

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 10 月 11 日 (11.10.2012) WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2012/136111 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 277/56 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2012/073192

(22) 国际申请日:

2012 年 3 月 28 日 (28.03.2012)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201110083374.0 2011 年 4 月 2 日 (02.04.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李松 (LI, Song) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 钟武 (ZHONG, Wu) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 林忠宝 (LIN, Zhongbao) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 王晓奎 (WANG, Xiaokui) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 刘洪英 (LIU, Hongying) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 谢云德 (XIE, Yunde) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 赵国明 (ZHAO, Guoming) [CN/CN];

中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 郑志兵 (ZHENG, Zhibing) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 肖军海 (XIAO, Junhai) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 李行舟 (LI, Xingzhou) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PHENYLPROPIONIC ACID COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯丙酸化合物、其制备方法及其医药用途

(57) Abstract: Disclosed is as represented by Formula I a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention can be used as an immunosuppressant. By regulating the transport of leukocytes, and by regulating the cellular transport of lymphocytes, the lymphocytes are gathered in secondary lymphoid tissues, thus improving the integrity of blood vessels to allow for immunosuppression effect, anti-inflammatory activity, and hemostatic effect.

(57) 摘要:

本发明公开了通式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以作为免疫抑制剂, 通过调节白细胞运输, 调节淋巴细胞细胞转运, 使淋巴细胞聚集在次级淋巴组织, 提高血管的完整性而发挥免疫抑制作用, 抗炎活性以及止血作用。

WO 2012/136111 A1

苯丙酸化合物、其制备方法及其医药用途

技术领域

本发明属于医药化工领域，涉及苯丙酸化合物或其药学上可接受的盐、包含它们的药物组合物、它们的制备方法、以及它们的医药用途。这些化合物是 $S1P_1$ /EDG1 受体激动剂，通过调节白细胞运输，调节淋巴细胞细胞转运，使淋巴细胞聚集在次级淋巴组织，提高血管的完整性而发挥免疫抑制作用，抗炎活性以及止血作用。

背景技术

已经证实免疫抑制药和抗炎药可用于许多自身免疫性疾病和慢性炎性疾病（包括系统性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I 型糖尿病、炎性肠病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、多发性硬化以及其它疾病，例如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、银屑病、自身免疫性肌炎、韦格纳肉芽肿病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病、特应性皮炎和哮喘、慢性肺病、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征和脓毒病。还证实它们可用于治疗癌症、淋巴瘤和白血病的化疗方案。

尽管上述各种疾病的基础发病机理可能完全不同，但是它们的共同之处是激活免疫系统以及出现各种自身抗体、自反应性淋巴细胞和/或激活参与先天免疫的细胞。这样的自反应性可能是部分因为丧失体内平衡控制而造成，正常的免疫系统在体内平衡控制下运行。类似地，在骨髓或器官移植之后，宿主免疫细胞识别外来的组织抗原，并开始产生细胞应答和体液应答，包括导致移植排斥反应的抗体、细胞因子和细胞毒性淋巴细胞。

自身免疫作用或排斥作用的一种最终后果是增加血管通透性以及由炎性细胞和它们释放的介质引起的组织破坏作用。抗炎药（例如 NSAID）主要通过阻滞上述介质的作用或分泌而起作用，但不能改善疾病的免疫基础。另一方面，细胞毒性药（例如环磷酰胺）以非特异性方式作用，使得正常应答和自身免疫应答均被阻断。事实上，与死于

自身免疫性疾病一样，用这样的非特异性免疫抑制药治疗的患者很可能死于感染。

环孢菌素 A 是一种预防移植器官排斥反应的药物。FK-506 是另一种被批准用于预防移植器官（尤其是肝脏移植）排斥反应的药物。身体免疫系统动员它的巨大天然保护因子库以排斥移植的外来蛋白，环孢菌素 A 和 FK-506 就是通过抑制免疫系统而起作用。环孢菌素 A 被批准用于治疗严重的银屑病，并且已被欧洲管理机构批准用于治疗特应性皮炎。

尽管环孢菌素 A 和 FK-506 有效延迟或抑制移植排斥反应，但是它们可引起多种不良副作用，包括肾毒性、神经毒性和胃肠不适。因此，仍然需要开发没有上述副作用的免疫抑制剂，并且也非常需要这样的免疫抑制剂。

免疫抑制剂 FTY720 是目前已经上市的用于治疗多发性硬化的药物。FTY720 在哺乳动物体内代谢为鞘氨醇 1-磷酸受体的有效激动剂化合物。激动鞘氨醇 1-磷酸受体将调节白细胞运输，诱导淋巴细胞（T 细胞和 B 细胞）在淋巴结中聚集而不会造成淋巴细胞缺乏，并且不破坏脾构造，由此干扰 T 细胞依赖性抗体应答。S1P 受体激动剂迹通过增强内皮完整性以及抑制激活免疫系统引发的血管损伤而具有抗炎特性。需要这样的免疫抑制和消炎作用来防止器官移植后的排斥反应，治疗自身免疫性疾病以及治疗主要缺陷在于血管完整性的疾病，例如急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征和脓毒病。

鞘氨醇 1-磷酸是有生物活性的鞘脂类代谢物，由造血细胞分泌，贮存在血小板内并从活血小板释放。它作为激动剂作用于 G 蛋白偶联受体家族以调节细胞增殖、分化、存活以及运动。

给予动物鞘氨醇 1-磷酸将诱导外周血中淋巴细胞聚集到次级淋巴器官，由此产生有用的治疗性免疫抑制作用。然而，鞘氨醇 1-磷酸还具有心血管及支气管收缩作用，这类作用限制了它作为治疗药物的用途。静脉给予鞘氨醇 1-磷酸将使大鼠的心率减少、心室收缩减弱和血压降低。在人气道平滑肌细胞中，鞘氨醇 1-磷酸调节促进支气管

收缩、气道炎症以及哮喘中气道重塑的收缩、细胞生长以及细胞因子的产生。鞘氨醇 1-磷酸的不良作用与它对所有 S1P 受体的非选择性有效激动剂活性有关。

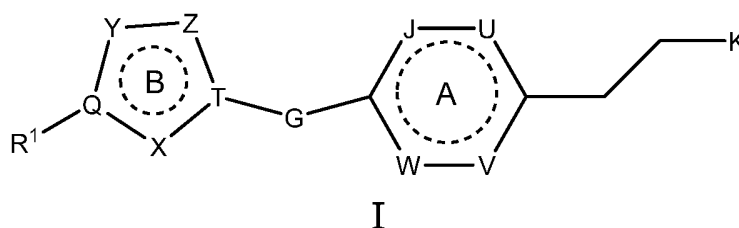
因此需要寻找 S1P₁/Edg1 受体的激动剂，它们相对 S1P₃/Edg3 受体具有选择性。S1P₁/Edg1 受体选择性激动剂相对现有疗法具有优势，拓宽了淋巴细胞聚集药和血管完整药的治疗窗，使得在较高给药剂量下具有更好的耐受性，因此提高单一疗法的功效。

虽然免疫抑制剂和抗炎剂主要用于治疗骨髓、器官以及移植物的排斥反应，但是这些化合物的其它用途包括治疗关节炎（特别是类风湿性关节炎）、胰岛素依赖性糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化、银屑病、炎症肠病、节段性回肠炎、红斑狼疮、哮喘、变态反应、慢性肺病、急性肺损伤、急性呼吸道疾病、脓毒病等。

发明内容

本发明者在研究中出人意料发现下面的通式 I 化合物是 S1P₁/EDG1 受体激动剂，其通过调节白细胞运输，调节淋巴细胞细胞转运，使淋巴细胞聚集在次级淋巴组织，提高血管的完整性而发挥免疫抑制作用，抗炎活性以及止血作用。

因此，本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐：



其中：

K 独立地选自 $-COOH$, $-PO_3H$, $-PO_2H_2$, $-SO_3H$, $-O(PO_3)H$;

U、V、W 和 J 独立地选自 $-C(R^2)-$ 和 $-N-$ ，构成取代或者未被取代的六元芳香环；

其中 R^2 独立地选自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基，

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH 和 C_{1-8} 烷氧基；

A 环和 B 环（分别表示六元芳香杂环或者苯环和五元芳香杂环，虚线表示 1-3 个双键）可以直接连接或者通过 G 连接；

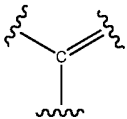
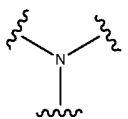
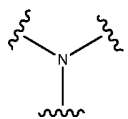
其中 A 环和 B 环可以直接连接时，J 和 W 同时为 -N=；

其中 G 可以是 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基，-N-R³-、-O-R³-、-S-R³-、-Se-R³-、-C(=O)-R³-、-C(=O)NH-R³-、-C(=O)O-R³-、-C(=S)-R³-、-C(=S)NH-R³-、-C(=Se)-R³-、-C(=Se)NH-R³-；

其中所述 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

R³ 可以是 H、 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基，其中所述的 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

X、Y 和 Z 独立地选自 -C(R⁴)=、-C(=R⁵)-、-O-、-N=、-N(R⁶)-、-S-和 -Se-，这样所得的环与 Q 和 T 构成杂环；

Q 和 T 独立地选自  或 ，其中 Q 和 T 不同时为 ；

R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基，上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

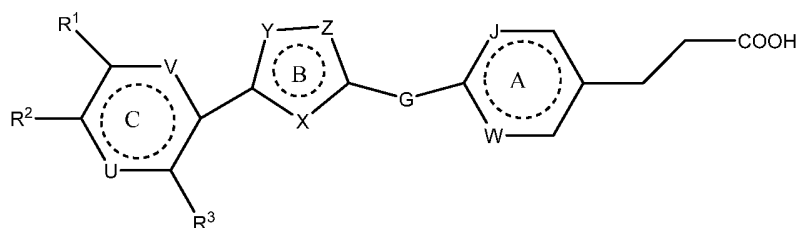
R¹ 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基和噻唑基，其中所述各基团任选自以下取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、-NR⁷R⁸、-NO₂、苯基、苄基、苄氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基和 C_{2-6} 酰氧基，上述苯基、苄基和苄氧基可以被 1 - 3 个以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NR⁷R⁸、-NO₂；

R⁷ 和 R⁸ 独立地选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C_{1-6} 烷氧基；

R^7 和 R^8 可以与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C_{1-6} 烷氧基。

本发明的一个优选实施方案中, 包含这样式 I 的化合物: 其中 U、V、J 和 W 为 -CH-。

本发明的一个优选实施方案中, 通式 I 化合物为式 Ia 的化合物或其可药用盐:



(I a)

其中:

上述的 J 和 W 独立地选自 $-C(R^4)-$ 和 $-N-$, 构成取代或者未被取代的六元芳香环;

其中 R^4 独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基,

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH 和 C_{1-8} 烷氧基;

A 环和 B 环可以直接连接或者通过 G 连接;

其中 A 环和 B 环可以直接连接时, J 和 W 同时为 $-N=$;

其中 G 可以是 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, $-N-R^4-$ 、 $-O-R^4-$ 、 $-S-R^4-$ 、 $-Se-R^4-$ 、 $-C(=O)-R^4-$ 、 $-C(=O)NH-R^4-$ 、 $-C(=O)O-R^4-$ 、 $-C(=S)-R^4-$ 、 $-C(=S)NH-R^4-$ 、 $-C(=Se)-R^4-$ 、 $-C(=Se)NH-R^4-$;

其中所述 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被选自以下 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基基团取代;

R^4 可以是 H、 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基,

C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基取代;

X、Y 和 Z 独立地选自 -C(R⁴)=、-C(=R⁵)-、-O-、-N=、-N(R⁶)-、-S-和-Se-;

R⁵、R⁶和 R⁷各自独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 烷氧基, 上述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 烷氧基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基及 C₁₋₄ 烷氧基取代;

U 和 V 各自任选独立地选自 C 和 N;

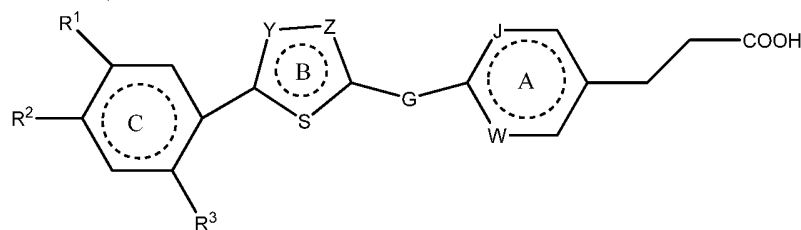
R¹, R²和 R³各自任选独立地选自以下取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、-NR⁸R⁹、-NO₂、苯基、苄基、苄氧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯氧基、C₂₋₆ 炔氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷硫基和 C₂₋₆ 酰氧基, 上述苯基、苄基和苄氧基可以被 1-3 个以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NR⁷R⁸、-NO₂;

R⁸和 R⁹独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基, 其中所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基和 C₂₋₆ 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C₁₋₆ 烷氧基;

R⁸和 R⁹可以与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C₁₋₆ 烷氧基。

上述 C 环可以是六元芳香杂环或者苯环, 虚线表示 1-3 个双键。

本发明的另一个实施方案中, 通式 I 化合物为式 I b 的化合物或者其药学上可接受的盐:



(I b)

其中:

上述的 J 和 W 独立地选自 $-C(R^4)-$ 和 $-N-$, 构成取代或者未被取代的六元芳香环;

其中 R^4 独立地选自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基,

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 和 C_{1-8} 烷氧基;

A 环和 B 环通过 G 连接;

其中 G 有选自以下基团: C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, $-N-R^4-$ 、 $-O-R^4-$ 、 $-S-R^4-$ 、 $-Se-R^4-$ 、 $-C(=O)-R^4-$ 、 $-C(=O)NH-R^4-$ 、 $-C(=O)O-R^4-$ 、 $-C(=S)-R^4-$ 、 $-C(=S)NH-R^4-$ 、 $-C(=Se)-R^4-$ 、 $-C(=Se)NH-R^4-$;

其中所述 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^4 可以是 H 、 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

Y 和 Z 独立地选自 $-C(R^5)=$ 和 $--N=$;

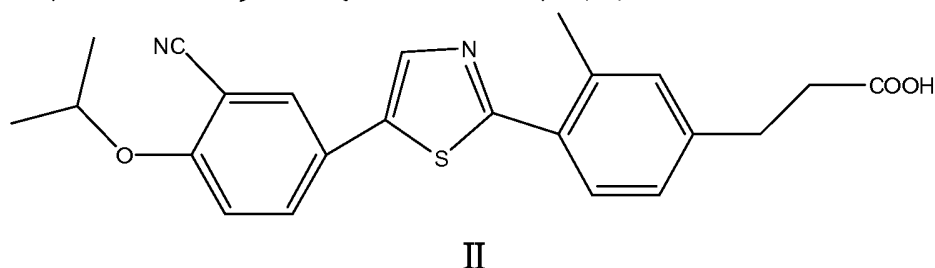
R^5 可以选自以下基团作为取代基: $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基, 上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^1 , R^2 和 R^3 各自任选独立地选自以下取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、苯基、苄基、苄氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基和 C_{2-6} 酰氧基, 上述苯基、苄基和苄氧基可以被 1 - 3 个以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$;

R^6 和 R^7 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷氧基;

R^6 和 R^7 可以与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C_{1-6} 烷氧基。

本发明的另一方面涉及式 II 化合物的制备方法



其中该方法进一步说明见下面反应路线 3。

根据本发明, 本发明通式 I 化合物或其可药用盐进一步优选自下面具体化合物或者这些化合物的药学上可接受的盐, 如下面的表 1 所示:

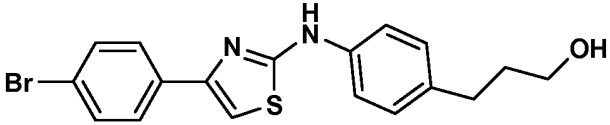
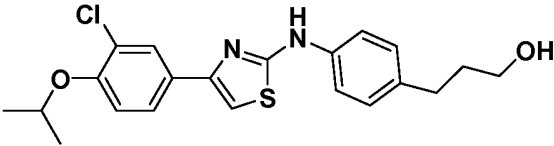
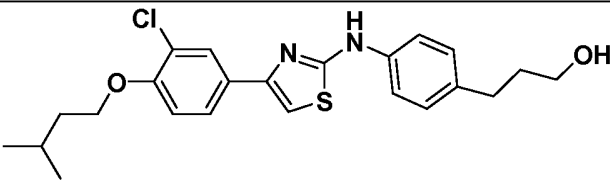
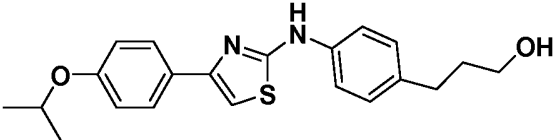
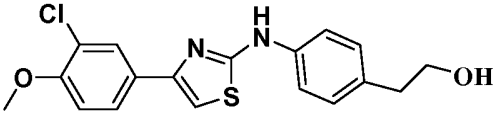
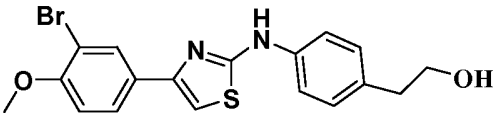
表 1: 本发明的部分具体的化合物

实施例 编号	化合物名称	结构式
6	3-(4-(2-(4-异丙氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
7	3-(4-(2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
8	3-(4-(2-(4-环戊氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
9	3-(4-(2-(4-异丁氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
10	3-(4-(2-(4-环丁氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	

11	3-(4-(2-(4-丁氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
12	3-(4-(2-(4-丙氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺)苯基)丙酸	
15	3-(4-((5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
16	3-(4-((5-(4-异丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
17	3-(4-((5-(4-丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
18	3-(4-((5-(4-丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
19	3-(4-((5-(4-环戊氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
20	3-(4-((5-(4-苄氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
21	3-(4-((5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
22	3-(4-((5-(4-溴苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
23	3-(4-((5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
24	3-(4-((5-(4-氯苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	

25	3-(4-((5-(4-正己氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸	
45	3-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
47	3-(4-(4-(3-溴-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
48	3-(4-(4-(3-溴-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
49	3-(4-(4-(3-溴-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
50	3-(4-(4-(3-溴-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
51	3-(4-(4-(3-溴-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
52	3-(4-(4-(3-溴-4-苄氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
54	3-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
56	3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	

57	3-(4-(4-(3-氯-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
58	3-(4-(4-(3-氯-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
59	3-(4-(4-(3-氯-4-异丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
60	3-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
61	3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
62	3-(4-(4-(3-氯-4-苄氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸	
64	2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸	
66	2-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸	
67	3-(4-(4-(4-环丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇	
68	3-(4-(4-(4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇	

69	3-(4-(4-(4-溴苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇	
70	3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇	
71	3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇	
72	3-(4-(4-(4-异丙基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇	
74	2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙醇	
75	2-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙醇	

本发明还涉及药物组合物，其包括通式 I 化合物或其可药用盐，或通式 Ia 化合物或其可药用盐，或通式 Ib 化合物或其可药用盐，或它们的具体化合物，及药用载体或赋形剂。

本发明还涉及通式 I 化合物或其可药用盐，或通式 Ia 化合物或其可药用盐，或通式 Ib 化合物或其可药用盐，或它们的具体化合物在制备用于治疗免疫调节异常的药物中用途。

本发明还涉及治疗哺乳动物患者中免疫调节异常的方法，该方法包括给予所述患者治疗所述免疫调节异常有效量的式 I 化合物。

在本发明中，所述免疫调节异常选自以下的自身免疫性疾病或慢性炎性疾病：系统性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I 型糖尿病、炎性肠病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、多发性硬化、节段性回肠炎、

溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、银屑病、自身免疫性肌炎、韦格纳肉芽肿病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病和哮喘。

进一步讲，所述免疫调节异常是骨髓或器官移植排斥反应或移植物抗宿主病。

进一步说明的是，其中所述免疫调节异常选自器官或组织移植、移植引起的移植物抗宿主病、自身免疫综合征，包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I 型糖尿病、葡萄膜炎、后葡萄膜炎、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、感染后自身免疫性疾病（包括风湿热和感染后肾小球肾炎）、炎性和高增生性皮肤病、银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、红斑狼疮、痤疮、斑秃、角膜结膜炎、春季结膜炎、贝切特氏病相关性葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫斯眼病、伏格特-小柳-原田综合征、结节病、花粉变态反应、可逆阻塞性气道疾病、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、尘埃性哮喘、慢性或顽固性哮喘、晚期哮喘和气道高反应性、支气管炎、胃溃疡、局部缺血疾病和血栓形成引起的血管损伤、缺血性肠病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、热灼伤相关性肠损伤、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、偏头痛、鼻炎、湿疹、间质性肾炎、古德帕斯彻综合征、溶血性尿毒症综合征、糖尿病性肾病、多发性肌炎、格-巴二氏综合征、梅尼埃尔氏病、多神经炎、多发性神经炎、单神经炎、神经根病、甲状腺机能亢进、突眼性甲状腺肿、纯红细胞再生障碍、再生障碍性贫血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、粒细胞缺乏症、恶性贫血、巨红细胞性贫血、红细胞发生不能、骨质疏松症、结节病、肺纤维症、特发性间质性肺炎、皮炎、寻常白斑病、寻常鱼鳞病、光过敏、皮肤 T 细胞淋巴瘤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合

征、结节性多动脉炎、非炎性心肌病、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、斯耶格伦综合征、肥胖症、嗜酸性筋膜炎、牙龈损伤、牙周组织损伤、牙槽骨损伤、牙骨质损伤、肾小球肾炎、男性型脱发或老年性脱发（通过预防脱发或者使头发萌生和 / 或促进头发产生及头发生长进行治疗）、肌肉萎缩症、脓皮病和赛塞利综合征、阿狄森氏病、在进行保存、移植或患上缺血性疾病时发生的器官缺血-再灌注损伤、内毒素休克、假膜性结肠炎、药物或辐射引起的结肠炎、缺血性急性肾功能不全、慢性肾功能不全、肺氧或药物引起的中毒症、肺癌、肺气肿、白内障、铁质沉着病、色素性视网膜炎、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕形成、角膜碱烧伤、皮炎多形性红斑、线状 IgA 大疱性皮炎和水泥性皮炎、龈炎、牙周炎、脓毒病、胰腺炎、由环境污染、衰老、致癌作用、癌转移和低气压病引起的疾病、组胺或白三烯-C4 释放引起的疾病、贝切特氏病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝坏死、由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧引起的坏死、乙型肝炎、非甲 / 非乙型肝炎、肝硬化、酒精性肝硬化、肝衰竭、暴发性肝衰竭、迟发性肝衰竭、急性肝衰竭、化疗作用的扩大、巨细胞病毒感染、HCMV 感染、爱滋病 (AIDS)、癌症、老年性痴呆、创伤和慢性细菌感染。

根具体讲，其中所述免疫调节异常选自

- 1) 多发性硬化，
- 2) 类风湿性关节炎，
- 3) 系统性红斑狼疮，
- 4) 银屑病，
- 5) 移植器官或组织的排斥反应，
- 6) 炎性肠病，
- 7) 源自淋巴的恶性肿瘤，
- 8) 急性和慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤
- 9) 胰岛素和非胰岛素依赖性糖尿病。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物患者中免疫调节异常，器官移植排斥，呼吸道疾病或病症，炎症，血管相关疾病或病症的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明还包括一种治疗需要这种治疗的哺乳动物患者的呼吸道疾病或病症的方法，该方法包括给予所述患者治疗所述呼吸道疾病或病症有效量的式 I 化合物或。本实施方案包括在以上方法中，其中所述呼吸道疾病或病症选自哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫综合征、婴儿呼吸窘迫综合征、咳嗽、嗜酸性肉芽肿、呼吸道合胞病毒细支气管炎、支气管扩张、特发性肺纤维化、急性肺损伤和闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎。

本发明还包括一种治疗需要这种治疗的患者的血管完整相关性疾病或病症的方法，其中所述疾病或病症选自血管性水肿、血管炎、局部缺血疾病和血栓形成引起的血管损伤、缺血性肠病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、热灼伤相关性肠损伤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、在进行保存、移植或患上缺血性疾病时发生的器官缺血-再灌注损伤、内毒素休克、假膜性结肠炎、药物或辐射引起的结肠炎、缺血性急性肾功能不全、慢性肾功能不全、肺氧或药物引起的中毒症、脓毒病、胰腺炎、组胺或白三烯-C4 释放引起的疾病、由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧引起的坏死、老年性痴呆和创伤，该方法包括给予所述患者治疗所述疾病或病症有效量的式 I。

本发明还包括一种治疗需要这种治疗的患者的脑水肿或肺水肿相关性疾病或病症的方法，该方法包括给予所述患者治疗所述疾病或病症有效量的式 I 化合物。在本实施方案中包括选自以下的疾病或病症：休克、脓毒病、急性呼吸窘迫综合征和脑水肿。

本实施方案也包括在以上方法中，其中所述患者也患有呼吸道疾病或病症。

本实施方案也包括在以上方法中，其中所述患者也患有心血管疾病或病症。

本发明要求的化合物也包括其药学上可接受的盐和水合物。药学上可接受的盐包括金属(无机)盐和有机盐,本领域技术人员众所周知的是根据物理化学稳定性、流动性、吸湿性和溶解性选择合适的盐形式。本领域技术人员能够理解的是药学上可接受的盐包括但不限于无机酸的盐例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、氢溴酸盐和硝酸盐,或者有机酸的盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或双羧酸盐、水杨酸盐和硬脂酸盐。类似地,药物可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵(尤其是仲胺的铵盐)。因为上文指出的原因,本发明的优选盐包括钾盐、钠盐、钙盐和铵盐。式 I 化合物的晶型、水合物和溶剂合物也包括在本发明范围内。

对于本说明书来讲,“药物可接受的水合物”是指本发明化合物与一个或多个水分子结晶形成的水合物形式。本发明式 I 化合物可包含一个或多个不对称中心,由此能够以外消旋物和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物以及各非对映异构体形式存在。本发明包括所有以上异构体形式的式 I 化合物。

本发明部分化合物包含烯属双键,除非另有说明,否则这些双键包括 E 型和 Z 型几何异构体。

本发明部分化合物可能存在不同的氢连接点,称为互变异构体。这样的例子可以是称为酮-烯醇互变异构体的酮及其烯醇形式。式 I 化合物包括各互变异构体以及它们的混合物。

式 I 化合物可以被分离为对映异构体的非对映异构体对,例如用合适的溶剂(例如甲醇、乙酸乙酯或它们的混合物)通过分步结晶分离。由此获得的对映异构体对可以通过常规方法(例如采用旋光酸作为拆分剂)分离为各立体异构体。或者,采用已知构型的纯净的旋光原料或试剂,通过立体有择合成法可以得到通式 I 化合物的对映异构体。

本发明还包括一种或多种立体异构体形式的式 I 化合物的基本纯净形式或者立体异构体混合物形式。本发明包括所有这样的异构体。

由于本发明化合物具有 SIP_1 /Edg1 激动剂活性，所以是可用于治疗或预防自身免疫性或慢性炎症性疾病的免疫调节剂。在适宜免疫抑制的情况下，本发明化合物可用于抑制免疫系统，例如可用于骨髓、器官或移植物排斥反应、自身免疫性或慢性炎症性疾病，包括系统性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I 型糖尿病、炎症肠病、胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、多发性硬化、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、银屑病、自身免疫性肌炎、韦格纳肉芽肿病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病和哮喘。本发明化合物还可用于提高血管完整性。

更具体地讲，本发明化合物可用于治疗或预防选自以下的疾病或病症：器官或组织移植、移植引起的移植物抗宿主病、自身免疫综合征，包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I 型糖尿病、葡萄膜炎、后葡萄膜炎、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、感染后自身免疫性疾病（包括风湿热和感染后肾小球肾炎、炎症和高增生性皮肤病、银屑病、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、红斑狼疮、痤疮、斑秃、角膜结膜炎、春季结膜炎、贝切特氏病相关性葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫斯眼病、伏格特-小柳-原田综合征、结节病、花粉变态反应、可逆阻塞性气道疾病、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、尘埃性哮喘、慢性或顽固性哮喘、晚期哮喘和气道高反应性、支气管炎、胃溃疡、局部缺血疾病和血栓形成引起的血管损伤、缺血性肠病、炎症肠病、坏死性小肠结肠炎、热灼伤相关性肠损伤、乳糜泻、直肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、偏头痛、鼻炎、湿疹、间质性肾炎、古德帕斯彻综合征、溶血性尿毒症综合征、糖尿病性肾病、多发性肌炎、格一巴二氏综合征、梅尼埃尔氏病、多神经炎、多发性神经炎、单神经炎、神经根病、甲状腺功能亢进、突眼性甲状腺肿、纯红细胞再生障碍、再生障碍性贫血。

血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、粒细胞缺乏症、恶性贫血、巨红细胞性贫血、红细胞发生不能、骨质疏松症、结节病、肺纤维症、特发性间质性肺炎、皮炎、寻常白斑病、寻常鱼鳞病、光过敏、皮肤T细胞淋巴瘤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、结节性多动脉炎、非炎性心肌病、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、斯耶格伦综合征、肥胖症、嗜酸性筋膜炎、牙龈损伤、牙周组织损伤、牙槽骨损伤、牙骨质损伤、肾小球肾炎、男性型脱发或老年性脱发（通过预防脱发或者使头发萌生和/或促进头发产生及头发生长进行治疗）、肌肉萎缩症、脓皮病和赛塞利综合征、阿狄森氏病、在进行保存、移植或患上缺血性疾病时发生的器官缺血一再灌注损伤、内毒素休克、假膜性结肠炎、药物或辐射引起的结肠炎、缺血性急性肾功能不全、慢性肾功能不全、肺氧或药物引起的中毒症、肺癌、肺气肿、白内障、铁质沉着病、色素性视网膜炎、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕形成、角膜碱烧伤、皮炎多形性红斑、线状IgA大疱性皮炎和水泥性皮炎、龈炎、牙周炎、脓毒病、胰腺炎、由环境污染、衰老、致癌作用、癌转移和低气压病引起的疾病、组胺或白三烯-C₄释放引起的疾病、贝切特氏病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝坏死、由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧引起的坏死、乙型肝炎、非甲/非乙型肝炎、肝硬化、酒精性肝硬化、肝衰竭、暴发性肝衰竭、迟发性肝衰竭、慢性加急性肝衰竭、化疗作用的扩大、巨细胞病毒感染、HCMV感染、爱滋病、癌症、老年性痴呆、创伤和慢性细菌感染。

本发明化合物还可用于治疗或预防阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)。

本发明实施方案还包括一种对需要这种治疗的哺乳动物患者预防或治疗移植抵抗或者器官或组织的移植排斥反应的方法，该方法包括给予治疗有效量的式 I 化合物。

本发明另一种实施方案是一种对需要这种抑制的哺乳动物患者抑制免疫系统的方法，该方法包括给予所述患者抑制免疫系统有效量的

式 I 化合物。

更具体地讲，本文介绍的方法包括一种治疗或预防骨髓或器官移植排斥反应的方法，该方法包括给予需要这种治疗或预防的哺乳动物患者治疗或预防骨髓或器官移植排斥反应有效量的式 I 化合物或者它们的药学上可接受的盐或水合物。

本发明化合物还可用于治疗呼吸道疾病或病症，例如哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫综合征、婴儿呼吸窘迫综合征、咳嗽、嗜酸性肉芽肿、呼吸道合胞病毒细支气管炎、支气管扩张、特发性肺纤维化、急性肺损伤和闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎。

此外本发明化合物是 SIP_1 /Edg1 受体的选择性激动剂，其选择性优于 SIP_3 /Edg3 受体。Edg1 选择性激动剂优于现有的疗法，拓宽了淋巴细胞聚集剂的治疗窗，使得在较高给药剂量下有更好的耐受性，因此提高了单一疗法的功效。

本发明的药物组合物可以各种药物制剂形式使用，其包含药物可接受的载体以及式 I 或者它们的药学上可接受的盐或水合物。作为所述制剂的一种优选实施方案是在制剂中还可包括第二种免疫抑制剂。其它免疫抑制剂的例子包括但不限于硫唑嘌呤、布喹那钠、脱氧精胺菌素、mizaribine、霉考酚酸吗啉代酯、环孢菌素、FK-506、雷帕霉素、FTY720 和 ISAtx247 (Isotechnika)，将式 I 化合物与其它免疫抑制剂（包括上述的一种或多种免疫抑制剂）联合给药的方法也包括在本发明中。

本发明化合物（包括它们的盐和水合物）可用于治疗自身免疫性疾病，包括预防骨髓移植、外来器官移植物的排斥反应和 / 或相关的疾患和疾病。

本发明化合物可以通过任何方式给药，只要这种方式可使活性成分化合物与温血动物体内的作用部位有效接触。例如，可以通过口服、局部（包括透皮给药）、眼、口腔、鼻内、吸入、阴道内、直肠、脑池内和胃肠外给药。此处使用的术语“胃肠外”是指包括以下的给

药模式：皮下、静脉内、肌内、关节内注射或输注、胸骨肉和腹膜内给药。

本发明化合物可以通过用于联合药物的任何常规方法以单独的制剂或组合的治疗剂给予。可以仅仅给予这些治疗剂本身，但是通常结合药用载体给药，药用载体根据所选给药途径和标准药学实践来选择。

药剂量将取决于接受者的年龄、健康和体重、疾病的严重程度、联合疗法的类型（如果有的话）、治疗频率和所需效果的性质。通常，活性成分化合物的日剂量为约 0.1—2000 毫克/天。通常，每天分 1 次或多次给予 1-100 毫克可有效获得所需疗效。这些剂量是治疗自身免疫性疾病、预防外来器官移植排斥反应和/或相关疾患和疾病的有效量。

活性成分可以固体剂型（例如胶囊剂、片剂、锭剂、糖锭剂、颗粒剂和散剂）或液体剂型（酏剂、糖浆剂、乳剂、分散体和混悬剂）口服给予。活性成分还可以无菌液体剂型（例如分散体、混悬剂或溶液剂）胃肠外给药。其它剂型也可用于给予活性成分，例如用于局部给药的软膏剂、乳膏剂、滴剂、透皮贴剂或散剂，用于眼部给药的眼用溶液剂或混悬剂（即滴眼剂），用于吸入或鼻内给药的气雾剂或粉末组合物，或者用于直肠或阴道给药的乳膏剂、软膏剂、喷雾剂或栓剂。

明胶胶囊剂包含活性成分和粉末载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片剂。片剂和胶囊剂均可制备为缓释产品，用于在数小时内连续释放药物。压制片剂是包糖衣或薄膜包衣的，以便遮蔽任何不良味道并且使片剂与空气隔绝，或者是肠溶包衣的，用于在胃肠道中选择性崩解。

口服液体剂型可以包含着色剂和矫味剂，从而增加患者的接受度。

一般而言，水、合适的油、盐水、葡萄糖水溶液以及相关的糖溶液和二元醇（例如丙二醇或聚乙二醇）是用于胃肠外溶液剂的合适载体。胃肠外给药的溶液剂优选包含活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂，如果需要，还可包含缓冲物质。抗氧化剂（例如单独的亚硫酸氢

钠、亚硫酸钠、抗坏血酸或它们的组合)是合适的稳定剂。还可使用柠檬酸及其盐和乙二胺四乙酸钠。胃肠外溶液剂还可包含防腐剂,例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和三氯叔丁醇。

对于吸入给药,本发明化合物可以方便地以气溶胶喷雾给药,气溶胶喷雾由压力包装或喷雾器产生。本发明化合物还可以粉末形式给予,粉末可用于配制,可以借助于吹入粉末吸入器吸入粉末组合物。吸入法的优选给药系统是定量吸入(MDI)气雾剂,它可配制为式 I 化合物在合适抛射剂(例如碳氟化合物或碳氢化合物)中的混悬剂或溶液剂。

对于眼部给药,眼用制剂可以配制为在适当眼用溶媒中具有合适重量百分数的式 I 化合物化合物的溶液或混悬液,这样化合物与眼表面的接触维持足够长的时间,从而允许化合物渗过眼的角膜和内区。

本发明还包括如下的(1)-(4)项中的任一项:

(1) 本发明的化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and/或预防哺乳动物患者的免疫调节异常、呼吸道疾病或症状、血管相完整关性疾病或症状、脑水肿或肺水肿相关疾病、抗炎或止血的药物中的用途。

(2) 本发明的化合物或其可药用盐在制备或作为 S1P₁/EDG1 受体激动剂的药物中的用途。

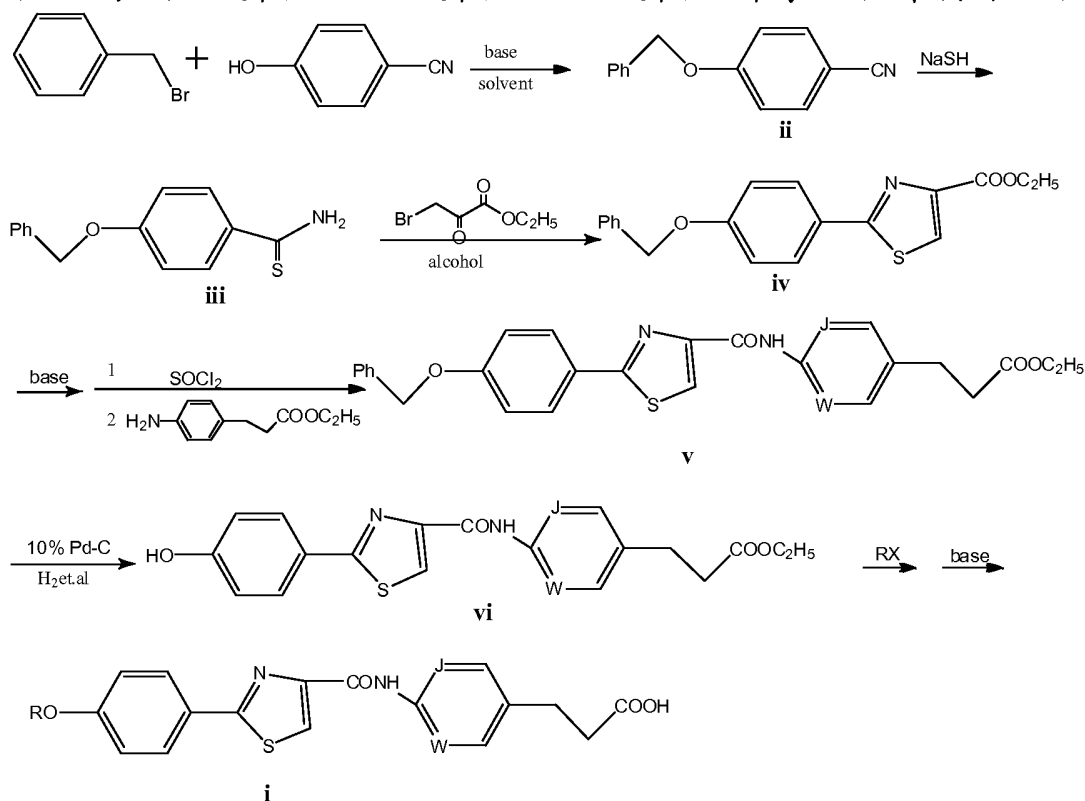
(3) 一种治疗和/或预防哺乳动物患者的免疫调节异常、呼吸道疾病或症状、血管相完整关性疾病或症状、脑水肿或肺水肿相关疾病、或者抗炎或止血的方法,包括给予有效量的本发明的化合物或其可药用盐的步骤。

(4) 一种在体内或体外调节 S1P₁/EDG1 受体活性的方法,包括使用有效量的本发明的化合物或其可药用盐的步骤。

本发明化合物的制备方法通过下面说明举例说明,本领域技术人员可根据下面的教导制备本发明的化合物。例如,作为举例但不限于此的 G 为 -NH- 或 -C(=O)NH- 通式化合物 I b 的制备方法分别用反应路线 1 和反应路线 2 表示:

反应路线 1

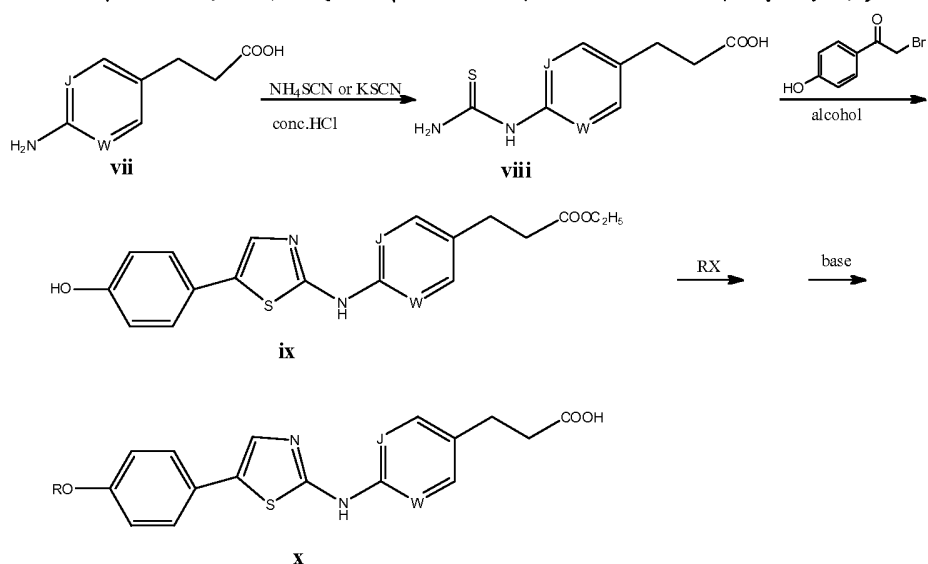
如下的反应路线表述了一种 G 为 $-C(=O)NH-$ 通式化合物 I b 的制备方法。首先用溴苄将对羟基苯甲腈的羟基保护，在 N,N-二甲基甲酰胺，二甲基亚砜，二氯甲烷等溶剂中，通过使用碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺中和反应过程中产生的酸，加热或者常温下制得化合物 ii；通过硫化钠将氰基硫解得到硫代酰胺类化合物 iii；硫代酰胺与溴代酮类化合物在甲醇、乙醇或者异丙醇等极性较大的溶剂中环合得到噻唑环（化合物 iv）；再通过经典的酰氯与氨缩合制备酰胺方法将两个芳香环连接制得化合物 v，其中酰氯的制备方法可以使用二氯亚砜，草酰氯，三氯氧磷和五氯氧磷等试剂，在合适的溶剂中制备化合物 v，化合物 v 也可以使用 DCC, DIEA, DBU, EDCI 等缩合剂制备；然后通过化学领域工作人员通用的 Pd-C 催化氢化脱苄基方法制得 vi，其中可以使用环己烯、氢气或甲酸铵等作为供氢体，在合适的压力条件下制备；通过经典的酚羟基烷基化反应（其方法与制备化合物 ii 类似）；最后使用合适的碱（氢氧化钠，氢氧化锂，氢氧化钾等）水解制备化合物 i。



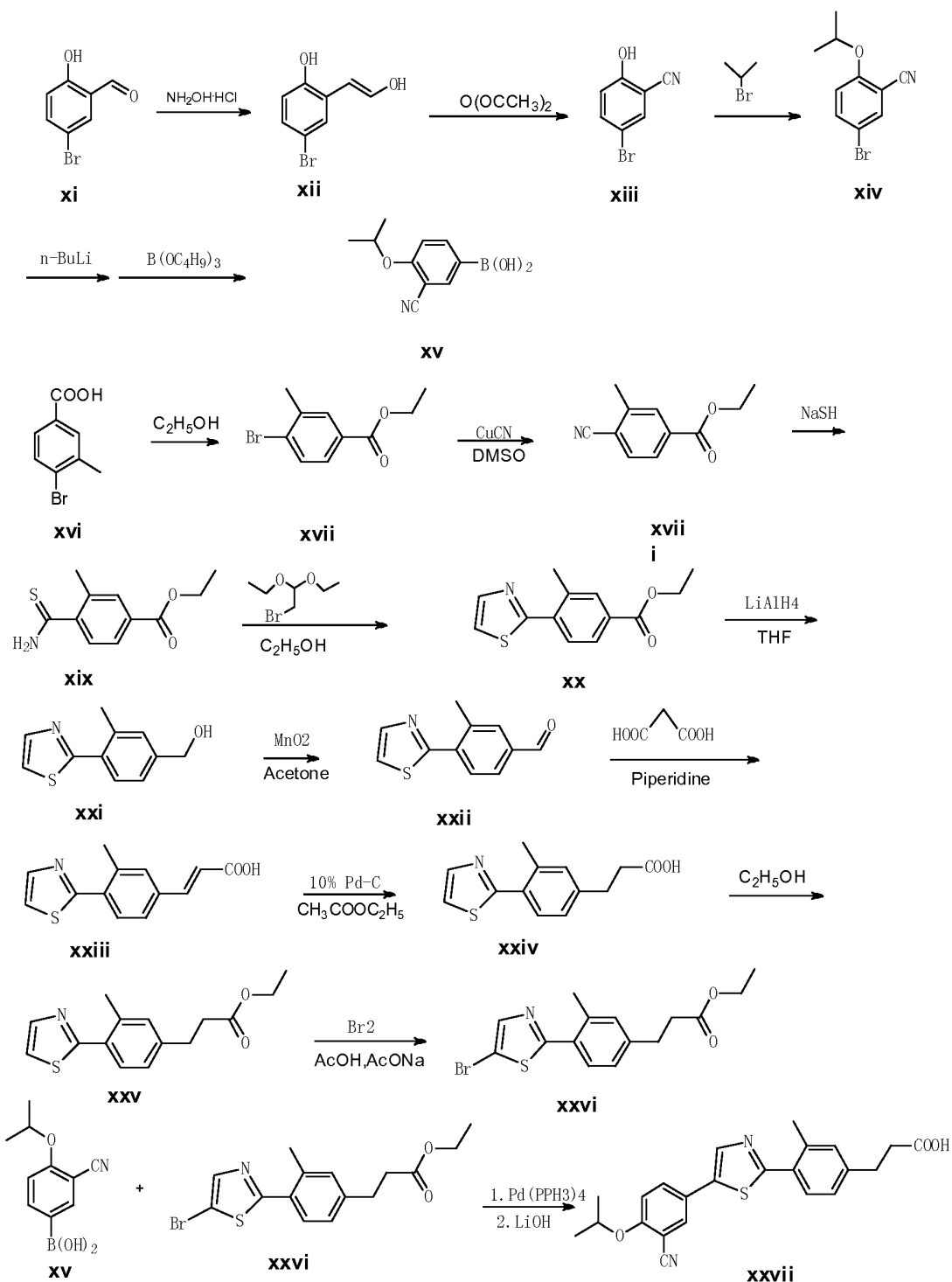
反应路线 2

反应路线 2 展示了 G 为 $-NH-$ 通式化合物 I b (对应反应路线 2 中化

合物通式 **x**) 的制备方法, 首先对氨基取代芳基丙酸与硫氰酸钾或者硫氰酸铵在甲醇、乙醇或水作为溶剂得到化合物 **viii**; 化合物 **viii** 与 2-溴-4'-羟基苯乙酮以各种短链低沸点醇为溶剂, 回流既得到化合物 **ix**; 化合物 **ix** 采用反应路线 1 中类似的方法后, 即得到终产物 **x**。



反应路线 3



本发明中，术语“ C_{1-4} 烷基”是指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。 C_{1-6} 烷基也可做类似理解。

术语“ C_{1-4} 烷氧基”是指具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧基也可做类似理解。

术语“C₂₋₄烯基”是指具有 2-4 个碳原子的直链或支链烯基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基等。C₂₋₆烯基也可做类似理解。

术语“C₂₋₄炔基”是指具有 2-4 个碳原子的直链或支链炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。C₂₋₆炔基也可做类似理解。

C₃₋₆环烷氧基是指具有 3-6 个碳原子的环烷氧基，例如分别具有 3、4、5、或 6 个碳原子的环烷氧基。

C₂₋₆烯氧基是指具有 2-6 个碳原子的烯氧基，例如分别具有 2、3、4、5、或 6 个碳原子的烯氧基。

C₂₋₆炔氧基是指具有 2-6 个碳原子的炔氧基，例如分别具有 2、3、4、5、或 6 个碳原子的炔氧基。

C₁₋₆烷硫基是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基，例如分别具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的烷硫基。

C₃₋₆环烷硫基是指具有 3-6 个碳原子的环烷硫基，例如分别具有 3、4、5、或 6 个碳原子的环烷硫基。

C₂₋₆酰氧基是指具有 2-6 个碳原子的酰氧基，例如分别具有 2、3、4、5、或 6 个碳原子的酰氧基。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

熔点由 YRT-3 熔点仪测定（温度未经校正）；质谱由美国 ABI 公司 API3000 三重四级杆串联质谱仪测定；核磁共振谱由日本电子 JNM-ECA-400 超导 NMR 仪测定（工作频率：¹H-NMR 400 MHz）。高分辨质谱由 Buker 混合型四极杆傅里叶变换离子回旋共振质谱仪（Q-FT-MS）。实验所用试剂为化学纯或者分析纯，所用石油醚的沸点

均为 60~90℃。

实施例 1: 4-苄氧基苯甲腈的制备

依据反应路线 1 方法, 红外干燥后得到终产物, 收率 98.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): . 7. 78 (d, $J=6.8$, 2H), 7. 31-7. 48 (m, 5H), 7. 19 (d, $J=8.8$, 2H), 5. 21 (S, 2H), ESI-MS ($M+H^+$), 232. 2。

实施例 2: 4-苄氧基硫代苯甲酰胺的制备

依据反应路线 1 方法, 干燥后得到产品, 收率 95.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9. 64, (s, 1H), 9. 32, (s, 1H), 7. 94 (d, $J=8.8$, 2H), 7. 31-7. 47 (brs, 5H), 7. 17 (d, $J=9.2$, 2H), 5. 18 (S, 1H)。

实施例 3: 2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑酸乙酯的制备

依据反应路线 1 方法, 得到中间体 2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑酸乙酯, 收率是 77.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8. 50 (s, 1H), 7. 93 (d, $J=8.8$, 2H), 7. 31-7. 47 (brs, 5H), 7. 17 (d, $J=8.8$, 2H), 5. 20 (S, 1H), 4. 33 (q, $J=6.8$, 2H), 1. 33 (t, $J=7.2$, 3H)。

实施例 4: 3-(4-(2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺基)苯基)丙酸乙酯的制备

将化合物 iv 4.16g 用 2M NaOH 水溶液水解, 加热至 50℃ 反应 5h 后, 反应液直接加入浓盐酸调节溶液 PH 2, 有白色的固体析出, 滤出固体后, 用约 200ml 水洗涤滤饼, 以洗去无机盐杂志, 红外干燥后, 得到 2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑酸 3.95g, 收率 95.0%。

将 2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑酸 1.24g 加入 50ml 茄形瓶, 然后加入 10 倍量的氯化亚砷和 30ml 的无水 THF 后, 上方放置回流冷凝管和干燥管, 加热回流 4h 后, 减压蒸除溶剂以及过量的氯化亚砷后, 用

无水 THF 溶解蒸干后的固体。这时向 100ml 三口瓶例加入 0.77g (约 1 倍量) 对氨基苯甲酸乙酯溶于 20ml THF 和 0.6g (约 1.5 倍量) 的三乙胺, 把上述的酰氯溶液用恒压滴液漏斗缓慢滴至三口瓶中, 2.5h 小时后, TLC 监测, 两种原料已基本消失, 有一个荧光颜色较深的点。反应液中有大量三乙胺盐酸盐析出, 滤除三乙胺盐酸盐后, 减压蒸除二氯甲烷后, 加入 20ml 乙酸乙酯重结晶, 析出固体红外灯下干燥, 得到化合物 v 1.36g, 收率 70.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.13 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.2, 2H), 7.75 (d, J=8.4, 2H), 7.31-7.50 (brs, 5H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.19 (d, J=9.2, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.05 (q, J=6.8, 2H), 2.84 (t, J=7.6, 2H), 2.62 (t, J=7.6, 2H), 1.16 (t, J=7.2, 3H)。

实施例 5: 3-(4-(2-(4-羟基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸乙酯的制备

向 250ml 三口瓶中首先加入加入化合物 v 4.38g, 再缓慢加入 3.32g 的 10% Pd-C, 最后加入 150ml 的无水甲醇后, 在氢化装置中 3atm, 室温条件下反应 24h, TLC 监测显示已无原料点, 有一个极性较大的新点, 滤除 10%Pd-C 后, 浓缩反应液至 50ml 后, 加入 100ml 水后, 有大量固体析出, 滤出固体后, 用少量水洗涤滤饼, 红外灯下干燥, 即得到化合物 vi, 产品质量 3.15g, 收率 88.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.11 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) 7.98 (d, J=6.8, 2H), 7.75 (d, J=8.8, 2H), 7.22 (d, J=8.4, 2H), 6.91 (d, J=6.8, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.05 (q, J=7.2, 2H), 2.84 (t, J=7.2, 2H), 2.61 (t, J=7.2, 2H), 1.16 (t, J=6.8, 3H)。

实施例 6: 3-(4-(2-(4-异丙氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸的制备

将约 0.37g (2.52mmol) 的化合物 vi 加入 50ml 三口瓶中, 加入碳酸钾 0.7g (约 2 倍量), 再加入一小粒 KI, 0.5ml PEG-400 和 40ml DMF,

加热至 80℃后, 反应 30min, 加入 2 倍量的 RX, 反应时间 2-10ml, 向反应液中加入溶剂 2 倍量的水后, 用乙酸乙酯 (3 × 50ml) 萃取, 合并乙酸乙酯层后, 用水和饱和食盐水洗涤有机层, 减压蒸干溶剂后, 用 2M 的 LiOH 水和四氢呋喃混合溶剂组成的溶液, 加热至 50℃, 反应 5h, TLC 监测, 已基本无原料点, 最后加入浓盐酸调节反应液 PH 1, 析出白色固体, 最后滤出固体并用水洗涤滤饼, 红外灯下干燥后, 再用乙酸乙酯重结晶得到终产物 0.15g, 收率 40.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.11 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) 8.06 (d, J=8.8, 2H), 7.75 (d, J=8.4, 2H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 5.22 (s, 1H), 2.81 (t, J=7.2, 2H), 2.61 (t, J=7.2, 2H), 1.31 (d, J=5.6, 6H) TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 259.14, C₂₂H₂₄N₂O₄S.

实施例 7: 3-(4-(2-(4-苄氧基苯基))-4 噻唑甲酰胺) 苯基) 丙酸的制备

该化合物参考实施例 4 的制备方法, 以化合物 vi 和溴苄制得 0.23g, 收率 60.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) 8.10 (d, J=6.8, 2H), 7.75 (d, J=8.8, 2H), 7.31-7.50 (m, 5H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.07 (d, J=8.8, 2H), 4.75 (hept, J=6.4, 1H), 3.64 (br, 1H), 2.81 (t, J=7.2, 2H), 2.61 (t, J=7.2, 2H), TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 411.14, C₂₆H₂₃N₂O₄S.

实施例 8: 3-(4-(2-(4-环戊氧基苯基))-4 噻唑甲酰胺) 苯基) 丙酸的制备

该化合物参考实施例 6 制备方法, 以化合物 vi 和溴代环戊烷制得 0.65g, 收率 50.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.12 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) 8.06 (d, J=8.8, 2H), 7.75 (d, J=8.8, 2H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.06 (d, J=8.8, 2H), 4.94 (pent, J=5.6, 1H), 2.81 (t, J=7.2, 2H), 2.54 (t, J=7.2, 2H), 1.61-2.00 (m, 8H) TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 259.14, C₂₂H₂₄N₂O₄S.

实施例 9: 3-(4-(2-(4-异丁氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺)苯基)丙酸的制备

该化合物参考实施例 6 制备方法, 以化合物 vi 和溴代异丁烷制得 0.46g, 收率 37.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.04 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) 8.06 (d, J=8.8, 2H), 7.75 (d, J=8.8, 2H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.08 (d, J=9.2, 2H), 4.53 (hex, J=6.0, 1H), 2.81 (t, J=7.6, 2H), 2.61 (t, J=7.2, 2H), 1.56-2.74 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.4, 3H), 0.95 (d, J=7.2, 3H), TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 425.15, C₂₃H₂₅N₂O₄S.

实施例 10: 3-(4-(2-(4-环丁氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺)苯基)丙酸的制备

该化合物参考实施例 6 的制备方法, 以化合物 vi 和溴代环丁烷制得 0.23g, 收率 60.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.10 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) 8.06 (d, J=8.8, 2H), 7.75 (d, J=8.4, 2H), 7.23 (d, J=8.8, 2H), 7.00 (d, J=8.8, 2H), 4.80 (pent, J=7.2, 1H), 2.81 (t, J=7.6, 2H), 2.60 (t, J=12, 2H), 1.62-2.12 (m, 6H), TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 423.14, C₂₃H₂₃N₂O₄S.

实施例 11: 3-(4-(2-(4-丁氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺)苯基)丙酸的制备

该化合物参考实施例 6 的制备方法, 以化合物 vi 和溴代丁烷制得 0.77g, 收率 60.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.08 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) 8.07 (d, J=9.2, 2H), 7.75 (d, J=8.4, 2H), 7.23 (d, J=8.4, 2H), 7.09 (d, J=6.4, 2H), 4.07 (t, J=7.2, 1H), 2.81 (t, J=7.6, 2H), 2.60 (t, J=12, 2H), 1.74 (pent, 2H), 1.46 (hex, J=7.2, 2H), 0.95 (t, J=7.2, 3H), TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 425.15, C₂₃H₂₅N₂O₄S.

实施例 12: 3-(4-(2-(4-丙氧基苯基)-4 噻唑甲酰胺) 苯基) 丙酸的制备

该化合物参考实施例 6 的制备方法, 以化合物 vi 和溴代丙烷制得 0.45g, 收率 50.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.08 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) 8.07 (d, $J=9.2$, 2H), 7.75 (d, $J=8.4$, 2H), 7.23 (d, $J=8.4$, 2H), 7.09 (d, $J=6.4$, 2H), 4.07 (t, $J=7.2$, 1H), 2.81 (t, $J=7.6$, 2H), 2.60 (t, $J=12$, 2H), 1.74 (pent, 2H), 1.46 (hex, $J=7.2$, 2H), 0.95 (t, $J=7.2$, 3H), TOF-MS ($M+H^+$) 425.15, $C_{23}H_{25}N_2O_4S$ 。

实施例 13: 3-(4-硫脲基苯基) 丙酸的制备

依据反应路线 2 的制备方法, 以化合物 3-(4-氨基苯基) 丙酸和硫氰酸氨制得, 收率 85.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.12 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$, 2H), 2.51 (t, $J=7.2$, 2H), ESI-MS ($M+H^+$) 225.1。

实施例 14: 3-(4-(5-(4-羟基苯基) 噻唑-2) 氨基) 苯基) 丙酸乙酯的制备

向 50ml 三口瓶中加入 4-羟基-2'-溴代苯乙酮 2.13g (约 1.1 倍量) 和上步反应产物 2.01g (1 倍量), 加热回流 4h, 静止过夜, 反应液中析出大量黄色固体, 用少量水和乙醇洗涤后, 真空干燥箱干燥, 得到产品 3-(4-(5-(4-羟基苯基) 噻唑-2) 氨基) 苯基) 丙酸乙酯 2.05g, 收率 73.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.18 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (d, $J=8.8$, 2H), 4.05 (quad, $J=7.2$, 2H), 2.81 (t, $J=7.2$, 2H), 2.59 (t, $J=7.2$, 2H), 1.16 (t, $J=7.2$, 3H)。

实施例 15: 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6 制备方法, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代异丙烷制得产物 0.13g, 收率 12.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$, 2H), 4.66 (hept, $J=5.6$, 2H), 2.81 (t, $J=7.2$, 2H), 2.59 (t, $J=7.2$, 2H), 1.27 (t, $J=6.0$, 6H), ESI-MS ($M+H^+$) 383.1, TOF-MS ($M+H^+$) 383.14, $C_{21}H_{23}N_2O_3S$ 。

实施例 16: 3-(4-(5-(4-异丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6 得到产品 0.33g, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代异丁烷制得, 收率 30.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.12 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, $J=9.2$, 2H), 4.43 (hex, $J=6.0$, 1H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.0$, 3H), 0.94 (t, $J=7.6$, 3H), ESI-MS ($M+H^+$) 397.2, TOF-MS ($M+H^+$) 397.16, $C_{22}H_{25}N_2O_3S$ 。

实施例 17: 3-(4-(5-(4-丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6 得到产品 0.20g, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代丙烷制得, 收率 12.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.8$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.8$, 2H), 5.10 (br, 2H), 3.96 (t, $J=6.4$, 2H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.

51 (t, 7.6, 2H), 1.71 (pent, J=8.0, 2H), 1.45 (hex, J=7.6, 2H), 0.95 (t, J=7.6, 3H), ESI-MS (M+H⁺) 383.2, TOF-MS ((M+H⁺) 383.14, C₂₁H₂₃N₂O₃S.

实施例 18: 3-(4-(5-(4-丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6 得到产品 0.14g, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代丁烷制得, 收率 8.6%.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.8, 2H), 7.61 (d, J=8.8, 2H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (d, J=9.2, 2H), 4.00 (t, J=6.4, 2H), 2.78 (t, J=7.6, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.75 (hex, 2H), 1.06 (t, J=6.8, 3H), ESI-MS (M+H⁺) 397.3, TOF-MS ((M+H⁺) 397.16, C₂₂H₂₅N₂O₃S.

实施例 19: 3-(4-(5-(4-环戊氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6, 得到产品 0.10g, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代环戊烷制得, 收率 6.0%.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.2, 2H), 7.61 (d, J=8.4, 2H), 7.19 (d, J=8.4, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.8, 2H), 4.86 (pent, J=6.0, 1H), 2.78 (t, J=7.6, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.59-2.0 (br, 8H), ESI-MS (M+H⁺) 409.2, TOF-MS ((M+H⁺) 409.16, C₂₃H₂₅N₂O₃S.

实施例 20: 3-(4-(5-(4-苄氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 6, 得到产品 0.05g, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴苄制得, 收率 10.2%.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.2, 2H), 7.61 (d, J=8.8, 2H), 7.31-7.50 (br, 5H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.8, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.48 (br, 4H), 2.78 (t, J

=7.6, 2H), 2.51 (t, 2H), TOF-MS ($M+H^+$), 431.14, $C_{25}H_{23}N_2O_3S$.

实施例 21: 3-(4-(5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 14, 以化合物 3-(4-硫脲基苯基)丙酸和 2,4-二氟-2'-溴代苯乙酮制得产品 0.40g, 收率 38.5%。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.84 (d, $J=9.2$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$, 2H), 7.31-7.50 (br, 5H), 7.19 (d, $J=8.8$, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.8$, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.48 (br, 4H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, 2H), ESI-MS ($M+H^+$), 361.3, TOF-MS ($M+H^+$), 361.08, $C_{18}H_{15}F_2N_2O_2S$.

实施例 22: 3-(4-(5-(4-溴苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 14, 3-(4-硫脲基苯基)丙酸和 4-溴-2'-溴代苯乙酮制得到产品 0.04g, , 收率 4.5%。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.27 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$, 2H), 7.63 (d, $J=6.4$, 2H), 7.61 (d, $J=6.4$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.8$, 2H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (2H), ESI-MS ($M+H^+$) 403.1, TOF-MS ($M+H^+$) 403.01, $C_{18}H_{16}BrN_2O_2S$.

实施例 23: 3-(4-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 14, 以化合物 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸和溴代甲烷制得产品 0.32g, 收率 15.5%。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.4$, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$, 2H), 3.79 (s, 1H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), TOF-MS ($M+H^+$) 383.11, $C_{20}H_{19}N_2O_4S$.

实施例 24: 3-(4-(5-(4-氯苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参考实施例 14, 3-(4-硫脲基苯基)丙酸和 4-溴-2'-氯代苯乙酮制得, 得到产品 0.05g, 收率 10.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.27 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.50 (d, $J=8.8$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$, 2H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.5 (2H), ESI-MS ($M+H^+$) 359.2, TOF-MS ($M+H^+$) 359.06, $C_{18}H_{16}ClN_2O_2S$ 。

实施例 25: 3-(4-(5-(4-正己氧苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的制备

参照 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸的合成方法, 得到产品 0.05g, 收率 10.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.8$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$, 2H), 6.99 (t, $J=6.8$, 2H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (2H), ESI-MS ($M+H^+$) 425.4, TOF-MS ($M+H^+$) 425.19, $C_{24}H_{29}N_2O_3S$ 。

实施例 26: 5-溴水杨醛肟的制备

向 100ml 三口瓶中加入 2.53g (36.41mmol) 的盐酸羟胺。然后加入 20ml 水溶解, 分批加入碳酸氢钠 2.41g (28.68mmol), 使溶液呈弱酸性, 待无气泡后, 一次性加入 5-溴水杨醛, 最后加入 70ml 无水乙醇, 加热回流, 原料全部溶解, 回流 5h。将反应液冷却, 减压蒸馏, 蒸出大部分乙醇, 有固体析出。抽滤, 水洗 ($2 \times 10\text{ml}$) 滤饼, 干燥即得到白色粉末状固体, 得到 5.84g 化合物 (2), 收率 91.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.98 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)。

实施例 27: 5-溴-2-羟基苯甲腈的制备

将 5.84g (26.92mmol) 5-溴水杨醛溶于 50ml 醋酐中, 然后加热回流 4.5h, 室温搅拌约 16h。将混合物加入冰水中, 再加入 100ml 水后, 用乙酸乙酯 (5 × 100ml) 萃取水层, 合并有机层后, 将乙酸乙酯蒸干, 得到油状物, 加入 NaOH (2M) 的甲醇溶液 120ml, 室温下搅拌 6h。将反应液中加入 100ml 水后, 蒸出甲醇后, 用乙酸乙酯萃取产物后, 加入约 3 倍量粗硅胶拌样, 硅胶柱色谱分离 (二氯甲烷: AcOH 体积比 200: 1)。分离得到 3.15g (15.91mmol), 收率 58.8% 化合物 (3)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.47 (s, 1H), 7.889d, J=2.4, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 1H), 6.96 (d, J=8.8, 1H)。

实施例 28: 5-溴-2-异丙氧基苯甲腈的制备

将 2.74g (13.84mmol) 5-溴-2-羟基苯甲腈, 加入 K_2CO_3 3.89g (28.19mmol)。KI 一小粒, 加入 30ml DMF 后加热至 90℃ 反应 30min 后, 再加入约 2ml PEG-400 和 2.25g (31.71mmol) 2-溴丙烷反应 1h。向反应液中加入 100ml 水后, 用乙酸乙酯 (5 × 50ml) 萃取后, 合并有机层, 用 1M NaOH (3 × 30ml) 水溶液洗有机层, 再用适量水和饱和氯化钠水溶液洗有机层, 加入无水 MgSO_4 干燥过夜。第二天过滤, 蒸除溶剂, 干燥得到 2.75g (11.41mmol) 化合物 (4), 收率: 82.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.98 (d, J=2.4, 1H), 7.80 (dd, J=9.2, 1H), 7.25 (d, J=9.2, 1H), 4.79 (hept, J=6.0, 1H), 1.3 (d, J=6.0, 6H)。

实施例 29: 3-氰基-4-异丙氧基苯硼酸的制备

首先将低温反应槽的温度降至 -78℃。把 5.27g (21.96mmol) 干燥的 5-溴-2-异丙氧基苯甲腈和 50ml 无水 THF 加入 100ml 三口瓶中, 冷却并通入氮气保护约 15 分钟后, 用一次性针头吸取 13.2ml 的 $n\text{-BuLi}$, 缓慢注射进入三口瓶中, 约需 1h 滴加完毕, -78℃ 搅拌 2h。再加入 11.01g (47.83mmol) 硼酸三丁酯反应 1.5h, 缓慢升至室温后再搅拌 2h, 最后加入 15ml 饱和氯化氨溶液猝灭反应, 再加入浓盐酸

酸化至 $\text{PH} \leq 2$ ，在室温下搅拌 1h。向反应液中加入 100ml 水，用乙酸乙酯 ($5 \times 50\text{ml}$) 萃取反应液，合并有机层后，再用 3M NaOH ($5 \times 30\text{ml}$) 水溶液洗涤有机层，合并水层，弃掉有机层，用浓盐酸酸化水层至 $\text{PH} \leq 2$ ，再用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{ml}$) 洗涤水层，合并乙酸乙酯后，弃掉水层，用适量水和饱和氯化钠洗涤乙酸乙酯，用无水硫酸镁干燥过夜。得到 2.25g (10.98mmol) 中间体 1，收率：50.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.17 (s, 2H), 8.03 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=8.8$, 1H), 7.24 (d, $J=8.8$, 1H), 4.83 (hept, $J=6.0$, 1H), 1.32 (d, $J=6.0$, 6H), MS $[\text{M}+\text{H}]^+$, m/z : 206.0。

实施例 30: 3-甲基 4-溴-苯甲酸乙酯的制备

将 3-甲基 4-溴-苯甲酸 3.29g (15.30mmol) 和 50ml 乙醇加入 100ml 三口瓶，再沿瓶壁缓慢加入 4g 浓硫酸，回流 3h。反应液加入适量碳酸氢钠溶液，调节 PH 值至中性，用乙酸乙酯 ($5 \times 100\text{ml}$) 萃取，合并乙酸乙酯成，用适量水和饱和氯化钠溶液洗涤后，无水硫酸镁干燥，得到产品 3-甲基 4-溴-苯甲酸乙酯 3.6g (14.81mmol)。收率 96.8%。

实施例 31: 3-甲基-4-氰基苯甲酸乙酯的制备

将 3-甲基 4-溴-苯甲酸乙酯 5.16g (21.23mmol) 和 60ml 加入 100ml 三口瓶中，然后通入氮气保护 10min，称量 2.97g (33.16mmol) 氰化亚铜，缓慢加入反应液中，反应瓶密闭，加热至 140°C 后通入氮气保护 10min，反应过夜。向反应液中加入 150 水后放置 3h，有固体析出，抽滤得到固体，但是溶液中仍然有部分产物，所以用乙酸乙酯 ($5 \times 100\text{ml}$) 萃取，合并乙酸乙酯层，用适量水和饱和氯化钠溶液洗涤后，无水硫酸镁干燥，得到 2.96g (15.64mmol) 化合物 (8)，收率：73.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.8$, 1H), 7.68 (d, $J=8.8$, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (t, $J=6.8$, 3H)。

实施例 32: 2-甲基-4-异丙氧羰基硫代苯甲酰胺的制备

称取 3-甲基-4-氰基苯甲酸乙酯 2.28g (12.05mmol)，加入六水和氯化镁 1.97g (9.7mmol)，DMF 50ml 后，一次性加入硫化钠（纯化后）1.50g (26.77mmol)，溶液变成深绿色，室温下搅拌过夜。第二天，取样点板，展开剂：乙酸乙酯：石油醚=1：2， R_f =0.55，原料点已消失，只有一个产物点。向反应液中加入 100ml 水和 20ml 浓盐酸后，溶液变为无色，用乙酸乙酯（5×50ml）萃取后，用水与饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥。产品 2-甲基-4-异丙氧羰基硫代苯甲酰胺质量 2.25g (10.08mmol)，收率：83.65%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d (br, 2H), 7.79 (s, 1H) 7.41 (d, J =8.0, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.38 (q, J =7.2, 2H) 2.50 (s, 3H), 1.40 (t, J =6.8, 3H)。

实施例 33: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯甲酸乙酯的制备

将 2.54g (11.37mmol) 2-甲基-4-异丙氧羰基硫代苯甲酰胺，溴乙缩醛 4.63g (23.49mmol) 和 50ml 乙醇加入 100ml 茄形瓶中，通入氮气保护 10min，回流 4h。向反应液中加入 150ml 水后，用乙酸乙酯（4×50ml），萃取，减压蒸除溶剂，硅胶柱色谱（乙酸乙酯：石油醚=1：40）分离。得到 1.36g (5.50mmol) 化合物 (10)，收率 48.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, J =3.6, 1H), 8.17 (d, J =8.4, 1H), 8.11 (d (br), J =7.2, 2H), 7.99 (d, J =3.6, 1H), 4.43 (q, J =7.2, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, J =7.2, 3H)。

实施例 34: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苄醇的制备

将四氢铝锂 2.06g (54.38mmol) 和 15ml THF 加入 100ml 三口瓶中后，放置在低温反应槽中冷却至 -5°C ，把 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯甲酸乙酯 2.07g (9.44mmol) 溶于 20ml THF 中，放置在 50ml 滴液漏斗中，缓慢滴加 THF 溶液，控制反应液温度不高于 0°C ，约 30min' 滴加完毕，然后转至室温下搅拌 1h，取样点板，只有一个极性较大的点生成。将反应液转移至烧杯中，逐滴缓慢加入水，以防止喷溅。直到破坏所

有的四氢铝锂,生成氢氧化铝胶状物,用大量乙酸乙酯洗涤这些胶状物。用无水硫酸镁直接干燥滤液,得到 1.61g (7.84mmol) 化合物 (11), 收率, 83.05%。

实施例 35: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯甲醛的制备

将 1.61g (7.84mmol) 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苄醇, 10.74g (123.53mmol) 活性二氧化锰和 70ml 丙酮加入 250ml 茄形瓶中, 室温下搅拌 30h。将反应液抽滤, 要求布氏漏斗密闭性要好, 防止二氧化锰漏入抽滤瓶中, 用约 150ml 乙酸乙酯洗涤二氧化锰, 直至二氧化锰层点板无荧光为止。溶液加入无水硫酸镁干燥。得到 1.41g (6.94mmol) 化合物 (12), 收率, 88.52%。

实施例 36: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙烯酸的制备

将 1.41g (6.94mmol) 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯甲醛, 2.15g (20.66mmol) 丙二酸, 吡啶 30ml, 加入 100ml 三口瓶中, 最后滴入 10 滴哌啶, 加热至 80℃, 反应 5h。将吡啶蒸出后, 为黄色固体, 用少量水洗涤滤饼, 即得到产物。若产品不存, 有较多杂质, 则需要硅胶柱分离。得到 1.26g (5.14mmol) 化合物 (13), 收率, 74.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 (s, 1H), 8.02 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=3.2$, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0$, 1H), 7.60 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=16.0$, 1H), 2.59 (s, 1H)。

实施例 37: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙酸的制备

将原料 6.38g (26.01mmol) 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙烯酸和 120ml 乙酸乙酯加入氢化装置的反应瓶中, 向反应瓶中通入氮气后, 加入 10%Pd-C 1.5g, 将反应瓶放在氢化装置中, 保持氢气压力 2atm, 室温下反应 3h。反应液抽滤, 滤除 Pd-C, 再用少量乙酸乙酯洗涤 Pd-C。滤液干燥, 减压蒸干溶剂后, 得到 6.29g (25.43mmol) 化合物 (14), 收率, 97.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D₆) δ : 12.515 (s, 1H), 7.95 (d, J=3.2, 1H), 7.81 (d, J=3.2, 1H), 7.65 (d, J=7.6, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (dd, J=7.6 Hz, 1H) 2.84 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.6, 2H), 2.52 (s, 1H)。

实施例 38: 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙酸乙酯的制备

将原料 7.09g (28.67mmol) 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙酸和 100ml 乙醇加入 250ml 三口瓶, 再沿瓶壁缓慢加入 15ml 浓硫酸, 回流 3h。反应液加入适量水, 用乙酸乙酯 (5×100ml) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 用适量水和饱和氯化钠溶液洗涤后, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸干溶剂, 得到 7.03g (25.52mmol) 化合物 (15)。收率 88.7%。

实施例 39: 3-甲基-4-(5-溴噻唑-2-基)苯丙酸乙酯的制备

将 7.03g (25.52mmol) 3-甲基-4-(噻唑-2-基)苯丙酸乙酯加入 100ml 三口瓶, 再加入 4.31g (52.54mmol) 醋酸钠, 50ml 冰醋酸, 搅拌。用一次性吸管吸 1.5ml (约 29.29mmol) 的溴, 加入 50ml 滴液漏斗中, 再加入 20ml 冰醋酸稀释, 缓慢滴加溴。发现溴滴入溶液中, 颜色就消失, 约 40min 全部滴加完毕, 溶液呈红色。反应 1h。向反应液中加入 150ml 水后, 乙酸乙酯 (5×60ml) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 用适量水和饱和氯化钠溶液洗涤后, 加入粗硅胶拌样, 硅胶柱色谱 (乙酸乙酯-石油醚体积比是 1:50) 分离, 得到 4.36g (12.31mmol) 中间体 2, 收率 48.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (dd, J=8.0, 1H), 4.05 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

实施例 40: 3-甲基-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基-1-苯基)噻唑-2-基)苯丙酸乙酯的制备

将 2.05g (10.0mmol) 3-氰基-4-异丙氧基苯硼酸和 2.54g (7.17mmol) 3-甲基-4-(5-溴噻唑-2-基)苯丙酸乙酯加入 100ml 三

口瓶中，通入氮气保护，加入 2.5M 的碳酸氢钠溶液 15ml，约 15min 后，加入少量催化剂。10min 后加热至 85℃，保持恒定的氮气流反应 4h。反应液中加入适量水以后，用二氯甲烷（5×100ml）萃取，合并有机层后，用适量水和饱和氯化钠溶液洗涤后，加入粗硅胶拌样，硅胶柱色谱（乙酸乙酯：石油醚=1:10）分离。得到 0.87g（2.00mmol）的化合物（17），收率 27.9%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J=2.4$, 1H), 7.94 (dd, $J=9.2$, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$, 1H), 7.38 (d, $J=9.2$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.2 (dd, $J=7.6$, 1H), 4.87 (hept, $J=6.4$, 1H), 4.05 (q, $J=6.8$, 2H), 2.88 (t, $J=7.6$, 2H), 2.57 (t, $J=7.6$, 2H), 2.67 (s, 1H), 1.35 (d, $J=5.6$, 6H), 1.17 (t, $J=7.2$, 3H)。

实施例 41: 3-甲基-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基-1-苯基)噻唑-2-基)苯丙酸的制备

将 0.87g（2.00mmol）3-甲基-4-(5-(3-氰基-4-异丙氧基-1-苯基)噻唑-2-基)苯丙酸乙酯加入 100ml 茄形瓶中，加入 1.5g（62.63mmol）氢氧化锂和 15ml 水及 15ml THF，加热回流约 3h。将反应液用盐酸调至 $\text{PH} \leq 1$ ，终产物析出呈絮状，黄绿色。再用硅胶柱色谱（乙酸乙酯-石油醚体积比 1:2）分离，用 THF 作为溶剂拌样。得到 0.78g（1.92mmol）终产物，熔点 164.9–165.8℃，收率 96.0%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 12.16 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.4$, 1H), 7.94 (dd, $J=8.8$, 1H), 7.70 (d, $J=7.6$, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=8.4$, 1H), 4.87 (hept, $J=6.4$, 1H), 2.85 (t, $J=7.6$, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.50 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J=6.4$, 6H), ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 407.1, TOF-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 407.14, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, ESI-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 407.4。

实施例 42: 2-溴-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)乙酮的制备

将 20ml 邻溴苯甲醚（密度=1.5g/ml），32g AlCl_3 ，100ml CH_2Cl_2

加入 250ml 两口瓶中，冰盐浴冷却至零度以下。将 22ml 溴乙酰溴，100ml CH₂Cl₂ 加入 250ml 真空滴液漏斗，混匀后缓慢滴加至冷却好的反应瓶中，大约一小时滴毕，滴完后继续搅拌 2 小时。反应完毕缓慢将反应液倒入盛有碎冰的大烧杯中，摇匀，分出有机层，水层用 CH₂Cl₂ 萃取，合并有机层，水洗 4 次，饱和 NaCl 洗一遍，无水硫酸钠干燥，过夜，过滤，旋干溶剂，干燥得白色固体 37.93g。收率：76.9%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.21 (d, J=2.2, 1H), 7.97 (dd, J=d1-d2=2.4; d1-d3=8.8, 1H), 6.98 (d, J=8.8, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

实施例 43: 3-(4-氨基苯基)丙酸的制备

将 12g 对硝基苯丙酸，0.8g 10% Pa-C，200ml 乙酸乙酯加入 500ml 的氢气反应瓶中，固定好装置，充气-放气 3 次，将压力稳定在 4 个大气压，反应 5h。

反应完过滤除去 Pa-C，旋干溶剂，干燥得白色片状固体 9.75g。收率：96.1%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.96 (brs, 1H), 6.86 (d, J=1.2, 2H), 6.47 (q, J=8.4, 2H), 2.63 (t, J=8.0, 2H), 2.43 (t, J=8.0, 2H)。

实施例 44: 3-(4-硫脲基苯基)丙酸的制备

将 15g 对氨基苯丙酸，8.33ml 12N 的浓盐酸，30ml 水加入 100ml 茄形瓶中，80℃ 加热搅拌至完全溶解，再加入 7.27g 硫氰酸氨，继续加热搅拌 20 小时。

反应毕，有大量固体析出，冷却，过滤，水洗 3 次，干燥的白色粉末状固体 12.5g。

收率：61.4%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.16 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.4, 2H), 7.17 (d, J=8.4, 2H), 2.78 (t, J=7.2, 2H), 2.52 (t, J=7.2, 2H); ESI-MS m/z (M+H⁺) 225.1。

实施例 45: 3-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

将 27.5g 3-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸, 20g 2-溴-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)乙酮以摩尔比 1:1 加入茄形瓶中, 加入 200ml 无水乙醇, 加热搅拌, 回流。溶液逐渐澄清, 一小时后有大量沉淀生成, 停止反应, 冷却, 过滤, 无水乙醇洗涤, 干燥, 滤液旋去大部分乙醇, 冷却, 有白色固体析出, 过滤, 干燥, 共得白色块状固体 35.7g。收率: 92.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.11 (brs, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.0$, 1H), 7.91 (dd, $J_{d1-d2}=1.7$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (q, $J=14.6$, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (t, $J=8.0$, 2H), 2.54 (t, $J=7.3$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 435.3。

实施例 46: 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

将 1g 3-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸, 15ml 无水二氯甲烷加入 100ml 三口瓶中, 搅拌使之成为混浊液, 置入 -78°C 低温反应槽降温, 同时通入氮气保护。将 0.66ml BBr_3 (密度 = 2.65g/ml) 及 20ml 无水二氯甲烷加到干燥恒压漏斗中混匀, 缓慢滴加到已冷却的反应液中。滴加完毕后自然升温至 -20°C 左右, 滴加 50ml 水。过滤, 水洗, 干燥得白色固体 0.78g。收率: 96.76%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.46 (brs, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.01 (d, $J=2$, 1H), 7.75 (dd, $J_{d1-d2}=2$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8$, 2H), 7.02 (d, $J=8.4$, 1H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, $J=7.6$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 421.2。

实施例 47: 3-(4-(4-(3-溴-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

将 0.87g 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙

酸, 15ml DMF 加到 50ml 茄型瓶中, 再加入 0.58ml SM2, 缓慢搅拌升温至 80℃, 反应 4 小时, 停止反应。将反应液倒入 100ml 水里, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 旋干, 柱分, 得油状物。将油状物在 3mol/L 的 NaOH 水溶液里, 80℃ 下反应 2 小时, 稀盐酸中和, 有黄色固体析出, 过滤, 水洗, 柱分纯化, 得白色固体 0.11g。收率: 4.85%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.0$, 1H), 7.88 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.2$, 3H), 4.73 (m, 1H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), 1.33 (d, $J=6.4$, 6H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 463.2。

实施例 48: 3-(4-(4-(3-溴-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代丙烷制得, 收率: 14.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$, 1H), 7.89 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$, 2H), 7.18 (d, $J=8.4$, 1H), 4.07 (t, $J=6.4$, 2H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.52 (t, $J=7.6$, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.6$, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 463.2。

实施例 49: 3-(4-(4-(3-溴-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴环戊烷制得, 收率: 9.12%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.0$, 1H), 7.88 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.8$, 2H), 4.96 (brs, 1H), 2.79 (t, $J=5.6$, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.61 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 487.5。

实施例 50: 3-(4-(4-(3-溴-4-异丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴异丁烷制得, 收率: 11.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.34 (brs, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.4$, 1H), 7.87 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (q, $J=3.2$, 3H), 4.52 (brs, 1H), 2.79 (t, $J=7.2$, 2H), 2.51 (t, $J=7.2$, 2H), 1.70 (brs, 2H), 1.29 (d, $J=6.0$, 3H), 0.98 (t, $J=7.2$, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 477.3。

实施例 51: 3-(4-(4-(3-溴-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴丁烷制得, 收率: 19.43%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.25 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$, 1H), 7.87 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (q, $J=8.8$, 3H), 4.11 (q, $J=6.4$, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, $J=7.6$, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.98 (m, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 477.3。

实施例 52: 3-(4-(4-(3-溴-4-正氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-溴-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴苄制得, 收率: 12.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.4$, 1H), 7.90 (dd, $J_{d1-d2}=2.4$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.8$, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J=8.8$, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, $J=7.6$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 511.3。

实施例 53: 2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酮的制备

反应步骤类似于实施例 42, 以化合物 2-氯苯甲醚和溴乙酰溴制得, 收率: 98.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.03 (d, $J=2.4$, 1H), 7.93 (dd, $J=d_1-d_2=2.4$; $d_1-d_3=8.8$, 1H), 6.98 (d, $J=8.8$, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

实施例 54: 3-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 45, 以化合物 2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酮和 3-(4-硫脲基)苯丙酸制得, 收率: 83.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2$, 1H), 7.88 (dd, $J_{d_1-d_2}=2.4$, $J_{d_1-d_3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 389.1。

实施例 55: 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 46, 以 3-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和 BBr_3 制得, 收率: 79.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.21 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1.6$, 1H), 7.71 (dd, $J_{d_1-d_2}=2$, $J_{d_1-d_3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.21 (d, $J=7.2$, 3H), 7.03 (d, $J=8.4$, 1H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, $J=7.6$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 375.2。

实施例 56: 3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)

噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代异丙烷制得,收率:7.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.14 (brs, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2.0$, 1H), 7.84 (dd, $J_{d1-d2}=1.6$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.8$, 1H), 7.21 (d, $J=8.8$, 2H), 4.73 (m, 1H), 2.78 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), 1.33 (d, $J=6.0$, 6H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 417.3。

实施例 57: 3-(4-(4-(3-氯-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47,以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴丙烷制得,收率:4.67%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$, 1H), 7.89 (dd, $J_{d1-d2}=2.4$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$, 2H), 7.19 (d, $J=1.2$, 1H), 4.08 (t, $J=6.4$, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.51 (t, $J=7.6$, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.2$, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 417.2。

实施例 58: 3-(4-(4-(3-氯-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47,以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代正丁丙烷制得,收率:30.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$, 1H), 7.85 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.60 (d, $J=8.8$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 4.12 (t, $J=6.0$, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.2$, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 431.4。

实施例 59: 3-(4-(4-(3-氯-4-异丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代异丁烷制得, 收率: 11.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2.4$, 1H), 7.83 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (d, $J=2.8$, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.12 (t, $J=6.0$, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.4$, 3H), 0.98 (t, $J=7.6$, 3H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 431.3。

实施例 60: 3-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代环戊烷制得, 收率: 11.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.0$, 1H), 7.84 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (q, 3H), 7.22 (d, $J=2.8$, 1H), 4.97 (m, 1H), 2.80 (t, $J=7.2$, 2H), 2.51 (t, $J=7.2$, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.61 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 443.3。

实施例 61: 3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴代异戊烷制得, 收率: 20.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.25 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2.0$, 1H), 7.83 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (d, $J=2.8$, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.14 (t, $J=6.8$, 2H), 2.80 (t, $J=7.6$, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.8$, 6H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 445.4。

实施例 62: 3-(4-(4-(3-氯-4-苄氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸的制备

反应步骤实施例 47, 以化合物 3-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸和溴苄制得, 收率: 16.12%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 7.97 (d, $J=2.0$, 1H), 7.85 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.51 (d, $J=7.2$, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, $J=8.4$, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.80 (t, $J=7.3$, 2H), 2.54 (t, $J=7.3$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 445.4。

实施例 63: 2-(4-硫脲基苯基)乙酸的制备

反应步骤类似于实施例 44, 以化合物 2-(4-氨基苯基)乙酸和硫氰酸氨制得, 收率: 52.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.34 (brs, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$, 2H), 3.53 (s, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 211.2。

实施例 64: 2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸的制备

反应步骤类似于实施例 45, 以 2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙酮和 2-(4-硫脲基苯基)乙酸制得, 收率: 73.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.29 (s, 1H), 7.96 (d, $J=2.0$, 1H), 7.89 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 375.0。

实施例 65: 2-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸的制备

反应步骤类似于实施例 46, 以化合物 2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸和溴苄制得, 收率: 16.12%。

基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙酸和 BBr_3 制得, 收率: 80.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.0$, 1H), 7.72 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.4$, 1H), 7.63 (d, $J=8.4$, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (m, $J=2.8$, 2H), 7.03 (d, $J=8.4$, 1H), 3.51 (s, 2H); ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 361.9。

实施例 66: 2-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙酸的制备

反应步骤类似于实施例 47, 以化合物 2-(4-(4-(3-氯-4-羟基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙酸和溴代环戊烷制得, 收率: 24.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 3.51 (s, 2H); 1.96-1.61 (m, 8H), ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 429.2。

实施例 67: 3-(4-(4-(4-环丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇的制备

将 0.15g LiAlH_4 , 15ml 无水 THF 加到 50ml 三口瓶中在冰盐浴下冷却, 滴加 0.33g 3-(4-(4-(4-环丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙酸乙酯的 THF 溶液, 滴加完毕后, 反应 30 分钟, 用水淬灭, 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤饼数次, 旋干滤液, 柱分, 得淡黄色粉末 0.06g。收率: 17.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$, 2H), 7.62 (d, $J=8.4$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.49 (t, $J=4.8$, 1H), 3.43 (q, $J=6.4$, 2H), 2.58 (t, $J=7.6$, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 4H); ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 381.4。

实施例 68: 3-(4-(4-(4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇的制备

反应步骤类似于实施例 67, 以化合物 3-(4-(4-(4-丙氧基苯基)

噻唑-2-亚胺)苯基)丙酸乙酯和 LiAlH_4 制得, 收率: 26.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.98 (t, $J=6.4$, 1H), 3.42 (q, $J=5.2$, 2H), 2.58 (t, $J=7.6$, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 4H); ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 368.2。

实施例 69: 3-(4-(4-(4-溴苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇的制备

反应步骤类似于实施例 67, 以 3-(4-(4-(4-溴苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙酸乙酯和 LiAlH_4 制得, 收率: 6.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$, 2H), 7.64 (t, $J=8.8$, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$, 2H), 4.49 (t, $J=5.2$, 2H), 3.42 (q, $J=6.4$, 2H), 2.58 (t, $J=7.2$, 2H), 1.72 (m, 2H); ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 391.3。

实施例 70: 3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇的制备

反应步骤类似于实施例 67, 以 3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙酸乙酯和 LiAlH_4 制得, 收率: 18.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2$, 1H), 7.85 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.8$, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$, 2H), 4.74 (t, $J=6.4$, 2H), 4.49 (t, $J=5.2$, 1H), 3.44 (q, $J=6.4$, 2H), 2.57 (t, $J=7.6$, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.33 (d, $J=6.4$, 6H); ESI-MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$) 403.2。

实施例 71: 3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)丙烷-1-醇的制备

反应步骤类似于实施例 67, 以 3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)

噻唑-2-亚胺) 苯基) 丙酸乙酯和 LiAlH_4 制得, 收率: 32.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.19 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2$, 1H), 7.85 (dd, $J_{d1-d2}=2.0$, $J_{d1-d3}=8.8$, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.4$, 1H), 7.18 (d, $J=8.8$, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.14 (t, $J=6.8$, 2H), 3.44 (q, $J=6.8$, 2H), 2.57 (t, $J=7.6$, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.72 (m, 4H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 431.3。

实施例 72: 3-(4-(4-(4-异丙基苯基) 噻唑-2-亚胺) 苯基) 丙烷-1-醇的制备

反应步骤类似于实施例 67, 以 3-(4-(4-(4-异丙基苯基) 噻唑-2-亚胺) 苯基) 丙酸乙酯和 LiAlH_4 制得, 收率: 19.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.14 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.8$, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.48 (t, $J=5.2$, 1H), 3.43 (q, $J=6.4$, 2H), 2.58 (t, $J=7.6$, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.29 (d, $J=6.0$, 6H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 369.2。

实施例 73: 1-(4-(2-羟乙基) 苯基) 硫脲的制备

反应步骤类似于实施例 44, 以对氨基苯乙醇和硫氰酸氨制得, 收率: 19.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$, 2H), 7.17 (d, $J=8.4$, 2H), 3.60 (q, $J=7.2$, 2H), 2.70 (d, $J=7.6$, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 197.3。

实施例 74: 2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基) 噻唑-2-亚胺) 苯基) 乙醇的制备

反应步骤类似于实施例 45, 以化合物 2-溴-1-(4-氯-3-甲氧基苯基) 乙酮和 1-(4-(2-羟乙基) 苯基) 硫脲制得, 收率: 53.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 7.95 (q, $J=$

2. 0, 1H), 7. 88 (dd, Jd1-d2=2. 0, Jd1-d3=8. 4, 1H), 7. 59 (d, J=8. 4, 2H), 7. 30 (s, 1H), 7. 21 (m, 3H), 3. 90 (s, 3H), 3. 60 (t, J=7. 2, 1H), 2. 70 (t, J=6. 8 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 361. 1。

实施例 75: 2-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺)苯基)乙醇的制备

反应步骤类似于实施例 45, 以化合物 2-溴-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)乙酮和 1-(4-(2-羟乙基)苯基)硫脲制得, 收率: 58. 0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10. 34 (s, 1H), 8. 10 (q, J=2. 0, 1H), 7. 94 (m, 2H), 7. 59 (d, J=8. 4, 1H), 7. 50 (d, J=8. 4, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 26 (d, J=8. 8), 7. 20 (m, 2H), 3. 89 (s, 3H), 3. 59 (m, 1H), 2. 69 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H^+$) 405. 1。

实施例 76: 生物活性评价

一、材料与仪器:

1. 1 仪器: IN Cell Analyzer 1000 活细胞成像系统 (美国 GE 公司)

1. 2 细胞株: 表达 EGFP-S1P1 融合蛋白的 U2OS 细胞株 (美国 Thermo 公司 BioImage 子公司)

1. 3 试剂配制:

细胞培养液: 含 0. 5mg/ml G418 和 10% FBS 的 DMEM 高糖培养液

分析培养液: 含 10mM HEPES、0. 1%脱脂 BSA 的 F12 培养液

3 \times 固定液: 12%甲醛溶液 (PBS 配)

染色液: 含 1 μ M Hoechst 33342 (美国 Invitrogen 公司) 的 PBS

1. 4 化合物的配制:

以含 4%DMSO 的分析培养液作为 4 \times Control 对照工作液, 终浓度 1% DMSO。

激动剂鞘氨醇-1-磷酸 S1P (天然配体, Sigma, MW=379. 5, $EC_{50} \sim 25\text{nM}$, 下文中有时简称为 S1P) 用 10mM NaOH 水溶液配成 3mM 母液, 使用时用含 4%DMSO 的分析培养液配成 4 \times 工作液, 给予终浓度 10nM、250nM 和 1

μM 。

送筛化合物用 DMSO 配成 30mM 的母液，使用时用 DMSO 倍比稀释成连续浓度梯度的 1000 \times 母液，再用分析培养液配成 4 \times 工作液。初筛选用 100nM 和 3 μM 两个终浓度，复筛根据化合物活性按梯度分别选用终浓度 30pM、100pM、300pM、1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 μM 、3 μM 、10 μM 中的连续六到八个浓度做量效关系。

二、实验方法:

将稳定表达 EGFP-S1P₁ 融合蛋白的 U2OS 细胞，37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂ 培养于含 0.5mg/ml G418 和 10% FBS 的 DMEM 高糖培养液中。按照细胞 0.8 $\times 10^4$ 个/100 μl /孔种于 96 孔黑色底透细胞培养板中，37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂ 培养 18-24h。细胞用 200 μl /孔分析培养液洗一次，加入 150 μl /孔分析培养液，37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂ 孵育 60min。配制激动剂和化合物工作液，加入 50 μl /孔 4 \times 激动剂或 4 \times 化合物或 4 \times Control 对照工作液，37 $^{\circ}\text{C}$ 5% CO₂ 孵育 60min，化合物每个浓度平行重复 3 孔。加入室温预暖的 3 \times 固定液 100 μl /孔混匀，室温孵育 20min。细胞用染色液 200 μl /孔洗三次，并留在 200 μl /孔染色液中室温染色 1h。细胞在 IN Cell Analyzer 1000 活细胞成像系统上进行测定，测定条件为：20 倍物镜，激发波长 Ex=460nm，发射波长 Em=535nm，曝光 300ms 检测细胞核通道蓝色荧光；激发波长 Ex=475nm，发射波长 Em=535nm，曝光 800ms 检测细胞质通道绿色荧光 EGFP，每孔 5 个视野连续拍照。使用 GE 公司 IN Cell Analyzer 1000 Multi Target Analysis Module 软件分析细胞质中的颗粒形成，计算化合物激动 S1P₁ 受体内吞的活性。

化合物激动强度 = (化合物处理组平均每细胞所含颗粒的总面积 - Control 对照处理组平均每细胞所含颗粒的总面积) / Control 对照处理组平均每细胞所含颗粒的总面积。

2.6 数据统计与分析:

在化合物每个受试浓度点平行测定的 3 孔中，取 15 个视野（每孔 5 个）数据的平均值，计算激动强度。

三、实验结果

2.1 初筛实验结果

采用 100nM 和 3 μ M 两个终浓度进行了第一次初筛,实验结果如表 2。

表 2: 初筛实验结果

化合物	浓度	初筛		
		激动强度	\pm	标准差
S1P	10nM	3.12	\pm	0.14
	250nM	6.76	\pm	0.18
实施例 6	100nM	-0.06	\pm	0.19
	3 μ M	1.19	\pm	0.19
实施例 7	100nM	-0.02	\pm	0.16
	3 μ M	0.51	\pm	0.17
实施例 8	100nM	0.03	\pm	0.16
	3 μ M	0.00	\pm	0.19
实施例 9	100nM	-0.03	\pm	0.15
	3 μ M	0.01	\pm	0.14
实施例 10	100nM	-0.02	\pm	0.16
	3 μ M	0.05	\pm	0.18
实施例 11	100nM	-0.03	\pm	0.14
	3 μ M	-0.08	\pm	0.14
实施例 12	100nM	0.08	\pm	0.16
	3 μ M	1.48	\pm	0.17
实施例 15	100nM	-0.06	\pm	0.16
	3 μ M	0.00	\pm	0.18
实施例 16	100nM	-0.07	\pm	0.16
	3 μ M	0.03	\pm	0.15
实施例 17	100nM	-0.09	\pm	0.12
	3 μ M	-0.03	\pm	0.16
实施例 18	100nM	-0.02	\pm	0.14
	3 μ M	0.00	\pm	0.17
实施例 19	100nM	-0.04	\pm	0.15
	3 μ M	0.01	\pm	0.17
实施例 20	100nM	0.03	\pm	0.16
	3 μ M	-0.04	\pm	0.15
实施例 21	100nM	0.04	\pm	0.18
	3 μ M	1.93	\pm	0.18

实施例 22	100nM	0.02	±	0.19
	3 μ M	0.63	±	0.14
实施例 23	100nM	-0.13	±	0.13
	3 μ M	0.01	±	0.18
实施例 24	100nM	0.09	±	0.20
	3 μ M	0.07	±	0.19
实施例 25	100nM	0.00	±	0.18
	3 μ M	-0.03	±	0.16
实施例 45	100nM	-0.07	±	0.18
	3 μ M	0.99	±	0.17
实施例 47	100nM	0.19	±	0.17
	3 μ M	2.80	±	0.17
实施例 48	100nM	-0.05	±	0.17
	3 μ M	1.88	±	0.20
实施例 49	100nM	-0.13	±	0.18
	3 μ M	0.82	±	0.20
实施例 50	100nM	0.17	±	0.15
	3 μ M	2.82	±	0.16
实施例 51	100nM	0.29	±	0.17
	3 μ M	0.56	±	0.17
实施例 52	100nM	0.36	±	0.19
	3 μ M	0.95	±	0.18
实施例 54	100nM	-0.04	±	0.16
	3 μ M	-0.02	±	0.16
实施例 56	100nM	0.14	±	0.16
	3 μ M	3.08	±	0.18
实施例 57	100nM	0.18	±	0.18
	3 μ M	0.52	±	0.18
实施例 58	100nM	-0.02	±	0.17
	3 μ M	0.03	±	0.19
实施例 59	100nM	0.01	±	0.17
	3 μ M	1.31	±	0.16
实施例 60	100nM	0.04	±	0.18
	3 μ M	0.05	±	0.15
实施例 61	100nM	-0.06	±	0.17

	3 μ M	0.00	\pm	0.20
实施例 62	100nM	0.10	\pm	0.16
	3 μ M	-0.08	\pm	0.16
实施例 64	100nM	0.54	\pm	0.21
	3 μ M	0.31	\pm	0.15
实施例 66	100nM	0.05	\pm	0.17
	3 μ M	-0.05	\pm	0.17
实施例 67	100nM	-0.04	\pm	0.16
	3 μ M	0.17	\pm	0.20
实施例 68	100nM	-0.07	\pm	0.16
	3 μ M	0.03	\pm	0.18
实施例 69	100nM	-0.10	\pm	0.15
	3 μ M	-0.02	\pm	0.16
实施例 70	100nM	-0.12	\pm	0.17
	3 μ M	0.78	\pm	0.17
实施例 71	100nM	-0.08	\pm	0.18
	3 μ M	-0.19	\pm	0.16
实施例 72	100nM	0.51	\pm	0.18
	3 μ M	0.00	\pm	0.17
实施例 74	100nM	0.06	\pm	0.16
	3 μ M	-0.05	\pm	0.16
实施例 75	100nM	-0.06	\pm	0.16
	3 μ M	0.11	\pm	0.19

初筛结果表明, 实施例 6、实施例 12、实施例 21、实施例 22、实施例 45、实施例 47、实施例 48、实施例 49、实施例 50、实施例 52、实施例 56、实施例 59、实施例 70 分别在 3 μ M 有激动活性达到或超过三倍标准差, 可以进行进一步筛选。

2.2 复筛实验结果

对初筛 3 μ M 浓度下激动活性达到或超过三倍标准差的化合物进行了复筛, 结果见表 3。

表 3: 复筛实验结果

化合物	浓度	激动强度	标准差	EC ₅₀
S1P	100pM	-0.04	0.12	24.49 \pm
	300pM	-0.03	0.14	

	1nM	0.09	0.15	3.57nM
	3nM	-0.02	0.12	
	10nM	1.85	0.15	
	30nM	4.42	0.21	
	100nM	5.06	0.20	
	300nM	7.07	0.25	
实施例 6	3nM	0.04	0.15	>10 μM
	10nM	0.01	0.17	
	30nM	0.15	0.16	
	100nM	0.20	0.14	
	300nM	0.43	0.15	
	1 μM	0.52	0.13	
	3 μM	0.62	0.16	
	10 μM	1.03	0.19	
实施例 12	30nM	-0.17	0.10	>10 μM
	100nM	-0.15	0.13	
	300nM	-0.04	0.12	
	1 μM	0.05	0.14	
	3 μM	0.63	0.11	
	10 μM	1.12	0.11	
实施例 21	3nM	0.13	0.10	5.53 ± 0.96 μM
	10nM	0.13	0.10	
	30nM	0.18	0.13	
	100nM	0.20	0.09	
	300nM	0.63	0.11	
	1 μM	2.22	0.14	
	3 μM	3.30	0.13	
	10 μM	4.15	0.15	
实施例 22	10nM	-0.18	0.12	>10 μM
	30nM	-0.11	0.10	
	100nM	-0.07	0.10	
	300nM	-0.06	0.11	
	1 μM	0.18	0.14	
	3 μM	0.37	0.19	
	10 μM	1.14	0.19	

实施例 45	10nM	-0.05	0.12	>10 μ M
	30nM	0.08	0.12	
	100nM	0.15	0.14	
	300nM	0.26	0.13	
	1 μ M	0.63	0.14	
	3 μ M	0.71	0.16	
	10 μ M	1.14	0.12	
实施例 47	10nM	0.18	0.15	1.76 \pm 0.88 μ M
	30nM	0.31	0.14	
	100nM	0.91	0.18	
	300nM	1.53	0.16	
	1 μ M	2.41	0.16	
	3 μ M	3.10	0.29	
	10 μ M	9.20	0.31	
实施例 48	30nM	0.04	0.16	8.97 \pm 3.14 μ M
	100nM	0.27	0.10	
	300nM	0.95	0.14	
	1 μ M	1.00	0.09	
	3 μ M	3.02	0.13	
	10 μ M	3.31	0.22	
实施例 49	30nM	-0.08	0.13	>10 μ M
	100nM	-0.15	0.13	
	300nM	-0.11	0.13	
	1 μ M	-0.10	0.11	
	3 μ M	0.26	0.12	
	10 μ M	2.12	0.18	
实施例 50	10nM	0.14	0.17	1.56 \pm 0.23 μ M
	30nM	0.35	0.18	
	100nM	0.87	0.16	
	300nM	1.05	0.15	
	1 μ M	2.05	0.21	
	3 μ M	5.14	0.20	
	10 μ M	6.45	0.22	
实施例	10nM	-0.17	0.11	>3 μ M
	30nM	-0.17	0.10	

52	100nM	-0.17	0.12	
	300nM	-0.16	0.10	
	1 μ M	-0.06	0.12	
	3 μ M	0.45	0.13	
实施例 56	10nM	0.38	0.20	1.02 \pm 0.24 μ M
	30nM	1.29	0.19	
	100nM	1.32	0.17	
	300nM	1.32	0.16	
	1 μ M	3.63	0.20	
	3 μ M	5.01	0.19	
	10 μ M	5.71	0.19	
实施例 59	3nM	-0.08	0.17	\sim 3 μ M
	10nM	-0.04	0.18	
	30nM	0.38	0.20	
	100nM	0.83	0.16	
	300nM	0.92	0.18	
	1 μ M	2.15	0.17	
	3 μ M	3.04	0.20	
实施例 70	30nM	-0.07	0.15	8.13 \pm 0.26 μ M
	100nM	-0.11	0.13	
	300nM	-0.07	0.12	
	1 μ M	0.29	0.15	
	3 μ M	1.30	0.17	
	10 μ M	4.03	0.20	

上表中，“ \sim ”表示大约。

四、实验结论:

EGFP-S1P₁-U20S 细胞为美国 Thermo 公司用于筛选对 S1P₁ 受体具有影响的化合物的商品化细胞株，S1P₁ 受体激活后内吞，表现为绿色荧光蛋白报告基因在胞质形成颗粒聚集。因此，对 S1P₁ 受体具有激动活性的化合物在此细胞株能够引起报告分子 EGFP-S1P₁ 的变化。

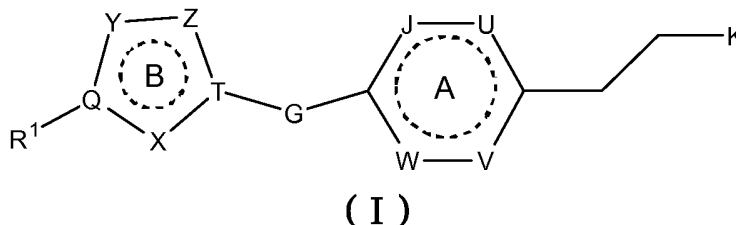
在 EGFP-S1P₁-U20S 细胞模型上，激动剂 S1P 激活 S1P₁ 并导致其内吞形成颗粒聚集，其在 10nM 的激动活性约为 2-3 倍，在 250nM 的激动活性约为 5-6 倍，在 1 μ M 的激动活性约为 7-8 倍，其 EC₅₀ 值约为 25nM。

送筛化合物中实施例 6、实施例 12、实施例 21、实施例 22、实施例 45、实施例 47、实施例 48、实施例 49、-实施例 50、实施例 52、实施例 56、实施例 59、实施例 70 在 $3\text{ }\mu\text{M}$ 激动活性达到或超过三倍标准差。对初筛在 $3\text{ }\mu\text{M}$ 浓度下激动活性达到或超过三倍标准差的化合物进行了复筛,其中实施例 47 ($\text{EC}_{50}=1.76\pm 0.88\text{ }\mu\text{M}$)、实施例 50 ($\text{EC}_{50}=1.56\pm 0.23\text{ }\mu\text{M}$) 和实施例 56 ($\text{EC}_{50}=1.02\pm 0.24\text{ }\mu\text{M}$) 有激动活性。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述。本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导,可以对那些细节进行各种修改和替换,这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权利要求

1. 通式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐:



其中:

K 独立地选自 $-\text{COOH}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_2\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O}(\text{PO}_3)\text{H}$;

U、V、W 和 J 独立地选自 $-\text{C}(\text{R}^2)-$ 和 $-\text{N}-$, 构成取代或者未被取代的六元芳香环;

其中 R^2 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基,

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 和 C_{1-8} 烷氧基;

A 环和 B 环可以直接连接或者通过 G 连接;

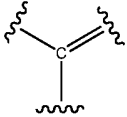
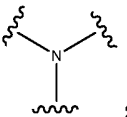
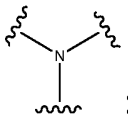
其中 A 环和 B 环可以直接连接时, J 和 W 同时为 $-\text{N}=\text{}$;

其中 G 可以是 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, $-\text{N}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{O}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{S}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{Se}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{Se})-\text{R}^3-$ 、 $-\text{C}(=\text{Se})\text{NH}-\text{R}^3-$;

其中所述 C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^3 可以是 H 、 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

X、Y 和 Z 独立地选自 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 、 $-\text{C}(=\text{R}^5)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{Se}-$, 这样所得的环与 Q 和 T 构成杂环;

Q 和 T 独立地选自  或 , 其中 Q 和 T 不同时为  ;
 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6}

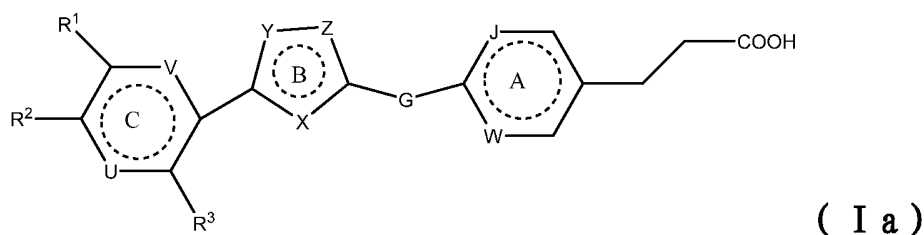
烷氧基, 上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基各自任选被 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^1 选自苯基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基和噻唑基, 其中所述各基团任选自以下取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$ 、苯基、苄基、苄氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基和 C_{2-6} 酰氧基, 可选地, 上述苯基、苄基和苄氧基独立地被 1 - 3 个以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-CN、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$;

R^7 和 R^8 独立地选自 -H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C_{1-6} 烷氧基;

或 R^7 和 R^8 独立为饱和单环, 或与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH、-CN 和 C_{1-6} 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物由如下的式 I a 所示:



其中:

J 和 W 独立地选自 $-C(R^4)-$ 和 $-N-$, 构成取代或者未被取代的六元芳香环;

其中 R^4 独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基,

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: -F、-Cl、-Br、-I、-OH 和 C_{1-8} 烷氧基;

A 环和 B 环可以直接连接或者通过 G 连接;

其中 A 环和 B 环可以直接连接时, J 和 W 同时为 $-N=$;

其中 G 可以是 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, $-N-R^4-$ 、 $-O-R^4-$ 、 $-S-R^4-$ 、 $-Se-R^4-$ 、 $-C(=O)-R^4-$ 、 $-C(=O)NH-R^4-$ 、 $-C(=O)O-R^4-$ 、 $-C(=S)-R^4-$ 、 $-C(=S)NH-R^4-$ 、 $-C(=Se)-R^4-$ 、 $-C(=Se)NH-R^4-$;

其中所述 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被选自以下 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基基团取代;

R^4 可以是 H 、 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

X、Y 和 Z 独立地选自 $-C(R^4)=$ 、 $-C(=R^5)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-S-$ 和 $-Se-$;

R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基, 上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代;

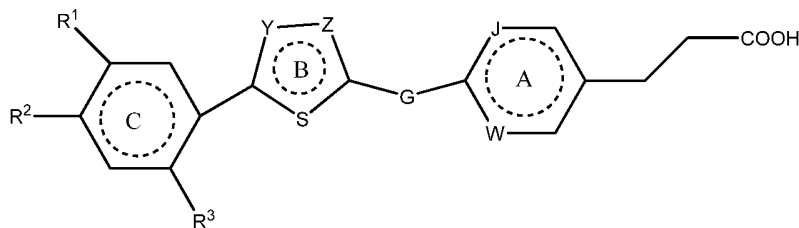
U 和 V 各自任选独立地选自 C 和 N;

R^1 , R^2 和 R^3 各自任选独立地选自以下取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NO_2$ 、苯基、苄基、苄氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基和 C_{2-6} 酰氧基, 可选地, 上述苯基、苄基和苄氧基独立地被 1-3 个以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NO_2$;

R^8 和 R^9 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷氧基;

R^8 和 R^9 可以与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷氧基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物由如下的式 I b 所示:



(I b)

其中：

上述的 J 和 W 独立地选自 $-C(R^4)-$ 和 $-N-$ ，构成取代或者未被取代的六元芳香环；

其中 R^4 独立地选自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基，

上述的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基各自任选被独立地选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 和 C_{1-8} 烷氧基；

A 环和 B 环通过 G 连接；

其中 G 有选自以下基团： C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， $-N-R^4-$ 、 $-O-R^4-$ 、 $-S-R^4-$ 、 $-Se-R^4-$ 、 $-C(=O)-R^4-$ 、 $-C(=O)NH-R^4-$ 、 $-C(=O)O-R^4-$ 、 $-C(=S)-R^4-$ 、 $-C(=S)NH-R^4-$ 、 $-C(=Se)-R^4-$ 、 $-C(=Se)NH-R^4-$ ；

其中所述 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^4 可以是 H 、 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基，其中所述的 C_{1-3} 烷基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

Y 和 Z 独立地选自 $-C(R^5)=$ 和 $--N=$ ；

R^5 可以选自以下基团作为取代基： $-H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基，上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基各自任选被 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^1 ， R^2 和 R^3 各自任选独立地选自以下取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、苯基、苄基、苄氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基和 C_{2-6} 酰氧基，上述苯基、苄基和苄氧基可以被 1 - 3 个以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、

$-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NO}_2$;

R^6 和 R^7 独立地选自 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选被独立地选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷氧基;

R^6 和 R^7 可以与它们连接的氮原子一起构成 3-8 个原子的饱和单环, 其中任选包含 1-2 个氧原子, 所述环任选独立地选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷氧基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自:

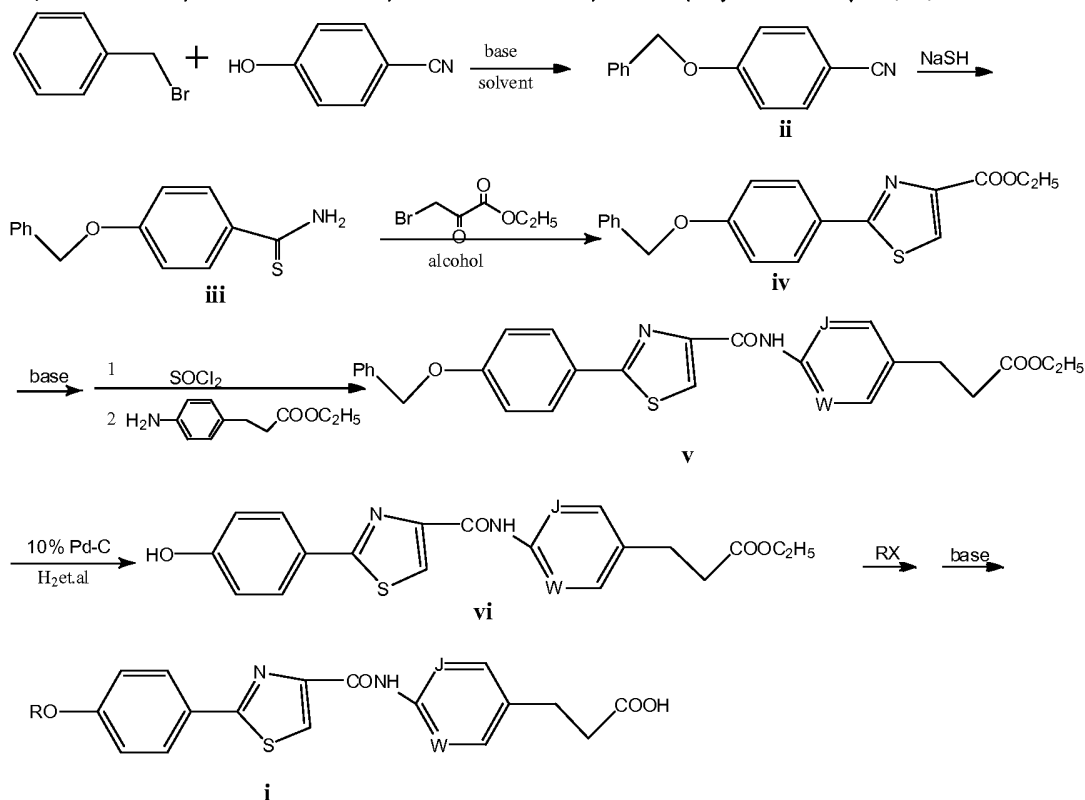
- 3-(4-(2-(4-异丙氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-苄氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-环戊氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-异丁氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-环丁氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-丁氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(2-(4-丙氧基苯基)-4-噻唑甲酰胺)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-异丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-丙氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-丁氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-环戊氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-苄氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(2,4-二氟苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-溴苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-甲氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-氯苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(5-(4-正己氧基苯基)噻唑-2)氨基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
- 3-(4-(4-(3-溴-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,

3-(4-(4-(3-溴-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-溴-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-溴-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-溴-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-溴-4-卞氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-正丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-异丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
3-(4-(4-(3-氯-4-苄氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙酸,
2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸,
2-(4-(4-(3-氯-4-环戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙酸,
3-(4-(4-(4-环丁氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
3-(4-(4-(4-丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
3-(4-(4-(4-溴苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
3-(4-(4-(3-氯-4-异丙氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
3-(4-(4-(3-氯-4-异戊氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
3-(4-(4-(4-异丙基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)丙烷-1-醇,
2-(4-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙醇, 和
2-(4-(4-(3-溴-4-甲氧基苯基)噻唑-2-亚胺基)苯基)乙醇。

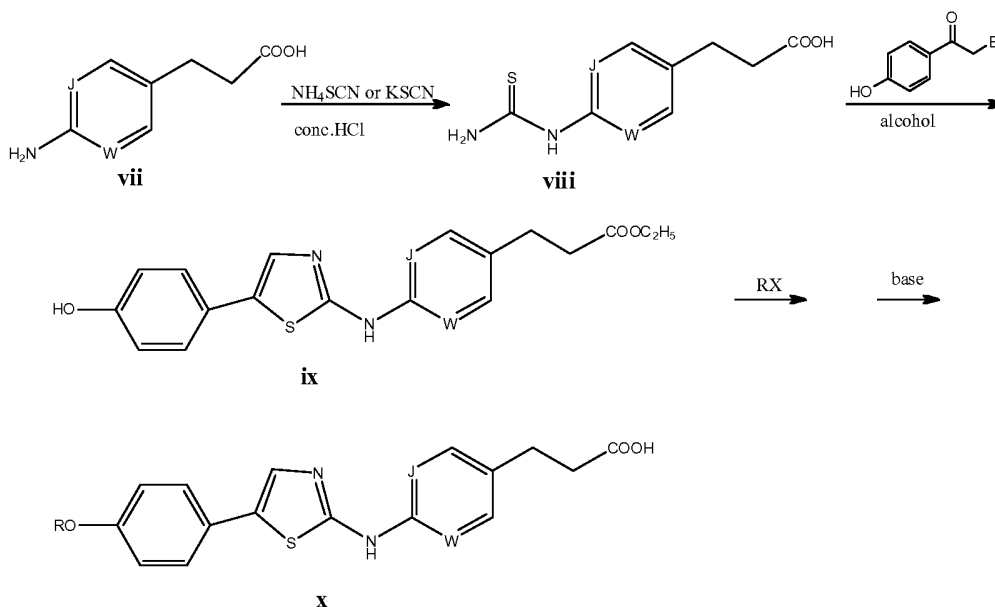
5. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐; 可选地, 还包含药用载体或赋形剂。

6. G 为 $-C(=O)NH-$ 的权利要求 3 化合物或其可药用盐的制备方法, 其包括如下反应路线, 即首先用溴苄将对羟基苯甲腈的羟基保护, 在 N,N-二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷, 二氯甲烷等溶剂中, 在加热或常温下, 通过使用碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺中和反应过程中产

生的酸，制得化合物 ii；通过硫化钠将氰基硫解得到硫代酰胺类化合物 iii；硫代酰胺与溴代酮类化合物在甲醇，乙醇或者异丙醇等极性较大的溶剂中环合得到噻唑环（化合物 iv）；再通过经典的酰氯与氨缩合制备酰胺方法将两个芳香环连接制得化合物 v，其中酰氯的制备方法可以使用二氯亚砶，草酰氯，三氯氧磷和五氯氧磷等试剂，在合适的溶剂中制备化合物 v，化合物 v 也可以使用 DCC, DIEA, DBU, EDCI 等缩合剂制备；然后通过常规 Pd-C 催化氢化脱苄基方法制得 vi，其中可以使用环己烯、氢气或甲酸铵等作为供氢体，在合适的压力条件下制备；通过与制备化合物 ii 类似的经典酚羟基烷基化反应；最后使用合适的碱（氢氧化钠，氢氧化锂，氢氧化钾等）水解制备化合物 i；



7. G 为 -NH- 的权利要求 3 化合物或其可药用盐的制备方法，其包括如下反应路线，即首先对氨基取代芳基丙酸与硫氰酸钾或者硫氰酸铵在甲醇、乙醇或水作为溶剂得到化合物 viii；化合物 viii 与 2-溴-4'-羟基苯乙酮以各种短链低沸点醇为溶剂，回流既得到化合物；化合物采用权利要求 5 中反应路线 1 类似的方法处理后，即得到终产物，



其中 I, W 如权利要求中定义, R 如权利要求 3 中 R^2 的定义。

8. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and/或预防哺乳动物患者的免疫调节异常、呼吸道疾病或症状、血管相完整关性疾病或症状、脑水肿或肺水肿相关疾病、抗炎或止血的药物中的用途。

9. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备或作为 $\text{S1P}_1/\text{EDG1}$ 受体激动剂的药物中的用途。

10. 一种治疗和/或预防哺乳动物患者的免疫调节异常、呼吸道疾病或症状、血管相完整关性疾病或症状、脑水肿或肺水肿相关疾病、或者抗炎或止血的方法, 包括给予有效量的权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐的步骤。

11. 一种在体内或体外调节 $\text{S1P}_1/\text{EDG1}$ 受体活性的方法, 包括使用有效量的权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其可药用盐的步骤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 277/-; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CPRS, CNKI, REG, CAPlus: benzenepropionic acid, +thiazol+, +phenyl+, propionic acid, immun+, +inflamm+, hemostasi?, SIP1, EDG1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101247807 A (ACHILLION PHARMACEUTICALS, INC.), 20 August 2008 (20.08.2008), see the whole document, particularly see claims 1-26 and compound 19	1-9, 11 (partial)
A	WO 2009133831 A1 (ASAHI KASEI PHARMA CORP. et al.), 05 November 2009 (05.11.2009), see the whole document, particularly see claims 1-24 and embodiment 8-N126-2	1-9, 11 (partial)
A	CN 1787822 A (TORREYPINES THERAPEUTICS, INC.), 14 June 2006 (14.06.2006), see the whole document, particularly see claims 1-42 and compound 363	1-9, 11 (partial)

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 23 April 2012 (23.04.2012)	Date of mailing of the international search report 31 May 2012 (31.05.2012)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer HAN, Lei Telephone No.: (86-10) 62084369

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073192

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:10, 11 (partial)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 claims protection for a method of treating and/or preventing...of a mammal patient, which is a method for the treatment of the human or animal body; and claim 11 relates to a method of adjusting SIP/EDG1 receptor activity in a body, which relates to a method for the treatment of the human or animal body. Therefore, the subject matter of claim 10 and a part of the subject matter of claim 11 are ones that do not warrant a search by the International Searching Authority. (PCT Rule 39.1(iv))
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/073192

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101247807 A	20.08.2008	ZA 200709751 A	26.11.2008
		US 8088806 B2	03.01.2012
		EP 1879575 A2	23.01.2008
		KR 20080019213 A	03.03.2008
		US 2007004711 A1	04.01.2007
		BR 200608910 A2	17.02.2010
		CA 2607617 A1	16.11.2006
		JP 2008540537 A	20.11.2008
		NZ 563866 A	31.03.2011
		WO 2006122011 A2	16.11.2006
		IN 200708346 P1	04.07.2008
		SG 159561 A1	30.03.2010
		AU 2006244203 A1	16.11.2006
		NO 20075723 A	05.02.2008
WO 2009133831 A1	05.11.2009	AU 2009241038 B2	22.12.2011
		CN 102015656 A	13.04.2011
		EP 2272832 A1	12.01.2011
		KR 20110002851 A	10.01.2011
		CA 2722102 A1	05.11.2009
		US 2010093819 A1	15.04.2010
		AU 2009241038 A1	05.11.2009
		JPWO 2009133831 S X	01.09.2011
		MX 2010011221 A	30.11.2010
		AU 2004247013 B2	08.07.2010
CN 1787822 A	14.06.2006	US 8017629 B2	13.09.2011
		WO 2004110350 A3	03.03.2005
		AU 2004247013 A1	23.12.2004
		US 2007249833 A1	25.10.2007
		US 7781442 B2	24.08.2010
		US 8119680 B2	21.02.2012
		BR 200410348 A	30.05.2006
		KR 20060023529 A	14.03.2006
		US 2007260058 A1	08.11.2007
		IN 246215 B	25.02.2011
		JP 2011079852 A	21.04.2011
		ZA 200509153 A	30.08.2006
		MX 2005012281 A1	01.05.2006
		US 7244739 B2	17.07.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/073192

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2005070538 A1	31.03.2005
		EP 1628666 A2	01.03.2006
		JP 2007504282 A	01.03.2007
		US 7799808 B2	21.09.2010
		US 2010324032 A1	23.12.2010
		US 2010331551 A1	30.12.2010
		MX 261139 B	08.10.2008
		WO 2004110350 A2	23.12.2004
		IN 200504753P1 P1	09.11.2007
		JP 4847868 B2	28.12.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/073192

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 277/56 (2006.01) i

C07D 277/42 (2006.01) i

C07D 277/30 (2006.01) i

A61K 31/426 (2006.01) i

A61P 37/02 (2006.01) i

A61P 37/06 (2006.01) i

A61P 29/00 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 31/04 (2006.01) i

A61P 31/12 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/073192

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D277/-; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CPRS, CNKI, REG, CAPlus

苯丙酸, 丙酸, 噻唑, 免疫, 抗炎, 止血, +thiazol+, +phenyl+, propionic acid, immun+, + inflamm+, hemostasi?, SIP1, EDG1

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101247807 A (艾其林医药公司) 20.8 月 2008 (20.08.2008) 参见全文, 尤其参见权利要求 1-26 和化合物 19	1-9,11(部分)
A	WO 2009133831 A1 (ASAHI KASEI PHARMA CORP 等) 05.11 月 2009 (05.11.2009) 参见全文, 尤其参见权利要求 1-24 和实施例 8-N126-2	1-9,11(部分)
A	CN 1787822 A (托里派因斯疗法公司) 14.6 月 2006 (14.06.2006) 参见全文, 尤其参见权利要求 1-42 和化合物 363	1-9,11(部分)

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
23.4 月 2012 (23.04.2012)

国际检索报告邮寄日期
31.5 月 2012 (31.05.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员

韩镭
电话号码: (86-10) **62084369**

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：10，11（部分）

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求10要求保护一种治疗和/或预防哺乳动物患者……的方法，属于对人体/动物体实施的治疗方法；权利要求11中在体内调节SIP1/EDG1受体活性的方法，涉及对人体/动物体实施的治疗方法。因此，权利要求10和权利要求11的部分主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题。（细则39.1(iv) PCT）

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073192

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101247807 A	20.08.2008	ZA200709751 A	26.11.2008
		US8088806 B2	03.01.2012
		EP1879575 A2	23.01.2008
		KR20080019213 A	03.03.2008
		US2007004711 A1	04.01.2007
		BR200608910A2	17.02.2010
		CA2607617 A1	16.11.2006
		JP2008540537 A	20.11.2008
		NZ563866 A	31.03.2011
		WO2006122011 A2	16.11.2006
		IN200708346P1	04.07.2008
		SG159561 A1	30.03.2010
		AU2006244203 A1	16.11.2006
WO 2009133831 A1	05.11.2009	NO20075723 A	05.02.2008
		AU2009241038 B2	22.12.2011
		CN102015656 A	13.04.2011
		EP2272832 A1	12.01.2011
		KR20110002851 A	10.01.2011
		CA2722102 A1	05.11.2009
		US2010093819 A1	15.04.2010
		AU2009241038 A1	05.11.2009
		JPWO2009133831S X	01.09.2011
		MX2010011221 A	30.11.2010
CN 1787822 A	14.06.2006	AU2004247013 B2	08.07.2010
		US8017629 B2	13.09.2011
		WO2004110350 A3	03.03.2005
		AU2004247013 A1	23.12.2004
		US2007249833 A1	25.10.2007
		US7781442 B2	24.08.2010
		US8119680 B2	21.02.2012
		BR200410348 A	30.05.2006
		KR20060023529 A	14.03.2006
		US2007260058 A1	08.11.2007
		IN246215 B	25.02.2011
		JP2011079852 A	21.04.2011
		ZA200509153 A	30.08.2006
		MX2005012281 A1	01.05.2006
		US7244739 B2	17.07.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/073192

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		US2005070538 A1	31.03.2005
		EP1628666 A2	01.03.2006
		JP2007504282 A	01.03.2007
		US7799808 B2	21.09.2010
		US2010324032 A1	23.12.2010
		US2010331551 A1	30.12.2010
		MX261139 B	08.10.2008
		WO2004110350 A2	23.12.2004
		IN200504753P1 P1	09.11.2007
		JP4847868 B2	28.12.2011

主题的分类

C07D 277/56(2006.01) i

C07D 277/42(2006.01) i

C07D 277/30(2006.01) i

A61K 31/426(2006.01) i

A61P 37/02(2006.01) i

A61P 37/06(2006.01) i

A61P 29/00(2006.01) i

A61P 9/10(2006.01) i

A61P 31/04(2006.01) i

A61P 31/12(2006.01) i