

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D213/71
C07C311/13
C07D401/12
C07D405/12
C07D409/12
C07D417/12
C07D233/84



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 98810026.6

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211367C

[22] 申请日 1998.10.5 [21] 申请号 98810026.6
[30] 优先权
[32] 1997.10.10 [33] US [31] 60/061,727
[86] 国际申请 PCT/IB1998/001540 1998.10.5
[87] 国际公布 WO1999/019300 英 1999.4.22
[85] 进入国家阶段日期 2000.4.10
[71] 专利权人 辉瑞大药厂
地址 美国纽约州
[72] 发明人 金伯利·欧基弗·卡莫伦
布鲁斯·艾伦·莱弗克
罗伯特·露伊斯·罗萨蒂
审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李 瑛
C07D403/12 A61K 31/18 A61K 31/40
A61K 31/415 A61K 31/435 A61K 31/425
A61K 31/505

权利要求书 1 页 说明书 245 页

[54] 发明名称 前列腺素激动剂及其治疗骨疾病的
用途

[57] 摘要

本发明涉及前列腺素激动剂，用这些前列腺素
激动剂的方法，含这些前列腺素激动剂的药物组合
物以及含这些前列腺素激动剂的试剂盒。这些前
列腺素激动剂用于治疗包括骨质疏松的骨疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 化合物(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸, 或其药物上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐, 其中所述盐为钠盐。

3. 权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗脊椎动物中低骨质病症的药物中的用途。

4. 权利要求3的用途, 其中所述的低骨质病症是骨质疏松、截骨术、儿童自发性骨损失或与牙周炎有关的骨损失。

5. 权利要求4的用途, 其中所述的脊椎动物是人。

6. 权利要求5的用途, 其中所述的骨质疏松是糖皮质激素诱发的骨质疏松、甲状腺机能亢进引起的骨质疏松、固定术引起的骨质疏松、肝素引起的骨质疏松或免疫抑制引起的骨质疏松。

7. 权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于增加和维持脊椎动物骨质的药物中的用途。

8. 权利要求7的用途, 其中所述的药物用于治疗面部整形术、上颌整形术或下颌整形术后的骨愈合, 诱发椎骨骨性联合或增进长骨的延伸, 提高骨移植物的愈合速度或增进假体的向内生长。

9. 权利要求7的用途, 其中所述的脊椎动物是骨折病人。

10. 药物组合物, 包括一定量的权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐和药物上可接受的载体或稀释剂。

11. 权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中青光眼的药物中的用途。

12. 权利要求1的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中眼压高的药物中的用途。

前列腺素激动剂及其治疗骨疾病的用途

发明背景

本发明涉及前列腺素激动剂、含这些激动剂的药物组合物以及这些激动剂预防骨损失或恢复或增加骨质并增进骨愈合的用途，包括治疗脊椎动物，特别是哺乳动物包括人的低骨质和/或骨缺损病症。

骨质疏松症是系统性骨骼疾病，其特征是低骨质和骨组织的退化，结果造成了骨脆性的增加并易于骨折。在美国，患此疾病的超过两千五百万人并每年引起超过一百三十万人骨折，其中包括 500000 脊柱骨折、250000 髌骨骨折和 240000 腕骨骨折。髌骨骨折是骨质疏松的最严重的后果，其中 5-20% 的患者在一年内死亡，并且 50% 以上的幸存者残废。

年长者患骨质疏松的危险性最大，因此随着人口的老龄化此问题更为显著。在今后的 60 年中，世界骨折的发病率预计会增加三倍，并且一个研究估计在 2050 年世界髌骨骨折的患者为四百五十万人。

妇女比男性患骨质疏松的危险性更大。在绝经后五年中妇女的骨损失急剧加速。增加此危险性的其它因素包括吸烟、酗酒、久坐的生活方式和钙摄入低。

对于治疗骨质疏松流行两种主要的药物治疗。第一种用抗吸收化合物以降低骨组织的吸收。

雌激素是抗吸收剂的一个实例。已知雌激素降低骨折。此外，Black 等在 EP 0605193A1 中报告雌激素特别是当口服时，降低血浆 LDL 水平并升高有利的高密度脂蛋白(HDL's)的水平。但是，对于已形成骨质疏松的骨骼，雌激素不能将骨恢复到年轻成人的水平。此外，长期雌激素治疗，已牵涉了多种疾病，包括子宫癌、子宫内膜癌及乳腺癌(可能)危险性的增加，造成很多妇女拒绝此治疗。与雌激素治疗有

关的这些显著的副作用要求开发对于骨质疏松的另一种治疗方法，其对血清 LDL 具有需要的作用但不引起副作用。

治疗骨质疏松的第二种药物治疗方法是用合成代谢剂来促进骨形成并增加骨质。此类药剂预计会将形成骨质疏松的骨骼复原。

美国专利 4, 112, 236 公开了某些间亚苯基 8-氮杂-9-二氧代硫杂-11, 12-司可前列腺素(secoprostaglandins)，用于治疗肾损伤患者。

某些前列腺素激动剂描述于 GB1478281、GB1479156 和美国专利 4, 175, 203、4, 055, 596、4, 175, 203、3, 987, 091 和 3, 991, 106，例如，作为肾血管扩张剂。

美国专利 4, 033, 996 描述了某些 8-氮杂-9-氧代(和二氧代)-硫代-11, 12-司可前列腺素，它们用作肾血管扩张剂，来预防血栓的形成，引起生长激素释放，并作为免疫反应的调节剂。

法国专利 897, 566 描述了某些氨基酸衍生物，用来治疗神经、精神和心血管疾病。

有机化学杂志(J. Org. Chem.) 26; 1961; 1437 描述了 N-乙酰基-N-苄基-对氨基苯基巯基乙酸。

美国专利 4, 761, 430 描述了某些芳基苯磺酰胺化合物，它们是降脂剂。

美国专利 4, 443, 477 描述了某些磺酰氨基苯基羧酸，它们是降脂剂。

美国专利 3, 528, 961 描述了某些ε-己内酰胺衍生物染料。

美国专利 3, 780, 095 公开了某些酰化苯氨基酸利胆剂。

美国专利 4, 243, 678 公开了某些酰基烷基氨基酸，它们用于治疗胃溃疡，作为皮质腺分泌抑制剂并用于抗皮肤感染。

美国专利 4, 386, 031 公开了某些 N-苯甲酰基-ω-苯氨基酸抗过敏剂、血栓凝集抑制剂、抗炎剂和降脂剂。

除了骨质疏松，作为骨质降低的后果，约二百万至二百五十万妇女和不断增加的男性患有可检查到的椎骨骨折，就在美洲每年报告了

额外的二十五万人髌骨骨折。后种情况与骨折后头两年内 12% 的死亡率有关，并且 30% 的患者需要家庭护理。尽管这已很显著了，由于这些骨折治愈慢或难，恢复期的经济和医疗的重要性也会增加，这是由于总人口的老齡化造成的。

已表明雌激素改善了附件骨折治愈的质量(Bolander 等，第 38 届矫形外科研究协会年会，1992)。因此，雌激素替代治疗似乎是治疗骨折的方法。但是，患者对雌激素治疗的顺从性因其副作用而非常差，这些副作用包括月经的恢复、乳房痛、子宫癌危险性的增高、乳腺癌危险性的增高以及孕激素的伴随使用。此外，男性同样反对使用雌激素治疗。需要一种治疗，它对骨折患者有利并增加患者的顺从性。

虽然存在多种骨质疏松治疗方法，但是在替代骨质疏松治疗的领域仍存在需要并仍应继续探索。此外，存在骨折治愈治疗的需要。也需要提高骨再生进入存在缺损的骨骼的治疗方法，这种缺损可能是，例如，骨中的肿瘤引起或造成的。此外，需要能提高骨再生进入骨骼区的治疗方法，该区域存在骨移植植物。

发明概述

本发明涉及式 I 的化合物、其前药以及所述化合物及前药的药用盐，



其中

A 是 SO₂ 或 CO;

G 是 Ar、Ar¹-V-Ar²、Ar-(C₁-C₆) 亚烷基、Ar-CONH-(C₁-C₆) 亚烷基、R¹R²-氨基、氧(C₁-C₆) 亚烷基、被 Ar 取代的氨基、或被 Ar (C₁-C₄) 亚烷

基及 R^{11} 取代的氨基，其中 R^{11} 是 H 或 (C_1-C_8) 烷基， R^1 和 R^2 可以分别并独立地选自 H 和 (C_1-C_8) 烷基，或者 R^1 和 R^2 与氨基的氮原子一起形成五或六元氮杂环烷基，所述氮杂环烷基选择性地含有氧原子并独立地被最多两个氧代基团、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、氟或氯选择性地单、二或三取代；

B 是 N 或 CH；

Q 是

— (C_2-C_6) 亚烷基—W— (C_1-C_3) 亚烷基—，所述亚烷基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_4-C_8) 亚烷基—，所述亚烷基选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

—X— (C_1-C_5) 亚烷基—，所述亚烷基选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_1-C_5) 亚烷基—X—，所述亚烷基选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_1-C_3) 亚烷基—X— (C_1-C_3) 亚烷基—，所述亚烷基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_2-C_4) 亚烷基—W—X— (C_0-C_3) 亚烷基—，所述亚烷基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_0-C_4) 亚烷基—X—W— (C_1-C_3) 亚烷基—，所述亚烷基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_2-C_5) 亚烷基—W—X—W— (C_1-C_3) 亚烷基—，其中出现两次的 W 彼此独立，所述亚烷基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_1-C_4) 亚烷基—亚乙烯基— (C_1-C_4) 亚烷基—，所述亚烷基和所述亚乙烯基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基，

— (C_1-C_4) 亚烷基—亚乙烯基— (C_0-C_2) 亚烷基—X— (C_0-C_5) 亚烷基—，所述亚烷基和所述亚乙烯基各自选择性地被不超过 4 个取代基取代，取

代基独立地选自氟或(C₁-C₄)烷基,

-(C₁-C₄)亚烷基-亚乙烯基-(C₀-C₂)亚烷基-X-W-(C₁-C₃)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自选择性地被不超过4个取代基取代, 取代基独立地选自氟或(C₁-C₄)烷基,

-(C₁-C₄)亚烷基-亚乙炔基-(C₁-C₄)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙炔基各自选择性地被不超过4个取代基取代, 取代基独立地选自氟或(C₁-C₄)烷基, 或

-(C₁-C₄)亚烷基-亚乙炔基-(C₀-C₃)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙炔基各自选择性地被不超过4个取代基取代, 取代基独立地选自氟或(C₁-C₄)烷基;

Z是羧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、四唑基、1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噻二唑基、(C₁-C₄)烷基磺酰基氨基甲酰基或苯基磺酰基氨基甲酰基;

K是价键、(C₁-C₉)亚烷基、硫代(C₁-C₄)亚烷基、(C₁-C₄)亚烷基硫代(C₁-C₄)亚烷基、(C₁-C₄)亚烷基氧(C₁-C₄)亚烷基或氧(C₁-C₄)亚烷基, 所述(C₁-C₉)亚烷基选择性地单不饱和, 且其中当K不是价键时, K选择性地被单、二或三取代, 取代基独立地是氟、氯、羟基或甲基;

M是-Ar³、-Ar⁴-V¹-Ar⁵、-Ar⁴-S-Ar⁵、-Ar⁴-SO-Ar⁵-Ar⁴-SO₂-Ar⁵或-Ar⁴-O-Ar⁵;

Ar是部分饱和或全不饱和的五至八元环, 其中选择性地含有一至四个杂原子, 杂原子独立地选自氧原子、硫原子和氮原子, 或者是由两个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的双环, 它们各自独立地选择性含有一至四个杂原子, 杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子, 或者是由三个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的三环, 它们各自独立地选择性含有一至四个杂原子, 杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子, 所述部分或完全饱和的环、双环或三环选择性含有一个或两个在碳原子上取代的氧代基团, 或一个或两个在硫原子上取代的氧代基团; 或Ar是完全饱和的五至七元环, 其中含有一个或两个杂原子,

杂原子独立地选自氧原子、硫原子和氮原子；

Ar^1 和 Ar^2 彼此独立地是部分饱和、完全饱和或全不饱和的五至八元环，其中选择性地含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氧原子、硫原子和氮原子，或者是由两个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的双环，它们各自独立地选择性含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子，或者是由三个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的三环，它们各自独立地选择性含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子，所述部分或完全饱和的环、双环或三环选择性含有一个或两个在碳原子上取代的氧代基团，或一个或两个在硫原子上取代的氧代基团；

所述 Ar 、 Ar^1 和 Ar^2 部分，如果是单环则在一个环的碳原子或氮原子上选择性取代，如果是双环则在一个或两个环的碳原子或氮原子上选择性取代，如果是三环则在一个、两个或三个环的碳原子或氮原子上选择性取代，每部分取代基不超过 3 个，取代基独立地选自 R^3 、 R^4 和 R^5 ，其中 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是羟基、硝基、卤素、羧基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_2-C_7) 链烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷酰基、甲酰基、 (C_1-C_8) 烷酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷酰基氨基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-、二-N, N'-或三-N, N, N'-(C_1-C_4) 烷基取代的氨基羰基氨基、磺酰氨基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基或单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基亚磺酰基；

Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 彼此独立地是部分饱和、完全饱和或全不饱和的五至八元环，其中选择性地含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氧原子、硫原子和氮原子，或者是由两个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的双环，它们各自独立地选择性

含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子，或者是由三个稠合的、独立地部分饱和、完全饱和或全不饱和的五或六元环组成的三环，它们各自独立地选择性含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子，所述部分或完全饱和的环、双环或三环选择性含有一个或两个在碳原子上取代的氧代基团，或一个或两个在硫原子上取代的氧代基团；

所述 Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 部分，如果是单环则在一个环的碳原子或氮原子上选择性取代，如果是双环则在一个或两个环的碳原子或氮原子上选择性取代，如果是三环则在一个、两个或三个环的碳原子或氮原子上选择性取代，每部分取代基不超过 3 个，取代基独立地选自 R^{31} 、 R^{41} 和 R^{51} ，其中 R^{31} 、 R^{41} 和 R^{51} 独立地是羟基、硝基、卤素、羧基、 (C_1-C_7) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、 (C_1-C_7) 烷基、 (C_2-C_7) 链烯基、 (C_2-C_7) 炔基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_4) 烷酰基、甲酰基、 (C_1-C_8) 烷酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷酰基氨基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-、二-N, N'-或三-N, N, N'-(C_1-C_4) 烷基取代的氨基羰基氨基、磺酰氨基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基、氨基、巯基、 (C_1-C_6) 烷硫基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基或单-N-或二-N, N-(C_1-C_4) 烷基氨基亚磺酰基；

W 是氧基、硫代、亚磺基、磺酰基、氨基磺酰基-、-单-N-(C_1-C_4) 亚烷基氨基磺酰基-、磺酰基氨基、N-(C_1-C_4) 亚烷基磺酰基氨基、甲酰氨基、N-(C_1-C_4) 亚烷基甲酰氨基、甲酰氨基氧基、N-(C_1-C_4) 亚烷基甲酰氨基氧基、氨基甲酰基、-单-N-(C_1-C_4) 亚烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氧基或-单-N-(C_1-C_4) 亚烷基氨基甲酰基氧基，其中所述 W 烷基在碳原子上选择性被一个至三个氟原子取代；

X 是五或六元芳环，其中选择性含有一或两个杂原子，杂原子独立地选自氧原子、氮原子和硫原子；所述环选择性单、二或三取代，取代基独立地选自卤素、 (C_1-C_3) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲

氧基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基或氨基甲酰基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{31} 、 R^{41} 和 R^{51} ，当含有烷基、亚烷基、亚链烯基或炔基部分时，在碳原子上选择性被卤素或羟基单、二或三取代；且

V 和 V^1 彼此独立地为价键、硫代 (C_1-C_4) 亚烷基、 (C_1-C_4) 亚烷基硫基、 (C_1-C_4) 亚烷基氧基、氧基 (C_1-C_4) 亚烷基或 (C_1-C_3) 亚烷基，它们选择性被羟基或氟独立地单或二取代；

其条件是：

a. 当 K 是 (C_2-C_4) 亚烷基而 M 是 Ar^3 且 Ar^3 是环戊-1-基、环己-1-基、环庚-1-基或环辛-1-基时，所述 (C_5-C_8) 环烷基取代基不在带有羟基的位置取代；及

b. 当 K 是价键；G 是苯基、苯甲基、取代的苯基或取代的苯甲基；Q 是 (C_3-C_8) 亚烷基；而 M 是 Ar^3 或 Ar^4-Ar^5 时，A 是磺酰基。

一组优选的化合物，命名为 A 组，包括上述式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 B 是 N；Z 是羧基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基或四唑基；Ar 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异咪唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、吡嗪基、噁庚因基、噁庚因基、噻庚因基、环戊烯基、环己烯基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、喹啉基、萘基、四氢萘基、十氢萘基、2H-1-苯并吡喃基和 1,4-苯并二噁烷基； Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 彼此独立地为环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异咪唑基、

异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、吡庚因基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、1,2,4-二氮杂环庚三烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环辛二烯基、吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、1H-异吡啶基、二氢吡啶基、环戊并(b)吡啶基、吡喃并(3,4-b)吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并(c)噻吩基、1H-吡唑基、吡啶并噻嗪基、苯并噻唑基、氮茛基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-二氮杂萘基、喋啶基、茛基、异茛基、萘基、四氢萘基、十氢萘基、2H-1-苯并吡喃基、1,4-苯并二噁烷基、吡啶并(3,4-b)吡啶基、吡啶并(3,2-b)吡啶基、吡啶并(4,3-b)吡啶基、2H-1,3-苯并噻嗪基、2H-1,4-苯并噻嗪基、1H-2,3-苯并噻嗪基、4H-3,1-苯并噻嗪基、2H-1,2-苯并噻嗪基和 4H-1,4-苯并噻嗪基；而 X 是四氢呋喃基、苯基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、呋喃基或嘧啶基，其中 X 选择性单、二或三取代，取代基独立地为氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基；且其中所述 Ar、Ar¹和 Ar²基团各选择性在碳原子上或氮原子上独立地被不超过三个取代基取代，取代基独立地选自 R³、R⁴和 R⁵；所述 Ar、Ar¹和 Ar²基团各选择性地在碳原子或硫原子上独立地被一个或两个氧代基团取代；所述 Ar³、Ar⁴和 Ar⁵基团各选择性地在碳原子或氮原子上独立地被不超过三个 R³¹、R⁴¹和 R⁵¹基团取代，且所述 Ar³、Ar⁴和 Ar⁵基团选择性地在碳原子或硫原子上独立地被一个或两个氧代基团取代。

A 组化合物中的一组，定义为 B 组，包括式 I 的化合物、其前药

及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 A 是 CO；G 是氧基 (C₁-C₆) 亚烷基；Q 是

- (C₂-C₆) 亚烷基-O- (C₁-C₃) 亚烷基-，
 - (C₄-C₈) 亚烷基-，所述 - (C₄-C₈) 亚烷基-选择性地被不超过四个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C₁-C₄) 烷基，
 -X- (C₂-C₅) 亚烷基-，
 - (C₁-C₅) 亚烷基-X-，
 - (C₁-C₃) 亚烷基-X- (C₁-C₃) 亚烷基-，
 - (C₂-C₄) 亚烷基-O-X- (C₀-C₃) 亚烷基-，或
 - (C₀-C₄) 亚烷基-X-O- (C₁-C₃) 亚烷基-；而 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基，其中 X 被氟、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代。

在 A 组中优选的另一组化合物，定义为 C 组，包括式 I 的化合物、其前药和所述化合物及所述前药的药用盐，其中 A 是 CO；G 是 Ar；Q 是

- (C₂-C₆) 亚烷基-O- (C₁-C₃) 亚烷基-，
 - (C₄-C₈) 亚烷基-，所述 - (C₄-C₈) 亚烷基-选择性地被不超过四个取代基取代，取代基独立地选自氟或 (C₁-C₄) 烷基，
 -X- (C₂-C₅) 亚烷基-，
 - (C₁-C₅) 亚烷基-X-，
 - (C₁-C₃) 亚烷基-X- (C₁-C₃) 亚烷基-，
 - (C₂-C₄) 亚烷基-O-X- (C₀-C₃) 亚烷基-，或
 - (C₀-C₄) 亚烷基-X-O- (C₁-C₃) 亚烷基-；而 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基，其中 X 被氟、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代。

在 A 组中优选的另一组化合物，定义为 D 组，包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 A 是 CO；G 是 R¹R²-氨基或被 Ar 取代的氨基，或是被 Ar (C₁-C₄) 亚烷基及 R¹¹ 取代的氨基，其中 R¹¹ 是 H；Q 是

$-(C_2-C_6)$ 亚烷基- $O-(C_1-C_3)$ 亚烷基-,
 $-(C_4-C_8)$ 亚烷基-, 所述 $-(C_4-C_8)$ 亚烷基-选择性地被不超过四个
 取代基取代, 取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基,
 $-X-(C_2-C_5)$ 亚烷基-,
 $-(C_1-C_5)$ 亚烷基- X -,
 $-(C_1-C_3)$ 亚烷基- $X-(C_1-C_3)$ 亚烷基-,
 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基- $O-X-(C_0-C_3)$ 亚烷基-, 或
 $-(C_0-C_4)$ 亚烷基- $X-O-(C_1-C_3)$ 亚烷基-; 而 X 是苯基、噻吩基、呋
 喃基或噻唑基, 其中 X 被氟、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、
 三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代;

其中 R^1 和 R^2 可分别并独立地选自 H 和 (C_1-C_8) 烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起形成五或六元氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基选择性含有氧原子。

在 D 组中, 优选的另一组化合物, 定义为 E 组, 包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 A 是 SO_2 ; G 是 R^1R^2 -氨基或被 Ar 和 R^{11} 取代的氨基; Q 是

$-(C_2-C_6)$ 亚烷基- $O-(C_1-C_3)$ 亚烷基-,
 $-(C_4-C_8)$ 亚烷基-, 所述 $-(C_4-C_8)$ 亚烷基-选择性地被不超过四个
 取代基取代, 取代基独立地选自氟或 (C_1-C_4) 烷基,
 $-X-(C_2-C_5)$ 亚烷基-,
 $-(C_1-C_5)$ 亚烷基- X -,
 $-(C_1-C_3)$ 亚烷基- $X-(C_1-C_3)$ 亚烷基-,
 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基- $O-X-(C_0-C_3)$ 亚烷基-, 或
 $-(C_0-C_4)$ 亚烷基- $X-O-(C_1-C_3)$ 亚烷基-; 而 X 是苯基、噻吩基、呋
 喃基或噻唑基, 其中 X 被氟、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、
 三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代; 且

其中 R^1 和 R^2 可分别并独立地选自 H 和 (C_1-C_8) 烷基, 或者 R^1 和 R^2 一起形成五或六元氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基选择性含有氧原子。

在 A 组中, 优选的另一组化合物, 定义为 F 组, 包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 A 是 SO_2 ; G 是 Ar 、

Ar (C₁-C₂) 亚烷基或 Ar¹-V-Ar²; Q 是

- (C₂-C₆) 亚烷基-O- (C₁-C₃) 亚烷基-,
- (C₄-C₈) 亚烷基-, 所述-(C₄-C₈) 亚烷基-选择性地被不超过四个取代基取代, 取代基独立地选自氟或 (C₁-C₄) 烷基,
- X- (C₂-C₅) 亚烷基-,
- (C₁-C₅) 亚烷基-X-,
- (C₁-C₃) 亚烷基-X- (C₁-C₃) 亚烷基-,
- (C₂-C₄) 亚烷基-O-X- (C₀-C₃) 亚烷基-, 或
- (C₀-C₄) 亚烷基-X-O- (C₁-C₃) 亚烷基-; 而 X 是苯基、嘧啶基、吡啶基、噻吩基、四氢呋喃基、呋喃基或噻唑基, 其中 X 被氟、氯、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代。

在 F 组中, 特别优选的化合物, 定义为 FA 组, 包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 G 是 Ar 或 Ar-(C₁-C₂)-亚烷基; Ar 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或 1,3,4-噻二唑基, 其中所述 Ar 基团各在碳原子或氮原子上被 R¹、R² 或 R³ 选择性取代; Ar⁴ 为环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡喃基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、吡啶基、氧杂环庚三烯基或硫杂环庚三烯基, 其中所述 Ar⁴ 基团在碳原子或氮原子上被 R³¹、R⁴¹ 或 R⁵¹ 选择性单、二或三取代; Ar⁵ 为环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡喃基、1,4-二噁烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、吡啶基、噁庚基或噻庚基,

其中所述 Ar^5 基团在碳原子或氮原子上被 R^{31} 、 R^{41} 或 R^{51} 选择性单、二或三取代；Q 是 $-(\text{C}_5-\text{C}_7)-\text{亚烷基}-$ ， $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{亚烷基}-\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{亚烷基}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{X}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{亚烷基}-$ ， $-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烷基}-\text{噻吩基}-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烷基}-\text{呋喃基}-$ 或 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烷基}-\text{噻唑基}-$ ；而 X 是苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基；并且所述 X 基团被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性地单、二或三取代；所述 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烷基}-\text{呋喃基}-$ 和 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烷基}-\text{噻吩基}-$ 具有 2, 5-取代模式，例如，



在 FA 组中，优选的一组化合物，定义为 FB 组，包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 K 是亚甲基，M 是 Ar^4-Ar^5 、 $\text{Ar}^4-\text{O}-\text{Ar}^5$ 或 $\text{Ar}^4-\text{S}-\text{Ar}^5$ ，其中 Ar 是苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中 Ar 在碳原子或氮原子上被 R^3 、 R^4 或 R^5 选择性地单、二或三取代。

在 FB 组中，优选的一组化合物，定义为 FC 组，包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 M 是 Ar^4-Ar^5 ；Ar 是苯基、吡啶基或咪唑基； Ar^4 是苯基、呋喃基或吡啶基；而 Ar^5 是环戊基、环己基、环庚基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其中 Ar、 Ar^4 和 Ar^5 在碳原子或氮原子上独立地被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基选择性地取代。

在 FC 组中，特别优选的一组化合物，定义为 FD 组，包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(\text{C}_5-\text{C}_7)-\text{亚烷基}-$ 。

在 FC 组中，特别优选的另一组化合物，定义为 FE 组，包括式 I 的化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ 而 X 是被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲

基或甲基选择性单或二取代的间亚苯基。

在 FE 组中, 优选的一组化合物为那些化合物、及其药用盐和前药, 它们选自 (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; (3-(((5-苯基-咪唑-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; 3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; 和 (3-(((4-吡啶-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

FE 组中, 特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 Ar^4-Ar^5 , 其中 Ar^4 是咪唑环而 Ar^5 是苯基, 其中所述苯基部分在所述咪唑环的 5 位取代; 而 Q 是 $-CH_2-X-CH_2-$, 其中 X 是间亚苯基的化合物。

FE 组中, 另一特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 Ar^4-Ar^5 , 其中 Ar^4 是苯基而 Ar^5 是嘧啶-2-基, 其中所述嘧啶-2-基部分在所述苯环的 4 位取代; 而 Q 是 $-CH_2-X-CH_2-$, 其中 X 是间亚苯基的化合物。

FE 组中, 另一特别优选的化合物是 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 Ar^4-Ar^5 , 其中 Ar^4 是苯基而 Ar^5 是噻唑-2-基, 其中所述噻唑-2-基在所述苯环的 4 位取代; 而 Q 是 $-CH_2-X-CH_2-$, 其中 X 是间亚苯基的化合物。

FE 组中, 另一特别优选的化合物是 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 Ar^4-Ar^5 , 其中 Ar^4 是苯基而 Ar^5 是嘧啶-5-基, 其中所述嘧啶-5-基在所述苯环的 4 位取代; 而 Q 是 $-CH_2-X-CH_2-$, 其中 X 是间亚苯基的化合物。

FE 组中, 另一特别优选的化合物是 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 Ar^4-Ar^5 , 其中 Ar^4 是苯基而 Ar^5 是吡啶-2-基, 其中所述吡啶-2-基在所述苯环的 4 位取代; 而 Q 是 $-CH_2-X-CH_2-$, 其中 X 是间亚苯基的化合物。

在 FC 组中优选的一组化合物, 定义为 G 组, 包括那些化合物、

其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻吩基-、 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-呋喃基-或 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻唑基-。

在 G 组中，特别优选的化合物是 5-(3-((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸。

在 G 组中，特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是正丙烯基；X 是噻吩基；Z 是羧基；Ar 是 3-吡啶基；Ar⁴ 是苯基；而 Ar⁵ 是 2-噻唑基；所述 2-噻唑基在所述苯基的 4 位取代。

在 FC 组中，特别优选的另一组化合物，定义为 H 组，包括那些化合物、前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ；Ar⁴ 是苯基或吡啶基；所述苯基和吡啶基选择性被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基和甲基取代；而 X 是间亚苯基。

在 H 组中，优选的一组化合物为 (3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸；(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸；(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸；(3-(((吡啶-3-磺基)-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸；和 (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸。

在 H 组中，特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Ar 是吡啶-3-基；Z 是羧基；Ar⁴ 是苯基；Ar⁵ 是环己基；而所述环己基部分在所述苯环的 4 位取代。

在 H 组中，特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基；Z 是羧基；Ar⁴ 是苯基；Ar⁵ 是噻唑-2-基；而所述噻唑-2-基部分在所述苯环的 4 位取代的化合物。

在 H 组中，特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基；Z 是羧基；Ar⁴ 是苯基；Ar⁵ 是 2-吡啶基；而所述 2-吡啶基部分在所述苯环的 4 位取代的化合物。

在 H 组中, 特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar⁴ 是苯基; Ar⁵ 是 3-吡啶基; 而所述 3-吡啶基部分在所述苯环的 4 位取代的化合物。

在 H 组中, 特别优选的化合物是其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar⁴ 是苯基; Ar⁵ 是 4-吡啶基; 而所述 4-吡啶基部分在所述苯环的 4 位取代的化合物。

在 FA 组中, 优选的一组化合物, 定义为 I 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 K 是亚甲基, G 是 Ar; Ar 是苯基、吡嗪基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基, Ar 选择性被 R³、R⁴ 或 R⁵ 单、二或三取代, 而 M 是 Ar³, 其中所述 Ar³ 是环戊基、环己基、苯基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并(b)噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘基、四氢萘基、2H-1-苯并吡喃基或 1,4-苯并二噻唑基, 且其被 R³¹、氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基单、二或三取代。

在 I 组中, 特别优选的化合物为 (3-(((2,3-二氢-苯并[1,4]二噻因-6-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; 及 (3-(((苯并咪唑-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

在 I 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和前药的药用盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 6-(1,4-苯并二噻烷); 而 Q 是 -CH₂-X-CH₂-, 其中 X 是间亚苯基。

在 I 组中, 特别优选的化合物是那些化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 2-苯并咪唑基; 而 Q 是 -CH₂-X-CH₂-, 其中 X 是间亚苯基。

在 I 组中, 特别优选的另一种化合物, 定义为 J 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是苯基、吡啶基或咪唑基, 所述苯基、吡啶基和咪唑基独立地被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基选择性取代; Ar³ 是被

R^{31} 取代的苯基, 其中 R^{31} 是 (C_1-C_7) 烷基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基胺, 或 (C_1-C_5) 烷氧基, 所述 (C_1-C_7) 烷基或 (C_1-C_5) 烷氧基独立地被羟基或氟选择性单、二或三取代; 并且 Ar^3 还被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基选择性单或二取代。

在 J 组中, 优选的一组化合物, 定义为 K 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-(C_5-C_7)$ 亚烷基。

在 J 组中, 优选的另一组化合物, 定义为 L 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 且 X 是苯基, 该苯基被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性单、二或三取代。

在 L 组中, 特别优选的一组化合物为 (3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; (3-((苯磺酰基-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; (3-(((4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; 和 (3-(((4-二甲基氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

在 L 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是在 4 位被正丁基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

在 L 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是苯基; Z 是羧基; M 是在 4 位被正丁基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

在 L 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是 4-(1-甲基-咪唑基); Z 是羧基; M 是在 4 位被正丁基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

在 L 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是在 4 位被二甲基氨基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

基。

在 J 组中, 优选的另一组化物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基-噻吩基、 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基-呋喃基或 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基-噻唑基。

在 J 组中, 优选的化合物, 定义为 M 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基-X-O- $-(C_1-C_2)$ 亚烷基-, 而 X 是间亚苯基, 所述 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基选择性单、二或三取代。

在 M 组中, 特别优选的一组化合物为 (3-(((4-二甲基氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸; 及 (3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸。

在 M 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是在 4 位被二甲基氨基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

在 M 组中, 另一特别优选的化合物是此化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是在 4 位被叔丁基取代的苯基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是间亚苯基。

在 FA 组中, 另一组优选的化合物, 定义为 N 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 G 是 Ar; K 是 (C_2-C_4) 亚烷基或正亚丙烯基; Ar 是苯基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基, 其中 Ar 被 R^3 、 R^4 或 R^5 选择性单、二或三取代; 且 M 是 Ar^3 , 其被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基选择性单、二或三取代。

在 N 组中, 特别优选的化合物是反式-(3-(((3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

在 N 组中, 特别优选的化合物是此化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 K 是反式-正亚丙烯基, 所述 M 基团连接于此正亚丙烯基的 1 位而所述 N 原子连接于此正亚丙烯基的 3 位; Ar

是吡啶-3-基；M 是被氯 3,5-二取代的苯基；Z 是羧基；而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

在 N 组中，优选的一组化合物，定义为 O 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Ar^3 是苯基，该苯基被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基选择性取代。

在 O 组中，优选的一组化合物，定义为 P 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(\text{C}_5-\text{C}_7)$ 亚烷基-。

在 O 组中，优选的一组化合物，定义为 Q 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

在 O 组中，另一组优选的化合物，定义为 R 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 亚烷基-X-，而 X 是呋喃基、噻吩基或噻唑基。

在 O 组中，另一组优选的化合物，定义为 S 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 亚烷基-X-O- $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 亚烷基-，而 X 间亚苯基。

在 FA 组中，优选的另一组化合物，定义为 T 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 G 是 Ar；K 是硫代亚乙基或氧亚乙基，Ar 是苯基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中 Ar 被不超过 3 个的 R^3 、 R^4 或 R^5 选择性取代；且 M 是 Ar^3 ，其被氯、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基选择性单、二或三取代。

在 T 组中，优选的一组化合物，定义为 U 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Ar^3 是苯基。

在 U 组中，优选的一组化合物，定义为 V 组，包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐，其中 Q 是 $-(\text{C}_5-\text{C}_7)$ 亚烷基-。

在 U 组中, 优选的一组化合物, 定义为 W 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, 而 X 是间亚苯基。

在 U 组中, 另一组优选的化合物, 定义为 X 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ 亚烷基-X-, 而 X 是呋喃基、噻吩基或噻唑基。

在 U 组中, 另一组优选的化合物, 定义为 Y 组, 包括那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 Q 是 $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 亚烷基-X-O- (C_1-C_2) 亚烷基-, 而 X 是间亚苯基。

在 Y 组中, 特别优选的化合物是 $(3-(((2-(3, 5\text{-二氯-苯氧基})\text{-乙基})-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸$ 。

在 Y 组中, 特别优选的化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 K 是亚乙基氧基; 所述 M 基团连接于此亚乙基氧基的氧原子而所述 N 原子连接于所述亚乙基氧基的 2 位; Ar 是吡啶-3-基; M 是被氯 3, 5-二取代的苯基; Z 是羧基; 而 Q 是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$, 其中 X 是第二个苯环, 所述 CH_2 和 OCH_2 在所述第二个苯环的间位取代。

优选的另一组化合物, 定义为 Z 组, 包括式 I 那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 B 是 CH。

在 Z 组中, 优选的一组化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 A 是 CO; G 是 Ar, K 是亚甲基, 亚丙基、亚丙烯基或氧基乙烯基; M 是 Ar^3 或 Ar^4-Ar^5 ; Ar^3 是苯基或吡啶基; Ar^4 是苯基、噻吩基、吡啶基或呋喃基; Ar^5 是 (C_5-C_7) 环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、吡嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基; Ar 是苯基、吡唑基、吡嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基或噻唑基, 其中 Ar、 Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 独立地被不超过 3 个的氯、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基选择性取代。

在 Z 组中, 特别优选的一组化合物是那些化合物、其前药及所述化合物和所述前药的药用盐, 其中 A 是 CO; G 是 Ar, K 是亚甲基, 亚

丙基、亚丙烯基或氧基乙烯基；M是 Ar^3 或 $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$ ； Ar^3 是苯基或吡啶基； Ar^4 是苯基、噻吩基、吡啶基或呋喃基； Ar^5 是($\text{C}_5\text{-C}_7$)环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；Ar是苯基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中Ar、 Ar^3 、 Ar^4 和 Ar^5 独立地被不超过3个的氯、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基选择性取代。

本发明还涉及治疗患有低骨质病症的脊椎动物，例如，哺乳动物的方法，包括给所述患有低骨质病症的脊椎动物，例如，哺乳动物，施用治疗有效量的式I化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。优选治疗绝经后妇女和60岁以上的男性。也包括不论年龄如何、骨质显著降低，即低于年轻正常水平的1.5或大于1.5个标准偏差的个体。

本发明的另一个方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的骨质疏松、骨折、截骨术、与牙周炎有关的骨损失或假体向内生长的方法，包括给患有骨质疏松、骨折、截骨术、与牙周炎有关的骨损失或假体向内生长的脊椎动物，例如哺乳动物施用治疗骨质疏松、骨折、截骨术、与牙周炎有关的骨损失或假体向内生长有效量的式I化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的骨质疏松的方法，包括给患有骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用骨质疏松治疗量的式I化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的截骨术的方法，包括给实施了截骨术的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用骨修复治疗量的式I化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐，其中骨修复治疗量是足以在因所述截骨术而有骨缺损的区域中进行骨修复的所述式I化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐的量。在一方面，将式I化合物、其前药或所述化合物或

所述前药的药用盐局部施用于截骨术的部位。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的牙槽或下颌骨损失的方法，包括给患有牙槽或下颌骨损失的脊椎动物，例如，哺乳动物施用牙槽或下颌骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的与牙周炎有关的骨损失的方法，包括给患有与牙周炎有关的骨损失的所述脊椎动物，例如哺乳动物，施用与牙周炎有关的骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗儿童患有的儿童自发性骨损失的方法，包括给患有儿童自发性骨损失的儿童施用儿童自发性骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的“继发性骨质疏松”的方法，该骨质疏松包括糖皮质激素诱发的骨质疏松、甲状腺机能亢进引起的骨质疏松、固定术引起的骨质疏松、肝素引起的骨质疏松或免疫抑制引起的骨质疏松，包括给患有“继发性骨质疏松”的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用“继发性骨质疏松”治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的糖皮质激素引起的骨质疏松的方法，包括给患有糖皮质激素引起的骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用糖皮质激素引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及增加和维持脊椎动物骨质的方法，包括给有此需要的哺乳动物(包括人)治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的甲状腺机能亢进引起的骨质疏松的方法，包括给患有甲状腺机能亢进引起的骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用甲状腺机能亢进引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)

的固定术引起的骨质疏松的方法，包括给患有固定术引起的骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用固定术引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的肝素引起的骨质疏松的方法，包括给患有肝素引起的骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用肝素引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的免疫抑制引起的骨质疏松的方法，包括给患有免疫抑制引起的骨质疏松的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用免疫抑制引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的骨折的方法，包括给患有骨折的脊椎动物，例如哺乳动物，施用骨折治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。在本发明的一方面，为了治疗骨折，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐局部施用于骨折部位。在本发明的另一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐进行系统给药。

本发明的另一方面涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)面部整形术、上颌整形术或下颌整形术后，增进骨愈合的方法，包括给进行了面部整形术、上颌整形术或下颌整形术的所述脊椎动物，例如哺乳动物，施用骨增强量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。此方法的一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐局部施用于骨整形术的部位。

本发明的另一方面涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的假体向内生长的方法，例如，加速骨向内生长进入骨假体中，包括给患有假体向内生长的脊椎动物，例如哺乳动物，施用假体向内生长治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)中

引起椎骨骨性联接的方法，包括给进行椎骨骨性联接手术的所述脊椎动物，例如，哺乳动物，施用治疗有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及增进脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)长骨延伸的方法，包括给患有长骨未充分生长的所述脊椎动物，例如，哺乳动物，施用长骨增进量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)中加固骨移植物的方法，包括给接受骨移植的所述脊椎动物，例如，哺乳动物，施用骨移植物加固量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。此外，式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐可以选择性用于骨移植手术。在此方法的一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐局部施用于骨移植的部位。在此方法的另一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐通过注射或直接施用于骨表面直接给骨施用。

式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐优选的剂量约为 0.001 至 100mg/kg/天。式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐特别优选的剂量是约 0.01 至 10mg/kg/天。

本发明还涉及药物组合物，其中含有治疗有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及增进骨质的药物组合物，其中含有骨质增进量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的存在低骨质病症的药物组合物，其中含有低骨质症状治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及局部或系统治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的骨质疏松、骨折、截骨术、与牙周炎有关的骨损失，或假体向内生长的药物组合物，其中含有治疗有效量的式 I 化合物、其前药或所

述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的“继发性骨质疏松”的药物组合物，该骨质疏松包括糖皮质激素诱发的骨质疏松、甲状腺机能亢进引起的骨质疏松、固定术引起的骨质疏松、肝素引起的骨质疏松或免疫抑制引起的骨质疏松，该组合物含有“继发性骨质疏松”治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)骨质疏松的药物组合物，其中含有骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及增进脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)骨折愈合的药物组合物，其中含有骨折治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)截骨术的药物组合物，包括给实施了截骨术的所述脊椎动物，例如，哺乳动物施用骨修复治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐，其中骨修复治疗量是足以在因所述截骨术而有骨缺损的区域中进行骨修复的所述式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐的量。在一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐局部施用于截骨术的部位。

本发明还涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)中加速截骨术后骨愈合的药物组合物，包括给进行截骨术的所述脊椎动物，例如哺乳动物，施用骨愈合量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。在一方面，将式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐局部施用于截骨术部位。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的牙槽或下颌骨损失的药物组合物，其中含有牙槽或下颌骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗儿童患有的儿童自发性骨损失的药物组合物，其中含有儿童自发性骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)面部整形术、上颌整形术或下颌整形术后，增进骨愈合的药物组合物，其中含有骨愈合有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的与牙周炎有关的骨损失的药物组合物，其中含有与牙周炎有关的骨损失治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的假体向内生长的药物组合物，其中含有假体向内生长治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及在脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)中引起椎骨骨性联接或脊柱融合的药物组合物，其中含有治疗有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及增进脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)长骨延伸方法中骨愈合的药物组合物，其中含有骨质增进治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的糖皮质激素引起的骨质疏松的药物组合物，其中含有糖皮质激素引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的甲状腺机能亢进引起的骨质疏松的药物组合物，其中含有甲状腺机能亢进引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的固定术引起的骨质疏松的药物组合物，其中含有固定术引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的肝素引起的骨质疏松的药物组合物，其中含有肝素引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明还涉及治疗脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的免疫抑制引起的骨质疏松的药物组合物，其中含有免疫抑制引起的骨质疏松治疗量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂。

本发明的另一方面涉及式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及其它如下所述化合物的联合形式。

本发明的另一方面涉及药物组合物，其中含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐和抗吸收剂、其前药或所述药剂或所述前药的药用盐，以及这些组合物治疗或预防脊椎动物，例如，哺乳动物(包括人)的存在低骨质病症的用途，或这些组合物增加骨质的其它用途。

本发明的此联合形式含有治疗有效量的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐；以及治疗有效量的第二种化合物，所述第二种化合物是抗吸收剂、其前药或者所述药剂或所述前药的药用盐，例如雌激素激动剂/拮抗剂或双膦酸类。

本发明的另一方面涉及治疗存在低骨质的脊椎动物，例如哺乳动物的方法，包括给患有存在低骨质病症的脊椎动物，例如哺乳动物施用：

a. 一定量的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐；及

b. 一定量的第二种化合物, 所述第二种化合物是抗吸收剂、其前药或者所述药剂或所述前药的药用盐, 如雌激素激动剂/拮抗剂或双膦酸类。

这些组合物和方法也可用于其它增加骨质的用途。

此方法优选的方面是其中存在低骨质的病症是骨质疏松。

此方法另一优选的方面是其中第一种化合物和第二种化合物基本上同时给药。

此方法另一优选的方面是其中第一种化合物给药约一周至约五年的时间。

此方法特别优选的方面是其中第一种化合物给药约一周至约三年的时间。

选择性地, 第一种化合物给药后施用第二种化合物, 其中第二种化合物是雌激素激动剂/拮抗剂, 施用时间约三个月至约三年, 在第二个约三个月至约三年的时期内不施用第一种化合物。

或者, 第一种化合物给药后施用第二种化合物, 其中第二种化合物是雌激素激动剂/拮抗剂, 施用时间超过约三年, 在超过约三年期间不施用第一种化合物。

本发明的另一方面是一种试剂盒, 其中包括:

a. 一定量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂, 作为第一单位剂型。

b. 一定量的抗吸收剂、其药物或者所述药剂或所述前药的药用盐, 如雌激素激动剂/拮抗剂或双膦酸类, 以及药用载体或稀释剂, 作为第二单位剂型; 及

c. 用来装第一和第二剂型的容器。

本发明的另一方面涉及药物组合物, 其中含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及其它骨合成代谢剂(尽管其它骨合成代谢剂可能与式 I 化合物不同)、其前药或者所述药剂或所述前药的药用盐, 以及这些组合物治疗脊椎动物如哺乳动物(包括人, 尤其是妇女)的存在低骨质的病症(包括骨质疏松)的用途, 或者这些组

合物的其它增加骨质的用途。这些组合物含有治疗有效量的第一种化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐，所述第一种化合物是式 I 化合物；及治疗有效量的第二种化合物，所述第二种化合物是其它骨合成代谢剂、其前药或者所述药剂或所述前药的药用盐。

本发明的另一方面涉及治疗患有低骨质病的脊椎动物如哺乳动物的方法，包括给患骨质低病的所述脊椎动物如哺乳动物施用：

a. 一定量的第一种化合物，所述第一种化合物是式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐；及

b. 一定量的第二种化合物，所述第二种化合物是其它骨合成代谢剂、其前药或者所述药剂或所述前药的药用盐。

这些组合物和方法也可用于其它增加骨质的用途。

此方法优选的方面是其中存在低骨质的病症是骨质疏松。

此方法另一优选的方面是其中第一种化合物和第二种化合物基本上同时给药。

本发明的另一方面是一种试剂盒，其中包括：

a. 一定量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及药用载体或稀释剂，作为第一单位剂型；

b. 一定量的第二种化合物，所述第二种化合物是其它骨合成代谢剂、其药物或者所述试剂或所述前药的药用盐作为第二单位剂型；及

c. 用来装所述第一和第二剂型的容器。

当用于上述任何方法、试剂盒和组合物时，某些骨合成代谢剂、雌激素激动剂/拮抗剂和双膦酸类是优选的或特别优选的。

优选的骨合成代谢剂包括 IGF-1、前列腺素、前列腺素激动剂/拮抗剂、氯化钠、甲状旁腺激素(PTH)、甲状旁腺激素的活性片段、甲状旁腺激素相关肽及甲状旁腺激素相关肽的活性片段和类似物、生长激素或生长激素促分泌剂及其药用盐。

优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括屈洛昔芬，雷洛昔芬，他莫昔芬；4-羟基-他莫昔芬；托瑞昔芬；星克罗曼；左莫洛昔芬(levormel

oxifene); 艾多昔芬; 6-(4-羟基-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基)-萘-2-醇; (4-(2-(2-氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基)-苯基)-(6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基)-甲酮;

3-(4-(1,2-二苯基-丁-1-烯基)-苯基)-丙烯酸;

2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]噻吩-6-醇;

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇;

(-)-顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇;

顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇;

顺-1-(6'-吡咯烷基乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢化萘;

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉;

顺-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇; 及

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉及其药用盐。

特别优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括屈洛昔芬;

3-(4-(1,2-二苯基-丁-1-烯基)-苯基)-丙烯酸;

2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]噻吩-6-醇;

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇;

(-)-顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇;

顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四

氢化萘-2-醇;

顺-1-(6'-吡咯烷基乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢化萘;

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉;

顺-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢化萘-2-醇; 及

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉及其药用盐。

优选的双膦酸类包括替鲁膦酸, 阿仑膦酸(alendronic), 唑拉膦酸(zoledronic), 阿巴膦酸(ibandronic), 利塞膦酸, 依替膦酸, 氯膦酸和帕米膦酸及其药用盐。

应理解可以由在本发明联合形式中用作第二种化合物的化合物形成前药及药用盐。所有这样形成的这些前药和药用盐都在本发明的范围内。特别优选的盐形式包括屈洛昔芬枸橼酸盐、雷洛昔芬盐酸盐、他莫昔芬枸橼酸盐和托瑞昔芬替枸橼酸盐。

术语“存在低骨质的病症(一种或多种)”指骨质水平低于特定年龄组正常水平的病症, 该正常水平在世界卫生组织“骨折危险性评价及其对绝经后骨质疏松筛选中的应用(1994)。世界卫生组织研究小组的报告。世界卫生组织技术系列 843”中定义。包括在“存在低骨质的病症(一种或多种)”中的为原发和继发骨质疏松。继发骨质疏松包括糖皮质激素引起的骨质疏松、甲状腺机能亢进引起的骨质疏松、固定术引起的骨质疏松、肝素引起的骨质疏松和免疫抑制引起的骨质疏松。还包括牙周炎疾病、牙槽骨损失、截骨术后和儿童骨损失。术语“存在低骨质的病症(一种或多种)”还包括骨质疏松的长期综合征如脊柱弯曲、高度降低和假体手术。

术语“存在低骨质的病症(一种或多种)”还指已知患有比平均发病率显著高如上所述的疾病, 包括骨质疏松的脊椎动物, 例如哺乳动物(例如, 绝经后妇女、超过 60 岁的男性)。

其它增加或提高骨质的用途包括骨恢复、提高骨折后愈合率、完全置换骨移植手术、提高骨移植成功率、面部整形术或上颌整形术或下颌整形术后骨愈合、假体向内生长、脊柱骨性联接或长骨延伸。

本发明的化合物和组合物还可以与矫形器具联合使用，例如，脊柱融合护架、脊柱融合金属器具、内或外骨固定器具、螺丝和钉。

本领域技术人员会领会术语骨质实际上指每单位面积骨质，有时(虽然并不完全准确)将其称为骨盐密度。

本文中使用的术语“治疗”包括防止(例如，预防)、减轻及治愈的治疗。

术语“药用”指载体、稀释剂、赋形剂和/或盐必须与制剂的其它成分相容，并对其接受者无害。

术语“前药”指作为药物前体的化合物，它在给药后，通过一些化学或生理过程在体内释放药物(例如，前药在其所处生理 pH 或通过酶作用转变为所需的药物形式)。典型的前药一旦裂解即释放相应的游离酸，式 I 化合物的这样可水解的成酯残基，包括但不限于如下取代基，其中 Z 部分独立地为羧基，且游离的氢原子被(C₁-C₄)烷基、(C₂-C₇)烷酰氧基甲基、含有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有 3 至 6 个碳原子的烷氧羰基氧基甲基、具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧羰基)氨基甲基、具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-2-苯并[c]呋喃酮基、4-巴豆内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N, N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(如 b-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N, N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基、吡咯烷基或吗啉代(C₂-C₃)烷基替代。

选择性含有一或两个杂原子，杂原子选自氧原子、氮原子和硫原子的五或六元芳环(即 X 环)的实例为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

选择性含有一至四个杂原子, 杂原子独立地选自氧原子、硫原子和氮原子的部分饱和、完全饱和或完全不饱和的五至八元环(即 Ar、Ar¹ 和 Ar²)的实例为环戊基、环己基、环庚基、环辛基和苯基。五元环的其它实例为呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2-二硫酚基、1,3-二硫酚基、3H-1,2-噁硫酚基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、3H-1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,3,4-二噁唑基、5H-1,2,5-噁噻唑基和 1,3-噁硫酚基。

六元环的其它实例为 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,2-二噁因基、1,3-二噁因基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三噻烷基、4H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、1,4-噁嗪基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,4-噁嗪基、邻-异噁嗪基、对-异噁嗪基、1,2,5-噁噻嗪基、1,2,6-噁噻嗪基、1,4,2-噁二嗪基和 1,3,5,2-噁二嗪基。

七元环的实例为吡庚因基、噁庚因基、噻庚因基和 1,2,4-二吡庚因基。

八元环的实例为环辛基、环辛烯基和环辛二烯基。

由两个稠合的、独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的五和/或六元环组成的双环, 其中各独立地、选择性地含有一至四个杂原子, 杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子, 它们的实例为吲嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、二氢吲哚基、环戊并(b)吡啶基、吡喃并(3,4-b)吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并(c)噻吩基、1H-吲唑基、吲哚并噁嗪基、苯并噁唑

基、氨基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、1,2-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-二氮杂萘基、喋啶基、茛基、异茛基、萘基、四氢萘基、十氢萘基、2H-1-苯并吡喃基、1,4-苯并二噁烷基、吡啶并(3,4-b)吡啶基、吡啶并(3,2-b)吡啶基、吡啶并(4,3-b)吡啶基、2H-1,3-苯并噁嗪基、2H-1,4-苯并噁嗪基、1H-2,3-苯并噁嗪基、4H-3,1-苯并噁嗪基、2H-1,2-苯并噁嗪基和4H-1,4-苯并噁嗪基。

由三个稠合的、独立地部分饱和、全饱和或全不饱和的五和/或六元环组成的双环，其中各独立地、选择性地含有一至四个杂原子，杂原子独立地选自氮原子、硫原子和氧原子，它们的实例为引达省基，亚联苯基，茈萘基，茛基，1H-非那烯基，菲基，蒽基，萘噻吩基，噻蒽基，咕吨基，吩氧硫杂环己二烯基，吡唑基，吡啶基，菲啶基，吡啶基，吡啶基，菲咯啉基，吩嗪基，吩噻嗪基和吩噁嗪基。应理解这些环的全饱和及所有部分不饱和的形式都在本发明的范围内。此外，应理解氮原子可以作为杂原子在此杂环的任何位置，包括桥头的位置取代。此外，还应理解硫原子和氧原子可以作为杂原子在此杂环的任何非桥头位置取代。

亚烷基指饱和的烃(直链或支链)，其中从每个末端碳上除去一个氢原子。这些基团的实例(假定指定长度包括特定实施例)为亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基和亚庚基。

亚烯基指含单不饱和双键的烃，其中所述烃是直链或支链且从每个末端碳上除去一个氢原子。这些基团的实例(假定指定长度包括特定实施例)为亚乙烯基(或1,2-亚乙烯基)、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基和亚庚烯基。

亚炔基指含单不饱和三键的烃，其中所述烃是直链或支链且从每个末端碳上除去一个氢原子。这些基团的实例(假定指定长度包括特定实施例)为亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基和亚庚炔基。

卤素指氟、溴、碘或氯。

烷基指直链饱和烃或支链饱和烃。这样的烷基的实例(假定指定长度包括特定实施例)为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、异己基、庚基和辛基。

烷氧基指通过氧基键接的直链饱和烷基或支链饱和烷基。这样的烷氧基的实例(假定指定长度包括特定实施例)为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基和辛氧基。

在本文中,术语单-N-或二-N, N-(C₁-C_x)烷基…指当其是二-N, N-(C₁-C_x)烷基…时独立的(C₁-C_x)烷基部分(其中 x 是整数并当两个(C₁-C_x)烷基存在时 x 是独立的,例如,甲基乙基氨基在二-N, N-(C₁-C_x)烷基的范围内)。

除非特别说明,定义如上的“M”部分选择性被取代(例如,在亚类或从属权利要求中列出的取代基如 R¹取代基,不是指 M 总被 R¹部分取代,除非说明 M 部分确被 R¹取代)。但是,在式 I 化合物中,当 K 是价键而 M 是苯基时,所述苯基被一至三个取代基取代。此外,在式 I 化合物中,当 Ar 或 Ar¹是完全饱和的五至八元环时,所述环无取代。

应理解如果碳环或杂环部分可以键合连接或以其它方式连接于指定的反应物上,该连接可通过不同的环原子而并未表明特定的连接点,那么指所有可能的点,不论是通过碳原子或例如三价的氮原子。例如,术语“吡啶基”指 2-、3-或 4-吡啶基,术语“噻吩基”指 2-或 3-噻吩基,如此类推。

术语“药用盐”指无毒含阴离子的阴离子盐,如(但不限于)氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐和 4-甲苯磺酸盐。该术语还指无毒阳离子盐如(但不限于)钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐或质子化苺星 N, N'-二苺基亚乙基二胺)),胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡萄糖胺)、苺乙苺胺 N-苺基苺乙基胺)、哌嗪或氨丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-

丙二醇)。

在本文中，术语“反应惰性溶剂”和“惰性溶剂”指不以对所需产物产生不利影响的方式与起始物质、试剂、中间体或产物相互作用的溶剂。

普通技术领域的化学工作者会领会本发明的某些化合物会含有一个或多个可以以特殊立体化学或几何构型存在的原子，产生立体异构体如对映体和非对映异构体；及构型异构体如顺式和反式烯烃以及在饱和脂环上顺式和反式的取代模式。本发明包括了所有这些异构体及其混合物。

本发明也包括本发明化合物的水合物和溶剂化物。

DTT 指二硫苏糖醇。DMSO 指二甲亚砜。EDTA 指乙二胺四乙酸。

本发明的方法和化合物造成了骨形成，降低了骨折率。本发明通过提供增加骨形成以预防、延缓和/或减轻骨质疏松及有关骨疾病的化合物和方法对本领域作出了突出贡献。

其它特征和优点从描述本发明的说明书和权利要求书中显而易见。

本发明还涉及治疗哺乳动物患有的青光眼的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的药用盐。

本发明还涉及治疗哺乳动物患有的眼压高的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或者所述化合物或所述前药的药用盐。

发明详述

总的来说，本发明的化合物可以通过包括化学领域已知的方法，特别是本文中描述的方法制备。制备本发明化合物的某些方法作为本发明的进一步特征提供并通过如下反应方案说明。其它方法描述于实验部分。

一些取代基(如羧基)最好通过在合成过程的后期由另一种官能团的转化制备(例如,通过将如羟基或醛基的转化可以制备羧基取代基)。

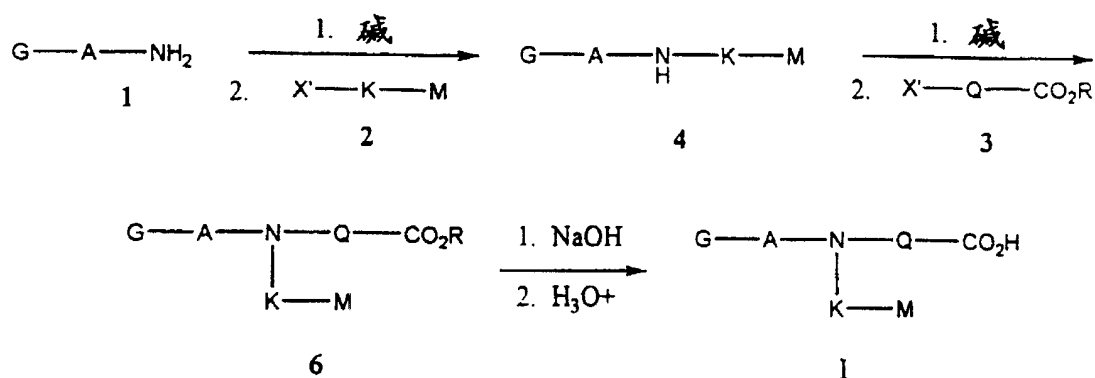
其中B是氮原子的式I的化合物,可以用方案1-5描述的方法制备。这些方法包括(a)用两种适宜的烷基化剂,一般是烷基卤化物或烷基磺酸酯将磺酰胺或酰胺依次烷基化;(b)用烷基卤化物或烷基磺酸酯将磺酰胺或酰胺烷基化;或(c)将醛还原氨基化后,与酰化剂如酰氯、氯甲酸酯、异氰酸酯或氯羧基酰胺;或磺酰化剂如磺酰氯反应。当进行依次烷基化时,一种烷基化剂含有Q-Z部分,如果需要其中Z部分被适当地保护,而另一种烷基化剂含K-M部分,其中需要保护的官能团被适当地保护。烷基化的次序,即含Q-Z部分的烷基化剂是先加入还是后加入,将依赖于亲电侧链的反应性。当进行还原氨基化时,Q-Z部分可以连接于胺试剂或醛试剂,这根据制备此试剂的容易程度以及在还原氨基化反应中该试剂的反应性。还原氨基化反应后,用适当的酰化剂或磺酰氯进行酰化或磺酰化反应,并如果需要将此产物水解。起始物质,包括胺、醛和烷基化剂,优选本领域技术人员熟知的方法制备。制备它们的某些优选的方法在本文中描述。

例如,如下方案1和2中给出了制备B是氮原子的式I化合物的方法。总的来说,这些系列反应包括适当的式I的磺酰胺或式I的酰胺与适当的烷基卤化物或烷基磺酸酯反应依次烷基化。方案1和2的不同之处仅在加入两种烷基化剂的顺序。此烷基化顺序一般根据亲电侧链的反应性选择。一般优先使反应性较小的亲电侧链反应。这样可降低在第一烷基化步骤中双烷基化反应的量,因此得到较大收率的单烷基化物质,进行下一步烷基化反应。在方案1和2中,一种烷基化剂含有羧酸或羧酸等排物,如果需要,它们被适宜的保护基适当地保护。此外,在方案1和2中,式3的羧酸前体是羧酸酯,其中R是适宜的羧基保护基。一般,此保护基是直链烷基,优选甲基或乙基,或是叔丁基或苯基。在本领域技术人员熟知的适当改良的方案1和2中,可以使用其它酸等排物(例如,见方案6,其给出了四唑的制备方法)。

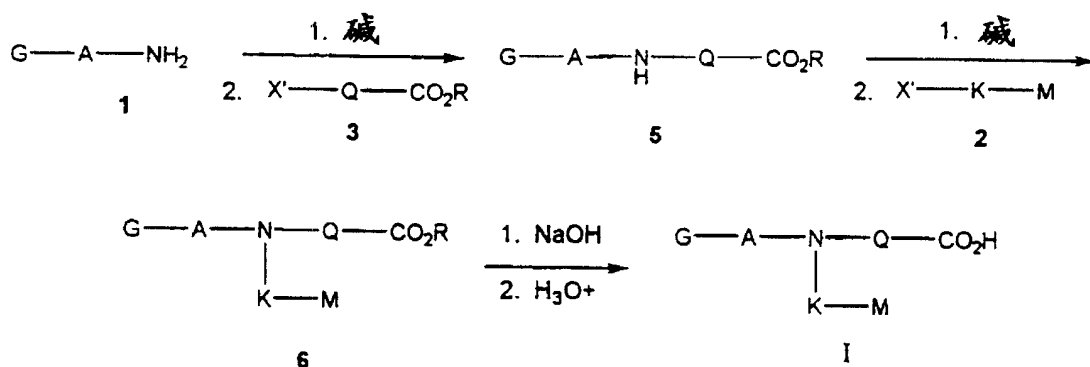
典型的烷基化剂为伯、仲、苄型或烯丙型卤化物和磺酸酯，并优选烷基溴化物或烷基碘化物。

用强碱如氢化钠、二异丙基氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾、叔丁醇钾等，在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺/苯中，在温度为约-78℃至约100℃，将式1的磺酰胺或酰胺转变为其阴离子。用式2或3的适宜的烷基卤化物或者式2或3的适宜的烷基磺酸酯，其中X'是烷基化剂的卤化物或磺酸酯部分，在温度为约0℃至约100℃将所得阴离子烷基化，得到相应的式4或5的单烷基化化合物。在一些情况下，得到不同量的得自酰胺或磺酰胺烷基化反应的副产物，并可以通过色谱技术，优选快速色谱除去(W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, 有机化学杂志 43, 2923, 1978)。第一烷基化反应完成后，用适宜的碱如氢化钠、双(三甲基甲硅烷基)氯化锂、二异丙基氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾、叔丁醇钾或碳酸钾，在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺、四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺/苯或丙酮中，在温度为约-78℃至约100℃，将式4或5的化合物转变为其阴离子。用式3或2适宜的第二种烷基卤化物或者式3或2的烷基磺酸酯将此阴离子烷基化，得到相应的式6的二烷基化化合物。当R是甲基或乙基时，用稀碱水溶液将式6的酯水解为相应的式I的羧酸。此水解优选存在于含水甲醇或乙醇中的氢氧化钠或氢氧化钾、存在于含水醇溶剂或含水四氢呋喃中的氢氧化锂，在温度约0℃至约80℃下进行。或者，此水解可以用本领域技术人员熟知的方法，如在“《有机合成中的保护基》，第二版，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc, 1991”中描述的方法进行。

方案 1



方案 2



其中 B 是 N 的式 I 化合物还可由胺制备, 见方案 3-4。一般来说, 式 9 和 10 的适宜的胺起始物可商购或可用本领域技术人员熟知的方法制备(见“氨基酸、亚硝基和硝基化合物及其衍生物的化学”, Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982)。例如, 由式 7 或 8 相应的腈制备胺起始物。所述腈可商购或可以用本领域技术人员熟知的方法制备(见 Rappaport, “氟基化学”, Interscience, New York, 1970 或 Patai and Rappaport, “官能团化学”, pt. 2, Wiley, New York, 1983)。在质子惰性溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 在温度为约-78℃至约

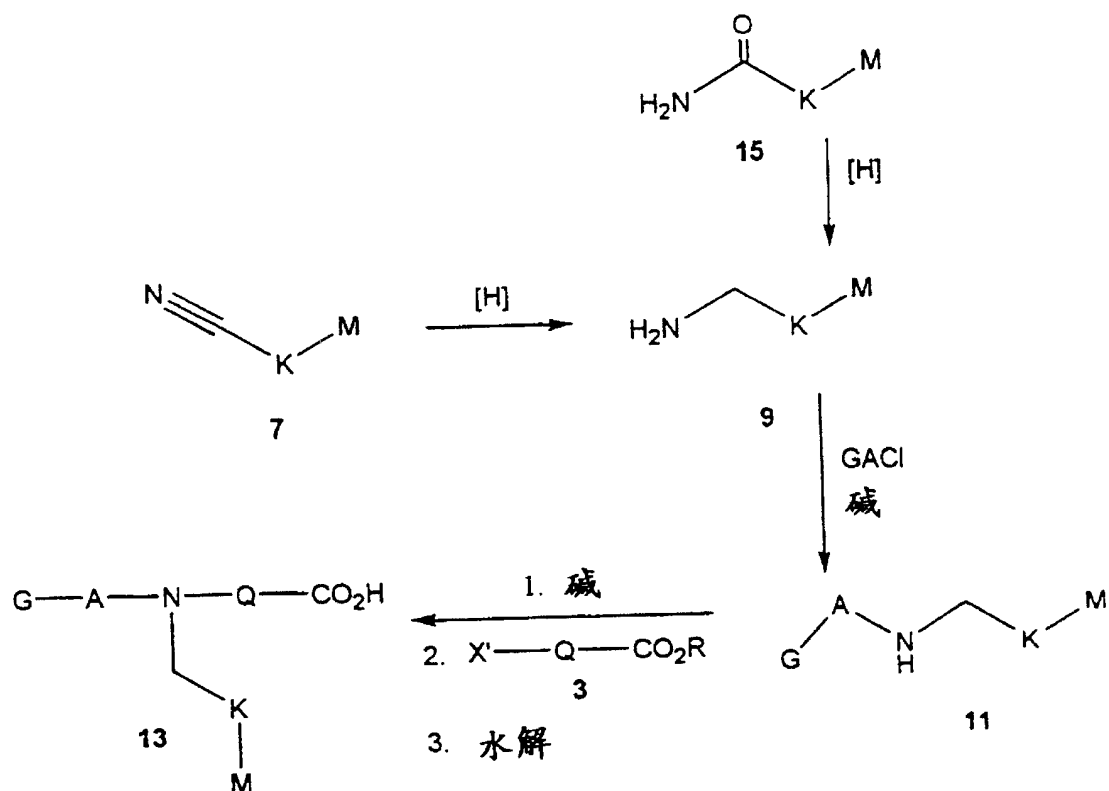
60℃, 用还原剂如硼烷-四氢呋喃复合物、硼烷-二甲硫复合物或氢化锂铝将式 7 或 8 的腈还原。或者, 在质子惰性溶剂如甲醇或乙醇中, 在温度为约 0℃ 至约 50℃, 在阮内镍或铂或钯催化剂存在下, 一般在 0 至 50 psi 氢气气氛中, 将该腈氢化。可能需要加入等量的酸, 如氯化氢, 来完成还原反应。所得式 9 或 10 的胺通过用磺酰氯磺酰化转变为式 11 或 12 的磺酰胺, 或者通过用适宜的酰氯酰化将所述胺转变为式 11 或 12 的酰胺。磺酰化反应和酰化反应一般在弱碱如三乙胺、吡啶或 4-甲基吗啉的存在下, 在质子惰性溶剂如二氯甲烷或乙醚中, 在温度为约-20℃ 至约 50℃ 下进行。或者, 式 9 或 10 的胺与羧酸的偶联可借助偶联剂如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC) 或 1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC), 在 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT) 的存在下, 在惰性溶剂如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺中, 方便地进行, 生成了式 11 或 12 的化合物。其中胺以盐酸盐或其它盐的形式存在, 优选向此反应混合物中加入一个当量的适宜的碱如三乙胺。或者, 此偶联可用偶联剂如苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)-六氟磷酸磷 (BOP), 在惰性溶剂如甲醇中进行。此偶联反应一般在温度约-30℃ 至约 80℃, 优选 0℃ 至约 25℃ 下进行。用于偶联胺的其它条件的讨论见 Houben-Weyl, Vol. XV, Part II, E. Wunsch, Ed., Geogre Theime Verlag, 1974, Stuttgart. 如方案 1 和 2 所述, 式 11 或 12 的化合物的烷基化并如果需要进行脱保护, 得到式 13 和 14 化合物的相应酸。式 11 和 12 的化合物以类似于上述方案 1 和 2 中式 1、4 和 5 的化合物的烷基化反应方式进行烷基化。如果需要, 将烷基化产物脱保护, 得到式 13 和 14 的化合物。

还可通过还原式 15 和 16 的适宜的胺制备式 9 和 10 的胺。此还原反应用试剂如硼烷-四氢呋喃复合物、硼烷-二甲硫复合物或二异丁基氢化铝, 在质子惰性溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 在温度约-78℃ 至约 60℃ 下进行。

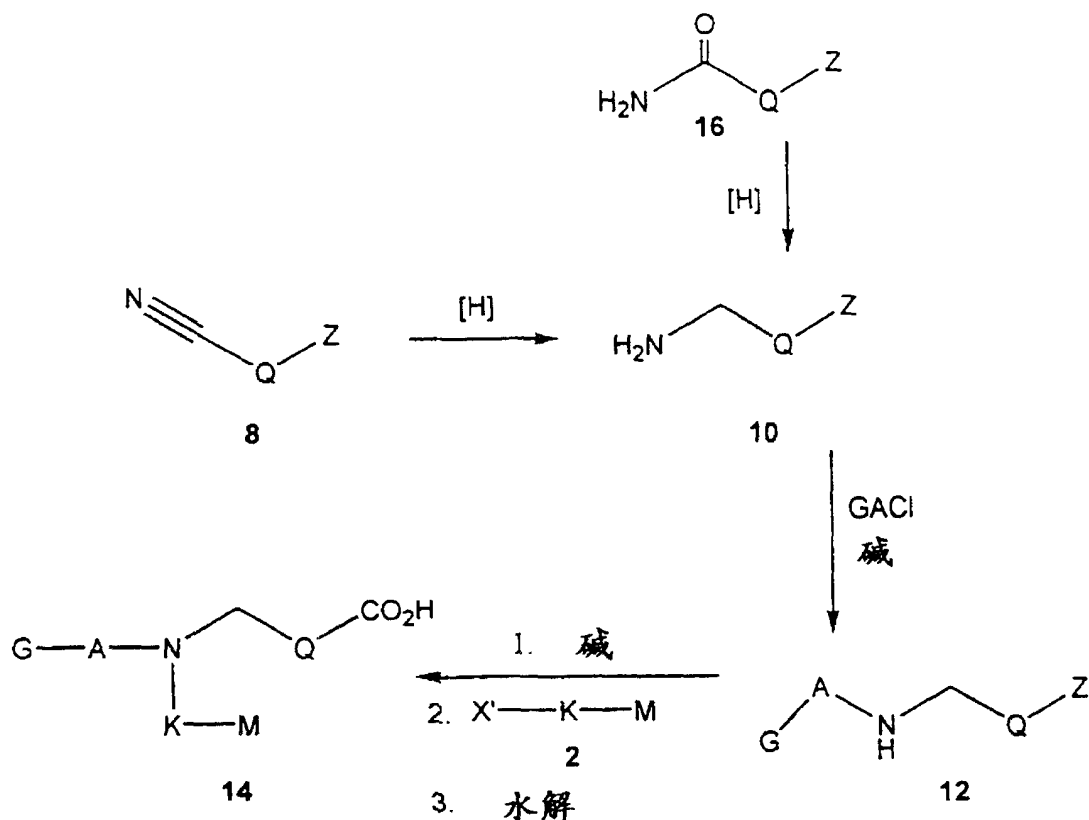
式 9 和 10 的胺还可以从相应的硝基前体, 通过用还原剂如锌/HCl 将硝基还原, 在阮内镍, 钯或铂催化剂以及 P.N. Rylander 在“氢化

方法”，Academic Press, New York, 1985 中描述的其它试剂进行氢化而得到。

方案 3



方案 4



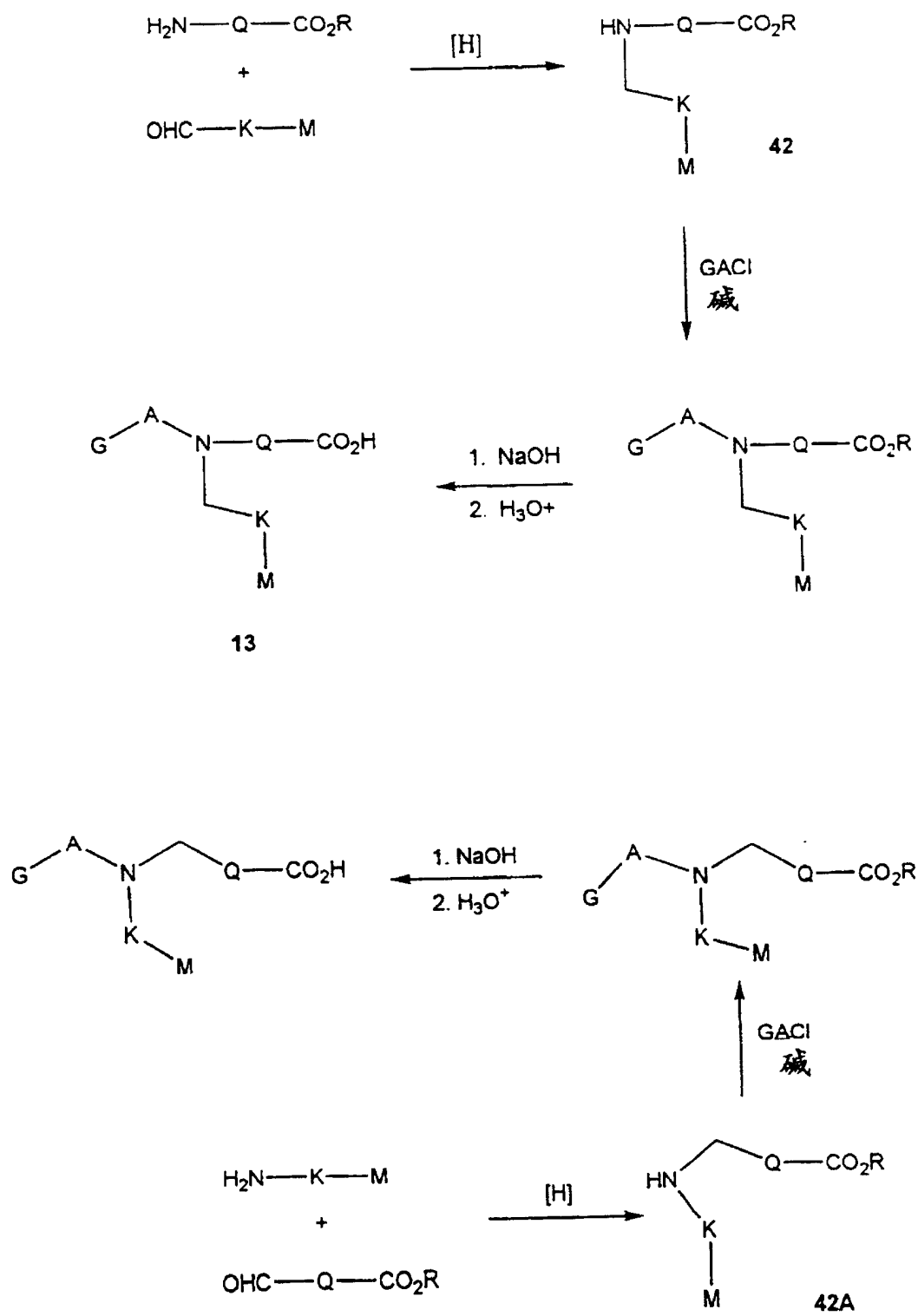
用于上述合成的胺和烷基化剂在以下标题“制备”部分描述并给出制备方法。

或者，其中 B 是 N 的式 I 化合物通过将含有适宜保护的酸官能团的醛用胺还原氨基化制备。此过程见方案 5。或者，胺可以含有适宜的适当保护的酸官能团。

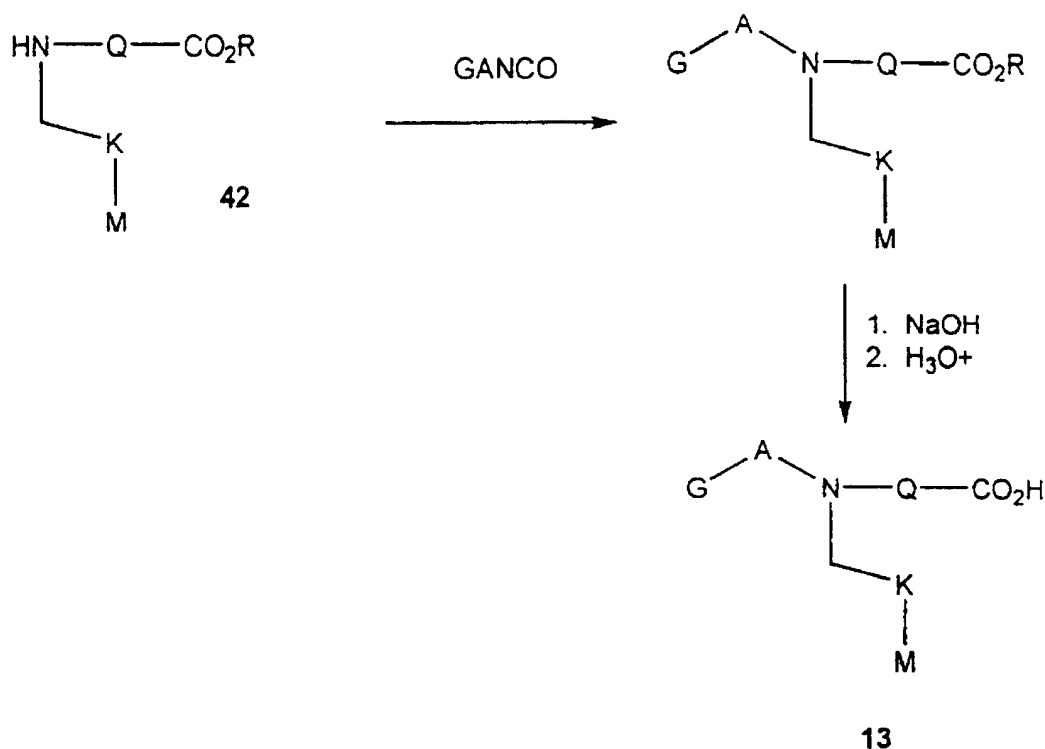
此还原氨基化反应一般在 pH 为 6 至 8 条件下，用还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠进行。此反应一般在质子惰性溶剂如甲醇或乙醇中，在温度为 -78°C 至约 40°C 下进行（例如，见，A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990）。此还原氨基化反应还可以用异丙醇钛和氰基硼氢化钠进行（R. J. Mattson 等，有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1990, 55, 2552-4）或通过在脱水条件下先形成亚胺，随后还原来进

行。所得式 42 和 42A 的胺通过与酰氯、磺酰氯或羧酸偶联转变为所需的酰胺或磺酰胺，如方案 3 和 4。如果需要，式 42 或 42A 的胺中间体可以用氯甲酸酯处理转变为尿烷，或用氯羰基酰胺处理转变为四取代的脲。这些反应在弱碱如三乙胺、吡啶或 4-甲基吗啉的存在下，在质子惰性溶剂如二氯甲烷或乙醚中，在温度约 -20°C 至 50°C 下进行。式 42 或 42A 的胺向四取代的脲的转变，是通过用异氰酸酯在质子惰性溶剂如二氯甲烷或乙醚中在温度为 -20°C 至 50°C 下处理完成的(例如，见方案 5A)。在胺以盐酸盐的形式存在的情况下，优选向此反应中加入等当量的适宜的碱如三乙胺。如果需要，将所得磺酰胺或酰胺水解得到相应的酸。

方案 5



方案 5A

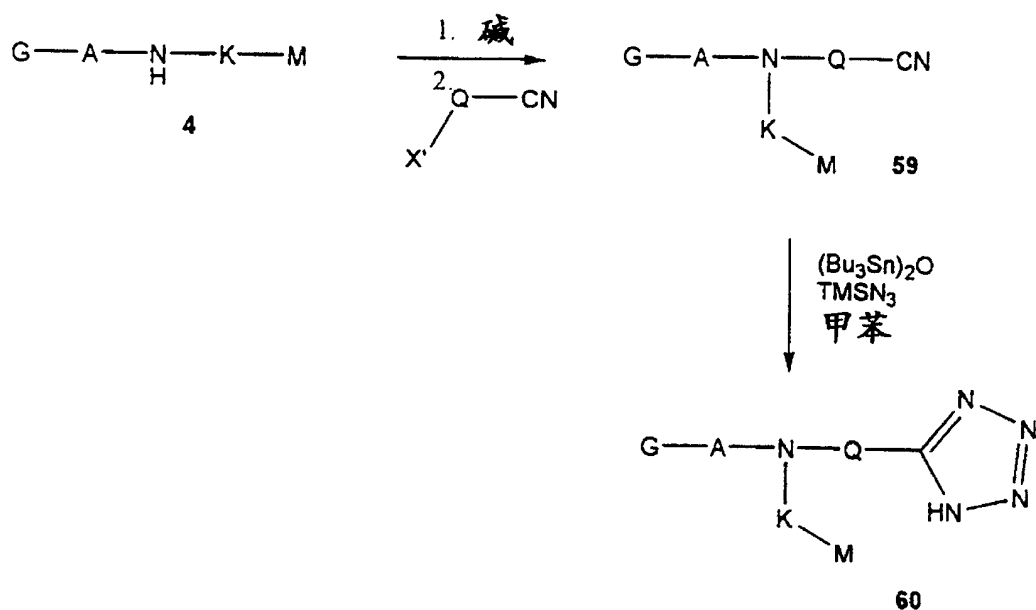


用于上述方案 5 的醛在以下标题为“制备”部分描述并给出制备方法。

B 是 N 而 Z 是四唑基的式 I 化合物按照方案 6 制备。用适宜的烷基卤化物或磺酸酯(其中 X' 是卤化物或磺酸酯)将式 4 的磺酰胺或酰胺烷基化, 优选用伯、仲、苄型或烯丙型烷基溴化物、碘化物或磺酸酯, 其中含有脒以提供式 59 的脒。此烷基化反应通过用碱如氢氧化钠、二异丙基氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化锂、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾、叔丁醇钾或碳酸钾, 在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺/苯或丙酮中进行, 随后将所得阴离子与适宜的烷基化剂反应。此烷基化反应在温度为约 -78℃ 至约 100℃ 进行。将所得式 59 的脒转变为式 60 的四唑的优选方法是用二丁基氧化锡和三甲基甲硅烷基叠氮化物, 在回流的甲苯中处理烷基化的脒(S. J. Wittenberger 和 B. G.

Donner, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1993, 58, 4139-4141, 1993)。四唑的其它制备方法见 R.N. Butler, “四唑类”, 《综合杂环化学》; Potts, K.T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5, pp 791-838。

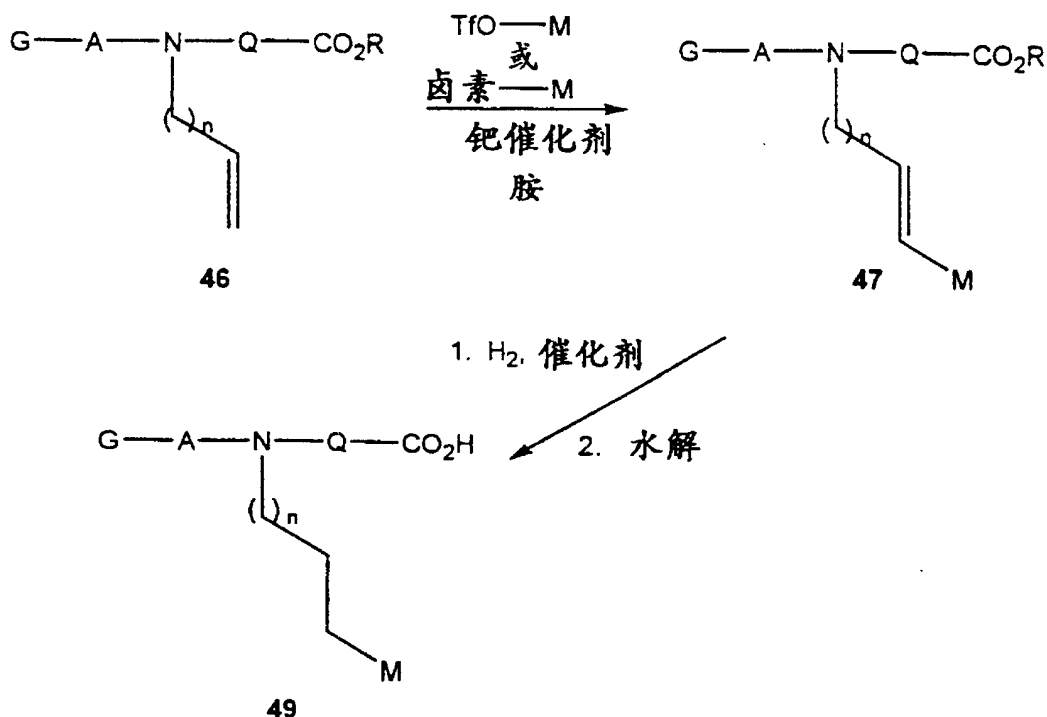
方案 6



或者, B 是 N 的某些式 I 化合物制备如方案 7。用上述方案 1 和 2 的方法制备式 46 的酯。随后将此中间体 Heck 偶联到芳基卤化物(优选芳基溴化物或芳基碘化物)、芳基三氟甲基磺酸酯或含乙烯基溴化物、碘化物或三氟甲基磺酸酯的环系上, 这是通过用钯催化剂如醋酸钯或四(三苯基膦)钯(0), 在三烷基胺如三乙胺的存在下完成的。在一些情况下, 可向此反应中加入添加剂如三芳基膦或三芳基砷。此反应一般在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺或乙腈中, 在温度为约 0℃ 至约 150℃ 下进行(见 R.F. Heck, Comp. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4.3, p. 833 或 Daves 和 Hallberg, 化学年鉴(Chem. Rev.)1989, 89, 1433)。如果需要, 式 47 的化合物可水解为相应的酸。或者, 式 47 的化合物可以氢化, 如果需要, 再水解为式 49 的相应酸。氢化反应优选在一般为 0 至 50psi 的氢气气氛中, 在钯或铂催化剂的存在下, 在醇溶剂如乙醇或甲醇中, 在温度为约 0 至约 50℃ 下进行。在 M 表示部分饱和环系

的情况下，氢化将生成完全饱和的环系。

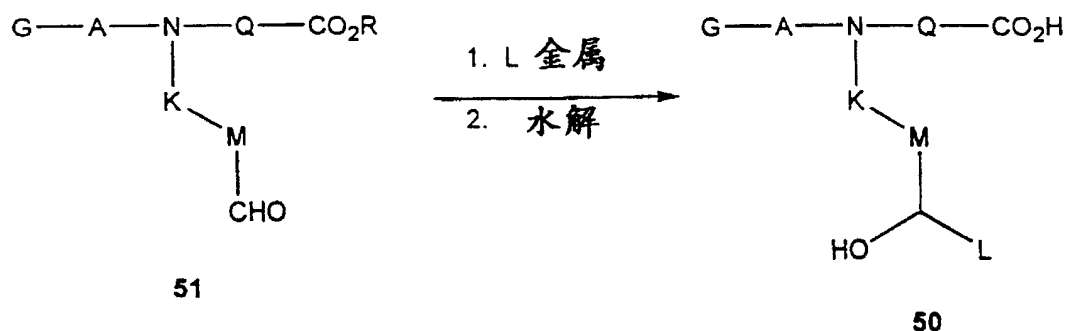
方案 7



或者，B是N的式I化合物按照方案8所述制备。按照方案1和2，用在M环上含有适当官能团的式2亲电子试剂将式5的化合物烷基化，制备式51的化合物。M环上的至少一个取代基必须适于随后转变为醛。例如，在M环上含有被保护的醇的式2亲电子试剂可以被烷基化，并再脱保护，然后用本领域技术人员熟知的试剂将其氧化为醛，得到式51的化合物。另一种方法是用其中M含有乙烯基的式2亲电子试剂烷基化。烷基化后，将双键氧化裂解，得到所需的式51醛。此氧化裂解是通过用催化剂四氧化锇和N-甲基吗啉将双键转变为1,2-二醇，随后用过碘酸钠将其氧化裂解为醛。或者，通过臭氧分解来完成氧化裂解，随后用试剂如二甲硫、三苯基膦、锌/乙酸或硫脲还原，生成所需的式51醛。在温度为约-78℃至约80℃加入存在于质子惰性溶剂中的L金属，其中L金属是任何有机金属试剂如有机锂或Grignard

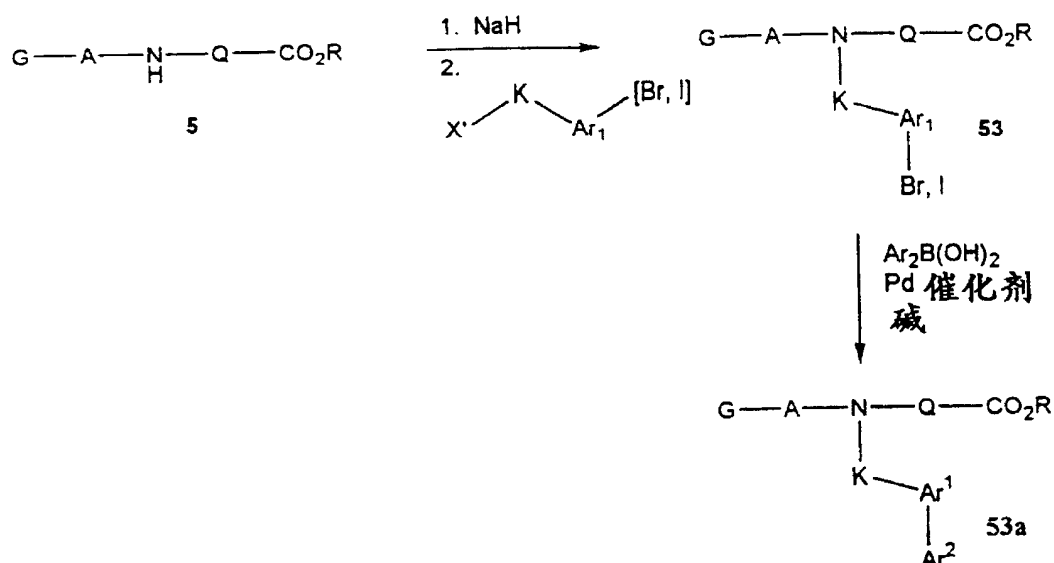
试剂，随后如上所述将酯水解，得到所需式 50 化合物。

方案 8



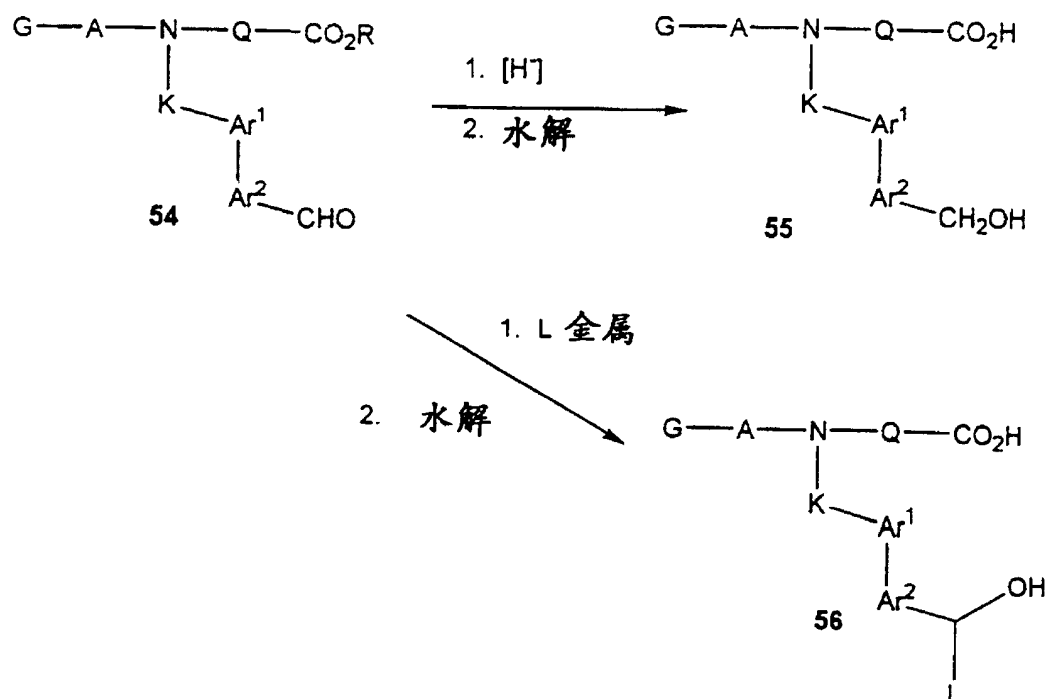
或者，其中 B 是 N 的某些式 I 化合物如方案 9 所述制备。用方案 1 和 2 描述的条件将式 5 的适宜的磺酰胺或酰胺烷基化。烷基化剂是含芳香溴化物或碘化物的亲电子试剂或者是含乙烯基溴或碘的环系 (Ar^1)，得到式 53 的化合物。将式 53 的化合物与芳基硼酸 (Ar^2) 进行 Suzuki 型偶联得到式 53a 的化合物。有关 Suzuki 反应的综述见 A. R. Martin 和 Y. Yang, *Acta Chem. Scand*, 1993, 47, 221。用两个当量的碱如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化铯或磷酸钾，在钯催化剂如四(三苯基膦)钯(0)、醋酸钯、氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或[1,4-双(二苯基膦)丁烷]钯(0)的存在下，完成此偶联反应。此反应可以温度为约 0 至约 120℃，在含水醇溶剂如甲醇或乙醇中进行，或在其它含水溶剂如含水四氢呋喃、含水丙酮、含水乙二醇二甲醚或含水苯中进行。当 Ar^1 是部分饱和环时，如果需要，在此时可以将此环还原得到饱和环系。此转变是通过在催化剂如钯或铂的存在下，在醇溶剂(乙醇或甲醇)和/或乙酸乙酯中，将部分饱和的环氢化达到的。如果需要，式 53 或 53a 化合物的酯水解提供相应的酸。所得酸可含有每个环系 (Ar^1 或 Ar^2) 上的官能基，用本领域技术人员已知的方法可对它们进行修饰。这些修饰反应的实例见方案 10。

方案 9



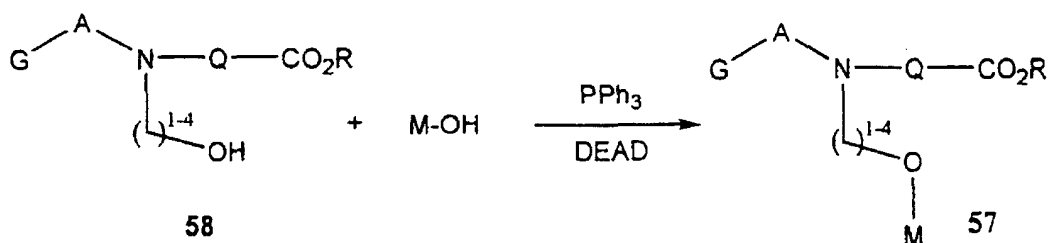
用方案 8 和 9 描述的方法制备含醛官能团的式 54 化合物。在方案 10 中, 用适当的有机金属试剂(L 金属)如有机锂或 Grignard 试剂, 在质子惰性溶剂如乙醚或四氢呋喃中, 在温度为约 -78°C 至约 80°C 下, 处理式 54 的化合物, 然后将酯水解, 得到式 56 的化合物。或者, 将醛还原, 随后水解得到式 55 的化合物。

方案 10



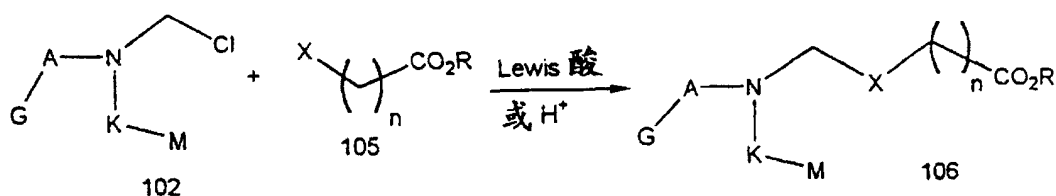
或者, B 是 N 的某些式 I 化合物按照方案 11 所述制备。用本领域技术人员熟知的方法, 例如, 通过使用方案 1 和 2 中描述的方法, 制备式 58 的起始醇。本领域普通技术人员应领会在这些醇的合成中有时会需要保护基。用 Mitsunobu 偶联条件将中间体 58 与不同芳基醇(M 如上所述)偶联(综述见 O. Mitsunobu, 合成(Synthesis), 1, 1981)。一般来说, 此偶联通过加入偶联剂如三苯基磷和偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二异丙基酯, 在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中, 在温度为约 0℃ 至约 80℃ 下完成。如果需要, 随后水解得到相应的酸。

方案 11



或者, B 是 N 的某些式 I 化合物按照方案 12 所述制备。在 Lewis 酸如四氯化钛或无机酸如盐酸的存在下, 将式 102 的化合物加入到式 105 的化合物(其中 X 定义如上述式 I)中。如果需要, 式 106 的酯可以通过水解或脱保护转变为相应的酸。

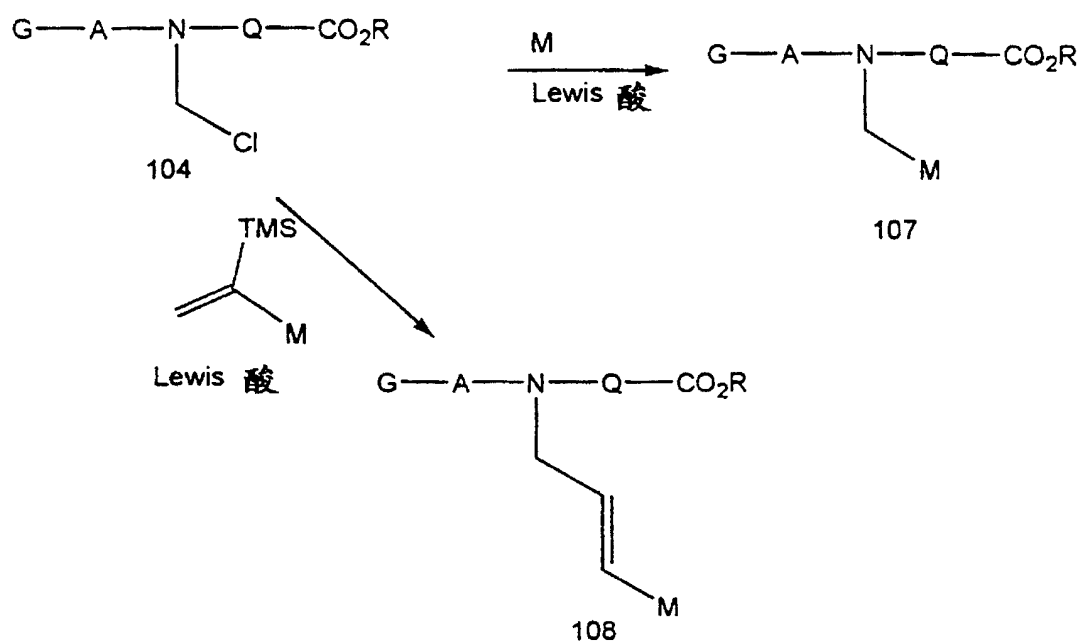
方案 12



或者, B 是 N 的某些式 I 的化合物可按照方案 13 所述制备。用适

当取代的芳香环系，M，如 4-乙氧基苯或噻吩，在 Lewis 酸如四氯化钛或无机酸如盐酸的存在下，在质子惰性溶剂如氯仿中，在约 0 至约 80℃ 的温度下，处理式 104 的氯甲基化合物，得到式 107 的化合物，其可随后如上所述水解或脱保护得到相应的羧酸。或者可以用 Lewis 酸如四氯化钛和适当取代的乙烯基硅烷，在质子惰性溶剂如二氯甲烷中，在约 -50℃ 至约 50℃ 的温度下，处理式 104 的氯甲基化合物，得到式 108 的化合物。如果需要，式 108 的化合物可随后如上所述水解或脱保护得到相应的酸。如果需要，可以用方案 7 描述的条件完成双键的还原。

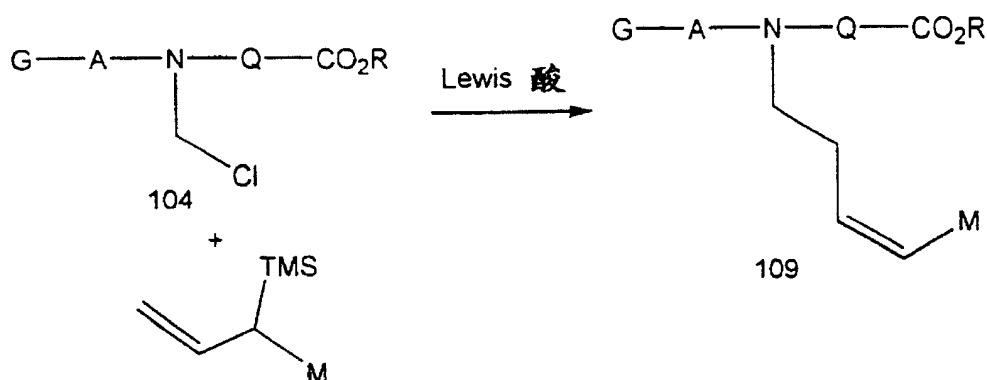
方案 13



或者, B 是 N 的某些式 I 化合物按照方案 14 所述制备。用 Lewis 酸如四氯化钛和适当取代的烯丙基硅烷, 在质子惰性溶剂如氯仿中,

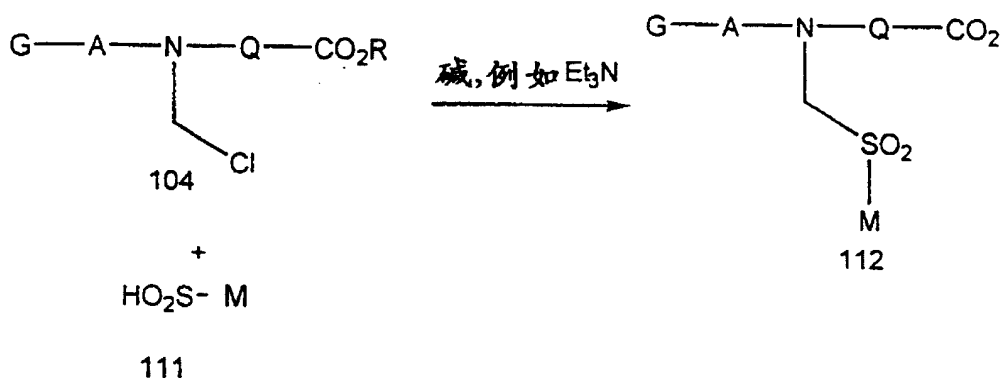
在约 0 至约 80℃ 的温度下，处理式 104 的氯甲基化合物，得到式 109 的化合物，其可随后如上所述水解或脱保护得到相应的羧酸。

方案 14



或者，B 是 N 的某些式 I 的化合物按照方案 15 所述制备。用式 111 的亚磺酸，在碱如三乙胺的存在下，在质子惰性溶剂如氯仿中，在约 -30℃ 至约 50℃ 的温度下，处理式 104 的氯甲基化合物，得到式 112 的化合物，将其随后如上所述水解或脱保护得到相应的酸。

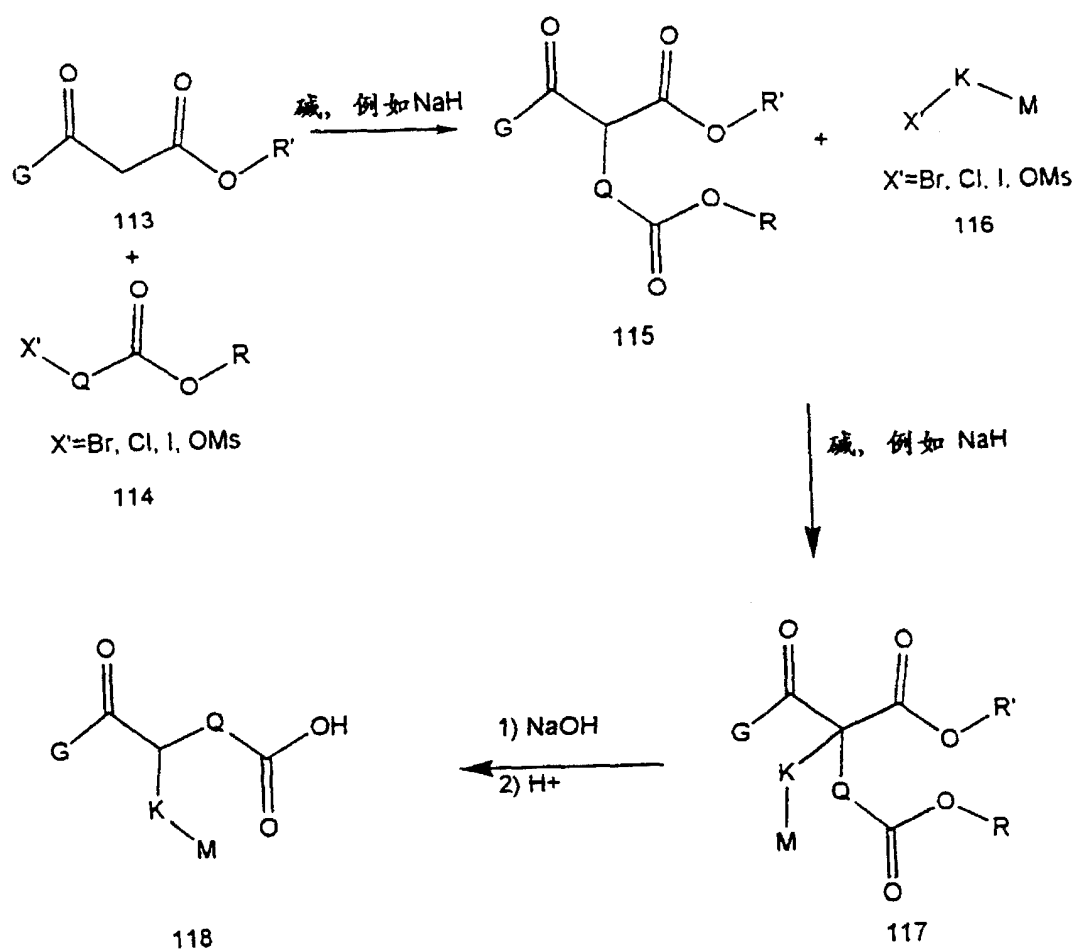
方案 15



B 是 C(H) 而 Q、G、M 和 K 如发明概述中所述的式 I 化合物，可以按照方案 16 制备。用式 114 的化合物将式 113 的 β -酮基酯烷基化形成式 115 化合物，随后用式 116 化合物烷基化得到式 117 的化合物(药物化学杂志) (J. Med. Chem.) 26, 1993, p335-41)。烷基化反应可以在适宜的溶剂如 DMF、THF、乙醚或苯中，用适当的碱如氢氧化钠、

LDA 或碳酸钾, 在约 -78°C 至约 80°C 的温度下进行。适当式 117 的二取代的酮基酯水解并脱羧基化得到相应的式 118 的化合物, 其中用碱如氢氧化钠的水溶液水解该酯, 随后用酸如盐酸停止反应以进行脱羧基化。

方案 16

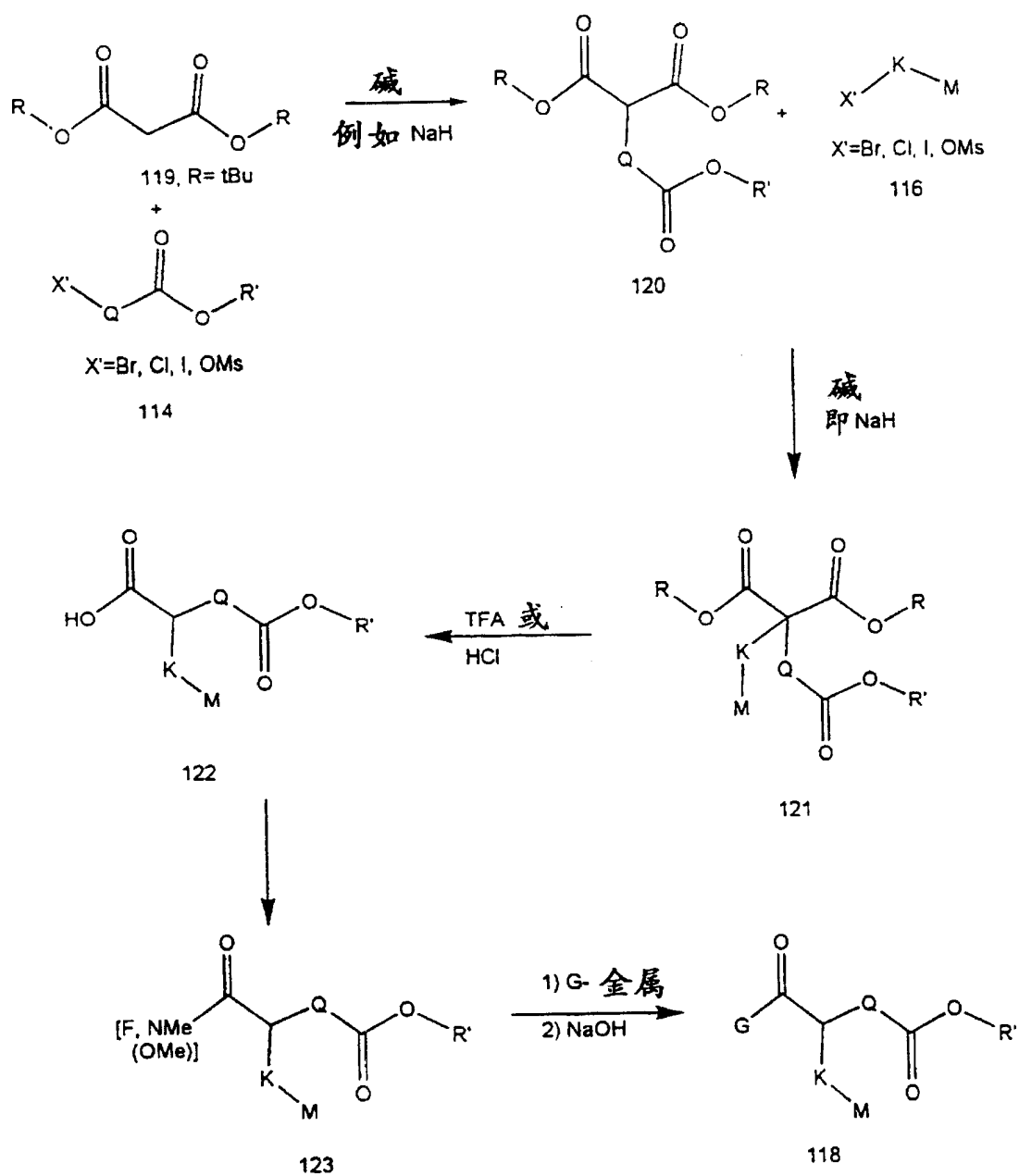


或者, B 是 C(H) 而 G、Q、M 和 K 如发明概述中所述的式 I 化合物, 可以按照方案 17 制备。将式 119 的丙二酸酯衍生物依次烷基化得到式 121 的二烷基化化合物。用强酸如 TFA 或 HCl 在乙醇中在约 -20°C 至约 50°C 温度下处理, 将该酯基脱保护得到式 122 的脱羧基产物。用亚硫

酰氯或草酰氯，在质子惰性溶剂中，在约-78℃至约 50℃的温度下将此酸转变为酰氯，或用甲氧基甲基胺，在适宜的偶联剂如 DCC 或 DEC 存在下，在质子惰性溶剂中，在约-30℃至约 50℃的温度下处理将此酸转变为 Weinreb 酰胺，得到式 123 化合物。式 123 化合物是加入不同有机金属类如 Grignard 试剂和有机镉试剂并与其反应的适宜的反应物，最终酯水解后得到式 118 的酮基-酸化合物。

或者，可用上述方案 7-11 的方法制备式 118 的化合物，其中一个或两个侧链在与烷酰基片断连接后进一步官能团化。

方案 17

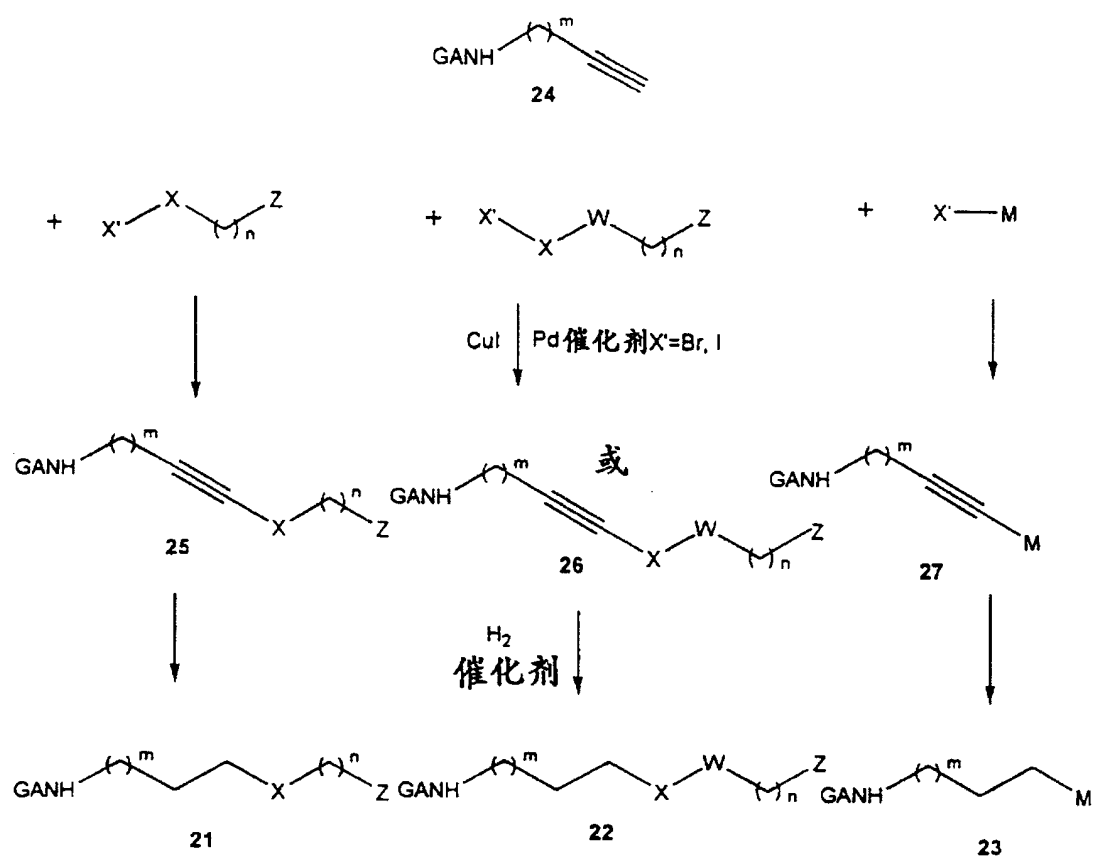


制备

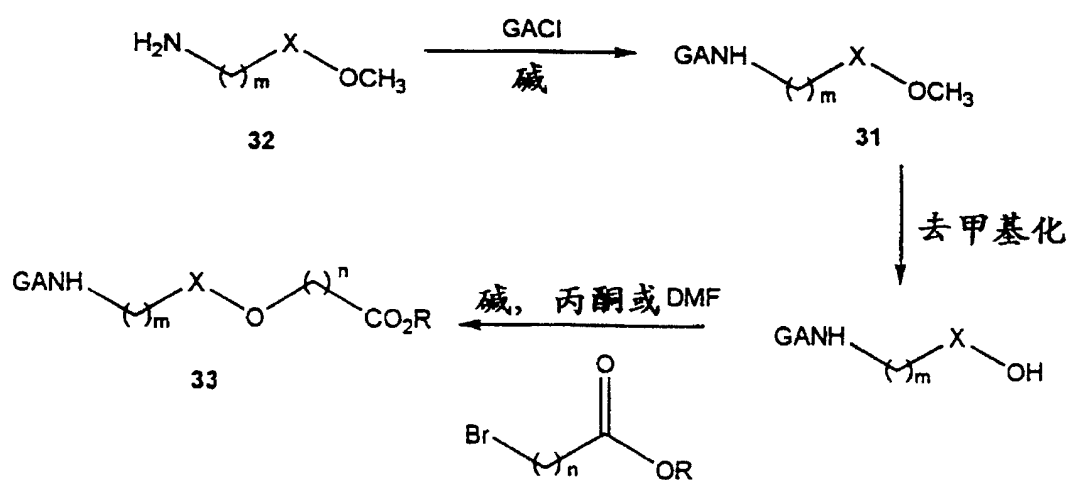
胺、酰胺和磺酰胺

式 21、22 和 23 描述的某些酰胺或磺酰胺，其中 W 和 Z 如发明概述中所述且 X 和 M 是芳香或饱和环系，方案 18 给出了它们的制备方法。式 25、26 及 27 的炔基酰胺或磺酰胺是通过将式 24 的炔基磺酰胺或炔基酰胺与芳香或乙烯基卤化物偶联制备的，其中优选芳香或乙烯基溴或碘，其中 W 和 Z 定义如上且 X 和 M 表示芳香环或部分饱和的环系。此偶联一般在碘化铜、钯催化剂如氯化钯、双(三苯基膦)钯二氯化物或四(三苯基膦)钯(0)，以及胺如三乙胺、二异丙基胺或丁胺的存在下，在质子惰性溶剂如乙腈中，在约 0℃ 至约 100℃ 的温度下完成。在钯或铂催化剂的存在下，在溶剂如甲醇、乙醇和/或乙酸乙酯中，在约 0℃ 至约 50℃ 的温度下，通过氢化将式 25、26 及 27 的炔转变为式 21、22 或 23 的相应的烷。在其中 M 表示部分饱和的环系的情况下，氢化会将 M 转变为完全饱和的环系。或者，用 Lindlar 催化剂(Pd-CaCO₃-PbO)或其它适宜的催化剂，将这些炔转变为顺式-烯。按照方案 1 和 2 所述烷基化和脱保护得到相应的式 I 化合物。

方案 18

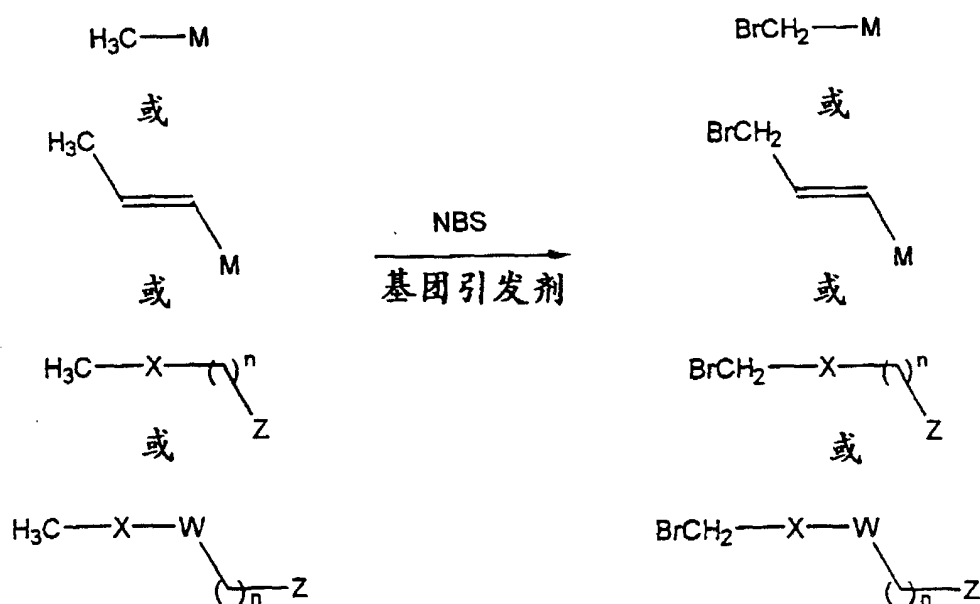


方案 19



由适宜的式 32 的胺(例如, 甲氧基芳基烷基胺)制备式 33 的化合物。式 32 的化合物可商购或通过本领域技术人员熟知的方法(例如, 见方案 4)制备。例如, 用方案 3 和 4 的方法将式 32 的胺转变为式 31 的磺酰胺或酰胺。用试剂如三溴化硼、盐酸吡啶、溴化氢/乙酸或其它描述于《有机合成》, 第二版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 中“保护基”部分的试剂, 将所得式 31 的芳基甲基酯脱保护。用温和的碱如碳酸钾, 在质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺或丙酮中, 在约 0℃ 至约 100℃ 的温度下, 用溴代烷基酯烷基化, 得到式 33 的酰胺或磺酰胺。

方案 20

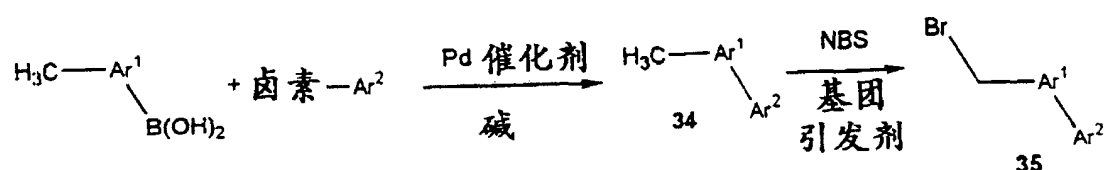


烷基化试剂

存在一些用于上述步骤中的所需烷基化试剂的合成方法, 它们是本领域技术人员已知的(见“碳-卤素键化学”, Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 和“卤化物、拟卤化物和叠氮化物化学”, Eds. S. Patai 和 Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983)。一些实施例见方案 20-24。如方案 20 所示, 甲苯基或烯丙基反应物可通过

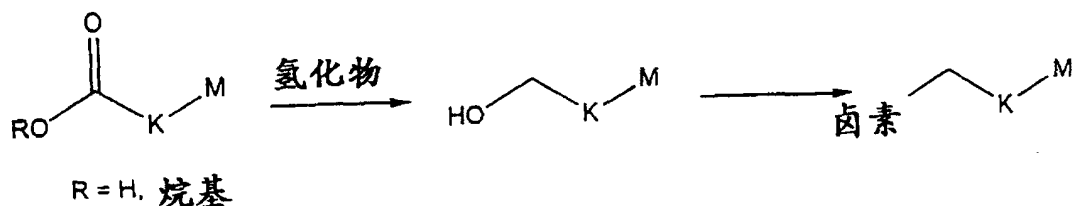
卤化转变为苺基型或烯丙基型溴化物，其中 M、X、W 和 Z 定义如本发明概述所述。此反应一般在基团引发剂如 2, 2'-偶氮双异丁腈 (AIBN) 或过氧化物，优选过氧化苯甲酰的存在下，与 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 进行反应。或者，此反应可以用光引发。此反应在惰性溶剂如四氯化碳或氯仿中，在约 50℃ 至约 100℃ 的温度下进行。

方案 21



方案 21 给出了用于制备 M 表示双苺基或芳基环基团的式 I 化合物的烷基化试剂的合成。用方案 9 所述的条件，芳基碘化物或溴化物或含乙烯基溴或碘 (Ar^2) 的环系与甲基芳基硼酸 (Ar^1) 进行 Suzuki 型偶联，得到了式 34 的化合物。当使用乙烯基溴化物或碘化物时，式 34 的化合物可以还原生成完全饱和的环。此还原反应是通过在钯或铂催化剂的存在下，一般在质子惰性溶剂如甲醇或乙醇或者在四氢呋喃或乙酸乙酯中氢化完成的。用方案 20 描述的试剂和条件将甲基卤化得到式 35 的烷基化试剂。

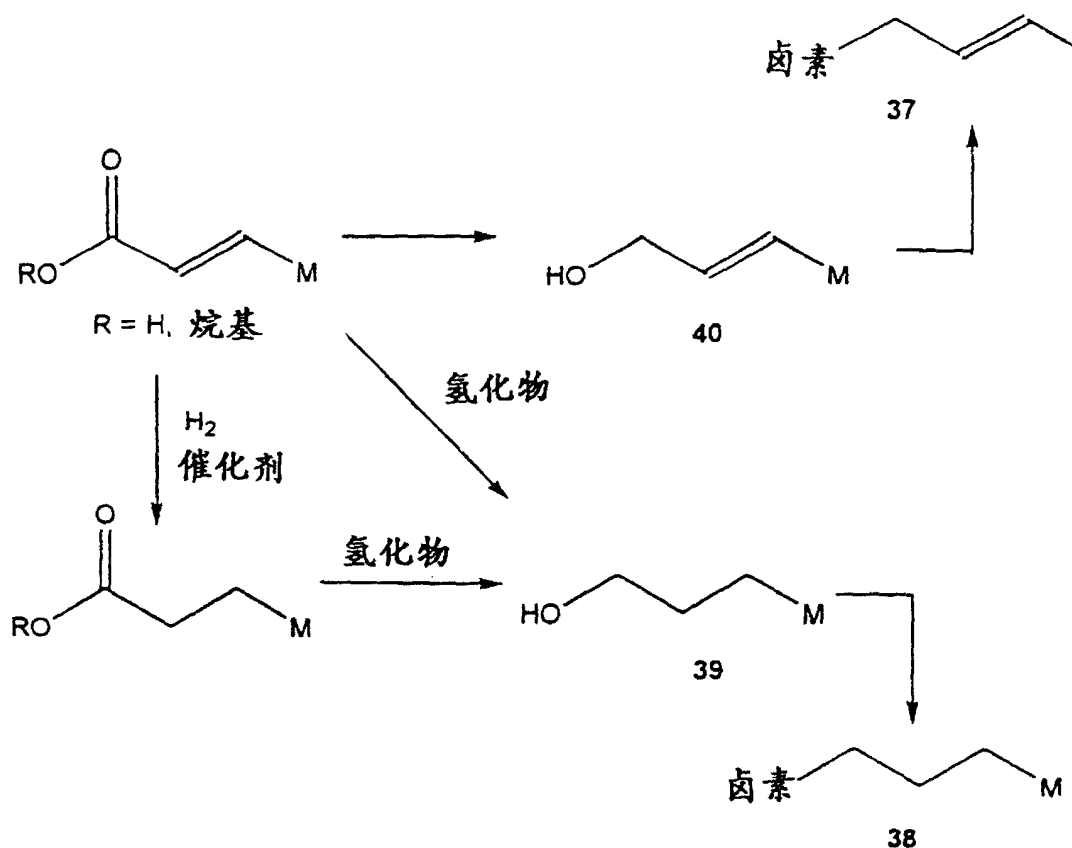
方案 22



得到烷基卤化物的另一种常用的方法是通过将醇或醇的衍生物卤

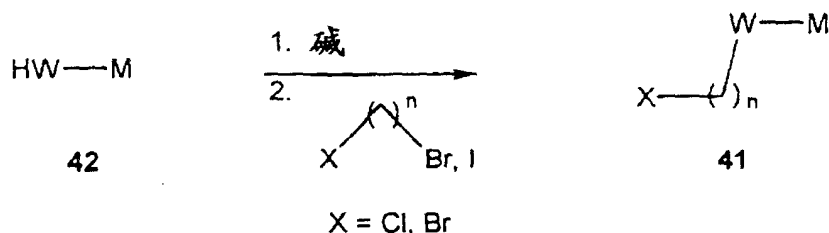
化。醇可商购或用本领域技术人员熟知的方法制备。例如,方案 22 给出了将羧酸或酯还原为相应的醇,该反应使用试剂如,但不限于,硼氢化钠、氢化锂铝、硼烷-四氢呋喃复合物、硼烷-二甲硫复合物等。一般由醇与试剂如氯化氢、亚硫酸氯、五氯化磷、三氯氧磷或三苯基磷/四氯化碳反应制备相应的烷基氯化物。为了制备烷基溴化物,常用试剂如溴化氢、三溴化磷、三苯基磷/溴或羰基二咪唑/烯丙基溴处理此醇(Kamijo, T., Harada, H., Lizuka, L. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189)。为了得到烷基碘化物,一般让使用的醇与试剂如三苯基磷/碘/咪唑或碘化氢反应。或者,烷基氯化物可通过与无机盐如溴化钠、溴化锂、碘化钠或碘化钾,在如丙酮或甲基乙基酮中反应转变为更活泼的烷基溴化物或烷基碘化物。烷基磺酸酯也可用作亲电子试剂或可被转变为烷基卤。由相应的醇用温和的碱如三乙胺或吡啶和磺酰氯,在惰性溶剂如二氯甲烷或乙醚中,制备烷基磺酸酯。如果需要,通过无机卤化物(碘化钠、溴化钠、碘化钾、溴化钾、氯化锂、溴化锂等)或四丁基卤化铵处理此烷基磺酸酯,完成向卤化物的转变。

方案 23



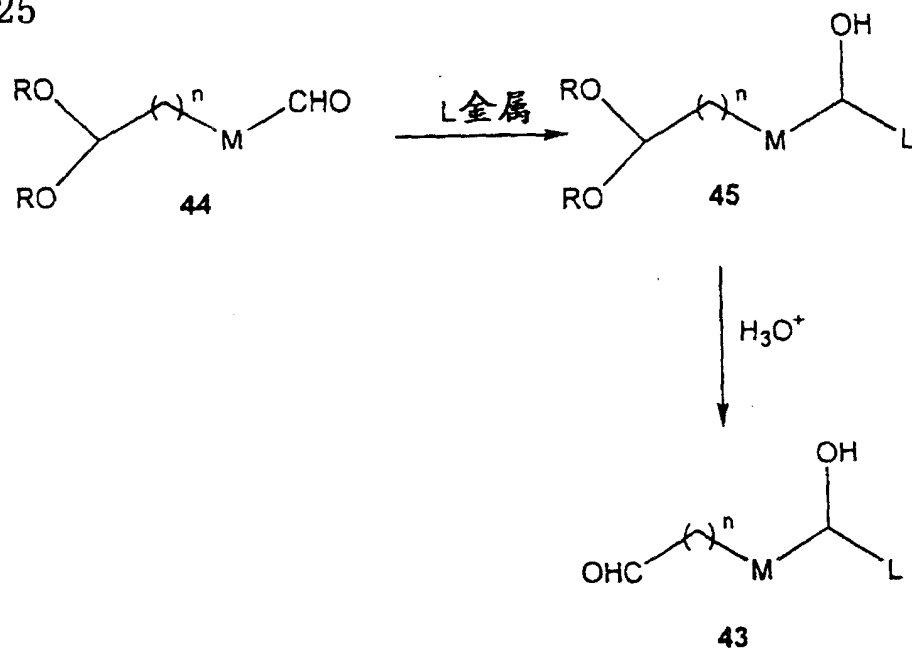
肉桂酸或酯一般可商购或可以转变为式 37 或 38 的烷基化试剂如下(见方案 23)。通过在钨或铂催化剂的存在下,一般在质子惰性溶剂(如甲醇或乙醇)、四氢呋喃或乙酸乙酯中,将肉桂酸或酯衍生物氢化。向烷基卤化物或磺酸酯的还原和转变见方案 22,提供了式 38 的化合物。适当时,通过用试剂如氢化锂铝在惰性溶剂如四氢呋喃和乙醚中处理这些肉桂酸或酯,这些肉桂酸或酯直接转变为式 39 的醇。或者,此肉桂酸或者酯可用试剂如氢化锂铝/氯化铝、二异丁基氢化铝或硼氢化锂还原为式 40 的烯丙基醇。向烯丙基卤化物或磺酸酯的转变描述于方案 22,得到了式 37 的化合物。

方案 24



W 和 M 如发明概述中定义的式 41 的烷基化试剂的制备见方案 24。用不同的碱可将式 42 的化合物烷基化。碱的选择依赖于 W 和 M 的性质。一些优选的碱包括但不限于氢氧化钠、氯化钠、二异丙基氯化锂、双(三甲基硅烷基)氯化锂、双(三甲基硅烷基)氯化钾和叔丁醇钾。用多种二烷基卤化物处理所得的阴离子生成了式 41 的所需烷基化试剂。为了制备 W 是氧而 M 是芳香环的化合物, 优选使用氢氧化钠形成烷氧化物阴离子, 接着加入二卤代烷, 例如, 二溴代烷。此反应一般在水中在约 75℃ 至约 125℃ 下进行。

方案 25



用于方案 5 所述方法中的醛可商购或可以用本领域技术人员熟知

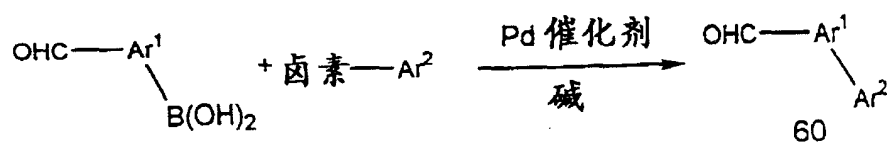
的方法由可提供的中间体制备(参见“羰基化学”, Ed. S. Patai, Interscience, New York (1966-70))。方案 25 显示了制备式 43 的羟基醛的方法实例, 其中在方案 5 中 M 含有羟基取代的烷基。用有机金属试剂(L 金属), 优选有机锂或 Grignard 试剂, 在惰性溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 处理二醛, 其中一个醛基保护为式 44 的缩醛, 其中 OR 基团是用于缩醛保护基中的常规取代基, 得到了式 45 的化合物。随后在温和酸性条件下, 例如, 稀盐酸、Amberlyst-15[®]树脂、硅胶或其它描述于“有机合成中的保护基”, 第二版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc, 1991 中的其它试剂, 将缩醛水解得到了所需的式 43 的羟基醛。

用于方案 5 方法中的醛可以用方案 26-28 描述的方法制备。例如, 在方案 26 中, 用方案 9 描述的 Suzuki 方法, 含醛基的芳基硼酸可以与芳基溴化物、芳基碘化物或含有乙烯基溴或碘的环系偶联, 得到式 60 的醛。

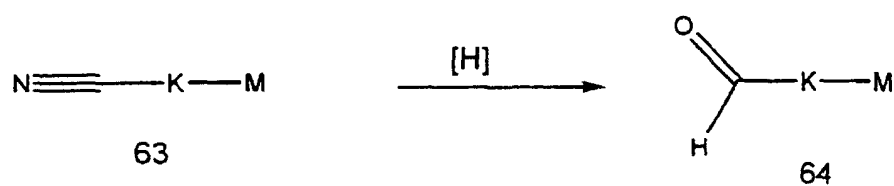
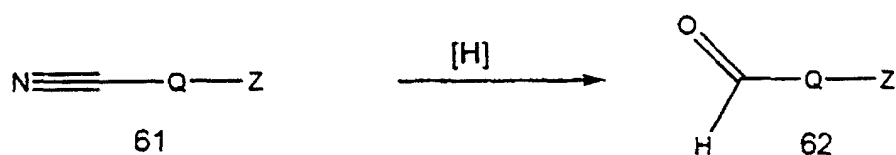
方案 27 描述了式 62 的醛的制备, 其中含有适当保护的酸部分, 并可以用于方案 5 中所述的式 42A 的化合物的制备。将式 61 的腈(制备见方案 3-4)选择性还原得到式 62 的醛。此还原反应优选的方法包括将此腈与铝-镍(阮内)合金, 在酸如甲酸的存在下加热。用于制备式 42 的化合物(方案 5)的式 64 的醛, 可以通过用多种还原剂如二异丁基氢化铝、氯化锡(II)/氯化氢或三乙氧基铝氢化锂处理, 由式 63 的起始腈制备。

制备式 65 丙醛的方法描述于方案 28, 并按照 Kang 描述的方法(J. Org. Chem. 1996, 61, 2604)和 Jeffery 描述的方法(J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, 19, 1287)制备。在适宜的钨催化剂, 优选醋酸钨的存在下, 芳基碘化物或溴化物与烯丙基醇偶联。此反应在适宜的极性、质子惰性溶剂, 优选二甲基甲酰胺中进行, 加入碱如碳酸氢钠和铵盐如四丁基氯化铵, 并得到了式 65 的丙醛。

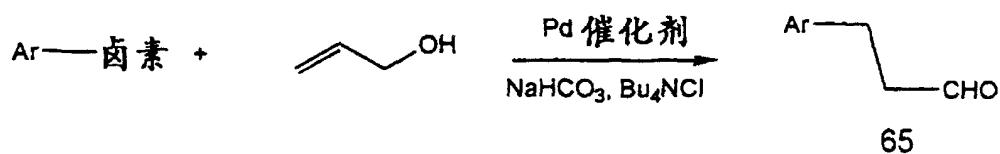
方案 26



方案 27



方案 28

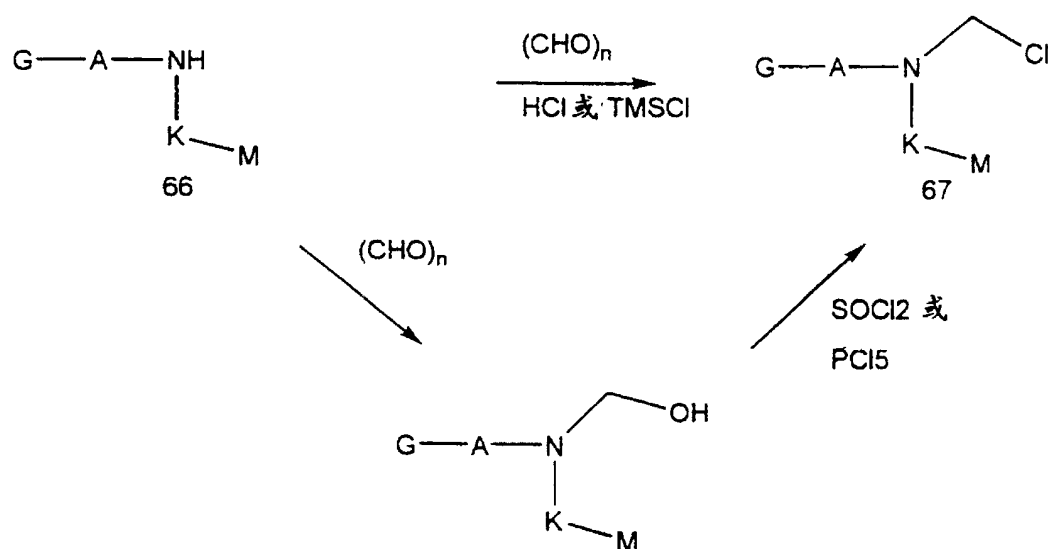


氯甲基中间体

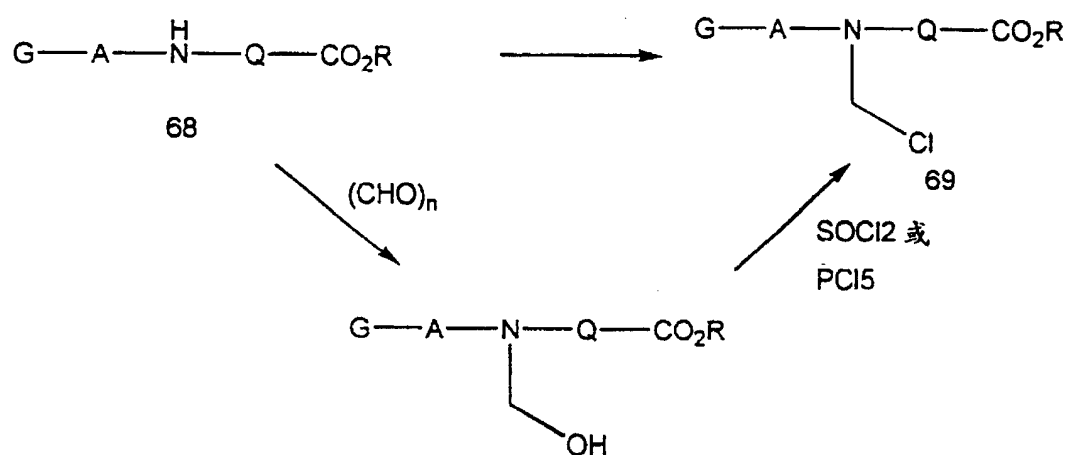
可以按照方案 29 和 30 所述制备中间体氯甲基化合物。一般来说, 用甲醛等同物如聚甲醛, 在惰性有机溶剂如二氯甲烷或氯仿中, 用适宜的催化剂如 HCl、氯化锌或三甲基硅烷基氯化物, 在约 0℃ 至

约 60℃ 的温度下, 处理适宜的式 66 或 68 的磺酰胺或羧酰胺, 分别得到了式 67 和 69 的氯甲基衍生物。

方案 29

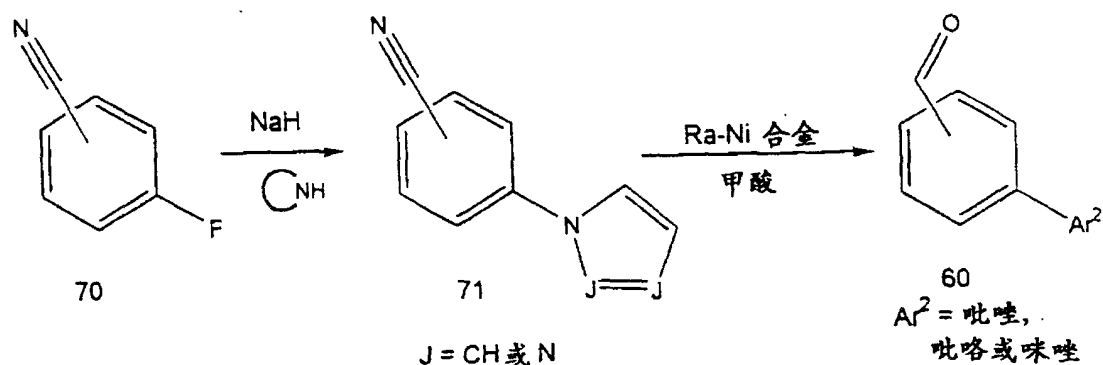


方案 30



方案 31 给出了式 60 的联芳基醛。将式 70 的氟代苄腈与亲核基

团如吡唑或咪唑在适宜的溶剂优选 DMF 中加热, 进行氟基团的置换, 得到中间体式 71。通过将此腈用阮内镍合金在甲酸中氢化, 或用氢化物源如二异丁基氢化铝还原, 得到所需的式 60 的联芳基醛。



应理解本发明的式 I 化合物可以以标记的形式存在, 即所述化合物可以含有一个或多个原子, 该原子含有的原子量或原子质量数与自然界发现的普通原子量或原子质量数不同。氢原子、碳原子、磷、氟和氯的放射性同位素分别包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有这些放射性同位素和/或其它原子的其它放射性同位素的本发明的式 I 化合物在本发明的范围内。氚即 ^3H 和碳-14 即 ^{14}C 放射性同位素由于其易于制备和检测而特别优选。本发明的放射性标记的式 I 化合物一般可按照本领域技术人员熟知的方法制备。这些方式标记的化合物可便利地按照上述方案和/或下述实施例和制备例中描述的方法进行制备, 只是用易于提供的放射性标记试剂代替非放射性标记试剂。

本领域技术人员会意识到抗吸收剂(例如孕激素、多磷酸类、双磷酸类、雌激素激动剂/拮抗剂、雌激素、雌激素/孕激素联合制剂、Premarin[®]、雌酮、雌二醇或 17 α -或 17 β -乙炔基雌二醇)可以与本发明的化合物结合。

实例性孕激素可商购并包括: 醋苯阿尔孕酮, 烯丙孕素, 醋酸阿马地酮, 醋酸阿那孕酮, 醋酸氯地孕酮, 烯孕醇, 醋酸氯孕酮, 醋酸氯美孕酮, 醋酸地马孕酮, 去氧孕烯, 地美炔酮, 地屈孕酮, 去

氯炔诺酮, 双炔诺酮醇, etonogestrel, 醋酸氟孕酮, 孕炔酮, 孕二烯酮, 己酸孕诺酮, 孕三烯酮, 炔孕酮, 己酸羟孕酮, 左炔诺孕酮, 利奈孕酮, 美屈孕酮, 醋酸甲炔孕酮, 醋酸美仑孕酮, 双醋甲异炔诺酮, 炔诺酮, 醋酸炔诺酮, 异炔诺酮, 诺孕酮, 诺孕美特, 炔诺孕酮, 苯丙酸奥索孕酮, 黄体酮, 醋酸奎孕醇, 奎孕酮和替孕醇。

优选的孕激素是甲羟孕酮、炔诺酮和异炔诺酮。

骨吸收抑制剂多磷酸盐的实例包括美国专利 3,683,080 公开多磷酸盐, 将其公开内容引入作为参考。优选的多磷酸盐是成对的二磷酸盐(还称作双磷酸类)。替鲁磷酸二钠是特别优选的多磷酸盐。阿巴磷酸是特别优选的多磷酸盐。阿仑磷酸是特别优选的多磷酸盐。唑拉磷酸是特别优选的多磷酸盐。其它优选的多磷酸盐为 6-氨基-1-羟基-亚己基双磷酸和 1-羟基-3-(甲基戊基氨基)-亚丙基-双磷酸。多磷酸类可以以酸或可溶性碱金属或碱土金属盐的形式给药。同样包括多磷酸的可水解酯。特定的实施例包括乙烷-1-羟基-1,1-双磷酸, 甲烷双磷酸, 戊烷-1-羟基-1,1-双磷酸, 甲烷二氯双磷酸, 甲烷羟基双磷酸, 乙烷-1-氨基-1,1-双磷酸, 乙烷-2-氨基-1,1-双磷酸, 丙烷-3-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸, 丙烷-N,N-二甲基-3-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸, 丙烷-3,3-二甲基-3-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸, 苯基氨基甲烷双磷酸, N,N-二甲基氨基甲烷双磷酸, N-(2-羟基乙基)氨基甲烷双磷酸, 丁烷-4-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸, 戊烷-5-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸, 己烷-6-氨基-1-羟基-1,1-双磷酸及其药用酯和药用盐。

具体地讲, 本发明的化合物可以与哺乳动物雌激素激动剂/拮抗剂联合。任何雌激素激动剂/拮抗剂都可作为本发明第二种化合物使用。术语雌激素激动剂/激动剂指与雌激素受体结合的化合物, 其抑制骨更新和/或预防骨损失。具体地讲, 雌激素激动剂在本文中定义为可与哺乳动物组织中雌激素受体位点结合并在一种或多种组织中模拟雌激素作用的化合物。雌激素拮抗剂在本文中定义为能与哺乳动物组织中的雌激素受体位点结合并在一种或多种组织中阻断雌

激素作用的化合物。这些活性是本领域技术人员用标准检测容易确定的，包括雌激素受体结合实验、标准骨组织形态检测和密度检测方法，以及 Eriksen E. F. 等，骨组织形态测定 (Bone Histomorphometry)，Raven 出版社，New York, 1994, 1-74 页；Grier S.J. 等，双能量 X-射线吸收测定在动物中的应用，Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62；Wahner H.W. 和 Fogelman I., 对骨质疏松的评价：双能量 X-射线吸收测定用于临床实践，Martin Duntitz Ltd., London 1994, 1-296 页)。其中多种化合物描述如下。

优选的雌激素激动剂/拮抗剂为屈洛昔芬：((E)-3-(1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-苯基-1-丁烯基)-酚)及相关化合物，它们公开于美国专利 5,047,431，将其公开内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是 3-(4-(1,2-二苯基-丁-1-烯基)-苯基)-丙烯酸，其公开于 Willson 等，内分泌学 (Endocrinology)，1997, 138, 3901-3911。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是他莫昔芬：(2-(4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺，(Z)-2,2-羟基-1,2,3-丙基三甲酸酯 (1:1) 及相关化合物，它们公开于美国专利 4,536,516，其公开内容引入本文作为参考。

另一种相关化合物是 4-羟基他莫昔芬，其公开于美国专利 4,623,660，其公开内容引入本文作为参考。

优选的雌激素激动剂/拮抗剂是雷洛昔芬 ((6-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-3-基)(4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基)甲酮盐酸盐)，其公开于美国专利 4,418,068，其公开内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是托瑞昔芬：(2-(4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺，(Z)-2-羟基-1,2,3-丙基三甲酸酯 (1:1)，其公开于美国专利 4,996,225，其公开

内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是星克罗曼：1-(2-((4-(甲氧基-2,2-二甲基-3-苯基-苯并二氢吡喃-4-基)-苯氧基)-乙基)-吡咯烷，其公开于美国专利 3,822,287，其公开内容引入本文作为参考。还优选左莫洛昔芬。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是艾多昔芬：(E)-1-(2-(4-(1-(4-碘-苯基)-2-苯基-丁-1-烯基)-苯氧基)-乙基)-吡咯烷酮，其公开于美国专利 4,839,155，其公开内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是 2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]噻吩-6-醇，其公开于美国专利 5,488,058，其公开内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是 6-(4-羟基-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基)-萘-2-醇，其公开于美国专利 5,484,795，其公开内容引入本文作为参考。

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂是 (4-(2-(2-氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基)-苯基)-(6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基)-甲酮，其以及其制备方法公开于 PCT 申请 WO 95/10513，申请人为 Pfizer Inc.

另一种优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括美国专利 5,552,412 一般性指定的化合物，其公开内容引入本文作为参考。其中特别优选的化合物为：

顺-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇；

(-)-顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇；

顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇；

顺-1-(6'-吡咯烷基乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-

1, 2, 3, 4-四氢萘;

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉;

顺-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5, 6, 7, 8-四氢萘-2-醇; 和

1-(4'-吡咯烷基乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉。

其它雌激素激动剂/拮抗剂描述于美国专利 4, 133, 814(其公开内容引入本文作为参考)。美国专利 4, 133, 814 公开了 2-苯基-3-芳酰基-苯并噻吩和 2-苯基-3-芳酰基苯并噻吩-1-氧化物的衍生物。

本领域技术人员会意识到其它骨合成代谢剂, 也称为骨质促进剂, 可以与本发明的化合物结合。骨质促进剂是促进骨质达到骨折阈值以上的化合物, 详见世界卫生组织“骨折危险性评价及对绝经后骨质疏松筛选中的应用(1994), 世界卫生组织研究小组的报告。世界卫生组织技术系列 843”。

在本发明的某些方面, 任何前列腺素或前列腺素激动剂/拮抗剂可以作为第二种化合物。这包括用本发明的两种不同的式 I 化合物。本领域技术人员会意识到也可使用 IGF-1、氯化钠、甲状旁腺激素(PTH)、甲状旁腺激素的活性片断、生长激素或生长激素促分泌剂。以下部分详细描述了本发明的第二种化合物的实例。

在本发明的某些方面中, 任何前列腺素可以用作第二种化合物。术语前列腺素指作为天然前列腺素 PGD₁、PGD₂、PGE₂、PGE₁ 和 PGF₂ 的类似物的化合物, 它们用于治疗骨质疏松。这些化合物与前列腺素受体结合。此结合是本领域技术人员通过标准检测易于确定的(例如, An S 等, 人的前列腺素 E₂ 受体的 EP₂ 亚型的克隆和表达, 生物化学和生物物理研究通讯, 1993, 197(1): 263-270)。

前列腺素是与基本化合物前列腺烷酸有关的脂环化合物。基本前列腺素的碳原子是从羧基碳原子通过环戊基环向相邻侧链上的末端碳

原子依次定位的。一般来说，相邻的侧链为反式取向。在环戊基部分的 C-9 位存在氧代基团被分为 E 类前列腺素，而 PGE_2 在 C_{13} - C_{14} 具有反式不饱和键，而在 C_5 - C_6 位具有顺式双键。

以下描述了多种前列腺素。但是，其它前列腺素对本领域技术人员将是已知的。前列腺素的实例公开于美国专利 4,171,331 和 3,927,197，其公开内容引入本文作为参考。

Norrdin 等，前列腺素在骨中的体内作用，前列腺素白三烯必需脂肪酸 41, 139-150, 1990 对骨合成代谢前列腺素进行了综述。

在本发明的某些方面，任何前列腺素激动剂/拮抗剂可用作第二种化合物。术语前列腺素激动剂/拮抗剂指结合前列腺素受体(例如，An S 等，Cloning and Expression of the EP_2 Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E_2 , Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1): 263-270)并在体内模拟前列腺素作用(例如，刺激骨形成并增加骨质)的化合物。这些作用是本领域技术人员通过标准检测容易确定的。Eriksen E. F. 等，骨组织形态测定，Raven 出版社，New York, 1994, 1-74 页；Grier S. J. 等，双能量 X-射线吸收测定在动物中的应用，Inv. Radiol., 1996, 31(1): 50-62；Wahner H. W. 和 Fogelman I., 对骨质疏松的评价：双能量 X-射线吸收测定用于临床实践，Martin Dunitz Ltd., London 1994, 1-296 页)。其中多种化合物描述如下。但是，其它前列腺素激动剂/拮抗剂对本领域技术人员来说将是已知的。前列腺素激动剂/拮抗剂的实例描述如下。

美国专利 3,932,389 公开了有利于骨形成活性的 2-脱羧基-2-(四唑-5-基)-11-脱氧-15-取代的- Ω -戊酰基前列腺素，其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 4,018,892 公开了有利于骨形成活性的 16-芳基-13,14-二氢- PGE_2 对联苯基酯，其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 4,219,483 公开了有利于骨形成活性的 2,3,6-取代的-4-吡喃酮，其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 4,132,847 公开了有利于骨形成活性的 2,3,6-取代的-4-吡喃酮,其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 4,000,309 公开了有利于骨形成活性的 16-芳基-13,14-二氢-PGE₂ 对联苯基酯,其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 3,982,016 公开了有利于骨形成活性的 16-芳基-13,14-二氢-PGE₂ 对联苯基酯,其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 4,621,100 公开了有利于骨形成活性的取代的环戊烷,其公开内容引入本文作为参考。

美国专利 5,216,183 公开了有利于骨形成活性的取代的环戊烷酮,其公开内容引入本文作为参考。

在本发明的某些方面,氯化钠可以用作第二种化合物。术语氯化钠指氯化钠的所有形式(例如,缓释氯化钠、持续释放氯化钠)。持续释放氯化钠公开于美国专利 4,904,478,其公开内容引入本文作为参考。本领域技术人员通过生物实验容易测定氯化钠的活性(例如,见 Eriksen E. F. 等,骨组织形态测定, Raven 出版社, New York, 1994, 1-74 页; Grier S. J. 等,双能量 X-射线吸收测定在动物中的应用, *Inv. Radiol.*, 1996, 31(1): 50-62; Wahner H. W. 和 Fogelman I.,对骨质疏松的评价:双能量 X-射线吸收测定用于临床实践, Martin Dunitz Ltd., London 1994, 1-296 页)。

骨形态形成蛋白可以用作本发明的第二种化合物(例如,见 Ono 等,前列腺素 E1 提高重组人骨形态形成蛋白的骨形成活性 (Promotion of the Osteogenetic Activity of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein by Prostaglandin E1), 骨 (Bone), 1996, 19(6), 581-588)。

甲状旁腺激素 (PTH) 可以用作本发明的第二种化合物。术语甲状旁腺激素指甲状旁腺激素、其片断或代谢物以及其结构类似物,它们可刺激骨形成并增加骨质。还包括甲状旁腺激素相关肽以及甲状旁腺相关肽的活性片断和类似物(见 PCT 申请 WO 94/01460 号)。本领域技术人员用标准检测易于确定这种骨合成代谢功能活性(例如,

见 Eriksen E. F. 等, 骨组织形态测定, Raven 出版社, New York, 1994, 1-74 页; Grier S. J. 等, 双能量 X-射线吸收测定在动物中的应用, *Inv. Radiol.*, 1996, 31(1): 50-62; Wahner H. W. 和 Fogelman I., 对骨质疏松的评价: 双能量 X-射线吸收测定用于临床实践, Martin Dunitz Ltd., London 1994, 1-296 页)。其中多种化合物描述如下。但是, 其它甲状旁腺激素对本领域技术人员来说是已知的。甲状旁腺激素的实例描述如下。

“用人甲状旁腺肽治疗脊椎动物骨质疏松”, *Osteoporosis Int.*, 3, (增刊 1): 199-203。

“借助于激素替代治疗用 PTH 1-34 治疗骨质疏松: 生化、动力学及组织学反应”, *Osteoporosis Int.*, 1:162-170。

在本发明的某些方面中, 任何生长激素或生长激素促分泌剂可用作第二种化合物。术语生长激素促分泌剂指刺激生长激素释放或模拟生长激素作用(例如, 增加骨形成, 导致骨质的增加)的化合物。这些作用对本领域技术人员来说可用标准检测容易地确定。其中多种化合物描述于以下 PCT 专利申请: W095/14666; W0 95/13069; W0 94/19367; W0 94/13696 及 W0 95/34311。但是, 其它生长激素或生长激素促分泌剂对本领域技术人员将是已知的。

特别优选的生长激素促分泌剂是 N-[1(R)-[1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羧基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺: MK-667。

另一个优选的生长激素促分泌剂包括:

2-氨基-N-(2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-氧代-乙基)-异丁酰胺或其 L-酒石酸盐;

2-氨基-N-(1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧代-乙基)异丁酰胺;

2-氨基-N-(2-(3a-(R)-苄基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡

唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)苄氧基甲基-2-氧代-乙基)异丁酰胺;和

2-氨基-N-(1-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-氧代-2-(3-氧代-3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基)-2-甲基-丙酰胺。

制备本文所述化合物的一些制备方法可能需要保护远端官能团(例如,式I前体中的伯胺、仲胺、羧基)。对这种保护的需要将取决于远端官能团的性质和该制备方法的反应条件。本领域技术人员易于确定对这种保护的需要。这种保护/脱保护方法的使用也是本领域技术人员的一般知识。对保护基及其用途的一般描述见 T. W. Greene, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, New York, 1991。

上述化合物的起始物和试剂也易于得到或可以用有机合成的常规方法由本领域技术人员容易地合成。例如,本文中所用的很多化合物与天然化合物有关,或可由其衍生,其中存在重大的科学重要性和商业需要,并因此很多这样的化合物可商购或在文献中报道,或者可通过文献中报道的方法由其它常规可得到的物质容易地制备。例如,这样的化合物包括前列腺素。

本领域的普通技术人员应意识到本发明的一些化合物具有至少一个不对称碳原子并因此为对映体或非对映异构体。通过本领域已知方法,例如,色谱和/或分级结晶,根据其物理化学性质的不同,可以将非对映异构体混合物分离为它们的单个非对映异构体。通过与适当光学活性化合物(如醇)反应将对映体混合物转变为非对映异构体混合物,将非对映异构体分离并将单个的非对映异构体转变(如,水解,包括化学水解方法和微生物脂酶水解方法,例如,酶催化水解)成相应的纯对映体,这样可将对映体分离。所有这些异构体,包括非对映异构体、对映体及其混合物都被认为是本发明的一部分。本发明的一些化合物也是阻转异构体(例如,取代的联芳基),并将其看作是本发明的一部分。

本发明的很多化合物，包括式 I 化合物、抗吸收剂、骨合成代谢剂、前列腺素激动剂/拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素和生长激素促分泌剂，是酸性的并与药用阳离子形成盐。本发明的一些化合物，包括式 I 化合物、抗吸收剂、骨合成代谢剂、前列腺素激动剂/拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素和生长激素促分泌剂，是碱性的并可与药用阴离子形成盐。所有的这些盐都在本发明范围内，并可以通过常规方法制备。例如，如果适当，可简单地通过与酸性和碱性物质通常以化学计量的比例接触，在水、非水或含部分水的介质中制备它们。如果适当，通过过滤、用非溶剂沉淀后过滤、蒸发溶剂或对于水溶液通过冻干回收这些盐。

此外，当本发明化合物，包括式 I 化合物、抗吸收剂、骨合成代谢剂、前列腺素激动剂/拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素和生长激素促分泌剂，形成水合物或溶剂化物时，它们也在本发明的范围内。

此外，本发明的化合物，包括式 I 化合物、抗吸收剂、骨合成代谢剂、前列腺素激动剂/拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素和生长激素促分泌剂，其所有前药都在本发明的范围内。

本发明的化合物、其前药及所述化合物和前药的药用盐都适于治疗用途，它们作为在脊椎动物，例如，哺乳动物，并特别是人中刺激骨形成并增加骨质的药剂。由于骨形成与骨质疏松和骨有关疾病的发展紧密相关，根据其对骨的作用，这些化合物、其前药及这所述化合物和所述前药的药用盐，预防、减缓和/或治愈了骨质疏松。

本发明化合物作为药物制剂在治疗脊椎动物，例如，哺乳动物（如人，特别是女性）患有的存在低骨质的病症（例如，骨质疏松）中的用途，在常规测定，包括体内测定、受体结合测定、环 AMP 测定和骨折愈合测定（所有都描述如下）中，通过本发明化合物的活性说明。体内测定（在本领域普通技术人员知识范围内作了适当改变）可用于测定本发明的其它合成代谢剂及前列腺素激动剂的活性。雌激

素激动剂/拮抗剂方案可用于测定特别是雌激素激动剂/拮抗剂以及其它抗吸收剂的活性(在本领域普通技术人员知识范围内作了适当改变)。如下所述的联合或依次治疗方案用于说明本文中描述的合成代谢剂(例如, 本发明的化合物)和抗吸收剂(例如, 雌激素激动剂/拮抗剂)的組合的用途。这些测定还为本发明的化合物(或本文中描述的其它合成代谢剂和抗吸收剂)的活性相互比较以及与其它已知化合物的活性进行比较提供了手段。这些比较的结果对于确定在脊椎动物, 例如, 哺乳动物, 包括人中治疗这些疾病的剂量水平是有利的。

合成代谢剂的体内测定

可以在无伤雄性或雌性大鼠、性激素缺乏雄性(睾丸切除)或雌性(卵巢切除)大鼠中, 试验骨合成代谢剂在刺激骨形成和增加骨质中的活性。

此实验中可以使用不同年龄(如 3 个月)的雄性或雌性大鼠。这些大鼠是无伤的或被去生殖腺(卵巢切除或睾丸切除), 并以不同剂量(如 1、3 或 10mg/kg/天)皮下注射或管饲 30 天前列腺素激动剂。在去生殖腺大鼠中, 在手术后第二天开始治疗(以防止骨损失), 或者在已发生骨损失时开始治疗(以恢复骨质)。在此实验中, 让所有大鼠自由饮水并食用市售的粒状饲料(Teklad Rodent Diet # 8064, Harlan Teklad, Madison, WI), 其中含 1.46%钙、0.99%磷和 4.96 IU/g 维生素 D₃。在处死前 12 和 2 天, 给所有大鼠皮下注射 10mg/kg 钙黄绿素。处死大鼠。测定下列终点:

股骨盐的测定:

从每只大鼠的尸体中移出右股骨并用双能 X-射线吸收比色法(DXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA)扫描, 其配有“局部高分辨率扫描”软件(Hologic Inc., Waltham, MA)。扫描区域为

5.08 × 1.902 cm, 分辨率为 0.0254 × 0.0127 cm, 扫描速度为 7.25mm/秒。分析股骨扫描图像并确定整个股骨(WF), 远端股骨干骺端(DFM), 股骨体(FS)和近端股骨(PF)的骨面积、骨盐含量(BMC)和骨盐密度(BMD)。

胫骨组织形态检测分析:

从尸体中移出右胫骨, 除去肌肉, 并切成 3 部分。将近端胫骨和胫骨体在 70% 乙醇中固定, 在乙醇浓度梯度中脱水, 在丙酮中脱脂, 然后埋植于甲基丙烯酸甲酯(Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY)中。

用 Reichert-Jung Polycut S 切片机将近端胫骨干骺端的正面部分切成 4 和 10 μ m 厚。4 μ m 切片用改良的 Masson's 三色染剂染色而 10 μ m 切片保持不染色。用得自每只大鼠的一个 4 μ m 和一个 10 μ m 切片进行网状骨组织形态检测。

用 Reichert-Jung Polycut S 切片机将胫骨体的横截面切为 10 μ m 厚。这些切片用于骨皮质组织形态检测分析。

网状骨组织形态检测:

将 Bioquant OS/2 组织形态检测系统(R&M Biometrics, Inc., Nashville, TN)用于近端胫骨干骺端(距生长面 - 骺接点 1.2 至 3.6mm)的次级骨松质的静态和动态组织形态检测。胫骨干骺端区域的第一个 1.2mm 需要忽略以便将检测限制在次级骨松质。4 μ m 切片用来确定与骨容积、骨结构和骨吸收有关的指数, 而 10 μ m 切片用来确定与骨形成和骨更新有关的指数。

I) 与小梁骨容积和结构相关的检测和计算:

(1) 总干骺端面积(TV, mm²): 距生长面 - 干骺接点 1.2 至 3.6mm 的干骺端面积。(2) 小梁骨面积(BV, mm²): 在 TV 中小梁骨的总面积。(3) 小梁骨周长(BS, mm): 小梁骨总周长。(4) 小梁骨

容积 (BV/TV, %): $BV/TV \times 100$. (5) 小梁骨数 (TBN, #/mm): $1.199/2 \times BS/TV$. (6) 小梁骨厚度 (TBT, μm): $(2000/1.199) \times (BV/BS)$. (7) 小梁骨缺口 (TBS, μm): $(2000/1.199) \times (TV-BV)$.

II) 有关骨吸收的检测和计算:

(1) 破骨细胞数 (OCN, #): 在总干骺端面积中的破骨细胞数. (2) 破骨细胞周长 (OCP, mm): 破骨细胞覆盖的小梁骨周长. (3) 破骨细胞数/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS . (4) 破骨细胞周长百分数 (% OCP, %): $OCP/BS \times 100$.

III) 有关骨形成和更新的检测和计算:

(1) 单 - 钙黄绿素标记的周长 (SLS, mm): 用一个钙黄绿素标记物标记小梁骨周长的总长度. (2) 双 - 钙黄绿素标记的周长 (DLS, mm): 用两个钙黄绿素标记物标记的小梁骨周长的总长度. (3) 内 - 标记的宽度 (ILW, μm): 两个钙黄绿素标记物之间的平均距离. (4) 矿化周长百分率 (PMS, %): $(SLS/2+DLS)/BS \times 100$. (5) 矿物附着率 (MAR, $\mu\text{m}/\text{天}$): $ILW/\text{标记间隔}$. (6) 骨形成速率/参考表面 (BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(SLS/2+DLS) \times MAR/BS$. (7) 骨更新速度 (BTR, %/y): $(SLS/2+DLS) \times MAR/BV \times 100$.

骨皮质组织形态检测:

将 Bioquant OS/2 组织形态检测系统 (R&M Biometrics, Inc., Nashville, TN) 用于胫骨体骨皮质的静态和动态组织形态检测. 检测总组织面积、骨髓腔面积、骨膜周长、内皮质周长、单标记的周长、双标记的周长和骨膜和内皮质表面的内标记宽度, 并计算骨皮质面积 (总组织面积 - 骨髓腔面积)、骨皮质面积百分数 (皮质面积/总组织面积 $\times 100$)、骨髓面积百分数 (骨髓腔面积/总组织面积 $\times 100$)、骨膜和内皮质百分标记的周长 [(单标记的周长/2 + 双标记的周长)/总周长 $\times 100$]、矿物附着率 (内标记宽度/间隔) 和骨形成速率

[矿物附着率 $\times$ [(单标记的周长/2+双标记的周长)/总周长].

统计学

可以用 StatView 4.0 软件包 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) 进行统计学计算。方差分析 (ANOVA) 检验后, 进行 Fisher's PLSD (Stat View, Abacus Concepts Inc., 1918 Bonita Ave, Berkeley, CA 94704-1014) 以比较组之间的不同。

在稳定地超表达重组人 EP₂ 和 EP₄ 受体的 293-S 细胞系中确定 cAMP 升高

代表人 EP₂ 和 EP₄ 受体的完整可读框的 cDNAs, 用基于公开的序列 (1, 2) 的低聚核苷酸引物并用得自初级人肾细胞 (EP₂) 或初级人肺细胞 (EP₄) 的 RNA 作为模板, 通过逆转录酶聚合酶链反应生成。cDNAs 被克隆进入 pcDNA3 (Invitrogen 公司, 3985B Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) 的多克隆位点, 并通过磷酸钙共沉淀用来转染 293-S 人胚肾细胞。将 G418 抗性集落扩增并检测特异性 [³H]PGE₂ 结合。显示了高水平的特异性 [³H]PGE₂ 结合的转染子通过 Scatchard 分析进一步定性以确定 PGE₂ 的 B_{max} 和 K_ds。用于化合物筛选的细胞系对于 PGE₂ (EP₂) 具有约 338400 受体每细胞而 K_d=12nM, 对于 PGE₂ (EP₄) 具有约 256400 受体每细胞而 K_d=2.9nM。在亲本 293-S 细胞中两种受体的组成表达可忽略不计。细胞保持于补充有胎牛血清 (最终浓度 10%) 和 G418 (最终浓度 700μg/ml) 的 RPMI 中。

在 293-S/EP₂ 和 293-S/EP₄ 细胞系中的 cAMP 反应通过以下方法测定: 在装有 1ml 缺乏钙离子和镁离子的 PBS 的培养瓶中经猛烈敲打使细胞脱附, 加入无血清的 RPMI 至最终浓度为 1×10^6 细胞/ml, 并加入 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX) 至最终浓度为 1mM。将 1ml 细胞悬浮液立即等分加入到各 2ml 带螺旋盖的微量离心管中并在 37

℃, 5% 二氧化碳, 相对湿度 95% 的条件下开盖温育 10 分钟。然后, 以 1:100 的稀释度将被测化合物加入到细胞中, 使得最终 DMSO 或乙醇的浓度为 1%。加入化合物后立即将这些试管盖上, 反转两次混合, 并在 37℃ 下温育 12 分钟。然后, 在 100℃ 温育 10 分钟将样品溶解并立即在冰上冷却 5 分钟。通过在 $1000 \times g$ 下离心 5 分钟使细胞碎片沉淀, 并将清澈的溶解液转移至新试管中。用商购的 cAMP 放射免疫检测试剂盒 RIA (NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 549 Albany St., Boston, MA 02118), 在将清澈的溶解液用 cAMP RIA 检测缓冲液(包装在试剂盒中)以 1:10 稀释后, 检测 cAMP 浓度。一般来说, 用 6-8 个浓度的被测化合物以 1 log 增量处理细胞。用线性回归分析对此剂量反应曲线的线性部分进行分析在计算机上进行 EC_{50} 计算。

参考文献

1. Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J. E. Faribairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. 和 Gil, D. W. 1994, 具有药理学限定的 EP_2 亚型特征的人前列腺素新受体的克隆, 分子药理学 (Mol. Pharmacology) 46: 213-220.

2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., 和 Adam, M. 1994, 人前列腺素 E_2 受体 EP_2 亚型的克隆、功能性表达和定性, 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) Vol 269, 16: 11873-11877.

与前列腺素 E_2 受体的结合测定

膜制备:

所有的操作在 4℃ 下进行。收获表达前列腺素 E_2 1 型 (EP_1)、2 型 (EP_2)、3 型 (EP_3) 或 4 型 (EP_4) 受体的转染细胞并以 2 百万细胞每

毫升悬浮于缓冲液 A[50mM Tris-HCl(pH7.4), 10mM 氯化镁, 1mM EDTA, 1mM Pefabloc 肽 (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN), 10 μ M 磷酰二肽 (Sigma, St. Louis, MO), 1 μ M 胃蛋白酶抑制剂 A 肽 (Sigma, St. Louis, MO), 10 μ M 弹性蛋白酶抑制剂肽 (Sigma, St. Louis, MO), 100 μ M 抗蛋白酶肽 (Sigma, St. Louis, MO)]。通过用 Branson 超声波仪 (Model#250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT), 以两次 15 秒的猝发进行超声处理将细胞溶解。未溶解的细胞和碎片通过以 100 $\times$ g 离心 10 分钟除去。然后通过 45000 $\times$ g 离心 30 分钟收集膜。将颗粒状的膜以 3-10mg 蛋白每毫升再悬浮, 蛋白浓度用 Bradford 的方法 [Bradford, M., 分析生物化学 (Anal. Biochem.), 72, 248 (1976)] 测定。然后将再悬浮的膜在 -80 $^{\circ}$ C 冷冻保存备用。

结合测定:

将上述制备的冷冻膜解冻并在上述缓冲液 A 中稀释为 1mg 蛋白每毫升。将 1 个体积的膜制剂与 0.05 体积的被测化合物或缓冲液以及 1 个体积的在缓冲液 A 中的 3nM ^{3} H-前列腺素 E₂ (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) 合并。将此混合物 (总体积 205 μ l) 在 25 $^{\circ}$ C 下温育 1 小时。然后, 通过 GF/C 玻璃纤维过滤器 (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) 过滤用 Tomtec 收集器 (Model Mach II/96, Tomtec, Orange, CT) 收集膜。用过滤器收集与 ^{3} H-前列腺素 E₂ 结合的膜, 同时缓冲液和未结合的 ^{3} H-前列腺素 E₂ 通过过滤器弃去。然后将每个样品用 3ml [50mM Tris-HCl(pH7.4), 10mM 氯化镁, 1mM EDTA] 洗涤 3 次。再于微波炉中加热将过滤器干燥。为了测定与膜结合的 ^{3} H-前列腺素的量, 将干燥的过滤器置于装有闪烁液的塑料袋中并在 LKB 1205 Betaplate 读数器 (Wallac, Gaithersburg, MD) 中计数。由置换 50% 的特异性结合的 ^{3} H-前列腺素 E₂ 所需要的被测化合物的浓度确定 IC₅₀。

全长的 EP₁ 受体的制备公开于 Funk 等, 生物化学杂志 (Journal

of Biological Chemistry), 1993, 268, 26767-26772。全长的 EP₂ 受体的制备公开于 Regan 等, 分子药理学 (Molecular Pharmacology), 1994, 46, 213-220。全长的 EP₃ 受体的制备公开于 Regan 等, 英国药理学杂志 (British Journal of Pharmacology), 1994, 112, 337-385。全长的 EP₄ 受体的制备公开于 Bastien, 生物化学杂志 (Journal of Biological Chemistry), 1994, 269, 11873-11877。这些全长受体用于制备表达 EP₁、EP₂、EP₃ 和 EP₄ 受体的 293S 细胞。

表达人 EP₁、EP₂、EP₃ 或 EP₄ 前列腺素 E₂ 受体的 293S 细胞按照本领域技术人员已知的方法生成。一般来说, 相应于公开的全长受体的 5' 和 3' 末端的 PCR (聚合酶链反应) 引物按照上述公开的熟知方法制备并用于 RT-PCR 反应, 其中使用得自人肾 (EP₁)、人肺 (EP₂)、人肺 (EP₃) 或人淋巴细胞 (EP₄) 来源的总 RNA。PCR 产物由 TA 突出端方法克隆进入 pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 并由 DNA 测序鉴定克隆的受体。

用克隆的受体在 pcDNA3 中通过电穿孔法转染 293S 细胞 (Mayo, 西北大学, 生物化学系 (Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.))。在用 G418 选择转染的细胞后, 建立表达该受体的稳定的细胞系。

在全细胞 ³H-PGE₂ 结合测定后用未标记的 PGE₂ 作为竞争剂选择表达最大数量受体的克隆细胞系。

骨折愈合测定

测定系统给药后对骨折愈合的作用

骨折技术:

用氯胺酮麻醉 3 月龄的 Sprage-Dawley 大鼠。在右胫骨或股骨的近端部分的前正中部分上切 1cm 的口。下面描述了胫骨手术技术。将此切割进行到骨, 并在距胫骨粗隆的远端部分 4mm, 距前嵴 2mm 处钻

一个 1mm 孔。用 0.8mm 不锈钢管(最大负荷 36.3N, 最大硬度 61.8N/mm, 在与骨同样条件下检测)进行髓内插钉术。不进行髓腔扩孔。通过三点弯曲用特殊设计的带钝爪的可调钳在胫腓接合处以上 2mm 制造与标准接近的骨折。为了减少软组织损伤, 注意不要将骨折错位。将皮肤用单层尼龙缝线缝合。手术是在无菌条件下进行的。插钉后立即对所有骨折放射拍照, 排除所有骨折超出了特定骨干区或钉子易位的大鼠。将剩下的动物随机分为下列组, 骨折愈合试验的每个时间点每个亚组有 10-12 只动物。第一组每天以 1ml/大鼠管饲载体(水:100% 乙醇 = 95:5), 而其它每天管饲 0.01 至 100mg/kg/天被测化合物(1ml/大鼠), 管饲 10、20、40 和 80 天。

在第 10、20、40 和 80 天, 将每组 10-12 只动物用氯胺酮麻醉并通过放血处死。通过解剖移出两个胫腓骨并除去所有的软组织。将得自每组中 5-6 只大鼠的骨保存于 70% 乙醇中以进行组织学分析, 得自每组另 5-6 只大鼠的骨保存于缓冲的 Ringer's 溶液中(+℃, pH7.4), 以进行放射拍照和生物力学试验。

组织学分析:

对骨折骨的组织学分析方法已由 Mosekilde 和 Bak 在先公开(生长激素对大鼠骨折愈合的作用: 组织学描述, 骨 (Bone), 14: 19-27, 1993)。简言之, 距骨折线每侧 8mm 锯骨折边, 未脱钙埋植于甲基丙烯酸甲酯中, 并在 Reichert-Jung Polycut 切片机上切为 8 μ m 厚的前部切片。将 Masson-三色染色的中前切片(包括胫骨和腓骨)用于目测在治疗和不治疗的情况下细胞和组织对骨折愈合的反应。天狼星红染色的切片用来显示骨痂结构的特点并在骨折位点区分编织骨和板层骨。进行下列检测: (1) 骨折缝: 检测骨折的骨皮质末端之间最短的距离, (2) 骨痂长度和骨痂直径, (3) 骨痂的总骨容积区域, (4) 在骨痂区域每单位面积组织中的骨组织, (5) 骨痂中的纤维组织及 (6) 骨痂中的软骨区域。

生物力学分析：

生物力学分析方法已由 Bak 和 Andreassen 先期公开(衰老对大鼠骨折愈合的作用, *Calcif Tissue Int* 45: 292-297, 1989)。简言之, 在生物力学试验前对所有骨折进行放射拍照。通过破坏性三或四点弯曲方法分析骨折愈合的机械性质。检测最大负荷、硬度、最大负荷时的能量、最大负荷时的挺度和最大应力。

测定局部给药后对骨折愈合的作用

骨折技术：

本实验中使用麻醉的雌性或雄性小猎犬, 年龄约 2 岁。通过在三点弯曲中慢慢连续负载制造横向桡骨骨折, 如 Lenehan 等所述(Lenehan, T.M.; Balligand, M; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: EHPD 对狗骨折愈合的作用, *J Orthop Res* 3: 499-507, 1985)。将金属线从骨折点引出以确保骨的完全的解剖破坏。此后, 通过由缓释颗粒转运的化合物的缓释或以适宜的制剂如糊状凝胶溶液或悬浮液施用这些化合物 10、15 或 20 周, 将前列腺素激动剂局部输送到骨折点。

组织学分析：

对骨折骨的组织学分析方法已由 Peter 等先期公开(Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A.: 阿仑膦酸盐对狗骨折愈合和骨改形的作用, *J. Orthop. Res.* 14: 70-74, 1996)以及 Mosekilde and Bak 的(生长激素对大鼠骨折愈合的作用: 组织学描述, 骨 (Bone), 14: 19-27, 1993)。简言之, 处死后, 距骨折线每侧 3mm 锯骨折边, 未脱钙埋植于甲基丙烯酸甲酯中, 并在 Reichert-Jung Polycut 切片机上切为 8 μ m 厚的前部切片。用 Masson-三色染色的中前切片(包括胫骨和腓骨)用于目测在治疗和不治疗的情况下细胞和组织对骨折愈合的反应。天狼

星红染色的切片用来显示骨痂结构的特点并在骨折位点区分编织骨和板层骨。进行下列检测：(1) 骨折缝：检测骨折的骨皮质末端之间最短的距离，(2) 骨痂长度和骨痂直径，(3) 骨痂的总骨容积区域，(4) 在骨痂区域每单位面积组织中的骨组织，(5) 骨痂中的纤维组织及(6) 骨痂中的软骨区域。

生物力学分析：

生物力学分析方法已由 Bak 和 Andreassen(衰老对大鼠骨折愈合的作用, *Calcif Tissue Int* 45: 292-297, 1989) 和 Peter 等(Peter, C. P.; Cook, W. O.; Nunamaker, D. M.; Provost, M. T.; Seedor, J. G.; Rodan, G. A.: 阿仑膦酸盐对狗骨折愈合和骨改形的作用, *J. Orthop. Res.* 14: 70-74, 1996) 先期公开。简言之, 在生物力学试验前对所有骨折进行放射拍照。通过破坏性三或四点弯曲方法分析骨折愈合的机械性质。检测最大负荷、硬度、最大负荷时的能量、最大负荷时的挺度和最大应力。

雌激素激动剂/拮抗剂方案

雌激素激动剂/拮抗剂是一类抑制骨更新并预防雌激素缺乏引起的骨损失的化合物。卵巢切除大鼠骨损失模型已被广泛用作绝经后骨损失的模型。用此模型, 人们可以检测雌激素激动剂/拮抗剂化合物预防骨损失和抑制骨吸收的功效。

这些实验中使用不同年龄(如 5 月龄)的 Sprague-Dawley 雌性大鼠(Charles River, Wilmington, MA)。在实验期内, 将这些大鼠单个关在 20 厘米 × 32 厘米 × 20 厘米的笼中。让所有大鼠自由饮水并食用市售的粒状饲料(Agway ProLab 3000, Agway County Food, Inc., Syracuse, NY), 其中含 0.97%钙、0.85%磷和 1.05 IU/g 维生素 D₃。

在一定时间(如 4 周)内, 对一组大鼠(8 至 10 只)进行假手术并

用载体(10%乙醇和90%盐水, 1ml/天)口服处理, 而其余大鼠双侧卵巢切除(OVX)并用载体(口服)、 17β -雌二醇(Sigma, E-8876, E_2 , 30 μ g/kg, 每天皮下注射)或雌激素激动剂/拮抗剂(如屈洛昔芬每天口服 5、10 或 20mg/kg)处理。在处死前 12 和 2 天, 给所有大鼠皮下注射 10mg/kg 钙黄绿素(荧光染料骨标记物)以检查骨组织的动力学变化。治疗 4 周后, 处死大鼠并尸解。检测以下终点:

体重增加:

尸解时体重减去手术时的体重。

子宫重量和组织学:

尸解时, 从每只大鼠中移出子宫, 并立即称重。此后, 对此子宫进行组织学检查, 例如, 子宫横截面组织面积、基质厚度和腔上皮厚度。

总血清胆固醇:

通过心脏穿刺得到血液并使之在 4℃凝集, 然后以 2000g 离心 10 分钟。用高效胆固醇量热测定(Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN)分析血清样品中的总血清胆固醇。

股骨盐的测定:

从每只大鼠的尸体中移出右股骨并用双能 X-射线吸收比色法(DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA)扫描, 其配有“局部高分辨率扫描”软件(Hologic Inc., Waltham, MA)。扫描区域为 5.08 × 1.902 cm, 分辨率为 0.0254 × 0.0127 cm, 扫描速度为 7.25mm/秒。分析股骨扫描图像并确定整个股骨(WF)、远端股骨干骺端(DFM)、股骨体(FS)和近端股骨(PF)的骨面积、骨盐含量(BMC)和骨密度(BMD)。

近端胫骨干骺端网状骨组织形态检测分析:

从尸体中移出右胫骨, 除去肌肉, 并切成3部分。将近端胫骨和胫骨体在70%乙醇中固定, 在乙醇浓度梯度中脱水, 在丙酮中脱脂, 然后埋植于甲基丙烯酸甲酯(Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY)中。用Reichert-Jung Polycut S切片机将近端胫骨干骺端的正面部分切成4和10 μm 厚。用得自每只大鼠的一个4 μm 和一个10 μm 切片进行网状骨组织形态检测。4 μm 切片用改良的Masson's三色染剂染色而10 μm 切片保持不染色。

将Bioquant OS/2组织形态检测系统(R&M Biometrics, Inc., Nashville, TN)用于近端胫骨干骺端(距生长面-骺接点1.2至3.6mm)的次级骨松质的静态和动态组织形态检测。胫骨干骺端区域的第一个1.2mm需要忽略以便将检测限制在次级骨松质。4 μm 切片用来确定与骨容积、骨结构和骨吸收有关的指数, 而10 μm 切片用来确定与骨形成和骨更新的指数。

I. 与小梁骨容积和结构相关的检测和计算:

1. 总干骺端面积(TV, mm^2): 距生长面-骺接点1.2至3.6mm的干骺端面积。

2. 小梁骨面积(BV, mm^2): 在TV中小梁骨的总面积。

3. 小梁骨周长(BS, mm): 小梁骨总周长。

4. 小梁骨容积(BV/TV, %): $\text{BV/TV} \times 100$ 。

5. 小梁骨数(TBN, #/mm): $1.199/2 \times \text{BS/TV}$ 。

6. 小梁骨厚度(TBT, μm): $(2000/1.199) \times (\text{BV/BS})$ 。

7. 小梁骨缺口(TBS, μm): $(2000/1.199) \times (\text{TV}-\text{BV})$ 。

II. 有关骨吸收的检测和计算:

1. 破骨细胞数(OCN, #): 在总干骺端面积中的破骨细胞数。

2. 破骨细胞周长(OCP, mm): 破骨细胞覆盖的小梁骨周长。

3. 破骨细胞数/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS 。

4. 破骨细胞周长百分数(% OCP, %): $\text{OCP/BS} \times 100$ 。

III. 有关骨形成和更新的检测和计算:

1. 单一钙黄绿素标记的周长(SLS, mm): 用一个钙黄绿素标记物标记的小梁骨周长的总长度。
2. 双-钙黄绿素标记的周长(DLS, mm): 用两个钙黄绿素标记物标记的小梁骨周长的总长度。
3. 内-标记的宽度(ILW, μm): 两个钙黄绿素标记物之间平均距离。
4. 矿化周长百分率(PMS, %): $(\text{SLS}/2 + \text{DLS})/\text{BS} \times 100$ 。
5. 矿物附着率(MAR, $\mu\text{m}/\text{天}$): $\text{ILW}/\text{标记间隔}$ 。
6. 骨形成速率/参考表面(BFR/BS, $\mu\text{m}^2/\text{d}/\mu\text{m}$): $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BS}$ 。
7. 骨更新速度(BTR, %/y): $(\text{SLS}/2 + \text{DLS}) \times \text{MAR}/\text{BV} \times 100$ 。

统计学

可以用 StatView 4.0 软件包 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) 进行统计学计算。方差分析 (ANOVA) 检验后, 进行 Fisher's PLSD (Stat View, Abacus Concepts Inc., 1918 Bonita Ave, Berkeley, CA 94704-1014) 以比较组之间的不同。

联合及依次治疗方案

下列方案当然可由本领域技术人员改变。例如, 可以使用无伤雄性或雌性大鼠、缺乏性激素的雄性(睾丸切除)或雌性(卵巢切除)大鼠。此外, 此实验中可以使用不同年龄(如 12 月龄)的大鼠。大鼠可以是无伤的或被阉割(卵巢切除或睾丸切除), 并以不同剂量(如 1, 3 或 6mg/kg/天), 在一定时期(如两周至两个月)内, 施用合成代谢剂如本发明的化合物, 并随后以不同剂量(如 1、5、10mg/kg/天), 在一定时期(如两周至两个月)内, 施用抗吸收剂如屈洛昔芬, 或以不

同剂量,在一定时期(两周至两个月)内,联合施用骨合成代谢剂和抗吸收剂。对于阉割的大鼠,在手术后第二天可以开始治疗(为了防止骨损失),或在已发生骨损失时治疗(为了恢复骨质)。

用氯胺酮麻醉处死大鼠。检测以下终点。

股骨盐检测按照雌激素激动剂/拮抗剂方案中所述进行。

腰椎骨盐测定:

在麻醉大鼠中用配有“局部高分辨率扫描”软件(Hologic Inc., Waltham, MA)的双能 X-射线吸收比色法(QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, MA)检测整个腰椎骨和六个腰椎(LV1-6)中的每一个的骨面积、骨盐含量(BMC)和骨盐密度(BMD)。通过注射(i.p.)1ml/kg 氯胺酮/甲苄噻嗪(比例为 4:3)的混合物麻醉大鼠,然后将大鼠置于平台上。扫描区域为 6×1.9 cm,分辨率为 0.0254×0.0127 cm,扫描速度为 7.25mm/秒。可得到整个腰椎的扫描图像并进行分析。测定骨面积(BA)和骨盐含量(BMC),并计算整个腰椎和六个腰椎(LV1-6)中的每个的骨盐密度(MBC 除以 BA)。

按照上面对雌激素激动剂/拮抗剂方案所述进行近端胫骨干骺端网状骨组织形态测定分析。

按照上面对雌激素激动剂/拮抗剂方案所述进行有关小梁骨容积的检测和计算。此外,按照上面对雌激素激动剂/拮抗剂方案所述进行有关骨吸收的检测和计算。另外,按照上面对雌激素激动剂/拮抗剂方案所述进行有关骨形成和更新的检测和计算。此外,按照上面对雌激素激动剂/拮抗剂方案所述的统计学操作分析所得数据。

肾再生测定

通过前列腺素 E_2 (PGE_2)或前列腺素激动剂在野生型 293S 细胞和用 EP_2 转染的 293S 细胞中诱发骨形态形成蛋白 7(BMP-7)的能力,研

究在肾再生中前列腺素激动剂的作用。

方法：

293S 和 EP2 293S 细胞生长于 Dulbecco's 改良 Eagle 培养基 (DMEM, Gibco, BRL; Gaithersburg, MD)。用 PGE₂ 或前列腺素激动剂处理前一天, 以 1.5×10^6 细胞/10 厘米皿的密度平板培养细胞。一般在约 16 至 24 小时后, 在存在或不存在载体 (DMSO)、PGE₂ (10^{-6} M) 或前列腺素拮抗剂 (10^{-6} M) 的条件下, 用 OptiMEM (Gibco, BRL; Gaithersburg, MD) 将单层细胞洗涤一次, 随后加入 10ml OptiMEM/皿。收集细胞并在 8、16 和 24 小时提取 RNA。对总 RNA (20mg/泳道) 的 Northern 印迹分析通过用 ³²P-标记的 BMP-7 探针探查这些印迹进行。通过与 ³²P-标记的 18s 核糖体 RNA 探针杂交将印迹的 RNA 负荷正常化。PGE₂ 和前列腺素激动剂以时间依赖的方式诱发在 EP₂ 293S 细胞中的 BMP-7 表达。表达的这种诱发一般在亲本细胞系中观察不到。BMP-7 在肾再生中的已知作用及前列腺素激动剂以时间和受体特异性方式诱发 BMP-7 在 293S 肾细胞中表达的能力表明了前列腺素激动剂在肾再生中的作用。

本发明的化合物可以通过系统和/或局部转运本发明化合物的任何方法 (例如, 在骨折位点、截骨术或矫形手术) 施用本发明的化合物。这些方法包括口服、非肠道、十二指肠内等途径。一般来说, 本发明的化合物口服给药, 但是可以使用非肠道给药 (例如, 静脉、肌肉、透皮、皮下、直肠或髓内给药), 例如, 当口服对于靶向不适当或患者不能摄入药物时。

通过局部施用 (例如, 在骨折或截骨术位点) 用于治疗 and 促进骨折和截骨术愈合的本发明的化合物或其组合物。例如, 或者通过在软骨生长面上注射存在于适当溶剂 (例如, 油性溶剂如花生油) 中的化合物, 或对于开放性手术, 通过将存在于适当载体或稀释剂如骨蜡、去矿化骨粉、聚合骨粘固粉、骨密封剂等中的这些化合物局部施用将本发明的化合物施用于骨折或截骨术位点。或者, 可以通过

将此化合物在适当的载体或稀释剂中的溶液或分散液施用于在矫形手术中常规使用的固体或半固体植入物的(例如涤纶网、凝胶泡沫和带接头的骨(kiel bone)或假体)的表面, 或将其掺入植入物中完成局部施用。

本发明的化合物还可以在适当载体或稀释剂中与上述一种或多种合成代谢剂或骨抗吸收剂组合局部施用于骨折或截骨术部位。

本发明范围内的这些组合可同时给药, 或以任何顺序依次给药, 或以在药用载体或稀释剂中含上述式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及上述第二种化合物的独立药物组合物的方式给药。

例如, 骨合成代谢剂可以单独或与抗吸收剂组合三个月至三年用于本发明, 随后单独使用抗吸收剂三个月至三年, 可选择性地重复整个治疗周期。或者, 例如, 骨合成代谢剂可单独或与抗吸收剂组合使用三个月至三年, 随后在患者的余生中单独使用抗吸收剂。例如, 在优选的给药方式中, 上述式 I 的化合物、或其前药或所述化合物或所述前药的药用盐可以每天给药一次, 而上述第二种化合物(例如, 雌激素激动剂/拮抗剂)可以以单剂量或多剂量每天给药。或者, 例如, 在另一个优选的给药方式中, 这两种化合物可以依次给药, 其中上述式 I 的化合物、或其前药或所述化合物或所述前药的药用盐可以每天给药一次, 其给药时间足以将骨质提高到高于骨折阈值的水平(世界卫生组织“骨折危险性评价及其对绝经后骨质疏松筛选中的应用(1994)。世界卫生组织研究小组的报告。世界卫生组织技术系列 843”), 随后如上所述施用第二种化合物(例如, 雌激素激动剂/拮抗剂), 每天单剂量或多剂量给药。优选上述第一种化合物以快速给药形式如口服每天给药一次。

在任何情况下, 化合物给药的量和时间, 当然依赖于被治疗对象、病情的严重性、给药的方式和主治医师的诊断。因此, 由于患者与患者的不同, 下面给出的剂量是原则性的, 且医生考虑对患者的可行性, 可确定达到治疗效果(如骨质增加)的药物剂量。考虑到需要治

疗的程度，医生必须平衡多种因素如骨质的起始水平、患者的年龄、先前存在疾病的出现以及其它疾病的出现(例如，心血管疾病)。

一般来说，本发明的化合物的用量足以将骨质提高到高于骨折阈值水平(详见上文中引用的世界卫生组织研究)。

总之，如上所述用于本发明的合成代谢剂的有效剂量为 0.001 至 100mg/kg/天，优选 0.01 至 50 mg/kg/天。

下面提供了对于不同抗吸收剂的优选剂量。

抗吸收剂用量是通过其作为骨损失抑制剂的活性来确定的。此活性通过单一化合物的药代动力学及其在上述方案(如雌激素激动剂/拮抗剂方案)中抑制骨损失的最小对最大有效剂量来确定。

一般来说，抗吸收剂的有效剂量为约 0.001 mg/kg/天至约 20 mg/kg/天。

一般来说，孕激素的有效剂量为约 0.1 至 10mg 每天；优选剂量为约 0.25 至 5mg 每天。

一般来说，多磷酸盐的有效剂量通过其作为标准测定中骨吸收抑制剂的药效确定。

一些多磷酸盐的日给药剂量范围为约 0.001 mg/kg/天至约 20 mg/kg/天。

一般来说，用于本发明治疗中，例如，用于本发明的骨吸收治疗的本发明的雌激素激动剂/拮抗剂的有效剂量为 0.01 至 200 mg/kg/天，优选 0.5 至 100 mg/kg/天。

具体地讲，屈洛昔芬的有效剂量为 0.1 至 40 mg/kg/天，优选 0.1 至 5 mg/kg/天。

具体地讲，雷洛昔芬的有效剂量为 0.1 至 100 mg/kg/天，优选 0.1 至 10 mg/kg/天。

具体地讲，他莫昔芬的有效剂量为 0.1 至 100 mg/kg/天，优选 0.1 至 5 mg/kg/天。

具体地讲，2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]噻吩-6-醇的有效剂量是 0.001 至 1mg/kg/天。

具体地讲，下列药物的有效剂量：

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

(-)-顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

顺-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；

顺-1-(6'-(吡咯烷基乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢化萘；

1-(4'-(吡咯烷基乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉；

顺-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇；或

1-(4'-(吡咯烷基乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉

为 0.0001 至 100 mg/kg/天，优选 0.001 至 10 mg/kg/天。

具体地讲，4-羟基他莫昔芬的有效剂量为 0.0001 至 100 mg/kg/天，优选 0.001 至 10 mg/kg/天。

本发明的化合物一般以药物组合物的形式给药，其中含有至少一种本发明的化合物及药用载体或稀释剂。因此，本发明的化合物可以单独或一起以任何常规口服、非肠道、直肠或透皮制剂的形式给药。

口服给药的药物组合物可以是溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂等形式。片剂含有多种赋形剂如枸橼酸钠、碳酸钙和磷酸钙、多种崩解剂如淀粉并优选马铃薯或木薯淀粉、某些复合硅酸盐、粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，对于制片来说，润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石经常是非常有利的。相似类型的固体组分在软或硬明胶胶囊中也用作填充剂；此方面优选物质还包括乳糖以及高分子量聚乙二醇。当口服给药需要

的是含水悬浮液和/或酞剂时，本发明的化合物可以与多种甜味剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油和其多种混合形式混合。

对于非肠道给药，可以使用芝麻油或花生油或含水丙二醇溶液，以及相应水溶性盐的无菌水溶液。如果需要，这些水溶液可以适当地缓冲，并且该液体稀释剂先变成与足够的生理盐水或葡萄糖等渗。这些水溶液特别适用于静脉、肌肉、皮下和腹膜内注射。就此而言，所用无菌含水介质都是可通过本领域技术人员熟知的标准技术容易得到的。

对于透皮(例如局部)给药，制备稀无菌水溶液或部分含水溶液(一般浓度为约0.1%至5%)，或类似于上述非肠道给药溶液。

用一定量的活性组分制备不同药物组合物的方法对本领域技术人员来说是已知的，或基于本公开是显而易见的。例如制备药物组合物的方法，见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15版(1975)。

本发明的药物组合物可以含有0.1%-95%的本发明化合物(一种或多种)，优选1%-70%。在任何情况下，所用组合物或制剂将含有治疗接受治疗的对象所患有的疾病/病症如骨疾病有效量的本发明化合物(一种或多种)。

因为本发明的一个方面涉及通过可以单独给药的活性组分的联合治疗增加和维持骨质，因此，本发明还涉及在试剂盒中将独立的药物组合物组合在一起。该试剂盒包括两个独立的药物组合物：式I的化合物、或其前药或所述化合物或所述前药的药用盐以及上述第二种化合物。该试剂盒包括用于装独立的组合物的容器，如独立的瓶或可分的箔片包装，但是，这些独立的组合物也可以包含在单一的、不可分的容器中。该试剂盒一般包括这些独立组分的使用说明。当这些独立组分优选以不同剂型(例如，口服和非肠道)给药、以不同的给药间隔给药时或当有必要由主治医师确定此组合中各组分的用量时，该试剂盒是特别有利的。

该试剂盒的实例是所谓的凸泡包装(blister pack)。凸泡包装是包装工业中熟知的并广泛用于包装药物的单位剂型(片剂、胶囊等)。凸泡包装一般由较硬物薄片和覆盖在其上的一层箔片组成,该箔片优选为透明塑料箔。在包装过程中在塑料箔片中形成凹穴。此凹穴的大小和形状同被包装的片剂或胶囊。接着,将片剂或胶囊放置在凹穴中并将较硬物薄片密封于塑料箔片表面,在凹穴形成的相反方向。结果,片剂或胶囊被密封于塑料箔片和薄片之间。优选薄片的强度使得通过用手施压于凹穴可以将片剂或胶囊从凸泡包装中取出,此时在该薄片上的凹穴位置形成开口。通过所述开启可取出片剂或胶囊。

可能需要在试剂盒上提供备忘录,例如,毗邻片剂或胶囊写明数目,其中该数目相应于应摄入此剂型的治疗方案的天数。这种备忘录的另一个实例是印在卡片上的日历,例如,“第一周,星期一、星期二等,第二周,星期一、星期二……”等。备忘录的其它变化形式是显而易见的。“日剂量”可以是单一片剂或胶囊,或者在当天服用的若干片剂或胶囊。另外,式 I 的化合物、或其前药或所述化合物或所述前药的药用盐的日剂量可以由一个片剂或胶囊组成,而第二种化合物的日剂量可以由几个片剂或胶囊组成,反之亦然。此备忘录应反映此内容。

在本发明的另一个特定实施方案中,提供了按照其用途次序一次分配日剂量的分配器。优选,该分配器装有备忘录,以便进一步有利于对该治疗方案的依从。此备忘录的一个实例是机械计数器,其指明了已经分配的日服药次数。此备忘录的另一个实例是与液晶读出装置耦合的电池驱动的微片存储器,或语音提示信号,例如,其读出已服用最后日剂量的日期和/或提醒人们何时要服用下一个剂量。

本发明的化合物单独或以互相之间联合或者与其它化合物联合的形式,一般以方便的制剂形式给药。下列制剂实施例只是举例说明,而不是以限制本发明的范围为目的。

在下列制剂中，“活性组分”指本发明的化合物(一种或多种)。

制剂 1：明胶胶囊

用下列组分制备硬明胶胶囊：

组分	量(mg/胶囊)
活性组分	0.25-100
淀粉, NF	0-650
淀粉可流动粉末	0-50
硅氧烷流体, 350 厘沱	0-15

用下列组分制备片剂：

制剂 2：片剂

组分	量(mg/片)
活性组分	0.25-100
微晶纤维素	200-650
煅制二氧化硅	10-50
硬脂酸	5-15

将这些组分混合并压制为片剂。

或者，各含 0.25-100mg 活性组分的片剂制备如下：

制剂 3：片剂

组分	量(mg/片)
活性组分	0.25-100
淀粉	45
微晶纤维素	35

聚乙烯吡咯烷酮 (10% 水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

将活性组分、淀粉和纤维素通过 45 号筛目美国筛并彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合，然后通过 14 号筛目美国筛。所得颗粒在 50-60℃ 下干燥并通过 18 号筛目美国筛。将羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁和滑石先通过 60 号美国筛，然后加入到上述颗粒中，混合后，在制片机上压制为片剂。

每 5ml 剂量各含 0.25-100mg 活性组分的悬浮剂制备如下：

制剂 4：悬浮剂

组分	量 (mg/5ml)
活性组分	0.25-100mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
矫味剂	适量
着色剂	适量
纯水加至	5ml

将活性组分通过 45 号筛目美国筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆彻底混合形成光滑的膏。将苯甲酸溶液、矫味剂和着色剂用一些水稀释并搅拌下加入。然后，加入足量的水到所需的体积。

含下列组分的气雾剂溶液制备如下：

制剂 5：气雾剂

组分	量(%重量)
活性组分	0.25
乙醇	25.75
推进剂 22(氯代二氯代甲烷)	70.00

将活性组分与乙醇混合并将此混合物加入到部分抛射剂中，冷却至 30℃，并转移至填充装置中。然后，将所需量加入到不锈钢容器中并用剩余的推进剂稀释。再将阀装在容器上。

栓剂制备如下：

制剂 6：栓剂

组分	量(mg/栓剂)
活性组分	250
饱和脂肪酸甘油酯	2,000

将活性组分通过 60 号筛目美国筛并悬浮于先已用最小需要热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后，将此混合物倒入 2g 容量的栓剂模中并放置冷却。

静脉用制剂制备如下：

制剂 7：静脉用溶液

组分	量
活性组分	20mg
等渗生理盐水	1,000ml

将上述组分的溶液给患者静脉使用，速度为每分钟约 1ml。

上述活性组分也可以是制剂的联合。

本文中，缩写“Me”，“Et”，“iPr”，“Tf”，“Bu”，“Ph”，“EDC”

和“Ac”分别为术语“甲基”、“乙基”、“异丙基”、“三氟甲磺酸基”、“丁基”、“苯基”、“1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳化二亚胺盐酸盐”和“乙酰基”。

总实验方法

除非特别说明，所有反应都在惰性气氛如氮气(N₂)中进行。

NMR 光谱在 Varian XL-300(Varian Co., Palo Alto, California)、Bruker AM-300 光谱仪(Bruker Co., Billerica, Massachusetts)或 Varian Unity 400 中，在约 23℃，对于质子在 300 或 400MHz 而对于碳核在 75.4 MHz。化学位移以相对于三甲基硅烷低磁场的 ppm 表示。峰形表示如下：s，单峰；d，双重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；bs=宽单峰。共振指定为在独立 NMR 实验中不出现的变化，其中样本在相同溶剂中与几滴 D₂O 一起振摇。气压化学电离(APCI)质谱在 Fisons Platform II 分光计上得到。化学电离质谱在 Hewlett-Packard 5989 仪(Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California)(氮电离，PBMS)得到。其中观察到含氯或溴离子的强度用预期强度比例描述(对于含 ³⁵Cl/³⁷Cl 离子约 3:1，而对于含 ⁷⁹Br/⁸¹Br 离子约 1:1)，且只给出了低质量离子的强度。

柱色谱用 Baker Silica Gel(40μm)(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)或 Silica Gel 60(EM Sciences, Gibbstown, N.J.)，在玻璃柱中，在低氮气压下进行。径向色谱法用 Chromatotron[®](7924T 型，Harrison Research)进行。中压色谱在 Flash 40 Biotage System(Biotage Inc., Dyax Corp., Charlottesville, Virginia)进行。除非特别说明，所用试剂是商购的。二甲基甲酰胺、2-丙醇、乙腈、甲醇、四氢呋喃和二氯甲烷，作为反应溶剂时，是无水级的，由 Aldrich 化学公司(Milwaukee, Wisconsin)供给。术语“浓缩”和“共蒸发”指在水抽真空旋转蒸发器中用低于 45℃ 的温浴除去溶剂。在“0-20℃”或“0-25℃”下进行的反应，开始在处于绝缘冰浴中的容器中

冷却，在几小时内允许升温至室温。缩写“min”和“h”分别表示“分钟”和“小时”。

实施例 1

7 - ((4-丁基 - 苄基) - (吡啶 - 3 - 磺酰基) - 氨基) - 庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7 - (4 - 丁基 - 苄基氨基) - 庚酸甲酯

将制备例 1 制备的 7 - 氨基 - 庚酸甲酯盐酸盐 (1.12g, 5.9mmol)、4 - 丁基 - 苯甲醛 (0.915g, 5.65mmol) 和三乙胺 (0.83ml, 5.98mmol) 在 20ml 甲醇中在室温下搅拌 3 小时。冷却至 0℃ 后，加入硼氢化钠 (0.342g, 9.04mmol) 并将此反应在室温下搅拌 15 分钟。用 1:1 碳酸氢钠:水将此反应混合物停止反应并真空除去甲醇。用二氯甲烷稀释所得残余物并用水和盐水洗涤此有机溶液，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到步骤 A 的标题化合物 (1.4g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.38 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.25-1.40 (m, 6H), 0.85 (t, 3H); MS 306 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

7 - ((4-丁基 - 苄基) - (吡啶 - 3 - 磺酰基) - 氨基) - 庚酸甲酯

将实施例 1 步骤 A 制备的 7 - (4 - 丁基 - 苄基氨基) - 庚酸甲酯 (0.10g, 0.33mmol)、N,N - 二异丙基乙胺 (0.85g, 0.66mmol) 和制备例 2 制备的吡啶 - 3 - 磺酰基氯盐酸盐 (0.070g, 0.33mmol) 在 3ml 二氯甲烷中室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释此混合物并用水和盐水洗涤此有机溶液，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。将此产物通过闪式柱色谱在硅胶上 (10% 乙酸乙酯/己烷至 30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化，得到步骤 B 的标题化合物。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.23 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.10-1.58 (m, 12H), 0.87 (t, 3H); MS 447 (M+1).

步骤 C: 酯水解

7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸

将实施例 1 步骤 B 制备的 7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸甲酯 (0.040g, 0.158mmol) 在 2ml 甲醇和 0.5ml 2N 氢氧化钠中, 室温下搅拌过夜。用 2N HCl 将此混合物停止反应, 并用二氯甲烷稀释。用 1N HCl 和水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将此产物通过快速色谱在硅胶上 (2% 甲醇/二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (42mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.09 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.12-1.58 (m, 12H), 0.88 (t, 3H); MS 431 (M-1).

实施例 1a-1an

以类似于实施例 1 的方法, 用适当的起始物, 按所指出的对反应时间、温度和试剂进行改变, 制备实施例 1a-1an。

实施例 1a

7-(苯磺酰基-(4-丁基-苄基)-氨基)-庚酸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.11 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.08-1.15 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); MS 430 (M-1).

实施例 1b

(3-(((1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苄基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.01-7.37 (m, 9H), 6.77 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (s, 2H); MS 448 (M-1).

实施例 1c

(3-(((5-苯基-咪唑-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 12H), 6.42 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS 461 (M-1).

实施例 1d

(3-(((5-苄基-吡啶-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.04-7.34 (m, 10H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.50 (s, 2H); MS 486 (M-1).

实施例 1e

3-(((4-苯乙基硫烷基)-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 4 小时。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H), 7.50 (bs, 1H), 6.90-7.38 (m, 15H), 4.31 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.87 (t, 2H); MS 531 (M-1).

实施例 1f

(3-(((3-羟基-4-丙氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 2H), 6.55-6.68 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

实施例 1g

(3-(((4-戊基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 6H), 4.35 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS 465 (M-1).

实施例 1h

(3-(((4-甲基磺酰氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.53-7.64 (m, 3H), 6.91-7.26 (m, 6H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS 488 (M-1).

实施例 1i

(3-(((4-异丙氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.94-7.25 (m, 6H), 6.72 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 1.29 (t, 6H); MS 453 (M-1).

实施例 1j

(3-(((4-氯-噻吩-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应时间为 3.5 小时。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS 435 (M-1).

实施例 1k

(3-(((4-丁基-苄基)-(4-硝基-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 6H), 4.32 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); MS 495 (M-1).

实施例 1l

(3-(((4-丁基-苄基)-(4-氟基-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, 1H), 7.67-7.84 (m, 3H), 6.89-7.24 (m, 8H), 4.46 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.89 (t, 3H); MS 475 (M-1).

实施例 1m

(3-(((4-丁基-苄基)-(3-氟-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙
酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.92-7.24 (m, 10H), 4.29 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (m, 3H); MS 468 (M-1).

实施例 1n

(3-(((4-丁基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噻吩-3-磺酰基)-氨基)-
甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 6H), 6.94-7.16 (m, 6H), 4.29 (d, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 533 (M-1).

实施例 1o

(3-(((4-丁基-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙
酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 4.26 (d, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 464 (M-1).

实施例 1p

(3-(((2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-(吡啶-3-基-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.55 (s, 2H); MS 453 (M-1).

实施例 1q

(3-((苯并呋喃-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.11-7.42 (m, 9H), 6.44 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.59 (s, 1H); MS 435 (M-1).

实施例 1r

(3-(((4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99-7.26 (m, 8H), 4.33 (d, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 454 (M-1).

实施例 1s

(3-(((4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.45 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (s, 2H); MS 461 (M-1).

实施例 1t

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.80 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.06-7.25 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); MS 473 (M-1).

实施例 1u

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 2H).

实施例 1v

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 2H); MS 483 (M-1).

实施例 1w

(3-(((4-二甲基氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

基)-乙酸

步骤 A: 室温下反应 4 小时。步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.09 (d, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 7H), 6.65 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.89 (s, 6H); MS 438 (M-1).

实施例 1x

(3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.43 (m, 1H), 1.81 (d, 4H), 1.37 (t, 4H), 1.23 (m, 1H); MS 495 (M+1), 493 (M-1).

实施例 1y

(3-(((2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 4H), 6.53 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.54 (t, 2H); MS 511 (M+1), 509 (M-1).

实施例 1z

(3-(((4-二甲基氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.91 (s, 6H); MS 456 (M+1), 454 (M-1).

实施例 1aa

(3-(((4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 1.27 (s, 9H); MS 469 (M+1), 467 (M-1).

实施例 1ab

(3-(((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.68 (m, 2H); MS 475 (M+1), 473 (M-1).

实施例 1ac

(3-(((4-叔丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.08-7.31 (m, 6H), 6.70-6.78 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS 469.9 (M-1).

实施例 1ad

(3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-
乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.97-7.25 (m, 8H), 4.36 (d, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.24-1.36 (m, 5H); MS 476.9 (M-1).

实施例 1ae

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-苯氧基-苄基)-氨基)-
甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.06-7.37 (m, 10H), 6.94 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.38 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.56 (s, 2H); MS 490 (M-1).

实施例 1af

(3-(((4-苯氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-
乙酸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.86-7.32 (m, 10H), 6.84 (d, 2H), 4.37 (d, 4H), 3.54 (s, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 1ag

(3-(((4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.96-7.26 (m, 7H), 4.28 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.11 (m, 2H); MS 478 (M-1).

实施例 1ah

(3-((苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (s, 2H); MS 439 (M-1).

实施例 1ai

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.05-7.54 (m, 11H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); MS 476 (M-1).

实施例 1aj

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.05-7.16 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.45 (s, 2H).

实施例 1ak(3-(((4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

实施例 1al(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.03 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (s, 2H); MS 476 (M-1).

实施例 1am(3-(((4-丁基-苄基)-苯甲磺酰基-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-6.96 (m, 13H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 464 (M-1).

实施例 1an5-(3-((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

步骤 A: 用 N,N-二异丙基乙胺代替三乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.73-7.20 (m, 8H), 6.60 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H).

实施例 2(3-(((2-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸步骤 A: 烷基化反应

(3-(((2-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯

向氢化钠 (60% 在矿物油中, 0.016g, 0.3996mmol) 在 2ml DMF 中的溶液中, 在 0℃ 加入 (3-((吡啶-3-磺酰基氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯 (制备例 14, 0.096g, 0.333mmol), 并在室温下搅拌 30 分钟。冷却至 0℃ 后, 加入 1-(2-溴-乙氧基)-3-氯-苯 (制备例 29, 0.094g, 0.399mmol), 并在室温下搅拌过夜。真空除去 DMF。将此残余物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将此产物在硅胶上 (0.5% 甲醇/二氯甲烷至 2% 甲醇/二氯甲烷) 进行快速色谱纯化得到步骤 A 的标题化合物 (0.025g)。MS 475 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-(((2-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

将实施例 2 步骤 A 的化合物 (0.025g, 0.053mmol) 在 2ml 甲醇和 0.5ml 2N 氢氧化钠中的溶液在室温下搅拌过夜。用 2N HCl 将此混合物停止反应, 并用二氯甲烷稀释。用 1N HCl 和水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将此产物在硅胶上 (2% 甲醇/二氯甲烷至 5% 甲醇/二氯甲烷) 进行快速色谱纯化得到标题化合物 (20mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.08-7.27 (m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.59 (s, 4H); MS 495 (M-2).

实施例 2a-2c

以类似于实施例 2 的方法, 用适当的起始物制备实施例 2a-ac。

实施例 2a

反式-(3-(((3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.58 (s, 2H).

实施例 2b

(3-(((2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (m, 2H).

实施例 2c

(3-(((4-(1-羟基-己基)-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苄基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.16-6.99 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.43 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 8H), 0.82 (t, 3H).

实施例 3

5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

步骤 A: 还原氨基化反应

5-(3-(2-苄基硫烷基-乙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯
以类似于实施例 1 步骤 A 的方法进行此步骤 A。

步骤 B: 酰胺形成

5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-
噻吩-2-甲酸叔丁基酯

以类似于实施例 1 步骤 B 的方法进行此步骤 B, 不同的是用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

步骤 C: 酯水解

5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-
噻吩-2-甲酸·TFA

将实施例 3 步骤 B 制备的 5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(0.038g)的 1ml 二氯甲烷溶液冷却至 0℃, 并加入 1ml TFA。将此混合物升温至室温并搅拌 1 小时。蒸发除去二氯甲烷和 TFA, 加入二氯甲烷共沸得到标题化合物(46.3mg)。MS 475(M-1)。

按照类似于实施例 3 的方法，并对其进行所指出变化，由适当的起始物制备实施例 3a-3i。

实施例 3a

5-(3-((2-(3-氯-苯基硫烷基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.16-3.35 (m, 6H), 2.87 (t, 2H), 1.89 (t, 2H); MS 497, 499 (M^+).

实施例 3b

3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·2TFA

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H); MS 494 ($\text{M}-1$).

实施例 3c

3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·2HCl

通过与 2 当量 1N HCl 搅拌，将 TFA 盐转变成 HCl 盐，之后除去 H_2O 并真空干燥。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 2H).

实施例 3d

3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·2TFA

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS 498 (M^+).

实施例 3e

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中不使用三乙胺。通过与 2 个当量的 1N HCl 搅拌将 TFA 盐转变为盐酸盐，随后除去水，并真空干燥。MS 490 ($\text{M}+1$), 488 ($\text{M}-1$)。

实施例 3f

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中不使用三乙胺。通过与 2 个当量的 1N HCl 搅拌将 TFA 盐转变为盐酸盐，随后除去水，并真空干燥。MS 493 ($\text{M}+1$), 491 ($\text{M}-1$)。

实施例 3g

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中不使用三乙胺。通过与 2 个当量的 1N HCl 搅拌将 TFA 盐转变为盐酸盐，随后除去水，并真空干燥。MS 490 ($\text{M}+1$), 488 ($\text{M}-1$)。

实施例 3h

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中不使用三乙胺。通过与 2 个当量的 1N HCl 搅拌将 TFA 盐转变为盐酸盐，随后除去水，并真空干燥。MS 493(M+1), 491(M-1)。

实施例 3i

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中不使用三乙胺。通过与 2 个当量的 1N HCl 搅拌将 TFA 盐转变为盐酸盐，随后除去水，并真空干燥。MS 490(M+1), 488(M-1)。

实施例 4

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

步骤 A: 磺酰胺的形成

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

将 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯(制备例 8, 0.0855g, 0.243mmol)、三乙胺(0.0541g, 0.534mmol)和吡啶-3-磺酰氯盐酸盐(制备例 2, 0.0572g, 0.267mmol)在 10ml 二氯甲烷的溶液在 0℃ 下混合，并在室温下搅拌过夜。将此有机溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到步骤 A 的标题化合物，为油状物。MS 494(M+1)。

步骤 B: 酯水解

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

将实施例 4 步骤 B 制备的 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.119g, 0.241mmol) 在 5ml 乙醇和 0.72ml 1N 氢氧化钠中的溶液, 室温下搅拌过夜。将此反应混合物的 pH 调节至 6.2, 并分层。用水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到标题化合物 (16mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H, J=8), 7.70 (d, 1H, J=4), 7.30-7.60 (m, 6H), 6.75 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7), 2.60 (t, 2H, J=7), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 478 (M+1), 476 (M-1).

实施例 4a-4h

按照类似于实施例 4 的方法由适当的起始物制备实施例 4a-4h。

实施例 4a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(4-甲氧基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, J=7), 7.00-7.40 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.89 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7), 2.50 (t, 2H, J=7), 1.70-2.00 (m, 2H); MS 508 (M+1), 506 (M-1).

实施例 4b

5-(3-((苯并[1,2,5]噻二唑-4-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00-7.70 (m, 8H), 6.70 (d, 1H, J=4), 3.05 (m, 4H), 2.90 (t, 2H, J=7), 2.54 (t, 2H, J=7), 1.72-1.92 (m, 2H); MS 536 (M+), 535 (M-1).

实施例 4c

5-(3-(苯磺酰基-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70-7.92 (m, 11H), 3.26 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS 578(M+1), 576 (M-1).

实施例 4d

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-苯基甲磺酰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, 1H, J=4), 7.00-7.40 (m, 9H), 6.85 (d, 1H, J=4), 3.00 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H); MS 490 (M-1).

实施例 4e

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-呋喃-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J=6), 7.50 (m, 1H), 6.80-7.04 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.62-2.00 (m, 4H); MS 463 (M+1), 461 (M-1).

实施例 4f

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(萘-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, 1H, J=2), 7.00-8.00 (m, 11H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.82 (t, 2H, J=7), 2.60 (t, 2H, J=7), 1.80-2.00 (m, 2H); MS 528.9 (M+1).

实施例 4g

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(苯-1-磺酰基)-氨基)-丙基)-
噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1H, $J=5$), 6.95-8.22 (m, 11H), 6.70 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.40 (t, 2H, $J=7$), 1.72-1.95 (m, 4H); MS 528.9 (M+1).

实施例 4h

5-(3-((2-乙酰基氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 4H), 3.60 (d, 1H, $J=3.8$), 2.80 (t, 2H, $J=7.0$), 2.60 (t, 2H, $J=6.8$), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 556 (M+1), 554 (M-1).

实施例 5

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-羧基)-氨基)-丙基)-
噻吩-2-甲酸

步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-羧基)-氨基)-丙基)-
噻吩-2-甲酸甲酯

将 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (制备例 8, 0.075g, 0.213mmol)、DCC (0.0483g, 0.234mmol) 和烟酸 (0.0289g, 0.234mmol) 在 10ml 二氯甲烷的溶液在室温下搅拌过夜。将此混合物过滤并真空浓缩。将此残余物溶解于 15ml 乙酸乙酯中并过滤除去不溶物。用水和盐水依次洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到步骤 A 的标题化合物, 为油状物 (113mg)。MS 457 (M+)。

步骤 B: 酯水解

按照类似于实施例 4 步骤 B 的方法进行步骤 B。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, 1H, $J=8$), 6.80-7.70 (m, 8H), 6.60 (d, 1H, $J=4$), 3.25 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.60-2.05 (m, 4H); MS 443 ($M+1$), 441 ($M-1$).

实施例 5a-5b

按照类似于实施例 5 的方法，由适当的起始物制备实施例 5a-5b。

实施例 5a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-2-基-乙酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (m, 1H), 7.00-7.80 (m, 8H), 6.60 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 457 ($M+1$), 455 ($M-1$).

实施例 5b

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-基-乙酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.80 (m, 2H), 7.00-7.50 (m, 7H), 6.70 (d, 1H, $J=4$), 3.60 (s, 2H), 3.10-3.40 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 457 ($M+1$), 455 ($M-1$).

实施例 6

5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(制备例 9, 0.10g, 0.254mmol)在 10mmol 二氯甲烷中的贮存液, 并将 1ml 此溶液(0.010g, 0.0254mmol)加入到 1 微量瓶中。向其中加入三乙胺(0.78ml, 0.056mmol)和 2-氯-苯磺酰氯(0.0059g, 0.028mmol), 将此混合物室温下搅拌过夜。并用 2ml 二氯甲烷稀释。将此有机溶液用 3ml 5.5%盐酸(2×)和 3ml 饱和碳酸氢钠水溶液(2×)洗涤。用硫酸镁干燥此有机层并浓缩得到步骤 A 的标题化合物(10mg)。

步骤 B: 酯水解5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

将实施例 6 步骤 A 制备的 5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(0.010g, 0.010mmol)在 4N HCl 的 1,4-二噁烷(3ml)中的溶液室温下搅拌过夜。通入 HCl(气体)直到通过薄层色谱测定反应完全。将此反应混合物真空浓缩。将所得有机残余物与四氯化碳共沸制备了粉末(5mg)。¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, 1H, J=4), 7.00-7.72 (m, 8H), 6.75 (d, 1H, J=4), 3.20-

3.40 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.20 (m, 2H);

MS 509.9 (M-1).

实施例 6a-6j

按照类似于实施例 6 的方法, 由适当的起始物制备实施例 6a-6j。

实施例 6a5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2,5-二甲基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=7$), 7.00-7.40 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.32 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS 506.1 (M+1), 504.1 (M-1).

实施例 6b

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80-7.92 (m, 9H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 594.0 (M-1+Cl).

实施例 6c

5-(3-((4-(2-羧基-苯甲酰基氨基)-丁烷-1-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=6$), 7.62 (d, 1H, $J=4$), 7.55 (d, 1H, $J=8$), 7.45-7.20 (m, 6H), 6.80-6.90 (m, 10H), 3.22 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.22 (m, 2H); MS 620.1 (M-1).

实施例 6d

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(4-(3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.92 (m, 4H), 6.80 (m, 7H), 3.22 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS 587.1 (M-1).

实施例 6e

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2-甲氧羰基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.70 (m, 8H), 6.85 (d, 1H, $J=4$), 3.90 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 534.1 (M-1).

实施例 6f

5-(3-((4-溴-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.70 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.10 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); MS 557.9 (M+1), 555.9 (M-1).

实施例 6g

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(4-(1,1-二甲基-丙基)-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.80 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 0.60 (t, 3H, $J=7$); MS 548 (M+1).

实施例 6h

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(3,5-二甲基-异噁唑基-4-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=8$), 6.75 (d, 1H, $J=8$), 2.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.72-1.92 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 495 (M-1).

实施例 6i

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.50 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.70-2.00

(m, 2H); MS 538.1 (M+1), 536.1 (M-1).

实施例 6j

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2-氯-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00-8.00 (m, 9H), 6.80 (d, 1H, J=7.2), 3.30 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 494.1 (M-1).

实施例 7

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

步骤 A: 异氰酸酯加成反应

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(制备例 9, 0.10g, 0.254mmol)在 10ml 二氯甲烷中的贮存液, 并将 1ml 此溶液(0.010g, 0.0254mmol)加入到 1 微量瓶中。向其中加入三乙胺(0.7ml, 0.051mmol)和异氰酸乙酯(0.004g, 0.051mmol), 将此混合物室温下搅拌过夜。并用 2ml 二氯甲烷稀释。将此有机溶液用 3ml 5.5%盐酸(2×)和 3ml 饱和碳酸氢钠水溶液(2×)洗涤。用硫酸镁干燥此有机层并浓缩得到步骤 A 的标题化合物(10mg)。

步骤 B: 酯水解

按照类似于实施例 6 步骤 B 的方法进行此步骤 B。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, 1H, J=4), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.05 (t, 3H, J=7); MS 409.1 (M+1), 407.1 (M-1).

实施例 7a-7j

按照类似于实施例 7 的方法, 由适当的起始物制备实施例 7a-7j.

实施例 7a

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-异丙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H), 1.05 (d, 6H, $J=7$); MS 423.1 (M+1), 421.1 (M-1).

实施例 7b

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-苯基-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H, $J=7$), 7.00-7.50 (m, 9H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); MS 457.1 (M+1), 455.2 (M-1).

实施例 7c

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(3,4-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80-7.60 (m, 9H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 4H); MS 527.0 (M+1), 525.0 (M-1).

实施例 7d

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-丙基-脲基)-丙基)-噻吩-

2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20-3.30 (m, 5H), 2.95 (t, 2H, $J=7$), 2.60 (t, 2H, $J=7$), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, $J=7$); MS 423 (M+1), 421 (M-1).

实施例 7e

5-(3-(3-(4-氯-苯基)-1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.22 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.69-2.02 (m, 4H); MS 491(M+1), 489 (M-1).

实施例 7f

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(2,3-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (bs, 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H); MS 527 (M+1), 525.1 (M-1).

实施例 7g

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(3,5-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 527.1 (M+1), 525.1 (M-1).

实施例 7h

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(2,6-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H); MS 493.1 (M+1), 491.1 (M-1).

实施例 7i

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(4-氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (bs, 1H), 7.00-7.60 (m, 8H), 6.80 (bs, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); MS 475.1 (M+1), 473.1 (M-1).

实施例 7j

5-(3-(3-丁基-1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (bs, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, $J=6.8$); MS 437.2 (M+1), 435.2 (M-1).

实施例 8

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(制备例 9, 0.10g, 0.254mmol)在 10ml 二氯甲烷中的贮存液, 并将 1ml 此溶液(0.010g, 0.0254mmol)加入到 1 微量瓶中。向其中加

入三乙胺(0.7ml, 0.051mmol)和异氰酸乙酯(0.004g, 0.051mmol), 将此反应室温下搅拌过夜, 并用 2ml 二氯甲烷稀释。将此有机溶液用 3ml 5.5%盐酸(2×)和 3ml 饱和碳酸氢钠水溶液(2×)洗涤。用硫酸镁干燥此有机层并浓缩得到步骤 A 的标题化合物(10mg)。

步骤 B: 酯水解

按照类似于实施例 6 步骤 B 的方法进行此步骤 B。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 8H), 1.20 (m, 4H); MS 435.1 (M+1), 433.2 (M-1).

实施例 8a-8c

按照类似于实施例 8 的方法, 由适当的起始物制备实施例 8a-8c。

实施例 8a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吗啉-4-羧基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.60 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 451.1 (M+1), 449.2 (M-1).

实施例 8b

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-异丙氧基羧基-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, 1H, $J=4$), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J=4$), 3.20 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, $J=6.7$), 2.60 (t, 2H, $J=6.7$), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); MS 424 (M+1), 422 (M-1).

实施例 8c5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-丙氧基羰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (bs, 1H), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (bs, 1H), 4.00 (t, 2H, $J=6.8$), 3.30 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.40-2.00 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, $J=7$); MS 424 ($M+1$), 422.2 ($M-1$).

实施例 9(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸步骤 A: 还原氨基化(3-((4-丁基-苄基氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯

将 4-丁基-苄基胺(制备例 15, 0.918g, 6mmol)的甲醇溶液加入到 4N HCl 的二噁烷(0.75ml, 3mmol)溶液中, 随后加入 (3-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯(制备例 13, 0.534g, 3.0mmol)。加入氰基硼氢化钠(0.194ml, 3mmol)并将此反应室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释此混合物并加入 2N 氢氧化钠。用硫酸镁干燥此有机溶液, 过滤并真空浓缩。将此产物通过快速色谱(50% 己烷、50% 乙酸乙酯、0.1% 三乙胺)纯化得到步骤 A 的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.38 (m, 8H), 3.75 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); MS 326 ($M+1$).

步骤 B: 酰胺形成(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯

按照类似于实施例 1 步骤 B 的方法, 进行此步骤 B 得到标题化合

物。

步骤 C: 酯水解

(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

按照类似于实施例 1 步骤 C 的方法进行此步骤 C, 得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 6.95-7.19 (m, 6H), 4.33 (s, 4H), 3.3-3.54 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

实施例 9a-9d

按照类似于实施例 9 的方法, 由适当的起始物制备实施例 9a-9d。

实施例 9a

(3-((苯磺酰基)-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.86-6.98 (m, 5H), 4.29 (d, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, 2H); MS 450 (M-1).

实施例 9b

(3-(((4-丁基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.89-7.14 (m, 7H), 4.27 (d, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.88 (t, 2H); MS 456 (M-1)

实施例 9c

(3-(((4-乙酰基氨基-苯磺酰基)-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.06-7.23 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.30 (d, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.89 (t, 2H); MS 507(M-1).

实施例 9d

(3-(((苯并[1,2,5]氧杂二唑-4-磺酰基)-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 6H), 5.3 (d, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.46 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.88 (t, 2H); MS 4.92 (M-1).

实施例 10

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

步骤 A: 还原氨基化

(3-((4-嘧啶-2-基苄基-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

按照类似于实施例 1 步骤 A 的方法制备步骤 A。

步骤 B: 酰胺形成

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

按照类似于实施例 1 步骤 B 的方法，用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺作为碱，进行此步骤 B。

步骤 C: 酯水解

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·HCl

将实施例 10 步骤 B 的 (3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸叔丁基酯 (0.094g, 0.17mmol) 在 1N HCl 的乙醚中的溶液搅拌 20 分钟, 出现沉淀。向此混合物中加入 1ml 水和 1ml 二噁烷, 并将此反应搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 与乙醇共沸得到标题化合物, 为固体 (54mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (m, 2H), 8.95 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS 494 (M+1).

实施例 11a-11z, 12a-12z

按照类似于实施例 1 的方法, 如指出的那样对反应时间、温度和试剂进行变化, 由适当的起始物制备实施例 11a-11z, 12a-12z。

实施例 11a

3-(3-[[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苄基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苄基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 27 的 4-吡嗪-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 2 小时时形成亚胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 362 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H); MS 502 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。MS 486 (M-1)。

实施例 11b

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-{3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 23 的 4-吡啶-3-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H); MS 361 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.18 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (t, 2H); MS 501 (M+1).

步骤 C: 酯水解3-(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.63 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.56 (t, 2H); MS 485 (M-1).

实施例 11c7-[(吡啶-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸步骤 A: 还原氨基化7-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

此标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 25 的 4-噻唑-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.33 (m, 4H); MS 333 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

7-[(吡啶-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.15 (m, 4H); MS 474 (M+1).

步骤 C: 酯水解

7-[(吡啶-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-[(吡啶-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.13 (m, 4H).

实施例 11d

(3-{[(4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-乙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由实施例 9 步骤 A 的 {3-[(4-丁基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-乙酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18-7.02 (m, 8H), 4.38 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 470 (M+1).

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-乙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 (3-{[(4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-乙酸甲酯制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15-6.99 (m, 8H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 454 (M-1).

实施例 11e

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-{3-[(4-噻唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 25 的 4-噻唑-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是甲醇中回流 2 小时以上时形成亚胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.28-7.09 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 367 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-噻唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯按照实施例 1 步骤 B 的方法制备。MS 511 (M+1)。

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.15-6.99 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.50 (t, 2H); MS 495 (M-1)。

实施例 11f

7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7-(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 42 的 4-吡唑-1-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.45 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.63-1.32 (m, 4H), 1.25 (m, 4H); MS 316 (M+1)。

步骤 B: 酰胺形成7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (m, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.25 (m, 4H); MS 457 (M+1).

步骤 C: 酯水解7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (d, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.17 (m, 4H); MS 441 (M-1).

实施例 11g7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸步骤 A: 酰胺形成7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11f 步骤 A 的 7-(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (m, 1H), 7.99-7.87 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 6.46 (dd, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.25 (m, 4H); MS 457 (M+1).

步骤 B: 酯水解7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.47 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.05 (m, 2H); MS 441 (M-1).

实施例 11h3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 42 的 4-吡唑-1-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的甲醇中回流 2 小时时形成亚胺。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H); MS 350 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.87 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.20 (m, 5H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H); MS 490 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

(选择峰) δ 4.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.65 (t, 2H); MS 474 (M-

1).

实施例 11i

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7-(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 21 的 4-嘧啶-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d,

2H), 8.37 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.62 (t, 2H),

2.28 (t, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.32 (m, 4H); MS 328 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, 1H), 8.80 (m, 3H), 8.37 (d, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.14 (m, 4H); MS 469 (M+1).

步骤 C: 酯水解

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.82 (m, 3H), 8.29 (d, 2H), 8.13 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.06 (m, 2H); MS 453 (M-1).

实施例 11j

7-[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 25 的 4-噻唑-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.33 (m, 4H); MS 333 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

7-[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法

法, 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 4H); MS 477 (M+1).

步骤 C: 酯水解

7-[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (m, 3H), 7.48-7.34 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

实施例 11k

5-{3-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]丙基}-噻吩-2-甲酸

步骤 A: 还原氨基化

5-[3-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 5 的 5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯和制备例 25 的 4-噻唑-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法, 用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.97-7.32 (m, 7H), 6.72 (d, 1H, J=4 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, J=7 Hz), 2.62 (t, 2H, J=7 Hz), 1.90 (m, 2H); MS 373 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

5-{3-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯

步骤B的标题化合物由步骤A的5-[3-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯和制备例2的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐,按照实施例1步骤B描述的方法,用三乙胺代替N,N-二异丙基乙胺制备。MS 514(M+1)。

步骤C: 酯水解

5-{3-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]丙基}-噻吩-2-甲酸

此标题化合物按照实施例1步骤C描述的方法,由步骤B的5-{3-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯制备,用乙醇代替甲醇作为溶剂。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (d, 1H, $J=4$ Hz), 8.81 (d, 1H, $J=5$ Hz), 8.17-7.21 (m, 9H), 6.61 (d, 1H, $J=4$ Hz), 4.41 (s, 2H), 3.25 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.73 (m, 2H); MS 498 (M-1)。

实施例 111

5-(3-{[3-(3-氯-苯基)-丙基]-环丙基磺酰基-氨基}-丙基)-噻吩-2-甲酸

步骤A: 酰胺形成

5-(3-{[3-(3-氯-苯基)-丙基]-环丙基磺酰基-氨基}-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

向制备例8的5-{3-[3-(3-氯-苯基)-丙基氨基]-丙基}-噻吩-2-甲酸甲酯(51.5mg, 0.1463mmol)的二氯甲烷溶液(10ml)中,在0℃下加入环丙基磺酰氯(22.6mg, 0.161mmol)和三乙胺(0.45ml,

0.32mmol)。将此反应升温至室温并搅拌 48 小时。将此反应加热回流 48 小时并再加入三乙胺 (0.45ml) 和环丙基磺酰氯 (22.6mg)。将此反应加热回流 7.5 小时, 冷却至室温并搅拌 72 小时。将此反应加热回流 24 小时。用 5.5% 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水依次洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩得到步骤 A 的标题化合物 (78.1mg)。MS 456 (M⁺)。

步骤 B: 酯水解

5-(3-[[3-(3-氯-苯基)-丙基]-环丙基磺酰基-氨基]-丙基)-噻吩-2-甲酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 5-(3-[[3-(3-氯-苯基)-丙基]-环丙基磺酰基-氨基]-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯制备, 不同的是此反应在乙醇中进行。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.42-7.00 (m, 4H), 6.62 (d, 1H, J=3.4 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.32-0.90 (m, 4H); MS 440 (M-1)。

实施例 11m

3-(3-[[(吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-[3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯基]-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 23 的 4-吡啶-3-基-苯甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 描述的方法制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2H)。

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (d, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.51 (t, 2H); MS 502 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.54 (t, 2H); MS 486 (M-1).

实施例 11n

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11m 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯

盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.79 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 502 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)氨基]-甲基)-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯制备。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.84 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 486 (M-1).

实施例 11o

3-(3-[(4-吡啶-1-基-苄基)-(吡啶基-3-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-{3-[(4-吡啶-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 42 的 4-吡啶-1-基-苯甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是在甲醇回流 2 小时时形成亚胺。

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 350 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 491 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (bs, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 475 (M-1).

实施例 11p

3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11o 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙

胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.66 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.46 (m, 1H),
7.16 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.43 (m, 1H),
4.48 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.48 (t, 2H); MS 491 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶基-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 8.75 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 1H),
7.39 (d, 2H), 7.16-6.99 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.44 (s,
2H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H); MS 475 (M-1).

实施例 11q

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11o 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, 1H), 7.70 (s,

1H), 7.54 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.45
(m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.53 (t,
2H); MS 494 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.47 (t, 2H); MS 478 (M-1).

实施例 11r

3-(3-{[(吡啶基-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶基-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11e 的 3-{3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.50 (t, 2H); MS 508 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(吡啶基-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶基-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.72 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.49 (m, 1H),
7.33 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.53 (s, 2H),
4.42 (s, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.46 (t, 2H); MS 492 (M-1).

实施例 11s

3-(3-{[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲
基}-苄基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲
基}-苄基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11e 步骤 A 制备的 3-[3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苄基]-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

9.05 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (d, 1H),
7.15 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H),
3.65 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.51 (t, 2H); MS 508 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲
基}-苄基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶基-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

9.03 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.47 (m, 1H),
7.34 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (s, 2H),
4.32 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.51 (t, 2H); MS 492 (M-1).

实施例 11t3-(3-{[苯磺酰基-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 26 的 4-嘧啶-5-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 2 小时时形成亚胺。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 362 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-{[苯磺酰基-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解3-(3-{[苯磺酰基-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[苯磺酰基-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, 2H),
7.21 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.36 (s, 2H),
4.33 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 486 (M-1).

实施例 11u

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A 的标题化合物由实施例 11t 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.50 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.79 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.58 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 11v

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11t 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.70 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (m, 1H),
7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.89 (s, 1H),
4.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (t, 2H); MS 503 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.71 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.50
(m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.56
(s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.54 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 11w

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11t 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 4-氯苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 536 (M⁺).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.55 (t, 2H); MS 522 (M⁺).

实施例 11x

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 27 的 4-吡嗪-2-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A

的方法制备，不同的是在甲醇中回流2小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.49 (d, 2H),
7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 3H),
2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 362 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐，按照实施例 1 步骤 B 的方法，用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.50 (t, 2H); MS 502 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法，由步骤 B 的 3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.13 (m, 1H),
7.78 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (d, 1H),
6.85 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.53 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 11y

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11x 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.98 (d, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 503 (M+1).

步骤 B: 酯水解3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.96 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 11z3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和制备例 21 的 4-嘧啶-2-基-苯甲醛, 按照实施例 1 步骤 A

描述的方法制备，不同的是在甲醇回流 2 小时时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯，按照实施例 1 步骤 B 的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (m, 2H), 8.30 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.04-6.63 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 506 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法，由步骤 B 的 3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25-6.99 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 490 (M-1).

实施例 12a

3-(3-{[(4-氯-苄磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11x 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 4-氯苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 536 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.42 (s, 2H); MS 520 (M-1).

实施例 12b

3-(3-{[苯磺酰基-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11e 步骤 A 的 3-{3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (t, 2H); MS 507 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-[[苯磺酰基-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-[[苯磺酰基-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 3H), 7.67-7.53 (m, 5H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.46 (t, 2H); MS 491 (M-1).

实施例 12c

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 酰胺形成

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11c 步骤 A 的 7-(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.21 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.14 (m, 4H); MS 474 (M+1).

步骤 B: 酯水解

7-[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 7-

[(吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.07 (m, 2H); MS 458 (M+1).

实施例 12d

7-[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7-(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 27 的 4-吡嗪-2-基-苯甲醛, 用类似于实施例 1 步骤 A 的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.33 (m, 4H); MS 328 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

7-[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.12 (m, 4H).

步骤 C: 酯水解

7-[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 7-

[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (m, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.47 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.13 (m, 4H); MS 453 (M-1).

实施例 12e

7-[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸

步骤 A: 还原氨基化

7-(4-咪唑-1-基-苄基氨基)-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 1 的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐和制备例 43 的 4-咪唑-1-基-苯甲醛, 用实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是在甲醇中反应时间为 1 小时时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.29 (t, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.33 (m, 4H).

步骤 B: 酰胺形成

7-[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由步骤 A 的 7-(4-咪唑-1-基-苄基氨基)-庚酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 描述的方法反应 20 小时, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.13 (m, 4H).

步骤 C: 酯水解

7-[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸

7-[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-庚酸甲酯

(52mg) 猪胰脂酶(81mg)、丙酮(1ml)和磷酸盐缓冲液(pH=7.5)的混合物在室温下搅拌 20 小时。将此产物在二氯甲烷(3×)中萃取。有机相干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩得到标题化合物(44mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

8.71 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.29 (t, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.13 (m, 4H).

实施例 12f

3-(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由实施例 11z 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (m, 2H), 8.27 (dd, 2H),

7.88 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.03 (d, 1H),

6.88 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.48

(t, 2H); MS 502 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80

(d, 2H), 8.07 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10

(m, 3H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.79 (t,

2H), 2.51 (t, 2H); MS 486 (M-1).

实施例 12g

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11z 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.50 (t, 2H); MS 503 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-
苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, 2H), 8.75 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.92 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.53 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 12h

3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-

苯基)-丙酸步骤 A: 酰胺形成3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11z 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (d, 1H), 8.77 (m, 3H), 8.29 (d, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 487 (M-1).

步骤 B: 酯水解3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.81 (m, 3H), 8.16 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.56 (t, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 12i3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸步骤 A: 酰胺形成3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-

苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11z 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 4-氯苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (m, 2H), 8.28 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.15 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.48 (t, 2H); MS 536 (M+1).

步骤 B: 酯水解3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.53 (t, 2H); MS 520 (M-1).

实施例 12j3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-丙酸步骤 A: 还原3-(3-氨基-苯基)-丙酸甲酯

将制备例 44 步骤 B 制备的 3-(3-氨基-苯基)-丙烯酸甲酯 (3.24g, 17.31mmol) 和钨碳 (10%, 0.600g) 在乙酸乙酯 (30ml) 中以 25psi Parr 振荡器上氢化 1 小时。通过硅藻土板过滤除去催化剂并真空浓缩滤液。进行中压色谱 (6:1 己烷:乙酸乙酯) 得到步骤 A 的标题化合物, 为

清澈的油状物 (2.98g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.36 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 190 (M+1).

步骤 B: 烷基化

3-(3-氨基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

向步骤 A 的 3-(3-氨基-苯基)-丙酸甲酯 (220mg, 1.16mmol) 的 THF (5ml) 溶液中, 在 -78°C 下, 加入双(三甲基硅烷基)胺化钠 (1M 在 THF 中, 1.2ml, 1.2mmol)。将此反应搅拌 0.5 小时并加入蜂蜜 (0.08ml, 1.28mmol)。1 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液: 水 (1:1) 溶液并将此反应升温至室温。用二氯甲烷 (3 $\times$) 洗涤水溶液并干燥 (硫酸镁) 合并的有机溶液, 过滤, 并浓缩。中压色谱 (6:1 己烷: 乙酸乙酯) 后得到步骤 B 的标题化合物, 为无色油状物 (62mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.34 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 1.16 (d, 3H).

步骤 C: 还原

3-(3-氨基甲基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

将步骤 B 的 3-(3-氨基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯 (62mg, 0.30mmol) 和钨碳 (10%, 50mg) 在甲醇 (10ml)、乙酸乙酯 (10ml) 和氢氧化铵 (5ml) 中以 40psi 氢化 24 小时。借助于甲醇, 通过硅藻土板过滤除去催化剂。真空除去溶剂。进行色谱 (1:1 己烷: 乙酸乙酯至二氯甲烷: 甲醇: 氢氧化铵, 95:5:0.1) 得到步骤 C 的标题化合物 (45mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.14 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.12 (d, 3H); MS 208 (M+1).

步骤 D: 还原氨基化

2-甲基-3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 D 的标题化合物由步骤 C 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯和制备例 42 的 4-吡唑-1-基-苯甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 的方法制备, 不同的是没有使用碱。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.24-7.02 (m, 4H), 6.45 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 1.14 (d, 3H); MS 364 (M+1).

步骤 E: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

步骤 E 的标题化合物由步骤 D 的 2-甲基-3-{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备, 反应时间为 4 小时。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.10 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.61-2.47 (m, 2H), 1.06 (d, 3H); MS 504 (M+1).

步骤 F: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 E 的 3-(3-{[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯制备, 不同的是水解在甲醇中进行回流 24 小时。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.69-7.53 (m, 6H), 7.17 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.02 (d, 3H); MS 488 (M-1).

实施例 12k

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11a 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.51 (t, 2H); MS 506 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.52 (t, 2H).

实施例 12m

3-{3-[(苯磺酰基-联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-(3-{[(联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和联苯基-4-甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 3 小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (m, 4H), 7.40 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 2.61 (t, 2H); MS 360 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-{3-[(苯磺酰基-联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H), 7.60-7.29 (m, 10H), 7.08 (m, 3H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H); MS 500 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-{3-[(苯磺酰基-联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-{3-[(苯磺酰基-联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.60-7.29 (m, 10H), 7.13-7.01 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 484 (M-1).

实施例 12n

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是在甲醇回流 3 小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.16 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.85-6.78 (m, 3H), 4.24 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.62 (t, 2H); MS 342 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.20 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.51 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.55 (t, 2H); MS 466 (M-1).

实施例 12o

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 12n 步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15-6.91 (m, 4H), 6.68-6.54 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.53 (t, 2H); MS 483 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁因-6-基甲基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 2.81 (t, 2H), 2.56 (t, 2H); MS 467 (M-1).

实施例 12p

3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 11e 步骤 A 的 3-{3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和 4-氯苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 2H),

7.77 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (d, 1H),

6.80 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.49 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.34 (m,

1H), 7.13-7.01 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.78

(t, 2H), 2.49 (t, 2H).

实施例 12q3-(3-{[联苯-4-基甲基-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸步骤 A: 酰胺形成3-(3-{[联苯-4-基甲基-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 B 的方法, 由实施例 12m

步骤 A 的 3-(3-{[(联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

8.65 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.45-7.29 (m, 6H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.08-6.90 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.49 (t, 2H); MS 501 ($M+1$).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(联苯-4-基甲基-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸
甲酯

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(联苯-4-基甲基-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68

(m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.53 (dd, 2H), 7.47-7.31 (m, 6H), 7.18-7.11 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.56 (t, 2H); MS 485 ($M-1$).

实施例 12r

3-{3-[(联苯-4-基甲基-甲磺酰基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-{3-[(联苯-4-基甲基-甲磺酰基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲
酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 B 的方法, 由实施例 12m 步骤 A 的 3-(3-{[(联苯-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和甲磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 4H), 7.44-7.23 (m,

6H), 7.14 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.59 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解3-{3-[(联苯-4-基甲基-甲磺酰基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-{3-[(联苯-4-基甲基-甲磺酰基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 6H), 7.15 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.66 (t, 2H); MS 422 (M-1).

实施例 12s3-(3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和 4-叔丁基-苯甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 描述的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 3 小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.31 (s, 9H); MS 340 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物由步骤 A 的 3-{3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰基盐酸盐, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.92 (m, 2H),

4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.24 (t, 9H); MS 481 (M+1).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.26 (t, 9H); MS 465 (M-1).

实施例 12t

3-(3-{[苯磺酰基-(4-叔丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(4-叔丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 12s 步骤 A 的 3-{3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.25 (s, 9H); MS 480 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(4-叔丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[苯磺酰基-(4-叔丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制

备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.26 (s, 9H); MS 464 (M-1).

实施例 12u

3-{3-[(苯磺酰基-苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-(3-{[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和苯并呋喃-2-甲醛，按照实施例 1 步骤 A 的方法制备，不同的是在甲醇中回流 3 小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.60 (t, 2H).

步骤 B: 酰胺形成

3-{3-[(苯磺酰基-苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 B 的方法，由步骤 A 的 3-(3-{[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和苯磺酰氯，用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.26-7.09 (m, 8H), 6.39 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.57 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解

3-{3-[(苯磺酰基-苯并呋喃-2-基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-{3-[(苯磺酰基-苯并呋喃-2-基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81

(m, 2H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.25-7.06 (m, 8H), 6.36 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.58 (t, 2H); MS 448 (M-1).

实施例 12v

3-(3-{[苯并呋喃-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[苯并呋喃-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由实施例 12u 步骤 A 的 3-(3-{[(苯并呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和 4-氟苯磺酰氯, 按照实施例 1 步骤 B 的方法制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (m, 2H), 7.46 (m, 1H),

7.28-7.03 (m, 9H), 6.42 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 2.58 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[苯并呋喃-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[苯并呋喃-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.24-7.03 (m, 9H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.62 (t, 2H); MS 466 (M-1).

实施例 12w

3-(3-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-甲磺酰基-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-(3-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和 2,3-二氢-苯并呋喃-5-甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 3 小时以上时形成亚胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.63 (t, 2H); MS 326 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

3-(3-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-甲磺酰基-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 3-(3-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯和甲磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-甲磺酰基-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-甲磺酰基-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (t, 2H); MS 388 (M-1).

实施例 12x

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 12w 步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.82 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.47 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[苯磺酰基-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 450 (M-1)

实施例 12y

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 12w 步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和 4-氟苯磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.50 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.55 (t, 2H); MS 468 (M-1).

实施例 12z3-(3-{[苯磺酰基-(4-异丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-异丁基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯

将 3-(3-氨基甲基-苄基)-丙酸甲酯盐酸盐(400mg, 1.74mmol)、4-异丁基苯甲醛(311mg, 1.91mmol)和三乙胺(0.26ml, 1.91mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液室温下搅拌 4 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(590mg, 2.78mmol)并将此反应搅拌 20 小时。加入碳酸氢钠水溶液并用二氯甲烷洗涤此水溶液。将有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤, 并浓缩。进行快速色谱(65% 乙酸乙酯在己烷中)得到了步骤 A 的标题化合物(178mg)。

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.26-7.04 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.41 (d, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.85 (m, 6H); MS 340 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-{[苯磺酰基-(4-异丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由步骤 A 的 3-{3-[(4-异丁基-苄基氨基)-甲基]-苄基}-丙酸甲酯和苯磺酰氯, 用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺制备。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.40 (d, 2H), 1.80 (m, 1H), 0.86 (m, 6H); MS 480 (M+1).

步骤 C: 酯水解3-(3-{[苯磺酰基-(4-异丁基-苄基)-氨基]-甲基}-苄基)-丙酸

此标题化合物按照实施例 1 步骤 C 描述的方法, 由步骤 B 的 3-

(3-[[苯磺酰基-(4-异丁基-苄基)-氨基]-甲基]-苯基)-丙酸甲酯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.02-6.84 (m, 6H), 6.78 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 1.77 (m, 1H), 0.84 (m, 6H); MS 464 (M+1).

实施例 13a-z, 14a-14e

按照类似于实施例 3 的方法, 对反应时间、温度和试剂作所指出的改变, 由适当的起始物制备实施例 13a-13z, 14a-14e.

实施例 13a

(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸
酸盐酸盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-吡啶-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 42 的 4-吡啶-1-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 394 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙
酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡啶-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺

酰氯制备，反应时间为 2 小时。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1H), 7.86-7.49 (m, 8H), 7.07 (m, 3H), 6.73 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 534 (M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-[[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯
酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备 TFA 盐。通过将此 TFA 盐溶解于 THF (2ml) 中随后加入 0.18ml 1N HCl 制备盐酸盐。将此溶液真空浓缩，与二氯甲烷 (3×) 共沸得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, 1H), 7.89-7.51 (m, 8H), 7.17 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 476 (M-1).

实施例 13b

(3-[[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸酸盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 27 的 4-吡嗪-2-基-苯甲醛，按照实施例 3 步骤 A 的方法制备，不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 406 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 547 (M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。按照实施例 13a 步骤 C 所述的方法制备盐酸盐, 得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.25 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.00 (m, 2H), 8.87 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.50 (s, 2H); MS 489 (M-1).

实施例 13c

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸 TFA 盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13a 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基

酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐制备, 反应时间为 2 小时。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.43 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 535 (M+1).

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-吡啶-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸 TFA 盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-吡啶-1-基-苄基)-(吡啶-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备此标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ 8.68 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.73 (m, 3H), 6.49 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H); MS 477 (M-1).

实施例 13d

(3-{[苯磺酰基-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸钠盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-吡啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 22 的 4-吡啶-2-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 405 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.77-7.51 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS 545 (M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。将此 TFA 盐用乙酸乙酯和水稀释并用氢氧化钠 (1N) 将此水溶液碱化至约 pH 11。用冰醋酸将此水溶液的 pH 酸化至约 pH 5 并用乙酸乙酯 (3×) 洗涤。将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩, 与甲苯共沸, 得到游离酸 (128mg)。将此酸溶解于丙酮 (4ml)、甲醇 (4ml) 和水 (0.5ml) 的混合物中, 并加入碳酸氢钠 (22mg, 0.258mmol)。将此反应搅拌 24 小时并真空浓缩, 与乙醇 (3×) 和氯仿 (1×) 共沸, 得到了标题化合物钠盐 (137mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.56 (dd, 1H), 7.89-7.76 (m, 6H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 13e

(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

步骤 A: 还原氨基化{3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 23 的 4-吡啶-3-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 405 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡啶-3-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS 545 (M+1).

步骤 C: 酯水解(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。钠盐按照实施例 13d 步骤 C 所述方法制备。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.88 (dd, 2H), 7.67-7.47 (m, 6H), 7.23 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.20 (s, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 13f(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯
酸钠盐步骤 A: 还原氨基化{3-[(4-吡啶-4-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 24 的 4-吡啶-4-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (dd, 2H), 7.60 (dd, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 405 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡啶-4-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备, 反应时间为 3 小时。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, 2H), 7.86 (dd, 2H), 7.62-7.46 (m, 7H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 545 (M+1).

步骤 C: 酯水解(3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。钠盐按照实施例 13d 步骤 C 所述方法制备。

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (bs, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.68-7.59 (m, 7H), 7.25 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.20 (s, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 13g

(3-[[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 26 的 4-嘧啶-5-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是亚胺形成的时间为 1.5 小时, 且不用三乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 406 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-嘧啶-5-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.79 (dd, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 547 (M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-[[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯

氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[(吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。盐酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 2H), 9.17 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.72-7.29 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.80-6.65 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.47 (s, 2H); MS 489 (M-1).

实施例 13h

(3-[[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 还原氨基化{3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 42 的 4-吡唑-1-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 394 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐制备, 反应时间为 2 小时。 $^1\text{H NMR}$ (400

MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 535(M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。盐酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (m, 1H), 9.02 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.82-6.72 (m, 3H), 6.58 (m, 1H) 4.63 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); MS 477 (M-1).

实施例 13i

(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 25 的 4-噻唑-2-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 411 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 4-氯苯磺酰氯制备, 反应时间为 96 小时。MS 584 (M+1)。

步骤 C: 酯水解

(3-[[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸

室温下, 向步骤 B 的 (3-[[(4-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯 (48mg) 中加入存在于二噁烷中的 HCl (4M, 3ml), 反应 24 小时。真空浓缩此反应, 与二氯甲烷共沸得到标题化合物 (32mg)。¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.20-6.80 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); MS 526 (M-1)。

实施例 13j

(3-[[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13b 步骤 A 的 {3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.26-7.08 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 546 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[苯磺酰基-(4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。盐酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (s, 2H); MS 488 (M-1).

实施例 13k

(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13h 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯制备, 反应时间为 2 小时。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.73 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 4.41 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); MS 538 (M+1).

步骤 B: 酯水解

(3-{[(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-{[(1-甲基-1H-咪唑

-4-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。盐酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。MS 480 (M-1)。

实施例 131

(3-[[苯磺酰基-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-咪唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 43 的 4-咪唑-1-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); MS 394 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[苯磺酰基-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-咪唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 3H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.22 (m, 6H), 7.15 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.56 (s, 1); MS 534 (M+1).

步骤 C: 酯水解

(3-[[苯磺酰基-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙

酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-咪唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 6.85 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.26 (s, 2H); MS 476 (M-1).

实施例 13m

(3-[[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13l 步骤 A 的 (3-[[(4-咪唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯酸盐制备。 ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.22 (m, 6H), 7.11 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

步骤 B: 酯水解

(3-[[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[(4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。酸盐按照实施例 13a 步骤 C 所述方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 选择峰) δ 4.67 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.48 (s, 2H); MS 477 (M-1).

实施例 13n

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例 13a 步骤 A 制备的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯 (78.9mg, 0.200mmol)、三乙胺 (44.6mg, 0.221mmol) 和二氯乙烷 (10ml) 的溶液中, 加入噻吩-2-磺酰氯 (40.3mg, 0.221mmol)。将此反应搅拌 24 小时, 并再加入三乙胺 (0.221mmol) 和噻吩-2-磺酰氯 (40.3mg, 0.221mmol)。室温搅拌 24 小时后, 将此反应加热回流 24 小时并冷却至室温。用 5.5% HCl、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水依次洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩。进行快速色谱 (氯仿: 甲醇 99:1), 得到步骤 A 的标题化合物 (58mg)。MS 539 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 13i 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。 ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.22-6.80 (m, 10H), 6.72 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H); MS 481 (M-1)。

实施例 13o(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 20 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯和制备例 21 的 4-嘧啶-2-基-苯甲醛, 按照实施例 3 步骤 A 所述的方法制备, 不同的是不用三乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (d, 2H), 8.38 (d, 2H),

7.46 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H),

3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); MS 406 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由步骤 A 的 {3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和苯磺酰氯制备。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (dd, 2H), 8.27 (d, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.59-7.50 (m,

3H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.39 (s,

2H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS 546 (M+1).

步骤 C: 酯水解(3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[苯磺酰基-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。钠盐按照

实施例 13d 步骤 C 所述方法制备, 其中使用甲醇(5ml)和水(1ml)作为溶剂。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.67-7.56 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS 488 (M-1).

实施例 13p

(3-[[(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例 13i 步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯(111mg, 0.270mmol)、三乙胺(120mg, 1.19mmol)和二氯乙烷(10ml)的溶液中, 加入 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯(77.2mg, 0.297mmol)。将此反应搅拌 72 小时, 并加入 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯(38.5mg)。搅拌 48 小时。用 5.5% HCl、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水依次洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。进行快速色谱(氯仿: 甲醇 99:1), 得到步骤 A 的标题化合物(58mg)。MS 633(M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-[[(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 13i 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-[[(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 8.00-7.40 (m, 8H), 7.10 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.42 (s, 2H); MS 575 (M-1).

实施例 13q

(3-[[(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例 13o 步骤 A 的 {3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯 (83.3mg, 0.2054mmol) 的二氯甲烷溶液中, 加入三乙胺 (0.94ml, 0.68mmol) 和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰氯 (44.2mg, 0.226mmol), 并将此反应加热回流过夜。冷却至室温后, 再加入三乙胺 (0.94ml) 和 3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰氯 (44mg)。将此反应加热回流 72 小时并冷却至室温。用 5.5% HCl、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水依次洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩。进行快速色谱 (氯仿: 甲醇 99:1), 得到步骤 A 的标题化合物 (61mg)。MS 565 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-[[(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-[[(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。盐酸盐按照实施例 13i 步骤 C 所述方法用 HCl 的二噁烷溶液 (4M) 处理 TFA 盐制备。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.55-6.71 (m, 8H), 6.62 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS 507 (M-1)。

实施例 13r

(3-[[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13o 步骤 A 的 {3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和制备例 47 的吡啶-2-磺酰氯盐酸盐制备。 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.73 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS 547 (M+1).

步骤 B: 酯水解

(3-[[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸钠盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 (3-[[(吡啶-2-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备 TFA 盐。钠盐按照实施例 13d 步骤 C 所述方法用甲醇 (5ml) 和水 (1ml) 作为溶剂制备。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); MS 489 (M-1).

实施例 13s

(3-{[(4-噻唑-2-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯
氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-噻唑-2-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯
氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例 13i 步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氧基)-甲基]-苯
氧基}-乙酸叔丁基酯 (87.3mg, 0.213mmol)、三乙胺 (47.3mg,
0.234mmol) 和二氯乙烷 (10ml) 的溶液中, 加入噻吩-2-磺酰氯 (42.7mg,
0.234mmol)。将此反应搅拌 24 小时, 并再加入三乙胺 (0.234mmol) 和
噻吩-2-磺酰氯 (42.7mg, 0.234mmol)。将此反应再搅拌 24 小时。用
5.5% HCl、水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水依次洗涤此有机溶液。将
此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤并浓缩。进行快速色谱 (氯仿: 甲醇
99:1), 得到步骤 A 的标题化合物 (63mg)。MS 556 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-噻唑-2-基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯
氧基)-乙酸

按照实施例 13i 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-噻唑-2-基-
苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备。

¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃) δ 8.20-7.00 (m, 9H), 6.73 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41 (s, 2H),
4.32 (s, 2H); MS 499 (M-1)。

实施例 13t

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基]-甲基}-苯
氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

将实施例 13a 步骤 A 的制备的 {3-[(4-吡唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯 (15mg, 0.038mmol)、吡咯烷-1-羧酰氯 (5 当量) 和三乙胺 (5 当量) 在二氯甲烷 (1-2ml) 中的溶液, 室温下搅拌 72 小时。再加入吡咯烷-1-羧酰氯 (5 当量) 和三乙胺 (5 当量), 并将此反应搅拌 24 小时, 然后加入存在于聚合物底物上的三 (2-氨基乙基) 胺。将此反应搅拌 24 小时并借助于二氯甲烷过滤除去树脂。将此有机溶液用 5.5% 盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液依次洗涤。将此有机溶液浓缩并直接用于步骤 B 而不经纯化。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 13i 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.95-7.20 (m, 9H), 6.55 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 1.82 (m, 4H); MS 433 (M-1).

实施例 13u

(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例 13a 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯

氧基}-乙酸叔丁基酯(15mg, 0.038mmol)、4-氯苯磺酰氯(5当量)和三乙胺(5当量)在二氯甲烷(1-2ml)中的溶液, 室温下搅拌72小时。再加入4-氯苯磺酰氯(5当量)和三乙胺(5当量), 并将此反应搅拌24小时, 然后加入存在于聚合物底物上的三(2-氨基乙基)胺。将此反应搅拌24小时并借助于二氯甲烷过滤除去树脂。将此有机溶液用5.5%盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液依次洗涤。将此有机溶液浓缩并直接用于步骤B而不经纯化。

步骤B: 酯水解

(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡啶-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例13i步骤C所述方法由步骤A的(3-{[(4-氯-苯磺酰基)-(4-吡啶-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.00-6.72 (m, 13H), 6.55 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H); MS 510 (M-1).

实施例 13v

(3-{[(4-吡啶-1-基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤A: 酰胺形成

(3-{[(4-吡啶-1-基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向实施例13a步骤A的{3-[(4-吡啶-1-基-苄基)-氨基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯(15mg, 0.038mmol)、5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯(5当量)和三乙胺(5当量)在二氯甲烷(1-2ml)中的溶液, 室温下搅拌72小时。再加入5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯(5当量)和三乙胺(5

当量), 并将此反应搅拌 24 小时, 然后加入存在于聚合物底物上的三(2-氨基乙基)胺。将此反应搅拌 24 小时并借助于二氯甲烷过滤除去树脂。将此有机溶液用 5.5% 盐酸和饱和碳酸氢钠水溶液依次洗涤。将此有机溶液浓缩并直接用于步骤 B 而不经纯化。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐

按照实施例 13i 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.00-6.72 (m, 15H), 6.46 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 (s, 2H); MS 559 (M-1).

实施例 13w

(3-{[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

制备三乙胺 (0.515ml) 在二氯甲烷 (80ml) 中的贮存液, 并将 2ml 加入到实施例 13i 步骤 A 制备的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯 (29.80mg, 0.0726mmol)。制备 4-甲氧基苯磺酰氯 (17mg, 0.084mmol) 的二氯甲烷 (1ml) 和 DMF (1ml) 溶液, 并将 0.56ml 加入到此反应混合物中。将此反应室温下搅拌 24 小时, 并用盐酸 (0.5N, 1ml) 稀释。用二氯甲烷 (2×) 洗涤此水溶液并将合并的有机溶液干燥 (硫酸钠), 并浓缩。通过反向 HPLC 用水: 乙腈: 0.1% TFA

溶剂梯度洗脱进行纯化，得到步骤 A 的标题化合物 (20.4mg)。MS 581 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

向步骤 A 的 (3-{[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯的二氯甲烷 (2ml) 溶液中，在 0℃，加入冷 TFA (1ml)，并将此反应室温下搅拌 1 小时。用氮气流保护浓缩此反应。再加入二氯甲烷 (1ml)，并用氮气流保护并浓缩此溶液。重复此步骤并将残余物真空干燥，得到标题化合物 (24.6mg)。MS 524 (M-1)。

实施例 13x

(3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法，由实施例 13i 步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 5-氯噻吩-2-磺酰氯制备，不同的是将磺酰氯溶解于二氯甲烷 (1ml) 并将其中 0.28ml 加入到此反应混合物中。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS 591 (M+).

步骤 B: 酯水解

(3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。MS 524(M-1)。

实施例 13y

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法, 由实施例 13i 步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 3-氟苯磺酰氯制备, 不同的是将磺酰氯溶解于二氯甲烷(1ml)并将其中 0.28ml 加入到此反应混合物中。MS 569(M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。MS 534(M-1)。

实施例 13z

(3-{[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法, 由实施例 13a 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 4-甲氧基苯磺酰氯制备。MS 564 (M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-[[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-[[(4-甲氧基-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.72 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); MS 507 (M-1)。

实施例 14a

(3-[[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-[[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基]-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法, 由实施例 13a 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 5-氯噻吩-2-磺酰氯制备, 不同的是将磺酰氯溶解于二氯甲烷 (1ml) 并将其中 0.28ml 加入到此反应混合物中。MS 574 (M+)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(5-氯-噻吩-2-磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。MS 517(M-1)。

实施例 14b

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法, 由实施例 13a 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 3-氟苯磺酰氯制备, 不同的是将磺酰氯溶解于二氯甲烷(1ml)并将其中 0.28ml 加入到此反应混合物中。MS 552(M+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(3-氟-苯磺酰基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。MS 495(M-1)。

实施例 14c

(3-{[(3-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯

氧基)-乙酸步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(3-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 13w 步骤 A 的方法, 由实施例 13i 步骤 A 的 {3-[(4-噻唑-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和 3-氯苯磺酰氯制备, 不同的是将磺酰氯溶解于二氯甲烷(1ml)并将其中 0.28ml 加入到此反应混合物中。MS 585(M⁺)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(3-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸

按照实施例 13w 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(3-氯-苯磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物。MS 529(M⁺)。

实施例 14d

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

步骤 A: 酰胺形成

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 3 步骤 B 的方法, 由实施例 13 步骤 A 的 {3-[(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯和制备例 45 的噻唑-2-磺酰氯制备, 反应时间为 3 小时。¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.74 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); MS 541 (M⁺+1)。

步骤 B: 酯水解

(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸盐酸盐

按照实施例 3 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 (3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸叔丁基酯制备标题化合物, 反应时间为 2 小时。按照实施例 13a 步骤 C 所述方法将 TFA 盐制备转变为盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, 1H),

7.83 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.13 (m, 1H),

6.81 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.53 (s, 4H), 4.43 (s, 2H); MS 483 (M-1).

实施例 14e

(3-{[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)-乙酸钠盐

步骤 A: 还原氨基化

{3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基}-乙酸叔丁基酯

向制备例 20 步骤 C 的 (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯 (0.497g, 2.09mmol) 的甲醇 (8ml) 溶液中, 加入 4-叔丁基苯甲醛 (0.33ml, 1.97mmol), 并将此混合物室温下搅拌 2 小时。将此溶液冷却至 0℃ 并一次加入硼氢化钠 (0.119g, 3.15mmol)。将此混合物搅拌 10 分钟, 并向此溶液中加入水: 饱和碳酸氢钠水溶液 1:1 的溶液。将产物萃取入二氯甲烷 (3×), 并将合并的有机溶液干燥 (硫酸镁), 并真空浓缩。将此产物通过硅胶色谱 (乙酸乙酯, 接着在二氯甲烷中的 5% 甲醇) 纯化, 得到步骤 A 的标题化合物 (0.691g), 为清澈的油状物。

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.38 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 6.87-6.96 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); MS 384 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成

(3-[[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯氧基)乙酸叔丁基酯

向步骤 A 制备的 {3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯氧基} 乙酸叔丁基酯 (10.0g, 26.1mmol) 的二氯甲烷 (75ml) 溶液中, 在 0℃ 加入三乙胺 (8.0ml, 57.4mmol) 和制备例 2 的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐 (6.10g, 28.7mmol)。将此混合物搅拌 0.5 小时, 除去冰浴, 并将此混合物再搅拌 1.5 小时。将水:饱和碳酸氢钠水溶液 1:1 的溶液加入到此溶液中, 并将产物萃取入二氯甲烷 (3×)。将合并的有机溶液干燥 (硫酸镁) 并真空浓缩, 并将此产物通过硅胶色谱 (2:1 己烷:乙酸乙酯) 纯化, 得到步骤 B 的标题化合物 (11.0g), 为清澈的油状物。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (s, 9H); MS 525 (M+1).

步骤 C: 酯水解

{3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基)乙酸

向步骤 B 制备的 {3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基乙酸叔丁基酯 (11.0g, 21.0mmol) 的二氯甲烷 (50ml) 溶液中, 在 0℃ 下加入三氟乙酸 (25ml)。10 分钟后除去冰浴, 并将此混合物再搅拌 1.5 小时。再加入 5ml 三氟乙酸, 将此混合物搅拌 30 分钟, 并将此反应真空浓缩。将此残余物同二氯甲烷 (3×) 共沸, 并将所得油状物在水和乙酸乙酯之间分配。用 1N 氢氧化钠将水相的 pH 调整至 5.0, 并过滤收集所得沉淀固体 (4.86g)。将此滤液分层并用乙酸乙酯 (2×) 萃取水层。将合并的有机溶液干燥 (硫酸镁) 并真空浓缩, 得到白色泡

沫 (2.64g)。合并沉淀的固体和白色泡沫,并用乙醇重结晶,得到标题化合物 (5.68g),为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.71-6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (s, 4H), 1.25 (s, 9H); MS 469 (M+1).

步骤 D: 盐形成

{3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基乙酸钠盐

向步骤 C 制备的 {3-[(4-叔丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯氧基乙酸 (5.68g, 12.13mmol) 在 10:1 甲醇:水 (66ml) 的溶液中,加入碳酸氢钠 (1.02g, 12.13mmol),并将此混合物室温下搅拌 18 小时。将此混合物与乙醇共沸,并真空浓缩,得到标题化合物 (5.95g),为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.25 (s, 9H); MS 469 (M+1).

实施例 15a-15g

按照类似于实施例 1 的方法,对反应时间、温度和试剂作所指出的变化,由适当的起始物制备实施例 15a-15g。

实施例 15a

3-{3-[(苯磺酰基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基}-丙酸

步骤 A: 还原氨基化

3-(3-{[(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯

基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛, 按照实施例 1 步骤 A 的方法制备, 不同的是在甲醇中回流 4 小时以上时形成亚胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-6.74 (m, 7H), 5.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.62 (t, 2H); MS 328 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-{3-[(苯磺酰基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由步骤 A 的 3-(3-{[(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和苯磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 2H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.50 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解3-{3-[(苯磺酰基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 3-{3-[(苯磺酰基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯制备标题化合物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.55 (t, 2H); MS 452 (M-1).

实施例 15b

3-(3-{[苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-
氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-
氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 15a 步骤 A 的 3-(3-{[(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯和 4-氟苯磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.82 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (d, 1H),
 6.56 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (s, 3H),
 2.83 (t, 2H), 2.52 (t, 2H).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-
氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 3-(3-{[苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (m, 2H), 7.19-7.04 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (s,
 1H), 6.63 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H),
 2.84 (t, 2H), 2.58 (t, 2H); MS 470 (M-1).

实施例 15c

3-(3-{[甲磺酰基-(4-苯氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 还原氨基化3-{3-[(4-苯氧基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物由制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐和 4-苯氧基-苄甲醛, 按照实施例 12z 步骤 A 的方法制备。

^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 7.37-6.95 (m, 13H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.93 (t,

2H), 2.63 (t, 2H); MS 376 (M+1).

步骤 B: 酰胺形成3-(3-{[甲磺酰基-(4-苯氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 B 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由步骤 A 的 3-{3-[(4-苯氧基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和甲磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 7.14 (m, 4H), 6.97 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解3-(3-{[甲磺酰基-(4-苯氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 3-(3-{[甲磺酰基-(4-苯氧基-苄基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.22 (m, 5H), 7.11 (m, 4H), 6.96 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (t, 2H).

实施例 15d3-(3-{[(4-吡唑-1-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3- (3- { [(4-吡唑-1-基-苄基) - (噻唑-2-磺酰基) - 氨基] - 甲基} - 苯基) - 丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 11h 步骤 A 的 3- { 3- [(4-吡唑-1-基-苄基氨基) - 甲基] - 苯基} - 丙酸甲酯和噻唑-2-磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N, N-二异丙基乙胺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H),

7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.51 (t, 2H).

MS 497 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3- (3- { [(4-吡唑-1-基-苄基) - (噻唑-2-磺酰基) - 氨基] - 甲基} - 苯基) - 丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 3- (3- { [(4-吡唑-1-基-苄基) - (噻唑-2-磺酰基) - 氨基] - 甲基} - 苯基) - 丙酸甲酯制备标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 7.99 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.13 (m, 3H),

7.02 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.80 (t, 2H),

2.50 (t, 2H); MS 481 (M-1).

实施例 15e

3- (3- { [(4-叔丁基-苄基) - (噻唑-2-磺酰基) - 氨基] - 甲基} - 苯基) - 丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3- (3- { [(4-叔丁基-苄基) - (噻唑-2-磺酰基) - 氨基] - 甲基} - 苯基) - 丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 12s 步骤 A 的 3-{3-[(4-叔丁基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和噻唑-2-磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.27 (s, 9H); MS 487 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(4-叔丁基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 A 的 3-(3-{[(4-叔丁基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备标题化合物。不同的是将此反应加热回流 1.5 小时并冷却至室温。将此反应调节至 pH=5, 并用二氯甲烷(3×)洗涤此水溶液。将合并的有机层干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。进行快速色谱(98:2 二氯甲烷:甲醇)得到标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.24-6.93 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.26 (s, 9H); MS 471 (M-1).

实施例 15f

3-(3-{[(4-嘧啶-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(4-嘧啶-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 11z 步骤 A 的 3-{3-[(4-嘧啶-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和

噻唑-2-磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.51 (t, 2H); MS 509 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-{[(4-噻唑-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

按照实施例 15e 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 3-(3-{[(4-噻唑-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯制备标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 8.79 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.54 (t, 2H); MS 493 (M-1).

实施例 15g

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸

步骤 A: 酰胺形成

3-(3-{[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

步骤 A 的标题化合物按照实施例 1 步骤 A 的方法, 由实施例 11a 步骤 A 的 3-{3-[(4-吡嗪-2-基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-丙酸甲酯和噻唑-2-磺酰氯制备, 其中用三乙胺代替 N,N-二异丙基乙胺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.52 (t, 2H); MS 509 (M+1).

步骤 B: 酯水解

3-(3-[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸

按照实施例 15e 步骤 B 所述方法由步骤 A 的 3-(3-[(4-吡嗪-2-基-苄基)-(噻唑-2-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-丙酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.30 (t, 2H); MS 493 (M-1).

实施例 16a

3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸

步骤 A: 烷基化

3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯

按照实施例 2 步骤 A 所述的方法, 将 3-[3-(苯磺酰基氨基-甲基)-苯基]-丙酸甲酯用 1-(3-溴-丙烯基)-3,5-二氯-苯烷基化, 得到步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, 2H), 7.63 (m, 1H),

7.55 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.54 (t, 2H).

步骤 B: 氢化

3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯

将步骤 A 的 3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基]-氨基

基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯(237mg), Pt_2O (30mg)和甲醇在 Parr 振荡器中在 50psi 下氢化 2 小时。通过硅藻土板过滤除去催化剂, 并真空除去挥发物, 得到标题化合物(240mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 2H), 7.76-7.50 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.74 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.56 (m, 2H).

步骤 C: 酯水解

3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 3-[3-({苯磺酰基-[3-(3,5-二氯-苯基)-丙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯水解得到标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, 2H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.26-7.09 (m, 5H), 6.74 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.56 (m, 2H); MS 506 (M^+).

实施例 16b

3-[3-({苯磺酰基-[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸

步骤 A: 烷基化

3-[3-({苯磺酰基-[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯

按照实施例 2 步骤 A 所述的方法, 将 3-[3-(苯磺酰基氨基-甲基)-苯基]-丙酸甲酯用 1-(2-溴-乙氧基)-3-氯-苯烷基化, 得到步骤 A 的标题化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.54 (t, 2H).

步骤 C: 酯水解

3-[3-({苯磺酰基-[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸

按照实施例 1 步骤 C 所述方法由步骤 B 的 3-[3-({苯磺酰基-[2-(3-氯-苯氧基)-乙基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.84 (dd, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.59 (t, 2H).

制备例 1

7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐

将 7-氨基-庚酸 (3.0g, 21.0mmol) 在 25ml 甲醇和 2.4ml 浓盐酸中的溶液加热回流 4 小时, 并在室温下搅拌 60 小时。将此混合物真空浓缩得到标题化合物 (3.3g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.62 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.37 (m, 4H).

制备例 2

吡啶-3-磺酰氯盐酸盐

用 Karaman, R. 及其同事在 J. Am. Chem. Soc. 114, 12, 1992, 4889-4898 中描述的方法制备此标题化合物。

制备例 3

3-(3-氯-苯基)-丙醛

将1-氯-3-碘代苯(9.63g, 40.38mmol)、烯丙醇(5.86g, 100.96mmol)、碳酸氢钠(8.48g, 100.96mmol)、四丁基氯化铵(11.22g, 40.38mmol)和醋酸钨(317mg, 1.413mmol)在25ml DMF中的溶液, 在50℃下搅拌16小时。将此混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯洗涤此水溶液。用水、然后用盐水洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将此产物通过快速色谱在硅胶上(9:1 己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物, 为油状物(5.04g)。

制备例 4

5-(3-氧代-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

步骤 A: 酯形成

5-溴-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

向无水硫酸镁(11.60g, 96.4mmol)的100ml二氯甲烷溶液中加入浓硫酸(1.45ml, 24.1mmol), 并将此混合物搅拌15分钟, 随后加入5-溴-噻吩-2-甲酸(5.0g, 24.1mmol)。搅拌1分钟后, 加入叔丁醇(11.6g, 20mmol), 并将此反应室温下搅拌16小时。用饱和碳酸氢钠停止该反应。分层, 用二氯甲烷萃取水层, 并用硫酸镁干燥合并的有机层。浓缩此有机溶液得到清澈的油状物, 将其通过中压色谱(3%乙酸乙酯在己烷中)纯化得到步骤A的标题化合物(4.97g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 1.54 (s, 9H).

步骤 B: 醛的形成

5-(3-氧代-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

向制备例4步骤A制备的5-溴-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(0.50g, 1.89mmol)的5ml DMF溶液中, 加入烯丙醇(0.51ml, 7.57mmol), 然后加入碳酸氢钠(0.397g, 4.72mmol)、四丁基氯化铵(0.525g,

1.89mmol)和醋酸钨(0.021g, 0.094mmol)。将此反应置于油浴中加热至 65℃, 并加热至 90℃, 保持 2 小时。用乙酸乙酯和 25ml 水稀释此混合物并通过硅藻土板滤出固体。分层, 并用水(4×)洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥并浓缩为暗黄色油状物, 将其通过中压色谱(7:1 己烷:乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(0.190g)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.54 (s, 9H).

制备例 5

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

步骤 A

5-(3-叔丁氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯

将丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁基酯(制备例 41, 1.67g, 0.011mmol)、5-溴-噻吩-2-甲酸甲酯(2.50g, 0.011mmol)、四三苯基磷(0)钨(0.622g, 0.0538mmol)、CuI(0.102g, 0.538mmol)和三乙胺(1.57ml, 0.011mmol)在 50ml 乙腈中的混合物加热回流 16 小时。将此反应冷却至室温, 用 75ml 乙酸乙酯稀释, 用 5.5%盐酸、水和盐水依次洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩为油状物。将此产物通过快速色谱(9:1 至 4:1 己烷:乙酸乙酯)纯化得到步骤 A 的标题化合物, 为油状物(2.06g)。MS 313(M+18)。

步骤 B

5-(3-叔丁氧羰基氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

将制备例 5 步骤 A 制备的 5-(3-叔丁氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯(2.06g)和 10% 钨碳(1.03g)在 50ml 甲醇中的溶液, 在 Parr 振摇器上, 以 50psi 氢气氢化 16 小时。借助于甲醇通过硅藻土板将反应过滤, 并真空浓缩滤液, 得到步骤 B 的标题化合物, 为固体(1.93g)。MS 317 (M+18)。

步骤 C

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

将制备例 5 步骤 B 的 5-(3-叔丁氧羰基氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯(0.118g, 0.5mmol)在 50ml 甲醇中的溶液, 冷却至 0℃, 并用氯化氢气体饱和。将此反应在室温下搅拌 90 分钟。浓缩此溶液得到固体, 将其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分层, 并用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到标题化合物, 为油状物(399mg)。MS 200(M+1)。

制备例 6

5-(3-氨基-丙基)-呋喃-2-甲酸甲酯盐酸盐

用类似于制备例 5 的方法, 由适当的起始物制备制备例 6 的化合物, 不同的是: (1) 步骤 B 中氢化进行 5.5 小时; 及 (2) 在步骤 C 中, 室温下将反应搅拌 16 小时并真空浓缩得到标题化合物, 为盐酸盐。

制备例 7

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

步骤 A

丙-2-炔基-氨基甲酸苄基酯

向炔丙基胺(6.4g, 71.2mmol)的吡啶(100ml)溶液中, 在 0.5 小时内加入存在于 100ml 二氯甲烷中的氯甲酸苄基酯(13.37g, 78.2mmol)。将此反应搅拌 16 小时并真空除去挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水(2×)洗涤此有机溶液。用稀盐酸洗涤此有机溶液, 随后用饱和碳酸氢钠洗涤。用硫酸镁干燥此有机溶液, 过滤并真空浓缩得到步骤 A 的标题化合物(4.43g)。

步骤 B

5-(3-苄氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

用类似于制备例 5 步骤 A 的方法，由适当的起始物制备步骤 B 的标题化合物。

步骤 C

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯

向制备例 7 步骤 B 的 5-(3-苄氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-甲酸叔丁基酯(1.0g, 2.69mmol)的 15ml 甲醇和 2.69ml 1N 盐酸(含水的)溶液中加入 Pd(OH)₂。将此混合物在 Parr 振荡器上以 45psi 氢气氢化 16 小时。将此混合物通过硅藻土板过滤，换催化剂，并将此反应摇动 6 小时。将此混合物通过硅藻土板过滤并真空浓缩。向残余物中加四氯化碳并用乙醚研磨。将此产物分离为固体(360mg)。

制备例 8

5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

将 5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯(制备例 5 步骤 C, 0.118g, 0.5mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.071g, 0.55mmol)的 10ml 甲醇溶液室温下搅拌 30 分钟，并加入 3-(3-氯-苯基)-丙醛(制备例 3, 0.093g, 0.55mmol)。将此混合物搅拌 90 分钟。将此反应冷却至 0℃，加入硼氢化钠(30.3mg, 0.801mmol)并将此混合物搅拌 30 分钟。用 1:1 碳酸氢钠:水停止此反应并用二氯甲烷洗涤。用盐水洗涤此二氯甲烷萃取物，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩得到标题化合物，为油状物(171mg)。MS 352(M+1)。

制备例 9-10

用类似于制备例 8 的方法，由适当的起始物制备实施例 9 和 10

的化合物。

制备例 9

5 - (3 - (3 - (3 - 氯 - 苯基) - 丙基氨基) - 丙基) - 噻吩 - 2 - 甲酸叔丁基酯

制备例 10

5 - (3 - (3 - (3 - 氯 - 苯基) - 丙基氨基) - 丙基) - 呋喃 - 2 - 甲酸甲酯

MS 336 (M+1)。

制备例 11

(3 - 甲酰基 - 苯氧基) - 乙酸甲酯

将(3 - 甲酰基 - 苯氧基) - 乙酸(3.6g, 20.0mmol)、碳酸钾(3.30g, 23.9mmol)和碘代甲烷(1.86g, 30.0mmol)在25ml DMF中的混合物, 加热至110℃, 保持2小时, 并室温下搅拌16小时。用水稀释此混合物, 并用乙酸乙酯萃取此水溶液。用水洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。将此产物通过硅胶柱色谱(4:1 己烷:乙酸乙酯)得到标题化合物, 为淡黄色油状物(3.4g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

制备例 12

3 - (3 - 氯 - 苯基) - 丙胺

步骤 A

3 - (3 - 氯 - 苯基) - 丙烯酰胺

将3 - (3 - 氯 - 苯基)丙烯酸(Aldrich, 15.0g, 82.15mmol)在

50ml 亚硫酸氯中的溶液加热回流 30 分钟。常压下蒸馏除去过量的亚硫酸氯。将此残余物与苯在真空中共沸得到 17.288g 桔黄色油状物。将此油状物溶解于 25ml 二氯甲烷中,并在 -78℃ 将此溶液缓慢地加入到存在于氯仿(50ml)的液氨(20ml, 80.07mmol)中。将所得悬浮液升温至室温并真空浓缩,得到步骤 A 的标题化合物,为灰色固体(19.38g)。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.64 (d, 1H); MS 182 (M+1), 180 (M-1).

步骤 B

3-(3-氯-苯基)-丙胺

在 0℃, 将氢化锂铝在 THF(6.0ml)中的 1.0M 溶液滴加到制备例 12 步骤 A 制备的 3-(3-氯-苯基)-丙烯酰胺(1.0g, 5.51mmol)的 30ml THF 混悬液中。将此反应升温至室温并搅拌 5 小时。再加入 4ml 1M 的氢化锂铝并将此反应搅拌 18 小时。再加入 2ml 1M 氢化铝锂并将此反应搅拌 24 小时。通过滴加水停止该反应混合物的反应。将此混合物真空浓缩除去 THF 并用水稀释。用乙酸乙酯萃取此水溶液。用水洗涤此有机溶液,用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将此残余物溶解于氯仿并用 1M 盐酸洗涤此有机溶液。用 1M 氢氧化钠将此水溶液碱化至 pH 11, 并将此产物萃取入氯仿中。用硫酸镁干燥此有机溶液,过滤并真空浓缩得到标题化合物,为黄色油状物(0.134g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.22 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.74 (m, 2H); MS 170 (M+1).

制备例 13

(3-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯

步骤 A

(3- 氟基 - 苯基) - 乙酸甲酯

将氮气通入(3- 溴 - 苯基) - 乙酸甲酯(22.85g, 99.78mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7.25g, 61.75mmol)和DMF(100ml)的混合物中, 约通入5分钟, 然后加入四三苯基磷(0)钯(4.60g, 3.98mmol)。将此混合物在80℃加热3小时并冷却至室温。加入2N氢氧化铵水溶液并将此产物萃取入乙酸乙酯(3×)。用2N氢氧化铵(2×), 再用盐水(2×)洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并真空浓缩。通过快速色谱(6:1 己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到步骤A的标题化合物, 为油状物(15.9g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.41 (m, 4H), 3.706 (s, 3H), 3.703 (s, 2H).

步骤 B

(3- 甲酰基 - 苯基) - 乙酸甲酯

将制备例13步骤A的(3- 氟基 - 苯基) - 乙酸甲酯(1.56g, 8.91mmol)、铝-镍合金(1.63g)和75%甲酸(25ml)的混合物加热回流1.75小时。将此混合物冷却至室温, 并借助于沸乙醇通过硅藻土板滤出固体。加入水, 并用二氯甲烷(3×)洗涤此水溶液。将饱和碳酸氢钠水溶液小心地加入到此有机溶液中, 直到pH为约8-9。用盐水洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥并浓缩。通过快速色谱(5:1 己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物, 为清澈无色油状物(870mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 3.68 (s, 5H).

制备例 14

(3- ((吡啶-3- 磺酰基氨基) - 甲基) - 苯基) - 乙酸甲酯

向(3-氨基甲基-苯基)-乙酸甲酯盐酸盐(制备例 18, 0.56g)和二异丙基胺(2.2ml)的 10ml 二氯甲烷溶液中, 加入吡啶-3-磺酰氯(制备例 2, 0.601g, 2.83mmol), 并将此反应室温下搅拌 16 小时。加入 1N 盐酸并用二氯甲烷洗涤此溶液。用饱和碳酸氢钠洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩得到标题化合物。通过快速色谱在硅胶上(2:1 己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05-7.24 (m, 4H), 5.87 (bs, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 2H)。

制备例 15

方法 A

4-丁基苄胺

将 4-丁基苄腈(3.63g, 22.8mmol)的 THF(10ml)溶液置于装有 Vigreux 柱和短径蒸馏头的三颈圆底烧瓶中。将此溶液加热至回流并在 15 分钟内滴加 BH₃-二甲硫醚复合物(2.0M 在 THF 中, 15ml, 30mmol)。在 1 小时内从此反应混合物中蒸馏掉二甲硫醚, 并将此溶液冷却至室温。通过加液漏斗缓慢加入盐酸(6N, 25ml), 并将此混合物加热回流 30 分钟。将此反应冷却至 0℃ 并分批加入氢氧化钠(7.0g)。用乙酸乙酯(3×)洗涤此水溶液并将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩得到方法 A 的标题化合物(4.01g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

方法 B

4-丁基苄胺盐酸盐

在 Parr 振荡器上, 在 10% 钨碳(6.09g)存在下, 将 4-丁基苄腈(30.09g)在乙醇(380ml)和 HCl(4N 在二噁烷中, 50ml, 200mmol)的溶液, 以 50psi 氢化。通过硅藻土板过滤除去催化剂, 并将此溶液真空浓缩。将此残余物悬浮于乙醚中并过滤, 得到 4-丁基苄胺盐酸盐, 为米色固体(32.47g)。 ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

用适当的起始物, 按照制备例 15 的方法制备制备例 16-18。

制备例 16

2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙胺

按照制备例 15 方法 A 制备此标题化合物。

制备例 17

2-(3-氯-苯氧基)-乙胺

按照制备例 15 方法 A 制备此标题化合物。

制备例 18

(3-氨基甲基-苯基)-乙酸甲酯盐酸盐

按照制备例 15 方法 B 所描述的方法, 由(3-氯基-苯基)-乙酸甲酯(制备例 13, 步骤 A)制备此标题化合物, 不同的是氢化在甲醇中进行。过滤除去催化剂并真空浓缩此有机溶液。将所得固体在乙酸乙酯中搅拌并过滤, 得到标题化合物, 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42-7.32 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS 180 ($\text{M}+1$).

制备例 19

反式-1-(3-溴-丙烯基)-3,5-二氯-苯

步骤 A

1-(3,5-二氯-苯基)-丙-2-烯-1-醇

将 3,5-二氯苯甲醛 (7.5g, 43mmol) 的 THF (75ml) 溶液冷却至 0℃, 并滴加乙烯基溴化镁 (1M 在 THF 中, 48ml, 48mmol)。将此反应升温至室温并搅拌 16 小时。加入盐酸 (1N) 和乙酸乙酯。用乙酸乙酯洗涤此水溶液并将此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤, 并浓缩。将此残余物不经纯化直接用于下步反应。

步骤 B

将步骤 A 制备的残余物溶解于乙醚中, 并向此溶液中缓慢通入溴化氢气体约 15 分钟。将此反应室温下搅拌 24 小时, 并加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取此水溶液, 并将此有机溶液干燥 (硫酸镁), 过滤, 并浓缩。通过快速色谱 (己烷) 纯化得到制备例 19 的标题化合物 (6.91g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H)。

制备例 20

(3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

步骤 A

(3-甲酰基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向 3-羟基苯甲醛 (5.00g, 40.9mmol) 的 DMF (40ml) 溶液中, 加入 1M 叔丁醇钾的叔丁醇 (40.9ml, 40.9mmol) 溶液。将此反应搅拌 2 分钟并加入溴代乙酸叔丁基酯 (6.61ml, 40.9mmol)。将此反应搅拌 1 小时

并用 200ml 水停止反应。将此产物萃取入乙酸乙酯，并用水洗涤此有机溶液，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。通过快速色谱在硅胶上 (9:1 己烷:乙酸乙酯) 纯化，得到步骤 A 的标题化合物，为清澈油状物 (3.53g)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

步骤 B

(3-(羟基亚氨基-甲基)-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向制备例 20 步骤 A 制备的 (3-甲酰基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯 (2.05g, 8.68mmol) 的甲醇 (30ml) 溶液中，加入 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.66g, 9.54mmol) 和吡啶 (3.5ml, 43.4mmol)，并将此反应搅拌 2 小时。真空除去甲醇并用乙酸乙酯和 1N 盐酸稀释此残余物。分层并用乙酸乙酯洗涤此水溶液。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并真空浓缩，得到步骤 B 的标题化合物 (1.99g)。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤 C

(3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔丁基酯

向制备例 20 步骤 B 制备的 (3-(羟基亚氨基-甲基)-苯氧基)-乙酸叔丁基酯 (2.25g, 5.96mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液中，加入存在于 100ml 乙醇中的阮内镍 (约 1g, 用水再用乙醇洗涤)。再加入乙醇 (90ml) 以便转移。加入氢氧化铵 (10ml) 并将此混合物在 45psi 氢气下摇动 4 小时。通过硅藻土板过滤除去催化剂，并将此溶液浓缩为清澈油状物。通过快速色谱在硅胶上 (96.5/3.5/0.1 至 9/1/0.1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵) 纯化，得到标题化合物，为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 238 (M+1).

制备例 21

4-噻啉-2-基-苯甲醛

室温下, 将 2-溴噻啉(1.00g, 6.3mmol)和四三苯基磷(0)钯(0.218g, 0.189mmol)的乙二醇二甲醚(30ml)溶液搅拌 10 分钟。加入 4-甲酰基苯硼酸(1.14g, 7.61mmol)和碳酸氢钠(1.58g, 18.9mmol)的 15ml 水溶液, 并将此反应加热回流 16 小时。用水和二氯甲烷稀释此混合物。分层, 并用二氯甲烷洗涤水溶液。用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。将此残余物通过快速色谱在硅胶上(10% 至 30% 己烷在乙酸乙酯中)纯化, 得到标题化合物(0.979g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.23 (s, 2H).

制备例 22 - 27

按照类似于制备例 21 的方法, 由适当的起始物制备制备例 22 - 27。

制备例 22

4-吡啉-2-基-苯甲醛

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.29 (m, 1H); MS 184 (M+1).

制备例 23

4-吡啶-3-基-苯甲醛

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (m, 1H); MS 184 (M+1).

制备例 244-吡啶-4-基-苯甲醛

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.52 (s, 2H); MS 184 (M+1).

制备例 254-噻唑-2-基-苯甲醛

MS 189 (M+).

制备例 264-嘧啶-5-基-苯甲醛

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (m, 2H).

制备例 274-吡嗪-2-基-苯甲醛

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.03 (d, 2H).

制备例 28

1-(2-溴-乙氧基)-3,5-二氯-苯

向氢氧化钠(2.45g, 61.3mmol)的水(20ml)溶液中, 加入 3,5-二氯苯酚(5g, 30.7mmol)。将此溶液加热回流 1 小时并冷却至室温。加入 1,2-二溴乙烷(11.52g, 61.3mmol)并将此反应加热回流 24 小时。用乙酸乙酯稀释此冷溶液, 并用盐酸(1N, 1×), 水(1×)和盐水(1×)依次洗涤此有机溶液。将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。通过快速色谱(己烷至 5% 乙酸乙酯在己烷中)纯化, 得到标题化合物(3.79g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.61 (t, 2H)。

制备例 29

1-(2-溴-乙氧基)-3-氯苯

按照类似于制备例 28 的方法, 由适当的起始物制备制备例 29 的化合物。

制备例 30

4-[(1-乙酰氧基)-己基]-苄基溴

步骤 A: Grignard 反应和保护

4-((1-乙酰氧基)-己基)-甲苯

在 0℃ 下, 将戊基溴化镁(2.0M 在乙醚中, 25ml, 50mmol)缓慢加入到存在于 THF(50ml)的对甲苯基苯甲醛(5.0ml, 42.4mmol)中。将此反应升温至室温并搅拌 3 小时。加入 1N 盐酸并用乙酸乙酯萃取此水溶液。用盐水洗涤此有机溶液, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将此残余物溶解于吡啶(35ml)和 Ac₂O(10ml)中。将此反应搅拌 24 小时并用水稀

释。将此产物萃取入乙酸乙酯(3×)并用 1H 盐酸、再用盐水洗涤此有机溶液,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将此产物通过快速色谱(10% 乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 4-((1-乙酰氧基)-己基)-甲苯

(2.082g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12-7.28 (m, 4H), 5.69 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.86 (m, 3H); MS 252 (M+18).

步骤 B: 苄型溴化

将制备例 30 步骤 A 的 4-[(1-乙酰氧基)-己基]-甲苯(2.082g, 8.89mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(1.58g, 8.89mmol)和催化量的 2,2'-偶氮双异丁基脒在四氯化碳(30ml)中的混合物,加热回流 2 小时。将此反应冷却并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将此产物通过快速色谱(5% 乙酸乙酯/己烷)催化,得到制备例 30 的标题化合物(2.67g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.40 (m, 4H), 5.70 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.85 (m, 3H).

制备例 31

1-甲基-1H-吡啶-2-甲醛

此标题化合物可以按照 Comins 及其同事在 J. Org. Chem., 52, 1, 104-9, 1987 中描述的方法制备。

制备例 32

5-苯基-咪唑-2-甲醛

此标题化合物可以按照 D'Auria 及其同事在 Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986 中描述的方法制备。

制备例 33

4-苯乙基硫烷基-苯甲醛

此标题化合物可以按照 Clark 及其同事在 EP 332331 中描述的方法制备。

制备例 34

3-羟基-4-丙氧基-苯甲醛

此标题化合物可以按照 Beke 在 Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958 中描述的方法制备。

制备例 35

4-甲酰基-N-甲基-苯磺酰胺

此标题化合物可以按照 Koetschet 在 Helv. Chim. Acta., 12, 682, 1929 中描述的方法制备。

制备例 36

4-氯-噻吩-2-甲醛

此标题化合物可以按照 Raggon 及其同事在 Org. Prep. Proced. Int.; EN, 27, 2, 233-6, 1995 中描述的方法制备。

制备例 37

4-环己基-苄胺

此标题化合物可以按照 Meglio 及其同事在 Farmaco Ed. Sci.; IT; 35, 3, 191-202, 1980 中描述的方法制备。

制备例 38

4-咪唑-1-基-苯甲醛

此标题化合物可以按照 Sircar 及其同事在 J. Med. Chem. 30, 6, 1023-9, 1987 中描述的方法制备。

制备例 39

4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-苯甲醛

此标题化合物可以按照 Kukalenko 在 Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 8, 43, 1972 中描述的方法制备。

制备例 40

2-(3-氯-苯基硫烷基)-乙胺

此标题化合物可以按照 Elz 及其同事在 Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988 中描述的方法制备。

制备例 41

丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁基酯

此标题化合物可以按照 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 2201-2208 描述的方法制备。

制备例 42

4-吡唑-1-基-苯甲醛

步骤 A

4-吡唑-1-基-苄腈

向 4-氟苄腈(1.5g, 12.35mmol)和吡唑(0.843g, 12.38mmol)在 DMF(10ml)中的溶液中, 加入氢化钠(在油中 60%, 0.644g, 16.09mmol)。将此反应加热至 145℃, 保持 20 小时。将此反应冷却至室温, 并用水和乙酸乙酯稀释。用乙酸乙酯(3×)洗涤有机层, 并用水(4×)洗涤合并的有机层。有机溶液用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。进行中压色谱(4:1 己烷:乙酸乙酯), 得到 4-吡唑-1-基-苄腈(1.6g), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (m, 3H), 6.87 (d, 1H); MS 170 (M+1).

步骤 B

4-吡唑-1-基-苯甲醛

向制备例 42 步骤 A 的 4-吡唑-1-基-苄腈 (1.6g, 9.47mmol) 在 75% 甲酸水溶液 (36ml) 中的溶液中, 加入阮内镍合金 (1.6g)。将此反应加热回流 1.25 小时, 并冷却至室温。借助于热乙醇通过硅藻土板除去固体。用水和氯仿稀释此溶液。用氯仿 (3 $\times$) 洗涤此水溶液。向此有机溶液中小心加入碳酸氢钠水溶液至 pH 为 8。将此有机层干燥 (硫酸镁), 过滤, 并浓缩。通过中压色谱 (2: 1 己烷: 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (1.44g), 为白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 6.51 (m, 1H); MS 173 (M+1).

制备例 43

4-咪唑-1-基-苯甲醛

4-咪唑-1-基-苯甲醛

此化合物按照制备例 42 描述的方法制备。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s,

1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (s, 1H); MS 173 (M+1).

制备例 44

3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐

步骤 A

3-(3-溴-苯基)-丙烯酸甲酯

将 3-溴苯基丙烯酸(5.03g)、甲醇(75ml)和浓盐酸(1ml)的溶液加热回流 3 小时,随后在室温下搅拌 20 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液并用二氯甲烷(2×)洗涤此水溶液。将此有机溶液干燥(硫酸镁),过滤并浓缩,得到步骤 A 的标题酯(4.75g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.20 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 3.78 (s, 3H).

步骤 B

3-(3-氟基-苯基)-丙烯酸甲酯

按照制备例 13 步骤 A 描述的方法由步骤 A 的 3-(3-溴-苯基)-丙烯酸甲酯(4.75g, 19.72mmol), 反应时间为 5 小时。通过中压色谱(9:1 己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到步骤 B 的标题化合物(3.05g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

步骤 C

3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐

将步骤 B 的 3-(3-氟基-苯基)-丙烯酸甲酯(1.37g, 7.32mmol)、10% 钨碳(1.0g)和 HCl (4N 在二噁烷中, 3ml)在甲醇(50ml)中的混合物, 在 Parr 振摇器上以 50psi 氢化 65 小时。用硅藻土板除去催化剂, 并将此滤液浓缩得到标题化合物(1.97g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.24 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 2.64 (t, 2H).

制备例 45

噻唑-2-磺酰氯

向噻唑(2.5g, 85mmol)的 THF(40ml)溶液中, 在 -78°C 下滴加正丁基锂(2.5M 在己烷中, 11.7ml, 29.4mmol)。将此溶液搅拌 0.5 小时, 并将二氧化硫(气体)通入反应中约 10 分钟。移出冰浴并将此反应室温下搅拌 1.5 小时。室温下真空除去 THF(约 30ml), 并滴加存在于 THF(50ml)中的 N-氯琥珀酰亚胺(4.3g, 32.3mmol)。将此反应搅拌 45 分钟并加入水(80ml)。用二氯甲烷($3\times$)洗涤此水溶液, 并用盐水洗涤此有机溶液。将有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并室温下真空浓缩至干。将此残余物通过中压色谱(4:1 己烷:乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物, 为琥珀色油状物(1.6g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

制备例 46

3-[3-(苯磺酰基氨基-甲基)-苯基]-丙酸甲酯

此标题化合物按照实施例 3 步骤 B 描述的方法, 由苯磺酰氯和制备例 44 的 3-(3-氨基甲基-苯基)-丙酸甲酯盐酸盐制备。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.53 (t, 2H).

制备例 47

1-(3-溴-丙烯基)-3,5-二氯-苯

步骤 A: Grignard 反应

1-(3,5-二氯-苯基)-丙-2-烯-1-醇

将 3,5-二氯苯甲醛(7.5g, 43mmol)的 THF(75ml)溶液冷却至 0°C ,

并滴加乙烯基溴化镁(1M在THF中, 48ml, 48mmol)。将此反应升温至室温并搅拌过夜。加入盐酸(1N)和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水溶液并将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。将此残余物不经纯化直接用于下步反应。

步骤 B: 溴化

1-(3-溴-丙烯基)-3,5-二氯-苯

将步骤 A 制备的残余物溶解于乙醚中, 并向此溶液中缓慢通入溴化氢气体约 15 分钟。将此反应室温下搅拌 24 小时并加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取此水溶液并将此有机溶液干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。通过快速色谱(己烷)纯化, 得到标题化合物(6.91g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H)。

制备例 47

吡啶-2-磺酰氯盐酸盐

此标题化合物按照 Hanessian 及其同事在 Heterocycles, 28, 1115-1120, 1989 中描述的方法制备。