



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1968921 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200580019496. 6

A61P 3/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 06. 08

A61K 31/197 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/579, 362 2004. 06. 14 US

(56) 对比文件

WO -03048109 A, 2003. 06. 12, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 12. 14

审查员 王影

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/019901 2005. 06. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02005/123668 EN 2005. 12. 29

(73) 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 S·E·康纳 朱国新 J·李

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 郭广迅 李连涛

(51) Int. Cl.

C07C 323/60 (2006. 01)

C07C 235/42 (2006. 01)

C07D 213/62 (2006. 01)

权利要求书 26 页 说明书 161 页

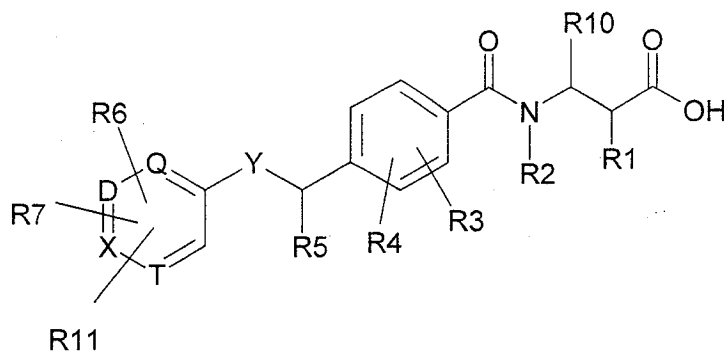
(54) 发明名称

胰高血糖素受体拮抗剂、制备和治疗用途

(57) 摘要

本发明公开了新的式 I 化合物、或其药学可接受的盐,其具有胰高血糖素受体拮抗剂或反向激动剂活性,以及制备这种化合物的方法。在另一个实施方案中,本发明公开了包括式 I 化合物的药物组合物,以及使用这些化合物和组合物来治疗糖尿病性的及其它胰高血糖素相关的代谢紊乱等等的方法。

1. 在结构上由式 I 代表的化合物：



(I)

或其药学可接受的盐,其中：

Y 是 -O- 或 -S-；

Q、D、X 和 T 独立地表示碳或任选被氧取代的氮,条件是 Q、D、X 和 T 中的至多两个是氮；

R1 是 -H, -OH, 或 - 卤素；

R2 是 -H 或任选被 1 到 3 个卤素取代的 -(C₁-C₃) 烷基；

R3 和 R4 独立地是：

-H, - 卤素, -CN, -OH, -(C₁-C₇) 烷氧基, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 -(C₁-C₇) 烷基, 或 -(C₂-C₇) 烯基；

R5 选自：

-H, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 -(C₁-C₁₂) 烷基, 和 -(C₃-C₁₂) 环烷基；

R6 和 R7 在每次出现时独立地选自：

-H, - 卤素, - 羟基, -CN, -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₂-C₇) 烯基, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 -(C₁-C₁₀) 烷基, -(C₃-C₁₂) 环烷基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3- 二噁烷 -2- 基, 羟甲基, 甲酰基, 肟基甲基, 吗啉代 -4- 基 - 甲基, 4- 甲基戊氧基, 和戊氧基；

然而条件是,当 D 是氮时,则 R6 或 R7 不与 D 连接,和条件是当 T 是氮时,则 R6 或 R7 不与 T 连接,和条件是当 Q 是氮时,则 R6 或 R7 不与 Q 连接,和条件是当 X 是氮时,则 R6 或 R7 不与 X 连接；

其中 R6 和 R7 可以任选与它们所连接的原子形成六元环,并

且如此形成的环可以任选含有至多两个氧,并且另外如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代；

R8 和 R9 在每次出现时独立地选自：

- 氢, -CN, - 卤素, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 -(C₁-C₇) 烷基, -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₃-C₇) 环烷基, -C(O)R12, 和 -S(O)R12；并且其中 -(C₁-C₇) 烷氧基任选被一个到三个独立选自 - 卤素的取代基取代；

R10 选自：

-H；

R11 在每次出现时独立地选自苯基和吡啶基,其中 R11 在每次出现时独立地被 R8 取代一次、被 R9 取代一次以及被 R14 取代两次；

R12 在每次出现时独立地选自：

- 氢和任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基；

和

R14 在每次出现时独立地选自：

-H, 卤素, 或任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

2. 按照权利要求 1 所要求的式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 其中：

Y 是 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q、D、X 和 T 独立地表示碳或氮, 条件是 Q、D、X 和 T 中的至多两个是氮；

R1 是 -H, $-OH$, 或 - 卤素；

R2 是 -H 或任选被 1 到 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_3)$ 烷基；

R3 和 R4 独立地是：

-H, - 卤素, $-CN$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基, 或 $-(C_2-C_7)$ 烯基；

R5 选自：

任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, 和 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基；R6 和 R7 在每次出现时独立地选自：

-H, - 卤素, - 羟基, $-CN$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_2-C_7)$ 烯基, 任选被 1 到 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3-二噁烷-2-基, 羟甲基, 甲酰基, 脲基

甲基, 吗啉代-4-基-甲基, 4-甲基戊氧基, 和戊氧基；

然而条件是, 当 D 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 和条件是当 T 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 和条件是当 Q 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 和条件是当 X 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 X 连接；

其中 R6 和 R7 可以任选与它们所连接的原子形成六元环, 并且如此形成的环可以任选含有至多两个氧, 并且另外如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代；

R8 和 R9 在每次出现时独立地选自：

- 氢, $-CN$, - 卤素, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, $-C(O)R_{12}$ 和 $-S(O)R_{12}$ ；并且其中 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基任选被一个到三个独立选自 - 卤素的取代基取代；

R10 选自：

-H；

R11 在每次出现时独立地选自苯基和吡啶基, 其中 R11 在每次出现时独立地被 R8 取代一次、被 R9 取代一次以及被 R14 取代两次；

R12 在每次出现时独立地选自：

- 氢和任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基；

和

R14 在每次出现时独立地选自：

-H, 卤素, 或任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

3. 按照权利要求 2 所要求的式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 其中：

Y 是 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q、D、X 和 T 独立地表示碳；

R1 是 -H, -OH, 或 - 卤素；

R2 是 -H；

R3 和 R4 独立地是 -H, - 卤素, 或任选被一至三个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基；

R5 选自：

任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, 和任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基；

R6 和 R7 在每次出现时独立地选自：

-H, - 卤素, - 羟基, -CN, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_2-C_7)$ 烯基, 任选被 1 到 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_{10})$ 烷基, $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3-二噁烷-2-基, 羟甲基, 甲酰基, 脲基甲基, 吗啉代-4-基-甲基, 4-甲基戊氧基, 和戊氧基；

然而条件是, 当 D 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 和条件是当 T 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 和条件是当 Q 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 和条件是当 X 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 X 连接；

R8 和 R9 在每次出现时独立地选自：

- 氢, - 卤素, 任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, $-C(O)R_{12}$, 和 $-S(O)R_{12}$ ；

R10 是 -H；

R11 在每次出现时独立地选自苯基和吡啶基, 其中 R11 在每次出现时独立地被 R8 取代一次、被 R9 取代一次以及被 R14 取代两次；

R12 在每次出现时独立地选自：

- 氢和任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基；

和

R14 在每次出现时独立地选自：

-H, 卤素, 或任选被 1 至 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

4. 权利要求 1、2 或 3 的任一项的化合物, 其中 Y 是 -O- 或 -S-；R1 是氢或 -OH；R2 是氢；R3 和 R4 独立地是氢或卤素；R5 是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 戊基, 己基, 辛基, 3,3-二甲基丁基, 2-甲基丙基, 4-甲基戊基, 2,2-二甲丙基, 3-三氟丙基, 4-三氟丁基, 或环己基；R6 和 R7 独立地是氢, 甲基, 乙基, 1,1,3,3-四甲基丁基, 叔丁基, 环己基, 戊基, 异丙氧基, 氯, 氟, 溴, 羟基, 三氟甲基, -CN, 甲氧基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3-二噁烷-2-基, 羟甲基, 甲酰基, 脲基甲基, 吗啉代-4-基-甲基, 4-甲基戊氧基, 和戊氧基, 并且其中 R6 和 R7 合并与它们所连接的苯基形成稠合苯并二噁英部分；R8 和 R9 独立地是氢, 氟, 氯, 甲基, 乙基, 戊基, 异丙基, 叔丁基, 三氟甲基, 乙酰基, 2-甲基丙基, 甲氧基, 环己基, 烯丙氧基, 或三氟甲氧基；R10 是氢；R11 是在每次出现时独立地被 R8 取代一次、被 R9 取代一次、被 R14 取代两次的苯基, 或在每次出现时独立地被 R8 取代一次、被 R9 取代一次、被 R14 取代两次的吡啶基；R13 是氢, 三氟甲基, 叔丁基, 异丙基, 氯, 氟, 溴, 甲基, 乙基, 或苯基, T 是 -CH-, -CR6-, 或 N；X 是 -CH- 或 -CR11-；D 是 -CH-, -CR6-, -CR11-, 或 N；和 Q 是 -CH-, -CR6-, 或 N；R14 是氢, 溴, 氟, 甲基, 叔丁基, 或异丙基。

5. 权利要求 1、2、3 或 4 的任一项的化合物, 其中 Y 是 -O-。

6. 权利要求 1、2、3 或 4 的任一项的化合物,其中 Y 是 -S-。

7. 权利要求 5 或 6 的化合物,其中 R1、R2、R3、R4 和 R10 是 -H。

8. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的任一项的化合物,其中 D、X、Q 和 T 是碳。

9. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的任一项的化合物,其中 D 是氮,T、Q 和 X 是碳。

10. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的任一项的化合物,其中 R6 和 R7 独立地是氢或甲基;X 是被 R11 取代的碳;并且 A、G 和 E 是碳;和 R5 是任选被 1 到 3 个卤素取代的 $-(C_1-C_{12})$ 烷基,或 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基。

11. 权利要求 1 的化合物,选自:

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[(4-溴-苯基)-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-环己基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-苄氧基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-(1-苯氧基-己基)-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{2-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丙基}-苯甲

酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3',4'-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-氰基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丁基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(4-苄氧基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4-苄氧基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;
3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;
3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;
3-(4-{1-[4'-(1-氟-1-甲基-乙基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[4'-(1-氟-1-甲基-乙基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;
3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;
3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;
3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;
3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{4,4-二甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-丁氧基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3',4'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2',3'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2',6'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3'-异丙基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3'-乙酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-戊基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-环己基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-烯丙氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-戊基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(3,5-双三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-异丙基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-乙基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-溴-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-苯基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(3-氯-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(3,4-二甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-[1-[4-(4-异丙氧基苯氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)]-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;
3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)]-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)]-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)]-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)]-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)]-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;
3-(4-{1-[4'-异丙基-联苯-4-基硫基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;
3-(4-{1-[4'-异丙基-联苯-4-基硫基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;
外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(S)-羟基-丙酸;

3-{4-[1-(4'-戊基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-戊基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(3',5'-二氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(3',5'-二氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2',3',4'-三氟-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2',3',4'-三氟-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-戊基苯基-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-戊基苯基-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2',4',6'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2',4',6'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氟-2'-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氟-2'-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氟-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氟-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙

酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}

基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1;

3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1;

3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯

甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氟-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氟-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氟-2,6,2'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氟-2,6,2'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰

氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-[4-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸;

手性 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 1;

手性 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-戊基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙

酸；

外消旋的 3-{4-[1-(3-氯-4-甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸；

外消旋的 3-(4-{4,4-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸；

外消旋的 3-(4-{4,4-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸；

外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2',4'-双三氟甲基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯

甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2-羟基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2-[1,3] 二噁烷-2-基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-异丙基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸；

外消旋的 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(3,5-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-氯-3,5-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-{4-[1-(4'-氯-3-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸；

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-氯-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2,6-二氟-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(4'-叔丁基-联苯-3-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[1-(4'-异丙基-联苯-3-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸;

外消旋的 3-[4-[3-甲基-1-(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯

甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-6-甲基-联苯-3-基氧基)]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2-羟甲基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[2-(脞基-甲基)-4'-异丙基-联苯-4-基氧基]]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-吗啉-4-基甲基-联苯-4-基氧基)]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-1-氧基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)]-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)]-2-甲基-丙基}-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)]-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)]-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁

基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[3-甲基-1-(2,2',4'-三氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[3-甲基-1-(2,2',4'-三氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-(4-{5-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-{4-[(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-环己基-甲基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{环己基-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-甲基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[环己基-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-{4-[(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(2'-3'-氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(3'-氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三异丙基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-五甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(4-乙基-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}

基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-甲基-戊氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-戊氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1;

3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2;

外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸;

外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2;

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1;和

3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2,

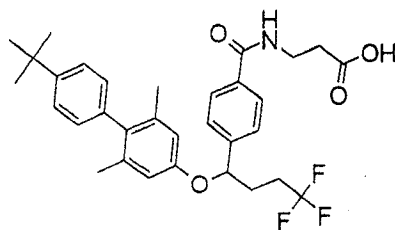
或其药学可接受的盐;

其中所述异构体 1 是从手性分离柱中洗脱出来的第一个异构体, 而异构体 2 是从手性分离柱中洗脱出来的第二个异构体。

12. 一种药物组合物, 其包括权利要求 1-11 的任一项的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体。

13. 按照权利要求 1-11 任一项所要求的式 I 的化合物或其盐用于制备治疗糖尿病性或其它胰高血糖素相关的代谢紊乱的药物的用途。

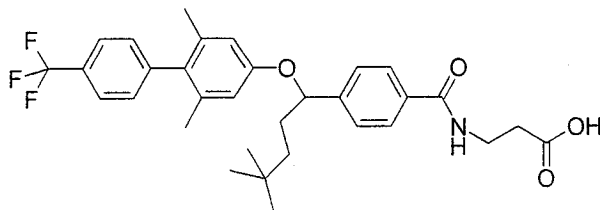
14. 下式的化合物:



或其药学可接受的盐。

15. 权利要求 14 的化合物, 其是 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1, 或 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2, 或其药学可接受的盐。

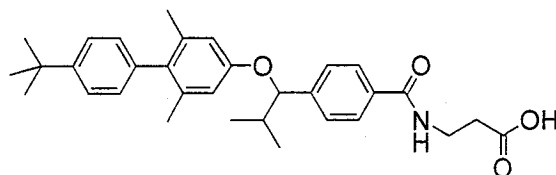
16. 下式的化合物:



或其药学可接受的盐。

17. 权利要求 16 的化合物, 其是 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1, 或 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2, 或其药学可接受的盐。

18. 下式的化合物:



或其药学可接受的盐。

19. 权利要求 18 的化合物, 其是 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1, 或 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2, 或其药学可接受的盐。

胰高血糖素受体拮抗剂、制备和治疗用途

[0001] 该专利申请要求 2004 年 6 月 14 日提交的美国临时专利申请 60/579,362 的权益。

[0002] 本发明涉及胰高血糖素受体的拮抗剂或反向激动剂的化合物、和其药物组合物、和这些化合物和组合物在人类或动物体中的治疗用途。本化合物对于胰高血糖素受体显示了高亲合性和选择性的结合能力,并因此可有效用于治疗对胰高血糖素受体的调节敏感的病症,例如糖尿病及其它胰高血糖素相关的代谢失调等等。

[0003] 胰高血糖素是关键激素试剂,其与胰岛素协同,介导血液中葡萄糖量的体内平衡调节。胰高血糖素主要通过刺激某些细胞(在这些之中肝细胞是重要的)起作用,以在血糖水平下降时释放葡萄糖。胰高血糖素的作用与胰岛素的作用相反,每当血糖水平升高时,胰岛素刺激细胞接纳并存储葡萄糖。胰高血糖素和胰岛素两者都是肽类激素。胰高血糖素是在胰腺的 α 胰岛细胞中产生的,而胰岛素是在 β 胰岛细胞中产生的。胰高血糖素通过与其受体结合并活化其受体而发挥其作用,其受体是 7- 横跨膜 G- 蛋白偶联受体家族的胰高血糖素 - 分泌素分枝的一个单元。受体通过将导致 cAMP 水平增加的腺苷酸环化酶第二信使系统活化而起作用。胰高血糖素受体或该受体的天然存在的变体可以具有内在的体外以及体内基本活性(即在无激动剂情况下的活性)。充当反向激动剂的化合物可以抑制这种活性。

[0004] 糖尿病是葡萄糖代谢作用的常见病症。该疾病特征为高血糖症,并且可以分类为胰岛素 - 依赖形式的 I 型糖尿病、非胰岛素依赖性特征的 II 型糖尿病。I 型糖尿病患者是高血糖症和低胰岛素血症,并且对于这种形式疾病的常规治疗是提供胰岛素。然而,在某些 I 型或 II 型糖尿病患者中,已经显示了促使高血糖症状况的绝对或相对升高的胰高血糖素水平。在健康的对照动物以及在 I 型和 II 型糖尿病的动物模型中,用选择性和特异性抗体除去循环的胰高血糖素已经导致了血糖水平的降低。对于同型删除了胰高血糖素受体的小鼠,呈现出增加的葡萄糖耐量。同样,使用反义寡核苷酸对胰高血糖素受体表达进行抑制可以在 db/db 小鼠中改善糖尿病综合症。这些研究提出,胰高血糖素的抑制或拮抗胰高血糖素的作用可以是糖尿病患者中的高血糖症常规治疗的有效辅助。可以通过提供拮抗剂或反向激动剂,即抑制或防止基本的或胰高血糖素导致的胰高血糖素受体介导的响应的物质,来抑制胰高血糖素的作用。

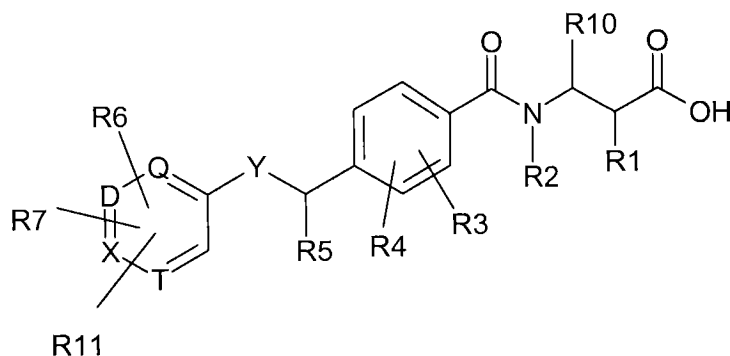
[0005] 一些出版物公开了据述可以充当胰高血糖素拮抗剂的肽。肽类激素的肽拮抗剂常常是有效的;然而通常已知它们不能口服,因为通过生理学的酶可以降解并产生不良的体内分布。因此,适宜口服的肽类激素的非肽拮抗剂通常是优选的。

[0006] 近年来,大量出版物已经报道了可在胰高血糖素受体中起作用的非肽试剂。尽管治疗与胰高血糖素有关的疾病的方法很多,但现行的治疗方法具有一种或多种不适宜性,包括不良的或不完全的效果,无法接受的副作用,和对于某些患者人群的禁忌症。因此,还存在使用替代方案或改进的药物试剂来提高治疗效果的需要,这些药物试剂可以调节胰高血糖素受体活性并治疗可以受益于胰高血糖素受体调节的疾病。本发明基于发现了对于胰高血糖素受体具有高亲合性、选择性和有效抑制活性的新类别化合物而为本领域提供了这种贡献。本发明在具体的结构和其活性方面是独特的。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供了结构上由式 I 代表的化合物：

[0009]



(I)

[0010] 或其药学可接受的盐,其中：

[0011] Y 是 -O- 或 -S-；

[0012] Q、D、X 和 T 独立地表示碳（被氢或本文指明的任选取代基取代）或氮（任选被氧取代），条件是 Q、D、X 和 T 中的至多两个是氮；

[0013] R1 是 -H, -OH, 或 - 卤素；

[0014] R2 是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）；

[0015] R3 和 R4 独立地是：

[0016] -H, - 卤素, -CN, -OH, -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₁-C₇) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），或 -(C₂-C₇) 烯基；

[0017] R5 选自：

[0018] -H, -(C₁-C₁₂) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），(C₃-C₁₂) 环烷基, - 苯基, - 苯基 - 苯基 -(C₁-C₁₂) 烷基, - 芳基, - 芳基 -(C₁-C₁₂) 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 -(C₁-C₁₂) 烷基, -(C₂-C₁₂) 烯基, -(C₃-C₁₂) 环烯基, - 杂环烷基, - 芳基 -(C₂-C₁₀) 烯基, - 杂芳基 -(C₂-C₁₀) 烯基, -(C₂-C₁₂) 炔基, -(C₃-C₁₂) 环炔基, - 芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基, 和 - 杂芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基, 并且其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、(C₃-C₁₂) 环烷基、- 苯基、- 苯基 - 苯基 -(C₁-C₁₂) 烷基、- 芳基、- 芳基 (C₁-C₁₂) 烷基、- 杂芳基、- 杂芳基 -(C₁-C₁₂) 烷基、- 杂环烷基、-(C₂-C₁₂) 烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 芳基 -(C₂-C₁₀) 烯基、- 杂芳基 -(C₂-C₁₀) 烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₃-C₁₂) 环炔基、芳基 (C₂-C₁₂) 炔基、- 杂芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基每个任选被一至三个各自独立地选自下列的取代基取代：- 氢, - 羟基, - 氰基, - 硝基, - 卤素, - 氧代, -(C₁-C₇) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），-(C₁-C₇) 烷基 -COOR₁₂, (C₁-C₇) 烷氧基, -(C₃-C₇) 环烷基, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 和 -S(O)_{2N}(R₁₂)₂；

[0019] R6 和 R7 在每次出现时独立地选自：

[0020] -H, - 卤素, - 羟基, -CN, -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₂-C₇) 烯基, -(C₁-C₁₀) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），-(C₃-C₁₂) 环烷基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3- 二噁烷 -2- 基, 羟甲基, 甲酰基, 脲基甲基, 吗啉代 (morpholino)-4- 基 - 甲基, 4- 甲基戊氧基, 和戊氧基；

[0021] 然而条件是,当 D 是氮时,则 R6 或 R7 不与 D 连接,和条件是当 T 是氮时,则 R6 或 R7 不与 T 连接,和条件是当 Q 是氮时,则 R6 或 R7 不与 Q 连接,和条件是当 X 是氮时,则 R6

或 R7 不与 X 连接；

[0022] 其中 R6 和 R7 可以任选与它们所连接的原子形成六元环，并且如此形成的环可以任选含有至多两个氧，并且另外如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代；

[0023] R8 和 R9 在每次出现时独立地选自：

[0024] - 氢，- 羟基，-CN，- 硝基，- 卤素，- (C₁-C₇) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），- (C₁-C₇) 烷氧基，- (C₃-C₇) 环烷基，- 芳基，- 芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- 杂芳基，- 杂芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- 芳氧基，-C(O)R₁₂，-C(O)OR₁₂，OC(O)R₁₂，-OS(O)₂R₁₂，-N(R₁₂)₂，-NR₁₂C(O)R₁₂，-NR₁₂SO₂R₁₂，-SR₁₂，S(O)R₁₂，-S(O)₂R₁₂，-O(C₂-C₇) 烯基，和 -S(O)_{2N}(R₁₂)₂；并且其中 - (C₁-C₇) 烷基，- (C₁-C₇) 烷氧基，- (C₃-C₇) 环烷基，- 芳基，- 芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- 杂芳基，- 杂芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- 芳氧基，和 -O(C₂-C₇) 烯基每个任选被一至三个独立选自下列的取代基取代：氢，- 羟基，- 氰基，- 硝基，- 卤素，- 氧代，- (C₁-C₇) 烷基，- (C₁-C₇) 烷氧基，-C(O)OR₁₂，- (C₁-C₇) 烷氧基，- (C₃-C₇) 环烷基，- 杂环烷基，-C(O)R₁₂，-C(O)OR₁₂，-OC(O)R₁₂，-OS(O)₂R₁₂，-N(R₁₂)₂，-NR₁₂C(O)R₁₂，-NR₁₂SO₂R₁₂，-SR₁₂，S(O)R₁₂，-S(O)₂R₁₂，和 -S(O)_{2N}(R₁₂)₂；

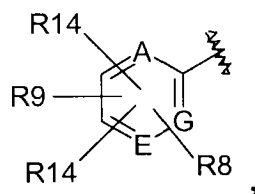
[0025] R10 选自：

[0026] -H，卤素，- (C₁-C₁₂) 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），- 环烷基，- 芳基，- 芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- 杂芳基，- 杂芳基 - (C₁-C₇) 烷基，- (C₂-C₁₂) 烯基，- (C₃-C₁₂) 环烯基，- 芳基 - (C₂-C₁₀) 烯基，- 杂芳基 (C₂-C₁₀) 烯基，- (C₂-C₁₂) 炔基，- (C₃-C₁₂) 环炔基，- 芳基 (C₂-C₁₂) 炔基，和 - 杂芳基 (C₂-C₁₂) 炔基；

[0027] R11 在每次出现时独立地选自：

[0028] -H，- 卤素，

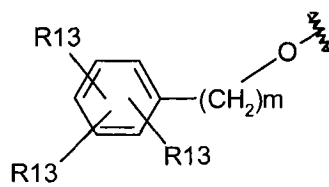
[0029]



[0030] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点，其中 A、G 和 E 独立地表示碳（被氢或本文指明的任选取代基取代）或氮，条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮；

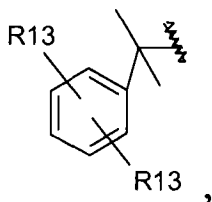
[0031] 然而条件是，当 A 是氮时，则 R8、R9 和 R14 不与 A 连接，和条件是当 G 是氮时，则 R8、R9 和 R14 不与 G 连接，和条件是当 E 是氮时，则 R8、R9 和 R14 不与 E 连接，

[0032]



[0033] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点，其中 m 是 0、1、2 或 3 的整数，并且当 m 是 0 时，则 (CH₂)_m 是一根键，和

[0034]



[0035] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点，

[0036] 然而条件是，当 D 是氮时，则 R11 不与 D 连接，和条件是当 T 是氮时，则 R11 不与 T 连接，和条件是当 Q 是氮时，则 R11 不与 Q 连接，和条件是当 X 是氮时，则 R11 不与 X 连接；

[0037] R12 在每次出现时独立地选自：

[0038] - 氢， $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），和 - 芳基；

[0039] R13 在每次出现时独立地选自：

[0040] - 氢，- 卤素， $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），苯基，和 $-(C_2-C_7)$ 烯基；和

[0041] R14 在每次出现时独立地选自：

[0042] -H，卤素，或 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）。

[0043] 本发明提供了用作胰高血糖素受体拮抗剂或反向激动剂的化合物。本发明进一步提供了化合物，其是 GLP-1 受体上的胰高血糖素受体的选择性拮抗剂或反向激动剂。本发明进一步提供了药物组合物，其包括式 I 化合物或其药学盐和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0044] 由于它们与胰高血糖素受体的相互作用，本发明的化合物可有效用于治疗许多病症和障碍，在这些病症和障碍中，与胰高血糖素受体的相互作用是有益的。本文将这些障碍和病症定义为“糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调”。通过障碍的病理生理学、或对于障碍的体内平衡响应中的胰高血糖素受体介导信号的内容，本领域技术人员能够鉴别“糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调”。因此，该化合物可以用于例如预防、治疗或缓和内分泌系统、中枢神经系统、周围神经系统、心血管系统、肺系和胃肠系统的疾病或病症或相关的症状或后遗症，同时降低和 / 或消除一种或多种与现行治疗有关的不必要的副作用。“糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调”包括但不限于：糖尿病，I 型糖尿病，II 型糖尿病，高血糖症，高胰岛素血症， β -细胞静止，通过恢复初相响应而提高 β -细胞功能，膳食高血糖症，防止细胞程序死亡，空腹血糖异常 (IFG)，代谢性综合症，低血糖，高 / 低钾血症，正态化胰高血糖素水平，提高的 LDL/HDL 比例，减食，进食障碍，失重，多囊卵巢综合症 (PCOS)，由于糖尿病引起的肥胖症，成人中潜在的自身免疫糖尿病 (LADA)，胰岛炎，胰岛移植，小儿科糖尿病，妊娠期糖尿病，糖尿病性延迟并发症，微 / 大量白蛋白尿，肾病，视网膜病，神经病，糖尿病性足溃疡，由于给予胰高血糖素引起的肠运动性降低，短肠综合征，止泻，增加胃液分泌，降低血流量，勃起功能障碍，青光眼，外科后紧张，改善由局部缺血之后的血流再灌注所引起的器官组织损伤，缺血性的心脏损伤，心脏机能不全，充血性心力衰竭，中风，心肌梗塞，心率失调，早亡，抗细胞程序死亡，创伤愈合，糖耐量低减 (IGT)，胰岛素耐受性综合症，综合症 X，血脂质过多，血脂异常，高甘油三酯血症，高脂蛋白血症，血胆固醇过多症，动脉硬化包括动脉粥样硬化，胰升血糖素瘤，急性胰炎，心血管疾病，高血压症，心脏肥大，胃肠机能紊乱，肥胖症，由于肥胖症引起的糖尿病，糖尿病性血脂异常，等等。

[0045] 此外，本发明提供了式 I 的化合物、或其药学盐、或包括式 I 化合物、或其药学盐和

药可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物；用于抑制胰高血糖素受体；用于抑制哺乳动物中的胰高血糖素受体介导的细胞响应；用于降低哺乳动物中的血糖水平；用于治疗因为过量的胰高血糖素引起的疾病；用于治疗哺乳动物中的糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调；和用于治疗糖尿病，肥胖症，高血糖症，动脉粥样硬化，缺血性心脏病，中风，神经病，和创伤愈合。因此，本发明的方法包括预防性和治疗性给予式 I 的化合物。

[0046] 本发明进一步提供了式 I 化合物或其药学盐的用途：用于制备抑制胰高血糖素受体的药物；用于制备抑制哺乳动物中的胰高血糖素受体介导的细胞响应的药物；用于制备降低哺乳动物血糖水平的药物；用于制备治疗由过量胰高血糖素引起的疾病的药物；用于制备治疗哺乳动物中的糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调的药物；和用于制备预防或治疗糖尿病、肥胖症、高血糖症、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和异常创伤愈合的药物。

[0047] 本发明进一步提供了治疗哺乳动物中由过量胰高血糖素引起的病症的方法；抑制哺乳动物中的胰高血糖素受体方法；抑制哺乳动物中的胰高血糖素受体介导的细胞响应的方法；降低哺乳动物中的血糖水平的方法；治疗哺乳动物中的糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调的方法；预防或治疗糖尿病，肥胖症，高血糖症，动脉粥样硬化，缺血性心脏病，中风，神经病，和异常创伤愈合的方法；所述方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物胰高血糖素受体抑制数量的式 I 化合物、或其药可接受的盐或药物组合物，药物组合物包括式 I 的化合物或其药学盐和药可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0048] 此外，本发明提供了药物组合物，其包括式 I 化合物或其药学盐和药可接受的载体、稀释剂或赋形剂：适合用于抑制胰高血糖素受体；适合用于抑制胰高血糖素受体介导的细胞响应；适合用于降低哺乳动物中的血糖水平；适合用于治疗哺乳动物中的糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调；和适合用于预防或治疗糖尿病、肥胖症、高血糖症、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和创伤愈合。

[0049] 本发明的化合物或盐进一步提供了用于鉴别患有胰高血糖素受体缺陷的患者的诊断试剂，作为疗法以增加胃酸分泌和逆转由于胰高血糖素给予所造成的肠活动性降低。本发明同样提供了用于治疗障碍或疾病的方法，在这些障碍或疾病中，胰高血糖素拮抗作用是有益的，该方法包括给予需要其的患者有效量的按照本发明的化合物。在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物用于制备治疗任何胰高血糖素介导的病症和疾病的药物。在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物用于制备治疗高血糖症的药物。在本发明的又一个实施方案中，本发明化合物用于制备降低哺乳动物中的血糖的药物。本发明化合物在禁食和饭后阶段可有效用于降低血糖。在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物用于制备治疗 IGT 的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中，本发明化合物用于制备治疗 II 型糖尿病的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中，本发明化合物用于制备延迟或预防由 IGT 发展为 II 型糖尿病的药物组合物。在本发明的又一个实施方案中，本发明化合物用于制备延迟或预防由非胰岛素必需型 II 型糖尿病发展为胰岛素必需型 II 型糖尿病的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中，本发明化合物用于制备治疗 I 型糖尿病的药物组合物。这种治疗通常伴有胰岛素疗法。在本发明的进一步实施方案中，本发明化合物用于制备治疗肥胖症的药物组合物。在本发明的更进一步实施方案中，本发明化合物用于制备治疗脂类代谢障碍的药物组合物。在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物用

于制备治疗食欲调节或能量消耗障碍的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中,用本发明化合物对于患者的治疗与饮食和 / 或锻炼结合。

[0050] 发明详述

[0051] 用于本文描述的化合物、组合物和方法中的常规术语具有它们的通常含义。贯穿本申请,下列术语具有指明的含义:

[0052] “GLP-1”是指胰高血糖素类肽 1。术语“胰高血糖素受体”是指与胰高血糖素专一性相互作用产生生物学信号的一种或多种受体。术语“GLP-1 受体”是指与胰高血糖素类肽 1 专一性相互作用产生生物学信号的一种或多种受体。

[0053] 术语“胰高血糖素受体拮抗剂”是指在响应胰高血糖素中具有阻断 cAMP 制备能力的本发明的化合物。

[0054] 术语“胰高血糖素受体反向激动剂”是指具有抑制胰高血糖素受体基本活性能力的本发明的化合物。

[0055] 术语“选择性”拮抗剂或反向激动剂是指与对于 GLP-1 受体的亲合性相比较,对于胰高血糖素受体具有更大亲合性的化合物。

[0056] 在本文的通式中,常规化学术语具有它们的通常含义。例如;

[0057] “卤素 (Halogen)”或“卤代 (halo)”是指氟、氯、溴和碘。

[0058] 除非另有陈述,术语“烷基”是指具有指定碳原子数目的直链或支链饱和构型的那些烷基。“ (C_1-C_3) 烷基”是一至三个碳原子,例如甲基,乙基,丙基,正丙基,异丙基,等等和其支链或异构形式,并任选可以被一至三个卤素或标明数目的本文列举的实施方案中列出的取代基取代,“ (C_1-C_7) 烷基”是一至七个碳原子,例如甲基,乙基,丙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基,戊基,异戊基,己基,庚基,等等,和其支链或异构形式,并任选可以被一至三个卤素或标明数目的本文列举的实施方案中列出的取代基取代,和“ (C_1-C_{10}) 烷基”是一至十个碳原子,例如甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,庚基,壬基,癸基,等等,和其支链或异构形式,并任选可以被一至三个卤素或标明数目的本文列举的实施方案中列出的取代基取代。“ (C_1-C_{12}) 烷基”是一至十二个碳原子,例如甲基,乙基,丙基,丁基,戊基,己基,庚基,壬基,癸基,等等,和其支链或异构形式,并任选可以被一至三个卤素或标明数目的本文列举的实施方案中列出的取代基取代。

[0059] 术语“ (C_3-C_{12}) 环烷基”是指含有一个或多个 3 至 12 个碳原子的环的饱和或部分饱和的碳环,典型地是 3 至 7 个碳原子,任选被至多三个卤素取代。 (C_3-C_{12}) 环烷基的例子包括但不限于环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基,等等。“ (C_3-C_7) 环烷基”是指具有三至七个碳原子的环,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基等等,任选被至多三个卤素取代。

[0060] 术语“ (C_1-C_7) 烷氧基”表示通过氧桥连接的一至七个碳原子的烷基,例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,叔丁氧基,戊氧基,等等,并且可以任选被三个卤素或标明数目的本文列举实施方案中列出的取代基取代。

[0061] 术语“ (C_2-C_7) 烯基”、“ (C_2-C_{10}) 烯基”、“ (C_2-C_{10}) 亚烷基”、“ (C_2-C_{12}) 烯基”、或“ (C_2-C_{12}) 亚烷基”是指标明数目碳原子的烃链,其可以是直链或支链构型,具有至少一个可以在沿着链的任一点存在的碳-碳双键,例如乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,乙烯基,烷基,2-丁烯基等等,并可以任选被一至三个卤素或本文列举实施方案中列出的标明数目取

代基取代。

[0062] 术语“(C₃-C₁₂) 环烯基”是指含有一个或多个 3 至 12 个碳原子的环的部分饱和碳环,典型地是 3 至 7 个碳原子,任选被至多三个卤素取代。

[0063] 术语“(C₂-C₁₂) 炔基”是指两个至十二个碳原子的炔链,其可以是直链或支链构型,并具有至少一个碳-碳三键,该三键可以在沿着链的任一点存在。炔基的例子是乙炔。如上所述的炔基可以任选被至多三个卤素或本文列举实施方案中列出的标明数目的取代基取代。

[0064] 术语“(C₃-C₁₂) 环炔基”是指含有一个或多个 3 至 12 个碳原子的环的碳环,典型地是 3 至 7 个碳原子,具有至少一个碳-碳三键,三键可以在沿着链或环的任一点存在,任选被至多三个卤素取代。如上所述的环炔基可以任选被本文列举实施方案中列出的标明数目的取代基取代。

[0065] 术语“芳基”包括碳环的芳香环体系(例如苯基)、稠合多环的芳香环体系(例如萘基和蒽基)和与碳环的非芳香环体系稠合的芳香环体系(例如 1,2,3,4-四氢萘基)。如上所述的“芳基”可以任选被本文列举实施方案中列出的标明数目的取代基取代。

[0066] 术语“芳氧基”是指通过氧桥与母体分子连接的芳基。

[0067] 本文中使用的术语“杂芳基”是具有至少一个杂原子例如氮、硫或氧的芳基环系,包括含有一个或多个选自 O、N 和 S 杂原子的 5 至 14 个碳原子的单环、双环或三环的芳香环。如上所述的“杂芳基”可以任选被本文列举实施方案中列出的标明数目的取代基取代。杂芳基的例子是但不限于:呋喃基,吡啶基,噻吩基(本文中也称为“苯硫基”),噻唑基,咪唑基,异噻唑基,噻唑基,吡唑基,吡咯基,吡嗪基,嘧啶基,嘧啶基和嘌呤基,噌琳基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并三唑基,苯并噻唑基,喹啉,异噻唑基,异喹啉,等等。

[0068] 术语“芳烷基”是指通过烷基部分与母体分子连接的芳基,并且“芳烷基”可以进一步任选被本文列举实施方案中列出的标明数目取代基取代。

[0069] 术语“杂环烷基”是指含有一个或多个氧、氮或硫的非芳香环,并且包括含有一个或多个选自 O、N 或 S 杂原子的 5 至 14 个碳原子的单环、双环或三环非芳香环。

[0070] 本文使用的术语“任选被取代的”或“任选的取代基”是指所述基团既可以是未取代的、也可以被一个或多个所述取代基取代。当所述基团被一个以上取代基取代时,取代基可以相同或不同。此外,当使用术语“独立地”、“独立地是”和“独立地选自”时,是指所述基团可以相同或不同。某些本文定义的术语可以在结构式中出现不止一次,并且这样出现时,各个术语应该是与其它术语相互独立定义的。

[0071] 术语“患者”包括人类和非人类的动物,例如陪伴动物(狗和猫等等)和家畜动物。家畜动物是用于食物生产而喂养的动物。反刍类或“反刍咀嚼”动物例如牛、公牛、小母牛、小公牛、羊、水牛、野牛、山羊和羚羊是家畜的例子。家畜的其它例子包括猪和鸟类(家禽),例如小鸡、鸭、火鸡和鹅。家畜的其它例子包括养殖业喂养的鱼、贝和甲壳类动物。还包括的是用于食物生产的动物,例如鳄鱼、水牛和平胸鸟(例如食火鸟、美洲鸵或鸵鸟)。待治疗的患者优选哺乳动物,尤其是人。

[0072] 术语“胰高血糖素受体介导的细胞响应”包括通过哺乳动物细胞对于胰高血糖素刺激作用或胰高血糖素受体活性的各种响应。例如“胰高血糖素受体介导的细胞响应”包括但不限于在对于胰高血糖素刺激作用或胰高血糖素受体活性的响应中从肝脏或其它细

胞中释放葡萄糖。本领域普通技术人员可以容易鉴别通过胰高血糖素受体活性介导的其它细胞反应,例如在细胞与有效剂量胰高血糖素接触之后,通过观测响应性细胞端点的变化。

[0073] 本文中使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treating)”和“治疗 (treat)”包括它们的通用含义,即为了预防、阻止、抑制、缓和、改善、减缓、中止、延迟或逆转本文描述的疾病、障碍或病理学病症的进展和严重程度的目的而管理和护理患者,包括症状或并发症的减轻或去除,或疾病、障碍或病症的治愈或消除。

[0074] “组合物”是指药物组合物,并且拟包括包含活性组分和组成载体的惰性成份的药物产品,活性组分包括式 I 的化合物。相应地,本发明的药物组合物包括通过将本发明化合物和药学可接受的载体混合制成的任何组合物。

[0075] 术语“合适的溶剂”是指任何溶剂或溶剂的混合物,其对于所进行的反应是惰性的,可充分溶解反应物得到一种介质,在介质内可实现所需要的反应。

[0076] 术语“单位剂型”是指对于人类患者及其它非人类动物适合作为单一剂量的物理分散单位,每个单位含有预定数量的、预计产生所需要的治疗效果的、与合适的药学载体结合的活性物质。

[0077] 在一个实施方案中,本发明提供了如本文中详述的式 I 的化合物。尽管所有本发明化合物是可用的,但某些化合物是特别重要并且是优选的。下面目录列出了几组优选的化合物。应该理解的是,每项列举可以与其它列举组合,以产生另外的优选实施方案。

[0078] 1. 其中 Y 是 -O-,

[0079] 2. 其中 Y 是 -S-,

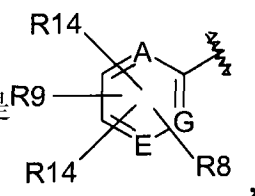
[0080] 3. 其中 D、Q、X 和 T 是碳 (被氢或本文标明的任选取代基取代),

[0081] 4. 其中 R1、R2、R3、R4 和 R10 是氢,

[0082] 5. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接,

[0083] 6. 其中 D 是碳, R11 与 D 相连接,

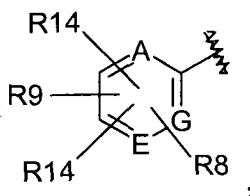
[0084] 7. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是



其中锯齿形标志表示与

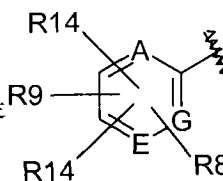
母体分子的连结点,其中 A、G 和 E 独立地表示碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代) 或氮,条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮;

[0085] 8. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是

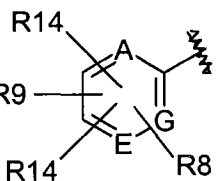


其中锯齿形标志

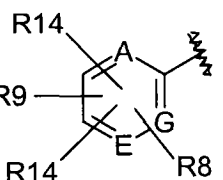
表示与母体分子的连结点,其中 A、G 和 E 独立地表示碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代) 或氮,条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮; R8 和 R9 在每次出现时独立地选自: - 氢, - 羟基, - CN, - 硝基, - 卤素, - (C₁-C₇) 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), - (C₁-C₇) 烷氧基, - (C₃-C₇) 环烷基, - 芳基, - 芳基 - (C₁-C₇) 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 - (C₁-C₇) 烷基, - 芳氧基, - C(O)R12, - C(O)OR12, - OC(O)R12, - OS(O)₂R12, - N(R12)₂, - NR12C(O)R12, - NR12SO₂R12, - SR12, - S(O)R12, - S(O)₂R12, 和 - S(O)_{2N}(R12)₂,

[0086] 9. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是  其中锯齿形标志表示

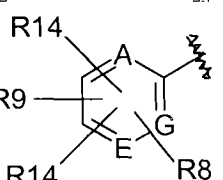
与母体分子的连结点, 其中 A、G 和 E 独立地表示碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代) 或氮, 条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮; R8 和 R9 在每次出现时独立地选自: - 氢, - 羟基, -CN, - 硝基, - 卤素, -(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), -(C₁-C₇) 烷氧基, 和 -(C₃-C₇) 环烷基,

[0087] 10. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是  其中锯齿形标志表示与

母体分子的连结点, 其中 A、G 和 E 是碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代),

[0088] 11. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是  其中锯齿形标志表示与

母体分子的连结点, 其中 A、G 和 E 是碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代), R8 和 R9 在每次出现时独立地选自: - 氢, - 羟基, -CN, - 硝基, - 卤素, -(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₃-C₇) 环烷基, - 芳基, - 芳基-(C₁-C₇) 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基-(C₁-C₇) 烷基, - 芳氧基, -C(O)R₁₂, -C(O)OR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 和 -S(O)_{2N}(R₁₂)₂,

[0089] 12. 其中 X 是碳, R11 与 X 相连接, R11 是  其中锯齿形标志表示与

母体分子的连结点, 其中 A、G 和 E 是碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代), R8 和 R9 在每次出现时独立地选自: - 氢, - 羟基, -CN, - 硝基, - 卤素, -(C₁-C₇) 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), (C₁-C₇) 烷氧基, 和 -(C₃-C₇) 环烷基,

[0090] 13. 其中 D、X、Q 或 T 中的一个氮,

[0091] 14. 其中 D 是氮,

[0092] 15. 其中 X 是氮,

[0093] 16. 其中 Q 是氮,

[0094] 17. 其中 T 是氮,

[0095] 18. 其中 D、X、Q 和 T 中的两个是氮,

[0096] 19. 其中 D 和 T 是氮,

[0097] 20. 其中 Q 和 X 是氮,

[0098] 21. 其中 R1 是氢,

- [0099] 22. 其中 R1 是 -OH,
- [0100] 23. 其中 R1 是卤素,
- [0101] 24. 其中 R2 是氢,
- [0102] 25. 其中 R2 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代),
- [0103] 26. 其中 R3 是氢,
- [0104] 27. 其中 R3 是卤素,
- [0105] 28. 其中 R4 是氢,
- [0106] 29. 其中 R4 是卤素,
- [0107] 30. 其中 R3 选自 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_1-C_7)$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), 和 $-(C_2-C_7)$ 烯基,
- [0108] 31. 其中 R4 选自 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_1-C_7)$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), 和 $-(C_2-C_7)$ 烯基,
- [0109] 32. R5 选自:
- [0110] -H, $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, -苯基, -苯基-苯基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, -芳基, -芳基 (C_1-C_{12}) 烷基, -杂芳基, -杂芳基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, -杂环烷基, -芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, -杂芳基 (C_2-C_{10}) 烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, -芳基 (C_2-C_{12}) 炔基, 和 -杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基,
- [0111] 33. R5 选自:
- [0112] -H, $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, -苯基, -苯基-苯基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, -杂环烷基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 和 $-(C_3-C_{12})$ 环炔基,
- [0113] 34. R5 选自: $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), 和 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基,
- [0114] 35. 其中 R6 和 R7 是甲基,
- [0115] 36. 其中 R6 和 R7 与它们所连接的原子形成六元环, 并且如此形成的环可以任选含有至多两个氧, 此外如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代,
- [0116] 37. 其中 R8 在对位连接, 并且是叔丁基或三氟甲基,
- [0117] 38. R10 选自: -H, 卤素, $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, -芳基 (C_2-C_{12}) 炔基, 和 -杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基,
- [0118] 39. R10 选自: -H, 卤素, 或 $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代),
- [0119] 另一个实施方案是式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 其中:
- [0120] Y 是 -O- 或 -S-;
- [0121] Q、D、X 和 T 独立地表示碳或氮, 条件是 Q、D、X 和 T 中的至多两个是氮;
- [0122] R1 是 -H, -OH, 或 -卤素;
- [0123] R2 是 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基;
- [0124] R3 和 R4 在每次出现时独立地选自:
- [0125] -H, -卤素, -CN, -OH, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_2-C_7)$ 烯基;
- [0126] R5 选自:
- [0127] -H, $-(C_1-C_{12})$ 烷基, $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, -苯基, -苯基-苯基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, -芳

基, - 芳基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, - 杂环烷基, - 芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, - 杂芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, - 芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 和 - 杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 并且其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, - 苯基, - 苯基 - 苯基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 杂环烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, - 芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, - 杂芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, - 芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基和杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 每个任选被一个到三个各自独立选自下列的取代基取代: - 氢, - 羟基, - 氰基, - 硝基, - 卤素, - 氧代, $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-COOR_{12}$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, - 芳氧基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂环烷基, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 和 $-S(O)_{2N}(R_{12})_2$;

[0128] R6 和 R7 在每次出现时独立地选自:

[0129] -H, - 卤素, - 羟基, -CN, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_2-C_7)$ 烯基, 和 $-(C_1-C_7)$ 烷基,

[0130] 然而条件是, 当 D 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 和条件是当 T 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 和条件是当 Q 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 和条件是当 X 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 X 连接;

[0131] 其中 R6 和 R7 可以任选与它们所连接的原子形成六元环, 如此形成的环可以任选含有至多两个氧, 进一步的, 如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代;

[0132] R8 和 R9 在每次出现时独立地选自:

[0133] - 氢, - 羟基, -CN, - 硝基, - 卤素, $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 芳氧基, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 和 $-S(O)_{2N}(R_{12})_2$; 并且其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 芳氧基, 每个任选被一个到三个独立选自下列的取代基取代: - 氢, - 羟基, - 氰基, - 硝基, - 卤素, - 氧代, (C_1-C_7) 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-COOR_{12}$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, - 芳氧基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂环烷基, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 和 $-S(O)_{2N}(R_{12})_2$;

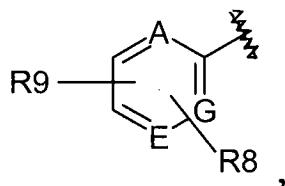
[0134] R10 选自:

[0135] -H, $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 环烷基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, - 芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, - 杂芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, - 芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 和 - 杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 并且其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基, - 环烷基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_2-C_{12})$ 烯基, $-(C_3-C_{12})$ 环烯基, - 芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, - 杂芳基 $-(C_2-C_{10})$ 烯基, $-(C_2-C_{12})$ 炔基, $-(C_3-C_{12})$ 环炔基, - 芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基和 - 杂芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基, 每个任选被一个到三个各自独立选自下列的取代基取代: - 氢, - 羟基, - 氰基, - 硝基, - 卤素, - 氧代, $-(C_1-C_7)$ 烷基, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-COOR_{12}$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, - 芳氧基, - 芳基, - 芳基 $-(C_1-C_7)$ 烷基, - 杂芳基, - 杂环烷基, $-C(O)R_{12}$, $-COOR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 和 $-S(O)_{2N}(R_{12})_2$;

[0136] R11 在每次出现时独立地选自：

[0137] -H,

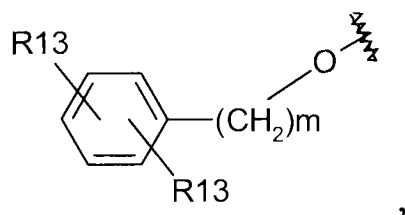
[0138]



[0139] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点,其中 A、G 和 E 独立地表示碳或氮,条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮;

[0140] 然而条件是,当 A 是氮时,则 R8 或 R9 不与 A 连接,和条件是当 G 是氮时,则 R8 或 R9 不与 G 连接,和条件是当 E 是氮时,则 R8 或 R9 不与 E 连接;

[0141]



[0142] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点,其中 m 是 0、1、2 或 3 的整数,且当 m 是 0 时, m 是一根键,

[0143] 然而条件是,当 D 是氮时,则 R11 不与 D 连接,和条件是当 T 是氮时,则 R11 不与 T 连接,和条件是当 Q 是氮时,则 R11 不与 Q 连接,和条件是当 X 是氮时,则 R11 不与 X 连接;

[0144] R12 在每次出现时独立地选自：

[0145] -氢, -(C₁-C₇) 烷基, 和 -芳基,

[0146] R13 在每次出现时独立地选自：

[0147] -氢, -卤素, -(C₁-C₇) 烷基, 和 -(C₂-C₇) 烯基。

[0148] 另一个优选实施方案是式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 其中：

[0149] Y 是 -O- 或 -S-;

[0150] Q、D、X 和 T 独立地表示碳(被氢或本文指明的任选取代基取代)

[0151] 或氮,条件是 Q、D、X 和 T 中的至多两个是氮;

[0152] R1 是 -H, -OH, 或 -卤素;

[0153] R2 是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代);

[0154] R3 和 R4 独立地是：

[0155] -H, -卤素, -CN, -(C₁-C₇) 烷氧基, -(C₁-C₇) 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代), 或 -(C₂-C₇) 烯基;

[0156] R5 选自：

[0157] -(C₁-C₁₂) 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代), -(C₃-C₁₂) 环烷基, -苯基, -苯基-苯基-(C₁-C₁₂) 烷基, -(C₂-C₁₂) 烯基, -(C₃-C₁₂) 环烯基, -杂环烷基, -(C₂-C₁₂) 炔基, 和 -(C₃-C₁₂) 环炔基, 并且其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-苯基、-苯基-苯基-(C₁-C₁₂) 烷基、-杂环烷基、-(C₂-C₁₂) 烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基和 (C₃-C₁₂) 环炔基, 每个任选被一个到三个各自独立选自下列的取代基取代:-氢, -羟基, -氰基, -硝基, -卤素, -氧

代, $-(C_1-C_7)$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代);

[0158] R6 和 R7 在每次出现时独立地选自:

[0159] $-H$, $-$ 卤素, $-$ 羟基, $-CN$, $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_2-C_7)$ 烯基, $-(C_1-C_{10})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), $-(C_3-C_{12})$ 环烷基, 叔丁氧基亚氨基甲基, 1,3-二噁烷-2-基, 羟甲基, 甲酰基, 肟基甲基, 吗啉代-4-基-甲基, 4-甲基戊氧基, 和戊氧基;

[0160] 然而条件是, 当 D 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 和条件是当 T 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 和条件是当 Q 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 和条件是当 X 是氮时, 则 R6 或 R7 不与 X 连接;

[0161] 其中 R6 和 R7 可以任选与它们所连接的原子形成六元环, 如此形成的环可以任选含有至多两个氧, 此外如此形成的环可以任选被至多四个卤素取代;

[0162] R8 和 R9 在每次出现时独立地选自:

[0163] $-H$, $-$ 羟基, $-CN$, $-$ 硝基, $-$ 卤素, $-(C_1-C_7)$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代), $-(C_1-C_7)$ 烷氧基, $-(C_3-C_7)$ 环烷基, $-C(O)R_{12}$, $-C(O)OR_{12}$, $-OC(O)R_{12}$, $-OS(O)_2R_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-NR_{12}C(O)R_{12}$, $-NR_{12}SO_2R_{12}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, $-O(C_2-C_7)$ 烯基, 和 $-S(O)_{2N}(R_{12})_2$; 并且其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基和 $-O(C_2-C_7)$ 烯基每个任选被一至三个独立选自下列的取代基取代: $-H$, $-$ 羟基, $-$ 氰基, $-$ 硝基, $-$ 卤素, $-$ 氧代, 和 $-(C_1-C_7)$ 烷基;

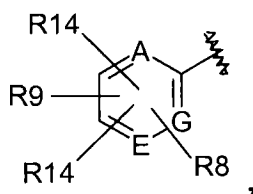
[0164] R10 选自:

[0165] $-H$, 卤素和 $-(C_1-C_{12})$ 烷基 (任选被 1 至 3 个卤素取代);

[0166] R11 在每次出现时独立地选自:

[0167] $-H$, $-$ 卤素,

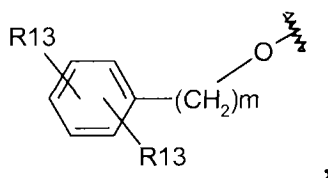
[0168]



[0169] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点, 其中 A、G 和 E 独立地表示碳 (被氢或本文指明的任选取代基取代) 或氮, 条件是 A、G 和 E 中的至多两个是氮;

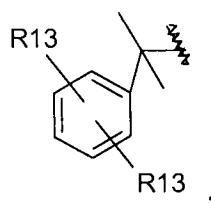
[0170] 然而条件是, 当 A 是氮时, 则 R8、R9 和 R14 不与 A 连接, 和条件是当 G 是氮时, 则 R8、R9 和 R14 不与 G 连接, 和条件是当 E 是氮时, 则 R8、R9 和 R14 不与 E 连接,

[0171]



[0172] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点, 其中 m 是 0、1、2 或 3 的整数, 且当 m 是 0 时, 则 $(CH_2)_m$ 是一根键, 和

[0173]



[0174] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点，

[0175] 然而条件是，当 D 是氮时，则 R11 不与 D 连接，和条件是当 T 是氮时，则 R11 不与 T 连接，和条件是当 Q 是氮时，则 R11 不与 Q 连接，和条件是当 X 是氮时，则 R11 不与 X 连接；

[0176] R12 在每次出现时独立地选自：

[0177] -氢和 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）；

[0178] R13 在每次出现时独立地选自：

[0179] -氢，-卤素， $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），苯基，和 $-(C_2-C_7)$ 烯基；和

[0180] R14 在每次出现时独立地选自：

[0181] -H，卤素，或 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）。

[0182] 另一个优选实施方案是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中：

[0183] Y 是 -O- 或 -S-；

[0184] Q、D、X 和 T 独立地表示碳（被氢或本文标明的任选取代基取代）；

[0185] R1 是 -H，-OH，或 -卤素；

[0186] R2 是 -H；

[0187] R3 和 R4 独立地是 -H，-卤素，或 $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被一至三个卤素取代）；

[0188] R5 选自：

[0189] $-(C_1-C_{12})$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代），和 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）；和

[0190] R6 和 R7 在每次出现时独立地选自：

[0191] -H，-卤素，-羟基，-CN， $-(C_1-C_7)$ 烷氧基， $-(C_2-C_7)$ 烯基， $-(C_1-C_{10})$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）， $-(C_3-C_{12})$ 环烷基，叔丁氧基亚氨基甲基，1,3-二噁烷-2-基，羟甲基，甲酰基，脲基甲基，吗啉代-4-基-甲基，4-甲基戊氧基，和戊氧基；

[0192] 然而条件是，当 D 是氮时，则 R6 或 R7 不与 D 连接，和条件是当 T 是氮时，则 R6 或 R7 不与 T 连接，和条件是当 Q 是氮时，则 R6 或 R7 不与 Q 连接，和条件是当 X 是氮时，则 R6 或 R7 不与 X 连接；

[0193] R8 和 R9 在每次出现时独立地选自：

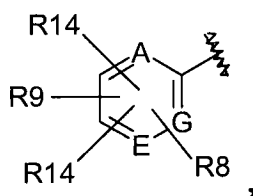
[0194] -氢，-卤素， $-(C_1-C_7)$ 烷基（任选被 1 至 3 个卤素取代）， (C_1-C_7) 烷氧基， $-(C_3-C_7)$ 环烷基， $-C(O)R_{12}$ ， $-COOR_{12}$ ， $-OC(O)R_{12}$ ， $-OS(O)_2R_{12}$ ， $-SR_{12}$ ， $-S(O)R_{12}$ ， $-S(O)_2R_{12}$ ，和 $-O(C_2-C_7)$ 烯基；

[0195] R10 是 -H；

[0196] R11 在每次出现时独立地选自：

[0197] -H，-卤素，和

[0198]



[0199] 其中锯齿形标志表示与母体分子的连结点,其中 A、G 和 E 独立地表示碳(被氢或本文指明的任选取代基取代),

[0200] 然而条件是,当 A 是氮时,则 R8、R9 和 R14 不与 A 连接,和条件是当 G 是氮时,则 R8、R9 和 R14 不与 G 连接,和条件是当 E 是氮时,则 R8、R9 和 R14 不与 E 连接;

[0201] R12 在每次出现时独立地选自:

[0202] -氢和 $-(C_1-C_7)$ 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代);

[0203] R13 在每次出现时独立地选自:

[0204] -氢, -卤素, $-(C_1-C_7)$ 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代),和 $-(C_2-C_7)$ 烯基;和

[0205] R14 在每次出现时独立地选自:

[0206] -H, 卤素,或 $-(C_1-C_7)$ 烷基(任选被 1 至 3 个卤素取代)。

[0207] 本文中使用的术语“立体异构体”是指由相同键结合的相同原子组成的、但具有不同三维结构(称为构型)的化合物。本文中使用的术语“对映体”是指两个立体异构体,其分子是彼此不能重叠的镜像。术语“手性中心”是指四个不同基团所连接的碳原子。本文中使用的术语“非对映体”是指不是对映体的立体异构体。此外,在仅一个手性中心具有不同构型的两个非对映体在本文中被称作“差向异构体”。术语“外消旋物”、“外消旋混合物”或“消旋体”指的是相等部分对映体的混合物。

[0208] 本发明的化合物可以是手性的,并且不论以纯的或部分纯化的、或外消旋混合物形式存在的所有对映体均拟包括在本发明的范围内。此外,当双键或完全或部分饱和的环系或一个以上不对称中心或限定旋转性的键存在于分子中时,可以形成非对映体。以单独的、纯的或部分纯化的非对映体或其混合物形式存在的所有非对映体均拟包括在本发明范围内。此外,本发明的一些化合物可以以不同的互变异构形式存在,并且化合物能够形成的任何互变异构形式均拟包括在本发明范围内。因此,本领域技术人员知道,某些芳基可以存在互变异构形式。本发明还包括式 I 化合物的互变异构体、对映体及其它立体异构体。这种变型包括在本发明的范围之内。

[0209] 本文中使用的术语“R”和“S”如通常用于有机化学的,表示手性中心的特异构型。术语“R”(rectus)是指,当沿着朝向最低次序基团的键观察时,手性中心的构型具有顺时针方向关系的基团次序(最高至第二个最低的)。术语“S”(sinister)是指,当沿着朝向最低次序基团的键观察时,手性中心的构型具有反时针方向关系的基团次序(最高至第二最低的)。基团的次序基于它们的原子序数(按照降低的原子序数排列)。部分列举的立体化学的次序和讨论包含在“Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”, (J. H. Fletcher 等编, 1974), 103-120 页。

[0210] 符号“”是指向前突出到页的平面外的键。符号“”是指反向突出到页的平面外的键。符号“”是指立体化学没有定义的键。

[0211] 式 I 的化合物,当以非对映体混合物的形式存在时,可以通过例如由合适的溶剂例如甲醇或乙酸乙酯或其混合物进行分级结晶而分离成对映体的非对映体对。由此获得的

对映体对可以通过常规方法,例如通过利用光学活性的酸作为拆解试剂而分离成独立的立体异构体。或者,式 I 化合物的任何对映体可以通过立体特异性合成使用已知构型的旋光纯的起始原料或试剂或通过对映选择合成来获得。

[0212] 本文中所使用的术语“对映体富集”是指与其它对映体相比较,一种对映体的增加量。表达所获得的对映体富集的便利方法是对映体过量概念,或“ee”,使用下面的方程式可以求出:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

[0213]

[0214] 其中 E^1 是第一个对映体的量, E^2 是第二个对映体的量。因此,如果两个对映体的初始比值是 50 : 50,例如存在于外消旋混合物中,获得了足以产生 70 : 30 的最终比例的对映体富集,则相对于第一个对映体,ee 是 40%。然而,如果最终比例是 90 : 10,则相对于第一个对映体的 ee 是 80%。优选大于 90% 的 ee,最优选大于 95% 的 ee,尤其最优选大于 99% 的 ee。对映体的富集可由本领域普通技术人员使用标准技术和方法,例如带有手性柱的气相或高效液相色谱法容易地测定。合适的手性柱、洗脱液和为实现对映体对分离所必需的条件选择在领域普通技术人员的知识范围内。此外,式 I 化合物的特异立体异构体和对映体可以使用众所周知的技术和方法由本领域普通技术人员制备,例如在 J. Jacques 等人, " Enantiomers, Racemates, and Resolutions, " John Wiley and Sons, Inc., 1981, 以及 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, " Stereochemistry of Organic Compounds, " (Wiley-Interscience 1994), 以及欧洲专利申请 EP-A-838448 (1998 年 4 月 29 日出版) 中公开的那些。拆分的例子包括重结晶技术或手性色谱法。除非另有陈述,标明为“异构体 1”的化合物是从手性分离柱中洗脱出来的第一个异构体,而“异构体 2”是第二个。

[0215] 通常,当术语“药学的”用作形容词时,是指对于活性生物体基本上是无毒的。例如,本文中使用的术语“药学盐”是指式 I 化合物的盐,其对于活性生物体基本上无毒。参见例如 Berge, S. M., BIGHley, L. D., 和 Monkhous, D. C., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66 :1, 1977。本发明还包括本发明化合物的药学可接受的盐。这种盐包括药学可接受的酸加成盐、药学可接受的金属盐、铵和烷基化铵盐。同样可以作为药学可接受的酸加成盐是本发明化合物能够形成的所有水合物。此外,药学可接受的盐包括碱性氨基酸盐例如赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸盐。典型的药学盐包括通过式 I 化合物与无机或有机酸或碱反应的那些盐。这种盐被分别称为酸加成盐或碱加成盐。与衍生它们的化合物相比,这些药学盐常常具有提高的溶解性特征,并因此常常更容易配制成为液体或乳状液。

[0216] 术语“酸加成盐”是指通过式 I 化合物与无机或有机酸反应制备的式 I 化合物的盐。对于药学的酸加成盐的范例,参见例如 Berge, S. M., BIGHley, L. D., 和 Monkhous, D. C., J. Pharm. Sci., 66 :1, 1977。由于本发明化合物在性质上可以是碱性的,所以它们相应地与许多无机和有机酸的任一个起反应,形成药学的酸加成盐。

[0217] 酸加成盐可以以化合物合成的直接产物的形式获得。在替代方案中,游离碱可以溶于含有合适酸的合适溶剂中,并通过蒸发溶剂将盐分离,或否则将盐和溶剂分离。

[0218] 通常用于形成酸加成盐的酸是无机酸,例如盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,磷酸,等等,和有机酸,例如对甲苯磺酸,乙磺酸,甲磺酸,草酸,对溴苯基磺酸,碳酸,琥珀酸,柠檬酸,酒石酸,苯甲酸,乙酸等等。优选的药学酸加成盐是那些与无机酸例如盐酸、氢溴酸和硫

酸形成的盐,和那些与有机酸例如马来酸、酒石酸和甲磺酸形成的盐。因此这种药学可接受的盐的例子包括硫酸盐,焦硫酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磷酸盐,磷酸一氢盐,磷酸二氢盐,偏磷酸盐,焦磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,己酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐,草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,己炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,磺酸盐,二甲苯磺酸盐,苯乙酸盐,苯丙酸盐,苯基丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐, β -羟基丁酸盐,乙醇酸盐,酒石酸盐,甲磺酸盐,丙磺酸盐,萘-1-磺酸盐,萘-2-磺酸盐和苦杏仁酸盐等。

[0219] 技术熟练人员可以理解,一些式 I 的化合物在性质上可以是酸性的,并且相应地与许多无机和有机碱的任一个起反应,形成药学的碱加成盐。术语“碱加成盐”是指通过式 I 化合物与无机或有机碱反应制备的式 I 化合物的盐。对于药学的碱加成盐的范例,参见例如 Berge, S. M., Bighley, L. D., 和 Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977。形成药学碱加成盐通常所采用的碱是无机碱,例如铵或碱或碱土金属氢氧化物,碳酸盐,碳酸氢盐等等。因此,用于制备本发明盐的这种碱包括氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化铵,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠,碳酸氢钾,氢氧化钙,碳酸钙,等等。药学碱加成盐的例子是式 I 化合物的铵、锂、钾、钠、钙、镁、甲基氨基、二乙基氨基、乙二氨基、环己基氨基和乙醇氨基盐,等等。钾和钠盐形式是特别优选的。本发明还包括式 I 化合物的药学碱加成盐。

[0220] 本发明的药学盐典型地通过式 I 化合物与等摩尔的或过量的酸或碱反应形成。反应物通常在互溶剂中混合,对于酸加成盐,互溶剂例如二乙醚,四氢呋喃,甲醇,乙醇,异丙醇,苯等等,对于碱加成盐,互溶剂例如水,醇或氯化溶剂例如二氯甲烷。盐通常在约一小时至约十天之内从溶液中沉淀析出,并且可以通过过滤或其它的常规方法分离。所有的药学可接受的盐包括在本发明中。本发明的化合物或盐可以与低分子量溶剂形成溶剂化物。这种溶剂化物也包括在本发明的范围之内。

[0221] 本发明同样包括本发明化合物的前药,给药时,其在成为药理学活性物质之前,通过代谢过程进行化学转化。通常,这种前药是本发明化合物的功能性衍生物,其在体内容易转变为本发明的化合物。合适的前药衍生物的选择和制备的常规方法在例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard 编, Elsevier, 1985 中作出了描述。

[0222] 在本发明的另一方面,可以以任何合适的比例与一种或多种其它活性物质组合给予本发明化合物。这种其它活性物质可以例如选自抗糖尿病药,抗肥胖药剂,抗高血压药,治疗由糖尿病引起或与糖尿病相关的并发症的药剂,和治疗由肥胖症引起或与肥胖症相关的并发症的药剂。下面目录列出了几组组合。应该理解的是,每个所述药剂可以与其它所述药剂组合,以产生其它组合。

[0223] 因此,在本发明的进一步实施方案中,可以与一种或多种抗糖尿病药组合给予本发明化合物。

[0224] 合适的抗糖尿病药剂包括胰岛素,胰岛素类似物和衍生物,例如公开在下列中的那些:EP 792290 (Novo Nordisk A/S), 例如 N^εB²⁹-十四酰基 des(B30) 人类胰岛素, EP 214826 和 EP 705275 (Novo Nordisk A/S), 例如 Asp^{B28} 人类胰岛素, US 5,504,188 (Eli Lilly), 例如 Lys^{B28}Pro^{B29} 人类胰岛素, EP 368187 (Aventis), 例如 **Lantus®**, 本文引入其全

部作为参考, GLP-1 和 GLP-1 衍生物, 例如公开在 W098/08871 (Novo Nordisk A/S) 中的那些, 本文引入作为参考, 以及口服活性降血糖药剂。

[0225] 口服活性降血糖药剂优选包括咪唑啉, 磺酰基脲, 双胍, 氯苄苯酸类, 噻二唑啉二酮, 噻唑啉二酮, 胰岛素敏化剂, 胰岛素促泌剂, 例如格列美脲, α -葡萄糖苷酶抑制剂, 作用于 β -细胞的 ATP- 依赖性钾通道的药剂, 例如钾通道开放剂, 例如公开在 W0 97/26265、W099/03861 和 W0 00/37474 (Novo Nordisk A/S) 中的那些, 本文引入作为参考, 或米格列奈, 或钾通道阻断剂, 例如 BTS-67582, 那格列奈, 胰高血糖素拮抗剂, 例如公开在 W0 99/01423 和 W0 00/39088 (NovoNordisk A/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些, 本文引入作为参考, GLP-1 拮抗剂, DPP-IV (二肽基肽酶 -IV) 抑制剂, PTPase (蛋白质酪氨酸磷酸酶) 抑制剂, 糖原异生和 / 或糖原分解的刺激作用所涉及的肝脏酶的抑制剂, 葡萄糖吸收量调节剂, 葡萄糖激酶 (GK) 的活化剂, 例如公开在 W0 00/58293、W0 01/44216、W0 01/83465、W001/83478、W0 01/85706、W0 01/85707 和 W0 02/08209 (Hoffman-LaRoche) 中的那些或公开在 W0 03/00262、W0 03/00267 和 W0 03/15774 (AstraZeneca) 中的那些, 本文引入作为参考, GSK-3 (糖原合酶激酶 -3) 抑制剂, 改进脂类代谢的化合物, 例如降血脂药剂, 例如 HMG CoA 抑制剂 (抑制素), 降低食物摄入的化合物, PPAR (过氧化物酶体增生 - 活化受体) 配体, 包括 PPAR- α , PPAR- γ 和 PPAR- δ 亚型, 和 RXR (类视黄醇 X 受体) 激动剂, 例如 ALRT-268, LG-1268 或 LG-1069。

[0226] 在另一个实施方案中, 本发明化合物与胰岛素或胰岛素类似物或衍生物组合给予, 例如 N⁶B²⁹- 十四酰基 des (B30) 人类胰岛素, Asp^{B28} 人类胰岛素, Lys^{B28} Pro^{B29} 人类胰岛素, **Lantus®**, 或包括这些中的一种或多种的混合制剂。

[0227] 在本发明的其它实施方案中, 本发明化合物与下列组合给予: 磺酰基脲, 例如优降糖, 格列甲脲, tolbutamide, chloropamide, 甲磺吡啶脲, 格列美脲, 达美康和优降糖。

[0228] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明化合物与双胍例如 metormin 组合给予。

[0229] 在本发明的又一个实施方案中, 本发明化合物与美格替耐类例如瑞格列奈或那格列奈组合给予。

[0230] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明化合物与下列组合给予: 噻唑啉二酮胰岛素敏化剂, 例如曲格列酮, 噻格列酮, pioglitazone, 罗格列酮, isaglitazone, 达格列酮, 恩格列酮, CS-011/CI-1037 或 T174, 或公开在 W0 97/41097、W0 97/41119、W0 97/41120、W000/41121 和 W0 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation) 中的化合物, 在此引入作为参考。

[0231] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明化合物可以与下列组合给予: 胰岛素敏化剂, 例如 GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 或公开在 W099/19313、W0 00/50414、W0 00/63191、W0 00/63192、W0 00/63193 中的化合物, 例如 ragaglitazar (NN622 或 (-) DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation), 和公开在 W0 00/23425、W0 00/23415、W000/23451、W0 00/23445、W0 00/23417、W0 00/23416、W0 00/63153、W0 63196、W0 00/63209、W0 00/63190 和 W0 00/63189 (Novo Nordisk A/S) 中的化合物, 在此引入作为参考。

[0232] 在本发明的另一个实施方案中, 本发明化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂例如伏格列

醇、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖组合给予。

[0233] 在本发明的另一个实施方案中,本发明化合物与作用于 β -细胞的 ATP 依赖性钾通道药剂例如甲苯磺丁脲、优降糖、格列甲嗪、达美康、BTS-67582 或瑞格列奈组合给予。

[0234] 在本发明的又一个实施方案中,本发明化合物可以与那格列奈组合给予。

[0235] 在本发明的另一个实施方案中,本发明化合物与下列组合给予:降血脂药剂或抗高血脂药剂,例如消胆胺,降脂树脂 II 号,冠心平,降胆固醇药,洛伐他汀,普伐他汀,西伐他汀,匹伐他汀,瑞舒伐他汀,普罗布考,右旋甲状腺素,非诺贝特或阿伐他汀。

[0236] 在本发明的另一个实施方案中,本发明化合物与降低食物摄入的化合物组合给予。

[0237] 在本发明的另一个实施方案中,本发明化合物可以与一个以上的上述化合物组合给予,例如与下列组合:二甲双胍和磺酰基脲,例如优降糖;磺酰基脲和阿卡波糖;那格列奈和二甲双胍;瑞格列奈和二甲双胍;阿卡波糖和二甲双胍;磺酰脲类,二甲双胍和曲格列酮;胰岛素和磺酰脲;胰岛素和二甲双胍;胰岛素,二甲双胍和磺酰脲;胰岛素和曲格列酮;胰岛素和洛伐他汀;等等。

[0238] 在本发明的进一步实施方案中,本发明化合物可以与一种或多种抗肥胖药剂或食欲调节剂组合给予。

[0239] 这种药剂可以选自: CART(古柯碱安非他明调节的转录产物)激动剂, NPY(神经肽 Y)拮抗剂, MC4((促)黑皮质素 4)激动剂, MC3((促)黑皮质素 3)激动剂, 阿立新拮抗剂, TNF(肿瘤坏死因子)激动剂, CRF(促皮质释放素)激动剂, CRF BP(促皮质释放素结合蛋白)拮抗剂, 优洛可定激动剂, β 3 肾上腺素能的激动剂例如 CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 或 AZ-40140MSH(促黑素细胞激素)激动剂, MCH(黑素细胞-浓缩激素)拮抗剂, CCK(缩胆囊素)激动剂, 血清素再吸收量抑制剂例如氟西汀, 赛乐特或西酞普兰, 血清素和去甲肾上腺素再吸收抑制剂, 混合血清素和拟正交感神经素化合物, 5HT(血清素)激动剂, 铃蟾素激动剂, 加拉宁拮抗剂, 生长激素, 生长因子例如催乳素或胎盘催乳素, 生长激素释放化合物, TRH(促甲状腺激素释放激素)激动剂, UCP 2 或 3(去耦合蛋白 2 或 3)调节剂, 瘦素激动剂, DA 激动剂(溴隐亭, doprexin), 脂肪酶/淀粉酶抑制剂, PPAR(过氧化物酶体增生-活化受体)调节剂, RXR(类视黄醇 X 受体)调节剂, TR β 激动剂, AGRP(刺豚鼠相关蛋白质)抑制剂, H3 组胺拮抗剂, 阿片样物质拮抗剂(例如纳曲酮), exendin-4, GLP-1 和睫状神经营养因子(例如阿索开), 大麻素受体拮抗剂例如 CB-1(例如利莫那班)。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是右旋安非他明或安非他明。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是瘦素。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是苯氟拉明或 exfenfluramine。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是西布曲明。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是奥利司他。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是氯苯咪唑啉或苯丁胺。在另一个实施方案中,抗肥胖药剂是苯二甲吗啉, 二乙胺苯丙酮, 氟西汀, 丁氨苯丙酮, 托吡酯或 ecopipam。

[0240] 此外,本发明化合物可以与一种或多种抗高血压药剂组合给予。抗高血压药剂的例子是: β -阻断剂例如心得舒,阿替洛尔,噻吗心安,心得静,心得安和美托洛尔, SCE(血管紧张肽转化酶)抑制剂例如苯那普利,卡托普利,依那普利,福辛普利,赖诺普利,喹那普利和雷米普利,钙通道阻断剂例如硝苯地平,非洛地平,尼卡地平,伊拉地平,尼莫地平,地尔硫草和维拉帕米,和 α -阻断剂例如多沙唑啉,呱胺甲尿啉,哌唑啉和特拉唑啉。其它参

考可以是 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

[0241] 本发明的化合物可以与 FAS 抑制剂组合给予。

[0242] 本发明的化合物也可以与下列组合给予: 化学解偶联剂, 激素敏感的脂肪酶抑制剂, 咪唑啉, 11- β -羟甾醇脱氢酶抑制剂, 脂蛋白脂肪酶活化剂, AMPK 活化剂, 免疫抑制药物, 烟酰胺, ASIS, 抗雄激素或羧肽酶抑制剂。

[0243] 应该理解, 本发明的化合物与饮食和 / 或锻炼、一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其它活性物质的任何合适组合被认为在本发明范围之内。

[0244] 式 I 的化合物可以按照各种方法由本领域普通技术人员来制备, 其中一些在下面列出的方法和反应路线中进行了说明。制备式 I 的化合物所要求步骤的具体顺序取决于待合成的具体化合物、原料化合物和取代部分的相对倾向。对于本领域技术人员, 试剂或起始原料容易得到, 并且对于不可商购的, 按照本领域通常采用的标准方法、以及下面列出的各种方法和反应路线, 由本领域普通技术人员很容易合成。

[0245] 为了更好地解释本发明的实际应用, 提供下面的反应路线、制备、实施例和方法, 并且无论如何不应该将其解释为限制本发明的范围。本领域技术人员将认识到, 在没有离开本发明的精神和范围的情况下, 可以进行各种改进。在说明书中提到的所有出版物表示与本发明有关的本领域技术人员的水平。

[0246] 反应路线、制备、实施例和方法中的进行反应的最佳时机可以通过常规的色谱技术监测反应进展来确定。此外, 优选本发明的反应在惰性气氛例如氩气或尤其是氮气中进行。溶剂的选择通常不是关键的, 只要所采用的溶剂对于进行中的反应是惰性的, 并且足以溶解反应物, 实现所需要的反应。优选, 分离并纯化化合物, 而后在随后的反应中使用它们。一些化合物可以在其形成期间从反应溶液中结晶出来, 而后通过过滤收集, 或可以通过提取、蒸发或倾析来除去反应溶剂。如果需要的话, 可以通过普通技术例如重结晶或固体载体例如硅胶或氧化铝色谱, 将式 I 的中间体和最终产品进一步纯化。

[0247] 熟练的技术人员将会理解, 不是所有的取代基都与所有的反应条件适合。这些化合物可以在合成过程中的方便时刻、通过本领域众所周知的方法进行保护或修饰。

[0248] 用于反应路线、制备、实施例和方法中的术语和缩写具有它们的正常含义, 除非另外标明。例如本文中使用的下列术语具有标明的含义: “eq” 是指当量; “N” 是指正常或正态, “M” 是指摩尔或克分子浓度, “g” 是指克, “mg” 是指毫克; “L” 是指升; “mL” 是指毫升; “ μ L” 是指微升; “mol” 是指摩尔; “mmol” 是指毫摩尔; “psi” 是指磅 / 平方英寸; “min” 是指分钟; “h” 或 “hr” 是指小时; “ $^{\circ}$ C” 是指摄氏度; “TLC” 是指薄层色谱; “HPLC” 是指高效液相色谱; “ R_f ” 是指保留因子; “ R_t ” 是指保留时间; “ δ ” 是指从四甲基硅烷低场的百万分之一; “MS” 是指质谱, 观测质量标明 (M+H), 除非另外标明。“MS (FD)” 是指场解吸质谱, “MS (IS)” 是指离子喷射质谱, “MS (FIA)” 是指流动注射分析质谱, “MS (FAB)” 是指快速原子轰击质谱, “MS (EI)” 是指电子轰击质谱, “MS (ES)” 是指电子喷雾质谱, “UV” 是指紫外分光法, “ 1 H NMR” 是指质子核磁共振波谱法。此外, “IR” 是指红外线光谱法, 并且 IR 谱所列举的最大吸收只是所感兴趣的那些, 不是所观测的所有最大吸收。“RT” 是指室温。“DEAD” 是指二乙基偶氮二羧酸酯。“PPh₃” 是指三苯基膦。“ADDP” 是指 1,1'-(氮杂二羰基) 联吡啶。“PPBu₃” 是指三丁基膦。“OTf” 是指三氟甲磺酸盐。“LAH” 是指氢化锂铝。

“DIBAL-H”是指氢化二异丁基铝。“KOtBu”是指叔丁醇钾。“THF”是指四氢呋喃。“TBP”是指三丁基膦。“EDCI”是指1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰胺盐酸盐。“DMAP”是指二甲基氨基吡啶。“HNMe(OMe)”是指N,N-二甲基羟氨。“CDMT”是指2-氯-4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪。“NMM”是指N-甲基吗啉。“DCM”是指二氯甲烷。“DMSO”是指二甲亚砜。“Et₃N”是指三乙胺。“DMF”是指二甲基甲酰胺。式中的“Et”是指乙基,例如Et₂O是指二乙醚,EtOAc是指乙酸乙酯。“PyBOP”是指溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐。“Me”是指甲基,如MeOH是甲醇。“Pd/C”是指10%钯/碳。除非另有陈述,异构体1是指从手性分离中洗脱出来的第一个异构体,而异构体2是指从手性分离中洗脱出来的第二个异构体。

[0249] 在Perkin Elmer 781分光计上记录红外光谱。在室温Varian 400MHz分光计上记录¹H NMR谱。数据报道如下:化学位移以ppm表示,以四甲基硅烷为内标,以 δ 度量,多重性(b=宽峰,s=单峰,d=双峰,T=三重峰,q=四重峰,qn=五重峰和m=多重峰),积分,偶合常数(Hz)和归属。在室温Varian 400MHz分光计上记录¹³C NMR谱。化学位移以ppm从四甲基硅烷起以 δ 度量报道,采用溶剂共振(CDCl₃在77.0ppm,DMSO-d₆在39.5ppm)作为内标。通过Eli Lilly&Company Microanalytical Laboratory进行燃烧分析。在VG ZAB 3F或VG 70SE分光计上获得高分辨率质谱。在EM Reagent 0.25mm硅胶60-F板上进行分析薄层色谱。用UV光完成显色。

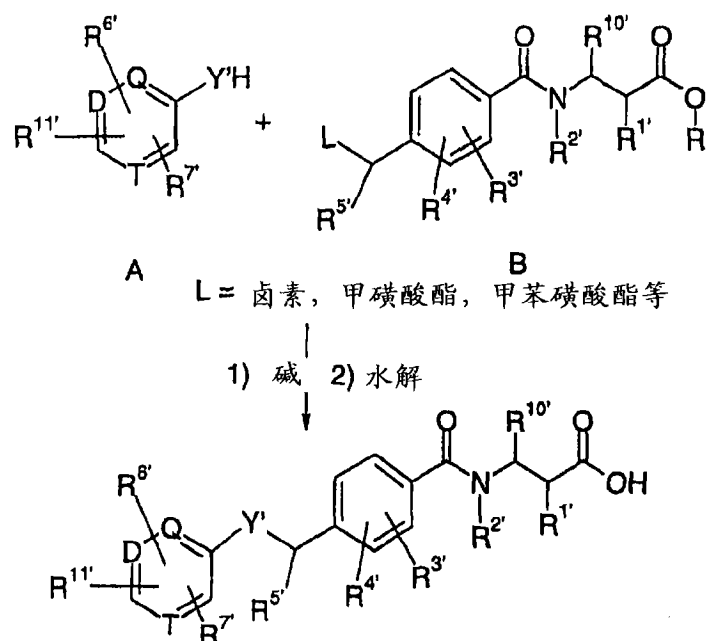
[0250] 常规反应路线

[0251] 如在实施例中具体所述形成本发明的化合物。进一步的,更通常使用下列方法制备许多化合物:a)用卤化物将醇、酚或苯硫酚烷基化,b)Mitsunobu方案(O.Mitsunobu, 1981 Synthesis,p1);c)及技术熟练的技术人员已知的其它方法。替代的合成法也可以是有有效的并且对于技术熟练的技术人员是已知的。除非另有陈述,所有的变量,例如Y'、R1'至R15'等等,如在本发明概述中对于类似变量(R1至R15等等)的定义,和另外如本文所定义。

[0252] 例如,在碱(例如NaH,K₂CO₃,Cs₂CO₃等等)的存在下,将中间体例如A用烷基化剂B进行烷基化。在NaOH或LiOH水溶液的存在下水解,得到酸产物。

[0253] 反应路线1

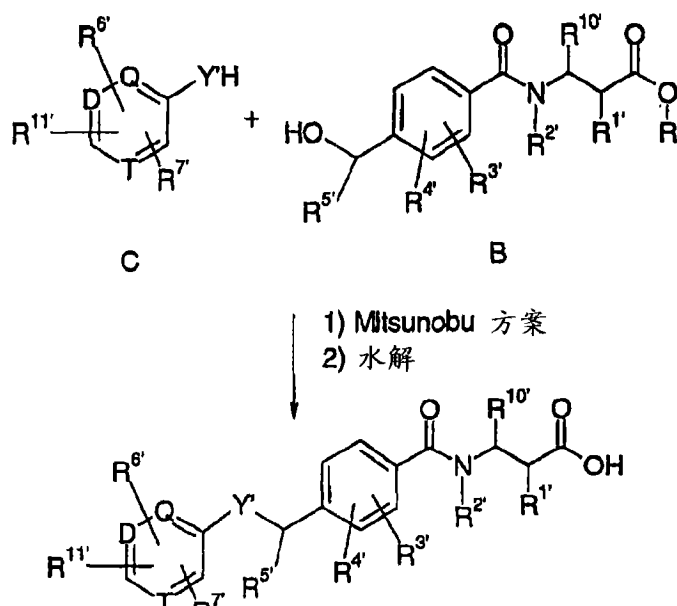
[0254]



[0255] 或者,中间体例如 A 在 Mitsunobu 反应条件 (DEAD/ PPh_3 , ADDP/ PBu_3 等等) 下与醇 C 偶合。在 NaOH 或 LiOH 水溶液的存在下水解,得到酸产物:

[0256] 反应路线 2

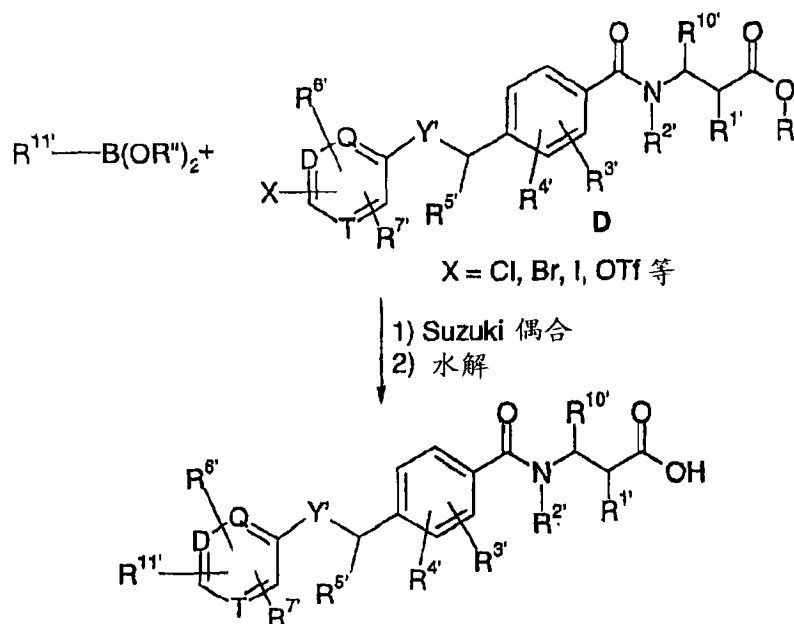
[0257]



[0258] 在某种情况下,合成顺序可以改变,其中中间体例如 D 在 Suzuki 反应条件 (Pd 催化剂,碱) 下与芳基硼酸或酯偶合。在 NaOH 或 LiOH 水溶液的存在下水解,得到酸产物:

[0259] 反应路线 3

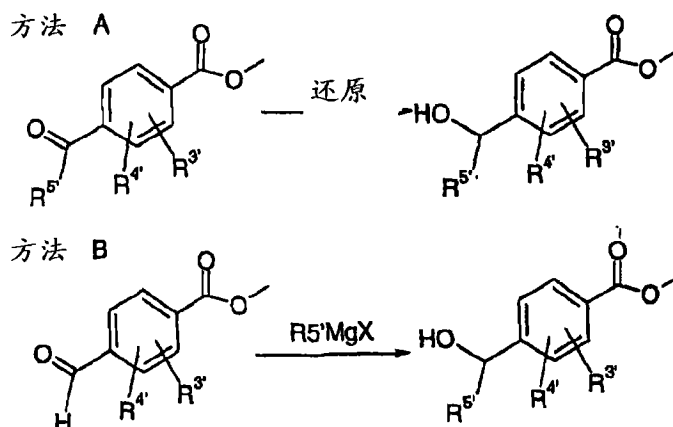
[0260]



[0261] 醇中间体 A 和 C 可以通过下列方法制备 :A) 在有或者没有手性助剂的条件下酮的还原,或 B) 醛与有机金属试剂例如格氏试剂的烷基化。

[0262] 反应路线 4

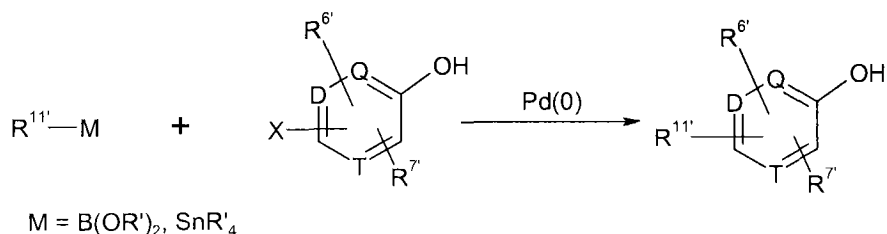
[0263]



[0264] 联芳基酚类似物可以通过钯催化的交叉偶合反应来制备：

[0265] 反应路线 5

[0266]



[0267] 对映体纯的产物既可以通过 A) 手性色谱或 B) 酚或苯硫酚与手性醇之间的 Mitsunobu 偶合来制备,手性醇可以使用本领域已知的方法制备。

[0268] 制备例和实施例

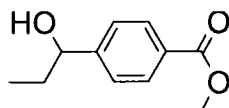
[0269] 本文提供的实施例举例说明了本发明的要求,并且无论如何不拟限制本发明的范围。使用 ChemDraw 得到制备例和实施例的命名。

[0270] 在Perkin Elmer 781分光计上记录红外光谱。在室温Varian 400MHz 分光计上记录 ^1H NMR 谱。数据报道如下:化学位移以 ppm 表示,以四甲基硅烷为内标,以 δ 度量,多重性 (b = 宽峰, s = 单峰, d = 双峰, T = 三重峰, q = 四重峰, qn = 五重峰和 m = 多重峰), 积分, 偶合常数 (Hz) 和归属。在室温 Varian 400MHz 分光计上记录 ^{13}C NMR 谱。化学位移以 ppm 从四甲基硅烷起以 δ 度量报道, 采用溶剂共振 (CDCl_3 在 77.0ppm, $\text{DMSO}-d_6$ 在 39.5ppm) 作为内标。通过 Eli Lilly&Company Microanalytical Laboratory 进行燃烧分析。在 VG ZAB 3F 或 VG 70 SE 分光计上获得高分辨率质谱。在 EM Reagent 0.25mm 硅胶 60-F 板上进行分析薄层色谱。用 UV 光完成显色。

[0271] 制备例 1

[0272] 外消旋的 4-(1-羟基-丙基)-苯甲酸甲酯

[0273]



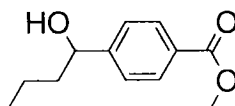
[0274] 在 0°C , 向 4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (3.0 克, 18.3mmol) 的 THF (10 毫升) 溶液中加入乙基溴化镁 (2M, 10 毫升)。在室温下搅拌 2 小时后, 用饱和氯化铵淬灭, 用 EtOAc 提取。将有机物浓缩, 得到标题化合物无色油: 2.2g (62%)。

[0275] 以类似的方式制备下列化合物:

[0276] 制备例 2

[0277] 外消旋的 4-(1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯

[0278]

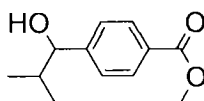


[0279] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法, 由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和正丙基氯化镁制备该化合物。

[0280] 制备例 3

[0281] 外消旋的 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯

[0282]

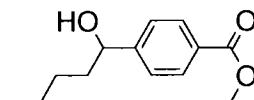


[0283] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法, 由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和异丙基氯化镁制备该化合物。

[0284] 制备例 4

[0285] 外消旋的 4-(1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯

[0286]

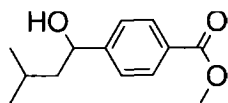


[0287] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法, 由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和正丁基氯化镁制备该化合物。

[0288] 制备例 5

[0289] 外消旋的 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯

[0290]

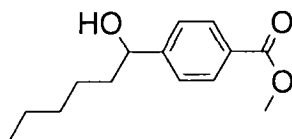


[0291] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法,由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和异丁基氯化镁制备该化合物。

[0292] 制备例 6

[0293] 外消旋的 4-(1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯

[0294]

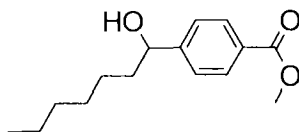


[0295] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法,由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和正戊基氯化镁制备该化合物。

[0296] 制备例 7

[0297] 外消旋的 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯

[0298]

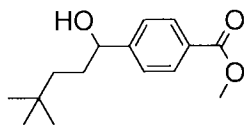


[0299] 按照制备例 1 中的一般方法,由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和正己基氯化镁制备该化合物。

[0300] 制备例 8

[0301] 外消旋的 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯

[0302]

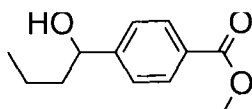


[0303] 按照制备例 1 中的一般方法,由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和 4,4-二甲基戊基溴化镁制备该化合物。

[0304] 制备例 9

[0305] 外消旋的 4-(1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯

[0306]



[0307] 步骤 A. N-甲氧基-N-甲基-对苯二甲酸甲酯

[0308] 向对苯二甲酸一甲基酯 (5.4 克, 30mmol) 和 2-氯-4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪 (7.9 克, 45mmol) 的 THF (300 毫升) 溶液中加入 N-甲基吗啉 (4.95 毫升, 45mmol), 在室温

下搅拌该混合物过夜。加入另外的 N- 甲基吗啉 (4.95 毫升, 45mmol), 而后加入 O, N- 二甲基 - 羟胺 HCl 盐 (3.51 克, 45mmol)。搅拌反应混合物过夜, 并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 用柱色谱在硅胶上纯化 (己烷 / 乙酸乙酯) 得到标题化合物 (6.8g)。

[0309] 步骤 B. 4- 丁酰苯甲酸甲酯

[0310] 在 0°C, 向 N- 甲氧基 -N- 甲基 - 对苯二甲酸甲酯 (4.56 克, 20.4mmol) 的 THF (100 毫升) 溶液中加入 PrMgCl (2.0M, 30.6mmol), 使反应升温至室温, 搅拌过夜, 通过 NH₄Cl 水溶液淬灭, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。利用硅胶柱色谱, 得到标题化合物 (1g, 23.7%)。

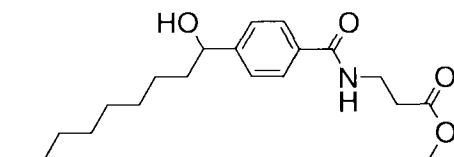
[0311] 步骤 C. 外消旋的 4-(1- 羟基 - 丁基) - 苯甲酸甲酯

[0312] 向 4- 丁酰苯甲酸甲酯 (400 毫克, 1.94mmol) 的乙醇 (5 毫升) 和 THF (4 毫升) 溶液中加入硼氢化钠 (110 毫克, 2.9mmol), 在室温下搅拌该混合物 2 小时。通过乙酸 (0.5mL) 和水 (10mL) 使反应混合物淬灭, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。浓缩并利用硅胶柱色谱, 得到标题化合物 (370mg)。

[0313] 制备例 10

[0314] 外消旋的 3-[4-(1- 羟基 - 壬基) - 苯甲酰氨基] - 丙酸甲酯

[0315]



[0316] 步骤 A. 3-(4- 甲酰基 - 苯甲酰氨基) - 丙酸甲酯

[0317] 在氮气下, 将 4- 甲酰基 - 苯甲酸、CDMT 和 4- 甲基吗啉在无水的 DCM 中混合。在氮气下, 将反应在室温下搅拌过夜。然后将胺加入到反应混合物中, 在室温下搅拌。加入一些水 (< 10% 体积), 以帮助溶解。通过 HPLC 监测反应, 当酸完全消耗时, 用 DCM 稀释反应。用水稀释反应, 并用 1N HCl 冲洗。当酸化时, 从两相混合物中沉淀出白色固体。通过过滤分离固体, 真空干燥, 得到标题化合物。

[0318] 步骤 B. 外消旋的 3-[4-(1- 羟基 - 壬基) - 苯甲酰氨基] - 丙酸甲酯

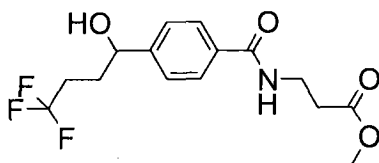
[0319] 在 0°C, 向 3-(4- 甲酰基 - 苯甲酰氨基) - 丙酸甲酯 (1.2 克, 5mmol) 的 THF (10 毫升) 溶液中加入乙基溴化镁 (2M, 1.1 毫升)。在室温下搅拌 2 小时后, 用饱和氯化铵淬灭, 用 EtOAc 提取。将有机物浓缩, 得到标题化合物无色油: 270mg (15%)。

[0320] 以基本上类似的方式制备下列化合物:

[0321] 制备例 11

[0322] 外消旋的 3-[4-(4,4,4- 三氟 -1- 羟基 - 丁基) - 苯甲酰氨基] - 丙酸甲酯

[0323]

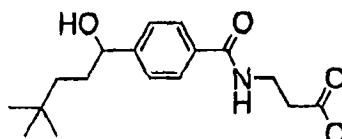


[0324] 通过制备例 10 中举例说明的一般方法, 使用 3,3,3- 三氟丙基溴化镁制备该化合物。

[0325] 制备例 12

[0326] 外消旋的 3-[4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0327]

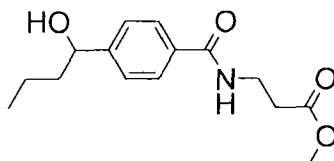


[0328] 通过制备例 10 中举例说明的一般方法,使用 2,2-二甲基丁基溴化镁制备该化合物。

[0329] 制备例 13

[0330] 外消旋的 3-[4-(1-羟基-丁基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0331]

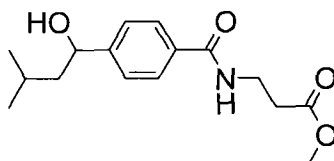


[0332] 通过制备例 10 中举例说明的一般方法,使用正丙基溴化镁制备该化合物。

[0333] 制备例 14

[0334] 外消旋的 3-[4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0335]

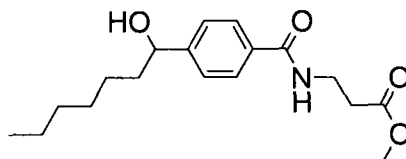


[0336] 按照制备例 10 中举例说明的一般方法,使用异丁基溴化镁作为试剂制备该化合物。

[0337] 制备例 15

[0338] 外消旋的 3-[4-(1-羟基-庚基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0339]

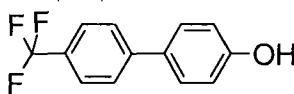


[0340] 按照制备例 10 中举例说明的一般方法,使用己基溴化镁作为试剂制备该化合物。

[0341] 制备例 16

[0342] 4'-三氟甲基-联苯-4-醇

[0343]



[0344] 将 4-溴苯酚 (5 克, 28.9mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (6.59 克, 34.7mmol)、碳酸钾 (12 克, 86.7mmol) 和乙酸钯 (0.324 克, 1.445mmol) 放在水 (50 毫升) 中, 并将得到的混合物在开放空气下于室温搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物, 用乙酸乙酯提取 (3×200mL)。

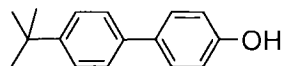
将合并的有机层用水、1N HCl、水、盐水洗涤，干燥 (MgSO_4)，浓缩，色谱分离，得到标题化合物白色固体 (6.0g, 87%)。

[0345] 以基本上类似的方式制备下列化合物：

[0346] 制备例 17

[0347] 4'-叔丁基-联苯-4-醇

[0348]

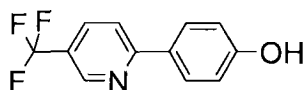


[0349] 按照制备例 16 中举例说明的一般方法，使用 4-叔丁基苯基硼酸作为试剂制备该化合物。

[0350] 制备例 18

[0351] 4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯酚

[0352]



[0353] 步骤 A. 2-(4-苄氧基苯基)-5-三氟甲基-吡啶

[0354] 将 2-氯-5-三氟甲基吡啶 (1.81 克, 10mmol)、4-苄氧基苯基硼酸 (2.74 克, 12mmol) 和 CsF (5.32 克, 35mmol) 在二噁烷 (40 毫升) 中的混合物脱气，并用氮气充满。在氮气下加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (200mg)，在 105°C 加热该反应混合物过夜。冷却混合物至室温，用乙酸乙酯 (100mL) 稀释，通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液，并将残余物在硅胶柱色谱上纯化，得到标题化合物 (2.55g, 77.4%)。

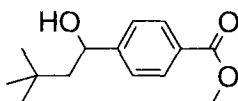
[0355] 步骤 B. 4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯酚

[0356] 向 2-(4-苄氧基苯基)-5-三氟甲基-吡啶 (2.55g) 的乙醇 (100 毫升) 和 THF (25 毫升) 溶液中加入 Pd/C (5%, 0.253 克)，在 60psi 的氢气条件下搅拌该混合物过夜。滤出催化剂，浓缩滤液，得到标题化合物 (1.25g, 67.5%)。

[0357] 制备例 19

[0358] 外消旋的 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯

[0359]

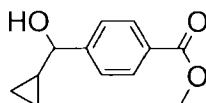


[0360] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法，由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和 3,3-二甲基丁烷溴化镁制备该化合物。

[0361] 制备例 20

[0362] 外消旋的 4-(环丙基-羟基-甲基)-苯甲酸甲酯

[0363]

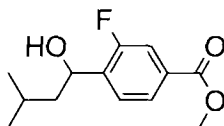


[0364] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法，由 4-甲酰基-苯甲酸甲酯和环丙基溴化镁制备该化合物。

[0365] 制备例 21

[0366] 外消旋的 3- 氟 -4-(1- 羟基 -3- 甲基 - 丁基) - 苯甲酸甲酯

[0367]

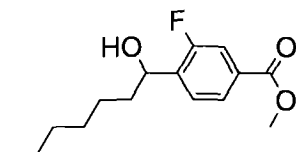


[0368] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法, 由 3- 氟 -4- 甲酰基 - 苯甲酸甲酯和异丁基溴化镁制备该化合物。

[0369] 制备例 22

[0370] 外消旋的 3- 氟 -4-(1- 羟基 - 庚基) - 苯甲酸甲酯

[0371]

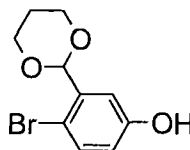


[0372] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法, 由 3- 氟 -4- 甲酰基 - 苯甲酸甲酯和己基溴化镁制备该化合物。

[0373] 制备例 23

[0374] 4- 溴 -3-[1,3] 二噁烷 -2- 基 - 苯酚

[0375]

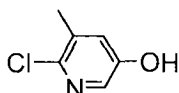


[0376] 在 -78°C , 向 2- 溴 -5- 甲氧基 - 苯甲醛 (10g, 46.5mmol) 溶液中加入 BBr_3 (25g, 93.75mmol), 并升温至室温。2 小时后, 将反应用水淬灭, 并用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用柱色谱纯化, 得到 3.6g 的 2- 溴 -5- 羟基 - 苯甲醛。向 2- 溴 -5- 羟基 - 苯甲醛 (1.45 克, 7.2mmol) 的苯 (30mL) 和 THF (6mL) 溶液中加入 1, 3- 丙二醇 (2.74g, 36mmol) 和 TsOH (37mg, 0.22mmol)。将混合物回流 24 小时。冷却之后, 蒸发溶剂。将残余物装载在硅胶上, 用柱色谱纯化, 得到标题化合物 (2.3g) 棕色油。

[0377] 制备例 24

[0378] 6- 氯 -5- 甲基 - 吡啶 -3- 醇

[0379]



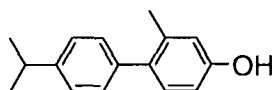
[0380] 将 2- 氯 -3- 甲基 -5- 硝基 - 吡啶 (2g, 11.6mmol) 和 $\text{SnCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ (7.86g, 34.8mmol) 在 MeOH 中回流过夜。冷却下来之后, 将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩, 用柱色谱纯化, 得到 6- 氯 -5- 甲基 - 吡啶 -3- 基胺 (1.7g)。在 0°C , 向 6- 氯 -5- 甲基 - 吡啶 -3- 基胺 (1.7g, 11.6mmol) 的 1N HCl 溶液中慢慢地加入 NaNO_2 (960mg, 13.92mmol) 水溶液 (10mL)。加入之后, 搅拌该溶液 20 分钟, 而后加热到 90°C , 保持 30 分钟。将溶液冷却, 用 K_2CO_3 淬灭, 用醚提取, 用 MgSO_4 干燥, 用柱色谱纯化, 得到标题化合物

(560mg) 黄色固体。

[0381] 制备例 25

[0382] 4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-醇

[0383]

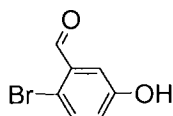


[0384] 将 4-溴-3-甲酚 (1.87 克, 10mmol)、4-异丙基苯基硼酸 (2.0 克, 12mmol)、碳酸钾 (4.1 克, 30mmol) 和乙酸铯 (0.112 克, 0.5mmol) 放在水 (100 毫升) 中。在开放空气条件下, 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物, 用乙酸乙酯提取 (3×200mL)。将合并的有机层用水、1N HCl、水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 色谱分离, 得到标题化合物白色固体 (1.9g)。

[0385] 制备例 26

[0386] 2-溴-5-羟基-苯甲醛

[0387]

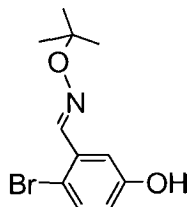


[0388] 在 -78℃, 向 2-溴-5-甲氧基-苯甲醛 (10g, 31.25mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中加入 BBr₃ (25g, 93.75mmol), 并升温至室温。2 小时后, 将反应用水淬灭, 并用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 干燥, 通过柱色谱纯化, 得到 3.6g 标题化合物。

[0389] 制备例 27

[0390] 2-溴-5-羟基-苯甲醛 O-叔丁基-肟

[0391]

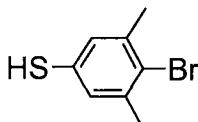


[0392] 向 2-溴-5-羟基-苯甲醛 (402mg, 2mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入 O-叔丁基-羟胺盐酸盐 (125mg, 10mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将得到的混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发, 得到标题化合物 (360mg) 无色油。

[0393] 制备例 28

[0394] 4-溴-3,5-二甲基-苯硫酚

[0395]



[0396] 步骤 A. 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4-溴-3,5-二甲基-苯基) 酯

[0397] 将 4-溴-3,5-二甲基-苯酚 (10.0 克, 50.01mmol) 溶解到干燥二噁烷 (200 毫升) 中, 并与 4-二甲基氨基吡啶 (1.0 克, 5.2mmol)、三乙胺 (12.77 毫升, 100.1mmol) 和二

甲基氨基-硫代氨基甲酰氯 (thiocarbomoylchloride) (7.69 克, 62.51mmol) 混合。将反应在氮气下加热至回流。通过 TLC 监测反应, 直至消耗掉所有苯酚, 大约 20 小时。冷却至室温后, 将反应用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。加入水 (75mL), 并分离两个层。将有机层用盐水 (75mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 并将残余物在柱色谱上纯化, (6.4g 或 55% 收率)。

[0398] 步骤 B. 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯

[0399] 在氮气下,将二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯(6.4克, 22.3mmol)用 50 毫升的十四烷稀释,并加热至回流。通过 TLC 监测反应,直至所有的转化完成,大约 20 小时。使反应冷却至室温,而后装载到硅胶柱上,使用快速柱色谱纯化,收率 5.78g,或 90%的目标产物。

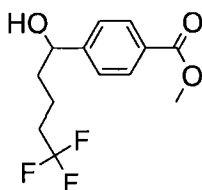
[0400] 步骤 C. 4-溴-3,5-二甲基-苯硫酚

[0401] 将二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯 (5.78 克, 20.14mmol) 用甲醇 (50 毫升) 稀释, 并加入甲醇钠 (4.75 毫升的 4.25M, 在甲醇中, 20.14mmol)。将反应在氮气下加热至回流, 并通过 TLC 监测。完成转化后, 20 小时, 使反应冷却至室温。将反应用 1N 盐酸 (7.5mL) 中和, 并用乙酸乙酯 (150mL) 稀释。分离两个相, 将有机层用水 (75mL)、然后盐水 (75mL) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩并装载到硅胶柱上。使用快速柱色谱纯化标题化合物, 收率 4.0g, 或 92%。

[0402] 制备例 29

[0403] (R, S)4-(5,5,5-三氟-1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯

[0404]

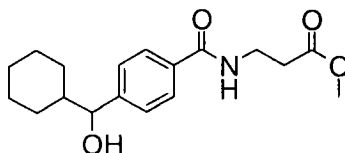


[0405] 按照制备例 1 中举例说明的一般方法,使用 4- 甲酰基 - 苯甲酸甲酯和 1,1,1- 三氟 - 丁烷 -4- 溴化镁制备该化合物。

[0406] 制备例 30

[0407] (R, S) 3-[4-(环己基-羟基-甲基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0408]

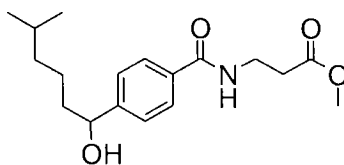


[0409] 按照制备例 10 中举例说明的一般方法,使用 3-(4- 甲酰基 - 苯甲酰氨基)- 丙酸甲酯和环己基溴化镁制备该化合物。

[0410] 制备例 31

[0411] (R, S) 3-[4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0412]

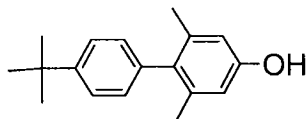


[0413] 按照制备例 10 中举例说明的一般方法,使用 3-(4-甲酰基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 4-甲基戊烷-1-溴化镁制备该化合物。

[0414] 制备例 32

[0415] 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇

[0416]

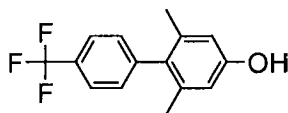


[0417] 按照制备例 16 中举例说明的一般方法,使用 4-溴-3,5-二甲基-苯酚和 4-叔丁基苯基硼酸作为试剂制备该化合物。

[0418] 制备例 33

[0419] 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇

[0420]

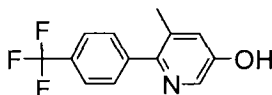


[0421] 按照制备例 16 中举例说明的一般方法,使用 4-溴-3,5-二甲基-苯酚和 4-三氟甲基苯基硼酸作为试剂制备该化合物。

[0422] 制备例 34

[0423] 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇

[0424]



[0425] 步骤 A. 3-甲基-5-硝基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶

[0426] 向 2-氯-3-甲基-5-硝基-吡啶 (5.0 克, 28.73mmol) 的甲苯 (50 毫升) 溶液中加入四三苯基磷钯 (1.66 克, 1.44mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (10.92 克, 57.46mmol) 和氟化钾 (3.34g, 57.46mmol)。将反应用氮气吹扫三次,并在氮气下加热至回流。在回流条件下,将水 (25mL) 加入到反应中,并使反应在氮气下回流。通过 HPLC 监测反应,当结束时,冷却至室温。将反应用乙酸乙酯稀释,并加入硅藻土,而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液倾倒入分液漏斗中,并将有机层用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层,浓缩。通过快速柱色谱纯化产物 (5.6g, 19.71mmol)。

[0427] 步骤 B. 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基胺

[0428] 向 3-甲基-5-硝基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶 (3.5 克, 10.56mmol) 的乙醇 (50 毫升) 溶液中加入钯 (10%) / 碳 (0.700 克, 20wt%)。将反应在氢气氛围下加压至 15psi,并搅拌 4 小时。将反应用乙酸乙酯稀释,并加入硅藻土,而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液浓缩,用乙酸乙酯稀释,倾倒入分液漏斗中,用水和盐水洗涤

有机层。用无水硫酸钠干燥有机层，浓缩。在下一步直接使用该产物 (2.74 克, 10.87mmol)。

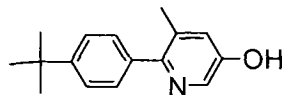
[0429] 步骤 C. 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇

[0430] 将 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基胺 (2.74 克, 10.87mmol) 悬浮在盐酸 (21.74 毫升, 5N) 中, 并在盐水/冰浴中将该溶液冷却至 -15℃。慢慢地将硝酸钠 (0.9 克, 13.04mmol) 水溶液 (10 毫升) 加入到混合物中。加入完成之后, 在 -15℃ 搅拌该反应十分钟。将六氟磷酸 (5 毫升, 21.74mmol 的 60wt% 水溶液) 慢慢地加入到混合物中。将得到的浆液过滤, 用冷水、甲醇和乙醚洗涤, 并真空干燥。在 105℃, 将该固体以小份加入到盛有乙酸 (10mL) 的圆底烧瓶中。将此溶液冷却至室温, 然后用氢氧化钠 (25mL, 5N) 处理 30 分钟。用盐酸调节此溶液的 pH 值至 6, 用乙酸乙酯提取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩, 形成标题产物 (2.2g, 8.69mmol)。

[0431] 制备例 35

[0432] 6-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-醇

[0433]

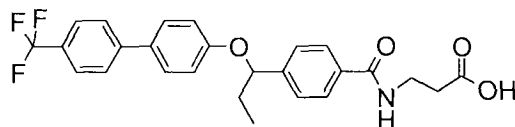


[0434] 按照制备例 16 中举例说明的一般方法, 使用 2-氯-3-甲基-5-硝基-吡啶和 4-叔丁基苯基硼酸制备该化合物。

[0435] 实施例 1

[0436] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0437]



[0438] 步骤 A. 4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酸

[0439] 在 0℃, 向 4-(1-羟基-丙基)-苯甲酸甲酯 (300 毫克, 1.55mmol) 的甲苯 (10 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基) 联吡啶 (ADDP, 585 毫克, 2.32mmol), 而后加入三丁基膦 (0.58 毫升, 2.32mmol) 和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇 (442 毫克, 1.86mmol)。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上, 用含有 0% 乙酸乙酯至 50% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到 4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酸甲酯。在室温下, 将酯产物倒入乙醇 (2mL) 中, 用氢氧化钠 (5N 水溶液, 1mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用 5N HCl (1.1mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩, 得到 4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酸 (570 毫克)。

[0440] 步骤 B. 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-庚基氧基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

[0441] 在室温下, 向 4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酸 (270 毫克, 0.68mmol) 的二氯甲烷 (7 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.28 毫升, 2.03mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯 (141 毫克, 1.01mmol) 和 EDCI (389 毫克, 2.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 装载在硅胶上, 用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己

烷洗脱,得到 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (215 毫克)。

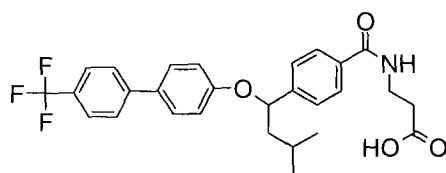
[0442] 步骤 C. 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0443] 向 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (60 毫克, 0.12mmol) 的甲醇 (2 毫升) 混合物中加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 0.5 毫升), 并搅拌 5 小时。将反应混合物浓缩, 通过 5N HCl (0.5mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 得到标题化合物 (54mg)。MS (ES) : 472.2 [M+H]⁺。

[0444] 实施例 2

[0445] 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0446]

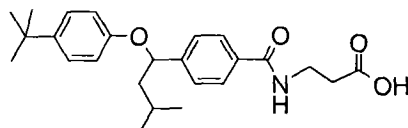


[0447] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-3-甲基丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 500.2 [M+H]⁺。

[0448] 实施例 3

[0449] 外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0450]

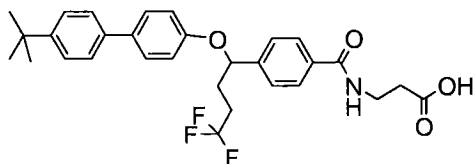


[0451] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-3-甲基丁基)-苯甲酸甲酯和 4-叔丁基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 412.3 [M+H]⁺。

[0452] 实施例 4

[0453] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0454]

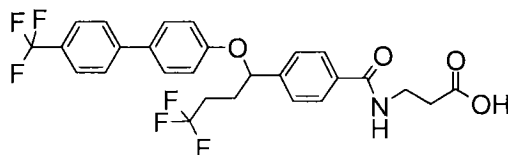


[0455] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-4,4,4-三氟丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 526.2 [M+H]⁺。

[0456] 实施例 5

[0457] 外消旋的 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0458]

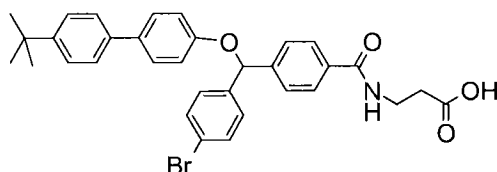


[0459] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-4,4,4-三氟丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 538.3[M+H]⁺。

[0460] 实施例 6

[0461] 外消旋的 3-{4-[(4- 溴 - 苯基)-(4'- 叔丁基 - 联苯 -4- 基氧基)- 甲基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸

[0462]

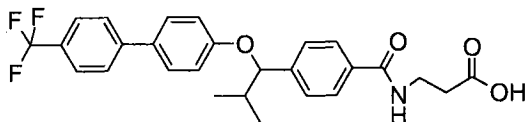


[0463] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-1-(4-溴苯基)-甲基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 585.0。

[0464] 实施例 7

[0465] 外消旋的 3-{4-[2- 甲基 -1-(4'- 三氟甲基 -联苯 -4- 基氧基)- 丙基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸

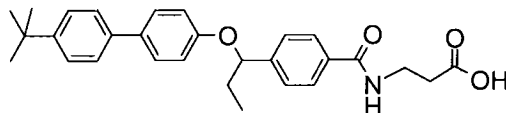
[0466]



[0467] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-2-甲基丙基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 486.2[M+H]⁺。

[0468] 实施例 8

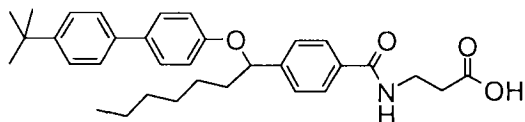
[0469] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸
[0470]



[0471] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):458.3[M-H]⁻。

[0472] 实施例 9

[0473] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸
[0474]

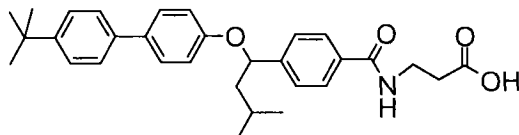


[0475] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[0476] 实施例 10

[0477] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0478]

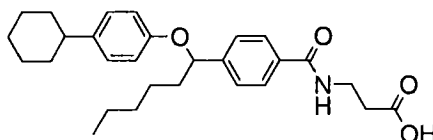


[0479] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[0480] 实施例 11

[0481] 外消旋的 3-{4-[1-(4-环己基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0482]

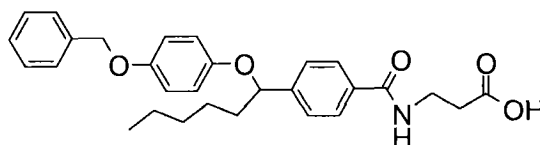


[0483] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯和 4-环己基酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):452.3[M+H]⁺。

[0484] 实施例 12

[0485] 外消旋的 3-{4-[1-(4-苄氧基苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0486]

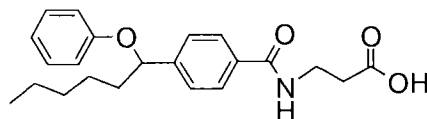


[0487] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯和 4-苄氧基酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):476.2[M+H]⁺。

[0488] 实施例 13

[0489] 外消旋的 3-[4-(1-苯氧基己基)-苯甲酰氨基]-丙酸

[0490]

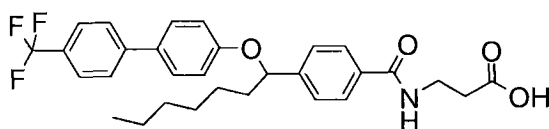


[0491] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯和苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):370.3[M+H]⁺。

[0492] 实施例 14

[0493] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0494]

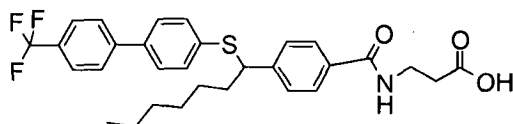


[0495] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):528.2[M+H]⁺。

[0496] 实施例 15

[0497] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0498]

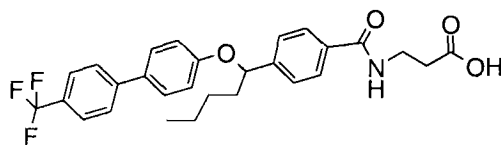


[0499] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-缩硫醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):542.2[M-H]⁻。

[0500] 实施例 16

[0501] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0502]

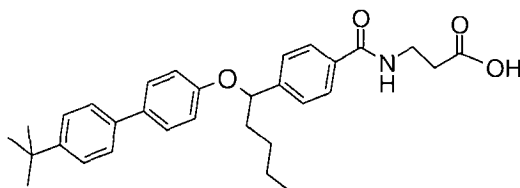


[0503] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):498.2[M-H]⁻。

[0504] 实施例 17

[0505] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0506]

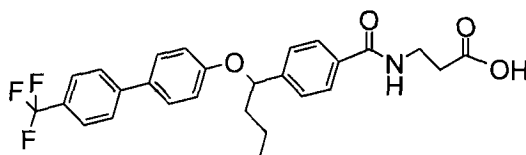


[0507] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):486.3[M-H]⁻。

[0508] 实施例 18

[0509] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0510]

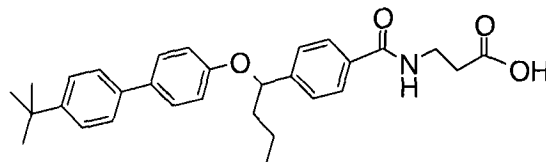


[0511] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):486.2[M+H]⁺。

[0512] 实施例 19

[0513] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0514]

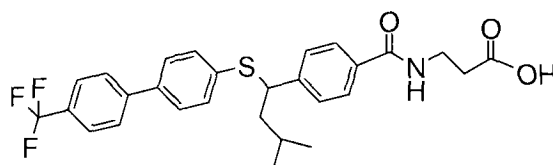


[0515] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):475.2[M+H]⁺。

[0516] 实施例 20

[0517] 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0518]

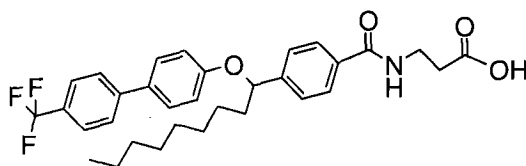


[0519] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-缩硫醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):515.3[M-H]⁻。

[0520] 实施例 21

[0521] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0522]

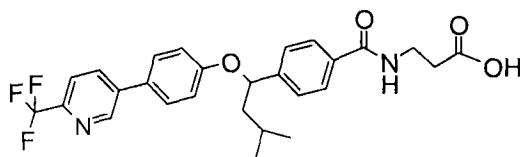


[0523] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-壬基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-缩硫醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):554.2[M-H]⁻。

[0524] 实施例 22

[0525] 外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0526]



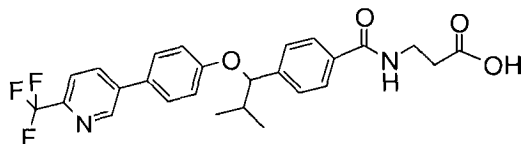
[0527] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基丁基)-苯甲酸

甲酯和 4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 500.3[M-H]⁻。

[0528] 实施例 23

[0529] 外消旋的 3-(4-{2-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丙基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0530]

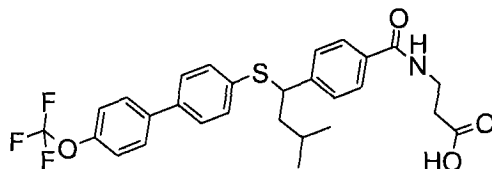


[0531] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-2-甲基丙基)-苯甲酸甲酯和 4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 487.3[M+H]⁺。

[0532] 实施例 24

[0533] 外消旋的 3-(4-{1-[4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0534]



[0535] 步骤 A. 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸

[0536] 在 0℃,向 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯 (1240 毫克,5.59mmol) 的甲苯 (10 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP,2114 毫克,8.38mmol),而后加入三丁基膦 (2.09 毫升,8.38mmol) 和 4-溴-苯硫酚 (1267 毫克,6.7mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上,用含有 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸甲酯。在室温下,将 393mg 的酯产物倒入乙醇 (2mL) 中,用氢氧化钠 (5N 水溶液,1mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释,用 5N HCl (1.1mL) 酸化,用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩,得到 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸 (379 毫克)。步骤 B. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[0537] 在室温下,向 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸 (379 毫克,1mmol) 的二氯甲烷 (10 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.42 毫升,3mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯 (209 毫克,1.5mmol) 和 EDCI (577 毫克,3.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,装载在硅胶上,用含有从 0%乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯梯度的己烷洗脱,得到 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (350 毫克)。

[0538] 步骤 C. 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[0539] 将 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (350 毫克,0.75mmol)、碳酸钾 (311 毫克,2.25mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (311 毫克,1.5mmol)

和四(三苯基膦)钯(87毫克,0.075mmol)置于烧瓶中。用 N_2 吹扫该反应几次之后,加入THF/ H_2O (20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜,装载在硅胶上,用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(294毫克)黄色固体。

[0540] 步骤D. 外消旋的3-(4-{1-[4'-(1-氟-乙氧基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

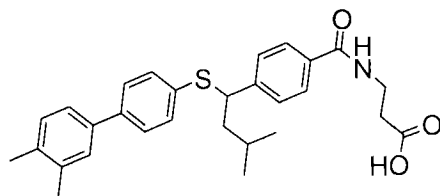
[0541] 向3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(20毫克)的甲醇(2毫升)混合物中加入氢氧化钠(5N水溶液,0.5毫升),并搅拌5小时。将反应混合物浓缩,通过5N HCl(0.5mL)酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。浓缩,得到标题化合物(18mg)。MS(ES):531.2[M-H]⁻。

[0542] 以基本上类似的方式制备下列化合物:

[0543] 实施例 25

[0544] 外消旋的3-{4-[1-(3',4'-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0545]

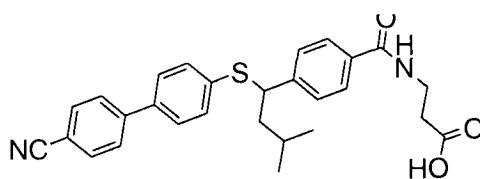


[0546] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 C 中使用 3,4-二甲基苯基硼酸作为原料制备该化合物。MS(ES):477.2[M+H]⁺。

[0547] 实施例 26

[0548] 外消旋的3-{4-[1-(4'-氰基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0549]

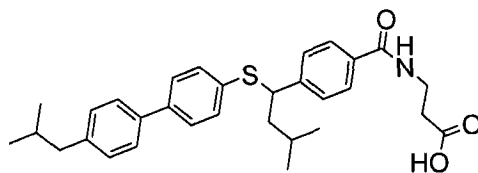


[0550] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 C 中使用 4-氰基苯基硼酸作为原料制备该化合物。MS(ES):472.2[M+H]⁺。

[0551] 实施例 27

[0552] 外消旋的3-{4-[1-(4'-异丁基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0553]



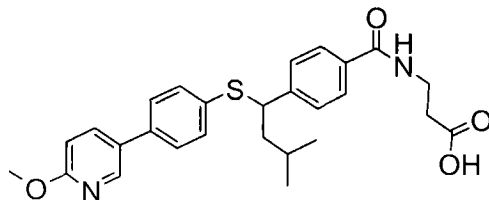
[0554] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 C 中使用 4-异丁基苯基硼酸作为

原料制备该化合物。MS (ES) :505. 2[M+H]⁺。

[0555] 实施例 28

[0556] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0557]

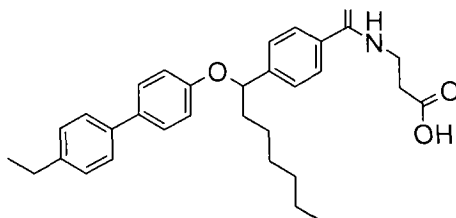


[0558] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 C 中使用 4-甲氧基-吡啶-3-基硼酸作为原料制备该化合物。MS (ES) :480. 2[M+H]⁺。

[0559] 实施例 29

[0560] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0561]

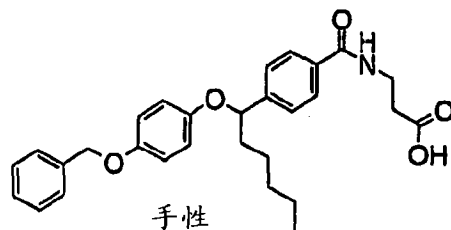


[0562] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-乙基苯基硼酸来制备该化合物。MS (ES) : 488. 3[M+H]⁺。

[0563] 实施例 30

[0564] 3-{4-[1-(4-苄氧基苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0565]



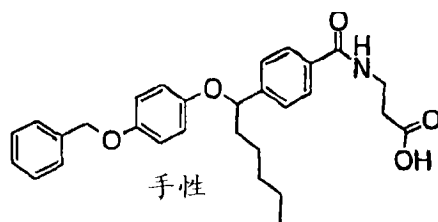
[0566] 手性分离:在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-苄氧基苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯。用异丙醇/庚烷 (30/70) 洗脱,浓缩馏份,形成纯化的对映体酯(异构体 1,100% ee)。将酯的纯化对映体水解,形成标题化合物白色固体。MS (ES) :476. 3[M+H]⁺。

[0567] 使用 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 或 Chiralcel OJ 柱 (4.6×250mm),通过基本上类似的手性分离,获得下列对映体纯的化合物:

[0568] 实施例 31

[0569] 3-{4-[1-(4-苄氧基苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0570]



[0571] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-苄氧基苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备该化合物。MS(ES):476.3[M+H]⁺。

[0572] 实施例 32

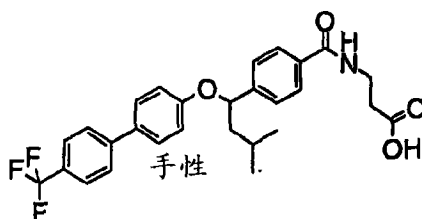
[0573] 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0574] 和

[0575] 实施例 33

[0576] 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0577]



[0578] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1MS(ES):500.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):500.3[M+H]⁺。

[0579] 实施例 34

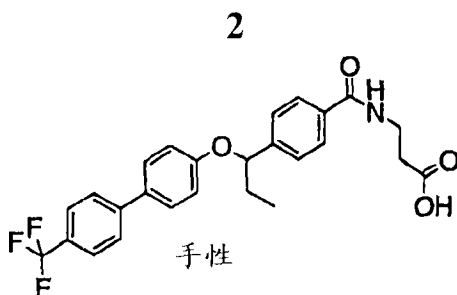
[0580] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0581] 和

[0582] 实施例 35

[0583] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体

[0584]



[0585] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):470.2[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):470.2[M-H]⁻。

[0586] 实施例 36

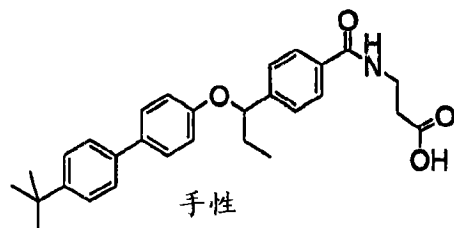
[0587] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0588] 和

[0589] 实施例 37

[0590] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0591]



[0592] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。

[0593] 异构体 1:MS(ES):458.3[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):458.3[M-H]⁻。

[0594] 实施例 38

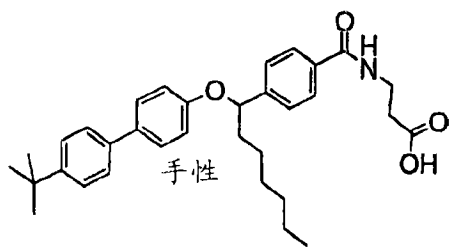
[0595] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0596] 和

[0597] 实施例 39

[0598] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0599]



[0600] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):516.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[0601] 实施例 40

[0602] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

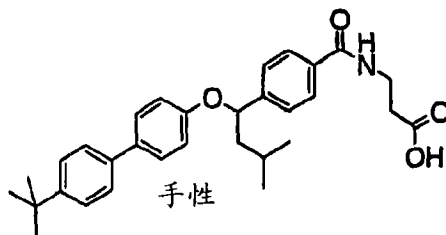
[0603] 和

[0604] 实施例 41

[0605] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,

[0606] 异构体 2

[0607]



[0608] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):488.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[0609] 实施例 42

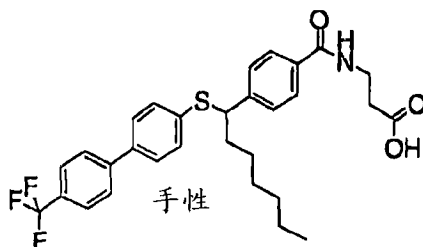
[0610] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0611] 和

[0612] 实施例 43

[0613] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0614]



[0615] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralcel OD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1MS(ES):543.2[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):543.2[M-H]⁻。

[0616] 实施例 44

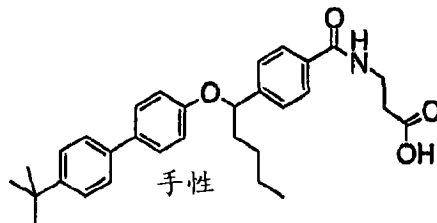
[0617] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0618] 和

[0619] 实施例 45

[0620] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0621]



[0622] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

来制备这些化合物。异构体 1 :MS (ES) :489. 44[M+H]⁺。异构体 2 :MS (ES) :489. 44[M+H]⁺。

[0623] 实施例 46

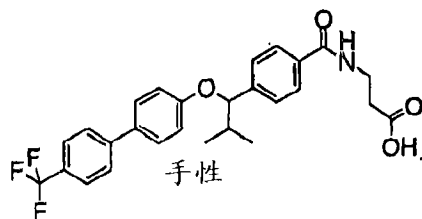
[0624] 3-{4-[2- 甲基 -1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 丙基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构体 1

[0625] 和

[0626] 实施例 47

[0627] 3-{4-[2- 甲基 -1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 丙基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构体 2

[0628]



[0629] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[2- 甲基 -1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 丙基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1 :MS (ES) :486. 2[M+H]⁺, 异构体 2 :MS (ES) :486. 2[M+H]⁺。

[0630] 实施例 48

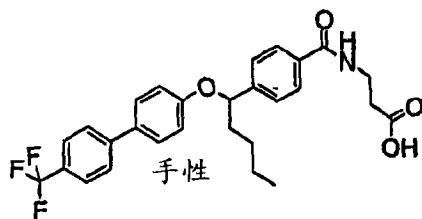
[0631] 3-{4-[1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 戊基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构体 1

[0632] 和

[0633] 实施例 49

[0634] 3-{4-[1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 戊基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构体 2

[0635]



[0636] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralcel OD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 戊基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸甲酯来制备该化合物。异构体 1 :MS (ES) :501. 2[M+H]⁺。异构体 2 :MS (ES) :501. 2[M+H]⁺。

[0637] 实施例 50

[0638] 3-{4-[1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 丁基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构体 1

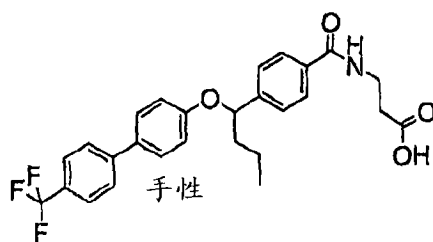
[0639] 和

[0640] 实施例 51

[0641] 3-{4-[1-(4'- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基)- 丁基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸, 异构

体 2

[0642]



[0643] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralcel OJ 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):486.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):486.2[M+H]⁺。

[0644] 实施例 52

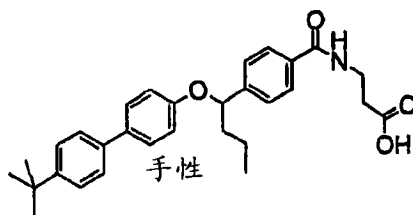
[0645] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0646] 和

[0647] 实施例 53

[0648] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0649]



[0650] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):475.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):475.2[M+H]⁺。

[0651] 实施例 54

[0652] 3-(4-{1-[4'-(1-氟-1-甲基-乙基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[0653] 和

[0654] 实施例 55

[0655] 3-(4-{1-[4'-(1-氟-1-甲基-乙基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[0656]



[0657] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[4'-(1-氟-1-甲基-乙基)-联苯-4-基硫基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):517.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):517.3[M+H]⁺。

[0658] 实施例 56

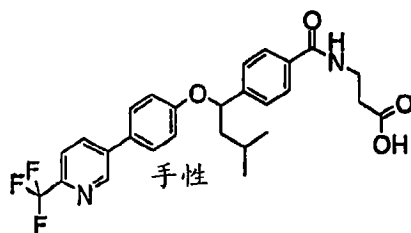
[0659] 3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[0660] 和

[0661] 实施例 57

[0662] 3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[0663]



[0664] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):501.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):501.2[M+H]⁺。

[0665] 实施例 58

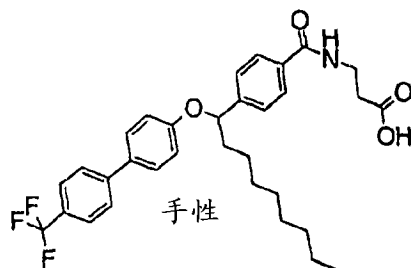
[0666] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0667] 和

[0668] 实施例 59

[0669] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[0670]



[0671] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-壬基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):554.2[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):554.2[M-H]⁻。

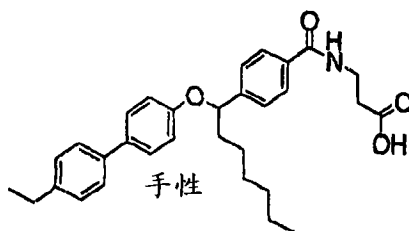
[0672] 实施例 60

[0673] 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0674] 和

[0675] 实施例 61

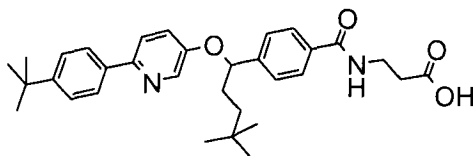
[0676] 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2
[0677]



[0678] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1: MS (ES): 488.3 [M+H]⁺。异构体 2: MS (ES): 488.3 [M+H]⁺。

[0679] 实施例 62

[0680] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1
[0681]



[0682] 步骤 A. 3-(4-甲酰基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

[0683] 在氮气下, 将 4-甲酰基-苯甲酸 (20 克, 133mmol)、CDMT (24 克, 137mmol) 和 4-甲基-吗啉 (15.4 毫升, 140mmol) 在无水二氯甲烷 (DCM) (300 毫升) 中混合。在氮气下, 将反应在室温下搅拌过夜。然后将 β-丙氨酸甲酯盐酸盐 (20.4 克, 147mmol) 加入到反应混合物中, 而后加入 4-甲基吗啉 (15.4 毫升, 140mmol), 并在室温下搅拌。加入一些水 (< 10% 体积), 以帮助溶解。通过 HPLC 监测反应, 当酸完全消耗时, 用 DCM 稀释反应。用水稀释反应, 并用 1N HCl 提取。将有机层用水和盐水洗涤, 而后用无水硫酸钠干燥。过滤溶液并浓缩, 使用快速柱色谱进一步纯化 (30g, 128mmol)。

[0684] 步骤 B. 3-[4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯

[0685] 在氮气下, 将 3-(4-甲酰基-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (4.8 克, 20.43mmol) 溶液溶于无水四氢呋喃 (THF) (75 毫升) 中, 并冷却至 0°C。然后通过加料漏斗将 2,2-二甲基-丁基溴化镁 (16.3 毫升, 1.5M 的 THF 溶液, 24.5mmol) 慢慢地加入到该溶液中。在 0°C 搅拌反应 1 小时, 除去冰浴。通过 TLC 或 HPLC 监测反应, 以确定醛完全消耗掉。然后将反应重新冷却到 0°C, 滴入 1.0N 盐酸溶液来使反应淬灭。用足够的水将固体溶解, 并用醚稀释溶液。分离两个相, 将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。用柱色谱纯化醇 (1.6 克, 4.98mmol)。步骤 C. 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[0686] 将 3-[4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯 (546 毫克, 1.7mmol) 和 6-氯-吡啶-3-醇 (270 毫克, 2.09mmol) 在无水甲苯 (10 毫升) 中混合, 脱气, 用氮气充满 3 次, 并在冰浴中冷却。在氮气下, 在 0°C, 将三丁基膦 (磷酸三丁酯) (630 μL, 2.55mmol) 加入到反应混合物中, 而后加入 1,1'-(氮杂二羰基)-联吡啶 (ADDP) (643 毫克, 2.55mmol)。使反应混合物升至室温, 并搅拌过夜, 将混合物装载在硅胶柱上。利用色谱

得到标题化合物 (722 毫克, 1.67mmol)。

[0687] 步骤 D. 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

[0688] 向 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (84 毫克, 0.19mmol) 的甲苯: 水 (1 : 1) (2 毫升) 溶液中加入四三苯基磷钼 (22.47 毫克, 0.1mol%), 4-叔丁基苯基硼酸 (58 毫克, 0.39mmol)。用氮气吹扫反应, 并加热到回流, 加入氟化钾 (23 毫克, 0.39mmol)。通过 HPLC 监测反应, 当结束时, 冷却至室温。将反应用乙酸乙酯稀释, 而后加入硅藻土, 而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液在分液漏斗中分离, 并将有机层用 0.1N 氢氧化钠、水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩。通过快速柱色谱纯化 5-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯基)-5-氧代-戊酸甲酯 (80 毫克, 0.15mmol)。

[0689] 步骤 E. 手性分离

[0690] 在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯基)-5-氧代-戊酸甲酯。用异丙醇/庚烷 (30/70) 洗脱, 浓缩馏份, 形成纯化的对映体酯 (异构体 1, 98.6% ee)。

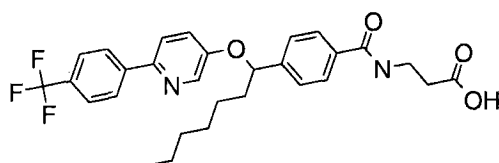
[0691] 步骤 F. 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0692] 将 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (异构体 1, 80 毫克, 0.15mmol) 溶于四氢呋喃 (1 毫升) 中, 加入氢氧化钠溶液 (5M, 1.0 毫升, 5mmol)。通过 HPLC 监测反应, 当完全转化时, 用 5N HCl 中和反应, 用乙醚和水稀释。分离两个相, 将有机层洗涤、干燥和浓缩。标题化合物可不经进一步纯化而使用。MS (ES): 515.2 [M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0693] 实施例 63

[0694] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0695]

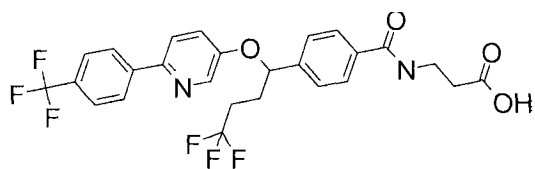


[0696] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法, 在步骤 B 中使用戊基氯化镁和在步骤 D 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS (ES): 527.3 [M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0697] 实施例 64

[0698] 外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0699]

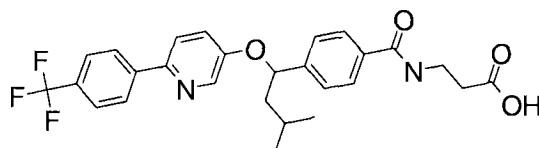


[0700] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用 3,3,3- 三氟丙基溴化镁和在步骤 D 中使用 4- 三氟甲基苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS(ES) :539.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0701] 实施例 65

[0702] 外消旋的 3-(4-{3- 甲基 -1-[6-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基氧基]- 丁基 }- 苯甲酰氨基)- 丙酸

[0703]

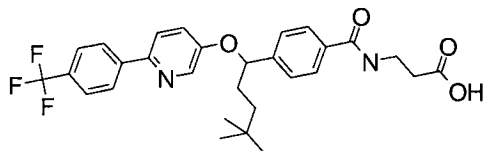


[0704] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用异丁基氯化镁和在步骤 D 中使用 4- 三氟甲基苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS(ES) :499.3[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0705] 实施例 66

[0706] 外消旋的 3-(4-{4,4- 二甲基 -1-[6-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基氧基]- 戊基 }- 苯甲酰氨基)- 丙酸

[0707]

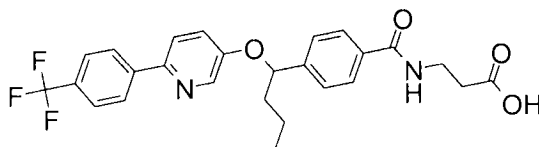


[0708] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用 3,3- 二甲基丁基溴化镁和在步骤 D 中使用 4- 三氟甲基苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS(ES) :527.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0709] 实施例 67

[0710] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基]- 丁氧基 }- 苯甲酰氨基)- 丙酸

[0711]

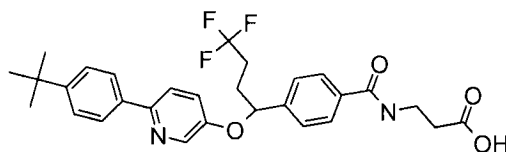


[0712] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用戊基氯化镁和在步骤 D 中使用 4- 三氟甲基苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS(ES) :485.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0713] 实施例 68

[0714] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0715]

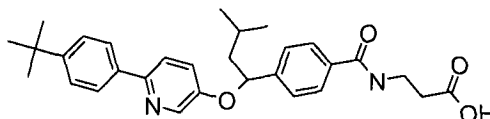


[0716] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用 3,3,3-三氟丙基氯化镁和在步骤 D 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 527.3[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0717] 实施例 69

[0718] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0719]

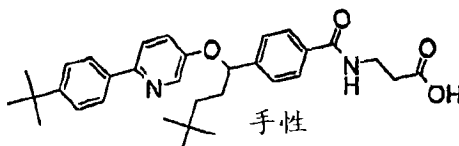


[0720] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法,在步骤 B 中使用异丁基氯化镁和在步骤 D 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 487.3[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0721] 实施例 70

[0722] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,对映体 2

[0723]



[0724] 在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak AD-H 柱 (0.46×15cm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4-二甲基-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (80 毫克, 0.15mmol), 并在 260nm 处检测。用异丙醇/庚烷洗脱, 浓缩馏份, 形成纯化的对映体酯 (异构体 2, 99.9% ee)。将酯的对映体水解, 形成标题化合物白色固体。MS(ES): 517.3[M+H]⁺, 515.2[M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0725] 实施例 71

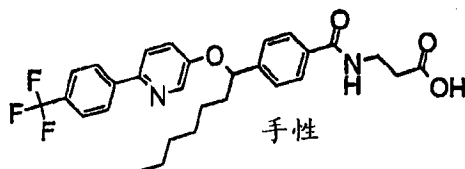
[0726] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[0727] 和

[0728] 实施例 72

[0729] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[0730]



[0731] 按照实施例 70 中举例说明的一般方法,通过在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物,并在 260nm 处检测。用乙腈/3A 醇洗脱(异构体 2,99.9% ee)。异构体 1:MS(ES):527.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构;异构体 2:MS(ES):527.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0732] 实施例 73

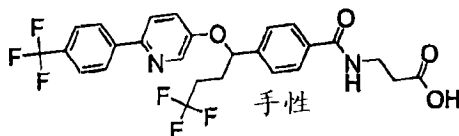
[0733] 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[0734] 和

[0735] 实施例 74

[0736] 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[0737]



[0738] 按照实施例 70 中举例说明的一般方法,通过在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物,并在 260nm 处检测。用乙腈/3A 醇洗脱(异构体 2,99.8% ee)。异构体 1:MS(ES):539.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构;异构体 2:MS(ES):539.2[M-H]⁻,通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0739] 实施例 75

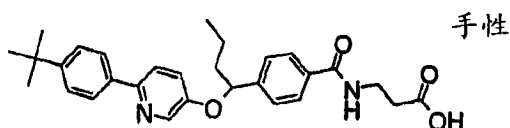
[0740] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[0741] 和

[0742] 实施例 76

[0743] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[0744]



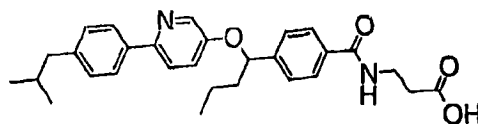
[0745] 按照实施例 70 中举例说明的一般方法,通过在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物,并在 260nm 处检测。用异丙醇/

庚烷洗脱（异构体 2, > 99% ee）。MS (ES) :473. 2[M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构；MS (ES) :473. 2[M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0746] 实施例 77

[0747] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0748]

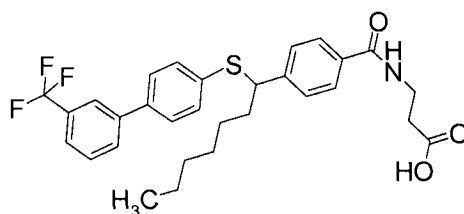


[0749] 按照实施例 62 中举例说明的一般方法, 在步骤 B 中使用丙基氯化镁和在步骤 D 中使用 4-异丁苯基硼酸作为起始原料、在步骤 E 中不用手性分离来制备该化合物。MS (ES) : 473. 4[M-H]⁻, 通过质子 NMR 也可以确定结构。

[0750] 实施例 78

[0751] 外消旋的 3-{4-[1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0752]



[0753] 步骤 A. 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸

[0754] 在 0℃, 向 4-(1-羟基-3-甲基-庚基)-苯甲酸甲酯 (1760 毫克, 7.04mmol) 的甲苯 (70 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP, 2664 毫克, 10.56mmol), 而后加入三丁基膦 (2.63 毫升, 8.38mmol) 和 4-溴-苯硫酚 (1597 毫克, 8.45mmol)。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上, 用含有 0% 乙酸乙酯至 50% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-庚基]-苯甲酸甲酯。在室温下, 将 1700mg 的酯产物倒入乙醇 (5mL) 中, 用氢氧化钠 (5N 水溶液, 2mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用 5N HCl (2mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩, 得到 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-庚基]-苯甲酸 (1700 毫克)。

[0755] 步骤 B. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

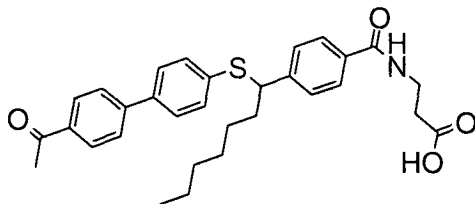
[0756] 在室温下, 向 4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-庚基]-苯甲酸 (1700 毫克, 4.18mmol) 的二氯甲烷 (42 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (1.75 毫升, 12.53mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯 (875 毫克, 6.27mmol) 和 EDCI (2408 毫克, 12.53mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 装载在硅胶上, 用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷洗脱, 得到 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (1640 毫克)。

[0757] 步骤 C. 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0758] 将 3-{4-[1-(4-溴-苯基硫基)-3-甲基-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (100 毫克, 0.2mmol)、碳酸钾 (83 毫克, 0.6mmol)、3-三氟甲氧基苯基硼酸 (76 毫克, 0.4mmol) 和四(三苯基膦)钯 (23 毫克, 0.02mmol) 放置在烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后, 加入 THF/H₂O (20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜, 浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用 1N HCl (0.6mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。干燥有机层, 用反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (58mg)。MS (ES) : 544.1 [M+H]⁺。

[0759] 实施例 79

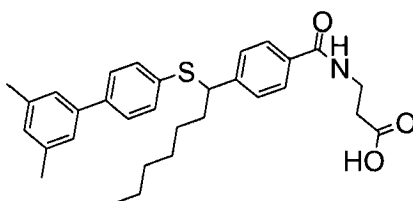
[0760] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸
[0761]



[0762] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-乙酰基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) : 518.3 [M+H]⁺。

[0763] 实施例 80

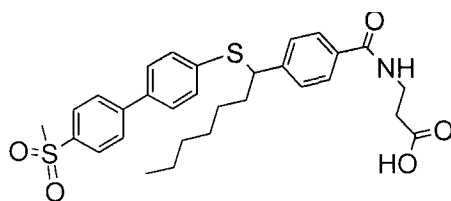
[0764] 外消旋的 3-{4-[1-(3',4'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸
[0765]



[0766] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 3,4-二甲基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) : 504.3 [M+H]⁺。

[0767] 实施例 81

[0768] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-甲基磺酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸
[0769]

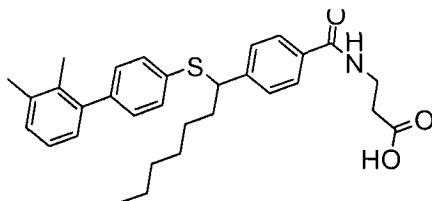


[0770] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-甲基磺酰基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) : 554.3 [M+H]⁺。

[0771] 实施例 82

[0772] 外消旋的 3-{4-[1-(2',3'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0773]

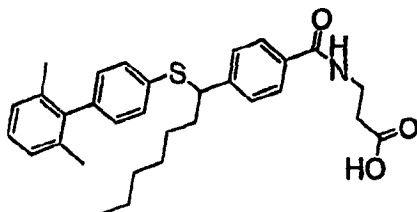


[0774] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 2,3-二甲基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :504. 2[M+H]⁺。

[0775] 实施例 83

[0776] 外消旋的 3-{4-[1-(2',6'-二甲基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0777]

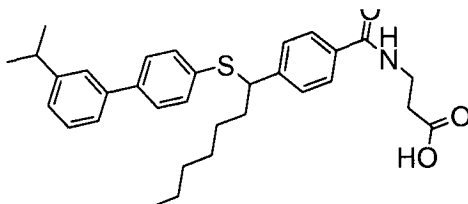


[0778] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 2,6-二甲基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :504. 2[M+H]⁺。

[0779] 实施例 84

[0780] 外消旋的 3-{4-[1-(3'-异丙基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0781]

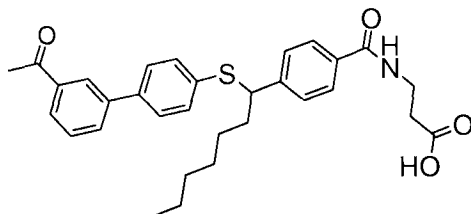


[0782] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 3-异丙基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :518. 3[M+H]⁺。

[0783] 实施例 85

[0784] 外消旋的 3-{4-[1-(3'-乙酰基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0785]

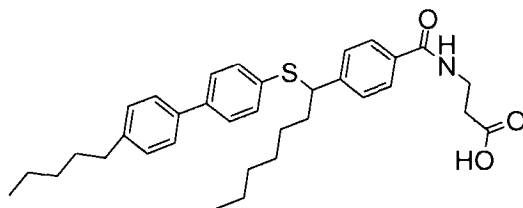


[0786] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 3-乙酰基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :518. 3[M+H]⁺。

[0787] 实施例 86

[0788] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-戊基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0789]

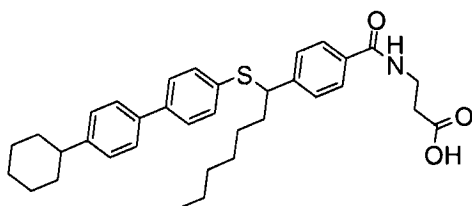


[0790] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-戊基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :546.3[M+H]⁺。

[0791] 实施例 87

[0792] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-环己基-联苯-4-基硫基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0793]

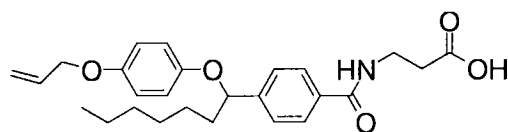


[0794] 按照基本上与实施例 78 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-环己基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :558.3[M+H]⁺。

[0795] 实施例 88

[0796] 外消旋的 3-{4-[1-(4-烯丙氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0797]

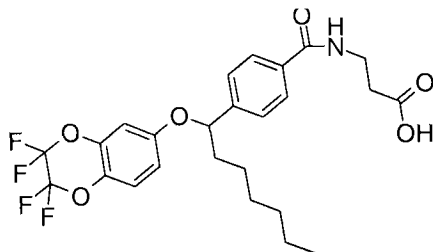


[0798] 按照基本上与实施例 1 类似的方式、在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-烯丙氧基-酚作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :438.3[M-H]⁻。

[0799] 实施例 89

[0800] 外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0801]



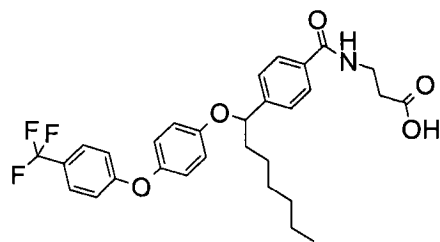
[0802] 按照基本上与实施例 1 类似的方式、在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-醇作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :514.2[M+H]⁺。

[0803] 实施例 90

[0804] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

基)-丙酸

[0805]

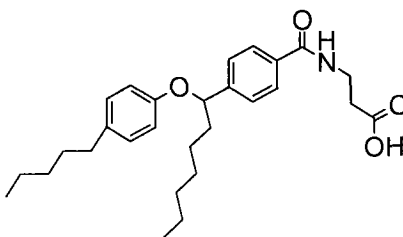


[0806] 按照基本上与实施例 1 类似的方式、在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯酚作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :544.2[M+H]⁺。

[0807] 实施例 91

[0808] 外消旋的 3-{4-[1-(4-戊基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0809]

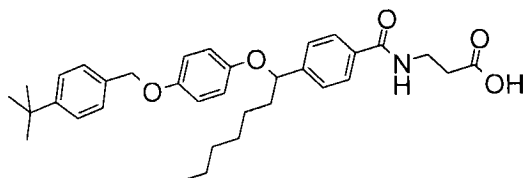


[0810] 按照基本上与实施例 1 类似的方式、在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-戊基苯酚作为试剂来制备该化合物。MS (ES) :454.2[M+H]⁺。

[0811] 实施例 92

[0812] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-叔丁基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0813]



[0814] 步骤 1.

[0815] 在氮气下,将外消旋的 3-{4-[1-(4-烯丙氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (1.59 克,3.51mmol) 和三苯膦四钯 (203 毫克,0.18mmol) 在圆底烧瓶中与无水四氢呋喃 (10mL) 混合。加入二乙基胺 (712 μL,7.02mmol),并在氮气下于室温搅拌反应。通过 HPLC 监测反应,当完全转化时,用水使反应淬灭。将反应用乙醚稀释,用 1N HCl、水和盐水冲洗。用无水硫酸钠干燥醚层,浓缩。柱色谱纯化之后,获得外消旋的 3-{4-[1-(4-烯丙氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (1.47 克,3.50mmol)。

[0816] 步骤 2.

[0817] 向 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (70 毫克,0.17mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (1.0 毫升) 溶液中一次加入碳酸铯 (110 毫克,0.34mmol)。在氮气下,将混合物在室温下搅拌,并加入 4-叔丁基-苄基溴。将反应在室温下搅拌几小时,并通过 HPLC 监测。当原料完全消耗时,用水小心地使反应淬灭,用乙酸乙酯提取,洗涤,

干燥,浓缩。将 3-(4-{1-[4-(4-叔丁基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯用柱色谱纯化。

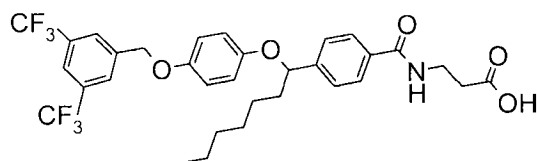
[0818] 步骤 3.

[0819] 将 3-(4-{1-[4-(4-叔丁基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯溶于 THF (1.0 毫升) 中,并加入 5N NaOH (1.0 毫升)。将混合物在氮气下加热至回流,并通过 HPLC 监测。当完全转化时,用 5N HCl (1.0 mL) 中和反应,用乙醚和水稀释。分离两个相,洗涤有机层,干燥,浓缩,形成标题化合物 (80mg, 0.15mmol)。MS (ES) :544.2 [M-H]⁻。

[0820] 实施例 93

[0821] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(3,5-双三氟甲基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0822]

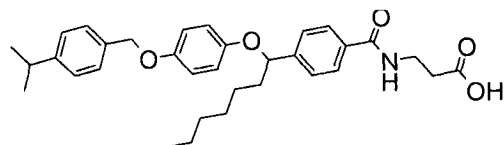


[0823] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 3,5-双三氟甲基-苄基溴来制备该化合物。MS (ES) :624.2 [M-H]⁻。

[0824] 实施例 94

[0825] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-异丙基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0826]

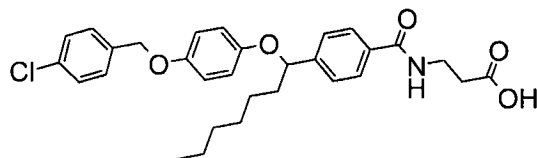


[0827] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-异丙基苄基溴来制备该化合物。MS (ES) :530.2 [M-H]⁻。

[0828] 实施例 95

[0829] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-氯-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0830]

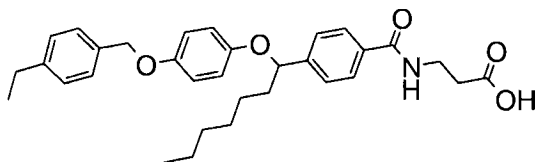


[0831] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-氯苄基溴来制备该化合物。MS (ES) :522.2 [M-H]⁻。

[0832] 实施例 96

[0833] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-乙基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0834]

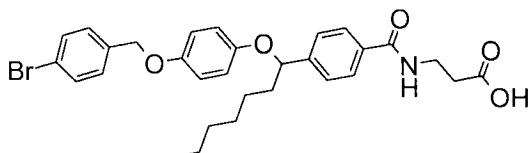


[0835] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-乙基苄基溴来制备该化合物。
MS(ES):516.3[M-H]⁻。

[0836] 实施例 97

[0837] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-溴-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0838]

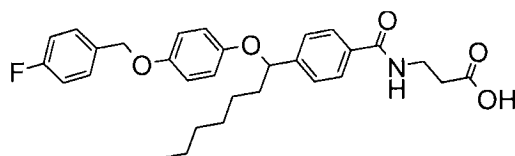


[0839] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-溴苄基溴来制备该化合物。MS(ES):
566.2[M-H]⁻。

[0840] 实施例 98

[0841] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-氟-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0842]

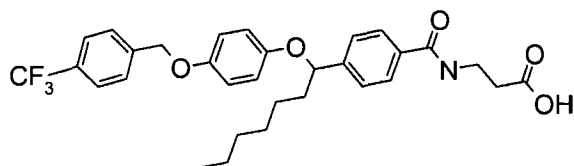


[0843] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-氟苄基溴来制备该化合物。MS(ES):
506.2[M-H]⁻。

[0844] 实施例 99

[0845] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0846]

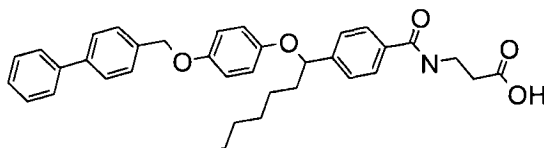


[0847] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4-三氟甲基苄基溴来制备该化合物。
MS(ES):556.3[M-H]⁻。

[0848] 实施例 100

[0849] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-苯基-苄氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[0850]

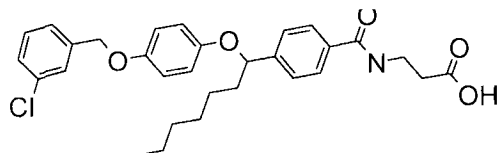


[0851] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4- 苄基苄基溴来制备该化合物。
MS(ES) :564.3[M-H]⁻。

[0852] 实施例 101

[0853] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(3- 氯 - 苄氧基) - 苯氧基] - 庚基} - 苯甲酰氨基) - 丙酸

[0854]

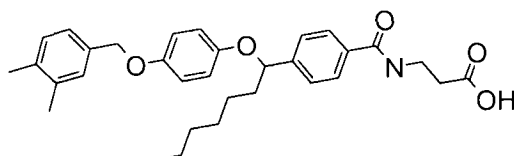


[0855] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 3- 氯苄基溴来制备该化合物。MS(ES) :
522.2[M-H]⁻。

[0856] 实施例 102

[0857] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(3,4- 二甲基 - 苄氧基) - 苯氧基] - 庚基} - 苯甲酰氨基) - 丙酸

[0858]

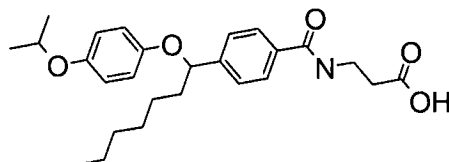


[0859] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 3,4- 二甲苄基溴作为试剂来制备该化合物。MS(ES) :516.3[M-H]⁻。

[0860] 实施例 103

[0861] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4- 异丙氧基苯氧基) - 庚基} - 苯甲酰氨基) - 丙酸

[0862]

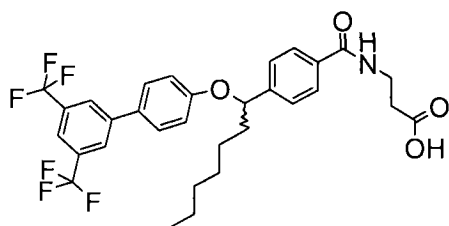


[0863] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,使用 4- 异丙基碘化物来制备该化合物。
MS(ES) :440.2[M-H]⁻。

[0864] 实施例 104

[0865] 外消旋的 3-{4-[1-(3',5'- 双三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基) - 庚基] - 苯甲酰氨基} - 丙酸

[0866]



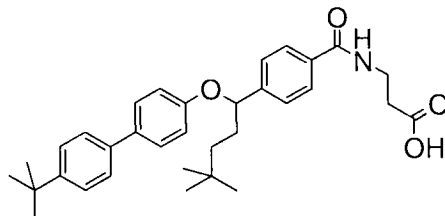
[0867] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1- 羟基 - 庚基) - 苯甲酸甲酯和 4- 溴苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 3,5- 双三氟甲基苯基硼酸作为起始原料

来制备该化合物。MS (ES) :594. 2 [M-H]⁻。

[0868] 实施例 105

[0869] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0870]

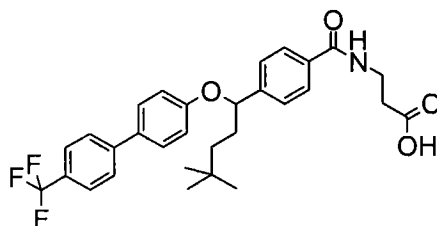


[0871] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-联苯-4-醇和 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 516. 3 [M+H]⁺。

[0872] 实施例 106

[0873] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0874]

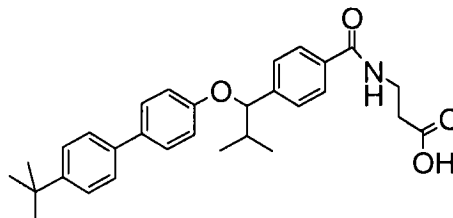


[0875] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4'-三氟甲基-联苯-4-醇和 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :526. 2 [M-H]⁻。

[0876] 实施例 107

[0877] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0878]

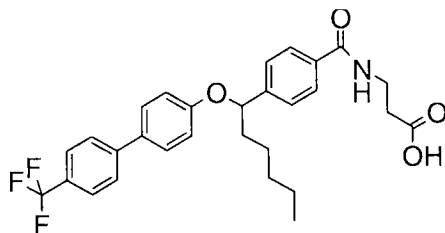


[0879] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-联苯-4-醇和 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 474. 2 [M+H]⁺。

[0880] 实施例 108

[0881] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0882]

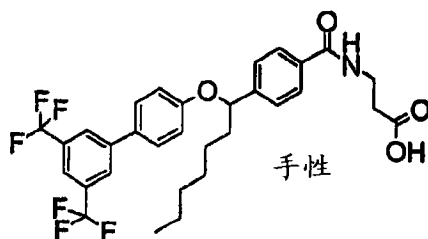


[0883] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4'-三氟甲基-联苯-4-醇和 4-(1-羟基己基)-苯甲酸甲酯作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 512.3[M-H]⁻。

[0884] 实施例 109

[0885] 3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0886]



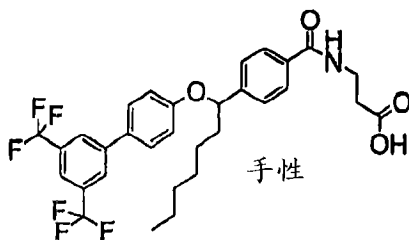
[0887] 手性分离

[0888] 在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-苄氧基-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯。用异丙醇/庚烷 (15/85) 洗脱,浓缩馏份,形成纯化的对映体酯 (异构体 1, > 99% ee)。将酯的纯化对映体水解,形成标题化合物白色固体。MS(ES): 594.2[M-H]⁻。

[0889] 实施例 110

[0890] 3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[0891]



[0892] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(3',5'-双三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用异丙醇/庚烷 (15/85) 洗脱来制备该化合物。MS(ES): 594.2[M-H]⁻。

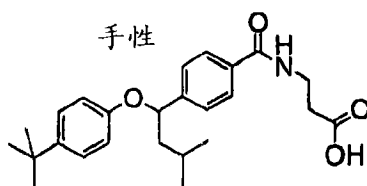
[0893] 实施例 111

[0894] 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0895] 和

[0896] 实施例 112

[0897] 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2
[0898]



[0899] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用甲醇 (100%) 洗脱来制备这些化合物。异构体 1: MS(ES): 412.3[M+H]⁺; 异构体 2: MS(ES): 412.3[M+H]⁺。

[0900] 实施例 113

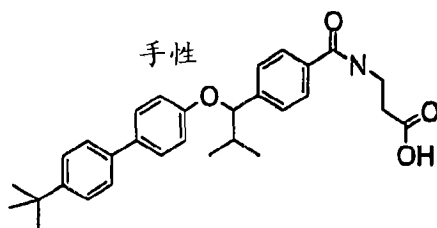
[0901] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0902] 或

[0903] 实施例 114

[0904] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[0905]



[0906] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用异丙醇/庚烷 (50/50) 洗脱来制备这些化合物。异构体 1: MS(ES): 474.2[M+H]⁺。异构体 2: MS(ES): 474.2[M+H]⁺。

[0907] 实施例 115

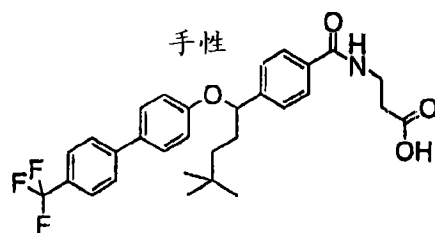
[0908] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0909] 和

[0910] 实施例 116

[0911] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[0912]

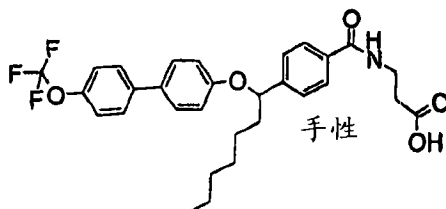


[0913] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用丙醇 (100%) 洗脱来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES): 526.2[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES): 526.2[M-H]⁻。

[0914] 实施例 117

[0915] 3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0916]



[0917] 步骤 A. 外消旋的 4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酸

[0918] 在 0°C,向 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯 (1800 毫克,7.2mmol) 的甲苯 (72 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP,2725 毫克,10.8mmol),而后加入三丁基膦 (2.69 毫升,10.8mmol) 和 4-溴-苯酚 (1503 毫克,8.64mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上,用含有 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到 4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酸甲酯。在室温下,将 1900mg 的酯产物倒入乙醇 (5mL) 中,用氢氧化钠 (5N 水溶液,2mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释,用 5N HCl (2mL) 酸化,用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩,得到 4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酸 (1800 毫克)。

[0919] 步骤 B. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[0920] 在室温下,向 4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酸 (1700 毫克,4.35mmol) 的二氯甲烷 (43 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (1.82 毫升,13.4mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯 (910 毫克,6.52mmol) 和 EDCI (2507 毫克,13.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,装载在硅胶上,用含有从 0%乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (1660 毫克)。

[0921] 步骤 C. 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯,异构体 1 和 2

[0922] 在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯。用异丙醇/庚烷 (50/50) 洗脱,浓缩馏份,形成纯化的对映体酯 (异构体 1,99.5% ee,异构体 2,94.6% ee)。

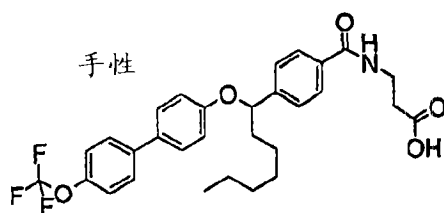
[0923] 步骤 D. 3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯,异构体 1

[0924] 将 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(异构体 1,100 毫克,0.21mmol)、碳酸钾(85 毫克,0.63mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸(86 毫克,0.42mmol)和四(三苯基磷)钼(24 毫克,0.021mmol)置于烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后,加入 THF/H₂O(20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜,浓缩,通过 1N HCl(0.6mL)酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,通过反相 HPLC 纯化,得到标题化合物(40mg)。MS(ES):526.2[M-H]⁻。

[0925] 实施例 118

[0926] 3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0927]



[0928] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 2 作为原料来制备该化合物。MS(ES):526.2[M-H]⁻。

[0929] 实施例 119

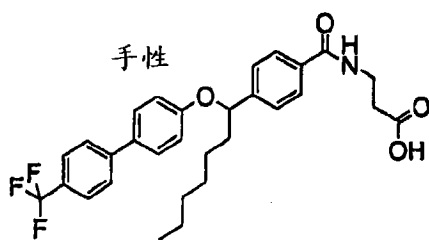
[0930] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[0931] 或

[0932] 实施例 120

[0933] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0934]



[0935] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 2 和三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):528.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):528.3[M+H]⁺。

[0936] 实施例 121

[0937] 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

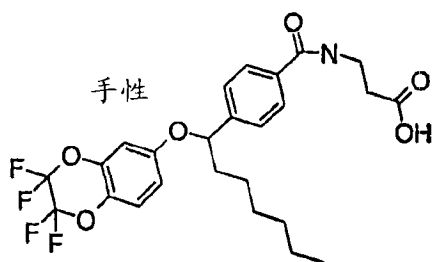
[0938] 和

[0939] 实施例 122

[0940] 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯

甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[0941]



[0942] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用丙醇/庚烷 (15/85) 洗脱来制备该化合物。异构体 1: MS(ES): 512.3[M-H]⁻; 异构体 2: MS(ES): 514.2[M+H]⁺。

[0943] 实施例 123

[0944] 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

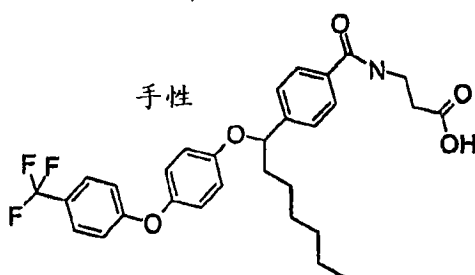
[0945] 和

[0946] 实施例 124

[0947] 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异

[0948]

构体 2



[0949] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯、用丙醇/庚烷 (15/85) 洗脱来制备这些化合物。异构体 1: MS(ES): 542.3[M-H]⁻。异构体 2: MS(ES): 542.3[M-H]⁻。

[0950] 实施例 125

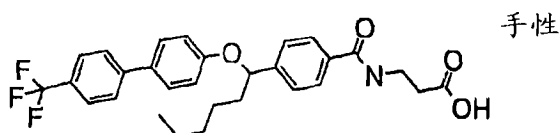
[0951] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0952] 和

[0953] 实施例 126

[0954] 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[0955]

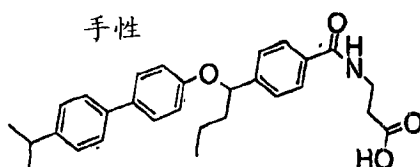


[0956] 按照实施例 109 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralcel OJ-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯、用 MeOH(100%) 洗脱来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):512.3[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):512.3[M-H]⁻。

[0957] 实施例 127

[0958] 3-(4-{1-[4'-异丙基-联苯-4-基硫基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[0959]

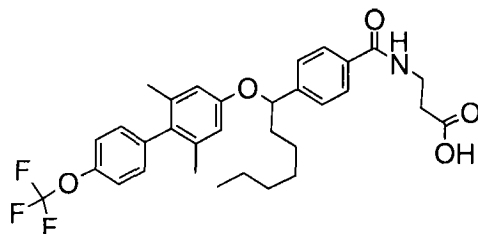


[0960] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯作为原料和在步骤 D 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS(ES):460.2[M+H]⁺。

[0961] 实施例 128

[0962] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0963]



[0964] 步骤 A. 外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酸

[0965] 在 0℃,向 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯 (1000 毫克,4.0mmol) 的甲苯 (40 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP,1514mg,6.0mmol),而后加入三丁基膦 (1.49 毫升,6.0mmol) 和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚 (965 毫克,4.8mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上,用含有 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到 4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酸甲酯。在室温下,将酯产物 (1800mg) 倒入乙醇 (5mL) 中,用氢氧化钠 (5N 水溶液,5mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩,用乙酸乙酯稀释,用 5N HCl (5mL) 酸化,用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩,得到 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酸 (1790 毫克)。

[0966] 步骤 B. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[0967] 在室温下,向 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酸 (1790 毫克,4.27mmol) 的二氯甲烷 (43 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (1.79 毫升,12.82mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯 (895 毫克,6.4mmol) 和 EDCI (2463 毫克,12.8mmol)。

将反应混合物在室温下搅拌过夜,装载在硅胶上,用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(945 毫克)。

[0968] 步骤 C. 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0969] 将 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(异构体 1, 100 毫克, 0.2mmol)、氟化钾(35 毫克, 0.6mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸(83 毫克, 0.4mmol) 和四(三苯基磷)钼(23 毫克, 0.02mmol) 置于烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后,加入甲苯/H₂O(20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜,装载在硅胶上,用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸(105 毫克)。

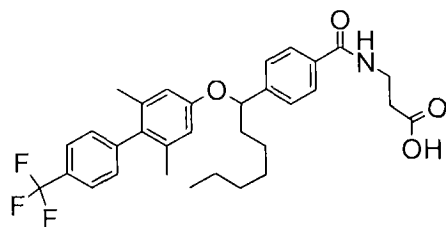
[0970] 步骤 D. 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0971] 向 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯(105 毫克)的甲醇(2 毫升)混合物中加入氢氧化钠(5N 水溶液, 0.5 毫升),并搅拌 5 小时。将反应混合物浓缩,通过 5N HCl(0.5mL)酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。浓缩,得到标题化合物(114mg)。MS(ES): 572.3[M+H]⁺。

[0972] 实施例 129

[0973] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0974]

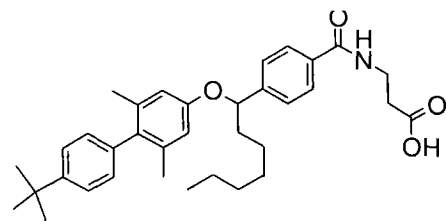


[0975] 按照基本上与实施例 128 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS(ES): 554.2[M-H]⁻。

[0976] 实施例 130

[0977] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[0978]

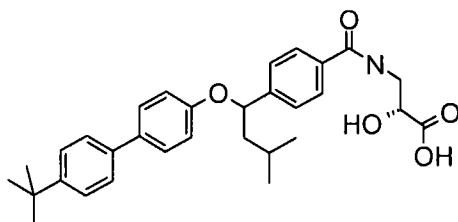


[0979] 按照基本上与实施例 128 类似的方式、在步骤 C 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为试剂来制备该化合物。MS(ES): 542.3[M-H]⁻。

[0980] 实施例 131

[0981] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸

[0982]



[0983] 步骤 A. 4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸

[0984] 在 0℃, 向外消旋的 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯 (300 毫克, 1.35mmol) 的甲苯 (14 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP, 512 毫克, 2.03mmol), 而后加入三丁基膦 (0.5 毫升, 2.03mmol) 和 4'-叔丁基-联苯-4-醇 (367 毫克, 1.62mmol)。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上, 用含有 0% 乙酸乙酯至 50% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到 4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸甲酯。在室温下, 将酯产物倒入乙醇 (5mL) 中, 用氢氧化钠 (5N 水溶液, 1mL) 处理 3 小时。将混合物浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用 5N HCl (1mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将有机层干燥并浓缩, 得到 4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸 (400 毫克)。

[0985] 步骤 B. 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸甲酯

[0986] 在室温下, 向 4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸 (120 毫克) 的二氯甲烷 (3 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.12 毫升, 0.87mmol)、DMAP (5 毫克)、3-氨基-2(R)-羟基-丙酸甲酯 (67.3 毫克, 0.43mmol) 和 EDCI (166 毫克, 0.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 装载在硅胶上, 用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸甲酯 (60 毫克)。

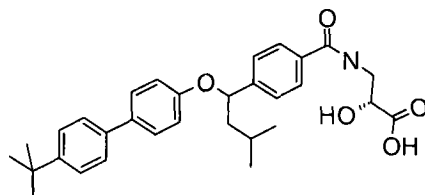
[0987] 步骤 C. 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸

[0988] 向 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(R)-羟基-丙酸甲酯 (60 毫克, 0.12mmol) 的甲醇 (2 毫升) 混合物中加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 0.5 毫升), 并搅拌 5 小时。将反应混合物浓缩, 通过 5N HCl (0.5mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 得到标题化合物 (63mg)。MS(ES): 504.3[M+H]⁺。

[0989] 实施例 132

[0990] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2(S)-羟基-丙酸

[0991]

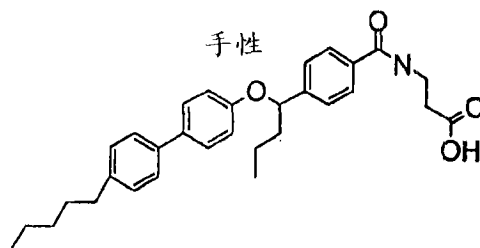


[0992] 按照基本上与实施例 131 类似的方式、在步骤 B 中使用 3-氨基-2(S)-羟基-丙酸甲酯作为试剂来制备该化合物。MS(ES): 504.2[M+H]⁺。

[0993] 实施例 133

[0994] 3-{4-[1-(4'-戊基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0995]

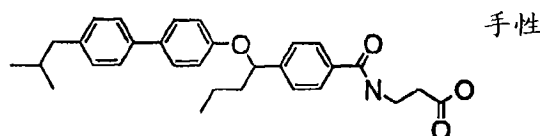


[0996] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-戊基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 488.3[M+H]⁺。

[0997] 实施例 134

[0998] 3-{4-[1-(4'-异丁基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[0999]

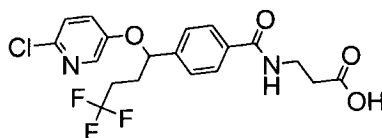


[1000] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-异丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 472.2[M-H]⁻。

[1001] 实施例 135

[1002] 外消旋的 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1003]

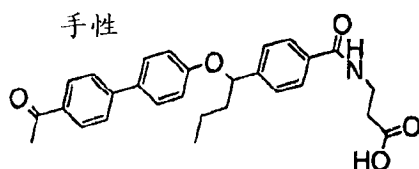


[1004] 按照基本上与实施例 62 相似的方式, 由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS: 429.2[M-H]⁻。

[1005] 实施例 136

[1006] 3-{4-[1-(4'-乙酰基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1007]



[1008] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-乙酰基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):458.3[M-H]⁻。

[1009] 实施例 137

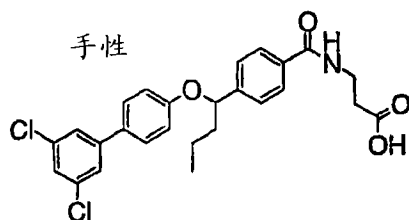
[1010] 3-{4-[1-(3',5'-二氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1011] 和

[1012] 实施例 138

[1013] 3-{4-[1-(3',5'-二氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1014]

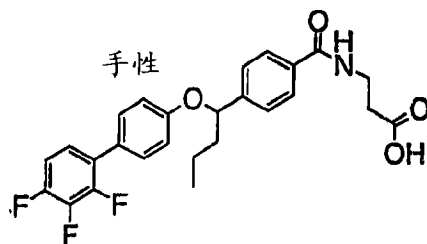


[1015] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 3',5'-二氯苯基硼酸作为起始原料来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):484.2[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):486.2[M+H]⁺。

[1016] 实施例 139

[1017] 3-{4-[1-(2',3',4'-三氟-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1018]

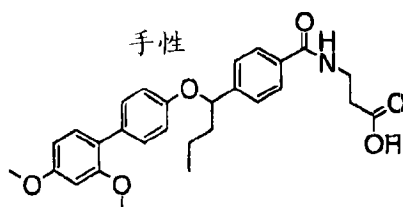


[1019] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 2',3',4'-三氟苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):472.2[M+H]⁺。

[1020] 实施例 140

[1021] 3-{4-[1-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1022]



[1023] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 2', 4'-二甲氧基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):478.3[M+H]⁺。

[1024] 实施例 141

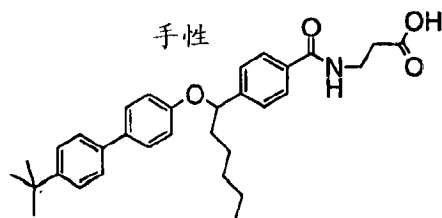
[1025] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1026] 和

[1027] 实施例 142

[1028] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1029]



[1030] 按照与实施例 30 基本上相似的方式, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):502.2[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):502.2[M+H]⁺。

[1031] 实施例 143

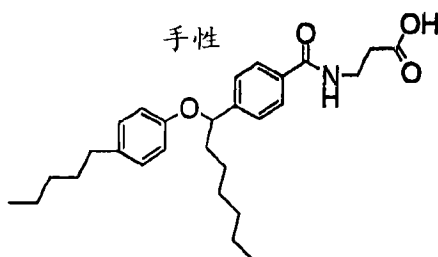
[1032] 3-{4-[1-(4'-戊基苯基-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1033] 和

[1034] 实施例 144

[1035] 3-{4-[1-(4'-戊基苯基-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1036]



[1037] 按照与实施例 30 基本上相似的方式, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-戊基苯基-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):454.2[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):454.2[M+H]⁺。

[1038] 实施例 145

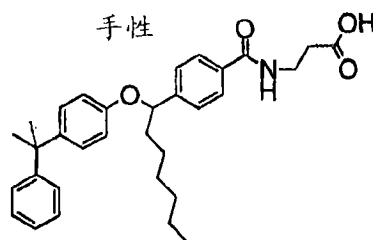
[1039] 3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[1040] 和

[1041] 实施例 146

[1042] 3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[1043]

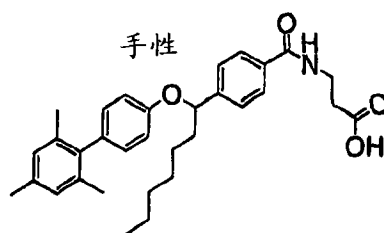


[1044] 按照与实施例 30 基本上相似的方式, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1: MS (ES) : 502.2 [M+H]⁺。异构体 2: MS (ES) : 502.2 [M+H]⁺。

[1045] 实施例 147

[1046] 3-{4-[1-(2',4',6'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1047]

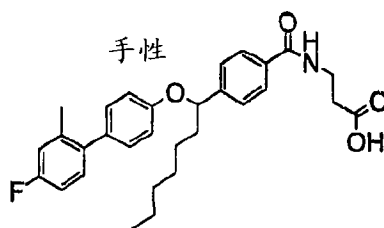


[1048] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 2',4',6'-三甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 502.2 [M+H]⁺。

[1049] 实施例 148

[1050] 3-{4-[1-(4'-氟-2'-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1051]

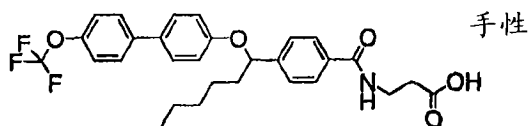


[1052] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-氟-2-甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 492.3 [M+H]⁺。

[1053] 实施例 149

[1054] 3-{4-[1-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1055]

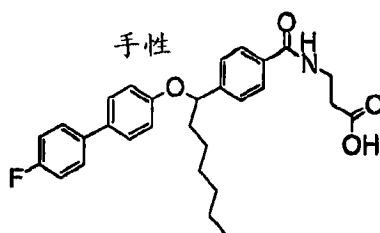


[1056] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-三氟甲氧基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 530.2[M+H]⁺。

[1057] 实施例 150

[1058] 3-{4-[1-(4'-氟-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1059]



[1060] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-三氟甲氧基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 476.2[M-H]⁻。

[1061] 实施例 151

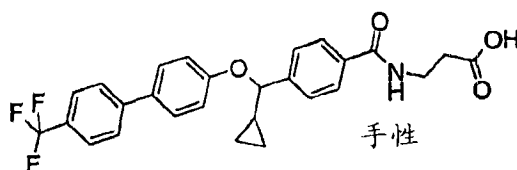
[1062] 3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1063] 和

[1064] 实施例 152

[1065] 3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1066]



[1067] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1: MS(ES): 482.2[M-H]⁻; 异构体 2: MS(ES): 482.2[M-H]⁻。

[1068] 实施例 153

[1069] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

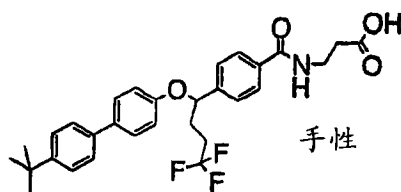
[1070] 和

[1071] 实施例 154

[1072] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙

酸, 异构体 2

[1073]



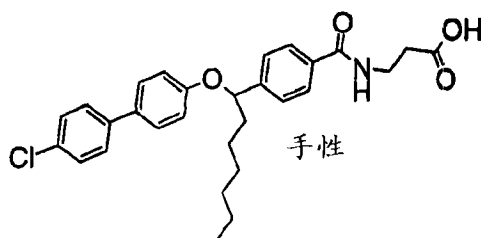
[1074] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):528.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):528.3[M+H]⁺。

[1075] 实施例 155

[1076] 3-{4-[1-(4'-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,

[1077] 异构体 1

[1078]



[1079] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-氯苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):492.3[M-H]⁻。

[1080] 实施例 156

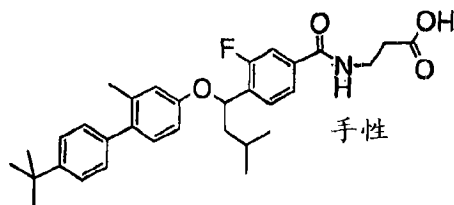
[1081] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1082] 和

[1083] 实施例 157

[1084] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1085]



[1086] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):520.2[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):520.2[M+H]⁺。

[1087] 实施例 158

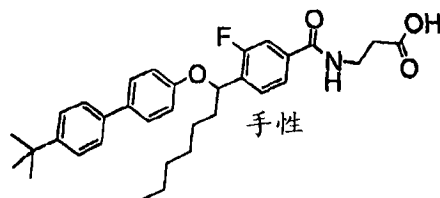
[1088] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1089] 和

[1090] 实施例 159

[1091] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1092]



[1093] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):534.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1094] 实施例 160

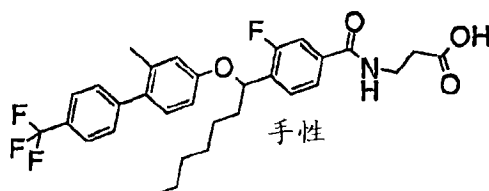
[1095] 3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1096] 和

[1097] 实施例 161

[1098] 3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1099]



[1100] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):560.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):560.2[M+H]⁺。

[1101] 实施例 162

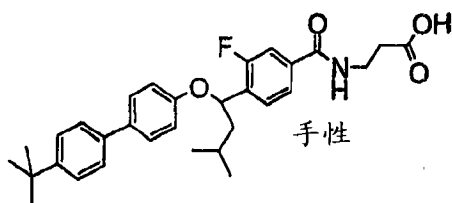
[1102] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1103] 和

[1104] 实施例 163

[1105] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1106]



[1107] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):506.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):506.2[M+H]⁺。

[1108] 实施例 164

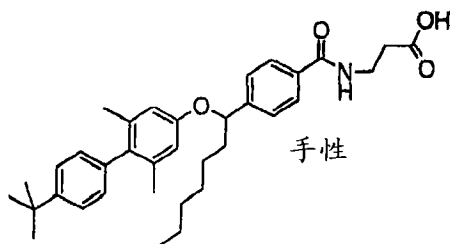
[1109] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1110] 和

[1111] 实施例 165

[1112] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1113]



[1114] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):544.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):544.2[M+H]⁺。

[1115] 实施例 166

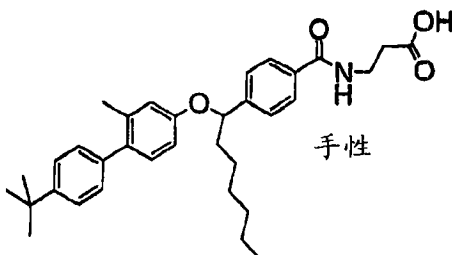
[1116] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1117] 和

[1118] 实施例 167

[1119] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1120]



[1121] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):530.5[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):530.5[M+H]⁺。

[1122] 实施例 168

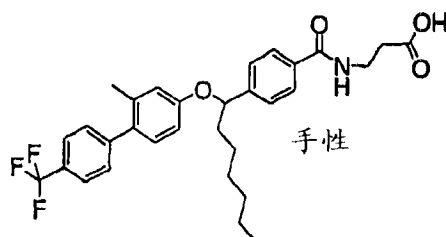
[1123] 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1124] 和

[1125] 实施例 169

[1126] 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1127]



[1128] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):540.3[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):540.3[M-H]⁻。

[1129] 实施例 170

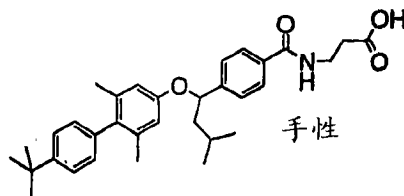
[1130] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1131] 和

[1132] 实施例 171

[1133] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1134]



[1135] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):516.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1136] 实施例 172

[1137] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,

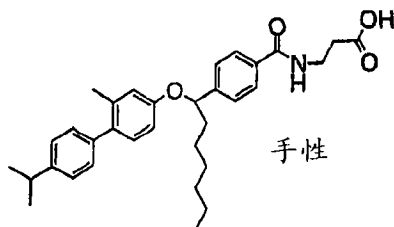
异构体 1

[1138] 和

[1139] 实施例 173

[1140] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1141]



[1142] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):514.2[M-H]⁻。异构体 2:MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1143] 实施例 174

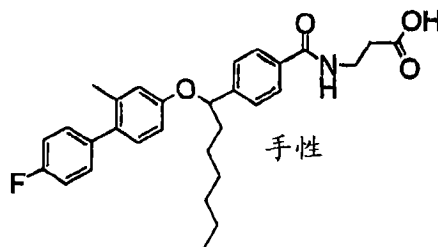
[1144] 3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1145] 和

[1146] 实施例 175

[1147] 3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1148]



[1149] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):492.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):490.2[M-H]⁻。

[1150] 实施例 176

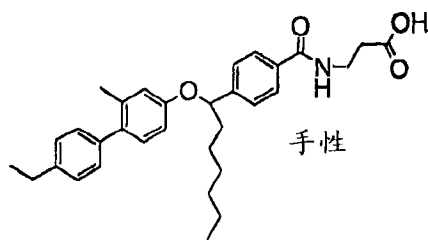
[1151] 3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1152] 和

[1153] 实施例 177

[1154] 3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1155]



[1156] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):502.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):502.2[M+H]⁺。

[1157] 实施例 178

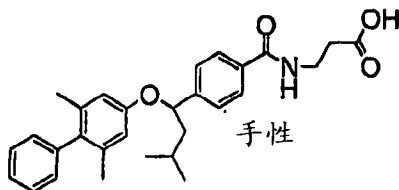
[1158] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1159] 和

[1160] 实施例 179

[1161] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1162]



[1163] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralcel OJ 柱 (4.6×250mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):458.3[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):458.3[M-H]⁻。

[1164] 实施例 180

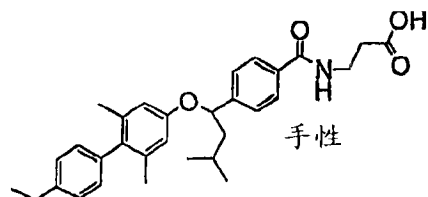
[1165] 3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1166] 和

[1167] 实施例 181

[1168] 3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1169]



[1170] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralcel OJ 柱 (4.6×250mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲

酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1 :MS(ES) :488.3[M+H]⁺;异构体 2 :MS(ES) :488.3[M+H]⁺。

[1171] 实施例 182

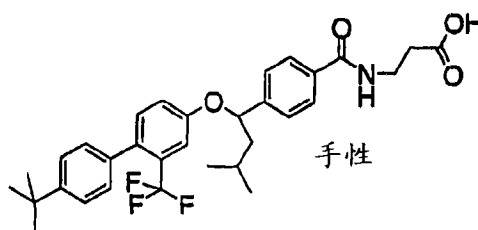
[1172] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1173] 和

[1174] 实施例 183

[1175] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1176]



[1177] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1 :MS(ES) :556.3[M+H]⁺。异构体 2 :MS(ES) :556.3[M+H]⁺。

[1178] 实施例 184

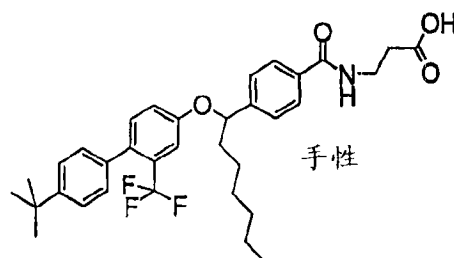
[1179] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1180] 和

[1181] 实施例 185

[1182] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1183]



[1184] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1 :MS(ES) :584.2[M+H]⁺;异构体 2 :MS(ES) :584.2[M+H]⁺。

[1185] 实施例 186

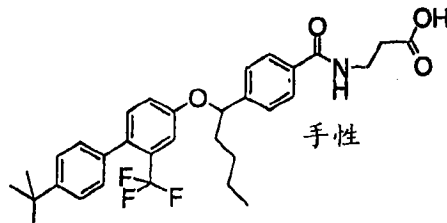
[1186] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1187] 和

[1188] 实施例 187

[1189] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1190]



[1191] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):556.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):556.3[M+H]⁺。

[1192] 实施例 188

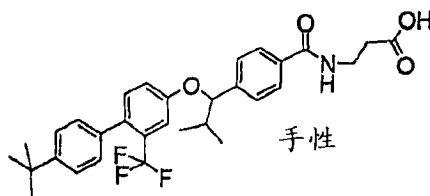
[1193] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1194] 和

[1195] 实施例 189

[1196] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1197]



[1198] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):542.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):542.3[M+H]⁺。

[1199] 实施例 190

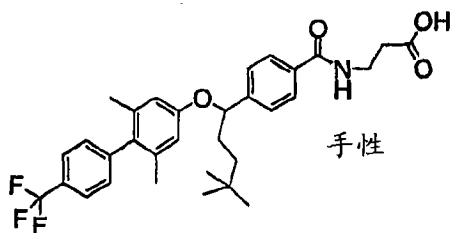
[1200] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1201] 和

[1202] 实施例 191

[1203] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1204]



[1205] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):556.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):556.3[M+H]⁺。

[1206] 实施例 192

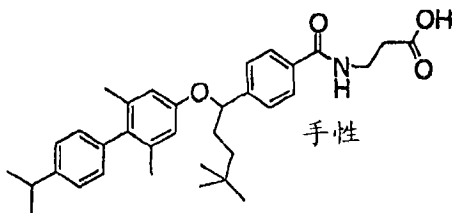
[1207] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1208] 和

[1209] 实施例 193

[1210] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1211]



[1212] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):530.5[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):530.2[M+H]⁺。

[1213] 实施例 194

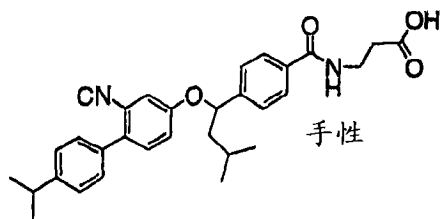
[1214] 3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1215] 和

[1216] 实施例 195

[1217] 3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1218]



[1219] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm)

上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):499.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):499.2[M+H]⁺。

[1220] 实施例 196

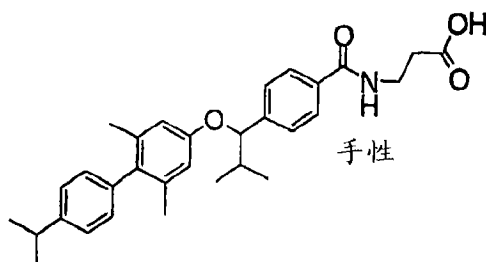
[1221] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1222] 和

[1223] 实施例 197

[1224] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1225]



[1226] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):488.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[1227] 实施例 198

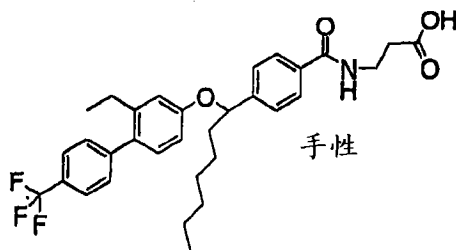
[1228] 3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1229] 和

[1230] 实施例 199

[1231] 3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1232]



[1233] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):556.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):556.3[M+H]⁺。

[1234] 实施例 200

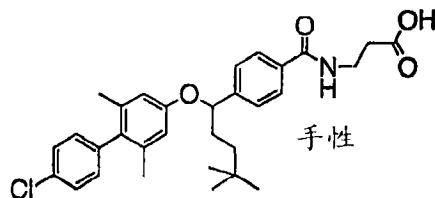
[1235] 3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1236] 和

[1237] 实施例 201

[1238] 3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1239]



[1240] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1: MS(ES): 522.2[M+H]⁺; 异构体 2: MS(ES): 522.2[M+H]⁺。

[1241] 实施例 202

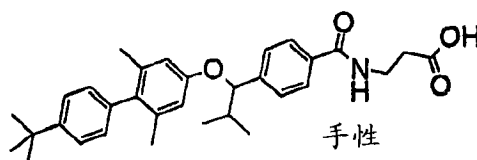
[1242] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1243] 和

[1244] 实施例 203

[1245] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1246]



[1247] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法, 通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。MS(ES): 502.2[M+H]⁺。MS(ES): 502.2[M+H]⁺。

[1248] 实施例 204

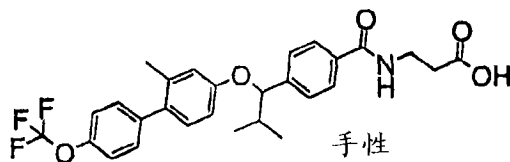
[1249] 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1250] 和

[1251] 实施例 205

[1252] 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1253]



[1254] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):516.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1255] 实施例 206

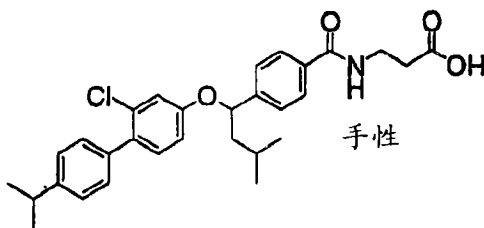
[1256] 3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1257] 和

[1258] 实施例 207

[1259] 3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1260]



[1261] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):508.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1262] 实施例 208

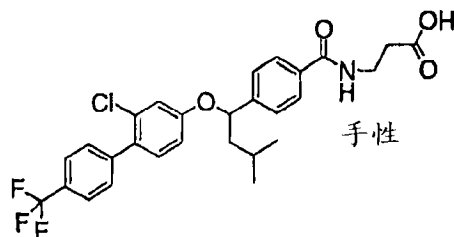
[1263] 3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1264] 和

[1265] 实施例 209

[1266] 3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1267]



[1268] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲

酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):534.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1269] 实施例 210

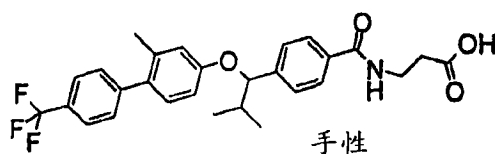
[1270] 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1271] 和

[1272] 实施例 211

[1273] 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1274]



[1275] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):500.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):500.3[M+H]⁺。

[1276] 实施例 212

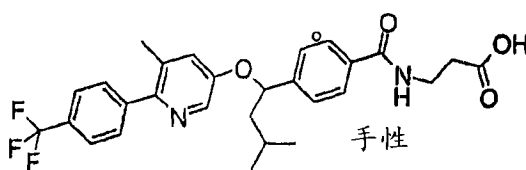
[1277] 3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[1278] 和

[1279] 实施例 213

[1280] 3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[1281]



[1282] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):515.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):515.2[M+H]⁺。

[1283] 实施例 214

[1284] 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

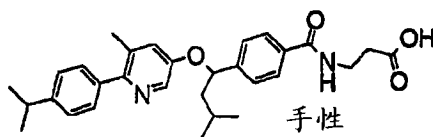
[1285] 和

[1286] 实施例 215

[1287] 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯

甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[1288]



[1289] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):489.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):489.2[M+H]⁺。

[1290] 实施例 216

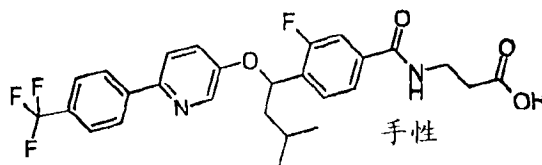
[1291] 3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[1292] 和

[1293] 实施例 217

[1294] 3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[1295]



[1296] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):519.2[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):519.2[M+H]⁺。

[1297] 实施例 218

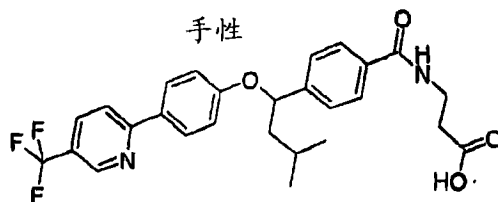
[1298] 3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[1299] 和

[1300] 实施例 219

[1301] 3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[1302]



[1303] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。MS(ES):501.2[M+H]⁺;MS(ES):501.2[M+H]⁺。

[1304] 实施例 220

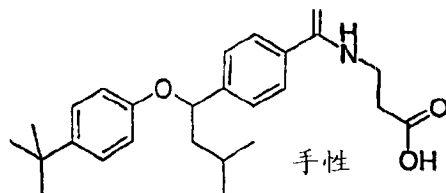
[1305] 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1306] 和

[1307] 实施例 221

[1308] 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1309]



[1310] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):412.3[M+H]⁺。异构体 2:MS(ES):412.3[M+H]⁺。

[1311] 实施例 222

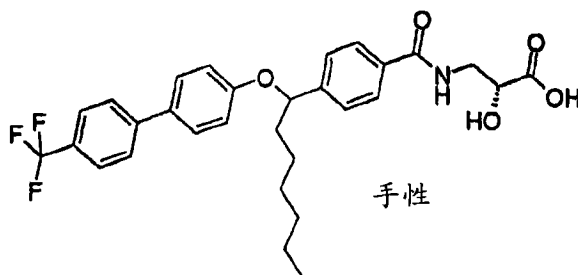
[1312] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1313] 和

[1314] 实施例 223

[1315] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1316]



[1317] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):542.3[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):542.3[M-H]⁻。

[1318] 实施例 224

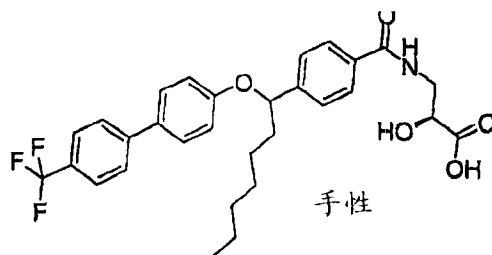
[1319] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1320] 和

[1321] 实施例 225

[1322] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1323]



[1324] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):542.3[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):542.3[M-H]⁻。

[1325] 实施例 226

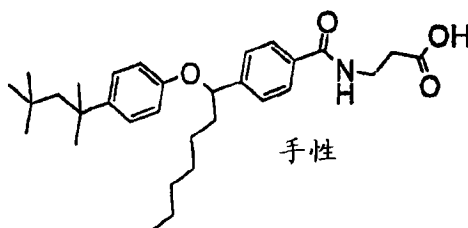
[1326] 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[1327] 和

[1328] 实施例 227

[1329] 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[1330]



[1331] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):496.5[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):496.5[M+H]⁺。

[1332] 实施例 228

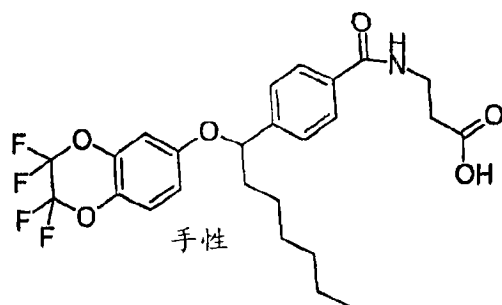
[1333] 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1334] 和

[1335] 实施例 229

[1336] 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1337]



[1338] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):514.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):514.2[M+H]⁺。

[1339] 实施例 230

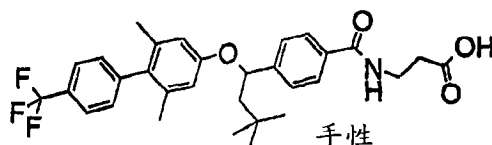
[1340] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1341] 和

[1342] 实施例 231

[1343] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1344]



[1345] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):540.3[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):542.3[M+H]⁺。

[1346] 实施例 232

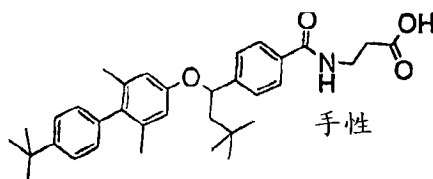
[1347] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1348] 和

[1349] 实施例 233

[1350] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1351]



[1352] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1MS(ES):528.3[M-H]⁻;异构体 2:MS(ES):528.3[M-H]⁻。

[1353] 实施例 234

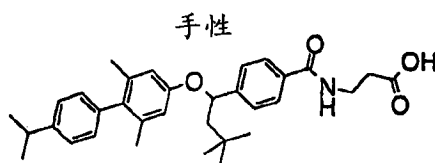
[1354] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1355] 和

[1356] 实施例 235

[1357] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1358]



[1359] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)]-3,3-二甲基-丁基}-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):516.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1360] 实施例 236

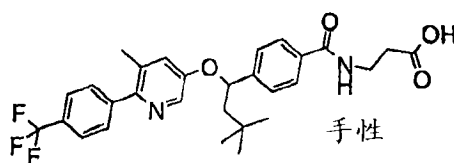
[1361] 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[1362] 和

[1363] 实施例 237

[1364] 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体2

[1365]



[1366] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):529.3[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):529.3[M+H]⁺。

[1367] 实施例 238

[1368] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

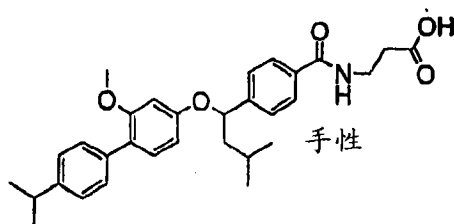
[1369] 和

[1370] 实施例 239

[1371] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰

氨基}-丙酸,异构体 2

[1372]



[1373] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):504.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):504.2[M+H]⁺。

[1374] 实施例 240

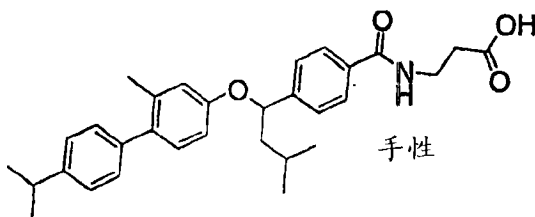
[1375] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1376] 和

[1377] 实施例 241

[1378] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1379]



[1380] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):488.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[1381] 实施例 242

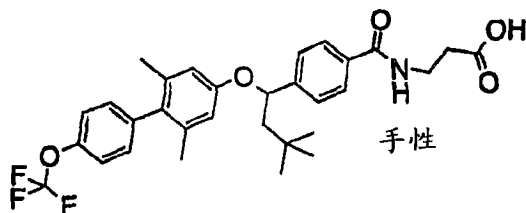
[1382] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[1383] 和

[1384] 实施例 243

[1385] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[1386]



[1387] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):558.3[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):558.3[M+H]⁺。

[1388] 实施例 244

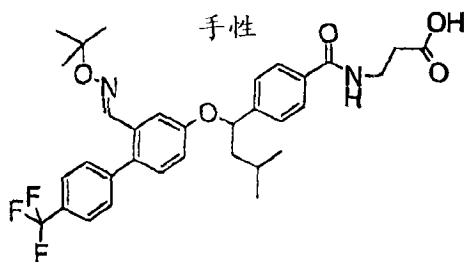
[1389] 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[1390] 和

[1391] 实施例 245

[1392] 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[1393]



[1394] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):599.2[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):599.2[M+H]⁺。

[1395] 实施例 246

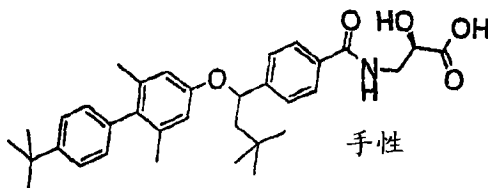
[1396] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1

[1397] 和

[1398] 实施例 247

[1399] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 2

[1400]



[1401] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm)

上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):546.3[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):546.3[M+H]⁺。

[1402] 实施例 248

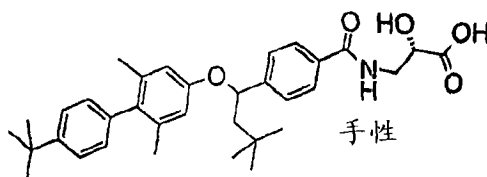
[1403] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 1

[1404] 和

[1405] 实施例 249

[1406] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 2

[1407]

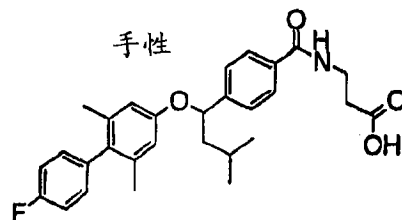


[1408] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):546.3[M+H]⁺; 异构体 2:MS(ES):546.3[M+H]⁺。

[1409] 实施例 250

[1410] 3-{4-[1-(4'-氟-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1411]

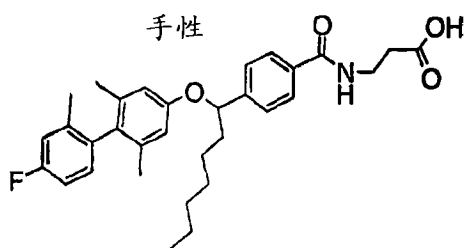


[1412] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-氟苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):476.2[M-H]⁻。

[1413] 实施例 251

[1414] 3-{4-[1-(4'-氟-2,6,2'-三甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1415]

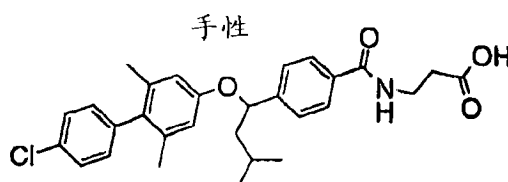


[1416] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-氟-2-甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):520.2[M+H]⁺。

[1417] 实施例 252

[1418] 3-{4-[1-(4'-氯-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1419]

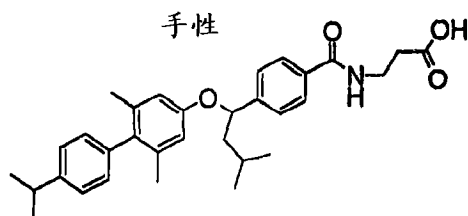


[1420] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-氯苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):492.3[M+H]⁺。

[1421] 实施例 253

[1422] 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1423]



[1424] 按照基本上与实施例 117 类似的方式、在步骤 D 中使用 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的异构体 1 和 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):502.2[M+H]⁺。

[1425] 实施例 254

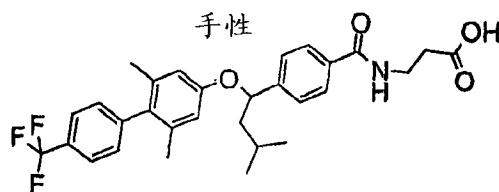
[1426] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1427] 和

[1428] 实施例 255

[1429] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1430]

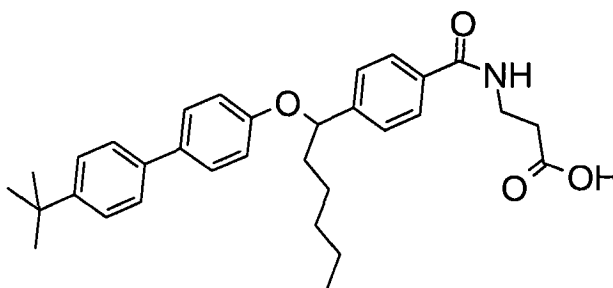


[1431] 按照实施例 30 中举例说明的一般方法,通过在 Chiralpak AD-H 柱 (4.6×150mm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯来制备这些化合物。异构体 1:MS(ES):528.3[M+H]⁺;异构体 2:MS(ES):528.4[M+H]⁺。

[1432] 实施例 256

[1433] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1434]

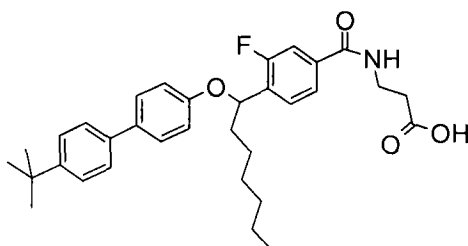


[1435] 通过实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):502.2[M+H]⁺。

[1436] 实施例 257

[1437] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-庚基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸

[1438]

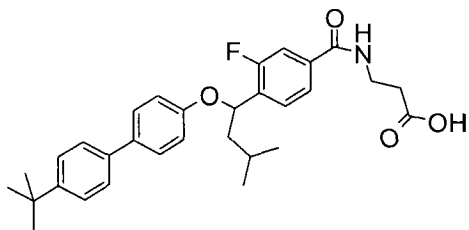


[1439] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 3-氟-4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1440] 实施例 258

[1441] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-3-氟-苯甲酰氨基}-丙酸

[1442]

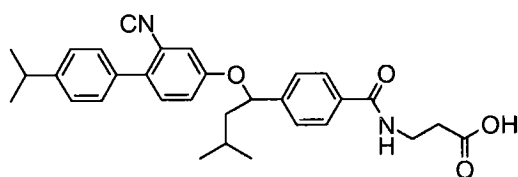


[1443] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 3-氟-4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 504.2[M-H]⁻。

[1444] 实施例 259

[1445] 外消旋的 3-{4-[1-(2-氰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1446]

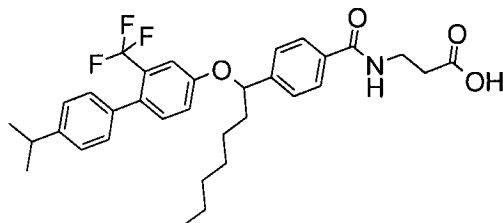


[1447] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-羟基-4'-异丙基-联苯-2-腈作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 499.2[M+H]⁺。

[1448] 实施例 260

[1449] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1450]

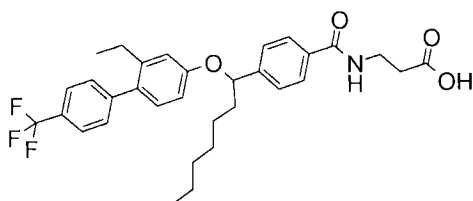


[1451] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-异丙基-2-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 570.2[M+H]⁺。

[1452] 实施例 261

[1453] 外消旋的 3-{4-[1-(2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1454]

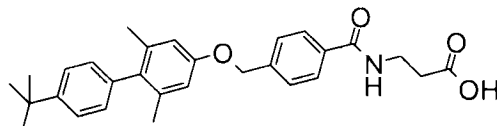


[1455] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 2-乙基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):556.3[M+H]⁺。

[1456] 实施例 262

[1457] 3-[4-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-苯甲酰氨基]-丙酸

[1458]

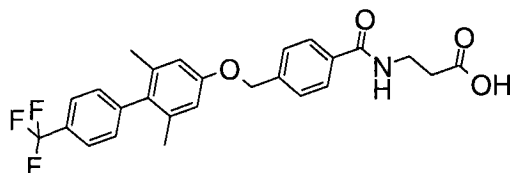


[1459] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-羟甲基-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):460.2[M+H]⁺。

[1460] 实施例 263

[1461] 3-[4-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-苯甲酰氨基]-丙酸

[1462]

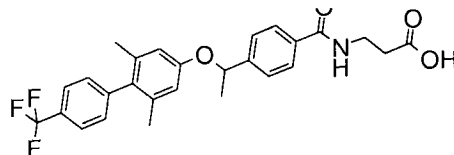


[1463] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 3-(4-羟甲基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):472.2[M+H]⁺。

[1464] 实施例 264

[1465] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1466]

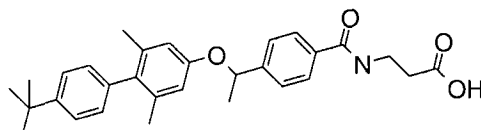


[1467] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-乙基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):486.2[M+H]⁺。

[1468] 实施例 265

[1469] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1470]

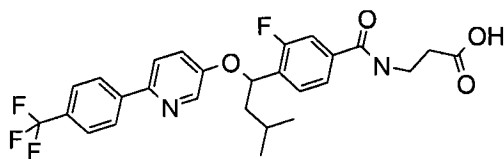


[1471] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-乙基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):474.2[M+H]⁺。

[1472] 实施例 266

[1473] 外消旋的 3-(3-氟-4-{3-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1474]

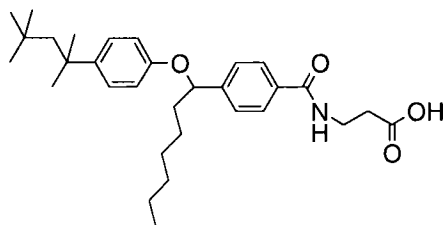


[1475] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 3-氟-4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 519.2[M+H]⁺。

[1476] 实施例 267

[1477] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1478]

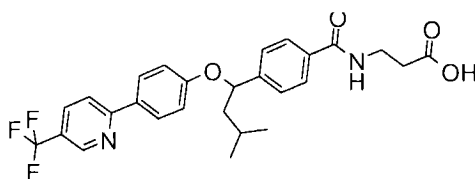


[1479] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-(1,1,3,3-四甲基-丁基)-酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 494.2[M-H]⁻。

[1480] 实施例 268

[1481] 外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1482]

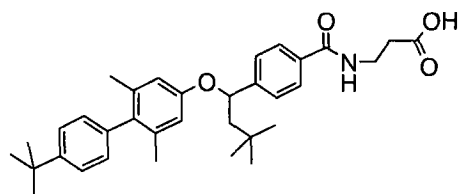


[1483] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES): 499.2[M-H]⁻。

[1484] 实施例 269

[1485] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1486]

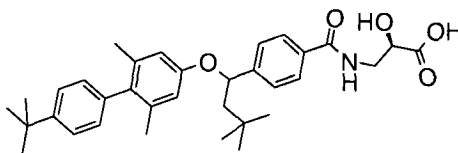


[1487] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 530.5 [M+H]⁺。

[1488] 实施例 270

[1489] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1490]

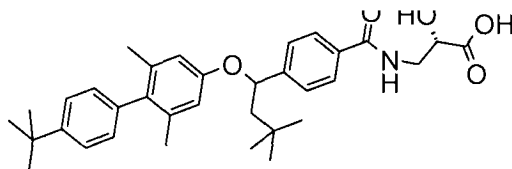


[1491] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 546.3 [M+H]⁺。

[1492] 实施例 271

[1493] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1494]

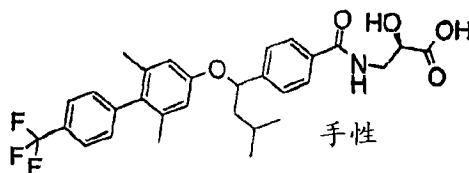


[1495] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 546.3 [M+H]⁺。

[1496] 实施例 272

[1497] 手性 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸,异构体 1

[1498]

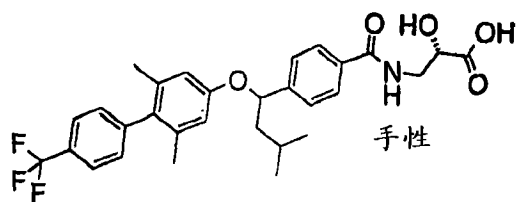


[1499] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 544.2 [M+H]⁺。

[1500] 实施例 273

[1501] 手性 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 1

[1502]

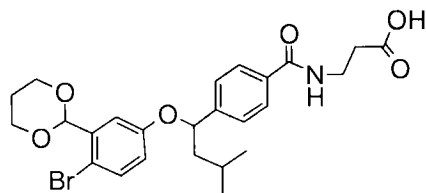


[1503] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 544. 2 [M+H]⁺。

[1504] 实施例 274

[1505] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1506]

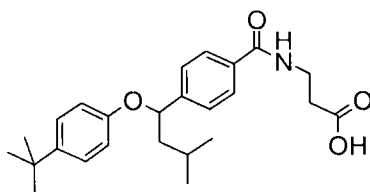


[1507] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 521. 3 [M+H]⁺。

[1508] 实施例 275

[1509] 外消旋的 3-{4-[1-(4-叔丁基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1510]

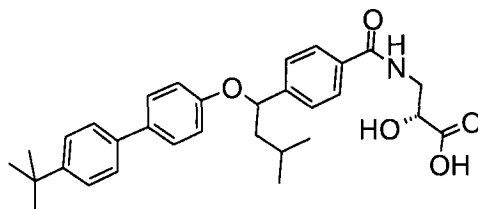


[1511] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法, 使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-叔丁基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) : 412. 32 [M+H]⁺。

[1512] 实施例 276

[1513] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1514]

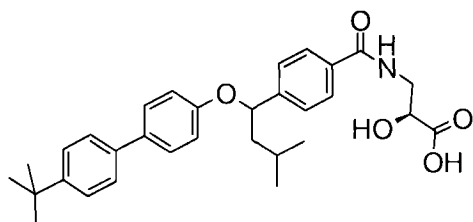


[1515] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-双苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):504.2[M+H]⁺。

[1516] 实施例 277

[1517] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1518]

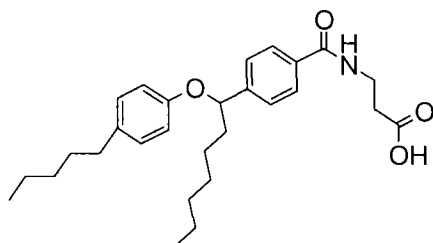


[1519] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-双苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):504.2[M+H]⁺。

[1520] 实施例 278

[1521] 外消旋的 3-{4-[1-(4-戊基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1522]

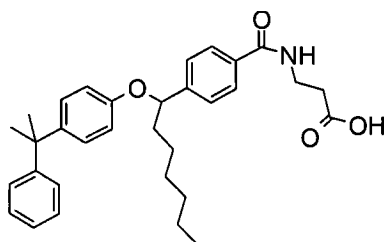


[1523] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-戊基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):454.2[M+H]⁺。

[1524] 实施例 279

[1525] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1526]

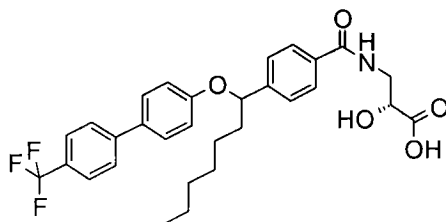


[1527] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-(1-甲基-1-苯基-乙基)-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):500.3[M-H]⁻。

[1528] 实施例 280

[1529] 外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1530]

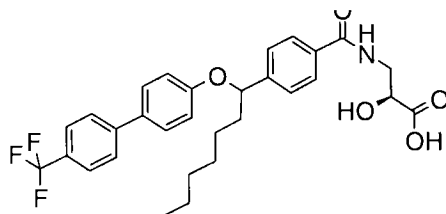


[1531] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-三氟甲基-双苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):542.3[M-H]⁻。

[1532] 实施例 281

[1533] 外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1534]

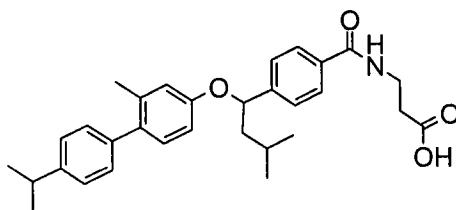


[1535] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-三氟甲基-双苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):542.3[M-H]⁻。

[1536] 实施例 282

[1537] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1538]

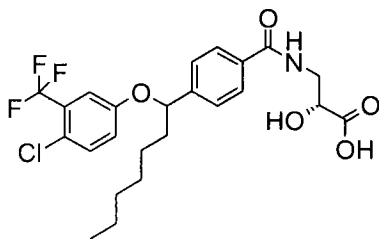


[1539] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[1540] 实施例 283

[1541] 外消旋的 3-{4-[1-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1542]

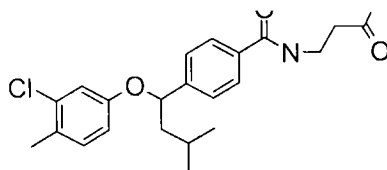


[1543] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-氯-3-三氟甲基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):486.2[M+H]⁺。

[1544] 实施例 284

[1545] 外消旋的 3-{4-[1-(3-氯-4-甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1546]

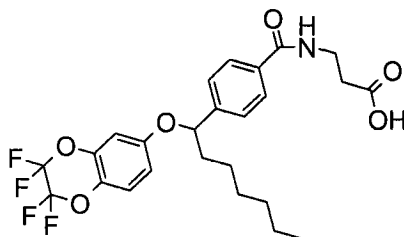


[1547] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-氯-4-甲基-苯酚作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):404.2[M+H]⁺。

[1548] 实施例 285

[1549] 外消旋的 3-{4-[1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1550]

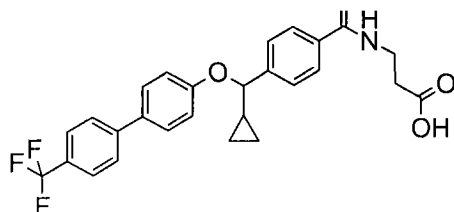


[1551] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 2,2,3,3-四氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):514.2[M+H]⁺。

[1552] 实施例 286

[1553] 外消旋的 3-{4-[环丙基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1554]

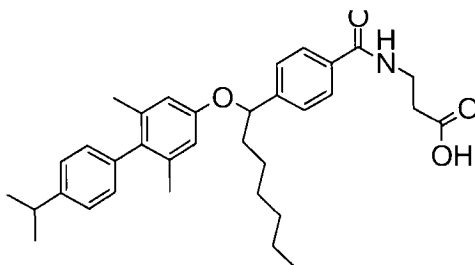


[1555] 按照实施例 1 中举例说明的一般方法,使用 4-(环丙基-羟基-甲基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):482.2[M-H]⁻。

[1556] 实施例 287

[1557] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1558]

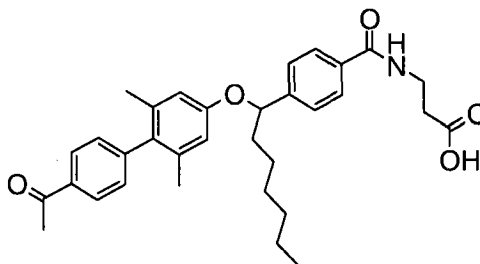


[1559] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):530.5[M+H]⁺。

[1560] 实施例 288

[1561] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1562]

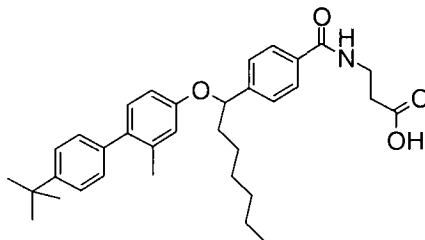


[1563] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-乙酰基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):530.2[M+H]⁺。

[1564] 实施例 289

[1565] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

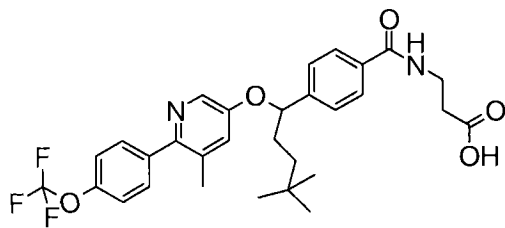
[1566]



[1567] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):528.3[M-H]⁻。

[1568] 实施例 290

[1569] 外消旋的 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

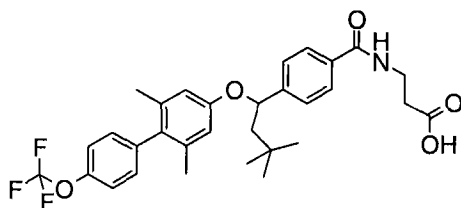


[1583] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯和 6-氯-5-甲基-吡啶-3-醇作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):545.3[M+H]⁺。

[1584] 实施例 294

[1585] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1586]

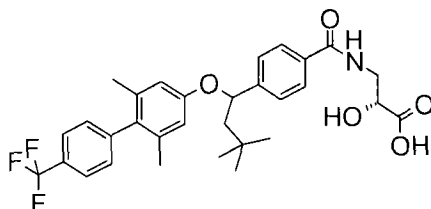


[1587] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):558.3[M+H]⁺。

[1588] 实施例 295

[1589] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1590]

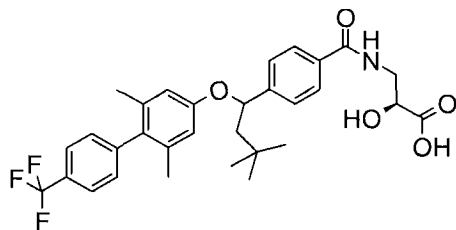


[1591] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):558.3[M+H]⁺。

[1592] 实施例 296

[1593] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸

[1594]

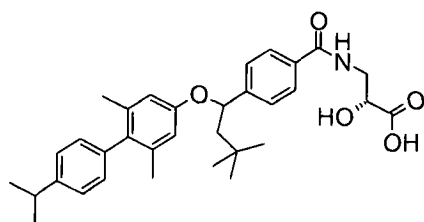


[1595] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):558.3[M+H]⁺。

[1596] 实施例 297

[1597] 外消旋的 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1598]

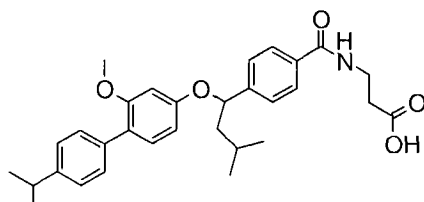


[1599] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):532.3[M+H]⁺。

[1600] 实施例 298

[1601] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1602]

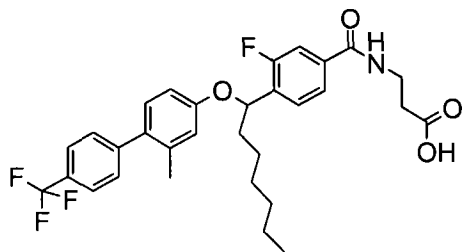


[1603] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲氧基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):504.2[M+H]⁺。

[1604] 实施例 299

[1605] 外消旋的 3-{3-氟-4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1606]

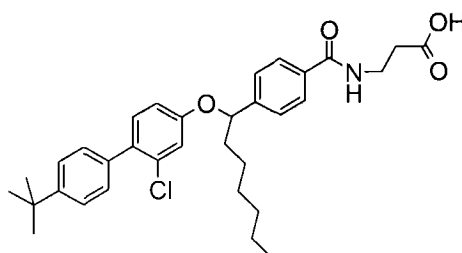


[1607] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,使用在步骤 A 中使用 3-氟-4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1608] 实施例 300

[1609] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1610]

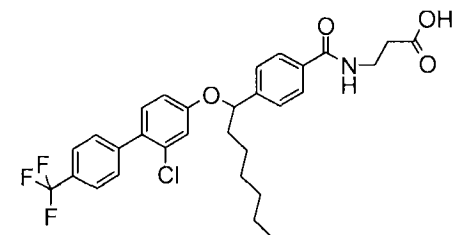


[1611] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-氯-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):548.3[M-H]⁻。

[1612] 实施例 301

[1613] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-三氟甲基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1614]

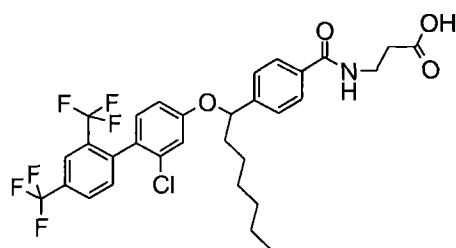


[1615] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-氯-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):560.2[M-H]⁻。

[1616] 实施例 302

[1617] 外消旋的 3-{4-[1-(2',4'-双三氟甲基-2-氯-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1618]

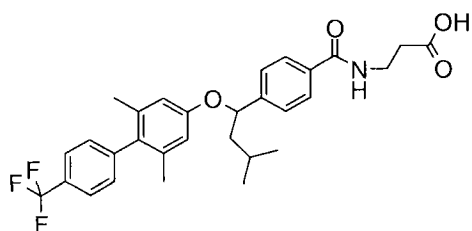


[1619] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-氯-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 2,4-双三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):628.3[M-H]⁻。

[1620] 实施例 303

[1621] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1622]

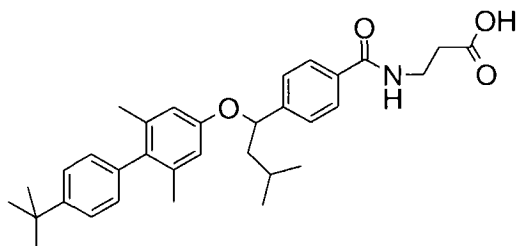


[1623] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):526.2[M-H]⁻。

[1624] 实施例 304

[1625] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1626]

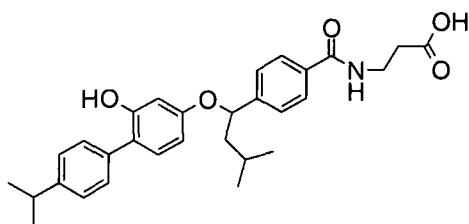


[1627] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1628] 实施例 305

[1629] 外消旋的 3-{4-[1-(2-羟基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1630]

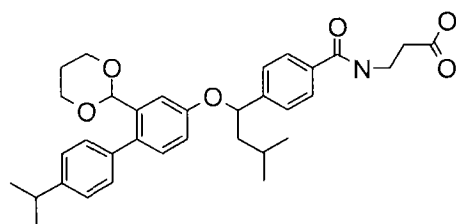


[1631] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-苯-1,3-二醇作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):490.2[M+H]⁺。

[1632] 实施例 306

[1633] 外消旋的 3-{4-[1-(2-[1,3]二噁烷-2-基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1634]

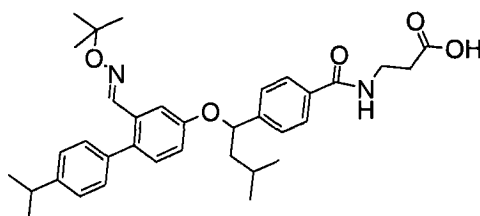


[1635] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):560.2[M+H]⁺。

[1636] 实施例 307

[1637] 外消旋的 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-异丙基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1638]

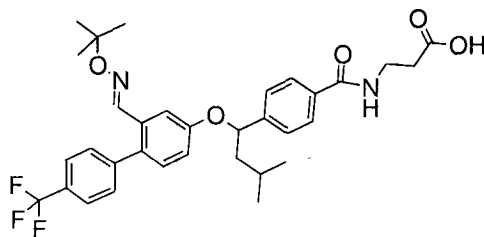


[1639] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 2-溴-5-羟基-苯甲醛 O-叔丁基-脒作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):573.3[M+H]⁺。

[1640] 实施例 308

[1641] 外消旋的 3-(4-{1-[2-(叔丁氧基亚氨基-甲基)-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1642]

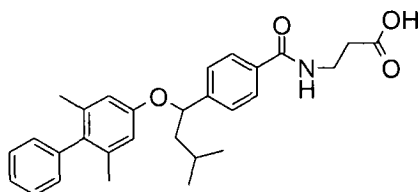


[1643] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 2-溴-5-羟基-苯甲醛 O-叔丁基-脞作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):599.2[M+H]⁺。

[1644] 实施例 309

[1645] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1646]

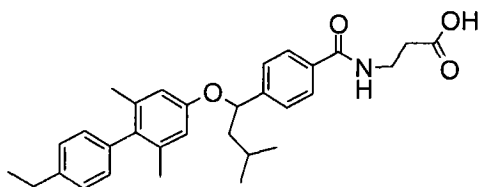


[1647] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):460.2[M+H]⁺。

[1648] 实施例 310

[1649] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1650]

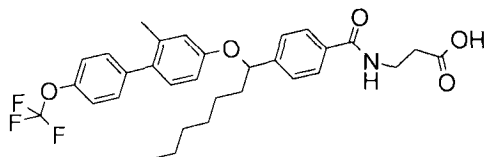


[1651] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-乙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):486.2[M-H]⁻。

[1652] 实施例 311

[1653] 外消旋的 3-{4-[1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1654]



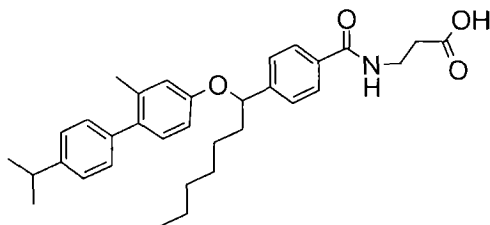
[1655] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基-苯基硼酸作

为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :556.3[M-H]⁻。

[1656] 实施例 312

[1657] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1658]

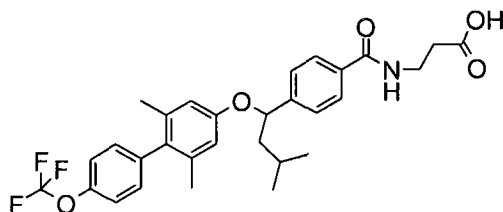


[1659] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :516.3[M+H]⁺。

[1660] 实施例 313

[1661] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1662]

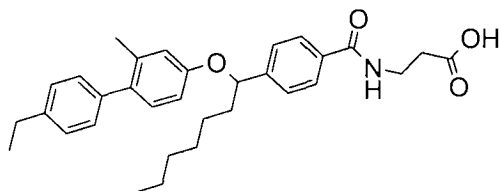


[1663] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :542.3[M-H]⁻。

[1664] 实施例 314

[1665] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1666]

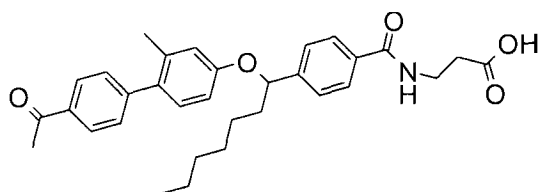


[1667] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-乙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :502.2[M+H]⁺。

[1668] 实施例 315

[1669] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-乙酰基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1670]

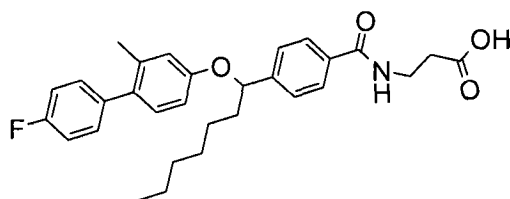


[1671] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-乙酰基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):514.2[M-H]⁻。

[1672] 实施例 316

[1673] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-氟-2-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1674]

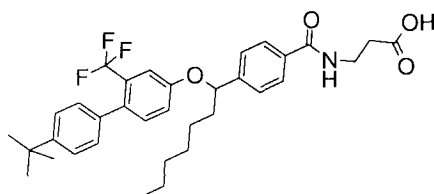


[1675] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氟-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):490.2[M-H]⁻。

[1676] 实施例 317

[1677] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1678]

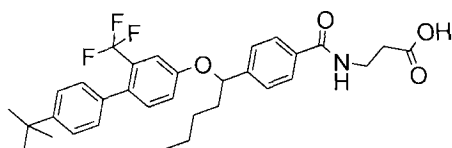


[1679] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-氯-3-三氟甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):582.2[M-H]⁻。

[1680] 实施例 318

[1681] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1682]



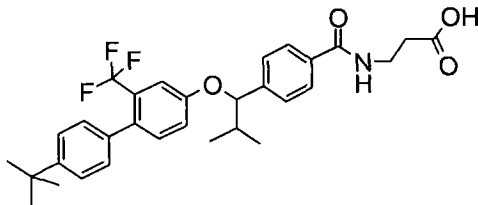
[1683] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4-氯-3-三氟甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作

为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :554. 2[M-H]⁻。

[1684] 实施例 319

[1685] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1686]

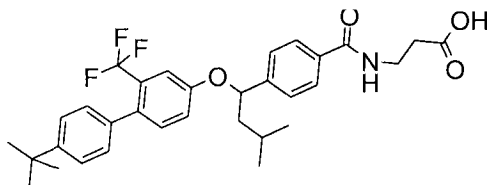


[1687] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-氯-3-三氟甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :540. 3[M-H]⁻。

[1688] 实施例 320

[1689] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1690]

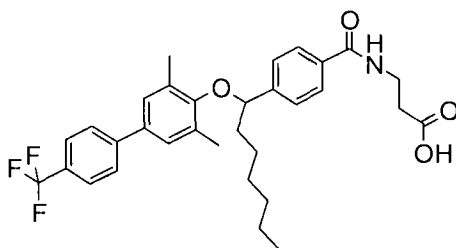


[1691] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-氯-3-三氟甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :554. 2[M-H]⁻。

[1692] 实施例 321

[1693] 外消旋的 3-{4-[1-(3,5-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1694]

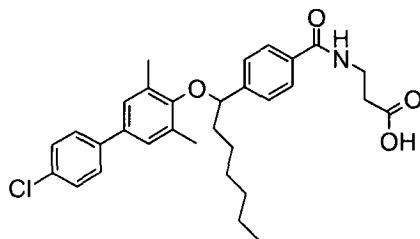


[1695] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :554. 2[M-H]⁻。

[1696] 实施例 322

[1697] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-氯-3,5-二甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1698]

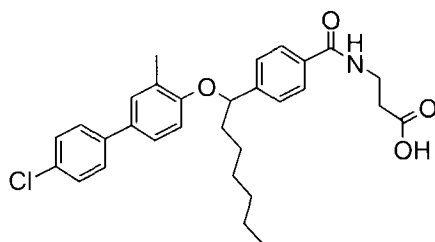


[1699] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氯-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):522.2[M+H]⁺。

[1700] 实施例 323

[1701] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-氯-3-甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1702]

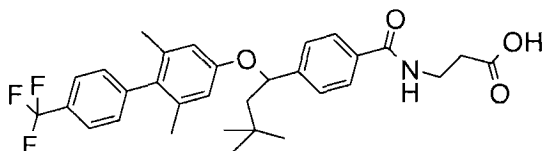


[1703] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氯-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):506.2[M-H]⁻。

[1704] 实施例 324

[1705] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1706]

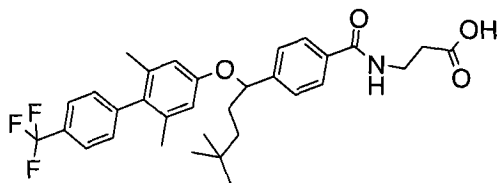


[1707] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):540.3[M-H]⁻。

[1708] 实施例 325

[1709] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1710]



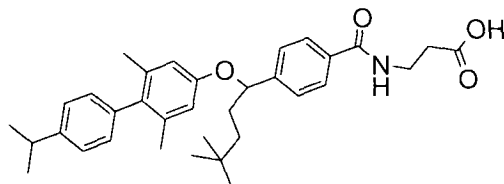
[1711] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-4,4-二甲

基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):554.2[M-H]⁻。

[1712] 实施例 326

[1713] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1714]

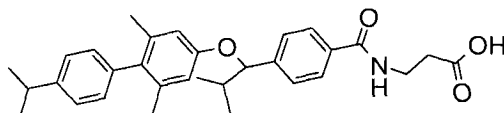


[1715] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):530.2[M+H]⁺。

[1716] 实施例 327

[1717] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1718]

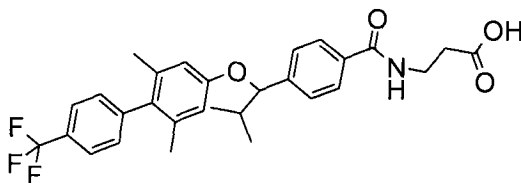


[1719] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[1720] 实施例 328

[1721] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1722]

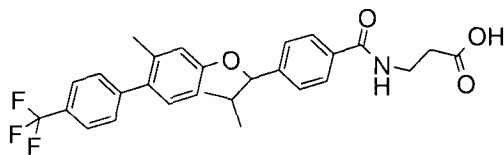


[1723] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):514.2[M+H]⁺。

[1724] 实施例 329

[1725] 外消旋的 3-{4-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1726]

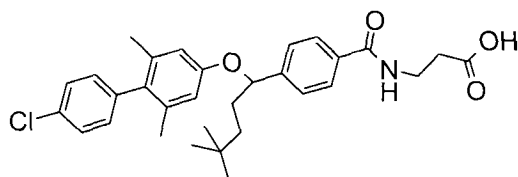


[1727] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):500.3[M+H]⁺。

[1728] 实施例 330

[1729] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-氯-联苯-4-基氧基)-4,4-二甲基-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1730]

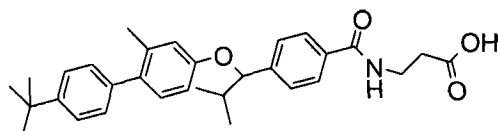


[1731] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-氯-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):522.2[M+H]⁺。

[1732] 实施例 331

[1733] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1734]

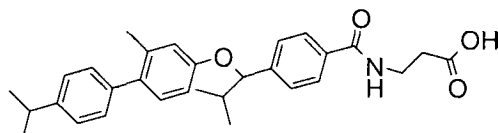


[1735] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):502.2[M+H]⁺。

[1736] 实施例 332

[1737] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1738]



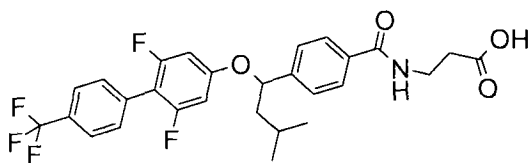
[1739] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):474.2[M+H]⁺。

[1740] 实施例 333

[1741] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁

基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1742]

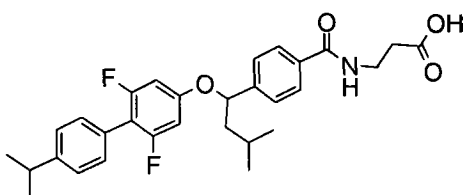


[1743] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二氟-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):536.2[M+H]⁺。

[1744] 实施例 334

[1745] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二氟-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1746]

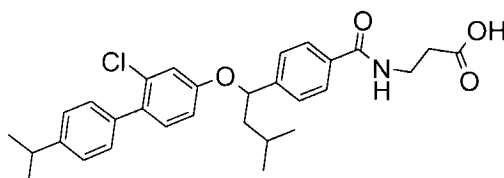


[1747] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3,5-二氟-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):510.2[M+H]⁺。

[1748] 实施例 335

[1749] 外消旋的 3-{4-[1-(2-氯-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1750]

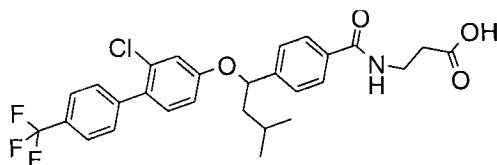


[1751] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-氯-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1752] 实施例 336

[1753] 外消旋的 3-{4-[1-(2-氯-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1754]



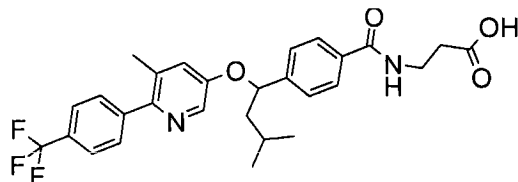
[1755] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁

基)-苯甲酸甲酯和 4-溴-3-氯-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1756] 实施例 337

[1757] 外消旋的 3-(4-{3-甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1758]

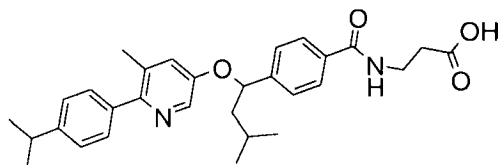


[1759] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 6-氯-5-甲基-吡啶-3-醇作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):515.2[M+H]⁺。

[1760] 实施例 338

[1761] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-吡啶-3-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1762]

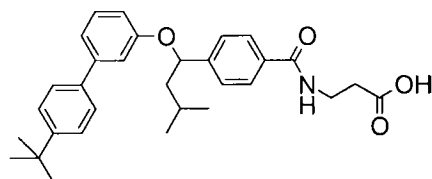


[1763] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 6-氯-5-甲基-吡啶-3-醇作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):489.2[M+H]⁺。

[1764] 实施例 339

[1765] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-3-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1766]

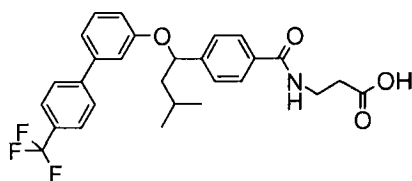


[1767] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):488.3[M+H]⁺。

[1768] 实施例 340

[1769] 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1770]

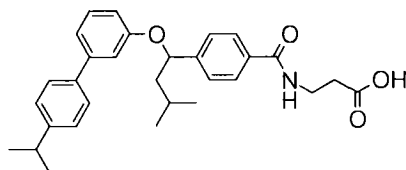


[1771] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):500.3[M+H]⁺。

[1772] 实施例 341

[1773] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-异丙基-联苯-3-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1774]

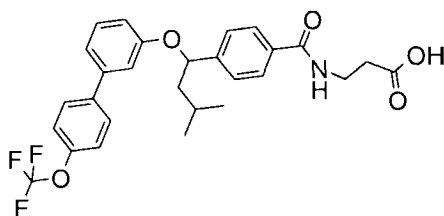


[1775] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-异丙基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):474.2[M+H]⁺。

[1776] 实施例 342

[1777] 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1778]

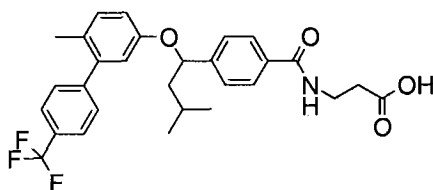


[1779] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲氧基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS(ES):516.3[M+H]⁺。

[1780] 实施例 343

[1781] 外消旋的 3-{4-[3-甲基-1-(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯-3-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1782]



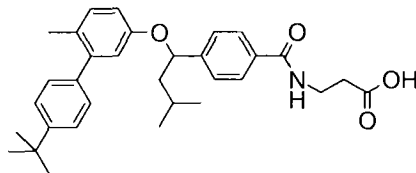
[1783] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-4-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-三氟甲基-苯基硼

酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :514. 2[M+H]⁺。

[1784] 实施例 344

[1785] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-6-甲基-联苯-3-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1786]

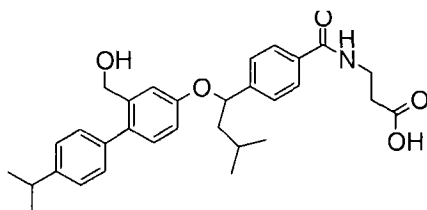


[1787] 按照实施例 24 中举例说明的一般方法,在步骤 A 中使用 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯和 3-溴-4-甲基-苯酚作为试剂、在步骤 C 中使用 4-叔丁基-苯基硼酸作为起始原料来制备该化合物。MS (ES) :502. 2[M+H]⁺。

[1788] 实施例 345

[1789] 外消旋的 3-{4-[1-(2-羟基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1790]

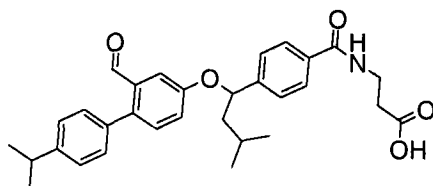


[1791] 和

[1792] 实施例 346

[1793] 外消旋的 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1794]



[1795] 步骤 A. 4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸甲酯

[1796] 在 0℃,向 4-(1-羟基-3-甲基-丁基)-苯甲酸甲酯 (1600 毫克,7.21mmol) 的甲苯 (72 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP,2728 毫克,10.81mmol),而后加入三丁基膦 (2.69 毫升,10.81mmol) 和 4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯酚 (2240 毫克,8.65mmol)。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上,用含有 0%乙酸乙酯至 50%乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到标题化合物 (1000mg)。

[1797] 步骤 B. 4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸

[1798] 向 4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸甲酯 (1000 毫克) 的甲醇 (20 毫升) 溶液中加入氢氧化钠 (5N 水溶液,2 毫升),并搅拌 4 小时。

将反应混合物浓缩,通过 5N HCl (2mL) 酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。浓缩,得到标题化合物 (940mg) 白色固体。

[1799] 步骤 C. 3-{4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[1800] 在室温下,向 4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酸 (940 毫克, 2.09mmol) 的二氯甲烷 (21 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.88mL, 6.28mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (438 毫克, 3.14mmol) 和 EDCI (1207 毫克, 6.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,装载在硅胶上,用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱,得到标题化合物 (670mg)。

[1801] 步骤 D. 3-{4-[1-(2-[1,3]二噁烷-2-基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[1802] 将 3-{4-[1-(4-溴-3-[1,3]二噁烷-2-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (560 毫克, 1.05mmol)、氟化钾 (183 毫克, 3.15mmol)、4-异丙基苯基硼酸 (344 毫克, 2.1mmol) 和四(三苯基膦)钯 (121 毫克, 0.105mmol) 放置在烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后,加入 THF/H₂O (20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜,装载在硅胶上,用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物 (570mg)。

[1803] 步骤 E. 外消旋的 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯,和

[1804] 外消旋的 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1805] 将 3-{4-[1-(2-[1,3]二噁烷-2-基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (570mg) 倒入 THF (10mL) 中,用 5N HCl 处理 5 小时,用 5N NaOH 中和,用乙酸乙酯提取,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。将残余物用柱色谱纯化,得到 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (36mg) 和 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸 (228mg)。MS (ES): 502.2 [M+H]⁺。

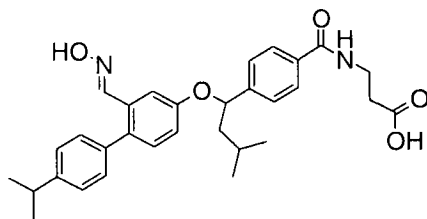
[1806] 步骤 F. 3-{4-[1-(2-羟甲基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1807] 向 3-{4-[1-(2-甲酰基-4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (36mg, 0.07mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入 NaBH₄ (3mg, 0.07mmol)。2 小时之后,用乙酸乙酯稀释混合物,用 1N HCl、水、盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。将残余物倒入甲醇 (20mL) 中,而后加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 1mL), 搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩,通过 5N HCl (1mL) 酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。浓缩,得到标题化合物 (93mg) 白色固体。MS (ES): 502.2 [M-H]⁻。

[1808] 实施例 347

[1809] 外消旋的 3-(4-{1-[2-(脞基-甲基)-4'-异丙基-联苯-4-基氧基]-3-甲基-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1810]

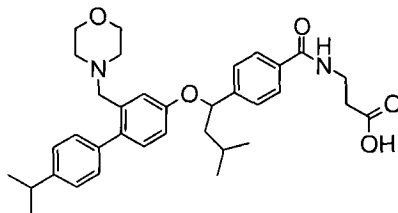


[1811] 向 3-{4-[1-(2- 甲酰基 -4'- 异丙基 - 联苯 -4- 基氧基)-3- 甲基 - 丁基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸 (75mg, 0.15mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入盐酸羟胺 (104mg, 1.5mmol)。4 小时之后, 用乙酸乙酯稀释混合物, 用 1N HCl、水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残余物用柱色谱纯化, 得到 38mg 的 3-(4-{1-[2-(脞基 - 甲基)-4'- 异丙基 - 联苯 -4- 基氧基]-3- 甲基 - 丁基 }- 苯甲酰氨基)- 丙酸甲酯, 将其通过 5N NaOH 水解, 得到标题化合物 (36mg)。MS (ES): 517.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1812] 实施例 348

[1813] 外消旋的 3-[4-[1-(4'-异丙基-2-吗啉-4-基甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸

[1814]

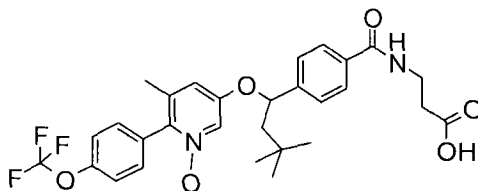


[1815] 向 3-{4-[1-(2- 甲酰基 -4'- 异丙基 - 联苯 -4- 基氧基)-3- 甲基 - 丁基]- 苯甲酰氨基 }- 丙酸 (240mg, 0.48mmol) 和吗啉 (84 毫克, 0.96mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (143mg, 0.67mmol) 和乙酸 (58mg, 0.96mmol)。将得到的混合物搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 用 1N HCl、水、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩。用柱色谱法纯化残余物, 得到 80mg 标题化合物白色固体。MS (ES) : 573.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1816] 实施例 349

[1817] 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-1-氧基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1818]



[1819] 步骤 A. 4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酸甲酯

[1820] 在 0℃, 向 4-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-苯甲酸甲酯 (450 毫克, 1.91mmol) 的甲苯 (19 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基) 联吡啶 (ADDP, 722 毫克, 2.86mmol), 而后加入三丁基膦 (0.71 毫升, 2.86mmol) 和 6-氯-5-甲基-吡啶-3-醇 (327 毫克, 2.29mmol)。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上, 用含有 0% 乙酸乙酯至 50% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到标题化合物 (440mg)。

[1821] 步骤 B. 4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酸

[1822] 向 4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酸甲酯 (440 毫克) 的甲醇 (30 毫升) 溶液中加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 2 毫升), 并搅拌 5 小时。将反应混合物浓缩, 通过 5N HCl (2mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 得到标题化合物 (414mg)。

[1823] 步骤 C. 3-{4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[1824] 在室温下, 向 4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酸 (414 毫克, 1.19mmol) 的二氯甲烷 (12 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.5mL, 3.6mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (250 毫克, 1.8mmol) 和 EDCI (688 毫克, 3.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 装载在硅胶上, 用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到标题化合物 (400mg)。

[1825] 步骤 D. 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

[1826] 将 3-(4-[1-(6-氯-5-甲基-吡啶-3-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (200 毫克, 0.46mmol)、氟化钾 (80 毫克, 1.38mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸 (190 毫克, 0.92mmol) 和四(三苯基膦)钯 (53 毫克, 0.046mmol) 放置在烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后, 加入 THF/H₂O (20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜, 装载在硅胶上, 用己烷和乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (220mg)。

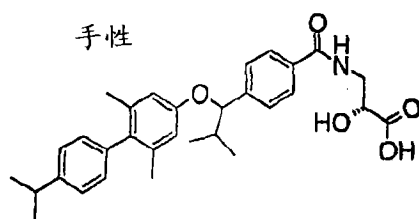
[1827] 步骤 F. 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-1-氧基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1828] 向 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (200 毫克, 0.36mmol) 的氯仿 (20 毫升) 溶液中逐滴加入 mCPBA (247 毫克, 1.43mmol) 的氯仿 (10mL) 溶液。将得到的混合物搅拌过夜。加入 K₂CO₃ (200mg) 和 MeOH (1mL)。搅拌混合物 30 分钟, 过滤。将固体残余物用二氯甲烷/MeOH (9/1) 洗涤。将滤液浓缩, 并用柱色谱纯化, 得到 3-(4-{3,3-二甲基-1-[5-甲基-1-氧基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (80mg), 将其通过氢氧化钠 (5N 水溶液, 1 毫升) 水解, 得到标题化合物 (55 毫克)。MS (ES): 561.3 [M+H]⁺。

[1829] 实施例 350

[1830] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1831]



[1832] 步骤 A. 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯

[1833] 在 0°C, 向 4-(1-羟基-2-甲基-丙基)-苯甲酸甲酯 (5000 毫克, 24.04mmol) 的甲苯 (240 毫升) 溶液中加入 1,1'-(氮杂二羰基)联吡啶 (ADDP, 9098 毫克, 36.06mmol), 而后加入三丁基膦 (8.98 毫升, 36.06mmol) 和 4-溴-3,5-二甲基-苯酚 (5798 毫克, 28.85mmol)。将反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。将混合物装载在硅胶上, 用含有 0% 乙酸乙酯至 50% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到标题化合物 (5540mg)。

[1834] 步骤 B. 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯, 异构体 1 和 2

[1835] 在 Chiralcel OJ-H 柱 (4.6×150mm) 上将外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯拆分。用甲醇/DMEA (98/2) 洗脱, 浓缩馏份, 形成纯化的对映体酯 (异构体 1, 98.4% ee, 异构体 2, > 99% ee)。

[1836] 步骤 C. 4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯, 异构体 1

[1837] 将 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯 (500 毫克, 1.28mmol) 的异构体 1、氟化钾 (223 毫克, 3.84mmol)、4-异丙基苯基硼酸 (419 毫克, 2.56mmol) 和四(三苯基膦)钯 (148 毫克, 0.128mmol) 放置在烧瓶中。用 N₂ 吹扫该反应几次之后, 加入 THF/H₂O (20mL/5mL)。将得到的溶液回流过夜, 装载在硅胶上, 用己烷和乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (510mg)。

[1838] 步骤 D. 4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸, 异构体 1

[1839] 向 4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸甲酯 (510 毫克) 的异构体 1 的甲醇 (10 毫升) 溶液中加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 2 毫升), 并搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩, 通过 5N HCl (2mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 得到标题化合物 (450mg) 白色固体。

[1840] 步骤 E. 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯, 异构体 1

[1841] 在室温下, 向 4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酸 (150 毫克, 0.36mmol) 的二氯甲烷 (4 毫升) 混合物中加入三乙基胺 (0.15mL, 1.08mmol)、DMAP (5.0 毫克)、3-氨基-2-羟基-丙酸甲酯 (83 毫克, 0.54mmol) 和 EDCI (208 毫克, 1.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 装载在硅胶上, 用含有从 0% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯梯度的己烷进行洗脱, 得到标题化合物 (150mg)。

[1842] 步骤 F. 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

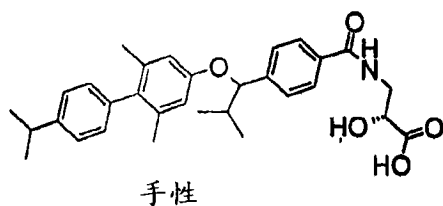
[1843] 向 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (150 毫克) 的异构体 1 的甲醇 (10 毫升) 溶液中加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 1 毫升), 并搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩, 通过 5N HCl (1mL) 酸化, 用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。浓缩, 得到标题化合物 (93mg) 白色固体。MS (ES): 504.2 [M+H]⁺。

[1844] 按照基本上与实施例 350 相似的方式, 使用合适的起始原料制备下列化合物:

[1845] 实施例 351

[1846] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1847]

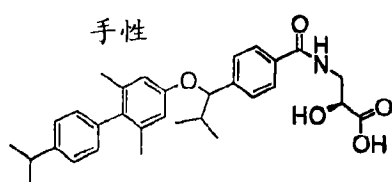


[1848] MS(ES): 504.2[M+H]⁺.

[1849] 实施例 352

[1850] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1851]

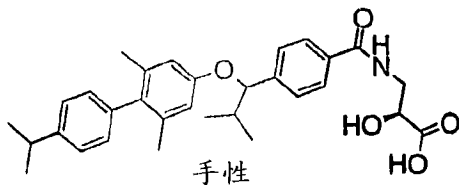


[1852] MS(ES): 504.2[M+H]⁺.

[1853] 实施例 353

[1854] 2-羟基-3-{4-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1855]

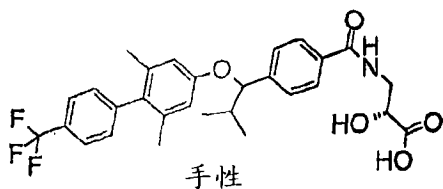


[1856] MS(ES): 504.2[M+H]⁺.

[1857] 实施例 354

[1858] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 1

[1859]

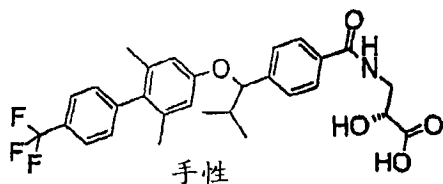


[1860] MS(ES): 530.2[M+H]⁺.

[1861] 实施例 355

[1862] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 2

[1863]

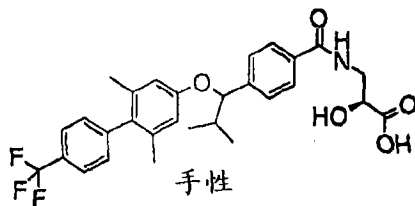


[1864] MS(ES) :530.2[M+H]⁺。

[1865] 实施例 356

[1866] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 1

[1867]

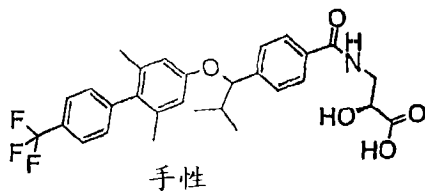


[1868] MS(ES) :530.2[M+H]⁺。

[1869] 实施例 357

[1870] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-2-羟基-丙酸, 异构体 2

[1871]

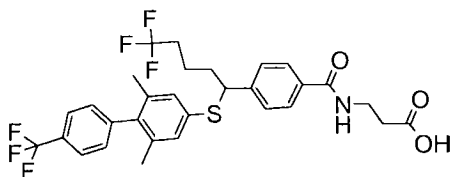


[1872] MS(ES) :530.2[M+H]⁺。

[1873] 实施例 358

[1874] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1875]



[1876] 步骤A. 外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯

[1877] 将 4-溴-3,5-二甲基-苯硫酚 (0.572 克, 2.26mmol) 和 (R, S)4-(5,5,5-三氟-1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯 (0.500 克, 1.81mmol) 的甲苯 (10 毫升) 溶液脱气, 并用氮气充满三次。在氮气下, 在 0℃, 将三丁基膦 (0.670mL, 2.72mmol) 加入到反应混合物中, 而后加入 1,1'-(氮杂二羰基)-联吡啶 (0.685g, 2.72mmol)。使反应混合物升至室温, 并搅拌过夜, 浓缩混合物, 并通过快速柱色谱纯化 (0.424g, 0.89mmol)。

[1878] 步骤B. 外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯

甲酸

[1879] 将外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯 (0.424 克, 0.890mmol) 溶于四氢呋喃 (2.5 毫升) 中, 并加入氢氧化钠 (2.5 毫升, 5N)。通过 HPLC 监测反应, 当完全转化时, 用盐酸 (2.5mL, 5N) 中和反应, 用乙醚和水稀释。分离两个相, 将有机层洗涤、干燥和浓缩。标题化合物 (0.380g, 0.826mmol) 可不经进一步纯化而使用。

[1880] 步骤 C. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸乙酯

[1881] 在氮气下, 将外消旋的 4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸 (0.190 克, 0.410mmol)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (0.0747 克, 0.430mmol) 和 4-甲基吗啉 (0.050 毫升, 0.430mmol) 在无水二氯甲烷 (2.0 毫升) 中混合。在氮气下, 将反应在室温下搅拌过夜。在室温下, 将 β -丙氨酸乙酯盐酸盐 (0.0695 克, 0.450mmol) 和 4-甲基吗啉 (0.100 毫升, 0.860mmol) 加入到该反应混合物中, 并搅拌。加入一些水 (< 10% 体积), 以帮助溶解。通过 HPLC 监测反应, 当酸完全消耗时, 用二氯甲烷稀释反应。用水稀释反应, 并用 1N 盐酸冲洗。当酸化时, 分离两个层。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩。利用快速柱色谱, 得到标题化合物 (0.200g, 0.360mmol)。

[1882] 步骤 D. 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸乙酯

[1883] 向外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸乙酯 (0.200 克, 0.360mmol) 的甲苯 (2 毫升) 溶液中加入四(三苯基磷)钼 (0.0267 克, 0.020mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸 (0.135 克, 0.720mmol) 和氟化钾 (0.0416 克, 0.720mmol)。将反应用氮气吹扫三次, 并在氮气下加热至回流。在回流条件下, 将水 (1.0mL) 加入到反应中, 并使反应在氮气下回流。通过 HPLC 监测反应, 当结束时, 冷却至室温。将反应用乙酸乙酯稀释, 并加入硅藻土, 而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液倾倒入分液漏斗中, 并将有机层用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩。通过快速柱色谱纯化产物 (0.150g, 0.240mmol)。

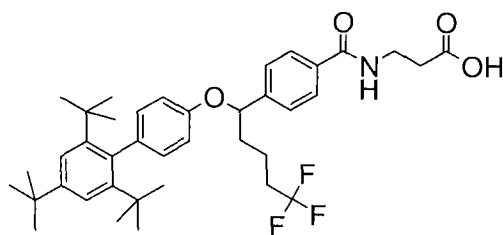
[1884] 步骤 E. 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1885] 将外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸乙酯 (0.150 克, 0.240mmol) 溶于四氢呋喃 (1.0 毫升) 中, 并加入氢氧化钠 (1.0 毫升, 5N)。通过 HPLC 监测反应, 当完全转化时, 用盐酸 (1.0mL, 5N) 中和反应, 用乙醚和水稀释。分离两个相, 将有机层洗涤、干燥和浓缩。标题化合物可不经进一步纯化而使用。MS(ES): 596.3[M-H]⁻。

[1886] 实施例 359

[1887] 外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1888]



[1889] 步骤A. 外消旋的 4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯

[1890] 将 4-溴-苯酚 (2.36 克, 13.61mmol) 和 (R,S) 4-(5,5,5-三氟-1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯 (3.00 克, 10.89mmol) 的甲苯 (50 毫升) 溶液脱气, 并用氮气充满三次。在氮气下, 在 0℃, 将三丁基膦 (4.03mL, 16.34mmol) 加入到反应混合物中, 而后加入 1,1'-(氮杂二羰基)-联吡啶 (4.12g, 16.34mmol)。使反应混合物升至室温, 并搅拌过夜, 浓缩混合物, 并通过快速柱色谱纯化 (3.0g; 6.96mmol)。

[1891] 步骤B. 外消旋的 4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸

[1892] 将外消旋的 4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯 (7.80 克, 18.1mmol) 溶于四氢呋喃 (75 毫升) 中, 并加入氢氧化钠 (25 毫升, 5N)。将反应在氮气下加热至回流。通过 HPLC 监测反应, 当完全转化时, 用盐酸 (25mL, 5N) 中和反应, 用乙醚和水稀释。分离两个相, 将有机层洗涤、干燥和浓缩。标题化合物 (7.46g, 16.24mmol) 可不经进一步纯化而使用。

[1893] 步骤C. 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[1894] 在氮气下, 将外消旋的 4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸 (7.46 克, 17.89mmol)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪 (3.23 克, 18.43mmol) 和 4-甲基吗啉 (2.07 毫升, 18.78mmol) 在无水二氯甲烷 (100 毫升) 中混合。在氮气下, 将反应在室温下搅拌过夜。在室温下, 将 β-丙氨酸甲酯盐酸盐 (2.76 克, 19.68mmol) 和 4-甲基吗啉 (4.14mL, 37.56mmol) 加入到该反应混合物中, 并搅拌。加入一些水 (< 10% 体积), 以帮助溶解。通过 HPLC 监测反应, 当酸完全消耗时, 用二氯甲烷稀释反应。用水稀释反应, 并用 1N 盐酸冲洗。当酸化时, 分离两个层。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩。利用快速柱色谱, 得到标题化合物 (7.07g, 14.1mmol)。

[1895] 步骤D. 外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯

[1896] 向外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (2.20 克, 4.38mmol) 的二甲亚砜 (15 毫升) 溶液中加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) 与二氯甲烷 (1 : 1) 的络合物 (0.178 克, 0.022mmol)、双(pinnocalado)二硼烷 (2.22 克, 8.76mmol) 和乙酸钾 (0.860 克, 8.76mmol)。将反应用氮气吹扫三次, 并在氮气下加热至回流。通过 HPLC 监测反应, 当结束时, 冷却至室温。将反应用乙酸乙酯稀释, 并加入硅藻土, 而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液倾倒入分液漏斗中, 并将有机层用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩。通过快速柱色谱纯化产物 (1.78g, 3.24mmol)。

[1897] 步骤E. 外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯

[1898] 向外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯 (0.300 克, 0.550mmol) 的甲苯 (3.0 毫升) 溶液中加入四(三苯基膦)钯 (0.0316 克, 0.030mmol)、2-溴-1,3,5-三叔丁基-苯 (0.353 克, 1.09mmol) 和氟化钾 (0.063 克, 1.09mmol)。将反应用氮气吹扫三次, 并在氮气下加热至回流。在回流条件下, 将水 (1.0mL) 加入到反应中, 并使反应在氮气下回流。通过 HPLC 监测反应, 当结束时, 冷却至室温。将反应用乙酸乙酯稀释, 并加入硅藻土, 而后加入水。然后将该混合物通过硅藻土垫过滤。将溶液倾倒入分液漏斗中, 并将有机层用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩。通过快速柱色谱纯化产物 (0.333g, 0.500mmol)。

[1899] 步骤 F. 外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1900] 将外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯 (0.333 克, 0.500mmol) 溶于四氢呋喃 (3.0 毫升) 中, 并加入氢氧化钠 (3.0 毫升, 5N)。通过 HPLC 监测反应, 当完全转化时, 用盐酸 (3.0mL, 5N) 中和反应, 用乙醚和水稀释。分离两个相, 将有机层洗涤、干燥和浓缩。标题化合物可不经进一步纯化而使用。MS(ES): 652.2[M-H]⁻。

[1901] 实施例 360

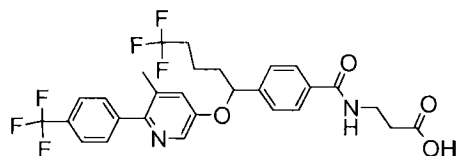
[1902] 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[1903] 和

[1904] 实施例 361

[1905] 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[1906]

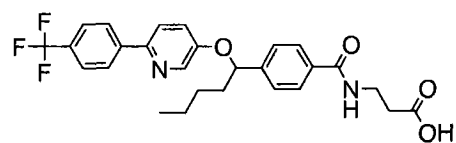


[1907] 按照基本上与实施例 1 相似的方式, 由 4-(5,5,5-三氟-1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯和 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇 (制备例 34) 起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1: MS: 567.3[M-H]⁻; 异构体 2: MS: 567.3[M-H]⁻。

[1908] 实施例 362

[1909] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1910]



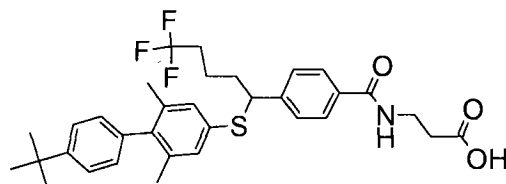
[1911] 按照基本上与实施例 62 相似的方式, 由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS: 499.2[M-H]⁻。

[1912] 实施例 363

[1913] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1914]

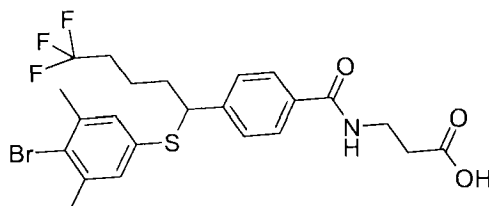


[1915] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:584.2[M-H]⁻。

[1916] 实施例 364

[1917] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1918]

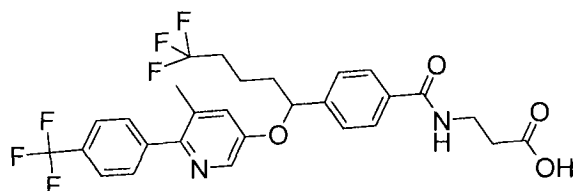


[1919] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS: 531.2[M-H]⁻。

[1920] 实施例 365

[1921] 外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1922]

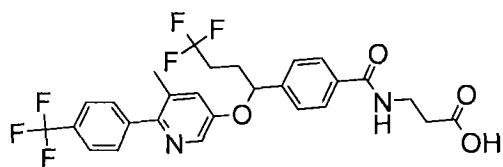


[1923] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(5,5,5-三氟-1-羟基-戊基)-苯甲酸甲酯和 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇(制备例 34)起始来制备标题化合物。MS:567.3[M-H]⁻。

[1924] 实施例 366

[1925] 外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[1926]



[1927] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 3-[4-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-苯甲酰氨基]-丙酸甲酯和 5-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇(制备例 34)起始来制备标题化合物。MS:553.3[M-H]⁻。

[1928] 实施例 367

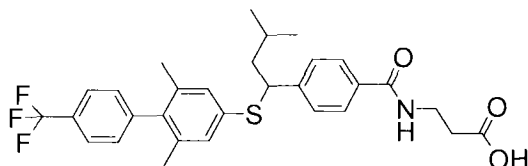
[1929] 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸, 异构体 1

[1930] 和

[1931] 实施例 368

[1932] 3-[4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸, 异构体 2

[1933]



[1934] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由对映体纯的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲苯基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1MS:542.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:542.2[M-H]⁻。

[1935] 实施例 369

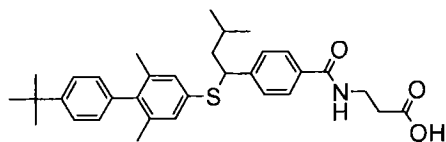
[1936] 3-[4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸, 异构体 1

[1937] 和

[1938] 实施例 370

[1939] 3-[4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基]-丙酸, 异构体 2

[1940]



[1941] 按照基本上与实施例 367 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:530.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:530.2[M-H]⁻。

[1942] 实施例 371

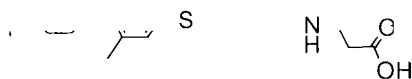
[1943] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1944] 和

[1945] 实施例 372

[1946] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1947]



[1948] 按照基本上与实施例 367 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:570.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:570.2[M-H]⁻。

[1949] 实施例 373

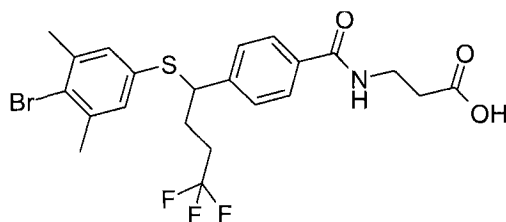
[1950] 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1951] 和

[1952] 实施例 374

[1953] 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1954]



[1955] 按照基本上与实施例 358 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:517.3[M-H]⁻;异构体 2:MS:517.3[M-H]⁻。

[1956] 实施例 375

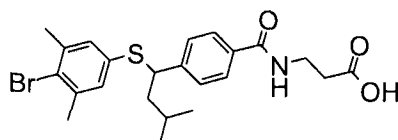
[1957] 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1958] 和

[1959] 实施例 376

[1960] 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1961]



[1962] 按照基本上与实施例 358 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的对映体起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:477.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:477.2[M-H]⁻。

[1963] 实施例 377

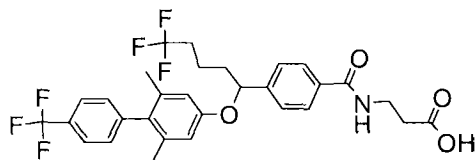
[1964] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1965] 和

[1966] 实施例 378

[1967] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1968]



[1969] 按照基本上与实施例 1 相似的方式, 由 4-(6,6,6-三氟-1-羟基-己基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:580.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:580.2[M-H]⁻。

[1970] 实施例 379

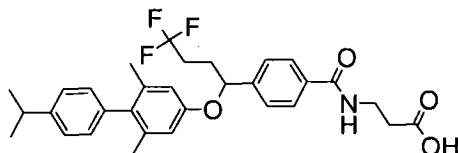
[1971] 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[1972] 和

[1973] 实施例 380

[1974] 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[1975]



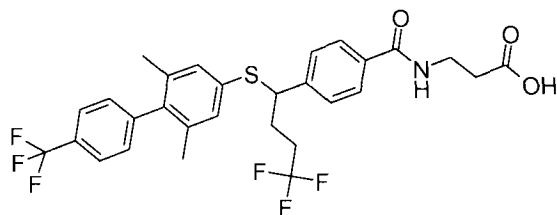
[1976] 按照基本上与实施例 128 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯的对映体和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。

[1977] 异构体 1:MS:540.2[M-H]⁻, 异构体 2:MS:540.2[M-H]⁻。

[1978] 实施例 381

[1979] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1980]



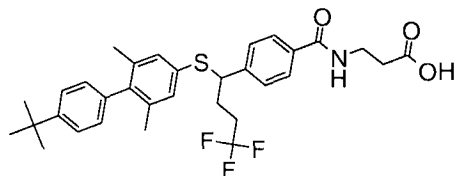
[1981] 按照基本上与实施例 358 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫

基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :582.3[M-H]⁻。

[1982] 实施例 382

[1983] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

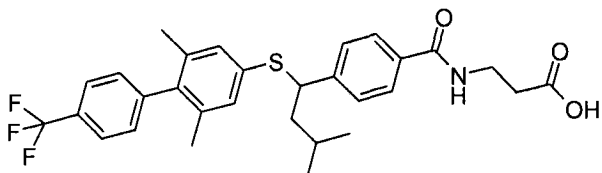
[1984]



[1985] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :570.2[M-H]⁻。

[1986] 实施例 383

[1987]

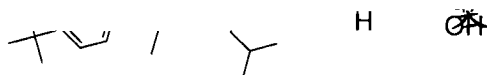


[1988] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :542.2[M-H]⁻。

[1989] 实施例 384

[1990] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-甲酰氨基}-丙酸

[1991]

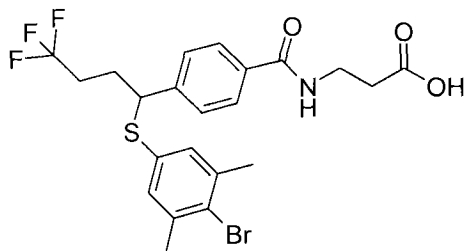


[1992] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :530.2[M-H]⁻。

[1993] 实施例 385

[1994] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1995]

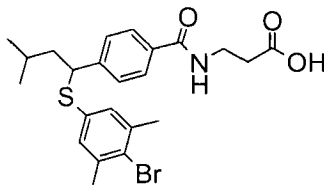


[1996] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS: 517.3[M-H]⁻。

[1997] 实施例 386

[1998] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[1999]



[2000] 按照基本上与实施例 358 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯基硫基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS:477.2[M-H]⁻。

[2001] 实施例 387

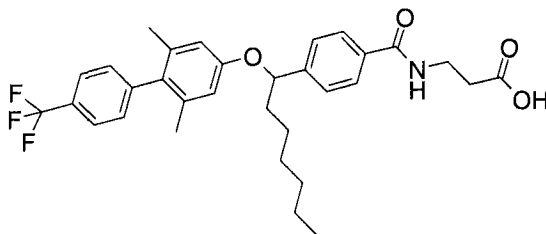
[2002] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2003] 和

[2004] 实施例 388

[2005] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2006]



[2007] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-庚基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:554.3[M-H]⁻;异构体 2:MS:554.3[M-H]⁻。

[2008] 实施例 389

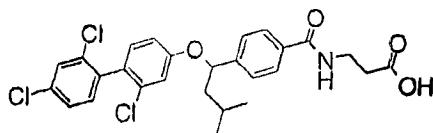
[2009] 3-{4-[3-甲基-1-(2,2',4'-三氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2010] 和

[2011] 实施例 390

[2012] 3-{4-[3-甲基-1-(2,2',4'-三氯-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2013]



[2014] 按照基本上与实施例 24 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3-氯-苯氧基)-3-甲基-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 2,4-二氯苯基硼酸起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:533.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:533.2[M-H]⁻。

[2015] 实施例 391

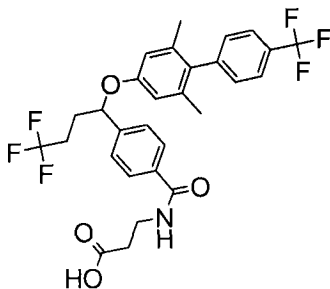
[2016] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2017] 和

[2018] 实施例 392

[2019] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2020]



[2021] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:566.3[M-H]⁻;异构体 2:MS:566.3[M-H]⁻。

[2022] 实施例 393

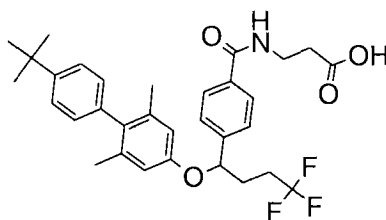
[2023] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2024] 和

[2025] 实施例 394

[2026] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2027]



[2028] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-苯甲

酸甲酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:554.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:554.2[M-H]⁻。

[2029] 实施例 395

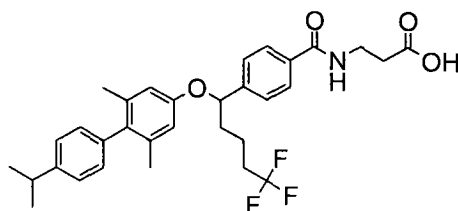
[2030] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2031] 和

[2032] 实施例 396

[2033] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2034]

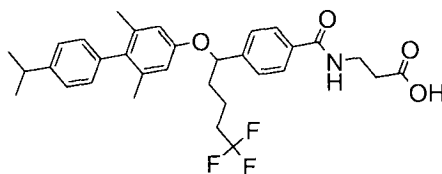


[2035] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:554.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:554.2[M-H]⁻。

[2036] 实施例 397

[2037] 外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2038]



[2039] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:554.2[M-H]⁻。

[2040] 实施例 398

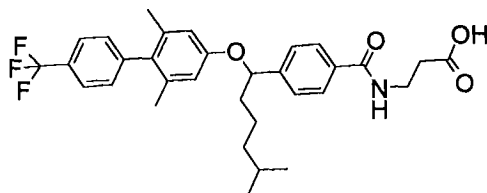
[2041] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2042] 和

[2043] 实施例 399

[2044] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2045]



[2046] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酸甲酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:554.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:554.2[M-H]⁻。

[2047] 实施例 400

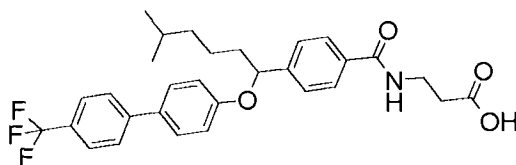
[2048] 3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2049] 和

[2050] 实施例 401

[2051] 3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2052]



[2053] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:526.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:526.2[M-H]⁻。

[2054] 实施例 402

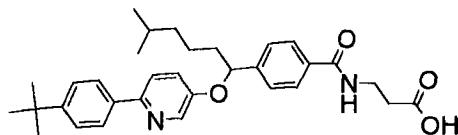
[2055] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[2056] 和

[2057] 实施例 403

[2058] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[2059]



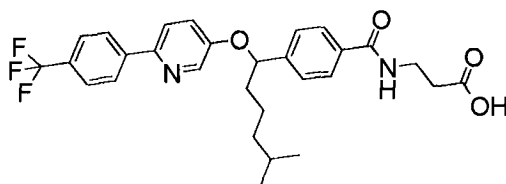
[2060] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:515.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:515.2[M-H]⁻。

[2061] 实施例 404

[2062] 外消旋的 3-(4-{5-甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己

基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2063]

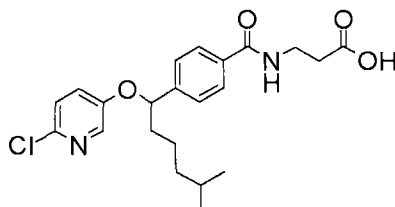


[2064] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 527.2[M-H]⁻。

[2065] 实施例 405

[2066] 外消旋的 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2067]

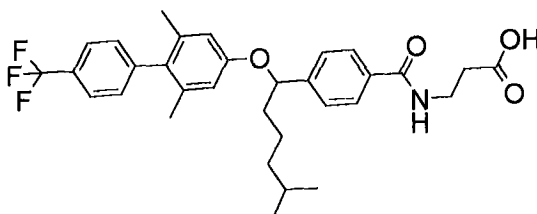


[2068] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS :417.3[M-H]⁻。

[2069] 实施例 406

[2070] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2071]

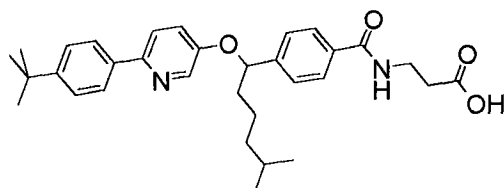


[2072] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酸甲酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。MS :554.2[M-H]⁻。

[2073] 实施例 407

[2074] 外消旋的 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5-甲基-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2075]



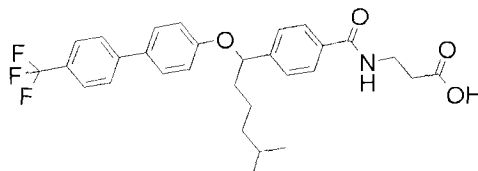
[2076] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5-甲

基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 515.2[M-H]⁻。

[2077] 实施例 408

[2078] 外消旋的 3-{4-[5-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2079]

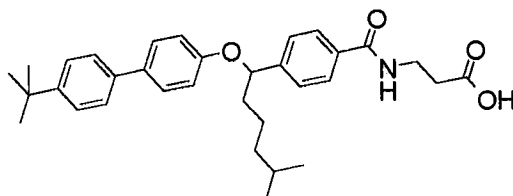


[2080] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。MS :526.2[M-H]⁻。

[2081] 实施例 409

[2082] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5-甲基-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2083]



[2084] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(1-羟基-5-甲基-己基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。MS :514.2[M-H]⁻。

[2085] 实施例 410

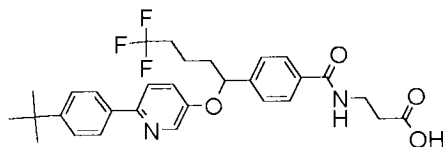
[2086] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[2087] 和

[2088] 实施例 411

[2089] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-5,5,5-三氟-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 2

[2090]



[2091] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1 :MS : 541.3[M-H]⁻;异构体 2 :MS :541.3[M-H]⁻。

[2092] 实施例 412

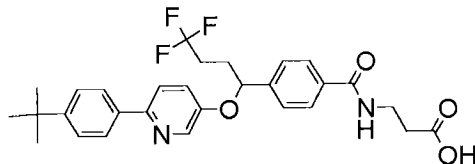
[2093] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸,异构体 1

[2094] 和

[2095] 实施例 413

[2096] 3-(4-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-4,4,4-三氟-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[2097]

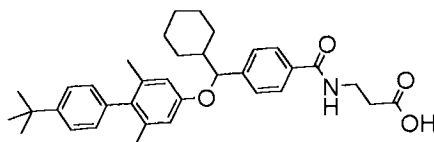


[2098] 按照基本上与实施例 62 相似的方式, 由 4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS: 527.2[M-H]⁻; 异构体 2:MS: 527.2[M-H]⁻。

[2099] 实施例 414

[2100] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2101]

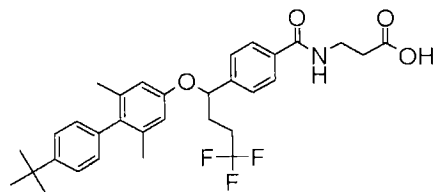


[2102] 按照基本上与实施例 1 相似的方式, 由 4-(环己基-羟基-甲基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。MS: 540.3[M-H]⁻。

[2103] 实施例 415

[2104] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2105]



[2106] 按照基本上与实施例 1 相似的方式, 由 4-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-叔丁基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。MS: 554.2[M-H]⁻。

[2107] 实施例 416

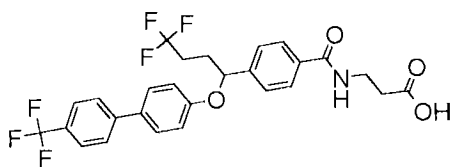
[2108] 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[2109] 和

[2110] 实施例 417

[2111] 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[2112]

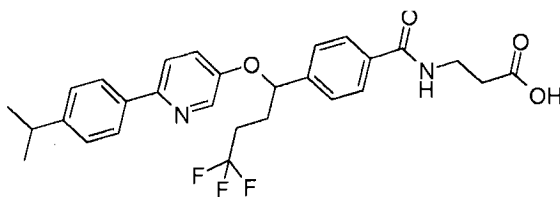


[2113] 按照基本上与实施例 1 相似的方式,由 4-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-苯甲酸甲酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1:MS:538.3[M-H]⁻;异构体 2:MS:538.3[M-H]⁻。

[2114] 实施例 418

[2115] 外消旋的 3-(4-{4,4,4-三氟-1-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2116]

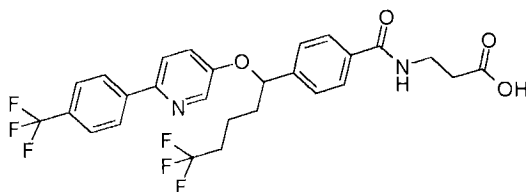


[2117] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:513.2[M-H]⁻。

[2118] 实施例 419

[2119] 外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2120]

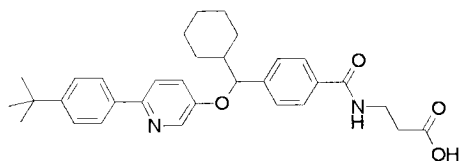


[2121] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:553.3[M-H]⁻。

[2122] 实施例 420

[2123] 外消旋的 3-(4-{[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-环己基-甲基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2124]

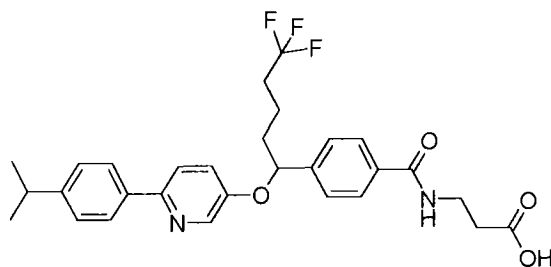


[2125] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[(6-氯-吡啶-3-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:513.2[M-H]⁻。

[2126] 实施例 421

[2127] 外消旋的 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2128]

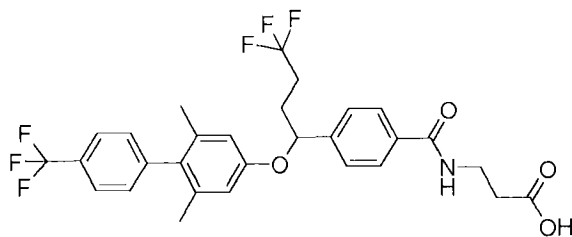


[2129] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS: 527.2[M-H]⁻。

[2130] 实施例 422

[2131] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2132]

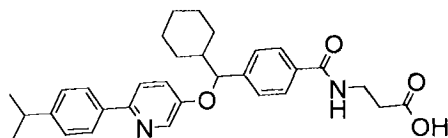


[2133] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:566.2[M-H]⁻。

[2134] 实施例 423

[2135] 外消旋的 3-(4-{环己基-[6-(4-异丙基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-甲基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2136]

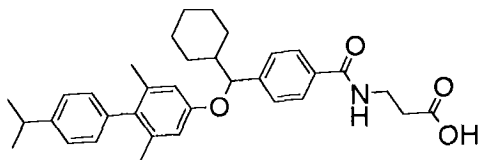


[2137] 按照基本上与实施例 62 相似的方式,由 4-[(6-氯-吡啶-3-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:499.2[M-H]⁻。

[2138] 实施例 424

[2139] 外消旋的 3-{4-[环己基-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2140]

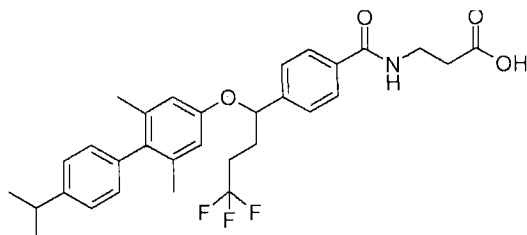


[2141] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :526.2[M-H]⁻。

[2142] 实施例 425

[2143] 外消旋的 3-{4-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2144]



[2145] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :540.3[M-H]⁻。

[2146] 实施例 426

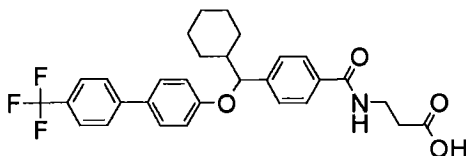
[2147] 3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[2148] 和

[2149] 实施例 427

[2150] 3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[2151]



[2152] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[(4-溴-苯氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1 :MS :524.3[M-H]⁻;异构体 2 :MS :524.3[M-H]⁻。

[2153] 实施例 428

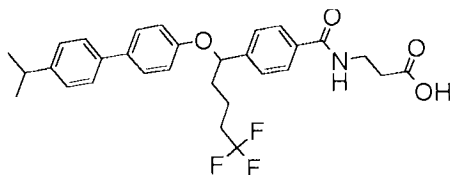
[2154] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 1

[2155] 和

[2156] 实施例 429

[2157] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-异丙基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸, 异构体 2

[2158]

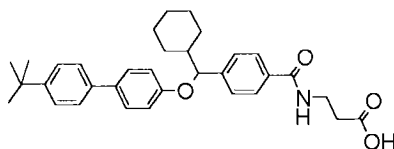


[2159] 按照基本上与实施例 128 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。通过本文描述的或本领域技术人员已知的方法来拆分异构体。异构体 1: MS: 526.2 [M-H]⁻; 异构体 2: MS: 526.2 [M-H]⁻。

[2160] 实施例 430

[2161] 外消旋的 3-{4-[(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2162]

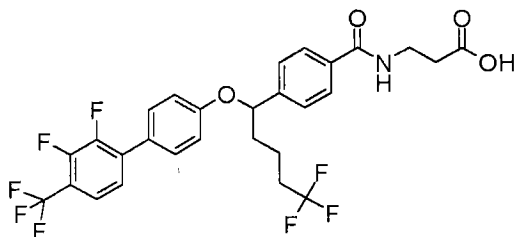


[2163] 按照基本上与实施例 128 相似的方式, 由 3-{4-[(4-溴-苯氧基)-环己基-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS: 512.3 [M-H]⁻。

[2164] 实施例 431

[2165] 外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(2'-3'-氟-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2166]

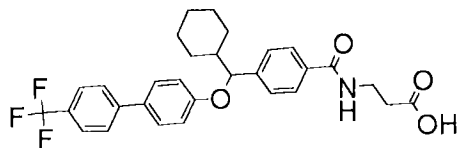


[2167] 按照基本上与实施例 359 相似的方式, 由 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 1-溴-2,3-二氟-4-三氟甲基-苯起始来制备标题化合物。MS: 588.3 [M-H]⁻。

[2168] 实施例 432

[2169] 外消旋的 3-{4-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2170]

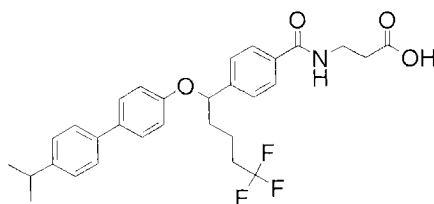


[2171] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[(4- 溴 - 苯氧基) - 环己基 - 甲基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸甲酯和 4- 三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 524. 3 [M-H]⁻。

[2172] 实施例 433

[2173] 外消旋的 3-{4-[5,5,5- 三氟 -1-(4' - 异丙基 - 联苯 -4- 基氧基) - 戊基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸

[2174]

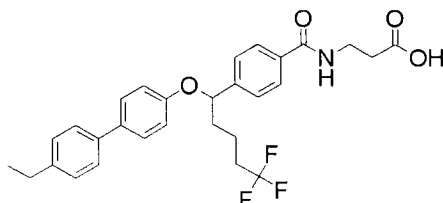


[2175] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4- 溴 - 苯氧基) -5,5,5- 三氟 - 戊基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸甲酯和 4- 异丙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 526. 2 [M-H]⁻。

[2176] 实施例 434

[2177] 外消旋的 3-{4-[1-(4' - 乙基 - 联苯 -4- 基氧基) -5,5,5- 三氟 - 戊基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸

[2178]

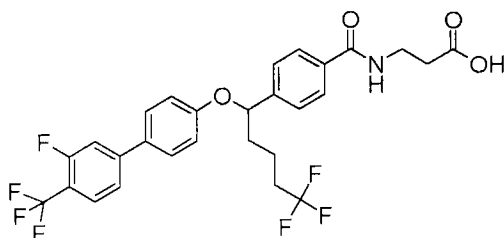


[2179] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4- 溴 - 苯氧基) -5,5,5- 三氟 - 戊基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸甲酯和 4- 乙基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 572. 3 [M-H]⁻。

[2180] 实施例 435

[2181] 外消旋的 3-{4-[5,5,5- 三氟 -1-(3' - 氟 -4' - 三氟甲基 - 联苯 -4- 基氧基) - 戊基] - 苯甲酰氨基 } - 丙酸

[2182]



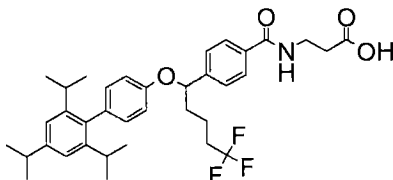
[2183] 按照基本上与实施例 359 相似的方式,由 3-(4-{5,5,5- 三氟 -1-[4-(4,4,5,5- 四

甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基)-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 4-溴-2-氟-1-三氟甲基-苯起始来制备标题化合物。MS :570.2[M-H]⁻。

[2184] 实施例 436

[2185] 外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三异丙基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2186]

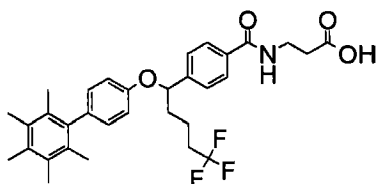


[2187] 按照基本上与实施例 359 相似的方式,由 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 2-溴-1,3,5-三异丙基-苯起始来制备标题化合物。MS :610.2[M-H]⁻。

[2188] 实施例 437

[2189] 外消旋的 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-五甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2190]

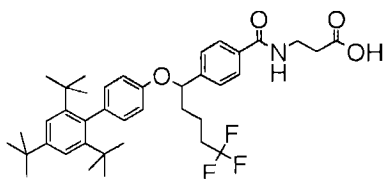


[2191] 按照基本上与实施例 359 相似的方式,由 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 1-溴-2,3,4,5,6-五甲基-苯起始来制备标题化合物。MS :554.2[M-H]⁻。

[2192] 实施例 438

[2193] 外消旋的 3-{4-[1-(2,4,6-三叔丁基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2194]

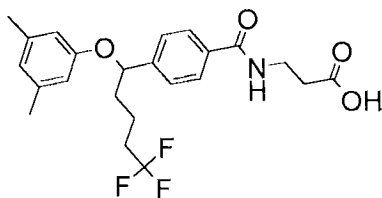


[2195] 按照基本上与实施例 359 相似的方式,由 3-(4-{5,5,5-三氟-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸甲酯和 2-溴-1,3,5-三叔丁基-苯起始来制备标题化合物。MS :652.2[M-H]⁻。

[2196] 实施例 439

[2197] 外消旋的 3-{4-[1-(3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2198]



[2199] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS:436.2[M-H]⁻。

[2200] 实施例 440

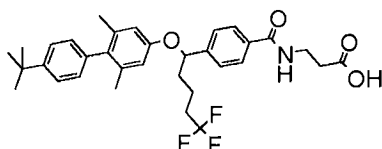
[2201] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2202] 和

[2203] 实施例 441

[2204] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2205]

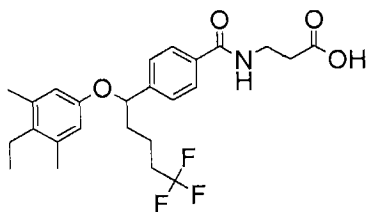


[2206] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:568.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:568.2[M-H]⁻。

[2207] 实施例 442

[2208] 外消旋的 3-{4-[1-(4-乙基-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2209]

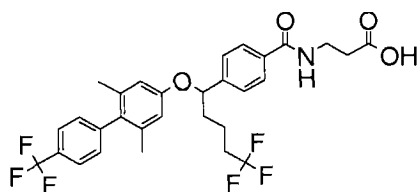


[2210] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-乙基硼酸起始来制备标题化合物。MS:464.2[M-H]⁻。

[2211] 实施例 443

[2212] 外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2213]

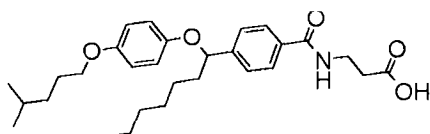


[2214] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:580.3[M-H]⁻。

[2215] 实施例 444

[2216] 外消旋的 3-(4-{1-[4-(4-甲基-戊氧基)-苯氧基]-庚基}-苯甲酰氨基)-丙酸

[2217]

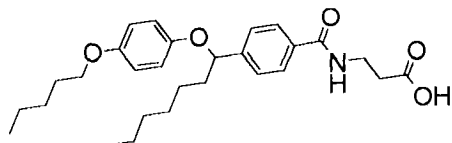


[2218] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 1-溴-4-甲基-戊烷起始来制备标题化合物。MS:484.2[M-H]⁻。

[2219] 实施例 445

[2220] 外消旋的 3-{4-[1-(4-戊氧基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2221]



[2222] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 1-溴-戊烷起始来制备标题化合物。MS:468.2[M-H]⁻。

[2223] 实施例 446

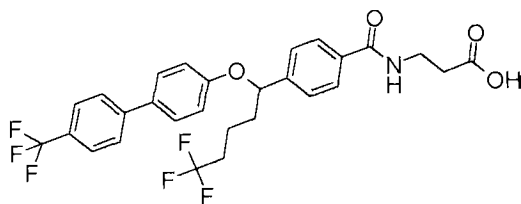
[2224] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2225] 和

[2226] 实施例 447

[2227] 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2228]

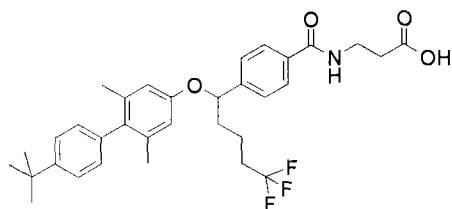


[2229] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1:MS:552.2[M-H]⁻;异构体 2:MS:552.2[M-H]⁻。

[2230] 实施例 448

[2231] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2232]

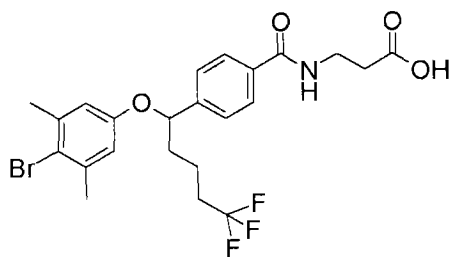


[2233] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS :568.2[M-H]⁻。

[2234] 实施例 449

[2235] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2236]



[2237] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS :516[M-H]⁻。

[2238] 实施例 450

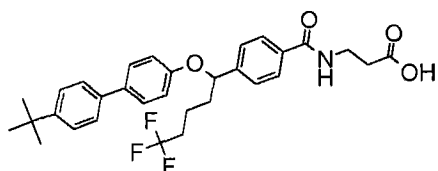
[2239] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2240] 和

[2241] 实施例 451

[2242] 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 2

[2243]



[2244] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1 :MS :540.3[M-H]⁻;异构体 2 :MS :540.3[M-H]⁻。

[2245] 实施例 452

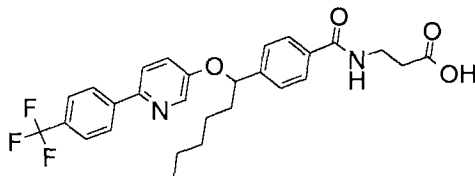
[2246] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[2247] 和

[2248] 实施例 453

[2249] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-己基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[2250]



[2251] 按照基本上与实施例 62 相似的方式, 由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-己基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1: MS: 513.3 [M-H]⁻; 异构体 2: MS: 513.3 [M-H]⁻。

[2252] 实施例 454

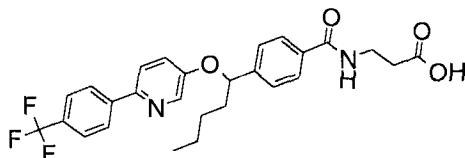
[2253] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 1

[2254] 和

[2255] 实施例 455

[2256] 3-(4-{1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-戊基}-苯甲酰氨基)-丙酸, 异构体 2

[2257]

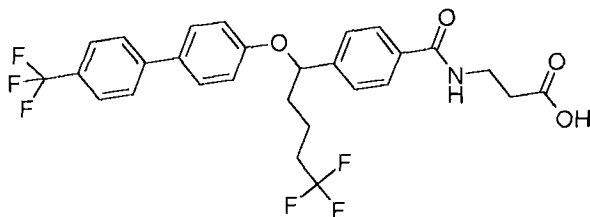


[2258] 按照基本上与实施例 62 相似的方式, 由 3-{4-[1-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。异构体 1: MS: 499.2 [M-H]⁻; 异构体 2: MS: 499.2 [M-H]⁻。

[2259] 实施例 456

[2260] 外消旋的 3-{4-[5,5,5-三氟-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2261]



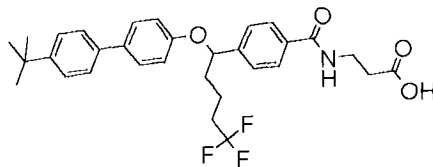
[2262] 按照基本上与实施例 128 相似的方式, 由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-三氟甲基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS:

552. 2[M-H]⁻。

[2263] 实施例 457

[2264] 外消旋的 3-{4-[1-(4'-叔丁基-联苯-4-基氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2265]

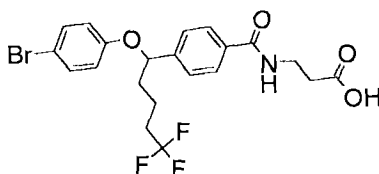


[2266] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯和 4-叔丁基苯基硼酸起始来制备标题化合物。MS : 540. 3[M-H]⁻。

[2267] 实施例 458

[2268] 外消旋的 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2269]

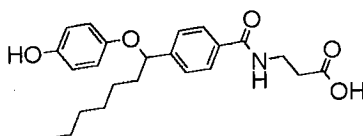


[2270] 按照基本上与实施例 128 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-溴-苯氧基)-5,5,5-三氟-戊基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS :488[M-H]⁻。

[2271] 实施例 459

[2272] 外消旋的 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸

[2273]



[2274] 按照基本上与实施例 92 相似的方式,由 3-{4-[1-(4-羟基-苯氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸甲酯起始来制备标题化合物。MS :398. 3[M-H]⁻。

[2275] 实施例 460

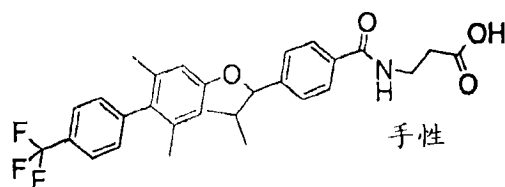
[2276] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2277] 和

[2278] 实施例 461

[2279] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2280]



[2281] 在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak OJ-H 柱 (0.46×15cm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-苯甲酰氨基}-丙酸,并在 250nm 处检测。用甲醇洗脱,浓缩馏份,形成纯化的对映体酯异构体 1 (100% ee) 和对映体酯异构体 2 (99.3% ee)。将酯的纯化对映体水解,形成标题化合物白色固体。通过质子 NMR 也可以确定结构。

[2282] 实施例 462

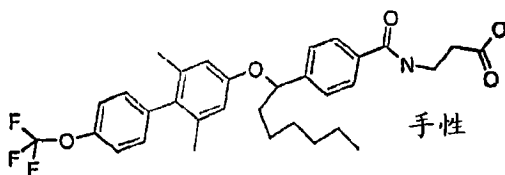
[2283] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2284] 和

[2285] 实施例 463

[2286] 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,异构体 1

[2287]



[2288] 在流速为 0.6mL/min 的 Chiralpak OJ-H 柱 (0.46×15cm) 上拆分外消旋的 3-{4-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-庚基]-苯甲酰氨基}-丙酸,并在 250nm 处检测。用甲醇洗脱,浓缩馏份,形成纯化的对映体酯异构体 1 (100% ee) 和对映体酯异构体 2 (99.2% ee)。将酯的纯化对映体水解,形成标题化合物白色固体。通过质子 NMR 也可以确定结构。

[2289] 优选在给予之前将式 I 的化合物配制成单位剂型。因此,本发明的又一个实施方案是包含式 I 化合物和一种或多种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[2290] 本发明的药物组合物是使用熟知的和容易得到的成份通过已知的方法制备的。在制备本发明的制剂过程中,活性成份(式 I 化合物)通常与载体混合,或通过载体稀释,或密封在胶囊、小袋、纸或其它容器形式的载体内。当载体充当稀释剂时,它可以是用来充当活性成份的赋形剂、载体或介质的固体、半固体或液体材料。因此,组合物可以是片剂、药丸、粉末、糖锭、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳状液、溶液、糖浆、气雾剂(固体或在液体介质中)、软和硬的胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[2291] 合适的载体、赋形剂和稀释剂的一些例子包括乳糖,葡萄糖,蔗糖,山梨糖醇,甘露糖醇,淀粉,阿拉伯树胶,磷酸钙,藻朊酸盐,黄芪胶,凝胶,硅酸钙,微晶纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素,水稠浆液,甲基纤维素,甲基和丙基羟基苯甲酸酯,滑石粉,硬脂酸镁和矿物油。制剂可以另外包括:润滑剂,润湿剂,乳化和悬浮剂,防腐剂,甜味剂或增香剂。可以配制本发明的组合物,以便在给予患者后,提供活性成份的迅速、持续或延迟释放。

[2292] 本发明的组合物可以配制成持续释放的形式,以使一种或多种组分或活性成份的任一种以控制速率释放,使治疗效果即抗组胺剂活性等等最佳化。持续释放的合适剂型包括含有分解速度变化的层或控制释放的聚合物基体的层片,它们用活性组分浸渍并形成含有这种浸渍的或包裹的多孔聚合物基体的片剂形式或胶囊。

[2293] 液态制剂包括溶液,悬浮液和乳液。可以提及的例子为用于肠胃外注射的水或水-丙二醇溶液或用于口服溶液、悬浮液和乳液的添加的甜味剂和遮光剂。液态制剂可以还包括鼻内给药的溶液。

[2294] 适合于吸入的气雾剂制剂可以包括溶液和粉末形式的固体,并可以与药学可接受的载体,比如惰性压缩气体例如氮相结合。

[2295] 为制备栓剂,首先将低熔点的蜡比如脂肪酸甘油酯例如可可脂的混合物熔化,并将活性成份通过搅拌或类似的混合方式均匀地分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倾倒在适当尺寸的模具中,使其冷却并固化。

[2296] 还包括在内的是拟在使用之前不久转化成用于口服或肠胃外给药的液态制剂的固态制剂。这种液态制剂包括溶液,悬浮液和乳液。

[2297] 本发明的化合物还可以透皮传递。透皮组合物可以采用乳膏剂,洗剂,气雾剂和/或乳液的形式,而且可包含在为此目的作为本领域常规的基体或储液囊型的透皮贴片中。

[2298] 化合物优选是口服给药的。

[2299] 药物制剂优选是单元剂型形式的。以这种形式,制剂被细分成含有合适量的活性组分,例如达到所需要目的的有效量的合适尺寸的单元剂量。

[2300] 在单元剂量制剂中的本发明活性组合物的量通常可以根据具体情况改变或调整,从约 0.01 毫克到 1,000 毫克,优选从约 0.01 到约 950 毫克,更优选从约 0.01 到 500 毫克,和典型地从约 1 至约 250 毫克。实际使用的剂量可以根据患者的年龄、性别、体重和所治疗症状的严重程度而改变。这种技术为本领域技术人员所熟知。通常,含有活性成份的人类的口服剂型,每天可以给予 1 或 2 次。

[2301] 增加的证据表明,胰高血糖素在葡萄糖动态平衡中起重要作用。式 I 的化合物有效作为胰高血糖素受体的拮抗剂或反向激动剂,并因此抑制胰高血糖素受体的活性。更特别的是,这些化合物是胰高血糖素受体的选择性拮抗剂或反向激动剂。作为选择性的拮抗剂或反向激动剂,式 I 的化合物可有效用于治疗对胰高血糖素受体的失活敏感的疾病、障碍或病症,包括但不限于糖尿病性及其它胰高血糖素相关病症。先决条件是,胰高血糖素受体的选择性拮抗剂或反向激动剂会降低血浆葡萄糖水平,并因此预防或治疗糖尿病性及其它胰高血糖素相关的代谢失调。

[2302] 药理学方法

[2303] 在以下部分中描述了用于评价本发明化合物效果的结合试验以及功能性试验。

[2304] 可以在使用克隆人类胰高血糖素受体的竞争性结合试验中确定化合物与胰高血糖素受体的结合,和针对 h Glp1 受体的选择性。可以将拮抗作用确定为在 5nM 胰高血糖素的存在下,化合物抑制试验中形成的 cAMP 数量的能力。

[2305] 胰高血糖素受体 (h GlucR) 结合试验

[2306] 受体结合试验使用从 293HEK 膜中分离的克隆人类胰高血糖素受体 (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, BIG

gs SH, Rosenber g gB 等人, Gene 140(2), 203-209(1994))。将 h GlucR cDNA 亚克隆到表达质粒 pHd 中 (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. and Yan, S. B. Bio/Technology 5:1189-1192(1987))。将质粒 DNA 转染到 293HEK 细胞中,并用 200ug/mL 潮霉素进行选择。

[2307] 使用悬浮培养物的细胞制备粗品原生质膜。在含有 25mM TrisHCL、pH 值 7.5、1mM $MgCl_2$ 、DNase1、20u/mL 和不含 EDTA 的 Roche 完全抑制剂的低渗缓冲液中,将细胞溶解在冰上。用玻璃杜恩斯匀浆器将细胞悬浮液用 Teflon 研棒均化 25 次。在 4℃、在 1800xg 的条件下,将均浆离心 15 分钟。收集上清液,将球粒再悬浮在低渗缓冲液中,并重新均化。在 1800xg 的条件下,将混合物离心 15 分钟。将第二个上清液与第一个上清液合并。在 1800xg 的条件下,将合并的上清液再次离心 15 分钟,以使其澄清。将澄清上清液转入高速管中,并在 4℃、在 25000xg 离心 30 分钟。将膜球粒再悬浮在均化缓冲液中,并在 -80℃ 的冷藏箱中存为冷冻的等份,直至需要的时候。

[2308] 利用 I-125- 乳过氧化物酶方法将胰高血糖素进行放射性碘标记,并在 Perkin-Elmer/NEN(NEX207) 上通过反相 HPLC 纯化。比活性是 2200Ci/mmol。通过同源竞争而不是饱和结合来进行 Kd 测定,这是由于在 I-125 胰高血糖素物质中的高丙醇含量。估计 Kd 是 3nM,并用来计算所有试验化合物的 Ki 值。

[2309] 使用闪烁近似测定法 (Amersham)、用 WGA 小球进行结合试验,预先用不含 BSA(ICN) 的 1% 脂肪酸将小球封闭。结合缓冲液含有 25mM Hepes、pH 值 7.4、2.5mM $CaCl_2$ 、1mM $MgCl_2$ 、不含 BSA(ICN) 的 0.1% 脂肪酸、0.003% tween-20 和不含 EDTA 的 Roche 完全抑制剂。将胰高血糖素溶于 0.01N HCl 中,浓度为 1mg/mL,并以 30ul 的等份立刻在 -80℃ 下冷冻。将胰高血糖素等份稀释,并在一小时之内在结合试验中使用。将试验化合物溶于 DMSO 中并用 DMSO 连续稀释。将 10ul 稀释化合物或 DMSO 转入 Corning 3632 中,其是含有 90ul 试验结合缓冲液或冷胰高血糖素 (NSB, 最终浓度为 1uM) 的不透明的透明底的试验平皿。加入 50ul I-125 胰高血糖素 (在反应中最终 0.15nM)、50ul 膜 (300ug/孔)、和 40ul WGA 小球 (150ugs/孔),覆盖,并来回颠倒混合。在室温下,设定 14 小时之后,用 MicroBeta 对平皿进行读数。

[2310] 以化合物存在条件下的特定 I-125- 胰高血糖素结合的百分数来计算结果。通过 I-125- 胰高血糖素的百分数特定结合对加入化合物剂量的非线性回归,得到化合物的绝对 EC50 剂量。使用 Cheng-Prusoff 方程式,将 EC50 剂量转变为 Ki (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

[2311] 胰高血糖素 - 类 - 肽 1 (Glp1-R) 受体结合试验

[2312] 使用由 293HEK 膜中分离的克隆人类胰高血糖素类肽 1 受体 (hGlp1-R (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi G, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 1993 Oct 15; 196(1):141-6) 进行受体结合试验。将 h Glp1-R cDNA 亚克隆到表达质粒 pHd 中 (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. and Yan, S. B. Bio/Technology 5:1189-1192(1987))。将质粒 DNA 转染到 293HEK 细胞中,并用 200ug/mL 潮霉素进行选择。

[2313] 使用悬浮培养物的细胞制备粗品原生质膜。在含有 25mM TrisHCL、pH 值 7.5、1mM $MgCl_2$ 、DNase、20u/mL 和不含 EDTA 的 Roche 完全抑制剂的低渗缓冲液中,将细胞在冰上溶解。用玻璃杜恩斯匀浆器将细胞悬浮液用 Teflon 研棒均化 25 次。在 4℃、在 1800xg 的条件下,将均浆离心 15 分钟。收集上清液,将球粒再悬浮在低渗缓冲液中,并重新均化。在 1800xg 的条件下,将混合物离心 15 分钟。将第二个上清液与第一个上清液合并。在 1800xg 的条件下,将合并的上清液再次离心 15 分钟,以使其澄清。将澄清上清液转入高速管中,并在 4℃、在 25000xg 离心 30 分钟。将膜球粒再悬浮在均化缓冲液中,并在 -80℃ 的冷藏箱中存为冷冻的等份,直至使用的时候。

[2314] 通过 I-125- 乳过氧化物酶方法将胰高血糖素类肽 1 (Glp-1) 进行放射性碘标记,并在 Perkin-Elmer/NEN(NEX308) 上通过反相 HPLC 纯化。比活性是 2200Ci/mmol。通过同源竞争而不是饱和结合来进行 Kd 测定,这是由于在 I-125 glp-1 物质中的高丙醇含量。估计 Kd 是 3nM,并用来计算所有试验化合物的 Ki 值。

[2315] 使用闪烁近似测定法 (Amersham)、用小麦胚芽凝集素 (WGA) 小球进行结合试验,预先用不含 BSA (ICN) 的 1% 脂肪酸将小球封闭。结合缓冲液含有 25mM Hepes、pH 值 7.4、2.5mM $CaCl_2$ 、1mM $MgCl_2$ 、不含 BSA (ICN) 的 0.1% 脂肪酸、0.003% tween-20 和不含 EDTA 的 Roche 完全抑制剂。将胰高血糖素类肽 1 溶于 PBS 中,浓度为 1mg/mL,并以 30uL 的等份立刻在 -80℃ 下冷冻。将胰高血糖素类肽等份进行稀释,并在一小时之内在结合试验中使用。将试验化合物溶于 DMSO 中并用 DMSO 连续稀释。将 10uL 稀释化合物或 DMSO 转入 Corning 3632 中,其是含有 90uL 试验结合缓冲液或冷胰高血糖素类肽 1 (NSB, 最终浓度为 1uM) 的不透明的透明底的试验平皿。加入 50uL I-125 胰高血糖素类肽 1 (在反应中最终 0.15nM)、50uL 膜 (600ug/孔)、和 40uL WGA 小球 (150ugs/孔),覆盖,并来回颠倒混合。在室温下,设定 14 小时之后,用 MicroBeta 对平皿进行读数。

[2316] 以化合物存在条件下的特定 I-125- 胰高血糖素类肽 1 结合的百分数来计算结果。通过 I-125- 胰高血糖素类肽 1 的百分数特定结合对加入化合物剂量的非线性回归,得到化合物的绝对 EC50 剂量。使用 Cheng-Prusoff 方程式,将 EC50 剂量转变为 Ki (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

[2317] 胰高血糖素 - 刺激的 cAMP 功能性拮抗试验

[2318] cAMP 功能性试验使用如上所述 h GlucR 结合试验中分离的相同的克隆人类胰高血糖素受体细胞系。在化合物的存在下,用 EC80 剂量的胰高血糖素的混合物刺激细胞。使用 Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (增强发光接近性均匀试验), α 屏栅,产自 Perkin Elmer (6760625R) 来定量细胞内产生的 cAMP。

[2319] 简要地说,细胞内的 cAMP 与源于试剂盒的生物素化的 cAMP 进行竞争,以与涂有抗 cAMP 抗体的受体小球和链霉和素涂层的供体小球结合。当细胞内的 cAMP 水平提高时,受体小球 - 生物素化的 cAMP- 供体小球复合物出现破裂,并且信号降低。

[2320] 将胰高血糖素溶于 0.01N HCl 中,浓度为 1mg/mL,并以 30uL 的等份立刻在 -80℃ 下冷冻。将胰高血糖素等份进行稀释,并在一小时之内在功能性试验中使用。从装有酶 - 游离细胞溶解溶液 (特殊介质 5-004-B) 的再融合 (sub-confluent) 的组织培养平皿中采集细胞。将细胞在低速下造粒,并用试验缓冲液 [25mM Hepes, 在 HBSS 中带有 Mg 和 Ca (GIBCO, 14025-092), 含有无 BSA (ICN) 的 0.1% 脂肪酸] 洗涤 3 次,然后稀释至每 mL 250,000 个细

胞的最后浓度。将化合物连续稀释到 DMSO 中,然后稀释到含有 3X 浓度的胰高血糖素和 3% DMSO 的试验缓冲液中。由完全胰高血糖素剂量响应来预先确定胰高血糖素的 EC80, EC80 表示胰高血糖素产生 80%最大胰高血糖素响应的剂量。在试验缓冲液中由 α 屏栅试剂盒和 3X IBMX (1500uM) 制备生物素化 cAMP 的混合物 (1 单位 / 孔, 最终)。

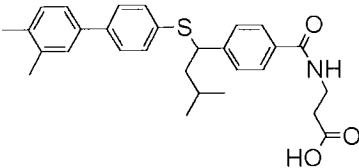
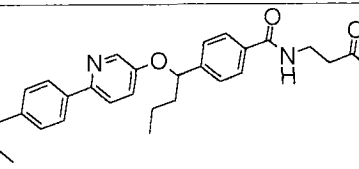
[2321] 在 96 孔、小容积、白色、聚苯乙烯 Costar 平皿 (3688) 中进行功能性试验。将 0.02mLs 生物素化的 cAMP/IBMX 混合物放入每个孔中,而后加入 0.02mLs 胰高血糖素剂量响应、cAMP 标准曲线、或化合物 / 胰高血糖素混合物。通过加入 0.02mLs 细胞 (5000 个 / 孔, 最终) 来开始反应。在室温下 60 分钟之后,通过加入 0.03mLs 的溶解缓冲液 [10mM Hepes, pH 值 7.4, 1% NP40, 和 0.01% 无 BSA (ICN) 的脂肪酸, 每个孔含有 1 单位的源于 α 屏栅试剂盒的受体和供体小球] 中止反应。在绿色光线下进行溶解缓冲液的加入,以防止检测小球变白。将平皿用箔片覆盖,并在室温下放置,平衡过夜。在 Packard Fusion™- $\square$ 仪器上将平皿读数。

[2322] 基于 cAMP 标准曲线,将 α 屏栅单元转变为每孔产生的 pmoles cAMP。对于只有胰高血糖素的 EC80 剂量,将在化合物存在下产生的 pmoles cAMP 转变为 % 最大响应。对于每个实验,测定需要产生 pmoles cAMP 的 50 % 响应的胰高血糖素剂量。利用改进的 Cheng-Prusoff 方程式,使用该 EC50 剂量将结果归一化为 Kb (Cheng Y., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), 其中 $K_b = (EC_{50} \text{ 化合物}) / [1 + (\text{所使用的 pM 胰高血糖素} / \text{胰高血糖素剂量响应的 pM } EC_{50})]$ 。

[2323] 通过本文公开的胰高血糖素受体 (h GlucR) 结合试验进行测定,按照本发明的化合物优选具有不大于 50 μ M 的 K_i 值。通过本文公开的胰高血糖素受体 (h GlucR) 结合试验进行测定,更优选按照本发明的化合物具有小于 5 μ M 的 K_i 值,优选小于 500nM,更加优选小于 100nM。通常,与 GLP-1 受体相比,按照本发明的化合物对于胰高血糖素受体显示了更高的亲合性,并且优选对于胰高血糖素受体,具有比 GLP-1 受体更高的结合亲合性。

[2324] 对于标明的化合物,结果如下。

[2325] 表 1:

实施例 	Ki (nM) 265
实施例 #25 	254
实施例 #77	

[2327] 由上面的说明书,本领域技术人员可以确定本发明的必要特征,并且在没有背离其精神和范围的条件下,可以对本发明进行各种改变和改进,以使其适应各种用途和病症。

因此,其它实施方案也在权利要求范围之内。