

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03814173.6

C07C235/20

C07C235/22

C07C235/24

C07D295/18

C07C235/26

C07C235/34

C07C233/18

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1662487A

[22] 申请日 2003.6.11 [21] 申请号 03814173.6

[30] 优先权

[32] 2002.6.19 [33] US [31] 60/390,102

[86] 国际申请 PCT/US2003/016207 2003.6.11

[87] 国际公布 WO2004/000789 英 2003.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.17

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 R·费尔里托 克雷斯波

J·A·马丁

F·M·D·马丁-奥尔特加

I·罗霍 加西亚 Q·沈

A·M·瓦肖斯基 Y·徐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

C07C 69/734 C07C323/41 C07D333/20 C07D211/32

C07D217/06 C07D317/58 C07D277/82 C07D213/40

C07D285/12 C07D277/46 A61K 31/16 A61K 31/425

A61K 31/495 A61K 31/38 A61K 31/435 A61K 31/14

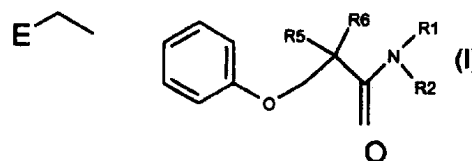
A61P 3/10

权利要求书 13 页 说明书 135 页

[54] 发明名称 酰胺连接基过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂

[57] 摘要

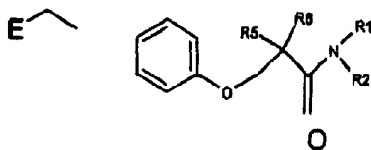
本发明涉及结构式(I)的化合物、组合物及其应用。



ISSN 1008-4274

1. 结构式 I 的化合物:

式 I



5

(v) R1 选自氢、C₁-C₈烷基、C₃-C₆环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈烷基、-CHC(O)C₁-C₄烷氧基、C₀₋₄-烷基-C(O)杂 C₁-C₈烷基、和-CH₂-C(O)-R15-R16; 并且所述 C₁-C₈烷基、C₃-C₆环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈烷基、-CHC(O)C₁-C₄烷氧基、C₀₋₄-烷基-C(O)杂 C₁-C₈烷基和-CH₂-C(O)-R15-R16 各自独立地为未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代; 而且其中的 R15 为 O 或 NH, R16 为 C₁-C₂烷基或苄基, 该 C₁-C₂烷基或苄基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立地选自 R16' 的取代基所取代;

(w) R1' 和 R2' 各自独立地选自 C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅烷氧基、芳基 C₀₋₂-烷氧基、卤代 C₁-C₃烷基、卤素、芳基、-C(O)C₁-C₅烷基、-C(O)-芳基、卤代 C₁-C₅烷氧基, 芳基 C₁-C₅烷基和二芳基 C₁-C₅烷基; 其中所述-C(O)-芳基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、C₁-C₅烷基、卤代 C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基和-C(O)C₁-C₅烷基的取代基所取代; 并且所述 C₁-C₅烷基、芳基 C₁-C₅烷基、二芳基 C₁-C₅烷基、和芳基各自独立是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、C₁-C₈烷基、芳基、卤代 C₁-C₅烷基、三卤代 C₁-C₃烷基、C₁-C₅烷氧基和芳基 C₁-C₅烷基的取代基所取代; 而且所述芳基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、C₁-C₈烷基、芳基、卤代 C₁-C₅烷基、三卤代 C₁-C₃烷基、C₁-C₅烷氧基和芳基 C₁-C₅烷基的取代基所取代;

(x) R2 选自 C₁-C₈烷基、C₃-C₆环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、杂 C₁-C₆环烷基芳基、杂 C₁-C₆环烷基芳基 C₁-C₄烷基、氨

基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 C_{0-4} -烷基- $C(=O)$ 杂 C_1-C_8 烷基、 $-CH(C(=O)OCH_3)$ 苄基、和 $-CH_2-C(=O)-R_{15}''-R_{16}''$ ；并且所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基 C_1-C_4 烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 C_{0-4} -烷基- $C(=O)$ 杂 C_1-C_8 烷基和 $-CH_2-C(=O)-R_{15}''-R_{16}''$ 各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R_2' 的取代基所取代；

(y) R_{15}'' 是 O 或 NH；

(z) R_{16}'' 是 C_1-C_2 烷基或苄基，这些 C_1-C_2 烷基和苄基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R_{16}' 的取代基所取代；

(aa) R_1 和 R_2 可以一起形成杂环，该杂环是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R_1' 的取代基所取代，并且所述杂环任选与芳基稠合；

(bb) E 选自 $C(R_3)(R_4)A$ 、 $(CH_2)_nCOOR_{13}$ 、芳基- C_{0-4} -烷基、硫代- C_1-C_4 -烷基、硫代芳基、芳基 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基、氨基芳基和氨基 C_1-C_4 烷基；并且所述 $(CH_2)_nCOOR_{13}$ 、芳基- C_{0-4} -烷基、硫代- C_1-C_4 -烷基、硫代芳基、 C_1-C_4 烷氧基芳基、 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_4 烷基、氨基芳基和氨基 C_1-C_4 烷基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 E' 的取代基所取代；

(cc) R_7' 和 R_7'' 各自独立选自 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 卤代烷基；

(dd) n 和 m 各自独立选自 0、1、2 和 3；

(ee) A 选自 $(CH_2)_nCOOR_{14}$ 、 C_1-C_3 烷基腈、甲酰胺、氨磺酰、酰基氨磺酰和四唑，并且这些氨磺酰、酰基氨磺酰基和四唑各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 A' 的取代基所取代；

(ff) A' 选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、杂芳基和芳基，其中所述杂芳基和芳基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基和 $-C(=O)C_1-C_3$ 烷基的取代基所取代；

(gg) R_3 选自 H、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 链烯基、和 C_1-C_6 烷氧基；

(hh) R_4 选自 H、卤素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、芳基 C_{0-4} 烷基、和 C_{0-4} 烷氧基芳基，并且其中的 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、芳基 C_{0-4} 烷基、和 C_{0-4} 烷氧基芳基各自独立地是未取代的或被 1-4 个各自独立选自 R_4' 的取代基所取代；或者 R_3 和 R_4 结合

形成 C₃-C₆ 环烷基;

(ii) R₅ 和 R₆ 各自独立选自氢、C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基、和 -CH₂-C(O)-R₁₇-R₁₈, 并且这些 C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基、和 -CH₂-C(O)-R₁₇-R₁₈ 各自独立地是未取代的或被 1-4 个各自独立选自 R₅' 的取代基所取代;

(jj) E', R₄', R₅' 和 R₁₃'' 各自独立选自 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 卤代烷基、C₁-C₅ 卤代烷氧基、硝基、氰基、CHO、羧基、C₁-C₄ 链烷酸、苯基、芳氧基、SO₂R₇', SR₇'', 芳基 C₀-C₂ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基甲酰氨基、和 COOH;

(kk) R₁₆' 选自卤素、C₁-C₈ 烷基、芳基、卤代烷基、三卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基和芳基 C₁-C₅ 烷基;

(ll) R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立选自 C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基和 C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基;

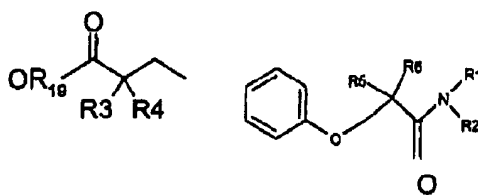
(mm) R₁₃ 和 R₁₄ 各自独立选自氢、C₁-C₄ 烷基、芳基、和芳基甲基, 其中所述 C₁-C₄ 烷基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R₁₃' 的取代基独立取代, 并且所述芳基甲基和芳基各自独立地是未取代的或独立地被 1-3 个各自独立选自 R₁₄' 的取代基所取代;

(nn) R₁₃' 选自 C₁-C₅ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₅ 卤代烷基、C₁-C₅ 烷氧基、芳氧基、卤素、芳基、-C(O)C₁-C₅ 烷基、-C(O)-芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、芳基 C₁-C₅ 烷基、和 C₁-C₅ 烷基二芳基, 并且所述 -C(O)-芳基、芳基、芳基 C₁-C₅ 烷基和 C₁-C₅ 烷基二芳基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R₁₃'' 的取代基所取代; 和

(oo) R₁₄' 选自卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₅ 卤代烷基、C₁-C₅ 烷氧基和芳基 C₀-C₄ 烷基; 或

(pp) 其可药用盐。

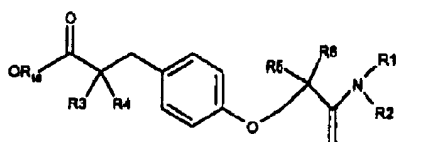
2. 权利要求 1 所述的结构式 II 的化合物:



II

其中 R19 选自氢, C1-C4 烷基, 芳基, 和芳甲基, 并且所述烷基、芳基和芳甲基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R14' 的取代基所取代。

3. 权利要求 1-2 任一项的化合物, 该化合物具有下面的结构式 III:



III

其中 R19 选自氢, C1-C4 烷基, 芳基, 和芳甲基, 其中所述烷基、芳基和芳甲基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R14' 的取代基所取代。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R1 选自氢, C1-C4 烷基, 和芳基 C₀-C₄ 烷基, R2 选自芳基 C₀-C₄ 烷基, 和杂芳基 C₀-C₄ 烷基。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 R2 选自芳基 C₀-C₄ 烷基, C₁-C₈ 烷基, 杂芳基 C₀-C₄ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, C₀-C₄ 烷基-C(O) 杂 C₁-C₈ 烷基, 芳基杂 C₁-C₈ 烷基, 并且这些 R2 各自是未取代的或各自独立地被一个或两个各自独立选自苯基、卤代苯基、苯氧基、卤素、卤代 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、和 C₃-C₆ 环烷基的取代基所取代。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R2 是芳基 C₀-C₄ 烷基, 其中该芳基是苯基或萘基, 并且 C₀-C₄ 烷基选自甲基、乙基或不存在, 即为 C₀ 烷基。

7. 权利要求 5 的化合物, 其中 R2 是杂芳基 C₀-C₄ 烷基, 该杂芳基 C₀-C₄ 烷基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R2' 的取代基所取代; 并且其中的杂芳基选自吡啶、噻唑、苯并噻唑和噻二唑; 而所述烷基则选自甲基、乙基或不存在, 即为 C₀ 烷基。

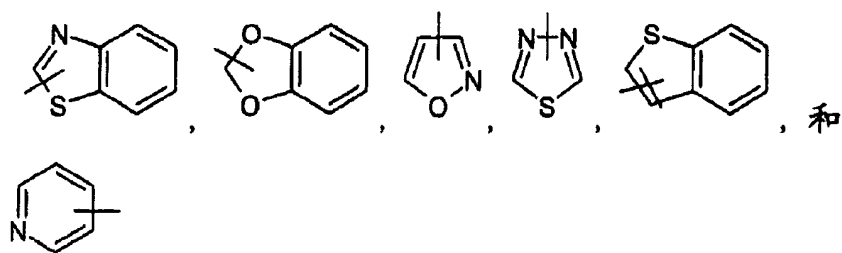
5 8. 权利要求 5 的化合物, 其中 R2 是芳基杂 C₁-C₈ 烷基, 其中所述芳基杂 C₀-C₄ 烷基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R2' 的取代基所取代; 其中所述芳基是苯基, 并且杂原子选自氮、硫和氧。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物, 其中 R2 基团被一个或两个各自独立选自甲基、乙基、叔丁基、氟、氯、溴、三氟甲基、甲氧基、
10 苯基和苯氧基的取代基所取代。

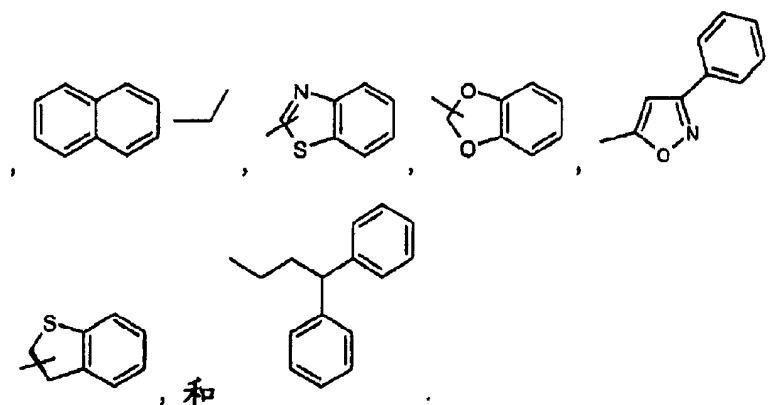
10. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 R1 和 R2 一起形成选自吡啶、哌嗪和二氢异喹啉的环, 其中所述吡啶、哌嗪和二氢异喹啉是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 C₁-C₄ 烷基、苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、乙酰基苯基、苄基、卤代苄基、
15 苯甲酰基、卤代苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、甲基苯甲酰基、甲氧基苯甲酰基、乙酰基苯甲酰基、二苯基亚甲基、(苯基)(卤代苯基)亚甲基和二(卤代苯基)亚甲基的取代基所取代。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中所述吡啶和哌嗪与苯环稠合形成二环。

20 12. 权利要求 1-9 任一项的化合物, 其中 R2 是未取代或取代的杂芳基 C₀-C₄ 烷基; 其中所述杂芳基选自:



25 13. 权利要求 1-9 任一项的化合物, 其中 R2 是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R2' 的基团所取代, 以及 R1 选自:



14. 权利要求 1-3、9 或 13 任一项的化合物，其中 R2 是-
5 CH(C(O)OCH₃) 苄基。

15. 权利要求 1-14 任一项的化合物，其中 R6 选自氢，C₁-C₄ 烷基
和芳基 C₀₋₄-烷基，并且所述烷基和芳基烷基各自独立地被 1-3 个各自
独立选自 R5' 的取代基所取代。

16. 权利要求 1-15 任一项的化合物，其中 R5 是 H 或甲基。

10 17. 权利要求 1-14 或 16 任一项的化合物，其中 R6 是 C₁-C₃ 烷基。

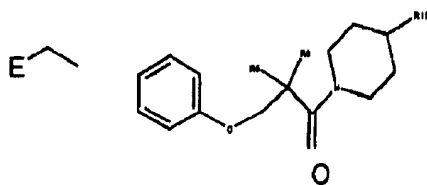
18. 权利要求 1-14 或 16-17 任一项所述的化合物，其中 R6 是甲
基。

19. 权利要求 1 或 4-18 任一项的化合物，其中 E 是 C(R3)(R4)A。

20. 权利要求 1 或 4-18 任一项的化合物，其中 R5 是氢或甲基，
15 R6 是 C₁-C₃ 烷基，E 是 C(R3)(R4)A，和 R3 是 C₁-C₃ 烷氧基。

21. 权利要求 1 或 4-19 任一项的化合物，其中 E 是 C(R3)(R4)A
和 A 是 C(O)OR₂₆；R₂₆ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基。

22. 权利要求 1, 4, 5, 10, 或 15-20 任一项的化合物，该化合物具
有结构式 IV:

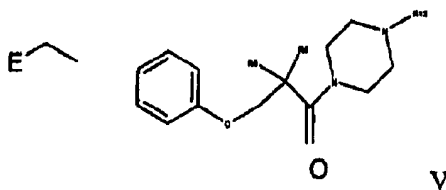


IV

其中 R11 选自芳基、-C(0)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基、芳氧基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(0)芳基、
5 卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代。

23. 权利要求 1-5, 10, 或 15-20 任一项化合物, 该化合物具有结构式 V

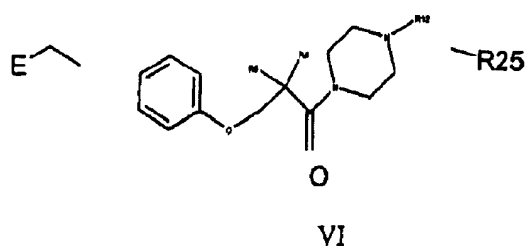
10



V

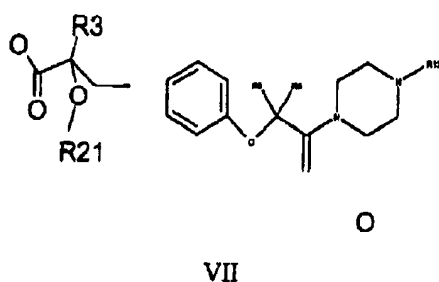
其中 R12 选自芳基、芳氧基、-C(0)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(0)芳基、
15 卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代。

24. 权利要求 1-5, 10, 或 15-20 任一项的化合物, 该化合物具有结构式 VI



其中 R12 选自芳基、芳氧基、-C(O)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(O)芳基、
 5 卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代；R25 选自 C1-C4 烷基、卤素、卤代 C1-C3 烷基、C1-C5 烷氧基和苯基。

25. 权利要求 1, 4, 5, 10, 或 13-18 任一项的化合物，该化合物具有结构式 VII



其中 R12 选自芳基、芳氧基、-C(O)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、芳基 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(O)芳基、
 15 芳氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代；R25 选自 C1-C4 烷基、卤素、卤代 C1-C3 烷基、C1-C5 烷氧基和苯基。

26. 权利要求 1 的化合物，该化合物选自：

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)丙酸；(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-

乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)丙酸; (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-三氟甲基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)丙酸;

5 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

10 (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基丙酸;

(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

15 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2, 4-二氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

20 (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2, 6-二氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(4-叔丁基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

25 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-丙酸; (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(4-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-苯基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-反式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

(2S)-3-{4-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧

- 基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 5 2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-(4-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-丙酸; (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 10 (2S)-3-(4-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 15 (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-[4-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基)-丙酸;
- 20 (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- 25 (2S)-3-(4-{1-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- 30 (2S)-3-{3-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

- (2S)-3-[3-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苄基]-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(3-[1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸;
- 5 (2S)-3-(3-[1-[2-(3-氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-[4-[(1-苄基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苄基]-丙酸;
- (2S)-3-(3-[1-[2-(2,4-二氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸;
- 10 (2S)-3-(3-[1-[2-(2,6-二氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-[1-[2-(2,4-二氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸;
- 15 (2S)-3-(4-[1-[2-(2,4-二氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-[1-[2-(2,6-二氟苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-乙基苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-丙酸;
- 20 (2S)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(2-乙氧基苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-丙酸;
- 2-乙氧基-3-[4-[1-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸;
- 25 2-乙氧基-3-[4-[1-(5-氟-3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸;
- 2-乙氧基-3-[4-[1-(3-苄基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸;
- 2-乙氧基-3-[4-[1-(4-苄氧基-苄基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸;
- 30 2-乙氧基-3-[4-[1-(3-三氟甲基-苄基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸;

3-(4-{1-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

5 2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

3-(4-{环己基-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

10 2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; 或其可药用盐;

27. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自:

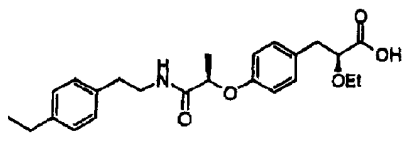
15 (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[(噻吩-2-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; 或

20 其可药用盐。

28. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为:



25 或其可药用盐。

29. 权利要求1-28任一项的化合物, 它是半乳糖盐。

30. 药物组合物, 其包括可药用载体和至少一种权利要求1-29任一项的化合物或其可药用盐。

31. 调节过氧化物酶体增殖物激活受体的方法, 包括将所述受体

与至少一种权利要求 1-29 任一项的化合物或其可药用盐接触的步骤。

32. 治疗哺乳动物糖尿病的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的至少一种权利要求 1-29 任一项的化合物或其可药用盐的步骤。

5 33. 预防哺乳动物糖尿病的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的至少一种权利要求 1-29 任一项的化合物或其可药用盐的步骤。

34. 治疗哺乳动物的 X 综合症的方法，包括给所述哺乳动物施用治疗有效量的至少一种权利要求 1-29 任一项的化合物或其可药用盐的步骤。
10

35. 权利要求 1-29 任一项所述化合物或其可药用盐用于制备治疗糖尿病用的药物的应用。

36. 用作药物的权利要求 1-29 任一项的化合物或其可药用盐。

37. 权利要求 1-29 任一项所述化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防哺乳动物糖尿病的药物中的应用。
15

38. 权利要求 1-29 任一项所述化合物或其可药用盐在制备用于治疗哺乳动物的 X 综合症的药物中的应用。

39. 本发明任一实施例所公开的化合物。

酰胺连接基过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂

背景技术

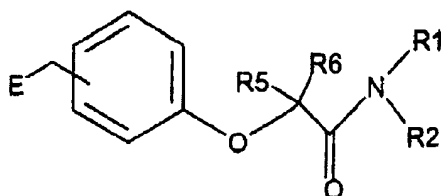
5 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是核激素受体超家族的成员, 它们是调节基因表达的配体激活转录因子。已经发现了多种 PPARs 的亚型。例如, 这些亚型包括 PPAR α 、NUC1、PPAR γ 和 PPAR δ 。

已经发现 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 受体与糖尿病、心血管疾病、肥胖症、X 综合症和胃肠道疾病如炎症性肠病有关。X 综合症是多种症状的组合, 包括合并有高血压、体重增高、甘油三酯增高和 LDL 增高的血胰岛素过多症。

目前用于 X 综合症的 PPAR 激动剂疗法涉及使用噻唑烷二酮类 (TZDs) 或其它胰岛素敏感性增强剂 (ISEs)。TZDs 是一类 PPAR γ 拮抗剂, 它们已被证明能增强胰岛素敏感细胞的敏感性。增强胰岛素敏感性而不增加血液中胰岛素的数量可减少低血糖性昏迷的可能性。但 TZDs 和 ISEs 与一些不良的临床反应有关, 都需要改进临床分布。因此需要新的具有良好药理学分布的药物活性剂。在糖尿病和/或相关临床症状的治疗中, 具有良好安全性分布和良好效应的这类 PPAR 选择性或双重选择性激动剂化合物是特别可取的。

发明内容

本发明的实施方案涉及结构式 I 所代表的化合物:
式 I



(a) R1 选自氢、C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳

- 基- C_{0-4} -烷基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 $-CHC(O)C_1-C_4$ 烷氧基、 C_{0-4} -烷基- $C(O)$ 杂 C_1-C_8 烷基、和 $-CH_2-C(O)-R_{15}-R_{16}$; 并且所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 $-CHC(O)C_1-C_4$ 烷氧基、 C_{0-4} -烷基- $C(O)$ 杂 C_1-C_8 烷基和 $-CH_2-C(O)-R_{15}-R_{16}$ 各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 $R_{1'}$ 的取代基所取代; 而且其中的 R_{15} 为 O 或 NH, R_{16} 为 C_1-C_2 烷基或苄基, 该 C_1-C_2 烷基或苄基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立地选自 $R_{16'}$ 的取代基所取代;
- (b) $R_{1'}$ 和 $R_{2'}$ 各自独立地选自 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_5 烷氧基、芳基 C_{0-2} -烷氧基、卤代 C_1-C_5 烷基、卤素、芳基、 $-C(O)C_1-C_5$ 烷基、 $-C(O)$ -芳基、卤代 C_1-C_5 烷氧基, 芳基 C_1-C_5 烷基和二芳基 C_1-C_5 烷基 (biaryl C_1-C_5 alkyl); 其中所述 $-C(O)$ -芳基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、 C_1-C_5 烷基、卤代 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基和 $-C(O)C_1-C_5$ 烷基的取代基所取代; 并且所述 C_1-C_5 烷基、芳基 C_1-C_5 烷基、二芳基 C_1-C_5 烷基、和芳基各自独立为未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、 C_1-C_8 烷基、芳基、卤代 C_1-C_5 烷基、三卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_5 烷氧基和芳基 C_1-C_5 烷基的取代基所取代; 并且所述芳基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、 C_1-C_8 烷基、芳基、卤代 C_1-C_5 烷基、三卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_5 烷氧基和芳基 C_1-C_5 烷基的取代基所取代;
- (c) R_2 选自 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基 C_1-C_4 烷基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 C_{0-4} -烷基- $C(O)$ 杂 C_1-C_8 烷基、 $-CH(C(O)OCH_3)$ 苄基、和 $-CH_2-C(O)-R_{15}''-R_{16}''$; 并且所述 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基、杂 C_1-C_6 环烷基芳基 C_1-C_4 烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、氨基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳基杂 C_1-C_8 烷基、 C_{0-4} -烷基- $C(O)$ 杂 C_1-C_8 烷基和 $-CH_2-C(O)-R_{15}''-R_{16}''$ 各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 $R_{2'}$ 的取代基所取代;
- (d) R_{15}'' 是 O 或 NH;
- (e) R_{16}'' 是 C_1-C_2 烷基或苄基, 这些 C_1-C_2 烷基和苄基各自是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 $R_{16'}$ 的取代基所取代;

(f) R1 和 R2 可以一起形成杂环, 该杂环是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代, 并且所述杂环任选与芳基稠合;

(g) E 选自 C(R3)(R4)A、 $(CH_2)_nCOOR_{13}$ 、芳基-C₀₋₄-烷基、硫代-C_{1-C4}-烷基、硫代芳基、芳基 C_{1-C4}烷氧基、C_{1-C4}烷氧基 C_{1-C4}烷基、氨基芳基和氨基 C_{1-C4}烷基; 且其中的 $(CH_2)_nCOOR_{13}$ 、芳基-C₀₋₄-烷基、硫代-C_{1-C4}-烷基、硫代芳基、C_{1-C4}烷氧基芳基、C_{1-C4}烷氧基 C_{1-C4}烷基、氨基芳基和氨基 C_{1-C4}烷基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 E' 的取代基所取代;

(h) R7' 和 R7'' 各自独立选自 C_{1-C4}烷基和 C_{1-C4}卤代烷基;

(i) n 和 m 各自独立选自 0、1、2 和 3;

(j) A 选自 $(CH_2)_nCOOR_{14}$ 、C_{1-C3}烷基脒、甲酰胺(caoboxamide)、氨磺酰、酰基氨磺酰和四唑, 且这些氨磺酰、酰基氨磺酰基和四唑各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 A' 的取代基所取代;

(k) A' 选自 C_{1-C4}烷基、C_{1-C4}卤代烷基、杂芳基和芳基, 其中所述杂芳基和芳基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自卤素、C_{1-C5}烷基、C_{1-C5}卤代烷基、C_{1-C5}烷氧基和 -C(O)C_{1-C5}烷基的取代基所取代;

(l) R3 选自 H、C_{1-C5}烷基、C_{1-C5}链烯基、和 C_{1-C6}烷氧基;

(m) R4 选自 H、卤素、C_{1-C5}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{3-C6}环烷基、芳基 C₀₋₄烷基、和 C₀₋₄烷氧基芳基, 且其中的 C_{1-C5}烷基、C_{1-C5}烷氧基、C_{3-C6}环烷基、芳基 C₀₋₄烷基、和 C₀₋₄烷氧基芳基各自独立地是未取代的或被 1-4 个各自独立选自 R4' 的取代基所取代; 或者 R3 和 R4 结合形成 C_{3-C6}环烷基;

(n) R5 和 R6 各自独立选自氢、C_{1-C8}烷基、芳基-C₀₋₄烷基、杂芳基-C₀₋₄烷基、C_{3-C6}环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、C_{3-C6}环烷基-C₀₋₂-烷基、和 -CH₂-C(O)-R17-R18, 且其中的 C_{1-C8}烷基、芳基-C₀₋₄烷基、杂芳基-C₀₋₄烷基、C_{3-C6}环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、C_{3-C6}环烷基-C₀₋₂-烷基、和 -CH₂-C(O)-R17-R18 各自独立地是未取代的或被 1-4 个各自独立选自 R5' 的取代基所取代;

(o) E'、R4'、R5' 和 R13'' 各自独立选自 C_{1-C5}烷基、C_{1-C5}烷氧基、C_{1-C5}卤代烷基、C_{1-C5}卤代烷氧基、硝基、氰基、CHO、羟基、C_{1-C4}链烷酸、苯基、芳氧基、SO₂R7'、SR7''、芳基 C_{0-C2}烷氧基、C₁₋

C6 烷基甲酰氨基、和 COOH;

(p) R16'选自卤素、C₁-C₈ 烷基、芳基、卤代烷基、三卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基和芳基 C₁-C₅ 烷基;

(q) R17 和 R18 各自独立选自 C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基和 C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基;

(r) R13 和 R14 各自独立选自氢、C₁-C₄ 烷基、芳基、和芳基甲基, 其中所述 C₁-C₄ 烷基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R13'的取代基独立取代, 并且所述芳基甲基和芳基各自独立地是未取代的或独立地被 1-3 个各自独立选自 R14'的取代基所取代;

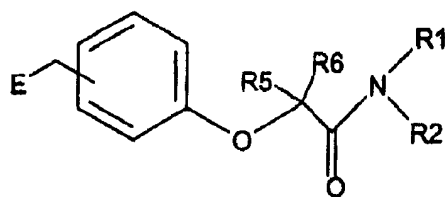
(s) R13'选自 C₁-C₅ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₅ 卤代烷基、C₁-C₅ 烷氧基、芳氧基、卤素、芳基、-C(O)C₁-C₅ 烷基、-C(O)-芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、芳基 C₁-C₅ 烷基、和 C₁-C₅ 烷基二芳基, 并且所述-C(O)-芳基、芳基、芳基 C₁-C₅ 烷基和 C₁-C₅ 烷基二芳基各自独立地是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R13''的取代基所取代; 和

(t) R14'选自卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₅ 卤代烷基、C₁-C₅ 烷氧基和芳基 C₀-C₄ 烷基; 或

(u) 其可药用盐。

本发明的实施方案涉及下述结构式代表的化合物及其可药用盐:

式 I'



I

(a) R1 选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈ 烷基、-CHC(O)C₁-C₄ 烷氧基、C₀₋₄-烷基-C(O)杂 C₁-C₈ 烷基、和-

CH₂-C(O)-R₁₅-R₁₆; 其中所述 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈ 烷基、-CHC(O)C₁-C₄ 烷氧基、C₀₋₄-烷基-C(O) 杂 C₁-C₈ 烷基和-CH₂-C(O)-R₁₅-R₁₆ 各自任选被 1-3 个各自独立选自 R₁' 的取代基
5 独立取代; 其中 R₁₅ 为 O 或 NH, 且 R₁₆ 为任选被 1-3 个各自独立选自 R₁₆' 的取代基取代的苄基;

(b) R₂ 选自 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈ 烷基、C₀₋₄-烷基-C(O) 杂 C₁-C₈ 烷基和-CH₂-C(O)-R₁₅-R₁₆; 其中所述
10 C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、氨基 C₁-C₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳基杂 C₁-C₈ 烷基、C₀₋₄-烷基-C(O) 杂 C₁-C₈ 烷基和-CH₂-C(O)-R₁₅-R₁₆ 各自任选被 1-3 个各自独立选自 R₂' 的取代基所取代; 其中 R₁₅ 为 O 或 NH, 且 R₁₆ 为任选被 1-3 个各自独立地选自 R₁₆' 的取代基取代的苄基;

15 (c) R₁ 和 R₂ 可以一起形成取代或未取代的杂环;

(d) E 选自 C(R₃)(R₄)A 以及取代或未取代的选自以下的基团:
(CH₂)_nCOOR₁₃、芳基-C₀₋₄-烷基、硫代-C₁-C₄-烷基、硫代芳基、C₁-C₄ 烷氧基芳基、C₁-C₄ 烷氧基 C₁-C₄ 烷基、氨基芳基和氨基 C₁-C₄ 烷基;

(e) n 和 m 各自独立选自 0、1、2 和 3;

20 (f) A 是选自以下的官能团: (CH₂)_nCOOR₁₄、C₁-C₃ 烷基胺、甲酰胺、取代或未取代的氮磺酰、取代或未取代的酰基氮磺酰和取代或未取代的四唑;

(g) R₃ 是 H, 饱和或不饱和的 C₁-C₅ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基;

25 (h) R₄ 是 H, 卤素, 取代或未取代的选自以下的基团: C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、芳基 C₀₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基芳基和苯基, 或者 R₃ 和 R₄ 结合形成 C₃-C₆ 环烷基;

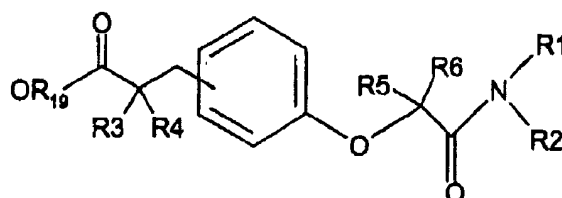
(i) R₅ 和 R₆ 各自独立选自氢, 取代或未取代的选自以下的基团:
C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基和-CH₂-C(O)-R₁₇-R₁₈;

30 (j) R₁₇ 和 R₁₈ 各自独立选自 C₁-C₈ 烷基、芳基-C₀₋₄ 烷基、杂芳基-C₀₋₄ 烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基和 C₃-C₆ 环烷基-C₀₋₂-烷基;

(k) R₁₃ 和 R₁₄ 各自独立选自氢、任选取代的 C₁-C₄ 烷基和任选

取代的芳甲基。

本发明的另一实施方案是式 II 化合物及其可药用盐：



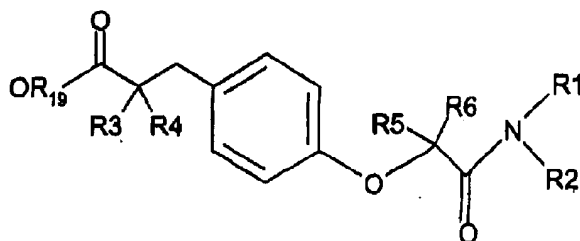
II

5

其中 R19 选自氢, C1-C4 烷基, 芳基, 和芳基甲基, 其中所述烷基、芳基和芳基甲基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R14' 的取代基所取代; 并且 R1, R2, R3, R4, R5, 和 R6 如上面式 I 所定义。

本发明的另一实施方案涉及式 III 化合物及其可药用盐：

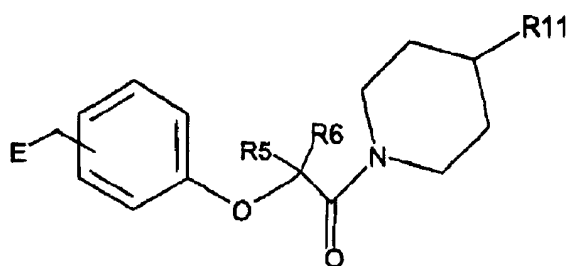
10



III

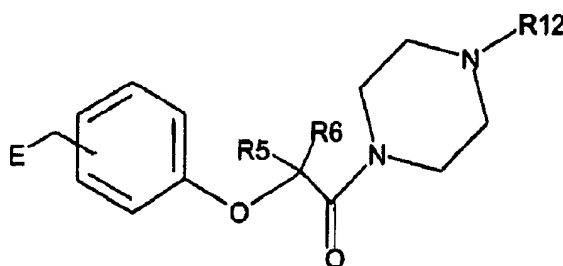
15 其中 R19 选自氢, 其中 R19 选自氢, C1-C4 烷基, 芳基, 和芳基甲基, 其中所述烷基、芳基和芳基甲基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R14' 的取代基所取代; 并且 R1, R2, R3, R4, R5, 和 R6 如上面式 I 所定义。

本发明的另一实施方案涉及结构式如下的化合物及其可药用盐：



其中 R11 选自芳基、芳氧基、-C(0)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(0)芳基、
 5 卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代。

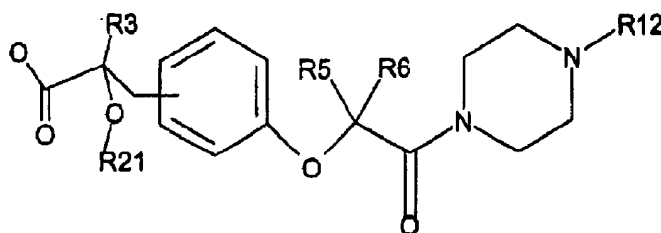
本发明的另一实施方案涉及结构式如下的化合物及其可药用盐：



10

其中 R12 选自芳基、芳氧基、-C(0)芳基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、芳基 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基，其中所述芳基、-C(0)芳基、
 15 芳氧基、卤代 C₁-C₅ 烷氧基、C₁-C₅ 烷基芳基、C₁-C₅ 烷基二芳基和 C1-C6 烷基各自独立地是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R1' 的取代基所取代。

本发明的另一实施方案涉及下式化合物：



在本发明的另一方案中，本文所要求保护的化合物是放射性标记的。

- 5 在一个实施方案中，本发明还涉及药物组合物，它包括至少一种本发明化合物或其可药用盐以及可药用载体。

在另一实施方案中，本发明涉及调节 PPAR α 受体的方法，包括将所述受体与至少一种结构式 I 所代表的化合物和/或其可药用盐接触。

- 10 在另一实施方案中，本发明涉及调节 PPAR γ 受体的方法，包括将所述受体与至少一种结构式 I 所代表的化合物和/或其可药用盐接触。

在另一实施方案中，本发明涉及调节 PPAR δ 受体的方法，包括将所述受体与至少一种结构式 I 所代表的化合物和/或其可药用盐接触。

- 15 在另一实施方案中，本发明涉及调节 PPAR α 和 PPAR γ 受体的方法，包括将所述受体与至少一种结构式 I 所代表的化合物和/或其可药用盐接触。

在另一实施方案中，本发明涉及调节 PPAR γ 和 PPAR β 受体的方法，包括将所述受体与至少一种结构式 I 所代表的化合物和/或其可药用盐接触。

- 20 本发明的化合物能有效地用于治疗 and 预防(针对下述疾病易感患者而言) X 综合症、II 型糖尿病、高血糖、高脂血症、肥胖症、凝血病、高血压、动脉粥样硬化以及与 X 综合症和心血管疾病有关的其它病症。另外，与目前用于治疗这些病症的化合物相比，预期本发明化合物能伴随产生更有利的临床安全性和效力分布曲线。此外，本发明化合物可用于降低血纤蛋白原水平、增加 HDL 水平，治疗肾病，控制理想体重，
- 25 治疗脱髓鞘性疾病，治疗一些病毒感染和治疗肝病。

发明详述

用于说明本发明的术语具有下列含义。

本文所用的“烷基”包括直链和/或支链全饱和烃。因此，这种烷基可选自伯、仲、叔烷基等。术语“C₀-C_n烷基”是指具有指定数量碳原子的烷基。在本发明的一个优选实施方案中，优选的 C₀-C_n烷基是甲基、乙基、丙基、或丁基。其它优选的 C₁-C₄ 烷基是甲基或乙基。

本文所用的术语“氨基 C₁-C₄ 烷基”是指氨基通过具有指定数量碳原子的烷基与基本分子相连的情形。

术语“-C(0)烷基”是指具有所述数量碳原子的烷基通过“-C(0)-”连接基与基本分子相连的情形。同样，-C(0)C₁-C₅ 烷基是指经-C(0)连接基与基本分子相连的具有 1-5 个碳原子的烷基。

本文所用的“亚烃基”是指具有至少一个双键的不饱和 C₁-C₅ 直链或支链烃基。

本文所用的“环烷基”和“C₃-C₆ 环烷基”包括环中具有指定数量碳原子的环状烃，它们是部分或完全饱和的。优选环烷基为全饱和的。优选环烷基是环中具有 C₃-C₇ 烷基的环。这类环烷基包括但不限于环丙基、环戊基、环己基等。

本文所用的“芳基”包括碳环芳香环系(例如苯基)、稠合多环芳香环系(例如萘基和蒽基)以及与非芳香性碳环环系稠合的芳香环系(例如 1, 2, 3, 4-四氢萘基和苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxyl))。优选的芳基可以是苯基。另一个优选的芳基可以是萘基。本文所用的“芳基烷基”是指芳基通过具有指定数量碳原子的烷基连接基与连接位置相连的情形。优选烷基是 C₀-C₃ 或 C₁-C₃ 烷基。术语“芳基-C₀烷基”是指芳基通过价键直接连接在连接位置上。本文所用术语“烷基芳基”和“C₁-C₅ 烷基芳基”也是指芳基通过具有指定数量碳原子的烷基连接基与连接位置相连的情形。另外，当所述取代基被“取代”时，这种连接基和/或芳基可以被取代。优选烷基连接基含有 1-3 个碳原子。优选的芳基可以是 C₆-C₁₀ 芳基。术语“芳基甲基”是指芳基 C₁ 烷基情形的芳基烷基。

本文所用术语“芳基取代基”具有和上述“芳基”相同的含义。术语“-C(0)芳基取代基”是指芳基通过-C(0)-连接基与基本分子相连。进一步地，如这里所述，术语“-C(0)芳基”具有和“-C(0)芳基取代基”相同的含义。

本文所用术语“芳氧基”是指芳基通过氧与基本分子连接的情形。术语“芳基 C_0 - C_2 烷氧基”是指芳基烷基通过氧与基本分子相连的情形。当芳基 C_0 - C_2 烷氧基是芳基 C_0 烷氧基时，则该术语是指“芳氧基”。也就是说，当术语是芳基 C_0 烷氧基时，烷基不存在。

- 5 本文所用术语“ $C1$ - $C5$ 烷基二芳基”是指具有指定数量碳原子的烷基与基本分子连接，并且在该烷基的末端上被两个独立的芳基所取代。在一个优选实施方案中，二芳基中的芳基各自优选为苯基。

术语“环烷基芳基”是指环烷基与芳基稠合形成二环取代基。环烷基芳基烷基是指稠合的二环环烷基芳基通过烷基连接基与基本分子连接。也就是说，“ $C3$ - $C6$ 环烷基芳基- $C0$ - $C2$ 烷基”是指具有 3-6 个碳原子的环烷基与芳基稠合，然后再通过具有 0-2 个碳原子的烷基与基本分子连接。当存在 0 个碳原子时，则所述芳基直接与基本分子连接。

- 15 术语“卤素”是指 Cl 、 F 、 Br 或 I 。优选的卤素是 Cl 。另一个优选卤素可以是 F 。本文所用术语“ $C1$ - $C4$ 卤代烷基”和“卤代 $C1$ - $C4$ 烷基”是指具有指定数量碳原子的烷基可以被一个或多个卤素取代。例如(但不限于) CF_3 、 C_2F_5 、 C_2F_3 、 C_3F_7 等等。同样，术语“卤代 $C1$ - $C5$ 烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的具有指定数量碳原子的烷氧基。卤代烷氧基经氧与基本分子连接。

- 20 本文所用的“杂芳基”包括其中至少一个芳基碳原子被至少一个独立选择的杂原子(如氮、氧或硫)取代的碳环芳香环系(譬如吡啶基等)、具有至少一个取代了环碳原子的杂原子的稠合多环芳香环系以及具有至少一个取代了环碳原子的杂原子的与非芳香性碳环环系稠合的芳香环系。优选的杂芳基可以是 $C5$ - $C10$ 杂芳基。优选的杂芳基可以是噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡嗪基等。其它优选的杂芳基可以是恶唑、噻唑等。另一些优选的杂芳基还可以是噻吩基、噻唑、苯并噻唑、噻二唑等。

- 30 本文所用术语“杂芳基- C_0 - C_n 烷基”是指杂芳基通过具有指定数量碳原子的烷基与基本分子连接。本文所用术语“杂芳基 C_0 烷基”是指杂芳基直接与基本分子连接。

本文所用术语“ C_0 - C_4 烷基- $C(0)$ 杂 C_1 - C_3 烷基”是指杂 C_1 - C_3 烷基基团(其中烷基的一个碳原子被选自 S 、 O 和 N 的杂原子取代)通过 C_0 - C_4

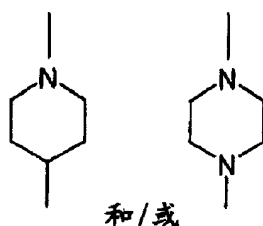
烷基 C(0) 基团与基本分子连接。其实例包括但不限于当杂烷基是甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基等基团时所组成的基团。

5 本文所用术语“C1-C5 烷氧基”或“C1-Cn' 烷氧基”是指具有指定数量碳原子的烷基通过氧与基本分子连接。

本文所用术语“-CHC(0)C1-C4 烷氧基”是指具有指定数量碳原子的烷氧基通过-CH-C(0)-连接基与基本分子连接。同样地，术语“-CH₂C(0)R15-R16”是指 R16 通过“-CH₂C(0)R15”连接基与基本分子连接。

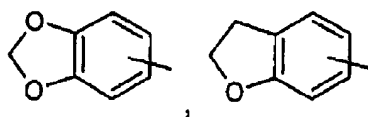
10 本文所用术语“芳基杂 C₁-C₈ 烷基”是指芳基通过其中所述烷基的一个碳原子被选自 S、O 和 N 的杂原子所取代的 C₁-C₈ 烷基(在这里称为“杂烷基连接基”)与基本分子连接。其一种实施方案涉及其中杂原子为 S 且芳基为未取代的或被 1-3 个各自独立选自 PHENYLSUB 的取代基所取代的苯基的情形。另一种实施方案涉及其中杂原子为 O 且芳基为
15 未取代的或被 1-3 个各自独立选自 PHENYLSUB 的取代基所取代的苯基的情形。另一种实施方案涉及其中芳基为未取代的或被 1-3 个各自独立选自 PHENYLSUB 的取代基所取代并且杂烷基连接基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R1' 或 R2' 的取代基所取代的芳基杂烷基。另一种
20 实施方案涉及其中杂原子为 N 且芳基为未取代的或被 1-3 个各自独立选自 PHENYLSUB 的取代基所取代的情形。这些实施方案一点也不用来限制请求保护的发明范围，而且用于进一步说明对本发明要求保护的实施方案作出的选择。本文所用的“PHENYLSUB”是指由卤素、C1-C8 烷基、芳基、卤代 C₁-C₃ 烷基、三卤代 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、-C(0)C₁-C₄ 烷基和芳基 C₁-C₃ 烷基组成的一组基团。

25 本文所用的“杂环基”或“杂环”是指具有指定数量碳原子的 C₃-C₁₂ 环系，其中 1-3 个碳原子被杂原子如氮、硫或氧所取代。杂环基包括苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、异喹啉基、异恶唑基、吗啉代、恶二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基和噻吩基。杂环优选为 3-6 元环。优选的杂环可以是：



术语“杂环烷基芳基”是指如上所定义的杂环基与芳基稠合形成的取代基。这种基团包括但不限于：

5



术语“杂环烷基芳基烷基”是指杂环烷基芳基通过具有指定数量碳原子的烷基与基本分子连接。因此，杂 C₁-C₆ 环烷基芳基 C₁-C₄ 烷基是指与芳基稠合并经 C₁-C₄ 烷基连接基连接到基本分子上的 C₁-C₆ 杂环。优选的芳基可以是苯基。

10

术语“硫代芳基”是指芳环具有至少一个被硫原子取代的碳原子。这类硫代芳基包括但不限于噻吩基等。

术语“烷氧基芳基”是指芳基通过烷氧基连接基与基本分子连接。术语“烷氧基烷基”是指烷基链上的一个碳被氧原子取代的情形。术语“氨基芳基”是指芳基通过氨基与基本分子连接。术语“氨基烷基”是指烷基链通过氨基与基本分子连接。术语“烷基腈”是指腈基通过烷基连接基与基本分子连接。

15

结构式 I 的化合物可含有一个或多个手性中心，并且能以不同的光活性形式存在。当结构式 I 的化合物含有一个手性中心时，化合物以两种对映体形式存在，并且本发明包括这两种对映体以及对映体的混合物，如外消旋混合物。这些对映体可以用本领域专业技术人员已知的方法拆分，例如，形成可通过例如结晶方式分离的非对映体盐；形成可通过例如结晶、气-液色谱法或液相色谱法分离的非对映体衍生物或配合物；将一种对映体与对映体特异性试剂进行选择反应，例

25

如酶促酯化反应；或在手性环境中的气-液色谱或液相色谱法，例如使用手性载体如具有键合手性配体的硅胶或使用手性溶剂的这类色谱法。应当理解，当采用上述分离方法之一将需要的对映体转化为另一化学实体时，需要进一步的步骤来释放出所需的对映体。另一方面，
5 特定的对映体也可以通过使用光活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成方式，或通过不对称转化将一种对映体转化为其它对映体的方式合成。

当结构式 I 的化合物含有多于一个的手性取代基时，它可以以非对映体形式存在。非对映体对可以用本领域专业技术人员已知的方法分离，例如色谱法和结晶法，并且每对中的各对映体可如上所述分离。
10 本发明包括结构式 I 化合物的各种非对映体及其混合物。

一些结构式 I 化合物可以以不同的可分离的稳定构象形式存在。围绕不对称单键的旋转受到限制(例如因位阻或环张力的原因)而产生的扭转不对称性允许分离出不同的构象异构体。本发明包括结构式 I
15 化合物的各种构象异构体及其混合物。

一些结构式 I 化合物可以两性离子的形式存在，本发明由此包括结构式 I 化合物的各种两性离子形式及其混合物。

“可药用盐”是指对哺乳动物基本上无毒的结构式 I 化合物的盐。典型的可药用盐包括将本发明化合物与无机酸或有机酸或有机碱或无机碱反应制得的盐。这类盐相应地称为碱加成盐。应当认识到，构成
20 任何本发明盐的一部分的特定抗衡离子并不重要，只要这种盐作为一个整体是可药用的并且所述抗衡离子不会对盐的整体性质带来不良影响即可。

由于存在酸性部分，结构式 I 的化合物可以与可药用碱成盐。碱
25 加成盐的一些实例包括金属盐如铝盐；碱金属盐如锂盐、钠盐或钾盐；和碱土金属盐如钙盐和镁盐；以及铵盐或取代的铵盐。取代的铵盐的实例包括例如与下列碱形成的盐：低级烷基胺如三甲胺、三乙胺；羟基烷基胺如 2-羟基乙胺、双-(2-羟基乙基)-胺或三-(2-羟基乙基)-胺，环烷基胺如二环己基胺或二苄基哌啶，N-苄基-β-苯乙胺，脱氢
30 枞胺，N,N'-双脱氢-枞胺，葡萄糖胺，N-甲基葡萄糖胺；吡啶类碱如吡啶、可力丁、奎宁或喹啉；以及碱性氨基酸如赖氨酸和精氨酸的盐。

这些盐可以用本领域技术人员已知的方法制备。

此外，通常不希望配制含有大量有机溶剂（例如乙酸乙酯）的药物，因为有机溶剂奎宁对用药者有毒性，而且由于溶剂的作用会改变药物的效力。

5 术语“活性成分”是指结构式 I 概括性表述的化合物以及这些化合物的盐。

术语“可药用”是指载体、稀释剂、赋形剂和盐必须与组合物的其它组分相容。本发明的药物组合物可按照本领域已知的方法使用公知且易于获得的组分制备。

10 “预防”是指减小受药者发生或发展本文所述病症的可能性。受药者优选是所述病症的易感者。优选的受药者可以是人。

“治疗”是指调节疾病或病症，并预防或减轻其进一步发展或改善与所述疾病或病症有关的症状。

15 “药物有效量”是指能引起组织、系统或哺乳动物产生生物或医疗反应的化合物或其盐的量。这种量可以预防性给药于被认为易发生疾病或病症的患者。当预防性给药于患者时，这种量也能有效地预防疾病或缓解所引起的疾病的严重程度。这种量包括足以调节 PPAR α 受体或预防或调节疾病或病症的量。通过 PPAR α 受体所预防或治疗的病症包括糖尿病、心血管病、X 综合症、肥胖症和胃肠道疾病。

20 “哺乳动物”是指哺乳类动物个体。哺乳类动物包括人、猴子、黑猩猩、牛、猪、马、羊、狗、猫、小鼠和大鼠。

对人给药是最优选的。本发明的化合物和组合物可用于治疗和/或预防心血管疾病、提高血清 HDL 胆固醇水平、降低血清甘油三酯水平以及降低血清 LDL 胆固醇水平。高甘油三酯和 LDL 水平以及低 HDL 水平都是心血管疾病、中风和循环系统疾病与病症的危险因素。

25 本发明的化合物和组合物也可以用于治疗 and/或预防肥胖症。

进一步地，这些化合物和组合物可用于和/或预防非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM)，同时能减轻患者的体重或不会增加体重。此外，本发明的化合物和组合物也可以用于治疗或预防急性或暂时性的胰岛素敏感性疾病，例如在手术、创伤、心肌梗塞等之后有时发生的这种病症。
30 普通医师晓得如何确定会受益于给药本发明化合物和组合物的人。

本发明进一步提供了治疗和/或预防人类或非人类哺乳动物高血糖症的方法，该方法包括对此需要的高血糖病人或非人类哺乳动物

给药有效、无毒量的通式(I)化合物或其互变异构体和/或其可药用盐。

它们可用作预防或治疗人类或非人类哺乳动物的 X 综合症、糖尿病和相关的内分泌及心血管疾病用的治疗物质。

- 5 本发明也涉及上述式 I 化合物在制备用于治疗 PPAR α 介导的病症的药物中的应用。

治疗有效量的结构式 I 化合物可用于制备用于哺乳动物，尤其是人的下述方面的药物：治疗 X 综合症、糖尿病，治疗肥胖症，降低甘油三酯水平，降低血清 LDL 水平，提高血浆高密度脂蛋白水平，和治
10 疗、预防或降低发展成动脉粥样硬化的危险性，以及用于预防或减少具有最初发生或随后发生动脉粥样硬化性疾病活动的危险性。一般情况下，治疗有效量的本发明化合物通常能将患者的血清甘油三酯水平降低约 20%或更多，并能提升血清 HDL 水平。HDL 水平优选被提高约 30%或更多。此外，用于预防或治疗 NIDDM 的治疗有效量的化合物通常
15 能将患者的血糖水平，更准确说是将 HbA1c 降低约 0.7%或更多。

有利的是，包含结构式 I 化合物或其盐的组合物可以单位剂型形式提供，每个剂量单位优选含有约 1-约 500mg 欲给用的化合物，当然，容易理解的是，结构式 I 的化合物或组合物的实际给药量将由医生根据所有相关因素决定。

- 20 本文中使用的 X 综合症包括前糖尿病胰岛素抗性综合症及其所引发的并发症、胰岛素抗性、非胰岛素依赖性糖尿病、异常脂血症、高血糖肥胖症、凝血病、高血压以及其它与糖尿病有关的并发症。本文所述的方法和治疗包括治疗上述病症，并且还包括治疗和/或预防任下述一种或任意组合的疾病：前糖尿病性胰岛素抗性综合症、其所带来
25 的并发症、胰岛素抗性、II 型或非胰岛素依赖性糖尿病、异常脂血症、高血糖、肥胖症、以及与糖尿病有关的其它并发症包括心血管疾病，尤其是动脉粥样硬化。

按照本文详细描述的一般方法配制并给药本发明组合物。根据需要的治疗靶标，本发明化合物可以有效地单独使用，或者与一种或多
30 种其它活性物质联合使用。联合治疗包括施用含有结构式 I 化合物和一种或多种其它活性物质的单一药剂组合物，以及以分开的药物制剂形式分别施用结构式 I 的化合物和各种活性物质。例如，结构式 I 的

- 化合物与胰岛素促分泌剂如双胍类、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、胰岛素或 α -葡糖苷酶抑制剂可以在单一的口服剂型组合物如片剂或胶囊剂中给药于患者，或者各活性物质在分开的口服制剂中给药。当使用分开的制剂时，结构式 I 的化合物与一种或多种其它活性剂可基本上同时给药，即并行给药，或者在错开的时间给药，即顺序给药；联合
- 5 疗法应理解为包括所有这些方案。

联合治疗或预防动脉粥样硬化的一个实例可以是这样的，其中结构式 I 的化合物或其盐与一种或多种下列活性剂联合给药：抗高脂血剂；血浆 HDL 增高剂；抗高胆固醇血剂；贝特类药物(fibrates)，维

10 生素类，阿司匹林等。如上所述，结构式 I 的化合物可以与多于一种的其它活性剂联合给药。

联合治疗的另一实例是用于治疗糖尿病及相关疾病，其中结构式 I 的化合物、其盐可以有效地与例如磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡糖苷酶抑制剂、其它胰岛素促分泌剂、胰岛素以及上述用于治疗

15 动脉粥样硬化的活性剂联合使用。

本发明的化合物及其可药用盐具有有价值的药理性质，并且可用到包含治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用赋形剂的药物组合物中。赋形剂是惰性物质，例如但不限于载体、稀释剂、填充剂、矫味剂、甜味剂、润滑剂、助溶剂、悬浮剂、湿润

20 剂、粘合剂、崩解剂、包封材料和其它常规助剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。药物组合物一般含有约 1-约 99%重量的活性成分(即本发明的化合物)。

药物制剂优选为单位剂型。“单位剂型”是适合对受治疗的人或其它哺乳动物给药的含有单位剂量的物理不连续单位。例如，单位剂

25 型可以是一粒胶囊或一片片剂，或是多粒胶囊或多片片剂。“单位剂量”是与一种或多种可药用赋形剂结合的预定量的本发明活性化合物(经计算能产生需要的治疗效果)。根据所涉及的特定治疗情况，单位剂量中活性成分的量可以在约 0.1 - 约 1000 毫克或更高的范围内变化或调节。

30 使用本发明化合物的给药方案是由医学或兽医学领域的普通技术人员根据多种因素选择的。这些因素包括但不限于受治疗者的种类、年龄、体重、性别和健康状况，受治疗病症的严重程度、给药的途径、

受治疗者的代谢水平和排泄功能、使用的剂型、所用的具体化合物及其盐等。

本发明化合物优选以单日剂量给药，或者总日剂量以每天两次、三次、或更多次的分剂量形式给药。当给药是通过透皮形式进行时，
5 给药当然是连续的。

给药本发明药物组合物的适宜途径包括例如口服、滴眼、直肠、透粘膜、局部或肠道给药；胃肠外给药（推注或输注），包括肌内、皮下、髓内注射、以及鞘内、直接心室内（direct intraven-tricular）、静脉内、腹膜内、鼻内、或眼内注射。本发明化合物还可以以靶向给
10 药系统给药，例如在包被有内皮细胞特异性抗体的脂质体内给药。

对于口服给药，本发明化合物可通过将活性化合物与本领域公知的可药用载体一起混合而方便地配制。这类载体能够使本发明的化合物配制成片剂、丸剂、粉剂、小药囊、颗粒剂、锭剂、胶囊剂、液体、酏剂、酊剂、凝胶剂、乳剂、糖浆剂、浆液剂、混悬剂等剂型，由受
15 治疗的患者经口摄取。口服使用的药物制剂的获得包括混合活性成分与固体赋形剂，任选研磨所得混合物，如果需要，在加入适当助剂后加工颗粒状混合物，获得片剂或糖锭剂片心。

对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药，可以将活性成分与口服、无毒的可药用载体以及任选的崩解剂、任选的粘合剂、任选的润滑剂
20 一起混合，其中所述载体例如但不限于乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、山梨糖醇等；所述崩解剂例如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮，玉米、淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄耆胶、藻酸、或其盐如藻酸钠等；所述粘合剂例如但不限于凝胶、阿拉伯胶、天然糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶、阿拉伯胶、黄耆胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、
25 聚乙二醇、蜡等；所述润滑剂例如但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、滑石等。当单位剂型是胶囊时，除上述类型物质外，其还可以含有液体载体如脂肪油。

固体形式制剂包括粉剂、片剂和胶囊剂。固体载体可以是一种或
30 多种也可以用作矫味剂、润滑剂、助溶剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和包封材料的物质。

在粉剂中，载体是与细碎活性成分混合的细碎固体。在片剂中，

活性成分以适当比例与具有必需粘合性质的载体混合，并压制成需要的形状与大小。

可提供多种其它材料以用作包衣物或用于改变剂量单位的物理形式。例如，片剂可以用虫胶、蔗糖或二者包衣。糖浆剂或酞剂中除活性成分外还可以含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的5 对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、染料以及调味剂如樱桃或橙调味剂。

无菌液体制剂包括混悬剂、乳剂、糖浆剂和酞剂。其中活性成分溶解或悬浮在可药用载体中，如无菌水、无菌有机溶剂、或无菌水与10 无菌有机溶剂的混合物。

也可以将活性成分溶解在适当有机溶剂如含水丙二醇中。其它组合物可以通过将微细活性成分分散在淀粉或羧甲基纤维素钠的水溶液中或合适的油中来制备。

锭剂片心可给予适当包衣。为此，可以使用浓糖溶液，其中可任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波胶(carbopol gel)、15 聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆(lacquer)溶液以及适当有机溶剂或溶剂混合物。可以向片剂或锭剂的包衣物中加入染料或颜料以鉴别或标识不同的活性化合物剂量组合。

可用于口服的药物制剂包括由明胶制成的推入配合型胶囊以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推入配合型胶囊20 可以含有活性成分以及与之混合的填料如乳糖、粘合剂如淀粉、和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂。在软胶囊中，活性化合物溶解或悬浮在适当液体如脂肪油、液体石蜡或液态聚乙二醇中。此外，可加入稳定剂。

所有口服制剂都应当呈适合这种给药方式的剂型。特别适宜的口25 服组合物为单位剂型如片剂或胶囊剂。

对于胃肠外给药，可以将本发明的化合物或其盐与无菌水性或有机介质混合以形成可注射的溶液或混悬液。注射制剂可以呈单位剂型，如安瓿或多剂量容器，其中加有防腐剂。所述组合物可以呈诸如在油性或水性赋形剂中的混悬液、溶液或溶液的形式，并且可含有配30 制助剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适合注射用的药物剂型包括灭菌水溶液或分散液以及用于临时配制灭菌注射液或分散液的灭菌粉剂。在所有情况下，制剂都必须是灭菌的，并且包括具有一定的流动

性以便能够注射。在生产和贮存条件下必须是稳定的，并且必须抗任何污染。载体可以是溶剂或含有例如水的分散介质，这种分散介质优选在生理相容缓冲液如 Hanks 溶液、Ringer 溶液或生理盐水缓冲液、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、丙二醇和液体聚乙二醇或其适当混合物以及植物油中。在通常的贮存和使用条件下，
5 这些制剂都含有防腐剂用于防治微生物的生长。

按此方式制备的注射液随后可通过静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内途径给药，对人来讲优选肌肉内给药。

对于透粘膜给药，制剂中使用适合要透过所述屏障的渗透剂。这类渗透剂是本领域通常已知的。活性化合物也可以以例如液体滴剂或
10 喷雾剂的形式鼻内给药。

对于经颊给药，组合物可以用常规方式制成的片剂或锭剂形式。

对于吸入给药，本发明所用的化合物能够很方便地以下述形式给药：干粉吸入剂，或者由加压包装或喷雾器提供的气雾剂，其中使用
15 适当的抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化钛或其它适当气体。对于加压气雾剂，可通过设置阀门来确定单位剂量，从而递送计量剂量。用于吸入剂或吹入剂的明胶胶囊和药筒可配制成含有本发明化合物与适当粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物的形式。
20

本发明的药物组合物可以按照其自身已知的方式制备，例如通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、包埋或冻干方法制备。

在制备本发明的组合物时，通常是将活性成分与载体混合，或用
25 载体稀释，或包封在可为胶囊、药囊、纸或其它容器形式的载体内。当载体起稀释剂的作用时，它可以是固体、冻干固体或糊状物、半固体、或起赋形剂作用的液体物质，或者可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（固体形式或在液体介质中）或软膏剂的形式，这些剂型中含有例如最高达 10% 重量的活性
30 化合物。本发明化合物优选在给药前加以制剂。

下面的药物制剂 1 和 2 仅仅是为了举例说明，它们不会对本发明的范围构成任何限制。“活性成分”是指结构式 I 的化合物或其盐。

制剂 1

使用下列组分制备硬明胶胶囊：

	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	250
5 干燥淀粉	200
硬脂酸镁	<u>10</u>
总计	460 mg

制剂 2

10 使用下列组分制备片剂：

	<u>数量 (mg/片)</u>
活性成分	250
微晶纤维素	200
发烟二氧化硅	10
15 硬脂酸	<u>5</u>
总计	665 mg

混合这些组分，压制成每片重 665mg 的片剂。

在本发明化合物的再一实施方案中，化合物是放射性标记（例如被碳-14 标记）或氘代的。这种放射性标记或氘代的化合物可用作鉴别新
20 PPAR α 或 PPAR δ 激动剂的体外测定的参比标准物。

合成

在实施例 1 中具体描述了已经形成的本发明化合物。此外，许多化合物是按照下列反应方案所示的更一般性方法制备。其它合成方法也可能是有效的，而且这些方法也是本领域技术人员已知的。

25

制备例 1(2S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯的制备

(2S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯：在氮气氛围中冷却双(三甲基-甲硅烷基)氯化钠 (440 ml, 0.44 mol, 1.0M THF 溶液) 到 -70℃。在 -70℃，于 2 小时内逐滴加入 4-甲氧基苯甲醛 (85g, 0.4 mmol)
30 和甲氧基乙酸甲酯 (52g, 0.5 mol) 的 THF (0.5 L) 溶液，搅拌混合物 1 小时。在 -70℃ 加入浓 HCl (85 ml) 和水 (85 mL) 的溶液。温热所得溶液到室温，用 MTBE (2 x 0.5 L) 提取。合并的提取物用盐水 (0.5 L)

洗涤,干燥(MgSO_4)、过滤、浓缩,然后再溶于 CH_2Cl_2 (700 mL)和吡啶 (129 mL, 1.6 mol)。在水浴中冷却所得溶液,在氮气氛中滴加三氟乙酸酐 (85 mL, 0.6 mol)。移去水浴,在室温下搅拌混合物 16 小时。冷却溶液到 0°C ,滴加浓 HCl (150 mL)的水 (1L)溶液。分离有机层,浓缩,加入乙酸乙酯 (0.5 L)。在 5% Pd-C (80g, 50%水分)存在下,于室温、50 psi 下用氢气处理所得溶液 16 小时。滤除催化剂,真空浓缩滤液,得到 122g 油状 3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.1 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 5.4 (s, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.0 (m, 1H); MS (ES) m/z 209.2 (M-1).

10 将 3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸甲酯 (132g, 0.631 mol) 溶于甲醇 (700 mL), 在室温下逐滴加入 5N 氢氧化钠 (631 mL, 3.16 mol)。室温搅拌该溶液 16 小时。真空除去甲醇,加入水 (500 mL)。混合物用 MTBE (2 x 500 mL) 提取。水溶液用浓 HCl 调节 $\text{pH}=1$, 然后用 MTBE (2 x 500 mL) 提取。干燥(MgSO_4)有机提取物,过滤,真空浓缩得到油状的外消旋的 3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸 (110 g), 放置发生结晶。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO): 7.0 (d, 2H), 6.6 (d, 2H); 4.0 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); MS (ES $^-$) m/z 195.1 (M-1)。

20 将由 3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸 (21.21g, 0.1081 mol)、(-)-新可尼丁 (31.83g, 0.1081 mol)、和 THF (424 mL) 组成的浆液在回流状态下简短加热,形成棕红色溶液。冷却混合物到室温,搅拌 3 天。冷却所得浆液到 0°C 保持 4 小时,过滤得到约 17.06g 的新可尼丁盐 (71.2% ee, 根据手性 HPLC)。在 THF 中浆化该新可尼丁盐,加热回流 1 小时,冷却到室温过夜。混合物冷却到 0°C 保持 2 小时,过滤得到约 14.87g 的新可尼丁盐 (83.0% ee, 根据手性 HPLC)。将这种新可尼丁盐再次在 THF 中形成浆液,加热回流 1 小时,冷却到室温。混合物冷却到 0°C 保持 2 小时,过滤得到约 12.87g (24%) (2S)-3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸的新可尼丁盐 (91.4% ee, 根据手性 HPLC)。重复这种结晶过程,得到 98.1% ee 的化合物。游离酸制备如下: 将上述盐 (78g) 悬浮在 1N HCl 溶液 (750 mL) 中,用叔丁基醚 (3 x 200 mL) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的提取物,浓缩得到约 24.12g (82%) (2S)-3-(4-羟基苯

基)-2-甲氧基丙酸(96.7% ee, 根据手性 HPLC)。¹H NMR (DMSO-d₆):
 δ 2.72-2.89 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.8-3.87 (m, 1H), 6.64-
 6.67 (d, 2H), 6.97-7.02 (d, 2H), 9.15 (s, 宽峰, 1H), 12.62 (s,
 宽峰, 1H); MS (ES⁺) m/z 219.0 ([M+Na]⁺), (ES⁻) m/z 195.1 ([M-H]⁻);
 5 $[\alpha]_D = -2.2^\circ$ (c=1, MeOH).

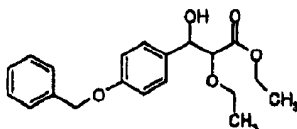
将(2S)-3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基丙酸(35g)的 140 mL 乙醇溶液
 与 5.66 mL 浓硫酸混合,在室温下搅拌至 HPLC 显示反应完成为止。真
 空蒸馏(55℃/28''Hg)除去乙醇,加入 100mL 水。用碳酸氢钠调节 pH 到
 约 7-8,混合物通过加入 50mL 乙酸乙酯进行提取(3 x 50 mL)。合并有
 10 机层,用 50mL 20%的 NaCl 溶液洗涤,继用 15g 硫酸镁干燥,浓缩产物得
 到油状 2S-2-甲氧基-3-(4-羟基丙酸)丙酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃) δ
 7.1 (d, 2H); 6.7 (d, 2H); 4.2 (m, 2H); 3.9 (m, 1H); 3.6 (s,
 3H); 2.95 (m, 2H); 1.25 (t, 3H); MS (ES): 223.2 (M-1).

15

制备例 2

步骤 1

3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯



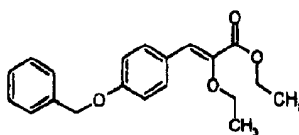
20

按照制备 3-(3-苄氧基-苯基)-3-羟基-2-甲氧基丙酸甲酯(实施
 例 9, 步骤 1)用的相同方法,以 4-苄氧基苯甲醛、二异丙基氯化锂和 2-
 乙氧基乙酸乙酯为原料制备标题化合物。C₂₀H₂₄O₅ 的 MS (ES): [M+H₂O-
 H]⁺: 327, [M+Na]⁺: 367.4.

25

步骤 2

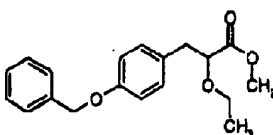
3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-丙烯酸乙酯



标题化合物按照制备 3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-丙烯酸甲酯用的相同方法, 由 3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯 (制备例 2, 步骤 1) 制备。C₂₂H₂₂O₄ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 327. 2.

步骤 3

3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯



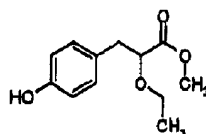
10

标题化合物按照制备 3-(3-苄氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 9, 步骤 3) 用的相同方法由 3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸乙酯 (制备例 2, 步骤 2) (3. 3gr, 10. 12 mmol) 制备, 得到油状物, 进一步层析 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯 6:1) 纯化, 得到两个化合物: 3-(4-苄氧基-苯基)-丙酸甲酯 (1. 5g, Rf 约 0. 65) 和所要化合物 (1. 5gr, Rf 约 0. 2)。C₁₉H₂₀O₄ 的 MS (ES) [M+NH₄]⁺: 332. 3.

15

步骤 4

2-乙氧基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯



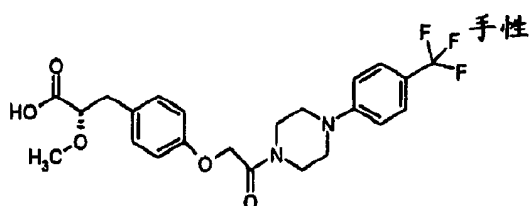
20

标题化合物按照制备 3-(3-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯用的相同方法(实施例 9, 步骤 4)由 3-(4-苄氧基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(制备例 2, 步骤 3)制备, 得到黄色油状物。C₁₂H₁₆O₄ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 225.2, [M+NH₄]⁺: 242.2, [M+Na]⁺: 247.2。

5

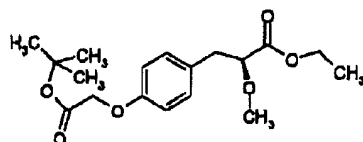
制备例 3

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{2-氧代-2-[4-(4-三氟甲基-苯基)哌嗪-1-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



10

步骤 1: (2S)-3-(4-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯



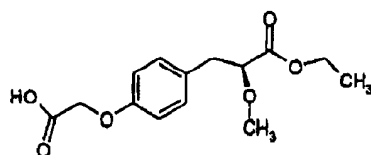
15

将 (2S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸酯化合物(制备例 1) (1.2g, 5.3 mmol) 溶于 25 ml 无水 THF, 分批加入 NaH (380mg, 15.8 mmol)。约过 5 分钟后, 在室温下分批加入溴-乙酸叔丁酯。混合物在室温下搅拌 2 小时。将所得粗制物溶于乙酸乙酯(100ml), 加入 5% HCl 溶液。混合物用乙酸乙酯(3 x 100 ml)提取, 干燥(MgSO₄)合并的有机层, 然后真空浓缩。所得粗品经柱层析(硅胶, 己烷/乙酸乙酯 8.5:1.5)纯化得黄色油状物。

20

步骤 2: (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯

25

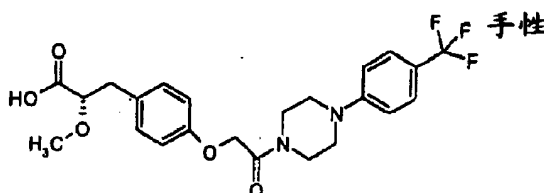


- 5 将化合物 (2S)-3-(4-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 1) (1.2 gr, 3.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 ml), 加入三氟乙酸 (5 ml)。搅拌混合物 1 小时, 浓缩粗制物得到黄色油状物。

¹H-NMR

(CDCl₃, 200.15 MHz): 7.16 (d, 2H, J = 8.3), 6.75 (d, 2H, J = 8.3), 4.89 (s, 2H), 4.14 (c, 2H, J = 6.9), 3.94 (t, 1H, J = 6.9), 3.57 (dc, 1H), 3.35 (dc, 1H), 2.92 (d, 2H, J = 6.9), 1.23-1.10 (2t, 6H).

- 10 步骤 3: (2S)-2-甲氧基-3-(4-{2-氧代-2-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]乙氧基}-苯基)-丙酸

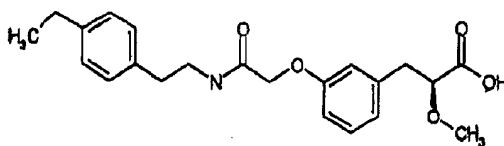


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 以 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2) 和 1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪为原料制备制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₃H₂₅FN₂O₅ 的 MS (ES): [M+H]⁺: 467。

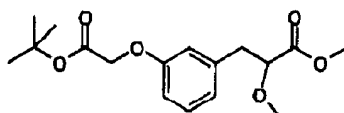
20

制备例 4

3-(3-{[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}苯基)-2-甲氧

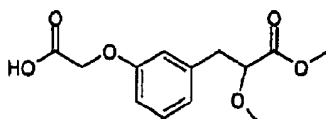
基-丙酸(异构体 1)

5 步骤 1: 3-(3-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯



10 标题化合物按制备 (2S)-3-(4-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 1)用的相同方法由 3-(3-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯(实施例 9, 步骤 4)制备, 得到黄色油状物。 $C_{17}H_{24}O_6$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 325。

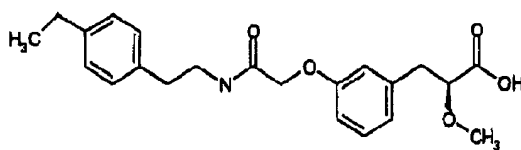
15 步骤 2: 3-(3-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯



20 标题化合物按制备 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)用的相同方法由 3-(3-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯(制备例 4, 步骤 1)制备, 得到黄色油状物。 $C_{13}H_{16}O_6$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 269。

步骤 3: 3-(3-{[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-

苯基)-2-甲氧基-丙酸(异构体-1)

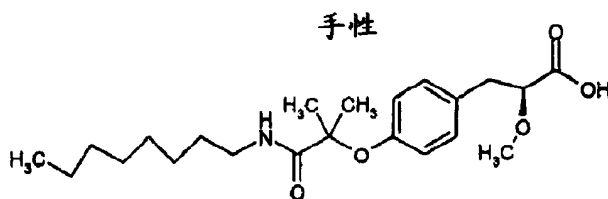


- 标题化合物按制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-
5 苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3) 用的
相同方法由 3-(3-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯(制备例 4,
步骤 2) 和 2-(4-乙基-苯基)-乙胺制备, 得到无色油状物。 $C_{22}H_{27}NO_5$ 的
MS (ES) $[M+H]^+$: 386

10

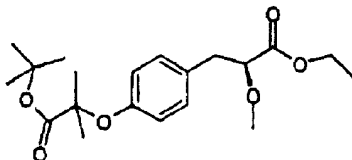
制备例 5

(2S)-2-甲氧基-3-[4-(1-甲基-1-辛基氨基甲酰基-乙氧基)-苯基]-
丙酸



15

步骤 1: (2S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-
甲氧基丙酸乙酯



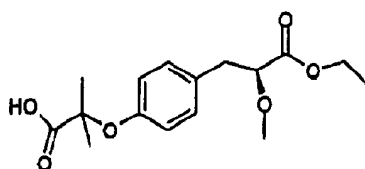
20

按照制备 (2S)-3-(4-叔丁氧羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙
酯(实施例 121, 步骤 1) 用的相同方法, 以 (2S)-3-(4-羟基-苯基)-2-
甲氧基-丙酸酯(制备例 1) 和 2-溴-2-甲基-丙酸叔丁酯为原料制备标

题化合物,得到黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.15 MHz): δ 7.10 (d, 2H, $J = 8.3$), 6.77 (d, 2H, $J = 8.3$), 4.17 (c, 2H, $J = 6.9$), 3.90 (t, 1H, $J = 6.5$), 3.34 (s, 3H), 2.93 (d, 2H, $J = 6.5$), 1.55 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.23-1.4 (t, 3H, $J = 6.9$).

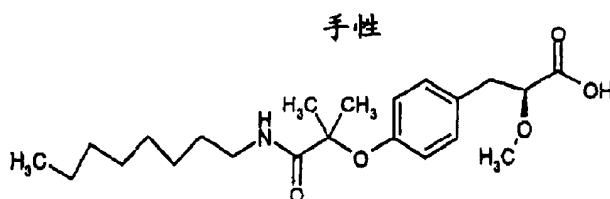
5 步骤 2: (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯



10 按照制备 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (实施例 121, 步骤 2) 用的相同方法, 以 (2S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 1) 为原料制备标题化合物, 得到黄色油状物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.15 MHz): 7.10 (d, 2H, $J = 8.3$), 6.77 (d, 2H, $J = 8.3$), 4.14 (c, 2H, $J = 6.9$), 3.89 (t, 1H, $J = 6.5$), 3.34 (s, 3H), 2.94 (d, 2H, $J = 6.5$), 1.55 (s, 6H), 1.19 (t, 3H, $J = 6.9$).

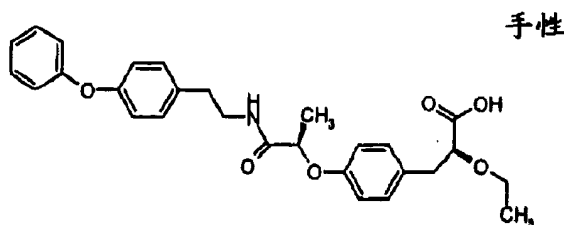
步骤 3: (2S)-2-甲氧基-3-[4-(1-甲基-1-辛基氨基甲酰基-乙氧基)-苯基]-丙酸



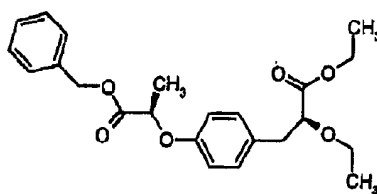
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 以 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和庚胺为原料制备标题化合物, 得到无色油状物。 $C_{21}H_{33}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 380.

实施例 1

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



步骤 1: (2S, 1'R)-3-[4-(1'-苯氧基羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯

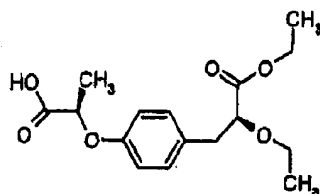


按照制备 (2S)-3-[4-(3-溴-丙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 1, 步骤 2) 用的相同方法, 以 (2S)-乙氧基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (制备例 2, 步骤 4 中手性分离后的异构体 2) (2.9 mmol) 和 (2S)-2-羟基-丙酸苄酯 (4.35 mmol) 为原料制备标题化合物, 经层析 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯 6:1, R_f 0.27) 纯化后得到无色油状物。 $C_{23}H_{28}O_6$

的 MS (ES) $[M+NH_4]^+$: 418.2, $[M+Na]^+$: 423.2.

步骤 2: (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸

5

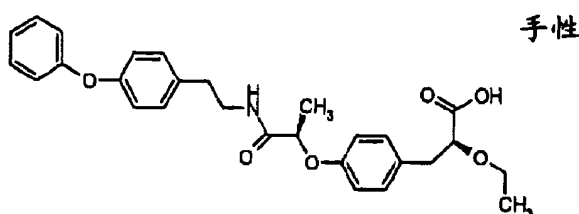


按照制备 3-(3-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯(实施例 9, 步骤 4)用的相同方法, 以 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(制备例 1)为原料制备标题化合物, 得到黄色油状物。 $C_{16}H_{22}O_6$ 的 MS (ES) $[M+NH_4]^+$: 328.2.

10

步骤 3: (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

15



在 16x100 mm 管中, 将 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2) (0.1 mmol) 溶于二氯甲烷, 加入三乙胺 (0.15 mmol)、二甲氨基吡啶 (0.01 mmol)、PyBroP (0.2 mmol) 和 2-(4-苯氧基-苯基)-乙胺 (0.15 mmol), 在室温下搅拌混合物过夜。真空浓缩混合物至干。将所得粗品溶于 MeOH, 加到 500 mg SCX 柱(预先用 MeOH 预平衡)中。柱用 MeOH (2x2 ml) 洗涤。浓缩粗品, 将残留物再分配到乙醇 (2 ml) 和 NaOH (1M 水溶液, 1mL) 的混合物中, 在室温下搅

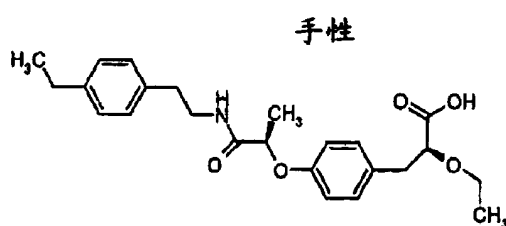
20

拌至 HPLC-MS 显示水解完成为止。然后加入 HCl (1M 水溶液) (直至 pH =3), 真空除去溶剂。将残留物再分配到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 中, 通过亲水注射管 (syringe) 过滤。分离有机层, 浓缩, 经 HPLC-MS 纯化得到无色油状所要化合物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ 的 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.2

5

实施例 2

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-乙基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



10

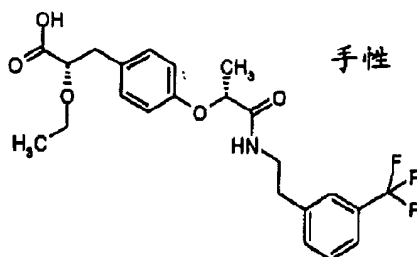
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(4-乙基-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ 的 MS (ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.2.

15

实施例 3

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-三氟甲基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

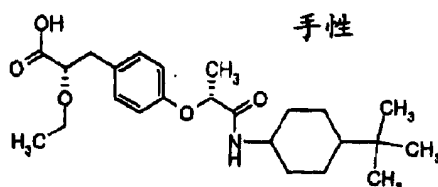
20



按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₃H₂₆F₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 454.2, [M-H]⁻: 452.2。

实施例 4

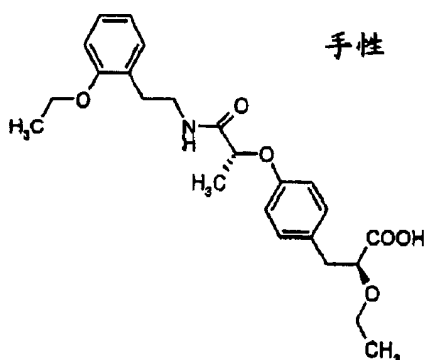
(2S, 1'R)-3-{4-[1'-[(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基]-2-乙氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 4-叔丁基环己胺的顺/反 (2: 3) 混合物和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2) 的制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₃₇NO₅ 的 MS (ES): [M+H]⁺: 420.3, [M+NH₄]⁺: 442.3, [M+H]⁺: 418.2。

实施例 5

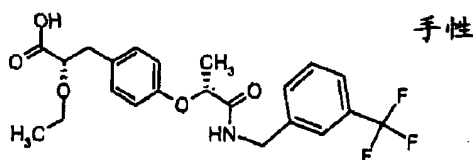
(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-乙氧基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



- 按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(2-乙氧基-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₃₁NO₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 430.2.

实施例 6

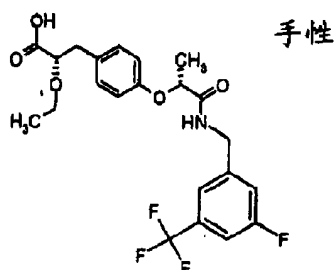
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(3-三氟甲基苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸



- 按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-三氟甲基-苄胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₄F₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 440.2.

实施例 7

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-[4-[1'-(3-氟-5-三氟甲基苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基]-丙酸



5

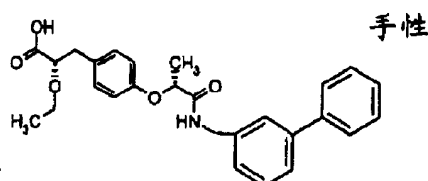
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-(2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-氟-5-三氟甲基-苄胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₃F₄NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 456.1。

10

实施例 8

(2S, 1'R)-3-(4-[1'-(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸

15



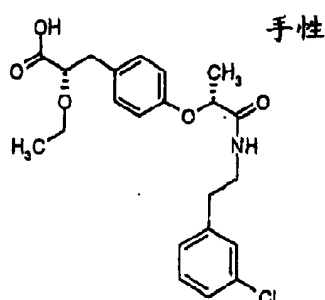
20

按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-(2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 C-联苯-3-基-甲胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₇H₂₉NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 448.2。

实施例 9

(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(3-氯苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸

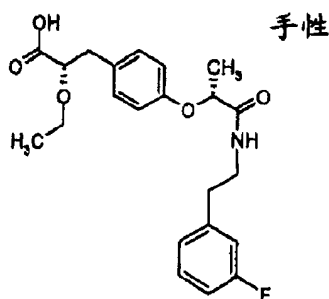
5



按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(3-氯-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆ClNO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 420.2。

实施例 10

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(3-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



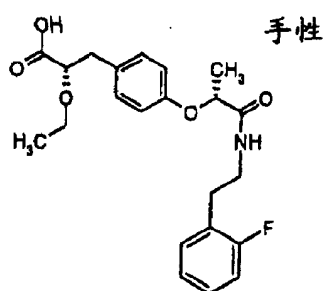
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙

基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由[2-(3-氟-苯基)-乙基]-甲基-胺和(2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2)制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆FN₂O₅的MS (ES) [M+H]⁺: 404.2。

5

实施例 11

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



10

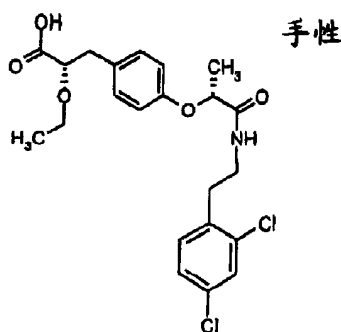
按照制备(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由[2-(2-氟-苯基)-乙基]-甲基-胺和(2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2)制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆FN₂O₅的MS (ES) [M+H]⁺: 404.2。

15

实施例 12

(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2,4-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸

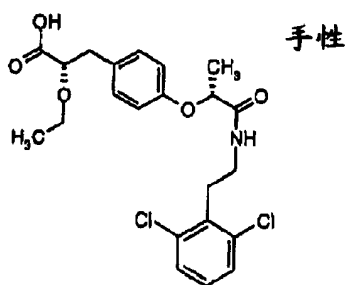
20



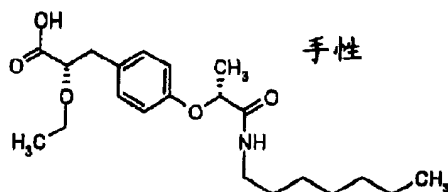
- 按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(2, 4-二氯-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₅Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 454.1。

实施例 13

- 10 (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2, 6-二氯苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



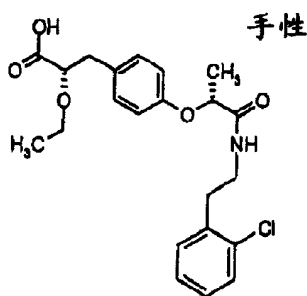
- 15 按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(2, 6-二氯-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 454.1。

实施例 14**(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-[4-(1'-庚基氨基甲酰基-乙氧基)-苯基]-丙酸**

5

按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由庚胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₁H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 380.3。

10

实施例 15**(2S, 1'R)-3-(4-[1'-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸**

15

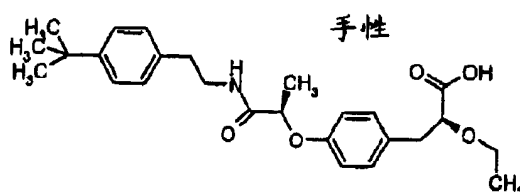
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(2-氯-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆ClNO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 420.2。

20

实施例 16

**(2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(4-叔丁基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-
苯基)-2-乙氧基-丙酸**

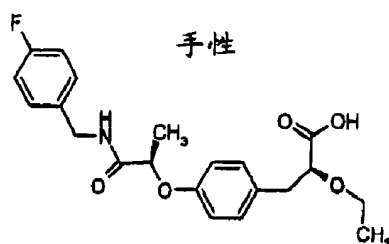
5



按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 2-(4-叔丁基-苯基)-乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₆H₃₅NO 的 MS (ES) [M+H]⁺: 442.5。

实施例 17

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(4-氟-苄基-氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

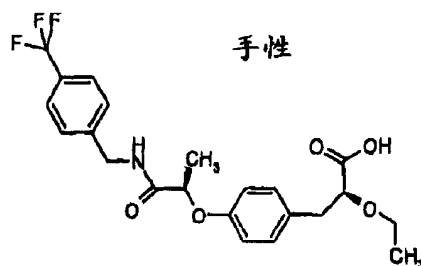


按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 4-氟-苄胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₁H₂₄FN₂O₅

的 MS (ES) $[M+H]^+$: 390.4.

实施例 18

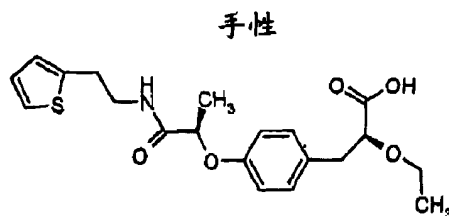
(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-[4-[1'-(4-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸



按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-(2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 4-三氟甲基-苄胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苄基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₄F₃NO₅ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 440.3.

实施例 19

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-[4-[1'-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸



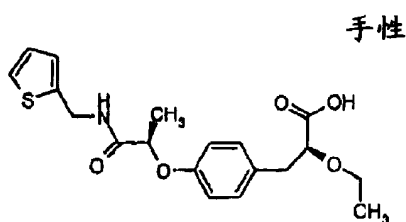
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-(2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方

法, 由 2-噻吩-2-基乙胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到黄色油状物。C₂₀H₂₅NO₅S 的 MS (ES) [M+H]⁺: 392.3.

5

实施例 20

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[(噻吩-2-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸



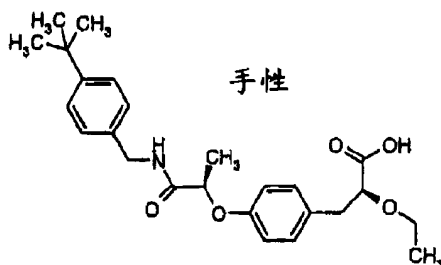
10

按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-[1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 C-噻吩-2-基-甲基胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到黄色油状物。C₁₉H₂₃NO₅S 的 MS (ES) [M+H]⁺: 378.3.

15

实施例 21

(2S, 1'R)-3-(4-[1'-(4-叔丁基苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸



20

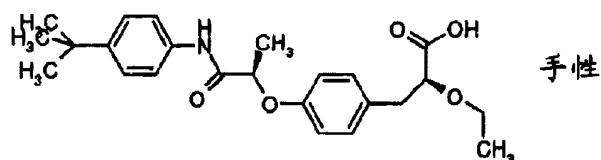
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 4-叔丁基苯胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。

5 $C_{25}H_{33}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 428.4。

实施例 22

(2S, 1'R)-3-[4-[1'-(4-叔丁基苯基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基]-2-乙氧基-丙酸

10



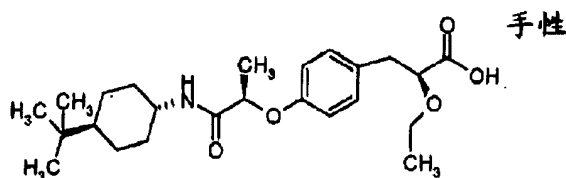
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 4-叔丁基苯胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸 (实施例 1, 步骤 2) 制备标题化合物, 得到无色油状物。

15

$C_{24}H_{31}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 414.4。

实施例 23

20 (2S, 1'R)-3-[4-[1'-(4-反式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基]-2-乙氧基-丙酸



25

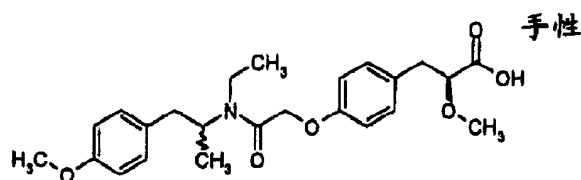
按照制备 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙

基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 4-叔丁基环己胺和 (2S, 1'R)-3-[4-(1'-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸(实施例 1, 步骤 2)制备标题化合物, 得到无色油状物。 $C_{24}H_{37}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 442.3。

5

实施例 24

(2S)-3-[4-({乙基-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酰基}-甲氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸



10

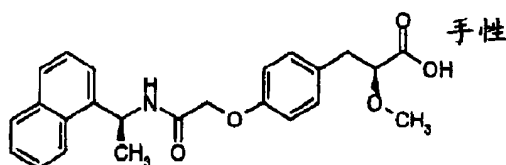
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和乙基-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-胺制备标题化合物, 得到无色油状物。 $C_{24}H_{31}NO_6$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 430。

15

实施例 25

(2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-萘-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸

20



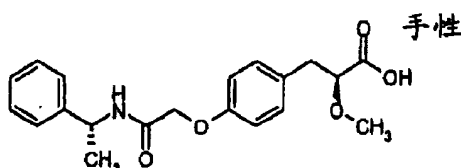
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,

25

步骤 2) 和 1-萘-1-基-乙基-胺制备标题化合物, 得到无色油状物。
 $C_{24}H_{25}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 408.

实施例 26

5 (2S)-2-甲氧基-3-(4-[(1-苯基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基)-丙酸

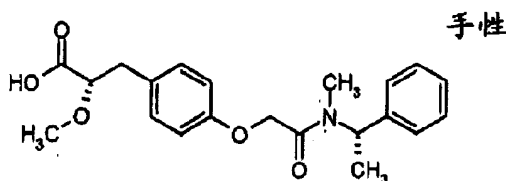


10 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2) 和 1-苯基乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。 $C_{26}H_{23}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 358.

15

实施例 27

(2S)-2-甲氧基-3-(4-[(1-苯基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-丙酸



20

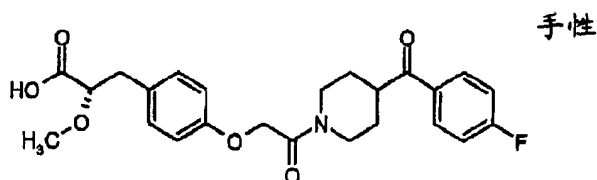
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2) 和 甲基-(1-苯基-乙基)-胺制备标题化合物, 得到无色油状物。
 $C_{21}H_{25}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 372.

25

实施例 28

(2S)-3-(4-(2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2-氧代-乙氧基)-
苯基)-2-甲氧基-丙酸

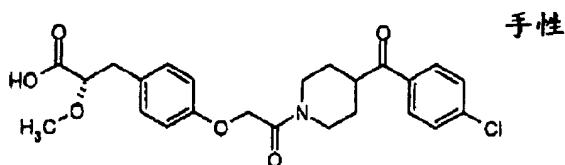
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
 基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方
 10 法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3,
 步骤 2) 和 (4-氟-苯基)-哌啶-4-基-甲酮制备标题化合物, 得到无色
 油状物。C₂₄H₂₆FN₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 444。

实施例 29

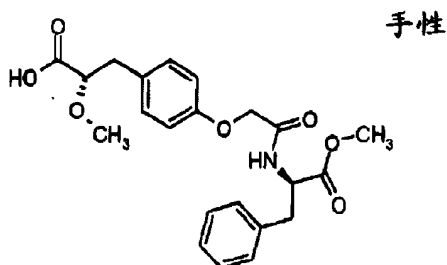
15 (2S)-3-(4-(2-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2-氧代-乙氧基)-
苯基)-2-甲氧基-丙酸



20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
 基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方
 法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3,
 步骤 2) 和 (4-氯-苯基)-哌啶-4-基-甲酮制备标题化合物, 得到黄色
 油状物。C₂₄H₂₆ClN₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 460。

实施例 30

**(2S)-2-甲氧基-3-[4-[(1-甲氧基羧基-2-苯基-乙基氨基甲酰基)-甲
氧基]-苯基]-丙酸**



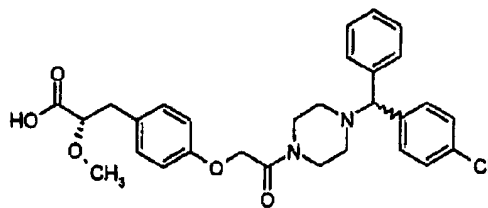
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
10 步骤 2)和 2-氨基-3-苯基丙酸甲酯制备标题化合物, 得到无色油状物。
 $C_{22}H_{25}NO_7$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 416.

实施例 31

**(2S)-3-[4-(2-{4-[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-乙
氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸**

15

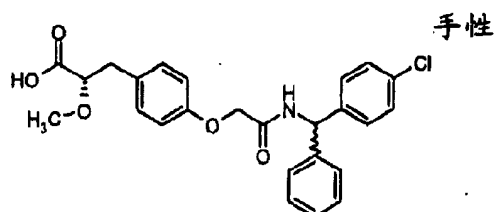


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
20 步骤 2)和 1-[4-(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-哌嗪制备标题化合物, 得到

无色油状物。C₂₉H₃₁ClN₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 524。

实施例 32

5 (2S)-3-[4-([[(4-氯-苯基)-苯基-甲基]-氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸

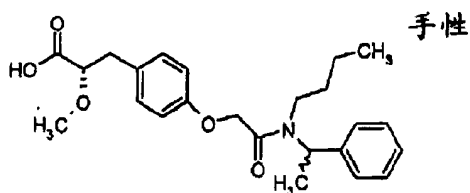


10 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 C-(4-氯-苯基)-C-苯基-甲基胺制备标题化合物, 得到黄色油状物。C₂₅H₂₄ClNO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 454。

15

实施例 32A

(2S)-3-(4-[[(丁基-(1-苯基-乙基)氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸



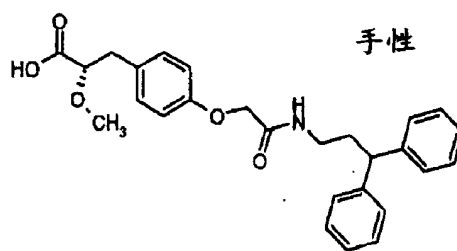
20

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3,

步骤2)和丁基-(1-苯基-乙基)-胺制备标题化合物,得到无色油状物。
 $C_{24}H_{31}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 414。

实施例 33

5 (2S)-3-{4-[(3,3-二苯基-丙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸

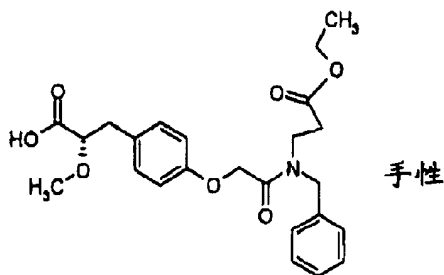


10 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 3,3-二苯基丙胺制备标题化合物, 得到黄色油状物。 $C_{27}H_{29}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 448。

15

实施例 34

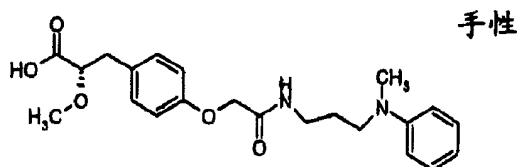
(2S)-3-(4-{[苄基-(2-乙氧基羰基-乙基)氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2) 和 3-苄基氨基丙酸乙酯制备标题化合物, 得到无色油状物。
 $C_{24}H_{29}NO_7$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 444。

实施例 35

10 (2S)-2-甲氧基-3-(4-{[3-(甲基-苯基-氨基)丙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-丙酸

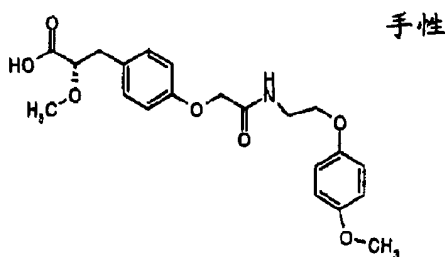


15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2) 和 N1-甲基-N1-苯基-丙烷-1, 3-二胺制备标题化合物, 得到无色油状物。 $C_{22}H_{28}N_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 401。

20

实施例 36

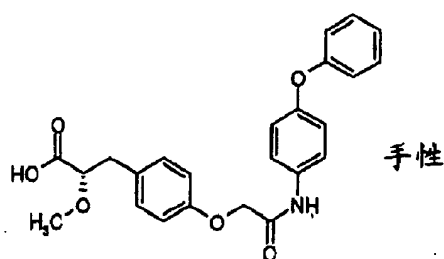
(2S)-2-甲氧基-3-(4-{[2-(4-甲氧基-苯氧基)乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₁H₂₅N₂O₇ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 404。

实施例 37

10 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(4-苯氧基羧基-苯基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸

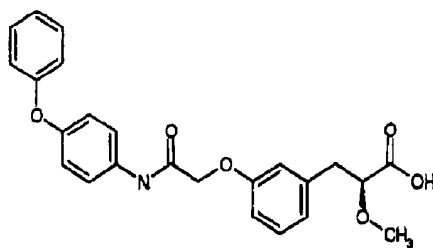


15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 4-苯氧基-苯胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₂₃N₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 421。

20

实施例 38

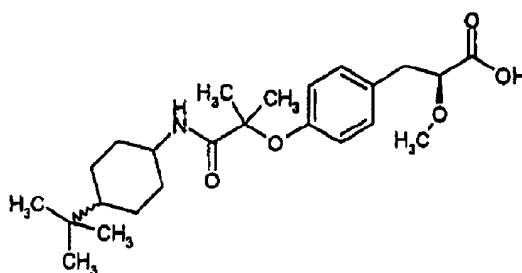
2-甲氧基-3-{3-[(4-苯氧基-苯基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸
(异构体 1)



- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 4, 步骤 2) 和 4-苯氧基-苯胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₂₃NO₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 322。

实施例 39

- 10 (2S)-3-[4-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸

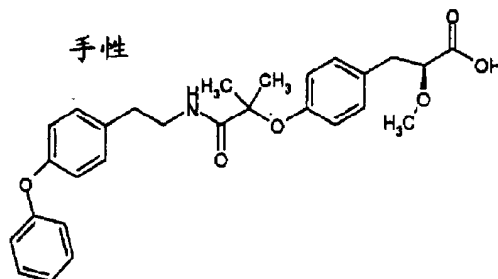


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 4-顺式/反式-叔丁基-环己基胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₃₇NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 420。

20

实施例 40

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



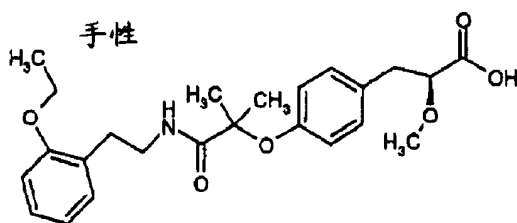
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 4-苯氧基-苯胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₈H₃₁N₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 478。

10

实施例 41

(2S)-3-(4-{1-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



15

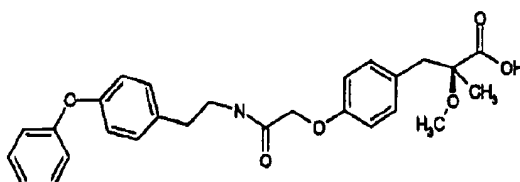
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2-乙氧基-苯基)乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₄H₃₁NO₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 430。

20

实施例 42

2-甲氧基-2-甲基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸

5

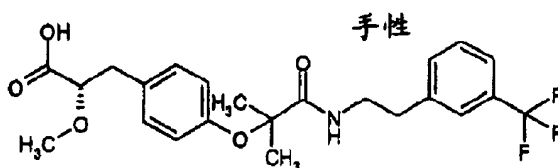


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯和 2-(4-苯氧基-苯基) 乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₇H₂₉NO₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 464.

实施例 43

2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

20

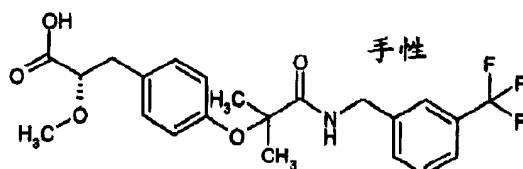


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(3-三氟甲基-苯基) 乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₃H₂₆F₃NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 452.

实施例 44

(2S)-2-甲氧基-3-(4-[1-甲基-1-[(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基]-丙酸

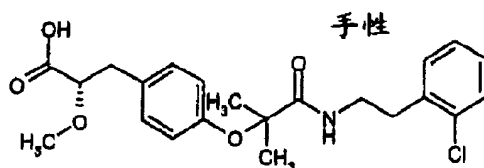
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苄基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苄基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 3-三氟甲基-苄胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₄F₃NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 438。

实施例 45

(2S)-3-(4-[1-[2-(2-氯-苄基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苄基)-2-甲氧基-丙酸

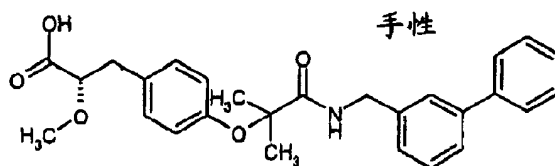


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苄基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苄基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2-氯-苄基) 乙胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₂H₂₆ClNO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 420。

实施例 46

(2S)-3-(4-(1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

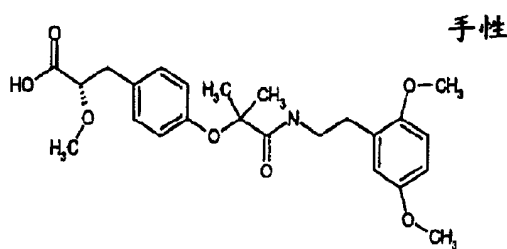
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-(1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 C-联苯-3-基-甲胺制备标题化合物, 得到无色油状物。C₂₇H₂₉NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 446。

15 **实施例 47**

(2S)-3-(4-(1-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

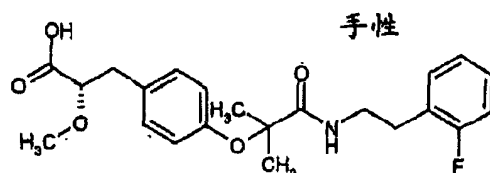


20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-(1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙胺制备标题化合物。

物, 得到无色油体。C₂₄H₃₁NO₇ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 445.

实施例 48

5 (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-
苯基)-2-甲氧基-丙酸

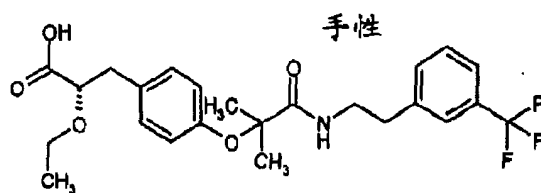


10 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2-氟-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₆FN₂O₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 402.

15

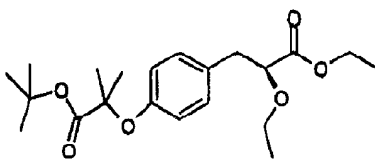
实施例 49

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基
甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



20

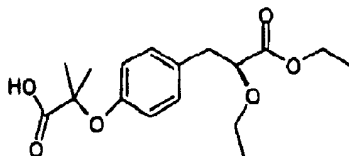
步骤 1: (2S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯



按照制备 (2S)-3-(4-叔丁氧羰基甲氧基苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 1)用的相同方法, 由 (2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-
5 苯基)-丙酸乙酯(实施例 251, 步骤 3)和 2-溴-2-甲氧基-丙酸叔丁酯
制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₁H₃₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 381.

步骤 2: (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-
丙酸乙酯

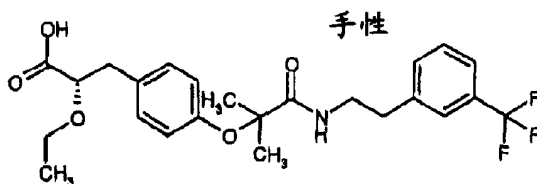
10



标题化合物按照制备 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基丙
酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)用的相同方法由 (2S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基
15 -1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(实施例 49, 步骤 1)制
备, 得到黄色油体。C₁₇H₂₄O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 325.

步骤 3: (2S)-2-乙氧基-3-(4-[1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯
基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸

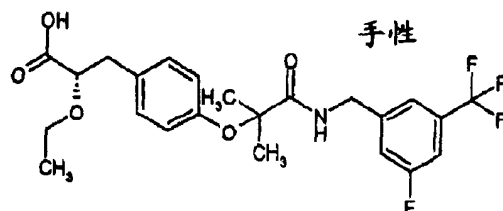
20



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(实施例 49, 步骤 2)和 2-(4-三氟甲基-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₄H₂₈F₃O₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 466.

实施例 50

10 (2S)-2-乙氧基-3-{4-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-丙酸

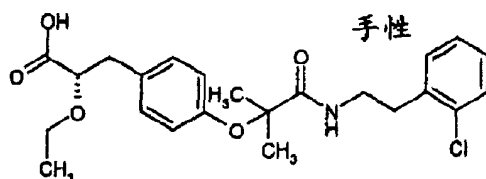


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(实施例 49, 步骤 2)和 3-氟-5-三氟甲基-苄胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₅F₄NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 470.

20

实施例 51

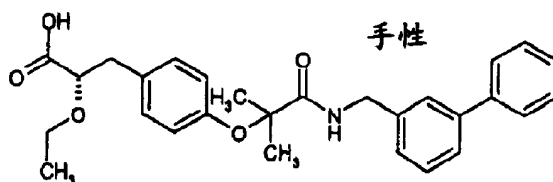
(2S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(实施例 49, 步骤 2)和 2-(2-氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₈Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 434.

实施例 52

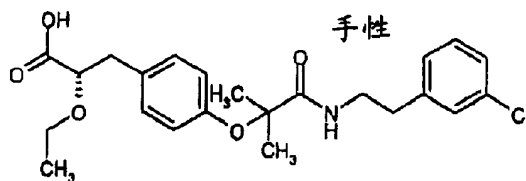
(2S)-3-(4-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯(实施例 49, 步骤 2)和 C-联苯-3-基甲胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₈H₃₁NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 462.

实施例 53

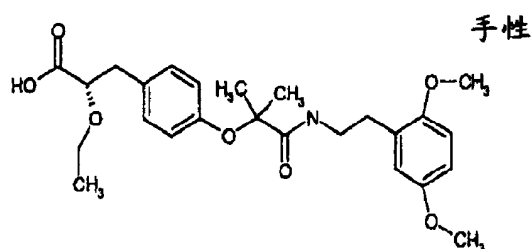
(2S)-3-(4-{1-[2-(3-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(3-氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₁ClN₂O₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 434.

实施例 54

10 (2S)-3-(4-{1-[2-(2, 5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸

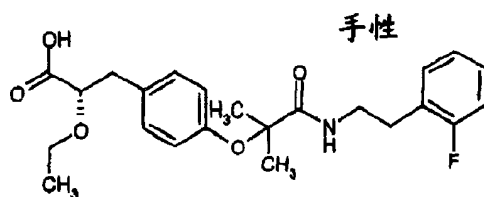


15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(2, 5-二甲氧基-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₅H₃₃N₂O₇ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 458.

20

实施例 55

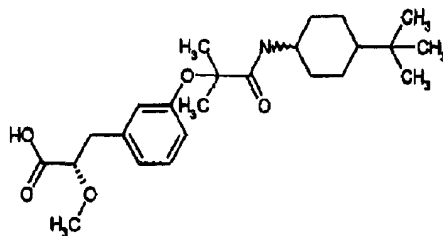
(2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-丙酸



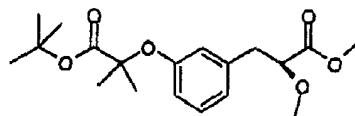
- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(2-氟-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₈FN₂O₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 416.

实施例 56

- 10 (2S)-3-{3-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸



- 15 步骤 1: (2S)-3-[3-(1-叔丁氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基丙酸甲酯



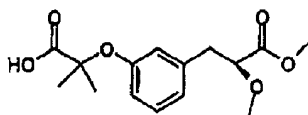
- 20 按照制备 (2S)-3-(4-叔丁氧羰基-甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸

乙酯(制备例 3, 步骤 1)用的相同方法, 由 3-(3-羟基-苯基)-2-甲氧基丙酸甲酯(实施例 9, 步骤 4)和 2-溴-2-甲基-丙酸叔丁酯制备标题化合物, 得到黄色油体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.15 MHz): δ 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 3.95-3.89 (dd, 1H, $J = 6.5, 4.4$), 3.7 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 1.50 (s, 6H), 1.43 (s, 9H).

5

步骤 2: (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯



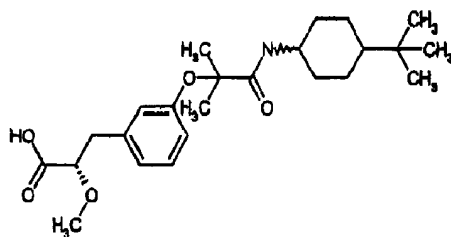
10

标题化合物以 3-[3-(1-叔丁氧羰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯(实施例 56, 步骤 1)为原料按照制备 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)用的相同方法制备, 得到黄色油体。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200.15 MHz): δ 7.19-7.15 (m, 1H), 6.96-6.79 (m, 3H), 3.96-3.89 (dd, 1H, $J = 6.5, 4.4$), 3.70 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 1.55 (s, 6H).

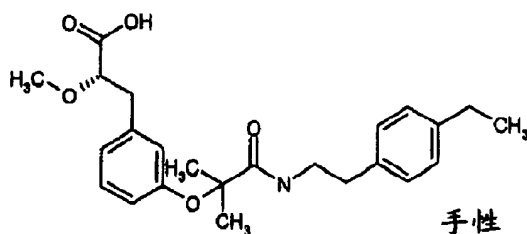
步骤 3: (2S)-3-{3-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸



- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 4-顺式/反式-叔丁基-环己胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₄H₃₇NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 418.

实施例 57

- 10 (2S)-3-(3-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸

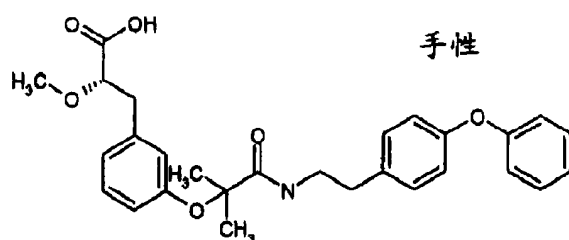


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 2-(4-乙基-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₄H₃₁NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 412.

20

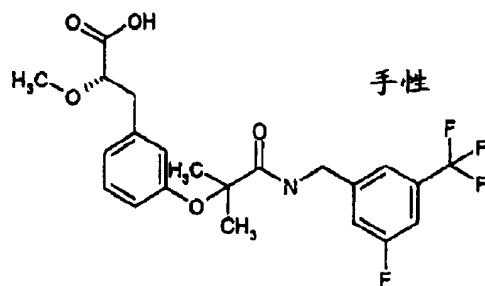
实施例 58

- (2S)-2-甲氧基-3-(3-{1-甲基-1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸

酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸

- 5 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 4-苯氧基-苯胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₈H₃₁NO₆ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 476.

10

实施例 59(2S)-3-[3-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸

15

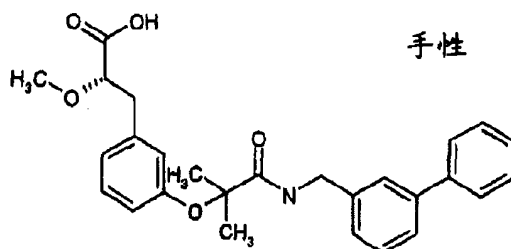
- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 3-氟-5-三氟甲基-苄胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₃F₄NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 456.

20

实施例 60

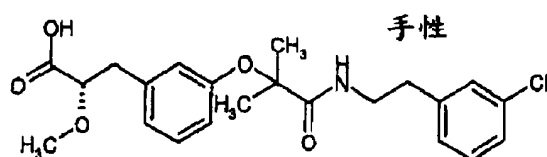
(2S)-3-(3-(1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 C-联苯-3-基-甲胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₇H₂₈NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 446.

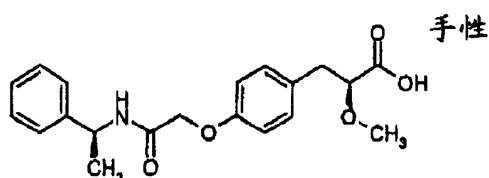
15 (2S)-3-(3-{1-[2-(3-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 2-(3-氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₇H₂₉ClNO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 418.

实施例 62**(2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-苯基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸**

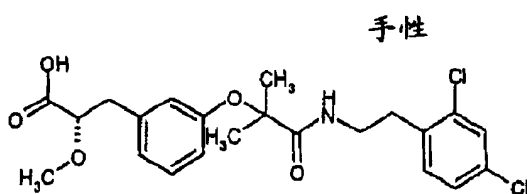
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 1-苯基-乙胺制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₀H₂₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 358.

实施例 63**(2S)-3-{3-[1-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸**

15

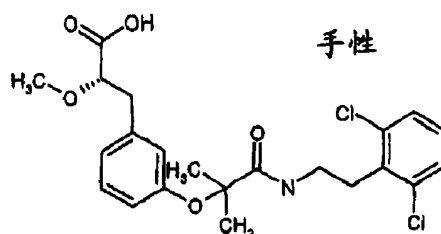


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 2-(2,4-二氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₅Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M]⁺: 454, [M+2]⁺: 456.

实施例 64

(2S)-3-(3-(1-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

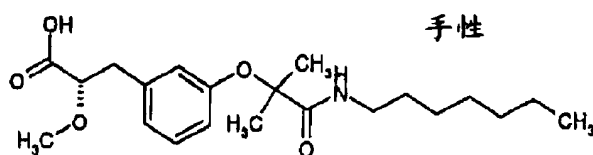
5



按照制备 (2S,1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 2-(2,6-二氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₅Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M]⁺: 454, [M+2]⁺: 456.

实施例 65

(2S)-3-[3-(1-庚基氨基甲酰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸

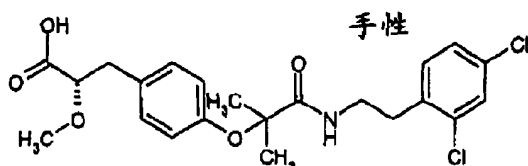


按照制备 (2S,1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸甲酯 (实施例 56, 步骤 2) 和 庚胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₁H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 480.

实施例 66

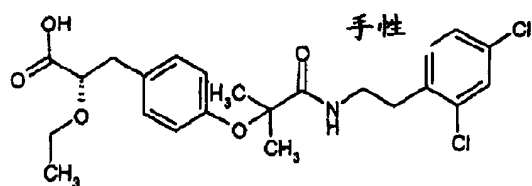
(2S)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸

5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[3-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2,4-二氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₅Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 452, [M+H]⁺: 454.

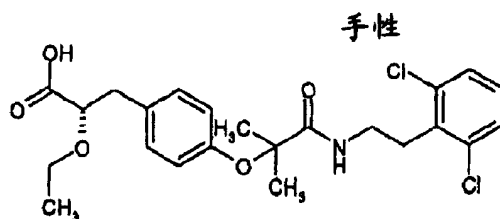
15 **(2S)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸**

实施例 67

20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 5, 步骤 2) 和 2-(2,4-二氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₂₅Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 452, [M+H]⁺: 454.

实施例 68

(2S)-3-(4-{1-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



5

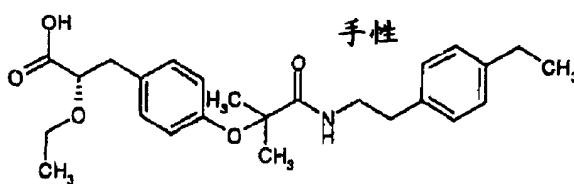
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(2,6-二氯-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₇Cl₂NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 466, [M+H]⁺: 468.

10

实施例 69

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-丙酸

15

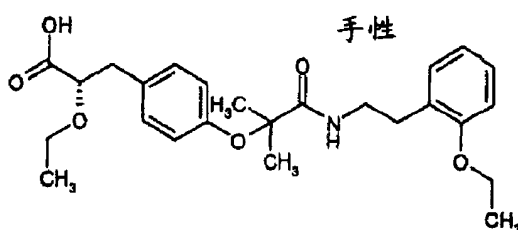


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(4-乙基-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₅H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 428.

20

实施例 70

(2S)-2-乙氧基-3-(4-(1-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-
甲基-乙氧基)-苯基)-丙酸



5

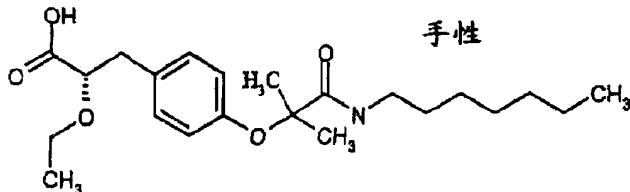
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-(1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 2-(2-乙氧基苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₅H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 444.

10

实施例 71

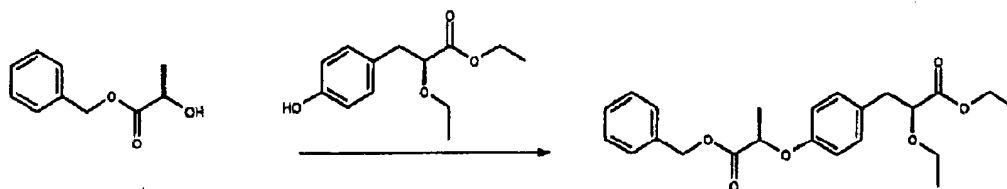
(2S)-2-乙氧基-3-[4-(1-庚基氨基甲酰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-
丙酸

15



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-(1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-[4-(1-羧基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (实施例 49, 步骤 2) 和 庚胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 394.

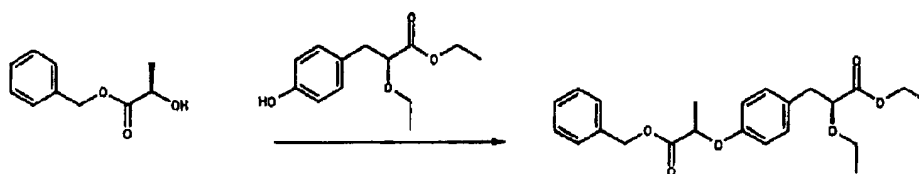
20

实施例 72**(R, S)-3-[4-(1-苄氧基羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯**

5

向 2-(S)-羟基丙酸苄酯(0.966g, 5.36 mmol)与(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸乙酯(1.16g, 4.88 mmol)的 THF (30 ml)溶液中加入三苯膦(1.66g, 6.34 mmol)。冷却混合物到 0℃, 在 5 分钟内逐滴加入 DIAD (偶氮二羧酸二异丙酯)(1.18g, 5.86 mmol)。温热到室温搅拌反应混合物 18 小时。用水(2ml)猝灭反应, 浓缩得到一残留物, 经硅胶层析(20%EtOAc/己烷)纯化得到产物(1.05g, 49%), 并且回收得到起始原料((S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸乙酯, 0.31g)。

15

实施例 72A**(R, S)-3-[4-(1-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯**

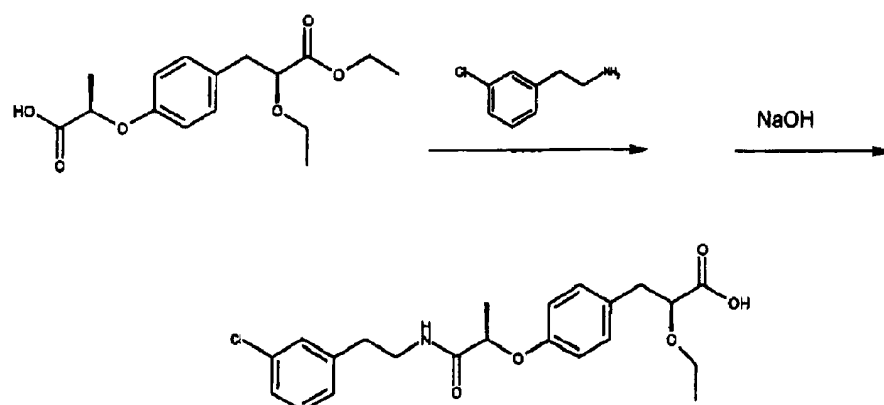
20

向(R, S)-3-[4-(1-苄氧基羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(1.05g, 2.63mmol)在 EtOH (20 ml)和 H₂O (0.5ml)中的溶液内加入 Pd-C (5%, 100mg)的 EtOH (10ml)浆液。悬浮液在气球压力下氢化 2 小时。混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到残留物, 残留物然后

以 EtOAc/己烷 (25%-100%) 为洗脱剂经硅胶层析纯化, 得到酸产物 (550mg, 68%)。

实施例 73

5 (R, S)-3-[4-(1-[2-(3-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸

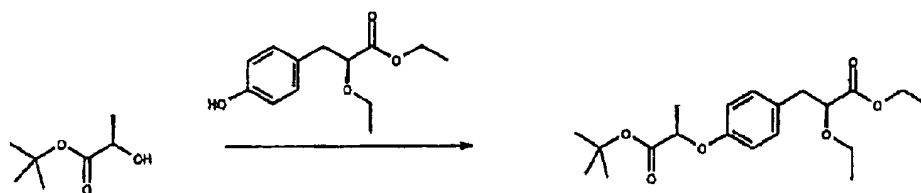


10 用 DMAP (207mg, 1.70 mmol) 和 EDC (286mg, 1.50 mmol) 处理 (R, S)-3-[4-(1-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯 (310mg, 1.00 mmol) 的 CH₂Cl₂ (35ml) 溶液。混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后用 3-氯苯基乙胺 (201mg, 1.3mmol) 处理。搅拌反应混合物 2 小时, 用 NH₄Cl (aq) 猝灭, 继用 CH₂Cl₂ (2x35ml) 提取, 硫酸钠干燥, 在硅胶柱上使用 EtOAc/己烷 (20-35%) 进行纯化, 得到中间体酯产物 (291mg, 65%)。

20 然后将上述乙酯溶于甲醇 (2.0 ml) 和 THF (1.0ml) 中, 并用 NaOH (2.0N, 3.0ml) 处理。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 用 HCl (1.0N, 6.0ml) 中和至 pH=7, 尔后浓缩。以 EtOAc (3x20ml) 萃取, 硫酸钠干燥, 在硅胶柱上使用 EtOAc/己烷 (35%-100%) 和 MeOH/EtOAc (5%) 进行纯化, 得到最终的酸产物 (130mg, 两步收率 29%)。

实施例 73A

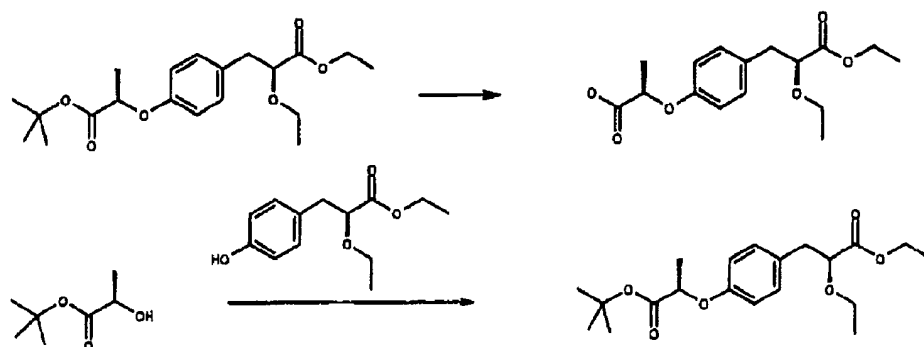
(S, S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯



向 2-(R)-羟基丙酸叔丁酯 (1.23g, 8.44mmol) 和 (S)-2-乙氧基-
 5 3-(4-羟基-苯基)-丙酸乙酯 (2.01g, 8.44mmol) 在 THF (100ml) 的溶
 液中加入三苯膦 (2.21g, 8.44mmol)。冷却混合物到 0℃, 在 5 分钟内
 逐滴加入 DIAD (偶氮二羧酸二异丙酯) (1.70g, 8.44 mmol)。温热反
 应混合物到室温搅拌 18 小时。用水 (2ml) 猝灭反应, 浓缩得到残留物,
 经硅胶层析 (20%EtOAc/己烷) 纯化得到产物 (0.99g, 32%), 并且回收
 10 到起始原料 ((S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-苯基)-丙酸乙酯, 0.85g)。

实施例 74

(S, S)-3-[4-(1-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸乙酯

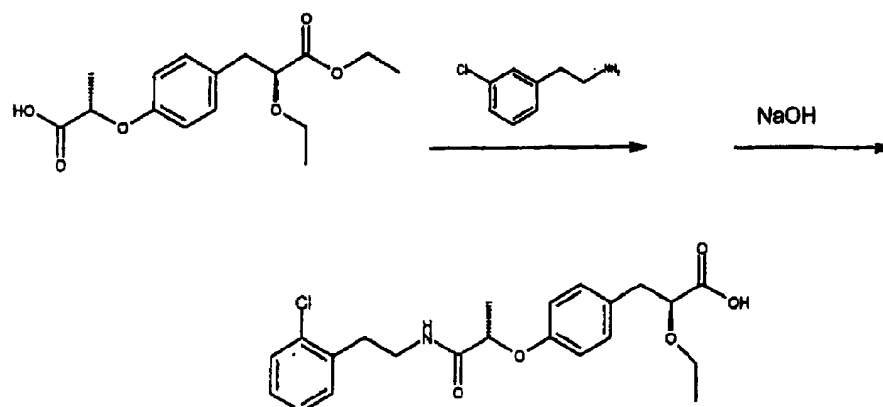


15

搅拌 (S, S)-3-[4-(1-叔丁氧羰基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基丙酸
 乙酯 (1.10g, 3.00mmol) 在 CH₂Cl₂ (5.0ml) 和 TFA (4.0ml) 和水 (0.2ml)
 中的溶液 12 小时。浓缩混合物得到残留物, 以 EtOAc/己烷 (50%) 为洗
 20 脱剂进行硅胶层析纯化, 得到酸产物 (0.91g, 98%)。

实施例 74A

(S,S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



5

将 (S,S)-3-[4-(1-羧基-乙氧基)-苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 (46.5mg, 0.150 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液用 DMAP (27mg, 0.225 mmol) 和 EDC (43mg, 0.225 mmol) 处理。混合物在室温下搅拌 10 分钟，然后
10 后用 2-氯苯基乙胺 (47mg, 0.300 mmol) 处理。搅拌反应混合物 2 小时，用 NH_4Cl (水溶液) 猝灭，继用 CH_2Cl_2 (2x5 ml) 提取，硫酸钠干燥，在硅胶柱上使用 EtOAc/己烷 (25%) 进行纯化，得到中间体酯产物。

随后将所得乙酯溶于甲醇 (0.5 ml) 和 THF (0.25 ml)，用 NaOH (2.0N, 0.5 ml) 处理该溶液。反应混合物在室温下搅拌 18 小时，用
15 HCl (1.0N, 1.0 ml) 中和到 pH=7 后进行浓缩。用 EtOAc (3x2 ml) 提取，硫酸钠干燥，在硅胶柱上使用 EtOAc/己烷 (35%-100%) MeOH/EtOAc (5%) 进行纯化，得到最终的酸产物 (23mg, 两步收率 37%)。

2-乙氧基-3-[4-[1-(3-三氟甲基-苯基)乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸，

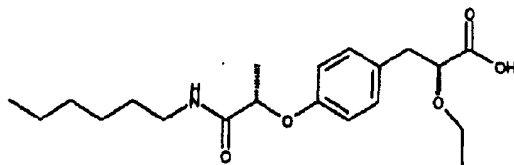
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (br s, 3 H), 1.46 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 2.80-3.01 (m, 4 H), 3.28-3.32 (m, 1 H), 3.48-3.58 (m, 3 H), 3.88 (br s, 1H), 4.58 (q, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 6.57-6.71 (m, 1 H), 6.73 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.98-7.18 (m, 5 H), 7.28 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz).

MS (MH⁺): 420.2

实施例 75

2-乙氧基-3-[4-(1-己基氨基甲酰基-乙氧基)-苯基]-丙酸

5



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

10

^1H NMR (400

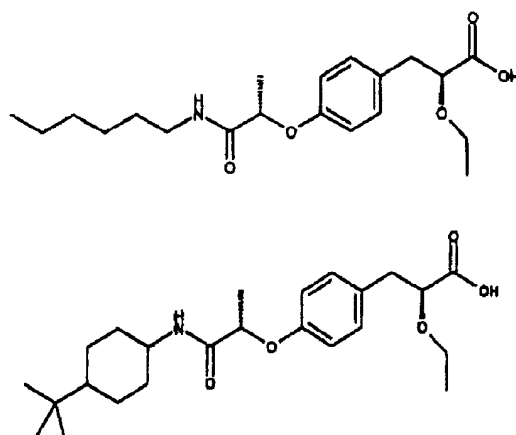
MHz, CDCl_3): δ 0.84 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.17 (t, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 1.22-1.27 (m, 8 H), 1.44 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 1.54 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 2.93-2.98 (dd, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 13.7 Hz), 3.04-3.08 (dd, 1 H, $J = 4.2$ Hz, 14.3 Hz), 3.41-3.46 (m, 1 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 4.03 (dd, 1 H, $J = 4.4$ Hz, 7.8 Hz), 4.64 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.46 (t, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz),

MS (MH⁺): 366.2

实施例 76

3-[4-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基]-2-乙氧基-丙酸

15



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

5

¹H NMR

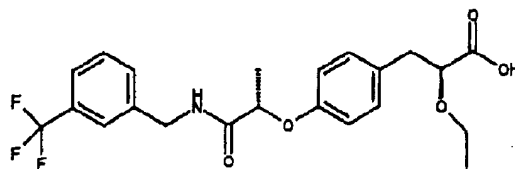
(400 MHz, CDCl₃, 主要异构体): δ 0.81 (s, 9H), 0.88-0.98 (m, 3 H), 1.05-1.17 (m, 6 H), 1.51 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.70-1.88 (m, 3 H), 1.98-2.01 (m, 1 H), 2.84-2.90 (dd, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 13.7 Hz), 2.99-3.04 (dd, 1 H, $J = 4.2$ Hz, 14.3 Hz), 3.31 (br s, 1 H), 3.54-3.57 (m, 1 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.95 (br s, 1 H), 4.60 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz), 6.27 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 6.82 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz),

MS (MH⁺): 420.3

实施例 77

2-乙氧基-3-(4-[1-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基)-丙酸

10



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基

甲酰基]-乙氧基)-苄基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

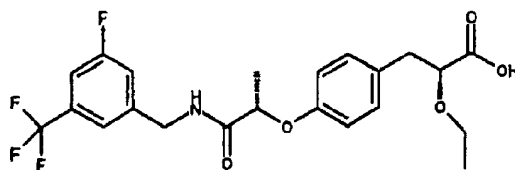
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz), 1.52 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.82-2.89 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 13.7 Hz), 2.95-3.02 (dd, 1 H, *J* = 4.2 Hz, 14.3 Hz), 3.27-3.30 (m, 1 H), 3.50-3.54 (m, 1 H), 3.92 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.8 Hz), 4.47 (d, 2 H, *J* = 5.9 Hz), 4.64 (q, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 6.06-7.14 (m, 3 H), 7.32-7.46 (m, 4 H); MS (MH⁺): 440.2.

5

实施例 78

2-乙氧基-3-{4-[1-(5-氟-3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基}-丙酸



10

标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苄基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

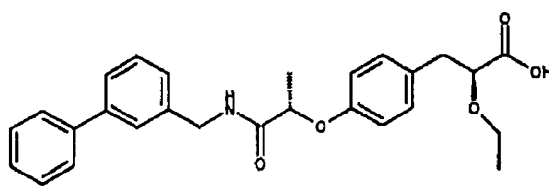
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz), 1.53 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.82-2.89 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 13.7 Hz), 2.95-3.02 (dd, 1 H, *J* = 4.2 Hz, 14.3 Hz), 3.27-3.35 (m, 1 H), 3.53-3.58 (m, 1 H), 3.93 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.8 Hz), 4.40-4.50 (m, 2 H), 4.62 (q, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 7.13-7.20 (m, 5 H); MS (MH⁺): 486.1.

15

实施例 79

2-乙氧基-3-{4-[1-(3-苄基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苄基}-丙酸



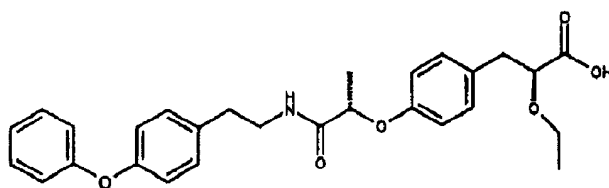
- 标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基
5 甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz), 1.52 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.78-2.84 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 13.7 Hz), 2.95-3.02 (dd, 1 H, *J* = 4.2 Hz, 14.3 Hz), 3.22-3.27 (m, 1 H), 3.48-3.52 (m, 1 H), 3.89 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.8 Hz), 4.40-4.50 (m, 3 H), 6.75 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 7.00 (br s, 1 H), 7.10 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.28-7.49 (m, 9H); MS (MH⁺): 448.2.

实施例 80

- 10 2-乙氧基-3-{4-[1-(4-苯氧基-苯基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸



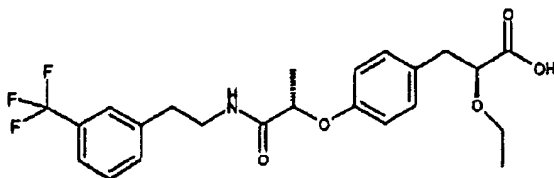
- 15 标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基
甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz), 1.52 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.65-2.71 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, 13.7 Hz), 2.74-2.80 (dd, 1 H, *J* = 6.3 Hz, 12.7 Hz), 2.96-2.99 (m, 1 H), 3.04-3.08 (m, 1 H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 4.60 (q, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.48 (br s, 1H), 6.76 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 4H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H); MS (MH⁺): 506.2.

实施例 81

2-乙氧基-3-{4-[1-(3-三氟甲基-苯基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸



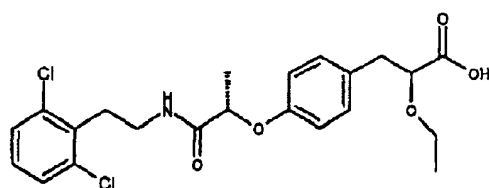
标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (br s, 3 H), 1.43 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.73-2.88 (m, 3 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 3.21-3.26 (m, 1 H), 3.46-3.52 (m, 3 H), 3.88 (br s, 1H), 4.60 (q, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.63-6.69 (m, 3 H), 7.10 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz); MS (MH⁺): 454.2.

实施例 82

3-(4-{1-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

5

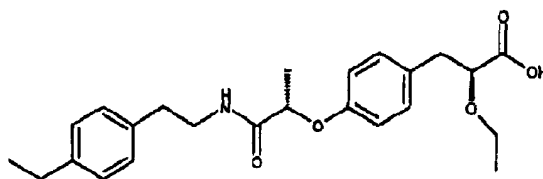
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (t, 3 H, *J* = 6.4 Hz), 1.45 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.80-2.86 (dd, 1 H, *J* = 6.9 Hz, 13.7 Hz), 2.97-3.01 (d, 1 H, *J* = 13.2 Hz), 3.10-3.18 (m, 2 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 3.46-3.62 (m, 3 H), 3.92 (br s, 1H), 4.56 (q, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.71-6.77 (m, 3 H), 7.05 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.12 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz); MS (MH⁺): 454.1

实施例 83

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-
苯基)-丙酸

10



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

15

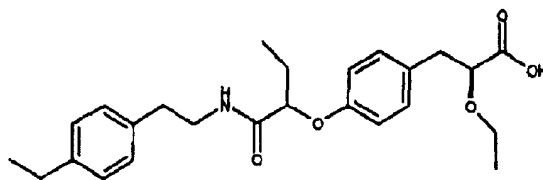
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz), 1.49 (d, 3 H, *J* = 6.4 Hz), 2.60 (q, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 2.60-2.68 (m, 1 H), 2.73-2.80 (m, 1 H), 2.94-3.00 (dd, 1 H, *J* = 7.8 Hz, 14.2 Hz), 3.04-3.09 (dd, 1 H, *J* = 4.3 Hz, 14.2 Hz), 3.40-3.46 (m, 2 H), 3.52-3.65 (m, 2 H), 4.03 (dd, 1 H, *J* = 4.3 Hz, 7.8 Hz), 4.62 (q, 1 H, *J* = 6.8 Hz), 6.52 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.95 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.06 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.18 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (MH⁺): 414.2.

实施例 84

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-
苯基)-丙酸

5



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基
甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

10

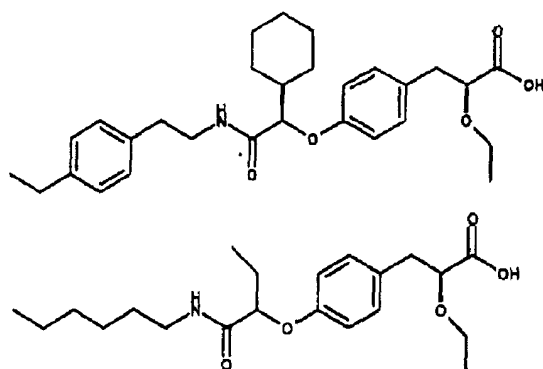
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, 3 H, *J* = 7.8 Hz), 1.19 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz), 1.21 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.98 (m, 1H), 2.60 (q, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 2.60-2.68 (m 1 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 14.2 Hz), 3.08 (dd, 1 H, *J* = 3.9 Hz, 12.7 Hz), 3.40-3.48 (m, 2 H), 3.52-3.64 (m, 2 H), 4.02-4.07 (m, 1 H), 4.48 (dd, 1 H, *J* = 4.8 Hz, 6.8 Hz), 6.54 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.60 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.96 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.02 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (MH⁺): 428.2.

实施例 85

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-丙氧基}-
苯基)-丙酸

15



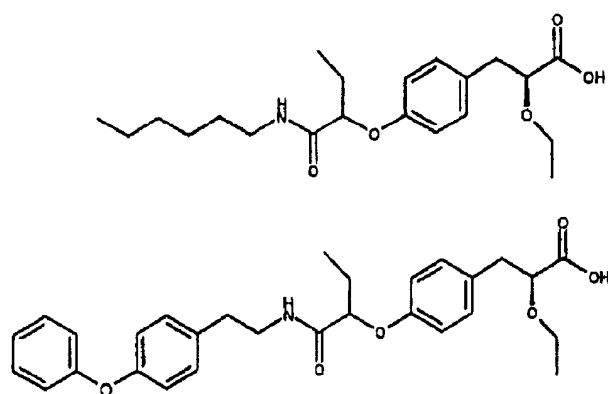
标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基
5 甲酰基]-乙氧基)-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 1.03 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz), 1.10-1.20 (m, 11 H), 2.85-2.89 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 14.2 Hz), 2.98 (dd, 1 H, *J* = 4.8 Hz, 14.2 Hz), 2.96-3.01 (m, 1 H), 3.37-3.43 (m, 2 H), 3.50-3.57 (m, 2 H), 3.99 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.3 Hz), 4.52 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.54 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.68 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.02 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (MH⁺): 380.2

实施例 86

10 2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-丙氧基)-苯基)-丙酸



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-[1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

5

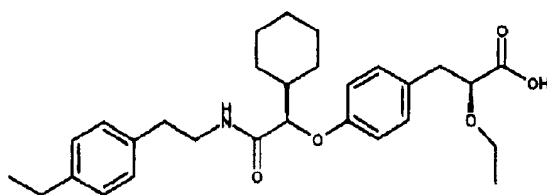
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃, 一种非对映体): δ 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz), 1.10 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 1.74-1.82 (m, 1 H), 1.86-1.891 (m, 1 H), 2.56-2.62 (m, 1 H), 2.64-2.71 (m, 1 H), 2.86 (dd, 1 H, *J* = 7.3 Hz, 14.2 Hz), 2.98 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 14.2 Hz), 3.33-3.40 (m, 2 H), 3.49-3.57 (m, 2 H), 3.95-3.99 (m, 1 H), 4.41 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 6.8 Hz), 6.40 (t, 1 H, *J* = 6.4 Hz), 6.70 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 6.78 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.88-6.94 (m, 4 H), 7.01-7.06 (m, 1 H), 7.08 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 7.27 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz); MS (MH⁺): 492.1.

实施例 87

3-(4-{环己基-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸

10



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

¹H NMR

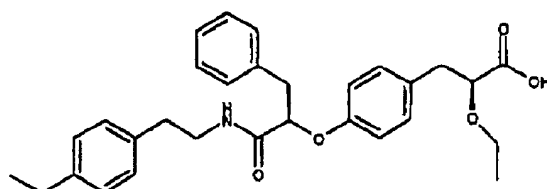
(400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3 H, *J* = 7.8 Hz), 1.20 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz), 1.20-1.30 (m, 6 H), 1.49 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz), 2.08 (s, 2 H), 2.60 (q, 2 H, *J* = 7.3 Hz), 2.64-2.69 (m, 1 H), 2.72-2.80 (m, 1 H), 2.97 (dd, 1 H, *J* = 6.4 Hz, 14.2 Hz), 3.08 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 14.2 Hz), 3.38-3.48 (m, 2 H), 3.52-3.66 (m, 2 H), 3.80-3.90 (m, 1 H), 4.02 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.8 Hz), 4.62 (q, 1 H, *J* = 6.9 Hz), 4.93-5.02 (m, 1 H), 6.53 (t, 1 H, *J* = 5.9 Hz), 6.76 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.95 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.07 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz); MS (MH⁺): 483.2.

5

实施例 88

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-丙酸

10



标题化合物采用制备 (S, S)-3-(4-{1-[2-(2-氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸用的相同方法制备。

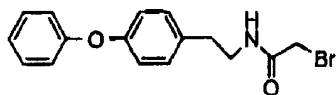
15

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3 H, *J* = 7.8 Hz), 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz), 2.55-2.65 (m, 4 H), 2.96 (dd, 1 H, *J* = 8.3 Hz, 14.2 Hz), 3.04 (dd, 1 H, *J* = 3.9 Hz, 14.2 Hz), 3.12 (dd, 1 H, *J* = 6.8 Hz, 14.2 Hz), 3.24 (dd, 1 H, *J* = 3.4 Hz, 14.2 Hz), 3.39-3.45 (m, 3 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 4.02 (dd, 1 H, *J* = 4.4 Hz, 7.8 Hz), 4.62 (q, 1 H, *J* = 3.4 Hz), 6.40 (t, 1 H, *J* = 5.8 Hz), 6.69 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz), 7.04 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz), 7.13 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.20-7.30 (m, 5 H); MS (M+H): 491.4.

实施例 89

2-溴-N-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基]-乙酰胺



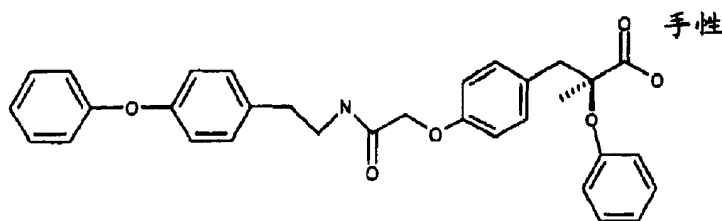
5

向 3-颈烧瓶内加入 4-苯氧基苯乙胺 (213.28 amu, 2.5g, 10.8 mmol, 1.09 g/mL, 2.3 mL)。加入溴乙酰溴 (201.86 amu, 1.1eq, 11.8 mmol, 2.4g, 2.317 g/mL, 1.03 mL)、吡啶 (79.10 amu, 5 eq, 10 4.27g, .978 g/mL, 54 mmol, 4.4 mL) 以及 50mL CH₂Cl₂。反应在 RT 下搅拌 2 小时。除去 CH₂Cl₂，将混合物溶于 200 mL EtOAc 中。有机层用盐水和水洗涤 (各 200 mL)。分离有机物，硫酸钠干燥，旋转蒸发得到 1.56g 物质。MS [EI+] 334 (M+H)⁺, MS (EI-) 332 (M-H)⁺。

15

实施例 90

2-甲基-2-苯氧基-3-(4-([2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-丙酸



20

在 3-颈烧瓶内加入 3-(4-羟基-苯基)-2-甲基-2-苯氧基-丙酸乙酯 (300.352 amu, 1eq, 225mg, 0.76 mmol)。然后加入 20mL 干燥二噁烷以及氯化钠 (24amu, 1.1eq, 0.82mmol, 20mg, 33mg 60%的矿物油分散物)。混合物在 RT 下搅拌 15 分钟。加入 2-溴-N-[2-(4-苯氧基

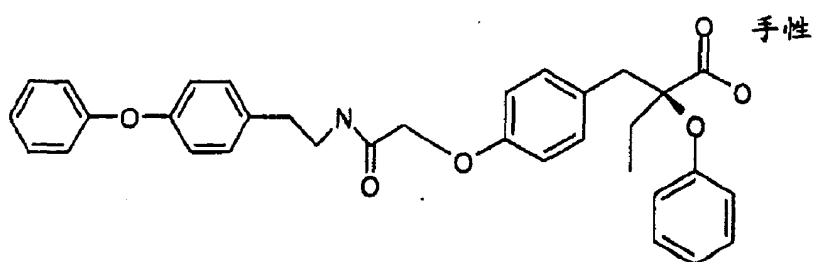
- 苯基)-乙基]-乙酰胺 (333.1amu, 250mg, 1eq, 0.76 mmol), 在 100 °C 搅拌反应物 6 小时。将反应混合物加到 200mL EtOAc 中。用盐水和
水洗滌(各两次, 200mL)。用硫酸钠干燥有机物, 浓缩得到 250mg 粗品。
在 chromatatron (10-70% EtOAc/己烷) 上分离上述粗品。分离产物
5 点, 浓缩得到 25mg 需要的乙酯。将该物质溶于 5mL EtOH。加入到圆
盘传送管(carousel tube)内, 同时加入 5mL 5N NaOH。在氮气氛围中
50°C 加热过夜。反应混合物加到 100 mL EtOAc 中。用 10mL 浓盐酸酸
化。加入 100mL 盐水, 移出有机层。浓缩得到 20mL 产物。MS [EI+] 526
(M+H)⁺, MS [EI-] 524 (M-H)⁺。

10

实施例 91

2-苯氧基-2-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-
苄基)-丁酸

15



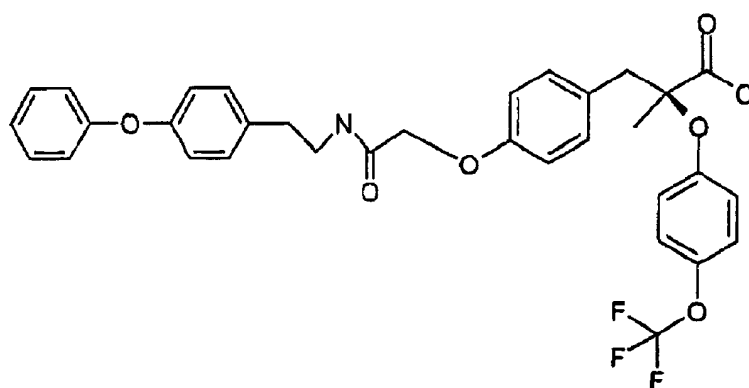
- 标题化合物以 2-(4-羟基-苄基)-2-苯氧基-丁酸乙酯为原料按制
备 2-甲基-2-苯氧基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-
20 甲氧基]-苄基)-丙酸用的相同方法制备。

MS [EI+] 540 (M+H)⁺, MS [EI-] 538 (M-H)⁺。

实施例 92

- 2-甲基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苄
基)-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-丙酸

25

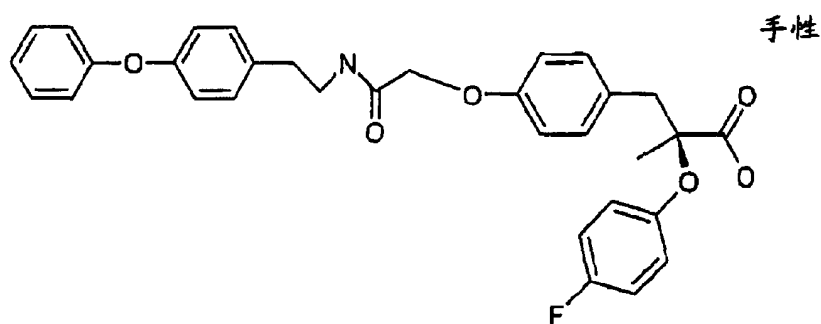


标题化合物以 3-(4-羟基-苯基)-2-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-丙酸乙酯为原料按制备 2-甲基-2-苯氧基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸用的相同方法制备。

MS [EI+] 610 (M+H)⁺, MS [EI-] 608 (M-H)⁺.

实施例 93

2-(4-氟苯氧基)-2-甲基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸

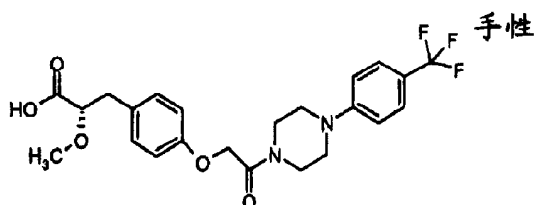


标题化合物以 2-(4-氟苯氧基)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯为原料按制备 2-甲基-2-苯氧基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸用的相同方法制备。

MS [EI+] 544 (M+H)⁺, MS [EI-] 542 (M-H)⁺.

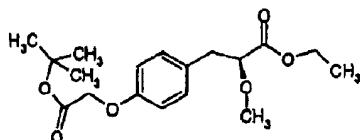
实施例 94

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{2-氧代-2-[4-(4-三氟甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸



5

步骤 1: (2S)-3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯

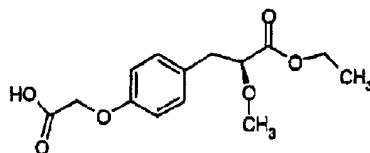


10

将化合物 (2S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸酯 (制备例 1) (1.2 g, 5.3 mmol) 溶于 25 ml 无水 THF, 分批加入 NaH (380 mg, 15.8 mmol)。大约过 5 分钟后, 在室温下逐滴加入溴-乙酸叔丁酯。混合物在室温下搅拌 2 小时。将所得粗品溶于乙酸乙酯 (100 ml), 加入 5% HCl 溶液。混合物用乙酸乙酯 (3 X 100 ml) 提取, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机层, 然后真空浓缩。粗品经柱层析 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯 8.5:1.5) 纯化得到黄色油体。

15

步骤 2: (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯



20

将化合物 (2S)-3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙

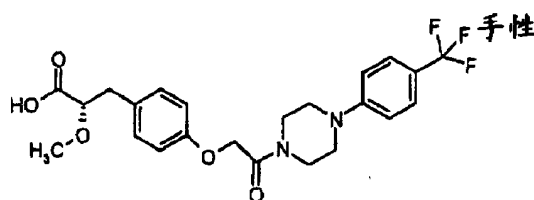
酯(制备例 3, 步骤 1) (1.2 gr, 3.5 mmol) 溶于二氯甲烷(5ml), 加入三氟乙酸(5ml)。搅拌混合物 1 小时, 浓缩粗制物得到黄色油体。

$^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3 , 200.15 MHz): 7.16 (d, 2H, $J = 8.3$), 6.75 (d, 2H, $J = 8.3$), 4.89 (s, 2H), 4.14 (c, 2H, $J = 6.9$), 3.94 (t, 1H, $J = 6.9$), 3.57 (dc, 1H), 3.35 (dc, 1H), 2.92 (d, 2H, $J = 6.9$), 1.23-1.10 (2t, 6H).

5

步骤 3: (2S)-2-甲氧基-3-(4-{2-氧代-2-[4-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙氧基}-苯基)-丙酸

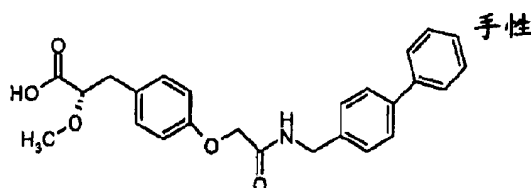


10 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(4-三氟甲基-苯基)-哌嗪制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₅F₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 467.

15

实施例 95

(2S)-3-(4-[(联苯-4-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

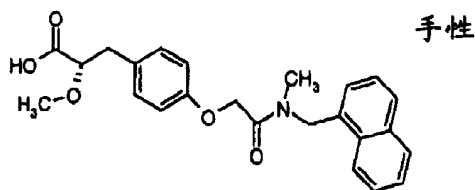


20

- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 C-联苯-4-基甲胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₅H₂₅NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 420.

实施例 96

- 10 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(甲基-萘-1-基甲基-氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-丙酸

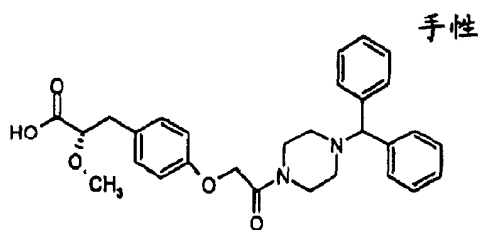


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 甲基-萘-1-基甲基-胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₄H₂₅NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 408.

20

实施例 97

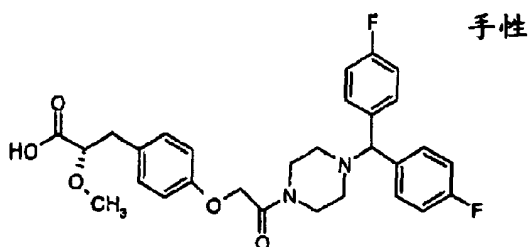
- (2S)-3-{4-[2-(4-二苯甲基-噁嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-二苯甲基哌嗪制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₉H₃₂N₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 489.

实施例 98

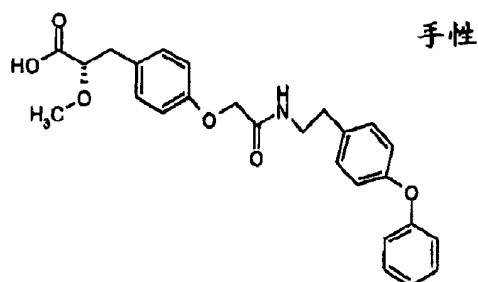
10 (2S)-3-[4-(2-{4-[双-(4-氯-苯基)-甲基]-哌嗪-1-基}-2-氧代-乙
氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸



15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-[双-4-氟-苯基]-甲基]-哌嗪制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₉H₃₀F₂N₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 525.

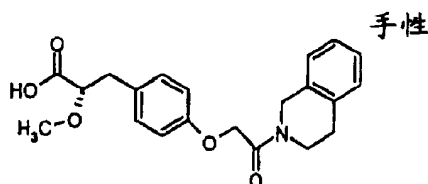
实施例 99

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基

基}-苯基)-丙酸

- 5 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 2-(4-苯氧基-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。 $C_{26}H_{27}NO_6$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 450.

10

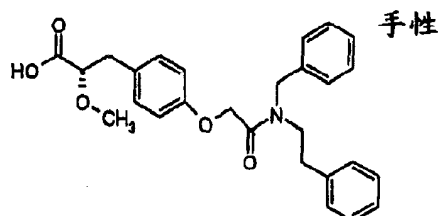
实施例 100(2S)-3-{4-[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸

15

- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1,2,3,4-四氢异喹啉制备标题化合物, 得到黄色油体。 $C_{21}H_{23}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 370.
- 20

实施例 101

(2S)-3-[4-[(苄基-苯乙基-氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸



5

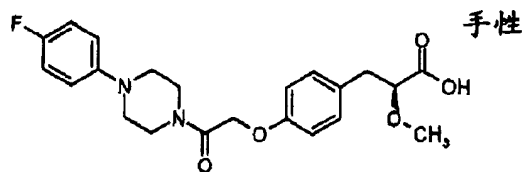
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 苄基-苯乙基胺 制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₇H₂₉NO₅ 的

10 MS (ES) [M+H]⁺: 448.

实施例 102

(2S)-3-(4-[2-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸

15



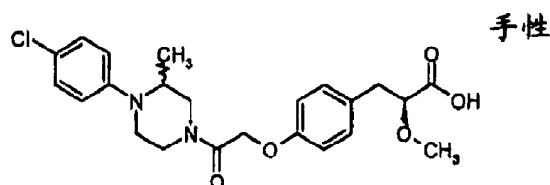
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 1-(4-氟-苯基)-哌嗪 制备标题化合物, 得到无色油体。

20

C₂₂H₂₅FN₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 417.

实施例 103

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{[2-(2-甲氧基-苯基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-
苯基)-丙酸



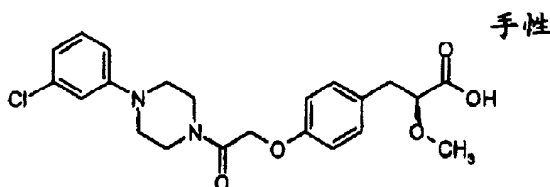
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(4-氯-苯基)-2-甲基-哌嗪制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₃H₂₇ClN₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 447.

10

实施例 104

(2S)-3-(4-{2-[4-(3-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯
基)-2-甲氧基-丙酸



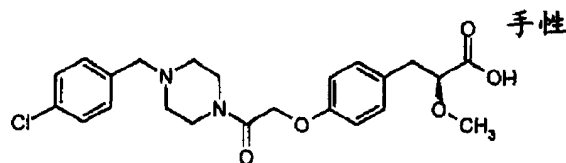
15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(3-氯-苯基)-哌嗪制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₂H₂₅ClN₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 433.

20

实施例 105

(2S)-3-(4-{2-[4-(4-氯-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸



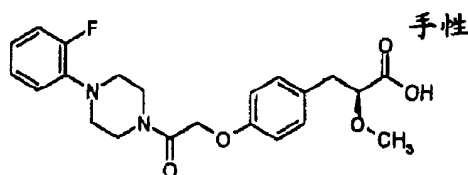
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苄基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苄基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(4-氯-苄基)-哌嗪制备标题化合物, 得到无色油体。

10 $C_{23}H_{27}ClN_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 447.

实施例 106

(2S)-3-(4-{2-[4-(2-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸

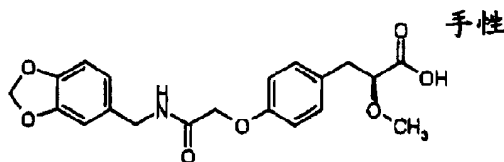


15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苄基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苄基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(2-氟-苄基)-哌嗪制备标题化合物, 得到黄色油体。
20 $C_{22}H_{25}FN_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 417.

实施例 106A

(2S)-3-(4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸



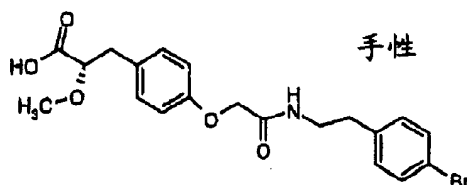
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 C-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-甲基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₀H₂₁NO₇ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 388.

10

实施例 106B

(2S)-3-(4-[[2-(4-溴-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸



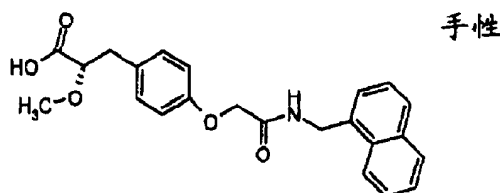
15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 2-(4-溴-苯基)-乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₀H₂₂BrNO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 437.

20

实施例 107

(2S)-2-甲氧基-3-(4-[(萘-1-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-丙酸



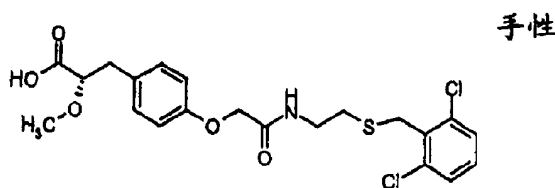
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 C-萘-1-基-甲胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₃H₂₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 394.

10

实施例 108

(2S)-3-(4-{[2-(2,6-二氯-苄硫基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



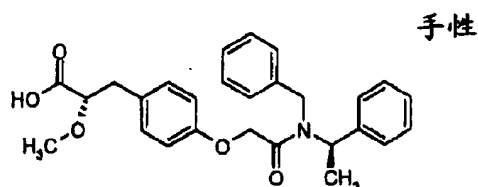
15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 C-萘-1-基甲胺制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₁H₂₃Cl₂NO₅S 的 MS (ES) [M+H]⁺: 473.

20

实施例 109

(2S)-3-(4-([苄基(1-苄基-乙基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸



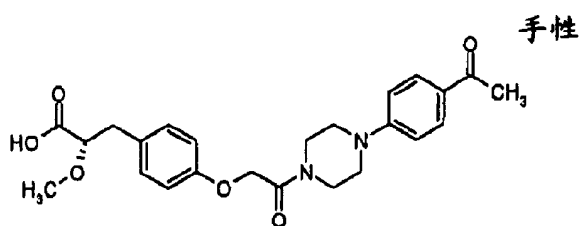
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苄基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苄基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 (1-苄基-乙基)-(2-乙烯基-己-2, 4-二烯基)-胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₇H₂₉NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 448.

10

实施例 110

(2S)-3-(4-{2-[4-(4-乙酰基-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸



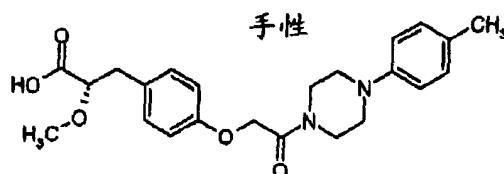
15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苄基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苄基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-(4-哌嗪-1-基-苄基)-乙酮制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₄H₂₈N₂O₆ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 441.

20

实施例 111**(2S)-2-甲氧基-3-(4-[2-氧代-2-(4-对甲苯基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基)-丙酸**

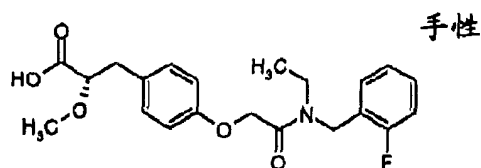
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-对甲苯基哌嗪制备标题化合物, 得到黄色油体。C₂₃H₂₈N₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 413.

实施例 112**(2S)-3-(4-{[乙基(2-氟-苄基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸**

15

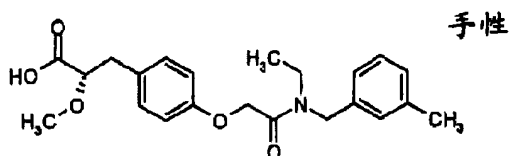


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 乙基-(2-氟-苄基)-胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₁H₂₄FNO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 390.

20

实施例 113(2S)-3-(4-{[乙基(3-甲基-苄基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸

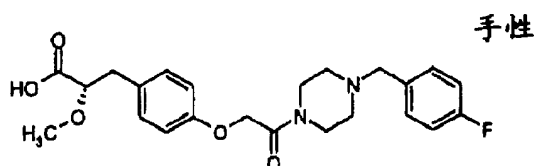
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 乙基-(3-甲基-苄基)-胺制备标题化合物, 得到无色油体。
 $C_{22}H_{27}NO_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 386.

实施例 114

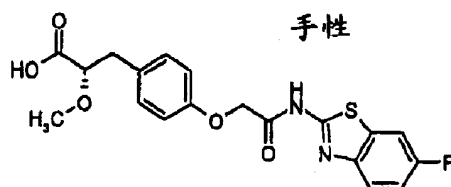
15 (2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 1-(4-氟-苄基)-哌嗪制备标题化合物, 得到无色油体。
 $C_{23}H_{27}FN_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 431.

实施例 115

(2S)-3-{4-[(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸



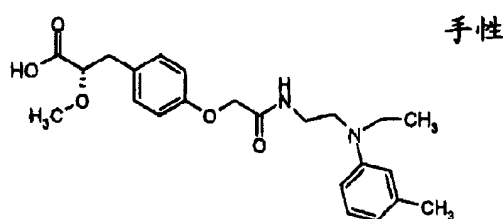
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 6-氟-苯并噻唑-2-基胺制备标题化合物, 得到无色油体。
 $C_{19}H_{17}FN_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 405.

10

实施例 116

(2S)-3-(4-{[2-(乙基-间-甲苯基-氨基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



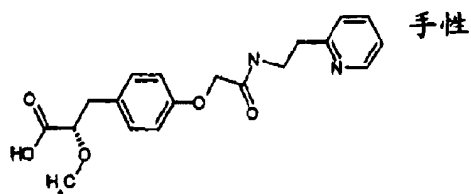
15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 N1-乙基-N1-间-甲苯基-乙烷-1, 2-二胺制备标题化合物, 得到无色油体。 $C_{23}H_{30}N_2O_5$ 的 MS (ES) $[M+H]^+$: 414.

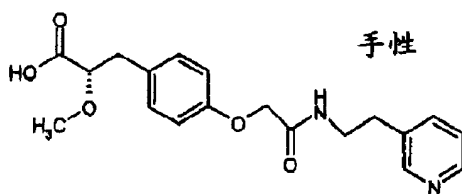
20

实施例 117(2S)-2-甲氧基-3-(4-[(2-吡啶-2-基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基)-丙酸

5



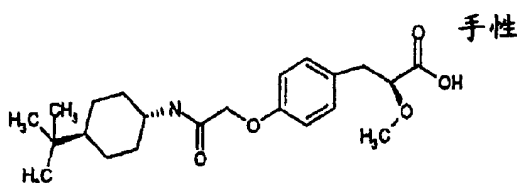
按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 2-吡啶-2-基乙胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₉H₂₂N₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 359.

实施例 11815 (2S)-2-甲氧基-3-(4-[(2-吡啶-3-基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基)-丙酸

20 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 2-吡啶-3-基乙胺胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₉H₂₂N₂O₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 359.

实施例 119**(2S)-E-3-{4-[(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸**

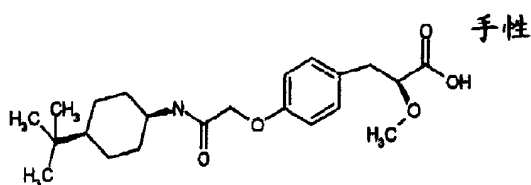
5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 E-4-叔丁基环己胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 392.

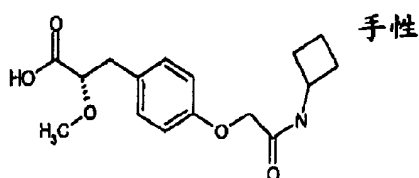
实施例 120**(2S)-Z-3-{4-[(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸**

15



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 Z-4-叔丁基环己胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 392.

20

实施例 121**(2S)-3-(4-环丁基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸**

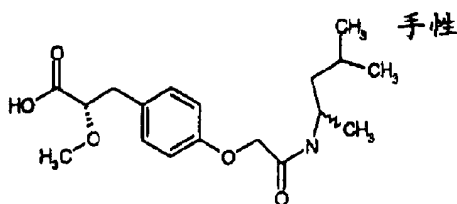
5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和环丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₆H₂₁NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 306.

10

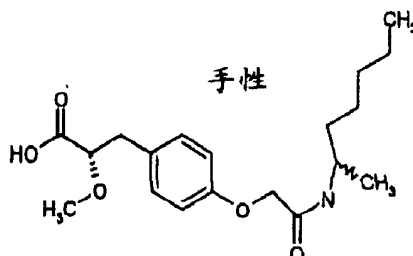
实施例 122**(2S)-3-{4-[(1, 3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸**

15



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 1, 3-二甲基丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₈H₂₇NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 336.

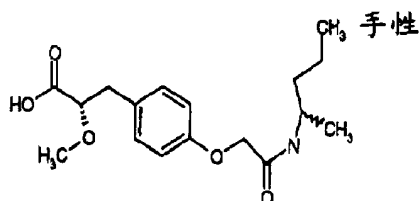
20

实施例 123**(2S)-2-甲氧基-3-[4-[(1-甲基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-丙酸**

5

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-甲基-己基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₉H₂₉NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 350.

15

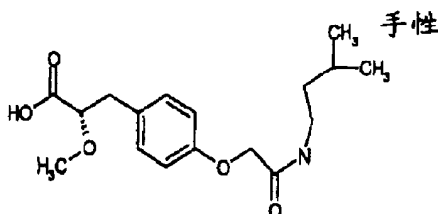
实施例 124**(2S)-2-甲氧基-3-[4-[(1-甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-丙酸**

20

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-甲基-丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₇H₂₅NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 322.

实施例 125(2S)-2-甲氧基-3-(4-[(3-甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基)-丙酸

5



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 3-甲基-丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₇H₂₅NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 322.

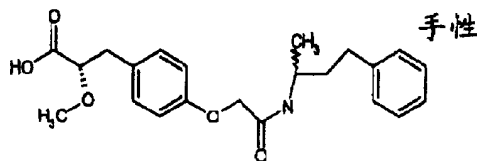
实施例 126(2S)-3-(4-环戊基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸

15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯 (制备例 3, 步骤 2) 和 环戊胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₇H₂₃NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 320.

实施例 127(2S)-2-甲氧基-3-(4-[(1-甲基-3-苯基-丙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基)-丙酸

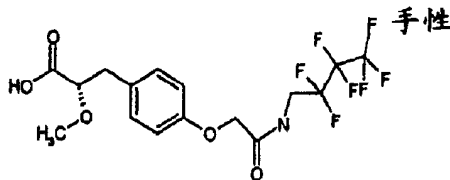
25



- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 1-甲基-3-苯基丙胺制备标题化合物, 得到无色油体。
 $C_{22}H_{27}NO_5$ 的 MS (ES) $[M-H]^-$: 384.

实施例 128

- 10 (2S)-3-[4-[(2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-七氟-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸

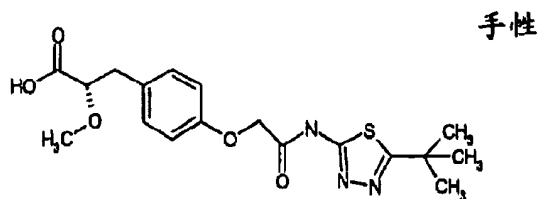


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-[1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基]-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和九氟丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。 $C_{16}H_{16}F_7NO_5$ 的 MS (ES) $[M-H]^-$: 434.

20

实施例 129

- (2S)-3-[4-[(5-叔丁基-[1, 3, 4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸

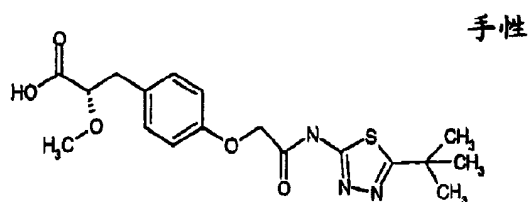


按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
5 基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
步骤 2)和 5-叔丁基-[1, 3, 4]噻二唑-2-基胺制备标题化合物, 得到无
色油体。C₁₈H₂₃N₃O₅S 的 MS (ES) [M-H]⁻: 392.

10

实施例 130

(2S)-3-{4-[(5-叔丁基-[1, 3, 4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-
苯基}-2-甲氧基-丙酸

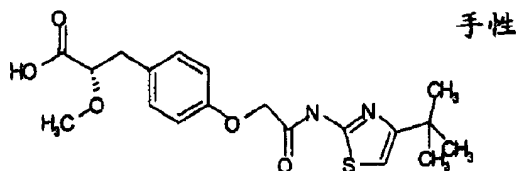


15

按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
步骤 2)和 5-叔丁基-[1, 3, 4]噻二唑-2-基胺制备标题化合物, 得到无
20 色油体。C₁₈H₂₃N₃O₅S 的 MS (ES) [M-H]⁻: 392.

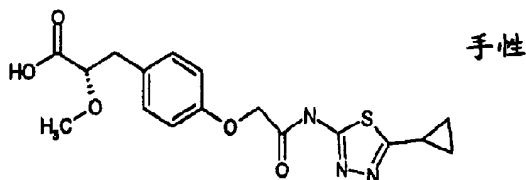
实施例 131

(2S)-3-{4-[(4-叔丁基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-

甲氧基-丙酸

- 5 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 4-叔丁基-3H-114-噻唑-2-基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₉H₂₄N₂O₅S 的 MS (ES) [M-H]⁻: 391.

10

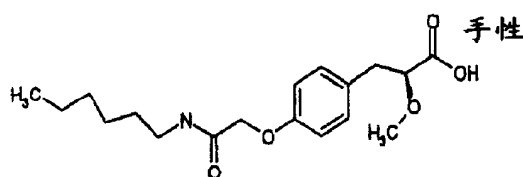
实施例 1323-{4-[(5-环丙基-[1, 3, 4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸

15

- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 5-环丙基-[1, 2, 3]噻二唑-2-基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₇H₁₉N₃O₅S 的 MS (ES) [M-H]⁻: 376.

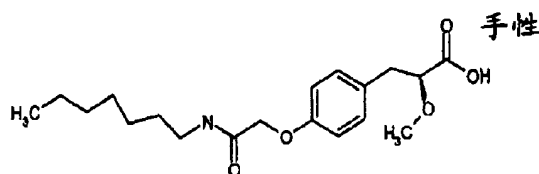
20

实施例 133(2S)-3-(4-己基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
 5 基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
 法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
 步骤 2)和己胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₈H₂₇NO₅ 的 MS (ES)
 [M-H]⁻: 338.

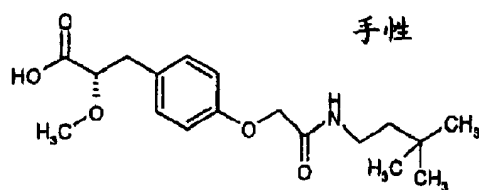
10

实施例 134(2S)-3-(4-庚基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸

15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙
 基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方
 法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3,
 步骤 2)和庚胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₉H₂₉NO₅ 的 MS (ES)
 [M-H]⁻: 352.

20

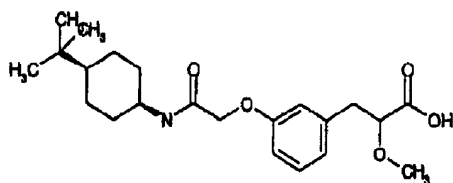
实施例 135(2S)-3-{4-[(3,3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸



- 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 (2S)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸乙酯(制备例 3, 步骤 2)和 3, 3-二甲基丁胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₁₈H₂₇NO₅ 的 MS (ES) [M-H]⁻: 338.

实施例 136

- 10 3-[3-[(4-顺式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸(异构体 1)

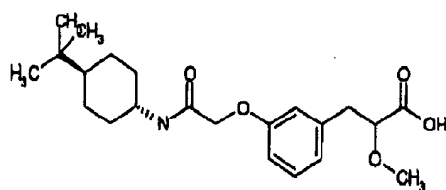


- 15 按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸(实施例 1, 步骤 3)用的相同方法, 由 3-(3-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯(制备例 4, 步骤 2)和 4-顺式-叔丁基环己基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 392.

20

实施例 137

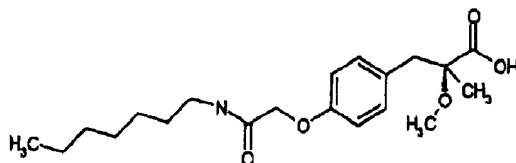
- 3-[3-[(4-反式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸(异构体 2)



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-(3-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯 (制备例 4, 步骤 2) 和 4-反式-叔丁基环己基胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₂H₃₃NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 392.

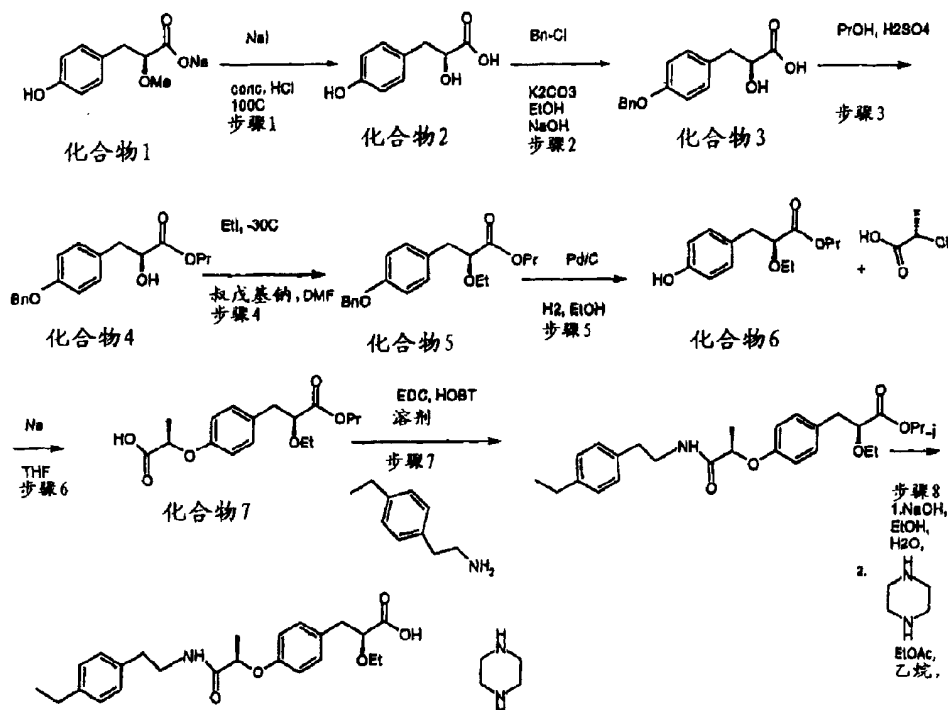
实施例 138

10 3-(4-庚基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-2-甲基-丙酸



按照制备 (2S, 1R)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸 (实施例 1, 步骤 3) 用的相同方法, 由 3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-2-甲基丙酸甲酯和庚胺制备标题化合物, 得到无色油体。C₂₆H₃₁NO₅ 的 MS (ES) [M+H]⁺: 366.

实施例 139



5 实验部分

步骤：在室温下将化合物 1 (204mg, 1 摩尔) 和碘化钠 (375g, 2.5 摩尔) 溶于 1L 浓盐酸，加热回流该溶液 6 小时，然后在冰水浴中冷却 2 小时。过滤浆液，滤饼用 300ml 冷水洗涤。收集白色固体，在真空烘箱中 60℃ 干燥，得到 178.7g 固体粗品。将该固体粗品在 2L 乙腈中室温搅拌 1 小时。过滤该溶液，真空浓缩滤液得到 123g 化合物 2，为灰白色固体。

化合物 3 的合成

向化合物 2 (43.32, 0.238 摩尔) 的无水乙醇 (950mL) 溶液中加入碳酸钾 (65.73g, 0.476 摩尔) 和苄基氯 (55mL, 0.476 摩尔)。回流该悬浮液 12 小时，结果变成浆状悬浮液。然后除去乙醇 (总量的 65%)，加入水 (1L) 和氢氧化钠 (44mL) 直至 pH=13-14 以水解反应过程中生成的乙酯。2 小时后，水解完成。

在加入第二批水(500mL)之前除去剩余的乙醇。然后将水相用乙醚(1000mL)提取两次,接着滴加 HCl 37%(88mL)进行酸化。在这期间观测到黄色沉淀并有 CO₂ 逸出。过滤固体,用水(500mL)冲洗,在 50℃ 减压干燥,得到化合物 3,为灰白色固体(60.81g, 94%)。

5

化合物 4 的合成

将固体状原料化合物 3(20g, 73.5mmol)悬浮在 400ml 异丙醇中,加入 2.2ml H₂SO₄ (41.3mmol)。在 RT 下搅拌 1 小时后,发现产物未发生任何溶解。然后在 43℃ 加热混合物过夜。HPLC 显示剩余 11%(面积)的起始原料。加入 300ml 甲苯和 200ml NaHCO₃ (饱和溶液)。分离各层,有机层用硫酸镁干燥,然后过滤并用旋转蒸发器蒸发。得到 17.1g 粗产物,含 94% (HPLC 面积)的需要化合物 4 (收率:74%)。

10

将该产物溶于甲苯,过滤以澄清溶液,与甲苯共沸两次,随后用于下一步骤。

15

化合物 5 的合成

在仔细干燥过充有惰性气体的 6L 反应器中加入化合物 4(105g; 0.334 摩尔)和 1000ml 无水 DMF。冷却如此得到的溶液到-30℃。在-30℃ 加入乙基碘(261g; 1.674 摩尔),然后保持 T_o在-27℃至-30℃之间在 45'内加入 1M 的叔戊基钠甲苯溶液(420m; 0.42 摩尔)。反应混合物逐渐变成悬浮液。在-30℃ 搅拌 1.5 小时后,在线控制仍显示存在 6% 的化合物 4。再加入一份 1M 的叔戊基钠溶液(30ml, 0.03 摩尔),搅拌反应混合物 1 小时。逐滴加入乙酸(32.5g; 1.54 摩尔),使温度自然升高到室温。加入 2L 甲苯,然后在 10℃ 加入 DI 水(放热溶解,温度最高升至 22℃)。分离上面的有机层,下面的水层用 0.5L 水稀释,继用 0.5L 甲苯再萃取。合并有机层,用 0.5L DI 水洗涤两次以及用 15% NaCl 溶液洗涤一次。然后在最高到 50℃ 的温度下减压蒸发溶剂,分离到 111.9g 化合物 5 粗品。

20

25

使用环己烷/乙酸乙酯 90/10 混合物作为洗脱剂在 330g 硅胶上纯化上述粗品。分离得到纯净化合物 5,为浅黄色油体,摩尔收率 90%(122.8g; 0.3 摩尔)。

30

化合物 6 的合成

在充有惰性气体的干燥 2L Parr 氢器中放入 Pd/C 10%无水(8g), 加入化合物 5 (80g; 0.232 摩尔)在 800ml 无水乙醇中的溶液。用 1.5 巴氮气冲洗 5x, 置于 40PSI 氮气压下, 保持温度低于 27℃。当不再吸收氮气时, 提取在线样品, 并将反应混合物经 20 硅藻土过滤。Pd/C 滤饼用 50ml 乙醇冲洗两次, 在最高 50℃的温度下减压浓缩合并溶液。然后加入 200ml 新鲜甲苯, 在大约 40℃和 80 毫巴下蒸馏以除去残留的乙醇。当几乎完全除去后, 在降至 10 毫巴的压力下于 50℃蒸馏溶剂。分离得到淡黄色油状 LY2195369 (59.7g, 0.236 摩尔, 100%摩尔收率), 在氮气氮下避光贮存。

化合物 7 的合成

用氮气冲洗配置有冷凝器和磁力搅拌器的 250ml Schlenk 烧瓶。用加热枪干燥该系统。在烧瓶内加入新切割的钠片(1.4g, 60.9mmol, 3.0 eq)。一同加入起始物质(5.1g, 20.21mmol; 1.0 eq)和 100ml 无水 THF。将装有起始物质的烧瓶用 50ml 无水 THF 冲洗, 并且也加入到反应器中。随即观测到在具有金属性质的 Na 表面有气体逸出。在室温下搅拌棕红色混合物 1 小时。

逐滴加入纯粹的氯丙酸(1.86ml; 21.2mmol, 1.05 eq, 1%H₂O(根据 KF))。钠表面被再次清洗, 并且在加料中途, 反应混合物的顶部有凝胶形成, 而底部部分仍能毫无困难地搅动。在 55℃油浴中加热混合物; 凝胶发生破裂, 此时搅拌就变得十分容易, 进而完成加料。

反应的进展由 HPLC 控制。在大约 50℃加热反应混合物, 5 小时内起始物质基本上完全转化。冷却混合物到 RT, 倒入 130ml 5%的 NaH₂PO₄ 水溶液中(pH=4.15)。猝灭后的 pH 为 5.8。加入 75ml 甲苯, 将水层的 pH 用 6.5ml 6N HCl 调节到 2.15。按照该方式, 所有的产物都进入有机层。分离各层, 有机层用旋转蒸发器浓缩, 得到 7.4g 粗制油体(90.3 面积%所要化合物)。水层不含产物。

将上述粗制油体(7.4g)溶于 50ml 甲苯, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2x50ml)洗涤以除去未反应的 SM。水层的 pH 为 8.3。加入新鲜甲苯(75ml), 混合物用 6N HCl (20 ml)酸化到 pH=2.5。

分离各层, 在旋转蒸发器上蒸发有机层得到 6g 油体, 粗制收率

92%。

生物测定

结合和共转染实验

- 5 按照下文详述方法测定化合物调节 PPAR γ 和 PPAR α 受体的体外效力。应用 SPA 技术,使用 PPAR 受体进行 DNA 依赖性结合 (ABCD 结合)。使用氘标记的 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂作为放射性配体用于产生本发明化合物的置换曲线和 IC_{50} 值。共转染测定在 CV-1 细胞中进行。报道质粒含有酰基 CoA 氧化酶 (AOX) PPRE 和荧光素酶报道基因 cDNA 的上游
- 10 TK 促进子。使用包含 CMV 促进子的质粒组成性地表达适当的 PPARs 和 RXR α 。对于 PPAR α 和 PPAR β , CV-1 细胞中内源性 PPAR γ 的干扰是一个问题。为了消除这种干扰,使用 GAL4 嵌合系统,其中转染的 PPAR 的 DNA 结合域被 GAL4 的结合域置换,并且使用 GAL4 反应元件替换 AOX PPRE。测定相对于 PPAR α 激动剂和 PPAR γ 激动剂参比分子的共转染效力。
- 15 通过计算机拟合浓度-反应曲线或在某些情况下以单一的高浓度激动剂 (10 μ M) 来测定效力。对于非 PPARs 受体的结合或共转染实验,使用用于特定受体的适当配体、受体、报道结构子等进行类似的测定。

- 进行这些试验以评价本发明化合物结合和/或激活各种不同核转录因子,特别是 huPPAR α (“hu”指“人”)和 huPPAR γ 的能力。这些
- 20 试验提供了有关本发明化合物的效力与选择性的体外数据。此外,将本发明化合物的结合和共转染数据与作用于 huPPAR α 或 huPPAR γ 的市售化合物的相应数据进行比较。

比较本发明代表性化合物的结合和共转染数据与参比化合物的相应数据以确定结合情况。

- 25 对于可用于调节 PPAR α 受体的本发明化合物,发现它们的结合和共转染效力分别 $\leq$ 约 100 nM 和 $\geq$ 50%。当需要协同激动剂调节剂时,相对于 γ 或其它需要的 PPAR 受体亚型的选择性平衡上述值。

HuapoAI 转基因小鼠体内甘油三酯降低和 HDL 胆固醇增高的评价

- 30 进行 17 个不同系列实验来评价本发明化合物对人 apoAI 小鼠体内 HDL 和甘油三酯水平的影响。对于每种测试化合物,将 7-8 周龄的人 apoAI (例如, C57BL/6-tgn(apoal)1rub, Jackson Laboratory, Bar

- Harbor, ME)置于单独的笼内适应环境2周,期间提供可自由摄取的标准食物和水。适应环境后,称重小鼠和食物,按照体重随机分配到测试组(n=5)中。利用29规、1-1/2英寸的弯曲进料针通过管饲法每日对小鼠给药。用于对照组、测试化合物组和阳性对照组的赋形剂是含有0.25%吐温80(w/v)的1%羧甲基纤维素(w/v)。所有小鼠每天都是在早晨6-8点给药,给药体积是0.2ml。在结束之前,称重动物和食物,计算体重变化和食物摄入量。最后一次给药后3小时,用CO₂将小鼠安乐死,通过心脏穿刺取血(0.5-1.0ml)。断头处死后,切下肝脏、心脏和附睾脂肪并称重。使血液凝结,通过离心从血液中分离出血清。
- 10 使用市售试剂(例如分别用于甘油三酯和胆固醇的市售物Sigma#339-1000和Roche#450061)通过比色法测定胆固醇和甘油三酯。对文献(参见M.W.等, Clin Chem 29:538-542, 1983; Allain C.C.等, Clin. Chem. 20:470-475, 1974)公开的方法作些改进。使用200 μL试剂以一式两份的方式测定甘油三酯和总胆固醇的市售标准样品、市售质量控制血浆和样品。将另一等分样品加到含200 μL水的孔中,对每一样本提供空白。将板在平板振荡器上于室温培养,分别在500nm和540nm处读取总胆固醇和甘油三酯的吸收度。阳性对照组的值总是在预期范围内,并且样品的变化系数低于10%。为了将测定间的变化降低到最低程度,同时对实验的所有样品进行测定。
- 20 分离出血清脂蛋白,通过偶联到在线检测系统上的快速蛋白液相色谱法(FPLC)测定胆固醇的数量。以0.16ml/min的速率洗脱胆固醇试剂(Roche Diagnostics Chol/HP 704036)并通过T-接头与柱流出物混合,将混合物通过浸在37℃水浴中的15m x 0.5 mm内径捏合管反应器。在505nm处检测流体中由所存在的胆固醇所产生的有色产物,并将检测器中的模拟电压转化成用于收集和数字信号。绘制电压变化(对应于胆固醇浓度变化)与时间的关系曲线,应用Perkin Elmer Turbochrome软件计算对应于极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)的洗脱的曲线下面积。
- 25 比较给药本发明化合物的小鼠与接受赋形剂的小鼠的体内甘油三酯血清水平以鉴别特别适用于降低甘油三酯的化合物。一般情况下,与对照组相比,施用30mg/kg剂量后甘油三酯的降低量大于或等于30%(百分之三十),这表明化合物特别适用于降低甘油三酯水平。
- 30

将接受本发明化合物的小鼠体内 HDLc 血清水平的增加百分率与接受赋形剂的小鼠进行比较,以鉴别特别适用于升高 HDL 水平的化合物。一般来讲,与对照组相比,施用 30mg/kg 剂量后 HDLc 水平的增加大于或等于 25%(百分之二十五),这表明化合物特别适用于增加甘油三酯水平。

选择既能降低甘油三酯水平又能增加 HDLc 水平的本发明化合物是特别需要的。但是,仅能降低甘油三酯水平或者仅能增加 HDLc 水平的化合物也是需要的。

10 b/db 小鼠体内葡萄糖水平的评价

研究给雄性 db/db 小鼠给药不同剂量的 5 种不同本发明化合物和 PPAR γ 激动剂或已知的 PPAR α 激动剂以及对照物对血糖的影响。

在每笼内放置 6 只五周龄雄性糖尿病 (db/db) 小鼠 [例如, C57BlKs/j-m+/+ Lepr (db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] 或瘦的 Littermates,使它们始终能获得食物和水。适应 2 周后,通过耳朵切迹标记确定每只小鼠,称重,经尾静脉采血测定初始葡萄糖水平。用下述方法采集未禁食动物的血液 (100 μ l): 用毛巾包裹每只小鼠,用解剖刀切开尾巴的末梢,将血液从尾巴挤出到肝素化的毛细管中。利用凝胶分离器将血液排放到肝素化的微容器内,置于冰上。在 4℃ 离心后获得血浆,随即测定葡萄糖。在测定所有样品中的葡萄糖和甘油三酯时,将一直冷冻剩余血浆至实验完成。根据初始葡萄糖水平和体重将动物分组。从次日早晨开始,通过管饲法每天对动物给药,连续给药 7 天。治疗物是试验化合物 (30mg/kg)、阳性对照剂 (30mg/kg) 或赋形剂 [1% 羧甲基纤维素 (w/v)/0.25% 吐温 80 (w/v); 0.3ml/小鼠]。在第 7 天,给药 3 小时后称重小鼠并采血 (尾静脉)。在第 7 次给药 24 小时后 (即第 8 天),再次对动物采血 (尾静脉)。测定第 0、7 和 8 天来自清醒动物的血样中的葡萄糖。采血 24 小时后,称重动物,进行最后一次给药。在第 8 天给药后 3 小时,通过吸入异氟烷麻醉动物,通过心脏穿刺采集血样 (0.5-0.7 ml)。将全血转移到血清分离管中,在冰上冷冻,使其凝结。在 4℃ 离心后获得血清,冷冻供分析化合物水平用。通过颈脱臼处死动物,切下肝脏、心脏和附睾脂肪块并称重。

利用市售试剂通过比色法测定葡萄糖。依据生产商的说明,根据

出版文献(参见 McGowan, M.W., Artiss, J.D., Strandbergh, D.R. & Zak, B. Clin Chem, 20:470-5 (1974)和 Keston, A. 葡萄糖的特异性比色酶分析试剂. 第 129 届 ACS 大会论文摘要, 31C (1956))对方法进行改进, 并且根据每摩尔被分析物所释放的过氧化氢的摩尔数, 与 Trinder 首先描述的显色反应结合起来(Trinder, P. 使用具有选择氧受体的葡萄糖氧化酶测定血液中的葡萄糖. Ann Clin Biochem, 6:24 (1969)). 所产生的染料的吸光度与血样中的分析物线性相关。在我们实验室中对这些测定作了进一步修饰以用于 96 孔格式中。使用 200 μ L 试剂一式两份测定葡萄糖的市售标准样品、市售质量控制血浆和样品(2 或 5 μ L/孔)。取另一等份试样吸移到第 3 个孔中, 在 200 μ L 水中稀释, 用于对每一样品提供空白。将板置于平板振荡器上于室温下培养 18 小时以测定葡萄糖。将样品的吸光度与标准曲线作比较(对于葡萄糖为 100-800)。质量控制样品的值始终在预期范围内, 并且样品的变化系数低于 10%。为了将测定间的变化降低到最低程度, 同时对实验的所有样品进行测定。

试验结果表明, 本发明化合物能显著降低 db/db 小时的血糖水平, 同时体重的增加小于已知标准物的观测结果。

20 评价本发明化合物对 A' 小鼠体重、脂肪质量、葡萄糖和胰岛素水平的影响

雌性 A' 小鼠

将雌性 A' 小鼠单独饲养, 保持在标准条件下(22 $^{\circ}$ C, 12h 明:暗周期), 试验期间自由摄取食物和水。在 20 周龄时, 根据体重和通过 DEXA 扫描所估计的身体脂肪含量将小鼠随机分为赋形剂对照组和处理组(N=6)。然后在开始光照周期(例如约早晨 7 点)后 1 小时通过管饲法给小鼠施用赋形剂或本发明化合物(50mg/kg), 连续施用 18 天。试验期间每天测定体重。在第 14 天, 将小鼠置于单独的代谢室中用于间接比色法测定能量消耗和燃料利用情况。在第 18 天, 再次对小鼠进行 DEXA 扫描以测定处理后的身体组成。

30 评价口服给药化合物 18 天后在体重、脂肪质量和瘦肉质量方面的结果, 并提出哪些本发明化合物可特别用于保持理想体重和/或提高所需的瘦肉与脂肪质量比例。

间接比色法测定表明, 在黑暗周期期间, 受治疗动物的呼吸系数(RQ)显著降低[0.864 ± 0.013 (对照组) vs. 0.803 ± 0.007 (处理组); $p < 0.001$]. RQ 的降低是动物活性(暗)周期期间脂肪利用增加的指示。此外, 处理动物显示出显著高于对照组动物的能量消耗速率(分别是
5 17.40 ± 0.49 与 13.62 ± 0.26 kcal/kg/hr)。

雄性 KK/A' 小鼠

将雄性 KK/A' 小鼠单独饲养, 保持在标准条件下(22℃, 12h 明: 暗周期), 试验期间自由摄取食物和水。在 20 周龄时, 根据血糖水平
10 将小鼠随机分为赋形剂对照组和处理组。然后在开始光照周期(早晨 7 点)后 1 小时通过管饲法给小鼠施用赋形剂或本发明化合物(30mg/kg), 连续施用 14 天。在第 14 天测定血糖、甘油三酯、和胰岛素水平。

评价口服给药化合物 14 天后小鼠的血糖、甘油三酯和胰岛素的结果, 以鉴别出可能特别理想的本发明化合物。
15

阐明化合物 5(8)降低 LDL-胆固醇、总胆固醇和甘油三酯的作用的方法

使用前对体重 80-120g 的雄性叙利亚仓鼠(Harlan Sprague Dawley)给予高脂肪富含胆固醇的饮食 2-3 周。试验期间使动物自由进
20 食和饮水。在这些条件下, 仓鼠的血胆固醇过多, 表现出 180-280mg/dl 的血浆胆固醇水平(进食正常食物的仓鼠的总血浆胆固醇水平介于 100-150mg/dl 之间)。根据它们的总胆固醇水平, 利用市售程序将高血浆胆固醇(大于等于 180mg/dl)的仓鼠随机分配到治疗组中。

将本发明化合物溶于含水赋形剂(含有 CMC 和吐温 80), 使每只仓
25 鼠每天经管饲法接受一次约 1ml 的溶液, 剂量为 3 和 30mg/kg 体重。以 200mg/kg 剂量给药非诺贝特(Sigma Chemical, 在相同赋形剂中制成悬浮液)作为已知 α -激动剂对照物, 空白对照是单纯的赋形剂。每天早晨给药, 连续 14 天。

血浆脂质的定量测定:

30 在试验的最后一天, 给药 2 小时后, 在异氟烷麻醉下从仓鼠的眶下静脉窦采血(400 μ l)。将血样收集到在冰浴中冷冻的肝素化微量离心管中。通过短暂离心从血细胞中分离出血浆样品。按照生产商的说

明, 利用在 Monarch 仪器 (Instrumentation Laboratory) 上自动进行的酶测定法来测定总胆固醇和甘油三酯。通过下述方法分离出血浆脂蛋白 (VLDL, LDL 和 HDL): 将 25 μ l 收集的血浆样品注射到 DPLC 系统, 用磷酸盐缓冲盐水以 0.5ml/min 的速度经保持在室温的 6HR 10/30 柱洗脱。将流出物与 Cholesterol/HP 试剂 (例如, Roche Lab System; 以 0.12ml/min 的速度输注) 在保持在 37℃ 的编结反应线圈中进行柱后培养以完成对分离血浆脂质的检测和表征。所形成的颜色的强度与胆固醇浓度成比例, 并在 505nm 处通过光度法测定。

研究相对于赋形剂组施用本发明化合物 14 天的 LDL 百分降低率效果。特别优选的本发明化合物的 LDL 降低效力显著高于非诺贝特。与载体相比, 能够将 LDL 水平降低 $\geq 30\%$ 的本发明化合物可能是特别需要的。

还研究了本发明化合物降低总胆固醇和甘油三酯的作用。将本发明化合物处理 14 天后得到总胆固醇和甘油三酯水平降低的数据与赋形剂组进行比较, 以鉴别出特别理想的化合物。测定已知对照物的作用。

证明 PPAR 调节剂减少血纤蛋白原的作用的方法

Zucker 肥胖大鼠模型:

研究本发明化合物降低血纤蛋白原的作用的活体阶段 (life phase) 是相同化合物抗糖尿病研究的活体阶段操作的一部分。在治疗期的最后一天 (第 14 天), 将动物置于手术麻醉下, 通过心脏穿刺将 ~3ml 血液采集到含有柠檬酸盐缓冲液的注射器中。冷冻血样, 在 4℃ 离心以分离血浆, 然后 -70℃ 贮存供血纤蛋白原测定用。

定量测定大鼠血浆血纤蛋白原

按照生产商的说明, 使用由凝聚装置组成的市售测定系统定量测定大鼠血浆血纤蛋白原。大体来说, 从每份样本中取 100 μ l 血浆, 用缓冲液进行 1/20 稀释。将稀释血浆在 37℃ 培养 240 秒钟。然后加入 50 微升凝固试剂凝血酶溶液 (由仪器生产商以标准浓度提供)。用仪器监测凝固时间, 即相对于标准样品定量测定的血纤蛋白原浓度的函数。

结果

本发明化合物能够体内降低血纤蛋白原水平。降低血纤蛋白原水平的能力大于赋形剂的化合物是特别需要的。

本发明化合物在 Zucker 大鼠中也产生降低胆固醇和甘油三酯的作用。

5

证明本发明化合物抗体重增加和抗食欲作用的方法

在 Zucker 肥胖大鼠¹或 ZDF 大鼠²模型中的 14 天研究

处理之前，将年龄和体重差别不大且无糖尿病的雄性 Zucker 肥胖大鼠 (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) 或雄性 ZDF 大鼠 (Genetic Models, Inc, Indianapolis, IN) 适应环境 1 周。试验期间使大鼠能只有进食和饮水。

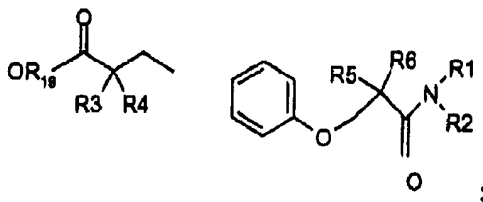
将 α -激动剂溶于含水载体，使每只大鼠每天通过管饲法接受一次约 1ml 的溶液，剂量为 0.1、0.3、1 和 3mg/kg 体重。以 300mg/kg 的剂量高于已知的 α -激动剂非诺贝特 (Sigma Chemical, 制成在同样赋形剂中的悬浮液)，并使用赋形剂作为对照。给药在每天早晨进行，连续给药 14 天。在试验期间，监测体重和食物摄取量。

使用该测定，可以鉴别特别需要的本发明化合物，并发现本发明化合物能够显著降低体重。

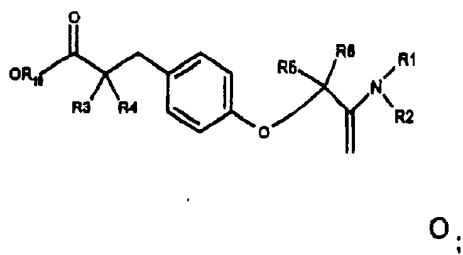
就药理学应用而言，就本发明的一些特征可能是优选的。下面以列表形式列出了本发明的实施方案和本发明范围内的化合物的性质，并且一个或多个可独立地组合以提供各种不同的本发明所需化合物与实施方案。下面表列实施方案用于举例说明本发明，它们不得以任何方式限制请求保护的发明范围。

A) 下式化合物:

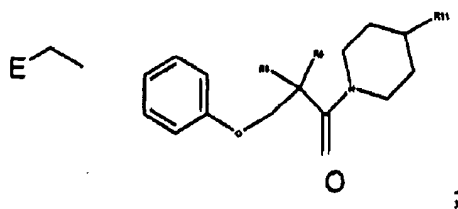
25



B) 下式化合物:

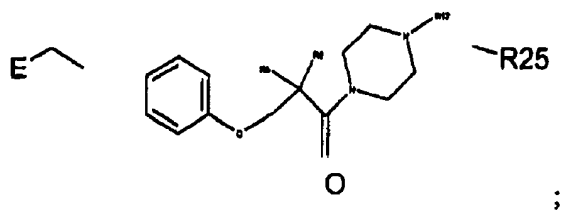


C) 下式化合物:

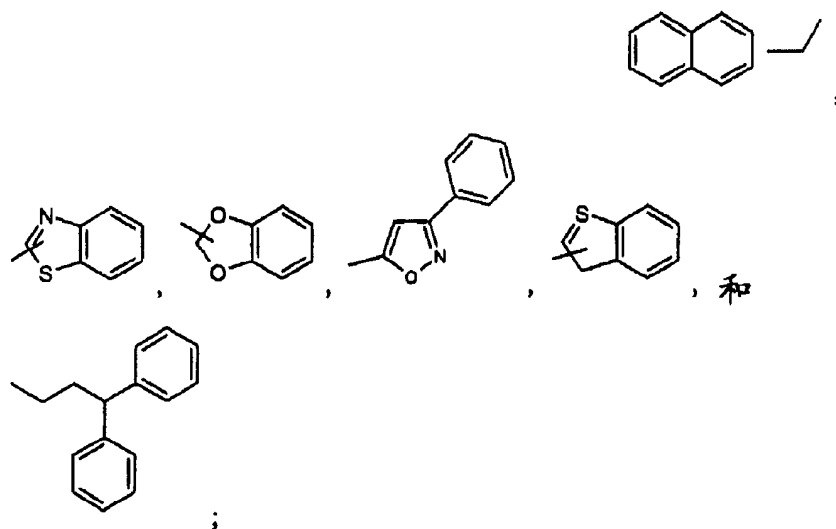


5

D) 下式化合物:



E) R2 选自:



F) R2 为 $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)$ 苄基;

G) R6 选自氢, C_1 - C_4 烷基和芳基 C_{0-4} -烷基, 并且这些 C_1 - C_4 烷基和芳基- C_{0-4} -烷基各自独立地被选自 R5' 的基团取代;

H) R2 为芳基烷基, 其中所述芳基是苄基, 所述烷基是 C_2 - C_3 烷基, 并且苄基被 1-3 个各自独立选自 R2' 的基团所取代;

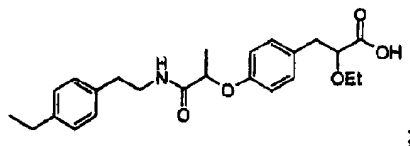
I) R1 为氢;

J) R2 为未取代的或被 1-3 个独立选自 R2' 的取代基所取代的芳基 (C_1 - C_3) 烷基;

K) R2 是被 C_1 - C_2 烷基取代的芳烷基;

L) R5 是 H 或甲基。

M) 下式化合物:



15 N) R6 是 C_1 - C_3 烷基;

O) R6 是甲基;

P) E 是 $\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{A}$;

Q) R5 是氢或甲基;

R) R3 是 C_1 - C_3 烷氧基;

S) E 是 C(R3)(R4)A 且 A 是 C(O)OR₂₆; R₂₆ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

T) 选自以下的化合物:

- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)丙酸; (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)丙酸; (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(4-三氟甲基苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基丙酸;
- (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2, 4-二氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2, 6-二氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-(4-{1'-[2-(4-叔丁基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(4-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}

- 基)-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-苯基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸; (2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-反式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-3-{4-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- 5 (2S)-2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 10 2-甲氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-{4-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 15 (2S)-3-(4-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2, 5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- 20 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-甲基-1-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-{4-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-丙酸;
- 25 (2S)-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸; (2S)-3-(4-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-{1-[2-(3-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- 30 (2S)-3-(4-{1-[2-(2, 5-二甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;
- (2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(2-氟-苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-

甲基-乙氧基)-苯基)-丙酸;

(2S)-3-{3-[1-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

5 (2S)-3-{3-[1-(3-氟-5-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-1-甲基-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(3-{1-[(联苯-3-基甲基)-氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(3-{1-[2-(3-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

10 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-苯基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;

(2S)-3-(3-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

15 (2S)-3-(3-{1-[2-(2,6-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

20 (2S)-3-(4-{1-[2-(2,6-二氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

(2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-丙酸;

25 (2S)-2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(2-乙氧基苯基)-乙基氨基甲酰基]-1-甲基-乙氧基}-苯基)-丙酸;

2-乙氧基-3-{4-[1-(3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

2-乙氧基-3-{4-[1-(5-氟-3-三氟甲基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

30 2-乙氧基-3-{4-[1-(3-苯基-苄基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

2-乙氧基-3-{4-[1-(4-苯氧基-苯基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-

苯基)-丙酸;

2-乙氧基-3-{4-[1-(3-三氟甲基-苯基乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸;

5 3-(4-{1-[2-(2,6-二氯-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

10 3-(4-{环己基-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-乙氧基-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-丙酸;

15 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; 以及它们的可药用盐;

U) 选自以下的化合物:

(2S, 1'R)-3-{4-[1'-(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸;

20 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-(4-{1'-[(噻吩-2-基甲基)-氨基甲酰基]-乙氧基}-苯基)-丙酸;

(2S, 1'R)-2-乙氧基-3-{4-[1'-(2-噻吩-2-基-乙基氨基甲酰基)-乙氧基]-苯基}-丙酸; 和

它们的可药用盐;

V) 选自以下的化合物:

25 (2S, 1'R)-2-乙氧基-3-[4-(1'-庚基氨基甲酰基-乙氧基)-苯基]-丙酸;

(2S)-3-[3-(1-庚基氨基甲酰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

30 (2S)-2-乙氧基-3-[4-(1-庚基氨基甲酰基-1-甲基-乙氧基)-苯基]-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-乙基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-丙氧基}-苯基)-丙酸;

2-乙氧基-3-(4-{1-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-丙氧基}-苯基)-丙酸; 和

它们的可药用盐;

W) 选自以下的化合物:

- 5 (2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

- 10 (2S)-3-[4-(2-{4-[双-(4-氟-苯基)-甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{2-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-[4-(2-{4-[(4-氟-苯基)-苯基-甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

- 15 (2S)-3-(4-{2-[4-(4-乙酰基-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

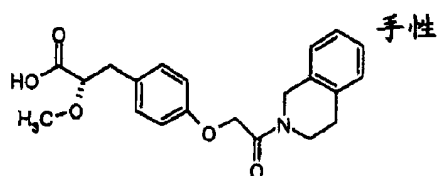
(2S)-3-[4-(2-{4-[(4-氟-苯基)-苯基-甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-乙氧基)-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

- 20 (2S)-3-[4-[2-(4-二苯甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-[4-[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

25



(2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-2-甲氧基-3-(4-{[2-(2-甲氧基-苄基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基)-丙酸;

- 5 (2S)-3-(4-{2-[4-(3-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸;

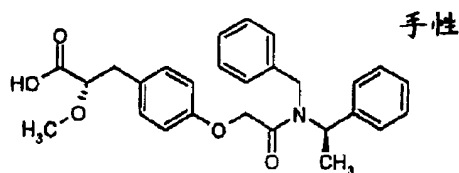
(2S)-3-(4-{2-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-2-氧代-乙氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸; (2S)-2-甲氧基-3-{4-[2-氧代-2-(4-对-甲基苯基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苄基}-丙酸;

- 10 (2S)-2-甲氧基-3-(4-{2-氧代-2-[4-(4-三氟甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-乙氧基}-苄基)-丙酸; 和

它们的可药用盐。

X) 选自以下的化合物:

- 15 (2S)-3-(4-{[苄基-(1-苄基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸



- 20 (2S)-3-(4-{[乙基-(2-氟-苄基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-[4-({乙基-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酰基]-甲氧基)-苄基]-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-{[乙基-(3-甲基-苄基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸;

- 25 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(甲基-萘-1-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基}-丙酸;

(2S)-3-(4-{[丁基-(1-苄基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基}-苄基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-[[丁基-(1-苯基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-2-甲氧基-3-(4-[[甲基-(1-苯基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸;

- 5 (2S)-3-(4-[[苄基-(2-乙氧基羰基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸; 和
它们的可药用盐。

Y) 权利要求 1 所述的化合物, 其中的化合物选自:

- 10 (2S)-3-(4-[[苄基-(2-乙氧基羰基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

S)-3-{4-[(苄基-苯乙基-氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-甲氧基羰基-2-苯基乙基-氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;

- 15 (2S)-3-(4-[[苄基-(2-乙氧基羰基-乙基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-[[(苯并[1, 3] 间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

- 20 (2S)-3-{4-[(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-萘-1-基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;

(2S)-2-甲氧基-3-(4-[[(萘-1-基甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸;

- 25 (2S)-3-(4-[[2-(2, 6-二氯-苄硫基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-[4-([(4-氯-苯基)-苯基-甲基)-氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基]-2-甲氧基-丙酸;

- 30 (2S)-3-{4-[(3, 3-二苯基-丙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

2-甲氧基-2-甲基-3-(4-[[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-丙酸;

- (2S)-2-甲氧基-3-(4-([3-(甲基-苯基-氨基)-丙基氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-(4-([3-(甲基-苯基-氨基)-丙基氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-丙酸;
- 5 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-甲氧基羰基-2-苯基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(2-吡啶-2-基-乙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S)-E-3-{4-[(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-
- 10 2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-Z-3-{4-[(4-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-(4-环丁基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-甲基-3-苯基-丙基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;
- 15 (2S)-3-{4-[(5-叔丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-3-{4-[(5-叔丁基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- 20 (2S)-3-{4-[(4-叔丁基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- 3-{4-[(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-(4-{[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-丙酸;
- 25 (2S)-3-{4-[(1,3-二甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-甲基-己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;
- 30 (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(1-甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;
- (2S)-2-甲氧基-3-{4-[(3-甲基-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-丙酸;

基)-丙酸;

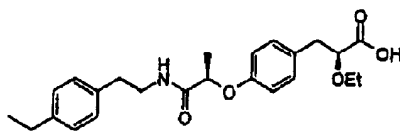
(2S)-3-{4-[(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸;

(2S)-3-(4-环戊基氨基甲酰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸;

5 3-{3-[(4-顺式-叔丁基-环己基氨基甲酰基)-甲氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸; 和

它们的可药用盐;

Z) 下式化合物及其可药用盐;



10

AA) 半乳糖盐的化合物;

BB) R5 为甲基和 R6 为氢;

CC) R1 为氢;

15 DD) R2 为芳烷基, 其中该芳烷基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R2' 的取代基所取代;

EE) R2 为芳烷基;

FF) R2 为芳烷基且其中的芳基为苯基;

GG) E 为 C(R3)(R4)A, 且 R3 为氢和 R4 为烷氧基;

20 HH) R4 为乙氧基;

II) A 为 COOH;

JJ) R4 为卤素, C₁-C₅ 烷基, C₁-C₅ 烷氧基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基 C₀-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基芳基, 和苯基, 其中所述 C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、芳基 C₀-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基芳基、和苯基各自是
25 未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R4' 的取代基所取代; 或者 R3 和 R4 结合形成 C₃-C₆ 环烷基;

KK) R4 选自 C₁-C₅ 烷氧基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基 C₀-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基芳基, 和苯基, 其中所述 C₁-C₅ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基、芳基 C₀-C₄

烷基、 C_1 - C_4 烷氧基芳基、和苯基各自是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自 R_4' 的取代基所取代；或者 R_3 和 R_4 结合形成 C_3 - C_6 环烷基；

LL) R_2 为芳基 C_2 烷基；

5 MM) 芳基是苯基；

NN) 本发明化合物被配制成片剂或胶囊剂；

OO) 本发明化合物用于治疗糖尿病；

PP) 本发明化合物用于治疗 X 综合症；

QQ) 本发明化合物用于治疗脂质增高；

10 RR) 本发明化合物是可药用盐；

在一类优选的本发明化合物中：

SS) R_2 是取代的芳烷基且 R_1 是氢；

TT) R_2 是芳烷基， R_1 是氢， R_5 是氢， E 是 $C(R_3)(R_4)A$ ，且 A 是 $COOR_{14}$ ，所述芳烷基是未取代或被 1-3 个各自独立选自 R_2' 的取代基所

15 取代；

UU) R_2 是芳烷基， R_1 是氢， R_5 是氢， E 是 $C(R_3)(R_4)A$ ， R_4 是 C_1 - C_3 烷氧基，且 A 是 $COOR_{14}$ ，所述芳烷基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R_2' 的取代基所取代；

VV) R_2 是芳基 C_1 - C_3 烷基， R_1 是氢， R_5 是氢， E 是 $C(R_3)(R_4)A$ ， R_4 是 C_1 - C_3 烷氧基，且 A 是 $COOR_{14}$ ，所述芳烷基是未取代的或被 1-3 个各自独立选自 R_2' 的取代基所取代；

WW) R_2 是取代的芳基 C_1 - C_3 烷基，其中所述取代基是 1-2 个各自独立选自 C_1 - C_3 烷基、卤素和 C_1 - C_3 烷氧基的基团， R_1 是氢， R_5 是氢， E 是 $C(R_3)(R_4)A$ ， R_4 是 C_1 - C_3 烷氧基，且 A 是 $COOR_{14}$ ；

25 XX) R_2 是取代的芳基 C_1 - C_3 烷基，其中所述取代基是 1-2 个各自独立选自 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基的基团， R_1 是氢， R_5 是氢， E 是 $C(R_3)(R_4)A$ ， R_4 是 C_1 - C_3 烷氧基，且 A 是 $COOR_{14}$ ；

YY) R_1 选自氢， C_1 - C_4 烷基，和芳基 C_0 - C_4 烷基， R_2 是芳基 C_0 - C_4 烷基，杂芳基 C_0 - C_4 烷基；

30 ZZ) R_2 是芳基 C_0 - C_4 烷基， C_1 - C_8 烷基，杂芳基 C_0 - C_4 烷基， C_3 - C_6 环烷基， C_0 - C_4 烷基 $C(0)$ 杂 C_1 - C_8 烷基，芳基杂 C_1 - C_8 烷基，其中所述芳基 C_0 - C_4 烷基、 C_1 - C_8 烷基、杂芳基 C_0 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、

C0-C4 烷基 C(0) 杂 C1-C8 烷基、芳基杂 C1-C8 烷基各自独立是未取代的或各自独立地被 1-3 个各自独立选自苯基、卤代苯基、苯氧基、卤素、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、和 C3-C6 环烷基的取代基所取代；

- 5 AAA) R1 和 R2 一起形成哌啶、哌嗪或二氢异喹啉基团，这些哌啶、哌嗪或二氢异喹啉各自独立是未取代的或各自独立地被 1-3 个选自 C1-C4 烷基、苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、乙酰基苯基、苄基、卤代苄基、苯甲酰基、卤代苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、甲基苯甲酰基、甲氧基苯甲酰基、乙酰基苯甲酰基、二苯基亚甲基(biphenylmethylenes)、(苯基)(卤代苯基)亚甲基和二(卤代苯基)亚甲基(bihalophenylmethylenes)的取代基所取代。
- 10

等同方案

- 15 尽管本发明已经通过优选实施方案进行了具体展示与说明，但本领域技术人员应当理解，在不超越附加权利要求包括的本发明范围的情况下可对其作各种不同的形式与细节的改变。