[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1129443A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193087.4

[51]Int.Cl[6]

C07D307/85

[43]公开日 1996年8月21日

[22]申请日 94.5.20

[30]优先权

[32]93.6.14 [33]US[31]08/076,026

[86]国际申请 PCT/IB94/00117 94.5.20

[87]国际公布 WO94/29290 英 94.12.22

[85]进入国家阶段日期 96.2.14

[71]申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 罗伯特·L·道

斯蒂芬·W·赖特

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

C07D209/42 C07D209/22

C07D333/70 C07D401/12

C07D413/04 C07D417/04

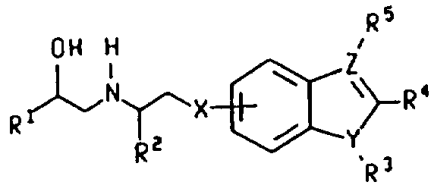
C07D417/12 A61K 31/40

权利要求书 9 页 说明书 101 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 仲胺用作治糖尿病和治肥胖病药物

[57]摘要

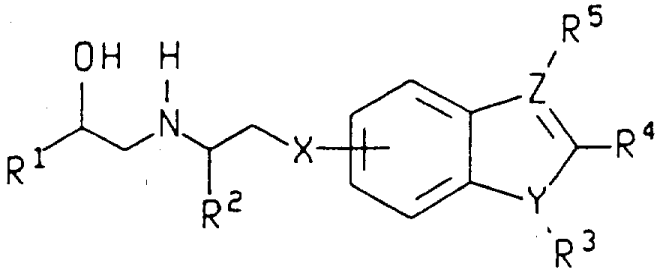
本发明涉及用作低血糖和治肥胖病药的式Ⅰ化合物，其使用方法和包含它们的药物组合物。本发明的化合物还用于增加可食动物即有蹄动物和家禽的瘦肉沉积和改善瘦肉与脂肪的比例。



(I)

权 利 要 求 书

1、式I化合物，或这类化合物药用可接受的前药，或这类化合物或前药药用可接受的盐。



I

式中R^1是苯基、$-(CH_2)_n-O-$苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基；其中所述苯基和所述$-(CH_2)_n-O-$苯基的苯基部分可任选地由一个或多个取代基取代，取代基独立地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、溴、碘、硝基、氨基、$-NR^7R^8$和氰基；并且其中所述吡啶基、嘧啶基或噻唑基的每个环碳原子可任意地由取代基取代，取代基独立地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、$-NR^7R^8$和氰基；

R^2是氢或任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基；

R^3是氢、$-(CH_2)_n-$苯基、$-(C_1-C_{10})$烷基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$、或选自$-(CH_2)_n$

－吡啶基、－$(CH_2)_n$－嘧啶基、－$(CH_2)_n$－吡嗪基、－$(CH_2)_n$－异噁唑基、－$(CH_2)_n$-噁唑基、-$(CH_2)_n$-噻唑基、-$(CH_2)_n$-(1，2，4-噁二唑基)、－$(CH_2)_n$－咪唑基、－$(CH_2)_n$－三唑基和－$(CH_2)_n$－四唑基的杂环；其中所述－$(CH_2)_n$－咪唑基、－$(CH_2)_n$－三唑基和－$(CH_2)_n$－四唑基的环中氮原子之一可任意地由$(C_1$-$C_6)$烷基取代，而该$(C_1$-$C_6)$烷基任意地由一个或多个卤素原子取代；其中每个所述杂环在一个或多个环中碳原子上可任意地分别由一个或多个取代基取代，取代基独立地选自任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、卤素、硝基、氰基、－$(CH_2)_n-NR^7R^8$、－$(CH_2)_n-CO_2R^2$、－$(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、－$(CH_2)_n-OR^2$、－$(CH_2)_n-SO_2R^2$、－$(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基，或－$(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$；其中所述－$(CH_2)_n$－苯基的苯基部分可任意地由一个或多个取代基取代，取代基独立地选自任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、－$(CH_2)_n-NR^7R^8$、－$(CH_2)_n-CO_2R^2$、－$(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、－$(CH_2)_n-OR^2$、－$(CH_2)_n-SO_3R^2$、－$(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、－$(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$、－$(CH_2)_n-\overset{R^2}{\overset{|}{N}}-SO_2-R^2$(其中每个$R^2$之间独立地选择)和－$(CH_2)_n-\overset{R^2}{\overset{|}{N}}-SO_2-NR^7R^8$；

$R^4-(CH_2)_n-CN$、－$(CH_2)_nCO_2R^2$、－$(CH_2)_n-SO_3R^2$、－$(CH_2)_n-SO_2(C_1-C_6)$烷基、－$(CH_2)_n-SO_2-NR^7R^8$，任意地由合适的保护基取代的－$(CH_2)_nCH_2OH$、－$(CH_2)_n-CHO$、－$(CH_2)_n-(C=0)R^2$、－$(CH_2)_n-(C=0)NR^7R^8$、或选自－$(CH_2)_n$－噻唑基、－$(CH_2)_n$－ 噁唑基、－$(CH_2)_n$－咪唑基、－$(CH_2)_n$－三唑基、－$(CH_2)_n$－1，2，4－四唑基、－$(CH_2)_n$

－异噁唑基、－$(CH_2)_n$－四唑基和－$(CH_2)_n$－吡唑基的杂环；其中所述－$(CH_2)_n$－咪唑基、－$(CH_2)_n$－三唑基和－$(CH_2)_n$－四唑基的环中氮原子之一可任意地由$(C_1$-$C_6)$烷基取代，而该$(C_1$-$C_6)$烷基任意地由一个或多个卤素原子取代；其中每个所述杂环在一个或多个环中碳原子上可任意地分别由一个或多个取代基取代，取代基独立地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、卤素、硝基、氰基、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、或$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$；

R^5是氢或任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基；

R^7和R^8独立地为氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_8)烷氧基(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_8)环烷基、或R^7和R^8与它们相接的氮原子一起形成具有3－7个碳原子的饱和杂环，其中所述的碳原子之一可任意地由氧、氮或硫取代；

n是0～6的整数；

X是直接的连接键，氧或硫；

Y是氧，氮或硫；和

Z是碳或氮；但须以此为条件：即(a)当Y为氧或硫时，R^3是不存在的，和(b)当Z为氮时，R^5是不存在的。

2、根据权利要求1的化合物，其R^1是任意地由一个或多个取代基取代的$-(CH_2)_n-O-$苯基，其取代基独立地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基、(C_1-C_6)烷氧基、$(C_1$

$-C_6$)烷基硫、氨基、氟、氯、溴和碘。

3、根据权利要求1的化合物，其中R^1是任意地由一个或多个取代基取代的苯基，其取代基独立地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基、任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氨基、氟、氯、溴和碘。

4、根据权利要求1的化合物，其中R^1是一个或多个环中碳原子可独立地由取代基取代的吡啶基，取代基选自氢、任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氨基、氟、氯、溴和碘。

5、根据权利要求1的化合物，其中R^1是苯基，$-(CH_2)_n-O-$苯基或吡啶基；所述苯基和所述$-(CH_2)_n-O-$苯基的苯基部分可任意地由一个或多个取代基取代；所述吡啶基的一个或多个碳原子可任意地被取代；其中所述取代基任意地为氢，氨基或羟基。

6、根据权利要求1的化合物，其中X为氧。

7、根据权利要求2的化合物，其中X为氧。

8、根据权利要求3的化合物，其中X为氧。

9、根据权利要求4的化合物，其中X为氧。

10、根据权利要求5的化合物，其中X为氧。

11、根据权利要求1的化合物，其中X为直接连接的键。

12、根据权利要求2的化合物，其中X为直接连接的键。

13、根据权利要求3的化合物，其中X为直接连接的键。

14、根据权利要求4的化合物，其中X为直接连接的键。

15、根据权利要求5的化合物，其中X为直接连接的键。

16、根据权利要求6的化合物，其中R^4为$-CO_2CH_3$、$-CO_2H$、$-(C=O)CH_3$、腈基(-C≡N)、或选自3-1，2，4-噁二唑基，5-甲基-1，2，4-噁二唑基，3-异噁唑基，3-5-甲基-异噁唑基，4-(2-甲基(噻唑基))，3-甲基-1，2，4-噁二唑基和5-1，2，4-噁二唑基。

17、根据权利要求1的化合物，其中R^4为$-CO_2R^2$。

18、根据权利要求13的化合物，其中R^4为$-CO_2R^2$。

19、根据权利要求1的化合物，其中Y是氮。

20、根据权利要求2的化合物，其中Y是氮。

21、根据权利要求3的化合物，其中Y是氮。

22、根据权利要求4的化合物，其中Y是氮。

23、根据权利要求10的化合物，其中Y是氮。

24、根据权利要求11的化合物，其中Y是氮。

25、根据权利要求12的化合物，其中Y是氮。

26、根据权利要求13的化合物，其中Y是氮。

27、根据权利要求16的化合物，其中Y是氮。

28、根据权利要求12的化合物，其中Y是氮，R^3为氢、甲基、乙基、苯甲基、吡啶基甲基、吡嗪基甲基或嘧啶基甲基。

29、根据权利要求1的化合物，其中R^3是氢，甲基、乙基、苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基、其中所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分的每一个可任意地由$-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$(其中每个$R^2$独立地选择)和$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2NR^7R^8$取代。

30、根据权利要求18的化合物，其中R^3是氢，甲基、乙基、苯

甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基，其中所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分的每一个可任意地由 $-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$（其中每个$R^2$独立地选择）和 $-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2\ NR^7R^8$取代。

31、根据权利要求19的化合物，其中R^3为氢，甲基、乙基、苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基，其中所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分的每一个可任意地由 $-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$（其中每个$R^2$独立地选择）和 $-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2NR^7R^8$取代。

32、根据权利要求20的化合物，其中R^3为氢，甲基、乙基、苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基，其中所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分的每一个可任意地由 $-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$（其中每个$R^2$独立地选择）和 $-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2NR^7R^8$取代。

33、根据权利要求21的化合物，其中R^3为氢，甲基、乙基、苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基，其中所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分的每一个可任意地由 $-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$（其中每个$R^2$独立地选择）和 $-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2NR^7R^8$取代。

34、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(5－(2－(2－(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－乙酮。

35、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙

－2(S)－醇。

36、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇。

37、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(2－(2－(2－甲基－噻唑－4－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇。

38、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇。

39、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇。

40、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－羧酸甲酯、氢氯化物盐。

41、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸。

42、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－苄基－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯。

43、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－苄基－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲

哚－2－羧酸。

44、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯。

45、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2-(R,S)(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸。

46、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)-5-(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯。

47、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸。

48、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐。

49、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸。

50、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐。

51、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基

氨基－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸。

52、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－（2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸乙酯。

53、根据权利要求1的化合物，其中所述化合物为5－（2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸氢氯化物盐。

54、治疗哺乳动物糖尿病，高血糖和肥胖病的药物组合物，包含对治疗这类疾病有效量的权利要求1的化合物和药用可接受的载体。

55、治疗哺乳动物糖尿病，高血糖和肥胖病的方法，包括向需要这类治疗的哺乳动物给药治疗有效量的权利要求1的化合物。

56、治疗哺乳动物糖尿病，高血糖和肥胖病的药物组合物，包含刺激β_3－肾上腺素能受体量的权利要求1的化合物和药用可接受的载体。

57、治疗哺乳动物糖尿病，高血糖和肥胖病的方法，包括向需要这类治疗的哺乳动物给药刺激β_3－肾上腺素能受体量的权利要求1的化合物。

58、用于增加可食动物瘦肉量的药物组合物，包含刺激β_3－肾上腺素能受体量的权利要求1的化合物和药用可接受的载体。

说 明 书

仲胺用作治糖尿病和治肥胖病药物

本发明涉及用作低血糖和治肥胖病药的下文式(I)的一些化合物，其使用方法和包含它们的药物组合物。本发明的化合物还用于增加瘦肉沉积和/或改进可食动物即有蹄动物和家禽的瘦肉与脂肪比例。

糖尿病的特征是在碳水化合物的产生和利用中的代谢缺损，以致不能保持适当的血糖浓度。这些缺损的结果是血葡萄糖增加或高血糖病。治疗糖尿病的研究集中在试图使禁食和食后血葡萄糖浓度正常化。目前的治疗包括给予外原的胰岛素，口服药和食谱疗法。

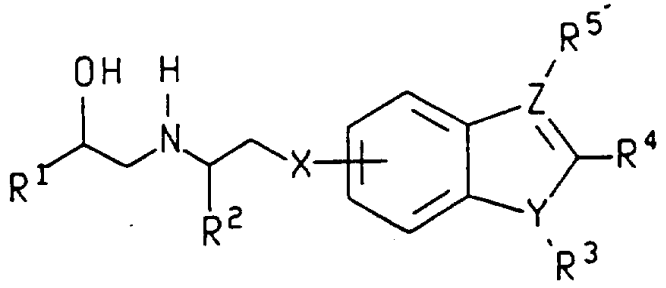
两种主要形式的的糖尿病是可识别的。类型I糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病，是绝对缺乏能调节碳水化物利用的激素胰岛素的结果。类型II糖尿病，或非胰岛素依赖性糖尿病常常具有标准的或甚至提高的胰岛素浓度，并且表现为组织不能对胰岛素产生适当的反应。大多数类型II糖尿病人也是肥胖的。

当向患有高血糖或糖尿病的哺乳动物口服给药本发明的化合物和其药用活性盐时，能有效地降低血葡萄糖浓度。

向哺乳动物给药本发明的化合物时也降低体重增加。这些化合物影响体重增加的能力是由于对刺激脂肪组织代谢的β－肾上腺素能受体的活化。

β－肾上腺素能受体可分成β_1、β_2和β_3亚型。β_1受体的活化引起心率增加，而β_2受体的活化诱导平滑肌组织松驰，这使得血压下降和平滑肌震颤的发作。β_3受体的活化促进脂解（脂肪组织甘油三酯分解成甘油和游离脂肪酸）由此促进脂肪量的减少。刺激β_3－受体的化合物将具有治肥胖病活性。另外，β_3肾上腺素能受体促效药的化合物具有低血糖的或治肥胖病的活性，但这种作用的机理尚不清楚。选择性地刺激β_3受体的化合物（即很少有或没有β_1或β_2活性）将具有所需的治糖尿病和/或治肥胖病活性，而未增加心率（β_1作用）或肌震颤（β_2作用）的不良影响。但是，由于对β_3肾上腺素能受体的选择性比其它两种肾上腺素能受体β_1和β_2差，使用β_3肾上腺素能受体促效药作为治糖尿病，低血糖和治肥胖病药也是差强人意。本发明化合物是选择性β_3肾上腺素能受体促效药。

本发明涉及式I的化合物，或这类化合物药用可接受的前药，或这类化合物或前药的药用可接受的盐。



I

式中R^1是苯基、$-(CH_2)_n-O-$苯基，吡啶基，嘧啶基或噻唑基；其中所述苯基和所述$-(CH_2)_n-O-$苯基的苯基部分可任意地由一个或多个取代基取代，取代基独自地选自氢，任意地由一个或多个卤原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基、任意地由一或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、

$-NR^7R^8$和氰基；其中所述吡啶基、嘧啶基或噻唑基的每个环碳原子可任意地由取代基取代，取代基独自地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、氯、溴、碘、硝基、氨基、$-NR^7R^8$和氰基；

R^2是氢或任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基；

R^3是氢，$-(CH_2)_n-$苯基、$-(C_1-C_{10})$烷基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$、或杂环，选自$-(CH_2)_n-$吡啶基、$-(CH_2)_n-$嘧啶基、$-(CH_2)_n-$吡嗪基、$-(CH_2)_n-$异噁唑基、$-(CH_2)_n-$噁唑基、$-(CH_2)_n-$噻唑基、$-(CH_2)_n-$(1,2,4-噁二唑基)、$-(CH_2)_n-$咪唑基、$-(CH_2)_n-$三唑基和$-(CH_2)_n-$四唑基；其中所述$-(CH_2)_n-$咪唑基、$-(CH_2)_n-$三唑基和$-(CH_2)_n-$四唑基的环中氮原子之一可任意地由$(C_1-C_6)$烷基取代，而该$(C_1-C_6)$烷基任意地由一个或多个卤素原子取代；其中每个所述杂环在一个或多个环中碳原子上可任意地分别由一个或多个取代基取代，取代基独立地选自任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、卤素、硝基、氰基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_2R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、或$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$；其中所述$-(CH_2)_n-$苯基的苯基部分可任意地由一个或由多个取代基取代，取代基独自地选自任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基、任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$

NR^7R^8、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$(其中两个$R^2$之间独自地选择)和$-(CH_2)_n-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-NR^7R^8$;

R^4是$-(CH_2)_n-CN$、$-(CH_2)_nCO_2R^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-(CH_2)_n-SO_2-NR^7R^8$，任意地由合适的保护基取代的$-(CH_2)_nCH_2OH$、$-(CH_2)_n-CHO$、$-(CH_2)_n-C(=O)R^2$、$-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^8$，或选自$-(CH_2)_n-$噻唑基、$-(CH_2)_n-$噁唑基、$-(CH_2)_n-$咪唑基、$-(CH_2)_n-$三唑基、$-(CH_2)_n-1,2,4-$噁二唑基、$-(CH_2)_n-$异噁唑基、$-(CH_2)_n-$四唑基和$-(CH_2)_n-$吡唑基的杂环；其中所述$-(CH_2)_n-$咪唑基、$-(CH_2)_n-$三唑基和$-(CH_2)_n-$四唑基的环中氮原子之一可任意地由(C_1-C_6)烷基取代，而(C_1-C_6)烷基任意地由一个或多个卤素原子取代；其中每个所述杂环在一个或多个环中碳原子上可任意地分别由一个或多个取代基取代，取代基独自地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、$-(CH_2)_n-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-CO_2R^2$、卤素、硝基、氰基、$-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NR^7R^8$、$-(CH_2)_n-OR^2$、$-(CH_2)_n-SO_3R^2$、$-(CH_2)_n-SO_2-(C_1-C_6)$烷基，或$-(CH_2)_n-SO_2NR^7R^8$;

R^5是氢或任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基;

R^7和R^8独自地为氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基，(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基或(C_3-C_8)环烷基，或R^7和R^8与它们相接的氮原子一起形成具有3－7个碳原子的饱和杂环，其中所述的碳原子之一可任意地由氧氮和硫取代;

n是0－6的整数;

X是直接的键，氧或硫；

Y是氧，氮或硫；和

Z是碳或氮；但须以此为条件：即(a)当Y为氧或硫时，R^3是不存在的，和(b)当Z为氮时，R^5是不存在的。

优选的式I化合物是那些物质，其中R^1为任意地由一个或多个取代基取代的$-(CH_2)_n-O-$苯基，取代基独自地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氨基、氟、氯、溴和碘。

其它优选的式I化合物是那些物质，其中R^1为任意地由一个或多个取代基取代的苯基，取代基独自地选自氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基、羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫、氨基、氟、氯、溴和碘。

其它优选的式I化合物是那些物质，其中R^1为吡啶基，而吡啶基中的一个或多个环中碳原子可独立地由氢，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷基，羟基，任意地由一个或多个卤素原子取代的(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷基硫，氨基、氟、氯、溴和碘取代。

其它优选的式I化合物是那些物质，其中R^1为苯基，$-(CH_2)_n-O-$苯基或吡啶基；其中所述的苯基和所述$-(CH_2)_n-O-$苯基的苯基部分可任意地由一个或多个取代基取代；其中所述吡啶基的一个或多个碳原子可任意地被取代；其中所述的取代基独立地为卤素，

氨基或羟基。

其它优选的式I化合物是其中X为氧的那些物质。

其它优选的式I化合物是其中x为直接键的那些物质。

其它优选的式I化合物是那些物质，其中R^4为$-CO_2CH_3$、$-CO_2H$、$-C(=O)CH_3$、腈($-C\equiv N$)、或选自3-1,2,4-噁二唑基，5-甲基-1,2,4-噁二唑基、3-异噁唑基、3-5-甲基-异噁唑基、4-(2-甲基(噻唑基))，3-甲基-1,2,4-噁二唑基和5-1,2,4-噁二唑基。

其它优选的式I化合物是其中R^4为$-CO_2R^2$的那些物质。

其它优选的式I化合物是其中Y为氮的那些物质。

更优选的式I化合物是那些物质，其中Y为氮和R^3为氢、甲基、乙基、苯甲基、吡啶基、甲基、吡嗪基甲基或嘧啶基甲基。

更优选的式I化合物是那些物质，其中R^3为氢、甲基、乙基、苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基，其中每个所述苯甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或吡啶基甲基基团的所述苯基、嘧啶基、吡嗪基或吡啶基部分可任意地由$-SO_2-NR^7R^8$、$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2-R^2$(其中两个$R^2$之间独立地选择)和$-\overset{R^2}{\underset{|}{N}}-SO_2NR^7R^8$取代。

更优选的式I化合物的实例是:

1-(5-(2(2(S)-羟基-3-苯氧基-丙氨基)-乙氧基)-苯并呋喃-2-基)-乙酮,

1-(2-(2-异噁唑-3-基-苯并呋喃-5-基氧)-乙氨基)-3-苯氧基-丙-2(S)-醇,

1-(2-(2-(5-甲基-异噁唑-3-基)-苯并呋喃-5-基氧)-乙氨基)-3-苯氧基-丙-2(S)-醇,

1－(2－(2－(2－甲基－噻唑－4－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯、氢氯化物盐，

1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，

5－(2－(R,S)(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－(4－二甲基氨磺酰－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，

1－(4－二甲基氨磺酰－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯

化物盐，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，

5－(2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸氢氯化物盐。

其它优选的式I化合物的实例是：

甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基5－(2(R)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(R)－羟乙基－氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－羧酸，

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，(2－甲氧基－乙基)－酰胺，

异丙基5－(2－2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，

2－溴－1－(5－甲氧基－苯并呋喃－2－基)乙酮，

甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－(2－氯苯氧基)－丙氨基)乙氧

基）－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基6－（2－2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

6－（2－2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基5－2－2－（3－氯－苯基－2(R)－羟基－乙氨基）－乙氧基－苯并呋喃－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基6－（2－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基5－（2－（2－（2－三氟甲基－噻唑－4－基）－2(R)－羟基－乙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

5－（2－（2－（2－三氟甲基－噻唑－4－基）－2(R)－羟基－乙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－羧酸，

1－（5－（2(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－基）－乙酮，

1－（5－（2(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－乙氧基）－苯并呋喃－2－基）－丁酮，

1－（2－（2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氯－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－甲基－异噁唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）

－乙氨基）－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－氯－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－三氟甲基－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－氰基－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1(R)－(3－氯－苯基）－2－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1(R)－(3－三氟甲基－苯基）－2－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1(R)－(3－氯－苯基）－2－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1(R)－(3－三氟甲基－苯基）－2－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1(R)－(3－氯－苯基）－2－(2－(2－(2－甲基－噻唑－4－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－(2－氯－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋

喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－三氟甲基－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－三氟甲基－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－三氟甲基－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－乙基－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－（2－丙基）－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－（2－苯基）－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（5－（2－（3－吡啶基））－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1－（2－（2－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－3－（2－氟－苯氧基）－丙－2(S)－醇，

1(R)－（3－氯－苯基）－2－（2－（2－（5－甲基－（1，2，4）－噁二唑－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇，

1(R)－(3－三氟－苯基)－2－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)-噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇，

1(R)－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇，

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－三氟甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇，

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－(2－丙基－(1，2，4)-噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇，

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇，

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，1－丙基－酰胺，

(5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮，

(5－(2－(2(S)－羟基－3－(2－氯－苯氧基)－丙氨基)乙氧基－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮，

(5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－吲哚－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮，

(1－甲基－5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基)－丙氨基)乙氧基)－吲哚－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮，

5－(2(R,S)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(S)－羟基

－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

5－（2(R)－（2－（2－三氟甲基－噻唑－4－基）－2(S)－羟基－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

4－（2(R,S)－（2－（2－三氟甲基－噻唑－4－基）－2(S)－羟基－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

4－（2(R,S)－（2－（2－三氟甲基－噻唑－4－基）－2(S)－羟基－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

5－（2(R,S)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，

5－（2(R,S)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2(R,S)－（2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2(R,S)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1－甲基－1H－吲哚-2－羧酸乙酯，

5－（2(R,S)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1－甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2(R,S)－（2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－丙基）－1－甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2(R)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1－环丙基甲基－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－（2(R)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)－羟基－乙氨基）－丙基）－1－环丙基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

1－（3－羧基－苄基）－5－（2(R)－（2－（3－氯－苯基）－2(R)

－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

1－（3－羧基－苄基）－5－（2（R,S）－（2（S）－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

1－（4－羧基－苄基）－5－（2（R）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

1－（3－氨基甲酰基－苄基）－5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

1－（3－氨基甲酰基－苄基）－5－（2（R,S）－（2（S）－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

1－（3－氨基甲酰基－苄基）－5－（2（R,S）－（2（S）－羟基－3－苯氧基－丙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1－（3－（二甲氧基－磷酰基）－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1－（3－（二甲氧基－磷酰基）－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1－（3－膦酰基－苄基）－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸，氢溴化物盐，

5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1－（4－（二甲氧基－磷酰基）－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

5－（2（R,S）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－1－（4－（二甲氧基－磷酰基）－苄基）－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－膦酰基－苄基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－(3－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

1－(3－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(3－膦酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－(4－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

1－(4－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－丙氧基)－丙基)－1－(4－膦酰基－苄基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，氢溴化物盐，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－二甲基氨基甲酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－二甲基氨基甲酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

1－(4－二甲基氨基甲酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－吡啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，氢氯化物盐，

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－吡啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－嘧啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，氢氯化物盐，

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，氢氯化物盐，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，氢氯化物盐，

1－苄基－(5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸，

1－[2－(2－[1，2，4]噁二唑－3－基－苯并[b]苯硫－5－基氧)－乙氨基]－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

5－[2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基]－苯并[b]噻吩－2－羧酸，

5－[2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基]－苯并

[b]噻吩－2－羧酸乙酯，

1－[2－(2－[1，2，4]噁二唑－3－基－苯并噻唑－6－基氧)－乙氨基]－3－苯氧基－丙－2(S)－醇，

1－苯氧基－3－{2－[2－(1H－四唑－5－基)－苯并噻唑－6－基氧]－乙氨基}－丙－2(S)－醇，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(R,S)－羟基－2－四唑(1，5－a)吡啶－6－基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯二氢氯化物盐，

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(R,S)－羟基－2－四唑(1，5－a)吡啶－6－基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2(R,S)－(2(R)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(2－甲磺酰氨基-苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，

其它式I化合物是：

1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

1－苄基－5－(2－((2S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－((2S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

(5－((2－(R)－(2－(3－氯－苯基)－(2R)－羟基－乙氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－基)－乙酸，

5－(2－(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－吲哚－2－羧酸，

1－甲基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨

基）－丙基）－吲哚－2－羧酸，

5－（2－（R）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

甲基－5－（2－（R）－（2－（3－氯－苯基）－2（R）－羟基－乙氨基）－丙基）－苯并呋喃－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1H－吲哚－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－H－吲哚－2－羧酸甲酯，

1－苄基－5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－H－吲哚－2－羧酸，

1－苄基－5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－苯基－1－H－吲哚－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－乙基－1－H－吲哚－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－乙基－1－H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－甲基－1－H－吲哚－2－羧酸，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－甲基－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－（2－（2－（3－氯－苯基）－2－羟基－乙氨基）－丙基）－1－

(2－羟乙基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－甲磺酰甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－环乙基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(2－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(2－吡啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－吡啶基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(2－甲基噻唑－4－基－甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(5－甲基－1，2，4－噁二唑－3－基－甲基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－

(2－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(2－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(5－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(5－嘧啶基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－(甲磺酰基)苯甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－((2－羧苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(((2－羧甲基)苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－((3－羧苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(((3－羧甲基)苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－((4－羧苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－

(((4－羧甲基)苯基)甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(1－咪唑基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(1－咪唑基甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(1，2，4－三唑－4－基－甲基)－1H－吲哚－2－羧酸，

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(1，2，4－三唑－4－基－甲基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，

1－苄基－(5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸，

1－苄基－(5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，

(5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸，

(5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺

酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基)－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1H－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基－1－[4－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙

基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨

基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙

基]－1－[4－[甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4

-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-苯基-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[6-氨基吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[6-氨基-5-氯吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[6-氨基-5-氰基吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[6-氨基嘧啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-羟基-3-苯氧基-丙氨基]-丙基]-4-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[3-氯苯基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[3-[三氟甲磺酰基氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[3-溴苯基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[3-[三氟甲磺酰基-甲基-氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5-[2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[3-[三氟甲磺酰基-甲基-氨基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸,

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氟基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟

甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氟吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基－丙基]－1－[4－[三氟甲磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶基－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[4－[2，2,2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－

吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[2，2，2－三氟乙磺酰基－甲基－氨基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺

酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙

氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[4－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6氨基－5－氯基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[4－甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧

酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－二甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氟基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[4－三氟甲基氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－(三氟甲基)苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－苯基－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氯吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基－5－氰基吡啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[6－氨基嘧啶－3－基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－羟基－3－苯氧基－丙氨基]－丙基]－1－[3－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－氯苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4－[甲基－三氟甲基－氨磺酰基]－苄基]－1H－吲哚－2－羧酸，

5－[2－[2－[3－溴苯基]－2－羟基－乙氨基]－丙基]－1－[4

-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-[3-(三氟甲基)苯基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-苯基-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-[6-氨基吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-[6-氨基-5-氯吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-[6-氨基-5-氰基吡啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-[6-氨基嘧啶-3-基]-2-羟基-乙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸，

5-[2-[2-羟基-3-苯氧基-丙氨基]-丙基]-1-[4-[甲基-三氟甲基-氨磺酰基]-苄基]-1H-吲哚-2-羧酸。

本发明也涉及用于治疗哺乳动物的包括糖尿病，高血糖和肥胖病的药物组合物，它们含适量的有效治疗这类疾病的式I化合物，或其药用可接受的盐和药用可接受的载体。

本发明还涉及哺乳动物的包括糖尿病、高血糖和肥胖病的疾病的

治疗方法，该方法包括向需要这类治疗的哺乳动物给药适量的对治疗或预防这类疾病有效的式I化合物，或其药用可接受的盐。

本发明也涉及用于治疗哺动物的包括糖尿病，高血糖和肥胖病的药物组合物，它们包含刺激β_3-肾上腺素能受体量的式I化合物，或其药用可接受的盐，和药用可接受的载体。

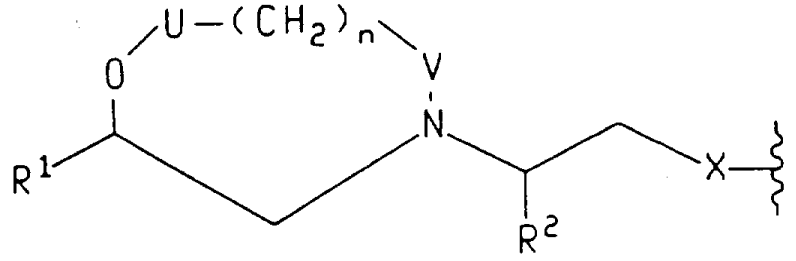
本发明也涉及哺乳动物的包括糖尿病，高血糖和肥胖病的治疗方法，该方法包括向需要这类治疗的哺乳动物给药刺激β_3-肾上腺素能受体量的式I化合物，或其药用可接受的盐。

本发明也涉及用于增加可食动物瘦肉量的药物组合物，它们包含刺激β_3-肾上腺素能受体量的式I化合物，或其药用可接受盐和药用可接受的载体。

本发明也涉及增加可食动物瘦肉量的方法，该方法包括向可食动物给药刺激β_3-肾上腺素能受体有效量的式I化合物，或其可接受的盐。

本发明包括具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基基团的式I化合物的前药。前药应理解为包含氨基酸残基，或两个或多个(例如2，3或4个)氨基酸残基的多肽链，其中氨基酸残基是通过肽键共价结合到式I化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团上的。氨基酸残基包括通常用三种字母符号表示的20种天然存在的氨基酸，并且也包括4-羟脯氨酸，羟基赖氨酸，demosine，isodemosine，3-甲基组氨酸，正缬氨酸，β-丙氨酸，γ-氨基丁酸，瓜氨酸，高胱氨酸，高丝氨酸，鸟氨酸和甲硫氨酸砜。前药也应理解为包括碳酸酯，氨基甲酸酯，酰胺和烷基酯，它们是通过羧基碳前药侧链共价结合到式I的上述取代基上的。前药还包括其中仲胺和其β-羟基一起形

成下式基团时的化合物，



式中n、R^1、R^2和X如式I定义，U和V独立地为羰基、亚甲基、SO_2或SO_3，其中亚甲基任意地由羟基取代。

本发明也涉及式I化合物的药用可接受的酸或碱加成盐。用于制备本发明的上述碱化合物的药用可接受的酸加成盐的酸是形成无毒性酸加成盐的那些物质，例如包含药理学可接受阴离子的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖盐(saccharate)、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对一甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(pamoate)(即，1,1′－亚甲基－双－(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。药用可接授受的碱加成盐的例子是碱金属盐(例如钠和钾)，碱土金属盐(例如钙和镁)，铝盐、铵盐、和具有有机胺的盐例如苄星(benzathine)(N,N′－二－苄基乙二胺)、胆碱、二乙醇胺、1，2－乙二胺、甲葡胺(N－甲基还原葡糖胺)、苯乙苄胺(N－苄基苯乙胺)二乙胺、哌嗪、氨基丁三醇(tromethamine)(2-氨基－2－羟甲基－1,3－丙二醇)和普鲁卡因。

本文所使用的术语“卤素”(除非另有说明)包括氯、氟、溴和

碘。

本文所使用的“烷基”(除非另有说明)包括具有直链、支链或环状部分或其结合的饱和一价烃基。

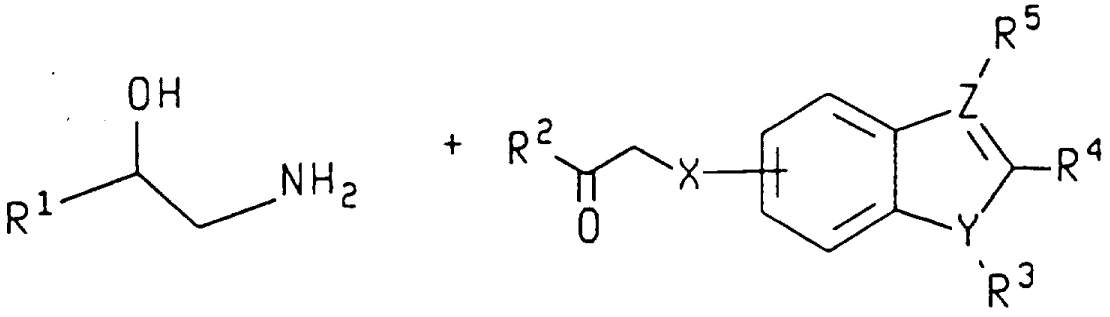
本文所使用的术语“一个或多个取代基”包括一个到基于可结合部位数的尽可能最大数量的取代基。

本文所使用的术语“治疗”包括预防治疗。

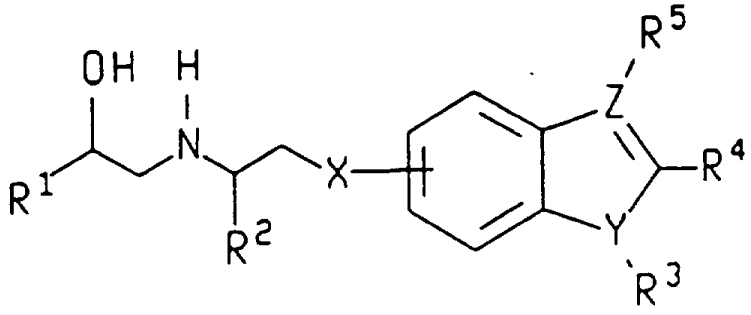
式I化合物具有手性中心，因而存在不同的对映体形式。本发明涉及式I化合物的全部旋光异构体和全部立体异构体，和其混合物。

在下面的反应流程中阐述本发明的方法和产物。除另有说明外，在反应流程中和如下的讨论中，式I、II、III、IV和V，和取代基R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、X和卤素如上文定义。

流 程 1

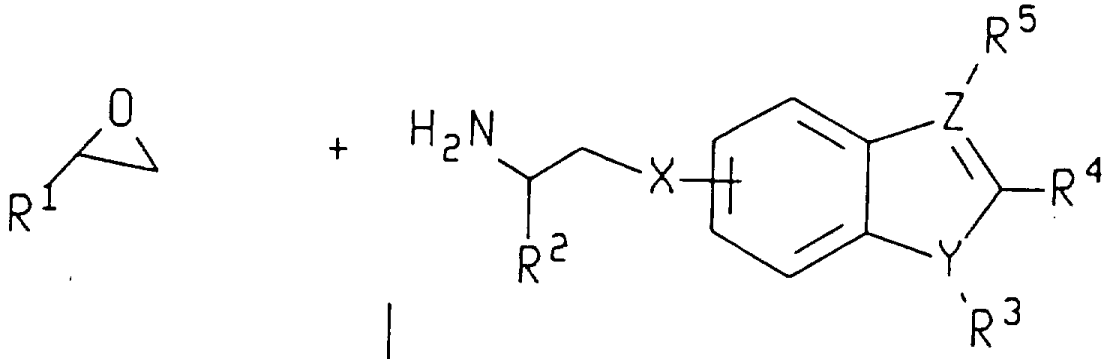


IV III



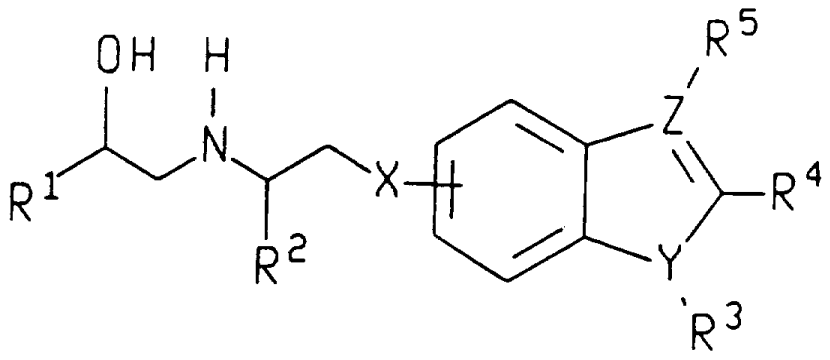
I

流 程 2



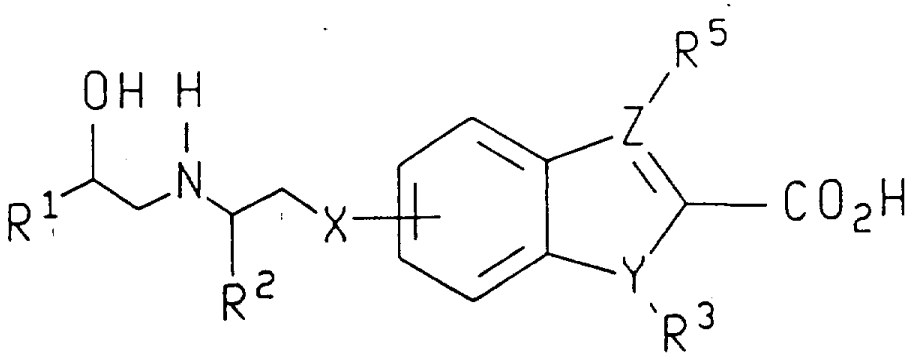
V

II

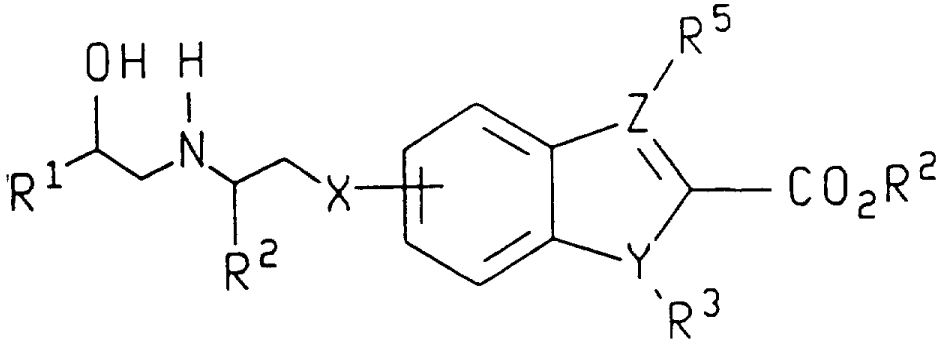


I

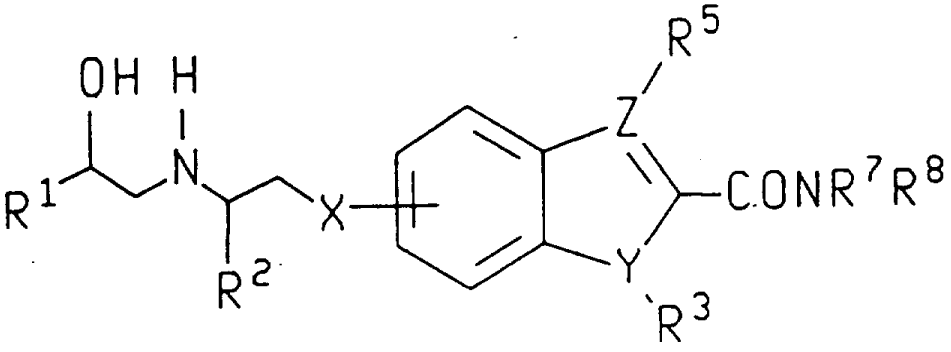
流 程 3



IB

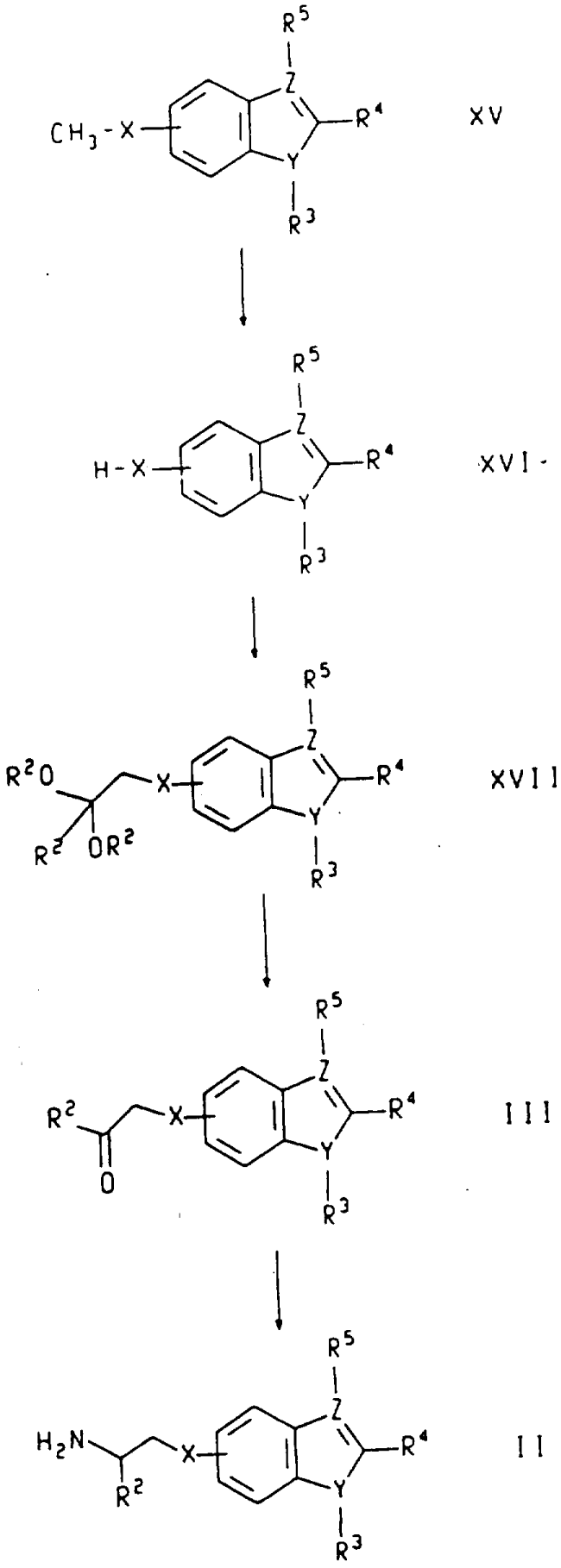


IA

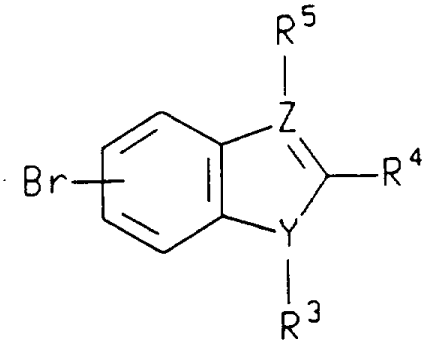


IC

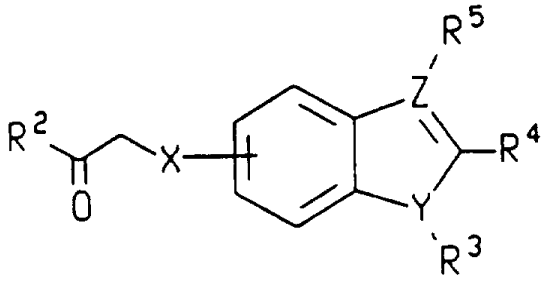
流 程 4



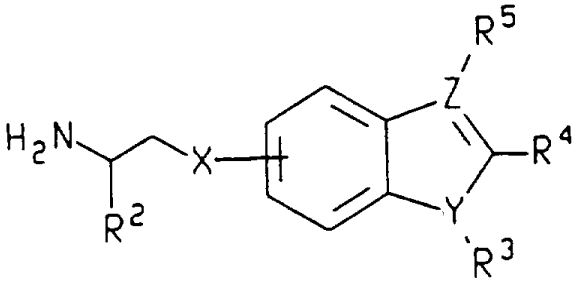
流 程 5



VI

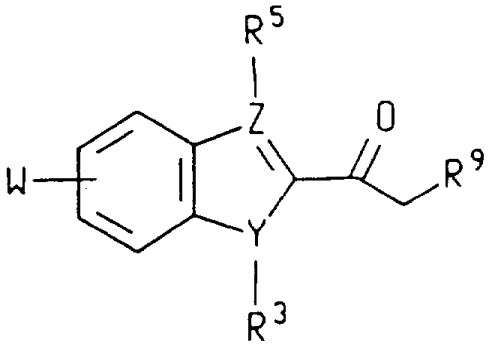


III

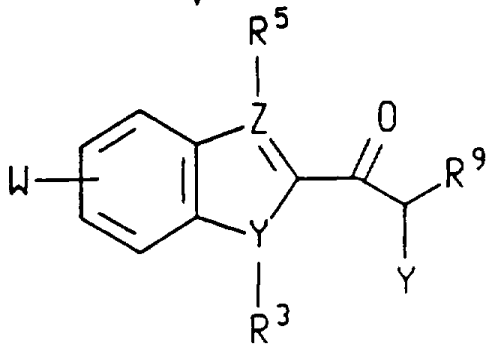


II

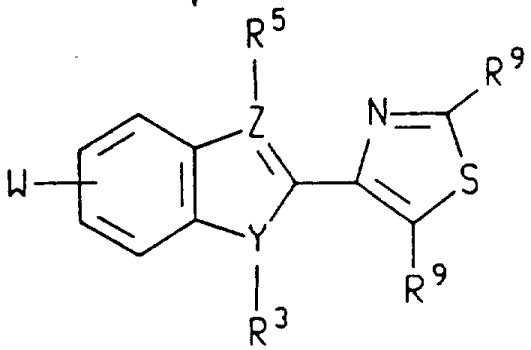
流 程 6



VII

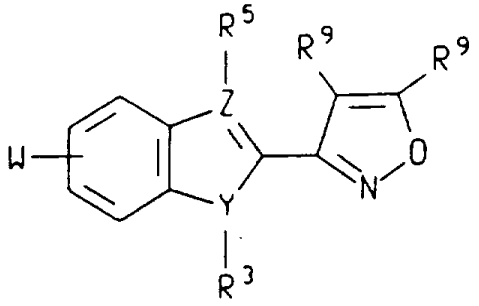


VIII

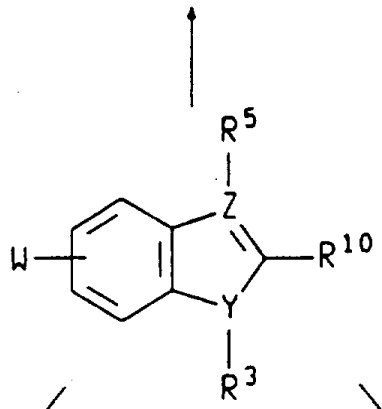


IX

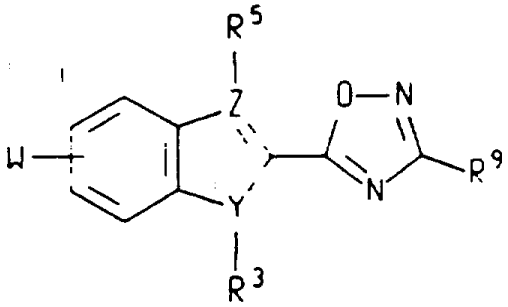
流 程 7



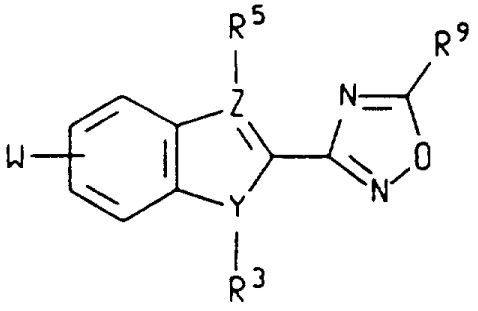
XI



X



XII



XIII

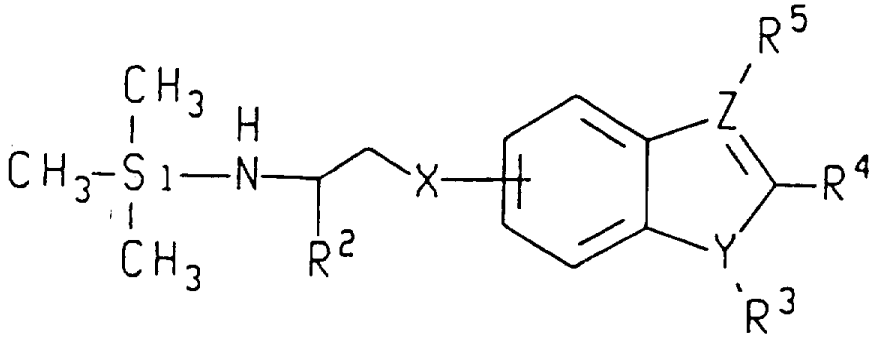
流程1说明了由式III的醛或酮制备式I的化合物。

参见流程1，将式III的化合物与式IV的化合物反应制得式I的化合物。反应一般是在还原剂的存在下进行的，还原剂为例如氰基氢硼化钠，三乙酸基氢硼化钠、氢硼化钠、氢和金属催化剂，锌和盐酸，或用甲酸处理后的甲硼烷二甲硫。反应通常是在约－60～50℃的温度下进行。用于该反应的合适的反应惰性溶剂包括低级醇（例如甲醇、乙醇和异丙醇）、乙酸、氯代烷溶剂（例如二氯甲烷、三氯甲烷、1，2－二氯乙烷）和四氢呋喃(THF)。优选地，溶剂为1，2－二氯乙烷，温度为约25℃，和还原剂为三乙酸基氢硼化钠。

流程2说明了由式II的胺制备式I化合物的另一种方法。

参见流程2，由式II的化合物与式V的环氧化物反应可合成式I的化合物。该反应一般是通过式II的胺与式V的环氧化物在极性非质子惰性的溶剂中，于约－10～125℃的温度下进行的，非质子传递溶剂为例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、乙腈或低级链烷醇例如乙醇、异丙醇或丁醇。优选的溶剂为二甲亚砜并且反应是在约0－10℃的温度下进行的。

上述反应优选的改良包括用N－(三甲基－甲硅烷基)－乙酰胺预处理式II的胺形成下式的甲硅烷基化合物



XIV

此反应一般是在极性非质子传递溶剂例如二甲亚砜、二甲基甲酰胺，乙腈或低级醇如乙醇、异丙醇或丁醇，于约－10～125℃的温度下进行的。优选地，甲硅烷基化是在约25℃下进行，与环氧化物的反应是在约60℃下完成的。甲硅烷基化完成后，将式XIV的化合物与如上所述的式V的环氧化物反应。

流程3说明了由式IA化合物制备式IB和IC化合物。式IB和IC化合物是其中R^4分别为CO_2H和$CO_2NR^7R^8$的式I化合物。式IA的化合物是其中R^4为CO_2R^2的式I化合物。式IA的化合物是由流程1和2的方法制备的。流程3中所示的转变可由本领域熟练的技术人员按众所周知的方法完成。

参见流程3，式IA的化合物通过用酸或碱处理可被转变成式IB的羧酸。用于该反应的合适的碱的实例为：氢氧化钠(NaOH)，氢氧化钾(KOH)和氢氧化锂。用于该反应的合适的酸为：盐酸(HCl)、氢溴酸和硫酸。优选地，碱是氢氧化钾。用于上述方法的溶剂一般为低级链烷醇、己烷、DMF(dimethyl formamide，二甲基甲酰胺)、甲苯和/或水。低级链烷醇可以是甲醇、乙醇、丙醇或丁醇。反应温度可为约0～100℃。优选地，温度为约25℃。

式IA的化合物通过酯基转移可被转变成式IA的其它酯，其中不同定义的R^2已被取代。通过在过量式R^2OH醇的存在下使式IA的化合物与酸或碱反应以促进酯基转移作用。用于该反应的合适的酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和甲苯磺酸。优选地，酸是盐酸。反应温度可为约0～115℃。合适的溶剂包括式R^2OH的醇类，和其与甲苯、环己烷、DMF和二氯甲烷的混合物。

另外，式IA的化合物通过用式R^7R^8NH的胺处理式IA的酯可被转

变成式IC的酰胺。一般使用极性质子传递溶剂例如低级链烷醇，反应是在约0～125℃的温度下进行约0.5～24小时。合适的溶剂包括低级醇类，和其与甲苯、环己烷、DMF和二氯甲烷的混合物。优选地，反应是在甲醇中于约65℃下进行约3～24小时。

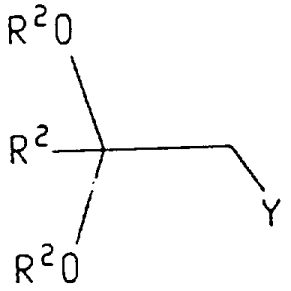
流程4指的是制备式II和III的化合物，其中X为O或S。式II和III化合物是用于合成流程1～3中式I化合物的起始原料。按照流程1的方法，可用式III的化合物(其中X为O或S)形成式I的化合物。按照流程2的方法，可用式II的化合物(其中X为O或S)形成式I的化合物。

参见流程4，式II的化合物由式III的化合物的还原性胺化作用制备。还原性胺化作用的条件除了所使用的胺是用氨或其酸加成盐代替式IV的胺外，如同上述用于流程1中将式III的酮转变成式I的化合物。

式III的化合物可从式XV的化合物开始分三步制备。

通过用三溴化硼处理式XV的醚(当X为O时)或硫醚(当X为S时)，首先将式XV的化合物转变成式XVI的硫醇或酚。用于上述反应合适的溶剂是非极性非质子传递溶剂例如二氯甲烷、甲苯、三氯甲烷或四氯化碳。优选地，溶剂为二氯甲烷。在与三溴化硼反应期间的反应温度可为约－78～20℃。优选地为0℃。

通过将如此形成的式XVI的硫醇或酚用下式化合物在碱的存在下处理转变成式XVII的缩酮或醛缩



式中Y为氯、溴式碘。优选地，通过将式XVI的硫醇或酚首先与碱反应转变成阴离子。合适碱的实例包括氢化钠和叔丁氧钾。优选的碱是氢化钠(NaH)。用于上述方法合适溶剂的例子包括极性非质子传递例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢噻吩砜。优选地，溶剂为二甲基甲酰胺。

上述反应的温度为约－10～100℃，优选的温度为30℃。

通过使如此形成的式XVII的缩酮或缩醛与酸反应转变成相应的式III的化合物。一般地，反应是在约10－100℃的温度下进行的。用于上述方法合适酸的实例是盐酸、氢溴酸和硫酸。优选地，酸是盐酸。用于上述方法合适的溶剂包括极性溶剂例如丙酮和/或水。优选地，溶剂为丙酮。

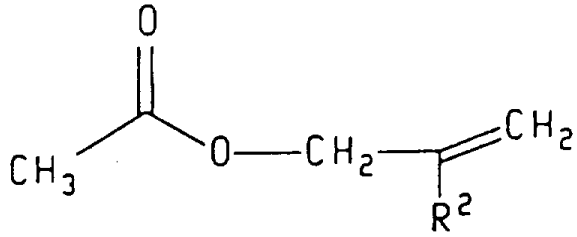
流程5指的是制备式III和II的化合物，其中X为直接连接键。式III和II的化合物是用于合成流程1－3中示出的本发明化合物的原料。

按照流程1的方法，可使用式III的化合物(其中X为直接的连接键)形成式I的化合物。

按照流程2的方法，可使用式II的化合物(其中X为直接的连接键)形成式I的化合物。

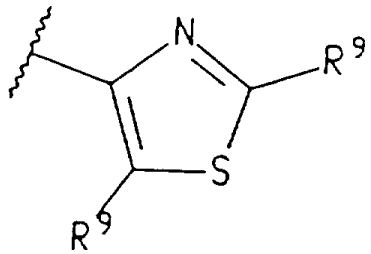
参见流程5，通过如流程1所示的式III化合物与氨的还原性胺化作用，可将式III的化合物转变成式II的化合物。

式III的化合物是由式VI的化合物制备的，它是通过用式$R^2COCH_2Sn(CH_3CH_2CH_2CH_3)_3$的锡试剂在乙酸钯(II)和三邻甲苯基膦的存在下处理式VI的化合物。锡试剂$R^2COCH_2Sn(CH_3CH_2CH_2CH_3)_3$是通过三丁基甲醇锡与下式的化合物反应形成的，

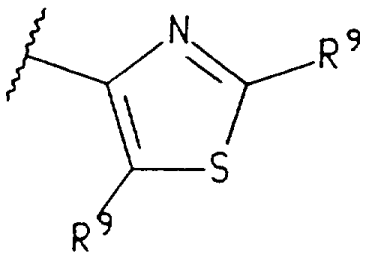


用于上述方法的合适溶剂包括非极性溶剂例如甲苯、苯和己烷。优选地，溶剂为甲苯。用于上述方法的温度一般为约10～150℃，优选的为约95℃。

流程6指的是制备式IX的化合物，其中W为溴基，－OCH_3或－SCH_3。式IX的化合物(其中W为溴基)是流程5中式VI的化合物(其中R^4为下式的基团)。



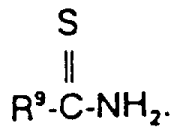
式IX的化合物(其中W为－OCH_3或－SCH_3)是流程4中式XV的化合物(其中X为氧或硫且R^4为下式的基团)



参见流程6，式IX的化合物是从式VII的化合物开始分两步形成的。将式VII的化合物在光的存在下与合适的卤化剂(例如液态溴，N－溴代琥珀酰亚胺，N－氯代琥珀酰亚胺或氯气)反应，形成式VIII的α－卤代酮，其中Y为氯，溴或碘。反应一般是在溶剂例如四氯化碳，三氯甲烷或二氯甲烷中，优选地为四氯化碳，于约10～100℃

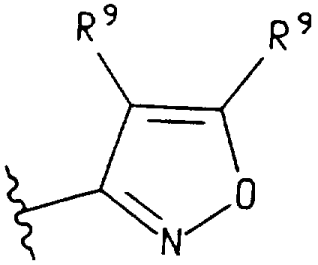
的温度下，优选地为约30℃下进行的。

通过使式VIII的α－卤代酮与下式的硫化酰胺反应，将式VIII的α－卤代酮转变成式IX的噻唑。

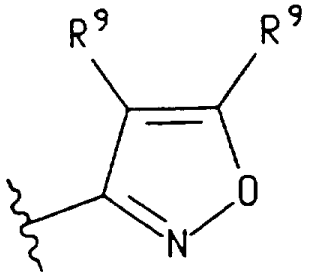


反应一般是在极性非质子传递溶剂例如低级链烷醇、DMF(二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲基亚砜)或二甘醇二甲醚中进行的。合适的醇包括甲醇、乙醇、丙醇和丁醇。反应温度可为约20～150℃。优选地，反应是在乙醇中于约80℃的温度下进行。

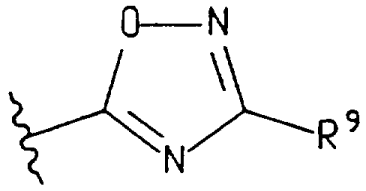
流程7指的是制备式XI、XII和XIII的化合物，其中W为溴，－OCH_3或－SCH_3。式XI的化合物(其中W为溴)是流程5中式VI的化合物，其中R^4为



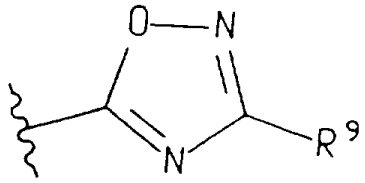
式XI的化合物(其中W为－OCH_3或－SCH_3)是流程4中式XV的化合物，其中X为氧或硫并且R^4为



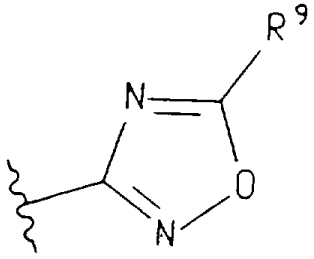
式XII的化合物(其中W为溴)是流程5中式VI的化合物，其中R^4为



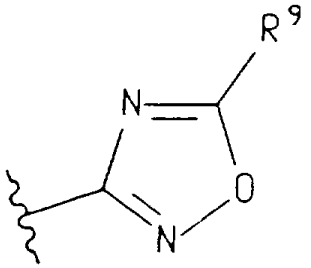
式XII的化合物(其中W为 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$)是流程4中式XV的化合物，其中X为氧或硫并且R^4为



式XIII的化合物(其中W为溴)是流程5中式VI的化合物，其中R^4为

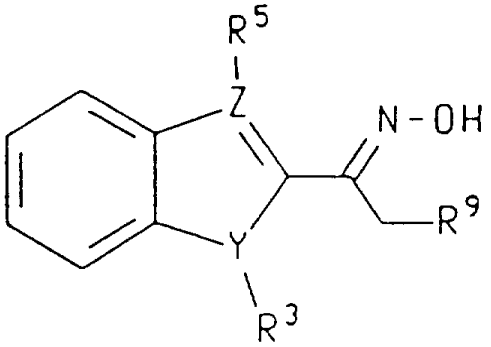


式XIII的化合物(其中W为 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$)是流程4中式XV的化合物，其中X为氧或硫并且R^4为



参见流程7，通过两步法将式中R^{10}为 $-COCH_2R^9$ 的式X的化合物转变成式XI异噁唑。通过用羟基胺在极性溶剂例如低级链烷醇和/或水

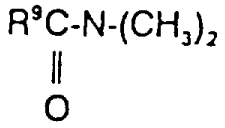
中处理式X的酮，使式X的化合物首先转变成式XVIII的肟，



XVIII

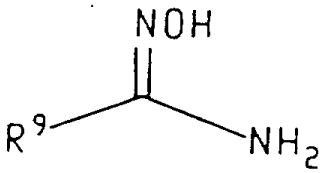
合适的醇类包括甲醇、乙醇和异丙醇。反应温度可为约20～100℃。

通过将式XVIII的肟与2个当量的强碱例如二异丙基氨基锂，苯基锂或N－丁基锂反应，随后加入下式的酰胺，接着在二噁烷中回流下用盐酸环化转变成式XI的异噁唑，

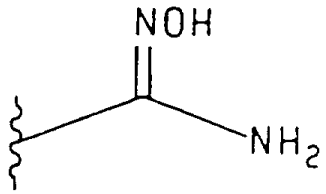


该方法的改变描述于G.N.Barber，Journal of Organic Chemistry，43，3015－3021（1978）中。

流程7也描述了由式X的化合物合成式XII的3，5－双取代的－1，2，4－噁二唑，式X中R^{10}为式－COR^{11}的酯当量，其中R^{11}为卤素或烷氧基。按Swain等人，J.Med.Chem.34，140－151（1991）描述的方法，将式X的酯与下式的偕胺肟反应形成式XII的噁二唑，



流程7也描述了合成式XIII的3，5－双取代的1，2，4－噁二唑。按照Shine等人，J.Heterocyclic Chem.，26，125－128 (1989)的方法，通过将式X的化合物与酯当量(即R^9COCl)或式$R^9C(OR^2)_3$的化合物反应，可合成式XIII的噁二唑，式X中R^{10}为下式的偕胺肟。



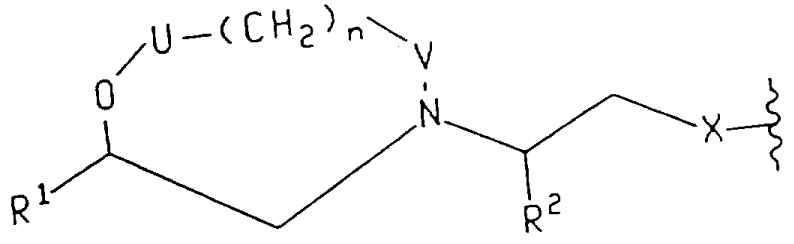
本发明化合物的药用可接受阳离子盐通过酸与适量的碱，一般为1当量，在共溶剂中反应易于制备。典型的碱为氢氧化钠、甲醇钠、乙醇钠、氢化钠、甲醇钾、氢氧化镁、氢氧化钙、苄星、胆碱、二乙醇胺、哌嗪和三甲醇氨基甲烷。通过浓缩干燥或添加非溶剂离析盐。在许多情况下，盐的制备最好是通过将酸溶液与阳离子的不同盐溶液(乙基己酸钠或钾，油酸镁)混合，使用了从其中所需的阳离子盐沉淀的溶剂(例如乙酸乙酯)，或可通过浓缩和/或添加非溶剂另外离析。

本发明化合物的酸加成盐通过其碱式与适当酸的反应易于制备。当盐是一价酸的盐(例如氢氯化物、氢溴化物、对一甲苯磺酸盐、乙酸盐)、二价酸的氢形式(例如硫酸氢盐、琥珀酸盐)、或三价酸的二氢形式(例如磷酸二氢盐、柠檬酸盐)时，使用至少1摩尔当量，通常是摩尔过量的酸。但是，当这类盐例如硫酸盐、半琥珀酸盐、磷酸氢盐或磷酸盐需要时，一般使用适量和精确的化学当量的酸。游离碱和酸一般是在所需的盐从其中沉淀的共溶剂中化合，或可通过浓缩和/或加入非溶剂另外离析。

本发明的氨基酸前药可按常规的肽偶合(coupling)反应制备，即将式I化合物的游离氨基或羧基基团与氨基酸或多肽例如二肽链偶合。偶合反应一般是约－30～80℃的温度下进行的，优选的是约0～25℃。通常有合适的偶合试剂存在，例如二环已基碳二亚胺与羟基苯并三唑(HBT)，N－3－二甲氨基丙基－N′－乙基碳二亚胺与HBT，2－乙氧基－1－乙氧基羰基－1,2－二氢喹啉、羰基二咪唑与HBT、或二乙基磷酰基－氰化物。反应一般是在惰性溶剂中进行的，例如乙腈、二氯甲烷、三氯甲烷、二甲基甲酰胺、二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷或水，或两种或多种这类溶剂的混合物。

本发明的酯、碳酸酯或氨基甲酸酯前药也可通过式I化合物的游离羟基或氨基基团与含活性羰基的分子例如乙酰氯或氯甲酸乙酯反应制备。反应可在没有或有反应惰性溶剂的存在下例如二氯甲烷，于约－78～100℃的温度下进行。也可将醇类与氯化氰在路易斯酸的存在下反应，形成氨基甲酸酯。游离羧酸基团的酯和酰胺前药可按流程3的方法制备。

其中仲胺和其β羟基一起形成下式基团的前药是按下述方法形成的，



即Beecham的1986年6月3日发行的US 4593023，Beecham的1984年7月

21日公开的欧洲专利申请170135A和Beecham的1986年8月19日发行的US 4607033中描述的相似方法。

当治疗糖尿病和/或高血糖时，当向哺乳动物包括人通过口服或肠胃外途径给药式I的化合物或其药用可接受的盐(下文也称之为“本发明的活性化合物”)时，通常获得令人满意的结果。通过口服途径给药是优选的，因为更方便并且避免了注射时可能的疼痛和刺激。但是，由于疾病或其它反常，在病人不能吞下药物，或口服给药后吸收功能损失的情况下，主要采用的是肠胃外给药。在这两种给药途径中，剂量为每天每公斤患者的体重约0.01～50 mg，优选约0.1～25 mg，一次或分批给药。然而，用于待治疗个体患者的最佳剂量将由对治疗负责的医生确定，通常在开始时给药小剂量，此后增加给药量以确定最合适的剂量。这将根据所使用的特定化合物和待治疗的病人而改变。

当单独治疗肥胖病或结合治疗糖尿病和/或高血糖时，当以每公斤动物体重每天剂量0.01～约50 mg，最好每天均分4次或以持续释放的形式给药本发明的化合物时，一般获得令人满意的结果。对于多数大的哺乳动物，总的日剂量为约0.1～6000 mg，优选地为约1～1500 mg。在70 kg成年人的情况下，总的日剂量一般将为约0.1～1500 mg。为了提供最佳治疗效果，可调节此剂量方案。

本发明的化合物与药用可接受的载体或稀释剂结合使用。适合的可药用载体包括惰性固体填料或稀释剂和无菌含水或有机溶液。在这类药物组合物中将有活性化合物存在，其量足以提供上述范围内所需的剂量。因此，对于口服给药，可将化合物与合适的固体或液体载体或稀释剂结合形成胶囊、片剂、粉剂、糖浆、溶液、悬浮

液等。必要时，药物组合物可包含附加组分例如矫味剂、增甜剂、赋形剂等。

片剂、丸剂、胶囊等也可包含结合剂例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂例如磷酸二钙；崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸；润滑剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸；润滑剂如硬脂酸镁；和增甜剂例如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时，除了上述类型的物质外，可包含液体载体例如脂油。

可以有各种其它物质作涂层或改变剂量单位物理形式。例如，可用紫胶片，糖或两者涂覆片剂。糖浆或酏剂除了活性组分外也包含蔗糖作为增甜剂、对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯作防腐剂、染料和调味品例如樱桃或橙色调味香料。

这些活性化合物也可肠胃外给药。对于肠胃外给药，可将化合物与无菌含水或有机介质结合成为可注射的溶液或悬浮液。这些活性化合物的溶液或悬浮液的制备可在水中与表面活性剂例如羟丙基纤维素进行适当地混合。分散体可在芝麻油或花生油、乙醇、水、多羟基化合物(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、其合适的混合物、植物油、N－甲基葡糖胺、聚乙烯吡咯烷酮和其在油中的混合物以及水溶性化合物可药用盐的水溶液中制备。在贮存和使用的普通条件下，这些制剂包含防腐剂以防止微生物的生长。按这种方法制备的可注射溶液可静脉内、腹膜内、皮下、或肌内给药，肌内给药对于人来说是优选的肠胃外途径。

适于注射使用的药物形式包括无菌的水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在各种情况下，其形式必须是无菌的并且必须是以可注射的程度的液体形式存在，它在

制备和贮存条件下必须是稳定的，并且必须是可保存的，能防止微生物例如细菌和真菌的污染。

所使用的活性组分的有效剂量可按所使用的特定化合物，给药方式，待治疗的病症和待治疗疾病的严重程度而变化。

本发明的化合物也用于增加可食动物即有蹄动物和家禽的瘦肉沉积和/或改进瘦肉与脂肪比例。

有效的用于增加家禽，猪、绵羊、山羊、家庭宠物和牛的瘦肉沉积和改进瘦肉与脂肪比例的动物饲料组合物一般是通过将本发明的化合物与适量的动物饲料混合以使饲料中具有约10^{-3}～500 ppm的化合物而制备的。

动物饲料辅料的制备可将约75～95%(重量)的本发明的化合物与约5～25%(重量)的合适的载体或稀释剂混合。适用于制备饲料辅料组合物的载体包括下列物质：苜蓿粉、大豆粉、棉籽油粉、亚麻子油粉、氯化钠、玉米粉、罐头糖蜜、尿素、骨粉、玉米穗轴粉等。载体促进了活性组分在其中掺入了辅料的最终饲料中均匀分布。于是，这通过确保整个饲料中活性组分适当的分布起到重要的作用。

如果将辅料用作饲料的顶层佐添料，那么同样有助于确保活性物质在该饲料的顶层上均匀分布。

优选的含药的猪、牛、绵羊和山羊饲料一般每吨饲料包含0.01～400 g的活性组分，用于这些动物的最佳量一般是每吨饲料约50～300 g。

优选的家禽和家庭宠物饲料一般每吨饲料包含约0.01～400 g，优选10～400 g的活性组分。

对于动物肠胃外给药，可将本发明的化合物制成糊剂或小丸状

并且作为埋入给药，一般是在试图增加瘦肉沉积和改进瘦肉与脂肪比率的动物的头或耳的皮下。

通常，肠胃外给药包括注射足够量的本发明的化合物，提供给动物每天每公斤体重0.01～100 mg的活性组分。对于猪、牛、绵羊和山羊，优选的剂量是每天每公斤体重0.01～50 mg活性组分；而对于家禽和家庭宠物，优选的剂量水平一般是每天每公斤0.01～35 mg。

糊剂配方可通过分散活性组分在可药用油例如花生油、芝麻油、玉米油等中制备。

包含有效量的本发明化合物的小丸的制备可将本发明的化合物与稀释剂例如聚乙二醇carnuba wax等混合，为改进成丸工艺，可加入润滑剂例如硬脂酸镁或硬脂酸钙。

当然，应认识到，可向动物给药多于1粒的小丸以达到所需的剂量浓度，这个浓度将增加瘦肉沉积和改进所要求的瘦肉与脂肪的比例。此外，已经发现，为了保持动物体内适当的药物浓度，在动物治疗期间也可定期地进行埋入。

本发明具有几个有利的特征。对于希望增加宠物瘦肉和去除不需要的脂肪的宠物拥有者或兽医来说，本发明提供了能实现这一目的的方法。对于家禽和猪的饲养者来说，采用本发明的方法得到了较瘦的动物，而这种动物在肉品工业中具有较高的价值。

方法

按照下面的方法，可试验本发明化合物的低血糖活性。

在动物的标准护理情况下，在每只笼子中关5只5～8周龄的C57 BL/6J－Ob/Ob小鼠(由Jackson Laboratory，Bar Harbor，Maine获

得)。一周的适应期后，称重动物并且在任何治疗之前，通过眼出血采集25 ml的血。血样立即按1:5用含有2.5 mg/ml氯化钠和2%肝素钠的盐水稀释，并置于冰上用于代谢物分析。然后，给动物每日服药(5～50 mg/kg)，阳性对照(50 mg/ml)的ciglitazone; (US 4467902; Sohda等人，Chem Pharm Bull .Vol.32，第4460－4465页，1984)，或赋形剂达第5天。所有的药均在由0.25% w/v的甲基纤维素的赋形剂中给药。在第5天时，再次称重动物并且采血(通过眼出血)用于确定血代谢物浓度。将新采集的试样于室温下以10000 xg离心2分钟。例如通过ABA 200 Bichromafic分析仪™[1]采用A-gent™葡萄糖UV试剂体系[2](己糖激酶法)使用20、60和100 mg/dl的标准分析上清液的葡萄糖。按如下公式计算血浆葡萄糖。

血浆葡萄糖(mg/dl) = 试样值×5×1.67 = 8.35×试样值

其中5为稀释系数，1.67为血浆血细胞比容调节值(假设血细胞比容为40%)。

用赋形剂给药的动物基本上保持不变的高血糖葡萄糖浓度(如250 mg/dl)，而阳性对照的动物的葡萄糖浓度降低(如130 mg/dl)。试验化合物以%葡萄糖的标准化记录。例如，与阳性对照相同的葡萄糖浓度为100%。

采用下面的方法可确定化合物对β_3受体有超过β_2和β_1受体的选择性。

(注：1、Abbott Laboratories, Diagnostics Division, 820 Mission Street,So.Pasadena.CA 91030的注册商标。

2、Richterrich and Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971)的改进方法。)

通过对中国大田鼠卵巢细胞环化腺苷酸(cAMP)的测定可确定体外的选择性。

使唯一由人体β_1、β_2或β_3受体基因转染的中国大田鼠卵巢细胞生长汇合在Ham's F12培养基中，培养基包含10%胎牛血甭、550 μg/ml Geneticin、100 U/ml青霉素、100μg/ml链霉素和250 ng/ml二性霉素B。将化合物溶解在Ham's F12培养基中，并以10^{-10}～10^{-5}M与10^{-3}M的异丁基甲基黄嘌呤一起加入到该细胞中，以抑制磷酸二酯酶活性。然后将培养基和细胞在37℃下培养10分钟。在培养结束时，抽吸培养基将细胞溶解在0.01N HCl，然后用1N NaOH中和培养基。采用新西兰Nuclear的药盒经放射性同位素分析(RIA)可测定cAMP的细胞量。cAMP的细胞量和β_3受体的agonism之间有直接的关系。

通过对雄性Sprague－Dovwley鼠进行氧消耗和移动活性的测定可确定在体内的功效和生热活性。全部动物的氧消耗可采用断路、间接测热计(Oxymax™，Columbus仪器)测定。在每次试验前，用氮气(N_2)和气体混合物(0.5%二氧化碳(CO_2)，20.5%氧气(O_2)，79% N_2；Linde Specialty气体)校正Oxymas气体传感器。将鼠(雄性，Sprague Dawley，体重300－380 g)置于测热计的密闭室(43×43×10cm)，并设置于活性探测器中。设定通过室的空气流速为1.6-1.7 l/分。Oxymax测热计程序基于通过室的空气的流速和输入和输出口氧含量的不同来计算氧消耗(ml/kg/h)。活性探测器在每个轴上有15束间隔为1英寸的红外光束；当两根相邻束断开时，记录移动活性（未记录重复中断的相同束）并将记录的结果作为读数。每10分钟测定基础氧消耗和移动活性2.5－3小时。在基础期结束时，打开

该室，并按口服管饲法给药试验化合物(0.01～10 mg/kg，在盐水中制备的)或当量体积的盐水。给药后每10分钟测定另外3小时的氧消耗和移动活性。通过平均2.5小时给药后值和用基础氧消耗去除(除了第1个小时外的平均初次给药值)可计算氧消耗的变化百分数。该计算中排除了读数超过100的移动活性的时间内所获得的氧消耗值。于是，该值表示了静态氧消耗的%变化。

通过对用戊巴比妥(50～60 mg/kg，腹膜内)麻醉的鼠(雄性，Sprague Dawley，体重300－380 g)测定心率和血压可确定对β_1和β_2肾上腺素能受体的体内选择性。用PE 50管插入左侧颈总动脉。导管是皮下通过的，在颈后处置的，装有肝素化盐水中的聚乙烯吡咯烷酮溶液，火焰密封和用带子捆扎的。试验是在手术后的7天进行的。在试验的日子里，导管是未用带子捆扎的并且用盐水冲洗。在至少30分钟后，通过将导管连接到压力变换器上和在Grass Model 7多种描记器上记录的结果测定心率和血压的基础值。获得基础值后，通过口服管饲法给药试验化合物或赋形剂，在15，30，45和60分钟时进行血压(B_2活性的测定)和心率(B_1活性的测定)测定。为了测定变化，从给药后的值的平均值中减去基础值。

以在体外的模式试验所有的化合物表明在10 nM的剂量时cAMP的浓度增加四倍以上。

本发明通过下面的实施例作详细的说明。但是，应该清楚这些实施例的具体说明不是对本发明的限制。

实施例

步骤A

甲基5－羟基苯并呋喃－2－羧酸

向0℃的二氯甲烷(CH_2Cl_2)(100 ml)中的乙基5－甲氧基苯并呋喃-2-羧酸(5.0 g，26 mmol)的搅拌溶液中加入三溴化硼(8.6 ml，91 mmol)，将得到的黑色溶液在室温下搅拌2小时。将反应溶液倒在冰上，搅拌30分钟并用乙酸乙酯(FtOAc)萃取。用水、饱和的盐水冲洗有机相，用硫酸钠(Na_2SO_4)干燥，真空浓缩获得5－羟基苯并呋喃－2－羧酸(4.0 g；m.p.223～228℃)。

将气态的盐酸鼓泡到冷却(0℃)的，搅拌的甲醇(50 ml)中的上述酸溶液中15分钟。使得到的溶液回流2.5小时，然后冷却，在真空中浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中，用水、盐水冲洗、干燥(Na_2SO_4)和真空浓缩。将得到的固体在硅胶(40%乙酸乙酯：己烷)上进行闪式色谱分离，获得黄色固态的标题化合物(3.3 g；m.p.164～166℃。对$C_{10}H_8O_4$的计算分析：C，62.52；H，4.20。实测值：C，62.47；H，4.09)。

步骤B

甲基5－(2，2－二甲氧基乙氧基)苯并呋喃－2－羧酸

向搅拌的对－二噁烷(10 ml)中的氢化钠(0.11 g 60%油中，2.7 mmol)的浆料中加入甲基5－羟基苯并呋喃－2－羧酸(0.5 g，2.6 mmol)，使得到的绿色浆料在室温下搅拌15分钟。向该浆料中加入二甲基甲酰胺中的溴乙醛二甲基乙缩醛(0.5 g 3.0 mmol)，使得到的溶液加热回流15小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯中，用水、盐水冲洗干燥(Na_2SO_4)有机相并真空浓缩。使得到的油在硅胶(25%乙酸乙酯：己烷)上进行闪式色谱分离，获得无色固态标题化合物(0.16 g；m.p.74～74℃)。

步骤C

甲基5－(乙醛－2－氧)苯并呋喃－2－羧酸

将丙酮(4 ml)和2N含水盐酸(0.3 ml)中的甲基5－(2，2－二甲氧基乙氧基)苯并呋喃－2－羧酸(0.16 g，0.6 mmol)溶液回流3.5小时。将反应溶液真空浓缩，溶解在乙酸乙酯中，用水、盐水冲洗，干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩，获得无色固态标题化合物(0.14 g；m.p. 112～115℃)。

步骤D

甲基5－(丙－2－酮－基)苯并呋喃－2－羧酸

将甲苯(6 ml)中的甲基5－溴苯并呋喃－2－羧酸(2.4 g，9.3 mmol)、三丁锡甲醇盐(4.0 ml，14mmol)、异丙稀基乙酸酯(1.4 ml，14 mmol)、乙酸钯(II)(0.1 g，0.5 mmol)和三－邻－甲苯基膦(0.3 g，1 mmol)的溶液于95℃加热2小时。使反应溶液真空浓缩并在硅胶(25%乙酸乙酯：己烷)上进行闪式色谱分离，获得无色固态标题化合物(1.8 g；m.p.77－79℃，对$C_{13}H_{12}O_4$的计算分析：C，67.25；H，5.21。实测值：C，67.12；H，4.95)。

步骤E

5－甲氧基－2－(2－甲基－三唑－4－基)－苯并呋喃

将乙醇(15 ml)中的2-溴-1-(5-甲氧基－苯并呋喃-2-基)－乙酮(0.6 g，2.2 mmol)和硫代乙酰胺(0.4 g，5.1 mmol)的溶液回流1小时。使反应混合物真空浓缩并在硅胶(14%乙酸乙酯：己烷)上进行闪式色谱分离，获得固态标题化合物(0.47 g；m. p.136～137℃)。

实施例1

甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

向二氯乙烷(3 ml)中的甲基5－(乙醛－2－氧)苯并呋喃－2－羧酸(0.13 g，0.56 mmol)和1－氨基－3－苯氧基丙－2(S)－醇(0.10 g，0.61 mmol)的溶液中加入冰醋酸(0.5 ml)和三乙酸基氢硼化钠(0.18 g，0.83 mmol)。2小时后，将反应混合物稀释到乙酸乙酯中，用饱和的碳酸氢钠、盐水冲洗、干燥(Na_2SO_4)有机层并真空浓缩。将得到的油进行闪式色谱分离(硅胶，5%甲醇：三氯甲烷)，获得灰白色的固态标题化合物(0.10 g；m.p.115～119 ℃，对$C_{21}H_{23}NO_6 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，64.70；H，6.08；N，3.59。实测值：C，64.89；H，6.15；N，3.51)。

实施例2

甲基5－(2(R)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(R)－羟乙基－氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－羧酸

将异丙醇(1 ml)中的(R)－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－环氧乙烷(0.20 g，1.03 mmol)和甲基5－(2(R)－2－氨基丙基)－苯并呋喃－2－羧酸(0.20 g，0.86 mmol)的溶液回流1.5小时。冷却后，使反应溶液真空浓缩并将得到的油进行闪式色谱分离(硅胶，2%甲醇：三氯甲烷)，获得灰白色固态的标题化合物(0.09 g)；m.p.99～100℃。

实施例3

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

向搅拌的甲醇(5 ml)中的甲基5－(2－2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸(0.10 g，0.25 mmol)的溶液中加入水(0.4 ml)中的氢氧化钾(42 mg，0.75 mmol)溶液。15

小时后，使反应溶液真空浓缩，将残余物再溶解在水(4 ml)中并将PH调至5.0～5.5。收集得到的固体，用水，二乙醚冲洗并真空干燥，获得灰白色固态的标题化合物。(78 mg; m.p.128－133℃。对$C_{20}H_{21}NO_6 \cdot 1.25H_2O$的计算分析：C，60.99；H，6.02；N，3.56。实测值：C，60.75；H，5.86；N，3.30)。

实施例4

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，(2－甲氧基－乙基)－酰胺

使甲醇(3 ml)中的甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸(0.10 g，0.26 mmol)和2－甲氧基－乙胺(0.6 ml)的溶液在回流温度下保持18小时。将反应溶液真空浓缩并在硅胶(5%甲醇：三氯甲烷)上进行闪式色谱分离，获得无色固态的标题化合物。(92 mg; m.p.95～96℃。对$C_{23}H_{28}N_2O_6 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，63.79；H,6.63；N,6.47。实测值：C，63.59；H，6.39；N，6,34)。

实施例5

异丙基5－(2－2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

将气态氯化氢在5分钟内缓慢地鼓泡到冷却(0℃)的，搅拌的2－丙醇(5 ml)中的甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸(0.1 g，0.25 mmol)的溶液中。然后将得到的溶液回流16小时，冷却并进行闪式色谱分离(硅胶，5%甲醇：三氯甲烷)，获得无色固态的标题化合物。(0.09 g; m.p.105～106℃。对$C_{23}H_{27}NO_6$的计算分析：C，66.09；H，6.63；N，3.35。实

测值：C，66.04；H，6.38；N，3.31。）

实施例6

2－溴－1－(5－甲氧基－苯并呋喃－2－基)乙酮

向冷却(0℃)的，搅拌的二乙醚(20 ml)和二氯甲烷(5 ml)中的5－甲氧基－苯并呋喃－2－酰基氯化物(通过在回流的亚硫酰(二)氯中处理5－甲氧基－苯并呋喃－2－羧酸制备的)(4.6 g，22 mmol)的溶液中加入二乙醚(45 ml)中的重氮甲烷(66 mmol)的溶液。15分钟后，在20分钟内缓慢地鼓泡气态氯化氢。再经30分钟后，反应溶液用乙酸乙酯稀释，用饱和的盐水冲洗，干燥($MgSO_4$)有机相并真空浓缩。将得到的红色油进行闪式色谱分离(硅胶，10%乙酸乙酯:已烷)获得淡黄色固态的标题化合物2.8 g。

M.P.86～87℃。

实施例7

甲基5－(2－(2(S)－羟基－3－(2－氯苯氧基)－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.126～126.5℃。

对$C_{21}H_{22}ClNO_6$的计算分析：C，60.07；H，5.28；N，3.34。实测值：C，59.89；H，5.22；N，3.25。

实施例8

甲基6－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.110～111℃。

对$C_{21}H_{22}NO_6$的计算分析：C，65.36；H，5.86；N，3.94。实测值：C，65.44；H，6.02；N，3.63。

实施例9

6－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.214～217℃。

对$C_{20}H_{21}NO_6 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，63.90；H，5.76；N，3.72。实测值：C，63.53；H，5.66；N，3.61。

实施例10

甲基5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－丙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.104～106℃。

对$C_{20}H_{20}ClNO_5$的计算分析：C，61.62；H，5.17；N，3.59。实测值：C，61.44；H，4.96；N，3.56。

实施例11

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.145～153℃。

实施例12

甲基6－(2－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.102～103℃。

对$C_{20}H_{20}ClNO_5 \cdot 0.17H_2O$的计算分析：C，61.14；H，5.22；N，3.56。实测值：C，61.02；H，5.39；N，3.31。

实施例13

甲基5－(2－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(R)－羟基－乙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.128～131℃。

对$C_{18}H_{17}F_3N_2O_5S$的计算分析：C，50.24；H，3.98；N，6.51。实测值：C，50.06；H，3.87；N，6.28。

实施例14

5－(2－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(R)－羟基－乙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.155～163℃。

对$C_{17}H_{15}F_3N_2O_5S \cdot 2.25H_2O$的计算分析：C，44.70；H,4.30；N，6.13。实测值：C，44.45；H，4.30；N，6.13。

实施例15

1－(5－(2(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－乙酮

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.122～123℃。

对$C_{21}H_{23}NO_5 \cdot 0.2H_2O$的计算分析：C，67.62；H,6.32；N，3.75。

实测值：C，67.83；H，6.10；N，3.73。

实施例16

1-(5-(2(2(S)－羟基-3-苯氧基－丙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃-2-基)－丁酮

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.99～100℃。

对$C_{23}H_{27}NO_5 \cdot 0.14H_2O$的计算分析：C，69.05；H,6.87；N，3.50。实测值：C，69.08；H，6.76；N，3.34。

实施例17

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.107～110℃。

对$C_{22}H_{22}N_2O_5$的计算分析：C，66.99；H,5.62；N，7.10。实测值：C，66.94；H，5.42；N，7.00。

实施例18

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.93～96℃。

对$C_{22}H_{21}ClN_2O_5 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，60.97；H，5.00；N，6.46。实测值：C，60.99；H，5.26；N，5.60。

实施例19

1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－

乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.144～146℃(丙酮)。

对$C_{23}H_{24}N_2O_5$的计算分析：C，67.63；H，5.92；N，6.86。实测值：C，67.65；H，5.85；N，6.73。

实施例20

1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.102～106℃。

对$C_{23}H_{23}ClN_2O_5$的计算分析：C，62.37；H，5.23；N，6.32。实测值：C，62.12；H，5.58；N，6.01。

实施例21

1－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氟－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.118～121℃。

对$C_{23}H_{23}FN_2O_5$的计算分析：C，64.78；H，5.44；N，6.57。实测值：C，64.97；H，5.38；N，6.22。

实施例22

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－三氟甲基－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.90～91℃。

对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_5$的计算分析：C，59.74；H，4.58；N，6.06。实测值：C，59.62；H，4.49；N，5.66。

实施例23

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯基－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.94～95℃。

对$C_{23}H_{21}N_3O_5 \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，64.57；H，5.18；N，9.81。实测值：C，64.26；H，5.16；N，9.35。

实施例24

1－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氟－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.109～110℃。

对$C_{22}H_{21}FN_2O_5$的计算分析：C，64.07；H，5.13；N，6.79。实测值：C，63.89；H，4.98；N，6.39。

实施例25

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.112～120℃。

对$C_{21}H_{19}ClN_2O_4$的计算分析：C，63.24；H，4.57；N，7.02。实测值：C，62.94；H，5.13；N，5.96。

实施例26

1(R)－(3－三氟甲基－苯基)－2－(2－(2－异噁唑－3－基－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.113～114℃。

对$C_{22}H_{19}F_3N_2O_4$的计算分析：C，61.11；H，4.43；N，6.48。实测值：C，61.48；H，4.75；N，5.79。

实施例27

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.108～110℃。

实施例28

1(R)－(3－三氟甲基－苯基)－2－(2－(2－(5－甲基－异噁唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.126～127℃。

对$C_{23}H_{21}F_3N_2O_4$的计算分析：C，61.88；H，4.74；N，6.27。实测值：C，61.75；H，4.87；N，6.20。

实施例29

1－(2－(2－(2－甲基－噻唑－4－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.150～152℃。

实施例30

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(2－甲基－噻唑－4－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.127～129℃。

对$C_{22}H_{21}ClN_2O_3S$的计算分析：C，61.60；H，4.93；N，6.53。实测值：C，61.54；H，4.85；N，6.27。

实施例31

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.112～114℃。

对$C_{22}H_{23}N_3O_5$的计算分析：C，64.53；H，5.66；N，10.26。实测值：C，64.48；H，5.24；N，9.97。

实施例32

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.106～108℃。

对$C_{22}H_{22}ClN_3O_5 \cdot 0.2H_2O$的计算分析：C，59.04；H，5.04；N，9.39。实测值：C，58.79；H，4.93；N，9.18。

实施例33

1－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氟－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.102.5～103.5℃。

对$C_{22}H_{22}FN_3O_5$的计算分析：C，61.82；H，5.19；N，9.83。实测值：C，61.60；H，5.21；N，9.52。

实施例34

1－(2－(2－(5－三氟甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.108～113℃。

实施例35

1－(2－(2－(5－三氟甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.112～115℃。

对$C_{22}H_{19}F_3ClN_3O_5$的计算分析：C，53.08；H，3.85；N，8.44。实测值：C，53.65；H，4.08；N，8.36。

实施例36

1－(2－(2－(5－三氟甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氟－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.117～119℃。

对$C_{22}H_{19}F_4N_3O_5$的计算分析：C，54.89；H，3.98；N，8.73。实测值：C，54.51；H，3.84；N，8.38。

实施例37

1－(2－(2－(5－乙基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－

5－基氧）－乙氨基）－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.97～98℃。

对$C_{23}H_{25}N_3O_5$的HRMS（高分辨率质谱仪）计算：423.1788。实测值：423.1843。

实施例38

1－(2－(2－(5－(2－丙基)－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.111～112℃。

对$C_{24}H_{27}N_3O_5$的计算分析：C，65.89；H，6.22；N，9.60。实测值：C，65.61；H，6.15；N，9.24。

实施例39

1－(2－(2－(5－(2－苯基)－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.149～151℃。

对$C_{27}H_{25}N_3O_5$的计算分析：C，68.78；H，5.34；N，8.91。实测值：C，68.98；H，5.29；N，8.82。

实施例40

1－(2－(2－(5－(2－(3－吡啶基))－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.150～155℃。

实施例41

1－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.118～119℃。

对$C_{21}H_{21}N_3O_5$的计算分析：C，63.79；H，5.35；N，10.63。实测值：C，63.79；H，5.34；N，10.62。实测值：C，63.79；H，5.35；N，10.63。

实施例42

1－(2(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氯－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.102～104℃。

对$C_{21}H_{20}ClN_3O_5 \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，57.46；H，4.82；N，9.57。实测值：C，57.65；H，4.71；N，9.07。

实施例43

1－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－3－(2－氟－苯氧基)－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.98～101℃。

对$C_{21}H_{20}FN_3O_5$的计算分析：C，61.01；H，4.88；N，10.16。实测值：C，61.39；H，4.80；N，9.01。

实施例44

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)噁二唑

－3－基）－苯并呋喃－5－基氧）－乙氨基）－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.88～92℃。

对$C_{21}H_{20}ClN_3O_4$的计算分析：C，60.94；H，4.87；N，10.15。实测值：C，60.95；H，4.62；N，9.75。

实施例45

1(R)－(3－三氟－苯基)－2－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.96～98℃。

对$C_{22}H_{20}F_3N_3O_4$的计算分析：C，59.06；H，4.51；N，9.39。实测值：C，58.78；H，4.34；N，9.17。

实施例46

1(R)－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2－(2－(2－(5－甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.143～146℃。

对$C_{19}H_{17}F_3N_4O_4S$的计算分析：C，50.22；H，3.77；N，12.33。实测值：C，50.77；H，3.60；N，11.67。

实施例47

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－三氟甲基－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.108～111℃。

对$C_{21}H_{17}F_3ClN_3O_4$的计算分析：C，53.92；H，3.66；N，8.98。实测值：C，53.93；H，3.79；N，8.75。

实施例48

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(5－(2－丙基)－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.84～87℃。

对$C_{23}H_{20}ClN_3O_4$的计算分析：C，62.51；H，5.47；N，9.51。实测值：C，62.34；H，5.35；N，9.34。

实施例49

1(R)－(3－氯－苯基)－2－(2－(2－(1，2，4)－噁二唑－3－基)－苯并呋喃－5－基氧)－乙氨基)－乙醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.103～105℃。

对$C_{20}H_{18}ClN_3O_4$的计算分析：C，60.08；H，4.54；N，10.51。实测值：C，60.19；H，4.42；N，9.58。

实施例50

5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－羧酸，1－丙基－酰胺

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.127～128℃。

实施例51

(5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.117～118℃。

对$C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.2H_2O$的计算分析：C，67.34；H，6.69；N，6.54。实测值：C，67.11；H，6.42；N，6.40。

实施例52

(5－(2－(2(S)－羟基－3－(2－氯－苯氧基)－丙氨基)乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.89～90℃。

对$C_{24}H_{27}ClN_2O_5$的计算分析：C，62.80；H，5.93；N，6.11。实测值：C，62.59；H，5.80；N，5.94。

实施例53

(5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)－吲哚－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.110～115℃。

实施例54

(1－甲基－5－(2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)乙氧基)-吲哚－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.130～131℃。

对$C_{25}H_{31}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，67.23；H，7.22；N，9.41。实测值：C，67.55；H，6.98；N，9.15。

实施例55

5－(2－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－3－乙氨基)－乙氧基)－苯并呋喃－2－基)－吡咯烷－1－基－甲酮

按类似于实施例4描述的步骤制备标题化合物。

M.P.96～98℃。

对$C_{23}H_{25}ClN_2O_4$的计算分析：C，64.41；H，5.88；N，6.53。实测值：C，64.41；H，5.73；N，6.19。

实施例56

5－(2(R,S)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(S)－羟基－乙氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.145～163℃。

对$C_{18}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 1.25H_2O$的计算分析：C，49.48；H，4.50；N，6.41。实测值：C，49.38；H，4.56；N，6.23。

实施例57

5－(2(R)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(S)－羟基－乙氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.168～171℃。

对$C_{18}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 1.5H_2O$的计算分析：C，48.98；H，4.57；N，6.35。实测值：C，49.04；H，4.47；N，6.06。

实施例58

4－(2(R,S)－(2－(2－三氟甲基－噻唑－4－基)－2(S)－羟基－乙氨基)－丙基)－苯并呋喃－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.158～176℃。

对$C_{18}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 1.25H_2O$的计算分析：C，48.98；H，4.57；N，6.35。实测值：C，48.87；H，4.31；N，6.27。

实施例59

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.43～44℃。

实施例60

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.160～165℃。

实施例61

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.127～129℃。

实施例62

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－甲基－1H－吲哚-2－羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.< 30℃。

对$C_{23}H_{27}ClN_2O_3 \cdot 1.5H_2O$的计算分析：C，62.51；H，6.84；N，

6.34。实测值：C，62.51；H，6.46；N，5.83。

实施例63

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－甲基－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.142～146℃。

实施例64

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－甲基－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.98～100℃。

实施例65

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－环丙甲基－1H－吲哚－2－羧酸甲酯

按类似于实施例2描述的步骤制备标题化合物。

M.P.135～137℃。

对$C_{25}H_{29}ClN_2O_3$的计算分析：C，62.89；H，6.33；N，5.87。实测值：C，62.51；H，6.53；N，5.79。

实施例66

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－环丙甲基－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.207～209℃。

实施例67

1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸钾酯，氢氯化物盐

按类似于实施例2描述的步骤制备标题化合物。

M.P.201～203℃。

对$C_{28}H_{30}C_{12}N_2O_3$的计算分析：C，65.50；H，5.89；N，5.46。实测值：C，65.66；H，6.00；N，4.90。

实施例68

1－苄基－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.128～130℃。

实施例69

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.168～174℃。

对$C_{30}H_{35}ClN_2O_4$的计算分析：C，68.89；H，6.74；N，5.36。实测值：C，68.78；H，6.91；N，5.01。

实施例70

1－苄基－5－(2(R,S)－(2S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.170～181℃。

对$C_{28}H_{30}N_2O_4 \cdot 1.25H_2O$的计算分析：C，69.91；H，6.81；N，

5.82。实测值：C，69.71；H，6.44；N，5.13。

实施例71

1－(3－羧基－苄基)－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.237～240℃。

实施例72

1－(3－羧基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.110～115℃。

实施例73

1－(4－羧基－苄基)－5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.223～225℃。

实施例74

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.122～124℃。

对$C_{31}H_{36}ClN_3O_5S \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，61.77；H，6.10；N，6.97。实测值：C，61.66；H，6.07；N，6.38。

实施例75

5－(2(R,S)(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.168～175℃。

实施例76

1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚-2－羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.112～114℃。

对$C_{32}H_{39}N_3O_6S \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，63.76；H，6.69；N，6.97。实测值：C，63.99；H，6.58；N，6.44。

实施例77

1－(4－二甲基氨磺酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚-2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.148～156℃。

对$C_{30}H_{35}N_3O_6S \cdot 2.5H_2O$的计算分析：C，58.99；H，6.60；N，6.88。实测值：C，58.76；H，6.20；N，6.44。

实施例78

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

对$C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_5S \cdot 0.6H_2O$的计算分析：C，57.06；H，5.77；N，6.65。实测值：C，57.03；H，6.00；N，6.33。

实施例79

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

对$C_{28}H_{30}Cl_2N_3O_5S \cdot 3H_2O$的计算分析：C，55.11；H，5.94；N，6.88。实测值：C，54.96；H，5.41；N，6.56。

实施例80

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.61～65℃。

对$C_{31}H_{38}ClN_3O_6S$的计算分析：C，60.43；H，6.22；N，6.82。实测值：C，60.53；H，6.22；N，6.65。

实施例81

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚-2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.180～190℃。

对$C_{29}H_{33}N_3O_6S \cdot 1.75H_2O$的计算分析：C，59.68；H，6.00；N，7.20。实测值：C，59.77；H，6.02；N，7.08。

实施例82

1－(3－氨基甲酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚-2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.168～172℃。

实施例83

1－(3－氨基甲酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚-2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.125～128℃。

对$C_{31}H_{36}ClN_3O_5 \cdot 1H_2O$的计算分析：C，63.74；H，6.55；N，7.19。实测值：C，63.84；H，6.55；N，7.29。

实施例84

1－(3－氨基甲酰基－苄基)－5－(2-(R,S)(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚-2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.160～164℃。

对$C_{29}H_{30}N_3O_5K \cdot 2.5H_2O$的计算分析：C，59.57；H，6.03；N，7.19。实测值：C，59.31；H，5.44；N，7.23。

实施例85

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－(二甲氧基－磷酰基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.110～148℃。

对$C_{31}H_{37}Cl_2N_2O_6PS$的计算分析：C，58.59；H，5.87；N，4.41。实测值：C，58.25；H，6.23；N，3.98。

实施例86

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－(二甲氧基－磷酰基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

实施例87

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－膦酰基－苄基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，氢溴化物盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

对$C_{27}H_{28}BrClN_2O_6P \cdot 2.5H_2O$的计算分析：C，48.47；H，4.97；N，4.19。实测值：C，48.27；H，5.17；N，4.22。

实施例88

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－(二甲氧基－磷酰基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.90～105℃。

实施例89

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－(二甲氧基－磷酰基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.218～220℃。

对$C_{29}H_{32}N_2O_6P \cdot 2.5H_2O$的计算分析：C，56.50；H，5.23；N，4.54。实测值：C，56.15；H，5.39；N，4.65。

实施例90

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－膦酰基－苄基)－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

实施例91

1－(3－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢溴化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.118～132℃。

对$C_{32}H_{39}N_2O_7P \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，60.04；H，6.29；N，4.38。实测值：C，60.17；H，6.64；N，4.45。

实施例92

1－(3－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.173～180℃。

对$CH_{35}N_2O_7P \cdot 1.3H_2O$的计算分析：C，61.00；H，6.37；N，4.74。实测值：C，61.05；H，6.40；N，4.90。

实施例93

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(3－膦酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.＞200℃。

对$C_{28}H_{32}BrN_2O_7P \cdot 3.2H_2O$的计算分析：C，49.66；H，5.57；N，4.14。实测值：C，49.42；H，5.62；N，4.66。

实施例94

1－(4－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.75～85℃。

实施例95

1－(4－二甲氧基－磷酰基)－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.188～192℃。

对$C_{30}H_{35}N_2O_7P \cdot 1H_2O$的计算分析：C，61.63；H，6.37；N，4.79。实测值：C，61.24；H，6.37；N，4.87。

实施例96

5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(4－膦酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，氢溴化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.130～135℃。

实施例97

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－二甲基氨基甲酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，氢氯化物盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.94～96℃。

对$C_{32}H_{37}Cl_2N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$的计算分析：C，63.26；H，6.30；N，6.91。实测值：C，62.87；H，6.26；N，6.74。

实施例98

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(3－二甲基氨基甲酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.72～75℃。

对$C_{30}H_{31}ClN_3O_4K \cdot 3H_2O$的计算分析：C，57.54；H，5.96；N，6.71。实测值：C，57.24；H，5.66；N，6.57。

实施例99

1－(4－二甲基氨基甲酰基－苄基)－5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.94～97℃。

对$C_{31}H_{34}N_3O_5 \cdot 2.5H_2O$的计算分析：C，60.76；H，6.42；N，6.86。实测值：C，60.61；H，5.84；N，6.73。

实施例100

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－吡啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，氢氯化物盐

按类似于实施例2描述的步骤制备标题化合物。

M.P.85～88℃。

实施例101

5－(2(R)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－吡啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸，钾盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.188～190℃。

实施例102

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－嘧啶－4－基甲基－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.158～161℃。

对$C_{25}H_{25}ClN_4O_3 \cdot 1H_2O$的计算分析：C，61.21；H，5.78；N，11.90。实测值：C，61.39；H，5.71；N，10.76。

实施例103

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸甲酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.196～197℃。

对$C_{29}H_{31}ClN_2O_5S$的计算分析：C，58.88；H，5.45；N，4.74。实测值：C，58.56；H，5.43；N，4.44。

实施例104

5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1－(4－甲磺酰基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.150～155℃。

实施例105

1－苄基－(5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.137～142℃。

对$C_{29}H_{32}Cl_2N_2O_3 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，65.46；H，6.11；N，5.27。实测值：C，65.58；H，6.11；N，5.18。

实施例106

1－苄基－(5－(2(R,S)－(2－(3－氯－苯基)－2(R)－羟基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.131～141℃。

对$C_{28}H_{29}ClN_2O_3 \cdot 1.25H_2O$的计算分析：C，67.35；H，6.10；N，5.61。实测值：C，67.35；H，6.29；N，5.56。

实施例107

1－苄基－(5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸甲酯，氢氯化物盐

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.162～175℃。

对$C_{30}H_{34}N_2O_4 \cdot 1H_2O$的计算分析：C，66.59；H，6.71；N，5.18。实测值：C，66.44；H，6.81；N，5.21。

实施例108

1－苄基－(5－(2(R,S)－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－基)－乙酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.153～158℃。

对$C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 0.6H_2O$的计算分析：C，72.04；H，6.92；N，5.79。实测值：C，72.35；H，7.00；N，5.65。

实施例109

1－[2－(2－[1，2，4]噁二唑－3－基－苯并[b]噻吩－5－基氧)－乙氨基]－3－苯氧基－丙－2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.101～102℃。

对$C_{21}H_{21}N_3O_4S$的计算分析：C，61.30；H，5.14；N，10.21。实侧值：C，60.78；H，4.80；N，9.61。1H NMR($CDCl_3$：d＝8.74(s，1H)；7.98(s，1H)；7.72(d，1H)；7.26(m，3H)；7.08(d，1H)；6.91(m，3H)；4.15(m，2H)；4.08(m，1H)；4.00(m，2H)；3.09(m，2H)；2.95(m，1H)；2.87(m，1H)；2.16(br，2H，NH 和 OH)．MS(NH_3 Cl)：m/e＝412(M＋H＋，80%)；369(M＋H＋－HNCO，100%)。

实施例110

5－[2－(2(S)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－乙氧基]－苯并[b]噻吩－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.261～262℃。

1H NMR(DMSO-d6): d=7.75(d, 1H); 7,60(s, 1H); 7,41(m, 1H); 7.29(m, 2H); 7,02(d, 1H); 6,96(m, 3H); 4,28(m, 1H); 4,25(m, 2H); 3,98(m, 2H); 3,35(m, 2H); 3.21(m, 1H); 3.17(m, 1H). MS(FAB CH_4 Cl); m/e=388(M+H+, 80%).

实施例111

5-[2-(2(S)-羟基-3-苯氧基-丙氨基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.99～100℃。

1H NMR($CDCl_3$): d=7.93(s, 1H); 7,68(d, 1H); 7.24(m, 3H); 7.07(d, 1H); 6.90(m, 3H); 4.38(q, 2H); 4,12(m, 3H); 3.98(m, 2H); 3,08(m, 2H); 2.94(m, 1H); 2.86(m, 1H); 2.44 (br, 2H,NH 和 OH). MS(NH_3 Cl): m/e=416(M+H+, 100%)。

实施例112

1-[2-(2-[1, 2, 4]噁二唑-3-基-苯并噻唑-6-基氧)-乙氧基]-3-苯氧基-丙-2(S)-醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.25℃时粘性油。

1H NMR($CDCl_3$): d=8.87(s, 1H); 8,10(d, 1H); 7.38(d, 1H); 7.23(m, 2H); 7.15(d, 1H); 6.91(m, 3H); 4,16(m, 2H); 4,08(m, 1H); 4.02(m,2H); 3,11(m, 2H); 2.96(d of d, 1H); 2.86(d of d, 1H). MS(FAB CH_4 Cl): m/e=413(M+H+, 100%)。

实施例113

1－苯氧基－3－{2－[2－(1H－四唑－5－基)－苯并噻唑－6－基氧]－乙氨基}－丙－(2(S)－醇

按类似于实施例1描述的步骤制备标题化合物。

M.P.25℃时粘性油。

1H NMR(DMSO-d6): d＝7.92(d, 1H); 7,73(d, 1H); 7,30(m, 2H); 7.16(d, 1H); 6,96(m, 3H); 4,40(m, 2H); 4,21(m, 1H); 4,03(m, 2H); 3,54(m, 2H); 3.38(m, 2H). MS(FAB CH_4 Cl); m/e＝413(M＋H＋, 50%).

实施例114

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(R,S)－羟基－2－四唑(1,5－a)吡啶－6－基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸乙酯，二氢氯化物盐

按类似于实施例2描述的步骤制备标题化合物。

M.P.110～115℃。

实施例115

1－苄基－5－(2(R,S)－(2(R,S)－羟基－2－四唑(1,5－a)吡啶－6－基－乙氨基)－丙基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.201～205℃。

对$C_{26}H_{26}N_6O \cdot 2.25H_2O$的计算分析: C, 61.11; H, 6.02; N, 16.44。实测值: C, 61.01; H, 5.66; N,16.70。

实施例116

5－(2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸乙酯

按类似于实施例2描述的步骤制备标题化合物。

M.P.58～66℃。

对$C_{28}H_{32}N_4O_3 \cdot 0.25H_2O$的计算分析：C，70.49；H，6,87；N，11.74。实测值：C，70.37；H，6.94；　N，11.74。

实施例117

5－(2(R,S)－(2(R,S)－(6－氨基－吡啶－3－基)－2－羟基－乙氨基)－丙基)－1－苄基－1H－吲哚－2－羧酸，氢氯化物盐

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.58～66℃。

对$C_{26}H_{28}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 1.0H_2O$的计算分析：C，62.58；H，6,26；N，11.23。实测值：C，62.41；H，6.25；　N，11.13。

实施例118

5－(2(R,S)－(2(R)－羟基－3－苯氧基－丙氨基)－丙基)－1－(2－甲磺酰氨基－苄基)－1H－吲哚－2－羧酸

按类似于实施例3描述的步骤制备标题化合物。

M.P.140～150℃。