



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 102548409 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201080044608. 4

C07C 211/19(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 05

A61K 31/138(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00(2006. 01)

61/231, 539 2009. 08. 05 US

A61P 37/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 04. 01

CN 1791592 A , 2006. 06. 21, 说明书第 47

(86) PCT国际申请的申请数据

页, 化合物 114 和 115 ; 权利要求 10, 权利要求 1.

PCT/US2010/044607 2010. 08. 05

US 2007/0173487 A1 , 2007. 07. 26, 说明

(87) PCT国际申请的公布数据

书.

W02011/017561 EN 2011. 02. 10

WO 2007/092638 A1 , 2007. 08. 16, 说明

书.

(73) 专利权人 比奥根 MA 公司

审查员 王伟民

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J. 托马斯 刘晓高 林盈翔

郑国柱 马斌 R. D. 考德威尔

K. M. 古基安 G. 库马拉维尔

A. G. 塔弗拉斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 215/12(2006. 01)

C07D 215/18(2006. 01)

C07D 239/72(2006. 01)

权利要求书4页 说明书111页

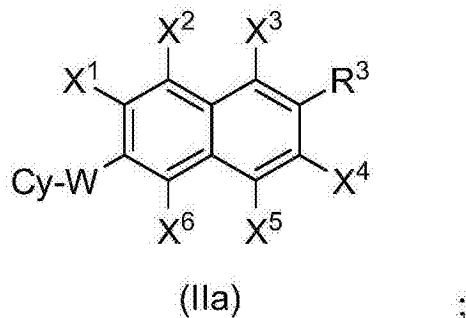
(54) 发明名称

二环芳基鞘氨醇 1- 磷酸酯类似物

(57) 摘要

提供对 S1P 受体中的一种或多种具有激动活性的化合物。所述化合物是鞘氨醇类似物, 其在磷酸化后能够对 S1P 受体表现为激动剂。

1. 式 (IIa) 的化合物

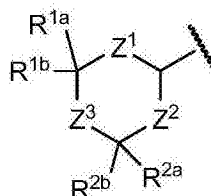


其中：

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 和 X^6 各自独立地是氢，卤基，烷基或卤代烷基，其中所述烷基为甲基，乙基，*n*-丙基，异-丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基，庚基或辛基；

W 是 -O-；

Cy 具有下式：



其中：

Z^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

Z^2 是 $-\text{CH}_2-$ ；

Z^3 是键；

R^{1a} 和 R^{2a} 均是氢；

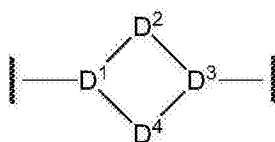
R^{1b} 是氟，氯，溴，碘，甲基，三氟甲基，乙基，丙基，异丙基，*n*-丁基，*i*-丁基，*t*-丁基，*n*-戊基，异戊基，1,1-二甲基丙基，新戊基，环戊基，*n*-己基或环己基；

R^{2b} 是氢；

R^3 是 $-\text{L}^1-\text{J}-\text{L}^2-\text{T}^1$ ；

L^1 是 $-\text{C}(\text{R}^f\text{R}^g)-$ ；

J 是 $-\text{N}(\text{R}^f)-$ ；或 J 是



其中

D^1 和 D^3 各自独立地是 $-\text{N}^f$ 或 $-\text{CR}^f$ ；

D^2 是 $-\text{C}(\text{R}^f\text{R}^g)]_k-$ ；和

D^4 是 $-\text{C}(\text{R}^f\text{R}^g)]_m-$ ；

其中 k 是 1 或 2；以及 m 是 1, 2 或 3；

L^2 是 $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$ 或键；

条件是 L^1 , J , 和 L^2 至少一种不是键；

T^1 是 $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, 或 $-S(O)_2OR^f$ ；

G 各自独立地是氢，羟基，卤素或三氟甲基；

R^f 和 R^g 各自独立地是氢或烷基，

其中所述烷基为甲基，乙基， n -丙基，异-丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基，庚基或辛基；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 T^1 是 $-C(O)(OR^f)$ ；或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中 T^1 是 $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$ ；或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中 X^6 是卤基，烷基或卤代烷基，其中所述烷基为甲基，乙基， n -丙基，异-丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基，庚基或辛基；或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中 G 各自独立地是氟或羟基；或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中 X^2 是甲基；或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其中 X^2 是氟，氯，溴，甲基，二氟甲基，三氟甲基，乙基，丙基，异丙基或丁基；或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物，其中化合物表现出 $5P_5$ 拮抗剂或激动活性；或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物，其中化合物表现出 $5P_4$ 拮抗剂或激动活性；或其药学上可接受的盐。

10. 化合物，选自：

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺；

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺；

2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸；

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸；

2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸；

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸；

3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)丙酸；

1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸；

1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸；

1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸；

1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸；

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸；

3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二氟丙酸;
2,2-二氟-3-((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸;
2-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)氨基)乙酸;
4-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)氨基)丁酸;
(R)-1-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)哌啶-3-羧酸;
(S)-1-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)哌啶-3-羧酸;
4-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)丁酸;
5-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)戊酸;
6-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)己酸;
2-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)氨基)乙基膦酸;
3-([6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基)-丙酸;
{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸;
4-([6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基)-丁酸;
1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸;以
及
1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸酯;
或其药学上可接受的盐。

11. 一种药物组合物,包含药学上可接受的载体和权利要求1-10中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的药物中的用途,其中涉及鞘氨醇1-磷酸酯受体的活性,以及这种活性的激动是期望的。

13. 权利要求12所述的用途,其中所述病理状况是多发性硬化,自身免疫性疾病,慢性炎性病患,哮喘,炎症性神经病,关节炎,移植,克罗恩氏病,溃疡性结肠炎,红斑狼疮,牛皮癣,缺血-再灌注损伤,实体肿瘤,肿瘤转移,与血管生成相关的疾病,血管疾病,疼痛病症,急性病毒性疾病,炎症性肠症,胰岛素或非-胰岛素依赖性糖尿病。

14. 权利要求13所述的用途,其中所述病理状况是神经性疼痛。

15. 权利要求13所述的用途,其中所述病理状况是自身免疫性疾病。

16. 权利要求15所述的用途,进一步包括向所述哺乳动物施用有效量的药物,所述药物选自:皮质类固醇类,支气管扩张剂,止咳药,抗炎药,抗风湿药,免疫抑制剂,抗代谢物,免疫调整剂,抗牛皮癣剂,和抗糖尿病药。

17. 权利要求15所述的用途,其中所述自身免疫性疾病是葡萄膜炎,I型糖尿病,类风湿性关节炎,炎症性肠病或多发性硬化。

18. 权利要求17所述的用途,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化。

19. 权利要求13所述的用途,其中所述病理状况的所述预防或治疗是改变淋巴细胞运输。

20. 权利要求19所述的用途,其中所述改变淋巴细胞运输提供延长的同种异体移植物存活。

21. 权利要求20所述的用途,其中所述同种异体移植物是用于移植。

22. 权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的药物中的用途, 其中涉及活性 S1P 裂解酶, 以及所述 S1P 裂解酶的抑制是期望的。

23. 权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的药物中的用途, 其中涉及所述鞘氨醇 1- 磷酸酯受体的活性, 以及这种活性的拮抗是期望的。

24. 权利要求 23 所述的用途, 其中所述病理状况是多发性硬化, 自身免疫性疾病, 慢性炎性病患, 哮喘, 炎症性神经病, 关节炎, 移植排斥, 克罗恩氏病, 溃疡性结肠炎, 红斑狼疮, 牛皮癣, 缺血 - 再灌注损伤, 实体肿瘤, 肿瘤转移, 与血管生成相关的疾病, 血管疾病, 疼痛病症, 急性病毒性疾病, 炎症性肠症, 胰岛素或非 - 胰岛素依赖性糖尿病, 抑制的细胞迁移, 过度增殖和效应器细胞因子的分泌或缺乏抑制细胞因子 IL-10 的分泌。

25. 权利要求 23 所述的用途, 其中所述病理状况是多发性硬化。

二环芳基鞘氨醇 1- 磷酸酯类似物

背景技术

[0001] 鞘氨醇 1- 磷酸酯 (S1P) 是溶血磷脂介体,其通过刺激内皮细胞分化基因 (EDG) 受体家族的五个成员而诱发多种细胞反应。EDG 受体是 G- 蛋白偶联受体 (GPCR),且在刺激后,通过激活异源三聚 G- 蛋白 α (G_α) 亚基和 β - γ ($G_{\beta\gamma}$) 二聚物来传送第二信使信号。最终,该 S1P 驱使的信号传导导致细胞存活、增加的细胞迁移以及经常有丝分裂发生。靶向 S1P 受体的激动剂的最新进展已提供关于该信号传导系统在生理学体内稳态中的作用的理理解。例如,免疫调节剂 FTY720 (2- 氨基 -2-[2-(4- 辛基苯基) 乙基] 丙烷 1,3- 二醇) 在磷酸化后是 5 个 S1P 受体中 4 个的激动剂,并显示了其影响 S1P 受体活性影响了淋巴细胞运输 (lymphocyte trafficking)。而且,S1P 类型 1 受体 ($S1P_1$) 拮抗剂导致肺毛细血管内皮的渗漏,这显示 S1P 可以涉及保持内皮细胞屏障在一些组织床 (tissue bed) 中的完整性。S1P 类型 4 受体 ($S1P_4$) 主要在白细胞中表达,以及具体而言,通过抑制效应器细胞因子的分泌和增殖,同时通过增强抑制细胞因子 IL-10 的分泌, S1P4 介导 S1P 的免疫抑制作用。例如,参见 Wang, W. et. al., (2005) FASEB J. 19(12):1731-3, 将其通过引用全部并入。S1P 类型 5 受体 ($S1P_5$) 专有地在少突胶质细胞和少突胶质前体细胞 (OPC) 中表达,并且对于细胞迁移为至关重要的。S1P₅ 的刺激抑制 OPC 迁移,在脑发育期间所述 OPC 通常迁移相当的距离。例如,参见 Novgorodov, A. et al., (2007) FASEB J, 21:1503-1514, 将其通过引用全部并入。

[0002] 已经证实 S1P 诱导很多细胞过程,其包括导致血小板聚集、细胞增殖、细胞形态学、肿瘤细胞侵袭、内皮细胞趋化性和血管生成。因此, S1P 受体是用于治疗应用例如创伤愈合和肿瘤生长抑制、和自身免疫性疾病的靶。

[0003] 鞘氨醇 -1- 磷酸酯部分地通过一组命名为 $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$ 和 $S1P_5$ (以前为 EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 和 EDG8) 的 G 蛋白偶联受体向细胞发信号。EDG 受体是 G- 蛋白偶联受体 (GPCR),且在刺激后,通过激活异源三聚 G- 蛋白 α (G_α) 亚基和 β - γ ($G_{\beta\gamma}$) 二聚物来传送第二信使信号。这些受体共用 50-55% 相同的氨基酸序列,并且与结构上相关的溶血磷脂酸 (LPA) 的三种其他受体 (LPA_1 , LPA_2 和 LPA_3 (以前为 EDG2, EDG4 和 EDG7) 聚类。

[0004] 当配体与受体结合时,构象转换在 G- 蛋白偶联受体 (GPCR) 中被诱发,导致在缔合的 G- 蛋白的 α - 亚基上 GDP 被 GTP 替代,随后释放 G- 蛋白进入细胞质。然后 α - 亚基从 β - γ - 亚基解离,继而每个亚基能够与效应物蛋白质缔合,所述效应物蛋白质激活导致细胞反应的第二信使。最终,在 G- 蛋白上的 GTP 被水解为 GDP,且 G- 蛋白的亚基相互重新缔合,然后与所述受体缔合。放大在一般的 GPCR 途径中起着主要的作用。一个配体与一个受体的结合导致很多 G- 蛋白的激活,每个能与很多导致放大的细胞反应的效应物蛋白质缔合。通常,取决于什么 G 蛋白是受体的下游,化合物能够从拮抗剂转换至激动剂。当 G_α 是下游时,靶向 $S1P_4$ 受体的化合物能够用作拮抗剂。具有不同的 G 蛋白 (G_i) 下游的激动剂化合物可以是激动剂,这是可能的。

[0005] S1P 受体成为良好的药物靶,因为单个受体是组织且反应特异性的。S1P 受体的组织特异性是期望的,因为对一个受体有选择性的激动剂或拮抗剂的发展使细胞反应局限于

含有所述受体的组织,限制了不必要的副作用。S1P 受体的反应特异性也是重要的,因为其允许开发能引发或抑制某些细胞反应而不影响其他反应的激动剂或拮抗剂。S1P 受体的反应特异性也是重要的,因为在不影响其他反应下它允许激动或抑制某些细胞反应的激动剂或拮抗剂的形成。例如, S1P 受体的反应特异性能够实现能引发血小板聚集而不影响细胞形态学的 S1P 模拟物。

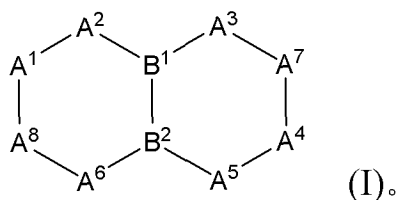
[0006] 鞘氨醇-1-磷酸酯作为鞘氨醇的代谢产物在其与鞘氨醇激酶的反应中形成,且在存在高水平的鞘氨醇激酶且缺乏 S1P 裂解酶的血小板中储存。S1P 在血小板聚集期间释放,在血清中蓄积,并且还在恶性的腹水中存在。通过被外磷酸水解酶、特别是鞘氨醇-1-磷酸酯磷酸水解酶水解, S1P 的可逆的生物降解最有可能发生。S1P 的不可逆的降解被 S1P 裂解酶催化,获得乙醇胺磷酸酯和十六碳烯醛。

[0007] 发明概述

[0008] 目前对于新型、有效、和选择性试剂是有需求,所述试剂是 S1P 受体具有增强的效能、选择性、和口服生物利用度的激动剂。此外,在本领域对于这些化合物的合成和用途的鉴定是有需求的。

[0009] 在一个方面,化合物能够具有式 (I) :

[0010]



[0011] 在式 (I) 中, A^1 能够是 $-CX^1=$, $-C(X^1)_2-$, $-N=$, $-NX^1-$, $-O-$, $-S-$ 或键; A^2 能够是 $-CX^2=$, $-C(X^2)_2-$, $-N=$, $-NX^2-$, $-O-$ 或 $-S-$; A^3 能够是 $-CX^3=$, $-C(X^3)_2-$, $-N=$, $-NX^3-$, $-O-$, $-S-$ 或键; A^4 能够是 $-CX^4=$, $-C(X^4)_2-$, $-N=$, $-NX^4-$, $-O-$, $-S-$ 或键; A^5 能够是 $-CX^5=$, $-C(X^5)_2-$, $-N=$, $-NX^5-$, $-O-$ 或 $-S-$; A^6 能够是 $-CX^6=$, $-C(X^6)_2-$, $-N=$, $-NX^6-$, $-O-$, $-S-$ 或键; A^7 能够是 $-C(R^3)=$, $-C(R^3R^f)-$ 或 $-NR^3-$; 以及 R^8 能够是 $-C(-W-Cy)=$, $-C(-W-Cy)(R^f)-$ 或 $-N(-W-Cy)-$ 。

[0012] B^1 能够是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \diagdown \end{array}$, 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$; 以及 B^2 能够是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \parallel \\ \diagdown \end{array}$, 或 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$ 。

[0013] 在式 (I) 中, A^1 , A^3 , A^4 , 和 A^6 中不超过 1 种是键; B^1 和 B^2 不同时是 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$; 以及 A^1-A^8 和 B^1-B^2 中不超过 4 个环原子是 N, O 或 S。

[0014] X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , 和 X^6 各自独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 卤代环烷基, 烷氧基, 卤代烷氧基, 环烷氧基, 卤代环烷氧基, 酰基, 氨基酰基, $-N(R^fR^g)$, $-N(R^f)SO_2R^g$, $-SO_2R^f$, $-S(O)_2N(R^fR^g)$, $-CO_2R^f$, 三烷基氨基, 芳基或杂芳基。

[0015] W 能够是 $-C(R^fR^g)-$, $-N(R^f)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 。

[0016] Cy 能够是环烷基, 螺环烷基, 环烯基, 螺环烯基, 杂环基, 螺杂环基, 芳基或杂芳基。Cy 能够任选地被 1-6 个取代基取代, 所述取代基选自: 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-N(R^fR^g)$, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烯基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 烷氧基, 环烷基烷氧基, 环烯基烷氧基, 杂环基烷氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 酰基, 环烷

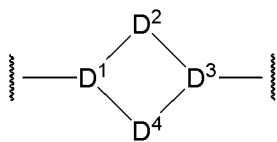
基酰基, 环烯基酰基, 杂环基酰基, 芳基酰基, 杂芳基酰基, 硫代烷基, 烯基, 炔基, 环烯基, 杂环基, 芳基或杂芳基。

[0017] R^3 能够是 $-L^1-J-L^2-T^1$ 。

[0018] L^1 能够是 $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^f)C(O)-$, $-N(R^f)-$, $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$ 或键。

[0019] J 能够是 $-[C(R^fR^g)]_n-$, $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$ 或键, 其中 n 各自独立地能够是 0 至 5 的整数; 或 J 能够是

[0020]



[0021] 其中 D^1 和 D^3 各自独立地能够是 $-N$ 或 $-C^{R^f}$ 。

[0022] D^2 能够

[0023] 是 $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$ 或 $-N(R^f)-[(C(R^fR^g))]_k-$ 。 D^4 能够是 $-[C(R^fR^g)]_m-$ 。 k 能够是 1 或 2; 以及 m 能够是 0, 1, 2 或 3。 D^1-D^4 中不超过 2 个环原子能够是 N 或 O。

[0024] L^2 能够是 $-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fG)-$, $-C(G)_2-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fR^g)-$, $-C(R^fR^g)-C(R^fG)-$, $-C(R^fR^g)-C(G)_2-$ 或键。

[0025] L^1 , J 和 L^2 至少一种不是键。

[0026] T^1 能够是 $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, 四唑基, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-Si(O)OH$, $-B(OH)_2$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$ 或 $-P(O)_2(OR^f)$ 。

[0027] G 各自独立地能够是氢, 羟基, 卤素或三氟甲基。

[0028] R^f 各自独立地能够是氢, 羟基, 卤基, 烷基, 卤代烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂芳基, 杂环基或 NH_2 。烷基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂芳基和杂环各自任选地能够被独立地选自下列基团的 1 至 5 个取代基取代: 卤基, 氧代, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, 烷基, $-OCG_3$, 烷氧基, 环烷氧基, 环烯氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基氨基, 氨基酰基, 烷基磺酰基, 烷基氨基磺酰基或二烷基氨基磺酰基。

[0029] R^g 各自独立地能够是氢, 羟基, 卤基, 烷基, 卤代烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂芳基或杂环基。烷基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂芳基和杂环各自任选地能够被独立地选自下列基团的 1 至 5 个取代基取代: 卤基, 氧代, $-CN$, $-CHO$, $-CG_3$, $-OH$, $-NO_2$, 烷基, $-OCG_3$, 烷氧基, 环烷氧基, 环烯氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基氨基, 氨基酰基, 烷基磺酰基, 烷基氨基磺酰基, 能够是二烷基氨基磺酰基。

[0030] 化合物能够为以药学上可接受的盐形式。

[0031] 在一些情况下, A^7 能够是 $-CR^3=$, A^8 能够是 $-C(-W-Cy)=$, B^1 能够是 $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \parallel \end{array}$, 以及 B^2

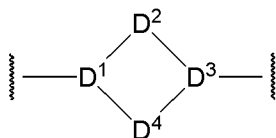
能够是 $\begin{array}{c} \parallel \\ C \end{array}$ 。 A^1-A^6 的, A^1-A^6 的 0, 1 或 2 个环原子能够是 N。 A^1-A^6 的剩余环原子能够各自是 C。 A^1 能够是 $-CX^1=$, A^2 能够是 $-CX^2=$, 以及 A^6 能够是 $-CX^6=$ 。 A^3 能够是 $-CX^3=$, A^4 能够是 $-CX^4=$, 以及 A^5 能够是 $-CX^5=$ 。

[0032] 在一些情况下, A^1 能够是 $-CX^1=$, A^2 能够是 $-CX^2=$, A^6 能够是 $-CX^6=$, A^8 能够是 $-C(-W-Cy)=$, B^1 是 $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \parallel \\ \diagdown \end{array}$, B^2 能够是 $\begin{array}{c} \parallel \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$, 以及 A^3 , A^7 , A^4 , 和 A^5 , 能够分别是: $-NX^3$, $-C(R^3R^f)-$, 键, 和 $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-NR^3-$, $-C(X^4)_2-$, 和 $-C(X^5)_2-$; $-C(X^3)_2-$, $-C(R^3R^f)-$, $-NX^4-$, 和 $-C(X^5)_2-$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, 和 $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-N=$, 和 $-CX^5=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, 和 $-CX^5=$; $-N=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, 和 $-N=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-CX^4=$, 和 $-N=$; $-CX^3=$, $-CR^3=$, $-N=$, 和 $-N=$; $-NX^3$, $-CR^3=$, 键, 和 $-CX^5=$; 或 $-CX^3=$, $-CR^3=$, 键, 和 $-NX^5-$ 。

[0033] 在一些情况下, A^3 能够是 $-CX^3=$, A^4 能够是 $-CX^4=$, A^5 能够是 $-CX^5=$, A^7 能够是 $-CR^3=$, B^1 能够是 $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \parallel \\ \diagdown \end{array}$, B^2 能够是 $\begin{array}{c} \parallel \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$, 以及 A^2 , A^1 , A^8 , 和 A^6 能够分别是: $-CX^2=$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)$, 和 $-N=$; $-CX^2=$, $-N=$, $-C(-W-Cy)$, 和 $-N=$; $-NX^2-$, $-CX^1=$, $-C(-W-Cy)=$, 和 键; $-NX^2-$, 键, $-C(-W-Cy)=$, 和 $-CX^6=$; 或 $-CX^2=$, 键, $-C(-W-Cy)=$, 和 $-NX^6-$ 。

[0034] 在一些情况下, A^1 , A^2 , A^5 - A^8 和 B^1 - B^2 的各环原子是 C, 以及 A^3 和 A^4 各自独立地是 C 或 N。 L^1 能够是 $-C(R^fR^g)-$ 以及 J 能够是 $-NR^f-$ 或者

[0035]



[0036] 其中

[0037] D^1 和 D^3 各自独立地是 $-N$ 或 $-CR^f$;

[0038] D^2

[0039] 是 $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$ 或 $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_k-$; 以及

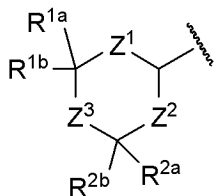
[0040] D^4 是 $-[C(R^fR^g)]_m-$;

[0041] 其中 k 是 1 或 2; 以及 m 是 0, 1, 2 或 3;

[0042] 条件是 $D1-D4$ 中不超过 2 个环原子是 N 或 O。 R^f 和 R^g 各自独立地能够是氢或烷基。 T^1 能够是 $-C(O)(OR^f)$ 。 T^1 能够是 $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, 四唑基或 $-S(O)_2OR^f$ 。 X^6 能够是吸电子基团。 X^6 能够是卤基, 烷基或卤代烷基。 G 各自独立地能够是氟代或羟基。

[0043] 在一些情况下, Cy 能够具有式:

[0044]



[0045] Z^1 能够是键, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0046] Z^2 能够是键, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0047] Z^3 能够是键, $-[C(R^{dR^e})]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0048] x , y 和 z 各自独立地能够是 1, 2 或 3。

[0049] R^d 各自和 R^e 各自独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 烷基, 烯基, 烷氧基或环烷基。

[0050] R^{1a} 和 R^{1b} 独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烯基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 烷氧基, 环烷基烷氧基, 环烯基烷氧基, 杂环基烷氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 酰基, 环烷基酰基, 环烯基酰基, 杂环基酰基, 芳基酰基, 杂芳基酰基, 硫代烷基, 烯基, 炔基, 环烯基, 杂环基, 芳基或杂芳基。当在一起时, R^{1a} 和 R^{1b} 能够是 C_2-C_5 亚烷基或 C_2-C_5 亚烯基。

[0051] R^{2a} 和 R^{2b} 独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烯基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 烷氧基, 环烷基烷氧基, 环烯基烷氧基, 杂环基烷氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 酰基, 环烷基酰基, 环烯基酰基, 杂环基酰基, 芳基酰基, 杂芳基酰基, 硫代烷基, 烯基, 炔基, 环烯基, 杂环基, 芳基或杂芳基。

[0052] 当在一起时, R^{1a} 和 R^{2a} 能够是 C_1-C_5 亚烷基或 C_2-C_5 亚烯基。

[0053] R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地能够被 0-5 个选自下列的取代基取代: 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$ 或 $-CO_2R^f$ 。

[0054] R^{1a} 和 R^{2a} 两者能够都是氢。 Z^1 能够是 $-CH_2CH_2-$ 。 Z^2 能够是 $-CH_2-$ 。 Z^3 能够是键。

[0055] R^{1b} 能够是氟, 氯, 溴, 碘, 甲基, 三氟甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, n -丁基, i -丁基, t -丁基, n -戊基, 异戊基, 1, 1-二甲基丙基, 新戊基, 环戊基, n -己基, 环己基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 乙氧基, n -丙氧基, i -丙氧基, n -丁氧基, i -丁氧基, t -丁氧基, n -戊基氧基, i -戊基氧基, 1, 1-二甲基丙氧基, 新戊基氧基, 环戊基氧基, n -己基氧基或环己基氧基。

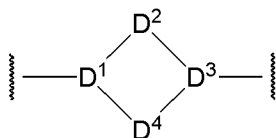
[0056] 在一些情况下, W 是 O , Z^1 是 $-[C(R^{dR^e})]_x-$, Z^2 是 $-[C(R^{dR^e})]_y-$, 以及 Z^3 是 $-[C(R^{dR^e})]_z-$ 。在一些情况下, X^2 是甲基。在一些情况下, W 是 $-O-$ 。在一些情况下, A^1-A^8 和 B^1-B^2 的各环原子是 C 。在一些情况下, A^1-A^3 , A^5-A^8 和 B^1-B^2 的各环原子是 C , 以及 A^4 是 N 。在一些情况下, A^1-A^2 , A^4-A^8 和 B^1-B^2 的各环原子是 C , 以及 A^3 是 N 。化合物能够为以药学上可接受的盐的形式。

[0057] 在一些情况下, A^2 能够是 $-CX^2=$, 以及 X^2 是氟, 氯, 溴, 甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或丁基。

[0058] 在一些情况下, A^1 能够是 CH ; A^2 能够是 $-CX^2=$, 以及 X^2 是氟, 氯, 溴, 甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或丁基。 A^3 能够是 CH ; A^4 能够是 CH ; A^5 能够是 CH ; A^6 能够是 CH ; A^7 能够是 $C(R^3)$; A^8 能够是 $C(-W-Cy)$; B^1 能够是 $\begin{array}{c} \diagup \\ C \\ \diagdown \end{array}$, 以及 B^2 能够是 $\begin{array}{c} \parallel \\ C \end{array}$ 。

[0059] A^1 , A^2 , A^5-A^8 和 B^1-B^2 的各环原子是 C , 以及 A^3 和 A^4 各自独立地是 C 或 N 。 L^1 能够是 $-C(R^fR^g)-$ 以及 J 能够是 $-NR^f-$ 或者

[0060]



[0061] 其中

[0062] D^1 和 D^3 各自独立地是 $-\overset{\diagup}{N}\overset{\diagdown}{}$ 或 $-\overset{\diagup}{C}R^f\overset{\diagdown}{}$;

[0063] D^2

[0064] 是 $-[C(R^fR^g)]_k-$, $-[C(R^fR^g)]_k-N(R^f)-$, $-[C(R^fR^g)]_k-O-$, $-N(R^f)-$ 或 $-N(R^f)-[(CR^fR^g)]_k-$; 以及

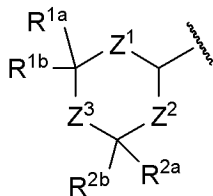
[0065] D^4 是 $-[C(R^fR^g)]_m-$;

[0066] 其中 k 是 1 或 2; 以及 m 是 0, 1, 2 或 3;

[0067] 条件是 $D1-D4$ 中不超过 2 个环原子是 N 或 O 。 R^f 和 R^g 各自独立地能够是氢或烷基。 T^1 能够是 $-C(O)(OR^f)$ 。 T^1 能够是 $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, 四唑基或 $-S(O)_2OR^f$ 。 X^6 能够是吸电子基团。 X^6 能够是卤基, 烷基或卤代烷基。 G 各自独立地能够是氟代或羟基。

[0068] 在一些情况下, Cy 可具有下式:

[0069]



[0070] Z^1 能够是键, $-[C(R^dR^e)]_x-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0071] Z^2 能够是键, $-[C(R^dR^e)]_y-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0072] Z^3 能够是键, $-[C(R^dR^e)]_z-$, $-CR^d=CR^e-$, $-O-$ 或 $-NR^f-$ 。

[0073] x , y 和 z 各自独立地是 1, 2 或 3。

[0074] R^d 各自和 R^e 各自独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 烷基, 烯基, 烷氧基或环烷基。

[0075] R^{1a} 和 R^{1b} 独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烯基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 烷氧基, 环烷基烷氧基, 环烯基烷氧基, 杂环基烷氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 酰基, 环烷基酰基, 环烯基酰基, 杂环基酰基, 芳基酰基, 杂芳基酰基, 硫代烷基, 烯基, 炔基, 环烯基, 杂环基, 芳基或杂芳基。 R^{1a} 和 R^{1b} , 当在一起时, 能够是 C_2-C_5 亚烷基或 C_2-C_5 亚烯基。

[0076] R^{2a} 和 R^{2b} 独立地能够是氢, 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烯基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 烷氧基, 环烷基烷氧基, 环烯基烷氧基, 杂环基烷氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 酰基, 环烷基酰基, 环烯基酰基, 杂环基酰基, 芳基酰基, 杂芳基酰基, 硫代烷基, 烯基, 炔基, 环烯基, 杂环基, 芳基或杂芳基。

[0077] 当在一起时, R^{1a} 和 R^{2a} 能够是 C_1-C_5 亚烷基或 C_2-C_5 亚烯基。

[0078] R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , 和 R^{2b} 各自独立地能够被 0-5 个选自下列的取代基取代: 卤基, 羟基, 硝基, 氰基, $-NR^fR^g$ 或 $-CO_2R^f$ 。

[0079] R^{1a} 和 R^{2a} 能够两者都是氢。 Z^1 能够是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。 Z^2 能够是 $-\text{CH}_2-$ 。 Z^3 能够是键。

[0080] R^{1b} 能够是氟, 氯, 溴, 碘, 甲基, 三氟甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, n -丁基, i -丁基, t -丁基, n -戊基, 异戊基, 1,1-二甲基丙基, 新戊基, 环戊基, n -己基, 环己基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 乙氧基, n -丙氧基, i -丙氧基, n -丁氧基, i -丁氧基, t -丁氧基, n -戊基氧基, i -戊基氧基, 1,1-二甲基丙氧基, 新戊基氧基, 环戊基氧基, n -己基氧基或环己基氧基。

[0081] 在一些情况下, W 是 O, Z^1 是 $-[C(R^{dR^e})]_x-$, Z^2 是 $-[C(R^{dR^e})]_y-$, 以及 Z^3 是 $-[C(R^{dR^e})]_z-$ 。在一些情况下, X^2 是甲基。在一些情况下, W 是 -O-。

[0082] 在另一方面中, 药物组合物包括如上所述的药学上可接受的载体和式 (I) 的化合物。

[0083] 在另一方面中, 用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的方法, 其中涉及鞘氨醇 1- 磷酸酯受体的活性, 以及这种活性的激动是期望的, 所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物。

[0084] 在另一方面中, 用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的方法, 其中涉及活性 S1P 裂解酶, 以及所述 S1P 裂解酶的抑制是期望的, 所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物。

[0085] 在另一方面中, 用于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状的方法, 其中涉及所述鞘氨醇 1- 磷酸酯受体的活性, 以及这种活性的拮抗是期望的, 所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物。

[0086] 在另一方面中, 病理状况可以是多发性硬化, 自身免疫性疾病 s, 慢性炎性病患, 哮喘, 炎症性神经病, 关节炎, 移植, 克罗恩氏病, 溃疡性结肠炎, 红斑狼疮, 牛皮癣, 缺血 - 再灌注损伤, 实体肿瘤, 肿瘤转移, 与血管生成相关的及疾病, 血管疾病, 疼痛病症, 急性病毒性疾病, 炎症性肠症, 胰岛素或非 - 胰岛素依赖性糖尿病, 抑制的细胞迁移, 过度增殖和效应器细胞因子的分泌或缺乏抑制细胞因子 IL-10 的分泌。

[0087] 在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_1$ 激动活性。在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_1$ 激动活性, 以及基本上没有 $S1P_3$ 激动和拮抗活性。

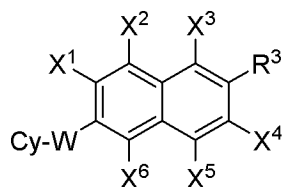
[0088] 在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_5$ 拮抗活性。在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_5$ 激动活性。

[0089] 在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_4$ 拮抗活性。在另一方面中, 化合物表现出 $S1P_4$ 激动活性。

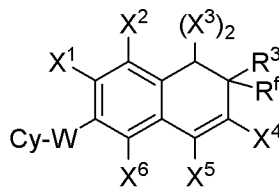
[0090] 在另一实施方案中, 本发明涉及具有式 (I), 其药学上可接受的盐的实施例, 或当具有式 (I) 的实施例是盐, 为该盐的游离碱。

[0091] 式 (I) 的化合物能够是式 (IIa)-(IId) 的化合物:

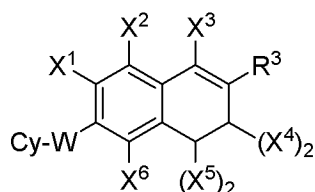
[0092]



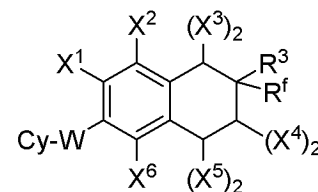
(IIa)



(IIb)



(IIc)

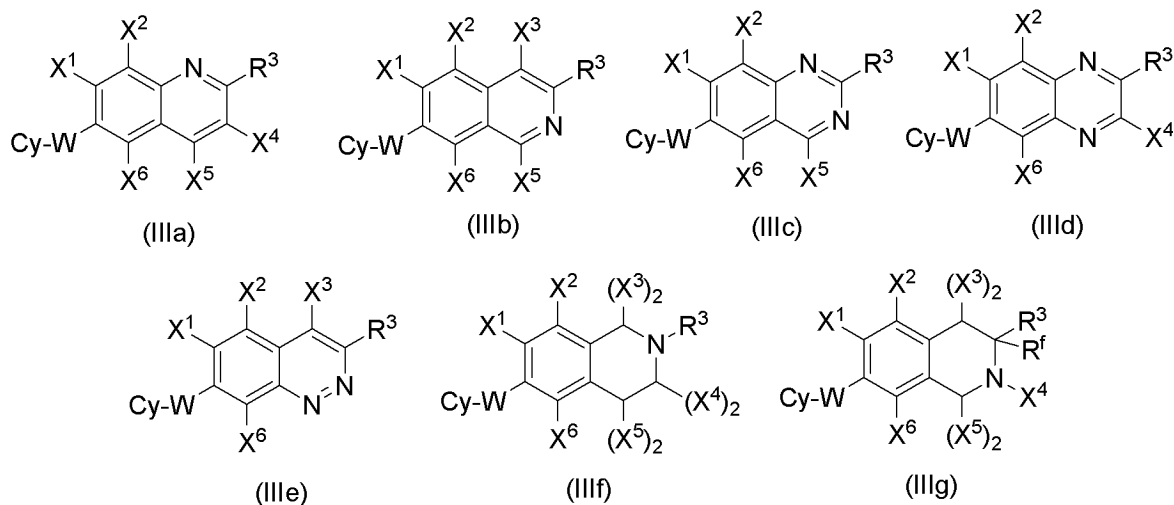


(IIId)

;

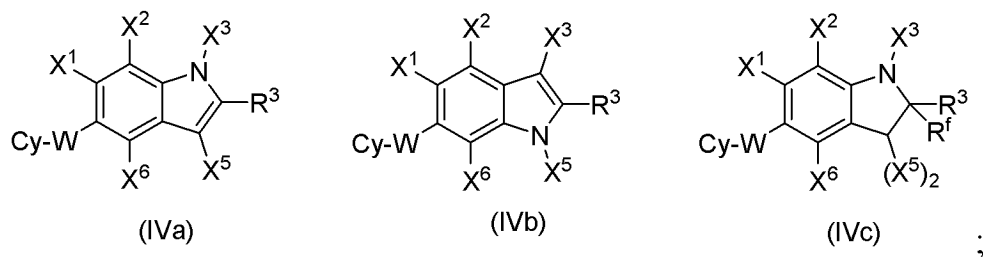
[0093] 式 (IIIa)–(IIIg) 的化合物：

[0094]



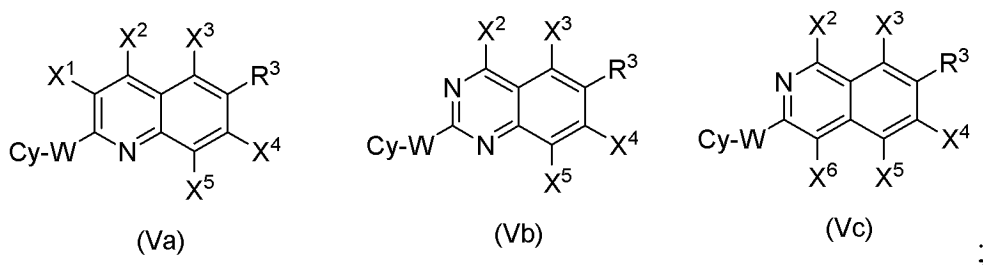
[0095] 式 (IVa)–(IVc) 的化合物：

[0096]



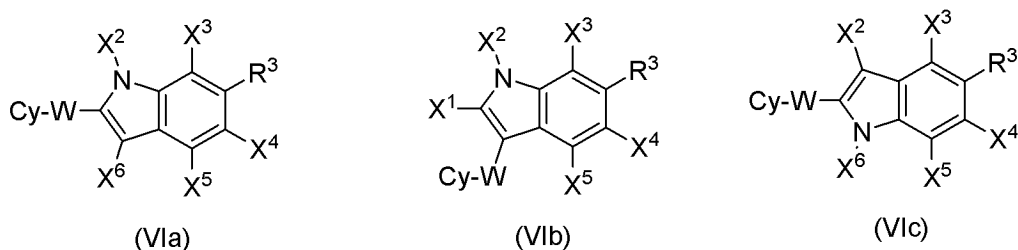
[0097] 式 (Va)–(Vc) 的化合物：

[0098]



[0099] 或式 (VIa)–(VIc) 的化合物：

[0100]



[0101] 在某些情况下, 化合物具有式 (IIa), (IIIa) 或 (IIIb)。

[0102] 将一个或多个实施方案的详细资料陈述在下列随附的说明书中。其它的特征、目的、和优势从说明书和从权利要求中将会是明显的。

[0103] 发明详述

[0104] 下面缩写在本文使用 :S1P,鞘氨醇-1-磷酸酯 ;S1P₁₋₅, S1P 受体类型 1-5 ;GPCR, G-蛋白偶联受体 ;SAR,构效关系 ;EDG,内皮细胞分化基因 ;EAE,实验性自身免疫性脑脊髓炎 ;NOD 非肥胖性糖尿病 ;TNF α ,肿瘤坏死因子 α ;HDL,高密度脂蛋白 ;和 RT-PCR,逆转录酶多聚酶链反应。

[0105] 下面列举的基团、取代基及范围的值仅用于示例 ;它们不排除基团和取代基的其它定义的值或其它在定义范围内的值。所述公开的化合物包括具有本文所述的值、具体值、更具体值和优选值的任何组合的式 I 的化合物。

[0106] 术语“卤素”或“卤代”包括溴,氯,氟,和碘。术语“卤代烷基”是指任何含有至少一个卤素取代基的烷基,非限定性例子包括但不限于氯甲基、氟乙基、三氯甲基或三氟甲基等。

[0107] 术语“C₁-C₂₀烷基”是指具有 1 至 20 个碳原子的支链或直链烷基。非限制性例子包括但不限于 :甲基,乙基,n-丙基,异-丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基,庚基或辛基等。

[0108] 术语“C₂-C₂₀烯基”是指具有 2 至 20 个碳原子和至少一个双键的烯属不饱和支链或直链基团。通常,C₂-C₂₀烯基包括但不限于 1-丙烯基,2-丙烯基,1,3-丁间二烯基,1-丁烯基,己烯基,戊烯基,己烯基,庚烯基或辛烯基等。

[0109] 术语 (C₂-C₂₀) 炔基能够是乙炔基,1-丙炔基,2-丙炔基,1-丁炔基,2-丁炔基,3-丁炔基,1-戊炔基,2-戊炔基,3-戊炔基,4-戊炔基,1-己炔基,2-己炔基,3-己炔基,4-己炔基或 5-己炔基等。

[0110] 术语“(C₁-C₁₀) 烷氧基”是指通过氧原子连接的烷基。(C₁-C₁₀) 烷氧基的例子能够是甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,戊氧基,3-戊氧基或己基氧基等。

[0111] 术语“(C₃-C₁₂) 环烷基”是指环状烷基,例如,如环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基等。环烷基包括二环基团,例如十氢萘基,桥连二环基团,例如降冰片基或二环 [2.2.2] 辛基,三环,桥连三环,例如金刚烷基或螺连二环或三环基团。

[0112] 术语“(C₆-C₁₄) 芳基”是指具有一个或两个芳环的单环、二环或三环的碳环系统,包括但不限于 :苯基,苄基,萘基,四氢萘基,茚满基,茚基或蒽基等。

[0113] 术语“芳基 (C₁-C₂₀) 烷基”或“芳烷基”或“芳烷基”是指具有一个或两个芳环的单或二环的碳环系统,包括基团例如苯基,萘基,四氢萘基,茚满基或茚基等。芳烷基的非限制性例子包括苄基或苯基乙基等。

[0114] 术语“(C₁-C₁₄) 杂环基”是指任选取代的包含一、二、三或四杂原子 (任选在每个环) 的单-或二环碳环系统,其中所述杂原子是氧、硫和氮。

[0115] 术语“(C₄-C₁₄) 杂芳基”是指任选取代的包含一、二或三个杂原子 (任选在每个环) 的单-或二环的环系统,其中所述杂原子是氧、硫或氮。杂芳基的非限制性例子包括呋喃基、噻吩基或吡啶基等。

[0116] 术语“磷酸酯类似物”和“膦酸酯类似物”包括其中磷原子处于 +5 氧化态且一个或多个氧原子被非氧部分替代的磷酸酯和膦酸酯的类似物,包括例如,磷酸酯类似物硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、phosphoroanilothioate、苯胺磷酸酯 (phosphoranilidate)、氨基磷酸酯、硼烷基磷酸酯 (boronophosphates) 等,包括相关平衡

离子,例如 H^+ , NH_4^+ , Na^+ 或 K^+ 等,如果此类平衡离子存在。

[0117] 术语“ α -取代的磷酸酯”包括在 α -碳上取代的磷酸酯 ($-CH_2PO_3H_2$) 基团,例如 $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$ 或 $-C=OPO_3H_2$ 等。

[0118] 术语“药学上可接受的载体”包括任何标准的药学载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、羟丙基 β -环糊精 (HO-丙基 β -环糊精)、水、乳剂 (例如油/水或水/油乳剂) 和各种类型的润湿剂。该术语还包括任何由美国联邦政府的管理机构批准或在美国药典中列出的用于动物 (包括人类) 的试剂。

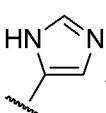
[0119] 术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的生物有效性和性质并且不是在生物学上或其他方面不希望的盐。在很多情况下,借助于氨基或羧基或类似基团的存在,本公开的化合物能形成酸或碱盐。

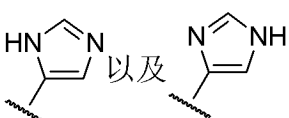
[0120] 术语“前药”是指在生理条件下 (例如通过溶剂分解或新陈代谢) 被转化至为药学活性的化合物的化合物,例如式 (I) 的化合物。前药可以是式 (I) 的化合物的衍生物,所述衍生物含有在生理条件下可分裂的羧酸酯或磷酸酯、或酰胺部分。根据常规工序可制备含有该部分的前药,例如通过使用合适的衍生试剂 (例如羧酸或磷酸卤化物或酸、氢化物) 来处理含有氨基、酰氨基、或羟基部分的该发明的化合物,或通过将羧酸部分转化为酯或酰胺。式 (I) 的化合物的代谢物还可以为药学活性的。

[0121] “有效量”表示足以产生所选的效果的量。例如, S1P 受体激动剂的有效量是减少 S1P 受体的细胞信号传导活性的量。

[0122] 本公开的化合物可以包含分子中一个或多个非对称中心。依照本公开,不指定立体化学的任何结构应被理解为包括所有各种光学异构体 (例如,非对映体和对映体) 及其混合物 (例如外消旋混合物)。所述化合物能够是同位素标记的化合物,例如包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘或氯的各种同位素的化合物。

[0123] 本公开的化合物可以以互变异构的形式存在,并且本发明包括混合物和分离的单个互变异构体。例如,下述的结构:

[0124]  应被理解为表示下面结构的混合物:

[0125]  以及

[0126] “S1P 调节剂”是指能在体内或体外诱导可检测的 S1P 受体活性变化的化合物或混合物 (例如,通过给定的分析法如在实施例 1 中描述和本领域已知的生物分析法测量的 S1P 活性增加或减少至少 10%)。除非指明具体的亚型,“S1P 受体”是指所有 S1P 受体亚型 (例如, S1P 受体 S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ 或 S1P₅)。

[0127] 本领域技术人员应理解,具有手性中心的本公开的化合物可以以旋光体和外消旋体存在和被分离。应理解,本公开的化合物包括所述化合物的任何外消旋体、旋光体或立体异构体,及其混合物。如何制备此旋光体 (例如通过重结晶技术拆分外消旋体、从旋光性起始材料合成、通过手性合成、或使用手性固定相色谱分离) 和如何使用本文描述的标准试验或使用本领域众所周知的其他类似试验来确定 S1P 激动剂活性在本领域中是众所周知的。此外,一些化合物可表现出多态性。

[0128] S1P 受体激动剂（以及特别是 S1P₁受体类型选择性激动剂）的潜在用途包括但不限于在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状。例如，病症能够包括哮喘，炎症性神经病，关节炎，红斑狼疮，牛皮癣，缺血 - 再灌注损伤，实体肿瘤，肿瘤转移，与血管生成相关的及疾病，血管疾病，疼痛病症，急性病毒性疾病或胰岛素和非胰岛素依赖性糖尿病。病症能够改变淋巴细胞运输，所述淋巴细胞运输作为用于神经性疼痛、炎症 - 诱导的疼痛（例如，其中包括前列腺素）的治疗或自身免疫病理（例如葡萄膜炎，I 型糖尿病，类风湿性关节炎，慢性炎性病患，炎症性肠病（例如，克罗恩氏病和溃疡性结肠炎），多发性硬化，以及在药物 - 洗脱支架中）的治疗的方法。另外的用途能够包括治疗脑退化疾病、心脏病、癌症或丙型肝炎。例如，参见 WO 2005/085295，WO2004/010987，WO03/097028 和 WO2006/072562，其各自通过引用全部并入。将一类 S1P 激动剂化合物描述在 2007 年 8 月 15 日提交的临时美国申请 no. 60/956, 111 和 2008 年 8 月 15 日提交的 PCT/US2008/073378，其各自通过引用全部并入。

[0129] S1P 受体拮抗剂（以及特别是 S1P₅受体类型选择性拮抗剂）的潜在用途包括但不限于：在哺乳动物中预防或治疗病理状况或症状。例如，病症能够包括抑制少突胶质前体细胞 (OPC) 的细胞迁移。在另一实施例中，S1P₅受体类型选择性拮抗剂可能不诱导淋巴细胞减少症，从而达到部分功效而不免疫抑制。

[0130] S1P 受体拮抗剂（以及特别是 S1P₄受体类型选择性拮抗剂）的潜在用途包括但不限于：在哺乳动物中：预防或治疗病理状况或症状。

[0131] 多发性硬化症的“治疗”包括所述疾病的各种形式，其包括复发缓解型、慢性进行型等，且 S1P 受体激动剂 / 拮抗剂可以单独使用或与其他缓解及预防所述疾病的体征和症状的试剂结合使用。

[0132] 此外，该公开的化合物能够用于改变淋巴细胞运输，来作为用于延长同种异体移植存活的方法，例如移植包括实质器官移植，移植物抗宿主病的治疗，骨髓移植等。

[0133] 此外，本公开的化合物能够用于抑制自分泌运动因子 (autotaxin)。已证实自分泌运动因子（一种血浆磷酸二酯酶）经受最终产物抑制。自分泌运动因子水解几种底物来产生溶血磷脂酸和鞘氨醇 1- 磷酸酯，并且已涉及癌症进展和血管生成。因此，本公开的化合物的 S1P 受体激动剂前体药物能够用于抑制自分泌运动因子。该活性可以与在 S1P 受体的激动作用联合，或可以与此作用无关。

[0134] 公开的化合物能够用于抑制鞘氨醇激酶（即，鞘氨醇激酶 I，鞘氨醇激酶 II 或两者）。鞘氨醇激酶是从鞘氨醇和核苷三磷酸酯（例如，ATP）中催化 S1P 的形成的细胞内酶。鞘氨醇激酶的抑制能够减少 S1P 的形成，并且从而减少可得的以激活在 S1P 受体中信号的 S1P 的供应。因此，鞘氨醇激酶抑制剂能够用于调节免疫系统功能。因此，本公开的化合物能够用于抑制鞘氨醇激酶。该抑制能够与 S1P 受体活性一致，或能够与在任何 S1P 受体中活性无关。

[0135] 此外，公开的化合物能够用于抑制 S1P 裂解酶。S1P 裂解酶是不可逆地降解 S1P 的细胞内酶。抑制 S1P 裂解酶则中断了淋巴细胞运输和伴随的淋巴细胞减少症。因而，S1P 裂解酶抑制剂能够用于调节免疫系统功能。因此，本公开的化合物能够用于抑制 S1P 裂解酶。该抑制作用可以与 S1P 受体活性一致，或与任何 S1P 受体的活性无关。

[0136] 此外，本公开的化合物能够用作大麻素 CB₁受体的拮抗剂。CB₁拮抗作用与体重的

减少和血液脂质特征的改善相关。所述 CB₁拮抗作用能够与 S1P 受体活性一致,或与在任何 S1P 受体的活性无关。

[0137] 此外,本公开的化合物能够用于 IVA 组细胞溶质 PLA₂(cPLA₂) 的抑制。cPLA₂催化花生酸的释放(例如花生四烯酸)。所述花生酸转化为促炎性类花生酸如前列腺素和白细胞三烯。因此,本公开的化合物能够用作抗炎症药。该抑制作用可以与 S1P 受体活性一致,或与在任何 S1P 受体的活性无关。

[0138] 此外,本公开的化合物可以用于抑制多重底物脂质激酶(MuLK)。MuLK 在很多人类肿瘤细胞中高度表达,因而其抑制作用可能减慢肿瘤的生长或扩散。

[0139] 药物组合物能够包括式 I 的化合物。更特别地,可以使用本领域技术人员已知的标准的药学上可接受的载体、填充剂、增溶剂和稳定剂将此化合物配制成药物组合物。例如,将包含本文所述的式 I 的化合物、或其盐、类似物、衍生物或变体的药物组合物用于向受试者施用适当的化合物。

[0140] 式 I 的化合物用于治疗疾病或病症,包括向需要其的受试者施用治疗上可接受的量的式 I 的化合物、或包含治疗有效量的式 I 的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0141] 本公开的化合物和方法涉及鞘氨醇 1- 磷酸酯(S1P) 类似物,所述类似物具有作为对一种或多种 S1P 受体、特别是 S1P₁, S1P₄或 S1P₅受体类型的受体激动剂或受体拮抗剂的活性。本公开的化合物和方法包括具有磷酸酯部分的化合物和具有抗水解的磷酸酯代用品的化合物,所述磷酸酯代用品如磷酸酯、 α - 取代的磷酸酯(特别是其中 α 取代基是卤素)或硫代磷酸酯

[0142] 在式 I 的化合物足够碱性或酸性以形成稳定的非毒性酸盐或碱盐的情况下,以药学上可接受的盐的形式制备和施用所述化合物可能是适当的。药学上可接受的盐的例子是与形成生理学上可接受的阴离子的酸生成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α - 酮戊二酸盐、或 α - 甘油磷酸盐。还可以形成无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0143] 药学上可接受的盐可以使用本领域众所周知的标准步骤来获得,例如通过将足够碱性的化合物(如胺)与适合的酸的反应可以提供生理上可接受的阴离子。还可以制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0144] 药学上可接受的碱加成盐可以从无机碱和有机碱制备。从无机碱的盐包括但不限于:钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。从有机碱获得的盐包括但不限于:伯胺、仲胺和叔胺的盐,如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、或混合的二胺和三胺(其中所述胺的至少两个取代基是不同的并且是烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基或杂环等)。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基的胺。胺的非限定性例子包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)

胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、氨基丁三醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、1,2-乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。还应理解,其他羧酸衍生物是有用的,例如羧酸酰胺,包括碳酰胺、低级烷基碳酰胺、二烷基碳酰胺等。

[0145] 式 I 的化合物能够被配制成药物组合物,且以多种适合于所选的施用途径的形式被施用至哺乳动物(例如人患者),例如口服或胃肠外,作为眼药水,通过静脉内,肌内,局部或皮下途径。

[0146] 因此,本化合物可以与药学上可接受的媒介物(如惰性的稀释剂或可同化的可食用的载体)联合被全身施用,例如口服。它们可以被封装在硬或软壳明胶胶囊中,可以被压制成片剂,或可以直接与患者饮食的食物掺合。对于口服治疗施用,所述活性化合物可以与一种或多种赋形剂联合,并以可摄取的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆、糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。此组合物和制剂应包含至少约 0.1% 活性化合物。当然,所述组合物和制剂的百分比可以是不同的,且可以适宜地是在给定的单位剂型的重量的约 2% 至约 60% 之间。在此治疗有用的组合物中活性化合物的量是以使获得有效剂量水平的量。

[0147] 所述片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可以包含下述:粘合剂如西黄耆胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂如磷酸氢钙,崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂如硬脂酸镁;和甜味剂如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜、或调味剂如薄荷、冬青油、樱桃香料可以被添加。当单位剂型是胶囊时,则它可以包含除上述类型的材料之外的液体载体,如植物油或聚乙二醇。各种其他的材料可以以包衣存在,或另外地调整所述固体单位剂量的物理形式。例如,片剂、丸剂或胶囊可以用明胶、蜡、虫胶和糖等来包衣。糖浆和酏剂可以包含活性化合物、作为调味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、染料和如樱桃或桔子香料的调味剂。当然,在制备任何单位剂型中使用的任何材料应该是药学上可接受的且以使用的量基本上是无毒的。此外,所述活性化合物可以被合并至持续释放制剂和装置。

[0148] 活性化合物还可以通过输注或注射被静脉内或腹膜内施用。所述活性化合物或其盐的溶液能够在水中任选地与无毒的表面活性剂混合来制备。混悬剂还可以在甘油、液体聚乙二醇、三醋精及其混合物和油中制备。在普通的贮存和使用条件下,这些制剂包含预防微生物生长的防腐剂。

[0149] 示例性的用于注射或输注的药物剂型可以包括无菌的水溶液或分散体或无菌的粉末,其包含适合于无菌可注射的或可输注的溶液或分散体、任选地包封于脂质体中的临时制剂的活性成分。在所有情况中,在制备和贮存条件下最终的剂型应该是无菌的、流体的和稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散体介质,其包括水、乙醇或多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒的甘油酯及其混合物。合适的流动性能例如通过脂质体的形成、通过在分散体的情况下保持所需的粒度或使用表面活性剂来保持。微生物的预防作用能够通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如尼泊金类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等而产生。在很多例子中,优选包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。可注射的组合物的延长吸收能够通过延迟吸收的试剂组合物(例如单硬脂酸铝和明胶)中的使用而产生。

[0150] 通过将活性化合物在适当的溶剂中以必需的量与各种其他上文列举的成分(如

必需)合并、然后过滤灭菌,制备无菌的可注射的溶液。在用于制备无菌可注射的溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,这得到活性成分加上任何其他在之前无菌过滤的溶液中存在的所需的成分的粉末。

[0151] 对于局部施用,例如当它们是液体时,本化合物可以以纯化的形式应用。然而,通常希望以与皮肤病学上可接受的载体组合的组合物或制剂的形式(可以是固体或液体)施用它们至皮肤。

[0152] 示例性的固体载体包括细分的固体,如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇混合物,其中本化合物能够任选地借助于无毒的表面活性剂以有效的浓度溶解或分散。可以添加佐剂如香料和其他的抗微生物剂以优化给定的用途的性质。所得的液体组合物能够由吸收垫应用,用于浸渍绷带和其他敷料、或使用泵类型或气溶胶喷雾器在受影响的区域上喷雾。

[0153] 增稠剂如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐或酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物材料还能够与液体载体使用,从而形成直接应用至使用者的皮肤的可分散的糊剂、凝胶、软膏、肥皂等。

[0154] 能够使用递送式 I 的化合物至皮肤的有用的皮肤病学组合物的例子是本领域已知的;例如,参见 Jacquet et al. (美国专利 No. 4,608,392)、Geria (美国专利 No. 4,992,478)、Smith et al. (美国专利 No. 4,559,157) 和 Wortzman (美国专利 No. 4,820,508),其均通过引用全部并入。

[0155] 式 I 的化合物的有用的剂量可以通过比较其体外活性和动物模型中的体内活性来检测。用在小鼠和其他动物中的有效剂量对人类的外推(extrapolation)的方法是本领域已知的;例如参见美国专利 No. 4,938,949,其通过引用全部并入。

[0156] 通常,式 I 的化合物在液体组合物(例如洗剂)中的浓度为从约 0.1 至约 25 重量%,优选从约 0.5-10 重量%。在半固体和固体组合物(如凝胶或粉末)中的浓度基于组合物的总重为约 0.1-5wt-%,优选约 0.5-2.5 重量%。

[0157] 所述化合物或其活性盐或衍生物在治疗中使用必需的量不仅随所选的具体盐、而且随施用的途径、所治疗病症的性质和患者的年龄与情况而改变,并且最终在于主治医生或临床医生的判断。但是,通常来说,剂量是在每天约 0.1 至约 10mg/kg 体重的范围内。

[0158] 所述化合物适宜以单位剂型施用;例如每单位剂型包含 0.01 至 10mg 或 0.05 至 1mg 的活性成分。在一些实施方案中,5mg/kg 或更小的剂量是适合的。

[0159] 理想地,应该施用从约 0.5 至约 75 μ M、优选约 1 至 50 μ M、最优选约 2 至约 30 μ M 的所述活性成分以实现活性化合物的峰血浆浓度。这可以实现,例如通过静脉内注射活性成分的 0.05 至 5% 溶液(任选地在盐水中)或口服施用包含约 1-100mg 的活性化合物的大丸剂。可以通过提供约 0.01-5.0mg/kg/hr 活性成分连续输注或通过包含约 0.4-15mg/kg 活性成分的间隔输注,来保持期望的血液水平。

[0160] 期望的剂量可以适宜地以单剂量存在或在适当的间隔以分开的剂量施用,例如每天两次、三次、四次或更多次亚剂量。所述亚剂量本身可以进一步分开,例如分开至许多次分离的间隔宽松的施用;如从吸入器多次吸入或通过应用很多次点滴至眼睛。

[0161] 本公开方法包括试剂盒,其包含式 I 的化合物和描述将所述化合物或包含所述化合物的组合物施用至细胞或受试者的指导性材料。应理解,这包括本领域技术人员已知的

其他的试剂盒实施方案,如包含在将该化合物或组合物施用至细胞或受试者前、溶解或悬浮该抑制剂化合物或组合物的(优选无菌的)溶剂的试剂盒。优选,所述受试者是人。

[0162] 当用作对于 S1P_1 受体的选择性激动剂时,化合物能够具有在 5nM 和 $3\text{ }\mu\text{M}$ 之间的 EC_{50} 。当用作 S1P_1 和 S1P_3 受体的激动剂的某些化合物的 EC_{50} 能够多于 5000nM ,当用作对于 S1P_5 受体的选择性拮抗剂时这些相同的化合物能够具有 0.2nM – 700nM 的 EC_{50} ,以及当用作对于 S1P_4 受体的选择性拮抗剂为 50nM – $3\text{ }\mu\text{M}$ 。

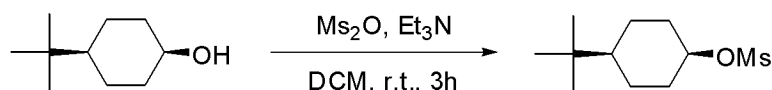
[0163] 依照本公开的化合物和方法,如上所述或如下面实施例所述,能够采用本领域已知的常规化学的、细胞的、组织化学的、生物化学的、分子生物学、微生物学、和体内技术。这些技术在本领域中完全被说明。

[0164] 仅为了说明,而不是以任何方式将其解释为限制本公开的剩余部分,提供下面实施例。因此,应该将例子解释为涵盖任何和所有变更,所述变更对于本文所提供的技术的结果是明显的。

实施例

[0165] 实施例 1:顺式-4-叔丁基环己基甲磺酸酯

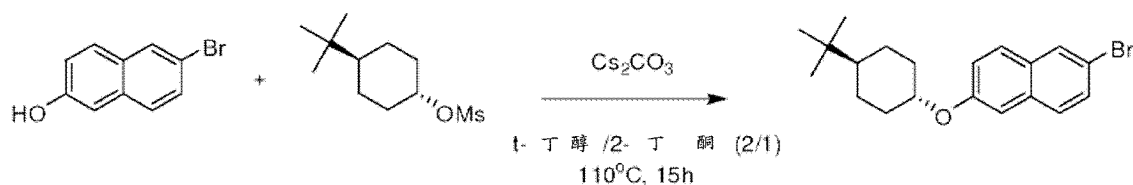
[0166]



[0167] 将顺式-4-叔丁基环己醇 (6.0g , 38.5mmol , 1.0eq.) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中。然后将甲基磺酸酐 (8.03g , 46.2mmol , 1.1eq.) 在 0°C 下缓慢加入混合物。然后将三乙胺 (6.4mL , 46.2mmol , 1.5eq.) 加入混合物,并且将混合物在室温下搅拌 3h 。使用二氯甲烷将混合物萃取,然后将有机层浓缩,从而得到产物的白色粉末 (8.0g , 产率: 90%)。在没有进一步纯化下将产物用于下一步骤。 ^1H NMR (400MHz , CDCl_3) δ 4.99 – 4.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.14 – 2.12 (m, 2H), 1.65 – 1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 9H)。

[0168] 实施例 2:2-溴-6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘

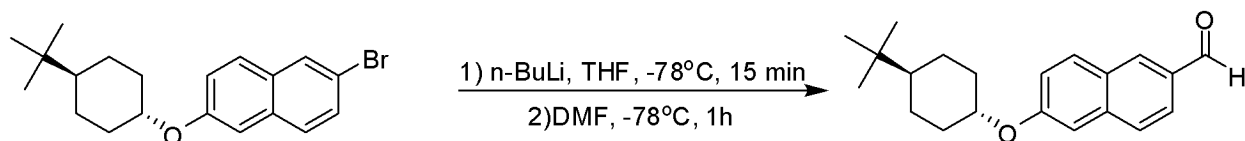
[0169]



[0170] 将 6-溴萘-2-醇 (CAS no. $15231-91-1$) (3.0g , 14.8mmol , 1.0eq.) 溶解在叔丁醇/2-丁酮 ($4\text{mL}/2\text{mL}$) 的混合物中。然后将碳酸铯 (12g , 37.2mmol , 2.5eq.) 加入混合物,并且将混合物在 110°C 下搅拌 10min 。然后将反式-4-叔丁基环己基甲磺酸酯 (3.48g , 16.2mmol , 1.1eq.) 加入混合物。在 110°C 下在氮气气氛下将混合物搅拌 15h 。使用乙酸乙酯将反应混合物萃取,然后通过使用石油醚作为洗脱剂的硅胶柱层析法将有机层纯化,从而得到 2-溴-6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘的微黄色固体 (1.7g , 产率: 32%)。ESI-MS: 361.0 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H NMR (400MHz , CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 4.26 – 4.24 (m, 1H), 2.27 – 2.25 (m, 2H), 1.89 – 1.87 (m, 2H), 1.45 – 1.09 (m, 5H), 0.89 (s, 9H)。

[0171] 实施例 3 :6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛

[0172]



[0173] 在氮气气氛下将 2-溴-6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘 (2.249g, 6.25mmol, 1.0eq.) 溶解在 THF (10mL) 中。然后将混合物冷却至 -78°C , 并且将在 THF (2.5M, 7.5mL, 18.8mmol, 3.0eq.) 中 n-BuLi 的溶液逐滴加入混合物。在 -78°C 下将混合物搅拌 15min。然后将 DMF (2.4mL, 31.2mmol, 5.0eq.) 加入混合物, 并且在 -78°C 下搅拌 1h。当反应完成, 将 1M HCl 加入以调整 pH 至 6。使用 EtOAc 将混合物萃取, 然后将有机层浓缩, 并且通过使用石油醚/乙酸乙酯 (10/1) 作为洗脱剂的硅胶层析法将其纯化, 从而得到 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛的白色固体 (1.16g, 60%)。EDI-MS :311.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H)。

[0174] 实施例 4 :2-溴-6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘 (可选择的合成)

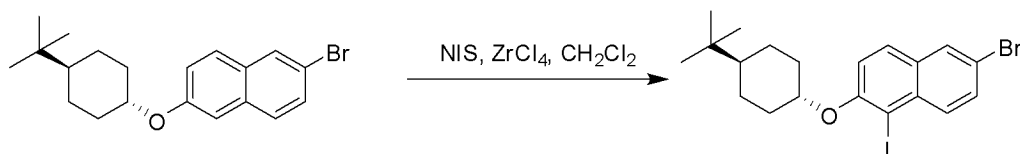
[0175]



[0176] 向在甲苯 (1.5L) 中 6-溴萘-2-醇 (100.0g, 450.1mmol), 三苯基膦 (230g, 877.8mmol, 2.0eq) 和顺式-4-叔丁基环己醇 (105.4g, 675.7mmol; 1.5eq) 中在 0°C 下逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (170g, 850.0mmol, 2.0eq)。添加耗时 $\sim 2\text{hr}$, 然后将所得的混合物加热至 $26-30^{\circ}\text{C}$ 。在 24hr 后, 薄层层析法显示 6-溴萘-2-醇的几乎完整消耗。然后将混合物冷却至 5°C , 并且在该温度下搅拌 2hr, 将固体经沉淀和过滤。将滤液浓缩至几乎干燥, 从而得到油状物, 这在 200mL 二氯甲烷中进行, 然后通过使用 100% 石油醚的硅胶层析法来纯化。在浓缩后, 得到 127g 产物的白色固体 (产率: 79.1%)。EDI-MS :361.1 (M+H)⁺。

[0177] 实施例 5 :6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-碘代萘

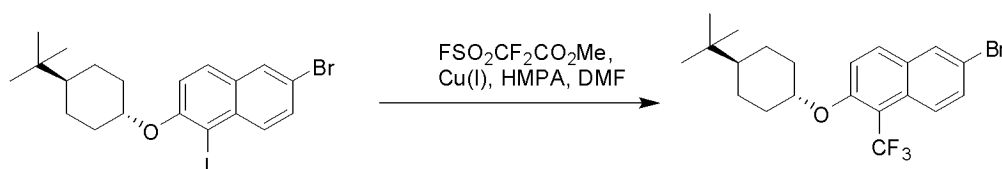
[0178]



[0179] 在氩气气氛下将在二氯甲烷 (2.5L) 中 2-溴-6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘 (160.0g, 444.4mmol) 的溶液吹扫。将 N-碘代丁二酰亚胺 (202.1g, 888.8mmol) 和四氯化锆 (20.4g, 88.9mmol) 加入, 然后在氩气气氛下将反应在室温下搅拌。通过 ¹H NMR 来监控反应, 然后在 30 分钟后显示完全转化至产物。然后在减压下将混合物浓缩, 从而得到 $\sim 250\text{g}$ 粗品的棕色固体。通过使用己烷的硅胶层析法来纯化原料, 从而得到 200g 的期望的产物的棕色固体 (产率: 92.6%)。EDI-MS :487.1 (M+H)⁺。

[0180] 实施例 6 :6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-(三氟甲基)萘

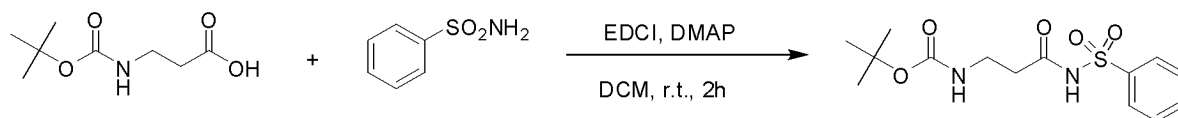
[0181]



[0182] 在真空下通过搅拌将在N,N-二甲基甲酰胺(2.0L)中6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-碘代萘(210.0g,433mmol),六甲基磷酰胺(386.4g,2.16mol;5eq)的溶液脱气,然后使用氩气代替真空(4次)。向该混合物中加入碘化亚铜(I)(140.0g,735mmol;1.7eq)和氟磺酰基二氟乙酸甲酯(415g,2.16mol;5eq)。在氩气气氛下将反应混合物加温至80℃。在搅拌6hr后,薄层层析法显示完全转化至产物。将饱和的NaHCO₃溶液加入,从而调整最终pH至9~10,随后加入EtOAc(3.5L)。使用EtOAc(2.5Lx3)将混合物萃取,然后使用盐水(1.0Lx4)洗涤,然后经Na₂SO₄(500g)干燥。在减压下将溶剂去除,从而得到粗品195g的具有>90%的纯度的粘性类白色固体,通过使用在己烷中0~30%EtOAc的硅胶层析法将其纯化,从而得到最终产物(156g,84.3%)。EDI-MS:430.0(M+H)⁺。

[0183] 实施例7:3-氧代-3-(苯基亚磺酰氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯

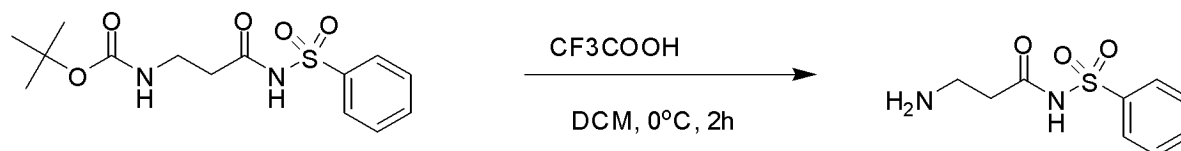
[0184]



[0185] 将3-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸(4g,21.2mmol,1.0equiv)溶解在DCM(100mL)中。然后将苯基磺酰胺(15.1mmol,0.7equiv)、EDCI(3.45g,18.2mmol,0.85equiv)和DMAP(0.37g,3mmol,0.15equiv)加入混合物,并且在室温下搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,将冰水(100mL)加入。将混合物搅拌15min,分离,然后使用二氯甲烷将水层萃取两次。通过5% HCl,盐水将合并的有机层洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,从而得到3-氧代-3-(苯基亚磺酰氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯5.3g,灰色油状物,100%。EDI-MS:329.0(M+H)⁺。 ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ:9.52~9.43(brs,1H),8.02~7.96(m,2H),7.61~7.55(m,1H),7.50~7.45(m,2H),5.02~4.93(m,1H),3.30~3.24(m,2H),2.48~2.41(m,2H),1.34(s,9H)。

[0186] 实施例8:3-氨基-N-(苯基磺酰基)丙酰胺

[0187]

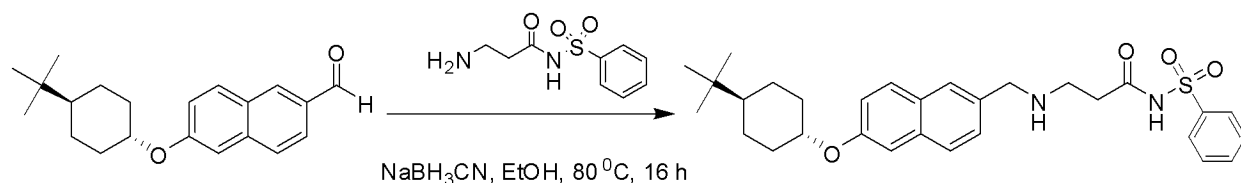


[0188] 将3-氧代-3-(苯基亚磺酰氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯(3.6g,15.1mmol)溶解在二氯甲烷(60mL)中。然后在0℃下将CF₃COOH(1.1mL,0.3mmol,20equiv)加入混合物,然后在0℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩,然后通过快速层析法将其纯化,从而得到3-氨基-N-(苯基磺酰基)丙酰胺的白色固体(1.4g,40%)。EDI-MS:229.0(M+H)⁺。 ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:7.79~7.71(m,2H),7.70~7.43(brs,3H),7.42~7.34(m,3H),2.83(t,2H),2.24(t,2H)。

[0189] 实施例9:3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基

磺酰基)丙酰胺

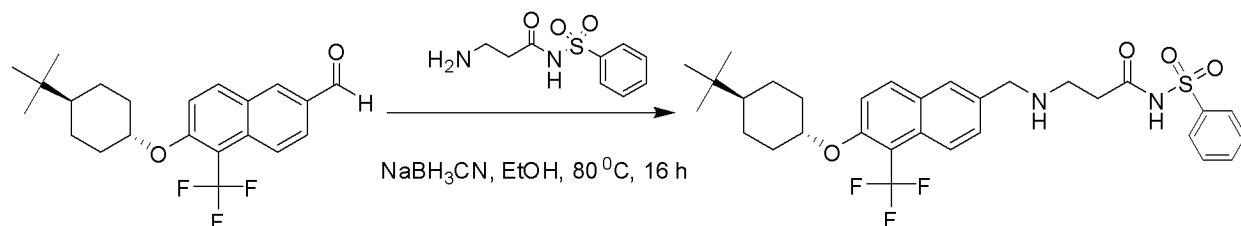
[0190]



[0191] 将6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛(300mg, 0.96mmol, 1equiv)和3-氨基-N-(苯基磺酰基)丙酰胺(1.19mmol, 1.5equiv)溶解在无水乙醇中。在 80°C 下将混合物搅拌1h。然后将 NaBH_3CN (110mg, 1.74mmol, 2equiv)加入混合物,并且在 80°C 下将其搅拌16h。将有机层浓缩,然后通过制备型薄层层析法(流动相是甲醇:二氯甲烷1:10)将其纯化,从而得到3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺的白色固体,284mg,白色固体,62%。ESI-MS:523.0(M+H)⁺. HPLC:99.42%。¹HNMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :7.91(s, 1H), 7.85~7.82(m, 2H), 7.74~7.72(m, 2H), 7.53~7.51(m, 1H), 7.41~7.35(m, 4H), 7.20~7.15(m, 1H), 4.45~4.40(m, 1H), 4.23(s, 2H), 2.99(t, 2H), 2.33(t, 2H), 2.28~2.16(m, 2H), 1.89~1.78(m, 2H), 1.41~1.31(m, 2H), 1.27~1.17(m, 2H), 1.13~1.06(m, 1H), 0.89(s, 9H)。

[0192] 实施例10:3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺

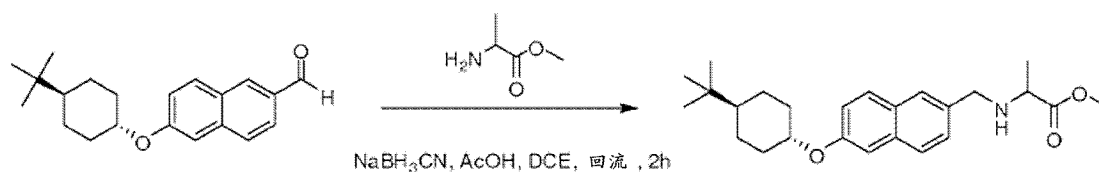
[0193]



[0194] 将6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛(300mg, 0.96mmol, 1equiv)和3-氨基-N-(苯基磺酰基)丙酰胺(1.19mmol, 1.5equiv)溶解在无水乙醇中。在 80°C 下将混合物搅拌1h。然后将 NaBH_3CN (110mg, 1.74mmol, 2equiv)加入混合物,并且在 80°C 下搅拌16h。将有机层浓缩,然后通过制备型薄层层析法(流动相是甲醇:二氯甲烷1:10)将其纯化,从而得到3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(苯基磺酰基)丙酰胺的白色固体,120mg,白色固体,53%。ESI-MS:591.0(M+H)⁺. HPLC:98.05%。¹HNMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :8.22~8.13(m, 1H), 8.11~8.04(m, 2H), 7.79~7.63(m, 4H), 7.45~7.30(m, 3H), 4.63~4.49(m, 1H), 4.27(s, 2H), 2.99(t, 2H), 2.32(t, 2H), 2.19~2.07(m, 2H), 1.85~1.74(m, 2H), 1.45~1.30(m, 2H), 1.25~1.12(m, 2H), 1.10~0.97(m, 1H), 0.86(s, 9H)。

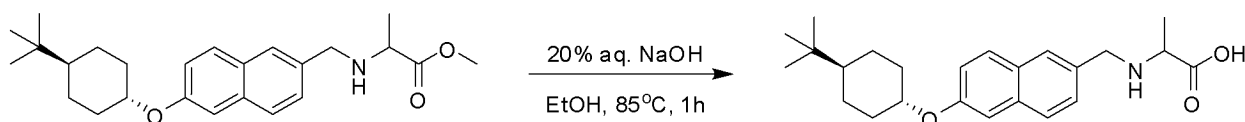
[0195] 实施例11:2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸甲酯

[0196]



[0197] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛 (155mg, 0.5mmol), 甲基 2-氨基丙酸酯 (103mg, 1.0mmol, 2.0equiv) 和 AcOH (59mg, 1.0mmol, 2.0equiv) 在无水的二氯乙烷 (20mL) 中回流 30min, 冷却至 23℃, 将 NaBH₃CN (60mg, 1.0mmol, 2.0equiv) 加入, 将所得的混合物回流 1h。在真空中将反应混合物浓缩, 然后通过使用硅胶 (二氯甲烷: 甲醇 20 : 1) 的层析法将残渣纯化, 从而得到 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸甲酯的白色固体 (277mg, 产率: 70%)。ESI-MS: 398.1 (M+H)⁺。HPLC: 96.09%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 4.28-4.33 (m, 3H), 4.13 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.21 (d, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 1H), 0.85 (s, 9H)。

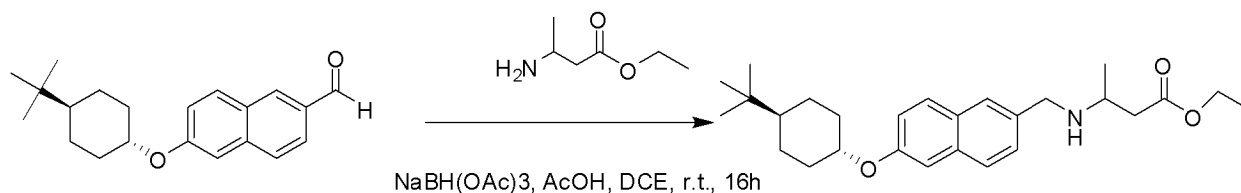
[0198] 实施例 12: 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸
[0199]



[0200] 向在乙醇 (10mL) 中 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸甲酯 (100mg, 0.25mmol) 的溶液中加入水性 NaOH (3mL, 20%, 5.0eq.), 然后回流 1hr。然后将反应冷却至 0℃, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 浓缩, 然后将残渣溶解在二氯甲烷中, 使用水洗涤, 干燥和浓缩, 从而得到 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸的白色固体 (70mg, 产率: 75%)。ESI-MS: 384.1 (M+H)⁺。HPLC: 97.18%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.29-4.38 (m, 3H), 4.04 (q, 1H), 2.25 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[0201] 实施例 13: 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯

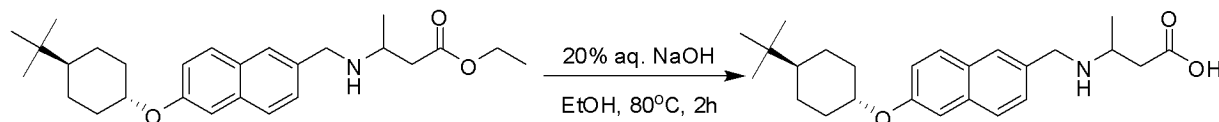
[0202]



[0203] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛 (30mg, 0.097mmol), 3-氨基丁酸乙酯 (CAS no. 5303-65-1) (19mg, 0.145mmol), 和乙酸 (17mg, 0.291mmol) 溶解在二氯乙烷 (2mL) 中。在氮气气氛下将混合物在 r. t. 下搅拌 10min。然后将 NaBH(OAc)₃ (41mg, 0.194mmol) 加入混合物, 并且在 r. t. 下将混合物搅拌 15h。然后将饱和的 NaHCO₃ 加入混合物, 从而调整 pH 至 8。使用乙酸乙酯将混合物萃取, 然后通过使用二氯甲烷:

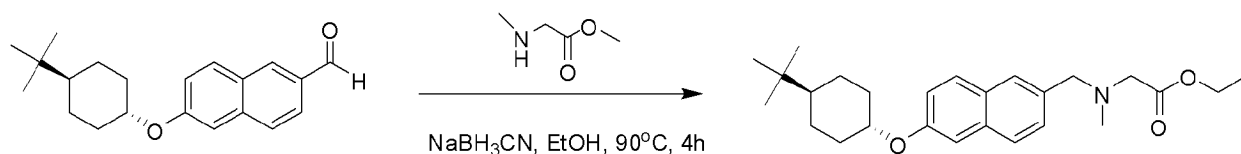
甲醇 10 : 1 的硅胶柱层析法将有机层纯化,从而得到产物 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯 (40mg, 88%) 的微黄色固体。ESI-MS : 426.1 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.65 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.26-1.09 (m, 9H), 0.90 (s, 9H)。

[0204] 实施例 14 : 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸
[0205]



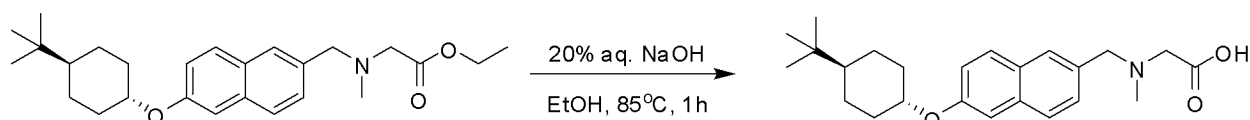
[0206] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。9mg, 微黄色油状物, 产率 : 27% ; ESI-MS : 398.1 (M+H)⁺. HPLC : 91.26% . ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.61 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.43-2.42 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.34-1.17 (m, 8H), 0.91 (s, 9H)。

[0207] 实施例 15 : 2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸乙酯
[0208]



[0209] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛 (155mg, 0.5mmol) 和 2-(甲基氨基)乙酸乙酯 (117mg, 1.0mmol, 2.0equiv) 的混合物在无水乙醇 (20mL) 中回流 2hr, 然后在真空中蒸发至干。将无水的 EtOH 加入, 然后回流 1hr, 以及然后将混合物冷却至 23°C。将 NaBH₃CN (60mg, 1.0mmol, 2.0equiv) 加入。将所得的混合物回流 1h。在真空中将反应混合物浓缩, 然后通过使用硅胶 (二氯甲烷 : 甲醇 20 : 1) 的层析法将残渣纯化, 从而得到产物 2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸乙酯的白色固体 (82mg, 产率 : 40%)。ESI-MS : 411.3 (M+H)⁺. HPLC : 98.93% . ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.67 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.14-7.13 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 2H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

[0210] 实施例 16 : 2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸
[0211]

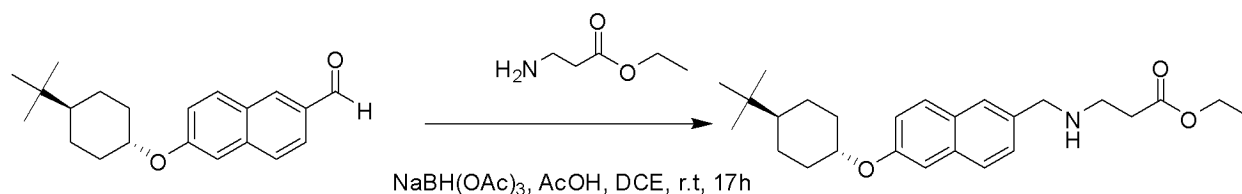


[0212] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。14mg, 灰色固体, 产率 : 75%。ESI-MS : 383.3 (M+H)⁺. HPLC : 95.11% . ¹HNMR (400MHz,

CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.91–7.85 (m, 2H), 7.59–7.57 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.42–4.40 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.32–2.29 (m, 2H), 1.96–1.93 (m, 2H), 1.47–1.41 (m, 2H), 1.35–1.25 (m, 3H), 0.95 (s, 9H)。

[0213] 实施例 17 : 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸乙酯

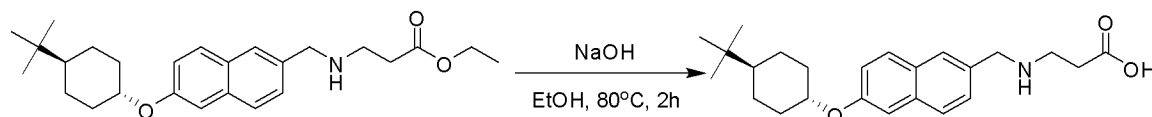
[0214]



[0215] 如 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯所述合成标题化合物。730mg, 白色固体, 40.9%。ESI-MS : 412.3 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.75 (s, 1H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.22–2.20 (m, 2H), 1.87–1.84 (m, 2H), 1.41–1.38 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.17–1.07 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0216] 实施例 18 : 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸

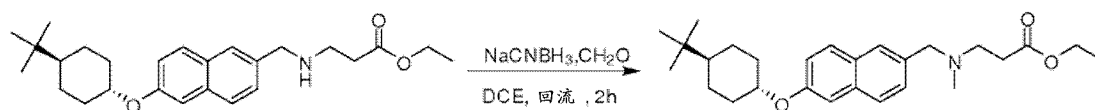
[0217]



[0218] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。593mg, 米黄色固体, 产率 : 87.2%。ESI-MS : 384.1 (M+H)⁺. HPLC : 100%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.84 (s, 1H), 7.81–7.75 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.34–4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.17 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.28–2.25 (m, 2H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.43–1.40 (m, 2H), 1.25–1.22 (m, 2H), 1.13–1.10 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。

[0219] 实施例 19 : 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)丙酸乙酯

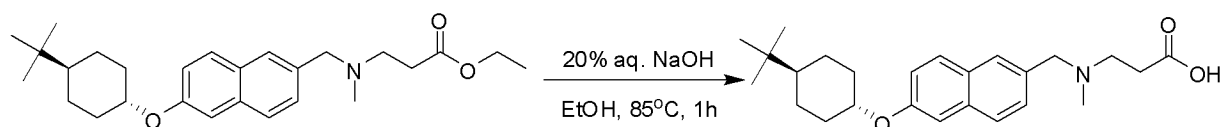
[0220]



[0221] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸甲酯所述合成标题化合物。100mg, 白色固体, 产率 : 70%。ESI-MS : 426.3 (M+H)⁺. HPLC : 90.71%。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.73–7.76 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.31–4.37 (m, 1H), 4.12–4.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (d, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.39–1.46 (m, 2H), 1.22–1.31 (m, 5H), 1.10–1.17 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0222] 实施例 20 : 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)丙酸

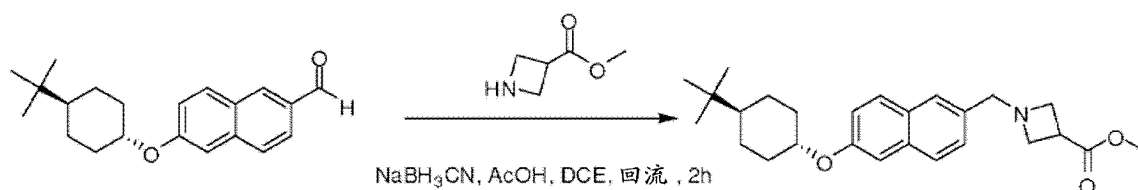
[0223]



[0224] 如 2-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。70mg, 白色固体, 产率: 75%。ESI-MS: 398.3 (M+H)⁺. HPLC: 94.61%。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.39-4.44 (m, 3H), 3.27 (br, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.21 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.03-1.08 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。

[0225] 实施例 20: 1-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

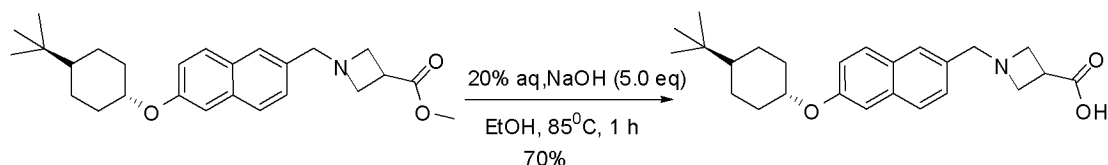
[0226]



[0227] 如 2-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸甲酯所述合成标题化合物。150mg, 白色固体, 产率: 61%。ESI-MS: 410.3 (M+H)⁺. HPLC: 92.03%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.32-4.39 (m, 5H), 3.72-3.77 (m, 4H), 2.26 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.24-1.31 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0228] 实施例 21: 1-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

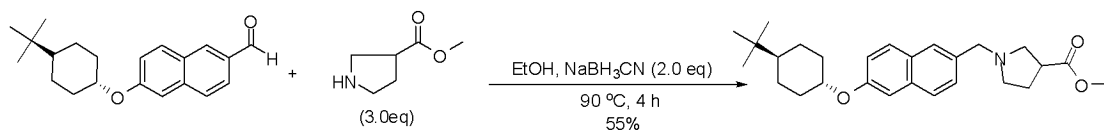
[0229]



[0230] 如 2-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。70mg, 白色固体, 产率: 70%。ESI-MS: 396.3 (M+H)⁺. HPLC: 90.04%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30-4.51 (m, 5H), 3.66-3.70 (m, 1H), 2.29 (d, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.14-1.17 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0231] 实施例 22: 甲基 1-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸酯

[0232]

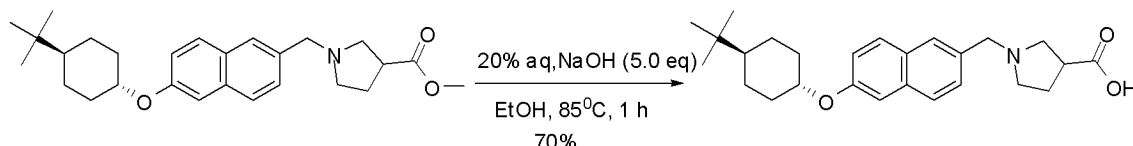


[0233] 如 2-(((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸乙酯所述合成标题化合物。150mg, 白色固体, 产率: 55%。ESI-MS: 423.3 (M+H)⁺.

HPLC :98.59 % . ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.67 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.12 (t, 2H), 4.27–4.25 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.12–3.06 (m, 2H), 2.88–2.84 (m, 2H), 2.73–2.70 (m, 1H), 2.28–2.25 (m, 2H), 2.18–2.16 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.45–1.42 (m, 2H), 1.25–1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0234] 实施例 23 :1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

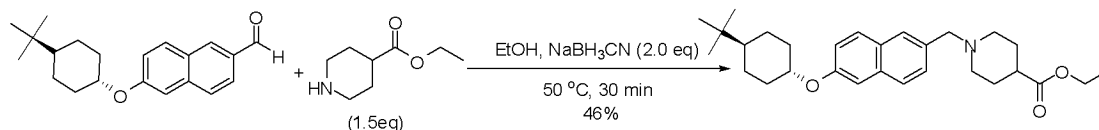
[0235]



[0236] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。80mg, 白色固体, 产率 :55%。ESI-MS :409.3 (M+H) $^+$ 。HPLC :93.50%。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.83 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.55–4.47 (m, 2H), 4.41–4.34 (m, 1H), 3.63–3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.28–3.20 (m, 1H), 2.42–2.27 (m, 4H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 2H), 1.33–1.23 (m, 2H), 1.23–1.14 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[0237] 实施例 24 :1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸乙酯

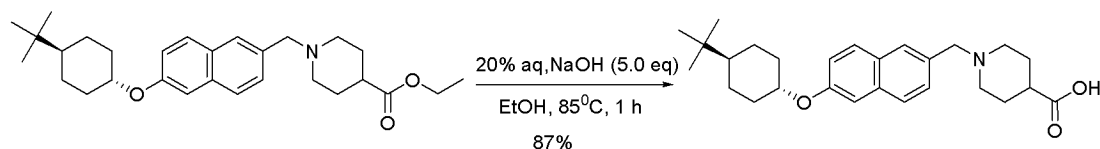
[0238]



[0239] 如 2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(甲基)氨基)乙酸乙酯所述合成标题化合物。100mg, 白色固体, 产率 :46%。ESI-MS :451.3 (M+H) $^+$ 。HPLC :92.64 %。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75–7.72 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.30–4.28 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.09–3.08 (m, 2H), 2.53–2.51 (m, 3H), 2.29–2.26 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 4H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.43–1.43 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 6H), 0.88 (s, 9H)。

[0240] 实施例 25 :1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸

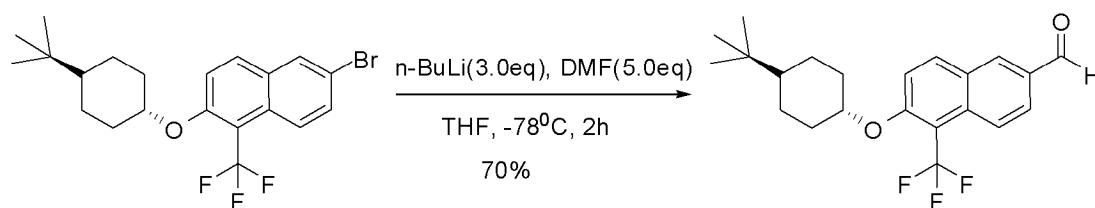
[0241]



[0242] 如 2-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸所述进行合成。70mg, 白色固体, 产率 :87%。ESI-MS :423.3 (M+H) $^+$ 。HPLC :94.25%。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.86 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42–4.39 (m, 1H), 3.61–3.59 (m, 2H), 3.19–3.15 (m, 2H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.31–2.27 (m, 4H), 1.95–1.92 (m, 4H), 1.46–1.42 (m, 2H), 1.34–1.27 (m, 3H), 0.93 (s, 9H)。

[0243] 实施例 26 :6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛

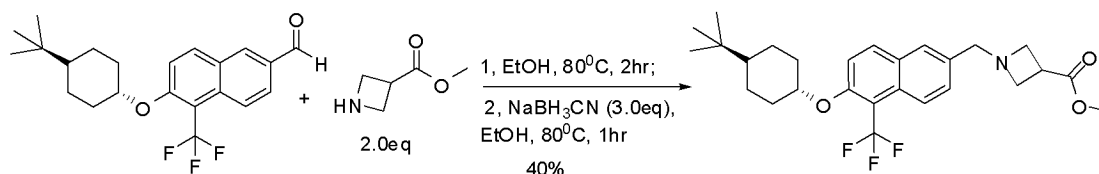
[0244]



[0245] 在 -78°C 下向在 THF (30mL) 中 6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-(三氟甲基)萘 (1g, 2.3mmol) 的溶液在 30min 中逐滴加入 (2.8mL, 2.5M 在 THF 中, 3.0equiv), 然后在 -78°C 下将 DMF (840mg, 11.5mmol, 5.0equiv) 缓慢加入。在 -78°C 下将反应混合物搅拌 1.5h。然后将饱和的 NH_4Cl 溶液加入混合物以淬灭反应。使用 EtOAc 将混合物萃取, 然后通过硅胶层析法 (石油醚: 乙酸乙酯 10 : 1) 将其纯化, 从而得到产物 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛的黄色固体 (608mg, 70%) ESI-MS : 379.2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, CDCl_3) δ : 10.13 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-8.01 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49-1.58 (q, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

[0246] 实施例 27 :1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

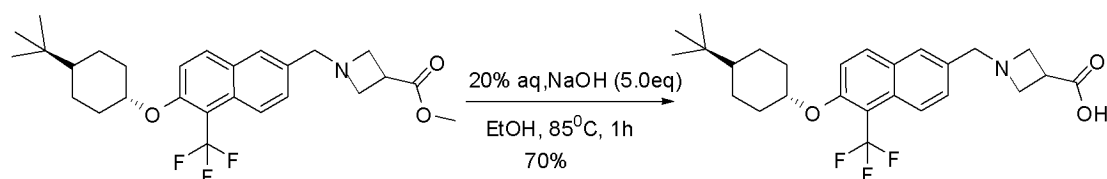
[0247]



[0248] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛 (300mg, 0.8mmol) 和氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (184mg, 1.6mmol, 2.0equiv) 的混合物在无水乙醇 (20mL) 中回流 2h。然后在真空中将溶剂去除, 将新鲜乙醇和 NaBH_3CN (150mg, 2.4mmol, 3.0equiv) 加入, 将所得的混合物回流 1h。将反应混合物浓缩, 然后通过使用硅胶 (二氯甲烷: 甲醇 20 : 1) 的层析法将残渣纯化, 从而得到产物 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯的白色固体 (150mg, 产率: 40%)。ESI-MS : 477.3 (M+H)⁺. HPLC : 85.67 % ¹HNMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.09 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.43-1.52 (q, 2H), 1.09-1.22 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0249] 实施例 28 :1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

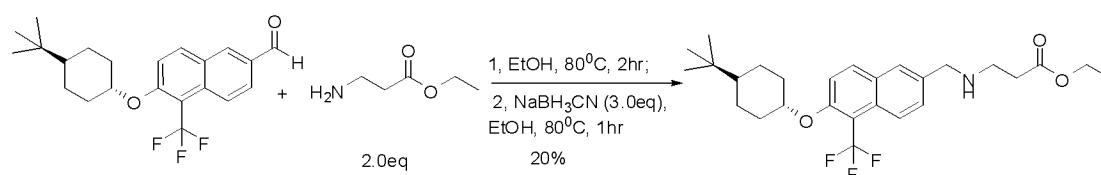
[0250]



[0251] 向在乙醇 (10mL) 中 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.25mmol) 的溶液加入水性 NaOH (3mL, 20%), 然后回流 1h。然后将反应冷却至 0℃, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 并且浓缩。将残渣溶解在二氯甲烷中, 使用水洗涤, 干燥和浓缩, 从而得到 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸的白色固体 (70mg, 产率: 70%)。ESI-MS: 464.2 (M+H)⁺. HPLC: 98.64% ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.19 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.21 (d, 4H), 3.55-3.67 (m, 1H), 2.13 (d, 2H), 1.80 (d, 2H), 1.35-1.43 (q, 2H), 1.03-1.22 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

[0252] 实施例 29: 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸乙酯

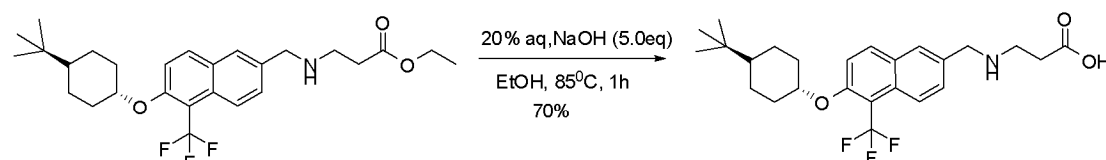
[0253]



[0254] 如 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行合成。50mg, 白色固体 (产率: 20%)。ESI-MS: 480.3 (M+H)⁺. HPLC: 89.20% ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.22 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.16 (d, 2H), 1.86 (d, 2H), 1.47-1.55 (q, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.09-1.13 (m, 3H), 0.87 (s, 9H)。

[0255] 实施例 30: 3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸

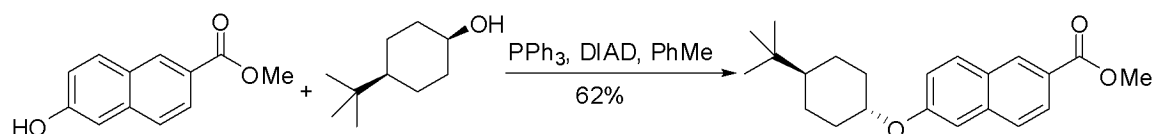
[0256]



[0257] 如 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸所述进行合成。30mg, 白色固体 (产率: 70%)。ESI-MS: 452.2 (M+H)⁺. HPLC: 94.35% ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.35-1.41 (q, 2H), 1.03-1.22 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

[0258] 实施例 31: 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲酸甲酯

[0259]

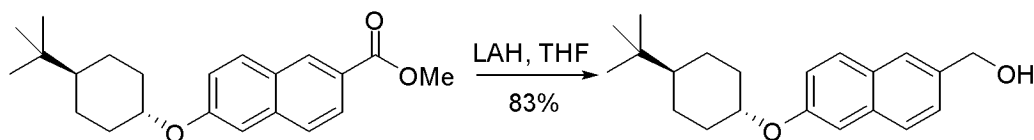


[0260] 将在甲苯 (10mL, 0.1mol) 中顺式-4-叔丁基环己醇 (927mg, 0.00593mol), 6-羟基-萘-2-羧酸甲酯 (1.00g, 0.00494mol) 和三苯基膦 (1560mg, 0.00593mol) 的混合物

加热以回流,然后将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.17mL,0.00593mol) 逐滴加入,并且将其搅拌和回流 6 小时。将混合物溶解至二氯甲烷中,然后通过使用乙酸乙酯:己烷 (0 : 100 至 40 : 60) 的柱层析法将其纯化,从而得到 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲酸甲酯的白色固体 (0.95g,56%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.52(s,1H),8.01(dd,J = 8.7,1.7Hz,1H),7.84(d,J = 9.6Hz,1H),7.73(d,J = 8.7Hz,1H),7.17(m,2H),4.34(m,1H),3.97(s,3H),2.30(m,2H),1.92(m,2H),1.52-1.14(m,5H),0.91(s,9H)。

[0261] 实施例 32:(6-反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲醇

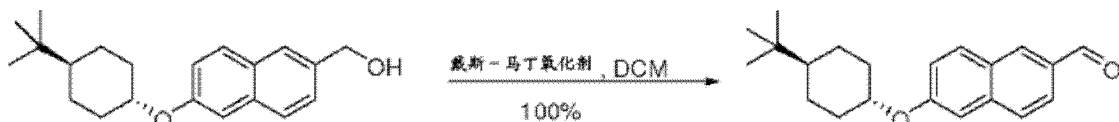
[0262]



[0263] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲酸甲酯 (950mg,0.0028mol) 溶解在四氢呋喃 (20mL,0.2mol) 中,然后在 0℃ 下将在四氢呋喃 (8.4mL,0.0084mol) 中 1.0M 四氢铝锂加入。在室温下搅拌 2 小时后,将乙酸乙酯和罗谢尔盐 (Rochele's salt) 加入,然后在室温下将混合物搅拌 1 小时。在使用乙酸乙酯萃取后,随后为在减压下的浓缩,得到产物 (6-反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲醇的白色固体 (770mg,88%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.71(m,2H),7.45(d,J = 10.1Hz,1H),7.15(m,3H),4.82(AB,J = 16.1,16.1Hz,2H),4.28(m,1H),2.27-2.31(m,2H),1.89-1.92(m,2H),1.11-1.50(m,5H),0.91(s,9H)。

[0264] 实施例 33:6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛

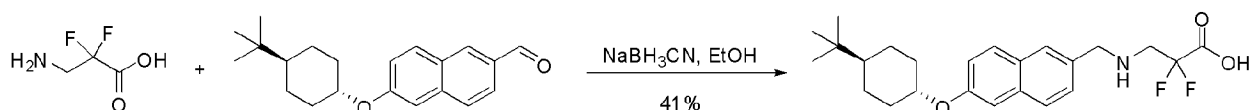
[0265]



[0266] 向在二氯甲烷 (5mL,80mmol) 中 (6-反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲醇 (150mg,0.480mmol) 加入戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane) (0.285g,0.672mmol),然后在室温下将混合物搅拌 1 小时。然后将粗品反应混合物通过硅胶塞,并且然后在减压下将滤液浓缩,从而得到产物的白色固体 (0.150g,100%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.10(s,1H),8.25(s,1H),7.92-7.87(m,2H),7.78(d,J = 8.5Hz,1H),7.23-7.19(m,2H),4.38-4.30(m,1H),2.31-2.29(m,2H),1.94-1.91(m,2H),1.54-1.11(m,5H),0.92(s,9H)。

[0267] 实施例 34:3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二氟丙酸

[0268]

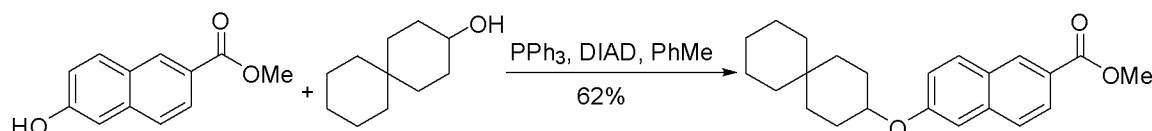


[0269] 将在乙醇 (0.7mL,10mmol) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (150mg,0.483mmol) 和 3-氨基-2,2-二氟-丙酸 (60.4mg,0.483mmol) 的溶液加热以回流 2h。然后将黄色溶液冷却至室温,并且将氰基硼氢化钠 (36.4mg,0.580mmol) 加入至搅拌的溶液

中。将所得的混合物加热以回流 1h。在冷却至室温后,将柠檬酸加入,然后在真空下将溶剂去除。将所得的固体混悬在水中,然后通过过滤将其收集。使用水 (4x),乙醚 (3x),以及己烷 (3x) 将滤液彻底洗涤。将所得的固体在过滤器上干燥,从而得到标题化合物的白色固体 (128.8mg,64%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.92(s,1H),7.87(d, J = 8.5Hz,1H),7.82(d, J = 9.1Hz,1H),7.52(dd, J = 8.4,1.8Hz,1H),7.30(d, J = 2.2Hz,1H),7.19(dd, J = 9.0,2.4Hz,1H),4.45(s,2H),4.40(m,1H),3.61(t, J = 13.8Hz,2H),2.28~2.31(m,2H),1.92-1.95(m,2H),1.49-1.14(m,5H),0.94(s,9H)。

[0270] 实施例 35 :6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-2-萘甲酸甲酯

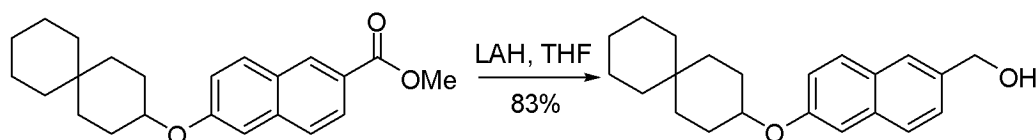
[0271]



[0272] 将螺[5.5]十一烷-3-醇 (0.999g,0.00593mol)、6-羟基-萘-2-羧酸甲酯 (1.00g,0.00494mol) 和三苯基膦 (1.56g,0.00593mol) 的混合物在甲苯 (10mL,0.1mol) 中加热以回流。然后将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.17mL,0.00593mol) 逐滴加入,并且将所得的混合物回流 6 小时。使用二氯甲烷将混合物稀释,然后使用乙酸乙酯:己烷 (0 : 100 至 40 : 60) 经过层析法的纯化,从而得到 6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-2-萘甲酸甲酯的白色固体。(1.09g,62%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.52(s,1H),8.01(dd, J = 8.7,1.7Hz,1H),7.84(d, J = 9.6Hz,1H),7.72(d, J = 8.7Hz,1H),7.17(m,2H),4.45(m,1H),3.97(s,3H),1.93-1.28(m,18H)。

[0273] 实施例 36 : (6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-萘-2-基) 甲醇

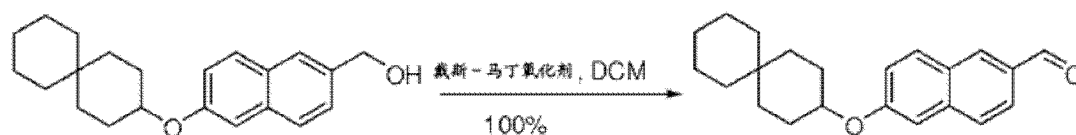
[0274]



[0275] 向在四氢呋喃 (10mL,0.1mol) 中 6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯 (0.374g,0.00106mol) 在 0℃ 下加入在四氢呋喃 (3.18mL,0.00318mol) 中 1.0M 的四氢铝锂。然后允许反应加温至室温,同时搅拌 2h,然后将罗谢尔盐加入,并且在室温下将所得的混合物搅拌 1h。在使用乙酸乙酯萃取后,然后将溶剂在真空下去除,得到 (6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-萘-2-基) 甲醇的白色固体 (0.28g,83%)。ESI-MS :307.5 (M+H)⁺. 100%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.70(m,3H),7.44(d, J = 10.0Hz,1H),7.16(m,2H),4.81(s,2H),4.40(m,1H),1.94-1.26(m,18H)。

[0276] 实施例 37 :6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-2-萘甲醛

[0277]

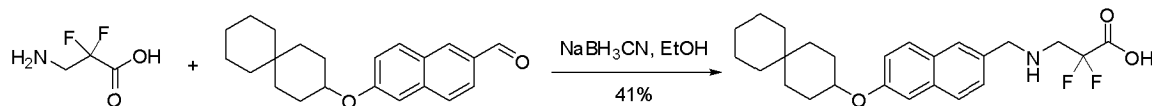


[0278] 向在二氯甲烷 (5mL,80mmol) 中 [6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-萘-2-基]-甲醇 (150mg,0.46mmol) 加入戴斯-马丁氧化剂 (0.274g,0.647mmol),然后在室温下将所得的

溶液搅拌 1 小时。然后将粗品反应通过硅胶塞,在真空下将滤液去除,从而得到 6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-2-萘甲醛的无色固体。(0.150g,100%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.09(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.92-7.89(m, 2H), 7.78(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.24-7.19(m, 2H), 4.48(m, 1H), 1.96-1.29(m, 18H)。

[0279] 实施例 38 :2,2-二氟-3-((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸

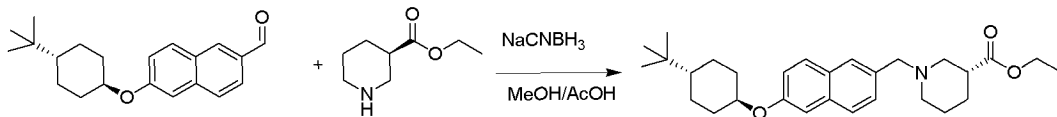
[0280]



[0281] 将在乙醇(0.7mL,10mmol)中 6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)-萘-2-甲醛(150mg,0.46mmol)和 3-氨基-2,2-二氟-丙酸(58.2mg,0.465mmol)的溶液加热以回流 2h。然后将黄色溶液冷却至室温,并且将氰基硼氢化钠(35.1mg,0.558mmol)分批加入。将所得的混合物加热以回流 1h。然后将反应冷却至室温,并且将柠檬酸加入。将溶液搅拌几分钟,然后在真空下将溶剂去除。将所得的固体在水中混悬和过滤,使用水(4x),乙醚(5x),以及己烷(5x)将收集的固体彻底洗涤,从而得到(82.1mg,41%)的 2,2-二氟-3-((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.93(s, 1H), 7.86(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.83(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.30(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.22(dd, J = 9.0, 2.4Hz, 1H), 4.52(m, 1H), 4.45(s, 2H), 3.60(t, J = 15.9Hz, 2H), 1.76-1.35(m, 18H)。

[0282] 实施例 39 : (R)-1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-3-羧酸乙酯

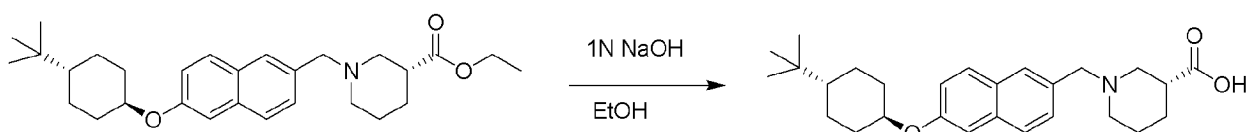
[0283]



[0284] 在甲醇(10mL,200mmol)和乙酸(9.2 μL,0.16mmol)中将 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛(500mg,2mmol)与 (R)-哌啶-3-羧酸乙酯(0.51g,3.2mmol)合并。然后将氰基硼氢化钠(0.25g,4.0mmol)加入,并且在室温下将反应搅拌过夜。然后使用水将反应淬灭,并且使用乙酸乙酯萃取三次。将有机物合并,然后经 MgSO₄干燥。通过过滤将固体去除,然后将 10g 的硅胶加入。然后将所有溶剂去除,并且将所得的硅胶装载至 24g 柱子内,然后使用 0-60%乙酸乙酯/己烷的梯度将产物洗脱,以及然后在真空下干燥,从而得到标题化合物的无色油状物。ESI-MS:438.1(M+H)⁺。

[0285] 实施例 40 : (R)-1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-3-羧酸

[0286]

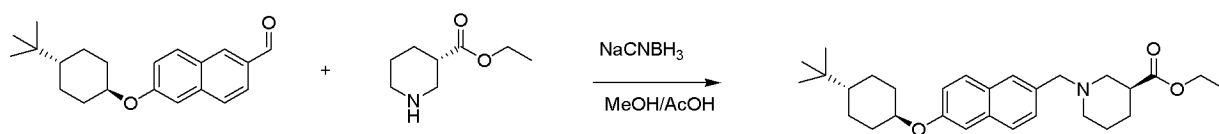


[0287] 将 (R)-1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-哌啶-3-羧酸乙酯

(363.4mg, 0.8046mmol) 溶解在乙醇 (5mL, 80mmol) 中, 然后使用 1M 水性氢氧化钠 (5mL, 5mmol) 将其处理。将混合物剧烈搅拌 18 小时。使用 3N HCl 将 pH 调整至 3-4, 然后使用乙酸乙酯将反应萃取三次。将有机物合并, 然后经 MgSO_4 干燥, 过滤和在减压下浓缩至干燥。然后将乙醚加入, 并且形成白色沉淀物, 通过过滤将其去除, 从而通过 HPLC 得到 86% 纯的白色固体。将操作重复另外两次, 从而得到标题化合物的白色固体 (156mg, 44%)。EDI-MS : 424.2 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ = 7.82 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.3, 1H), 7.19 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 2.71 (br. s., 1H), 2.16 (d, J = 2.0Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.24-1.11 (m, 4H), 1.10-0.95 (m, 5H), 0.79 (s, 9H)。

[0288] 实施例 41 : (S)-1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-3-羧酸甲酯

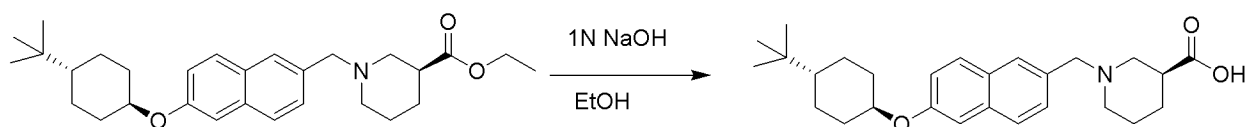
[0289]



[0290] 在甲醇 (10mL, 200mmol) 和乙酸 (9.2 μ L, 0.16mmol) 中将 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (503.27mg, 1.6212mmol) 与其合并。然后将氰基硼氢化钠 (252.76mg, 4.0221mmol) 加入, 并且在室温下将反应搅拌过夜。然后使用水将反应淬灭, 并且使用乙酸乙酯萃取三次。将有机物合并和经 MgSO_4 干燥。通过过滤将固体去除, 并且将 7g 的硅胶加入。然后将所有溶剂去除, 以及将所得的硅胶装载在 24g 柱子内, 并且使用 0-60% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度将产物洗脱, 以及然后在真空中干燥, 从而得到标题化合物的无色油状物 (366mg, 45%)。EDI-MS : 438.3 (M+H)⁺。

[0291] 实施例 42 : (S)-1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)哌啶-3-羧酸

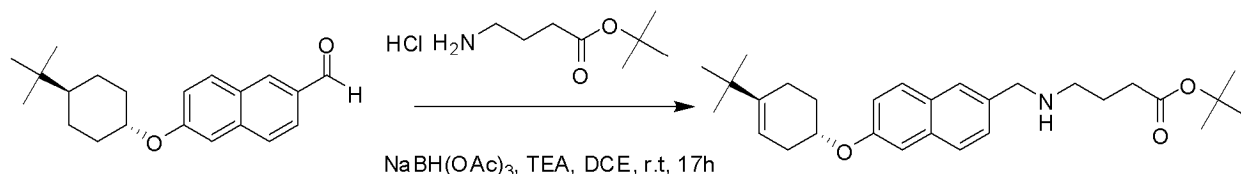
[0292]



[0293] 将 (S)-1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-哌啶-3-羧酸乙酯 (151.23mg, 0.33484mmol) 溶解在乙醇 (5mL, 80mmol) 中, 然后使用在水中 1M 氢氧化钠 (5mL, 5mmol) 处理。将混合物剧烈搅拌 18 小时。使用 3N HCl 将 pH 调整至 3-4, 以及然后使用乙酸乙酯将反应萃取三次。将有机物合并, 然后经 MgSO_4 干燥, 在减压下过滤和浓缩至干燥。然后将二乙醚加入, 并且形成白色沉淀物, 通过过滤将其去除, 从而得到标题化合物的白色固体 (21mg, 13%)。EDI-MS : 424.1 (M+H)⁺. ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ = 7.82 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.3, 1H), 7.19 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 2.71 (br. s., 1H), 2.16 (d, J = 2.0Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.24-1.11 (m, 4H), 1.11-0.94 (m, 5H), 0.80 (s, 9H)。

[0294] 实施例 43 : 4-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基]-丁酸叔丁酯

[0295]



[0296] 使用三乙酰氧基硼氢化钠 (65mg, 0.29mmol) 将在 1,2-二氯乙烷 (1.5mL) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (45mg, 0.15mmol, 4-氨基-丁酸叔丁酯盐酸盐 (115mg, 0.59mmol), 和三乙胺 (81 μL , 0.58mmol) 的溶液处理。在室温下搅拌过夜后, 使用二氯甲烷将混合物稀释, 然后使用水性碳酸氢钠将其洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥、过滤和浓缩, 然后通过使用从 0 至 100% 在己烷中乙酸乙酯洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到无色油状物 (33mg, 产率: 50%)。ESI-MS: 454.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.65-7.70 (m, 3H), 7.38-7.40 (dd, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.28 (t, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (m, 4H), 0.9 (s, 9H)。

[0297] 实施例 44: 4-{[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-丁酸

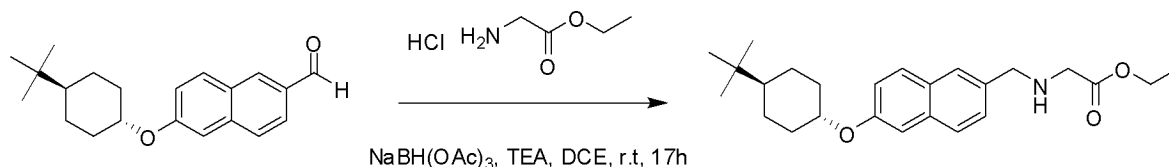
[0298]



[0299] 在室温下将在 4M HCl 中 4-{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-丁酸叔丁酯 (33mg, 0.073mmol) 的溶液在二恶烷 (1.50mL) 中搅拌过夜, 从而形成白色沉淀物。将沉淀物过滤, 然后使用乙醚洗涤, 从而得到产物的盐酸盐 (20mg, 产率: 63%)。ESI-MS: 398.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); (400MHz, CD_3OD) δ = 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.28 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.43 (q, 2H), 1.27 (q, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

[0300] 实施例 45: {[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸乙酯

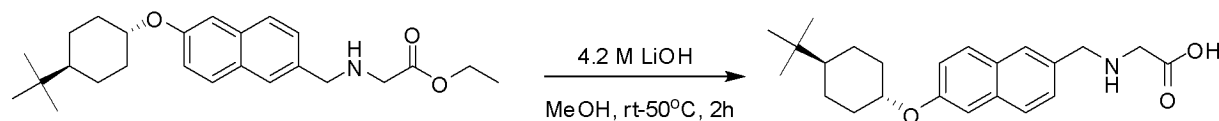
[0301]



[0302] 使用三乙酰氧基硼氢化钠 (129mg, 0.58mmol) 将在 1,2-二氯乙烷 (2mL) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (90mg, 0.29mmol)、甘氨酸乙酯盐酸盐 (162mg, 1.16mmol)、和三乙胺 (0.16mL, 1.16mmol) 的溶液处理。在室温下将混合物搅拌过夜。使用二氯甲烷将溶液稀释, 然后使用水性碳酸氢钠将其洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥和浓缩。使用从 0 至 100% 在己烷中乙酸乙酯洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到产物 (64mg, 产率: 55%)。ESI-MS: 420.30 ($\text{M}+23^+$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.66-7.70 (m, 3H), 7.41 (dd,

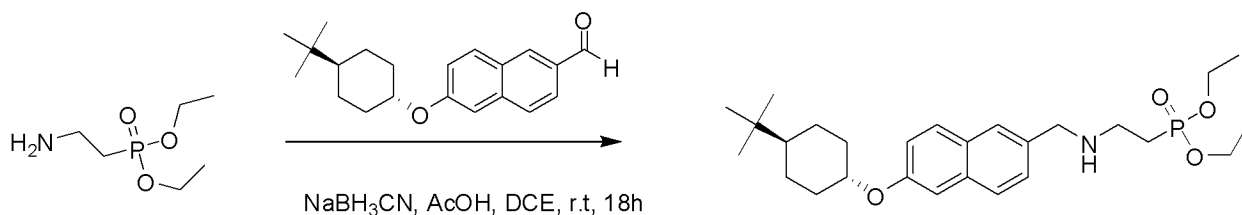
1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.28 (d, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.44 (q, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.09-1.20 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0303] 实施例 46 : {[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸
[0304]



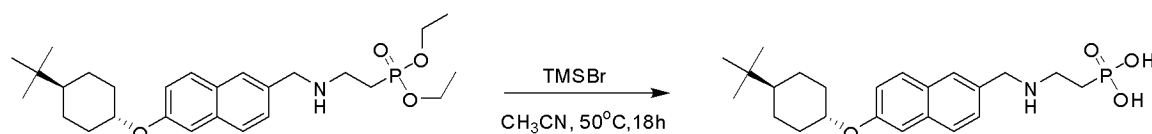
[0305] 向在甲醇 (1mL) 中 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸乙酯 (60mg, 0.15mmol) 的溶液中加入水性氢氧化锂 (4.2M, 0.5mL, 2mmol), 从而形成白色沉淀物。在室温下将混合物浆料 3hr, 然后在 50℃ 下 2hr。使用 1N HCl 将浆料中和至 pH 6, 然后将白色沉淀物过滤, 并且在真空下干燥, 从而得到白色沉淀物 (48mg, 产率 :86%)。ESI-MS : 392.3 (M+23)⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ = 7.77-7.82 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.20 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.10-1.25 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0306] 实施例 47 : (2-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基]-乙基)-磷酸二乙醚
[0307]



[0308] 向在 1,2-二氯乙烷 (3mL) 中 (2-氨基-乙基)-磷酸二乙醚草酸盐 (200mg, 0.74mmol) 的溶液中加入 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (343mg, 1.1mmol)。在室温下将混合物搅拌 1 小时, 然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (329mg, 1.5mmol) 加入。在室温下将其搅拌过夜后, 使用水将反应混合物淬灭, 在室温下搅拌 30min, 然后使用乙酸乙酯稀释, 并且使用水性 NaHCO₃ 洗涤。将有机层经 MgSO₄ 干燥, 然后使用乙酸乙酯 (100%) 洗脱的硅胶柱将其纯化, 然后使用从 0 至 15% 在二氯甲烷中甲醇将其洗脱, 从而得到粘性油状物 (130mg, 产率 :25%)。ESI-MS : 476.3 (M+H)⁺。

[0309] 实施例 48 : (2-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基]-乙基) 磷酸
[0310]

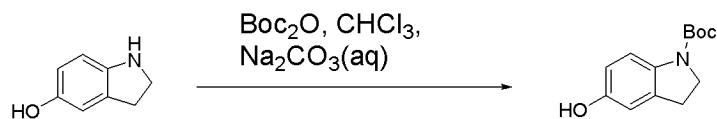


[0311] 向在乙腈 (1mL) 中 (2-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基]-乙基)-磷酸二乙醚 (65.00mg, 0.14mmol) 的溶液中加入三甲基溴硅烷 (1mL, 7.58mmol)。然后在 50℃ 下将反应搅拌过夜。在将溶剂浓缩后, 使用 HPLC (乙腈-水, 15-85%) 将残渣纯化, 从而得到白色沉淀物 (33mg, 产率 :58)。ESI-MS : 420.2 (M+H)⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ = 7.81-7.91 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.31 (s, 2H),

3. 12 (m, 2H), 2. 21 (d, 2H), 1. 97 (m, 2H), 1. 82 (d, 2H), 1. 36 (q, 2H), 1. 22 (q, 2H), 1. 08 (m, 1H), 0. 88 (s, 9H)。

[0312] 实施例 49 :5- 羟基 -2,3- 二氢 - 吡啶 -1- 羧酸叔丁酯

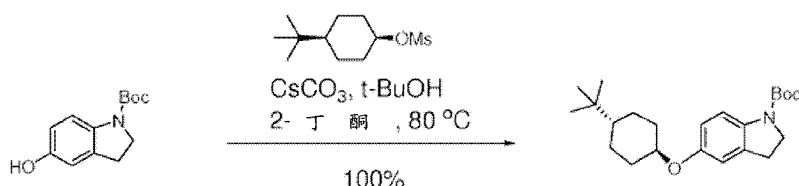
[0313]



[0314] 将 2,3- 二氢 -1H- 吡啶 -5- 醇 (1. 0g, 7. 8mmol)、二碳酸二叔丁酯 (4. 0g, 18mmol)、氯仿 (20mL) 和饱和的碳酸氢钠 aq. (8mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。将有机相分离, 然后使用水洗涤两次, 经 MgSO_4 干燥、过滤和浓缩, 从而得到粗制品。使用乙醚将原料处理, 然后将其过滤, 从而得到产物 (1. 1g, 产率 :60%)。ESI-MS :258. 10 ($\text{M}+23$)⁺, ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 9. 00 (s, 1H), 7. 48 (ws, 1H), 6. 61 (d, 1H), 6. 51 (dd, 1H), 3. 84 (t, 2H), 2. 96 (t, 2H), 1. 48 (s, 9H)。

[0315] 实施例 50 :5-(反式 -4- 叔丁基 - 环己基氧基)-2,3- 二氢 - 吡啶 -1- 羧酸叔 - 丁酯

[0316]



[0317] 将在叔丁醇 (8mL) 和 2- 丁酮 (4mL) 中 5- 羟基 -2,3- 二氢 - 吡啶 -1- 羧酸叔丁酯 (0. 6g, 2. 6mmol) 的混合物加入碳酸铯 (2. 5g, 7. 7mmol), 随后为甲磺酸 4- 叔丁基 - 环己酯 (1. 9g, 7. 7mmol)。在 100℃ 下将混合物在密封的小瓶中加热过夜, 从而形成沉淀物。使用二氯甲烷将混合物处理, 然后将沉淀物滤去, 并且将溶剂浓缩。使用从 0 至 30% 在己烷中乙酸乙酯洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到沉淀物 (0. 96g, 产率 :100%)。ESI-MS : 373. 30 (M)⁺。

[0318] 实施例 51 :5-(反式 -4- 叔丁基 - 环己基氧基)-2,3- 二氢 -1H- 吡啶

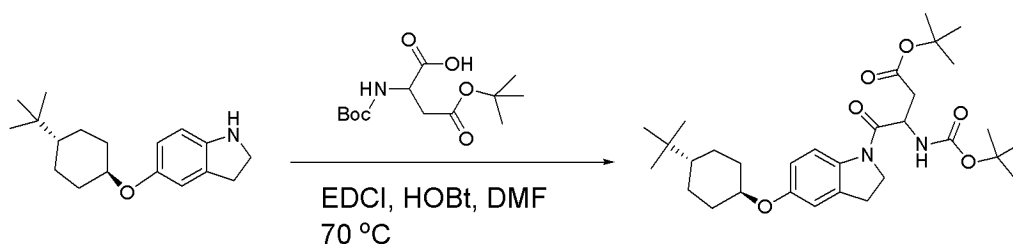
[0319]



[0320] 向在 THF (10mL) 中 5-(4- 叔丁基 - 环己基氧基)-2,3- 二氢 - 吡啶 -1- 羧酸叔丁酯 (0. 92g, 2. 5mmol) 的溶液中加入在二恶烷 (6mL, 25mmol) 中 4M HCl。在室温下将混合物搅拌 48hr, 从而形成白色沉淀物。将该混合物在二氯甲烷和水性碳酸氢钠之间分层, 然后将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。使用从 0 至 8% 的在二氯甲烷中甲醇洗脱的硅胶柱将粗品纯化, 从而得到沉淀物 (0. 67g, 产率 :99%)。ESI-MS :274. 2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0321] 实施例 52 :3- 叔 - 丁氧基羰基氨基 -4-[5-(反式 -4- 叔丁基 - 环己基氧基)-2,3- 二氢 - 吡啶 -1- 基]-4- 氧代 - 丁酸叔丁酯

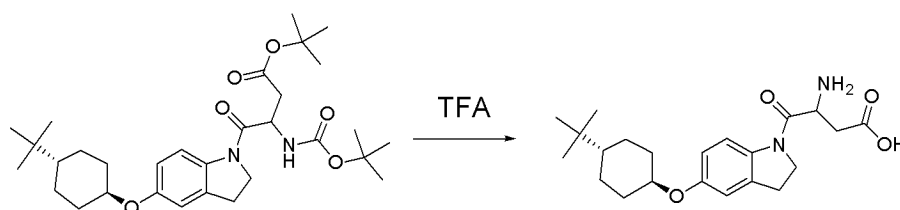
[0322]



[0323] 向在二甲基甲酰胺 (2mL) 中 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-1H-吲哚 (110mg, 0.4mmol) 的溶液中加入 HOBt 一水合物 (10mg, 0.1mmol)、2-叔-丁氧基羰基氨基-琥珀酸 4-叔丁酯 (230mg, 0.8mmol) 和最终 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (92mg, 0.48mmol)。在 50°C 下将反应加热过夜。使用乙醚将溶液稀释, 然后使用水洗涤两次。将有机相经 MgSO_4 干燥、过滤和浓缩, 从而得到粗制品 (220mg, 产率: 100%)。将粗品在实施例 53 中直接使用。ESI-MS: 545.4 (M+H)⁺。

[0324] 实施例 53: 3-氨基-4-[5-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-4-氧代-丁酸

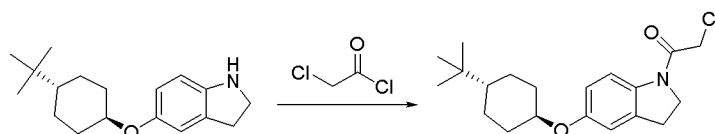
[0325]



[0326] 向在二氯甲烷 (1mL) 中 3-叔-丁氧基羰基氨基-4-[5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-4-氧代-丁酸叔丁酯 (220mg, 0.4mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (TFA) (0.8mL, 10mmol)。在室温下将溶液搅拌过夜。将溶剂浓缩和使用 HPLC 将残渣纯化, 从而得到白色沉淀产物 TFA 盐 (22mg, 产率: 13%)。ESI-MS: 389.3 (M+H)⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 7.96 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.04 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.09 (d, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.27 (q, 2H), 1.13 (q, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.85 (s, 9H)。

[0327] 实施例 54: 1-[5-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-2-氯代-乙酮

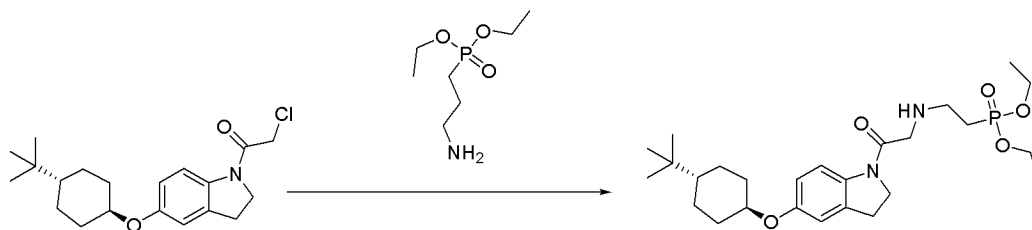
[0328]



[0329] 将在二氯甲烷 (8mL) 中 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-1H-吲哚 (0.55g, 2mmol)、三乙胺 (0.56mL, 4mmol) 的溶液在 0°C 下加入氯乙酰氯 (0.2mL, 2.6mmol)。将溶液从 0°C 至室温搅拌 4hr。使用二氯甲烷将溶液稀释, 然后使用 5% 水性柠檬酸, 水性碳酸氢钠, 和水将其洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 和浓缩。使用在己烷中乙酸乙酯洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到产物 (0.37g, 产率: 52%)。ESI-MS: 350.2 (M+H)⁺。

[0330] 实施例 55: (2-{2-[5-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吲哚-1-基]-2-氧代-乙基氨基}-乙基)-膦酸二乙醚

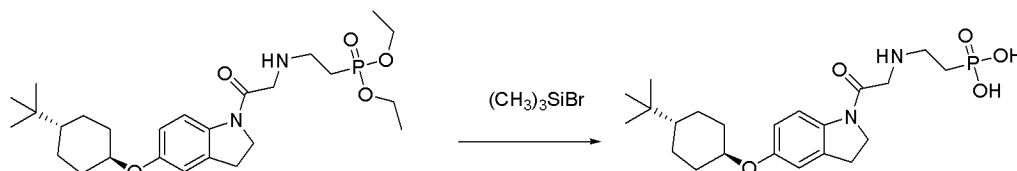
[0331]



[0332] 向在二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中 1-[5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-2-氯代-乙酮 (60mg, 0.2mmol) 和 (2-氨基-乙基)-磷酸二乙醚, 草酸盐 (93mg, 0.34mmol) 的溶液中加入溴化锂 (18mg, 0.2mmol) 和碳酸钾 (76mg, 0.55mmol)。在 70℃ 下搅拌过夜后, 使用水将混合物稀释, 然后使用乙酸乙酯萃取。使用 5% 水性柠檬酸, 水性碳酸氢钠, 和水将有机相洗涤, 经 MgSO_4 干燥和浓缩。在硅胶柱上将残渣纯化, 从而得到产物 (20mg, 产率: 25%)。ESI-MS: 495.3 (M+H)⁺。

[0333] 实施例 56: (2-{2-[5-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-2-氧代-乙基氨基}-乙基)-磷酸

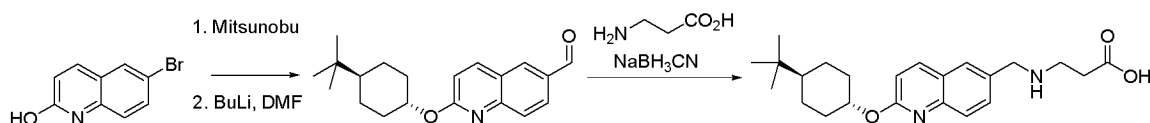
[0334]



[0335] 向在乙腈 (0.5mL) 中 (2-{2-[5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-2-氧代-乙基氨基}-乙基)-磷酸二乙醚 (16mg, 0.03mmol) 的搅拌溶液中加入三甲基溴硅烷 (0.5mL, 4mmol)。在 50℃ 下将反应混合物搅拌过夜。将溶剂浓缩后, 通过 HPLC (乙腈-水) 将残渣纯化, 从而得到白色沉淀产物 (7.5mg, 产率: 53%)。ESI-MS: 439.2 (M+H)⁺。

[0336] 实施例 57: 3-((2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-6-基)甲基氨基)丙酸

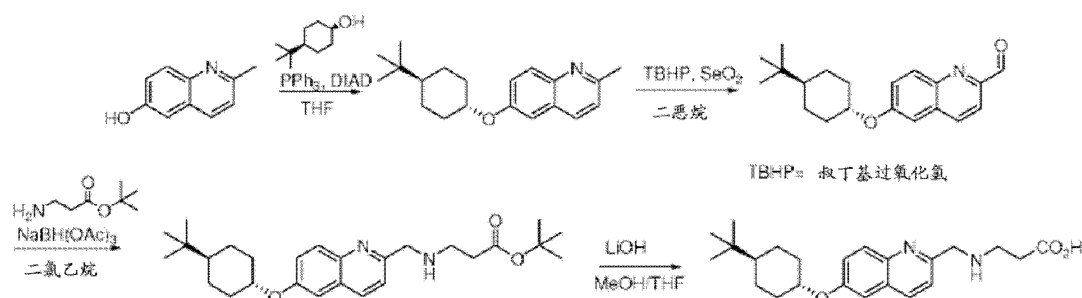
[0337]



[0338] 在 Mitsunobu 条件下使用顺式-4-叔丁基环己醇将 6-溴-2-羟基喹啉处理, 得到 6-溴-2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉。然后将 6-溴-2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉暴露于 n-丁基锂和 DMF, 得到 6-甲酰基-2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉。然后使用 3-氨基丙酸和氰基硼氢化钠将该醛处理, 从而得到标题化合物, 3-((2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-6-基)甲基氨基)丙酸。

[0339] 实施例 58: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基氨基)丙酸

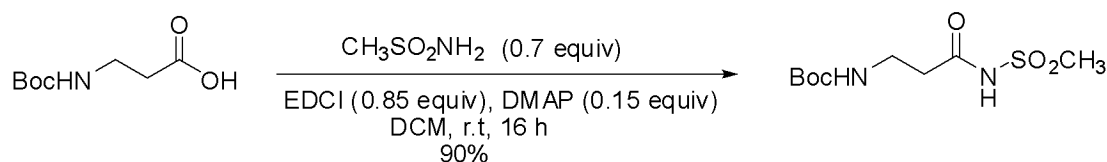
[0340]



[0341] 在 Mitsunobu 条件下使用顺式-4-叔丁基环己醇将 6-羟基-2-甲基喹啉处理, 得到 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-甲基喹啉, 使用叔丁基过氧化氢和在二恶烷中二氧化硒将其依次氧化, 得到 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-甲酰基喹啉。在二氯乙烷中使用 3-氨基丙酸叔丁酯和氰基硼氢化钠将该醛处理, 从而得到 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-喹啉-2-基)甲基)氨基)丙酸叔丁酯。在甲醇/THF 中使用氢氧化锂处理, 使得得到标题化合物, 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基氨基)丙酸。

[0342] 实施例 59 :3-(甲基亚磺酰氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯

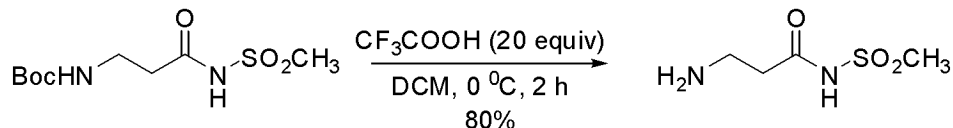
[0343]



[0344] 将 3-(叔-丁氧基羰基氨基)丙酸 (4g, 21.2mmol, 1.0equiv) 溶解在 DCM(100mL) 中。然后将甲烷磺酰胺 (1.43g, 15.1mmol, 0.7equiv), EDCI (3.45g, 18.2mmol, 0.85equiv) 和 DMAP (0.37g, 3mmol, 0.15equiv) 加入混合物, 然后在 r. t. 下搅拌 2h。将反应混合物冷却至 0℃, 将冰水 (100mL) 加入。将混合物搅拌 15min, 将其分离, 然后使用 DCM 将水层萃取两次。通过 5% HCl, 盐水将合并的有机层洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 从而得到 3-(甲基亚磺酰氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯的灰色油状物 (3.6g, 90%)。ESI-MS (M+H)⁺: 267.1。 ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 6.91 ~ 6.83 (brs, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 ~ 3.12 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0345] 实施例 60 :3-氨基-N-(甲基磺酰基)丙酰胺

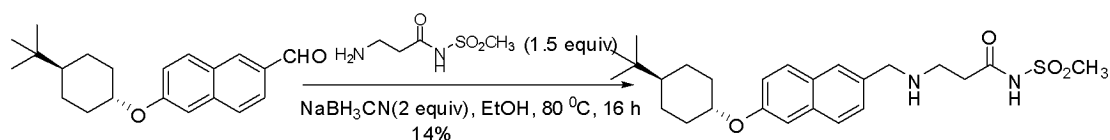
[0346]



[0347] 将 3-(甲基亚磺酰氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 (3.6g, 15.1mmol) 溶解在 DCM(60mL) 中。然后在 0℃ 下将 CF₃COOH (1.1mL, 0.3mmol, 20equiv) 加入混合物, 然后在 0℃ 下搅拌 2h。将反应混合物浓缩。通过快速层析法将残渣纯化, 从而得到 3-氨基-N-(甲基磺酰基)丙酰胺的透明的固体 (1.8g, 80%)。(流动相: CH₃OH/H₂O = 0 ~ 5%)。ESI-MS (M+1)⁺: 167.0。 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 3.21 ~ 3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.60 ~ 2.54 (m, 2H)。

[0348] 实施例 61 :3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺

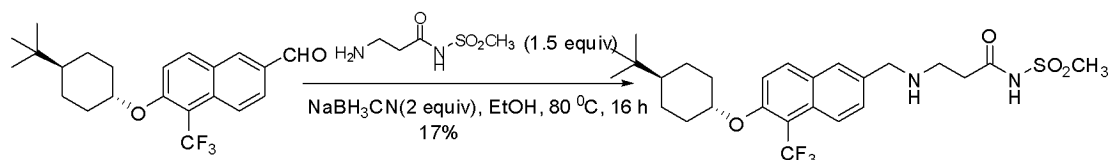
[0349]



[0350] 将 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛 (300mg, 0.96mmol, 1 equiv) 和 3-氨基-N-(甲基磺酰基)丙酰胺 (239mg, 1.19mmol, 1.5 equiv) 溶解在无水的 EtOH 中。在 80 °C 下将混合物搅拌 1h。然后将 NaBH₃CN (110mg, 1.74mmol, 2equiv) 加入混合物, 并且在 80 °C 下搅拌 16h。将有机层浓缩, 然后通过 prep-TLC 将其纯化, 从而得到 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺的白色固体 (62mg, 14%)。(流动相: CH₃OH/DCM = 1 : 10)。ESI-MS (M+1)⁺: 461.2, HPLC : 96.38 %。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.93 (s, 1H), 7.85 ~ 7.77 (m, 2H), 7.59 ~ 7.49 (m, 1H), 7.43 ~ 7.35 (m, 1H), 7.20 ~ 7.11 (m, 1H), 4.45 ~ 4.33 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (t, 2H), 2.26 ~ 2.14 (m, 2H), 1.86 ~ 1.75 (m, 2H), 1.41 ~ 1.30 (m, 2H), 1.27 ~ 1.14 (m, 2H), 1.13 ~ 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[0351] 实施例 62 : 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺

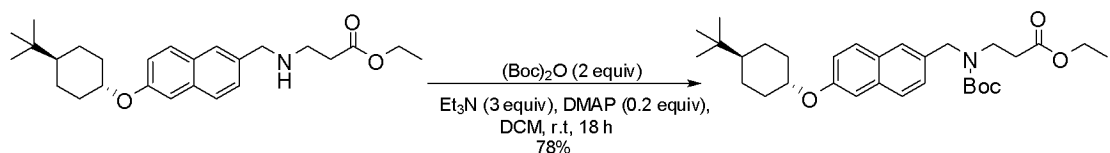
[0352]



[0353] 利用 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛代替 6-((1r, 4r)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛, 如实施例 61 所述进行制备。71mg, 白色固体, 产率 : 17%。(流动相: CH₃OH/DCM = 1 : 10)。ESI-MS (M+1)⁺: 529.2。HPLC : 98.69%。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.25 ~ 8.20 (m, 1H), 8.13 ~ 8.08 (m, 1H), 8.04 ~ 8.01 (m, 1H), 7.68 ~ 7.63 (m, 1H), 7.60 ~ 7.55 (m, 1H), 4.54 ~ 4.43 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.24 ~ 2.16 (m, 2H), 1.94 ~ 1.86 (m, 2H), 1.55 ~ 1.43 (m, 2H), 1.29 ~ 1.16 (m, 2H), 1.15 ~ 1.07 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。

[0354] 实施例 63 : 3-((叔-丁氧基羰基)((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸乙酯

[0355]

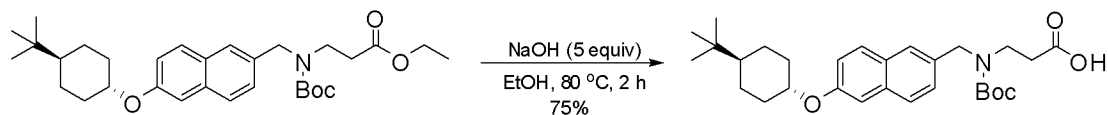


[0356] 将 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酸乙酯, (491mg, 1.2mmol, 1equiv) 溶解在 DCM (20mL) 中。然后将 Et₃N (360mg, 3.56mmol, 3 equiv), DMAP (15mg, 0.13mmol, 0.1equiv) 和 (Boc)₂O (520mg, 2.38mmol, 2equiv) 加入混合物, 并且在 r. t. 下搅拌 18h。使用 5% HCl, 盐水将反应洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩和通过 prep-TLC 将其纯化, 从而得到 3-((叔-丁氧基羰基)((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸乙酯的黄色油状物 (478mg, 78%)。(流动相: EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS (M+1)⁺:

512. 3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.71 ~ 7.63 (m, 2H), 7.61 ~ 7.53 (m, 1H), 7.38 ~ 7.27 (m, 1H), 7.15 ~ 7.10 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.30 ~ 4.21 (m, 1H), 4.07 (q, 2H), 3.57 ~ 3.37 (m, 2H), 2.60 ~ 2.45 (m, 2H), 2.31 ~ 2.23 (m, 2H), 1.93 ~ 1.85 (m, 2H), 1.58 ~ 1.36 (m, 11H), 1.26 ~ 1.04 (m, 6H), 0.89 (s, 9H)。

[0357] 实施例 64 : 3-(叔-丁氧基羰基((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸

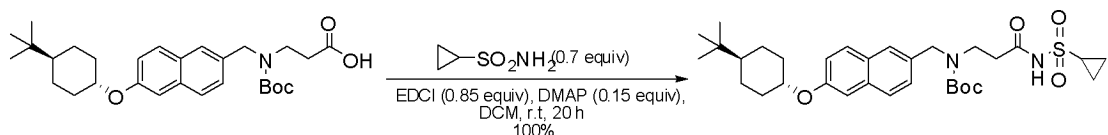
[0358]



[0359] 向在 EtOH (10mL) 中 3-(叔-丁氧基羰基((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸乙酯 (485mg, 0.94mmol) 的溶液中加入水性 NaOH (2mL, 20%, 5.0equiv), 然后回流 2h。然后将反应冷却至 0℃, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 浓缩并将残渣溶解在 DCM 中, 使用水洗涤, 干燥和浓缩, 从而得到 3-(叔-丁氧基羰基((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸的灰色油状物 (392mg, 75%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 484. 3. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.79 ~ 7.72 (m, 2H), 7.62 ~ 7.57 (m, 1H), 7.35 ~ 7.26 (m, 2H), 7.14 ~ 7.08 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41 ~ 4.30 (m, 1H), 3.38 ~ 3.26 (m, 2H), 2.33 ~ 2.26 (t, 2H), 2.23 ~ 2.15 (m, 2H), 1.95 ~ 1.84 (m, 2H), 1.47 ~ 1.28 (m, 11H), 1.27 ~ 1.15 (m, 2H), 1.11 ~ 1.02 (m, 1H), 0.87 (s, 9H)。

[0360] 实施例 65 : (6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基(3-(环丙烷亚磺酰氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯

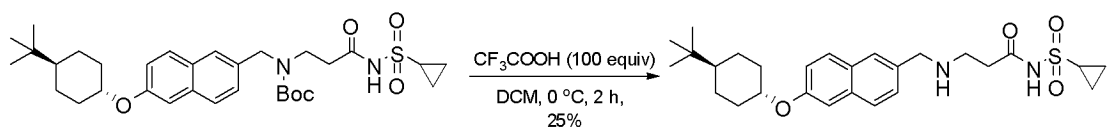
[0361]



[0362] 利用 3-(甲基亚磺酰氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯的工序, 从而得到 (6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基(3-(环丙烷亚磺酰氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯。435mg, 灰色油状物, 100%。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 587. 3. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.80 ~ 7.73 (m, 2H), 7.64 ~ 7.59 (m, 1H), 7.36 ~ 7.27 (m, 2H), 7.15 ~ 7.10 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 ~ 4.32 (m, 1H), 3.45 ~ 3.45 (m, 2H), 2.94 ~ 2.86 (m, 1H), 2.56 ~ 2.52 (m, 2H), 2.24 ~ 2.15 (m, 2H), 1.85 ~ 1.77 (m, 2H), 1.51 ~ 1.27 (m, 11H), 1.25 ~ 0.99 (m, 7H), 0.87 (s, 9H)。

[0363] 实施例 66 : 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(环丙基磺酰基)丙酰胺

[0364]

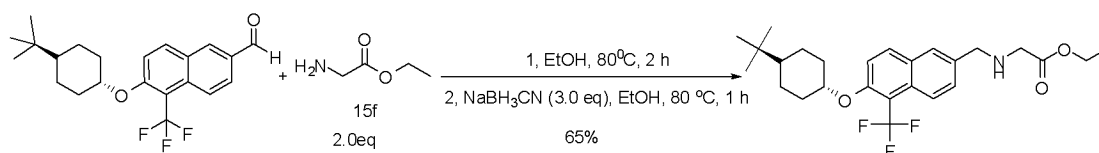


[0365] 使用 3-氨基-N-(甲基磺酰基)丙酰胺的工序, 从而得到 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-N-(环丙基磺酰基)丙酰胺。92mg, 白色固体, 25%。

ESI-MS(M+1)⁺:487.3. ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :7.94~7.90(m, 1H), 7.86~7.79(m, 2H), 7.55~7.50(m, 1H), 7.41~7.38(m, 1H), 7.20~7.14(m, 1H), 4.44~4.34(m, 1H), 4.23(s, 2H), 3.02(t, 2H), 2.79~2.71(m, 1H), 2.37(t, 2H), 2.25~2.16(m, 2H), 1.86~1.76(m, 2H), 1.41~1.28(m, 2H), 1.27~1.15(m, 2H), 1.11~1.03(m, 1H), 0.88(s, 9H), 0.83~0.78(m, 2H), 0.73~0.66(m, 2H)。

[0366] 实施例 67:2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)乙酸乙酯

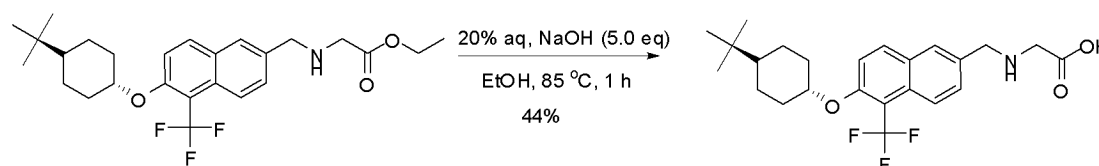
[0367]



[0368] 如实施例 27 所述进行工序,从而得到 2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)乙酸乙酯。ESI-MS(M+H⁺):466.3. HPLC: 92.65 % .¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :8.09(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.45(d, 1H), 4.43-4.36(m, 1H), 4.17(q, 2H), 3.90(s, 2H), 3.40(s, 2H), 2.17(d, 2H), 1.86(d, 2H), 1.48(q, 2H), 1.26-1.13(m, 5H), 1.10-1.03(m, 1H), 0.88(s, 9H)。

[0369] 实施例 68:2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)乙酸

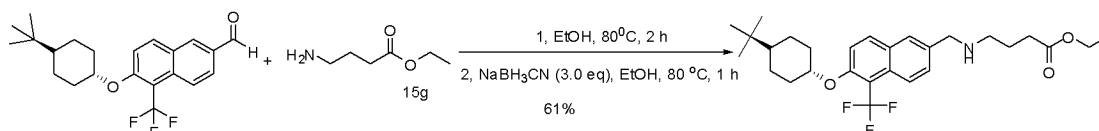
[0370]



[0371] 如实施例 28 所述进行工序,从而得到 2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)乙酸。50mg,通过 HPLC-制备(0.05% TFA/水: MeOH = 0~95%)将其纯化,白色固体(产率:44%)。ESI-MS(M+H⁺):438.2. HPLC: 96.18 % .¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :8.20(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.98(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 4.50-4.45(m, 1H), 4.33(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.20(d, 2H), 1.90(d, 2H), 1.47(q, 2H), 1.25, (q, 2H), 1.15-1.08(m, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0372] 实施例 69:4-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯

[0373]

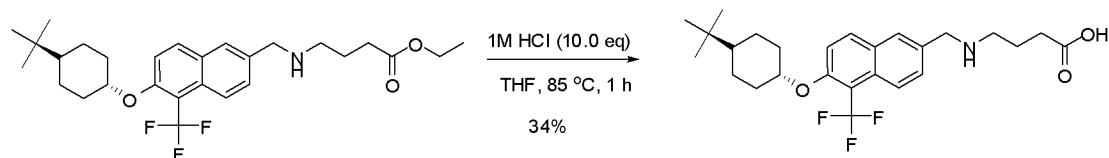


[0374] 如实施例 27 所述进行工序,从而得到 4-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯 160mg,通过 HPLC-制备(0.05% TFA/水: MeOH = 0~95%)将其纯化,白色固体(产率:61%)。ESI-MS(M+H⁺):494.3. HPLC: 95.66 % .¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :8.22(d, 1H), 8.11(d, 1H), 8.03(s, 1H), 7.66(dd,

1H), 7.58 (d, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.21 (d, 2H), 2.04 (t, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49 (q, 2H), 1.34-1.30 (m, 5H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0375] 实施例 70 : 4-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸

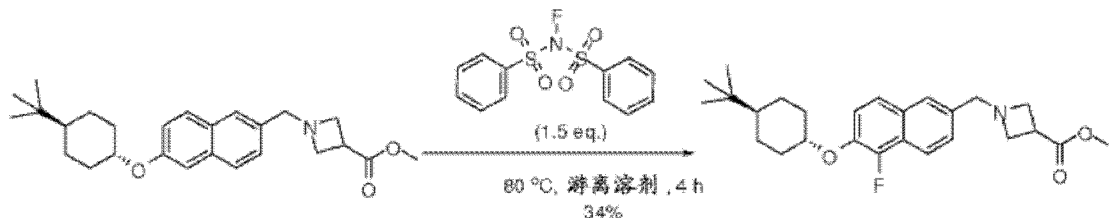
[0376]



[0377] 向在 THF (15mL) 中 4-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸乙酯 (150mg, 0.30mmol) 的溶液中加入 1M HCl (3mL), 然后回流 1h。然后将反应浓缩, 从而得到 4-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基氨基)丁酸的白色固体, 通过 HPLC- 制备 (0.05% TFA/ 水: MeOH = 0 ~ 95%) 将其纯化, 50mg, 白色固体 (产率: 34%)。ESI-MS ($M+H^+$): 466.3。HPLC: 96.13%。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.20 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.46 (d, 2H), 2.21 (d, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49 (q, 2H), 1.25 (q, 2H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0378] 实施例 71 : 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氟代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

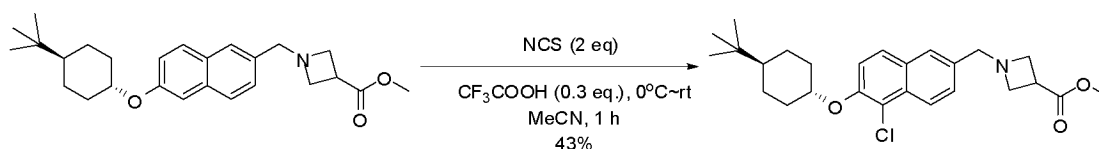
[0379]



[0380] 将化合物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.37mmol) 和 NFSI (175mg, 0.56mmol, 1.5eq.) 的混合物加热至 80°C, 然后在 N_2 气氛下搅拌 4h。然后通过使用 PE/EA (6/1) 作为洗脱剂的硅胶层析法将混合物纯化, 从而得到产物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯的微黄色油状物 (40mg, 34%)。ESI-MS ($M+1^+$): 428.1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

[0381] 实施例 72 : 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氯代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸乙酯

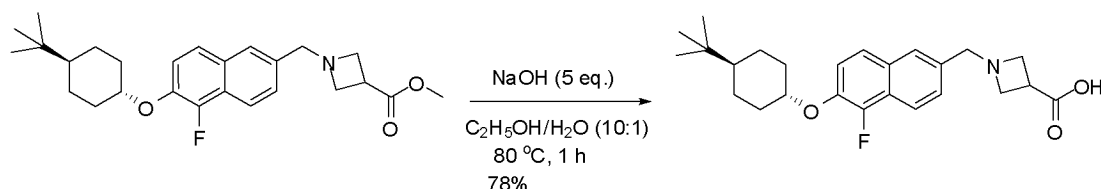
[0382]



[0383] 将化合物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (140mg, 0.34mmol) 和 NCS (90mg, 0.68mmol, 2.0eq.) 溶解在 MeCN (5mL) 中。然后在 0℃ 下将 CF₃COOH (12mg, 0.1mmol, 0.3eq.) 加入混合物。将混合物加热至 r. t., 然后将其搅拌 1h。然后使用饱和的 Na₂CO₃ 将溶液的 pH 调整至 7, 浓缩和通过 EtOAc 将混合物萃取。将有机层浓缩, 然后通过使用 PE/EA (6/1) 的硅胶层析法将其纯化, 从而得到产物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氯代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (65mg, 43%) 的微黄色油状物。EDI-MS (M+1)⁺: 444.0. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.38-3.37 (m, 3H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 3H), 0.87 (s, 9H)。

[0384] 实施例 73: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氟代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

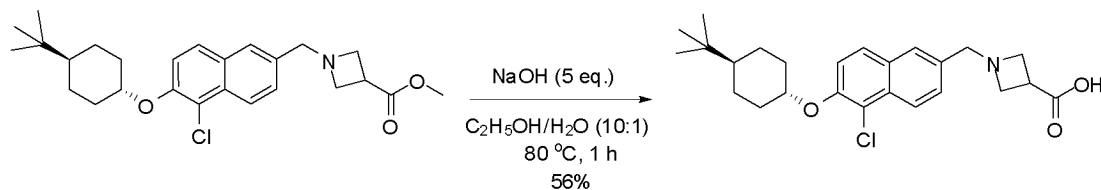
[0385]



[0386] 向在 EtOH (3mL) 中 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氟代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 40mg, 0.09mmol 的溶液中加入水性 NaOH (2mL, 1%, 5.0eq.), 然后回流 1h。然后将反应冷却至 0℃, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 浓缩和使用 DCM 和水将残渣洗涤, 在真空中干燥, 从而得到产物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氟代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (30mg, 78%) 的白色固体。EDI-MS (M+1)⁺: 414.0. HPLC: 91.27%。 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.09-8.01 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 5H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.24-1.10 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

[0387] 实施例 74: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氯代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

[0388]

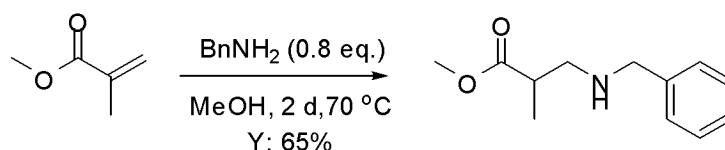


[0389] 如 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-氟代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸所述进行工序, 从而得到标题化合物固体 (35mg, 56%)。EDI-MS (M+1)⁺: 430.0. HPLC: 91.27%。 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H),

7.64-7.53 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 3H), 0.94 (s, 9H)。

[0390] 实施例 75 :3-(苄基氨基)-2-甲基丙酸甲酯

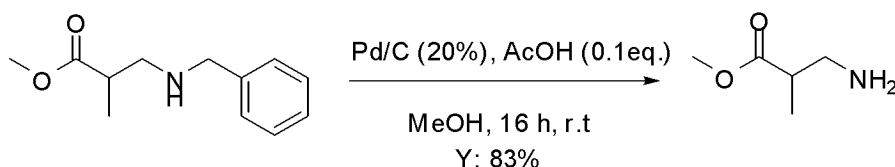
[0391]



[0392] 在 70℃ 下将在甲醇 (5mL) 中甲基丙烯酸甲酯 (7mL, 0.067mol, 1.0equiv)、苄基胺 (6mL, 0.055mol, 0.8 equiv) 的混合物搅拌 2 天。在将挥发物蒸发后,通过快速层析法 (DCM : MeOH = 20 : 1) 将粗制品纯化,从而得到化合物 3-(苄基氨基)-2-甲基丙酸甲酯 9g,产率 :65%) 的黄色油状物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.32-7.24(m, 5H), 3.79(s, 2H), 3.68(s, 3H), 2.88-2.85(m, 1H), 2.71-2.63(m, 2H), 1.16(d, 3H)。

[0393] 实施例 76 :3-氨基-2-甲基丙酸甲酯

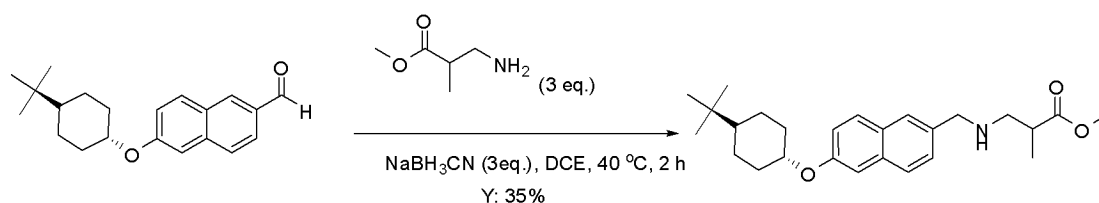
[0394]



[0395] 向在甲醇 (30mL) 中 3-(苄基氨基)-2-甲基丙酸甲酯 (3g, 14mmol, 1.0equiv) 和乙酸 (87mg, 1.4mmol, 0.1equiv) 的溶液中加入 Pd/C(10%, 0.3g)。在氢气下将所得的混合物在 25℃ 下搅拌 16h。将催化剂滤去,然后将滤液浓缩,从而得到 3-氨基-2-甲基丙酸甲酯 (1.4g, 产率 :83%) 的黄色油状物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :3.72(s, 3H), 3.06-3.01(m, 1H), 2.91-2.86(m, 1H), 2.77-2.72(m, 1H), 1.95(s, 2H), 1.22(d, 3H)。

[0396] 实施例 77 :3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-甲基丙酸甲酯

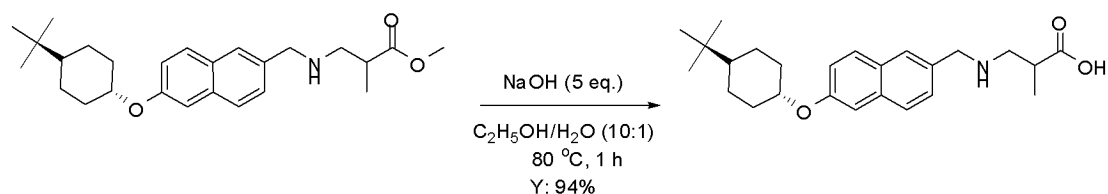
[0397]



[0398] 如实施例 27 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-甲基丙酸甲酯的制备。110mg, 浅黄色固体, 产率 :35%。ESI-MS(M+H)⁺:412. 1. HPLC : 93.41 %。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.70-7.65(m, 3H), 7.34(d, 1H), 7.10(dd, 1H), 7.01(d, 1H), 4.16-4.09(m, 1H), 3.96(s, 2H), 3.65(s, 3H), 3.143-3.138(m, 1H), 2.92(d, 2H), 2.16-2.12(m, 2H), 1.84-1.81(m, 2H), 1.39-1.26(m, 2H), 1.15-1.05(m, 6H), 0.88(s, 9H)。

[0399] 实施例 78 :3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-甲基丙酸

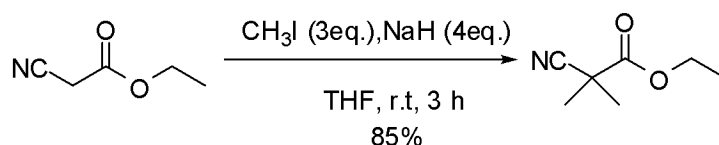
[0400]



[0401] 如实施例 77 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-甲基丙酸的制备。100mg, 黄色固体, 产率: 94%。ESI-MS(M+H)⁺: 398.1. HPLC: 97.60%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.84(s, 1H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.15-7.10(m, 2H), 4.33-4.24(m, 3H), 3.11-2.82(m, 3H), 2.25-2.21(m, 2H), 1.89-1.86(m, 2H), 1.48-1.11(m, 9H), 0.89(s, 9H)。

[0402] 实施例 79: 2-氰基-2-甲基丙酸乙酯

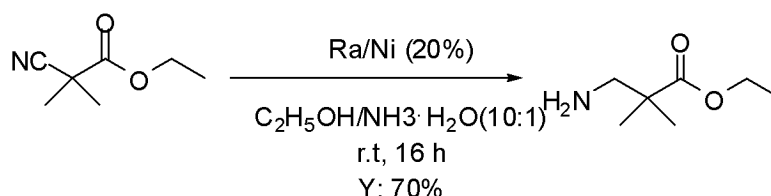
[0403]



[0404] 将在四氢呋喃(80mL)中2-氰基乙酸乙酯(3g, 0.026mol, 1.0equiv)的溶液在冰-盐浴下冷却, 随后分批加入氢化钠(2.6g, 0.104mol, 4.0equiv)。在 r. t. 下将混悬物搅拌。然后将碘甲烷(11g, 0.078mmol, 3.0 equiv)加入, 并且在使用水淬灭之前, 在 r. t 下将反应混合物搅拌 3h。使用乙酸乙酯将混合物萃取, 然后使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄干燥和浓缩, 从而得到粗制品 2-氰基-2-甲基丙酸乙酯(3.2g, 产率: 85%)的深绿色油状物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 4.27(q, 2H), 1.62(s, 6H), 1.34(t, 3H)。

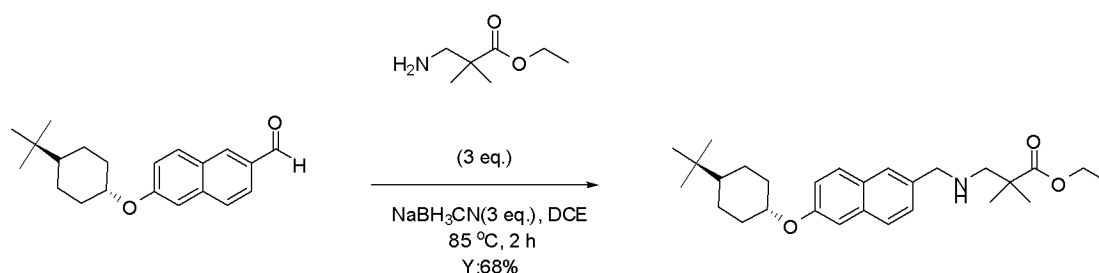
[0405] 实施例 80: 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0406]



[0407] 向在6mL的乙醇/氢氧化铵(10:1)中2-氰基-2-甲基丙酸乙酯(0.6g, 4.2mmol, 1.0equiv)的溶液中加入 Ra/Ni(20%, 0.12g)。在 r. t. 下将所得的混合物在氢气下搅拌 16h。将催化剂滤去, 然后将滤液浓缩, 从而得到 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(0.43g, 产率: 70%)的黄色油状物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 4.15(q, 2H), 2.77(s, 2H), 1.76(s, 2H), 1.26(t, 3H), 1.18(s, 6H)。实施例 81: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

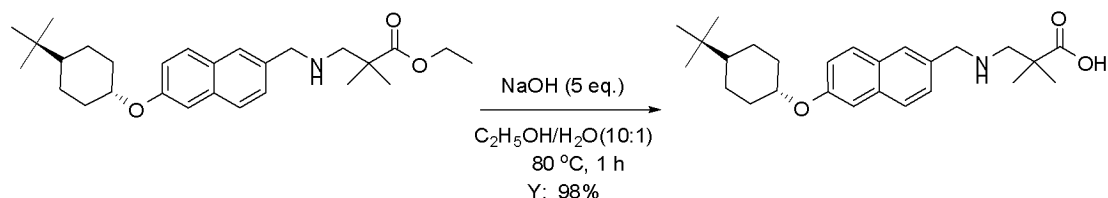
[0408]



[0409] 如实施例 27 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二甲基丙酸乙酯的制备。230mg, 无色油状物, 产率: 68%。ESI-MS(M+H)⁺: 440.1. HPLC: 89.40%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.70-7.65(m, 3H), 7.42(d, 1H), 7.13-7.11(m, 2H), 4.29-4.23(m, 1H), 4.12(q, 2H), 3.95(s, 2H), 2.70(s, 2H), 2.29-2.26(m, 2H), 1.91-1.88(m, 2H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.25-1.09(m, 12H), 0.90(s, 9H)。

[0410] 实施例 82: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二甲基丙酸

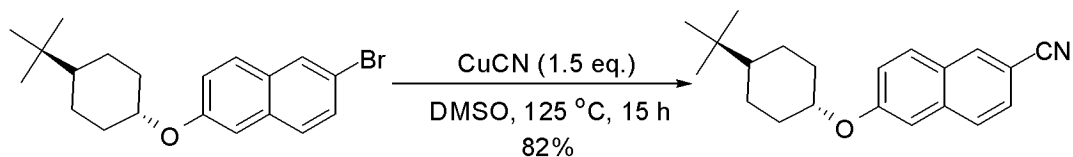
[0411]



[0412] 如实施例 28 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2,2-二甲基丙酸的制备。210mg, 浅黄色固体, 产率: 98%。ESI-MS(M+H)⁺: 412.1. HPLC: 96.40%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.75(s, 1H), 7.69-7.67(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 4.26-4.21(m, 3H), 2.78(s, 2H), 2.24-2.22(m, 2H), 1.89-1.86(m, 2H), 1.45-1.37(m, 2H), 1.28-1.08(m, 9H), 0.89(s, 9H)。

[0413] 实施例 83: 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲腈

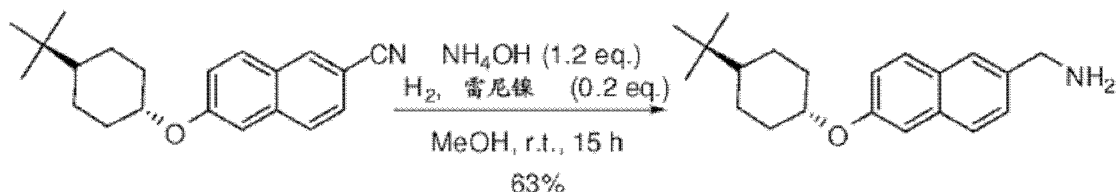
[0414]



[0415] 将化合物 2-溴-6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘 (2.0g, 5.55mmol, 1.0eq.) 和 CuCN(742mg, 8.34mmol, 1.5eq.) 溶解在 DMSO(5mL) 中。然后在 125 °C 下将混合物搅拌 15h。将水加入, 然后使用乙酸乙酯将混合物萃取, 并且通过使用 PE/EA(10/1) 的硅胶柱层析法将有机层纯化, 从而得到产物的微黄色固体 (1.423g, 82%)。ESI-MS(M+1)⁺: 308.0 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.78-7.73(m, 2H), 7.54(dd, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.14(s, 1H), 4.33-4.30(m, 1H), 2.29-2.25(m, 2H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.48-1.26(m, 2H), 1.25-1.10(m, 3H), 0.91(s, 9H)。

[0416] 实施例 84: 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲胺

[0417]

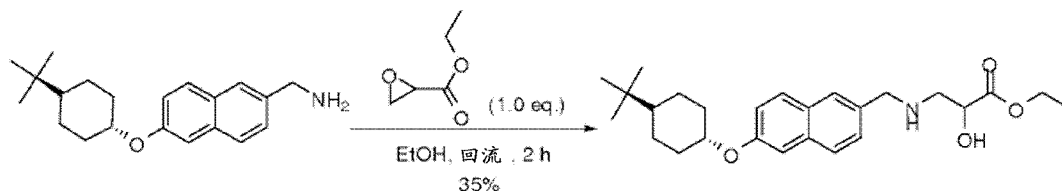


[0418] 将化合物 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲腈 (1.7g, 5.53mmol, 1.0eq.) 和 NH₄OH(0.3mL, 6.65mmol, 1.2eq.) 溶解在 MeOH(5mL) 中。然后将雷尼镍 (Raney Ni) (64mg, 1.11mmol, 0.2eq.) 加入混合物, 并且在 r. t. 下将溶液在氢气气氛下搅拌 15h。将混合物过滤, 然后通过使用 DCM/MeOH(10/1) 作为洗脱剂的硅胶柱层析法将其纯化, 从

而得到产物的灰白色固体 (1.76g, 63%)。ESI-MS ($M-NH_2$)⁺: 295.1. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.65 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.15–7.11 (m, 2H), 4.28–4.24 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.30–2.26 (m, 2H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.46–1.40 (m, 2H), 1.21–1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

[0419] 实施例 85: 乙基 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-羟基丙酸酯

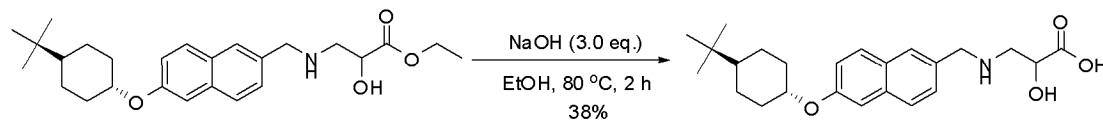
[0420]



[0421] 将 (6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲胺 (311mg, 1.0mmol, 1.0eq.) 和环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (116mg, 1.0mmol, 1.0eq.) 溶解在 EtOH (5mL) 中。然后将混合物回流 2h。将混合物浓缩, 然后通过使用 DCM/MeOH (10/1) 作为洗脱剂的硅胶柱层析法将其纯化, 从而得到产物的微黄色油状物 (311mg, 35%)。ESI-MS ($M+1$)⁺: 428.1. HPLC: 92.02%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.64 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.13–7.11 (m, 2H), 4.31–4.21 (m, 4H), 3.93 (q, 2H), 3.06–2.88 (AB, 2H), 2.60 (b, 2H), 2.28–2.26 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.45–1.41 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.20–1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0422] 实施例 86: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-羟基丙酸

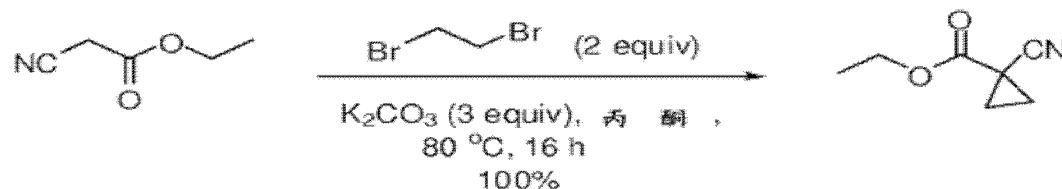
[0423]



[0424] 如实施例 28 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-羟基丙酸的制备。50mg, 白色固体, 产率: 38%。ESI-MS ($M+H$)⁺: 400.2. HPLC: 99.87%。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.46–7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.93–6.87 (m, 2H), 4.23–4.20 (m, 1H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.94–2.92 (m, 2H), 2.10–2.07 (m, 2H), 1.75–1.73 (m, 2H), 1.31–1.24 (m, 2H), 1.07–1.01 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0425] 实施例 87: 1-氰基环丙烷羧酸乙酯

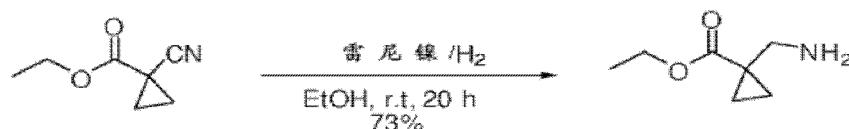
[0426]



[0427] 将 2-氰基乙酸乙酯 (0.85g, 7.5mmol, 1equiv), 1,2-二溴乙烷 (1.3mL, 15mmol, 2equiv) 和 K₂CO₃ (3.18g, 22.5mmol, 3equiv) 溶解在丙酮 (6mL) 中, 然后在 80 °C 下将混合物搅拌 16h。将反应混合物过滤、浓缩, 从而得到粗制品的黄色油状物 (1.84g, 100%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 4.18 (t, 2H), 1.75 (t, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)。

[0428] 实施例 88: 1-(氨基甲基)环丙烷羧酸乙酯

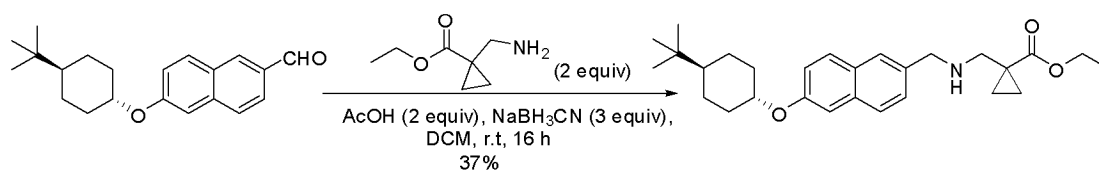
[0429]



[0430] 如 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(实施例 80)的合成所述进行 1-(氨基甲基)环丙烷羧酸乙酯的黄色油状物(783mg, 73%)的制备。ESI-MS(M+1)⁺:144. 1. ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :4.03(t, 2H), 3.59(s, 2H), 1.17(t, 3H), 0.99(t, 2H), 0.84(t, 2H)。

[0431] 实施例 89:1-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)甲基)环丙烷羧酸乙酯

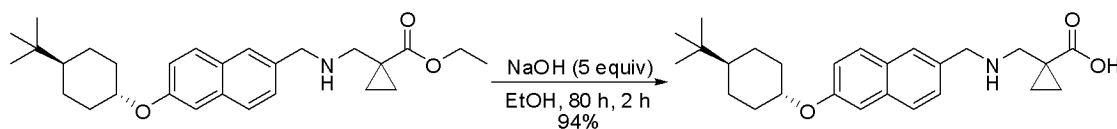
[0432]



[0433] 如实施例 27 所述进行 1-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)甲基)环丙烷羧酸乙酯的的微黄色油状物(211mg, 37%)的制备。ESI-MS(M+1)⁺:438. 3. ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.73 ~ 7.64(m, 3H), 7.45 ~ 7.39(m, 1H), 7.19 ~ 7.09(m, 2H), 4.31 ~ 4.20(m, 1H), 4.16 ~ 4.07(m, 2H), 3.66(s, 2H), 2.73 ~ 2.71(m, 2H), 2.31 ~ 2.23(m, 2H), 1.93 ~ 1.85(m, 2H), 1.50 ~ 1.36(m, 2H), 1.29 ~ 1.04(m, 8H), 0.89(s, 9H), 0.82 ~ 0.76(m, 2H)。

[0434] 实施例 90:1-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)甲基)环丙烷羧酸

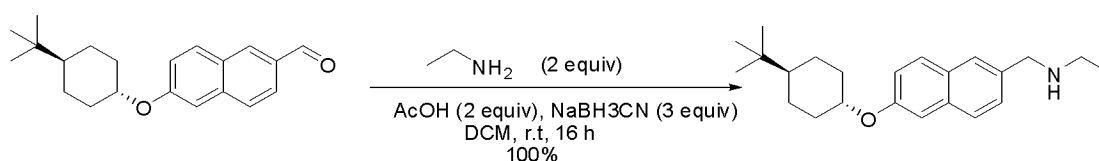
[0435]



[0436] 如实施例 28 所述进行 1-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)甲基)环丙烷羧酸的白色固体(162mg, 94%)的制备。ESI-MS(M+1)⁺:410. 3. HPLC: 97.07 % . ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :7.93 ~ 7.73(m, 3H), 7.59 ~ 7.50(m, 1H), 7.42 ~ 7.36(m, 1H), 7.19 ~ 7.10(m, 1H), 4.43 ~ 4.33(m, 1H), 4.20 ~ 4.09(brs, 2H), 3.00 ~ 2.89(m, 2H), 2.26 ~ 2.14(m, 2H), 1.85 ~ 1.75(m, 2H), 1.40 ~ 1.29(m, 2H), 1.27 ~ 1.14(m, 3H), 1.13 ~ 1.00(m, 2H), 0.96 ~ 0.76(m, 11H)。

[0437] 实施例 91:N-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)乙胺

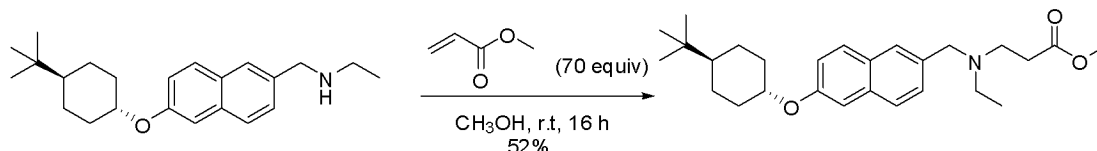
[0438]



[0439] 将 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛(200mg, 0.64mmol, 1 equiv), 乙胺(58mg, 1.05mmol, 2equiv) 和 AcOH(62mg, 1.05mmol, 2equiv) 溶解在 DCM(15mL) 中, 然后在 r. t. 下将混合物搅拌 2h。然后将 NaBH₃CN(101mg, 1.9mmol, 3equiv) 加入混合物, 并且

在 r. t. 下搅拌 16h。通过盐水将反应混合物洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和浓缩,从而得到标题化合物的灰色油状物 (250mg, 100%)。ESI-MS $(\text{M}+1)^+$:340. 3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.73 ~ 7.63 (m, 3H), 7.42 ~ 7.31 (m, 1H), 7.16 ~ 7.09 (m, 2H), 4.30 ~ 4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.73 (q, 2H), 2.31 ~ 2.23 (m, 2H), 1.93 ~ 1.83 (m, 2H), 1.49 ~ 1.36 (m, 2H), 1.27 ~ 1.18 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.12 ~ 1.05 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

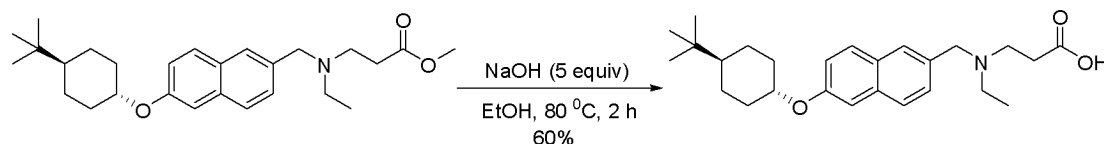
[0440] 实施例 92: 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(乙基)氨基)丙酸甲酯



[0441] 将 N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)乙胺 (250mg, 0.64mmol, 1equiv) 溶解在 CH_3OH (1mL) 中。然后将丙烯酸甲酯 (4mL, 44mmol, 70equiv) 加入混合物, 并且在 r. t. 下搅拌 16h。将反应浓缩和通过 prep-TLC 将其纯化, 从而得到标题化合物的白色固体 (217mg, 52%)。(流动相: EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS $(\text{M}+1)^+$:426. 3, HPLC :97. 34% . ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.71 ~ 7.60 (m, 3H), 7.44 ~ 7.38 (m, 1H), 7.16 ~ 7.09 (m, 2H), 4.30 ~ 4.20 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.65 ~ 2.46 (m, 4H), 2.31 ~ 2.24 (m, 2H), 1.92 ~ 1.85 (m, 2H), 1.49 ~ 1.37 (m, 2H), 1.30 ~ 1.10 (m, 3H), 1.05 (t, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0442] 实施例 93: 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(乙基)氨基)丙酸

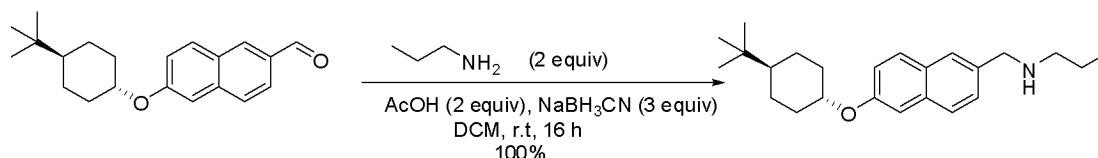
[0443]



[0444] 如实施例 28 所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(乙基)氨基)丙酸的制备, 从而得到标题化合物的白色固体 (126mg, 60%)。ESI-MS $(\text{M}+1)^+$: 412. 3, HPLC :96. 12% . ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.91 (m, 1H), 7.84 ~ 7.76 (m, 2H), 7.61 ~ 7.55 (m, 1H), 7.40 ~ 7.31 (m, 1H), 7.18 ~ 7.12 (m, 1H), 4.43 ~ 4.34 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.90 ~ 2.78 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.25 ~ 2.17 (m, 2H), 1.86 ~ 1.76 (m, 2H), 1.41 ~ 1.29 (m, 2H), 1.25 ~ 1.12 (m, 5H), 1.10 ~ 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[0445] 实施例 94: N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)丙烷-1-胺

[0446]

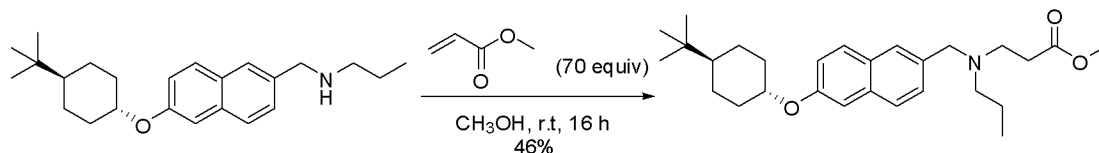


[0447] 如 N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)乙胺 (实施例 91) 所述进行 N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)丙烷-1-胺的制备, 从而得到标题化合物的灰色油状物 (429mg, 100%)。ESI-MS $(\text{M}+1)^+$:354. 3. ^1H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ :7.76 ~ 7.66 (m, 3H), 7.44 ~ 7.40 (m, 1H), 7.32 ~ 7.30 (m, 1H), 7.12 ~ 7.06 (m, 1H), 4.40 ~ 4.30 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.23 ~ 2.15 (m, 2H), 1.85 ~ 1.76 (m, 2H), 1.44 (q, 2H), 1.39 ~ 1.27 (m, 2H), 1.26 ~ 1.15 (m, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (t, 3H)。

[0448] 实施例 95 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(丙基)氨基)丙酸甲酯

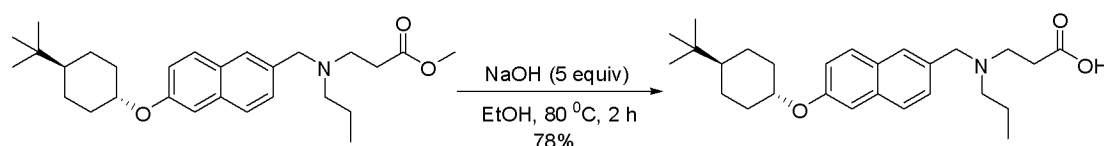
[0449]



[0450] 如 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(乙基)氨基)丙酸甲酯(实施例 93)所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(丙基)氨基)丙酸甲酯的制备,从而得到标题化合物的白色固体(195mg,46%)。(流动相:EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS(M+1)⁺:440.3, HPLC :95.63%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.71 ~ 7.60 (m, 3H), 7.44 ~ 7.39 (m, 1H), 7.16 ~ 7.09 (m, 2H), 4.30 ~ 4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.31 ~ 2.23 (m, 2H), 1.93 ~ 1.84 (m, 2H), 1.55 ~ 1.37 (m, 4H), 1.25 ~ 1.05 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (t, 3H)。

[0451] 实施例 96 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(丙基)氨基)丙酸

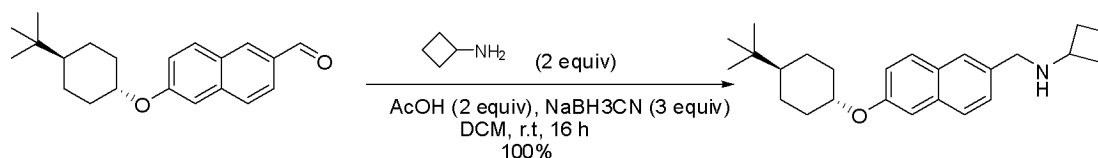
[0452]



[0453] 如实施例 28 所述相同地进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(丙基)氨基)丙酸的白色固体(147mg,78%)的制备。ESI-MS(M+1)⁺:426.3, HPLC :99.49%。¹HNMR(400MHz, DMSO- d_6) δ :7.86 ~ 7.76 (m, 3H), 7.55 ~ 7.49 (m, 1H), 7.39 ~ 7.34 (m, 1H), 7.17 ~ 7.10 (m, 1H), 4.43 ~ 4.33 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.70 ~ 2.55 (m, 4H), 2.24 ~ 1.16 (m, 2H), 1.86 ~ 1.76 (m, 2H), 1.63 ~ 1.53 (m, 2H), 1.40 ~ 1.28 (m, 2H), 1.26 ~ 1.14 (m, 2H), 1.07 ~ 1.02 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (t, 3H)。

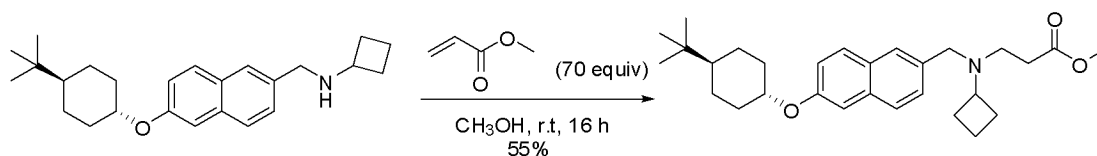
[0454] 实施例 97 :N-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环丁胺

[0455]



[0456] 如实施例 27 所述进行 N-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环丁胺)的制备,从而得到标题化合物的灰色油状物(282mg,100%)。ESI-MS(M+1)⁺:366.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.76 ~ 7.62 (m, 3H), 7.43 ~ 7.37 (m, 1H), 7.17 ~ 7.08 (m, 2H), 4.31 ~ 4.19 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.37 ~ 3.29 (m, 1H), 2.37 ~ 2.18 (m, 4H), 1.98 ~ 1.84 (m, 4H), 1.76 ~ 1.67 (m, 2H), 1.49 ~ 1.36 (m, 2H), 1.26 ~ 1.04 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

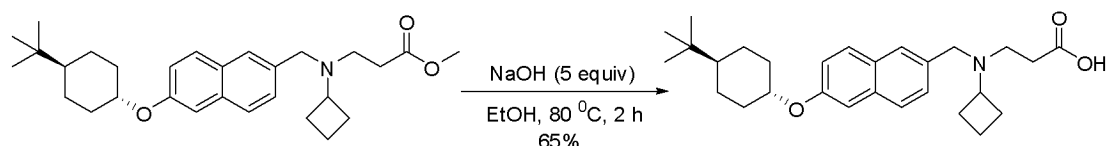
[0457] 实施例 98 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸甲酯



[0458] 如 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(乙基)氨基)丙酸甲酯(实施例 95)所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸甲酯的合成,从而得到标题化合物的白色固体(240mg, 55%)。(流动相:EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS(M+1)⁺:452.3, HPLC :97.45%。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.72 ~ 7.58(m, 3H), 7.44 ~ 7.38(m, 1H), 7.15 ~ 7.09(m, 2H), 4.30 ~ 4.20(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.20 ~ 3.11(m, 1H), 2.75(t, 2H), 2.41(t, 2H), 2.31 ~ 2.23(m, 2H), 1.95 ~ 1.83(m, 4H), 1.71 ~ 1.52(m, 2H), 1.50 ~ 1.31(m, 2H), 1.26 ~ 1.05(m, 5H), 0.89(s, 9H)。

[0459] 实施例 99 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸

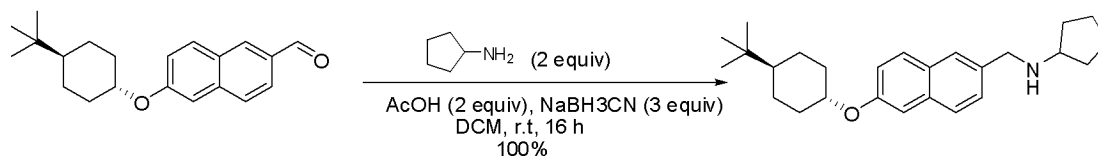
[0460]



[0461] 如实施例 28 所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸的制备,从而得到标题化合物的白色固体(152mg, 65%)。ESI-MS(M+1)⁺:438.3, HPLC :98.55 %。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :7.78 ~ 7.66(m, 3H), 7.44 ~ 7.37(m, 1H), 7.34 ~ 7.30(m, 1H), 7.14 ~ 7.06(m, 1H), 4.41 ~ 4.31(m, 1H), 3.64(s, 2H), 3.22 ~ 3.14(m, 1H), 2.64(t, 2H), 2.35(t, 2H), 2.25 ~ 2.14(m, 2H), 2.03 ~ 1.93(m, 2H), 1.90 ~ 1.76(m, 4H), 1.64 ~ 1.49(m, 2H), 1.40 ~ 1.27(m, 2H), 1.26 ~ 1.14(m, 2H), 1.10 ~ 1.01(m, 1H), 0.87(s, 9H)。

[0462] 实施例 100 :N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环戊胺

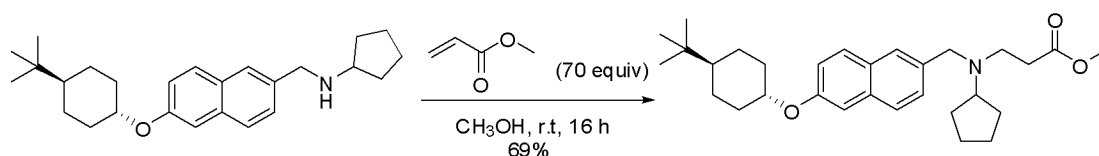
[0463]



[0464] 如实施例 27 所述进行 N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环戊胺的制备,从而得到标题化合物的灰色油状物(356mg, 100%)。ESI-MS(M+H)⁺:380.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.73 ~ 7.63(m, 3H), 7.44 ~ 7.39(m, 1H), 7.15 ~ 7.08(m, 2H), 4.30 ~ 4.20(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.18 ~ 3.10(m, 1H), 2.31 ~ 2.22(m, 2H), 1.93 ~ 1.84(m, 2H), 1.78 ~ 1.06(m, 13H), 0.89(s, 9H)。

[0465] 实施例 101 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环戊基)氨基)丙酸甲酯

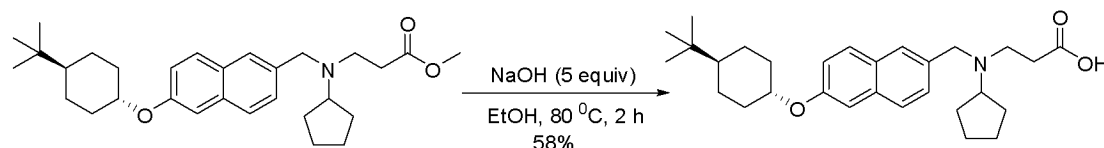
[0466]



[0467] 如 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸甲酯(实施例 98)所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环戊基)氨基)丙酸甲酯的合成,从而得到标题化合物的白色固体(258mg,69%)。(流动相:EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS(M+1)⁺:466.3, HPLC :95.23 %。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.72 ~ 7.61(m, 3H), 7.45 ~ 7.40(m, 1H), 7.16 ~ 7.08(m, 2H), 4.30 ~ 4.21(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.15 ~ 3.06(m, 1H), 2.87(t, 2H), 2.45(t, 2H), 2.31 ~ 2.24(m, 2H), 1.93 ~ 1.85(m, 2H), 1.83 ~ 1.73(m, 2H), 1.69 ~ 1.61(m, 2H), 1.54 ~ 1.36(m, 6H), 1.26 ~ 1.03(m, 3H), 0.89(s, 9H)。

[0468] 实施例 102 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环戊基)氨基)丙酸

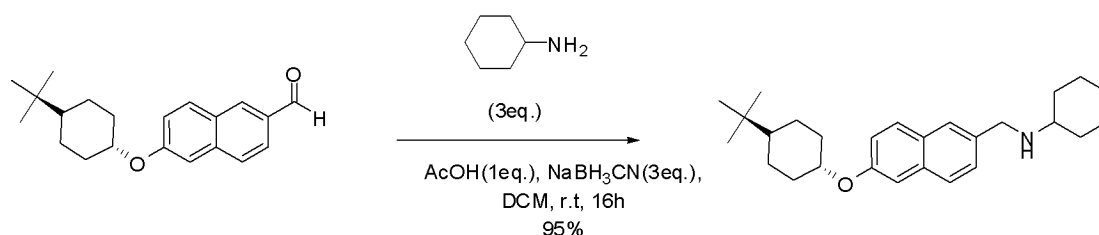
[0469]



[0470] 如实施例 28 所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环戊基)氨基)丙酸的制备,从而得到标题化合物的白色固体(171mg,58%)。ESI-MS(M+1)⁺:452.3, HPLC :95.83 %。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :8.01 ~ 7.93(m, 1H), 7.86 ~ 7.77(m, 2H), 7.70 ~ 7.64(m, 1H), 7.43 ~ 7.37(m, 1H), 7.21 ~ 7.14(m, 1H), 4.45 ~ 4.35(m, 1H), 4.28(s, 2H), 3.58 ~ 3.45(m, 1H), 3.11 ~ 3.01(m, 2H), 2.75 ~ 2.62(m, 2H), 2.26 ~ 2.14(m, 2H), 2.06 ~ 1.93(m, 2H), 1.90 ~ 1.77(m, 4H), 1.76 ~ 1.65(m, 2H), 1.59 ~ 1.47(m, 2H), 1.40 ~ 1.30(m, 2H), 1.27 ~ 1.16(m, 2H), 1.12 ~ 1.02(m, 1H), 0.88(s, 9H)。

[0471] 实施例 103 :N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环己胺

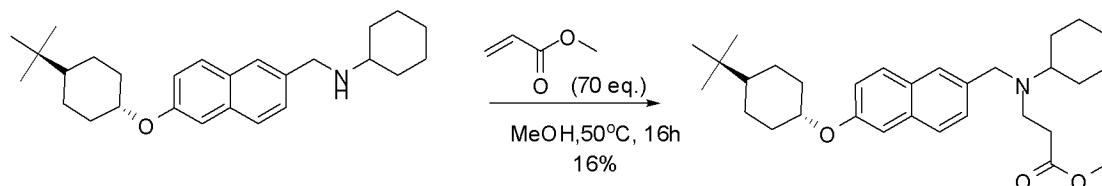
[0472]



[0473] 如实施例 27 所述进行 N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)环己胺的制备,从而得到标题化合物的白色固体(420mg,95%)。ESI-MS(M+H)⁺:394.2。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.82-7.70(m, 3H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 4.23-4.17(m, 1H), 4.06(s, 2H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.22-2.18(m, 2H), 1.89-1.85(m, 2H), 1.73-1.59(m, 4H), 1.43-1.08(m, 11H), 0.90(s, 9H)。

[0474] 实施例 104 :3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环己基)氨基)丙酸甲酯

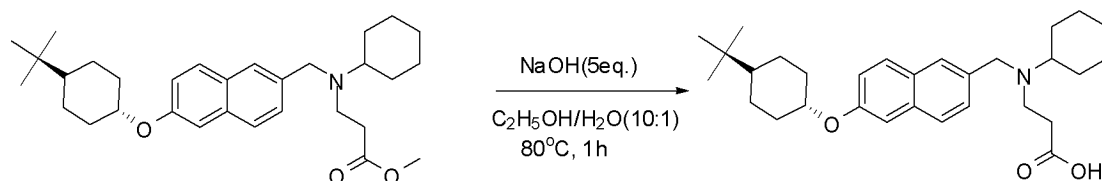
[0475]



[0476] 如 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环丁基)氨基)丙酸甲酯(实施例 98)所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环己基)氨基)丙酸甲酯的合成,从而得到标题化合物的白色固体(80mg,16%)。(流动相:EA/PE = 1 : 8)。ESI-MS(M+H)⁺:480. 2. ¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ :7.74-7.62(m,3H), 7.44-7.41(m,1H), 7.14-7.09(m,2H), 4.29-4.23(m,1H), 3.74(s,2H), 3.60(s,3H), 2.86(t,2H), 2.49-2.39(m,3H), 2.29-2.26(m,2H), 1.91-1.78(m,5H), 1.56-1.10(m,12H), 0.90(s,9H)。

[0477] 实施例 105:3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环己基)氨基)丙酸

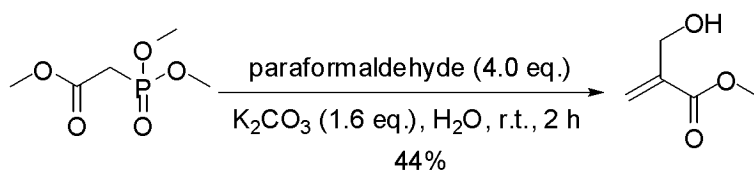
[0478]



[0479] 如实施例 28 所述进行 3-(((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)(环己基)氨基)丙酸的制备,从而得到标题化合物,65mg,微黄色固体,产率:84%。ESI-MS(M+H)⁺:466. 1. HPLC:96.99 % . ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :7.86-7.77(m,3H), 7.54(d,1H), 7.38(d,1H), 7.15(dd,1H), 4.41-4.35(m,1H), 4.10(br,2H), 3.04(t,2H), 2.86-2.84(m,1H), 2.22-2.19(m,2H), 1.97-1.94(m,2H), 1.83-1.75(m,4H), 1.57-1.07(m,13H), 0.88(s,9H)。

[0480] 实施例 106:2-(羟基甲基)丙烯酸甲酯

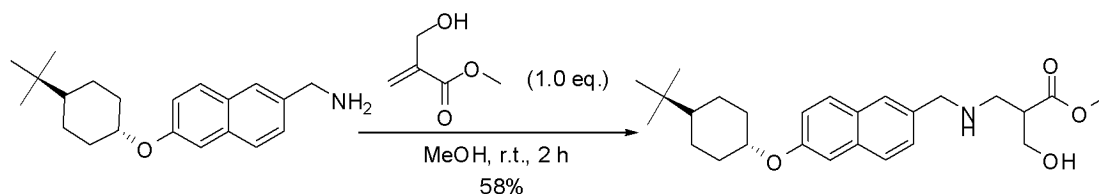
[0481]



[0482] 在 r. t. 下将 K₂CO₃(3.5g,117mmol,1.6eq.) 饱和的水性溶液(10mL) 缓慢加入磷酸乙酰三甲酯(5.46g,30mmol,1.0eq.) 和多聚甲醛(6.63g,48mmol,4.0eq.) 的快速搅拌的溶液。在加入后,将混合物搅拌 2h。然后使用 DCM 将混合物萃取。将有机层浓缩,从而得到化合物(1.5g,44%) 的黄色油状物。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :6.29(s,1H), 5.83(s,1H), 3.75(s,3H), 3.72(s,2H)。

[0483] 实施例 107:3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-(羟基甲基)丙酸甲酯

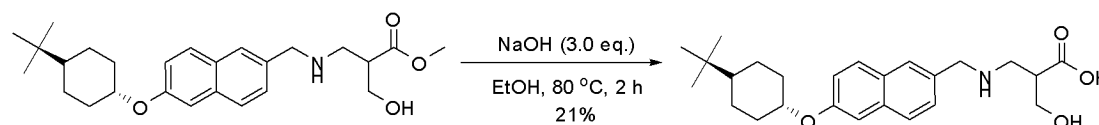
[0484]



[0485] 将化合物 (6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲胺 (311mg, 1.0mmol, 1.0eq.) 和 2-(羟基甲基)丙烯酸甲酯 (116mg, 1.0mmol, 1.0eq.) 溶解在 MeOH (5mL) 中。在 r. t. 下将混合物搅拌 2h。然后将混合物浓缩和通过使用 DCM/CH₃OH (10/1) 的硅胶柱层析法将其纯化, 从而得到产物 (250mg, 58%) 的微黄色油状物。ESI-MS (M+H)⁺: 428. 3。HPLC: 90.18 %。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (t, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18-2.93 (AB, 2H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.25-1.09 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0486] 实施例 108: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-(羟基甲基)丙酸

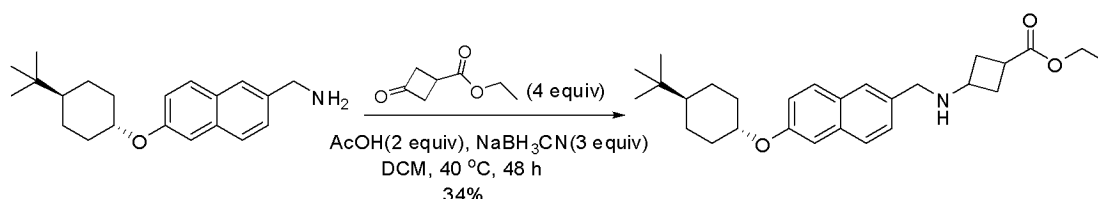
[0487]



[0488] 如实施例 28 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)-2-(羟基甲基)丙酸的制备, 从而得到标题化合物 50mg, 白色固体, 产率: 21%。ESI-MS (M+H)⁺: 414. 3。HPLC: 94.23 %。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.04-2.83 (AB, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.85 (s, 9H)。

[0489] 实施例 109: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)环丁羧酸乙酯

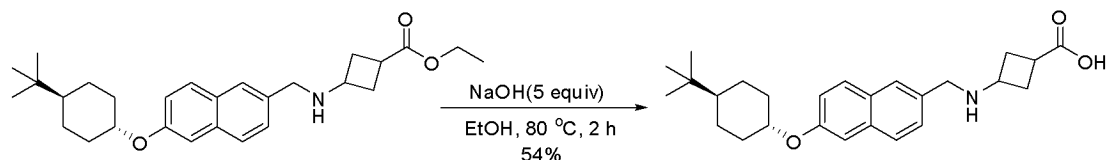
[0490]



[0491] 如实施例 27 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)环丁羧酸乙酯的制备, 从而得到标题化合物。ESI-MS (M+1)⁺: 438. 3。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.73 ~ 7.63 (m, 3H), 7.42 ~ 7.37 (m, 1H), 7.15 ~ 7.08 (m, 2H), 4.29 ~ 4.21 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.30 ~ 3.24 (m, 1H), 2.75 ~ 2.69 (m, 1H), 2.53 ~ 2.46 (m, 2H), 2.30 ~ 2.22 (m, 2H), 2.05 ~ 1.98 (m, 2H), 1.92 ~ 1.85 (m, 2H), 1.47 ~ 1.38 (m, 2H), 1.27 ~ 1.15 (m, 5H), 1.14 ~ 1.05 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[0492] 实施例 110: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)环丁羧酸

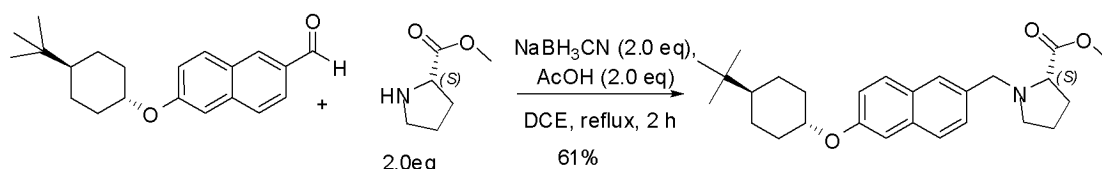
[0493]



[0494] 如实施例 28 所述进行 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)环丁羧酸的制备,从而得到标题化合物。ESI-MS(M+1)⁺:410.3。HPLC: 96.18 %。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.85 ~ 7.73(m, 3H), 7.47 ~ 7.41(m, 1H), 7.26 ~ 7.21(m, 1H), 7.16 ~ 7.08(m, 1H), 4.37 ~ 4.28(m, 1H), 4.15 ~ 4.07(m, 2H), 3.65 ~ 3.54(m, 1H), 2.84 ~ 2.77(m, 1H), 2.58 ~ 2.51(m, 2H), 2.30 ~ 2.18(m, 4H), 1.93 ~ 1.85(m, 2H), 1.46 ~ 1.33(m, 2H), 1.30 ~ 1.18(m, 2H), 1.13 ~ 1.08(m, 1H), 0.89(s, 9H)。

[0495] 实施例 111: (S)-1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯

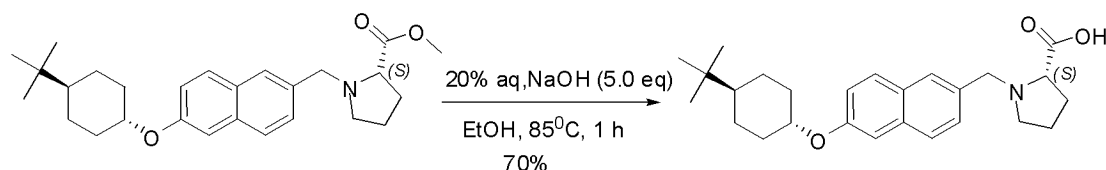
[0496]



[0497] 如实施例 27 所述进行 (S)-1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-羧酸甲酯的制备,从而得到标题化合物。ESI-MS(M+1)⁺:424.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.70 ~ 7.64(m, 3H), 7.45(d, 1H), 7.13 ~ 7.09(m, 2H), 4.28 ~ 4.23(m, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.77-3.71(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.33-3.31(m, 1H), 3.11-3.07(m, 1H), 2.45-2.41(m, 1H), 2.27(d, 2H), 2.20-2.16(m, 1H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.89(d, 2H), 1.73-1.69(m, 2H), 1.46-1.42(m, 2H), 1.23-1.09(m, 3H), 0.89(s, 9H)。

[0498] 实施例 112: (S)-1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-羧酸

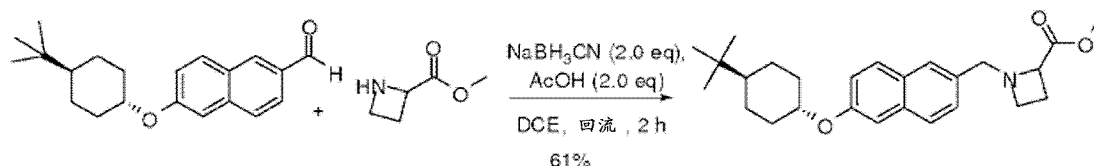
[0499]



[0500] 如实施例 28 所述进行 (S)-1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-羧酸的制备,从而得到标题化合物的白色固体 (50mg, 70%)。ESI-MS(M+1)⁺: 410.3。HPLC: 98.10 %。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.95(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 4.69(d, 1H), 4.46-4.37(m, 3H), 3.62 ~ 3.54(m, 1H), 3.44-3.40(m, 1H), 2.66-2.62(m, 1H), 2.28(d, 2H), 2.25-2.16(m, 2H), 2.02-1.98(m, 1H), 1.93(d, 2H), 1.46-1.41(m, 2H), 1.30-1.25(m, 2H), 1.17 ~ 1.13(m, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0501] 实施例 113: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸甲酯

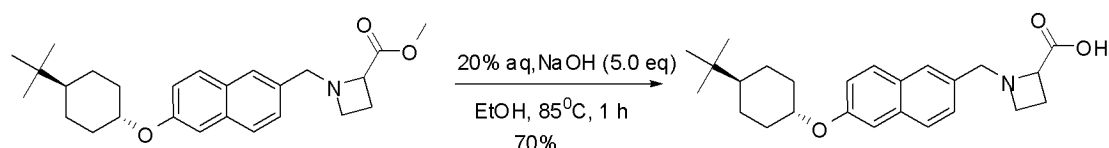
[0502]



[0503] 如实施例 27 所述进行 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸甲酯的制备,从而得到标题化合物。ESI-MS(M+1)⁺: 410. 3. ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :7.73 ~ 7.66(m, 3H), 7.38(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 7.09(dd, 1H), 4.37 ~ 4.31(m, 1H), 3.93-3.83(m, 1H), 3.73(d, 2H), 3.56(s, 3H), 3.29-3.21(m, 1H), 3.13-3.08(m, 1H), 2.29 ~ 2.25(m, 4H), 1.92(d, 2H), 1.45-1.40(m, 2H), 1.30 ~ 1.09(m, 3H), 0.93(s, 9H)。

[0504] 实施例 114:1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸

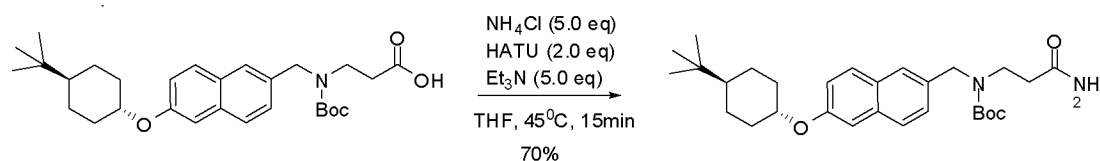
[0505]



[0506] 如实施例 28 所述进行 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸的制备,从而得到标题化合物的白色固体(50mg, 70%)。ESI-MS(M+1)⁺:396. 3. HPLC:96.99 %。 ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ : δ :7.82(s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.14(d, 2H), 4.94-4.90(m, 1H), 4.49-4.41(m, 2H), 4.30-4.23(m, 1H), 4.06-4.01(m, 1H), 3.86-3.81(m, 1H), 2.64-2.59(m, 2H), 2.23(d, 2H), 1.87(d, 2H), 1.44-1.38(m, 2H), 1.22 ~ 1.07(m, 3H), 0.86(s, 9H)。

[0507] 实施例 115:3-氨基-3-氧代丙基((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

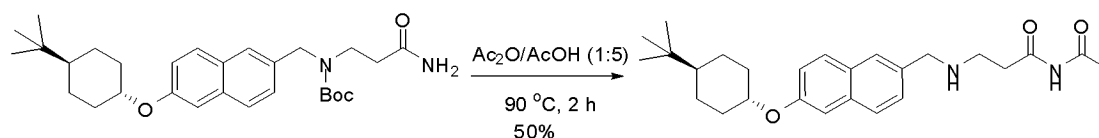
[0508]



[0509] 在 45°C 下将 3-((叔-丁氧基羰基)((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙酸(483mg, 1.0mmol), NH₄Cl(215mg, 5.0mmol, 5.0equiv), Et₃N(510mg, 5.0mmol, 5.0equiv) 和 HATU(760mg, 2.0mmol, 2.0equiv) 的混合物在无水的 THF(20mL) 中搅拌 15min。在真空中将反应混合物浓缩,然后通过使用硅胶(DCM/MeOH = 20/1) 的层析法将残渣纯化,从而得到化合物标题化合物的白色固体(337mg, 产率:70%)。ESI-MS(M+H)⁺: 483. 3. ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :7.76(d, 2H), 7.60(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 4.49(s, 2H), 4.38-4.31(m, 1H), 3.30(t, 2H), 2.30(t, 2H), 2.19(d, 2H), 1.81(d, 2H), 1.45-1.33(m, 11H), 1.23-1.16(m, 3H), 0.88(s, 9H)。

[0510] 实施例 116:N-乙酰基-3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酰胺

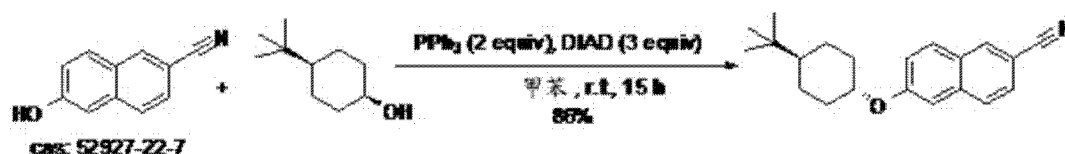
[0511]



[0512] 在 90 °C 下将 3-氨基-3-氧代丙基 ((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (241mg, 0.5mmol) 在 Ac_2O 和 AcOH (6mL, 1 : 5) 中的混合物搅拌 2h。在真空中将反应混合物浓缩, 然后通过使用硅胶 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 15/1$) 的层析法将残渣纯化, 从而得到标题化合物的白色固体 (100mg, 产率 : 50%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) : 425. 3. HPLC : 94. 82 %。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7. 70 (d, 1H), 7. 68 (d, 1H), 7. 49 (s, 1H), 7. 21 (d, 1H), 7. 17-7. 14 (m, 2H), 6. 50 (br, 1H), 5. 49 (br, 1H), 4. 71 (s, 2H), 4. 24-4. 30 (m, 1H), 3. 71 (t, 2H), 2. 57 (t, 2H), 2. 27 (d, 2H), 2. 18 (s, 3H), 1. 89 (d, 2H), 1. 48-1. 42 (m, 2H), 1. 09-1. 20 (m, 3H), 0. 88 (s, 9H)。

[0513] 实施例 116 : 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲腈

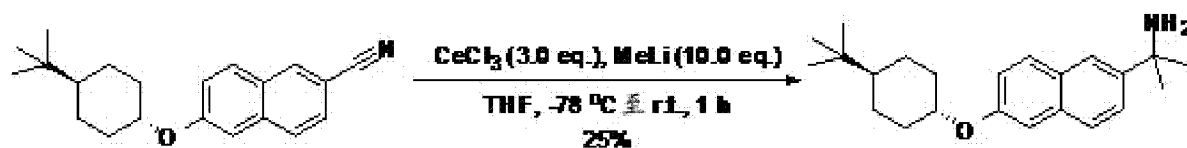
[0514]



[0515] 在 r. t. 下向装有 6-羟基-2-萘甲腈 (3. 38g, 0. 02mol, 1. 0eq.), 顺式-4-叔丁基环己醇 (6. 24g, 0. 04mol, 2. 0eq.), PPh_3 (10. 5g, 0. 04mol, 2. 0eq.) 和甲苯 (20mL) 的小瓶中在氮气气氛下加入 DIAD (12mL, 0. 06mol, 3. 0eq.), 然后搅拌 15h。将水加入, 然后使用 EtOAc 萃取。通过硅胶层析法 ($\text{PE} : \text{EA} = 10 : 1$) 将有机层纯化, 从而得到标题化合物 (9. 0g, 86%) 的微黄色固体。ESI-MS ($\text{M}+1$)⁺: 308. 0. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8. 12 (s, 1H), 7. 78-7. 73 (m, 2H), 7. 54 (dd, 1H), 7. 22 (dd, 1H), 7. 14 (s, 1H), 4. 33-4. 30 (m, 1H), 2. 29-2. 25 (m, 2H), 1. 93-1. 90 (m, 2H), 1. 48-1. 26 (m, 2H), 1. 25-1. 10 (m, 3H), 0. 91 (s, 9H)。

[0516] 实施例 117 : 2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)丙烷-2-胺

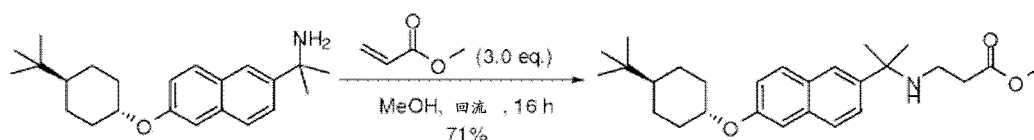
[0517]



[0518] 在 -78 °C 下向装有 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲腈 (500mg, 1. 63mmol, 1. 0eq.), CeCl_3 (1. 2g, 4. 89mmol, 3. 0eq.) 和 THF (10mL) 的小瓶中在氮气气氛下加入 MeLi (在二乙氧基甲烷中 1. 5M 溶液, 10mL, 16. 3mmol, 10. 0eq.)。在 -78 °C 下将混合物搅拌 1h。将饱和的氯化铵溶液加入, 然后使用 EtOAc 萃取。通过硅胶层析法 ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 10 : 1$) 将有机层纯化, 从而得到标题化合物 (140mg, 25%) 的微黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7. 84 (s, 1H), 7. 72-7. 66 (m, 2H), 7. 59 (d, 1H), 7. 13-7. 09 (m, 2H), 4. 28-4. 23 (m, 1H), 2. 29 (b, 2H), 2. 28-2. 25 (m, 2H), 1. 90-1. 87 (m, 2H), 1. 61 (s, 6H), 1. 48-1. 39 (m, 2H), 1. 25-1. 09 (m, 3H), 0. 89 (s, 9H)。

[0519] 实施例 118 : 3-(2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)丙烷-2-基氨基)丙酸甲酯

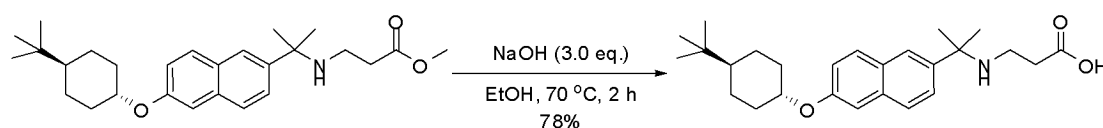
[0520]



[0521] 将-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基丙烷-2-胺(113mg, 0.33mmol, 1.0eq.)和丙烯酸甲酯(86mg, 0.99mmol, 3.0eq.)溶解在MeOH(2mL)。将混合物回流16h。将混合物浓缩和通过硅胶层析法(DCM : MeOH = 20 : 1)将其纯化,从而得到标题化合物(100mg, 71%)的微黄色油状物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.73-7.68(m, 3H), 7.60(dd, 1H), 7.13-7.16(m, 2H), 4.26-4.23(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.62(t, 2H), 2.50(t, 2H), 2.28-2.26(m, 2H), 1.90-1.87(m, 2H), 1.58(s, 6H), 1.45-1.38(m, 2H), 1.19-1.09(m, 3H), 0.89(s, 9H)。

[0522] 实施例 119 : 3-(2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基)丙烷-2-基氨基)丙酸

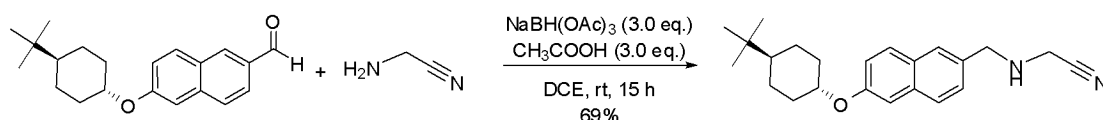
[0523]



[0524] 如实施例 28 所述进行 3-(2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基)丙烷-2-基氨基)丙酸的制备,从而得到标题化合物的白色固体(75mg, 78%)。HPLC : 96.91 %。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ : 7.97(s, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.64(dd, 1H), 7.27(s, 1H), 7.17(dd, 1H), 4.39-4.36(m, 1H), 2.94(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.29-2.27(m, 2H), 1.94-1.92(m, 2H), 1.90(s, 6H), 1.45-1.41(m, 2H), 1.32-1.13(m, 3H), 0.92(s, 9H)。

[0525] 实施例 120 : 2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基)甲基氨基)乙腈

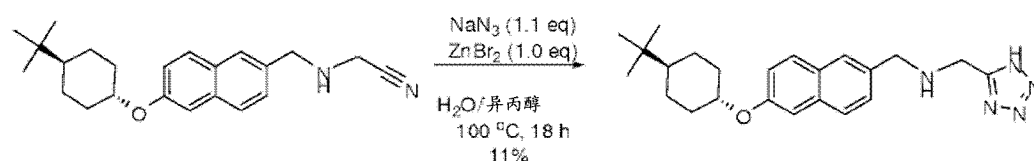
[0526]



[0527] 在 rt 下将 6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘甲醛(310mg, 1mmol), 2-氨基乙腈(112mg, 2mmol, 2.0eq)和乙酸(180mg, 3mmol, 3.0eq)在DCE(10mL)中搅拌10min。然后将NaBH(OAc)₃(636mg, 3mmol, 3.0eq)加入混合物,并且在rt下将混合物搅拌15h。然后将饱和的NaHCO₃加入混合物直至pH = 8。使用DCM(20mLx3)将混合物萃取。将有机层浓缩,然后通过使用DCM/CH₃OH(20/1)洗脱的硅胶柱层析法将残渣纯化,从而得到产物标题化合物的无色油状物(240mg, 产率:69%)。ESI-MS(M+H⁺):351.2。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.70(dd, 2H), 7.68(s, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.13(d, 2H), 4.30-4.23(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.26(d, 2H), 1.90(d, 2H), 1.48-1.42(m, 2H), 1.20-1.09(m, 3H), 0.90(s, 9H)。

[0528] 实施例 121 : N-((1H-四氮唑-5-基)甲基)-1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基)甲胺

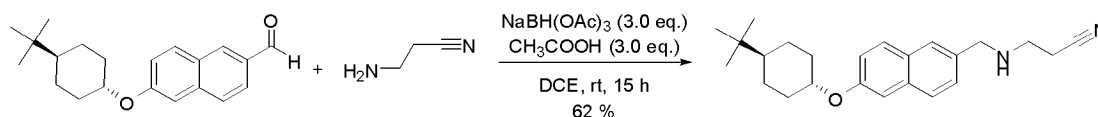
[0529]



[0530] 向在水和异丙醇(10mL, 1 : 5)中2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-2-萘基)甲基氨基)乙腈

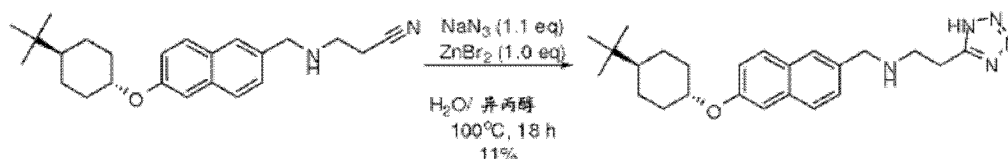
萘-2-基)甲基氨基)乙腈(240mg, 0.69mmol)的溶液中加入 NaN_3 (50mg, 0.76mmol, 1.1eq) 和 ZnBr_2 (153mg, 0.69mmol, 1.0eq), 然后回流 18h。将反应冷却至 0°C , 然后将饱和的 NaHCO_3 加入。使用 DCM (20mLx3) 将混合物萃取, 然后使用 NaClO 溶液将水性层破坏。将有机层浓缩, 以及残渣是标题化合物的白色固体 (27mg, 产率: 11%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 394.3。HPLC: 91.15%, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.82 (s, 1H), 7.79–7.72 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 4.47–4.31 (m, 5H), 2.26 (d, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.45–1.41 (m, 2H), 1.24–1.09 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。

[0531] 实施例 122: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙腈
[0532]



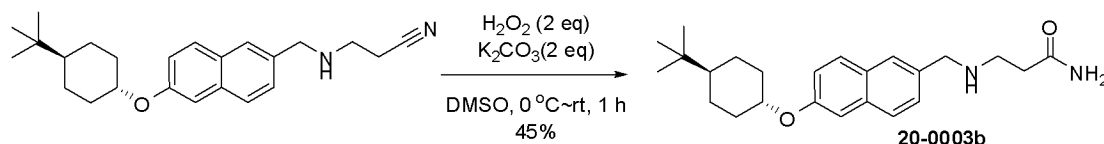
[0533] 如 2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)乙腈 (实施例 120) 所述进行工序, 从而得到标题化合物 240mg, 白色固体 (产率: 62%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 365.3。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.30–4.23 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.29 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.46–1.42 (m, 2H), 1.20–1.12 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

[0534] 实施例 123: N-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)-2-(1H-四氮唑-5-基)乙胺
[0535]



[0536] 如 N-((1H-四氮唑-5-基)甲基)-1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲胺 (实施例 121) 所述进行工序, 从而得到标题化合物 20mg, 白色固体 (产率: 11%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 408.3。HPLC: 98.66% ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42–4.36 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.29 (d, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.43–1.39 (m, 2H), 1.33–1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H)。

[0537] 实施例 124: 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙酰胺
[0538]

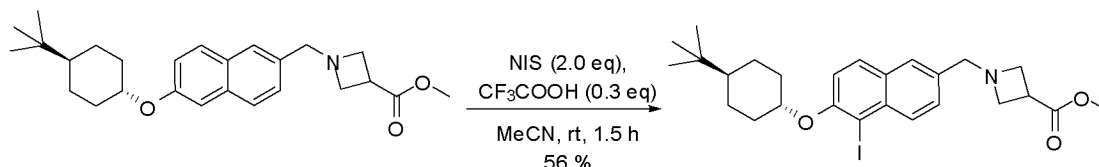


[0539] 向在 DMSO (2mL) 中 3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙腈 (233mg, 0.64mmol) 的溶液中加入 K_2CO_3 (265mg, 2mmol, 3.0eq), 然后将混合物冷却至 0°C , 并且随后加入 aq. 30% H_2O_2 (0.3mL)。在 rt 下将反应混合物搅拌 1h, 然后使用水 (10mL) 将其淬灭。通过冻干将溶剂去除。通过快速层析法将粗制品纯化, 从而得到标题化合物的白色固体 (111mg, 45%) (流动相: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$: 0% ~ 80%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$):

383.3. HPLC :97.84% . ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ :7.86 ~ 7.79 (m, 3H), 7.53 ~ 7.50 (m, 1H), 7.33 ~ 7.30 (m, 1H), 7.21 ~ 7.16 (m, 1H), 4.42 ~ 4.35 (m, 3H), 3.34 ~ 3.27 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.32 ~ 2.24 (m, 2H), 1.96 ~ 1.87 (m, 2H), 1.51 ~ 1.39 (m, 2H), 1.33 ~ 1.20 (m, 2H), 1.17 ~ 1.09 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

[0540] 实施例 125 :1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-碘代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

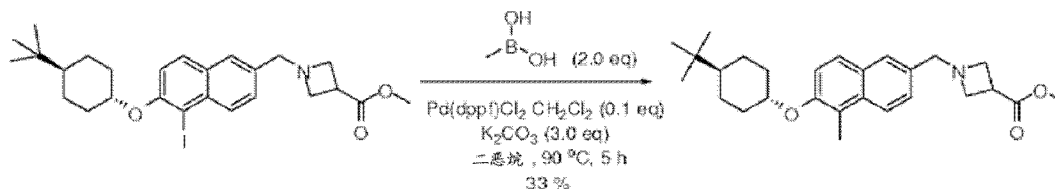
[0541]



[0542] 将 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (410mg, 1mmol) 和 NIS (247mg, 1.1mmol, 2.0eq.) 溶解在 CH_3CN (5mL) 中。然后在 0°C 下将 CF_3COOH (35mg, 0.3mmol, 0.3eq.) 逐滴加入混合物。将混合物加温至 r. t. 以及另外搅拌 1.5h。然后使用 EtOAc 将混合物萃取, 并且将有机层浓缩和通过使用 PE/EA (1/1) 作为洗脱剂的硅胶层析法将其纯化, 从而得到产物标题化合物的微红色固体 (300mg, 56%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 536.2。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :8.19 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 3.91-3.67 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 9H)。

[0543] 实施例 126 :1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-甲基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

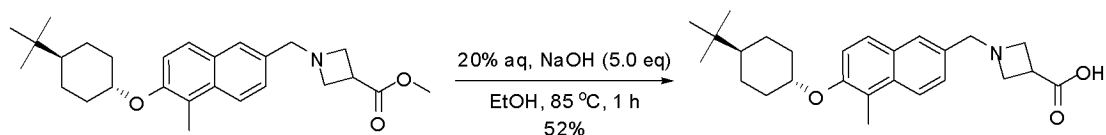
[0544]



[0545] 使用氮气将装有与化合物 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-碘代萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (300mg, 0.56mmol), 甲基硼酸 (66mg, 1.1mmol, 2.0eq), 2M aq K_2CO_3 (5mL, 3.0equiv) 和二氯甲烷 (1 : 1) (45mg, 0.05mmol, 0.1equiv) 络合的 [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) 的烧瓶快速冲洗。将 1,4-二恶烷 (20mL) 加入, 然后在 90°C 下将溶液搅拌 5h。将溶液冷却至室温。将溶剂去除和通过柱层析法 (PE/EA = 1 : 1) 将残渣纯化, 从而得到化合物标题化合物的白色固体 (80mg, 33%)。ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 424.3。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :7.88 (d, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.10-1.26 (m, 3H), 0.86 (s, 9H)。

[0546] 实施例 127 :1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-甲基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

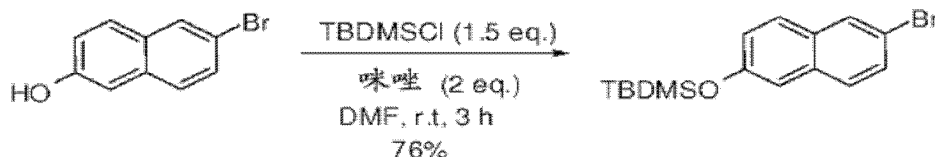
[0547]



[0548] 向在 EtOH(10mL) 中 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-5-甲基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (80mg, 0.18mmol) 的溶液中加入水性 NaOH(2mL, 20%, 5.0eq), 然后在 85°C 下 1h。然后将反应冷却至 0°C, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 浓缩和将残渣溶解在 DCM 中, 使用水洗涤, 干燥和浓缩, 从而得到标题化合物的白色固体 (40mg, 产率: 52%)。ESI-MS(M+H)⁺: 410.3。HPLC: 97.77% ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 8.04(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 4.54(s, 2H), 4.34-4.26(m, 5H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.52(s, 3H), 2.21-2.18(m, 2H), 1.91-1.88(m, 2H), 1.49-1.44(m, 2H), 1.23-1.11(m, 3H), 0.90(s, 9H)。

[0549] 实施例 128: (6-溴萘-2-基氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

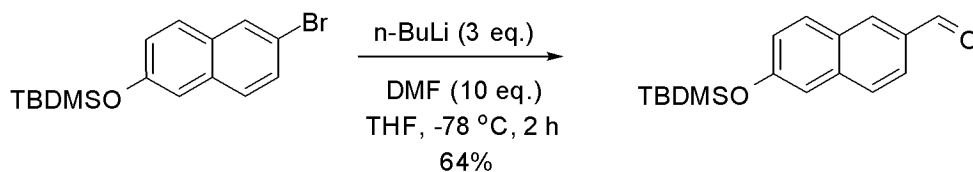
[0550]



[0551] 在 0°C 下向在干燥的 DMF(100mL) 中化合物 6-溴萘-2-醇 (10g, 0.044mol, 1.0equiv) 和咪唑 (6g, 0.088mol, 2.0equiv) 的溶液中加入 TBDMSCl(10g, 0.066mol, 1.5equiv)。然后将反应混合物加温至 r.t. 并且搅拌 3h。然后在减压下将 DMF 去除。使用乙酸乙酯将混合物萃取, 然后使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩, 从而得到粗制品。通过硅胶层析法 (PE:EA = 30:1) 将粗制品纯化, 从而得到化合物, 从而得到标题化合物的黄色固体 (23g, 76%)。ESI-MS(M+H)⁺: 336.9。 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.91-7.92(m, 1H), 7.64-7.46(m, 3H), 7.15-7.08(m, 2H), 1.01(s, 9H), 0.24(s, 6H)。

[0552] 实施例 129: 6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-萘甲醛

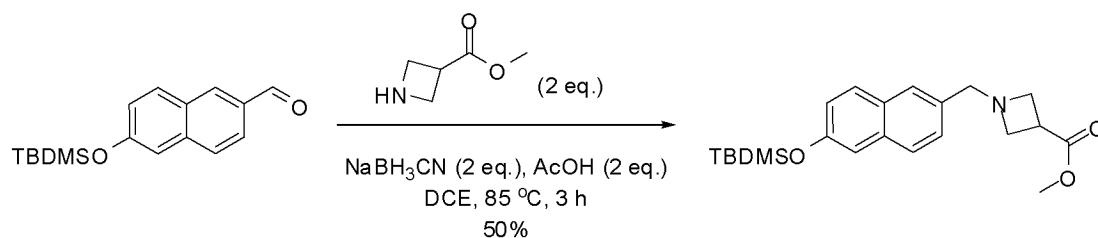
[0553]



[0554] 在 -78°C 下向在干燥的 THF(30mL) 中 (6-溴萘-2-基氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (4g, 0.01mol, 1.0equiv) 的溶液在 N₂ 气氛下逐滴加入 n-BuLi (2.5M, 12mL, 3.0equiv), 然后搅拌 30min。然后将 DMF (7.3g, 0.1mol, 10equiv) 加入, 并且另外搅拌 1h, 然后使用水淬灭, 使用乙酸乙酯萃取和使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩, 从而得到粗制品。通过硅胶层析法 (PE:EA = 20:1) 将粗制品纯化, 从而得到化合物标题化合物 (2.2g, 64%) 的黄色液体。ESI-MS(M+1)⁺: 287.0。 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 10.10(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.91-7.88(m, 2H), 7.78-7.76(m, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 1.03(s, 9H), 0.28(s, 6H)。

[0555] 实施例 130: 1-((6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

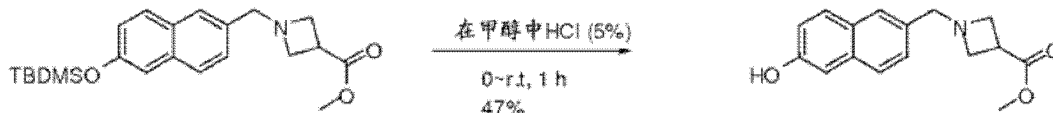
[0556]



[0557] 在 85 °C 下将 6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-萘甲醛 (4.0g, 14mmol), AcOH (1.8g, 28mmol) 和氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (3.2g, 28mmol, 2.0equiv) 在 DCE (30mL) 中搅拌 1h。然后在 50 °C 下将 NaBH₃CN (1.8g, 28mmol, 2.0equiv) 加入混合物, 然后在 85 °C 下搅拌 2h。使用水将反应混合物淬灭, 使用 DCM 萃取和使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩, 从而得到粗制品。通过硅胶层析法 (DCM : MeOH = 40 : 1) 将粗制品纯化, 从而得到标题化合物 (2.7g, 50%) 的黄色油状物。ESI-MS (M+1)⁺: 386.2. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.72-7.68 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H)。

[0558] 实施例 131 : 1-((6-羟基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

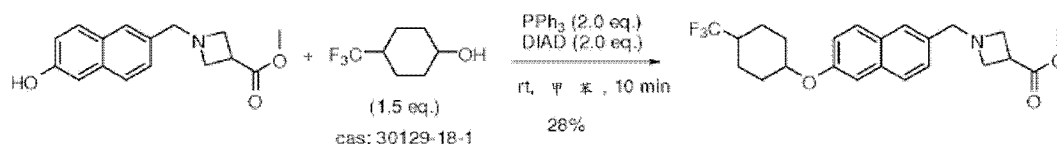
[0559]



[0560] 在 0 °C 下向在甲醇 (50mL) 中 1-((6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (4.5g, 11.7mmol) 的溶液中逐滴加入 con. HCl (5mL)。在 r. t 下将反应混合物搅拌 1h。通过 sat. NaHCO₃ 将混合物中和, 然后滤去大部分溶剂, 使用 DCM 萃取, 使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩, 从而得到粗制品。通过硅胶层析法 (DCM : MeOH = 40 : 1) 将粗制品纯化, 使用 DCM 萃取, 然后使用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩, 从而得到粗制品。通过硅胶层析法 (DCM : MeOH = 40 : 1) 将粗制品纯化, 从而得到标题化合物 (1.5g, 47%) 的灰色固体。ESI-MS (M+1)⁺: 272.0. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H)。

[0561] 实施例 132 : 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

[0562]

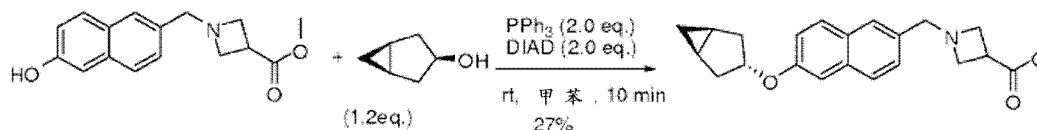


[0563] 在 N₂ 气氛下向小瓶中加入 1-((6-羟基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (271mg, 1.0mmol), 4-(三氟甲基)环己醇 (252mg, 1.5mmol, 1.5equiv), PPh₃ (524mg, 2.0mmol, 2.0equiv) 和甲苯 (0.8mL)。搅拌时, 在 r. t 下将 DIAD (404mg, 2.0mmol, 2.0equiv) 快速加入反应混合物, 然后搅拌 10min。然后通过硅胶层析法 (PE : EA = 5 : 1) 将反应混合物纯化, 从而得到标题化合物 (114mg, 28%) 的微黄色油状物。ESI-MS (M+1)⁺: 408.2. ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.76 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H),

3. 32-3. 34 (m, 3H), 2. 33-2. 22 (m, 1H), 2. 20 (d, 2H), 1. 82-1. 67 (m, 6H)。

[0564] 实施例 133 : 1-((6-((1R, 3S, 5S)-二环 [3. 1. 0] 己烷 -3- 基氧基) 萘 -2- 基) 甲基) 氮杂环丁烷 -3- 羧酸甲酯

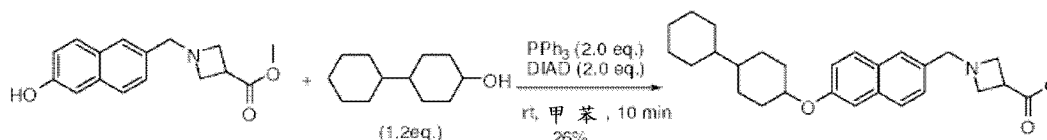
[0565]



[0566] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (实施例 132) 所述进行标题化合物的制备。100mg, 微黄色油状物, 产率 : 27%。ESI-MS (M+1)⁺: 351. 2。 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7. 72 (d, 1H), 7. 70 (d, 1H), 7. 66 (s, 1H), 7. 36 (dd, 1H), 7. 16 (d, 1H), 7. 08 (dd, 1H), 4. 67-4. 61 (m, 1H), 3. 75 (s, 2H), 3. 72 (s, 3H), 3. 55 (t, 2H), 3. 44 (t, 2H), 3. 39-3. 35 (m, 1H), 2. 45 (q, 2H), 1. 97-1. 93 (m, 2H), 1. 44-1. 40 (m, 2H), 0. 51-0. 48 (m, 1H), 0. 20 (q, 1H)。

[0567] 实施例 134 : 1-((6-(bi(环己烷)-4-基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

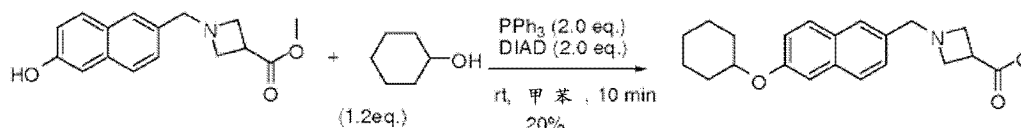
[0568]



[0569] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (实施例 132) 所述进行标题化合物的制备。100mg, 微黄色油状物, 产率 : 26%。ESI-MS (M+1)⁺: 435. 3。 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7. 76-7. 70 (m, 2H), 7. 66 (s, 1H), 7. 36 (dd, 1H), 7. 21 (d, 1H), 7. 10 (dd, 1H), 4. 33-4. 39 (m, 1H), 3. 77 (s, 2H), 3. 72 (s, 3H), 3. 57 (t, 2H), 3. 46 (t, 2H), 3. 39-3. 35 (m, 1H), 2. 26 (d, 2H), 1. 89-1. 40 (m, 9H), 1. 30-1. 09 (m, 9H)。

[0570] 实施例 135 : 1-((6-(环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

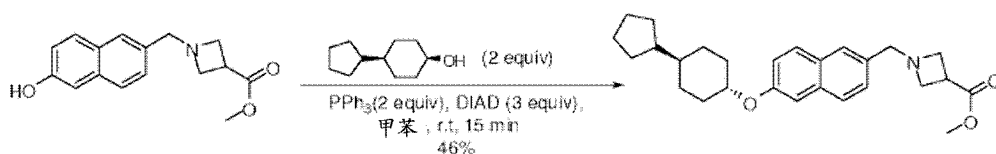
[0571]



[0572] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (实施例 132) 所述进行标题化合物的制备。100mg, 微黄色油状物, 产率 : 20%。ESI-MS (M+1)⁺: 354. 2。 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7. 71-7. 63 (m, 3H), 7. 37 (dd, 1H), 7. 13 (dd, 2H), 5. 01-4. 95 (m, 2H), 4. 42-4. 36 (m, 1H), 3. 78-3. 76 (m, 2H), 3. 71 (s, 3H), 3. 63-3. 61 (m, 1H), 3. 40-3. 38 (m, 2H), 2. 07 (d, 2H), 1. 82 (d, 2H), 1. 60-1. 54 (m, 3H), 1. 43-1. 37 (m, 3H)。

[0573] 实施例 136 : 1-((6-((反式)-4-环戊基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

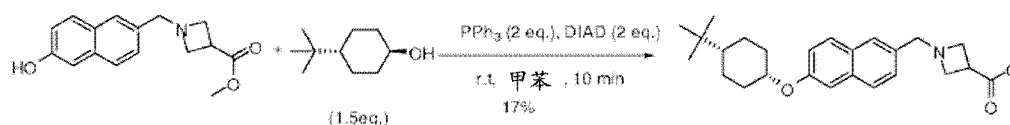
[0574]



[0575] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(实施例 132)所述进行标题化合物的制备。217mg, 微黄色油状物, 产率: 46%。ESI-MS(M+1)⁺: 422.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.73 ~ 7.59(m, 3H), 7.38 ~ 7.31(m, 1H), 7.16 ~ 7.08(m, 2H), 4.32 ~ 4.22(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.57-3.56(m, 2H), 3.38-3.34(m, 3H), 2.26 ~ 2.17(m, 2H), 1.96 ~ 1.87(m, 2H), 1.83 ~ 1.71(m, 2H), 1.68 ~ 1.39(m, 12H)。

[0576] 实施例 137: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

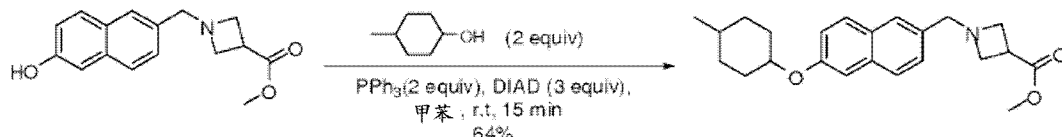
[0577]



[0578] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(实施例 132)所述进行标题化合物的制备。67mg, 微黄色油状物, 产率: 17%。ESI-MS(M+1)⁺: 410.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.72-7.65(m, 3H), 7.38(d, 1H), 7.16(dd, 2H), 4.68-6.66(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.66-3.64(m, 2H), 3.42-3.40(m, 3H), 2.18(d, 2H), 1.59-1.49(m, 7H), 0.89(s, 9H)。

[0579] 实施例 138: 1-((6-(4-甲基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

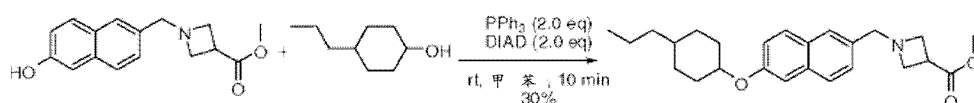
[0580]



[0581] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(实施例 132)所述进行标题化合物的制备。216mg, 微黄色油状物, 产率: 64%。ESI-MS(M+1)⁺: 368.2。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.74 ~ 7.61(m, 3H), 7.38 ~ 7.32(m, 1H), 7.18 ~ 7.08(m, 2H), 4.66 ~ 4.24(m, 1H), 3.75(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.62 ~ 3.52(m, 2H), 3.43 ~ 3.31(m, 3H), 2.23 ~ 2.01(m, 2H), 1.65 ~ 1.56(m, 2H), 1.54 ~ 1.38(m, 5H), 0.99 ~ 0.90(m, 3H)。

[0582] 实施例 139: 1-((6-(4-丙基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

[0583]

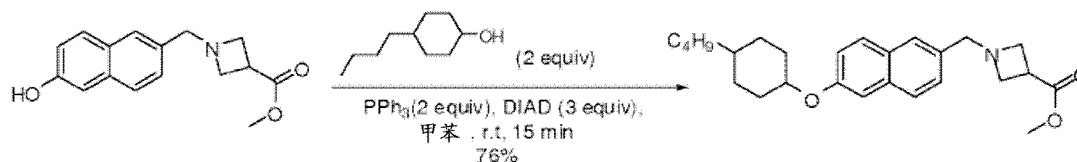


[0584] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(实施例 132)所述进行标题化合物的制备。ESI-MS(M+1)⁺: 396.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃)

δ :7.72-7.66 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 5H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 3H), 2.25-1.85 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 11H), 0.90 (t, 3H)。

[0585] 实施例 140 :1-((6-(4-丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

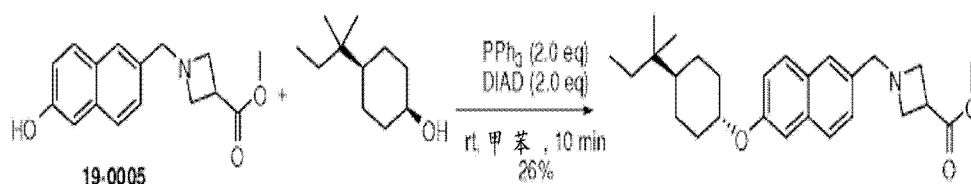
[0586]



[0587] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (实施例 132) 所述进行标题化合物的制备。292mg, 微黄色油状物, 产率:76%。ESI-MS(M+1)⁺:410.3。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.73 ~ 7.60 (m, 3H), 7.39 ~ 7.32 (m, 1H), 7.18 ~ 7.09 (m, 2H), 4.67 ~ 4.20 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 ~ 3.52 (m, 2H), 3.42 ~ 3.33 (m, 3H), 2.25 ~ 2.05 (m, 2H), 1.92 ~ 1.83 (m, 2H), 1.61 ~ 1.37 (m, 6H), 1.17 ~ 0.98 (m, 5H), 0.93 ~ 0.80 (m, 3H)。

[0588] 实施例 141 :1-((6-(4-丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

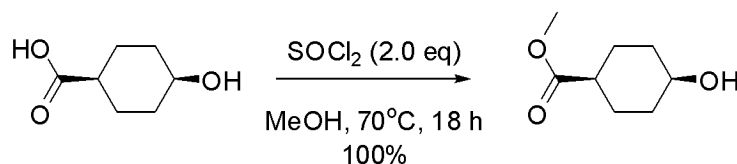
[0589]



[0590] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (实施例 132) 所述进行标题化合物的制备。ESI-MS(M+1)⁺:424.3。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ :7.73-7.64 (m, 3H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 5H), 3.55-3.32 (m, 5H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 7H), 0.91-0.81 (m, 9H)。

[0591] 实施例 142 : (反式)-4-羟基环己烷羧酸甲酯

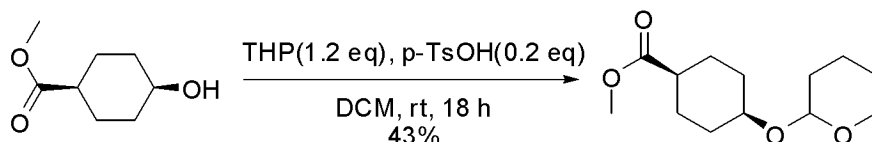
[0592]



[0593] 在 rt 下向在 MeOH(20mL) 中 (反式)-4-羟基环己烷羧酸 (4.32g, 30mmol) 的溶液中逐滴加入 SOCl₂(7.08g, 60mmol, 2.0eq)。然后在 70℃ 下将混合物搅拌 18h, 并且在真空中将溶剂去除, 从而得到标题化合物的无色油状物 (4.74g, 产率:100%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :4.33 (br, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 6H)。

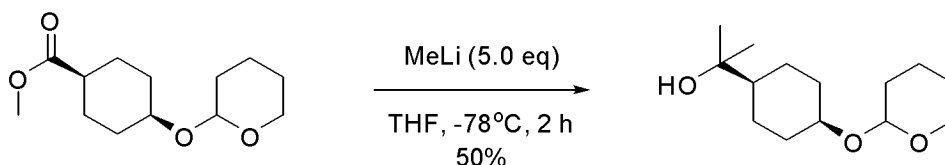
[0594] 实施例 143 : (反式)-甲基 4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己烷羧酸酯

[0595]



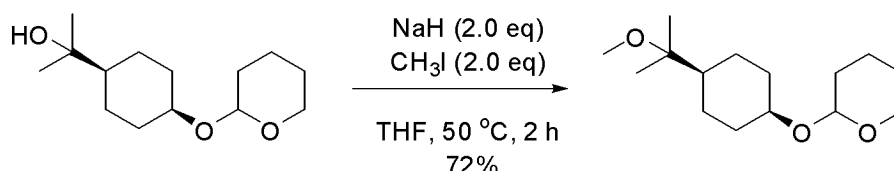
[0596] 在 rt 下向在 DCM(20mL) 中反式)-4-羟基环己烷羧酸甲酯 (4.74g, 30mmol) 和 THP (3.06g, 3.6mmol, 1.2eq) 的溶液中缓慢加入 p-TsOH (1.18g, 6mmol, 0.2eq)。然后在 rt 下将混合物搅拌 18h, 并且在真空中将溶剂去除。在硅胶 (EA/PE = 1 : 20) 上将残渣纯化, 从而得到标题化合物的无色油状物 (3.12g, 产率 :43%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ :4.68 (t, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.76-1.51 (m, 10H)。

[0597] 实施例 144 :2-((反式)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基)丙烷-2-醇
[0598]



[0599] 在 -78°C 下向在 THF (10mL) 中 (反式)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己烷羧酸甲酯 (3.12g, 13mmol) 的溶液中逐滴加入 MeLi (65mL, 1M, 5.0eq), 然后在 -78°C 下将混合物搅拌 2h。将水 (20mL) 加入, 然后使用 EA (30mLx3) 将混合物萃取, 干燥和浓缩。在硅胶 (EA/PE = 1 : 10) 上将残渣纯化, 从而得到标题化合物的无色油状物 (1.56g, 产率 :50%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ :4.65 (t, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 7H), 1.35-1.31 (m, 4H), 1.17 (d, 6H)。

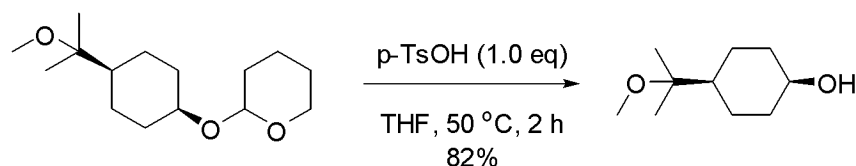
[0600] 实施例 145 :2-((反式)-4-(2-甲氧基丙烷-2-基)环己基氧基)四氢-2H-吡喃
[0601]



[0602] 在 r. t. 下向在 THF (10mL) 中 2-((反式)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)环己基)丙烷-2-醇 (1.56g, 6.5mmol) 的溶液中缓慢加入 NaH (300mg, 13mmol, 2.0eq), 以及然后将 CH₃I (1.96g, 13mmol, 2.0eq) 以一批加入。在 50°C 下将混合物搅拌 2h, 将水 (10mL) 加入, 然后使用 EA (30mLx3) 将混合物萃取, 干燥和浓缩, 从而得到标题化合物的无色油状物 (1.2g, 产率 :72%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ :4.64 (t, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.09 (d, 6H)。

[0603] 实施例 146 : (反式)-4-(2-甲氧基丙烷-2-基)环己醇

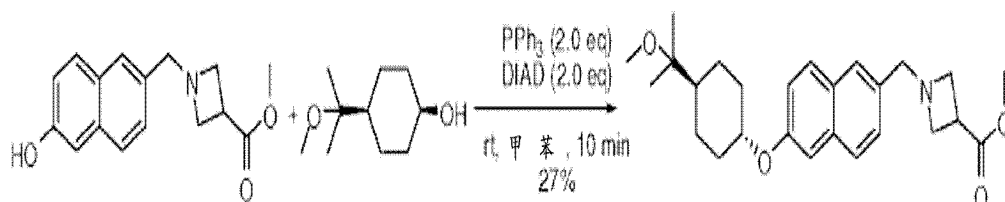
[0604]



[0605] 在 rt 下向在 MeOH(10mL) 中 2-((反式)-4-(2-甲氧基丙烷-2-基)环己基氧基)四氢-2H-吡喃 (1.2g, 4.7mmol) 的溶液中缓慢加入 p-TsOH(8.9g, 4.7mmol, 1.0eq)。然后在 rt 下将混合物搅拌 2h, 以及在真空中将溶剂去除。在硅胶 (EA/PE = 1 : 3) 上将残渣纯化, 从而得到标题化合物的无色油状物 (660mg, 产率: 82%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 4.07-4.05(m, 1H), 3.17(s, 3H), 1.87-1.82(m, 2H), 1.55-1.38(m, 7H), 1.10(s, 6H)。

[0606] 实施例 147: 1-((6-((反式)-4-(2-甲氧基丙烷-2-基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

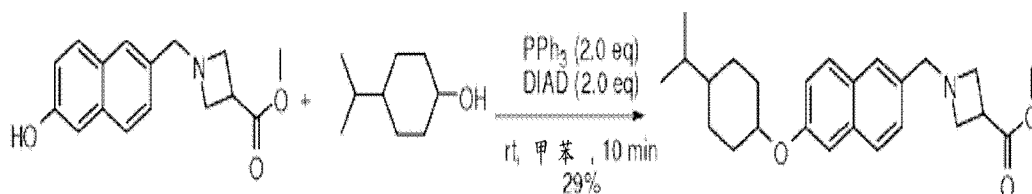
[0607]



[0608] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。ESI-MS(M+1)⁺: 426.3。 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.80-7.75(m, 3H), 7.37(d, 1H), 7.17-7.14(m, 2H), 4.32-4.26(m, 1H), 3.73-3.68(m, 10H), 3.20(s, 3H), 2.30-2.28(m, 2H), 1.89-1.87(m, 2H), 1.69-1.65(m, 2H), 1.48-1.42(m, 3H), 1.12(s, 6H)。

[0609] 实施例 148: 1-((6-(4-异丙基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

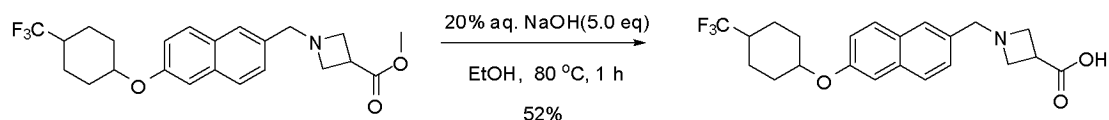
[0610]



[0611] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。ESI-MS(M+1)⁺: 396.3。 ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ : 7.73-7.64(m, 3H), 7.38(dd, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 4.29-4.25(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.73-3.67(m, 5H), 3.45-3.39(m, 3H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.52-1.43(m, 4H), 1.27-1.15(m, 2H), 0.90(d, 6H)。

[0612] 实施例 149: 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

[0613]

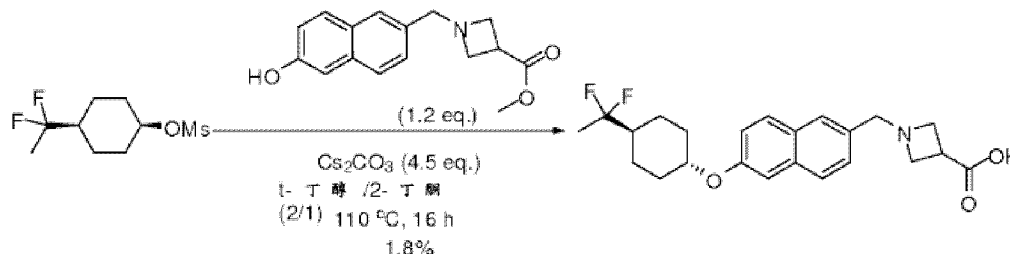


[0614] 向在 EtOH(15mL) 中 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.26mmol) 的溶液中加入水性 NaOH(3mL, 20%, 5.0eq.), 然后回流 1h。然后将反应冷却至 0°C, 使用 1M HCl 将溶液的 pH 调整至 6, 浓缩和将残渣溶解在 DCM 中, 使用水洗涤, 干燥和浓缩, 从而得到标题化合物的微黄色固体 (50mg, 产率:

52%)。ESI-MS(M+1)⁺:408. 2HPLC:94.97%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.77(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.16(dd, 1H), 4.80-4.71(m, 1H), 3.57(s, 2H), 3.25(t, 2H), 3.09(t, 2H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.41(br, 1H), 2.07(d, 2H), 1.80-1.60(m, 6H)。

[0615] 实施例 150:1-((6-((反式)-4-(1,1-二氟乙基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

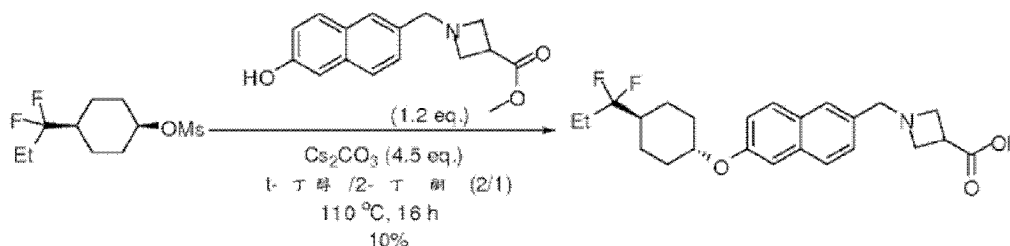
[0616]



[0617] 将(反式)-4-(1,1-二氟乙基)环己基甲磺酸酯(WO 2010051030)(0.98mmol, 236mg, 1.0eq.), 1-((6-羟基萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(1.17mmol, 317mg, 1.2mmol)和Cs₂CO₃(4.41mmol, 1.4g, 4.5eq.)溶解在t-丁醇(4mL)和2-丁酮(2mL)中。在110℃下将混合物搅拌16h。将1M aq. HCl溶液加入混合物以调整至pH=6。然后使用EtOAc将混合物萃取。通过使用DCM/CH₃OH(10/1)作为洗脱剂的硅胶柱层析法将有机层纯化,从而得到产物(7mg, 1.8%)的白色固体。ESI-MS(M+1)⁺:404. 1. HPLC:89.46%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.89(s, 1H), 7.86-7.81(m, 2H), 7.46(dd, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(dd, 1H), 4.47(s, 2H), 4.43-4.41(m, 1H), 4.21(d, 4H), 3.45 ~ 3.41(m, 1H), 2.32-2.30(m, 2H), 2.02-1.99(m, 2H), 1.64-1.54(m, 3H), 1.51-1.45(m, 3H), 1.36-1.28(m, 2H)。

[0618] 实施例 151:1-((6-((反式)-4-(1,1-二氟丙基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

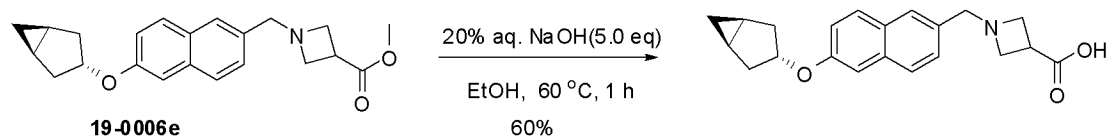
[0619]



[0620] 如1-((6-((反式)-4-(1,1-二氟乙基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸(实施例 150)所述进行标题化合物的制备。22mg, 微黄色固体, 产率:10%。ESI-MS(M+1)⁺:418. 1. HPLC:93.94%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.91(s, 1H), 7.87-7.82(m, 2H), 7.46(dd, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(dd, 1H), 4.53(s, 2H), 4.44-4.40(m, 1H), 4.34(d, 4H), 3.74 ~ 3.69(m, 1H), 2.32-2.30(m, 2H), 1.98-1.85(m, 5H), 1.51-1.46(m, 4H), 1.02(t, 3H)。

[0621] 实施例 152:1-((6-((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

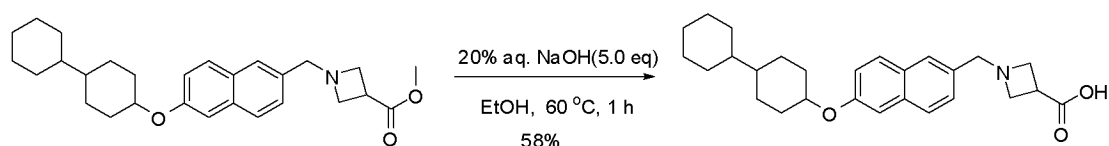
[0622]



[0623] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。50mg, 微黄色固体, 产率: 60%。ESI-MS(M+1)⁺: 338. 2. HPLC: 97.96%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.85(s, 1H), 7.80-7.78(m, 2H), 7.45(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.14(s, 1H), 4.65-4.58(m, 1H), 4.41(s, 2H), 4.21-4.15(m, 4H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.48(q, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.46-1.42(m, 2H), 0.56-0.53(m, 1H), 0.17-0.15(m, 1H)。

[0624] 实施例 153: 1-((6-(4-(环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

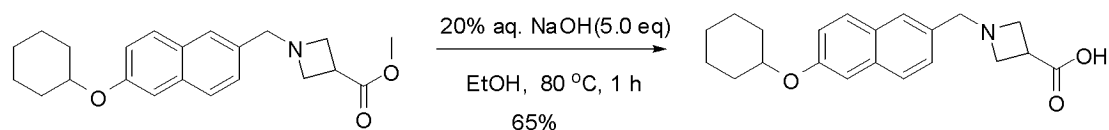
[0625]



[0626] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。50mg, 微黄色固体, 产率: 58%。ESI-MS(M+1)⁺: 422. 3. HPLC: 93.30%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.81-7.77(m, 3H), 7.41(d, 1H), 7.20(s, 2H), 4.75-4.72(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.16-4.14(m, 2H), 4.08-4.06(m, 2H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.27(d, 2H), 1.91-1.46(m, 9H), 1.30-1.02(m, 9H)。

[0627] 实施例 154: 1-((6-(4-(环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

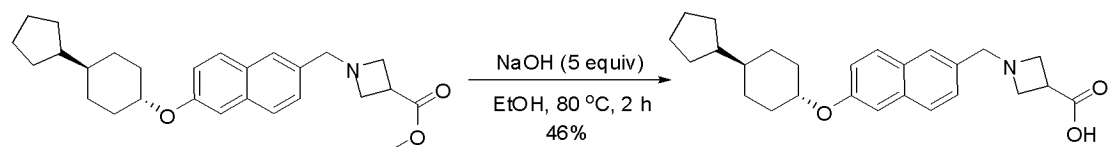
[0628]



[0629] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。50mg, 微黄色固体, 产率: 65%。ESI-MS(M+1)⁺: 340. 2. HPLC: 95.48%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.76-7.73(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.16(dd, 2H), 4.45-4.40(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.97(br, 4H), 3.37-3.32(m, 1H), 2.04(dd, 2H), 1.83(dd, 2H), 1.63-1.48(m, 3H), 1.46-1.33(m, 3H)。

[0630] 实施例 155: 1-((6-((反式)-4-环戊基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

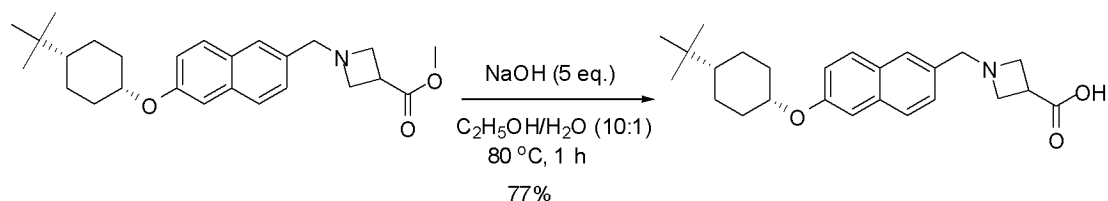
[0631]



[0632] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。78mg, 微黄色固体, 产率: 46%。ESI-MS(M+1)⁺: 408. 3. HPLC: 98.97%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.89(s, 1H), 7.83(dd, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 4.51(s, 2H), 4.42-4.37(m, 1H), 4.33-4.31(m, 4H), 3.72 ~ 3.64(m, 1H), 2.21(dd, 2H), 1.95(dd, 2H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.65 ~ 1.42(m, 7H), 1.22 ~ 1.14(m, 5H)。

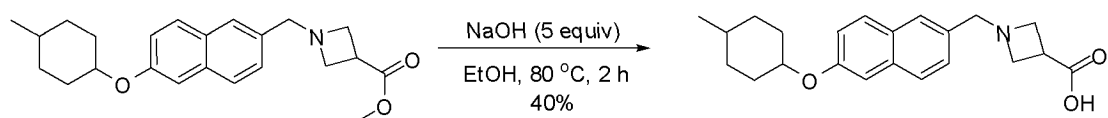
[0633] 实施例 156: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

[0634]



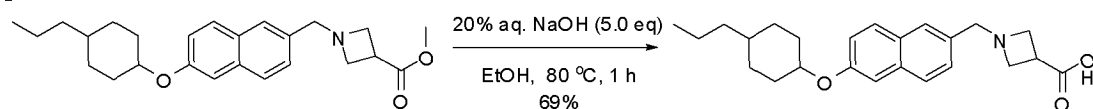
[0635] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。27mg, 微黄色固体, 产率: 77%。ESI-MS(M+1)⁺: 396. 3HPLC: 100%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.90(s, 1H), 7.85(dd, 2H), 7.45(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.77-4.75(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.22-4.20(m, 4H), 3.45-3.40(m, 1H), 2.20(d, 2H), 1.65-1.49(m, 6H), 1.20-1.14(m, 1H), 0.93(s, 9H)。

[0636] 实施例 157: 1-((6-(4-甲基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸
[0637]



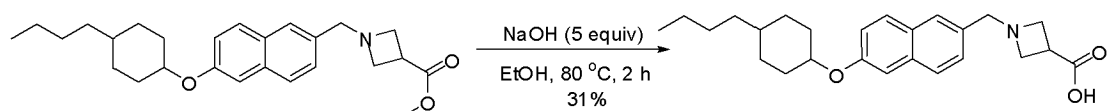
[0638] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。83mg, 微黄色固体, 产率: 40%。ESI-MS(M+1)⁺: 354. 2HPLC: 96.69%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.87(s, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 4.50(s, 2H), 4.35-4.30(m, 4H), 3.71 ~ 3.64(m, 1H), 2.02-1.98(m, 2H), 1.83-1.38(m, 7H), 0.94(d, 3H)。

[0639] 实施例 158: 1-((6-(4-丙基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸
[0640]



[0641] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。65mg, 产率: 69%。ESI-MS(M+1)⁺: 382. 2HPLC: 96.32%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ: 7.85-7.78(m, 3H), 7.43(dd, 1H), 7.22-7.15(m, 2H), 4.75-4.71(m, 1H), 4.36(s, 2H), 4.12-4.10(m, 4H), 3.41-3.36(m, 1H), 2.23-1.86(m, 2H), 1.68-1.57(m, 3H), 1.46-1.24(m, 8H), 0.93(t, 3H)。

[0642] 实施例 159: 1-((6-(4-丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸
[0643]

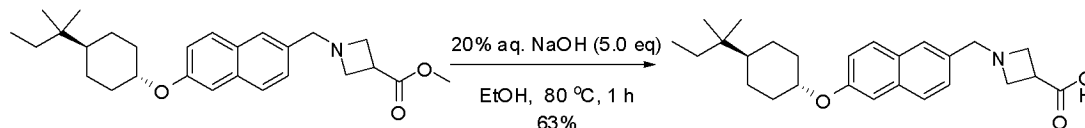


[0644] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。60mg, 微黄色固体, 产率: 31%。ESI-MS(M+1)⁺: 396. 3HPLC: 98.15%。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.94(s, 1H), 7.85(dd, 2H), 7.53(dd, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.20(dd, 1H), 4.76-4.74(m, 1H), 4.45(s, 2H), 4.15-4.13(m, 4H), 3.66 ~ 3.60(m, 1H), 2.16(d, 1H), 1.95(d, 1H), 1.82(d, 1H), 1.64-1.11(m, 12H), 0.90(t, 3H)。

[0645] 实施例 160: 1-((6-((反式)-4-叔-戊基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环

丁烷-3-羧酸

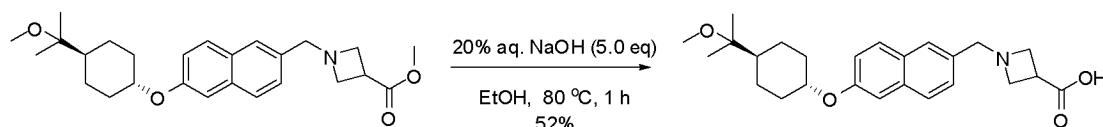
[0646]



[0647] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。50mg, 产率:63%。ESI-MS(M+1)⁺:410.3HPLC:93.22%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.91-7.82(m, 3H), 7.46(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 4.53(s, 2H), 4.39-4.34(m, 5H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.30-2.27(m, 2H), 1.89-1.86(m, 2H), 1.45-1.26(m, 7H), 0.85-0.88(m, 9H)。

[0648] 实施例 161:1-((6-((反式)-4-(2-甲氧基丙烷-2-基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

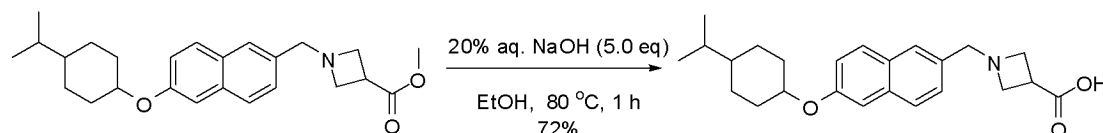
[0649]



[0650] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。60mg, 产率:52%。SI-MS(M+1)⁺:412.2PLC:92.12%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.80-7.75(m, 3H), 7.37(d, 1H), 7.17-7.14(m, 2H), 4.36-4.30(m, 3H), 4.13-4.07(m, 4H), 3.36-3.31(m, 1H), 3.19(s, 3H), 2.29-2.26(m, 2H), 1.88-1.85(m, 2H), 1.59-1.10(m, 3H), 1.31-1.21(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

[0651] 实施例 162:1-((6-(4-异丙基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸

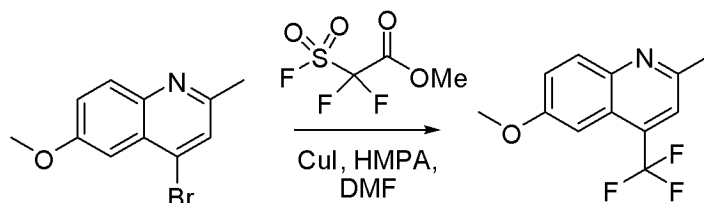
[0652]



[0653] 如 1-((6-(4-(三氟甲基)环己基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯所述进行标题化合物的制备。0mg, 产率:72%。SI-MS(M+1)⁺:382.2PLC:92.20%。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ:7.83-7.76(m, 3H), 7.40(dd, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 4.39-4.34(m, 3H), 4.16-4.11(m, 4H), 4.38-4.34(m, 1H), 2.26-2.10(m, 2H), 1.87-1.84(m, 1H), 1.61-1.43(m, 5H), 1.22-1.16(m, 2H), 0.94-0.90(m, 6H)。

[0654] 实施例 163:6-甲氧基-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉

[0655]

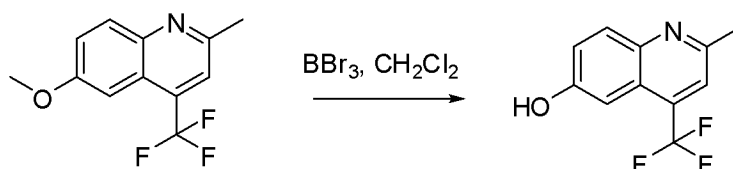


[0656] 在真空下通过搅拌将在 N,N-二甲基甲酰胺 (4.30mL) 中 4-溴-6-甲氧基-2-甲

基-喹啉 (0.202g, 0.801mmol), 六甲基磷酰胺 (697 μ L, 3.97mmol) 的溶液脱气, 然后使用氩气代替真空 (4 次)。向该溶液中加入碘化亚铜 (I) (263mg, 1.38mmol) 和氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (520 μ L, 3.97mmol), 然后在 55 $^{\circ}$ C 下将溶液在氩气气氛下搅拌 2h, 然后在 80 $^{\circ}$ C 下 16 小时。将反应蒸发, 然后使用二氯甲烷稀释。将硅胶加入, 然后将溶剂去除。通过使用在己烷中 0-50% 乙酸乙酯作为洗脱剂 (在 1 : 1 乙酸乙酯 / 己烷中 $R_f = 0.78$) 的硅胶层析法将材料纯化, 从而得到以 40.5mg 产量 (21%) 的产物。ESI-MS ($M+H^+$): 242.10。

[0657] 实施例 164 : 2-甲基-4-三氟甲基-喹啉-6-醇

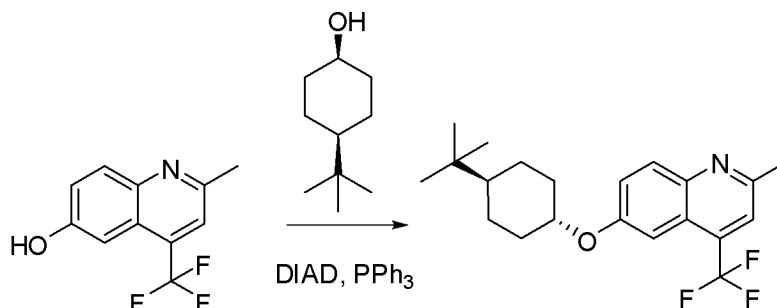
[0658]



[0659] 将 6-甲氧基-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉 (0.894g, 3.71mmol) 溶解在二氯甲烷 (60mL) 中, 然后冷却至 -78 $^{\circ}$ C。然后将在二氯甲烷 (11.0mL, 11.0mmol) 中 1.0M 的三溴化硼的溶液逐滴加入。然后将反应混合物加温至 23 $^{\circ}$ C。在室温下允许反应搅拌 22h。在冰浴中冷却后, 将饱和的碳酸氢钠溶液随着搅拌加入。使用二氯甲烷和乙酸乙酯将混合物萃取。将有机物经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过使用在二氯甲烷中 0-15% 甲醇的硅胶层析法将残渣纯化, 从而得到以 771mg 产量 (92%) 的产物 (在二氯甲烷中 10% 甲醇中 $R_f = 0.49$)。ESI-MS ($M+H^+$): 228.10。

[0660] 实施例 165 : 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉

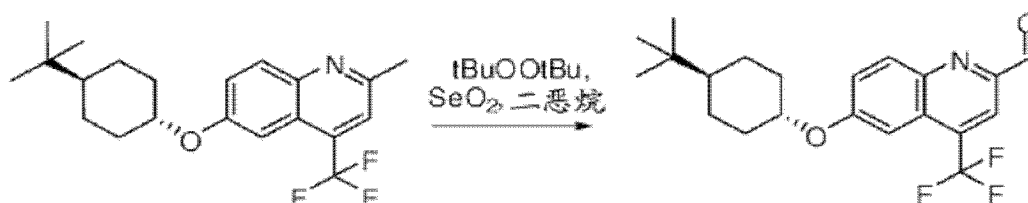
[0661]



[0662] 将 2-甲基-4-三氟甲基-喹啉-6-醇 (0.771g, 0.00339mol, 顺式-4-叔丁基-环己醇 (0.8570g, 0.005484mol) 和三苯基膦 (1.423g, 0.005425mol) 置于烧瓶中, 然后将其溶解在甲苯 (25mL) 中。对于某些类似物的 Mitsunobu 反应, 将 THF 代替甲苯作为溶剂。然后将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.137mL, 0.005430mol) 逐滴加入。在 RT 下搅拌 3d 后, 将反应蒸发至干。通过使用在己烷中 0-30% 乙酸乙酯作为洗脱剂 (在 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯中 $R_f = 0.38$) 的硅胶层析法将残渣纯化。将 0.739g 的产物 (60%) 分离。ESI-MS ($M+H^+$): 366.20。

[0663] 实施例 166 : 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-甲醛

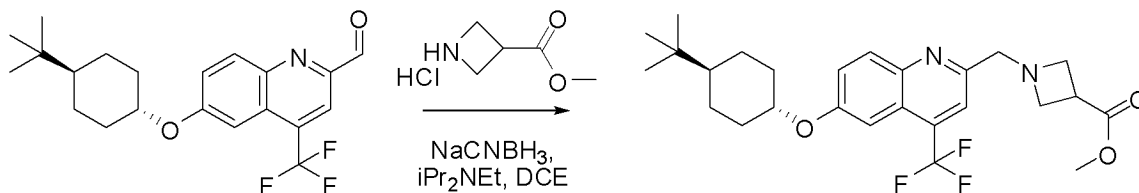
[0664]



[0665] 将二-叔丁基过氧化氢 0.186mL, 1.01mmol) 加入在 1,4-二恶烷 (6.0mL) 中二氧化硒 (0.252g, 2.27mmol) 的混悬物中。将混合物搅拌 30 分钟, 然后将 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉 (0.366g, 1.00mmol) 加入作为在 1,4-二恶烷 (2.0mL) 中的溶液。将混合物密封和在 50℃ 下加热 20h。通过硅胶将反应过滤, 然后使用二恶烷洗涤。将溶剂蒸发, 然后使用在己烷中 0-20% 乙酸乙酯作为洗脱剂在硅胶柱上将残渣纯化。将产物 (212mg, 56%) 分离 (在 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯中 $R_f = 0.70$)。ESI-MS ($M+H^+$): 380.20。

[0666] 实施例 167: 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

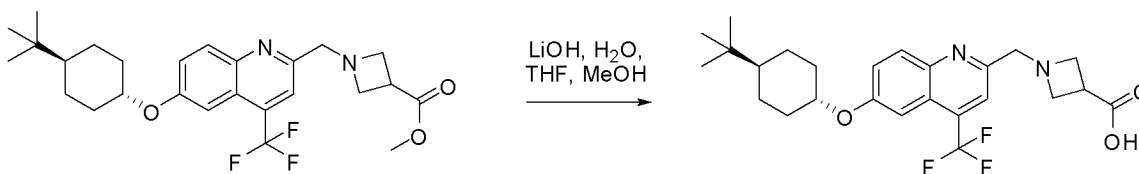
[0667]



[0668] 将 N,N-二异丙基乙基胺 (39μL, 0.22mmol) 加入在 1,2-二氯乙烷 (2.50mL) 中 6-(4-反式-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-甲醛 (61mg, 0.16mmol) 和氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯盐酸盐 (34mg, 0.22mmol), 然后在室温下将混合物搅拌 1 小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (54mg, 0.25mmol) 加入, 并且继续搅拌。在 1.5h 后, 在二氯甲烷中将反应稀释, 然后使用饱和的 aq. 碳酸氢钠洗涤。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 然后通过快速层析法将其纯化 (在二氯甲烷中 0-5% 甲醇), 从而得到以 65.8mg 产量 (86%) 的产物 (在 5% 甲醇 / 二氯甲烷中 $R_f = 0.30$)。ESI-MS ($M+H^+$): 479.30。

[0669] 实施例 168: 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0670]



[0671] 将在水中 2M 的氢氧化锂, 一水合物 (0.500mL, 1.00mmol) 加入在四氢呋喃 (0.500mL) 和甲醇 (0.500mL) 中 1-[6-(4-反式-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (0.0658g, 0.137mmol) 的溶液中。在室温下将混合物搅拌。在 1 小时, 在减压下将溶剂浓缩。将残渣溶解在二氯甲烷中, 然后使用在水 (1.00mL) 中 1.00M 的盐酸将其处理。使用硫酸镁将有机相干燥, 过滤和浓缩。通过制备型 HPLC 的纯化得到以 37.0mg 产量 (39%) 的产物的双-TFA 盐。ESI-MS ($M+H^+$): 465.3; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) 位移 8.16 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.51, 9.29$ Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 4.90 (s, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 7.78$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 10.79$ Hz, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.08-1.34 (m, 3H), 0.94 (s, 9H). 1.6TFA/ 分子。

[0672] 实施例 169: 3-{[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氨基}-丙酸

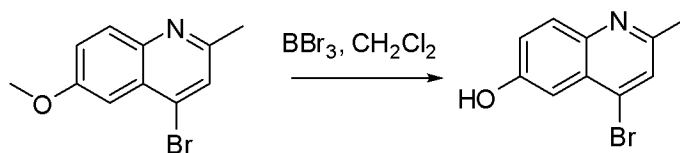
[0673] 使用恰当的胺,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸(实施例 168)合成。ESI-MS(M+H⁺):453.2; ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄)位移 8.15(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.56(dd, J = 2.26, 9.29Hz, 1H), 7.38(br. s., 1H), 4.65(s, 2H), 4.28-4.45(m, 1H), 3.48(t, J = 6.65Hz, 2H), 2.88(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.27(d, J = 10.79Hz, 2H), 1.74-2.03(m, 2H), 1.38-1.54(m, 2H), 1.18-1.32(m, 2H), 1.04-1.18(m, 1H), 0.79-0.94(m, 9H). 1.6TFA/分子。

[0674] 实施例 170:1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0675] 使用恰当的胺,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸(实施例 168)合成。ESI-MS(M+H⁺):479.2; ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄)位移 8.17(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.58(dd, J = 2.38, 9.41Hz, 1H), 7.39(br. s., 1H), 4.85(br. s., 2H), 4.32-4.44(m, 1H), 3.39-3.53(m, 1H), 2.51(br. s., 1H), 2.41(br. s., 1H), 2.27(d, J = 10.79Hz, 2H), 1.86-1.99(m, 2H), 1.34-1.55(m, 2H), 1.19-1.34(m, 2H), 1.03-1.19(m, 1H), 0.91(s, 9H). 1.3TFA/分子。

[0676] 实施例 171:4-溴-2-甲基-喹啉-6-醇

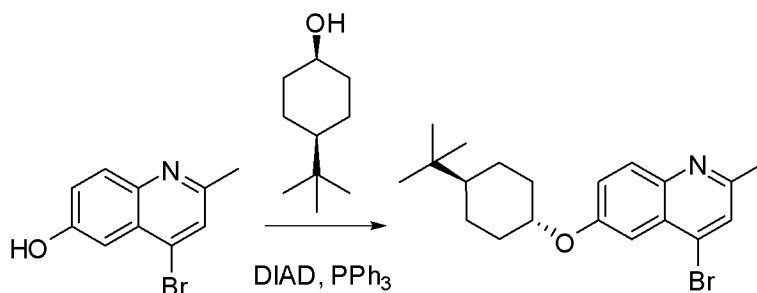
[0677]



[0678] 使用 4-溴-6-甲氧基-2-甲基-喹啉作为初始材料合成。ESI-MS(M+H⁺): 238.00/240.00。

[0679] 实施例 172:4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-喹啉

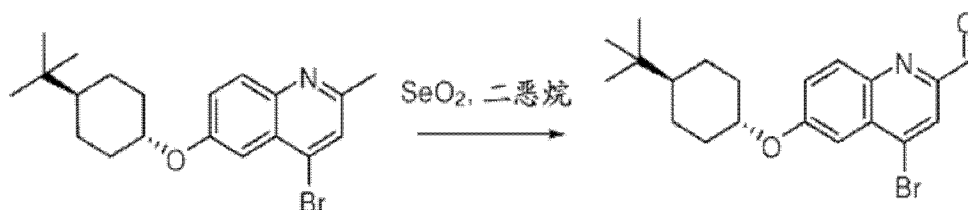
[0680]



[0681] 使用 4-溴-2-甲基-喹啉-6-醇作为初始材料,按照 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉合成。ESI-MS(M+H⁺):378.1。

[0682] 实施例 173:4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-甲醛

[0683]

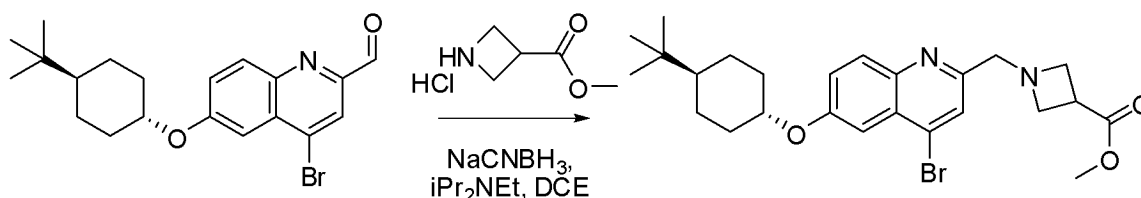


[0684] 向在 1,4-二恶烷(8.0mL)中二氧化硒(0.333g, 3.00mmol)的混悬物种加入在

1,4-二恶烷 (4.0mL) 中 4-溴-6-(4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-喹啉 (0.469g, 1.25mmol) 的溶液。将混合物密封和在 50℃ 下在油浴中加热。在 4d 后,通过硅胶将反应过滤,然后使用二恶烷洗涤。将溶剂蒸发和使用在己烷中 0-25% 乙酸乙酯作为洗脱剂在硅胶柱上将残渣纯化。将以 362mg 产量,74% 的产物分离 (在 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯中 RF = 0.68)。ESI (M+H)⁺ :390.10/392.10。

[0685] 实施例 174 :1-[4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

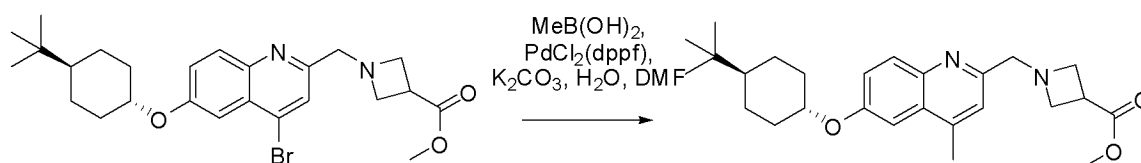
[0686]



[0687] 使用 4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-甲醛作为初始材料,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯合成。ESI-MS (M+H)⁺ :489.20/491.20。

[0688] 实施例 175 :1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

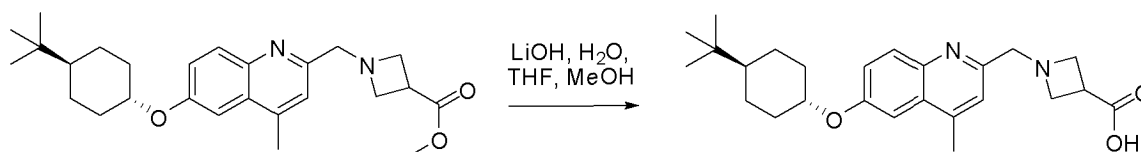
[0689]



[0690] 将 1-[4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (0.100g, 0.204mmol), 甲基硼酸 (39mg, 0.65mmol), 与二氯甲烷 (1 : 1) (17mg, 0.021mmol) 络合的 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II), 在水中 2M 的碳酸钾 (0.306mL, 0.613mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5mL) 的混合物加入装配有磁力搅拌棒的 40mL 小瓶。在 Ar 流下通过搅拌将小瓶脱气。在 60℃ 下将反应混合物在 Ar 下搅拌 3d。将反应冷却,使用水稀释和使用乙酸乙酯萃取。使用饱和的氯化钠将有机物洗涤,经硫酸钠干燥,过滤和浓缩。通过使用在二氯甲烷中 0-10% 甲醇作为洗脱剂 (在 10% 甲醇 / 二氯甲烷中 RF = 0.44) 的硅胶层析法将残渣纯化。将恰当的部分合并和蒸发。通过制备型 HPLC 将产物进一步纯化,从而得到以 33mg 产量 (25%) 的产物的双-TFA 盐。ESI-MS (M+H)⁺ : 425.30。

[0691] 实施例 176 :1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0692]



[0693] 使用 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环

丁烷-3-羧酸甲酯作为初始材料,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):411.30;¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 7.97(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.41(dd, J = 2.64, 9.16Hz, 1H), 7.36(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 4.73(s, 2H), 4.45-4.59(m, 4H), 4.36-4.45(m, 1H), 3.71-3.86(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.28(d, J = 11.29Hz, 2H), 1.92(d, J = 10.79Hz, 2H), 1.37-1.52(m, 2H), 1.19-1.36(m, 2H), 1.06-1.19(m, 1H), 0.92(s, 9H)。

[0694] 实施例 177:1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

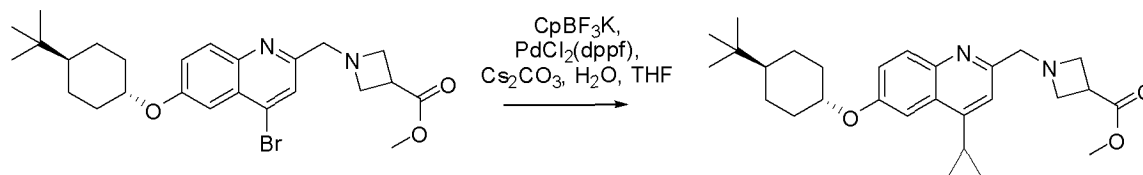
[0695] 使用恰当的胺,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):425.3;¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 8.00(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.43(dd, J = 2.51, 9.29Hz, 1H), 7.38(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 4.63-4.76(m, 2H), 4.36-4.49(m, 1H), 3.68-3.90(m, 2H), 3.54-3.68(m, 2H), 3.37-3.51(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.45-2.57(m, 1H), 2.34-2.45(m, 1H), 2.29(d, J = 10.54Hz, 2H), 1.87-1.98(m, 2H), 1.37-1.53(m, 2H), 1.20-1.37(m, 2H), 1.07-1.20(m, 1H), 0.92(s, 9H)。

[0696] 实施例 178:3-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氨基]-丙酸

[0697] 使用恰当的胺,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):399.3;¹HNMR(300MHz, 甲醇-d₄) 位移 7.88(d, J = 9.06Hz, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.21(s, 1H), 4.40(s, 2H), 4.27-4.38(m, 1H), 3.31-3.38(m, 2H), 2.77(t, J = 6.61Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.19(d, J = 9.44Hz, 2H), 1.77-1.89(m, 2H), 1.28-1.43(m, 2H), 1.10-1.26(m, 2H), 0.97-1.10(m, 1H), 0.83(s, 9H)。

[0698] 实施例 179:1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

[0699]

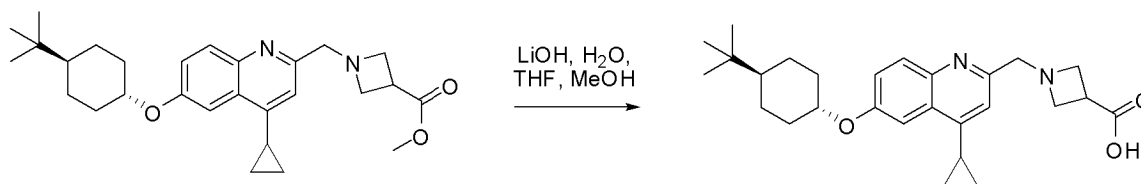


[0700] 将 1-[4-溴-6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (0.100g, 0.000204mol), 环丙基三氟硼酸钾盐 (0.050g, 0.00034mol), 与二氯甲烷 (1 : 1) (0.019g, 0.000023mol) 络合的 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II), 碳酸铯 (0.215g, 0.000660mol), 四氢呋喃 (2.50mL) 和水 (0.25mL) 加入装配有磁力搅拌棒的 40mL 小瓶。在 Ar 流下通过搅拌将小瓶脱气。在 80℃ 下将溶液在 Ar 下搅拌 3d。将反应冷却, 使用水稀释和使用乙酸乙酯萃取。使用饱和的氯化钠将有机物洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过使用在 DCM 中 0-10% 甲醇作为洗脱剂 (在 10% 甲醇/DCM 中 RF = 0.44) 的硅胶层析法将残渣纯化。通过制备型 HPLC 将产物进一步纯化。将恰当的部分合并, 从而得到以 76mg 产量 (55%) 的产物的双-TFA 盐。ESI-MS(M+H⁺):451.30。

[0701] 实施例 180:1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲

基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0702]



[0703] 使用 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯作为初始材料,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):437.3;¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 7.97(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.70(d, J = 2.76Hz, 1H), 7.41(dd, J = 2.64, 9.16Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 4.71(s, 2H), 4.36-4.59(m, 5H), 3.70-3.86(m, 1H), 2.38-2.51(m, 1H), 2.30(d, J = 10.54Hz, 2H), 1.85-1.99(m, 2H), 1.37-1.53(m, 2H), 1.19-1.34(m, 4H), 1.05-1.19(m, 1H), 0.92(s, 9H), 0.81-0.89(m, 2H)。

[0704] 实施例 181:1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

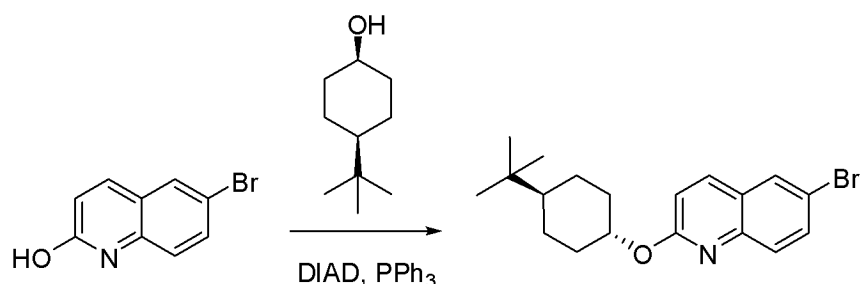
[0705] 使用从 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸)的合成中可获得的恰当的中间体,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):451.3;¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 7.99(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.70(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.42(dd, J = 2.64, 9.16Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 4.60-4.72(m, 2H), 4.35-4.49(m, 1H), 3.81(dd, J = 6.53, 12.05Hz, 1H), 3.72(dd, J = 8.66, 11.92Hz, 1H), 3.50-3.66(m, 2H), 3.37-3.49(m, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 2.38(td, J = 6.96, 13.68Hz, 1H), 2.29(d, J = 10.29Hz, 2H), 1.85-1.98(m, 2H), 1.36-1.52(m, 2H), 1.18-1.34(m, 4H), 1.03-1.18(m, 1H), 0.91(s, 9H), 0.79-0.89(m, 2H)。

[0706] 实施例 182:3-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-氨基]-丙酸

[0707] 使用从 3-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-甲基-喹啉-2-基甲基]-氨基]-丙酸)的合成中可获得的恰当的中间体,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-环丙基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):425.3;¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 8.00(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.72(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.43(dd, J = 2.64, 9.16Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 4.50(s, 2H), 4.40-4.49(m, 1H), 3.44(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.87(t, J = 6.65Hz, 2H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.32(d, J = 11.04Hz, 2H), 1.91-1.99(m, 2H), 1.42-1.54(m, 2H), 1.21-1.36(m, 4H), 1.07-1.21(m, 1H), 0.94(s, 9H), 0.84-0.92(m, 2H)。

[0708] 实施例 183:6-溴-2-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉

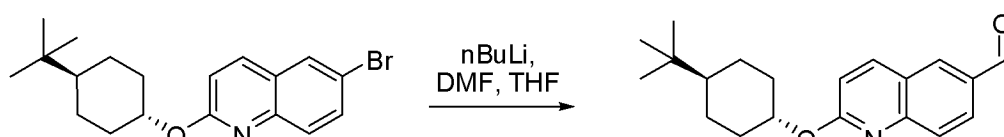
[0709]



[0710] 使用 6-溴-喹啉-2-醇作为初始材料,按照 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-4-三氟甲基-喹啉合成。通过随后中间体 2D NMR(HMQC),证实在氧上发生烷基化。ESI-MS(M+H)⁺:362.1/364.10)。

[0711] 实施例 184:2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-甲醛

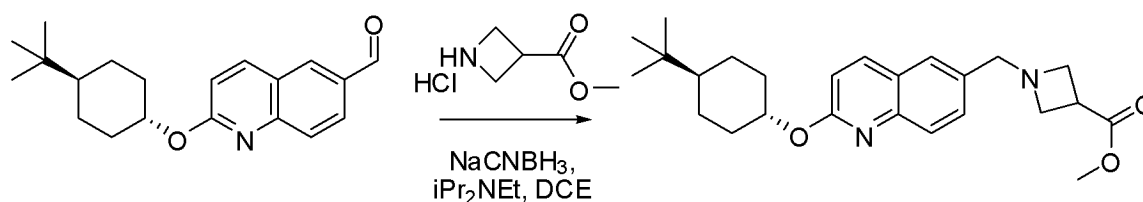
[0712]



[0713] 在-78℃下向在四氢呋喃(24mL)中 6-溴-2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉(1.0933g,3.0176mmol)加入在己烷中 1.6M 的 n-丁基锂(5.6mL,9.0mmol),然后将溶液搅拌 15min。将 N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)加入,然后将溶液搅拌 30 分钟。将 1M HCl 加入,并且允许将反应加温至 RT。将饱和的碳酸氢钠溶液加入,然后使用乙酸乙酯将混合物萃取。使用饱和的氯化钠将有机层洗涤,经硫酸钠干燥,过滤和浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯(0-50%)作为洗脱剂的硅胶层析法将残渣纯化,从而得到以 603mg 产量(64%)的产物。ESI-MS(M+H)⁺:312.20。

[0714] 实施例 185:1-[2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

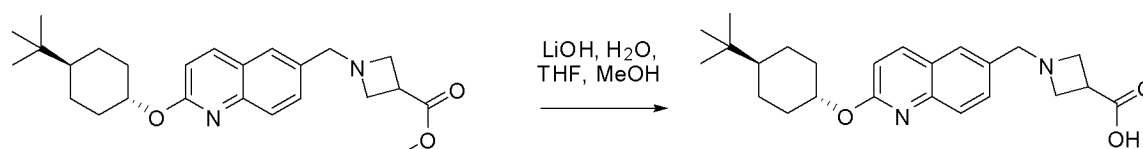
[0715]



[0716] 使用 2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-甲醛的初始材料,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯合成。ESI-MS(M+H)⁺:411.30。

[0717] 实施例 186:1-[2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0718]



[0719] 使用 1-[2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯的初始材料,按照 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-4-三氟甲

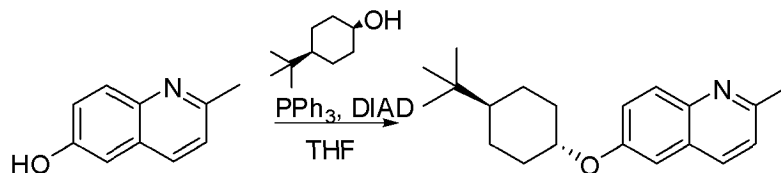
基-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):397.39; ¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 8.15(d, J = 8.78Hz, 1H), 7.89-7.94(m, 1H), 7.86(d, J = 8.78Hz, 1H), 7.67(dd, J = 1.88, 8.66Hz, 1H), 6.96(d, J = 8.78Hz, 1H), 5.10-5.22(m, 1H), 4.55(s, 2H), 4.20-4.47(m, 4H), 3.71(quin, J = 8.28Hz, 1H), 2.28(d, J = 9.54Hz, 2H), 1.92(d, J = 14.31Hz, 2H), 1.36-1.52(m, 2H), 1.19-1.36(m, 2H), 1.06-1.19(m, 1H), 0.92(s, 9H)。

[0720] 实施例 187:1-[2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0721] 使用恰当的胺,按照 1-[2-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸合成。ESI-MS(M+H⁺):411.41; ¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 8.14(d, J = 8.78Hz, 1H), 7.90-7.98(m, 1H), 7.86(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.72(dd, J = 1.88, 8.66Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.78Hz, 1H), 5.04-5.27(m, 1H), 4.54(br. s., 2H), 3.31-4.11(m, 5H), 2.15-2.61(m, 4H), 1.90(d, J = 13.05Hz, 2H), 1.35-1.52(m, 2H), 1.17-1.35(m, 2H), 1.03-1.17(m, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0722] 实施例 188:6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-2-甲基喹啉。

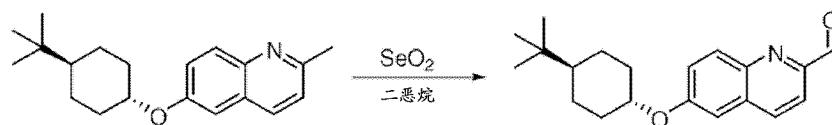
[0723]



[0724] 向在冰浴中冷却的四氢呋喃(100mL, 1mol; 供应商 = Acros)中 2-甲基-喹啉-6-醇(4.13g, 0.0259mol), 顺式 4-叔丁基-环己醇(4.86g, 0.0311mol) 和三苯基膦(9.53g, 0.0363mol; 供应商 = Aldrich) 的溶液中加入在四氢呋喃(10mL, 0.1mol; 供应商 = Acros) 中偶氮二甲酸二异丙酯(7.61mL, 0.0363mol; 供应商 = Acros)。将反应混合物搅拌 72h, 允许达到室温。在减压下将溶剂去除, 然后将残渣接纳在二氯甲烷中, 将其在硅胶上吸收, 然后通过快速层析法(在己烷中 0-30% 乙酸乙酯) 将其纯化, 从而得到以 56% 产率的标题化合物。ESI-MS(M+H⁺):298.3。

[0725] 实施例 189:6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-甲醛

[0726]

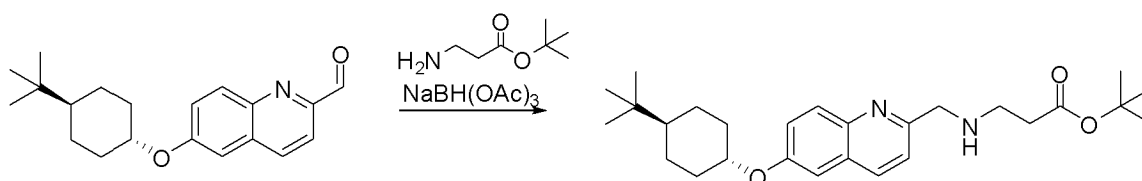


[0727] 将二-叔丁基过氧化氢(1.93mL, 10.5mmol) 加入在 1,4-二恶烷(24.00mL, 307.5mmol) 中二氧化硒(2.68g, 24.1mmol) 的混悬物中。将混合物搅拌 30 分钟, 然后将 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-喹啉(3.12g, 10.5mmol) 加入作为在 1,4-二恶烷的溶液, 并且在 50°C 下将混合物加热过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 在氯仿中稀释, 并且通过硅胶的垫子将其过滤。使用水将滤液洗涤。将层分离, 然后将合并的有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 在硅胶上吸收, 然后通过快速层析法(在己烷中 0-30% EtOAc) 将其纯化, 从而得到以 20% 产率的标题化合物的浅黄色固体。ESI-MS(M+H⁺):312.27。

[0728] 实施例 190:3-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基氨基)丙酸

叔丁酯

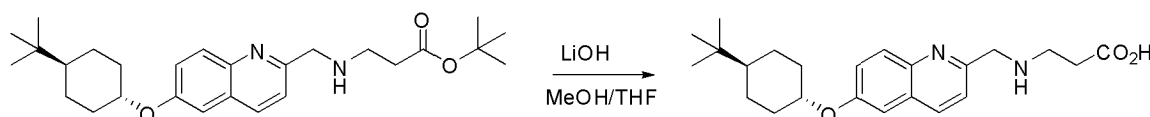
[0729]



[0730] 在室温下将在 1,2-二氯乙烷 (5.00mL, 63.5mmol) 中三乙胺 (0.07356mL, 0.5278mmol), 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-甲醛 (0.1259g, 0.4043mmol) 和 β -丙氨酸 t-丁酯盐酸盐 (0.08813g, 0.4851mmol) 的溶液搅拌 1 小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (0.1714g, 0.8086mmol) 加入, 并且将混合物搅拌过夜。在二氯甲烷中将反应稀释, 然后使用饱和的 aq. 碳酸氢钠洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤, 将其在硅胶上吸收, 然后通过快速层析法 (在二氯甲烷中 0-5% MeOH) 将其纯化, 从而得到以 66% 产率的标题化合物。ESI-MS(M+H)⁺: 441.50。

[0731] 实施例 191: 3-((6-((反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基氨基)丙酸

[0732]



[0733] 将在水 (1.00mL, 2.00mmol) 中 2M 的氢氧化锂, 一水合物加入在四氢呋喃 (1.00mL, 12.3mmol) 和甲醇 (1.00mL, 24.7mmol) 中 3-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氨基]-丙酸叔丁酯 (0.2416g, 0.5483mmol) 的溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。在减压下将溶剂去除, 然后在二氯甲烷中将残渣溶解, 并且使用水洗涤。在减压下将有机相浓缩, 从而得到标题化合物。ESI-MS(M+H)⁺: 385.42。¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 8.16(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.86(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.31(dd, J = 2.76, 9.04Hz, 1H), 7.24(d, J = 2.51Hz, 1H), 4.29-4.39(m, 1H), 3.99(s, 2H), 2.86(t, J = 6.90Hz, 2H), 2.42(t, J = 6.90Hz, 2H), 2.22-2.30(m, 2H), 1.85-1.93(m, 2H), 1.34-1.47(m, 2H), 1.19-1.31(m, 2H), 1.04-1.15(m, 1H), 0.89(s, 9H)。

[0734] 使用恰当的环己醇和氨基酯, 按照 3-(6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基氨基)丙酸将下列化合物合成:

[0735] 实施例 192: 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0736] ESI-MS(M+H)⁺: 411.64; ¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) 位移 8.56(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.11(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.55(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.48(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.90(d, J = 2.51Hz, 2H), 4.40-4.51(m, 1H), 3.78-3.93(m, 2H), 3.60-3.74(m, 2H), 3.45-3.55(m, 1H), 2.54(dt, J = 6.96, 8.91Hz, 1H), 2.37-2.47(m, 1H), 2.29(d, J = 2.76Hz, 2H), 1.89-1.98(m, 2H), 1.41-1.53(m, 2H), 1.24-1.37(m, 2H), 1.11-1.20(m, 1H), 0.92(s, 9H)。

[0737] 实施例 193: 1-[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0738] ESI-MS(M+H⁺):397.44; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 8.26(d, J = 8.03Hz, 1H), 7.97(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.30-7.34(m, 1H), 4.79(s, 2H), 4.48-4.59(m, 4H), 4.34-4.44(m, 1H), 2.66(s, 1H), 2.25-2.33(m, J = 11.55Hz, 2H), 1.89-1.97(m, 2H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.22-1.35(m, 2H), 1.07-1.19(m, J = 11.80Hz, 1H), 0.93(s, 9H)。

[0739] 实施例 194:1-[6-(反式 4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0740] 对映体 1, 通过手性 HPLC 将分离。ESI-MS(M+H⁺):411.35; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) 位移 8.16(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.50(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.31(dd, J = 2.76, 9.04Hz, 1H), 4.31-4.42(m, 1H), 3.77(d, J = 5.02Hz, 2H), 2.80-2.90(m, 1H), 2.69-2.77(m, 1H), 2.52-2.67(m, 4H), 2.15-2.24(m, 2H), 1.88-2.00(m, 2H), 1.76-1.85(m, 2H), 1.28-1.40(m, 2H), 1.14-1.27(m, 2H), 0.87(s, 9H)。

[0741] 实施例 195:1-[6-(反式 4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0742] 对映体 2, 通过手性 HPLC 将分离。ESI-MS(M+H⁺):411.36; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) 位移 8.16(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.82(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.50(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 4.32-4.42(m, 1H), 3.78(d, J = 5.02Hz, 2H), 2.83-2.92(m, 1H), 2.71-2.77(m, 1H), 2.51-2.68(m, 4H), 2.17-2.24(m, 2H), 1.89-2.00(m, 2H), 1.77-1.85(m, 2H), 1.29-1.41(m, 2H), 1.14-1.27(m, 2H), 0.87(s, 9H)。

[0743] 实施例 196:1-[6-(反式 4-环戊基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0744] ESI-MS(M+H⁺):423.33; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 8.29(d, J = 8.28Hz, 1H), 8.01(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.34(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.77(d, J = 6.27Hz, 2H), 4.38-4.49(m, 1H), 3.79(d, J = 2.51Hz, 2H), 3.65(br. s., 2H), 3.43-3.52(m, 1H), 2.52(dq, J = 7.02, 8.82Hz, 1H), 2.43(dt, J = 6.87, 13.62Hz, 1H), 2.20-2.29(m, 2H), 1.93-2.02(m, 2H), 1.78-1.89(m, 2H), 1.41-1.71(m, 7H), 1.11-1.30(m, 5H)。

[0745] 实施例 197:1-[6-(反式 4-环戊基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0746] ESI-MS(M+H⁺):409.33; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 8.26(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.98(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.38-7.41(m, 1H), 7.32(d, J = 2.51Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.48-4.61(m, 4H), 4.38-4.47(m, 1H), 3.81(quin, J = 8.35Hz, 1H), 2.20-2.28(m, 2H), 1.93-2.01(m, 2H), 1.79-1.88(m, 2H), 1.40-1.71(m, 7H), 1.12-1.29(m, 5H)。

[0747] 实施例 198:3-{[6-(反式 4-环戊基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氨基}-丙酸

[0748] ESI-MS(M+H⁺):397.01; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 8.27(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.99(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.41(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.32(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 4.38-4.47(m, 1H), 3.47(t, J = 6.65Hz, 2H), 2.88(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.20-2.28(m, 2H), 1.93-2.00(m, 2H), 1.78-1.88(m, 2H), 1.40-1.71(m, 8H), 1.11-1.29(m, 5H)。

[0749] 实施例 199 :1-{6-[反式 4-(1,1-二甲基-丙基)-环己基氧基]-喹啉-2-基甲基}-吡咯烷-3-羧酸

[0750] ESI-MS(M+H⁺):425.31;1HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.29(d, J = 8.28Hz, 1H), 8.01(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.40-7.47(m, 2H), 7.34(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.77(d, J = 6.02Hz, 2H), 4.36-4.46(m, 1H), 3.73-3.93(m, 2H), 3.65(br. s., 2H), 3.42-3.53(m, 1H), 2.36-2.59(m, 2H), 2.26-2.34(m, 2H), 1.83-1.93(m, 2H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.23-1.39(m, 5H), 0.82-0.91(m, 9H)。

[0751] 实施例 200 :1-{6-[反式 4-(1,1-二甲基-丙基)-环己基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0752] ESI-MS(M+H⁺):411.32;1HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.26(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.97(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.41-7.43(m, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.32(d, J = 2.51Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.48-4.60(m, 4H), 4.35-4.44(m, 1H), 3.81(quin, J = 8.35Hz, 1H), 2.25-2.34(m, 2H), 1.84-1.92(m, 2H), 1.23-1.51(m, 7H), 0.82-0.91(m, 9H)。

[0753] 实施例 201 :3-({6-[反式 4-(1,1-二甲基-丙基)-环己基氧基]-喹啉-2-基甲基}-氨基)-丙酸

[0754] ESI-MS(M+H⁺):399.32;1H NMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.27(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.98(d, J = 9.29Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.40(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.32(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 4.35-4.44(m, 1H), 3.46(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.88(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.26-2.33(m, 2H), 1.84-1.91(m, 2H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.23-1.38(m, 5H), 0.82-0.90(m, 10H)。

[0755] 实施例 202 : (1S, 2R)-2-{{6-[(反式 4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氨基}-环己烷羧酸

[0756] ESI-MS(M+H⁺):439.35;1HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.28(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.99(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.42(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.36-4.45(m, 1H), 3.50(dt, 1H), 2.04-2.35(m, 2H), 1.89-1.99(m, J = 12.05Hz, 3H), 1.59-1.69(m, 2H), 1.40-1.53(m, 3H), 1.14-1.36(m, 3H), 0.93(s, 9H)。

[0757] 实施例 203 : (1S, 2S)-2-{{6-[(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氨基}-环己烷羧酸

[0758] ESI-MS(M+H⁺):439.36;1HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.29(d, J = 8.28Hz, 1H), 7.98(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.53Hz, 1H), 7.41(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.69(d, J = 15.31Hz, 1H), 4.56(d, J = 15.31Hz, 1H), 4.36-4.46(m, 1H), 3.48-3.60(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 2.26-2.39(m, 4H), 1.90-1.99(m, 3H), 1.86(d, 1H), 1.36-1.60(m, 5H), 1.24-1.36(m, 2H), 1.17(dt, 1H), 0.94(s, 9H)。

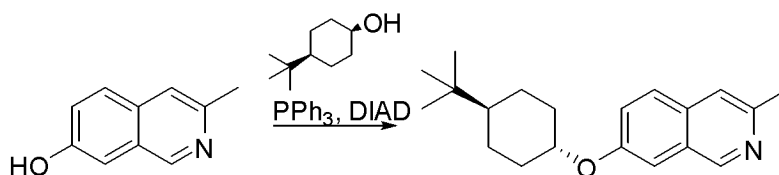
[0759] 实施例 204 : (1S, 2R)-2-{{6-[(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基甲基]-氨基}-环戊羧酸

[0760] ESI-MS(M+H⁺):425.52;1HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 8.26-8.31(m, 1H), 7.96-8.02(m, 1H), 7.43-7.48(m, 1H), 7.41(dd, J = 2.76, 9.29Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.76Hz, 1H), 4.51-4.66(m, 2H), 4.36-4.46(m, 1H), 3.82-4.13(m, 1H), 2.22-2.34(m, 3H),

2.10-2.21 (m, 1H), 1.89-2.06 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.11-1.20 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)。

[0761] 实施例 205 : 7-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-3-甲基异喹啉

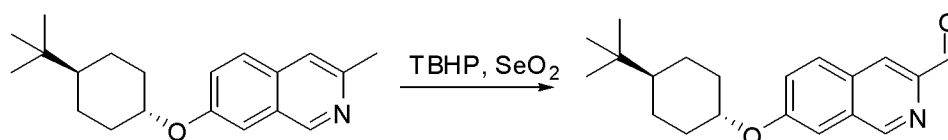
[0762]



[0763] 将三苯基膦 (5.14g, 19.6mmol) 加入在甲苯 (60mL, 600mmol) 中 3-甲基-异喹啉-7-醇 (2.08g, 13.1mmol) 和顺式-4-叔丁基环己醇 (3.06g, 19.6mmol) 的溶液。将混合物搅拌 15 分钟, 然后将偶氮二甲酸二异丙酯 (3.86mL, 19.6mmol) 加入。然后在室温下将混合物搅拌过夜。在真空下将溶剂去除。将粗制品溶解在二氯甲烷中, 将其在硅胶上吸收, 然后通过快速层析法 (在己烷中 0-30% EtOAc) 将其纯化, 从而得到以 52% 产率的标题化合物。ESI-MS (M+H⁺): 298.46。

[0764] 实施例 206 : 7-(反式-4-叔丁基环己基氧基) 异喹啉-3-甲醛

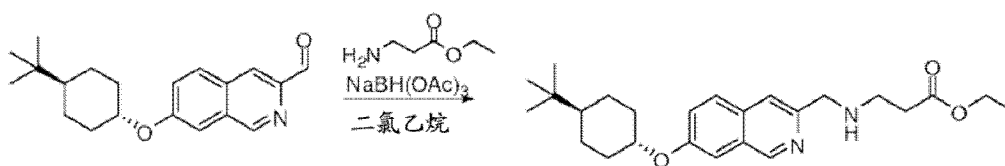
[0765]



[0766] 将二氧化硒 (2.25g, 20.3mmol) 加入在二苯醚 (50mL, 300mmol) 中 7-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-3-甲基-异喹啉 (2.01g, 6.76mmol) 的溶液, 然后在 200℃ 下将混合物在密封的管子中加热 4 小时。将反应冷却至室温。将硅胶加入, 然后将烧瓶放置在冷水浴中, 从而凝固二苯醚溶剂。通过快速层析法 (在己烷中 0-30% EtOAc) 将含有粗制品的固体混合物纯化, 从而得到以 50% 产率的标题化合物。ESI-MS (M+H⁺): 312.27。

[0767] 实施例 207 : 3-((7-(反式-4-叔丁基环己基氧基) 异喹啉-3-基) 甲基氨基) 丙酸叔丁酯

[0768]

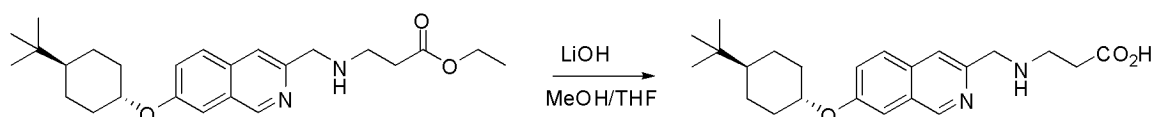


[0769] 将三乙胺 (0.07356mL, 0.5278mmol) 加入在 1,2-二氯乙烷 (5.00mL, 63.5mmol) 中 7-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-异喹啉-3-甲醛 (0.1174g, 0.3770mmol) 和 3-氨基-丙酸乙酯 HCl 盐 (0.08107g, 0.5278mmol) 的溶液, 然后在室温下将混合物搅拌 1 小时。然后将三乙氧基硼氢化钠 (0.1118g, 0.5278mmol) 加入, 并且将混合物搅拌 2 小时。将反应在二氯甲烷中稀释, 并且使用饱和的 aq. 碳酸氢钠洗涤。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 在硅胶上将其吸收, 并且通过快速层析法 (在二氯甲烷上 0-5% MeOH) 将其纯化, 从而得到以 97% 产率的标题化合物。ESI-MS (M+H⁺): 413.35。

[0770] 实施例 208 : 3-((7-(反式-4-叔丁基环己基氧基) 异喹啉-3-基) 甲基氨基) 丙

酸

[0771]



[0772] 将在水 (1.00mL, 2.00mmol) 中 2M 的氢氧化锂, 一水合物加入在四氢呋喃 (1.00mL, 12.3mmol) 和甲醇 (1.00mL, 24.7mmol) 中 3-[[7-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-氨基]-丙酸乙酯 (0.1505g, 0.3648mmol) 的溶液。将混合物搅拌 2 小时。然后在减压下将溶剂蒸发。将所得的残渣溶解在二氯甲烷中, 然后使用在水中 1M 的盐酸 (1.999mL, 1.999mmol) 的溶液洗涤。然后在减压下将有机层浓缩至干。将粗制品溶解在 DMSO 中, 然后通过 HPLC 将其纯化, 从而得到标题化合物的双-TFA 盐。ESI-MS(M+H)⁺: 385.51[M+1]. ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 9.22(s, 1H), 7.86(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.50(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.43(dd, J = 2.51, 9.04Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 3.37(t, J = 6.65Hz, 2H), 2.81(t, J = 6.78Hz, 2H), 2.25-2.34(m, 2H), 1.89-1.98(m, 2H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.24-1.37(m, 2H), 1.10-1.20(m, 1H), 0.90-0.95(m, 9H)。

[0773] 使用恰当的环己醇和氨基酯, 按照 3-((7-(反式-4-叔丁基环己基氧基)异喹啉-3-基)甲基氨基)丙酸将下列化合物合成:

[0774] 实施例 209: 1-[7-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0775] ESI-MS(M+H)⁺: 411.33; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 9.23(s, 1H), 7.87(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.51(d, J = 2.26Hz, 1H), 7.44(dd, J = 2.51, 8.78Hz, 1H), 4.56-4.68(m, 2H), 4.39-4.49(m, 1H), 3.61-3.78(m, 2H), 3.52(t, J = 7.28Hz, 2H), 3.37-3.47(m, 1H), 2.33-2.52(m, 2H), 2.25-2.33(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 1.39-1.51(m, 2H), 1.23-1.35(m, 2H), 1.09-1.18(m, 1H), 0.91(s, 9H)。

[0776] 实施例 210: 1-[7-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0777] ESI-MS(M+H)⁺: 397.32; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 9.20(s, 1H), 7.87(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.50(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.44(dd, J = 2.51, 9.04Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.39-4.50(m, 5H), 3.70-3.81(m, 1H), 2.26-2.35(m, 2H), 1.90-1.99(m, 2H), 1.41-1.53(m, 2H), 1.30(qd, 2H), 1.09-1.21(m, J = 2.54, 2.54, 11.48Hz, 1H), 0.93(s, 9H)。

[0778] 实施例 211: 1-[7-(反式-4-环戊基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0779] ESI-MS(M+H)⁺: 423.28; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 9.24(s, 1H), 7.88(d, J = 9.04Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.51(d, J = 2.26Hz, 1H), 7.45(dd, J = 2.38, 8.91Hz, 1H), 4.59-4.69(m, 2H), 4.43-4.54(m, 1H), 3.63-3.79(m, 2H), 3.53(t, J = 7.28Hz, 2H), 3.38-3.48(m, 1H), 2.32-2.54(m, 2H), 2.21-2.29(m, 2H), 1.93-2.02(m, 2H), 1.79-1.88(m, 2H), 1.42-1.71(m, 6H), 1.11-1.31(m, 6H)。

[0780] 实施例 212: 1-[7-(反式-4-环戊基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0781] ESI-MS(M+H)⁺: 409.29; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位 移 9.20(s, 1H), 7.87(d, J =

9.04Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.49(d, $J = 2.26\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J = 2.38, 8.91\text{Hz}$, 1H), 4.65(s, 2H), 4.39-4.52(m, 5H), 3.70-3.81(m, 1H), 2.25(dd, $J = 3.64, 13.18\text{Hz}$, 2H), 1.93-2.01(m, 2H), 1.78-1.88(m, 2H), 1.41-1.71(m, 7H), 1.11-1.31(m, 5H)。

[0782] 实施例 213 : 3-([7-(反式-4-环戊基-环己基氧基)-异喹啉-3-基甲基]-氨基)-丙酸

[0783] ESI-MS(M+H⁺): 397.29; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 9.23(s, 1H), 7.87(d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 7.50(d, $J = 2.26\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J = 2.51, 9.04\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.53(m, 3H), 3.35-3.41(m, 2H), 2.82(t, $J = 6.65\text{Hz}$, 2H), 2.21-2.30(m, 2H), 1.93-2.02(m, 2H), 1.80-1.80(m, 0H), 1.79-1.88(m, $J = 6.02\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.71(m, 7H), 1.12-1.30(m, 5H)。

[0784] 实施例 214 : 1-(7-(反式-4-叔-戊基环己基氧基)-异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-羧酸

[0785] ESI-MS(M+H⁺): 425.31; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 9.23(s, 1H), 7.86(d, $J = 9.04\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.50(d, $J = 2.26\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 2.38, 8.91\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.67(m, 2H), 4.38-4.49(m, 1H), 3.61-3.78(m, 2H), 3.52(t, $J = 7.28\text{Hz}$, 2H), 3.37-3.46(m, 1H), 2.25-2.52(m, 4H), 1.83-1.91(m, 2H), 1.38-1.51(m, 2H), 1.20-1.38(m, 5H), 0.81-0.89(m, 9H)。

[0786] 实施例 215 : 1-(7-(反式-4-叔-戊基环己基氧基)-异喹啉-3-基)甲基)-氮杂环丁烷-3-羧酸

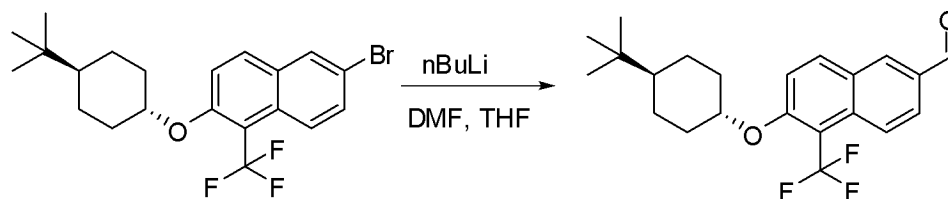
[0787] ESI-MS(M+H⁺): 411.31; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 9.20(s, 1H), 7.86(d, $J = 9.04\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 7.49(d, $J = 2.26\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 2.51, 9.04\text{Hz}$, 1H), 4.65(s, 2H), 4.39-4.49(m, 5H), 3.70-3.80(m, 1H), 2.26-2.34(m, $J = 11.04\text{Hz}$, 2H), 1.84-1.92(m, 2H), 1.39-1.51(m, 2H), 1.21-1.39(m, 5H), 0.83-0.90(m, 9H)。

[0788] 实施例 216 : 3-((7-(反式-4-叔-戊基环己基氧基)-异喹啉-3-基)甲基氨基)丙酸

[0789] ESI-MS(M+H⁺): 399.33; ¹HNMR(400MHz, MeOD) 位移 9.22(s, 1H), 7.86(d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 7.50(d, $J = 2.51\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 2.51, 9.04\text{Hz}$, 1H), 4.46(s, 2H), 4.39-4.45(m, 1H), 3.37(t, $J = 6.65\text{Hz}$, 2H), 2.81(t, $J = 6.65\text{Hz}$, 2H), 2.26-2.34(m, $J = 2.76, 13.05\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.91(m, 2H), 1.39-1.51(m, $J = 11.63, 11.63\text{Hz}$, 2H), 1.20-1.38(m, 5H), 0.82-0.90(m, 9H)。

[0790] 实施例 217 : 6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-(三氟甲基)萘

[0791]

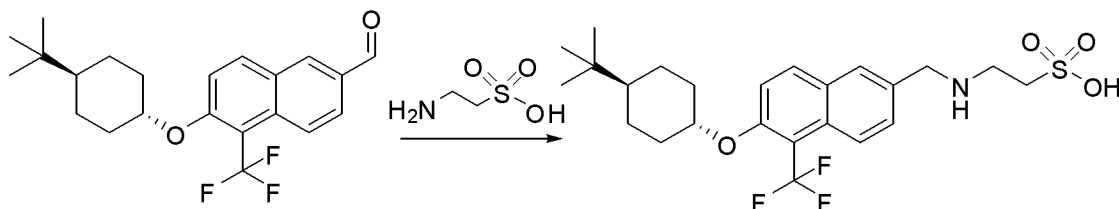


[0792] 将 6-溴-2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-(三氟甲基)萘 (2.58g, 6.01mmol) 溶解在四氢呋喃 (100mL, 1000mmol) 中, 然后在干冰 / 丙酮浴中冷却至 -78℃。将在己烷中 1.6M 的 n-丁基锂 (7.512mL, 12.02mmol) 缓慢加入, 然后将混合物搅拌 30 分钟。然后将 N,

N-二甲基甲酰胺 (1.396mL, 18.03mmol) 缓慢加入, 并且允许混合物达到室温。将反应混合物导入 1N HCl, 然后使用乙酸乙酯萃取。使用 sat. aq. 碳酸氢钠溶液, 盐水将合并的有机相洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩和通过快速层析法 (在己烷中 0-20% EtOAc) 将其纯化, 从而得到以 80% 产率的标题化合物。ESI-MS (M+H)⁺: 379.41。

[0793] 实施例 218: 2-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-乙烷磺酸

[0794]



[0795] 将牛磺酸 (0.03737g, 0.2986mmol) 加入在乙醇 (3.00mL, 51.4mmol) 中 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-5-(三氟甲基)-2-萘甲醛 (0.1130g, 0.2986mmol) 的溶液, 然后将混合物回流 1 小时。将混合物冷却至室温, 然后将氰基硼氢化钠 (0.02252g, 0.3583mmol) 加入。然后将混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 使用饱和的水性柠檬酸溶液 (4mL) 洗涤, 然后在减压下浓缩至干。将所得的固体使用水洗涤和过滤。使用水 (10mL), 乙醚 (10mL) 和己烷 (10mL) 连续地将残渣洗涤, 然后过滤。通过 prep HPLC 将残渣纯化, 从而得到标题化合物。ESI-MS (M+H)⁺: 488.3; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 位移 8.46-8.52 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.02 (br. s., 2H), 2.88 (t, J = 6.78Hz, 2H), 2.50 (d, J = 13.80Hz, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.00-1.13 (m, 2H), 0.67-0.92 (m, 3H), 0.53 (s, 9H)。

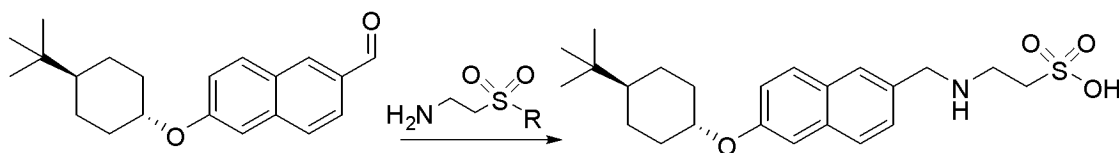
[0796] 使用恰当的氨基磺, 按照 2-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-乙烷磺酸将下列化合物合成:

[0797] 实施例 219: [6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-5-三氟甲基-萘-2-基甲基]-(2-甲磺酰基-乙基)-胺

[0798] ESI-MS (M+H)⁺: 486.52; ¹H NMR (400MHz, MeOD) 位移 8.13 (dd, J = 1.88, 8.91Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.29Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.51Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.01, 9.04Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.04Hz, 1H), 4.39-4.49 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (d, J = 7.78Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.27Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.06-1.30 (m, 3H), 0.90 (s, 9H)。

[0799] 实施例 220: 2-[[6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基]-乙烷磺酸

[0800]



[0801] 将 6-(反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (0.1662g, 0.5354mmol) 和牛磺酸 (0.06700g, 0.5354mmol) 的溶液在无水乙醇 (4.00mL, 68.5mmol) 中回流 2 小时。将

混合物冷却至室温,然后将氰基硼氢化钠 (0.04037g,0.6425mmol) 加入。然后将混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温,然后使用 Sat. 水性柠檬酸 (4mL) 洗涤。然后在减压下将混合物浓缩至干。将所得的固体在水中混悬和过滤。使用水洗涤残渣,风干和通过 prep HPLC 纯化,从而得到标题化合物。ESI-MS (M+H⁺): 420.34; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 位移 8.68 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 1.76, 8.53Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 2.51, 8.78Hz, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.24 (br. s., 2H), 3.13 (d, J = 13.80Hz, 2H), 2.76 (d, J = 13.55Hz, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H), 1.09-1.22 (m, 2H), 0.96-1.06 (m, 1H), 0.81 (s, 9H)。

[0802] 使用恰当的胺,按照 2-{{6-((反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基)-氨基}-乙烷磺酸}将下列化合物合成:

[0803] 实施例 221; 3-{{6-((反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基)-氨基}-丙烷-1-磺酸

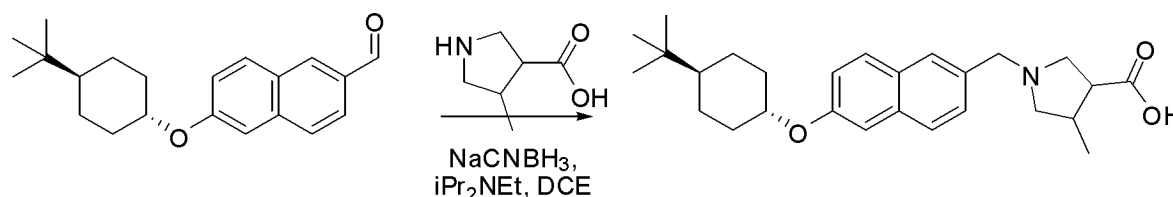
[0804] ESI-MS (M+H⁺): 434.44; ¹HNMR (400MHz, MeOD) 位移 7.90 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.53Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.04Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.76, 8.53Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.26Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 2.51, 9.04Hz, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.65Hz, 2H), 2.25-2.33 (m, 2H), 2.19 (quin, J = 6.90Hz, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.08-1.19 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

[0805] 实施例 222: N-(2-{{6-((反式-4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基)-氨基}-乙基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺

[0806] ESI-MS (M+H⁺): 563.50; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) 位移 7.91-8.00 (m, 5H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.08-7.13 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.53Hz, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.15-1.27 (m, 2H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.87 (s, 9H)。

[0807] 实施例 223: 1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)-萘-2-基)-甲基)-4-甲基吡咯烷-3-羧酸

[0808]



[0809] 将 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (140mg, 0.46mmol) 和 4-甲基吡咯烷-3-羧酸 (60.1mg, 0.465mmol) 的溶液在乙醇 (0.7mL, 10mmol) 中加热以回流 2h。将黄色溶液冷却至 rt, 然后将氰基硼氢化钠 (35.1mg, 0.558mmol) 加入, 并且加热以回流 1h。在冷却至 rt 后, 伴随着一些盐水将 DCM, 水和柠檬酸加入, 从而澄清该层。将浑浊的有机层的浓缩得到沉淀物, 将所述沉淀物溶解在甲醇中和在通过制备型 HPLC 纯化之前过滤。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) □ 7.81-7.98 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.28Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.26Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, J = 2.38, 8.91Hz, 1H), 4.34-4.55 (m, 3H), 3.61 (br. s., 2H), 3.05 (br. s., 1H), 2.94 (d, J = 5.52Hz, 1H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.21 (d, J = 10.54Hz, 2H), 1.83 (d, J = 12.05Hz, 2H), 1.29-1.43 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 5H),

0.88(s,9H) [M+1]424.30。

[0810] 使用恰当的胺将用于 1-((6-((1*r*,4*r*)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)-4-甲基吡咯烷-3-羧酸的工序用于制备下列：

[0811] 实施例 224 :N-(3-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)丙基)甲烷磺酰胺

[0812] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.79-8.01(m,3H), 7.48-7.57(m,1H), 7.42(d, J = 2.01Hz,1H), 7.21(dd, J = 2.26,9.04Hz,1H), 4.34-4.55(m,2H), 3.92-4.02(m,1H), 3.55-3.76(m,1H), 2.93-3.12(m,2H), 2.77-2.90(m,1H), 2.21(d, J = 10.54Hz,2H), 1.60-1.94(m,6H), 1.15-1.43(m,3H), 1.01-1.14(m,1H), 0.88(s,9H) [M+1]447.30。

[0813] 实施例 225 :2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)八氢环戊[c]吡咯-3*a*-羧酸

[0814] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.98(m,3H), 7.49-7.58(m,1H), 7.42(d, J = 2.01Hz,1H), 7.21(dd, J = 2.26,9.04Hz,1H), 4.36-4.54(m,3H), 3.92-4.00(m,1H), 3.57-3.66(m,1H), 2.93-3.11(m,2H), 2.77-2.89(m,1H), 2.21(d, J = 10.54Hz,2H), 1.72-1.95(m,5H), 1.66(br. s.,2H), 1.29-1.44(m,3H), 1.14-1.28(m,3H), 1.10(d, J = 11.55Hz,1H), 0.88(s,9H) [M+1]450.30。

[0815] 实施例 226 :1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-3-羧酸

[0816] [M+1]438.30

[0817] 实施例 227 :1-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-3-羧酸

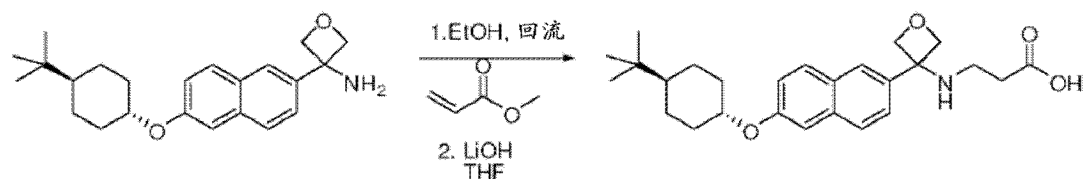
[0818] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 位移 7.93(s,1H), 7.85(t, J = 9.54Hz,2H), 7.54(d, J = 8.03Hz,1H), 7.41(d, J = 2.01Hz,1H), 7.20(dd, J = 2.38,8.91Hz,1H), 4.34-4.50(m,2H), 2.21(d, J = 9.79Hz,2H), 1.82(d, J = 12.30Hz,2H), 1.29-1.43(m,6H), 1.14-1.28(m,2H), 1.10(d, J = 11.80Hz,1H), 0.88(s,9H) [M+1]424.3。

[0819] 实施例 228 :2-((6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基氨基)乙烷磺酰胺

[0820] ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 7.75-7.93(m,3H), 7.49(d, J = 8.03Hz,1H), 7.28(br. s.,1H), 7.17(d, J = 8.78Hz,1H), 4.40(br. s.,3H), 3.52(d, J = 4.02Hz,4H), 2.27(d, J = 10.79Hz,2H), 1.91(d, J = 11.55Hz,2H), 1.34-1.50(m,2H), 1.27(d, J = 12.55Hz,2H), 1.07-1.18(m,1H), 0.85-0.96(m,9H) [M+1]441.3。

[0821] 实施例 229 :3-(3-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)氧杂环丁烷-3-基氨基)丙酸

[0822]



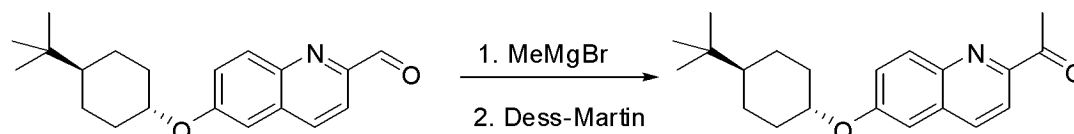
[0823] 向在乙醇 (1.0mL, 17mmol) 中 3-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-氧

杂环丁烷-3-基胺 (70mg, 0.2mmol) 和丙烯酸甲酯 (21mg, 0.25mmol) 的混合物加热以回流 2d。LCMS 监控显示 1 : 1 初始材料 / 产物, 新的峰 1.63min (m/z 440.30 $[M+1]$, 20%)。在浓缩和 HPLC 之后, 得到产物的固体 (18mg, 20%)。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.91 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.0, 8.6Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 9.0Hz, 1H), 5.26 (d, J = 8.4Hz, 2H), 5.13 (d, J = 8.5Hz, 2H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.27 (d, J = 10.4Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.0Hz, 2H), 1.42 (q, J = 12.9Hz, 2H), 1.32-1.19 (m, 2H), 1.17-1.04 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0824] 在 r. t. 下将 3-{3-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-氧杂环丁烷-3-基氨基}-丙酸甲酯 (18.0mg, 0.0409mmol) 和氢氧化锂 (6.41mg, 0.268mmol) 的溶液在四氢呋喃 (0.6mL, 8mmol) 和水 (0.2mL, 9mmol) 中搅拌过夜。LCMS 显示单期望的在 m/z 448.20 下, RT 1.56min 的产物峰 $M+Na$ 。将溶剂浓缩, 然后使用柠檬酸中和, 将其浓缩和在 HPLC 上纯化, 从而得到产物 (5.8mg, 33%)。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, J = 6.8Hz, 1H), 5.26 (d, J = 7.9Hz, 2H), 5.13 (d, J = 7.7Hz, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 3.05 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.27 (d, J = 11.2Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H), 1.17-1.04 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)。

[0825] 实施例 230 : 1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)乙酮

[0826]

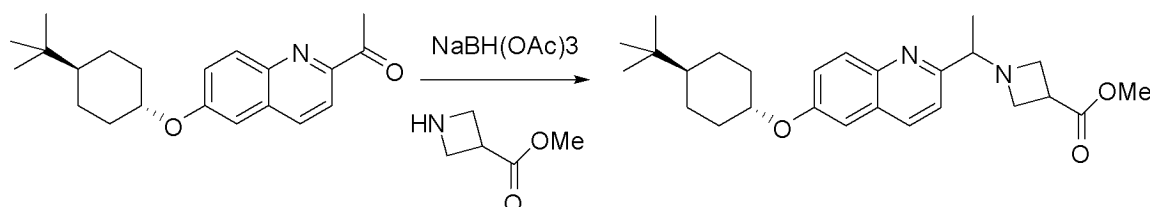


[0827] 将 6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-甲醛 (1.63g, 5.23mmol) 溶解在乙醚 (17mL, 160mmol) 中。在 0℃ 下, 将在二乙醚中 3.0M 的甲基溴化镁 (2.62mL, 7.85mmol) 加入。然后在 r. t. 下 2h 后, 将罗谢尔盐加入。将反应混合物搅拌, 然后使用 EtOAc 萃取。LCMS 显示单峰。LCMS RF = 1.47min, m/z 328.20 ($[M+1]$, 100%)。使用 MeOH/DCM 的 CC 得到产物 (1.73g, 100%)。 1H NMR (400MHz 氯仿- d) δ = 8.03 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 9.2Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.7Hz, 1H), 5.08-4.89 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 2.28 (d, J = 14.5Hz, 2H), 1.92 (d, J = 11.1Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.30-1.01 (m, 4H), 0.91 (s, 9H)。

[0828] 将在二氯甲烷 (24.5mL, 382mmol) 中 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-乙醇 (1.40g, 4.28mmol) 加入戴斯-马丁氧化剂 (3.2g, 7.6mmol), 然后在室温下搅拌 1 小时。在通过硅胶塞后, 将溶剂浓缩, 从而得到产物的油状物 (1.29g, 93%)。LCMS 2.28min 在 m/z 326.20 ($[M+1]$, 100%)。

[0829] 实施例 231 : 1-(1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)乙基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

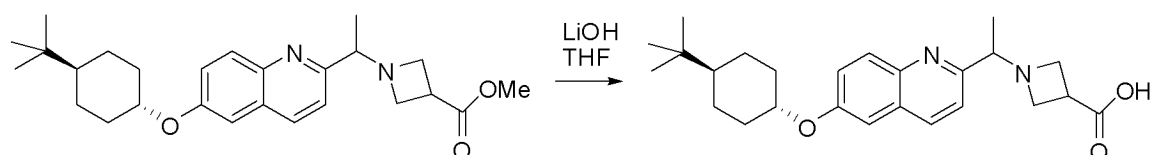
[0830]



[0831] 将 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-乙酮 (68mg, 0.00021mol) 和氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (23.9mg, 0.000207mol) 溶解在乙醇 (0.50mL, 0.0086mol) 中, 然后加热以回流 2 小时。在冷却至 rt 后, 将氰基硼氢化钠 (32.4mg, 0.000516mol) 加入, 然后加热以回流 1 小时。在冷却至 rt 和浓缩之后, 将混合物溶解在 DCM 中, 并且使用 NEt₃ 淬灭和浓缩。使用 MeOH/CH₂Cl₂ 将残渣层析, 从而得到产物 (57.2mg, 65%)。LCMS 1.66min, 在 m/z 425.30 下 ([M+1], 100%)。

[0832] 实施例 232: 1-(1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)乙基)氮杂环丁烷-3-羧酸

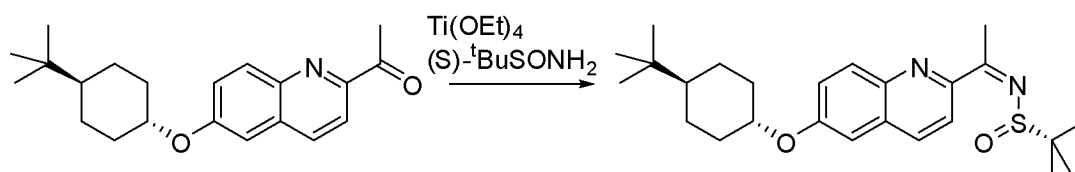
[0833]



[0834] 在 r. t. 下将 1-[1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-乙基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (57.2mg, 0.135mmol) 和氢氧化锂 (20.9mg, 0.874mmol) 的溶液在四氢呋喃 (2mL, 20mmol) 和水 (0.5mL, 30mmol) 中搅拌过夜。LCMS 显示单期望的产物峰 RT 1.60min M+1 在 m/z 413.30, 100%。将溶剂浓缩和使用柠檬酸中和, 并且浓缩和在 HPLC 上纯化, 从而得到产物 (26.2mg, 37%)。¹HNMR (300MHz, MeOD) δ = 8.25 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.6, 9.1Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.0Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.42-4.18 (m, 3H), 3.78-3.59 (m, 1H), 2.25 (d, J = 10.2Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.3Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.51-0.99 (m, 6H), 0.89 (s, 9H)。

[0835] 实施例 233: (R,Z)-N-(1-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酸胺

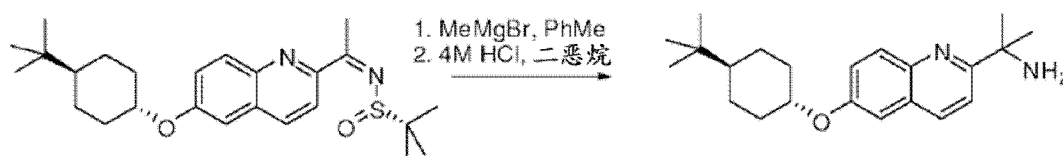
[0836]



[0837] 向在二氯甲烷 (1.4mL, 0.021mol) 中 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-乙酮 (0.2227g, 0.0006843mol) 和 (s)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酸胺 (0.0829g, 0.000684mol) 的溶液中加入 Ti(OEt)₄ (0.488mL, 0.00171mol)。在室温下将溶液搅拌 1d。然后将混合物冷却至 0℃, 将等量的盐水加入, 通过硅胶过滤, 然后使用 EtOAc 萃取。在经 Na₂SO₄ 干燥后, 将残渣 0-50% EA/HE 层析得到产物 (132mg, 45%)。LCMS 2.39min m/z 429.30 ([M+1], 100%)。

[0838] 实施例 234: 2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)丙烷-2-胺

[0839]

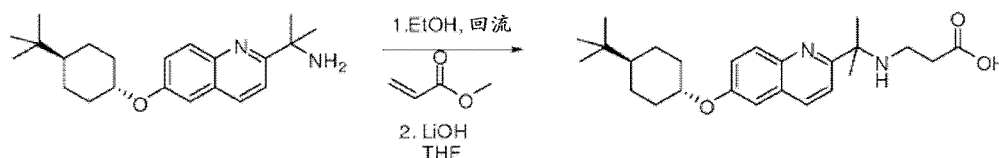


[0840] 在 -25°C 下向在甲苯 (1.0mL, 9.4mmol) 中 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-乙-(E)-亚基]-酰胺 (132.2mg, 0.3084mmol) 的溶液在 N_2 下逐滴加入 MeMgBr (在乙醚中 3M 溶液, 0.41mL/g 3,4equiv)。在 $\sim -20^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合物搅拌 15 分钟。TLC 表明完全的反应。在 0°C 下通过加入饱和的 NH_4Cl 将反应混合物淬灭。使用 EtOAc 将淬灭的混合物稀释。将水性层去除。使用盐水将有机层洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥。将干燥剂去除, 然后在真空下将干燥的溶液浓缩至残渣, 将其层析, 从而得到产物 (76.3mg, 56%)。LCMS 1.82min m/z 445.30 ($[\text{M}+1]$, 100%)。

[0841] 将在甲醇 (1.9mL, 48mmol) 中 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 {1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-1-甲基-乙基}-酰胺 (76.3mg, 0.172mmol) 加入在 1,4-二恶烷中 4.0M 的盐酸 (0.97mL, 3.9mmol), 然后搅拌过夜。在去除溶剂后, 将残渣溶解在 DMSO 中, 然后 HPLC 得到产物的凝胶 (53mg, 91%)。LCMS $R_f = 1.58\text{min}$ m/z 341.20 ($[\text{M}+1]$, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) 位移 = 8.22 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.6, 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 1.93 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.31-1.01 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)。

[0842] 实施例 235 : 3-(2-(6-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)丙烷-2-基氨基)丙酸

[0843]

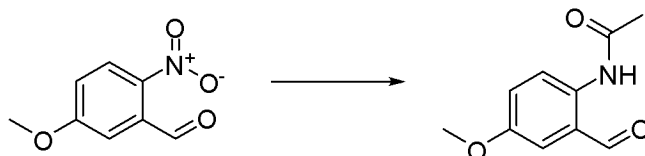


[0844] 向在乙醇 (0.32mL, 5.5mmol) 中 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-1-甲基-乙基胺 (53.0mg, 0.156mmol) 和丙烯酸甲酯 (0.014mL, 0.16mmol; 供应商 = Aldrich) 的混合物中加热以回流过夜。LCMS 监控显示新的峰 1.60min (m/z 427.30 $[\text{M}+1]$, 20%)。在浓缩和使用 MeOH/DCM 的 cc 之后, 得到产物的油状物 (35mg, 53%)。

[0845] 在 r. t. 下将在四氢呋喃 (1mL, 20mmol) 和水 (0.3mL, 20mmol) 中 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-2-基]-1-甲基-乙基氨基}-丙酸甲酯 (36.0mg, 0.0844mmol) 和氢氧化锂 (20.2mg, 0.844mmol) 的溶液搅拌过夜。LCMS 显示单一期望的产物峰 RT 1.57min $\text{M}+1$ 在 m/z 413.30, 100%。将溶剂浓缩, 然后使用柠檬酸中和和浓缩, 并且在 HPLC 上纯化, 从而得到产物 (20mg, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 8.30 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.7, 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.28 (m, 1H), 3.23 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.26 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 1.90 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.49-1.32 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H), 1.17-1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 9H)。

[0846] 实施例 236 : N-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)乙酰胺 :

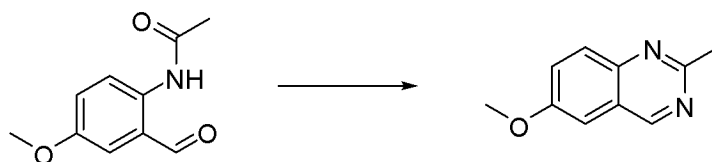
[0847]



[0848] 将 5-甲氧基-2-硝基-苯甲醛 (5.00g, 0.0276mol), 二氧化铂 (400mg, 0.002mol) 和乙酸钠三水合物 (300mg, 0.002mol) 放置在耐压烧瓶中, 随后为乙酸乙酯 (200mL, 2mol)。然后在 N_2 下将反应混合物吹扫至少 3 次, 并且将 H_2 引入 (吹扫 3 次) 和在 52psi 下维持 3 小时。然后将反应混合物过滤, 并且在 $-20^\circ C$ 下冷却。将 N,N-二异丙基乙基胺 (7.21mL, 0.0414mol) 加入溶液, 随后为乙酰氯 (2.36mL, 0.0331mol)。允许反应混合物以搅拌 2 小时, 然后使用 $KHCO_3$ (sat) 将其淬灭。将有机层分离, 然后使用水、盐水将其洗涤, 并且经 Na_2SO_4 干燥, 将溶剂去除, 得到粗制品, 然后通过层析法 (SiO_2 , 80g, 0-100% 乙酸乙酯 / 己烷; 4.28g, 80%) 将其纯化。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.25 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 7.10-7.26 (m, 2H) 8.69 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 10.75-11.04 (m, 1H). MS (ESI, M+1): 194.10。

[0849] 实施例 237: 6-甲氧基-2-甲基喹唑啉:

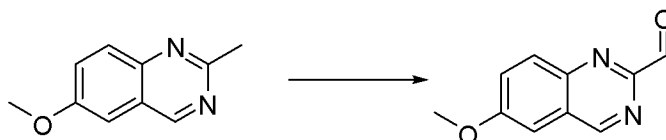
[0850]



[0851] 将 N-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (2.2.50g, 12.9mmol) 溶解在乙醇 (300mL, 5000mmol) 中, 然后在高压反应器中在 $-78^\circ C$ 下冷却。将在乙醇中饱和的 NH_3 的溶液加入。然后在 $135^\circ C$ 下将反应混合物加热 2 小时。冷却至 $23^\circ C$, 然后将溶剂去除, 从而得到粗制品, 然后通过层析法将其纯化 (SiO_2 , 120g, 0-20% MeOH/DCM; 1.87g, 83%)。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.91 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 7.15 (d, $J = 2.51$ Hz, 1H) 7.56 (dd, $J = 9.04, 2.51$ Hz, 1H) 7.93 (d, $J = 9.04$ Hz, 1H) 9.27 (s, 1H). MS (ESI, M+1): 175.10。

[0852] 实施例 238: 6-甲氧基-2-喹唑啉基甲醛。

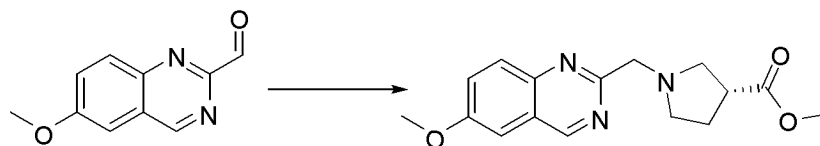
[0853]



[0854] 将 6-甲氧基-2-甲基-喹唑啉 (3.2.50g, 14.4mmol) 溶解在 1,4-二恶烷 (200mL, 3000mmol) 中, 随后为二氧化硒 (11.15g, 100.4mmol)。然后在 $90^\circ C$ 下将反应混合物加热 12 小时。将反应混合物过滤。将溶剂去除, 然后通过层析法 (SiO_2 , 80g, 0-100% 乙酸乙酯 / 己烷; 1.85g, 69%) 将粗品混合物纯化。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.02 (s, 3H) 7.23-7.31 (m, 1H) 7.69 (dd, $J = 9.29, 2.76$ Hz, 1H) 8.16 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H) 9.49 (s, 1H) 10.23 (s, 1H). MS (ESI, M+1): 189.10。

[0855] 实施例 239: (R)-1-(6-甲氧基喹唑啉-2-基甲基)吡咯烷-3-羧酸甲酯:

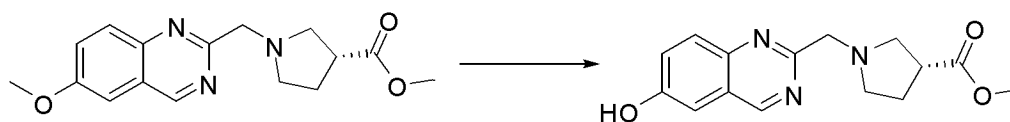
[0856]



[0857] 将 6-甲氧基-2-喹唑啉基甲醛 (4.24g, 12.7mmol) 溶解在甲醇 (50mL, 1000mmol) 中, 随后为在 23℃ 下 (R)-吡咯烷-3-羧酸甲酯 (3.29g, 25.5mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后在 -30℃ 下将氰基硼氢化钠 (1.60g, 25.5mmol) 加入。将反应混合物逐渐升温至 23℃, 然后搅拌 1 天。将溶剂去除, 然后使用 DCM/水将残渣处理。使用水 (300X2mL) 和然后盐水将有机层洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。通过层析法 (SiO₂, 220g, 0-10% MeOH/DCM) 将产物纯化, 从而得到纯产物。¹HNMR (氯仿-d) δ ppm: 9.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 4.02 (d, J = 3.3Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.03-3.25 (m, 2H), 2.96 (d, J = 4.5Hz, 1H), 2.68 (t, J = 8.2Hz, 1H), 2.59 (q, J = 8.0Hz, 1H), 2.11 (d, 2H). MS (ESI, M+1): 302.10。

[0858] 实施例 240: (R)-1-(6-羟基-2-喹唑啉基)-吡咯烷-3-羧酸甲酯

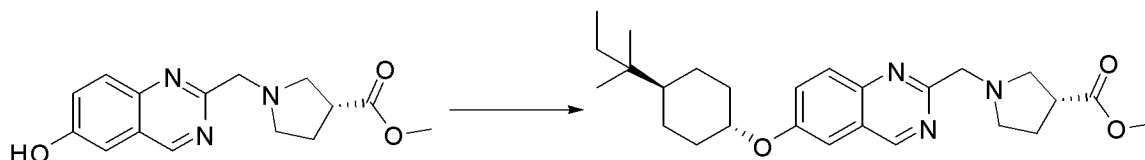
[0859]



[0860] 将 (R)-1-(6-甲氧基-2-喹唑啉基)-吡咯烷-3-羧酸甲酯 (600.00mg, 1.9911mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL, 300mmol) 中, 然后在 -78℃ 下将其冷却。然后在二氯甲烷 (11.947mL, 11.947mmol) 中 1.0M 的三溴化硼的溶液逐滴加入。然后将反应混合物逐渐升温至 23℃, 以及然后在 50℃ 下将其加热 3 小时。然后将反应混合物冷却至 -78℃, 并且将冷的 MeOH (30mL) 加入。然后在 23℃ 下将混合物静置 15 小时。在真空下将溶剂去除, 然后使用 K₂CO₃ (sat) 将残渣处理至 pH ~ 9, 以及然后调整至 pH ~ 7.5。使用 DCM (100X 2mL) 将其萃取。将有机层使用水, 盐水洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。通过层析法 (SiO₂, 40g, 0-10% MeOH/DCM) 将粗制品纯化, 从而得到纯的产物 (540mg, 94%)。¹HNMR (MeOD) δ ppm: 9.26 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.5Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04-3.18 (m, 2H), 2.86 (d, J = 2.5Hz, 2H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.10 (s, 2H). MS (ESI, M+1): 288.10。

[0861] 实施例 241: (R)-1-{6-[4-(1,1-二甲基丙基)环己基氧基]-2-喹唑啉基}-吡咯烷-3-羧酸甲酯:

[0862]

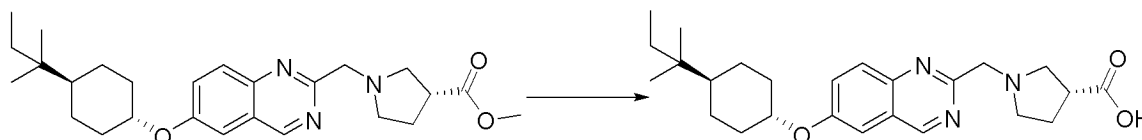


[0863] 将 (R)-1-(6-羟基-2-喹唑啉基)-吡咯烷-3-羧酸甲酯 (150.00mg, 5.2208E-4mol), 顺式-4-(1,1-二甲基)丙基环己醇 (133.36mg, 7.8312E-4mol) 和三苯基膦 (273.87mg, 0.0010442mol) 放置在 40mL 小瓶中, 随后为甲苯 (5mL, 0.04mol)。然后在 THF (5mL) 中的溶液逐滴加入在 23℃ 下反应混合物。允许反应混合物搅拌 12 小时。然后通过硅胶垫将反应混合物过滤和浓缩。通过层析法 (SiO₂, 20g, 0-35% 乙酸乙酯/己烷) 将粗

品混合物纯化,从而得到期望的产物(388mg,80%)。¹H NMR(氯仿-d) δ ppm:9.25(s,1H), 7.93(d, J = 9.3Hz,1H),7.50(dd, J = 9.3,2.8Hz,1H),7.13(d,1H),4.28(ddd, J = 10.9, 6.6,4.4Hz,1H),3.99-4.16(m,2H),3.67(s,3H),3.22-3.34(m,1H),3.16(dd, J = 8.9, 7.4Hz,1H),2.98-3.10(m,1H),2.76(t, J = 8.4Hz,1H),2.66(q, J = 8.2Hz,1H),2.26(d, J = 13.1Hz,2H),2.06-2.21(m,2H),1.76-1.92(m,2H),1.36-1.55(m,2H),1.29(q, J = 7.6Hz, 2H),1.09-1.24(m,3H),0.72-0.90(m,9H)。MS(ESI, M+1):440.30。

[0864] 实施例 242:1-{6-[4-(1,1-二甲基丙基)环己基氧基]喹唑啉-2-基甲基}吡咯烷-3-羧酸

[0865]



[0866] 将 1-{6-[4-(1,1-二甲基-丙基)-环己基氧基]-喹唑啉-2-基甲基}-吡咯烷-3-羧酸甲酯(229.50mg,5.2208E-4mol)溶解在甲醇(5mL,0.1mol)和四氢呋喃(5mL,0.06mol)中,随后为在 23℃下在水中 2M 的氢氧化锂(2mL,0.004mol)10 分钟。在真空下将过剩的溶剂去除,然后使用 HCl(2N,3mL)将固体残渣处理,和使用 DCM(20X3mL)将其萃取。将有机层经 Na₂SO₄干燥。将溶剂去除得到纯的产物(200mg,90%)。¹HNMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.69-0.94(m,12H)1.13-1.37(m,10H)1.39-1.59(m,2H)1.76-1.96(m, 3H)2.18-2.37(m,2H)4.84(br. s.,1H)7.16-7.38(m,2H)7.55-7.71(m,1H)7.99(br. s.,1H) MS(ESI, M+1):426.30。

[0867] 使用恰当的醇将用于制备 1-{6-[4-(1,1-二甲基丙基)环己基氧基]喹唑啉-2-基甲基}吡咯烷-3-羧酸的两步骤工序用于制备下列:

[0868] 实施例 243:1-[6-(4-叔丁基环己基氧基)喹唑啉-2-基甲基]吡咯烷-3-羧酸

[0869] (88%产率)。¹HNMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm:0.88-1.02(m,10H)1.09-1.17(m, 2H)1.17-1.35(m,8H)1.39-1.61(m,2H)1.82-2.01(m,3H)2.18-2.37(m,2H)4.32(br. s., 0H)7.17-7.37(m,2H)7.60(br. s.,1H)7.99(br. s.,1H)。

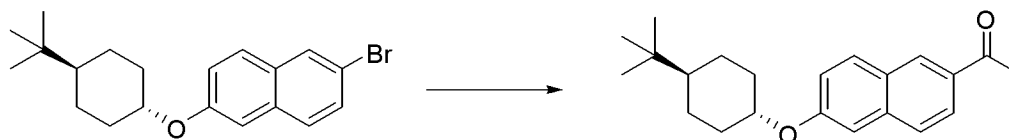
[0870] MS(ESI, M+1):412.20。

[0871] 实施例 244:1-[6-(4-环戊基环己基氧基)喹唑啉-2-基甲基]吡咯烷-3-羧酸

[0872] (95%产率)。¹HNMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm:1.00-1.19(m,10H)1.37-1.57(m, 8H)1.57-1.70(m,2H)1.70-1.87(m,2H)1.87-2.02(m,3H)2.21(br. s.,2H)4.34(br. s., 1H)7.10-7.34(m,1H)7.55-7.68(m,1H)7.85-8.07(m,2H)9.24-9.44(m,1H)。MS(ESI, M+1): 424.30。

[0873] 实施例 245:1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙酮

[0874]

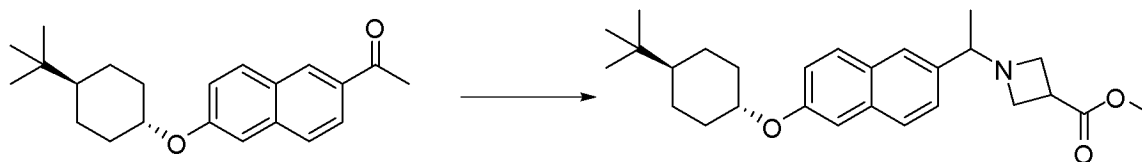


[0875] 向在 -78℃下搅拌的 15mL 干燥 THF 中 2-溴-6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘(5g,0.01mol)的溶液中逐滴加入在己烷(8.3mL,0.017mol)中 2.0M 的 n-丁基锂。然后

在 -78°C 下将反应搅拌 15 分钟, 得到黄色。然后将在 5mL THF 中 N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (1.6mL, 0.015mol) 逐滴加入, 同时在 -78°C 下将溶液搅拌 (一旦加入 B 反应变成无色)。然后使用水将反应淬灭, 并且使用乙醚将其萃取三次。将有机物经 MgSO_4 干燥, 过滤, 和在减压下浓缩至干。通过使用 0-10% EtOAc/ 己烷的梯度的柱层析法将材料在 125g 的 SiO_2 上纯化 (纯乙醇运行 5min, 从而洗脱脱溴 SM), 从而得到标题化合物的白色固体。

[0876] 实施例 246 : 1-N-氮杂环丁烷-3-乙氧基羰基-1-乙基 [6-(4-叔丁基-环己基氧基) 萘

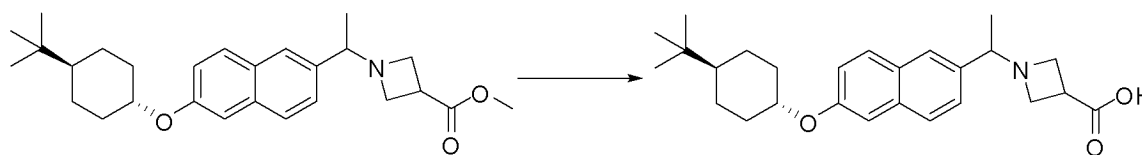
[0877]



[0878] 将氮杂环丁烷-3-羧酸乙酯 (407.10mg, 0.0031520mol) (HCl 盐) 与在甲醇 (10mL, 0.2mol) 中碳酸钾 (653.01mg, 0.0047249mol) 合并, 然后搅拌 15 分钟。通过过滤将固体去除。然后将乙酸 (8.9uL, 0.00016mol) 加入, 随后为 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙酮 (511.01mg, 0.0015750mol) 和氰基硼氢化钠 (245.55mg, 0.0039074mol), 并且在 RT 下将溶液搅拌过夜。SM 的溶解性非常差。将二氯甲烷 (2.5mL, 0.039mol) 加入。在几分钟后混合物变得均匀。然后在 50°C 下将反应混合物加热 5 小时。然后在 50°C 下将反应搅拌过夜。然后使用水将反应淬灭, 并且使用乙醚萃取三次。将有机物合并和经 MgSO_4 干燥。通过过滤将固体去除, 然后将 5g 的 SiO_2 加入。然后将所有溶剂去除, 然后将所得的硅胶装载在 24g 柱子内, 并且使用 0-60% EtOAc/ 己烷的梯度将反应纯化, 以及然后在高真空下干燥, 从而得到标题化合物的无色油状物。将材料在没有另外纯化下继续进行。

[0879] 实施例 247 : 1-乙基 [6-(4-叔丁基-环己基氧基) 萘亚甲基-2-基-N-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0880]



[0881] 将 1-N-氮杂环丁烷-3-乙氧基羰基-1-乙基 [6-(4-叔丁基-环己基氧基) 萘 (140.1mg, 0.3307mmol) 溶解在乙醇 (2mL, 40mmol) 中, 然后使用在水中 1M 的氢氧化钠 (2mL, 2mmol) 将其处理。将混合物剧烈搅拌 1 小时。LCMS 显示约 10% 转化至新的更多的极点 $\text{RT} = 1.75\text{min}$ $\text{M}+1 = 410$ 。将反应搅拌过夜。LCMS 显示无 SM 剩余。使用 3N HCl 将 pH 调整至 3-4, 然后使用 EtOAc 将反应萃取三次。将有机物合并, 然后经 MgSO_4 干燥, 在减压下过滤和浓缩至干燥。然后将乙醚加入, 并且形成白色 ppt。通过过滤将 ppt. 去除, 从而得到通过 NMR 和 HPLC 为 99% 纯的白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.89 (s, 9H) 1.02-1.29 (m, 3H) 1.43 (q, $J = 11.38\text{Hz}$, 2H) 1.53-1.72 (m, 3H) 1.88 (d, $J = 11.55\text{Hz}$, 2H) 2.26 (d, $J = 10.54\text{Hz}$, 2H) 3.18-3.38 (m, 1H) 3.72-3.98 (m, 2H) 3.98-4.17 (m, 2H) 4.18-4.33 (m, 1H) 4.38 (br. s., 1H) 7.05-7.18 (m, 2H) 7.54 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H) 7.72 (t, J

= 8.28Hz, 2H) 7.83 (br. s., 1H). MS (ESI, M+1) : 410.30。

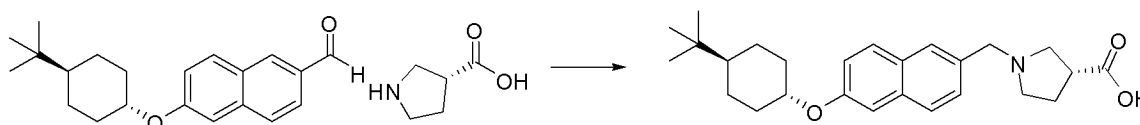
[0882] 使用恰当的胺, 将用于 1-乙基 [6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-N-氮杂环丁烷-3-羧酸的相同的 2 步骤工序用于制备下列化合物。

[0883] 实施例 248 : 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙基氨基}-丙酸。

[0884] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 (br. s., 1H) 0.87 (s, 9H) 0.99-1.14 (m, 1H) 1.14-1.42 (m, 4H) 1.64 (d, J = 6.78Hz, 3H) 1.81 (d, J = 12.05Hz, 2H) 2.20 (d, J = 10.29Hz, 2H) 2.57-2.72 (m, 2H) 2.72-2.88 (m, 1H) 2.97 (br. s., 1H) 3.32 (br. s., 1H) 4.30-4.54 (m, 2H) 7.18 (dd, J = 8.91, 2.13Hz, 1H) 7.35-7.45 (m, 1H) 7.66 (d, J = 7.78Hz, 1H) 7.79 (d, J = 8.78Hz, 1H) 7.86 (d, J = 8.53Hz, 1H) 7.94 (s, 1H)。

[0885] 实施例 249 : (R)-1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸 :

[0886]



[0887] 具有通常无机中性成分的化合物 (R)-吡咯烷-3-羧酸 (98mg, 0.65mmol) 与在甲醇 (5mL, 100mmol) 中碳酸钾 (114.44mg, 0.82203mmol) 合并, 然后搅拌 15min。然后通过过滤将固体去除, 并且将 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-甲醛 (76.7mg, 0.247mmol) 加入溶液, 随后为乙酸 (91 μ L, 1.6mmol)。因为溶解性差, 所以将二氯甲烷 (0.6mL, 10mmol) 加入。将混合物 55 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟, 然后冷却至 RT。然后以两小部分将氰基硼氢化钠 (0.077630g, 1.2353mmol) 加入, 并且在 RT 下将溶液搅拌 4 小时。然后使用另外 2eqs. 的氰基硼氢化钠将反应处理, 并且加热至 55 $^{\circ}$ C 过夜。将约 3mL 的 MeOH 在旋转蒸发仪上去除, 然后使用 2mL DMSO 将反应混合物处理以溶解沉淀的固体。然后通过 10-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA) 的梯度的 19X150C18 柱子上使用 prep-HPLC 将反应直接纯化, 从而得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 8.01-7.73 (m, 3H), 7.59-7.43 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.91-3.33 (m, 6H), 2.60-2.09 (m, 5H), 2.06-1.81 (m, 3H), 1.58-1.04 (m, 7H), 1.01-0.80 (m, 9H)。MS (ESI, M+1) : 410.30。

[0888] 利用恰当的胺, 将 (R)-1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸的工序用于制备下列化合物。

[0889] 实施例 250 : (R)-1-[6-(二环己基-4-基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸 :

[0890] ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 7.98-7.71 (m, 3H), 7.59-7.45 (m, 1H), 7.39-7.09 (m, 2H), 4.69-4.48 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 1H), 2.51-2.08 (m, 4H), 1.83 (d, J = 7.0Hz, 7H), 1.71-1.38 (m, 7H), 1.12 (无, 6H)。MS (ESI, M+1) : 436.30。

[0891] 实施例 251 : (R)-1-[6-(4-环戊基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

[0892] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.05-1.34 (m, 7H) 1.40-1.70 (m, 8H) 1.72-1.88 (m, 2H) 1.89-2.07 (m, 2H) 2.23 (d, J = 11.04Hz, 2H) 3.41-3.53 (m, 2H) 3.53-3.68 (m, 2H) 4.35-4.48 (m, 1H) 4.53 (br. s., 2H) 7.20 (dd, J = 8.91, 2.38Hz, 1H) 7.25-7.34 (m,

1H) 7.52 (dd, $J = 8.53, 1.51\text{Hz}$, 1H) 7.87 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 7.82 (d, $J = 9.04\text{Hz}$, 1H) 7.93 (s, 1H). MS (ESI, M+1) : 422. 20。

[0893] 实施例 252 : (S)-1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸。

[0894] ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 7.96-7.92 (m, 2H), 7.90-7.79 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.74-3.34 (m, 4H), 2.62-2.35 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.53-1.03 (m, 5H), 0.93 (s, 9H). MS (ESI, M+1) : 410. 30。

[0895] 实施例 252 : (R)-1-[6-(反式-4-三氟甲基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸：

[0896] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.39-1.69 (m, 4H) 1.99-2.14 (m, 3H) 2.19-2.49 (m, 5H) 3.34-3.45 (m, 2H) 3.45-3.70 (m, 2H) 4.40-4.62 (m, 3H) 7.21 (dd, $J = 8.91, 2.38\text{Hz}$, 1H) 7.36 (d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H) 7.53 (dd, $J = 8.53, 1.51\text{Hz}$, 1H) 7.79-7.87 (m, 1H) 7.89 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H) 7.95 (s, 1H). MS (ESI, M+1) : 422. 20。

[0897] 实施例 253 : (R)-1-[6-(顺式-4-三氟甲基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸：

[0898] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.60-1.90 (m, 6H) 2.17-2.47 (m, 6H) 3.43-3.70 (m, 4H) 4.54 (br. s., 2H) 4.83 (br. s., 1H) 7.27 (dd, $J = 9.04, 2.26\text{Hz}$, 1H) 7.31-7.38 (m, 1H) 7.54 (dd, $J = 8.53, 1.51\text{Hz}$, 1H) 7.81-7.92 (m, 2H) 7.96 (s, 1H). MS (ESI, M+1) : 422. 20。

[0899] 实施例 254 : 3-{[6-(4-环戊基环己基氧基)-萘-2-基甲基]-氨基}-丙酸：

[0900] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 位移 = 7.87-7.61 (m, 3H), 7.56-7.39 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 1H), 7.15-6.96 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.09-2.83 (m, 3H), 2.71-2.49 (m, 3H), 2.14-1.90 (m, 3H), 1.88-1.55 (m, 6H), 1.16 (无, 10H)。

[0901] 实施例 256 : (R)-1-[6-(4-叔-戊基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸：

[0902] ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 7.91-7.66 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.35-4.21 (m, 1H), 3.72-3.25 (m, 4H), 2.18 (d, $J = 11.0\text{Hz}$, 3H), 1.75 (br. s., 1H), 1.38-1.06 (m, 5H), 0.88-0.62 (m, 6H). MS (ESI, M+1) : 424. 30。

[0903] 实施例 257 : (R)-1-[6-(4-乙基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸：

[0904] ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 8.04-7.74 (m, 2H), 7.59-7.43 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 3.80-3.37 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.79-1.22 (m, 6H), 0.94 (s, 3H). MS (ESI, M+1) : 382. 20。

[0905] 实施例 258 : (R)-1-[6-(4-丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸。

[0906] ^1H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 7.92-7.64 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 2H), 4.68-4.57 (m, 0H), 4.43 (s, 0H), 4.37-4.22 (m, 0H), 3.74-3.25 (m, 0H), 2.11 (br. s., 0H), 1.77 (br. s., 0H), 1.68-1.43 (m, 0H), 1.43-0.95 (m, 0H), 0.82 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H). MS (ESI, M+1) : 410. 30。

[0907] 实施例 259 : (R)-1-[6-(4-甲氧基甲基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸:

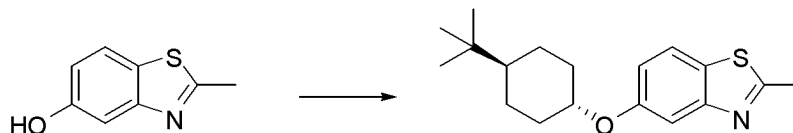
[0908] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) 位移 = 7.70-7.47 (m, 3H), 7.43-7.29 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 7.04-6.89 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 1H), 3.79-3.53 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 5H), 3.01-2.64 (m, 3H), 2.55-2.32 (m, 2H), 1.79 (s, 7H), 1.30 (无, 5H). MS (ESI, M+1): 398.10.

[0909] 实施例 260 : {1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-基}-乙酸

[0910] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) 位移 = 8.00-7.77 (m, 5H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.11 (m, 2H), 4.50 (s, 3H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.79-3.38 (m, 5H), 3.19-2.65 (m, 3H), 2.65-2.10 (m, 9H), 2.04-1.62 (m, 5H), 1.52-1.04 (m, 9H), 0.93 (s, 9H). MS (ESI, M+1): 424.30.

[0911] 实施例 261 : 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-苯并噻唑

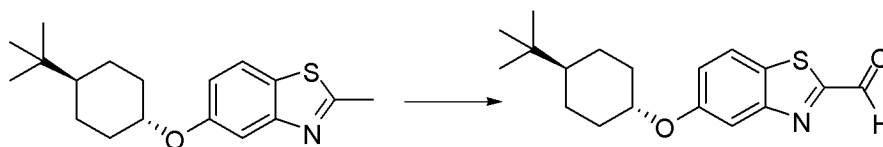
[0912]



[0913] 将 2-甲基-苯并噻唑-5-醇 (2.5g, 0.015mol), 顺式-4-叔-丁基环己醇 (2.84g, 0.0182mol), 和三苯基膦 (4.76g, 0.0182mol) 在干燥的甲苯 (100mL, 1mol) 中合并, 然后在氮气下将其搅拌。将偶氮二甲酸二异丙酯 (3.6mL, 0.018mol) 逐滴加入。然后在 RT 下将反应搅拌过夜。然后将反应浓缩至干, 以及然后将残渣溶解在 DCM 中, 并且将 5g 的 SiO_2 加入。在减压下将溶剂去除, 然后将所得的粉末装载在 40g 柱子内, 并且通过使用 0-60% EtOAc/己烷的梯度的柱层析法将其纯化。

[0914] 实施例 262 : 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-苯并噻唑-2-醛

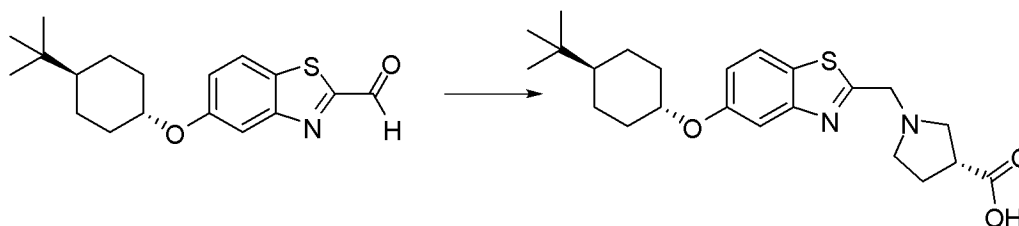
[0915]



[0916] 在室温下将二氧化硒 (180mg, 1.6mmol) 与 1,4-二恶烷 (5mL, 60mmol) 和水 (0.5mL, 30mmol) 通大气下合并。然后使用 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-2-甲基-苯并噻唑 (250mg, 0.82mmol) 将混合物处理, 并且将所得的混合物加热至 65°C 2 小时。将加热增加至 90°C , 然后将 4 另外 eq. 的 SeO_2 加入。将溶液搅拌另外 5 小时。LCMS 显示几乎完全的转化。反应变深色和固体在反应混合物中形成。将反应冷却至 RT, 然后允许静置过夜。通过过滤将固体去除。浓缩至干, 然后通过使用 0-40% 乙酸乙酯/己烷的梯度的柱层析法将其直接纯化, 从而得到标题化合物的深色固体。

[0917] 实施例 263 : (R)-1-[5-(4-叔丁基-环己基氧基)-苯并噻唑-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸

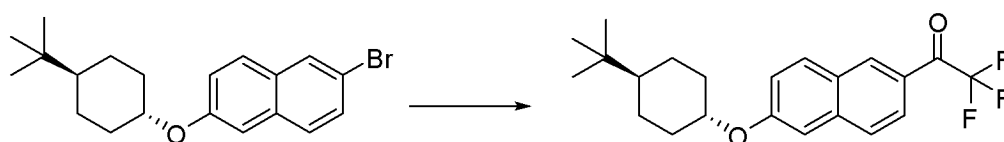
[0918]



[0919] 将 (R)-吡咯烷-3-羧酸 (100mg, 0.9mmol) (HCl 盐) 与 N,N-二异丙基乙基胺 (300uL, 2mmol) 在甲醇 (4.0mL, 98mmol) 中合并, 然后将其搅拌 15min。然后将 5-(4-叔丁基-环己基氧基)-苯并噻唑-2-甲醛 (1.0E2mg, 0.33mmol) 加入, 并且在 RT 下将混合物搅拌 30 分钟。在 30 分钟后, 将反应冷却至 0℃, 然后以两批将氰基硼氢化钠 (100mg, 2mmol) 加入。然后允许反应加温至 RT, 同时搅拌过夜。然后在 Gilson (10-90% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA), 19x150cmC18, RT = 8.6min) 上将反应直接纯化。然后在高真空上将产物干燥, 从而得到标题化合物的白色固体。¹H NMR (400MHz, MeOD) 位移 = 8.00-7.78 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 1H), 7.27-7.05 (m, 1H), 5.09-4.93 (m, 3H), 4.39-4.21 (m, 1H), 4.01-3.39 (m, 4H), 2.65-2.18 (m, 3H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.53-1.04 (m, 6H), 0.92 (s, 9H). MS (ESI, M+1) : 417.30。

[0920] 实施例 264 : 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙酮。

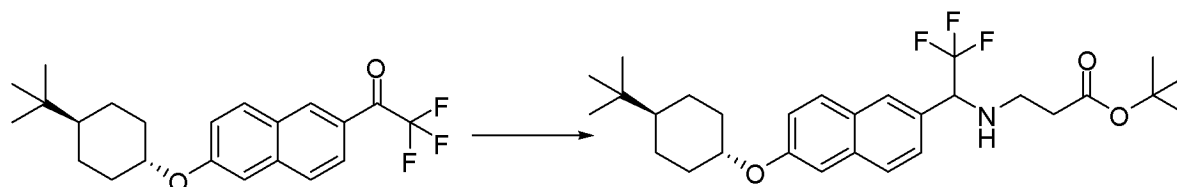
[0921]



[0922] 向在 -78℃ 下搅拌的 15mL 干燥 THF 中 2-溴-6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘 (2g, 0.006mol) 的溶液中逐滴加入。然后在 -78℃ 下将反应搅拌 15 分钟, 得到黄色。然后将在 10mL THF 中 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (1.0mL, 0.0083mol) 逐滴加入, 同时在 -78℃ 下将溶液搅拌。一旦加入所有初始材料, 允许反应加温至室温, 同时搅拌 2 小时。然后使用水将反应淬灭, 并且使用 EtOAc 萃取三次。将有机物经 MgSO₄ 干燥, 过滤和在减压下浓缩至干。粗品 NMR 显示约 80% 纯度 (好像脱溴初始材料)。通过在 25g 的 SiO₂ 上使用一柱子容量己烷, 随后为 0-10% EtOAc/己烷的梯度的柱层析法将材料纯化, 从而得到标题化合物的黄色固体。将材料在没有另外纯化下继续进行。

[0923] 实施例 265 : 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙基氨基}-丙酸叔丁酯

[0924]

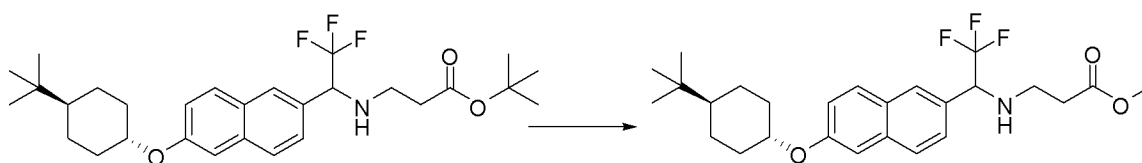


[0925] 将 3-氨基-丙酸叔丁酯 (106mg, 0.727mmol) 与 N,N-二异丙基乙基胺 (575uL, 3.30mmol) 和 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙酮 (250mg, 0.66mmol) 在二氯甲烷 (4mL, 60mmol) 中合并。将在二氯甲烷 (727uL, 0.727mmol) 中 1M 的氯化钛 (IV) 加入, 然后在 RT 下将混合物搅拌 5 小时。TLC (20% EtOAc/Hex) 仅显示具有新的更低的 R_f 点的 SM 的痕迹。将反应冷却至 0℃, 然后将在甲醇 (5mL) 中氰基硼氢化钠

(208mg, 3.30mmol) 小心以两批加入 (因此将大量泡沫小心去除)。然后使用 10mL DCM 将反应稀释, 并且通过过滤将固体去除。使用 1M NaOH 将 pH 调整至 10, 并且使用二氯甲烷将反应萃取三次。将有机物合并和经 MgSO_4 干燥。通过过滤将固体去除, 并且将粗品反应吸收在硅胶 (1g) 上, 以及在 12g SiO_2 上通过使用 0-15% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度的柱层析法将其纯化, 从而得到通过 NMR 和 LCMS 为非纯的材料 (约 1% EtOAc 洗脱的化合物)。在 30 分钟内使用 0-10% EtOAc/Hex 的长梯度的 24g ISCO 金柱 (gold column) 上材料再纯化 (期望的化合物是第二主峰), 从而得到标题化合物的无色固体。

[0926] 实施例 266 : 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙基氨基}-丙酸甲酯

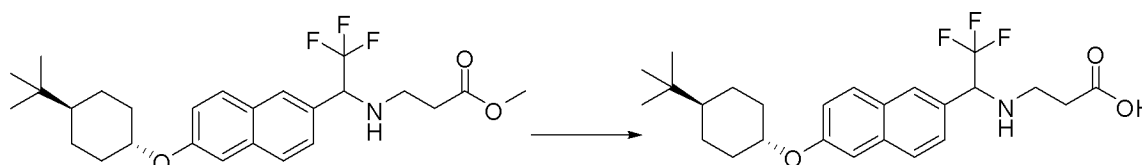
[0927]



[0928] 将 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙基氨基}-丙酸叔丁酯 (0.174g, 0.343mmol) 溶解在 1,4-二恶烷中的 4M 的盐酸 (3mL, 10mmol), 然后在 RT 下将其搅拌 2.5hr。在之前步骤的纯化之后将所有溶剂去除。然后在减压下将反应浓缩至干, 从而得到标题化合物, 将其直接带入下一步骤中。

[0929] 实施例 267 : 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙基氨基}-丙酸 (BI0-021973)

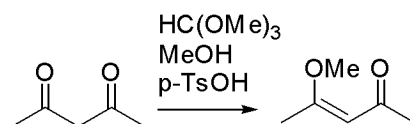
[0930]



[0931] 将 3-{1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-2,2,2-三氟-乙基氨基}-丙酸甲酯 (164mg, 0.352mmol) 溶解在乙醇 (2mL, 40mmol) 中, 然后使用在水 (2mL, 2mmol) 中 1M 的氢氧化钠将其处理。将混合物剧烈搅拌 1 小时。使用 6N HCl 将 pH 调整至 3-4, 然后使用 EtOAc 将反应萃取三次。将有机物合并, 然后经 MgSO_4 干燥, 在减压下过滤和浓缩至干燥。然后将乙醚加入, 并且形成白色 ppt。通过过滤将 ppt 取出, 从而得到通过 NMR 和乙醇剩余物的 HPLC-痕迹为 99% 纯的白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.83 (s, 9H) 0.93-1.10 (m, 1H) 1.11-1.27 (m, 2H) 1.27-1.42 (m, 2H) 1.73-1.89 (m, 2H) 2.19 (d, $J = 10.29\text{Hz}$, 2H) 2.67 (t, $J = 6.53\text{Hz}$, 2H) 3.03-3.18 (m, 2H) 4.22-4.37 (m, 1H) 5.33-5.51 (m, 1H) 7.13 (dd, $J = 8.91$, 2.38Hz , 1H) 7.21-7.29 (m, 1H) 7.46 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H) 7.76 (d, $J = 9.04\text{Hz}$, 1H) 7.85 (d, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H) 7.93 (s, 1H)。

[0932] 实施例 268 : 4-甲氧基戊-3-烯-2-酮

[0933]

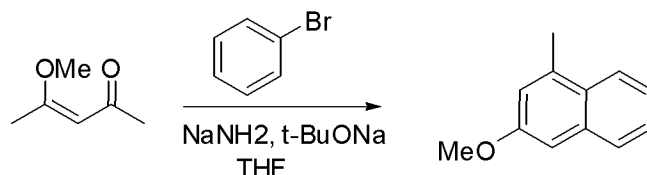


[0934] 在 55 °C 下将在 MeOH (248mL) 中 2,4-戊二酮 (100g, 1mol), 三甲基原甲酸酯

(106g, 1mol), p-TsOHH₂O (2.16g, 11.4mmol) 的溶液加热 5hr。将混合物冷却至室温和浓缩。使用 CCl₄ (100mL) 将残渣稀释, 然后将混合物再次浓缩, 从而得到粗制品的深棕色油状物 (~100g)。将该残渣经过真空蒸馏, 从而得到无色油状物 (58.0g, 产率: 50%)。bp 32-33°C / 3torr)。

[0935] 实施例 268 : 3-甲氧基-1-甲基萘

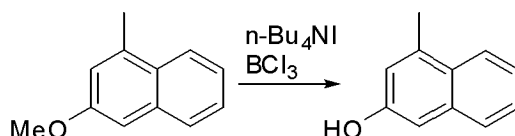
[0936]



[0937] 将在干燥的 THF (240mL) 中 t-BuOH (44.5g, 600mmol) 的溶液逐滴在氮气下加入在干燥的 THF (480mL) 中 NaNH₂ (84.4g, 2.2mmol) 的混悬物。在 40-45°C 下将所得的混合物加热 2h。在将混合物冷却后, 在 30-40°C 下将在干燥的 THF (480mL) 中 4-甲氧基戊-3-烯-2-酮 (68.5g, 600mmol) 的溶液逐滴加入。在 45°C 下将所得的混合物搅拌 2h。将在干燥的 THF (240mL) 中溴苯 (47.1g, 300mmol) 的溶液加入, 然后在 55°C 下将混合物搅拌 6h。允许混合物冷却至室温过夜。将混合物倒入冰中, 使用水性 3M HCl 溶液将其酸化至 pH 4-5, 并且使用 EtOAc 萃取。在减压下将合并的有机萃取物浓缩, 然后使用丙酮 (480mL) 将残渣稀释和使用 conc. HCl 溶液 (24mL) 将其搅拌 10min。使用 EtOAc (200mL) 将混合物稀释, 然后使用饱和的盐水 (200mL) 洗涤。使用 EtOAc 将水性层萃取, 并且将合并的有机层经硫酸钠, 干燥, 过滤和浓缩。将残渣经过快速层析法 (使用干燥装载的 700g 硅胶, 通过在庚烷中 2% EtOAc 洗脱), 从而得到橙色油状物 (19g, 产率: 37%)。

[0938] 实施例 269 : 4-甲基萘-2-醇

[0939]



[0940] 在 -78°C 下将在干燥二氯甲烷 (650mL) 中 4-甲基萘-2-醇化合物 (22g, 128mmol) 和 n-Bu₄I (52g, 141mmol) 的溶液在氮气下加入在二氯甲烷 (192mL, 192mmol) 中 BCl₃ 的 1.0M 溶液。在 5min 后, 允许溶液加温至 0°C, 然后将其搅拌 1h。使用冷水 (200mL) 将反应淬灭, 然后使用二氯甲烷萃取。使用饱和的盐水将合并的萃取物洗涤, 将硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。将残渣经过使用在庚烷中 10% 至 50% EtOAc 的梯度洗脱的快速层析法, 从而得到棕色固体产物 (16g, 产率: 79%)。

[0941] 实施例 270 : 3-(4-叔丁基-环己基氧基)-1-甲基-萘

[0942]



[0943] 将在 t-BuOH (10mL) 和 2-丁酮 (7mL) 中 4-甲基-萘-2-醇 (0.60g, 3.8mmol), 甲磺酸 4-叔丁基-环己酯 (1.9g, 7.6mmol) 和碳酸铯 (3.7g, 11mmol) 的混合物在 80°C 下加热

过夜。在冷却至室温后,使用水和乙醚将混合物处理。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩。使用甲醇将粗品处理,从而得到固体产物 (0.55g, 产率 :48%)。ESI-MS :297.20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0944] 实施例 271 :6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-甲醛 (13467-25)

[0945]



[0946] 在 0℃ 下向在 1,2-二氯乙烷 (9mL) 中 3-(4-叔丁基-环己基氧基)-1-甲基-萘 (450mg, 1.5mmol) 的混合物中加入四氯化锡 (236uL, 2mmol)。在 0℃ 下搅拌 1hr 之后,将二氯甲基甲醚 (183uL, 2mmol) 加入。在 0℃ 下将溶液搅拌 1hr,以及然后将其加温至室温。将混合物加入冰水,然后搅拌 1hr,然后使用二氯甲烷将深色溶液稀释,并且使用水洗涤。使用水性碳酸氢钠将有机相洗涤,然后经 MgSO_4 干燥。将干燥剂滤去,然后将溶剂浓缩至干燥,从而得到深色固体产物 (0.48g, 产率 :97%)。ESI-MS :325.20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0947] 实施例 272 :{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯

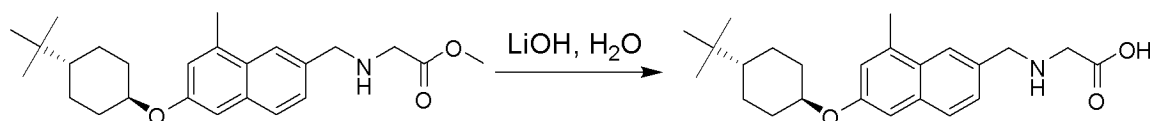
[0948]



[0949] 在室温下将在 1,2-二氯乙烷 (2mL) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-甲醛 (50mg, 0.15mmol), 甘氨酸甲酯, 盐酸盐 (27mg, 0.22mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (DIEA) (34uL) 的溶液搅拌 1 小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (52mg, 0.25mmol) 加入,并且搅拌 3hr。使用二氯甲烷将反应稀释,然后使用饱和的水性碳酸氢钠洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩。通过在二氯甲烷中 0-5% MeOH 洗脱的硅胶柱层析法将粗品纯化,从而得到浅棕色固体 (53mg, 产率 :86%)。ESI-MS :420.30 ($\text{M}+23$)⁺。

[0950] 实施例 273 :{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸

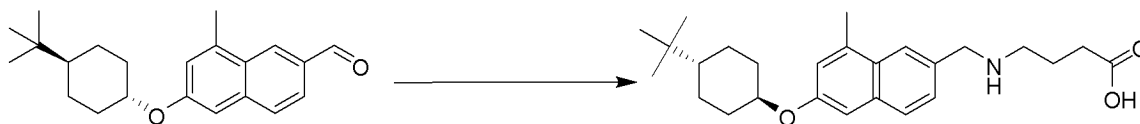
[0951]



[0952] 在 22℃ 下将在 THF (1.4mL) 和水 (0.5) 中 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯 (40mg, 0.1mmol) 和氢氧化锂 (16mg, 0.67mmol) 的溶液搅拌过夜。将溶剂浓缩后,使用水将残渣处理。将所得的固体过滤和使用水洗涤,然后通过 HPLC 将其纯化,从而得到白色沉淀物的 TFA 盐 (24mg, 产率 :48%)。ESI-MS :406.30 ($\text{M}+23$)⁺; ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ = 8.075 (d, 1H), 8.065 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.27 (d, 2H), 1.926 (d, 2H), 1.557 (m, 2H), 1.256 (m, 2H), 1.152 (m, 1H), 0.92 (s, 9H)。

[0953] 实施例 274 :4-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-丁酸

[0954]



[0955] 将在乙醇 (0.5mL) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-甲醛 (50mg, 0.15mmol) 和 4-氨基丁酸 (20mg, 0.19mmol) 的溶液加热以回流 2hr。将黄色溶液冷却至室温, 然后将氰基硼氢化钠 (52mg) 加入。在 50°C 下将混合物加热过夜。通过 HPLC 将粗制品纯化, 从而得到白色固体的 TFA 盐 (9mg, 产率: 11%)。ESI-MS: 412.30 (M+H)⁺; ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.15Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (t, J = 6.90Hz, 2H), 2.29 (d, J = 10.54Hz, 2H), 2.04 (quin, J = 7.34Hz, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.93 (s, 9H)。

[0956] 实施例 275: 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯

[0957]



[0958] 如 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯所述进行合成 (40mg, 产率: 51%)。ESI-MS: 424.30 (M+H)⁺。

[0959] 实施例 276: 1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氮杂环丁烷-3-羧酸

[0960]



[0961] 如 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸所述进行合成。使用 1N 水性 HCl 将产物处理, 得到浅黄色固体的盐酸盐 (30mg, 产率: 86%)。ESI-MS: 410.30 (M+H)⁺。 ¹HNMR (400MHz, DMSO) δ 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50-3.33 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.16 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.47 (quin, 2H), 1.20 (quin, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.88 (s, 9H)。

[0962] 实施例 277: 3-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-丙酸乙酯

[0963]



[0964] 如 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯所述进行合成 (38mg, 产率: 41%)。ESI-MS: 426.30 (M+H)⁺。

[0965] 实施例 278: 3-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨

基}-丙酸

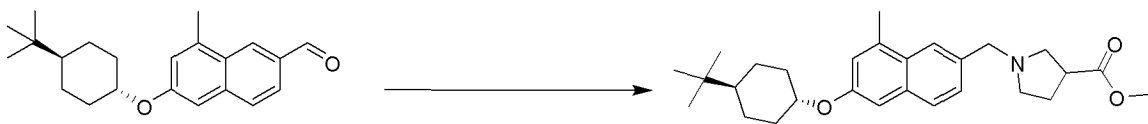
[0966]



[0967] 如{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸所述进行合成。通过 HPLC 将粗品纯化,从而得到白色固体的 TFA 盐(22mg,产率:48%)。ESI-MS: 398.20 (M+H)⁺. ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.89(s, 2H), 7.95(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.52(m, 1H), 7.41(t, 1H), 7.13(s, 1H), 4.64(s, 2H), 4.35(m, 1H), 3.14(s, 2H), 2.74-2.65(m, 5H), 2.18(d, 2H), 1.85(d, 2H), 1.47(m, 2H), 1.20-1.02(m, 3H), 0.88(s, 9H)。

[0968] 实施例 279:1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸甲酯

[0969]



[0970] 如{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯所述进行合成粘性油状物(57mg,产率:70%)。ESI-MS:438.30 (M+H)⁺。

[0971] 实施例 280:1-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-吡咯烷-3-羧酸酯

[0972]



[0973] 如{[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸所述进行合成(36mg,产率:69%)。ESI-MS:424.30 (M+H)⁺. ¹HNMR(400MHz, DMSO) δ 8.14(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.44(t, 1H), 7.35(m, 1H), 7.27(s, 1H), 4.31(m, 1H), 3.89(s, 2H), 2.73(t, 1H), 2.62(s, 3H), 2.53(m, 3H), 2.36(m, 1H), 2.12(d, 2H), 1.90(m, 1H), 1.78(d, 2H), 1.64(m, 1H), 1.36(m, 2H), 1.20-1.00(m, 3H), 0.85(s, 9H)。

[0974] 实施例 281:3-(4-叔丁基-环己基氧基)-1-碘代-萘

[0975]

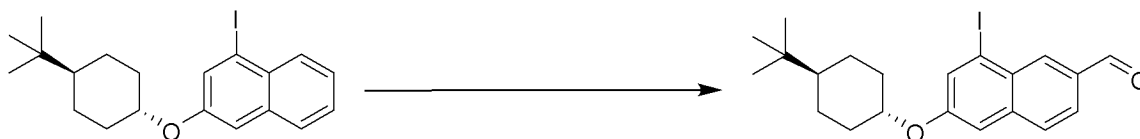


[0976] 在 100℃ 下将在叔丁醇(10mL)和 2-丁酮(7mL)中 4-碘代-萘-2-醇(1.0g, 3.7mmol)(例如,参见 Australian Journal of Chemistry (1963), 16401-10. b. Journal of the Chemical Society(1943), 468-9, 将其通过引用方式全部并入), 甲磺酸 4-叔丁基-环己酯(1.8g, 7.4mmol)和碳酸铯(3.6g, 11mmol)在密封的小瓶中加热 4hr。将混合物在水和二氯甲烷之间分层。使用盐水将有机相洗涤,经 MgSO₄干燥,过滤和浓缩。通过使用从 0 至 30%在己烷中 EtOAc 洗脱的硅胶柱将残渣纯化,从而得到浅黄色沉淀(1.10g,产率:73%)。

ESI-MS :409. 10 (M+H)⁺。

[0977] 实施例 282 :6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-碘代-萘-2-甲醛

[0978]



[0979] 如 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-甲醛所述进行合成 (粘性油状物, 700mg, 产率 :98%)。ESI-MS :437. 10 (M+H)⁺。

[0980] 实施例 283 :3-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-碘代-萘-2-基甲基]-氨基]-丙酸乙酯

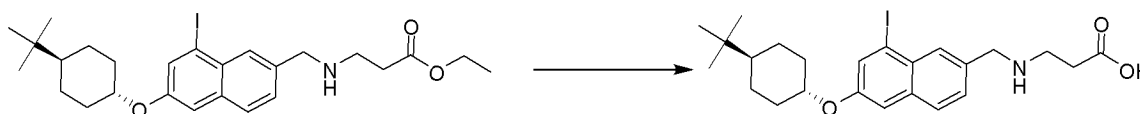
[0981]



[0982] 如 [[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-乙酸甲酯所述进行合成 (浅棕色固体, 110mg, 产率 :40%)。ESI-MS :538. 20 (M+H)⁺。

[0983] 实施例 284 :3-[[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-碘代-萘-2-基甲基]-氨基]-丙酸 ;具有三氟-乙酸的化合物

[0984]



[0985] 如 [[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基]-乙酸所述进行合成。通过 HPLC 将粗品纯化, 从而得到白色固体的 TFA 盐 (7mg, 产率 :30%)。ESI-MS : 510. 20 (M+H)⁺。 ¹HNMR (400MHz, MeOD) δ 8. 13 (d, 1H), 8. 12 (s, 1H), 8. 05 (d, 1H), 7. 66 (m, 1H), 7. 54 (m, 1H), 4. 72 (s, 2H), 4. 54 (m, 1H), 3. 14 (t, 2H), 2. 81 (t, 1H), 2. 66 (s, 1H), 2. 28 (d, 2H), 1. 94 (d, 2H), 1. 60 (m, 2H), 1. 30 (m, 2H), 1. 16 (m, 1H), 0. 93 (s, 9H)。

[0986] 实施例 285 :[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙酸乙酯

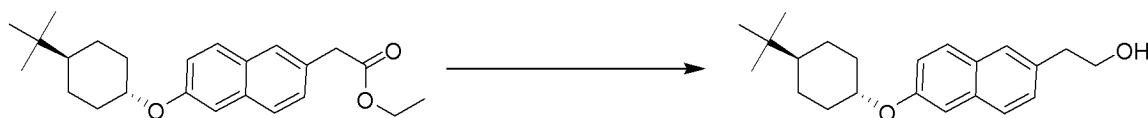
[0987]



[0988] 在 0℃ 下将在乙醚 (10mL) 中 2-溴-6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘 (2g, 5. 5mmol) 的溶液在氮气下加入在己烷中 1. 6M n-丁基锂 (4mL, 6. 4mmol)。在 0℃ 下将溶液搅拌 30min, 然后使用溴化亚铜 (I) 二甲硫醚络合物 (0. 8g, 3. 9mmol) 将其处理。在搅拌 2hr 后, 将在乙醚 (4mL) 中乙基溴乙酸酯 (0. 7mL, 6mmol) 的溶液加入。在 0℃ 下将溶液搅拌 2hr, 然后将其加温至室温 3hr。使用 10% HCl 水性将反应淬灭, 然后将不溶物滤去。将有机层使用水, 水性碳酸氢钠将有机层洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤和浓缩。通过使用从 0 至 10% 在己烷中 EtOAc 洗涤的硅胶柱将粗品纯化, 从而得到浅黄色固体 (0. 45g, 产率 :22% 产率)。ESI-MS : 369. 20 (M+H)⁺。

[0989] 实施例 286 :2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙醇

[0990]



[0991] 在 0℃ 下向在 THF (10mL) 中 [6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙酸乙酯 (250mg, 0.68mmol) 的溶液中加入在 THF 中 1.0M 的四氢铝锂 (2mL, 2mmol)。在室温下搅拌 2hr 后, 使用乙酸乙酯 (1mL) 将溶液淬灭, 然后将水性罗谢尔盐 (1.5mL) 加入。将溶液搅拌 1hr, 然后使用乙酸乙酯淬灭。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤和浓缩。通过使用从 0 至 60% 在己烷中 EtOAc 硅胶柱将所得的粗品纯化, 从而得到白色沉淀物 (0.17g, 产率 :77%)。ESI-MS :327.20 (M+H)⁺。

[0992] 实施例 287 :[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙醛

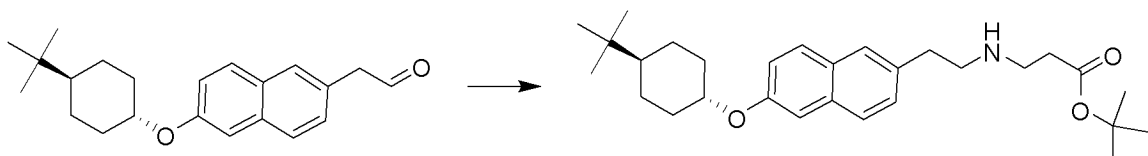
[0993]



[0994] 将在二氯甲烷 (5mL) 中 2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙醇 (170mg, 0.52mmol) 的溶液加入戴斯-马丁氧化剂 (0.31g, 0.73mmol)。在室温下搅拌 1 小时, 使用二氯甲烷将溶液稀释, 使用水性硫代硫酸钠洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥和浓缩。通过硅胶柱将粗品纯化, 从而得到白色固体 (120mg, 产率 :70%)。ESI-MS :325.20 (M+H)⁺。

[0995] 实施例 288 :3-{2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙基氨基}-丙酸叔丁酯

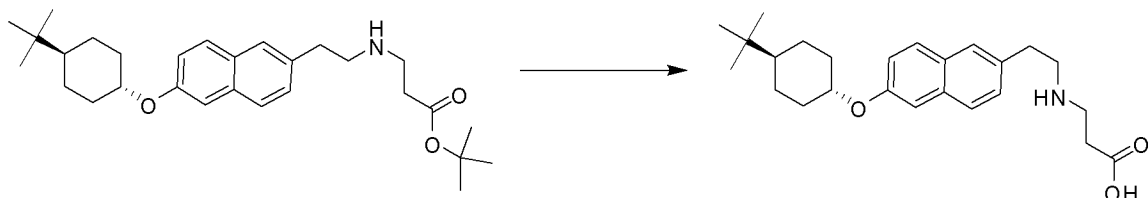
[0996]



[0997] 如 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸甲酯所述进行白色固体 (13mg, 产率 :30%) 的合成。ESI-MS :454.40 (M+H)⁺。

[0998] 实施例 289 :3-{2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙基氨基}-丙酸

[0999]

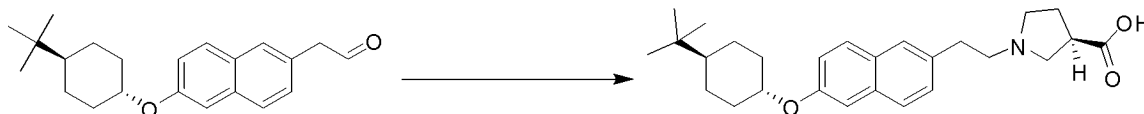


[1000] 在室温下将在 1,4-二恶烷 (0.50mL) 中 4M 的 HCl 中 3-{2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙基氨基}-丙酸叔丁酯 (13mg, 0.028mmol) 的溶液搅拌过夜。将溶剂浓缩后, 通过 HPLC 将粗品纯化, 从而得到白色固体 (7mg, 产率 :49%)。ESI-MS :398.30 (M+H)⁺。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.73 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 2.74 (t, 2H),

2. 25 (d, 2H), 1. 89 (d, 2H), 1. 40 (m, 2H), 1. 24 (m, 2H), 1. 10 (m, 1H), 0. 90 (s, 9H)。

[1001] 实施例 290 : (R)-1-{2-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙基}-吡咯烷-3-羧酸

[1002]



[1003] 将在甲醇 (1. 4mL) 中 (R)-吡咯烷-3-羧酸, 盐酸盐 (54mg, 0. 35mmol) 和碳酸钾 (0. 11g, 0. 79mmol) 的混合物搅拌 15min。然后通过过滤将固体去除, 并且将滤液浓缩。将残渣加入在 1, 2-二氯乙烷 (2mL) 和乙酸 (0. 14mL, 2. 4mmol) 中 [6-(4-叔丁基-环己基氧基)-萘-2-基]-乙醛 (57mg, 0. 18mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (200mg, 1mmol)。在 80℃ 下加热 2hr 后, 使用二氯甲烷将反应稀释, 然后使用 5% 的水性柠檬酸洗涤。将有机相浓缩, 然后通过 HPLC 将残渣纯化, 从而得到固体的 TFA 盐 (42mg, 产率 : 44%)。ESI-MS : 424. 30 (M+H)⁺。

[1004] 实施例 291 : 6-羟基-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯

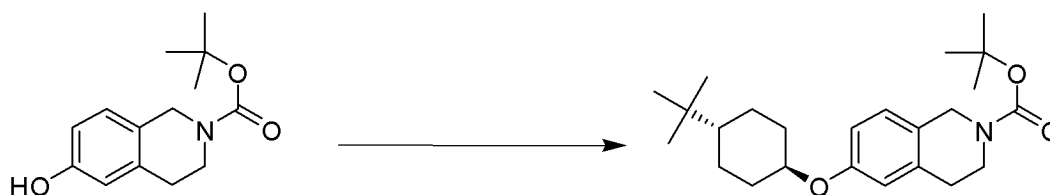
[1005]



[1006] 在室温下将在饱和的水性碳酸氢钠溶液 (20mL) 和氯仿 (20mL) 中 1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉-6-醇, 盐酸盐 (2g, 10mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (4g, 18mmol) 的溶液搅拌过夜。使用水将有机相洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤和浓缩。通过使用从 0 至 100% 在己烷中 EtOAc 洗脱的硅胶柱将粗品纯化, 从而得到期望的产物 (1. 7g, 产率 : 65%)。

[1007] 实施例 292 : 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯

[1008]



[1009] 在 100℃ 下将在 t-BuOH (12mL) 和 2-丁酮 (6. 0mL) 中 6-羟基-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯 (1. 1g, 4. 4mmol), 碳酸铯 (4. 3g, 13mmol), 和甲磺酸 4-叔丁基-环己酯 (2. 2g, 8. 8mmol) 的混合物在密封的小瓶中加热过夜。将混合物在水和乙醚之间分层。使用水将有机相洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤和浓缩。通过使用从 0 至 30% 在己烷中 EtOAc 洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到白色沉淀物 (1. 0g, 产率 : 58%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6. 99 (d, 1H), 6. 74 (dd, 1H), 6. 67 (d, 1H), 4. 49 (s, 2H), 4. 07 (m, 1H), 3. 61 (s, 2H), 2. 78 (m, 2H), 2. 18 (d, 2H), 1. 85 (d, 2H), 1. 48 (s, 9H), 1. 37 (m, 2H), 1. 18-1. 00 (m, 3H), 0. 87 (s, 9H)。

[1010] 实施例 293 : 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉

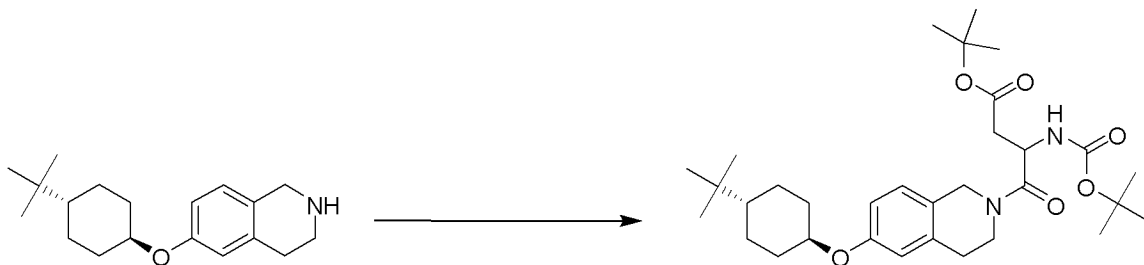
[1011]



[1012] 在室温下将在 1,4-二恶烷 (10mL, 40mmol) 和乙醚 (40mL) 中 4M 的 HCl 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯 (0.89g, 2.3mmol) 的溶液搅拌 3hr, 从而形成白色沉淀物。通过过滤将固体收集, 从而得到期望的产物的盐酸盐 (0.73g, 产率: 98%)。 (400MHz, DMSO) δ 7.09 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.20-0.98 (m, 3H), 0.85 (s, 9H)。

[1013] 实施例 294: 3-叔-丁氧基羰基氨基-4-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-4-氧代-丁酸叔丁酯

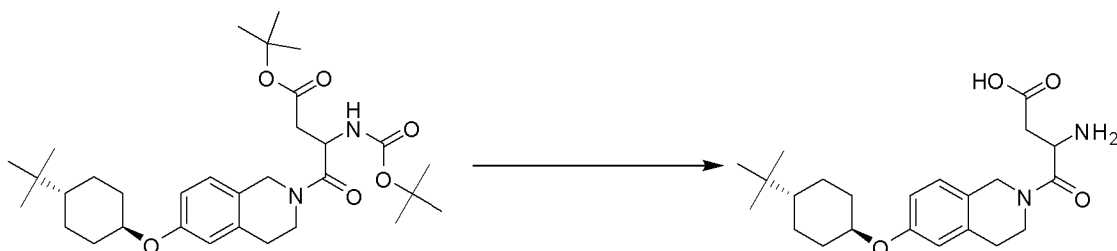
[1014]



[1015] 在 50°C 下将在 DMF (2.0mL) 中 6-(4-叔丁基-环己基氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉 HCl 盐, (80mg, 0.25mmol), 2-叔-丁氧基羰基氨基-琥珀酸 4-叔丁酯 (143mg, 0.49mmol), 三乙胺 (41 μ L), N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (57mg, 0.30mmol) 和 HOBT 一水合物 (10mg, 0.06mmol) 加热 4hr。使用乙醚将溶液稀释, 然后使用水洗涤。将有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和浓缩。通过使用从 0 至 20% 在己烷中 EtOAc 洗脱的硅胶柱将残渣纯化, 从而得到期望的产物 (90mg, 产率: 65%)。

[1016] 实施例 295: 3-氨基-4-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-4-氧代-丁酸

[1017]

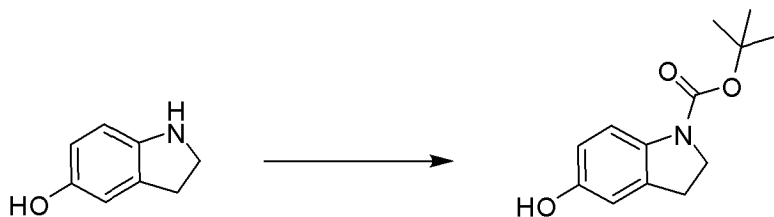


[1018] 在室温下将在二氯甲烷 (1.0mL) 和三氟乙酸 (0.3mL) 中 3-叔-丁氧基羰基氨基-4-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-4-氧代-丁酸叔丁酯 (90mg, 0.16mmol) 的溶液搅拌过夜。将溶剂浓缩后, 通过 HPLC 将残渣纯化, 从而得到白色固体的 TFA 盐 (48mg, 产率: 58%)。ESI-MS: 403.80 (M+H)⁺; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.73-3.51 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.14 (d, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.17-0.99 (m,

3H), 0.86 (s, 9H)。

[1019] 实施例 296 :5-羟基-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯

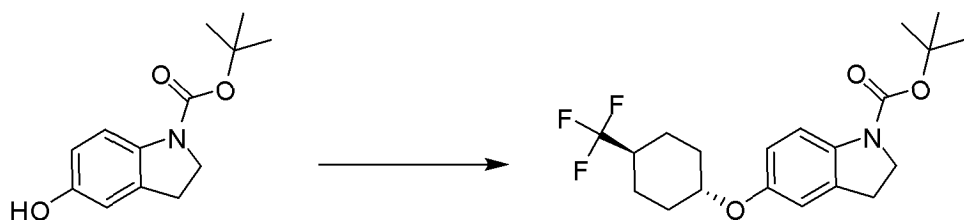
[1020]



[1021] 如 6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔丁酯所述进行合成 (1.1g, 产率: 60%)。ESI-MS: 258.10 (M+23)⁺。

[1022] 实施例 297 :5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯

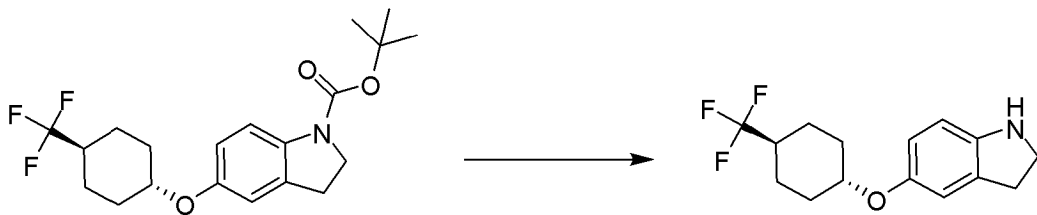
[1023]



[1024] 在 100 °C 下将在 t-BuOH (5mL) 和 2-丁酮 (2.5mL) 中 5-羟基-2,3-二氢-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (0.33g, 1.4mmol), 碳酸铯 (0.93g, 2.8mmol) 和甲磺酸 4-三氟甲基-环己酯 (0.70g, 2.8mmol) 的混合物在密封的小瓶中加热过夜。使用二氯甲烷将混合物处理以形成沉淀。将固体滤去, 然后将滤液浓缩。使用最小量的二氯甲烷将残渣处理, 从而在 2 天期间形成固体。将固体过滤, 然后使用乙醚洗涤, 从而得到期望的产物 (200mg, 产率: 40%)。ESI-MS: 408.20 (M+23)⁺。

[1025] 实施例 298 :5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶

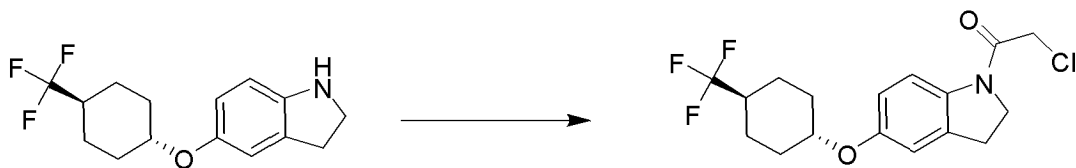
[1026]



[1027] 如 3-氨基-4-[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-4-氧代-丁酸所述进行合成 (130mg, 产率: 88%)。ESI-MS: 286.10 (M+H)⁺。

[1028] 实施例 299 :2-氯代-1-[5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-乙酮

[1029]

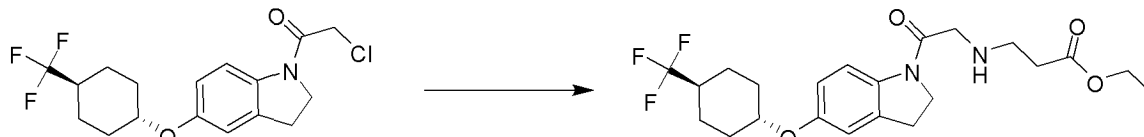


[1030] 在室温下将在二氯甲烷 (2mL) 中 5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶 (130mg, 0.46mmol) 和 DIEA (103uL) 的混合物加入氯乙酰氯 (47uL, 0.59mmol)。

将深色溶液搅拌 30min。将溶剂浓缩,从而得到粗制品。在没有进一步纯化下将粗品之间用于下一步骤中(80mg,产率:77%)。ESI-MS:362.10(M+H)⁺。

[1031] 实施例 300:3-[2-氧代-2-[5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-乙基氨基]-丙酸乙酯

[1032]



[1033] 将在乙腈(2mL)中粗品 2-氯代-1-[5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-乙酮(80mg,0.22mmol),3-氨基-丙酸乙酯的盐酸盐(68mg,0.44mmol)和碳酸钾(98mg,0.71mmol)的混合物加热以回流 4hr。使用水将混合物处理,然后使用乙醚萃取。将有机相经 MgSO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱纯化,从而得到期望的产物(11mg,yield 10%)。ESI-MS:443.20(M+H)⁺。

[1034] 实施例 301:3-[2-氧代-2-[5-(4-三氟甲基-环己基氧基)-2,3-二氢-吡啶-1-基]-乙基氨基]-丙酸

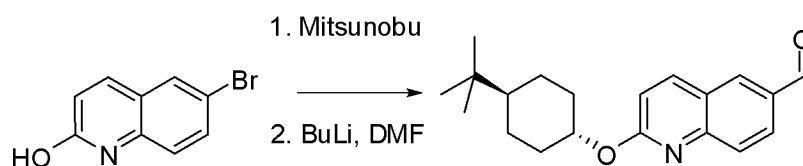
[1035]



[1036] 如 {[6-(4-叔丁基-环己基氧基)-8-甲基-萘-2-基甲基]-氨基}-乙酸所述进行合成(3.8mg,产率:35%)。ESI-MS:415.20(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, MeOD) δ 8.03(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.78(dd, 1H), 4.58(m, 1H), 4.15-4.03(m, 4H), 3.22(t, 2H), 2.79(q, 1H), 2.64(t, 2H), 2.22(m, 1H), 2.11(d, 2H), 1.78-1.69(m, 5H), 1.67-1.56(m, 2H)。

[1037] 实施例 302:2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-6-甲醛

[1038]



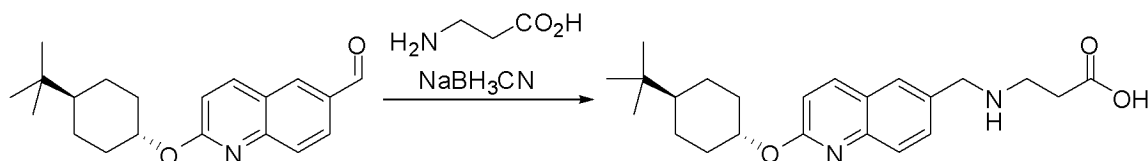
[1039] 将在甲苯(4.754mL,0.04463mol)中 6-溴-喹啉-2-醇(500mg,0.002mol),顺式-叔丁基-环己醇(418.5mg,0.002678mol),和三苯基膦(702.4mg,0.002678mol)的混合物加热以回流,然后将偶氮二甲酸二异丙酯(0.5273mL,0.002678mol)逐滴加入,并且将其搅拌和回流 6 小时。将混合物吸收在 DCM 中,然后经过使用 EtOAc/己烷(0:100至 40:60)的层析法纯化,从而得到产物的白色固体(253mg,30%)。LCMS Rt = 2.82min(m/z = 364.45, M+2, 100%)。

[1040] 在 -78℃ 下将在四氢呋喃(2.6mL,32mmol)中 6-溴-2-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉(115mg,0.317mmol)加入在环己烷(0.48mL,0.95mmol)中 2.0M 的 n-丁基锂,然后搅拌 15min。将 N,N-二甲基甲酰胺(0.12mL,1.6mmol)加入,然后将其搅拌 30 分钟。当反应完成时,将 1M HCl 加入,然后在 -78℃ 下 5min 之后,将 sat. NaHCO₃ 加入,并且使用 EtOAc 萃取。将有机层浓缩,然后使用 PE/EA(0-50%)作为洗脱剂的硅胶层析法将其纯化,从而得

到产物的凝胶 (30.6mg, 31%)。LCMS Rt = 2.49min m/z = 312.51 ([M+1], 100%)。

[1041] 实施例 303 : 3-((2-((反式)-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-6-基)甲基氨基)丙酸

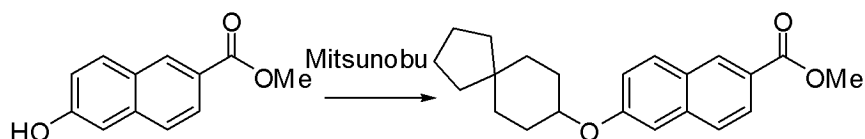
[1042]



[1043] 将在乙醇 (0.7mL, 10mmol) 中 2-(4-叔丁基-环己基氧基)-喹啉-6-甲醛 (30.6mg, 0.0983mmol) 和 β -丙氨酸 (8.75mg, 0.0983mmol) 的溶液加热以回流 2h。将黄色溶液冷却至 rt, 然后将氰基硼氢化钠 (7.41mg, 0.118mmol) 加入, 并且加热以回流 1h。在冷却至 rt 后, 将柠檬酸加入, 然后将其浓缩。将固体悬浮在水中中和过滤, 然后使用水将收集的固体彻底洗涤。固体的 HPLC 纯化得到产物 (7.5mg, 15%)。LCMS Rt = 1.60min m/z = 385.49 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ = 8.14 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.72 (d, J = 10.7Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.29–5.09 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.30 (d, J = 10.9Hz, 2H), 1.94 (d, J = 12.9Hz, 2H), 1.55–1.06 (m, 5H), 0.94 (s, 9H)。

[1044] 实施例 304 : 甲基 6-(螺[4.5]癸烷-8-基氧基)-2-萘甲酸酯

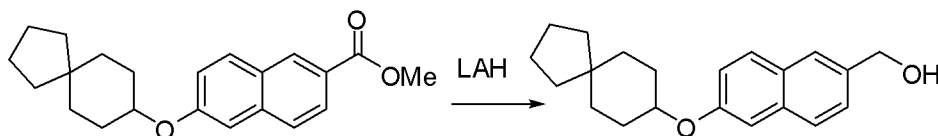
[1045]



[1046] 将在甲苯 (10mL, 0.1mol) 中螺[4.5]癸烷-8-醇 (0.915g, 0.00593mol), 6-羟基-萘-2-羧酸甲酯 (1.00g, 0.00494mol) 和三苯基磷 (1.56g, 0.00593mol) 的混合物加入以回流, 然后将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.17mL, 0.00593mol) 逐滴加入, 并且将其搅拌和回流 6 小时。将混合物吸收至 DCM, 然后经过使用 EtOAc/己烷 (0 : 100 至 40 : 60) 的层析法纯化, 从而得到产物的白色固体 (1.02g, 61%)。LCMS Rt = 2.58min, m/z = 339.34, (M+1, 100%)。

[1047] 实施例 305 : (6-(螺[4.5]癸烷-8-基氧基)萘-2-基)甲醇

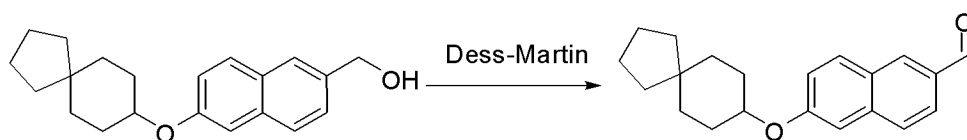
[1048]



[1049] 在 0°C 下将在四氢呋喃 (9mL, 0.1mol) 中 6-(螺[4.5]癸烷-8-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯 (0.312g, 0.000922mol) 和在四氢呋喃中 1.0M 的四氢铝锂 (2.76mL, 0.00276mol) 加入。在 rt 下搅拌 2h 后, 使用 EtOAc 淬灭, 然后将罗谢尔盐加入, 并且在 rt 下搅拌 1h。使用 EtOAc 萃取, c/c 得到产物的白色固体 (257.2mg, 90%)。LCMS Rt = 2.21min m/z = 293.30 ([M-17], 100%)。

[1050] 实施例 306 : 6-(螺[4.5]癸烷-8-基氧基)-2-萘甲醛

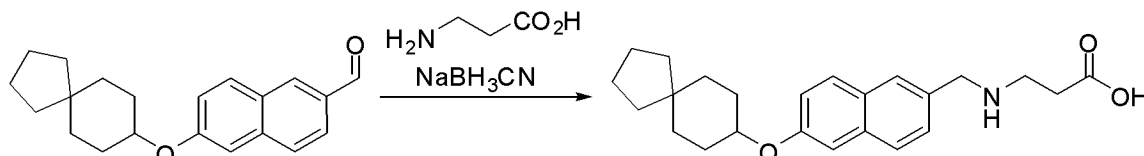
[1051]



[1052] 将在二氯甲烷 (9mL, 100mmol) 中 [6-(螺 [4.5] 癸 -8- 基氧基)-萘 -2- 基]-甲醇 (257.2mg, 0.8285mmol) 加入戴斯 - 马丁氧化剂 (0.492g, 1.16mmol), 然后在室温下搅拌 1 小时。在通过硅胶塞后, 将溶剂浓缩, 从而得到产物的固体 (256mg, 100%)。LCMS Rt = 2.44min m/z = 309.56 ([M+1], 100%)。

[1053] 实施例 307 : 3-((6-(螺 [4.5] 癸烷 -8- 基氧基) 萘 -2- 基) 甲基氨基) 丙酸

[1054]

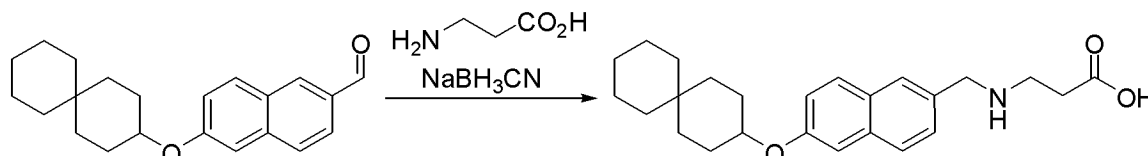


[1055] 将在乙醇 (1mL, 20mmol) 中 6-(螺 [4.5] 癸 -8- 基氧基)-萘 -2- 甲醛 (229.5mg, 0.7441mmol) 和 β -丙氨酸 (66.3mg, 0.744mmol) 的溶液加热以回流 2h。将黄色溶液冷却至 rt, 然后将氰基硼氢化钠 (56.1mg, 0.893mmol) 加入, 并且将其加热以回流 1h。在冷却至 rt 后, 将柠檬酸加入, 然后将其浓缩。使用 DCM 萃取和 prep HPLC 得到产物的白色固体 (88mg, 31%)。LCMS Rt = 1.52min m/z = 382.30 [M+1]。¹HNMR (400MHz, MeOD) δ = 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.7, 8.5Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.3, 8.9Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.09-1.33 (m, 16H)。

[1056] 使用恰当的醇作为初始材料, 将用于制备 3-((6-(螺 [4.5] 癸烷 -8- 基氧基) 萘 -2- 基) 甲基氨基) 丙酸的序列用于合成下列化合物。

[1057] 实施例 308 : 3-((6-(螺 [5.5] 十一烷 -3- 基氧基) 萘 -2- 基) 甲基氨基) 丙酸

[1058]



[1059] 将在乙醇 (0.7mL, 10mmol) 中 6-(螺 [5.5] 十一烷 -3- 基氧基)-萘 -2- 甲醛 (150mg, 0.46mmol) 和 β -丙氨酸 (41.4mg, 0.465mmol) 的溶液加热以回流 2h。将黄色溶液冷却至 rt, 然后将氰基硼氢化钠 (35.1mg, 0.558mmol) 加入, 并且将其加热以回流 1h。在冷却至 rt 后, 将柠檬酸加入, 然后将其浓缩。LCMS 显示 1.59min 396.30 [M+1]。将固体悬浮在水中, 然后使用 DCM 萃取。使用 prep HPLC 的 CC 得到产物 (42mg, 23%)。LCMS Rt = 1.59min m/z = 396.30 [M+1]。¹HNMR (400MHz, MeOD) δ = 7.89 (br. s., 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 2H), 3.34 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.68 (br. s., 4H), 1.55-1.21 (m, 10H)。

[1060] 实施例 309 : 式 (I) 的进一步的化合物

[1061] 将每个下列的式 (I) 的另外的化合物类似于上述那些来制备 :

[1062] 4-(((2-(反式 -4- 叔丁基环己基氧基) 萘 -6- 基) 甲基) 氨基) 丁酸 ;

[1063] (R)-1-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)哌啶-3-羧酸；
[1064] (S)-1-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)哌啶-3-羧酸；
[1065] 4-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)丁酸；
[1066] 5-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)戊酸；
[1067] 6-((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-6-基)甲基)己酸；
[1068] 4-(6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁酸；
[1069] 4-(6-(顺式-4-叔丁基环己基氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丁酸；
[1070] 2-(2-(5-(反式-4-叔丁基环己基氧基)二氢吡啶-1-基)-2-氧代乙基氨基)乙基膦酸；以及

[1071] 3-氨基-4-(5-(反式-4-叔丁基环己基氧基)二氢吡啶-1-基)-4-氧代-丁酸。

[1072] 实施例 310 :式 (I) 的进一步的化合物

[1073] 将每个下列的式 (I) 的另外的化合物类似于上述那些来制备：

[1074] 1-((6-(螺[5.5]十一烷-3-基氧基)萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-羧酸；

[1075] 1-((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)磺酰基)氮杂环丁烷-3-羧酸；

[1076] 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺；

[1077] 5-(2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)乙基)四唑；

[1078] 1-羟基-2-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)乙基膦酸；

[1079] 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)萘-2-基)甲基)氨基)丙基膦酸；

[1080] 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-2-基)甲基)氨基)丙酸；

[1081] 3-(((7-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-3-基)甲基)氨基)丙酸；

[1082] 3-(((7-(反式-4-叔丁基环己基氧基)噌啉-3-基)甲基)氨基)丙酸；

[1083] 3-(((5-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)丙酸；

[1084] 3-(((6-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)丙酸；

[1085] 3-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)喹啉-6-基)甲基)氨基)丙酸；

[1086] 3-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-甲基吡啶-6-基)甲基)氨基)丙酸；

[1087] 3-(((2-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-甲基吡啶-5-基)甲基)氨基)丙酸；

以及

[1088] 3-(((3-(反式-4-叔丁基环己基氧基)-1-甲基吡啶-6-基)甲基)氨基)丙酸。

[1089] 实施例 310 :钙动员

[1090] 对于 S1P_1 受体不是特定的化合物 (例如具有 S1P_3 活性的化合物) 能够导致非期望的副作用。因此, 测试化合物以鉴定对于 S1P_1 活性特定的那些以及具有很少或没有活性的那些, 或对 S1P_3 活性拮抗的那些。因此, 在钙动员检测中测试试验化合物, 从而测定或在人 S1P_1 或人 S1P_3 受体的激动活性, 以及仅在人 S1P_3 受体的拮抗活性。工序基本上如 Davis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841 所述, 将其与下列修订通过引用全部并入。在表达人 S1P_1 , S1P_2 , S1P_3 , S1P_4 或 S1P_5 的从 Millipore (Billerica, MA) 购买的重组 CHEM 细胞中进行钙动员检测。为了检测细胞内游离钙, 将 S1P_1 , S1P_2 , S1P_3 , S1P_4 或 S1P_5 细胞与 FLIPR Calcium 4 染料从 Molecular Devices (Sunnyvale, CA) 中装载。

使用装备有 96-孔分配头的 FLIPR^{TETRA} 对于钙动员将细胞显像。

[1091] 实施例 311 :体内筛选检测

[1092] 循环的淋巴细胞的测量 :将化合物溶解在 30% HPCD 中。通过口服灌胃向小鼠 (C57b1/6 雄性, 6-10 周大) 施用 0.5 和 5mg/kg 的化合物, 将 30% HPCD 包括作为阴性对照。

[1093] 在施用后 5 和 24 小时从后眼眶窦中在短暂异氟烷麻醉下采集血液。将整个血液样品经过血液学检测。使用自动化分析器 (HEMAVETTM3700) 测定外周淋巴细胞计数。通过氟代铬共轭的特定的抗体将外周血淋巴细胞的亚种群染色, 然后使用荧光活化细胞分选器 (FACSCALIBURTM) 将其检测。将三只小鼠用于检测各筛选的化合物的淋巴细胞耗尽活性。

[1094] 在短如 4 小时或更短至长如 48 小时或更长的时间下式 (I) 的化合物能够引起完全的淋巴细胞减少症。在一些条件下, 在 5 小时下式子的化合物能够引起完全的淋巴细胞减少症, 和在 24 小时下部分的淋巴细胞减少症。要求引起淋巴细胞减少症的剂量能够在范围 (例如, 0.001mg/kg 至 100mg/kg ;或 0.01mg/kg 至 10mg/kg) 中。剂量能够是 10mg/kg 或更小, 例如 5mg/kg 或更小, 1mg/kg 或更小, 或 0.1mg/kg 或更小。

[1095] 实施例 312 :心脏作用的评价

[1096] 报道的非期望的 S1P 激动剂的作用之一能够例如心动过缓。进行检测以确定试验化合物对于心脏功能的作用。使用 ECG genie 记录系统将化合物对于心脏功能的作用监控。在施用前后记录意识清醒的小鼠 (C57b1/6 雄性, 6-10 周大) 的 ECG。通过口服灌胃施用化合物。将三只小鼠用于评价各化合物的心率作用。发现在治疗水平下的化合物对于心率具有很少或无作用。

[1097] 本文中使用的缩写具有在临床、化学和生物领域内它们的常规的含义。如果有任何不一致, 以包括任何定义的本公开为主。

[1098] 将本文中引用的每个和所有专利、专利申请、和公布的公开的全部通过引用方式明确地并入本文中该公开内。在本公开的范围, 讨论了本公开的示意性实施方案以及向可能的改变给出了参考文献。对于本领域技术人员没有违背本公开的范围的在公开中的这些和其他改变和修订将是明显的, 以及应当理解, 该公开和所述的权利要求不受本文所示示意性实施方案的限制。