app.s, 3H), 7.54 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 11.1, 8.2$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H).

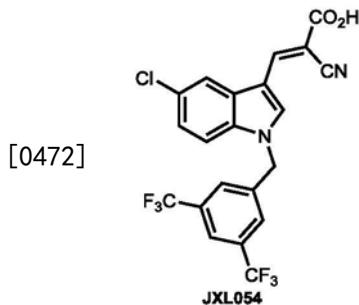
[0467]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8164.5, 155.7 (d,  $J_{c-f} = 239.4$ Hz), 146.5, 140.1, 138.8, 134.5, 131.1 (q,  $J_{c-f} = 33.0$ Hz), 129.0, 125.1 (d,  $J_{c-f} = 7.6$ Hz), 124.7, 123.6 (q,  $J_{c-f} = 273.5$ Hz), 122.5, 118.1, 116.1 (d,  $J_{c-f} = 18.5$ Hz), 108.8, 108.5, 97.2, 49.7.



[0469] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-7-氟-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL053)

[0470]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.73 (br.s, 1H), 8.48 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 7.89 (br.s, 2H), 7.78 (br.s,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (br.s, 1H), 7.10 (br.s, 1H), 5.89 (s, 2H).

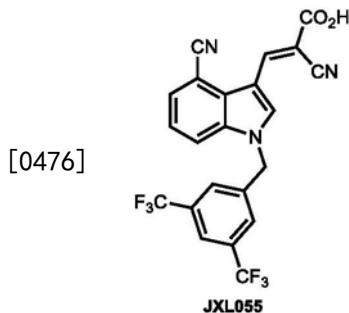
[0471]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.6, 159.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=245.7\text{Hz}$ ), 145.6, 141.0, 136.2, 132.1, 130.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.0\text{Hz}$ ), 128.4, 123.9, 123.8, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.3\text{Hz}$ ), 122.4 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ), 118.1, 115.8, 110.6, 110.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ), 97.3, 52.0.



[0473] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-氯-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL054)

[0474]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.70 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.83 (s, 2H).

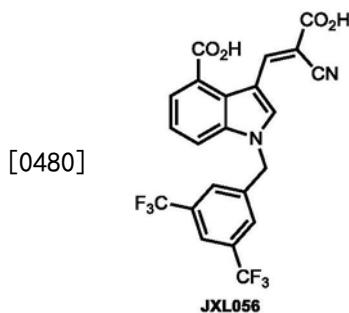
[0475]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.7, 145.7, 140.2, 135.9, 135.1, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.0\text{Hz}$ ), 129.3, 129.0, 127.9, 124.4, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 122.5, 119.5, 118.4, 113.6, 109.9, 96.9, 49.5.



[0477] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-氰基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL055)

[0478]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 7.80 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (s, 2H).

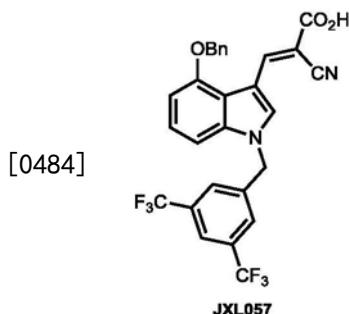
[0479]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.4, 144.4, 139.9, 136.7, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.0\text{Hz}$ ), 129.7, 129.2, 126.6, 124.3, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.7\text{Hz}$ ), 122.7, 118.6, 117.9, 117.8, 109.3, 101.7, 98.1, 49.5.



[0481] (E)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-3-(2-羧基-2-氰基乙烯基)-1H-吲哚-4-羧酸 (JXL056)

[0482]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.26 (br. s, 1H) , 8.88 (br. s, 1H) , 8.05 (app. s, 3H) , 7.94 (br. s, 1H) , 7.76 (br. s, 1H) , 7.37 (br. s, 1H) , 5.85 (s, 2H) .

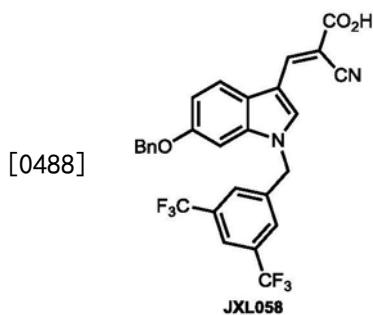
[0483]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  169.3, 165.0, 150.6, 140.2, 137.7, 136.0, 131.1 (q, J<sub>c-f</sub>=33.0Hz) , 129.0, 125.9, 125.2, 124.7, 123.6 (q, J<sub>c-f</sub>=273.7Hz) , 123.5, 122.5, 118.3, 116.1, 110.1, 96.4, 49.3.



[0485] (E)-3-(4-(苄氧基)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL057)

[0486]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.15 (s, 1H) , 8.72 (s, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 7.99 (s, 2H) , 7.54 (br. s, 3H) , 7.37 (br. s, 2H) , 7.28 (m, 2H) , 6.95 (s, 1H) , 5.81 (s, 2H) , 5.28 (s, 2H) .

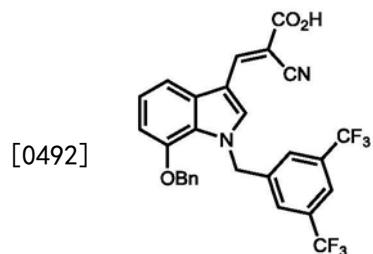
[0487]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  165.0, 153.7, 148.6, 140.5, 137.9, 133.4, 131.2 (q, J<sub>c-f</sub>=32.8Hz) , 128.9, 128.8, 128.1, 127.5, 125.4, 124.7, 123.6 (q, J<sub>c-f</sub>=273.7Hz) , 122.3, 118.5, 117.0, 110.5, 105.6, 105.2, 95.5, 70.0, 49.5.



[0489] (E)-3-(6-(苄氧基)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL058)

[0490]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.63 (s, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 8.03 (s, 2H) , 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.32 (m, 6H) , 6.97 (d, J=8.3Hz, 1H) , 5.77 (s, 2H) , 5.09 (s, 2H) .

[0491]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  165.0, 156.7, 146.1, 140.5, 137.5, 137.3, 134.3, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 126.9, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 122.4, 121.9, 118.5, 113.3, 110.5, 96.8, 95.6, 70.2, 49.2.

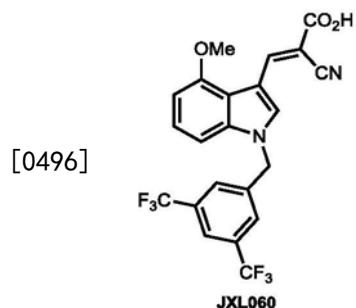


JXL059

[0493] (E)-3-(7-(苄氧基)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL059)

[0494]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.61 (br.s, 1H), 8.45 (br.s, 1H), 7.97 (br.s, 1H), 7.60 (br.s, 2H), 7.51 (br.s, 1H), 7.25 (br.s, 2H), 7.16 (br.s, 2H), 6.91 (br.s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.13 (s, 2H).

[0495]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.8, 146.6, 145.7, 142.3, 136.6, 135.4, 130.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 130.5, 128.8, 128.4, 128.0, 127.5, 125.7, 124.1, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.7\text{Hz}$ ), 121.8, 118.3, 111.8, 110.3, 107.1, 96.2, 70.3, 52.4.

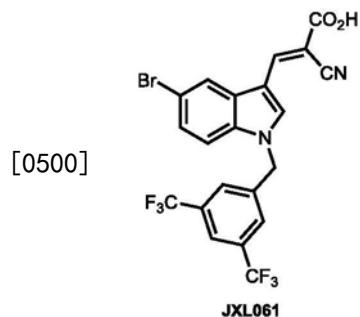


JXL060

[0497] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL060)

[0498]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.24 (app.s, 2H), 6.82 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0499]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  165.0, 154.8, 148.6, 140.5, 137.8, 133.3, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 128.9, 125.4, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.7\text{Hz}$ ), 122.5, 118.5, 116.8, 110.5, 105.0, 104.3, 95.3, 56.2, 49.5.

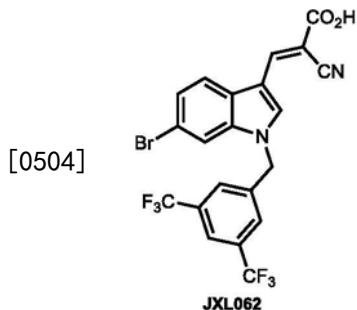


JXL061

[0501] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-5-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL061)

[0502]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.64 (app. s, 1H), 7.44 (app. s, 1H), 5.82 (s, 2H).

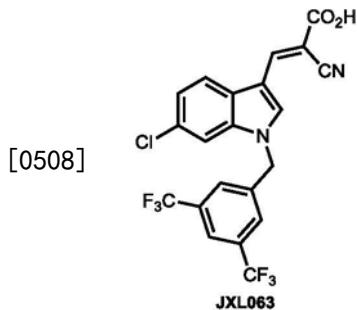
[0503]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.7, 145.3, 140.3, 135.5, 135.3, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.8, 128.9, 127.0, 124.7, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 122.5, 122.3, 118.5, 113.9, 109.9, 97.7, 49.5.



[0505] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-6-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL062)

[0506]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (s, 2H).

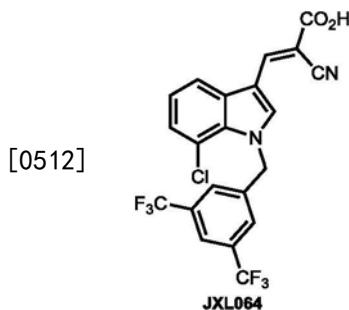
[0507]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.7, 145.6, 140.2, 137.4, 135.3, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.1, 127.0, 125.9, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 122.5, 121.5, 118.2, 117.2, 114.8, 110.3, 96.9, 49.3.



[0509] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-6-氯-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL063)

[0510]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.00 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.28 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (s, 2H).

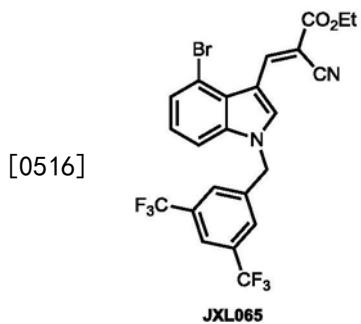
[0511]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.7, 145.6, 140.2, 137.0, 135.4, 131.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.2, 129.0, 126.7, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 123.3, 122.5, 121.2, 118.2, 111.9, 110.3, 97.0, 49.3.



[0513] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-7-氯-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL064)

[0514]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d,  $J$ =7.5Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.32 (d,  $J$ =7.1Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.14 (s, 2H).

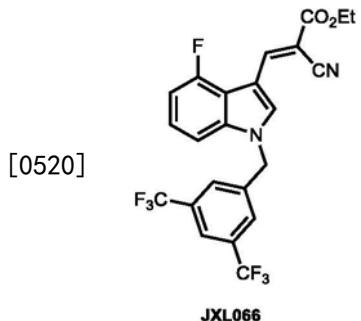
[0515]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.5, 145.1, 142.1, 136.9, 131.5, 131.2 (q,  $J_{\text{c-f}}$ =32.8Hz), 127.6, 126.1, 124.1, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}$ =274.0Hz), 122.5, 122.0, 118.8, 118.0, 116.9, 110.3, 97.9, 51.8.



[0517] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-4-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL065)

[0518]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.52 (d,  $J$ =7.4Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.37 (q,  $J$ =7.1Hz, 2H), 1.40 (t,  $J$ =7.1Hz, 3H).

[0519]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  163.4, 146.9, 137.6, 137.4, 134.3, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}$ =33.9Hz), 128.2, 126.7, 125.6, 125.1, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}$ =273.4Hz), 122.7, 118.0, 114.9, 111.8, 109.9, 96.3, 62.2, 50.6, 14.3.

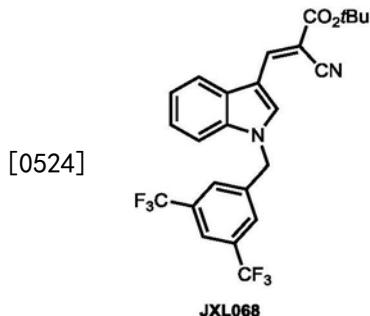


[0521] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-4-氟-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL066)

[0522]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 2H),

7.23 (m, 1H) , 7.01 (m, 2H) , 5.54 (s, 2H) , 4.37 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) .

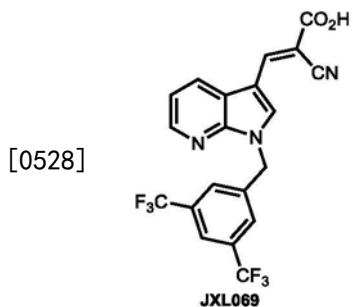
[0523]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  163.1, 157.4 (d,  $J=243.9\text{Hz}$ ) , 147.4, 138.2 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ ) , 137.8, 133.2, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.9\text{Hz}$ ) , 126.7, 125.3, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ) , 122.7, 117.9, 116.9 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.6\text{Hz}$ ) , 110.0, 109.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=19.5\text{Hz}$ ) , 106.6, 97.1, 62.2, 50.7, 14.3.



[0525] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸叔丁酯 (JXL068)

[0526]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.57 (s, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 7.86 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.84 (s, 1H) , 7.56 (s, 2H) , 7.33 (m, 2H) , 7.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 5.55 (s, 2H) , 1.59 (s, 9H) .

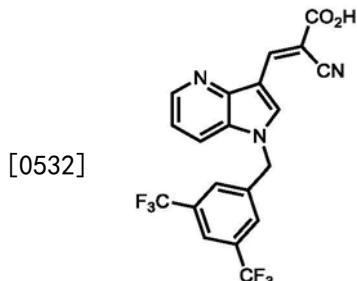
[0527]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.4, 144.7, 138.2, 135.9, 133.0, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ) , 128.6, 126.7, 124.5, 123.0, 122.9 (q,  $J_{\text{c-f}}=277.2\text{Hz}$ ) , 122.6, 119.0, 118.2, 111.1, 110.4, 97.7, 82.9, 50.4, 28.1.



[0529] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL069)

[0530]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.85 (s, 1H) , 8.47 (m, 3H) , 8.09 (s, 2H) , 8.04 (s, 1H) , 7.35 (dd,  $J=7.1, 4.6\text{Hz}$ , 1H) , 5.84 (s, 2H) .

[0531]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  185.9, 164.6, 147.8, 146.1, 145.5, 141.0, 135.2, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ) , 129.4, 126.9, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ) , 122.3, 120.1, 119.1, 118.2, 97.1, 47.8.

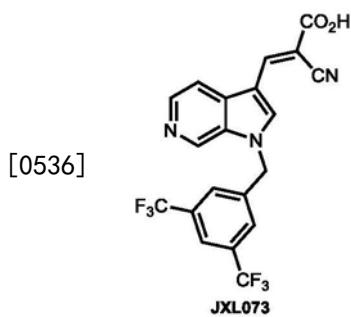


JXL072

[0533] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL072)

[0534]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 2H).

[0535]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.5, 145.9, 144.2, 140.1, 135.9, 131.1 (q, J<sub>c-f</sub>=32.8Hz), 129.6, 129.2, 124.7, 123.6 (q, J<sub>c-f</sub>=274.0Hz), 122.5, 120.0, 119.5, 117.9, 110.1, 97.2, 49.8.

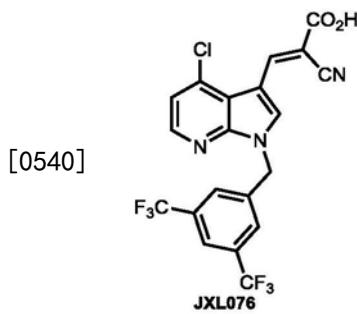


JXL073

[0537] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL073)

[0538]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (app.s, 2H), 5.95 (s, 2H).

[0539]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.5, 145.5, 140.7, 139.9, 138.1, 134.5, 133.6, 131.1 (q, J<sub>c-f</sub>=32.8Hz), 129.4, 127.2, 123.6 (q, J<sub>c-f</sub>=274.0Hz), 122.7, 118.0, 114.6, 109.7, 97.9, 49.8.

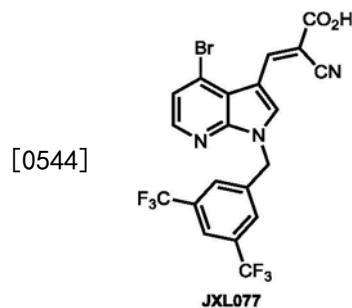


JXL076

[0541] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL076)

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.04 (br.s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 5.85 (s, 2H).

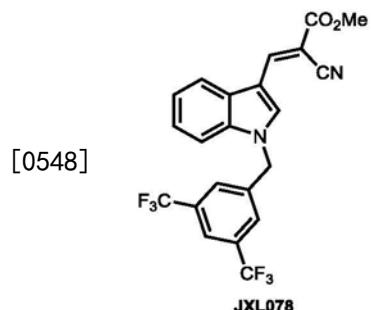
[0543]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.4, 148.7, 145.8, 145.7, 140.2, 136.1, 135.3, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.5, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 122.4, 120.4, 117.7, 116.8, 108.2, 98.1, 48.2.



[0545] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸 (JXL077)

[0546]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.85 (s, 2H).

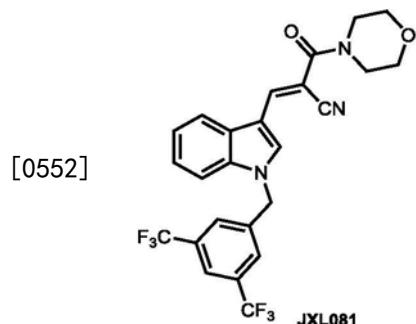
[0547]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  164.4, 148.2, 145.5, 145.3, 140.2, 135.4, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.6, 124.9, 123.7, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 122.4, 118.4, 117.7, 108.6, 97.9, 48.2.



[0549] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸甲酯 (JXL078)

[0550]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0551]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.5, 145.8, 138.1, 136.0, 133.5, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 128.6, 126.8, 124.7, 123.9, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ), 123.2, 119.1, 118.0, 111.2, 110.5, 95.4, 53.0, 50.5.

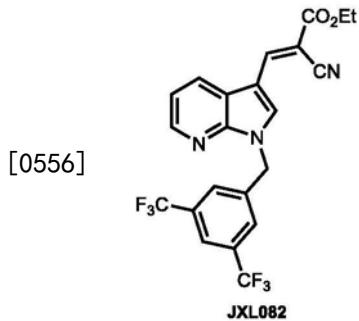


[0553] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-2-(吗啉-4-羧基)丙烯腈

(JXL081)

[0554]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.56 (app.s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.77 (br.s, 8H).

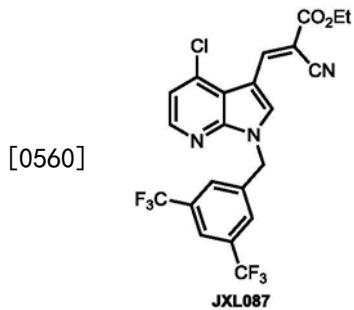
[0555]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.0, 145.2, 138.4, 135.8, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}} = 34.0\text{Hz}$ ), 131.8, 128.4, 126.8, 125.0, 124.5, 123.1 (q,  $J_{\text{c-f}} = 273.3\text{Hz}$ ), 122.8, 121.8, 119.0, 118.6, 111.4, 110.3, 98.1, 66.7, 50.3, 50.0.



[0557] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL082)

[0558]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (dd,  $J = 4.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (dd,  $J = 7.9, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 5.69 (s, 2H), 4.38 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H).

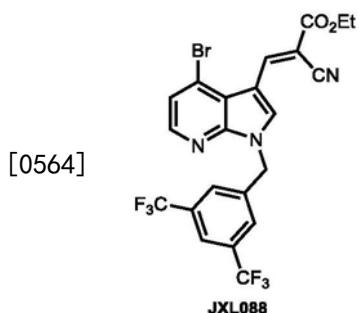
[0559]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.3, 147.6, 145.7, 145.0, 138.5, 132.7, 132.3 (q,  $J_{\text{c-f}} = 33.6\text{Hz}$ ), 127.9, 127.7, 123.1 (q,  $J_{\text{c-f}} = 273.3\text{Hz}$ ), 122.5, 120.3, 119.0, 117.6, 109.4, 97.0, 62.3, 48.3, 14.3.



[0561] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL087)

[0562]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.31 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H).

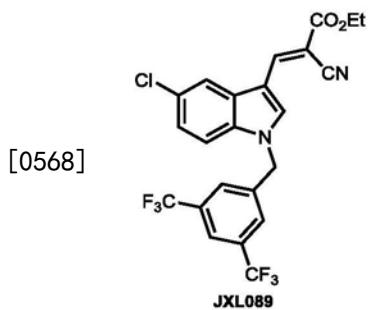
[0563]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 148.5, 146.2, 145.4, 138.1, 137.4, 133.1, 132.4 (q,  $J_{\text{c-f}} = 33.7\text{Hz}$ ), 128.0, 122.9 (q,  $J_{\text{c-f}} = 273.4\text{Hz}$ ), 122.6, 121.8, 117.6, 117.2, 109.7, 97.8, 62.4, 48.6, 14.3.



[0565] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL088)

[0566]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.49 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 5.67 (s, 2H), 4.37 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.39 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

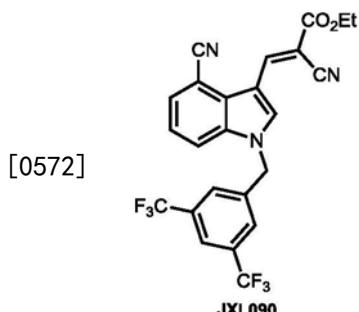
[0567]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.1, 148.1, 145.7, 145.1, 138.1, 137.4, 133.4, 132.4 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 123.7, 122.9 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 122.6, 119.7, 117.6, 110.0, 101.4, 97.4, 62.4, 48.6, 14.3.



[0569] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-5-氯-1H-吗啉-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL089)

[0570]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J=8.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.54 (s, 2H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

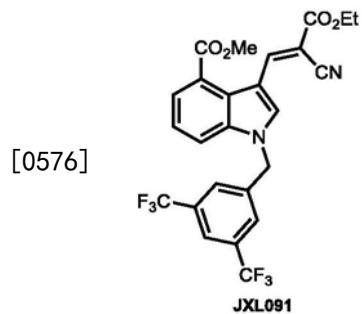
[0571]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2, 144.8, 137.7, 134.3, 134.1, 132.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 129.7, 129.3, 126.7, 125.1, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 122.7, 118.9, 117.7, 111.6, 110.6, 96.9, 62.3, 50.6, 14.3.



[0573] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-4-氰基-1H-吗啉-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL090)

[0574]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J=7.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (s, 2H), 7.49 (dd,  $J=8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.4, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (s, 2H), 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

[0575]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.6, 144.3, 137.3, 136.2, 135.1, 132.9 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 129.4, 127.3, 126.7, 124.1, 123.0, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 117.9, 117.5, 115.4, 110.7, 103.5, 98.6, 62.4, 50.6, 14.3.

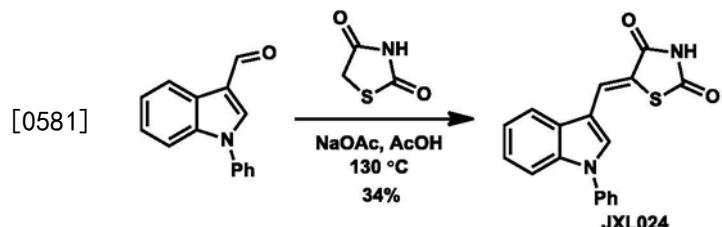


[0577] (E)-1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-3-(2-氰基-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-4-羧酸甲酯 (JXL091)

[0578]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H,  $J=7.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.40 (dd,  $J=8.3, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J=8.3, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (s, 2H), 4.37 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

[0579]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 163.5, 150.1, 137.8, 137.2, 134.9, 132.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 126.7, 125.8, 125.1, 123.6, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 122.7, 121.7, 118.0, 114.6, 111.3, 96.4, 62.1, 52.6, 50.5, 14.3.

[0580] JXL024合成的实验细节



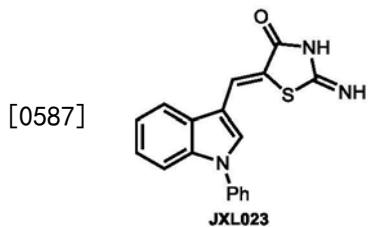
[0582] 向1-苯基-1H-吲哚-3-甲醛 (0.4mmol, 90mg) 的AcOH (3mL) 溶液中加入噻唑烷-2,4-二酮 (1当量, 0.4mmol, 46.8mg) 和NaOAc (3当量, 98mg)。将反应混合物回流搅拌24小时。冷却至21°C后, 将反应混合物通过真空过滤进行过滤, 并用AcOH (3mL×3) 和水 (5mL×3) 洗涤。真空干燥后, 产生所需产物。产率:34%, 44mg。

[0583] (Z)-5-((1-苯基-1H-吲哚-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (JXL024)

[0584]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (app.d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (app.t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 2H).

[0585]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172.5, 169.5, 138.4, 136.2, 130.5, 129.9, 128.3, 128.2, 125.0, 124.6, 122.4, 121.5, 121.4, 119.6, 113.0, 111.5.

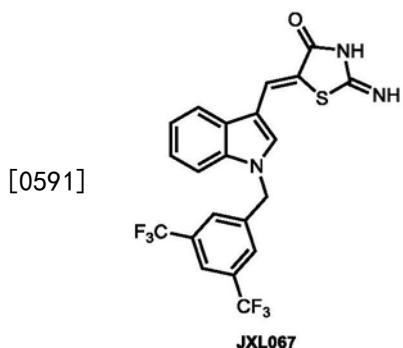
[0586] 通过类似于针对JXL024所述的路线合成以下化合物:JXL067、JXL070、JXL072、JXL074、JXL075。



[0588] (Z)-2-亚氨基-5-((1-苯基-1H-吲哚-3-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮 (JXL023)

[0589]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.94 (br. s, 1H) , 9.33 (br. s, 1H) , 8.97 (s, 1H) , 7.64 (m, 10H) .

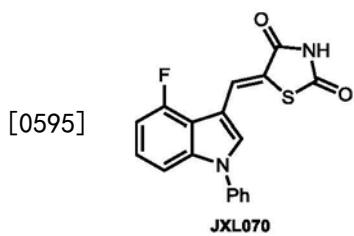
[0590]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  180.9, 174.8, 172.5, 138.6, 136.2, 130.5, 129.3, 128.1, 126.3, 124.8, 124.5, 122.2, 120.3, 119.7, 113.5, 111.5.



[0592] (Z)-5-((1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)亚甲基)-2-亚氨基噻唑烷-4-酮 (JXL067)

[0593]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.21 (s, 1H) , 9.01 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.94 (br. s, 3H) , 7.86 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H) , 7.81 (s, 1H) , 7.58 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) , 7.24 (m, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 5.76 (s, 2H) .

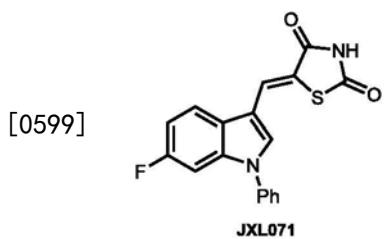
[0594]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  180.0, 174.9, 141.4, 136.5, 131.0 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ) , 130.4, 128.5, 127.9, 125.1, 123.8, 123.6 (q,  $J_{\text{c-f}}=274.0\text{Hz}$ ) , 122.1, 121.7, 120.8, 119.3, 111.8, 111.3, 48.9.



[0596] (Z)-5-((4-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 (JXL070)

[0597]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.45 (br. s, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.83 (s, 1H) , 7.65 (m, 4H) , 7.52 (s, 1H) , 7.32 (m, 2H) , 7.12 (m, 1H) .

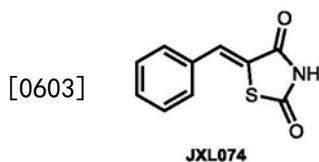
[0598]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168.0, 167.7, 156.9 (d,  $J_{\text{c-f}}=245.7\text{Hz}$ ) , 138.7 (d,  $J_{\text{c-f}}=10.1\text{Hz}$ ) , 137.9, 130.8, 130.5, 128.8, 125.5, 125.4, 124.3, 120.0, 116.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ) , 110.7, 108.5, 108.1 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ) .



[0600] (Z)-5-((6-氟-1-苯基-1H-吲哚-3-基) 亚甲基) 嘧唑烷-2,4-二酮 (JXL071)

[0601]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.42 (s, 1H), 8.06 (app. s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H).

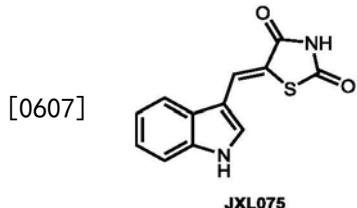
[0602]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168.0, 167.7, 160.6 (d,  $J_{\text{c-f}}=245.7\text{Hz}$ ), 138.0, 136.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=12.6\text{Hz}$ ), 131.0, 130.6, 128.5, 125.0, 124.8, 123.5, 121.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=10.0\text{Hz}$ ), 120.0, 112.6, 111.1 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ), 98.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=18.9\text{Hz}$ ).



[0604] (Z)-5-亚苄基噻唑烷-2,4-二酮 (JXL074)

[0605]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.60 (br. s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (app. d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (app. t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (m, 1H).

[0606]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168.4, 167.8, 133.5, 132.3, 130.9, 130.5, 129.8, 124.0.

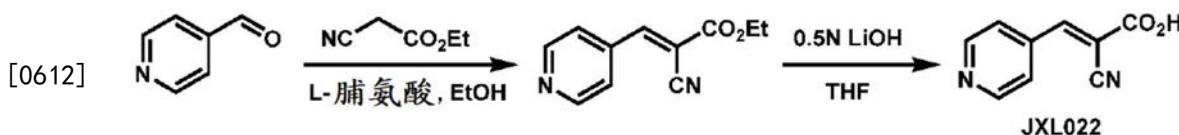


[0608] (Z)-5-((1H-吲哚-3-基) 亚甲基) 嘧唑烷-2,4-二酮 (JXL075)

[0609]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.28 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H).

[0610]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168.2, 167.8, 136.7, 129.1, 127.3, 125.0, 123.5, 121.5, 118.8, 116.7, 112.9, 110.9.

[0611] JXL022合成的实验细节



[0613] 向4-吡啶甲醛 (1mmol, 107mg) 的乙醇 (1mL) 溶液中加入2-氰基乙酸乙酯 (1.3当量, 1.3mmol, 140 $\mu\text{L}$ ) 和L-脯氨酸 (40mol%, 0.4mmol, 58mg)。将反应物在21°C下搅拌12h, 并逐渐沉淀出黄色固体。反应完成后, 将冰冷的水 (2mL) 加入到反应小瓶中。通过布氏漏斗过滤分离固体, 并用水 (2mL  $\times$  3) 洗涤并干燥得到所需产物 (E)-2-氰基-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

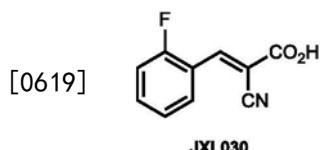
[0614] 向 (E)-2-氰基-3-(吡啶-4-基)丙烯酸酯 (0.21mmol, 42.4mg) 的THF (2mL) 溶液中加入0.5N LiOH溶液 (3当量, 0.4mmol, 0.8mL)。将反应混合物在21℃下搅拌1h。通过TLC显示反应完成后, 蒸发THF。滴加浓HCl以酸化反应混合物直至pH低于1, 同时沉淀出黄色固体。将冰冷的水 (5mL) 加入到反应混合物中, 通过布氏漏斗过滤分离固体, 并用水 (5mL×3) 洗涤。真空干燥后, 将固体用2mL溶剂混合物 (己烷/EtOAc=5:1) 洗涤5至10次, 并通过TLC进行监测直至非极性杂质消失。最后, 通过NMR检查产物的纯度。产率: 64%, 23.4mg。

[0615] (E)-2-氰基-3-(吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (JXL022)

[0616]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 4.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) .

[0617]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.2, 152.0, 151.0, 137.9, 123.2, 114.2, 108.2, 63.2, 14.0.

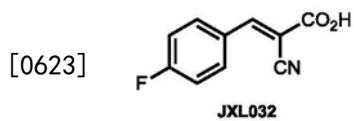
[0618] 通过类似于针对JXL022所述的路线合成以下化合物: JXL030、JXL031、JXL032、JXL033、JXL034、JXL042、JXL43、JXL044、JXL045、JXL046、JXL047、JXL048、JXL049。



[0620] (E)-2-氰基-3-(2-氟苯基)丙烯酸 (JXL030)

[0621]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 1H) .

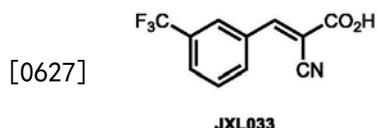
[0622]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  162.9, 161.5 (d,  $J_{\text{c-f}}=256.2\text{Hz}$ ), 145.4 (d,  $J_{\text{c-f}}=7.8\text{Hz}$ ), 135.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=9.2\text{Hz}$ ), 128.7, 124.7, 119.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=10.9\text{Hz}$ ), 115.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=21.9\text{Hz}$ ), 114.9, 105.9.



[0624] (E)-2-氰基-3-(4-氟苯基)丙烯酸 (JXL032)

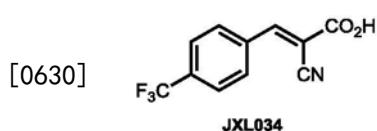
[0625]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.29 (m, 2H) .

[0626]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  165.2 (d,  $J_{\text{c-f}}=255.2\text{Hz}$ ), 163.5, 153.1, 133.3 (d,  $J_{\text{c-f}}=9.3\text{Hz}$ ), 128.3, 116.0 (d,  $J_{\text{c-f}}=22.4\text{Hz}$ ), 115.3, 103.2.



[0628] (E)-2-氰基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙烯酸 (JXL033)

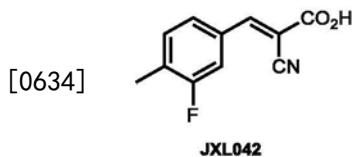
[0629]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.80 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (app. t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H) .



[0631] (E)-2-氰基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙烯酸 (JXL034)

[0632]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.39 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H).

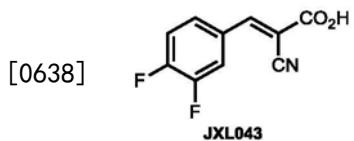
[0633]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ162.8, 152.6, 135.4, 133.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.9\text{Hz}$ ), 131.0, 125.7, 123.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=272.2\text{Hz}$ ), 114.8, 106.7.



[0635] (E)-2-氰基-3-(3-氟-4-甲基苯基)丙烯酸 (JXL042)

[0636]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.28 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.49 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (s, 3H).

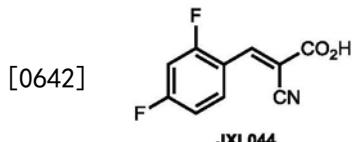
[0637]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.6, 160.9 (d,  $J_{\text{c-f}}=244.6\text{Hz}$ ), 153.5, 133.0, 131.6 (d,  $J_{\text{c-f}}=7.5\text{Hz}$ ), 130.8 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.6\text{Hz}$ ), 127.2, 117.9 (d,  $J_{\text{c-f}}=23.9\text{Hz}$ ), 116.4, 104.5, 15.0.



[0639] (E)-2-氰基-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸 (JXL043)

[0640]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.32 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (br. s, 1H), 7.67 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

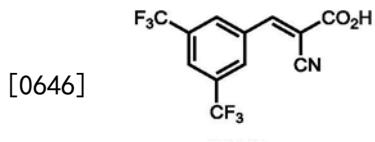
[0641]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.3, 152.3, 152.2 (dd,  $J_{\text{c-f}}=255.4, 12.6\text{Hz}$ ), 149.9 (dd,  $J_{\text{c-f}}=248.2, 12.6\text{Hz}$ ), 129.8, 128.8, 120.1 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.6\text{Hz}$ ), 119.1 (d,  $J_{\text{c-f}}=17.6\text{Hz}$ ), 116.3, 105.8.



[0643] (E)-2-氰基-3-(2,4-二氟苯基)丙烯酸 (JXL044)

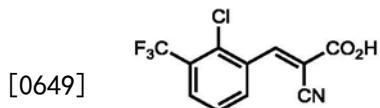
[0644]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ14.2 (br. s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.35 (dt,  $J=8.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H).

[0645]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ165.5 (dd,  $J_{\text{c-f}}=255.8, 12.6\text{Hz}$ ), 163.1, 161.9 (dd,  $J_{\text{c-f}}=270.5, 12.6\text{Hz}$ ), 145.1, 131.1, 117.0, 115.9, 113.5 (d,  $J_{\text{c-f}}=22.7\text{Hz}$ ), 106.8, 105.6 (t,  $J_{\text{c-f}}=26.5\text{Hz}$ ).



[0647] (E)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-2-氰基丙烯酸 (JXL045)

[0648]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.59 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

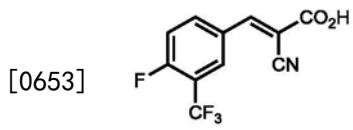


JXL046

[0650] (E)-3-(2-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-氰基丙烯酸 (JXL046)

[0651]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (s, 1H) , 8.23 (d, J=7.7Hz, 1H) , 8.05 (d, J=7.4Hz, 1H) , 7.75 (app. t, J=7.9Hz, 1H) .

[0652]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.6, 150.5, 134.4, 133.5, 132.1, 131.2, 128.9, 128.3 (q, J<sub>c-f</sub>=30.2Hz) , 123.1 (q, J<sub>c-f</sub>=274.1Hz) 115.1, 111.1.

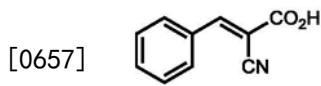


JXL047

[0654] (E)-2-氰基-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)丙烯酸 (JXL047)

[0655]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46 (dd, J=7.1, 1.8Hz, 1H) , 8.44 (s, 1H) , 8.40 (m, 1H) , 7.75 (m, 1H) .

[0656]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.3, 161.1 (d, J<sub>c-f</sub>=262.1Hz) , 152.2, 137.6 (d, J<sub>c-f</sub>=10.1Hz) , 130.5, 129.3, 122.6 (q, J<sub>c-f</sub>=272.8Hz) , 118.9 (d, J<sub>c-f</sub>=21.2Hz) , 118.2 (qd, J<sub>c-f</sub>=32.9, 12.6Hz) , 116.2, 106.3.

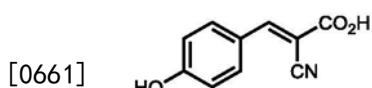


JXL048

[0658] (E)-2-氰基-3-苯基丙烯酸 (JXL048)

[0659]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (s, 1H) , 8.02 (m, 2H) , 7.59 (m, 3H) .

[0660]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.7, 154.9, 133.6, 132.0, 131.1, 129.8, 116.5, 104.3.



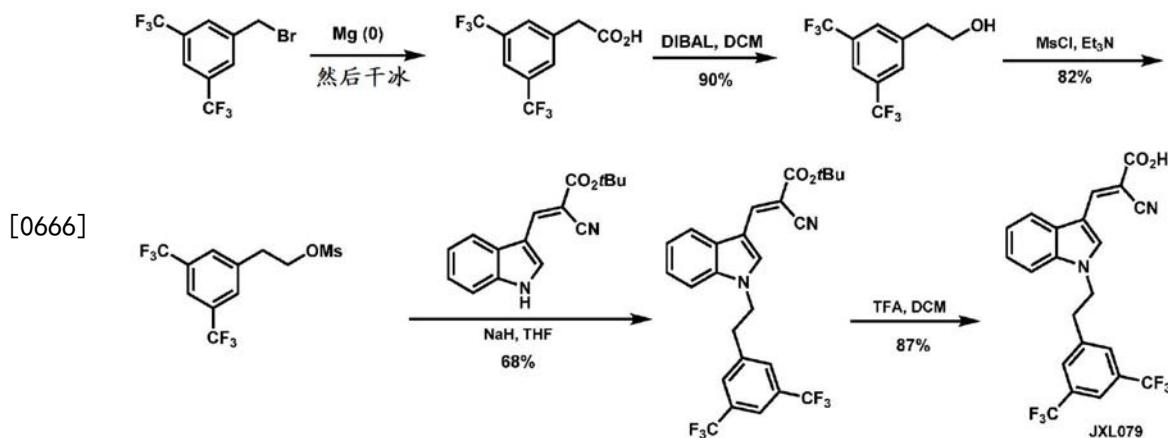
JXL049

[0662] (E)-2-氰基-3-(4-羟基苯基)丙烯酸 (JXL049)

[0663]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (s, 1H) , 7.95 (d, J=8.8Hz, 2H) , 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H) .

[0664]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.2, 163.0, 153.7, 133.6, 122.8, 117.2, 116.3, 99.2.

[0665] JXL079合成的实验细节



[0667] 密封含有Mg粉末(10mmol, 240mg)和搅拌棒的烧瓶,抽真空,并再充入氩气三次。将无水乙醚(32mL)和双(三氟甲基)苄基溴(8mmol, 1.46mL)加入到反应烧瓶中。将反应混合物搅拌并回流30分钟,然后将研磨的干燥冰粉(5g)加入到反应烧瓶中。1h后,如TLC所示反应完成。滤出多余的Mg粉末,并在真空下蒸发溶剂。将1N HCl(20mL)加入到残余物中,将沉淀物过滤并干燥以提供所需羧酸。

[0668] 将含有搅拌棒的烧瓶密封,抽真空并再充入氩气三次。将无水二氯甲烷(20mL)和DIBAL(1M于己烷中,6mmol,6mL)加入到烧瓶中。在-78℃下,将溶于干燥二氯甲烷(10mL)中的粗羧酸(2mmol,544mg)加入到反应烧瓶中。2h后,如TLC所示反应完成,然后通过加入饱和氯化铵(10mL)将反应淬灭。所得混合物用二氯甲烷(20mL×3)萃取,合并有机相,并在旋转蒸发仪上蒸发。残余物通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1)纯化得到所需产物2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙烷-1-醇(产率:90%,464mg)。

[0669] 在0℃下,向2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(0.2mmol,51.6mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三乙胺(0.22mmol,31μL)和甲磺酰氯(MsCl,0.2mmol,17μL)。搅拌1h后,如TLC所示反应完成。通过使空气流过敞口烧瓶除去溶剂。残余物通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1)纯化得到所需产物3,5-双(三氟甲基)苯乙基甲磺酸酯(产率:82%,55.1mg)。

[0670] 密封含有NaH(60%,0.22mmol,8.8mg)和搅拌棒的烧瓶,抽真空并再充入氩气三次。将无水THF(3mL)和(E)-2-氰基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酸叔丁酯(0.2mmol,53.6mg)的THF(2mL)溶液加入到反应烧瓶中。将反应混合物搅拌30分钟,然后加入在2mL THF中的3,5-双(三氟甲基)苯乙基甲磺酸酯(0.164mmol,55.1mg)。将反应物搅拌24h,并用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭。所得混合物用二氯甲烷(4mL×3)萃取,合并有机相,并在旋转蒸发仪上蒸发。残余物通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1)纯化得到所需产物(E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯乙基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸叔丁酯(产率:68%,69mg)。

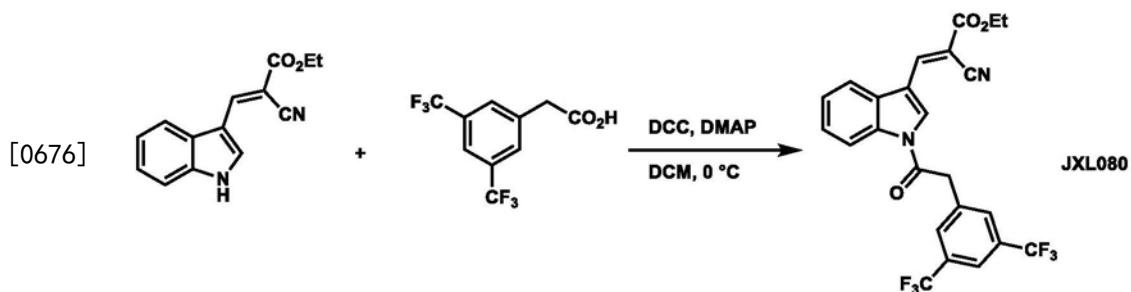
[0671] 向(E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯乙基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸甲基叔丁酯(0.1mmol,50.8mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(3当量,0.3mmol,34μL)。将反应混合物在21℃下搅拌30分钟,并沉淀出黄色固体。通过TLC显示反应完成后,通过使空气流过敞口烧瓶蒸发反应溶剂。将固体用2mL溶剂混合物(己烷/EtOAc=5:1)洗涤5至10次,并通过TLC进行监测,直至所有非极性杂质消失。最后,通过NMR检查产物的纯度。产率:87%,39mg。

[0672] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯乙基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸(JXL079)

[0673]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 4.64 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.35 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H).

[0674]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  165.3, 145.3, 141.1, 136.1, 133.6, 131.3 (q,  $J_{\text{c-f}}=32.8\text{Hz}$ ), 129.3, 128.3, 123.7, 123.3 (q,  $J_{\text{c-f}}=272.5\text{Hz}$ ), 122.3, 120.3, 118.1, 117.6, 110.6, 109.6, 94.1, 47.8, 35.0.

[0675] JXL080合成的实验细节



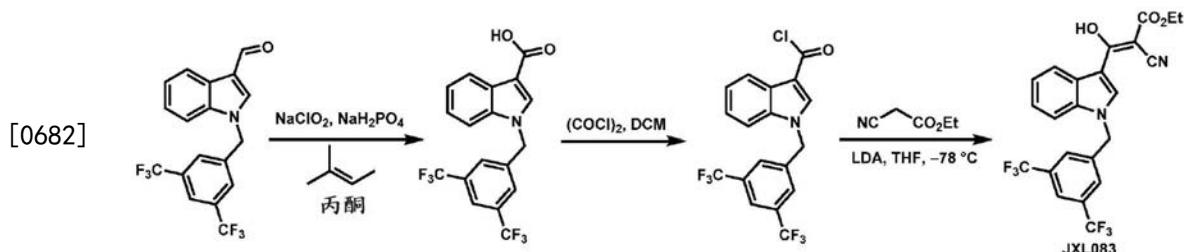
[0677] 在0℃下,向(E)-2-氰基-3-(1H-吲哚-3-基)丙烯酸乙酯(0.5mmol, 112mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酸(0.55mmol, 150mg)、DMAP(催化量, 6mg)和DCC(0.5mmol, 103mg)。使混合物达到21℃并搅拌过夜。过滤白色沉淀物,并将所得溶液真空浓缩。固体通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=10:1)纯化得到所需产物(产率:78%, 192.6mg)。

[0678] (E)-3-(1-(2-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙酰基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯(JXL080)

[0679]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.43 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

[0680]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.0, 162.2, 144.2, 135.6, 134.4, 132.3 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.6\text{Hz}$ ), 130.1, 129.8, 128.8, 127.8, 127.3, 125.5, 123.1 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.3\text{Hz}$ ), 118.3, 117.1, 117.0, 115.9, 101.8, 62.8, 41.9, 14.3.

[0681] JXL083合成的实验细节



[0683] 向1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-甲醛(10mmol, 3.71g)的丙酮(60mL)溶液中加入2-甲基-2-丁烯(9mL)、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(3当量, 4.4g)和在6mL水中的NaClO<sub>2</sub>(6.6mmol, 6g)。将反应混合物在21℃下搅拌24h。通过TLC显示反应完成后,将反应溶剂在旋转蒸发仪上蒸发。将粗物质溶于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中,并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并有机相,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上蒸发。固体通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化得到所需产物1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-羧酸(产率:89%, 3.44g)。

[0684] 将具有搅拌棒的100mL圆底烧瓶密封,抽真空并再充入氩气三次,该烧瓶中包含来

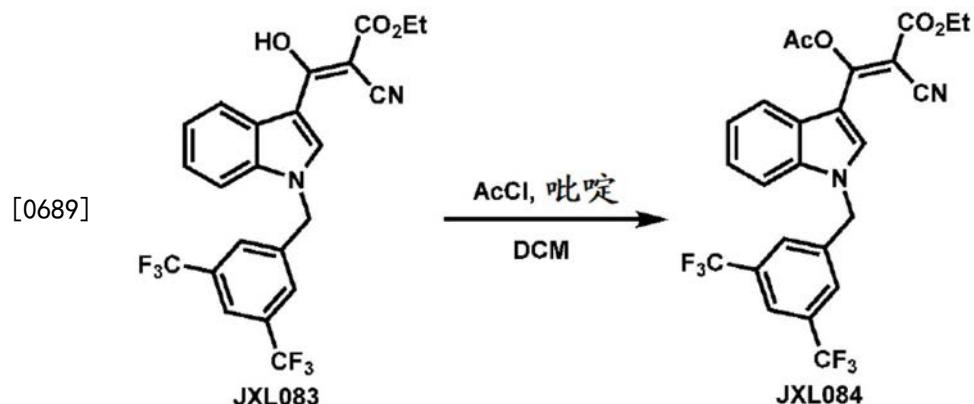
自上一步骤的羧酸 (5mmol, 1935mg)。向烧瓶中滴加50mL二氯甲烷和草酰氯 (25mmol, 2.1mL)。将反应混合物在21℃下搅拌1.5h。真空蒸发反应溶剂，并将所得化合物用于下一步骤。

[0685] 将具有搅拌棒的100mL圆底烧瓶密封，抽真空并再充入氩气三次。将二异丙胺 (5.5mmol, 765μL) 和THF (10mL) 加入到烧瓶中，并冷却至78℃。将nBuLi (2.5M在己烷中, 5mmol, 2mL) 缓慢加入到烧瓶中。将混合物搅拌30分钟后，将2-氰基乙酸乙酯 (5mmol, 590μL) 的THF (10mL) 溶液缓慢加入到烧瓶中。将混合物搅拌1h后，将酰氯 (来自先前步骤的5mmol) 的THF (5mL) 溶液缓慢加入到反应混合物中。1h后，通过加入1M HCl水溶液 (10mL) 泼灭反应，并用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。合并有机相，用硫酸钠干燥，并通过旋转蒸发仪蒸发。固体通过快速柱色谱 (己烷:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到所需产物 (Z)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基-3-羟基丙烯酸乙酯 (JXL083) (产率: 80%, 1.93g)。

[0686]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J=7.0$  1.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=7.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.40 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H) .

[0687]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.1, 172.2, 138.1, 136.0, 135.7, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.6$ Hz), 126.9, 124.5, 123.7, 123.6, 122.6, 122.9 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4$ Hz), 121.8, 118.3, 110.1, 109.6, 73.1, 62.3, 50.4, 14.3.

[0688] JXL084合成的实验细节

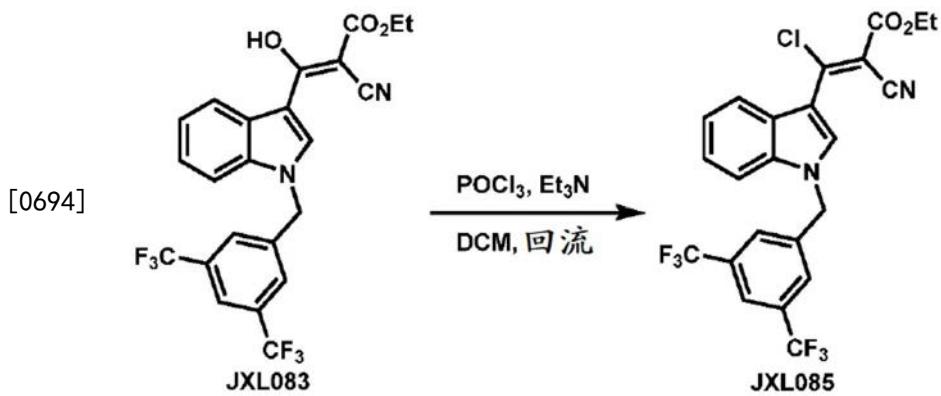


[0690] 向JXL083 (0.5mmol, 240mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入吡啶 (0.5mmol, 40μL) 和乙酰氯 (1.0mmol, 84μL)。将反应混合物搅拌1h, TLC表明反应完成。通过使空气流过敞口烧瓶蒸发反应溶剂。残余物通过快速柱色谱 (己烷:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到所需产物 (Z)-3-乙酰氧基-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL084) (产率: 86%, 225mg)。

[0691]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  88.56 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (t,  $J=7.1$ Hz, 3H) .

[0692]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 161.4, 137.7, 136.2, 135.5, 132.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.9$ Hz), 127.0, 126.7, 124.6, 123.6, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4$ Hz), 122.7, 121.8, 117.7, 110.7, 109.8, 89.3, 61.8, 50.5, 29.7, 21.3, 14.2.

[0693] JXL085合成的实验细节

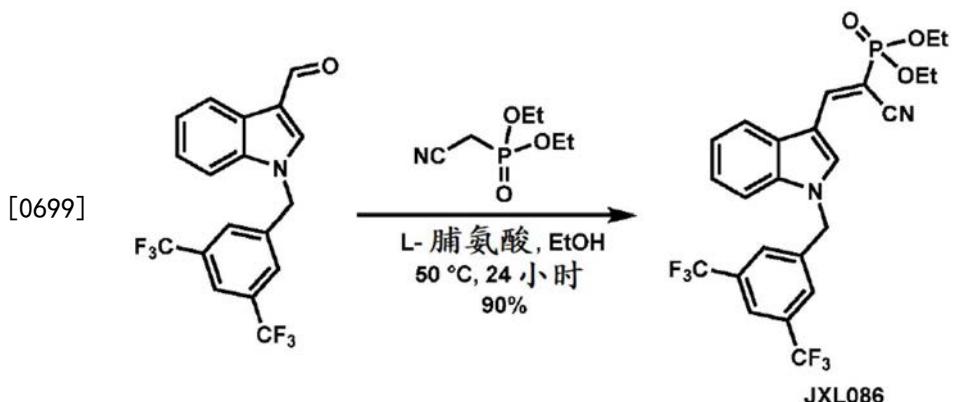


[0695] 向JXL083 (0.5mmol, 240mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (1.0mmol, 139.5  $\mu$ L) 和磷酰氯 (0.55mmol, 520 $\mu$ L)。将反应混合物在回流下搅拌1h, TLC表明反应完成。通过使空气流过敞口烧瓶蒸发反应溶剂。残余物通过快速柱色谱 (己烷:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到所需产物 (Z)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-1H-吲哚-3-基)-3-氯-2-氰基丙烯酸乙酯 (JXL085) (产率:84%, 210mg)。

[0696]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  87.91 (s, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7.77 (m, 1H) , 7.65 (s, 2H) , 7.63 (s, 1H) , 7.30 (m, 2H) , 5.48 (s, 2H) , 4.18 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 1.18 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) .

[0697]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.0, 155.6, 138.1, 136.2, 135.4, 133.4, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 127.1, 126.6, 124.5, 124.3, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 121.5, 115.8, 122.1, 110.4, 102.5, 62.4, 50.0, 13.9.

[0698] JXL086合成的实验细节



[0700] (E)- (2-(1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-1H-吲哚-3-基)-1-氰基乙烯基) 脲酸二乙酯 (JXL086)

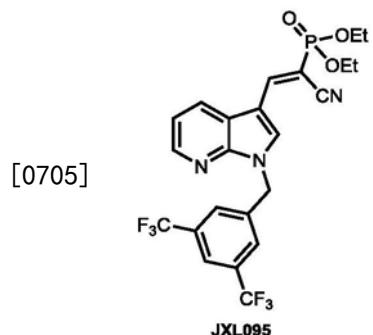
[0701] 向1-(3,5-双(三氟甲基) 苄基)-1H-吲哚-3-甲醛 (1mmol, 371mg) 的乙醇 (3mL) 溶液中加入氰基甲基磷酸二乙酯 (1.3当量, 1.3mmol, 204 $\mu$ L) 和L-脯氨酸 (40mol%, 0.4mmol, 58mg)。将反应物在50°C下搅拌24h。通过TLC指示反应完成后, 通过使空气流过敞口烧瓶蒸发反应溶剂。固体通过快速柱色谱 (己烷:乙酸乙酯=2:1) 纯化得到所需产物JXL086 (产率: 90%, 477mg)。

[0702]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  88.55 (s, 1H) , 8.33 (d,  $J=19.7\text{Hz}$ , 1H) , 7.86 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) , 7.83 (s, 1H) , 7.58 (s, 2H) , 7.31 (m, 2H) , 7.22 (m, 1H) , 5.54 (s, 2H) , 4.21 (m, 4H) , 1.39 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H) .

[0703]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.8, 138.3, 135.8, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 132.6,

128.2, 126.8, 124.5, 123.0, 122.9 (q,  $J_{c-f} = 273.4\text{Hz}$ ), 122.5, 119.0, 117.8 (d,  $J_{c-p} = 11.3\text{Hz}$ ), 112.2 (d,  $J_{c-p} = 18.9\text{Hz}$ ), 110.3, 91.6 (d,  $J_{c-p} = 207.9\text{Hz}$ ), 63.2, 50.4, 16.3.

[0704] JXL095的合成路线与JXL086相似。

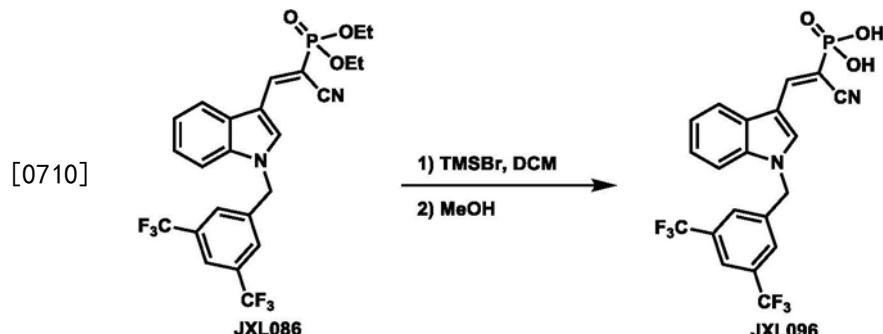


[0706] (E)-2-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-氰基乙烯基膦酸二乙酯 (JXL095)

[0707]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J = 4.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J = 19.5\text{Hz}$  1H), 8.20 (dd,  $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.32 (dd,  $J = 8.0, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 5.67 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 1.40 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 6H).

[0708]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2 (d,  $J_{c-p} = 8.2\text{Hz}$ ), 147.4, 145.6, 138.6, 132.4 (q,  $J_{c-f} = 33.7\text{Hz}$ ), 132.0, 127.9, 127.8, 123.0 (q,  $J_{c-f} = 273.4\text{Hz}$ ), 122.4, 119.9, 118.9, 117.4 (d,  $J_{c-p} = 11.3\text{Hz}$ ), 110.5 (d,  $J_{c-p} = 19.5\text{Hz}$ ), 92.8 (d,  $J_{c-p} = 205.1\text{Hz}$ ), 63.4, 48.3, 16.3.

[0709] JXL096合成的实验细节



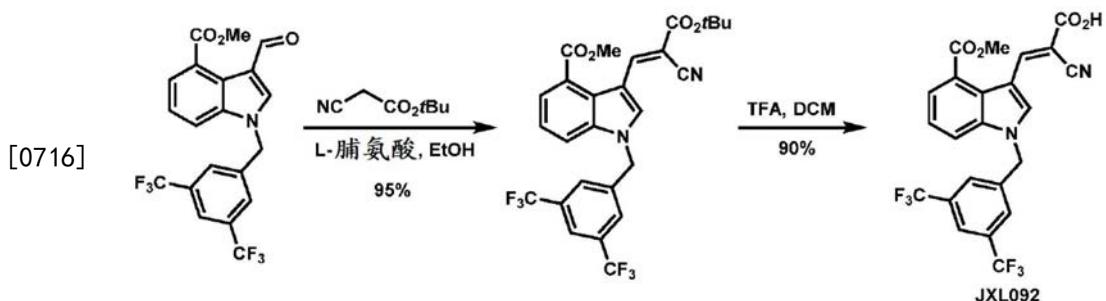
[0711] (E)-2-(1-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-3-基)-1-氰基乙烯基膦酸 (JXL096)

[0712] 将JXL086 (30mg, 0.057mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液冷却至0°C, 并在氩气下滴加三甲基溴硅烷 (40μL, 0.3mmol)。将混合物加热至21°C并搅拌12h。真空蒸发溶剂, 然后将所得残余物溶于甲醇 (2mL)。将混合物在21°C下搅拌2h。在真空下蒸发所有挥发物, 得到磷酸 JXL096 (产率: 92%, 25mg)。

[0713]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 19.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 5.75 (s, 2H).

[0714]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  146.7 ( $J_{c-p} = 7.2\text{Hz}$ ), 140.2, 136.1, 132.1, 131.9 (q,  $J_{c-f} = 33.7\text{Hz}$ ), 128.0, 127.2, 123.8, 122.3, 123.2 (q,  $J_{c-f} = 273.4\text{Hz}$ ), 121.4, 118.2, 117.4 (d,  $J_{c-p} = 11.3\text{Hz}$ ), 111.5 ( $J_{c-p} = 18.4\text{Hz}$ ), 110.5, 94.6 (d,  $J_{c-p} = 201.2\text{Hz}$ ), 49.1.

[0715] JXL092合成的实验细节



[0717] 向1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-3-甲酰基-1H-吲哚-4-羧酸甲酯(1mmol,429mg)的乙醇(3mL)溶液中加入2-氰基乙酸叔丁酯(1.3当量,1.3mmol,183μL)和L-脯氨酸(40mol%,0.4mmol,58mg)。将反应物在21℃下搅拌12h,并逐渐沉淀出黄色固体。反应完成后,将冰冷的水(2mL)加入反应物中。通过布氏漏斗过滤分离固体,并用水(2mL×3)洗涤并干燥得到所需产物。产率:95%,524mg。

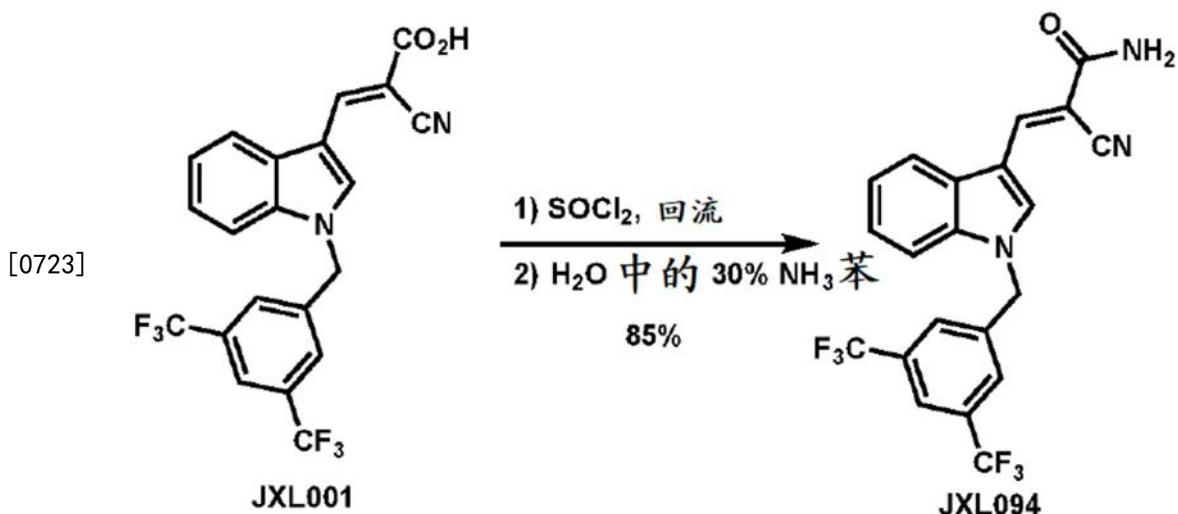
[0718] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-4-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸(TXL092)

[0719] 向 (E)-1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-3-(3-(叔丁氧基)-2-氰基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-4-羧酸甲酯(0.5mmol, 276mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(3当量, 1.5mmol, 0.2mL)。将反应混合物在21℃下搅拌30分钟，并沉淀出黄色固体。通过TLC显示反应完成后，通过使空气流过敞口烧瓶蒸发反应溶剂。将固体用2mL溶剂混合物(己烷/EtOAc=5:1)洗涤5至10次，并通过TLC进行监测，直至所有非极性杂质消失。最后，通过NMR检查产物的纯度。产率:90%, 223mg。

[0720]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.2Hz, 1H), 7.20 (app. t,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0721]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.8, 165.1, 149.5, 138.2, 137.2, 134.8, 132.3 (q,  $J_{\text{c-f}} = 33.7\text{Hz}$ ), 126.8, 126.2, 125.5, 124.8, 123.3, 122.8 (q,  $J_{\text{c-f}} = 273.4\text{Hz}$ ), 122.3, 118.2, 114.7, 110.9, 97.2, 52.4, 50.2.

## [0722] TXL094合成的实验细节



[0724] (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酰胺 (JXL094)

[0725] 将 (E)-3-(1-(3,5-双(三氟甲基)苄基)-1H-吲哚-3-基)-2-氰基丙烯酸JXL001 (0.1mmol, 43.8mg) 和亚硫酰氯 (0.5ml) 的混合物回流1h。真空浓缩后, 将所得酰氯溶于1ml 莨中, 并加入30%氨水 (1ml)。将反应混合物在21℃下搅拌24h。通过TLC指示反应完成后, 将反应溶剂在真空下蒸发。固体通过快速柱色谱(己烷:乙酸乙酯=2:1)纯化得到所需产物JXL094 (产率:85%, 37mg)。

[0726]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 5.55 (s, 2H) .

[0727]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.0, 144.8, 138.1, 136.0, 132.7 (q,  $J_{\text{c-f}}=33.7\text{Hz}$ ), 132.5, 128.6, 126.8, 126.1, 124.6, 123.1, 122.9 (q,  $J_{\text{c-f}}=273.4\text{Hz}$ ), 122.6, 119.3, 111.3, 110.3, 96.1, 50.4.

[0728] 本发明另外的示例性化合物可以通过与上述类似的方法制备。

[0729] 实施例2:用示例性化合物处理上皮细胞

[0730] 为了确定这些化合物是否能促进细胞乳酸的产生, 我们用该化合物处理了培养的上皮细胞, 并使用Nova Biomedical BioProfile Basic Analyzer测量了培养基中的乳酸水平。简而言之, 将培养的上皮细胞用DMSO、UK-5099(也称为JXL001)或本文公开的某些示例性化合物处理24-30小时, 然后测量培养基乳酸水平并将其标准化为细胞数和实验持续时间, 以获得细胞乳酸产生速率(nmol乳酸, 百万个细胞, 小时)。

[0731] 经处理的细胞的乳酸产生速率示于图8、图9和图12中。正如基于本公开所预期的, 由于它们是UK-5099类似物, 大部分新化合物测定出乳酸产生增加。此外, 用UK-5099类似物处理后的总细胞数示于图13中。大多数化合物被细胞耐受。如图10所示, 进行单独的测定来计算一些化合物的EC50。

[0732] 实施例3:示例性化合物的体内测试

[0733] 为了确定所述化合物对毛发周期的功效, 在出生后第50天将小鼠剃毛, 并每隔一天用悬浮在洗液中的本文公开的化合物每隔一天局部治疗, 持续2周, 并拍照。如图11所示, 在体外测定中显示出能够促进乳酸产生的所有类似物也能够在2周的过程中刺激毛发生长。

[0734] 通过引用并入

[0735] 本文提及的所有出版物和专利由此通过引用整体并入, 就如同将每个单独的出版物或专利具体地和单独地指示为通过引用并入。在出现矛盾的情况下, 以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0736] 等效物

[0737] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案, 但是上述说明书是说明性的而不是限制性的。在回顾本说明书和以下权利要求书之后, 本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应通过参考权利要求书及其等效物的全部范围和说明书以及此类变化来确定。

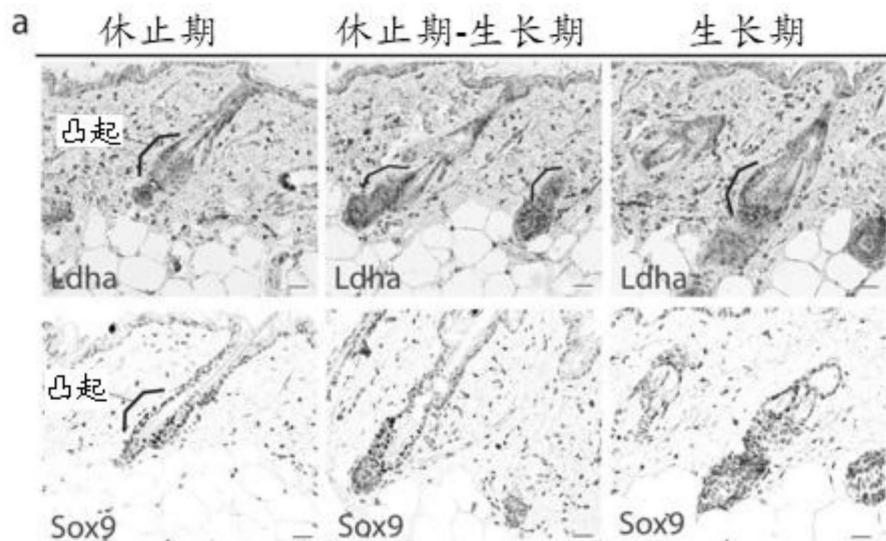


图1A

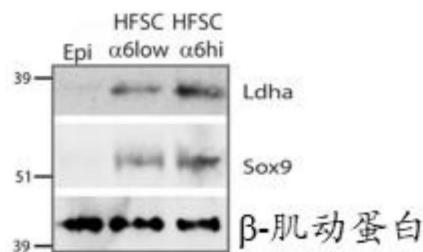


图1B

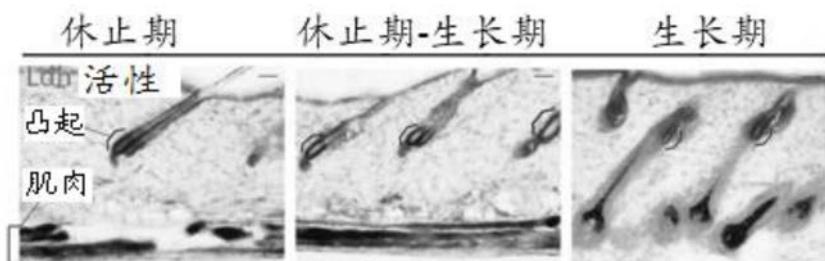


图1C

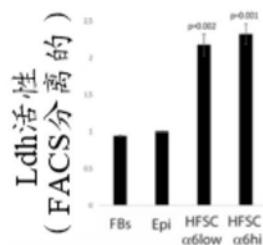


图1D

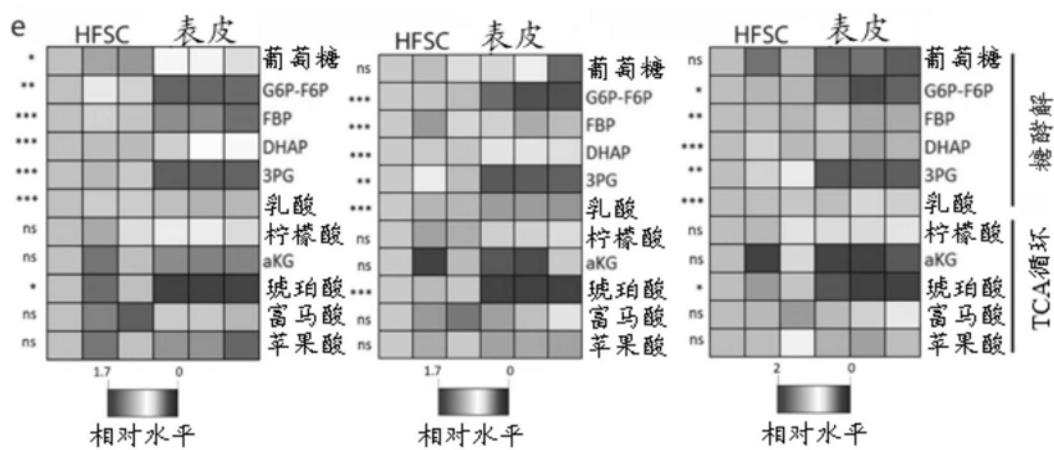


图1E



图2A

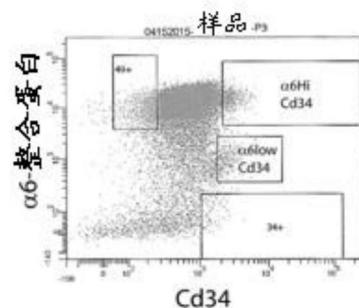


图2B

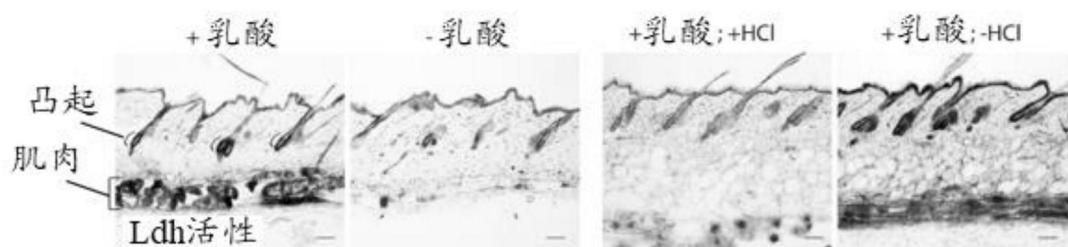


图2C

### 休止期与休止期-生长期中的 HFSC (RNA-seq)

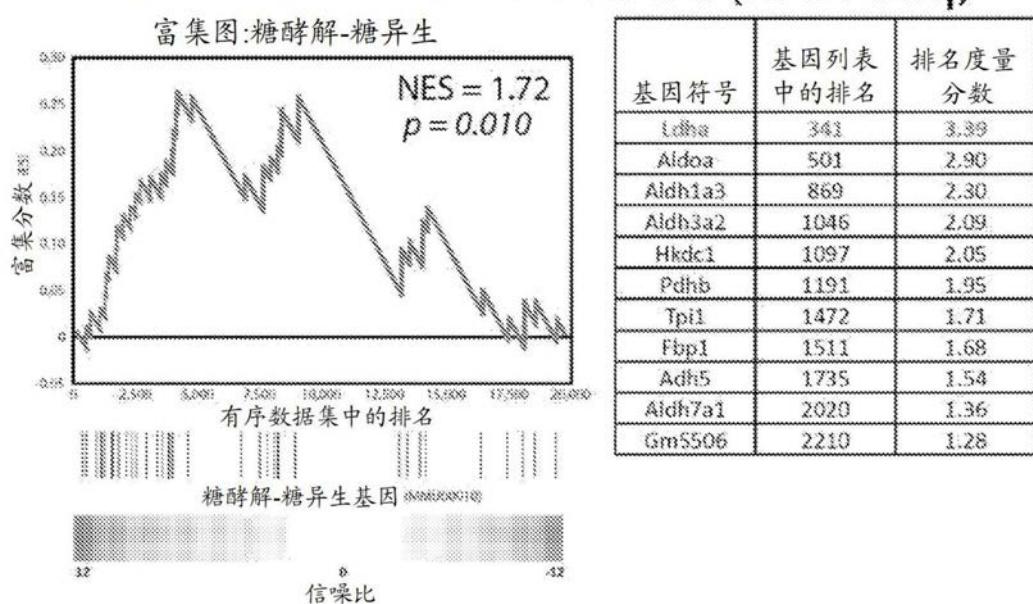


图3A

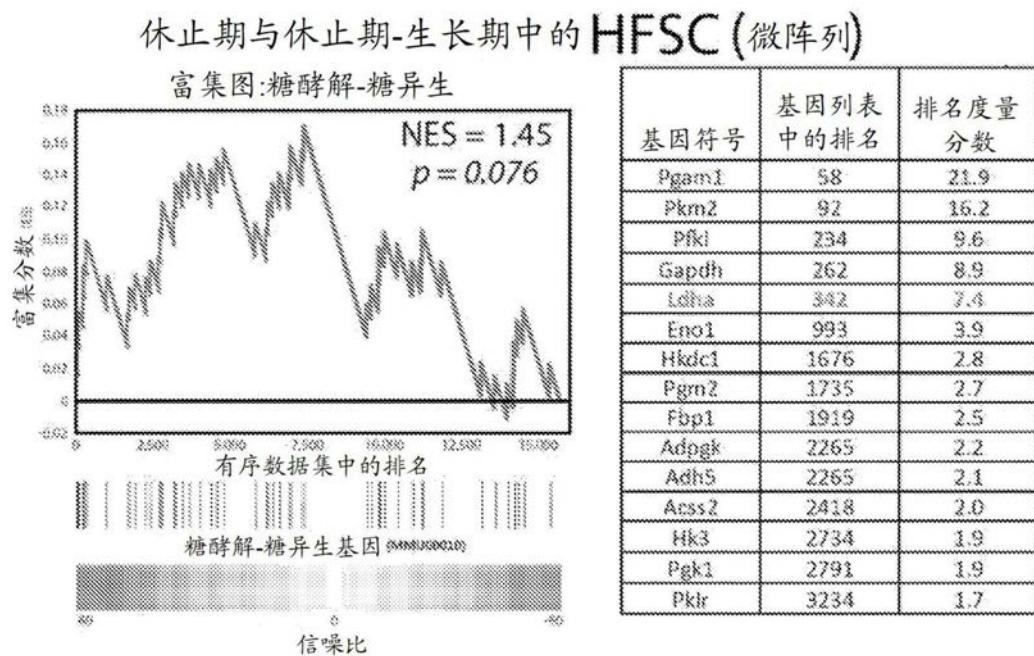


图3B

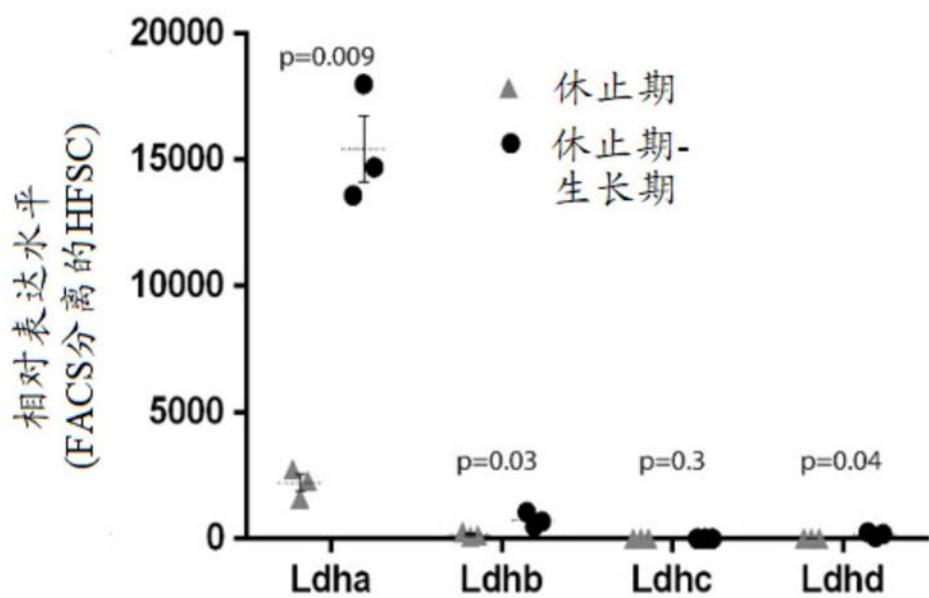


图3C

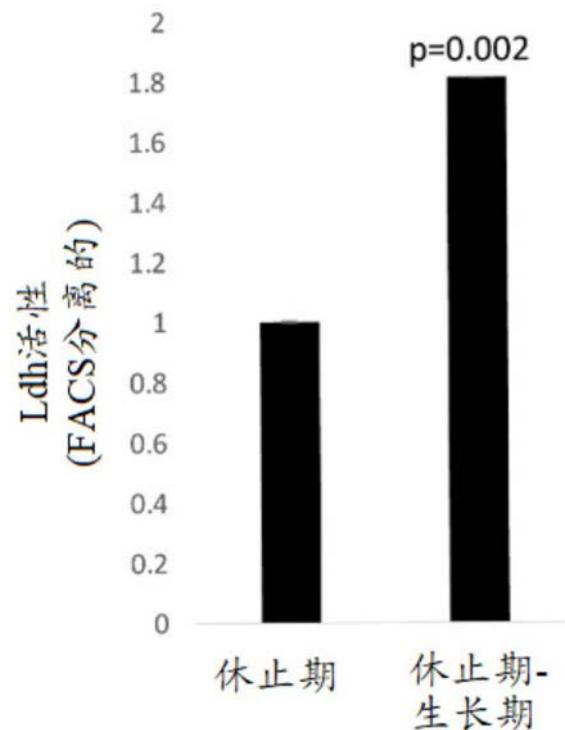


图3D

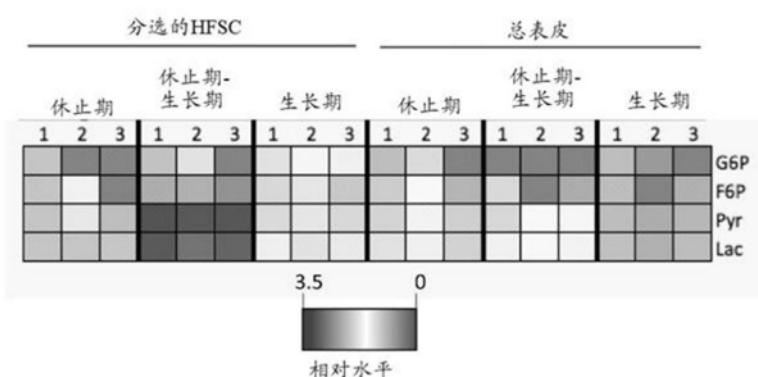


图3E

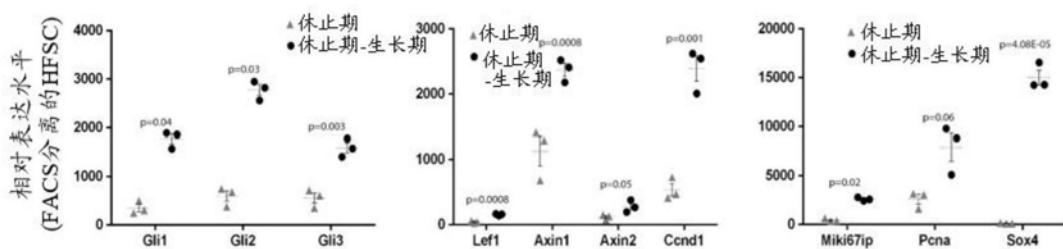


图4A

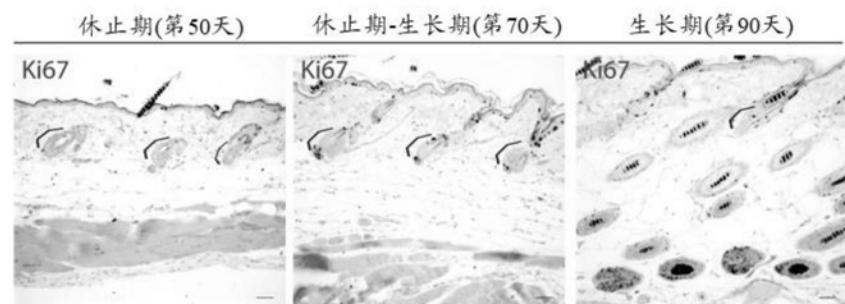


图4B

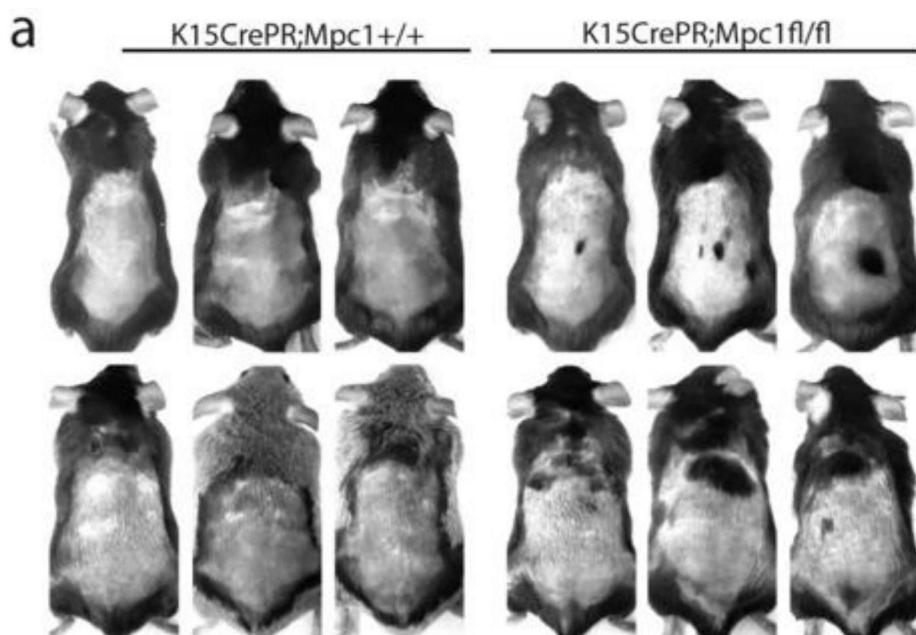


图5A



图5B

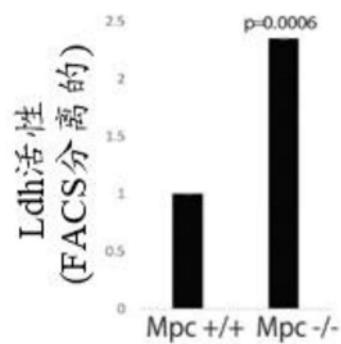


图5C

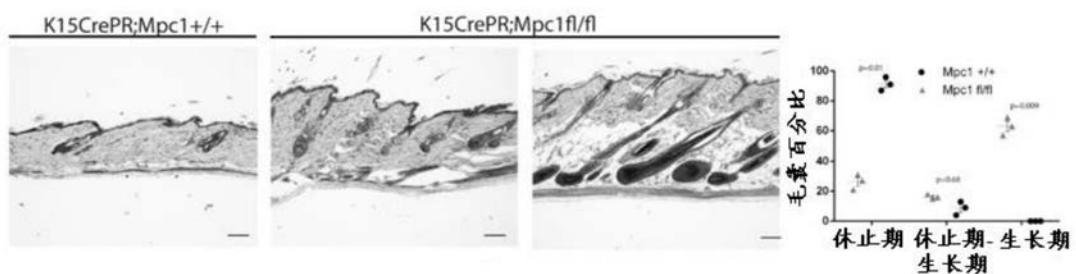


图5D

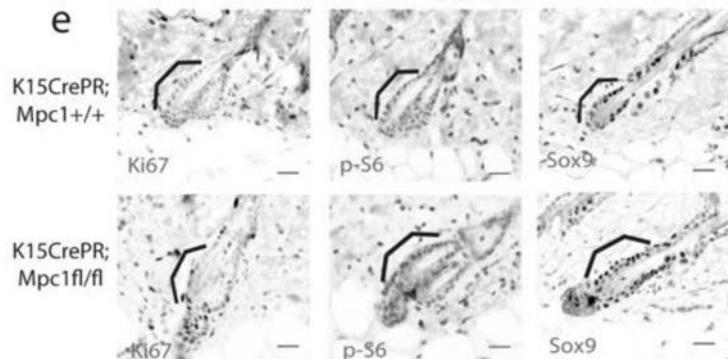


图5E

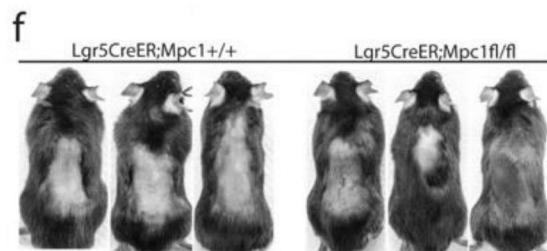


图5F

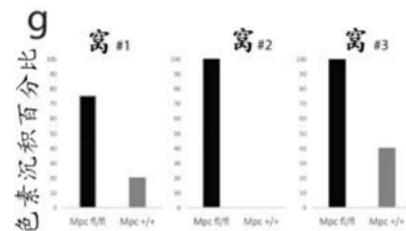


图5G

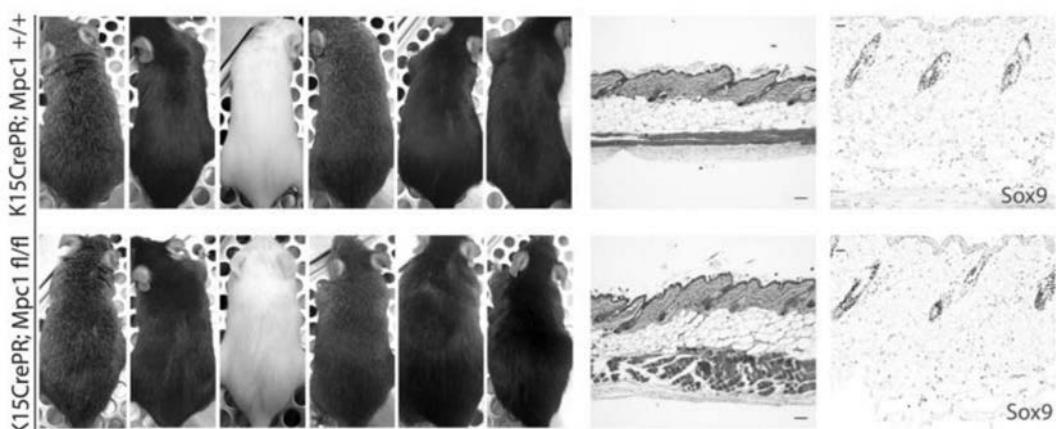


图6A

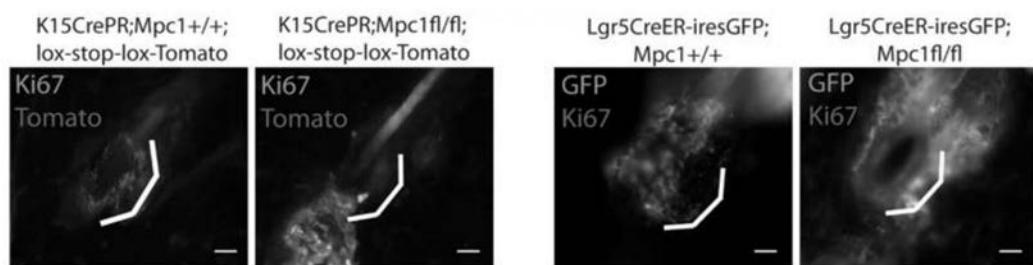


图6B

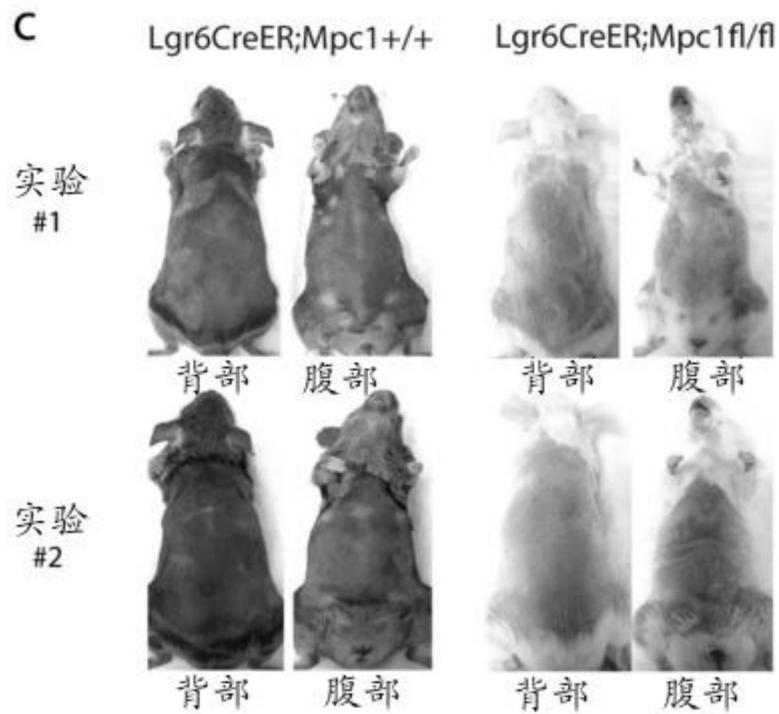


图6C

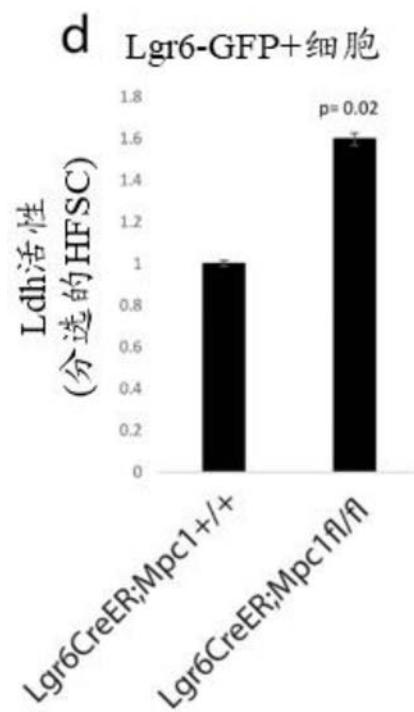


图6D

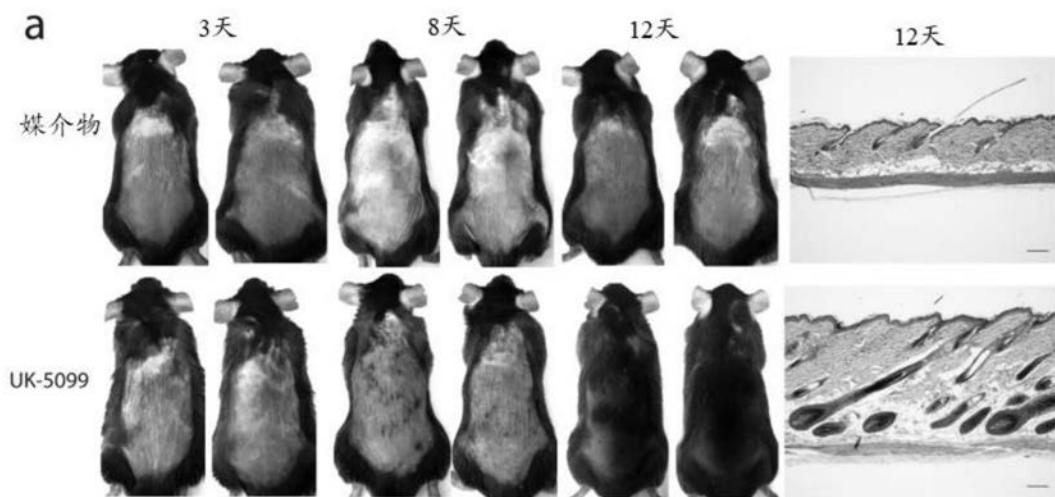


图7A

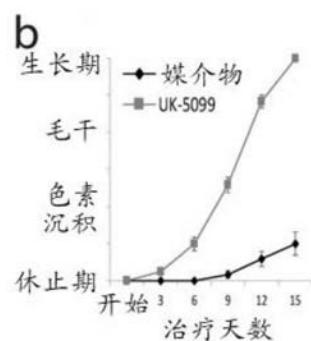


图7B

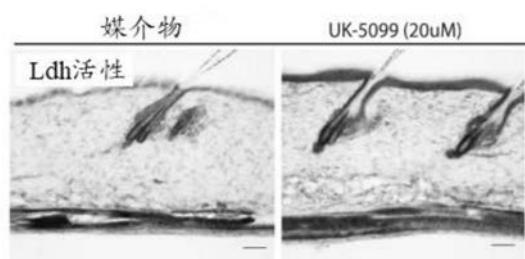


图7C

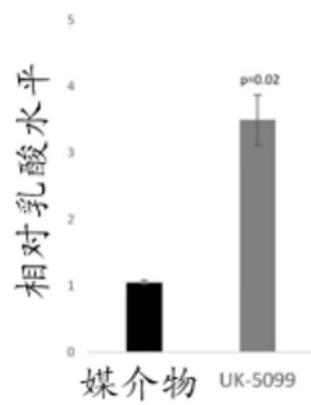


图7D

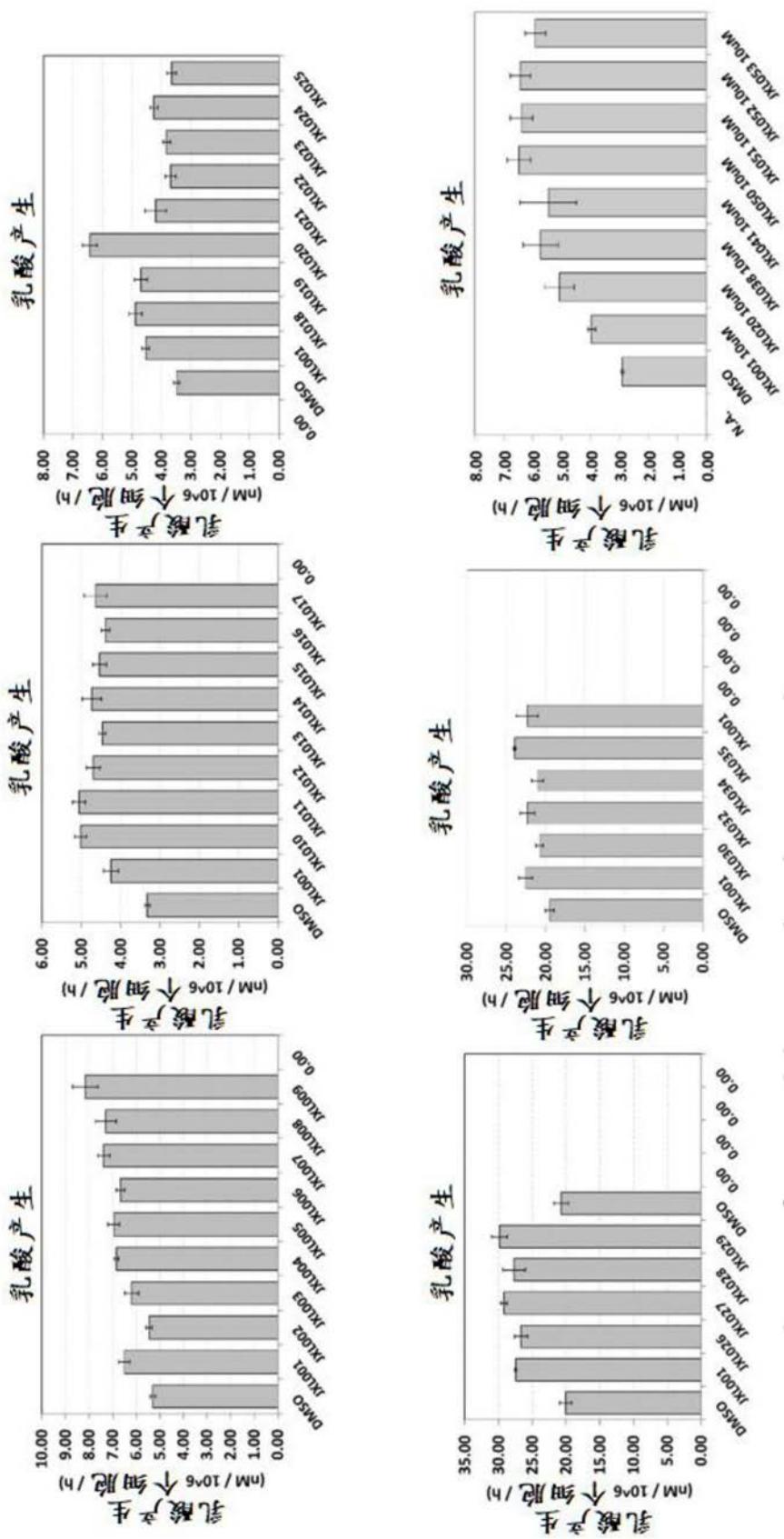


图8

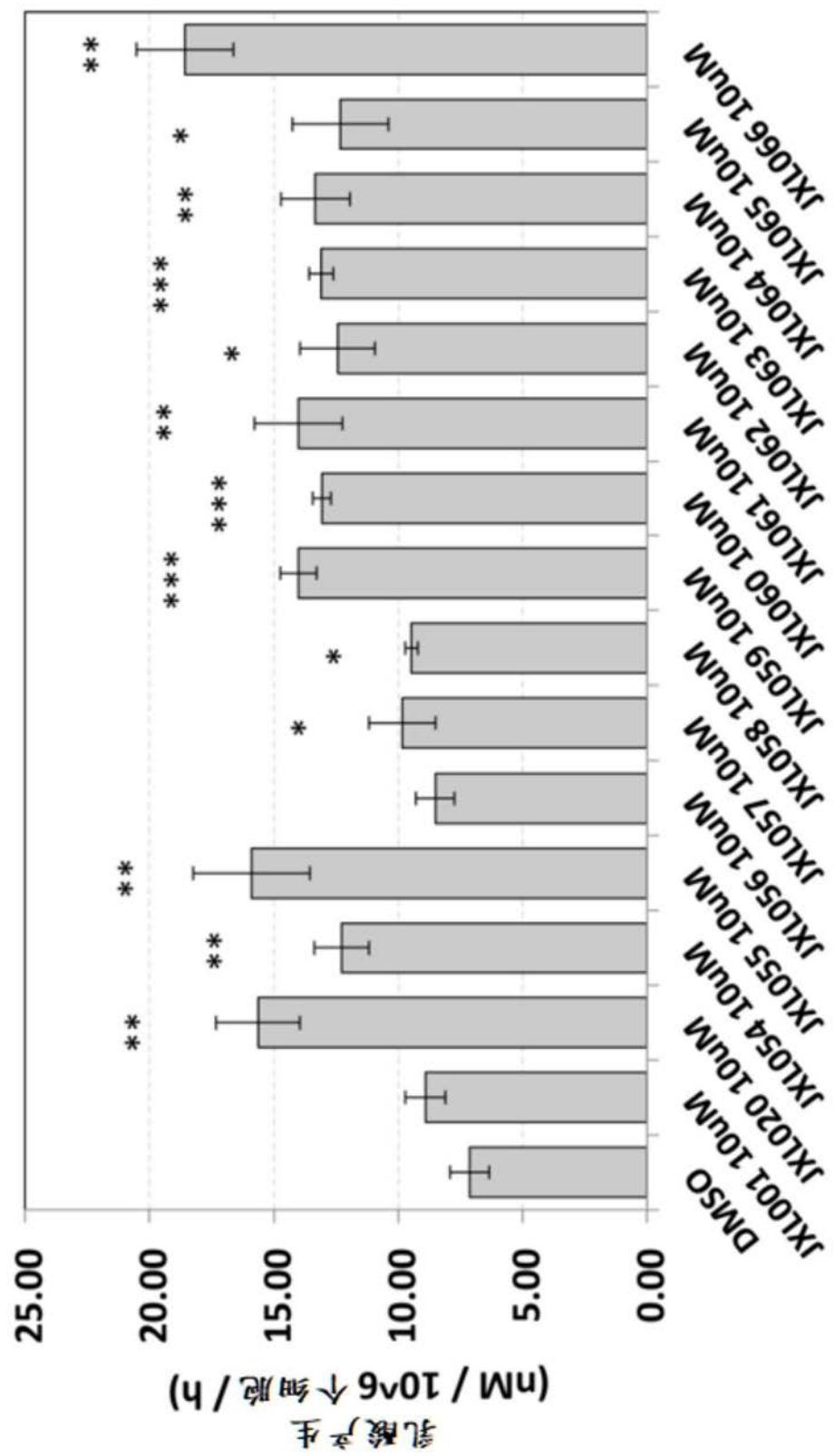


图9

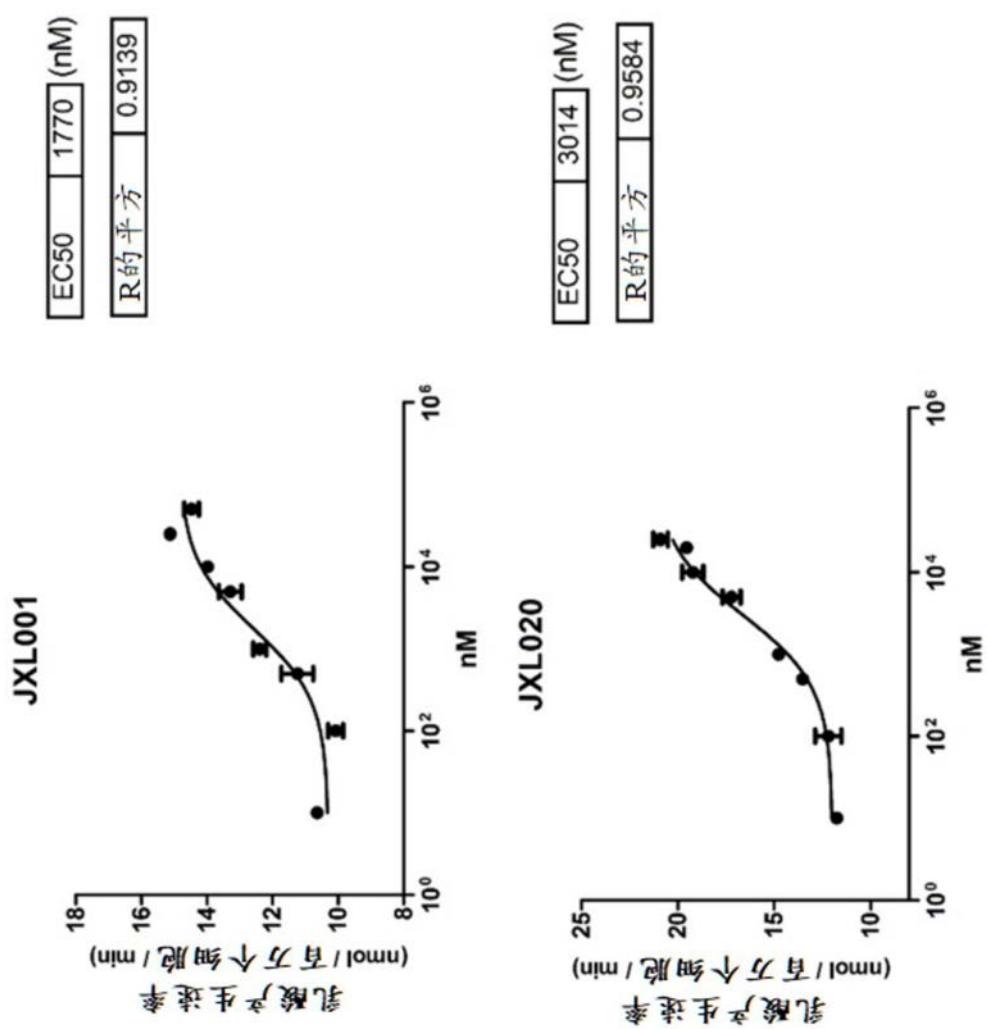


图10

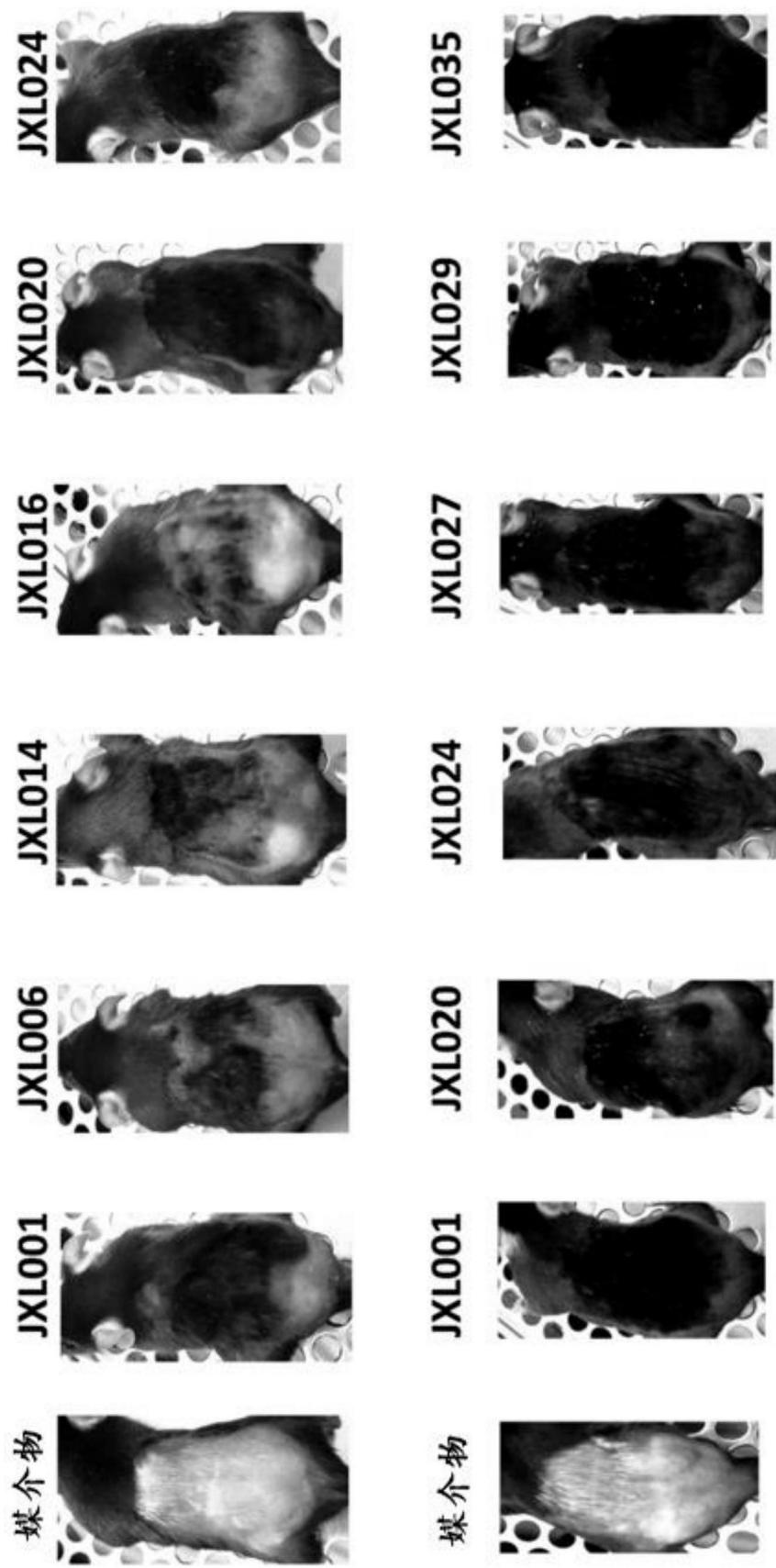


图11

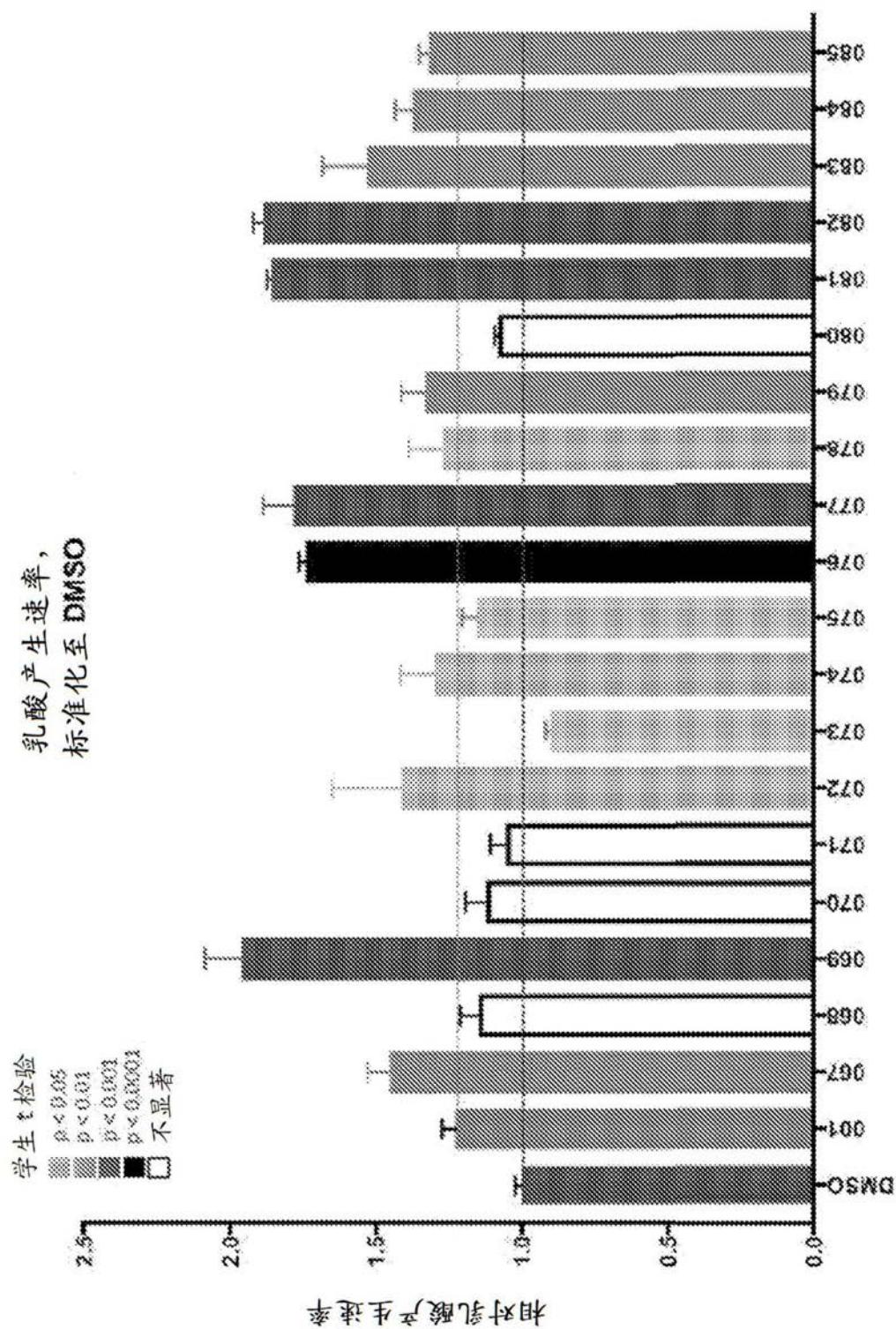


图12

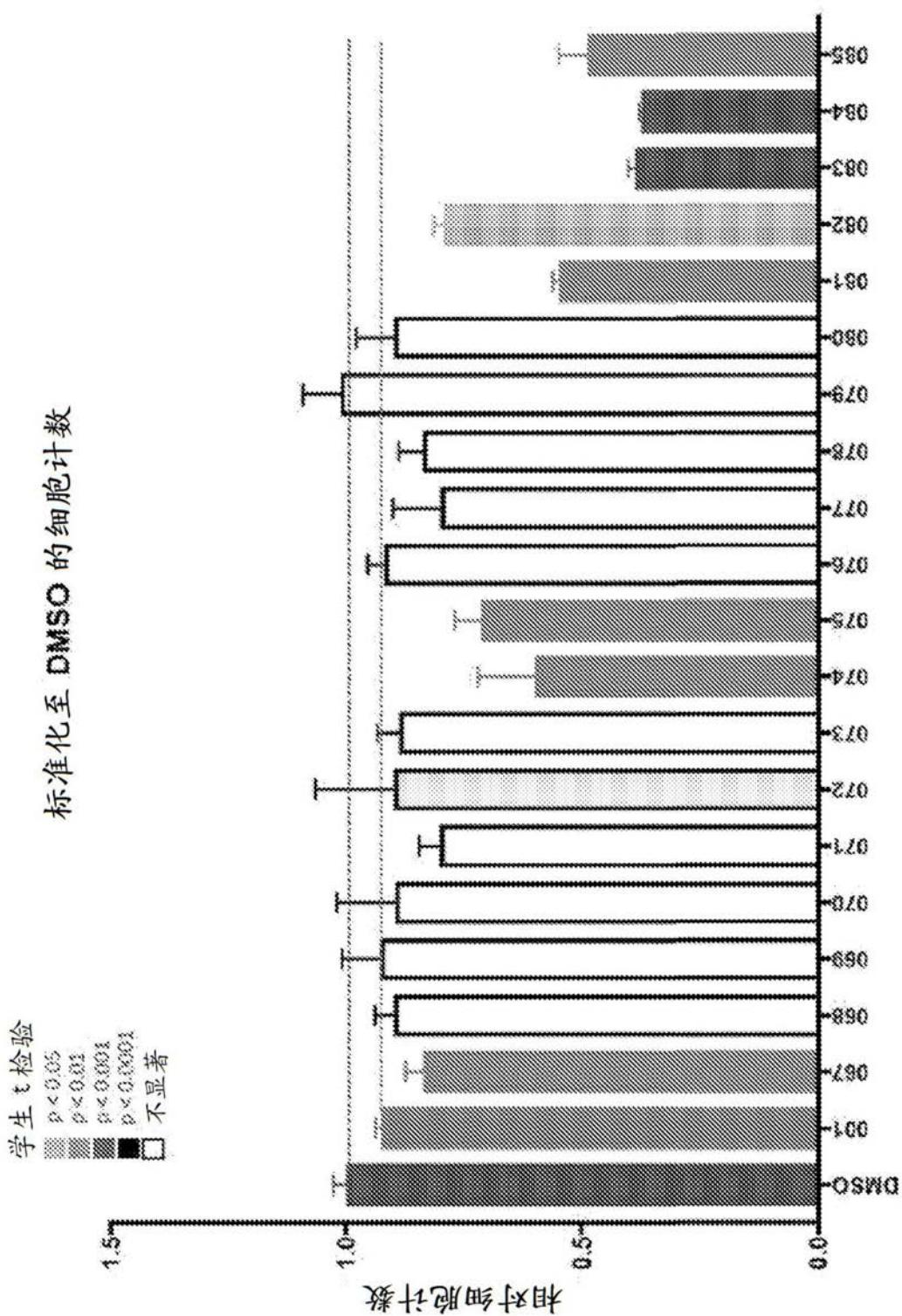


图13

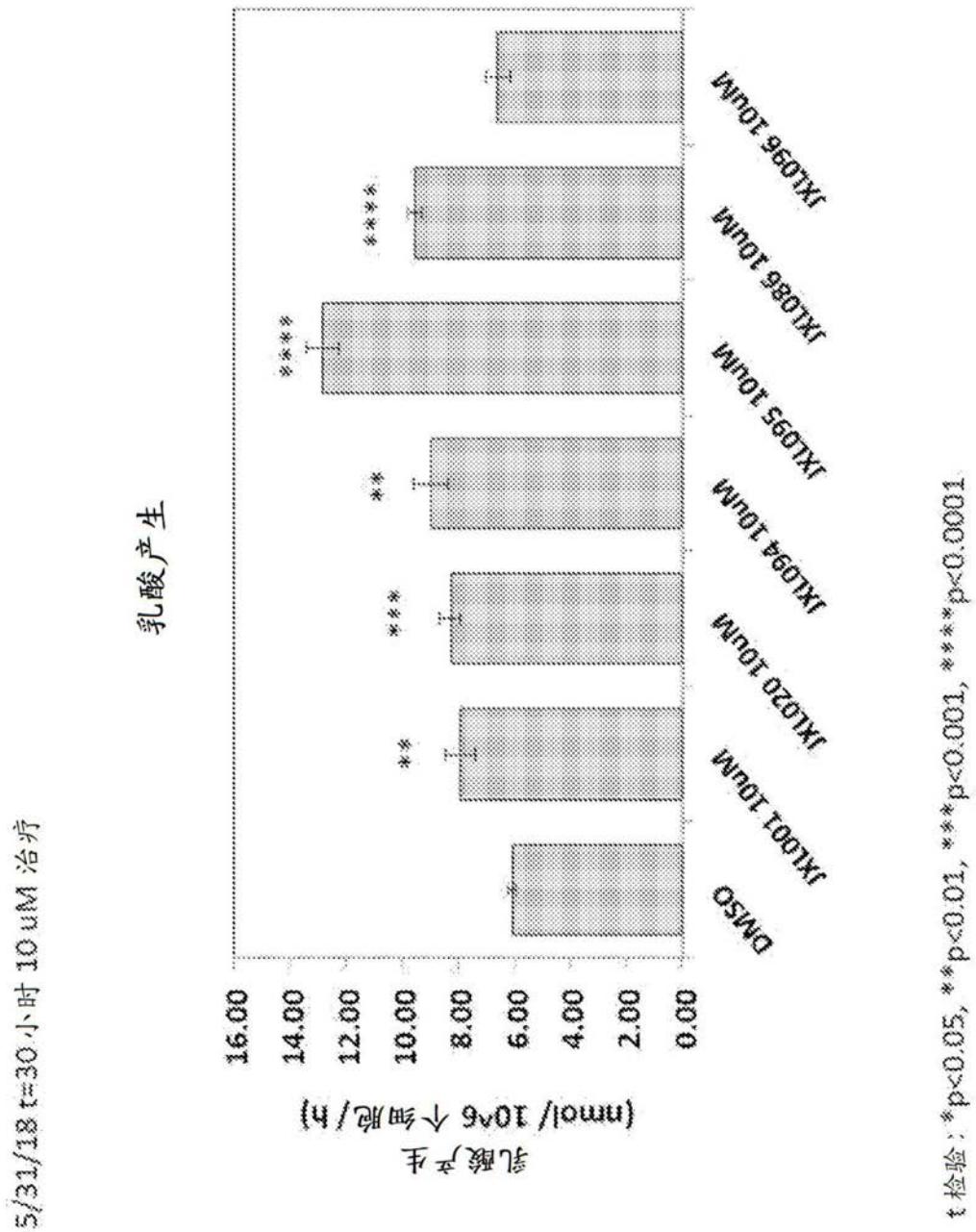
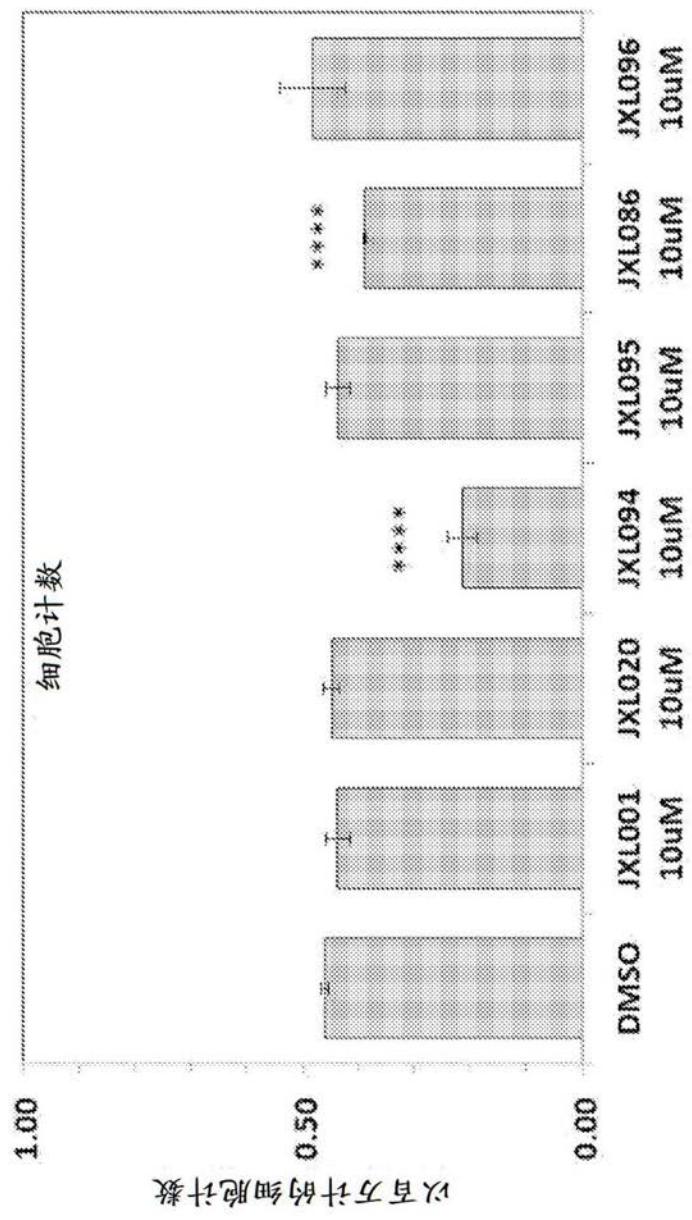


图14

5/31/18 t=30 小时 10  $\mu$ M 治疗



t 检验: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*\*\*  $p < 0.0001$

图15

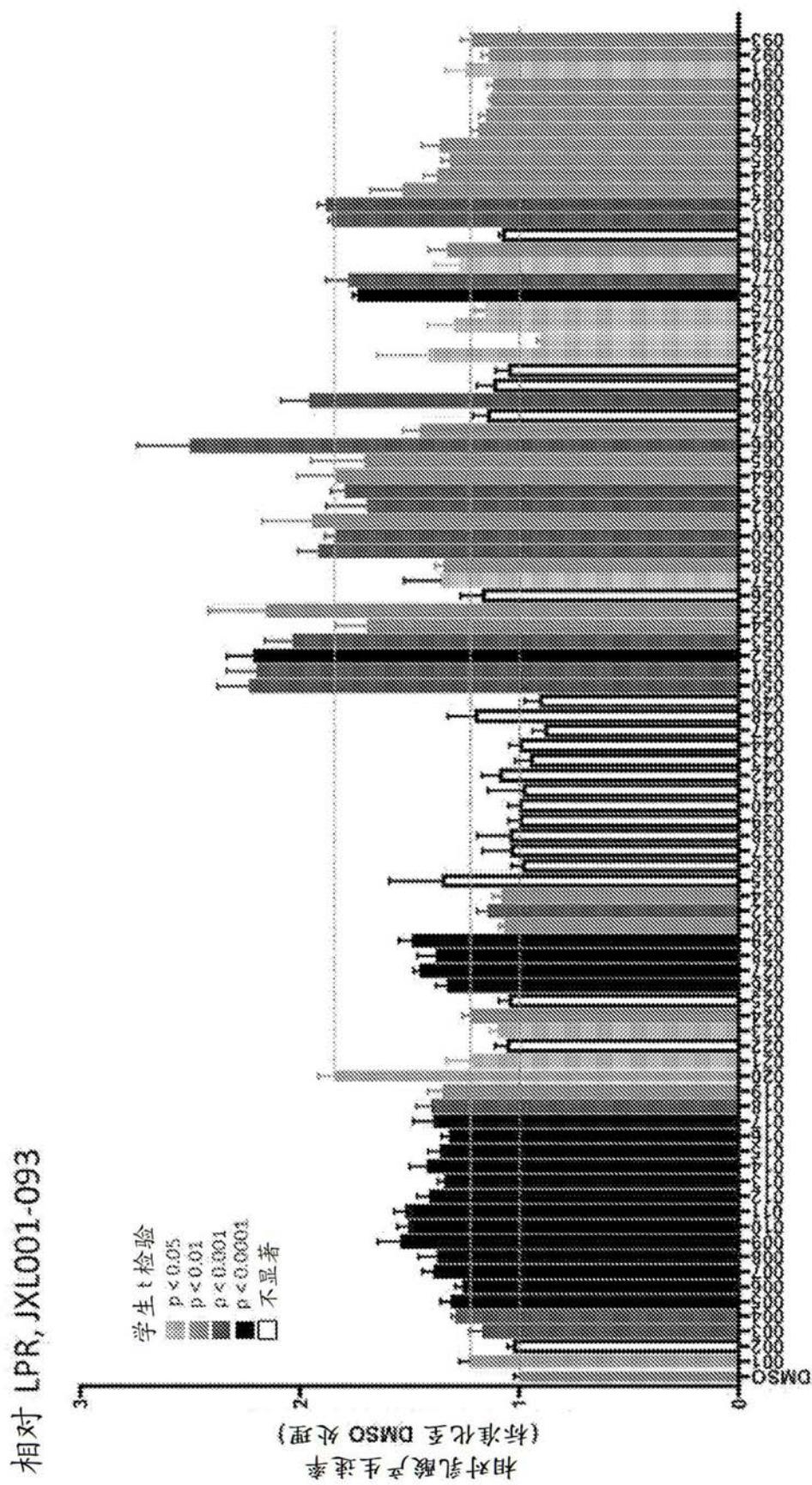


图16

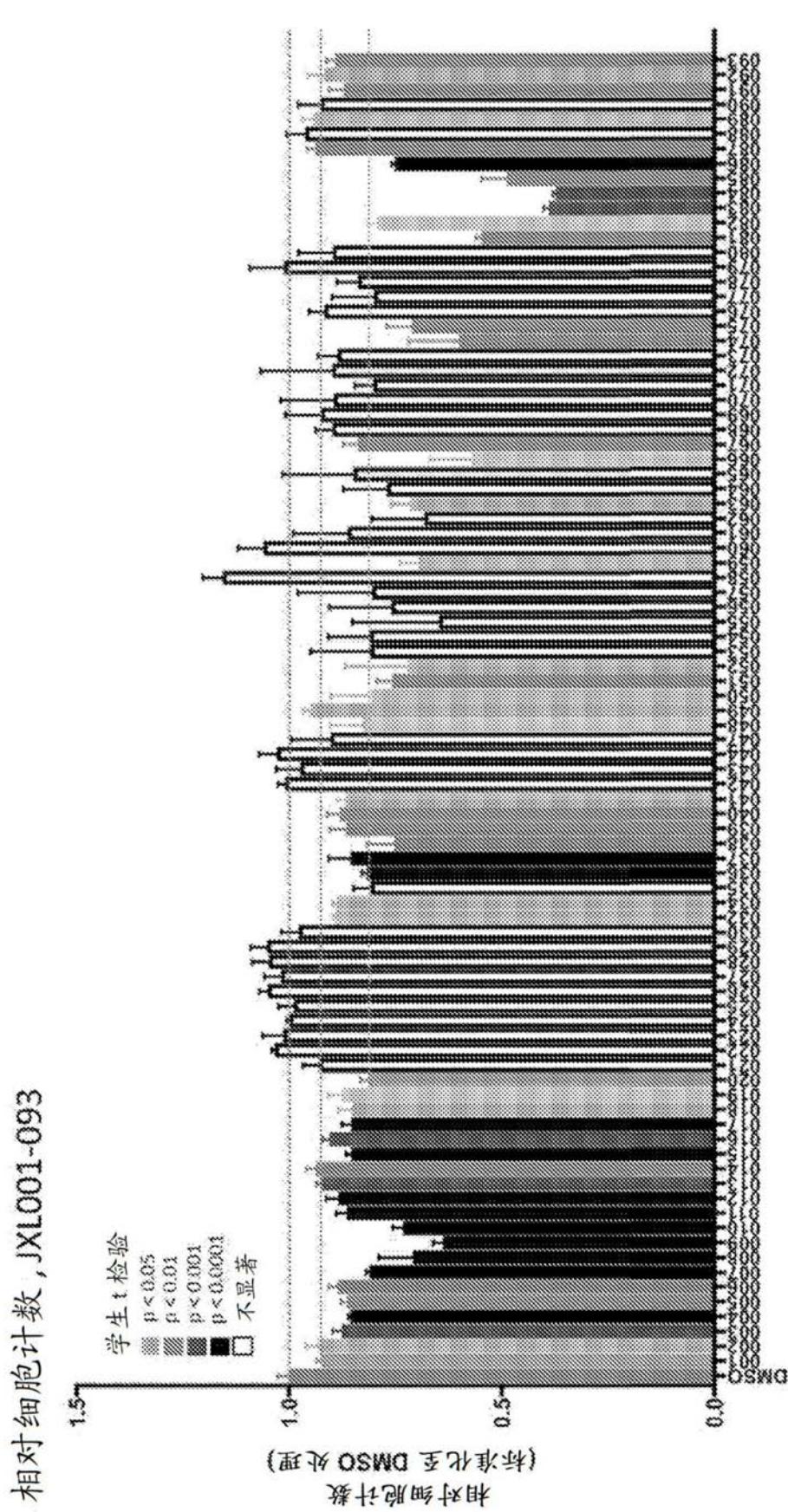


图17

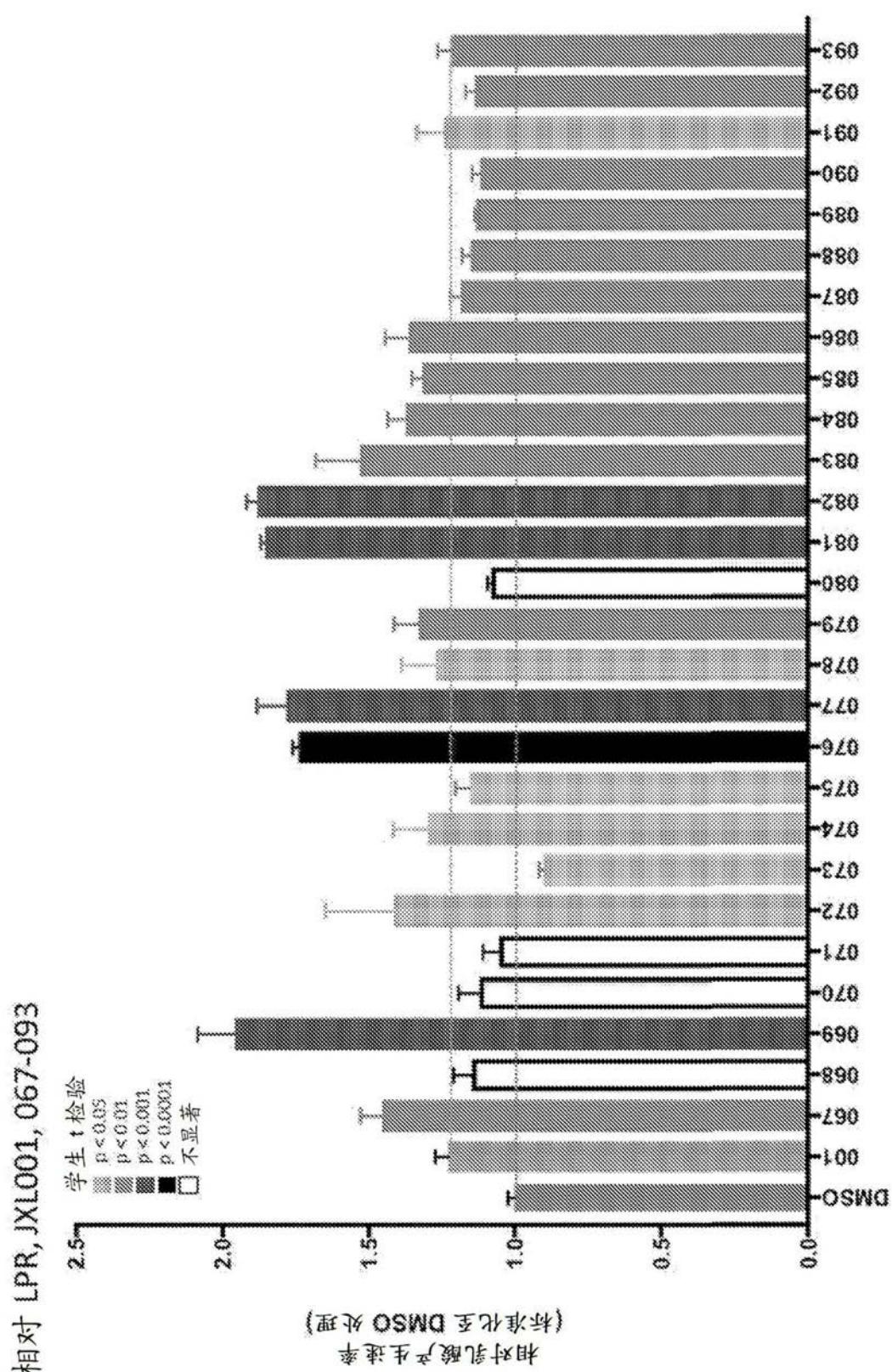


图18

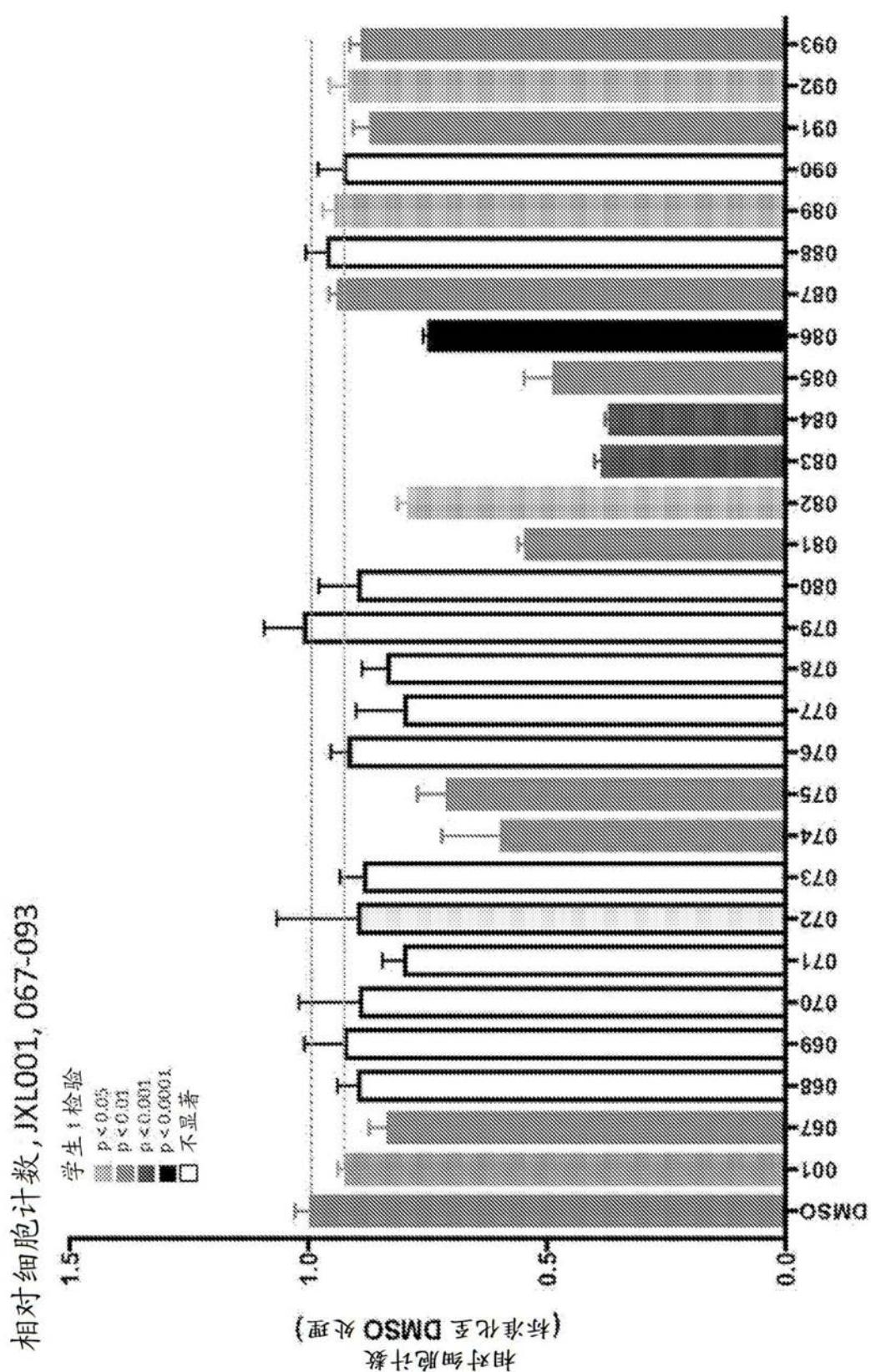


图19

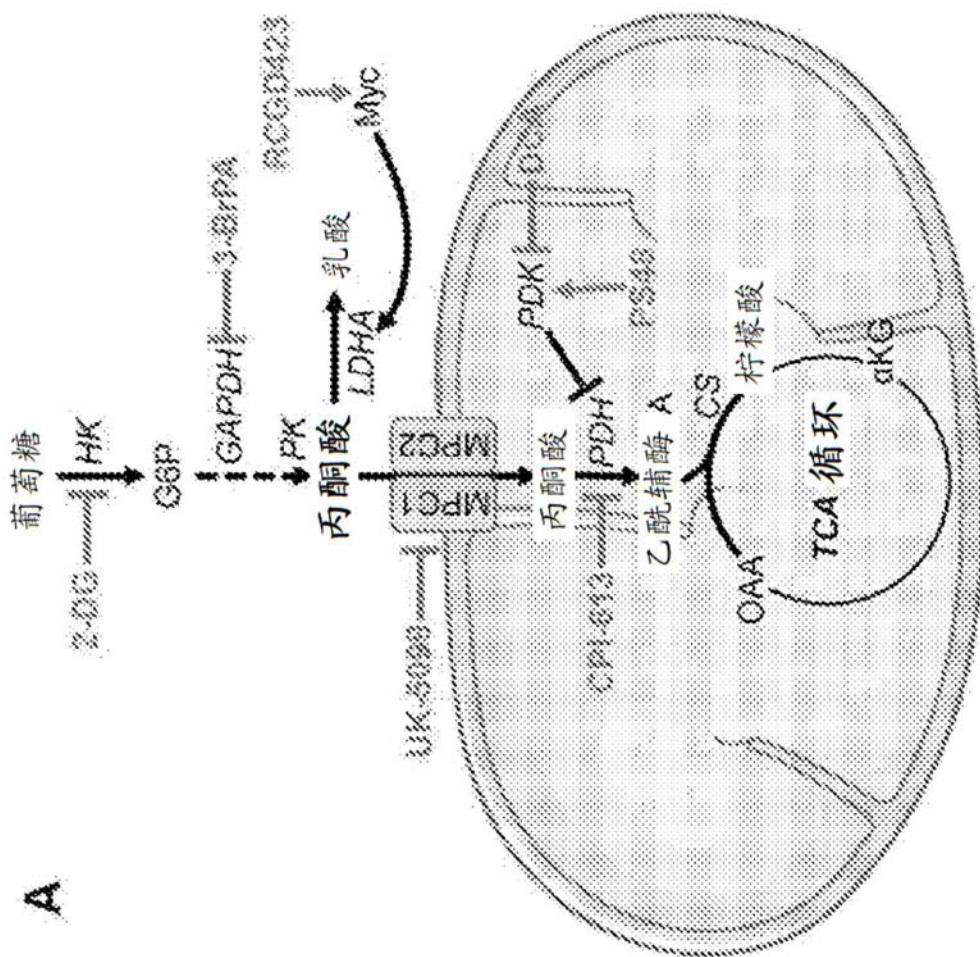


图20