

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780035207.0

[51] Int. Cl.

*A61K 31/4166 (2006.01)*

*A61P 3/08 (2006.01)*

*A61K 31/4184 (2006.01)*

*A61P 3/10 (2006.01)*

*C07D 233/70 (2006.01)*

*C07D 409/06 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 9 月 2 日

[11] 公开号 CN 101522192A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 3/06 (2006.01)*

[22] 申请日 2007.7.24

[21] 申请号 200780035207.0

[30] 优先权

[32] 2006.7.24 [33] FR [31] 0606752

[86] 国际申请 PCT/FR2007/051716 2007.7.24

[87] 国际公布 WO2008/012470 法 2008.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.23

[71] 申请人 基恩菲特

地址 法国卢斯

[72] 发明人 E·布埃 C·马松 K·贝特朗

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 13 页 说明书 329 页 序列表 4 页  
附图 27 页

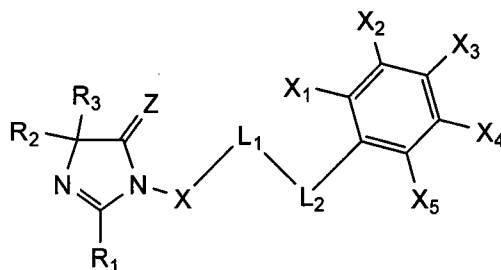
[54] 发明名称

取代的咪唑啉酮衍生物、制备和用途

[57] 摘要

本发明涉及具有多取代咪唑啉酮衍生物，涉及包含它们的药物组合物，以及涉及它们在人和动物健康领域中的治疗用途。本发明还涉及制备这些衍生物的方法。

## 1. 通式(I)化合物:



(I)

其中:

R1 表示氢或烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、或杂芳基、或杂环;

R2 和 R3, 相同或不同, 独立地表示氢原子或烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、或芳基烷基、或杂环,

或者 R2 和 R3 与它们所连接的碳一起可以形成环或杂环;

Z 表示氧原子或硫原子;

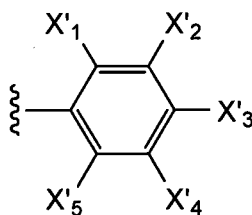
X 表示主链含有 1 至 6 个碳原子的烷基或者 X 表示主链含有 2 至 6 个碳原子的烯基或炔基;

L1 表示:

(i) 共价键, 或

(ii) 杂环, 或

(iii) 如下定义的式(II)基团:



(II)

X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5, 相同或不同, 独立地表示氢或卤素原子、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、

-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、或-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、杂环，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 之一是 L<sub>2</sub>；

L<sub>2</sub> 表示：

- (i) 共价键，或
- (ii) 羰基 (CO)，或
- (iii) 氧原子或硫原子，或
- (iv) 亚甲基 (CH<sub>2</sub>)；

如果 X 仅具有 1 个碳原子，L<sub>1</sub> 和 L<sub>2</sub> 不能同时表示共价键；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub>，相同或不同，独立地表示氢或卤素原子、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、杂环或-Y-E 基团，其中 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub> 基团的至少一个是-Y-E 基团；

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub>，相同或不同，独立地表示氢原子或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基、杂环，或者

R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 可与它们所连接的氮原子一起形成杂环；

R<sub>6</sub>，取代或未取代的，独立地表示烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基、或杂环；

Y 表示取代或未取代的亚甲基、氧原子、硫原子、或硒原子、SO、SO<sub>2</sub>、SeO、SeO<sub>2</sub>、或 NR 基团，其中 R 表示氢原子或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基、或杂环；

E 表示烷基、环烷基、烯基、或炔基链，其含有或不含有一个或若干个 Y<sub>1</sub> 基团并被一个或多个 W 基团取代，

Y<sub>1</sub> 表示氧原子或硫原子、或 NR 型基团，R 表示氢原子或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基；

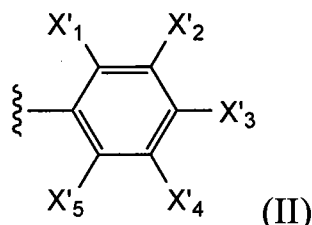
W 表示：

- (i) 羧酸(-COOH)或酯(-COOR<sub>4</sub>)、硫酯(-COSR<sub>4</sub>)、酰胺(-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、硫代酰胺(-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、腈(-CN)，或
- (ii) 酰基磺酰胺基 (-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>)，或
- (iii) 四唑，或
- (iv) 异噁唑，或

- (v) 磺酸 (-SO<sub>3</sub>H), 或
  - (vi) -SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub> 或-SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, 或
  - (vii) 酰肼 (-CONHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>),
- R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、和 R<sub>6</sub> 如前所定义;

它们的纯的或混合的立体异构体(非对映异构体、对映异构体)、外消旋混合物、几何异构体、互变异构体、盐、水合物、溶剂化物、固体形式及其混合物。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于 L1 表示式(II)基团:



其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 2 的化合物, 其特征在于 X'3 表示 L2 基团, L2 如权利要求 1 所定义。
4. 权利要求 1 至 3 任一项所述的化合物, 其特征在于 X'1、X'2、X'4、和 X'5 表示氢原子, 而 X'3 表示 L2 基团。
5. 前述权利要求任一项所述的化合物, 其特征在于 L2 表示共价键。
6. 权利要求 1 至 4 任一项所述的化合物, 其特征在于 L2 表示羰基(CO)。
7. 权利要求 1 至 4 任一项所述的化合物, 其特征在于 L2 表示氧原子。
8. 权利要求 1 至 4 任一项所述的化合物, 其特征在于 L2 表示硫原子。
9. 权利要求 1 至 4 任一项所述的化合物, 其特征在于 L2 表示亚甲基。

10.权利要求 1 所述的化合物,其特征在于 L1 表示如下定义的式(X)基团:



(X)

其中 X'1、X'2 如权利要求 1 所定义。

11.权利要求 2 所述的化合物,其特征在于 X'2 表示 L2 基团, L2 如权利要求 1 所定义。

12.权利要求 1 所述的化合物,其特征在于 L1 和 L2 同时表示共价键,并且 X 含有一个以上碳原子。

13.前述权利要求任一项所述的化合物,其特征在于 R1 表示烷基。

14.前述权利要求任一项所述的化合物,其特征在于 R2 和 R3,相同或不同,独立地表示烷基、芳基烷基,或者 R2 和 R3 与它们所连接的碳一起形成环。

15.前述权利要求任一项所述的化合物,其特征在于 Z 表示氧原子。

16.前述权利要求任一项所述的化合物,其特征在于 X 表示烷基,其中主链含有 1 或 2 个碳原子。

17.前述权利要求任一项所述的化合物,其特征在于 X1、X2、X3、X4、和 X5,相同或不同,独立地表示氢原子、卤素原子、烷基、烷氧基、腈、硝基或-Y-E 基团,其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个是-Y-E 基团,所述-Y-E 基团如权利要求 1 所定义。

18. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 中仅有一个表示-Y-E 基团，所述 Y-E 基团如权利要求 1 所定义。
19. 权利要求 18 所述的化合物，其特征在于 Y-E 基团处于它所连接的芳香环的间位上。
20. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于 Y 表示氧原子。
21. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于 E 表示支化或未支化的烷基主链，其由一个或若干个如权利要求 1 所定义的 W 基团取代。
22. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于 W 表示羧酸(-COOH)或酯(-COOR<sub>4</sub>)、硫酯(-COSR<sub>4</sub>)、酰胺(-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、硫代酰胺(-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、腈(-CN)、酰基磺酰胺(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>)、酰肼(-CONHNHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、或四唑，其中 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、和 R<sub>6</sub> 如权利要求 1 所定义。
23. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于 Y-E 基团表示  
-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CN、  
-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、  
-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-COOH、  
-O-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-四唑、-O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-四唑、  
-O(螺环丁基)-COOH。
24. 前述权利要求任一项所述的化合物，其特征在于它们选自：  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮；  
2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮；

- 2-丁基-1-[2-(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[2-(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[2-(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-(氰基甲氧基)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(2-甲基)丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-苄基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(噻吩-2-基)甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

- 2-丁基-1-[(3'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧)苯基]甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧)苯基]甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧)苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(2'-((7-羧基-7,7-二甲基庚-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基)苯基]甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基)苯基]甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基)苯基]甲基]4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((2-羧基-2,2-二甲基乙-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基)苯基]甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-4-螺环己基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-螺环丁基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3'-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氰基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;
- 2-丁基-1-[[2-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)-6-甲基-噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

2-丁基-1-[[2-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)-6-甲基-噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)-3-丙基-联苯-4-基)甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)-4'-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)-3-三氟甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)-3-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)-4'-丙基-联苯-4-基)甲基]4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;  
2-丁基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)-1-乙基甲氧基)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮;

25.作为药物的权利要求 1 至 24 任一项所述的化合物。

26.药物组合物，其在药学上可接受的载体中包含至少一种权利要求 1 至 24 所述的化合物，其可与一种或若干种其它治疗活性组分和/或化妆活性组分联合。

27.药物组合物，其在药学上可接受的载体中包含至少一种权利要求 1 至 24 任一项所述的化合物，其与一种或若干种选自下列的化合物联合：

- 抗糖尿病药
- 胰岛素
- 降脂分子和/或降胆固醇分子
- 抗高血压药或抗低血压药
- 抗血小板药
- 抗肥胖药
- 抗炎药

- 抗氧化剂
- 用于治疗心机能不全的药物
- 用于治疗冠状动脉功能不全的药物
- 抗癌药
- 止喘药
- 用于治疗皮肤病的皮质激素
- 血管扩张剂和/或抗缺血药。

28. 权利要求 26 或 27 的药物组合物, 其用于治疗与代谢综合征相关并发症、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症、高血压、炎性疾病、胰岛素抵抗、神经变性病状、癌症和/或用于降低总体心血管风险。

29. 权利要求 26 或 27 的药物组合物, 其用于治疗血脂障碍和/或高血压。

30. 权利要求 1 至 24 任一项所述的至少一种化合物在制备用于治疗代谢综合征相关并发症、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症、高血压、炎性疾病、胰岛素抵抗、神经变性病状、癌症和/或用于降低总体心血管风险的组合物中的用途。

## 取代的咪唑啉酮衍生物、制备和用途

本发明涉及多取代咪唑啉酮衍生物、包含它们的药物组合物以及其治疗用途，尤其在人和动物健康领域中的用途。本发明还涉及制备这些衍生物的方法。

本发明人出乎意料地发现具有“多元”作用机制的原始分子家族。本发明的化合物呈现 PPAR (过氧化物增植物激活受体) 激活性质，特别是 PPAR 激活性质，以及血管紧张素 II AT1 受体拮抗物性质。本发明描述的分子因此对于与脂质和糖类代谢紊乱和/或高血压有关系的病状的治疗特别令人感兴趣。

由于它们的 PPAR 激动剂性质，本发明的化合物对于与脂质和/或糖类代谢失调相关的病状例如糖尿病、肥胖症、血脂障碍、或炎症的治疗，以及对于降低总体心血管风险是特别令人感兴趣的。已知 PPAR ( $\alpha$ 、 $\gamma$ 和 $\delta$ ) 与这类病状有关(Kota BP 等, 2005): 从而将它们的受体的配体，例如贝特类 (fibrates) 或噻唑烷二酮类，推向市场用于这些病状的治疗(Lefebvre P 等, 2006)，并且目前各种 PPAR 调节剂——选择性的或非选择性的激动剂或拮抗物——被大量开发用于治疗这些病状。PPAR 家族包括三个不同的成员，称为 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、和 PPAR $\delta$  (也称为 PPAR $\beta$ )，各自由不同的基因编码。这些受体属于核受体和转录因子超家族，其与某些脂肪酸和/或它们的脂质代谢物接触后得以激活。

此外，本发明的化合物与血管紧张素 II AT1 受体相关。血管紧张素 II，一种由肾素-血管紧张素系统 (RAS) 产生的八肽，是有效的血管收缩药。血管紧张素 II 来自血管紧张素 I 通过血管紧张肽转变酶(ACE)的切割。血管紧张素 II 通过刺激称为 AT1 和 AT2 的特异性受体而产生其效果 (de Gasparo M 等, 2000)。AT1 受体广泛分布并且参与血管紧张素 II 的主要生理学作用：AT1 受体的激活通过激活不同的酪氨酸激酶刺激血管收缩、生长、和细胞增殖。

本发明因此涉及新的化合物，其中 PPAR/AT1“多元”作用机理允许更大

的治疗进展。糖尿病、肥胖症、血脂障碍（LDL（低密度脂蛋白）、胆固醇和甘油三酯、低 HDL 胆固醇（高密度脂蛋白）等的血浆水平升高）、和高血压是明确确定的心血管危险因素(Mensah M, 2004)，其使个体易形成心血管病状。

这些危险因子的患病率正迅速增加：在 2004 年，在主要发达国家中，其治疗主要利用他汀类药物、贝特类药物、和其它甘油三酯还原剂的血脂障碍的盛行侵袭了 43.6%的人群，而高血压侵袭了 30.1%的人群(Fox-Tucker J, 2005)。特征在于动脉压升高(大于 140/90 mm Hg)的高血压目前使用 6 种分子进行治疗：利尿剂、 $\beta$  阻断剂、血管紧张肽转变酶抑制剂、钙抑制剂、血管舒张剂、或  $\alpha$ -阻断剂。

此外，还应该考虑生活方式危险因素，例如吸烟、久坐的生活方式、和失衡的饮食。这些因素具有协同作用：若干这些因素的同时存在显著增加心血管性风险。因此，其在心血管疾病的总体风险方面具有发言权。

根据国际动脉粥样硬化协会（(International Atherosclerosis Society, 2003)，心血管疾病是工业化国家的死亡主因并且在发展中国家中变得日益流行。主要心血管疾病是心脏病、脑缺血、和外周动脉疾病。

因此，这些数据证明了应该采取有力措施来显著减少心血管发病率和死亡率，并且揭示了发现有效治疗并结合生活方式改变的必要性。考虑心血管疾病的危险因素和它们的后果，这是世界性的急症。

目前的治疗策略一方面在于联合若干药物以降低不同个体危险因素(Morphy R 和 Rankovic Z, 2005)，其有时可能引起严重的副作用(例如，同时施用贝特类和他汀类药物增加了肌病的风险(Denke MA, 2003))，另一方面在于开发这样的药物：其“多元”效应在顺应性、耐受性、药物动力学、和药效学方面带来与仅仅一种活性组分的给药有关的优点。这类产品可以降低心血管疾病的风险并允许单独考虑的各种机能障碍及其后果的治疗，(血脂障碍、糖尿病等)。

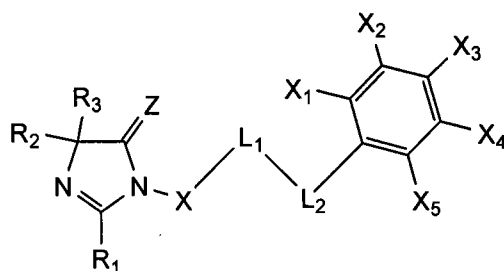
PPAR 激动剂分子和血管紧张素 II 受体拮抗物的联合已经成为不同出版物的主题。最近的临床研究表明，在高血压性高甘油三酯血症患者中，非诺贝特和坎地沙坦的联合改善了内皮功能并更完全地减少了炎症标记物(Koh KK 等, 2006)。非诺贝特还似乎预防血管紧张素 II 诱导性高血压在小

鼠中的发生(Vera T 等, 2005)。专利申请 WO 2004/017896 描述了 PPAR $\alpha$ / $\gamma$  激动剂和 AT1 血管紧张素受体拮抗物的联合, 可用于糖尿病、代谢综合征等等的治疗。

Benson 等 (Benson SC 等, 2004) 还提到既具有血管紧张素 II 拮抗物性质和又具有 PPAR 激动剂性质的分子用于治疗代谢综合征的优点。最近, 已表明血管紧张素 II 拮抗物选择性激活 PPAR $\gamma$  (Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA 和 Kurtz TW, 2004, Kurtz TW, 2005)。该效应特异于 PPAR $\gamma$ , 未显示出 PPAR $\alpha$  或 PPAR $\delta$  的激活。噻唑烷二酮(PPAR $\gamma$  激动剂)还似乎在多水平上调节血管紧张素的信号, 其通过显著减少 AT1 受体的表达和通过阻断经由该受体的信号转导来抑制血管重塑、动脉粥样硬化损伤的形成、和氧化应激而进行调节(Kintscher U 等, 2004)。专利申请 WO 2004/060399 和 WO 2004/014308 描述了具有 PPAR 激动剂和血管紧张素 II 受体拮抗物性质的化合物, 其在体重减轻、以及心血管疾病和胰岛素抵抗综合征的治疗方面令人感兴趣。

由于它们的 PPAR 激动剂/AT1 拮抗物作用, 本发明描述的分子对于与脂质和糖类紊乱和/或高血压有关的病状例如代谢综合征相关并发症、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症、高血压、炎性疾病(哮喘等等)、胰岛素抵抗、神经变性病状、癌症等等的治疗, 以及降低总体心血管风险特别令人感兴趣。本发明的化合物对于血脂障碍和/或高血压(尤其是与血脂障碍有关或无关的高血压和/或与糖尿病有关或无关的高血压)的治疗尤其令人感兴趣。

这些目的以及其它目的可通过本发明实现, 本发明涉及根据下列通式 (I) 的咪唑啉酮多取代衍生物:



(I)

其中:

R1 表示氢原子或烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂环；

R2 和 R3，相同或不同，独立地表示氢原子或烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂环，

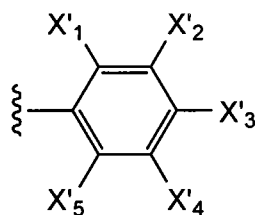
或者 R2 和 R3 可与它们所连接的碳一起形成环或杂环；

Z 表示氧或硫原子；

X 表示主链具有 1 至 6 个碳原子的烷基或者 X 表示主链具有 2 至 6 个碳原子的烯基或炔基；

L1 表示：

- (i) 共价键，或
- (ii) 杂环，或
- (iii) 如下定义的式(II)基团：



(II)

X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5，相同或不同，独立地表示氢或卤素原子、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、或-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> 基团，或者杂环，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 之一是 L2；

L2 表示：

- (i) 共价键，或
- (ii) 羰基 (CO)，或
- (iii) 氧或硫原子，或
- (iv) 亚甲基 (CH<sub>2</sub>)；

如果 X 仅具有 1 个碳原子，L1 和 L2 不能同时表示共价键；

X1、X2、X3、X4、和 X5，相同或不同，独立地表示氢或卤素原子、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、或者-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> 基团、杂环、或-Y-E 型基团，其中 X1、X2、

X3、X4、和 X5 基团的至少一个是-Y-E 型基团；

R4 和 R5，相同或不同，独立地表示氢原子或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂环，或者

R4 和 R5 可与它们所连接的氮原子一起形成环或杂环；

R6，取代或未取代的，独立地表示烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、或杂环；

Y 表示取代或未取代的亚甲基、氧原子、硫原子、或硒原子、SO、SO<sub>2</sub>、SeO、SeO<sub>2</sub>、或 NR，其中 R 表示氢原子、或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、或杂环；

E 表示烷基、环烷基、烯基、或炔基链，其含有或不含有一个或若干个 Y1 基团并被一个或若干个 W 基团取代，

Y1 表示氧或硫原子、或 NR 型基团，R 表示氢原子或烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、或芳基烷基，特别是氢原子或烷基；

W 表示：

- (i) 羧酸 (-COOH) 或酯 (-COOR<sub>4</sub>)、硫酯 (-COSR<sub>4</sub>)、酰胺 (-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、硫代酰胺(-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、腈(-CN) 衍生物，或
- (ii) 酰基磺酰胺基(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>)，或
- (iii) 四唑，或
- (iv) 异噻唑，或
- (v) 磺酸 (-SO<sub>3</sub>H)，或
- (vi) (-SO<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)或(-SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)衍生物，或
- (vii) 酰肼(-CONHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)，

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、和 R<sub>6</sub> 如上所述；

它们的纯的或混合的立体异构体（非对映异构体、对映异构体）、外消旋混合物、几何异构体、互变异构体、盐、水合物、溶剂化物、固体形式及其混合物。

在本发明中，术语“烷基”是指烃基，其是饱和的、直链的、支化的或环状的，取代或未取代的，具有 1 至 24 个碳原子，并优选 1 至 10 个碳原子(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基、正己基、或环己基)。

术语“烯基”是指不饱和的烃基 (具有至少一个双键), 其是直链的、支化的或环状的, 取代或未取代的, 具有 2 至 24 个碳原子, 并优选 2 至 10 个碳原子(例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-3-丁烯基)。

术语“炔基”是指不饱和的烃基 (具有至少一个叁键), 其是直链的、支化的或环状的, 取代或未取代的, 具有 2 至 24 个碳原子, 并优选 2 至 10 个碳原子(例如乙烯基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、或 2-戊炔基)。

术语“烷氧基”是指通过氧原子(醚键)连接至分子的烷基链。术语“烷基”对应于前文表述的定义 (例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、或己氧基)。

术语“烷硫基”是指通过硫原子(硫醚键)连接至分子的烷基链。术语“烷基”对应于前文给出的定义。例如, 可以引证甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、仲丁硫基和己硫基。

术语“芳基”是指取代或未取代的芳烃基, 优选具有 6 至 14 个碳原子。它可以被取代, 特别是被至少一个卤素原子、烷基、羟基、硫羟基、烷氧基、或烷硫基, 或者硝基官能( $\text{NO}_2$ )取代。优选地, 根据本发明的芳基选自苯基、萘基 (例如 1-萘基或 2-萘基)、联苯基(例如, 2-、3-、或 4-联苯基)、蒽基、或茚基。特别优选取代或未取代的苯基。

术语“杂芳基”是指具有一个或若干个诸如氮、硫、和氧的杂原子的取代或未取代的芳烃基。它可以被取代, 特别是被至少一个卤素原子、烷基 (如上所定义)、羟基、硫羟基、烷氧基 (如上所定义)、烷硫基 (如上所定义), 或者硝基官能取代。例如, 可以引证吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基 (pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、和噻唑基等等。

术语“芳基烷基”是指由芳基取代的烷基型基团。术语“烷基”和“芳基”对应于前文给出的定义。特别优选苯乙基, 其可以被取代的。

术语“杂环”是指单环或多环的饱和的、不饱和的、或芳族的基团, 其是取代或未取代的, 具有一个或若干个杂原子, 例如氮、硫、和氧。有利

地, 它们可以被至少一个如前文定义的烷基、烯基、芳基、烷氧基、或烷硫基或者卤素原子取代。特别优选吡啶基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噁二唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、噻唑并三唑基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代-哌啶-1-基、和 2-氧代-吡咯烷-1-基。

术语“环烷基”更具体地指烃环, 其是取代或未取代的, 饱和或不饱和的, 一般具有 3 至 24 个碳原子, 优选 3 至 10 个碳原子。环烷基特别包括环己基、环戊基、环丙基、环丁基、环庚基、和降冰片基(norbornyl)。

术语“环”被更具体地理解为烃环, 其是取代或未取代的, 可以具有至少一个杂原子 (例如氮、硫、或氧原子), 饱和的、不饱和的或芳香族的。环特别包括如上所定义的环境基、芳基、或杂环基。

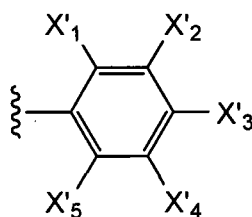
术语“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

在本发明中, 硫原子可以被氧化或不被氧化。

如此定义的基团可以被取代, 特别是被至少一个卤素原子、烷基、环烷基、芳基、羟基、硫羟基、烷氧基、烷硫基、羟基、或杂环基, 或者硝基( $\text{NO}_2$ )官能取代。因此, 烷基可以是全卤代烷基, 特别是全氟代烷基, 例如- $\text{CF}_3$ 。

X 表示主链具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的烷基或者 X 表示主链具有 2、3、4、5、或 6 个碳原子的烯基或炔基。

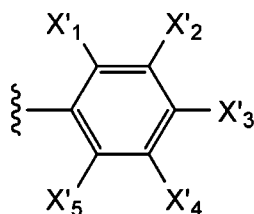
本发明的一个具体的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L1 表示具有如下定义的式(II)的基团:



(II)

其中  $\text{X}'1$ 、 $\text{X}'2$ 、 $\text{X}'3$ 、 $\text{X}'4$ 、和  $\text{X}'5$  如前文所定义。

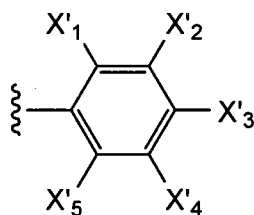
优选地, 式(I)化合物具有 L1 基团, 所述 L1 基团具有如下定义的式(II):



(II)

其中 X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义，而 X'3 表示 L2 基团。

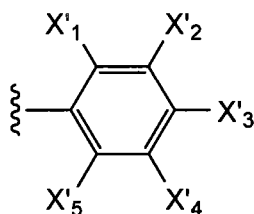
优选地，式(I)化合物具有 L1 基团，所述 L1 基团具有如下定义的式(II)：



(II)

其中 X'1、X'2、X'4、和 X'5 表示氢原子；硝基官能(-NO<sub>2</sub>)；三氟甲基(-CF<sub>3</sub>)；烷氧基，优选甲氧基；或烷基，优选甲基、乙基或丙基；而 X'3 表示 L2 基团。

优选地，式(I)化合物具有 L1 基团，所述 L1 基团具有如下定义的式(II)：



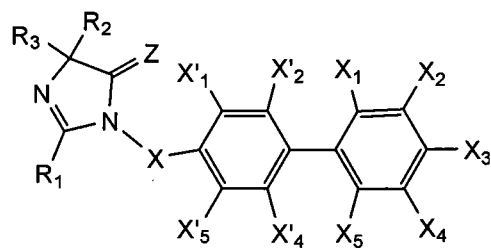
(II)

其中 X'1、X'2、X'4、和 X'5 表示氢原子，而 X'3 表示 L2 基团。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物，其中 L2 表示共价键。

本发明的一个优选的方面涉及通式(I)化合物，其中 L2 表示共价键，而 L1 表示如上所定义的式(II)基团。

甚至更优选地，L1 表示如上所定义的式(II)基团，而 L2 表示相对于 X 处于对位的共价键。因此，本发明涉及通式(III)化合物：



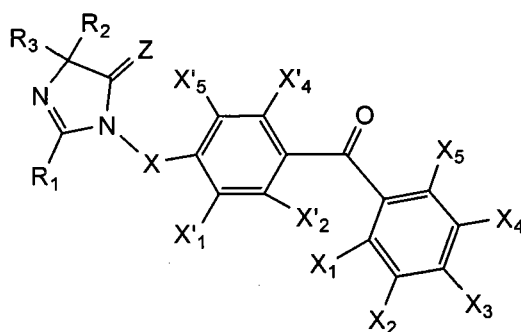
(III)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物，其中 L2 表示羰基 (CO)。

根据一个优选的方面，本发明涉及通式(I)化合物，其中 L1 表示如上所定义的式(II)基团，而 L2 表示羰基(CO)。

甚至更优选地，L1 表示如上所定义的式(II)基团，而 L2 表示相对于 X 处于对位的羰基 (CO)。因此，本发明涉及通式(IV)化合物：

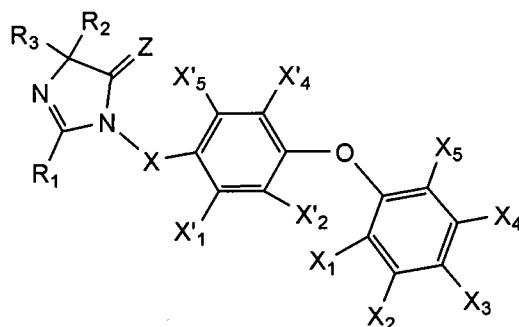


(IV)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义。

本发明的另一优选的方面涉及通式(I)化合物，其中 L2 表示氧原子。更优选地，本发明涉及通式(I)化合物，其中 L1 表示如上所定义的式(II)基团，而 L2 表示氧原子。

甚至更优选地，L1 表示如上所定义的式(II)基团，而 L2 表示相对于 X 处于对位的氧原子。因此，本发明涉及通式(V)化合物：

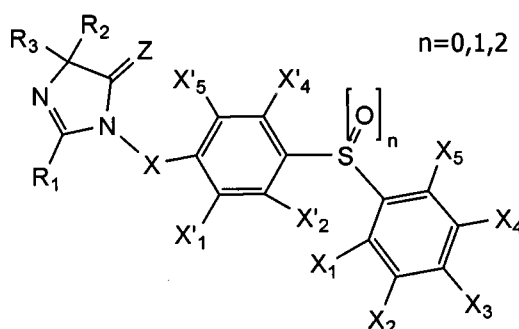


(V)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义。

本发明的另一优选的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示硫原子。更优选地, 本发明涉及通式(I)化合物, 其中 L1 表示如上所定义的式(II)基团, 而 L2 表示硫原子(氧化的或未氧化的硫原子)。

甚至更优选地, L1 表示如上所定义的式(II)基团, 而 L2 表示相对于 X 处于对位的硫原子(氧化的或未氧化的硫原子)。因此, 本发明涉及通式(VI)化合物:

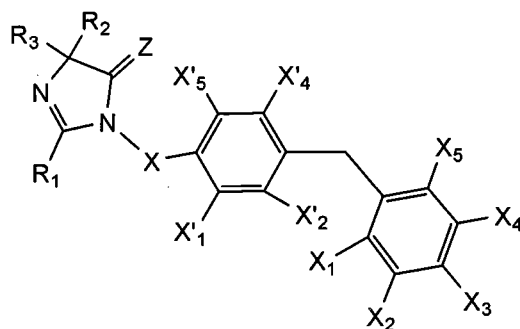


(VI)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义。

本发明的另一优选的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示亚甲基。更优选地, 本发明涉及通式(I)化合物, 其中 L1 表示如上所定义的式(II)基团, 而 L2 表示亚甲基。

甚至更优选地, L1 表示如上所定义的式(II)基团, 而 L2 表示相对于 X 位于对位的亚甲基。因此, 本发明涉及通式(VII)化合物:



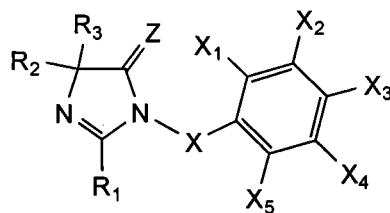
(VII)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'2、X'4、和 X'5 如前文所定义。

本发明的另一独特的方面涉及通式(I)化合物，其中 L1 表示共价键，而 L2 如上所定义。

优选地，本发明涉及通式(I)化合物，其中 L1 和 L2 同时表示共价键，并且其中 X 具有一个以上碳原子。

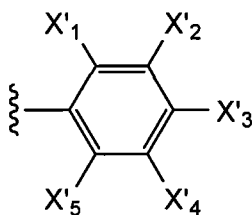
因此，本发明涉及通式(VIII)化合物：



(VIII)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、和 X5 如前文所定义，并且其中 X 如前文所定义并具有一个以上碳原子。

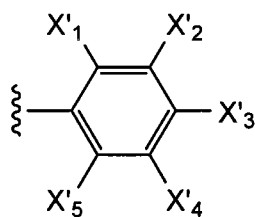
本发明的另一独特的方面涉及式(I)化合物，其中 L1 表示如下定义的式(II)基团：



(II)

其中 X'1、X'3、X'4、和 X'5 如前文所定义，而 X'2 表示 L2 基团。

优选地, 式(I)化合物具有 L1 基团, 所述 L1 基团具有如下定义的式(II):



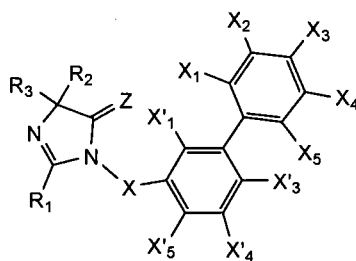
(II)

其中 X'1、X'3、X'4、和 X'5 表示氢原子, 而 X'2 表示 L2 基团。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示共价键。

本发明的一个优选的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示共价键, 而 L1 表示如上定义的式(II)基团。

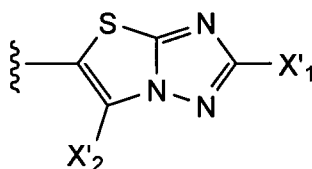
甚至更优选地, L1 表示如上所定义的式(II)基团, 而 L2 表示相对于 X 位于间位的共价键。因此, 本发明涉及通式(IX)化合物:



(IX)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、X'1、X'3、X'4 和 X'5 如前文所定义。

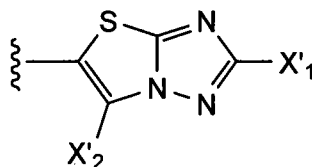
本发明的另一独特的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L1 表示如下定义的式(X)基团:



(X)

其中 X'1 和 X'2 如前文所定义。

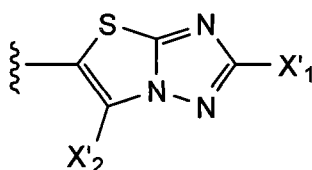
优选地, 式(I)化合物具有 L1 基团, 所述 L1 基团具有如下定义的式(X):



(X)

其中 X'2 如前文所定义, 而 X'1 表示 L2 基团。

优选地, 式(I)化合物具有 L1 基团, 所述 L1 基团具有如下定义的式(X):



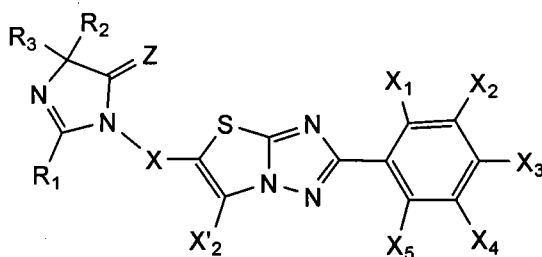
(X)

其中 X'2 是甲基, 而 X'1 表示 L2 基团。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示共价键。

本发明的一个优选的方面涉及通式(I)化合物, 其中 L2 表示共价键, 而 L1 表示如上所定义的式(X)基团。

甚至更优选地, L1 表示如上所定义的式(X)基团, 而 X'1 表示 L2 基团, L2 基团为共价键。因此, 本发明涉及通式(XI)化合物:



(XI)

其中 R1、R2、R3、Z、X、X1、X2、X3、X4、X5、和 X'2 如前文所定义。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 优选(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(X)、或(XI), 其中 R1 表示烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、或杂环基, 优选烷基。

更优选地, R1 表示取代或未取代的烷基, 在其主链上优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。R1 可以被可能具有杂原子的芳基或环烷基取代。

例如, R1 可表示由苯基或由硫代苯基取代的丁基、异丁基、乙基、甲基、环丙基、或甲基。甚至更优选地, R1 表示丁基。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(X)、或(XI), 其中 R2 和 R3, 相同或不同, 独立地表示优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的烷基, 或芳基烷基, 或者其中 R2 和 R3 与它们所结合的碳一起形成环, 优选形成具有 3 至 8 个碳原子的环。由 R2 和 R3 与它们所结合的碳所形成的环可具有 3、4、5、6、7、或 8 个碳原子。

更优选地, R2 和 R3, 相同或不同, 独立地表示氢原子、甲基、乙基或苯基, 或者 R2 和 R3 与它们所结合的碳一起形成具有 5 或 6 个碳原子的环, 优选环戊基或环己基。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI), 其中 Z 表示氧原子。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI), 其中 X 表示烷基, 其中主链具有 1 或 2 个碳原子, 优选非取代的。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI), 其中 X1、X2、X3、X4、和 X5, 相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子(优选溴或氟)、烷基(优选丙基、乙基、异丁基)、烷氧基(优选甲氧基)、腈(CN)、硝基(NO<sub>2</sub>)、或如前定义的-Y-E 基团, 其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个是-Y-E 基团。

在本发明中, Y-E 基团的位置可以是在其所结合的芳香环上相对于 L2 基团的邻位(X1 和/或 X5 =Y-E)、间位(X2 和/或 X4 =Y-E)和/或对位(X3 =Y-E)。

优选地, 基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 仅有一个表示-Y-E 基团。甚至更优选地, X2 或 X4 表示 Y-E (则 Y-E 基团处于其所结合的芳香环的间位), X1、X3、X5、和 X4 或 X2 分别可能表示氢原子、卤素原子、烷基、烷氧基、腈或硝基(NO<sub>2</sub>)。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物, 有利地涉及(III)、(IV)、(V)、

(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少 3 个表示氢原子。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示卤素原子，优选溴或氟。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示烷基链，优选乙基、丙基或异丁基。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示烷氧基，优选甲氧基。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示腈基。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示硝基(NO<sub>2</sub>)。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中 Y 表示氧原子。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中 E 表示主烷基链，支化或未支化的，优选具有 1、2、3、4、5、6、7、8、或 9 个碳原子，由一个或若干个如上定义的 W 基团取代，优选仅由一个 W 基团取代。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中 W 基团表示羧酸(-COOH)或酯(COOR<sub>4</sub>)、硫酯(-COSR<sub>4</sub>)、酰胺(-CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、硫代酰胺(-CSNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、腈(-CN)、酰基磺酰胺(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>)、酰肼(-CONHNHNR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)、或四唑；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、和 R<sub>6</sub> 如上所描述。

优选地，W 表示羧酸(-COOH)或酯(-COOR<sub>4</sub>)、腈(-CN)、或四唑。

本发明的一个具体主题涉及通式(I)化合物，有利地涉及(III)、(IV)、(V)、

(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、或(XI)，其中-Y-E基团表示-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CN、-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-COOH、O-CH<sub>2</sub>-四唑、-O-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)四唑、-O-C(螺环丁基)-COOH。

甚至更优选地，本发明涉及通式(I)化合物，其中下列条件的至少一个得到满足，优选全部得到满足：

R1表示烷基，取代或未取代的，其主链优选具有1、2、3、4、5、或6个碳原子；和/或

R2和R3，相同或不同，独立地表示优选具有1、2、3、4、5、或6个碳原子的烷基，或芳基烷基，或者R2和R3与它们所结合的碳一起形成具有3至8个碳原子的环；和/或

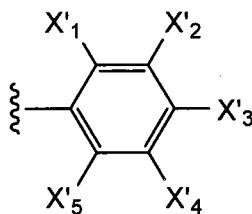
Z表示氧原子；和/或

X表示烷基，其中主链包含1或2个碳原子；和/或

L1表示：

(i) 共价键，或

(ii) 如下定义的式(II)基团：



(II)

X'1、X'2、X'4、和X'5，相同或不同，独立地表示氢原子、卤素原子、或烷基链；

X'3表示L2；

或者可选地，X'1、X'2、X'4、和X'5，相同或不同，独立地表示氢原子、卤素原子、或烷基链；

X'2表示L2；和/或

L2表示：

(i) 共价键，或

(ii) 羰基 (CO), 或

(iii) 氧或硫原子; 或

(iv) 亚甲基 (CH<sub>2</sub>);

如果 X 仅具有 1 个碳原子, 则 L1 和 L2 不同时表示共价键; 和/或

X1、X2、X3、X4、和 X5, 相同或不同, 独立地表示氢原子、卤素原子、烷基链、烷氧基、腈、硝基(-NO<sub>2</sub>)、或-Y-E 基团,

其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个、优选仅有一个是-Y-E 基团; 和/或

Y 表示氧原子; 和/或

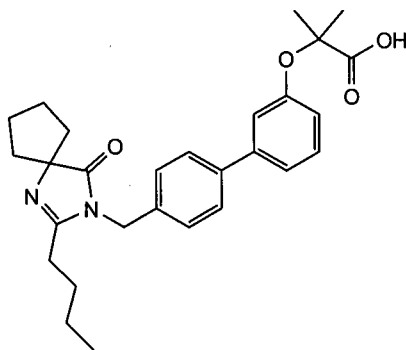
E 表示烷基主链, 支化或未支化的, 优选具有 1、2、3、4、5、6、7、8、或 9 个碳原子, 由一个或若干个 W 基团取代; 和/或

W 表示-COOH 羧酸基或酯基(-COOR<sub>4</sub>)、腈(-CN)、或四唑基;

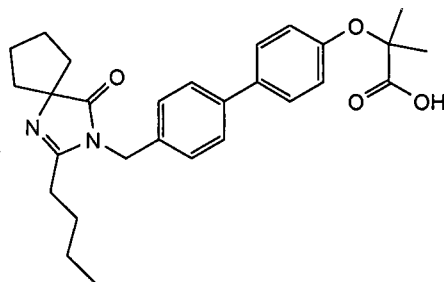
它们的纯的或混合的立体异构体 (非对映异构体、对映异构体)、外消旋混合物、几何异构体、互变异构体、盐、水合物、溶剂化物、固体形式及其混合物。

根据本发明的具体实施方式, 优选的化合物如下所示:

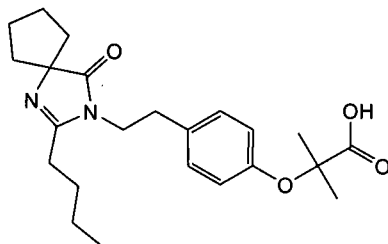
化合物1: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



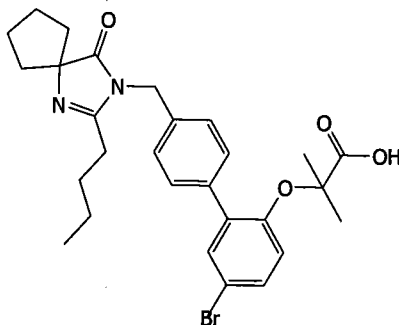
化合物2: 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



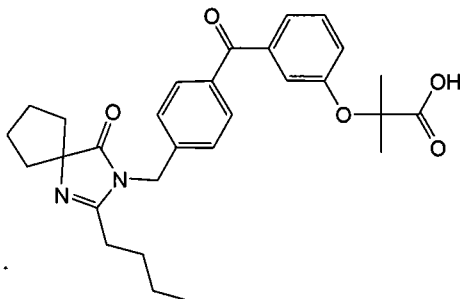
化合物3: 2-丁基-1-[2-(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



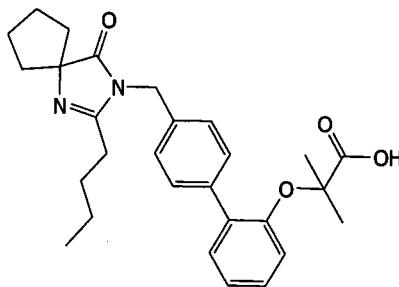
化合物4: 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



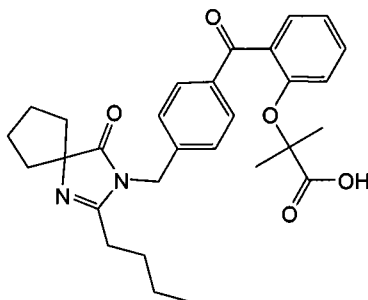
化合物5: 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



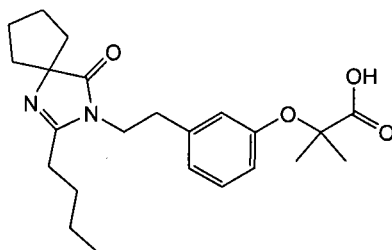
化合物6: 2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



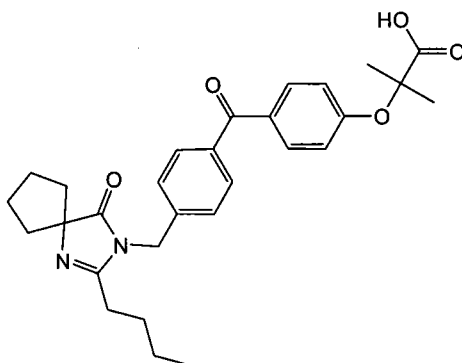
化合物7: 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



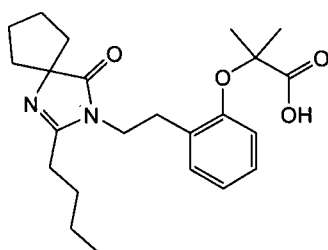
化合物8: 2-丁基-1-[2-(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



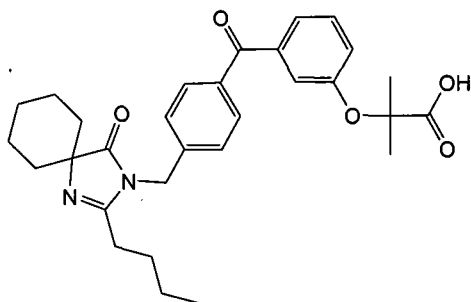
化合物9: 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



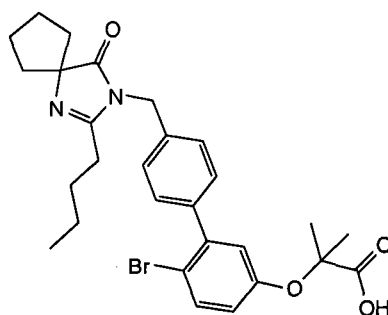
化合物10: 2-丁基-1-[2-(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



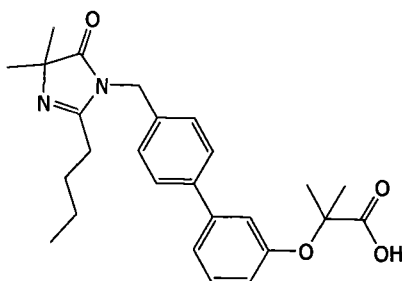
化合物11: 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



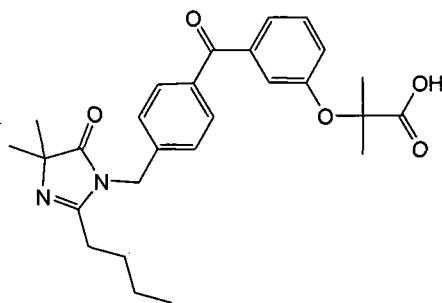
化合物12: 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



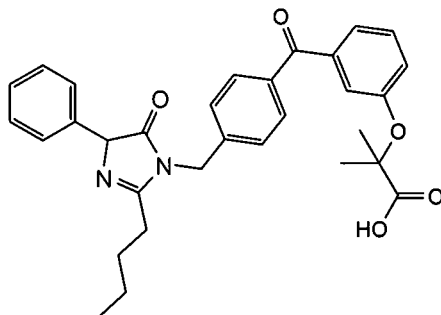
化合物13: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



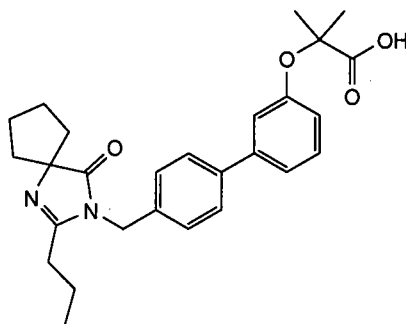
化合物14: 2-丁基-1-[[4-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



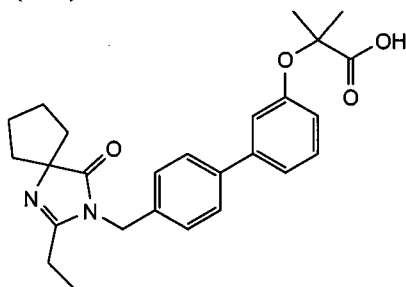
化合物15: 2-丁基-1-[[4-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



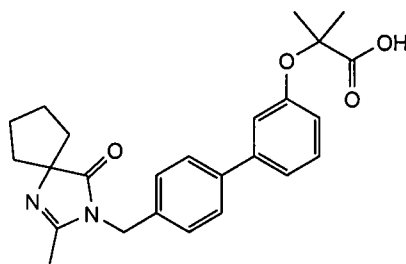
化合物16: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



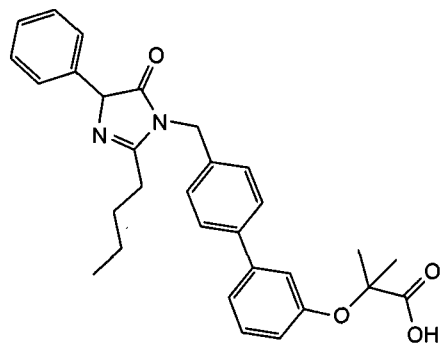
化合物17: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



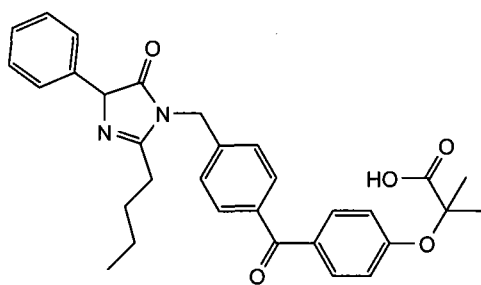
化合物18: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



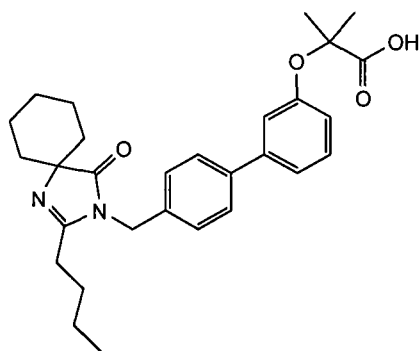
化合物19: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



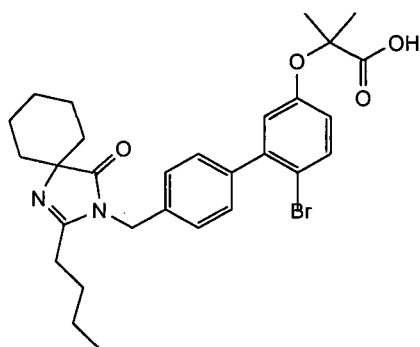
化合物20: 2-丁基-1-[[4-[[4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



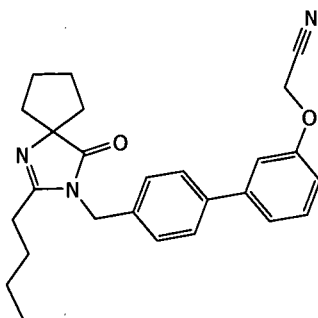
化合物21: 2-丁基-1-[[3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



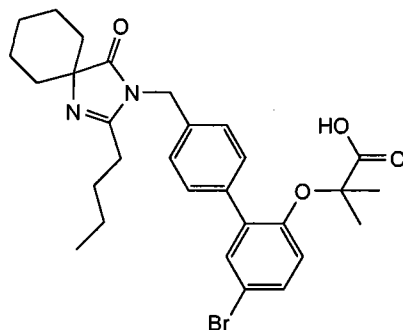
化合物22: 1-[[6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



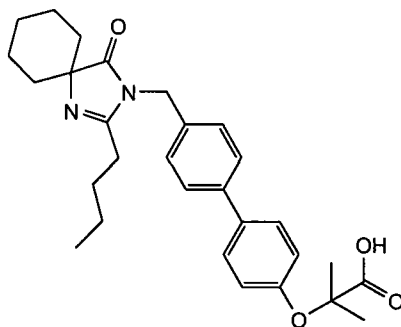
化合物23: 2-丁基-1-[(3'-(氰基甲氧基)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



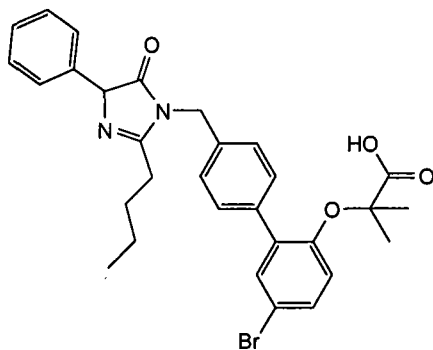
化合物24: 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



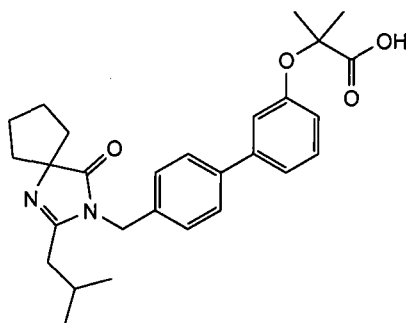
化合物25: 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



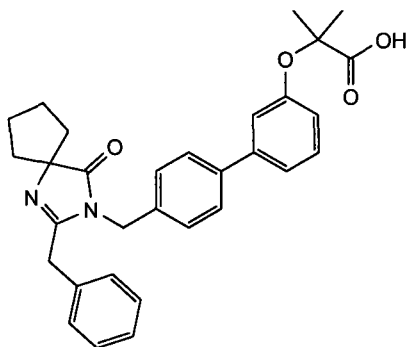
化合物26: 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



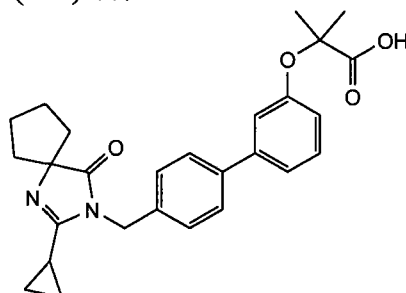
化合物27: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(2-甲基)丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



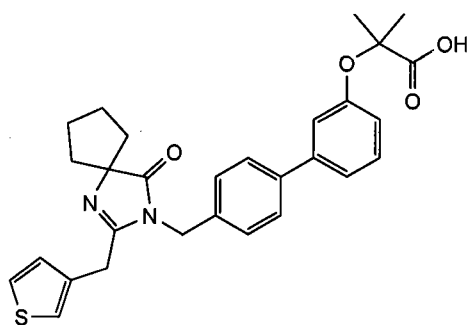
化合物28: 2-苄基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



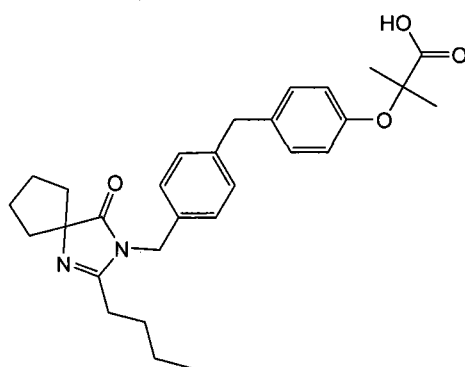
化合物29: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



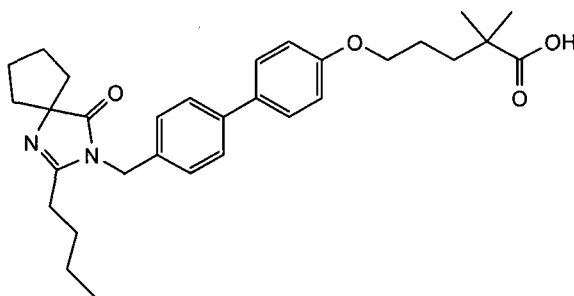
化合物30: 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(噻吩-2-基)甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



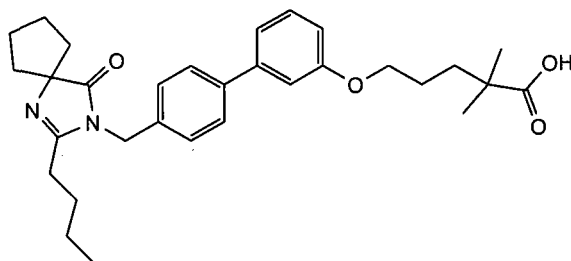
化合物31:2-丁基-1-[[4-[[4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



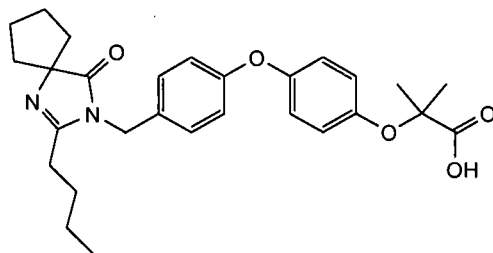
化合物32:2-丁基-1-[[4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



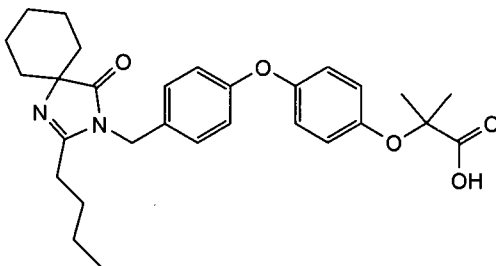
化合物33:2-丁基-1-[[3'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



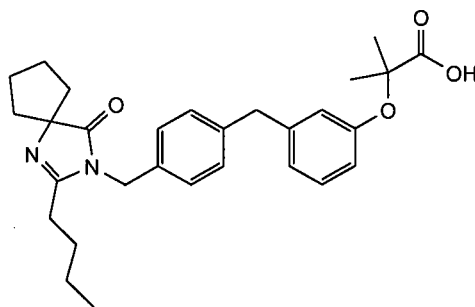
化合物34:2-丁基-1-[[4-[[4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



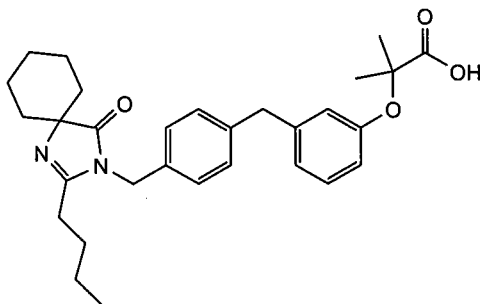
化合物35: 2-丁基-1-[[4-[[4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



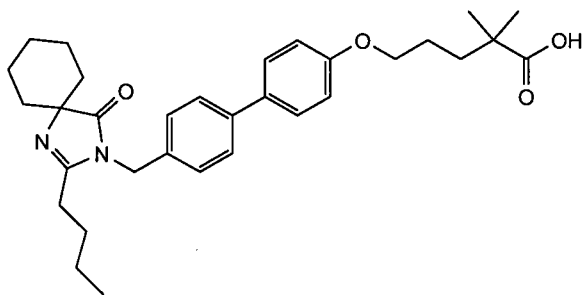
化合物36: 2-丁基-1-[[4-[[3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



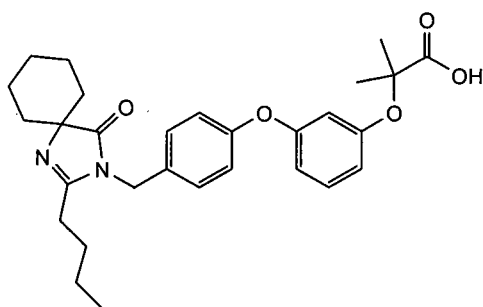
化合物37: 2-丁基-1-[[4-[[3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



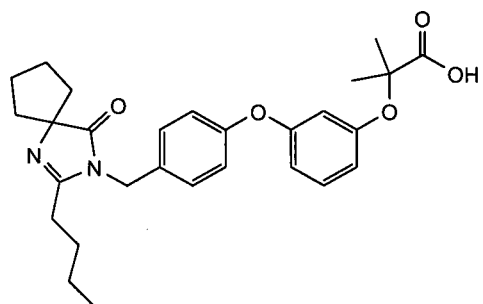
化合物38: 2-丁基-1-[[4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



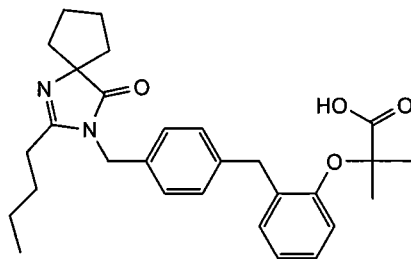
化合物39: 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



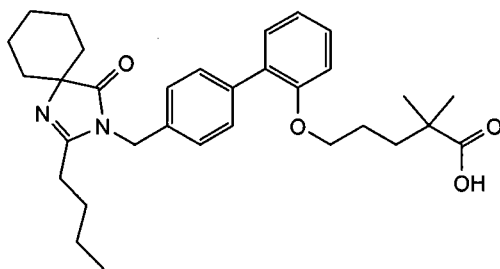
化合物40: 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



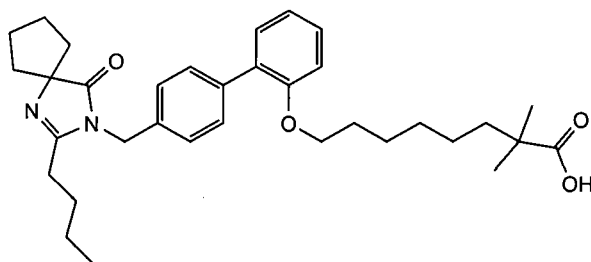
化合物41: 2-丁基-1-[[4-[(2-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



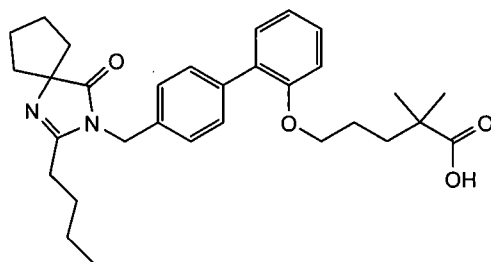
化合物42: 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



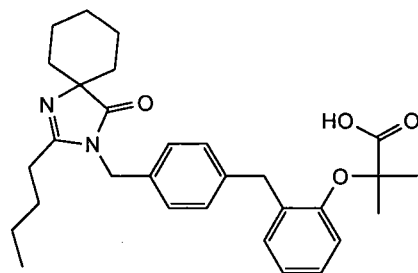
化合物43: 2-丁基-1-[(2'-((7-羧基-7,7-二甲基庚-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



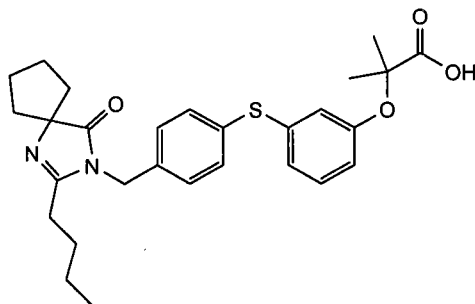
化合物44: 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



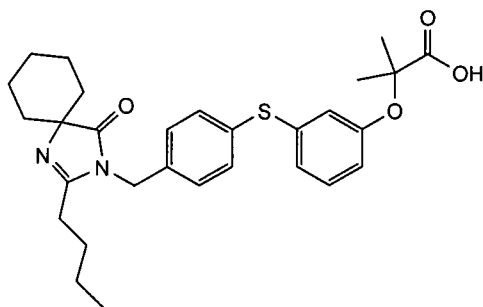
化合物45: 2-丁基-1-[[4-[(2-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



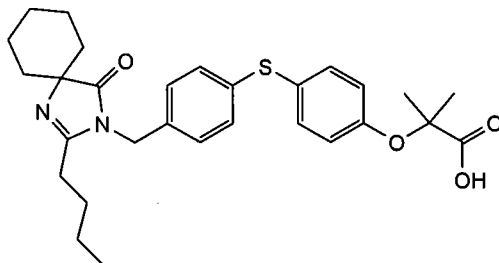
化合物46: 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



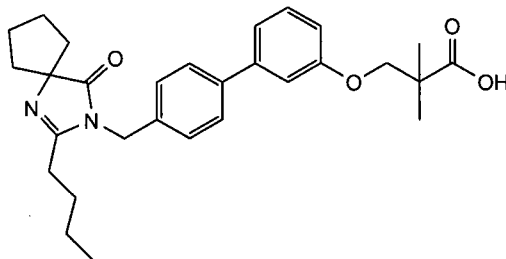
化合物47: 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



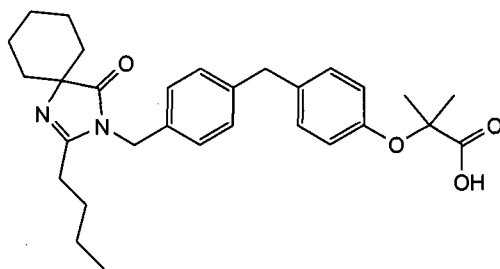
化合物48: 2-丁基-1-[[4-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



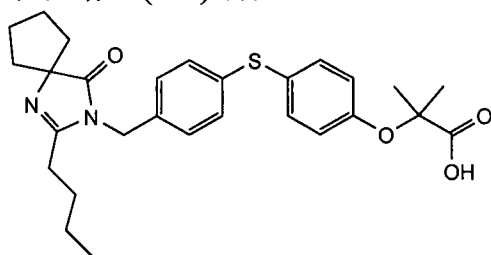
化合物49: 2-丁基-1-[(3'-((2-羧基-2,2-二甲基乙-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



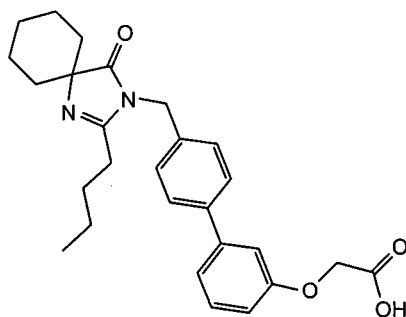
化合物50: 2-丁基-1-[[4-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



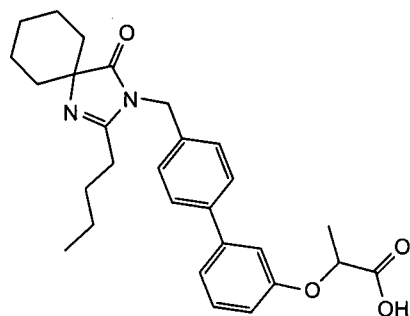
化合物51:2-丁基-1-[[4-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



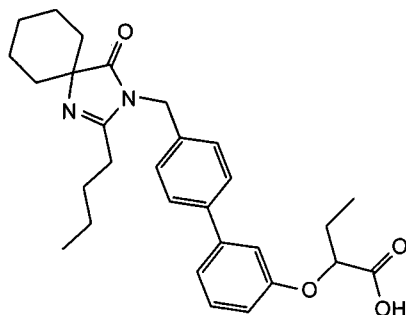
化合物52:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



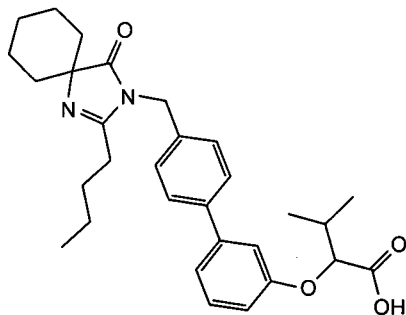
化合物53:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



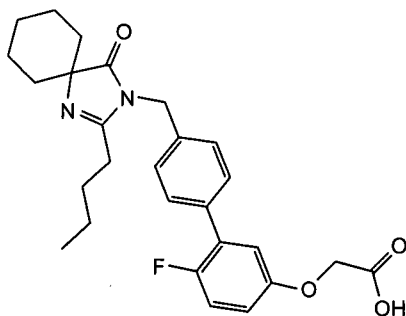
化合物54:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



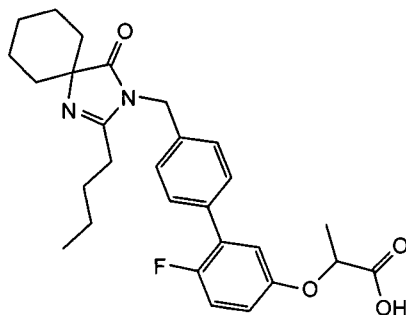
化合物55:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



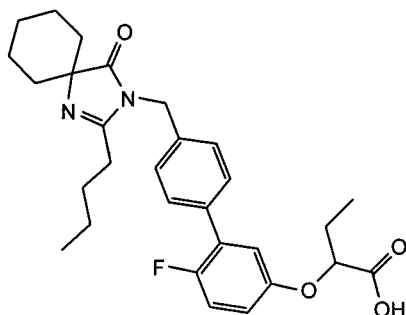
化合物56:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



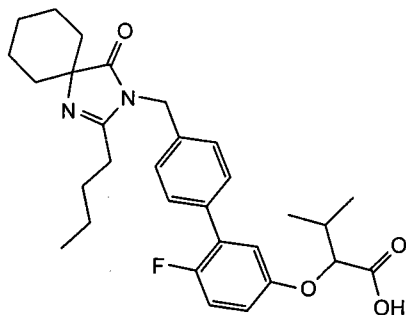
化合物57:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



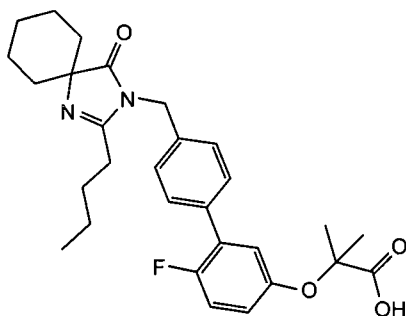
化合物58:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



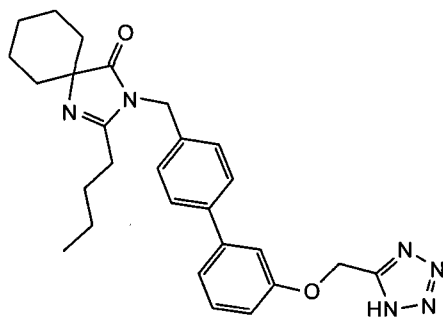
化合物59: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



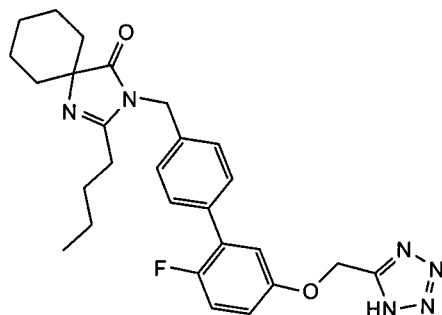
化合物60: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



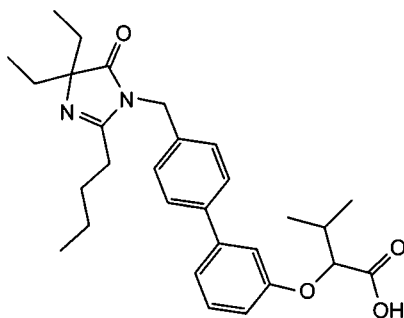
化合物61: 2-丁基-4-螺环己基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



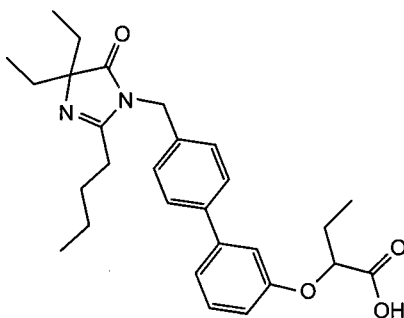
化合物62: 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



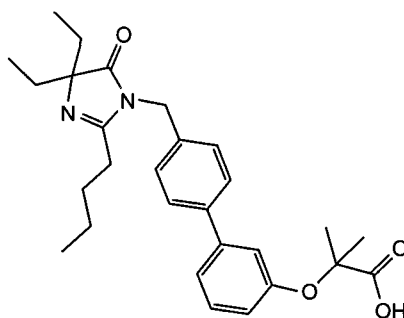
化合物63: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



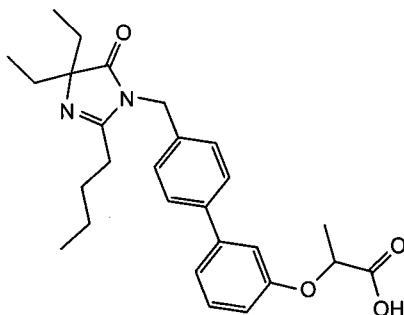
化合物64: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



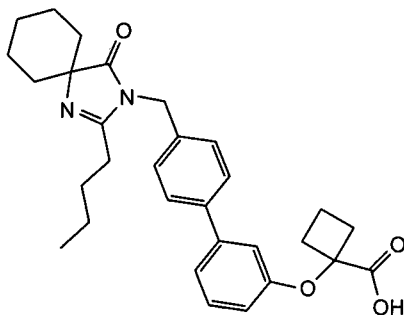
化合物65: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



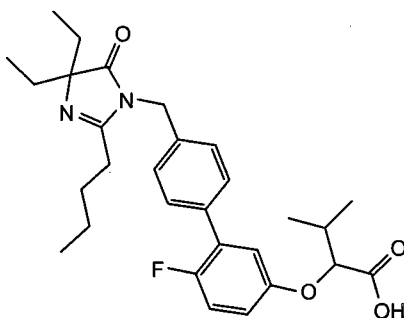
化合物66: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



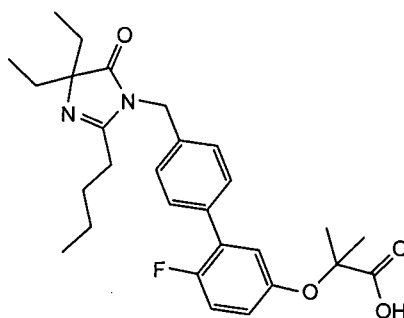
化合物67:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-螺环丁基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



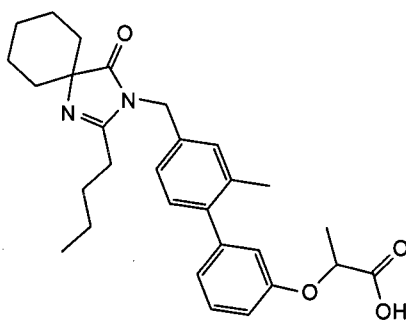
化合物68:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



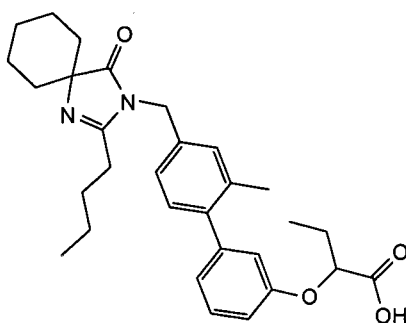
化合物69:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



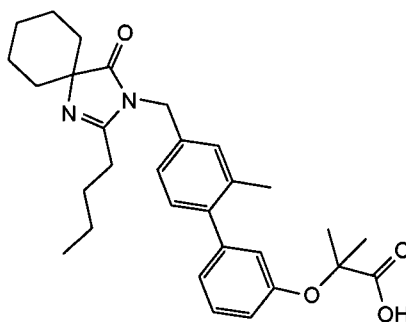
化合物70:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



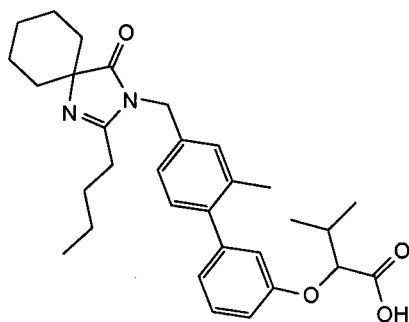
化合物71: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



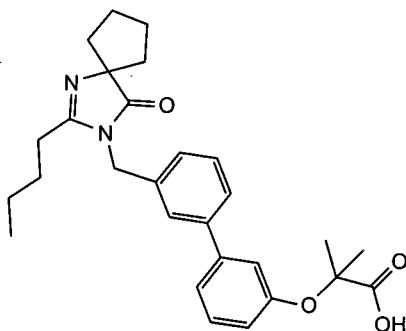
化合物72: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



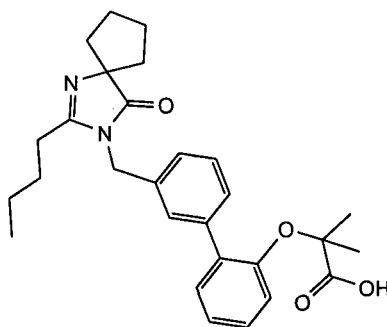
化合物73: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



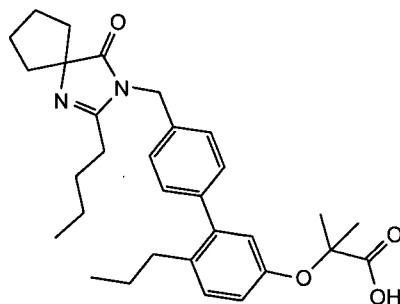
化合物74:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



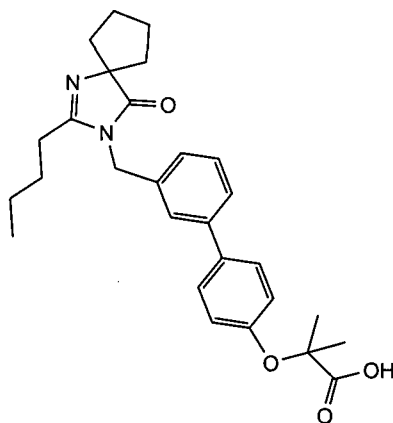
化合物75:2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



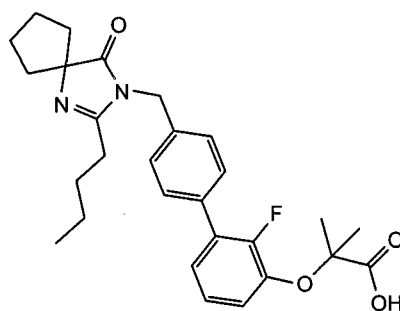
化合物76:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



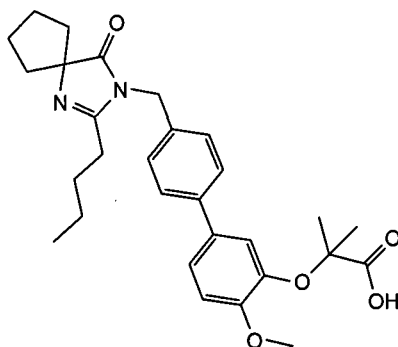
化合物77:2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



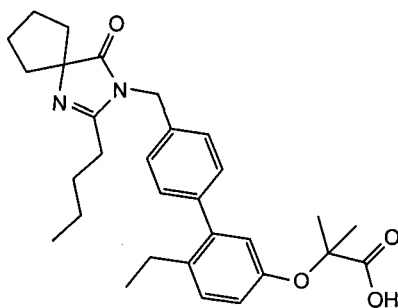
化合物78:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



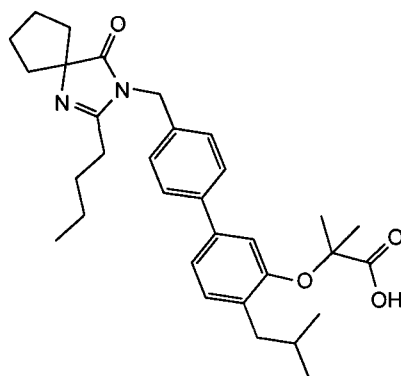
化合物79:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



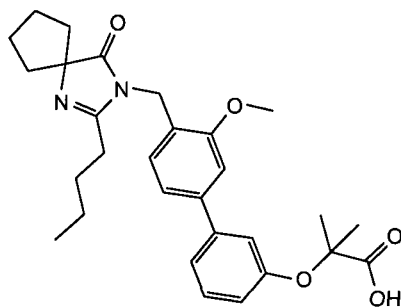
化合物80:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



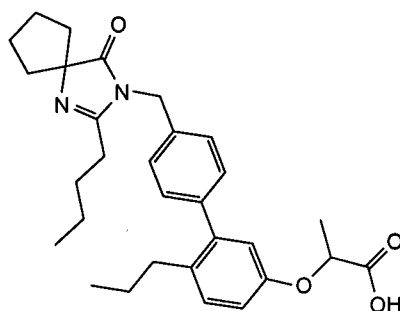
化合物81:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



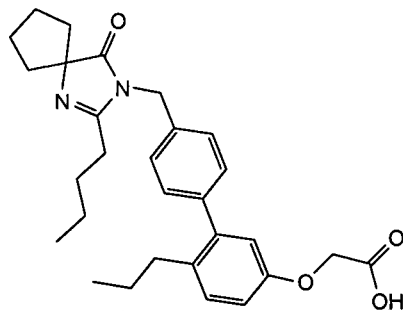
化合物82:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



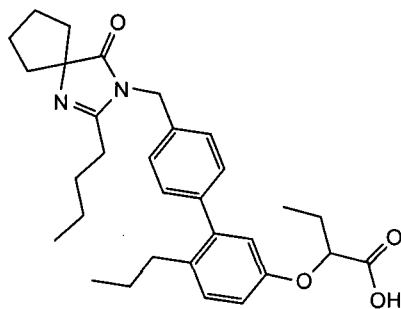
化合物83:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



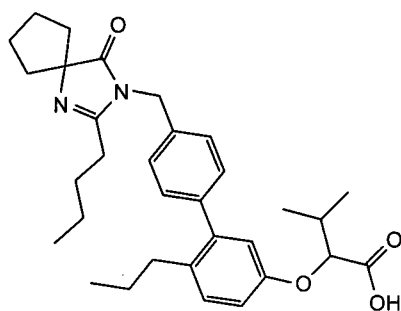
化合物84:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



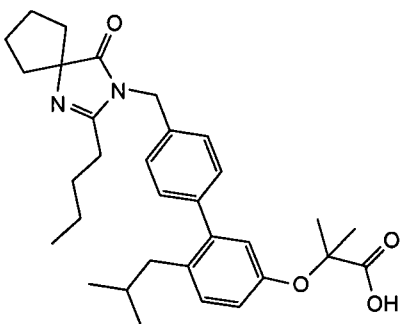
化合物85:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



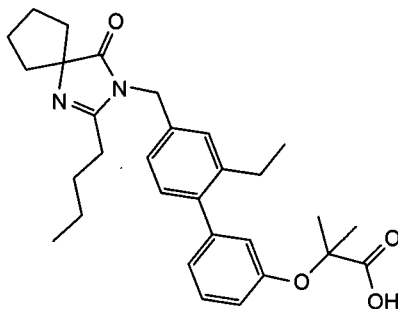
化合物86: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



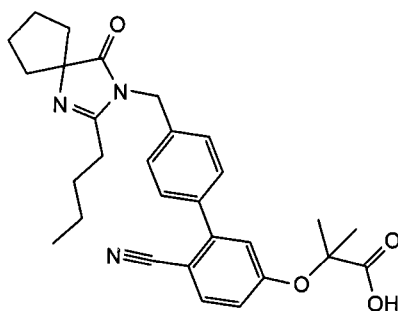
化合物87: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



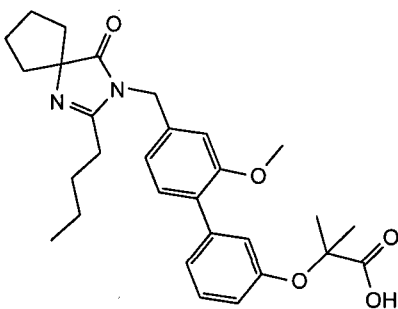
化合物88: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



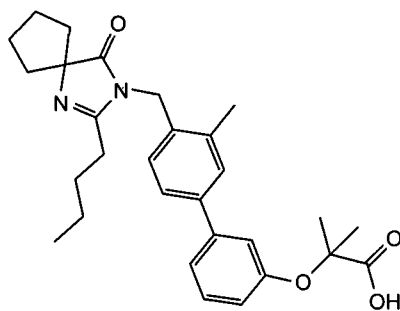
化合物89:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氰基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



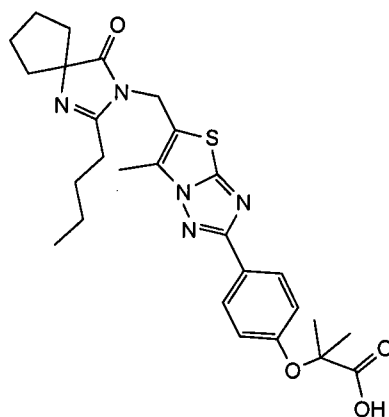
化合物90: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



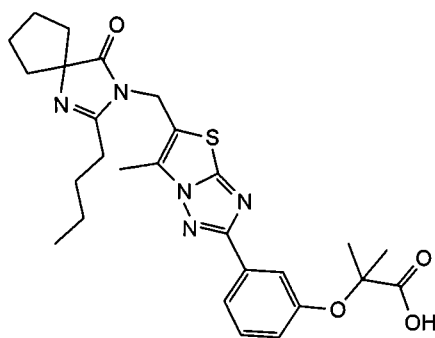
化合物91:2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



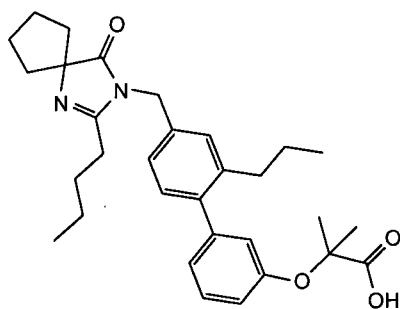
化合物92: 2-丁基-1-[[2-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



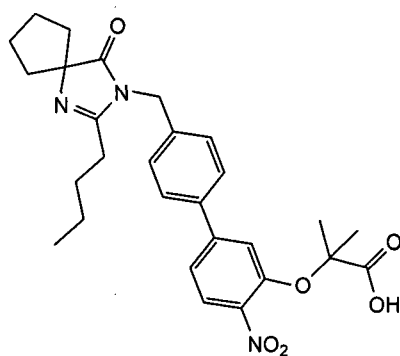
化合物93: 2-丁基-1-[[2-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基]噻唑并[3,2-b][1,2,4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



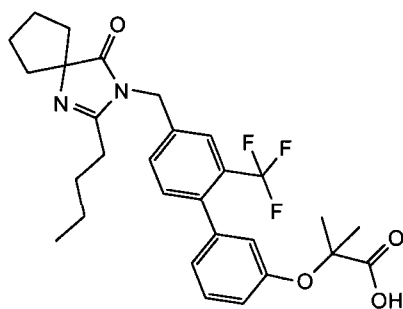
化合物94: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)氧)-3-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



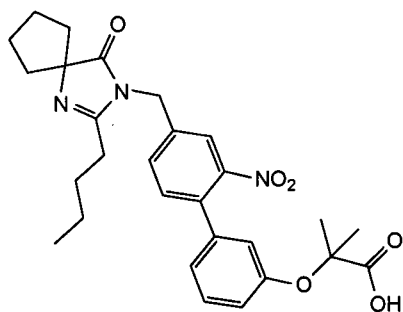
化合物95: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



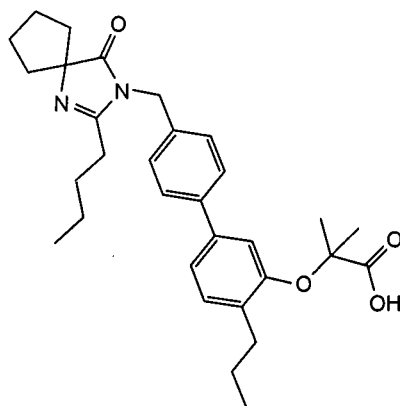
化合物96: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-三氟甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



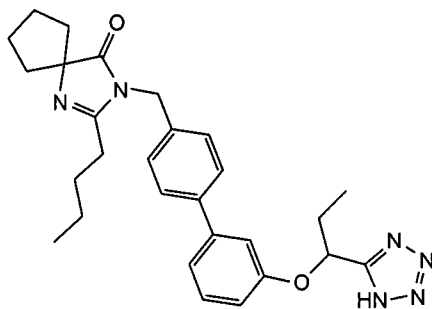
化合物97: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



化合物98: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



化合物99: 2-丁基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



甚至更优选地，本发明的化合物是：

- 化合物 1： 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮；
- 化合物 12： 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮；
- 化合物 21： 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮；
- 化合物 24： 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮。
- 化合物 53： 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮。

• 化合物 80: 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮。

本发明的化合物包括它们的纯的或混合的立体异构体（非对映异构体、对映异构体）、外消旋形式、它们的几何异构体、它们的互变异构体、它们的盐、它们的水合物、它们的溶剂化物、它们的固体形式、及其混合物。

本发明的化合物可以包含一个或几个不对称中心。本发明包括纯的或混合的立体异构体（非对映异构体、对映异构体）、以及外消旋形式。

本发明还包括本发明的化合物的几何异构体。

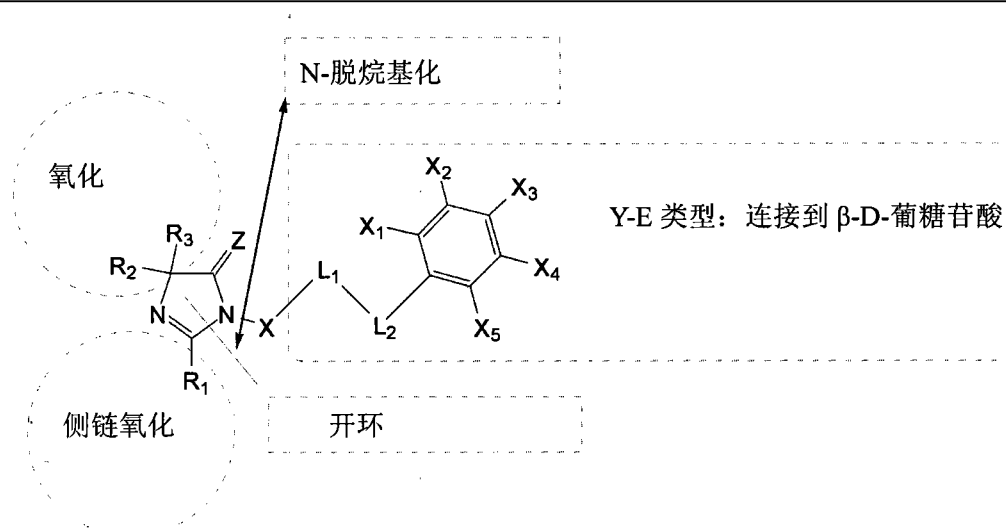
当需要对映异构体上纯的混合物（或对映异构体上富集的混合物）时，它可通过终产物或手性中间体的纯化或者通过按照本领域普通技术人员已知的方法（例如，使用试剂和手性催化剂）的不对称合成而获得。一些本发明的化合物可具有不同的稳定互变形式并且所有这些形式及其混合物都包括在本发明之内。

本发明还涉及本发明的化合物的药学上可接受的盐。一般而言，该术语是指从有机或无机碱或酸获得的轻微毒性或非毒性的盐。这些盐可以在本发明的化合物的纯化步骤期间获得或通过将盐掺入纯化的化合物而获得。

一些本发明的化合物和它们的盐在几种固体形式下可以是稳定的。本发明包括本发明的化合物的所有固体形式，其包括非晶形、多晶型、单晶形和多晶形。

本发明的化合物可以非溶剂化或溶剂化形式存在，例如含有药学上可接受的溶剂，例如水（水合物）或乙醇。

本发明还包括本发明的化合物的前体药物，其在施用给对象之后转变成诸如在本发明中描述的那些化合物或者转变成表现出可与本发明的化合物相比的治疗效应的代谢物。优选地，期望的代谢物是来自产生单羟基-或多羟基化合物的化合物氧化的代谢物，或者来自这些多羟基代谢物氧化后产生的代谢物（酮、羟基-酮、或羧酸衍生物）。期望的代谢物还可以是来自葡萄糖苷酸化的那些代谢物，或者是由咪唑啉酮或衍生物或者如下方案 A 中所示的 N-脱烷基化得到的其它代谢物的开环而产生的更多代谢物：



### 方案 A

用一种或多种同位素标记的本发明的化合物也包括在本发明中：这些化合物在结构上相同，但在所述结构的至少一个原子被同位素（放射性或非放射性）取代这一事实上不同。可以被包括在本发明的化合物的结构中的同位素的例子可以选自氢、碳、氮、氧、和硫，例如分别是 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 。放射性同位素 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 是特别优选的，原因在于它们在所述物质的体内生物利用度研究领域内易于制备和检测。重同位素对于它们用作分析研究中的内标而言是特别优选的。

本发明还涉及例如上文描述为药物的化合物。

本发明的另一主题涉及药物组合物，其在药学上可接受的载体中包含至少一种上述化合物，其可与一种或若干种其它治疗剂和/或化妆用活性组分组合。有利地，它是用于治疗与脂质和糖类紊乱和/或高血压有关的病状例如代谢综合征相关并发症、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症、高血压、炎症疾病(哮喘等等)、胰岛素抵抗、神经变性病状、癌症等等和/或用于降低总体心血管风险的药物化合物。根据本发明的药物化合物优选用于治疗血脂障碍和/或高血压(特别是与血脂障碍有关或无关的高血压和/或与糖尿病有关或无关的高血压)。

另一主题涉及前文所述的至少一种化合物在制备意图用于治疗各种病症、尤其是与代谢紊乱和/或高血压有关的那些病状的药物化合物中的用途，其中代谢综合征相关并发症、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、心血管疾病、肥胖症、高血压、炎症疾病(尤其是哮喘等等)、胰岛素抵抗、神

经变性病状、癌症等等可以被引证作为例子；及所述的至少一种化合物在制备意图用于降低总体心血管风险的药物化合物中的用途。

更一般而言，本发明的主题涉及前文所述的至少一种化合物在制备用于治疗与脂代谢紊乱和/或高血压相关的心血管疾病危险因素、从而用于降低所述总体风险的药物组合物中的用途。

例如(然而并非限制性地)，根据本发明的分子可有利地与目前市场上可获得的或开发中的其它治疗剂和/或化妆剂联合施用，例如：

- 抗糖尿病药：促泌剂(磺酰脲类(格列本脲、格列美脲、格列齐特等等)和格列奈类(glinides)(瑞格列奈、那格列奈等等)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR $\gamma$ 激动剂(噻唑烷二酮，例如罗西格列酮、匹格列酮)、混合的 PPAR $\alpha/\gamma$  激动剂(替格列扎(tesaglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、泛-PPAR(同时激活3种PPAR同种型)、缩二脲(二甲双胍)、二肽基肽酶IV抑制剂(MK-431、维格列汀(vildagliptin))、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂(艾塞那肽(exenatide))等等。
- 胰岛素
- 降脂分子和/或降胆固醇分子：贝特类(非诺贝特、吉非贝齐)、HMG CoA 还原酶抑制剂或羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(他汀类药物，例如阿伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀)、胆固醇吸收抑制剂(依泽替米贝、植物固醇)、CETP或胆固醇酯转移蛋白抑制剂(torcetrapib) ACAT或酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶(阿伐麦布、eflucimibe)、MTP(微粒体三酰甘油转移蛋白)抑制剂、胆汁酸掩蔽剂(消胆胺)、维生素E、多不饱和脂肪酸、 $\omega$ 3脂肪酸、烟酸型衍生物(烟酸)等等。
- 抗高血压药和抗低血压药：ACE(血管紧张肽转变酶)抑制剂(卡托普利、恩纳普利、雷米普利、或雷米普利)、血管紧张素II受体拮抗物(氯沙坦、缬沙坦、替米沙坦、依贝沙坦等等)、 $\beta$ 阻断剂(阿替洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、普萘洛尔)、噻嗪类和非噻嗪类利尿剂(呋塞米、吲达帕胺、氢氯噻嗪(hydrochlorthiazide)、抗醛固酮剂、血管扩张剂、钙通道阻断剂(硝苯地平、非洛地平、或氨氯地平、地尔硫卓或维拉帕米)等等。

- 抗血小板药：阿斯匹林、噻氯匹定、双嘧达莫、氯吡格雷、氟吡洛芬等等。
- 抗肥胖药：西布曲明、脂肪酶抑制剂(奥利斯特)、PPAR (过氧化物增殖物激活受体) $\delta$ 激动剂和拮抗物、大麻素 CB1 受体拮抗药(尤其是利莫那班)等等。
- 抗炎药：例如，皮质激素(泼尼松、倍他米松、地塞米松、泼尼松龙、甲基氢化泼尼松、氢化可的松等等)、吲哚来源的 NSAID 或非甾体抗炎药(吲哚美辛、舒林酸)、具有芳羧基的 NSAID (噻洛芬酸、噻洛芬酸、依托度酸、氟吡洛芬、布洛芬、酮基布洛芬、萘普生、萘普酮、阿明洛芬)、昔康类 (oxicam) 来源的 NSAID (美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康)、来自芬那酯类的 NSAID、COX2 选择性抑制剂(塞来考昔、罗非考昔)等等。
- 抗氧化剂：例如普罗布考等等。
- 用于治疗心机能不全的药物：噻嗪类和非噻嗪类利尿剂(呋塞米、呋达帕胺、氢氯噻嗪、抗醛固酮剂)、ACE (血管紧张肽转变酶)抑制剂(卡托普利、恩纳普利、雷米普利或雷米普利)、洋地黄药(地高辛、洋地黄毒苷)、 $\beta$  阻断剂(阿替洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、普萘洛尔)、磷酸二酯酶抑制剂(依诺西蒙、依诺西蒙)等等。
- 用于治疗冠状动脉功能不全的药物： $\beta$  阻断剂(阿替洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、普萘洛尔)、钙通道阻断剂(硝苯地平、非洛地平、或者氨氯地平、地尔硫卓或维拉帕米)、NO (一氧化氮)供体(三硝基甘油、硝酸异山梨酯、吗多明)、胺碘酮等等。
- 抗癌药：细胞毒素剂(与 DNA (脱氧核糖核酸)相互作用的药剂、烷基化剂、顺铂、和衍生物)、细胞生长抑制剂(GnRH (促性腺激素释放激素)类似物、生长激素抑制素类似物、孕酮、抗雌激素药、芳香酶抑制剂等等)、免疫应答调节剂(干扰素 IL2 等等)等等。止喘药例如支气管扩张剂(尤其是  $\beta_2$  受体激动剂)、皮质激素、色甘酸盐、白细胞三烯受体拮抗药(特别是芳香酶)等等。
- 用于治疗皮肤病例如牛皮癣和皮炎的皮质激素

- 血管扩张剂和/或抗缺血药(特别是丁咯地尔、银杏提取物、萘呋胺酯、己酮可可碱、吡贝地尔)等等。

本发明还涉及治疗与脂质代谢和/或高血压相关的病状的方法，其包括向对象、尤其是人施用有效量的如上定义的化合物或药物组合物。在本发明中，术语“有效量”是指足以产生期望的生物学结果的化合物量。在本发明中，术语“对象”意指哺乳动物，更具体地，指人。

术语“治疗”是指治愈性、症状性或预防性治疗。本发明的化合物因此可用于患有标称疾病的对象(例如哺乳动物，尤其是人)。本发明的化合物还可以用于延迟或减缓所述疾病的发展或预防所述疾病的进一步发展，从而改善所述对象的状况。本发明的化合物最终可被施用于通常可能发展出所述疾病或具有发展出所述疾病的显著风险的健康对象。

根据本发明的药物发明有利地包括一种或若干种在药物中可接受的赋形剂或载体，例如，与药物用途相容并且本领域普通技术人员熟知的盐水溶液、生理溶液、等渗溶液等等。所述组合物可含有一种或若干种选自分散剂、增溶剂、稳定剂、防腐剂等等的制剂或载体。对于这些制剂(液体和/或可注射的和/或固体制剂)可用的试剂或载体主要是甲基纤维素、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚山梨酯 80、甘露醇、明胶、乳糖、植物油、阿拉伯胶、脂质体等等。所述组合物可以以可注射悬浮液、凝胶剂、油剂、丸剂、栓剂、粉末、软胶囊、胶囊、气雾剂等形式，最终利用确保延长释放和/或缓慢释放的盖仑形式或装置进行配制。对于这种制剂，可有利地使用诸如纤维素、碳酸酯、或淀粉的制剂。

本发明的化合物或组合物可以以不同的途径和不同的形式加以施用。因此，例如，它们可以以系统途径、口服、肠胃外、通过吸入、或通过注射例如静脉内注射、通过肌内路径、通过皮下路径、通过经皮路径、通过动脉内路径等等加以施用。对于注射，例如，所述化合物通常可使用注射器或灌注法加以注射的液体悬浮液形式进行调节。

可以理解，相对于注射的速度和/或剂量可以由本领域普通技术人员根据患者、病状、给药形式等等进行修改。典型地，所述化合物以在每次给药 1  $\mu\text{g}$  和 2 g 之间变化的剂量、优选每次给药 0.1 mg 到 1 g 的剂量加以施用。可以每日一次或每日若干次进行给药。此外，根据本发明的组合物可

以另外包括其它药剂或活性组分。

本发明的另一个主题涉及制备来源于本发明的多取代咪唑啉酮的化合物的方法。

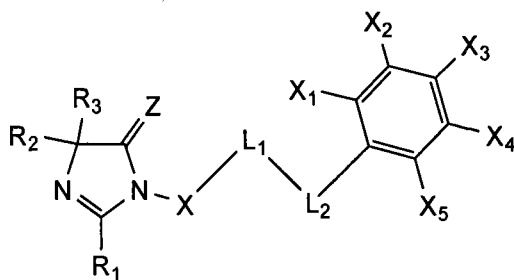
可以使用可商业获得的产品制备本发明的化合物，以建立本领域普通技术人员熟知的化学反应的组合。

本发明的主题涉及上文公开的本发明的化合物的制备方法，包括：

- (i) 卤化衍生物或者携带磺酰基、优选甲磺酰基或甲苯磺酰基的衍生物在单或多取代杂环例如咪唑啉酮上的缩合步骤，  
或者适当取代的氨基酰胺和原酸酯的环化步骤，并且可在步骤(i)之前和/或之后
- (ii) 一个或若干个插入和/或转化官能团的步骤。

### 式(I)化合物的制备

优选地，利用通式(Ia)中间体的水解、热解或氢解，合成通式(I)化合物：



(Ia)

其中 R1、R2、R3、Z、X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上所述进行限定，其中基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示-Y-E'基团类型，E'基团被定义为可用于通过水解、热解或氢解而提供 E 基团的基团。

如果 E 含有至少一个羧酸官能，则优选应用该合成路线。在此情况中，E'是包含可经由水解、热解或氢解而转化成羧酸衍生物的化学官能的基团。

在羧酸中可水解的化学官能的一些例子是酸衍生物(酯、硫酯、原酸酯等)和腈、四唑基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑啉-2-基等等。

可以在有机酸(例如三氟乙酸)或无机酸(例如盐酸)的存在下或在碱(例如氢氧化钠)水溶液或含水溶剂混合物(水/甲醇、水/乙醇、水/THF (四氢呋喃)、水/二噁烷等等)的存在下有利地进行该水解反应。它们在-10℃ 和 120℃之间、优选 20℃和溶剂回流温度之间的温度下进行。

热解产生酸官能的化学官能的一些例子是叔烷基酯，优选叔丁基酯。

热解反应优选在不存在溶剂的情况下（熔体混合物）或在惰性溶剂例如二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氢呋喃、或二噁烷中进行。添加催化量的强酸例如对甲苯磺酸通常是热解所必需的。这些反应优选利用加热进行，有利地，在所使用溶剂的沸点进行。

氢解产生酸官能的化学官能的一些例子是芳基烷基酯，优选苄酯。

氢解反应在金属催化剂(Pd/C、Pt 等等)存在下在适当的溶剂例如甲醇、乙醇、四氢呋喃(THF)、乙酸、乙酸乙酯等中进行。它们在 0°C 和 60°C 之间、优选在室温下，在 1 和 6 巴之间的氢压下进行。可选的路线采用甲酸铵来原位产生氢。

优选地，E' 含有受保护形式的酸官能。根据不同取代基选择最适当的保护基由本领域普通技术人员决定。

根据本发明的优选实施方式，化合物(Ia)对应于化合物(I)的酯化形式。

根据 E' 基内酯官能的性质，不同的方法被用于再生 E 酸：碱水解：该方法适于烷基酯，例如甲酯和乙酯；

(ii) 酸水解：该方法适于烷基酯，例如叔丁基酯；

(iii) 氢解：该方法适于苄基型酯和类似物。

如果 E 包含至少一个四唑基官能，则 E' 可以是包含例如腈官能的化学官能的基团，其可以通过本领域普通技术人员熟知的方法转化成四唑，或者是由保护基保护的四唑基，优选根据本领域普通技术人员熟知的方法可水解的苄氧基甲基醚基团或三苯甲基。

如果 E 包含至少一个酰胺官能，则 E' 是含有经由本领域普通技术人员熟知的方法可转化成酰胺的化学官能例如羧酸官能的基团。

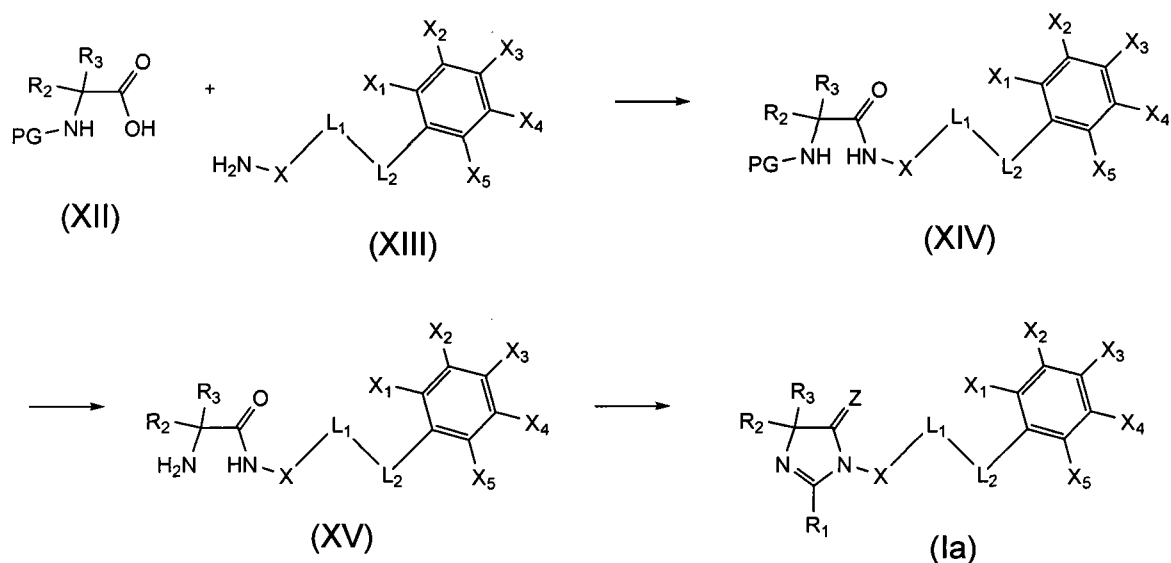
如果 E 包含至少一个酰基磺酰胺官能，则 E' 是含有通过本领域普通技术人员熟知的方法可转化成酰基磺酰胺的化学官能例如羧酸官能的基团。

如果 E 包含至少一个酰肼官能，则 E' 是含有通过本领域普通技术人员熟知的方法可转化成酰肼的化学官能例如羧酸官能的基团。

根据本发明的通式(I)化合物，其中 Z 表示硫原子，可以从其中 Z 表示氧原子的本发明的通式化合物(Ia)，通过与本领域普通技术人员熟知的传统试剂例如使用劳氏(Lawesson's)试剂反应而获得。

### 式(Ia)化合物的制备

还可以根据下列方法(方案 1)获得式(Ia)化合物, 其中 R1、R2、R3、Z、X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如前定义, 基团 X1、X2、X3、X4、和 X5 的至少一个表示-Y-E 型基团, E'基团被定义为可用于经由水解、热解或氢解产生 E 基团的基团:

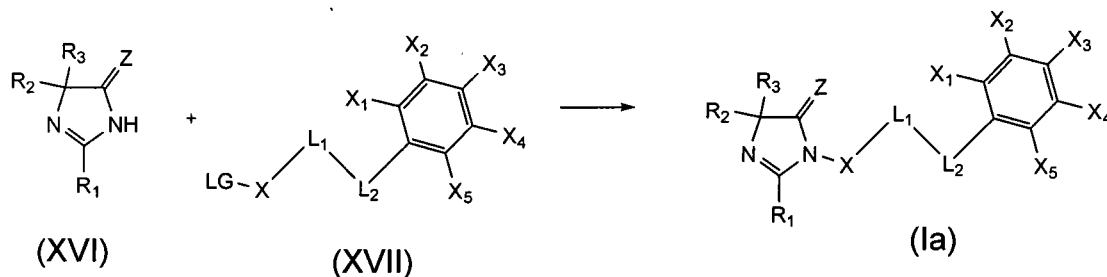


#### 方案 1

- (a) 其中 PG 表示保护基例如 BOC (叔丁氧基羰基)或 Cbz (苄氧基羰基)的式(XII)的氨基酸与式(XIII)化合物在本领域普通技术人员熟知的偶合试剂或活化剂存在下反应, 获得式(XIV)化合物
- (b) 式(XIV)化合物在本领域普通技术人员熟知的条件下去保护, 获得式(XV)化合物
- (c) 式(XV)化合物与 R1C 式 (OR9)<sub>3</sub> 的原位酯反应, 其中 R1 如上所定义, 而 R9 表示短烷基链 (C1-C4)。

根据下列方法 (见方案 2), 在本领域普通技术人员已知的可能的活化剂存在的情况下, 通过其中 R1、R2、R3、和 Z 如前文所定义的通式(XVI)杂环衍生物和通式(XVII)的衍生物——其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如前文所定义, W 表示羧基或衍生物, 例如酯(-COOR4)、硫酸酯(-COSR4)、酰胺(-CONR4R5)、硫代酰胺(-CSNR4R5)、或酰基磺酰胺

(-CONHSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>), 并且 LG 表示例如选自卤素(碘、溴、氯)或诸如甲磺酰基或甲苯磺酰基的基团的离去基团——之间的缩合, 可以优选地并有利地获得式(Ia)化合物, 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Z、X、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub> 如前文所定义, 基团 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub> 的至少一个表示 Y-E' 基团, 基团 E' 被定义为通过水解、热解或氢解产生 E 基团的基团。



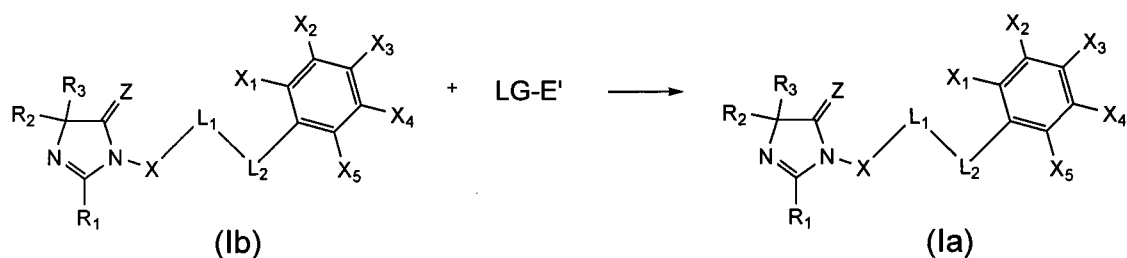
## 方案 2

可以本领域普通技术人员熟知的多种方式进行缩合反应。优选的方式在于采用例如二氯甲烷、氯仿、二乙醚、四氢呋喃、乙腈或二甲基甲酰胺的溶剂。这类反应在碱(例如氢氧化钠)或碳酸盐(如碳酸钾或碳酸钠)的存在下进行。这些反应可以在-25℃和 250℃之间的温度、优选-10℃和溶剂沸点之间的温度进行。

根据下列方法(见方案 3), 通过式 LG-E' 化合物和式(Ib)化合物——其中 X、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub> 如前文所定义, X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、或 X<sub>5</sub> 基团的至少一个是 Y-H 型基团, Y 表示氧原子或硫原子(方案 3)——之间的反应, 可以优选地并有利地获得式(Ia)通式化合物, 其中 X、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、和 X<sub>5</sub> 如前文所定义, 基团 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、或 X<sub>5</sub> 的至少一个表示 Y-E' 型基团。E' 被定义为通过水解、热解或氢解形成基团 E 的基团; 并且 LG 表示离去基团, 例如选自卤素(碘、溴、氯), 或者可在本领域普通技术人员已知的活化剂存在的情况下的磺酰型离去基团, 诸如甲磺酰基或甲苯磺酰基。

可以本领域普通技术人员熟知的多种方式进行 LG-E' 基团的缩合反应。优选的方式在于采用例如二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氢呋喃、乙腈、或二甲基甲酰胺的溶剂。这类反应在诸如氢氧化钠的碱或碳酸盐(如碳酸钾或碳酸钠)存在下进行。这些反应可以在-25℃和 250℃之间的温度下、优选

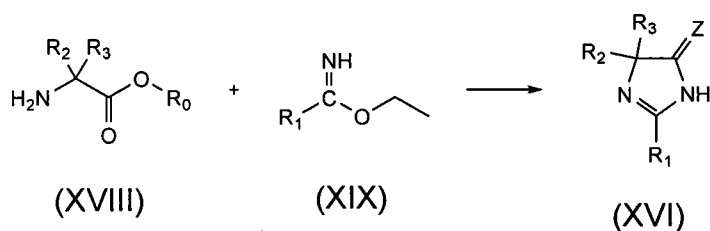
-10°C和溶剂沸点之间的温度下进行。



方案 3

### 式(XVI)化合物的制备

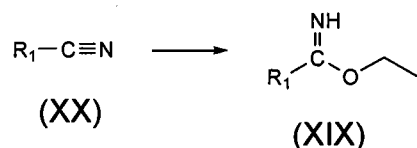
按照 Bernhart C 等, 1993 描述的步骤(方案 4), 使用通式(XVIII)的氨基酸酯和通式(XIX)的亚氨酸酯(imidate)——其中 R1、R2、和 R3 如上文所定义并且 R0 表示烷基、优选甲基或乙基, 制备通式化合物(XVI), 其中 R1、R2、和 R3 如上文所定义, 并且其中 Z 表示氧原子。



方案 4

通式(XVIII)化合物是熟知的, 可商业获得, 或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备, 例如, 按照 Fischer (费歇尔) 酯化法 (Tsang JW 等, 1984), 使用式 (XVIII) 化合物进行, 其中 R2 和 R3 如上定义, 并且 R0 表示氢原子。也可使用不对称合成法或本领域普通技术人员熟知的手性纯化方法, 获得光学纯的这些化合物。

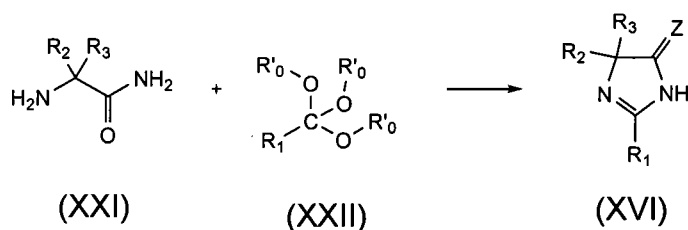
使用式(XX)的腈, 在乙醇中或在酸诸如盐酸的存在下, 制备通式(XIX)化合物, R1 如上定义 (Bernhart C 等, 2003, McElwain S 和 Nelson J, 1942) (方案 5)。



## 方案 5

通式(XX)化合物是熟知的,可商业获得,或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备。

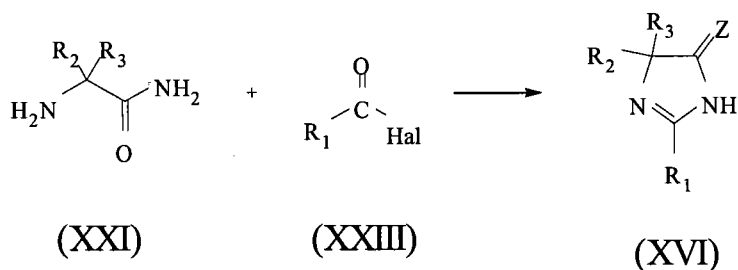
根据另一种合成法,根据本领域普通技术人员熟知的方法,在酸介质中,使用通式(XXI)的氨基-酰胺和通式(XXII)的烷基原酸酯——其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和 R<sub>3</sub> 如上定义并且 R'<sub>0</sub> 表示短烷基链(C1-C4),制备通式(XVI)化合物,其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和 R<sub>3</sub> 如上定义,并且其中 Z 表示氧原子(Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J, 和 Vignal M, 1993) (方案 6)。



## 方案 6

其中 R'<sub>0</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和 R<sub>3</sub> 如上定义的通式(XXI)和(XXII)化合物是熟知的,可商业获得,或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备。

根据第三种合成方法,通过其中 R<sub>1</sub> 如上定义且 Hal 表示卤素、优选氯原子的通式(XXIII)的酰基卤与其中 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 如上定义的通式(XXI)的氨基-酰胺的反应,制备通式(XVI)化合物,其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和 R<sub>3</sub> 如上定义,且 Z 表示氧原子(方案 7)。

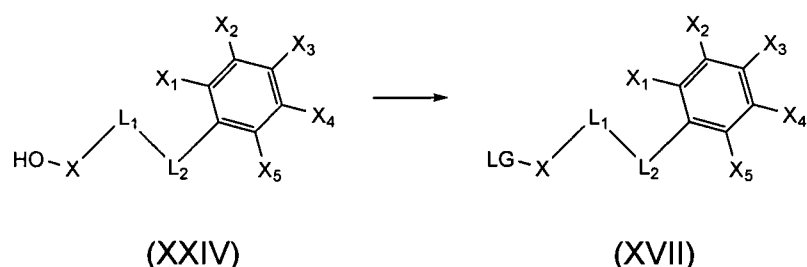


## 方案 7

其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、和 R<sub>3</sub> 如上定义的通式(XXI)和(XXIII)化合物是熟知的,可商业获得,或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备。

### 式(XVII)化合物的制备

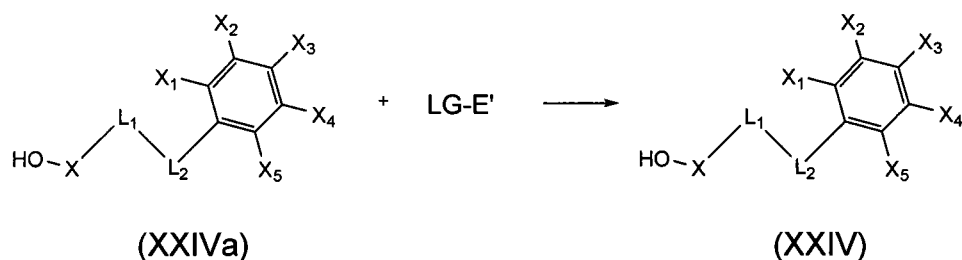
在本领域普通技术人员熟知的传统条件下(方案 8), 使用通式(XXIV)化合物, 其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是 Y-E'型基团, 制备通式(XVII)化合物, 其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是 Y-E'型基团, 并且其中 LG 表示离去基团, 例如卤素, 有利地溴原子或氯原子, 或者磺酰基, 有利地甲磺酰基或甲苯磺酰基。



### 方案 8

通过式 LG-E'化合物和式(XXIVa)化合物——其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如前文所定义, X1、X2、X3、X4、或 X5 基团的至少一个是 Y-H 型基团, Y 表示氧原子或硫原子 (方案 9)——之间的反应, 获得通式(XXIV)化合物, 其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如前文所定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是 Y-E'型基团。E' 被定义为通过水解、热解或氢解形成基团 E 的基团; 并且 LG 表示离去基团, 例如选自卤素(碘、溴、氯), 或者可在本领域普通技术人员已知的活化剂存在的情况下的磺酰型基团, 诸如甲磺酰基或甲苯磺酰基。

可以本领域普通技术人员熟知的多种方式进行 LG-E'基团的缩合反应。优选的方式在于采用例如二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氢呋喃、乙腈、或二甲基甲酰胺的溶剂。这类反应在诸如氢氧化钠的碱或碳酸盐(如碳酸钾或碳酸钠)存在下进行。这些反应可以在-25℃和 250℃之间的温度下、优选-10℃和溶剂沸点之间的温度下进行。



### 方案 9

式(XXIVa)化合物——其中 X、L1、L2、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义，基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是 Y-H 型基团，其中 Y 表示氧或硫原子——是熟知的，可商业获得，或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备。

对于式(XVII)化合物的合成，优选一些合成路线：

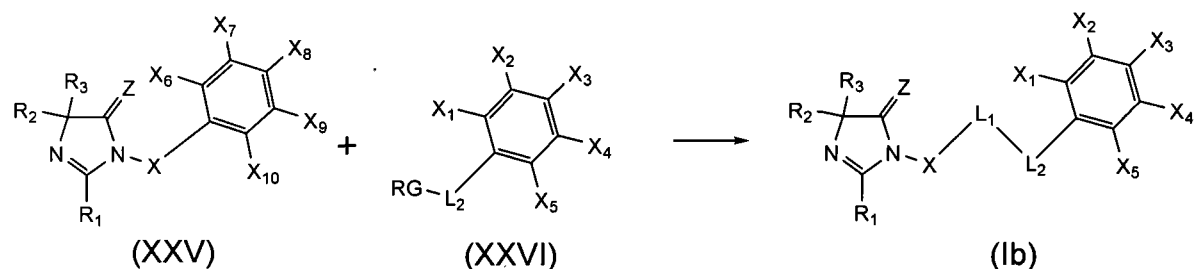
- 对于通式(XVII)化合物——其中 L2 表示共价键而 L1 表示式(II)基团，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义，所述路线包括特别应用 Suzuki 反应 (Zou Y 等, 2004)。
- 对于通式(XVII)化合物——其中 L2 表示氧原子或硫原子而 L1 表示式(II)基团，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义，所述路线包括特别应用芳族亲核取代反应 (Sawyer JS 等, 1998)。
- 所述路线包括特别应用 Friedel-Crafts 反应来获得通式(XVII)化合物，其中 L2 表示羰基而 L1 表示式(II)基团，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义。

优选的合成路线包括特别应用其中 L2 表示羰基而 L1 表示式(II)基团，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义的通式(XVII)化合物的选择性还原反应，以获得其中 L2 表示亚甲基而 L1 表示式(II)基团，其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义的式(XVII)化合物。

### 式(Ib)化合物的制备

在本领域普通技术人员熟知的金属催化剂存在的情况下，采用通式(XXV)衍生物——其中 X6、X7、X8、X9、和 X10，相同或不同，独立地表示氢或卤素原子、酸或硼酸酯基团、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、杂环，其中 X6、X7、X8、X9、和 X10 之一是 RG 反应基，例如卤素、硼酸、或硼酸酯——与通式(XXVI)的芳族衍生物——其中 X1、X2、X3、X4、和

X5 如上定义, L2 是共价键并且 RG 是反应基例如卤素或硼酸——的钯催化 Suzuki 型偶联反应, 根据下列方法 (见方案 10), 可以优选并有利地获得通式(Ib)化合物, 其中 X、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是 OR4 基团, 有利地是羟基或甲氧基, L2 表示共价键, 而 L1 表示式(II)基团, 其中 X'1、X'2、X'3、X'4、和 X'5 如上定义。

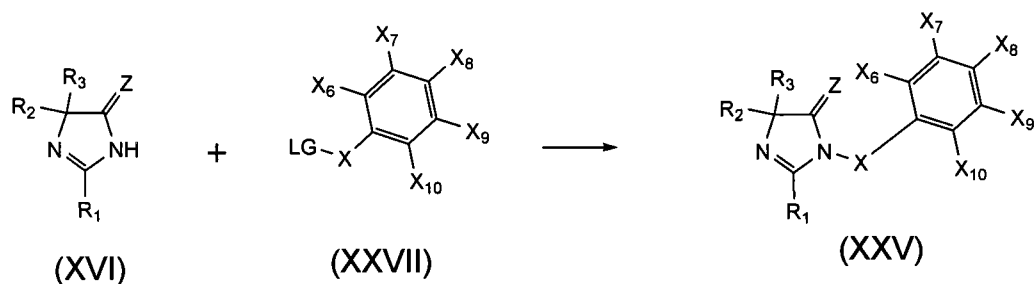


方案 10

通过在本领域普通技术人员熟知的条件下例如在三溴化硼存在下, 进行通式(Ib)化合物——其中 L1、L2、X、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是甲氧基型的 OR4 基团的去甲基化反应, 可以优选并有利地获得通式(Ib)化合物, 其中 L1、L2、X、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义, 基团 X1、X2、X3、X4、或 X5 的至少一个是羟基型 OR4 基团。

#### 式(XXV)化合物的制备

根据其中 R1、R2、R3、和 Z 如上定义的通式(XVI)杂环衍生物和通式(XXVII)衍生物——其中 X、X6、X7、X8、X9、和 X10 如上定义, LG 表示离去基团, 例如选自卤素 (碘、溴、氯)或可在本领域普通技术人员熟知的活化剂存在下的磺酰基例如甲磺酰基或甲苯磺酰基——之间的下列缩合方法 (见方案 11), 优选并有利地获得通式(XXV)化合物, 其中 X6、X7、X8、X9、和 X10, 相同或不同, 独立地表示氢或卤素原子、酸或硼酸酯基团、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR4、-SR4、-NR4R5、-SOR6、-SO<sub>2</sub>R6、杂环, X6、X7、X8、X9、和 X10 之一是卤素型、硼酸型或硼酸酯型反应基。



### 方案 11

可以本领域普通技术人员熟知的多种方式进行所述缩合反应。优选的方式在于采用例如二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氢呋喃、乙腈、或二甲基甲酰胺的溶剂。这类反应在诸如氢氧化钠的碱或碳酸盐（如碳酸钾或碳酸钠）存在下进行。这些反应可以在-25℃和 250℃之间的温度下、优选-10℃和溶剂沸点之间的温度下进行。

式(XXVI)和(XXVII)化合物——其中 L2、X、X1、X2、X3、X4、和 X5 如上定义并且 X6、X7、X8、X9、和 X10，相同或不同，独立地表示氢或卤素原子、酸或硼酸酯基团、NO<sub>2</sub>、腈、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、-OR<sub>4</sub>、-SR<sub>4</sub>、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>、-SOR<sub>6</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>、杂环，X6、X7、X8、X9、和 X10 之一是 RG 反应基，例如卤素、硼酸、或硼酸酯——是熟知的化合物，可商业获得，或可按照本领域普通技术人员熟知的方法进行制备。

### 附图说明

#### 缩写:

- Cpd = 化合物
- Ctrl = 对照
- Ang. II = 血管紧张素 II
- P = 动脉压
- mpk = mg/kg/日
- LDL-胆固醇 = 低密度脂蛋白胆固醇
- HDL-胆固醇 = 高密度脂蛋白胆固醇
- VLDL-胆固醇 = 极低密度脂蛋白胆固醇

#### 图 1: 根据本发明的化合物的 PPAR 激活性质的体外评价

使用猴肾成纤维细胞系(COS-7)，通过测量由酵母的 Gal4 转录因子的

DNA 结合结构域和不同 PPAR 的配体的结合结构域组成的嵌合体的转录活性，体外评价 PPAR 的激活。

在 0.01 和 100 $\mu$ M 之间的剂量下对 Gal4-PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、和 $\delta$ 嵌合体测试所述化合物。在各条件下测量诱导因子，即所述化合物诱导的发光和对照诱导的发光之间的比率。诱导因子越高，所述化合物具有的 PPAR 激活性质越强。

- 图 1a: 在 0.01 和 100  $\mu$ M 之间的剂量下对 Gal4-PPAR $\alpha$  和 Gal4-PPAR $\gamma$ 嵌合体测试本发明的化合物。
- 图 1b: 相对于本发明的化合物的 PPAR $\alpha$ 和 PPAR $\gamma$ （人同种型）激活性质的 EC50 ( $\mu$ M)。EC50 对应于获得最大效应的 50%时的化合物浓度。EC50 越低，本发明的化合物对于受体的亲和性越高。

#### 图 2: 根据本发明的化合物和人血管紧张素 II AT1 受体之间的结合的体外评价

所公开的结果反映了本发明的化合物与人血管紧张素 II AT1 受体的特异性结合。所述特异性结合对应于在过量非标记的参照配体(肌丙抗增压素)存在下测定的总结合和非特异性结合之间的差异。对于每个剂量的本发明的化合物，测量放射性标记分子的置换。IC50 表示抑制 50%的参照分子(肌丙抗增压素)结合所需的化合物浓度。IC50 越低，所述化合物对于 AT1 受体的亲和性越强。

#### 图 3a 和 3b: 根据本发明的化合物对血管紧张素 II AT1 受体的拮抗物效应的先体外后体内评价

所公开的用百分数表示的结果示出了作为兔胸主动脉上的人血管紧张素 II AT1 受体的激动剂或拮抗物进行测试的本发明化合物 1、21、53 和 80 的效应。所测量的参数是各浓度化合物诱导的最大张力变化。结果以对血管紧张素 II 的对照应答的百分比表示。

- 图 3a: 0.3、3 和 30  $\mu$ m 的本发明化合物的激动剂活性。
- 图 3b: 0.3、3 和 30  $\mu$ m 的本发明化合物的拮抗物活性。

#### 图 4a 至 4f: 根据本发明的化合物的降脂性质的体外评价

在具有载脂蛋白 E 的 E2 同种型的人源化小鼠(E2/E2 小鼠)中体内评价本发明的化合物的效应。

在用本发明的化合物口服治疗七天之后, 在血脂异常 E2/E2 小鼠中测量总血浆胆固醇和甘油三酯水平。这些参数与用对照动物(未用本发明化合物治疗的动物)得到的参数进行比较: 所测量的差异示出本发明化合物对体重的影响、以及它们的降脂效应。

- 图 4a: 用以 25、50、100 和 200 mpk 施用的化合物 1 治疗 7 天后的血浆胆固醇水平
- 图 4b: 用以 25、50、100 和 200 mpk 施用的化合物 1 治疗 8 天后的血浆甘油三酯水平

还通过测量在肝和附睾组织中涉及脂质和/或糖类代谢的基因表达, 评价本发明的化合物的功效。对于参考基因(对于肝组织为 36B4, 而对于附睾组织为 18S)的表达水平, 对各基因的表达水平进行标准化。然后计算诱导因子, 即相对信号(本发明的化合物诱导的相对信号)和由对照组得到的相对值的平均值之间的比率。诱导因子越高, 所述化合物促进肝的基因表达越多。最终结果表示为由各实验组得到的平均诱导值。

- 图 4c: 用以 4 个剂量(25、50、100、和 200 mpk)施用的化合物 1 治疗 7 天后 PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶的同种型 4) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达
- 图 4d: 用以 4 个剂量(25、50、100、和 200 mpk)施用的化合物 1 治疗 7 天后 ACO (酰基辅酶 A 氧化酶) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达
- 图 4e: 用以 4 个剂量(25、50、100、和 200 mpk)施用的化合物 1 治疗 7 天后 ApoCIII (载脂蛋白 C3) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达
- 图 4f: 用以 4 个剂量(25、50、100、和 200 mpk)施用的化合物 1 治疗 7 天后 PEPCK (烯醇丙酮酸磷酸羧激酶) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达

### 图 5a 至 5e: 根据本发明的化合物在 ApoE2/E2 小鼠中的降脂性质的体内评价

在具有载脂蛋白 E 的 E2 同种型的人源化小鼠(E2/E2 小鼠)中体内评价本发明的化合物的效应。

在用本发明的化合物口服治疗七天之后, 在血脂异常 E2/E2 小鼠中测量总血浆胆固醇和甘油三酯水平。这些参数与用对照动物(未用本发明化合物治疗的动物)得到的参数进行比较: 所测量的差异示出本发明化合物对体重的影响、以及它们的降脂效应。

- 图 5a: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天后的血浆胆固醇水平
- 图 5b: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天后在不同血浆脂蛋白中的胆固醇分布
- 图 5c: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天后的血浆甘油三酯水平

还通过测量在肝组织中涉及脂质和/或糖类代谢的基因表达, 评价本发明的化合物在能量耗散和在抗炎应答中的功效。对于参考 36B4 基因的表达水平, 对各基因的表达水平进行标准化。然后计算诱导因子, 即相对信号(本发明的化合物诱导的相对信号)和由对照组得到的相对值的平均值之间的比率。该诱导因子越高, 所述化合物促进肝的基因表达越多。最终结果表示为由各实验组得到的平均诱导值。

- 图 5d: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天后 PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶的同种型 4) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达
- 图 5e: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天后 ACO (酰基辅酶 A 氧化酶) 在 E2/E2 小鼠肝组织中的表达

### 图 6a 至 6h: 对 db/db 小鼠进行根据本发明的化合物的抗糖尿病和降脂性质的体内评价

通过测量本发明的化合物口服治疗 28 天后的总胆固醇、甘油三酯以及测量血浆葡萄糖和胰岛素水平, 体内评价本发明化合物的效应。这些参数

与用对照动物(未用本发明化合物治疗的动物)得到的参数进行比较:所测量的差异示出本发明化合物的降脂效应、以及它们对胰岛素抵抗的效应。

- 图 6a: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后的血浆甘油三酯水平
- 图 6b: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后的血脂水平
- 图 6c: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后的糖血
- 图 6d: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后的胰岛素血

还通过测量在肝组织中涉及脂质和/或糖类代谢的基因表达,评价本发明的化合物在能量耗散和在抗炎应答中的功效。对于参考 36B4 基因的表达水平,对各基因的表达水平进行标准化。然后计算诱导因子,即相对信号(本发明的化合物诱导的相对信号)和由对照组得到的相对值的平均值之间的比率。该诱导因子越高,所述化合物促进肝的基因表达越多。最终结果表示为由各实验组得到的平均诱导值。

- 图 6e: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后 PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶的同种型 4) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 6f: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后 CPT1b (肉碱棕榈酰转移酶 1b) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 6g: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后 ApoCIII (载脂蛋白 C3) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 6h: 用以 10、30 和 100 mpk 施用的化合物 1 治疗 28 天后 FGB (纤维蛋白原  $\beta$  链) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达

#### 图 7a 至 7i: 根据本发明的化合物的降脂性质的体外评价

在本发明化合物口服治疗 28 天后测量总胆固醇、甘油三酯以及测量血浆葡萄糖和胰岛素水平,体内评价本发明化合物的效应。这些参数与用对照动物(未用本发明化合物治疗的动物)得到的参数进行比较:所测量的差异示出本发明化合物的降脂效应、以及它们对胰岛素抵抗的效应。

- 图 7a: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后的血浆甘油三酯水平
- 图 7b: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后的血脂水平
- 图 7b: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后的糖血
- 图 7d: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后的胰岛素血

还通过测量在肝组织中涉及脂质和/或糖类代谢的基因表达, 评价本发明化合物在能量耗散和在抗炎应答中的功效。对于参考基因(对于肝组织为 36B4, 而对于附睾组织为 18S)的表达水平, 对各基因的表达水平进行标准化。然后计算诱导因子, 即相对信号(本发明的化合物诱导的相对信号)和由对照组得到的相对值的平均值之间的比率。诱导因子越高, 所述化合物促进肝的基因表达越多。最终结果表示为由各实验组得到的平均诱导值。

- 图 7e: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后 PDK4 (丙酮酸脱氢酶激酶的同种型 4) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 7f: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后 CPT1b (肉碱棕榈酰转移酶 1b) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 7g: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后 ApoCIII (载脂蛋白 C3) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 7h: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后 FGB (纤维蛋白原  $\beta$  链) 在 db/db 小鼠肝组织中的表达
- 图 7i: 用以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天后 PEPCK (烯醇丙酮酸磷酸羧激酶)在 db/db 小鼠的脂肪附睾组织中的表达

图 8a 至 8b: 本发明化合物对大鼠的血管紧张素 II 拮抗物性质的体内评价

- 图 8a: Wistar 大鼠在灌注血管紧张素 II 并用化合物 1 (1、3、10、和 30 mpk)静脉内治疗下的动脉压(P)的测量。  
以 mmHg 表示的结果表示以指定剂量施用本发明的化合物后测量的动脉压。
- 图 8b: Wistar 大鼠在灌注血管紧张素 II 并用化合物 21 (1、3、10、和 30 mpk)静脉内治疗下的动脉压(P)的测量。

以 mmHg 表示的结果表示以指定剂量施用本发明的化合物后测量的动脉压。

- 图 8c: 在重复施用血管紧张素 II (以 50、100、和 200 ng/kg 施用) 和用化合物 1 (20 mpk) 静脉内治疗下的动脉压差( $\Delta P$ )的测量  
以 mmHg 表示的结果表示测量的在基础压力与血管紧张素 II 静脉内给药后测量的压力(暂时高血压)和在以 20 mpk 静脉内施用本发明化合物后测量的压力之间的动脉压差。

图 9、10、和 11: 根据本发明的化合物的心肌保护性质的体外评价

- 图 9: 用以 150mpk 施用的化合物 1 治疗 14 天后的血浆甘油三酯水平  
这些测量的水平与用对照动物(未用本发明化合物治疗的动物)得到的水平进行比较: 所测量的差异示出本发明化合物的降脂效应。
- 图 10a: 在重复施用血管紧张素 II (50 ng/kg)之前, 对用化合物 1 (150 mpk)治疗 14 天的 SHR 大鼠进行动脉压(P)测量  
以 mmHg 表示的结果表示治疗 14 天后测量的动脉压。
- 图 10b: 在三次连续静脉内施用血管紧张素 II (50 ng/kg)之后, 在用化合物 1 (150 mpk)治疗 14 天的 SHR 大鼠中进行动脉压差( $\Delta P$ )测量  
以 mmHg 表示的结果表示测量的在基础压力与血管紧张素 II 给药后测量的压力(暂时性高血压)之间的动脉压差。
- 图 10c: 在三次连续静脉内施用血管紧张素 II (50 ng/kg)之后, 在用化合物 1 (150 mpk)治疗 14 天的 SHR 大鼠中进行动脉压差( $\Delta P$ )测量  
以 mmHg 表示的结果表示测量的在基础压力与血管紧张素 II 给药后测量的压力(暂时性高血压)之间的动脉压差。
- 图 11a: 在以 150 mpk 施用的化合物 1 治疗 14 天后 ACO 在 SHR 大鼠肝组织中的表达
- 图 11b: 在以 150 mpk 施用的化合物 1 治疗 14 天后 PDK4 在 SHR 大鼠肝组织中的表达

测定各基因的表达水平, 然后对于参考 36B4 基因的表达对各基因的表达水平进行标准化。

然后计算诱导因子,即相对信号(本发明的化合物诱导的相对信号)和由对照组得到的相对值的平均值之间的比率。该诱导因子越高,所述化合物促进基因表达越多。最终结果表示为由各实验组得到的平均诱导值。

图 12: 通过测量用本发明化合物处理和用 PMA 刺激的单核细胞的 MCP1 分泌, 体外评价本发明化合物的抗炎性质

通过测量用本发明化合物处理 24 小时并同时用 PMA (佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯, 诱导细胞的炎症反应和它们向巨噬细胞的分化)刺激的 THP1 单核细胞的 MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)分泌, 评价本发明化合物的抗炎效应。MCP-1 的表达降低越多, 本发明化合物抑制炎症反应越多。

- 图 12: 在用 10 $\mu$ m 的本发明化合物治疗 24 小时后 THP1 单核细胞中的 MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)分泌

图 13: 通过测量用本发明化合物处理并用 LPS 刺激的 HUVEC (人脐静脉内皮细胞)的 MCP1、IL8、VCAM 和 ICAM 分泌, 体外评价本发明化合物的抗炎性质

通过测量用 1 $\mu$ g/ $\mu$ l LPS(脂多糖, 诱导炎性细胞)处理 24 小时的 HUVEC (人脐静脉内皮细胞)的 MCP1 (单核细胞趋化蛋白-1)、d'IL8 (白细胞介素 8)、VCAM (血管细胞黏着分子)分泌, 评价本发明化合物的抗炎效应。炎性标记物分泌降低越多, 本发明化合物抑制炎症反应越多。

- 图 13a: 在用 10 $\mu$ m 的本发明化合物治疗 24 小时后 HUVEC 中的 MCP1 分泌
- 图 13b: 在用 10 $\mu$ m 和 50 $\mu$ M 的本发明化合物治疗 24 小时后 HUVEC 中的 IL8 分泌
- 图 13c: 在用 10 $\mu$ m 和 50 $\mu$ M 的本发明化合物治疗 24 小时后 HUVEC 中的 VCAM 分泌
- 图 13d: 在用 10 $\mu$ m 和 50 $\mu$ M 的本发明化合物治疗 24 小时后 HUVEC 中的 ICAM 分泌

统计分析

使用单变量方差分析(ANOVA)、进行不同药理学试验的统计研究。根

据参数  $p$  的值, 按照对照组来表示结果:  $p < 0.05$  (显著\*);  $p < 0.01$  (显著\*\*);  $p < 0.001$  (显著\*\*\*).

### 实施例

下列实施例举例说明本发明而不限本发明。

在这些实施例中, 对所鉴定的化合物进行不同的分析。熔点(MP)以摄氏度给出, 并且除非另有说明, 它们在无重结晶化合物的情况下进行测量。

通过薄层色谱(TLC)和或通过 HPLC (高效液相色谱)控制产物的纯度。

在惰性载体(锆晶体)上进行红外光谱(IR)法。

通过 ESI - MS (电喷射离子化作用-质谱)或 MALDI - TOF (基质辅助激光解吸/离子化-飞行时间), 进行质谱分析。

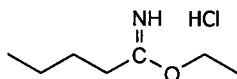
在氘化溶剂中, 在 200 或 300 MHz 下, 记录 NMR 谱, 所述氘化溶剂对于每一分析进行调节: DMSO- $d_6$ 、 $CDCl_3$  或甲醇- $d_4$ 。下列缩写被用于解析光谱: s 表示单峰、d 表示双峰、dd 表示双重双分裂峰、ddd 表示双组双重双分离峰(dedoubled dedoubled doublet)、t 表示三重峰、td 表示三重双分裂峰(dedoubled triplet)、q 表示四重峰、quint 表示五重峰、sext 表示六重峰、m 表示多重峰或多峰(massive)。

#### 实施例1. 制备亚氨酸酯的一般步骤

方法 1A: 在  $0^{\circ}\text{C}$  将合适的腈(1 当量)加入用气态盐酸饱和的无水乙醇溶液。反应混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 96 小时。然后, 混合物溶解在无水乙醚中, 并在  $-80^{\circ}\text{C}$  的温度下冷却。过滤亚氨酸乙酯盐酸盐(ethyl imidate hydrochloride)沉淀, 并在  $20^{\circ}\text{C}$  下用乙醚洗涤。在  $P_2O_5$  存在下, 在干燥器中干燥晶体。

方法 1B: 在  $0^{\circ}\text{C}$  将合适的腈(1 当量)加入用气态盐酸(6.3 当量)饱和的无水乙醇溶液。反应混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物在减压下蒸发并在干燥器中干燥。

#### 实施例1.1. 戊亚氨酸乙酯盐酸盐



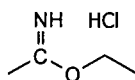
使用戊腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1A)，制备成白色粉末。

收率：76%

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ :  $1650\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23-1.35 (m, 5H); 1.56 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.62 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 11.17 (sl, 1H); 12.11 (sl, 1H).

#### 实施例1.2. 乙亚氨酸乙酯盐酸盐



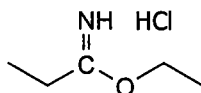
使用乙腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1A)，制备成白色粉末。

收率：27%

MP:  $112-114^\circ\text{C}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.15 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.38 (s, 3H); 4.42 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 11.10 (sl, 1H); 12.12 (sl, 1H).

#### 实施例1.3. 丙亚氨酸乙酯盐酸盐

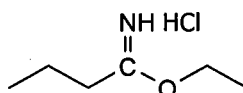


使用丙腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1A)，制备成白色粉末。

收率：29%

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.18 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.62 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.21 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 11.20 (sl, 1H); 12.02 (sl, 1H).

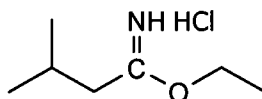
#### 实施例1.4. 丁亚氨酸乙酯盐酸盐



使用丁腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1A)，制备成白色粉末。

收率：31%

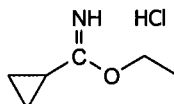
MP:  $74-79^\circ\text{C}$  NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.62 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.60 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.19 (sl, 1H); 12.11 (sl, 1H).

**实施例1.5. 3-甲基丁亚氨酸乙酯盐酸盐**

使用 3-甲基丁腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1B)，制备成白色粉末。

收率：99%

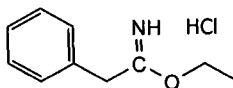
NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.92 (d, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.18 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.04 (m, 1H); 2.51 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.42 (sl, 2H).

**实施例1.6. 环丙基甲亚氨酸乙酯盐酸盐**

使用环丙烷甲腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1B)，制备成白色粉末。

收率：83%

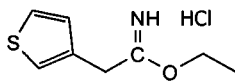
NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.10-1.21 (m, 4H); 1.23 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.22 (m, 1H); 4.39 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 11.10 (sl, 1H); 12.18 (sl, 1H).

**实施例1.7. 2-苯基乙亚氨酸乙酯盐酸盐**

使用 2-苯基乙腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1B)，制备成白色粉末。

收率：96%

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.30 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.02 (s, 2H); 4.40 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.24-7.42 (m, 5H); 11.82 (sl, 2H).

**实施例1.8. 2-(噻吩-3-基)乙亚氨酸乙酯盐酸盐**

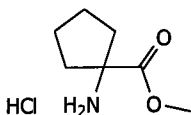
使用 2-(噻吩-3-基)乙腈，按照上文描述的一般步骤(方法 1B)，制备成白色粉末。

收率：99%

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.02 (s, 2H); 4.42 (q, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.12 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.20-7.50 (m, 2H); 7.52 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.59 (q, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ).

**实施例2. 制备氨基酸酯的一般步骤**

在  $0^\circ\text{C}$  下将氨基酸 (1 当量) 加入到合适的醇 (甲醇或乙醇)，并且混合物用无水盐酸进行饱和。然后逐滴加入亚硫酰氯。在回流下搅拌反应混合物 12 小时。在减压下浓缩反应混合物，并将乙醚加入粗残留物。过滤所得到的分泌，并用乙醚洗涤。

**实施例2.1. 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐**

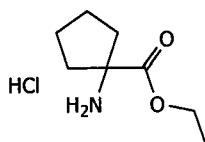
使用环亮氨酸和甲醇，按照前述一般步骤，制备成白色粉末。

收率：91%

Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

MP:  $157-159^\circ\text{C}$  IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1742\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.68-1.84 (m, 6H); 2.04 (m, 2H); 3.71 (s, 3H).

**实施例2.2. 1-氨基环丙烷羧酸乙酯盐酸盐**

使用环亮氨酸和乙醇，按照前述一般步骤，制备成白色粉末。

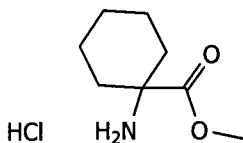
收率：82%

Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1736\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.22 (t, 3H, 7 Hz); 1.70-2.13 (m, 8H); 4.17 (q, 2H, 7Hz); 8.83 (s, 3H).

### 实施例2.3. 1-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐



使用 1-氨基环己烷羧酸和甲醇，按照前述一般步骤，制备成白色粉末。

收率：69%

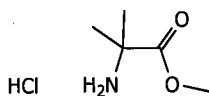
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

MP:  $210^\circ\text{C}$

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1741\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.38-1.97 (m, 10H); 3.73 (s, 3H); 8.82 (sl, 3H).

### 实施例2.4. 1-氨基异丁酸甲酯盐酸盐



使用 1-氨基异丁酸和甲醇，按照前述一般步骤，制备成粘性油。

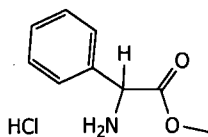
收率：81%

Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1746\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 (s, 6H); 3.80 (s, 3H).

### 实施例2.5. DL-2-苯基甘氨酸甲酯盐酸盐



使用 DL-2-苯基甘氨酸和甲醇，按照前述一般步骤进行制备。

收率: 67%

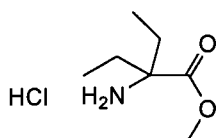
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

MP: 207-209°C

IR: ν<sub>CO</sub>: 1742 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3.69 (s, 3H); 5.23 (s, 1H); 7.43-7.55 (m, 5H); 9.17 (s, 3H).

### 实施例2.6. 2-氨基-2-乙基丁酸甲酯盐酸盐



使用 2-氨基-2-乙基丁酸和甲醇, 按照前述一般步骤进行制备。

收率: 47.5%

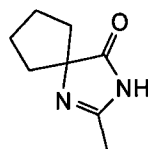
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.5

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.01 (t, 6H, J=7.6Hz); 1.97 (q, 4H, J=7.6Hz); 3.80 (s, 3H).

### 实施例3. 制备咪唑啉酮的一般步骤

通过用碳酸钠溶液初步洗涤, 分别中和亚氨酸酯盐酸盐和氨基酸酯, 并用二氯甲烷萃取。有机层分别经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。向所述酯(1 当量)的二甲苯和乙酸(0.06 当量)溶液中加入亚氨酸酯(1 当量)。反应混合物在回流下搅拌 6 小时。混合物在减压下蒸发, 并且残留物经硅胶进行层析。

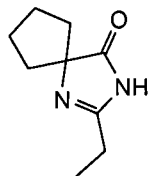
#### 实施例3.1. 2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和乙亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.2), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2, 然后是 97/3, 然后是 96/4)。获得产物, 为黄色油。  
收率: 20%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.60-2.15 (m, 8H); 2.16 (s, 3H).

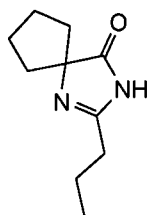
**实施例3.2.** 2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和丙亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.3), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2, 然后是 95/5, 然后是 90/10)。获得产物, 为油类。收率: 20%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.34 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.75-2.04 (m, 8H); 2.50 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ).

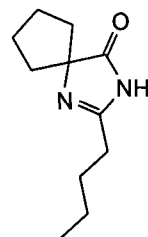
**实施例3.3.** 2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和丁亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.4), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2, 然后是 97/3, 然后是 96/4)。获得产物, 为油类。收率: 32%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.75 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.49 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ).

**实施例3.4.** 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



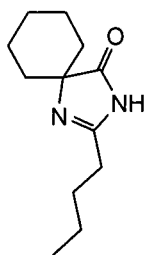
使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和戊亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.1), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为油类。收率: 88%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1725  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.4 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.66 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.80-1.94 (m, 8H); 2.46 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 9.38 (s, 1H).

**实施例3.5.** 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.3)和戊亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.1), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5), 并获得为白色粉末。

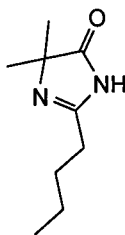
收率: 49%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.25

MP: 123-125°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.39 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.40-1.73 (m, 12H); 2.48 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 9.32 (s, 1H).

**实施例3.6.** 2-丁基-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基异丁酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.4)和戊亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.1), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为油类。

收率: 28%

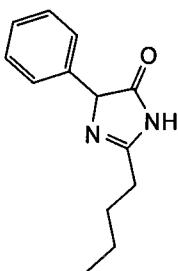
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32 (s, 6H); 1.39 (quint, 2H,

$J=7.6\text{Hz}$ ); 1.65 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.46 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 9.64 (s, 1H).

**实施例3.7.** 2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 DL-2-苯基甘氨酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.5) 和 戊亚氨酸乙酯盐酸盐 (实施例 1.1), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色粉末。

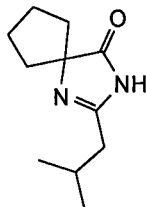
收率: 5 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.25

MP: 211-220°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1732\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.92 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.65 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 2.57 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 5.13 (s, 1H); 7.20-7.70 (m, 5H); 8.66 (s, 1H).

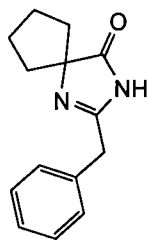
**实施例3.8.** 2-异丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1) 和 3-甲基丁亚氨酸乙酯盐酸盐 (实施例 1.5), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2, 然后是 97/3, 然后是 96/4)。获得产物, 为黄色油。

收率: 39%

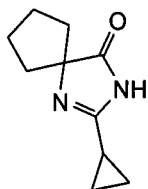
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.32 (d, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.61 (m, 2H); 1.71-1.96 (m, 8H); 2.10 (m, 1H).

**实施例3.9.** 2-苄基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和 2-苄基乙亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.7), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99/1, 然后是 97/3)。获得产物, 为黄色油。

收率: 28%

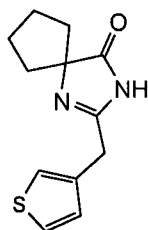
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.74-2.07 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 7.22-7.41 (m, 5H).

**实施例3.10.** 2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和环丙基甲亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.6), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为油类。

收率: 31%

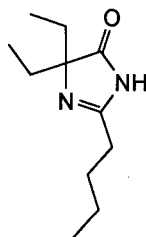
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.95 (m, 4H); 1.50-1.84 (m, 8H); 2.12 (m, 1H).

**实施例3.11.** 2-(噻吩-3-基)-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

使用 1-氨基环丙烷羧酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.1)和 2-(噻吩-3-基)乙亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.8), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99/1, 然后是 97/3)。获得产物, 为黄色油。

收率: 21%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.78-2.05 (m, 8H); 3.85 (s, 2H); 7.02 (dd, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.20 (d, 1H,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.38 (q, 1H,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ).

**实施例3.12. 2-丁基-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮**

使用 2-氨基-2-乙基丁酸甲酯盐酸盐 (实施例 2.6)和戊亚氨酸乙酯盐酸盐(实施例 1.1), 按照前述一般步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (梯度洗脱: 100/0 至 98/2 的二氯甲烷/甲醇)。获得产物, 为油类。

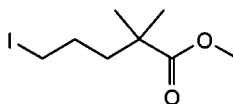
收率: 43.3%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 0.93 (m, 6H); 1.4 (m, 2H); 1.74 (m, 6H); 2.25 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.52 (t, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ).

**实施例4. 制备烷基酯碘化物的一般步骤**

根据下列方法, 在丁基锂和 N, N-二异丙胺存在下, 经由 2-甲基丙酸甲酯和合适的烷基二碘化物的反应, 制备烷基酯碘化物:

在惰性气氛下, N, N-二异丙胺 (1.1 当量)溶解于四氢呋喃 (10 当量)中。向该冷却至  $0^\circ\text{C}$  的溶液逐滴加入正丁基锂 (1.1 当量)。然后, 溶液在加入 2-甲基丙酸 (1 当量)之前冷却至  $-70^\circ\text{C}$ 。混合物在  $-70^\circ\text{C}$  下搅拌 15 分钟。在  $-70^\circ\text{C}$  下逐滴加入合适的二碘化衍生物 (2 当量), 然后反应混合物逐渐温热至室温, 并搅拌 20 小时。然后, 通过加入 HCl 2N 以达到酸性 pH, 水解该溶液。用乙酸乙酯萃取水层。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

**实施例4.1. 2,2-二甲基-5-碘-戊酸甲酯**

使用 2-甲基丙酸甲酯和 1,3-二碘丙烷, 按照上述一般步骤进行制备。残留物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷)。获得产物, 为浅黄色油。

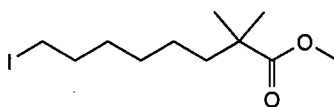
收率: 79%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 98/2): 0.32

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (s, 6H); 1.62 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 3.15 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ );

3.69 (s, 2H).

**实施例4.2.** 2, 2-二甲基-8-碘-辛酸甲酯



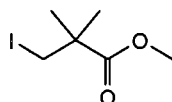
使用 2-甲基丙酸甲酯和 1, 6-二碘己烷，按照上述一般步骤进行制备。残留物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷）。获得产物，为无色油。

收率：82%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 98/2): 0.43

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (s, 6H); 1.10-1.60 (m, 8H); 1.8 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.65 (s, 3H).

**实施例4.3.** 2, 2-二甲基-3-碘-丙酸甲酯



使用 2-甲基丙酸甲酯和二碘甲烷，按照上述一般步骤进行制备。残留物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷，然后是环己烷/乙酸乙酯 9/1）。获得产物，为橙色油。

收率：51%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 98/2): 0.45

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (s, 6H); 3.35 (s, 2H); 3.72 (s, 3H).

**实施例5. 制备苯乙基溴化物的一般步骤**

使用合适的 2-(羟基苯基)乙醇，在两个步骤中制备苯乙基溴化物：烷基化酚官能，然后溴化烷基链的羟基官能。

酚官能取代

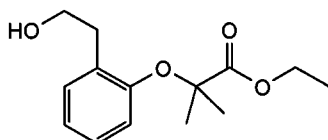
向适宜的酚(1 当量)和合适的溴化衍生物溶液(1 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾的悬浮液。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。混合物冷却至室温，用 1N 盐酸溶液酸化，然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

溴化

先前制备的产物(1 当量)和三苯膦 (1.2 当量)溶解于二氯甲烷。反应混合物在加入溴 (1.2 当量)之前冷却至 0℃。反应混合物室温下搅拌 5 小时,然后在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 实施例5.1. 2-(2-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

#### 5.1.1 2-(2-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯



从 2-(2-(2-羟基乙基)苯酚)和 2-溴异丁酸乙酯,按照上述一般取代步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物,为无色油。

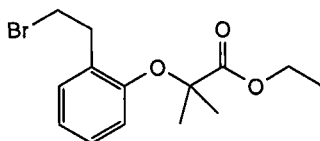
收率: 68 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

IR: ν<sub>CO</sub>: 1733 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 2.93 (t, 2H, J=6.2Hz); 3.85 (t, 2H, J=6.2Hz); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 6.68 (d, 1H, J=8.3Hz); 6.93 (t, 1H, J=6.4Hz); 7.05-7.19 (m, 2H).

#### 5.1.2 2-(2-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯



从 2-(2-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.1.1),按照上述一般溴化步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物,为无色油。

收率: 33 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.40

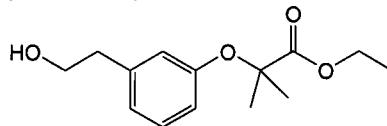
IR: ν<sub>CO</sub>: 1736 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.65 (s, 6H); 3.19 (t, 2H, J=7.9Hz); 3.62 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 6.66 (d, 1H, J=8.2Hz); 6.92 (t, 1H,

$J=7.3\text{Hz}$ ); 7.15 (m, 2H).

## 实施例5.2. 2-(3-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

### 5.2.1 2-(3-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯



从 3-(2-羟基乙基)苯酚和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述一般取代步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

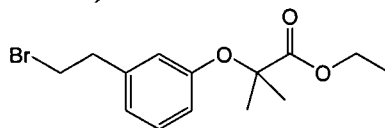
收率: 71 %

$R_f$  (环己烷/乙酸乙酯 6/4): 0.45

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1732\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.57 (s, 6H); 2.75 (t, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 3.81 (t, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 4.24 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.65 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 6.71 (s, 1H); 6.81 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.13 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

### 5.2.2 2-(3-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯



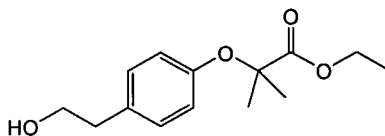
从 2-(3-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.2.1), 按照上述一般溴化步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色油。

收率: 29 %

$R_f$  (环己烷/乙酸乙酯 98/2): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1734\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.63 (s, 6H); 3.10 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.53 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 6.72 (m, 2H); 6.83 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.18 (t, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

**实施例5.3. 2-(4-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯****5.3.1 2-(4-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯**

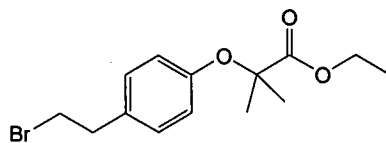
从 4-(2-羟基乙基)苯酚和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述一般取代步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 97 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.59 (s, 6H); 2.8 (t, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 3.81 (m, 2H); 4.24 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.80 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.1 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

**5.3.2 2-(4-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯**

从 2-(4-(2-羟基乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.3.1), 按照上述一般溴化步骤进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色油。

收率: 88 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.60 (s, 6H); 3.10 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.53 (t 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 6.80 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

**实施例6. 制备二芳基甲基溴化物的一般步骤**

根据下列方法, 在若干步骤中制备二芳基甲基溴化物:

方法 6A: 使用合适的具有烷基化酚官能的溴酚。O-烷基化之后进行

Suzuki 反应。然后，芳甲基进行自由基溴化。

### 溴酚取代

向适宜的溴酚(1 当量)和合适的卤化衍生物(1 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾(3 当量)的悬浮液。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。混合物冷却至室温，用 1N 盐酸溶液酸化，然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### Suzuki 反应

将四(三苯膦)钯( $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ )衍生物 (0.01 当量)和先前制备的 O-烷基化产物 (1 当量)与四丁基溴化铵(3.7 当量)一起加热至 120℃，直到出现棕色。然后加入碳酸钾溶液 (2N) (1 当量) 和合适的硼酸(1.15 当量)。反应混合物在 120℃ 搅拌 30 分钟。然后，温度降至 60℃，并小心加入乙醚。混合物剧烈搅拌几分钟，并冷却至室温。分离合并的有机层。水层用醚洗涤若干次。合并的有机层经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 甲基溴化

N-溴琥珀酰亚胺(1.2 当量)、过氧化苯甲酰(0.08 当量)和先前制备的联苯基甲基衍生物 (1 当量)溶解于氯仿。在光源(500 W)下，反应混合物回流搅拌。在回来下搅拌 15 分钟后，混合物变成棕色，并且颜色逐渐褪去。混合物冷却至室温，并用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。纯化产物的分析可示出还在芳香环上携带溴原子的衍生物的一部分的存在。

方法 6B: 使用合适的溴酚。Suzuki 反应之后进行 O-烷基化。然后，芳甲基进行自由基溴化。

### Suzuki 反应

在氮气氛围下，向合适的硼酸 (1.25 当量)和合适的溴酚(1 当量)在 1,2-二甲氧基乙烷(100 当量)中的溶液加入四(三苯膦)钯( $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ ) 衍生物 (0.034 当量)。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。加入水，并且混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经硫酸钠干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 酚取代

在加入碳酸钾(3 当量)之前，在 80℃ 下，向先前制备的苯基苯酚(1 当量)

在二甲基甲酰胺中的溶液加入合适的溴化衍生物(4 当量)。在再次加入溴化衍生物(4 当量)和碳酸钾(4 当量)之前,反应混合物在 80℃下搅拌 12 小时。反应混合物在 80℃下搅拌另外的 20 小时。二甲基甲酰胺在减压下蒸发。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。水层用乙酸乙酯洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 甲基溴化

向先前制备的联苯基甲基衍生物(1 当量)在四氯化碳(80 当量)中的溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺(1.2 当量)和 2,2'-偶氮-二-异丁腈(AIBN)(0.015 当量)。反应混合物在 80℃下搅拌 15 分钟,然后加入 AIBN(0.016)。混合物回流下搅拌 12 小时。反应混合物冷却至室温。过滤所得到的沉淀,滤液在减压下蒸发。残留物溶解于二氯甲烷,并用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 6C: 使用合适的羟基苯基硼酸。Suzuki 反应之后进行 O-烷基化。然后,芳甲基进行自由基溴化。

### Suzuki 反应

向溴甲苯(1 当量)在二噁烷(30 当量)中的溶液加入合适的羟基苯基硼酸(1.1 当量)、四(三苯膦)钯( $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ )衍生物(0.03 当量)和碳酸钾(3 当量)。反应混合物在 100℃下搅拌 16 小时。冷却后,溶剂在减压下蒸发。残留物溶剂于乙酸乙酯并用盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析。

### 酚取代

向先前制备的 4'-甲基双酚(1 当量)在二甲基甲酰胺中的溶液,加入碳酸钾(4 当量)。悬浮液在 80℃下搅拌。然后逐滴加入卤化衍生物,并且反应混合物在 80℃下搅拌 48 小时。过滤碳酸钾,而二甲基甲酰胺在减压下蒸发。残留物溶解于乙酸乙酯并用盐水洗涤。水层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 甲基溴化

向先前制备的联苯基甲基衍生物(1 当量)在四氯化碳(80 当量)中的溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺(0.95 当量)和 2,2'-偶氮-二-异丁腈(AIBN)(0.5 当量)。

反应混合物在 80℃ 下搅拌 6 小时。反应混合物冷却至室温。过滤所得到的沉淀，滤液在减压下蒸发。残留物溶解于二氯甲烷，并用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤，然后用盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 6D: 使用合适的 1,2,4-三唑-3-硫醇。制备具有酯官能的噻唑并三唑(thiazolotriale)。环化之后进行酯官能的还原。然后，用 N-溴琥珀酰亚胺和三苯膦溴化羟基。

### 1, 2, 4-三唑-3-硫醇环化成噻唑并三唑

在室温下，向 1,2,4-三唑-3-硫醇(1 当量)在无水乙醇中的溶液逐滴加入 2-氯乙酰乙酸乙酯。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。过滤所得到的沉淀，用乙醇洗涤，并在干燥器中干燥。

### 酯还原

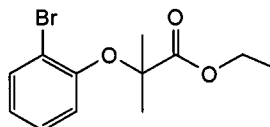
先前制备的酯溶解于无水 THF。溶液在冰浴中冷却。分批加入四氢铝酸锂。搅拌反应混合物 2 小时。加入水之后，加入 2N 氢氧化钠溶液，然后加入水，反应混合物搅拌 15 分钟，过滤。滤液在减压下蒸发。残留物在乙腈中重结晶。

### 溴化衍生物的制备

向先前制备的醇(1 当量)在乙腈中的悬浮液在 0℃ 下分批加入三苯膦(3 当量)。在搅拌 5 分钟之后，在 0℃ 下分批加入 N-溴琥珀酰亚胺(3 当量)。反应混合物在室温下搅拌 12 小时，然后在减压下蒸发。残留物溶解于最小量的二氯甲烷并在硅胶上通过过滤加以纯化。

**实施例6.1.** 2-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((5-溴-4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯

#### 6.1.1 2-(2-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-溴酚和 2-溴异丁酸乙酯，按照上述一般取代步骤(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物，为无色油。

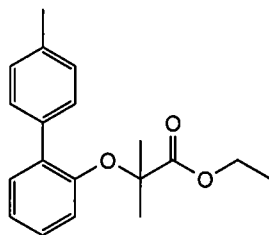
收率: 47 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1734\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.63 (s, 6H); 4.26 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.84-6.89 (m, 2H); 7.17 (td, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.54 (dd, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

### 6.1.2 2-((4'-甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-(2-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.1.1) 和 4-甲基硼酸, 按照上述 Suzuki 反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/二氯甲烷 7/3)。获得产物, 为无色油。

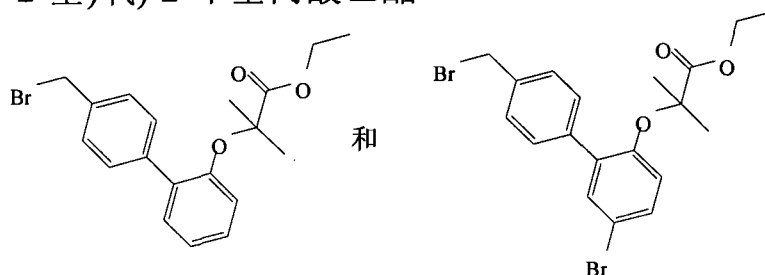
收率: 58 %

Rf(环己烷/二氯甲烷 7/3): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1735\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.27 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.44 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 6.89 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.23 (m, 3H); 7.35 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

### 6.1.3 2-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((5-溴-4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-((4'-甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.1.2), 按照上

述一般溴化反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色油(两种化合物的混合物)。

总收率: 61 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.70

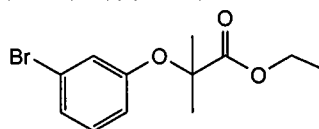
IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.65 (s, 6H); 4.24 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.56 (s, 2H); 6.87 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.08 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.15-7.25 (m, 2H); 7.33 (dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.55 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 1.29 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.65 (s, 6H); 4.29 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.57 (s, 2H); 6.78 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 6.88 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.17 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.33 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

**实施例6.2.** 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和2-((6-溴-4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯

#### 6.2.1 2-(3-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 3-溴酚和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述一般取代步骤(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

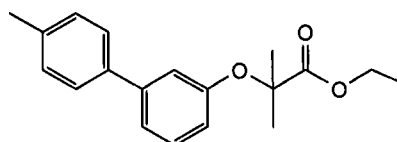
收率: 85 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.50

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1736  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.61 (s, 6H); 4.25 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 6.77 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.03 (s, 1H); 7.08 (m, 2H).

#### 6.2.2 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-(3-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯(实施例 6.2.1)和 4-甲苯基硼酸, 按照上述 Suzuki 反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/二氯甲烷 8/2, 然后是甲苯/环己烷 7/3)。获得产物, 为无色油。

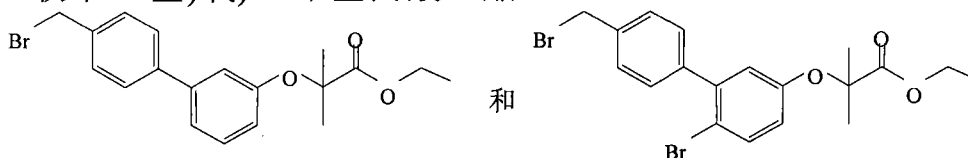
收率: 41 %

Rf(环己烷/二氯甲烷 7/3): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1733 \text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.27 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 6.81 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.22-7.33 (m, 4H); 7.48 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

### 6.2.3 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((6-溴-4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.2.2), 按照上述一般溴化反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/丙酮 97/3)。获得产物, 为无色油(两种化合物的混合物)。

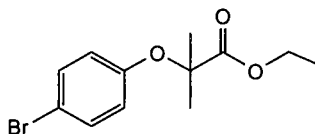
总收率: 57 %

Rf(环己烷/丙酮 97/3): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1732 \text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 4.27 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.56 (s, 2H); 6.81-6.86 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.12 (t, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 7.21-7.26 (td, 1H,  $J=6.5\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.30-7.35 (m, 1H); 7.46 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.55 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 1.29 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.62 (s, 6H); 4.21-4.30 (m, 4H); 6.67-6.73 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 6.86 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.10-7.14 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.26-7.32 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.48-7.53 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

**实施例6.3. 2-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯****6.3.1 2-(4-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯**

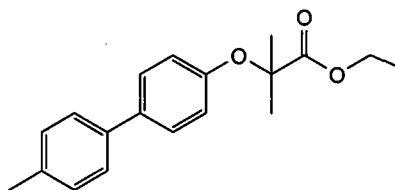
使用 4-溴酚和 2-溴异丁酸乙酯，按照上述一般取代步骤(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 95/5）。获得产物，为无色油。

收率：60 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.55

IR: ν<sub>CO</sub>: 1734 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.58 (s, 6H); 4.19-4.26 (q, 2H, J=7.5Hz); 6.73 (d, 2H, J=9.1Hz); 7.33 (d, 2H, J=9.1Hz).

**6.3.2 2-((4'-甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯**

使用 2-(4-溴苯基氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.3.1)和 4-甲基苯基硼酸，按照上述 Suzuki 反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/二氯甲烷 7/3）。获得产物，为无色油。

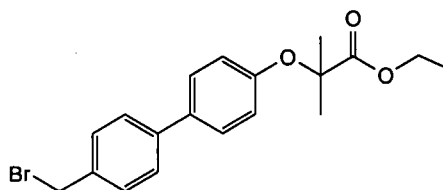
收率：61 %

R<sub>f</sub>(环己烷/二氯甲烷 6/4): 0.30

IR: ν<sub>CO</sub>: 1722 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.67 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 4.25-4.32 (q, 2H, J=7.1Hz); 6.93-6.96 (d, 2H, J=8.7Hz); 7.24-7.26 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.45-7.49 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48-7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

## 6.3.3 2-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯



使用 2-((4'-甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯(实施例 6.3.2), 按照上述一般溴化反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色油。

收率: 58%

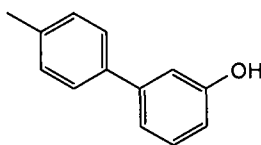
Rf(环己烷/二氯甲烷 6/4): 0.35

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1730\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 4.26-4.33 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.56 (s, 2H); 6.93-6.96 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ); 7.24-7.26 (d, 2H,  $J=7.7\text{Hz}$ ); 7.45-7.49 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.48-7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例6.4.** 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯

## 6.4.1 4'-甲基联苯基-3-酚



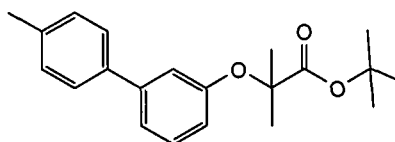
使用 3-溴酚和 4-甲苯基硼酸, 按照上述 Suzuki 缩合方法(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 95/5, 然后是 9/1)。获得产物, 为棕色油。

收率: 77%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (s, 3H); 6.82 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.08 (s, 1H); 7.18 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.27 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.31 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

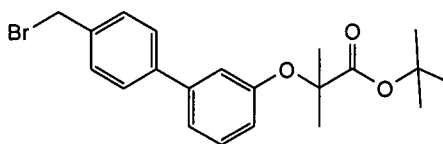
## 6.4.2 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯



使用 4'-甲基联苯基-3-酚 (实施例 6.4.1) 和 2-溴异丁酸叔丁酯, 按照上述烷基化反应 (方法 6B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 99/1)。获得产物, 为无色油。收率: 40 %

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.51 (s, 9H); 1.66 (s, 6H); 2.44 (s, 3H); 6.88 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.17 (s, 1H); 7.21-7.38 (m, 4H); 7.52 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 6.4.3 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯



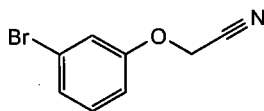
使用 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4.2), 按照上述一般溴化反应(方法 6B)进行制备。在萃取后, 以无色油获得的产物被使用而无需任何进一步的纯化。

收率: 90 %

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 4.56 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.14 (s, 1H); 7.21-7.26 (d, 1H,  $J=6.5\text{Hz}$ ); 7.30-7.35 (t, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.48 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.56 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

#### 实施例6.5. 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)乙腈

##### 6.5.1 2-(3-溴苯氧基)乙腈



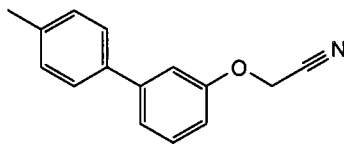
使用 3-溴酚和 2-氯乙腈, 按照上述一般取代步骤(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 5/5)。获得产物, 为无色油。收率: 93 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/乙酸乙酯 98/2): 0.70

IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1589\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.76 (s, 2H); 6.92-6.95 (m, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.22-7.24 (m, 2H).

## 6.5.2 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)乙腈



使用 2-(3-溴苯基氧)乙腈(实施例 6.5.1)和 4-甲基苯基硼酸, 按照上述 Suzuki 反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 85/15)。获得产物, 为无色油。

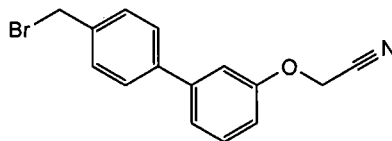
收率: 70 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.50

IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1588\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.43 (s, 3H); 4.83 (s, 2H); 6.90-7.00 (m, 1H); 7.17 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.40-7.45 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

## 6.5.3 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)乙腈



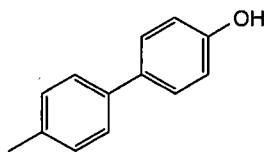
使用 2-((4'-甲基联苯-3-基)氧)乙腈 (实施例 6.5.2), 按照上述一般溴化反应(方法 6A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为白色固体。

收率: 16 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.80

IR:  $\nu_{\text{CC}}$ :  $1588\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.57 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.98-7.03 (ddd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=0.9\text{Hz}$ ); 7.15-7.21 (dd, 1H,  $J=9.1\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.30-7.36 (dd, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ); 7.42-7.47 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.47-7.52 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.55-7.60 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

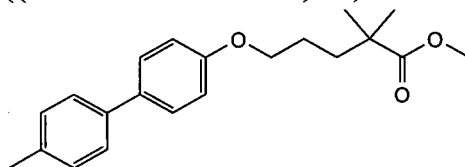
**实施例6.6. 5-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯****6.6.1 4'-甲基联苯基-4-酚**

使用 4-溴甲苯和 4-羟苯基硼酸，按照上述 Suzuki 反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物，为浅黄色固体。

收率：49 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.37

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (s, 3H); 4.83 (s, 1H); 6.94 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz); 7.50 (t, 4H, J=8Hz)

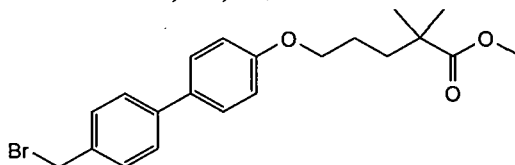
**6.6.2 2,2-二甲基-5-((4'-甲基联苯-4-基)氧)戊酸甲酯**

使用 4'-甲基联苯基-4-酚(实施例 6.6.1)和 2,2-二甲基-5-碘-戊酸甲酯(实施例 4.1)，按照上述一般取代步骤(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物，为黄色油。

收率：82 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.56

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (s, 6H); 1.79 (m, 4H); 2.43 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 4.02 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (t, 2H, J=8Hz); 7.50 (d, 2H, J=8Hz); 7.55 (d, 2H, J=8Hz).

**6.6.3 5-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯**

使用 2,2-二甲基-5-((4'-甲基联苯-4-基)氧)戊酸甲酯(实施例 6.6.2)，按

照上述一般溴化反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为白色固体。

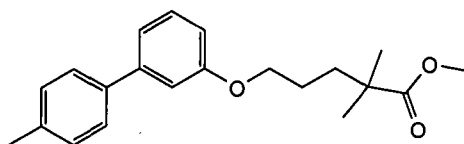
收率: 61 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (s, 6H); 1.76 (m, 4H); 3.70 (s, 3H); 4.00 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.56 (s, 2H); 6.98 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.46 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.53 (t, 4H,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 实施例6.7. 5-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯

#### 6.7.1 2,2-二甲基-5-(4'-甲基-联苯-3-基氧)戊酸甲酯



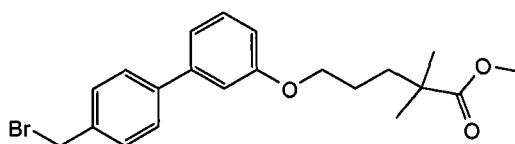
使用 4'-甲基联苯基-3-酚 (实施例 6.4.1)和 2,2-二甲基-5-碘-戊酸甲酯 (实施例 4.1), 按照上述一般取代步骤(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为黄色油。

收率: 82 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.57

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (s, 6H); 1.72 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.99 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ;  $J=2\text{Hz}$ ); 7.10 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 6.7.2 5-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯



使用 2,2-二甲基-5-((4'-甲基联苯-3-基)氧)戊酸甲酯 (实施例 6.7.1), 按照上述一般溴化反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 99/1, 然后是 98/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 50 %

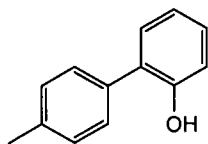
Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.44

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (s, 6H); 1.40-1.55 (m, 2H); 1.65-1.80 (m, 2H); 3.65 (s,

3H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 4.53 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.5Hz ; J=2Hz); 7.10 (t, 1H, J=2Hz); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.49 (d, 2H, J=8.2Hz).

### 实施例6.8. 5-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2, 2-二甲基-戊酸甲酯

#### 6.8.1 4'-甲基联苯基-2-酚



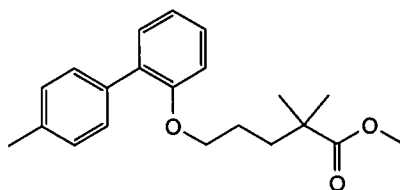
使用 4-溴甲苯和 2-羟基苯基硼酸, 按照上述 Suzuki 反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 95/5, 然后是 9/1)。获得产物, 为油类。

收率: 86 %

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.55

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.40 (s, 3H); 5.25 (s, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.18-7.50 (m, 6H).

#### 6.8.2 2, 2-二甲基-5-((4'-甲基联苯-2-基)氧)戊酸甲酯



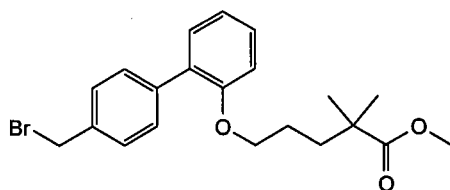
使用 4'-甲基联苯基-2-酚 (实施例 6.8.1)和 2, 2-二甲基-5-碘-戊酸甲酯 (实施例 4.1), 按照上述一般取代步骤(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 95/5)。获得产物, 为黄色油。

收率: 69 %

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.55

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (s, 6H); 1.63 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.92 (t, 2H, J=6Hz); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H, J=8Hz).

#### 6.8.3 5-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2, 2-二甲基-戊酸甲酯



使用 2,2-二甲基-5-((4'-甲基联苯-2-基)氧)戊酸甲酯 (实施例 6.8.2), 按照上述一般溴化反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 96/4)。获得产物, 为黄色油。

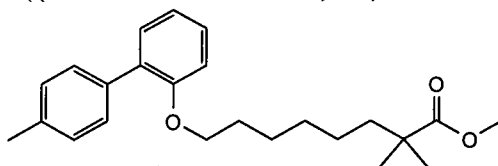
收率: 49 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (s, 6H); 1.62 (m, 4H); 3.60 (s, 3H); 3.95 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.54 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.20-7.45 (m, 4H); 7.55 (m, 2H).

### 实施例6.9. 8-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2,2-二甲基-辛酸甲酯

#### 6.9.1 2,2-二甲基-8-((4'-甲基联苯-2-基)氧)辛酸甲酯



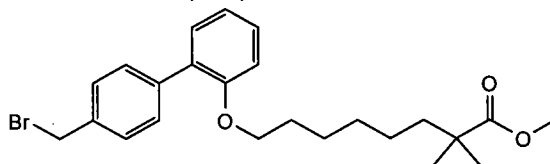
使用 4'-甲基联苯基-2-酚 (实施例 6.8.1)和 2,2-二甲基-8-碘-辛酸甲酯 (实施例 4.2), 按照上述一般取代步骤(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 95/5)。获得产物, 为黄色油。

收率: 85 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.55

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (s, 6H); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.42-1.55 (m, 6H); 1.70 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 2.39 (s, 3H); 3.65 (s, 3H); 3.95 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 6.9.2 8-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2,2-二甲基-辛酸甲酯



使用 2,2-二甲基-8-((4'-甲基联苯-2-基)氧)辛酸甲酯 (实施例 6.9.1), 按照上述一般溴化反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 96/4)。获得产物, 为黄色油。

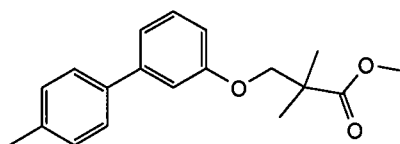
收率: 48 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (s, 6H); 1.18-1.59 (m, 8H); 1.70 (quint, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.64 (s, 3H); 3.95 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.55 (s, 2H); 6.99 (m, 2H); 7.15-7.38 (m, 4H); 7.44 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例6.10.** 3-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2, 2-二甲基-丙酸甲酯

6.10.1 2, 2-二甲基-3-((4'-甲基联苯-3-基)氧)丙酸甲酯



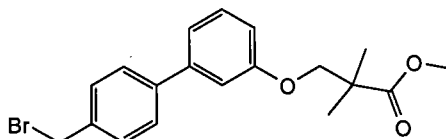
使用 4'-甲基联苯基-3-酚 (实施例 6.4.1)和 2, 2-二甲基-3-碘-丙酸甲酯 (实施例 4.3), 按照上述一般取代步骤(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为黄色油。

收率: 70 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.50

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 6.95 (m, 2H); 7.10-7.50 (m, 6H).

6.10.2 3-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2, 2-二甲基-丙酸甲酯



使用 2, 2-二甲基-3-((4'-甲基联苯-3-基)氧)丙酸甲酯 (实施例 6.10.1), 按照上述一般溴化反应(方法 6C)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷, 然后是环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 95/5)。获得产物, 为微黄色油。

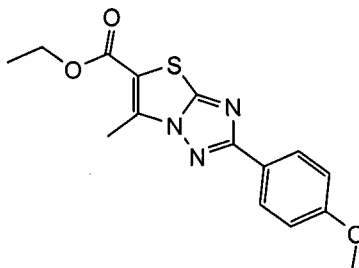
收率: 74 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.46

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.15 (s, 6H); 3.55 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.20-7.50 (m, 6H).

**实施例6.11.** 5-溴甲基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑

6.11.1 5-乙氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



使用 5-(4-甲氧基苯基)-2H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇和氯乙酰乙酸乙酯, 按照上述环化反应(方法 6D)进行制备。获得化合物, 为白色固体。

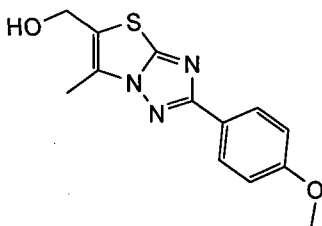
收率: 52 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.6

IR: ν<sub>CO</sub>: 1706 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 1.33 (t, 3H, J=7.3Hz); 2.84 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.35 (q, 2H, J=7.3Hz); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.02 (d, 2H, J=8.8Hz).

6.11.2 5-羟基甲基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



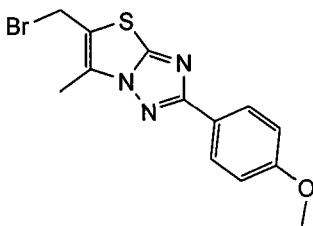
使用 5-乙氧基羰基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.11.1), 按照上述还原反应(方法 6D)进行制备。产物通过在乙腈中重结晶而纯化。获得化合物, 为白色固体。

收率: 34 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.2

NMR <sup>1</sup>H (甲醇-d<sub>4</sub>): 2.55 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 7.01 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.03 (d, 2H, J=8.8Hz).

## 6.11.3 5-溴甲基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



使用 5-羟基甲基-2-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.11.2), 按照上述溴化反应(方法 6D)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为微黄色固体。

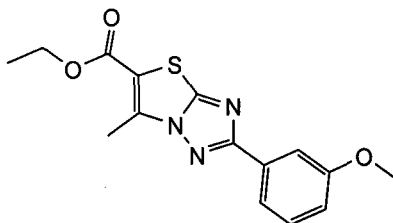
收率: 35 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.4

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 2.53 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.05 (d, 2H, J=8.8Hz); 8.00 (d, 2H, J=8.8Hz).

**实施例6.12.** 5-溴甲基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑

6.12.1 5-乙氧基羰基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



使用 5-(3-甲氧基苯基)-2H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇和氯乙酰乙酸乙酯, 按照上述环化反应(方法 6D)进行制备。获得化合物, 为白色固体。

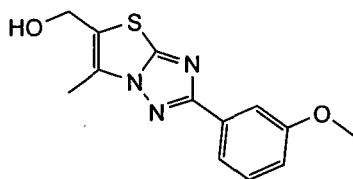
收率: 33.3 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.5

IR: ν<sub>CO</sub>: 1694 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 1.43 (t, 3H, J=7.2Hz); 2.95 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.41 (q, 2H, J=7.2Hz); 7.01 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.80 (d, 2H, J=7.6Hz).

## 6.12.2 5-羟基甲基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



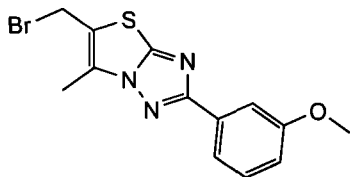
使用 5-乙氧基羰基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.12.1), 按照上述还原反应(方法 6D)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为白色固体。

收率: 55.4 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.15

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.53 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.98 (m, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.78 (m, 1H).

## 6.12.3 5-溴甲基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑



使用 5-羟基甲基-2-(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.12.2), 按照上述环化反应(方法 6D)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为微黄色固体。

收率: 31 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.5

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.60 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 4.67 (s, 2H); 7.00 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.78 (m, 1H).

## 实施例7. 制备苯甲酰苄基溴的一般步骤

使用甲苯和合适的甲氧基苯甲酰氯, 在 3 或 4 个步骤中制备苯甲酰苄基溴。Friedel-Crafts 酰化之后进行甲氧基官能的去甲基化, 然后进行 O-烷基化。然后, 芳甲基进行自由基溴化。

Friedel-Crafts 酰化

在 0℃下,向氯化铝 (1.1 当量) 在甲苯 (10 当量)中的溶液逐滴加入酰基氯 (1 当量)。反应混合物室温下搅拌 12 小时。然后,反应混合物通过加入水而缓慢水解,然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析。

### 去甲基化

在 0℃下,向先前制备的甲氧基衍生物在氯仿中的溶液逐滴加入三溴化硼 (2 当量)。反应混合物在室温下搅拌 24-48 小时。然后,混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机层经硫酸镁干燥并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 酚 O-烷基化

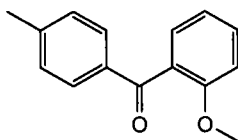
向先前制备的酚 (1 当量)和合适的溴化衍生物 (2 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾 (3 当量)的悬浮液。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。混合物冷却至室温,用 1N 盐酸溶液酸化,然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 甲基溴化

将 N-溴琥珀酰亚胺 (1.2 当量),过氧化苯甲酰 (0.08 当量)和先前制备的苯基甲基甲酮衍生物 (1 当量) 在氯仿中的溶液在光源(500 W)下回流搅拌。在回流下搅拌 15 分钟后,混合物变成棕色,并且颜色逐渐褪去。混合物冷却至室温,并用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

**实施例7.1.** (2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮

#### 7.1.1 (2-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用甲苯和 2-甲氧基苯甲酰氯,按照上述 Friedel-Crafts 反应进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物,为无色油。

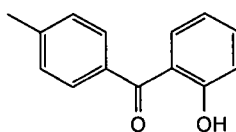
收率: 28%

Rf(环己烷/二氯甲烷 9/1): 0.32

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1661\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.50 (s, 3H); 3.75 (s, 3H); 6.97-7.09 (m, 2H); 7.22-7.26 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.32-7.38 (dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.42-7.52 (td, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.71-7.78 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

### 7.1.2 (2-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用(2-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.1.1), 按照上述去甲基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色油。

该化合物也作为前述 Friedel-Crafts 反应(实施例 6.1.1)的副产物产生。

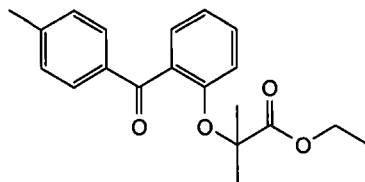
收率: 30%

Rf(环己烷/二氯甲烷 9/1): 0.32

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1627\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.52 (s, 3H); 6.85-6.93 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.05-7.11 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.22-7.35 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.45-7.52 (t, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.55-7.69 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 12.09 (s, 1H).

### 7.1.3 (2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(对甲苯基)甲酮



使用(2-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.1.2)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述 O-烷基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为白色粉末。

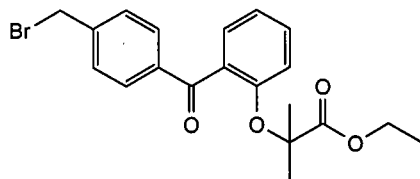
收率: 40%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.35

MP: 40-45°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; 1659  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz); 1.36 (s, 6H); 2.42 (s, 3H); 4.21 (q, 2H,  $J=7$ Hz); 6.77 (d, 1H,  $J=8.5$ Hz); 7.07 (t, 1H,  $J=7.6$ Hz); 7.23 (d, 2H,  $J=7.9$ Hz); 7.33-7.43 (m, 2H); 7.73 (d, 2H,  $J=8.2$ Hz).

#### 7.1.4 2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)-(4-(溴甲基)苯基)甲酮



使用(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.1.3), 按照上述溴化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 60%

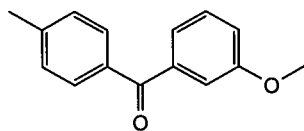
R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.70

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1734  $\text{cm}^{-1}$ ; 1663  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H,  $J=7$ Hz); 1.33 (s, 6H); 4.21 (q, 2H,  $J=7.3$ Hz); 4.52 (s, 2H); 6.75 (d, 1H,  $J=8.5$ Hz); 7.09 (t, 1H,  $J=7$ Hz); 7.39 (t, 1H,  $J=7.3$ Hz); 7.44-7.48 (m, 3H); 7.80 (d, 2H,  $J=8.2$ Hz).

**实施例7.2.** (3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮

#### 7.2.1 (3-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用甲苯和 3-甲氧基苯甲酰氯, 按照上述 Friedel-Crafts 反应进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

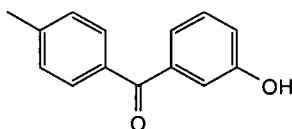
收率: 72%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.32

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1657\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.45 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 7.13 (dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.27-7.30 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.32-7.41 (m, 3H); 7.75 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

### 7.2.2 (3-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用(3-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.2.1), 按照上述去甲基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 8/2)。获得产物, 为橙色粉末。

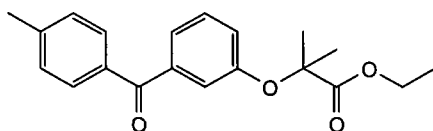
收率: 60%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.20

MP:  $113-115^\circ\text{C}$  IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1638\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.42 (s, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.22-7.31 (m, 4H); 7.40 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.72 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

### 7.2.3 (3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(对甲苯基)甲酮



使用(3-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.2.2)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述 O-烷基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为微黄色油。

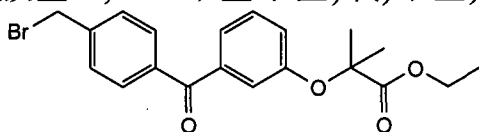
收率: 87%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.35

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1737\text{ cm}^{-1}$ ;  $1657\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); 1.62 (s, 6H); 2.43 (s, 3H); 4.22 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.07 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.70 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

## 7.2.4 (3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮



使用(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.2.3), 按照上述溴化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 16%

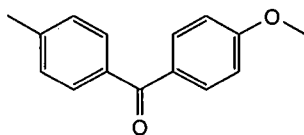
Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1735\text{ cm}^{-1}$ ;  $1660\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.63 (s, 6H); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.54 (s, 2H); 7.07-7.11 (ddd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ); 7.26 (d, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.36 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.44 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.77 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例7.3.** (4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮

## 7.3.1 (4-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用甲苯和 4-甲氧基苯甲酰氯, 按照上述 Friedel-Crafts 反应进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为白色固体。

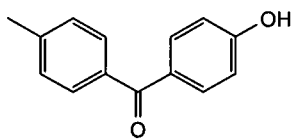
收率: 75%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.32

MP:  $77-79^\circ\text{C}$  IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1644\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.46 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.97 (d, 2H,  $J=9.1\text{Hz}$ ); 7.29 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.70 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.83 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

## 7.3.2 (4-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮



使用(4-甲氧基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.3.1), 按照上述去甲基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为白色粉末。

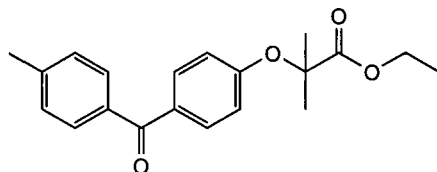
收率: 86%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.17

MP: 148-150°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1642\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.46 (s, 3H); 6.66 (s, 1H); 6.93 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.29 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.70 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.78 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

## 7.3.3 (4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)(对甲苯基)甲酮



使用 (4-羟基苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.3.2)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照上述 O-烷基化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为白色固体。

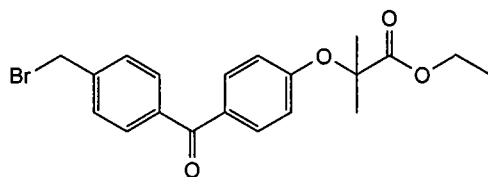
收率: 79%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.28

MP: 82-84°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1737\text{ cm}^{-1}$ ;  $1648\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.68 (s, 6H); 2.45 (s, 3H); 4.25 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.87 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.69 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.75 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

## 7.3.4 (4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮



使用(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(对甲苯基)甲酮 (实施例 7.3.3), 按照上述溴化方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 63%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1734\text{ cm}^{-1}$ ;  $1653\text{ cm}^{-1}$

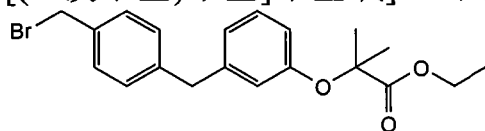
NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.19 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.38 (s, 6H); 4.20 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.48 (s, 2H); 6.83 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.45 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.61-7.70 (m, 4H).

## 实施例8. 制备(苯基甲基)苄基溴的一般步骤

通过还原相应的(溴甲基)(苯基)甲酮, 在一步中制备(苯基甲基)苄基溴。

在室温下, 向先前制备的苯甲酰苄基溴 (实施例 6) (1 当量), 在三氟乙酸 (30 当量) 中的溶液逐滴加入三乙基硅烷 (2.6 当量)。然后, 反应混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。在加入水之前, 反应混合物冷却至室温。有机层在水和乙酸乙酯之间分配。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

## 实施例8.1. 2-[3-[(4-溴甲基)苄基]苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯



使用(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)-(4-(溴甲基)苯基)-甲酮 (实施例 7.2.4), 按照上述还原方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5, 然后是 9/1)。获得产物, 为黄色油。

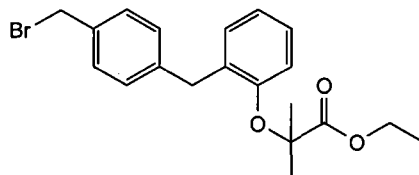
收率: 84%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.35

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.19 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.13 (q, 2H,

J=7Hz); 4.48 (s, 2H); 6.62 (m, 2H); 6.80 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.01-7.21 (m, 3H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例8.2.** 2-[2-[(4-溴甲基)苄基]苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯



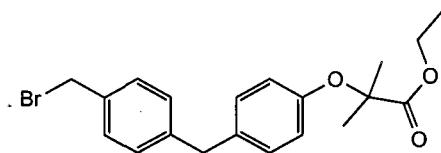
使用(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)-(4-(溴甲基)苯基)-甲酮 (实施例 7.1.4), 按照上述还原方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液梯度: 环己烷/乙酸乙酯 10/0 至 9/1)。获得产物, 为黄色油。

收率: 49%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.34

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t, 3H, J=7Hz); 1.49 (s, 6H); 3.98 (s, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.62 (d, 1H, J=8Hz); 6.90 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.00-7.31 (m, 6H).

**实施例8.3.** 2-[4-[(4-溴甲基)苄基]苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯



使用(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-苯基)-(4-(溴甲基)苯基)-甲酮 (实施例 7.3.4), 按照上述还原方法进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为黄色油。

收率: 49%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.35

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.58 (s, 6H); 3.90 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.50 (s, 2H); 6.78 (d, 2H, J=8Hz); 6.90-7.40 (m, 6H).

### 实施例9. 制备苯基氧苄基溴和苯基硫代苄基溴的一般步骤

方法 9A: 使用合适的甲基苯酚和合适的碘苯甲醚, 在 4 个步骤中制备苯基氧苄基溴。酚官能进行去甲基化, 然后进行烷基化。O-烷基化之后进行芳甲基的自由基溴化。

#### 醚化

在惰性气氛下, 向合适的碘苯甲醚(1 当量)在二噁烷中的溶液相继加入合适的甲基苯酚 (1.4 当量)、碘化铜(I) (0.11 当量)、N, N-二甲基甘氨酸盐 (0.32 当量)和碳酸铯(2.1 当量)。反应混合物在 110℃搅拌 24 小时。冷却后, 混合物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用氢氧化钠溶液 (2N)洗涤, 然后用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

#### 去甲基化

在惰性气氛下, 先前制备的甲氧基醚衍生物溶解于二氯甲烷。在逐滴加入三溴化硼在二氯甲烷 (2 当量)中的摩尔溶液之前, 反应混合物冷却至 0℃。反应混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 3 小时。然后, 混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机层用 2N 氢氧化钠溶液洗涤。水层酸化至 pH 1, 并用二氯甲烷萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发。

#### 酚 O-烷基化

向先前制备的酚 (1 当量)在二甲基甲酰胺中的溶液加入钾 (4 当量)。悬浮液在 80℃下搅拌, 并逐滴加入溴化衍生物 (4 当量)。反应混合物在 80℃下搅拌 20 小时。过滤碳酸钾, 而二甲基甲酰胺在减压下蒸发。残留物在乙酸乙酯和和盐水之间分配。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

#### 甲基溴化

向先前制备的烷基化产物(1 当量)在四氯化碳中的溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺 (0.95 当量)和 2,2'-偶氮-二-异丁腈 (0.5 当量)。反应混合物在 80℃下搅拌 1 小时。冷却后, 反应混合物进行过滤并在减压下蒸发。残留物溶解于二氯甲烷, 并用硫代硫酸钠水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

方法 9B: 使用合适的甲硫基苯酚和合适的碘苯甲醚, 在 4 个步骤中制备苯基硫代苄基溴。酚官能进行去甲基化, 然后进行烷基化。O-烷基化之后进行芳甲基的自由基溴化。

### 醚化

在惰性气氛下, 向合适的碘苯甲醚(1 当量)在二噁烷中的溶液相继加入合适的甲硫基苯酚 (1.4 当量)、碘化铜(I) (0.11 当量)、N, N-二甲基甘氨酸盐酸盐 (0.32 当量)和碳酸铯(2.1 当量)。反应混合物在 110℃搅拌 48 小时。冷却后, 混合物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用氢氧化钠溶液 (2N)洗涤, 然后用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

### 去甲基化

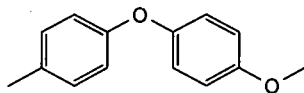
在惰性气氛下, 先前制备的甲氧基硫醚衍生物(1 当量)溶解于二氯甲烷。在逐滴加入三溴化硼在二氯甲烷 (2 当量)中的摩尔溶液之前, 反应混合物冷却至 0℃。反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 6 小时。然后, 混合物在水和二氯甲烷之间分配。有机层用 2N 氢氧化钠溶液洗涤。水层酸化至 pH 1, 并用二氯甲烷萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发。

### 酚 O-烷基化

向先前制备的酚 (1 当量)在二甲基甲酰胺中的溶液加入碳酸钾 (4 当量)。悬浮液在 80℃下搅拌, 并逐滴加入溴化衍生物 (4 当量)。反应混合物在 80℃下搅拌 20 小时。过滤碳酸钾, 在减压下蒸发二甲基甲酰胺。残留物在乙酸乙酯和和盐水之间分配。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

### 甲基溴化

向先前制备的烷基化产物(1 当量)在四氯化碳中的溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺 (0.95 当量)和 2,2'-偶氮-二-异丁腈 (0.5 当量)。反应混合物在 80℃下搅拌 1 小时。冷却后, 反应混合物进行过滤并在减压下蒸发。残留物溶解于二氯甲烷, 并用硫代硫酸钠水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

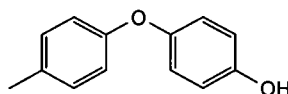
**实施例9.1. 2-[4-((4-溴甲苯基)氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯****9.1.1 1-甲氧基-4-(对甲苯氧基)苯**

使用 4-甲基苯酚和 4-碘苯甲醚，按照上述醚化步骤（方法 9A）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 95/5）。获得产物，为白色固体。

收率：85%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.55

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.79-67.02 (m, 6H); 7.10 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

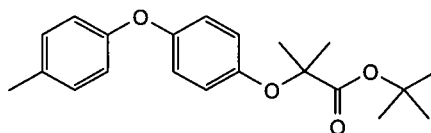
**9.1.2 4-(对甲苯氧基)苯酚**

使用 1-甲氧基-4-(对甲苯氧基)苯（实施例 9.1.1），按照上述去甲基化方法（方法 9A）进行制备。获得产物，为米色固体。

收率：95%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.32

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30 (s, 3H); 4.86 (s, 1H); 6.72-6.95 (m, 6H); 7.10 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**9.1.3 2-甲基-2-((4-(对甲苯氧基)苯基)氧)丙酸叔丁酯**

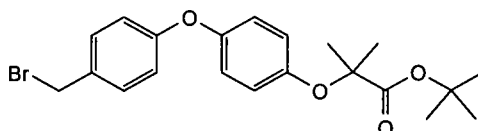
使用 4-(对甲苯氧基)苯酚（实施例 9.1.2）和 2-溴异丁酸叔丁酯，按照上述烷基化反应（方法 9A）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 9/1）。获得产物，为微黄色固体。

收率：71%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.65

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.81-6.95 (m, 6H); 7.11 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 9.1.4 2-[4-((4-溴甲基)苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯



使用 2-甲基-2-(4-(对甲苯氧基)苯基氧)丙酸叔丁酯 (实施例 9.1.3), 按照上述溴化方法 (方法 9A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为无色固体。

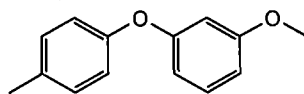
收率：67%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.47 (s, 9H); 1.58 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.81-6.98 (m, 6H); 7.32 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

### 实施例9.2. 2-[3-((4-溴甲基)苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯

#### 9.2.1 1-甲氧基-3-(对甲苯氧基)苯



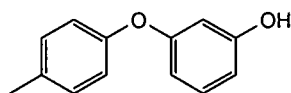
使用 4-甲基苯酚和 3-碘苯甲醚, 按照上述醚化步骤 (方法 9A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为黄色固体。

收率：93%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.55

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.33 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 6.42-6.70 (m, 3H); 6.92 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08-7.25 (m, 3H).

## 9.2.2 3-(对甲苯氧基)苯酚



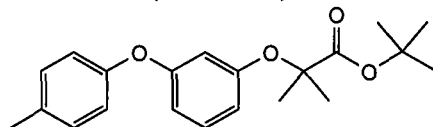
使用 1-甲氧基-3-(对甲苯氧基)苯 (实施例 9.2.1), 按照上述去甲基化方法 (方法 9A) 进行制备。获得产物, 为黄色油。

收率: 98%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.32

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.32 (s, 3H); 5.19 (s, 1H); 6.45 (s, 1H); 6.55 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.92 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.05-7.20 (m, 3H).

## 9.2.3 2-甲基-2-(3-(对甲苯氧基)苯基氧)丙酸叔丁酯



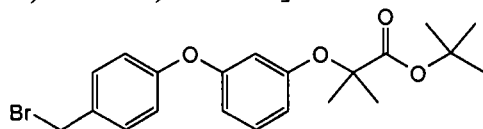
使用 3-(对甲苯氧基)苯酚 (实施例 9.2.2) 和 2-溴异丁酸叔丁酯, 按照上述烷基化反应 (方法 9A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为黄色固体。

收率: 63%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.65

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.32 (s, 3H); 6.45-6.65 (m, 3H); 6.90 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08-7.20 (m, 3H).

## 9.2.4 2-[3-((4-溴甲基)苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯



使用 2-甲基-2-(3-(对甲苯氧基)苯基氧)丙酸叔丁酯 (实施例 9.2.3), 按照上述溴化方法 (方法 9A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为橙色固体。

收率: 66%

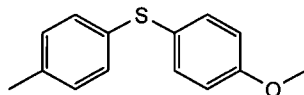
Rf (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 9H); 1.57 (s, 6H); 4.50 (s, 2H); 6.45-6.70 (m, 3H);

6.95 (d, 2H, J=8Hz); 7.05-7.25 (m, 1H); 7.35 (d, 2H, J=8Hz).

### 实施例9.3. 2-[4-((4-溴甲基)苯基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯

#### 9.3.1 1-甲氧基-4-(对甲苯基硫)苯



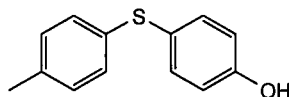
使用 4-甲基苯硫醇和 4-碘苯甲醚，按照上述硫醚化方法（方法 9B）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 95/5）。获得产物，为白色固体。

收率：75%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.28 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.85 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.04 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.12 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 2H, J=8.2Hz).

#### 9.3.2 4-(对甲苯基硫)苯酚



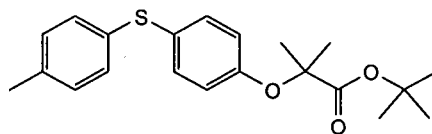
使用 1-甲氧基-4-(p-甲苯基硫)苯（实施例 9.2.1），按照上述去甲基化方法（方法 9B）进行制备。获得产物，为米色固体。

收率：69%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.34

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30 (s, 3H); 5.64 (s, 1H); 6.81 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.01-7.21 (m, 4H); 7.30 (d, 2H, J=8.2Hz)

#### 9.3.3 2-甲基-2-(4-对甲苯基硫)苯基氧)丙酸叔丁酯



使用 4-(对甲苯基硫)苯酚（实施例 9.1.2）和 2-溴异丁酸叔丁酯，按照上述烷基化反应（方法 9B）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己

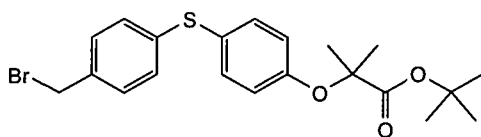
烷/乙酸乙酯 98/2)。获得产物，为微黄色固体。

收率：86%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 95/5): 0.65

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 9H); 1.59 (s, 6H); 2.30 (s, 3H); 6.80 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 9.3.4 2-[4-((4-溴甲基)苯基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯



使用 2-甲基-2-(4-对-(甲苯基硫)苯基氧)丙酸叔丁酯 (实施例 9.3.3)，按照上述溴化方法（方法 9B）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 95/5）。获得产物，为橙色固体。

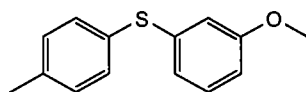
收率：36%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.83 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.25 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.35 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 实施例9.4. 2-[3-((4-溴甲基)苯基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯

##### 9.4.1 1-甲氧基-3-(对甲苯基硫)苯



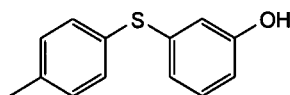
使用 4-甲基苯硫醇和 3-碘苯甲醚，按照上述硫醚化方法（方法 9B）进行制备。产物经硅胶进行层析（洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 95/5）。获得产物，为黄色油。

收率：33%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.36 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 6.65-6.95 (m, 3H); 7.02-7.25 (m, 3H); 7.30 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 9.4.2 3-(对甲苯基硫)苯酚



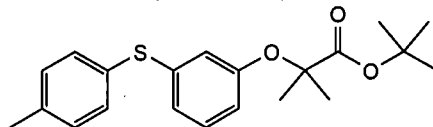
使用 1-甲氧基-3-(对甲苯基硫)苯 (实施例 9.4.1), 按照上述去甲基化方法 (方法 9B) 进行制备。获得产物, 为黄色油。

收率: 72%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.34

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.35 (s, 3H); 4.90 (s, 1H); 6.61 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.65 (s, 1H); 6.81 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.02-7.23 (m, 3H); 7.35 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 9.4.3 2-甲基-2-(3-(对甲苯氧基)苯基硫)丙酸叔丁酯



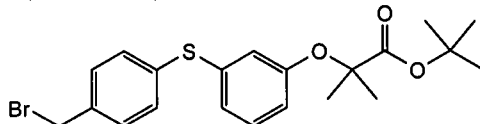
使用 3-(对甲苯氧基)苯酚 (实施例 9.4.2) 和 2-溴异丁酸叔丁酯, 按照上述烷基化反应 (方法 9B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为黄色油。

收率: 74%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 8/2): 0.68

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 2.35 (s, 3H); 6.68 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.76 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.83 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 9.4.4 2-[3-((4-溴甲基)苯基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯



使用 2-甲基-2-(3-(对甲苯基硫)苯基氧)丙酸叔丁酯 (实施例 9.4.3), 按照上述溴化方法 (方法 9B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为黄色油。

收率: 64%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 9/1): 0.48

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 (s, 9H); 1.53 (s, 6H); 4.45 (s, 2H); 6.68 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.76 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.83 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.05-7.19 (m, 3H); 7.29 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 实施例10. 制备溴苯的一般步骤

方法 10A: 合适的溴苯酰化之后进行羰基官能的还原

##### Friedel-Craft 反应

在惰性气氛下, 在 10 分钟内, 向在  $0^\circ\text{C}$  冷却的三氯化铝 (1.25 当量) 在二氯甲烷中的溶液逐滴加入合适的溴苯 (1 当量)。反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时。然后, 逐滴加入在二氯甲烷中的酰基氯 (1.05 当量)。反应混合物搅拌 2 小时, 然后倒入冰中。分离相。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

##### 羰基官能的还原

在惰性气氛下, 向在  $0^\circ\text{C}$  冷却的先前制备的酮 (1 当量) 在二氯甲烷中的溶液加入三氟化硼乙醚配合物(diethyletherate) (2 当量), 然后逐滴加入三乙基硅烷 (3 当量)。反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后加入水。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 10B: 使用合适的氟溴苯与甲磺酰乙醇, 制备溴酚。

在惰性气氛下, 向氟化衍生物在二甲基甲酰胺中的溶液加入甲磺酰乙醇(1.5 当量)。在加入氢氧化钠 (5 当量)之前, 混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌。反应混合物在室温下搅拌, 然后用 1M 盐酸溶液酸化至 pH 2, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 10C: 合适的苧醇溴化。

在  $0^\circ\text{C}$  向苧醇 (1 当量) 在甲苯中的溶液加入三溴化硼 (1 当量)。反应混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应物倒入冰中, 然后用甲苯萃取。有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。使用该溴化衍生物而无需任何进一步的纯化。

方法 10D: 使用合适的苯甲酸甲酯

##### 甲苯的自由基溴化

甲苯 (1 当量), N\_溴琥珀酰亚胺 (1.1 当量)和过氧化苯甲酰 (0.01 当量)在二氯甲烷中的溶液在 75W 的灯照射下回流搅拌 24 小时。反应混合物用水洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物通过重结晶进行纯化。

#### 用有机镁衍生物进行烷基化

先前制备的溴甲苯 (1 当量)和碘化铜 (0.1 当量)在氩气氛下溶解于四氢呋喃。溶液在-40℃搅拌 15 min (干冰/乙腈浴), 然后加入甲基镁化溴(1.1 当量)。反应混合物缓慢升温至 0℃并在加入 2.5M 氯化铵溶液之前搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

#### 酯还原

先前制备的酯 (1 当量)溶解于无水 THF。反应混合物在加入氯化钠的冰浴中冷却, 然后分批加入四氢化铝锂(1 当量)。反应混合物缓慢升温至室温并在室温搅拌 12 小时。然后加入水, 然后加入 2N 氢氧化钠溶液, 然后加入水, 混合物搅拌 15 分钟。过滤出沉淀。蒸发滤液, 使用残留物, 而无需进一步纯化。

#### 醇溴化 按照前述方法(方法 10C)

方法 10E: 使用合适的苄醇.

#### 苄醇芳族溴化

苄醇溶解于等体积乙腈/水混合物。加入溴化钾, 然后加入亚硫酸氢钠 (sodium hydrogensulfite), 并且反应混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。加入 10% 硫酸氢钠溶液, 并且混合物用乙醚萃取。有机层用饱和碳酸钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

#### 醇溴化

按照前述方法(方法 10C)

方法 10F: 使用合适的苯甲酸

#### 酸还原

在氩气氛下, 向酸(1 当量)在无水四氢呋喃中的溶液逐滴加入 2M 硼亚硫酸二甲酯 (boron dimethylsulfite) 在四氢呋喃中的溶液。反应混合物在室温搅拌 48 小时。蒸发四氢呋喃, 残留物溶解于水, 并用二氯甲烷萃取。有

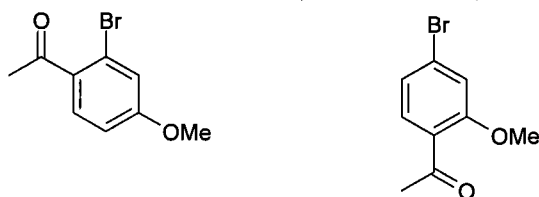
机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。使用产物而无需任何进一步纯化。

### 醇溴化

按照前述方法(方法 10C)

## 实施例10.1. 3-溴-4-乙基苯甲醚和 3-溴-6-乙基苯甲醚

### 10.1.1 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮和 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮



使用 3-溴苯甲醚和乙酰氯，按照上述 Friede-Craft 法 (方法 10A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度：石油醚/乙酸乙酯 98/2 至 90/10)。获得 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮，为无色油，并获得 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮，为白色固体。

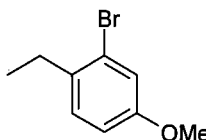
收率：55 % (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮)和 18 % (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮)

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.33 (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮)和 0.5 (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮)

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮): 2.60 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 6.85 (d, 1H, J=1.9Hz); 7.13 (s, 1H); 7.58 (d, 1H, J=5.0Hz).

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮): 2.61 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 7.15 (m, 2H); 7.64 (d, 1H, J=8.3Hz).

### 10.1.2 3-溴-4-乙基苯甲醚



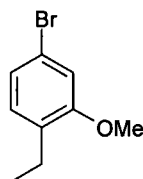
使用(1-(2-溴-4-甲氧基苯基)乙酮) (实施例 10.1.1)，按照上述还原方法 (方法 10A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液：石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物，为无色油。

收率: 93 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.5

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 1.10 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.67 (q, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.80 (dd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$  和  $J=2.8\text{Hz}$ ); 6.93 (d, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ); 7.05 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

### 10.1.3 3-溴-6-乙基苯甲醚



使用(1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮) (实施例 10.1.1), 按照上述还原方法 (方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

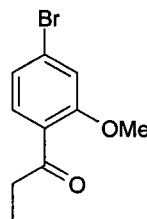
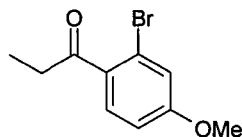
收率: 82 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.8

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.14 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.54 (q, 2H); 3.74 (s, 3H); 6.92 (d, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 6.96-7.02 (m, 2H).

## 实施例10.2. 3-溴-4-丙基苯甲醚和 3-溴-6-丙基苯甲醚

### 10.2.1 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮和 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙-1-酮



使用 3-溴苯甲醚和丙酰氯, 按照上述 Friede-Craft 法 (方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 99/1 至 95/5)。获得 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮, 为浅黄色固体, 并获得 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙-1-酮, 为白色固体。

收率: 33 % (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮)和 23 % (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)

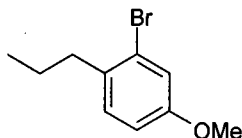
丙-1-酮)

Rf(石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.15 (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮)和 0.33 (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙-1-酮)

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮): 1.18 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.91 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 3.81 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$  和  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.11 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙-1-酮): 1.24 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 3.00 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 7.03 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$  和  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.61 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ); 12.44 (s, 1H).

### 10.2.2 3-溴-4-丙基苯甲醚



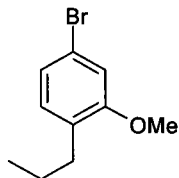
使用 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)丙-1-酮 (实施例 10.2.1), 按照上述还原方法(方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 77 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.4

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.53-1.68 (m, 2H); 2.60-2.66 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 6.78 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$   $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.07-7.11 (m, 2H).

### 10.2.3 3-溴-6-丙基苯甲醚



使用 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙-1-酮 (实施例 10.2.1), 按照上述还原方法(方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

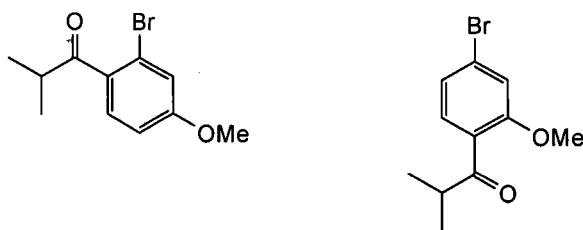
收率: 82 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.4

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.48-1.62 (m, 2H); 2.48-2.54 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 6.93-6.98 (m, 3H).

### 实施例10.3. 3-溴-4-异丁基苯甲醚和 3-溴-6-异丁基苯甲醚

#### 10.3.1 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮和 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮



使用 3-溴苯甲醚和异丁基氯, 按照上述 Friede-Craft 法 (方法 10A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 99/1 至 98/2)。获得产物, 为浅黄色油。

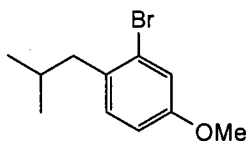
收率: 10 % (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮) 和 16 % (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮)

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 90/50): 0.3 (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮) 和 0.4 (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮)

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮): 1.15 (d, 6H, J=6.9Hz); 3.28-3.45 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 6.85 (dd, 1H, J=8.6Hz J=2.4Hz); 7.11 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.33 (d, 1H, J=8.6Hz).

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮): 1.12 (d, 6H, J=6.9Hz); 3.35-3.52 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 7.10-7.14 (m, 2H); 7.40 (d, 1H, J=8Hz).

#### 10.3.2 3-溴-4-异丁基苯甲醚



使用 1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮 (实施例 10.3.1), 按照上述

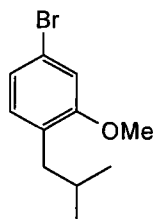
还原方法(方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 82 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/50): 0.7

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.92 (hept, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 2.54 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 3.71 (s, 3H); 6.73 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$   $J=2.7\text{Hz}$ ); 7.02 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.07 (d, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

### 10.3.3 4-溴-6-异丁基苯甲醚



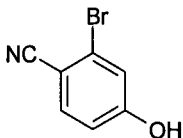
使用 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-酮 (实施例 10.3.1), 按照上述还原方法(方法 10A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 89 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/50): 0.75

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 1.78-1.94 (m, 1H); 2.41 (d, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 3.79 (s, 3H); 6.91-7.02 (m, 3H).

### 实施例10.4. 2-溴-4-羟基苄腈



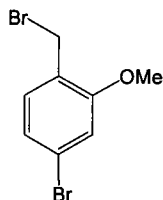
使用 2-溴-4-氟苄腈, 按照上述方法(方法 10B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 90/10 至 80/20)。获得产物, 为白色固体。

收率: 95 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.95 (s, 1H); 6.87 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.17 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.54 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

#### 实施例10.5. 4-溴-1-(溴甲基)-2-甲氧基苯



使用 4-溴-1-(羟基甲基)-2-甲氧基苯, 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物, 为白色固体。

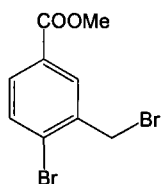
收率: 69 %

Rf(石油醚): 0.75

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.92 (s, 3H); 4.53 (s, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.10 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.22 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

#### 实施例10.6. 4-溴-1-(溴甲基)-2-乙基苯

##### 10.6.1 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯



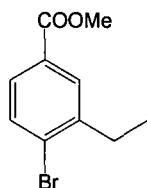
使用 4-溴-3-甲苯甲酸甲酯, 按照上述自由基溴化方法(方法 10D)进行制备。产物通过在庚烷中重结晶加以纯化。获得产物, 为白色固体。

收率: 76 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/50): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.95 (s, 3H); 4.64 (s, 2H); 7.68 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.83 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 8.13 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

## 10.6.2 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯



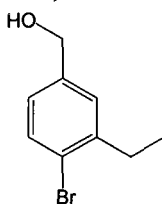
使用 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (实施例 10.6.1), 按照上述利用有机镁衍生物进行烷基化的方法(方法 10D)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 54 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.53

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.83 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.72 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.92 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

## 10.6.3 (4-溴-3-乙基苯基)甲醇



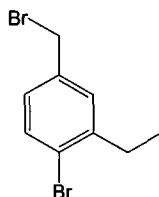
使用 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯 (实施例 10.6.2), 按照上述还原方法(方法 10D)进行制备。获得产物, 为无色油。

收率: 75 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.28

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.04 (s, 1H); 2.84 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.64 (s, 2H); 7.07 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.25 (s, 1H); 7.53 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

## 10.6.4 4-溴-1-(溴甲基)-2-乙基苯



使用(4-溴-3-乙基苯基)甲醇 (实施例 10.6.3), 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物, 为无色油。

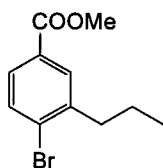
收率: 79 %

R<sub>f</sub>(石油醚): 0.36

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (t, 3H, J=7.5Hz); 2.80 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.47 (s, 2H); 7.12 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.29 (s, 1H); 7.54 (d, 1H, J=7.5Hz).

## 实施例10.7. 1-溴-4-(溴甲基)-2-丙基苯

### 10.7.1 4-溴-3-丙基苯甲酸甲酯



使用 4-溴-3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (实施例 10.6.1), 按照上述用甲基镁化溴进行烷基化的方法(方法 10D)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 98/2)。获得产物, 为黄色油。

收率: 33 %

R<sub>f</sub>(石油醚): 0.45

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.62-1.77 (m, 2H); 2.77 (t, 2H, J=7.5Hz); 3.93 (s, 3H); 7.62 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.72 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.90 (d, 1H, J=2.5Hz).

### 10.7.2 (4-溴-3-丙基苯基)甲醇



使用 4-溴-3-丙基苯甲酸甲酯 (实施例 10.7.1), 按照上述还原方法(方法 10D)进行制备。获得产物, 为黄色油。

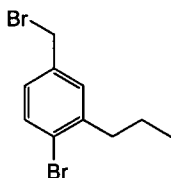
收率: 73 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.73

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.02 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.90 (s, 1H); 2.73

(q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 7.06 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.53 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

### 10.7.3 4-溴-1-(溴甲基)-2-丙基苯



使用(4-溴-3-丙基苯基)甲醇 (实施例 10.7.2), 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物, 为无色油。

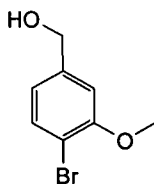
收率: 96 %

R<sub>f</sub>(石油醚): 0.5

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.61.1.76 (m, 2H); 2.73 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.46 (s, 2H); 7.11 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.27 (d, 1H); 7.53 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

### 实施例10.8. 1-溴-4-(溴甲基)-2-甲氧基苯

#### 10.8.1 (4-溴-3-甲氧基苯基)甲醇



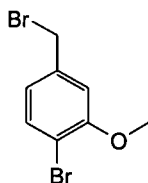
使用(3-甲氧基苯基)甲醇, 按照上述芳族溴化方法(方法 10E)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为米色固体。

收率: 86 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.57

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.66 (s, 1H); 3.73 (s, 3H); 4.61 (s, 2H); 6.64 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.01 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.34 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

## 10.8.2 1-溴-4-(溴甲基)-2-甲氧基苯



使用(4-溴-3-甲氧基苯基)甲醇 (实施例 10.8.1), 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物, 为无色油。

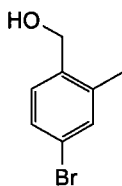
收率: 88 %

Rf(石油醚): 0.7

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.82 (s, 3H); 4.58 (s, 2H); 6.76 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$  和  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.02 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.48 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

## 实施例10.9. 1-溴-4-(溴甲基)-3-甲苯

## 10.9.1 (4-溴-2-甲苯基)甲醇



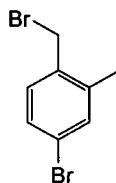
使用 4-溴-3-甲基苯甲酸, 按照上述酯还原方法(方法 10F)进行制备。获得产物, 为无色油。

收率: 75 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.75

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 (s, 1H); 2.33 (s, 3H); 4.63 (s, 2H); 7.22-7.36 (m, 3H).

## 10.9.2 1-溴-4-(溴甲基)-3-甲苯



使用 (4-溴-2-甲苯基)甲醇 (实施例 10.9.1), 按照上述溴化方法(方法

10C)进行制备。获得产物，为黄色油。

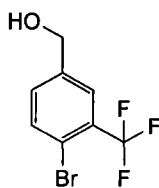
收率：98 %

R<sub>f</sub>(石油醚): 0.5

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (s, 3H); 4.48 (s, 2H); 7.20 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.38 (s, 1H, J=7.5Hz).

### 实施例10.10. 1-溴-4-(溴甲基)-2-三氟甲苯

#### 10.10.1 (4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇



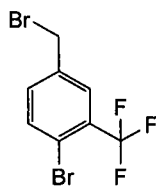
使用 4-溴-2-三氟甲基苯甲酸，按照上述酸还原方法(方法 10F)进行制备。获得产物，为白色固体。

收率：93 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 90/10): 0.3

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4.69 (s, 2H); 7.36 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.66-7.68 (m, 2H).

#### 10.10.2 1-溴-4-(溴甲基)-2-三氟甲苯

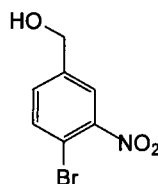


使用(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇 (实施例 10.10.1), 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物，为白色固体。

收率：92 %

R<sub>f</sub>(石油醚): 0.57

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4.45 (s, 2H); 7.42 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.69 (m, 2H).

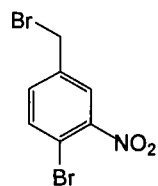
**实施例10.11. 1-溴-4-(溴甲基)-2-硝基苯****10.11.1 (4-溴-3-硝基苯基)甲醇**

使用 4-溴-3-硝基苯甲酸, 按照上述酸还原方法(方法 10F)进行制备。获得产物, 为黄色固体。

收率: 95 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.48

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.52 (t, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ); 4.75 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ); 7.42 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.71 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.84 (s, 1H).

**10.11.2 1-溴-4-(溴甲基)-2-硝基苯**

使用(4-溴-3-硝基苯基)甲醇 (实施例 10.11.1), 按照上述溴化方法(方法 10C)进行制备。获得产物, 为黄色固体。

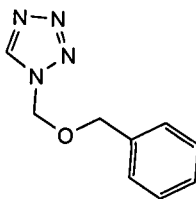
收率: 90 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 95/5): 0.34

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.48 (s, 2H); 7.49 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ); 7.71 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.90 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

## 实施例11. 制备受保护的四唑基衍生物的一般步骤

### 实施例11.1. (1-(苄氧基甲基)-1H-四唑



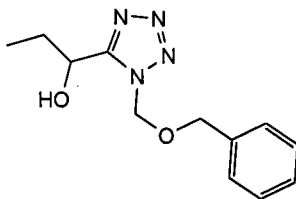
在氩气氛下，四唑 (1 当量)和 2M 双(三甲代甲硅烷基)氨基钠(1 当量)在四氢呋喃中的溶液溶解于无水四氢呋喃。反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟，然后，加入苄基氯甲基醚 (1 当量)。混合物室温搅拌 3 小时。然后混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层，并用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析 (洗脱液：石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物，为无色油。

收率：43 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.48

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 4.67 (s, 2H); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.40 (m, 5H); 8.61 (s, 1H).

### 实施例11.2. 1-(1-(苄氧基甲基)-1H-四唑-5-基)丙-1-醇



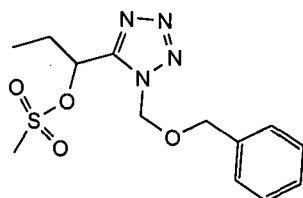
在氩气氛下，(1-(苄氧基甲基)-1H-四唑 (1 当量，实施例 11.1)溶解于无水四氢呋喃，然后，冷却至-78℃。缓慢加入正丁基锂 (1 当量，1M，在己烷中)，然后反应混合物在-78℃搅拌 15 分钟。然后加入丙醛，并且反应混合物在-78℃搅拌 15 分钟，然后在环境温度下搅拌 45 分钟。加入氯化铵饱和溶液，反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并蒸发。残留物经硅胶进行层析 (洗脱液：石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物，为无色油。

收率：75 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.48

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.04 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.97-2.12 (m, 2H); 3.04 (d, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ); 4.69 (s, 2H); 5.02 (q, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ); 5.92 (s, 2H); 7.35-7.38 (m, 5H).

### 实施例11.3. 1-(1-(苄氧基甲基)-1H-四唑-5-基)丙基的甲磺酸酯



在氩气氛下, 1-(1-(苄氧基甲基)-1H-四唑-5-基)丙-1-醇 (1 当量, 实施例 11.2)和甲磺酰氯(1.2 当量) 溶解于无水二氯甲烷。溶液冷却至 $-10^\circ\text{C}$ , 然后逐滴加入三乙胺 (1.5 当量)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用二氯甲烷萃取, 并且有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。获得产物, 为无色油。

收率: 99 %

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 2.28 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 5.87 (t, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ); 5.96 (s, 2H); 7.29-7.36 (m, 5H).

### 实施例12. 咪唑啉酮取代的一般步骤

方法 12A: 向合适的咪唑啉酮 (1 当量)在无水乙腈中的溶液加入碳酸钾 (2 当量)。反应混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入溴化衍生物, 反应混合物在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。混合物冷却至室温, 用盐酸溶液酸化, 然后用乙酸乙酯提取。合并有机层, 经硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

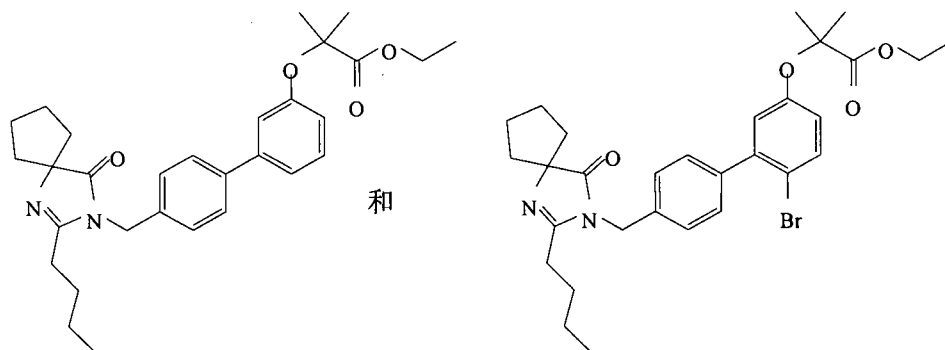
方法 12B: 向合适的咪唑啉酮(1 当量)和溴化衍生物 (1.5 当量)在 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液加入碳酸钾 (2 当量)。反应混合物在室温下搅拌 12 小时。溶剂在减压下蒸发, 并且残留物溶解于乙酸乙酯/水混合物中。分离有机层, 并用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析。

方法 12C: 在  $90^\circ\text{C}$  下搅拌溴化衍生物(1 当量)和四丁基硫酸氢铵 (0.125

当量)在甲苯中的溶液。然后加入预先搅拌 40 分钟的咪唑啉酮 (1.15 当量) 和氢氧化钾在水中的溶液。在 90℃ 下剧烈搅拌该两相混合物 1 小时。然后, 反应混合物在室温搅拌 1 小时。在加入水之后, 分离各层, 而水层用甲苯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 12D: 在氮气氛围下, 在 0℃ 下向咪唑 (1 当量) 在乙腈中的溶液分批加入氢氧化钠 (3 当量)。混合物搅拌 20 分钟, 然后非常慢地加入溴化衍生物在乙腈中的溶液。反应混合物在室温下搅拌 12 小时。然后加入水, 并蒸发乙腈。混合物溶解于水/二氯甲烷混合物。分离有机层, 并用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析。

**实施例 12.1.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 1-[(6'-溴-3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 以及 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((6-溴-4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.2) 的混合物, 按照前述一般步骤(方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2, 然后是环己烷/丙酮 85/15)。获得产物, 为无色油 (2 种化合物的混合物)。

收率: 69%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.34

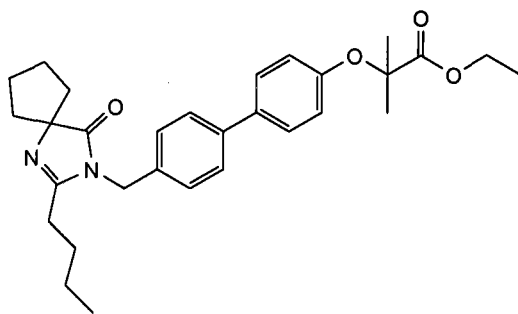
IR: ν<sub>CO</sub>: 1732 cm<sup>-1</sup>; 1633 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t,

3H, J=7.3Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.82 (ddd, 1H, J=8.2Hz, J=2.3Hz, J=1.2Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 3H); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.33 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.57 (quint, 2H, J=7.6Hz); 1.64 (s, 6H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.26 (q, 2H, J=6.7Hz); 4.74 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.9Hz); 7.09 (t, 1H, J=2.1Hz); 7.19-7.23 (m, 2H); 7.36 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.50 (d, 2H, J=7Hz).

**实施例12.2.** 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.3), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 6/4)。获得产物, 为无色油。

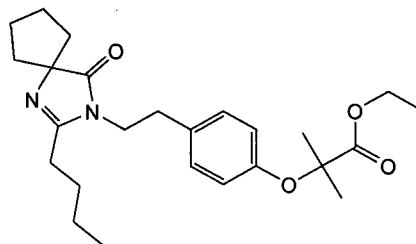
收率: 35%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 5/5): 0.70

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.27 (t, 3H, J=6.9Hz); 1.25-1.40 (m, 2H); 1.52-1.65 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.75-1.90 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.2Hz); 4.22-4.29 (q, 2H, J=7.2Hz); 4.71 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.20 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.45 (d, 2H, J=8.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例12.3.** 2-丁基-1-[2-(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-(4-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.3), 按照前述一般步骤 (方法 12A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 7/3)。获得产物, 为无色油。

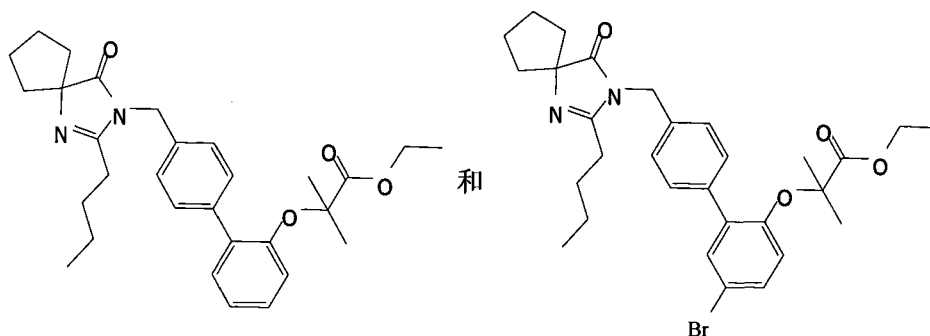
收率: 9%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 6/4): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; 1629  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.45-1.64 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.65-1.83 (m, 2H); 1.83-2.00 (m, 6H); 2.07 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 2.83 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.63 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.25 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.78 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.00 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.4.** 2-丁基-1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 以及 2-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯与 2-((5-溴-4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-

甲基丙酸乙酯 (实施例 6.1)的混合物, 按照前述一般步骤(方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油 (2 种化合物的混合物)。

总收率: 48%

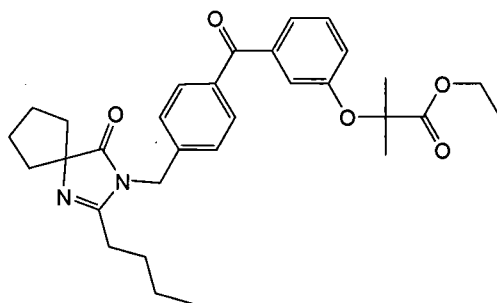
R<sub>f</sub> (二氯甲烷/乙酸乙酯 9/1): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1737  $\text{cm}^{-1}$ ; 1633  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.40 (s, 6H); 1.57 (quint, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.34 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.87 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.07 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.15-7.21 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.20-7.26 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.29-7.34 (dd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.40 (s, 6H); 1.60-1.72 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.43 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.88 (s, 2H); 6.95 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.07 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.38 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.45 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.57 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.5.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.2), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯 8/2)。获得产物, 为无色油。

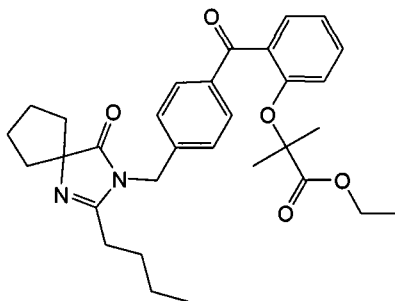
收率: 14%

Rf(二氯甲烷/乙酸乙酯 8/2): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1729\text{ cm}^{-1}$ ;  $1659\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.50-1.68 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.63 (s, 6H); 1.70-2.05 (m, 8H); 2.32 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.77 (s, 2H); 7.08 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.25-7.42 (m, 5H); 7.78 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

**实施例12.6.** 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.1),按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为无色油。

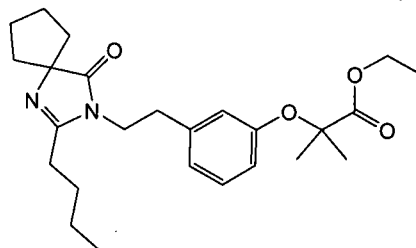
收率: 81%

Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1729\text{ cm}^{-1}$ ;  $1653\text{ cm}^{-1}$ ;  $1633\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.31 (s, 6H); 1.58 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.27 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.20 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.75 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.21 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.37 (td, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 7.44 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 7.81 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.7.** 2-丁基-1-[2-(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-(3-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.2), 按照前述一般步骤 (方法 12A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/乙酸乙酯 5/5, 然后是二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为无色油。

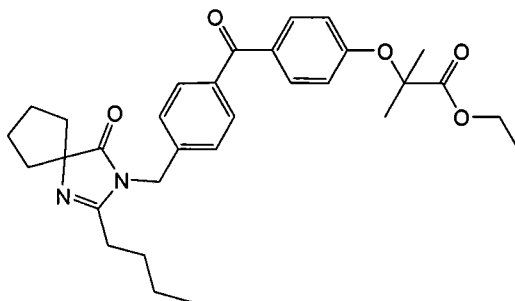
收率: 18%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/乙酸乙酯 5/5): 0.45

IR: ν<sub>CO</sub>: 1726 cm<sup>-1</sup>; 1630 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.25-1.39 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.50-1.61 (m, 8H); 1.65-1.85 (m, 2H); 1.85-2.02 (m, 6H); 2.08 (t, 2H, J=7.3Hz); 2.82 (t, 2H, J=7.3Hz); 3.64 (t, 2H, J=7Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 6.67-6.69 (d, 1H, J=6.4Hz); 6.69 (s, 1H); 6.75 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.16 (t, 1H, J=7.6Hz)

**实施例12.8.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.3), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为无色油。

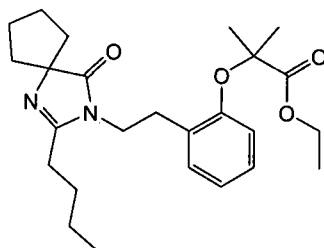
收率: 79%

Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1729\text{ cm}^{-1}$ ;  $1653\text{ cm}^{-1}$ ;  $1633\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.23-1.40 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.50-1.66 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.67 (s, 6H); 1.75-2.06 (m, 8H); 2.32 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.76 (s, 2H); 6.85 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ); 7.25 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.75 (d, 4H,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.9.** 2-丁基-1-[2-(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-(2-(2-溴乙基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 5.1), 按照前述一般步骤 (方法 12A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 97/3)。获得产物, 为无色油。

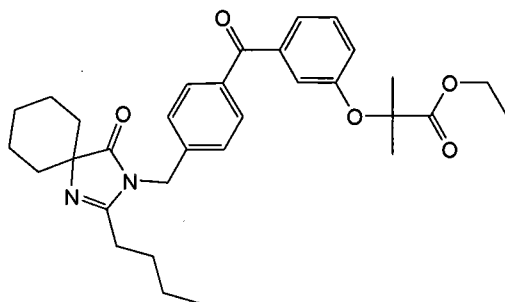
收率: 20%

Rf(二氯甲烷/甲醇 97/3): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1733\text{ cm}^{-1}$ ;  $1624\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.35 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.58 (quint, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 1.67 (s, 6H); 1.73-1.94 (m, 8H); 2.21 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.91 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 3.69 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.64 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 6.87 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.03 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.11 (td, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

**实施例12.10.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)和(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.2), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为微黄色油。

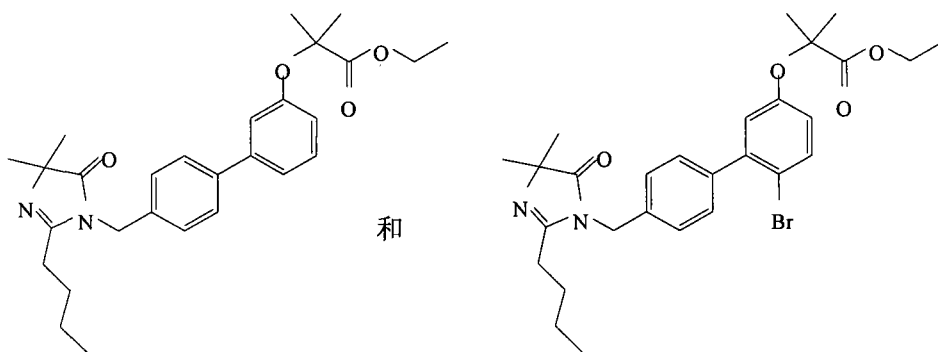
收率: 78%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1,728  $\text{cm}^{-1}$ ; 1,660  $\text{cm}^{-1}$ ; 1,636  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.36 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.52-1.80 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.75 (s, 2H); 7.08 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.24-7.28 (m, 3H); 7.33-7.40 (m, 2H); 7.78 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.11.** 2-丁基-4, 4-二甲基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 1-[(6'-溴-3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4, 4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4, 4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.6)以及 2-((4'-

溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((6-溴-4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.2)的混合物, 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为微黄色油(2 种化合物的混合物)。

收率: 57%

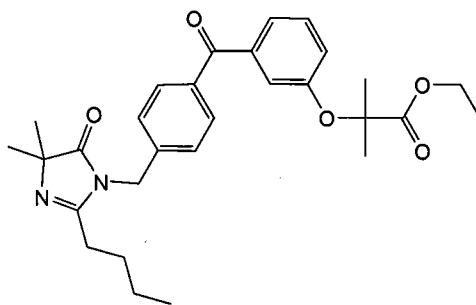
Rf(二氯甲烷/乙酸乙酯 5/5): 0.60

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1728\text{ cm}^{-1}$ ;  $1635\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.35 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.39 (s, 6H); 1.61-1.68 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 2.34 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.26 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 4.71 (s, 2H); 6.82 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.19-7.37 (m, 4H); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.35 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.39 (s, 6H); 1.61-1.68 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 2.34 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.26 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.19-7.37 (m, 3H); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.12.** 2-丁基-4, 4-二甲基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4, 4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.6)和(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.2), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为无色油。

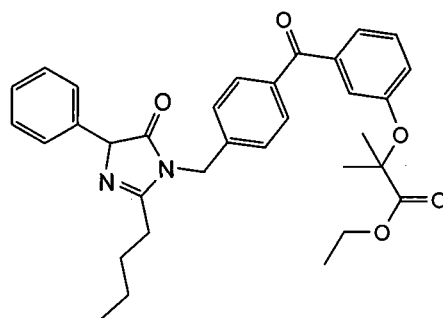
收率: 34%

Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1731\text{ cm}^{-1}$ ;  $1686\text{ cm}^{-1}$ ;  $1636\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.16 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.25 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.31 (s, 6H); 1.51-1.61 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 2.26 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.14 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 7.01 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=2.1\text{Hz}$ ); 7.20-7.33 (m, 5H); 7.71 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.13.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-苯基-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.7)和(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.2), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为棕色油。

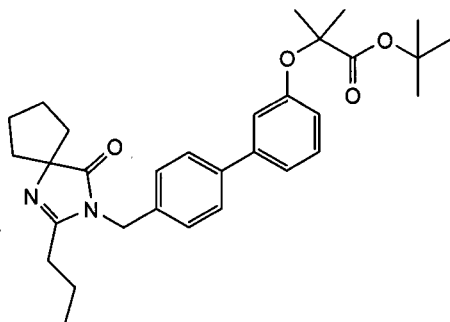
收率: 83%

$R_f$ (二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.34

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1734\text{ cm}^{-1}$ ;  $1657\text{ cm}^{-1}$ ;  $1666\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.15-1.29 (m, 5H); 1.46 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.57 (s, 6H); 2.28 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.25-3.55 (m, 2H); 4.26 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 5.29 (s, 1H); 7.01-7.11 (m, 2H); 7.27-7.45 (m, 7H); 7.60-7.82 (m, 4H).

**实施例12.14.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

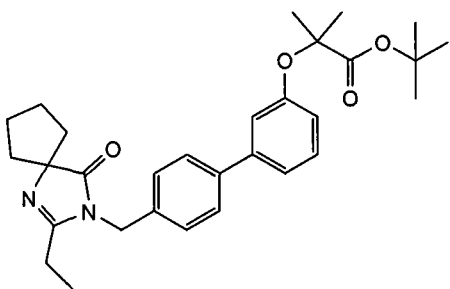


使用 2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.3)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 1/1)。获得产物, 为粘性黄色油。

收率: 38%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 1.68 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.85 (m, 2H); 1.92-2.10 (m, 6H); 2.32 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.12 (s, 1H); 7.18-7.25 (m, 3H); 7.32 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.55 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.15.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



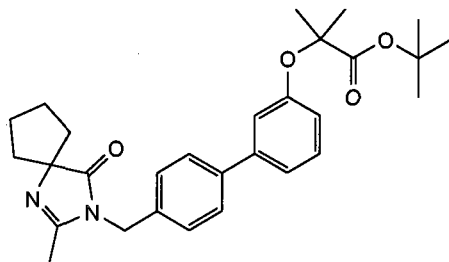
使用 2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.2)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 1/1)。获得产物, 为粘性黄色油。

收率: 70%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.45 (s, 9H); 1.62 (s, 6H); 1.85 (m,

2H); 1.94-2.08 (m, 6H); 2.39 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.30 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.16.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

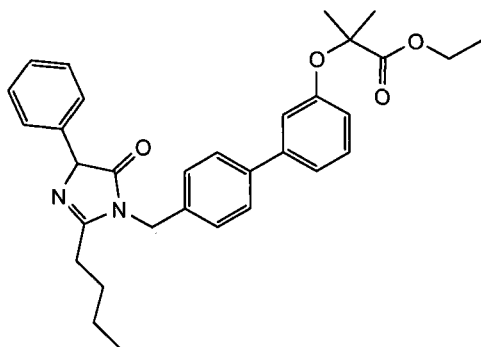


使用 2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.1)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 95/5 至 20/80)。获得产物, 为粘性黄色油。

收率: 30%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.80 (m, 2H); 1.90-2.08 (m, 6H); 2.11 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.19 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.30 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.17.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.7)以及 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((6-溴-4'-溴甲基-联苯-3-基)氧)-2-甲

基丙酸乙酯 (实施例 6.2)的混合物, 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为微黄色油。

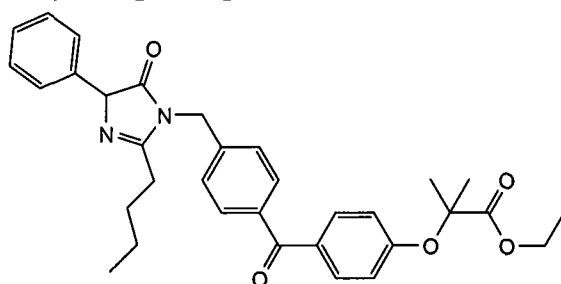
收率: 52%

Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1732\text{ cm}^{-1}$ ;  $1642\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.10-1.22 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.40-1.51 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.64 (s, 6H); 2.34 (m, 2H); 3.33-3.52 (m, 2H); 4.26 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 5.32 (s, 1H); 6.77-6.81 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.09 (s, 1H); 7.15-7.45 (m, 9H); 7.75 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.18.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.7)和(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)(4-(溴甲基)苯基)甲酮 (实施例 7.3), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为无色油。

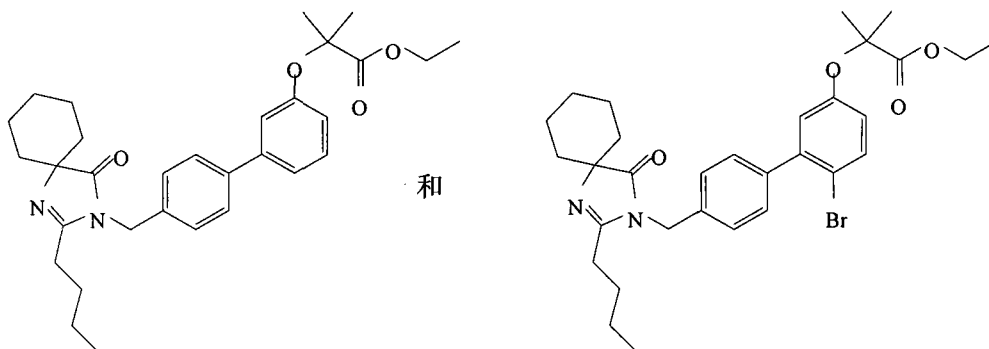
收率: 17%

Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1735\text{ cm}^{-1}$ ;  $1647\text{ cm}^{-1}$ ;  $1599\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.17 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.43 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 2.27-2.33 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.33-3.53 (m, 2H); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 5.33 (s, 1H); 6.83 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.25-7.41 (m, 5H); 7.60 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.70 (d, 4H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

**实施例12.19.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 1-[(6'-溴-3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)以及 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((6-溴-4'-溴甲基-联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.2)的混合物, 按照前述一般步骤 (方法 12A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为微黄色油 (2 种化合物的混合物)。

收率: 83%

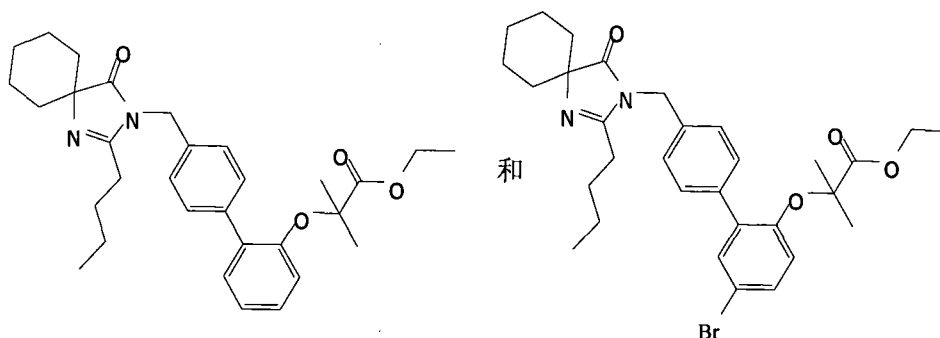
Rf(二氯甲烷/乙酸乙酯 5/5): 0.60

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1727  $\text{cm}^{-1}$ ; 1634  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ); 1.26-1.38 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.42-1.88 (m, 12H); 1.64 (s, 6H); 2.33-2.40 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 4.25 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 4.71 (s, 2H); 6.81 (ddd, 1H,  $J=9.1\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.08 (t, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.31 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ); 1.26-1.38 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.42-1.88 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33-2.40 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 4.25 (q, 2H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.68-6.72 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.09 (t, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ); 7.17-7.24 (m, 2H); 7.36 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ).

**实施例12.20.** 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 2-丁基-1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)以及 2-((4'-溴甲基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((5-溴-4'-溴甲基-联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.1)的混合物, 按照前述一般步骤 (方法 12A) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为无色油 (2 种化合物的混合物)。

总收率: 48%

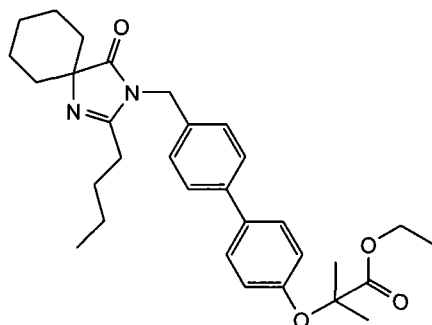
R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1728  $\text{cm}^{-1}$ ; 1635  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.28 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.42 (s, 6H); 1.45-1.81 (m, 12H); 2.36 (m, 2H); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ,  $J=0.9\text{Hz}$ ); 7.07 (td, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=0.9\text{ Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.22 (m, 1H); 7.31 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.28 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.42 (s, 6H); 1.45-1.81 (m, 12H); 2.36 (m, 2H); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.76 (d, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.22 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.21.** 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)和 2-((4'-溴甲基联苯-4-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.3), 按照前述一般步骤 (方法 12A)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 6/4)。获得产物, 为无色油。

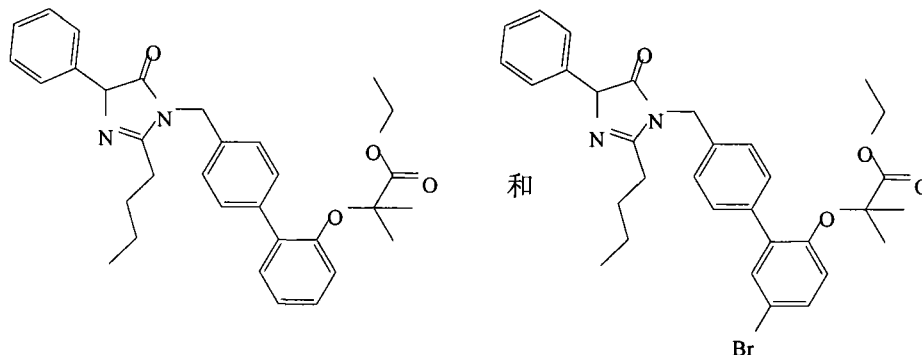
收率: 28%

Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1726  $\text{cm}^{-1}$ ; 1635  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.46-1.78 (m, 12H); 1.62 (s, 6H); 2.33 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.24 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.68 (s, 2H); 6.89 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.43 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

**实施例12.22.** 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)-氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮和 1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.7)以及 2-((4'-溴甲

基联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯和 2-((5-溴-4'-溴甲基-联苯-2-基)氧)-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 6.1)的混合物, 按照前述一般步骤 (方法 12A)制备所述化合物。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为微黄色油 (2 种化合物的混合物)。

总收率: 48%

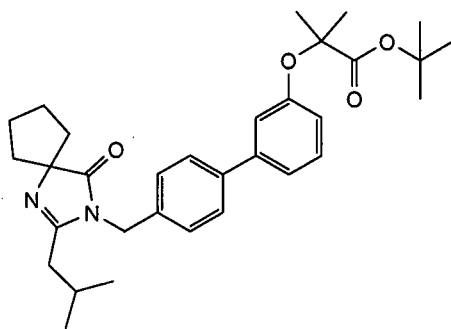
Rf(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; 1645  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上非溴化的衍生物): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.20-1.42 (m, 11H); 1.42-1.60 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.31 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.3-3.5 (m, 2H); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 5.32 (s, 1H); 6.90 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.08 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.17-7.45 (m, 9H); 7.76 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (芳香环上溴化的衍生物): 0.98 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.20-1.42 (m, 11H); 1.80-1.95 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.79 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.3-3.5 (m, 2H); 4.22 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 5.32 (s, 1H); 6.79 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.17-7.45 (m, 9H); 7.82 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例12.23.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(2-甲基)丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-异丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.8)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为黄色油。

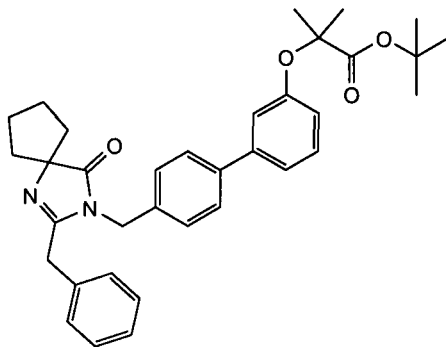
收率: 47%.

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.45 (s, 9H); 1.71 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.89 (s, 2H); 7.02 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.21 (s, 1H); 7.25

(d, 2H, J=8.2Hz); 7.31 (m, 1H); 7.42 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.60 (d, 2H, J=8.2Hz).

HPLC: 纯度: 98%.

**实施例12.24.** 2-苄基-1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

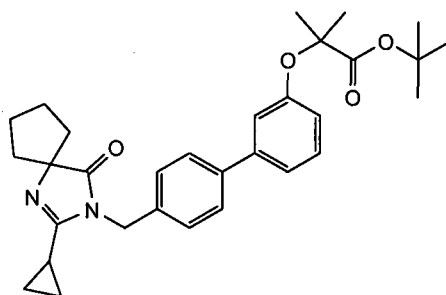


使用 2-苄基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.9)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1) 。获得产物, 为黄色油。

收率: 7%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H); 1.65 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.72 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 2H); 7.52 (d, 2H, J=8Hz).

**实施例12.25.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



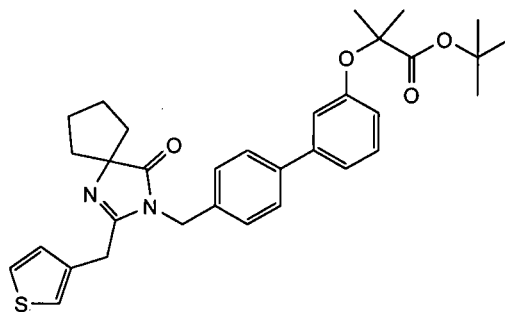
使用 2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.10)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯

95/5)。获得产物，为油类。

收率：30%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (m, 2H); 0.88 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.52 (m, 1H); 1.61 (s, 6H); 1.78 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 6H); 4.85 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.11 (s, 1H); 7.19 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.22-7.33 (m, 3H); 7.53 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.26.** 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(噻吩-2-基)甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

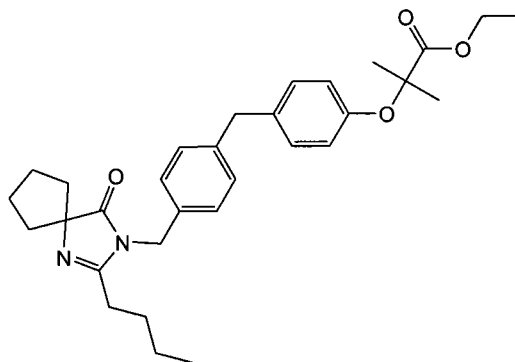


使用 2-(噻吩-2-基)-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.11)和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 6.4)，按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液：环己烷/乙酸乙酯 5/9，然后是 95/5，然后是 9/1)。获得产物，为油类。

收率：20%

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (s, 9H); 1.68 (s, 6H); 1.89-2.20 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.90 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 6.99 (d, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ); 7.08 (s, 1H); 7.12-7.19 (m, 3H); 7.22 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.31-7.40 (m, 2H); 7.55 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.27.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



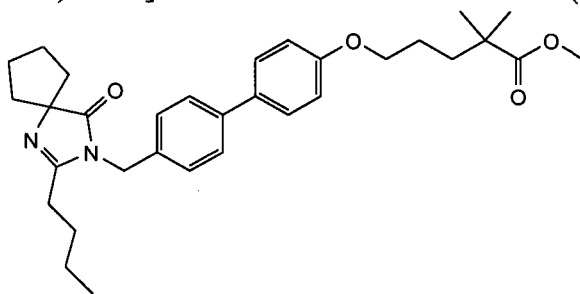
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-[4-[4-溴甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.3), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3, 然后是 9/1)。获得产物, 为白色油。

收率: 30%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.40-1.55 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.50-2.10 (m, 6H); 2.31 (t, 2H, J=8Hz); 3.88 (s, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.64 (s, 2H); 6.75 (d, 2H, J=8Hz); 6.94-7.12 (m, 6H).

**实施例12.28.** 2-丁基-1-[(4'-((4-甲氧基羰基-4, 4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



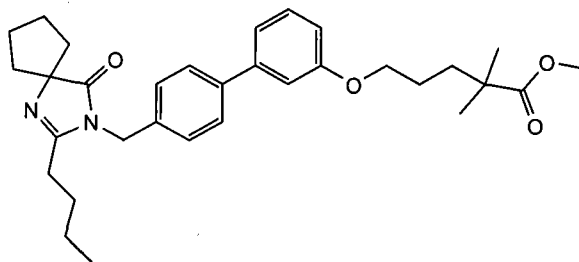
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 5-(4'-溴甲基-联苯-4-基氧)-2, 2-二甲基-戊酸甲酯 (实施例 6.6), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3, 然后是洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率: 45%

Rf(乙酸乙酯/环己烷 6/4): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.24 (s, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.36 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.59 (quint, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 1.75 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 8H); 2.34 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.68 (s, 3H); 4.00 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.96 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ); 7.21 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

**实施例12.29.** 2-丁基-1-[(3'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



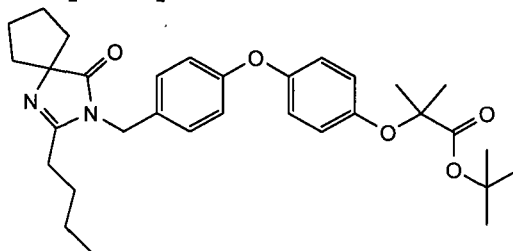
使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和5-(4'-溴甲基-联苯-3-基氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯 (实施例6.7),按照前述一般步骤 (方法12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物,为黄色油。

收率: 40%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.12 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.45-1.68 (m, 8H); 1.75-2.05 (m, 6H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.60 (s, 3H); 3.90 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.69 (s, 2H); 6.96 (m, 2H); 7.15 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.50 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

**实施例12.30.** 2-丁基-1-[4-[4-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



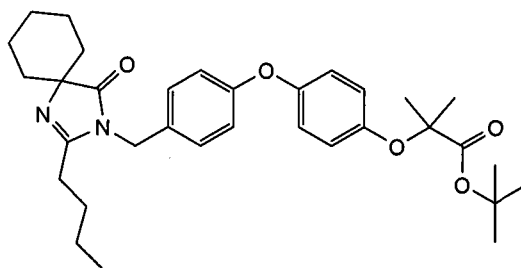
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-[4-(4-溴甲基苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.1), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为粘性白色油。

收率: 11%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.65 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.87-2.08 (m, 6H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.31.** 2-丁基-1-[[4-[(4-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



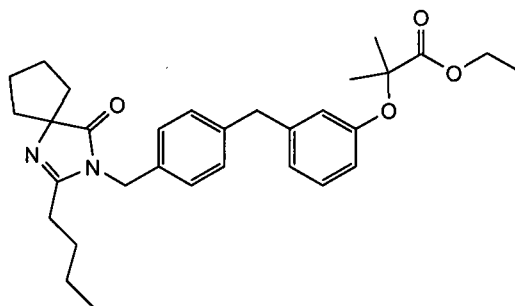
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)和 2-[4-(4-溴甲基苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.1), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 8/2)。获得产物, 为无色粘性油。

收率: 18%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.40-1.50 (m, 2H); 1.48 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.50-1.90 (m, 10H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 6.80-6.98 (m, 6H); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.32.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



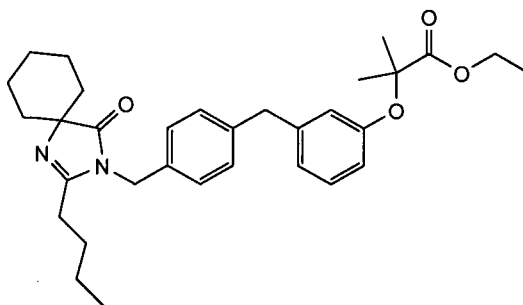
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-[3-[4-溴甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.1), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 8/2, 然后是 7/3 和 6/4)。获得产物, 为油类。

收率: 20%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J=7Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7Hz); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.72-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.17 (q, 2H, J=7Hz); 4.65 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H, J=8Hz); 7.02-7.20 (m, 5H).

**实施例12.33.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



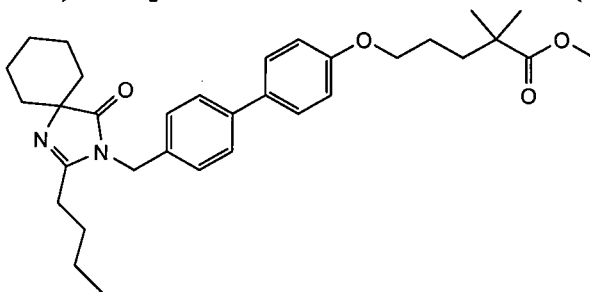
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)和 2-[3-[4-溴甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.1), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 6/4, 然后是 9/1)。获得产物, 为油类。

收率: 16%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.28 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.48-1.60 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.60-2.05 (m, 10H); 2.30 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.89 (s, 2H); 4.18 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 6.60-6.70 (m, 2H); 6.79 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.00-7.20 (m, 5H).

**实施例12.34.** 2-丁基-1-[(4'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



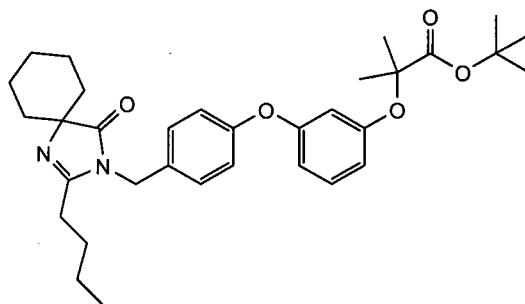
使用2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.5)和5-(4'-溴甲基-联苯-4-基氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯 (实施例6.6),按照前述一般步骤 (方法12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 9/1 和 8/2)。获得产物, 为黄色油。

收率: 16%

Rf(乙酸乙酯/环己烷 6/4): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.22 (s, 6H); 1.27 (t, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ); 1.35 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.45-1.63 (m, 4H); 1.65-1.88 (m, 10H); 2.36 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.67 (s, 3H); 3.97 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.69 (s, 2H); 6.94 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

**实施例12.35.** 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



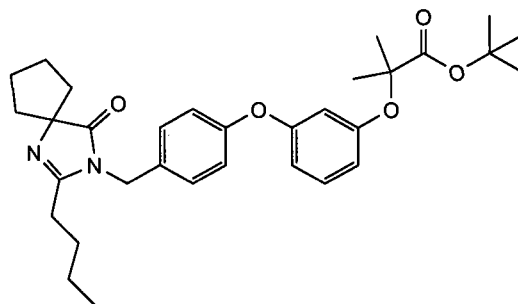
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5)和 2-[3-(4-溴甲苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.2), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 19%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.30-1.85 (m, 14H); 1.40 (s, 9H) 1.55 (s, 6H); 2.32 (t, 2H, J=8Hz); 4.65 (s, 2H); 6.51 (s, 1H); 6.60 (d, 2H, J=8Hz); 6.95 (d, 2H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.17 (t, 1H, J=8Hz).

**实施例12.36.** 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



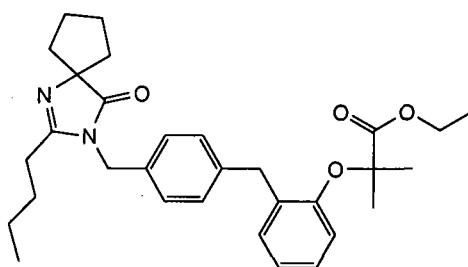
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-[3-(4-溴甲苯基氧)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.2), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 51%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.32 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.42 (s, 9H); 1.50-1.68 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.70-2.08 (m, 8H); 2.32 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 6.52 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.61 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.98 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.37.** 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



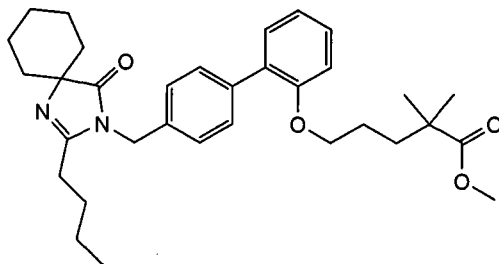
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-[2-[4-溴甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.2), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 10/0 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率: 34%

Rf(乙酸乙酯/环己烷 6/4): 0.45

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.11-1.38 (m, 2H); 1.40-1.52 (m, 2H); 1.45 (s, 6H); 1.70-2.10 (m, 8H); 2.29 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.96 (s, 2H); 4.21 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.64 (s, 2H); 6.60 (dd, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.88 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.00-7.30 (m, 6H).

**实施例12.38.** 2-丁基-1-[(2'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



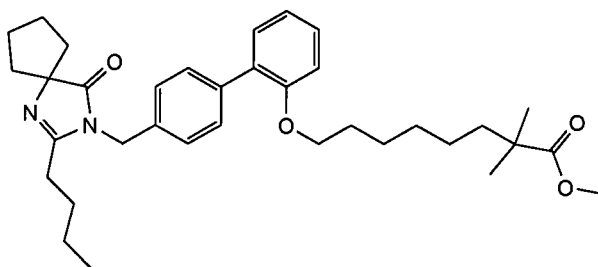
使用2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.5)和5-(4'-溴甲基-联苯-2-基氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯 (实施例6.8),按照前述一般步骤 (方法12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是9/1和8/2)。获得产物, 为油类。

收率: 12%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.28

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.14 (s, 6H); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.45-1.90 (m, 16H); 2.36 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.62 (s, 3H); 3.93 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.71 (s, 2H); 6.93 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.02 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.17 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.29 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.39.** 2-丁基-1-[(2'-((7-甲氧基羰基-7,7-二甲基庚-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



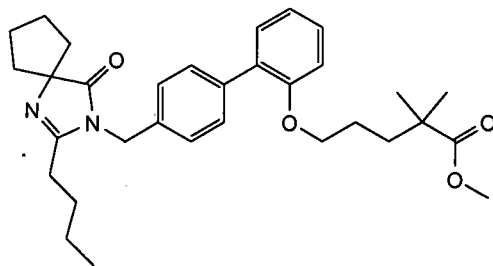
使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和8-(4'-溴甲基-联苯-2-基氧)-2,2-二甲基-辛酸甲酯 (实施例6.9),按照前述一般步骤 (方法12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为微黄色油。

收率: 60%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.26

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.16 (s, 6H); 1.17-1.43 (m, 8H); 1.50 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.63 (s, 3H); 3.95 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 6.93 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.01 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.30 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.40.** 2-丁基-1-[(2'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



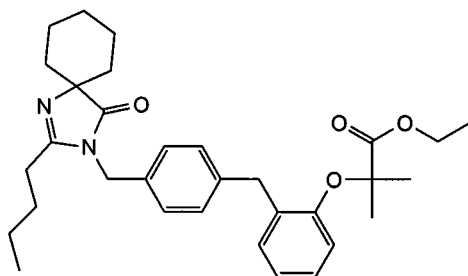
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 5-(4'-溴甲基-联苯-2-基氧)-2,2-二甲基-戊酸甲酯 (实施例 6.8), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 9/1 和 8/2)。获得产物, 为油类。

收率: 41%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.26

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7Hz); 1.14 (s, 6H); 1.33 (sext, 2H, J=7.2Hz); 1.52-1.73 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.63 (s, 3H); 3.93 (t, 2H, J=6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J=8Hz); 7.01 (t, 1H, J=8Hz); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 7.29 (d, 2H, J=8Hz); 7.52 (d, 2H, J=8Hz).

**实施例12.41.** 2-丁基-1-[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



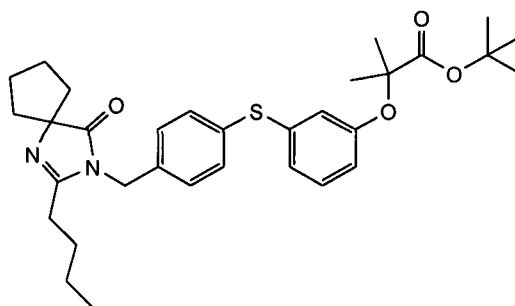
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 2-[2-[4-溴甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.2), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为无色油

收率: 16%

R<sub>f</sub>(乙酸乙酯/环己烷 6/4): 0.45

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7Hz); 1.21 (t, 3H, J=7Hz); 1.21-1.40 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.42 (s, 6H); 1.61-1.88 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 3.95 (s, 2H); 4.21 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (s, 2H); 6.61 (d, 1H, J=9Hz); 6.89 (t, 1H, J=8Hz); 6.99-7.22 (m, 6H).

**实施例12.42.** 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



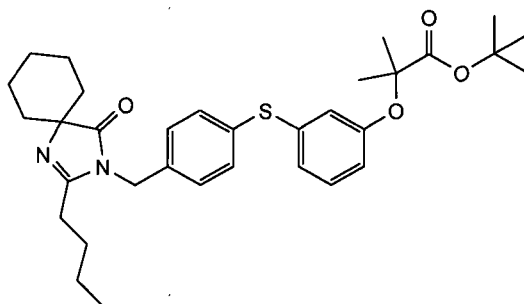
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-[3-(4-溴甲苄基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 35%

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.50-1.80 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.30 (t, 2H, J=8Hz); 4.64 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz); 6.84 (t, 1H, J=2Hz); 6.92 (d, 1H, J=8Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.19 (t, 1H, J=8Hz); 7.28 (d, 2H, J=8Hz).

**实施例12.43.** 2-丁基-1-[[4-[(3-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



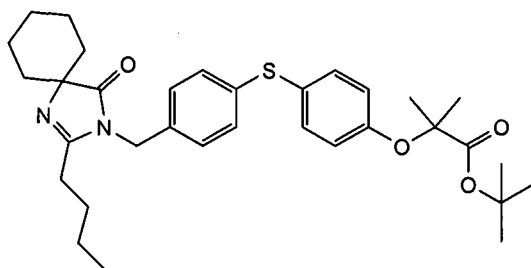
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 2-[3-(4-溴甲基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.4), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1)。获得产物, 为黄色油。

收率: 21%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.10-1.45 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.52 (s, 6H); 1.55-1.90 (m, 12H); 2.31 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 6.73 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.82 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.93 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.19 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.44.** 2-丁基-1-[[4-[(4-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



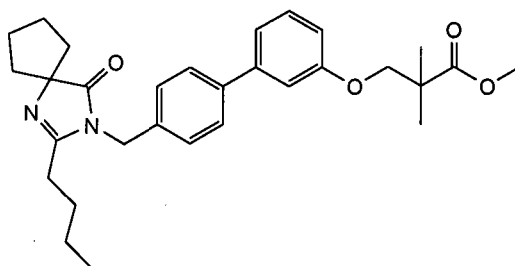
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 2-[4-(4-溴甲基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.3), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 95/5)。获得产物, 为黄色油。

收率: 12%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.20-1.38 (m, 2H); 1.42 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 12H); 2.29 (t, 2H, J=8Hz); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H, J=8Hz); 7.00 (d, 2H, J=2Hz); 7.10 (d, 2H, J=8Hz); 7.30 (d, 2H, J=8Hz).

**实施例12.45.** 2-丁基-1-[(3'-((2-甲氧基羰基-2, 2-二甲基乙-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



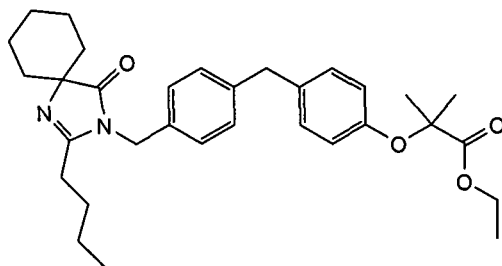
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 3-(4'-溴甲基-联苯-3-基氧)-2, 2-二甲基-丙酸甲酯 (实施例 6.10), 按照前述一般步骤 (方法 12B) 进行制备 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 98/2, 然后是 9/1 和 8/2)。产物经硅胶进行层析。获得产物, 为黄色油。

收率: 34%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.18 (s, 6H); 1.32 (sext, 2H, J=7Hz); 1.48-1.70 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H, J=8Hz); 3.57 (s, 3H); 3.95 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.14 (d, 2H, J=8Hz); 7.21-7.35 (m, 4H); 7.44 (d, 2H, J=8.4Hz).

**实施例12.46.** 2-丁基-1-[4-[4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 2-[4-[4-溴

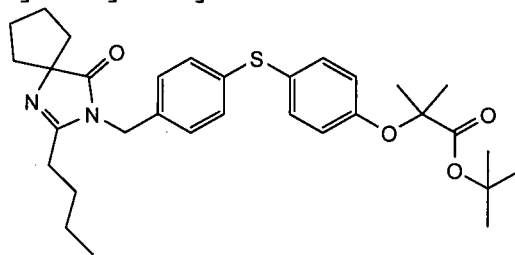
甲基苄基)苯基氧]-2-甲基丙酸乙酯 (实施例 8.3), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1, 然后是 8/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 60%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.30-1.59 (m, 6H); 1.57 (s, 6H); 1.60-1.90 (m, 8H); 2.30 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.88 (s, 2H); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 6.75 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.90-7.15 (m, 6H).

**实施例12.47.** 2-丁基-1-[[4-[(4-(1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



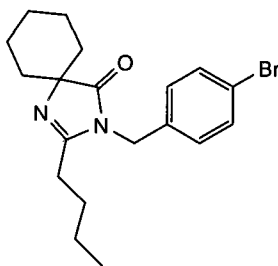
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 2-[4-(4-溴甲基硫)苯基氧]-2-甲基丙酸叔丁酯 (实施例 9.3), 按照前述一般步骤 (方法 12B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1, 然后是 8/2)。获得产物, 为无色油。

收率: 21%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.30

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.18-1.35 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.60 (s, 6H); 1.50-1.85 (m, 10H); 2.28 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.60 (s, 2H); 6.82 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.00 (d, 2H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.09 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.31 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例12.48.** 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

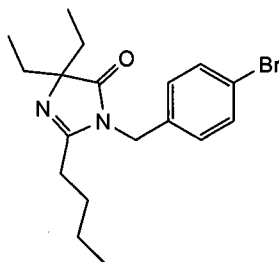


使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 1-溴-4-(溴甲基)苯, 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。获得产物, 为无色油。  
收率: 70%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 6/4): 0.60

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.54 (m, 4H); 1.74 (m, 8H); 2.31 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.62 (s, 2H); 7.04 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.47 (d, 2H, J=8.5Hz).

**实施例12.49.** 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



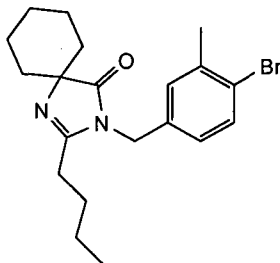
使用 2-丁基-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.12) 和 1-溴-4-(溴甲基)苯, 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为黄色油。

收率: 40.2 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 6/4): 0.5

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.65 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.84 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.31 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.76 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.32 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.57 (s, 2H); 7.06 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.42 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例12.50.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-甲基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



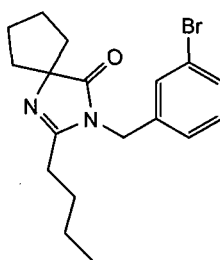
使用 2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.5) 和 1-溴-4-(溴甲基)-2-甲苯, 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为黄色油。

收率: 81.4%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.5

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.33 (m, 2H); 1.44-1.79 (m, 12H); 2.3 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.37 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.47 (d, 1H, J=8.2Hz).

**实施例12.51.** 2-丁基-1-[(3-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



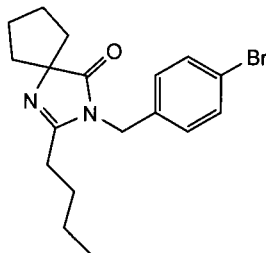
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 1-溴-3-(溴甲基)苯, 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 75 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.13

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.29 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.65 (s, 2H); 7.09 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.21 (t, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ); 7.30 (s, 1H); 7.42 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

**实施例12.52.** 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



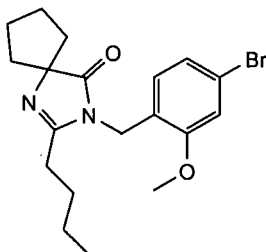
使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和1-溴-4-(溴甲基)苯, 按照前述一般步骤 (方法12C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 45.4 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 7/3): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.31 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 1.96 (m, 6H); 2.27 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.61 (s, 2H); 7.02 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.45 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.53.** 2-丁基-1-[(4-溴-2-甲氧基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和4-溴-1-(溴甲基)-2-甲氧基苯 (实施例10.5), 按照前述一般步骤 (方法12C)进行制备。

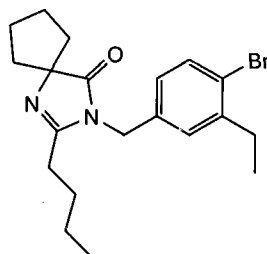
产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 69 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.38

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.33-1.39 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.65 (s, 2H); 6.86 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.07 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.54.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-乙基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



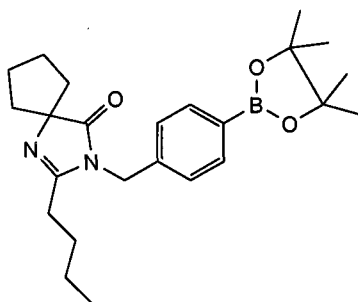
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 4-溴-1-(溴甲基)-3-乙基苯 (实施例 10.6), 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。

收率: 70 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.35

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.21 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.06 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 2.75 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.63 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

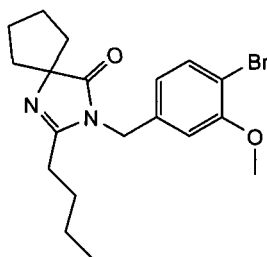
**实施例12.55.** 2-丁基-1-[(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-(4-(溴甲基)苯基)-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷, 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。获得产物, 为棕色油, 并且使用产物而不进行任何进一步纯化。

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32-1.41 (m, 14H); 1.49-1.55 (m, 2H); 1.77-1.96 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.13 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.76 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

**实施例12.56.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-甲氧基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 1-溴-4-(溴甲基)-2-甲氧基苯 (实施例 10.8), 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

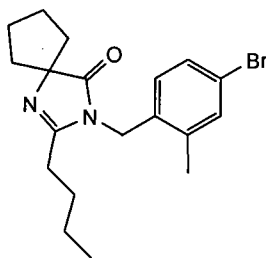
收率: 70 %

$R_f$  (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.41

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.31-1.39 (m, 2H); 1.56-1.62 (m, 2H);

1.84-2.05 (m, 8H); 2.27-2.33 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 4.75 (s, 2H); 6.46 (d, 1H, J=2.5Hz); 6.72 (dd, 1H, J=7.5Hz, J=2.5Hz); 7.46 (d, 1H, J=7.5Hz).

**实施例12.57.** 2-丁基-1-[(4-溴-2-甲基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

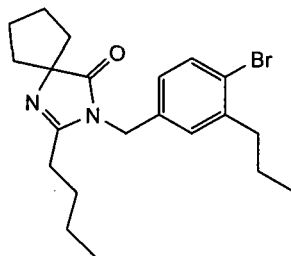


使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和1-溴-4-(溴甲基)-3-甲基苯 (实施例10.9), 按照前述一般步骤 (方法12C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为白色固体。收率: 69 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.37

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.49-1.1.61 (m, 2H); 1.82-2.02 (m, 8H); 2.20-2.26 (m, 2H); 2.29 (s, 3H); 4.60 (s, 2H); 6.73 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.34 (s, 1H).

**实施例12.58.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-丙基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例3.4)和1-溴-4-(溴甲基)-2-丙基苯 (实施例10.7), 按照前述一般步骤 (方法12C)进行制备。产物经硅胶进行层析产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。

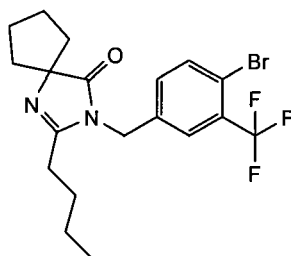
获得产物，为无色油。

收率：70 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.40

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 0.93 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.29-1.34 (m, 2H); 1.51-1.1.56 (m, 4H); 1.58-1.63 (m, 2H); 1.76-1.79 (m, 6H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.67 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.60 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 6.99 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.59.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-三氟甲基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



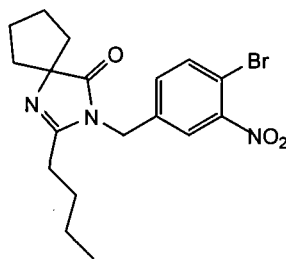
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 1-溴-4-(溴甲基)-2-三氟甲苯 (实施例 10.10), 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率：81 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.46

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.24-1.39 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.78-1.95 (m, 8H); 2.24-2.30 (m, 2H); 4.65 (s, 2H); 7.17 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.45 (s, 1H); 7.67 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.60.** 2-丁基-1-[(4-溴-3-硝基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



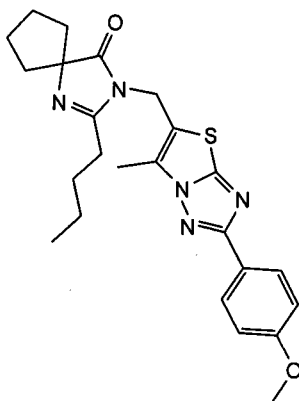
使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 1-溴-4-(溴甲基)-2-硝基苯 (实施例 10.11), 按照前述一般步骤 (方法 12C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 87 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.33

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.32-1.43 (m, 2H); 1.57-1.67 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 7.26 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.67 (s, 1H); 7.74 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

**实施例12.61.** 2-丁基-1-[2-[(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 5-溴甲基-2-[(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.11), 按照前述一般步骤 (方法 12D) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己

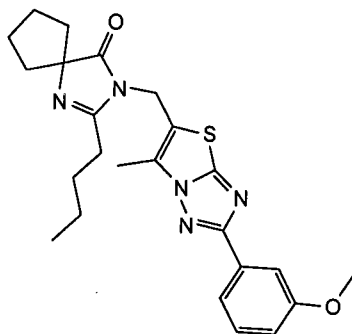
烷/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物，为无色油。

收率：64 %

Rf (环己烷/乙酸乙酯 50/50): 0.25

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.43 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.94 (m, 6H); 2.46 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.64 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.76 (s, 2H); 6.97 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 8.09 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

**实施例12.62.** 2-丁基-1-[[2-[(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4)和 5-溴甲基-2-[(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑 (实施例 6.12)，按照前述一般步骤 (方法 12D)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度：环己烷/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物，为无色油。

收率：64.2 %

Rf (环己烷/乙酸乙酯 50/50): 0.2

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.39 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.90 (m, 6H); 2.40 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 2.58 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.68 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 7.31 (t, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.71 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

**实施例13. 制备酚的一般步骤**

方法 13A: 使用合适的溴化衍生物和合适的羟基苯基硼酸。

使用商业可得的或根据前述方法(实施例 10)制备的相应溴苯，制备非商业可得的硼酸

在惰性气氛下，溴苯 (1 当量)溶解于四氢呋喃。反应混合物冷却至 -78℃，然后逐滴加入正丁基锂 (1.1 当量)。在 -78℃ 搅拌混合物 1 小时。加入硼酸三异丙酯，然后在室温下搅拌反应混合物 16 小时。然后用水水解硼酸酯，然后在减压下，在室温部分蒸发四氢呋喃。残留物溶解于水，并且混合物在 0℃ 用 1M 盐酸溶液酸化至 pH 2，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，经硫酸镁干燥并在室温下减压蒸发。残留物溶解于石油醚，并且混合物在 -18℃ 下冷却一夜。过滤所得到的沉淀，并在不进行任何进一步纯化的情况下使用。

### Suzuki 反应

将硼酸(1 当量，商业可得或根据上述方法制备)，然后是溴化衍生物 (1 至 1.5 当量)，四钯 (0.03 当量)，然后是 1M 碳酸钾水溶液 (1 当量至 3 当量)相继倒入 1, 4-二噁烷。反应混合物在回流下搅拌一夜。1, 4-二噁烷在减压下蒸发。残留物溶解于乙酸乙酯并用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

方法 13B: 使用合适的溴化衍生物和具有烷基化羟基官能的苯基硼酸。Suzuki 反应之后进行烷基化羟基的去保护。

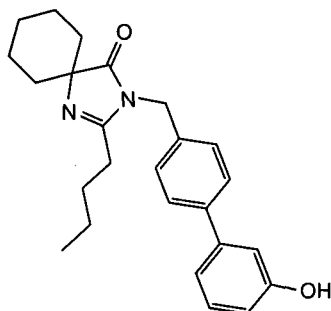
### Suzuki 反应

将硼酸(1 当量，商业可得或根据上述方法 13A 制备)，然后是溴化衍生物 (1 当量)，四钯 (0.03 当量)，然后是 1M 碳酸钾水溶液 (1 当量)相继倒入 1, 4-二噁烷。反应混合物在回流下搅拌一夜。1, 4-二噁烷在减压下蒸发。残留物溶解于乙酸乙酯并用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

### 去甲基化反应

先前制备的甲氧基化衍生物(1 当量)溶解于氯仿。混合物在 0℃ 冷却，然后逐滴加入三溴化硼 (2 至 9 当量)。反应混合物缓慢升温至室温，然后在室温下搅拌 8 小时。将混合物倒入冰中，并用二氯甲烷萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

**实施例13.1.** 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.48)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率: 41.4%

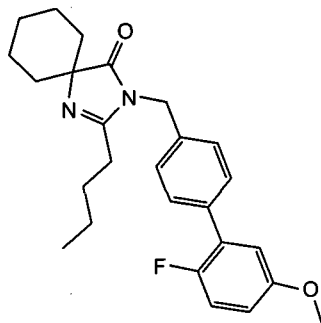
R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1712 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.38 (t, 2H J=7.9Hz); 4.74 (s, 2H, J=1.7. 7.9Hz); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz); 7.05 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.19 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.2Hz); 7.5 (m, 2H, J=8.2Hz).

**实施例13.2.** 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.2.1 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.48) 和 6-氟-3-甲氧基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

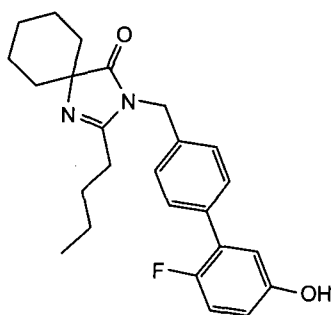
收率: 66.6%

Rf (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.35 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.37 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 3.83 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 7.08 (t, 1H,  $J=9.1\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

### 13.2.2 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 95/5)。获得产物, 为黄色粉末。

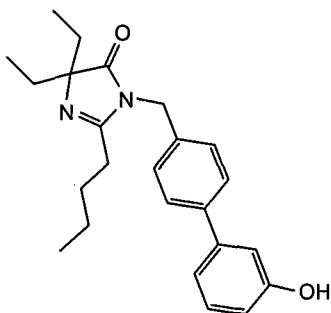
收率: 84.7%

Rf (二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (m, 2H); 1.67 (m, 12H); 2.39 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.8 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 7.02 (t, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.19 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.73 (s, 1H).

**实施例13.3.** 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.49)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为白色固体。

收率: 45.9 %

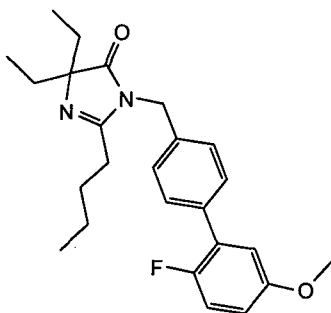
R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.22

IR: ν<sub>CO</sub> 1720 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.76 (m, 9H); 1.32 (m, 2H); 1.58 (m, 2H); 1.9 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.45 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.74 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=1.7, J=7.9Hz); 7.05 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (m, 3H); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.65 (s, 1H).

**实施例13.4.** 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

**13.4.1** 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.49)和 6-氟-3-甲氧基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为黄色油。

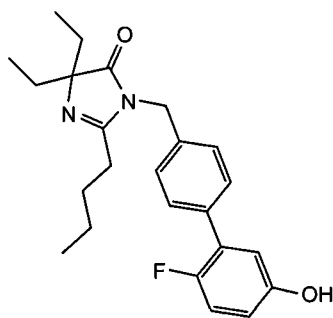
收率: 50 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.45

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 (t, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 0.89 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.37 (m, 2H); 1.65 (m, 2H); 1.83 (q, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.42 (t, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 3.82 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.29 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

#### 13.4.2 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.4.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为白色固体。

收率: 41.9 %

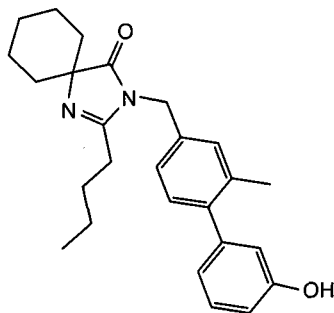
Rf(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 (m, 9H); 1.27 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.89 (q, 4H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.45 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.83 (m, 2H); 7.02 (t, 1H,

J=9.3Hz); 7.27 (m, 2H); 7.47 (d, 2H, J=7.6Hz); 8.1 (s, 1H).

**实施例13.5.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-甲基苯基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.50)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为黄色固体。

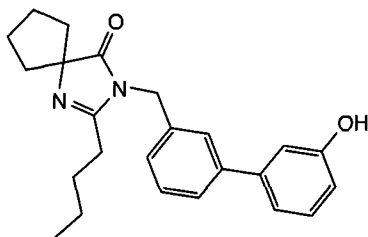
收率: 75 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1727 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H); 1.69 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.69 (s, 2H); 6.83 (m, 3H); 7.02 (m, 2H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.28 (m, 1H).

**实施例13.6.** 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施

例 12.51)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为无色油。

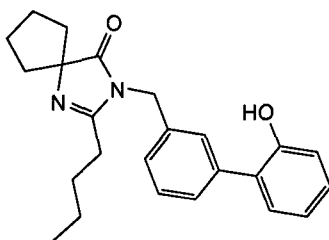
收率: 76 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.36

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1722  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.85-2.07 (m, 8H); 2.35 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.75 (s, 2H); 6.84 (ddd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 1H,  $J=1.4\text{Hz}$ ); 7.04 (m, 1H); 7.09 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ); 7.33 (m, 1H); 7.36 (t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 7.45 (dt, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ); 8.11 (s, 1H).

**实施例13.7.** 2-丁基-1-[(2'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(3-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.51)和 2-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 71 %

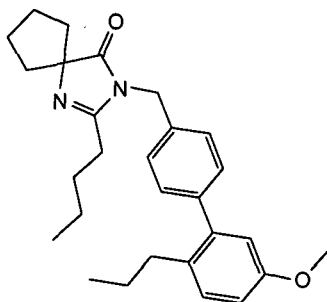
Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.43

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1724  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.25 (m, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.55 (m, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.34 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.94 (m, 2H); 7.10-7.25 (m, 3H); 7.35-7.45 (m, 3H); 7.63 (s, 1H).

**实施例13.8.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

**13.8.1** 2-丁基-1-[(3'-甲氧基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52)和 3-甲氧基-6-丙基苯基硼酸 (使用 3-溴-4-丙基苯甲醚 (实施例 10.2.2), 按照上述方法(方法 13A)制备), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 8/2 至 6/4)。获得产物, 为黄色油。

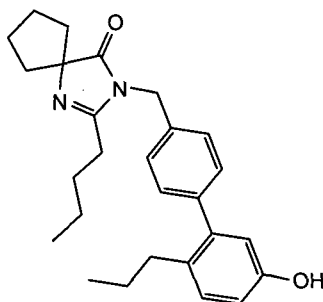
收率: 60 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1719  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.28-1.47 (m, 4H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 8H); 2.31-2.38 (m, 2H); 2.41-2.48 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.8Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.8Hz); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.28 (d, 2H, J=8.4Hz).

### 13.8.2 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-甲氧基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 95/5)。获得产物, 为米色粉末。

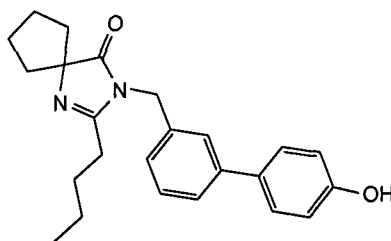
收率: 96 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 80/20): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.71-0.80 (m, 6H); 1.16-1.54 (m, 6H); 1.82-2.03 (m, 8H); 2.33-2.44 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.65 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 6.79 (dd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.11-7.26 (m, 5H).

### 实施例13.9. 2-丁基-1-[(4'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.51) 和 4-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 70/30)。获得产

物，为黄色油。

收率：82 %

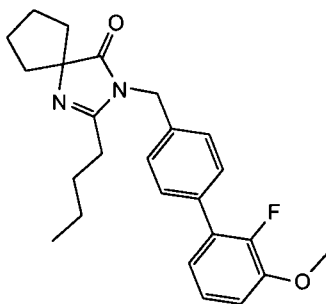
Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1725  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23-1.34 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.82-2.06 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.61 (s, 1H); 6.9 (d, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ); 7.09 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ); 7.34-7.47 (m, 4H).

**实施例13.10.** 2-丁基-1-[(2'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.10.1 2-丁基-1-[(2'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52)和 2-氟-3-甲氧基苯基硼酸，按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度：石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 40/60)。获得产物，为无色油。

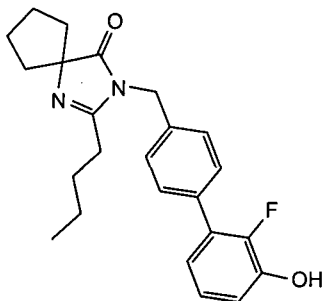
收率：67 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.26-1.41 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.05 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.92-7.00 (m, 2H); 7.10 (dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.52 (dd, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

13.10.2 2-丁基-1-[(2'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



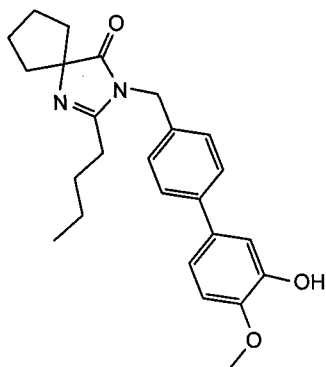
使用 2-丁基-1-[(2'-氟-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.10.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为黄色粉末。

收率: 79 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.6

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (t, 3H, J=7.4Hz); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.47-1.56 (m, 2H); 1.86-2.06 (m, 8H); 2.33-2.40 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.82-6.88 (m, 1H); 6.92-7.05 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=8.0Hz).

实施例13.11. 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施

例 12.52)和 3-羟基-4-甲氧基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为浅黄色固体。

收率: 69 %

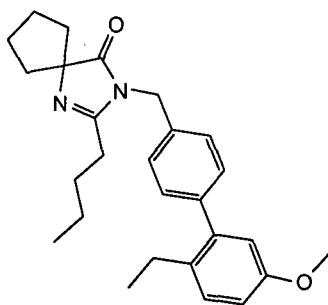
Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.4

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.26-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.81-2.02 (m, 8H); 2.30-2.36 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 5.97 (sl, 1H); 6.91 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 7.06 (dd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $J=2.2\text{Hz}$ ); 7.16-7.20 (m, 3H); 7.50 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例13.12.** 2-丁基-1-[(6'-乙基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.12.1 2-丁基-1-[(6'-乙基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52)和 6-乙基-3-甲氧基苯基硼酸 (使用 3-溴-4-乙基苯甲醚 (实施例 10.1.2), 按照前述方法(方法 13A)进行制备), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚 /乙酸乙酯 80/20 至 70/30)。获得产物, 为黄色油。

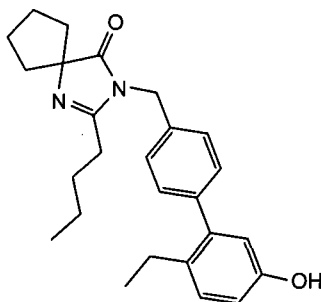
收率: 95 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.35

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1718  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.04 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 2H); 1.82-2.05 (m, 8H); 2.34-2.37 (m, 2H); 2.47-2.52 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.73 (s, 2H); 6.72 (d, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ); 6.86 (dd, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ); 7.18-7.21 (m, 2H); 7.29 (d, 3H,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

13.12.2 2-丁基-1-[(6'-乙基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-乙基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.12.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 95/5)。获得产物, 为米色粉末。

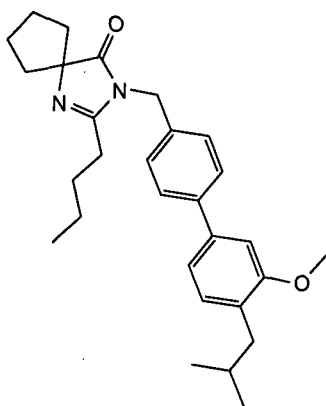
收率: 91 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.65

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.03 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.27-1.42 (m, 2H); 1.57-1.69 (m, 2H); 1.98-2.12 (m, 8H); 2.41-2.50 (m, 4H); 4.83 (s, 2H); 6.66 (d, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ); 6.83 (dd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ,  $J=2.7\text{Hz}$ ); 7.14-7.18 (m, 3H); 7.29 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

实施例13.13. 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-异丁基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.13.1 2-丁基-1-[(4'-异丁基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52) 和 4-异丁基-3-甲氧基苯基硼酸 (使用 3-溴-6-异丁基苯甲醚 (实施例 10.3.3), 按照前述方法(方法 13A)进行制备), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚 / 乙酸乙酯 80/20 至 70/30)。获得产物, 为黄色油。

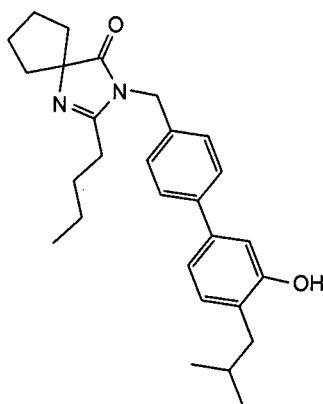
收率: 79 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1718 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.83-0.93 (m, 9H); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.81-2.04 (m, 9H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 3.85 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.02-7.15 (m, 3H); 7.21 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.55 (d, 2H, J=8.1Hz).

13.13.2 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-异丁基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.13.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为黄色粉末。

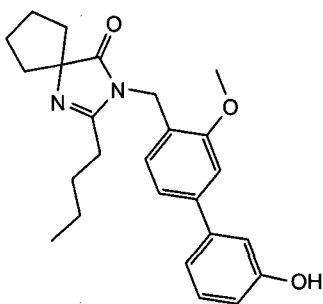
收率: 92 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.7

IR: ν<sub>CO</sub> 1728 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.94 (d, 6H, J=6.6Hz); 1.18-1.28 (m, 2H); 1.48-1.66 (m, 2H); 1.88-2.09 (m, 9H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.53 (d, 2H, J=7.1Hz); 4.72 (s, 2H); 7.03 (m, 2H); 7.11-7.16 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz); 8.91 (s, 1H).

实施例13.14. 2-丁基-1-[(3'-羟基-3-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-2-甲氧基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉

-5(4H)-酮 (实施例 12.53)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为白色固体。

收率: 76 %

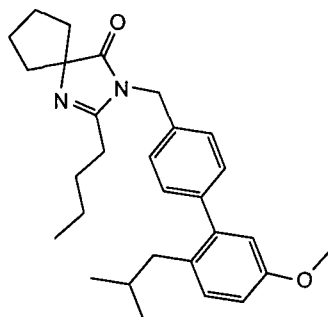
Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.22

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.22-1.37 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 2H); 1.88-2.11 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.88 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=1.3\text{Hz}$ ); 7.04-7.10 (m, 5H); 7.27-7.34 (m, 1H); 8.86 (s, 1H).

**实施例13.15.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.15.1 2-丁基-1-[(6'-异丁基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52)和 6-异丁基-3-甲氧基苯基硼酸 (使用 3-溴-4-异丁基苯甲醚 (实施例 10.3.2), 按照前述方法(方法 13A)进行制备), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 70/30)。获得产物, 为黄色油。

收率: 79 %

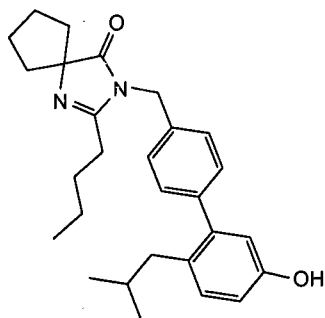
Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.6

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1724  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.70 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.28-1.38 (m,

2H); 1.54-1.62 (m, 3H); 1.83-2.07 (m, 8H); 2.32-2.39 (m, 4H); 3.78 (s, 3H); 4.74 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.7Hz); 7.14 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.17 (d, 2H, J=8.0Hz); 7.26 (d, 2H, J=8.0Hz).

13.15.2 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-异丁基-3'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.15.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 98/2。获得产物, 为黄色粉末。

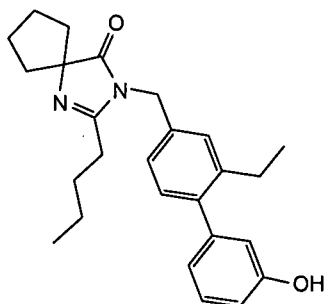
收率: 100 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.7

IR: ν<sub>CO</sub> 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.69-0.78 (m, 9H); 1.18-1.32 (m, 2H); 1.45-1.62 (m, 3H); 1.87-2.09 (m, 8H); 2.35-2.42 (m, 4H); 4.76 (s, 2H); 6.70 (d, 1H, J=2.6Hz); 6.82 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.08 (d, 1H, J=8.3Hz); 7.16 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz); 9.01 (s, 1H).

**实施例13.16.** 2-丁基-1-[(2-乙基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-乙基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.54)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为米色固体。

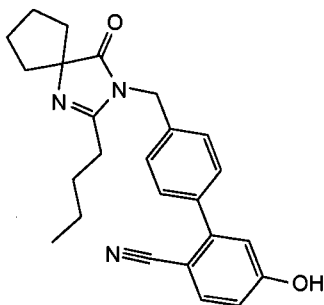
收率: 64 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.48

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.04 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.49-1.58 (m, 2H); 1.86-2.08 (m, 8H); 2.38-2.45 (m, 2H); 2.58 (q, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.77-6.80 (m, 2H); 2.87 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.01 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.07 (s, 1H); 7.15 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.27-7.30 (m, 1H); 8.55 (s, 1H).

**实施例13.17.** 2-丁基-1-[(6'-氰基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



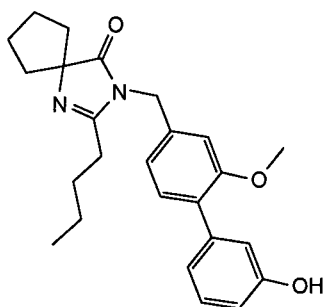
使用 2-丁基-1-[(4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.55)和 2-溴-4-羟基苕腈

(实施例 10.4), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物, 为棕色油。  
收率: 30 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.3

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.22-1.28 (m, 2H); 1.51-1.59 (m, 2H); 1.80-1.99 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=2.3\text{Hz}$ ); 6.95 (d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ); 7.24 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.56 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ); 9.86 (s, 1H).

**实施例13.18.** 2-丁基-1-[(2-甲氧基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-甲氧基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.56)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为米色固体。

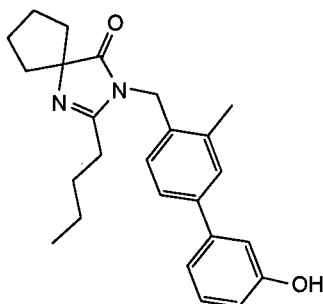
收率: 78 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$   $1725\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.72 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.06-1.21 (m, 2H); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.81-2.07 (m, 10H); 3.77 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 6.60 (s, 1H); 6.77-6.87 (m, 4H); 7.18-7.29 (m, 2H); 8.48 (s, 1H).

**实施例13.19.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-2-甲基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.57) 和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。

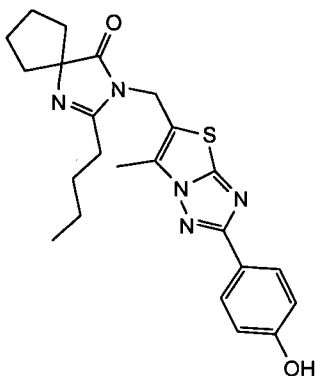
收率: 71 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1718  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.50-1.62 (m, 2H); 1.95-2.14 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 5H); 4.76 (s, 2H); 6.85-6.93 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.27-7.35 (m, 2H); 7.41 (s, 1H); 8.64 (s, 1H).

**实施例13.20.** 2-丁基-1-[2-[(4-羟基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[2-[(4-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.61), 按照前述去甲

基化反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 90/10 至 70/30)。获得产物, 为白色粉末。

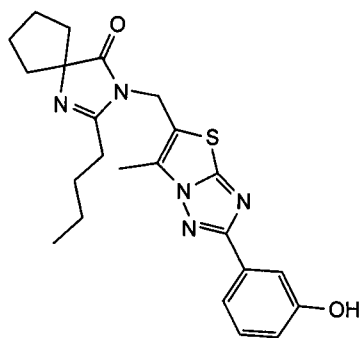
收率: 70.2 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.1

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.42 (m, 2H); 1.70 (m, 6H); 1.95 (m, 4H); 2.48 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 2.63 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 8.02 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

**实施例13.21.** 2-丁基-1-[[2-[(3-羟基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[2-[(3-甲氧基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.62), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色粉末。

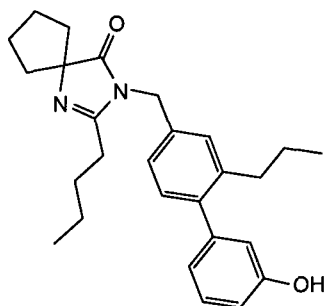
收率: 63.9 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 50/50): 0.1

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.44 (m, 2H); 1.83 (m, 10H); 2.50 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.65 (s, 3H); 4.80 (s, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.33 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.66 (m, 1H); 7.71 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

**实施例13.22.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-丙基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.58)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。

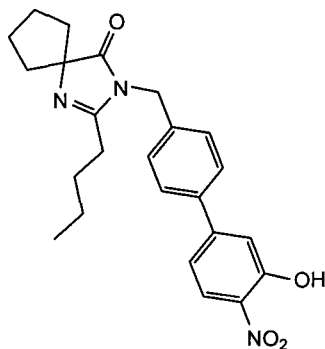
收率: 68 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.48

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1722  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74-0.81 (m, 6H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.89-2.10 (m, 8H); 2.39-2.45 (m, 2H); 2.55 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.75-6.89 (m, 3H); 6.99 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.06 (sl, 1H); 7.14 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.24 (t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 9.12 (s, 1H).

**实施例13.23.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-硝基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)

甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.55)和 3-溴-4-硝基苯酚, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

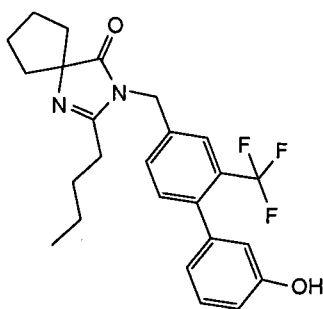
收率: 33 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1724  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25-1.4 (m, 2H); 1.51-1.65 (m, 2H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ); 7.32 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.59 (d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ); 8.14 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 10.66 (s, 1H).

**实施例13.24.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-三氟甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-三氟甲基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.59)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为黄色固体。

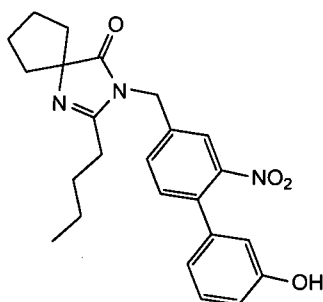
收率: 75 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.54

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1735  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.47-1.59 (m, 2H); 1.88-2.05 (m, 8H); 2.38-2.44 (m, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.82 (s, 2H); 6.91 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.24-7.39 (m, 3H); 7.49 (s, 1H); 8.65 (s, 1H).

**实施例13.25.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-硝基甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴-3-硝基苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.60)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为米色固体。

收率: 84 %

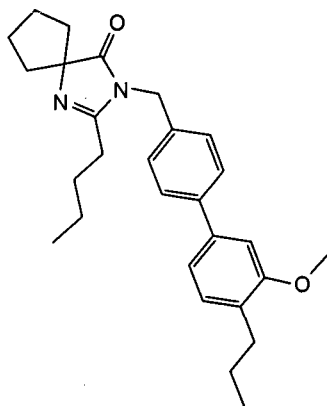
Rf (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.23

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1741  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.55-1.68 (m, 2H); 1.88-2.07 (m, 8H); 2.44-2.50 (m, 2H); 4.81 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 1.84-1.94 (s, 2H); 7.32 (t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.47 (s, 2H); 7.57 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

**实施例13.26.** 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮

13.26.1 2-丁基-1-[(3'-甲氧基-4'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.52)和 3-甲氧基-4-丙基苯基硼酸(使用 3-溴-6-丙基苯甲醚 (实施例 10.2.3), 按照前述方法(方法 13A)进行制备), 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为无色油。

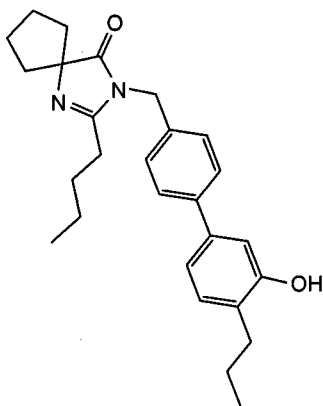
收率: 82 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1723 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.97 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29-1.41 (m, 2H); 1.52-1.71 (m, 4H); 1.80-2.03 (m, 8H); 2.30-2.37 (m, 2H); 2.58-2.64 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.71 (s, 2H); 7.01 (d, 1H, J=1.4Hz); 7.08 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=1.6Hz); 7.17-7.23 (m, 3H); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz).

13.26.2 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-甲氧基-4'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.26.1), 按照前述去甲基化反应 (方法 13B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 95/5)。获得产物, 为黄色粉末。

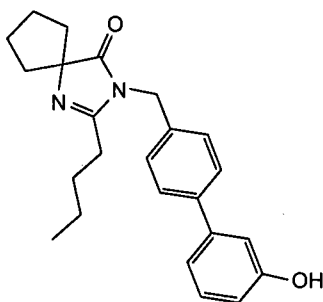
收率: 93 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.65

IR: ν<sub>CO</sub> 1731 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.98 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.19-1.28 (m, 2H); 1.48-1.56 (m, 2H); 1.62-1.70 (m, 2H); 1.88-2.03 (m, 8H); 2.33-2.37 (m, 2H); 2.61-2.64 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.00-7.02 (m, 2H); 7.15-7.17 (m, 3H); 7.46 (d, 2H, J=8.2Hz).

实施例13.27. 2-丁基-1-[(3'-羟基甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4-溴苯基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施

例 12.52)和 3-羟基苯基硼酸, 按照前述 Suzuki 反应 (方法 13A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为白色固体。

收率: 82 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.21-1.36 (m, 2H); 1.51-1.62 (m, 2H); 1.90-12.13 (m, 8H); 2.37-2.34 (m, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.87 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ); 7.08-7.11 (m, 2H); 7.21 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.27-7.33 (m, 1H); 7.52 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 8.95 (s, 1H).

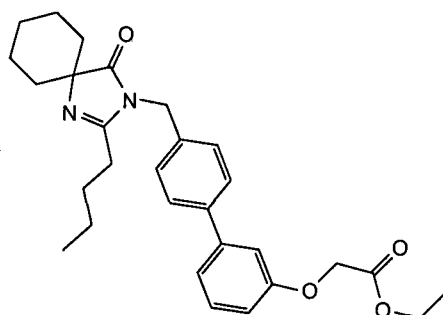
#### 实施例14. 酚 O-烷基化的一般步骤

方法 14A: 向酚(1 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾 (3 至 6 当量), 然后逐滴加入溴化衍生物(2 至 4 当量)。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。乙腈在减压下蒸发。残留物溶解于水, 并用二氯甲烷萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。产物经硅胶进行层析。

方法 14B: 向酚 (1 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾 (3 当量), 然后逐滴加入溴化衍生物 (2 当量)。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。过滤碳酸钾, 而乙腈在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

方法 14C: 向酚(1 当量)在乙腈中的溶液加入碳酸钾 (3 当量), 然后逐滴加入溴化衍生物 (2 当量)。反应混合物在回流下搅拌 12 小时。过滤反应混合物, 然后再次加入碳酸钾 (3 当量), 然后加入溴化衍生物 (2 当量)。在回流下, 再搅拌反应混合物 12 小时。过滤碳酸钾, 而乙腈在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

**实施例14.1.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



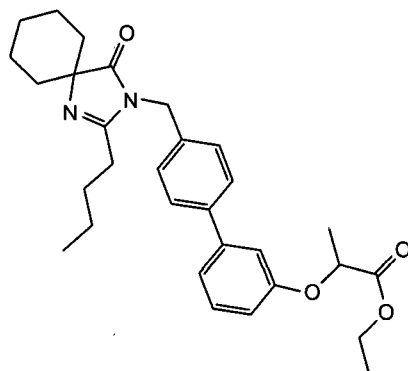
使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和溴乙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 8/2)。获得产物, 为无色油。收率: 61.5 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.25

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721 和 1759  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.34 (m, 5H); 1.63 (m, 12H); 2.35 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 4.29 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.68 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.13 (dd, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.21 (m, 3H); 7.36 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.2.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和 2-溴丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物,

为黄色油。

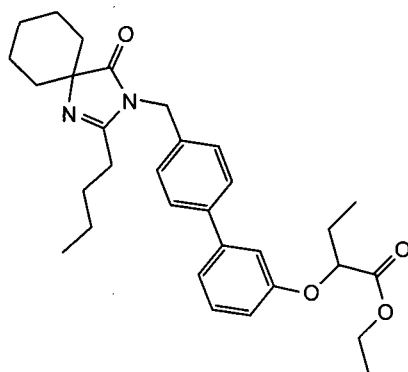
收率：83.8 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.55

IR: ν<sub>CO</sub> 1723 和 1752 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.66 (m, 15H); 2.35 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 4.81 (q, 1H, J=7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.11 (m, 1H); 7.19 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.3.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和 2-溴丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物,为黄色油。

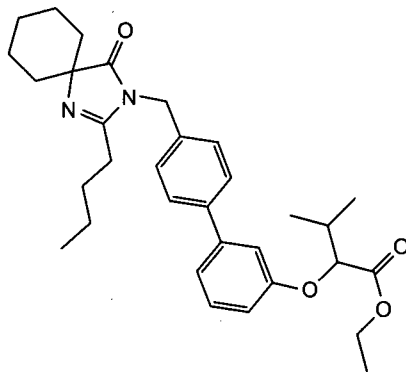
收率：84.3 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.55

IR: ν<sub>CO</sub> 1724 和 1752 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.12 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.37 (m, 2H); 1.69 (m, 14H); 2.03 (m, 2H); 2.37 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.62 (q, 1H, J=7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2Hz); 7.12 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.4.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和 2-溴异戊酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为黄色油。

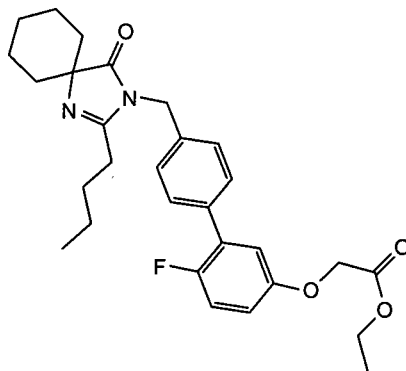
收率: 87.2 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.6

IR: ν<sub>CO</sub> 1725 和 1751 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.11 (m, 6H); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.33 (m, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.42 (d, 1H, J=5.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.21 (m, 3H); 7.34 (t, 1, J=8.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.5.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2)和 2-溴乙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 1/0 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

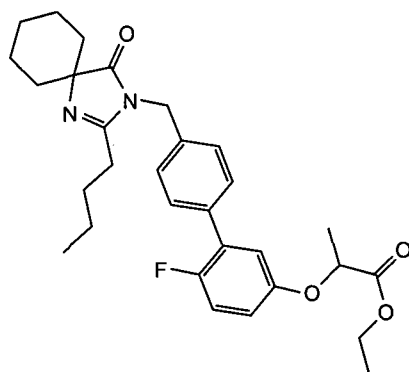
收率: 83.8 %

Rf(环己烷/乙酸乙酯 60/40):0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721 和 1758  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.35 (m, 5H); 1.61 (m, 12H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.27 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.83 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.22 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ).

**实施例14.6.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2) 和 2-溴丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 1/0 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率: 61.4 %

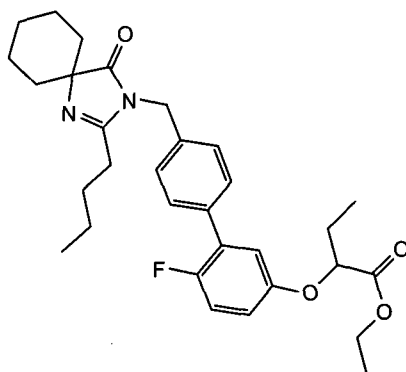
Rf(环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.45

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1724  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.26 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.33 (m, 2H); 1.64 (m, 15H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.72 (m, 3H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H,  $J=9.7\text{Hz}$ ); 7.22 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.49 (d,

2H, J=6.9Hz).

**实施例14.7.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2)和 2-溴丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 1/0 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

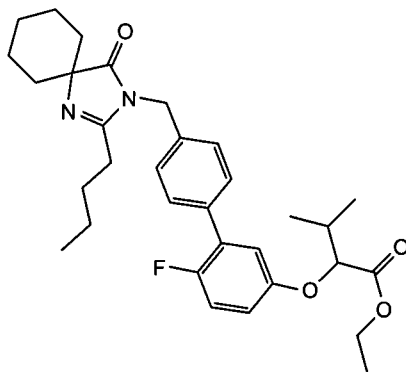
收率: 33.5%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1724 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.09 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 1.99 (m, 2H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.53 (t, 1H, J=6.2Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.1Hz); 7.22 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.49 (d, 2H, J=7Hz).

**实施例14.8.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2)和 2-溴异戊酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 1/0 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

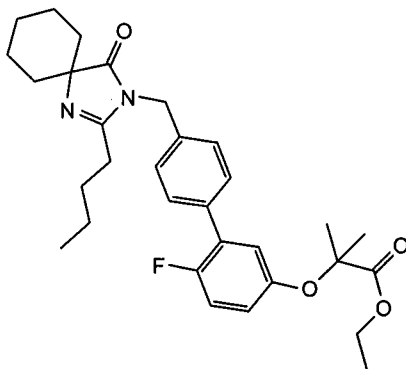
收率: 75%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1725  $\text{cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.11 (m, 6H,  $J=6.4\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.36 (m, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.56 (m, 12H); 2.31 (m, 3H); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.34 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.05 (t, 1H,  $J=9.7\text{Hz}$ ); 7.21 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ).

**实施例14.9.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 8/2 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

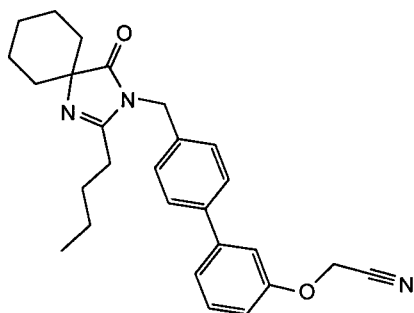
收率: 89.2%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.34 (m, 2H); 1.63 (m, 18H); 2.35 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.71 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.21 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

**实施例14.10.** 2-丁基-4-螺环己基-1-[(3'-((1-(氰基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和 2-溴乙腈, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为无色油。

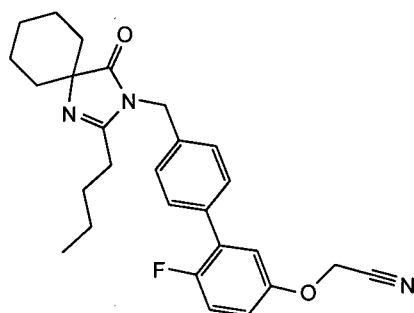
收率: 90.9%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.45

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1716  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.33 (m, 2H); 1.65 (m, 12H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 2.38 (m, 2H); 4.74 (s, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.99 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.18 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.44 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.56 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.11.** 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-((1-(氰基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.2)和 2-溴乙腈, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为无色油。

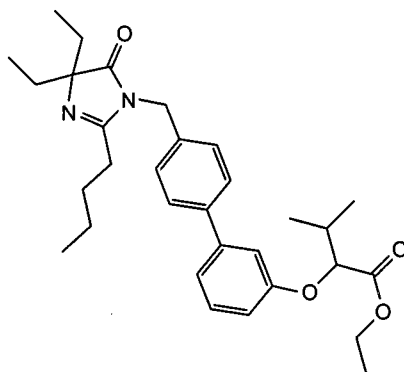
收率: 90.1%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.45

IR: ν<sub>CO</sub> 1760 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.35 (m, 2H); 1.63 (m, 12H); 2.36 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.72 (s, 2H); 4.78 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.02 (m, 1H); 7.14 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.23 (d, 2H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.3Hz).

**实施例14.12.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.3)和 2-溴异戊酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产

物，为无色油。

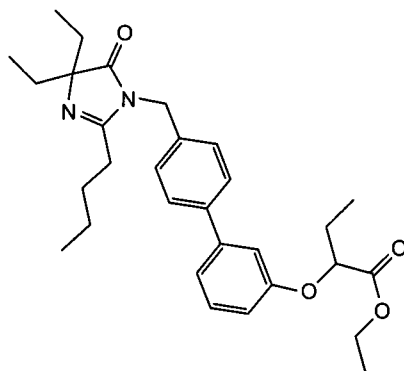
收率：71.7%

Rf(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.45

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726 和 1751  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.09 (t, 6H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.36 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.83 (q, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.41 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ); 4.7 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.17 (m, 2H); 7.29 (m, 3H); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.13.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.3) 和 2-溴丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率：71.9%

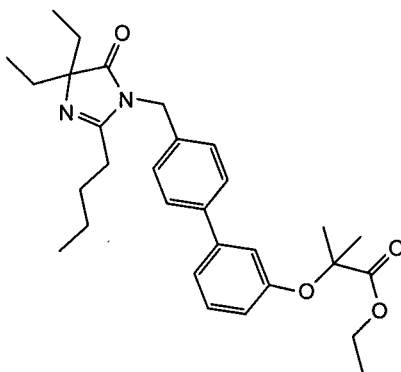
Rf(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726 和 1753  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 (t, 6H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.11 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.39 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.81 (q, 4H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.99 (m, 2H); 2.4 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.62 (t, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ); 4.7 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.12 (m, 1H); 7.18 (m,

1H); 7.31 (m, 3H); 7.53 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.14.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.3)和 2-溴丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物,为无色油。

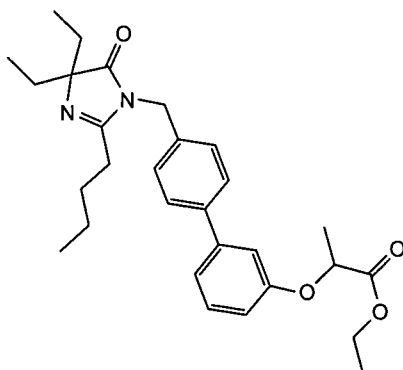
收率: 70.7%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1728 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz<sup>2</sup>); 1.36 (m, 2H); 1.63 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.09 (m, 1H); 7.26 (m, 4H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz<sup>6</sup>).

**实施例14.15.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.3)和 2-溴丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

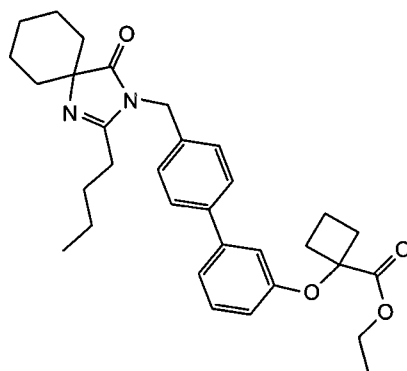
收率: 79.7%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.4

IR: ν<sub>CO</sub> 1725 和 1755 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.36 (m, 2H); 1.16 (d, 5H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.24 (q, 2H, J=7.02); 4.71 (s, 2H); 4.8 (q, 1H, J=7Hz); 6.83 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.8Hz); 7.1 (m, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.16.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-螺环丁基-甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.1)和 2-溴环丁烷羧酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

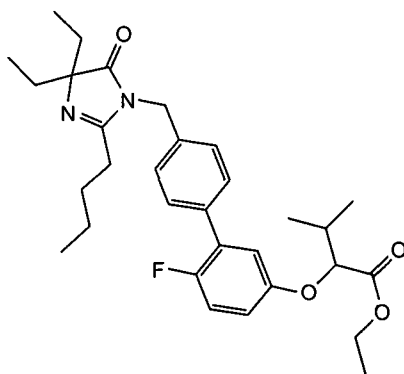
收率: 40%

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1725  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.18 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.35 (m, 2H); 1.71 (m, 12H); 2.02 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 2.78 (m, 2H); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.65 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.94 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.3 (m, 1H); 7.51 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.17.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.4)和 2-溴异戊酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14C)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

收率: 84.7%

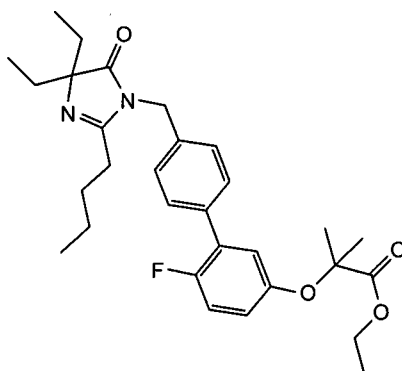
R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726 和 1750  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.75 (t, 6H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.9 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.1 (t, 6H,

J=6.4Hz); 1.26 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 2H); 1.64 (m, 2H); 1.85 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.29 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.23 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.35 (d, 1H, J=5.3Hz); 4.73 (s, 2H); 6.82 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.05 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.51 (d, 2H, J=7Hz).

**实施例14.18.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.4)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

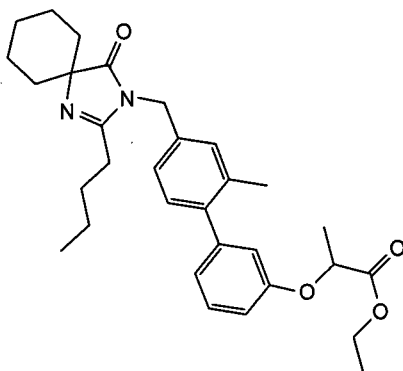
收率: 42.7%

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.25

IR: ν<sub>CO</sub> 1727 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7Hz); 1.34 (m, 2H); 1.62 (m, 8H); 1.83 (q, 4H, J=7.3Hz); 2.41 (t, 2H, J=8.2Hz); 4.23 (q, 2H, J=7Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (m, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.48 (d, 2H, J=7.3Hz).

**实施例14.19.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.5)和 2-溴丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

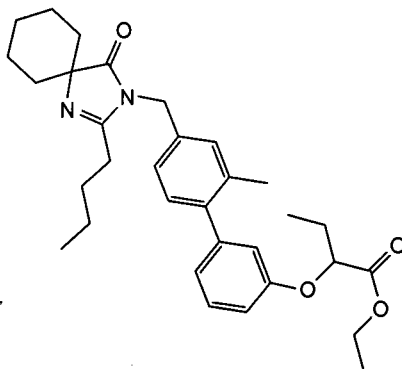
收率: 77.9%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.5

IR: ν<sub>CO</sub> 1725 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz).

**实施例14.20.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.5)和 2-溴丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。获得产物, 为无色油。

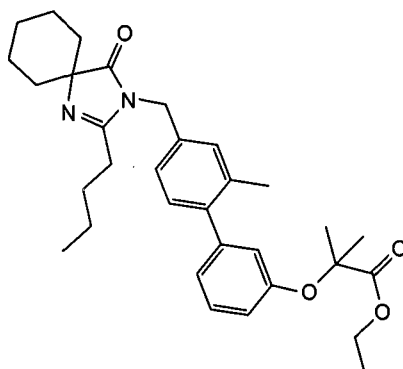
收率: 77.9%

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.5

IR: ν<sub>CO</sub> 1725 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 15H); 2.23 (s, 3H); 2.44 (m, 2H); 4.22 (q, 2H, J=7Hz); 4.69 (s, 2H); 4.77 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.81 (m, 1H); 6.88 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 7.17 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.31 (t, 1H, J=7.9Hz).

**实施例14.21.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.5)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

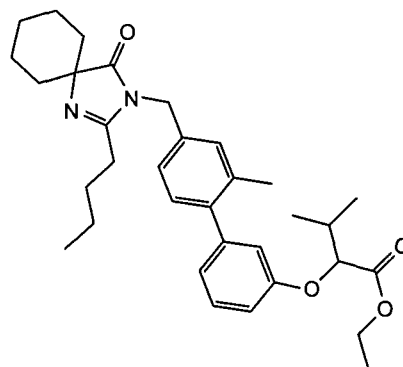
收率: 72.4 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 18H); 2.23 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.69 (s, 2H); 6.79 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7 (m, 2H); 7.15 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.27 (m, 1H).

**实施例14.22.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.5)和 2-溴-3-甲基丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为无色油。

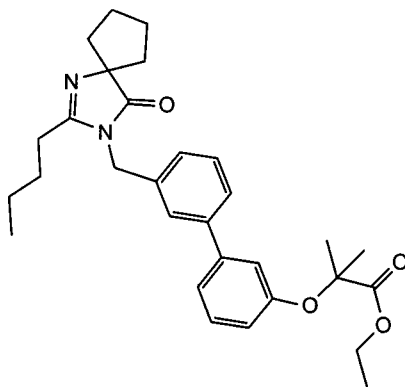
收率: 65.1 %

Rf (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.65

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726 和 1752  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.09 (t, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.36 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.23 (s, 3H); 2.29 (m, 1H); 2.4 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.38 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ); 4.68 (s, 2H); 6.86 (m, 3H); 7.0 (m, 2H); 7.16 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.3 (m, 1H).

**实施例14.23.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)-氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.6)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为无色油。

收率: 36 %

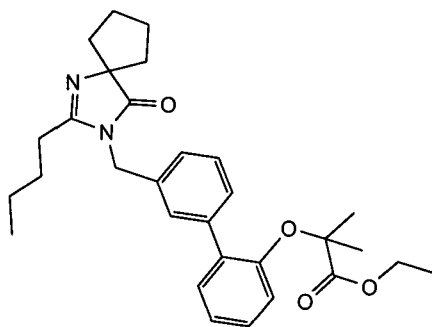
Rf (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.49

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.29 (m, 2H);

1.57 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.80-2.04 (m, 8H); 2.33 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.25 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.81 (ddd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ?  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.13 (dt, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ); 7.16 (dt, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.33 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.38 (t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.47 (dt, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

**实施例14.24.** 2-丁基-1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)-氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.7) 和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 60/40)。获得产物, 为无色油。

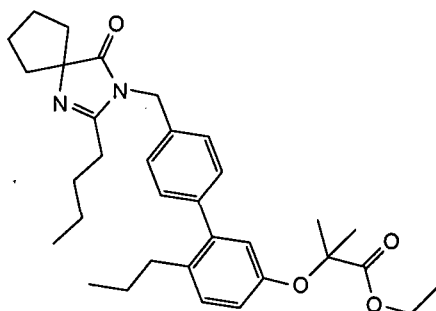
收率: 46 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 60/40): 0.55

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.29 (m, 2H); 1.41 (s, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.33 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.86 (dd, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=0.8\text{Hz}$ ); 7.01-7.12 (m, 2H); 7.19 (dd, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.39 (m, 2H); 7.47 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

**实施例14.25.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8) 和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

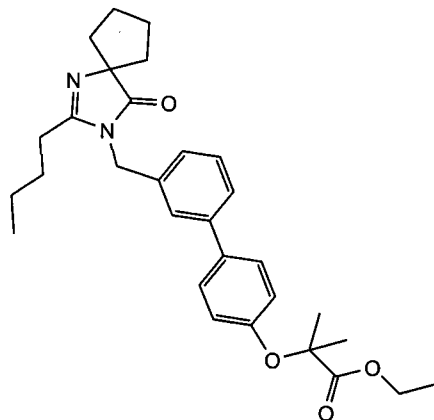
收率: 78 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 20/80): 0.5

IR: ν<sub>CO</sub> 1633 和 1724 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.31-1.49 (m, 4H); 1.54-1.67 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.84-2.08 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.43-2.49 (m, 2H); 4.24 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.76 (s, 2H); 6.71 (d, 1H, J=2.6 Hz); 6.8 (dd, 1H, J=8.3Hz, J=2.6Hz); 7.13-7.33 (m, 5H).

**实施例14.26.** 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)-氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-羟基联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-

酮 (实施例 13.9)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

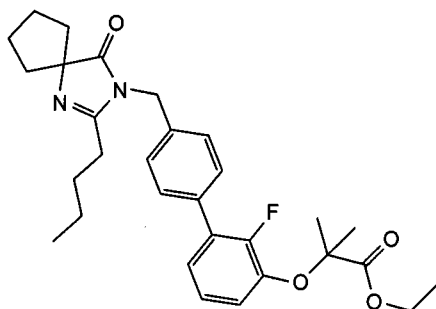
收率: 85 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1631 和 1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.18-1.38 (m, 5H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.80-2.05 (m, 8H); 2.33 (m, 2H); 4.25 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.91 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.32-7.47 (m, 5H).

**实施例14.27.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-氟-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.10)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

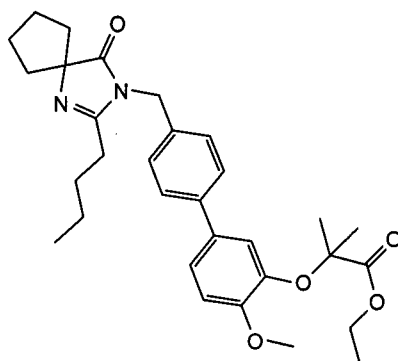
收率: 83 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1632 和 1725  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.29 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.29-1.38 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.36 (m, 2H); 4.26 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.94-6.98 (m, 1H); 7.03-7.07 (m, 2H); 7.23 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

**实施例14.28.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.11)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

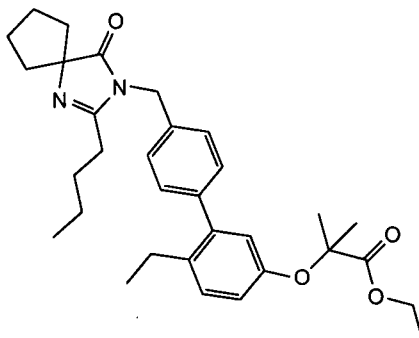
收率: 51 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.37

IR: ν<sub>CO</sub> 1627 和 1732 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.28-1.36 (m, 2H); 1.52-1.60 (m, 2H); 1.58 (s, 6H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.29-2.33 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 4.23 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.68 (s, 2H); 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.14 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.16-7.21 (m, 3H); 7.45 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.29.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-乙基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑

啉-5(4H)-酮 (实施例 13.12)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 70/30)。获得产物, 为黄色油。

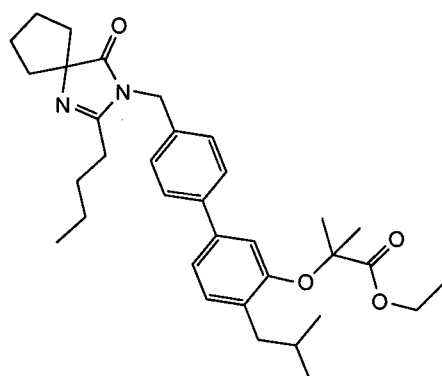
收率: 95 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1633 和 1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.04 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.26-1.40 (m, 2H); 1.51-1.63 (m, 8H); 1.81-2.03 (m, 8H); 2.31-2.37 (m, 2H); 2.48 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.22 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.89 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 6.98 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.12-7.17 (m, 3H); 7.23 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

**实施例14.30.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-异丁基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.13)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

收率: 50 %

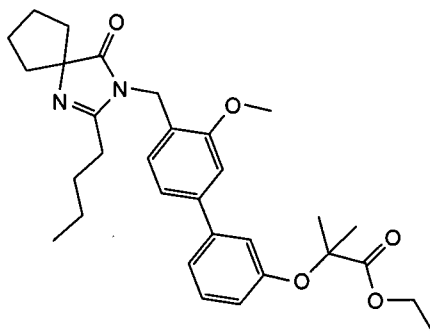
Rf(石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1632 和 1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.92 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 1.17 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.64 (s, 6H); 1.80-2.05 (m,

8H); 2.30-2.34 (m, 2H); 2.51 (d, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.21 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.14 (d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.46 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.31.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-3-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.14)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。。

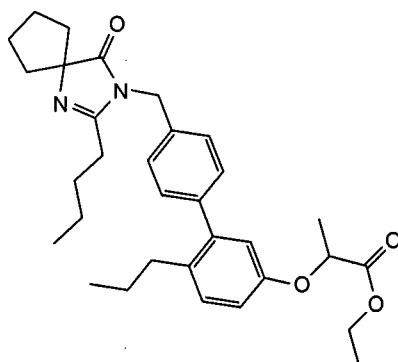
收率: 45 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.57

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1630 和 1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.27 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.31-1.40 (m, 2H); 1.54-1.61 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.82-2.10 (m, 8H); 2.34-2.41 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.28 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.83 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.02-7.12 (m, 4H); 7.22 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.34 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

**实施例14.32.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8)和 2-溴丙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

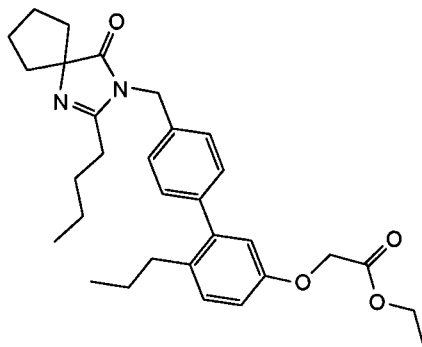
收率: 84 %

R<sub>f</sub> (环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.2

IR: ν<sub>CO</sub> 1726 和 1632 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.35 (m, 4H); 1.62 (m, 5H); 1.87 (m, 2H); 2.01 (m, 6H); 2.40 (m, 4H); 4.22 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (m, 3H); 6.71 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz).

**实施例14.33.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑

啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8)和 2-溴乙酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

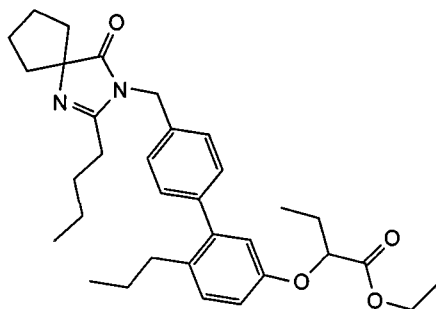
收率: 46 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1724, 1759 和 1632  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.29 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.39 (m, 6H); 1.59 (m, 2H); 1.98 (m, 6H); 2.45 (m, 4H); 4.27 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 4.61 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.73 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 6.86 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.18 (m, 3H); 7.26 (m, 2H).

**实施例14.34.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8)和 2-溴丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B) 进行制备。产物经硅胶进行层析。获得产物(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 70/30), 为无色油。

收率: 90 %

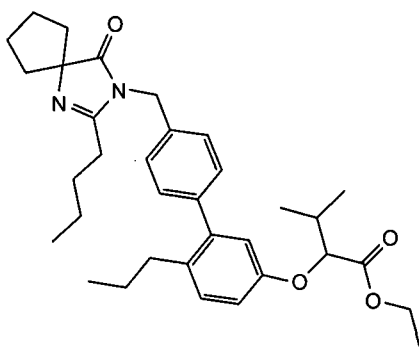
R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1726, 1753 和 1633  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.08 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.36 (m, 4H); 1.63 (m, 2H); 1.89-2.05 (m, 10H); 2.44 (m, 4H); 4.22 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.54 (t, 1H,  $J=6.1\text{Hz}$ ); 4.76 (s, 2H); 6.72 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 6.81 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.16 (m, 3H); 7.24 (m,

2H).

**实施例14.35.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.8)和 2-溴-3-甲基丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 100/0 至 70/30)。获得产物, 为无色油。

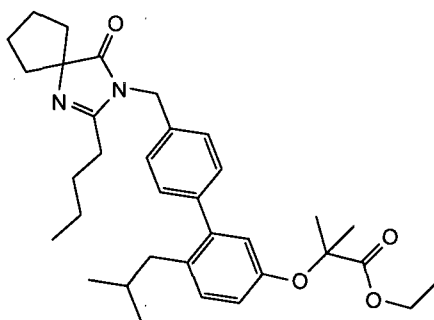
收率: 73 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 70/30): 0.2

IR: ν<sub>CO</sub> 1727 和 1632 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.06 (m, 6H); 1.24 (t, 3H, J=7Hz); 1.38 (m, 4H); 1.60 (m, 2H); 1.97 (m, 8H); 2.24 (m, 1H); 2.43 (m, 4H); 4.21 (q, 2H, J=7.3Hz); 4.34 (d, 1H, J=5.6Hz); 4.77 (s, 2H); 6.72 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.16 (m, 3H); 7.26 (m, 2H).

**实施例14.36.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-6'-异丁基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.15)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为无色油。

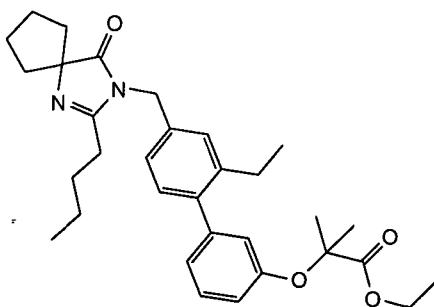
收率: 91 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.35

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1633 和 1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.69 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.31-2.40 (m, 4H); 4.23 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.75 (s, 2H); 6.70 (dd, 1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ); 6.74-6.80 (m, 1H); 7.09 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 7.16 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

**实施例14.37.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-乙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉

-5(4H)-酮 (实施例 13.16)和 2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析。获得产物,为无色油。

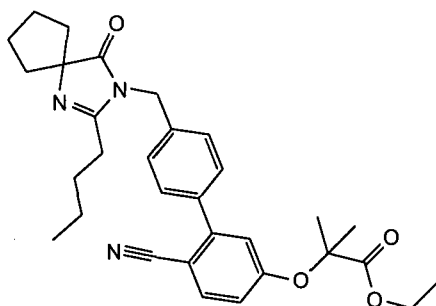
收率: 43 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.63

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1626 和 1720  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.06 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.25 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.55-1.67 (m, 8H); 1.83-2.06 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.53 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.24 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.79-6.93 (m, 3H); 7.01 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.07 (sl, 1H); 7.14 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.34 (m, 1H).

**实施例14.38.** 2-丁基-6'-氰基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氰基-3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.17)和 2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物,为黄色油。

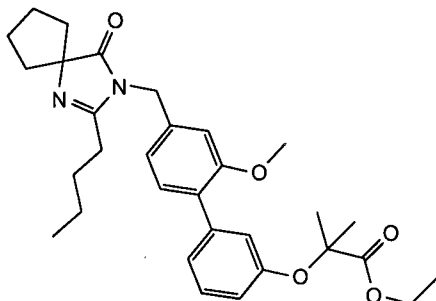
收率: 12 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 40/60): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1632 和 1726  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.22 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.51-1.67 (m, 2H); 1.67 (s, 8H); 1.82-2.04 (m, 8H); 2.32-2.38 (m, 2H); 4.23 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 6.90 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.26 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.62 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

**实施例14.39.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-甲氧基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.18)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。

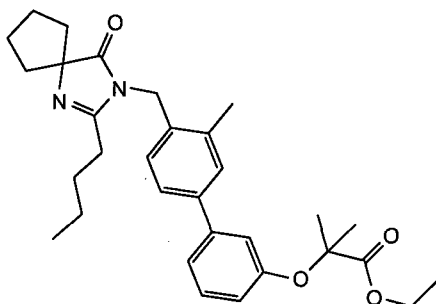
收率: 72 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.55

IR: ν<sub>CO</sub> 1633 和 1725 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.77 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.15-1.20 (m, 2H); 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.33-1.40 (m, 2H); 1.62 (s, 6H); 1.77-2.01 (m, 10H); 3.76 (s, 3H); 4.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.62 (s, 2H); 6.55 (d, 1H, J=7.5Hz); 6.81 (sl, 1H); 6.83-6.93 (m, 3H); 7.17 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.29 (m, 1H, J=7.5Hz).

**实施例14.40.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-3-甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉

-5(4H)-酮 (实施例 13.19)和 2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物,为无色油。

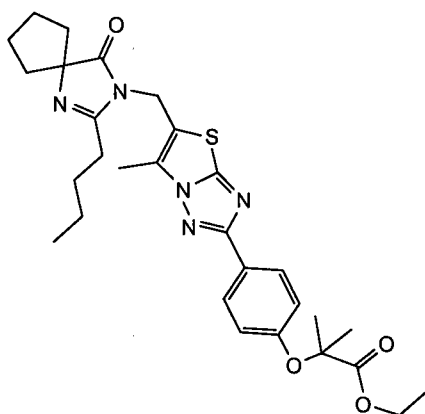
收率: 70 %

R<sub>f</sub>(石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.6

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1623 和 1729  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.23-1.34 (m, 5H); 1.52-1.60 (m, 2H); 1.63 (s, 6H); 1.48-2.02 (m, 8H); 2.26-2.30 (m, 2H); 2.37 (s, 3H); 4.24 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 6.92 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.08 (m, 1H); 7.19 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.26-7.30 (m, 1H); 7.33-7.37 (m, 2H).

**实施例 14.41.** 2-丁基-1-[[2-[(4-(1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[2-(4-羟基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.20)和 2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度:石油醚/乙酸乙酯 90/10 至 70/30)。获得产物,为无色油。

收率: 91.2 %

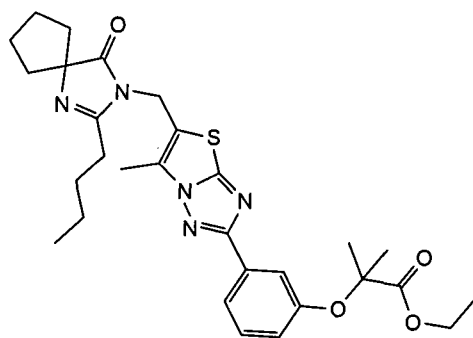
R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 50/50): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1634 和 1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (t, 3H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.25 (m, 5H); 1.43 (m, 2H); 1.67 (m, 8H); 1.95 (m, 6H); 2.58 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.64 (s, 3H); 4.24 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ );

4.94 (s, 2H); 6.90 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.99 (d, 2H, J=8.8Hz).

**实施例14.42.** 2-丁基-1-[[2-[(3-(1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[2-(3-羟基苯基)-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.21)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 环己烷/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物, 为无色油。

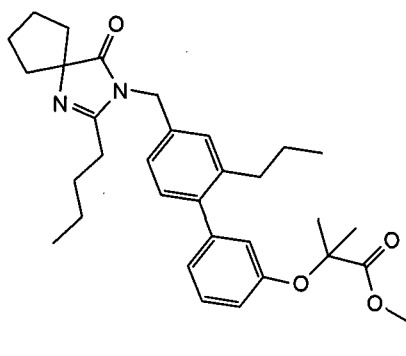
收率: 77.1 %

R<sub>f</sub>(环己烷/乙酸乙酯 50/50): 0.3

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1635 和 1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (t, 3H, J=7.6Hz); 1.26 (t, 3H, J=7Hz); 1.42 (m, 2H); 1.72 (m, 10H); 1.92 (m, 6H); 2.44 (t, 2H, J=7.9Hz); 2.06 (s, 3H); 4.25 (q, 2H, J=7Hz); 4.73 (s, 2H); 6.89 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=2.3Hz); 7.30 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.76 (d, 1H, J=7.6Hz).

**实施例14.43.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-丙基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.22) 和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 80/20)。获得产物, 为无色油。

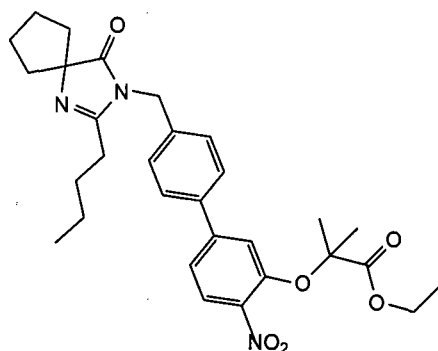
收率: 72 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 70/30): 0.65

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1628 和 1726  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 0.88 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.30-1.47 (m, 4H); 1.55-1.61 (m, 8H); 1.80-2.01 (m, 8H); 2.34-2.38 (m, 2H); 2.51 (t, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 6.77 (m, 1H); 6.84 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 6.89 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 6.99 (dd, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.07 (s, 1H); 7.12 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.25 (m, 1H).

**实施例14.44.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用-丁基-1-[(3'-羟基-4'-硝基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.23)和2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 50/50)。获得产物,为黄色油。

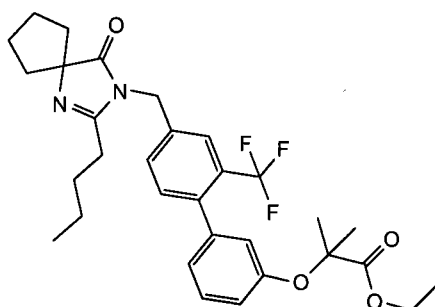
收率: 52 %

Rf(石油醚/乙酸乙酯 50/50): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1632 和 1726  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.21 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.28-1.40 (m, 2H); 1.52-1.64 (m, 2H); 1.67 (s, 6H); 1.79-2.03 (m, 8H); 2.29-2.35 (m, 2H); 4.23 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 7.15 (d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ); 7.23-7.26 (m, 3H); 7.15-7.19 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.84 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

**实施例14.45.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)氧)-2-三氟甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-三氟甲基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.24)和2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物,为无色油。

收率: 96 %

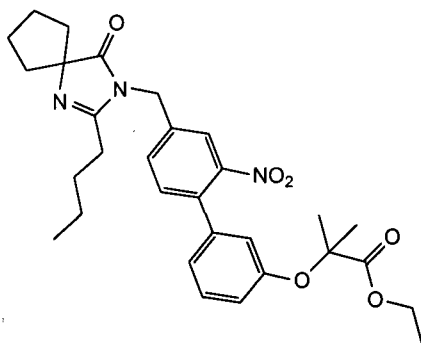
Rf(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.33

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1633 和 1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.23 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.33-1.44 (m, 2H); 1.56-1.68 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.22 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 4.78 (s, 2H); 6.81 (s, 1H); 6.92-6.94 (m, 2H); 7.24-7.36 (m, 3H); 7.51

(s, 1H).

**实施例14.46.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-2-硝基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.25)和 2-溴异丁酸乙酯,按照前述一般步骤 (方法 14A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物,为无色油。

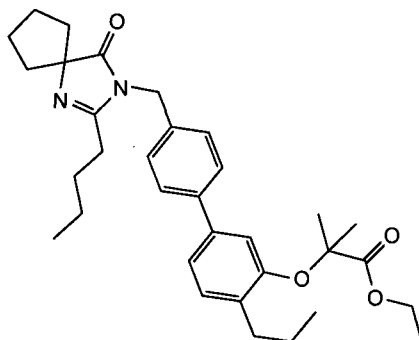
收率: 94 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.33

IR: ν<sub>CO</sub> 1635 和 1726 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.24 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.34-1.43 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 8H); 1.84-2.04 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.24 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.77 (s, 2H); 6.79 (s, 1H); 6.88-6.93 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.64 (s, 1H).

**实施例14.47.** 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基-4'-丙基 hyl 联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.26)和 2-溴异丁酸乙酯, 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 石油醚/乙酸乙酯 80/20 至 60/40)。获得产物, 为黄色油。

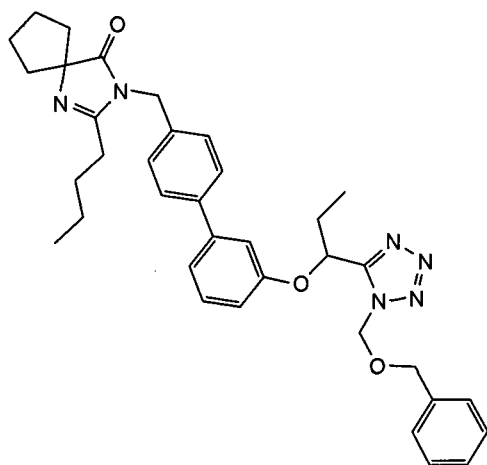
收率: 75 %

Rf (石油醚/乙酸乙酯 50/50): 0.5

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1633 和 1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.95 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.17 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 1.23-1.38 (m, 2H); 1.53-1.68 (m, 10H); 1.79-2.02 (m, 8H); 2.28-2.34 (m, 2H); 2.58-2.61 (m, 2H); 4.21 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ); 4.68 (s, 2H); 6.85 (s, 1H); 7.09 (d, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 7.15-7.19 (m, 3H); 7.44 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

**实施例14.48.** 2-丁基-1-[(3'-((1-(1-苄氧基甲基四唑-5-基)-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-羟基联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 13.27)和 1-(1-(苄氧基甲基)-1H-四唑-5-基)丙基甲磺酸酯 (实施例 11.3), 按照前述一般步骤 (方法 14A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 70/30)。获得产物, 为无色油。

收率: 81 %

R<sub>f</sub> (石油醚/乙酸乙酯 60/40): 0.38

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1719  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.10 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.24-1.43 (m, 2H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.80-2.02 (m, 8H); 2.15-2.38 (m, 4H); 4.60 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 5.60 (t, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ); 5.91 (s, 2H); 6.99 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.14-7.34 (m, 10H); 7.51-7.54 (m, 2H).

MS (ESI): 607 (M+H)

**实施例15.** 根据本发明的通式(I)化合物

根据本发明的通式(I)化合物可按照不同方法加以制备:

方法 15A: 乙酯或甲酯的皂化

向乙酯或甲酯 (1 当量) 在乙醇中的溶液加入 1N 氢氧化钠溶液 (2 至 5 当量)。室温下搅拌反应混合物 12 小时。在减压下蒸发乙醇。酸化反应混

合物，然后用二氯甲烷萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析或重结晶。

#### 方法 15B: 叔丁酯的酸水解

向叔丁酯(1 当量)在二氯甲烷中的溶液加入三氟乙酸(69 当量)。室温下搅拌反应混合物 12 小时。反应混合物溶解于二氯甲烷，用水洗涤，然后用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，过滤，并减压浓缩。残留物经硅胶进行层析或重结晶。

#### 方法 15C: 咪唑啉酮取代

按照前述方法(方法 10A 和方法 10B)之一，可通过在含碳酸钾的乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中的合适的溴化衍生物取代咪唑啉酮来直接制备化合物。

#### 方法 15D: 羰基还原

在氮气氛下向羰基衍生物在三氟乙酸中的溶液逐滴加入三乙基硅烷(1 当量)。反应混合物在 55℃搅拌 8 小时。混合物在减压下蒸发，而残留物经硅胶进行层析。

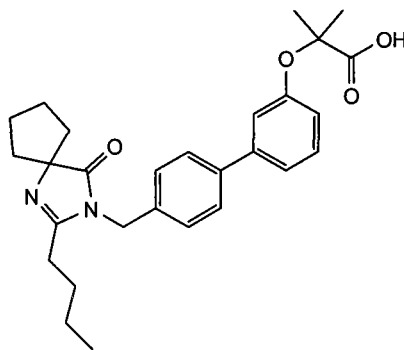
#### 方法 15E: 四唑合成

在 schlenk 管中，腈(1 当量)、三甲基甲硅烷基叠氮(2 当量)和双(三丁基锡)氧化物(1 当量)溶解于甲苯。反应混合物在氮气氛下在 110℃搅拌 48 小时。然后混合物在室温搅拌 12 小时，然后用 6N 盐酸溶液酸化至 pH 1。沉淀溶解于二氯甲烷中。有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。残留物经硅胶进行层析。

#### 方法 15F: 四唑去保护

向受保护的四唑 (1 当量)在二噁烷中的溶液加入 6N 盐酸 (45 当量)。反应混合物在 55℃搅拌。有机层用 1N 氢氧化钠溶液萃取三次。然后有机层酸化以达到 pH 2。然后，水层用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。残留物经硅胶进行层析。

**化合物1.**      2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.1), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)和制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)进行层析。获得产物, 为白色粉末。

收率: 8%

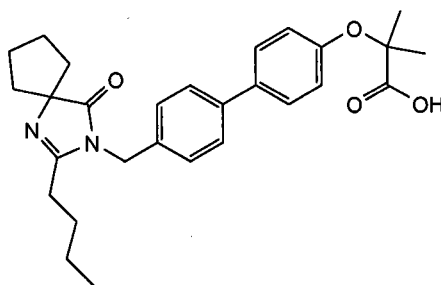
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 169-171°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1727 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.51 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.95 (m, 8H); 2.34 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=1.8Hz, J=7.3Hz); 7.06 (t, 1H, J=2Hz); 7.22-7.26 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.1 (s, 1H),

MS (MALDI-TOF): 463 (M+H)

**化合物2.** 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.2), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色粉末, 其在乙腈中重结晶。

收率: 30%

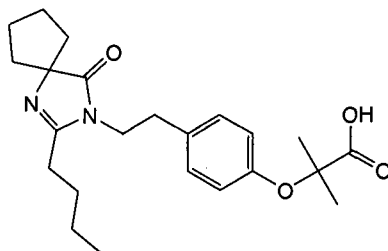
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.15

MP: 180°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1735  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.65-1.75 (m, 2H); 1.75-1.95 (m, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.88 (d, 2H,  $J=8.1$ Hz); 7.22 (d, 2H,  $J=8.1$ Hz); 7.57 (d, 2H,  $J=8.1$ Hz); 7.61 (d, 2H,  $J=8.1$ Hz), 13.11 (s, 1H).

MS (APCI): 463 (M+H)

**化合物3.** 2-丁基-1-[2-(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[2-(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.3), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 12%

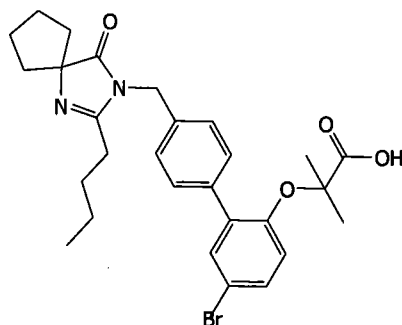
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

MP: 50-53°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1773  $\text{cm}^{-1}$ ; 1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.3$ Hz); 1.25 (sext, 2H,  $J=7.3$ Hz); 1.47 (quint, 2H,  $J=7.3$ Hz); 1.66 (s, 6H); 1.88 (t, 2H,  $J=7.9$ Hz); 1.95-2.20 (m, 8H); 2.92 (t, 2H,  $J=5.8$ Hz); 3.77 (t, 2H,  $J=5.8$ Hz); 6.88 (m, 4H).

MS (ESI): 402 (M+H)

**化合物4.** 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.4), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1), 然后通过制备型 HPLC(洗脱梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。

收率: 18%

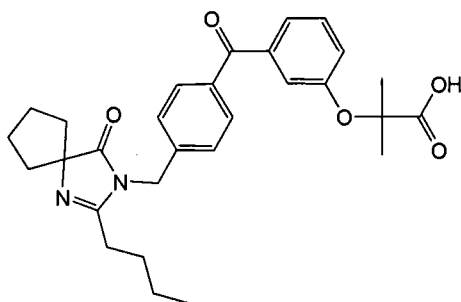
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1773  $\text{cm}^{-1}$ ; 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; 1626  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.30-1.43 (m, 2H); 1.39 (s, 6H); 1.60-1.72 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.95-2.25 (m, 8H); 2.67 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.88 (s, 2H); 6.95 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.2 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.38 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.45 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 541-542-543 ( $\text{M}+\text{H}$ )

**化合物5.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.5), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 8%

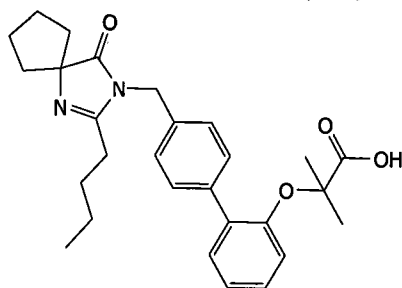
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1726  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.31 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.50-1.68 (m, 8H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.78 (s, 2H); 7.12-7.40 (m, 6H); 7.75 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物6.** 2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.4), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1), 然后通过制备型 HPLC(洗脱梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。

收率: 30%

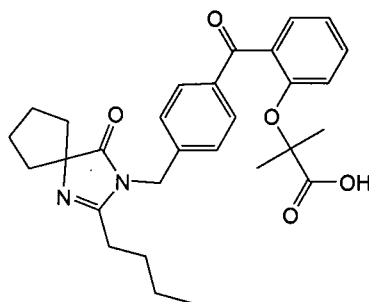
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 74-80°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1735 和 1627  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.41 (s, 6H); 1.55 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.37 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 7.03 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.11 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.17-7.24 (m, 3H); 7.32 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.5 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物7.**      2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.6), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 43%

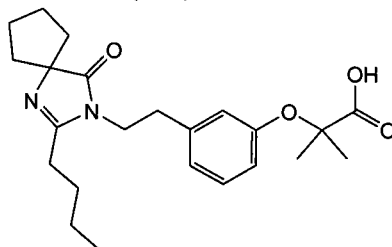
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.25

MP: 85-90°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1727, 1662, 和 1633  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.12 (s, 6H); 1.23 (sext, 2H, 7.6Hz); 1.44 (quint, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.65-1.83 (m, 8H); 2.29 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.76 (s, 2H); 6.84 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.03 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.26 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.36 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.42 (t, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.70 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物8.**      2-丁基-1-[2-(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[2-(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.7), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 38%

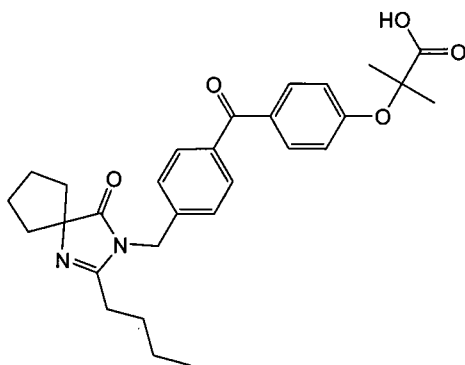
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  (酯):  $1732\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.20-1.40 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.49-1.66 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.66 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 6H); 2.16-2.30 (m, 4H); 2.96 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ); 3.95 (t, 2H,  $J=5.8\text{Hz}$ ); 6.47 (s, 1H); 6.87 (t, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.26 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ )

MS (ESI): 401 (M+H)

**化合物9.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.8), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 43%

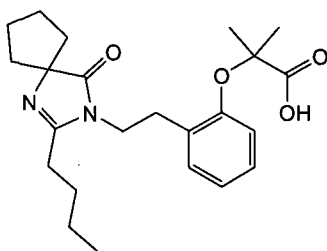
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.25

MP: 90-99°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1726\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.25 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.46 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.53 (s, 6H); 1.67-1.84 (m, 8H); 2.33 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.78 (s, 2H); 6.89 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.29 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.66 (m, 4H).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物10.** 2-丁基-1-[2-(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[2-(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)乙基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.9), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 56%

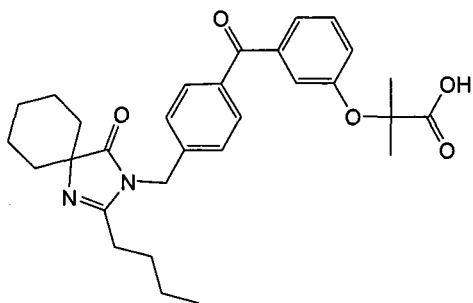
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

MP: 51-57°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$  (酯):  $1732\text{ cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{CO}}$  (lactone):  $1623\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.31 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.54 (m, 8H); 1.96 (m, 8H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 2.95 (t, 2H,  $J=5.9\text{Hz}$ ); 3.95 (t, 2H,  $J=5.9\text{Hz}$ ); 4.77 (s, 2H); 7.13-7.37 (m, 2H); 7.75 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物11.** 2-丁基-1-[4-[3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[4-[3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]-苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.10), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1)。

获得产物，为白色粉末。

收率：56%

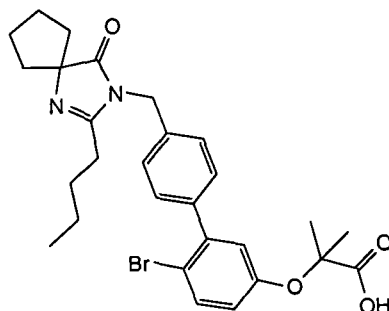
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.30

MP: 68-75°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1726\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.51-1.78 (m, 18H); 2.38 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 4.77 (s, 2H); 7.08-7.52 (m, 6H); 7.75 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 505 (M+H)

**化合物12.** 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(6'-溴-3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.1)，按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液：二氯甲烷/甲醇 9/1)，然后通过制备型 HPLC(梯度：水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物，为白色粉末。

收率：7%

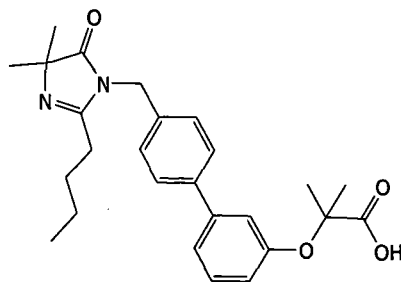
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.50

MP: 174-176°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1737\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.54 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.64 (s, 6H); 1.84-2.03 (m, 8H); 2.42 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ); 6.88 (d, 1H,  $J=2.9\text{Hz}$ ); 7.17 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.36 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 541-543 (M+H)

**化合物13.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-4,4-二甲基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.11), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 9/1), 然后通过制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。收率: 27%

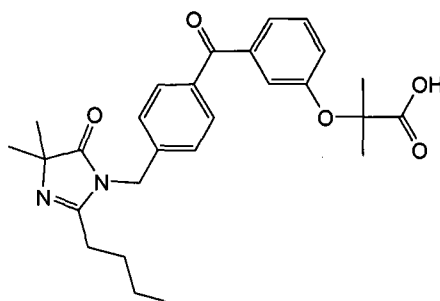
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.3

MP: 171-173 °C IR: ν<sub>CO</sub>: 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (s, 6H); 1.30 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.49 (quint, 2H, J=7.9Hz); 1.54 (s, 6H); 2.34 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=1.8Hz); 7.07 (s, 1H); 7.22-7.25 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物14.** 2-丁基-1-[4-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4,4-二甲基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用2-丁基-4,4-二甲基-1-[4-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮(实施例 12.12), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。

获得产物，为白色粉末。

收率：67%

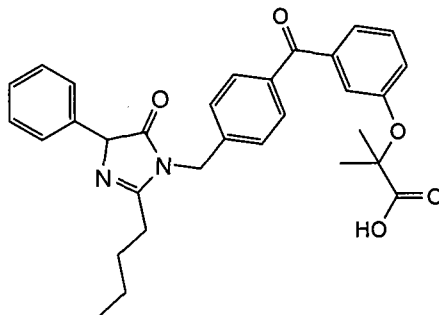
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.35

MP: 167-169°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1746 和 1661  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.33 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.41 (s, 6H); 1.54-1.63 (m, 8H); 2.39 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.78 (s, 2H); 7.16 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.25-7.43 (m, 5H); 7.78 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 465 (M+H); 487 (M+Na); 503 (M+K)

**化合物15.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮(实施例 12.13)，按照前述一般步骤(方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液：二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物，为棕色固体。

收率：25%

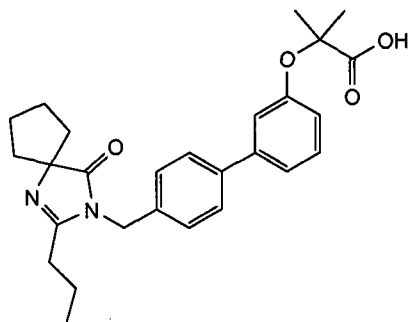
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.35

MP: 115-120°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1736 和 1656  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.46 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.57 (s, 6H); 2.28 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.26 (s, 1H); 4.72 (s, 2H) 6.82 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.19-7.30 (m, 5H); 7.31 (m, 2H); 7.52 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.78 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 513 (M+H)

**化合物16.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.14), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物用乙酸乙酯洗涤, 过滤, 并在高度减压下干燥。获得产物, 为白色粉末。

收率: 47%

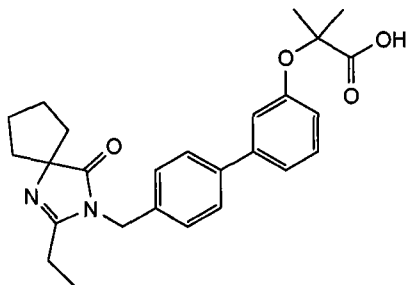
R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.35

MP: 134-190°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1763 和 1731 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.59-1.72 (m, 8H); 1.90-2.12 (m, 8H); 2.52 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.75 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.15 (s, 1H); 7.18 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.23 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.52 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 449 (M+H); 471 (M+Na); 487 (M+K)

**化合物17.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-乙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.15), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。获得产物, 为无色油。

收率: 99%

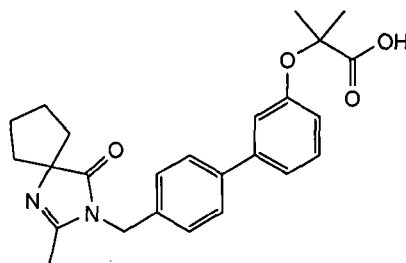
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.35

IR: ν<sub>CO</sub>: 1776 和 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.20-1.32 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.92-2.31 (m, 8H); 2.80 (m, 2H); 4.89 (s, 2H); 6.92 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.16 (s, 1H); 7.19-7.27 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 433 (M-H)

**化合物18.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.16), 按照前述一般步骤 (方法 15B)进行制备。获得产物, 为白色粉末。

收率: 99%

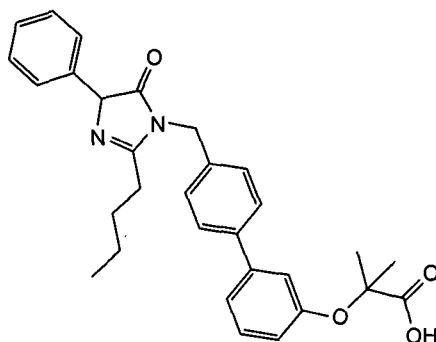
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 81-88°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1776 和 1729 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (s, 6H); 1.92-2.26 (m, 8H); 2.52 (s, 3H); 4.86 (s, 2H); 6.98 (d, 1H, J=7.3Hz); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.26 (m, 3H); 7.39 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.59 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 419 (M-H)

**化合物19.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.17), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。

收率: 30%

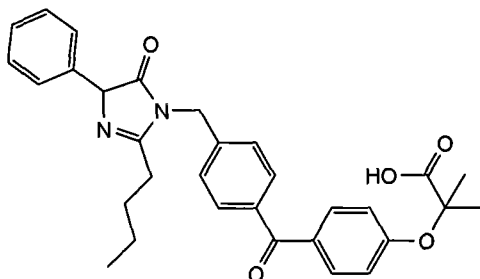
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 197-199°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1692cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.73 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.02-1.12 (sext, 2H, J=7.3Hz); 1.31-1.42 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.54 (s, 6H); 2.15-2.28 (m, 2H); 3.17-3.33 (m, 2H); 6.79 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.8Hz); 7.04 (t, 1H, J=1.8Hz); 7.17-7.25 (m, 3H); 7.27-7.41 (m, 4H); 7.42-7.50 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.60-7.67 (d, 2H, J=7.3Hz); 10.62 (s, 1H); 13.12 (s, 1H).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物20.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.18), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。

获得产物，为白色粉末。

收率：46%

Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

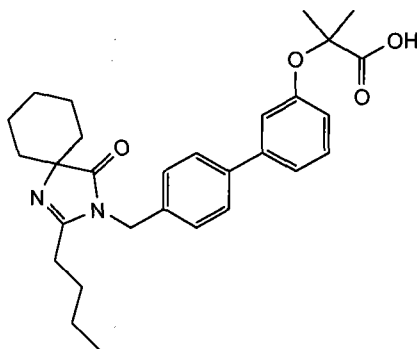
MP: 215-217°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1725 和 1650  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.76 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.02-1.15 (m, 2H); 1.30-1.41 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.60 (s, 6H); 2.18-2.30 (m, 2H); 3.21-3.48 (m, 2H); 6.89 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.26-7.42 (m, 5H); 7.54-7.59 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.60-7.69 (m, 4H); 10.07 (s, 1H); 13.29 (s, 1H).

MS (ESI): 513 (M+H)

**化合物21.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.19)，按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物通过制备型 HPLC (梯度：水/甲醇/三氟乙酸) 纯化。获得产物，为白色粉末。

收率：46%

Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

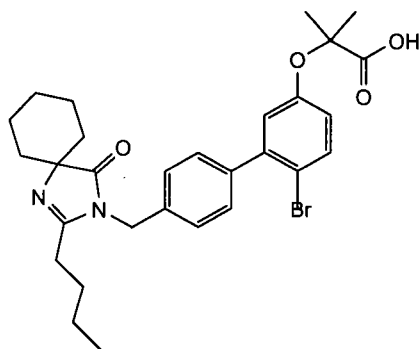
MP: 160-162°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1725 和 1629  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.25 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.30-1.42 (m, 2H); 1.52 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.35 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.72 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ); 7.06 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.19-7.28 (m, 3H); 7.35 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.59 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ );

13.11 (s, 1H).

MS (ESI): 477 (M+H)

**化合物22.** 1-[(6'-溴-3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(6'-溴-3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.19), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。

收率: 5%

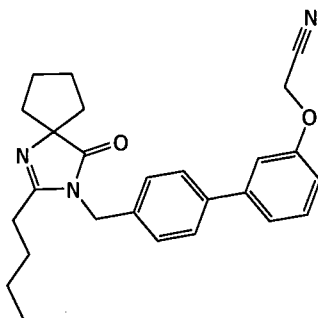
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.40

MP: 170-172°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1736 和 1629 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.25 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.32-1.41 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=7.3Hz); 1.52 (s, 6H); 1.59-1.78 (m, 8H); 2.37 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.74 (s, 2H); 6.75-6.81 (m, 2H); 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.60 (d, 2H, J=9Hz); 13.19 (s, 1H).

MS (ESI): 555-557 (M+H); 577-579 (M+Na)

**化合物23.** 2-丁基-1-[(3'-(氰基甲氧基)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 3.4) 和 2-((4'-溴甲基联苯-3-基)氧)乙腈 (实施例 6.5), 按照前述一般步骤 (方法 15C) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 19%

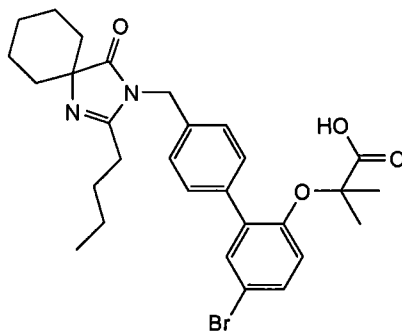
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 98/2): 0.34

MP: 128-130°C IR: ν<sub>CO</sub>: 1714 和 1638 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.87 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.30-1.40 (sext, 2H, J=7.6Hz); 1.53-1.65 (quint, 2H, J=8.5Hz); 1.80-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.73 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.94-7.01 (dd, 1H, J=8.2Hz, J=2.6Hz); 7.17 (s, 1H); 7.24 (d, 1H, J=8.2Hz); 7.29 (d, 2H, J=7.6Hz); 7.38-7.46 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.54 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 416 (M+H)

**化合物24.** 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.20), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物通过制备型 HPLC(洗脱梯度: 水/甲醇/三

氟乙酸)纯化。获得产物，为微黄色油。

收率：14%

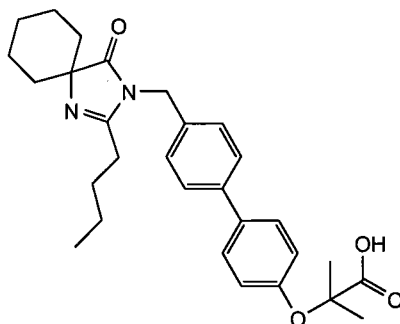
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1777 和  $1627\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.41 (s, 6H); 1.51 (quint, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.55-1.72 (m, 8H); 2.66 (m, 4H); 4.87 (s, 2H); 6.79 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.43-7.48 (m, 2H); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (APCI): 557-558 (M+H)

**化合物25.** 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.21)，按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(洗脱梯度：水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物，为白色粉末。

收率：64%

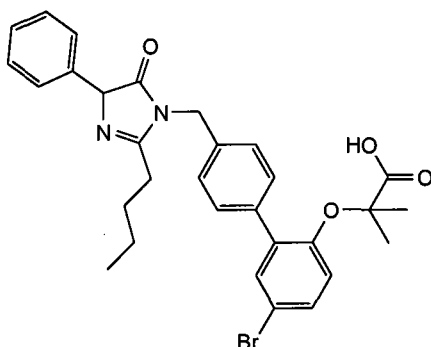
Rf(二氯甲烷/甲醇 9/1): 0.25

MP: 75-77°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1729 和  $1627\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.21-1.35 (sext, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.42-1.55 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.59-1.76 (m, 8H); 2.50 (m, 4H); 4.77 (s, 2H); 6.88 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.56 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.61 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

MS (APCI): 477 (M+H)

**化合物26.** 1-[(5'-溴-2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(5'-溴-2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-丁基-4-苯基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.22), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物通过制备型 HPLC(洗脱梯度: 水/甲醇/三氟乙酸)纯化。获得产物, 为白色粉末。

收率: 7%

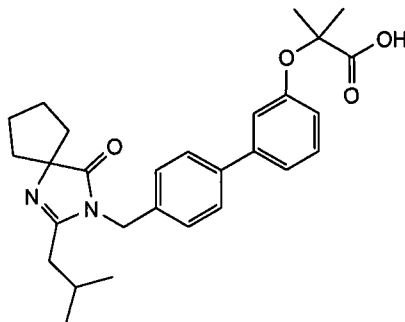
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 199-201°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1786 和 1666  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.02-1.18 (sext, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 1.38 (m, 2H); 1.40 (s, 6H); 2.40 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.20-3.50 (m, 3H); 6.80 (d, 1H,  $J=8.8\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.30-7.50 (m, 7H); 7.62 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 579-580-581 (M+H)

**化合物27.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(2-甲基)丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(2-甲基)丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.23), 按照前述一般步骤 (方法 15B)进行制备。产物在二氯甲烷/乙醚混合物中结晶。获得产物,

为白色粉末。

收率：61%

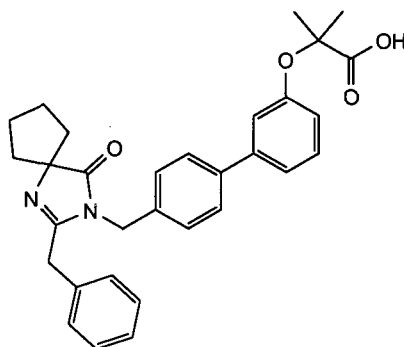
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.32

MP: 213-216°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1731 和 1630  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.69 (s, 6H); 1.90-2.20 (m, 10H); 2.50 (m, 1H); 4.80 (s, 2H); 6.95 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.19 (s, 1H); 7.20 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.27 (m, 1H); 7.36 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.55 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 461 (M-H)

**化合物28.** 2-苄基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-苄基-1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.24), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 0/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率：38%

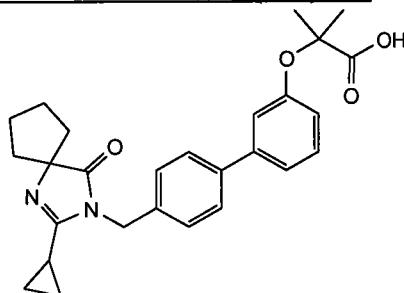
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

MP: 149-153°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1736 和 1627  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.68 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.92 (dd, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.11-7.22 (m, 4H); 7.24-7.38 (m, 4H); 7.45 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 495 (M-H)

**化合物29.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-环丙基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.25), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 9/1 至 0/1)。获得产物, 为白色粉末。

收率: 12%

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

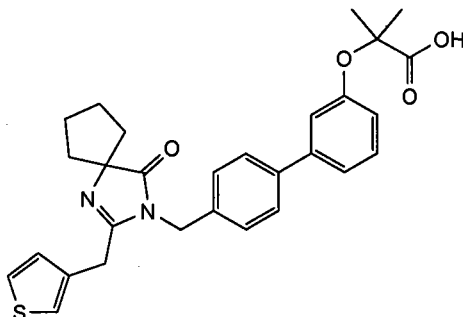
MP: 175-177°C

IR: ν<sub>CO</sub>: 1734 和 1600 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.80 (d, 4H, J=7.1Hz); 1.53 (s, 6H); 1.61 (m, 1H); 1.72-1.90 (m, 8H); 4.84 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J=7.3Hz, J=1.8Hz); 7.09 (s, 1H); 7.22-7.31 (m, 3H); 7.35 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.6 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 445 (M-H)

**化合物30.** 1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(噻吩-2-基)甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 1-[(3'-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-2-(噻吩-2-基)甲基-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.26), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙

酯 9/1 至 0/1)。获得产物，为白色粉末。

收率：15%

Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.31

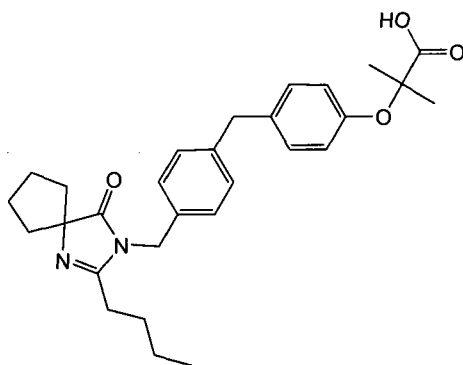
MP: 102-110°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1738 和 1625  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 (s, 6H); 1.90-2.19 (m, 8H); 3.75 (s, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.91-7.02 (m, 2H); 7.07 (s, 1H); 7.09-7.20 (m, 3H); 7.21-7.40 (m, 3H); 7.49 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 501 (M-H)

**化合物31.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.27)，按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。

收率：29%

该产物也可使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)苯基)羰基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 15 - 化合物 9)，按照上述一般步骤 (方法 15D)加以制备。产物经硅胶进行层析 (洗脱液：二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物，白色粉末。

收率：20%

Rf(二氯甲烷/乙酸乙酯 95/5): 0.50

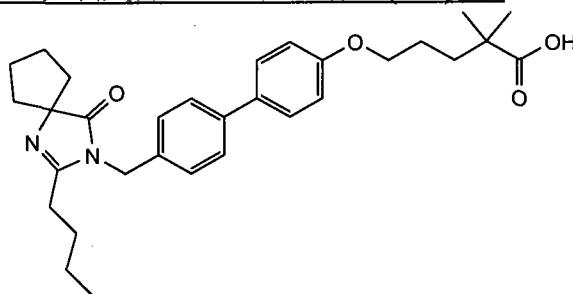
MP: 147-149°C IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.51 (quint,

2H, J=7.6Hz); 1.58 (s, 6H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.89 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.84 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.00-7.06 (m, 4H); 7.13 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物32.** 2-丁基-1-[(4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.28), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5, 然后是环己烷/乙酸乙酯 7/3)。获得产物, 为黄色粉末。

收率: 28%

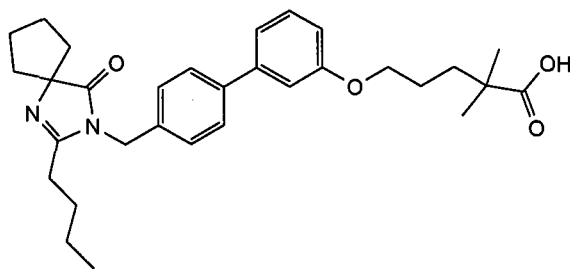
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR: ν<sub>CO</sub>: 1729 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.49 (quint, 2H, J=8.4Hz); 1.68-1.90 (m, 6H); 1.91-2.10 (m, 4H); 2.18 (t, 2H, 8Hz); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 3.98 (t, 2H, J=6Hz); 4.66 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, J=9.2Hz); 7.21 (d, 1H, J=8Hz); 7.30 (d, 1H, J=8.8Hz); 7.42-7.55 (m, 4H).

MS (ESI): 503 (M-H)

**化合物33.** 2-丁基-1-[(3'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.29), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 6/4, 然后是 7/3)。获得产物, 为白色油。

收率: 20%

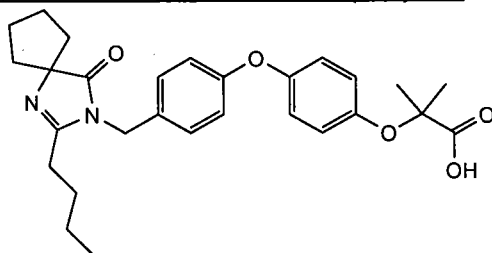
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1736\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=8\text{Hz}$ ); 1.15 (s, 6H); 1.26 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.55-1.75 (m, 6H); 1.88 (m, 2H); 1.92-2.10 (m, 6H); 2.40 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.95 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.66 (s, 2H); 6.92 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.05 (t, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.11 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 503 (M-H)

**化合物34.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.30), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为黄色粉末。

收率: 96%

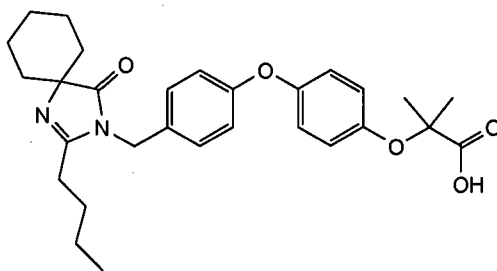
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.31 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.40 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.66 (s, 2H); 6.85-7.00 (m, 6H); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 477 (M-H)

**化合物35.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.31), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 97/3)。获得产物, 为黄色粉末。

收率: 70%

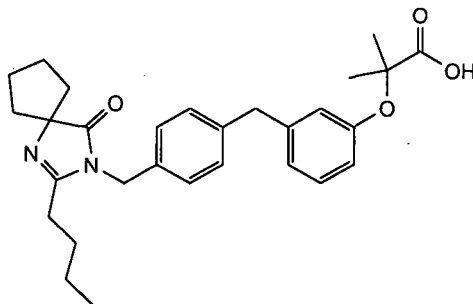
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20-1.40 (m, 4H); 1.42-1.55 (m, 4H); 1.59 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 6H); 2.39 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.63 (s, 2H); 6.85-6.95 (m, 6H); 7.08 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M-H)

**化合物36.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.32), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 97/3)。获得产物, 为白色固体。

收率: 40%

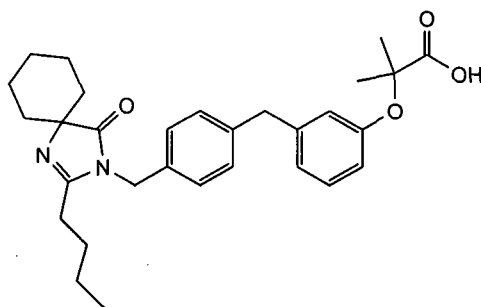
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR: ν<sub>CO</sub>: 1737 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (t, 3H, J=7.2Hz); 1.28 (sext, 2H, J=7Hz); 1.52 (quint, 2H, J=7Hz); 1.55 (s, 6H); 1.78-2.08 (m, 8H); 2.35 (t, 2H, J=8Hz); 3.90 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.72 (d, 1H, J=8Hz); 6.80 (d, 1H, J=8Hz); 7.05 (d, 2H, J=8Hz); 7.12 (m, 3H).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物37.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.33), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 98/2)。获得产物, 为白色固体。

收率: 64%

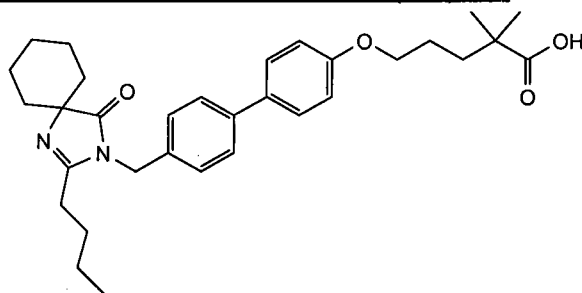
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1741\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.29 (m, 2H); 1.40-1.68 (m, 8H); 1.55 (s, 6H); 1.69-1.85 (m, 4H); 2.37 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.90 (s, 2H); 4.65 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.73 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.81 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.05 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.11 (m, 3H).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物38.** 2-丁基-1-[(4'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.34), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为非晶形固体。

收率: 62%

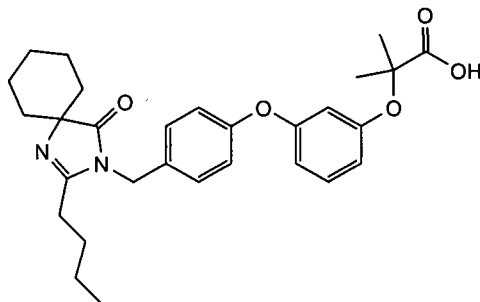
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1730\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.25 (s, 6H); 1.20-1.40 (m, 2H); 1.42-11.65 (m, 4H); 1.66-1.90 (m, 8H); 1.90-2.10 (m, 2H); 2.18 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 2.38 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.98 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.70 (s, 2H); 6.93 (d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.48 (t, 4H,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 517 (M-H)

**化合物39.** 2-丁基-1-[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[[3-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.35), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为粘性油。

收率: 74%

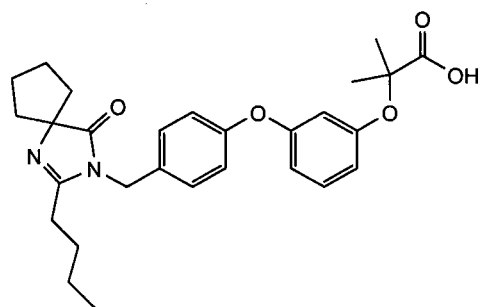
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1772 和 1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.38 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.45-1.69 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.70-1.95 (m, 10H); 2.87 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.85 (s, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.69 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.73 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.01 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.12 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.23 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M-H)

**化合物40.** 2-丁基-1-[[4-[[3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[[3-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)氧]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.36), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为无色、非常粘的油。

收率: 50%

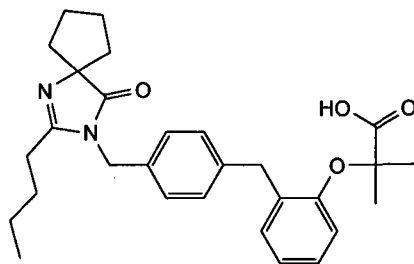
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1770 和  $1735\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.34 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.55-1.65 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.90-2.15 (m, 8H); 2.58 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.53 (s, 1H); 6.65 (dd, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.97 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.10 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.19 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 477 (M-H)

**化合物41.** 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.37), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为白色固体。

收率: 26%

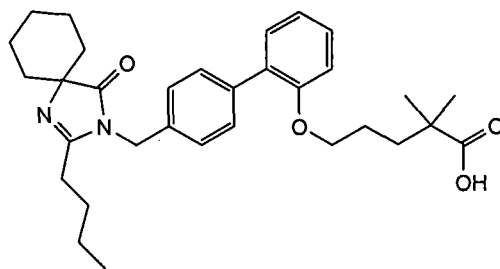
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1736\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.28 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.50 (s, 6H); 1.45-1.60 (m, 2H); 1.80-2.08 (m, 8H); 2.38 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.95 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.77 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.90 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.03 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.10 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物42.** 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-((4-甲氧基羰基-4, 4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.38), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99.5/0.5)。获得产物, 为白色油。

收率: 63%

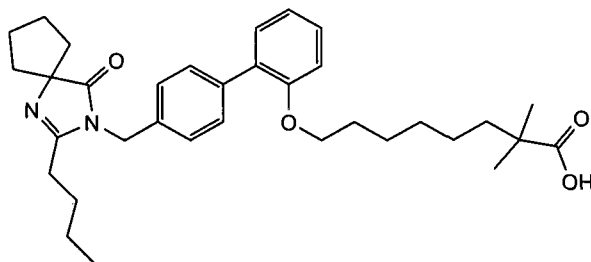
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1734  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.16 (s, 6H); 1.20-1.45 (m, 8H); 1.49-1.90 (m, 10H) 2.38 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.91 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 6.94 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.02 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.29 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 517 (M-H)

**化合物43.** 2-丁基-1-[(2'-((7-羧基-7, 7-二甲基庚-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-((7-甲氧基羰基-7, 7-二甲基庚-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.39), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99/1)。获得产物, 为无色油。

收率: 6%

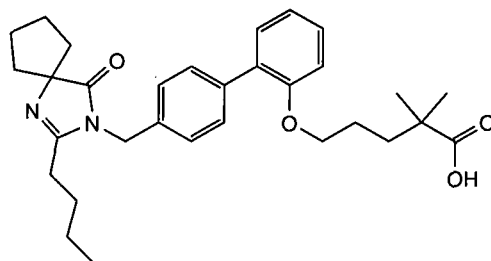
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1730\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.16 (s, 6H); 1.11-1.40 (m, 8H); 1.41-1.72 (m, 6H); 1.85-2.10 (m, 8H); 2.35 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.92 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.79 (s, 2H); 6.94 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.01 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.27 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.47 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 545 (M-H)

**化合物44.** 2-丁基-1-[(2'-((4-羧基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-((4-甲氧基羰基-4,4-二甲基丁-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.40), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99.5/0.5)。获得产物, 为白色油。

收率: 54%

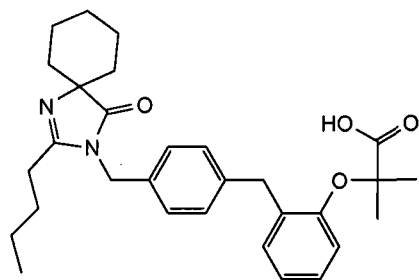
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1736\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.16 (s, 6H); 1.35 (sext, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.52-1.70 (m, 8H); 1.78-2.10 (m, 6H); 2.35 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.91 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.74 (s, 2H); 6.93 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.02 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.29 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 503 (M-H)

**化合物45.** 2-丁基-1-[4-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基)苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(2-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.41), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 97/3)。获得产物, 为黄色固体。

收率: 18%

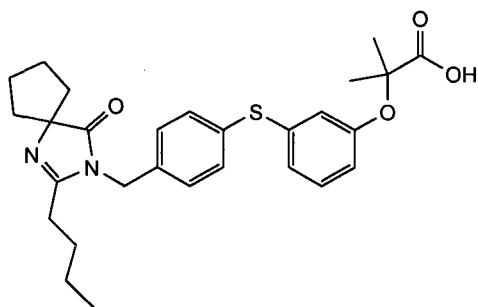
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1742\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.31-1.45 (m, 2H); 1.50-1.70 (m, 4H); 1.52 (s, 6H); 1.71-2.00 (m, 8H); 2.05 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.95 (s, 2H); 4.74 (s, 2H); 6.72 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ); 6.92 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.02 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.11 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.19 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物46.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.42), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为黄色固体。

收率: 26%

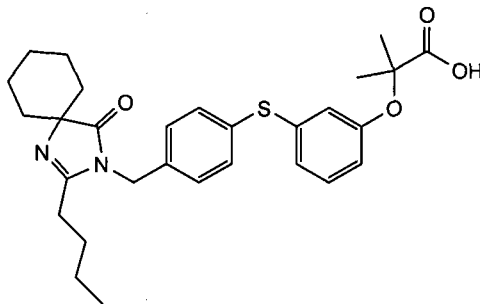
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1738\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20-1.45 (m, 2H); 1.45-1.70 (m, 2H); 1.55 (s, 6H); 1.75-2.10 (m, 8H); 2.39 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.69 (s, 2H); 6.62 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.75 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.95 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.02-7.20 (m, 3H); 7.35 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 493 (M-H)

**化合物47.** 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(3-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.43), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99/1)。获得产物, 为米色固体。

收率: 80%

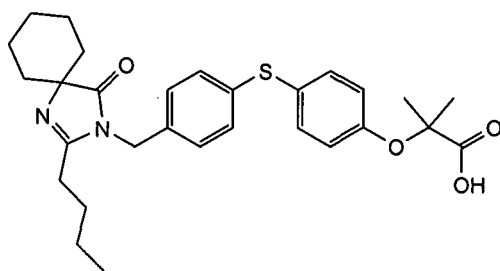
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ :  $1738\text{ cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20-1.45 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 1.55-2.00 (m, 10H); 2.86 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ); 4.82 (s, 2H); 6.72 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 6.82 (dd, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.08 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.32 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 507 (M-H)

**化合物48.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮]



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.44), 按照前述一般步骤 (方法 15B)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 99/1)。获得产物, 为白色固体。

收率: 16%

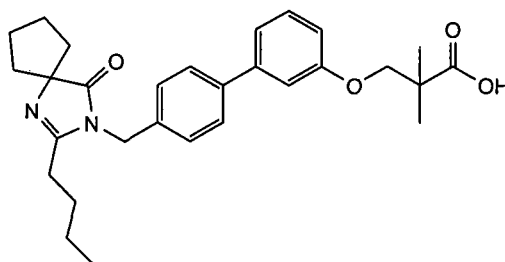
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.10-1.40 (m, 4H); 1.41-1.85 (m, 10H); 1.62 (s, 6H); 2.39 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.62 (s, 2H); 6.90 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.99 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.11 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.31(d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 507 (M-H)

**化合物49.** 2-丁基-1-[(3'-((2-羧基-2, 2-二甲基乙-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮]



使用 2-丁基-1-[(3'-((2-甲氧基羰基-2, 2-二甲基乙-1-基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.45), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99/1)。获得产物, 为白色固体。

收率: 40%

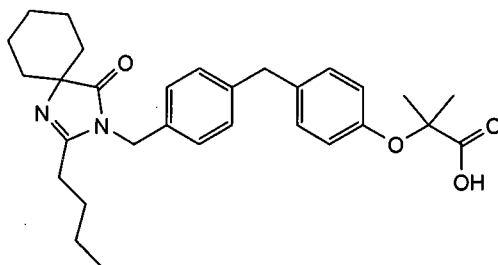
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.30

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 2 滴  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.87 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.19 (s, 6H); 1.20-1.47 (m, 4H); 1.48-1.65 (m, 2H); 1.80-2.12 (m, 6H); 2.44 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 3.97 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.02 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.28 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.50 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物50.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)甲基]苯基]甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.46), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 98/2)。获得产物, 为微黄色粉末。

收率: 10%

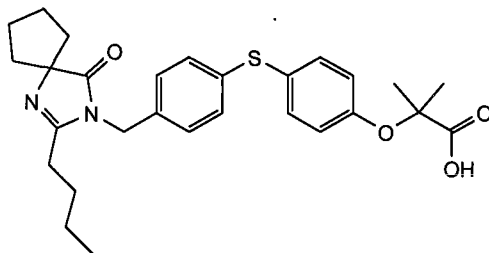
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/乙酸乙酯 95/5): 0.50

IR:  $\nu_{\text{CO}}$ : 1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.28 (sext, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.52 (quint, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 1.60 (s, 6H); 1.55-1.86 (m, 10H); 2.38 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 3.91 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.86 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.03-7.11 (m, 4H); 7.13 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物51.** 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[4-[(4-((1-叔丁氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基)硫基]苯基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 12.47), 按照前述一般步骤 (方法 15B) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 100/0 至 98/2)。获得产物, 为米色固体。

收率: 70%

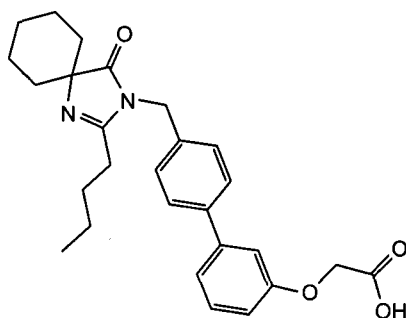
Rf(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.32

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.29 (sext, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.52 (quint, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.62 (s, 6H); 1.82-2.08 (m, 8H); 2.45 (t, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.66 (s, 2H); 6.88 (dd, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.01 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ); 7.13 (dd, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.32 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 493 (M-H)

**化合物52.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.1), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 94.4 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

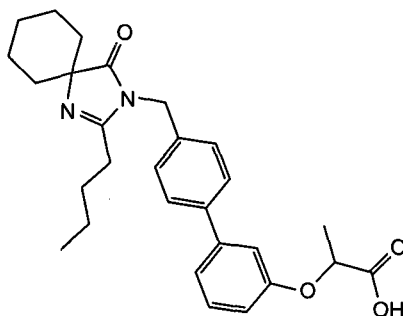
IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

MP: 82-85°C

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 (t, 3H,  $J=7.29\text{Hz}$ ); 1.28 (m, 2H); 1.56 (m, 12H); 2.43 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.71 (m, 4H); 6.95 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ); 7.09 (m, 1H); 7.18 (m, 3H); 7.37 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.53 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 447 (M-H)

**化合物53.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.2), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 87 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

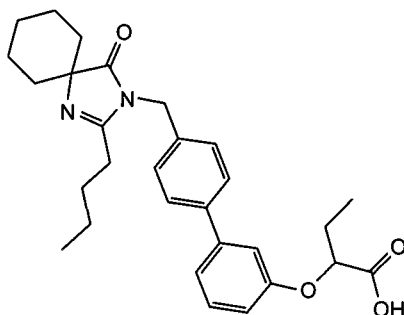
IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1729  $\text{cm}^{-1}$

MP: 85°C

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 (t, 3H,  $J=7.23\text{Hz}$ ); 1.21 (m, 2H); 1.57 (m, 15H); 2.43 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 4.69 (q, 2H); 4.82 (q, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 6.94 (dd, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 461 (M-H)

**化合物54.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.3), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 64 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

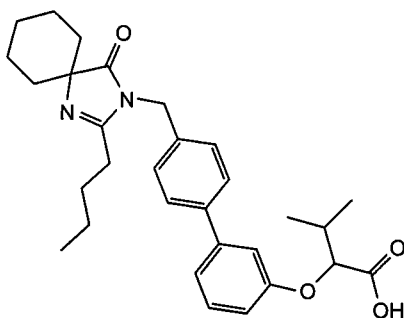
MP: 170°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1728 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (t, 3H, J= 7.3Hz); 1.15 (m, 5H); 1.55 (m, 12H); 2.07 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 4.67 (m, 3H); 6.96 (dd, 1H, J=8.2Hz); 7.1 (m, 1H); 7.15 (m, 3H); 7.34 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.51 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物55.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.4), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 89.4 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

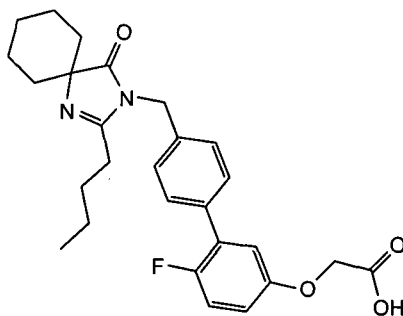
MP: 105°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1733, 1772  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.13 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.29 (m, 2H); 1.52 (m, 3H); 1.84 (m, 9H); 2.34 (m, 1H); 2.75 (m, 2H); 4.47 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ); 4.79 (s, 2H); 6.91 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.15 (m, 4H); 7.34 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.54 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物56.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羰基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.5), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 68.5 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

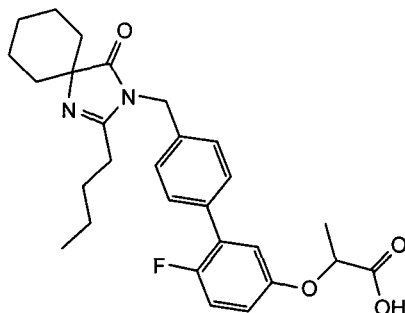
MP: 102-105°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1729  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.86 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.39 (m, 14H); 2.73 (m, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.82 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.09 (t, 1H,  $J=9.4\text{Hz}$ ); 7.21 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.52 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 467 (M+H)

**化合物57.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.6), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 60.5 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.25

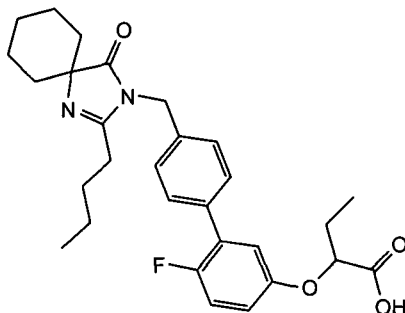
MP: 96°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1733  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3,  $J=7.32$ ); 1.27-1.79 (m, 18); 2.53 (m, 2); 4.77 (m, 2); 6.92 (m, 2); 7.08 (t, 1,  $J=9.63$ ); 7.18 (d, 2,  $J=8.19$ ); 7.5 (d, 2,  $J=7.29$ ).

MS (ESI): 481 (M+H)

**化合物58.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 10.54), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 75.6 %

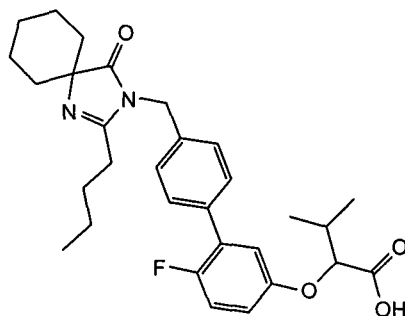
Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.13 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (m, 2H); 1.65 (m, 12H); 2.05 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 2.57 (m, 2H); 4.58 (t, 1H,  $J=5.9\text{Hz}$ ); 4.76 (s, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H,  $J=9.7\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.5 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 495 (M+H)

**化合物59.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)-甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.8), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 80.5 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.35

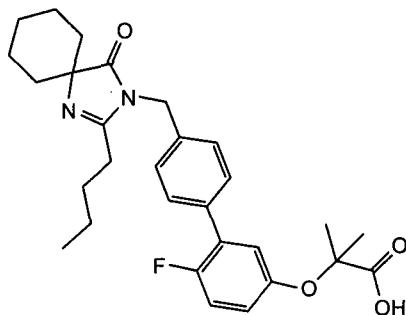
MP: 95°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.14 (m, 6H); 1.24 (m, 2H); 1.6 (m, 12H); 2.32 (m, 1H); 2.49 (m, 2H); 4.37 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.73 (m, 2H); 6.92 (m, 2H); 7.07 (t, 1H,  $J=9.1\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.49 (d, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 509 (M+H)

**化合物60.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.9), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。获得产物, 为白色固体。

收率: 45.5 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.25

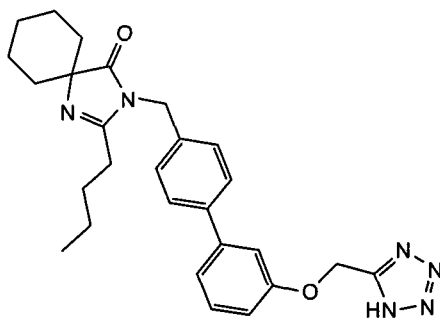
MP: 72°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.44 (m, 20H); 2.35 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (m, 3H); 7.49 (d, 2H, J=7.6Hz); 13.13 (s, 1H).

MS (ESI): 495 (M+H)

**化合物61.** 2-丁基-4-螺环己基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-氰基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.10), 按照前述一般步骤 (方法 15E) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 95/5 至 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 36.4 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

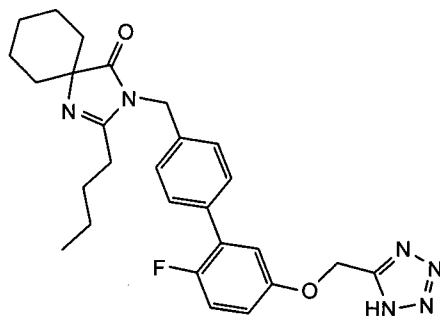
MP: 76°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.87 (m, 2H); 1.51 (m, 12H); 2.38 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 5.49 (s, 2H); 6.94 (dd, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.9\text{Hz}$ ); 7.11 (m, 1H); 7.16 (m, 3H); 7.34 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.44 (d, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 471 (M+H)

**化合物62.** 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-((1-(四唑-5-基)甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(6'-氟-3'-((1-氰基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.11), 按照前述一般步骤 (方法 15E) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱梯度: 二氯甲烷/甲醇 95/5 至 90/10)。获得产物, 为黄色固体。

收率: 63.9 %

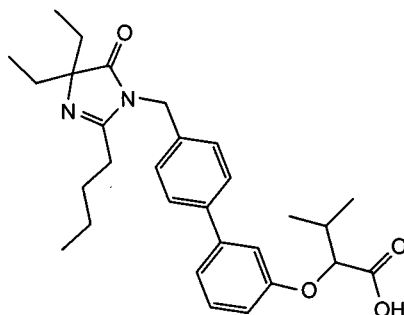
Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1720  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8 (m, 3H); 1.48 (m, 14H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 4.73 (s, 2H); 5.42 (s, 2H); 7.06 (m, 1H); 7.23 (m, 4H); 7.76 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物63.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基乙基)甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.12), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 78.2 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.3

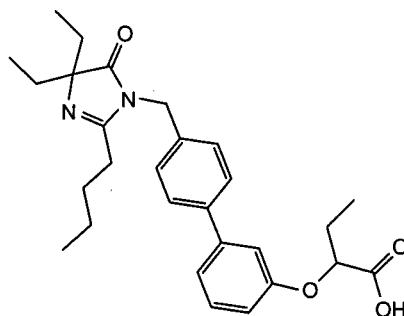
MP: 65°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1736 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.63 (t, 6H, J= 7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.66 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.59 (d, 1H, J=4.4Hz); 4.71 (s, 2H); 6.86 (dd, 1, J=7.2Hz, J=1.8Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.62 (d, 2H, J= 8.2Hz); 13.07 (s, 1H).

MS (ESI): 479 (M+H)

**化合物64.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,

4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.13), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 38.3 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 95/5): 0.3

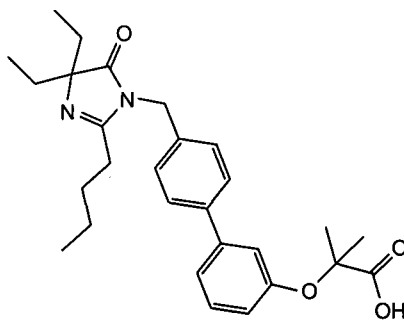
MP: 184°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1739  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.3Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.03 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.32 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.64 (m, 4H); 1.88 (m, 2H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 4.75 (t, 1H, J=5.6Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3H); 7.65 (d, 2H, J=8.2Hz); 13.08 (s, 1H).

MS (ESI): 465 (M+H)

**化合物65.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.14), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 86.8 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

MP: 144°C

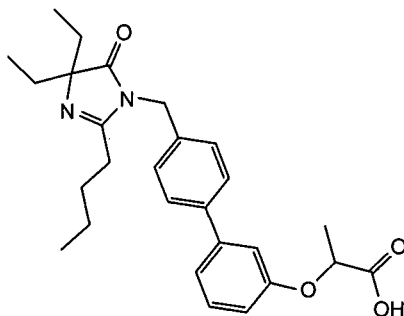
IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1715  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.29 (m, 2H);

1.53 (m, 8H); 1.64 (m, 4H); 2.42 (t, 2H, J=7.3Hz); 4.71 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H, J=7.6Hz); 7.07 (m, 1H); 7.31 (m, 4H); 7.59 (d, 2H, J=8.19); 13.11 (s, 1H).

MS (ESI): 465 (M+H)

**化合物66.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.15), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 56.3 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

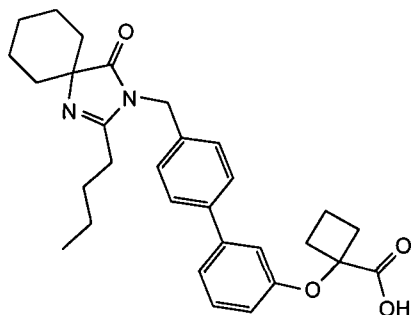
MP: 186°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1723  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7.3Hz<sup>2</sup>); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.31 (m, 2H); 1.53 (m, 5H); 1.67 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 4.96 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.85 (dd, 1H, J=7.9Hz, J=1.7Hz); 7.13 (m, 1H); 7.23 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (m, 3); 7.64 (d, 2H, J=7.9Hz); 13.02 (s, 1).

MS (ESI): 451 (M+H)

**化合物67.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-螺环丁基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-螺环丁基甲基)氧)联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.16), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 45.3 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

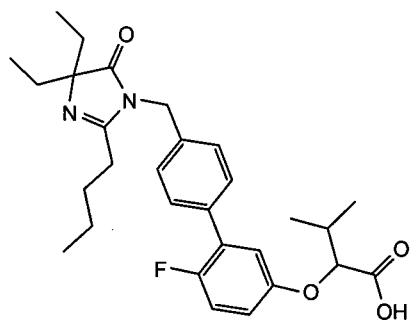
MP: 184°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1728 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 14H); 1.93 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 2.69 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 6.61 (dd, 1H, J=7.6Hz, J=1.7Hz); 6.9 (m, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.33 (t, 1H, J=7.9Hz); 7.58 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 487 (M-H)

**化合物68.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4,4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.17), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 49.3 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

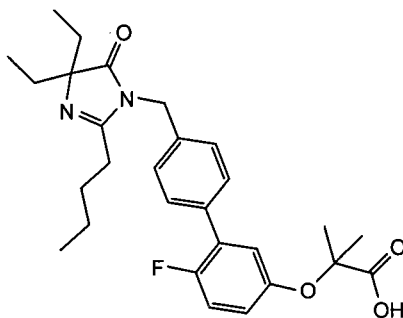
MP: 65°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1734 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.64 (t, 6H, J=7Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.01 (d, 6H, J=6.7Hz); 1.29 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.65 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.54 (d, 1H, J=4.7Hz); 4.72 (s, 2H); 6.89 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.31 (d, 2H, J=8.2Hz); 7.53 (d, 2H, J=7Hz).

MS (ESI): 495 (M-H)

**化合物69.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氟-联苯-4-基)甲基]-4, 4-二乙基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.18), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 63.5 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

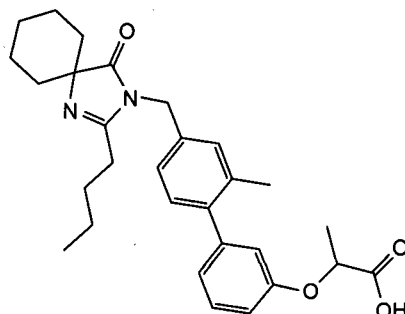
MP: 62°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1736 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.63 (t, 6H, J=7.6Hz); 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.3 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.65 (m, 4H); 2.43 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.72 (s, 2H); 6.87 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.22 (t, 1H, J=9.4Hz); 7.3 (d, 2H, J=8.5Hz); 7.5 (d, 2H, J=7.3Hz).

MS (ESI): 481 (M-H)

**化合物70.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.19), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 43.2 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

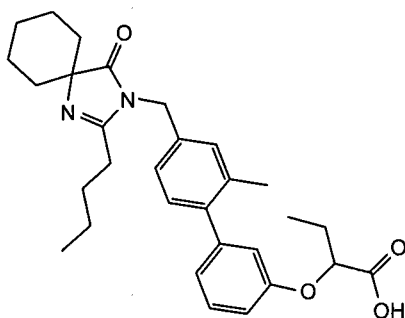
MP: 81 °C

IR: ν<sub>CO</sub> 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.49 (m, 17H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (s, 2H); 4.83 (q, 1H, J=6.7Hz); 6.75 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.03 (s, 1H).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物71.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.20), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 73.2 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

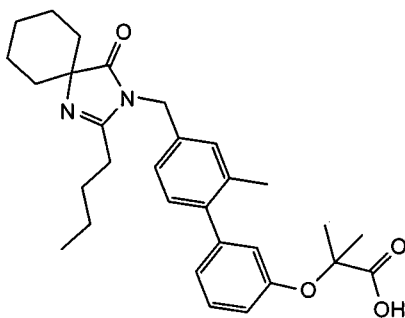
MP: 77°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1731 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.8 (t, 3H, J=7Hz); 0.99 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.41 (m, 14H); 1.88 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.36 (t, 2H, J=7.6Hz); 4.67 (m, 3H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.16 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.32 (t, 1H, J=7.9Hz); 13.01 (s, 1H).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物72.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-

基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.21), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(梯度: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 63.6 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

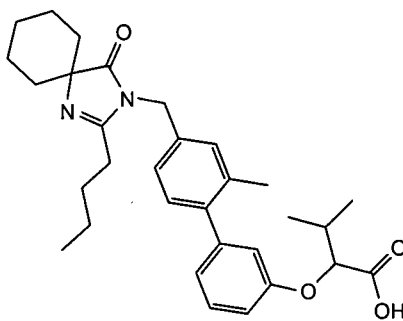
MP: 140°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1737  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.29 (m, 6H); 1.51 (m, 8H); 1.63 (m, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 4.66 (s, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.82 (m, 1H); 6.9 (m, 1H); 6.97 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.15 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.32 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 13.06 (s, 1H).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物73.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-3-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环己基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.22), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 84.4 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

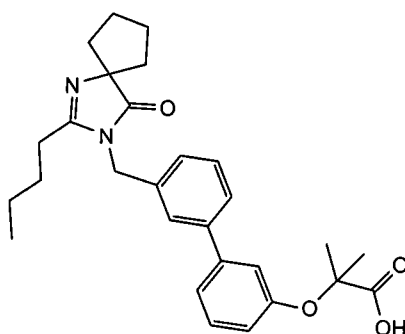
MP: 92°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.8 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.01 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ); 1.27 (m, 6H); 1.49 (m, 2H); 1.67 (m, 6H); 2.19 (m, 4H); 2.36 (t, 2H,  $J=7.62$ ); 4.48 (d, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ); 4.67 (s, 2H); 6.76 (m, 1H); 6.86 (m, 2H); 6.97 (m, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.05 (s, 1H); 7.16 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.32 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 12.99 (s, 1H).

MS (ESI): 503 (M-H)

**化合物74.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.23), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 25 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

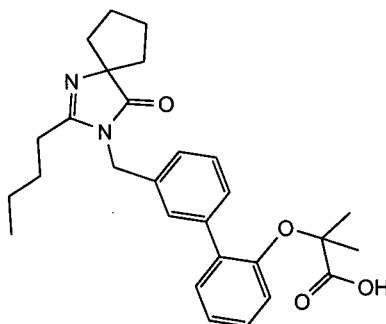
MP: 70°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.77 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.24 (m, 3H); 1.48 (m, 2H); 1.54 (s, 6H); 1.75 (m, 1H); 1.86 (s, 6H); 2.43 (m, 2H); 4.80 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H,  $J=2\text{Hz}$   $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.05 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ); 7.14 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 7.37 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 7.45 (m, 2H); 7.51 (m, 1H).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物75.**     2-丁基-1-[(2'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(2'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.24), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 25 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

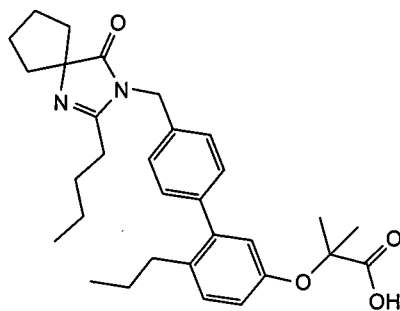
MP: 167°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1742 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.23 (m, 3H); 1.37 (s, 6H); 1.47 (m, 2H); 1.69 (m, 1H); 1.84 (s, 6H); 2.38 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.82 (d, 1H, J=8.5Hz); 7.05 (t, 1H, J=7.3Hz); 7.13 (m, 1H); 7.27 (m, 3H); 7.40 (d, 2H, J=4.7Hz).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物76.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.25), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 92/8)。获得产物, 为白色固体。

收率: 89 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

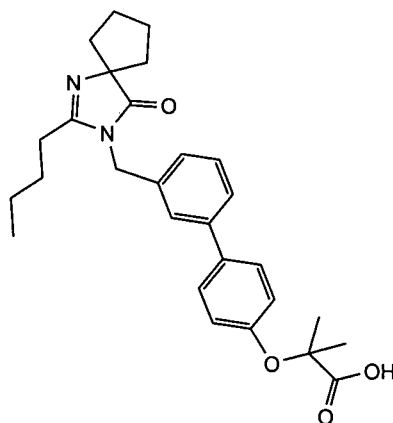
MP < 60°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1721  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.80 (m, 6H); 1.27 (m, 2H); 1.42 (m, 2H); 1.52 (m, 2H); 1.59 (s, 6H); 1.88 (m, 8H); 2.41 (m, 4H); 4.73 (s, 2H); 6.75 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 6.87 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.15 (m, 3H); 7.23 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 505 (M+H)

**化合物77.** 2-丁基-1-[(4'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(4'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)联苯-3-基)甲

基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.26), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 92/8)。获得产物, 为白色固体。

收率: 84 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

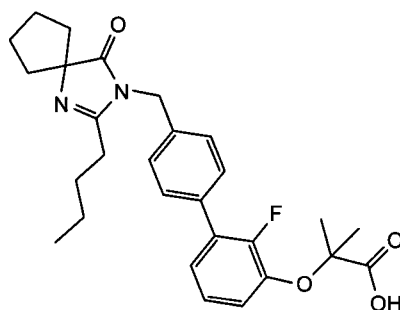
MP: 170°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1727 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.74 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.20 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.94 (m, 8H); 2.37 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.95 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.07 (d, 1H, J=7.4Hz); 7.09 (d, 1H, J=7.6Hz); 7.37 (m, 4H); 10.26 (s, 1H).

MS (ESI): 463 (M+H)

**化合物78.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2'-氟-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.27), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 92/8)。获得产物, 为白色固体。

收率: 77 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

MP: 162°C

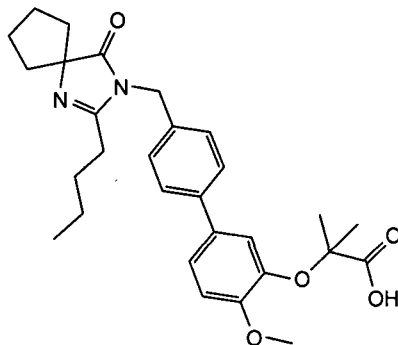
IR: ν<sub>CO</sub> 1732 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.79 (t, 3H, J=6.3Hz); 1.27 (m, 2H); 1.43-1.52 (m, 8H); 1.67

(m, 2H); 1.83 (m, 6H); 2.35 (t, 2H, J=7.9Hz); 4.73 (s, 2H); 6.97 (m, 1H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.24 (d, 2H, J=7.1Hz); 7.51 (d, 2H, J=7.1Hz); 13.16 (s, 1H).

MS (ESI): 481 (M+H)

**化合物79.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.28), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 92/8)。获得产物, 为粘性油。

收率: 78.9 %

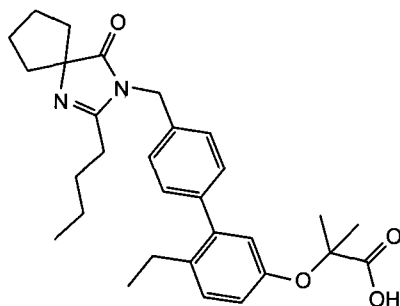
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.6

IR: ν<sub>CO</sub> 1729 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.37 (m, 2H); 1.50-1.60 (m, 2H); 1.61 (s, 6H); 1.83-2.03 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.72 (s, 2H); 6.99 (d, 1H, J=8.4Hz); 7.19 (d, 2H, J=8.1Hz); 7.25-7.30 (m, 2H); 7.49 (d, 2H, J=8.1Hz).

MS (ESI): 493 (M+H)

**化合物80.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.29), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 82 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

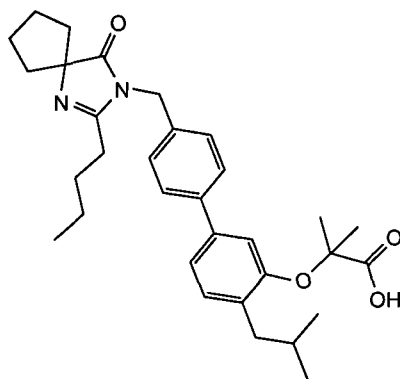
MP: 143 °C

IR: ν<sub>CO</sub> 1626 和 1724 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.00 (t, 3H, J=7.1Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.43-1.57 (m, 8H); 1.84-2.01 (m, 8H); 2.36-2.40 (m, 2H); 2.44 (q, 2H, J=7.1Hz); 4.71 (s, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.84 (dd, 1H); 7.06 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.13 (d, 2H, J=7.7Hz); 7.21 (d, 2H, J=7.4Hz).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物81.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-异丁基-联苯

-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.30), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 79 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.45

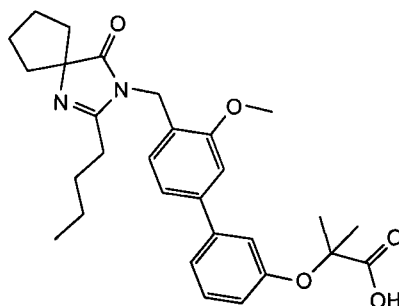
MP: 78°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1624 和 1736  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.71 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 0.92 (d, 6H,  $J=6.5\text{Hz}$ ); 1.28-1.31 (m, 2H); 1.53-1.60 (m, 3H); 1.65 (s, 6H); 1.84-2.00 (m, 8H); 2.35-2.41 (m, 2H); 2.51 (d, 2H,  $J=6.9\text{Hz}$ ); 4.67 (s, 2H); 7.00-7.14 (m, 5H); 7.46 (d, 2H,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 519 (M+H)

**化合物82.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.31), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 75 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

MP: 154°C

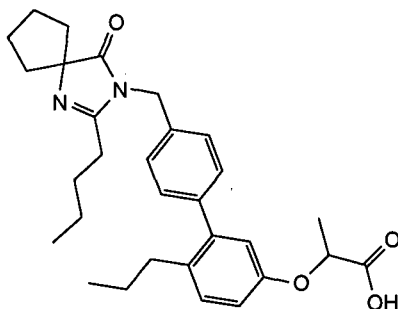
IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1727  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.20-1.30 (m, 2H); 1.45-1.55 (m, 2H); 1.60 (s, 6H); 1.82-1.98 (m, 8H); 1.36-1.40 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.73 (s, 2H);

6.90 (d, 1H, J=6.2Hz); 6.99-7.10 (m, 3H); 7.16-7.20 (m, 2H); 7.28 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

MS (ESI): 493 (M+H)

**化合物83.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-甲基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.32), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 23.8 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

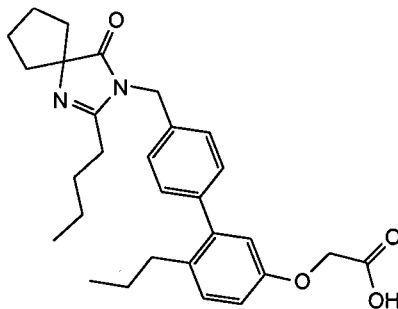
MP: 76°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1730 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.69 (t, 3H, J=7Hz); 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.17-1.50 (m, 9H); 1.68 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.35 (m, 4H); 4.75 (m, 3H); 6.56 (d, 1H, J=2.7Hz); 6.78 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.7Hz); 7.17 (m, 3H); 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 489 (M-H)

**化合物84.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.33), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 42.4 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

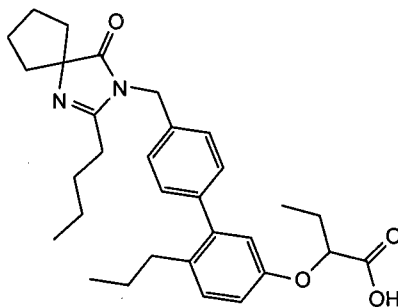
MP: 76°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1729 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.69 (t, 3H, J=7.3Hz); 0.76 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.18-1.50 (m, 6H); 1.67 (m, 2H); 1.84 (m, 6H); 2.36 (m, 4H); 4.54 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.60 (d, 1H, J=2.9Hz); 6.81 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.9Hz); 7.17 (m, 3H); 7.26 (d, 2H, J=8.2Hz).

MS (ESI): 475 (M-H)

**化合物85.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-乙基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-乙基甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)

甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.34), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 52.9 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

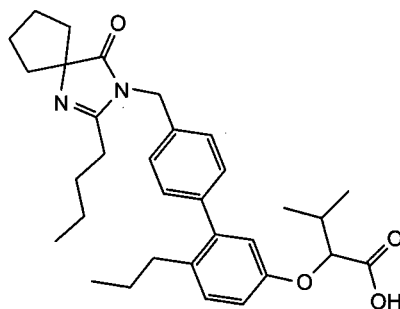
MP: 74°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1738 和 1775  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.70 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.98 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.27 (m, 4H); 1.46 (m, 2H); 1.87 (m, 10H); 2.41 (t, 2H,  $J=7.9\text{Hz}$ ); 2.54 (m, 2H); 4.60 (t, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ); 4.84 (s, 2H); 6.60 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 6.81 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.18 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.28 (m, 4H).

MS (ESI): 503 (M-H)

**化合物86.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1-(1,1-二甲基甲基)甲基)氧)-6'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.35), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 69.3 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

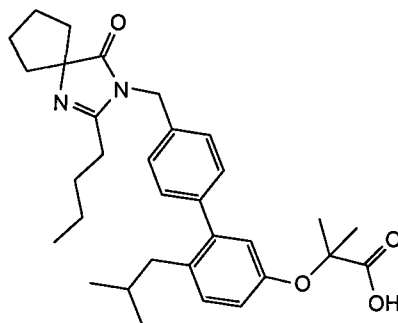
MP: 81°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1736 和 1775  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.70 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.79 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.99 (d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ); 1.33 (m, 4H); 1.48 (m, 2H); 1.87 (m, 8H); 2.16 (m, 1H); 2.40 (t, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 2.51 (m, 2H); 4.41 (d, 1H,  $J=5.3\text{Hz}$ ); 4.83 (s, 2H); 6.60 (d, 1H,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 6.80 (dd, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2.6\text{Hz}$ ); 7.19 (d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.28 (m, 4H); 12.93 (s, 1H).

MS (ESI): 519 (M+H)

**化合物87.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-异丁基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.36), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 90 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

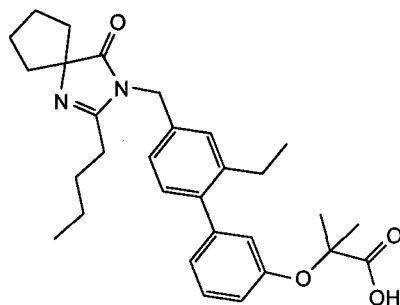
MP < 50°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.68 (d, 6H,  $J=6.6\text{Hz}$ ); 0.81 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.20-1.35 (m, 2H); 1.48-1.60 (m, 3H); 1.60 (s, 6H); 1.85-2.03 (m, 8H); 2.36-2.44 (m, 4H); 4.74 (s, 2H); 6.76 (d, 1H,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 6.84 (dd, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ); 7.07 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.23 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 12.30 (s, 1H).

MS (ESI): 519 (M+H)

**化合物88.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-乙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.37), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 83 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.45

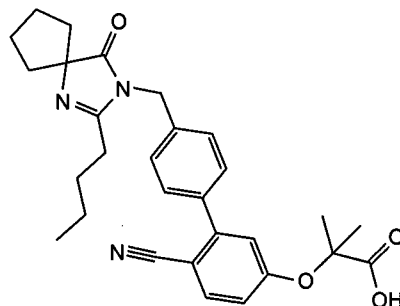
MP: 160°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1732 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.80 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.01 (t, 3H, J=7.5Hz); 1.23-1.32 (m, 2H); 1.44-1.55 (m, 8H); 1.67-1.86 (m, 8H); 2.34-2.40 (m, 2H); 2.52 (q, 2H, J=7.5Hz); 4.71 (s, 2H); 6.71 (s, 1H); 6.84-6.87 (m, 2H); 7.01 (d, 1H, J=7.5Hz); 7.10-7.15 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 13.34 (s, 1H).

MS (ESI): 491 (M+H)

**化合物89.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氰基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-6'-氰基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.38), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 83 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.15

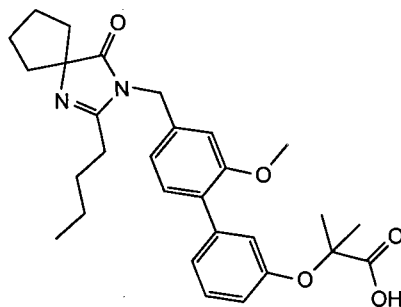
MP < 50°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1735  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.79 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.17-1.32 (m, 2H); 1.47-1.57 (m, 2H); 1.73 (s, 6H); 1.87-2.04 (m, 8H); 2.39-2.46 (m, 2H); 4.76 (s, 2H); 6.93 (d, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.00 (dd, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ); 7.25 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.51 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ); 7.66 (d, 1H,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 488 (M+H)

**化合物90.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-甲氧基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.39), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 85 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.42

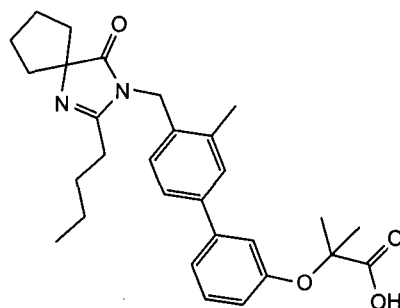
MP: 157°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1728  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.73 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.10-1.19 (m, 2H); 1.28-1.37 (m, 2H); 1.53 (s, 6H); 1.62-1.82 (m, 8H); 1.99-2.05 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 4.59 (s, 2H); 6.49 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.86-6.96 (m, 3H); 7.21 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.33 (m, 1H); 13.18 (s, 1H).

MS (ESI): 493 (M+H)

**化合物91.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-2-甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.40), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 83 %

R<sub>f</sub> (二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.54

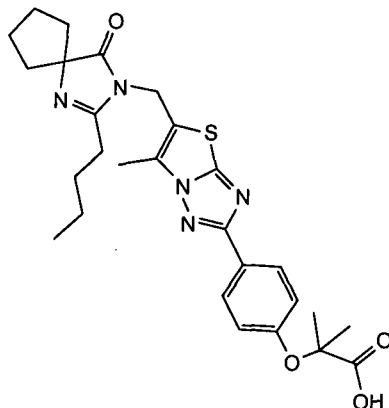
MP: 160°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1732  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.78 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 1.19-1.33 (m, 2H); 1.43-1.55 (m, 8H); 1.72-1.88 (m, 8H); 2.28-2.36 (m, 5H); 4.71 (s, 2H); 6.85 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.23-7.48 (m, 4H); 13.21 (s, 1H).

MS (ESI): 477 (M+H)

**化合物92.** 2-丁基-1-[[2-[(4-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[2-[(4-(1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.41), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 49.9 %

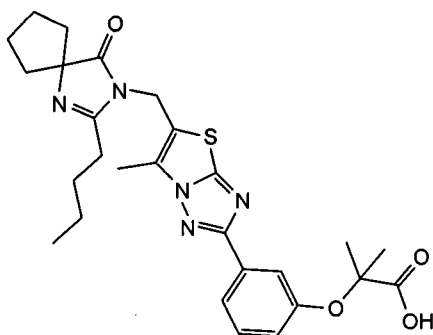
R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

MP: 110°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1728 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.85 (t, 3H, J=7.3Hz); 1.38 (m, 2H); 1.52-1.67 (m, 10H); 1.83 (m, 6H); 2.52 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.93 (s, 2H); 6.91 (d, 2H, J=9Hz); 7.95 (d, 2H, J=9Hz); 13.13 (s, 1H).

**化合物93.** 2-丁基-1-[[2-[(3-(1-羧基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[[2-[(3-(1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲氧基)苯基]-6-甲基-噻唑并[3, 2-b][1, 2, 4]三唑-5-基]甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.42), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 61.7 %

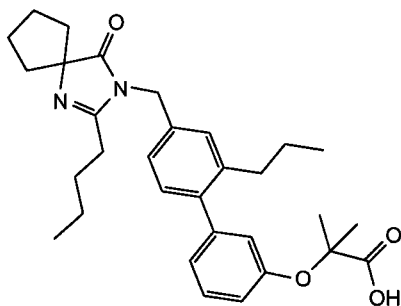
Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.3

MP: 145°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1725  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.84 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.32 (m, 2H); 1.56 (m, 10H); 1.81 (m, 6H); 2.50 (m, 2H); 2.58 (s, 3H); 4.92 (s, 2H); 6.94 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.63 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

**化合物94.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.43), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇

98/2)。获得产物，为白色固体。

收率：71 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.5

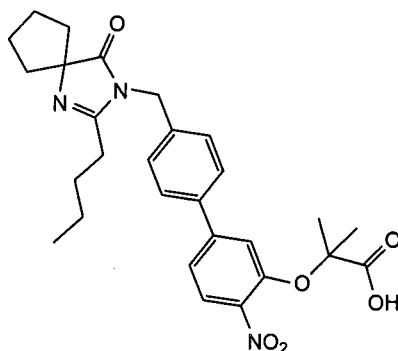
MP: 59°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.76-0.86 (m, 6H); 1.22-1.63 (m, 12H); 1.92-2.04 (m, 8H); 2.42-2.56 (m, 4H); 4.72 (s, 2H); 6.87-7.04 (m, 4H); 7.04 (s, 1H); 7.14 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ); 7.27 (m, 1H); 8.68 (s, 1H).

MS (ESI): 503 (M+H)

**化合物95.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.44)，按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液：二氯甲烷/甲醇 98/2)。黄色固体。

收率：77 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.4

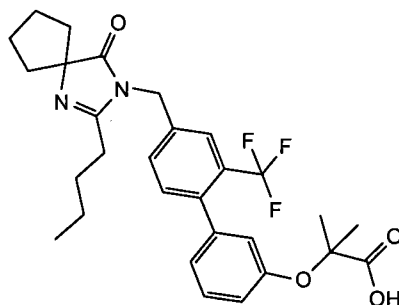
MP < 50°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1734  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.74 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ); 1.15-1.29 (m, 2H); 1.45-1.57 (m, 2H); 1.71 (s, 6H); 1.84-1.99 (m, 8H); 2.40-2.46 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 7.19-7.22 (m, 3H); 7.29 (s, 1H); 7.49 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ); 7.85 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ); 10.11 (s, 1H).

MS (ESI): 508 (M+H)

**化合物96.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-三氟甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-三氟甲基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.45), 按照前述一般步骤 (方法 15A)进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98/2)。获得产物, 为白色固体。

收率: 80 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.54

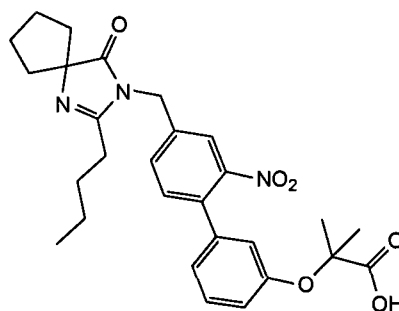
MP: 90°C

IR: ν<sub>CO</sub> 1735 cm<sup>-1</sup>

NMR <sup>1</sup>H (DMSO): 0.77 (t, 3H, J=8Hz); 1.21-1.30 (m, 2H); 1.42-1.49 (m, 8H); 1.66-1.84 (m, 8H); 2.36-2.39 (m, 2H); 4.83 (s, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.87-6.89 (m, 2H); 7.31 (m, 1H); 7.37-7.45 (m, 2H); 7.59 (s, 1H); 13.15 (s, 1H).

MS (ESI): 531 (M+H)

**化合物97.** 2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-3-硝基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.46), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为黄色固体。

收率: 82 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.54

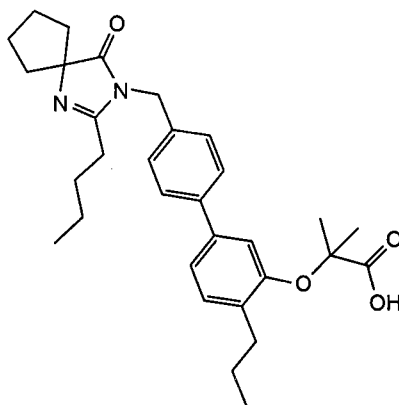
MP: 101°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.82 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ); 1.26-1.33 (m, 2H); 1.52 (m, 8H); 1.69-1.86 (m, 8H); 2.39-2.44 (m, 2H); 4.85 (s, 2H); 6.75 (s, 1H); 7.88-7.98 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.52-7.58 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 13.25 (s, 1H).

MS (ESI): 508 (M+H)

**化合物98.**     2-丁基-1-[(3'-((1-羧基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-乙氧基羰基-1,1-二甲基甲基)氧)-4'-丙基-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.47), 按照前述一般步骤 (方法 15A) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 95/5)。获得产物, 为白色固体。

收率: 78 %

Rf(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.8

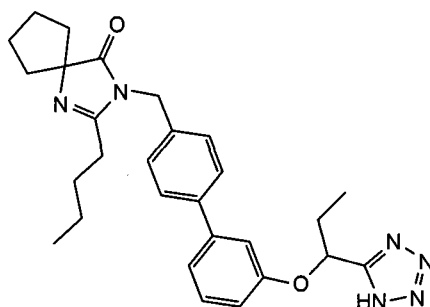
MP: 74°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.72 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 0.98 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 1.11-1.26 (m, 2H); 1.42-1.54 (m, 2H); 1.54-1.70 (m, 2H); 1.66 (s, 6H); 1.84-2.98 (m, 8H); 2.36-2.42 (m, 2H); 2.60-2.65 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.07-7.20 (m, 4H); 7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

MS (ESI): 505 (M+H)

**化合物99.** 2-丁基-1-[(3'-((1-(四唑-5-基)-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮



使用 2-丁基-1-[(3'-((1-(1-苄氧基甲基四唑-5-基)-1-乙基甲基)氧)-联苯-4-基)甲基]-4-螺环戊基-1H-咪唑啉-5(4H)-酮 (实施例 14.48), 按照前述一般步骤 (方法 15F) 进行制备。产物经硅胶进行层析(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 90/10)。获得产物, 为白色固体。

收率: 93 %

R<sub>f</sub>(二氯甲烷/甲醇 90/10): 0.2

MP: 76°C

IR:  $\nu_{\text{CO}}$  1633  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO): 0.74 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.08 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.18-1.27 (m, 2H); 1.42-1.51 (m, 2H); 1.90-2.04 (m, 8H); 2.10-2.25 (m, 2H); 2.30-2.36 (m, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.69 (t, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.85 (d, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ); 7.09 (m, 5H); 7.43 (d, 2H,  $J=7.8\text{Hz}$ ); 10.40 (s, 1H).

MS (ESI): 485 (M-H)

实施例16. 根据本发明的化合物的 PPAR 激活性质的体外评价  
体外评价本发明的化合物的 PPAR-激活性质。

## 原理

通过测量由酵母的 Gal4 转录因子的 DNA 结合结构域和不同 PPAR 的配体的结合结构域组成的嵌合体的转录活性, 使用猴肾成纤维细胞系 (COS-7), 体外评价 PPAR 的激活。在 0.01 和 100  $\mu\text{M}$  之间的剂量下, 针对 Gal4-PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、和 $\delta$ 嵌合体, 测试所述化合物。

## 步骤

### 细胞的培养

COS-7 细胞来自 ATCC (美国典型培养物保藏中心(American type culture collection)), 并在添加了 10% (体积/体积)胎牛血清、100U/ml 青霉素 (Gibco, Paisley, UK)和 2mM L-谷氨酰胺(Gibco, Paisley, UK)的 DMEM 培养基中培养。在含有 5%  $\text{CO}_2$  的潮湿空气下, 在 37 $^{\circ}\text{C}$  培养所述细胞。

### 用于转染的质粒的描述

质粒 Gal4(RE)\_TkpGL3、pGal4-hPPAR $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\gamma$ 、pGal4-hPPAR $\delta$  和 pGal4- $\phi$ 已经在文献中得到描述 (Raspe E 等, 1999)。通过在 pGal4- $\phi$ 载体中克隆通过 PCR 扩增并对应于人 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、和 PPAR $\delta$ 核受体的 DEF 结构域的 DNA 片段, 获得 pGal4-hPPAR $\alpha$ 、pGal4-hPPAR $\gamma$ 、和 pGal4-hPPAR $\delta$  的构建。

## 转染

在 10%胎牛血清存在下, 采用 1/10 的 pGal4-PPAR/Gal4(RE)\_TkpGL3 比, 以每孔 150 ng 的 DNA 转染悬浮的 COS-7 细胞。然后, 所述细胞铺板于 96-孔板( $4 \times 10^4$  个细胞/孔), 然后在 37 $^{\circ}\text{C}$  培养 24 小时。在无血清培养基中, 在 37 $^{\circ}\text{C}$  下, 进行利用测试化合物的激活 24 小时。在实验的最后, 裂解细胞并使用 Steady-Lite<sup>TM</sup> HTS (Perkin Elmer)或 Steady Glow Luciferase 试剂盒(Promega), 按照供应商的建议测定萤光素酶活性。

## 结果

### 实施例16.1. pGal4-hPPAR ( $\alpha/\gamma/\delta$ )随剂量的反式激活

在 0.01 和 100  $\mu\text{M}$  之间的剂量下, 针对 3 种 PPAR 同种型, 测试本发明的化合物。所获得的结果在图 1a 中详细给出。

本发明人已经示出了在 pGal4-hPPAR 转染的并用本发明化合物处理的细胞中萤光素酶活性的显著且剂量依赖性增加。

图 1a 示出该特异性亲和力的剂量依赖特征。例如, 化合物 1 对于 hPPAR $\alpha$  具有 3 $\mu$ M 的 EC50, 而对于 hPPAR $\gamma$  具有 8 $\mu$ M 的 EC50, 并且化合物 21 对于 hPPAR $\alpha$  具有 0.6 $\mu$ M 的 EC50, 而对于 hPPAR $\gamma$  具有 1 $\mu$ M 的 EC50。

图 1b 披露了对于 hPPAR $\alpha$  和 hPPAR $\gamma$ 、相对本发明化合物的 EC50。EC50 越低, 本发明化合物对于受体的亲和性越强。令人惊讶地, 本发明的化合物以高亲和性结合 PPAR 并激活它们。一些化合物(例如, 化合物 1)激活两种 PPAR 同种型, 而其它化合物确实仅激活它们之一(例如, 化合物 25 仅激活 hPPAR $\alpha$ )。

### 结论

这些结果表明, 本发明的化合物显著结合并激活 hPPAR $\alpha$  和/或 hPPAR $\gamma$ 。利用本发明化合物实现的反式激活水平是可变的, 并且取决于所测试化合物的结构和所研究的 PPAR 亚型。

实施例17. 根据本发明的化合物和血管紧张素 II AT1 受体之间的结合的体外评价

### 原理

结果示出了本发明的化合物对血管紧张素 II AT1 受体的特异性结合, 血管紧张素 II AT1 受体是目前市售的抗高血压药物的已知靶标。IC50 表示抑制参照分子(肌丙抗增压素)的结合的 50%所需的本发明化合物的浓度。IC50 越低, 所述化合物对于 AT1 受体的亲和性越强。

### 方案

在 CEREP (Celle L'Evescault, France (86))上, 按照基于 Bergsma 等 (Bergsma DJ 等, 1992)的方案进行结合测试: 对表达人 AT1 受体的重组 CHO 细胞进行所述结合。参照化合物是 0.05 nM 的 [<sup>125</sup>I][SaR1, Ile<sup>8</sup>]-ATII。所述步骤包括在 37°C 温育 60 分钟。使用闪烁计数进行测量。

### 结果

**实施例17.1.** 根据本发明的化合物随剂量变化与人血管紧张素 II AT1 受体的结合

在 0.001 和 10 $\mu$ M 之间的剂量下, 针对人血管紧张素 II AT1 受体, 测试本发明的化合物。

本发明人已经示出了本发明化合物与人血管紧张素 II AT1 受体的结合的显著和剂量依赖性增加。图 2 示出本发明的化合物对于血管紧张素 II AT1 受体的 IC<sub>50</sub> (50%抑制浓度)。IC<sub>50</sub> 越低, 所述化合物对于 AT1 受体的亲和性越强。

### 结论

结果揭示, 本发明的化合物显著并剂量依赖性结合人血管紧张素 II AT1 受体。本发明化合物的结合水平是可变的, 并取决于所述化合物的基团性质(例如按照基团 L1、L2、R1、R2、E 等的性质而变化)。

实施例18. 根据本发明的化合物对血管紧张素 II AT1 受体的拮抗物效应的先体外后体内评价

### 原理

所公开的结果示出了本发明的化合物对血管紧张素 II AT1 受体的活性。该活性或者是激动剂活性或者是拮抗物活性, 并对分离的器官进行先体内后体外评价。激动剂活性对应于组织收缩。拮抗物活性对应于组织扩张。

### 步骤

在 CEREP (Celle L'Evescault, France (86))上, 按照基于 Pendleton 等 (Pendleton RG 等, 1989)的步骤进行先体外后体内测试。

具有完整内皮的兔胸主动脉环被悬于用于器官的含有加氧生理盐水溶液(95% O<sub>2</sub> 和 5% CO<sub>2</sub>)并预热(37°C)的浴液, 其具有下列组成 (mM): NaCl 118.0、KCl 4.7、MgSO<sub>4</sub> 1.2、CaCl<sub>2</sub> 2.5、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2、NaHCO<sub>3</sub> 25.0、和葡萄糖 11.0 (pH 7.4)。

贝那曲明 (1 μM)、普萘洛尔 (1 μM)、新安替根 (1 μM)、阿托品 (1 μM)、二甲麦角新碱 (1 μM)、和卡托普利 (0.1 μM)也在所有进行的实验中使用, 以分别阻断α-肾上腺素能受体、β-肾上腺素能受体、组胺 H1 毒蕈碱性受体、和 5-HT<sub>2</sub> 受体以及防止肽降解。组织结合于适于等长张力记录的力传感器。它们被拉长至 4g 的静息张力, 然后稳定 60 分钟。在稳定期间, 它们进行洗涤若干次, 并调节张力。使用具有八个器官浴器和多通道数据采集的半自动化分离器官系统, 进行所述实验。

### 激动剂活性

所述组织暴露于次最大浓度的参照激动剂(0.003  $\mu\text{M}$  的血管紧张素 II)，以确认应答并获得对照收缩应答。

在若干次洗涤操作后以及在恢复了基础伸缩性 (basal tone) 后，所述组织暴露于增加浓度的本发明化合物或同一激动剂。不同浓度累积加入，每一浓度保持与所述组织接触直到达到稳定应答并且最多接触 30 分钟。如果激动剂型应答 (收缩) 被记录，则对于本发明的化合物的最高浓度来测试参照拮抗物(0.01  $\mu\text{M}$  的肌丙抗增压素)，以确认 AT1 受体参与所述应答。

### 拮抗物活性

所述组织暴露于次最大浓度的参照激动剂(0.003  $\mu\text{M}$  的血管紧张素 II)，以确认应答并获得对照收缩应答。

在血管紧张素 II 诱导的收缩得到稳定之后，增加浓度的本发明化合物或者参照拮抗物 (肌丙抗增压素)被累积加入。每一浓度保持与所述组织接触直到观察到稳定应答并且最多接触 30 分钟。

本发明的化合物对血管紧张素 II 诱导的收缩的抑制效应示出了对 AT1 受体的拮抗物活性。

### 结果

公开的以百分比表示的结果示出了测试为人血管紧张素 II AT1 受体的激动剂和拮抗物的本发明的化合物 1、21、53 和 80 的效应。所测量的参数是每一化合物浓度诱导的张力的最大变化。所述结果以对照血管紧张素 II 应答的百分比表示。对于未处理的组织，化合物 1、21、53 和 80 不诱导收缩。对于先前暴露于血管紧张素 II 的组织，本发明的化合物 1、21、53 示出了参照激动剂的收缩应答抑制效应。

因此，所述结果表明，本发明的化合物对人血管紧张素 II AT1 受体不表现出激动剂活性 (图 3a)以及本发明的化合物是剂量依赖性的人 AT1 血管紧张素 II 受体拮抗物。

### 结论

本发明人令人惊讶地示出了本发明的化合物对人血管紧张素 II AT1 受体的拮抗物活性。

实施例19. 在 ApoE2/E2 小鼠中体内评价根据本发明的化合物的降脂特性以及它们刺激 HDL-胆固醇合成的能力

### 原理

通过测定血脂以及通过在用本发明化合物处理血脂异常 E2/E2 小鼠之后在肝脏中分析 PPAR 靶基因的基因表达, 体内评价本发明的化合物的降脂特性。

所使用的鼠模型是 ApoE2/E2 小鼠, 一种具有人载脂蛋白 E 同种型 E2 的转基因小鼠 (Sullivan PM 等, 1998)。在人中, 该载脂蛋白, 是低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白 (LDL-VLDL) 的组分, 以三种同种型 E2、E3、和 E4 存在。E2 型具有影响氨基酸位置 158 的突变, 其大大弱化了受体的该蛋白质对 LDL 的亲合性, VLDL 清除几乎不存在。然后, 低密度脂蛋白的累积与已知为 III 型的混合高脂血症 (高胆固醇和甘油三酯率) 一起发生。

PPAR $\alpha$ 调节参与脂质转运 (载脂蛋白, 例如 Apo AI、Apo AII、和 Apo CIII, 膜转运蛋白例如 FAT) 或参与脂质代谢 (ACO、CPT-I、或 CPT-II、脂肪酸 $\beta$ -氧化酶) 的基因的表达。因此, 在人以及啮齿类动物中, 利用 PPAR $\alpha$  激活剂进行治疗导致循环甘油三酯水平下降。测量本发明化合物治疗后的血脂率, 允许对本发明化合物的 PPAR 激动剂特性进行评价, 从而评价它们的降脂效应。

先前体外测量的 PPAR $\alpha$  的激动剂特性应该在肝脏中导致靶基因的过量表达, 所述靶基因是直接受 PPAR $\alpha$  调控下的靶基因: 在这些实验中研究的基因是编码 ACO (酰基辅酶 A 氧化酶, 一种在脂肪酸  $\beta$ -氧化机制中的关键酶)、Apo CIII (参与脂质代谢的载脂蛋白)、和 PDK-4 (丙酮酸脱氢酶激酶同种型 4, 一种糖代谢的酶) 的那些基因。

与此同时, 用 PPAR $\gamma$  激动剂治疗动物应在白脂肪组织中导致靶基因的过量表达, 所述靶基因是直接受 PPAR 调控下的靶基因: 在本实验中研究的基因是编码 PEPCK (烯醇丙酮酸磷酸羧激酶, 一种糖原异生酶) 的基因。

测量本发明的化合物治疗后的 PPAR 靶基因转录活性还教导了本发明化合物的降脂特性。

### 方案

#### 动物的处理

在  $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$  的恒温以 12 小时/12 小时光/暗周期保持 ApoE2/E2 转基因小鼠。在一周环境适应期之后，对小鼠进行称重，并分成 5 只动物的组，其被选择以便在实验前测定的它们的体重和它们的血脂水平的分布一致。所测试的化合物悬于羧甲基纤维素 (Sigma C4888) 并通过胃内管饲进行施用，在选定的剂量下每天一次，持续 7 天。所述动物已经自由进食和进水。在实验的最后，在 4 小时禁食后麻醉所述动物，使用抗凝血剂(EDTA)取血样，然后称重小鼠并处死。通过以 3000 转/分钟离心 20 分钟，分离血浆。样品保持在  $+4^{\circ}\text{C}$ 。

取肝脏和附睾脂肪组织样品，并立即在液氮中冷冻，然后在  $-80^{\circ}\text{C}$  下保存，用于以后分析。

#### 血脂的测量

按照供应商的建议，通过酶测定(bioMerieux-Lyon-France)，测量血脂浓度（总胆固醇和甘油三酯）。

#### 血浆脂蛋白级分中胆固醇分布的分析

通过凝胶渗透色谱分离血浆的不同脂质级分(VLDL、LDL、HDL)。然后按照供应商的建议，通过酶测定(bioMerieux-Lyon-France)，测量每一级分的胆固醇浓度。

#### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

##### 肝组织

按照生产商的说明，使用 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 试剂盒 (Macherey Nagel, Hoerd, France)，从肝切片提取总 RNA。

然后，利用在  $37^{\circ}\text{C}$  下，在含有缓冲液 1X (Sigma)、1.5 mM DTT、0.18 mM dNTP (Promega)、200 ng pdN6 (Amersham)、30U RNase 抑制剂 (Sigma)、和 1  $\mu\text{l}$  MMLV-RT (Sigma) 的 20  $\mu\text{l}$  总体积中反应 1 小时，将 1  $\mu\text{g}$  的总 RNA (使用 Ribogreen RNA 定量试剂盒(Molecular Probes)进行定量)反转录成 cDNA。

##### 脂肪组织

通过采用硫氰酸胍的方法，从组织切片提取脂肪组织的总 RNA。使用 Polytron，在 5 ml 裂解缓冲液(4M 硫氰酸胍、10 mM EDTA pH8、50 mM Tris HCL pH 7.5 和 1.4%  $\beta$ -巯基乙醇)中短暂匀浆所述组织。为分离各层，加

入 500  $\mu$ L 2M 醋酸钠 pH4、5 mL 苯酚、和 2 mL 氯仿/异戊醇(49:1)混合物。在离心后,收集水层,并在异丙醇存在下沉淀 RNA。在二次沉淀后,用乙醇 70°洗涤,干燥,然后再次悬于一定体积的无 RNase 的水。然后,通过使用 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 试剂盒(Macherey-Nagel),按照生产商的说明,进行 RNA 的纯化/DNase I 处理步骤。

然后,利用在 37°C 下,在含有缓冲液 1X (Sigma)、1.5 mM DTT、0.18 mM dNTP (Promega)、200 ng pdN6 (Amersham)、30U RNase 抑制剂 (Sigma)、和 1  $\mu$ L MMLV-RT (Sigma)的 20  $\mu$ L 总体积中反应 1 小时,将 1  $\mu$ g 的总 RNA (使用 Ribogreen RNA 定量试剂盒(Molecular Probes)进行定量)反转录成 cDNA。

所述定量 PCR 实验使用 MyiQ 单色实时 PCR 检测系统(MyIQ Single-Color Real-Time PCR Detection System) (Biorad, Marnes-la-Coquette, France)进行,并使用 iQ SYBR Green Supermix 试剂盒,按照生产商的说明,在 55°C 的杂交温度下,在 5  $\mu$ L 稀释的反转录溶液中,在 96 孔板中进行。使用下列特异于所研究基因的引物对:

- PDK4: 有义引物: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID NO: 1)和反义引物 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID NO: 2)
- ACO: 有义引物: 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID NO: 3)和反义引物 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID NO: 4)
- ApoCIII: 有义引物: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ ID NO: 5)和反义引物 5'-GCATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (SEQ ID NO: 6)
- PEPCK: 有义引物: 5'-AAGGAAAACGCCTTGAACCT-3' (SEQ ID NO: 11)和反义引物 5'-GTAAGGGAGGTCTGGTGTGA-3' (SEQ ID NO: 12).

在两种情况下 (肝组织和脂肪组织),发射荧光的量与在反应开始时存在的以及在 PCR 中扩增的 cDNA 的量直接成比例。对于研究的每一靶标,利用由几  $\mu$ L 的不同反转录溶液组成的混合物的连续稀释,得到一定范围的溶液。从而,通过使用由相对于所述范围的点获得的效率曲线,测定每一靶标的相对表达水平。

然后,相对于参照基因的表达水平,对目标基因的表达水平进行标准化:

- 在肝组织中，参照基因为 36B4 (其特异性引物为：有义引物：5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 15)和反义引物：5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID NO: 16))，
- 在脂肪组织中，参照基因为 18S (其特异性引物为：有义引物：5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID NO: 17)和反义引物：5'-AATCTCGGGTGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID NO: 18))。

然后，对于每一样品计算诱导因子，即相对信号（本发明的化合物诱导的信号）和由对照组获得的相对值的平均值之间的比率。诱导因子越高，所述化合物促进基因表达越多。最终结果表示为在每一实验组内的诱导值的平均值。

## 结果

### 血脂的测量

图 4a 和 4b、5a 和 5c 的结果示出了用以 25、50、100 和 200 mpk 施用的化合物 1 或以 10、30 或 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 7 天之后总胆固醇和甘油三酯水平的显著剂量依赖性降低。

图 5b 表明，用化合物 21 治疗 7 天导致脂蛋白级分中胆固醇分布的改变，其中 VLDL 和 LDL 级分显著降低，而 HDL-胆固醇级分显著增加。

### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

在图 4c、4d 5d 和 5e 给出的结果表明，本发明的化合物诱导编码 PDK-4 的基因的肝表达显著增加，以及编码 ACO 的基因的肝表达显著增加。图 4e 的公开结果表明，本发明的化合物诱导编码 ApoCIII 的肝表达显著下降。图 4f 给出的结果表明，本发明的化合物诱导编码 PEPCK 的基因在脂肪组织中的表达显著且剂量依赖性增加。

## 结论

本发明人已经表明，本发明的化合物具有降脂特性，降低了血浆胆固醇和甘油三酯率。本发明的化合物还具有增加有益 HDL-胆固醇级分的倾向。此外，本发明人已经表明，本发明的化合物是编码与脂质和糖代谢高度相关的酶的基因表达的调节剂。体内获得的这些结果证明了本发明的化

合物对于主要病例例如血脂障碍的治疗潜力。

#### 实施例20. 在 db/db 小鼠中体内评价本发明化合物的抗糖尿病和降脂特性原理

通过测定血浆葡萄糖和胰岛素水平，并且通过在用本发明化合物经口治疗后分析 PPAR 靶基因的基因表达，体内评价本发明的化合物的胰岛素抵抗和降脂特性。这些测试在 db/db 小鼠中进行。

#### 方案

##### 动物的处理

在  $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$  的恒温以 12 小时/12 小时光/暗周期保持雌性 db/db 小鼠。在一周环境适应期之后，对小鼠进行称重，并分成 8 只动物的组，其被选择以便在实验前测定的它们的体重和它们的血脂率的分布一致。所测试的化合物悬于羧甲基纤维素(Sigma C4888)并通过胃内管饲进行施用，在选定的剂量下每天一次，持续 28 天。所述动物已经自由进食和进水(标准饮食)。在实验的整个过程中记录食物摄取和体重增加。在实验的最后，在 4 小时禁食后麻醉所述动物，使用(EDTA)抗凝血剂取血样，然后称重小鼠并处死。通过以 3000 转/分钟离心 20 分钟，分离血浆。样品保持在  $+4^{\circ}\text{C}$ 。

取肝脏组织和脂肪附睾组织样品，并立即在液氮中冷冻，然后在  $-80^{\circ}\text{C}$  下保存，用于以后分析。

##### 血脂的测量

按照供应商的建议，通过酶测定(bioMerieux-Lyon-France)，测量血脂浓度(总胆固醇和甘油三酯)。

##### 血浆糖血和胰岛素血的测量

使用 Glucose RTU 试剂盒(Biomerieux)，按照酶-比色法，测量鼠血浆葡萄糖。葡萄糖在葡萄糖氧化酶的作用下转化成葡糖酸；该反应释放过氧化氢。根据 Trinder 反应测量过氧化氢，其在过氧化酶的作用下并且在苯酚和氨基-4-安替比林存在下，产生水和有色产物——醌亚胺。由醌亚胺带来的颜色强度与样品中存在的葡萄糖的量成比例。

使用 ELISA 方法(采用来自供应商 Crystal chem.的 INSKR020 试剂盒)，测量鼠胰岛素。用小鼠抗胰岛素抗体包被微量培养板。然后，将待分析胰

胰岛素的血清放在该板上。豚鼠抗胰岛素抗体被用于识别由小鼠胰岛素和抗胰岛素单克隆抗体形成的复合物。最后，加入用过氧化物酶标记的抗豚鼠抗体，并结合所述豚鼠抗胰岛素抗体。通过加入 OPD(邻苯二胺)酶底物进行显色反应。颜色的强度与样品中存在的胰岛素的量成比例。

#### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

##### 肝组织

按照生产商的说明，使用 NucleoSpin® 96 RNA 试剂盒 (Macherey Nagel, Hoerd, France)，从肝切片提取总 RNA。

##### 脂肪附睾组织

通过采用硫氰酸胍的方法，从组织切片提取脂肪组织的总 RNA。使用 Polytron，在 5 ml 裂解缓冲液(4M 硫氰酸胍、10 mM EDTA pH8、50 mM Tris HCL pH 7.5 和 1.4% β-巯基乙醇)中短暂匀浆所述组织。为分离各层，加入 500 μL 2M 醋酸钠 pH4、5 mL 苯酚、和 2 mL 氯仿/异戊醇 (49:1)混合物。在离心后，收集水层，并在异丙醇存在下沉淀 RNA。在二次沉淀后，用乙醇 70°洗涤，干燥，然后再次悬于一定体积的无 RNase 的水。然后，通过使用 NucleoSpin® 96 RNA 试剂盒(Macherey-Nagel)，按照生产商的说明，进行 RNA 的纯化/DNase I 处理步骤。

然后，利用在 37℃下，在含有缓冲液 1X (Sigma)、1.5 mM DTT、0.18 mM dNTP (Promega)、200 ng pdN6 (Amersham)、30U RNase 抑制剂 (Sigma)、和 1μl MMLV-RT (Sigma)的 20 μl 总体积中反应 1 小时，将 1 μg 的总 RNA (使用 Ribogreen RNA 定量试剂盒(Molecular Probes)进行定量)反转录入 cDNA。

所述定量 PCR 实验使用 MyiQ 单色实时 PCR 检测系统(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)进行，并使用 iQ SYBR Green Supermix 试剂盒，按照生产商的说明，在 55℃的杂交温度下，在 5 μl 稀释的反转录溶液中，在 96 孔板中进行。使用下列特异于所研究基因的引物对：

- PDK4: 有义引物: 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID NO: 1)和反义引物 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID NO: 2)
- CPT1b: 有义引物: 5'-GGACTGAGACTGTGCGTTCCTG-3' (SEQ ID NO: 7)和反义引物: 5'-AGTGCTTGGCGGATGTGGTT-3' (SEQ ID NO: 8)

- ApoCIII: 有义引物: 5'-CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ ID NO: 5) 和反义引物: 5'-CGATCCTGGACCGTCTTGGA-3' (SEQ ID NO: 6)
- FGB: 有义引物: 5'-AAGAAGATGGTGGTGGCTGGTG-3' (SEQ ID NO: 9)和反义引物 5'-GGGACTATTGCTGTGGGAAG-3' (SEQ ID NO: 10)
- PEPCK: 有义引物: 5'- AAGGAAAACGCCTTGAACCT-3' (SEQ ID NO: 11)和反义引物 5'- GTAAGGGAGGTCGGTGTGA-3' (SEQ ID NO: 12).

发射荧光的量与在反应开始时存在的以及在 PCR 中扩增的 cDNA 的量直接成比例。对于研究的每一靶标, 利用由几  $\mu$ l 的不同反转录溶液组成的混合物的连续稀释, 得到一定范围的溶液。从而, 通过使用由相对于所述范围的点获得的效率曲线, 测定每一靶标的相对表达水平。

然后, 在肝组织中, 相对于参照基因 36B4(其特异性引物为: 有义引物: 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 15)和反义引物: 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID NO: 16))的表达水平, 以及在脂肪组织中, 相对于参照基因 18S (其特异性引物为: 有义引物: 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID NO: 17)和反义引物: 5'-AATCTCGGGTGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID NO: 18)), 对目标基因的表达水平进行标准化。然后, 对于每一样品计算诱导因子。诱导因子越高, 所述化合物促进基因表达越多。最终结果表示为在每一实验组内的诱导值的平均值。

## 结果

### 血脂的测量

图 6a 和 6b、7a 和 7b 比较了用以 10、30 或 100 mpk 施用的化合物 1 和以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天之后血浆甘油三酯和游离脂水平, 以及由对照动物获得的水平。预想不到地, 由于本发明化合物的治疗, 甘油三酯和游离脂水平显著 (并且是剂量依赖性地) 降低。

### 糖血和胰岛素血的测量

图 6c、6d、7c 和 7d 比较了用以 10、30 或 100 mpk 施用的化合物 1 和以 100 mpk 施用的化合物 21 治疗 28 天之后血浆葡萄糖和胰岛素水平, 以及由对照动物获得的水平。预想不到地, 由于本发明化合物的治疗, 糖血和胰岛素血显著 (并且是剂量依赖性地) 降低。

### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

本发明人已经表明, 本发明的化合物是 PPAR 靶基因表达的调节剂。在图 6e 至 6h 和 7e 至 7i 给出的结果表明, 以 50 mpk 给予 db/db 小鼠 28 天的化合物 1 和 2 在肝脏中诱导编码 PDK-4 (图 6f 和 7f) 和 CPT1b (图 6f 和 7f) 的基因的肝表达显著增加, 以及编码 ApoCIII (图 6g 和 7g) 和 FBb (图 6h 和 7h) 的基因的表达显著下降。实验数据还表明, 本发明的化合物诱导编码 PEPCK 的基因的肝表达显著增加。

所有这些基因确实编码与脂质和糖代谢高度相关并且在抗炎应答中的酶。它们的表达受本发明化合物调节这一事实加强了本发明化合物在治疗代谢病状方面具有重要意义这一思想。

### 结论

预想不到地, 所公开的实验数据表明, 在体内, 本发明的化合物提高了对胰岛素的敏感性, 与此同时, 诱导降脂效应 (甘油三酯和游离脂水平的下降)。此外, 公开的实验数据表明, 本发明的化合物调节受 PPAR 激活调控并编码与脂质和糖代谢高度相关且在抗炎应答中的酶的基因表达。

### 实施例21. 在大鼠中体内评价本发明化合物的血管紧张素 II 拮抗物特性 (静脉施用)

通过静脉施用, 对 Wistar 型血压正常大鼠进行本发明的化合物的血管紧张素 II 拮抗物的体内评价。

### 原理

本实验方法意于示出本发明化合物在 Wistar 大鼠中的抗高血压效应, 在所述 Wistar 大鼠中, 高血压通过连续静脉施用血管紧张素 II (实施例 21.1) 或通过重复静脉施用血管紧张素 II (实施例 21.2) 进行诱导。以渐增剂量用本发明的化合物静脉治疗所述动物。为确认该研究, 在相同条件下, 向对照动物施用载体本身或者参照物。

实施例 21.1 在大鼠中体内评价本发明化合物的血管紧张素 II 拮抗物特性(静脉施用): 在灌注血管紧张素 II 的情况下治疗所述动物

### 步骤

使用戊巴比妥(50 mg/kg)麻醉 Wistar 大鼠 (雄性 - 200-250g - 5-6 周龄 - CERJ)以进行手术。将导管放入右颈静脉中,以灌注血管紧张素 II。将导管放入左颈静脉中,以施用本发明的化合物。使用自动注射器,在 5 ml/小时下,以 100 ng/kg/min 进行血管紧张素 II 灌注(载体: NaCl 0.15M)。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> 溶液(50 mM pH 9.6) 作为本发明化合物的载体。经由导管,在颈动脉中,使用传感器,测量动脉压。

### 结果

在血管紧张素 II 灌注准备妥当之前,在基础条件下测量所述动物的动脉压几分钟。以 mmHg 表示的平均动脉压(P)升至稳定的平台。在稳定之后,进行本发明化合物的相继注射。实时跟踪参数,并当前一注射达到其最大效应时进行注射。

在血管紧张素 II 灌注的情况下,渐增剂量的本发明化合物以显著且剂量依赖性的方式表现出对血管紧张素 II 的拮抗物效应,如由化合物 1 (图 8a) 和化合物 21 (图 8b) 获得的结果所示。

实施例 21.2 在大鼠中体内评价本发明化合物的血管紧张素 II 拮抗物特性(静脉施用): 在重复施用血管紧张素 II 的情况下治疗所述动物

### 步骤

使用戊巴比妥(50 mg/kg)麻醉 Wistar 大鼠 (雄性 - 200-250g - 5-6 周龄 - CERJ)以进行手术。将导管放入右颈静脉中,以施用血管紧张素 II。将导管放入左颈静脉中,以施用本发明的化合物。使用手动注射器,以预先确定的间隔,由实验人员进行血管紧张素 II 的推注。

### 结果

在基础条件下测量所述动物的动脉压几分钟,然后进行三次相继的血管紧张素 II 静脉施用 (50、100、和 200 ng/kg)。在每次推注血管紧张素 II 时,以 mmHg 表示的平均动脉压(P)都以非常短暂的方式增加。然后,静脉注射本发明的化合物 (20 mpk), 并重复 3 次推注血管紧张素 II 的循环。通过比较在施用本发明化合物之前和之后的血管紧张素 II 应答范围,评价本发明化合物的抗高血压特性。

在重复施用血管紧张素 II 灌注的情况下, 单一剂量的本发明化合物表现出对血管紧张素 II 的拮抗物效应, 如图 8c 所述的化合物 1 (图 8a)。

## 实施例22. 体外评价本发明化合物的心肌保护特性

### 原理

前两个实施例(实施例 20 和实施例 21)表明, 本发明化合物具有至少两种体内药理学特性: 血管紧张素 II 拮抗物特性和 PPAR 激动剂特性。本研究的目的是测量根据本发明的分子对主要病状——与血脂障碍有关或无关的动脉高血压——的治疗效应。

### 方案

#### 动物的治疗

在  $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$  的恒温下, 以 12/12 小时的光/暗周期保持 SHR 大鼠 (自发高血压大鼠) (雄性 - 300-320g - 16-周龄 - Charles River France)。所测试的本发明化合物被悬于羧甲基纤维素(Sigma c4888)并通过胃内管饲法以所选择的剂量每日一次施用给所述动物, 持续 14 天。所述动物已经自由进食和进水。

#### 测量动脉压

在实验的最后, 在 5 小时的禁食后, 使用戊巴比妥(50 mg/kg)麻醉所述动物, 以进行手术。将用肝素处理的导管放入颈动脉, 以测量动脉压。将第二导管放入颈静脉, 以施用血管紧张素 II。在基础水平下测量和记录动脉压 15 分钟。在该阶段, 将对照动物的平均动脉压与接受本发明化合物的动物的平均动脉压进行比较。在 15 分钟后, 进行三次相继的血管紧张素 II (50 ng/kg)的静脉施用, 以评价用本发明化合物治疗的动物对血管紧张素 II 的应答。

在动脉压测量的最后, 使用抗凝剂(EDTA)取血样, 然后处死所述动物。通过以 3000 转/分钟离心 20 分钟分离血浆。样品保存在  $+4^{\circ}\text{C}$ 。

取出肝和附睾脂肪组织样品, 称重, 并立即在液氮中冷冻, 然后保存在  $-80^{\circ}\text{C}$ , 用于以后分析。

#### 脂质参数的测量

根据供应商的建议, 通过酶测定 (bioMerieux-Lyon-France 和

Wako-Japan), 测量胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸和葡萄糖的血浆总浓度。

根据供应商的建议, 通过 ELISA (Crystal Chem Inc-USA)法, 测定胰岛素血。

#### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

根据前述实施例(实施例 20), 进行通过定量 RT-PCR 的基因表达分析。

#### 结果

##### 脂质参数的测量

图 9 示出了以 150 mpk 的化合物 1 治疗 14 天后的甘油三酯率。该治疗预料不到地降低了血浆甘油三酯率。

##### 测量动脉压

##### 在重复静脉施用血管紧张素 II 之前

在长期治疗后, 本发明的化合物表现出抗高血压效应, 如在图 10a 中 150 mpk 的化合物 1 所示。

##### 在重复静脉施用血管紧张素 II 之后

在慢性治疗和重复施用血管紧张素 II 之后, 本发明的化合物显示出对血管紧张素 II 的显著拮抗物效应, 如在图 10b 中 150 mpk 的化合物 1 和图 10c 中 100 mpk 的化合物 21 所示: 由血管紧张素 II 诱导的高血压的下降证明了本发明的化合物的拮抗物效应。

#### 通过定量 RT-PCR 分析基因表达

图 11a 和 11b 给出的结果表明, 本发明的化合物诱导分别编码 ACO 和 PDK-4 的基因的肝表达的显著增加。

#### 结论

血浆甘油三酯率的下降证明了本发明化合物的降脂特性。而且, 本发明人已经表明, 本发明的化合物具有抗高血压特性。

对高血压大鼠体内获得的这些结果证明了本发明的化合物对于主要病状例如与血脂障碍有关或无关的高血压的治疗潜能。

实施例23. 在单核细胞中体外评价本发明化合物的抗炎特性

#### 原理

通过测量用本发明化合物处理 24 小时并同时用 PMA (佛波醇 12-肉豆

蔻酸酯 13-乙酸酯, 其促进细胞的炎症反应和它们向巨噬细胞的分化) 刺激的 THP1 单核细胞的 MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)分泌, 评价本发明化合物的抗炎效应。MCP-1 分泌越少, 本发明的化合物抑制炎症反应越多。

### 步骤

#### THP-1 细胞的培养和处理

在添加有 25 mM Hepes (Gibco; 42401-018)、1% 谷氨酰胺 (Gibco; 25030-24)、1% 青霉素/链霉素 (Biochrom AG; A 2213)、和 10% 去补体胎牛血清 (SVF, Gibco; 26050-088)的 RPMI1640 培养基中培养 THP-1 人单核细胞系 (ATCC 来源)。

所述细胞以 870, 000 个细胞/孔的密度接种于 24 孔板(Primaria BD Falcon), 然后在 5 ng/ml 佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯 (PMA) 和 1 $\mu$ M 本发明的化合物 8 存在下, 在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下, 在含有 0.2%胎牛血清的培养基中培养 24 小时。本发明的化合物溶解于二甲亚砜 (DMSO, Fluka; 41640)。将本发明的化合物的效应与单独 DMSO 的效应进行比较。

#### RNA 提取、逆转录和定量 PCR

在处理后的, 根据生产商的说明, 使用 NucleoSpin<sup>®</sup> 96 RNA 试剂盒 (Macherey Nagel, Hoerd, France), 从细胞提取总 RNA。

然后, 通过在 37°C 下, 在含有缓冲液 1X (Sigma)、1.5 mM DTT、0.18 mM dNTP (Promega)、200 ng pdN6 (Amersham)、30U RNase 抑制剂 (Sigma)、和 1 $\mu$ l MMLV-RT (Sigma)的 20  $\mu$ l 总体积中反应 1 小时, 将 1  $\mu$ g 的总 RNA (通过分光光度计读数进行定量)反转录成 cDNA。

所述定量 PCR 实验使用 MyiQ 单色实时 PCR 检测系统(Biorad, Marnes-la-Coquette, France)进行, 并使用 iQ SYBR Green Supermix 试剂盒, 按照生产商的说明, 在 55°C 的杂交温度下, 在 5  $\mu$ l 稀释的反转录溶液中, 在 96 孔板中进行。使用下列特异于所研究基因的引物对:

- MCP1: 有义引物: 5'-AGTCTTCGGAGTTTGGGTTTG-3' (SEQ ID NO: 13)和反义引物: 5'-AGGAAGATCTCAGTGCAGAGG-3' (SEQ ID NO: 14)

发射荧光的量与在反应开始时存在的以及在 PCR 中扩增的 cDNA 的量直接成比例。对于研究的每一靶标, 利用由几  $\mu$ l 的不同反转录溶液组成的

混合物的连续稀释，得到一定范围的溶液。从而，通过使用由相对于所述范围的点获得的效率曲线，测定每一靶标的相对表达水平。

然后，在肝组织中，相对于参照基因 36B4(其特异性引物为：有义引物：5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID NO: 15)和反义引物：5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG-3' (SEQ ID NO: 16))的表达水平，对目标基因的表达水平进行标准化。

然后，对于每一样品计算诱导因子。诱导因子越高，所述化合物促进基因表达越多。最终结果表示为在每一实验组内的诱导值的平均值。

### 结果

本发明人已经表明，对于体外单核细胞，本发明的化合物具有抗炎效应。图 12 给出的结果表明，10 $\mu$ M 的本发明化合物 3 诱导单核细胞的 MCP1 表达显著下降。

### 结论

预想不到地，所公开的实验数据表明，本发明化合物对于 PMA 刺激的单核细胞具有抗炎效应。

## 实施例24. 在内皮细胞中体外评价本发明化合物的抗炎特性

### 原理

通过对用本发明化合物处理 24 小时、然后用 LPS (脂多糖，其诱导细胞的炎症反应)刺激 24 小时的人脐带内皮细胞(HUVEC)测量 MCP1(单核细胞趋化蛋白-1)、IL-8 (白介素 8) VCAM(血管细胞黏着分子)和 ICAM (胞内黏着分子-1)的分泌，评价本发明化合物的抗炎效应。标记物分泌越少，本发明的化合物抑制炎症反应越多。

### 方案

#### HUVEC 细胞的培养和处理

在添加有 EGM SingleQuots (CAMBREX; CC-4133、不加入庆大霉素和牛脑提取物(Bovine Brain Extract) [BBE])和 HE 补充物(complement) (终浓度 0.1 g/L 的肝素(Heparine) [SIGMA; H3149]、终浓度 0.03 g/L 的 hECGS [人内皮细胞生长因子, Becton Dickinson; 356006] )的 EBM (内皮基础培养基 (Endothelial Basal Media), CAMBREX; CC-3121)培养基中培养人脐带内皮

细胞(HUVEC, 来自 ATCC)。

所述细胞以 50000 个细胞/孔的密度接种于 24 孔板(BD Biosciences; Biocoat 356408), 然后, 在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下, 在不含有 HE 补充物而含有 10 或 50  $\mu$ M 的本发明化合物的培养基中培养 24 小时。本发明的化合物溶解于二甲亚砜 (DMSO, Fluka; 41640)。将本发明的化合物的效应与单独 DMSO 的效应进行比较。

#### 炎症标记物分泌的测量

取出处理培养基并使用下列套件测量标记物浓度:

- 按照供应商的建议, 使用 Elisa “人 MCP-1 ELISA Set” (BD OptEIA; 555179)
- 按照供应商的建议, 使用 Elisa “人 IL-8 ELISA Set” (BD OptEIA; 555244)
- 按照供应商的建议, 使用 Elisa “人 VCAM-1” (R&D Biosciences; DY809)
- 按照供应商的建议, 使用 Elisa “人 ICAM-1” (R&D Biosciences; DY809)

标记物固定于板上, 以被抗标记物抗体特异性识别。所述抗体本身由用过氧化物酶标记的二抗识别。酶促反应产生的着色与固定的标记物量成比例, 并可采用分光光度法进行测量。从表示已知浓度的点完成范围 A, 从所述点计算每一样品的 MCP1 浓度。从表示已知浓度的浓度点完成 A, 从所述浓度点计算每一样品的标记物浓度。最终结果表示为由每一实验组获得的诱导值的平均值。然后, 计算诱导因子, 即由本发明化合物诱导的信号和由对照组诱导的信号之间的比率。该因子越弱, 所述化合物抑制所测定标记物的分泌越多。

#### 结果

本发明人已经表明, 对于体外 HUVEC, 本发明的化合物具有抗炎效应。图 13a、13b、13c、13d 中披露的结果表明, 10 和 50  $\mu$ M 的本发明化合物诱导内皮细胞的炎性标记(MCP1、IL8、VCAM、ICAM)分泌的显著下降。

#### 结论

预想不到地, 所公开的实验数据表明, 本发明化合物对于 PMA 刺激的

内皮细胞(HUVEC)具有抗炎效应。

### 总体结论

本发明人已经表明，本发明的化合物具有降脂特性(导致血浆胆固醇和甘油三酯水平下降)以及抗糖尿病特性 (导致血浆葡萄糖和胰岛素率下降)。还已经表明，在体内，本发明的化合物具有降低动脉压的性质。

本发明人也已表明，本发明的化合物具有抗炎特性。

此外，本发明人已表明，本发明的化合物是编码与脂质和糖类代谢高度相关的酶的基因表达的调节剂，以及炎性应答中的调节剂。

体内和体外实验获得的所用这些结果示出了本发明的化合物对于主要病状如血脂障碍、2型糖尿病和肥胖症的治疗潜能。

## 参考文献

Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, *Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity*, Hypertension, 2004, 43 (5), 993-1002

Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, Griffin E, Stadel JM and Aiyar N, *Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor*, Biochem Biophys Res Commun, 1992, 183 (3), 989-95

Bernhart C, Breliere J, Clement J, Nisato D, Perreault P, Muneaux C and Muneaux Y, *N-substituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present*, 1993, (US 5270317),

Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J and Vignal M, *A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists.*, J Med Chem, 1993, 36 (22), 3371-80

Black SL, Jales AR, Brandt W, Lewis JW and Husbands SM, *The role of the side chain in determining relative delta- and kappa-affinity in C5'-substituted analogues of naltrindole*, J Med Chem, 2003, 46 (2), 314-7

de Gasparo M, Inagami T, Wright JW and Unger T, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*, Pharmacol Rev, 2000, 52 (3), 415-472

Denke MA, *Combination therapy*, J Manag Care Pharm, 2003, 9 (1 Suppl), 17-9

Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, 2005, 1-174

International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, 2003,

Kintscher U, Lyon CJ and Law RE, *Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis*, Front Biosci, 2004, 9 359-69

Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Kim JA, Lee Y and Shin EK, *Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients*, Diabetes Care, 2006, 29 (2), 195-201

Kota BP, Huang TH and Roufogalis BD, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, 2005, 51 (2), 85-94

Kurtz TW, *Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator*, Acta Diabetol, 2005, 42 Suppl 1 S9-16

Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staels B, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, 2006, 116 (3), 571-580

McElwain S and Nelson J, *The preparation of orthoesters*, J Am Chem Soc, 1942, 64 (8), 1825-27

Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, 2004,

Morphy R and Rankovic Z, *Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm*, J Med Chem, 2005, 48 (21), 6523-43

Pendleton RG, Gessner G and Horner E, *Studies on inhibition of angiotensin II receptors in rabbit adrenal and aorta*, J Pharmacol Exp Ther, 1989, 248 (2), 637-43

Raspe E, Madsen L, Lefebvre AM, Leitersdorf I, Gelman L, Peinado-Onsurbe J, Dallongeville J, Fruchart JC, Berge R and Staels B, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, 1999, 40 (11), 2099-110

Sawyer JS, Schmittling EA, Palkowitz JA and Smith WJ, 3rd, *Synthesis of Diaryl Ethers, Diaryl Thioethers, and Diarylamines Mediated by Potassium Fluoride-Alumina and 18-Crown-6: Expansion of Scope and Utility(1)*, J Org Chem, 1998, 63 (18), 6338-6343

Sullivan PM, Mezdoor H, Quarfordt SH and Maeda N, *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe\*2*, J Clin Invest, 1998, 102 (1), 130-5

Tsang JW, Schmied B, Nyfeler R and Goodman M, *Peptide sweeteners. 6. Structural studies on the C-terminal amino acid of L-aspartyl dipeptide sweeteners*, J Med Chem, 1984, 27 (12), 1663-8

Vera T, Taylor M, Bohman Q, Flasch A, Roman RJ and Stec DE, *Fenofibrate prevents the development of angiotensin II-dependent hypertension in mice*, Hypertension, 2005, 45 (4), 730-5

---

Zou Y, Wang Q, Tao F and Ding Z, *Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction in molten tetra-*n*-butylammonium bromide*, Chin J Chem, 2004, 22 215-8

---

|       |                           |    |
|-------|---------------------------|----|
| <110> | 基恩菲特                      |    |
| <120> | 取代的咪唑啉酮衍生物、制备和用途          |    |
| <130> | B0500WO                   |    |
| <150> | FR 0606752                |    |
| <151> | 2006-07-24                |    |
| <160> | 18                        |    |
| <170> | PatentIn version 3.3      |    |
| <210> | 1                         |    |
| <211> | 22                        |    |
| <212> | DNA                       |    |
| <213> | artificial                |    |
| <220> |                           |    |
| <223> | sense primer PDK4         |    |
| <400> | 1                         |    |
|       | tactccaactg ctccaacacc tg | 22 |
| <210> | 2                         |    |
| <211> | 20                        |    |
| <212> | DNA                       |    |
| <213> | artificial                |    |
| <220> |                           |    |
| <223> | antisense primer PDK4     |    |
| <400> | 2                         |    |
|       | gttcttcggt tccctgcttg     | 20 |
| <210> | 3                         |    |
| <211> | 20                        |    |
| <212> | DNA                       |    |
| <213> | artificial                |    |
| <220> |                           |    |
| <223> | sense primer ACO          |    |
| <400> | 3                         |    |
|       | gaagccagcg ttacgaggtg     | 20 |
| <210> | 4                         |    |
| <211> | 20                        |    |
| <212> | DNA                       |    |
| <213> | artificial                |    |
| <220> |                           |    |
| <223> | antisense primer ACO      |    |
| <400> | 4                         |    |

---

|             |                           |    |
|-------------|---------------------------|----|
| tggagttctt  | gggacgggtg                | 20 |
| <210>       | 5                         |    |
| <211>       | 20                        |    |
| <212>       | DNA                       |    |
| <213>       | artificial                |    |
| <220>       |                           |    |
| <223>       | sense primer APO CIII     |    |
| <400>       | 5                         |    |
| ctcttggctc  | tcctggcatc                | 20 |
| <210>       | 6                         |    |
| <211>       | 20                        |    |
| <212>       | DNA                       |    |
| <213>       | artificial                |    |
| <220>       |                           |    |
| <223>       | antisense primer APO CIII |    |
| <400>       | 6                         |    |
| gcacctctgga | ccgtcttgga                | 20 |
| <210>       | 7                         |    |
| <211>       | 22                        |    |
| <212>       | DNA                       |    |
| <213>       | artificial                |    |
| <220>       |                           |    |
| <223>       | sense primer CPT1b        |    |
| <400>       | 7                         |    |
| ggactgagac  | tgtgcgttcc                | 22 |
| <210>       | 8                         |    |
| <211>       | 20                        |    |
| <212>       | DNA                       |    |
| <213>       | artificial                |    |
| <220>       |                           |    |
| <223>       | antisense primer CPT1b    |    |
| <400>       | 8                         |    |
| agtgccttggc | ggatgtgggtt               | 20 |
| <210>       | 9                         |    |
| <211>       | 22                        |    |
| <212>       | DNA                       |    |
| <213>       | artificial                |    |
| <220>       |                           |    |
| <223>       | sense primer FGb          |    |
| <400>       | 9                         |    |

---

|                              |    |
|------------------------------|----|
| aagaagatgg tggtggctgg tg     | 22 |
| <210> 10                     |    |
| <211> 20                     |    |
| <212> DNA                    |    |
| <213> artificial             |    |
| <220>                        |    |
| <223> antisense primer FGb   |    |
| <400> 10                     |    |
| gggactattg ctgtgggaag        | 20 |
| <210> 11                     |    |
| <211> 20                     |    |
| <212> DNA                    |    |
| <213> artificial             |    |
| <220>                        |    |
| <223> sense primer PEPCK     |    |
| <400> 11                     |    |
| aaggaaaacg ccttgaacct        | 20 |
| <210> 12                     |    |
| <211> 20                     |    |
| <212> DNA                    |    |
| <213> artificial             |    |
| <220>                        |    |
| <223> antisense primer PEPCK |    |
| <400> 12                     |    |
| gtaaggagg tcggtgttga         | 20 |
| <210> 13                     |    |
| <211> 21                     |    |
| <212> DNA                    |    |
| <213> artificial             |    |
| <220>                        |    |
| <223> sense primer MCP1      |    |
| <400> 13                     |    |
| agtcttcgga gtttgggttt g      | 21 |
| <210> 14                     |    |
| <211> 21                     |    |
| <212> DNA                    |    |
| <213> artificial             |    |
| <220>                        |    |
| <223> antisense primer MCP1  |    |
| <400> 14                     |    |

---

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| aggaagatct cagtgcagag g     | 21 |
| <210> 15                    |    |
| <211> 25                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> artificial            |    |
| <220>                       |    |
| <223> sense primer 36B4     |    |
| <400> 15                    |    |
| catgctcaac atctccccct tctcc | 25 |
| <210> 16                    |    |
| <211> 25                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> artificial            |    |
| <220>                       |    |
| <223> antisense primer 36B4 |    |
| <400> 16                    |    |
| gggaaggtgt aatccgtctc cacag | 25 |
| <210> 17                    |    |
| <211> 22                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> artificial            |    |
| <220>                       |    |
| <223> sense primer 18S      |    |
| <400> 17                    |    |
| cggacacgga caggattgac ag    | 22 |
| <210> 18                    |    |
| <211> 20                    |    |
| <212> DNA                   |    |
| <213> artificial            |    |
| <220>                       |    |
| <223> antisense primer 18S  |    |
| <400> 18                    |    |
| aatctcgggt ggctgaacgc       | 20 |

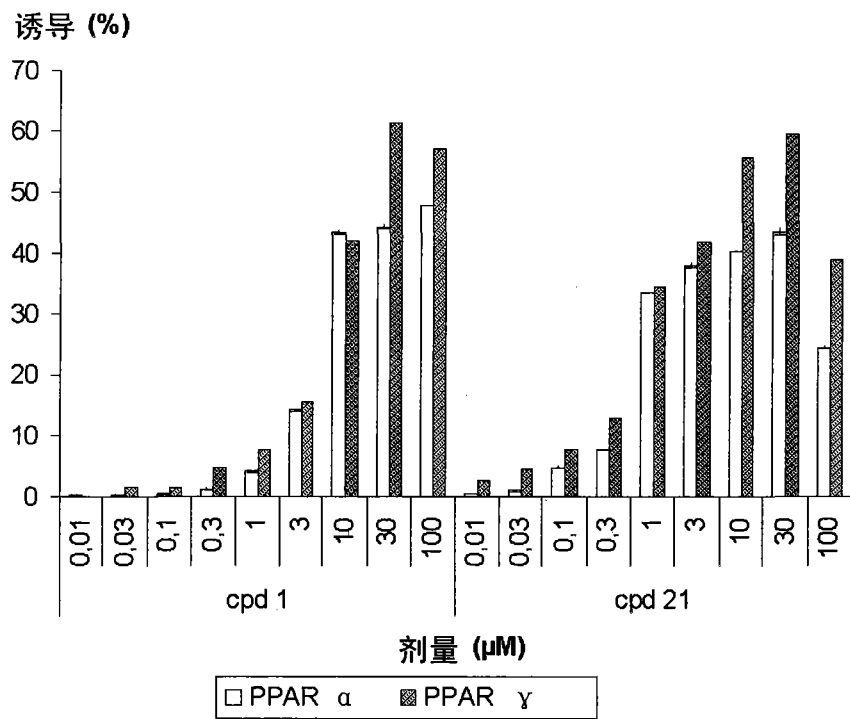


图1a

| Cpd | EC50 (μM) |         |
|-----|-----------|---------|
|     | hPPAR α   | hPPAR γ |
| 1   | 2.98      | 4.83    |
| 2   | 9.85      | 8.56    |
| 4   | 6.54      | >50     |
| 6   | >50       | 3.59    |
| 9   | >50       | 16.62   |
| 11  | 12.88     | 12.89   |
| 12  | 0.02      | 3.26    |
| 14  | >50       | 3.44    |
| 19  | >50       | 5.96    |
| 21  | 0.50      | 1.28    |
| 22  | 0.07      | 0.42    |
| 23  | 3.32      | 4.82    |
| 25  | 7.04      |         |
| 27  | 27.10     | 3.97    |
| 28  | 11.35     | 9.58    |
| 30  | 1.85      | 2.54    |
| 31  | 6.56      | 4.10    |
| 32  | 10.48     | 2.74    |
| 33  | 0.90      | 0.74    |
| 34  | 3.52      | 4.33    |
| 35  | 1.85      | 3.69    |
| 36  | 0.70      | 0.52    |
| 37  | 0.71      | 0.40    |
| 38  | 1.03      | 3.11    |
| 39  | 1.65      | 1.69    |
| 40  | 4.51      | 6.26    |
| 41  | 10.62     | 5.17    |
| 42  | 2.25      | 1.72    |
| 43  | 0.36      | 0.65    |
| 44  | 1.32      | 1.13    |
| 45  | 3.50      | 1.68    |
| 46  | 0.59      | 0.61    |
| 47  | 0.48      | 0.33    |
| 48  | 2.21      | 0.48    |
| 49  | 10.36     | 3.40    |
| 50  | 1.82      | 1.24    |
| 51  | 3.19      | 1.04    |
| 52  | 7.79      | 5.19    |
| 53  | 11.14     | 10.18   |
| 54  | 2.53      | 3.13    |
| 55  | 0.31      | 2.40    |
| 56  | >50       | 11.69   |
| 57  | 5.67      | 6.82    |
| 58  | 1.35      | 2.28    |
| 59  | 1.03      | 5.52    |
| 60  | 0.23      | 0.42    |
| 61  | 0.75      | 0.59    |
| 62  | 1.68      | 1.37    |
| 63  | 11.98     | 15.60   |
| 64  | >50       | 18.31   |
| 65  | 33.07     | 14.00   |
| 68  | 3.82      | 3.13    |
| 69  | 11.90     | 7.62    |
| 70  | 13.81     | 4.41    |
| 71  | 6.57      | 1.18    |
| 72  | 0.42      | 0.29    |
| 73  | 0.50      | 0.21    |
| 74  | 0.49      | 3.41    |
| 75  | 11.85     | >50     |
| 76  | 0.15      | 3.91    |
| 77  | 4.01      | 2.73    |
| 78  | 0.49      | 3.36    |
| 79  | 15.00     | 12.68   |
| 80  | 0.03      | 1.60    |
| 81  | 0.38      | 0.85    |
| 82  | 9.12      | 5.11    |
| 83  | 4.19      | 8.04    |
| 84  | 14.84     | 13.93   |
| 85  | 0.56      | 2.91    |
| 86  | 0.18      | 2.79    |
| 87  | 0.50      | 3.58    |
| 88  | 8.14      | 2.22    |
| 90  | 3.01      | 20.06   |

图1b

| IC <sub>50</sub> (μM) |                  | IC <sub>50</sub> (μM) |                  |
|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Cpd                   | IC <sub>50</sub> | Cpd                   | IC <sub>50</sub> |
| 1                     | 0.59             | 58                    | 0.88             |
| 5                     | 2.10             | 59                    | 2.30             |
| 6                     | 0.62             | 60                    | 1.30             |
| 7                     | 2.80             | 61                    | 1.40             |
| 11                    | 1.50             | 62                    | 1.70             |
| 12                    | 2.70             | 63                    | 3.20             |
| 13                    | 0.85             | 64                    | 1.10             |
| 14                    | 3.50             | 65                    | 2.30             |
| 16                    | 0.61             | 66                    | 0.93             |
| 17                    | 1.40             | 67                    | 1.50             |
| 21                    | 0.58             | 68                    | 4.60             |
| 22                    | 1.80             | 69                    | 1.90             |
| 24                    | 1.90             | 70                    | 0.51             |
| 25                    | 4.10             | 71                    | 0.41             |
| 29                    | 1.20             | 72                    | 0.65             |
| 33                    | 3.40             | 73                    | 1.40             |
| 36                    | 3.40             | 76                    | 1.10             |
| 37                    | 4.60             | 79                    | 0.36             |
| 39                    | 3.20             | 80                    | 0.39             |
| 40                    | 3.10             | 83                    | 0.68             |
| 42                    | 2.80             | 84                    | 1.40             |
| 44                    | 2.00             | 85                    | 1.00             |
| 49                    | 0.32             | 86                    | 1.40             |
| 52                    | 0.47             | 87                    | 2.50             |
| 53                    | 0.16             | 88                    | 1.10             |
| 54                    | 0.29             | 89                    | 0.55             |
| 55                    | 0.50             | 91                    | 1.80             |
| 56                    | 0.64             | 93                    | 6.70             |
| 57                    | 0.40             |                       |                  |

图2

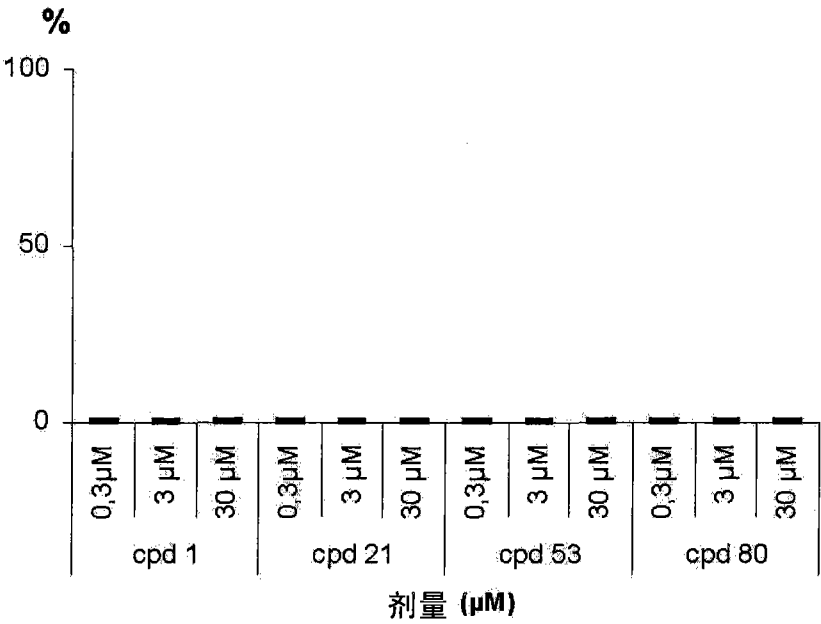


图3a

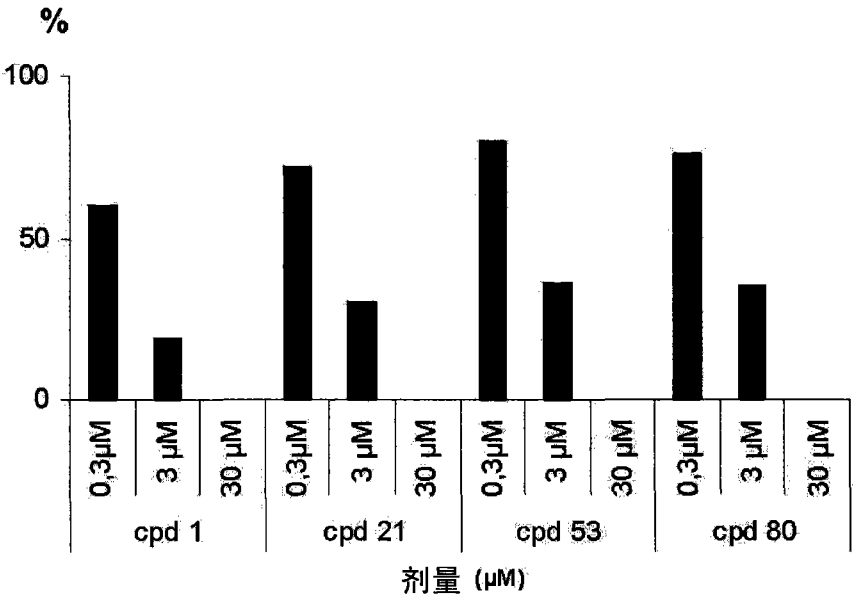


图3b

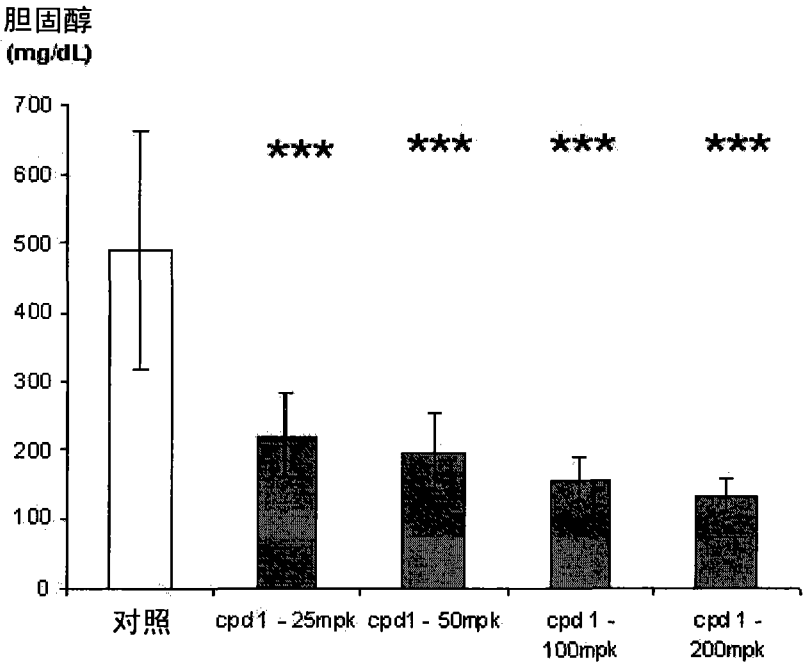


图4a

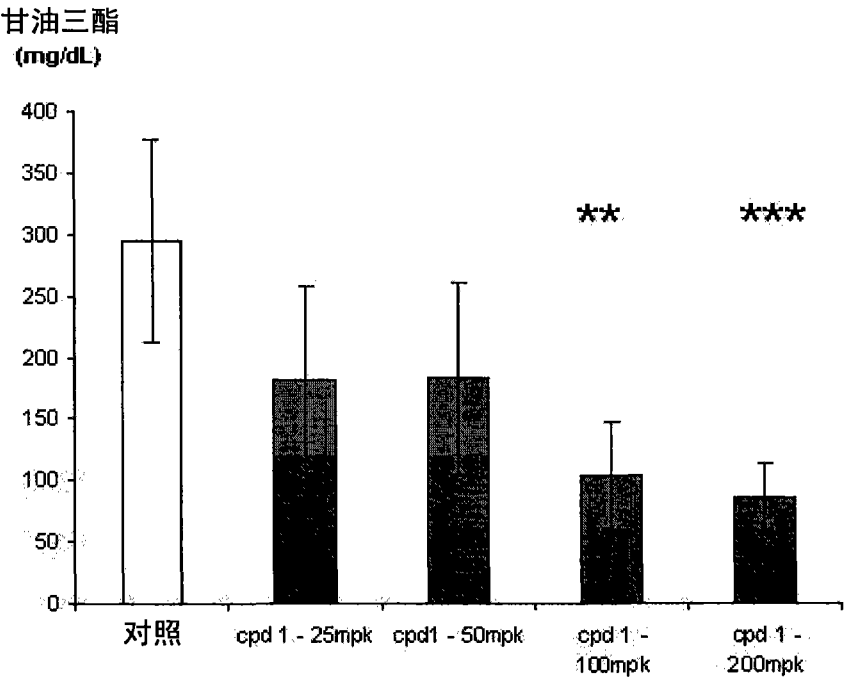


图4b

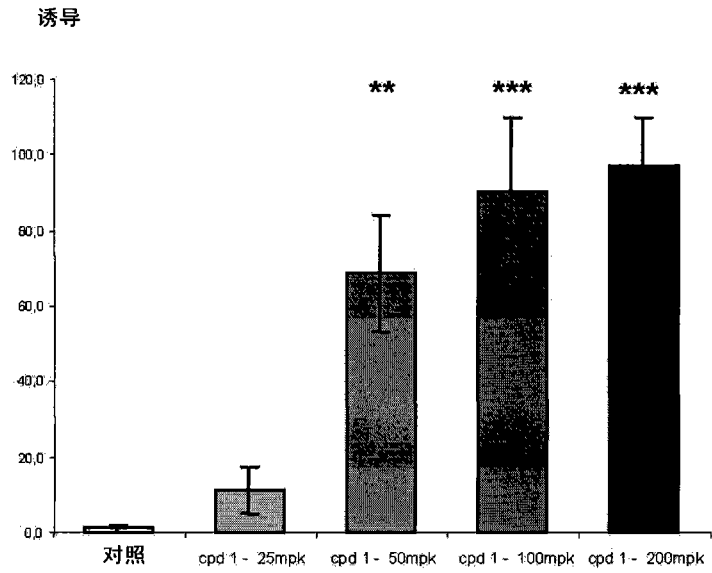


图4c

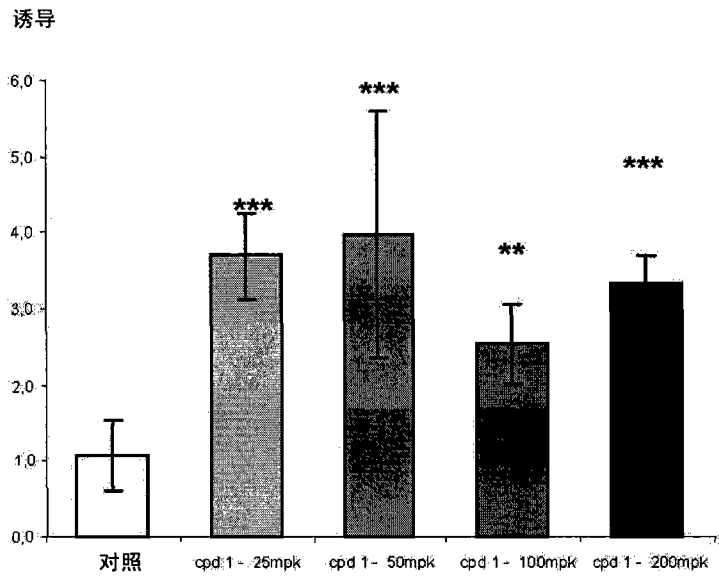


图4d

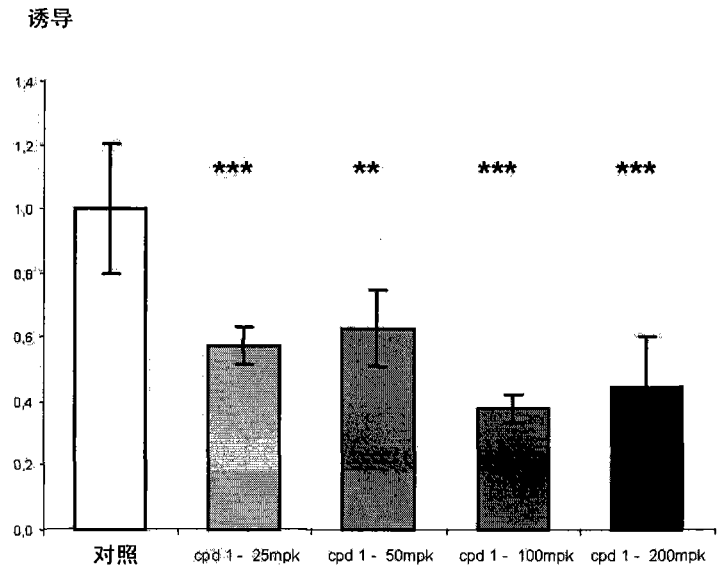


图4e

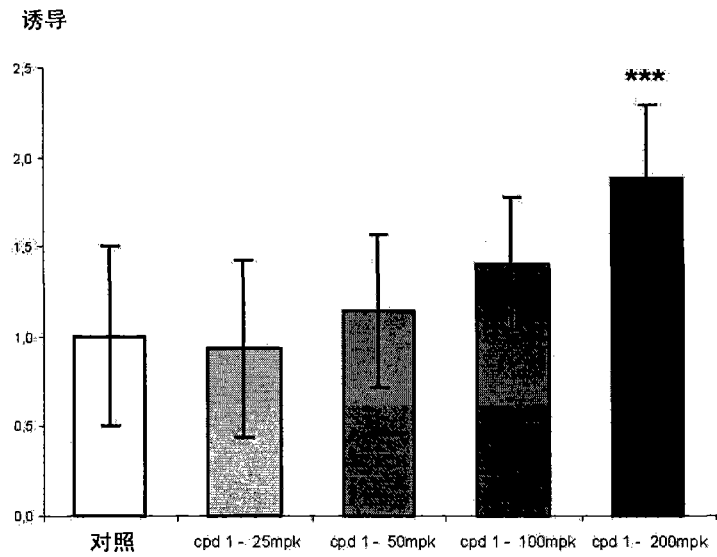


图4f

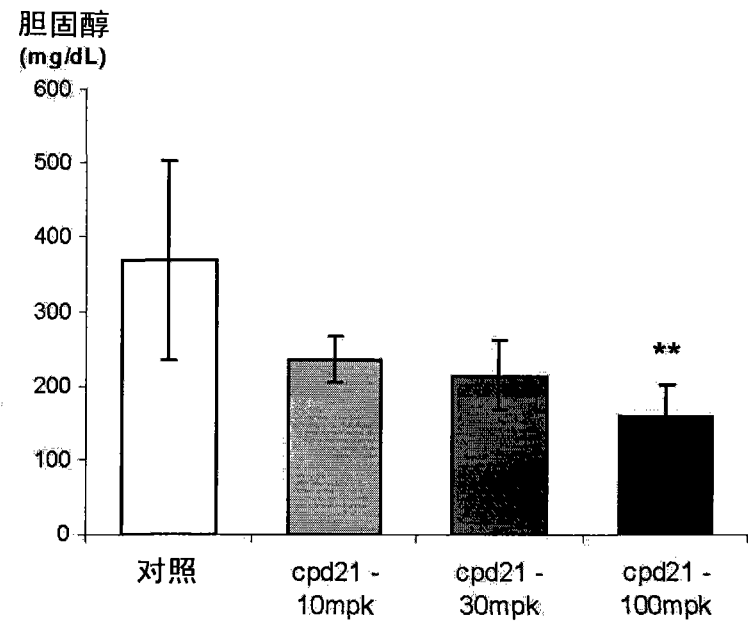


图5a

胆固醇在脂蛋白中的分布 (%)

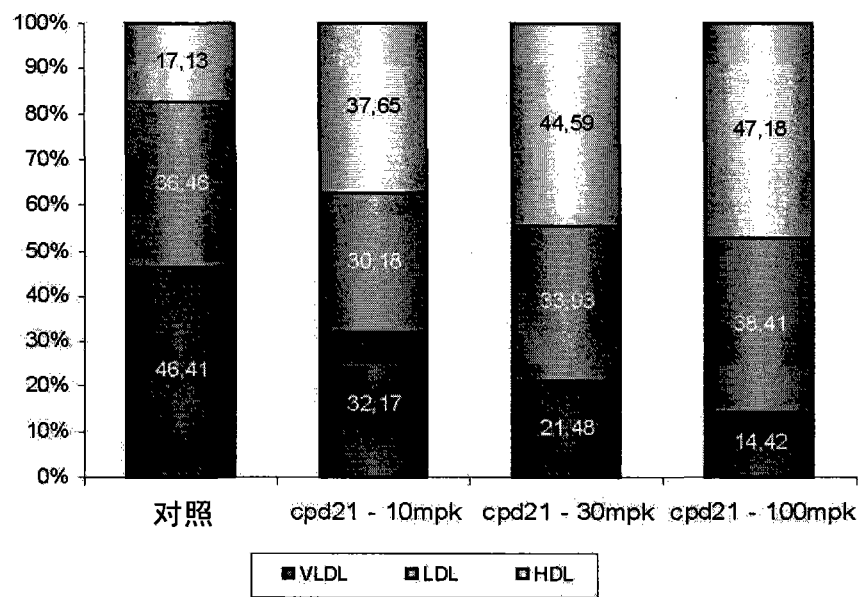


图5b

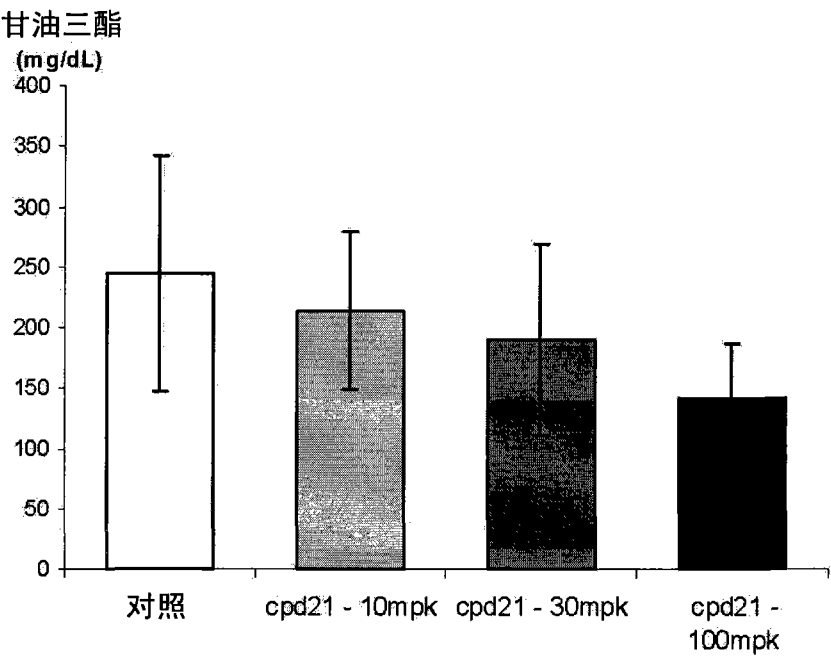


图5c

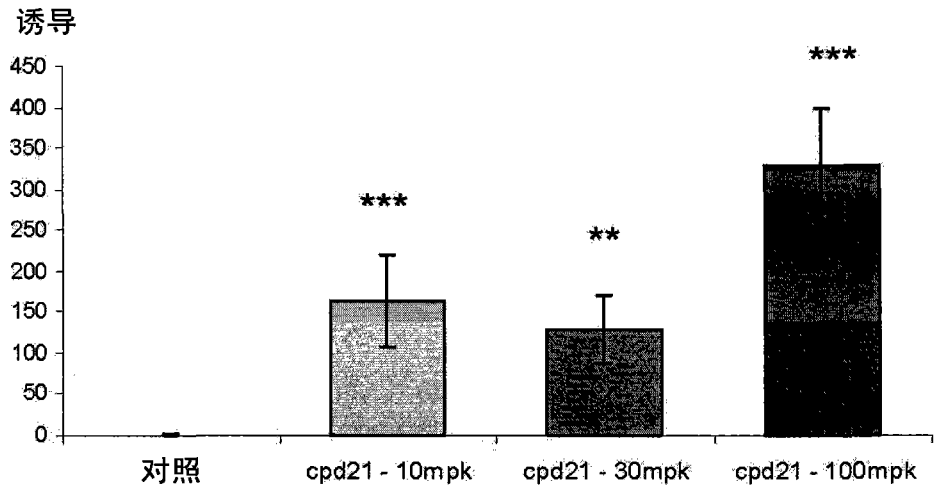


图5d

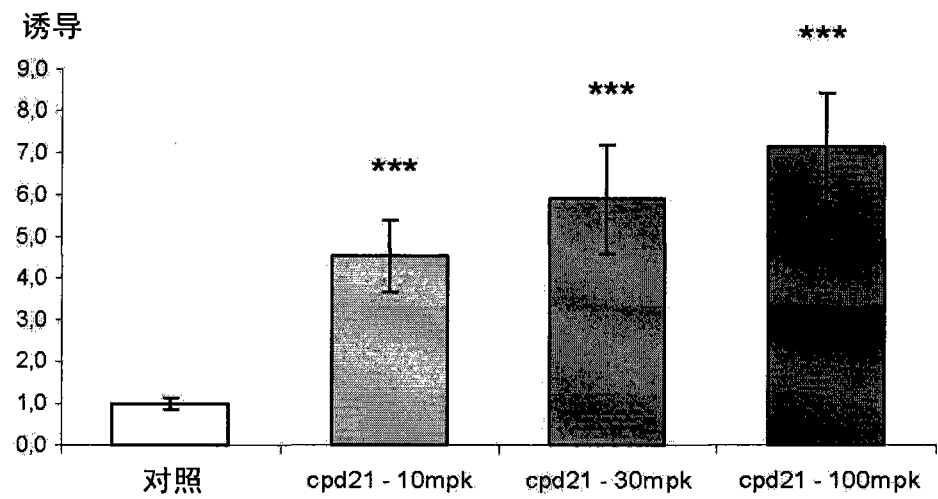


图5e

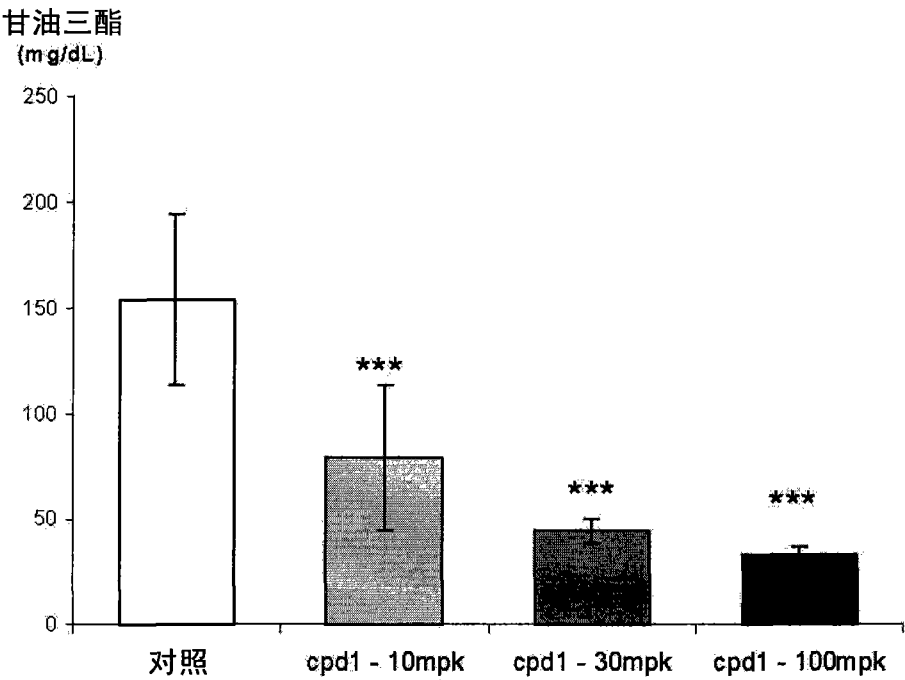


图6a

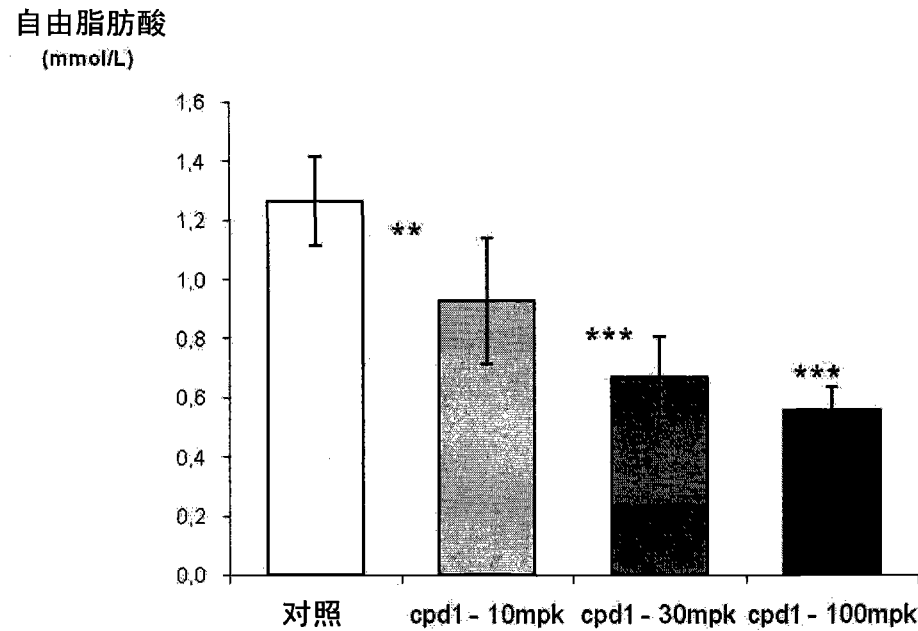


图6b

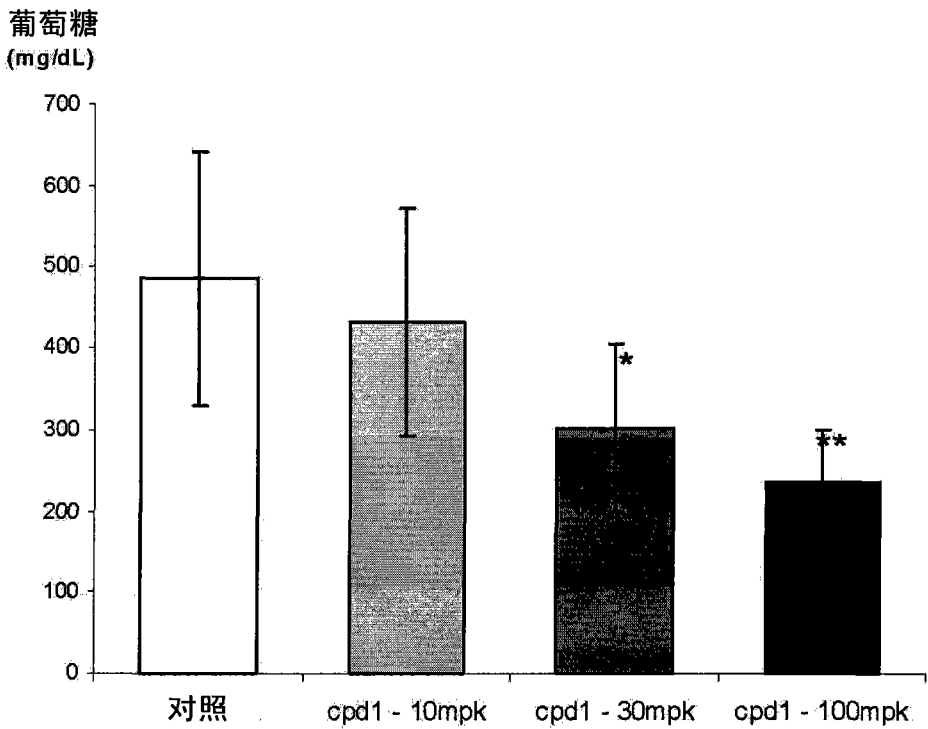


图6c

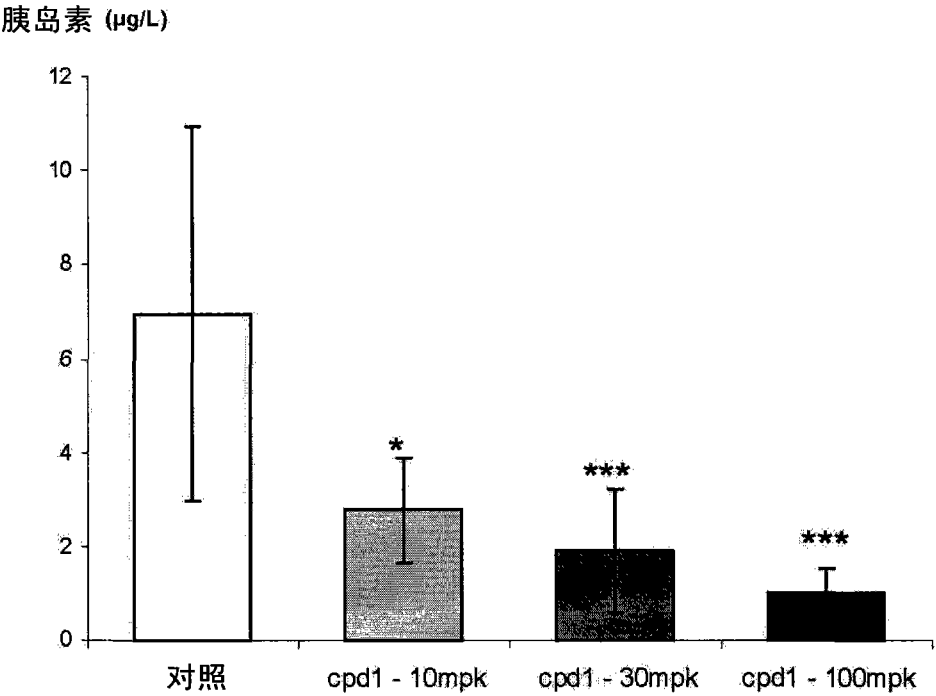


图6d

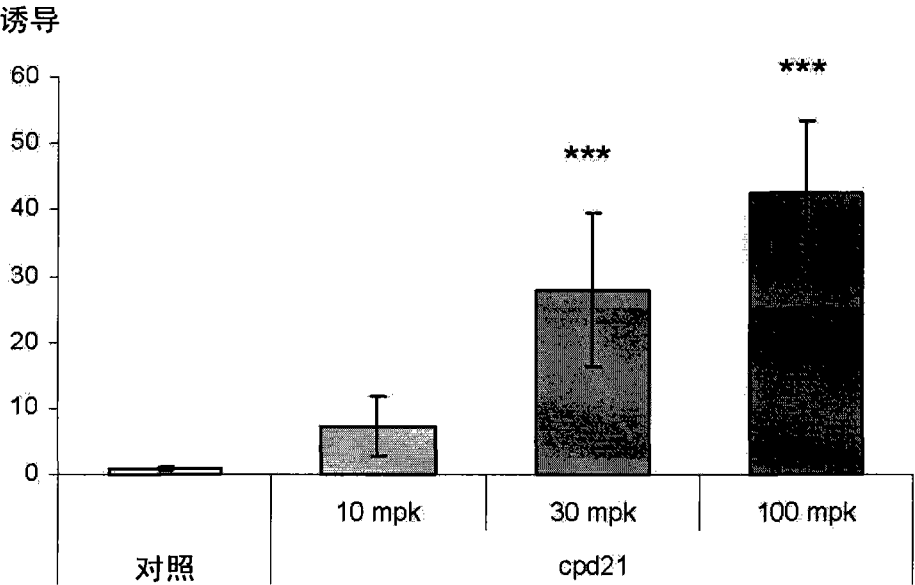


图6e

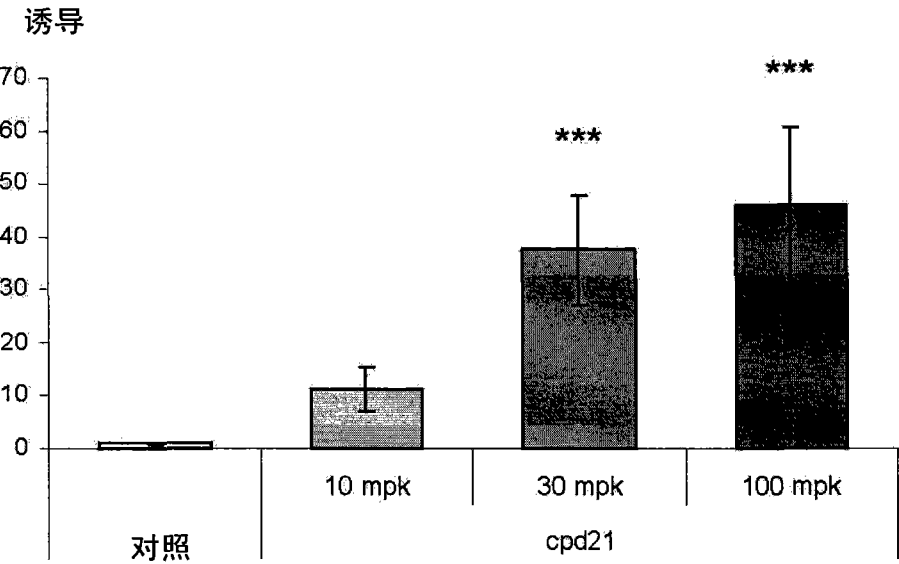


图6f

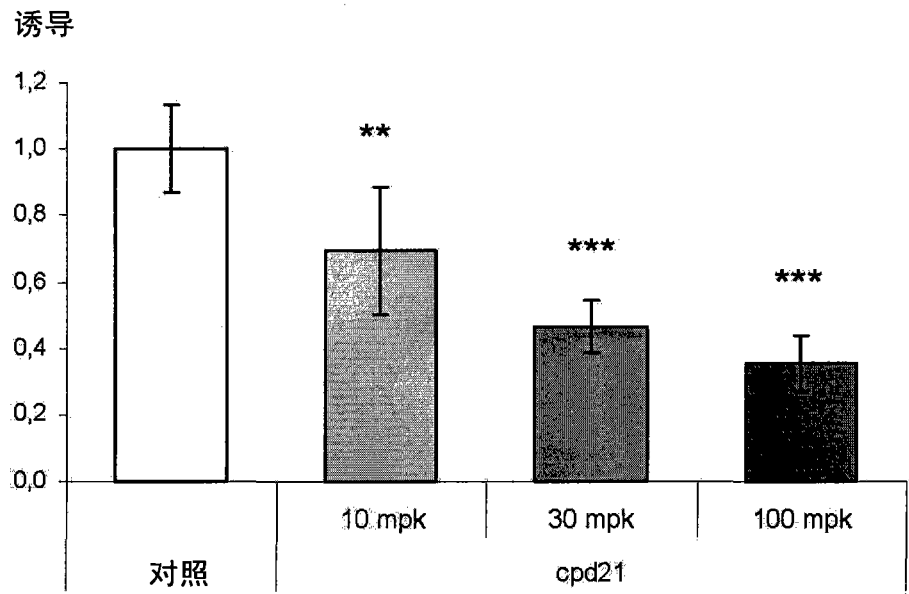


图6g

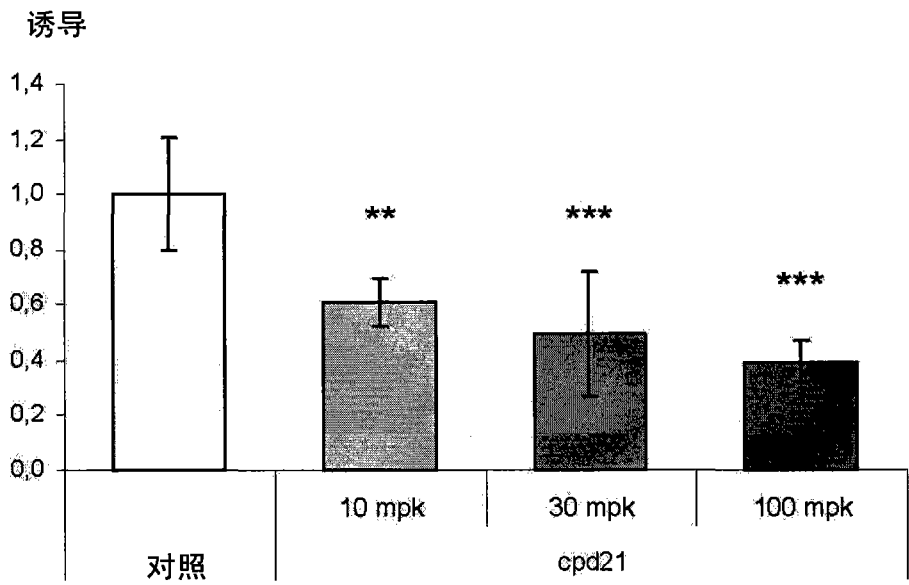


图6h

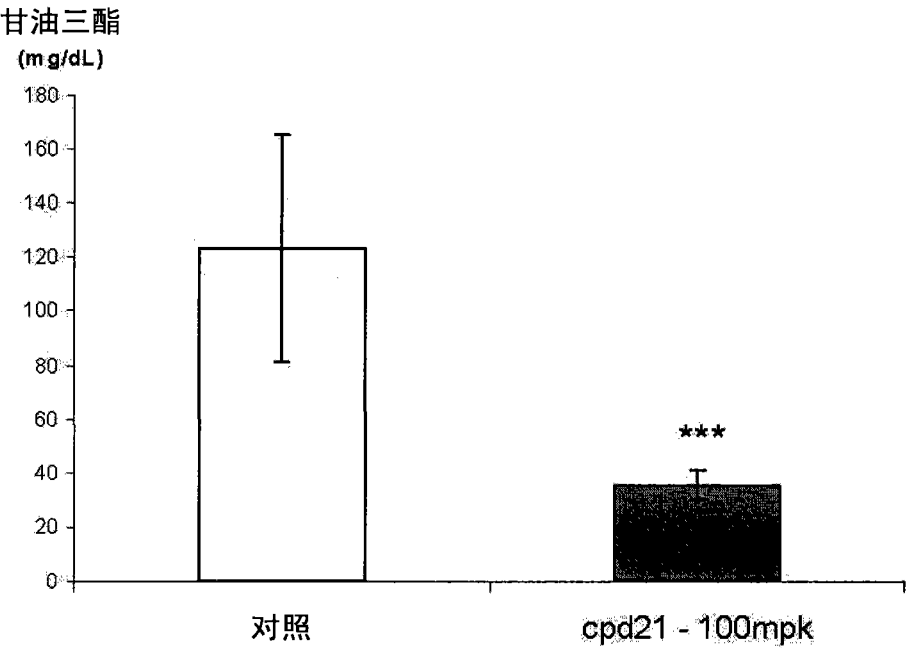


图7a

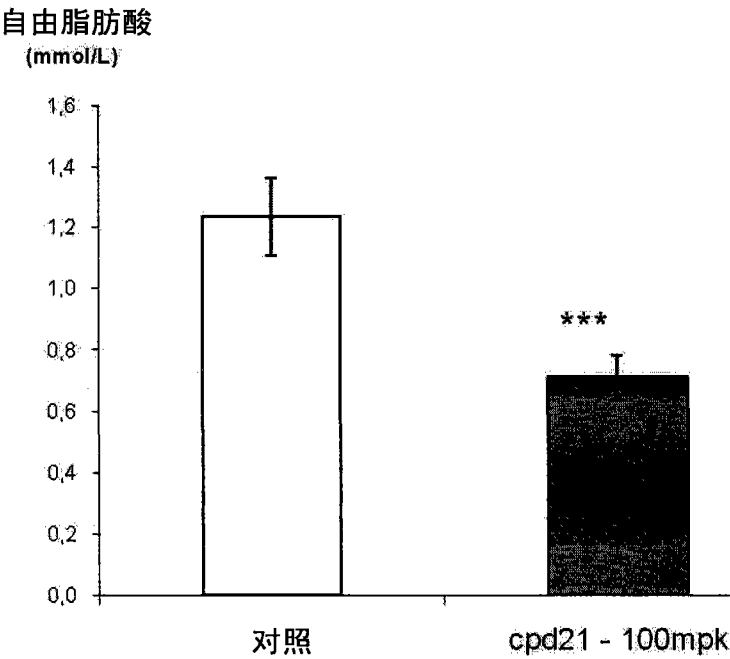


图7b

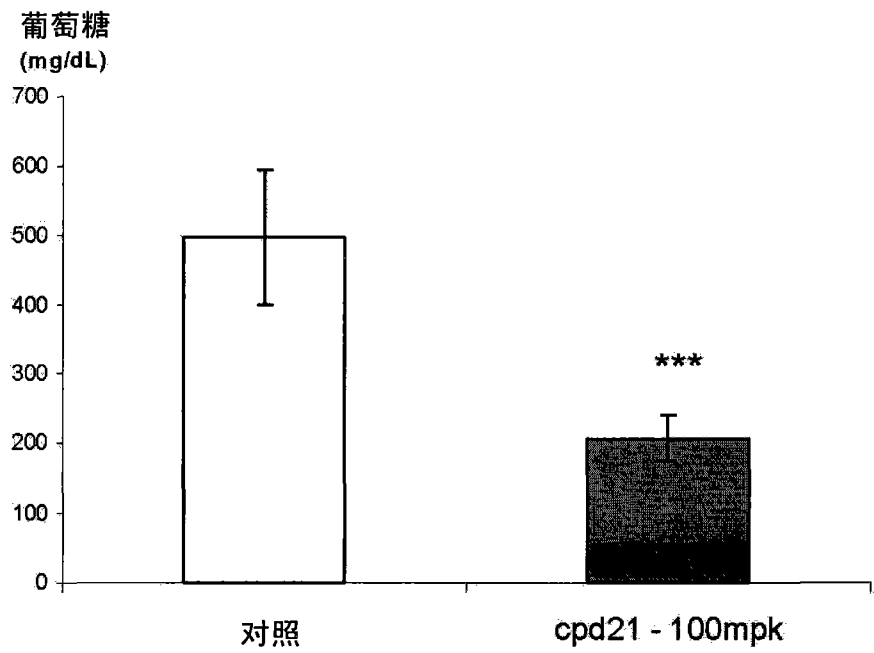


图7c

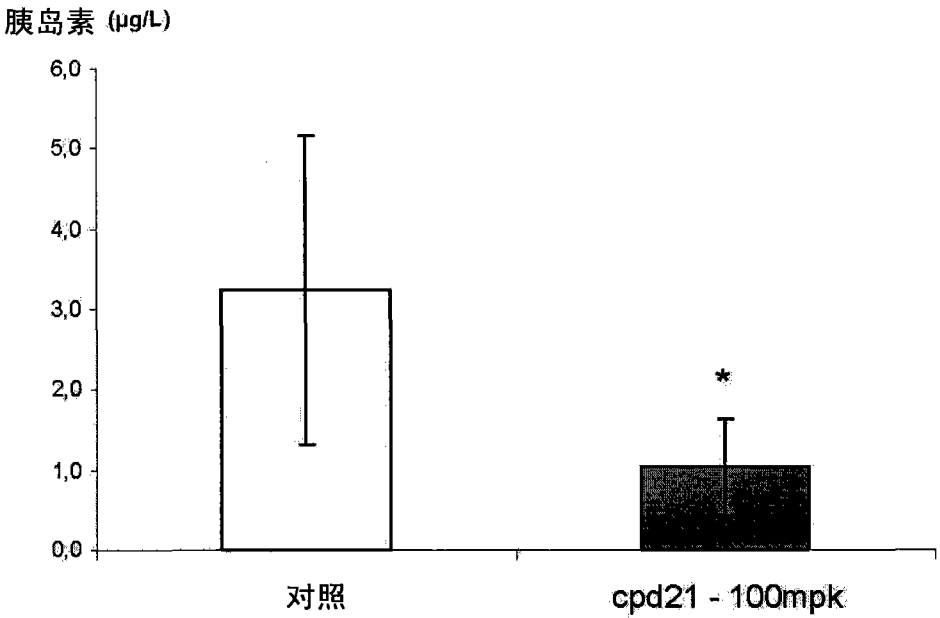


图7d

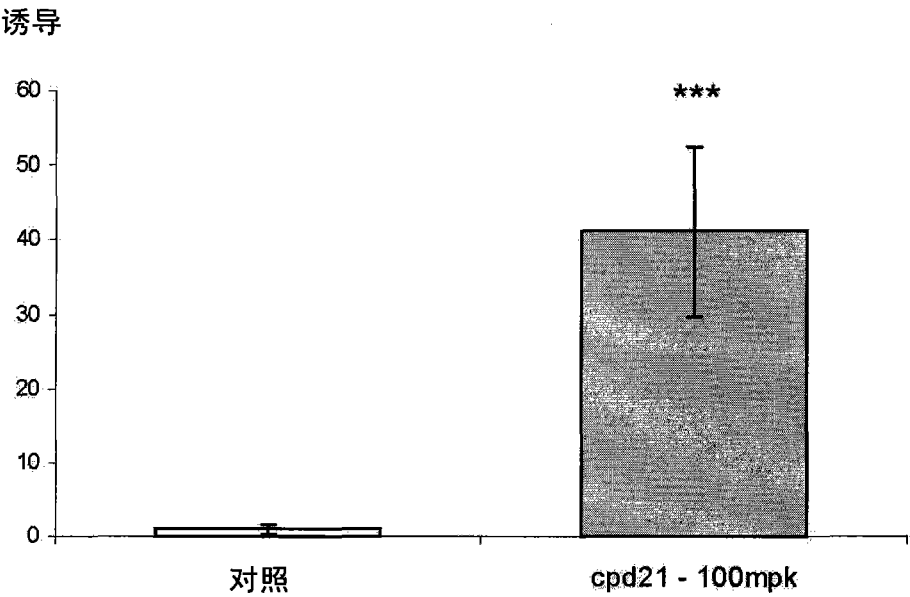


图7e

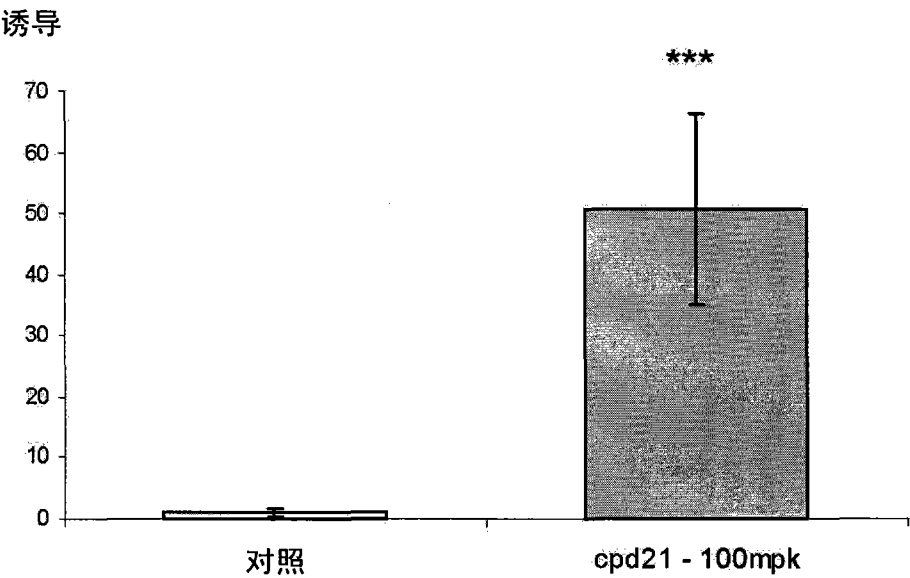


图7f

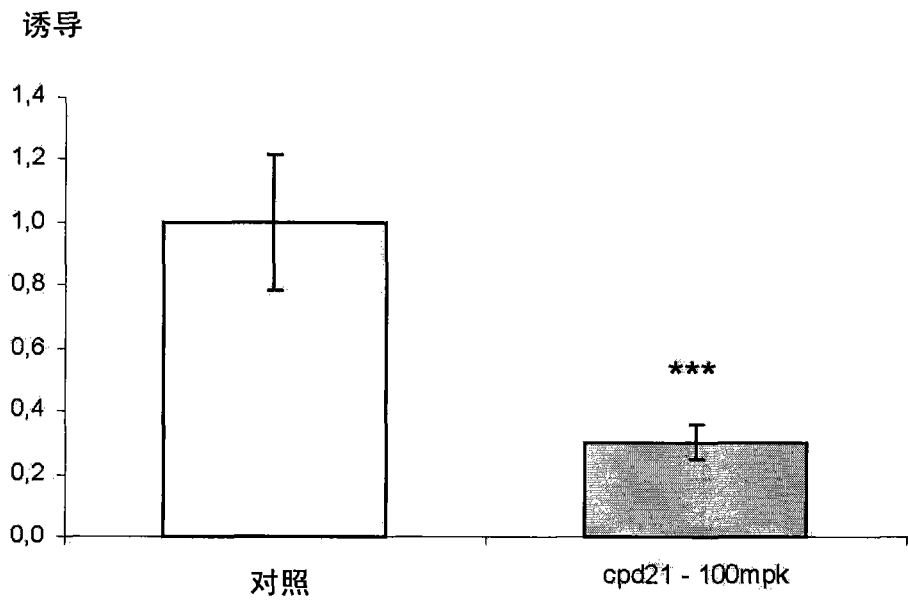


图7g

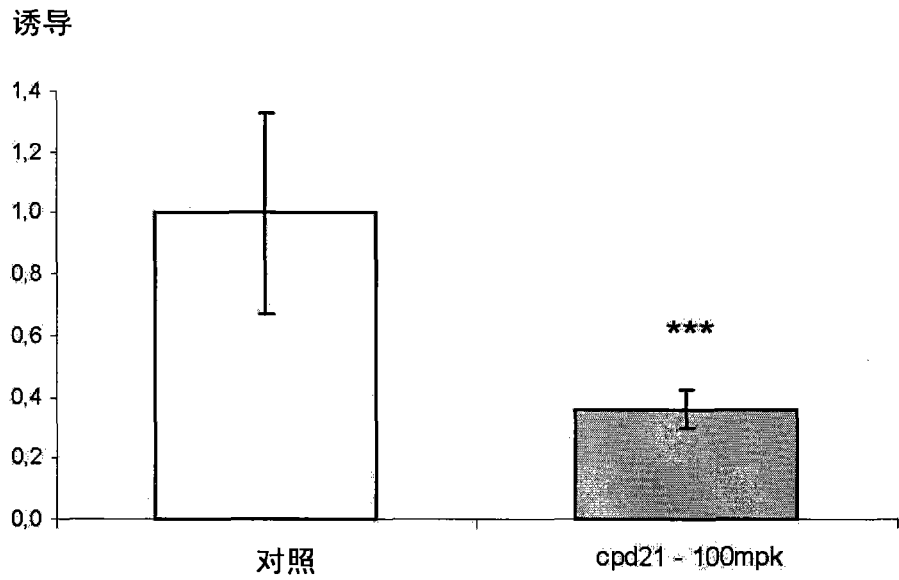


图7h

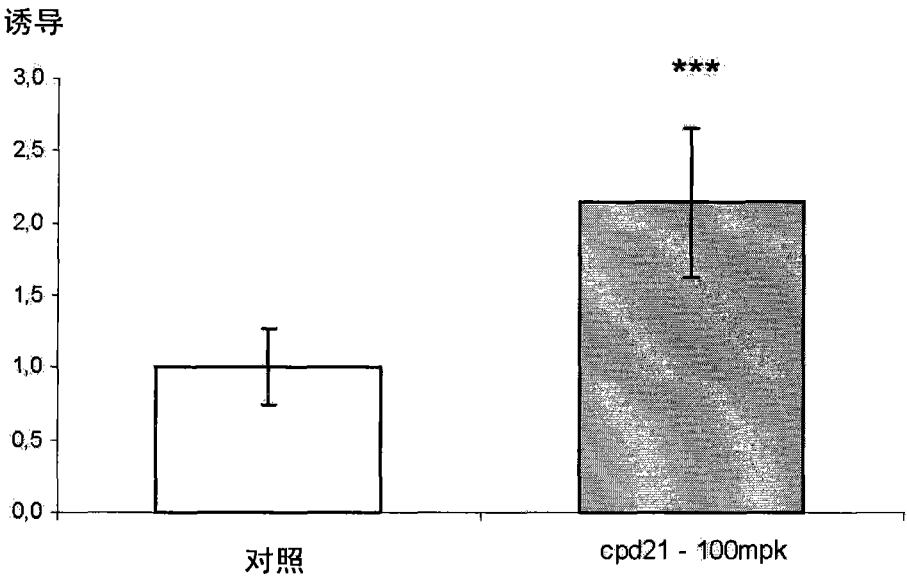


图7i

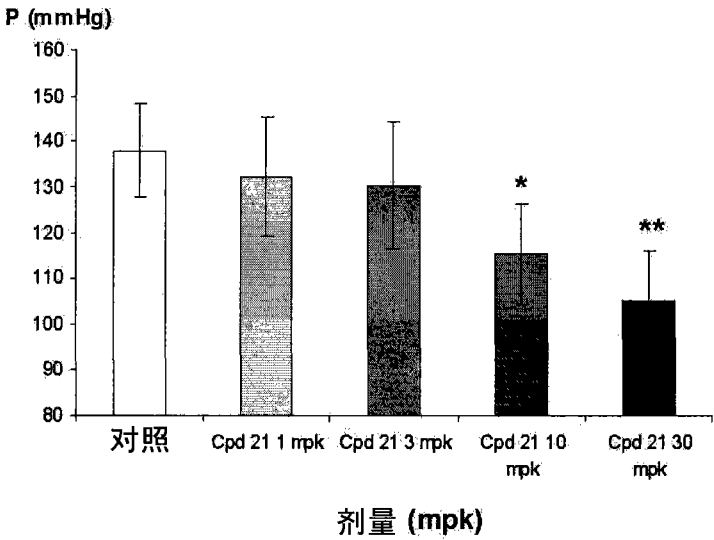


图8a

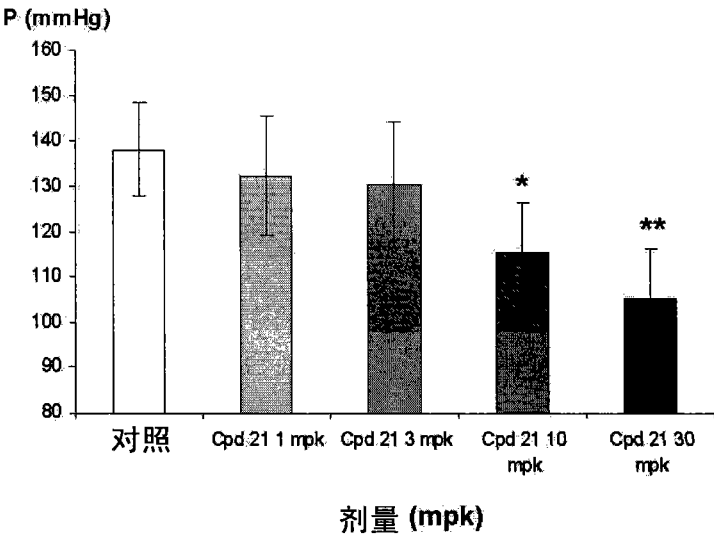


图8b

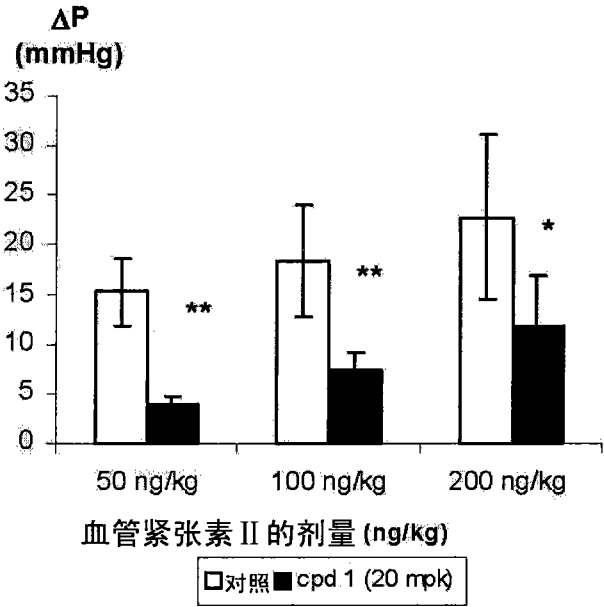


图8c

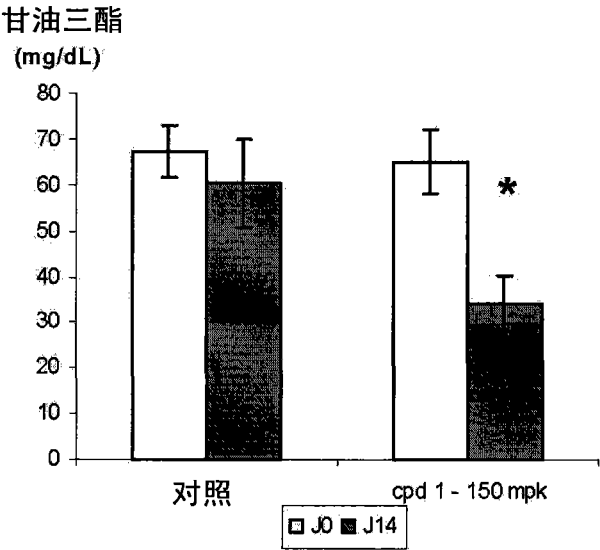


图9

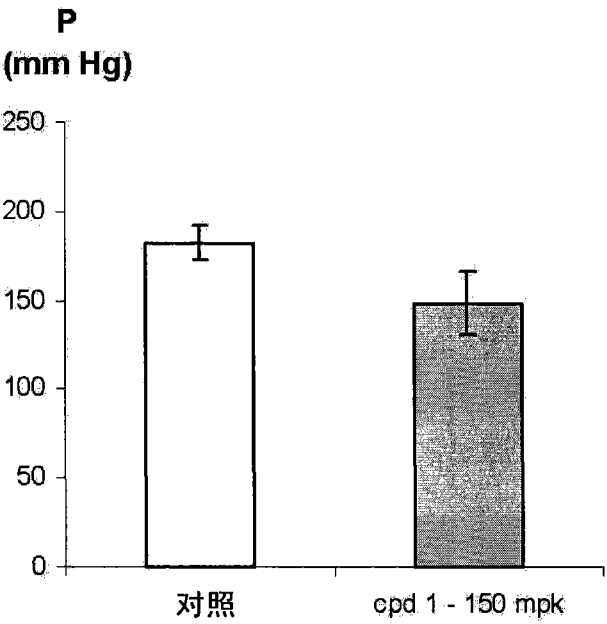


图10a

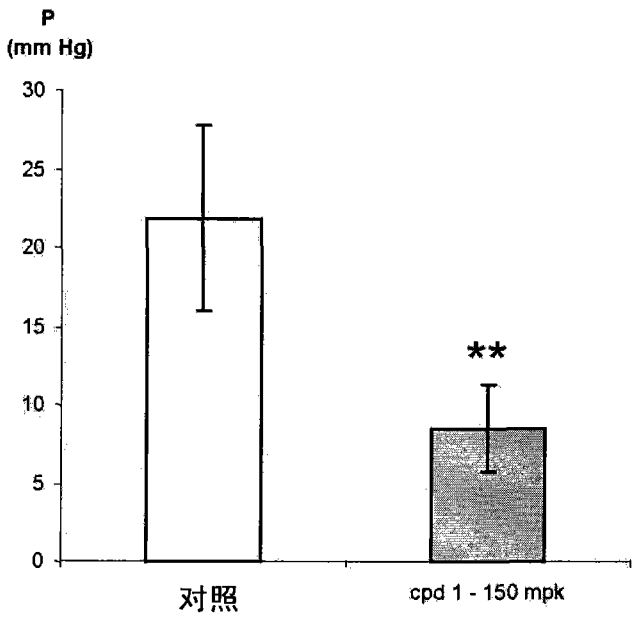


图10b

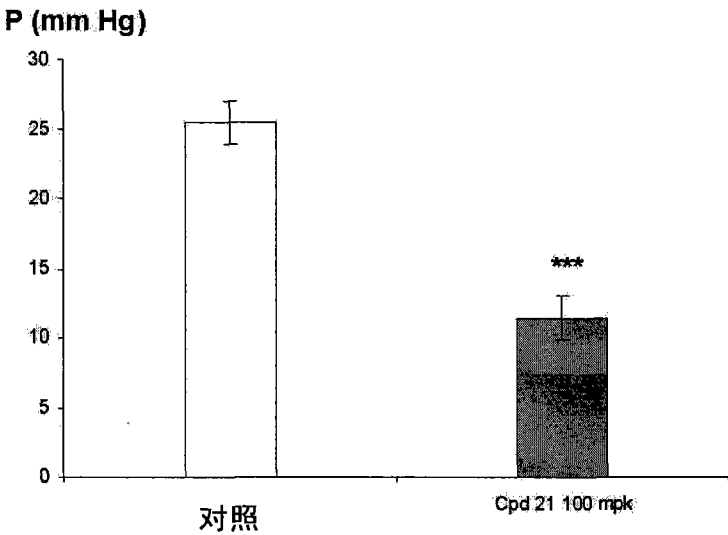


图10c

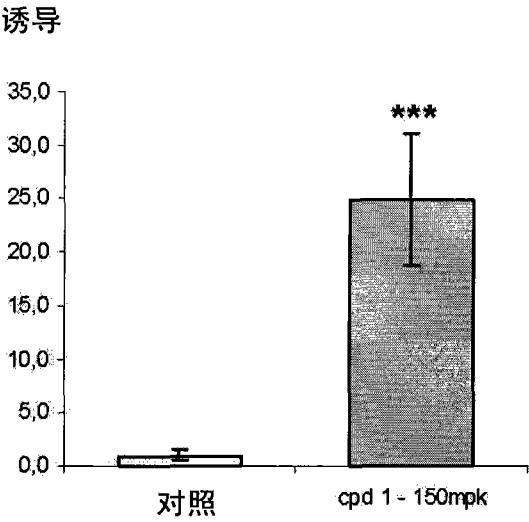


图11a

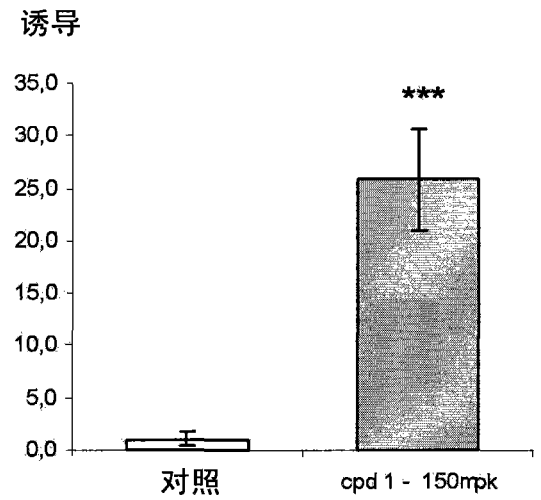


图11b

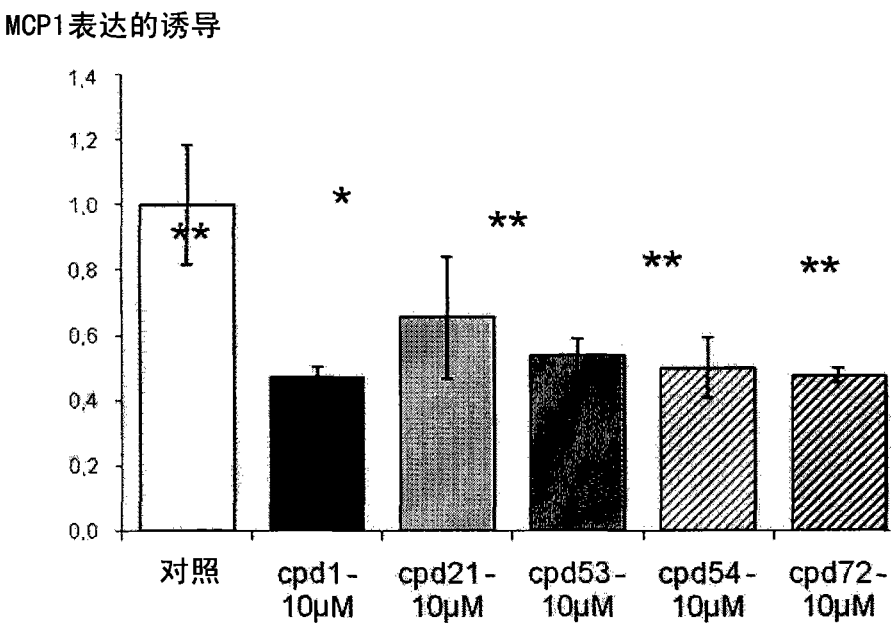


图12

与对照相比MCP1的分泌

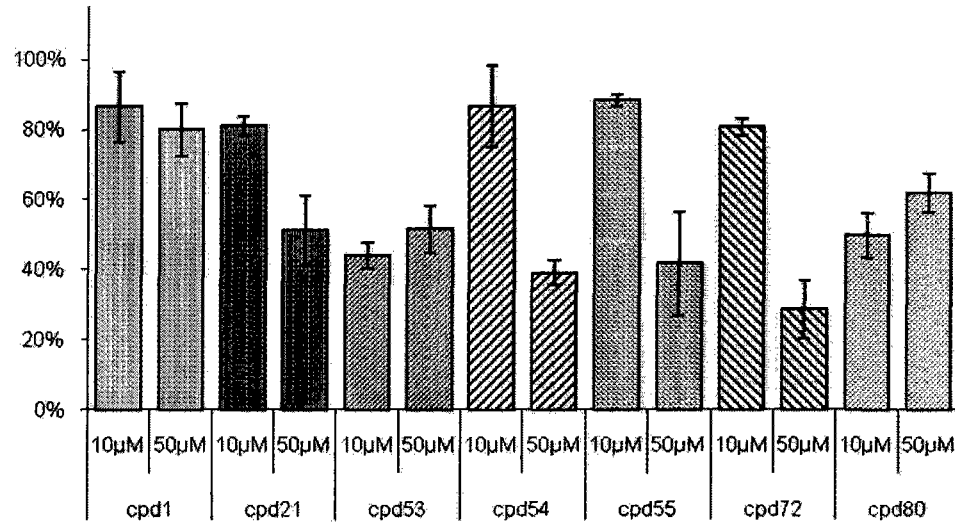


图13a

与对照相比IL8的分泌

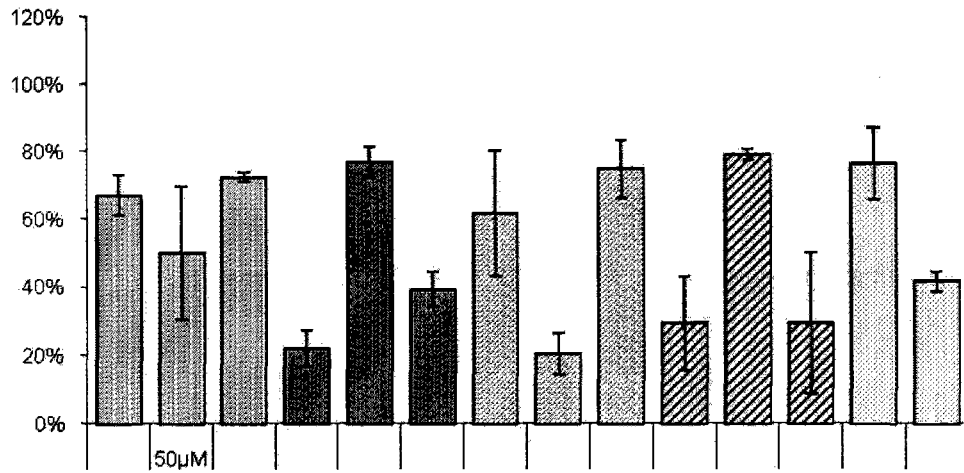


图13b

与对照相比VCAM的分泌

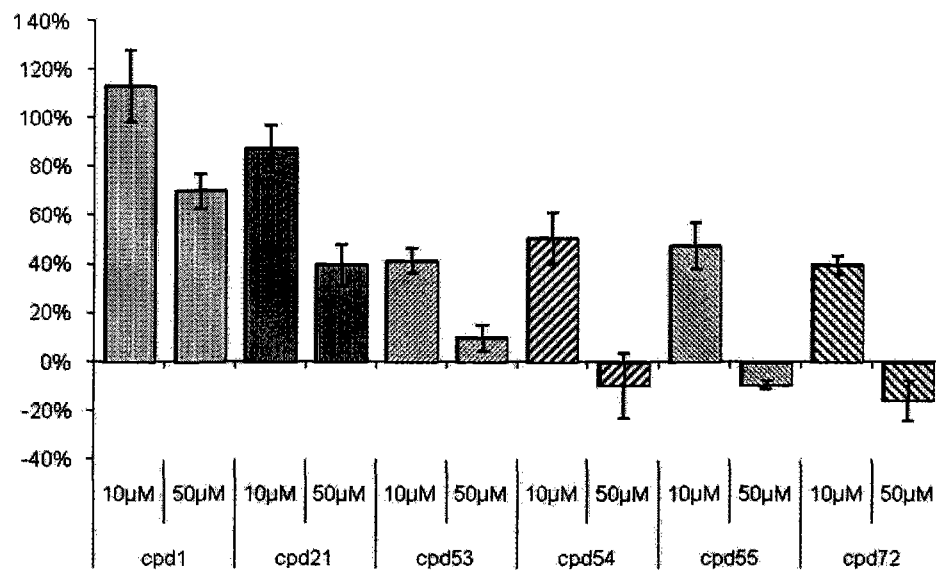


图13c

与对照相比ICAM的分泌

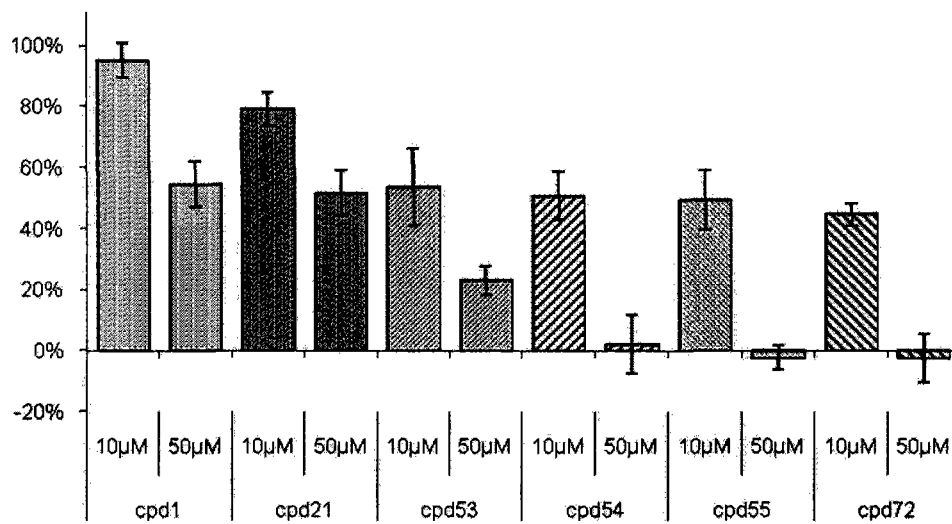


图13d