



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102741227 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 201180008071. 0

A61K 31/397(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 01. 31

A61K 31/40(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4427(2006. 01)

61/300, 607 2010. 02. 02 US

A61K 31/196(2006. 01)

A61P 37/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 02

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/051296 2011. 01. 31

US 6310078 B1, 2001. 10. 30, 全文.

CN 101119714 A, 2008. 02. 06, 全文.

CN 101407471 A, 2009. 04. 15, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/095452 EN 2011. 08. 11

宋士利 等. 1- 磷酸鞘氨醇的研究进展. 《中国公共卫生》. 2004, 第 20 卷 (第 3 期), 361-363.

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

审查员 原悦

(72) 发明人 D·安格斯特 B·博尔巴克

P·扬泽 J·奎安卡德

N·J·施蒂夫尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 贾士聪 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 205/04(2006. 01)

C07D 207/16(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

C07C 229/16(2006. 01)

权利要求书10页 说明书100页

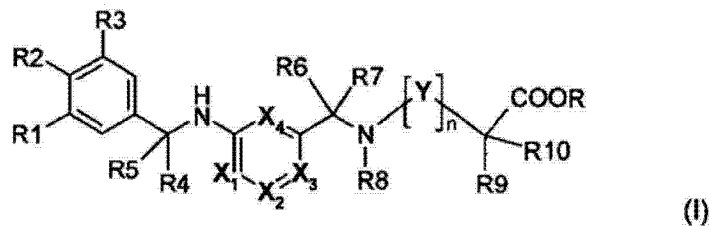
(54) 发明名称

芳基苄基胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及被取代的芳基-苄基胺化合物、它们的制备方法、它们作为药物的用途和包含它们的药物组合物。

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基；
或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环，所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代：氰基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷氧基和卤素；

R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R4 是氢、 C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R5 是氢或 C_1-C_6 烷基；

R6 和 R7 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基，或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环；

R8 和 R9 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基，或者 R8 和 R9 可以与它们所连接的原子一起形成任选地被以下基团取代一次或多次的 4-7 元杂环：任选地被卤素取代的 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、羟基或氨基；

$n=1, 2, 3$ 或 4；

R10 是氢、 C_1-C_6 烷基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基；

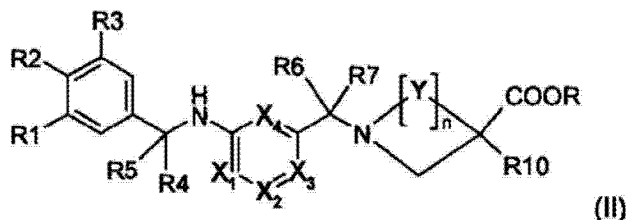
R 是 H；

X_1, X_2, X_3 和 X_4 各自独立地选自 N 或 CR11，

R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基；且

Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13，其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基。

2. 式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基；
或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环，所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代：氰基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷氧基和卤素；

R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R4 是氢、 C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R5 是氢或 C_1-C_6 烷基；

R6 和 R7 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基，或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环；

$n=1, 2, 3$ 或 4；

R10 是氢、 C_1-C_6 烷基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基；

R 是 H；

X_1, X_2, X_3 和 X_4 各自独立地选自 N 或 CR11，

R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基；且

Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13，其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R1 代表氢。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 n 是 2。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 X_3 是 CR11，其中 R11 代表甲基。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R4 是三氟甲基，R5 是氢。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸，

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-丙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-乙基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基氨基}-丙酸,

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸, 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苯基}-乙基氨基)-丙酸

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁

烷-3-甲酸,

1-(3-[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基)-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-(3-[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基)-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-甲基-氨基)-丙酸,

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

(R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸的单个立体异构体,用手性 HPLC 测量时其保留时间为 9.74 分钟,所述手性 HPLC 使用的条件是 Chiralpak AD-i4.6x250mm, 20 μ M, 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA75:22:3:0.05, 0.7ml/min, UV 检测 254nm, 和

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸的单个立体异构体,用手性 HPLC 测量时其保留时间为 13.44 分钟,所述手性 HPLC 使用的条件是 Chiralpak AD-i4.6x250mm, 20 μ M, 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA75:22:3:0.05, 0.7ml/min, UV 检测 254nm。

8. 权利要求 1 至 7 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍。

9. 权利要求 8 的用途,其中所述疾病或所述障碍选自自身免疫性疾病、肿瘤疾病。

10. 权利要求 9 的用途,其中所述的自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、银屑病或多发性硬化。

11. 权利要求 9 的用途,其中所述的肿瘤疾病选自实体瘤以及白血病和其它液体肿瘤。

12. 一种药物组合或药盒,其包含 a) 第一活性剂,其是权利要求 1 至 7 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐,和 b) 至少一种共用活性剂,所述共用活性剂选自免疫调节剂、抗炎剂、化疗剂和抗感染剂。

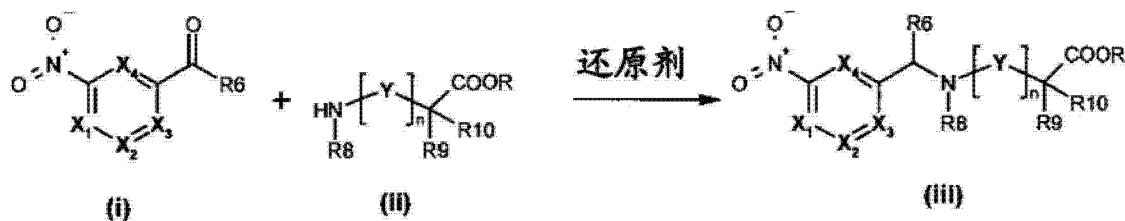
13. 一种药物组合或药盒,其包含 a) 第一活性剂,其是权利要求 1 至 7 中任意一项的

化合物或其药学上可接受的盐,和 b) 至少一种共用活性剂,所述共用活性剂选自免疫抑制剂、抗炎剂、化疗剂和抗感染剂。

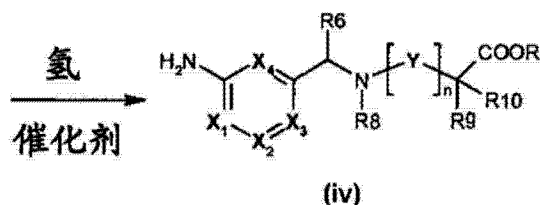
14. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 7 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

15. 一种制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法,其包括:

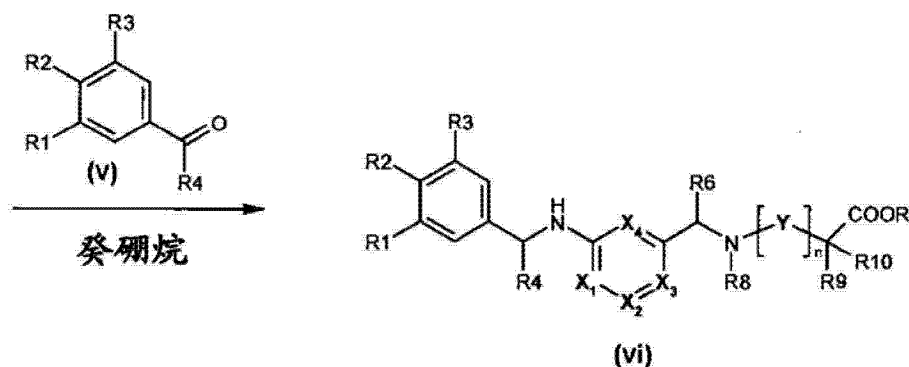
(A) 使式 (i) 的硝基醛衍生物与式 (ii) 的胺在还原性胺化条件下、即使用硼氢化钠三乙酸盐在存在 Hünig 碱的情况下反应,从而得到硝基中间体 (iii),



将其转化成氨基-衍生物 (iv),该转化通过化学还原、即在存在披钨碳的情况下或用在稀盐酸水溶液中的 $SnCl_2$ 进行氢化来进行,

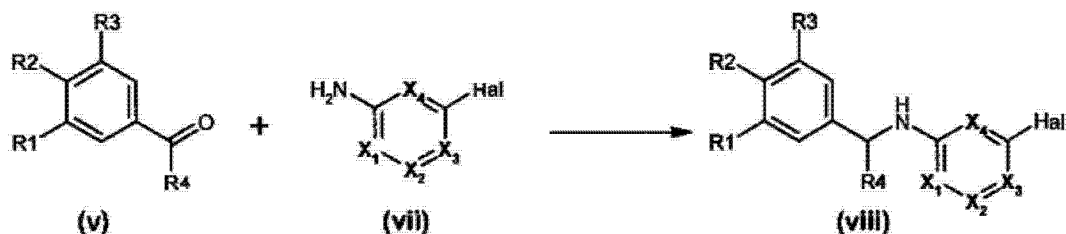


在使用癸硼烷的还原性胺化条件下使其进一步与酮基-衍生物 (v) 反应,从而得到化合物 (vi),

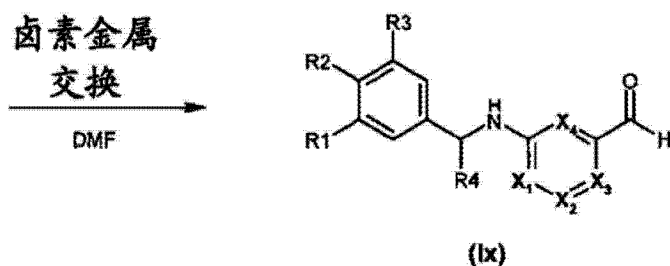


或者:

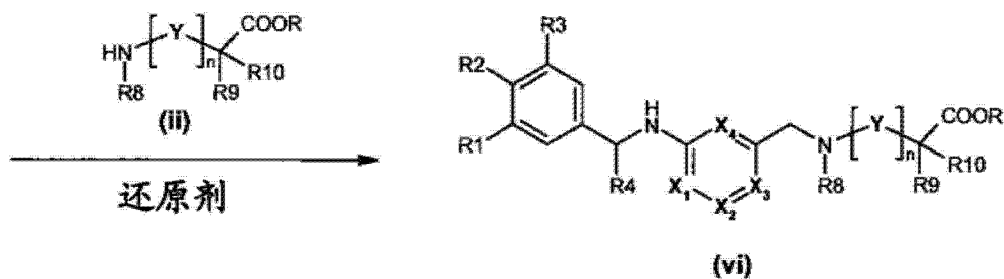
(B) 使式 (v) 的酮基衍生物与式 (vii) 的胺衍生物在还原性胺化条件下、即使用癸硼烷在存在甲醇的情况下反应,从而得到式 (viii) 的卤代-衍生物,



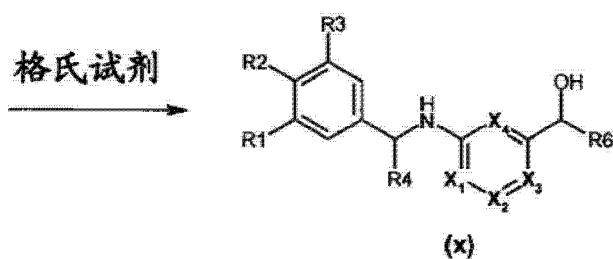
将其转化成式 (ix) 的醛,该转化通过与叔丁基锂进行卤素金属交换反应并且随后用 DMF 淬灭来进行,



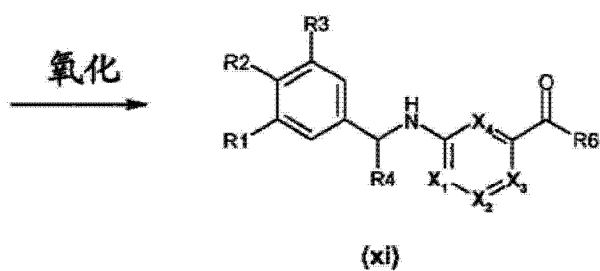
使其与式 (ii) 的胺在还原性胺化条件下反应,从而当 R= 氢时得到式 (vi) 的酸,



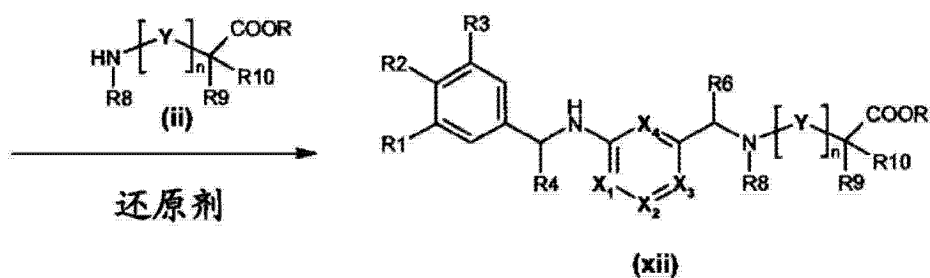
或者作为替代选择,用适宜的格氏试剂对式 (ix) 的醛进行转化,从而得到醇衍生物 (x),



通过选自戴斯马丁过碘烷的氧化反应或者用吡啶-SO₃ 复合物、在存在非质子溶剂的情况下将其转化成酮衍生物 (xi),



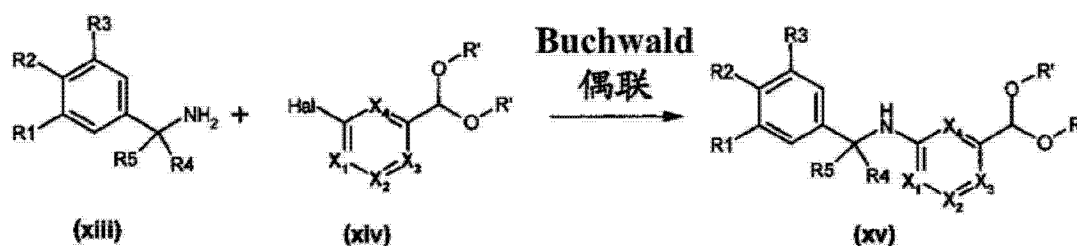
然后,在使用癸硼烷的还原性胺化条件下用式 (ii) 的胺将酮 (xi) 转化成式 (xii) 的最终化合物;



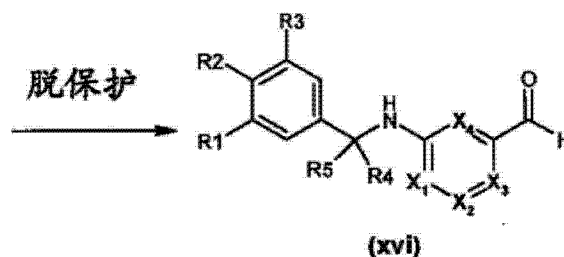
或者:

(C) 使式 (xiii) 的胺与卤代-衍生物 (xiv) 在 Buchwald 偶联条件下、使用催化剂三

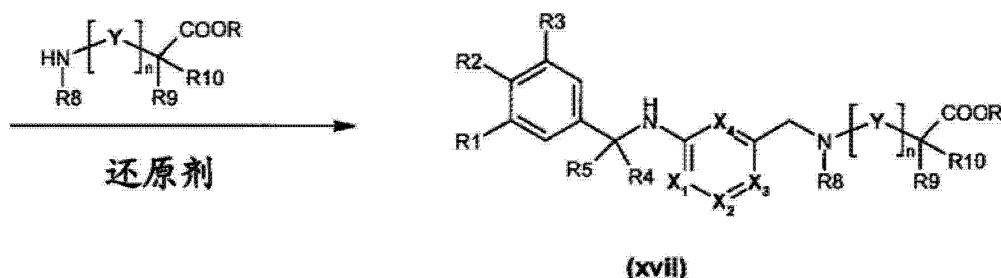
(二亚苄基丙酮)二钨(0)在存在碱双(三甲基硅烷基)氨基钠或叔丁醇钠的情况下反应,从而得到缩醛衍生物(xv),其中各R'独立地表示C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、苄基,或者其中两个R'与它们所连接的氧原子一起形成5、6或7元的环系亚甲基二氧戊环、亚乙基二氧戊环或亚丙基二氧戊环,



通过使缩醛-衍生物与盐酸或氢溴酸反应将其脱保护,从而得到醛(xvi),

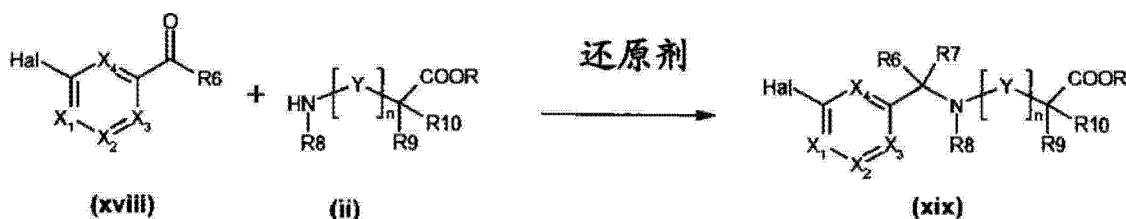


使其与式(ii)的胺-衍生物反应,从而得到式(xvii)的最终化合物;

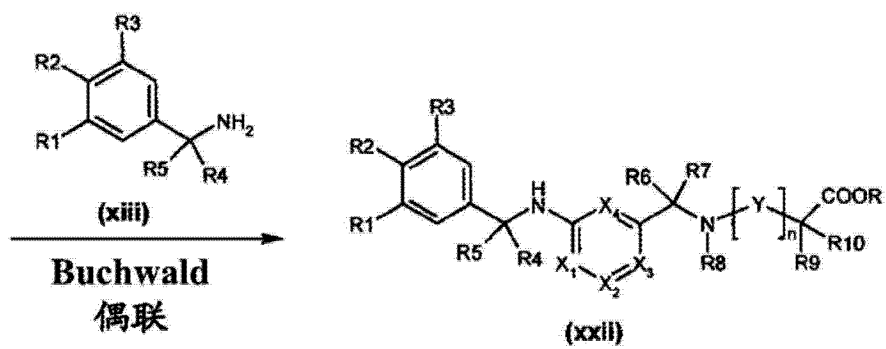


或者:

(D) 使式(xviii)的卤代酮与式(ii)的胺在使用癸硼烷的还原性胺化条件下反应,从而得到式(xix)的卤代酯中间体,



使其与式(xiii)的胺在Buchwald反应条件下反应、即使用催化剂三(二亚苄基丙酮)二钨(0)在存在碱双(三甲基硅烷基)氨基钠或叔丁醇钠的情况下反应,从而得到酯化合物(xxii),

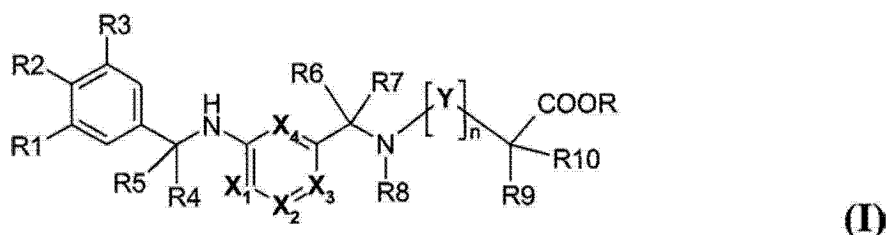


芳基苄基胺化合物

[0001] 本发明涉及被取代的芳基-苄基胺化合物、它们的制备方法、它们作为药物的用途以及包含它们的药物组合物。游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)化合物表现出有价值的药理学性质,例如用于预防或治疗由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍,或例如用作 S1P 受体调节剂,例如 S1P1 受体拮抗剂,并且因此可用于对其敏感的治疗。

[0002] 更具体而言,本发明提供了式(I)的化合物或其盐:

[0003]



[0004] 其中,

[0005] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[0006] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[0007] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环,所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代:氰基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷氧基、卤素;

[0008] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[0009] R4 是氢、 C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[0010] R5 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0011] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基,或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环;

[0012] R8 和 R9 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基,或者它们可以与它们所连接的原子一起形成任选地被以下基团取代一次或多次的 4-7 元杂环:任选地被卤素取代的 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基;

[0013] $n = 1, 2, 3$ 或 4;

[0014] R10 是氢、 C_1-C_6 烷基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基;

[0015] R 选自 H;任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基;和任选地被以下基团取代的 C_1-C_6 烷基: C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基或苯基,所述苯基任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代,

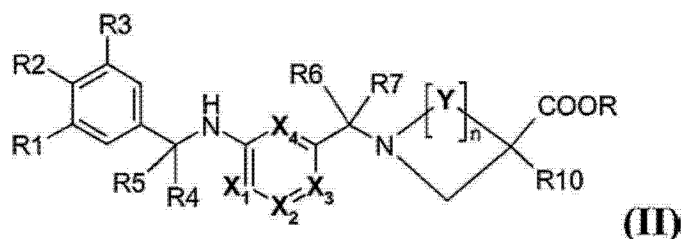
[0016] X_1, X_2, X_3 和 X_4 各自独立地选自 N 或 CR11,

[0017] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基;且

[0018] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13,其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(II)的化合物或其盐,

[0020]



[0021] 其中

[0022] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；[0023] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基；[0024] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环，所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代：氰基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄-烷基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄-烷氧基和卤素；[0025] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；[0026] R4 是氢、C₃-C₆ 环烷基或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；[0027] R5 是氢或 C₁-C₆ 烷基；[0028] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基，或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环；

[0029] n = 1、2、3 或 4；

[0030] R10 是氢、C₁-C₆ 烷基、氨基、羟基或 C₁-C₆ 烷氧基；[0031] R 选自 H；任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基；和任选地被以下基团取代的 C₁-C₆ 烷基：C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基或苯基，所述苯基任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代；[0032] X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 N 或 CR11，[0033] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷氧基、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；或 -SO₂-C₁-C₆ 烷基；且[0034] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13，其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基。

[0035] 就式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物而言，如果在相应的结构式中可存在取代基，则下面的含义独立地、全体地或以其任意组合或以其任意亚组合的形式代表本发明的另一些实施方案：

[0036] 1. R1 是 H 或甲基；

[0037] 2. R2 是氯；

[0038] 3. R1 和 R3 都是甲基；

[0039] 4. R3 是甲基；

[0040] 5. R4 是甲基或 C₁-C₆ 烷基，其任选地被卤素取代，或者 R4 特定地是三氟甲基；

[0041] 6. R5 是 H；

[0042] 7. R6 是 H；

[0043] 8. R7 是 H；

- [0044] 9. R₈ 是 H 或甲基 ; 特别是 H ;
- [0045] 10. R₈ 和 R₉ 与它们所连接的原子一起形成 5 元杂环 ;
- [0046] 11. R₁₀ 是 H、甲基或乙基 ;
- [0047] 12. R₁₀ 是氢 ;
- [0048] 13. R₁₁ 是 H ;
- [0049] 14. R₁₁ 是甲基 ;
- [0050] 15. R₁₁ 是氯或氰基 ;
- [0051] 16. R₁₂ 是 H ;
- [0052] 17. R₁₃ 是 H ;
- [0053] 18. X₃ 和 X₄ 各自是 CR₁₁, 且 R₁₁ 代表甲基 ;
- [0054] 19. X₃ 代表 N ;
- [0055] 20. Y 代表 CH₂ ;
- [0056] 21. R 是 H ;
- [0057] 22. n 代表 1 或 2, 尤其是 2 ;
- [0058] 23. X₃ 是 CR₁₁, 且 R₁₁ 代表甲基 ;
- [0059] 24. R₂ 是氯, 且 R₃ 是甲基 ;
- [0060] 25. R₂ 是氯, R₃ 是甲基, 且 R₄ 是三氟甲基 ;
- [0061] 26. X₁ 代表 N ;
- [0062] 27. X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地是 CR₁₁ ;
- [0063] 28. R₁ 和 R₂ 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环, 尤其是苯基、萘基或四氢萘基, 其可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代 : 氰基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄- 烷基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄- 烷氧基和卤素 ;
- [0064] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 R₁ 和 R 代表氢, 其中其它变量如上文所定义。
- [0065] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 n 是 2, 并且其中其它变量如上文所定义。
- [0066] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 X₃ 和 X₄ 中任何一个各自是 CR₁₁, 并且其中 R₁₁ 代表甲基, 其中其它变量如上文所定义。
- [0067] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 X₃ 是 CR₁₁, 并且其中 R₁₁ 代表甲基, 其中其它变量如上文所定义。
- [0068] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 R₄ 是三氟甲基, 且 R₅ 是氢, 其中其它变量如上文所定义。
- [0069] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 R₂ 是氯, R₃ 是甲基, R₄ 是三氟甲基, R 是氢, 其中其它变量如上文所定义。
- [0070] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地是 CR₁₁, R₁₁ 是氢, R₂ 是氯, R₃ 是甲基, R₄ 是三氟甲基, 且 R 是氢, 其中其它变量如上文所定义。
- [0071] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地是 CR₁₁, R₁₁ 是氢, R₂ 是氯, R₃ 是甲基, R₄ 是三氟甲基, R 是氢,

且 $n = 2$, 并且其中其它变量如上文所定义。

[0072] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物或其盐, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自独立地是 CR₁₁, R₁₁ 是氢, R₂ 是氯, R₃ 是甲基, R₄ 是三氟甲基, R 是氢, $n = 2$, R₆ 是氢, R₇ 是氢, 并且其中其它变量如上文所定义。

[0073] 在另一个实施方案中, 本发明的各化合物是下面实施例部分所述的那些化合物。

[0074] 在另一个实施方案中, 本发明提供了实验部分所述的工作实施例 1-87 中任意一个的化合物或其药学上可接受的盐。

[0075] 在另一个实施方案中, 如果适用, 本发明提供了在各情况中的外消旋物形式或非对映体混合物形式的实验部分中所述的工作实施例 1-87 中任意一个的化合物或其药学上可接受的盐。

[0076] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其选自:

[0077] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0078] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0079] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0080] 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0081] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0082] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0083] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0084] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0085] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0086] 1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0087] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0088] (S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0089] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-丙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0090] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0091] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0092] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-乙基-氮杂环丁

烷-3-甲酸,

[0093] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0094] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0095] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0096] 1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0097] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0098] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0099] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0100] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0101] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0102] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0103] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0104] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0105] (R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0106] (R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0107] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0108] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0109] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0110] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0111] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0112] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯

烷-3-甲酸,

[0113] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0114] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0115] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0116] 3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基氨基}-丙酸,

[0117] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0118] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0119] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0120] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0121] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[0122] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0123] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[0124] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[0125] (R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[0126] 3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[0127] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[0128] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[0129] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[0130] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0131] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0132] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0133] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

[0134] 3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[0135] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0136] (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0137] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0138] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0139] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0140] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0141] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0142] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0143] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0144] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0145] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0146] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0147] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0148] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0149] 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苯基}-乙基氨基)-丙酸

[0150] 1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0151] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁

烷-3-甲酸,

[0152] 1-(3-[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基)-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0153] 1-(3-[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基)-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0154] 1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0155] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[0156] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

[0157] (S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[0158] 3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-甲基-氨基)-丙酸,

[0159] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

[0160] (R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[0161] 3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[0162] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸(单个立体异构体A),和

[0163] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸(单个立体异构体B)。

[0164] 本文所用的“烷基”可以是具有1至20个碳原子的直链或支链烃基。除非另外提供定义,否则烷基是指具有1至16个碳原子、1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的烃基。 C_1 - C_6 烷基表示例如:甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丙基、正-戊基、新-戊基、正-己基、异-己基等。

[0165] 本文所用的“环烷基”表示含有3至12个环原子、优选3至6个环原子的环状烃。环烷基表示例如:环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基可任选地被 C_1 - C_6 烷基、三氟甲基、 C_3 - C_6 环烷基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、酰基、 C_1 - C_6 烷基-C(=O)-O-、芳基-O-、杂芳基-O-、氨基、硫羟基、 C_1 - C_6 烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷基-O-C(=O)-、氨基甲酰基、 C_1 - C_6 烷基-S(=O)-、磺酰基、磺酰氨基(sulfonamido)或苯基取代。

[0166] 本文所用的酰基是基团 R_dCO ,其中 R_d 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基;酰基特别是 C_{1-6} 烷基-CO、 C_{1-6} 烷氧基-CO、苄氧基-CO或苄基-CO;酰基尤其是 C_{1-6} 烷基-CO或 C_{1-4} 烷氧基-CO,特别是 C_{1-4} 烷基-CO、 C_{1-4} 烷氧基-CO、叔-丁氧基羰基或乙酰基(CH_3CO)。

[0167] 本文所用的术语“烷氧基”是指烷基-O-,其中烷基如上文所定义。烷氧基可以是

支链的或直链的。 C_1 - C_6 烷氧基表示例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基、异丁氧基或叔丁氧基。烷氧基包括 C_3 - C_6 环烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_6 烷氧基。

[0168] 卤代或卤素表示氯、氟、溴或碘。卤代或卤素优选表示氯或氟。

[0169] 本文所定义的烷基可以被一个或多个本文所定义的卤素基团取代，并且也可以被称为卤代烷基。卤代烷基优选地可以是单卤代烷基、二卤代烷基或包括全卤代烷基在内的多卤代烷基。单卤代烷基可在烷基内具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代烷基和多卤代烷基可在烷基内具有两个或更多个相同的卤素原子或不同卤素基团的组合。烷基是例如 C_1 - C_6 烷基，卤素例如是氟和 / 或氯。卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。

[0170] 本文所定义的烷氧基可以被一个或多个本文所定义的卤素基团取代。被卤素取代的烷氧基可以是单卤代烷氧基、二卤代烷氧基、三卤代烷氧基或多卤代烷氧基。单卤代烷氧基可在烷氧基内具有一个碘、溴、氯或氟。二卤代烷氧基和多卤代烷氧基可在烷氧基内具有两个或更多个相同的卤素原子或不同卤素基团的组合。烷氧基是例如 C_1 - C_6 烷氧基，卤素是例如氟和 / 或氯。卤代烷氧基的非限制性实例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、五氟乙氧基、七氟丙氧基、二氟氯甲氧基、二氯氟甲氧基、二氟乙氧基、二氟丙氧基、二氯乙氧基和二氯丙氧基。

[0171] 术语“芳基”是指在环部分中具有 5-20 个碳原子的芳族烃基。典型地，芳基是具有 5-20 个碳原子的单环、二环或三环的芳基，也可以是具有 6-10 个碳原子的单环或二环的芳基。

[0172] 此外，本文所用的术语“芳基”还指芳族的取代基，其可以是芳族单环或稠合在一起的多个芳族环。术语“芳基”还指被 1 至 5 个取代基取代的本文所定义的芳族环，所述取代基独立地选自羟基、硫羟基、氰基、硝基、 C_1 - C_4 - 烷基、 C_1 - C_4 - 链烯基、 C_1 - C_4 - 炔基、 C_1 - C_4 - 烷氧基、 C_1 - C_4 - 硫烷基、 C_1 - C_4 - 链烯基氧基、 C_1 - C_4 - 炔基氧基、卤素、三氟甲基、 C_1 - C_4 - 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 - 烷氧基羰基、氨基、 C_1 - C_4 - 烷基氨基、二- C_1 - C_4 - 烷基氨基、 C_1 - C_4 - 烷基氨基羰基、二- C_1 - C_4 - 烷基氨基羰基、 C_1 - C_4 - 烷基羰基氨基、 C_1 - C_4 - 烷基羰基 (C_1 - C_4 - 烷基) 氨基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、 C_1 - C_4 - 烷基氨基磺酰基。

[0173] 芳基的非限制性实例包括苯基、萘基或四氢萘基，其各自可任选地被 1-4 个取代基取代，所述取代基例如羟基、氰基、 C_1 - C_4 - 烷基、三氟甲基、 C_1 - C_4 - 链烯基、 C_1 - C_4 - 炔基、 C_1 - C_4 - 烷氧基、卤素、 C_1 - C_4 - 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 - 烷氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基、 C_1 - C_4 - 烷基氨基磺酰基。

[0174] 另一些非限制性实例包括苯基、萘基或四氢萘基，其可任选地被 1-4 个选自氰基、 C_1 - C_4 - 烷基、 C_1 - C_4 - 烷氧基和卤素的取代基取代。

[0175] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环”或“杂环的环”是指饱和或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是 4-、5-、6- 或 7- 元单环的、7-、8-、9-、10-、11- 或 12- 元二环的或 10-、11-、12-、13-、14- 或 15- 元三环的环系，含有至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可任选地被氧化至各种氧化状态。所述杂环基可在杂原子或碳原子上进行连接。所述杂环基可包括稠合或桥连的环以及螺环的环。杂环的实例包括四氢呋喃 (THF)、二氢呋喃、1,4-二噁烷、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧戊环、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、

四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂环戊烷 (oxathiolane)、二硫杂环戊烷 (dithiolane)、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫杂环己烷 (oxathiane)、硫吗啉等。

[0176] 术语“杂环基”还指被 1 至 5 个取代基取代的本文所定义的杂环基,所述取代基独立地选自 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_3-C_6 环烷基、卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、酰基、 C_1-C_6 烷基-C(=O)-O-、芳基-O-、杂芳基-O-、氨基、硫羟基、 C_1-C_6 烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷基-O-C(=O)-、氨基甲酰基、 C_1-C_6 烷基-S(=O)-、磺酰基、磺酰氨基和苯基。“杂环基”可任选地被 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_3-C_6 环烷基、卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、酰基、 C_1-C_6 烷基-C(=O)-O-、芳基-O-、杂芳基-O-、氨基、硫羟基、 C_1-C_6 烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷基-O-C(=O)-或氨基甲酰基取代一次或多次,尤其是任选地被 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、 C_3-C_6 环烷基、卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基或酰基取代一次或多次。

[0177] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有 1 至 8 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-14 元单环或二环或三环的芳族环系。典型地,所述杂芳基是 5-10 元的环系(例如,5-7 元的单环或 8-10 元的元二环)或 5-7 元的环系。术语“杂芳基”还可指被 1 至 5 个取代基取代的本文所定义的杂芳基,所述取代基独立地选自羟基、硫羟基、氰基、硝基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -链烯基、 C_1-C_4 -炔基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -硫烷基、 C_1-C_4 -链烯基氧基、 C_1-C_4 -炔基氧基、卤素、 C_1-C_4 -烷基羰基、羧基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、氨基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷基氨基羰基、二- C_1-C_4 -烷基氨基羰基、 C_1-C_4 -烷基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基羰基(C_1-C_4 -烷基)氨基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基和 C_1-C_4 -烷基氨基磺酰基。

[0178] 典型的杂芳基包括 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基、2-或 3-吡咯基、2-,4-或 5-咪唑基、3-,4-或 5-吡唑基、2-,4-或 5-噻唑基、3-,4-或 5-异噻唑基、2-,4-或 5-噁唑基、3-,4-或 5-异噁唑基、3-或 5-1,2,4-三唑基、4-或 5-1,2,3-三唑基、四唑基、2-,3-或 4-吡啶基、3-或 4-哒嗪基、3-,4-或 5-吡嗪基、2-吡嗪基和 2-,4-或 5-嘧啶基,其可任选地被 1 至 4 个选自羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -链烯基、 C_1-C_4 -炔基、 C_1-C_4 -烷氧基、卤素、 C_1-C_4 -烷基羰基、羧基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、烷基氨磺酰基和 C_1-C_4 -烷基氨基磺酰基的取代基取代。

[0179] 本文所用的术语“芳氧基”是指-O-芳基,其中芳基如本文所定义。

[0180] 本文所用的术语“杂芳基氧基”是指-O-杂芳基,其中杂芳基如本文所定义。

[0181] 本文所用的术语“异构体”是指具有相同的分子式但是原子的排列和构型不同的不同化合物。本文所用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”还涉及本发明给定化合物可以存在的各种立体异构构型中的任意一种,并且包括几何异构体。应当理解的是,取代基可以连接在例如碳原子的手性中心上。因此,本发明包括化合物的对映体、非对映体或外消旋物。“对映体”是互为不可叠加镜像的一对立体异构体。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下,该术语用于表示外消旋混合物。“非对映体”是具有至少两个不对称原子、但是不互为镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统给出的。当一种化合物是纯对映体时,每个手性碳上的立体化学可以用 R 或 S 给出。拆分的其绝对构型不明的化合物可以根据它们在钠 D 线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而被表示为 (+) 或 (-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,因此可以产生对映体、非对映体和可以在绝对立体化学上被定义为 (R)-或 (S)-的

其它立体异构形式。本发明包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间体混合物。旋光活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以用手性合成子或手性试剂制备或者用常规技术进行拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式 - 或反式 - 构型。还包括所有互变异构形式。

[0182] 本文所用的术语“盐”或“盐类”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别是包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留了本发明的化合物的生物有效性和性质并且典型地在生物学或其它方面没有不希望的作用的盐。在许多情况中,本发明的化合物能凭借存在的氨基和 / 或羧基或与之类似的基团形成酸盐和 / 或碱盐。

[0183] 药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物 / 氢溴酸盐、碳酸氢盐 / 碳酸盐、硫酸氢盐 / 硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物 / 盐酸盐、氯茶碱盐 (chlortheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐 / 碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐 / 磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0184] 可由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0185] 可由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0186] 药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。

[0187] 可由其衍生得到盐的无机碱包括例如铵盐和得自周期表第 I 至 XII 栏的金属。在某些实施方案中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0188] 可由其衍生得到盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的被取代的胺在内的被取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、benzathine、胆碱盐 (choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨基三丁醇。

[0189] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分合成。一般而言,该类盐可通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜的碱 (如 Na、Ca、Mg 或 K 氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜的酸反应来制备。该类反应通常在水中或在有机溶剂中或在这二者的混合物中进行。一般而言,在可行的情况下,使用非水性介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是合乎需要的。另外的合适的盐的列表可见于例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第 20 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”, Stahl 和 Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

[0190] 本文所给出的任何结构式也均代表所述化合物未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文所给出的结构式所描绘的结构,但是一个或多个原子

被具有所选择的原子质量或质量数的原子代替。能掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括各种同位素标记的本文所定义的化合物,例如其中存在放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些化合物。该类同位素标记的化合物可用在代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术如正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定法中或用在患者的放射性治疗中。具体而言,对于PET或SPECT研究而言 ^{18}F 或标记的化合物可能是特别合乎需要的。同位素标记的本发明的化合物和其前药一般可通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来进行下文所述的流程或实施例和制备例中所公开的操作来制备。

[0191] 此外,用较重的同位素、特别是氘(即 ^2H 或D)取代可以得到某些治疗优点,所述治疗优点是由于更高的代谢稳定性造成的,例如体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数改善。应当理解的是,本上下文中的氘被视为式(I)化合物的取代基。该类较重的同位素、特别是氘的浓度可以用同位素富集因子来定义。本文所用的术语“同位素富集因子”意指所具体给出的同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比例。如果本发明的化合物中的取代基指明是氘,则该类化合物对每个指定的氘原子而言具有至少3500(在每个指定的氘原子处掺入52.5%氘)、至少4000(掺入60%氘)、至少4500(掺入67.5%氘)、至少5000(掺入75%氘)、至少5500(掺入82.5%氘)、至少6000(掺入90%氘)、至少6333.3(掺入95%氘)、至少6466.7(掺入97%氘)、至少6600(掺入99%氘)或至少6633.3(掺入99.5%氘)的同位素富集因子。

[0192] 同位素标记的式(I)化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与所附的实施例和制备例中所述的方法类似的方法用适宜的同位素标记的试剂代替以前使用的非标记的试剂来制备。

[0193] 本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶的溶剂可是同位素取代的溶剂(例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO)的那些。

[0194] 含有能作为氢键供体和/或受体的基团的本发明的化合物、即式(I)的化合物可能能与合适的共晶形成物(co-crystal former)形成共晶(co-crystal)。这些共晶可通过已知的共晶形成操作由式(I)化合物制备。所述操作包括研磨、加热、共升华、共熔化或使式(I)化合物与共晶形成物在结晶条件下在溶液中接触并且分离由此形成的共晶。合适的共晶形成物包括W02004/078163中所述的那些。因此,本发明还提供了包含式(I)化合物的共晶。

[0195] 如本领域技术人员已知的那样(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版Mack Printing Company,1990,第1289-1329页),本文所用的术语“药学上可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗细菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等以及它们的组合。除非任何常规载体与活性成分不相容,否则其在治疗组合物或药物组合物中的应用就包括在内。

[0196] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”是引起个体的生物学或医学响应的本发明的化合物的量,所述响应例如降低或抑制酶或蛋白活性,或者改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病的进展,或者预防疾病等。在一个非限制性的实施方案中,术语“治疗有效量”是

指当施用于个体时有效地 (1) 至少部分缓解、抑制、预防和 / 或改善 (i) 由淋巴细胞相互作用或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的或 (ii) 与淋巴细胞相互作用或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体活性相关的或 (iii) 以淋巴细胞相互作用或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体的活性 (正常或异常) 为特征的病症或障碍或疾病、或者 (2) 降低或抑制淋巴细胞相互作用或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体的活性的本发明化合物的量。在另一个非限制性的实施方案中, 术语“治疗有效量”是指当施用于细胞或组织或非细胞生物学材料或培养基时有效地至少部分降低或抑制淋巴细胞相互作用或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体的活性的本发明化合物的量。

[0197] 本文所用的术语“个体”是指动物。所述动物典型地是哺乳动物。个体还指例如灵长类动物 (例如人, 男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中, 所述个体是灵长类动物。在还有一些实施方案中, 所述个体是人。

[0198] 本文所用的术语“抑制”是指减轻或抑制给定的病症、症状或障碍或疾病, 或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0199] 本文所用的术语“治疗”任何疾病或障碍在一个实施方案中是指改善所述疾病或障碍 (即, 减慢或阻止或减少疾病或至少一种其临床症状的发展)。在另一个实施方案中, “治疗”是指缓解或改善至少一种身体参数, 包括患者不可辨别的那些身体参数。在还有另外一个实施方案中, “治疗”是指在身体上 (例如稳定可辨别的症状)、在生理学上 (例如稳定身体参数) 或者在这两个方面调节疾病或障碍。在还有另外一个实施方案中, “治疗”是指预防或延迟疾病或障碍的发作或发生或进展。

[0200] 如在本文所使用的, 如果所述个体将在生物学上、在医学上或在生活质量上从所述治疗中获益, 则个体是“需要”治疗的。

[0201] 如在本文所使用的, 本发明的上下文中 (尤其是在权利要求的上下文中) 所用的单数术语及类似术语应当被理解为既包括单数, 也包括复数, 本文另有说明或上下文明确有相反表示的除外。

[0202] 除非本文另有说明或上下文清楚地显示相反的含义, 否则本文所述的所有方法都可以以任何合适的次序进行。使用本文所提供的任何和所有实施例或实例性语言 (例如“如”、“例如”) 仅旨在更好地阐述本发明, 不是对所要保护的本发明的范围进行限制。

[0203] 本发明的化合物中的任何不对称原子 (例如碳等) 可以以外消旋或对映体富集、例如 (R)-、(S)- 或 (R, S)- 构型存在。在某些实施方案中, 每个不对称原子具有至少 50% 对映体过量、至少 60% 对映体过量、至少 70% 对映体过量、至少 80% 对映体过量、至少 90% 对映体过量、至少 95% 对映体过量或至少 99% 对映体过量的 (R)- 或 (S)- 构型。如果可能的话, 位于具有不饱和键的原子上的取代基可以以顺式 -(Z)- 或反式 -(E)- 形式存在。

[0204] 因此, 本文所用的本发明的化合物可以是可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物中任意一种形式, 例如是基本上纯的几何 (顺式或反式) 异构体、非对映体、旋光异构体 (对映体)、外消旋物或其混合物的形式。

[0205] 任何所得的异构体混合物均能根据组分的理化差异拆分成纯的或基本上纯的几何异构体或旋光异构体、非对映体、外消旋物, 例如通过色谱法和 / 或分级结晶法拆分。

[0206] 任何所得的终产物或中间体的外消旋物均能通过已知方法拆分成旋光对映体, 例如通过分离用旋光活性的酸或碱所获得的其非对映体盐并且释放旋光活性的酸性或碱性化合物来进行拆分。因此, 具体地, 可以利用碱性原子团将本发明的化合物拆分成它们的

旋光对映体,例如通过分级结晶与旋光活性的酸例如酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、二-O, O' -对-甲苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来进行拆分。也可通过手性色谱法、例如高压液相色谱法(HPLC)用手性吸附剂拆分外消旋产物。

[0207] 本发明的化合物可以以游离形式、其盐形式或其前药衍生物形式获得。

[0208] 当在同一个分子中既存在碱性基团又存在酸性基团时,本发明的化合物也可以形成内盐,例如两性离子分子。

[0209] 本发明还提供了在体内转化成本发明化合物的本发明化合物的前药。前药是在将前药施用于个体后通过体内的生理学作用如水解、代谢等被化学修饰成本发明的化合物的活性的或无活性的化合物。在制备和使用前药中所涉及的适用性和技术是本领域技术人员众所周知的。前药在概念上可被分成两个非排他性的类别:生物前体前药和载体前药。参见 *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。一般而言,生物前体前药是无活性的或与相应的活性药物化合物相比具有低活性的化合物,其含有一个或多个保护基并且通过代谢或溶剂解被转化成活性形式。活性药物形式和任何被释放的代谢产物都应具有可接受的低毒性。

[0210] 载体前药是含有运输部分(例如改善摄取和/或定位递送到作用部位的运输部分)的药物化合物。对于该类载体前药而言理想的是,药物部分与运输部分之间的连接是共价键,该前药无活性或者活性比药物化合物低,并且任何被释放的转运部分都是可接受的无毒的。对于其中转运部分用于增强摄取的前药而言,转运部分的释放通常应当是迅速的。在另一些情况中,利用一种提供缓慢释放的部分如某些聚合物或其它部分如环糊精是合乎需要的。载体前药可例如用于改善一种或多种下列性质:增加亲脂性、增加药理学作用的持续时间、增加部位特异性、降低毒性和不良反应和/或在药物配制方面(例如,稳定性,水溶性,抑制不希望的感官性质或理化性质)改善。例如,可以通过(a)用亲脂性羧酸(例如具有至少一个亲脂部分的羧酸)对羟基进行酯化,或者(b)用亲脂性醇(例如具有至少一个亲脂部分的醇,例如脂族醇)对羧酸进行酯化来增加亲脂性。

[0211] 实例性的前药有例如游离羧酸的酯和硫醇的S-酰基衍生物以及醇或酚的O-酰基衍生物,其中酰基具有本文所定义的含义。适合的前药常常是可在生理条件下通过溶剂解看转化成母体羧酸的药学上可接受的酯衍生物,例如,低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单-或二-取代的低级烷基酯,如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯,如本领域中常用的新戊酰基氧基甲基酯等。此外,胺已经以芳基羰基氧基甲基取代的衍生物的形式被掩蔽,其在体内被酯酶裂解,从而释放出游离药物和甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外,含有酸性NH基团如咪唑、亚胺、吡啶等的药物已经用N-酰基氧基甲基掩蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羟基已经以酯和醚的形式被掩蔽。EP 039, 051 (Sloan 和 Little) 公开了曼尼希碱异羟肟酸前药、它们的制备和用途。

[0212] 此外,包括其盐在内的本发明的化合物也可以以它们的水合物的形式被获得,或者包含用于其结晶的其它溶剂。本发明的化合物可固性地或通过设计与药学上可接受的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明包括溶剂化的和非溶剂化的形式。术语“溶剂化物”是指本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合

物。该类溶剂分子是已知对接受者无毒的药学领域中常用的那些分子,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0213] 包括其盐、水合物和溶剂化物在内的本发明的化合物可固有地或通过设计形成多晶型物。

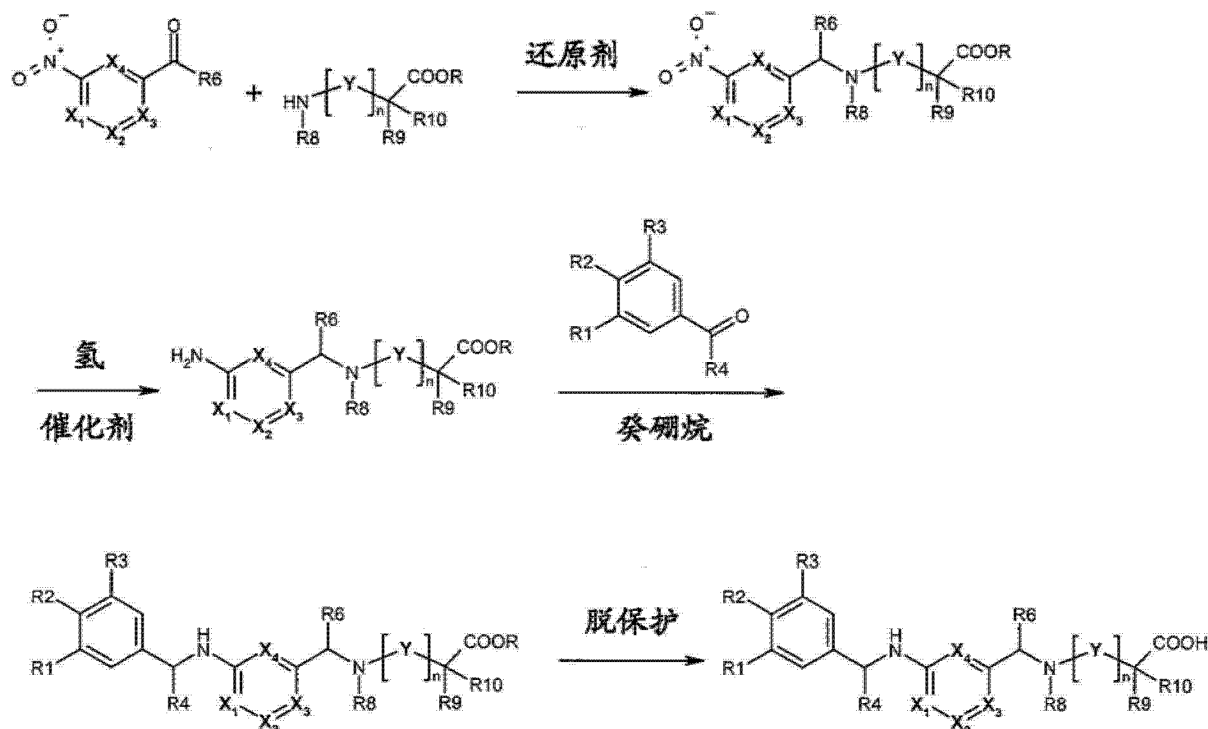
[0214] 本发明的化合物的合成

[0215] 本发明的化合物可通过下面流程 1、2、3 和 / 或 4 中所概括和描述的反应序列来制备,因此这些代表了本发明的另一些实施方案,即用于制备上文所定义的式 (I) 和 / 或式 (II) 化合物的实施方案。

[0216] 本发明的化合物可以通过一种反应序列来制备,所述反应序列包括例如:用适宜的胺对适宜的硝基-苯甲醛进行还原性胺化,对芳族硝基进行还原和用适宜的酮对苯胺进行还原性胺化,然后进行脱保护步骤,如下面的流程 1 中所示:

[0217] 流程 1:

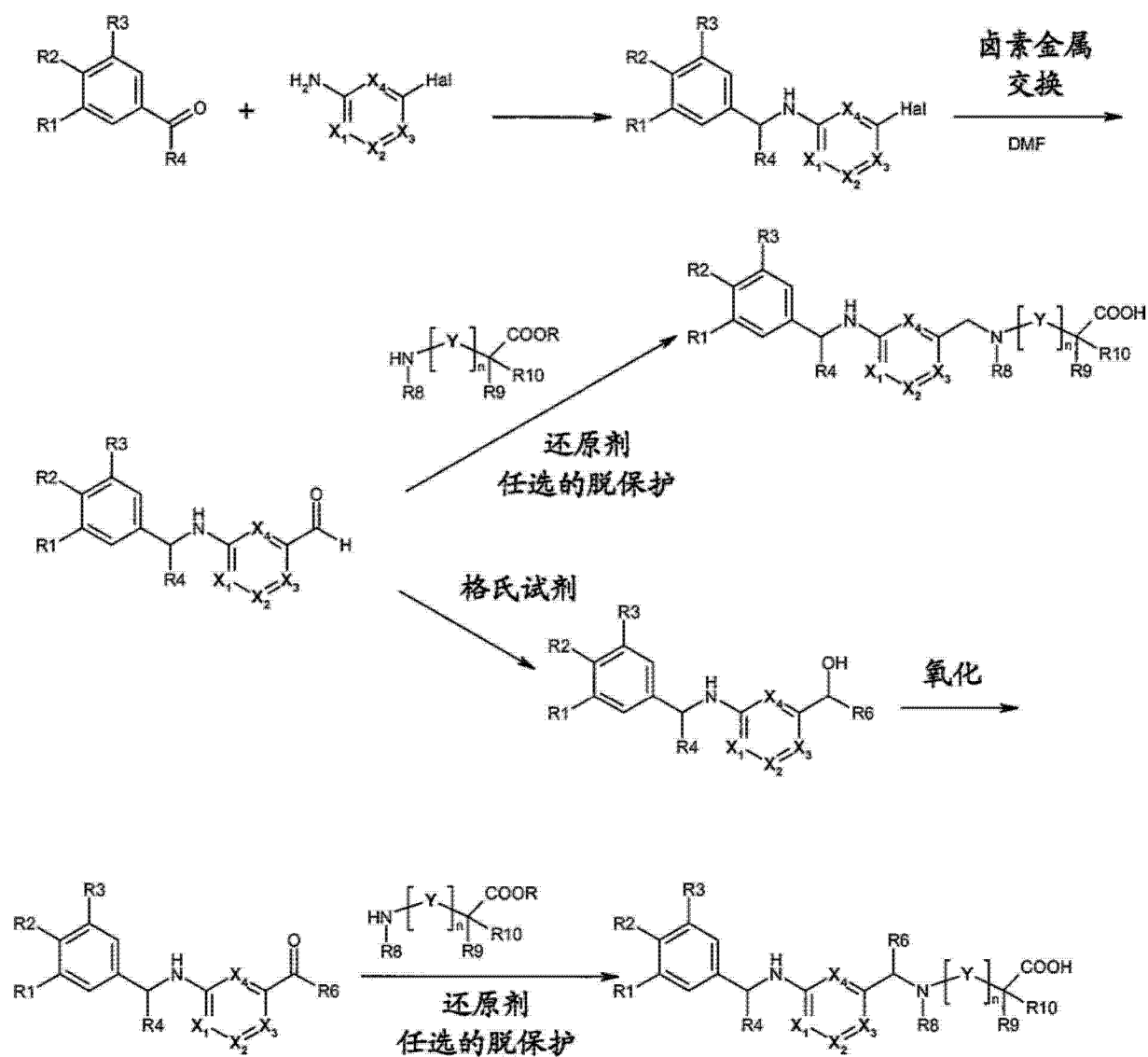
[0218]



[0219] 作为替代选择, 本发明的化合物可以通过一种反应序列来制备, 所述反应序列包括: 用适宜的苯胺对适宜的酮进行还原性胺化, 然后用适宜的有机锂试剂进行卤素金属交换, 随后用 DMF 淬灭, 以及用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化、然后进行任选的脱保护步骤, 或者用适宜的格氏试剂进行烷基加成、用适宜的氧化剂对醇进行氧化和用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化、然后进行任选的脱保护步骤, 如下面的流程 2 中所示:

[0220] 流程 2:

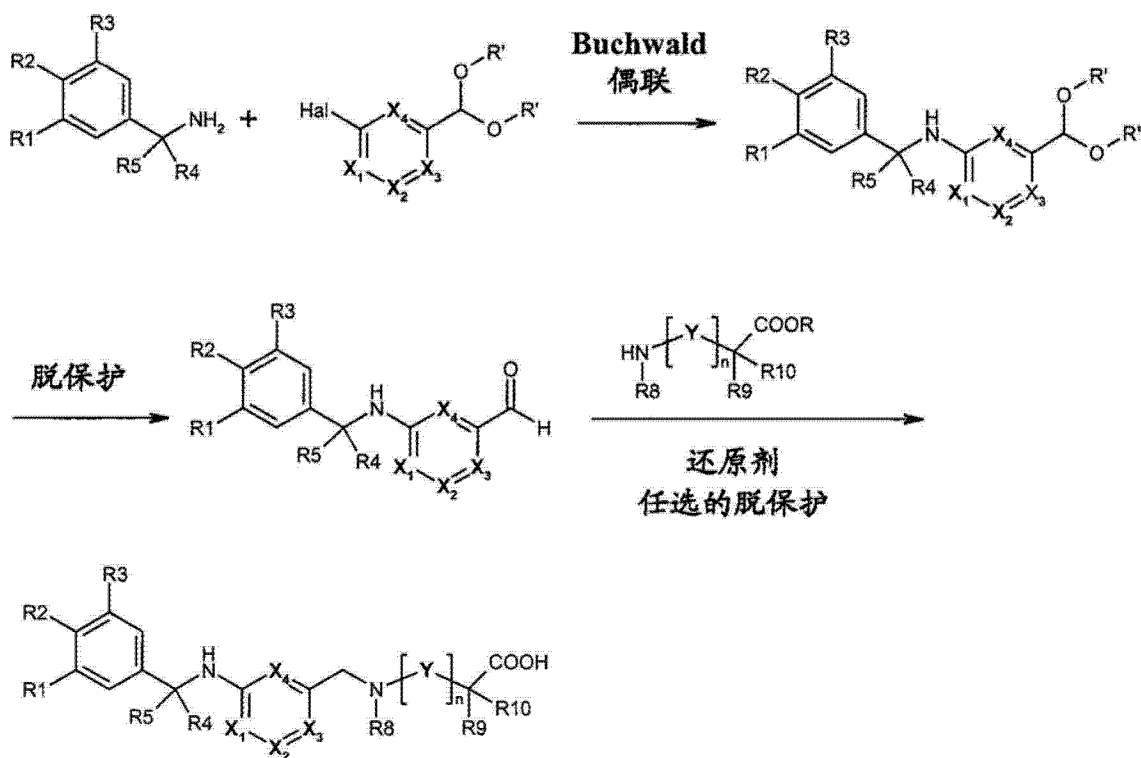
[0221]



[0222] 作为替代选择, 本发明的化合物可以用一种反应序列来制备, 所述反应序列包括: 适宜的胺与适宜的被保护的卤代苯甲醛或卤代-吡啶基-甲醛的 Buchwald 偶联, 脱保护, 用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化, 然后进行任选的脱保护步骤, 如下面的流程 3 中所示:

[0223] 流程 3:

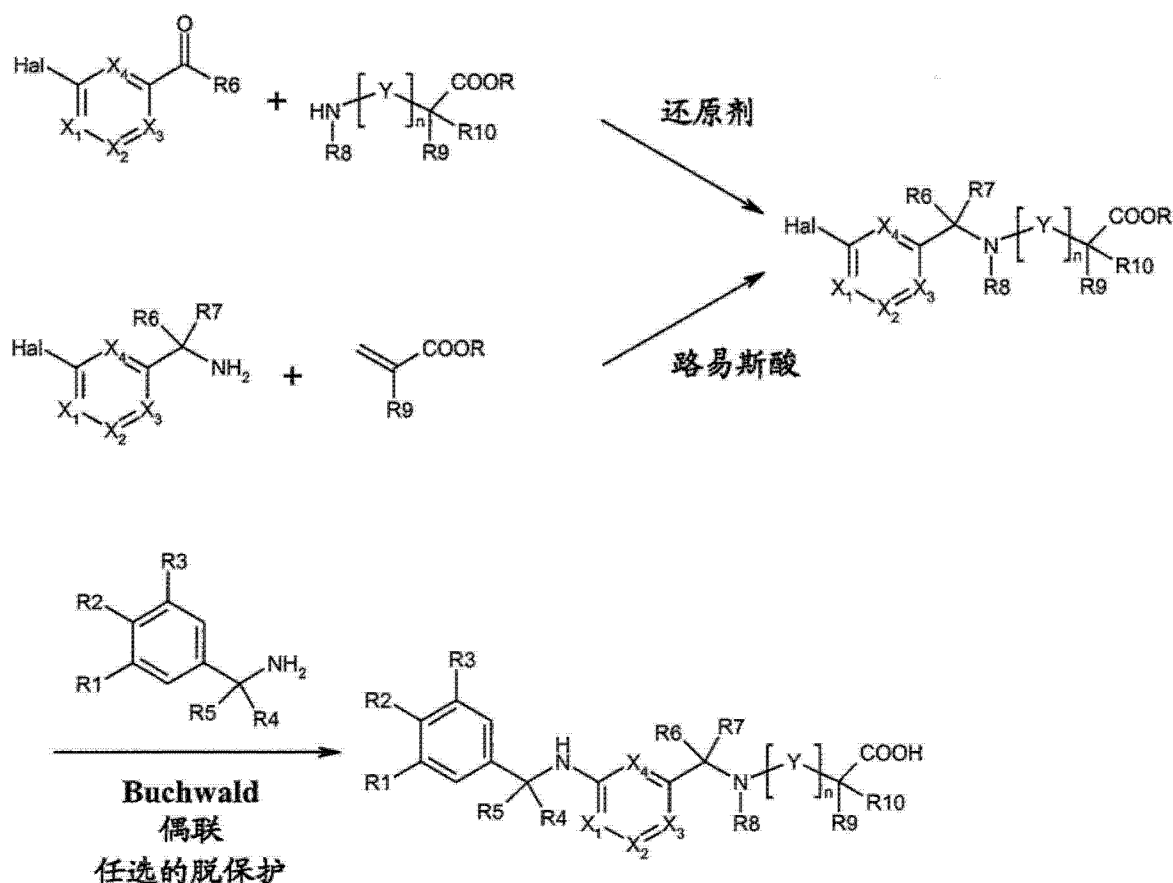
[0224]



[0225] 作为替代选择,本发明的化合物可以用一种反应序列来制备,所述反应序列包括:用适宜的氨基酯对适宜的卤代苯甲醛或卤代-吡啶基-甲醛进行还原性胺化或者用适宜的 α , β -不饱和酯对适宜的苄基胺进行路易斯酸催化的 Michael 加成,然后与适宜的胺进行 Buchwald 偶联和进行任选的脱保护步骤,如下面的流程 4 中所示:

[0226] 流程 4:

[0227]



[0228] 盖伦制剂方面

[0229] 在另一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以被配制用于特定的施用途径,如口服施用、胃肠外施用和直肠施用等。另外,本发明的药物组合物可被制成固体形式(非限制性地包括胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(非限制性地包括溶液、混悬剂或乳剂)。药物组合物可经受常规药学操作如灭菌和/或可含有常规的惰性的稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅料(adjuvant),如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0230] 典型地,药物组合物是片剂或明胶胶囊剂,其包含活性成分以及

[0231] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0232] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐,和/或聚乙二醇;对于片剂而言,还有

[0233] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还有

[0234] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐、或泡腾混合物;和/或

[0235] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0236] 可以将片剂按照本领域已知的方法包薄膜衣或包肠溶衣。

[0237] 用于口服施用的合适的组合物包括片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂或酞剂形式的有效量的本发明的化合物。用于口服使用的组合物按照本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法制备,所述组合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质以便提供药学上优美的和可口的制剂。片剂可以含有与适合用于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成

分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是无包衣的或者通过已知技术包衣的以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且从而在较长的期间提供持续的作用。例如，可使用时间延迟材料如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。用于口服使用的制剂可以是其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或白陶土混合的硬明胶胶囊形式或其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊形式。

[0238] 某些可注射的组合物是等张的水溶液或水性混悬剂，栓剂是由脂肪乳剂或混悬剂便利地制备的。所述组合物可以被灭菌和/或含有辅剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可含有其它治疗上有价值的物质。所述组合物分别按照常规的混合、制粒或包衣方法制备，含有约 0.1-75% 或含有约 1-50% 活性成分。

[0239] 用于透皮应用的合适的组合物包含有效量的本发明的化合物和合适的载体。适于透皮递送的载体包括帮助通过接受主体皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如，透皮装置是绷带的形式，其包括背衬层、含有化合物并任选含有载体的贮库、任选包括历经延长的期间将化合物以控制的和预定的速度递送至接受主体皮肤的控速屏障，以及将该装置固定于皮肤的装置。

[0240] 用于局部应用、例如局部应用于皮肤和眼的合适的组合物包括水溶液、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶或可喷雾制剂（例如用于通过气雾剂递送的可喷雾制剂）等。所述局部递送系统特别适宜用于皮肤应用，例如用于治疗皮肤癌，例如以防防晒霜、洗剂、喷雾剂等形式用于预防用途。因此它们特别适合用在本领域公知的局部制剂（包括美容制剂）中。所述局部递送系统可含有增溶剂、稳定剂、张力促进剂（tonicity enhancing agent）、缓冲剂和防腐剂。

[0241] 如本文所使用的，局部应用还可涉及吸入或鼻内应用。它们可以以干粉（单独的，混合物形式，例如与乳糖的干混合物，或者混合的组分颗粒，例如与磷脂的混合的组分颗粒）形式由干粉吸入器中或者以气雾剂喷雾形式由加压的容器、泵、喷雾器、雾化器或喷雾器中方便地递送，使用或不使用合适的抛射剂。

[0242] 用于局部或透皮施用本发明的化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可以在无菌条件下将活性成分与药学上可接受的载体以及与可能合乎需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0243] 除本发明的活性化合物外，软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可含有赋形剂，如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉类、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷类、膨润土类、硅酸、滑石粉和氧化锌或者它们的混合物。

[0244] 除本发明的活性化合物外，散剂和喷雾剂还可含有赋形剂，如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可含有常规的抛射剂，如氯氟烃和挥发性的未被取代的烃，如丁烷和丙烷。

[0245] 透皮贴剂具有提供本发明的化合物向机体的控制递送的另外的优点。该类剂型可通过将化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。还可以用吸收促进剂来增加化合物通过皮肤的流动。可以通过提供一种控速膜或将活性化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制

该类流动的速度。

[0246] 在本发明的范围内还包括眼用制剂、眼软膏剂、散剂、溶液等。

[0247] 因为水可促进某些化合物的分解,因此本发明进一步提供了包含本发明的化合物作为活性成分的无水药物组合物和剂型。

[0248] 本发明的无水药物组合物和剂型可以用无水的或低含水量的成分和低水分或低湿度条件来制备。可以以维持其无水性质的方式制备和储存无水药物组合物。相应地,可以用已知防止与水接触的材料对无水组合物进行包装,从而使得它们可以被包括在合适的配方药盒中。合适的包装的实例包括但不限于密封的箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装和条状包装(strip pack)。

[0249] 本发明还提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明的化合物分解速率的物质的药物组合物和剂型。该类物质(在本文中被称为“稳定剂”)包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0250] 实验部分

[0251] 缩写:

[0252]

Boc:	叔-丁氧基羰基
BINAP:	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
dba:	二亚苄基丙酮
dppf:	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DIPEA:	乙基-二异丙基-胺, Hünig 碱, DIEA
DME:	1,2-二甲氧基-乙烷
DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
DMP:	戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)
DMSO:	二甲基亚砷
EtOAc:	乙酸乙酯
EtOH:	乙醇
HOAc:	乙酸
HPLC:	高压液相色谱

[0253]

L:	升
M:	摩尔浓度的
MeOH:	甲醇
min:	分钟
mL:	毫升
NaHMDS:	六甲基二硅氮烷钠(Sodium hexamethyldisilazane)
NaOAc:	乙酸钠
PEPPSI-IPr:	(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑亚基)(3-氯吡啶基)二氯化钯 (II)
Pd-C:	披钯碳
PS-CNBH₃:	聚合物支撑的氰基硼氢化物
rt:	保留时间
TBAT:	三苯基二氟硅酸四丁基铵
TBME:	叔-丁基甲基醚
TFA:	三氟乙酸
THF:	四氢呋喃
TMS-CF₃:	(三甲基硅烷基)三氟甲烷(Ruppert 试剂)
TMSCHN₂:	重氮甲基-三甲基-硅烷
Xphos:	2-二环己基膦基-2',6'-三异丙基联苯

[0254] ¹H-NMR 光谱是在 Bruker 400MHz 或 Bruker 500MHz NMR 分光计上记录的。将显著的峰依次列表：多重性(s, 单峰;d, 双峰;t, 三重峰;q, 四重峰;m, 多重峰;br, 宽峰;v, 非常)和质子数。电子喷雾电离(ESI)质谱是在 Agilent 1100 Series 质谱仪上记录的。质谱结果是以质荷比进行报告的。

[0255] 在下面的制备例和实施例中所涉及的详细的分析 HPLC 和 UPLC 色谱法概述如下：

[0256] LC/MS 方法 1：

[0257] Waters Acquity UPLC 仪器, 配有二极管阵列检测器, Waters SQD Single Stage Quadrupole 质谱仪或 Waters ZQ2000 质谱仪和 ASCENTIS FusedCore (2.7 μm) 2.1×100mm 柱。峰检测是在 210nm 波长记录的。

[0258] 溶剂 A: 含有 3mM 乙酸铵和 0.05% 甲酸的水。

[0259] 溶剂 B: 含有 0.04% 甲酸的乙腈。

[0260] 流速为 1.4mL/ 分钟

[0261]

梯度:	时间 [分钟]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]
	0	98	2
	5	2	98
	5.5	2	98
	5.6	98	2
	6	98	2

[0262] LC/MS 方法 2:

[0263] Waters Acquity UPLC 仪器, 配有二极管阵列检测器, Waters SQD Single Stage Quadrupole 质谱仪或 Waters ZQ2000 质谱仪和 Waters Acquity HSS T3 (1.8 μ m) 2.1 $\times$ 50mm 柱。峰检测是在 210nm 波长记录的。

[0264] 溶剂 A: 含有 3mM 乙酸铵和 0.05% 甲酸的水。

[0265] 溶剂 B: 含有 0.04% 甲酸的乙腈。

[0266] 流速为 0.6mL/ 分钟

[0267]

梯度:	时间[分钟]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]
	0	98	2
	5	2	98
	5.5	2	98
	5.6	98	2
	6	98	2

[0268] LC/MS 方法 3:

[0269] HP1100 Agilent HPLC 仪器, 配有 PDA UV 检测器, Waters ZQ2000 质谱仪和 Waters XBridge C18 (2.5 μ m) 3 $\times$ 30mm 柱。峰检测是在 210nm 波长记录的。

[0270] 溶剂 A: 含有 5% (具有 0.05% 甲酸的乙腈) 的水。

[0271] 溶剂 B: 含有 0.05% 甲酸的乙腈。

[0272]

梯度:	水[分钟]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]	流速[mL/min]
	0	90	10	0.6
	1.5	5	95	0.7
	2	5	95	0.7
	3.0	90	10	0.6

[0273] LC/MS 方法 4:

[0274] HP1100 Agilent HPLC 仪器, 配有 PDA UV 检测器, Waters ZQ2000 质谱仪和 ASCENTIS FusedCore (2.7 μ m) 2.1 $\times$ 100mm 柱。峰检测是在 210nm 波长记录的。

[0275] 溶剂 A: 含有 3.75mM 乙酸铵和 0.05% 甲酸的水。

[0276] 溶剂 B: 含有 0.04% 甲酸的乙腈。

[0277] 流速为 1.2mL/ 分钟

[0278]

梯度:	时间[分钟]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]
	0	98	2
	1.40	2	98
	2.15	2	98
	2.19	98	2

[0279] UPLC 方法:

[0280] Waters Acquity UPLC 仪器,配有二极管阵列检测器和 Waters Acquity UPLC® BEH C18 (1.7 μ m) 2.1 $\times$ 50mm 柱。峰检测是在 210nm 波长记录的。

[0281] 溶剂 A:水 (1800mL),乙腈 (200mL),氢氧化四甲基铵 (40mL,10% 水溶液),磷酸 (4mL)

[0282] 溶剂 B:水 (500mL),乙腈 (1500mL),氢氧化四甲基铵 (40mL,10% 水溶液),磷酸 (4mL)

[0283] 流速为 0.75mL/ 分钟

[0284]

梯度:	时间[分钟]	溶剂 A [%]	溶剂 B [%]
	0	95	5
	2	5	95
	2.7	5	95
	3	5	95

[0285] 制备型手性分离:

[0286] 方法 A:分离是用 Chiralcel OJ 10 $\times$ 50cm (20 μ m) 和流速为 100mL/min 的作为流动相的正-庚烷/EtOH 和 UV 检测 (220nm) 进行的。

[0287] 分析型手性 HPLC:

[0288] 方法 B:分析是用 Chiralcel OJ 250 $\times$ 4.6mm (5 μ m) 和流速为 0.9mL/min 的作为流动相的正-庚烷/EtOH/MeOH 和 UV 检测 (220nm) 进行的。

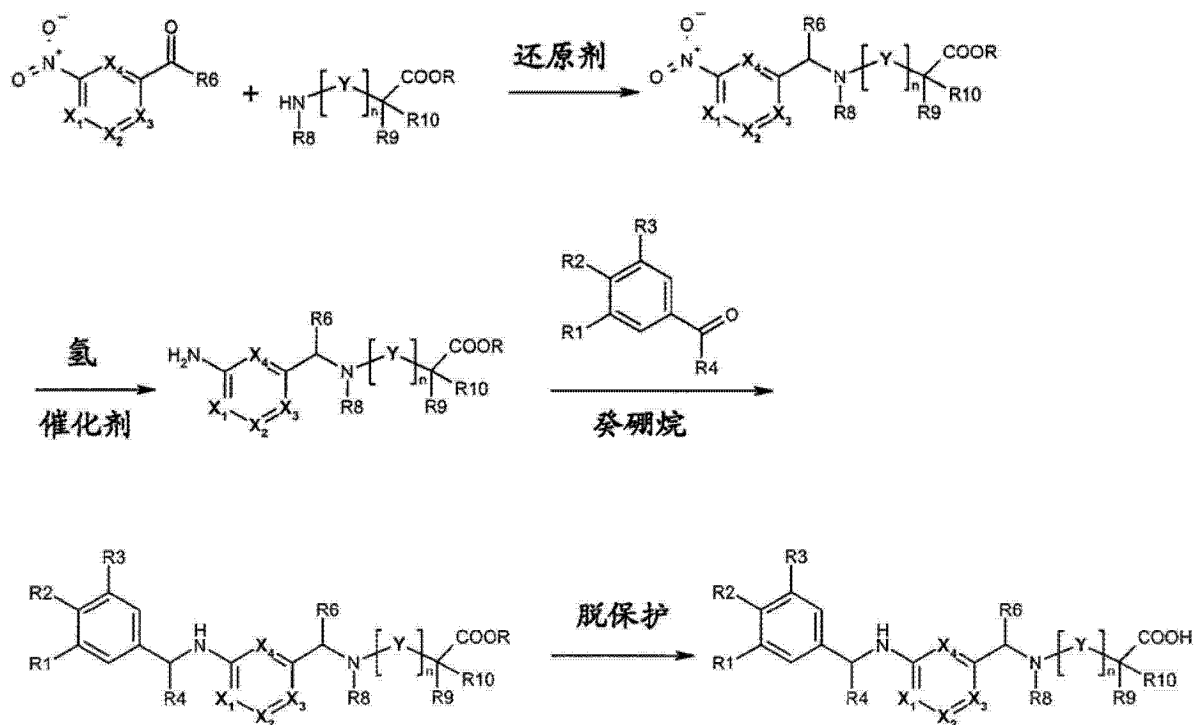
[0289] 这些实施例中所用的所有试剂、起始材料和中间体都可由商业来源获得或者用本领域技术人员已知的方法容易地制备。

[0290] 芳基苄基胺化合物的合成

[0291] 本发明的化合物可以通过一种反应序列来制备,所述反应序列包括例如:用适宜的胺对适宜的硝基-苯甲醛进行还原性胺化,对芳族硝基进行还原和用适宜的酮对苯胺进行还原性胺化,然后进行脱保护步骤,如下面的流程 1 中所示:

[0292] 流程 1:

[0293]

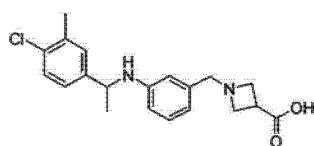


[0294] 下面的化合物是按照上面所示的反应流程 1 制备的：

[0295] 实施例 1

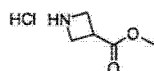
[0296] 1-(3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0297]



[0298] 1. 氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐, INT 1

[0299]

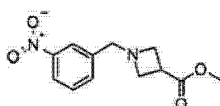


[0300] 向 1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (8.00g, 39.8mmol) 在 MeOH(60mL) 中的溶液中加入 4M HCl 在二噁烷中的溶液 (60mL, 240.0mmol)。将混合物回流 2 小时。浓缩混合物, 得到 INT 1。

[0301] MS(ESI): 116 [M+H]⁺, ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 9.61 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 4.13-3.95 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H)。

[0302] 2. 1-(3-硝基-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯, INT 2

[0303]



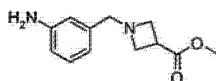
[0304] 向胺 INT 1 (6.00g, 39.6mmol) 在 CH₂Cl₂ (396mL) 和 MeOH (50mL) 中的溶液中加入 DIPEA (6.9mL, 39.6mmol)。加入 HOAc 以将溶液的 pH 调至 4-5。加入 3-硝基苯甲醛 (6.58g, 43.5mmol) 并将混合物于 40℃ 搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 加入 NaBH(OAc)₃ (16.78g, 79.2mmol), 将混合物于室温搅拌过夜。将混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。用 CH₂Cl₂ 萃

取 (2×) 水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶闪柱色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化,得到 INT 2。

[0305] MS (ESI) : 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 3H).

[0306] 3.1-(3-氨基-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯, INT 3

[0307]



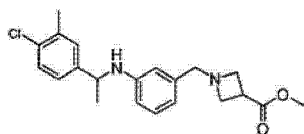
[0308] 向 INT 2 (250mg, 0.99mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中加入 Pd-C10% (25mg)。将混合物在 1atm H_2 下搅拌 1 小时。将混合物用 CH_2Cl_2 淬灭并通过 Celite 垫过滤。将滤液浓缩,得到 INT 3。

[0309] MS (ESI) : 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) 6.92 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H).

[0310] 4.1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯,

[0311] INT 4

[0312]



[0313] 向 INT 3 (220mg, 0.99mmol) 和 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙酮 (202mg, 1.20mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入癸硼烷 (85mg, 0.70mmol)。将混合物于 60°C 搅拌过夜。加入另外的癸硼烷 (85mg, 0.70mmol) 并将混合物于 60°C 再搅拌 3 小时。浓缩混合物。将残余物用硅胶色谱纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 得到 INT 4。

[0314] MS (ESI) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.36 (q, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (d, 3H).

[0315] 5.1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

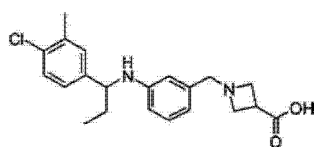
[0316] 向 INT 4 (85mg, 0.23mmol) 在 THF (2.2mL) 中的溶液中加入 1M LiOH (1.1mL, 1.14mmol)。将所得混合物于室温搅拌 19 小时。用 1M HCl 将混合物酸化至 pH 5。除去有机溶剂。加入另外的 1M HCl 以将 pH 调至 3。将混合物用 EtOAc 萃取 (3×)。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化,得到实施例 1。

[0317] MS (ESI) : 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (d, 3H).

[0318] 实施例 2

[0319] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0320]

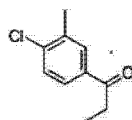


[0321] 标题化合物是根据流程 1、按照与实施例 1 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用酮 INT 5(下面的合成)。

[0322] LC/MS 方法 2:MS(ESI):373[M+H]⁺,rt = 1.99min。

[0323] 1.1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙-1-酮,INT 5

[0324]



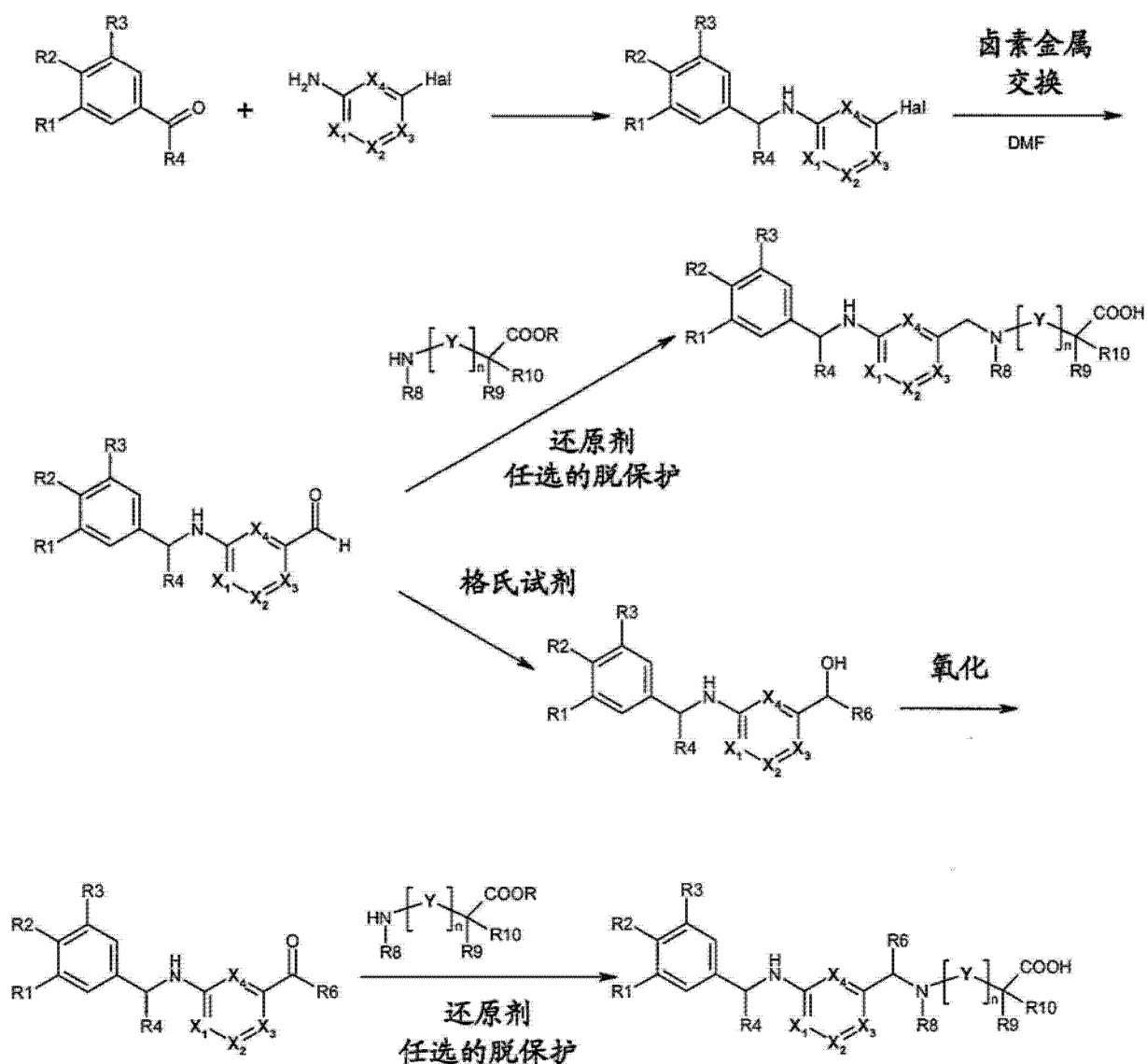
[0325] 向 4-氯-3-甲基苯甲酸 (8.31g,48.7mmol) 在 CH₂Cl₂(50mL) 中的溶液中加入 DMF(175 μL) 和亚硫酸氯 (35.5mL,487mmol),将所得的混合物回流 1 小时。在冷却后,将混合物蒸发至干并吸收于 THF(50mL) 中。将所得的溶液冷却至 0℃,加入三乙胺 (13.5mL,97mmol),然后加入 N,0-二甲基羟基-胺盐酸盐 (5.7g,58.4mmol),将所得的混合物于室温搅拌过夜。将该混合物用 CH₂Cl₂ 稀释,用 1M KHSO₄、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得的 Weinreb 酰胺粗品 (10.4g,48.7mmol) 吸收于 THF(440mL) 中并在氩气气氛下冷却至 0℃。然后,缓慢加入乙基溴化镁 (1M,在 TBME 中,97ml,97mmol),将所得的混合物于 0℃搅拌 2 小时。将该混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭。蒸发掉 THF 并将产物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱(环己烷/EtOAc)纯化,得到 INT 5。

[0326] ¹H-NMR(CDCl₃):δ(ppm)7.93(d,1H),7.76(dd,1H),7.55(d,1H),3.01(q,2H),2.39(s,3H)1.06(t,3H)。

[0327] 作为替代选择,本发明的化合物可以通过一种反应序列来制备,所述反应序列包括:用适宜的苯胺对适宜的酮进行还原性胺化,然后用适宜的有机锂试剂进行卤素金属交换,随后用 DMF 淬灭,以及用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化、然后进行任选的脱保护步骤,或者用适宜的格氏试剂进行烷基加成、用适宜的氧化剂对醇进行氧化和用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化、然后进行任选的脱保护步骤,如下面的流程 2 中所示:

[0328] 流程 2:

[0329]

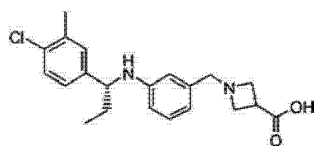


[0330] 下面的化合物是按照上面所示的反应流程 2 制备的：

[0331] 实施例 3

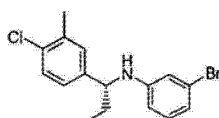
[0332] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0333]



[0334] 1. (3-溴-苯基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 6

[0335]



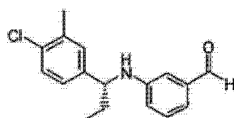
[0336] 向 INT 5(360g, 1.941mol) 和 3-溴苯胺 (509g, 2.957mol) 在甲苯 (3.5L) 中的溶液中加入对-甲苯磺酸单水合物 (18.8g, 0.099mol)。在配备有迪安-斯达克榻分水器的情况下, 将该混合物回流过夜。在 1.5 小时后, 从迪安-斯达克榻分水器中取出 300mL 浑浊的甲苯。在 5 小时后, 从迪安-斯达克榻分水器中取出 150mL 浑浊的甲苯, 加入干燥的甲苯

和分子筛**4 Å(20 g)**。第二天,加入另外的分子筛**4 Å(60 g)**,将混合物再回流 4 小时。滤出分子筛并浓缩滤液。将粗品亚胺和 (S)-N-(5-氟-2-羟基苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (68.5g, 0.279mol, 根据 Pei, Dong ;Wang, Zhouyu ;Wei, Siyu ;Zhang, Yu ;Sun, Jian. Org. Lett. (2006), 8(25), 5913-5915 制备) 溶解于 CH_2Cl_2 (6.6L) 中, 将该混合物冷却至 -26°C 。在 20 分钟内滴加三氯硅烷 (302g, 2.233mol), 在将所得混合物的温度保持在 -25°C 至 -22°C 的情况下将其搅拌过夜。将混合物倾倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (7L) 上并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (环己烷 / EtOAc) 纯化。通过形成 HCl 盐并用 Et_2O 洗涤对所得产物进行进一步纯化。将所得固体溶解于热 EtOH 中并在搅拌的同时冷却至室温。将所得固体滤出并真空干燥。然后, 将盐释放, 得到 INT 6。

[0337] MS (ESI) : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.49-6.44 (m, 2H), 4.20 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 0.89 (t, 3H).

[0338] 2.3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苯甲醛, INT 7

[0339]



[0340] 向 -78°C 的 INT 6 (5.00g, 14.8mmol) 在 Et_2O (148mL) 中的溶液中滴加 tBuLi (1.7M 在戊烷中的溶液, 34.7mL, 59.0mmol)。将该混合物于 -78°C 搅拌 40 分钟并加入 DMF (2.5mL)。将反应混合物于 -78°C 再搅拌 30 分钟。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭并用 Et_2O 萃取 (2×)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷 / EtOAc) 纯化, 得到 INT 7。

[0341] MS (ESI) : 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.24 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

[0342] 3.1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

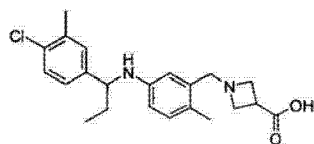
[0343] 向 INT 7 (700mg, 2.43mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸 (248mg, 2.92mmol) 在 MeOH (24mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.14mL, 2.43mmol), 然后加入 PS- CNBH_3 (2.5mmol/g, 1.95g, 4.86mmol)。将反应混合物于室温搅拌 3 天。将混合物用 Celite 过滤。浓缩滤液。将残余物用制备型 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) 纯化, 得到实施例 3 的标题化合物。

[0344] MS (ESI) : 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (d, 2H), 6.03 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 0.89 (t, 3H).

[0345] 实施例 4

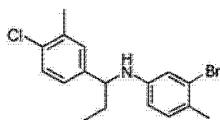
[0346] 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0347]



[0348] 1. (3-溴-4-甲基-苯基)-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 8

[0349]

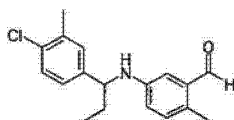


[0350] 向 INT 5 (3.00g, 16.4mmol) 和 3-溴-4-甲基苯胺 (3.06g, 16.4mmol) 在 MeOH (164mL) 中的溶液中加入癸硼烷 (1.00g, 8.2mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。加入另外的癸硼烷 (0.50g, 4.1mmol)。将混合物于 60℃ 搅拌 2 小时。浓缩混合物。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 8。

[0351] MS (ESI) : 352 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.12 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

[0352] 2. 5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苯甲醛, INT 9

[0353]



[0354] 向 -78℃ 的 INT 8 (2.20g, 14.7mmol) 在 Et₂O (147mL) 中的溶液中滴加 tBuLi (1.7M 在戊烷中的溶液, 34.7mL, 59.0mmol)。将混合物于 -78℃ 搅拌 40min, 然后加入 DMF (2.5mL)。将反应混合物于 -78℃ 再搅拌 20 分钟。将混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭并用 Et₂O 萃取 (2×)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 9。

[0355] MS (ESI) : 302 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

[0356] 3. 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

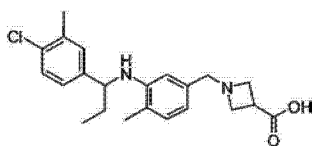
[0357] 向 INT 9 (200mg, 0.66mmol) 和 氮杂环丁烷-3-甲酸 (67mg, 0.66mmol) 在 MeOH (6.5mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.038mL, 0.66mmol), 然后加入 NaCNBH₃ (42mg, 0.66mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取 (2×)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用制备型 HPLC (H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到实施例 4 的标题化合物。

[0358] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 387 [M+H]⁺, rt = 2.06min. ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.88 (t, 3H)。

[0359] 实施例 5

[0360] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0361]



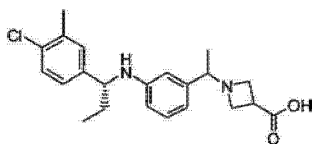
[0362] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 5-溴-2-甲基苯胺。

[0363] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :387 [M+H]⁺, rt = 2.06min。

[0364] 实施例 6

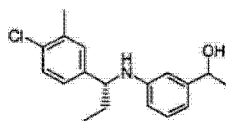
[0365] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0366]



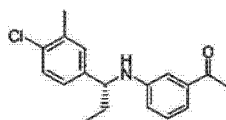
[0367] 1. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙醇, INT 10

[0368]

[0369] 向 -20℃ 的 INT 7 (600mg, 2.09mmol) 在 THF (7mL) 中的溶液中滴加甲基溴化镁 (3M 在 Et₂O 中的溶液, 0.83mL, 2.50mmol)。将反应混合物于 -20℃ 搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭并用 Et₂O 萃取 (3×)。将合并的有机层用盐水洗涤 (2×), 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷 / EtOAc) 纯化, 得到 INT 10。[0370] MS (ESI) :304 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.14 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.44 (t, 3H), 0.97 (t, 3H)。

[0371] 2. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙醇, INT 11

[0372]

[0373] 向 INT 10 (446mg, 1.47mmol) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液中加入 DMP (747mg, 1.76mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时。将混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 / 饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 5/1 淬灭并用 CH₂Cl₂ 稀释。将混合物剧烈搅拌至有机层澄清。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷 / CH₂Cl₂) 纯化, 得到 INT 11。

[0374] MS (ESI) :302 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.19 (d, 1H), 7.15–7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.06–7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.59–6.55 (m, 1H), 4.16–4.11 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80–1.67 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[0375] 2.1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

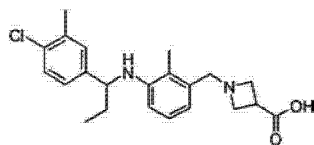
[0376] 向 INT 11 (213mg, 0.71mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸 (75mg, 0.74mmol) 在 MeOH (7mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.040mL, 0.71mmol), 然后加入 NaCNBH₃ (44mg, 0.71mmol)。将反应混合物于室温搅拌 40 小时。加入另外的氮杂环丁烷-3-甲酸 (10mg, 0.099mmol) 和 NaCNBH₃ (10mg, 0.16mmol) 并将混合物于室温再搅拌 4 小时。将混合物浓缩。将残余物吸收于 CH₂Cl₂ 中并用盐水洗涤。将水层用 CH₂Cl₂ 和 EtOAc 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用制备型 HPLC (H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到实施例 6 的标题化合物。

[0377] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :387 [M+H]⁺, rt = 5.92 和 5.98min (非对映体)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 11.97 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.39–6.27 (m, 2H), 6.04 (t, 1H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.13–2.92 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.83–1.72 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (t, 3H)。

[0378] 实施例 7

[0379] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0380]



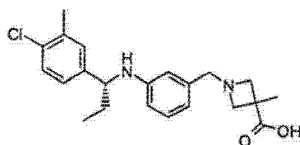
[0381] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 3-溴-2-甲基苯胺。

[0382] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :387 [M+H]⁺, rt = 2.15min。

[0383] 实施例 8

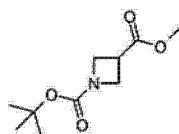
[0384] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0385]



[0386] 1. 氮杂环丁烷-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 3-甲酯, INT 12

[0387]



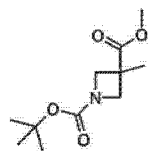
[0388] 向 Boc-氮杂环丁烷-3-甲酸 (10.00g, 49.7mmol) 在甲苯 (170mL) 和 MeOH (85mL)

中的溶液中滴加 TMSCHN_2 (2.0M 在 Et_2O 中的溶液, 32.3mL, 64.6mmol)。将反应混合物于室温搅拌 50 分钟。浓缩混合物, 得到 INT12。

[0389] MS (ESI) : 160 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 4.08 (d, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

[0390] 2,3-甲基-氮杂环丁烷-1,3-二甲酸 1-叔丁酯 3-甲酯, INT 13

[0391]

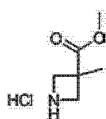


[0392] 向 -78°C 的 INT 12 (2.50g, 11.6mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中加入 NaHMDS (1.0M 在 THF 中的溶液, 15.1mL, 15.1mmol)。将混合物于 -78°C 搅拌 30 分钟。加入 MeI (2.14g, 15.1mmol), 将反应混合物于 -78°C 搅拌 2 小时。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 用 Et_2O 萃取 (2 $\times$)。将合并的有机层用盐水洗涤 (2 $\times$), 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/ EtOAc) 纯化, 得到 INT 13。

[0393] MS (ESI) : 174 $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 4.13 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0394] 3,3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐, INT 14

[0395]

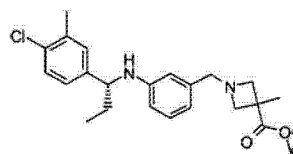


[0396] 向 INT 13 (1.66g, 7.24mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入 HCl (2.0M 在 Et_2O 中的溶液, 36.2mL, 72.4mmol)。将反应混合物于室温搅拌 20 小时。浓缩混合物, 得到 INT 14。

[0397] MS (ESI) : 130 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ (ppm) 9.95 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.69-3.59 (m, 5H), 1.47 (s, 3H).

[0398] 4,1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯, INT 15

[0399]



[0400] 向 INT 7 (250mg, 0.87mmol) 和 INT 14 (158mg, 0.88mmol) 在 MeOH (8.6mL) 中的混合物中加入 DIPEA (0.18mL, 1.04mmol)。然后, 加入 HOAc (0.099mL, 1.74mmol), 然后加入 NaCNBH_3 (55mg, 0.87mmol)。将反应混合物于室温搅拌 4 小时。加入 INT 14 (50mg, 0.091mmol)、DIPEA (0.060mL, 0.021mmol) 和 HOAc (0.040mL, 0.70mmol) 在 MeOH (1.0mL) 中的溶液。将混合物于室温再搅拌 1 小时。将混合物浓缩。将残余物吸收于 CH_2Cl_2 中并用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/ EtOAc) 纯化, 得到 INT 15。

[0401] MS (ESI) : 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.18 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d,

1H), 6.92 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

[0402] 5.1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸

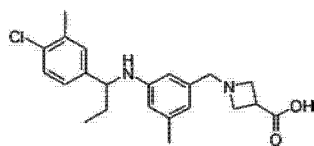
[0403] 向 0℃的 INT 15 (158mg, 0.39mmol) 在 THF (3.9mL) 中的溶液中加入 LiOH (1.0M 在 H₂O 中的溶液, 1.97mL, 1.97mmol)。将反应混合物于室温搅拌 5 小时。将混合物用 1M HCl 酸化并浓缩。将残余物吸收于 CH₂Cl₂/EtOAc 中并用盐水洗涤。将水层用 CH₂Cl₂/EtOAc 萃取 (3×)。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将残余物用制备型 HPLC (H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到实施例 8 的标题化合物。

[0404] MS (ESI): 387 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 7.18-7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.46-6.41 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.86 (t, 3H).

[0405] 实施例 9

[0406] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0407]



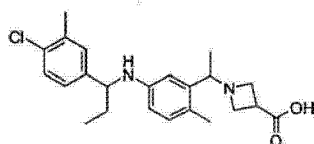
[0408] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的方法制备的, 在步骤 1 中使用 3-溴-5-甲基苯胺。

[0409] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt = 2.07min。

[0410] 实施例 10

[0411] 1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0412]



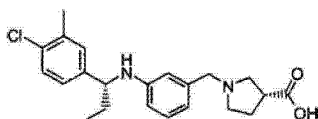
[0413] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 6 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 INT 9。

[0414] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 6.28 和 6.30min (非对映体)。

[0415] 实施例 11

[0416] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0417]



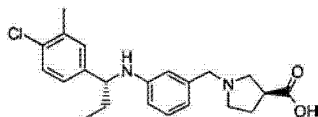
[0418] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 3 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 (R)-吡咯烷-3-甲酸。

[0419] LC/MS 方法 2:MS (ESI):387[M+H]⁺, rt = 2.03min。

[0420] 实施例 12

[0421] (S)-1-(3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基)-吡咯烷-3-甲酸

[0422]



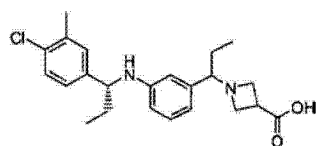
[0423] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 3 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 (S)-吡咯烷-3-甲酸。

[0424] LC/MS 方法 2:MS (ESI):387[M+H]⁺, rt = 2.03min。

[0425] 实施例 13

[0426] 1-(1-(3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基)-丙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0427]



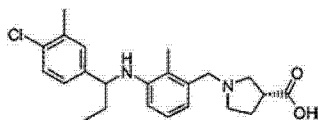
[0428] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 6 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用乙基溴化镁。

[0429] LC/MS 方法 2:MS (ESI):401[M+H]⁺, rt = 2.17min。

[0430] 实施例 14

[0431] (R)-1-(3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基)-吡咯烷-3-甲酸

[0432]



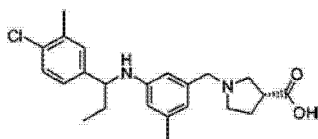
[0433] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-溴-2-甲基苯胺,在步骤 3 中使用 (R)-吡咯烷甲酸。

[0434] LC/MS 方法 2:MS (ESI):401[M+H]⁺, rt = 2.17min。

[0435] 实施例 15

[0436] (R)-1-(3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基)-吡咯烷-3-甲酸

[0437]



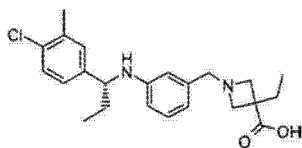
[0438] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-溴-5-甲基苯胺,在步骤 3 中使用 (R)-吡咯烷甲酸。

[0439] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺,rt = 2.09min。

[0440] 实施例 16

[0441] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-乙基-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0442]



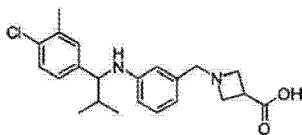
[0443] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 8 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用碘乙烷。

[0444] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺,rt = 2.08min。

[0445] 实施例 17

[0446] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0447]

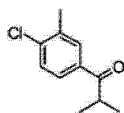


[0448] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 4 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用酮 INT 16(下面的合成)。

[0449] LC/MS 方法 2:MS(ESI):387[M+H]⁺,rt = 2.13min。

[0450] 1.1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙-1-酮,INT 16

[0451]



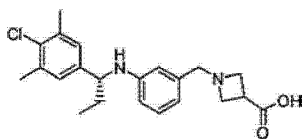
[0452] 于室温,向 4-氯-3-甲基-苄腈(5g,33mmol)在苯(100mL)中的溶液中缓慢加入异丙基溴化镁(1M 在 THF 中的溶液,66mL,66mmol)。然后,将该溶液加热至回流达 3 小时。在冰浴中冷却后,将反应混合物小心地用 6M HCl(52mL)处理。然后,在剧烈机械搅拌下将其加热至回流达 2 小时。使混合物冷却至室温,用 Et₂O(100mL)稀释,用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过 Kugelrohr 蒸馏(110-130℃/0.1 Torr)纯化粗品。将被污染的级分用硅胶色谱(环己烷/EtOAc)进一步纯化。

[0453] MS(ESI):197[M+H]⁺,¹H-NMR(CDCl₃):δ(ppm)7.84(br s,1H),7.73(d,1H),7.44(d,1H),3.52(m,1H),2.45(s,3H),1.23(d,6H)。

[0454] 实施例 18

[0455] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0456]

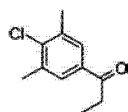


[0457] 标题化合物是按照与实施例 4 的步骤 2 和 3 类似的操作由溴化物 INT 19 (下面的合成) 制备的。

[0458] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 387 [M+H]⁺, rt = 2.31min。

[0459] 1. 1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙-1-酮, INT 17

[0460]

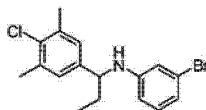


[0461] 于室温, 将乙基溴化镁 (3M 在 Et₂O 中的溶液, 3.20mL, 9.60mmol) 缓慢加入到 4-氯-3,5-二甲基-苄腈 (795mg, 4.80mmol) 在苯 (20mL) 中的溶液中。然后, 将混合物在回流下加热 3 小时, 在冰浴中冷却并小心地用 6M HCl (7.68mL, 46.1mmol) 处理。将该混合物在回流下再加热 2 小时。然后, 使其冷却至室温并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

[0462] MS (ESI) : 197 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.67 (s, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.21 (t, 3H)。

[0463] 2. (3-溴-苯基)-[1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 18

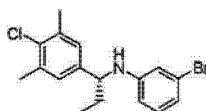
[0464]



[0465] 向酮 INT 17 (910mg, 4.63mmol) 和 3-溴苯胺 (0.504mL, 4.63mmol) 在 MeOH (25mL) 中的溶液中加入癸硼烷 (283mg, 2.313mmol), 将所得的混合物于室温搅拌过夜。将混合物浓缩并用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化。

[0466] 3. (3-溴-苯基)-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 19

[0467]



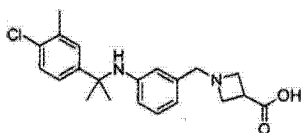
[0468] 标题化合物是通过中间体 INT 18 的制备型手性分离 (方法 A) 获得的。手性 HPLC 方法 B : rt = 6.28min, 正-庚烷/EtOH/MeOH (80 : 10 : 10)。

[0469] MS (ESI) : 350 [M-H]⁻, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.0 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.07 (br m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

[0470] 实施例 19

[0471] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0472]

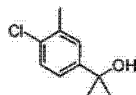


[0473] 标题化合物是按照与实施例 4 的步骤 2 和 3 类似的操作由碘化物 INT23 (下面的合成) 制备的。

[0474] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 373 [M+H]⁺, rt = 1.94min.

[0475] 1. 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙-2-醇, INT 20

[0476]

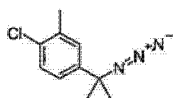


[0477] 将 4-氯-3-甲基苯甲酸甲酯 (12g, 65mmol) 溶解于 THF (250mL) 中并在冰浴中冷却。缓慢加入甲基溴化镁 (3M Et₂O, 87mL, 260mmol), 然后除去冰浴并将混合物于室温搅拌 2 小时。为了使反应完全, 蒸馏掉 Et₂O 并将混合物在回流下加热 14 小时。然后将反应冷却并用 MeOH 和水淬灭, 用 2M HCl 酸化并用 Et₂O 萃取两次。将有机层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化。

[0478] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

[0479] 2. 4-(1-叠氮基-1-甲基-乙基)-1-氯-2-甲基-苯, INT 21

[0480]

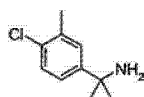


[0481] 向一个烧瓶中加入叠氮化钠 (4.22g, 65mmol) 和氯仿 (250mL)。将混合物在冰浴中冷却至 -5℃。历经 3 分钟加入 TFA (12.52mL, 162mmol), 然后加入醇 INT 20 (6g, 32.5mmol) 在氯仿 (10mL) 中的溶液, 同时保持其温度低于 0℃。将所形成的浆液搅拌 1 小时, 然后使其温热至室温过夜。其后, 浓稠的浆液已经变成了一种浑浊的溶液。将该混合物用浓氨水 (25mL) 和水 (50mL) 处理。将氯仿层分离出来并将水层再用氯仿萃取一次。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷/CH₂Cl₂) 纯化。

[0482] UPLC : rt = 2.34min. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.31 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (d, 6H).

[0483] 3. 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-甲基-乙基胺, INT 22

[0484]



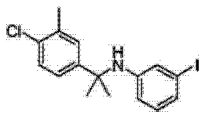
[0485] 将叠氮化物 INT 21 (4.58g, 21.84mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液在存在二氧化铂水合物 (268mg, 1.1mmol) 的情况下在大气压于室温氢化 6 小时。将该混合物用 Celite 过滤并浓缩。将粗品不经进一步纯化即使用。

[0486] UPLC : rt = 0.75min. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.37 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 2.37 (s,

3H), 1.93 (br s, 2H), 1.47 (s, 6H).

[0487] 4. [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-甲基-乙基]-(3-碘-苯基)-胺, INT 23

[0488]



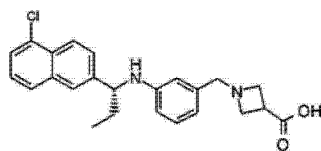
[0489] 将胺 INT 22 (2.8g, 15.24mmol) 和叔丁醇钾 (5.99g, 53.4mmol) 在 DME (25mL) 中的混悬液用氩气净化 5 分钟。然后, 加入 PEPPSI-IPr[®] (207mg, 0.305mmol) 和 1,3-二碘苯 (5.03g, 15.24mmol) 并将该烧瓶关闭。将混合物于室温搅拌过周末。将反应混合物粗品用 Et₂O (50mL) 处理并过滤。将残余物用另外的 Et₂O (30mL) 洗涤并将合并的滤液浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷/CH₂Cl₂) 纯化。

[0490] UPLC: rt = 2.87min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.15-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 4.02 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

[0491] 实施例 20

[0492] 1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0493]

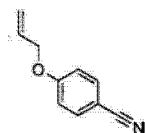


[0494] 标题化合物是根据流程 2、按照与实施例 3 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 INT 28 (下面的合成) 制备的。

[0495] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 409 [M+H]⁺, rt = 2.15min.

[0496] 1.4-烯丙基氧基-苄腈, INT 24

[0497]

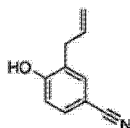


[0498] 向 4-羟基苄腈 (20.7g, 169mmol) 和烯丙基溴 (27.1g, 220mmol) 在 DMF (620mL) 中的溶液中加入 Cs₂CO₃ (66.7g, 203mmol) 和水 (0.67mL)。将所得的混合物于室温搅拌过夜并浓缩。将残余物在水和 EtOAc 之间分配, 将水层进一步用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 INT 24, 将其在不经进一步纯化即用于下一步。

[0499] LC/MS 方法 3: MS (ESI): 160 [M+H]⁺, rt = 1.23min. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.58 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 4.59 (d, 1H).

[0500] 2.3-烯丙基-4-羟基-苄腈, INT 25

[0501]

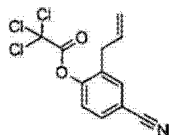


[0502] 将 INT 24 (26.9g, 169mmol) 自身于 200℃ 加热 20 小时。在冷却后, 将残余物用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 25。

[0503] LC/MS 方法 3:MS(ESI):160[M+H]⁺, rt = 1.11min. ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 7.46-7.43(m, 1H), 7.43(s, 1H), 6.88(d, 2H), 5.98(m, 1H), 5.89(s, 1H), 5.25-5.13(m, 2H), (dd, 1H), 3.42(d, 1H).

[0504] 3,2-烯丙基-4-氰基苯基 2,2,2-三氯乙酸酯, INT 26

[0505]

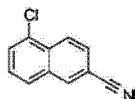


[0506] 向 INT 25 (10.0g, 62.8mmol) 在二氯甲烷 (450mL) 中的溶液中加入三乙胺 (7.98g, 79mmol), 然后滴加三氯乙酰氯 (14.42g, 79mmol), 将所得的混合物于室温搅拌过夜。将该混合物用饱和氯化铵水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 INT 26, 将其不经进一步纯化即用于下一步。

[0507] ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 7.65-7.62(m, 2H), 7.33(d, 1H), 5.89(m, 1H), 5.89(s, 1H), 5.21-5.18(m, 1H), 5.14-5.08(m, 1H), (dd, 1H), 3.42(d, 1H).

[0508] 3,5-氯-萘-2-甲腈, INT 27

[0509]

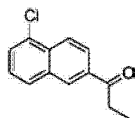


[0510] 将 INT 26 (1.01g, 3.6mmol) 在含有 CuCl (14.3mg, 0.144mmol) 和氯化 1,3-双(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-3-鎓 (41.3mg, 0.144mmol, 根据 Journal of Organometallic Chemistry (2001), Vol. 617-618, 546-560 制备的) 的脱气的 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中的溶液在微波中于 200℃ 辐射 2 小时并浓缩。将残余物用硅胶闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 27。

[0511] ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 8.72(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.69(t, 1H).

[0512] 5,1-(5-氯-萘-2-基)-丙-1-酮, INT 28

[0513]



[0514] 向 INT 27 (2.27g, 12.1mmol) 在苯 (37mL) 中的溶液中滴加乙基溴化镁 (3M 在 Et₂O 中的溶液, 8.07mL, 24.2mmol) 并将所得的混合物回流 3 小时。将混合物冷却至 0℃ 并滴加 6M HCl (19.4mL), 将该混合物回流 2 小时。在冷却后, 将有机层分离出来并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 28。

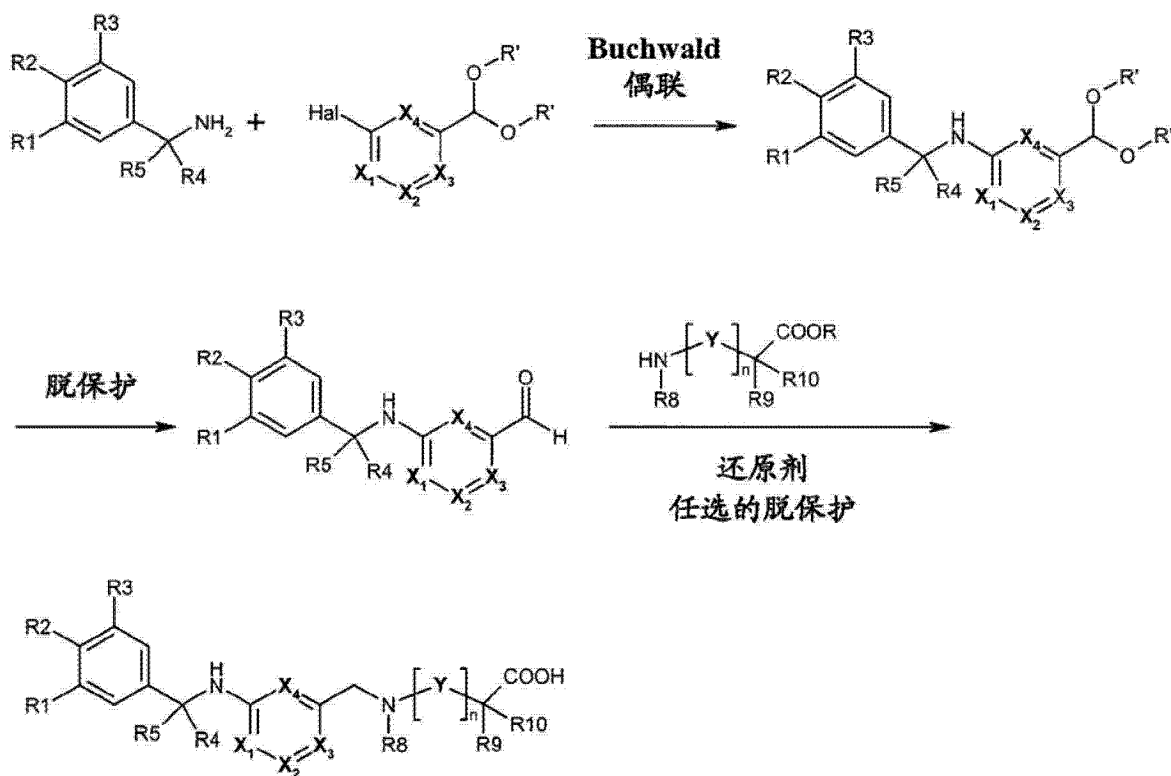
[0515] LC/MS 方法 2:MS(ESI):219[M+H]⁺, rt = 2.85min. ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 8.76(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.15(t, 1H), 8.14(t, 1H), 7.84(d, 1H), 7.61(t, 1H).

[0516] 作为替代选择, 本发明的化合物可以用一种反应序列来制备, 所述反应序列包括: 适宜的胺与适宜的被保护的卤代苯甲醛或卤代-吡啶基-甲醛的 Buchwald 偶联, 脱保护,

用适宜的氨基酯或氨基酸进行还原性胺化, 然后进行任选的脱保护步骤, 如下面的流程 3 中所示:

[0517] 流程 3:

[0518]

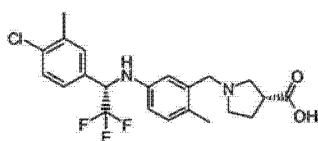


[0519] 下面的化合物是按照上面所示的反应流程 3 制备的:

[0520] 实施例 21

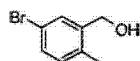
[0521] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0522]



[0523] 1. (5-溴-2-甲基-苯基)-甲醇, INT 29

[0524]

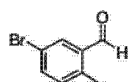


[0525] 向 0℃ 的 5-溴-2-甲基苯甲酸 (25.00g, 116mmol) 在 THF (250mL) 中的溶液中滴加硼烷二甲硫复合物 (2.0M 在 TH 中的溶液, 87mL, 174mmol)。将反应混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物冷却至 0℃ 并通过在 15 分钟内滴加 MeOH (100mL) 将其淬灭。将混合物于 0℃ 搅拌 15 分钟并浓缩。将残余物吸收于 EtOAc 中并用 1M HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 INT 29。

[0526] MS (ESI): 199 [M-H]⁻. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.53 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 1H).

[0527] 2,5-溴-2-甲基-苯甲醛, INT 30

[0528]

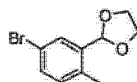


[0529] 向 INT 29 (19.3g, 96mmol) 在二噁烷 (800mL) 中的溶液中加入二氧化锰 (50.2g, 577mmol)。将反应混合物于 80℃ 搅拌 3h。将混合物用 Celite 过滤并浓缩滤液, 得到 INT 30。

[0530] MS (ESI) : 197 [M-H]⁻. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 2.63 (s, 3H).

[0531] 3,2-(5-溴-2-甲基-苯基)-[1,3] 二氧戊环, INT 31

[0532]

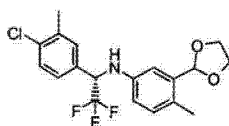


[0533] 向 INT 30 (17.3g, 87mmol) 在甲苯 (505mL) 中的溶液中加入乙烷-1,2-二醇 (24.3mL, 436mmol), 然后加入对-甲苯磺酸单水合物 (0.83g, 4.36mmol)。将反应混合物于 130℃ 搅拌 21 小时。将混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×) 和盐水 (2×) 洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过 Kugelrohr 蒸馏纯化残余物, 得到 INT 31。

[0534] MS (ESI) : 243 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.70 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.18-4.03 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

[0535] 4-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-(3-[1,3] 二氧戊环-2-基-4-甲基-苯基)-胺, INT 32

[0536]

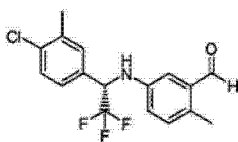


[0537] 将 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐 (5.00g, 19.22mmol) 吸收于 EtOAc 中并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水 (3×) 和盐水 (2×) 洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。向残余物和溴化物 INT 31 (6.08g, 24.99mmol) 在甲苯 (83mL) 和叔丁醇 (33mL) 中的溶液中加入 XPhos (1.83g, 3.84mmol), 然后加入 Cs₂CO₃ (18.79g, 57.67mmol)。将该混合物脱气 10 分钟并加入 Pd(OAc)₂ (0.43g, 1.92mmol)。将混合物于 100℃ 搅拌 4 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 用 H₂O (3×) 洗涤。将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (2×), 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 32。

[0538] MS (ESI) : 386 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22 (br d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.87 (q, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.12-4.00 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

[0539] 5,5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苯甲醛, INT 33

[0540]



[0541] 向 0℃ 的缩醛 INT 32 (4.91g, 12.73mmol) 在 THF (127mL) 中的溶液中加入 HCl (2M 在 H₂O 中的溶液, 25.5mL, 50.92mmol)。将反应混合物于室温搅拌 100 分钟。将混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×)、水 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 INT 33。

[0542] MS (ESI) : 342 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.43 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0543] 6. (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

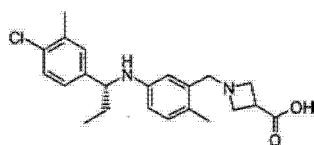
[0544] 向醛 INT 33 (2.50g, 7.32mmol) 和 (R)-吡咯烷-3-甲酸 (0.93g, 8.05mmol) 在 MeOH (74mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.42mL, 7.32mmol), 然后加入 PS-CNBH₃ (2.5mmol/g, 2.93g, 7.32mmol)。将该混合物于室温搅拌过夜。将混合物用 Celite 过滤。浓缩滤液。将残余物吸收于 EtOAc 中并用饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤。将水层用 EtOAc 萃取 (2×)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (CH₂Cl₂/MeOH) 纯化, 得到实施例 21 的标题化合物。

[0545] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 441 [M+H]⁺, rt = 1.93min. ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 11.65 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H)。

[0546] 实施例 22

[0547] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0548]



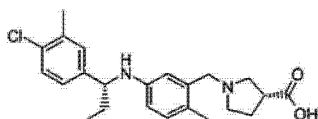
[0549] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐, 在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0550] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 387 [M+H]⁺, rt = 2.05min。

[0551] 实施例 23

[0552] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0553]



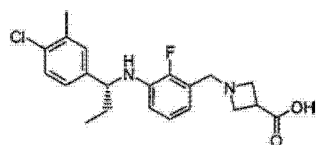
[0554] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0555] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺, rt = 2.07min。

[0556] 实施例 24

[0557] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0558]



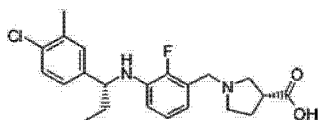
[0559] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 3-溴-2-氟-苯甲醛,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐,在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0560] LC/MS 方法 2:MS(ESI):391[M+H]⁺, rt = 2.08min。

[0561] 实施例 25

[0562] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0563]



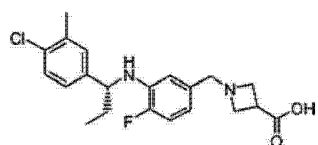
[0564] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 3-溴-2-氟-苯甲醛,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0565] LC/MS 方法 2:MS(ESI):405[M+H]⁺, rt = 2.12min。

[0566] 实施例 26

[0567] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0568]



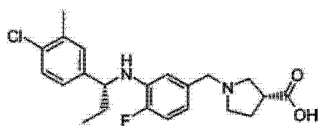
[0569] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 3-溴-4-氟-苯甲醛,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐,在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0570] LC/MS 方法 2:MS(ESI):391[M+H]⁺, rt = 2.00min。

[0571] 实施例 27

[0572] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0573]



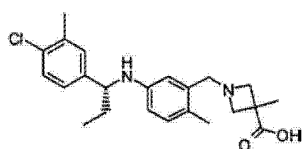
[0574] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用 3-溴-4-氟-苯甲醛,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0575] LC/MS 方法 2:MS(ESI):405[M+H]⁺, rt = 2.02min。

[0576] 实施例 28

[0577] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0578]



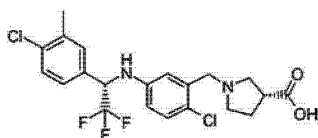
[0579] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐,在步骤 6 中使用 INT14,然后进行 LiOH-介导的脱保护。

[0580] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺, rt = 2.11min。

[0581] 实施例 29

[0582] (R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0583]



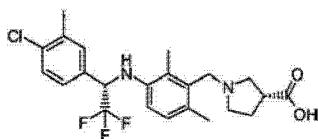
[0584] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的,在步骤 7 中使用 5-溴-2-氯-苄基醇。

[0585] LC/MS 方法 2:MS(ESI):461[M+H]⁺, rt = 2.07min。

[0586] 实施例 30

[0587] (R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0588]



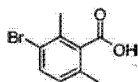
[0589] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用

INT 34(下面的合成)。

[0590] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :455[M+H]⁺, rt = 2.17min。

[0591] 1. 3- 溴 -2,6- 二甲基 - 苯甲酸, INT 34

[0592]



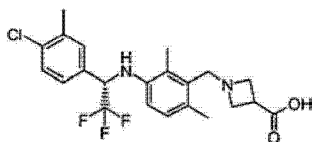
[0593] 向 2,6- 二甲基苯甲酸 (25.00g, 166mmol) 在 HOAc (432mL) 中的溶液中加入 NaOAc (16.39g, 200mmol), 然后加入溴 (11.2mL, 216mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将混合物倾倒入冰水 (800mL) 上并搅拌 20 分钟。将固体滤出, 用 H₂O 洗涤并于 50℃ 真空干燥, 得到 INT 34。

[0594] MS (ESI) :227[M-H]⁻. ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 13.40 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0595] 实施例 31

[0596] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0597]



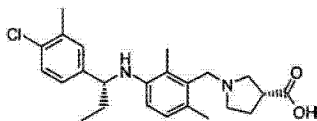
[0598] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 INT 34, 在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0599] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :441[M+H]⁺, rt = 2.15min。

[0600] 实施例 32

[0601] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0602]



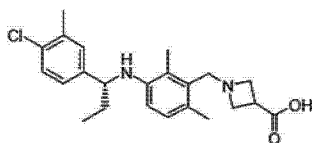
[0603] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 INT 34, 在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐来进行制备的。

[0604] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :415[M+H]⁺, rt = 2.32min。

[0605] 实施例 33

[0606] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0607]



[0608] 标题化合物是根据流程 3, 按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用

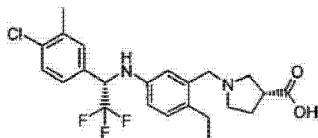
INT 34, 在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐, 在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0609] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt = 2.26min。

[0610] 实施例 34

[0611] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0612]

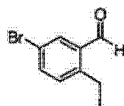


[0613] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 3 中使用醛 INT 35 (下面的合成)。

[0614] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt = 2.19min。

[0615] 1.5-溴-2-乙基-苯甲醛, INT 35

[0616]



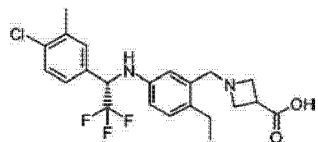
[0617] 向 2-乙基-苯甲醛 (5.00g, 37.3mmol) 在 CH₂Cl₂ (23mL) 中的溶液中小心地加入 AlCl₃ (8.70g, 65.2mmol)。将该混合物冷却至 0℃ 并历经 6 小时加入溴 (1.9mL, 37.2mmol) 在 CH₂Cl₂ (23mL) 中的溶液。将反应混合物于室温搅拌过夜。将混合物倾倒入冰/水混合物上并搅拌 10 分钟。将水层用 EtOAc 萃取 (2×)。将合并的有机层用 2M HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物用硅胶色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 35。

[0618] MS (ESI): 211 [M-H]⁻. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.24 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.01 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)。

[0619] 实施例 35

[0620] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0621]



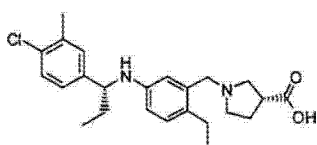
[0622] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 3 中使用醛 INT 35, 在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0623] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt = 2.16min。

[0624] 实施例 36

[0625] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0626]



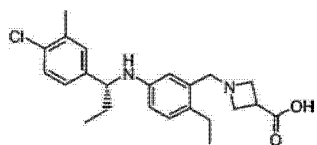
[0627] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用醛 INT35,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0628] LC/MS 方法 2:MS(ESI):415[M+H]⁺,rt = 2.22min。

[0629] 实施例 37

[0630] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0631]



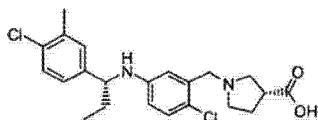
[0632] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 3 至 6 类似的操作制备的,在步骤 3 中使用醛 INT 35,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐,在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0633] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺,rt = 2.20min。

[0634] 实施例 38

[0635] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0636]



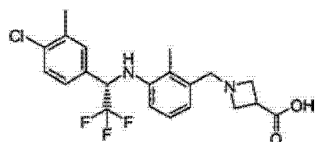
[0637] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯-苄基醇,在步骤 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0638] LC/MS 方法 2:MS(ESI):421[M+H]⁺,rt = 2.13min。

[0639] 实施例 39

[0640] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0641]



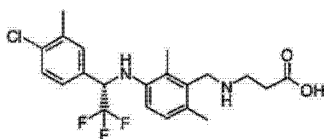
[0642] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-溴-2-甲基苯甲酸,在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0643] LC/MS 方法 2:MS(ESI):427[M+H]⁺,rt = 2.03min。

[0644] 实施例 40

[0645] 3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基氨基}-丙酸

[0646]



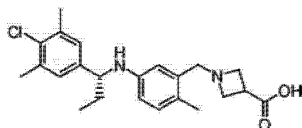
[0647] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 INT 34,在步骤 6 中使用 3-氨基丙酸。

[0648] LC/MS 方法 2:MS(ESI):429[M+H]⁺,rt = 2.13min。

[0649] 实施例 41

[0650] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0651]

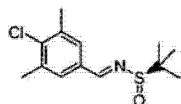


[0652] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38(下面的合成),在步骤 6 中使用氮杂环丁烷-3-甲酸。

[0653] LC/MS 方法 2:MS(ESI):401[M+H]⁺,rt = 2.20min。

[0654] 1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-甲-(E)-叉基酰胺, INT 36

[0655]

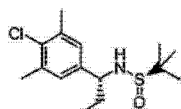


[0656] 将 4-氯-3,5-二甲基-苯甲醛 (6.04g, 35.8mmol) 和 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.78g, 39.4mmol) 在甲苯 (110mL) 中的溶液用异丙醇钛 (IV) (15.74mL, 53.7mmol) 处理。将混合物于 50℃ 搅拌 24 小时。然后将其用 10% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 淬灭并用 Celite 过滤。将滤饼用 Et₂O (250mL) 洗涤。将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化。

[0657] UPLC:rt = 2.32min. ¹H-NMR(CDCl₃):δ (ppm) 8.49(s, 1H), 7.56(s, 2H), 2.44(s, 6H), 1.26(s, 9H).

[0658] 2. (R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-酰胺, INT 37

[0659]



[0660] 于室温,向二甲基锌溶液 (1.7M 在甲苯中的溶液, 10.95mL, 21.89mmol) 中滴加乙基溴化镁溶液 (3M Et₂O, 6.44mL, 19.32mmol),将混合物搅拌 15 分钟。

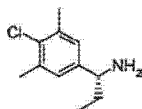
[0661] 在一个另外的烧瓶中,将 INT 36 (3.5g, 12.88mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液在氩

气下在干冰浴中冷却至 -78°C 。在该温度下,历经约 30 分钟滴加得自上面的有机锌酸盐 (organozincate) 溶液。再继续搅拌 90 分钟,然后,首先用 10% 氯化铵溶液 (40mL)、然后用水 (50mL) 小心地淬灭所得的混合物。使反应混合物温热至室温,然后用 Et_2O (200mL) 萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷 / EtOAc) 纯化。

[0662] UPLC :rt = 2.06min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.01 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.30 (br d, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.80 (t, 3H).

[0663] 3. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺, INT 38

[0664]



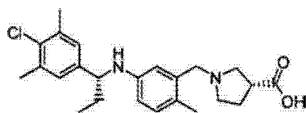
[0665] 将中间体 INT 37 (3.4g, 11.26mmol) 在 MeOH (75mL) 中的溶液用 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 5.63mL, 22.53mmol) 处理并搅拌过夜。在蒸发掉溶剂后,得到白色固体,将其用 Et_2O 洗涤。然后将该固体溶解于水中,用 2M HCl 轻微酸化,用 EtOAc 洗涤。将水层分离出来,用 2M NaOH 将 pH 调至约 11,然后用 Et_2O 萃取 (3 $\times$)。将 Et_2O 层合并,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

[0666] UPLC :rt = 1.00min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.05 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.06 (brs, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[0667] 实施例 42

[0668] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0669]



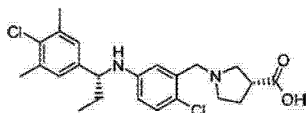
[0670] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38。

[0671] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :415 $[\text{M}+\text{H}]^+$, rt = 2.25min.

[0672] 实施例 43

[0673] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0674]



[0675] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇,在步骤 4 中使用胺 INT 38。

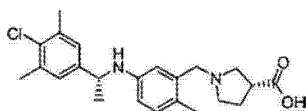
[0676] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, rt = 2.28min.

[0677] 实施例 44

[0678] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡

咯烷-3-甲酸

[0679]

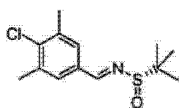


[0680] 标题化合物是根据流程3、按照与实施例21类似的操作制备的,在步骤4中使用胺INT 41(下面的合成)。

[0681] LC/MS 方法2:MS(ESI):401[M+H]⁺,rt = 2.07min。

[0682] 1. (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-甲-(E)-叉基酰胺,INT 39

[0683]



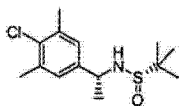
[0684] 将4-氯-3,5-二甲基-苯甲醛(2g,11.86mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.58g,13.05mmol)在甲苯(35mL)中的溶液用异丙醇钛(IV)(5.27mL,17.79mmol)处理。将该混合物于50℃搅拌24小时。然后将其用10%碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭并用EtOAc萃取两次。将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱(环己烷/EtOAc)纯化。

[0685] UPLC:rt = 2.29min.¹H-NMR(CDCl₃):δ(ppm)8.49(s,1H),7.56(s,2H),2.44(s,6H),1.26(s,9H)。

[0686] 2. (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基]-酰胺,

[0687] INT 40

[0688]



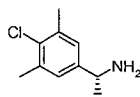
[0689] 将INT 39(4g,14.72mmol)在CH₂Cl₂(150mL)中的溶液冷却至-50℃。以使其温度不超过-48℃的方式向该溶液中加入甲基溴化镁(3M Et₂O,9.8mL,29.4mmol)。在该温度下继续搅拌6小时。

[0690] UPLC表明转化率为约30%。将该混合物于-25℃在冰箱中存储3天。转化率为约60%。再加入一份甲基溴化镁(3M Et₂O溶液,9.8mL,29.4mmol)并将混合物在冰箱中再保留24小时。转化率几乎检测不到任何改变,因此将冷的反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭。将有机层分离出来并将水层用EtOAc(250mL)萃取。将合并的有机萃取物用5%氯化铵溶液、水、10%碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱(环己烷/EtOAc)纯化。

[0691] MS(ESI):288.3[M+H]⁺,¹H-NMR(CDCl₃):δ(ppm)7.03(s,2H),4.47(m,1H),3.28(br s,1H),2.36(s,6H),1.49(d,3H),1.20(s,9H)。

[0692] 3. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺,INT 41

[0693]

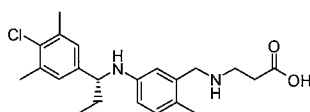


[0694] 将中间体 INT 40 (2.3g, 8mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液用 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 4mL, 16mmol) 处理并搅拌过夜。在蒸发掉溶剂后, 得到固体, 将其用 Et₂O 洗涤。然后将该固体溶解于水中, 用 2M HCl 略微酸化并用 EtOAc 洗涤。将水层分离出来并用 2M NaOH 将 pH 调至约 11, 然后用 Et₂O (3×) 萃取。将 Et₂O 层合并, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。UPLC: rt = 0.87min. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.10 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.33 (br s, 2H), 1.41 (d, 3H).

[0695] 实施例 45

[0696] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸

[0697]



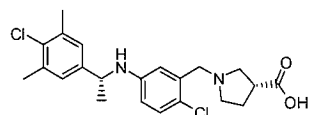
[0698] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 4 中使用胺 INT 38, 在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯, 然后进行 HCl/二噁烷-诱导的酯裂解。

[0699] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 389 [M+H]⁺, rt = 2.21min.

[0700] 实施例 46

[0701] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0702]



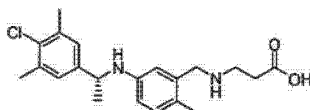
[0703] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇, 在步骤 4 中使用胺 INT 41。

[0704] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt = 2.09min.

[0705] 实施例 47

[0706] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸

[0707]



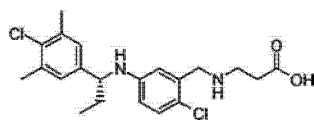
[0708] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的, 在步骤 4 中使用胺 INT 41, 在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯, 然后进行 HCl/二噁烷-诱导的酯裂解。

[0709] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 375 [M+H]⁺, rt = 2.08min.

[0710] 实施例 48

[0711] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸

[0712]



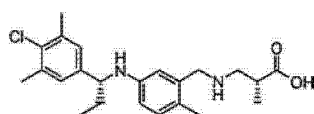
[0713] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇,在步骤 4 中使用胺 INT 38,在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯,然后进行 HCl/二噁烷-诱导的酯裂解。

[0714] LC/MS 方法 2:MS(ESI):395[M+H]⁺,rt = 2.08min。

[0715] 实施例 49

[0716] (R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸

[0717]



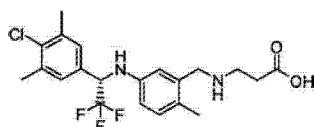
[0718] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38,在步骤 6 中使用 (R)-3-氨基-2-甲基-丙酸甲酯,然后进行 LiOH-诱导的酯裂解。

[0719] LC/MS 方法 1:MS(ESI):403[M+H]⁺,rt = 2.42min。

[0720] 实施例 50

[0721] 3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸

[0722]

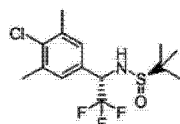


[0723] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 43(下面的合成),在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯,然后进行 HCl/二噁烷-诱导的酯裂解。

[0724] LC/MS 方法 1:MS(ESI):429.1[M+H]⁺,rt = 2.27min。

[0725] 1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-酰胺,INT 42

[0726]

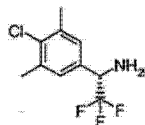


[0727] 于 -65 °C,将 TMS-CF₃(0.737mL,4.99mmol)在 THF(15mL)中的溶液加入到 TBAT(2.469g,4.57mmol)和 INT 36(1.13g,4.16mmol)在 THF(60.0mL)中的溶液中。继续搅拌 3 小时。再加入一份 TBAT(200mg,0.37mmol)。再过 2 小时后,加入另外的 TMS-CF₃(0.369mL,2.50mmol)。混悬液变成澄清的溶液,将其用饱和氯化铵溶液淬灭,用 EtOAc 稀释,用水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱(环己烷/EtOAc)纯化。

[0728] MS(ESI) :342[M+H]⁺, UPLC :rt = 2.06min。

[0729] 2. (S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺, INT 43

[0730]



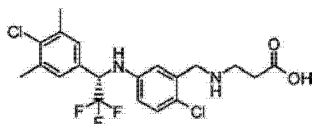
[0731] 将中间体 INT 42(860mg, 2.52mmol) 在 MeOH(40mL) 中的溶液用 HCl(4M 在二噁烷中的溶液, 1.26mL, 5.04mmol) 处理并搅拌过周末。在蒸发掉溶剂后, 得到固体, 将其用 Et₂O 研磨。然后将固体溶解于水中并用 10% 碳酸钠溶液将 pH 调至~9。将其用 EtOAc 萃取两次。将合并的萃取物用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

[0732] MS(ESI) :238[M+H]⁺, UPLC :rt = 1.36min。

[0733] 实施例 51

[0734] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸

[0735]



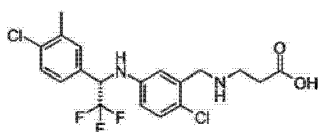
[0736] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇, 在步骤 4 中使用胺 INT 43, 在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯, 然后进行 HCl/二噁烷-诱导的酯裂解。

[0737] LC/MS 方法 2 :MS(ESI) :448.9[M+H]⁺, rt = 2.19min。

[0738] 实施例 52

[0739] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸

[0740]



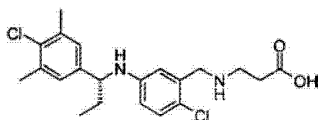
[0741] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇, 在步骤 6 中使用 3-氨基-丙酸。

[0742] LC/MS 方法 2 :MS(ESI) :435[M+H]⁺, rt = 2.09min。

[0743] 实施例 53

[0744] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸

[0745]



[0746] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 的步骤 2 至 6 类似的操作制备的, 在步骤 2 中使用 5-溴-2-氯苄基醇, 在步骤 4 中使用胺 INT 38, 在步骤 6 中使用 3-氨基-丙

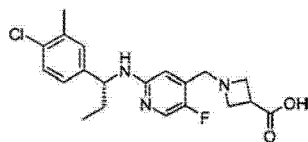
酸。

[0747] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :409[M+H]⁺, rt = 2.24min。

[0748] 实施例 54

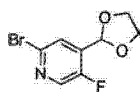
[0749] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0750]



[0751] 1,2-溴-4-[1,3] 二氧戊环-2-基-5-氟-吡啶, INT 44

[0752]

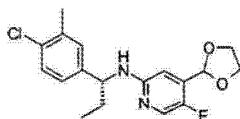


[0753] 将 2-溴-5-氟异烟醛 (isonicotinaldehyde) (495mg, 2.43mmol)、乙二醇 (0.27mL, 4.85mmol) 和对-甲苯磺酸单水合物 (508mg, 2.67mmol) 在甲苯 (13.5mL) 中的混合物回流 4 小时。将该混合物浓缩并吸收于 CH₂Cl₂ 中, 用 1M NaOH 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 44。

[0754] LC/MS 方法 4 :MS (ESI) :249[M+H]⁺, rt = 0.89min. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 4H).

[0755] 2. [(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-[(4-[1,3] 二氧戊环-2-基-5-氟-吡啶-2-基)-胺], INT 45

[0756]

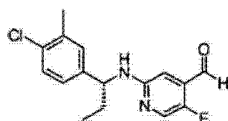


[0757] 向 INT 44 (370mg, 1.492mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐 (394mg, 1.790mmol) 和叔丁醇钠 (344mg, 3.58mmol) 在脱气的甲苯 (5.8mL) 中的溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (68.3mg, 0.075mmol) 和 BINAP (93mg, 0.149mmol), 将所得的混合物于 80℃ 搅拌 5 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 45。

[0758] LC/MS 方法 4 :MS (ESI) :351[M+H]⁺, rt = 1.31min. ¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.43 (q, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[0759] 3,2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-甲醛, INT 46

[0760]



[0761] 将 INT 45 (500mg, 1.43mmol) 溶解于 THF (20mL) 中, 加入 HBr (33% 在 AcOH 中的溶液, 15eq)。将所得的混合物于 70℃ 搅拌至反应完全。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭

并用 EtOAc 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗品用硅胶闪柱色谱(环己烷/EtOAc)纯化,得到 INT 46。

[0762] LC/MS 方法 4:MS(ESI):307[M+H]⁺, rt = 1.36min. ¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm) 10.23(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.53(d, 1H), 5.00(d, 1H), 4.44(q, 1H), 2.35(s, 3H), 1.89-1.75(m, 2H), 0.95(t, 3H).

[0763] 4.1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

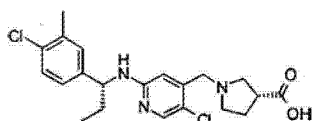
[0764] 向 INT 46(288mg, 0.94mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸(114mg, 1.13mmol) 在 MeOH(9mL) 中的溶液中加入 AcOH(0.054mL, 0.989mmol), 然后加入 PS-CNBH₃(3.5mmol/g, 540mg, 1.88mmol)。将反应混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物用 Celite 过滤。浓缩滤液, 将残余物用制备型 HPLC(H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到 54。

[0765] LC/MS 方法 2:MS(ESI):392[M+H]⁺, rt = 1.80min. ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) 7.72(s, 1H), 7.28(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.15(d, 1H), 6.93(d, 1H), 6.49(d, 1H), 4.62(q, 1H), 3.37(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.73(m, 1H), 1.64(m, 1H), 0.84(t, 3H).

[0766] 实施例 55

[0767] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

[0768]



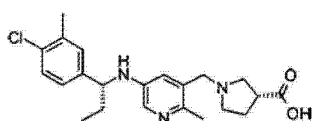
[0769] 标题化合物是按照与实施例 54 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 2-溴-5-氯异烟醛和 1,3-丙二醇, 在步骤 4 中使用 (R)-吡咯烷-3-甲酸。

[0770] LC/MS 方法 2:MS(ESI):422[M+H]⁺, rt = 1.96min.

[0771] 实施例 56

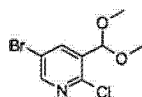
[0772] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

[0773]



[0774] 1.5-溴-2-氯-3-二甲氧基甲基-吡啶, INT 47

[0775]



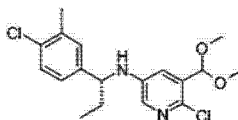
[0776] 将 5-溴-2-氯烟醛(nicotinaldehyde)(981mg, 2.43mmol)、原甲酸三甲酯(1.46mL, 13.4mmol) 和对-甲苯磺酸单水合物(42.3mg, 0.222mmol) 在 MeOH(18mL) 中的混合物回流 16 小时。将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 10% 碳酸钾水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品不经进一步纯化即用于下一步。

[0777] LC/MS 方法 2:MS(ESI):267[M+H]⁺, rt = 2.23min. ¹H-NMR(DMSO-d₆):

δ (ppm) 8.59 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.32 (2d, 6H).

[0778] 2. (6-氯-5-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 48

[0779]

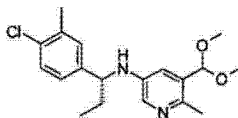


[0780] 标题化合物是用与 INT 45 类似的操作由 INT 47 开始制备的。

[0781] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 369 [M+H]⁺, r_t = 3.10 min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.59 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.72 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.83-1.58 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

[0782] 3. [(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-(5-二甲氧基甲基-6-甲基-吡啶-3-基)-胺, INT 49

[0783]

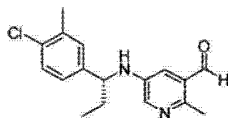


[0784] 将 INT 48 (250mg, 0.677mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16.6mg, 0.020mmol) 的混合物溶解于脱气的二噁烷 (7mL) 中, 加入 ZnMe₂ (2M 在甲苯中的溶液, 1.02mL, 2.04mmol)。将混合物在一个密封的容器中于 100°C 搅拌过夜。在冷却后, 将混合物用几滴 MeOH 淬灭, 将混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将粗品用闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 49。

[0785] LC/MS 方法 4: MS (ESI): 349 [M+H]⁺, r_t = 1.09 min. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.76 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 (q, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[0786] 4.5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-甲醛, INT 50

[0787]



[0788] 将 INT 49 (184mg, 0.527mmol) 于 80°C 在 1M HCl (2.6mL) 中加热 2 小时。将该混合物冷却并用饱和碳酸氢钠水溶液稀释。将混合物用 EtOAc 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将产物不经进一步纯化即用于下一步。

[0789] LC/MS 方法 4: MS (ESI): 303 [M+H]⁺, r_t = 1.17 min.

[0790] 5. (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

[0791] 标题化合物是用 (R)-吡咯烷-3-甲酸、按照与 54 的步骤 4 类似的操作、由 INT 50

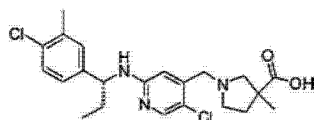
开始制备的。

[0792] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :402[M+H]⁺, rt = 1.41min。

[0793] 实施例 57

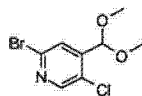
[0794] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸

[0795]



[0796] 1,2-溴-5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶, INT 51

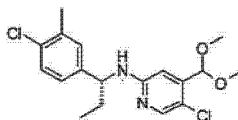
[0797]



[0798] 将 2-溴-5-氯烟醛 (3.00g, 13.6mmol)、原甲酸三甲酯 (4.48mL, 40.8mmol) 和对-甲苯磺酸单水合物 (129mg, 0.680mmol) 在 MeOH (55mL) 中的混合物回流 16 小时。将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 10% 碳酸钾水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品不经进一步纯化即用于下一步。LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :267[M+H]⁺, rt = 2.22min。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.31 (2d, 6H)。

[0799] 2-(5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 52

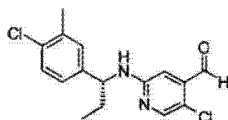
[0800]



[0801] 标题化合物是通过与 INT 45 类似的操作由 INT 51 开始制备的。LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :369[M+H]⁺, rt = 3.07min。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 7.86 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.72 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)。

[0802] 3,5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-甲醛, INT 53

[0803]



[0804] 将 INT 52 (200mg, 0.542mmol) 于 80°C 在 1M HCl (2.7mL) 中加热 2 小时。将混合物冷却并用饱和碳酸氢钠水溶液稀释。将混合物用 EtOAc 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将产物不经进一步纯化即用于下一步。

[0805] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :323[M+H]⁺, rt = 3.07min。

[0806] 4,1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸

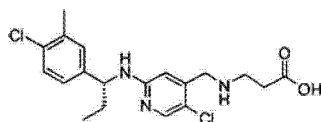
[0807] 向 INT 53 (263mg, 0.814mmol) 和 3-甲基-吡咯烷-3-甲酸 (105mg, 0.814mmol) 在 MeOH (7mL) 中的溶液中加入 AcOH (48.9mg, 0.814mmol), 然后加入 PS-CNBH₃ (3.5mmol/g, 462mg, 1.62mmol)。将混合物于室温搅拌 16 小时。将混合物用 Celite 过滤。浓缩滤液, 将残余物用制备型 HPLC (H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到 57。

[0808] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 2.13min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.35 (brs, 1H), 7.81 (2s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.61 (2s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.26 (2s, 3H), 0.85 (t, 3H)。

[0809] 实施例 58

[0810] 3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸

[0811]



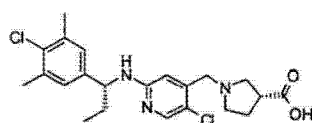
[0812] 标题化合物是通过与实施例 57 类似的操作制备的, 在步骤 4 中使用 3-氨基-丙酸叔丁酯盐酸盐, 进行另外的 HCl- 诱导的脱保护步骤。

[0813] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 396 [M+H]⁺, rt = 1.94min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.16 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

[0814] 实施例 59

[0815] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

[0816]



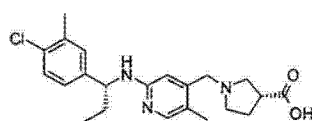
[0817] 标题化合物通过与实施例 57 类似的操作制备的, 在步骤 2 中使用 INT38, 在步骤 4 中使用 (R)-吡咯烷-3-甲酸。

[0818] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt = 2.13min。

[0819] 实施例 60

[0820] (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

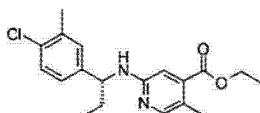
[0821]



[0822] 1. (5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙

基]-胺, INT 54

[0823]

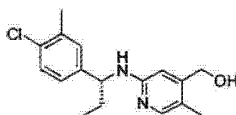


[0824] 向 2-氯-5-甲基吡啶-4-甲酸乙酯 (750mg, 3.76mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐 (992mg, 4.51mmol) 和叔丁醇钠 (867mg, 9.02mmol) 在脱气的甲苯 (54mL) 中的溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172mg, 0.188mmol) 和 BINAP (234mg, 0.378mmol), 将所得的混合物于 50℃ 搅拌 5 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物用硅胶闪柱色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 54。

[0825] LC/MS 方法 4: MS (ESI): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 1.36\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.46 (q, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

[0826] 2.5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-甲醛, INT 55

[0827]

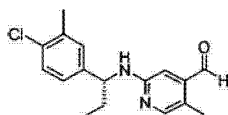


[0828] 将 INT 54 (380mg, 1.096mmol) 溶解于 THF 中并冷却至 0℃。滴加 LiAlH_4 (1M 在 THF 中的溶液, 3.29mL, 3.29mmol), 将混合物在该温度下搅拌 1 小时。将混合物用水和 1M NaOH 淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将产物不经进一步纯化即用于下一步。

[0829] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 1.69\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

[0830] 3.2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-甲醛, INT 56

[0831]



[0832] 将草酰氯 (0.232mL, 2.70mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (15mL) 中, 将该溶液冷却至 -78℃。滴加 DMSO (0.383mL, 5.40mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液, 将混合物在该温度下搅拌 10 分钟。然后, 滴加 INT 55 (329mg, 1.079mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液, 将混合物在该温度下搅拌 1 小时。加入 NEt_3 (0.932mL, 6.69mmol), 将混合物于 -78℃ 再搅拌 1 小时, 将混合物用水淬灭。将混合物倾倒至 10% KHSO_4 水溶液上并用 EtOAc 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将产物不经进一步纯化即用于下一步。

[0833] LC/MS 方法 4: MS (ESI): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 1.26\text{min}$ 。

[0834] 4. (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基

甲基}-吡咯烷-3-甲酸

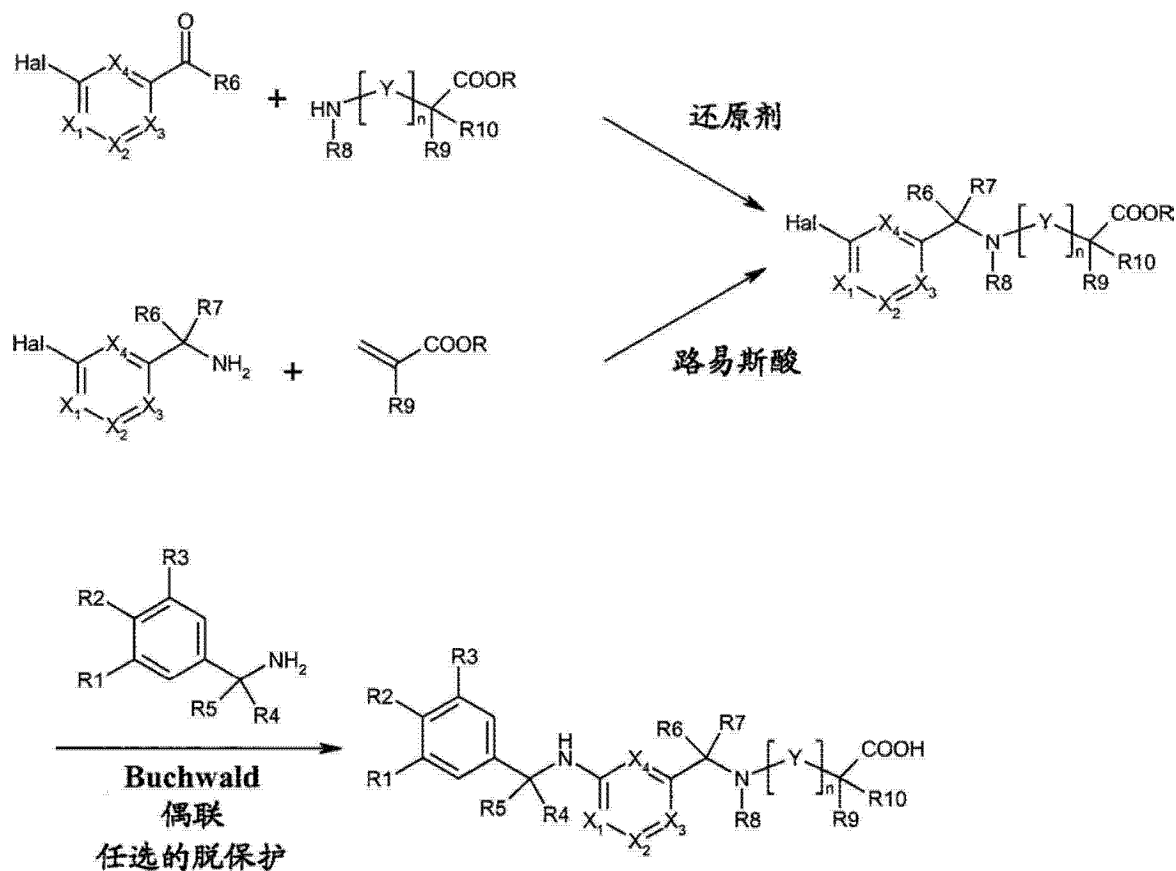
[0835] 标题化合物是按照与实施例 54 的步骤 4 类似的操作用 INT 56 和 (R)-吡咯烷-3-甲酸制备的。

[0836] LC/MS 方法 2:MS(ESI):402[M+H]⁺,rt=1.48min。

[0837] 作为替代选择,本发明的化合物可以用一种反应序列来制备,所述反应序列包括:用适宜的氨基酯对适宜的卤代苯甲醛或卤代-吡啶基-甲醛进行还原性胺化或者用适宜的 α,β -不饱和酯对适宜的苄基胺进行路易斯酸催化的 Michael 加成,然后与适宜的胺进行 Buchwald 偶联和进行任选的脱保护步骤,如下面的流程 4 中所示:

[0838] 流程 4:

[0839]

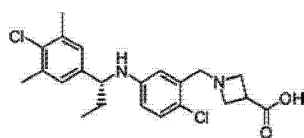


[0840] 下面的化合物是根据上面所示的反应流程 4 制备的:

[0841] 实施例 61

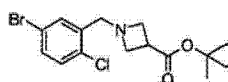
[0842] 1-(2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0843]



[0844] 1.1-(5-溴-2-氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯, INT 57

[0845]

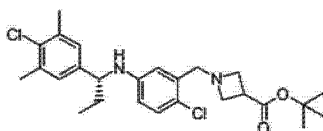


[0846] 将 5-溴-2-氯-苯甲醛 (2g, 9.11mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐 (1.765g, 9.11mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混合物于室温搅拌 10 分钟。历经 10 分钟, 分三份向该混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.86g, 18.23mmol), 将浑浊的混合物搅拌过夜。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释, 用 10% 碳酸氢钠溶液洗涤两次, 用水、然后用盐水洗涤两次。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化。

[0847] MS(ESI): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$, UPLC: $\text{rt} = 1.17\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ (ppm) 7.55(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.18(d, 1H), 3.68(s, 2H), 3.61(t, 2H), 3.35(t, 2H), 3.28(m, 1H), 1.46(s, 9H).

[0848] 2.1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯, INT 58

[0849]



[0850] 将 INT 57 (250mg, 0.693mmol)、胺 INT 38 (137mg, 0.693mmol) 和碳酸铯 (678mg, 2.079mmol) 在甲苯 (4.5mL) 和叔丁醇 (1.8mL) 中的混合物用氩气净化 10 分钟。然后, 加入 XPhos (66.1mg, 0.139mmol) 和乙酸钯 (15.56mg, 0.069mmol), 将小瓶关闭并于 100°C 加热 3 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (35mL) 稀释并用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

[0851] 将粗品用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化。

[0852] LC/MS 方法 2: MS(ESI): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 2.91\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 7.14(s, 2H), 6.94(d, 1H), 6.52(s, 1H), 6.37(d, 1H), 6.25(d, 1H), 4.08(m, 1H), 3.39(s, 2H), 3.29(overlapping m, 1H), 3.1-3.25(m, 3H), 2.98(m, 1H), 2.27(s, 6H), 1.74(m, 1H), 1.62(m, 1H)+1.40(s, 9H), 0.86(t, 3H).

[0853] 3.1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0854] 将 INT 58 (206mg, 0.431mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液用 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 0.43mL, 1.726mmol) 处理并于室温搅拌过夜。该混合物含有一些起始材料, 因此再加入一份 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 0.50mL, 2.00mmol) 并继续搅拌 4 小时。用氩气流除去过量的 HCl 气体。将混合物用 10% 碳酸氢钠溶液中和, 然后用 10% 氯化铵溶液处理, 首先用 CH_2Cl_2 萃取, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将标题化合物用制备型 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) 纯化。

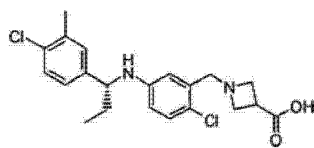
[0855] LC/MS 方法 2: MS(ESI): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 2.25\text{min}$. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ (ppm) 7.13(s, 2H), 6.94(d, 1H), 6.56(s, 1H), 6.35(d, 1H), 6.27(d, 1H), 4.08(m, 1H), 3.41(s, 2H), 3.05-3.4(重叠的 m, 5H), 2.26(s, 6H), 1.75(m, 1H), 1.63(m, 1H), 0.86(t, 3H).

[0856] 实施例 62

[0857] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁

烷-3-甲酸

[0858]



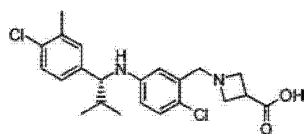
[0859] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺盐酸盐。

[0860] LC/MS 方法 2:MS (ESI):407 [M+H]⁺, rt = 2.10min。

[0861] 实施例 63

[0862] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0863]

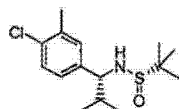


[0864] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用胺 INT 60 (下面的合成)。

[0865] LC/MS 方法 2:MS (ESI):421 [M+H]⁺, rt = 2.24min。

[0866] 1. (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-酰胺, INT 59

[0867]

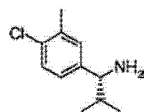


[0868] 将亚胺 INT 65 (1.33g, 5.16mmol) 在 CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液冷却至 -50℃。以使其温度不超过 -48℃ 的速率向该溶液中加入异丙基溴化镁 (2M 在 THF 中的溶液, 5.16mL, 10.32mmol) 并在该温度下继续搅拌 1 小时。除去冷却浴,使反应混合物温热至室温过夜。将其用饱和氯化铵溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将非对映体的粗品混合物用硅胶色谱 (环己烷 /EtOAc) 纯化。首先洗脱下 (S, S)-异构体,然后是所需的 (S, R)-异构体。

[0869] MS (ESI):302 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.28 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.09 (br d, 1H), 3.45 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.98 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)。

[0870] 2. (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺, INT 60

[0871]



[0872] 将中间体 INT 59 (330mg, 1.09mmol) 在 MeOH (8mL) 中的溶液用 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 0.55mL, 2.2mmol) 处理并搅拌过夜。在蒸发掉溶剂后,得到固体。然后将该固体

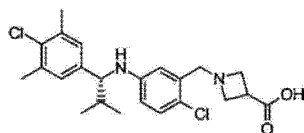
溶解于 2M HCl (30mL) 中并用 EtOAc 洗涤。将水层分离出来,用 2M NaOH 将 pH 调至约 11,然后用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取。将有机萃取物合并,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

[0873] UPLC :rt = 0.93min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.07 (v br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.77 (d, 3H).

[0874] 实施例 64

[0875] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0876]

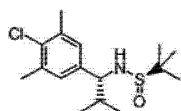


[0877] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用胺 INT 62 (下面的合成)。

[0878] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, rt = 2.41min。

[0879] 1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-酰胺, INT 61

[0880]



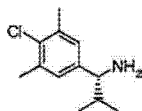
[0881] 于室温,向二甲基锌溶液 (1.7M 在甲苯中的溶液,20.69mL,41.4mmol) 中滴加异丙基氯化镁溶液 (2M 在 THF 中的溶液,18.4mL,36.8mmol) 并将该混合物搅拌 1 小时。

[0882] 在一个另外的烧瓶中,将亚胺 INT 36 (5g, 18.4mmol) 在 THF (140mL) 中的溶液在氩气下在干冰浴中冷却至 -78°C 。在该温度下,历经约 30 分钟滴加得自上面的有机锌酸盐溶液。继续搅拌 1 小时,然后将所得的混合物首先小心地用 10%氯化铵溶液 (40mL)、然后用水 (50mL) 淬灭。使反应混合物温热至室温,然后用 Et_2O 萃取 (3 $\times$)。将有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (环己烷 /EtOAc) 纯化。

[0883] UPLC :rt = 2.28min。

[0884] 2. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺盐酸盐, INT 62

[0885]



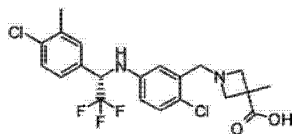
[0886] 将中间体 INT 61 (4.53g, 14.34mmol) 在 MeOH (75mL) 中的溶液用 HCl (4M 在二噁烷中的溶液,7.17mL,28.7mmol) 处理并搅拌过夜。在蒸发掉溶剂后,得到固体,将其用 Et_2O 洗涤。然后,将该固体溶解于 10%碳酸钠溶液中并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗品胺溶解于 Et_2O 中并用过量的 HCl 的乙醚溶液 (2M) 处理。将混悬液浓缩,得到标题化合物。

[0887] UPLC :rt = 1.05min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.02 (s, 2H), 3.54 (d, 1H), 2.76 (v br s, 3H) 2.36 (s, 6H), 1.87 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.77 (d, 3H).

[0888] 实施例 65

[0889] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0890]



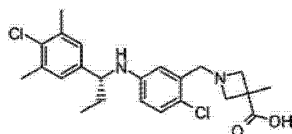
[0891] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (INT 14),在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐,然后进行 LiOH-介导的酯裂解。

[0892] LC/MS 方法 2:MS (ESI):461[M+H]⁺,rt = 2.09min。

[0893] 实施例 66

[0894] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0895]



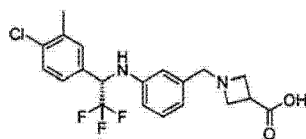
[0896] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (INT 14),在步骤 2 中使用 INT 38,然后进行 LiOH-介导的酯裂解。

[0897] LC/MS 方法 2:MS (ESI):435[M+H]⁺,rt = 2.29min。

[0898] 实施例 67

[0899] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0900]



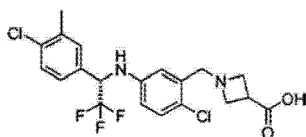
[0901] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3-溴苯甲醛,在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐。

[0902] LC/MS 方法 2:MS (ESI):413[M+H]⁺,rt = 2.11min。

[0903] 实施例 68

[0904] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0905]



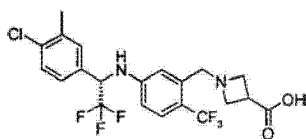
[0906] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐。

[0907] LC/MS 方法 2:MS(ESI):447[M+H]⁺, rt = 2.03min。

[0908] 实施例 69

[0909] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0910]



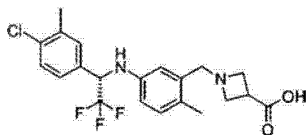
[0911] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 5-氯-2-三氟甲基-苯甲醛,在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐。

[0912] LC/MS 方法 2:MS(ESI):481[M+H]⁺, rt = 2.21min。

[0913] 实施例 70

[0914] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0915]



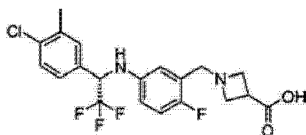
[0916] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 5-溴-2-甲基-苯甲醛 (INT 30),在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐。

[0917] LC/MS 方法 2:MS(ESI):427[M+H]⁺, rt = 2.01min。

[0918] 实施例 71

[0919] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0920]



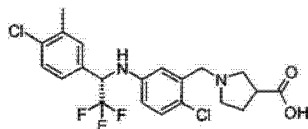
[0921] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 5-溴-2-氟-苯甲醛,在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐。

[0922] LC/MS 方法 2:MS(ESI):427[M+H]⁺, rt = 2.01min。

[0923] 实施例 72

[0924] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸

[0925]



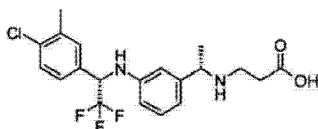
[0926] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用吡咯烷-3-甲酸乙酯,在步骤 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐,然后进行 LiOH- 介导的酯裂解。

[0927] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :461 [M+H]⁺, rt = 2.08min。

[0928] 实施例 73

[0929] 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-乙基氨基)-丙酸

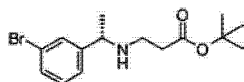
[0930]



[0931] 标题化合物是根据流程 4、按照与实施例 61 中步骤 2 和 3 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 INT 63 (下面的合成) 和 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐,然后进行 TFA- 介导的酯裂解。

[0932] 1.3-[(S)-1-(3-溴-苄基)-乙基氨基]-丙酸叔丁酯, INT 63

[0933]



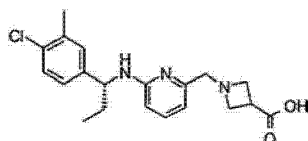
[0934] 将 (S)-1-(3-溴-苄基)-乙基胺 (0.3g, 1.5mmol) 和 丙烯酸叔丁酯 (0.19g, 1.50mmol) 在乙醇 (1.3mL) 中的溶液于 55℃ 搅拌 2.5 小时。浓缩溶剂,将粗品残余物用硅胶色谱 (庚烷 /EtOAc) 纯化。

[0935] LC/MS 方 法 2 :MS (ESI) :415 [M+H]⁺, rt = 5.87min. UPLC :rt = 1.14min. ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.68 (q, 1H), . 2.34-2.08m (4H), 1.21 (d, 3H).

[0936] 实施例 74

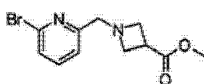
[0937] 1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0938]



[0939] 1.1-(5-溴-2-氯-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯, INT 64

[0940]



[0941] 向 6-溴吡啶-2-甲醛 (368mg, 1.98mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (300mg, 1.98mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入 AcOH (0.113mL, 1.98mmol), 然后加入 PS-CNBH₃ (3.5mmol/g, 1.13g, 3.96mmol)。将反应混合物于室温搅拌 48 小时。将混合物用 Celite 过滤。浓缩滤液, 用硅胶色谱 (环己烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 64。

[0942] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 285 [M+H]⁺, rt = 0.77min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.70 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.34-3.28 (m, 3H)。

[0943] 2.1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

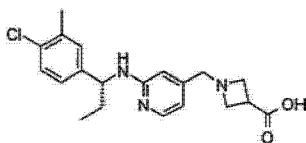
[0944] 向 INT 64 (300mg, 1.052mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺 (232mg, 1.263mmol) 和叔丁醇钠 (243mg, 2.53mmol) 在脱气的甲苯 (5mL) 中的溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (19.27mg, 0.021mmol) 和 BINAP (26.2mg, 0.042mmol), 将所得的混合物于 70℃ 搅拌 16 小时。再加入一份 Pd₂(dba)₃ (19.27mg, 0.021mmol) 和 BINAP (26.2mg, 0.042mmol), 将混合物于 70℃ 进一步搅拌过夜。在冷却后, 加入 EtOH (2mL) 和水 (5mL), 然后加入 LiOH (25.2mg, 1.052mmol), 将混合物于室温搅拌 30min。将 pH 设定至 5-6, 用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物用闪柱色谱 (反相 C18, H₂O/CH₃CN) 纯化, 得到 74。

[0945] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 374 [M+H]⁺, rt = 1.85min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.24-3.10 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 0.84 (t, 3H)。

[0946] 实施例 75

[0947] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0948]



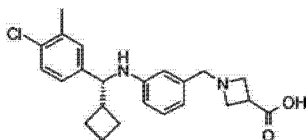
[0949] 标题化合物是按照与实施例 74 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 2-溴异烟醛。

[0950] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 374 [M+H]⁺, rt = 1.41min。

[0951] 实施例 76

[0952] 1-(3-[((R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基)-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0953]

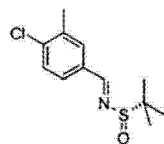


[0954] 标题化合物是按照与实施例 74 类似的操作制备的,在步骤 1 中使用 3- 溴苯甲醛,在步骤 2 中使用 INT 68(下面的合成)。

[0955] LC/MS 方法 4 :MS (ESI) :399[M+H]⁺, rt = 1.00min。

[0956] 1. (S)-2- 甲基 - 丙烷 -2- 亚磺酸 1-(4- 氯 -3- 甲基 - 苯基) - 甲 - (E)- 叉基酰胺, INT 65

[0957]



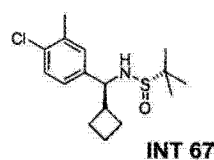
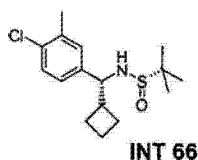
[0958] 将 4- 氯 -3- 甲基苯甲醛 (10.7g, 69.2mmol)、(S)-2- 甲基丙烷 -2- 亚磺酰胺 (9.23g, 76mmol) 和 Ti(OiPr)₄ (29.5g, 104mmol) 在甲苯 (180mL) 中的混合物于 50℃ 搅拌过夜。将反应冷却并用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。将所得的沉淀物用 Celite 滤出,用 EtOAc 洗涤。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤,将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用硅胶色谱 (环己烷 /EtOAc) 纯化,得到 INT 65。

[0959] LC/MS 方法 2 :MS (ESI) :285[M+H]⁺, rt = 0.77min. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 8.52 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

[0960] 2. (S)-2- 甲基 - 丙烷 -2- 亚磺酸 [(R)-(4- 氯 -3- 甲基 - 苯基) - 环丁基 - 甲基] - 酰胺,

[0961] INT 66 和 (S)-2- 甲基 - 丙烷 -2- 亚磺酸 [(S)-(4- 氯 -3- 甲基 - 苯基) - 环丁基 - 甲基] - 酰胺, INT 67

[0962]

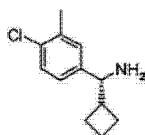


[0963] 向 -50℃ 的 INT 65 (1g, 3.88mmol) 在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液中滴加环丁基氯化镁 (0.5M 在 THF 中的溶液) (15.52mL, 7.76mmol), 使所得的混合物缓慢温热至室温过夜。然后将混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用硅胶色谱 (环己烷 /EtOAc) 纯化,得到 INT 66 和 INT 67。

[0964] INT 66 :LC/MS 方法 3 :MS (ESI) :314[M+H]⁺, rt = 1.55min. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 7.27 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 9H). INT 67 :LC/MS 方法 3 :MS (ESI) :314[M+H]⁺, rt = 1.55min. ¹H-NMR(CDCl₃) : δ (ppm) 7.28 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.32 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.62-2.14 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.64 (q, 1H), 1.20 (s, 9H)。

[0965] 3. (3a) (R)-1-(4- 氯 -3- 甲基 - 苯基) -1- 环丁基 - 甲基胺, INT 68

[0966]

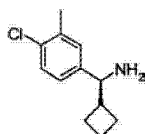


[0967] 向 INT 66 (94mg, 0.299mmol) 在 MeOH (1mL) 中的溶液中加入 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 0.150mL, 0.600mmol), 将混合物于室温搅拌过夜。然后浓缩混合物, 将 INT 68 用 Et₂O 结晶。

[0968] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.48 (br s, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.65 (q, 2H)。

[0969] 4. (3b) (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-环丁基-甲基胺, INT 69

[0970]



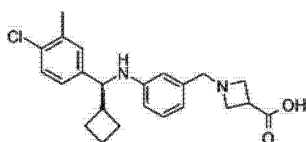
[0971] 向 INT 67 (260mg, 0.828mmol) 在 MeOH (1mL) 中的溶液中加入 HCl (4M 在二噁烷中的溶液, 0.414mL, 1.66mmol), 将混合物于室温搅拌过夜。然后浓缩混合物, 将 INT 69 用 Et₂O 结晶。

[0972] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 8.48 (br s, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.65 (q, 2H)。

[0973] 实施例 77

[0974] 1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0975]



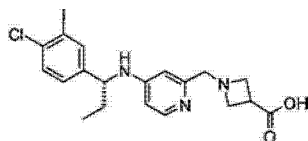
[0976] 标题化合物是按照与实施例 74 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 3-溴苯甲醛, 在步骤 2 中使用 INT 69。

[0977] LC/MS 方法 2 : MS (ESI) : 399 [M+H]⁺, rt = 2.19min。

[0978] 实施例 78

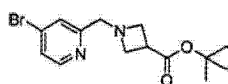
[0979] 1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0980]



[0981] 1. 1-(4-溴-吡啶-2-基甲基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯, INT 70

[0982]



[0983] 将 4-溴吡啶-2-甲醛 (768mg, 3.51mmol) 和氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐 (680mg, 3.51mmol) 在 1,2-二氯甲烷 (35mL) 中的混合物于室温搅拌 45 分钟。然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.49g, 7.02mmol), 将混合物于室温搅拌 18 小时。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品用硅胶色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到 INT 70。

[0984] LC/MS 方法 3: MS (ESI): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 0.89\text{min}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.37 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

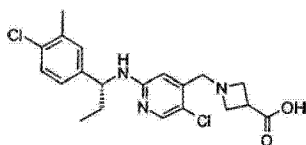
[0985] 2.1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0986] 向 INT 70 (200mg, 0.611mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺 (135mg, 0.733mmol) 和叔丁醇钠 (141mg, 1.467mmol) 在脱气的甲苯 (3mL) 中的溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.0mg, 0.031mmol) 和 BINAP (38.1mg, 0.061mmol), 将所得的混合物于 70°C 搅拌过夜。再加入一份 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.0mg, 0.031mmol) 和 BINAP (38.1mg, 0.061mmol), 将混合物于 70°C 进一步搅拌过夜。蒸发掉溶剂, 将粗产物用 TFA (2mL) 处理, 将所得的混合物于室温搅拌 1 小时。蒸发掉 TFA, 加入水并将 pH 设定至 7。将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将含有产物的水层冷冻干燥。将所得的混合物混悬于 DMSO 中, 滤出固体。将滤液用闪柱色谱 (反相 C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) 纯化, 得到 78。LC/MS 方法 2: MS (ESI): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 1.42\text{min}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.81 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.26 (q, 1H), 3.40 (AB, 2H), 3.37-3.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.087 (t, 3H).

[0987] 实施例 79

[0988] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸

[0989]



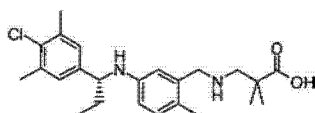
[0990] 标题化合物是按照与实施例 78 类似的操作制备的, 在步骤 1 中使用 2-溴-5-氯吡啶-4-甲醛。

[0991] LC/MS 方法 2: MS (ESI): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt} = 1.94\text{min}$.

[0992] 实施例 80

[0993] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0994]



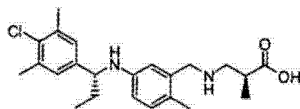
[0995] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38(合成见实施例 41),在步骤 6 中使用 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸。

[0996] LC/MS 方法 2:MS(ESI):417[M+H]⁺,rt = 2.19min。

[0997] 实施例 81

[0998] (S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸

[0999]



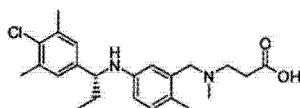
[1000] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38(合成见实施例 41),在步骤 6 中使用 (S)-3-氨基-2-甲基-丙酸。

[1001] LC/MS 方法 2:MS(ESI):403[M+H]⁺,rt = 2.18min。

[1002] 实施例 82

[1003] 3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-甲基-氨基)-丙酸

[1004]



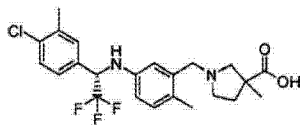
[1005] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 4 中使用胺 INT 38(合成见实施例 41),在步骤 6 中使用 3-甲基氨基-丙酸。

[1006] LC/MS 方法 2:MS(ESI):403[M+H]⁺,rt = 2.58min。

[1007] 实施例 83

[1008] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸

[1009]



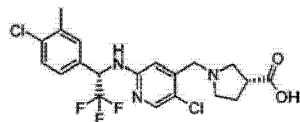
[1010] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 21 类似的操作制备的,在步骤 6 中使用 3-甲基-吡咯烷-3-甲酸。

[1011] LC/MS 方法 2:MS(ESI):455[M+H]⁺,rt = 2.34min。

[1012] 实施例 84

[1013] (R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸

[1014]



[1015] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 57 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用

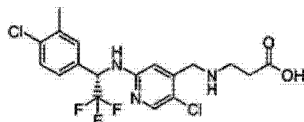
INT51 和 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐,在步骤 4 中使用 (R)-吡咯烷-3-甲酸。

[1016] LC/MS 方法 4:MS(ESI):462[M+H]⁺,rt = 0.95min。

[1017] 实施例 85

[1018] 3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸

[1019]



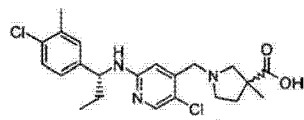
[1020] 标题化合物是根据流程 3、按照与实施例 57 类似的操作制备的,在步骤 2 中使用 INT51 和 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺盐酸盐,在步骤 4 中使用 3-氨基-丙酸。

[1021] LC/MS 方法 4:MS(ESI):436[M+H]⁺,rt = 0.91min。

[1022] 实施例 86

[1023] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸

[1024]



[1025] 标题化合物(单个立体异构体 A)是通过实施例 57 的制备型手性分离获得的。所述分离是用 Chiralpak AD-i 5×20cm(20 μm)柱和流速为 40ml/min 的作为流动相的庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75 : 22 : 3 : 0.05)以及 UV 检测(254nm)进行的。

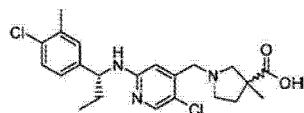
[1026] 手性 HPLC(Chiralpak AD-i 4.6×250mm(20 μm), 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75 : 22 : 3 : 0.05),0.7ml/min,UV 检测(254nm)):rt = 9.74min。

[1027] LC/MS 方法 2:MS(ESI):436[M+H]⁺,rt = 1.85min。

[1028] 实施例 87

[1029] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸

[1030]



[1031] 标题化合物(单个立体异构体 B)是通过实施例 57 的制备型手性分离获得的。所述分离是用 Chiralpak AD-i 5×20cm(20 μm)柱和流速为 40ml/min 的作为流动相的庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75 : 22 : 3 : 0.05)以及 UV 检测(254nm)进行的。

[1032] 手性 HPLC(Chiralpak AD-i 4.6×250mm(20 μm), 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75 : 22 : 3 : 0.05),0.7ml/min,UV 检测(254nm)):rt = 13.44min。

[1033] LC/MS 方法 2:MS(ESI):436[M+H]⁺,rt = 1.91min。

[1034] 游离形式或盐形式的式 (I) 和 / 或式 (II) 的化合物表现出有价值的药理学性质, 例如对淋巴细胞相互作用敏感的性质或 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体 (S1P) 调节性质, 特别是 S1P- 拮抗功效, 尤其是 S1P1- 拮抗功效, 例如如下面的部分中所提供的体外和体内试验所显示的, 并且因此适用于治疗。

[1035] 生物学测试

[1036] 人 S1P1 受体钙 FLIPR 拮抗剂测定法

[1037] (HeLa G α 16 S1P1)

[1038] 本测定法测量了在 HeLa-S1P1/G α 16 细胞克隆 1 中合成的探测激动剂 (probing agonist) 3-{[2-(2- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基) - 苯并 [b] 噻吩 -5- 基甲基] - 氨基} - 丙酸 (GNF-AC-1) 介导的细胞内 Ca²⁺ 变化 : 将稳定表达 N- 端 myc- 标记的人 S1P1 受体 (GenBank™ 登记号 NM_001400 ; UNIPROT P21453) 和杂乱 (promiscuous) G α 16 蛋白 (GenBank™ 登记号 M63904, Swissprot P30679) 的 HeLa (人宫颈癌, ATCC CCL2) 细胞在 37°C、5% CO₂ 和 95% 相对湿度下进行培养。将细胞铺在 384 孔黑色板 (每孔 10'000 个细胞) 中。24 小时后, 将细胞于 37°C 用 Fluo4-AM (1.6 μ M 在 HBSS 中的溶液和 2.5mM 丙磺舒 (probenicid)) 荷载 1 小时。在洗涤后, 将细胞转移到 FLIPR 中。在存在 0.1% BSA 的情况下, 以不同的浓度 ($\leq$ 100 μ M) 加入位于 HBBS 中的测试化合物并记录荧光变化 (激动作用的指征)。其后 20-30 分钟, 以给出 80% 最大活性的浓度 (EC₈₀) 向孔中加入探测激动剂。在每次加入后, 收集如下时间点 : 在加入所述激动剂前 20 个时间点 (2 秒) (F_{min}), 在加入探测激动剂后 60 个时间点 (1 或 2 秒)。这使得可测定最大荧光 (F_{max})。用 (F_{max}-F_{min})/F_{min} 比例对测试化合物浓度的对数作图, 用 Xlfit-4 软件计算 IC₅₀ (相对拮抗作用)。具有 < 20% 抑制作用的化合物通常被认为是 “无活性的”。在各板中平行测定探测激动剂的浓度 - 响应曲线。

[1039] 在表 1 中列出了式 (I) 化合物在上述人 S1P 受体钙 FLIPR 拮抗剂测定法中的 IC₅₀ 值。

[1040] 表 1 :

[1041]

实施例号	IC ₅₀ [nM]
1	14.7
2	3.5
3	0.9
4	0.2
6	0.5
7	1.2
8	1.5

9	0.4
10	1.6
11	4.0
13	4.7
14	1.5
15	2.3
17	1.6
18	1.9
20	2.0
21	1.0
22	0.8
23	1.0
24	1.9
25	3.3
26	2.1

[1042]

27	10.6
28	0.8
29	0.4
30	0.9
31	1.0
32	0.8
33	0.6
34	0.8

35	1.8
36	3.7
37	2.5
38	0.8
39	0.8
40	0.4
41	1.3
42	1.0
43	0.8
44	6.7
45	1.2
46	1.3
47	1.6
48	2.4
49	2.4
52	0.9
53	1.2
54	0.9
55	0.5
57	2.4
58	0.1
59	1.2
60	2.1
61	1.6

[1043]

62	0.9
63	1.1
64	1.7
65	0.2
66	1.2
67	0.8
68	0.7
69	0.8
70	0.1
71	0.1
72	1.1
73	1.2
74	14.1
75	2.8
76	5.7
78	0.8
79	0.6
80	24.5
81	3.9
82	3.0
83	2.9
84	0.4
85	0.9

86	1.2
87	0.7

[1044] B. 体内

[1045] 如可以在下面所述的测定法中测定的那样,本发明的化合物、例如式(I)的化合物典型地诱导血液淋巴细胞的消耗。此外,当通过经口施用途施用时,本发明的化合物、例如式(I)的化合物典型地在所述测定法中也是有效的。

[1046] 循环淋巴细胞的测量:

[1047] 将测试化合物(或其盐)溶解于媒介物如水、盐水、PEG(聚乙二醇)200或PBS(磷酸盐缓冲的盐水)中。通过经口应用,给成年小鼠(C57BL/6NCr1种,雌性,18-20g)或大鼠(Lewis种,雄性,6-12周龄)以10ml/kg(C57BL/6NCr1小鼠)或2ml/kg(Lewis大鼠)媒介物施用至多60mg/kg的测试化合物。分别用媒介物或参比的盐和FTY720(0.3mg/kg)作为阴性对照和阳性对照。

[1048] 在单个时间点,例如施用测试化合物后14或24小时,在短暂异氟烷麻醉的情况下由舌下静脉采集血液。在每个组中使用2或3只动物。对全血样品进行血液学分析。用自动分析器测定外周淋巴细胞计数。Haemathology系统使用位于两个独立通道上的光散射、细胞化学染色和核密度的组合来测量总白细胞计数和白细胞分类计数。通过分别将各次处理后测量的淋巴细胞计数与用5至8只未进行处理的小鼠或大鼠测量的平均淋巴细胞计数进行比较来计算各测试化合物引起的淋巴细胞减少。数据是以均值 $\pm$ STDEV的形式给出的。

[1049] 作为实例,表2显示了在给所示种属的动物口服施用给定剂量(mg/kg)的一些式(I)化合物后,与未进行处理的动物的平均淋巴细胞计数相比,在所示时间点(以小时为单位)对淋巴细胞计数的影响。

[1050] 表2:

[1051]

实 施 例号	种属	剂量 (mg/kg)	时间点 (小时)	在 p.o.给药后 24 小时残 留的淋巴细胞计数
21	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	17.8% $\pm$ 2.3
55	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	43.6% $\pm$ 4.6
43	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	21.8% $\pm$ 3.4
29	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	35.6% $\pm$ 4.6
34	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	24.2% $\pm$ 2.3
62	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	31.5% $\pm$ 8.0
42	C57BL/6NCr1 小鼠	30	24	19.4% $\pm$ 2.3

[1052]

42	Lewis 大鼠	30	24	22.2% ± 6.7
65	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	22.6% ± 11.4
66	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	19.4% ± 2.3
41	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	20.2% ± 8.0
30	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	19.4% ± 2.3
30	Lewis 大鼠	30	24	26.9 ± 13.0
32	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	17.0% ± 3.4
33	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	16.2% ± 2.3
23	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	25.1% ± 3.4
70	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	20.2% ± 5.7
31	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	23.4% ± 3.4
61	C57BL/6NCrl 小鼠	30	24	16.2% ± 4.6
84	Lewis 大鼠	30	24	16.8% ± 7.2
85	Lewis 大鼠	30	24	11.6% ± 0.3

[1053] 游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物、例如式 (I) 化合物表现出有价值的药理学性质,例如作为 S1P1 受体拮抗剂,例如如上面的体外和体内试验中所显示的,并且因此适用于治疗。

[1054] 效用

[1055] 本发明的化合物可用于治疗选自以下的适应症:

[1056] 由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍,例如在移植中,如细胞、组织或器官同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥反应或移植物功能延迟恢复 (delayed graft function)、移植物抗宿主病、自身免疫性疾病例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、神经性疼痛、贝赫切特病、韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、强直性脊柱炎、多肌炎、CIDP (慢性特发性脱髓鞘性多神经病 (Chronic Idiopathic Demyelinating Polyneuropathy))、I 型或 II 型糖尿病及与其相关的障碍、脉管炎、恶性贫血、舍格伦综合征 (Sjogren syndrome)、眼色素层炎、银屑病、格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy)、斑形脱发等、变应性疾病例如变应性哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎 / 结膜炎、变应性接触性皮炎、任选地具有潜在失常反应 (underlying aberrant reaction) 的炎性疾病例如炎症性肠病、克隆病或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤 (inflammatory glomerular injury)、动脉粥样硬化、骨关节炎、刺激性接触性皮炎以及湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介导的障碍的皮肤表现、炎性眼病、角膜结膜炎、心肌炎或肝炎、缺血 / 再灌注损伤例如心肌梗塞、中风、肠局部缺血、肾衰竭或出血性休克、外伤性休克、癌例如乳癌、T 细胞淋巴瘤或 T 细胞白血病、感染性疾病例如中毒性休克 (例如超抗原诱导的)、败血症性休克、成人型呼吸窘迫综合征或病毒感染例

如 AIDS、病毒性肝炎例如乙型或丙型肝炎、慢性细菌感染、或神经变性疾病例如阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化或老年性痴呆。细胞、组织或实体器官移植物的实例包括例如胰岛、干细胞、骨髓、角膜组织、神经元组织、心、肺、心-肺联合、肾、肝、肠、胰腺、气管或食道。

[1057] 此外,本发明的化合物例如式 (I) 的化合物可用于治疗和 / 或预防与失调的血管生成有关的疾病或障碍,例如由眼新血管形成导致的疾病,尤其是视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、与年龄相关的黄斑变性);银屑病;成血管细胞瘤,如“莓状痣”(=血管瘤);各种炎性疾病,如关节炎,尤其是类风湿性关节炎、动脉的动脉粥样硬化和移植后发生的动脉粥样硬化、子宫内膜异位症或慢性哮喘;和尤其是肿瘤疾病(实体瘤,以及白血病和其它液体肿瘤)。

[1058] 因此,作为另一个实施方案,本发明提供了本发明的化合物例如式 (I) 的化合物或其盐在治疗中的用途。

[1059] 在另一个实施方案中,所述治疗选自可被 1-磷酸-鞘氨醇的拮抗剂治疗的疾病。

[1060] 在另一个实施方案中,疾病选自上述列表,适合地是由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍,例如在移植中,如细胞、组织或器官同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥反应或移植物功能延迟恢复、移植物抗宿主病、自身免疫性疾病例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、神经性疼痛、贝赫切特病、韦格纳肉芽肿病、强直性脊柱炎、多肌炎、CIDP(慢性特发性脱髓鞘性多神经病)、I 型或 II 型糖尿病及与其相关的障碍、脉管炎、恶性贫血、舍格伦综合征、眼色素层炎、银屑病、格雷夫斯眼病、斑形脱发等、变应性疾病例如变应性哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎 / 结膜炎、变应性接触性皮炎、任选地具有潜在失常反应的炎性疾病例如炎症性肠病、克隆病或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤、动脉粥样硬化、骨关节炎、刺激性接触性皮炎以及湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介导的障碍的皮肤表现、炎性眼病、角膜结膜炎、心肌炎或肝炎、缺血 / 再灌注损伤例如心肌梗塞、中风、肠局部缺血、肾衰竭或出血性休克、外伤性休克、癌例如乳癌、T 细胞淋巴瘤或 T 细胞白血病、感染性疾病例如中毒性休克(例如超抗原诱导的)、败血症性休克、成人型呼吸窘迫综合征或病毒感染例如 AIDS、病毒性肝炎例如乙型或丙型肝炎、慢性细菌感染、或神经变性疾病例如阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化或老年性痴呆。细胞、组织或实体器官移植物的实例包括例如胰岛、干细胞、骨髓、角膜组织、神经元组织、心、肺、心-肺联合、肾、肝、肠、胰腺、气管或食道;

[1061] 适合地还有治疗和 / 或预防与失调的血管生成有关的疾病或障碍,例如由眼新血管形成导致的疾病,尤其是视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、与年龄相关的黄斑变性);银屑病;成血管细胞瘤,如“莓状痣”(=血管瘤);各种炎性疾病,如关节炎,尤其是类风湿性关节炎、动脉的动脉粥样硬化和移植后发生的动脉粥样硬化、子宫内膜异位症或慢性哮喘;和尤其是肿瘤疾病(实体瘤,以及白血病和其它液体肿瘤)。

[1062] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗通过调节 S1P 受体治疗的疾病的方法,其包括施用治疗上可接受的量的式 (I) 化合物或其盐。在另一个实施方案中,所述疾病选自上述列表。

[1063] 本发明的药物组合物或药物组合可以是用于约 50-70kg 的个体的约 1-1000mg 一种或多种活性成分的单位剂量,或者约 1-500mg 或约 1-250mg 或约 1-150mg 或约 0.5-100mg 或约 1-50mg 活性成分。化合物、药物组合物或其组合的治疗有效剂量取决于个体的种属、

体重、年龄和个体状况、待治疗的障碍或疾病或其严重性。普通技能的医师、临床医生或兽医能容易地确定预防、治疗障碍或疾病或抑制障碍或疾病的进展所需的每一种活性成分的有效量。

[1064] 上述剂量性质可有利地使用哺乳动物例如小鼠、大鼠、犬、猴或其离体的器官、组织和制备物在体外和体内试验中证明。本发明的化合物能以溶液例如水溶液的形式体外应用以及例如以混悬液或水溶液的形式肠内、胃肠外（有利地，静脉内）应用。体外剂量可以是约 10^{-3} 至 10^{-9} 摩尔浓度。体内治疗有效量可以是约 0.1-500mg/kg 或约 1-100mg/kg，根据施用途径不同而不同。

[1065] 组合

[1066] 本发明的化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时施用，或者可以在一种或多种其它治疗剂之前或之后施用。本发明的化合物可以与其它治疗剂通过相同或不同的施用途径分别施用，或者可以与其它治疗剂在相同的药物组合物中一起施用。

[1067] 式 (I) 或式 (II) 的化合物可以作为唯一的活性成分被施用，或者与其它药物联合施用，例如作为其它药物的辅剂，所述其它药物例如免疫抑制剂或免疫调节剂或其它抗炎剂，例如用于治疗或预防同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥或炎性障碍或自身免疫性障碍的活性剂，或化疗剂，例如恶性细胞抗增殖剂。例如，式 (I) 或式 (II) 的化合物可以与下面的物质组合使用：钙调磷酸酶抑制剂，例如环孢菌素 A 或 FK 506；mTOR 抑制剂，例如雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、AP23573、AP23464、AP23675、AP23841、TAFA-93、biolimus-7 或 biolimus-9；具有免疫抑制性质的子囊霉素，例如 ABT-281、ASM981（吡美莫司）等；皮质类固醇；环磷酰胺；硫唑嘌呤；甲氨蝶呤；来氟米特；咪唑立宾；麦考酚酸或盐；麦考酚酸莫酯；15-脱氧精脒菌素或其免疫抑制同系物、类似物或衍生物；PKC 抑制剂，例如在 WO 02/38561 或 WO 03/82859 中公开的那些，例如实施例 56 或 70 的化合物；JAK3 激酶抑制剂，例如 N-苄基-3,4-二羟基-亚苄基-氰基乙酰胺 α -氰基-(3,4-二羟基)-N-苄基肉桂酰胺 (Tyrphostin AG 490)、灵杆菌素 25-C (PNU156804)、[4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉] (WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉] (WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉] (WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈（游离形式或药学上可接受的盐形式，例如单柠檬酸盐（也称为 CP-690,550）），或 WO 04/052359 或 WO 05/066156 中所公开的化合物；JAK2 激酶抑制剂，例如 [7-(3,5-二氟-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(顺式-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-胺 (WO2009098236 中的实施例 267)、 β -环戊基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-(β R)-1H-吡唑-1-丙腈 (INCB018424)、lestaurtinib (CEP701)、(N-叔丁基-3-(5-甲基-2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯磺酰胺 (TG101348)、11-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-14,19-二氧杂-5,7,27-三氮杂四环[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-十烯 (SB1518 或 ONX-0803)、N-(氰基甲基)-4-[2-[4-(4-吗啉基)苯基氨基]嘧啶-4-基]苯甲酰胺 (CYT387)；STAT3 抑制剂如 N-[5-(2-呋喃基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (STX-0119)；IL-6 受体抗体如 atlizumab；1-磷酸-鞘氨醇受体调节剂如

FTY720(fingolimod),或在 WO 2005/000833 中公开的化合物;免疫抑制性单克隆抗体,例如白细胞受体例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86 或其配体的单克隆抗体;其它免疫调节化合物,例如具有 CTLA4 或其突变体的细胞外结构域的至少一部分、例如与非 CTLA4 蛋白序列例如 CTLA4Ig(例如被命名为 ATCC 68629)或其突变体例如 LEA29Y 相连的 CTLA4 或其突变体的至少细胞外部分的重组合分子;粘附分子抑制剂,例如 LFA-1 拮抗剂、ICAM-1 或 -3 拮抗剂、VCAM-4 拮抗剂或 VLA-4 拮抗剂;或化疗剂,例如紫杉醇、吉西他滨、顺铂、阿霉素或 5-氟尿嘧啶;或抗感染剂。

[1068] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种组合,其包含任意一个实施方案中所述的式(I)或式(II)化合物或其盐和至少另一种药物物质,所述药物物质选自游离形式或药学上可接受的盐形式的:JAK2 激酶抑制剂,例如 [7-(3,5-二氟-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(顺式-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-胺(WO2009098236 中的实施例 267)、 β -环戊基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-(β R)-1H-吡唑-1-丙腈(INCB018424)、lestaurtinib(CEP701)、(N-叔丁基-3-(5-甲基-2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-苯-磺酰胺(TG101348)、tasocitinib(CP690550)、11-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-14,19-二氧杂-5,7,27-三氮杂四环[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七碳-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-十烯(SB1518 或 ONX-0803)、N-(氰基甲基)-4-[2-[4-(4-吗啉基)苯基氨基]嘧啶-4-基]苯甲酰胺(CYT387)。

[1069] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种组合,其包含任意一个实施方案中所述的式(I)或式(II)化合物或其盐和至少另一种药物物质,所述药物物质选自游离形式或药学上可接受的盐形式的:JAK3 激酶抑制剂,例如 N-苄基-3,4-二羟基-亚苄基-氰基乙酰胺 α -氰基-(3,4-二羟基)-N-苄基肉桂酰胺(Tyrphostin AG 490)、灵杆菌素 25-C(PNU156804)、[4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉]WHI-P97、KRX-211。

[1070] 式(I)或式(II)化合物和至少另一种选自 JAK2 和/或 JAK3 抑制剂的化合物的组合在癌症如乳癌、结肠直肠癌、维尔姆斯瘤等的治疗中是有益的。

[1071] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上所述的组合例如式(I)或式(II)化合物和至少另一种化合物(其例如选自 JAK2 和/或 JAK3 抑制剂)的组合用于治疗癌症、特别是乳癌、结肠直肠癌或维尔姆斯瘤的用途。

[1072] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等意指包括将所选择的治疗剂施用给单个患者,并且旨在包括其中活性剂不一定通过相同施用途径或在相同时间施用的治疗方案。

[1073] 本文所用的术语“药物组合”意指通过将一种以上活性成分混合或结合得到的产品,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如式(I)或式(II)化合物和共用活性剂(co-agent)以单个实体或剂量的形式同时均被施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如式(I)或式(II)化合物和共用活性剂以分开的实体同时、并行(concurrently)或相继(无具体时间限制)被施用于患者,其中所述施用在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法(cocktail

therapy), 例如施用三种或更多种活性成分。

[1074] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种产品, 其包含式 (I) 或式 (II) 的化合物和至少一种另外的治疗剂, 为组合制剂的形式, 用于在治疗中同时、分别或相继使用。在一个实施方案中, 所述治疗是由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的治疗。以组合制剂的形式提供的产品包括: 在同一药物组合物中包含式 (I) 或式 (II) 化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合物, 或者分开形式的、例如药盒形式的式 (I) 或式 (II) 化合物和一种或多种另外的治疗剂。

[1075] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含式 (I) 或式 (II) 化合物和一种或多种另外的治疗剂。如上所述, 药物组合物可任选地包含药学上可接受的赋形剂。

[1076] 在一个实施方案中, 本发明提供了一种药盒, 其包含两种或更多种分开的药物组合物, 所述药物组合物中至少一种药物组合物含有式 (I) 或式 (II) 的化合物。在一个实施方案中, 所述药盒包含用于分别存放所述组合物的工具, 如容器、分开的小瓶或分开的箔包装。该类药盒的一个实例是泡罩包装, 如常用于包装片剂、胶囊等的泡罩包装。

[1077] 本发明的药盒可用于施用不同的剂型, 例如口服和胃肠外剂型, 用于以不同的给药间隔施用分开的组合物, 或用于逐步增高分开的组合物彼此的剂量。为了协助患者顺从, 本发明的药盒典型地包含施用说明书。

[1078] 在本发明的组合治疗中, 本发明的化合物和另外的治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和 / 或配制。此外, 本发明的化合物和另外的治疗剂可以 (i) 在将组合产品发放给医师之前 (例如在包含本发明的化合物和另外的治疗剂的药盒的情况中)、(ii) 在施用前即刻由医师自己 (或者在医师的指导下)、(iii) 由患者自己例如在相继施用本发明的化合物和另外的治疗剂过程中被置于组合治疗中。

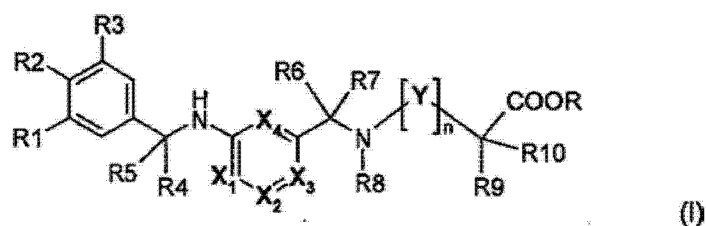
[1079] 因此, 本发明提供了式 (I) 或式 (II) 的化合物用于治疗由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的用途, 其中所述药物被配制用于与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了另外的治疗剂用于治疗由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的用途, 其中所述药物与式 (I) 或式 (II) 的化合物一起施用。

[1080] 本发明还提供了用在治疗由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的方法中的式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中式 (I) 或式 (II) 的化合物被配制用于与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了用在治疗由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的方法中的另外的治疗剂, 其中所述另外的治疗剂被配制用于与式 (I) 或式 (II) 的化合物一起施用。本发明还提供了用在治疗由治疗 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的方法中的式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中式 (I) 或式 (II) 的化合物与另外的治疗剂一起施用。本发明还提供了用在治疗由 1- 磷酸 - 鞘氨醇受体介导的疾病或病症的方法中的另外的治疗剂, 其中所述另外的治疗剂与式 (I) 或式 (II) 的化合物一起施用。

[1081] 发明概述:

[1082] 实施方案 1 描述了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐;

[1083]



[1084] 其中,

[1085] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[1086] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[1087] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环,所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代:氰基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷基、任选地被卤素取代的 C_1-C_4 -烷氧基和卤素;

[1088] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[1089] R4 是氢、 C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[1090] R5 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[1091] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基,或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环;

[1092] R8 和 R9 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基,或者 R8 和 R9 可以与它们所连接的原子一起形成任选地被以下基团取代一次或多次的 4-7 元杂环:任选地被卤素取代的 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、羟基或氨基;

[1093] $n = 1, 2, 3$ 或 4;

[1094] R10 是氢、 C_1-C_6 烷基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基;

[1095] R 选自 H;任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基;和任选地被以下基团取代的 C_1-C_6 烷基: C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基或苯基,所述苯基任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代,

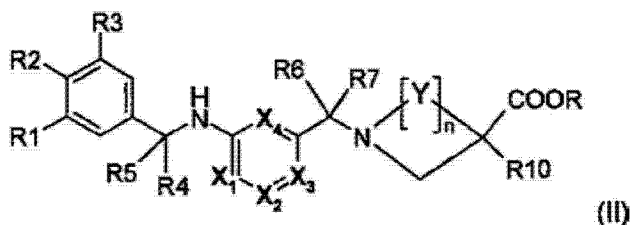
[1096] X_1, X_2, X_3 和 X_4 各自独立地选自 N 或 CR11,

[1097] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基;且

[1098] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13,其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基。

[1099] 实施方案 2 描述了式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐,

[1100]



[1101] 其中

[1102] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[1103] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基、氰基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[1104] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环,所述芳基环可任选地被 1-4 个选自以下的取代基取代:氰基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄-烷基、任选地被卤素取代的 C₁-C₄-烷氧基和卤素;

[1105] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基;

[1106] R4 是氢、C₃-C₆ 环烷基或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基;

[1107] R5 是氢或 C₁-C₆ 烷基;

[1108] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基,或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环;

[1109] n = 1、2、3 或 4;

[1110] R10 是氢、C₁-C₆ 烷基、氨基、羟基或 C₁-C₆ 烷氧基;

[1111] R 选自 H;任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基;和任选地被以下基团取代的 C₁-C₆ 烷基:C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基或苯基,所述苯基任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代;

[1112] X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 N 或 CR11,

[1113] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷氧基、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基;或 -SO₂-C₁-C₆ 烷基;且

[1114] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13,其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基。

[1115] 实施方案 3 描述了实施方案 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R1 和 R 代表氢。

[1116] 实施方案 4 描述了前面所列举的任意一项实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中 n 是 2。

[1117] 实施方案 5 描述了前面所列举的任意一项实施方案的化合物,其中 X₃ 是 CR11,其中 R11 代表甲基。

[1118] 实施方案 6 描述了前面列举的任意一项实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R4 是三氟甲基,R5 是氢。

[1119] 实施方案 7 描述了实施方案 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

[1120] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1121] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1122] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1123] 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1124] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1125] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1126] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1127] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1128] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1129] 1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1130] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1131] (S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1132] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-丙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1133] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1134] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1135] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-乙基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1136] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1137] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1138] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1139] 1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1140] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1141] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1142] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1143] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1144] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸, 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1145] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸, 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1146] (R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1147] (R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1148] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1149] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1150] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1151] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1152] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1153] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1154] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1155] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1156] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1157] 3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1158] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1159] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1160] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1161] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1162] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1163] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1164] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1165] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙

酸,

[1166] (R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[1167] 3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1168] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1169] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1170] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1171] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1172] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1173] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1174] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

[1175] 3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[1176] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1177] (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1178] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1179] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1180] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1181] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1182] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1183] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1184] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1185] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1186] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1187] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1188] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1189] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1190] 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-乙基氨基)-丙酸

[1191] 1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1192] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1193] 1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1194] 1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1195] 1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1196] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1197] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

[1198] (S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[1199] 3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-甲基-氨基)-丙酸,

[1200] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

[1201] (R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1202] 3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[1203] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸 (单个立体异构体 A), 和

[1204] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲

基-吡咯烷-3-甲酸(单个立体异构体B)。

[1205] 实施方案 8 描述了一种用于预防或治疗需要该类预防或治疗的个体的由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍的方法,该方法包括给所述个体施用有效量的实施方案 1 或 2 所定义的式 (I) 化合物或式 (II) 化合物或它们药学上可接受的盐。

[1206] 实施方案 9 描述了实施方案 1 或 2 的式 (I) 化合物或式 (2) 化合物或它们药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍。

[1207] 实施方案 10 描述了用作药物、特别是用作用于治疗和 / 或预防由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍的药物的实施方案 1 或 2 的式 (I) 化合物或式 (2) 化合物或它们药学上可接受的盐。

[1208] 实施方案 11 描述了前面列举的任意一项实施方案的方法、用途或具有用途的化合物,其中所述的由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍涉及移植,如细胞、组织或器官同种异体移植或异种移植物的急性或慢性排斥反应或移植物功能延迟恢复、移植物抗宿主病、自身免疫性疾病例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、神经性疼痛、贝赫切特病、韦格纳肉芽肿病、强直性脊柱炎、多肌炎、CIDP(慢性特发性脱髓鞘性多神经病)、I 型或 II 型糖尿病及与其相关的障碍、脉管炎、恶性贫血、舍格伦综合征、眼色素层炎、银屑病、格雷夫斯眼病、斑形脱发等、变应性疾病例如变应性哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎 / 结膜炎、变应性接触性皮炎、任选地具有潜在失常反应的炎性疾病例如炎症性肠病、克隆病或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤、动脉粥样硬化、骨关节炎、刺激性接触性皮炎以及湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介导的障碍的皮肤表现、炎性眼病、角膜结膜炎、心肌炎或肝炎、缺血 / 再灌注损伤例如心肌梗塞、中风、肠局部缺血、肾衰竭或出血性休克、外伤性休克、癌例如乳癌、T 细胞淋巴瘤或 T 细胞白血病、感染性疾病例如中毒性休克(例如超抗原诱导的)、败血症性休克、成人型呼吸窘迫综合征或病毒感染例如 AIDS、病毒性肝炎例如乙型或丙型肝炎、慢性细菌感染、或神经变性性疾病例如阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化或老年性痴呆,其中细胞、组织或实体器官移植物的实例包括例如胰岛、干细胞、骨髓、角膜组织、神经元组织、心、肺、心-肺联合、肾、肝、肠、胰腺、气管或食道,失调的血管生成,例如由眼新血管形成导致的疾病,尤其是视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、与年龄相关的黄斑变性);银屑病;成血管细胞瘤,如“莓状痣”(=血管瘤);各种炎性疾病,如关节炎,尤其是类风湿性关节炎、动脉的动脉粥样硬化和移植后发生的动脉粥样硬化、子宫内膜异位症或慢性哮喘;和尤其是肿瘤疾病(实体瘤,以及白血病和其它液体肿瘤)。

[1209] 实施方案 12 描述了前面列举的任意一项实施方案的方法、用途或具有用途的化合物,其中所述疾病或所述障碍选自自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎症性肠病、银屑病或多发性硬化;或者其中所述障碍是肿瘤疾病,如实体瘤,以及白血病和其它液体肿瘤。

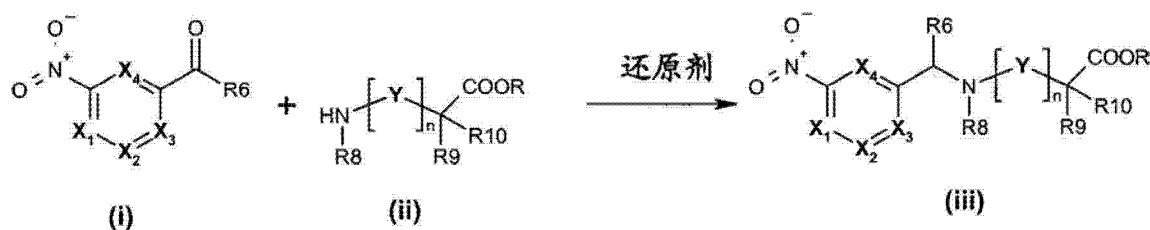
[1210] 实施方案 13 描述了一种组合,例如药物组合或药盒,其包含 a) 第一活性剂,其是实施方案 1 或实施方案 2 中所公开的式 (I) 或式 (II) 的化合物或它们的盐,特别是它们药学上可接受的盐,和 b) 至少一种共用活性剂,例如免疫抑制剂、免疫调节剂、抗炎剂、化疗剂或抗感染剂。

[1211] 实施方案 14 描述了一种药物组合物,特别是用在前面列举的实施方案的方法中的任意一个方法中的药物组合物,其包含实施方案 1 或实施方案 2 的式 (I) 化合物或式 (II) 化合物或它们药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[1212] 实施方案 15 描述了一种制备实施方案 1 的式 (I) 化合物的方法,其包括:

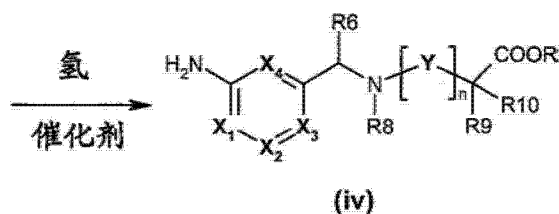
[1213] (A) 使式 (i) 的硝基醛衍生物与式 (ii) 的胺在还原性胺化条件下反应、例如使用硼氢化钠如钠硼氢化物三乙酸盐在存在碱如 Hünig 碱的情况下反应,从而得到硝基中间体 (iii),

[1214]



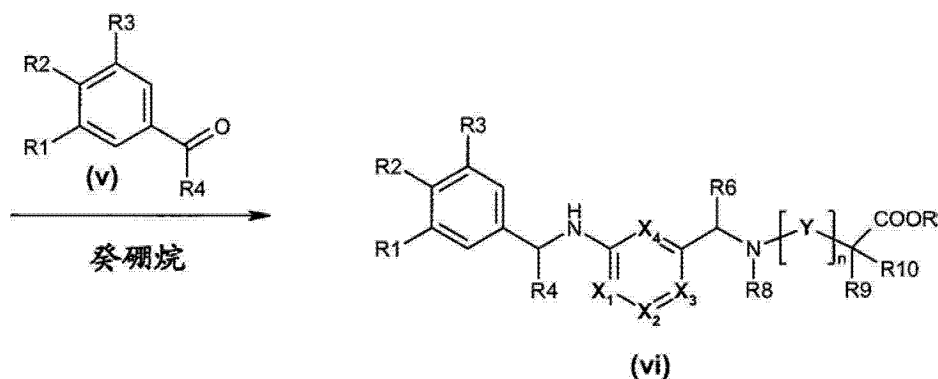
[1215] 将其转化成氨基-衍生物 (iv),例如通过化学还原如在存在催化剂(例如披钨碳)或不存在催化剂(例如在稀盐酸水溶液中的 SnCl₂)的情况下进行氢化来进行转化,

[1216]



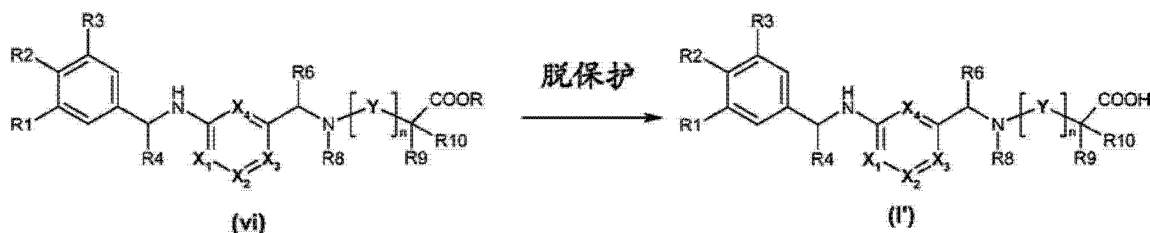
[1217] 使其进一步与酮基-衍生物 (v) 反应,例如在还原性胺化条件下反应,例如使用癸硼烷反应,从而得到化合物 (vi),

[1218]



[1219] 其可以被或可以不被裂解成酸,所述裂解例如通过用酸如盐酸或者用碱如在水中的 LiOH 处理式 (vi) 的酯来进行,从而得到式 (I') 定义的最终化合物:

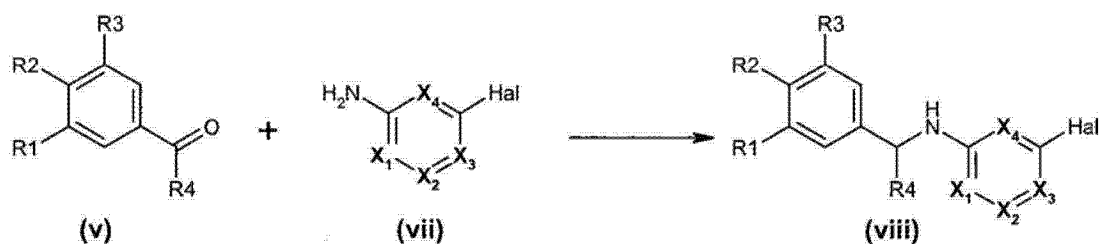
[1220]



[1221] 或者：

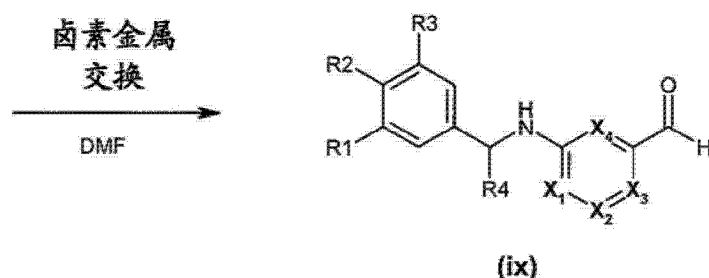
[1222] (B) 使式 (v) 的酮基衍生物与式 (vii) 的胺衍生物在还原性胺化条件下反应、例如使用癸硼烷在存在溶剂例如甲醇的情况下反应，从而得到式 (viii) 的卤代-衍生物，

[1223]



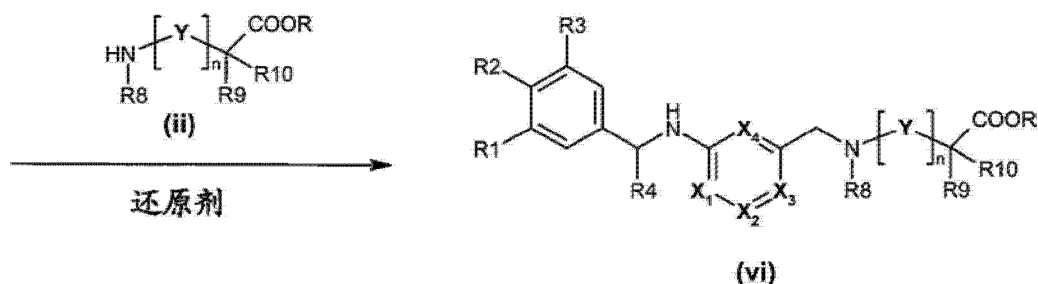
[1224] 将其转化成式 (ix) 的醛，例如通过与适宜的有机锂试剂例如 t-BuLi (叔丁基锂) 进行卤素金属交换反应并且随后用 DMF 淬灭来进行转化，

[1225]



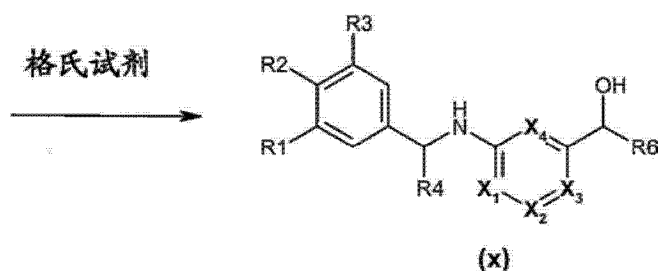
[1226] 使其与式 (ii) 的胺在还原性胺化条件下反应，从而得到式 (vi) 的酯，或者当 R = 氢时得到式 (vi) 的酸，

[1227]



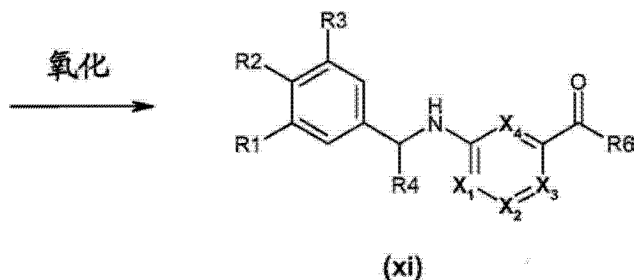
[1228] 或者作为替代选择，用适宜的格氏试剂对式 (ix) 的醛进行转化，从而得到醇衍生物 (x)，

[1229]



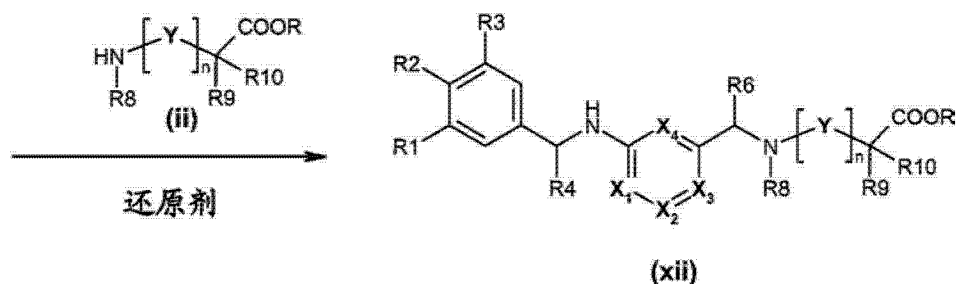
[1230] 通过氧化反应如戴斯马丁过碘烷或者用吡啶-SO₃ 复合物、典型地在存在溶剂例如非质子溶剂例如二氯甲烷的情况下将其转化成酮衍生物 (xi)，

[1231]



[1232] 然后,在上文所述的还原性胺化条件下用式 (ii) 的胺将酮 (xi) 转化成式 (xii) 的最终化合物,可任选地将其例如用酸(例如用盐酸)或者用碱(例如在水中的 LiOH) 处理,从而将酯裂解成羧酸(R=氢);

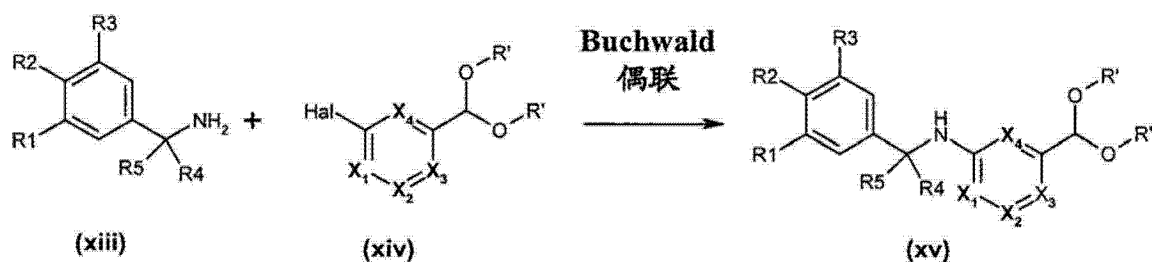
[1233]



[1234] 或者:

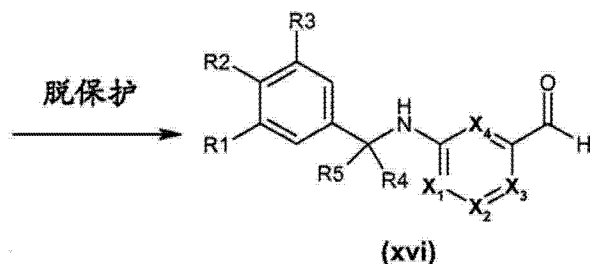
[1235] (C) 使式 (xiii) 的胺与卤代-衍生物 (xiv) 在 Buchwald 偶联条件下反应、例如使用催化剂例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 在存在碱如双(三甲基硅烷基)氨基钠(sodium bis(trimethylsilyl)amide) 或叔丁醇钠的情况下反应,从而得到缩醛衍生物 (xv), 其中各 R' 独立地表示 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、苄基,或者其中两个 R' 与它们所连接的氧原子一起形成 5、6 或 7 元的环系,如亚甲基二氧戊环、亚乙基二氧戊环、亚丙基二氧戊环,

[1236]



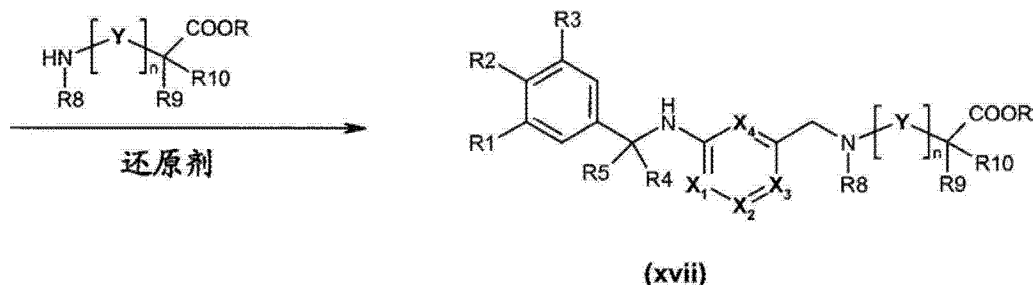
[1237] 将其脱保护,例如通过使缩醛-衍生物与酸例如盐酸或氢溴酸反应来脱保护,从而得到醛 (xvi),

[1238]



[1239] 使其与式 (ii) 的胺-衍生物反应,从而得到式 (xvii) 的最终化合物,可任选地将其例如用酸(例如用盐酸)或者用碱(例如在水中的 LiOH) 处理,从而将酯裂解成羧酸(R=氢);

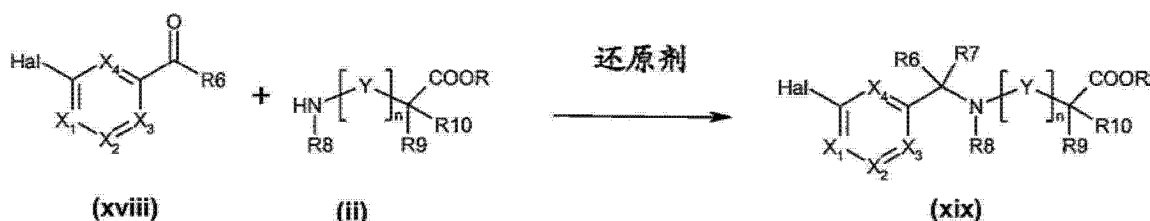
[1240]



[1241] 或者:

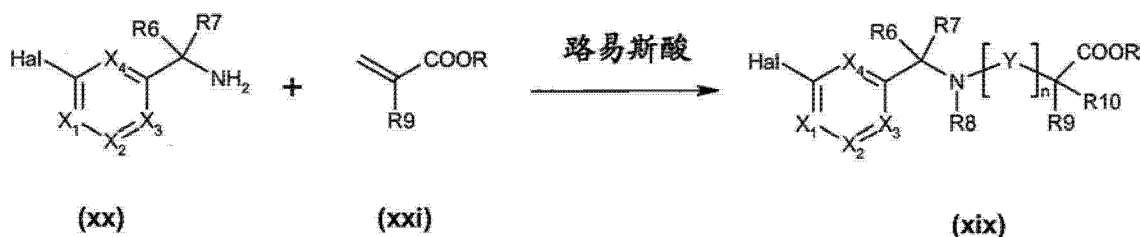
[1242] (D) 使式 (xviii) 的卤代酮与式 (ii) 的胺在上文所述的还原性胺化条件下反应,从而得到式 (xix) 的卤代酯中间体,

[1243]



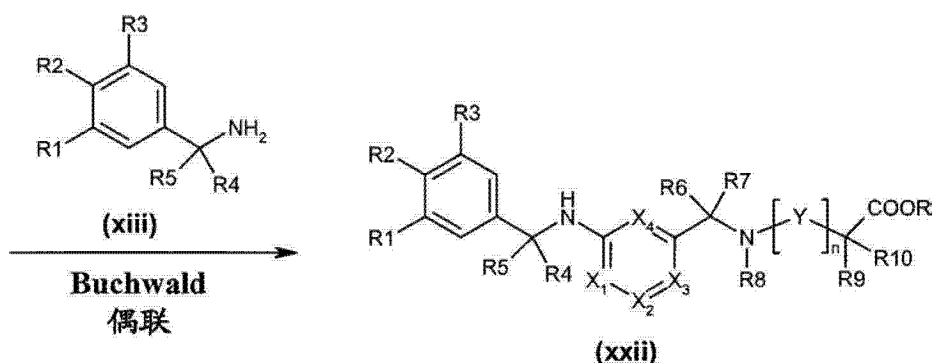
[1244] 或者作为替代选择,使式 (xx) 的卤代胺衍生物与丙烯酸衍生物 (xxi) 在存在路易斯酸如醚合三氟化硼的情况下反应,从而得到式 (xix) 的卤代酯中间体,

[1245]



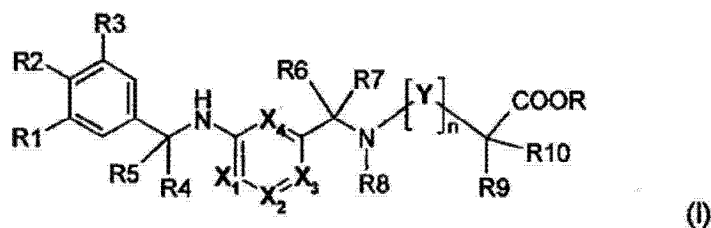
[1246] 使其与式 (xiii) 的胺在 Buchwald 反应条件下反应、例如使用催化剂例如三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 在存在碱如双(三甲基硅烷基)氨基钠或叔丁醇钠的情况下反应,从而得到酯化合物 (xxii),可任选地将其例如用酸(例如用盐酸)处理,从而将酯裂解成羧酸(R=氢)。

[1247]



[1248] 实施方案 16 描述了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐；

[1249]



[1250] 其中，

[1251] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；

[1252] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、氰基或 C₁-C₆ 烷氧基；

[1253] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环，所述芳基环可任选地被 1-4 个选自氰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和卤素的取代基取代；

[1254] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；

[1255] R4 是氢、C₃-C₆ 环烷基或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；

[1256] R5 是氢或 C₁-C₆ 烷基；

[1257] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基，或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环；

[1258] R8 和 R9 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基，或者 R8 和 R9 可以与它们所连接的原子一起形成任选地被 C₁-C₆-烷基、三氟甲基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基或氨基取代一次或多次的 4-7 元杂环；

[1259] n = 1、2、3 或 4；

[1260] R10 是氢、C₁-C₆ 烷基、氨基、羟基或 C₁-C₆ 烷氧基；

[1261] R 选自 H；任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基；和任选地被以下基团取代的 C₁-C₆ 烷基：C₁-C₆ 烷氧基、卤素、羟基或苯基，所述苯基任选地被 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素或羟基取代，

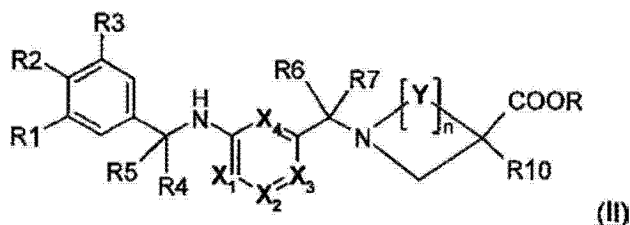
[1262] X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 各自独立地选自 N 或 CR11，

[1263] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、C₁-C₆ 烷氧基、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；或 -SO₂-C₁-C₆ 烷基；且

[1264] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13，其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基。

[1265] 实施方案 17 描述了式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐，

[1266]



[1267] 其中

[1268] R1 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；

[1269] R2 是卤素、任选地被卤素取代的 C₁-C₆ 烷基、氰基或 C₁-C₆ 烷氧基；

[1270] 或者 R1 和 R2 与它们所连接的 C 原子一起形成具有 6-10 个碳原子的芳基环，所述

芳基环可任选地被 1-4 个选自氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和卤素的取代基取代；

[1271] R3 是氢、卤素或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

[1272] R4 是氢、 C_3-C_6 环烷基或任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

[1273] R5 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[1274] R6 和 R7 独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基，或者它们可以与它们所连接的碳原子一起形成 3-7 元的饱和的碳环；

[1275] $n = 1, 2, 3$ 或 4；

[1276] R10 是氢、 C_1-C_6 烷基、氨基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基；

[1277] R 选自 H；任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代的苯基；和任选地被以下基团取代的 C_1-C_6 烷基： C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基或苯基，所述苯基任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素或羟基取代；

[1278] X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自独立地选自 N 或 CR11，

[1279] R11 在各种情况中独立地选自 H、卤素、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基；或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基；且

[1280] Y 在每次出现时独立地表示 CR12R13，其中 R12 和 R13 独立地选自 H 和任选地被卤素取代的 C_1-C_6 烷基。

[1281] 实施方案 18 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R1 和 R 代表氢。

[1282] 实施方案 19 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 n 是 2。

[1283] 实施方案 20 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X_3 是 CR11，其中 R11 代表甲基。

[1284] 实施方案 21 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R4 是三氟甲基，R5 是氢。

[1285] 实施方案 22 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

[1286] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1287] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1288] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1289] 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1290] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1291] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1292] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1293] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸，

[1294] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1295] 1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1296] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1297] (S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1298] 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-丙基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1299] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1300] (R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1301] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-乙基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1302] 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1303] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1304] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1305] 1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1306] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1307] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1308] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1309] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1310] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1311] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,和

[1312] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯烷-3-甲酸。

[1313] 实施方案 23 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

[1314] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-4-氟-苄基}-吡咯

烷-3-甲酸,

[1315] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1316] (R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1317] (R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1318] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1319] (R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1320] 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2,6-二甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1321] (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1322] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1323] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1324] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-乙基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1325] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1326] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1327] 3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1328] 1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1329] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1330] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1331] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1332] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1333] (R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1334] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1335] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1336] (R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[1337] 3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-丙酸,

[1338] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1339] 3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1340] 3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基氨基}-丙酸,

[1341] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1342] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1343] (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,和

[1344] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸。

[1345] 实施方案 24 描述了实施方案 16 或 17 的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

[1346] 3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[1347] (R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1348] (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1349] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1350] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1351] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1352] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1353] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1354] 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-苄基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1355] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1356] 1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1357] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-三氟甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1358] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1359] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氟-苄基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1360] 1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1361] 3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苄基}-乙基氨基)-丙酸

[1362] 1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1363] 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1364] 1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1365] 1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-环丁基-甲基]-氨基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1366] 1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1367] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸,

[1368] 3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

[1369] (S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基氨基}-2-甲基-丙酸,

[1370] 3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基氨基]-2-甲基-苄基}-甲基-氨基)-丙酸,

[1371] 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苄基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸,

[1372] (R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯烷-3-甲酸,

[1373] 3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡

啉-4-基甲基}-氨基)-丙酸,

[1374] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啉-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸(单个立体异构体A),和

[1375] 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啉-4-基甲基}-3-甲基-吡咯烷-3-甲酸(单个立体异构体B)。

[1376] 实施方案25描述了用作药物、特别是用作用于治疗和/或预防由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍的药物的实施方案16或17的式(I)化合物或式(II)化合物或它们药学上可接受的盐。

[1377] 实施方案26描述了一种用于预防或治疗需要该类预防或治疗的个体的由淋巴细胞相互作用介导的疾病或障碍的方法,该方法包括给所述个体施用有效量的实施方案16或17的式(I)化合物或式(II)化合物或它们药学上可接受的盐。