



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1993333 B

(45) 授权公告日 2012.08.01

(21) 申请号 200580026403.2

A61P 1/04(2006.01)

(22) 申请日 2005.08.04

A61P 9/10(2006.01)

(30) 优先权数据

228394/2004 2004.08.04 JP

A61P 11/06(2006.01)

121769/2005 2005.04.20 JP

A61P 17/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.02.05

A61P 17/06(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2005/014351 2005.08.04

A61P 19/02(2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02006/013948 JA 2006.02.09

A61P 25/00(2006.01)

(73) 专利权人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

A61P 25/28(2006.01)

(72) 发明人 小野直哉 佐藤正和 盐泽史康

八木慎 薮内哲也 高山哲男

A61P 27/02(2006.01)

片贝博典

A61P 29/00(2006.01)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

A61P 35/00(2006.01)

代理人 郭煜 李平英

A61P 37/00(2006.01)

(51) Int. Cl.

C07D 249/12(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

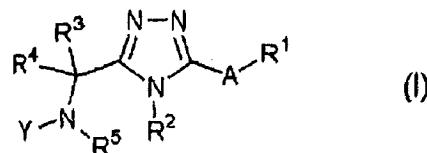
A61K 31/4439(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

1. 式(I)表示的化合物或其可药用盐，
[化1]



式中, A 表示硫原子、氧原子、式 $-SO-$ 表示的基团、或者式 $-SO_2-$ 表示的基团,

R^1 表示

氢原子、

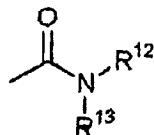
碳原子数 1-16 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

碳原子数 2-8 个的炔基、

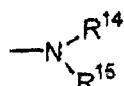
被(1)苯基、(2)选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氧基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-5 个基团取代的苯基、(3)碳原子数 3-8 个的环烷基、(4)羟基、(5)碳原子数 1-6 个的烷硫基、(6)碳原子数 1-6 个的烷氧基、(7)苯甲氧基、(8)苯氨基、(9)三氟甲基、(10)二氟甲基、(11)苯磺酰基、(12)萘基、(13)碳原子数 7-10 个的三环烷基、(14)1-苯基乙基、(15)咪唑基、(16)吲哚基、(17)吡啶基、(18)氧杂环丁烷基、(19)四氢呋喃基、(20)甲基哌啶基、(21)苯甲基哌啶基、(22)吗啉基、(23)2-氧代吡咯烷-1-基、(24)2-氧代咪唑烷-1-基、(25)式 $-CO_2R^{11}$ 表示的基团, 式中, R^{11} 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基、(26)下式表示的基团、

[化2]



式中, R^{12} 、 R^{13} 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基、(27)下式表示的基团、

[化3]



式中, R^{14} 、 R^{15} 分别表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯基或者 4-吡啶基羰基、

(28)式 $-COR^{16}$ 表示的基团, 式中, R^{16} 表示碳原子数 1-6 个的烷基或者苯基取代的碳原子数 1-6 个的烷基、

被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

被苯基取代的碳原子数 2-8 个的炔基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

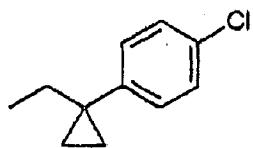
与苯环稠合的碳原子数 3-8 个的环烷基、

四氢呋喃基、

甲基哌啶基、

或者下式表示的基团;

[化4]



R² 表示

碳原子数 1-6 个的烷基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基；

R³ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基；

R⁴ 表示

氢原子、

碳原子数 1-6 个的烷基、

苯甲基、

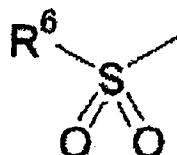
被选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团取代的苯甲基、苯乙基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基、或苯基；

R⁵ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基；

Y 表示下式表示的基团，

[化 7]



式中, R⁶ 表示

碳原子数 1-10 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

被选自苯基、选自硝基、卤素原子、三氟甲基的 1-5 个基团取代的苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基和吡啶基中的 1-5 个基团取代的碳原子数 1-10 个的烷基、

被 1-5 个苯基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

苯基、

被选自苯基、“乙酰基取代的苯基”、噁唑基、吡唑基、甲基嘧啶基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、氰基乙氧基、苯氧基、甲氧基取代的苯氧基、吡啶氧基、乙酰基、吡啶羰基、甲氧基羰基、甲氧基羰基乙基、硝基、乙酰氨基、氨磺酰基、甲磺酰基、吡咯烷磺酰基、吗啉磺酰基、甲基脲基、丁基脲基、甲氨基乙基脲基、三甲基脲基、吗啉羰基氨基、吡啶基乙氧基羰基氨基中的 1-5 个基团取代的苯基、

萘基、

二甲基氨基取代的萘基、

选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、

苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepinyl、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并恶唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]恶嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团

或者被选自卤素原子、碳原子数1-6个的烷基、甲氧基羰基、苯磺酰基、恶唑基中的1-5个基团取代的、选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异恶唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepinyl、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并恶唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]恶嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团；

其中，A为氧原子、R¹为氢原子的化合物、

A为硫原子、R¹为氢原子的化合物、

A为硫原子、R³和R⁴同时为氢原子的化合物、

A为硫原子、R²为苯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为3-甲氧基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为3-氟苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为2-丙烯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为4-叔丁基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为2-丙烯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为4-甲氧基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为4-叔丁基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为3,4-二氯苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为2-氯苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为3-氟苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 甲基 -2- 丙烯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为甲氧基羰基甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 三氟甲基苯甲基的化合物、

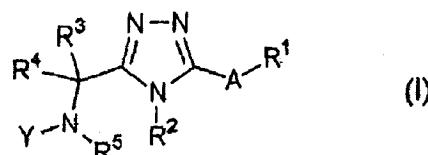
A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3,4- 二氯苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 溴苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 4- 甲基苯甲基的化合物除外。

2. 以式 (I) 表示的化合物或其可药用盐作为有效成分的药物组合物，

[化 8]



式中, A 表示硫原子、氧原子、式 $-SO-$ 表示的基团、或者式 $-SO_2-$ 表示的基团，

R¹ 表示

氢原子、

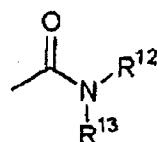
碳原子数 1-16 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

碳原子数 2-8 个的炔基、

被 (1) 苯基、(2) “选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氧基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-5 个基团取代的苯基”、(3) 碳原子数 3-8 个的环烷基、(4) 羟基、(5) 碳原子数 1-6 个的烷硫基、(6) 碳原子数 1-6 个的烷氧基、(7) 苯甲氧基、(8) 苯氧基、(9) 三氟甲基、(10) 二氟甲基、(11) 苯磺酰基、(12) 萍基、(13) 碳原子数 7-10 个的三环烷基、(14) 1- 苯基乙基、(15) 吡唑基、(16) 吲哚基、(17) 吡啶基、(18) 氧杂环丁烷基、(19) 四氢呋喃基、(20) 甲基哌啶基、(21) 苯甲基哌啶基、(22) 吗啉基、(23) 2- 氧代吡咯烷 -1- 基、(24) 2- 氧代咪唑烷 -1- 基、(25) 式 $-CO_2R^{11}$ 表示的基团、式中, R¹¹ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基, (26) 下式表示的基团、

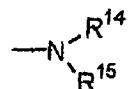
[化 9]



式中, R¹²、R¹³ 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基，

(27) 下式表示的基团、

[化 10]



式中, R¹⁴、R¹⁵ 分别表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯基或者 4- 吡啶基羧基,

(28) 式 -COR¹⁶ 表示的基团、式中, R¹⁶ 表示碳原子数 1-6 个的烷基或者苯基,

取代的碳原子数 1-6 个的烷基、

被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

被苯基取代的碳原子数 2-8 个的炔基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

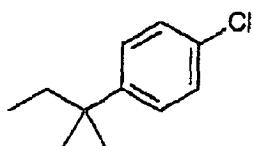
与苯环稠合的碳原子数 3-8 个的环烷基、

四氢呋喃基、

甲基哌啶基、

或者下式表示的基团;

[化 11]



R² 表示

碳原子数 1-6 个的烷基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基;

R³ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基;

R⁴ 表示

氢原子、

碳原子数 1-6 个的烷基、

苯甲基、

被选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团取代的苯甲基、苯乙基、

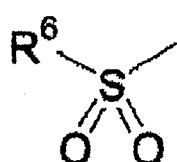
被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基、

或苯基;

R⁵ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基;

Y 表示下式表示的基团,

[化 14]



式中, R⁶ 表示

碳原子数 1-10 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

被选自苯基、选自硝基、卤素原子、三氟甲基的 1-5 个基团取代的苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基和吡啶基中的 1-5 个基团取代的碳原子数 1-10 个的烷基、

被 1-5 个苯基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

苯基、

被选自苯基、“乙酰基取代的苯基”、噁唑基、吡唑基、甲基嘧啶基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、氰基乙氧基、苯氧基、甲氧基取代的苯氧基、吡啶氧基、乙酰基、吡啶羧基、甲氧基羧基、甲氧基羧基乙基、硝基、乙酰氨基、氨磺酰基、甲磺酰基、吡咯烷磺酰基、吗啉磺酰基、甲基脲基、丁基脲基、甲氨基乙基脲基、三甲基脲基、吗啉羧基氨基、吡啶基乙氧基羧基氨基中的 1-5 个基团取代的苯基、

萘基、

二甲基氨基取代的萘基、

选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并 [1,4] 噁英基、3,4-二氢-2H-苯并 [b] [1,4] dioxepinyl、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并噁唑基、苯并 [1,2,5] 噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噁嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团、或者

被选自卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、甲氧基羧基、苯磺酰基、噁唑基中的 1-5 个基团取代的、选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并 [1,4] 噎英基、3,4-二氢-2H-苯并 [b] [1,4] dioxepinyl、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并噁唑基、苯并 [1,2,5] 噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噁嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团，

其中，A 为氧原子、R¹ 为氢原子的化合物、

N-[1-[5-(4-叔丁基-苯甲基硫烷基)-4-乙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-乙基]-4-氯-苯磺酰胺、以及

N-[5-(4-叔丁基-苯甲基硫烷基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基甲基]-4-甲基-苯磺酰胺除外。

3. 权利要求 2 所述的药物，其中，

A 为硫原子、R¹ 为氢原子的化合物、

A 为硫原子、R³ 和 R⁴ 同时为氢原子的化合物、

A 为硫原子、R² 为苯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4-氟苯基、R¹ 为 3-甲氧基苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4-氟苯基、R¹ 为 3-氟苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4-氟苯基、R¹ 为 2-丙烯

基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 4- 叔丁基苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 甲氧基苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 叔丁基苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3,4- 二氯苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 氯苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3- 氟苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 甲基-2- 丙烯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为甲氧基羰基甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 三氟甲基苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3,4- 二氯苯甲基的化合物、

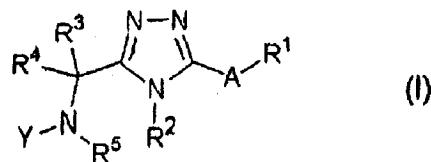
A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 溴苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 4- 甲基苯甲基的化合物除外。

4. 权利要求 2 所述通式 (I) 化合物在制备 S1P 和 Edg-1 结合引起的疾病的治疗剂或预防剂中的用途。

5. 下式 (I) 表示的化合物或其可药用盐，

[化 15]



式中, A 表示硫原子、氧原子、式 $-SO_2-$ 表示的基团、或者式 $-SO_2-$ 表示的基团,

R^1 表示

氢原子、

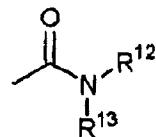
碳原子数 1-16 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

碳原子数 2-8 个的炔基、

被 (1) 苯基、(2) “选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氧基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-2 个基团取代的苯基”、(3) 碳原子数 3-8 个的环烷基、(4) 羟基、(5) 碳原子数 1-6 个的烷硫基、(6) 碳原子数 1-6 个的烷氧基、(7) 苯甲氧基、(8) 苯氧基、(9) 三氟甲基、(10) 二氟甲基、(11) 苯磺酰基、(12) 萍基、(13) 碳原子数 7-10 个的三环烷基、(14) 1- 苯基乙基、(15) 1- 吡唑基、(16) 3- 吲哚基、(17) 2- 吡啶基、(18) 4- 吡啶基、(19) 2- 氧杂环丁烷基、(20) 3- 四氢呋喃基、(21) 3- 甲基哌啶基、(22) 4- 甲基哌啶基、(23) 4- 苯甲基哌啶基、(24) 吡咯基、(25) 2- 氧代吡咯烷 -1- 基、(26) 2- 氧代咪唑烷 -1- 基、(27) 式 $-CO_2R^{11}$ 表示的基团、式中, R^{11} 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基, (28) 下式表示的基团、

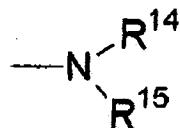
[化 16]



式中, R^{12} 、 R^{13} 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基,

(29) 下式表示的基团、

[化 17]



式中, R^{14} 、 R^{15} 分别表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯基或者 4- 吡啶基羰基,

(30) 式 $-COR^{16}$ 表示的基团、式中, R^{16} 表示碳原子数 1-6 个的烷基或者苯基,

取代的碳原子数 1-6 个的烷基、

被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

被苯基取代的碳原子数 2-8 个的炔基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

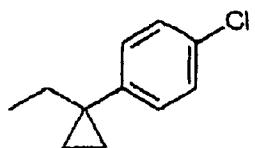
与苯环稠合的碳原子数 3-8 个的环烷基、

四氢呋喃基、

4- 甲基哌啶基、或者

下式表示的基团;

[化 18]

 R^2 表示

碳原子数 1-6 个的烷基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基；

 R^3 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基； R^4 表示

氢原子、

碳原子数 1-6 个的烷基、

苯甲基、

被选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团取代的苯甲基、

苯乙基、

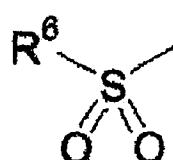
被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基、或

苯基；

 R^5 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基；

Y 表示下式表示的基团，

[化 21]

式中, R^6 表示

碳原子数 1-10 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

被选自苯基、选自硝基、卤素原子、三氟甲基的 1-5 个基团取代的苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基、和吡啶基中的 1-5 个基团取代的碳原子数 1-10 个的烷基、

被 1-5 个苯基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

苯基、

被选自苯基、“乙酰基取代的苯基”、𫫇唑基、吡唑基、甲基嘧啶基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、氰基乙氧基、苯氧基、甲氧基取代的苯氧基、吡啶氧基、乙酰基、吡啶羰基、甲氧基羰基、甲氧基羰基乙基、硝基、乙酰氨基、氨磺酰基、甲磺酰基、吡咯烷磺酰基、吗啉磺酰基、甲基脲基、丁基脲基、甲氧基乙基脲基、三甲基脲基、吗啉羰基氨基、吡啶基乙氧基羰基氨基中的 1-5 个基团取代的苯基、

萘基、

二甲基氨基取代的萘基、

选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepinyl、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并噁唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团、或者

被选自卤素原子、碳原子数1-6个的烷基、甲氧基羰基、苯磺酰基、噁唑基中的1-5个基团取代的、选自咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]dioxepinyl、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2-氧化-2,3-二氢苯并噁唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、邻苯二甲酰亚胺基的杂环基团，

其中，

A为氧原子、R¹为氢原子的化合物、

A为硫原子、R¹为氢原子的化合物、

A为硫原子、R³和R⁴同时为氢原子的化合物、

A为硫原子、R²为苯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为3-甲氧基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为3-氟苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为2-丙烯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为4-叔丁基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为苯甲基、R⁶为4-氟苯基、R¹为甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为2-丙烯基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为4-甲氧基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为4-叔丁基苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为3,4-二氯苯甲基的化合物、

A为硫原子、R²为乙基、R³和R⁵为氢原子、R⁴为甲基、R⁶为4-氯苯基、R¹为2-氯苯甲基的化合物、

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3- 氟苯甲基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 甲基-2-丙烯基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为甲氧基羰基甲基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 三氟甲基苯甲基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3,4- 二氯苯甲基的化合物。

A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 溴苯甲基的化合物。

A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 4- 甲基苯甲基的化合物除外。

6. 权利要求 5 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R⁵ 是氢原子。

7. 权利要求 6 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，A 为氧原子。

8. 权利要求 7 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R² 为碳原子数 1-4 个的烷基、碳原子数 3-6 个的环烷基、或者“被甲氧基或吗啉基取代的碳原子数 1-4 个的烷基”。

9. 权利要求 7 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

10. 权利要求 7 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R³ 为氢原子。

11. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R⁴ 为甲基、乙基、苯甲基、或被选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团取代的苯甲基。

12. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R⁴ 为甲基、苯甲基、或者“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

13. 权利要求 12 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

14. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R¹ 为碳原子数 1-6 个的烷基、碳原子数 3-5 个的烯基、2-丙炔基、碳原子数 3-6 个的环烷基、或者“被碳原子数 3-6 个的环烷基、三氟甲基、苯基、羟基、甲氧基、二甲基氨基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基”。

15. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或 3- 甲氧基丙基。

16. 权利要求 15 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R⁴ 为甲基、苯甲基、“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

17. 权利要求 16 所述的化合物或其可药用盐，其中式 (I) 中，R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

18. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐, 其中, R⁶ 为苯基、“被选自卤素原子、碳原子数 1-4 个的烷基、三氟甲基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、乙酰基、硝基和氰基中的 1-3 个基团取代的苯基”、2- 萘基、2- 苯并噻吩基、2- 苯并呋喃基、被 1 个或 2 个卤素原子取代的 2- 噻吩基、或者苯并 [1,2,5] 噻二唑基。

19. 权利要求 10 所述的化合物或其可药用盐, 其中, R⁶ 为苯基、“被选自卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基中的 1 个或 2 个基团取代的苯基”、2- 萘基、2- 苯并噻吩基、2- 苯并呋喃基。

20. 权利要求 19 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或 3- 甲氧基丙基。

21. 权利要求 20 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R⁴ 为甲基、苯甲基、“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

22. 权利要求 21 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

23. 权利要求 6 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, A 为硫原子, R³ 为氢原子。

24. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

25. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R⁴ 为甲基、苯甲基、“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

26. 权利要求 25 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

27. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R¹ 为碳原子数 1-6 个的烷基、碳原子数 3-5 个的烯基、2- 丙炔基、碳原子数 3-6 个的环烷基、或者“被碳原子数 3-6 个的环烷基、三氟甲基、苯基、羟基、甲氧基、二甲基氨基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基”。

28. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或 3- 甲氧基丙基。

29. 权利要求 28 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R⁴ 为甲基、苯甲基、“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

30. 权利要求 29 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

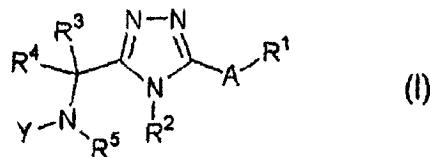
31. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中, R⁶ 为苯基、“被选自卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基中的 1 或 2 个基团取代的苯基”、2- 萘基、2- 苯并噻吩基或 2- 苯并呋喃基。

32. 权利要求 23 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R¹ 为甲基、乙基、丙基、异丙基、环丁基、环戊基、环丙基甲基或 3- 甲氧基丙基。

33. 权利要求 32 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R⁴ 为甲基、苯甲基、“被选自卤素原子和甲基中的取代基 1 个或 2 个取代的苯甲基”。

34. 权利要求 33 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, R² 为甲基、乙基、异丙基或环丙基。

35. 下式(I)表示的化合物或其可药用盐,
[化 15]



式中, A 表示氧原子,

R¹ 表示

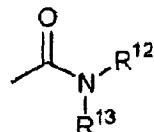
碳原子数 1-16 个的烷基、

碳原子数 2-8 个的烯基、

碳原子数 2-8 个的炔基、

被(1)苯基、(2)“选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氧基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-2 个基团取代的苯基”、(3)碳原子数 3-8 个的环烷基、(4)羟基、(5)碳原子数 1-6 个的烷硫基、(6)碳原子数 1-6 个的烷氧基、(7)苯甲氧基、(8)苯氧基、(9)三氟甲基、(10)二氟甲基、(11)苯磺酰基、(12)萘基、(13)碳原子数 7-10 个的三环烷基、(14)1-苯基乙基、(15)1-咪唑基、(16)3-吲哚基、(17)2-吡啶基、(18)4-吡啶基、(19)2-氧杂环丁烷基、(20)3-四氢呋喃基、(21)3-甲基哌啶基、(22)4-甲基哌啶基、(23)4-苯甲基哌啶基、(24)吗啉基、(25)2-氧化吡咯烷-1-基、(26)2-氧化咪唑烷-1-基、(27)式-CO₂R¹¹ 表示的基团、式中, R¹¹ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基, (28)下式表示的基团、

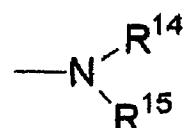
[化 16]



式中, R¹²、R¹³ 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基,

(29)下式表示的基团、

[化 17]



式中, R¹⁴、R¹⁵ 分别表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯基或者 4-吡啶基羰基,

(30)式-COR¹⁶ 表示的基团、式中, R¹⁶ 表示碳原子数 1-6 个的烷基或者苯基,

取代的碳原子数 1-6 个的烷基、

被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、

被苯基取代的碳原子数 2-8 个的炔基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

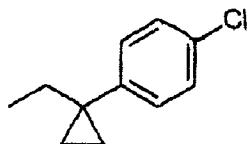
与苯环稠合的碳原子数 3-8 个的环烷基、

四氢呋喃基、

4-甲基哌啶基、或者

下式表示的基团;

[化 18]



R² 表示

碳原子数 1-6 个的烷基、

碳原子数 3-8 个的环烷基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基或吗啉基取代的碳原子数 1-6 个的烷基；

R³ 表示氢原子；

R⁴ 表示

氢原子、

碳原子数 1-6 个的烷基、

苯甲基、

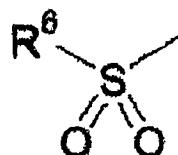
被选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团取代的苯甲基、苯乙基、

被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基、或苯基；

R⁵ 表示氢原子；

Y 表示下式表示的基团，

[化 21]



式中, R⁶ 表示被 1-3 个三氟甲氧基取代的苯基。

36. 权利要求 5 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子, R³ 为氢原子, R⁵ 为氢原子, A 为氧原子。

37. 权利要求 8 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

38. 权利要求 9 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

39. 权利要求 13 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

40. 权利要求 14 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

41. 权利要求 15 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

42. 权利要求 16 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

43. 权利要求 17 所述的化合物或其可药用盐, 其中式 (I) 中, Y 由 [化 21] 表示的基团替换为氢原子。

44. 权利要求 2 所述式 (I) 化合物在制备 Edg-1(S1P1) 介导的自身免疫疾病、风湿性关节炎、哮喘、特应性皮炎、脏器移植后的排斥反应、癌症、网膜病、银屑病、变形性关节病或老年性黄斑变性的治疗剂中的用途。

45. 权利要求 2 所述式 (I) 化合物在制备 Edg-1(S1P1) 介导的克罗恩氏病、过敏性大肠炎、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、全身性红斑狼疮的治疗剂中的用途。

三唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及对于有各种生理作用的鞘氨醇-1-磷酸与其受体之一 Edg-1 (Endothelial differentiation gene receptor-1, S1P₁) 的结合具有阻碍作用的新型三唑衍生物、以及含有其作为有效成分的药物。

背景技术

[0002] 鞘氨醇-1-磷酸（以下称为“S1P”）是以鞘磷脂为代表的鞘脂类在细胞内代谢而生成的生理活性脂质，已知其具有诱导细胞分化作用、促进细胞增殖作用、控制细胞运动性、抑制细胞程序死亡（apoptosis）作用等多种作用，显示血管新生、心动过缓的诱发、炎症性细胞的活化、血小板的活化等生理作用（非专利文献 1）。

[0003] 作为 S1P 的受体，报道有 Edg-1 (S1P₁)、Edg-3 (S1P₃)、Edg-5 (S1P₂)、Edg-6 (S1P₄)、Edg-8 (S1P₅) 5 个亚型（非专利文献 2）。

[0004] 其中之一的 Edg-1 (S1P₁) 在 T 细胞、树状细胞等免疫细胞以及血管内皮中大量表达，与 S1P 引起的 T 细胞游走（非专利文献 3）、肥大细胞游走（非专利文献 4）、T 细胞和 B 细胞由淋巴器官中移出（非专利文献 5）、血管新生（非专利文献 6）等密切相关，从而教导与克罗恩氏病、过敏性大肠炎、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、全身性红斑狼疮等自身免疫疾病、风湿性关节炎、哮喘、特应性皮炎、脏器移植后的排斥反应、癌症、网膜病、银屑病、变形性关节病、老年性黄斑变性等疾病有关联。

[0005] 因此，认为 Edg-1 (S1P₁) 配体对于这些疾病的治疗或预防是有效的。

[0006] 已往，作为 Edg-1 (S1P₁) 配体，报道了某种噻吩衍生物（非专利文献 7）、磷酸酯衍生物（专利文献 1、专利文献 2、非专利文献 8）以及噻唑烷衍生物（专利文献 3），但尚不知道具有与本发明化合物类似结构的阻碍物质。

[0007] 另外，本发明化合物中，结构类似的化合物由 Bionet 公司作为试剂销售，但是对于其医药用途完全未知。

[0008] 专利文献 1 :WO 02/18395

[0009] 专利文献 2 :特开 2003-137894

[0010] 专利文献 3 :特开 2002-332278

[0011] 非专利文献 1 :J Biol Chem. 2004, 279 :20555, FASEB J 2002, 16 :625, 日本免疫学会总会・学术集会记录 2003, 33 :2-J-W30-20-P

[0012] 非专利文献 2 :Pharmacol Res 2003, 47 :401

[0013] 非专利文献 3 :FASEB J 2002, 16 :1874

[0014] 非专利文献 4 :J Exp Med 2004, 199 :959

[0015] 非专利文献 5 :Nature 2004, 427 :355

[0016] 非专利文献 6 :J Clin Invest 2000, 106 :951, Biocchim Biophys Acta 2002, 1582 :222

[0017] 非专利文献 7 :J Biol Chem 2004, 279 :13839

[0018] 非专利文献 8 :Bioorg Med Chem Lett 2003, 13 :3401

[0019] 发明公开

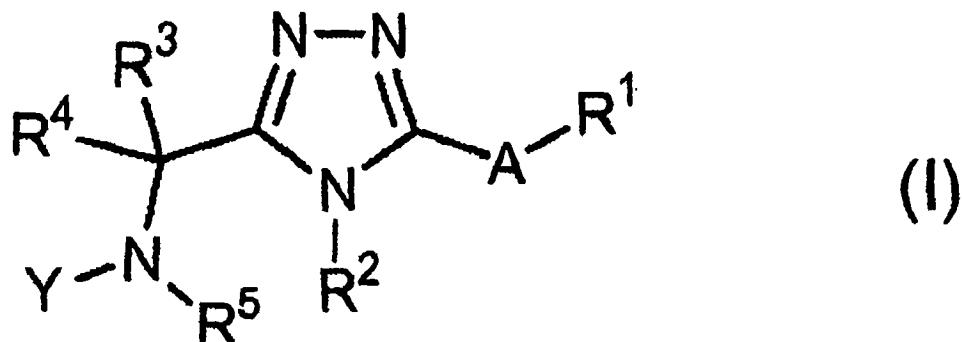
[0020] 本发明的目的在于提供具有阻碍 S1P 与其受体 Edg-1 (S1P₁) 结合的作用、作为药品有用的化合物。

[0021] 本发明人为了找出 Edg-1 (S1P₁) 的配体化合物, 进行了悉心研究, 结果发现某种三唑衍生物或其可药用盐可以实现该目的, 从而完成了本发明。

[0022] 也就是说, 本发明涉及式 (I) 表示的化合物或其可药用盐。

[0023] [化 1]

[0024]

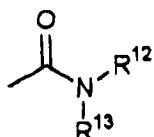


[0025] { 式中, A 表示硫原子、氧原子、式 -SO- 表示的基团、或者式 -SO₂- 表示的基团,

[0026] R¹ 表示氢原子、碳原子数 1-16 个的烷基、碳原子数 2-8 个的烯基、碳原子数 2-8 个的炔基、[被苯基、“选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氨基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-5 个基团取代的苯基”、碳原子数 3-8 个的环烷基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、苯甲氧基、苯氧基、三氟甲基、二氟甲基、苯磺酰基、萘基、碳原子数 7-10 个的三环烷基、甲氧甲酰基 (苯基) 甲基、二苯基甲基、1- 苯基乙基、咪唑基、吲哚基、吡啶基、氧杂环丁烷基、oxoranyl、甲基哌啶基、苯甲基哌啶基、吗啉基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、2- 氧代咪唑烷 -1- 基、式 -CO₂R¹¹ (式中, R¹¹ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基。) 表示的基团、下式表示的基团、

[0027] [化 2]

[0028]

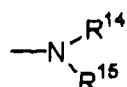


[0029] (式中, R¹²、R¹³ 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基。)

[0030] 下式表示的基团、

[0031] [化 3]

[0032]

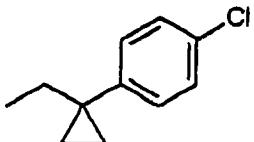


[0033] (式中, R¹⁴、R¹⁵ 分别表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯基或者 4- 吡啶基羰基。)

[0034] 式 $-COR^{16}$ (式中, R^{16} 表示碳原子数 1-6 个的烷基或者苯基。) 表示的基团取代的碳原子数 1-6 个的烷基]、被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数 2-8 个的烯基、被苯基取代的碳原子数 2-8 个的炔基、碳原子数 3-8 个的环烷基、苯环缩合得到的碳原子数 3-8 个的环烷基、oxoranyl、甲基哌啶基、或者下式表示的基团;

[0035] [化 4]

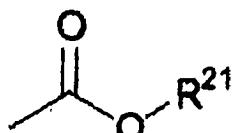
[0036]



[0037] R^2 表示碳原子数 1-6 个的烷基、碳原子数 3-8 个的环烷基、苯基、[被苯基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、吗啉基、哌啶子基、下式表示的基团、

[0038] [化 5]

[0039]

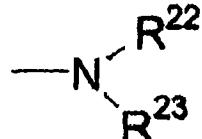


[0040] (式中, R^{21} 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基。)

[0041] 或者下式表示的基团

[0042] [化 6]

[0043]



[0044] (式中, R^{22} 、 R^{23} 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基。)

[0045] 取代的碳原子数 1-6 个的烷基];

[0046] R^3 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基;

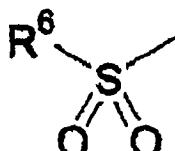
[0047] R^4 表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯甲基、取代苯甲基、苯乙基、“被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基”或苯基,或者, R^3 和 R^4 成为一体形成 3-6 员饱和烃环;

[0048] R^5 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基;

[0049] Y 表示下式表示的基团,

[0050] [化 7]

[0051]



[0052] (式中, R^6 表示碳原子数 1-10 个的烷基、碳原子数 2-8 个的烯基、“被选自苯基、取代苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基、杂环基团和取代杂环基团中的 1-5 个基

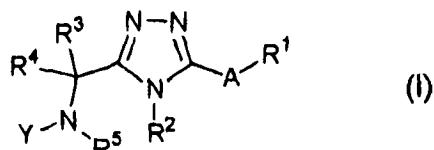
团取代的碳原子数 1-10 个的烷基”、“被选自苯基、取代苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基、杂环基团和取代杂环基团中的 1-5 个基团取代的碳原子数 2-8 个的烯基”、苯基、取代苯基、萘基、二甲基氨基取代的萘基、杂环基团或者取代杂环基团。)

[0053] 其中, [A 为氧原子、R¹ 为氢原子的化合物]、[A 为硫原子、R¹ 为氢原子的化合物]、[A 为硫原子、R³ 和 R⁴ 同时为氢原子的化合物]、[A 为硫原子、R² 为苯基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 3- 甲氧基苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 3- 氟苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为 4- 叔丁基苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氟苯基、R¹ 为甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为 4- 甲氧基苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 叔丁基苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3,4- 二氯苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 氯苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为乙基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 3- 氟苯甲基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 甲基-2- 丙烯基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 2- 丙烯基的化合物]、[A 为硫原子、R² 为甲基、R³ 和 R⁵ 为氢原子、R⁴ 为苯甲基、R⁶ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 氯苯基、R¹ 为 4- 甲基苯甲基的化合物]除外。}

[0054] 另外,本发明还涉及以式 (I) 表示的化合物或其可药用盐作为有效成分的药物。

[0055] [化 8]

[0056]



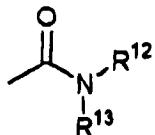
[0057] { 式中, A 表示硫原子、氧原子、式 -SO- 表示的基团、或者式 -SO₂- 表示的基团,

[0058] R¹ 表示氢原子、碳原子数 1-16 个的烷基、碳原子数 2-8 个的烯基、碳原子数 2-8 个的炔基、[被苯基、“选自苯基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、甲氧基羰基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基和乙酰胺基中的 1-5 个基团取代的苯基”、碳原子数 3-8 个的环烷基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、苯甲氧基、苯氧基、三氟甲基、二氟甲基、苯磺酰基、萘基、碳原子数 7-10 个的三环烷

基、甲氧甲酰基（苯基）甲基、二苯基甲基、1-苯基乙基、咪唑基、吲哚基、吡啶基、氧杂环丁烷基、oxoranyl、甲基哌啶基、苯甲基哌啶基、吗啉基、2-氧化吡咯烷-1-基、2-氧化咪唑烷-1-基、式-CO₂R¹¹（式中，R¹¹表示氢原子或者碳原子数1-6个的烷基。）表示的基团、下式表示的基团、

[0059] [化9]

[0060]

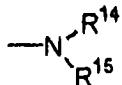


[0061] （式中，R¹²、R¹³分别表示氢原子或者碳原子数1-6个的烷基。）

[0062] 下式表示的基团、

[0063] [化10]

[0064]

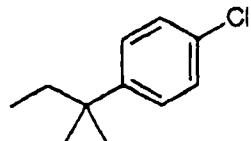


[0065] （式中，R¹⁴、R¹⁵分别表示氢原子、碳原子数1-6个的烷基、苯基或者4-吡啶基羰基。）

[0066] 式-COR¹⁶（式中，R¹⁶表示碳原子数1-6个的烷基或者苯基。）表示的基团取代的碳原子数1-6个的烷基]、被苯基或苯甲氧基取代的碳原子数2-8个的烯基、被苯基取代的碳原子数2-8个的炔基、碳原子数3-8个的环烷基、苯环缩合得到的碳原子数3-8个的环烷基、oxoranyl、甲基哌啶基、或者下式表示的基团；

[0067] [化11]

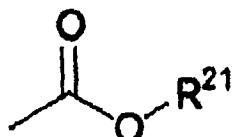
[0068]



[0069] R²表示碳原子数1-6个的烷基、碳原子数3-8个的环烷基、苯基、[被苯基、碳原子数1-6个的烷氧基、吗啉基、哌啶子基、下式表示的基团、

[0070] [化12]

[0071]

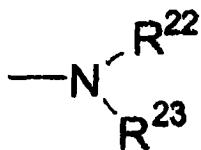


[0072] （式中，R²¹表示氢原子或者碳原子数1-6个的烷基。）

[0073] 或者下式表示的基团

[0074] [化13]

[0075]



[0076] (式中, R²²、R²³ 分别表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基。)

[0077] 取代的碳原子数 1-6 个的烷基] ;

[0078] R³ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基 ;

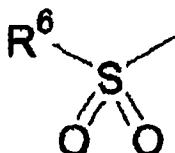
[0079] R⁴ 表示氢原子、碳原子数 1-6 个的烷基、苯甲基、取代苯甲基、苯乙基、“被碳原子数 1-6 个的烷氧基、卤素原子或羟基取代的碳原子数 1-6 个的烷基”或苯基, 或者, R³ 和 R⁴ 成为一体形成 3-6 员饱和烃环 ;

[0080] R⁵ 表示氢原子或者碳原子数 1-6 个的烷基 ;

[0081] Y 表示下式表示的基团,

[0082] [化 14]

[0083]



[0084] (式中, R⁶ 表示碳原子数 1-10 个的烷基、碳原子数 2-8 个的烯基、“被选自苯基、取代苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基、杂环基团和取代杂环基团中的 1-5 个基团取代的碳原子数 1-10 个的烷基”、“被选自苯基、取代苯基、碳原子数 3-8 个的环烷基、卤素原子、萘基、杂环基团和取代杂环基团中的 1-5 个基团取代的碳原子数 2-8 个的烯基”、苯基、取代苯基、萘基、二甲基氨基取代的萘基、杂环基团或者取代杂环基团。)}

[0085] 另外, 本发明还涉及权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐, 其中, 在式 (I) 中, 相当于 Y 的部分为氢原子、A 为氧原子、R⁵ 为氢原子, 其是用于制备式 (I) 化合物的有用的中间体。

[0086] 在本发明中, 碳原子数 1-16 个的烷基是指具有 1-16 个碳原子的直链状、支链状的烷基, 可以例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正十六烷基等。

[0087] 碳原子数 1-6 个的烷基是指具有 1-6 个碳原子的直链状或支链状的烷基, 可以例举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基等。

[0088] 碳原子数 1-4 个的烷基是指具有 1-4 个碳原子的直链状或支链状的烷基, 可以例举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基等。

[0089] 碳原子数 2-8 个的烯基是指具有 2-8 个碳原子的直链状或支链状的烯基, 可以例举乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、2-甲基烯丙基、2-甲基-丙烯基、2-戊烯基、3-甲基-丁-2-烯基等。

[0090] 碳原子数 3-5 个的烯基是指具有 3-5 个碳原子的直链状或支链状的烯基, 可以例举烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、2-甲基烯丙基、2-甲基-丙烯基、4-戊烯基等。

[0091] 碳原子数 2-8 个的炔基是指具有 2-8 个碳原子的直链状或支链状的炔基, 可以例举乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-丙-2-炔基、2-戊炔基、4-戊炔基等。

[0092] 碳原子数 3-8 个的环烷基是指具有 3-8 个碳原子的环烷基, 可以例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0093] 碳原子数 3-6 个的环烷基是指具有 3-6 个碳原子的环烷基, 可以例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0094] 卤素原子是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0095] 碳原子数 1-6 个的烷硫基是指具有 1-6 个碳原子的直链状或支链状的烷硫基, 可以例举例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、戊硫基、己硫基、烯丙硫基等。

[0096] 碳原子数 1-6 个的烷氧基是指具有 1-6 个碳原子的直链状或支链状的烷氧基, 可以例举例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、烯丙氧基等。

[0097] 碳原子数 3-8 个的环烷基是指具有 3-8 个碳原子的环烷基, 可以例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0098] 碳原子数 7-10 个的三环烷基是指具有 7-10 个碳原子的三环烷基, 可以例举例如金刚烷基等。

[0099] 苯环缩合得到的碳原子数 3-8 个的环烷基可以例举例如 1,2,3,4-四氢萘基、茚满基等。

[0100] 取代苯甲基是指被(选自苯基、卤素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基或羟基中的 1-2 个基团)取代的苯甲基, 可以例举例如 4-苯基苯甲基、3,4-二氯苯甲基、4-甲基苯甲基、4-甲氧基苯甲基等。

[0101] 3-6 员饱和烃环可以例举例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷等。

[0102] 碳原子数 1-10 个的烷基是指具有 1-10 个碳原子的直链状或支链状的烷基, 可以例举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基、正癸基等。

[0103] 取代苯基是指被选自苯基、甲氧基、乙酰基取代的苯基、噁唑基、吡唑基、甲基噁唑基、氰基、卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、三氟甲基、羟基、碳原子数 1-6 个的烷氧基、氰基乙氧基、苯氧基、甲氧基取代的苯氧基、吡啶氧基、乙酰基、苯甲酰基、吡啶羧基、甲氧基羧基、甲氧基羧基乙基、碳原子数 1-6 个的烷硫基、二甲基氨基、硝基、乙酰氨基、氨基磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基、吡咯烷磺酰基、吗啉磺酰基、甲基脲基、丁基脲基、甲氧基乙基脲基、三甲基脲基、吗啉羧基氨基、吡啶基乙氧基羧基氨基等中的 1-5 个基团取代的苯基。

[0104] 杂环基团是指含有 1-6 个氧原子、硫原子、氮原子等杂原子的饱和或不饱和单环式或多环式杂环基团, 例如可以例举咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、香豆素基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基(dioxinyl)、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]ジオキセビニル基(dioxepinyl)、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基(dioxoly1)、2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基、苯并[1,2,5]噻二唑基、4-甲基-3,4-

氢-2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基、邻苯二甲酰亚胺基等。

[0105] 取代杂环基团是上述杂环基团被选自卤素原子、碳原子数 1-6 个的烷基、甲氧基羰基、苯磺酰基、噁唑基等中的 1-5 个取代得到的基团。

[0106] 另外，可药用盐是指与碱金属类、碱土金属类、铵、烷基铵等形成的盐、与无机酸或有机酸形成的盐。它们例如可以举出钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、铝盐、三乙基铵盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、乙基琥珀酸盐、乳糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡庚糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、己二酸盐、与半胱氨酸形成的盐、与 N-乙酰基半胱氨酸形成的盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、烟酸盐、草酸盐、苦味酸盐、硫氰酸盐、十一酸盐、与丙烯酸聚合物形成的盐、与羧基乙烯基聚合物形成的盐。

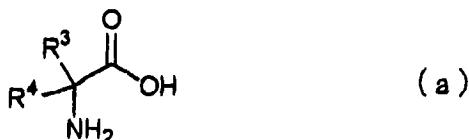
[0107] 本发明的化合物有时存在光学异构体、非对映异构体、几何异构体等立体异构体，本发明的化合物也包括所有这些立体异构体及其混合物。

[0108] 本发明的化合物例如可以采用下面示例的方法进行合成。

[0109] (1) 使下述式 (a) 表示的化合物与式 R'OH (式中, R' 表示碳原子数 1-6 个的烷基) 表示的化合物例如在三甲基甲硅烷基氯化物等试剂的存在下进行反应, 然后, 使之与下述式 (b) 表示的化合物在碱的存在下在溶剂中或者在无溶剂的条件下进行反应, 从而得到下述式 (c) 表示的化合物。

[0110] [化 15]

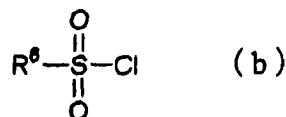
[0111]



[0112] (式中, R³, R⁴ 与上述含义相同。)

[0113] [化 16]

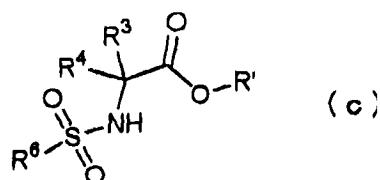
[0114]



[0115] (式中, R⁶ 与上述含义相同。)

[0116] [化 17]

[0117]

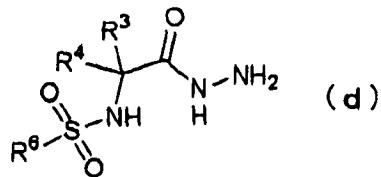


[0118] (式中, R³, R⁴, R⁶, R' 与上述含义相同。)

[0119] (2) 使式 (c) 表示的化合物在溶剂中或者没有溶剂的条件下与肼反应, 得到下述式 (d) 表示的化合物。

[0120] [化 18]

[0121]



[0122] (式中, R³, R⁴, R⁶ 与上述含义相同。)

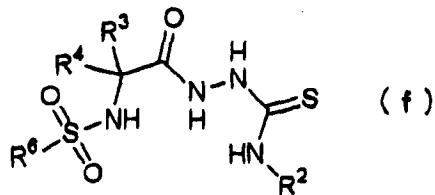
[0123] (3) 使得到的 (d) 化合物与下述式 (e) 表示的化合物在溶剂中或者在没有溶剂的条件下进行反应, 得到下述式 (f) 表示的化合物。

[0124] R²-N = C = S (e)

[0125] (式中, R² 与上述含义相同。)

[0126] [化 19]

[0127]

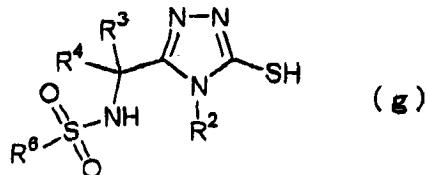


[0128] (式中, R², R³, R⁴, R⁶ 与上述含义相同。)

[0129] (4) 用碱使得到的 (f) 化合物在溶剂中或者在没有溶剂的条件下环化, 得到下述式 (g) 表示的化合物。

[0130] [化 20]

[0131]



[0132] (式中, R², R³, R⁴, R⁶ 与上述含义相同。)

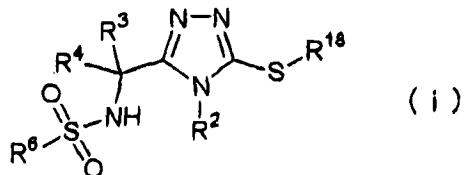
[0133] (5) 使得到的 (g) 化合物和下述式 (h) 表示的化合物在碱存在下, 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下进行反应, 可以合成下述式 (i) 表示的本发明化合物。

[0134] R¹⁸-L (h)

[0135] (式中, R¹⁸ 与上述 R¹ 含义相同, 但氢原子除外, L 表示离去基团。其中, 离去基团可以例举例如氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子, 甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等烷基磺酰氧基, 芳基磺酰氧基等。)

[0136] [化 21]

[0137]



[0138] (式中, R¹⁸, R², R³, R⁴, R⁶ 与上述含义相同。)

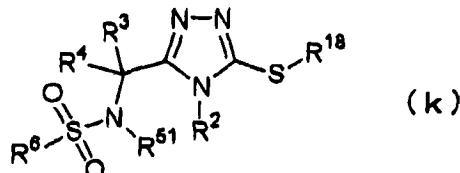
[0139] (6) 另外,使上述式(i)表示的本发明化合物与下述式(j)表示的化合物在碱的存在下,在溶剂中或者在没有溶剂的条件下进行反应,可以合成下述式(k)表示的其它本发明化合物。

[0140] $R^{51}-L$ (j)

[0141] (式中, R^{51} 表示碳原子数1-6个的烷基, L与上述含义相同。)

[0142] [化22]

[0143]

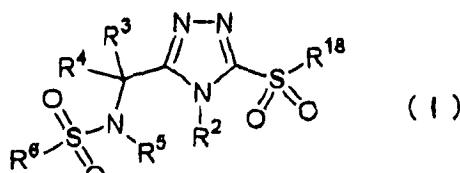


[0144] (式中, R^{18} , R^2 , R^3 , R^4 , R^{51} , R^6 与上述含义相同。)

[0145] (7) 而且,在溶剂中,使上述式(i)或上述式(k)表示的化合物与氧化剂反应,可以合成下述式(l)表示的其它本发明化合物。

[0146] [化23]

[0147]



[0148] (式中, R^{18} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 与上述含义相同。)

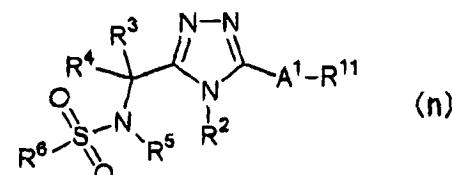
[0149] (8) 接着,在溶剂中或者在没有溶剂的条件下,使上述式(l)表示的化合物与式(m)表示的化合物在碱的存在下进行反应,可以合成下述式(n)表示的其它本发明化合物。

[0150] $R^{18}-A^1-H$ (m)

[0151] (式中, A^1 表示硫原子或氧原子, R^{18} 与上述含义相同)

[0152] [化24]

[0153]



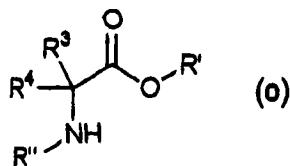
[0154] (式中, A^1 , R^{18} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 与上述含义相同。)

[0155] 另外,本发明的化合物也可以采用下述示例的方法进行合成。

[0156] (2-1) 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下,使下述式(o)表示的化合物与肼进行反应,得到下述式(p)表示的化合物。

[0157] [化25]

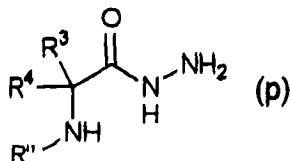
[0158]



[0159] (式中, R" 表示叔丁氧基羰基、苯甲氧基羰基等氨基保护基, R³, R⁴, R' 与上述含义相同。)

[0160] [化 26]

[0161]



[0162] (式中, R³, R⁴, R" 与上述含义相同。)

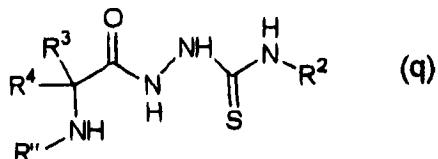
[0163] (2-2) 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下, 使得到的式 (p) 的化合物与下述式 (e) 表示的化合物反应, 得到下述式 (q) 表示的化合物。

[0164] R²-N = C = S (e)

[0165] (式中, R² 与上述含义相同。)

[0166] [化 27]

[0167]

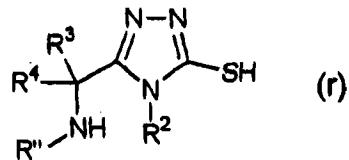


[0168] (式中, R², R³, R⁴, R" 与上述含义相同。)

[0169] (2-3) 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下, 用碱使得到的式 (q) 的化合物环化, 得到下述式 (r) 表示的化合物。

[0170] [化 28]

[0171]



[0172] (式中, R², R³, R⁴, R" 与上述含义相同。)

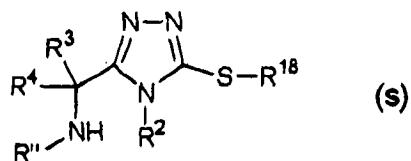
[0173] (2-4) 在碱存在下, 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下, 使得到的式 (r) 的化合物与下述式 (h) 表示的化合物反应, 得到下述式 (s) 表示的化合物。

[0174] R¹⁸-L (h)

[0175] (式中, R¹⁸, L 与上述含义相同。)

[0176] [化 29]

[0177]

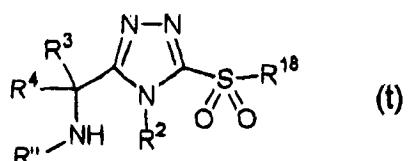


[0178] (式中, R¹⁸, R², R³, R⁴, R" 与上述含义相同。)

[0179] (2-5) 使得到的式 (s) 表示的化合物在溶剂中与氧化剂反应, 得到下述式 (t) 表示的化合物。

[0180] [化 30]

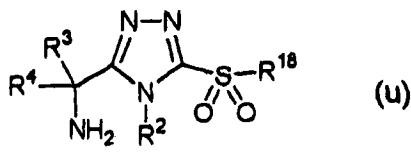
[0181]



[0183] (2-6) 在溶剂中, 在使之与酸反应等常用的条件下, 对得到的式 (t) 表示的化合物进行氨基的脱保护, 得到下述式 (u) 表示的化合物或其化合物的盐。

[0184] [化 31]

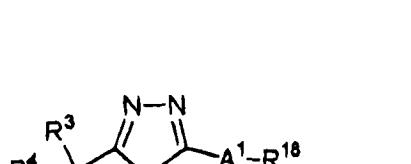
[0185]



[0187] (2-7) 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下, 使得到的式 (u) 表示的化合物与式 (m) 表示的化合物在碱的存在下进行反应, 适当成盐, 得到下述式 (v) 表示的化合物或其可药用盐。

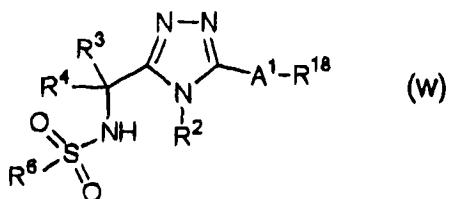
[0188] [化 32]

[0189]



[0197] [化 34]

[0198]



[0199] (式中, A¹, R¹⁸, R², R³, R⁴, R⁶ 与上述含义相同。)

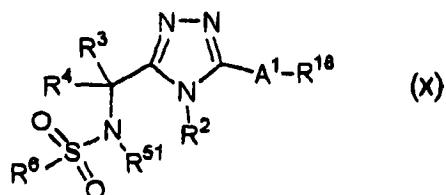
[0200] (2-9) 在碱存在下, 在溶剂中或者在没有溶剂的条件下, 使得到的式 (w) 表示的本发明化合物与下述式 (j) 表示的化合物进行反应, 可以得到下述式 (k) 表示的其它本发明化合物。

[0201] R⁵¹-L (j)

[0202] (式中, R⁵¹, L 与上述含义相同。)

[0203] [化 35]

[0204]



[0205] (式中, A¹, R¹⁸, R², R³, R⁴, R⁵¹, R⁶ 与上述含义相同。)

[0206] 其中, 作为上述反应中使用碱时的碱, 可以例举例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、ジムシリナトリウム (dimsyl sodium)、氯化钠、氨基钠、叔丁基钾等碱金属盐类, 三乙胺、二异丙基胺、吡咯烷、哌啶等胺类, 乙酸钠、乙酸钾等。

[0207] 作为酸, 可以例举无机酸 (例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸等) 以及有机酸 (例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等)。

[0208] 作为氧化剂, 可以使用例如间氯过苯甲酸、一过邻苯二甲酸镁盐 6 水合物、过乙酸、过甲酸等有机过酸、过氧化氢、脲过氧化氢加成物 / 邻苯二甲酸酐、叔丁基过氧化氢、氢过氧化枯烯等无机和有机过氧化物、过碘酸钠、Oxone (オキソン, 注册商标)、N-溴代琥珀酰亚胺、N-氯代琥珀酰亚胺、氯胺-T、次氯酸叔丁基酯、碘苯二乙酸酯、溴-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加成络合物等。

[0209] 作为反应溶剂, 可以使用例如水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等醇类、二氧六环、四氢呋喃等醚类、二甲基甲酰胺、N,N'-二甲基乙酰胺、N,N'-二甲基丙烯基脲 (DMPU)、六甲基磷酰胺 (HMPA)、二甲基亚砜、吡啶、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙酸、苯等反应惰性的溶剂。

[0210] 另外, 可以在 -78°C 至用于反应的溶剂的沸点的范围内选择适当的温度, 在常压下、加压下、微波照射下等进行反应。

[0211] 将本发明的化合物作为药物使用时, 可以在本发明化合物中添加常用的赋形剂、增量剂、pH 调节剂、溶解剂等, 采用常用的制剂技术, 制成片剂、颗粒剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、液体制剂、悬浊剂、注射剂等, 作为口服或注射剂、涂布剂给药。本发明的化合物, 对于成人患者可以 1 日给药 1-1000mg, 分 1 次 - 数次给药。该给药量可以根据疾病的种类、患者的年龄、体重、症状等适当增减。

[0212] 发明效果

[0213] 如后述试验例所示,本发明的化合物是强 Edg-1 (S1P₁) 配体。

[0214] 发明的最佳实施方式

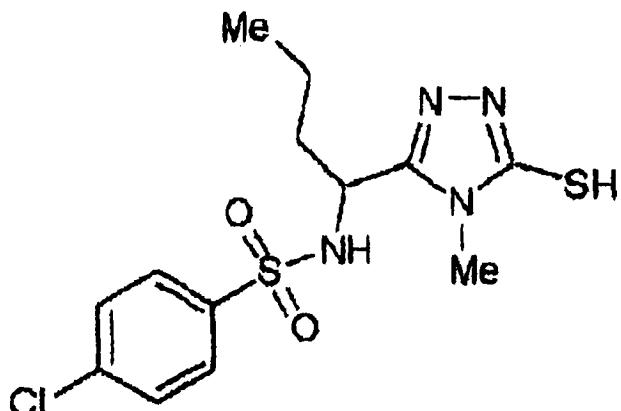
[0215] 下面,通过实施例和试验例进一步详细说明本发明。

[0216] 实施例 1

[0217] 4- 氯 -N-[1-(5- 硫基 -4- 甲基 -4H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 丁基] 苯磺酰胺 (化合物 128)

[0218] [化 36]

[0219]



[0220] (1) 室温下,在 DL- 正缬氨酸 (2.157g) 的甲醇 (37ml) 悬浊液中添加三甲基氯硅烷 (12.4ml), 在室温下搅拌 2 天后, 加热回流 3 小时。

[0221] 将反应液冷却至室温后, 在减压条件下, 蒸馏除去溶剂, 将得到的淡黄色固体溶解在氯仿 (37ml) 中, 在 0℃ 下加入三乙胺 (10.3ml) 和 4- 氯苯磺酰氯 (3.886g), 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物加入到 2mol/l 的盐酸水溶液 (120ml) 中, 用乙酸乙酯 (200ml) 萃取, 用饱和食盐水 (100ml×2) 洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压蒸馏除去溶剂, 得到淡黄色油状物质 2-{[(4- 氯苯基) 磺酰基] 氨基 } 戊酸甲酯 (4.592g)。

[0222] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 0.89 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.20–1.80 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.87–3.98 (m, 1H), 5.11 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.9Hz, 2H)

[0223] (2) 在室温下, 在实施例 1-(1) 得到的 2-{[(4- 氯苯基) 磺酰基] 氨基 } 戊酸甲酯 (4.590g) 的甲醇 (50ml) 溶液中加入肼 1 水合物 (21.8ml), 室温下搅拌 14 小时。在减压条件下, 由反应液蒸馏除去溶剂, 加入水 (150ml), 用乙酸乙酯 (200ml) 萃取, 用饱和食盐水 (100ml×2) 洗涤。

[0224] 用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压蒸馏除去溶剂, 得到 4- 氯 -N-[1-(肼基羰基) 丁基] 苯磺酰胺 (4.368g)。

[0225] 熔点 : 120.0–120.5°C

[0226] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 0.74 (t, J = 7.3Hz, 3H), 0.98–1.52 (m, 4H), 3.63 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.94–4.10 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)

[0227] (3) 在室温下, 向实施例 1-(2) 得到的 4- 氯 -N-[1-(肼基羰基) 丁基] 苯磺酰

胺(2.596g)的乙醇(85ml)溶液中加入异硫氰酸甲酯(683mg),搅拌30分钟后,在回流条件下搅拌2小时。由反应液蒸馏除去溶剂,将得到的固体用氯仿(100ml)洗涤后,干燥,得到2-(2-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}戊酰基)-N-甲基肼硫代酰胺(carbothioamide)(2.868g)。

[0228] 熔点:191.0~195.0℃

[0229] ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.71(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.00~1.64(m, 4H), 2.88(d, J = 4.2Hz, 3H), 3.56~3.75(m, 1H), 7.26~7.46(m, 1H), 7.66(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.83(d, J = 8.7Hz, 2H), 9.29(s, 1H), 10.00(s, 1H)

[0230] (4) 在室温下,向实施例1-(3)得到的2-(2-{[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}戊酰基)-N-甲基肼硫代酰胺(2.157g)的甲醇(9.5ml)和二氧六环(19ml)的混和溶液中加入1mol/l的氢氧化钠水溶液(8.5ml),搅拌30分钟后,在85℃下搅拌30分钟。由反应液蒸馏除去溶剂,加入0.5mol/l的盐酸水溶液(20ml),用乙酸乙酯(100ml)萃取,用饱和食盐水(100ml)洗涤。

[0231] 用无水硫酸镁干燥有机层后,减压蒸馏除去溶剂,得到化合物128(2.177g)。

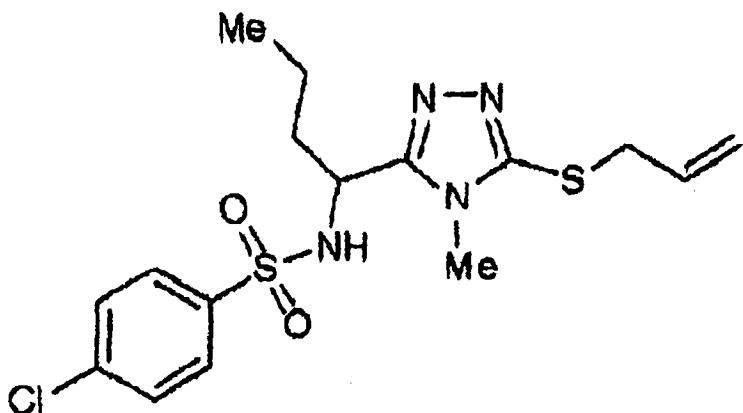
[0232] ^1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.20~1.95(m, 4H), 3.58(s, 3H), 4.44~4.57(m, 1H), 6.59~6.76(m, 1H), 7.45(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.69(d, J = 8.5Hz, 2H), 11.41(s, 1H)

[0233] 实施例2

[0234] N-{1-[[(5-烯丙基)硫基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]丁基}-4-氯苯磺酰胺(化合物125)

[0235] [化37]

[0236]



[0237] 室温下,在实施例1-(4)得到的4-氯-N-[1-(5-巯基-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁基]苯磺酰胺(化合物128)(698mg)的四氢呋喃(9.7ml)溶液中加入二异丙基胺(0.407ml)和烯丙基溴(0.218ml),室温下搅拌过夜。在减压条件下,由反应液蒸馏除去溶剂,将得到的残渣溶解在乙酸乙酯(100ml)中,用1mol/l的盐酸水溶液(50ml)、饱和食盐水(100ml)依次洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压蒸馏除去溶剂,用己烷(20ml)和乙酸乙酯(15ml)的混和溶剂重结晶,进行精制,得到化合物125(590mg)。

[0238] 熔点:161.5~162.0℃

[0239] ^1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.15~1.35(m, 2H), 1.65

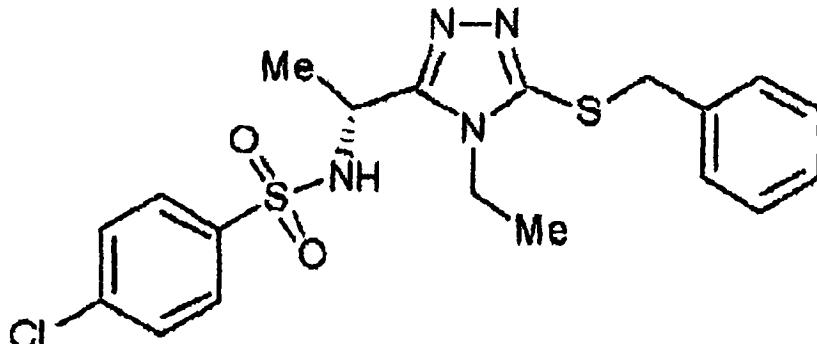
1. 96 (m, 2H), 3. 39 (s, 3H), 3. 73 3. 80 (m, 2H), 4. 37 4. 49 (m, 1H), 5. 075. 27 (m, 2H), 5. 85
6. 01 (m, 2H), 7. 40 (d, J = 8. 9Hz, 2H), 7. 70 (d, J = 8. 9Hz, 2H)

[0240] 实施例 3

[0241] N-{(1R)-1-[5-(苯甲硫基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基}-4-氯-苯磺酰胺 (化合物 5)

[0242] [化 38]

[0243]



[0244] 在苯甲醇 (16. 2mg) 的氯仿 (0. 9ml) 溶液中加入甲磺酰氯 (25. 8mg) 和三乙胺 (0. 055ml), 在室温下搅拌 3 小时。将四氢呋喃用作溶剂, 用 NH 型的硅胶 (富士シリシア (Fuji Silyisia) 化学株式会社制 Chromatorex) 柱色谱法洗脱反应液, 得到甲磺酸苯甲酯。向该甲磺酸苯甲酯的四氢呋喃 (0. 9ml) 溶液中加入使用相应的原料进行与实施例 1 同样的操作而得到的 4-氯-N-[(1R)-1-(4-乙基-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]苯磺酰胺 (化合物 90) (17. 3mg) 和叔丁醇钾 (8. 4mg), 在 40℃ 下搅拌 20 小时。向反应液中加入 PSA (polymer supported amine) (0. 15ml), 在室温下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯和四氢呋喃洗脱反应混合物, 蒸馏除去溶剂。将四氢呋喃用作溶剂, 用 NH 型的硅胶柱色谱法洗脱得到的残渣后, 用硅胶柱色谱法精制, 得到化合物 5 (2. 3mg)。

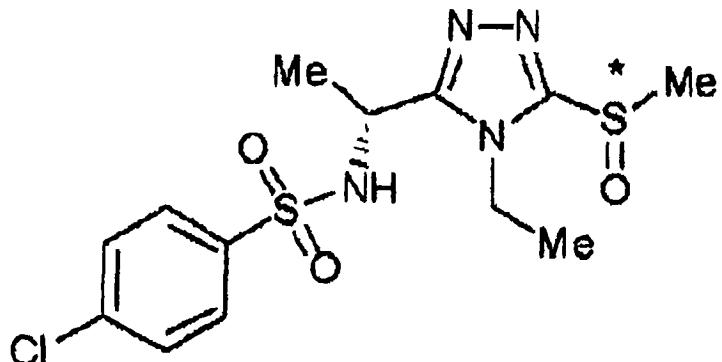
[0245] ^1H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1. 10 (t, J = 7. 1Hz, 3H), 1. 25 (d, J = 6. 8Hz, 3H), 3. 62 3. 96 (m, 2H), 4. 36 (s, 2H), 4. 55 4. 78 (m, 1H), 7. 15 7. 47 (m, 5H), 7. 64 (d, J = 8. 6Hz, 2H), 7. 77 (d, J = 8. 6Hz, 2H), 8. 52 (d, J = 8. 6Hz, 1H)

[0246] 实施例 4

[0247] 4-氯-N-[(1R)-1-[4-乙基-5-(甲基亚磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基]苯磺酰胺 (化合物 180, 化合物 181)

[0248] [化 39]

[0249]



[0250] 冰冷条件下,向使用相应的原料进行与实施例1、2同样的操作而得到的4-氯-N-{(1R)-1-[4-乙基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基}苯磺酰胺(化合物1)(329mg)的氯仿(18ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(157mg),在0℃下搅拌30分钟后,在室温下搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)洗涤反应液。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压蒸馏除去溶剂。使用丙酮和乙酸乙酯的混和溶剂,用硅胶闪式柱色谱法洗脱得到的残渣后,用乙酸乙酯做溶剂,用分离用TLC(Merck, analytical TLC plate, 20×20cm, Silicagel 60 F₂₅₄ ×4plates)展开2次后,使用5%甲醇/氯仿混和溶液洗脱,得到低极性的化合物180(14mg)和高极性的化合物181(21mg)(化合物180和化合物181是非对映异构体)。

[0251] 低极性的化合物180

[0252] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.54(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.26(s, 3H), 4.18 4.46(m, 2H), 4.63 4.78(m, 1H), 5.95(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.5Hz, 2H)

[0253] 高极性的化合物181

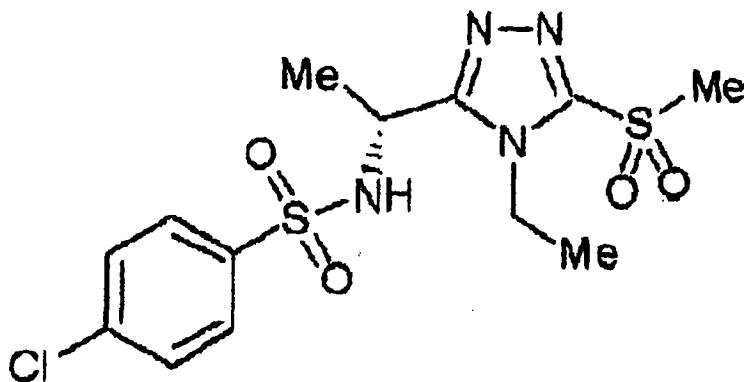
[0254] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.55(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.24(s, 3H), 4.18 4.49(m, 2H), 4.63 4.80(m, 1H), 6.00(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.8Hz, 2H)

[0255] 实施例5

[0256] 4-氯-N-{(1R)-1-[4-乙基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基}苯磺酰胺(化合物182)

[0257] [化40]

[0258]



[0259] 冰冷条件下,向使用相应的原料进行与实施例1、2同样的操作而得到的4-氯-N-{(1R)-1-[4-乙基-5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基}苯磺酰胺(化合物1)(520mg)的氯仿(30ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(746mg),在0℃下搅拌1小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100ml),用氯仿(50ml)萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压蒸馏除去溶剂。使用乙酸乙酯和氯仿的混和溶剂,用硅胶闪式柱色谱法精制得到的残渣,得到化合物182(481mg)。

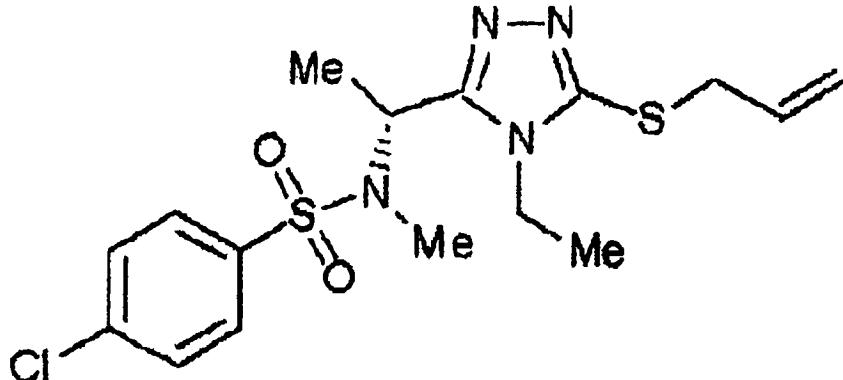
[0260] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46(t, J = 7.3Hz, 3H), 1.54 1.60(m, 3H), 3.49(s, 3H), 4.25 4.40(m, 2H), 4.65 4.78(m, 1H), 5.44(d, J = 9.8Hz, 1H), 7.45(d, J = 8.9Hz, 2H), 7.68(d, J = 8.9Hz, 2H)

[0261] 实施例 6

[0262] N-[(1R)-1-[5-(烯丙基硫基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基]-4-氯-N-甲基苯磺酰胺(化合物 99)

[0263] [化 41]

[0264]



[0265] 室温下,向使用相应的原料进行与实施例 1、2 同样的操作而得到的 N-[(1R)-1-[5-(烯丙基硫基)-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基]-4-氯苯磺酰胺(化合物 3)(200mg)的二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入碳酸钾(120mg)和碘代甲烷(0.040ml),在室温下搅拌 3 小时。在反应液中加入乙酸乙酯,用 1mol/1 的盐酸水溶液和饱和食盐水依次洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层后,减压蒸馏除去溶剂。使用乙酸乙酯和己烷的混和溶剂,用硅胶闪式柱色谱法洗脱得到的残渣后,用乙酸乙酯和己烷的混和溶剂重结晶,进行精制,得到化合物 98(112mg)。

[0266] 熔点:142.0~143.0℃

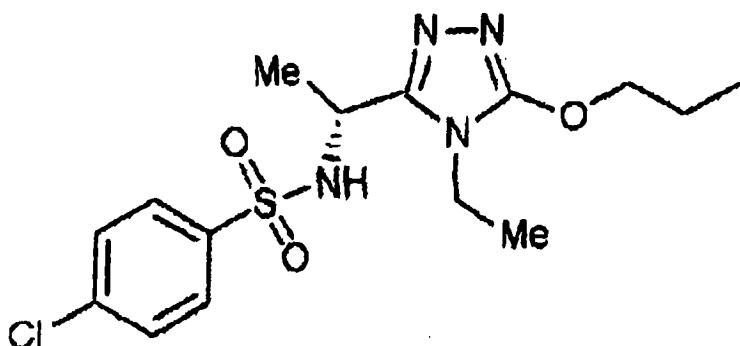
[0267] ^1H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.13(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.27(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 2.56(s, 3H), 3.82(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.90~4.25(m, 2H), 5.04~5.27(m, 2H), 5.43(q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 5.82~6.06(m, 1H), 7.74(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.90(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H)

[0268] 实施例 7

[0269] 4-氯-N-[(1R)-1-(4-乙基-5-丙氧基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基]苯磺酰胺(化合物 183)

[0270] [化 42]

[0271]



[0272] 在冰冷条件下,向实施例 5 得到的 4-氯-N-[(1R)-1-[4-乙基-5-(甲基磺酰基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]乙基]苯磺酰胺(化合物 182)(47mg)和正丙醇(0.027ml)的二甲基甲酰胺(1.2ml)溶液中加入氢化钠(12mg),室温下搅拌 30 分钟后,100℃下搅

拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温后，加入到饱和氯化铵水溶液 (5ml) 中，用乙酸乙酯 (20ml×2) 萃取，用饱和食盐水 (20ml) 洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层后，减压蒸馏除去溶剂。使用甲醇和氯仿的混和溶剂，用硅胶闪式柱色谱法精制得到的残渣，得到化合物 183 (35mg)。

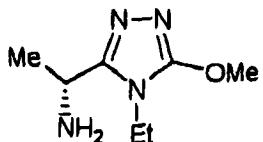
[0273] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.02 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.75–1.91 (m, 2H), 3.68–3.80 (m, 2H), 4.37 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 4.45–4.58 (m, 1H), 5.60 (bs, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H)

[0274] 实施例 8

[0275] (1R)-1-(4-乙基-5-甲氧基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)乙胺 (化合物 519)

[0276] [化 43]

[0277]



[0278] (1) 在 N -(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸甲酯 (41.8g) 的甲醇 (180ml) 溶液中加入肼 1 水合物 (30ml)，室温下搅拌 12 小时。浓缩反应液，用己烷 - 乙酸乙酯 (1 : 1, 300ml) 的混和溶剂洗涤得到的粗结晶后，干燥，得到无色粉末状的 (R)-(1-肼基羰基-2-乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (32.6g)。

[0279] ^1H NMR (300MHz, DMDO-d_6) δ ppm : 1.14 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.30–4.09 (m, 3H), 6.70–6.90 (m, 1H), 8.96 (brs, 1H)

[0280] (2) 在实施例 8-(1) 得到的 (R)-(1-肼基羰基-2-乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (30.8g) 的 EtOH (152ml) 溶液中加入异硫氰酸乙酯 (14.6ml)，加热回流 2 小时。冷却至室温后，过滤析出的晶体，浓缩滤液，使用乙酸乙酯和氯仿的混和溶剂，用硅胶色谱法精制得到的残渣，得到无色无定形的 (R)-2-(N -(叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)-N-乙基肼硫代酰胺 (43.2g)。

[0281] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.98–1.28 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 3.25–3.65 (m, 2H), 3.77–3.95 (m, 1H), 7.20–7.39 (m, 1H), 7.45–7.60 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)

[0282] (3) 向实施例 8-(2) 得到的 (R)-2-(N -(叔丁氧基羰基)氨基)丙酰基)-N-乙基肼硫代酰胺 (42.1g) 的甲醇 (120ml) 和二氧六环 (240ml) 的混和溶液中加入 1mol/1 的氢氧化钠水溶液 (218ml)，加热回流 3 小时。浓缩反应液，加入 2mol/1 的盐酸水溶液 (100ml)，用乙酸乙酯- CHCl_3 - MeOH (10 : 10 : 1, 500ml) 的混和溶液萃取，用无水硫酸镁干燥有机层后，减压蒸馏除去溶剂，将得到的残渣用己烷 - 乙酸乙酯 (1 : 1, 300ml) 的混和溶剂洗涤后，干燥，得到白色固体状的 [(R)-1-(4-乙基-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (29.22g)。

[0283] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.30–1.50 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.82–4.05 (m, 2H), 4.72–4.88 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 13.60 (brs, 1H)

[0284] (4) 向实施例 8-(3) 得到的 [(R)-1-(4-乙基-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (28.12g) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入二异丙基胺 (17.4ml) 和碘代甲烷 (7.7ml)，室温下搅拌 1 小时后，过滤析出的晶体，浓缩滤液，将得到的粗结晶用己

烷 - 乙酸乙酯 (3 : 1, 200ml) 的混和溶剂洗涤后, 干燥, 得到白色粉末状的 [(R)-1-(4-乙基-5-甲基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (29.5g)。

[0285] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.21 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.45 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.85-4.92 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)

[0286] (5) 在冰冷条件下, 向实施例 8-(4) 得到的 [(R)-1-(4-乙基-5-甲基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (21.0g) 的氯仿 (293ml) 溶液中, 分 4 次加入间氯过苯甲酸 (43.0g), 室温下搅拌 3 小时后, 40℃下搅拌 1 小时。向反应液中加入 Na₂S₂O₃ (12.9g) 和 1mol/l 的氢氧化钠水溶液 (300ml), 分离有机层, 用饱和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压蒸馏除去溶剂, 使用己烷和乙酸乙酯的混和溶剂, 将得到的残渣用硅胶闪式柱色谱法精制后, 使用己烷和氯仿重结晶, 得到白色粉末状的 [(R)-1-(4-乙基-5-甲磺酰基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (17.2g)。

[0287] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (s, 9H), 1.49 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.67 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.25-4.59 (m, 2H), 4.92-5.20 (m, 2H)

[0288] (6) 向实施例 8-(5) 得到的 [(R)-1-(4-乙基-5-甲磺酰基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (100.0g) 中加入三氟乙酸 (121ml), 室温下搅拌 2 小时。减压条件下浓缩反应液, 得到白色粉末状的 (R)-1-(4-乙基-5-甲磺酰基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙胺·三氟乙酸盐 (103.8g)。

[0289] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 1.37 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.59 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.21-4.50 (m, 2H), 4.72-4.90 (m, 1H), 8.69 (brs, 3H)

[0290] (7) 向实施例 8-(6) 得到的 (R)-1-(4-乙基-5-甲磺酰基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙胺·三氟乙酸盐 (3.0g) 中加入 NaOMe (18ml, 2.0N, MeOH 溶液), 加热回流 1 小时。将反应液冷却至室温, 加入 Et₂O (100ml), 冷却至 0℃后, 过滤析出的晶体。浓缩滤液, 使用 Et₂O 和 MeOH 的混和溶剂, 将得到的粗产物用 NH 硅胶色谱法进行精制, 得到无色油状的标题化合物 (化合物 519) (1.55g)。

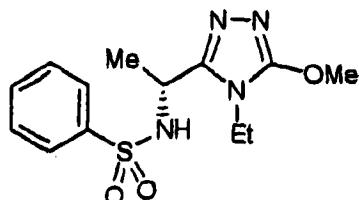
[0291] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.32 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.54 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 3.78-3.95 (m, 2H), 4.02-4.20 (m, 1H), 4.13 (s, 3H)

[0292] 实施例 9

[0293] [(1R)-1-(4-乙基-5-甲氧基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)乙基]苯磺酰胺 (化合物 376)

[0294] [化 44]

[0295]



[0296] 室温下, 向实施例 8-(7) 得到的化合物 (20mg) 中加入苯磺酰氯 (31mg) 的四氢呋喃 (0.9ml) 溶液, 接着加入三乙胺 (0.040ml), 室温下搅拌 3 小时。使用四氢呋喃做溶剂, 用 NH 型的硅胶柱色谱法洗脱反应液后, 浓缩, 得到标题化合物 (36.5mg)。

[0297] ^1H NMR (200MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.24 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.41 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H),

3.79 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.40–4.67 (m, 1H), 6.20–6.60 (m, 1H), 7.40–7.62 (m, 3H), 7.80–7.98 (m, 2H)

[0298] 实施例 10

[0299] 采用与实施例 1–9 所用方法相同的方法,适当成盐,得到表中所示的化合物。另外,化合物 89、104、136、137 使用由 Bionet 公司购买的产品。

[0300] 另外,上述实施例 1–9 得到的化合物也与其他化合物一起列于表 1 中。

[0301] 试验例 1(细胞系结合试验)

[0302] 使用基于文献 (Science, 1998, 279 :1552) 记载的方法得到的人 Edg-1 (S1P₁) 基因导入 HEK-293 细胞株 (对 [³H]-S1P, 显示 $K_d = 6.4 \pm 2.1\text{nM}$, $B_{max} = 160 \pm 94\text{fmol}/10^5\text{cell}$ 的结合), 按照文献记载的方法研究本发明化合物的 Edg-1 (S1P₁) 结合阻碍作用。将上述得到的细胞 ($1 \times 10^5\text{cells/well}$) 接种于涂覆了聚 L- 赖氨酸的 96 孔板 (Corning 公司制) 后, 使用含有 100U/mL 的青霉素、100 μg/mL 的链霉素、1% MEM 非必需氨基酸溶液、10% FCS 的 MEM 培养基 (Invitrogen 公司制), 在 5% 二氧化碳温育箱中于 37°C 下温育 12 小时。将培养后的细胞用缓冲液 (20mM Tris-HCl、pH7.4、100mM NaCl、15mM NaF、2mM 脱氧吡哆醇、4mg/mL 脂肪酸游离 BSA) 洗涤 2 次后, 用添加了 [³H]-S1P (ARC 制, 终浓度 10nM) 和被测化合物的 DMSO 溶液 (化合物终浓度 10^{-5}M , DMSO 终浓度 0.1%) 的缓冲液 100 μL 在 4°C 下处理 1 小时。用缓冲液洗涤细胞 2 次后, 用 OptiPhase Supermix (Perkin-Elmer 公司制) 100 μL 增溶, 使用 Micro Beta (Perkin-Elmer 公司制) 测定放射活性, 由此计算添加化合物时的 [³H]-S1P 的结合量 (A)。

[0303] 在被测化合物不存在的条件下, 进行同样的操作, 计算 [³H]-S1P 结合量 (B). 另外, 使用未导入 Edg-1 (S1P₁) 基因的 HEK-293 细胞, 在被测化合物不存在的条件下, 进行同样的操作, 计算 [³H]S1P 空白结合量 (C)。

[0304] 通过下式计算得到的化合物的 Edg-1 (S1P₁) 结合抑制率如表 1 所示。

$$\text{抑制率 (\%)} = [1 - (A - C) / (B - C)] \times 100$$

[0306] 试验例 2(膜系结合试验)

[0307] 使用人 Edg-1 (S1P₁) 基因导入 HEK-293 细胞株膜级分, 按照文献记载 (Science. 2002, 296 :346) 的方法, 研究本发明化合物的 Edg-1 (S1P₁) 结合阻碍作用 (对 [³³P]-S1P, 显示 $K_d = 0.15\text{nM}$, $B_{max} = 2.5\text{fmol}/\mu\text{g}$ 的结合)。将膜级分用增溶缓冲液 (1mM Tris/HCl, pH7.2) 在冰上处理 10 分钟, 以 $1000 \times g$ 离心 5 分钟, 除去不溶解级分后, 以 $40000 \times g$, 30 分钟, 4°C 下得到膜级分。将得到的膜级分溶解在结合缓冲液 (20mM Tris-HCl、pH7.4、100mM NaCl、15mM NaF、2mM 脱氧吡哆醇、4mg/mL 脂肪酸游离 BSA) 中后, 添加 [³³P]-S1P (ARC 制, 终浓度 0.1nM) 和被测化合物的 DMSO 溶液 (化合物终浓度 10^{-5}M , DMSO 终浓度 0.1%), 搅拌后, 在 30°C 下处理 1 小时。使用收集器 (harvester), 将膜级分回收于 unifilter-96 GF/C 过滤器 (Perkin-Elmer 公司制) 上, 用结合缓冲液洗涤 4 次后, 干燥过滤器。加入 25 μL 的 Microscint 0 (Perkin-Elmer 公司制), 使用 Top Count NXT (Packard 公司制), 测定放射活性, 由此计算添加化合物时在膜级分上的 [³³P]-S1P 的结合量 (A)。

[0308] 在被测化合物不存在的条件下, 进行同样的操作, 计算 [³³P]-S1P 结合量 (B)。另外, 使用未导入 Edg-1 (S1P₁) 基因的 HEK-293 细胞, 在被测化合物不存在的条件下, 进行同样的操作, 计算 [³³P]-S1P 空白结合量 (C)。

[0309] 通过下式计算得到的化合物的 Edg-1 ($S1P_1$) 结合抑制率如表 1 所示。

[0310] 抑制率 (%) = $[1 - (A-C) / (B-C)] \times 100$

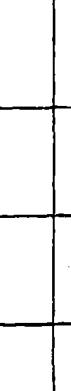
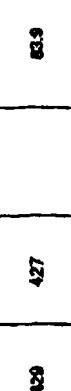
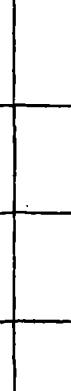
[0311] [表 1-1]

[0312]

化合物 编号	CHEMISTRY	熔点 (℃)	1H NMR	测定结合抑制率 (%)		抑制率 (%)
				ESI-MS OH ⁺	ESI-MS/MS- OH ⁺	
化合物 1		176.0-177.0		361	359	77.3
化合物 2		129.5-130.5		364	367	100.0
化合物 3		110.0-111.0		287	285	98.1
化合物 4		116.0-117.0		365	363	101.4
化合物 5				435	432	97.2
化合物 6				513		98.9

[0313] [表 1-2]

[0314]

化合物7		462 460 460	462 460 460	462 460 460	74.6 86.5 86.5	74.6 86.5 86.5
化合物8		429 427	429 427	429 427	65.6 63.9	65.6 63.9
化合物9		415 413	415 413	415 413	80.1 80.1	80.1 80.1
化合物10		401 399	401 399	401 399	54.3 55.6	54.3 55.6
化合物11		485			45.1 45.5	45.1 45.5
化合物12					50.9 57.3	50.9 57.3

[0315] [表 1-3]

[0316]

化合物13		429 439 461 477 485	80.8 87.0 91.0 91.0 91.0	43.6 44.6 44.4 79.4 94.4
化合物14		399	71.0	44.6
化合物15		455	71.4	44.4
化合物16		403	82.1	44.4
化合物17		413	94.6	44.4
化合物18		489	100.4	44.4

[0317] [表 1-4]

[0318]

[0319] [表 1-5]

[0320]

			77.8		
		61.1			
	60.0		78.0		
			86.9		
				82.1	
					95.9
					100.5
443	441	441	81.5	77.8	
		421			
			369	197	
				415	
					459
化合物25	化合物26	化合物27	化合物28	化合物29	化合物30

[0321] [表 1-6]

[0322]

	86.0	86.2	86.3	86.4	86.5	86.6	86.7
	417	415	416	417	418	419	420
化合物31							
化合物31							
化合物32							
化合物33							
化合物34							
化合物35							
化合物36							

[0323] [表 1-7]

[0324]

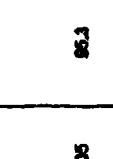
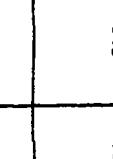
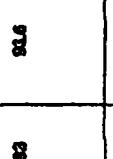
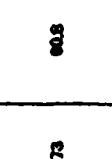
[0325] [表 1-8]

[0326]

化合物43		505	90.5	102.4
化合物44		499	93.9	94.6
化合物45		469	91.7	91.3
化合物46		503	90.4	94.5
化合物47		465	92.5	93.2
化合物48		487	93.0	101.3

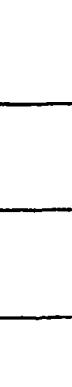
[0327] [表 1-9]

[0328]

化合物49		415 507	94.9 56.1	93.9 94.2	
化合物50					
化合物51		463	91.2	93.0	
化合物52				493 93.6	93.1
化合物53				373 90.8	93.3
化合物54					387 93.7
					105.4 389

[0329] [表 1-10]

[0330]

化合物465		401	299	94.3	104.0
化合物466		462	460	97.1	91.0
化合物467		411	32.6	100.5	
化合物468		495		91.9	98.1
化合物469		451		90.2	90.9
化合物470		463		90.3	97.2

[0331] [表 1-11]

[0332]

	98.9						
	449	95.0					
		90.6					
			93.7	93.7			
			456	93.7			
				456			
					91.3		
					456		
						93.1	
						458	
							90.6
							474
							472
							46.0
化合物61							
化合物62							
化合物63							
化合物64							
化合物65							
化合物66							

[0333] [表 1-12]

[0334]

	430	73.4	42.2			
	466	46.4	46.4	93.0	97.9	
	452	450	450	89.5	92.7	
				442	98.4	98.0
					478	99.7
					490	104.4
						534
						532
						95.8
化合物 67						
化合物 68						
化合物 69						
化合物 70						
化合物 71						
化合物 72						

[0335] [表 1-13]

[0336]

	467 化合物 73	463 化合物 74	464 化合物 75	470 化合物 76	474 化合物 77	458 化合物 78
467 化合物 73	463 化合物 74	464 化合物 75	470 化合物 76	474 化合物 77	458 化合物 78	456 化合物 79
32.9 98.4	32.6 100.3	32.7 98.4	37.3 101.0	32.4 98.4	43.0 98.5	45.6 98.5

[0337] [表 1-14]

[0338]

	470	54.7	94.9		513	56.2	87.5		492	57.8	110.4		492	54.7	90.4		492	55.1	90.5		439	57.9	100.4	
化合物79																								

[0339] [表 1-15]

[0340]

	106.0 80.4 43	110.3 81.4 509 907	84.7 82.7 431 43	97.1 87.6 431 429	89.3 89.3	48.6 89.4 245
化合物 85						
化合物 85	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>	<chem>C[C@H]1[C@H](C[C@H]2[C@H]1Cc3ccccc3Cl)N(Cc4ccccc4Cl)C(=O)S(=O)(=O)C[C@H]2C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4Cl</chem>
化合物 86						
化合物 87						
化合物 88						
化合物 89						
化合物 90						

[0341] [表 1-16]

[0342]

		371	72.9	47.4		
			371	66.3		
化合物 91		164.5-165.0				
化合物 92		122.5-130.0				
化合物 93			(300MHz, DMSO- δ_6) δ ppm: 1.23 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.37 (q, 3H), 4.55-4.69 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.53 (d, J = 7.9Hz, 1H), 13.61 (q, 1H)			
化合物 94					331	
化合物 95						401
化合物 96			117.5-118.0	34.0	36.2	35.9

[0343] [表 1-17]

[0344]

化合物#97		CHIRAL 172.5-173.45	(300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.49 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.66-1.69 (m, 6H), 4.76-4.05 (m, 2H), 6.57-6.67 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 11.74 (m, 1H)	306	36.9	52.5
化合物#98		CHIRAL		359	57.4	
化合物#99		CHIRAL 142.0-143.0		401	57.4	
化合物#100		CHIRAL 221.0-222.0		345	57.4	
化合物#101		CHIRAL 11.60 (s, 1H), 13.60 (s, 1H)	(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.45 (s, 6H), 2.50 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 9.96 (s, 1H), 11.60 (s, 1H)	345	57.4	
化合物#102		CHIRAL 115.5-116.0		357		

[0345] [表 1-18]

[0346]

化合物103		(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.63 (bs, 1H), 12.55 (s, 1H)	217	42.1
化合物104		(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.63 (bs, 1H), 12.55 (s, 1H)	217	42.1
化合物105		(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.63 (bs, 1H), 12.55 (s, 1H)	217	42.1
化合物106		(300MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1.38 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 7.68 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.9Hz, 2H), 8.63 (bs, 1H), 12.55 (s, 1H)	217	42.1
化合物107		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.58 - 1.66 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 6.76 (bs, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 11.93 (bs, 1H)	245	42.5
化合物108		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.58 - 1.66 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 6.76 (bs, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 11.93 (bs, 1H)	245	42.5

[0347] [表 1-19]

[0348]

			399	93.0	100.2
			90.1	86.0	
化合物109		155.5-156.5			
化合物110			(300MHz, DMSO- δ G) δ ppm: 0.74 (t , J = 7.3Hz, 3H), 1.16 (t , J = 7.2Hz, 3H), 1.66 - 1.84 (m , 2H), 3.78 - 4.08 (m , 2H), 4.26 - 4.40 (m , 1H), 7.02 (d , J = 8.9Hz, 2H), 7.71 (d , J = 8.9Hz, 2H), 8.60 - 8.72 (m , 1H), 13.59 (δ , 1H)	55.9	
化合物111				35.9	
化合物112					41.3
化合物113		141.5-142.0			44.3
化合物114			(300 MHz, DMSO- δ G) δ ppm: 0.74 (t , J = 7.3Hz, 3H), 0.83 (t , J = 7.4Hz, 3H), 1.46-1.52 (m , 4H), 3.63-4.65 (m , 2H), 4.30-4.47 (m , 1H), 6.03-5.30 (m , 2H), 5.81-5.00 (m , 1H), 7.43-7.72 (m , 4H), 8.63 (t , J = 8.9Hz, 1H)	50.6	74.5

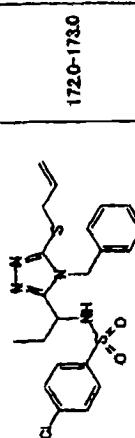
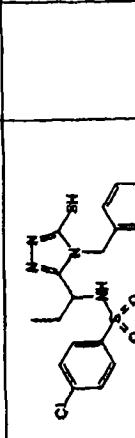
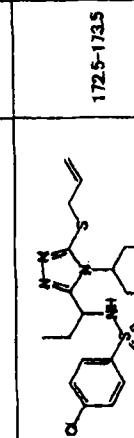
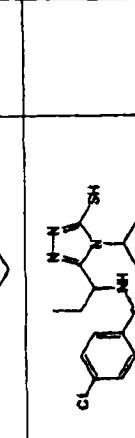
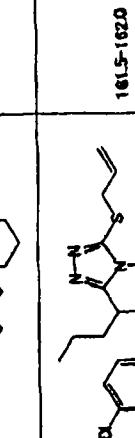
[0349] [表 1-20]

[0350]

化合物115		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.75 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.3Hz, 3H), 0.98 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.4Hz, 2H), 1.52 - 1.94 (m, 4H), 3.65 - 3.94 (m, 2H), 4.26 - 4.37 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 7.9Hz, 1H), 13.60 (s, 1H)	373
化合物116		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.75 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.3Hz, 3H), 1.02 (<i>t</i> , <i>J</i> =7.4Hz, 2H), 1.75-1.81 (m, 4H), 3.93-4.09 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 2H), 12.14 (br, 1H)	373
化合物117		161.6-164.0	415 413 439
化合物118		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.86 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.3Hz, 2H), 1.56-1.68 (m, 6H), 1.74-1.80 (m, 2H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.82 (br, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 2H), 11.74 (br, 1H)	373
化合物119		162.0-164.0	439
化合物120		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 0.74 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.3Hz, 3H), 1.44-1.58 (m, 1OH), 4.38-4.51 (m, 1H), 4.63-4.74 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.50-8.74 (m, 1H), 13.52 (br, 1H)	399

[0351] [表 1-21]

[0352]

化合物121		1720-1730	401
化合物122		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.63 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.64 (m, 2H), 2.37-4.16 (m, 1H), 5.04 (d, J=16.1Hz, 2H), 5.34 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.08-7.45 (m, 5H), 7.47-7.66 (m, 4H), 8.70 (d, J=7.9Hz, 1H), 13.78 (s, 1H)	421
化合物123		1725-1735	453
化合物124		(300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.74 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-1.88 (m, 12H), 4.32-4.52 (m, 1H), 7.45-7.93 (m, 4H), 8.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 13.56 (s, 1H)	401
化合物125		161.5-162.0	269
化合物126		164.0-164.5	449

[0353] [表 1-22]

[0354]

化合物#127		152.0-154.0			465	463	63.6
化合物#128		150.5-151.5			399		
化合物#129		150.5-151.5			361	359	
化合物#130		171.5-173.5			423		
化合物#131		171.5-173.5			360 MHz, CDCl3) δ ppm: 3.39 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.14-7.25 (m, 5H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.52-7.69 (m, 2H), 9.14 (bs, 1H), 13.56 (bs, 1H)	393	
化合物#132		171.5-173.5			600 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 3.39 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.14-7.25 (m, 5H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.52-7.69 (m, 2H), 9.14 (bs, 1H), 13.56 (bs, 1H)	393	

[0355] [表 1-23]

[0356]

		44.9	44.7	44.9	44.7	86.7	86.9	102.7	94.7	90.0	57.1	46.3	46.1	46.7	102.1
化合物133		128.0-129.0		122.5-125.0		172.0-174.0									
化合物134															
化合物135															
化合物136															
化合物137															
化合物138															

[0357] [表 1-24]

[0358]

化合物#139		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2
化合物#140		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2
化合物#141		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2
化合物#142		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2
化合物#143		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2
化合物#144		138.5-139.5	CHIRAL	91.9	107.2

[0359] [表 1-25]

[0360]

	48.0					
化合物 145	112.0-112.5			75.2		
		(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.92 (<i>t</i> , J = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.43 (m, 2H), 1.45-1.91 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.63-4.01 (m, 2H), 4.67-4.80 (m, 1H), 6.33-7.65 (m, 10H), 12.11 (bs, 1H)	451	449		
化合物 146				48.0		
化合物 147		117.0-117.5			451	449
化合物 148					451	450
化合物 149					451	449
化合物 150					451	449

[0361] [表 1-26]

[0362]

化合物151		443	491	416				
化合物152		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 2.84-3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.28-3.58 (m, 2H), 3.88-4.19 (m, 2H), 4.66-4.77 (m, 1H), 7.04-7.28 (m, 5H), 7.43-7.59 (m, 4H), 8.85 (bs, 1H), 12.69 (bs, 1H)	451	25.3				
化合物163		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 2.81-4.49 (m, 16H), 4.80-4.85 (m, 1H), 4.93-6.27 (m, 2H), 6.78-6.91 (m, 1H), 7.03-7.27 (m, 5H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.58-7.77 (m, 2H), 8.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.85 (bs, 1H)	546	506				
化合物164		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 2.77-3.34 (m, 4H), 3.62-3.89 (m, 4H), 3.90-4.42 (m, 4H), 4.62-4.97 (m, 2H), 5.04-5.26 (m, 1H), 6.91-7.26 (m, 7H), 7.40-7.54 (m, 2H), 8.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.30 (bs, 1H), 12.69 (bs, 1H)	508	506				
化合物165		182.5-187.5		548	544			
化合物166		(300MHz, CDCl3) δ ppm: 1.24-2.45 (m, 6H), 2.68-3.04 (m, 3H), 3.17-3.32 (m, 1H), 3.50-4.02 (m, 4H), 4.39-4.91 (m, 2H), 6.13-6.36 (m, 1H), 7.00-7.24 (m, 7H), 7.44-7.53 (m, 2H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 11.12 (bs, 1H), 11.81 (bs, 1H)	506	504				

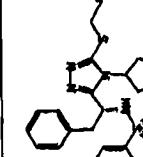
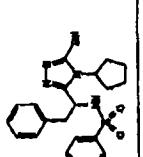
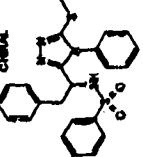
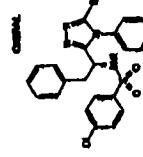
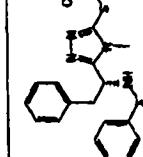
[0363] [表 1-27]

[0364]

化合物157		548 546	544	
化合物158		508 506		
化合物159		491		
化合物160			491 497	
化合物161		1240-1280		
化合物162		1415-1500		523

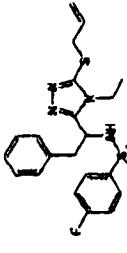
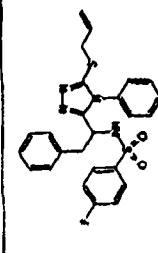
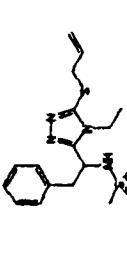
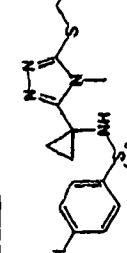
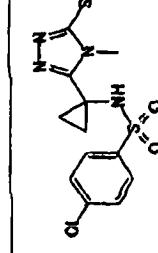
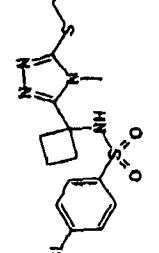
[0365] [表 1-28]

[0366]

化合物 163		(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.72-3.08 (m, 2H), 4.35-4.70 (m, 1H), 5.29 (bs, 2H), 6.57-7.63 (m, 16H), 11.98 (bs, 1H)				
化合物 164		CH(R) 1640-1730		501 404		
化合物 165		CH(R) 1640-1730	(300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.45-2.10 (m, 6H), 2.30-2.60 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 4.55-5.70 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.88-7.69 (m, 10H), 11.78 (bs, 1H)	463 461		
化合物 166		CH(R) 1140-1155				
化合物 167		CH(R) 1140-1155	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.77-3.07 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 1H), 6.48-7.60 (m, 14H), 8.94 (bs, 1H), 11.91 (bs, 1H)	469		
化合物 168		CH(R) 1320-1330			453 451	

[0367] [表 1-29]

[0368]

化合物169		162.5-165.0		447	445	67.5	72.9
化合物170		178.0-181.0		495	493		
化合物171		142.0-144.0		367	365		
化合物172		206.0-206.0		383			
化合物173		300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 0.86-1.35 (m, 4H), 3.25-3.43 (m, 3H), 7.49-7.70 (m, 4H), 9.03 (bs, 1H), 13.47 (bs, 1H)		243			
化合物174		211.0-216.0		397			

[0369] [表 1-30]

[0370]

化合物175		225.0-226.0		413	411	
化合物176			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.00-2.60 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 7.35-7.85 (m, 4H)			
化合物177						
化合物178		196.0-197.0		427	425	
化合物179			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.12-2.32 (m, 10H), 3.51 (s, 3H), 7.33-7.94 (m, 5H), 10.41 (bs, 1H)			
化合物180			(300 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.18-4.46 (m, 2H), 4.63-4.78 (m, 1H), 5.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 2H)	377	375	46.9

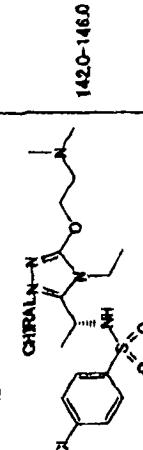
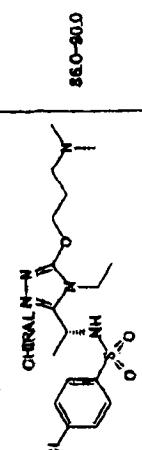
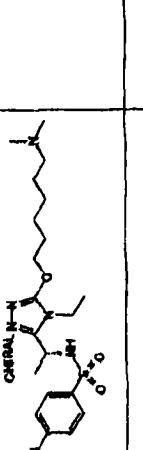
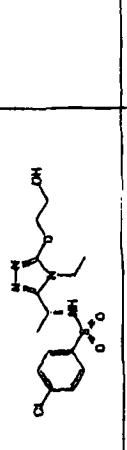
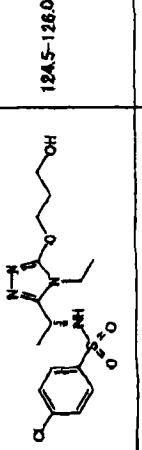
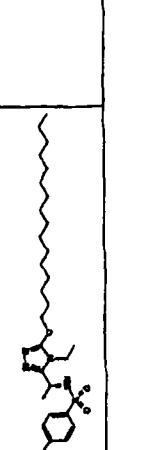
[0371] [表 1-31]

[0372]

化合物181	CH ₂ Ph ₂ Al	(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.47 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.24 (e, 3H), 4.18-4.40 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 1H), 6.90 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H)	377	375			
化合物182	CH ₂ Al	(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.48 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.54-1.60 (m, 3H), 3.42 (e, 3H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.65-4.78 (m, 1H), 5.44 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H) 124.0-130.0	391	53.7			
化合物183	CH ₂ Al	150.5-151.5	373	371	373	36.2	97.7
化合物184	CH ₂ Al	164.0-165.5	371	373			44.4
化合物185	CH ₂ Al	148.0-150.0	345	343		8.6	
化合物186	CH ₂ Al	161.0-152.0	359	357		8.3	84.5

[0373] [表 1-32]

[0374]

化合物187		1420-1460		400	82.9	44.4
化合物188		360-390		416	414	82.0
化合物189				458	458	107.2
化合物190				375	373	41.3
化合物191		1245-1260		399	387	97.1
化合物192				555	553	75.5
						105.3

[0375] [表 1-33]

[0376]

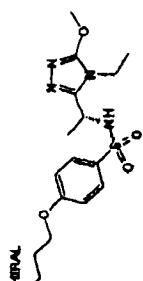
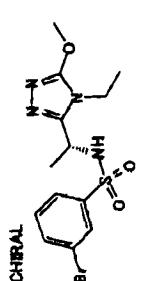
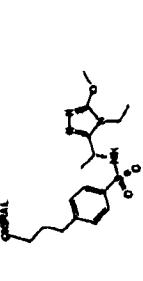
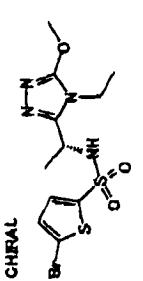
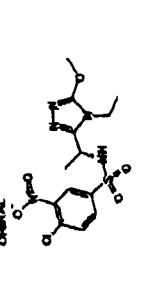
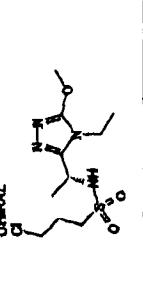
化合物 103		CHIRAL	1450-1440	345	343	1020	64.4
化合物 104		CHIRAL	1620-1640	345	343	65.6	
化合物 105		CHIRAL	1195-1205	369	367	1021	91.2
化合物 106		CHIRAL	1210-1230	353	351	105.7	64.5
化合物 107		CHIRAL	1165-1180	329	327		
化合物 108		CHIRAL	368	366	325	48.7	

[0377] [表 1-34]

[0378]

[0379] [表 1-35]

[0380]

化合物205		CHIRAL	381	90.6	47.4
化合物206		CHIRAL	387	102.7	84.2
化合物207		CHIRAL	365	36.6	43.5
化合物208		CHIRAL	393	30.9	33.0
化合物209		CHIRAL	398	31.4	103.7
化合物210		CHIRAL	209	91.8	49.6

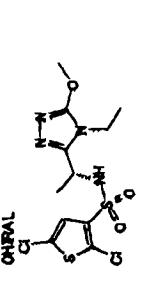
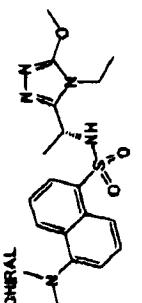
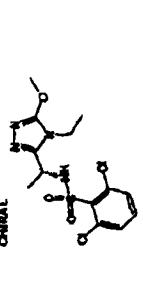
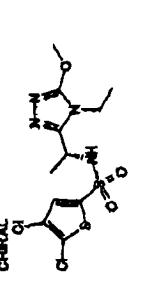
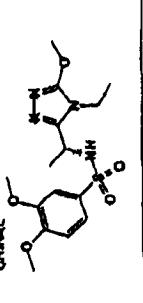
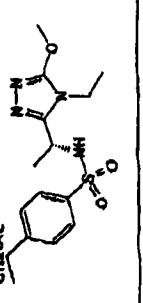
[0381] [表 1-36]

[0382]

	400	42.3	46.9			
		324	45.6			
			334	46.2	48.1	
					50.3	
				413	52.6	
					557	56.3
						59.4
						63.7
						67.2
						393
化合物211		CHIRAL				
化合物212		CHIRAL				
化合物213		CHIRAL				
化合物214		CHIRAL				
化合物215		CHIRAL	151.0-161.5			
化合物216		CHIRAL				

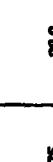
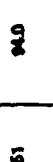
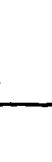
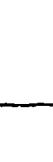
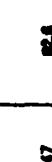
[0383] [表 1-37]

[0384]

		62.3	97.4	40.2	101.1	65.9	377	98.0	97.2	36.9	56.1	71.8	33.7	92.9
化合物217		CHIRAL												
化合物218		CHIRAL												
化合物219		CHIRAL												
化合物220		CHIRAL	133.5-134.5											
化合物221		CHIRAL												
化合物222		CHIRAL	1112.0-1113.0											

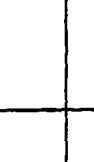
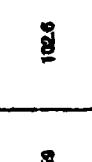
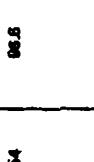
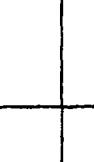
[0385] [表 1-38]

[0386]

化合物#223		154.5-156.5		227	86.5	70.4
化合物#224				277	275	92.2
化合物#225				351	14.0	54.5
化合物#226				359	32.3	42.4
化合物#227				249	24.4	52.0
化合物#228				247	20.4	52.0
化合物#229				387	32.0	

[0387] [表 1-39]

[0388]

化合物#229 CHIRAL		350	102.5	61.1	
化合物#230 CHIRAL		350	102.6	102.5	
化合物#231 CHIRAL		354	96.6	40.3	
化合物#232 CHIRAL		354			
化合物#233 CHIRAL		354	99.8	92.2	
化合物#234 CHIRAL		368	99.9	90.9	

[0389] [表 1-40]

[0390]

	387	1036	935				
化合物235				345	96.9		
化合物236						399	360
化合物237						364	525
化合物238						435	70.1
化合物239						277	275
化合物240						362	360
							93.4
							70.2

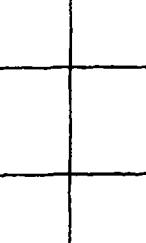
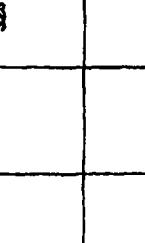
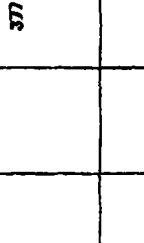
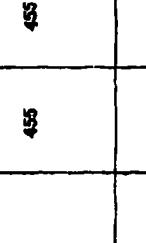
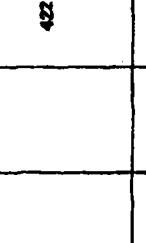
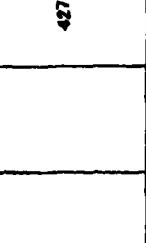
[0391] [表 1-41]

[0392]

化合物241		325	101.5	80.5	
化合物242		317	315	101.1	49.9
化合物243		323	101.3	86.0	
化合物244		323	82.3		
化合物245		377	86.0	87.7	
化合物246		323	86.1	61.8	

[0393] [表 1-42]

[0394]

化合物 247		CHIRAL	393	55.3	52.0
化合物 248		CHIRAL	323	80.5	62.3
化合物 249		CHIRAL	377	101.6	86.3
化合物 250		CHIRAL	455	45.5	38.7
化合物 251		CHIRAL	422	102.1	105.5
化合物 252		CHIRAL	427	102.9	100.0

[0395] [表 1-43]

[0396]

	261 CHIRAL	324 CHIRAL		363 373 375 377 379 381 383 385 387 389 391 393 395 397 399 401 403 405 407 409 411 413 415 417 419 421 423 425 427 429 431 433 435 437 439 441 443 445 447 449 451 453 455 457 459 461 463 465 467 469 471 473 475 477 479 481 483 485 487 489 491 493 495 497 499 501 503 505 507 509 511 513 515 517 519 521 523 525 527 529 531 533 535 537 539 541 543 545 547 549 551 553 555 557 559 561 563 565 567 569 571 573 575 577 579 581 583 585 587 589 591 593 595 597 599 601 603 605 607 609 611 613 615 617 619 621 623 625 627 629 631 633 635 637 639 641 643 645 647 649 651 653 655 657 659 661 663 665 667 669 671 673 675 677 679 681 683 685 687 689 691 693 695 697 699 701 703 705 707 709 711 713 715 717 719 721 723 725 727 729 731 733 735 737 739 741 743 745 747 749 751 753 755 757 759 761 763 765 767 769 771 773 775 777 779 781 783 785 787 789 791 793 795 797 799 801 803 805 807 809 811 813 815 817 819 821 823 825 827 829 831 833 835 837 839 841 843 845 847 849 851 853 855 857 859 861 863 865 867 869 871 873 875 877 879 881 883 885 887 889 891 893 895 897 899 901 903 905 907 909 911 913 915 917 919 921 923 925 927 929 931 933 935 937 939 941 943 945 947 949 951 953 955 957 959 961 963 965 967 969 971 973 975 977 979 981 983 985 987 989 991 993 995 997 999 1001 1003 1005 1007 1009 1011 1013 1015 1017 1019 1021 1023 1025 1027 1029 1031 1033 1035 1037 1039 1041 1043 1045 1047 1049 1051 1053 1055 1057 1059 1061 1063 1065 1067 1069 1071 1073 1075 1077 1079 1081 1083 1085 1087 1089 1091 1093 1095 1097 1099 1101 1103 1105 1107 1109 1111 1113 1115 1117 1119 1121 1123 1125 1127 1129 1131 1133 1135 1137 1139 1141 1143 1145 1147 1149 1151 1153 1155 1157 1159 1161 1163 1165 1167 1169 1171 1173 1175 1177 1179 1181 1183 1185 1187 1189 1191 1193 1195 1197 1199 1201 1203 1205 1207 1209 1211 1213 1215 1217 1219 1221 1223 1225 1227 1229 1231 1233 1235 1237 1239 1241 1243 1245 1247 1249 1251 1253 1255 1257 1259 1261 1263 1265 1267 1269 1271 1273 1275 1277 1279 1281 1283 1285 1287 1289 1291 1293 1295 1297 1299 1301 1303 1305 1307 1309 1311 1313 1315 1317 1319 1321 1323 1325 1327 1329 1331 1333 1335 1337 1339 1341 1343 1345 1347 1349 1351 1353 1355 1357 1359 1361 1363 1365 1367 1369 1371 1373 1375 1377 1379 1381 1383 1385 1387 1389 1391 1393 1395 1397 1399 1401 1403 1405 1407 1409 1411 1413 1415 1417 1419 1421 1423 1425 1427 1429 1431 1433 1435 1437 1439 1441 1443 1445 1447 1449 1451 1453 1455 1457 1459 1461 1463 1465 1467 1469 1471 1473 1475 1477 1479 1481 1483 1485 1487 1489 1491 1493 1495 1497 1499 1501 1503 1505 1507 1509 1511 1513 1515 1517 1519 1521 1523 1525 1527 1529 1531 1533 1535 1537 1539 1541 1543 1545 1547 1549 1551 1553 1555 1557 1559 1561 1563 1565 1567 1569 1571 1573 1575 1577 1579 1581 1583 1585 1587 1589 1591 1593 1595 1597 1599 1601 1603 1605 1607 1609 1611 1613 1615 1617 1619 1621 1623 1625 1627 1629 1631 1633 1635 1637 1639 1641 1643 1645 1647 1649 1651 1653 1655 1657 1659 1661 1663 1665 1667 1669 1671 1673 1675 1677 1679 1681 1683 1685 1687 1689 1691 1693 1695 1697 1699 1701 1703 1705 1707 1709 1711 1713 1715 1717 1719 1721 1723 1725 1727 1729 1731 1733 1735 1737 1739 1741 1743 1745 1747 1749 1751 1753 1755 1757 1759 1761 1763 1765 1767 1769 1771 1773 1775 1777 1779 1781 1783 1785 1787 1789 1791 1793 1795 1797 1799 1801 1803 1805 1807 1809 1811 1813 1815 1817 1819 1821 1823 1825 1827 1829 1831 1833 1835 1837 1839 1841 1843 1845 1847 1849 1851 1853 1855 1857 1859 1861 1863 1865 1867 1869 1871 1873 1875 1877 1879 1881 1883 1885 1887 1889 1891 1893 1895 1897 1899 1901 1903 1905 1907 1909 1911 1913 1915 1917 1919 1921 1923 1925 1927 1929 1931 1933 1935 1937 1939 1941 1943 1945 1947 1949 1951 1953 1955 1957 1959 1961 1963 1965 1967 1969 1971 1973 1975 1977 1979 1981 1983 1985 1987 1989 1991 1993 1995 1997 1999 2001 2003 2005 2007 2009 2011 2013 2015 2017 2019 2021 2023 2025 2027 2029 2031 2033 2035 2037 2039 2041 2043 2045 2047 2049 2051 2053 2055 2057 2059 2061 2063 2065 2067 2069 2071 2073 2075 2077 2079 2081 2083 2085 2087 2089 2091 2093 2095 2097 2099 2101 2103 2105 2107 2109 2111 2113 2115 2117 2119 2121 2123 2125 2127 2129 2131 2133 2135 2137 2139 2141 2143 2145 2147 2149 2151 2153 2155 2157 2159 2161 2163 2165 2167 2169 2171 2173 2175 2177 2179 2181 2183 2185 2187 2189 2191 2193 2195 2197 2199 2201 2203 2205 2207 2209 2211 2213 2215 2217 2219 2221 2223 2225 2227 2229 2231 2233 2235 2237 2239 2241 2243 2245 2247 2249 2251 2253 2255 2257 2259 2261 2263 2265 2267 2269 2271 2273 2275 2277 2279 2281 2283 2285 2287 2289 2291 2293 2295 2297 2299 2301 2303 2305 2307 2309 2311 2313 2315 2317 2319 2321 2323 2325 2327 2329 2331 2333 2335 2337 2339 2341 2343 2345 2347 2349 2351 2353 2355 2357 2359 2361 2363 2365 2367 2369 2371 2373 2375 2377 2379 2381 2383 2385 2387 2389 2391 2393 2395 2397 2399 2401 2403 2405 2407 2409 2411 2413 2415 2417 2419 2421 2423 2425 2427 2429 2431 2433 2435 2437 2439 2441 2443 2445 2447 2449 2451 2453 2455 2457 2459 2461 2463 2465 2467 2469 2471 2473 2475 2477 2479 2481 2483 2485 2487 2489 2491 2493 2495 2497 2499 2501 2503 2505 2507 2509 2511 2513 2515 2517 2519 2521 2523 2525 2527 2529 2531 2533 2535 2537 2539 2541 2543 2545 2547 2549 2551 2553 2555 2557 2559 2561 2563 2565 2567 2569 2571 2573 2575 2577 2579 2581 2583 2585 2587 2589 2591 2593 2595 2597 2599 2601 2603 2605 2607 2609 2611 2613 2615 2617 2619 2621 2623 2625 2627 2629 2631 2633 2635 2637 2639 2641 2643 2645 2647 2649 2651 2653 2655 2657 2659 2661 2663 2665 2667 2669 2671 2673 2675 2677 2679 2681 2683 2685 2687 2689 2691 2693 2695 2697 2699 2701 2703 2705 2707 2709 2711 2713 2715 2717 2719 2721 2723 2725 2727 2729 2731 2733 2735 2737 2739 2741 2743 2745 2747 2749 2751 2753 2755 2757 2759 2761 2763 2765 2767 2769 2771 2773 2775 2777 2779 2781 2783 2785 2787 2789 2791 2793 2795 2797 2799 2801 2803 2805 2807 2809 2811 2813 2815 2817 2819 2821 2823 2825 2827 2829 2831 2833 2835 2837 2839 2841 2843 2845 2847 2849 2851 2853 2855 2857 2859 2861 2863 2865 2867 2869 2871 2873 2875 2877 2879 2881 2883 2885 2887 2889 2891 2893 2895 2897 2899 2901 2903 2905 2907 2909 2911 2913 2915 2917 2919 2921 2923 2925 2927 2929 2931 2933 2935 2937 2939 2941 2943 2945 2947 2949 2951 2953 2955 2957 2959 2961 2963 2965 2967 2969 2971 2973 2975 2977 2979 2981 2983 2985 2987 2989 2991 2993 2995 2997 2999 3001 3003 3005 3007 3009 3011 3013 3015 3017 3019 3021 3023 3025 3027 3029 3031 3033 3035 3037 3039 3041 3043 3045 3047 3049 3051 3053 3055 3057 3059 3061 3063 3065 3067 3069 3071 3073 3075 3077 3079 3081 3083 3085 3087 3089 3091 3093 3095 3097 3099 3101 3103 3105 3107 3109 3111 3113 3115 3117 3119 3121 3123 3125 3127 3129 3131 3133 3135 3137 3139 3141 3143 3145 3147 3149 3151 3153 3155 3157 3159 3161 3163 3165 3167 3169 3171 3173 3175 3177 3179 3181 3183 3185 3187 3189 3191 3193 3195 3197 3199 3201 3203 3205 3207 3209 3211 3213 3215 3217 3219 3221 3223 3225 3227 3229 3231 3233 3235 3237 3239 3241 3243 3245 3247 3249 3251 3253 3255 3257 3259 3261 3263 3265 3267 3269 3271 3273 3275 3277 3279 3281 3283 3285 3287 3289 3291 3293 3295 3297 3299 3301 3303 3305 3307 3309 3311 3313 3315 3317 3319 3321 3323 3325 3327 3329 3331 3333 3335 3337 3339 3341 3343 3345 3347 3349 3351 3353 3355 3357 3359 3361 3363 3365 3367 3369 3371 3373 3375 3377 3379 3381 3383 3385 3387 3389 3391 3393 3395 3397 3399 3401 3403 3405 3407 3409 3411 3413 3415 3417 3419 3421 3423 3425 3427 3429 3431 3433 3435 3437 3439 3441 3443 3445 3447 3449 3451 3453 3455 3457 3459 3461 3463 3465 3467 3469 3471 3473 3475 3477 3479 3481 3483 3485 3487 3489 3491 3493 3495 3497 3499 3501 3503 3505 3507 3509 3511 3513 3515 3517 3519 3521 3523 3525 3527 3529 3531 3533 3535 3537 3539 3541 3543 3545 3547 3549 3551 3553 3555 3557 3559 3561 3563 3565 3567 3569 3571 3573 3575 3577 3579 3581 3583 3585 3587 3589 3591 3593 3595 3597 3599 3601 3603 3605 3607 3609 3611 3613 3615 3617 3619 3621 3623 3625 3627 3629 3631 3633 3635 3637 3639 3641 3643 3645 3647 3649 3651 3653 3655 3657 3659 3661 3663 3665 3667 3669 3671 3673 3675 3677 3679 3681 3683 3685 3687 3689 3691 3693 3695 3697 3699 3701 3703 3705 3707 3709 3711 3713 3715 3717 3719 3721 3723 3725 3727 3729 3731 3733 3735 3737 3739 3741 3743 3745 3747 3749 3751 3753 3755 3757 3759 3761 3763 3765 3767 3769 3771 3773 3775 3777 3779 3781 3783 3785 3787 3789 3791 3793 3795 3797 3799 3801 3803 3805 3807 3809 3811 3813 3815 3817 3819 3821 3823 3825 3827 3829 3831 3833 3835 3837 3839 3841 3843 3845 3847 3849 3851 3853 3855 3857 3859 3861 3863 3865 3867 3869 3871 3873 3875 3877 3879 3881 3883 3885 3887 3889 3891 3893 3895 3897 3899 3901 3903 3905 3907 3909 3911 3913 3915 3917 3919 3921 3923 3925 3927 3929 3931 3933 3935 3937 3939 3941 3943 3945 3947 3949 3951 3953 3955 3957 3959 3961 3963 3965 3967 3969 3971 3973 3975 3977 3979 3981 3983 3985 3987 3989 3991 3993 3995 3997 3999 4001 4003 4005 4007 4009 4011 4013 4015 4017 4019 4021 4023 4025 4027 4029 4031 4033 4035 4037 4039 4041 4043 4045 4047 4049 4051 4053 4055 4057 4059 4		

化合物#4269		CHIRAL	367	94.8		
化合物#4260		CHIRAL	377	92.4	41.9	
化合物#4261		CHIRAL	365	94.5	58.7	
化合物#4262		CHIRAL	361	96.5	68.8	
化合物#4263		CHIRAL	353	95.8	42.7	

[0399] [表 1-45]

[0400]

[0401] [表 1-46]

[0402]

化合物#271		CHIRAL	370	99.6			
化合物#272		CHIRAL	465	465	101.7	94.2	
化合物#273		CHIRAL	353	353	91.3	88.4	
化合物#274		CHIRAL	1360-1310	377	102.2	103.5	
化合物#275		CHIRAL	1320-1330	363	98.4	71.9	
化合物#276		CHIRAL	363	363	98.3	98.3	98.3

[0403] [表 1-47]

[0404]

化合物#277		CHIRAL	324	90.7	51.4
化合物#278		CHIRAL	401	70.9	
化合物#279		CHIRAL	345	100.0	
化合物#280		CHIRAL	327	91.0	
化合物#281		CHIRAL	118.5-119.5	76.5	
化合物#282		CHIRAL	251	351	92.7
					48.1

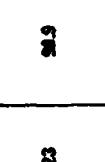
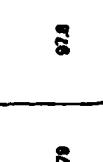
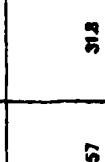
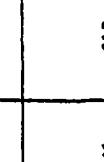
[0405] [表 1-48]

[0406]

化合物283	CHIRAL 	435	73.9		
化合物284		379	48.0	41.5	
化合物285	CHIRAL 	365	36.3	36.3	63.9
化合物286	CHIRAL 			345	97.5
化合物287	CHIRAL 		156.5-157.0	100.3	80.1
化合物288				40.6	103.0
					54.9

[0407] [表 1-49]

[0408]

化合物289		CHIRAL	370	101.7	63.6
化合物290		CHIRAL	423	423	26.9
化合物291		CHIRAL	370	97.9	77.6
化合物292		CHIRAL	391	56.7	51.4
化合物293		CHIRAL	357	31.8	
化合物294		CHIRAL	341	341	64.5

[0409] [表 1-50]

[0410]

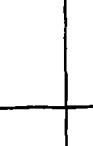
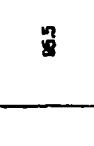
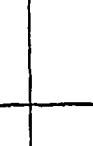
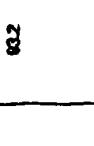
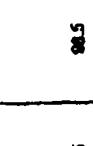
[0411] [表 1-51]

[0412]

	79.3 395	98.7 363	56.1 465	79.8 383	88.5 367	94.5 445	62.8 623
化合物301							

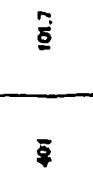
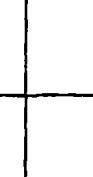
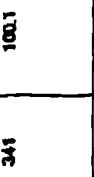
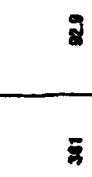
[0413] [表 1-52]

[0414]

化合物#307	CHIRAL 	352	86.2	68.0		
化合物#308	CHIRAL 	337	86.5	68.1		
化合物#309	CHIRAL 	375	93.2	46.5		
化合物#310	CHIRAL 	375	93.5	78.8		
化合物#311	CHIRAL 	347	97.8	62.4		
化合物#312	CHIRAL 	391	95.9	50.7		

[0415] [表 1-53]

[0416]

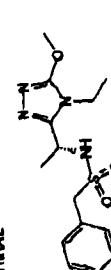
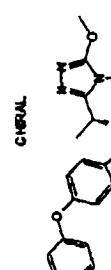
化合物#313		CHIRAL	186.0-186.5			363	100.5	93.2
化合物#314		CHIRAL	156.0-156.5			401	101.7	100.1
化合物#315		CHIRAL	157.0-157.5			341	100.1	85.0
化合物#316		CHIRAL				361	92.9	
化合物#317		CHIRAL	157.0-158.0			405	97.2	95.8
化合物#318						367	61.5	

[0417] [表 1-54]

[0418]

[0419] [表 1-55]

[0420]

	324	325			324	415
324			402	402		
					324	
化合物325		CHIRAL		CHIRAL		CHIRAL
化合物326						
化合物327						
化合物328						
化合物329						
化合物330						

[0421] [表 1-56]

[0422]

[0423] [表 1-57]

[0424]

化合物46337		CHIRAL	251	102.3	61.3
化合物46338		CHIRAL	367	103.0	69.4
化合物46339		CHIRAL	344	34	92.1
化合物46340		CHIRAL	367	77.5	
化合物46341		CHIRAL	367	29.4	36.4
化合物46342		CHIRAL	315	38.4	

[0425] [表 1-58]

[0426]

[0427] [表 1-59]

[0428]

	401	401			
		402	427		
	401			425	
				427	
				425	423
					23.3
化合物349		CHIRAL			
化合物350					
			化合物351		
				化合物352	
					化合物353
					化合物354

[0429] [表 1-60]

[0430]

[0431] [表 1-61]

[0432]

化合物#361		CHIRAL	409		
化合物#362		CHIRAL	415	282	
化合物#363		CHIRAL	377	100.4	
化合物#364		CHIRAL		432	27.0
化合物#365		CHIRAL	360	36.0	61.7
化合物#366		CHIRAL			41.8
					374

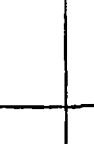
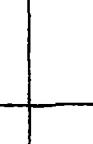
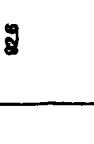
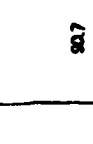
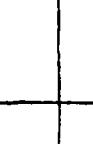
[0433] [表 1-62]

[0434]

化合物367		CHIRAL	345	343	343
化合物368		CHIRAL	365	365	101.7
化合物369		CHIRAL	365	365	85.1
化合物370		CHIRAL	365	365	102.0
化合物371		CHIRAL	365	365	32.3
化合物372		CHIRAL	455	455	102.2

[0435] [表 1-63]

[0436]

化合物373		CHIRAL	310 310	310 310	72.4 72.4	
化合物374		CHIRAL	377 375			
化合物375		CHIRAL	150.5-151.5 150.5-151.5	92.6 92.6	54.3 54.3	
化合物376		CHIRAL	161.0-162.0 161.0-162.0	90.7 90.7	57.3 57.3	
化合物377		CHIRAL	192.0-200.0 192.0-200.0		97.9 97.9	
化合物378		CHIRAL	164.0-169.0 164.0-169.0		102.3 102.3	87.2 87.2

[0437] [表 1-64]

[0438]

化合物#379		CHIRAL 154.5-167.5	92.4
化合物#380		(300MHz CDCl3) δ ppm: 1.19-1.37 (m,12H), 3.59-4.00 (m,3H), 4.33-4.48 (m,5H), 7.17 (br s,1H), 7.36-7.53 (m,2H), 7.65-7.80 (m,2H)	92.7
化合物#381		CHIRAL 182.5-183.5	95.2
化合物#382		CHIRAL 176.0-177.0	96.7
化合物#383		(300MHz CDCl3) δ ppm: 1.14, 6.1-7.11Hz, 3H), 1.34 (t,J=7.2Hz,3H), 1.39 (t,J=7.25Hz,3H), 1.44 (t,J=7.24Hz,3H), 3.27 (q,J=7.24Hz,2H), 3.40 (q,J=7.24Hz,2H), 3.50 (q,J=7.1Hz,2H), 4.47-4.62 (m,1H), 5.02 (q,J=4.5Hz,1H), 5.12 (q,J=14.5Hz,1H), 5.50 (d,J=9.8Hz,1H), 7.40-7.53 (m,2H), 7.73-7.80 (m,2H)	96.6
化合物#384		CHIRAL 133.0-140.0	96.5

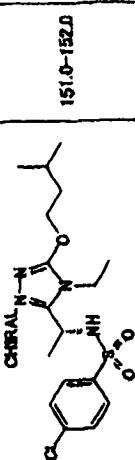
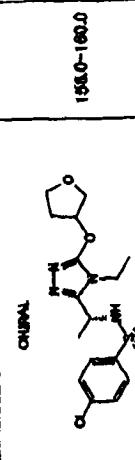
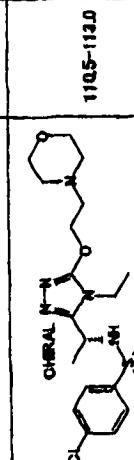
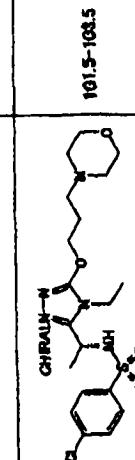
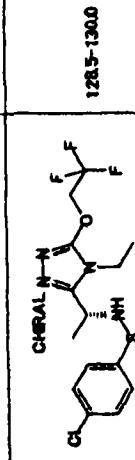
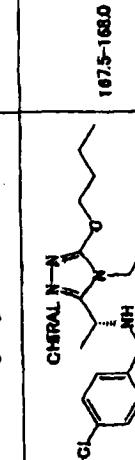
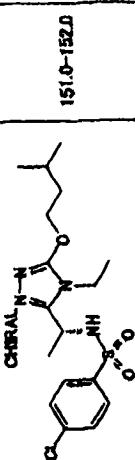
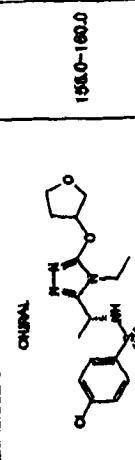
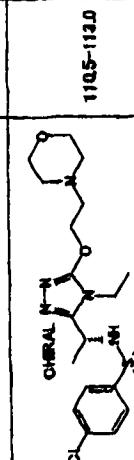
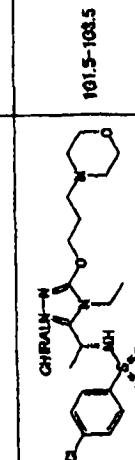
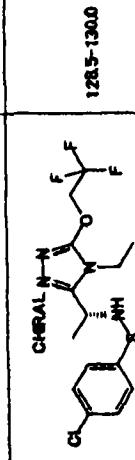
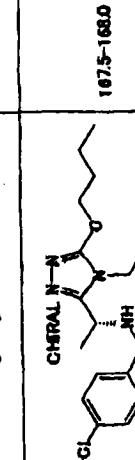
[0439] [表 1-65]

[0440]

		90.1					
		99.9					
		100.0-170.0					
		(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.78 (t,J=7.1Hz, 3H), 0.90 (t,J=7.5Hz, 2H), 1.84-1.87 (m,2H), 3.11-3.43 (m,4H), 4.27-4.38 (m,2H), 4.40-4.52 (m,1H), 6.91-6.94 (m,1H), 6.96-7.05 (m,2H), 7.14-7.23 (m,3H), 7.31-7.40 (m,2H), 7.58-7.68 (m,2H)	99.5				
				101.0			
				101.1			
				101.3			
				101.4			
				101.5			
				101.6			
				101.7			
化合物385		101.0-170.0	CHIRAL				
化合物386		200.0-201.0	CHIRAL				
化合物387		200.0-201.0	CHIRAL				
化合物388		198.0-200.0	CHIRAL				
化合物389		149.0-150.0	CHIRAL				
化合物390		147.5-148.5	CHIRAL				

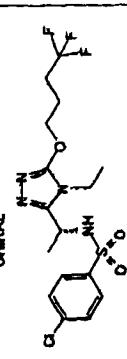
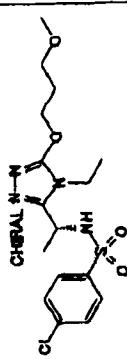
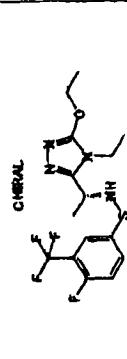
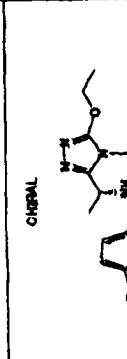
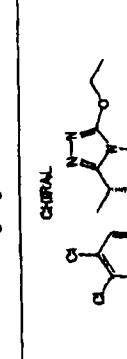
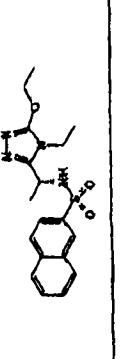
[0441] [表 1-66]

[0442]

	78.3 92.5	85.1 98.4	85.3 92.4	78.9 92.9	91.7 91.9	83.3 87.9
化合物391	 151.0-152.0	 155.0-160.0	 110.5-112.0	 101.5-103.5	 125.5-130.0	 107.5-108.0
化合物391	 151.0-152.0	 155.0-160.0	 110.5-112.0	 101.5-103.5	 125.5-130.0	 107.5-108.0
化合物392						
化合物393						
化合物394						
化合物395						
化合物396						

[0443] [表 1-67]

[0444]

	92.0	93.5	90.5	84.9	87.2	95.8
	92.6	95.3	98.5	92.8	92.8	90.4
化合物397		155.5-156.5				
化合物398		130.0-132.0				
化合物399		156.0-156.5				
化合物400		109.0-111.0				
化合物401		149.5-150.5				
化合物402		164.5-165.0				

[0445] [表 1-68]

[0446]

85.9	80.0	84.2	82.5	81.9	84.9
88.1	91.2	90.4	90.1	86.7	88.5
化合物403	化合物404	化合物405	化合物406	化合物407	化合物408
184.5-185.5	140.0-140.5	172.0-172.5	184.5-185.5	167.0-168.0	110.5-111.5

[0447] [表 1-69]

[0448]

	92.2	91.1	90.4	81.2	80.1	80.0	81.0
	163.0-184.0	124.5-129.5	126.0-136.0	154.5-160.0	175.5-176.5	111.0-112.0	100.5
化合物409							
化合物410							
化合物411							
化合物412							
化合物413							
化合物414							

[0449] [表 1-70]

[0450]

化合物415		1120-1140	CHIRAL	93.4	76.1
化合物416		1010-1020	CHIRAL	100.0	77.7
化合物417		1250-1265	CHIRAL	97.9	84.8
化合物418		1815-1825	CHIRAL	99.5	70.4
化合物419		1935-2005	CHIRAL	97.9	
化合物420		1330-1390	CHIRAL	93.3	50.1

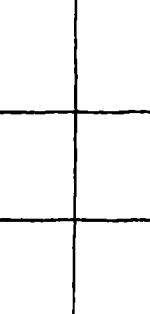
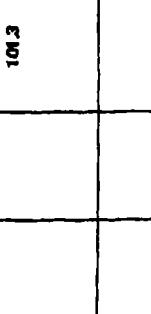
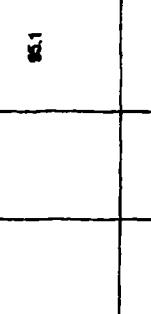
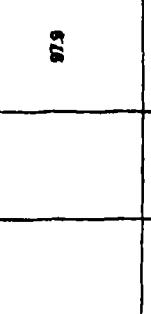
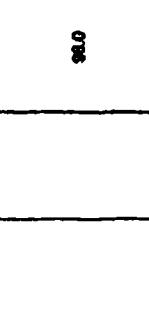
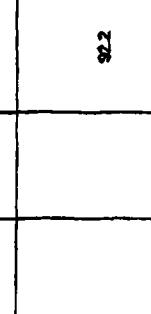
[0451] [表 1-71]

[0452]

化合物421		CHIRAL 181.0-182.0	71.3			
化合物422		CHIRAL 188.0-189.0	47.5			
化合物423		CHIRAL 134.5-136.5	59.2			
化合物424		CHIRAL 152.0-154.0	58.7			
化合物425		CHIRAL 140.0-142.0	58.6			
化合物426		CHIRAL 144.0-151.0	55.7	100.7		

[0453] [表 1-72]

[0454]

化合物427	CHIRAL 	174.0-175.0	97.5	67.0	
化合物428	CHIRAL 	163.5-165.0	101.3	66.2	
化合物429	CHIRAL 	114.5-115.5	95.1	74.2	
化合物430	CHIRAL 	136.0-140.0	97.9	66.2	
化合物431	CHIRAL 	148.0-149.0	96.0	64.5	
化合物432	CHIRAL 	144.5-147.5	92.2	62.9	

[0455] [表 1-73]

[0456]

	70.2					
	83.3	90.5				
		96.4				
			86.4			
			82.7			
				94.5		
					101.1	
						82.2
化合物433	162.5-170.0					
化合物434	165.5-166.0					
化合物435	204.5-205.5					
化合物436	172.5-173.5					
化合物437	145.5-146.0					
化合物438	151.0-152.5					

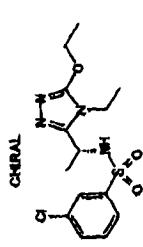
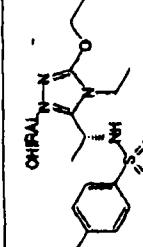
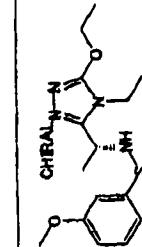
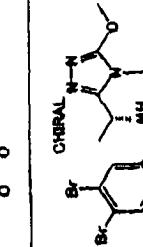
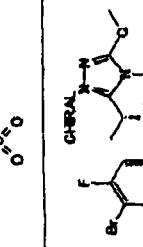
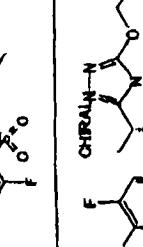
[0457] [表 1-74]

[0458]

100.2	101.4			41.0	61.9
26.0	25.1	14.7	40.2	31.3	18.2
CHIRAL 	CHIRAL 	CHIRAL 	CHIRAL 	CHIRAL 	CHIRAL
化合物439	化合物440	化合物441	化合物442	化合物443	化合物444
129.5-130.5	167.0-168.0	143.0-144.0	162.0-163.0	169.0-170.0	218.0-217.0

[0459] [表 1-75]

[0460]

	81.9	72.5	72.2	88.4	88.7	85.9	92.3					
	93.0	91.4	89.2	91.6	91.3	91.5	92.3					
化合物445		133.0-136.0		135.5-137.0		125.5-128.5		152.5-153.0		161.0-161.5		175.0-175.5
化合物445												
化合物446												
化合物447												
化合物448												
化合物449												
化合物450												

[0461] [表 1-76]

[0462]

化合物451		154.5-155.5	CH ₂ Cl	92.7
化合物452		151.5-152.5	CH ₂ Cl	92.7
化合物453		181.0-181.5	CH ₂ Cl	92.4
化合物454		180.0-181.0	CH ₂ Cl	91.7
化合物455		182.5-197.0	CH ₂ Cl	91.7
化合物456		152.5-153.0	CH ₂ Cl	92.4

[0463] [表 1-77]

[0464]

化合物4457		1500-1505	85.4	101.1
化合物4458		2045-2050	86.5	91.9
化合物4459		1585-1590	86.9	90.5
化合物4460		1595-1605	84.5	78.3
化合物4461		1525-1570	87.9	86.5
化合物4462		1500-1505	81.5	92.1

[0465] [表 1-78]

[0466]

	97.2	88.7	98.3	98.0	88.5	98.8	75.8
化合物463		182.5-190.0					
化合物464		182.0-184.0					
化合物465		172.0-175.0					
化合物466		117.5-118.0					
化合物467		190.0-191.0					
化合物468		123.5-124.0					

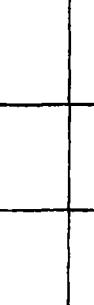
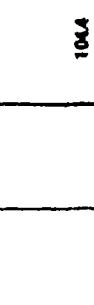
[0467] [表 1-79]

[0468]

	81.9	80.8	81.0	80.5	80.4	81.7	83.0
化合物469			120.0-121.0				
化合物470		145.5-147.0					
化合物471			147.0-149.0				
化合物472				150.0-161.0			
化合物473					181.0-192.0		
化合物474						197.5-198.0	

[0469] [表 1-80]

[0470]

化合物475		206.5-207.5		37.9	38.4
化合物476		205.5-206.5		103.0	86.1
化合物477		161.5-163.5		92.0	77.1
化合物478		182.0-184.0		104.4	85.0
化合物479		168.5-169.0		93.3	81.0
化合物480		158.0-158.5		82.1	77.4

[0471] [表 1-81]

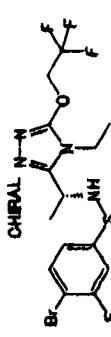
[0472]

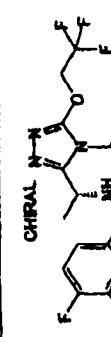
	64.3	72.3	82.9	102.0	102.2	99.5
化合物481		110.0-111.0				
化合物482		102.0-103.0				
化合物483		74.0-81.0				
化合物484		74.0-81.0				
化合物485			157.5-158.5			
化合物486			145.0-146.0			

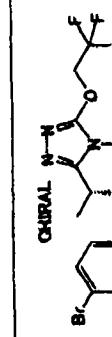
[0473] [表 1-82]

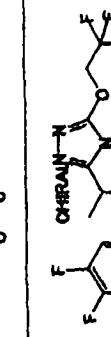
[0474]

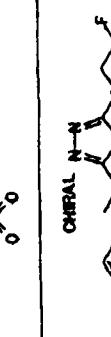
	90.4	91.4	92.4	93.3	93.7	95.7	97.9
化合物487	173.0-174.0	161.9	163.3	160.7	96.9	104.2	
化合物488	137.0-138.0						
化合物489	127.0-128.0						
化合物490		155.0-156.0					
化合物491		94.0-95.0					
化合物492			150.0-151.0				

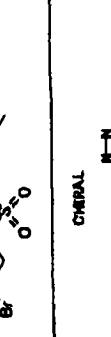
CHIRAL 
 化合物487

CHIRAL 
 化合物488

CHIRAL 
 化合物489

CHIRAL 
 化合物490

CHIRAL 
 化合物491

CHIRAL 
 化合物492

[0475] [表 1-83]

[0476]

化合物493	CHIRAL 	109.0-110.0		104.7	88.3
化合物494	CHIRAL 	109.0-170.0		102.5	87.1
化合物495	CHIRAL 	133.5-140.5		104.1	86.9
化合物496	CHIRAL 	133.0-140.0		103.2	75.7
化合物497	CHIRAL 	92.0-94.0		102.0	86.5
化合物498	CHIRAL 	(300MHz,CDCl3) δ ppm: 1.26 (t,J=7.2Hz,3H), 1.47 (t,J=8.8Hz,3H), 2.09 (s,3H), 3.37-3.83 (m,2H), 4.48-4.58 (m,1H), 5.43 (br,d,J=8.8Hz,1H), 7.21-7.29 (m,1H), 7.57 (d,J=1.17Hz,1H), 7.82 (d,J=1.18Hz,1H)		103.8	88.5

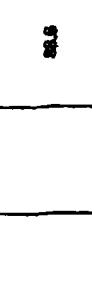
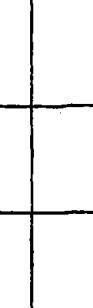
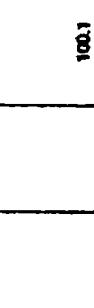
[0477] [表 1-84]

[0478]

化合物499		CHIRAL	127.0-128.0	104.7	89.1
化合物500		CHIRAL	143.5-144.5	102.7	81.8
化合物501		CHIRAL	146.5-146.5	102.3	85.4
化合物502		CHIRAL	170.0-171.0	107.8	86.3
化合物503		CHIRAL	122.0-124.0	100.9	79.3
化合物504		CHIRAL	102.0-104.0	98.4	54.0

[0479] [表 1-85]

[0480]

化合物4505		138.0-139.0	74.4	102.9	
化合物4506		158.0-169.0	88.5	96.7	
化合物4507		141.0-149.0		100.1	
化合物4508		152.0-153.0			
化合物4509		123.0-124.5			
化合物4510		177.0-179.0	70.9	105.5	

[0481] [表 1-86]

[0482]

	85.4	71.5	55.2	66.7	62.4	61.9
	96.0	105.3	96.8	96.4	102.9	100.8
化合物511		166.0-167.0				
化合物512		108.0-110.0				
化合物513		162.5-163.5				
化合物514		112.0-113.5				
化合物515			138.5-139.5			
化合物516			104.5-110.0			

[0483] [表 1-87]

[0484]

化合物4517		CHIRAL	126.0-127.0	42.7
化合物4518		CHIRAL	215.0-216.0	42.5
化合物4519		CHIRAL	(300MHz,CDCl3) δ ppm: 1.32 (t,J=7.2Hz,3H), 1.54 (d,J=6.8Hz,3H), 2.78-2.98 (m,2H), 4.03-4.20 (m,1H), 4.13 (s,2H)	42.7
化合物4520		CHIRAL	(300MHz,CDCl3) δ ppm: 1.30 (t,J=7.2Hz,3H), 1.44 (d,J=6.7Hz,3H), 1.54 (d,J=6.7Hz,3H), 1.65 (s,2H), 3.80-3.87 (m,2H), 4.08 (q,J=4.7Hz,1H), 4.51 (q,J=7.2Hz,2H)	42.7
化合物4521		CHIRAL	(300MHz,CDCl3) δ ppm: 1.30 (t,J=7.2Hz,3H), 1.41 (d,J=6.7Hz,3H), 1.58 (d,J=6.7Hz,3H), 3.79-3.91 (m,2H), 4.10-4.22 (m,1H), 5.07-5.29 (m,1H)	42.7
化合物4522		CHIRAL	(300MHz,CDCl3) δ ppm: 1.35 (t,J=7.2Hz,3H), 1.57 (d,J=6.7Hz,3H), 3.87-4.07 (m,2H), 4.11 (q,J=4.7,1H), 4.84 (q,J=4.7,1H)	42.7

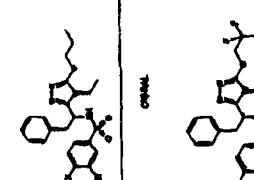
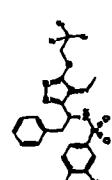
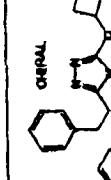
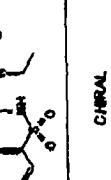
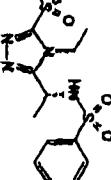
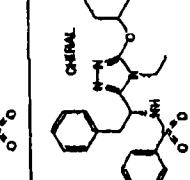
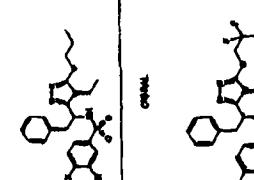
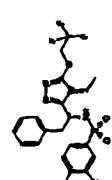
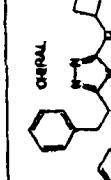
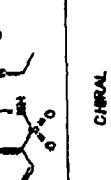
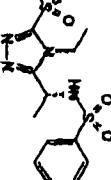
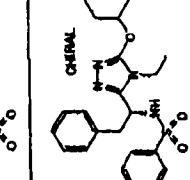
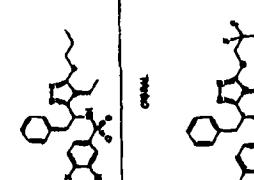
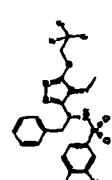
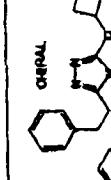
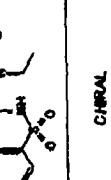
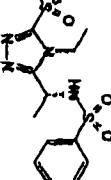
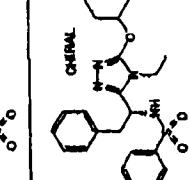
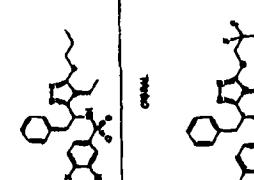
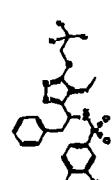
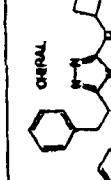
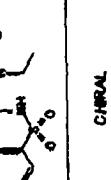
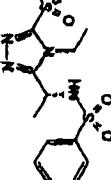
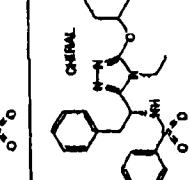
[0485] [表 1-88]

[0486]

82.5	75.0	98.0	88.9	88.7	94.0
化合物 523 	194.5-196.5 	240.5-242.5 	198.5-199.5 	232.5-234.5 	177.0-179.0

[0487] [表 1-89]

[0488]

100.2	97.2	100.5	99.5	98.9	98.3
化合物 4629 	184.0-185.0 	185.5-186.0 	204.0-205.0 	104.0-107.0 	188.0-189.0 
化合物 4629 	184.0-185.0 	185.5-186.0 	204.0-205.0 	104.0-107.0 	188.0-189.0 
化合物 4629 	184.0-185.0 	185.5-186.0 	204.0-205.0 	104.0-107.0 	188.0-189.0 
化合物 4629 	184.0-185.0 	185.5-186.0 	204.0-205.0 	104.0-107.0 	188.0-189.0 

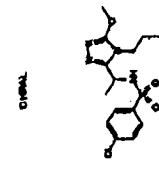
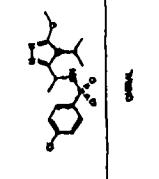
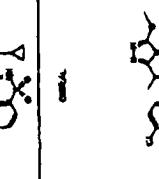
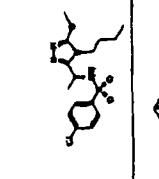
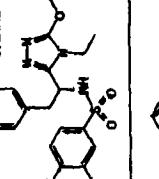
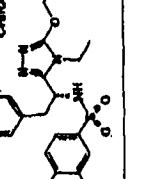
[0489] [表 1-90]

[0490]

102.1	96.4	101.4	100.4		
化合物 535 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C2=C3)C(=O)N4[C@H](CCCC[C@H]4C(=O)[C@H](O)C5=C(O)C(=O)C6=C5=C6)C(=O)N7[C@H](CCCC[C@H]7C(=O)[C@H](O)C8=C(O)C(=O)C9=C8=C9)C(=O)N</chem>	化合物 536 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C4=C(O)C(=O)C2=C4)C(=O)N5[C@H](CCCC[C@H]5C(=O)[C@H](O)C6=C(O)C(=O)C7=C6=C7)C(=O)N8[C@H](CCCC[C@H]8C(=O)[C@H](O)C9=C(O)C(=O)C10=C9=C10)C(=O)N</chem>	化合物 537 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C4=C(O)C(=O)C5=C(O)C(=O)C6=C4=C5=C6)C(=O)N7[C@H](CCCC[C@H]7C(=O)[C@H](O)C8=C(O)C(=O)C9=C8=C9)C(=O)N</chem>	化合物 538 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C4=C(O)C(=O)C5=C(O)C(=O)C6=C4=C5=C6)C(=O)N7[C@H](CCCC[C@H]7C(=O)[C@H](O)C8=C(O)C(=O)C9=C8=C9)C(=O)N</chem>	化合物 539 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C4=C(O)C(=O)C5=C(O)C(=O)C6=C4=C5=C6)C(=O)N7[C@H](CCCC[C@H]7C(=O)[C@H](O)C8=C(O)C(=O)C9=C8=C9)C(=O)N</chem>	化合物 540 <chem>CN(C)C[C@H]1[C@@H](CCCC[C@H]1C(=O)[C@H](O)C2=C(O)C(=O)C3=C(O)C(=O)C4=C(O)C(=O)C5=C(O)C(=O)C6=C4=C5=C6)C(=O)N7[C@H](CCCC[C@H]7C(=O)[C@H](O)C8=C(O)C(=O)C9=C8=C9)C(=O)N</chem>
148.5-150.0	160.0-162.0	174.0-176.0	120.5-123	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.18(s, J=7.4 Hz, 3H), 2.06(d, J=12.4, 8.6 Hz, 1H), 3.33(d, J=134.5, 7.1 Hz, 1H), 3.35-3.38(m, 2H), 4.07(d, J=9.8, 7.1 Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 7.10-7.26(m, 5H)	187.5-188.0
					96.3

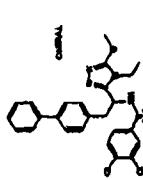
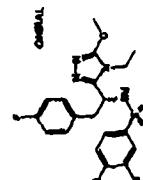
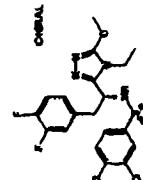
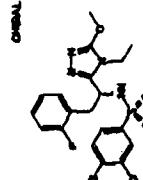
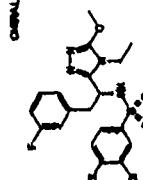
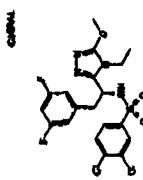
[0491] [表 1-91]

[0492]

	75.8	97.1	99.9	92.3	93.1	101.4	47.5	100.5	101.2	98.9
化合物541		141.5-142.0								
化合物542		178.0-180.0								
化合物543		182.0-184.0								
化合物44		118.5-120.0								
化合物45		186.0-188.0								
化合物46		164.5-165.5								

[0493] [表 1-92]

[0494]

85.4	90.5	94.7	94.6	100.9	97.2
化合物 547 	181.0-185.0	177.0-178.5	204.0-207.5	143.0-144.5	181.5-183.0
化合物 548 					
化合物 549 					
化合物 550 					
化合物 551 					
化合物 552 					

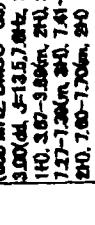
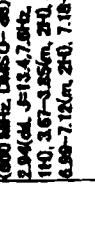
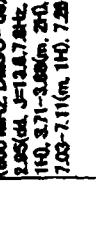
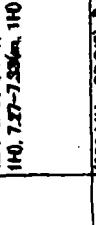
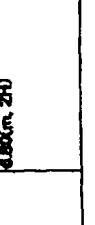
[0495] [表 1-93]

[0496]

94.2	22.0						
化合物553 	223.0-230.0 	238.0-237.0 	(600 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.90(s, 3H, J=6.3Hz, 3H), 1.27(q, J=7.8Hz, 3H), 3.03-3.26(m, 2H), 3.37-4.01(m, 1H), 4.00(s, 2H), 4.54-4.84(m, 1H), 6.87-7.02(m, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.66(s, 1H), 7.68-7.82Hz, 1H), 7.55-7.67(m, 1H), 7.73-7.83(m, 1H)	(600 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.10(s, 3H, J=7.1Hz, 3H), 1.53-1.56(m, 2H), 2.29-2.43(m, 4H), 2.50(t, J=7.1Hz, 2H), 2.84(d, J=7.3J, 7.3Hz, 1H), 3.16(d, J=12.8, 9.9Hz, 1H), 3.50-3.65(m, 4H), 3.85-3.88(m, 2H), 3.87-4.06(m, 1H), 4.35(t, J=7.8Hz, 2H), 7.12-7.30(m, 5H)	(600 MHz, CDCl3) δ ppm: 0.20-0.26(m, 2H), 0.55-0.61(m, 2H), 1.17(s, 3H, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.34(m, 1H), 2.12(d, J=13.3, 8.7Hz, 1H), 3.39(m, J=11.1, 5.7Hz, 1H), 4.09-4.26(m, 2H), 4.02(d, J=4.1, 7.7Hz, 1H), 4.21-4.25(m, 2H), 7.14-7.30(m, 5H)	CH3Cl	化合物556
化合物554 							
化合物555 							
化合物556 							
化合物557 							
化合物558 							

[0497] [表 1-94]

[0498]

化合物 559		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm: 1.13(s, J=7.2Hz, 3H), 3.00(d, J=13.5, 7.8Hz, 1H), 3.22(dd, J=13.5, 6.8Hz, 1H), 3.67-3.86(m, 2H), 3.98(s, 3H), 4.95-4.96(m, 1H), 7.17-7.30(m, 2H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.68-7.70(m, 2H)				
化合物 560		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm: 1.11(s, J=7.3Hz, 3H), 2.94(d, J=13.4, 7.8Hz, 1H), 3.18(d, J=13.6, 6.4Hz, 1H), 3.27-3.86(m, 2H), 3.97-4.04(m, 1H), 3.98(s, 3H), 6.9-7.12(m, 2H), 7.18-7.30(m, 2H)				
化合物 561		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm: 1.14(s, J=7.3Hz, 3H), 3.03(d, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 3.18(d, J=13.6, 6.4Hz, 1H), 3.27-3.86(m, 2H), 3.97-4.04(m, 1H), 3.98(s, 3H), 7.03-7.11(m, 1H), 7.28-7.37(m, 2H)				
化合物 562		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃ -d ₆) δ ppm: 1.16(s, J=7.1Hz, 3H), 3.07(d, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 3.18(d, J=13.6, 6.4Hz, 1H), 3.27-3.76(m, 1H), 3.80-3.86(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.94-4.98(m, 1H), 7.23-7.36(m, 2H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.27-7.35(m, 1H)				
化合物 563		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.21(s, J=7.1Hz, 3H), 3.07(d, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 3.25(d, J=13.6, 6.4Hz, 1H), 3.17-3.86(m, 2H), 4.12-4.26(m, 1H), 4.15(s, 3H), 6.89-6.96(m, 2H), 6.97-7.01(m, 1H), 7.23-7.30(m, 1H)				
化合物 564		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.24(s, J=7.1Hz, 3H), 3.08(d, J=13.7, 7.8Hz, 1H), 3.27(d, J=13.7, 6.7Hz, 1H), 3.21-3.86(m, 1H), 3.81-3.89(m, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.14(s, 3H), 6.86-6.91(m, 1H), 6.74-6.80(m, 2H)				

[0499] [表 1-95]

[0500]

化合物#4565		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3.08(2d, J=13.4 Hz, 1H), 3.18(s, 3H), 3.24(4d, J=13.4 Hz, 1H), 4.05-4.14(m, 1H), 4.11(s, 3H), 7.13-7.23(m, 5H)
化合物#4566		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.93(s, 3H), 1.47-1.50(m, 2H), 2.07(4d, J=13.5 Hz, 1H), 2.37(4d, J=13.5 Hz, 1H), 3.44-3.50(m, 1H), 3.86(m, 1H), 4.01(4d, J=13.5 Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 7.14-7.32(m, 5H)
化合物#4567		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.25(4, J=9 Hz, 3H), 1.28(4, J=9 Hz, 3H), 3.04(4d, J=13.5 Hz, 1H), 3.26(4d, J=13.5 Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 4.21-4.29(m, 1H), 7.15-7.36(m, 6H)
化合物#4568		CH ₂ Cl ₂	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0.65-0.75(m, 1H), 0.89-0.95(m, 3H), 2.13-2.22(m, 1H), 3.11(4d, J=13.5 Hz, 1H), 3.24(4d, J=13.5 Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 4.21-4.29(m, 1H), 7.11-7.25(m, 5H)

[0501] 工业实用性

[0502] 本发明的化合物是优良的Edg-1(S1P₁)配体，因此作为克罗恩氏病、过敏性大肠炎、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、全身性红斑狼疮等自身免疫疾病、风湿性关节炎、哮喘、特应性皮炎、脏器移植后的排斥反应、癌症、网膜病、银屑病、变形性关节病、老年性黄斑变性等疾病的治疗剂、预防剂是有用的。