[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1131144A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95116378.7

[51]Int.Cl[6]
C07C237/48

[43]公开日 1996年9月18日

[22]申请日 95.8.18

[30]优先权

[32]94.8.19 [33]FR[31]9410165

[71]申请人 萨诺费公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 J·P·伯拉斯 P·考尼特
P·狄斯佩罗克司 D·弗里海尔
D·居利 J·P·迈法兰德
E·比格洛

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 黄革生

C07C237/04 C07C217/84
C07D209/42 C07D215/48
C07D215/56 C07D471/04
A61K 31/165 A61K 31/405
A61K 31/47 A61K 31/44

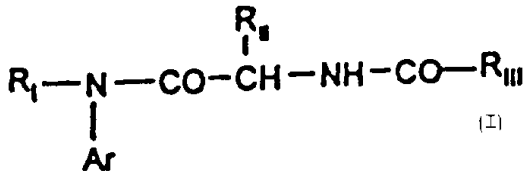
权利要求书 5 页 说明书 92 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 甘氨酰胺衍生物及其制法和含有它们的药物

[57]摘要

本发明涉及上式(I)的化合物：

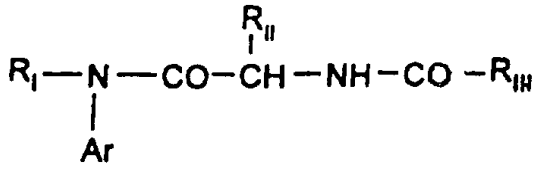
它是缩胆囊肽受体的兴奋剂，以及含有它们的药物组合物。



(I)

权 利 要 求 书

1. 下式的化合物：



其中，　　(I)

R_I 表示(C_3—C_8)烷基；芳烷基—Alk—Ar_1，其中 Alk 表示含有 1—4 个碳原子的亚烷基，Ar_1 表示被卤素、(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基或羟基任意取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是(C_1—C_4)，环烷基是(C_3—C_{10})；被羟基、(C_1—C_3)烷氧基或(C_1—C_3)烷基任意取代的(C_3—C_{10})环烷基，所述烷基可能取代相同的碳原子两次；烷氧基烷基，其中烷氧基是(C_1—C_4)，烷基是(C_2—C_5)；或(AB)N—CO—$(CH_2)_r$—基团，其中 A 是(C_1—C_3)烷基，B 是(C_1—C_3)烷基或苯基或 A 和 B 和氮原子相连形成选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉，R 是 1、2 或 3；

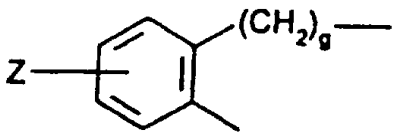
R_{II} 表示氢；(C_1—C_6)烷基；(C_1—C_5)羟烷基；—$(CH_2)_m$—COR_2 基团，其中，m 是 1—3 的整数，R_2 表示羟基、(C_1—C_4)烷氧基、苄氧基或—NR_3R_4 基团(其中 R_3 或 R_4 独立地表示氢、(C_1—C_4)烷基或者 R_3 或 R_4 与氮原子相连组成的选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉)；—$(CH_2)_n$—Ar_2 芳烷基，其中 n 等于 0 或表示 1—4 的整数，Ar_2 表示被卤素、(C_1—C_3) 烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基、羟基或苄氧基任意取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是

(C_1—C_4)，环烷基是(C_3—C_{10})；(C_1—C_4)氨基烷基；R—CO—NH—$(CH_2)_x$—基团，其中 x 表示 1—4 的整数，R 表示(C_1—C_4)烷基、苯基、苄基、2—苯基乙烯基或苄氧基；被卤素、(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基，羟基或磺基或羧基任意取代的芳族环；胍基(C_1—C_4)烷基；咪唑基(C_1—C_3)烷基；烷基硫代烷基，其中烷基是(C_1—C_3)；芳烷基硫代烷基，其中芳基部分是任意的杂环，烷基部分是(C_1—C_3)，被卤素、(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基或羟基任意取代的芳基；苄氧基烷基，其中烷基是(C_1—C_3)，苯基是被卤素、羟基、(C_1—C_3)烷氧基、(C_1—C_3)烷基、三氟甲基、腈或硝基任意取代的；

R_{III} 表示萘基；喹啉基；异喹啉基；吲哚基，其未被取代，或在碳上或在氮上被下列基团取代：(C_1—C_3)烷基或(C_1—C_4)烷基羰基、—$(CH_2)_p$—COR_5(p 是 0—4 的整数，R_5 表示 OR'_5 或 R_5' 和 R_5'' 可能相同或不相同的 $NR'_5R''_5$，R_5' 和 R_5'' 表示氢或(C_1—C_4)烷基或 R'_5 和 R''_5 与氮原子相连形成哌啶)、(C_1—C_4)羟烷基、(C_2—C_6)烷氧基烷基、(C_2—C_4)氰烷基、四氢吡喃基、(C_1—C_4)金刚烷基氨基羰基烷基、或—$(CH_2)_q$—链(q 是 2—4 的整数，该链上的一个碳原子取代吲哚基的苯环以构成一个环；

Ar 表示 2—甲氧基—3—吡啶基，4—甲氧基—5—嘧啶基或 2—甲氧基苯基，其含有至少两个其它取代基，选自(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3) 烷氧基、卤原子和三氟甲基；或 Ar 表示萘基；

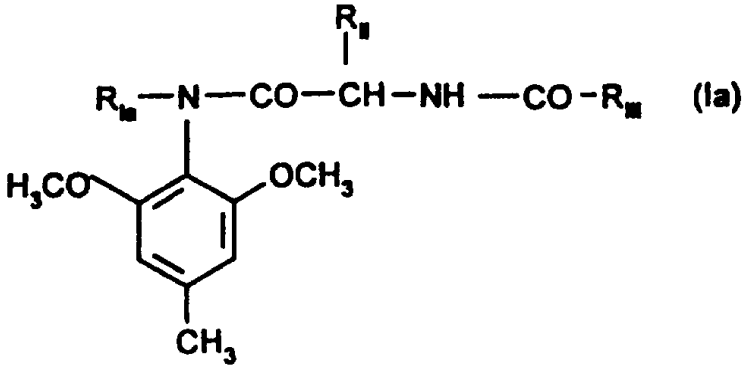
或者 R_I 和 R_{II} 一起构成基团：



其中 g 表示 0、1 或 2，Z 表示(C_1—C_4)烷基、(C_1—C_3)烷氧基或卤素；

或它们的任意一种盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，式子是



(Ia)

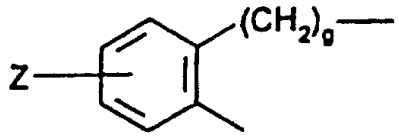
其中 R_{II} 和 R_{III} 如权利要求 1 对(I)所定义的，R_{Ia} 表示(C_5—C_8)烷基；芳基烷基—Alk—Ar_1，其中 Alk 表示含有 1—4 个碳原子的亚烷基；Ar_1 表示被卤素、(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基或羟基任意取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是(C_1—C_4)，环烷基是(C_3— C_{10})；被羟基、(C_1—C_3)烷氧基或(C_1—C_3)烷基任意取代的(C_3—C_{10})环烷基，所述的烷基可能取代相同的碳原子两次；烷氧基烷基，其中烷氧基是(C_1—C_4)，烷基是(C_2—C_5)；或 $(AB)N$—CO—$(CH_2)_r$—基团，其中 A 是(C_1—C_3)烷基，B 是(C_1—C_3)烷基或苯基或 A 和 B 与氮原子相连形成选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉，r 是 1、2 或 3，或它们盐中的任意一种。

3. 根据权利要求 1 式(I)的化合物，其中 Ar 表示萘基，R_I 是如权利要求 2 定义的 R_{Ia}；以及它的任意的盐。

4. 根据权利要求 1 式(I)的化合物，其中 R_{II} 不是氢，带有取

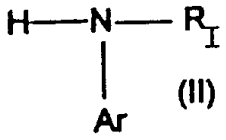
代基 R_{II} 的碳是 R 构型；以及它任意的盐。

5. 根据权利要求 1 式(*I*)的化合物，其中 R_I 和 R_{II} 一起构成一环

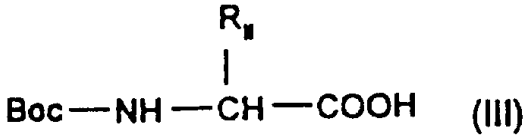


其中 g 和 Z 如权利要求 1 定义，其中带有 R_{II} 的碳是 S 构型；以及它任意的盐。

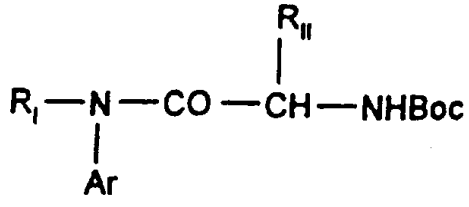
6. 制备一种权利要求 1 式(*I*)的化合物的方法，特征在于下式的胺：



其中 Ar 和 R_2 如上定义，用下式的 N—保护氨基酸处理：

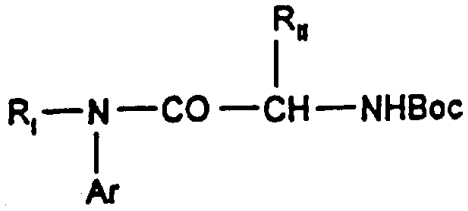


其中 R_{II} 如(*I*)定义，如合适，反应基 R_{II} 被保护，以得到下式的化合物：



其中 R_I、Ar 和 R_{II} 如上定义，转化后，得到权利要求 1 的化合物(*I*) 或其一种任意的盐。

7. 下式的化合物：



(IV)

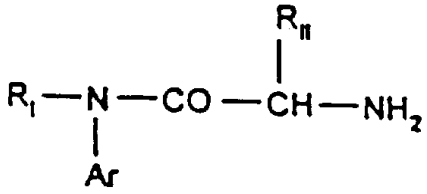
其中 R_I、Ar 和 R_{II} 如权利要求 1 定义。

8. 含有作为活性要素的权利要求 1—5 任一种化合物的药物组合物。

9. 根据权利要求 8 的药物组合物，以单位剂量形式，其中活性要素和至少一种药物赋形剂混合。

10. 根据权利要求 9 的药物组合物，含有 0.5—1,000*mg* 的活性要素。

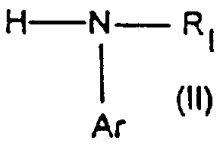
11. 下式的化合物：



(V)

其中 R_I、Ar 和 R_{II} 如权利要求 1 定义。

12. 下式的化合物：



(II)

其中 Ar 如权利要求 1 定义，R_I 表示被羟基、(C_1—C_3)烷氧基或(C_1—C_3)烷基任意取代的(C_3—C_{10})环烷基，所述烷基可能取代相同的碳原子两次。

说　明　书

甘氨酰胺衍生物及其制法和含有它们的药物

本发明涉及甘氨酰胺衍生物以及其制备方法和含有它们的药物。

本发明更特别的主题是缩胆囊肽(*CCK*)受体的新的非肽兴奋剂。

*CCK*是感应食物摄取的肽，它在神经末梢区域分泌，参与多种消化过程的控制(*Crawley J. N.* 等人，肽，1994，15(4)，731—735)。

此后，*CCK*在大脑中被鉴定出，作为大脑功能的神经调节剂通过刺激*CCK—B*型受体而成为最常见的神经肽(*Crawley J. N.* 等人，肽，1994，15(4)，731—735)。*CCK*在中枢神经系统中与靠多巴胺介导的神经元传导相互作用(*Crawley J. N.* 等人，*ISIS Atlas of Sci.*，*Pharmac.*，1988，84—90)。*CCK*也涉及乙酰胆碱、γ—氨基丁酸(4— 氨基丁酸)、5—羟色胺、阿片样物质、生长激素释放的抑制因子或物质*P*介入的机制并且涉及离子系统。

*CCK*的给药引起生理变化：睑下垂、体温过低、高血糖或僵住症，和行为变化：运动能力低下(*hypolocomotoricity*)、探索 性行为降低、痛觉缺失、学习能力变化、性行为和饱满感变化。

*CCK*通过至少两种受体发挥其生物活性：主要存在于周围神

经末梢的*CCK—A*受体和主要存在于脑皮层的*CCK—B*受体。周围型*CCK—A*受体也存在于中枢神经系统的某些区域，包括*Postrema*区、孤束核和脑脚间核(*Moran T. H.*等人，*Brain Research*，1986，362，175—179；*Hill D. R.*等人，*J. Neurosci.*，1990，10，1070—1081)；但类型不同(*Hill D. R.*等人，*J. Neurosci.*，1990，10，1070—1081；*Mailleux P.*等人，*Neurosici. Lett.*，1990，117，243—247；*Barrett R. W.*等人，*Mol. Pharmacol.*，1989，36，285—290；*Mercer J. G.*等人，*Neurosci. Lett.*，1992，137，229—231；*Moran T. H.*等人，*TIPS*，1991，12，232—236)。

在周围神经末梢，通过*CCK—A*受体(*Moran T. H.*等人，*Brain Research*，1986，362，175—179)，*CCK*延迟胃排泻、调节肠的能动性、刺激囊状收缩、增加胆汁分泌和控制胰腺分泌(*McHugh P. R.*等人，*Fed. Proc.*，1986，45，1384—1390；*Pendleton R. G.*等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.*，1987，241，110—116)。

在某些情况下，*CCK*能影响动脉压并影响免疫系统。

对于饱满感，*CCK*在信号中的作用是通过以下事实支持的：取决于用餐组成(高浓度蛋白质或脂质)的*CCK*原浆浓度在进餐后比进餐前所观察的值要大(*Izzo P. S.*等人，*Regul, Pept.*，1984，9，21— 34；*Pfeiffer A.*等人，*Eur. J. Clin. Invest.*，1993，23，57— 62；*Lievevse R. J.*)。显著高的*CCK*原浆值已描述在厌食病人和/或贪食病人中(*Philipp E.*等人，*Life Sc.*，1991，48，2442—2450；*Geraciotti T. D. Jr.*等人，*N. Engl, J. Med.*，1988，319，683—688)。在贪食病人中，进餐诱导的*CCK*的分泌减少，在脑脊髓流体中的*CCK*浓度下降(*Geraciotti T. D. Jr.*等人，*N. Engl. J. Med.*，

1988,319, 683—688)。

基于 *CCK* 在周围信号对饱满感的主要作用的事实，*CCK* 作为兴奋剂和拮抗剂药用于治疗某些食物行为紊乱、肥胖和糖尿病是无可置疑的。一种 *CCK* 受体的兴奋剂还用于治疗情绪、性和记忆行为的紊乱(*Itoh S.* 等人，*Drug. Develop. Res.*，1990,21,257—276)，用于治疗精神分裂症，精神病(*Crawley J. N.* 等人，*ISIS Atlas of Sci.*，*Pharmac.*，1988,84—90 和 *Crawley J. N.*，*TIPS*，1991,12,232—265)，用于治疗帕金森病、迟发性运动障碍和胃肠范围的各种紊乱(*Drugs of the Future* ，1992,17(3),197—206)。

CCK 受体的兴奋剂记载在文献中。例如，具有这些特性的某些产品描述在 *EP—A—0*,383,690 和 *WO* 90/06937 中。

记载在资料中的大多数 *CCK —A* 兴奋剂具有肽的性质。因此，由 *CCK—7* 衍生的 *FPL* 14294，一种对于 *CCK—B* 受体是非选择性的强烈的 *CCK—A* 兴奋剂，在鼻内给药后具有强烈的抑制大鼠和狗摄取食物的活性(*Simmons R. D.* 等人，*Pharmacol. Biochem. Behav.*，1994,47(3) ,701—708；*Kaiser E. F.* 等人，*FASEB*,1991,5,*A*864)。同样地，人们已发现 *A*—71623，一种四肽，其对 *CCK—A* 受体是选择性的兴奋剂，它对历经 11 天的厌食模型是有效的，并且在对于控制啮齿动物和 *Cynomolgus* 猴的体重增加上有明显的降低效果(*Asin k. E.* 等人 ，*Pharmacol. Biochem. Behav.*，1992,42,699—704)。以同样方式，对 *CCK—A* 受体具有高效性和选择性的 *A* 71623 的结构类似物，对大鼠具有强烈的减食欲活性(*Elliott R. L.* 等人，*J. Med . Chem.*，1994,37,309—313；*Elliott R. L.* 等人，*J. Med. Chem.*，1994,37,1562—1568)。

专利申请 WO 91/13874 描述了一系列对 CCK 受体具有亲和力的甘氨酰胺衍生物，特别地，这些化合物被描述成 CCK—B/促胃酸激素受体的选择性拮抗剂（*XIIth Int. Symp. Med. Chem.*, *Basle*, 1992）。

现在，人们已惊异地发现，这一系列的甘氨酰胺衍生物对 CCK—A 受体具有强烈的兴奋剂活性。

基于以下特征，本发明的化合物已形成系统研究的课题：

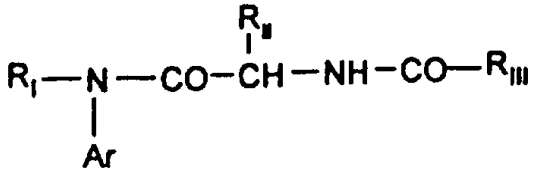
从存在于大鼠胰腺膜的粘合点（CCK—A 受体）或从表达重组的人类 CCK—A 受体的 3T3 细胞移置〔^{125}I〕—CCK 的可能性；

对存在豚鼠皮层膜上的 CCK—B 受体的选择性，这些化合物是 CCK—A 受体的选择性或非选择性配体；

对 CCK—A 受体的兴奋剂特性，通过它们由大鼠胰腺细胞诱导淀粉酶的体外分泌或导致小鼠体内胆囊排泻或仍在小鼠体内阻碍胃排泻的能力；

对大鼠消耗食物的影响。

因此，本发明涉及下式化合物：



(I)

其中，

R_I 表示（C_3—C_8）烷基；芳烷基—*Alk*—Ar_1，其中 *Alk* 表示含有 1—4 个碳原子的亚烷基，Ar_1 表示被卤素、（C_1—C_3）烷基、（C_1—C_3）烷氧基、三氟甲基或羟基任意取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是（C_1—C_4），环烷基是（C_3—C_{10}）；被羟基、（C_1—C_3）烷氧基或（C_1—C_3）烷基任意取代的（C_3—C_{10}）环烷基，所述烷基可能取代相同的碳

原子两次；烷氧基烷基，其中烷氧基是（C_1-C_4），烷基是（C_2-C_5）；或$(AB)N-CO-(CH_2)r-$基团，其中A是（C_1-C_3）烷基，B是（C_1-C_3）烷基或苯基或A和B与氮原子相连形成选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉，R是1、2或3；

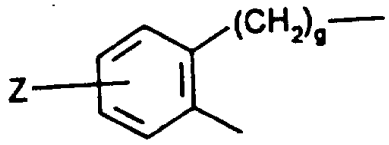
R_{II}表示氢；（C_1-C_6）烷基；（C_1-C_5）羟烷基；$-(CH_2)_m-COR_2$基团，其中，m是1—3的整数，R_2表示羟基、（C_1-C_4）烷氧基、苄氧基或$-NR_3R_4$基团（其中R_3或R_4独立地表示氢、（C_1-C_4）烷基或者R_3或R_4与氮原子相连组成选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉）；$-(CH_2)_n-Ar_2$芳烷基，其中n等于0或表示1—4的整数，Ar_2表示被卤素、（C_1-C_3）烷基、（C_1-C_3）烷氧基、三氟甲基、羟基或苄氧基任意取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是（C_1-C_4），环烷基是（C_3-C_{10}）；（C_1-C_4）氨基烷基；$R-CO-NH-(CH_2)_x-$基团，其中x表示1—4的整数，R表示（C_1-C_4）烷基、苯基、苄基、2—苯基乙烯基或苄氧基，被卤素、（C_1-C_3）烷基、（C_1-C_3）烷氧基、三氟甲基，羟基或磺基或羧基任意取代的芳族环；胍基（C_1-C_4）烷基；咪唑基（C_1-C_3）烷基；烷基硫代烷基，其中烷基是（C_1-C_3）；芳烷基硫代烷基，其中芳基部分是任意的杂环，烷基部分是（C_1-C_3），芳基被卤素、（C_1-C_3）烷基、（C_1-C_3）烷氧基、三氟甲基或羟基任意取代；苄氧基烷基，其中烷基是（C_1-C_3），苯基是被卤素、羟基、（C_1-C_3）烷氧基、（C_1-C_3）烷基、三氟甲基、腈或硝基任意取代的；

R_{III}表示萘基；喹啉基；异喹啉基；吲哚基，其未被取代，或在碳上或在氮上被下列基团取代（C_1-C_4）烷基羰基、$-(CH_2)_p-COR_5$（p是0—4的整数；R_5表示OR'_5或R_5'和R_5''可能相同或不相同

的 $NR'_5R''_5$，R'_5 和 R''_5 表示氢或(C_1—C_4)烷基或 R'_5 和 R''_5 都与氮原子相连形成哌啶)、(C_1—C_4)羟烷基、(C_2—C_6)烷氧基烷基、(C_2—C_4)氰烷基、四氢吡喃基、金刚烷基氨基羰基(C_1—C_4)烷基、或—$(CH_2)_q$—链(q 是 2—4 的整数，其中的碳之一取代了吲哚基的苯环以构成一个环)；

Ar 表示 2—甲氧基—3—吡啶基，4—甲氧基—5—嘧啶基或 2—甲氧基苯基，其含有至少两个选自(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、卤原子和三氟甲基的其它取代基；或 *Ar* 表示萘基；

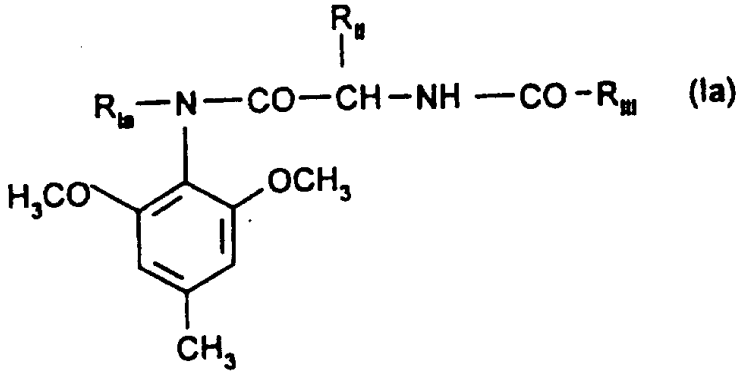
或者 R_I 和 R_{II} 一起构成基团：



其中 g 表示 0、1 或 2，Z 表示(C_1—C_4)烷基、(C_1—C_3)烷氧基或卤素；

或它们的任意一种盐。

一种有益的产品由下式表示：



其中 R_{II} 和 R_{III} 如上述(*I*)所定义的，R_{Ia} 表示(C_5—C_8)烷基；芳基烷基—*Alk*—Ar_1，其中 *Alk* 表示含有 1—4 个碳原子的亚烷基；Ar_1 表示被卤素、(C_1—C_3)烷基、(C_1—C_3)烷氧基、三氟甲基或羟基任意

取代的苯基或杂环；环烷基烷基，其中烷基是(C_1-C_4)，环烷基是(C_3-C_{10})；被(C_1-C_3)烷氧基、羟基或(C_1-C_3)烷基任意取代的(C_3-C_{10})环烷基，所述的烷基可能取代相同的碳原子两次；烷氧基烷基，其中烷氧基是(C_1-C_4)，烷基是(C_2-C_5)；或$(AB)N-CO-(CH_2)_r-$基团，其中 *A* 是(C_1-C_3)烷基，*B* 是(C_1-C_3)烷基或苯基或 *A* 和 *B* 与氮原子相连形成选自下列的杂环：吡咯烷、哌啶和吗啉，*r* 是 1、2 或 3，或它们盐中的任意一种。

如果合适，这些化合物的加成盐是那些与无机或有机酸和碱获得的盐；除了其它盐，优选无毒性的药物可接受的盐，它们可以用于分离或纯化式(*I*)化合物，这些也在本发明中。

在前面和以后的限定中，烷基是直链或支链的。

当 Ar_1 或 Ar_2 表示杂环时，这个杂环最好选自吡啶、嘧啶、吡嗪或哒嗪。

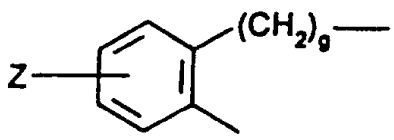
当 R_{II} 表示芳烷基硫代烷基时，芳基最好选自苯基、吡啶、嘧啶、吡嗪和哒嗪。

式(*I*)中，卤素原子优选是氯、溴或氟原子。

含有一个或若干不对称中心的式(*I*) 化合物呈现同分异构的形式。这些化合物的外消旋体和对映体或立体异构体也是本发明的组成部分。

当取代基 R_{II} 不是氢时，优选其中带有 *RII* 的碳是 *R* 构型的对映体。

当 R_I 和 R_{II} 一起构成基团



（其中 Z 和 g 如（I）所定义）时，优选其中带有 R_{II} 的碳是 S 构型的对映体。

对 CCK—A 受体有良好的兴奋剂活性的一组化合物是其中 R_I 表示为（C_3—C_8）烷基的化合物，较好是 R_I 表示为（C_4—C_8）烷基的化合物，优选的化合物是其中的 R_I 表示为（C_5—C_8）烷基，特别优选的化合物是其中的 R_I 为（C_5—C_7）环烷基的化合物。

其中 Ar 表示为萘基、R_I 是如上定义的 R_{Ia} 的式（I）化合物形成另一组优选的化合物。

式（I）化合物中 Ar 表示至少被两个选自（C_1—C_4）烷基、（C_1—C_3）烷氧基、卤素原子或三氟甲基的取代基取代的 2—甲氧基苯基，这些是有益的化合物。

式（I）化合物中 Ar 表示在芳族环上被一个甲基和第二个甲氧基取代的 2—甲氧基苯基，这样的化合物是很有益的。

式（I）化合物中 R_{III} 表示在氮上被取代或不被取代的 2—吲哚基，这样的化合物特别有益。

式（I）化合物中 R_I 表示 C_5 烷基或 C_6 环烷基，R_{II} 表示苄氧基烷基或环烷基烷基，R_{III} 表示取代的 2—吲哚基，Ar 表示 2,6—二甲氧基—4— 甲基苯基，这样的化合物更特别优选。

下述化合物是特别优选的：

实施例 3：（R）—N—〔1—〔（2,6—二甲氧基—4—甲基苯基）戊基氨基甲酰基〕乙基〕—1H—吲哚—2—甲酰胺。

实施例 6：3—〔2—〔〔（环己基甲基）（2,6—二甲氧基—4—甲基苯基）氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕吲哚—1—基〕丙酸

实施例 8：*N*—{〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}—1*H*—吲哚—2—甲酰胺。

实施例 9：{2—〔〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酯。

实施例 10：{2—〔〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例 13：(*R*)—〔2—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基) 戊基氨基甲酰基〕乙基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 16：(*R*)—4—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基} —4—〔(1*H*—吲哚—2—羰基)氨基〕丁酸。

实施例 19：(*R*)—*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—2—(4—羟基苯基)乙基}—1*H* 吲哚—2—甲酰胺。

实施例 28：(*R*)—4—〔(1—羧基甲基—1*H*—吲哚—2—羰基)氨基〕—4—〔(2,6— 二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕丁酸。

实施例 30：(*R*)—{2—〔{1—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基}—2—苯基乙基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例31:(*R*)—〔2—{〔1—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基}—2—(4—羟基苯基)乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例32:(*R*)—〔2—{〔2—(氨基甲酰基)—1—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基}乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例33:(*R*)—〔2—〔3—(氨基甲酰基)—1—{(2,6—二甲氧基—4— 甲基苯基)戊基氨基甲酰基}丙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例44:(*R*)—〔2—{〔1—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基}—2—(苄氧基)乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸钠。

实施例51:(*R*)—{2—〔{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—2—(环己基)乙基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸钠。

实施例81:(*R*)—{2—〔{1—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—2—(苄硫基)乙基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例82:(*R*)—{2—〔{1—(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基) 戊基

氨基甲酰基〕—3—(苯基)丙基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例 85:〔2—{(6—氯—2,4—二甲氧基—5—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 94:〔2—{〔(5—氯—2—甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸钠。

实施例 103:〔2—{〔(2,5—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 109: *N*—{〔(异戊基)(2,4,6—三甲氧基苯基)氨基甲酰基〕甲基}—1*H*—吲哚—2—甲酰胺。

实施例 112:〔2—{〔(苄基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸钠。

实施例 118:〔2—{〔(环己基甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 126:*N*—{〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕甲基}—2—萘甲酰胺。

实施例 127:*N*—{〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰

基〕甲基}—3—喹啉甲酰胺。

实施例 137：8—{〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)(3—甲氧基丙基）氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}—5,6—二氢—4*H*—吡咯并〔3,2,1—*ij*〕喹啉。

实施例 138：{2—〔〔(1—萘基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酯。

实施例 139：{2—〔〔(1—萘基)戊基氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例 141：(*R*)—〔2—{1—〔{*N*—(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)—*N*—环己基}氨基甲酰基〕乙基氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 155：(*R*)—〔2—{〔1—{〔(*N*—(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)—*N*—环己基〕氨基甲酰基}—2—(苄氧基)乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 168：(*R*)—〔2—{〔1—{〔*N*—(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)—*N*—环己基〕氨基甲酰基}—2—(环己基)乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

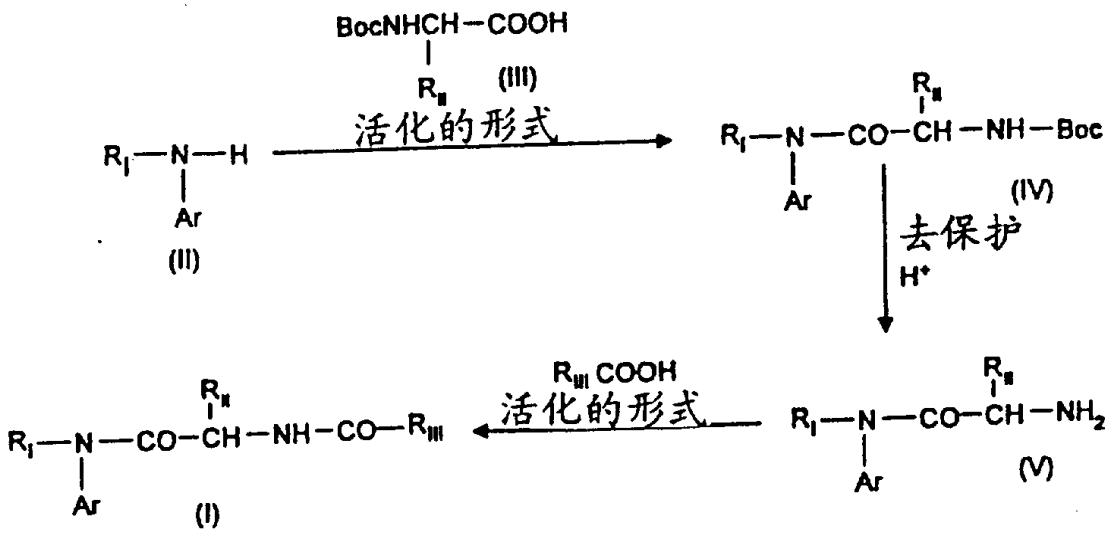
实施例 171：(*R*)—〔2—{〔1—{〔*N*—〈2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)—*N*— 环己基甲基〕氨基甲酰基}—2—(环己基)乙基〕氨基甲酰基}吲哚—1—基〕乙酸。

实施例 172：(*R*)—{2—〔{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基) 丁基氨基甲酰基〕—2—(苄氧基)乙基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

实施例 192：(*R*)—{2—〔*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基) 戊基氨基甲酰基〕—5—(肉桂酰氨基)戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸。

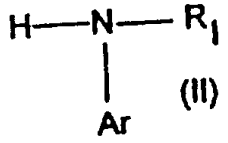
本发明的化合物按下列反应路线制备：

路线1



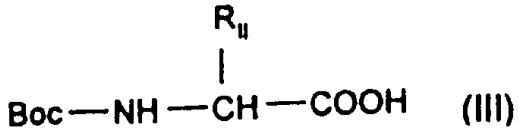
根据另一方面，本发明涉及制备式(*I*)化合物的方法，特征在

于下式的胺：



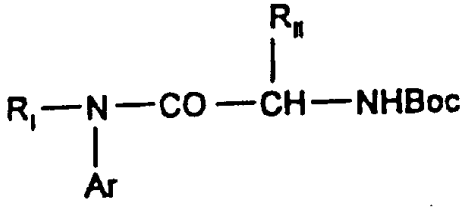
(II)

(其中 Ar 和 R_I 如上定义)用下式的 N—保护的氨基酸处理：



(III)

其中 R_{II} 如(I)定义，如果适当，R_{II} 反应基先被保护，以产生下式的化合物：



(IV)

其中 R_I、Ar 和 R_{II} 如上定义，以产生根据本发明的化合物(I) 或其盐中的一种。

式(II)的起始化合物既可以商品购买到也可按已知方法制备，例如：

• 对于 2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺，根据 *Mori S.* 等人 *Tet. Lett.*，1984,25,429 描述的一种适合的方法；

• 对于 2,4—二甲氧基—5—甲基苯胺，根据 *Sargent M. V.*，*J. Chem. Soc. Perkins Trans I*，1982,1095；

• 对于 2,4,6—三甲氧基苯胺，根据 *EP—A—088849*；

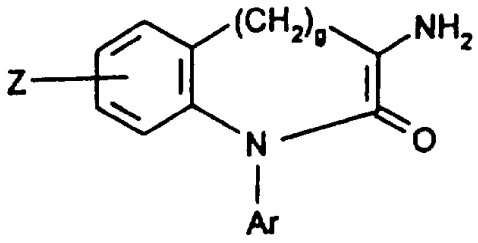
• 对于 2,5—二甲氧基—4—甲基苯胺，根据 *Shaikh Y. A.*，*J. Heterocyclic Chem.*，1977,14,1049；

• 对于 2,6—二甲氧基—4—三氟甲基苯胺，从按 *Robertson A.* 等人，*J. Chem. Soc.*，1951，2013 制得的 1,5—二甲氧基—3— 三氟甲基苯根据 *Mori S.* 等人，*Tet. Lett.*，1984，25，429 描述的一种合适的方法；

• 对于 4—氯—2,6—二甲氧基苯胺，根据 *Hodgson H.* 等人，*J. Chem. Soc.*，1934，1433；

• 对于 1—氨基—2,6—二甲氧基—4—甲基嘧啶，根据 *Urban R.* 等人，*Holv. Chim. Acta*，1958，41，1806；

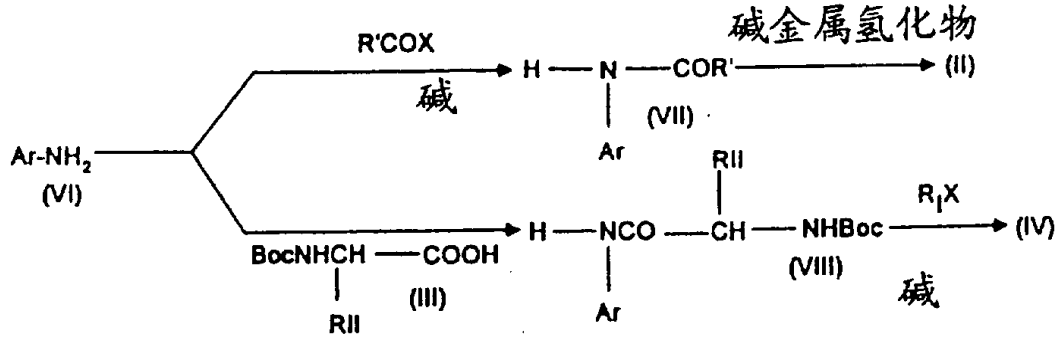
• 对于下式的化合物：



根据 *EP*—0,572,235。

当 R_1 不是环烷基时，式(*II*)的苯胺或式(*IV*)的化合物(其中 *Ar* 如(*I*)定义)按照下列路线 2 依已知的方法制备：

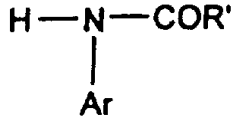
路线2



要么通过下式化合物的酰化作用：

$$Ar-NH_2 \qquad (VI)$$

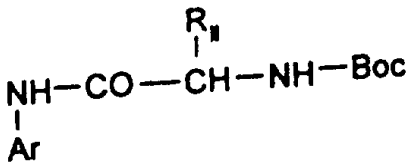
其中 Ar 如式(I)定义，酰化作用是用式 $R'-CO-X$ 的酰基卤，其中 X 表示氯或溴原子，R' 是如式(I)定义的使 $R'-CH_2-$ 表示 R_I；或用其活性酯中的一种在有机碱如三乙胺或 N—乙基吗啉存在下，在有机溶剂如二乙基醚、二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行的，以得到下式化合物：



(VII)

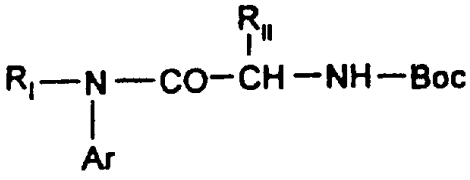
其中 R' 和 Ar 如上定义，在惰性有机溶剂如二乙基或二异丙基醚或四氢呋喃中，接着用碱金属氢化物如氢化铝锂还原它，以得到式(II)的化合物，

要么通过化合物(VI)和式(III)的预先已活化的 N—保护氨基酸的偶合，以得到下式的化合物：



(VIII)

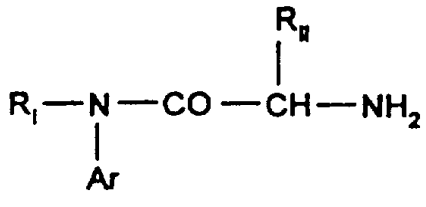
其中 R_{II} 和 Ar 如式(I)定义，用强碱产生阴离子后，接着 N—烷基化，以得到下式化合物：



(IV)

其中 R_I、R_{II} 和 Ar 如式(I)定义，然后在无水酸介质中处理该化合

物，以得到下式盐形式的化合物(*V*)：

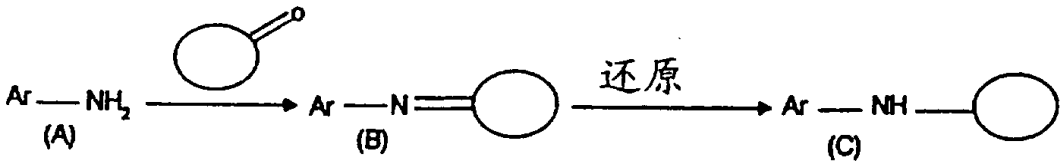


(V)

然后它和预先已活化的式 $R_{III}COOH$ 的酸酰化，以得到本发明的化合物(*I*)或其一种任意的盐。

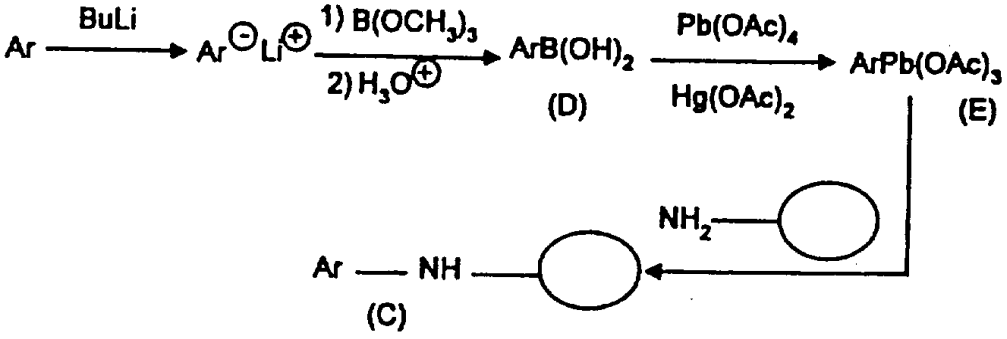
R_I 表示环烷基时，式(*II*)的苯胺是新颖的，可以分别按下述路线 3、4 或 5 中的之一进行制备。

路线3



苯胺(*A*)(其中 *Ar* 如式(*I*)定义)和环烷酮的偶合反应产生 *Schiff* 碱(*B*)，然后按通常条件还原，例如在乙醇中和硼氢化钠反应或者在回流下和甲酸反应。

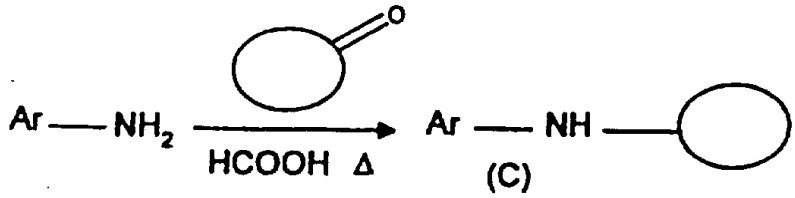
路线4



这个合成法是 *J. T. Pinkey* 等人，*J. Chem. Soc. Perkin Trans I*，1990，715 描述的制备化合物(*D*)和(*E*)的以及 *D. H. R. Barton*

等人，*Tet. Lett.*，1987，28(27)，3111 描述的适当的方法。

路线5



所用的氨基酸被常用于肽化学的偶合剂活化，例如，在外消旋氨基酸或没有不对称中心的氨基酸情况下在三乙胺存在用，用 BOP/NEt_3、$BOP-Cl/NEt_3$、$DCC/HOBT/NEt_3$ 或和 $ClCOOiBu$ 的混合酐活化；在氨基酸的 R 或 S 对映体的情况下在 $BOP/N-$乙基吗啉或 Boc_2O/吡啶存在下活化。

化合物(*VIII*)的阴离子用强碱产生，例如，在对质子有惰性的无水溶剂如四氢呋喃中的氢化钠或叔丁醇钾。

化合物(*V*)在无水酸介质中由 *N*—乙酰苯胺(*IV*)获得，无水酸介质例如二氯甲烷中的三氟乙酸、乙酸乙酯中的气态盐酸溶液。

然后，化合物(*V*)以例如盐酸盐或三氟乙酸盐形式分离。

根据本领域技术人员已知的方法，化合物(*I*)是通过肽偶合常规的方法在化合物（*V*）和已经预先以酰基卤的形式、以和例如 $ClCOOiBu$ 混合酐的形式 1 或以与 BOP/NEt_3、$BOP/N-$乙基吗啉、$BOP-Cl/NEt_3$、$DCC/HOBT/NEt_3$、Boc_2O/吡啶的活化酯的形式活化的酸 $R_{III}COOH$ 之间获得的。

按通常的方法制备式(*I*)化合物与有机或无机酸或碱的任意盐，即把酸或碱加入式(*I*)化合物的溶液中。

蒸发溶剂或添加非溶剂后，根据其溶解性分离盐。

其中 R_I、Ar 和 R_{II} 如式(*I*)定义的式(*V*)的化合物是新颖的，构

成本发明的主题之一。

根据另一方面，本发明另一主题是含有上述化合物(*I*)的药物组合物。

较普遍的是式(*I*)的化合物已形成关于*CCK*受体体外粘合研究的课题。

如下进行化合物对淀粉酶分泌起兴奋剂效果的研究。利用酶消化(胶原酶)已禁食18小时的大鼠胰腺得到胰腺泡。根据*Jensen*等人，*J. Biol. Chem.*，1982，257(10)，5554，在增加兴奋剂浓度条件下，于37℃培养等分试样(485*μl*)30分钟。离心15秒停止培养。根据*Ceska*等人，*Clin Chim. Acta.*，1969，26，437的技术(试剂*Phadebas*®：由*Pharmacia Diagnostic*出售的淀粉酶试剂)，在冰浴中贮存上清液，以测量淀粉酶量。待测试的化合物溶解在二甲亚砜中，然后溶解在培养缓冲液中。

式(*I*)的化合物作为*CCK—A*受体的兴奋剂，其EC_{50}值约为10^{-7}～$10^{-9}M$(和存在*CCK*下产生的最大作用相比的诱导50%的淀粉酶分泌的有效浓度)。

如下进行化合物对胆囊收缩起兴奋剂效果的研究。雌性白化病瑞士*CD*1小鼠(20—25g)禁食固体食物24小时。在实验那天，口服产品(于1%羧甲基纤维素或0.6%甲基纤维素溶液中的悬浮液中)或相应的赋形剂。服用本产品1小时后，颈脱位杀死小鼠，取出胆囊并称重。结果以体重的*mg/kg*表示(*Europ. J. Pharmacol.*，1993，232，13—19)。

式(*I*)的化合物完全收缩胆囊，如*CCK*本身，因此，它可作为*CCK—A*受体的兴奋剂。它们中的一些口服后ED_{50}值小于3*mg/kg*

(用 *CCK* 观测的诱导囊的体重减小 50%的有效剂量)。

以下进行化合物对胃排泻起兴奋剂效果的研究。对雌性白化病瑞士 *CD*1 小鼠(20—25g)禁食固体食物 18 小时。在试验那天,在服用木炭食物前(每只小鼠服用水中的 10%炭粉、5%阿拉伯胶和 1%羧甲基纤维素的 0.3*ml* 悬浮液),将本产品或相应的赋形剂腹膜内给药(在 1%羧甲基纤维素或 0.6%甲基纤维素溶液中的悬浮液中)30 分钟。5 分钟后颈脱位杀死小鼠,胃排泻定义为在幽门括约肌上的肠中存在炭 (*Europ. J. Pharmacol.*, 1993, 232, 13—19)。

式(*I*)的化合物完全阻塞胃排泻,如 *CCK* 本身,因此它可作为 *CCK* 受体的兴奋剂。它们中的一些在腹膜内具有小于 1*mg/kg* 的 ED_{50} 值(诱导 *CCK* 的 50%效果的有效剂量)。

以下进行本发明化合物对食物消耗起 *CCK* 兴奋剂作用的研究。试验前把雄性 *Sprague Dawley* (*Charles River*, 法国) 大鼠(200—240g)隔离 10 天,每天连续进行 18 小时禁食和 6 小时进食:食物可以喂 1000 小时～1600 小时,水可任意。在实验那天,将本产品或赋形剂在腹膜内给药(于 0.6%甲基纤维素溶液中的悬浮液中)。

处理(在 10 小时)30 分钟后,向笼子中放入已知量的食物:1 小时和 3 小时后测定食物消耗情况。

式(*I*)的化合物降低食物的摄取,因此它作为 *CCK—A* 受体的兴奋剂(*Gibbs J.* 等人, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1973, 84, 488—495)。

它们中的一些在口服剂量 3*mg/kg* 下有活性,相对于对照动物,此剂量降低了 30—40%的食物消耗。

因此，式(*I*)化合物作为*CCK—A*受体的兴奋剂用于制药，目的是战胜疾病，其治疗需要通过全部或部分的缩胆囊肽受体的兴奋作用的刺激，特别是制备治疗下面这些病的药：某些食物行为紊乱，肥胖，糖尿病，情绪、性和记忆行为的紊乱，精神病，尤其是精神分裂症，帕金森病，迟发性运动障碍和各种胃肠范围的紊乱。

式(*I*)化合物有很少的毒性，它们的毒性是和它们作为治疗上述紊乱和疾病的药相一致的。

对于哺乳动物(包括人类)的给药，式(*I*)化合物可形成药物组合物，用以治疗上述疾病。

上述式(*I*)化合物和它们的药物可接受的盐每天使用的剂量是，每公斤体重待治疗的哺乳动物用0.01—100*mg*，优选每天剂量是0.1—50*mg/kg*。

对于人类，根据治疗对象的年龄或治疗型式：预防或治疗，剂量变化优选是0.5—4,000*mg*/天，更优选是2.5—1,000*mg*。

在本发明的药物组合物中，活性要素一般配制为含0.5—1,000*mg*剂量单位，1—500*mg*是有益的，优选每个剂量单位含上述活性要素是2—200*mg*。

本发明的另一主题是药物组合物，其含有作为活性要素的上述化合物的一种。制备这些组合物，为的是能够通过消化或非肠道途径给药。

在本发明对于口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、透过皮肤、局部或直肠给药的药物组合物中，活性成分可以和常规药物赋形剂混合，以单位给药形式提供给动物和人。合适的单位给药形式包括口服形式，如片剂，凝胶囊、粉剂、颗粒、口服溶液或悬浮液，舌下和颊

给药形式，皮下、肌内、静脉内、鼻内或眼内给药形式和直肠给药形式。

当以片剂形式制备固体组合物时，主要活性成分和药物赋形剂混合，例如凝胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶或类似物。片剂可涂以蔗糖或其它合适的物质或可以这样处理，以便使它们有延长或推迟的活性，这样它们连续地释放预定量的活性要素。

凝胶囊制剂的制法是：活性成分和稀释剂混合，将所得的混合物倒入软的或硬的凝胶囊中。

糖浆剂或酏剂形式的制剂可包含加有甜味剂的活性成分，优选是不含热量的，作为防腐剂的对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯，以及提供口味和适当色素的试剂。

水可分散的颗粒或粉末可含有和分散剂或湿润剂或悬浮剂，如聚乙烯吡咯烷酮，以及甜味剂或口味调节剂混合的活性组分。

对于直肠给药，求助于用粘合剂制备的栓剂，粘合剂在直肠温度下溶化，例如可可脂或聚乙二醇。

对于非肠道、鼻内或眼内给药，利用水悬浮液、等渗盐水溶液或无菌的和可注射的溶液，它们含有药理学上可配伍的分散剂和/或湿润剂，例如丙二醇或丁二醇。

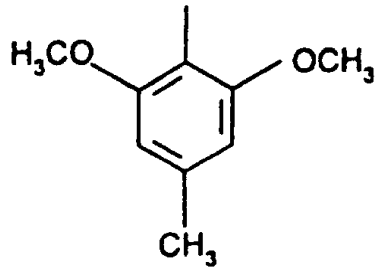
活性要素也可以以微胶囊的形式构成，其任意和一种或多种赋形剂或添加剂组成。

活性要素也可以以和环糊精络合的形式存在，例如α—，β—或γ—环糊精、2—羟基丙基—β—环糊精或甲基—β—环糊精。

以下描述的是实现本发明的实施例，以及一些式(*II*)、(*IV*)、(*V*)、(*VII*)和(*VIII*)的合成中间体的制法。所述熔点在毛细管中测

定。

制备 *I*：化合物 1—式(*II*)的中间体

(II) : Ar = 

; R_1 = 

4.2*g* 的 2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺溶解在 50*ml* 甲苯中，然后加入 2.45*g* 环己酮，回流加热反应混合物 18 小时。用 *Dean* 和 *Stark* 设备去除在反应混合物中形成的水。蒸发甲苯，不添加纯化剂在下列步骤中使用所得的油状 *N*—亚环己基—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺剩余物。

步骤 2

a)用甲酸还原亚烷基：

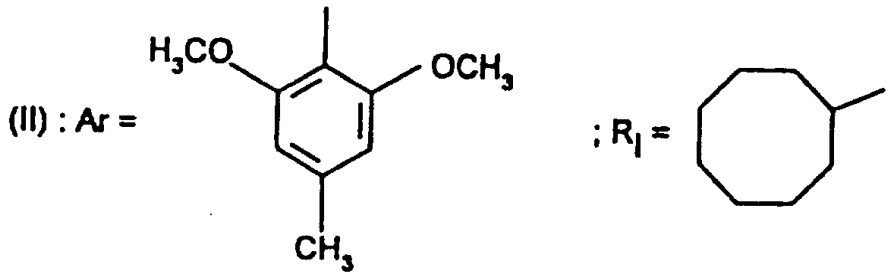
在惰性环境中，上述得到的亚烷基溶解到 50*ml* 甲苯中，往其中逐滴加入 1.15*g* 甲酸。于惰性氛围中回流加热反应混合物 4 小时。冷却后，反应混合物倒入到 100*ml* 2*N* 氢氧化钠水溶液中，然后用乙酸乙酯进行萃取。经无水硫酸钠干燥有机萃取物，蒸发至干。在硅胶柱上经快速色谱法纯化剩余的油，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2(*V*/*V*)，得到的油产率是 80%。通过添加二乙基醚中的 5*N* 氯化氢气体溶液把上述的油转化成盐酸盐，白色晶体，*M.P.* = 199℃(盐酸盐)。

b)用 $NaBH_4$ 还原亚烷基

在惰性环境中，步骤 1 中所得的亚烷基溶解在 50*ml* 乙醇中，

往其中少部分地加入 0.95g 硼氢化钠，此反应混合物在室温下静置 2 小时。20*ml* 丙酮加到反应混合物中，蒸发至干。剩余物溶解在水中，用二氯甲烷萃取水相。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，蒸发至干。油状剩余物在硅胶柱上进行色谱处理，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2(*V*/*V*)。所得的油转化成 *N*—环己基—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺盐酸盐，白色晶体；*M. P.* =199℃(盐酸盐)，产率 85%。

化合物 2—式(*II*)的中间体



步骤 1

在室温，向 450*ml* 二乙基醚中的 73g 3,5—二甲氧基甲苯溶液里逐滴加入在己烷中的 300*ml* 丁基锂溶液(1.6*M*)。在惰性环境中，回流加热反应混合物 3 小时，然后把反应混合物冷却到—60℃，经 60 分钟逐滴加入 99.7g 的硼酸甲酯。反应混合物在—60℃下静置 3 小时，再静置回到室温。在室温下搅拌反应混合物 16 小时，然后把 6*N* 盐酸加到反应混合物中(*PH*=1)，静置反应混合物，经沉降分离。回收有机相，用二乙基醚萃取水相。混合的有机相经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂剩下黄色油，其冷却到 0℃结晶。干燥后，回收白色晶体 2,6—二甲氧基—4—甲基苯基硼酸，*M. P.* =108℃，产率 80%。

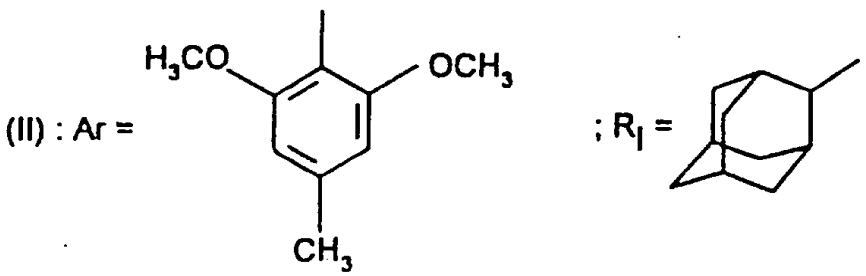
45.4g 四乙酸铅和 3.2g 乙酸汞悬浮在 150*ml* 无水氯仿中，在

氩环境中加热混合物到 40℃。在 40℃，往反应混合物中逐滴加入 100*ml* 氯仿中的 20g2,6—二甲氧基—4—甲基苯基硼酸(如上制备)溶液。在充分搅拌的同时，于 40℃静置反应混合物 75 分钟，然后静置回到室温。在室温下搅拌反应混合物 18 小时，接着用 800*ml* 二氯甲烷稀释。溶液经硅藻土床过滤，然后蒸发溶剂至干燥，以得到黄色晶体三乙酸 2，6—二甲氧基—4—甲基苯基铅，*M. P.* = 172℃，产率 90%。

步骤 2

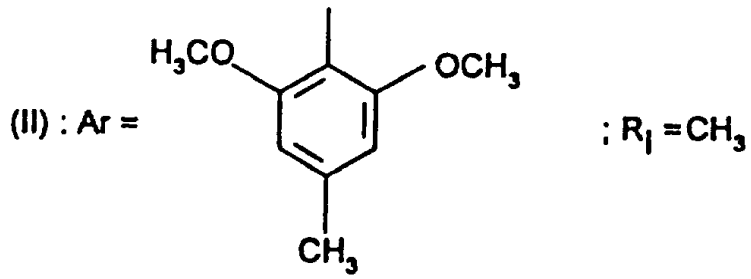
10.56g 环辛胺溶解在 500*ml* 无水二氯甲烷中，向其中加入 1.5g 乙酸铜。在惰性环境下，往反应混合物中逐滴加入于 250*ml* 无水二氯甲烷中的 44.2g 三乙酸 2,6—二甲氧基—4—甲基苯基铅(如上制备)的溶液。在室温下静置反应混合物 18 小时，然后经硅藻土床过滤不均匀的混合物，滤液浓缩至 450*ml*。水洗有机相(3 次)。用 3×300*m* 1*N* 盐酸萃取有机相。酸性水相用 2*N* 氢氧化钠水溶液(*PH*=11)碱化。用二氯甲烷萃取碱性水相，有机萃取物经无水硫酸钠干燥。蒸发留下油，它在硅胶柱上用快速色谱法纯化，洗脱液是：二氯甲烷/甲醇：99/1(*V*/*V*)，得到油状的 *N*—环辛基—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺，产率 52%。

化合物 3—式(*II*)的中间体



在惰性环境中，2.1g 2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺溶解在10*ml* 甲苯中，然后往此溶液中加入 0.5*ml* 甲酸，加热混合物至缓慢回流，在此温度下，逐滴加入溶解在 10*ml* 甲苯中的 0.93g 2—金刚酮。回流加热反应混合物 48 小时，然后蒸发至干，残余物溶解在30*ml* 的 2*N* 盐酸中。过滤并清除不溶的白色晶体。用二氯甲烷萃取酸性滤液。用 5%碳酸氢钠水溶液而后用水清洗有机萃取物，然后，有机相经无水硫酸钠干燥。蒸发留下无色残余物，在硅胶柱上经快速色谱纯化，洗脱液：甲苯/乙酸乙酯 7/3(*V*/*V*)，以得到 *N*—(2—金刚烷基)—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺，*M*. *P*. =100℃，产率52%。

化合物 4—式(*II*)的中间体



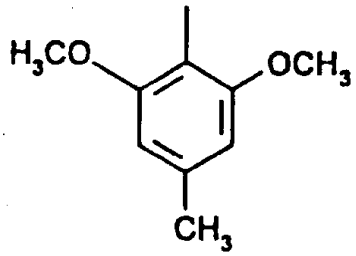
步骤 1

3.4g 2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺溶解在 40*ml* 甲苯中。1.03g 甲酸加到此溶液中，在惰性环境中回流加热反应混合物 24 小时。蒸发至干，残余物溶解在 40*ml* 的 2 *N* 盐酸中，然后在室温下进行搅拌 30 分钟，过滤沉淀物并干燥。得到 3.6g 白色晶体 *N*—甲酰—2,6— 二甲氧基—4—甲基苯胺，*M*. *P*. =132℃，产率：90%。

步骤 2 6g *N*—甲酰—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺悬浮在

100*ml* 四氢呋喃中，在惰性环境中，逐滴加入 33*ml* 四氢呋喃中的 1*M* 氢化铝锂溶液。反应混合物变得均匀。在室温下静置反应混合物 2 小时，冷却到 0℃后，向反应混合物中依次逐滴加入 1*ml* 水、1*ml* 15%氢氧化钠水溶液、3*ml* 水。用 100*ml* 乙酸乙酯稀释全部混合物，过滤沉淀物。蒸干滤液剩下油状残留物，在硅胶柱上通过快速色谱纯化，洗脱液：甲苯/乙酸乙酯 8/2(*V*/*V*)，得到油状的 *N*—甲基—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺，产率：85%。

制备 *II* 化合物 5—式(*VII*)的中间体

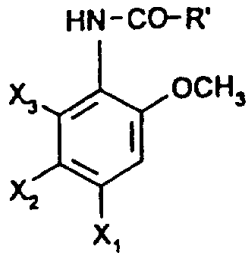
(VII)：Ar = 

；$-COR' = -COCH_2CH(CH_3)_2$

在惰性环境中，于 0℃，8.2g 2,6—二甲氧基—4— 甲基苯胺溶解在 100*ml* 二乙基醚中，在维持 0℃下，5.96g 三乙胺加入到反应混合物中，然后逐滴加入 6.51g 异戊酰氯。在室温下静置混合物 30 分钟，然后倒入 250*ml* 水中。经醚相沉降分离后，用乙酸乙酯萃取水相。混合有机相，水洗，然后经无水硫酸钠干燥，并蒸发至干。得到的白色晶体 *N*—(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)异戊酰胺用二异丙基醚清洗；*M.P.* =139℃，产率：92%。

按照制备 *II* 进行制备，制得下述表 *A* 中的中间体化合物 6—25。

表 A: 式(VII)的中间体



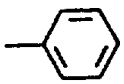
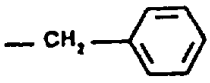
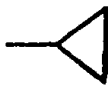
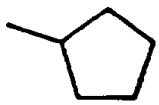
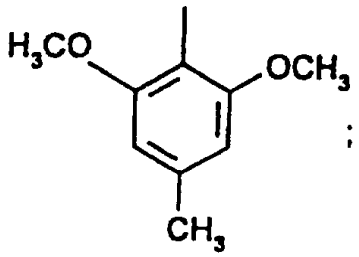
化合物	R'	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
6	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	OCH_3	H	72
7	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	OCH_3	H	101
8	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	CH_3	Cl	138
9	$-(CH_2)_3CH_3$	Cl	CH_3	H	90
10	$-(CH_2)_3CH_3$	Cl	OCH_3	H	113
11	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	Cl	H	80
12	$-(CH_2)_5CH_3$	CH_3	H	OCH_3	94
13	$-CH_2-CH(CH_3)_2$	OCH_3	H	OCH_3	142
14		CH_3	H	OCH_3	210
15	$-(CH_2)_2OCH_3$	CH_3	H	OCH_3	116
16		CH_3	H	OCH_3	110
17		CH_3	H	OCH_3	126
18	$-(CH_2)_3CH_3$	(VII): Ar = 1-萘基			113

表 A: 续

化合物	R′	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
19	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	CH_3	H	91
20	$-(CH_2)_3CH_3$	OCH_3	H	OCH_3	125
21	$-(CH_2)_2CH_3$	CH_3	H	OCH_3	123
22		CH_3	H	OCH_3	180
23	CH_3	CH_3	H	OCH_3	156
24		CH_3	H	OCH_3	178
25	H	CH_3	H	OCH_3	132

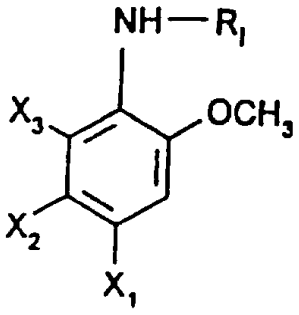
制备 *III* 化合物 26—式(*II*)的中间体

(II)： Ar =  ； R_1 = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$

上述制备的 8.5g *N*—酰苯胺(化合物 5)溶解在 160*ml* 干的四氢呋喃中，冷却到 0℃。逐滴加入 34*ml* 1*M* 四氢呋喃中的氢化铝锂溶液，然后静置反应混合物回到室温，回流加热 2 小时 30 分。静置回到室温，再冷却到 0℃。在 0℃下，往反应混合物中依次加入 2.5*ml* 冰冷水、7*ml* 6*N* 氢氧化钠水溶液和 2.5*ml* 水。经过滤分离不溶的物质，在瓷漏斗上用乙酸乙酯清洗。用盐水清洗滤液，经无水硫酸钠干燥，并真空蒸发。回收黄色油，其在硅胶柱上经快速色谱法纯化，洗脱液：二氯甲烷/二乙基醚 98/2(*V*/*V*)，以得到油状的 *N*—异戊基—2,6— 二甲氧基—4—甲基苯胺，产率：89%。

按照制备 *I* 和 *III* 的制法，制得下述表 *B* 中的中间体 27—45。

表 B: 式(II)的中间体



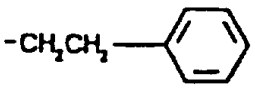
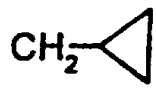
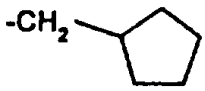
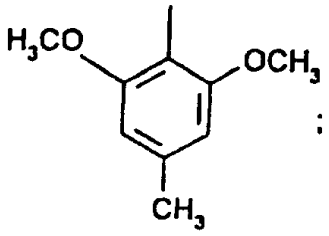
化合物	R_I	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C 盐
27	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	H	OCH_3	217, HCl
28	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	OCH_3	H	油
29	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	OCH_3	H	38
30	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	CH_3	Cl	油
31	$-(CH_2)_4CH_3$	Cl	CH_3	H	油
32	$-(CH_2)_4CH_3$	Cl	OCH_3	H	40
33	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3	Cl	H	64
34	$-(CH_2)_6-CH_3$	CH_3	H	OCH_3	油
35	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	OCH_3	H	OCH_3	180, HCl
36		CH_3	H	OCH_3	油
37	$-(CH_2)_3OCH_3$	CH_3	H	OCH_3	油
38		CH_3	H	OCH_3	油
39	$-(CH_2)_4CH_3$	(II): Ar = 1-萘基			油

表 B:续 1

化合物	R_I	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C 盐
40	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	CH_3	H	油
41	$-(CH_2)_4CH_3$	OCH_3	H	OCH_3	油
42	$-(CH_2)_3CH_3$	CH_3	H	OCH_3	油
43		CH_3	H	OCH_3	油
44		CH_3	H	OCH_3	油
45	CH_3	CH_3	H	OCH_3	油

制备 *IV* 化合物 46—式(*IV*)的中间体

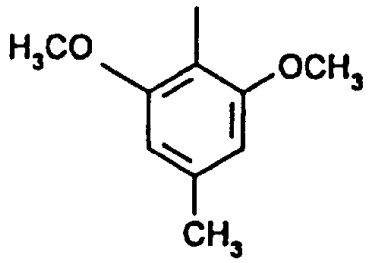
(IV) : Ar =  ; R_I = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$;

R_{II} = H

用非手性氨基酸合成。

上述制备的 5.5g 苯胺(化合物 26)溶解在 60*ml* 二甲基甲酰胺中。10.8g *BOP*、4.26g *N*—*Boc*—甘氨酸、4.69g 三乙胺(逐滴)依次地加到反应混合物中,在室温、惰性环境中静置反应混合物 20 小时。把反应混合物倒入 200*ml* 冷却水中,用乙酸乙酯萃取水相。水洗有机相,经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到白色晶体;其在硅胶柱上经快速色谱法纯化,洗脱液:二氯甲烷/二乙基醚 95/5(*V*/*V*),以得到白色晶体 *N*—叔 丁氧基羰基—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)(异戊基)氨基甲酰基〕甲胺;*M*. *P*. =132℃;产率:91%。

制备 *V* 化合物 47 -式(*VIII*)的中间体

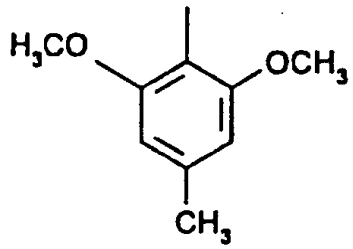
(VIII) : Ar =  ; R_{II} = H .

用非手性氨基酸合成。

将 6.6g *N*—*Boc*—甘氨酸和 15.6g *BOP* 依次加到 100*ml* 二甲

基甲酰胺中，然后，在0℃下，逐滴加入14*ml*三乙胺。混合物在0℃静置20分钟，而后分批加入6.7*g* 2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺盐酸盐。反应混合物在室温下静置15小时。将400*ml*乙酸乙酯加到反应混合物中，有机相依次用3×200*ml*水、1*N*氢氧化钠水溶液和水清洗。经无水硫酸钠干燥有机相。蒸发溶剂得到半晶状剩余物，其在二异丙基醚中固化，得到白色晶体*N*—叔丁氧基羰基—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲胺；*M. P.* =146℃；产率：96%。

制备*VI*化合物48—式(*IV*)的中间体

(IV)：Ar = 

；R_{II} = —$CH_2CO_2CH_2C_6H_5$ ；

R_I = —$(CH_2)_4$—CH_3，*R*对映体

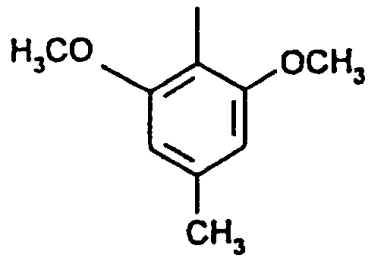
用手性氨基酸合成。

3.2*g N*—戊基—2,6—二甲氧基—4—甲基苯胺(化合物27)(*II*)溶解在50*ml*二甲基甲酰胺中，在0℃，依次加入5*g N*—*Boc*—天冬氨酸*β*—*O*—苄基酯、7.2*g BOP*，然后逐滴加入1.6*g N*—乙基吗啉，反应混合物在室温下静置19小时。然后加入200*ml*乙酸乙酯，有机相依次用2×200*ml*水、100*ml* 0.1*N*氢氧化钠水溶液、100*ml* 0.1*N*盐酸水溶液、和两次200*ml*水清洗。

有机相经无水硫酸钠干燥，并蒸干。所得的橙色油在硅石床上经过滤纯化，洗脱液：二氯甲烷，以得到油状3—(*N*—叔丁氧基羰

基)氨基—3—{(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基}丙酸苄酯，产率:98%。

制备 *VII* 化合物 49—式(*IV*)的中间体

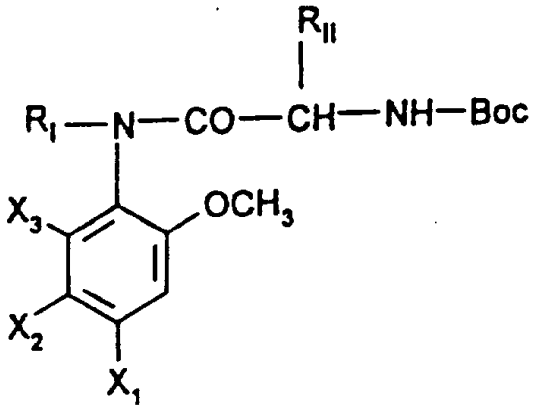
(IV) : Ar =  ; $R_I = -CH_2C_6H_5$;

$R_{II}=H$

将 3.99 *N*—叔丁氧基羰基—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲胺(化合物 47)溶解在 50*ml* 二甲基甲酰胺中，在 0℃，分批以油中 60%悬浮液加入 0.5g 氢化钠。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟，然后向反应混合物中逐滴加入在 30*ml* 二甲基甲酰胺中的 2.16g 苄基溴溶液。在室温下静置反应混合物 2 小时，然后加入 300*ml* 乙酸乙酯。水洗有机相，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂留下半晶状剩余物，其在二异丙基醚中固化，以得到白色晶体状 *N*—叔丁氧基羰基—〔苄基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲胺，*M. P.* =163℃；产率:85%。

按照制备 *IV*、*VI* 和 *VII* 的制法，制得下述表 *C* 的中间体化合物 50—99。

表 C: 式(IV)的中间体



化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
50	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	124
51	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	CH_3	Cl	油
52	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	OCH_3	H	174
53	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	CH_3	H	油
54	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	OCH_3	H	84
55	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	OCH_3	H	122
56	$-(CH_2)_4CH_3$	$CH_2CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	油
57	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_2CONH_2 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
58	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_2 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
59	$-(CH_2)_6CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	108
60	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	135
61	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	H	OCH_3	油

表 C:续 1

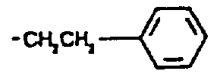
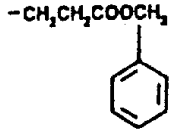
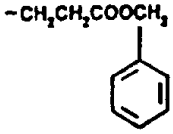
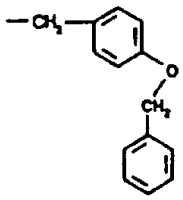
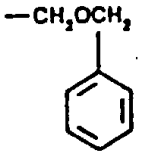
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
62		H	CH_3	H	OCH_3	191
63		H	CH_3	H	OCH_3	170
64	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	油
65	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
66	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
67	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	159

表 C:续 2

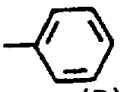
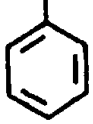
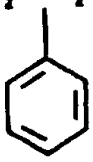
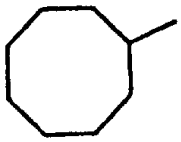
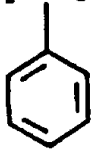
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
68	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2COOCH_3$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油
69	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2-$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油
70	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Ar = 1-萘基			油
71		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	油
72	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2-$  (R)	OCH_3	CH_3	Cl	油
73	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2-$  (R)	OCH_3	CH_3	H	油
74		$-CH_2OCH_2-$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油
75	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2-$  (R)	CH_3	Cl	H	油

表 C:续 3

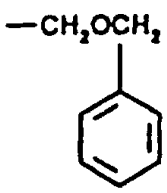
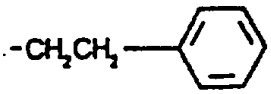
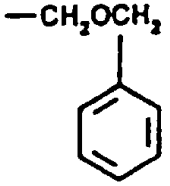
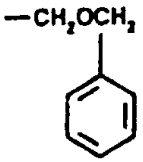
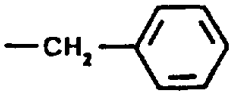
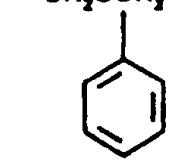
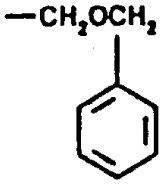
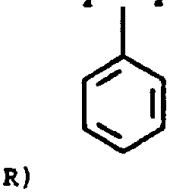
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.: °C
76		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
77		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
78	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	油
79		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
80	$-(CH_2)_3CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
81	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	H	OCH_3	油

表 C:续 4

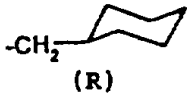
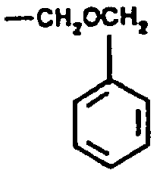
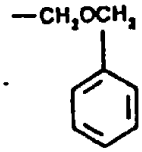
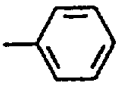
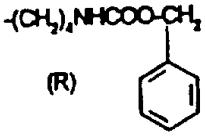
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.: °C
82		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
83		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
84	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3 (S)	CH_3	H	OCH_3	油
85	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
86	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	油
87	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R, S)	CH_3	H	OCH_3	油
88	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH(CH_3)_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	油
89	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油

表 C:续 5

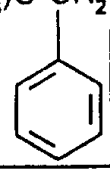
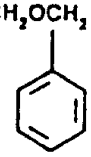
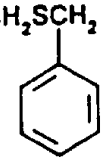
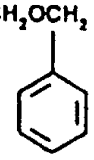
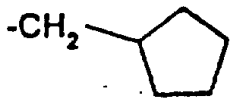
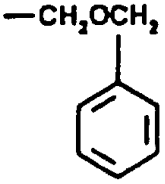
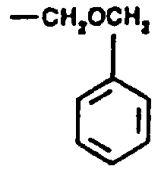
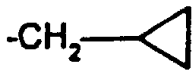
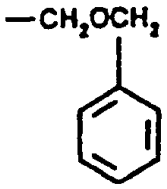
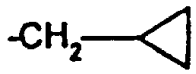
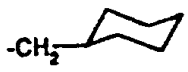
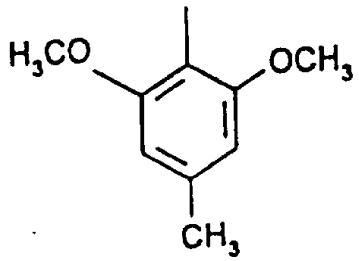
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C
90	$-(CH_2)_4CH_3$	$-^*CH(CH_3)O-CH_2$ (S) (R) 	CH_3	H	OCH_3	油
91	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	Cl	OCH_3	H	油
92	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2SCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油
93	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油
94		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
95	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油

表 C:续 6

化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.: °C
96		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
97	$-CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
98		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油
99		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油

制备 *VIII* 化合物 100—式(*V*)的中间体

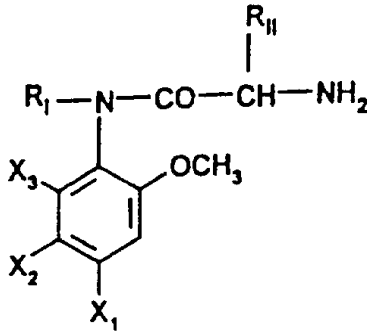
(V) : Ar =  ; R_I = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$;

R_{II}=*H*

将根据制备 *IV* 制得的上述的 7.8g *N*—*BOC*—取代的 *N*—酰苯胺(*IV*)(化合物 46)溶解在 80*ml* 乙酸乙酯中，冷却到 0℃。将乙酸乙酯中的 50*ml* 气态盐酸的饱和溶液加到反应混合物中，然后静置 2 小时回到室温。蒸干乙酸乙酯，将半晶状剩余物溶解在二乙基醚中。过滤所得的白色晶体，用二乙基醚清洗，以得到白色晶体〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)(异戊基)氨基甲酰基〕甲胺盐酸盐；*M. P.* =214℃；产率：96%。

按照制备 *VIII* 的制法，制得下述表 *D* 的中间体化合物 101—151。

表 D:式(V)的中间体



化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.P.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
101	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	192
102	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	CH_3	Cl	油
103	$-(CH_2)_4CH_3$	H	OCH_3	OCH_3	H	油
104	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	CH_3	H	油
105	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Cl	OCH_3	H	油
106	$-(CH_2)_4CH_3$	H	CH_3	OCH_3	H	161
107	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	212 ND(1)
108	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CONH_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	170 ND
109	$-(CH_2)_4CH_3$	CH_3 (R)	CH_3	H	OCH_3	oil ND
110	$-(CH_2)_6CH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	169

(1): ND:$[\alpha]_D^{20}$ 不确定

表 D: 续 1

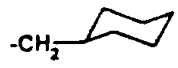
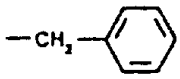
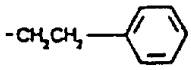
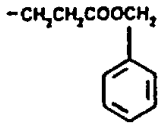
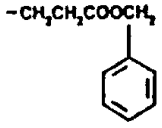
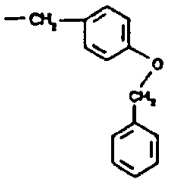
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (C=;溶剂)
111	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	H	OCH_3	196
112	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	H	OCH_3	120 HCl
113		H	CH_3	H	OCH_3	207
114		H	CH_3	H	OCH_3	190
115		H	CH_3	H	OCH_3	215
116	$-(CH_2)_4CH_3$	 (S)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
17	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
118	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	90 ND

表 D: 续 2

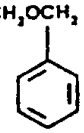
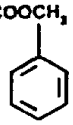
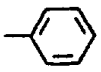
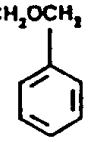
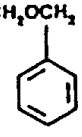
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
119	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
120	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2COOCH_3$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
121	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
122	$-(CH_2)_4CH_3$	H	Ar = 1-萘基			85
123		$-CH_3$ (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
124	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	Cl	油 -112.0 (1; CH_3OH)
125	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	CH_3	H	油 -3.7 (0.8; CH_3OH)

表 D: 续 3

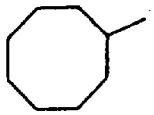
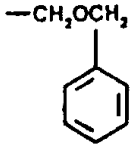
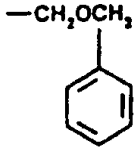
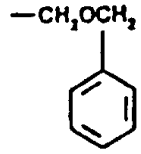
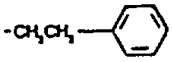
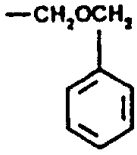
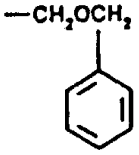
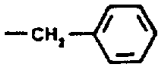
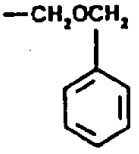
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
126		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
127	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	油 ND
128		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -3.0 (1; CH_3OH)
129		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -25.7 (1.4; CH_3OH)
130	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	油 +81.0 (1.65; CH_3OH)
131		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND

表 D: 续 4

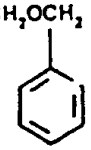
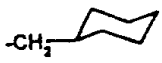
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
132	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
133	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	H	OCH_3	油 -22.1 (1; CH_3OH)
134		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -10.9 (1.15; CH_3OH)
135		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 +16.0 (0.65; CH_3OH)
136	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$ (S)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
137	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -33.0 (1.17; CH_3OH)

表 D: 续 5

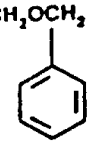
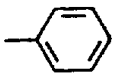
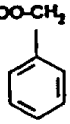
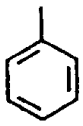
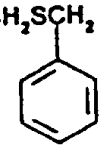
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
138	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (S)	CH_3	H	OCH_3	油 -174.0 (1.07; CH_3OH)
139	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R, S)	CH_3	H	OCH_3	油
140	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH(CH_3)_2$ (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -28.0 (1; CH_3OH)
141	$-(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_4NHCOO-CH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -32.0 (1: CH_2Cl_2)
142	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH(CH_3)O-CH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
143	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2SCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -21.2 (1; CH_3OH)

表 D: 续 6

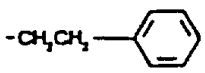
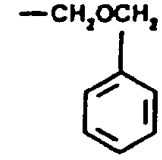
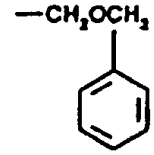
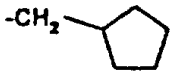
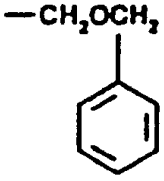
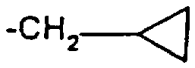
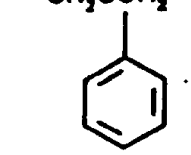
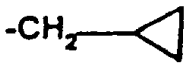
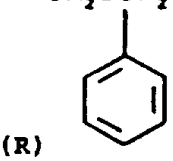
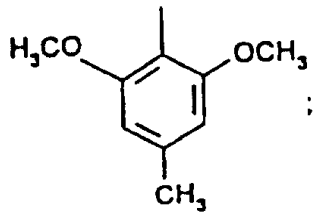
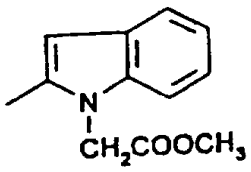
化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
144	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 ND
145		 (R)	CH_3	H	OCH_3	148°C 盐酸盐 -21.7 (1.05; CH_3OH)
146	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	OCH_3	H	油 -5.4 (1.45; CH_3OH)
147	$-(CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -25.0 (1.15; CH_3OH)
148		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -47.9 (1; CH_3OH)

表 D: 续 7

化合物编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
149		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -17.9 (1; CH_3OH)
150	CH_3	 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -13.5 (1; CH_3OH)
151		 (R)	CH_3	H	OCH_3	油 -30.8 (1; CH_3OH)

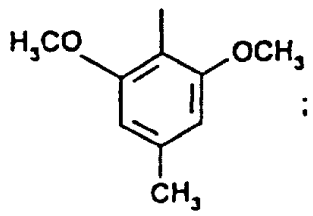
实施例 1 *SR* 120683

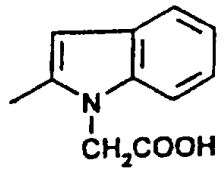
(I) : Ar =  ; R_I = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$; R_{II} = H ;

R_{III} = 

将 0.8g〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)(异戊基)氨基甲酰基〕甲胺盐酸盐(化合物 100)溶解在 10*ml* 二甲基酰胺中，在室温下，往反应混合物中依次加入 0.58g 1—(甲氧基羰基甲基)—2—吲哚甲酸、1.12g ***BOP***；然后是逐滴加 0.75g 三乙胺。反应混合物在室温下静置 20 小时，而后倒入冷水中，用乙酸乙酯萃取水相。水洗有机萃取物，然后经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到黄色油，在硅胶柱上经快速色谱法纯化，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2(*V*/*V*)，以获得白色晶体{2—〔〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)(异戊基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}乙酸甲酯；*M. P.* =141℃；产率：91%。

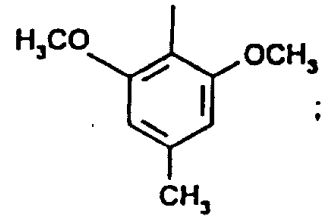
实施例 2 *SR* 120696

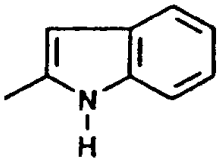
(I) : Ar =  ; R_I = —$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$; R_{II} = H ;

R_{III} = 

将按实施例 1 制备的 0.6g 酯悬浮在 20*ml* 甲醇中，1.8*ml* 1*N* 氢氧化钠水溶液加到反应混合物中。添加 6*ml* 二甲基甲酰胺，以均化反应混合物，然后反应混合物在室温下静置 2 小时。蒸发甲醇，残余物倒入冷水中。用 1*N* 盐酸水溶液酸化水相，用二氯甲烷萃取。水洗有机萃取物，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂得到白色晶体{2—〔〔(2,6— 二甲氧基—4—甲基苯基)(异戊基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1— 吲哚基}乙酸，它用二异丙基醚清洗，*M. P.* = 208℃；产率：96%。

实施例 3 *SR* 120733

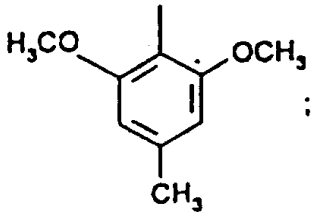
(I)：Ar =  ； R_I = —$(CH_2)_4CH_3$ ： R_{II} = —CH_3 ；

R_{III} =  ： R对映体

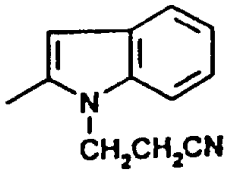
将 0.6g(*R*)—2—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕乙胺盐酸盐(化合物 109)悬浮在 10*ml* 二甲基甲酰胺中。在 0℃，加入 0.286g 1*H*—吲哚—2—甲酸、0.808g *BOP* 和逐滴加 0.6g *N*—乙基吗啉，在室温下静置反应混合物 18 小时。将反应混合物倒入冷水中，用乙酸乙酯萃取水相。水洗有机萃取物，经无水

硫酸钠干燥。蒸发溶剂剩下棕色晶状残余物，其在硅胶柱上经色谱法纯化，洗脱液：二氯甲烷/乙醇 99/1(*V*/*V*)，以得到白色晶体(*R*)—*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕乙基}—1*H*—吲哚—2—甲酰胺；*M. P.* =193℃；产率：84%，$[\alpha]_D^{20}$ = —78°(*C*=1，CH_2Cl_2)。

实施例 4 *SR*121102

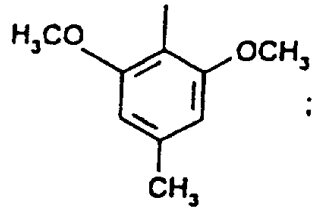
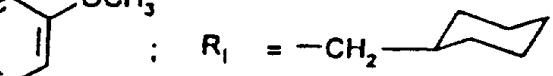
(I)：Ar = 

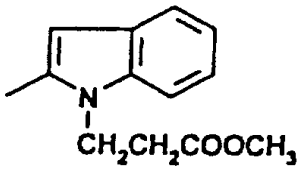
；R_I = —CH_2；R_{II} = H

R_{III} = 

将 1.5g〔(环己基甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲胺盐酸盐(化合物 113)溶解在 10*ml* 二甲基甲酰胺中，然后依次加入 0.918g 1—(2—氰乙基)—2—吲哚甲酸、1.95g *BOP* 和逐滴加 1.28 g 三乙胺。反应混合物在室温下静置 3 小时，然后倒入冷水中，用乙酸乙酯萃取水相。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，蒸干。剩余物在硅胶柱上经快速色谱法纯化，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2(*V*/*V*)以得到糊状泡沫 3—{2—〔〔(环己基甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}丙腈，产率：91%。

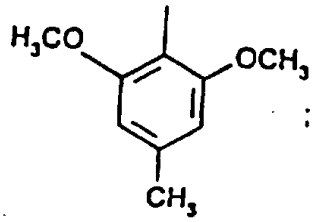
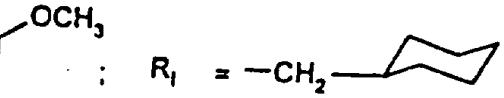
实施例 5 *SR*120767

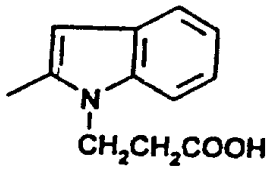
(I)：Ar = ；R_I = ；R_{II} = H

R_{III} = 

40*ml* 甲醇用气态盐酸在 0℃下(30 分钟)饱和。将按实施例 4 制备的预先溶解在 10*ml* 甲醇中，再冷却到—10℃的 1.9g 腈，逐滴加入其中。反应混合物在—5℃下静置 18 小时。进行脱气，然后蒸发甲醇至干。将残余物溶解在水和甲醇的混合物中，反应混合物在室温下静置 3 小时。进行蒸发干燥，残余物溶解在水中。用乙酸乙酯萃取水相。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，并在真空下蒸干。在硅胶柱上经色谱法纯化油状残余物，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2 (*V*/*V*)，以得到白色晶体 3—{2—〔〔(环己基甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}丙酸甲酯；*M. P.* =68℃；产率：92%。

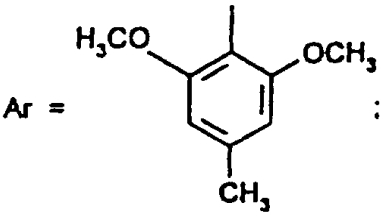
实施例 6 *SR* 120782

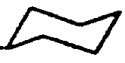
(I)：Ar = ；R_I = ；R_{II} = H

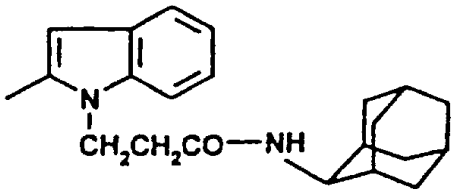
R_{III} = 

1.2g 按上述实施例 5 方法制得的酯溶解在 15*ml* 甲醇中，加入 3.4*ml* 1*N* 氢氧化锂溶液。反应混合物在室温下静置 18 小时，然后蒸发甲醇，将残余物溶解在水中。用乙酸乙酯萃取水相。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，蒸发至干。由戊烷结晶无色油，以得到白色晶体 3—{2—〔〔(环己基甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}丙酸；*M.P.* =110℃；产率：98%。

实施例 7 *SR* 120791

(I)：Ar = 

；R_I = —CH_2— ：R_{II} = H ；

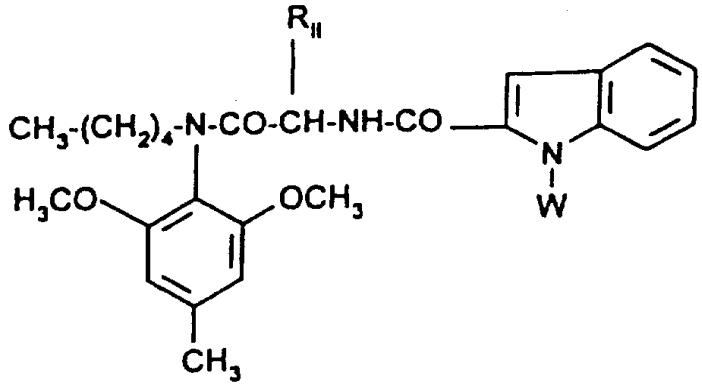
R_{III} = 

0.6g 按实施例 6 制备的酸溶解在 10*ml* 二甲基甲酰胺中，然后，向反应混合物中加入 0.173g 2—金刚胺、0.505g *BOP* 和逐滴加 0.227g 三乙胺。在室温下静置反应混合物 18 小时，然后倒入冷水中，用乙酸乙酯萃取水相。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，蒸发至干。所得的残余物在硅胶柱上经色谱法纯化，洗脱液：二氯甲烷/甲醇 99/1(*V*/*V*)。

获得白色晶体 *N*—(2—金刚烷基)—3—〔2—{〔(环己基甲基)(2,6— 二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}—1—吲哚基〕丙酰胺；*M.P.* =96℃；产率：88%。

按照实施例1—7的制法并用适当的起始产物，制备下述表*I*—*VII*的实施例8—184。

表 I



实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
8 120539	H	H	180	-
9 120540	H	$-CH_2COOCH_3$	130	-
10 120553	H	$-CH_2COOH$	188	-
11 120820	H	$-CH_2CH_2COOH$	76	-
12 120734	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	73	ND

表 I: 续 1

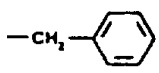
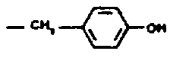
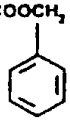
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
13 120739	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOH$	98	-99.6 (1; CH_3OH)
14 120764	$-CH_2OH$ (R)	H	124	-48.4 (1; CH_2Cl_2)
15 120761	$-CH_2COOH$ (R)	H	205	-76.8 (1; $CHCl_3$)
16 120605	$-CH_2CH_2$ COOH (R)	H	110	-84.6 (0.9; DMF)
17 120561	$-CH_2CH_2$ COOH (S)	H	110	+67.6 (0.9; DMF)
18 120779	 (R)	H	252	-12.7 (1.05; CH_2Cl_2)
19 120737	 (R)	H	204	-8.8 (0.99; DMF)
20 120543	$-CH_2CH_2COOCH_3$  (S)	H	124	+57.0 (1; DMF)

表 I：续 2

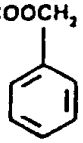
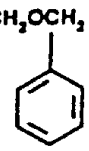
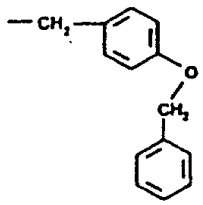
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
21 120601	$-CH_2CH_2COOCH_2$  (R)	H	128	-56.2 (1; DMF)
22 120744	$-CH_2OCH_2$  (R)	H	179	-62.2 (1; CH_2Cl_2)
23 120781	$-CH_2CONH_2$ (R)	H	206	不溶
24 120785	$-CH_2CH_2C(=O)NH_2$ (R)	H	135	-99.8 (1.04; CH_2Cl_2
25 120730	 (R)	H	193	ND
26 120810	$-CH_2OH$ (R)	$-CH_2COOH$	192	-36.6 (1; CH_3OH)
27 120772	$-CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOH$	115	-85.0 (1; $CHCl_3$)

表 I: 续 3

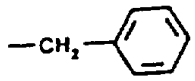
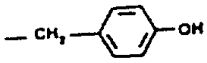
实施例编号	R_{II}和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
28 120606	$-CH_2CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOH$	100	-67.7 (0.9; DMF)
29 120565	$-CH_2CH_2COOH$ (S)	$-CH_2COOH$	128	+73.3 (0.9; DMF)
30 120763	 (R)	$-CH_2COOH$	115	-25.6 (1.02; CH_3OH)
31 120740	 (R)	$-CH_2COOH$	238	-8.3 (1.02; DMF)
32 120770	$-CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOH$	150	-62.7 (1; CH_3OH)
33 120786	$-CH_2CH_2C-ONH_2$ (R)	$-CH_2COOH$	150	-106.4 (1.17; CH_2Cl_2)
34 120745	$-CH_2OH$ (R)	$-CH_2COOC-H_3$	87	-62.2 (1; CH_3OH)
35 120760	$-CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COO-CH_3$	104	-81.0 (0.99; $CHCl_3$)

表 I: 续 4

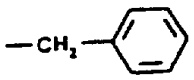
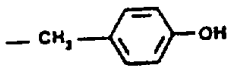
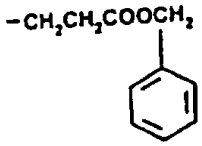
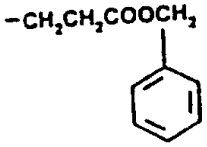
实施例编号	R_{II}和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
36 120604	$-CH_2CH_2COOH$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	80	-62.4 (0.9; DMF)
37 120748	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	162	-21.8 (CH_3OH)
38 120736	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	120	-10.6 (0.98; DMF)
39 120600	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	50	-47.3 (0.9; DMF)
40 120552	 (S)	$-CH_2COOCH_3$	48	+47.0 (0.9; DMF)
41 120769	$-CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	213	-115.2 (1; CH_2Cl_2)
42 120784	$-CH_2CH_2CONH_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	152	-80.8 (1.02; CH_2Cl_2)

表 I: 续 5

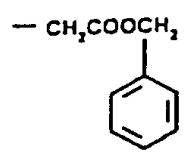
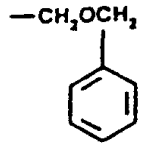
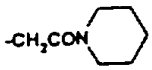
实施例编号	R_{II}和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
43 120750	 (R)		66	-51.8 (1; $CHCl_3$)
44 120787A	 (R)	$-CH_2COONa$	154	-35.8 (0.92; CH_3OH)
45 121223	$-CH_3$ (S)	$-CH_2COOCH_3$	72	+101.5 (1; CH_3OH)
46 121230	$-CH_3$ (S)	$-CH_2COOH$	94	+100.8 (1; CH_3OH)
47 121231	$-CH_3$ (S)	H	195	+86.3 (1; CH_2Cl_2)
48 121260	$-CH_3$ (R)		86	-81.5 (0.998; CH_3OH)

表 I: 续 6

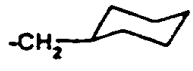
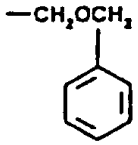
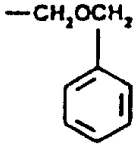
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
49 121262	 (R)	H	242	-29.7 (0.96; CH_2Cl_2)
50 121263	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	90	-62.2 (1.1; CH_2Cl_2))
51 121264A	 (R)	$-CH_2COONa$	220	-40.2 (0.96; CH_2Cl_2)
52 121265	 (S)	$-CH_2COOCH_3$	60	+47.2 (0.94; CH_3OH)
53 121266	 (S)	H	176	+47.8 (0.93; CH_2Cl_2
54 121279	$-CH_3$ (R)	$-CH_2CH_2$ COOH	67	-102.9 (0.998; CH_3OH)
55 121280	$-CH_3$ (R)	$-CH_3$	67	-114.0 (1; CH_3OH)

表 I: 续 7

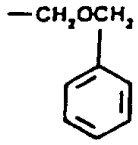
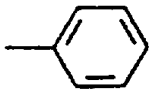
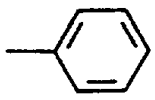
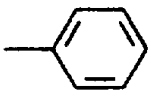
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
56 121287A	 (S)	$-CH_2COOLi$	158	+40.0 (1; CH_3OH)
57 121291	$-CH_3$ (R)	$-CH_2CH_2OH$	66	-108.9 (1; CH_3OH)
58 121305	$-CH_3$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	60	-46.5 (1.1; CH_3OH)
59 121316	 外消旋	$-CH_2COOCH_3$	75	-
60 121320	 外消旋	H	229	-
61 121323	 外消旋	$-CH_2COOH$	186	-

表 I: 续 8

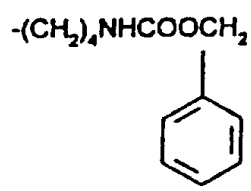
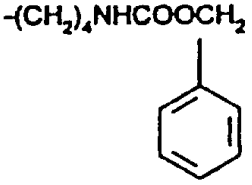
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
62 121324	$-CH_3$ (R)	$-C_2H_5$	48	-116.2 (1.005; CH_3OH)
63 121347	$-CH(CH_3)_2$ (R)	H	231	-148.1 (1; DMF)
64 121348	$-CH(CH_3)_2$ (R)	$-CH_2COOCH_3$	76	-102.5 (1; CH_3OH)
65 121354	$-CH(CH_3)_2$ (R)	$-CH_2COOH$	192	- 113.4 (1; CH_3OH)
66 121366	 (R)	$-CH_2COOCH_3$	68	-44.0 (1; CH_3OH)
67 121367	 (R)	H	95	-63.3 (0.92; CH_3OH)

表 I: 续 9

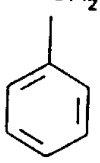
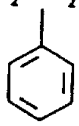
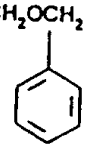
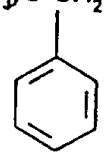
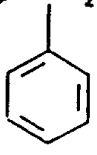
实施例编号	R_{II} 和构型	W	MP °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c = ; 溶剂)
68	$-(CH_2)_4NH_2$ (R)	H	134	-83,9 (0,9 ; CH_3OH)
69	$-(CH_2)_4NHCOOCH_2$  (R)	$-CH_2COOH$	118	-46,5 (1 ; CH_3OH)
70	 (R)	$-CH_2CH_2COOCH_3$	huile	-46,7 (0,8 ; CH_3OH)
71	 (R)	$-CH_2CH_2COOH$	84	-45,0 (0,85 ; CH_3OH)
72	$-^*CH(CH_3)O-CH_2$ (S)  (R)	$-CH_2COOCH_3$	117	-95,0 (0,995 ; CH_3OH)
73	$-^*CH(CH_3)O-CH_2$ (S)  (R)	$-CH_2COOH$	85	-100,7 (1,01 ; CH_3OH)

表 I: 续 10

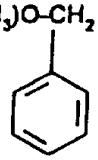
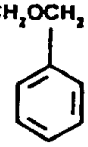
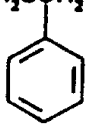
实施例编号	R_{II}和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
74 121439	-*CH(CH$_3$)O-CH$_2$ (S)  (R)	H	195	-92.5 (1; CH_2Cl_2)
75 121447	-(CH$_2$)$_4$NH$_2$ (R)	-CH$_2$COOH	173	-173.0 (0.6; CH$_3$OH)
76 121506	—CH$_2$OCH$_2$  (R)	-CH$_2$CH$_3$	oil	-48.3 (1; CH$_3$OH)
77 121507	—CH$_2$OCH$_2$  (R)	-CH$_3$	107	-60.4 (1; CH$_3$OH)
78 121552	—CH$_2$SCH$_2$  (R)	-CH$_2$COOCH$_3$	110	-23.7 (1.007; CH$_3$OH)
79 121553	-CH$_2$CH$_2$— (R)	-CH$_2$COOCH$_3$	66	-32.6 (0.995; CH$_3$OH)

表 I: 续 11

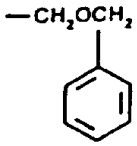
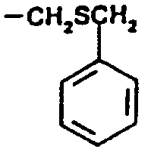
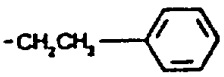
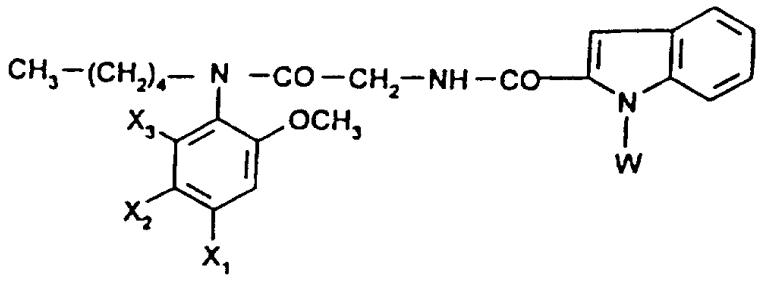
实施例编号	R_{II} 和构型	W	M.p.; °C	$[\alpha]_D^{20}$ (c=; 溶剂)
80 121554	 (R)	$-CH_2CH_2OH$	58	-32.4 (1; CH_3OH)
81 121555	 (R)	$-CH_2COOH$	72	-20.6 (1; CH_3OH)
82 121556	 (R)	$-CH_2COOH$	101	-34.0 (1; CH_3OH)

表 II

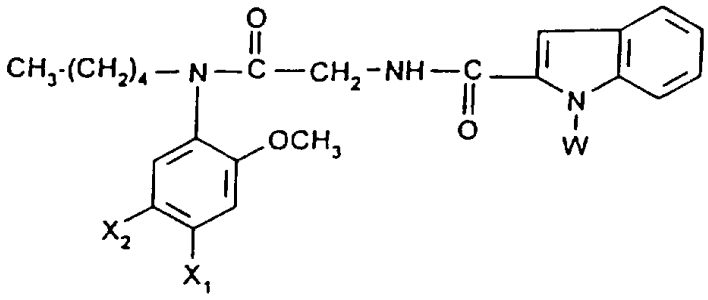


实施例编号	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C
83 120858	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOCH_3$	129
84 120859	OCH_3	CH_3	Cl	H	178
85 120863	OCH_3	CH_3	Cl	CH_2COOH	175
86 120913	Cl	CH_3	H	CH_2COOCH_3	90
87 120921	Cl	CH_3	H	H	189
88 120924	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOH$	197
89 120926	Cl	OCH_3	H	H	194

表 II: 续 1

实施例编号	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C
90 120927	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	132
91 120938	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOH$	118
92 120950	CH_3	Cl	H	H	196
93 120963	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOCH_3$	116
94 120958A	CH_3	Cl	H	$-CH_2-COO^-Na^+$	115

表 III

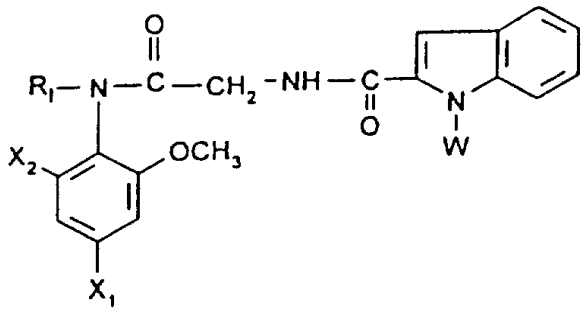


实施例编号	X_1	X_2	W	M.p.; °C
95 120789	OCH_3	CH3	H	61
96 120801	OCH_3	CH3	CH_2COOH	130
97 120812	CH_3	OCH_3	H	189
98 120718	OCH_3	OCH_3	CH_2COOCH_3	51
99 120719	OCH_3	OCH_3	CH_2COOH	202
100 120720	OCH_3	OCH_3	H	199
101 120762	CH_3	OCH_3	CH_2COOCH_3	110

表 III: 续 1

实施例编号	X_1	X_2	W	M.p.; °C
102 120771	CH_3	OCH_3		76
103 120773	CH_3	OCH_3	CH_2COOH	166

表 IV



实施例编号	R_1	W	X_1	X_2	M.P.; °C
104 120642	$-(CH_2)_6CH_3$	H	CH_3	OCH_3	129
105 120645	$-(CH_2)_6CH_3$	$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	178
106 120722	$-(CH_2)_6CH_3$	$-(CH_2)_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	91
107 120723	$-(CH_2)_6CH_3$	$-(CH_2)_2COOH$	CH_3	OCH_3	85
108 120705	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	CH_3	OCH_3	199
109 120964	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	OCH_3	OCH_3	188

表 IV: 续 1

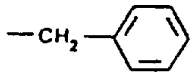
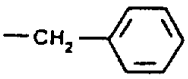
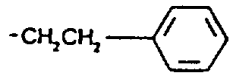
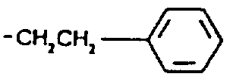
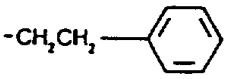
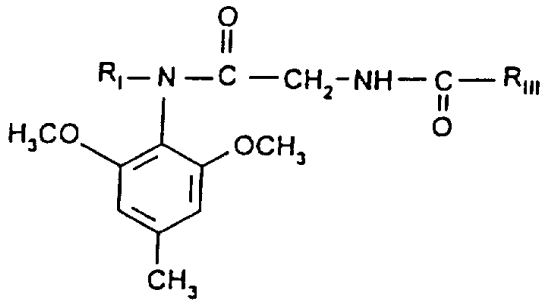
实施例编号	R_1	W	X_1	X_2	M.p.: °C
110 121077	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2COOH$	OCH_3	OCH_3	226
111 120766		H	CH_3	OCH_3	225
112 120796A		$-CH_2COO^-Na^+$	CH_3	OCH_3	235
113 120797		H	CH_3	OCH_3	238
114 120799		$-CH_2COOCH_3$	OCH_3	H	163
115 120809		$-CH_2COOH$	OCH_3	H	198
116 120694		H	CH_3	OCH_3	234
117 120695		$-CH_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	161

表 IV: 续 2

实施例编号	R_1	W	X_1	X_2	M.p.; °C
118 120690		$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	212
119 120798		$-CH_2CONH$ (2 — Ada (1))	CH_3	OCH_3	196
120 120622	$-(CH_2)_3OCH_3$	H	CH_3	OCH_3	198
121 120621	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-CH_2COOH$	CH_3	OCH_3	202
122 120624	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-CH_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	76
123 120659	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-(CH_2)_2COOH$	CH_3	OCH_3	103
124 120618	$-(CH_2)_3OCH_3$	$-(CH_2)_2COOCH_3$	CH_3	OCH_3	94
125 121077	$-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2COOH$	OCH_3	OCH_3	226

注释: (1) 2-ada表示2-金刚烷基

表 V



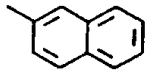
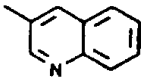
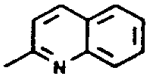
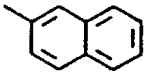
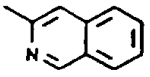
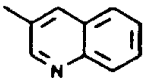
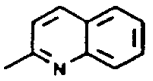
化合物编号	R_I	R_{III}	M.p.;°C
126 120634	$-(CH_2)_4CH_3$		136
127 120635	$-(CH_2)_4CH_3$		173
128 120637	$-(CH_2)_4CH_3$		173
129 120640	$-(CH_2)_6CH_3$		108
130 120644	$-(CH_2)_6CH_3$		150
131 120641	$-(CH_2)_6CH_3$		98
132 120638	$-(CH_2)_6CH_3$		122

表 V: 续 1

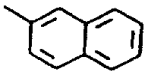
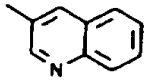
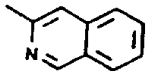
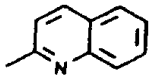
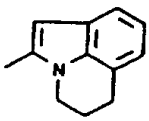
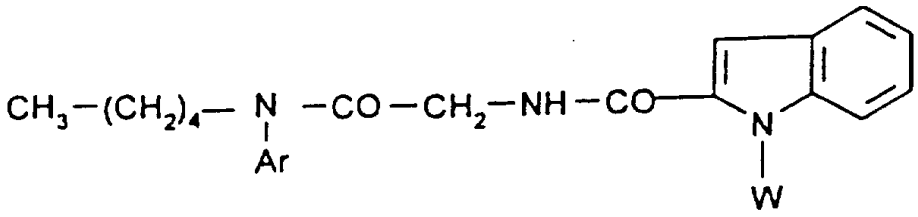
实施例编号	R_I	R_{III}	M.p.; °C
133 120657	$-(CH_2)_3OCH_3$		101
134 120617	$-(CH_2)_3OCH_3$		134
135 120658	$-(CH_2)_3OCH_3$		176
136 120620	$-(CH_2)_3OCH_3$		174
137 120619	$-(CH_2)_3OCH_3$		167

表 VI



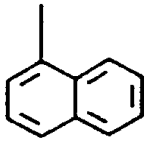
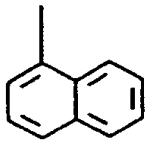
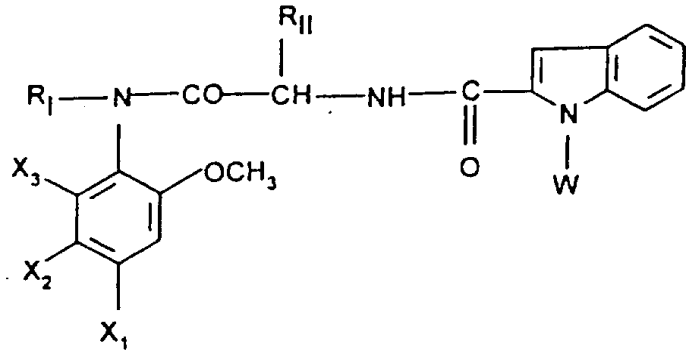
实施例编号	Ar	W	M.p.; °C
138 120861		$-CH_2COOCH_3$	71
139 120882		$-CH_2COOH$	159

表 VII



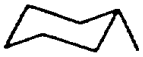
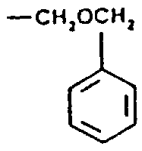
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
140 121302		-CH_3 (R)	CH_3	H	OCH_3	-CH_2COOCH_3	130 -87.4 (1 ; CH_3OH)
141 121315		-CH_3 (R)	CH_3	H	OCH_3	-CH_2COOH	171 -87.3 (1 ; CH_3OH)
142 121319		-CH_3 (R)	CH_3	H	OCH_3	H	252 -81.5 (1 ; CH_2Cl_2)
143 121440	-$(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	Cl	H	92 -74.4 (1,1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 1

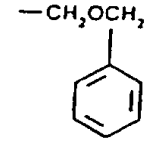
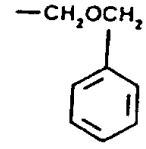
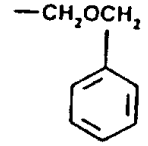
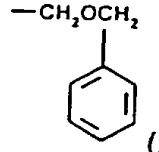
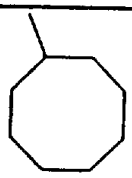
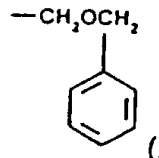
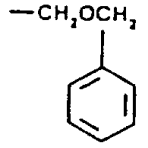
实施例编号	R_1	R_{11} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
144 121441	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	78 -88.2 (1.4 ; CH_3OH)
145 121442	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOH$	89 -59.3 (0.85 ; CH_3OH)
146 121443	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	H	H	190 -104.0 (0.75 ; CH_3OH)
147 121444	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	H	$-CH_2COOH$	72 -66.5 (1 ; CH_3OH)
148 121445		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	110 -54.0 (1.05 ; CH_3OH)
149 121446	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	OCH_3	CH_3	Cl	$-CH_2COOCH_3$	55 -88.2 (1.1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 2

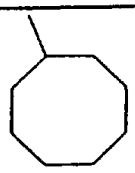
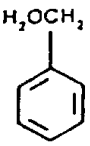
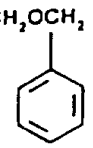
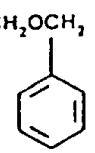
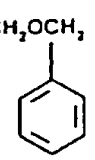
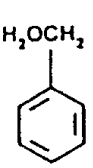
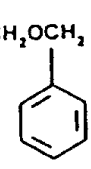
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c = g; 溶剂)
150 121448		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2CO_2CH_3$	78 -50.0 (0.985 ; CH_3OH)
151 121449	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	H	186 -13.0 (1 ; DMF)
152 121450	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOH$	205 -6.0 (1,1 ; DMF)
153 121451	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	CH_3	Cl	H	$-CH_2COOCH_3$	60 -6.0 (1,125 ; CH_3OH)
154 121452		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	80 -45.0 (1,07 ; CH_3OH)
155 121453		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	112 -45.0 (1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 3

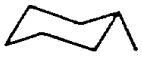
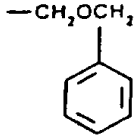
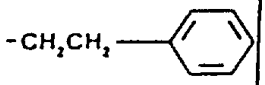
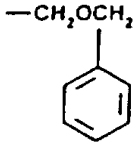
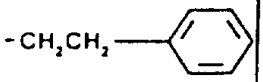
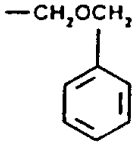
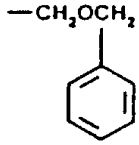
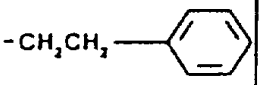
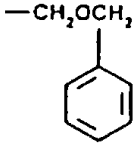
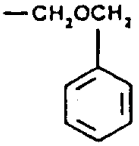
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
156 121454		 (R)	CH_3	H	OCH_3	H	185 -70,0 (0,95 ; DMF)
157 121461		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	68 -31,5 (1 ; CH_3OH)
158 121462		 (R)	CH_3	H	OCH_3	H	157 -33,0 (1 ; CH_3OH)
159 121466	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	70 -19,0 (1,025 ; CH_3OH)
160 121467		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	124 -33,0 (1 ; CH_3OH)
161 121471	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	CH_3	H	$-CH_2COOH$	135 -19,0 (1,15 ; CH_3OH)

表 VII: 续 4

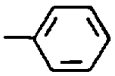
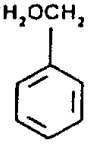
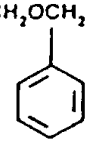
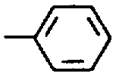
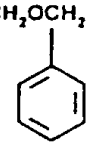
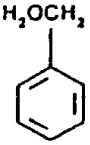
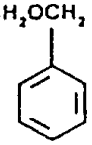
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
162 121472	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	Cl	CH_3	H	H	186 -14,0 (0,95 ; CH_2Cl_2)
163 121494	$-CH_2$ 	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	73 -80,2 (1 ; CH_3OH)
164 121511	$-(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	60 -35,5 (1 ; CH_3OH)
165 121514	$-CH_2$ 	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	112 -79,5 (1 ; CH_3OH)
166 121524	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	58 -58,3 (1 ; CH_3OH)
167 121525	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	OCH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	99 -61,1 (1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 5

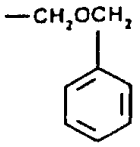
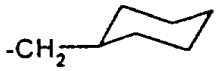
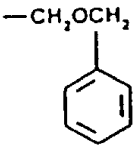
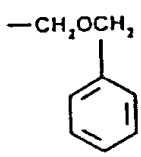
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
168 121526		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	165 -52.0 (0.805; CH_3OH)
169 121527		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	130 -49.0 (0.9 ; CH_3OH)
170 121530		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	120 -60.0 (0.97 ; CH_3OH)
171 121531		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	165 -55.0 (0.925 ; CH_3OH)
172 121543	$-(CH_2)_3CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	81 -55.1 (1 ; CH_3OH)
173 121596	$-CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	71 -59.3 (1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 6

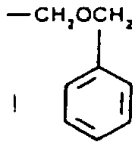
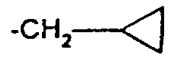
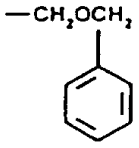
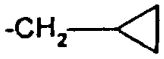
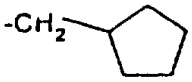
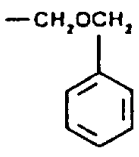
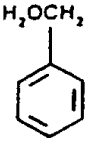
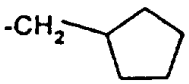
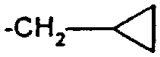
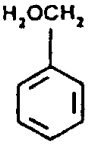
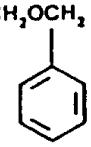
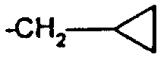
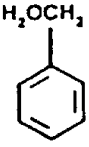
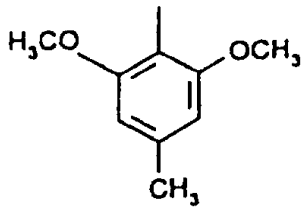
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c = 溶剂)
174 121597A	$-CH_2CH_3$	 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOLi$	100 -63,0 (1 ; CH_3OH)
175 121601		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	107 -73,7 (1 ; CH_3OH)
176 121599		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	150 -56,0 (0,925; CH_3OH)
177 121606	$-(CH_2)_4CH_3$	 (R)	Cl	OCH_3	H	$-CH_2COOCH_3$	70 -88,2 (0,97; CH_3OH)
178 121650		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	153 -78,4 (1; CH_3OH)
179 121651		 (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	74 -53,3 (1 ; CH_3OH)

表 VII: 续 7

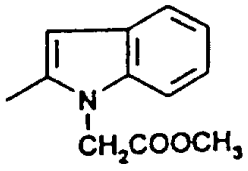
实施例编号	R_I	R_{II} 和构型	X_1	X_2	X_3	W	M.p.; °C $[\alpha]_D^{20}$ (c =; 溶剂)
180 121655	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	64 -50,0 (1 ; CH_3OH)
181 121652		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	110 -36,8 (1 ; CH_3OH)
182 121654		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	126 -65,0 (1 ; CH_3OH)
183 121656	CH_3	$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOH$	103 -58,6 (1 ; CH_3OH)
184 121653		$-CH_2OCH_2$  (R)	CH_3	H	OCH_3	$-CH_2COOCH_3$	76 -57,8 (1 ; CH_3OH)

实施例 185 *SR* 120759

〔2—{〔丁基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基}—1—吲哚基〕乙酸甲酯。

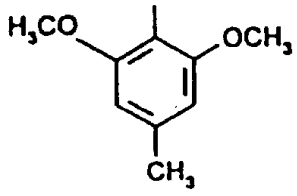
(I) : Ar = 

; R_I = CH_3—$(CH_2)_3$— ; R_{II} = H ;

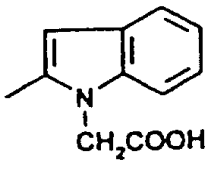
R_{III} = 

这个产物按实施例 1 描述的方法由〔丁基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲胺和 1—(甲氧基羰基甲基)—2—吲哚甲酸制备；*M. P.* =139℃；产率：90%。

实施例 186 *SR*120768

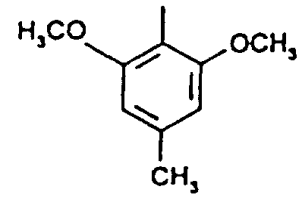
(I) : Ar = 

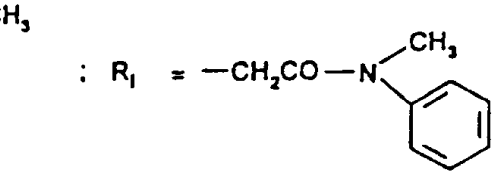
; R_I = CH_3—$(CH_2)_3$— ; R_{II} = H ;

R_{III} = 

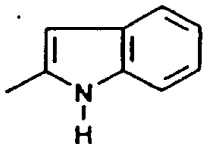
按照实施例 2 的制法，由{2—〔〔丁基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}乙酸甲酯(实施例 185)，制备{2—〔〔丁基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基氨基甲酰基〕—1—吲哚基}乙酸；*M. P.* =211℃；产率：92%。

实施例 187 *SR*120537

(I)：Ar = 

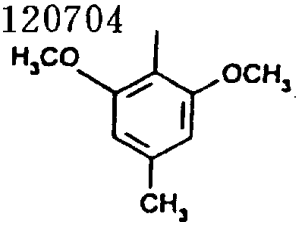
；R_I = 

；R_{II} = H ；

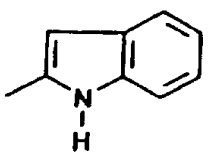
R_{III} = 

按照实施例 3 的制法，制备 *N*—{〔((甲基苯基氨基甲酰基)甲基)(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基}—1*H*—吲哚—2—甲酰胺；*M. P.* =116℃；产率：90%。

实施例 188 *SR*120704

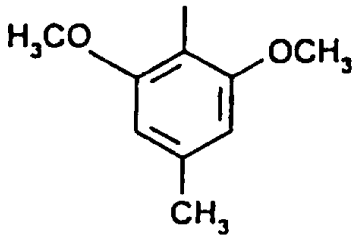
(I)：Ar = 

；R_I = —$(CH_2)_3CH_3$ ；R_{II} = H ；

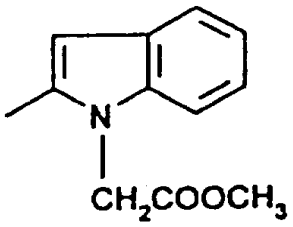
R_{III} = 

按照实施例3的制法，制备*N*—〔〔丁基(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)氨基甲酰基〕甲基〕—1*H*—吲哚—2—甲酰胺；*M. P.* = 210℃；产率：91%。

实施例189 *SR*121369

(I)：Ar = 

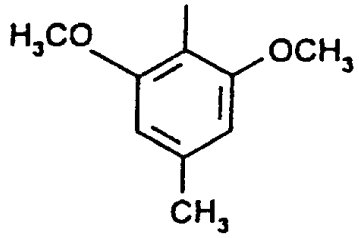
；R_I = —$(CH_2)_4CH_3$ ；

R_{II} = —$(CH_2)_4NH_2$ R_{III} = 

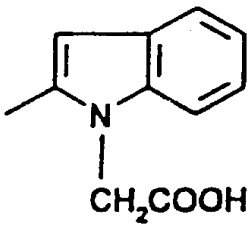
将 5.6g(*R*)—{2—〔*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基）戊基氨基甲酰基〕—5—(苄氧基羰基氨基)戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酸(实施例66)溶解在170*ml* 甲醇中，向其中加入0.56g 10% *Pd/C*。在3巴力下进行氢化，反应混合物在维持此压力下，于30℃静置18小时。冷却后，催化剂经硅藻土床过滤，并进行蒸发干燥。残余油在硅胶柱上通过快速色谱法纯化，洗脱液：$CH_2Cl_2/CH_3OH/AcOH$ 90/10/0.5(*V*/*V*/*V*)，以得到白色晶体(*R*)—{2—〔*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰

基〕—5—氨基戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酯；*M. P.* = 78℃；$[\alpha]_D^{20} = -47.6°$（*C*=1，CH_3OH）；产率：85%。

实施例 190 *SR* 121447

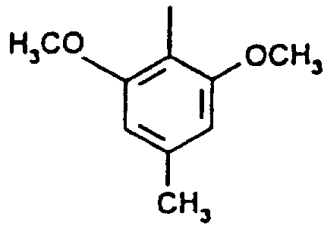
(I)：Ar = 

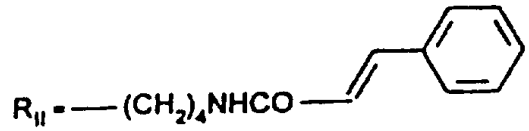
；R_I = —$(CH_2)_4CH_3$ ；

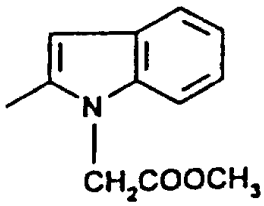
R_{II} = —$(CH_2)_4NH_2$　　R_{III} = 

将 0.7*g* 上述实施例 189 制备的化合物溶解在 20*ml* 甲醇中，加入 0.075*g* 氢氧化锂水合物，在室温下静置反应混合物 18 小时。进行蒸发至干，将残余物溶解在水中。用 1*N HCl* 酸化水相，用乙酸乙酯进行萃取。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，并蒸发至干。所得晶体在硅胶柱上经快速色谱法纯化。洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH，9/1（*V*/*V*），以得到白色晶体（*R*）—{2—〔*N*—{1—〔（2，6—二甲氧基—4—甲基苯基）戊基氨基甲酰基〕—5—氨基戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸，*M. P.* = 173℃，$[\alpha]_D^{20} = -173.0°$（*C* = 0.6，$CH_3OH$），产率：87%。

实施例 191 *SRX*

(I)：Ar = 

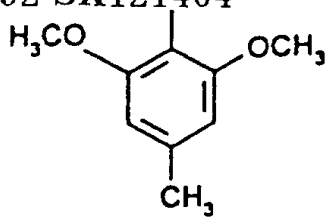
；R_{II} = 

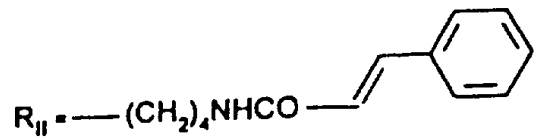
R_{III} = 

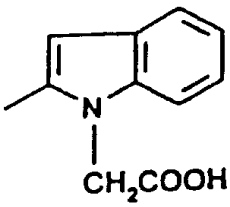
；R_I = —$(CH_2)_4CH_3$

将 0.87g(*R*)—{2—〔*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—5—氨基戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酯、0.645g *BOP* 和 0.23g 肉桂酸依次加入 30*ml* 二甲基甲酰胺中。冷却到—5℃后，在惰性环境下，加入 0.26g *N*—乙基吗啉，反应混合物保持在 0℃ 2 小时，然后在室温下静置 18 小时。将反应混合物倒入大量水中，用乙酸乙酯进行萃取。有机萃取物经无水硫酸钠干燥，并蒸发至干。残余油在硅胶上经快速色谱法纯化，洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3(*V*/*V*)，以得到油状(*R*)—{2—〔*N*—{1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—5—(肉桂酰氨基)戊基}氨基甲酰基〕吲哚—1—基}乙酸甲酯。

实施例 192 *SR*121464

(I)：Ar = 

；R_{II} = 

R_{III} = 

；R_I = —$(CH_2)_4CH_3$

上述酯用前面的 $LiOH \cdot H_2O/CH_3OH$ 皂化，以得到白色晶体（*R*）—｛2—〔*N*—｛1—〔(2,6—二甲氧基—4—甲基苯基)戊基氨基甲酰基〕—5—(肉桂酰氨基)戊基｝氨基甲酰基〕吲哚—1—基｝乙酸，*M. P.* =172℃，$[\alpha]_D^{20}=-21.2°$(*C*=0.8,CH_3OH)。