



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101115735 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 09

(21) 申请号 200680004618. 9

代理人 黄革生 林柏楠

(22) 申请日 2006. 02. 09

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 333/24 (2006. 01)

60/652, 492 2005. 02. 11 US

A61P 3/10 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007. 08. 10

WO 03/048109 A, 2003. 06. 12, 说明书第 1 页第 3-5 行、权利要求 1-69.

(86) PCT申请的申请数据

WO 2005/123668 A1, 2005. 12. 29, 说明书第 1 页第 5-10 行, 说明书第 212 页表 1、权利要求 1-24.

PCT/US2006/004461 2006. 02. 09

(87) PCT申请的公布数据

WO 2005/118542 A1, 2005. 12. 15, 说明书第 1 页第 2 段、权利要求 1-22.

W02006/086488 EN 2006. 08. 17

(73) 专利权人 伊莱利公司

WO 2004/002480 A1, 2004. 01. 08, 说明书第 1 页第 1 段、权利要求 1-52.

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 M·D·沙佩尔 S·E·康纳

审查员 李士坤

A·E·特里普 朱国新

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

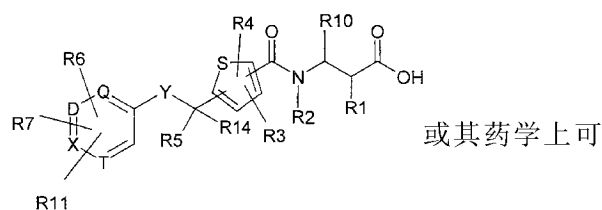
权利要求书 14 页 说明书 155 页

(54) 发明名称

作为高血糖素受体拮抗剂的取代的噻吩衍生物、制备和治疗用途

(57) 摘要

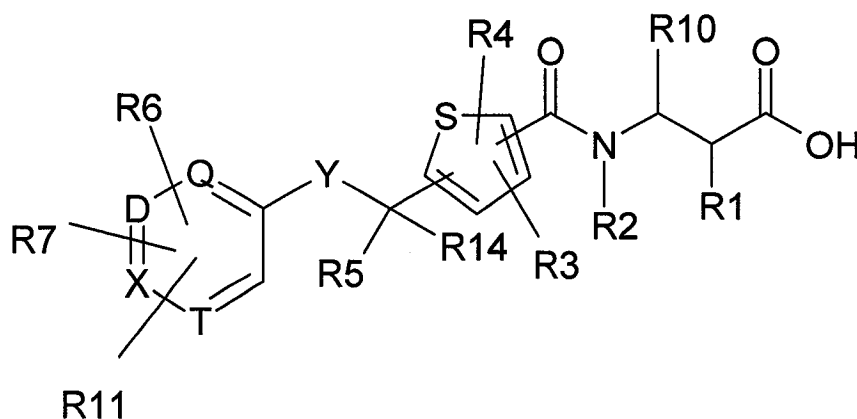
本发明公开了新颖的式 (I) 化合物



(I)

接受的盐,它们具有高血糖素受体拮抗剂或反激动剂活性,以及使用这些化合物和中间体的方法和制备这类化合物的方法。在另一种实施方案中,本发明公开了包含式 (I) 化合物的药物组合物以及使用它们治疗糖尿病和其他高血糖素相关的代谢障碍等的方法。

1. 式 (I) 结构化合物



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

Q、D、X 和 T 独立地代表碳或氮,其条件是 Q、D、X 和 T 中不多于两个是氮;

R1 是 -H 或 -OH；

R2 是 - 氢；

R3 和 R4 在每次出现时独立地是 - 氢或 - 卤素；

R5 和 R14 独立地是 - 氢、- (C₁-C₁₂) 烷基、- (C₃-C₁₂) 环烷基、- (C₂-C₁₂) 链烯基, 并且其中 - (C₁-C₁₂) 烷基、- (C₃-C₁₂) 环烷基、或 - (C₂-C₁₂) 链烯基各自任选地被一至三个各自独立选自下列的取代基取代: - 卤代基; 其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环, 所构成的环可以任选地包括一或两条双键, 并且任选地可以被至多四个卤素取代;

R6 和 R7 在每次出现时独立地是 - 氢、- (C₁-C₇) 烷基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基，

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基各自任选地被一至三个独立选自下列的取代基取代： $-\text{氰基}$ 、 $-\text{卤代基}$ 、 $-\text{C}(O)R_{12}$ ；

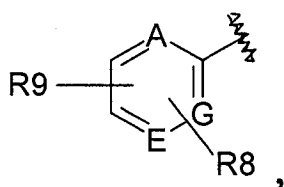
不过其条件是其中 D 是氮, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 并且其条件是其中 T 是氮, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 并且其条件是其中 Q 是氮, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 并且其条件是其中 X 是氮, 则 R6 或 R7 不与 X 连接;

R8 和 R9 在每次出现时独立地是 - 氢、-CN、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、-N(R12)。

并且其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个独立选自下列的取代基取代：- 卤代基；

R10 独立地是 - 氢；

R11 在每次出现时独立地是 - 氢或者



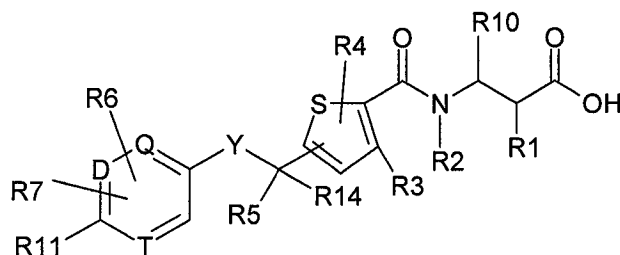
其中 Z 形记号代表与式 I 中 R11 位连接的点,

其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮,其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮;

不过其条件是其中 A 是氮,则 R8 或 R9 不与 A 连接,并且其条件是其中 G 是氮,则 R8 或 R9 不与 G 连接,并且其条件是其中 E 是氮,则 R8 或 R9 不与 E 连接;且

R12 在每次出现时独立地是 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物,进一步由式 Ia 代表:



(Ia)

或其药学上可接受的盐,其中:

Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-O-CH_2-$;

Q、D 和 T 独立地代表碳或氮,其条件是 Q、D 和 T 中不多于两个是氮;

R1 是 $-H$ 或 $-OH$;

R2 是 $-H$;

R3 和 R4 在每次出现时独立地是 $-H$ 或 $-$ 卤素;

R5 和 R14 独立地是

$-H$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基;

其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基或 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基各自任选地被一至三个卤素取代;

其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多三个卤素取代;

R6 和 R7 独立地是

$-H$ 或 $-(C_1-C_7)$ 烷基,

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基各自任选地被一至三个卤素取代;

不过其条件是其中 D 是氮,则 R6 或 R7 不与 D 连接,并且其条件是其中 T 是氮,则 R6 或 R7 不与 T 连接,并且其条件是其中 Q 是氮,则 R6 或 R7 不与 Q 连接;

R8 和 R9 在每次出现时独立地是

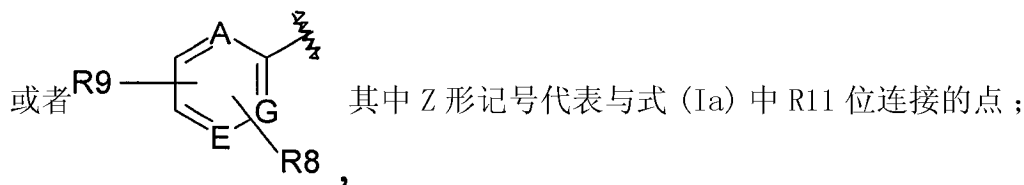
$-H$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、或 $-N(R_{12})_2$;

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代;

R10 独立地是 $-H$;

R11 在每次出现时独立地是

- 氢；

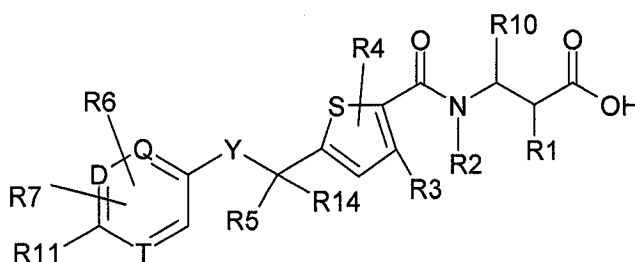


其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮，其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮；

不过其条件是其中 A 是氮，则 R8 或 R9 不与 A 连接，并且其条件是其中 G 是氮，则 R8 或 R9 不与 G 连接，并且其条件是其中 E 是氮，则 R8 或 R9 不与 E 连接；且

R12 在每次出现时独立地是 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

3. 权利要求 1 的化合物，进一步由式 Ib 代表：



(Ib)

或其药学上可接受的盐，其中：

Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

Q、D 和 T 独立地代表碳或氮，其条件是 Q、D 和 T 中不多于两个是氮；

R1 是 - 氢或 $-OH$ ；

R2 是 - 氢；

R3 和 R4 是 - 氢；

R5 和 R14 独立地是

- 氢、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基；

其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基或 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基各自任选地被一至三个卤素取代；

其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环，所构成的环可以任选地包括一或两条双键，并且任选地可以被至多三个卤素取代；

R6 和 R7 独立地是

- 氢或 $-(C_1-C_7)$ 烷基，

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基任选地被一至三个卤素取代；

不过其条件是其中 D 是氮，则 R6 或 R7 不与 D 连接，并且其条件是其中 T 是氮，则 R6 或 R7 不与 T 连接，并且其条件是其中 Q 是氮，则 R6 或 R7 不与 Q 连接；

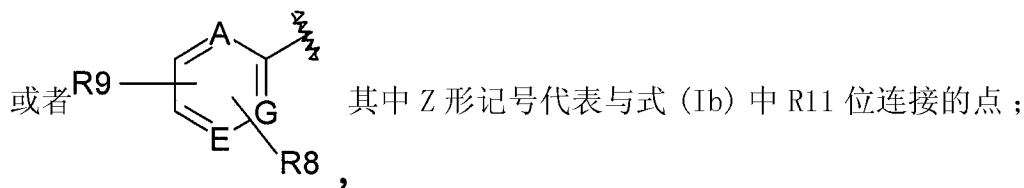
R8 和 R9 在每次出现时独立地是

- 氢、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基或 $-N(R_{12})_2$ ；其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代；

R10 独立地是 - 氢；

R11 在每次出现时独立地是

- 氢；

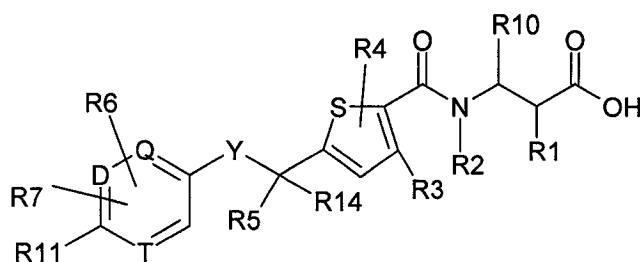


其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮，其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮；

不过其条件是其中 A 是氮，则 R8 或 R9 不与 A 连接，并且其条件是其中 G 是氮，则 R8 或 R9 不与 G 连接，并且其条件是其中 E 是氮，则 R8 或 R9 不与 E 连接；且

R12 在每次出现时独立地是 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

4. 权利要求 1 的化合物，进一步由式 Ic 代表：



(Ic)

或其药学上可接受的盐，其中：

Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

Q、D 和 T 是碳；

R1 是 - 氢；R2 是 - 氢；R3 和 R4 是 - 氢；R5 是氢；

R14 是

$-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基或 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基；

其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基或 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基各自任选地被一至三个卤素取代；

R6 和 R7 独立地是

- 氢或 $-(C_1-C_7)$ 烷基，

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基任选地被一至三个卤素取代；

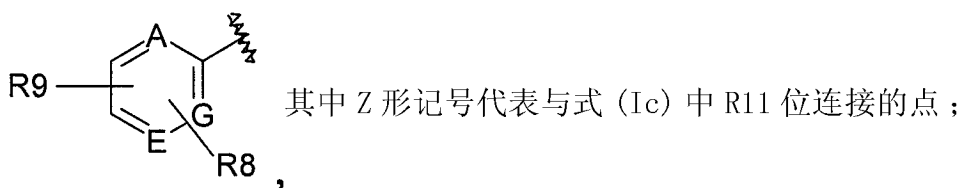
R8 和 R9 在每次出现时独立地是

- 氢、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-N(R_{12})_2$ ；

其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代；

R10 独立地是 - 氢；

R11 在每次出现时独立地是



其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮,其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮;

不过其条件是其中 A 是氮,则 R8 或 R9 不与 A 连接,并且其条件是其中 G 是氮,则 R8 或 R9 不与 G 连接,并且其条件是其中 E 是氮,则 R8 或 R9 不与 E 连接;且

R12 在每次出现时独立地是 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

5. 权利要求 1 的化合物,其中 D、X、Q 和 T 是碳。

6. 权利要求 1-4 中任意一项的化合物,其中 A、G 和 E 是碳。

7. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y 是 $-O-$ 。

8. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y 是 $-S-$ 。

9. 权利要求 1 的化合物,选自:

(R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[4-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-[(5-{3,3-二甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸;

(R, S)-3-[(5-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-3,3-二甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-{[5-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羰基]-氨基}-丙酸;

(R, S)-3-({5-[3-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1;或

3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1;或

3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}

基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;

(R, S)-3-({5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

(R, S)-3-({3-氯-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1 ;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1 ;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-丙基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-2'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-3'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[3-甲基-1-(2,6,4'-三甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-戊基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-环己基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-氰基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-二甲基氨基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-[(5-{1-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-3-甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸;

(R, S)-3-[(5-{1-[4-(5-氰基-噻吩-2-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-3-甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(3,5-二甲基-4-噻吩-3-基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

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

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

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1 ;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1 ;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2 ;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨

基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

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

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

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-4-氯-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;

3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨

基)-丙酸,异构体2;或

3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体1;或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-1-甲基-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4-二甲基-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

(R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸;

3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1; 或

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

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1; 或

3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

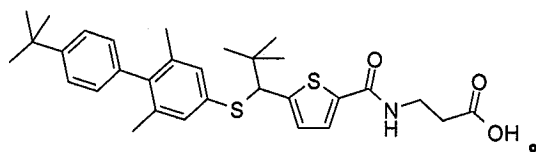
3-({5-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1; 或

3-({5-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2;

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1; 或

3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2; 或者其药学上可接受的盐。

10. 下式的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐



11. 权利要求 10 的化合物, 其为 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2, 或其药学上可接受的盐。

12. 药物组合物, 其包含权利要求 1-11 中的任意一项的化合物和药学上可接受的载体。

13. 如权利要求 1-11 中任意一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗 2 型糖尿病的药物用途。

作为高血糖素受体拮抗剂的取代的噻吩衍生物、制备和治 疗用途

[0001] 本专利申请要求 2005 年 2 月 11 日提交的美国临时专利申请 No. 60/652492 的权益。

[0002] 本发明涉及化合物, 它们是高血糖素对高血糖素受体作用的拮抗剂或者高血糖素受体的反激动剂, 并涉及其药物组合物, 和这些化合物和组合物在人或动物体治疗中的用途。本发明也涉及制备高血糖素拮抗剂、反激动剂及其药物组合物的中间体和制备方法。这些化合物对高血糖素受体显示高的亲和性和选择性结合, 因此可用于治疗响应于高血糖素受体调控的障碍, 例如糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍等。

[0003] 高血糖素是一种关键的激素成分, 与胰岛素配合介导血液葡萄糖的内环境稳定性调节。高血糖素主要通过当血液葡萄糖水平下降时刺激某些细胞 (其中重要的是肝细胞) 释放葡萄糖来发挥作用。高血糖素的作用与胰岛素相反, 后者刺激细胞吸收和贮存葡萄糖, 只要血液葡萄糖水平上升。高血糖素和胰岛素都是肽类激素。天然的高血糖素是 29 个氨基酸的肽, 在胰腺的 α 胰岛细胞中产生, 胰岛素在 β 胰岛细胞中产生。高血糖素通过结合和活化其受体来发挥它的作用, 其受体是七个跨膜 G- 蛋白偶联受体家族的高血糖素 - 促胰液素分支的成员。该受体通过活化腺苷酰环化酶第二信使系统来发挥功能, 导致 cAMP 水平的升高。高血糖素受体或者天然存在的受体变体在体外以及体内可以具备内在的组成活性 (也就是在没有激动剂存在下的活性)。充当反激动剂的化合物能够抑制这种活性。

[0004] 糖尿病是一种常见的葡萄糖代谢障碍。该疾病以血糖过高为特征, 可以分为 1 型糖尿病, 即胰岛素 - 依赖型, 或者 2 型糖尿病, 它是非胰岛素 - 依赖特性的。1 型糖尿病患者是血糖过高和血胰岛素过少的, 这种疾病形式的常规治疗是提供胰岛素。不过, 在有些 1 型或 2 型糖尿病患者中, 已经显示绝对或相对升高的高血糖素水平对血糖过高状态有贡献。在健康对照动物以及 1 型和 2 型糖尿病动物模型中, 用选择性与特异性抗体除去循环中的高血糖素已经导致血糖水平的降低。高血糖素受体纯合性缺失的小鼠表现增加了的葡萄糖耐量。而且, 使用反义寡核苷酸抑制高血糖素受体表达改善 db/db 小鼠的糖尿病综合征。这些研究提示, 高血糖素抑制或者拮抗高血糖素的作用可能是糖尿病患者血糖过高的常规治疗的辅助手段。通过提供拮抗剂或反激动剂也就是防止或抑制组成型、或者高血糖素 - 诱导的、高血糖素受体介导响应的物质能够抑制高血糖素的作用。

[0005] 若干出版物公开了据称充当高血糖素拮抗剂的肽类。也许, 最全面鉴别过的拮抗剂是 DesHis¹[Glu⁹]- 高血糖素酰胺 (Unson 等人, Peptides 10, 1171 (1989); Post 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993))。其他拮抗剂有 DesHis¹、Phe⁶[Glu⁹]- 高血糖素酰胺 (Azizh 等人, Bioorganic&Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) 和 NLeu⁹、Ala^{11,16}- 高血糖素酰胺 (Unson 等人, J. Biol. Chem. 269 (17), 12548 (1994))。肽类激素的肽类拮抗剂经常是强效的, 不过它们公知不是口服有效的, 因为可被生理性酶所降解, 并且体内分布差。因此, 口服有效的肽类激素的非肽类拮抗剂一般是优选的。

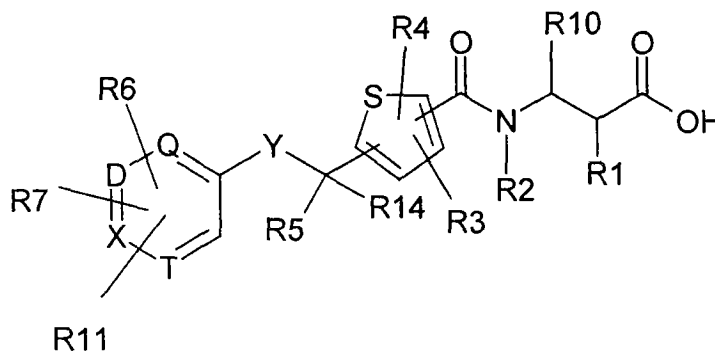
[0006] 一些出版物在近年来已经报道了作用于高血糖素受体的非肽类成分。尽管治疗众多牵涉高血糖素的疾病, 不过目前的疗法面临一种或多种不足, 包括较差或不完全的有效

性、不可接受的副作用和某些患者群体的禁忌症。因而,仍然需要改进了的治疗,采用替代或改进了的药物成分,调控高血糖素受体活性,治疗可能受益于高血糖素受体调控的疾病。本发明为本领域提供这样一种贡献,在于发现一类新颖的对高血糖素受体具有高亲和性、选择性和强大的抑制活性的化合物。本发明的不同之处在于特定的结构和它们的活性。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供式 I 结构的化合物:

[0009]



(I)

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] Y 是 -O-、-S- 或 -O-CH₂-;

[0012] Q、D、X 和 T 独立地代表碳或氮,其条件是 Q、D、X 和 T 中不多于两个是氮;

[0013] R1 是 - 氢、-OH 或 - 卤素;

[0014] R2 是 - 氢或 -(C₁-C₃) 烷基;

[0015] R3 和 R4 在每次出现时独立地是 - 氢、- 卤素、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基;

[0016] R5 和 R14 独立地是

[0017] - 氢、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 苯基、- 苯基- 苯基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 苯基-(C₃-C₁₂) 环烷基、- 芳基、- 芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 杂芳基、- 杂芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 芳基-(C₂-C₁₀) 烯基、- 杂芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₈-C₁₂) 环炔基、- 芳基-(C₂-C₁₂) 炔基或 - 杂芳基-(C₂-C₁₂) 炔基,

[0018] 其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、- 苯基、- 苯基- 苯基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 苯基-(C₃-C₁₂) 环烷基、- 芳基、- 芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 杂芳基、- 杂芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、- 杂芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₈-C₁₂) 环炔基、- 芳基-(C₂-C₁₂) 炔基或 - 杂芳基-(C₂-C₁₂) 炔基各自任选地被一至三个各自独立选自下组的取代基取代:- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基-COOR₁₂、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、- 芳氧基、- 芳基、- 芳基-(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂环烷基、-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] 其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环

可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多四个卤素取代;

[0020] R6 和 R7 独立地是

[0021] - 氢、- 卤素、- 羟基、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、- 芳基、- 杂芳基、-(C₃-C₇) 环烷基或 -(C₃-C₇) 杂环烷基,

[0022] 其中 -(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷氧基、- 芳基、- 杂芳基、-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₃-C₇) 杂环烷基各自任选地被一至三个独立选自下组的取代基取代:- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -COOR₁₂、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、- 芳氧基、- 芳基、- 芳基 -(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂ 和 -S(O)₂N(R₁₂)₂;

[0023] 不过其条件是其中 D 是氮,则 R6 或 R7 不与 D 连接,并且其条件是其中 T 是氮,则 R6 或 R7 不与 T 连接,并且其条件是其中 Q 是氮,则 R6 或 R7 不与 Q 连接,并且其条件是其中 X 是氮,则 R6 或 R7 不与 X 连接;

[0024] 并且其中 R6 和 R7 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环,所构成的环可以任选地含有至多两个氧,并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代;

[0025] R8 和 R9 在每次出现时独立地是

[0026] - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、-(C₁-C₇) 烷基、-CF₃、-(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、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂ 或 -S(O)₂N(R₁₂)₂;

[0027] 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、- 芳氧基各自任选地被一至三个独立选自下组的取代基取代:- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -COOR₁₂、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、- 芳氧基、- 芳基、- 芳基 -(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂ 和 -S(O)₂N(R₁₂)₂;

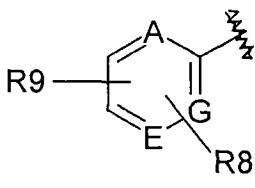
[0028] R10 独立地是

[0029] - 氢、- 卤素、-(C₁-C₁₂) 烷基、- 环烷基、- 芳基、- 芳基 -(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂芳基 -(C₁-C₇) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 芳基 -(C₂-C₁₀) 链烯基、- 杂芳基 -(C₂-C₁₀) 链烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₈-C₁₂) 环炔基、- 芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基或 - 杂芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基,

[0030] 其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、- 环烷基、- 芳基、- 芳基 -(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂芳基 -(C₁-C₇) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 芳基 -(C₂-C₁₀) 链烯基、- 杂芳基 -(C₂-C₁₀) 链烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₈-C₁₂) 环炔基、- 芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基、- 杂芳基 -(C₂-C₁₂) 炔基各自任选地被一至三个各自独立选自下组的取代基取代:- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷基 -COOR₁₂、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、- 芳氧基、- 芳基、- 芳基 -(C₁-C₇) 烷基、- 杂芳基、- 杂环烷基、-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;

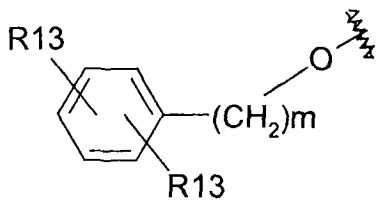
[0031] R11 在每次出现时独立地是

[0032] - 氢；

[0033] 或者  其中 Z 形记号代表与式 I 中 R11 位连接的点, 其中 A、G

和 E 独立地代表碳或氮, 其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮;

[0034] 不过其条件是其中 A 是氮, 则 R8 或 R9 不与 A 连接, 并且其条件是其中 G 是氮, 则 R8 或 R9 不与 G 连接, 并且其条件是其中 E 是氮, 则 R8 或 R9 不与 E 连接;

[0035] 或者  其中 Z 形记号代表与式 I 中 R11 位连接的点,

其中 m 是整数 0、1、2 或 3, 若 m 是 0, 则 (CH₂)_m 是键, 不过其条件是其中 D 是氮, 则 R11 不与 D 连接, 并且其条件是其中 T 是氮, 则 R11 不与 T 连接, 并且其条件是其中 Q 是氮, 则 R11 不与 Q 连接, 并且其条件是其中 X 是氮, 则 R11 不与 X 连接;

[0036] R12 在每次出现时独立地是 - 氢或 -(C₁-C₇) 烷基;

[0037] R13 在每次出现时独立地是 - 氢、- 卤素、-(C₁-C₇) 烷基、-CF₃、-OCF₃ 或 -(C₂-C₇) 链烯基

[0038] 其中 -(C₁-C₇) 烷基、-(C₂-C₇) 链烯基各自任选地被独立选自下组的取代基取代一次: -CF₃、-OCF₃。

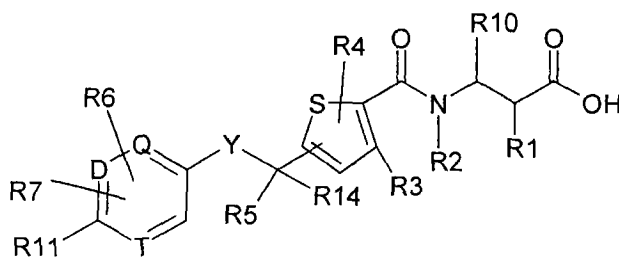
[0039] 发明详细说明

[0040] 本发明提供可用作高血糖素受体拮抗剂或反激动剂的化合物和药物组合物。另一方面, 本发明提供化合物, 它们是高血糖素受体之于 GLP-1 受体的选择性拮抗剂或反激动剂。另一方面, 本发明提供化合物、药物组合物和方法, 可用于治疗糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍, 和其他与高血糖素受体有关的障碍。另一方面, 本发明提供新颖的中间体, 可用于制备本发明的高血糖素受体拮抗剂。

[0041] 在一种实施方案中, 本发明提供如本文详细描述 of 式 I 化合物。尽管所有本发明化合物都是有用的, 不过某些化合物是特别感兴趣的和优选的。下文列举若干组优选的化合物。将被理解的是, 每种列表可以与其他列表组合, 生成其他组如本文所示的优选实施方案。

[0042] 在优选的实施方案中, 本发明提供式 Ia 结构的化合物:

[0043]



(Ia)

[0044] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0045] Y 是 -O-、-S- 或 -O-CH₂-;

[0046] Q、D 和 T 独立地代表碳或氮,其条件是 Q、D 和 T 中不多于两个是氮;

[0047] R1 是 - 氢或 -OH;

[0048] R2 是 - 氢;

[0049] R3 和 R4 在每次出现时独立地是 - 氢或 - 卤素;

[0050] R5 和 R14 独立地是

[0051] - 氢、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 炔基或-(C₈-C₁₂) 环炔基;

[0052] 其中-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 炔基或-(C₈-C₁₂) 环炔基各自任选地被一至三个卤素取代;

[0053] 其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多三个卤素取代;

[0054] R6 和 R7 独立地是

[0055] - 氢、- 卤素、- 羟基、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₇) 环烷基或-(C₃-C₇) 杂环烷基,

[0056] 其中-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₇) 环烷基或-(C₃-C₇) 杂环烷基各自任选地被一至三个卤素取代;

[0057] 不过其条件是其中 D 是氮,则 R6 或 R7 不与 D 连接,并且其条件是其中 T 是氮,则 R6 或 R7 不与 T 连接,并且其条件是其中 Q 是氮,则 R6 或 R7 不与 Q 连接,且

[0058] 其中 R6 和 R7 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环,所构成的环可以任选地含有至多两个氧,并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代;

[0059] R8 和 R9 在每次出现时独立地是

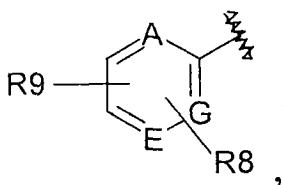
[0060] - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、-(C₁-C₇) 烷基、-CF₃、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂ 或 -S(O)₂N(R₁₂)₂;

[0061] 其中-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代;

[0062] R10 独立地是 - 氢;

[0063] R11 在每次出现时独立地是

[0064] - 氢；

[0065] 或者  其中 Z 形记号代表与式 I 中 R11 位连接的点；其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮，其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮；

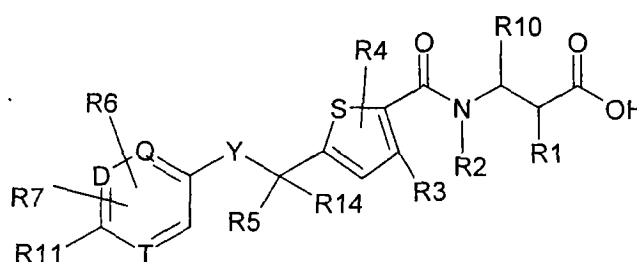
[0066] 不过其条件是其中 A 是氮，则 R8 或 R9 不与 A 连接，并且其条件是其中 G 是氮，则 R8 或 R9 不与 G 连接，并且其条件是其中 E 是氮，

[0067] 则 R8 或 R9 不与 E 连接；且

[0068] R12 在每次出现时独立地是 - 氢或 -(C₁-C₇) 烷基。

[0069] 在另一种优选的实施方案中，本发明提供式 Ib 结构的化合物：

[0070]



(Ib)

[0071] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0072] Y 是 -O-、-S- 或 -O-CH₂-；

[0073] Q、D 和 T 独立地代表碳或氮，其条件是 Q、D 和 T 中不多于两个是氮；

[0074] R1 是 - 氢或 -OH；

[0075] R2 是 - 氢；

[0076] R3 和 R4 是 - 氢；

[0077] R5 和 R14 独立地是

[0078] - 氢、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 炔基或-(C₈-C₁₂) 环炔基；

[0079] 其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 炔基或-(C₈-C₁₂) 环炔基各自任选地被一至三个卤素取代；

[0080] 其中任选地 R5 和 R14 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环，所构成的环可以任选地包括一或两条双键，并且任选地可以被至多三个卤素取代；

[0081] R6 和 R7 独立地是

[0082] - 氢、- 卤素、- 羟基、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₇) 环烷基或-(C₃-C₇) 杂环烷基，

[0083] 其中 -(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₂-C₇) 链烯基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₃-C₇) 环烷基或-(C₃-C₇) 杂环烷基各自任选地被一至三个卤素取代；

[0084] 不过其条件是其中 D 是氮, 则 R6 或 R7 不与 D 连接, 并且其条件是其中 T 是氮, 则 R6 或 R7 不与 T 连接, 并且其条件是其中 Q 是氮, 则 R6 或 R7 不与 Q 连接, 且

[0085] 其中 R6 和 R7 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环, 所构成的环可以任选地含有至多两个氧, 并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代;

[0086] R8 和 R9 在每次出现时独立地是

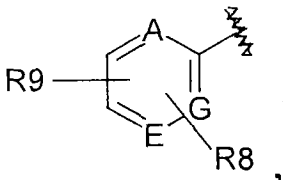
[0087] - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、-(C₁-C₇) 烷基、-CF₃、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂ 或 -S(O)₂N(R₁₂)₂;

[0088] 其中 -(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代;

[0089] R₁₀ 独立地是 - 氢;

[0090] R₁₁ 在每次出现时独立地是

[0091] - 氢;

[0092] 或者  其中 Z 形记号代表与式 I 中 R₁₁ 位连接的点;

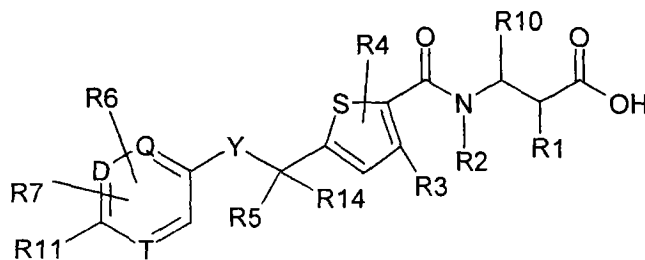
[0093] 其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮, 其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮;

[0094] 不过其条件是其中 A 是氮, 则 R8 或 R9 不与 A 连接, 并且其条件是其中 G 是氮, 则 R8 或 R9 不与 G 连接, 并且其条件是其中 E 是氮, 则 R8 或 R9 不与 E 连接; 且

[0095] R₁₂ 在每次出现时独立地是 - 氢或 -(C₁-C₇) 烷基。

[0096] 在另一种优选的实施方案中, 本发明提供式 Ic 结构化合物:

[0097]



(Ic)

[0098] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0099] Y 是 -O-、-S- 或 -O-CH₂-;

[0100] Q、D 和 T 是碳;

[0101] R₁ 是 - 氢;

[0102] R₂ 是 - 氢;

[0103] R₃ 和 R₄ 是 - 氢;

[0104] R₅ 是氢;

[0105] R₁₄ 是

[0106] -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基 -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯

基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基或 $-(C_8-C_{12})$ 环炔基；

[0107] 其中 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、

[0108] $-(C_2-C_{12})$ 链烯基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烯基、- 杂环烷基、- 杂环烷基 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基或 $-(C_8-C_{12})$ 环炔基各自任选地被一至三个卤素取代；

[0109] R6 和 R7 独立地是

[0110] - 氢、- 卤素、- 羟基、-CN、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基或 $-(C_3-C_7)$ 杂环烷基，

[0111] 其中 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基或 $-(C_3-C_7)$ 杂环烷基各自任选地被一至三个卤素取代；

[0112] 其中 R6 和 R7 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环，所构成的环可以任选地含有至多两个氧，并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代；

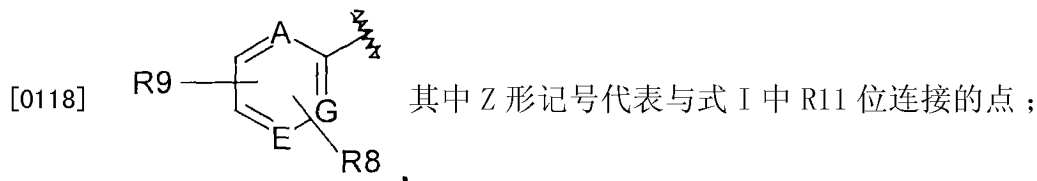
[0113] R8 和 R9 在每次出现时独立地是

[0114] - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{COOR}_{12}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})_2$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{12})_2$ ；

[0115] 其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个卤素取代；

[0116] R10 独立地是 - 氢；

[0117] R11 在每次出现时独立地是



[0119] 其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮，其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮；

[0120] 不过其条件是其中 A 是氮，则 R8 或 R9 不与 A 连接，并且其条件是其中 G 是氮，则 R8 或 R9 不与 G 连接，并且其条件是其中 E 是氮，则 R8 或 R9 不与 E 连接；且

[0121] R12 在每次出现时独立地是 - 氢或 $-(C_1-C_7)$ 烷基。

[0122] 提供本发明的其他实施方案，其中上述每种实施方案进一步如下列优选所述被细化。具体而言，每种下列优选独立地与每种上述实施方案组合，特定的组合提供另一种实施方案，其中该优选中所示变量按照该优选被细化。

[0123] 优选地，Y 是 -O-。优选地，Y 是 -S-。优选地，Y 是 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。优选地，Q、D、X 和 T 独立地代表碳。优选地，X 是碳，且 R11 与 X 连接。优选地，一个是氮。优选地，T 是氮。优选地，Q、D 和 T 中的两个是氮。

[0124] 优选地，R1 是 - 氢或 -OH。优选地，R1 是 - 氢。优选地，R1 是 -OH。优选地，R2 是 - 氢。优选地，R3 和 R4 是 - 氢。优选地，R3 是卤素，且 R4 是 - 氢。

[0125] 优选地，R5 是 $-(C_1-C_8)$ 烷基（任选地被 1 至 3 个卤素取代）。优选地，R5 是乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3- 甲基 - 丁基、戊基、己基、庚基、辛基、3,3- 二甲基丁基、2- 甲基丙基、4- 甲基戊基、2,2- 二甲基丙基、3,3,3- 三氟丙基或 4,4,4- 三氟丁基。优选地，R5

是异丙基、丁基、叔丁基、3-甲基-丁基、戊基、3,3-二甲基丁基、2-甲基丙基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、3-三氟丙基或4,4,4-三氟丁基。优选地,R5是异丙基、3-甲基-丁基、三氟丙基或4,4,4-三氟丁基。

[0126] 优选地,R5是 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。优选地,R5是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选地,R5是环丙基。优选地,R5是环丁基。优选地,R5是环戊基。优选地,R5是环己基。

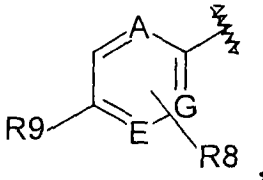
[0127] 优选地,R5是 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。优选地,R5是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基。优选地,R5是 $-(C_1-C_3)$ 烷基-环丙基。优选地,R5是 $-(C_1-C_3)$ 烷基-环丁基。优选地,R5是 $-(C_1-C_3)$ 烷基-环戊基。优选地,R5是 $-(C_1-C_3)$ 烷基-环己基。

[0128] 优选地,R5是 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R5是-环丙基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R5是-环丁基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R5是-环戊基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R5是-环己基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。

[0129] 优选地,R6是-H、-卤素、-羟基、羟基甲基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R6是-H、-卤素或 $-(C_1-C_3)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R6是-H、-卤素或 $-CH_3$ 。优选地,R6是-H。优选地,R6是氟、氯或溴。优选地,R6是 $-CH_3$ 。

[0130] 优选地,R7是-H、-卤素、-羟基、羟基甲基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R7是-H、-卤素或 $-(C_1-C_3)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R7是-H、-卤素或 $-CH_3$ 。优选地,R7是-H。优选地,R7是氟、氯或溴。优选地,R7是 $-CH_3$ 。

[0131] 优选地,R6和R7是-H。优选地,R6是卤素,且R7是-H。优选地,R6是-H,R7是 $-CH_3$ 。优选地,R6和R7是 $-CH_3$ 。优选地,R6和R7是 $-CH_3$,并且分别与D和T连接。

[0132] 优选地,R11是  其中Z形记号代表与式I中R11位连接的点;

其中A、G和E是碳。

[0133] 优选地,R8是-卤素、 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)或 $-(C_1-C_6)$ 烷氧基。优选地,R8是-H或-卤素。优选地,R8是-H。优选地,R9是 $-(C_1-C_6)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、三氟甲基、3-甲基-丁基、戊基、己基、3,3-二甲基丁基、2-甲基丙基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、3-三氟丙基或4-三氟丁基。优选地,R9是异丙基、叔丁基或三氟甲基。优选地,R8是-H,R9是异丙基、叔丁基或三氟甲基。

[0134] 优选地,R14是 $-(C_1-C_8)$ 烷基(任选地被1至3个卤素取代)。优选地,R14是乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3-甲基-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、3,3-二甲基丁基、2-甲基丙基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、3,3,3-三氟丙基或4,4,4-三氟丁基。优选地,R14是异丙基、丁基、叔丁基、3-甲基-丁基、戊基、3,3-二甲基丁基、2-甲基丙基、4-甲基戊基、2,2-二甲基丙基、3-三氟丙基或4,4,4-三氟丁基。优选地,R14是异丙基、3-甲基-丁

基、三氟丙基或 4,4,4-三氟丁基。

[0135] 优选地, R14 是 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。优选地, R14 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选地, R14 是环丙基。优选地, R14 是环丁基。优选地, R14 是环戊基。优选地, R14 是环己基。

[0136] 优选地, R14 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。优选地, R14 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-(C_3-C_6)$ 环烷基。优选地, R14 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 环丙基。优选地, R14 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 环丁基。优选地, R14 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 环戊基。优选地, R14 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 - 环己基。

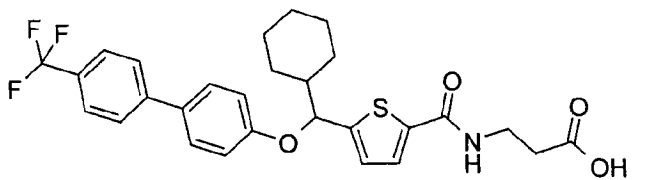
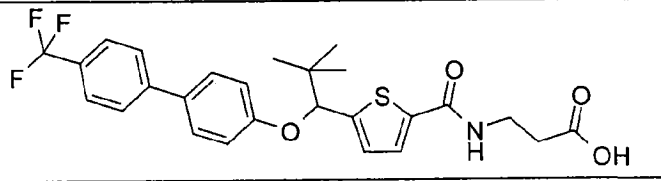
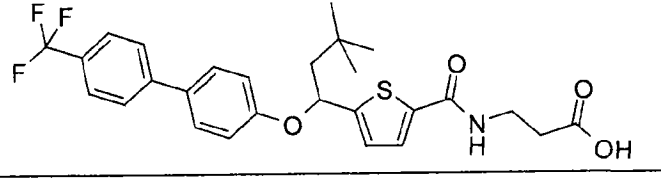
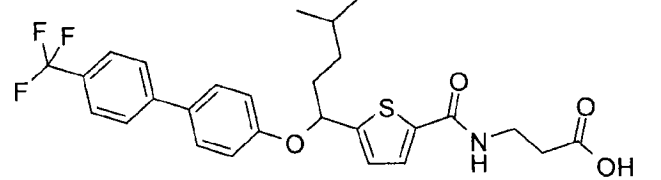
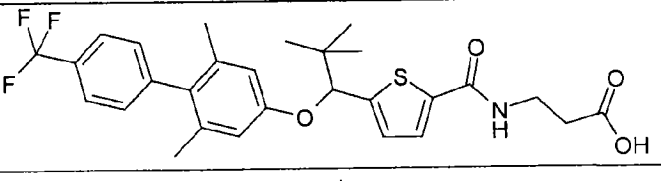
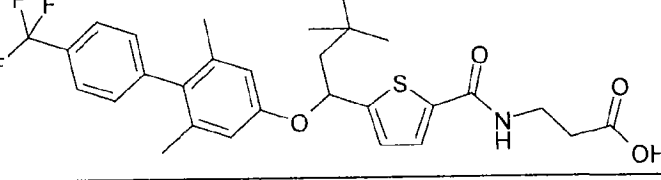
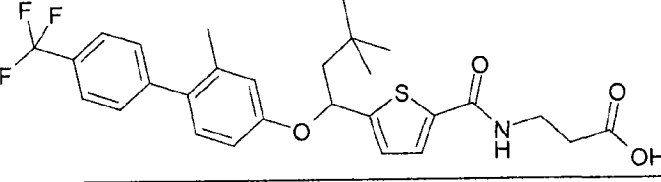
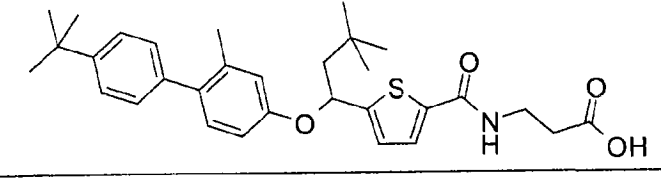
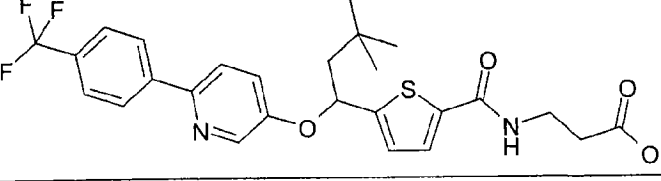
[0137] 优选地, R14 是 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (任选地被 1 至 3 个卤素取代)。优选地, R14 是 - 环丙基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (任选地被 1 至 3 个卤素取代)。优选地, R14 是 - 环丁基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (任选地被 1 至 3 个卤素取代)。优选地, R14 是 - 环戊基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (任选地被 1 至 3 个卤素取代)。优选地, R14 是 - 环己基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (任选地被 1 至 3 个卤素取代)。

[0138] 本发明的实施方案包括表 1 中由式 X1 至 X126 代表的化合物及其药学上可接受的盐。

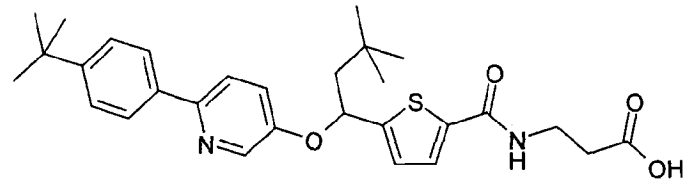
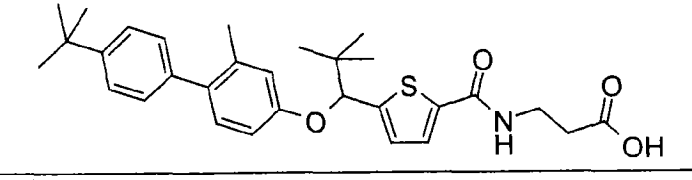
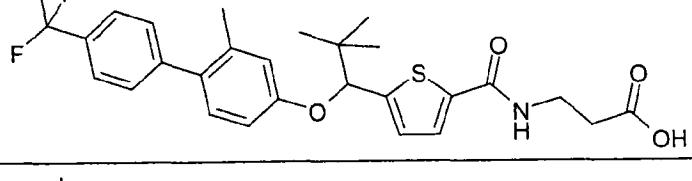
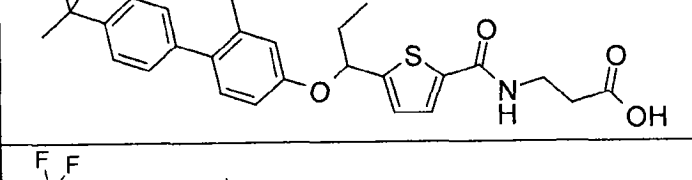
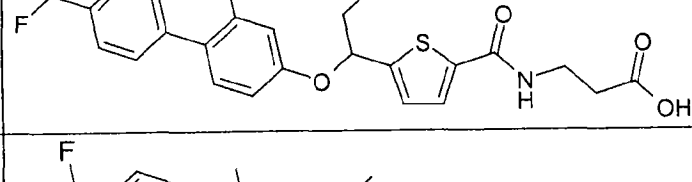
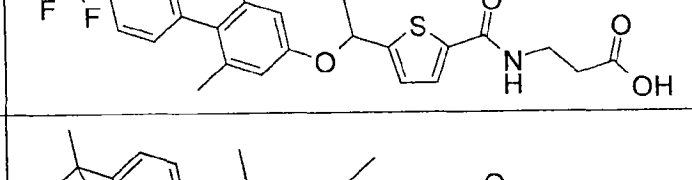
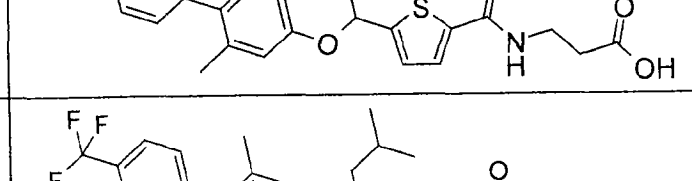
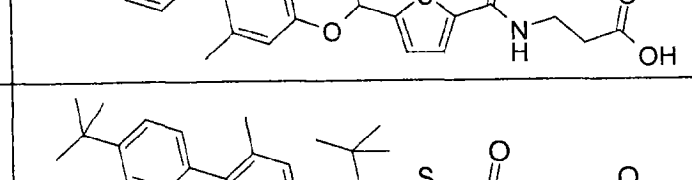
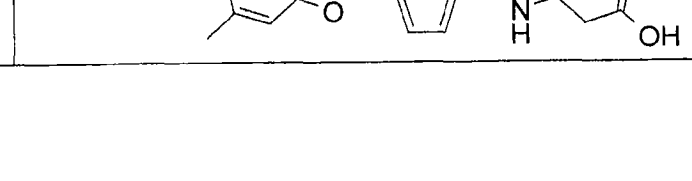
[0139] 表 1:

式	结构
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

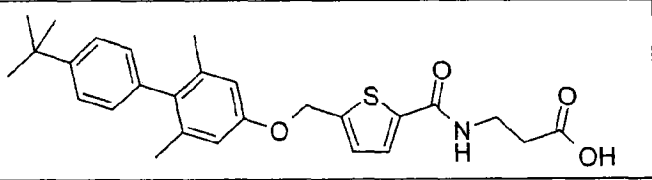
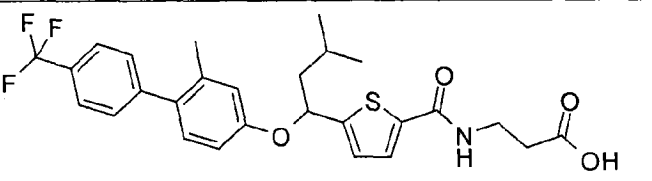
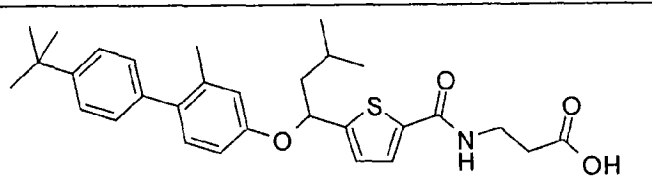
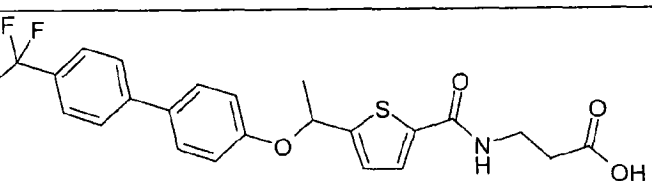
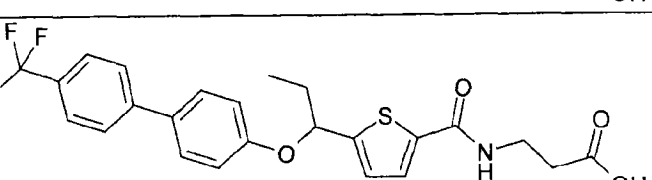
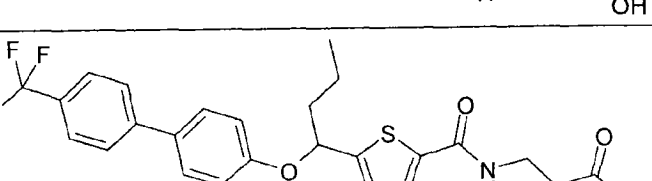
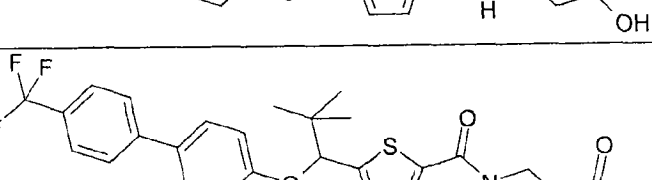
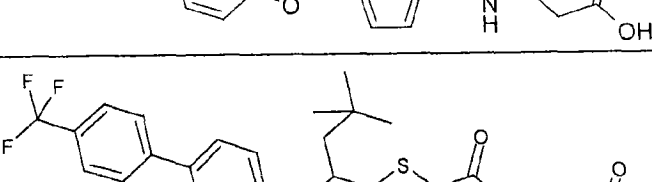
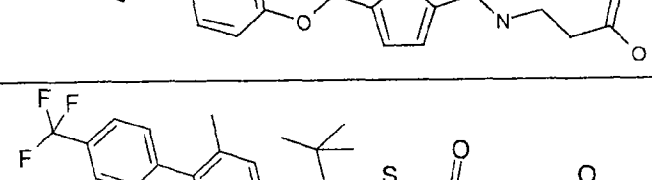
[0140]

X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	
X14	

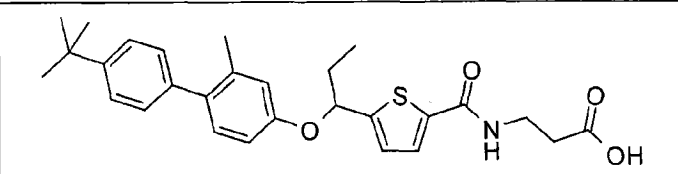
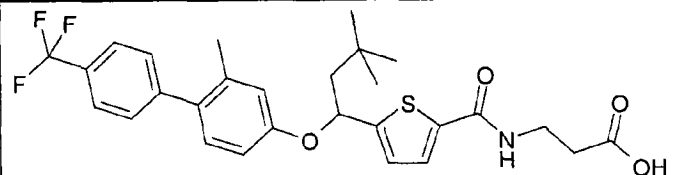
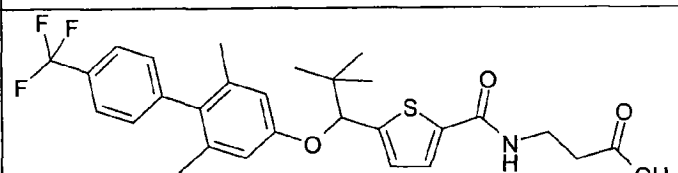
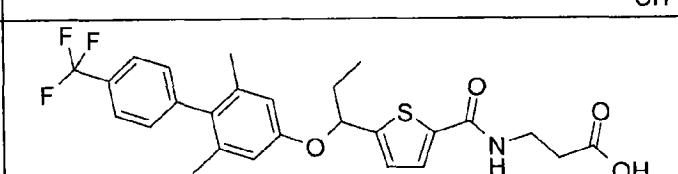
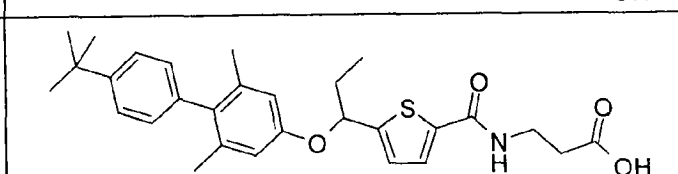
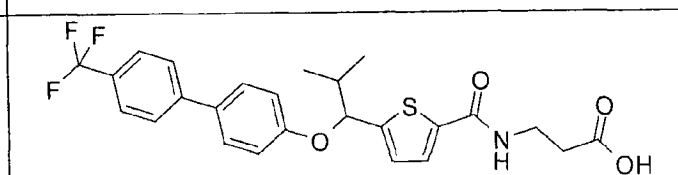
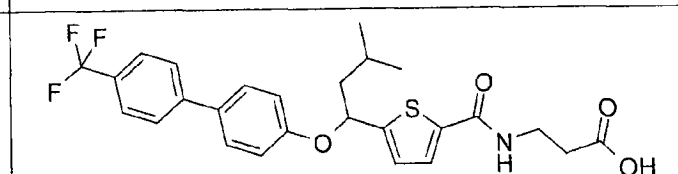
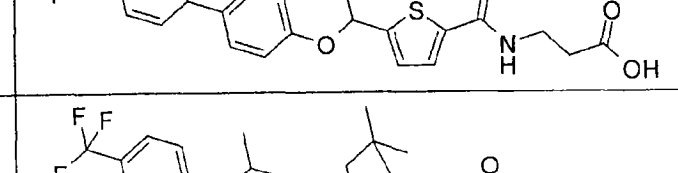
[0141]

X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	
X21	
X22	
X23	

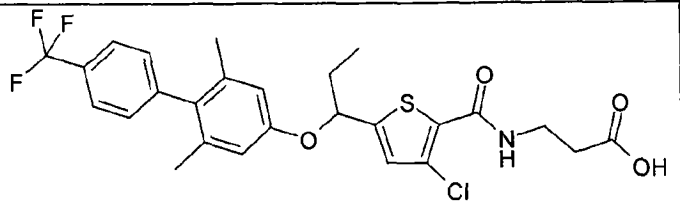
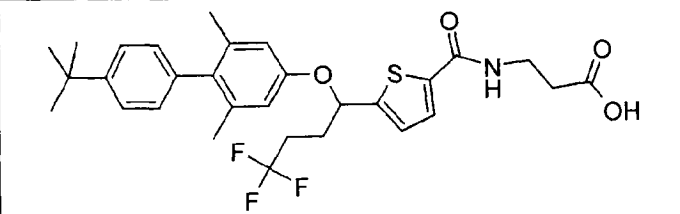
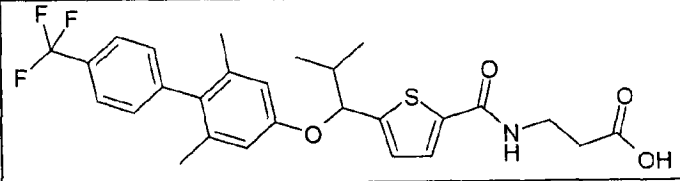
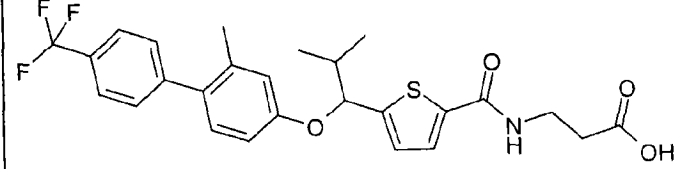
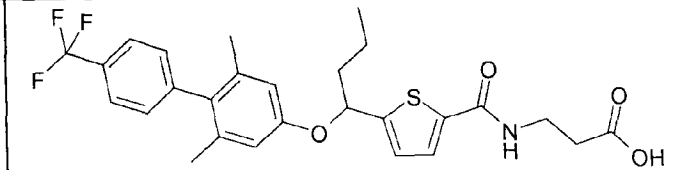
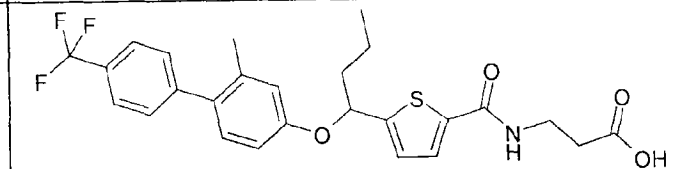
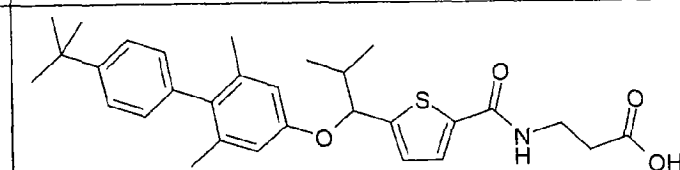
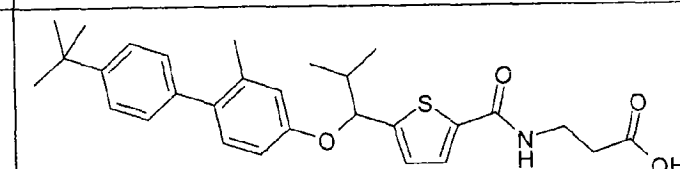
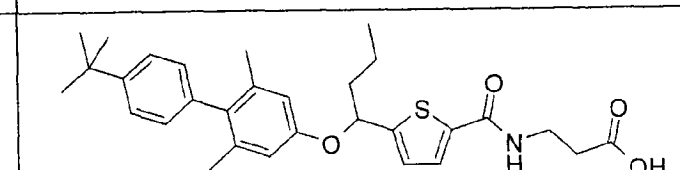
[0142]

X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X29	
X30	
X31	
X32	

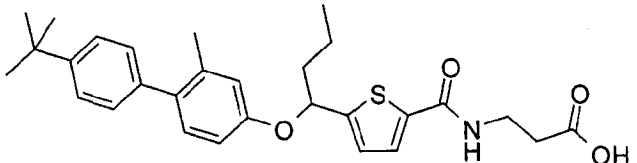
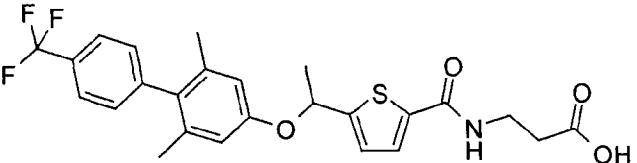
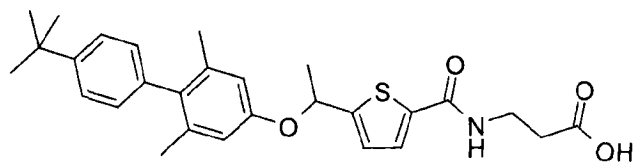
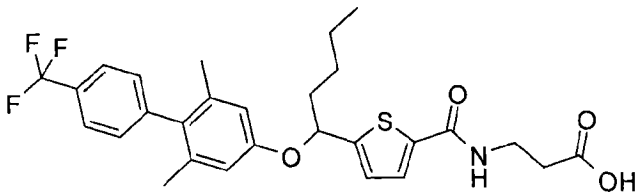
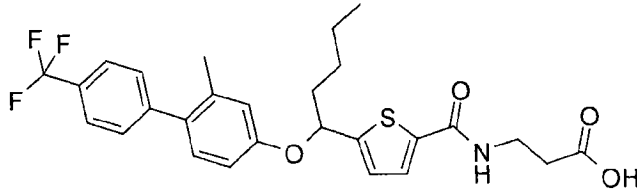
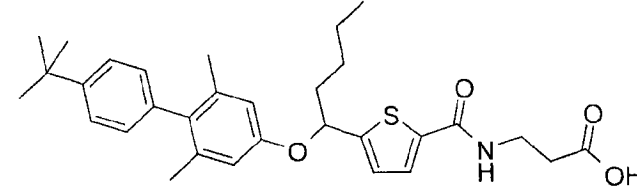
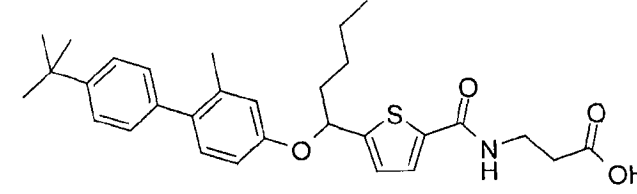
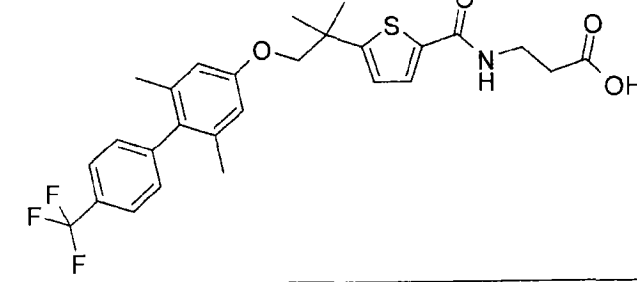
[0143]

X33	
X34	
X35	
X36	
X37	
X38	
X39	
X40	
X41	

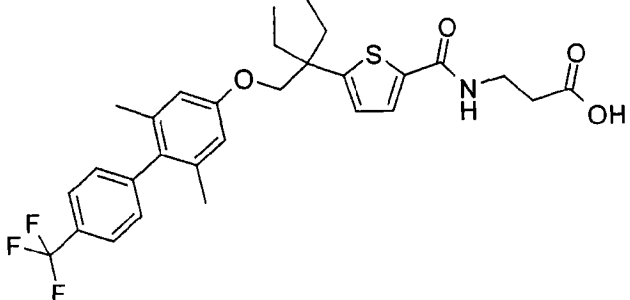
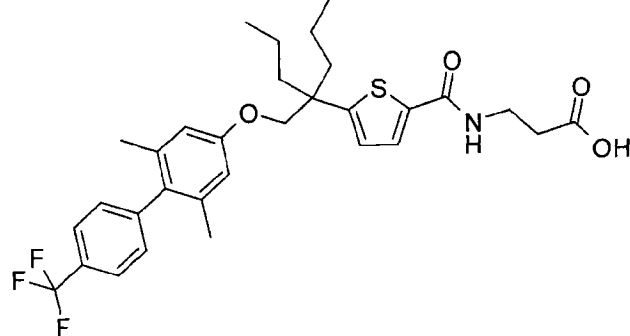
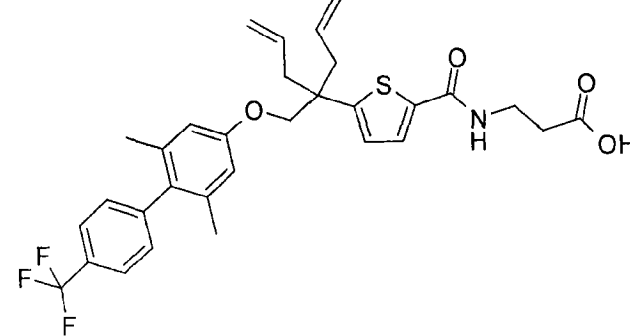
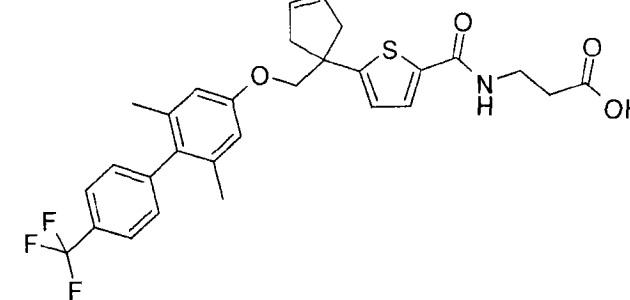
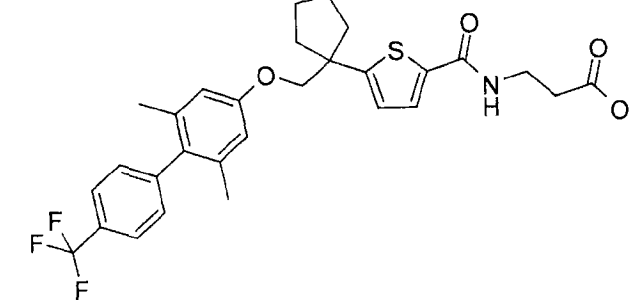
[0144]

X42	
X43	
X44	
X45	
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	

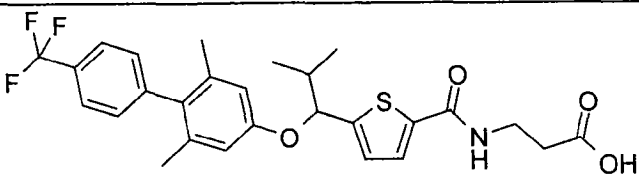
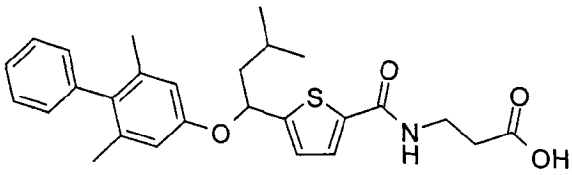
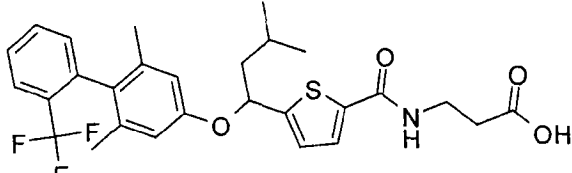
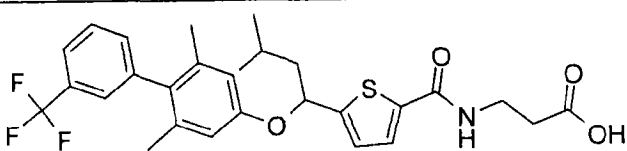
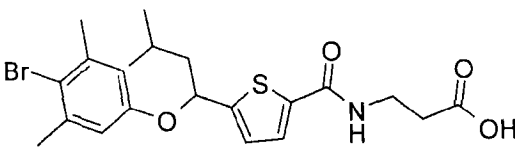
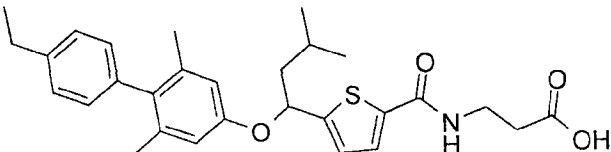
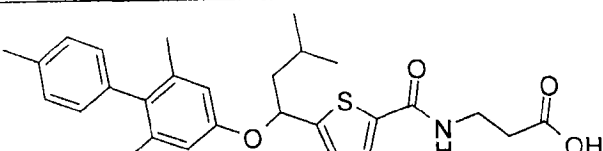
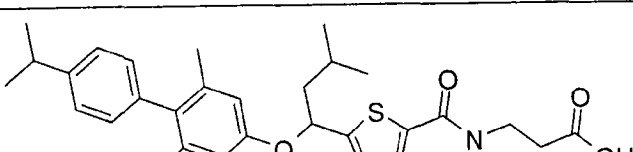
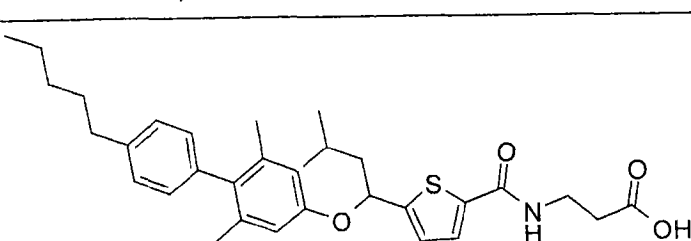
[0145]

X51	
X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	
X58	

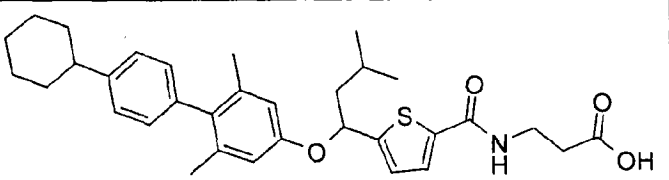
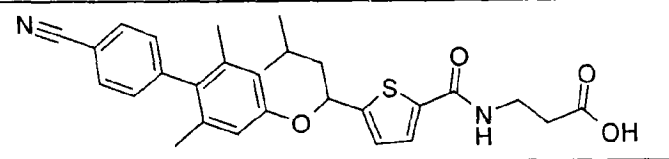
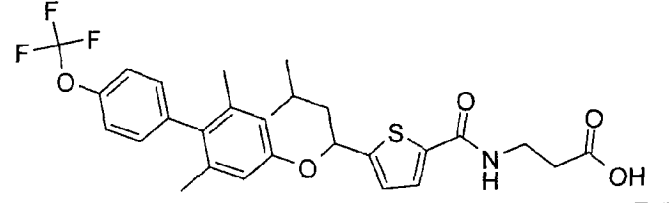
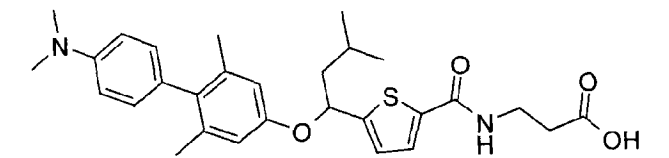
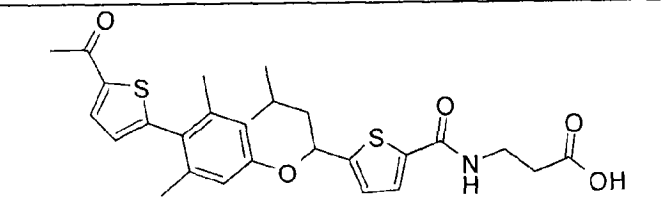
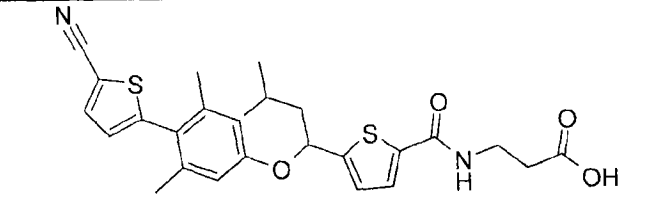
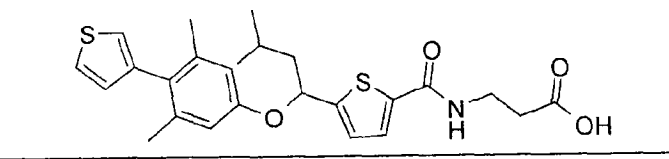
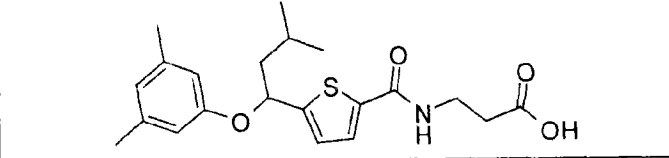
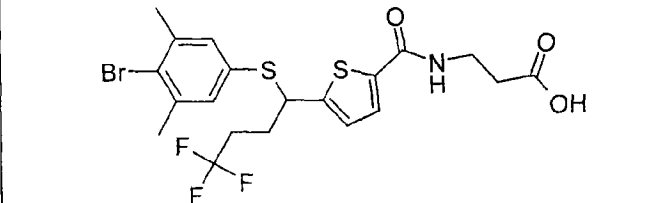
[0146]

X59	
X60	
X61	
X62	
X63	

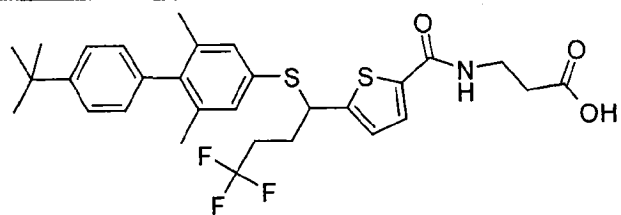
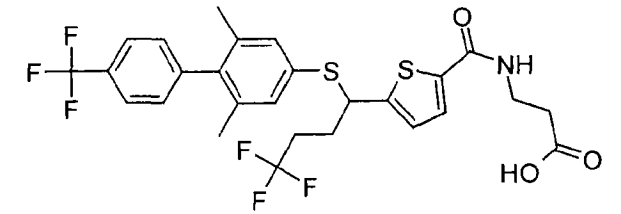
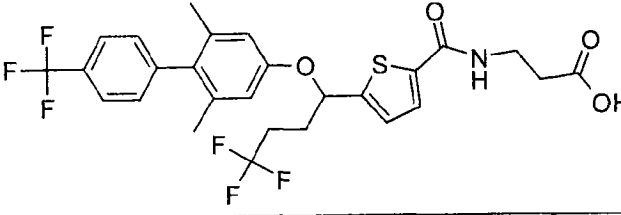
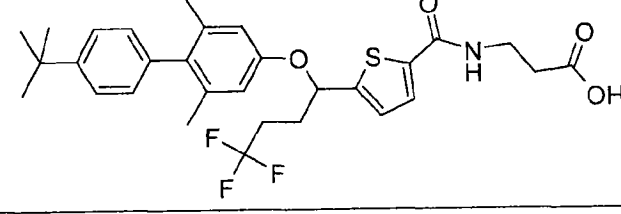
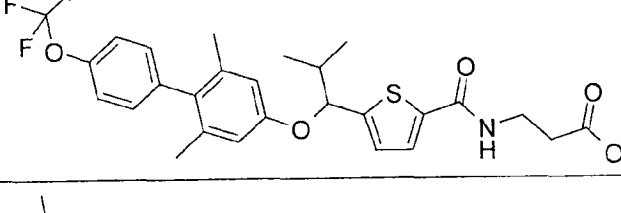
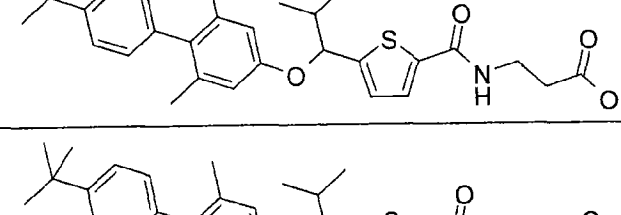
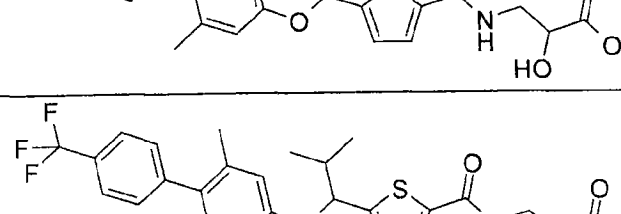
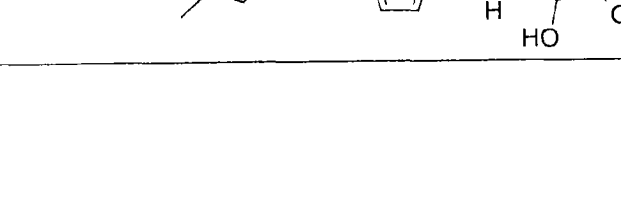
[0147]

X64	
X65	
X66	
X67	
X68	
X69	
X70	
X71	
X72	

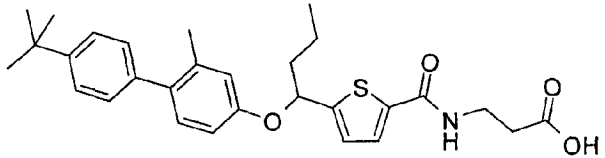
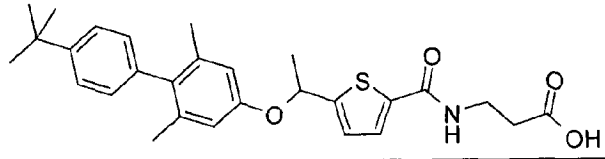
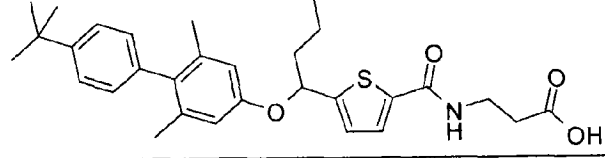
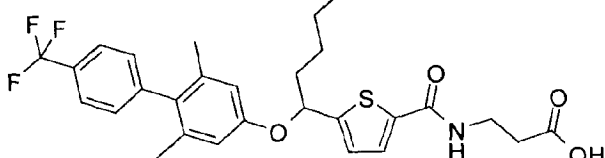
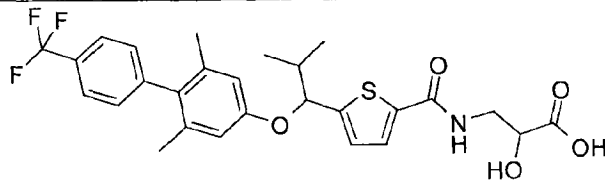
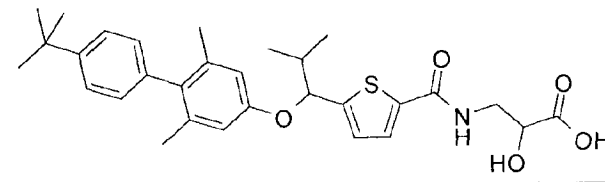
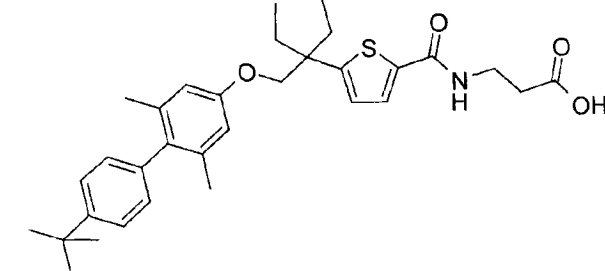
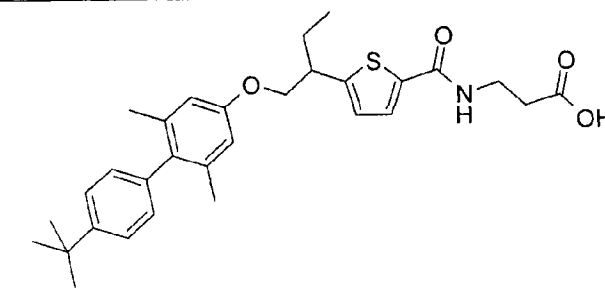
[0148]

X73	
X74	
X75	
X76	
X77	
X78	
X79	
X80	
X81	

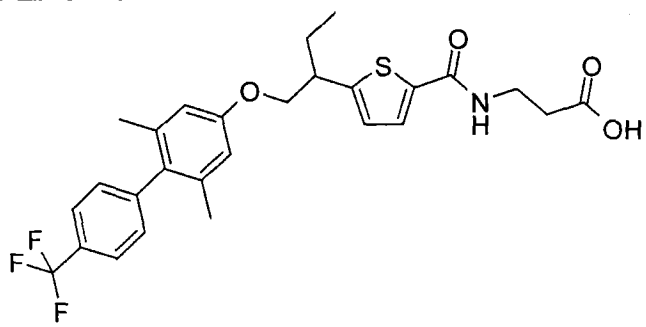
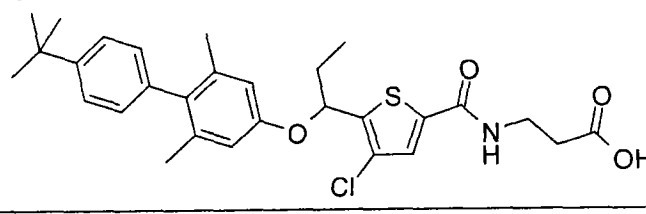
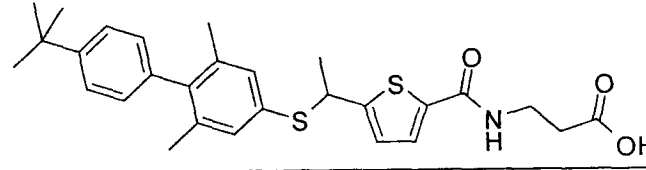
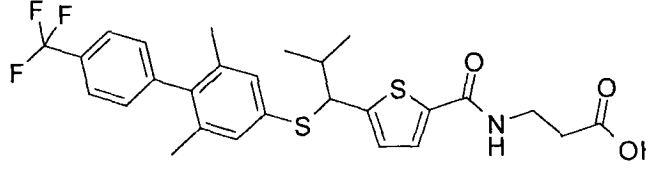
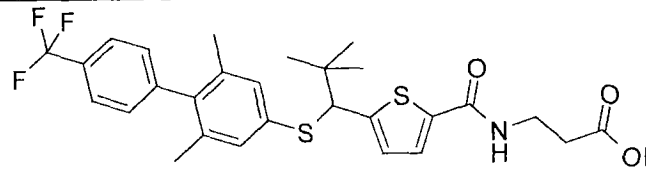
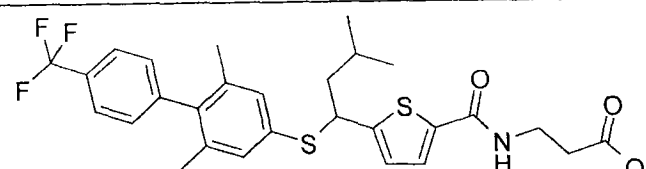
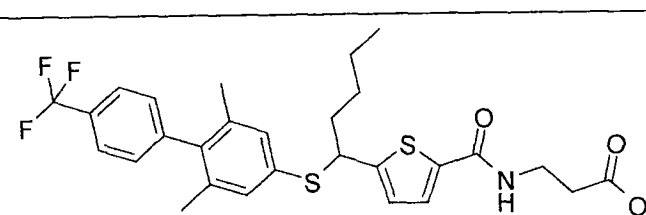
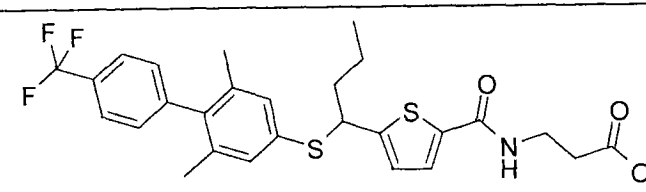
[0149]

X82	
X83	
X84	
X85	
X86	
X87	
X88	
X89	

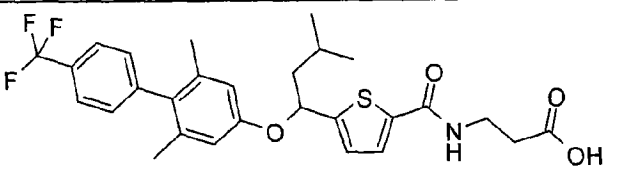
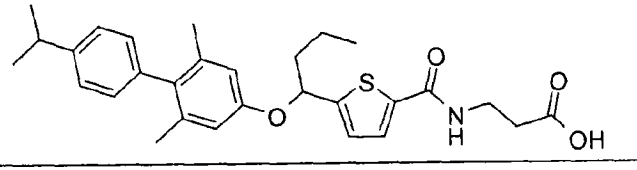
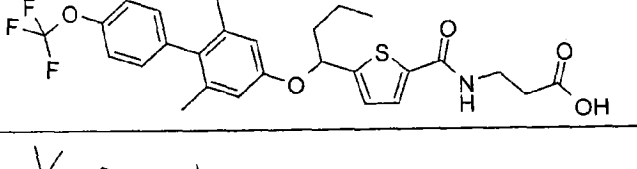
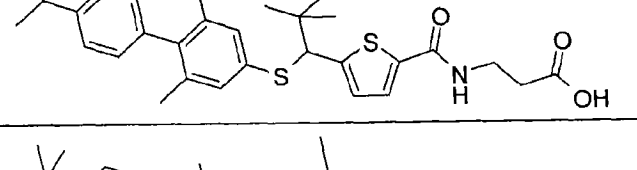
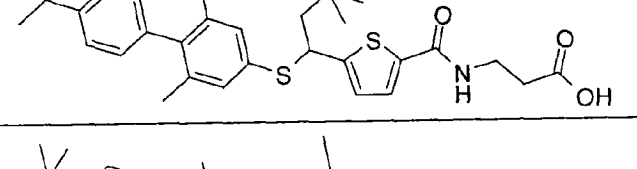
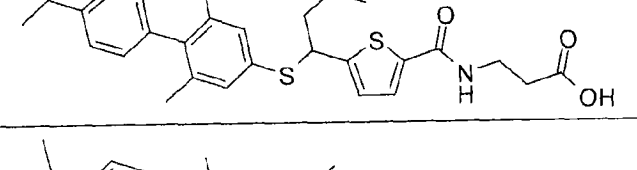
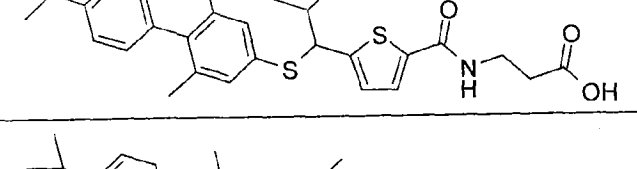
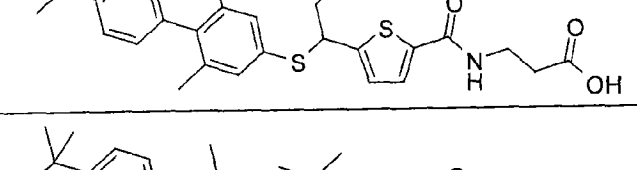
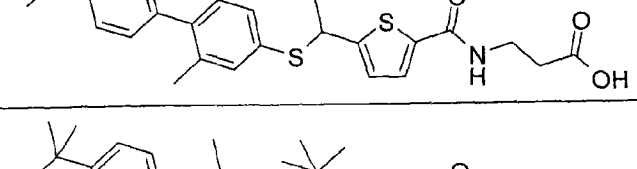
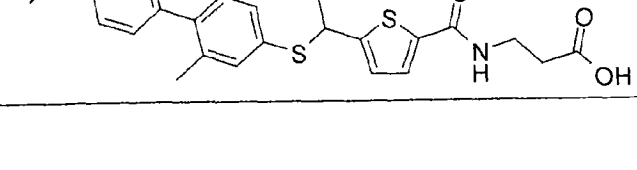
[0150]

X90	
X91	
X92	
X93	
X94	
X95	
X96	
X97	

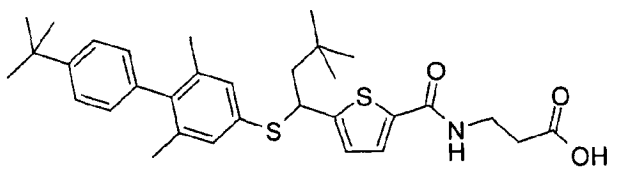
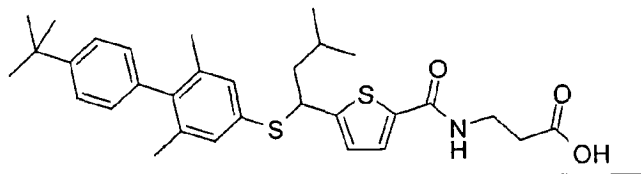
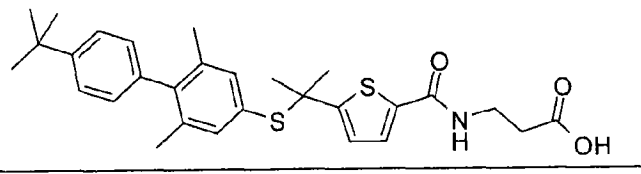
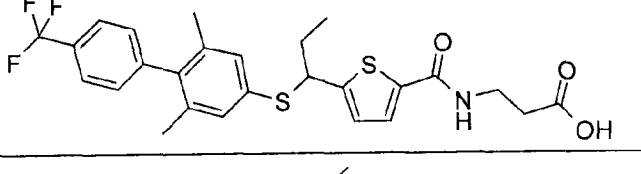
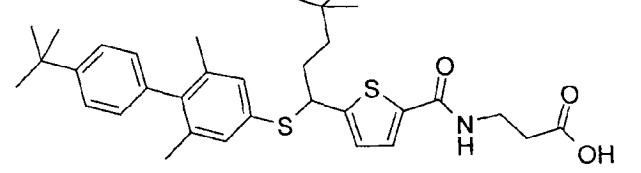
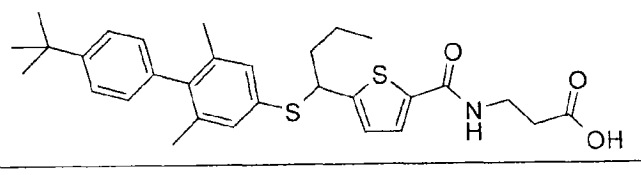
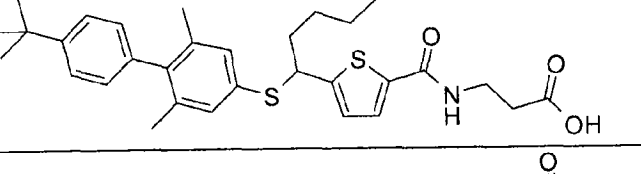
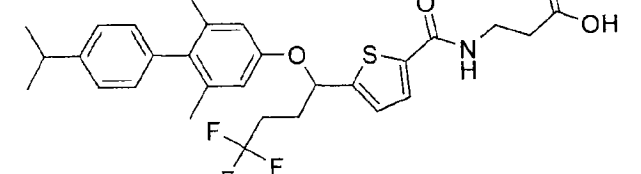
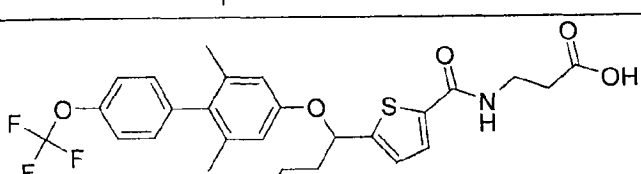
[0151]

X98	
X99	
X100	
X101	
X102	
X103	
X104	
X105	

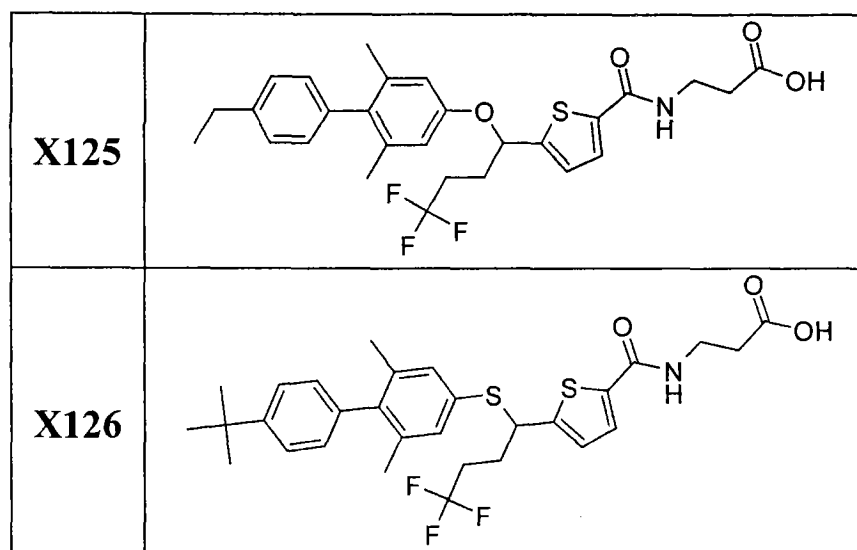
[0152]

X106	
X107	
X108	
X109	
X110	
X111	
X112	
X113	
X114	
X115	

[0153]

X116	
X117	
X118	
X119	
X120	
X121	
X122	
X123	
X124	

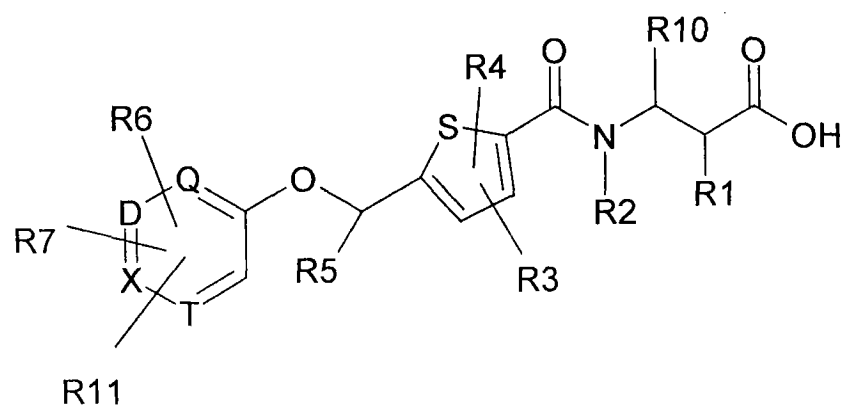
[0154]



[0155] 下文列举若干组优选的化合物。应该理解的是,每种列表可以与其他列表组合,生成其他组优选的实施方案。其他实施方案有:

[0156] 1. 式 (II) 化合物

[0157]

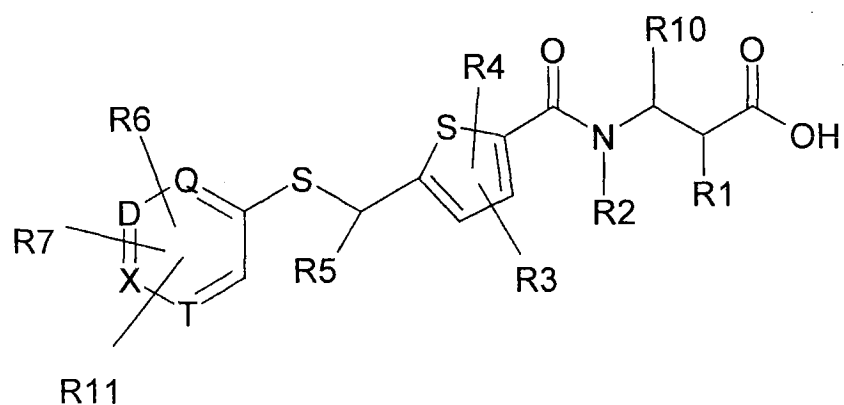


(II);

[0158] 或其药学上可接受的盐,其中 Q、D、X、T 和 R1-R14 是如本文所定义的。

[0159] 2. 式 (III) 化合物

[0160]

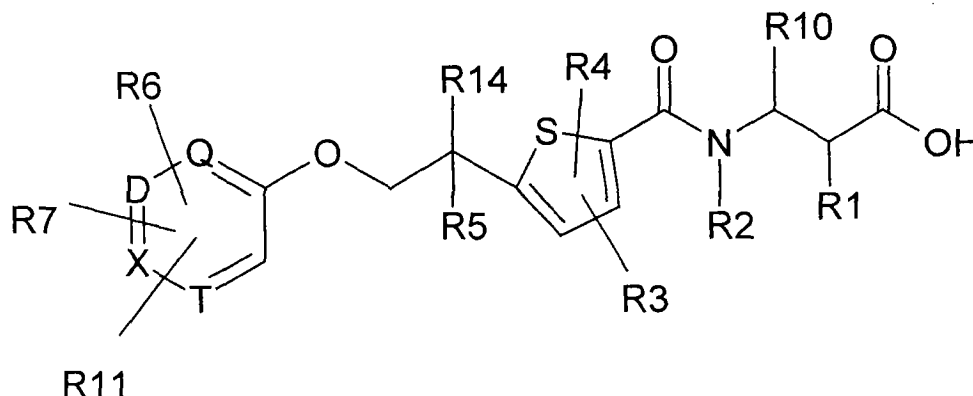


(III);

[0161] 或其药学上可接受的盐,其中 Q、D、X、T 和 R1-R14 是如本文所定义的。

[0162] 3. 式 (IV) 化合物

[0163]



(IV);

[0164] 或其药学上可接受的盐,其中 Q、D、X、T 和 R1-R14 是如本文所定义的。

[0165] 其他实施方案包括如下式 I-IV 化合物:

[0166] 4. 其中 Y 是 -O-。

[0167] 5. 其中 Y 是 -S-。

[0168] 6. 其中 Y 是 -O-CH₂-。

[0169] 7. 其中 R1 是 -氢、-OH 或 -卤素。

[0170] 8. 其中 R1 是氢。

[0171] 9. 其中 R1 是 -OH。

[0172] 10. 其中 R1 是卤素。

[0173] 11. 其中 R2 是 -氢或 -(C₁-C₃) 烷基。

[0174] 12. 其中 R2 是氢。

[0175] 13. 其中 R2 是 -(C₁-C₃) 烷基。

[0176] 14. 其中 R3 是 -氢、-卤素、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基。

[0177] 15. 其中 R3 是 -氢或 -卤素。

[0178] 16. 其中 R4 是 -氢、-卤素、-CN、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₁-C₇) 烷基或 -(C₂-C₇) 链烯基。

[0179] 17. 其中 R4 是 -氢或 -卤素。

[0180] 18. 其中 R5 和 R14 独立地是 -氢、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-苯基、-苯基-苯基-(C₁-C₁₂) 烷基、-苯基-(C₃-C₁₂) 环烷基、-芳基、-芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、-杂芳基、-杂芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、-杂环烷基、-杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、-杂芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-(C₈-C₁₂) 环炔基、-芳基-(C₂-C₁₂) 炔基、-杂芳基-(C₂-C₁₂) 炔基,其中 -(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₃-C₁₂) 环烷基、-苯基、-苯基-苯基-(C₁-C₁₂) 烷基、-苯基-(C₃-C₁₂) 环烷基、-芳基、-芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、-杂芳基、-杂芳基-(C₁-C₁₂) 烷基、-杂环烷基、-杂环烷基-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 链烯基、-(C₃-C₁₂) 环烯基、-芳基-(C₂-C₁₀) 链烯基、-杂

芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-(C₈-C₁₂)环炔基、-芳基-(C₂-C₁₂)炔基或-杂芳基-(C₂-C₁₂)炔基各自任选地被一至三个各自独立选自下组的取代基取代:-氢、-羟基、-氰基、-硝基、-卤代基、-氧代基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷基-COOR₁₂、-(C₁-C₇)烷氧基、-(C₃-C₇)环烷基、-芳氧基、-芳基、-芳基-(C₁-C₇)烷基、-杂芳基、-杂环烷基、-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;

[0181] 19. 其中 R₅ 和 R₁₄ 独立地是 -氢、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₃-C₁₂)环烷基、-苯基、-苯基-苯基-(C₁-C₁₂)烷基、-苯基-(C₃-C₁₂)环烷基、-芳基、-芳基-(C₁-C₁₂)烷基、-杂芳基、-杂芳基-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)链烯基、-(C₃-C₁₂)环烯基、-杂环烷基、-杂环烷基-(C₁-C₁₂)烷基、-芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-杂芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-(C₈-C₁₂)环炔基、-芳基-(C₂-C₁₂)炔基或-杂芳基-(C₂-C₁₂)炔基,其中任选地 R₅ 和 R₁₄ 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多四个卤素取代;

[0182] 20. 其中 R₅ 和 R₁₄ 独立地是 -(C₁-C₁₂)烷基、-(C₃-C₁₂)环烷基、-苯基、-苯基-苯基-(C₁-C₁₂)烷基、-苯基-(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₂-C₁₂)链烯基、-(C₃-C₁₂)环烯基、-杂环烷基、-杂环烷基-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)炔基或-(C₈-C₁₂)环炔基,其中任选地 R₅ 和 R₁₄ 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多四个卤素取代;

[0183] 21. 其中 R₅ 和 R₁₄ 独立地是 -(C₁-C₁₂)烷基、-(C₃-C₁₂)环烷基、-(C₂-C₁₂)链烯基、-(C₃-C₁₂)环烯基、-杂环烷基、-杂环烷基-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)炔基或-(C₈-C₁₂)环炔基,其中任选地 R₅ 和 R₁₄ 可以与它们所连接的原子构成四、五或六元环,所构成的环可以任选地包括一或两条双键,并且任选地可以被至多四个卤素取代;

[0184] 22. 其中 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地是 -氢、-卤素、-羟基、-CN、-(C₁-C₇)烷氧基、-(C₂-C₇)链烯基、-(C₁-C₇)烷基、-芳基、-杂芳基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)杂环烷基,其中 -(C₂-C₇)链烯基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷氧基、-芳基、-杂芳基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)杂环烷基各自任选地被一至三个独立选自下组的取代基取代:-氢、-羟基、-氰基、-硝基、-卤代基、-氧代基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷基-COOR₁₂、-(C₁-C₇)烷氧基、-(C₃-C₇)环烷基、-芳氧基、-芳基、-芳基-(C₁-C₇)烷基、-杂芳基、-杂环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂和-S(O)₂N(R₁₂)₂;不过其条件是其中 D 是氮,则 R₆ 或 R₇ 不与 D 连接,并且其条件是其中 T 是氮,则 R₆ 或 R₇ 不与 T 连接,并且其条件是其中 Q 是氮,则 R₆ 或 R₇ 不与 Q 连接,并且其条件是其中 X 是氮,则 R₆ 或 R₇ 不与 X 连接;并且其中 R₆ 和 R₇ 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环,所构成的环可以任选地含有至多两个氧,并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代。

[0185] 23. 其中 R₆ 和 R₇ 在每次出现时独立地是 -卤素、-羟基、-CN、-(C₁-C₇)烷氧基、-(C₂-C₇)链烯基、-(C₁-C₇)烷基、-芳基、-杂芳基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)杂环烷基,其中 -(C₂-C₇)链烯基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷氧基、-芳基、-杂芳基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)杂环烷基各自任选地被一至三个独立选自下列的取代基取代:-氢、-羟基、-氰基、-硝基、-卤代基、-氧代基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷基-COOR₁₂、-(C₁-C₇)烷

氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、- 杂环烷基、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{12}$ 、 $-OS(O)_2R_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2N(R_{12})_2$ ；不过其条件是其中 D 是氮，则 R6 或 R7 不与 D 连接，并且其条件是其中 T 是氮，则 R6 或 R7 不与 T 连接，并且其条件是其中 Q 是氮，则 R6 或 R7 不与 Q 连接，并且其条件是其中 X 是氮，则 R6 或 R7 不与 X 连接；并且其中 R6 和 R7 可以任选地与它们所连接的原子构成六元环，所构成的环可以任选地含有至多两个氧，并且进而所构成的环可以任选地被至多四个卤素取代。

[0186] 24. 其中 R6 和 R7 在每次出现时独立地是 - 氢、- 卤素、- 羟基、-CN、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基，其中 $-(C_2-C_7)$ 链烯基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、- 芳基、- 杂芳基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 杂环烷基，不过其条件是其中 D 是氮，则 R6 或 R7 不与 D 连接，并且其条件是其中 T 是氮，则 R6 或 R7 不与 T 连接，并且其条件是其中 Q 是氮，则 R6 或 R7 不与 Q 连接，并且其条件是其中 X 是氮，则 R6 或 R7 不与 X 连接。

[0187] 25. 其中 R8 和 R9 在每次出现时独立地是 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、 $-(C_1-C_7)$ 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、- 芳氧基各自任选地被一至三个独立选自下列的取代基取代：- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-COOR_{12}$ 、 $-(C_1-C_7)$ 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、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{12}$ 、 $-OS(O)_2R_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2N(R_{12})_2$ 。

[0188] 26. 其中 R8 和 R9 在每次出现时独立地是 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{12}$ 、 $-OS(O)_2R_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2N(R_{12})_2$ ；并且其中 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基各自任选地被一至三个独立选自下列的取代基取代：- 氢、- 羟基、- 氰基、- 硝基、- 卤代基、- 氧代基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基 $-COOR_{12}$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、- 杂环烷基、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{12}$ 、 $-OS(O)_2R_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2N(R_{12})_2$ 。

[0189] 27. 其中 R8 和 R9 在每次出现时独立地是 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、 $-(C_1-C_7)$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_7)$ 烷氧基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{12}$ 、 $-OS(O)_2R_{12}$ 、 $-N(R_{12})_2$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{12}$ 、 $-NR_{12}SO_2R_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-S(O)_2R_{12}$ 和 $-S(O)_2N(R_{12})_2$ 。

[0190] 28. 其中 R10 独立地是 - 氢、- 卤素、 $-(C_1-C_{12})$ 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、 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基、 $-(C_3-C_{12})$ 环烯基、- 芳基 $-(C_2-C_{10})$ 链烯基、- 杂芳基 $-(C_2-C_{10})$ 链烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-(C_8-C_{12})$ 环炔基、- 芳基 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、- 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、 $-(C_2-C_{12})$ 链烯基、 $-(C_3-C_{12})$ 环

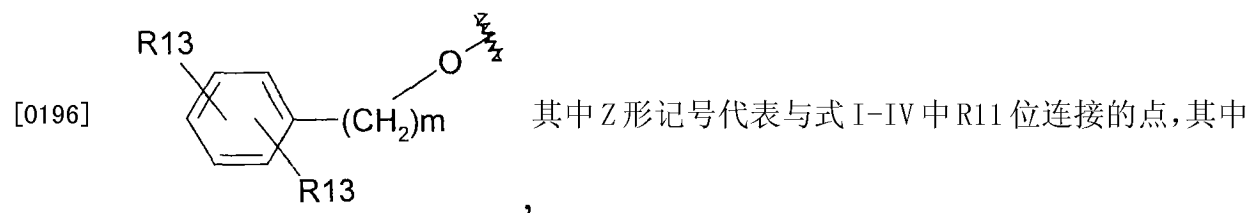
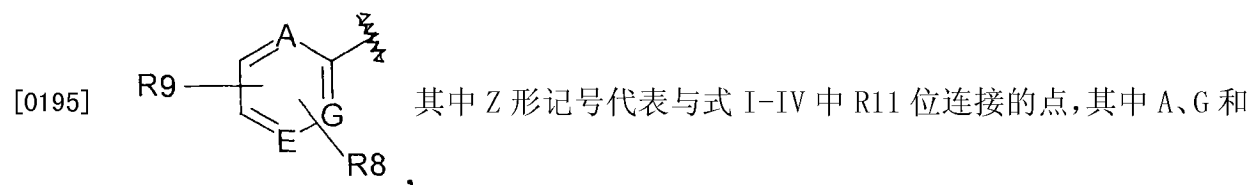
烯基、-芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-杂芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-(C₈-C₁₂)环炔基、-芳基-(C₂-C₁₂)炔基、-杂芳基-(C₂-C₁₂)炔基各自任选地被一至三个各自独立选自下列的取代基取代：-氢、-羟基、-氰基、-硝基、-卤代基、-氧代基、-(C₁-C₇)烷基、-(C₁-C₇)烷基-COOR₁₂、-(C₁-C₇)烷氧基、-(C₃-C₇)环烷基、-芳氧基、-芳基、-芳基-C₁-C₇烷基、-杂芳基、-杂环烷基、-C(O)R₁₂、-COOR₁₂、-OC(O)R₁₂、-OS(O)₂R₁₂、-N(R₁₂)₂、-NR₁₂C(O)R₁₂、-NR₁₂SO₂R₁₂、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、-S(O)₂R₁₂和-S(O)₂N(R₁₂)₂。

[0191] 29. 其中 R₁₀ 是 -氢、-卤素、-(C₁-C₁₂)烷基、-环烷基-(C₂-C₁₂)链烯基、-(C₃-C₁₂)环烯基、-芳基-(C₂-C₁₀)链烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-(C₈-C₁₂)环炔基。

[0192] 30. 其中 R₁₀ 是 -氢、-卤素、-(C₁-C₁₂)烷基。

[0193] 31. 其中 R₁₀ 是 -H。

[0194] 32. 其中 R₁₁ 在每次出现时独立地是 -H 或者



m 是整数 0、1、2 或 3, 若 m 是 0, 则 (CH₂)_m 是键, 不过其条件是其中 D 是氮, 则 R₁₁ 不与 D 连接, 并且其条件是其中 T 是氮, 则 R₁₁ 不与 T 连接, 并且其条件是其中 Q 是氮, 则 R₁₁ 不与 Q 连接, 并且其条件是其中 X 是氮, 则 R₁₁ 不与 X 连接;

[0197] 33. 其中 A、G 和 E 是碳。

[0198] 34. 其中 A、G 或 E 之一是氮。

[0199] 35. 其中 A、G 或 E 中的两个是氮。

[0200] 36. 其中 R₁₂ 在每次出现时独立地是 -氢、-(C₁-C₇)烷基。

[0201] 37. 其中 R₁₃ 在每次出现时独立地是 -氢、-卤素、-(C₁-C₇)烷基、-CF₃、-OCF₃、-(C₂-C₇)链烯基, 其中 -(C₁-C₇)烷基、-(C₂-C₇)链烯基各自任选地被独立选自下列的取代基取代一次: -CF₃、-OCF₃。

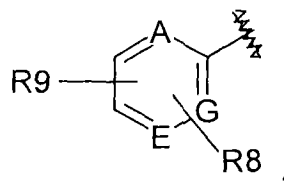
[0202] 38. 其中 Q、D、X 和 T 独立地代表碳或氮, 其条件是 Q、D、X 和 T 中不多于两个是氮。

[0203] 39. 其中 D、Q、X 和 T 是碳。

[0204] 40. 其中 X 是碳, 且 R₁₁ 与 X 连接。

[0205] 41. 其中 D 是碳, 且 R₁₁ 与 D 连接。

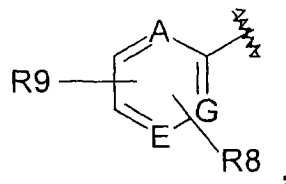
[0206] 42. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接, R11 选自



其中 Z 形记号代

表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮, 其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮。

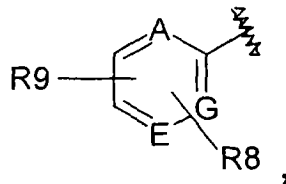
[0207] 43. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接和 R11 选自



其中 Z 形记号

代表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮, 其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮, 且 R8 和 R9 在每次出现时独立地选自 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、- (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、- 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。

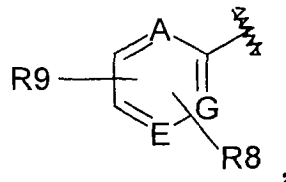
[0208] 44. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接和 R11 选自



其中 Z 形记号

代表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 独立地代表碳或氮, 其条件是 A、G 和 E 中不多于两个是氮, 且 R8 和 R9 在每次出现时独立地选自 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、- (C₁-C₇) 烷基、- (C₁-C₇) 烷氧基、- (C₃-C₇) 环烷基。

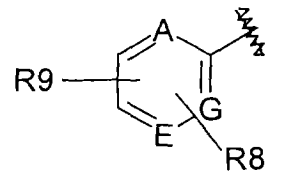
[0209] 45. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接和 R11 选自



其中 Z 形记号

代表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 是碳。

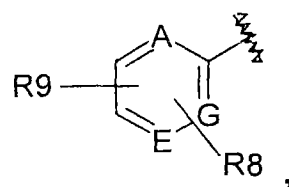
[0210] 46. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接和 R11 选自



其中 Z 形记号代

表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 是碳, 且 R8 和 R9 在每次出现时独立地选自 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、- (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、- 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。

[0211] 47. 其中 X 是碳, 且 R11 与 X 连接和 R11 选自



其中 Z 形记号代

表与式 I、II、III 或 IV 中 R11 位连接的点, 并且其中 A、G 和 E 是碳, 且 R8 和 R9 在每次出现时独立地选自 - 氢、- 羟基、-CN、- 硝基、- 卤代基、-(C₁-C₇) 烷基、-(C₁-C₇) 烷氧基、-(C₃-C₇) 环烷基。

[0212] 48. 其中 D、X、Q 或 T 之一是氮。

[0213] 49. 其中 D 是氮。

[0214] 50. 其中 X 是氮。

[0215] 51. 其中 Q 是氮。

[0216] 52. 其中 T 是氮。

[0217] 53. 其中 D、X、Q 和 T 中的两个是氮。

[0218] 54. 其中 D 和 T 是氮。

[0219] 55. 其中 Q 和 X 是氮。

[0220] 56. 其中 m 是 0、1、2 或 3。

[0221] 57. 其中 (CH₂)_m 是键。

[0222] 58. 其中 (CH₂)_m 是 -CH₂-。

[0223] 由于它们与高血糖素受体的相互作用, 这些化合物可用于治疗多种病症和障碍, 其中与高血糖素受体的相互作用是有益的。这些障碍和病症在本文中被定义为“糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍”。本领域技术人员能够通过高血糖素受体介导的信号传导在障碍的病理生理学中或者在对该障碍的内环境稳定响应中的牵涉程度来鉴定“糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍”。因而, 这些化合物可以用于例如预防、治疗或减轻内分泌系统、中枢神经系统、外周神经系统、心血管系统、肺系统和胃肠系统的疾病或病症或者有关症状或后遗症, 同时减少和 / 或消除一种或多种与当前治疗有关的有害的副作用。“糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍”包括但不限于糖尿病、高血糖、高胰岛素血、β 细胞静息、通过恢复一期响应提高 β 细胞功能、膳食性高血糖、预防细胞程序死亡、空腹葡萄糖受损 (IFG)、代谢综合征、低血糖、高 / 低血钾、正常化高血糖素水平、提高 LDL/HDL 比例、减少零食、进食障碍、体重减轻、多囊性卵巢综合征 (PCOS)、作为糖尿病后果的肥胖、潜伏性成人自体免疫性糖尿病 (LADA)、胰岛炎、胰岛移植、小儿糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病晚期并发症、微 / 巨蛋白尿、肾病、视网膜病、神经病、糖尿病性足部溃疡、由高血糖素施用引起的肠运动性减少、短肠综合征、抗腹泻、增加胃分泌、血流降低、勃起功能障碍、青光眼、手术后应激反应、改善由局部缺血后血流再灌注所导致的器官组织损伤、缺血性心脏损伤、心机能不全、充血性心力衰竭、中风、心肌梗塞、心律失常、过早死亡、抗细胞程序死亡、伤口愈合、葡萄糖耐量减低 (IGT)、胰岛素抵抗综合征、X 综合征、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血脂、血脂异常、高甘油三酯血、高脂蛋白血、高胆固醇血、动脉硬化 (包括动脉粥样硬化)、高血糖素瘤、急性胰腺炎、心血管疾病、高血压、心肥大、胃肠障碍、肥胖、作为肥胖后果的糖尿病、糖尿病性血脂异常等。

[0224] 另外, 本发明涉及式 I-IV 化合物或其药物盐: 用于抑制高血糖素受体; 用于抑制

哺乳动物高血糖素受体介导的细胞响应 ; 用于降低哺乳动物血糖水平 ; 用于治疗由过量高血糖素引起的疾病 ; 用于哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍 ; 和用于治疗糖尿病、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合。因而, 本发明的用途和方法涵盖式 I-IV 化合物的预防性和治疗性施用。

[0225] 本发明进一步涉及式 I-IV 化合物或其药物盐的用途 : 用于制造抑制高血糖素受体的药品 ; 用于制造抑制哺乳动物高血糖素受体介导的细胞响应的药品 ; 用于制造降低哺乳动物血糖水平的药品 ; 用于制造治疗由过量高血糖素引起的疾病的药品 ; 用于制造治疗哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍的药品 ; 和用于制造治疗糖尿病、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合的药品。

[0226] 本发明进一步提供 : 治疗哺乳动物由过量高血糖素所致病症的方法 ; 抑制哺乳动物高血糖素受体的方法 ; 抑制哺乳动物高血糖素受体介导的细胞响应的方法 ; 降低哺乳动物血糖水平的方法 ; 治疗哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍的方法 ; 治疗糖尿病、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合的方法, 包括对需要这类治疗的哺乳动物施用高血糖素受体 - 抑制量的式 I-IV 化合物或其药学上可接受的盐。

[0227] 本发明提供药物组合物, 包含式 I-IV 化合物或其药物盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0228] 另外, 本发明涉及药物组合物, 其包含式 I-IV 化合物或其药物盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂 : 适合用于抑制高血糖素受体 ; 适合用于抑制高血糖素受体介导的细胞响应 ; 适合用于降低哺乳动物血糖水平 ; 适合用于治疗哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍 ; 适合用于预防或治疗糖尿病、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合。

[0229] 本发明进一步涉及药物组合物的用途, 它包含式 I-IV 化合物或其药物盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂, 用于制造抑制高血糖素受体的药品 ; 用于制造抑制高血糖素受体介导的细胞响应的药品 ; 用于制造降低哺乳动物血糖水平的药品 ; 用于制造治疗哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍的药品 ; 和用于制造治疗糖尿病、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合的药品。

[0230] 本发明进一步提供治疗哺乳动物由过量高血糖素所致病症的方法, 包括对需要这类治疗的哺乳动物施用高血糖素受体 - 抑制量的药物组合物, 它包含式 I-IV 化合物或其药物盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0231] 本发明也提供 : 选择性降低哺乳动物血糖水平的方法 ; 抑制哺乳动物血糖过高的方法 ; 治疗哺乳动物糖尿病和其他高血糖素相关性代谢障碍的方法, 包括对需要这类治疗的哺乳动物施用高血糖素受体 - 抑制量的药物组合物, 它包含式 I-IV 化合物或其药物盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。此外, 式 I-IV 化合物可以作为诊断剂应用于鉴定患有高血糖素受体缺陷的患者, 作为一种疗法增加胃酸分泌和逆转由高血糖素施用引起的肠运动性过低。

[0232] 另外, 式 I-IV 化合物的药物组合物可以用于治疗或预防其中高血糖素受体活性具有有益效果的障碍或疾病。本发明进一步提供式 I-IV 的拮抗剂或反激动剂, 它是以与 GLP-1 受体亲和性相比具有更大的高血糖素受体亲和性为特征的。

[0233] 这些化合物有效降低空腹和餐后阶段的血液葡萄糖。在本发明的另一种实施方案中,这些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,这些化合物用于制备治疗 2 型糖尿病的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中,这些化合物用于制备延迟或预防 IGT 发展为 2 型糖尿病的药物组合物。在本发明的另一种实施方案中,这些化合物用于制备延迟或预防非胰岛素需求性 2 型糖尿病发展为胰岛素需求性 2 型糖尿病的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中,这些化合物用于制备治疗 1 型糖尿病的药物组合物。这类治疗在正常情况下伴有胰岛素疗法。在本发明的进一步实施方案中,这些化合物用于制备治疗肥胖的药物组合物。在本发明的进一步实施方案中,这些化合物用于制备治疗脂质代谢障碍的药物组合物。在本发明的另一种实施方案中,这些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,用这些化合物治疗患者组合有节食和 / 或锻炼。

[0234] 用在本文所述化合物、组合物和方法说明中的一般术语拥有它们的通常含义。遍及本申请,下列术语具有所示含义:

[0235] “GLP-1”表示高血糖素样肽 1。术语“高血糖素受体”表示一种或多种特异性地相互作用于高血糖素导致生物信号的受体。术语“GLP-1 受体”表示一种或多种特异性地相互作用于高血糖素样肽 1 导致生物信号的受体。

[0236] 术语“高血糖素受体拮抗剂”被定义为具有阻滞 cAMP 响应于高血糖素产生的能力的本发明化合物。术语“高血糖素受体反激动剂”被定义为具有抑制高血糖素受体组成活性的能力的本发明化合物。术语“选择性”拮抗剂或反激动剂表示与 GLP-1 受体亲和性相比具有更大高血糖素受体亲和性的化合物。

[0237] 在本文的通式中,一般化学术语具有它们的通常含义。例如:

[0238] “卤素”或“卤代基”表示氟、氯、溴和碘。

[0239] 术语“烷基”除非另有指示,表示直链或支链饱和构型的指定数量碳原子的那些烷基。“ (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,及其支链或异构的形式,并且任选地可以被一至三个卤素或者指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。“ (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、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基等,及其支链或异构的形式,并且任选地可以被一至三个卤素或者指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。“ (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,及其支链或异构的形式,并且任选地可以被一至三个卤素或者指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。“ (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,及其支链或异构的形式,并且任选地可以被一至三个卤素或者指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

[0240] 术语“ (C_3-C_{12}) 环烷基”表示饱和或部分饱和的碳环,含有一个或多个 3 至 12 个碳原子的环,通常 3 至 7 个碳原子,任选地被至多三个卤素取代。 (C_3-C_{12}) 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。“ (C_3-C_7) 环烷基”表示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、环庚基等,任选地被至多三个卤素取代。

[0241] 术语“ (C_1-C_7) 烷氧基”代表一至七个碳原子的烷基,通过氧桥连接,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,并且可以任选地被三个卤素或者

指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

[0242] 术语“(C₂-C₇) 链烯基”、“(C₂-C₁₀) 链烯基”、“(C₂-C₁₀) 烯烷基”、“(C₂-C₁₂) 链烯基”或“(C₂-C₁₂) 烯烷基”表示直链或支链构型的所示数量碳原子的烯链,具有至少一条碳-碳双键,它可以位于该链的任意点,例如乙烯基(ethenyl)、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙烯基(vinyl)、烷基、2-丁烯基等,并且可以任选地被一至三个卤素或者所示数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

[0243] 术语“(C₃-C₁₂) 环烯基”表示部分饱和的碳环,含有一个或多个 3 至 12 个碳原子的环,通常 3 至 7 个碳原子,任选地被至多三个卤素取代。

[0244] 术语“(C₂-C₁₂) 炔基”表示直链或支链构型的二至十二个碳原子的烯链,具有至少一条碳-碳叁键,它可以位于该链的任意点。炔基的实例是乙炔。如上所定义的炔基可以任选地被至多三个卤素或者所示数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

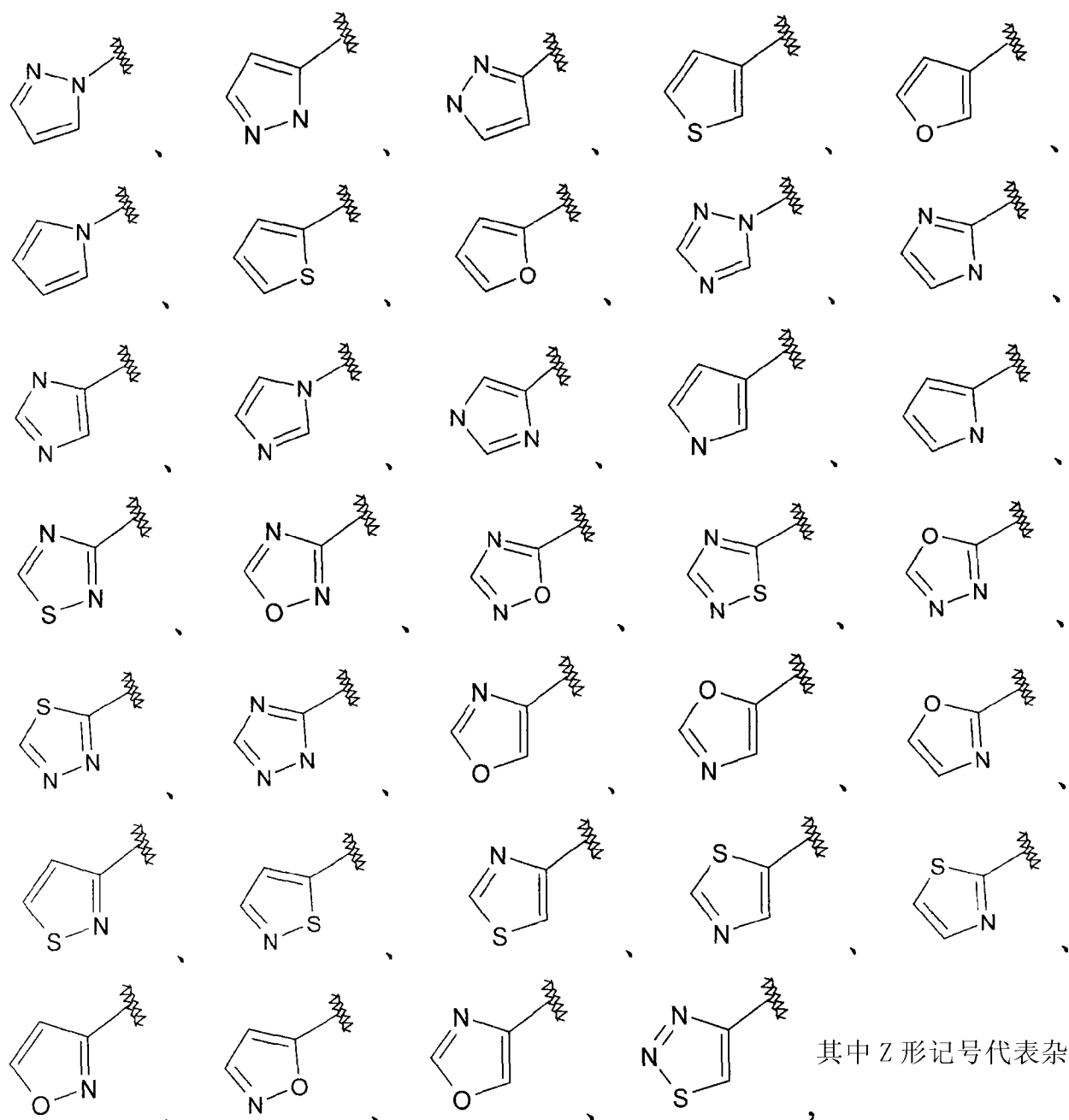
[0245] 术语“(C₈-C₁₂) 环炔基”表示含有一个或多个 8 至 12 个碳原子的环的碳环,具有至少一条碳-碳叁键,它可以位于该链或环的任意点,任选地被至多三个卤素取代。如上所定义环炔基可以任选地被至多三个卤素或者所示数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

[0246] 本文所用的术语“芳基”或“芳基”包括碳环芳族环系(例如苯基)、稠合多环芳族环系(例如萘基和蒽基)和与碳环非芳族环系稠合的芳族环系(例如 1,2,3,4-四氢萘基),它可以含有一个或多个稠合或非稠合的苯基环,并包括例如苯基、联苯、1-或 2-萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。另外,芳基可以是未取代的或者可以任选地被所示数量的如本文实施方案所述取代基所取代。

[0247] 术语“芳氧基”表示通过氧桥与母体分子连接的芳基。术语“芳氧基”包括但不限于通过氧桥与母体分子连接的碳环芳族环系(例如苯基)、稠合多环芳族环系(例如萘基和蒽基)和与碳环非芳族环系稠合的芳族环系(例如 1,2,3,4-四氢萘基),它可以含有一个或多个稠合或非稠合的苯基环,并包括例如苯基、联苯、1-或 2-萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基等。

[0248] 本文所用的术语“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 5 至 14 个碳原子的单环、二环或三环芳族环,含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子。如上所定义的“杂芳基”可以任选地被指定数量的如本文实施方案所述取代基所取代。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡啶基、噻吩基(本文也称为“硫杂苯基”)、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘌呤基、噌啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、喹啉、异噻唑基、异喹啉等。术语“杂芳基”也包括但不限于如下:

[0249]



芳基与母体分子连接的点。

[0250] 术语“芳基烷基”表示通过烷基与母体分子连接的芳基烷基，它可以进一步任选地被所示数量的如本文实施方案所述取代基所取代。同样，芳基杂烷基表示通过杂烷基与母体分子连接的芳基。

[0251] 术语“酰基”表示烷基羰基类。

[0252] 术语“杂环烷基”表示非芳族环，它含有一个或多个氧、氮或硫，包括 3 至 14 个碳原子的单环、二环或三环非芳族环，含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子。“ $-(C_3-C_7)$ 杂环烷基”表示非芳族环，它含有一个或多个氧、氮或硫，包括 3 至 7 个碳原子的单环、二环或三环非芳族环，含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子。

[0253] 本文所用的术语“任选被取代”意味着有关基团是未取代的或者被一个或多个所指定的取代基取代。当有关基团被一个以上取代基取代时，这些取代基可以是相同或不同

的。

[0254] 此外,在使用术语“独立地”、“独立地是”和“独立地选自”时,应当理解有关基团可以是相同或不同的。

[0255] 术语“患者”包括人和非人类动物,例如宠物(狗和猫等)和牲畜。牲畜是喂养供粮食生产的动物。反刍类或“反刍”动物是牲畜的实例,例如母牛、公牛、小母牛、steer、绵羊、水牛、野牛、山羊和羚羊。其他牲畜的实例包括猪和鸟类(家禽),例如鸡、鸭、火鸡和鹅。其他牲畜的实例包括在水产养殖中喂养的鱼、贝和甲壳动物。也包括用在粮食生产中的外来动物,例如短吻鳄、水牛和平胸鸟(例如鸬鹚、每周鸵或鸵鸟)。所要治疗的患者优选地是哺乳动物,特别是人类。

[0256] 术语“高血糖素受体介导的细胞响应”包括哺乳动物细胞对高血糖素刺激或高血糖素受体活性的各种响应。例如,“高血糖素受体介导的细胞响应”包括但不限于葡萄糖响应于高血糖素刺激或高血糖素受体活性而从肝或其他细胞中释放。本领域普通技术人员能够容易地鉴定其他由高血糖素受体活性介导的细胞响应,例如通过使细胞与有效剂量的高血糖素接触后,观察响应性细胞终点的变化。

[0257] 本文所用的术语“治疗”包括它们被普遍接受的含义,也就是对于患者的管理和护理,目的是预防、阻止、抑制、减轻、改善、延缓、终止、延迟或逆转本文所述疾病、障碍或病理条件的进展或严重性,包括症状或并发症的减轻或缓解,或者疾病、障碍或病症的愈合或消除。

[0258] “组合物”表示药物组合物,旨在涵盖药物产品,其包含包括式 I-IV 化合物的活性成分和构成载体的惰性成分。因此,本发明的药物组合物涵盖任意通过混合本发明化合物与药学上可接受的载体所制成的组合物。

[0259] 术语“适合的溶剂”表示任意惰性于进行中的反应的溶剂或溶剂混合物,足以使反应剂溶解,以提供在其中进行所需反应的介质。

[0260] 术语“单元剂型”表示物理上离散的单元,适合作为人类和其他非人类动物患者的单元剂量,每一单元含有预定量的活性成分,经过计算产生所需的治疗效果,以及适合的药物载体。

[0261] 某些上文定义的术语可以在结构式中出现一次以上,一旦有这样的出现,每一术语都应当彼此独立地被定义。

[0262] 本文所用的术语“立体异构体”表示由相同原子通过相同键键合所构成的化合物,但是具有不同的不可互换的三维结构。三维结构被称为构型。本文所用的术语“对映体”表示这样两种立体异构体,它们的分子是彼此的不可重叠镜像。术语“手性中心”表示连接四个不同基团的碳原子。本文所用的术语“非对映体”表示不是对映体的立体异构体。另外,在唯一一个手性中心上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“外消旋变体”表示等份对映体的混合物。

[0263] 本发明化合物可以是手性的,任意所分离的对映体、纯净或部分纯化的对映体或其外消旋混合物都旨在包括在本发明的范围内。此外,当分子中存在双键或者完全或部分饱和的环系或者一个以上具有有限旋转性的不对称中心或价键时,可以生成非对映体。任意所分离的非对映体、纯净或部分纯化的非对映体或其外消旋混合物都旨在包括在本发明的范围内。此外,有些本发明化合物可以存在不同的互变形式,化合物能够生成的任意互变

形式都旨在包括在本发明的范围内。因而,正如本领域技术人员所知,某些芳基可以存在互变形式。本发明也包括式 I-IV 化合物的互变体、对映体和其他立体异构体。这类变化都被预期在本发明范围之内。

[0264] 本文所用的术语“R”和“S”在有机化学中常用于表示手性中心的具体构型。术语“R”(右)表示当沿着键从手性碳向最低优先级基团观察时,手性中心的构型与基团优先级(最高到次低)呈顺时针关系。术语“S”(左)表示当沿着键从手性碳向最低优先级基团观察时,手性中心的构型与基团优先级(最高到次低)呈逆时针关系。基团的优先级基于它们的原子数(以原子数降低的顺序)。优先级的部分列表和立体化学的讨论参见“Nomenclature of Organic Compounds:Principles and Practice”,(J. H. Fletcher, 等人, eds., 1974) 第 103-120 页。

[0265] 标记“”表示向页面平面外伸出的价键。标记“”表示向页面平面后伸出的价键。标记“”表示立体化学未被定义的价键。

[0266] 式 I-IV 化合物当作为非对映体混合物存在时,可以分离为对映体的非对映体对,例如通过从适合的溶剂中分步结晶,例如甲醇或乙酸乙酯或其混合物。所得到的对映体对可以通过常规手段分离为个别的立体异构体,例如使用旋光活性酸作为拆分剂。或者,式 I-IV 化合物的任意对映体可以通过立体特异性合成得到,使用已知构型的光学纯的原料或试剂,或者通过对映选择性合成。

[0267] 本文所用的术语“对映体富集”表示一种对映体的量比另一种增加。表达所实现的对映体富集的适宜方法是对映体过量的概念,或者“ee”,其可利用下列方程进行计算:

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

[0268]

[0269] 其中 E^1 是第一种对映体的量, E^2 是第二种对映体的量。因而,如果两种对映体的初始比例为 50 : 50,例如在外消旋混合物中,并且实现了足以产生最终 70 : 30 比例的对映体富集,那么关于第一种对映体的 ee 为 40%。不过,如果最终比例为 90 : 10,关于第一种对映体的 ee 为 80%。大于 90% 的 ee 是优选的,大于 95% 的 ee 是最优选的,大于 99% 的 ee 是最尤其优选的。本领域普通技术人员利用标准技术和方法容易测定对映体富集,例如气相色谱或手性柱高效液相色谱。进行对映体对分离所必需的适当的手性柱、洗脱剂和条件的选择完全在本领域普通技术人员的知识范围内。另外,本领域普通技术人员采用熟知的技术和方法可以制备式 I-IV 化合物的具体立体异构体和对映体,例如由 J. Jacques, 等人, “Enantiomers, Racemates, and Resolutions,” John Wiley and Sons, Inc., 1981, 和 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds,” (Wiley-Interscience 1994) 和 1998 年 4 月 29 日公布的欧洲专利申请 No. EP-A-838448 所公开的那些。拆分的实例包括重结晶技术或手性色谱。

[0270] 一般而言,术语“药物”在用作形容词时表示基本上对活生物体无毒。例如,本文所用的术语“药物盐”表示式 I-IV 化合物的盐,它们基本上对活生物体无毒。例如参见 Berge, S. M., Bighley, L. D., 和 Monkhouse, D. C., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 66 : 1, 1977。本发明也涵盖这些化合物的药学上可接受的盐。这类盐包括药学上可接受的酸加成盐、药学上可接受的金属盐、铵和烷基化铵盐。作为药学上可接受的酸加成盐也包括这些化合物能够生成的任意水合物。此外,药学上可接受的盐包含碱性氨基酸盐,例如赖氨酸、精

氨酸和鸟氨酸。典型的药物盐包括式 I-IV 化合物与无机或有机酸或碱反应所制备的那些盐。这类盐分别被称为酸加成盐或碱加成盐。这些药物盐经常具有比衍生它们的化合物提高了的溶解性特征,因而经常更适合于配制成液体或乳浊液。

[0271] 术语“酸加成盐”表示式 I-IV 化合物与无机或有机酸反应所制备的式 I-IV 化合物的盐。关于药物酸加成盐的示例,参见例如 Berge, S. M., Bighley, L. D., 和 Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977。由于本发明化合物可能是碱性的,它们因此与任意数量的无机或有机酸反应生成药物酸加成盐。

[0272] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物而得到。在替代方式中,可以将游离碱溶于含有适当的酸的适合的溶剂,再蒸发溶剂分离盐或者以其他方式分离盐和溶剂。

[0273] 常用于生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,和有机酸,例如对-甲苯磺酸、乙磺酸、甲磺酸、草酸、对-溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸等。优选的药物酸加成盐是与无机酸生成的那些,例如盐酸、氢溴酸和硫酸,和与有机酸生成的那些,例如马来酸、酒石酸和甲磺酸。这类药理学上可接受的盐的实例是硫酸盐、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、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。

[0274] 技术人员将领会到,有些式 I-IV 化合物可以是酸性的,因此与任意数量的无机或有机碱反应生成药物碱加成盐。术语“碱加成盐”表示式 I、II 或 III 化合物与无机或有机碱反应所制备的式 I-IV 化合物的盐。关于药物碱加成盐的示例,参见例如 Berge, S. M., Bighley, L. D., 和 Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977。常用于生成药物碱加成盐的碱是无机碱,例如铵或者碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等。这类可用于制备本发明盐的碱因而包括氢氧化钠、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。药物碱加成盐的实例是式 I-IV 化合物的铵、锂、钾、钠、钙、镁、甲基氨基、二乙基氨基、亚乙基二氨基、环己基氨基和乙醇氨基的盐等。钾和钠盐形式是特别优选的。本发明也涉及式 I-IV 化合物的药物碱加成盐。

[0275] 本发明的药物盐通常是如下生成的,使式 I-IV 化合物与等摩尔量或过量的酸或碱反应。一般将反应剂合并并在互溶剂中,例如二乙醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、苯等用于酸加成盐,或者水、醇或氯代溶剂、例如二氯甲烷用于碱加成盐。盐在正常情况下在约一小时至约十天内从溶液中沉淀出来,可以过滤或者通过其他常规方法分离。

[0276] 应当认识到,构成本发明任意盐的一部分的特定的相反离子不是关键属性,只要该盐作为整体是药理学上可接受的,并且只要该相反离子不对该盐作为整体的不可取性质作出贡献。

[0277] 利用本领域技术人员熟知的方法,本发明化合物可以与标准的低分子量溶剂生成溶剂化物。这类溶剂化物也涵盖在本发明的范围内。

[0278] 本发明也涵盖这些化合物的前体药物,它们在施用后经历代谢过程的化学转化作

用,然后变为药理活性物质。一般而言,这类前体药物将是这些化合物的功能衍生物,它们容易在体内转化为本发明化合物。适合的前体药物衍生物的常规选择和制备方法被描述在例如“Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 中。

[0279] 在本发明的进一方面,这些化合物以任意适合的比例与一种或多种其他活性物质联合施用。这类其他活性物质可以例如选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、糖尿病所致或与糖尿病有关的并发症的治疗剂和肥胖所致或与肥胖有关的并发症与障碍的治疗剂。下文列举若干组组合。应该理解的是,每种所提到的成分可以与其他所提到的成分组合创建另外的组合。

[0280] 因而,在进一步的本发明实施方案中,这些化合物可以与一种或多种抗糖尿病剂联合施用。

[0281] 适合的抗糖尿病剂包括胰岛素、胰岛素类似物与衍生物,例如公开在下列文献中的那些:EP 792290 (Novo Nordisk A/S), 例如 N^εB29-十四烷酰 des(B30) 人胰岛素; EP 214826 和 EP 705275 (Novo Nordisk A/S), 例如 Asp^{B28} 人胰岛素; US 5,504,188 (Eli Lilly), 例如 Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素, EP 368187 (Aventis), 例如 **Lantus®**, 它们都引用在此作为参考文献; GLP-1 和 GLP-1 衍生物, 例如公开在 WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S) 中的那些, 其被引用在此作为参考文献, 以及口服有效的降血糖剂。

[0282] 口服有效的降血糖剂优选地包含咪唑啉类; 磺酰脲类; 双胍类; 氯茴苯酸类; 噻二唑烷二酮类; 噻唑烷二酮类; 胰岛素致敏剂; 胰岛素促分泌素例如格列美脲; α-糖苷酶抑制剂; 作用于 β 细胞的 ATP 依赖型钾通道的药物, 例如钾通道开放剂, 例如公开在 WO 97/26265、WO 99/03861 和 WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) 中的那些, 它们被引用在此作为参考文献; 或 mitiglinide; 或钾通道阻滞剂, 例如 BTS-67582、纳格列奈; 胰高血糖素拮抗剂, 例如公开在 WO 99/01423 和 WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S 和 Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中的那些, 它们被引用在此作为参考文献; GLP-1 激动剂; DPP-IV (二肽基肽酶-IV) 抑制剂; PTP 酶 (蛋白质酪氨酸磷酸酶) 抑制剂; 参与糖异生和 / 或糖原分解调节的肝酶抑制剂; 葡萄糖摄取调制剂; 葡萄糖激酶 (GK) 激活剂例如在 WO 00/58293、WO 01/44216、WO 01/83465、WO 01/83478、WO 01/85706、WO 01/85707、和 WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) 中公开的那些, 或在 WO 03/00262、WO 03/00267 和 WO 03/15774 (AstraZeneca) 中公开的那些, 此处引用作为参考; GSK-3 (糖原合成激酶-3) 抑制剂; 改变脂质代谢的化合物, 例如抗血脂剂例如 HMG CoA 抑制剂 (他汀类); 降低食物摄取的化合物; 包括 PPAR-α、PPAR-β、PPAR-γ 和 PPAR-δ 亚型的 PPAR (过氧化物酶体增殖物活化受体) 配体; 和 RXR (类视黄酸 X 受体) 激动剂, 例如 ALRT-268、LG-1268 或 LG-1069。

[0283] 在另一种实施方案中, 本发明化合物是与胰岛素或胰岛素类似物或衍生物例如 N^εB29-十四烷酰 des(B30) 人胰岛素、Asp^{B28} 人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素、**Lantus®** 或者包含一种或多种它们的混合制备物联合施用的。

[0284] 在进一步的发明实施方案中, 本发明化合物是与一种磺酰脲例如格列本脲、格列吡嗪、甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、格列美脲、格列齐特或格列本脲联合施用的。

[0285] 在另一种发明实施方案中, 本发明化合物是与一种双胍例如甲福明联合施用的。

[0286] 在另外一种实施方案中, 本发明化合物是与一种氯茴苯酸例如瑞格列奈或纳格列奈联合施用的。

[0287] 在另一种发明实施方案中,本发明化合物是与一种噻唑烷二酮胰岛素致敏剂联合施用的,其例如曲格列酮、西格列酮、吡格列酮、罗格列酮、伊格列酮、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037 或 T 174 或者公开在 WO 97/41097、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 00/41121 和 WO 98/45292(Dr. Reddy's Research Foundation) 中的化合物,此处引用作为参考。

[0288] 在另一种发明实施方案中,本发明化合物可以与一种胰岛素致敏剂联合施用,其例如 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 或者公开在 WO 99/19313、WO 00/50414、W000/63191、WO 00/63192、WO 00/63193 例如 ragaglitazar(NN 622 或 (-)DRF2725)(Dr. Reddy's Research Foundation) 和 WO 00/23425、WO 00/23415、WO 00/23451、WO 00/23445、WO 00/23417、WO 00/23416、WO 00/63153、WO 00/63196、WO 00/63209、WO 00/63190 和 WO 00/63189(Novo NordiskA/S) 中的化合物,此处引用作为参考。

[0289] 在本发明的进一步实施方案中,本发明化合物是与一种 α -糖苷酶抑制剂例如伏格列波糖、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖联合施用的。

[0290] 在另一种本发明实施方案中,本发明化合物是与一种作用于 β 细胞 ATP 依赖型钾通道的药物例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列齐特、BTS-67582 或瑞格列奈联合施用的。

[0291] 在另外一种本发明实施方案中,本发明化合物可以与纳格列奈联合施用。

[0292] 在另外一种实施方案中,本发明化合物是与一种抗高血脂剂或抗血脂剂例如考来烯胺、考来替泊、氯贝特、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、罗伐他汀、普罗布考、右旋甲状腺素、非诺贝特或托伐他汀联合施用的。

[0293] 在另外一种本发明实施方案中,本发明化合物是与降低食物摄取的化合物联合施用的。

[0294] 在另一种本发明实施方案中,本发明化合物是与一种以上上述化合物联合施用的,其例如甲福明与一种磺酰脲,例如格列本脲;一种磺酰脲与阿卡波糖;纳格列奈与甲福明;瑞格列奈和甲福明;阿卡波糖与甲福明;一种磺酰脲、甲福明与曲格列酮;胰岛素与一种磺酰脲;胰岛素与甲福明;胰岛素、甲福明与一种磺酰脲;胰岛素与曲格列酮;胰岛素与洛伐他汀;等。

[0295] 在进一步的本发明实施方案中,本发明化合物是与一种或多种抗肥胖剂或食欲调节剂联合施用的。

[0296] 这类活性剂可以选自: CART(可卡因苯丙胺调节的转录)激动剂、NPY(神经肽 Y)拮抗剂、MC4(melanocortin 4)激动剂、MC3(melanocortin 3)激动剂、orexin 拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促皮质素释放因子)激动剂、CRF BP(促皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂、urocortin 激动剂、 β 3-肾上腺素能激动剂(例如 CL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267 或 AZ-40140)、MSH(促黑激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓缩激素)拮抗剂、CCK(缩胆囊肽)激动剂、血清素再摄取抑制剂(例如氟西汀、seroxat 或西酞普兰)、血清素与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、混合型血清素与去甲肾上腺素能化合物、5HT(血清素)激动剂、铃蟾肽激动剂、神经节肽拮抗剂、生长激素、生长因子(例如促乳素或

胎盘催乳素)、生长激素释放化合物、TRH(促甲状腺素释放激素)激动剂、UCP2 或 3(解偶联蛋白 2 或 3) 调制剂、苗条蛋白激动剂、DA 激动剂(溴隐亭、doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、PPAR(过氧化物酶体增殖物活化受体)调制剂、RXR(类视黄酸 X 受体)调制剂、TR β 激动剂、AGRP(刺豚鼠相关性蛋白)抑制剂、H3 组胺拮抗剂、类阿片拮抗剂(例如纳曲酮)、exendin-4、GLP-1 和睫状神经营养因子(例如 axokine)、大麻素受体拮抗剂(例如 CB-1(例如 rimonabant))。

[0297] 在另一种实施方案中,抗肥胖剂是右苯丙胺或苯丙胺。

[0298] 在另一种实施方案中,抗肥胖剂是苗条蛋白。

[0299] 在另一种实施方案中,抗肥胖剂是芬氟拉明或 exfenfluramine。

[0300] 在另一种实施方案中,抗肥胖剂是西布曲明。

[0301] 在进一步的实施方案中,抗肥胖剂是奥利司他。

[0302] 在另一种实施方案中,抗肥胖剂是马咧啉或芬特明。

[0303] 在另外一种实施方案中,抗肥胖剂是苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯或 ecopipam。

[0304] 此外,本发明化合物可以与一种或多种抗高血压剂联合施用。抗高血压剂的实例是 β -阻滞剂,例如阿普洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和美托洛尔;ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂,例如贝那普利、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;钙通道阻滞剂,例如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、依拉地平、尼莫地平、地尔硫卓和维拉帕米;和 α -阻滞剂,例如多沙唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪和特拉唑嗪。进一步可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

[0305] 本发明化合物可以与 FAS 抑制剂联合施用。

[0306] 本发明化合物也可以与化学解偶联剂、激素敏感性脂酶抑制剂、咪唑啉类、11- β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂、脂蛋白脂酶活化剂、AMPK 活化剂、免疫抑制药、烟酰胺、ASIS、抗雄激素或羧基肽酶抑制剂联合施用。

[0307] 应当理解,根据本发明化合物与节食和/或锻炼、一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其他活性物质的任意适合的组合都被视为在本发明的范围之内。

[0308] 本领域普通技术人员遵循多种方法可以制备式 I-IV 化合物,有些阐述在下列方法和方案中。生产式 I-IV 化合物所需步骤的特定顺序依赖于所合成的特定化合物、起始化合物和被取代片段的相对倾向。试剂或原料是本领域技术人员容易获得的,即使不是商业上可获得的,本领域普通技术人员遵循本领域常用的标准方法以及下列各种方法和方案也容易合成。

[0309] 下列方案、制备例、实施例和方法仅供更好地阐明本发明的实施,不应当以任意方式被解释为限制其范围。本领域技术人员将认识到,可以进行各种修改,而不背离本发明的精神和范围。在说明书中提到的所有出版物是本发明所属领域技术人员水平的指标。

[0310] 经由常规色谱技术监测反应的进程,可以确定方案、制备例、实施例和方法的反应的最佳时间。此外,优选在惰性气氛下进行本发明的反应,例如氩,或者特别是氮。溶剂的选择一般不是关键,只要所采用的溶剂惰性于进行中的反应,并且足以使反应剂溶解以进行所需反应。优选地在用于随后的反应之前分离和纯化化合物。有些化合物可以在它们的生

成期间 从反应溶液中结晶出来,然后过滤收集,或者可以萃取、蒸发或透析除去反应溶剂。中间体和式 I-IV 终产物可以进一步纯化,如果需要的话通过普通技术,例如重结晶或者固体载体例如硅胶或氧化铝的色谱。

[0311] 技术人员将领会到,不是所有的取代基都与所有反应条件相容。通过本领域熟知的方法可以在合成中的适宜阶段保护或修饰这些化合物。

[0312] 用在方案、制备例、实施例和方法中的术语和缩写具有它们的正常含义,另有指定除外。例如,本文所用的下列术语具有所示含义:“eq”表示当量;“N”表示正常或常态;“M”表示摩尔或摩尔浓度;“g”表示克或克数;“mg”表示毫克;“L”表示升;“mL”表示毫升;“ μ L”表示微升;“mol”表示摩尔;“mmol”表示毫摩尔;“psi”表示磅每平方英寸;“min”表示分钟;“h”或“hr”表示小时;“ $^{\circ}$ C”表示摄氏度;“TLC”表示薄层色谱;“HPLC”表示高效液相色谱;“ R_f ”表示保留因子;“ R_t ”表示保留时间;“ δ ”表示从四甲基硅烷下移的百万分之份数;“MS”表示质谱;观测质量表示 (M+1),另有指示除外;“MS (FD)”表示场解吸质谱,“MS (IS)”表示离子喷射质谱;“MS (FIA)”表示流动注射分析质谱;“MS (FAB)”表示快速原子轰击质谱;“MS (EI)”表示电子撞击质谱;“MS (ES)”表示电子喷射质谱;“UV”表示紫外光谱;“ 1 H NMR”表示质子核磁共振光谱。另外,“IR”表示红外光谱,关于 IR 光谱所列举的最大吸收仅仅是有关的那些,不是所有所观测的最大值。“RT”表示室温。

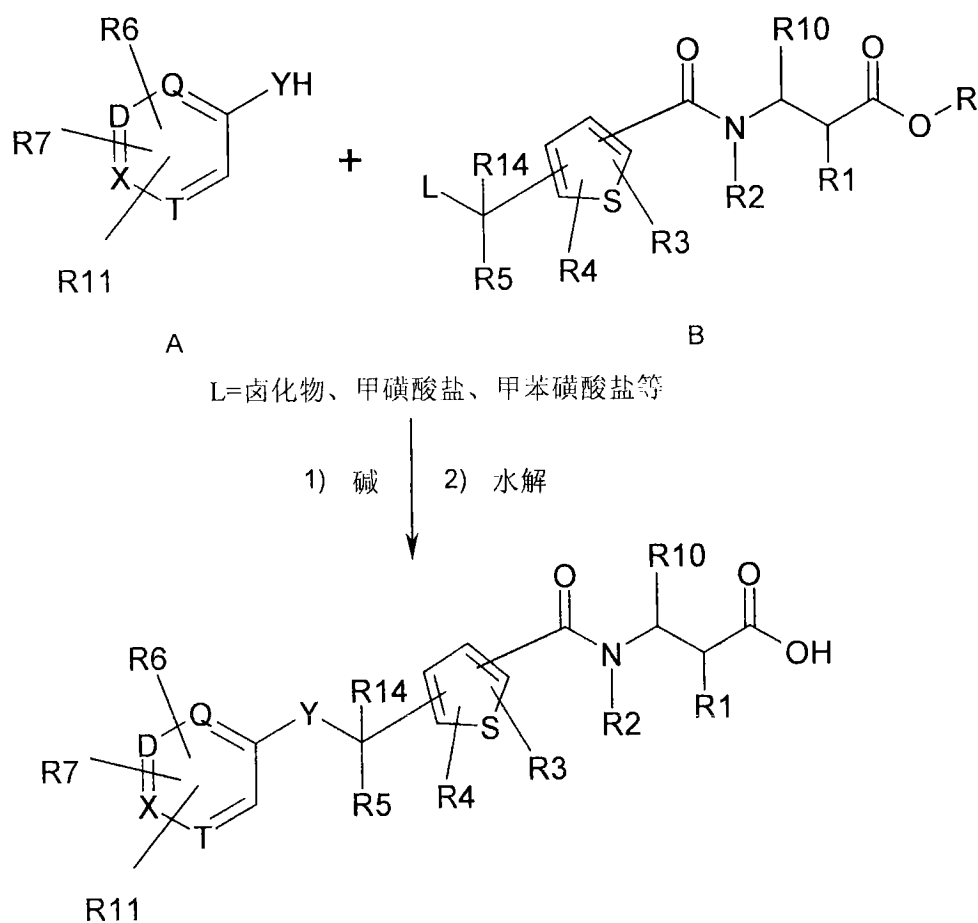
[0313] 在 Perkin Elmer 781 分光计上记录红外光谱。在环境温度下,在 Varian 400MHz 分光计上记录 1 H NMR 光谱。如下报告数据:化学漂移为来自内标四甲基硅烷的 ppm 数, δ 规模,多态性 (b = 宽峰, s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, qn = 五重峰, m = 多重峰), 整合, 偶合常数 (Hz) 和赋值。在环境温度下,在 Varian 400MHz 分光计上记录 13 C NMR。化学漂移为来自内标四甲基硅烷的 ppm 数, δ 规模,采用溶剂共振作为内标 (CDCl_3 为 77.0ppm, $\text{DMSO}-d_6$ 为 39.5ppm)。由 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 平板上进行分析型薄层色谱。利用 UV 光完成可视化。一般方案

[0314] 具体如实施例所述生成本发明化合物。此外,如下更一般地制备很多化合物:采用 a) 醇、酚或硫酚与卤化物的烷基化, b) Mitsunobu 方案 (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1), 和 c) 技术人员已知的其他方法。替代合成方法也可能是有效的,并且是技术人员已知的。

[0315] 例如,在碱的存在下 (例如 NaH、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等),将象 A 一样的中间体用烷基化剂 B 烷基化。在 NaOH 或 LiOH 水溶液存在下水解,得到酸产物。

[0316] 方案 GZ1

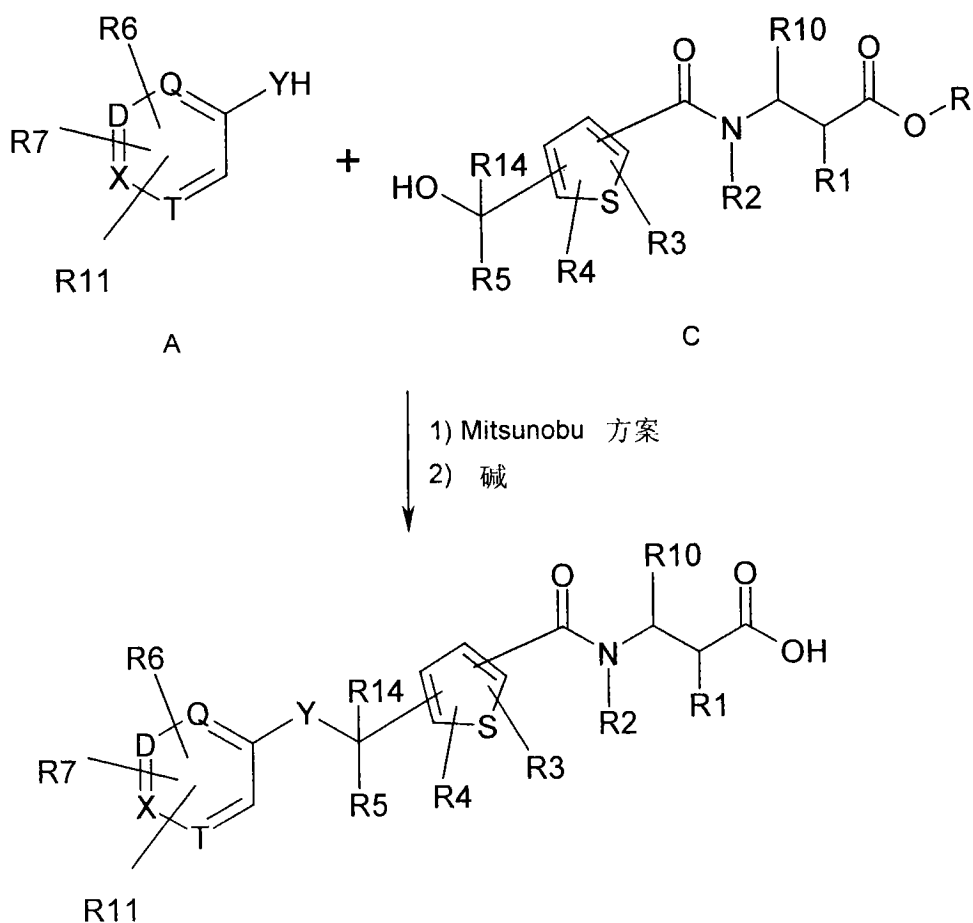
[0317]



[0318] 或者,在 Mitsunobu 反应条件下 (DEAD/ PPh_3 , ADDP/ PBU_3 等),使象 A 一样的中间体与醇 C 偶联。在 NaOH 或 LiOH 水溶液存在下水解,得到 酸产物:

[0319] 方案 GZ2

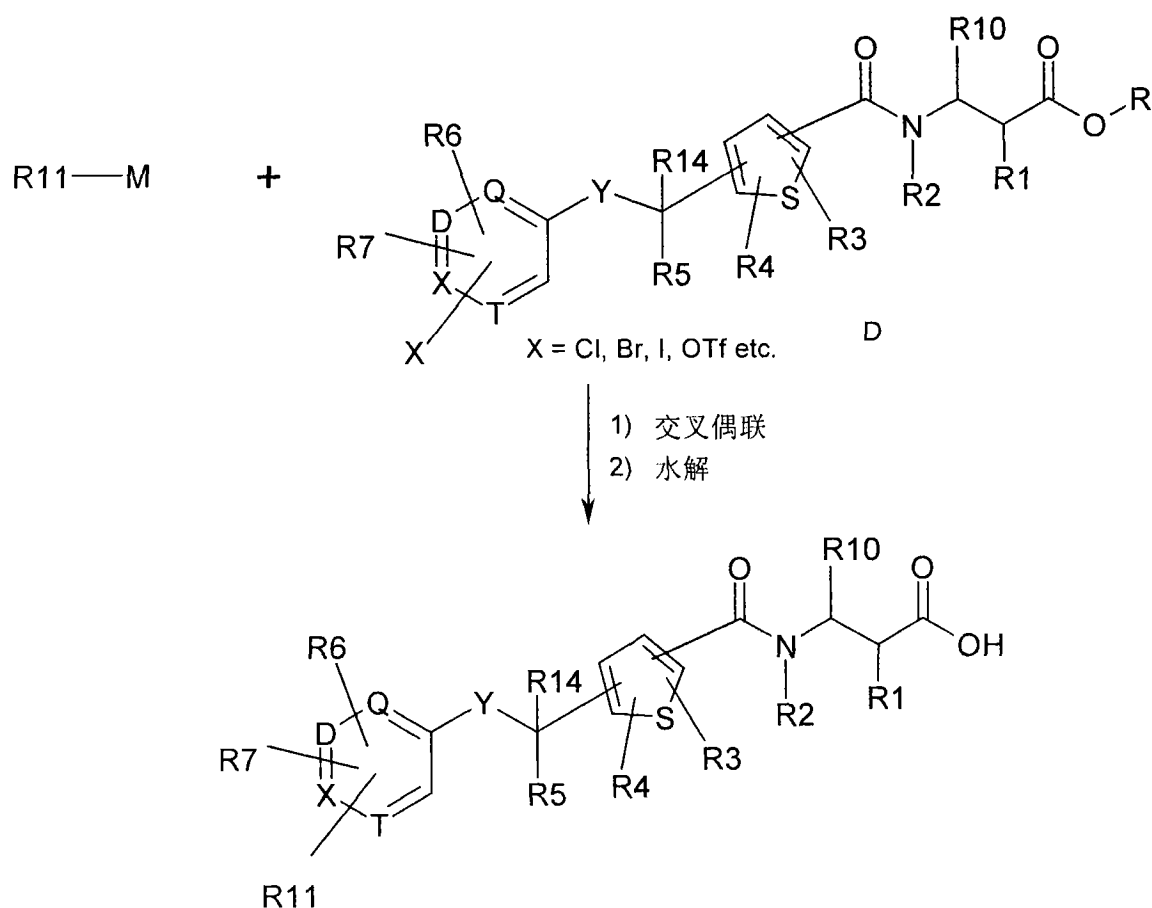
[0320]



[0321] 在某些情况下,可以改变合成顺序,其中在 Suzuki 反应条件下 (Pd 催化剂,碱),使象 D 一样的中间体与芳基代硼酸或酯偶联。在 NaOH 或 LiOH 水溶液的存在下水解,得到酸产物。如果 Y = S,那么也可以使用碘化锌使硫酚 A 与醇 C 偶联。

[0322] 方案 GZ3

[0323]

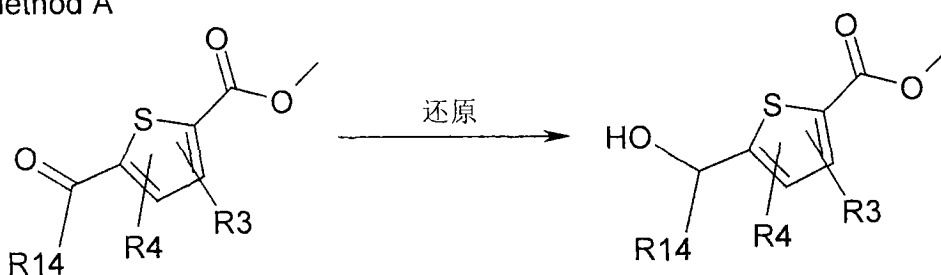


[0324] 醇中间体 C 可以如下制备, A) 用或不用手性助剂还原酮, B) 用有机金属试剂例如 Grignard 试剂烷基化醛, 或者 C) 直接烷基化噻吩。

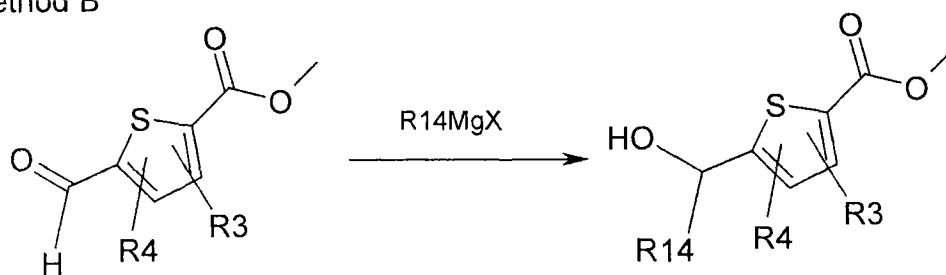
[0325] 方案 GZ4

[0326]

Method A

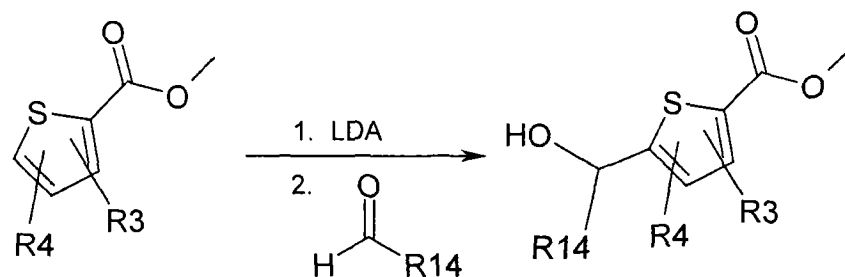


Method B



[0327]

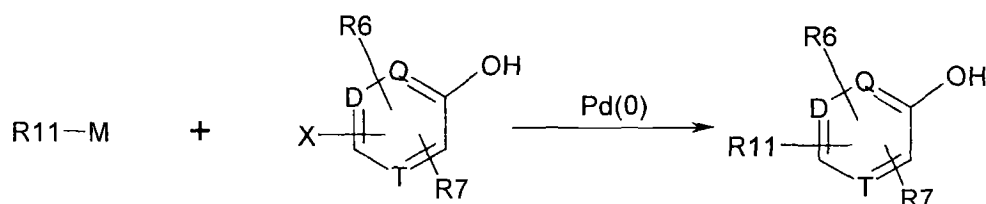
Method C



[0328] 联芳基酚类似物可以通过钯催化的交叉偶联反应制备：

[0329] 方案 GZ5

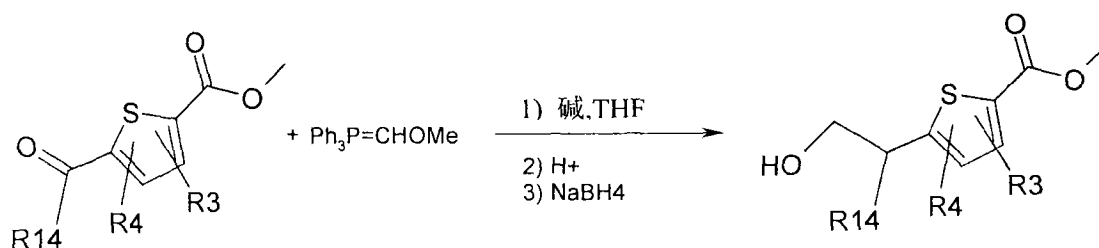
[0330]



[0331] 利用 Wittig 反应得到均苄型醇类似物,如方案 GZ6 所示：

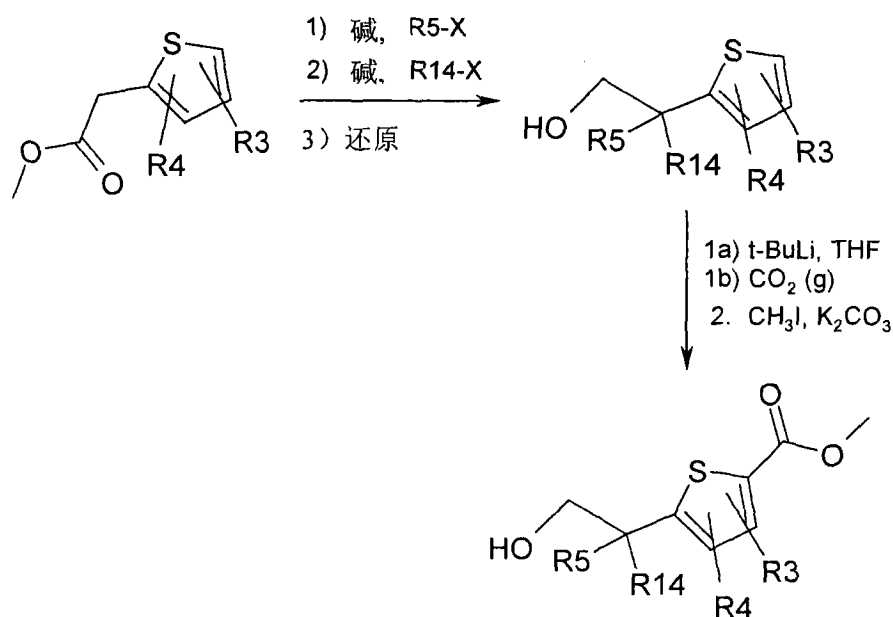
[0332] 方案 GZ6

[0333]



[0334] 或者, 季位 - 二取代的均苄型醇类似物可以如下合成, 双烷基化噻吩酯, 随后二异丁基氢化铝 (Dibal-H) 还原为醇。使用叔丁基锂完成噻唑的锂化。用二氧化碳捕集所得阴离子, 然后酯化, 得到二取代的均苄型类似物。

[0335]



[0336] 如下制备对映体纯的产物,通过 A) 手性色谱,或者 B) 酚或硫酚与手性醇之间的 Mitsunobu 偶联,后者可以利用本领域已知的方法制备。

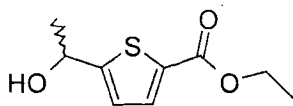
[0337] 制备例和实施例

[0338] 本文提供的实施例仅是发明的阐述,不旨在以任何方式限制所要求保护的发明的范围。

[0339] 制备例 1

[0340] (R, S)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0341]



[0342] 步骤 A

[0343] 5-乙酰基-噻吩-2-甲酸甲酯

[0344] 将 5-乙酰基-噻吩-2-甲酸 (1g, 5.88mmol) 的 DMF (24mL) 溶液用碳酸钾 (813mg, 5.88mmol)、再用碘代甲烷 (0.368mL, 5.88mmol) 处理,在 rt 下搅拌 60h。将反应混合物酸化,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩,然后溶于乙酸乙酯,用饱和碳酸钾水溶液洗涤,干燥,过滤,浓缩,得到 5-乙酰基-噻吩-2-甲酸甲酯 (653mg)。

[0345] 步骤 B

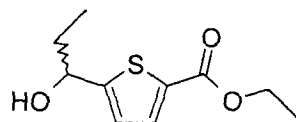
[0346] (R, S)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0347] 将 5-乙酰基-噻吩-2-甲酸甲酯 (650mg, 3.53mmol) 的 THF (35mL) 溶液在 N₂ 下冷却至 0℃,用硼氢化钠 (54mg, 1.44mmol) 处理,升温至 rt,搅拌过夜。将反应用缓冲液水溶液 (pH = 7) 淬灭,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩。将粗产物装上硅胶,使用从 0%至 60%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到标题化合物 (535mg)。

[0348] 制备例 2

[0349] (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0350]



[0351] 步骤 A

[0352] 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯

[0353] 将二异丙胺 (0.588mL, 60mmol) 的 THF (20mL) 溶液在 N_2 下冷却至 -78°C , 用正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 1.66mL) 处理。然后将混合物升温至 0°C 达 10min, 冷却回到 -78°C , 用噻吩-2-甲酸乙酯 (0.5g, 3.2mmol) 的 THF (12mL) 溶液逐滴处理, 搅拌 5min。然后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.324mL, 4.16mmol), 使反应升温至 rt, 同时搅拌过夜。加入缓冲液水溶液 ($\text{pH} = 7$), 将产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 40% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯 (325mg)。

[0354] 步骤 B

[0355] (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

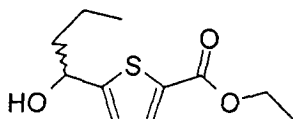
[0356] 将 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯 (136mg, 0.739mmol) 的 THF (7.4mL) 的溶液在 N_2 下冷却至 0°C , 用乙基溴化镁 (3.0M Et_2O 溶液, 0.271mL, 0.813mmol) 处理, 升温至 rt, 搅拌过夜。然后将反应酸化, 用乙酸乙酯萃取 (2x), 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 40% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (81mg)。

[0357] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0358] 制备例 3

[0359] (R, S)-5-(1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0360]

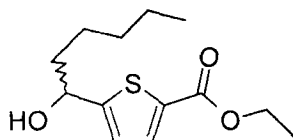


[0361] 通过如制备例 2 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯和正丙基溴化镁作为原料。

[0362] 制备例 4

[0363] (R, S)-5-(1-羟基-己基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0364]

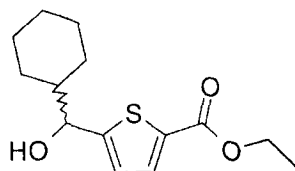


[0365] 通过如制备例 2 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯和正戊基溴化镁作为原料。

[0366] 制备例 5

[0367] (R, S)-5-(环己基-羟基-甲基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0368]

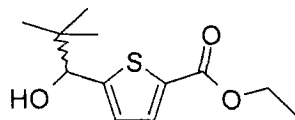


[0369] 通过如制备例 2 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯和环己基溴化镁作为原料。

[0370] 制备例 6

[0371] (R,S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0372]

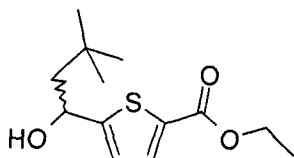


[0373] 通过如制备例 2 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯和叔丁基氯化镁作为原料。

[0374] 制备例 7

[0375] (R,S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0376]

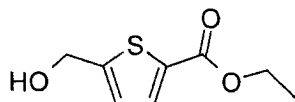


[0377] 通过如制备例 2 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯和新戊基氯化镁作为原料。

[0378] 制备例 8

[0379] 5-羟基甲基-噻吩-2-甲酸乙酯

[0380]

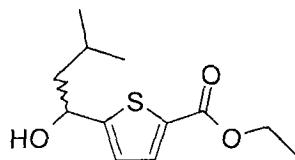


[0381] 该产物是制备例 2 步骤 B 的副产物。

[0382] 制备例 9

[0383] (R,S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0384]



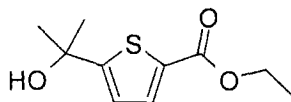
[0385] 将二异丙胺 (8.55mL, 60mmol) 的 THF (350mL) 溶液在 N_2 下冷却至 $-78^{\circ}C$, 用正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 24mL) 处理。然后将混合物升温至 $0^{\circ}C$ 达 10min, 冷却回到 $-78^{\circ}C$, 用噻吩-2-甲酸乙酯 (7.8g, 50mmol) 的 THF (150mL) 的溶液逐滴处理, 搅拌 5min。然后加入 3-甲基-丁醛 (6.48mL, 60mmol), 使反应升温至 rt, 同时搅拌过夜。加入含水缓冲液 (pH =

7), 产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 60% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (8.03g)。

[0386] 制备例 10

[0387] 5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0388]

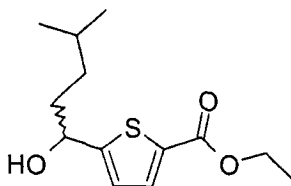


[0389] 基本上如制备例 9 所述制备该化合物。

[0390] 制备例 11

[0391] (R, S)-5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0392]

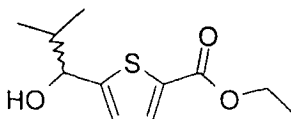


[0393] 将 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯 (444mg, 2.61mmol) 的 THF (26mL) 溶液在 N_2 下冷却至 $-10^\circ C$, 用三氟化硼二乙醚合物 (0.033mL, 0.26mmol) 和 3-甲基丁基溴化锌 (0.5M THF 溶液, 2.87mmol, 5.73mL) 处理, 升温至 rt, 搅拌过夜。然后将反应酸化, 用乙酸乙酯萃取 (2x), 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 50% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (204mg)。

[0394] 制备例 12

[0395] (R, S)-5-(1-羟基-2-甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0396]



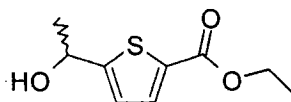
[0397] 在 $-78^\circ C$ 下, 将 $i-Pr_2NH$ (1.26mL, 9.20mmol) 的 THF (35mL) 溶液用 $n-BuLi$ (5.6mL, 1.6M, 9.0mmol) 处理 3 分钟。将溶液升温至 rt 达 10min, 然后重新冷却至 $-78^\circ C$ 。滴加 2-噻吩甲酸乙酯 (1.00mL, 7.44mmol), 将所得溶液搅拌 15min, 然后加入异丁醛 (0.81mL, 9.14mmol), 将反应升温至 rt, 搅拌过夜。将所得溶液用饱和 NH_4Cl (25mL) 淬灭, 用 EtOAc 萃取 (2x50mL)。合并萃取液, 用 H_2O 、盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 30% EtOAc 的己烷梯度洗脱, 得到 5-(1-羟基-2-甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (1.25g, 73%), 为黄色的油。MS(ES): 211.1 $[M+H-H_2O]^+$ 。

[0398] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0399] 制备例 13

[0400] (R, S)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0401]

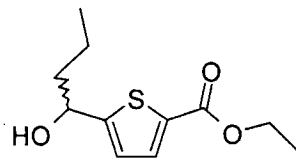


[0402] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用乙醛作为原料 (10.98g, 85%收率)。MS(ES):201.0[M+H]⁺。

[0403] 制备例 14

[0404] (R,S)-5-(1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0405]

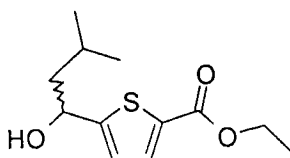


[0406] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用丁醛作为原料 (9.92g, 68%收率)。MS(ES):229.2[M+H]⁺。

[0407] 制备例 15

[0408] (R,S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0409]

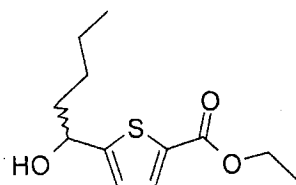


[0410] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-甲基-丁醛作为原料 (0.373g, 21%收率)。MS(ES):225.1[M+H-H₂O]⁺。

[0411] 制备例 16

[0412] (R,S)-5-(1-羟基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0413]

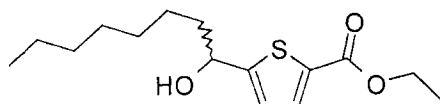


[0414] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用戊醛作为原料 (10.65g, 69%收率)。MS(ES):243.1[M+H]⁺。

[0415] 制备例 17

[0416] (R,S)-5-(1-羟基-辛基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0417]

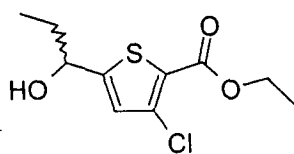


[0418] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用辛醛作为原料 (0.467g, 22%收率)。MS(ES):268.1[M+H-H₂O]⁺。

[0419] 制备例 18

[0420] (R,S)-3-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0421]

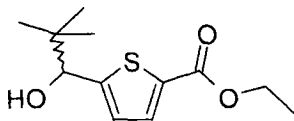


[0422] 通过如制备例 11 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-氯-噻吩-2-甲酸乙酯和丙醛作为原料 (0.499g, 37% 收率)。

[0423] 制备例 19

[0424] (R, S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯

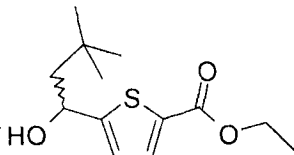
[0425]



[0426] 制备例 20

[0427] (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

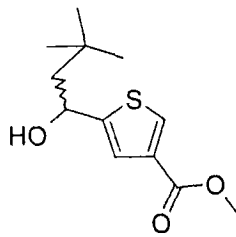
[0428]



[0429] 制备例 21

[0430] (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-3-甲酸甲酯

[0431]

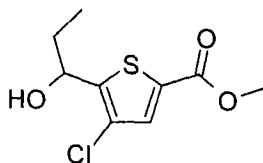


[0432] 在 0℃ 下,将 5-甲酰基-噻吩-3-甲酸甲酯 (0.504g, 2.96mmol) 的 Et₂O (30mL) 溶液用新戊基氯化镁 (7.1mL, 0.5M Et₂O 溶液, 3.6mmol) 处理,搅拌 15min。将溶液升温至 rt, 加入另外的 Et₂O (10mL)。将反应混合物在 rt 下搅拌过夜,然后倒入 H₂O (30mL) 中,用 EtOAc 萃取 (3x 50mL)。合并萃取液,用盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将残余物装上硅胶,使用从 0% 至 50% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱。然后将所得混合物装上 C₁₈,使用 H₂O 与 MeCN 15% 至 100% 梯度洗脱,得到 (±)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-3-甲酸甲酯 (0.316g, 44%), 为浅黄色糖浆物。

[0433] 制备例 22

[0434] (R, S)-4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0435]



[0436] 步骤 A

[0437] 4,5-二氯-噻吩-2-甲酸

[0438] 在 -78°C 下,将 $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (1.80mL, 12.9mmol) 的 THF (65mL) 溶液用 $n\text{-BuLi}$ (7.8mL, 1.6M, 12.5mmol) 处理。将溶液升温至 0°C 达 10min, 然后重新冷却至 -78°C 。滴加 2,3-二氯噻吩 (2.00g, 13.1mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液, 将所得溶液搅拌 40min, 然后向溶液通入无水 $\text{CO}_2(\text{g})$ 达 8min。将反应升温至 rt, 用 1N HCl (25mL) 酸化, 用 EtOAc 萃取 (2x50mL)。合并萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 4,5-二氯-噻吩-2-甲酸 (1.94g, 75%), 为白色固体。MS(ES): 197.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0439] 步骤 B

[0440] 4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

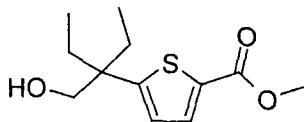
[0441] 在 -53°C 下, 将 4,5-二氯-噻吩-2-甲酸的 THF 溶液 (25mL) 用 LiHMDS (2.5mL, 1M THF) 处理, 然后冷却至 -78°C 达 10min。滴加叔丁基锂 (3.2mL, 1.7M 戊烷, 5.4mmol) 达 12min, 然后用丙醛 (0.25mL, 3.4mmol) 处理。5min 后, 将反应升温至 rt, 搅拌过夜。然后将反应混合物用 1N HCl (10mL) 酸化, 用 EtOAc 萃取 (3x25mL)。合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸粗品, 为褐色糖浆物 (0.280g), 无需进一步纯化即可用于下一步。

[0442] 将 4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸粗品 (0.262g) 的二甲基甲酰胺 (6.0mL) 溶液用 K_2CO_3 (0.502g, 3.63mmol) 和碘代甲烷 (0.17mL, 2.73mmol) 处理, 搅拌过夜。然后将反应混合物倒入 H_2O (15mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。合并有机萃取液, 用盐水洗涤 (1x), 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用从 0% 至 50% EtOAc 的己烷梯度洗脱, 得到 4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (87.6mg, 15% -2步), 为黄色糖浆物。MS(ES): 216.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0443] 制备例 23

[0444] 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0445]



[0446] 步骤 A

[0447] 2-乙基-2-噻吩-2-基-丁酸甲酯

[0448] 在 0°C 下, 将噻吩-2-基-乙酸甲酯 (3.00g, 19.2mmol) 在 DMF (85mL) 中的混合物用 NaH (60% 矿物油分散体, 1.71g, 42.8mmol) 处理。5min 后, 加入碘代乙烷 (3.5mL, 43.8mmol)。将反应混合物升温至 rt, 搅拌过夜。将混合物在冷水浴中冷却, 用 H_2O (150mL) 淬灭。混合物用 EtOAc 萃取 (3x100mL)。合并萃取液, 用 H_2O 、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有 0% 至 50% EtOAc 的己烷梯度洗脱, 得到 2-乙基-2-噻

吩-2-基-丁酸甲酯 (3.67g, 909%), 为浅黄色油。

[0449] 步骤 B

[0450] 2-乙基-2-噻吩-2-基-丁烷-1-醇

[0451] 在 0℃ 下, 将 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙酸甲酯 (3.66g, 17.2mmol) 的 CH_2Cl_2 (85mL) 溶液用二异丁基氢化铝 (Dibal-H, 1.0M PhMe, 38.0mL, 384.0mmol) 处理, 升温至 rt 过夜。将反应混合物小心倒入 1N 酒石酸 (100mL) 中, 搅拌 3 天。分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 萃取 (100mL)。合并萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有 0% 至 75% EtOAc 的己烷梯度洗脱, 得到 2-乙基-2-噻吩-2-基-丁烷-1-醇 (2.87g, 90%), 为粉红色油。

[0452] 步骤 C

[0453] 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸

[0454] 将 2-乙基-2-噻吩-2-基-丁烷-1-醇 (2.87g, 15.6mmol) 的 THF (100mL) 溶液冷却至 -78℃, 用 t-BuLi (1.7M 戊烷溶液, 19.3mL, 32.8mmol) 逐滴处理 10min。搅拌 20min 后, 向溶液通入 $\text{CO}_2(\text{g})$ 达 3min。然后将溶液升温至 rt, 搅拌过夜。反应用 1N HCl (35mL) 酸化。混合物用 EtOAc 萃取 (3x100mL)。合并萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上 C_{18} 树脂, 使用含有 15% 至 100% MeCN 的 H_2O 梯度洗脱, 得到 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸 (0.7471g, 21%), 为白色固体。MS (ES): 227.1 [M-H]⁻。

[0455] 步骤 D

[0456] 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

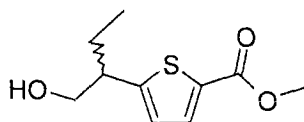
[0457] 将 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸 (0.750g, 3.28mmol) 的 DMF (16.0mL) 溶液用 K_2CO_3 (0.684g, 6.00mmol)、碘代甲烷 (0.27mL, 4.34mmol) 处理, 在 rt 下搅拌过夜。将混合物倒入 H_2O (30mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x30mL)。合并萃取液, 用 H_2O 、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用己烷和 EtOAc 从 0% 至 75% 梯度洗脱, 得到 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.571g, 72%), 为澄清的糖浆物。MS (ES): 243.2 [M+H]⁺。

[0458] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0459] 制备例 24

[0460] (R, S)-5-(1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0461]

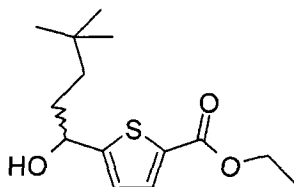


[0462] 通过如实施例 23 所示范的一般方法制备该化合物, 在步骤 A 中使用 1eq 氢化钠和碘代乙烷作为原料。MS (ES): 215.1 [M+H]⁺。

[0463] 制备例 25

[0464] (R, S)-5-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0465]



[0466] 步骤 A

[0467] 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯

[0468] 将二异丙胺 (0.588mL, 60mmol) 的 THF (20mL) 溶液在 N_2 下冷却至 -78°C , 用正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 1.66mL) 处理。然后将混合物升温至 0°C 达 10min, 冷却回到 -78°C , 用噻吩-2-甲酸乙酯 (0.5g, 3.2mmol) 的 THF (12mL) 的溶液逐滴处理, 搅拌 5min。然后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.324mL, 4.16mmol), 使反应升温至 rt, 同时搅拌过夜。加入缓冲液水溶液 ($\text{pH} = 7$), 产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用己烷和乙酸乙酯从 0% 至 40% 梯度洗脱, 得到 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯 (325mg)。

[0469] 步骤 B

[0470] 3,3-二甲基丁基溴化镁

[0471] 在经过烘箱干燥的烧瓶中, 将镁屑 (1.82g, 75mmol) 的 THF (40mL) 混悬液用分子碘 (254mg, 1mmol) 处理。经由分液漏斗向这种混合物加入 20 滴 3,3-二甲基丁基溴 (7.14mL, 50mmol) 的 THF (10mL) 溶液。将所得混合物加热至回流, 继之以加入其余 3,3-二甲基丁基溴溶液。使反应混合物回流 1h, 冷却至 rt, 直接使用 (1.0M 3,3-二甲基丁基溴化镁的 THF 溶液, 50mmol)。

[0472] 步骤 C

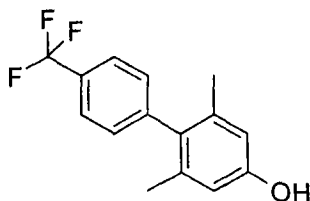
[0473] (R,S)-5-(1-羟基-4,4-二甲基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0474] 将 5-甲酰基-噻吩-2-甲酸乙酯 (3.12g, 16.9mmol) 的 THF (169mL) 溶液在 N_2 下冷却至 0°C , 用 3,3-二甲基丁基溴化镁 (1.0M THF 溶液, 16.9mL, 16.9mmol) 处理, 升温至 rt, 搅拌过夜。然后将反应酸化, 用乙酸乙酯萃取 (2x), 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用己烷和乙酸乙酯从 0% 至 60% 梯度洗脱, 得到标题化合物 (730mg)。

[0475] 制备例 26

[0476] 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇

[0477]



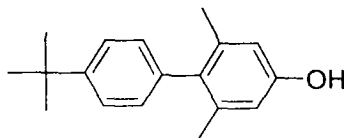
[0478] 向 4-碘-3,5-二甲基-苯酚 (3.35g, 13.5mmol) 的 THF (81mL) 溶液加入 (4-三氟甲基) 苯基代硼酸 (3.35g, 16.2mmol)、氟化钾 (1.94mg, 40.6mmol)、乙酸钯 (II) (152mg, 0.67mmol) 和 (氧基二-2,1-亚苯基) 双-(二苯膦) (730mg, 1.35mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后, 使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反

萃取,合并有机层,干燥,浓缩。将所得残余物装上硅胶,使用己烷与乙酸乙酯从0%至70%梯度洗脱,得到标题化合物(3.3g)。

[0479] 制备例 27

[0480] 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇

[0481]

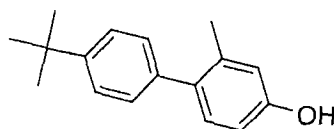


[0482] 按照基本上与制备例 26 示范相似的方式制备该化合物,始于 4-叔丁基-苯基代硼酸和 4-溴-3,5-二甲基苯酚。

[0483] 制备例 27

[0484] 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇

[0485]

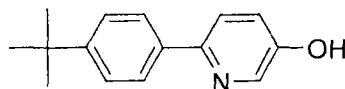


[0486] 通过如制备例 26 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-溴-3-甲基-苯酚和 4-叔丁基-苯基代硼酸作为试剂。

[0487] 制备例 28

[0488] 6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-醇

[0489]

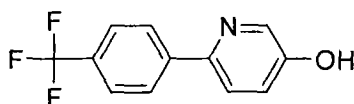


[0490] 向 6-氯-吡啶-3-醇(3.10g, 23.9mmol)的甲苯(30mL)溶液加入 4-叔丁基-苯基代硼酸(5.46g, 30.6mmol)、氟化钾(2.82g, 47.9mmol)和四-三苯膦钯(1.20g, 1.20mmol)。加入水(15mL),将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取,合并有机层,干燥,浓缩。将所得残余物装上硅胶,使用含有乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到标题化合物(2.06g)。

[0491] 制备例 29

[0492] 6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇

[0493]

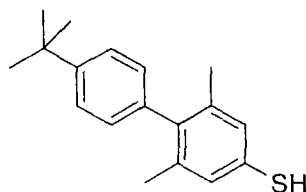


[0494] 按照基本上与制备例 28 相似的方式制备标题化合物,始于 6-氯-吡啶-3-醇和 4-三氟甲基苯基代硼酸。

[0495] 制备例 30

[0496] 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇

[0497]



[0498] 步骤 A

[0499] 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯

[0500] 向 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇 (10g, 37.3mmol) 的二噁烷 (157mL) 溶液加入 4-二甲基氨基吡啶 (476mg, 3.9mmol)、三乙胺 (10mL, 78.6mmol) 和二甲基硫代氨基甲酰氯 (6.1g, 49.1mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取,合并有机层,干燥,浓缩。将所得残余物装上硅胶,用含有 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯 (12.2g)。

[0501] 步骤 B

[0502] 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯

[0503] 将二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯 (12.1g, 35.4mmol) 的十四烷 (80mL) 混悬液在 245℃ 下加热 16h。冷却至 rt 后,将固体沉淀过滤,用庚烷洗涤,在 40℃ 真空下干燥。将所得残余物装上硅胶,使用己烷与乙酸乙酯从 0% 至 60% 梯度洗脱,得到二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯 (8.86g)。

[0504] 步骤 C

[0505] 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇

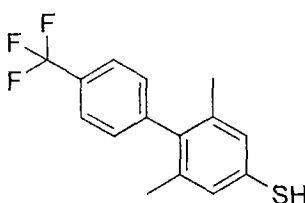
[0506] 向二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基)酯 (8.8g, 25.8mmol) 的甲醇 (65mL) 溶液加入甲醇钠 (1.39g, 25.8mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后,将反应混合物用 5N HCl 中和,浓缩至 1/3 体积,用盐水处理,用二氯甲烷萃取。水层用二氯甲烷反萃取,合并有机层,干燥,浓缩。将所得残余物装上硅胶,使用己烷与乙酸乙酯从 0% 至 50% 梯度洗脱,得到标题化合物 (5.84g)。

[0507] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0508] 制备例 31

[0509] 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-硫醇

[0510]

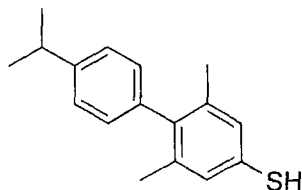


[0511] MS(ES): 281.1 [M-H]⁻。

[0512] 制备例 32

[0513] 4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇

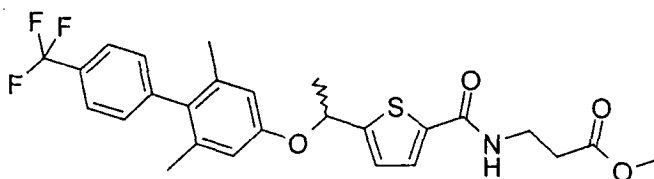
[0514]



[0515] 制备例 33

[0516] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0517]



[0518] 步骤 A

[0519] (R, S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0520] 将(±)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯(0.402g, 2.01mmol)、2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇(0.593g, 2.23mmol)与PPh₃(0.798g, 3.04mmol)的混合物溶于甲苯(20mL),用1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP, 0.763g, 3.02mmol)处理,在rt下搅拌过夜。将混合物用MeOH稀释至均匀,浓缩。将残余物装上硅胶,使用己烷和乙酸乙酯从0%至40%梯度洗脱,得到(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.638g, 71%),为澄清的糖浆物。MS(ES): 447.3[M-H]⁻。

[0521] 步骤 B

[0522] (R, S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸

[0523] 向(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.636g, 1.42mmol)在THF(14mL)中的混合物加入氢氧化锂(1N水溶液, 14mL)。将混合物升温至70℃,搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(15mL)酸化,用乙酸乙酯萃取(3x 25mL),经MgSO₄干燥,浓缩,得到(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸(0.552g, 92%),为白色泡沫。MS(ES): 419.2[M-H]⁻。

[0524] 步骤 C

[0525] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0526] 向(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸(0.545g, 1.30mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐(0.199g, 1.43mmol)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 0.217g, 1.60mmol)在DMF(13.0mL)中的混合物加入N,N-二异丙基

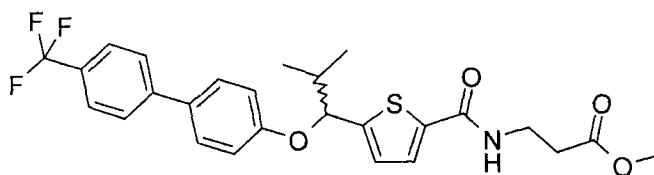
乙胺 (0.67mL, 3.84mmol), 再加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 0.330g, 1.72mmol), 搅拌过夜。将反应混合物倒入 H₂O (25mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x25mL)。合并有机萃取液, 用 H₂O、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用己烷和乙酸乙酯从 0% 至 75% 的梯度洗脱, 得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.490g, 75%), 为白色泡沫。MS(ES): 504.3[M-H]⁻。

[0527] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0528] 制备例 34

[0529] (R, S)-3-({5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0530]

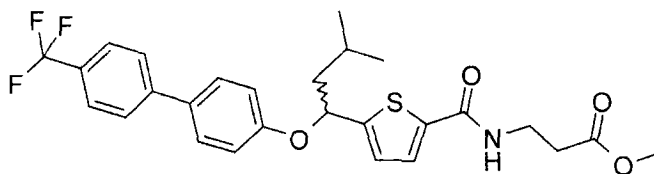


[0531] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 504.2[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (183mg) (柱子: Chiralpak AD 4.6x150mm; 洗脱剂: 50% 庚烷: 50% 异丙醇; 流速: 0.6mL/min; UV 吸收波长: 270nm), 得到手性异构体 1 (71mg, 98.4% ee) 和手性异构体 2 (74mg, 99.8% ee)。

[0532] 制备例 35

[0533] (R, S)-3-({5-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0534]

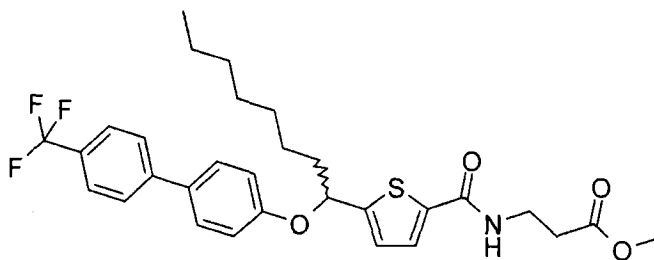


[0535] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 518.3[M-H]⁻。

[0536] 制备例 36

[0537] (R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0538]



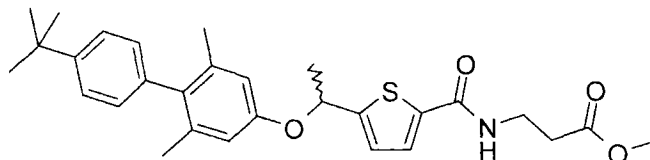
[0539] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4'-三氟甲基-联

苯-4-醇作为原料。MS(ES):560.2[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (287mg) (柱子: Chiralpak AD 4.6x150mm;洗脱剂:100% 3A 乙醇;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm), 得到手性异构体 1(131mg,98.1% ee) 和手性异构体 2(125mg,98.3% ee)。

[0540] 制备例 37

[0541] (R,S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0542]

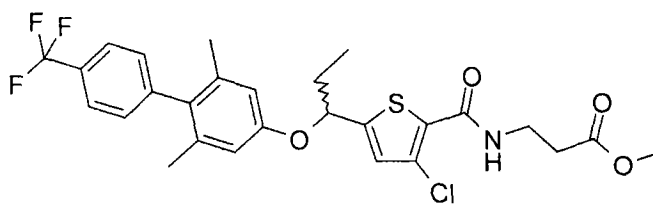


[0543] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):492.1[M-H]⁻。

[0544] 制备例 38

[0545] (R,S)-3-((3-氯-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0546]

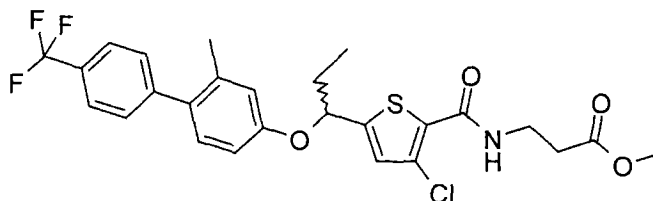


[0547] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):552.2[M-H]⁻。

[0548] 制备例 39

[0549] (R,S)-3-((3-氯-5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0550]

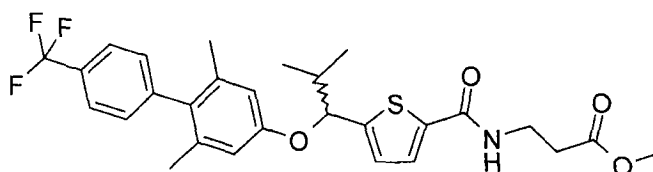


[0551] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):538.2[M-H]⁻。

[0552] 制备例 40

[0553] (R,S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0554]

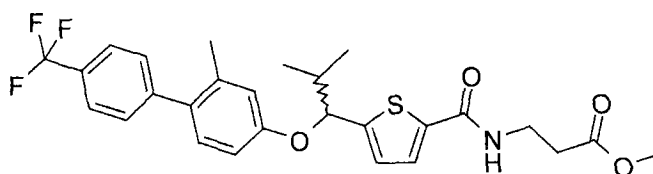


[0555] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):532.2[M-H]⁻。

[0556] 制备例 41

[0557] (R,S)-3-((5-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0558]

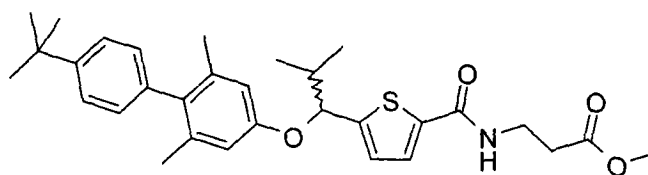


[0559] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):518.1[M-H]⁻。

[0560] 制备例 42

[0561] (R,S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0562]

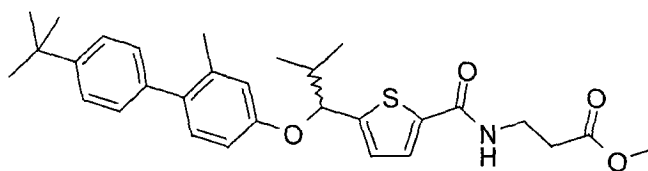


[0563] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):522.3[M+H]⁺。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(261mg)(柱子:Chiralpak OJ-H 4.6x 150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm),得到手性异构体 1(120mg,99.5% ee)和手性异构体 2(119mg,100% ee)。

[0564] 制备例 43

[0565] (R,S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0566]

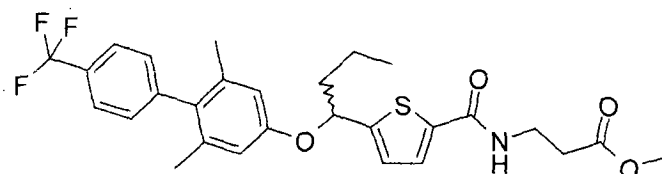


[0567] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):506.2[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(235mg)(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x 150mm;洗脱剂:90%庚烷:10%异丙醇;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:250nm),得到手性异构体 1(105mg,99.8% ee)和手性异构体 2(109mg,97.3% ee)。

[0568] 制备例 44

[0569] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0570]

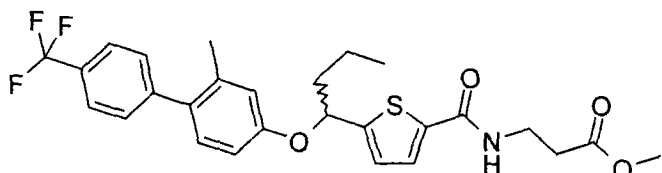


[0571] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):532.1[M-H]⁻。

[0572] 制备例 45

[0573] (R, S)-3-((5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0574]

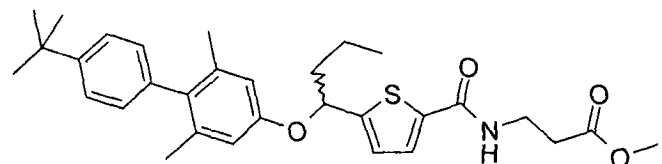


[0575] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):518.2[M-H]⁻。

[0576] 制备例 46

[0577] (R, S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0578]

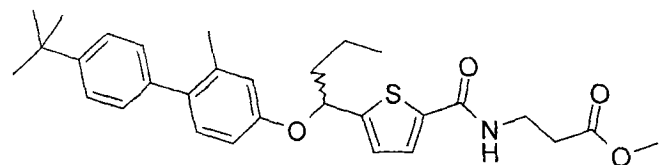


[0579] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):522.5[M+H]⁺。

[0580] 制备例 47

[0581] (R, S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0582]

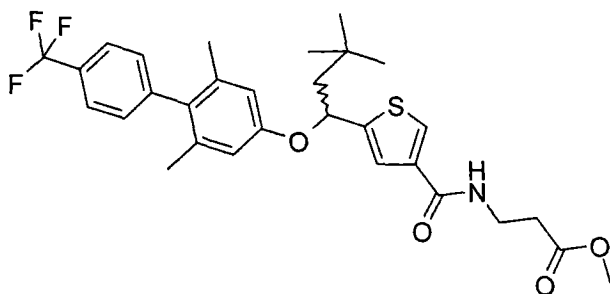


[0583] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):508.5[M+H]⁺。

[0584] 制备例 48

[0585] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-3-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0586]

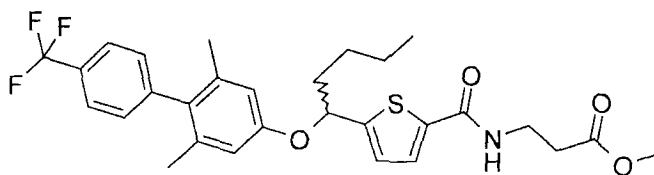


[0587] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):560.3[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(186mg)(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x 150mm;洗脱剂:2.5% 3A 乙醇:2.5% MeOH:95% 庚烷;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:250nm),得到手性异构体 1(92mg,95.4% ee)和手性异构体 2(83mg,100% ee)。

[0588] 制备例 49

[0589] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0590]

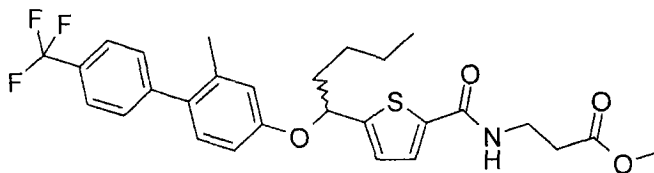


[0591] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):546.3[M-H]⁻。

[0592] 制备例 50

[0593] (R, S)-3-((5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0594]

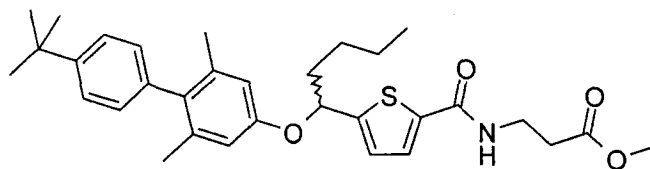


[0595] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):532.3[M-H]⁻。

[0596] 制备例 51

[0597] (R, S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0598]

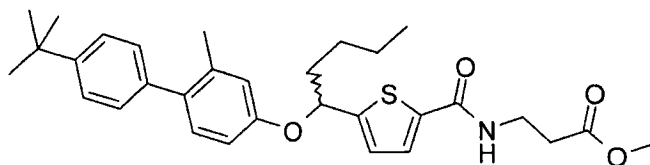


[0599] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):534.2[M-H]⁻。

[0600] 制备例 52

[0601] (R,S)-3-((5-([1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0602]

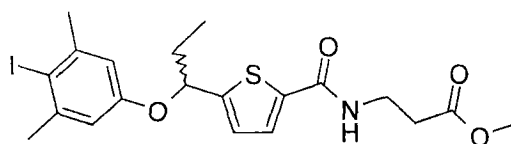


[0603] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):520.3[M-H]⁻。

[0604] 制备例 53

[0605] (R,S)-3-((5-([1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0606]

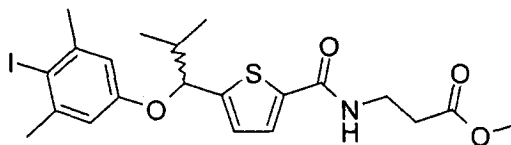


[0607] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-碘-3,5-二甲基-苯酚作为原料。MS(ES):500.1[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (2.122g) (柱子: Chiralpak OJ-H 4.6x150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm),得到手性异构体 1 (1.06g,99.7% ee) 和手性异构体 2 (1.07g,99.4% ee)。

[0608] 制备例 54

[0609] (R,S)-3-((5-([1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0610]



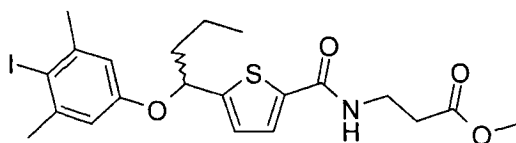
[0611] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-碘-3,5-二甲基-苯酚作为原料。MS(ES):514.0[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (1.793g) (柱子: Chiralpak OJ-H 4.6x150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm),得到手性异构体 1 (0.831g,99.7% ee) 和手性异构体 2 (0.885g,98.6% ee)。

[0612] 制备例 55

[0613] (R,S)-3-((5-([1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

基)-丙酸甲酯

[0614]

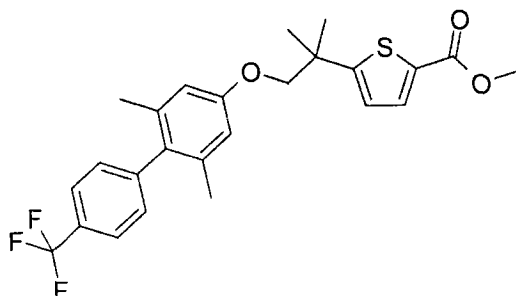


[0615] 通过如制备例 33 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-碘-3,5-二甲基-苯酚作为原料。MS(ES):516.3[M+H]⁺。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (1.697g) (柱子: Chiralpak AD-H 4.6x150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm), 得到手性异构体 1 (0.733g, 99.2% ee) 和手性异构体 2 (0.820g, 99.8% ee)。

[0616] 制备例 56

[0617] 5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-甲酸甲酯

[0618]



[0619] 步骤 A

[0620] 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙酸甲酯

[0621] 在 0℃ 下,将噻吩-2-基-乙酸甲酯 (2.001g, 12.81mmol) 在 DMF (40mL) 中的混合物用 NaH (60% 矿物油分散体, 1.144g, 28.60mmol) 处理。2min 后,加入碘代甲烷 (1.93mL, 31.00mmol)。将反应混合物升温至 rt, 搅拌过夜。将混合物在冷水浴中冷却,用 H₂O (40mL) 淬灭。将混合物用另外的 H₂O (40mL) 稀释,用 EtOAc 萃取 (3x50mL)。合并萃取液,用 H₂O、盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将残余物装上硅胶,使用从 0% 至 40% EtOAc 的己烷梯度洗脱,得到 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙酸甲酯 (2.107g, 89%), 为澄清的油。

[0622] 步骤 B

[0623] 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙烷-1-醇

[0624] 在 0℃ 下,将 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙酸甲酯 (2.085g, 11.32mmol) 的 CH₂Cl₂ (55mL) 溶液用二异丁基氢化铝 (Dibal-H, 1.0M PhMe, 24.0mL, 24.0mmol) 处理, 4min 后升温至 rt。1.5h 后,将反应混合物冷却至 0℃,用 1N 酒石酸 (50mL) 淬灭,搅拌 2 天。分离各层,水层用 CH₂Cl₂ 萃取 (1x50mL)。合并萃取液,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩。将残余物装上硅胶,使用含有从 0% 至 75% EtOAc 的己烷梯度洗脱,得到 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙烷-1-醇 (1.494g, 84%), 为澄清的油。

[0625] 步骤 C

[0626] 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸

[0627] 将 2-甲基-2-噻吩-2-基-丙烷-1-醇 (1.481g, 9.476mmol) 的 THF (70mL) 溶液冷却至 -78℃,用 t-BuLi (1.7M 戊烷溶液, 11.7mL, 19.9mmol) 逐滴处理 14min。搅拌 15min 后,

向溶液通入 $\text{CO}_2(\text{g})$ 达 5min。然后将溶液升温至 rt, 搅拌过夜。将反应用 H_2O 稀释, 倒入 1N HCl (20mL) 中。混合物用 EtOAc 萃取 (50mL, 2x25mL)。合并萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上 C_{18} , 使用含有从 15% 至 100% MeCN 的 H_2O 梯度洗脱, 得到 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸 (0.511g, 27%), 为白色固体。MS (ES) : 199.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0628] 步骤 D

[0629] 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸甲酯

[0630] 将 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸 (0.495g, 2.47mmol) 的 DMF (12.0mL) 溶液用 K_2CO_3 (0.515g, 3.73mmol)、碘代甲烷 (0.23mL, 3.69mmol) 处理, 在 rt 下搅拌过夜。将混合物倒入 H_2O (25mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x25mL)。合并萃取液, 用 H_2O 、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 75% EtOAc 的己烷梯度洗脱, 得到 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.439g, 83%)。MS (ES) : 215.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0631] 步骤 E

[0632] 5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-甲酸甲酯

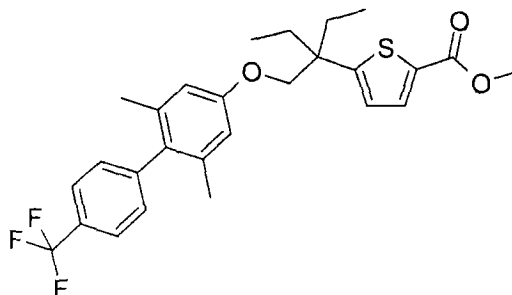
[0633] 将 5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.436g, 2.04mmol)、2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇 (0.596g, 2.24mmol) 与 PPh_3 (0.793g, 3.02mmol) 的混合物溶于甲苯 (20mL), 用 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (ADDP, 0.763g, 3.02mmol) 处理, 在 80°C 下搅拌过夜。然后将混合物冷却至 rt, 用 MeOH 稀释至均匀, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 40% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.394g, 42%)。MS (ES) : 463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0634] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0635] 制备例 57

[0636] 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯

[0637]

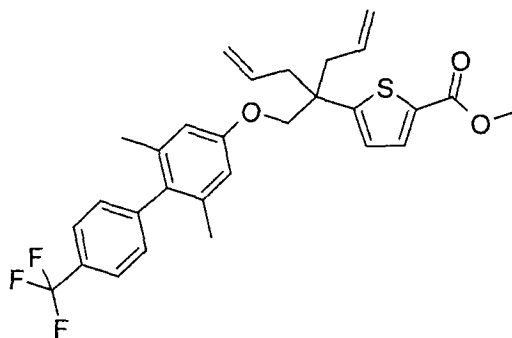


[0638] 通过如制备例 56 所示范的一般方法制备该化合物, 使用碘代乙烷作为原料。MS (ES) : 491.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0639] 制备例 58

[0640] 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯

[0641]

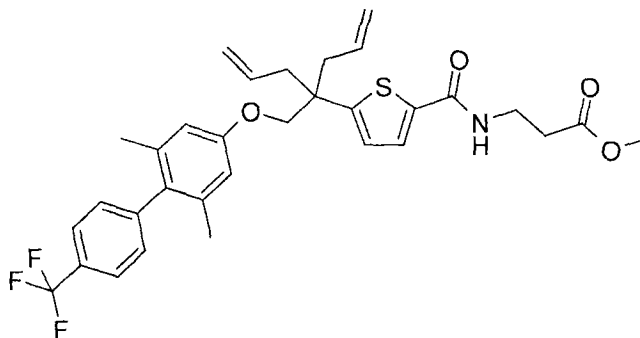


[0642] 通过如制备例 56 所示范的一般方法制备该化合物,使用烯丙基溴作为原料。
MS(ES):515.3[M+H]⁺。

[0643] 制备例 59

[0644] 3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0645]



[0646] 步骤 A

[0647] 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸

[0648] 将 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.186g, 0.361mmol) 的 THF (4.0mL) 溶液用 LiOH (1N 水溶液, 4.0mL, 4.0mmol) 处理,升温至 70℃,搅拌过夜。将反应混合物冷却至 rt,用 HCl (1N 水溶液, 4.2mL) 酸化,用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。合并萃取液,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,得到 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸 (0.171g, 94%), 为白色泡沫。MS(ES):501.4[M+H]⁺。

[0649] 步骤 B

[0650] 3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0651] 向 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸 (0.1695g, 0.338mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (0.0533g, 0.382mmol) 与 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt, 0.0561g, 0.415mmol) 在 DMF (3.5mL) 中的混合物加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.175mL, 1.00mmol), 再加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 0.0836g, 0.436mmol), 搅拌过夜。将反应混合物倒入 H₂O (10mL) 中,用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。合并有机萃取液,用 H₂O、盐水洗涤,经 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。将残余物装上硅胶,使用含有从 0% 至 75% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得

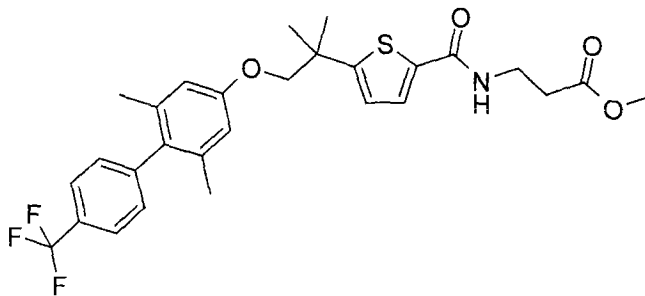
到 3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.138g, 70%), 为白色泡沫。MS (ES) : 584.3 [M-H]⁻。

[0652] 按照基本上相似的方式制备下列化合物：

[0653] 制备例 60

[0654] 3-({5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0655]

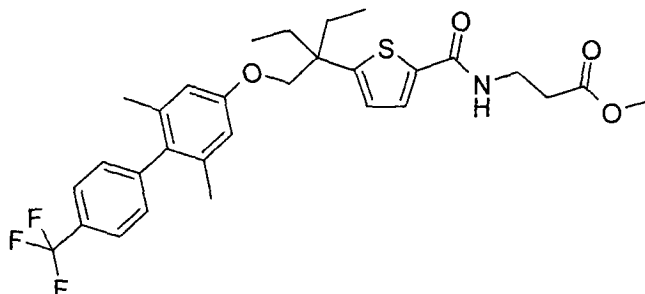


[0656] 通过如制备例 59 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-甲酸甲酯作为原料。MS (ES) : 534.4 [M+H]⁺。

[0657] 制备例 61

[0658] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0659]

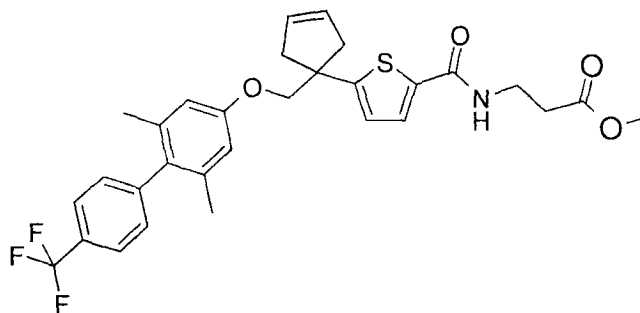


[0660] 通过如制备例 59 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-甲酸甲酯作为原料。MS (ES) : 562.5 [M+H]⁺。

[0661] 制备例 62

[0662] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0663]



[0664] 步骤 A

[0665] 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯

[0666] 将 5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.292g, 0.567mmol) 的 CH_2Cl_2 (270mL) 的溶液用 [1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(苯基亚甲基)-(三环己基膦)钌] (0.0528g, 0.0622mmol) 处理 4h, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 40% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.240g, 87%), 为无色糖浆物。MS(ES): 487.4[M+H]⁺。

[0667] 步骤 B

[0668] 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸

[0669] 将 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.239g, 0.492mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液用 LiOH (1N 水溶液, 5.0mL, 5.0mmol) 处理, 升温至 70°C, 搅拌过夜。将反应混合物冷却至 rt, 用 HCl (1N 水溶液, 5.2mL) 酸化, 用 EtOAc 萃取 (3x 10mL)。合并萃取液, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸 (0.210g, 90%), 为黄色泡沫。MS(ES): 471.2[M-H]⁻。

[0670] 步骤 C

[0671] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

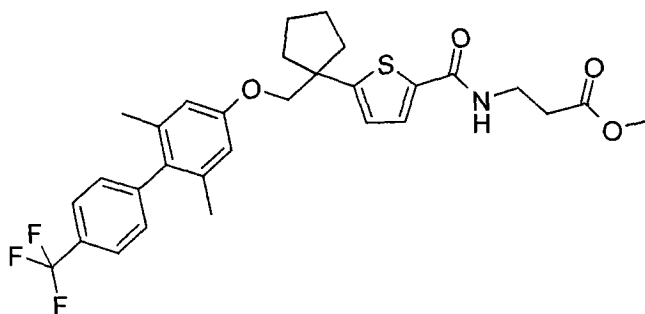
[0672] 向 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-甲酸 (0.204g, 0.433mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (0.0665g, 0.476mmol) 与 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt, 0.0716g, 0.530mmol) 在 DMF (4.0mL) 中的混合物加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.240mL, 1.37mmol), 再加入 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 0.106g, 0.553mmol), 搅拌过夜。将反应混合物倒入 H₂O (10mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x10mL)。合并有机萃取液, 用 H₂O、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 75% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.158g, 65%), 为白色泡沫。MS(ES): 556.3[M-H]⁻。

[0673] 制备例 63

[0674] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊基]-噻

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0675]

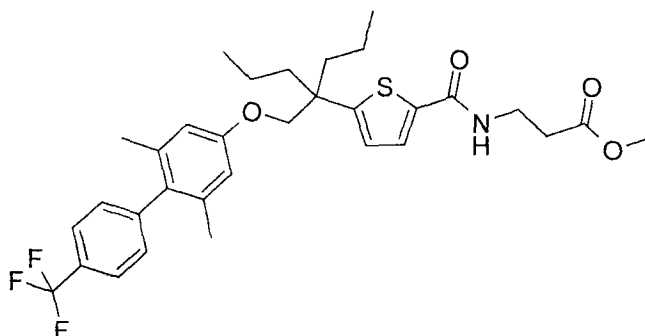


[0676] 将 3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯 (0.0828g, 0.148mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液用 10% 披钨碳 (16mg) 处理, 用 H₂ 冲洗, 在 1atm 压力下搅拌 50min。然后将混合物通过 **Celite®** 过滤, 浓缩, 得到 3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯 (0.0770g, 93%), 为白色泡沫。MS (ES): 558.3 [M-H]⁻。

[0677] 制备例 64

[0678] 3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-丙基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯

[0679]

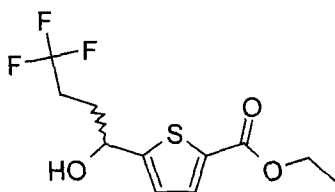


[0680] 将 3-((5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯 (0.0679g, 0.116mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液用 10% 披钨碳 (12mg) 处理, 用 H₂ 冲洗, 在 1atm 压力下搅拌 2h。然后将混合物通过 **Celite®** 过滤, 浓缩, 得到 3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-丙基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯 (0.0591g, 86%), 为白色泡沫。MS (ES): 588.4 [M-H]⁻。

[0681] 制备例 65

[0682] (R, S)-5-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯

[0683]

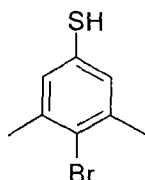


[0684] 将二异丙氨基锂 (37.35mL, 67.22mmol) 的四氢呋喃溶液冷却至 -78°C , 用噻吩-2-甲酸乙酯 (7.0g, 44.81mmol) 的 THF (100mL) 溶液逐滴处理, 搅拌 5min。然后加入 3-三氟甲基-丁醛 (9.81g, 67.22mmol), 使反应升温至 rt, 同时搅拌过夜。加入含水缓冲液 ($\text{pH} = 7$), 产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用己烷与乙酸乙酯从 0% 至 60% 梯度洗脱, 得到标题化合物 (4.54g)。

[0685] 制备例 66

[0686] 4-溴-3,5-二甲基-苯硫醇

[0687]



[0688] 步骤 A

[0689] 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯

[0690] 将 4-溴-3,5-二甲基-苯酚 (10.0g, 50.01mmol) 溶于无水二噁烷 (200mL), 与 4-二甲基氨基吡啶 (1.0g, 5.2mmol)、三乙胺 (12.77mL, 100.1mmol) 和二甲基-硫代氨基甲酸氯 (7.69g, 62.51mmol) 合并。将反应在氮下加热至回流。用 TLC 监测反应, 直至所有苯酚被消耗, 20h。冷却至室温后, 将反应用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。加入水 (75mL), 分离两层。将有机层用盐水 (75mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 残余物通过柱色谱纯化 (6.4g 或 55% 收率)。

[0691] 步骤 B

[0692] 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯

[0693] 将二甲基-硫代氨基甲酸 O-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯 (6.4g, 22.3mmol) 用 50mL 十四烷稀释, 在氮下加热至回流。用 TLC 监测反应直至全部转化完成, 20h。使反应冷却至室温, 然后装上硅胶柱, 利用快速柱色谱纯化, 得到 5.78g 或 90% 目标产物。

[0694] 步骤 C

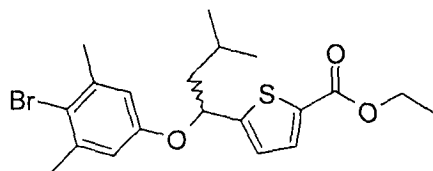
[0695] 4-溴-3,5-二甲基-苯硫醇

[0696] 将二甲基-硫代氨基甲酸 S-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)酯 (5.78g, 20.14mmol) 用甲醇 (50mL) 稀释, 向其中加入甲醇钠 (4.75mL 4.25M 甲醇溶液, 20.14mmol)。将反应在氮下加热至回流, 用 TLC 监测。完全转化后, 20h, 使反应冷却至室温。将反应用 1N HCl (7.5mL) 中和, 用乙酸乙酯 (150mL) 稀释。分离两相, 有机层用水 (75mL) 和盐水 (75mL) 洗涤。然后将有机层经无水硫酸钠干燥, 然后浓缩, 装上硅胶柱。利用快速柱色谱纯化标题化合物, 得到 4.0g 或 92%。

[0697] 制备例 67

[0698] (R, S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0699]



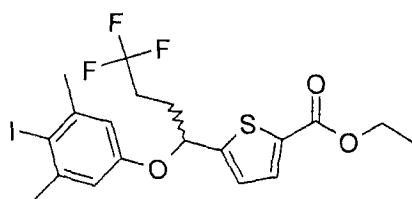
[0700] 将 4-溴-3,5-二甲基-苯酚 (3.29g, 16.44mmol) 与 (R, S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (3.0g, 13.15mmol) 的甲苯溶液脱气, 用氮填充 3 次。在 0℃ 氮下向反应混合物加入三丁磷 (4.87mL, 19.73mmol), 继之以加入 1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶 (4.98g, 19.73mmol)。使反应混合物升温至室温, 搅拌过夜, 将混合物装上硅胶柱, 通过快速柱色谱纯化, 4.1g 或 60% 收率。

[0701] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0702] 制备例 68

[0703] (R, S)-5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0704]

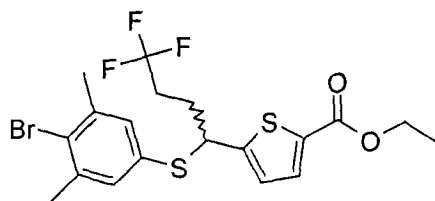


[0705] 通过如制备例 67 所示范的一般方法制备该化合物, 始于 4-碘-3,5-二甲基-苯酚和 5-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0706] 制备例 69

[0707] (R, S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0708]

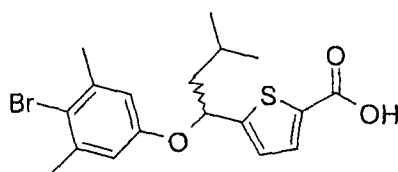


[0709] 通过如制备例 67 所示范的一般方法制备该化合物, 始于 4-溴-3,5-二甲基-苯硫醇和 5-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0710] 制备例 70

[0711] (R, S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸

[0712]



[0713] 在室温下, 向 5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯 (4.1g, 9.67mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的混合物加入氢氧化钠 (5N 水溶

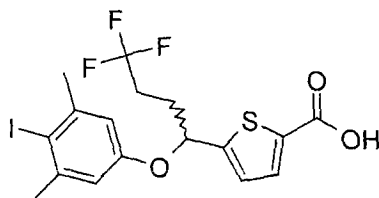
液, 10mL), 在氮下回流, 搅拌过夜。将混合物用 5N HCl (10mL) 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 然后在真空下干燥, 得到标题化合物, 3.7g 或 96.6% 收率。

[0714] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0715] 制备例 71

[0716] (R, S)-5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-甲酸

[0717]

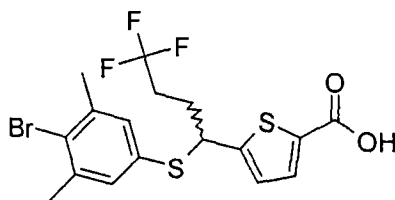


[0718] 通过如制备例 70 所示范的一般方法制备该化合物, 始于 5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0719] 制备例 72

[0720] (R, S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸

[0721]

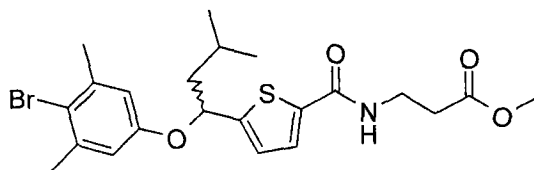


[0722] 通过如制备例 70 所示范的一般方法制备该化合物, 始于 5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0723] 制备例 73

[0724] (R, S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0725]



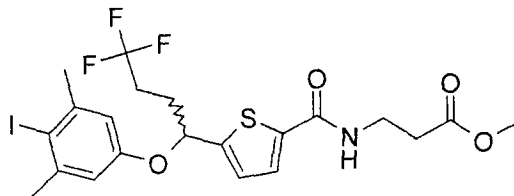
[0726] 在氮下, 向 5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸 (3.7g, 9.34mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的混合物加入氯-二甲氧基-三嗪 (1.69g, 9.62mmol) 和 4-甲基吗啉 (1.08mL, 9.81mmol)。将反应在室温氮下搅拌过夜。然后向反应混合物加入 β -丙氨酸甲酯盐酸盐 (1.85g, 10.28mmol), 继之以加入 4-甲基吗啉 (2.16mL, 19.62mmol), 在室温下搅拌。加入一些水 (< 10% 体积) 以帮助溶解。用 HPLC 监测反应, 一旦酸完全消耗, 将反应用二氯甲烷稀释。将反应用水稀释, 用 1N HCl 冲洗。一旦酸化, 分离两层。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。经过快速柱色谱处理, 得到纯化化合物 4.2g 或 93.4% 的收率。

[0727] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0728] 制备例 74

[0729] (R,S)-3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0730]

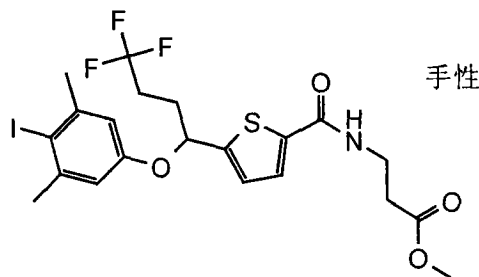


[0731] 通过如制备例 73 所示范的一般方法制备该化合物,始于 5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-甲酸。

[0732] 制备例 75

[0733] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,异构体 1

[0734]



[0735] 方法 AA,手性分离

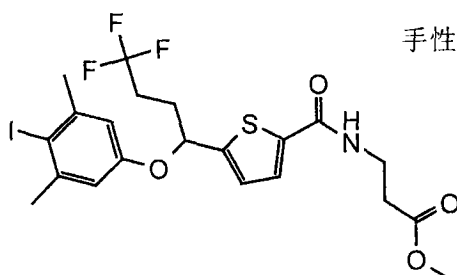
[0736] 在 Chiralpak AD-H 柱 (0.46x 15.0cm) 上 拆 分 (R,S)-3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,流速 0.6mL/min,检测 270nm。用 3A 醇溶剂洗脱,浓缩各级分,得到纯的对映体酯(手性异构体 1,99% ee)。

[0737] 通过与手性分离方法 AA 相似的方法得到下列对映体纯的化合物,使用 Chiralcel OD-H 柱 (4.6x250mm) 或 Chiralpak AD-H 柱 (4.6x150mm), 或者使用 Chiralcel OJ 柱 (4.6x250mm) :

[0738] 制备例 76

[0739] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,异构体 2

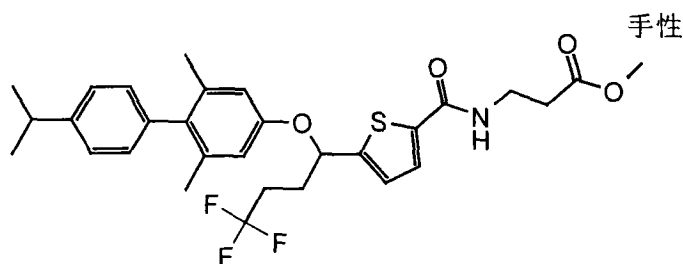
[0740]



[0741] 制备例 77

[0742] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 2

[0743]



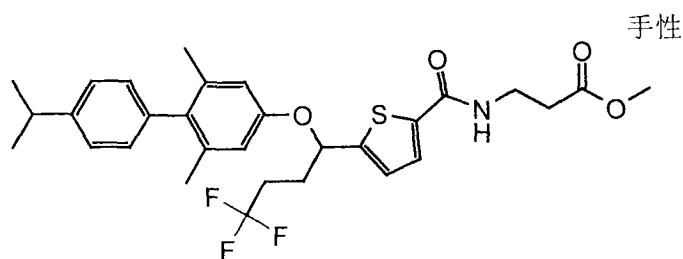
[0744] 将 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (300mg, 0.53mmol) 溶于甲苯 (1.5mL), 继之以四-三苯膦钯 (30mg, 0.03mmol)、4-异丙基-苯基代硼酸 (173mg, 1.05mmol) 和氟化钾 (61.2mg, 1.05mmol)。将反应用氮净化, 加热至回流, 然后加入水 (1.5mL)。用 HPLC 监测反应, 一旦完全, 使冷却至室温。将反应用 EtOAc 稀释, 然后加入 **Celite®**, 继之以水。然后将这种混合物通过 **Celite®** 垫过滤。在分液漏斗中分离溶液, 将有机层用 0.1N 氢氧化钠、水和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩。产物通过快速柱色谱纯化 (225mg)。MS (ES) : 562.3 [M+H]⁺。

[0745] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0746] 制备例 78

[0747] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 1

[0748]

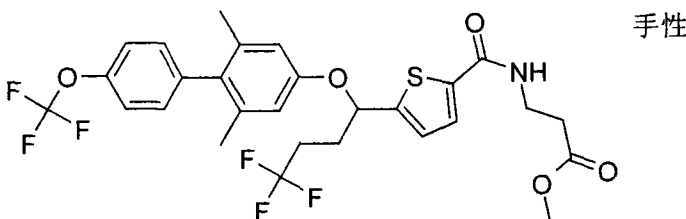


[0749] MS (ES) : 562.3 [M+H]⁺。

[0750] 制备例 79

[0751] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 1

[0752]



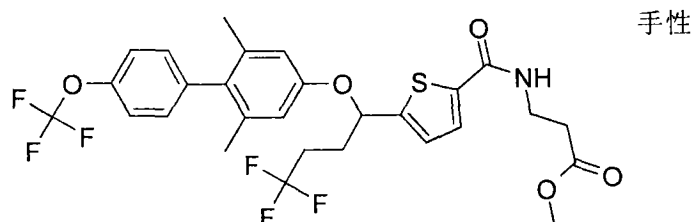
[0753] 通过如制备例 77 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯-手性

异构体 1 和 4- 三氟甲氧基 - 苯基代硼酸作为原料。MS (ES) :604. 3[M+H]⁺。

[0754] 制备例 80

[0755] 3-({5-[1-(2,6- 二甲基 -4'- 三氟甲氧基 - 联苯 -4- 基氧基)-4,4,4- 三氟 - 丁基]- 噻吩 -2- 羰基}- 氨基)- 丙酸甲酯, 异构体 2

[0756]

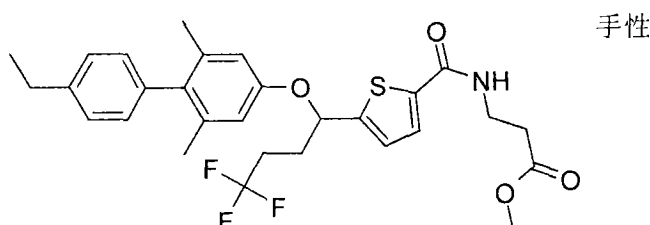


[0757] MS (ES) :604. 3[M+H]⁺。

[0758] 制备例 81

[0759] 3-({5-[1-(4'- 乙基 -2,6- 二甲基 - 联苯 -4- 基氧基)-4,4,4- 三氟 - 丁基]- 噻吩 -2- 羰基}- 氨基)- 丙酸甲酯, 异构体 1

[0760]

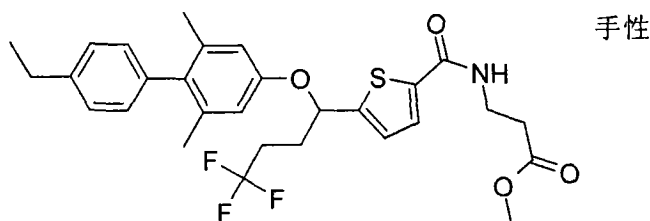


[0761] 通过如制备例 77 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[4,4,4- 三氟 -1-(4- 碘 -3,5- 二甲基 - 苯氧基)- 丁基]- 噻吩 -2- 羰基}- 氨基)- 丙酸甲酯 - 手性异构体 1 和 4- 乙基 - 苯基代硼酸作为原料。MS (ES) :548. 3[M+H]⁺。

[0762] 制备例 82

[0763] 3-({5-[1-(4'- 乙基 -2,6- 二甲基 - 联苯 -4- 基氧基)-4,4,4- 三氟 - 丁基]- 噻吩 -2- 羰基}- 氨基)- 丙酸甲酯, 异构体 2

[0764]

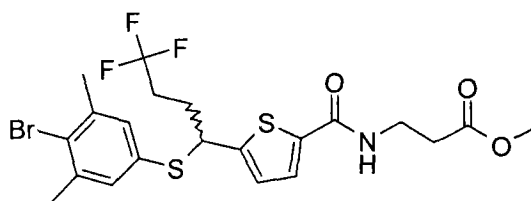


[0765] MS (ES) :548. 3[M+H]⁺。

[0766] 制备例 83

[0767] (R,S)-3-({5-[1-(4- 溴 -3,5- 二甲基 - 苯硫基)-4,4,4- 三氟 - 丁基]- 噻吩 -2- 羰基}- 氨基)- 丙酸甲酯

[0768]

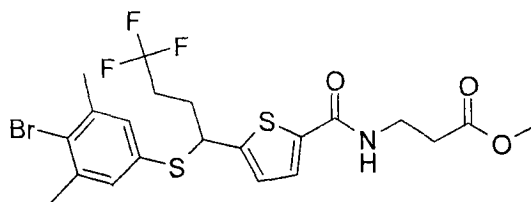


[0769] 通过如制备例 73 所示范的一般方法制备该化合物,始于 5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸。

[0770] 制备例 84

[0771] 3-((5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯,异构体 1

[0772]

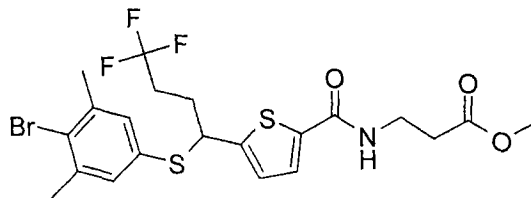


[0773] 利用与手性分离方法 AA 相似的方法拆分外消旋产物,得到异构体 1 和异构体 2 的纯对映体酯(制备例 85)。

[0774] 制备例 85

[0775] 3-((5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯,异构体 2

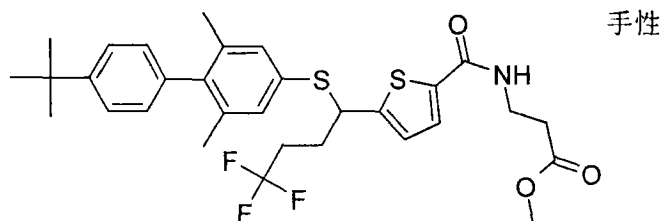
[0776]



[0777] 制备例 86

[0778] 3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯,异构体 2

[0779]



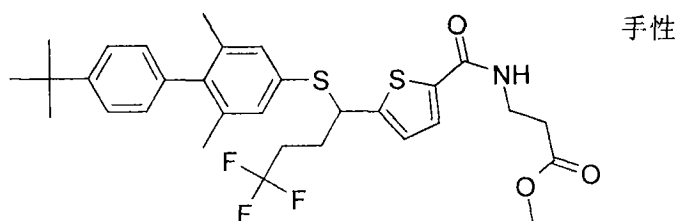
[0780] 通过如制备例 77 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-((5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯手性异构体 2 和 4-叔丁基-苯基代硼酸作为原料。MS(ES):592.2[M+H]⁺。

[0781] 制备例 87

[0782] 3-((5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯,异构体 2

基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,异构体 1

[0783]

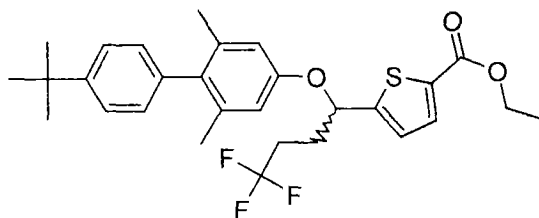


[0784] 通过如制备例 77 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯手性异构体 1 和 4-叔丁基-苯基代硼酸作为原料。MS(ES):592.2[M+H]⁺。

[0785] 制备例 88

[0786] (R, S)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0787]



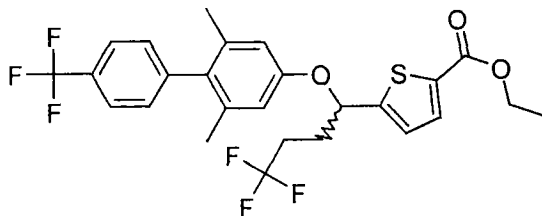
[0788] 将 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇 (563mg, 2.22mmol) 与 (R, S)-5-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (500mg, 1.77mmol) 的甲苯溶液脱气,用氮填充 3 次。在 0℃氮下向反应混合物加入三丁膦 (0.66mL, 2.66mmol),继之以加入 1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶 (671mg, 2.66mmol)。使反应混合物升温至室温,搅拌过夜,将混合物装上硅胶柱,经过快速柱色谱纯化,862mg 或 94%的收率。

[0789] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0790] 制备例 89

[0791] (R, S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0792]

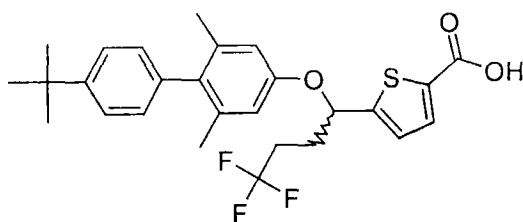


[0793] 始于 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇和 (R, S)-5-(4,4,4-三氟-1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0794] 制备例 90

[0795] (R, S)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸

[0796]



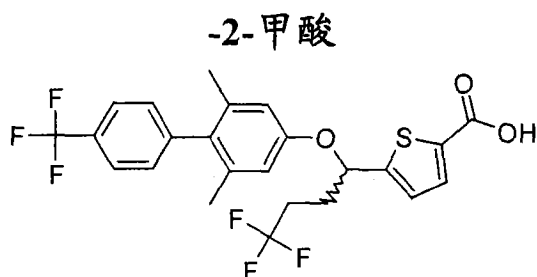
[0797] 在室温下,向 5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯(800mg,1.54mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物加入氢氧化钠(5N 水溶液,5mL),在氮下回流,搅拌过夜。将反应混合物用 5N HCl(5mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到标题化合物,747mg 或 98.7%的收率。

[0798] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0799] 制备例 91

[0800] (R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩

[0801]

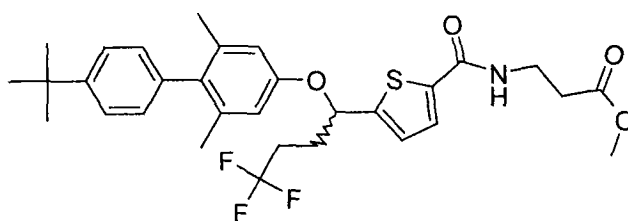


[0802] 通过如制备例 90 所示范的一般方法制备该化合物,始于 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯。

[0803] 制备例 92

[0804] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0805]



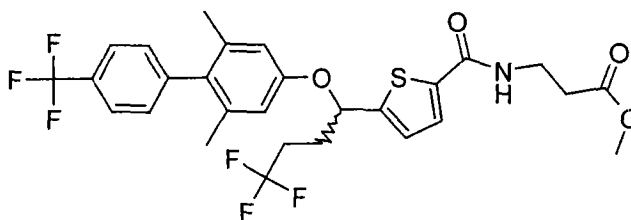
[0806] 在氮下,向 5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸(747mg,1.52mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物加入氯-二甲氧基-三嗪(276mg,1.57mmol)和 4-甲基吗啉(0.180mL,1.6mmol)。将反应在室温氮下搅拌过夜。然后向反应混合物加入 β-丙氨酸甲酯盐酸盐(302mg,1.57mmol),继之以加入 4-甲基吗啉(0.360mL,3.20mmol),在室温下搅拌。加入一些水(<10%体积)以帮助溶解。用 HPLC 监测反应,一旦酸完全消耗,将反应用二氯甲烷稀释。将反应用水稀释,用 1N HCl 冲洗。一旦酸化,分离两层。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩。经过快速柱色谱处理,得到纯的化合物,252mg 或 28.8%收率。

[0807] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0808] 制备例 93

[0809] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0810]

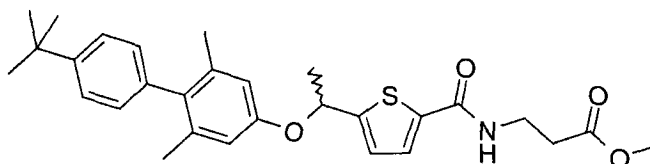


[0811] 通过如制备例 92 所示范的一般方法制备该化合物,始于 5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-甲酸。

[0812] 制备例 94

[0813] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0814]



[0815] 步骤 A

[0816] (R, S)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0817] 将(±)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯(0.416g, 2.08mmol)、4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇(0.561g, 2.20mmol)与PPh₃(0.787g, 3.00mmol)的混合物溶于甲苯(19mL),用1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP, 0.760g, 3.01mmol)处理,在rt下搅拌过夜。将混合物用MeOH稀释至均匀,浓缩。将残余物装上硅胶,使用含有从0%至40%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到(±)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.604g, 671%),为澄清的糖浆物。

[0818] 步骤 B

[0819] (R, S)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸

[0820] 向(±)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.603g, 1.38mmol)在THF(14mL)中的混合物加入氢氧化锂(1N水溶液, 14mL)。将混合物升温至70℃,搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(15mL)酸化,用乙酸乙酯萃取(3x25mL),经MgSO₄干燥,浓缩,得到(±)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲酸(0.554g, 98%),为白色泡沫。MS(ES): 407.3[M-H]⁻。

[0821] 步骤 C

[0822] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0823] 向(±)-5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-甲

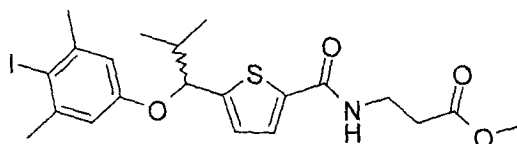
酸 (0.546g, 1.34mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (0.204g, 1.46mmol) 与 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt, 0.217g, 1.60mmol) 在 DMF (12.3mL) 中的混合物加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.70mL, 4.01mmol), 再加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI, 0.333g, 1.74mmol), 搅拌过夜。将反应混合物倒入 H₂O (25mL) 中, 用 EtOAc 萃取 (3x 25mL)。合并有机萃取液, 用 H₂O、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 75% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.472g, 71%), 为白色固体。MS(ES): 492.1[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (柱子: Chiralpak OD-H 4.6x150mm; 洗脱剂: 10 : 90 3A 醇 / 庚烷; 流速: 0.6mL/min; UV 吸收波长: 270nm), 得到异构体 1 (0.180g, 98.3% ee) 和异构体 2 (0.190g, 96.7% ee)。

[0824] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[0825] 制备例 95

[0826] (R, S)-3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0827]

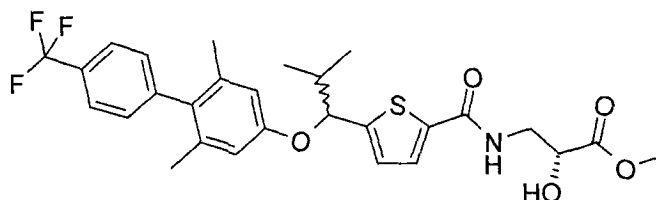


[0828] 通过如制备例 94, 步骤 A 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4-碘-3,5-二甲基-苯酚和 5-(1-羟基-2-甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯作为原料, 得到 (±)-3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (1.796g), 为白色固体。MS(ES): 514.0[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (柱子: Chiralpak OJ-H 4.6x150mm; 洗脱剂: 100% MeOH; 流速: 0.6mL/min; UV 吸收波长: 270nm), 得到异构体 1 (0.885g, 98.67% ee) 和异构体 2 (0.831g, 99.7% ee)。

[0829] 制备例 96

[0830] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯

[0831]

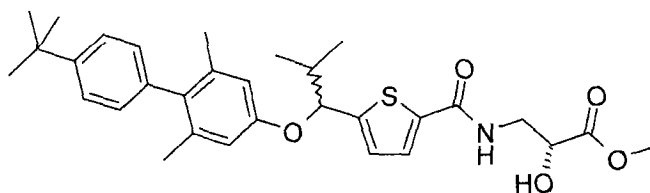


[0832] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物, 在步骤 A 中使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇, 在步骤 C 中使用 2R-羟基-丙酸甲酯作为原料, 得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯盐酸盐 (0.291g), 为白色泡沫。MS(ES): 548.2[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离非对映体产物 (柱子: Chiralpak OJ-H 4.6x150mm; 洗脱剂: 100% MeOH; 流速: 0.6mL/min; UV 吸收波长: 280nm), 得到异构体 1 (0.113g, 99% de) 和异构体 2 (0.107g, 99% de)。

[0833] 制备例 97

[0834] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯

[0835]

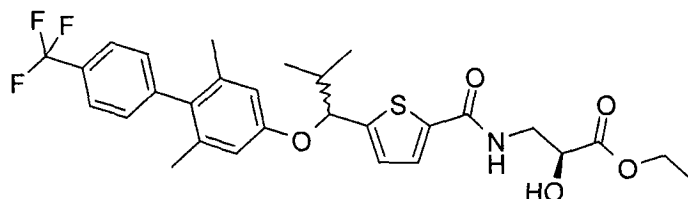


[0836] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇,在步骤 C 中使用 2R-羟基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2-羟基-丙酸甲酯(0.327g),为白色/黄褐色固体。MS(ES): 536.3[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离非对映体产物(柱子:Chiralpak OJ-H 4.6x150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm),得到异构体 1(0.132g, > 99% de) 和异构体 2(0.127g, > 99% de)。

[0837] 制备例 98

[0838] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸乙酯

[0839]

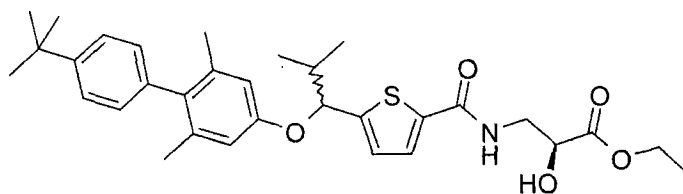


[0840] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇,在步骤 C 中使用 2S-羟基-丙酸乙酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸甲酯(0.387g),为白色泡沫。MS(ES): 562.2[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离非对映体产物(柱子:Chiralpak OJ-H 4.6x 150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm),得到异构体 1(0.1573g, > 99% de) 和异构体 2(0.149g, 98.9% de)。

[0841] 制备例 99

[0842] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸乙酯

[0843]



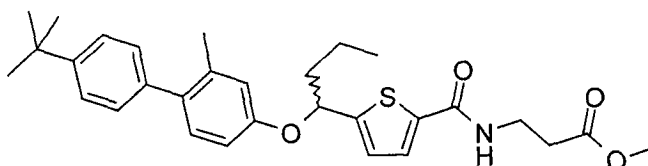
[0844] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基

基-2,6-二甲基-联苯-4-醇,在步骤C中使用2S-羟基-丙酸乙酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2-羟基-丙酸乙酯(0.326g),为白色泡沫。MS(ES):550.3[M-H]⁻。通过手性HPLC分离非对映体产物(柱子:Chiralpak OJ-H 4.6x 150mm;洗脱剂:100% MeOH;流速:0.6mL/min;UV吸收波长:280nm),得到异构体1(0.127g,99% de)和异构体2(0.116g,>99% de)。

[0845] 制备例 100

[0846] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0847]

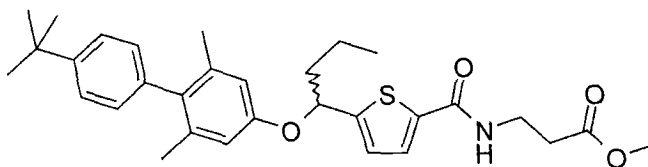


[0848] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤A中使用4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇,在步骤C中使用3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.398g),为白色固体。MS(ES):508.5[M+H]⁺。通过手性HPLC分离外消旋产物(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x150mm;洗脱剂:85:15庚烷/IPA;流速:0.6mL/min;UV吸收波长:260nm),得到异构体1(0.170g,99% ee)和异构体2(0.147g,96.2% ee)。

[0849] 制备例 101

[0850] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0851]

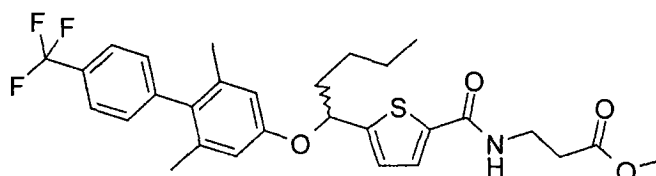


[0852] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤A中使用4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇,在步骤C中使用3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.434g),为白色固体。MS(ES):522.5[M+H]⁺。通过手性HPLC分离外消旋产物(柱子:Chiralpak OD-H 4.6x150mm;洗脱剂:5:953A醇/庚烷;流速:0.6mL/min;UV吸收波长:270nm),得到异构体1(0.187g,97.0% ee)和异构体2(0.167g,92.8% ee)。

[0853] 制备例 102

[0854] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0855]

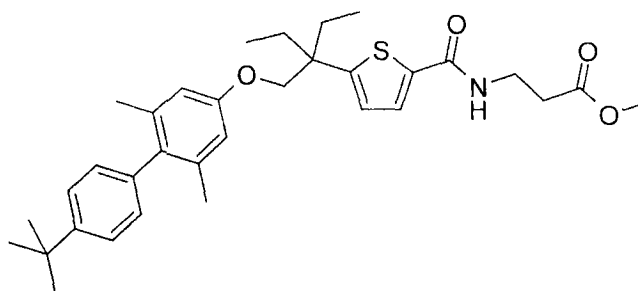


[0856] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.391g),为澄清的糖浆物。MS(ES):546.3[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(柱子:Chiralpak OD-H4.6x 150mm;洗脱剂:10:90IPA/庚烷;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm),得到异构体 1(0.155g,99.0% ee)和异构体 2(0.117g,98.5% ee)。

[0857] 制备例 103

[0858] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0859]

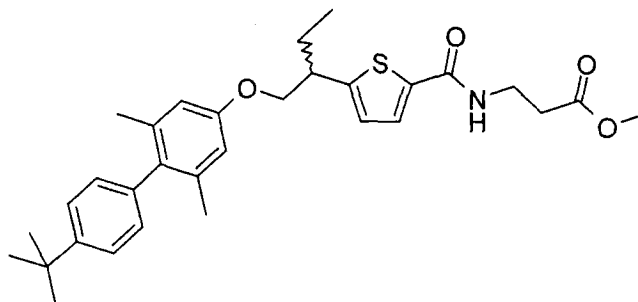


[0860] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇和 5-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.189g),为白色固体。

[0861] 制备例 104

[0862] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0863]



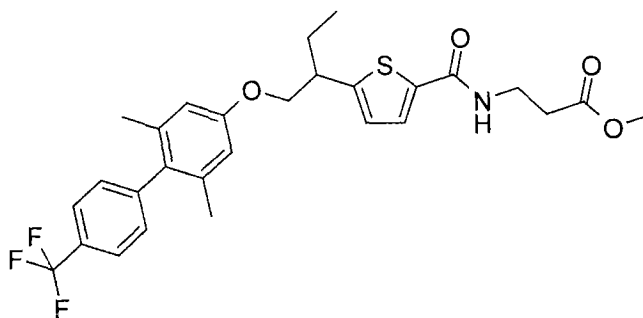
[0864] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇和 5-(1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲

基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.213g), 为白色固体。MS(ES): 520.3 [M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (柱子: Chiralpak AD-H 4.6x150mm; 洗脱剂: 20 : 80IPA/ 超临界 CO₂; 流速: 5mL/min; UV 吸收波长: 270nm), 得到异构体 1 (0.074g, > 99% ee) 和异构体 2 (0.078g, > 99% ee)。

[0865] 制备例 105

[0866] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0867]

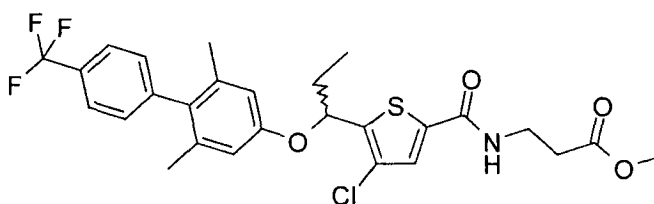


[0868] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物, 在步骤 A 中使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇和 5-(1-羟基甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯, 在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料, 得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.225g), 为白色固体。MS(ES): 532.3 [M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物 (柱子: Chiralpak AD-H 4.6x150mm; 洗脱剂: 20 : 80IPA/ 超临界 CO₂; 流速: 5mL/min; UV 吸收波长: 270nm), 得到异构体 1 (0.049g, > 99% ee) 和异构体 2 (0.049g, 96.8% ee)。

[0869] 制备例 106

[0870] (R, S)-3-({4-氯-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0871]

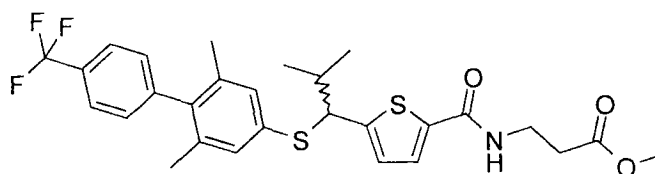


[0872] 通过如制备例 94 所示范的一般方法制备该化合物, 在步骤 A 中使用 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇和 4-氯-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸甲酯, 在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料, 得到 (±)-3-({4-氯-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.094g), 为白色泡沫。MS(ES): 552.2 [M-H]⁻。

[0873] 制备例 107

[0874] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0875]



[0876] 步骤 A

[0877] (R, S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0878] 将(±)-5-(1-羟基-2-甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯(0.321g, 1.41mmol)与4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇(0.427g, 1.51mmol)的1,2-二氯乙烷(13mL)溶液用碘化锌(0.474g, 1.48mmol)处理,在rt下搅拌过夜。然后使反应混合物在水与二氯甲烷之间分配。将反应混合物过滤,浓缩。将所得残余物装上硅胶,使用含有从0%至40%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.469, 70% g),为澄清的糖浆物。MS(ES): 481.1[M+H]⁺。

[0879] 步骤 B

[0880] (R, S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸

[0881] 向(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(0.458g, 0.961mmol)在THF(9.0mL)中的混合物加入氢氧化锂(1N水溶液, 9.0mL)。将混合物升温至70℃,搅拌过夜。将反应混合物冷却至rt,用1N HCl(9.5mL)酸化,用乙酸乙酯萃取(3x 25mL),经MgSO₄干燥,浓缩,得到(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸(0.431g, 96%),为白色泡沫。MS(ES): 463.2[M-H]⁻。

[0882] 步骤 C

[0883] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

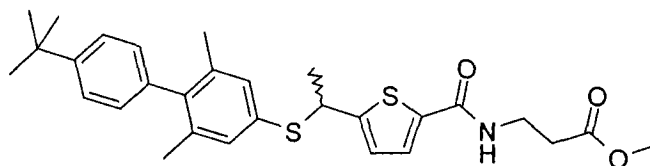
[0884] 向(±)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-甲酸(0.420g, 0.905mmol)、3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐(0.148g, 1.06mmol)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 0.151g, 1.12mmol)在DMF(9.0mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(0.49mL, 2.81mmol),再加入N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 0.0.228g, 1.19mmol),搅拌过夜。将反应混合物倒入H₂O(25mL)中,用EtOAc萃取(3x25mL)。合并有机萃取液,用H₂O、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩。将残余物装上硅胶,使用含有从0%至75%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.347g, 70%),为白色泡沫。MS(ES): 548.1[M-H]⁻。通过手性HPLC分离外消旋产物(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x150mm;洗脱剂:10:90 3A醇/庚烷;流速:0.6mL/min;UV吸收波长:280nm),得到异构体1(0.126g, >99% ee)和异构体2(0.119g, 94.5% ee)。

[0885] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0886] 制备例 108

[0887] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0888]

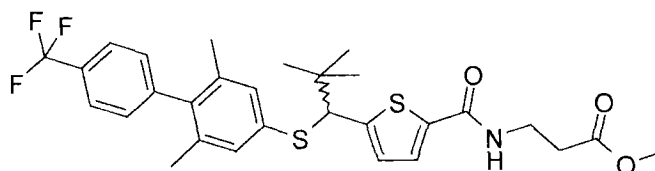


[0889] 通过如制备例 107 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇和(±)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.279g),为白色泡沫。MS(ES):508.3[M-H]⁻。

[0890] 制备例 109

[0891] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0892]

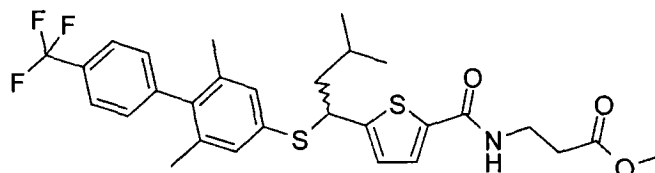


[0893] 通过如制备例 107 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用(±)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.168g),为白色泡沫。MS(ES):562.1[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x150mm;洗脱剂:5:95:0.2EtOH/庚烷/DMEA(二甲基乙基胺);流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm),得到异构体 1(0.059g, > 99% ee) 和异构体 2(0.053g, 95% ee)。

[0894] 制备例 110

[0895] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0896]

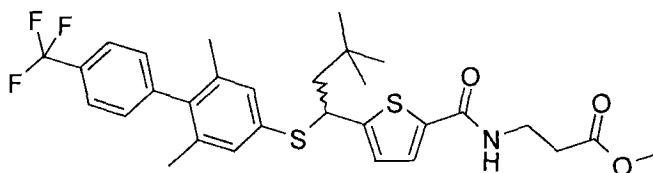


[0897] 通过制备例 107 如所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用(±)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.191g),为白色泡沫。MS(ES):562.1[M-H]⁻。

[0898] 制备例 111

[0899] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0900]

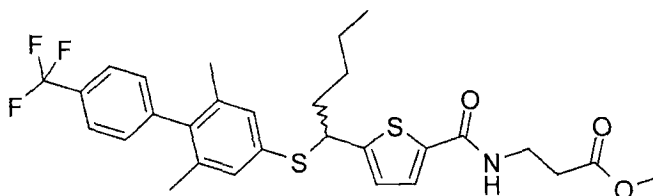


[0901] 通过如制备例 107 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 (±)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.362g),为白色泡沫。MS(ES):576.2[M-H]⁻。

[0902] 制备例 112

[0903] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0904]

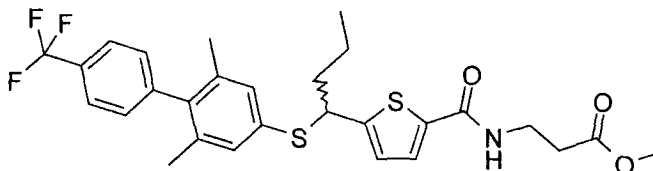


[0905] 通过如制备例 107 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 (±)-5-(1-羟基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.314g),为白色泡沫。MS(ES):562.3[M-H]⁻。

[0906] 制备例 113

[0907] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0908]



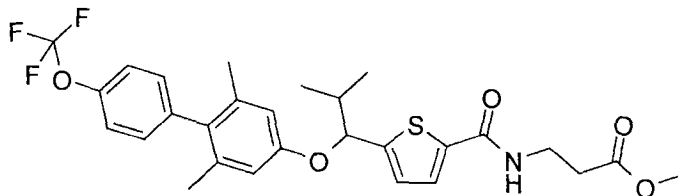
[0909] 通过如制备例 107 所示范的一般方法制备该化合物,在步骤 A 中使用 (±)-5-(1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯,在步骤 C 中使用 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐作为原料,得到 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.163g),为白色泡沫。MS(ES):548.0[M-H]⁻。通过手性 HPLC 分离外消旋产物(柱子:Chiralpak AD-H 4.6x150mm;洗脱剂:15:85:0.2EtOH/庚烷/DMEA(二甲基乙基胺);流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:270nm),得到异构体 1 (0.0769g,

98.3% ee) 和异构体 2(0.100g, 96.6% ee)。

[0910] 制备例 114

[0911] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 2

[0912]



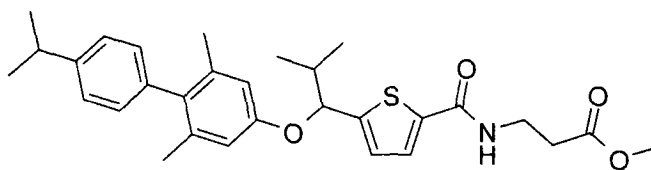
[0913] 向 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)(0.304g, 0.5902mmol)、(4-三氟甲氧基)苯基代硼酸(0.153g, 0.743mmol)与氟化钾(0.0869g, 1.807mmol)在 THF(6.0mL)中的混合物加入乙酸钯(II)(30.2mg, 0.134mmol)和(氧基二-2,1-亚苯基)双-(二苯膦)(141mg, 0.261mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却至 rt, 倒入 H₂O(10mL)中, 用 EtOAc(10mL)稀释。通过 **Celite®** 垫真空过滤除去所得黄色乳浊液。分离各层, 水层用 EtOAc 萃取(2x10mL)。合并萃取液, 用盐水洗涤(1x), 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物装上硅胶, 使用含有从 0% 至 75% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到产物与原料的混合物。然后将这种产物装上 C₁₈, 使用含有从 15% 至 100% MeCN 的 H₂O 梯度洗脱, 得到 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)(0.126g, 39%), 为白色泡沫。MS(ES): 508.44[M+H]⁺。

[0914] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0915] 制备例 115

[0916] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 2

[0917]

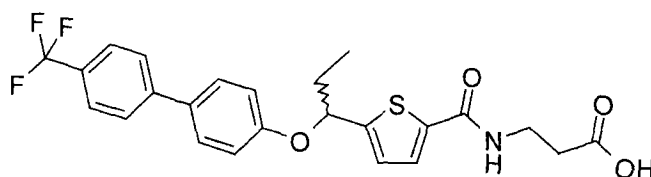


[0918] 通过如制备例 114 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4-异丙基苯基代硼酸作为原料, 得到 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)(0.091g), 为白色固体。MS(ES): 550.3[M+H]⁺。

[0919] 实施例 1

[0920] (R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[0921]



[0922] 步骤 A

[0923] (R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[0924] 在室温下,向(R,S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯(74.3mg,0.35mmol)的甲苯(3.5mL)溶液加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP,131mg,0.52mmol),继之以加入三苯膦(137mg,0.52mmol)和4'-三氟甲基-联苯-4-醇(83mg,0.35mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将混合物用水处理,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后装上硅胶,使用含有0%至65%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到(R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(87mg)。MS(ES):433.1[M-H]⁻。

[0925] 步骤 B

[0926] (R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸

[0927] 在室温下,向(R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(85mg,0.195mmol)在乙醇(2.0mL)中的混合物加入氢氧化钠(5N水溶液,0.196mL),搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(0.198mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到(R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸(59mg)。MS(ES):405.1[M-H]⁻。

[0928] 步骤 C

[0929] (R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[0930] 在室温下,向(R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸(56mg,0.138mmol)在DMF(1.4mL)中的混合物加入3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐(19.3mg,0.138mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(23mg,0.166mmol)和二异丙基乙胺(0.048mL,0.276mmol),搅拌10min。然后将混合物用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(53mg,0.276mmol)处理,搅拌过夜。将反应混合物用0.1N HCl处理,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,干燥,浓缩,在真空下干燥,得到(R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(81mg)。MS(ES):464.1[M+H]⁺。

[0931] 步骤 D

[0932] (R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

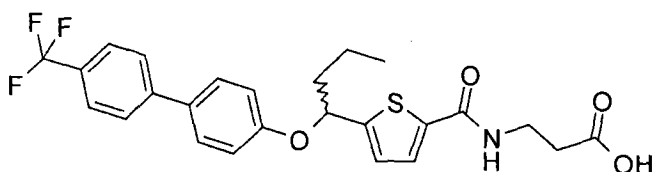
[0933] 在室温下,向(R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(61.3mg,0.125mmol)在甲醇(0.662mL)中的混合物加入氢氧化钠(5N水溶液,0.126mL),搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(0.662mL)酸化,用二氯甲烷萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到标题化合物(56mg)。MS(ES):478.1[M+H]⁺。

[0934] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[0935] 实施例 2

[0936] (R,S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[0937]

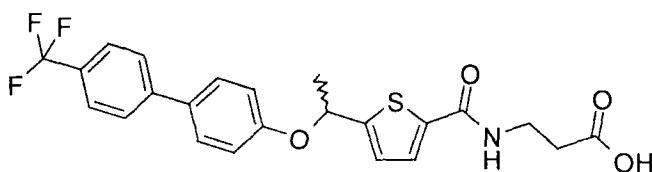


[0938] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):492.1[M+H]⁺。

[0939] 实施例 3

[0940] (R,S)-3-((5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0941]

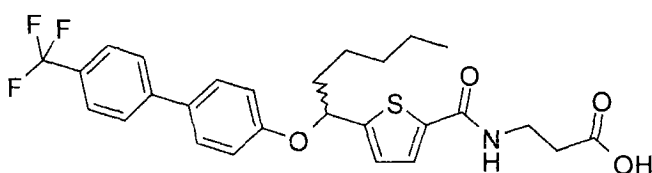


[0942] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-乙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):464.1[M+H]⁺。

[0943] 实施例 4

[0944] (R,S)-3-((5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-己基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0945]



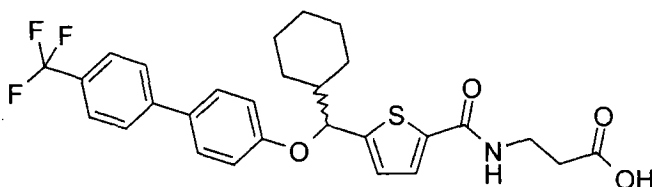
[0946] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-己基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):520.2[M+H]⁺。

[0947] 实施例 5

[0948] (R,S)-3-((5-[环己基-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-甲基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0949]

基)-丙酸



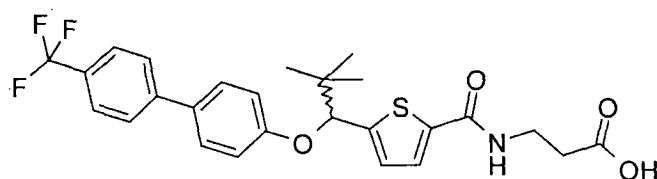
[0950] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(环己基-羟基-甲基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):532.3[M+H]⁺。

[0951] 实施例 6

[0952] (R, S)-3-((5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[0953]

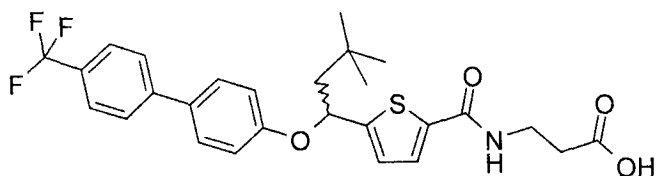


[0954] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 506.3[M+H]⁺。

[0955] 实施例 7

[0956] (R, S)-3-((5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0957]

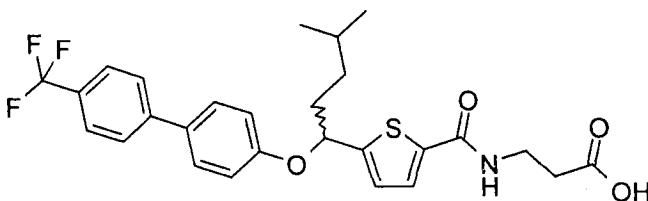


[0958] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 520.3[M+H]⁺。

[0959] 实施例 8

[0960] (R, S)-3-((5-[4-甲基-1-(4-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0961]

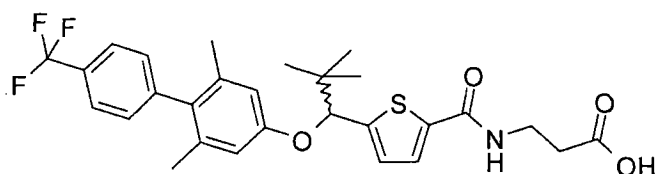


[0962] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 542.3[M+Na]⁺。

[0963] 实施例 9

[0964] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0965]

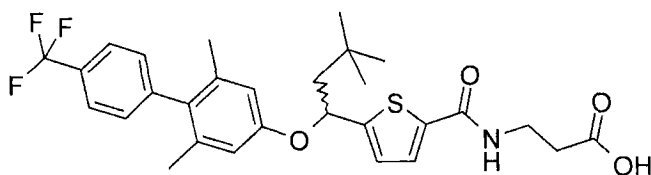


[0966] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-4-甲基-戊基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[0967] 实施例 10

[0968] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0969]

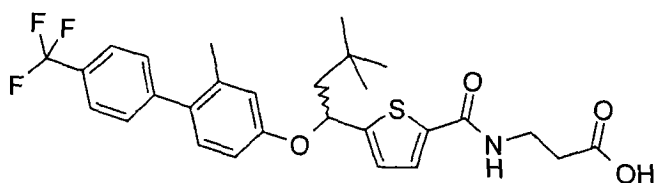


[0970] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):548.3[M+H]⁺。

[0971] 实施例 11

[0972] (R, S)-3-((5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0973]

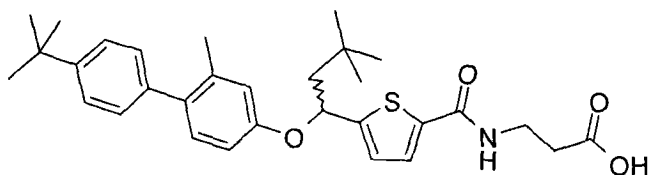


[0974] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[0975] 实施例 12

[0976] (R, S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0977]



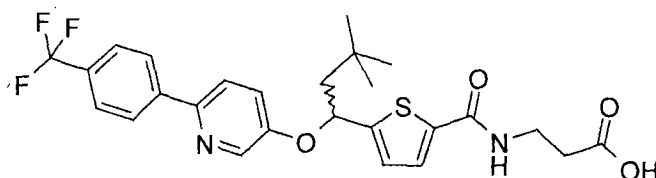
[0978] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,

3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。
MS(ES): 522.3 [M+H]⁺。

[0979] 实施例 13

[0980] (R, S)-3-[(5-{3,3-二甲基-1-[6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[0981]

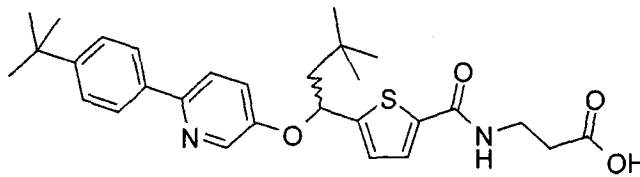


[0982] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-醇作为原料。
MS(ES): 521.3 [M+H]⁺。

[0983] 实施例 14

[0984] (R, S)-3-[(5-{1-[6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-基氧基]-3,3-二甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[0985]

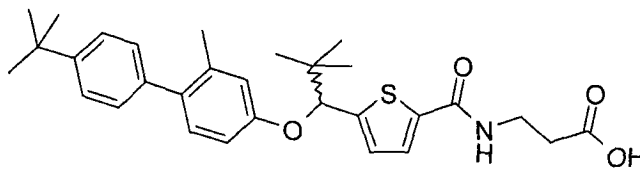


[0986] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 (R, S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 6-(4-叔丁基-苯基)-吡啶-3-醇作为原料。
MS(ES): 509.3 [M+H]⁺。

[0987] 实施例 15

[0988] (R, S)-3-[(5-{1-[4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基]-2,2-二甲基-丙基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[0989]

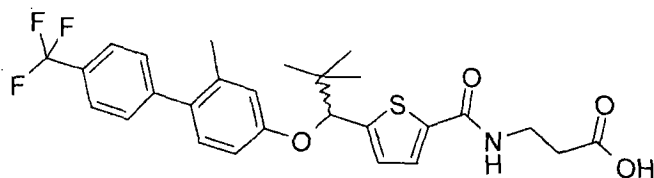


[0990] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 (R, S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。
MS(ES): 508.3 [M+H]⁺。

[0991] 实施例 16

[0992] (R, S)-3-[(5-{2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[0993]

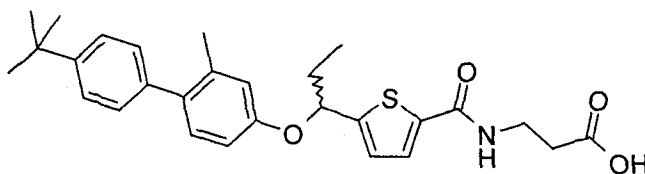


[0994] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 520.3[M+H]⁺。

[0995] 实施例 17

[0996] (R, S)-3-((5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[0997]

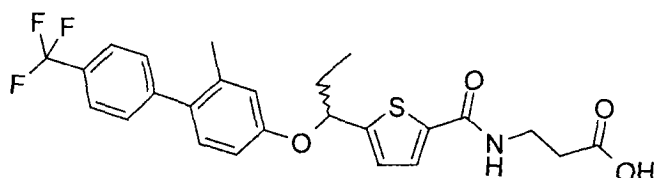


[0998] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 480.2[M+H]⁺。

[0999] 实施例 18

[1000] (R, S)-3-((5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1001]

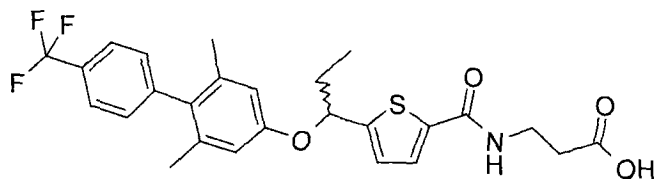


[1002] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 492.1[M+H]⁺。

[1003] 实施例 19

[1004] (R, S)-3-((5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1005]

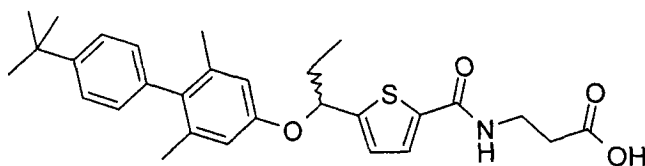


[1006] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 506.2[M+H]⁺。

[1007] 实施例 20

[1008] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1009]

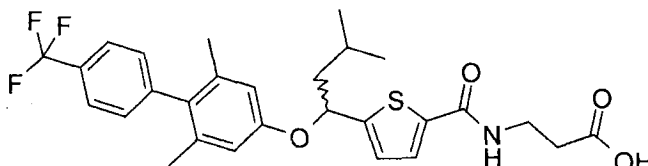


[1010] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 494.2[M+H]⁺。

[1011] 实施例 21

[1012] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1013]

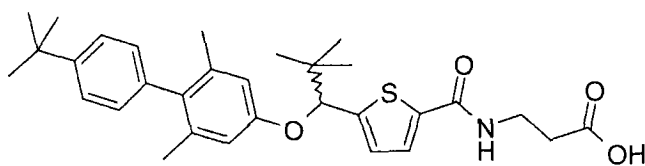


[1014] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 534.4[M+H]⁺。

[1015] 实施例 22

[1016] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1017]

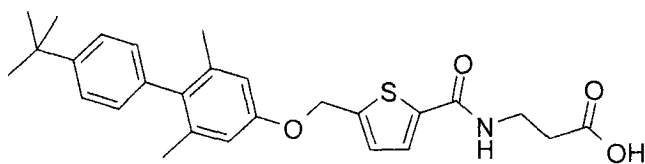


[1018] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-2,2-二甲基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES): 522.4[M+H]⁺。

[1019] 实施例 23

[1020] 3-{[5-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羰基]-氨基}-丙酸

[1021]

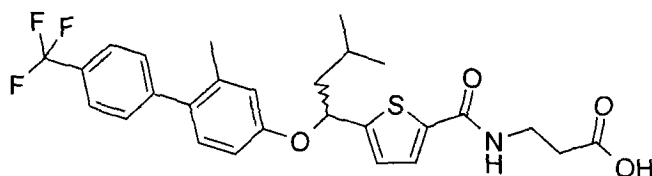


[1022] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-羟基甲基-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):466.3[M+H]⁺。

[1023] 实施例 24

[1024] (R, S)-3-({5-[3-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1025]

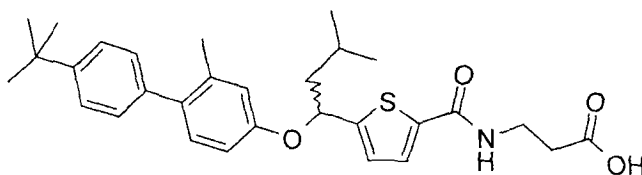


[1026] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):520.0[M+H]⁺。

[1027] 实施例 25

[1028] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1029]

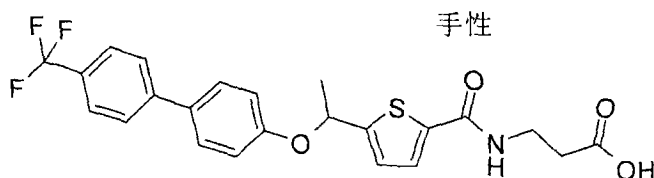


[1030] 通过如实施例 1 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (R, S)-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯和 4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-醇作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1031] 实施例 26

[1032] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1033]



[1034] 步骤 A

[1035] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,异构体 1

[1036] 通过手性 HPLC 分离 (R, S)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (375mg) (柱子:Chiralpak AD 4.6x150mm;洗脱剂:100% 3A 乙醇;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm),得到 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (手性异构体 1) (51mg)。

[1037] 步骤 B

[1038] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

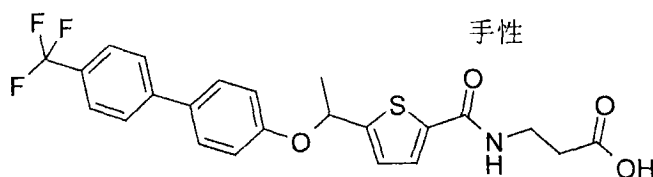
[1039] 将 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)(170mg, 0.356mmol) 的甲醇(7.1mL) 溶液用 5N NaOH(0.712mL) 处理, 在 rt 下振摇 2h。将反应用 1N HCl(0.748mL) 中和, 用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机层, 干燥, 浓缩, 得到标题化合物(142mg)。MS(ES): 464.2[M+H]⁺。

[1040] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1041] 实施例 27

[1042] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1043]

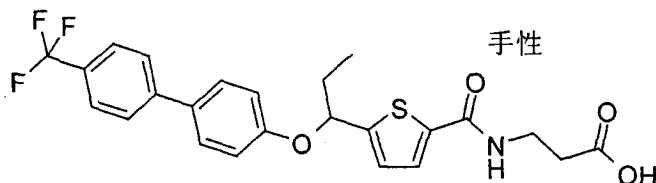


[1044] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES): 464.2[M+H]⁺。

[1045] 实施例 28

[1046] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1047]

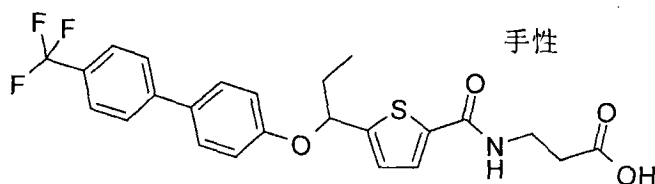


[1048] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES): 478.2[M+H]⁺。

[1049] 实施例 29

[1050] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1051]



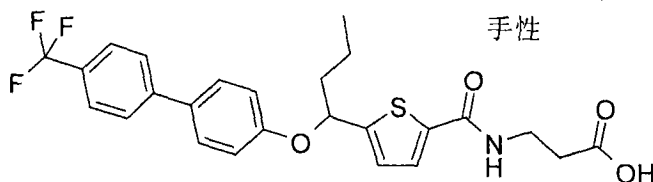
[1052] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲

基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体2)作为原料。
MS(ES):478.2[M+H]⁺。

[1053] 实施例 30

[1054] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1055]

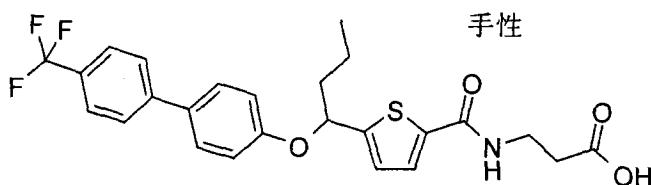


[1056] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体1)作为原料。
MS(ES):492.2[M+H]⁺。

[1057] 实施例 31

[1058] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1059]

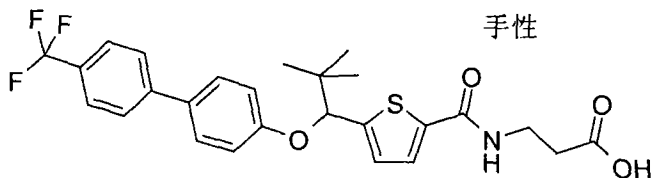


[1060] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体2)作为原料。
MS(ES):492.2[M+H]⁺。

[1061] 实施例 32

[1062] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1063]

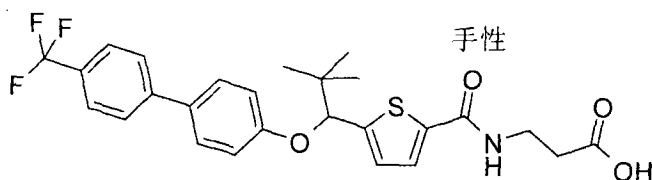


[1064] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体1)作为原料。MS(ES):506.2[M+H]⁺。

[1065] 实施例 33

[1066] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1067]

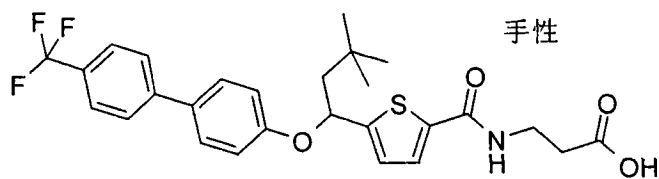


[1068] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[2,2-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES): 506.2[M+H]⁺。

[1069] 实施例 34

[1070] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1071]

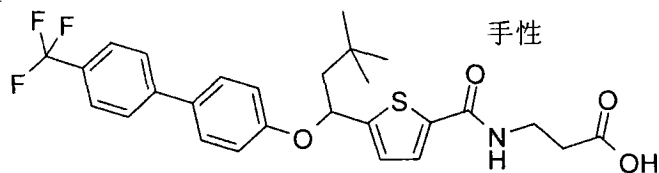


[1072] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES): 520.3[M+H]⁺。

[1073] 实施例 35

[1074] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1075]

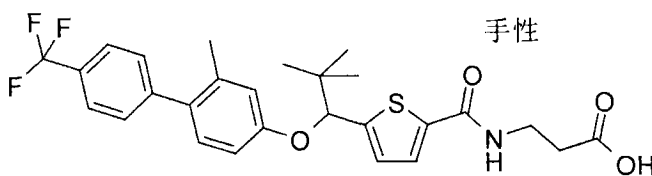


[1076] 通过如实施例 26 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[3,3-二甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES): 520.3[M+H]⁺。

[1077] 实施例 36

[1078] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1079]



[1080] 步骤 A

[1081] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体1)

[1082] 通过手性 HPLC 分离 (R,S)-3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (93.4mg) (柱子: Chiralpak AD 4.6x150mm; 洗脱剂: 10% 乙醇的庚烷溶液; 流速: 1.0mL/min; UV 吸收波长: 225nm), 得到 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体1) (36mg)。

[1083] 步骤 B

[1084] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸(手性异构体1)

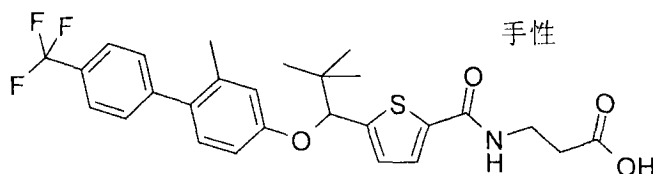
[1085] 将 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体1) (36mg, 0.067mmol) 的甲醇 (1.0mL) 溶液用 5N NaOH (0.067mL) 处理, 在 rt 下振摇过夜。将反应应用 1N HCl (0.068mL) 中和, 用乙酸乙酯萃取 (2x)。合并有机层, 干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (21.6mg)。MS (ES): 520.3 [M+H]⁺。

[1086] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1087] 实施例 37

[1088] 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1089]

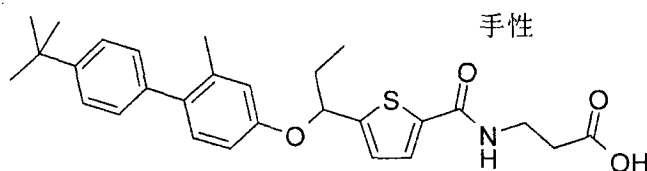


[1090] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[2,2-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体2)作为原料。MS (ES): 520.4 [M+H]⁺。

[1091] 实施例 38

[1092] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1093]

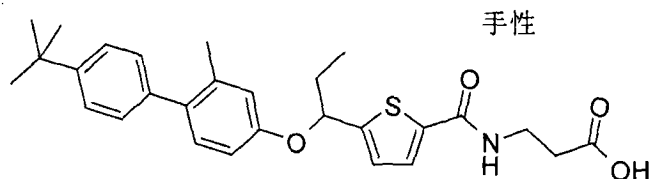


[1094] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体1)作为原料。MS (ES): 480.4 [M+H]⁺。

[1095] 实施例 39

[1096] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1097]

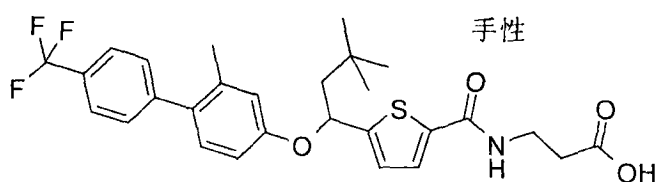


[1098] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):480.4[M+H]⁺。

[1099] 实施例 40

[1100] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1101]

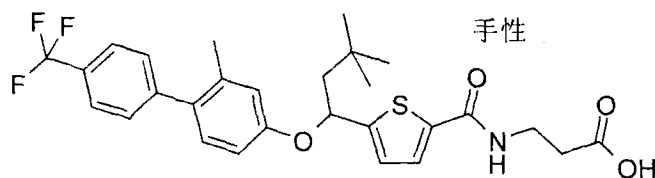


[1102] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[1103] 实施例 41

[1104] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1105]

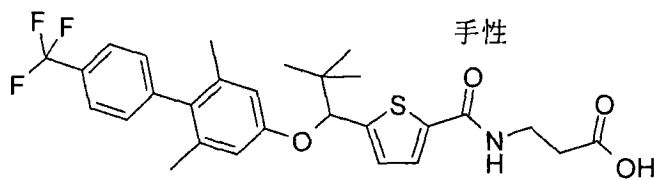


[1106] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[1107] 实施例 42

[1108] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1109]



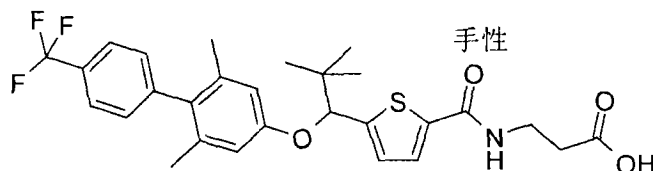
[1110] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[3,3-二甲

基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体1)作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[1111] 实施例 43

[1112] 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1113]

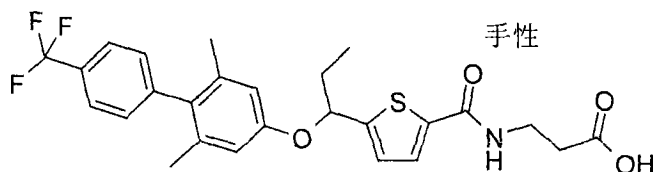


[1114] 通过如实施例 36 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[3,3-二甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):534.3[M+H]⁺。

[1115] 实施例 44

[1116] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1117]



[1118] 步骤 A

[1119] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)

[1120] 向 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)(187.3g,0.347mmol)的 THF(3.7mL)溶液加入(4-三氟甲基)苯基代硼酸(92.5g,0.449mmol)、氟化钾(53.9mg,1.12mmol)、乙酸钨(II)(4.3mg,0.019mmol)和(氧基二-2,1-亚苯基)双-(二苯膦)(20mg,0.037mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取,合并有机层,干燥,浓缩,然后装上 C₁₈,使用含有从 15%至 100%水的乙腈梯度洗脱,得到 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)(81.1mg)。MS(ES):520.4[M+H]⁺。

[1121] 步骤 B

[1122] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸(手性异构体 1)

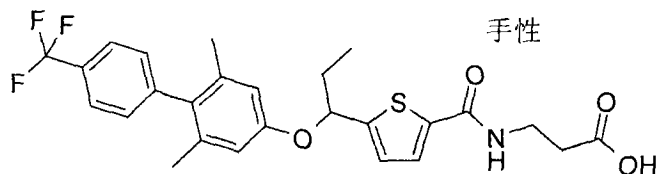
[1123] 将 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)(79.6mg,0.153mmol)的甲醇(1.54mL)溶液用 5N NaOH(0.154mL)处理,在 rt 下振摇过夜。将反应用 1N HCl(0.158mL)中和,用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机层,干燥,浓缩,得到标题化合物(76mg)。MS(ES):506.4[M+H]⁺。

[1124] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1125] 实施例 45

[1126] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1127]

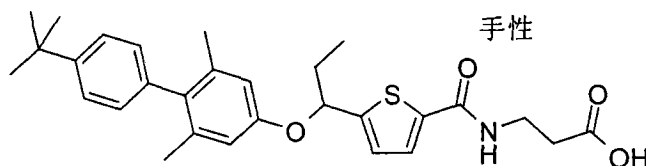


[1128] 通过如实施例 44 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 1) 和 (4-三氟甲基) 苯基代硼酸作为原料。MS (ES): 506.3 [M+H]⁺。

[1129] 实施例 46

[1130] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1131]

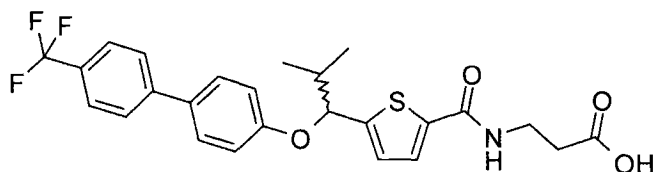


[1132] 通过如实施例 44 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 1) 和 (4-叔丁基) 苯基代硼酸作为原料。MS (ES): 494.4 [M+H]⁺。

[1133] 实施例 47

[1134] (R, S)-3-({5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1135]



[1136] 在 rt 下, 向 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (0.0887mg, 0.175mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液加入氢氧化锂 (1N 水溶液, 2.0mL), 搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (2.4mL) 酸化, 用 EtOAc 萃取 (3x 10mL), 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.0788g, 92%)。MS (ES): 492.0 [M+H]⁺。

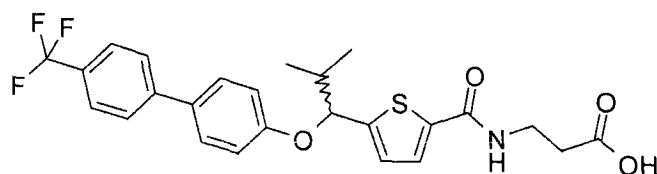
[1137] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[1138] 实施例 48

[1139] (R, S)-3-({5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1140]

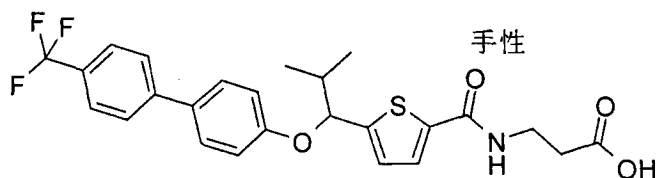


[1141] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-((5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1) 作为原料。MS(ES): 492.2[M+H]⁺。

[1142] 实施例 49

[1143] 3-((5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1144]

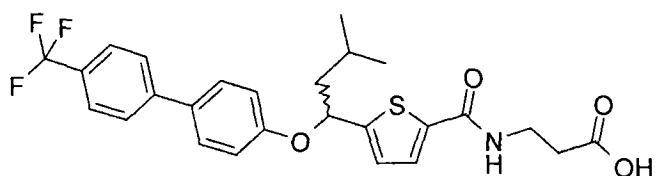


[1145] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-((5-[2-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 2) 作为原料。MS(ES): 492.2[M+H]⁺。

[1146] 实施例 50

[1147] (R, S)-3-((5-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1148]

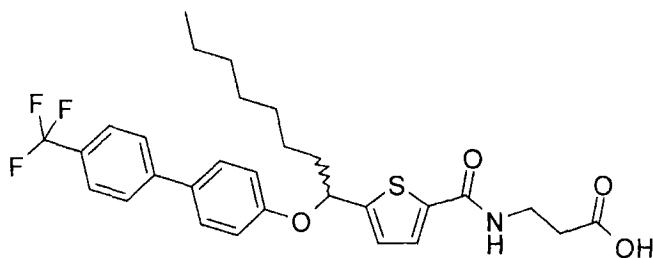


[1149] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 (±)-3-((5-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES): 506.2[M+H]⁺。

[1150] 实施例 51

[1151] (R, S)-3-((5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1152]

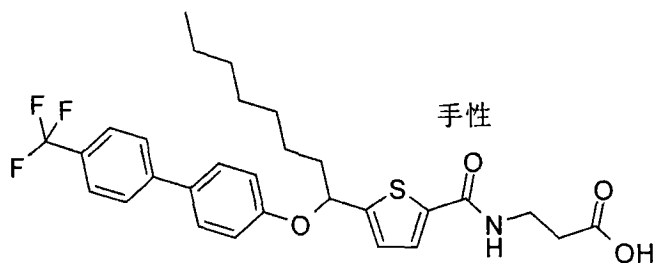


[1153] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS (ES) : 548. 3[M+H]⁺。

[1154] 实施例 52

[1155] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1156]

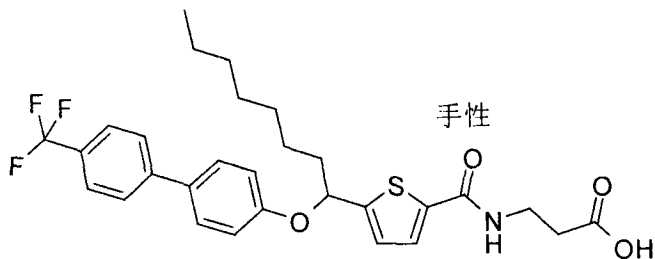


[1157] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)作为原料。MS (ES) :548. 2[M+H]⁺。

[1158] 实施例 53

[1159] 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1160]

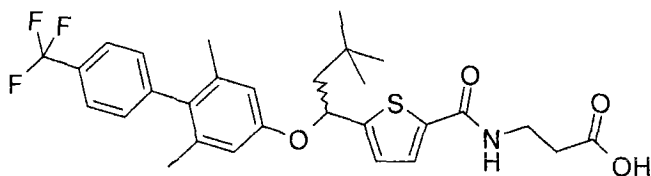


[1161] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-辛基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 2)作为原料。MS (ES) :548. 2[M+H]⁺。

[1162] 实施例 54

[1163] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1164]

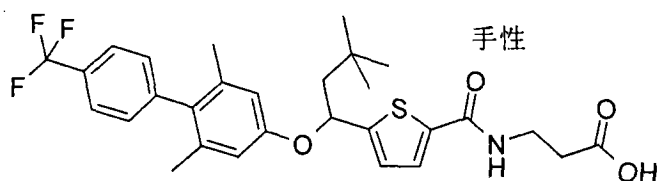


[1165] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 (±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS (ES)⁺: 548.3 [M+H]⁺。

[1166] 实施例 55

[1167] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1)

[1168]

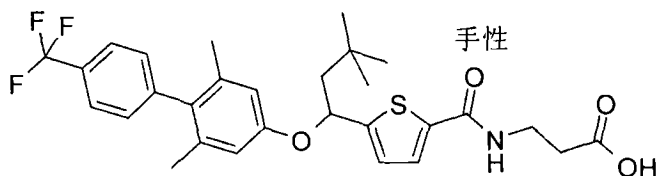


[1169] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (手性异构体 1) 作为原料。MS(ES): 548.3[M+H]⁺。

[1170] 实施例 56

[1171] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羧基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1172]

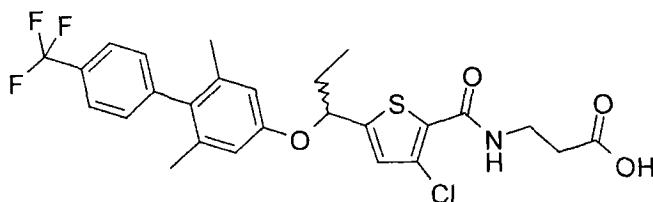


[1173] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (手性异构体 2) 作为原料。MS(ES): 548.3 [M+H]⁺。

[1174] 实施例 57

[1175] (R, S)-3-({3- 氯 -5-[1-(2,6- 二甲基 -4'- 三氟甲基 -联苯 -4- 基氧基)- 丙基]- 噻吩 -2- 羧基 }- 氨基)- 丙酸

[1176]



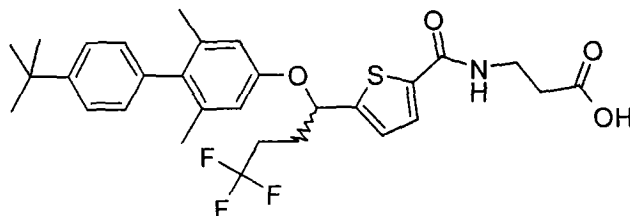
[1177] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物, 使用

(±)-3-({3-氯-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):538.1[M-H]⁻。

[1178] 实施例 58

[1179] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1180]

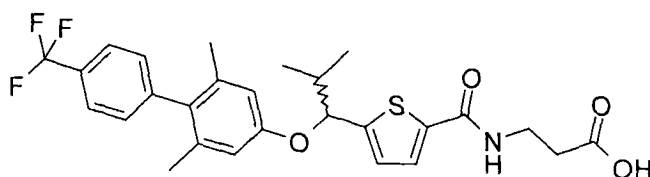


[1181] 在室温下,向(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(50mg,0.09mmol)在四氢呋喃(1.0mL)中的混合物中加入氢氧化钠(5N水溶液,1.0mL),搅拌过夜。将反应混合物用5N HCl(1.0mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到标题化合物(45mg)。MS(ES):562.0[M-H]⁻。

[1182] 实施例 59

[1183] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1184]

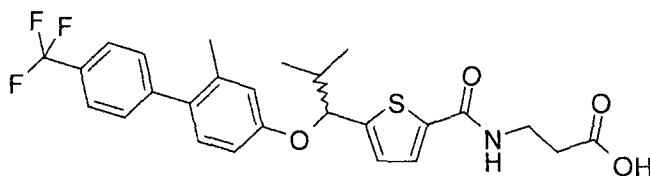


[1185] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):518.1[M-H]⁻。

[1186] 实施例 60

[1187] (R,S)-3-({5-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1188]



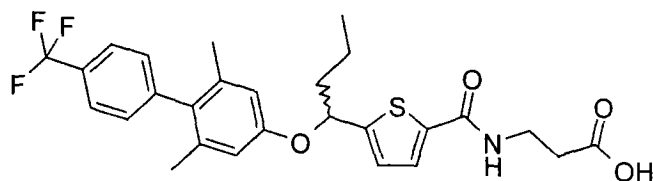
[1189] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[2-甲基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):504.1[M-H]⁻。

[1190] 实施例 61

[1191] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1192]

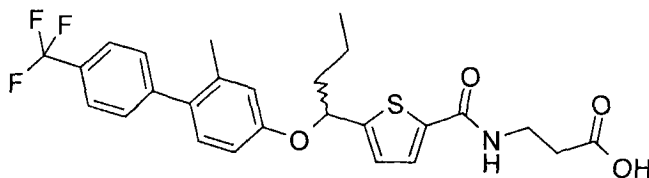


[1193] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):518.1[M-H]⁻。

[1194] 实施例 62

[1195] (R,S)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1196]

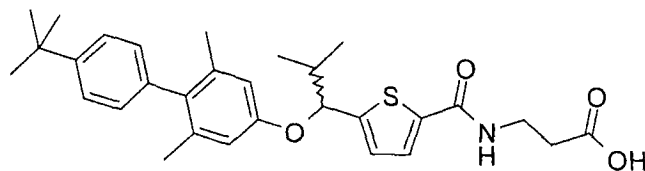


[1197] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):504.1[M-H]⁻。

[1198] 实施例 63

[1199] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1200]

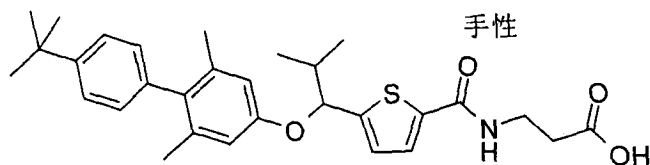


[1201] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):506.2[M-H]⁻。

[1202] 实施例 64

[1203] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1204]

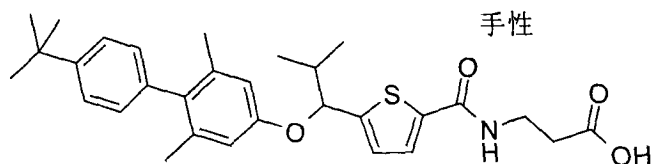


[1205] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1) 作为原料。MS(ES):506.2[M-H]⁻。

[1206] 实施例 65

[1207] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1208]

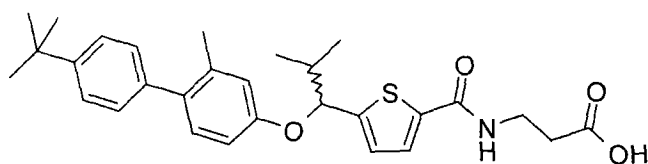


[1209] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 2) 作为原料。MS(ES):506.2[M-H]⁻。

[1210] 实施例 66

[1211] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1212]

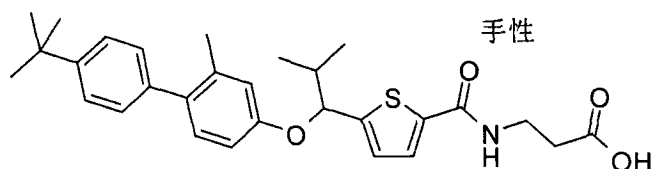


[1213] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):492.2[M-H]⁻。

[1214] 实施例 67

[1215] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1216]

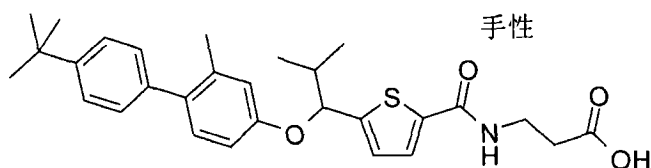


[1217] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1) 作为原料。MS(ES):492.3[M-H]⁻。

[1218] 实施例 68

[1219] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,手性异构体 2

[1220]

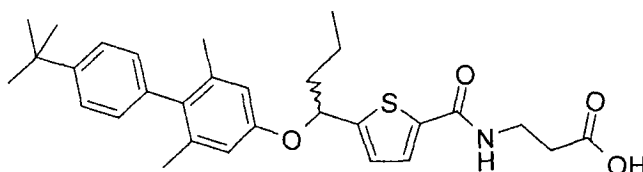


[1221] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 2) 作为原料。MS(ES):492.3[M-H]⁻。

[1222] 实施例 69

[1223] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1224]

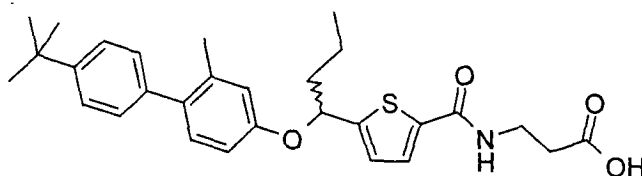


[1225] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):506.3[M-H]⁻。

[1226] 实施例 70

[1227] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1228]

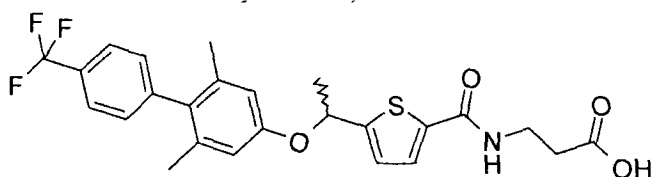


[1229] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):492.3[M-H]⁻。

[1230] 实施例 71

[1231] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1232]



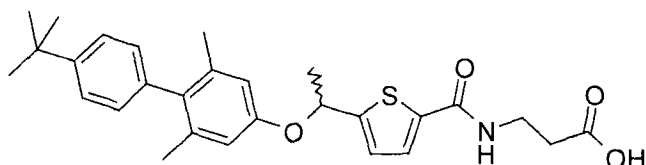
[1233] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(2,6-二

甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):492.0[M+H]⁺。

[1234] 实施例 72

[1235] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1236]

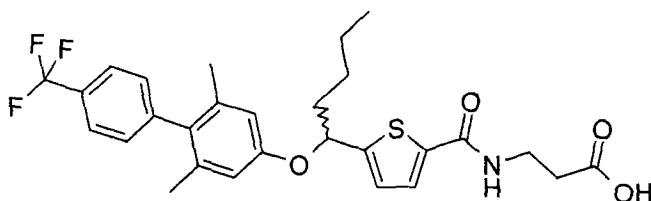


[1237] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):480.2[M+H]⁺。

[1238] 实施例 73

[1239] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1240]

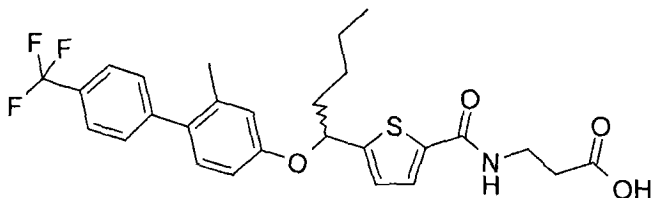


[1241] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1242] 实施例 74

[1243] (R, S)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1244]

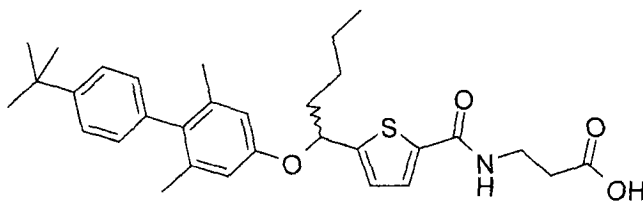


[1245] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):520.0[M+H]⁺。

[1246] 实施例 75

[1247] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1248]

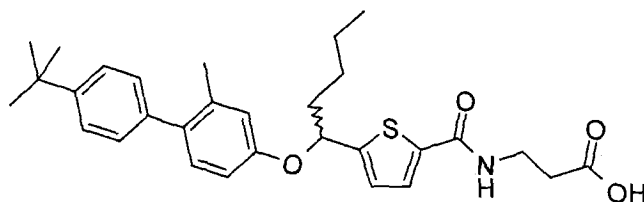


[1249] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):522.2[M+H]⁺。

[1250] 实施例 76

[1251] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1252]

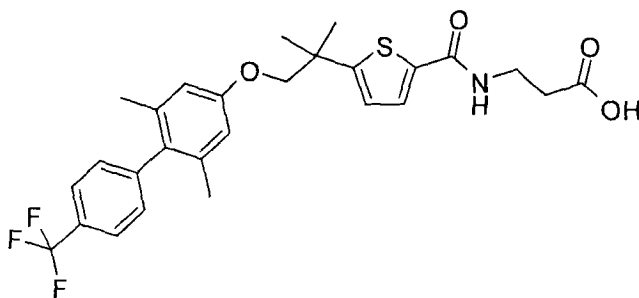


[1253] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 (±)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1254] 实施例 77

[1255] 3-({5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1256]

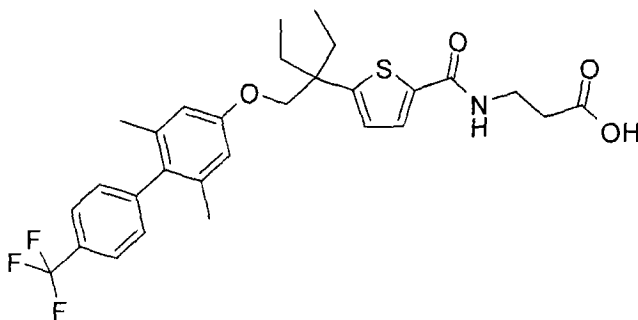


[1257] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[2-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-1,1-二甲基-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):520.0[M+H]⁺。

[1258] 实施例 78

[1259] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1260]

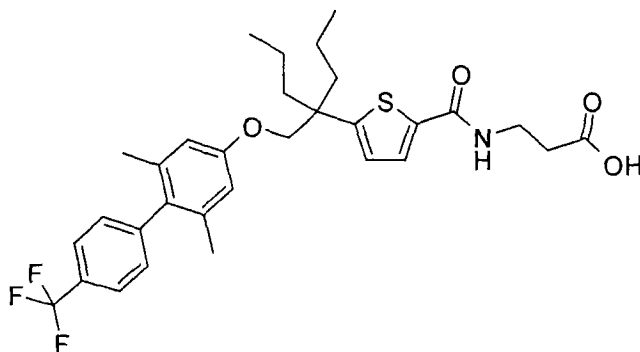


[1261] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):548.0[M+H]⁺。

[1262] 实施例 79

[1263] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-丙基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1264]

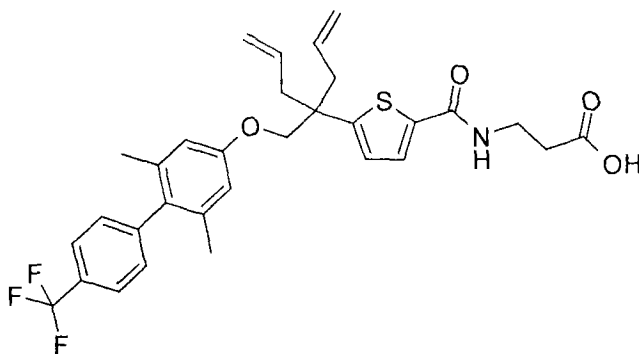


[1265] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-丙基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):576.2[M+H]⁺。

[1266] 实施例 80

[1267] 3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1268]



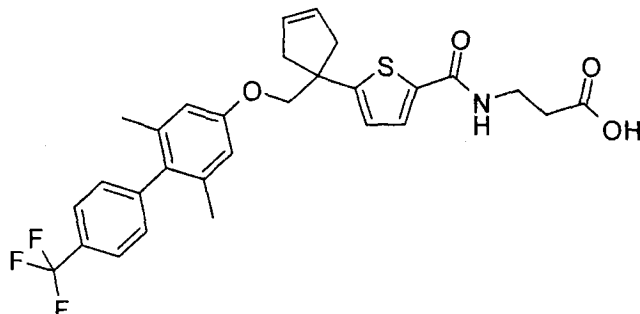
[1269] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-烯丙基-1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丁-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。

基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):572.0[M+H]⁺。

[1270] 实施例 81

[1271] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1272]

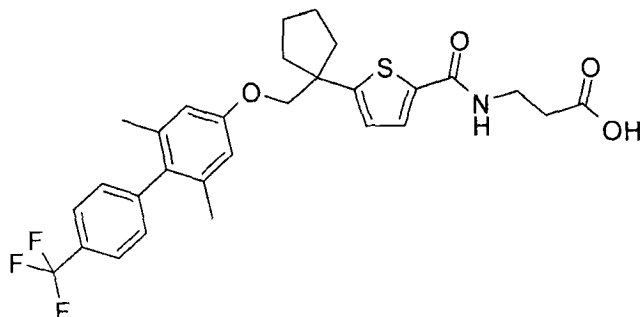


[1273] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊-3-烯基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):544.0[M+H]⁺。

[1274] 实施例 82

[1275] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1276]

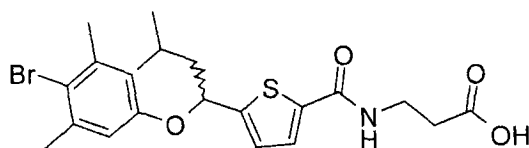


[1277] 通过如实施例 47 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-环戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):546.0[M+H]⁺。

[1278] 实施例 83

[1279] (R, S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1280]



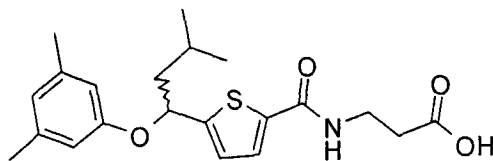
[1281] 按照基本上与实施例 47 相似的方式制备该化合物,始于 (±)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

基)-丙酸甲酯 MS (ES) :470. 2[M+H]⁺。

[1282] 实施例 84

[1283] (R,S)-3-({5-[1-(3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1284]

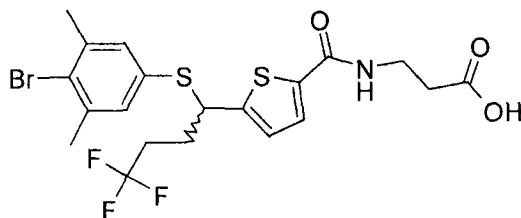


[1285] 按照基本上与实施例 47 相似的方式制备该化合物,始于(±)-3-({5-[1-(3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯。MS (ES) :390. 2[M+H]⁺。

[1286] 实施例 85

[1287] (R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1288]

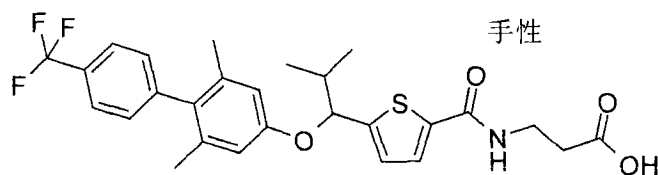


[1289] 按照基本上与实施例 47 相似的方式制备该化合物,始于(±)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯。MS (ES) :523. 7,535. 8[M+H]⁺。

[1290] 实施例 86

[1291] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1292]



[1293] 步骤 A

[1294] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1295] 向 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体 1)(0.218g, 0.422mmol)、(4-三氟甲基)苯基代硼酸(0.110g, 0.536mmol)与氟化钾(0.0628g, 1.306mmol)在 THF(4.07mL)中的混合物加入乙酸钯(II)(5.5mg, 0.024mmol)和(氧基二-2,1-亚苯基)双-(二苯膦)(25.8mg, 0.0479mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。加入另外的乙酸钯(II)(13.5mg, 0.0601mmol)、(氧基二-2,

1-亚苯基)双-(二苯膦)(55.7mg,0.103mmol)和THF(4.0mL)。在回流下加热反应过夜。将反应混合物冷却至rt,浓缩,装上硅胶,使用含有从0%至80%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到产物与原料的混合物。然后将这种产物装上C₁₈,使用含有从35%至100%MeCN的H₂O梯度洗脱,得到3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.0392g,17%),为白色泡沫。MS(ES):534.4[M+H]⁺。

[1296] 步骤B

[1297] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

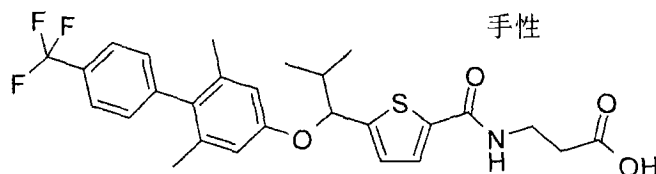
[1298] 在rt下,向3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(0.0390mg,0.0731mmol)的THF(2.0mL)溶液加入氢氧化锂(1N水溶液,2.0mL),搅拌过夜。将反应混合物用1NHCl(2.4mL)酸化,用EtOAc萃取(3x10mL),经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(0.0356g,94%)。MS(ES):520.0[M+H]⁺。

[1299] 按照基本上相似的方式制备下列化合物:

[1300] 实施例87

[1301] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2

[1302]

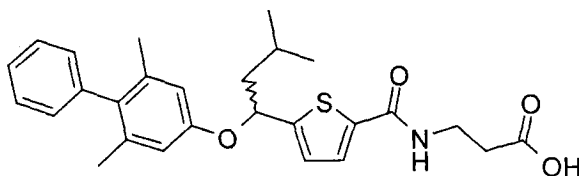


[1303] 通过如实施例86所示范的一般方法制备该化合物,使用3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(手性异构体2)作为原料。MS(ES):520.0[M+H]⁺。

[1304] 实施例88

[1305] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1306]



[1307] 步骤A

[1308] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸乙酯,

[1309] 向3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(158mg,0.330mmol)的甲苯(1.5mL)溶液加入氟化钾(38.1mg,0.660mmol)、

苯基代硼酸 (80mg, 0.66mmol) 和四-三苯膦钯 (19mg, 0.02mmol)。加入水 (1mL), 将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后, 使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取, 合并有机层, 干燥, 浓缩。将所得残余物装上硅胶, 使用含有乙酸乙酯的己烷梯度洗脱, 得到标题化合物 (2.06g)。MS (ES) : 478.2 [M-H]⁻。

[1310] 步骤 B

[1311] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

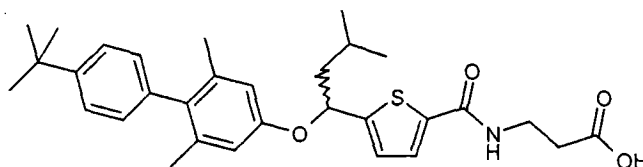
[1312] 在室温下, 向来自前步的 (R,S)-5-[1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯在四氢呋喃 (1.0mL) 中的混合物加入氢氧化钠 (5N 水溶液, 1.0mL), 搅拌过夜。将反应混合物用 5N HCl (1.0mL) 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 然后在真空下干燥, 得到标题化合物 (50mg)。MS (ES) : 464.0 [M-H]⁻。

[1313] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1314] 实施例 89

[1315] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1316]

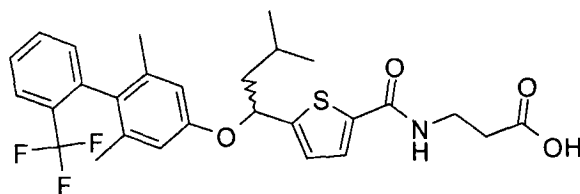


[1317] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 4-t-Bu-苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS (ES) : 522.7 [M+H]⁺。

[1318] 实施例 90

[1319] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-2'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1320]

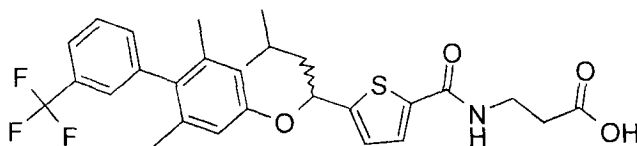


[1321] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 2-三氟甲基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS (ES) : 534.2 [M+H]⁺。

[1322] 实施例 91

[1323] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-3'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1324]

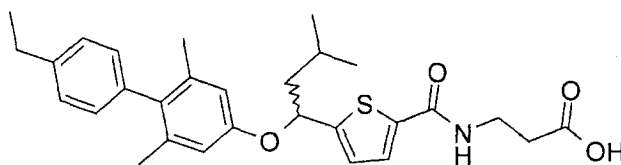


[1325] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3- 三氟甲基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1326] 实施例 92

[1327] (R, S)-3-((5-[1-(4'- 乙基 -2,6- 二甲基 - 联苯 -4- 基氧基)-3- 甲基 - 丁基]-噻吩-2- 羰基)- 氨基)- 丙酸

[1328]

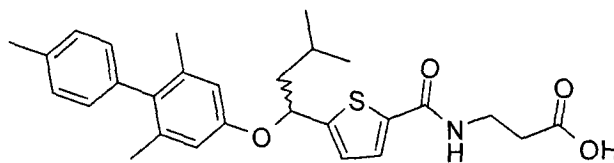


[1329] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4- 乙基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):494.2[M+H]⁺。

[1330] 实施例 93

[1331] (R, S)-3-((5-[3- 甲基 -1-(2,6,4' - 三甲基 - 联苯 -4- 基氧基)-丁基]-噻吩-2- 羰基)- 氨基)- 丙酸

[1332]

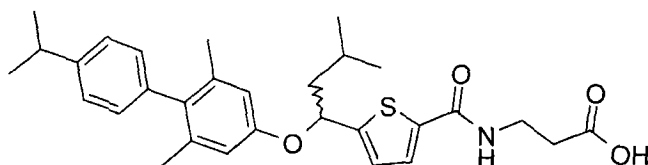


[1333] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4- 甲基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):480.0[M+H]⁺。

[1334] 实施例 94

[1335] (R, S)-3-((5-[1-(4'- 异丙基 -2,6- 二甲基 - 联苯 -4- 基氧基)-3- 甲基 - 丁基]-噻吩-2- 羰基)- 氨基)- 丙酸

[1336]

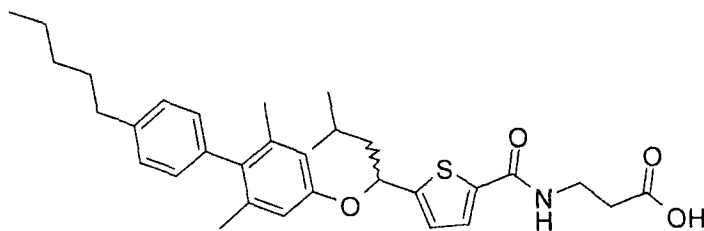


[1337] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4- 异丙基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):508.0[M+H]⁺。

[1338] 实施例 95

[1339] (R, S)-3-((5-[1-(2,6- 二甲基 -4' - 戊基 - 联苯 -4- 基氧基)-3- 甲基 - 丁基]-噻吩-2- 羰基)- 氨基)- 丙酸

[1340]

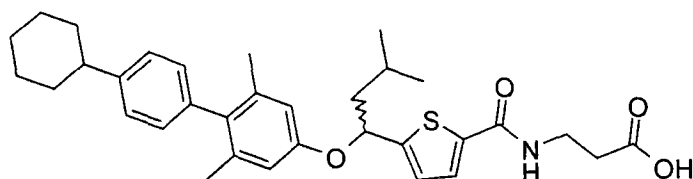


[1341] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-正戊基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1342] 实施例 96

[1343] (R, S)-3-({5-[1-(4'-环己基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1344]

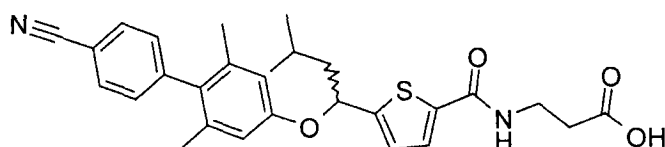


[1345] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-环己基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):548.0[M+H]⁺。

[1346] 实施例 97

[1347] (R, S)-3-({5-[1-(4'-氰基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1348]

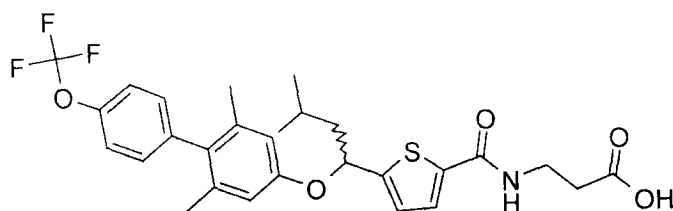


[1349] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-氰基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):492.1[M+H]⁺。

[1350] 实施例 98

[1351] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1352]

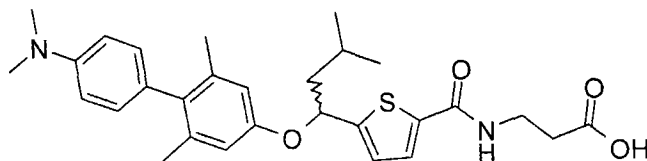


[1353] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-三氟甲氧基苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):550.0[M+H]⁺。

[1354] 实施例 99

[1355] (R,S)-3-({5-[1-(4'-二甲氨基-2,6-二甲苯基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1356]

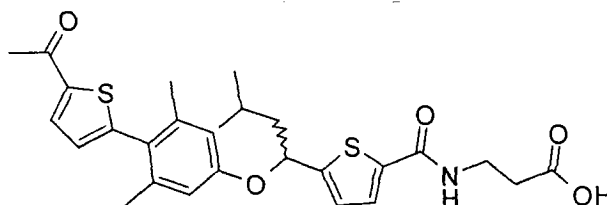


[1357] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-*n*-*n*-二甲苯基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):509.2[M+H]⁺。

[1358] 实施例 100

[1359] (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-3,5-二甲苯基]-3-甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[1360]

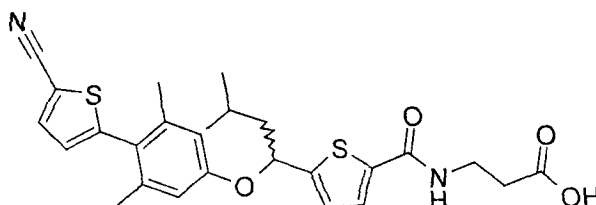


[1361] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-乙酰基-2-噻吩基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):514.0[M+H]⁺。

[1362] 实施例 101

[1363] (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-氰基-噻吩-2-基)-3,5-二甲苯基]-3-甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基]-丙酸

[1364]

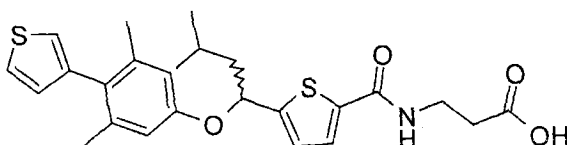


[1365] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 5-氰基-2-噻吩基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):497.0[M+H]⁺。

[1366] 实施例 102

[1367] (R,S)-3-({5-[1-(3,5-二甲苯基)-4-噻吩-3-基-苯氧基]-3-甲基-丁基}-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1368]

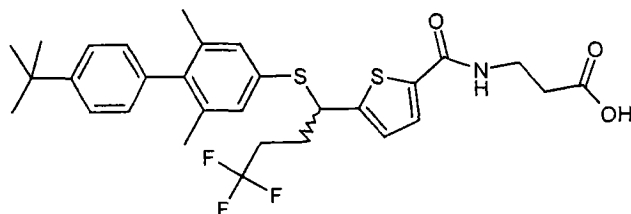


[1369] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 2-噻吩基代硼酸作为步骤 A 中的试剂。MS(ES):472.0[M+H]⁺。

[1370] 实施例 103

[1371] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1372]

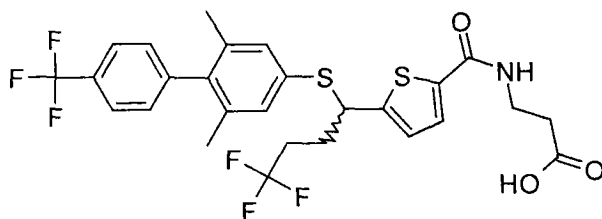


[1373] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-叔丁基苯基代硼酸和甲基-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸作为步骤 A 中的原料。MS(ES):578.0[M+H]⁺。

[1374] 实施例 104

[1375] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1376]

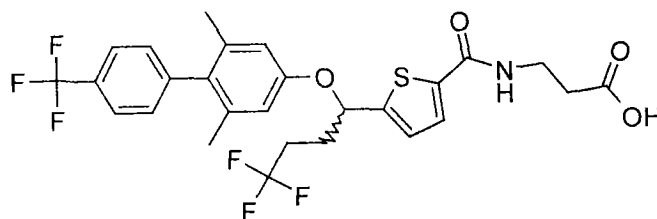


[1377] 通过如实施例 88 所示范的一般方法制备该化合物,使用 4-三氟甲基代硼酸和甲基-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸作为步骤 A 中的原料。MS(ES):590.2[M+H]⁺。

[1378] 实施例 105

[1379] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1380]



[1381] 通过如实施例 58 所示范的一般方法制备该化合物,使用(±)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):574.0[M+H]⁺。

[1382] 方法 BB,手性分离

[1383] 在 Chiralpak AD-H 柱(0.46x15.0cm)上拆分(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,

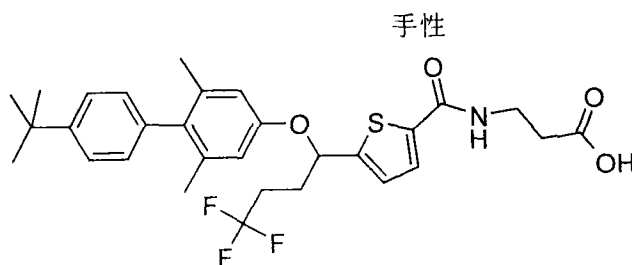
流速 0.6mL/min, 检测波长 270nm。用异丙醇的庚烷溶液洗脱, 其中含有 0.2% 二甲基-乙基胺, 浓缩各级分, 得到纯的对映体酯 (手性异构体 1, 97.3% ee)。水解该酯的纯对映体, 得到标题化合物, 为白色固体。MS (ES): 577.34 ($M^+ + 1$), 575.34 ($M^+ - 1$), 其结构也得到质子 NMR 的确认。

[1384] 通过与方法 BB 相似的手性分离方法得到下列对映体纯的化合物, 使用 Chiralcel OD-H 柱 (4.6x250mm)、Chiralpak AD-H 柱 (4.6x150mm), 或者使用 Chiralcel OJ 柱 (4.6x250mm):

[1385] 实施例 106

[1386] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1387]

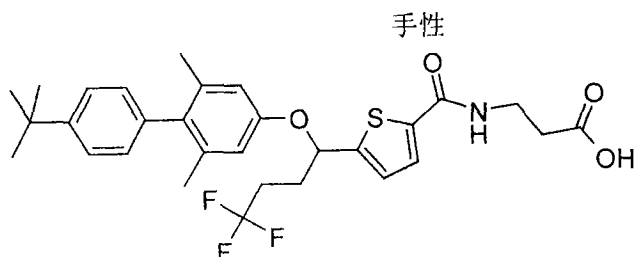


[1388] 通过如实施例 58 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 手性异构体 1 作为原料。MS (ES): 562.0 [$M+H$] $^+$ 。

[1389] 实施例 107

[1390] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1391]

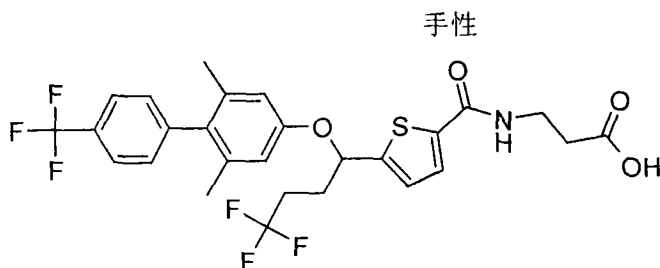


[1392] 通过如实施例 58 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 手性异构体 2 作为原料。MS (ES): 562.0 [$M+H$] $^+$ 。

[1393] 实施例 108

[1394] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1395]

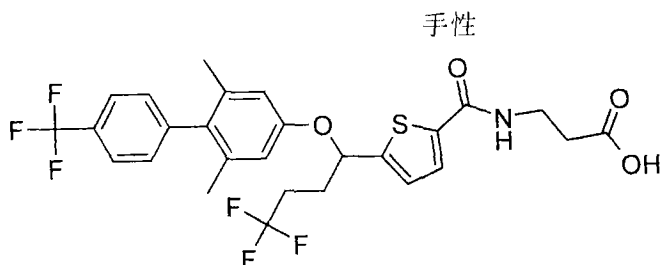


[1396] 通过如实施例 58 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,手性异构体 1 作为原料。MS(ES):574.0[M+H]⁺。

[1397] 实施例 109

[1398] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1399]

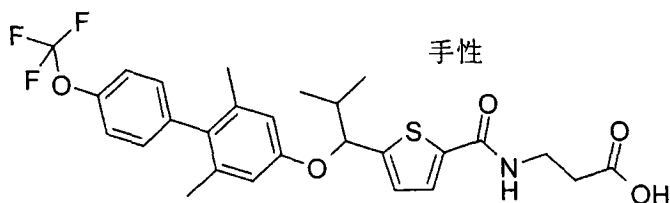


[1400] 通过如实施例 58 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯,手性异构体 2 作为原料。MS(ES):574.0[M+H]⁺。

[1401] 实施例 110

[1402] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1403]



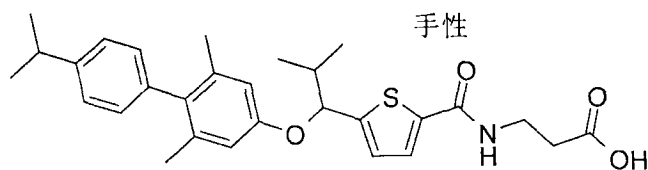
[1404] 向 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)的四氢呋喃(2.0mL)溶液加入 1N LiOH(2.0mL),搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl(2.2mL)酸化,用 EtOAc 萃取(3x10mL)。合并萃取液,经 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩,得到 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸(异构体 2)(0.101g,89%),为白色泡沫。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1405] 实施例 111

[1406] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1407]

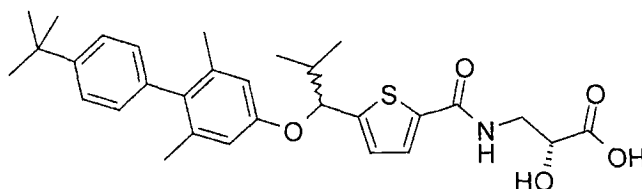


[1408] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES): 494.2[M+H]⁺。

[1409] 实施例 112

[1410] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸

[1411]

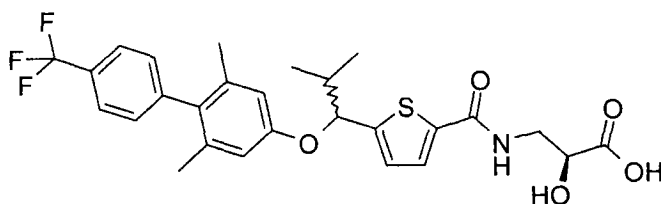


[1412] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2-羟基-丙酸甲酯作为原料。MS(ES): 524.3[M+H]⁺。

[1413] 实施例 113

[1414] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸

[1415]

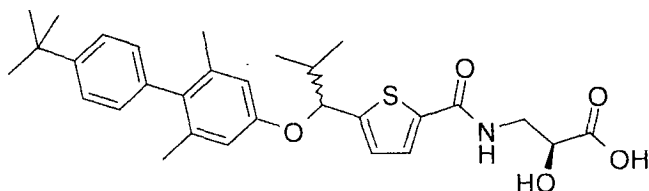


[1416] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯作为原料。MS(ES): 536.0[M+H]⁺。

[1417] 实施例 114

[1418] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸

[1419]

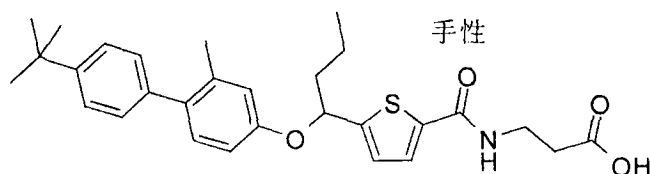


[1420] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸乙酯作为原料。MS(ES):524.3[M+H]⁺。

[1421] 实施例 115

[1422] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1423]

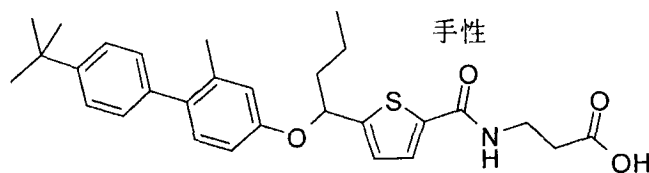


[1424] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):494.2[M+H]⁺。

[1425] 实施例 116

[1426] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1427]

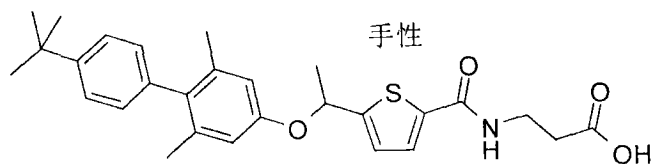


[1428] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):494.2[M+H]⁺。

[1429] 实施例 117

[1430] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1431]



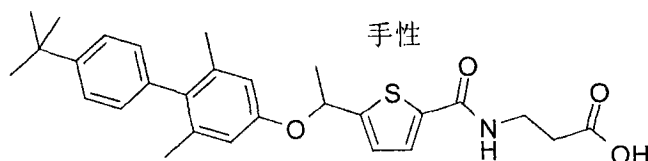
[1432] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基

基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES):480.2[M+H]⁺。

[1433] 实施例 118

[1434] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1435]

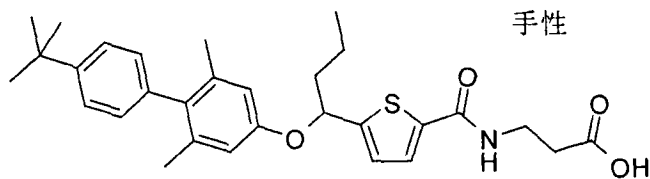


[1436] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES):480.2[M+H]⁺。

[1437] 实施例 119

[1438] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1439]

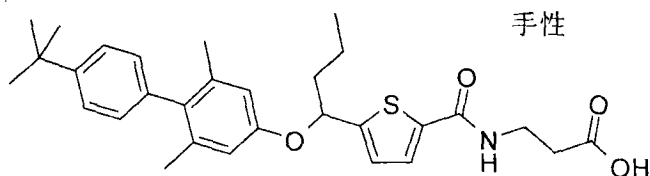


[1440] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1441] 实施例 120

[1442] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1443]

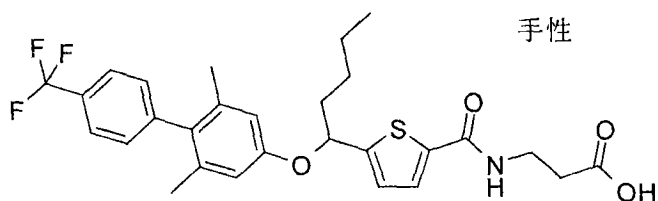


[1444] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1445] 实施例 121

[1446] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1447]

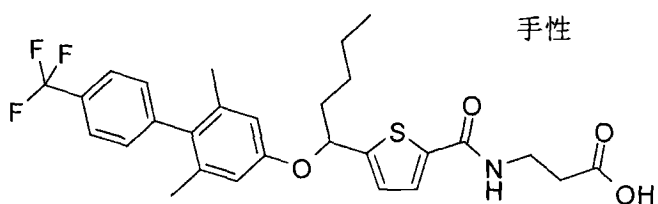


[1448] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES):534.2[M+H]⁺。

[1449] 实施例 122

[1450] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1451]

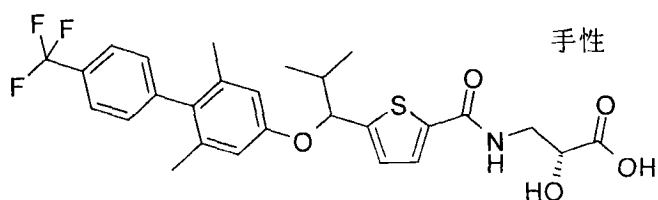


[1452] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2) 作为原料。MS(ES):534.0[M+H]⁺。

[1453] 实施例 123

[1454] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 1

[1455]

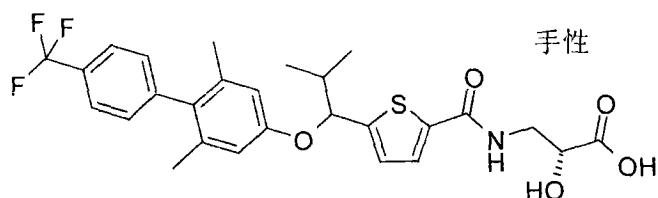


[1456] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯(异构体 1) 作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1457] 实施例 124

[1458] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 2

[1459]

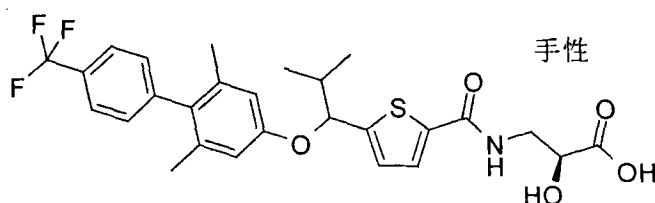


[1460] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1461] 实施例 125

[1462] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 1

[1463]

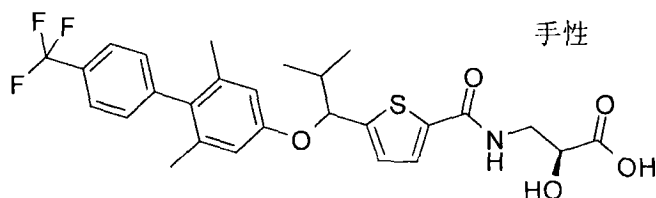


[1464] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸乙酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1465] 实施例 126

[1466] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 2

[1467]

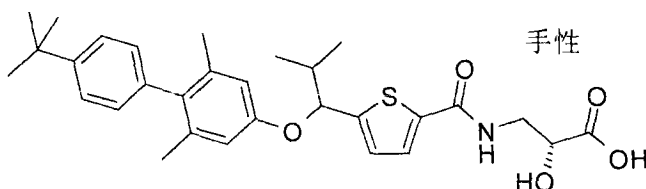


[1468] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸乙酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1469] 实施例 127

[1470] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 1

[1471]

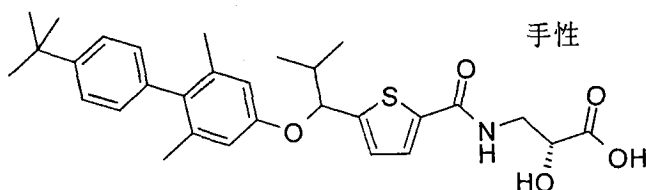


[1472] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):524.3[M+H]⁺。

[1473] 实施例 128

[1474] 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2R-羟基-丙酸,异构体 2

[1475]

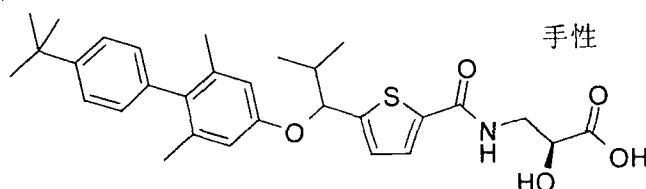


[1476] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2R-羟基-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):524.3[M+H]⁺。

[1477] 实施例 129

[1478] 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 1

[1479]

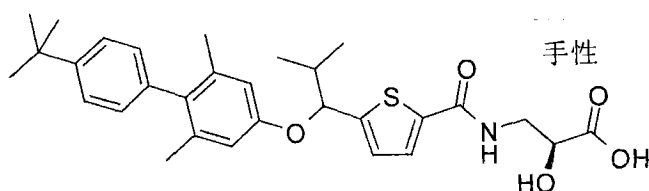


[1480] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2S-羟基-丙酸乙酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):524.3[M+H]⁺。

[1481] 实施例 130

[1482] 3-((5-[[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基]-氨基)-2S-羟基-丙酸,异构体 2

[1483]

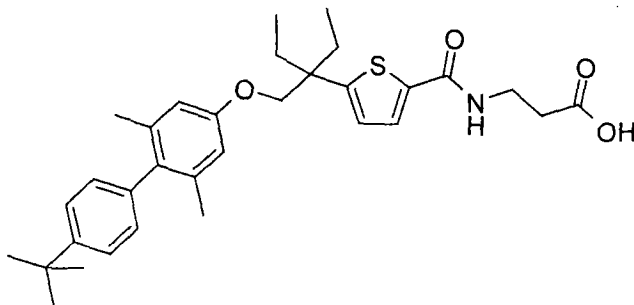


[1484] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-2S-羟基-丙酸乙酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):524.3[M+H]⁺。

[1485] 实施例 131

[1486] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1487]

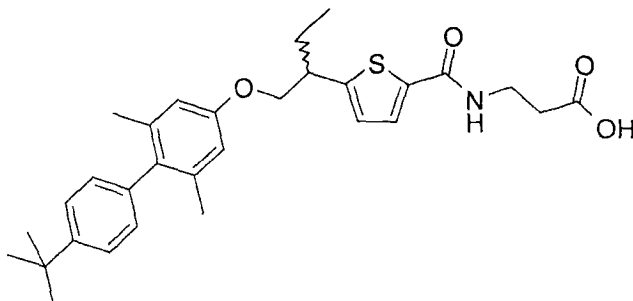


[1488] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-1-乙基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):536.2[M+H]⁺。

[1489] 实施例 132

[1490] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1491]

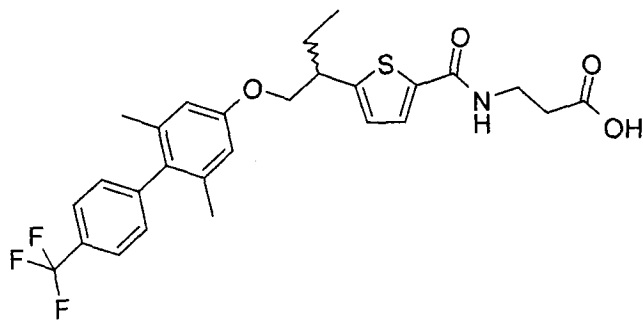


[1492] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1493] 实施例 133

[1494] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1495]

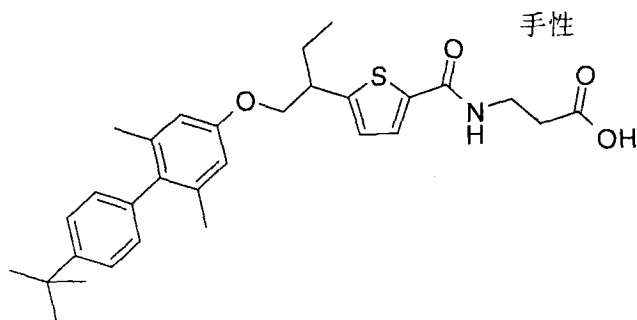


[1496] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):520.2[M+H]⁺。

[1497] 实施例 134

[1498] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1499]

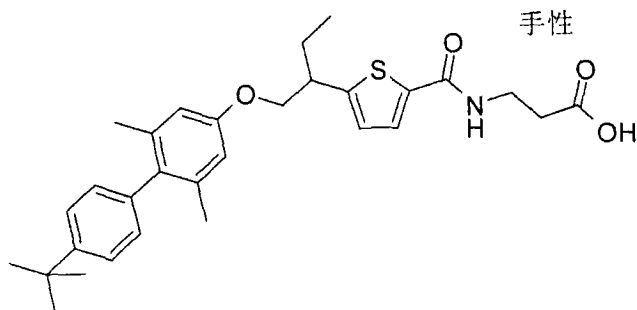


[1500] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1501] 实施例 135

[1502] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1503]

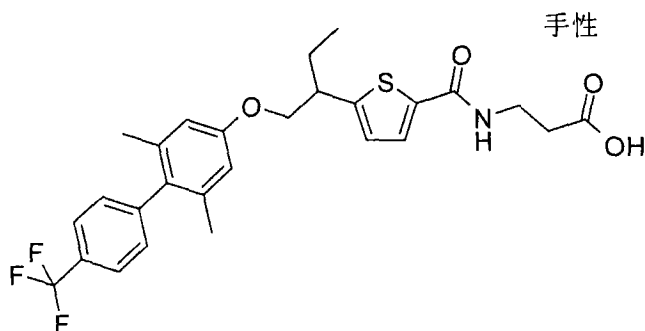


[1504] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):508.3[M+H]⁺。

[1505] 实施例 136

[1506] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1507]

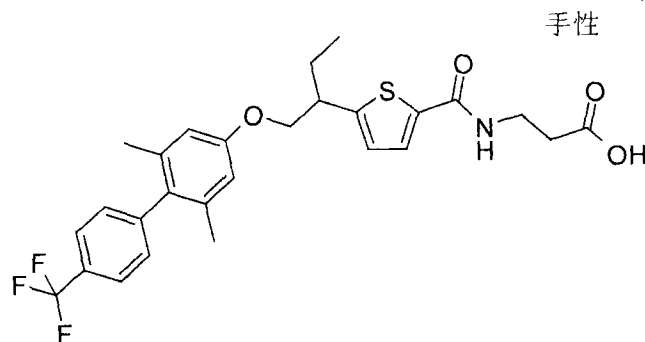


[1508] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 1) 作为原料。MS(ES): 520.0[M+H]⁺。

[1509] 实施例 137

[1510] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1511]

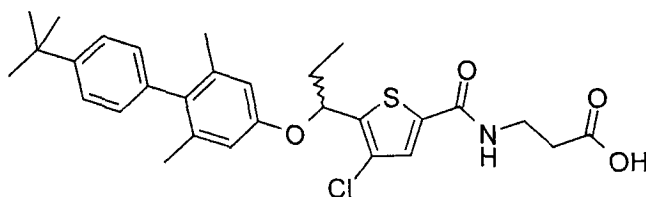


[1512] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 2) 作为原料。MS(ES): 520.0[M+H]⁺。

[1513] 实施例 138

[1514] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-4-氯-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1515]



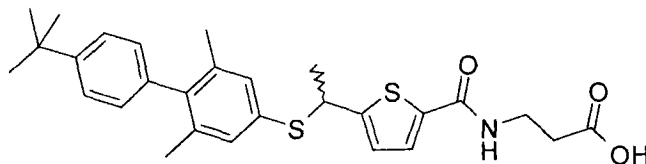
[1516] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-4-氯-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作

为原料。MS(ES): 528.0 [M+H]⁺。

[1517] 实施例 139

[1518] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1519]

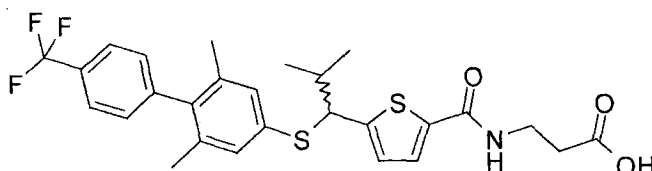


[1520] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯为原料。MS(ES): 496.3 [M+H]⁺。

[1521] 实施例 140

[1522] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1523]

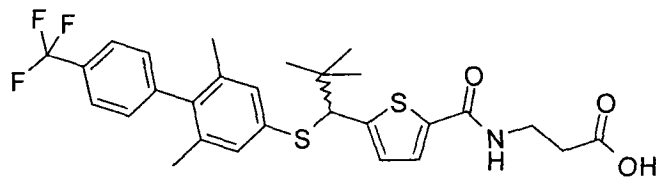


[1524] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯为原料。MS(ES): 536.0 [M+H]⁺。

[1525] 实施例 141

[1526] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1527]

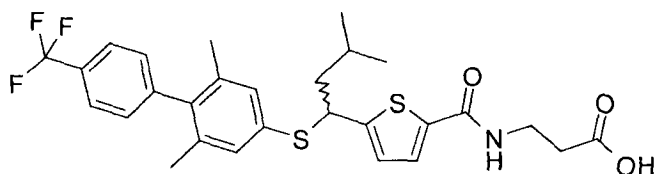


[1528] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物, 使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯为原料。MS(ES): 550.0 [M+H]⁺。

[1529] 实施例 142

[1530] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1531]

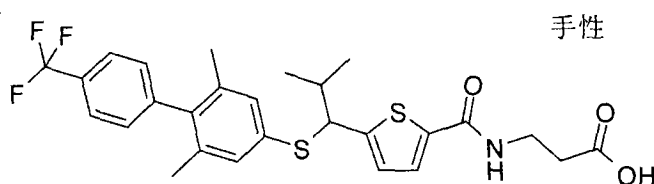


[1532] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):550.0[M+H]⁺。

[1533] 实施例 143

[1534] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1535]

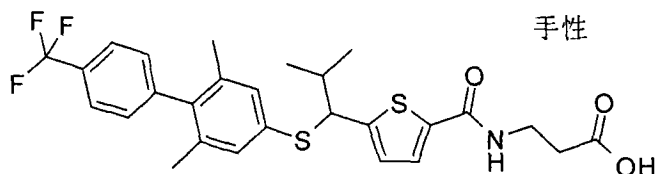


[1536] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1537] 实施例 144

[1538] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1539]

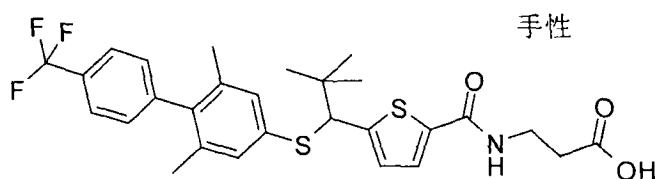


[1540] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-乙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1541] 实施例 145

[1542] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1543]



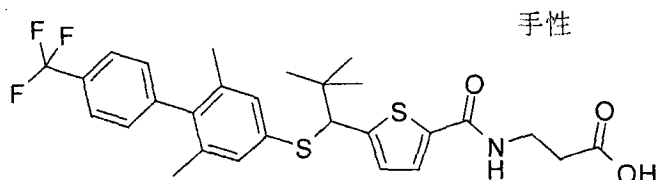
[1544] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲

基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体1)作为原料。MS(ES):550.0[M+H]⁺。

[1545] 实施例 146

[1546] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体2

[1547]

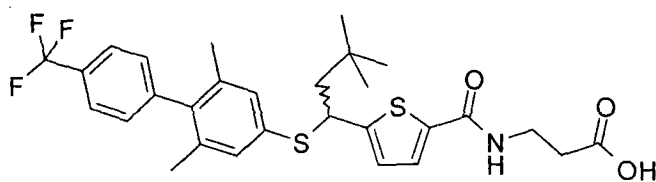


[1548] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体2)作为原料。MS(ES):550.0[M+H]⁺。

[1549] 实施例 147

[1550] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1551]

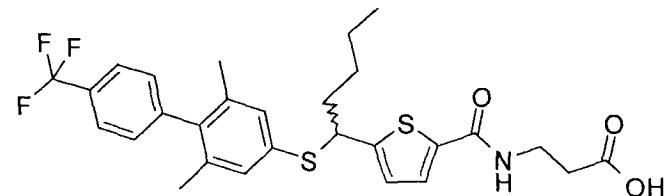


[1552] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):564.0[M+H]⁺。

[1553] 实施例 148

[1554] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1555]

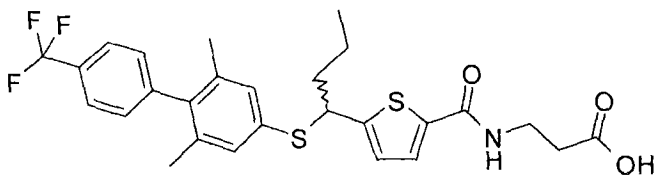


[1556] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):550.0[M+H]⁺。

[1557] 实施例 149

[1558] (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1559]

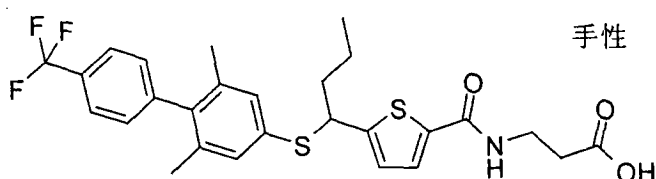


[1560] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1561] 实施例 150

[1562] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1563]

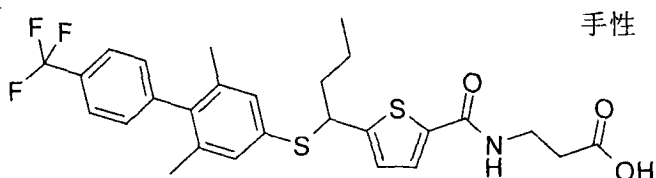


[1564] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)作为原料。MS(ES):536.0[M+H]⁺。

[1565] 实施例 151

[1566] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1567]

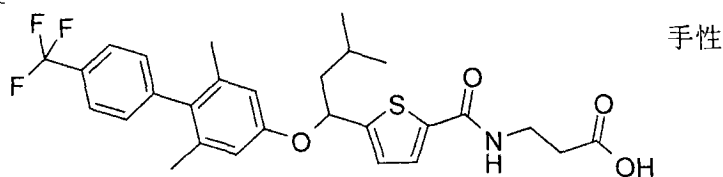


[1568] 通过如实施例 110 所示范的一般方法制备该化合物,使用 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 2)作为原料。MS(ES):535.8[M+H]⁺。

[1569] 实施例 152

[1570] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1571]



[1572] 步骤 A

[1573] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)

[1574] 通过手性 HPLC 分离 (R, S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(190mg)(柱子: ChiralpakAD 4.6x150mm;洗脱剂:100% 3A 乙醇;流速:0.6mL/min;UV 吸收波长:280nm), 得到 3-({5-[3-甲基-1-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)(91mg)。

[1575] 步骤 B

[1576] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸(异构体 1)

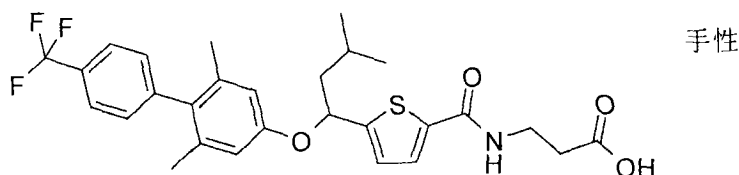
[1577] 将 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(异构体 1)(91mg,0.166mmol) 的甲醇(1.66mL) 溶液用 5N NaOH(0.166mL) 处理,在 rt 下振摇 2h。将反应用 1N HCl(0.170mL) 中和,用乙酸乙酯萃取(2x)。合并有机层,干燥,浓缩,得到标题化合物(142mg)。MS(ES):534.4[M+H]⁺。

[1578] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1579] 实施例 153

[1580] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1581]

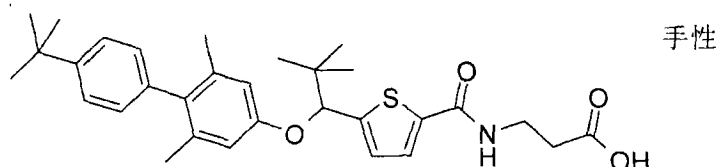


[1582] MS(ES):534.4[M+H]⁺。

[1583] 实施例 154

[1584] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 1

[1585]

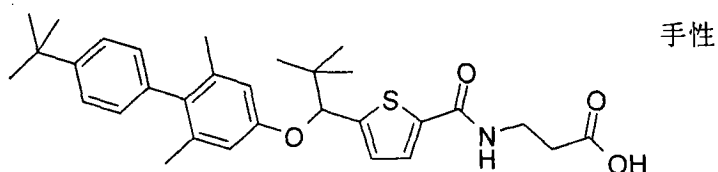


[1586] MS(ES):522.4[M+H]⁺。

[1587] 实施例 155

[1588] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸,异构体 2

[1589]

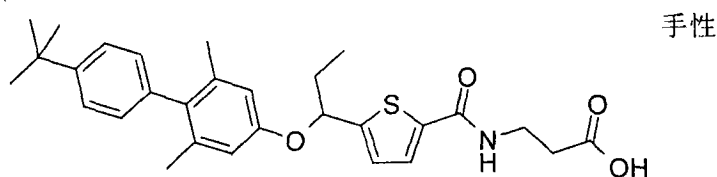


[1590] MS(ES) :522.5[M+H]⁺。

[1591] 实施例 156

[1592] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1593]



[1594] 步骤 A

[1595] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯, 异构体 2

[1596] 向 3-({5-[1-(4-碘-3,5-二甲基-苯氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 2) (203.5mg, 0.406mmol) 的 THF (4.1mL) 溶液加入 (4-三氟甲基) 苯基代硼酸 (87mg, 0.487mmol)、氟化钾 (59mg, 1.22mmol)、乙酸钯 (II) (18mg, 0.081mmol) 和 (氧基二-2,1-亚苯基) 双-(二苯膦) (86mg, 0.16mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后, 使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取, 合并有机层, 干燥, 浓缩, 然后装上 C₁₈, 使用含有从 15% 至 100% 水的乙腈梯度洗脱, 得到 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 1) (93mg)。

[1597] 步骤 B

[1598] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

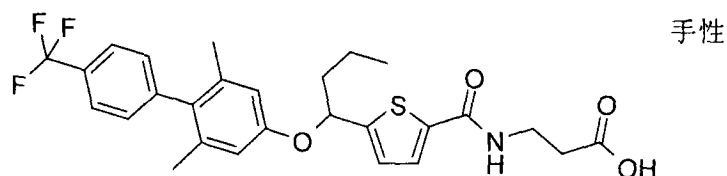
[1599] 将 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (异构体 2) (90.2mg, 0.178mmol) 的甲醇 (1.8mL) 溶液用 5N NaOH (0.178mL) 处理, 在 rt 下振摇过夜。将反应用 1N HCl (0.182mL) 中和, 用乙酸乙酯萃取 (2x)。合并有机层, 干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (70.5mg)。MS(ES) :494.3[M+H]⁺。

[1600] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1601] 实施例 157

[1602] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1603]

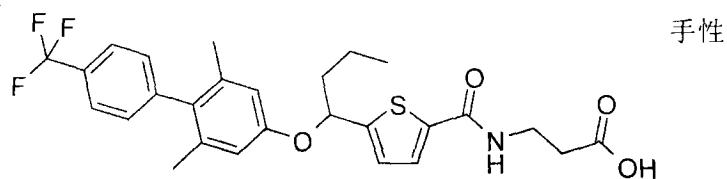


[1604] MS(ES): 520.4[M+H]⁺。

[1605] 实施例 158

[1606] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1607]

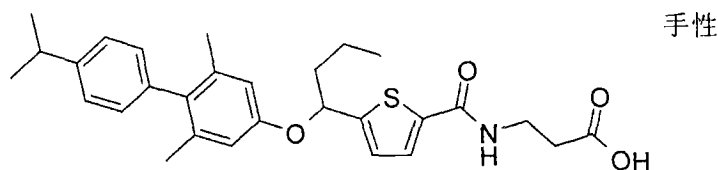


[1608] MS(ES): 520.4[M+H]⁺。

[1609] 实施例 159

[1610] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1611]

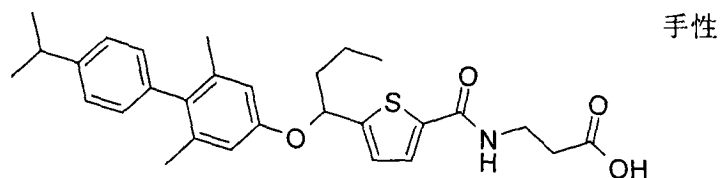


[1612] MS(ES): 494.4[M+H]⁺。

[1613] 实施例 160

[1614] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1615]

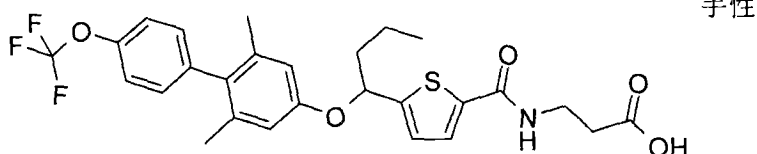


[1616] MS(ES): 494.4[M+H]⁺。

[1617] 实施例 161

[1618] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1619]

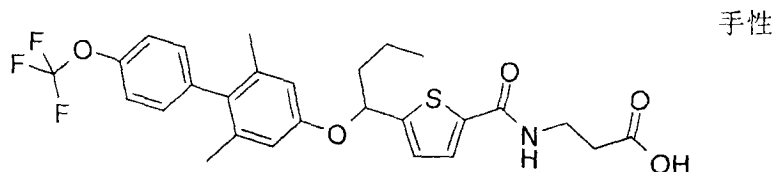


[1620] MS(ES) :536.4[M+H]⁺。

[1621] 实施例 162

[1622] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1623]

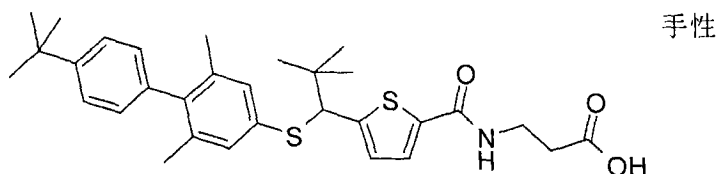


[1624] MS(ES) :536.4[M+H]⁺。

[1625] 实施例 163

[1626] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1627]

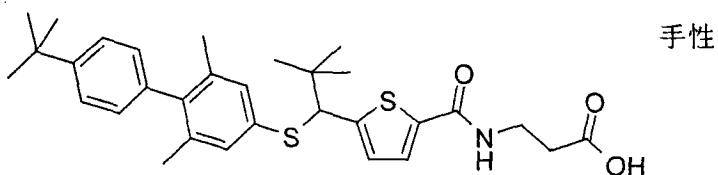


[1628] MS(ES) :538.2[M+H]⁺。

[1629] 实施例 164

[1630] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1631]

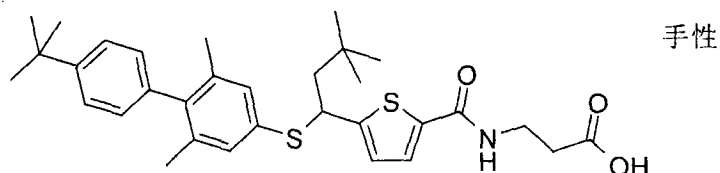


[1632] MS(ES) :538.2[M+H]⁺。

[1633] 实施例 165

[1634] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1635]

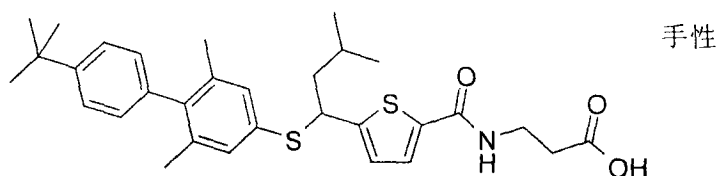


[1636] MS(ES): 552.2[M+H]⁺.

[1637] 实施例 166

[1638] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1639]

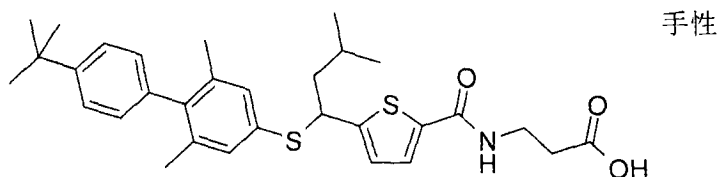


[1640] MS(ES): 538.3[M+H]⁺.

[1641] 实施例 167

[1642] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1643]

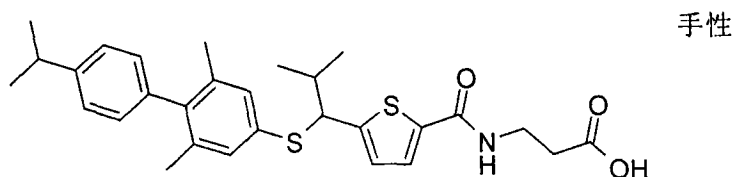


[1644] MS(ES): 538.3[M+H]⁺.

[1645] 实施例 168

[1646] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1647]

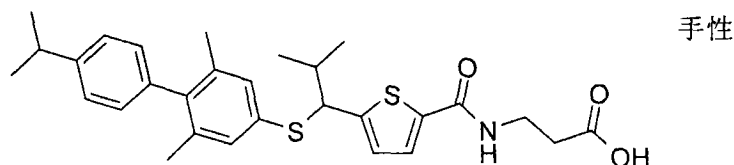


[1648] MS(ES): 510.3[M+H]⁺.

[1649] 实施例 169

[1650] 3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1651]

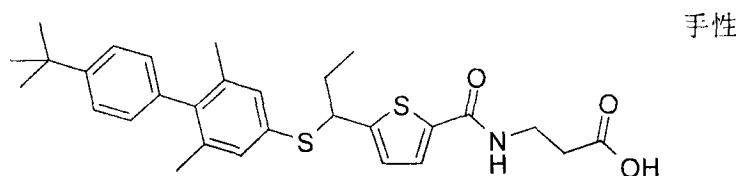


[1652] MS(ES): 510.3[M+H]⁺.

[1653] 实施例 170

[1654] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1655]

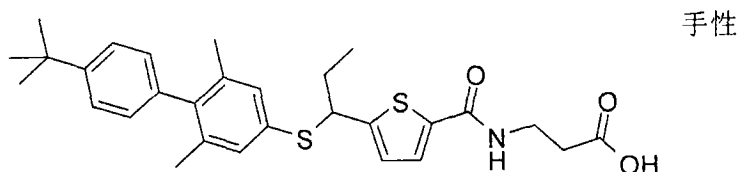


[1656] MS(ES): 510.3[M+H]⁺.

[1657] 实施例 171

[1658] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1659]

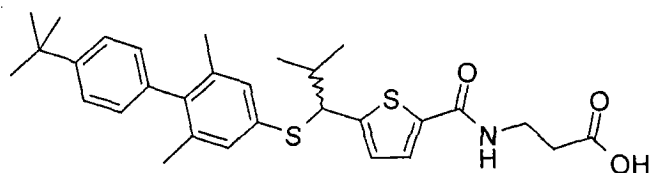


[1660] MS(ES): 510.3[M+H]⁺.

[1661] 实施例 172

[1662] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1663]



[1664] 步骤 A

[1665] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1666] 将 (R, S)-3-{{5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基}-丙酸甲酯 (355.8mg, 1.25mmol) 与 4-溴-3,5-二甲基-苯硫醇 (509mg, 1.88mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (5mL) 溶液用碘化锌 (399mg, 1.25mmol) 处理, 在 rt 下搅拌过夜。然后使反应混合物在水与二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取, 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓

缩。将所得残余物装上硅胶,使用含有从 0% 至 70% 乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到 (R, S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (336mg)。

[1667] 步骤 B

[1668] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1669] 向 (R, S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (244mg, 0.504mmol) 的 THF (5mL) 溶液加入 (4-叔丁基) 苯基代硼酸 (269mg, 1.512mmol)、氟化钾 (73mg, 1.512mmol)、乙酸钨 (II) (23mg, 0.101mmol) 和 (氧基二-2,1-亚苯基) 双-(二苯膦) (109mg, 0.202mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后,使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取,合并有机层,干燥,浓缩,然后装上 C₁₈,使用含有 15% 至 100% 水的乙腈梯度洗脱,得到 (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (83mg)。

[1670] 步骤 C

[1671] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

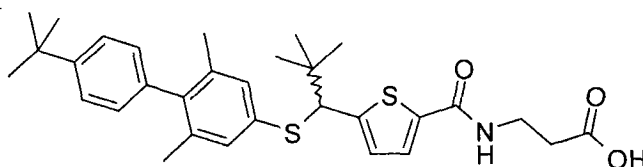
[1672] 将 (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (77.7mg, 0.144mmol) 的甲醇 (1.5mL) 溶液用 5N NaOH (0.144mL) 处理,在 rt 下振摇过夜。将反应用 1N HCl (0.148mL) 中和,用乙酸乙酯萃取 (2x)。合并有机层,干燥,浓缩,得到标题化合物 (74.5mg)。MS (ES): 524.3 [M+H]⁺。

[1673] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1674] 实施例 173

[1675] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2,2-二甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1676]

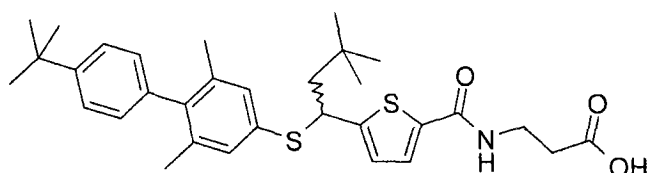


[1677] MS (ES): 538.3 [M+H]⁺。

[1678] 实施例 174

[1679] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1680]



[1681] 步骤 A

[1682] (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯将 (R,S)-5-(1-羟基-3,3-二甲基-丁基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (766.7mg, 2.99mmol) 与 4-溴-3,5-二甲基-苯硫醇 (1.2mg, 4.49mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (12mL) 溶液用碘化锌 (951mg, 2.99mmol) 处理, 在 rt 下搅拌过夜。然后使反应混合物在水与二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取, 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩。将所得残余物装上 C₁₈, 使用含有从 15% 至 100% 水的乙腈梯度洗脱, 得到 (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯 (1.12g)。

[1683] 步骤 B

[1684] (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸

[1685] 在室温下, 向 (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸乙酯 (1.101g, 2.42mmol) 在乙醇 (24.2mL) 中的混合物加入 5N NaOH (2.42mL), 搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (2.46mL) 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 然后在真空下干燥, 得到 (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸 (896.2mg)。

[1686] 步骤 C

[1687] (R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1688] 在室温下, 向 (R,S)-5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-甲酸 (886.5mg, 2.07mmol) 在 DMF (21mL) 中的混合物加入 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (346mg, 2.48mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (335mg, 2.48mmol) 和二异丙基乙胺 (0.724mL, 4.14mmol), 搅拌 10min。然后将混合物用 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (794mg, 4.14mmol) 处理, 搅拌过夜。将反应混合物用 0.1N HCl 处理, 用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 在真空下干燥, 得到 (R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (885mg)。

[1689] 步骤 D

[1690] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1691] 向 (R,S)-3-({5-[1-(4-溴-3,5-二甲基-苯硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (749.1mg, 1.46mmol) 的 THF (14.6mL) 溶液加入 (4-叔丁基) 苯基代硼酸 (780mg, 4.38mmol)、氟化钾 (211mg, 4.38mmol)、乙酸钯 (II) (131mg, 0.584mmol) 和 (氧基二-2,1-亚苯基) 双-(二苯膦) (629mg, 0.584mmol)。将反应混合物加热至回流过夜。冷却至 rt 后, 使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取, 合并有机层, 干燥, 浓缩, 然后装上 C₁₈, 使用含有从 15% 至 100% 水的乙腈梯度洗脱, 得到 (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯 (274.7mg)。

[1692] 步骤 E

[1693] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁

基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1694] 在室温下,向(R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3,3-二甲基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸甲酯(31mg,0.055mmol)在甲醇(0.548mL)中的混合物加入5N NaOH(0.055mL),搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(0.056mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到标题化合物(28.8mg)。

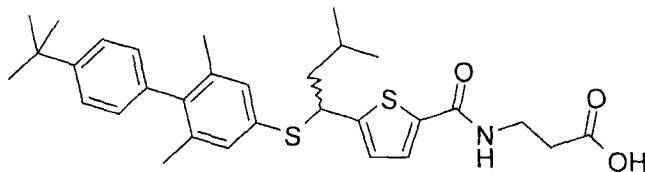
[1695] MS(ES):552.2[M+H]⁺。

[1696] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1697] 实施例 175

[1698] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-3-甲基-丁基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1699]

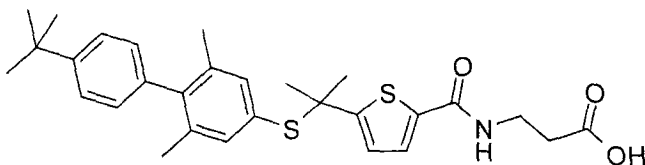


[1700] MS(ES):538.3[M+H]⁺。

[1701] 实施例 176

[1702] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-1-甲基-乙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1703]

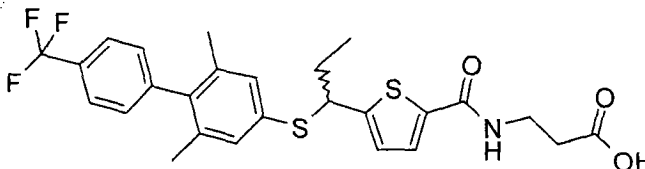


[1704] MS(ES):510.4[M+H]⁺。

[1705] 实施例 177

[1706] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基)-氨基)-丙酸

[1707]



[1708] 步骤 A

[1709] (R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯

[1710] 将(R,S)-5-(1-羟基-丙基)-噻吩-2-甲酸乙酯(467.6mg,2.18mmol)和4'-三氟甲基-2,6-二甲基-联苯-4-硫醇(923mg,3.27mmol)的1,2-二氯乙烷(8.72mL)溶液用碘化锌(694mg,2.18mmol)处理,在rt下搅拌过夜。然后使反应混合物在水与二氯甲烷之

间分配。水层用二氯甲烷反萃取,合并有机层,干燥,过滤,浓缩。将所得残余物装上硅胶,使用含有从0%至40%乙酸乙酯的己烷梯度洗脱,得到(R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(846.8mg)。

[1711] 步骤B

[1712] (R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸

[1713] 在室温下,向(R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸乙酯(114mg,0.238mmol)在乙醇(2.4mL)中的混合物加入5N NaOH(0.238mL),搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl(0.242mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到(R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸(107mg)。

[1714] 步骤C

[1715] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯

[1716] 在室温下,向(R,S)-5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-甲酸(107mg,0.237mmol)在DMF(2.4mL)中的混合物加入3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐(40mg,0.284mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(38.4mg,0.284mmol)和二异丙基乙胺(0.083mL,0.474mmol),搅拌10min。然后将混合物用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(91mg,0.284mmol)处理,搅拌过夜。将反应混合物用0.1N HCl处理,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,干燥,浓缩,在真空下干燥,得到(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(81mg)。

[1717] 步骤D

[1718] (R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

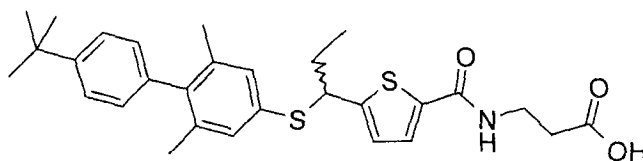
[1719] 在室温下,向(R,S)-3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸甲酯(86mg,0.161mmol)在甲醇(1.6mL)中的混合物加入5N NaOH(0.162mL),搅拌过夜。将反应混合物用1NHCl(0.166mL)酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,浓缩,然后在真空下干燥,得到标题化合物(75mg)。MS(ES):522.1[M+H]⁺。

[1720] 按照基本上相似的方式制备下列化合物。

[1721] 实施例178

[1722] (R,S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1723]

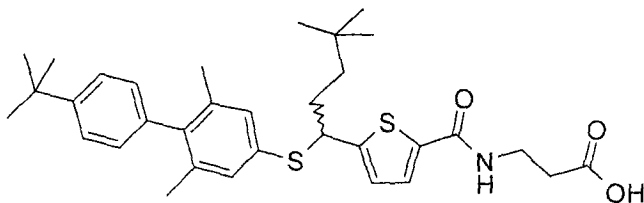


[1724] MS(ES):510.2[M+H]⁺。

[1725] 实施例 179

[1726] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4-二甲基-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1727]

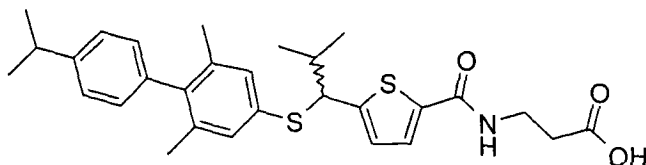


[1728] MS(ES): 566.2[M+H]⁺.

[1729] 实施例 180

[1730] (R, S)-3-({5-[1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-2-甲基-丙基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1731]

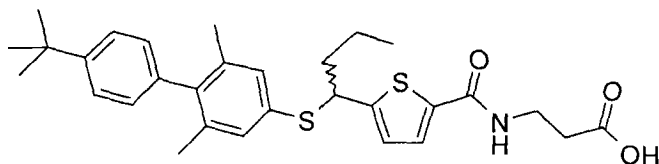


[1732] MS(ES): 510.2[M+H]⁺.

[1733] 实施例 181

[1734] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1735]

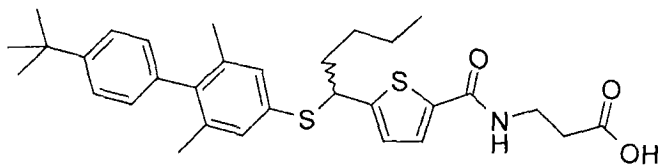


[1736] MS(ES): 524.3[M+H]⁺.

[1737] 实施例 182

[1738] (R, S)-3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-戊基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸

[1739]



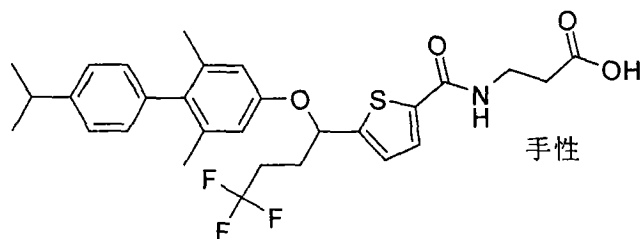
[1740] MS(ES): 538.3[M+H]⁺.

[1741] 按照基本上与实施例 177, 步骤 D 相似的方式, 从适当的甲酯制备下列化合物。

[1742] 实施例 183

[1743] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1744]

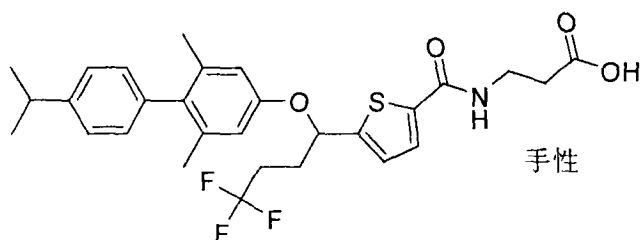


[1745] MS(ES): 548.3[M+H]⁺.

[1746] 实施例 184

[1747] 3-({5-[4,4,4-三氟-1-(4'-异丙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1748]

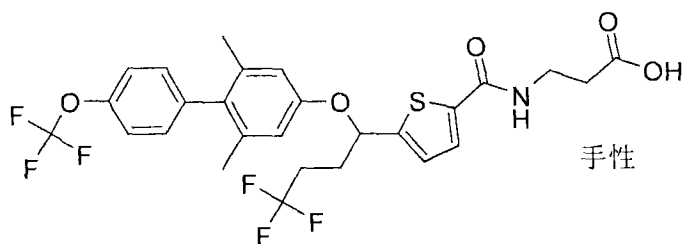


[1749] MS(ES): 548.3[M+H]⁺.

[1750] 实施例 185

[1751] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1752]

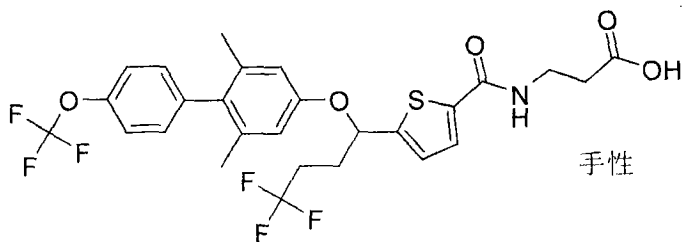


[1753] MS(ES): 590.2[M+H]⁺.

[1754] 实施例 186

[1755] 3-({5-[1-(2,6-二甲基-4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1756]

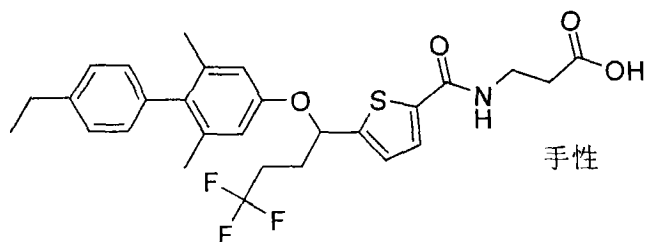


[1757] MS(ES) :590.2[M+H]⁺。

[1758] 实施例 187

[1759] 3-({5-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1760]

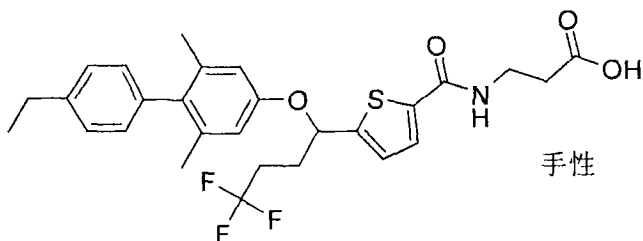


[1761] MS(ES) :534.2[M+H]⁺。

[1762] 实施例 188

[1763] 3-({5-[1-(4'-乙基-2,6-二甲基-联苯-4-基氧基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1764]

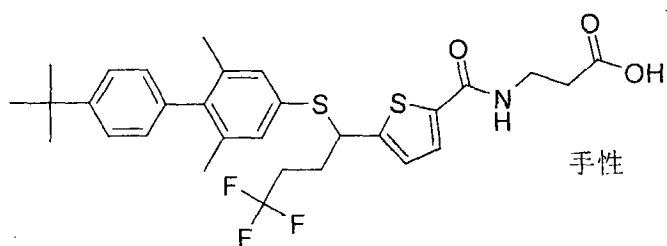


[1765] MS(ES) :534.2[M+H]⁺。

[1766] 实施例 189

[1767] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 1

[1768]



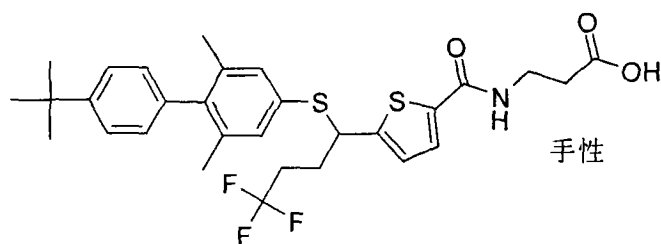
[1769] MS(ES) :578.3[M+H]⁺。

[1770] 实施例 190

[1771] 3-({5-[1-(4'-叔丁基-2,6-二甲基-联苯-4-基硫基)-4,4,4-三氟-丁基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

基]-噻吩-2-羰基}-氨基)-丙酸, 异构体 2

[1772]



[1773] MS(ES): 578.3 [M+H]⁺.

[1774] 式 I-IV 化合物优选地在施用之前被配制在单元剂型中。因此, 本发明的另外一种实施方案是药物组合物, 其包含式 I-IV 化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[1775] 本发明药物组合物是通过已知方法制备的, 使用熟知的和容易获得的成分。在制备本发明的制剂时, 活性成分(式 I-IV 化合物)将通常与载体混合, 或者被载体稀释, 或者包封在可以是胶囊、药囊、纸或其他容器形式的载体内。当载体充当稀释剂时, 它可以是固体、半固体或液体材料, 其充当活性成分的媒介、赋形剂或介质。因而, 组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳浊液、溶液、糖浆剂、气雾剂(呈固体或者在液体介质中)、软与硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌可注射溶液和无菌带包装粉剂的形式。

[1776] 适合的载体、赋形剂和稀释剂的实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、糖浆、甲基纤维素、羟苯甲酸甲酯与丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂还可以包括润滑剂、湿润剂、乳化与助悬剂、防腐剂、甜味剂或矫味剂。本发明的组合物经过配制, 可以在对患者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[1777] 本发明的组合物可以被配制成持续释放的形式, 提供任意一种或多种组分或活性成分的速率受控制的释放, 以优化药理和治疗效果。适合于持续释放的剂型包括分层片, 其含有不同崩解速率的层或控释聚合基质, 其浸渍有活性组分, 成形为药片形式, 或者含有这类浸渍或包封的多孔聚合基质的胶囊剂。

[1778] 液体形式制剂包括溶液、混悬液和乳浊液。作为实例可以提到水或水-丙二醇溶液供肠胃外注射用, 或者加入甜味剂和不透明剂供口服溶液、混悬液和乳浊液用。液体形式制剂也可以包括鼻内施用溶液。

[1779] 适合于吸入的气雾剂制备物包括溶液和粉末形式的固体, 它可以与药学上可接受的载体组合, 例如惰性压缩气体, 例如氮。

[1780] 就制备栓剂而言, 首先熔化低熔点蜡, 例如脂肪酸甘油酯例如可可脂的混合物, 再通过搅拌或相似的混合使活性成分均匀分散其中。然后将熔化了了的均匀混合物倒入适宜大小的模具, 冷却, 从而固化。

[1781] 也包括固体形式制剂, 它们旨在在使用前不久转化为液体形式制剂供口服或肠胃外施用。这类液体形式包括溶液、混悬液和乳浊液。

[1782] 本发明化合物也可以是可透皮递送的。透皮组合物可以采取霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳浊液的形式, 并且可以被包括在基质或储库类型的透皮药贴中, 这是本领域的常规技

术。

[1783] 优选地,化合物是口服施用的。

[1784] 优选地,药物制剂是单元剂型。在这类形式中,制剂被细分为适合大小的单元剂量,其含有适量的活性组分,例如达到所需目的的有效量。

[1785] 本发明活性组合物在单元剂量制备物中的含量一般可以从约 0.01 毫克至约 1,000 毫克变化或调整,优选约 0.01 至约 950 毫克,更优选约 0.01 至约 500 毫克,通常约 1 至约 250 毫克,根据特定的应用。所采用的实际剂量可以因患者的年龄、性别、体重和所治疗的病症的严重性而异。这类技术是本领域技术人员熟知的。一般而言,含有活性成分的人用口服剂型可以每天施用 1 或 2 次。

[1786] 药理方法

[1787] 下节描述可用于评价本发明化合物有效性的结合测定法以及功能测定法。

[1788] 使用所克隆的人高血糖素受体,可以在竞争结合测定法中测定化合物与高血糖素受体的结合。拮抗作用可以被测定为化合物在 5nM 高血糖素的存在下抑制 cAMP 生成量的能力。

[1789] 高血糖素受体 (hGlucR) 结合测定法

[1790] 受体结合测定法使用从 293HEK 膜分离的克隆人高血糖素受体 (LokS, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, 等人 Gene 140 (2), 203-209 (1994))。将 hGlucR cDNA 亚克隆到表达质粒 pHd 中 (全 γ -羧基化重组人蛋白 C 的反式-活化表达,一种抗血栓因子 Grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. 和 Yan, S. B. Bio/Technology 5 :1189-1192 (1987))。将这种质粒 DNA 转染到 293HEK 细胞中,用 200 μ g/mL 潮霉素选择。

[1791] 使用来自悬浮培养的细胞制备粗的质膜。在冰上将细胞溶解在低渗缓冲液中,其中含有 25mM Tris HCl, pH 7.5、1mM $MgCl_2$ 、DNA 酶 1, 20 μ /ml 和无 EDTA 的 Roche 完整抑制剂。将细胞混悬液用玻璃杜恩斯均浆器均质化,使用特富龙棒 25 下。将均质化物在 4°C 1800xg 下离心 15min。收集上清液,将沉淀重新悬浮在低渗缓冲液中,重新均质化。将混合物在 1800xg 下离心 15min。将第二上清液与第一上清液合并。将所合并的上清液在 1800xg 下离心 15min,使澄清。将澄清的上清液转移至高速试管,在 4°C 25000xg 下离心 30 分钟。将膜沉淀重新悬浮在均质化缓冲液中,在 -80°C 冰箱中冷冻贮存备用。

[1792] 通过 I-125-乳过氧化物酶方法放射性标记高血糖素,通过 Perkin-Elmer/NEN (NEX207) 反相 HPLC 纯化。比活为 2200Ci/mmol。由于 I-125 高血糖素材料中的丙醇含量高,用同种竞争代替饱和结合,进行 K_d 测定。估计 K_d 为 3nM,用于计算所有供试化合物的 K_i 值。

[1793] 利用闪烁近似测定法 (Amersham) 进行结合测定, WGA 珠粒预先用 1% 无脂肪酸 BSA (ICN) 封闭。结合缓冲液含有 25mM Hepes, pH 7.4、2.5mM $CaCl_2$ 、1mM $MgCl_2$ 、0.1% 无脂肪酸 BSA (ICN)、0.003% 吐温 -20 和无 EDTA Roche 完整抑制剂。将高血糖素溶于 0.01N HCl, 浓度 1mg/mL, 每 30 μ L 立即冷冻在 -80°C 下。在一小时内稀释高血糖素样品,用于结合测定。将供试化合物溶于 DMSO, 系列稀释在 DMSO 中。将 10 μ L 经过稀释的化合物或 DMSO 转移至 Corning 3632 不透明洁净底测定平板,其中含有 90 μ L 测定结合缓冲液或者冷的高血糖素 (NSB, 最终浓度 1 μ M)。加入 50 μ L I-125 高血糖素 (反应中的最终浓度 0.15nM)、

50 μ L 膜 (300 μ g/ 孔) 和 40 μ L WGA 珠粒 (150 μ g/ 孔), 覆盖, 颠倒混合。在室温下 14 小时后, 用 MicroBeta 读取平板。

[1794] 结果被计算为在化合物的存在下特异性 I-125- 高血糖素结合的百分比。通过 I-125- 高血糖素特异性结合百分比相对于化合物加入剂量的非线性回归, 推导化合物的绝对 EC50 剂量。利用 Cheng-Prusoff 方程将 EC50 剂量转化为 Ki (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。

[1795] 高血糖素样肽 1 (Glp1-R) 受体结合测定法

[1796] 受体结合测定法使用从 293HEK 膜分离的克隆人高血糖样肽 1 受体 (hGlp1-R) (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 1993Oct 15;196(1):141-6)。将 hGlp1-RcDNA 亚克隆到表达质粒 pHd 中 (全 γ -羧基化重组人蛋白 C 的反式-活化表达, 一种抗血栓因子。Grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. 和 Yan, S. B. Bio/Technology 5:1189-1192(1987))。将这种质粒 DNA 转染到 293HEK 细胞中, 用 200 μ g/mL 潮霉素进行选择。

[1797] 使用来自悬浮培养的细胞制备粗的质膜。在冰上将细胞溶解在低渗缓冲液中, 其中含有 25mM Tris HCl, pH 7.5、1mM MgCl₂、DNA 酶, 20 μ /ml 和无 EDTA Roche 完整抑制剂。将细胞混悬液用玻璃杜恩斯均浆器均质化, 使用特富龙棒 25 下。将均质化物在 4°C 1800xg 下离心 15min。收集上清液, 将沉淀重新悬浮在低渗缓冲液中, 重新均质化。将混合物在 1800xg 下离心 15min。将第二上清液与第一上清液合并。将所合并的上清液在 1800xg 下离心 15min, 使澄清。将澄清的上清液转移至高速试管, 在 4°C 25000xg 下离心 30 分钟。将膜沉淀重新悬浮在均质化缓冲液中, 在 -80°C 冰箱中冷冻贮存备用。

[1798] 通过 I-125- 乳过氧化物酶方法放射性标记高血糖素样肽 1 (Glp-1), 通过 Perkin-Elmer/NEN (NEX308) 反相 HPLC 纯化。比活度为 2200Ci/mmol。由于 I-125Glp-1 材料中的丙醇含量高, 用同种竞争代替饱和结合, 进行 Kd 测定。估计 Kd 为 3nM, 用于计算所有供试化合物的 Ki 值。

[1799] 利用闪烁近似测定法 (Amersham) 进行结合测定, WGA 珠粒预先用 1% 无脂肪酸 BSA (ICN) 封闭。结合缓冲液含有 25mM Hepes, pH 7.4、2.5mM CaCl₂、1mM MgCl₂、0.1% 无脂肪酸 BSA (ICN)、0.003% 吐温 -20 和无 EDTA Roche 完整抑制剂。将高血糖素样肽 1 溶于 PBS, 浓度 1mg/mL, 每 30 μ L 立即冷冻在 -80°C 下。在一小时内稀释高血糖素样肽样品, 用于结合测定。将供试化合物溶于 DMSO, 系列稀释在 DMSO 中。将 10 μ L 经过稀释的化合物或 DMSO 转移至 Corning 3632 不透明洁净底测定平板, 其中含有 90 μ L 测定结合缓冲液或者冷的高血糖素样肽 1 (NSB, 最终浓度 1 μ M)。加入 50 μ L I-125 高血糖素样肽 1 (反应中的最终浓度 0.15nM)、50 μ L 膜 (600 μ g/ 孔) 和 40 μ L WGA 珠粒 (150 μ g/ 孔), 覆盖, 颠倒混合。在室温下 14 小时后, 用 MicroBeta 读取平板。

[1800] 结果被计算为在化合物的存在下特异性 I-125- 高血糖素样肽 1 结合的百分比。通过 I-125- 高血糖素样肽 1 特异性结合百分比相对于化合物加入剂量的非线性回归, 推导化合物的绝对 EC50 剂量。利用 Cheng-Prusoff 方程将 EC50 剂量转化为 Ki (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973)。高血糖素-刺激的 cAMP 功能性拮抗剂测定法

[1801] cAMP 功能性测定法使用与上述 hGlucR 结合测定法相同的分离克隆人高血糖素受

体细胞系。在化合物的存在下,用 EC80 剂量的高血糖素刺激细胞。利用来自 Perkin Elmer 的 Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, Alpha Screen 量化在细胞内生成的 cAMP (6760625R)。简而言之,细胞内的 cAMP 与来自试剂盒的生物素基化 cAMP 竞争与涂有抗 -cAMP 抗体的受体珠粒和涂有链霉抗生物素蛋白的供体珠粒的结合。随着细胞内的 cAMP 水平增加,发生受体珠粒 - 生物素基化 cAMP - 供体珠粒复合物的破坏,并降低了信号。

[1802] 将高血糖素溶于 0.01N HCl,浓度为 1mg/mL,立即每 30 μ L 冷冻在 -80°C 下。在一小时内稀释高血糖素样品,用于功能性测定。利用无酶细胞离解溶液 (Specialty Media 5-004-B) 从亚融合组织培养皿中收获细胞。使细胞低速沉淀,用测定缓冲液 [25mM Hepes 的 HBSS 溶液,含有 Mg 和 Ca (GIBCO, 14025-092), 0.1% 无脂肪酸 BSA (ICN)] 洗涤 3 次,然后稀释至 250,000 细胞 /mL 的最终浓度。将化合物系列稀释在 DMSO 中,然后在稀释在含有 3X 浓度的高血糖素和 3% DMSO 的测定缓冲液中。从全高血糖素剂量响应预先测定高血糖素的 EC80, EC80 代表高血糖素产生 80% 最大高血糖素响应的剂量。在测定缓冲液中制备来自 Alpha Screen 试剂盒的生物素基化 cAMP (最终浓度 1 单位 / 孔) 与 3X IBMX (1500 μ M) 的混合物。

[1803] 在 96 孔低容量白色聚苯乙烯 Costar 平板 (3688) 中进行功能性测定。将生物素基化 cAMP/IBMX 混合物 0.02mL 置于每孔中,继之以加入 0.02mL 高血糖素剂量响应、cAMP 标准曲线或化合物 / 高血糖素混合物。反应开始于 0.02mL 细胞的加入 (最终浓度 5000/孔)。在室温下 60 分钟后,反应终止于 0.03mL 溶解缓冲液的加入 [10mM Hepes, pH 7.4, 1% NP40, 0.01% 无脂肪酸 BSA (ICN), 其含有 1 单位 / 孔来自 Alpha Screen 试剂盒的受体与供体珠粒]。在绿光下进行溶解缓冲液的加入,以防止检测珠粒的漂白。将平板包在金属箔中,在室温下平衡过夜。在 Packard Fusion TM 仪器上读取平板。

[1804] 基于 cAMP 标准曲线,将 Alpha Screen 单位转化为每孔生成的 pmole cAMP。将在化合物存在下产生的 pmole cAMP 转化为单独 EC80 剂量高血糖素最大响应的 %。每次实验都测定 pmole cAMP 产生 50% 响应所需的高血糖素剂量。利用 Cheng-Prusoff 改进方程 (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), 利用这种 EC50 剂量归一化 Kb 结果,其中 $K_b = (EC_{50} \text{ 化合物}) / [1 + (\text{所用高血糖素 pM} / \text{高血糖素剂量响应的 EC}_{50} \text{ pM 数})]$ 。

[1805] 一般而言,根据本文公开的高血糖素受体 (hGlucR) 结合测定法的测定,根据本发明的化合物具有小于 50 μ M 的 K_i 值。所提供的实施例具有小于 50 μ M 的 K_i 值。优选地,根据本文公开的高血糖素受体 (hGlucR) 结合测定法的测定,根据本发明的化合物具有小于 5 μ M 的 K_i 值,更优选小于 500nM,进而更优选小于 100nM。一般而言,根据本发明的化合物对于高血糖素受体比对于 GLP-1 受体显示更高的亲和性,优选地高血糖素受体比 GLP-1 受体的结合亲和性高 10 至 10000 倍。

[1806] 下面给出所示化合物的结果:

[1807] 表 2

[1808]

