

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D307/38

C07D333/26 A61K 31/34

A61K 31/38 A61P 3/10



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822441.5

[43] 公开日 2004 年 4 月 7 日

[11] 公开号 CN 1487928A

[22] 申请日 2001. 12. 17 [21] 申请号 01822441.5

[30] 优先权

[32] 2001. 1. 31 [33] GB [31] 0102408.2

[86] 国际申请 PCT/US01/49299 2001. 12. 17

[87] 国际公布 WO02/060885 英 2002. 8. 8

[85] 进入国家阶段日期 2003. 7. 31

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 D·N·迪顿 B·G·希雷尔

D·E·厄林

[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 马崇德

权利要求书 2 页 说明书 19 页

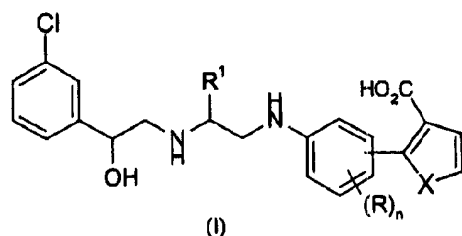
[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

本发明公开了式 I 化合物，本发明还公开式 I 的  $\beta$ -3 激动剂和使用式 I 化合物治疗  $\beta$ -3 传递的疾病和症状的方法，尤其是治疗糖尿病或肥胖的方法。

ISSN 1008-4274

## 1. 式(I)化合物和其可药用的衍生物:



- 5        其中 X 是氧或硫, 任选被一个或多个选自 C<sub>1-4</sub> 烷基和卤素的基团取代, 并且其中含有 X 的杂环在所述 NH 的间或邻位被取代;  
       R<sup>1</sup> 是 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基;  
       R 表示选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤素、三氟甲基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基; 和  
       n 表示 0-4 的整数。
- 10       2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是人体 β-3-肾上腺素能受体的激动剂。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物是人体 β-3-肾上腺素能受体的选择性激动剂。
- 15       4. 权利要求 1 的化合物, 其中含有 X 的杂环在所示 NH 的间位被取代。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 是氢或甲基。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中当 R<sup>1</sup> 不是氢时, 围绕与 R<sup>1</sup> 键合的碳的立体化学是 R。
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是氯、氟或 CF<sub>3</sub>。
- 20       8. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 0, 1 或 2。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 0。
10. 权利要求 1 的化合物, 其中围绕与所示 OH 键合的碳的立体化学是 R。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:
- 25       2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪唑-3-羧酸;

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸;

2-(4-{{2R-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸;

5 2-(3-{{2R-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸;

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸;

10 2-(4-{{2R-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸;和它们可药用的衍生物。

12. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸;

15 2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸;和它们可药用的衍生物。

13. 含有权利要求1的化合物的药物制剂。

14. 用于治疗的权利要求1-12的任何一项的化合物。

15. 权利要求1-12的任何一项的化合物在生产用于治疗哺乳动物,包括人,由于非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂而患改善的症状或疾病的药物中的用途。

16. 权利要求15的化合物的用途,其中所述症状或疾病是肥胖。

17. 预防或治疗由于非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂而患改善的临床症状或疾病的方法,包括给药有效量的权利要求1的化合物。

18. 权利要求17的方法,其中所述症状或疾病是肥胖。

## 化合物

技术领域

5 本发明涉及新种类的化合物和它们在医药中的用途。具体地说，本发明涉及新苯乙醇胺衍生物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物和它们作为非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体(也称为 $\beta$ -3-肾上腺素能受体)的激动剂的用途。

背景技术

10 非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体属于调解激素肾上腺素和去甲肾上腺素的生理学作用的肾上腺素能受体的家族。该受体由，例如，J R S Arch 等，Nature, 309, 163-165(1984); C Wilson 等，Eur. J. Pharmacol., 100, 309-319(1984); L J Emorine 等，Science, 245, 1118-1121(1989); 和 A. Bianchetti 等. Br. J. Pharmacol., 100, 831-839  
15 (1990)描述。

对非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体具有活性的苯乙醇胺在，例如，EP 专利申请 EP-A-0455006 和 EP-A-0543662 中公开。

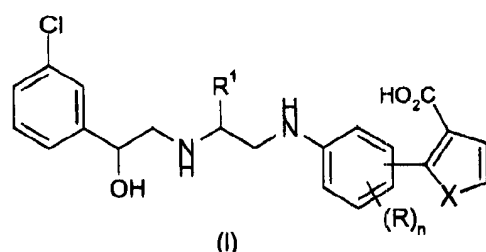
肾上腺素能受体亚型， $\alpha_1$ -， $\alpha_2$ -， $\beta_1$ -， $\beta_2$ -和 $\beta_3$ - (非典型)能够根据其药理学性质和生理学作用确定。刺激或阻断这些受体(但不是  
20  $\beta_3$ )的化学试剂广泛用于临床药物中。最近，重点已在于特殊受体选择性上，以降低部分由于与其它受体的相互作用而导致的副作用。

非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体已知存在于脂肪组织和胃肠道中，非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂被发现尤其适合用作生热减肥药物和抗糖尿病药物。具有非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂活性的化合物还被  
25 描述作为动物生长促进剂、血小板聚集抑制剂、增强肌收缩力药物和抗动脉粥样硬化剂用于治疗高血糖，并用于治疗青光眼。

发明内容

因此，在第一方面中，本发明提供式(I)化合物和其可药用的衍生物：

30



其中 X 是氧或硫, 任选被一个或多个选自 C<sub>1-4</sub> 烷基和卤素的基团取代, 并且其中含有 X 的杂环在所示 NH 的间或邻位被取代;

R<sup>1</sup> 是 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

- 5 R 表示选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、卤素、三氟甲基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基; 和 n 表示 0-4 的整数。

本发明的化合物优选是人体 β-3-肾上腺素能受体 (β<sub>3</sub>) 的激动剂。本发明的化合物更优选是 β<sub>3</sub> 的选择性激动剂。

- 10 在另一方面, 本发明提供含有本发明化合物的药物组合物, 优选的药物组合物进一步含有药用载体。

在另一方面, 本发明提供预防或治疗由于给药非典型 β-肾上腺素能受体激动剂患有改善的临床症状或疾病的方法, 其包括给药有效量的本发明的化合物或组合物。

- 15 在另一方面, 本发明提供式 (I) 化合物或其可药用的衍生物在生产用于治疗由于给药非典型 β-肾上腺素能受体激动剂患改善的临床症状或疾病的药物中的用途。

### 发明详述

- 20 在本文中, 术语“烷基”和“烷氧基”分别是指含有所述数目碳原子的直链或支链烷基或烷氧基。例如, C<sub>1-6</sub> 烷基是指含有至少 1 个和至多 6 个碳原子的直链或支链烷基。

含有 X 的杂环优选在 NH 的间位上取代。

优选 R<sup>1</sup> 是氢或甲基。当 R<sup>1</sup> 不是氢时, 则优选围绕与 R<sup>1</sup> 键合的碳的立体化学是 R。

优选 R 是氯、氟或 CF<sub>3</sub>。

- 25 优选 n 是 0, 1 或 2, 最优选 n 是 0。

优选围绕与所示 OH 键合的碳的立体化学是 R。

显然, 上述式 (I) 化合物可含有旋光中心, 单个的, 分离的异构体,

包括外消旋体均在本发明的范围内。通常当 R<sup>1</sup> 是甲基时, 可得到式 (I) 化合物的非对映体混合物, 它富集大于或等于按重量计 80% 的一种非对映体。

本发明的式 (I) 的合适化合物包括:

5        2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基) 咪喃-3-羧酸;

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基) 咪喃-3-羧酸;

10       2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基) 咪喃-3-羧酸;

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基) 噻吩-3-羧酸;

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基) 噻吩-3-羧酸;

15       2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基) 噻吩-3-羧酸; 和它们可药用的衍生物。

本发明尤其优选的化合物包括:

2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基) 咪喃-3-羧酸;

20       2-(3-{{2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基}乙基氨基}苯基) 噻吩-3-羧酸; 和它们可药用的衍生物。

“可药用的衍生物”是指式 (I) 化合物的任何可药用的盐、酯或该酯的盐或任何其它化合物, 它们在向患者给药时, 能够提供(直接或间接)式 (I) 化合物或其活性代谢物或残基。

25       对本领域技术人员显然的是, 式 (I) 化合物可在式 (I) 化合物中的任何官能团上改性以提供其可药用的衍生物。作为尤其感兴趣的衍生物是在羧基官能团、羟基官能团或氨基上改性的化合物。

对本领域技术人员显然的是, 式 (I) 化合物可药用的衍生物可以在超过 1 个位置衍生。

30       优选式 (I) 化合物的可药用的衍生物是其可药用的盐。

式 (I) 化合物的可药用的盐包括由可药用的无机和有机酸和碱得到的物质。合适的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯

酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对-磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。其它酸，例如草酸，尽管本身不是可药用的，但可用于制备用作获得本发明的化合物和它们可药用的酸加成盐的中间体的盐。

由合适的碱获得的盐包括碱金属(例如钠)、碱土金属(例如镁)、铵和  $\text{NR}_4^+$  (其中 R 是  $\text{C}_{1-4}$  烷基) 盐。

式(I)化合物和它们可药用的衍生物用作非典型  $\beta$ -肾上腺素能受体的激动剂，本身用于治疗由于给药非典型  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂而患改善的临床症状。该症状包括高血糖、肥胖、高脂血、过敏性肠综合症和其关联的疼痛、运动性机能障碍、过量胃肠分泌、非特异腹泻、神经原性炎症、眼内压调节、高甘油三酯、糖尿病，例如非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM 或 II 型)，例如肥胖 NIDDM 和非肥胖 NIDDM、糖尿病并发症，例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠心病和动脉硬化、骨质疏松、胃肠疾病，尤其是炎性胃肠疾病。它们还用于增加高密度脂蛋白(HDL)胆固醇浓度和降低血清中的甘油三酯浓度，因而有效用于治疗 and / 或预防动脉硬化。它们还用于治疗高胰岛素血、抑郁、肌消瘦和尿失禁。关于本说明书中的治疗包括预防性治疗以及症状的减轻。

另一方面，本发明提供通式(I)化合物或其可药用的盐或溶剂化物在生产用于治疗由于非典型  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂而患改善的症状的药物中的用途。

尽管可能在用于治疗中本发明的化合物可作为未加工化学品给药，但优选它作为药物配方的活性成分存在。因此，本发明还提供药物配方，其含有式(I)化合物或其可药用的衍生物与一种或多种可药用的载体和任选其它治疗和/或预防成分。考虑与配方的其它成分相容和不对患者造成伤害，载体或赋形剂必须是“可接受的”。

根据本发明，使用的化合物可配制用于口腔、颊、非肠道、直肠或经眼给药或适合于通过吸入或吹入(通过嘴或鼻)给药的形式。

用于口服给药，药物组合物可以是例如片剂或胶囊形式，它们通过使用可药用的赋形剂，例如粘合剂(例如预凝胶化玉米淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填料(例如乳糖、微晶纤维素或磷

酸氢钙); 润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅); 崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠); 或增湿剂(例如月桂基硫酸钠)采用常规方法制备。片剂可采用本领域已知的方法涂覆。用于口服的液体制剂可以例如溶液、糖浆或悬浮液形式, 它们可干产物存在, 在使用前与水或其它合适赋形剂构成。该液体制剂可通过常规方法, 使用可药用的添加剂, 例如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂); 乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶); 非水赋形剂(例如杏仁油、油脂、乙醇或分馏的植物油); 和防腐剂(例如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯或抗坏血酸)制备。制剂还可根据需要含有缓冲剂盐、矫味剂、着色剂和增甜剂, 用于口服的制剂可合适配制以得到活性化合物的可控制释放。

用于颊部给药, 组合物可以是用常规方法配制的片剂或锭剂形式。

本发明的化合物可配制成通过注射, 例如团注射或连续输入用于非肠道给药。用于注射的制剂可以加成防腐剂的单位剂量形式存在, 例如在安瓶或在多剂量容器中。组合物可以是在油性或含水载体中的悬浮液、溶液或乳液形式, 可含有配制助剂, 例如悬浮、稳定和/或分散试剂。此外, 活性成分可以是粉末形式, 在使用前与适合的载体, 例如无菌无热源水构成制剂。

本发明的化合物还可配制成直肠组合物, 例如栓剂或滞留灌肠剂, 例如含有常规栓剂基质, 例如可可脂或其它甘油酯。

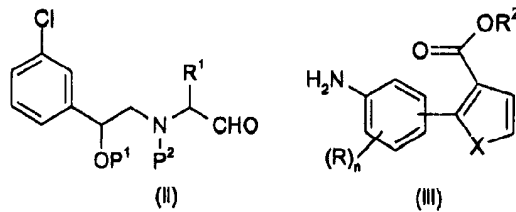
除先前描述的制剂外, 化合物还可配制成贮存制剂。该长期作用的制剂可通过植入法(例如皮下、经皮或肌内)或通过肌内注射给药。因此, 例如本发明的化合物可用合适的聚合或疏水物质(例如在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂配制, 或作为少量可溶解的衍生物, 例如作为少量可溶解的盐。

可与本发明的化合物, 并与一种或多种药物载体或赋形剂一起配制的合适治疗成分包括可用于本文所列的相同临床症状的用于非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂的成分, 该成分包括, 例如 PPAR- $\gamma$ -激动剂。

本发明化合物用于向人(约70kg体重)给药的建议剂量每单位剂量0.1mg-1g, 优选1mg-100mg, 以游离碱重量表示。单位剂量可每天给

药例如 1-4 次，剂量取决于给药途径。显然根据患者的年龄和体重以及所治疗症状的严重程度需要对剂量作常规改变。精确剂量和给药途径将最终由现场的主治医师或兽医决定。

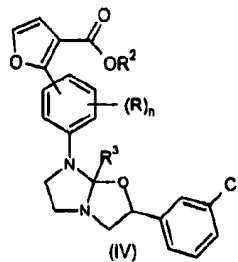
5 本发明的化合物可用本领域已知的制备类似化合物的任何方法制备。例如，根据其中 X, R<sup>1</sup> 和 R 如式 (I) 中定义的第一方法，式 (I) 化合物可通过使如下式 (II) 和 (III) 化合物：



10 其中 P<sup>1</sup> 和 P<sup>2</sup> 分别是合适的氧和氨基团保护基团，R<sup>2</sup> 是低级烷基或 H，在还原剂存在下反应，随后脱保护存在的任何保护基团制备。

式 (II) 化合物在 PCT 公开 W095/33724 中描述或可通过标准方法制备。

15 在另一种方法中，式 (I) 化合物可通过水解式 (IV) 化合物或其可药用的变型：

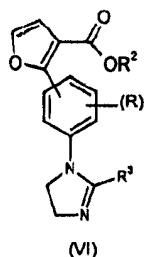
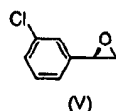


其中 R 和 R<sup>1</sup> 是如式 (II) 和 (III) 中所定义，R<sup>2</sup> 是低级烷基和 R<sup>3</sup> 表示任选被 H、C<sub>1-6</sub> 烷基或卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或芳基；随后水解酯基 -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> 以得到其中呋喃环被 -CO<sub>2</sub>H 取代的式 (I) 化合物。

20 式 (IV) 化合物水解形成式 (I) 化合物优选在 1 族或 2 族金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾的含水溶液，和优选链烷醇，例如甲醛存在下回流至少 4 小时进行。水解酯基 -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> 以得到其中 R<sup>1</sup> 被 -CO<sub>2</sub>H 取

代的式 (IA) 化合物的步骤可通过在本领域技术人员已知的标准水解条件下的其它水解步骤进行。

式 (IV) 化合物可通过使式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物:



5

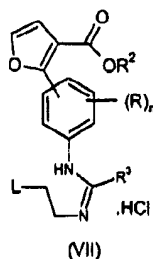
在高温高压下, 任选在一种或多种 C<sub>3-5</sub> 链烷醇、乙腈、N-甲基-吡咯烷酮 (NMP)、异丁基乙酸酯、异丙基乙酸酯、二甲基甲酰胺 (DMF)、甲苯、二甲苯或二乙基乙酰胺 (DMA), 优选甲苯和/或二甲苯存在下反应制备。反应温度合适地为 100℃ 或以上优选 100-150℃, 更优选 100-120

10

式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物反应形成式 (IV) 化合物和随后的式 (IV) 转化为式 (I) 化合物的反应可分别或就地进行, 优选反应就地进行。

式 (VI) 化合物可由式 (VII) 化合物:

15

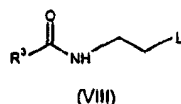


其中 L 表示离去基团, 例如卤素原子 (例如氯), 通过在选自二氯甲烷 (DCM)、乙酸乙酯、甲苯和/或二甲苯的溶剂和选自碳酸钠、氢氧化钠、无水三乙胺和/或胺, 例如氨水的碱存在下环化制备。优选的溶剂是

20

DCM, 优选的碱是氨水。

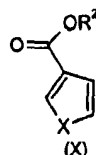
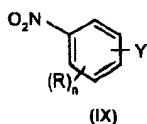
式(VII)化合物可使用任何用于制备脒的合适方法由式(III)化合物制备,例如,在选自DCM、甲苯、EtOAc或CH<sub>3</sub>CN,和PCl<sub>5</sub>或POCl<sub>3</sub>的溶剂存在下,缩合式(VIII)的化合物:



5

其中L是如上定义的离去基团。优选的溶剂是EtOAc,优选存在PCl<sub>5</sub>。

式(III)化合物可通过使式(IX)化合物:



- 10 其中Y表示重氮盐N<sub>2</sub><sup>+</sup>,与式(X)的合适5元杂环反应,随后使用标准方法还原硝基制备。合适的式(X)化合物是已知的或用标准方法制备。例如当X是氮时,于是形成咪喃基,式(III)化合物可通过直接使其中Y表示重氮盐N<sub>2</sub><sup>+</sup>的式(IX)化合物与式(X)的咪喃反应,随后用标准方法还原制备。其中Y表示重氮盐N<sub>2</sub><sup>+</sup>的式(IX)化合物可由其中Y=NH<sub>2</sub>的式
- 15 (IX)化合物用文献中已知的标准方法制备。此外,式(III)的化合物可通过使其中Y=溴、碘或三氟磺酸盐的式(IX)化合物与式(X)的咪喃在合适的钯催化剂和合适的碱存在下反应,随后在标准条件下还原硝基制备。合适的钯催化剂包括,但不限于,四(三苯基膦)钯(0)。合适的碱包括,但不限于,KOAc。优选在碱KOAc存在下使用钯催化剂
- 20 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。

式(IX)的化合物是已知的化合物或可通过本领域已知的方法制备。

- 25 用于反应的合适还原剂包括在催化剂,例如贵金属催化剂,例如钯、铂或氧化铂、雷内镍或氢化物还原剂,例如硼氢化物,例如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠存在下的氢气。合适的反应条件是本领域技术人员容易知道的,并由所附实施例进一步说明。

用于式(I)化合物制备方法的保护基团可以常规方法使用,参见例如“Protective Groups in Organic Chemistry” Ed. J. F. W. McOmie (Plenum Press 1973) 或 “Protective Groups in Organic Synthesis” Theodora W Greene 和 P M G Wuts (John Wiley and Sons 5 1991)。

常规氨基保护基团可包括例如芳烷基,例如苄基、二苯基甲基或三苯基甲基;和酰基,例如N-苯甲酰基氧基羰基或叔丁氧基羰基。

常规氧保护基团可包括,例如烷基甲硅烷基,例如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基;烷基醚,例如四氢呋喃基或叔丁基;或 10 酯,例如乙酸酯。

任何保护基团的除去可用常规方法实现。

非典型的 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂是化合物,它们显示对非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体传递的药理学响应。该活性已作为在亚微摩尔浓度下刺激大鼠脂肪的细胞脂解能力,以耐标准 $\beta$ -肾上腺素能受体阻断药物,例如普萘洛尔阻断的响应测量。 15

确定非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体激动的另一种有用方法包括在大鼠分离的下部食管中激动剂活性的测量。通常在该方法中,用于本发明的式(I)化合物有低于30的相对于异丙肾上腺素的等势摩尔比(EPMR)。大鼠食管试验基于Ford等,Br. J. Pharmacol., 20 105(suppl.), 235P, 1992中描述的方法。每种试验化合物的相对效能(EPMR)如下与异丙肾上腺素比较:

$$\text{EPMR} = \text{EC}_{50} \text{ 激动剂} / \text{EC}_{50} \text{ 异丙肾上腺素}$$

其中 $\text{EC}_{50}$ 是对该激动剂产生最大可能响应的50%时激动剂的摩尔浓度。

25 用于测量人非典型 $\beta$ -肾上腺素能受体的激动剂活性的尤其有用的方法包括根据方法1使用以人 $\beta$ -3-肾上腺素能受体转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。细胞系还可用人 $\beta$ -1-和 $\beta$ -2-肾上腺素能受体以类似的方法转染以提供测量本发明的化合物对三种受体的选择性的方法。

#### 方法1-细胞培养

30 遵守一般细胞培养准则(Fershney, R. A. (1987) Culture of animal cells: A manual of basic technique. Wiley-Liss, Inc., N. Y.)。使用标准细胞培养器(37 $^{\circ}\text{C}$ , 空气中5%二氧化碳,95%相对湿

度)。H $\beta_3$ CHO 细胞在用 10%热失活 FBS、500  $\mu$ g/ml G418、2mM L-谷酰胺、100 单位青霉素 G 和 100  $\mu$ g 硫酸链霉素代替的 DMEM/F12 (含有 pyrooxidine HCL, 15mM HEPES, L-谷酰胺)。将细胞的一个融合烧瓶胰酶消化, 以 30-40000 细胞/100  $\mu$ l 的浓度重新悬浮在上述培养基中, 5 放置在 96 孔平底板中, 随后细胞在 18-24 小时内用于试验。

从每个孔中抽出培养基, 置换含有 500mM IBMX 的 180  $\mu$ l DMEM/F12, 如果需要, 在此阶段加入拮抗剂。将板放回培养器 30 分钟, 随后在孔中加入药物 (20  $\mu$ l, 100x 所需最终浓度), 保持 60 分钟。通过使用基于放射免疫试验的闪烁接近 (NEN Flashplates) 测量 20ul 细胞外培养基的样品的 cAMP 含量测定响应。10

24 小时稳定表达 h $\beta_3$  受体的 CHO-6CRE-荧光素酶细胞系在含有 10%FBS 的 DMEM/F12 中以 30000 细胞/孔接种。由孔中除去培养基, 在加入化合物之前置换含有 300mM IBMX 和 1mM 抗坏血酸的 DMEM/F12 缓冲液 (180  $\mu$ l) 30 分钟, 加入赋形剂或激动剂 (20  $\mu$ l), 在 37 $^{\circ}$ C 培养 15 60 分钟。在培养阶段结束时, 除去细胞外培养基样品直接用于 cAMP Flashplates (NEN) 试验。

在本文中, 对表达 h $\beta_3$  的 CHO-6CRE-荧光素酶细胞系, 如果化合物刺激细胞外 cAMP 的累积, 化合物被认为是 h $\beta_3$  的激动剂。本发明的化合物对 h $\beta_3$  具有至多 10mM 的 EC<sub>50</sub>, h $\beta_3$  激动剂的相对效能可与对表达 h $\beta_2$  和 h $\beta_1$  的 CHO-6CRE-荧光素酶细胞系的刺激细胞外 cAMP 的累积效能比较。与 h $\beta_2$  或 h $\beta_1$  相比, 本发明的化合物对 h $\beta_3$  的效能是至少 100 多倍。20

本发明用如下中间体和实施例进一步说明。所有湿度为摄氏度, 色谱法在硅胶 (Merck 9385) 上进行, 除非另有说明, HPLC 表征系统标注如下: 25

系统 1: (C18), 使用含有 0.1%三氟乙酸的 30-80%乙腈-水梯度移动相, 测定 254nm 时的吸光度。

系统 2: (C18), 使用含有三氟乙酸 (0.1%) 和三乙胺 (0.1%) 的 1: 4 乙腈-水移动相, 测定 254nm 时的吸光度。

30 系统 3: (C18), 使用含有三氟乙酸 (0.1%) 和三乙胺 (0.1%) 的 30-100% 乙腈-水移动相, 测定 254nm 时的吸光度。

系统 4: (C18), 使用含有三氟乙酸 (0.1%) 的 1: 1 乙腈-水移动相, 测

定 254nm 时的吸光度。

#### 中间体 1

5 2-[3-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}丙基氨基)苯基]呋喃-3-羧酸甲酯

将 2-(3-氨基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯 (0.31g) 和 {2R-(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙醛 (0.63g) 在含有乙酸 (0.03mL) 的二氯甲烷 (9mL) 中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却到 0℃, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.30g)。混合物在室温下搅拌 18 小时, 用含水碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物在硅胶上进行色谱法, 用己烷: 乙酸乙酯 (9:1) 洗脱得到标题化合物, 黄色固体 (0.523 g)。C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>ClSi: M+Na 665。

类似制备的是:

15 中间体 2

2-[3-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}乙基氨基]苯基]呋喃-3-羧酸甲酯, 无色胶 (1.15 g), C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>ClSi:MH<sup>+</sup> 629, 由 2-(3-氨基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯 (742mg) 和 {(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯-苯基)-乙基]-氨基}-乙醛 (1.17g) 制备。

#### 中间体 3

25 2-[4-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}丙基氨基)苯基]呋喃-3-羧酸甲酯, 棕色油 (0.45g), TLC 己烷: 乙酸乙酯 (1:1) R<sub>f</sub>=0.65, 由 2-(4-氨基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯 (0.22g) 和 {2R-(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙醛 (0.45g) 制备。

#### 中间体 4

30 2-[3-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙基氨基)苯基]噻吩-3-羧酸甲酯, 黄色油 (0.383g), TLC 己烷: 乙酸乙酯 (1:1) R<sub>f</sub>=0.66, 由 2-(3-氨基苯基)噻吩-3-羧酸甲

酯 (0.30g) 和 {2R-(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙醛 (0.56g) 制备。

#### 中间体 5

- 5 2-[3-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}乙基氨基]苯基]噻吩-3-羧酸甲酯, 无色胶 (1.15g),  $C_{33}H_{45}N_2O_5ClSi$ :  $MH^+ 646$ , 由 2-(3-氨基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯 (795mg) 和 {(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯-苯基)-乙基]-氨基}-乙醛 (1.17g) 制备。

10

#### 中间体 6

- 15 2-[4-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙基氨基)苯基]噻吩-3-羧酸甲酯, 黄色油 (0.155g),  $C_{34}H_{47}N_2O_5ClSi$ :  $MH^+ 659$ , 由 2-(4-氨基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯 (0.17g) 和 {2R-(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙醛 (0.32g) 制备。

#### 中间体 7

##### 2-(3-硝基苯基)咪喃-3-羧酸

- 20 3-硝基苯胺 (8.28g) 在浓盐酸 (20mL) 中的溶液用在水 (20mL) 中的亚硝酸钠 (4.2g) 在 0°C 处理。混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤。在滤液中加入在丙酮 (10mL) 中的 3-咪喃羧酸 (6.05g), 随后加入氯化铜 (2.4g) 在水 (8mL) 中的溶液。混合物在室温下静置 2 天, 倾入水 (200mL) 中, 搅拌 2 小时。得到的固体溶解在 10% 碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯研制。得到的水溶液用 1N 盐酸酸化以沉淀固体。由苯中重结晶固体得到标题化合物, 深色固体 (3.57g)。  $C_{11}H_7NO_5$ :  $MH^+ 232$ 。

类似制备的是:

#### 中间体 8

- 30 2-(4-硝基苯基)咪喃-3-羧酸, 黄褐色固体 (1.52g), n. m. r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  值包括 6.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.27 (dd, 4H), 13.09 (bs, 1H), from 4 硝基苯胺 (4.14 g) and 3-咪喃羧酸 (3.03 g)。

中间体 9

2-(3-硝基苯基)噻吩-3-羧酸，黄褐色固体 (0.45 g)， $C_{11}H_7NO_4S$  : MH 248，由 3-硝基苯胺 (4.14 g) 和 3-噻吩羧酸 (3.46 g) 制备。

5 中间体 10

2-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸，为黄褐色固体 (2.83 g)， $C_{11}H_7NO_4S$  : MH 248，由 4-硝基苯胺 (4.14 g) 3-噻吩羧酸 (3.46 g) 制备。

中间体 1110 2-(3-硝基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯

2-(3-硝基苯基)呋喃-3-羧酸 (1.2g) 在含有浓硫酸 (5 滴) 的甲醇 (200mL) 中的溶液回流加热 18 小时。反应溶液减压蒸发至干得到标题化合物，黄色固体 (0.66g)。m. p. =93-94℃。

类似制备的是：

15 中间体 12

2-(4-硝基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯，黄色固体 (1.15g)，m. p. =113-114℃，由 2-(4-硝基苯基)呋喃-3-羧酸 (0.52 g) 制备。

中间体 13

20 2-(3-硝基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯，白色固体 (0.31g)， $C_{12}H_9NO_4S$  : MH 262，由 2-(3-硝基苯基)噻吩-3-羧酸 (0.45 g) 制备。

中间体 14

25 2-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯，白色固体 (1.0g)，n. m. r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  值包括 3.78 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.33 (m, 1H)，由 2-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸 (1.5g) 制备。

中间体 1530 2-(3-氨基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯

2-(3-硝基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯 (1.0 g) 在含有 10% 钨/炭 (2.9g) 的甲醇 (60mL) 中的溶液中在 1 大气压氢气下搅拌 1 小时。反应混合物

通过 Celite 过滤，减压除去溶剂得到标题化合物，黄色固体 (0.75g)。

$C_{12}H_{11}NO_3$  :  $M+Na^+240$ 。

类似制备的是：

#### 中间体 16

5 2-(4-氨基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯，黄色固体 (1.0g)，

分析值：C66.19；H5.17；N6.33%， $C_{12}H_{11}NO_3$ 理论值 C66.35；H5.10；N6.45%，由 2-(4-硝基苯基)呋喃-3-羧酸甲酯 (1.0g) 制备。

#### 中间体 17

10 2-(3-氨基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯，棕色油 (0.30g)， $C_{12}H_{11}NO_2S$  :  $M+Na^+255$ ，由 2-(3-硝基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯 (0.30 g) 制备。

#### 中间体 18

15 2-(4-氨基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯，棕色油 (0.17g)， $C_{12}H_{11}NO_2S$  :  $MH^+234$ ，由 2-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸甲酯 (0.70g) 制备。

#### 中间体 19

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)呋喃-3-羧酸甲酯

20 将 2-[3-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙基氨基)苯基]呋喃-3-羧酸甲酯 (0.523g) 溶解在在二噁烷 (5.0mL) 中的 4N 盐酸中，在室温下搅拌 1 小时，随后用乙醚 (10mL) 稀释以分离油。将油在硅胶上色谱分离，用乙酸乙酯：甲醇 (9:1) 洗脱得到标题化合物，红色油 (0.19g)。 $C_{23}H_{25}N_2O_4Cl$  :  $MH^+429$ 。

#### 中间体 20

30 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯盐酸盐，白色固体 (613mg)， $C_{22}H_{23}N_2O_4Cl$  :  $MH^+415$ ，由 2-[3-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}乙基氨基]苯基]噻吩-3-羧酸甲酯 (1.15 g) 制备。

类似制备的是：

中间体 21

2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸甲酯, 棕色油 (0.19g), TLC 乙酸乙酯: 甲醇 (8:2)  $R_f = 0.27$ , 由 2-[4-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}丙基氨基)苯基]咪喃-3-羧酸甲酯 (0.45 g) 制备。

中间体 22

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯, 橙色油 (0.086g),  $C_{23}H_{25}N_2O_3ClS$ :  $MH^+$  445, 由 2-[3-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙基氨基)苯基]噻吩-3-羧酸甲酯 (0.383g) 制备。

中间体 23

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯盐酸盐, 黄褐色泡沫 (1.15g),  $C_{22}H_{23}N_2O_3ClS$ :  $MH^+$  431, 由 2-[3-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]-氨基}乙基氨基}苯基]噻吩-3-羧酸甲酯 (1.65 g) 制备。

中间体 24

2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯, 橙色油 (0.060g),  $C_{23}H_{25}N_2O_3ClS$ :  $MH^+$  445, 由 2-[4-(2R-{叔丁氧基羰基-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙基氨基)苯基]噻吩-3-羧酸甲酯 (0.155g) 制备。

中间体 25

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸甲酯, 白色泡沫 (992mg),  $C_{34}H_{47}N_2O_6SiCl$ :  $[MH^+]$  643, 由 2-(3-氨基苯基)咪喃-3-羧酸甲酯 (700 mg) 和 {2R-(叔丁氧基羰基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}丙醛 (1.26 g) 制备。

### 中间体 26

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]-N-乙基丙基氨基}苯基)-咪喃-3-羧酸甲酯, 白色泡沫(331mg),  $C_{36}H_{51}N_2O_6SiCl$ :  $[MH^+]$  671, 由 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸甲酯(429mg)和乙醛(47mg)制备。

### 中间体 27

#### 2-(3-氨基苯基)-3-咪喃甲酸乙酯盐酸盐

向 1-溴-3-硝基苯(50g)和 3-咪喃甲酸乙酯(48.6g)在甲苯(500mL)中的搅拌溶液中加入乙酸钾(36.4g)和四(三苯基膦)钯(0)(14.3g)。混合物回流加热 66 小时, 冷却到室温, 通过 Celite(50g)过滤。滤饼用乙酸乙酯(2x200mL)冲洗。混合的滤液/冲洗液被浓缩到油。加入甲醇(500mL)和 10%钯/炭(50%湿浆, 3.2g), 混合物在氢气气氛下搅拌直到摄取停止。混合物通过 Celite(50g)过滤, 滤饼用乙酸乙酯(200mL)冲洗。混合的滤液/冲洗液被浓缩到油, 加入乙酸乙酯(250mL), 溶液用水(100mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至油状物。加入二氯甲烷(50mL), 得到的溶液通过硅胶填料(100g)过滤。填料用二氯甲烷(2500mL)冲洗以提取所有 2-(3-氨基苯基)-3-咪喃甲酸乙酯。混合的滤液/冲洗液浓缩至油状物, 加入甲基叔丁基醚(250mL)。向搅拌的溶液中缓慢加入在二噁烷(93mL)中的 4.0M HCL。在 0-5℃陈化 15 分钟后, 过滤收集结晶, 用甲基叔丁基醚(2x100mL)洗涤, 在 45-50℃下真空干燥得到 46.8g (71 %th) 标题化合物, 米色固体。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7.90(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.51(t, 1H), 7.30(d, 1H), 4.25(q, 2H), 1.26(t, 3H)。

25

### 中间体 28

#### 2-[3-(2-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-3-咪喃甲酸乙酯

在 0℃及氮气气氛下将在乙酸乙酯(10mL)中的 N-(2-氯乙基)乙酰胺(1.21g)在 10 分钟内加入五氯化磷(2.08g)在乙酸乙酯(2mL)中的搅拌悬浮液中得到透明浅稻草色溶液。在 0℃45 分钟后, 加入甲苯(12mL), 在 0-5℃下在上述溶液中一次 2-(3-氨基苯基)-3-咪喃甲酸乙酯盐酸盐(1.78g)。混合物在 0-5℃搅拌 10 分钟, 然后使其温热到

20℃。2 小时后，脘的形成过程基本完成(HPLC 2-(3-氨基苯基)-3-  
5 咪喃甲酸乙酯盐酸盐< 2% @ 220nm, a/a)。混合物冷却到 0-5℃，在  
20 分钟内加入碎冰(18 g)以破坏氯氧化磷，以保持内部温度低于 25  
℃的速率(约 15 分钟)加入氢氧化氨(28%，6.49mL)。在 20℃1 小时后，  
在上述混合物中加入附加的乙酸乙酯(12mL)，分离有机层，用软化水  
(2x12mL) 洗涤，减压浓缩。将残余物溶解在丙酮(5mL)和乙酸乙酯  
(5mL)，用草酸(0.72g)在 40℃处理 30 分钟。在< 20℃下陈化至少 12  
10 小时后，过滤收集沉淀，用丙酮(2x0.5 体积)洗涤，在 45-50℃下真空  
干燥得到 1.9g (73%) 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8.00 (s, 1H),  
7.92-7.90 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.32 (t, 2H),  
4.22 (q, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.24 (t, 3H)。

### 实施例 1

15 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸

向 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)  
咪喃-3-羧酸甲酯(0.19g)在 3:1 甲醇:水(5.5mL)中的溶液中加入氢氧化  
20 钾钠单水合物(0.185g)。溶液在室温下搅拌 18 小时，减压浓缩。残  
余物在硅胶进行色谱分离，用氯仿:甲醇:浓氢氧化氨(10:5:1)洗脱，  
得到标题化合物，黄褐色固体(0.067g)。m. p.=184-186℃，HPLC 系  
统 1: t<sub>r</sub> 11.19 min。

类似制备的是:

### 实施例 2

25 2-(3-{[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]乙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸，白色固体(317 mg)，m. p.=250℃(分解)，C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl : [MH<sup>+</sup>]  
402。实验值 C 62.65; H 5.21; N 6.91%，C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>1</sub>理论值 C 62.92;  
H 5.28; N 6.99%，由 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]  
丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸甲酯盐酸盐(613mg)制备。

30 在另一制备方法中，将氢氧化氨(28%，13mL)在 10 分钟内加入  
2-[3-(2-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-3-咪喃甲酸乙酯  
(13.0g)，软化水(104mL)和甲苯(104mL)的混合物中。在搅拌 30 分钟  
后，收集有机层，用软化水(26mL)洗涤，共沸浓缩到约 30mL 以除去痕

量水。加入(R)-3-氯苯乙烯氧化物(5.17g),生成物在氮气气氛下在110℃加热至少14小时。将混合物冷却到约50℃。加入1M氢氧化钠水溶液(77.8mL)和甲醇(39mL),装置装配成适合蒸馏。在约1小时后,得到的均匀溶液回流加热(约4小时)直到水解完成(HPLC 乙酸酯<2% @ 5 220nm, a/a),将混合物冷却到<50℃。

将甲醇(26mL)和1M盐酸(78mL)加热到约50℃,在20分钟内加入上述得到的反应混合物,得到的浆状物冷却到<20℃,再陈化30分钟。过滤收集产物,用软化水(2x26mL)洗涤,在50℃真空干燥得到12.7g(95%)标题化合物,灰白色固体。

10

### 实施例 3

2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸,黄褐色固体(0.059g),HRMS  $C_{22}H_{23}N_2O_4Cl$ :  $MH^+$  计算值 415.1425,实验值 415.1412  $\Delta=1.3\text{mmu}$ , HPLC 系统 1:  $t_r$  11.06min,由 2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基乙基氨基]丙基氨基}苯基)咪喃-3-羧酸甲酯(0.19 g)制备。 15

### 实施例 4

2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸,黄褐色固体(0.088g),HRMS  $C_{22}H_{23}N_2O_3ClS$   $MH^+$  计算值 431.1196,实验值 431.1180  $\Delta=1.6\text{mmu}$ , HPLC 系统 1:  $t_r$  12.38min.,由 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯(0.086 g)制备。 20

### 实施例 5

2-(3-{[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]乙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸,乳白色固体(296.8mg), m. p. =275℃(分解),  $C_{21}H_{21}N_2O_3ClS$ :  $[MH^+]$  417. 实验值: C 60.47; H 5.04; N 6.67%,  $C_{21}H_{21}N_2O_4Cl$  理论值 C 60.50; H 5.08; N 6.72%,由 2-(3-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯盐酸盐(1.15 g)制备。 30

**实施例 6**

2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸，黄褐色固体 (0.010 g)，HRMS  $C_{22}H_{23}N_2O_3ClS$   $MH^+$  计算值 431.1196，实验值 431.1183  $\Delta=1.3\text{mmu}$ ，HPLC 系统 1:  $t_R$ 12.03min.，  
5 由 2-(4-{2R-[2-(3-氯苯基)-2R-羟基-乙基氨基]丙基氨基}苯基)噻吩-3-羧酸甲酯 (0.060 g) 制备。