

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/78

C07D405/12

A61K 31/451

A61P 9/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03813887.5

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1662498A

[22] 申请日 2003.4.29 [21] 申请号 03813887.5

[30] 优先权

[32] 2002.6.27 [33] EP [31] PCT/EP02/07102

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004445 2003.4.29

[87] 国际公布 WO2004/002957 英 2004.1.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.14

[71] 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔 CH-4123 格沃伯街 16

[72] 发明人 奥利维尔·贝曾康 丹尼尔·比尔

瓦尔特·菲施利 尤博斯·雷门

西尔维娅·理查德-比洛斯泰恩

托马斯·韦勒

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 徐小琴

权利要求书 13 页 说明书 72 页

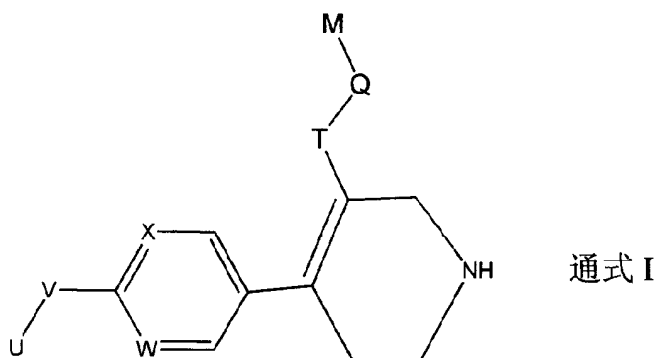
[54] 发明名称 作为高血压蛋白原酶抑制剂的新型
四氢吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新型四氢吡啶衍生物及相关化合物，以及它们作为活性组分在制备药物组合物中的应用。本发明还涉及相关方面包括这些化合物的制备方法，含有一种或多种上述化合物的药物组合物，尤其是其作为高血压蛋白原酶抑制剂的应用。

ISSN 1008-4274

1. 通式 I 的化合物



5 其中

X 和 W 分别代表氮原子或 CH-基团;

V 代表 $-(CH_2)_r-$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_5-A-$;
 $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$; $-A-(CH_2)_v-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$;
 $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$;
 10 $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$;
 $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$;

A 和 B 分别代表 $-O-$; $-S-$; $-SO-$; $-SO_2-$;

U 代表芳基、杂芳基;

T 代表 $-CONR^1-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$;
 15 $-COO-$; $-(CH_2)_pOCONR^1-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CONR^1-$;

Q 代表短链亚烷基、短链亚烯基;

M 代表氢、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

R^1 和 $R^{1'}$ 分别代表氢、短链烷基、短链烯基、短链炔基、环烷基、芳基、
 环烷基-短链烷基;

20 p 是整数 1, 2, 3 或 4;

r 是整数 3, 4, 5 或 6;

s 是整数 2, 3, 4 或 5;

t 是整数 1, 2, 3 或 4;

u 是整数 1, 2 或 3;

v 是整数 2, 3 或 4;

- 及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。
- 5

2. 通式 I 的化合物, 其中 X, W, V 和 U 如通式 I 的定义并且

T 是 $-\text{CONR}^1-$;

Q 是亚甲基;

M 是氢; 芳基; 杂芳基;

- 10 及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。

3. 通式 I 的化合物, 其中 X, W, T, Q 和 M 如通式 I 的定义,

V 代表

- 15 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

并且 U 如通式 I 的定义;

及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。

- 20 4. 通式 I 的化合物, 其中 V, U, T, Q 和 M 如上述通式 I 的定义, 其中 X 和 W 代表 CH_3 ;

及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。

- 25 5. 通式 I 的化合物, 其中 X, W, V, Q, T 和 M 如通式 I 的定义, 其中

U 代表一、二或三取代的苯基, 优选的取代基分别选自卤素、短链烷基、短链烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基;

- 及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。
- 30

6. 根据权利要求1至5任一项的化合物选自下列一组化合物
- 4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 10 4-{4-[3-(2-氯苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 15 4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 20 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 25 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苄氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲基苄基)酰胺,

- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-m-甲苯氧基乙基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]
- 10 环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-氟苄基)乙基]酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲苄基乙基)酰胺,
- 15 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-p-甲苄基乙基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三
- 20 氟甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺
- 25 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,

- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺,
4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲基乙基)酰胺,
4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
5 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-p-甲基乙基)酰胺,
4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-1,2,5,6-苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
10 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基)酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基)酰胺,
15 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
20 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-6-氟苄基) 环丙酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
25 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-氟-2-甲基苄基) 酰胺,
4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,

- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氟苄基) 酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-
- 20 -(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-
- 30 -(2,3-二氯苄基) 酰胺,

- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 乙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 20 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基) 酰胺
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 15 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[2-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基)环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)
- 30 环丙酰胺,

- 4-{4-[2-(苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺),
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-
- 10 -(2-氟-5-甲氧基-苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺),
- 20 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-
- 30 二甲基苄基) 酰胺,

- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-3,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 25 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺, 和
- 30

4-{4-[2-(2,6-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺。

7. 含有权利要求 1 至 6 中任一项的化合物和常用载体物质及辅药的药物组合物,用于治疗或预防与高血压蛋白原酶-血管紧张素体系(RAS)调节障碍有关的病症,包括心血管和肾脏疾病、高血压、充血性心力衰竭、肺动脉高血压、心肌机能不全、肾机能不全、肾或心肌局部缺血、动脉粥样硬化、肾衰竭、勃起机能障碍、肾小球性肾炎、肾绞痛、青光眼、糖尿病并发症、血管或心脏手术后并发症、再狭窄、用免疫抑制剂治疗器官移植并发症及其它已知的与 RAS 有关的疾病。

8. 一种用于治疗或预防与 RAS 有关的病症,包括高血压、充血性心力衰竭、肺动脉高血压、心肌机能不全、肾机能不全、肾或心肌局部缺血、动脉粥样硬化、肾衰竭、勃起机能障碍、肾小球性肾炎、肾绞痛、青光眼、糖尿病并发症、血管或心脏手术后并发症、再狭窄、用免疫抑制剂治疗器官移植并发症及其它与 RAS 有关的疾病的方法,包括将根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物用药于人或动物。

9. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物在治疗或预防与 RAS 有关的病症,包括高血压、充血性心力衰竭、肺动脉高血压、心肌机能不全、肾机能不全、肾或心肌局部缺血、动脉粥样硬化、肾衰竭、勃起机能障碍、肾小球性肾炎、肾绞痛、青光眼、糖尿病并发症、血管或心脏手术后并发症、再狭窄、用免疫抑制剂治疗器官移植并发症及其它已知与 RAS 有关的疾病中的应用。

10. 权利要求 1 至 6 的任一项中的一种或多种化合物与其它药理学活性化合物包括 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂、血管舒张药、钙拮抗剂、钾活化剂、利尿剂、交感神经阻滞剂、 β -肾上腺素拮抗剂、 α -肾上腺素拮抗剂复合使用,用于治疗权利要求 7 至 9 中任一项的病症。

作为高血压蛋白原酶抑制剂的新型四氢吡啶衍生物

本发明涉及新型通式 I 化合物。本发明还涉及相关方面包括这些化合物的制备方法，含有一种或多种通式 I 化合物的药物组合物，尤其是它们作为高血压蛋白原酶抑制剂在心血管疾病和肾功能不全中的应用。此外，这些化合物中的一些可被看作是其它天冬氨酰蛋白酶的抑制剂，因此可以用作 plasmepsins 的抑制剂来治疗疟疾，以及用作白色念珠菌分泌天冬氨酰蛋白酶的抑制剂来治疗真菌感染。

在高血压蛋白原酶-血管紧张素体系(RAS)，生物活性的血管紧张素 II(Ang II)通过二步机制产生。高度专一的酶高血压蛋白原酶将血管紧张素原分裂成血管紧张素 I(Ang I)，然后经低度专一的血管紧张素-转换酶(ACE)进一步处理成 Ang II。已知 Ang II 至少对两种受体亚型 AT₁ 和 AT₂ 起作用，其中 AT₁ 似乎传输大多数 Ang II 的已知功能，AT₂ 的作用尚不知。

RAS 的调节代表在心血管疾病治疗领域的主要进步。ACE 抑制剂和 AT₁ 阻断剂已接受用于治疗高血压 (Waeber B. et al., "The renin-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", in Berkenhager W. H., Reid J. L. (eds): Hypertension, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1996, 489-519; Weber M. A., Am. J. Hypertens., 1992, 5, 247S)。此外，ACE 抑制剂用于保护肾(Rosenberg M. E. et al., Kidney International, 1994, 45, 403; Breyer J. A. et al., Kidney International, 1994, 45, S156)，用于预防充血性心力衰竭(Vaughan D. E. et al., Cardiovasc. Res., 1994, 28, 159; Fouad-Tarazi F. et al., Am. J. Med., 1988, 84 (Suppl. 3A), 83)和心肌梗塞(Pfeffer M. A. et al., N. Engl. J. Med., 1992, 327, 669)。

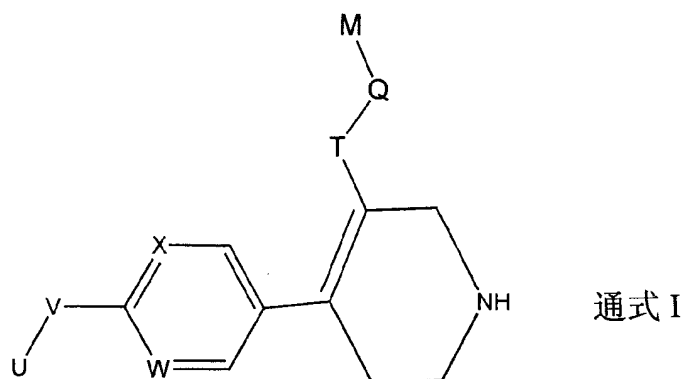
开发高血压蛋白原酶抑制剂的基本原理是高血压蛋白原酶的专一性(Kleinert H. D., Cardiovasc. Drugs, 1995, 9, 645)。高血压蛋白原酶已知的唯一的基质是血管紧张素原，其仅可通过高血压蛋白原酶处理(在生理条件下)。与此相反，ACE 除了分裂 Ang I 也可分裂血管舒缓激肽，还可借由胃促胰酶分裂丝氨酸蛋白酶(Husain A., J. Hypertens., 1993, 11, 1155)。在病人体内，抑制 ACE 因此导致血管舒缓激肽积聚，引起咳嗽(5-20%) 和潜在威胁生命的血管神经性水肿(0.1-0.2%) (Israili Z. H. et al., Annals of Internal Medicine, 1992, 117, 234)。胃促胰酶不受 ACE 抑制剂的抑制。因此，用 ACE 抑制剂处理，在病人体内形成 Ang II 仍旧是可能

的。在另一方面，阻断 AT₁ 受体 (例如通过 losartan)使其它 AT-受体亚型过度暴露于 Ang II，其浓度通过阻断 AT₁ 受体而急剧增加。这可能造成有关 AT₁ 受体拮抗剂安全和功效方面的严重问题。总之，高血压蛋白原酶抑制剂不仅与 ACE 抑制剂和 AT₁ 阻断剂在安全性上不同，而且更重要的是其阻断 RAS 的功效。

- 5 用高血压蛋白原酶抑制剂仅进行了有限的临床实验(Azizi M. et al., J. Hypertens., 1994, 12, 419; Neutel J. M. et al., Am. Heart, 1991, 122, 1094)，原因是其拟肽特性(Kleinert H. D., Cardiovasc. Drugs, 1995, 9, 645)导致其口服活性不足。由于该问题以及高成本，已终止了几种化合物的临床开发。仅有一种含有四个手性中心的化合物进入了临床试验 (Rahuel J. et al., Chem. Biol., 2000, 7, 493; Mealy N. E., Drugs of the Future, 2001, 26, 1139)。因此，可大规模制备的，代谢稳定、口服方式生物可用并足够可溶的抑制剂在探寻中。最近，披露了首个非肽的高血压蛋白原酶抑制剂，其表现了高的体外活性 (Oefner C. et al., Chem. Biol., 1999, 6, 127; Patent Application WO97/09311; Märki H. P. et al., Il Farmaco, 2001, 56, 21)。然而，还不知该种化合物的开发状态。

- 15 本发明涉及意想不到的一种非肽的并具有低分子量的高血压蛋白原酶抑制剂的确证。描述了具有长效作用时间、口服活性的高血压蛋白原酶抑制剂作用于血压调节以外的适应症，该适应症是组织的高血压蛋白原酶-胃促胰酶体系可能被激活而引起病理生理学地改变自身功能，例如肾、心和血管改造，动脉粥样硬化，以及可能再狭窄。

- 20 特别地，本发明涉及新型的通式 I 化合物，



其中：

X 和 W 分别代表氮原子或 CH-基团;

V 代表 $-(CH_2)_r-$; $-A-(CH_2)_s-$; $-CH_2-A-(CH_2)_t-$; $-(CH_2)_s-A-$;
 $-(CH_2)_2-A-(CH_2)_u-$; $-A-(CH_2)_v-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$; $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$;
 $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-A-CH_2-$;
 5 $-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-CH_2-$; $-CH_2-A-CH_2-CH_2-CH_2-B-$;
 $-CH_2-CH_2-A-CH_2-CH_2-B-$;

A 和 B 分别代表 $-O-$; $-S-$; $-SO-$; $-SO_2-$;

U 代表芳基、杂芳基;

T 代表 $-CONR^1-$; $-(CH_2)_pOCO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CO-$; $-(CH_2)_pN(R^1)SO_2-$;
 10 $-COO-$; $-(CH_2)_pOCONR^1-$; $-(CH_2)_pN(R^1)CONR^1-$;

Q 代表短链亚烷基、短链亚烯基;

M 代表氢、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基;

R^1 和 R^1 分别代表氢、短链烷基、短链烯基、短链炔基、环烷基、芳基、
 环烷基-短链烷基;

15 p 是整数 1, 2, 3 或 4;

r 是整数 3, 4, 5 或 6;

s 是整数 2, 3, 4 或 5;

t 是整数 1, 2, 3 或 4;

u 是整数 1, 2 或 3;

20 v 是整数 2, 3 或 4;

及其光学纯的对映异构体, 对映异构体的混合物例如外消旋物, 非对映异构体, 非对映异构体的混合物, 非对映异构体的外消旋物, 非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物, 以及药用许可的盐类衍生物, 溶剂复合物和形态学形式。

在通式 I 的定义中, 除非另有说明, 词语短链烷基, 在单独或与其它基团结合时, 是指具有 1 至 7 个碳原子的饱和的、直链的和支链的基团, 优选具有 1 至
 25 4 个碳原子, 上述基团可选择带有卤素取代基。短链烷基基团的例子是甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基和庚基。优选甲基, 乙基和异丙基。

词语短链烷氧基是指 $R-O$ 基团, 其中 R 是短链烷基。短链烷氧基基团的例子
 30 是甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基。

词语短链烯基，在单独或与其它基团结合时，是指具有一个烯键和 2 至 7 个碳原子的直链的和支链的基团，优选具有 2 至 4 个碳原子，上述基团可选择带有卤素取代基。短链烯基的例子是乙烯基、丙烯基或丁烯基。

5 词语短链炔基，在单独或与其它基团结合时，是指具有一个叁键和 2 至 7 个碳原子的直链的和支链的基团，优选具有 2 至 4 个碳原子，上述基团可选择带有卤素取代基。短链炔基的例子是乙炔基、丙炔基或丁炔基。

词语短链亚烷基，在单独或与其它基团结合时，是指具有 1 至 7 个碳原子的直链的和支链的二价链基团，优选具有 1 至 4 个碳原子，上述基团可选择带有卤素取代基。短链亚烷基的例子是亚乙基、亚丙基或亚丁基。

10 词语短链亚烯基，在单独或与其它基团结合时，是指具有一个烯键和 2 至 7 个碳原子的直链的和支链的二价链基团，优选具有 2 至 4 个碳原子，该基团可选择带有卤素取代基。短链亚烯基的例子是亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。

词语短链亚烷二氧基是指一个短链亚烷基两端分别被一个氧原子取代。短链亚烷二氧基基团的例子优选亚甲二氧基和亚乙二氧基。

15 词语短链亚烷氧基是指一个短链亚烷基的一端被一个氧原子取代。短链亚烷氧基基团的例子优选亚乙氧基和亚丙氧基。

词语卤素是指氟、氯、溴或碘，优选氟、氯和溴。

20 词语环烷基，在单独或结合时，是指含有 3 到 7 个碳原子的饱和环烃如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，并可分别选择被短链烷基、短链烯基、短链亚烯基、短链烷氧基、短链亚烷氧基、短链亚烷二氧基、羟基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、短链烷基羰基、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{SOR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ —取代、二取代或三取代。环丙基是优选基团。

25 词语芳基，在单独或结合时，是指苯基、萘基或茚满基基团，优选苯基基团，该基团可选择带有一、二、三、四或五个取代基，分别选自短链烷基、短链烯基、短链炔基、短链亚烯基或短链亚烷基并与芳环形成一个五或六元环、短链烷氧基、短链亚烷二氧基、短链亚烷氧基、羟基、羟基-短链烷基、卤素、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ - lower alkyl、 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}_1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NO}_2$ 、短链烷基羰基、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、苄氧基，优选的取代基是卤素、短链烷氧基、短链烷基。

5 词语芳氧基是指 $\text{Ar}-\text{O}$ 基团，其中 Ar 是芳基。芳氧基基团的一个例子是苯氧基。

词语杂环基，在单独或结合时，是指饱和的或不饱和的（但不是芳香族的）五、六或七元环，其含有一或二个相同的或不同的氮、氧或硫原子，并且该五、六或七元环可选择带有短链烷基、羟基、短链烷氧基和卤素取代基。氮原子，如果存在的话，可被一个 COOR^2 基团取代。上述环的例子是哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、1, 4-二恶烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢咪唑啉基、二氢吡唑基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基。

15 词语杂芳基，在单独或结合时，是指含有一至四个氮原子的六元芳环，含有一至三个氮原子的苯并六元芳环，含有一个氧原子或一个氮原子或一个硫原子的五元芳环，含有一个氧原子或一个氮原子或一个硫原子的苯并五元芳环，含有一个氧原子和一个氮原子的五元芳环及其苯并衍生物，含有一个硫原子和一个氮原子或一个氧原子的五元芳环及其苯并衍生物，含有两个氮原子的五元芳环及其苯并衍生物，含有三个氮原子的五元芳环及其苯并衍生物，或四唑基环。这样环系的例子是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、三嗪基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、香豆素基、苯并苯硫基、喹啉基、喹喔啉基。这些环可适当带有下列取代基：短链烷基、短链烯基、短链炔基、短链亚烷基、短链亚烯基、短链亚烷二氧基、短链亚烷氧基、羟基-短链烷基、短链烷氧基、羟基、卤素、氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ - 短链烷基、 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NO}_2$ 、短链烷基羰基、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^1$ 、另一个芳基、另一个杂芳基或另一个杂环基等。

词语杂芳基氧基是指 $\text{Het}-\text{O}$ 基团，其中 Het 是一个杂芳基。

30 为了清楚起见，在通式 I 的定义和权利要求 1 至 6 中，省略了涉及词语环烷基、杂环基、杂芳基和芳基的取代基论述，但是在理解通式 I 和权利要求 1 至 6 时，就像其中包含了上述取代基论述。

词语药用许可的盐类衍生物包括与无机酸或有机酸形成的盐类，这些无机酸或有机酸如盐酸或氢溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、乙酸、马来酸、酒石酸、苯甲酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及类似对生物机体无毒的酸形成的盐；或者如果通式 I 的化合物本身是酸性的，与无机碱形成的盐，这些无机碱有碱金属碱或稀土碱金属碱，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等。

通式 I 的化合物可含有一个或多个非对称的碳原子，并可制成下列形式：光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物例如外消旋物，非对映异构体，非对映异构体的混合物，非对映异构体的外消旋物，非对映异构体外消旋物和内消旋物的混合物，以及药用许可的盐类衍生物。

10 本发明包括所有上述形态。混合物可通过现有公知的方法，如柱色谱法、薄层色谱法、HPLC、结晶法分离。

一组优选的通式 I 化合物是，其中 X, W, V 和 U 如通式 I 的定义，其中 T 是 $-\text{CONR}^1-$;

15 Q 是亚甲基;

M 是氢; 芳基; 杂芳基。

另一组更优选的通式 I 化合物是，其中 X, W, T, Q 和 M 如通式 I 的定义，其中 V 是下列基团之一:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$

20 并且 U 如上述通式 I 的定义。

另一组特优选的通式 I 化合物是，其中 V, U, T, Q 和 M 如通式 I 的定义，其中 X 和 W 代表 CH。

另一组更优选的通式 I 化合物是，其中 X, W, V, Q, T 和 M 如通式 I 的定义，其中 U 是一、二或三取代的苯基。优选的取代基分别选自卤素或短链烷基、短链烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基。

25

尤其更优选的通式 I 化合物是 选自下列一组化合物:

4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苯基)乙基]甲酰胺,

30

- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 10 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺,
- 15 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺,
- 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 20 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,
- 30

- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-m-甲苯氧基乙基)酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苯基)乙基]环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-氟苯基)乙基]酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲苯基乙基)酰胺,
- 10 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-p-甲苯基乙基)酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺
- 20 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺,
- 25 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲苯基乙基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 30

- 4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-*p*-甲基乙基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-1,2,5,6-苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺,
- 5 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基)酰胺,
- 10 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-6-氟苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 20 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-氟-2-甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氟苄基) 酰胺,
- 30 4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺,

- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 乙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 15 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基) 酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二
- 30 甲基苄基) 酰胺,

- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 25 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并
- 10 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)
- 20 乙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 25 4-{4-[2-(苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺,
- 30 甲氧基苄基)酰胺,

- 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基-苄基) 酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺,
- 25 4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺,
- 30

- 4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 5 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 10 4-{4-[2-(2-氯-3,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 15 4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 20 4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺,
- 4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺, 和
- 25 4-{4-[2-(2,6-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺。

通式 I 化合物及其药用许可的盐可用于治疗, 如以药物组合物的形式。它们尤其可用于治疗和/或预防心血管和肾脏病症。这样病症的例子是高血压、冠状动脉疾病、心肌机能不全、肾机能不全、肾或心肌局部缺血和肾衰竭。它们还可用于预防气囊或扩张方法血管重建术后的再狭窄, 治疗勃起功能障碍、肾小球性肾

炎、肾绞痛和青光眼。此外，它们可用于治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术后或器官移植后并发症、环孢菌素治疗并发症，以及其它已知的与 RAS 有关的病症。

- 5 另一方面，本发明涉及一种治疗和/或预防与 RAS 有关疾病如高血压、冠状动脉疾病、心肌机能不全、肾机能不全、肾和心肌局部缺血和肾衰竭的方法，包括将上述化合物用药于人或动物。

本发明进一步涉及使用上述定义的通式 I 化合物治疗和/或预防与 RAS 有关病症，如高血压、冠状动脉疾病、心肌机能不全、肾机能不全、肾和心肌局部缺血和肾衰竭。

- 10 此外，本发明涉及使用上述定义化合物用来制备治疗和/或预防与 RAS 有关病症的药物，该病症例如高血压、冠状动脉疾病、心肌机能不全、肾机能不全、肾和心肌局部缺血和肾衰竭。这些药物可按已知方式制备。

- 15 通式 I 化合物还可与一种或多种其它有疗效的物质结合使用，该物质例如其它高血压蛋白原酶抑制剂、ACE-抑制剂、血管紧缩素-受体拮抗剂、利尿剂、钙通道阻断剂、内皮素受体拮抗剂或其它对预防或治疗心血管疾病或肾机能不全有效的药物。

本发明包括了生成通式 I 所包括活性组分的药物母体所有形式。

- 20 通式 I 化合物可通过下述给出的方法、实施例给出的方法或类似的方法制备。

产物母体的制备

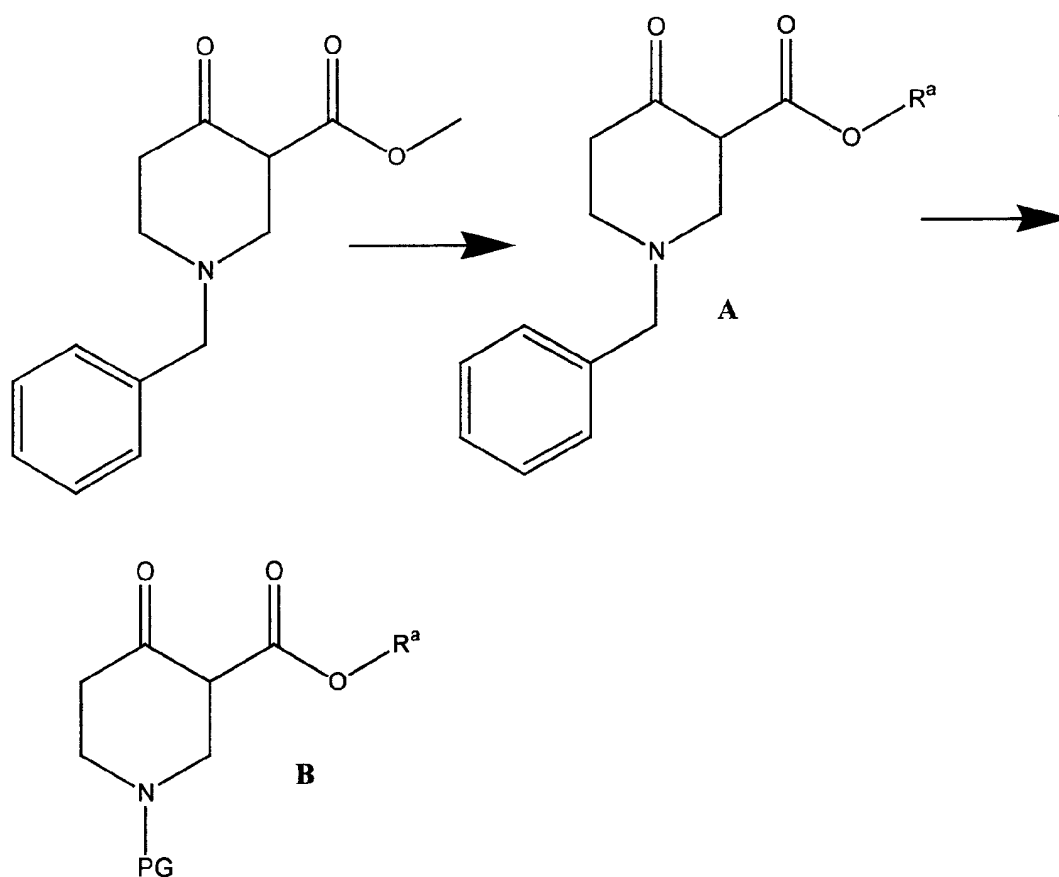
- 25 产物母体是作为关键中间体和/或构件而制备的并适于在类似化学方法中进一步转换的化合物。

理想的初始物质是任何可购买到的 4-氧杂-哌啶-3-羧酸酯衍生物，如 1-苄基-4-氧杂-哌啶-3-羧酸甲酯，可能其盐衍生物。出于实用考虑，可能必须通过酯交换 (例如根据 Seebach D., et al., Synthesis, 1982, 138)得到另一种酯衍生物 A (其中

R^a 选自 短链烷基、短链烯基、或苄基基团), 其后是 N-保护基团的改变(PG: 所有缩略语在实施例章节开头部分描述) 得到 B 型衍生物(方案 1).

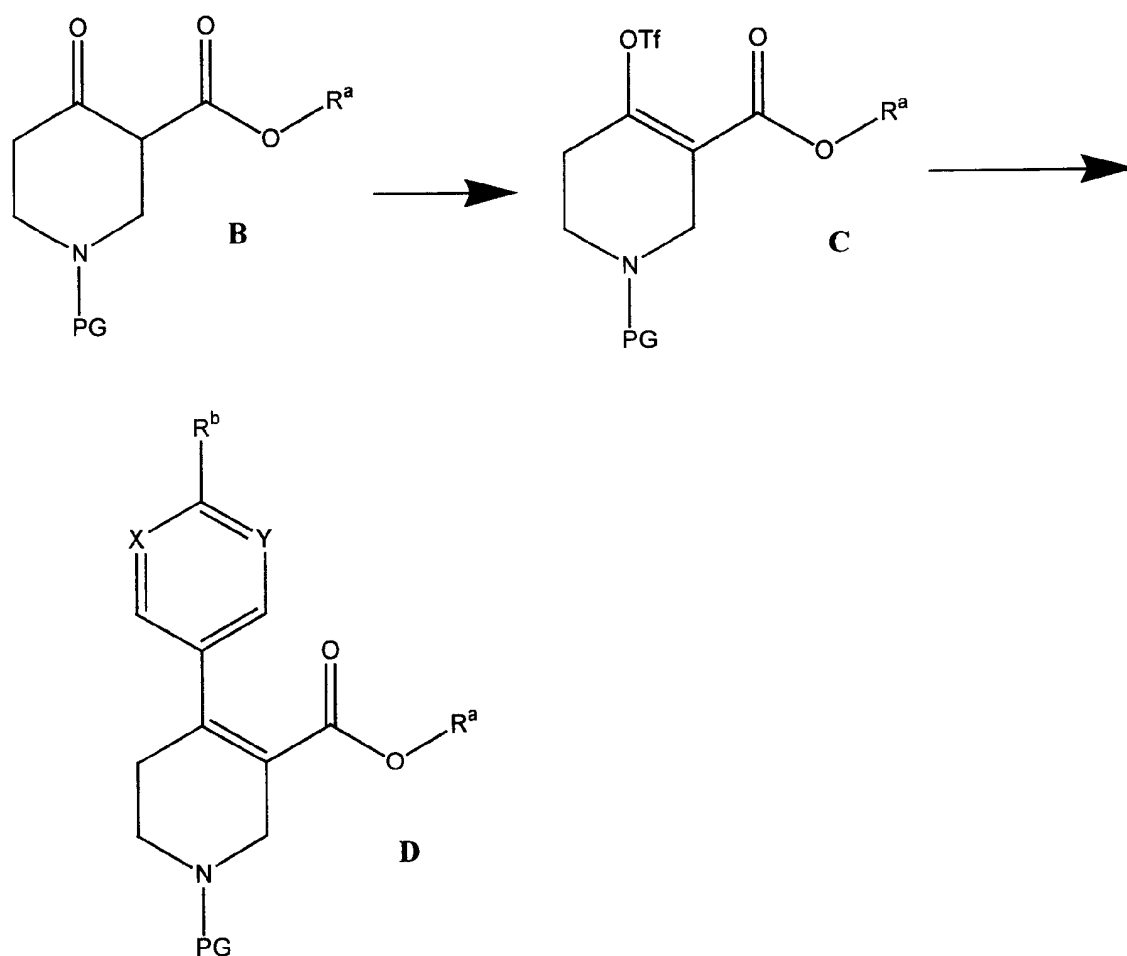
方案 1

5



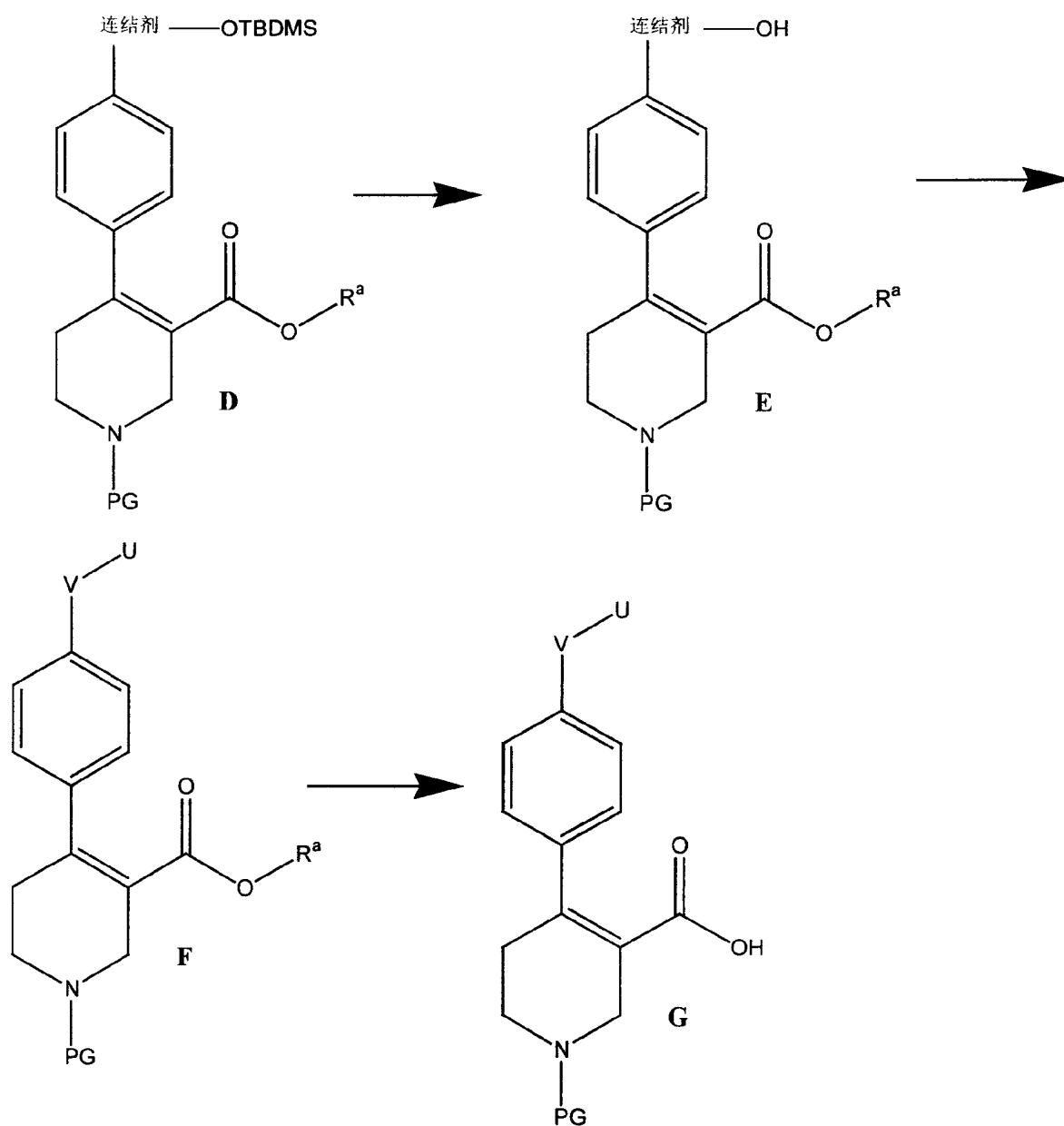
形成乙烯基 triflate C, 随后经 Pd(0) 络合物催化偶合反应可得到 D 型四氢吡啶衍生物, 其中 R^b 选自任一通式 I 定义的 U-V 基团或其化学母体(方案 2)。

方案 2



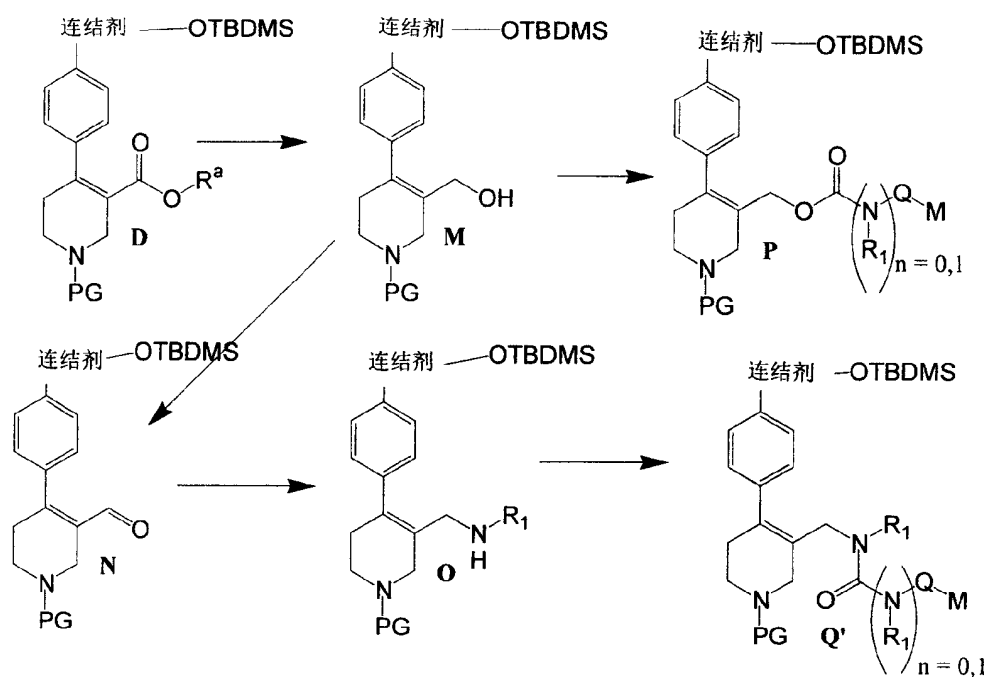
- 5 如果, 例如, R^b 是端基为硅醚的连接基团, 那么 **D** 化合物去保护后得到 **E** 型化合物, 然后通过 Mitsunobu 反应与苯酚或芳香族醇偶合, 生成 **F** 型衍生物其中 **V** 和 **U** 如上述通式 **I** 中给出的定义(方案 3)。然后酯 **F** 选择适合的方法分裂, 得到母体 **G**。

方案 3



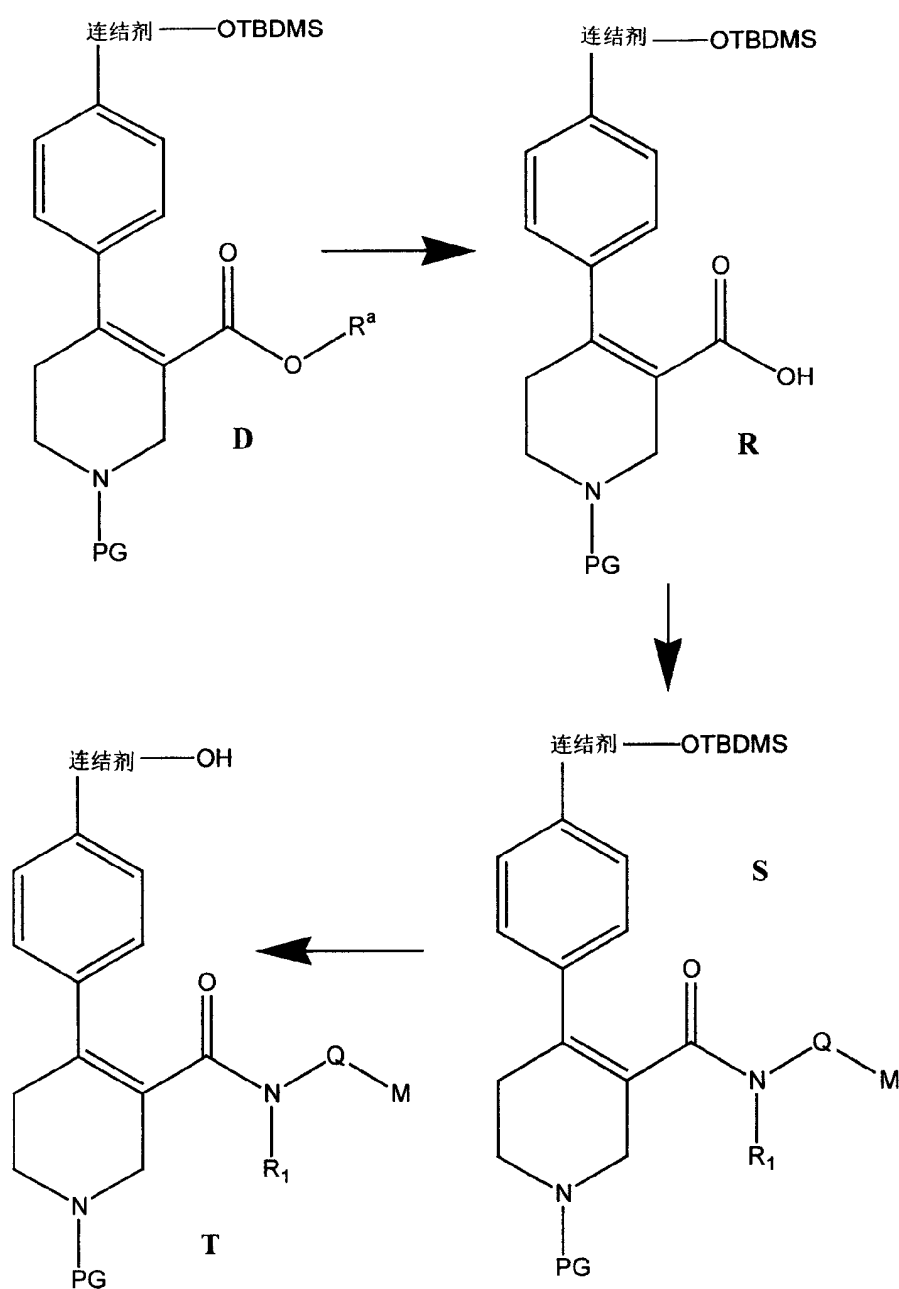
- 5 D 型化合物也可用 DIBAL 还原得到 M 型化合物, 然后用如戴斯-马丁 periodinane 可氧化成 N 型化合物 (方案 4)。然后通过还原氨基化反应, 醛 N 可转化为 O 型化合物, 其可酰化成 Q' 型衍生物, 其中 Q 和 M 如上述通式 I 中给出的定义。另一方面, M 型化合物然后可按标准步骤酰化成 P 型酯或氨基甲酸酯。

方案 4



- 5 如方案 5 所示，T 型母体也可按三步制备，由 D 型化合物经过皂化反应 (R 型化合物)、酰胺偶合反应 (S 型化合物) 和最后脱甲硅基反应。

方案 5



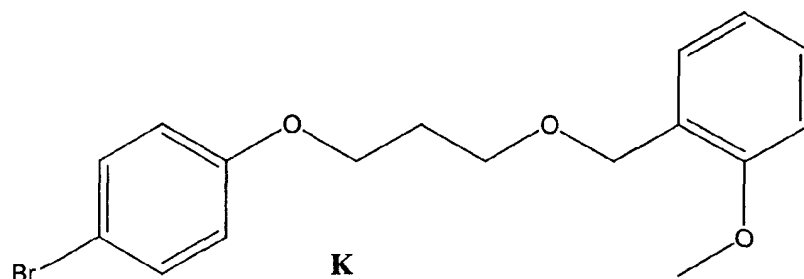
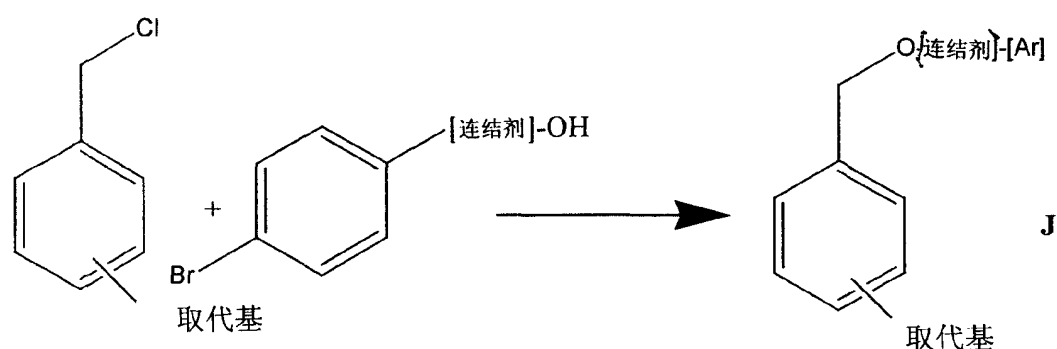
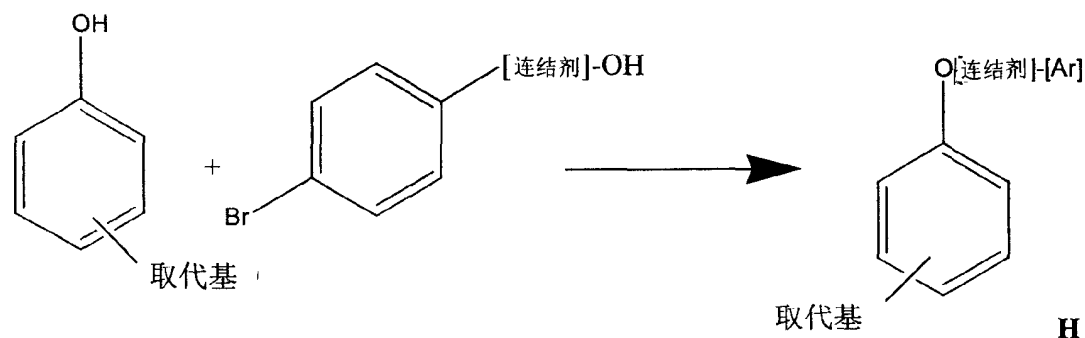
5 溴芳基衍生物的制备

为了 C 型化合物偶合得到 D 型四氢吡啶衍生物, 可能必须按照方案 6 所述制备所需的溴芳基构件。醇与苄基氯(或溴 $\rightarrow$ J 型化合物)的 Mitsunobu 偶合反应 ($\rightarrow$ H 型化合物) 或烷基化反应通常是最适合的方法。K 衍生物是由 1-(3-氯丙氧基

甲基)-2-甲氧基苯与 4-溴苯酚反应一步制得(Vieira E. et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 9, 1397)。制备醚或硫醚的其它方法如威廉逊合成也可使用(参见 March, J, "Advanced Organic Chemistry", 5th ed., John Wiley and sons, 2001)。

5

方案 6



仲胺的制备

10

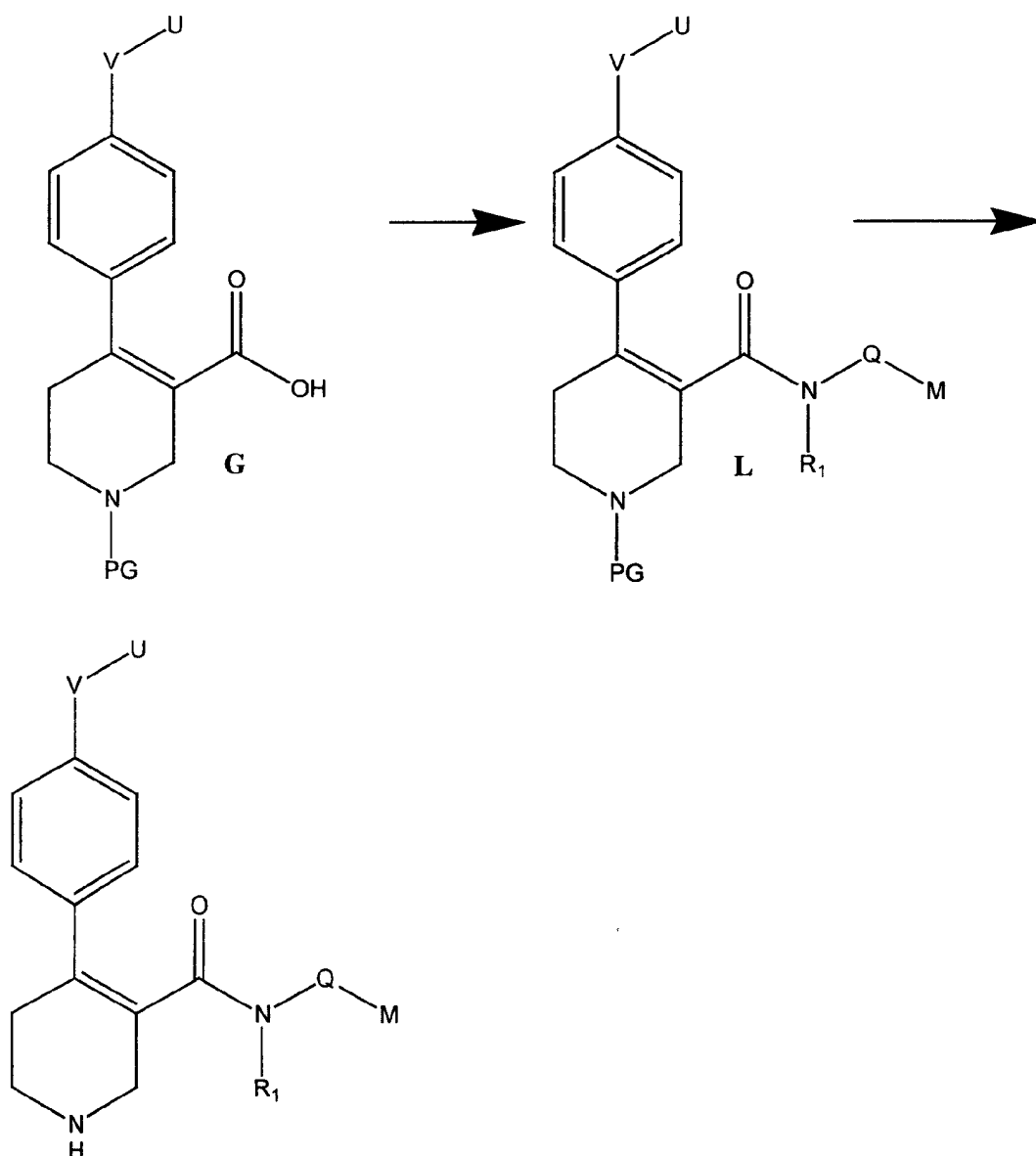
可能也必须制备仲胺。制备可通过由相应的胺和醛的还原氨基化反应，或通过由相应的胺和羧酸的酰胺偶合反应，随后与 LAH 或硼烷进行还原反应。这些标准步骤在文献中有详细讲述。

最终化合物的制备

G 型化合物可与胺偶合生成 L 型酰胺, 其中 V, U 和 M 如上述通式 I 给出的定义。N-保护基团 (PG) 去除得到最终化合物, 其中 V, U, Q 和 M 如上述通式 I 给出的定义 (方案 7)。

5

方案 7



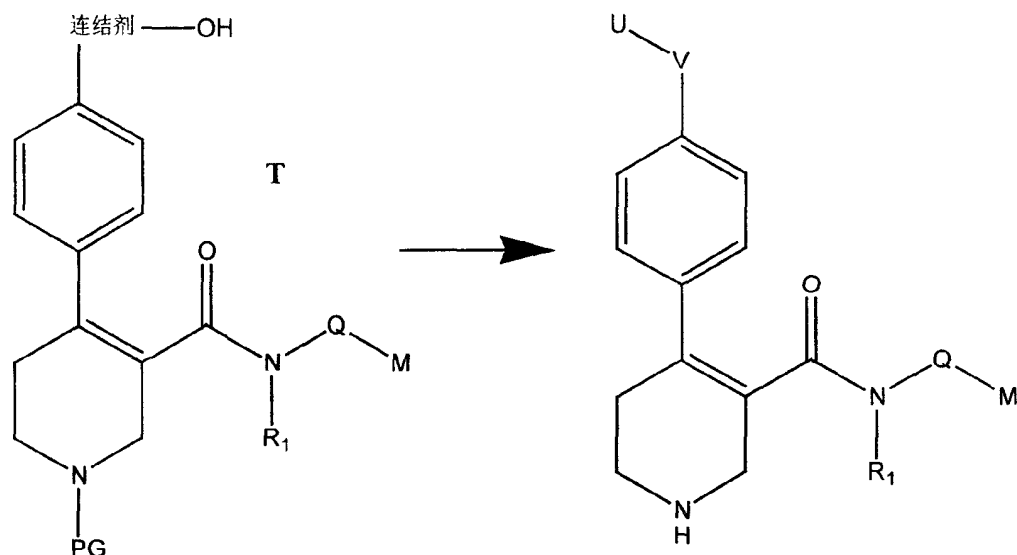
P 或 Q' 型化合物(方案 4) 也可按方案 3 所示进一步处理, 然后按方案 7 所示去保护, 得到如通式 I 定义的最终化合物。

10

由 T 型产物母体经过 Mitsunobu-型反应, 随后去保护反应, 制备最终化合物(方案 8)。

方案 8

5



通式 I 化合物及其药用许可的酸以及盐可用作药物, 例如以药物组合物的形式用于肠道内、非肠道或局部用药。它们的用药形式可以是, 例如口服形式如片剂、糖衣片剂、糖锭剂、硬和软胶囊、溶液、乳剂或悬浊液形式, 直肠形式如以栓剂形式, 非肠道形式如以注射液或静脉滴注液形式, 或局部用药形式如以药膏、乳霜或油的形式。

药物组合物的制备在某种意义上会受到影响, 当将所述的通式 I 化合物及其药用许可的酸及盐, 选择与其它有疗效的物质结合使用, 以及与适合的、无毒的、惰性的、治疗上可配伍的固体或液体载体物质和, 如果需要的话, 已知常用的药物助剂一起用于草本药剂方式, 这点是本领域技术人员都熟悉的。

适合的载体物质不仅有无机载体物质, 而且有有机载体物质。因此, 例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐可用作片剂、糖衣片剂、糖锭剂和硬胶囊的载体物质。软胶囊适合的载体物质是, 例如植物油、蜡、脂肪以及半固态和液体多元醇(取决于活性组分的性质, 然而在软胶囊的情况下不需要载体)。制备溶剂和糖浆剂的适合载体物质是, 例如水、多元醇、蔗糖、转化糖等。

注射剂适合的载体物质是，例如水、醇、多元醇、甘油和植物油。栓剂适合的载体物质是，例如天然的或硬化油、蜡、脂肪以及半液态或液态多元醇。局部制剂的适合的载体物质是甘油酯、半合成的和合成的甘油酯、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

5 常用的稳定剂、防腐剂、润湿和乳化剂、粘度调节剂、调味剂、改变渗透压的盐类、缓冲剂、增溶剂、着色剂和掩蔽剂、以及抗氧化剂可考虑作为药物助剂。

通式 I 化合物的剂量可在宽范围内变动，取决于要控制的疾病、病人年龄和个体情况、用药形式以及当然要适合每个特定病历的个体需要。对于成年病人，可考虑每日剂量大约 1 mg 至大约 1000 mg，优选大约 50 mg 至大约 500 mg。对于儿童，剂量应适应其体重和年龄。

10 药物制剂适合含有大约 1 - 500 mg 的通式 I 化合物，优选 5 - 200 mg 的通式 I 化合物。

15 下述实施例用于更详细的说明本发明。然而它们并不以任何方式限制本发明的范围。

实施例

总论

20 根据所述的用于合成通式 I 所包括化合物的步骤，制备下列化合物。所有化合物用 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) 表征，偶尔表征用 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (Varian Oxford, 300 MHz), LC-MS: A: 2 min < t_R < 10 min; (Waters Micromass; ZMD-平台带有 ESI-探头、Alliance 2790 HT; 柱: 2x30 mm, Gromsil ODS4, 3 μM , 120A; 梯度: 0 - 100% 乙腈水溶液, 6 min, 含有 0.05% 甲酸, 流速: 0.45 mL/min; t_R 单位 min.), B: 0.1 min < t_R < 2 min; (Finnigan AQA 带有 ESI-探头、HP 110 DAD 和 HP110 双泵; 柱: Develosil RP-AQUEOUS, 5 μM , 4.6 mm x 50 mm; 梯度: 5 - 95% 甲醇水溶液 (0.04% TFA), 1 min, 95% 甲醇水溶液 (0.04% TFA) 0.4 min, 4.5 mL/min.), TLC (Merck TLC-盘, 硅胶 60 F₂₅₄)。据此给出 LC-MS- 和 TLC-数据。

25

缩略语

	ACE	血管紧张素转换酶
	Ang	血管紧张素
5	aq.	水的
	Bn	苄基
	Boc	叔丁氧基羰基
	BSA	牛血清蛋白
	BuLi	正丁基锂
10	conc.	浓缩的
	DIBAL	二异丁基铝氢化物
	DIPEA	二异丙基乙胺
	DMAP	4-N,N-二甲氨基吡啶
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
15	DMSO	二甲基亚砷
	EDC·HCl	乙基-N,N-二甲氨基丙基碳二酰亚胺盐酸盐
	EIA	酶免疫测定
	eq.	当量
	Et	乙基
20	EtOAc	乙酸乙酯
	FC	快速色谱法
	HOBt	羟基苯并三唑
	LAH	氢化铝锂
	MeOH	甲醇
25	org.	有机的
	PBS	磷酸盐缓冲盐水
	PG	保护基团
	Ph	苯基
	RAS	高血压蛋白原酶血管紧张素体系
30	RP18	反相柱, 充满 C ₁₈ 烃

rt	室温
sol.	溶液
TBDMS	叔-丁基二甲基甲硅烷基
Tf	三氟甲基磺酰
5 TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMAD	N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧酰胺

10 通用步骤

酰胺偶合的通用步骤 A

- 需要的羧酸(1.00 eq)、需要的胺(2.00 eq)、EDC·HCl (1.10 eq.)、HOBt (cat. amount), DMAP (cat. amount) 和 DIPEA (2.00 eq.) 的 CH₂Cl₂ (20 mL/g 酸)溶液在室温搅拌一整夜。反应混合物或者经双原子氧化物 (diatomic earth) 冲洗 (Isolute Sorbent Technology, Johnson, C. R., et al., Tetrahedron, 1998, 54, 4097), 或者经 aq. 1M HCl 冲洗, 有机萃取物减压蒸发。残余物使用时, 未进一步提纯。

去除 Boc-保护基团的通用步骤 B

- 20 初始物质溶解于 CH₂Cl₂ (10 mL/g 初始物质), 溶液冷却到 0 °C。添加 4M HCl 的二氧六环液(与 CH₂Cl₂ 同体积), 反应混合物在室温放置 90 min。减压去除溶剂。残余物通过 HPLC 纯化, 得到需要的化合物。

由酸的氯化物形成酰胺的通用步骤 C

- 25 向酸的氯化物(1 eq.) 的 CH₂Cl₂ (2.5 mL/mmol) 溶液, 于 0 °C 添加胺(3 eq.)。混合物缓慢升至室温的同时搅拌 3 h。如果需要, 添加更多的 CH₂Cl₂, 然后反应混合物经 aq. sat. NaHCO₃ (1x) 和 aq. 1M HCl (1x)冲洗。萃取物经 MgSO₄ 干燥, 减压去除溶剂。得到的产物使用时, 未进一步提纯。

- 30 用 LAH 将酰胺还原至胺的典型步骤 D

向酰胺(1 eq.)的 THF (3 mL/mmol)溶液中, 小心添加 LAH (1M 的 THF 液, 3 eq.)。混合物在室温搅拌 30 min, 然后加热至 60 °C 保持 3 h 后, 允许冷却至室温, 然后到 0 °C。对于初始添加 x g 的 LAH, 加入 x g 的水, 然后是 x g 的 aq. 15% NaOH, 最后再是 3x g 的水。所得混合物搅拌一整夜, 过滤, 沉淀物经 EtOAc 冲洗。滤液减压蒸发, 残余物用少量 MeOH 稀释。溶液通过 SCX 硅胶 (磺酸) 垫。洗脱开始用 MeOH, 然后用 NH₃/MeOH。胺用第二次洗脱剂洗脱。减压去除溶剂。分离出的胺或者不经进一步提纯而使用, 或者用 HPLC 提纯, 取决于其纯度。

10 还原胺化的典型步骤 E

向醛(1eq.)的 MeOH (0.5 mL/mmol) 溶液中, 添加胺(1.2 eq.)。溶液搅拌 2h。在 0°C 逐份加入氢硼化钠(1.2 eq.), 然后继续在室温搅拌 4 小时。加入 NaOH 溶液 1N, 蒸发掉 MeOH。混合物经 EtOAc 萃取两次, 有机层经盐水冲洗、Na₂SO₄ 干燥和过滤。减压去除溶剂。分离出的胺或者不经进一步提纯而使用, 或者用快速色谱法(EtOAc/庚烷: 2/8)提纯, 取决于其纯度。

仲胺的制备

(2-氯苄基)环丙胺

20 根据典型步骤 C 和 D, 由 2-氯苯甲酰氯和环丙胺合成。

(2-氯苄基)乙胺

参见 Ishihara, Y; et al.; Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 3225.

环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 胺

根据典型步骤 E, 由 2,5-二甲氧基苯甲醛和环丙胺合成。

25 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 胺

根据典型步骤 E, 由 2-氟-5-甲氧基苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(3-甲氧基苄基) 胺

根据典型步骤 E, 由 3-甲氧基苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 胺

30 根据典型步骤 E, 由 3,4-二甲氧基苯甲醛和环丙胺合成。

(2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙胺

根据典型步骤 E, 由 2-氯-3-三氟甲基苯甲醛和环丙胺合成。

(6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙胺

5 根据典型步骤 E, 由 6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5- carbaldehyde 和环丙胺合成。

(2-溴苄基)环丙胺

根据典型步骤 E, 由 2-溴苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(2,3-二甲基苄基) 胺

根据典型步骤 E, 由 2,3-二甲基苯甲醛和环丙胺合成。

10 环丙基-(3,5-二氟苄基) 胺

根据典型步骤 E, 由 3,5-二氟苯甲醛和环丙胺合成。

(2,3-二氯苄基)环丙胺

根据典型步骤 E, 由 2,3-二氯苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(3-三氟甲氧基苄基)胺

15 根据典型步骤 E, 由 3-三氟甲氧基-苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(3-甲基苄基)胺

根据典型步骤 E, 由 3-甲基苯甲醛和环丙胺合成。

(3-氯苄基) 环丙胺

根据典型步骤 E, 由 3-氯苯甲醛和环丙胺合成。

20 环丙基(2-氟苄基)胺

根据典型步骤 E, 由 2-氟苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-(2-甲基苄基)胺

根据典型步骤 E, 由 2-甲基苯甲醛和环丙胺合成。

环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]胺

25 根据典型步骤 C 和 D, 由(4-甲氧基苯氧基)-乙酸和环丙胺合成。

环丙基-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]胺

根据典型步骤 C 和 D, 由(3-甲氧基苯氧基)-乙酸和环丙胺合成。

环丙基-(2-间-甲苯基氧基乙基) 胺

根据典型步骤 C 和 D, 由间-甲苯基乙酸和环丙胺合成。

[2-(2-氯苯基)乙基]环丙胺

根据典型步骤 C 和 D, 由 (2-氯苯基)-乙酸和环丙胺合成。

环丙基-[2-(4-氟苯基)乙基]胺

根据典型步骤 C 和 D, 由 (4-氟苯基) 乙酸和环丙胺合成。

5 环丙基-(2-邻-甲苯基乙基) 胺

根据典型步骤 C 和 D, 由邻-甲苯基乙酸和环丙胺合成。

环丙基-(2-对-甲苯基乙基) 胺

根据典型步骤 C 和 D, 由对-甲苯基乙酸和环丙胺合成。

10 产物母体的制备**4-氧杂哌啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (B)**

1-苄基-4-氧杂哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐(5.00 g, 17.6 mmol), 三乙胺 (2.45 mL, 17.6 mmol) 和 Boc_2O (4.20 g, 20.0 mmol) 的 EtOH (30 mL) 悬浊液用 N_2 净化。加入 Pd/C (10%, 600 mg), 悬浊液用 H_2 净化。反应混合物在 H_2 -气氛下搅拌 24 h, 然后通过 Celite 过滤。滤液减压蒸发。残余物的提纯通过 FC (EtOAc/庚烷 1:4 $\rightarrow$ 2:3) 得到标题化合物(4.02 g, 89%)。 $R_f = 0.60$ (EtOAc/庚烷 1:1)。 LC-MS: $R_t = 1.09$ min, $\text{ES}^+ = 202.03$ 。

20 C 型化合物**1-苄基-4-三氟甲磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸乙酯 (C1)**

向 1-苄基-4-氧杂-哌啶-3-羧酸乙酯盐酸盐(1.50 g, 5.04 mmol) 的 THF (30 mL) 悬浊液中, 于 0°C 添加 NaH (大约 60%油液, 600 mg, 大约 15 mmol)。由于悬浊液变稠, 加入 CH_2Cl_2 (20 mL)。移走冰浴并添加 Tf_2NPh (2.68 g, 7.50 mmol)。混合物搅拌一整夜并添加冰。混合物经 aq. 10% Na_2CO_3 (1x) 冲洗, 有机萃取物经 MgSO_4 干燥、过滤。减压去除溶剂, 残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 2:3) 提纯, 得到标题化合物 (2.10 g, 几乎是定量产率)。 $R_f = 0.50$ (EtOAc/庚烷 1:1)。 LC-MS: $R_t = 4.65$ min, $\text{ES}^+ = 394.12$ 。

4-三氟甲磺酰基氧基-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (C2)

向化合物 B (4.00 g, 15.6 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液中, 于 0 °C 添加 NaH (悬浮与油中, 55-65%, 1.20 g, 大约 31 mmol)。悬浊液于 0 °C 搅拌 30 min, 添加 Ti_2NPh (8.27 g, 23.1 mmol)。移走冰浴, 反应混合物在室温搅拌 3 天。添加冰, 减压去除溶剂。残余物用 EtOAc 稀释, aq. 10% Na_2CO_3 冲洗。有机萃取物经 MgSO_4 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:4) 提纯, 得到标题化合物(5.19 g, 86%)。LC-MS: $R_t = 1.17$, $\text{ES}^+ = 374.96$ 。

D 型化合物

10

1-苄基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-1,2,5,6-四氢-吡啶-3-羧酸乙酯 (D1)

向 4-溴-1-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯(2.81 g, 8.01 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中, 于 -78 °C 添加 n-BuLi (1.5M 己烷液, 5.60 mL, 8.41 mmol)。30 min 后添加 ZnCl_2 (1M THF 液, 9.00 mL, 9.00 mmol), 混合物允许升至室温。添加乙烯基 triflate C1 (2.10 g, 5.34 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (154 mg, 0.134 mmol), 混合物在室温搅拌 4.5 h。添加冰, 混合物用 EtOAc 稀释, 用 aq. 1M NaOH (1x) 冲洗。有机萃取物经 MgSO_4 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:9 → 1:4 → 2:3 → 3:2) 提纯, 得到标题化合物(2.25 g, 82%)。 $R_f = 0.32$ (EtOAc/heptane 1:1)。LC-MS: $R_t = 4.05$ min, $\text{ES}^+ = 516.23$ 。

20

4-{4-[3-(叔-丁基二甲基硅氧基)丙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(D2)

向[3-(4-溴苯基)丙氧基]-叔-丁基二甲基硅烷 (Kiesewetter D. O., Tetrahedron Asymmetry, 1993, 4, 2183; 6.19 g, 19.7 mmol) 的 THF (100 mL) 溶液中, 于 -78 °C 添加 n-BuLi (1.5M 己烷液, 14.0 mL, 21.0 mmol)。溶液在 -78 °C 搅拌 30 min, 添加 ZnCl_2 (1M THF 液, 22.3 mL, 22.3 mmol)。所得溶液允许升至室温, 添加化合物 C2 (5.10 g, 13.1 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300 mg, 0.26 mmol)。20 min 后, 于室温向反应混合物中添加冰。减压去除溶剂, 残余物经 EtOAc 稀释。混合物经 aq. 1M NaOH 冲洗。有机萃取物经 MgSO_4 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/

庚烷 1:9) 提纯, 得到标题化合物(5.77 g, 90%)。 LC-MS: $R_t = 7.27$ min, $ES^+ = 512.54$ 。

5 **4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(D3)**

由[2-(4-溴苯氧基)乙氧基]-叔-丁基二甲基硅烷 (Morita, C.; et al.al.; Heterocycles, 2000, 52, 1163; 49.5 g, 149 mmol), BuLi (1.6M 己烷液, 94 mL, 150 mmol), $ZnCl_2$ (1M THF 液, 200 mL, 200 mmol), 化合物 C2 (37.0 g, 95 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2.75 g, 2.38 mmol) 和 THF (750 mL), 按化合物 D2 所述进行。经 FC 10 提纯得到标题化合物 (36.6 g, 78%)。 LC-MS: $R_t = 1.20$ min, $ES^+ = 492.34$ 。

E 型化合物

4-[4-(3-羟基丙基)苯基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(E1)

15 TBAF (1.90 g, 6.00 mmol) 添加至化合物 D2 (1.95 g, 4.00 mmol)的 THF (40 mL)溶液中。反应混合物在室温搅拌 6 h 并用 EtOAc 稀释。所得混合物经水和盐水冲洗。有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 2:3) 提纯, 得到标题化合物 (1.27 g, 84%)。 LC-MS: $R_t = 1.06$, $ES^+ = 376.18$ 。

4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (E2)

20 由化合物 D3 (5.63 g, 11.4 mmol), TBAF (5.41 g, 17.1 mmol) 和 THF (115 mL), 按化合物 E1 所述进行。经 FC 提纯得到标题化合物 (3.46 g, 80%)。 LC-MS: $R_t = 1.01$; $ES^+ = 378.22$ 。

F 型化合物

25 **4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(F1)**

化合物 E1 (750 mg, 2.00 mmol), 2-溴-5-氟苯酚 (0.334 mL, 3.00 mmol), 偶氮联羧酸二哌啶 (757 mg, 3.00 mmol), 三-正-丁基磷(0.987 mL, 4.00 mmol) 和 DIPEA (0.035 mL, 0.20 mmol) 的甲苯(20 mL)溶液在室温搅拌 1 h, 然后在 60 °C 30 搅拌 2 h。反应混合物允许冷却至室温, 经 EtOAc 稀释, 水冲洗。有机萃取物经

MgSO₄干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经FC(EtOAc/庚烷 1:4 → 3:7)提纯, 得到标题化合物(898 mg, 82%)。 LC-MS: R_t = 6.43 min, ES⁺ = 570.00。

4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (F2)

化合物 E1 (375 mg, 1.00 mmol), 2-氯苯酚(0.153 mL, 1.50 mmol), 偶氮联羧酸二哌啶 (378 mg, 1.50 mmol), 三-正-丁基膦(0.493 mL, 2.00 mmol)和 DIPEA (0.018 mL, 0.10 mmol) 的甲苯(10 mL)溶液在室温搅拌 1 h, 然后在 60 °C 搅拌 2 h。反应混合物允许冷却至室温, 经 EtOAc 稀释, 水冲洗。有机萃取物经 MgSO₄干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC(EtOAc/庚烷 1:4 → 3:7)提纯, 得到标题化合物 (374 mg, 77%)。 LC-MS: R_t = 1.39 min, ES⁺ = 486.13。

4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(F3)

化合物 E1 (375 mg, 1.00 mmol), 2,5-二氟苯酚(195 mg, 1.50 mmol), 偶氮联羧酸二哌啶 (378 mg, 1.50 mmol), 三-正-丁基膦(0.493 mL, 2.00 mmol)和 DIPEA (0.018 mL, 0.10 mmol) 的甲苯(10 mL)溶液在室温搅拌 1 h, 然后在 60 °C 搅拌 2 h。反应混合物允许冷却至室温, 经 EtOAc 稀释, 水冲洗。有机萃取物经 MgSO₄干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC(EtOAc/庚烷 1:4 → 3:7)提纯, 得到标题化合物 (378 mg, 77%)。 LC-MS: R_t = 1.35 min, ES⁺ = 488.16。

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯 (F4)

按照化合物 F1 所述的方法, 但由化合物 E1 (4.7 g, 12.5 mmol), 2,3,6-三氟苯酚(3.7 g, 25.0 mmol), 偶氮联羧酸二哌啶(6.32 g, 34.2 mmol), 三丁基膦(85%, 9.3 mL, 37.6 mmol) 和甲苯 (100 mL)制备。残余物经 FC 提纯, 得到标题化合物(5.23 g, 83%)。

4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(F5)

按照化合物 D2 所述的方法, 但由化合物 H1 (3.07 g, 9.63 mmol), BuLi (1.6M 己烷液, 6.9 mL, 10.3 mmol), ZnCl₂ (1M THF 液, 10.9 mL, 10.9 mmol), 化合物 C2 (2.50 g, 6.42 mmol), Pd(PPh₃)₄ (148 mg, 0.128 mmol) 和 THF (50 mL)制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.77 g, 57%)。

5

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 3-甲酯(F6)

按照化合物 F1 所述的方法, 但由化合物 E2 (1.69 g, 4.4 mmol), 2-氯-4,5-二甲基苯酚 (1.05 g, 6.6 mmol), 偶氮联羧酸二哌啶(1.67 g, 6.6 mmol),三丁基磷(2.2 mL, 8.8 mmol) 和甲苯 (45 mL)制备。残余物经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.73 g, 76%)。 LC-MS: R_t = 1.38; ES+: 516.24。

10

G 型化合物

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 (G1)

15

向化合物 F1 (742 mg, 1.30 mmol) 的 EtOH (13 mL)溶液中, 添加 aq. 1M NaOH (13 mL)。所得混合物在 80 °C 搅拌 35 min, 然后允许冷却至室温。添加 Aq. 1M HCl (13 mL), 所得混合物经 EtOAc (3x)萃取。结合的有机萃取物经 MgSO₄干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 2:3) 提纯, 得到标题化合物 (418 mg, 60%)。 LC-MS: R_t = 1.32 min, ES+ = 534.04。

20

4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 (G2)

向化合物 F2 (374 mg, 0.77 mmol) 的 EtOH (8 mL)溶液中, 添加 aq. 1M NaOH (7.7 mL)。所得混合物在 80 °C 搅拌 35 min, 然后允许冷却至室温。添加 Aq. 1M HCl (7.7 mL), 所得混合物经 EtOAc (3x)萃取。结合的有机萃取物经 MgSO₄干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 2:3) 提纯, 得到标题化合物(218 mg, 60%)。 LC-MS: R_t = 1.29 min, ES+ = 472.15。

25

4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 (G3)

30

向化合物 F3 (378 mg, 0.77 mmol) 的 EtOH (8 mL) 溶液中, 添加 aq. 1M NaOH (7.7 mL)。所得混合物在 80 °C 搅拌 35 min, 然后允许冷却至室温。添加 Aq. 1M HCl (7.7 mL), 所得混合物经 EtOAc (3x) 萃取。结合的有机萃取物经 MgSO₄ 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 2:3) 提纯, 得到
5 标题化合物(220 mg, 60%)。 LC-MS: R_t = 1.25 min, ES⁺ = 474.17。

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 (G4)

按照化合物 G1, 所述的方法, 但由化合物 F4 (5.23 g, 10.3 mmol), aq. NaOH
10 (1M, 90 mL) 和 EtOH (90 mL) 制备。标题产物使用时, 未经色谱法进一步提纯(4.55 g, 89%)。

4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯 (G5)

按照化合物 G1, 所述的方法, 但由化合物 F5 (2.17 g, 4.53 mmol), aq. NaOH
15 (1M, 30 mL) 和 EtOH (30 mL) 制备。标题产物使用时, 未经色谱法进一步提纯(1.86 g, 89%)。

**4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-
20 丁酯(G6)**

按照化合物 G1, 所述的方法, 但由化合物 F6 (1.73 g, 3.3 mmol), aq. NaOH (1M, 33 mL) 和 EtOH (33 mL) 制备。标题产物使用时, 未经色谱法进一步提纯。LC-MS: R_t = 1.10; ES⁺: 502.31。

25 2-(4-溴苯基)乙-1-基 2,3,5-三甲基苯基醚 (H1)

2-(4-溴苯基)乙醇 (20.0 mL, 143 mmol), 2,3,5-三甲基苯酚(31.1 g, 229 mmol), 偶氮联羧酸二吡啶 (72.1 g, 286 mmol), 三丁基磷(88 mL; 357 mmol)的甲苯(2.00 L) 混合物加热回流 2 h。混合物允许冷却至室温。混合物过滤, 用甲苯冲洗, 减压去除部分溶剂。残余物用 Et₂O 稀释, aq. 1M NaOH (2x) 冲洗。有机萃取物经 MgSO₄

干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (石油醚→ Et₂O/石油醚 1:3) 提纯, 得到标题化合物 (33.1 g, 73%)。 LC-MS: R_t = 6.95。

1-溴-4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙-1-基氧基]苯 (K)

- 5 4-溴苯酚(4.32 g, 25.0 mmol) 和 1-(3-氯-丙氧基甲基)-2-甲氧基-苯 (Vieira E., et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 9, 1397) (4.88 g, 22.7 mmol) 溶解于 DMF (150 mL)中。添加 NaI (1.50 g, 0.10 mmol) 和 Cs₂CO₃ (16.3 g, 50.0 mmol) 。混合物加热至 80 °C 并搅拌 6 h 后, 允许冷却至室温。用 EtOAc (600 mL)稀释后, 混合物经水 (1x)、aq. 1M NaOH (1x)、aq. 1M HCl (1x)冲洗。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥并过滤。减压去除溶剂。残余物经 FC (Et₂O/石油醚 1:9 → 1:4)提纯, 得到标题化合物(5.66 g, 71%)。 R_f = 0.60 (Et₂O/庚烷 1:1)。 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.38 - 7.34 (m, 3 H); 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1 H); 6.94 (t, J = 8.7 Hz, 1 H); 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2 H); 4.57 (s, 2 H); 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.10 (quint., J = 6.3 Hz, 2 H).
- 10

15

1-苄基-4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苯基}-1,2,5,6-四氢-吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺 (L1)

- 向四氢吡啶 D1 (2.25 g, 4.26 mmol) 的 EtOH (50 mL)悬浊液中, 添加 NaOH (1M 水溶液, 30 mL) 。 4 h 后, 混合物升温至 60 °C 并搅拌 5 h。反应混合物允许冷却至室温, 用 aq. 1M HCl 调节 pH 到 7。减压去除溶剂, 残余物真空干燥。干燥的残余物用 EtOH 研磨、过滤(3x), 结合的滤液经减压蒸发, 残余物真空干燥。残余物 用 CHCl₃ (20 mL)稀释, 添加[2-(2-氯苄基)乙基]甲胺 (Jaques B.; Wallace R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581, 1.48 g, 8.72 mmol), DMAP (cat. amount), HOBt (cat. amount)和 EDC·HCl (836 mg, 4.36 mmol)。混合物在室温 4 h 后, 用 CH₂Cl₂ 稀释, aq. 10% Na₂CO₃ (1x)冲洗。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:4 → 1:3 → 2:3 → 3:2 → EtOAc)提纯, 得到标题化合物 (0.48 g, 17%)。 R_f = 0.13 (EtOAc/heptane 1:1)。 LC-MS: R_t = 4.24 min, ES⁺ = 639.33。
- 20
- 25

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5,6-二氢-2H-吡啶-1,3-二羧酸 1-叔-丁酯(R)

化合物 D3 (17.6 g) 的 MeOH (400 ml) 与 1N NaOH 溶液 (250 ml) 组成的溶液在 110°C 加热 1.5 h。混合物允许冷却至室温，添加 aq. 1M HCl 使 pH 到 4，用 EtOAc (2x150 ml) 萃取。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥，过滤并减压去除溶剂。该粗制物质 (14g)，咪唑 (9.75g) 和 TBDMSCl (13.49g) 的 DMF (80 ml) 溶液在室温搅拌 1h。添加 Aq. sat. NH₄Cl (100ml)，混合物用庚烷(3x100ml)萃取。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥，过滤并减压去除溶剂。该粗制产物和 K₂CO₃ (2.5 g) 的 MeOH (50 ml) 和水(50 ml) 溶液在室温搅拌 1h。添加 Aq. sat. NH₄Cl (100ml)，混合物用 Et₂O (3x50ml) 萃取。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥，过滤并减压去除溶剂。粗制的标题产物 (17.2g, quant. 产量) 在下一步使用时无需提纯。LC-MS: R_t = 1.12; ES+: 478.38。

S 型化合物

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[(2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙基氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S1)

化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), (2-氯-3-三氟甲基苄基)-环丙胺(2.74 g, 11.0 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液搅拌一整夜。混合物经 aq. 1M HCl (3x) 和 aq. sat. NaHCO₃ (1x) 冲洗。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥，过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:9 → 1:4 → 1:3) 提纯，得到标题化合物 (2.95 g, 75%)。R_f = 0.55 (EtOAc/庚烷 1:1)。LC-MS: R_t = 7.68。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3,5-二氟苄基) 氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S2)

按照化合物 S1 所述的方法，但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol)，环丙基-(3,5-二氟苄基)胺 (2.01 g, 11 mmol)，DMAP (132 mg, 1.12 mmol)，DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol)，HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70

mL)溶液制备。经 FC 提纯,得到标题化合物(2.83 g, 79%)。LC-MS: $R_t = 1.20$; ES+: 643.23。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(2,3-二氯苄基)氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S3)

5 按照化合物 S1 所述的方法,但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), 环丙基-(2,3-二氯苄基)胺 (2.38 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH_2Cl_2 (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯,得到标题化合物 (2.02 g, 53%)。LC-MS: $R_t = 1.20$; ES+: 675.15。

10

5-[(2-溴苄基)环丙基氨基甲酰基]-4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S4)

按照化合物 S1 所述的方法,但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), (2-溴苄基)环丙胺 (2.49 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol),
15 HOBt (817 mg, 6.05 mmol)和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH_2Cl_2 (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯,得到标题化合物(2.02 g, 53%)。LC-MS: $R_t = 1.26$; ES+: 687.41。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(2,3-二甲基苄基)氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S5)

20 按照化合物 S1 所述的方法,但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), 环丙基-(2,3-二甲基苄基)胺 (1.93 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH_2Cl_2 (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯,得到标题化合物 (2.25 g, 64%)。LC-MS:
25 $R_t = 1.26$; ES+: 635.53。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3-三氟甲氧基苄基)氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S6)

按照化合物 S1 所述的方法,但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), 环丙基-(3-三
30 氟甲氧基苄基)胺 (2.54 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL,

22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.51 g, 66%)。 LC-MS: R_t = 1.26; ES⁺: 691.48。

5 **4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3-甲基苄基)氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S7)**

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), 环丙基-(3-甲基苄基)胺 (1.77 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.14 g, 62%)。 LC-MS: R_t = 1.25; ES⁺: 621.54。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[(3-氯苄基)-环丙基氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S8)

15 按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), (3-氯苄基)环丙胺(1.99 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物 (2.44 g, 69%)。 LC-MS: R_t = 1.26; ES⁺: 641.44。

20 **4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[(2-氯苄基)-乙基氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S9)**

25 按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.62 g, 5.5 mmol), (2-氯苄基)乙胺 (1.87 g, 11 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.67 mL, 22.0 mmol), HOBt (817 mg, 6.05 mmol) 和 EDC·HCl (1.58 g, 8.25 mmol) 的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.31 g, 67%)。 LC-MS: R_t = 1.25; ES⁺: 629.45。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S10)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.59 g, 5.42 mmol), 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)胺 (2.12 g, 10.8 mmol), DMAP (132 mg, 1.12 mmol), DIPEA (3.70 mL, 21.7 mmol), HOBt (732 mg, 5.42 mmol) 和 EDC·HCl (1.56 g, 8.13 mmol) 的 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.21 g, 62%)。

5

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[(6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)环丙基氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S11)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.41 g, 5.05 mmol), (6-氯苯并[1,3]-间二氧杂环戊烯-5-基甲基)环丙胺(2.28 g, 10.1 mmol), DMAP (123 mg, 1.01 mmol), DIPEA (3.50 mL, 20.2 mmol), HOBt (682 mg, 5.05 mmol)和 EDC·HCl (1.45 g, 7.58 mmol)的 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.97 g, 57%)。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S12)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.80 g, 5.86 mmol), 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)胺 (2.43 g, 11.7 mmol), DMAP (143 mg, 1.17 mmol), DIPEA (3.00 mL, 17.6 mmol), HOBt (792 mg, 5.86 mmol) 和 EDC·HCl (1.68 g, 8.79 mmol) 的 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.97 g, 76%)。 LC-MS: R_t = 1.23; ES⁺ = 667.1。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3-甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (S13)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.80 g, 5.86 mmol), 环丙基-(3-甲氧基苄基)胺 (2.08 g, 11.7 mmol), DMAP (143 mg, 1.17 mmol), DIPEA (3.00 mL, 17.6 mmol), HOBt (792 mg, 5.86 mmol) 和 EDC·HCl (1.68 g, 8.79 mmol) 的 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.68 g, 72%)。 LC-MS: R_t = 1.23; ES⁺ = 637.3。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S14)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (2.48 g, 5.19 mmol), 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基)胺 (2.15 g, 10.4 mmol), DMAP (127 mg, 1.04 mmol), DIPEA (3.60 mL, 20.8 mmol), HOBt (700 mg, 5.19 mmol) 和 EDC·HCl (1.49 g, 7.79 mmol) 的 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.92 g, 84%)。 LC-MS: R_t = 1.23; ES⁺ = 637.3。

4-{4-[2-(叔-丁基二甲基硅氧基)乙氧基]苯基}-5-[(2-氯苄基)-环丙基氨基甲酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(S15)

按照化合物 S1 所述的方法, 但由化合物 R (3.82 g, 8.00 mmol), (2-氯苄基)环丙胺 (4.36 g, 24.0 mmol), DMAP (195 mg, 1.60 mmol), DIPEA (5.50 mL, 32.0 mmol), HOBt (1.08 g, 8.00 mmol) 和 EDC·HCl (2.30 g, 12.0 mmol)的 CH₂Cl₂ (70 mL) 溶液制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(3.10 g, 60%)。 LC-MS: R_t = 1.26; ES⁺ = 641.4。

T 型化合物

5-[(2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T1)

化合物 S1 (2.95 g, 4.16 mmol)和 TBAF (1M THF 液, 6.24 mL, 6.24 mmol) 的 THF (15 mL)溶液在室温搅拌 90 min。混合物经 EtOAc 稀释和盐水(1x)、水 (1x) 再次盐水(1x)冲洗。有机萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压去除溶剂。残余物经 FC (EtOAc/庚烷 1:4 → 2:3 → 3:2 → 4:1) 提纯, 得到标题化合物(1.56 g, 63%)。 R_f = 0.10 (EtOAc/庚烷 1:1) 收集。 LC-MS: R_t = 5.63; ES⁺ = 595.37。

5-[环丙基-(3,5-二氟苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T2)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S2 (2.83 g, 4.40 mmol), TBAF (1M THF 液, 6.60 mL, 6.60 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(0.95 g, 41%)。 LC-MS: R_t = 5.16; ES⁺ = 529.48。

5-[环丙基-(2,3-二氯苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T3)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S3 (2.47 g, 3.66 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.48 mL, 5.48 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.43 g, 70%)。 LC-MS: $R_t = 5.52$; $ES^+ = 561.31$ 。

5-[(2-溴苄基)环丙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T4)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S4 (2.02 g, 2.95 mmol), TBAF (1M THF 液, 4.42 mL, 4.42 mmol)和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.40 g, 83%)。 LC-MS: $R_t = 5.22$; $ES^+ = 571.32$ 。

5-[环丙基-(2,3-二甲基苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T5)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S5 (2.25 g, 3.54 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.32 mL, 5.32 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.74 g, 94%)。 LC-MS: $R_t = 5.32$; $ES^+ = 521.68$ 。

5-[环丙基-(3-三氟甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T6)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S6 (2.51 g, 3.63 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.45 mL, 5.45 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.94 g, 93%)。 LC-MS: $R_t = 1.04$; $ES^+ = 577.32$ 。

5-[环丙基-(3-甲基苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T7)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S7 (2.14 g, 3.45 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.20 mL, 5.20 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物 (1.66 g, 95%)。 LC-MS: $R_t = 5.19$; $ES^+ = 507.58$ 。

5-[(3-氯苄基)环丙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苄基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T8)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S8 (2.44 g, 3.80 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.70 mL, 5.70 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.71 g, 85%)。 LC-MS: $R_t = 5.25$; $ES^+ = 527.37$ 。

5-[(2-氯苄基)乙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苄基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T9)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S9 (2.31 g, 3.67 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.50 mL, 5.50 mmol) 和 THF (15 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.40 g, 74%)。 LC-MS: $R_t = 5.19$; $ES^+ = 559.06$ 。

5-[环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苄基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T10)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S10 (1.97 g, 2.87 mmol), TBAF (1M THF 液, 5.75 mL, 5.75 mmol) 和 THF (20 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物 (1.50 g, 97%)。 LC-MS: $R_t = 5.02$; $ES^+ = 541.46$ 。

5-[(6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)环丙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苄基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T11)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S11 (2.20 g, 3.37 mmol), TBAF (1M THF 液, 6.75 mL, 6.75 mmol) 和 THF (25 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(1.58 g, 82%)。 LC-MS: $R_t = 5.28$; $ES^+ = 571.34$ 。

5-[环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苄基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T12)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S12 (2.97 g, 4.45 mmol), TBAF (1M THF 液, 8.90 mL, 8.90 mmol) 和 THF (30 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.14 g, 87%)。 LC-MS: $R_t = 0.99$; $ES^+ = 553.2$ 。

5-[环丙基-(3-甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯 (T13)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S13 (2.68 g, 4.21 mmol), TBAF (1M THF 液, 8.40 mL, 8.40 mmol) 和 THF (30 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.03 g, 92%)。 LC-MS: $R_t = 0.97$; $ES^+ = 523.2$ 。

5-[环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T14)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S14 (2.92 g, 4.38 mmol), TBAF (1M THF 液, 8.80 mL, 8.80 mmol) 和 THF (30 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.02 g, 83%)。 LC-MS: $R_t = 0.96$; $ES^+ = 553.21$ 。

5-[(2-氯苄基)环丙基氨基甲酰基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁酯(T15)

按照化合物 T1 所述的方法, 但由化合物 S15 (3.10 g, 4.84 mmol), TBAF (1M THF 液, 10.3 mL, 10.3 mmol) 和 THF (40 mL) 制备。经 FC 提纯, 得到标题化合物(2.35 g, 92%)。 LC-MS: $R_t = 1.02$; $ES^+ = 527.14$ 。

最终化合物的制备

例 1

4-{4-[3-(2-甲氧基苄氧基)丙氧基]苄基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺三氟乙酸盐

向四氢吡啶 L1 (410 mg, 0.641 mmol) 的 CH_2ClCH_2Cl (10 mL) 溶液中, 于室温添加 $ClCO_2CHClCH_3$ (0.350 mL, 3.21 mmol)。溶液在室温搅拌 1 h, 然后加热回流。5 h 后, 添加另一份 $ClCO_2CHClCH_3$ (0.350 mL, 3.21 mmol)。1 h 后, 减压去除溶剂, 残余物经 MeOH (5 mL) 和水(5 mL)稀释。混合物搅拌一整夜, 减压部分去除溶剂。残余物经 EtOAc 稀释, 混合物用 aq. 1M NaOH (1x) 冲洗。有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥、过滤并减压去除溶剂。残余物经 HPLC (H_2O , MeOH, TFA) 提纯, 得到标题化合物 (31 mg)。 LC-MS: $R_t = 3.98$ min, $ES^+ = 593.13$ 。

例 2

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和 [2-(2-氯苄基)乙基]甲胺 (Jaques, B.; Wallace, R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581)制备。 LC-MS: $R_t = 1.04$ min, $ES^+ = 586.96$ 。

例 3

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和甲基苄乙胺制备。 LC-MS: $R_t = 1.01$ min, $ES^+ = 553.01$ 。

例 4

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和(2-氯苄基)甲胺 (Holzgrabe, U.; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1987, 320, 647)制备。 LC-MS: $R_t = 1.03$ min, $ES^+ = 572.95$ 。

例 5

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和(2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: $R_t = 1.07$ min, $ES^+ = 598.98$ 。

例 6

4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G2 和 [2-(2-氯苄基)乙基]甲胺 (Jaques, B.; Wallace, R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581)制备。 LC-MS: $R_t = 0.99$ min, $ES^+ = 523.02$ 。

例 7

4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苄乙基甲酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G2 和甲基苯乙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.96$ min, $ES^+ = 489.07$ 。

例 8

5 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G2 和(2-氯苄基)甲胺 (Holzgrabe, U.; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1987, 320, 647)制备。 LC-MS: $R_t = 0.98$ min, $ES^+ = 509.01$ 。

例 9

10 4-{4-[3-(2-氯苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G2 和(2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: $R_t = 1.02$ min, $ES^+ = 535.06$ 。

例 10

15 4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苄基)乙基]甲酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G3 和[2-(2-氯苄基)乙基]甲胺 (Jaques, B.; Wallace, R. G., Tetrahedron, 1977, 33, 581)制备。 LC-MS: $R_t = 0.97$ min, $ES^+ = 525.03$ 。

20 例 11

4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 2-苯乙基甲酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G3 和甲基苯乙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 491.10$ 。

25 例 12

4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)甲酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G3 和(2-氯苄基)甲胺 (Holzgrabe, U.; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1987, 320, 647)制备。 LC-MS: $R_t = 0.96$ min, $ES^+ = 511.01$ 。

例 13

4-{4-[3-(2,5-二氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G3 和(2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: R_t = 1.00 min, ES^+ = 537.03。

例 14

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和 (2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: R_t = 1.07 min, ES^+ = 598.98。

例 15

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: R_t = 1.03 min, ES^+ = 555.17。

例 16

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (2-氯苄基)乙胺制备。 LC-MS: R_t = 1.01 min, ES^+ = 543.16。

例 17

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-氟苄基)胺制备。 LC-MS: R_t = 1.01 min, ES^+ = 539.14。

例 18

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3-三氟甲基苄基)胺制备。 LC-MS: R_t = 1.04 min, ES^+ = 589.14。

例 19

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-甲基苄基)胺制备。 LC-MS:

5 $R_t = 1.03 \text{ min}$, $ES^+ = 535.17$ 。

例 20

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]胺制

10 备。 LC-MS: $R_t = 1.00 \text{ min}$, $ES^+ = 581.33$ 。

例 21

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]胺制

15 备。 LC-MS: $R_t = 1.02 \text{ min}$, $ES^+ = 581.34$ 。

例 22

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-m-甲苯氧基乙基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-m-甲苯氧基乙基)胺制备。

20 LC-MS: $R_t = 1.05 \text{ min}$, $ES^+ = 565.31$ 。

例 23

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 [2-(2-氯苯基)乙基]环丙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和[2-(2-氯苯基)乙基]环丙胺制备。

25 LC-MS: $R_t = 0.93 \text{ min}$, $ES^+ = 569.41$ 。

例 24

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-氟苯基)乙基]酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-[2-(4-氟苯基)乙基]酰胺制备。

30 LC-MS: $R_t = 0.92 \text{ min}$, $ES^+ = 553.51$ 。

例 25

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲基乙基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-o-甲基乙基)胺制备。

5 LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 549.47$ 。

例 26

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)胺制备。

10 LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 581.48$ 。

例 27

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-p-甲基乙基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-p-甲基乙基)胺制备。

15 LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 549.53$ 。

例 28

4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G5 和环丙基-(3-三氟甲基苄基)胺制备。

20 LC-MS: $R_t = 0.96$ min, $ES^+ = 563.46$ 。

例 29

4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G5 和环丙基-(2-甲基苄基)胺制备。 LC-MS:

25 $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 509.50$ 。

例 30

4-{4-[2-(2,3,5-三甲基苯氧基)乙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G5 和环丙基苯乙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.94$

30 min, $ES^+ = 509.53$ 。

例 31

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)乙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和 (2-氯苄基)乙胺制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 587.13$ 。

例 32

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基-(2-甲基苄基)胺制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 577.20$ 。

例 33

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-[2-(4-甲氧基苯氧基)乙基]酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基-[2-(4-氧基苯氧基)乙基]胺制备。LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 623.21$ 。

例 34

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基苯乙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基苯乙胺制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 577.19$ 。

例 35

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-o-甲基苯基乙基)酰胺

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基-(2-o-甲基苯基乙基)胺制备。LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 593.19$ 。

例 36

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)胺制备。LC-MS: $R_t = 0.90$ min, $ES^+ = 623.38$ 。

例 37

4-{4-[3-(2-溴-5-氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-*p*-甲苯基乙基)酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G1 和环丙基-(2-*p*-甲苯基乙基)胺制备。

5 LC-MS: $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 591.38$ 。

例 38

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基]苯基}-1,2,5,6-苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基)环丙酰胺三氟乙酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G6 和 (2-氯苄基)环丙胺制备。 LC-MS: R_t

10 $= 0.92$ min, $ES^+ = 577.20$ 。

例 39

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)胺制备。

15 LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 569.16$ 。

例 40

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3-甲氧基苄基)胺制备。

20 LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 551.17$ 。

例 41

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3,4-二甲氧基苄基)胺制备。

25 LC-MS: $R_t = 0.88$ min, $ES^+ = 581.18$ 。

例 42

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 and (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙胺制

30 备。 LC-MS: $R_t = 0.96$ min, $ES^+ = 623.07$ 。

例 43

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (6-氯苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 599.08$ 。

例 44

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-6-氟苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (2-氯-6-氟苄基) 环丙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 573.10$ 。

例 45

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (2-溴苄基) 环丙胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 601.04$ 。

例 46

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2,3-二甲基苄基) 胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 549.17$ 。

例 47

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-氟-2-甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3-氟-2-甲基苄基) 胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 553.17$ 。

例 48

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2,3-二氯苄基) 胺制备。 LC-MS: $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 589.07$ 。

例 49

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(3-甲基苄基)胺制备。LC-MS:

5 $R_t = 0.93 \text{ min}$, $ES^+ = 535.19$ 。

例 50

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氟苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和环丙基-(2,3-二氟苄基)胺制备。

10 LC-MS: $R_t = 0.92 \text{ min}$, $ES^+ = 557.15$ 。

例 51

4-{4-[3-(2,3,6-三氟苯氧基)丙基]苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 A 和 B, 由化合物 G4 和 (3-氯苄基) 环丙胺制备。LC-MS: R_t

15 $= 0.93 \text{ min}$, $ES^+ = 555.07$ 。

例 52

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t

20 $= 0.97 \text{ min}$, $ES^+ = 620.90$ 。

例 53

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 (50 mg) 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。

25 LC-MS: $R_t = 0.98 \text{ min}$, $ES^+ = 653.03$ 。

例 54

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t

30 $= 0.96 \text{ min}$, $ES^+ = 579.12$ 。

例 55

4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2,3,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94 min, ES^+ =625.20。

例 56

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94 min, ES^+ =635.19。

例 57

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.93 min, ES^+ =591.16。

例 58

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.95 min, ES^+ =625.21。

例 59

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS: R_t =0.96 min, ES^+ =601.03。

例 60

4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,3,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.92 min, ES^+ =591.01。

例 61

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。 LC-MS: R_t
5 $=0.96$ min, $ES^+ = 659.17$ 。

例 62

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2,4,6-三氟苯酚制备。 LC-MS: R_t
10 $=0.94$ min, $ES^+ = 625.19$ 。

例 63

4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,6-二氟-3-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
15 $=0.94$ min, $ES^+ = 587.14$ 。

例 64

4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: R_t
20 $=0.93$ min, $ES^+ = 601.18$ 。

例 65

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:
25 $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 629.05$ 。

例 66

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:
30 $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 630.9$ 。

例 67

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T7 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:

5 $R_t=0.95$ min, $ES^+=656.12$ 。

例 68

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。

10 LC-MS: $R_t=0.93$ min, $ES^+=611.04$ 。

例 69

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T8 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:

15 $R_t=0.95$ min, $ES^+=587.03$ 。

例 70

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T5 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。 LC-MS: R_t

20 $=0.94$ min, $ES^+=583.26$ 。

例 71

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T1 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。 LC-MS:

25 $R_t=0.97$ min, $ES^+=633.11$ 。

例 72

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 乙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T9 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:

30 $R_t=0.94$ min, $ES^+=573.07$ 。

例 73

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T13 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:

5 $R_t=0.93$ min, $ES^+=581.09$ 。

例 74

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 3-氯-2,6-二氟苯酚制备。 LC-MS: R_t

10 $=0.93$ min, $ES^+=567.24$ 。

例 75

4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-醇制

15 备。 LC-MS: $R_t=0.94$ min, $ES^+=625.19$ 。

例 76

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T6 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS: R_t

20 $=0.97$ min, $ES^+=653.12$ 。

例 77

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T2 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。 LC-MS: R_t

25 $=0.93$ min, $ES^+=593.24$ 。

例 78

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,4-二甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T14 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。 LC-MS:

30 $R_t=0.90$ min, $ES^+=611.06$ 。

例 79

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.91$ min, $ES^+=551.30$ 。

例 80

4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2-溴-5-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.91$ min, $ES^+=551.30$ 。

例 81

4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,3,6-三氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.91$ min, $ES^+=551.12$ 。

例 82

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 3-氯-2,6-二氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.94$ min, $ES^+=607.14$ 。

例 83

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.91$ min, $ES^+=601.15$ 。

例 84

4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2-溴-5-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.95$ min, $ES^+=669.20$ 。

例 85

4-{4-[2-(苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-醇制备。LC-MS: $R_t=0.90$ min, $ES^+=581.17$ 。

例 86

4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.94$ min, $ES^+=635.16$ 。

例 87

4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.92$ min, $ES^+=561.29$ 。

例 88

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.94$ min, $ES^+=599.03$ 。

例 89

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.95$ min, $ES^+=607.20$ 。

例 90

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t=0.95$ min, $ES^+=559.18$ 。

例 91

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T1 和2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
5 =0.98 min, ES^+ =673.24。

例 92

4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯 3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T1 和2,6-二氟-3-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
10 =0.95 min, ES^+ =621.31。

例 93

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T5 和2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
15 =0.96 min, ES^+ =599.30。

例 94

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T1 和2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.96
20 min, ES^+ =641.12。

例 95

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T5 和2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94
25 min, ES^+ =565.23。

例 96

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤F 和B, 由化合物 T3 和2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
30 =0.97 min, ES^+ =639.14。

例 97

4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2-溴-5-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94 min, ES^+ =634.92。

例 98

4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2,3-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94 min, ES^+ =607.19。

例 99

4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 2-氯-5-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.93 min, ES^+ =591.21。

例 100

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94 min, ES^+ =617.11。

例 101

4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二氯苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T3 和 4-氯-2-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t =0.95 min, ES^+ =587.22。

例 102

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-三氟甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T6 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.95 min, ES^+ =639.22。

例 103

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t
5 =0.89 min, ES^+ =571.24。

例 104

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t
10 =0.92 min, ES^+ =615.27。

例 105

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚。LC-MS: R_t
15 =0.93 min, ES^+ =579.15。

例 106

4-{4-[2-(5-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: R_t
20 =0.91 min, ES^+ =613.21。

例 107

4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,3,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.91
25 min, ES^+ =601.09。

例 108

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
30 =0.93 min, ES^+ =591.18。

例 109

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
5 =0.95 min, ES^+ =611.09。

例 110

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (3-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T8 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t
10 =0.93 min, ES^+ =589.27。

例 111

4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,6-二氟-3-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
15 =0.92 min, ES^+ =547.37。

例 112

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t
20 =0.92 min, ES^+ =603.24。

例 113

4-{4-[2-(2,6-二氟-3-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2,6-二氟-3-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
25 =0.92 min, ES^+ =599.21。

例 114

4-{4-[2-(2-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 4-氯-2-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
30 =0.96 min, ES^+ =619.23。

例 115

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t
5 =0.91 min, ES^+ =601.19。

例 116

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 2,6-二氟-3-氯苯酚制备。LC-MS: R_t
10 =0.92 min, ES^+ =617.19。

例 117

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二氟苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T2 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t
15 =0.94 min, ES^+ =587.14。

例 118

4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2,4,5-三氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.98
20 min, ES^+ =675.22。

例 119

4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯-3-三氟甲基苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T1 和 2-氯-5-氟苯酚制备。LC-MS: R_t =0.94
25 min, ES^+ =623.29。

例 120

4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,3-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t =0.93
30 min, ES^+ =565.28。

例 121

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 乙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T9 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: R_t
5 $=0.93$ min, $ES^+ = 579.15$ 。

例 122

4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 2,4,5-三氯苯酚制备。LC-MS: R_t
10 $=0.96$ min, $ES^+ = 599.32$ 。

例 123

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 3-氯-2,6-二氟苯酚制备。LC-MS: R_t
15 $=0.93$ min, $ES^+ = 619.11$ 。

例 124

4-{4-[2-(苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧基) 乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T5 和 苯并 [1,3]间二氧杂环戊烯-5-醇制备。
20 LC-MS: $R_t = 0.89$ min, $ES^+ = 541.32$ 。

例 125

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS:
25 $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 631.27$ 。

例 126

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基)酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t
30 $=0.89$ min, $ES^+ = 583.24$ 。

例 127

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T9 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.90$ min, $ES^+ = 545.24$ 。

例 128

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基-苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 619.26$ 。

例 129

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 633.25$ 。

例 130

4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T13 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.89$ min, $ES^+ = 563.26$ 。

例 131

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基)环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.96$ min, $ES^+ = 651.16$ 。

例 132

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T13 和 2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 601.26$ 。

例 133

4-{4-[2-(2,3,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基乙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T9 和 2,3,6-三氟苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.90 min, ES^+ = 545.04。

例 134

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T10 和 2,6-二氟-3-氯苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.91 min, ES^+ = 587.21。

例 135

4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2-氟-5-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 (50 mg) 和 2-溴-5-氟苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.90 min, ES^+ = 613.03。

例 136

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3,5-二甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T12 和 2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.92 min, ES^+ = 597.23。

例 137

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T13 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.92 min, ES^+ = 561.14。

例 138

4-{4-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 环丙基-(2,3-二甲基苄基) 酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 4-氯-2-甲基苯酚制备。LC-MS: R_t = 0.94 min, ES^+ = 597.20。

例 139

4-{4-[2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 4-氯-2-甲氧基苯酚制备。LC-MS: R_t
5 $=0.91$ min, $ES^+ = 611.23$ 。

例 140

4-{4-[2-(2-溴-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-溴苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T4 和 2-溴-4-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.92$
10 min, $ES^+ = 645.08$ 。

例 141

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸环丙基-(3-甲氧基苄基) 酰胺

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T13 和 2,6-二氟-3-氯苯酚制备。LC-MS: R_t
15 $=0.90$ min, $ES^+ = 569.23$ 。

例 142

4-{4-[2-(2-氯-4-三氟甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (6-氯苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)- 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T11 和 2-氯-4-三氟甲基苯酚制备。LC-MS:
20 $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 649.22$ 。

例 143

4-{4-[2-(2-氯-4,5-二甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2-氯-4,5-二甲基苯酚制备。LC-MS:
25 $R_t = 0.94$ min, $ES^+ = 565.28$ 。

例 144

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,6-二氯-4-甲基苯酚制备。LC-MS:
30 $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 587.22$ 。

例 145

4-{4-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,4,5-三氯苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.95$ min, $ES^+ = 607.19$ 。

例 146

4-{4-[2-(2-氯-5-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2-氯-5-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 555.26$ 。

例 147

4-{4-[2-(2-氯-3,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2-氯-3,6-二氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 573.21$ 。

例 148

4-{4-[2-(2-氯-6-甲基苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2-氯-6-甲基苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 551.30$ 。

例 149

4-{4-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,3-二氯苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 571.21$ 。

例 150

4-{4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,6-二氯-4-氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 589.20$ 。

例 151

4-{4-[2-(3-氯-2,6-二氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 3-氯-2,6-二氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.91$ min, $ES^+ = 573.24$ 。

例 152

4-{4-[2-(2,4,6-三氟苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,4,6-三氟苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.90$ min, $ES^+ = 557.28$ 。

例 153

4-{4-[2-(2,5-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,5-二氯苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.93$ min, $ES^+ = 573.21$ 。

例 154

4-{4-[2-(2,6-二氯苯氧基)乙氧基] 苯基}-1,2,5,6-四氢吡啶-3-羧酸 (2-氯苄基) 环丙酰胺甲酸盐

按照通用步骤 F 和 B, 由化合物 T15 和 2,6-二氯苯酚制备。LC-MS: $R_t = 0.92$ min, $ES^+ = 573.20$ 。

为了测定通式 I 化合物及其盐的活性, 进行下述试验。

本发明化合物对人重组体高血压蛋白原酶的抑制作用

25

酶的试管试验在 384-孔聚丙烯板(Nunc)中进行。试验缓冲液的组成是 10 mM PBS (Gibco BRL), 其包括 1 mM EDTA 和 0.1% BSA。培养液的组成是每孔 50 μ L 酶混合物和 2.5 μ L 高血压蛋白原酶抑制剂的 DMSO 液。酶混合物是在 4°C 预合并由下述组分组成: :

30 • 人重组体高血压蛋白原酶(0.16 ng/mL)

- 合成的人血管紧张素(1-14) (0.5 μ M)
- 羟基喹啉硫酸盐 (1 mM)

然后混合物在 37°C 培养 3 h。

- 5 为了测定酶的活性及其抑制作用, 积累的 Ang I 通过酶免疫测定(EIA) 在 384-孔板 (Nunc)中检测。5 μ L 培养液或标准样品转移至预涂了 Ang I 和牛血清蛋白的共价配合物(Ang I-BSA)的免疫板。添加 75 μ L Ang I-抗体的上述试验缓冲液包括 0.01% 吐温 20 , 初步培养在 4 °C 进行一整夜。板经 PBS 包括 0.01% 吐温 20 冲洗 3 次, 然后用 antirabbit-过氧化物酶偶合抗体(WA 934, Amersham)在室温培养 2 h。3 次冲洗板后, 添加过氧化物酶基质 ABTS (2,2'-连氨基-di-(3-乙基-苯噻
- 10 唑啉磺酸盐), 板在室温培养 60 min。在用 0.1 M 柠檬酸 pH 4.3 终止反应后, 在 405 nm 微量培养板读数器中对板定值。计算每个浓度点的抑制作用百分数, 测定抑制酶活性 50%时的高血压蛋白原酶抑制作用浓度 (IC_{50})。所有测试化合物的 IC_{50} -值低于 100 nM。然而选择的化合物表现很好的生物可利用性, 并且比现有技术化合物的代谢更稳定。