

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C237/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01820088.5

C07C333/20 C07C323/52

C07C317/18 C07D307/52

C07D263/32 A61K 31/165

A61K 31/421 A61K 31/341

A61K 31/381 A61P 9/10

C07C229/36 C07C229/14

[43] 公开日 2004 年 3 月 3 日

[11] 公开号 CN 1479716A

[22] 申请日 2001.9.24 [21] 申请号 01820088.5

[30] 优先权

[32] 2000.10.5 [33] DE [31] 10049208.8

[32] 2001.5.22 [33] DE [31] 10124905.5

[86] 国际申请 PCT/EP01/11005 2001.9.24

[87] 国际公布 WO02/28821 德 2002.4.11

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.5

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 K·乌尔巴恩斯 M·沃尔特林

S·尼科利克 J·佩尔纳斯托尔菲

B·辛岑 E·迪特里希-温根罗斯

H·比肖夫 C·希尔斯-迪特里希

K·卢斯蒂

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

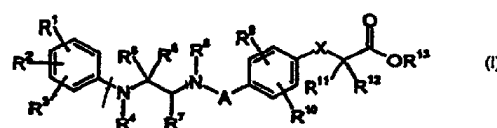
代理人 王景朝 邵红

权利要求书 7 页 说明书 115 页

[54] 发明名称 具有活化过氧化物酶体-增殖因子
激活的受体 α 性质的丙酸衍生物

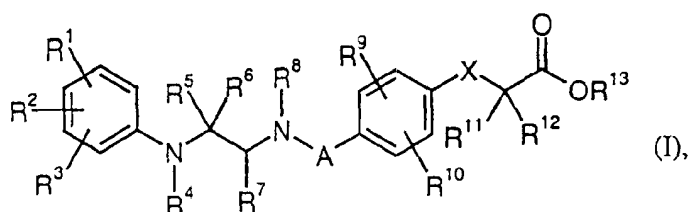
[57] 摘要

本发明涉及用于治疗例如冠心病的活化 PPAR- α 的通式(I)的化合物,并涉及所述化合物的制备方法,其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , A 和 X 如权利要求 1 所定义。



(I)

1. 通式(I)的化合物:



5 其中

A 代表一个键或代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团,

X 代表 O, S 或 CH₂,

10 R¹, R² 和 R³ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₃-C₇)-环烷基, 羟基, (C₁-C₆)-烷氧基, (C₆-C₁₀)-芳氧基, 卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, (C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基, 硝基或氰基,

或

R¹ 和 R² 与两个相邻碳原子相连, 且与这些相邻碳原子一起形成稠合的环己烷环或苯环, 后者任选地被一个(C₁-C₄)-烷基磺酰基甲基所取代,

15 且

R³ 如以上所定义,

R⁴ 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R⁵ 和 R⁶ 代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

20 R⁷ 代表氢, (C₁-C₆)-烷基, 苯基或苄基, 其中所述芳基本身各可以是被选自下面的相同或不同的取代基单-到三取代的:(C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 羟基和卤素,

25 R⁸ 代表氢, (C₆-C₁₀)-芳基或代表(C₁-C₄)-烷基, 该基团本身可以被羟基, 三氟甲氧基, (C₁-C₄)-烷氧基或苯氧基取代, 其中苯氧基本身任选地被三氟甲基一至二取代, 或所述基团本身可以被(C₆-C₁₀)-芳基或具有至多三个选自 N, O 和/或 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳基取代, 其中所述的全部芳基和杂芳基本身各可以是被选自下面的相同的或不同的取代基单-到三取代的: 卤素, 羟基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 硝基和氨基,

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或卤素,

R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢或(C₁-C₆)烷基或与其所相连的碳原子一起形成(C₄-C₇)-环烷基环,

5 且

R^{13} 代表氢或代表可以水解的基团, 该基团可被降解成相应的羧酸,

以及它们的药学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

2. 通式(I)的化合物,

10 其中

A 代表一个键或代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团,

X 代表 O, S 或 CH₂,

R^1 , R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 羟基, 卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 硝基或
15 氰基,

R^4 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R^5 和 R^6 各自代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R^7 代表氢, (C₁-C₆)-烷基, 苯基或苄基, 其中所述芳基本身各可以
20 是被选自下面的相同的或不同的取代基单-到三取代的: (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 羟基和卤素,

R^8 代表氢, (C₆-C₁₀)-芳基或代表(C₁-C₄)-烷基, 该基团本身任选地被(C₆-C₁₀)-芳基或具有至多三个选自 N, O 和/或 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳基取代, 其中所述的全部环系本身各可以是被选自下面的相同的
25 的或不同的取代基单-到三取代的: 卤素, 羟基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 硝基和氨基,

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或卤素,

R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢或(C₁-C₆)烷基, 或与其所相连的碳原子一起形成(C₄-C₇)-环烷基环,
30 且

且

R^{13} 代表氢或可以被水解的基团, 该基可被降解成相应的羧酸,

以及它们的药学上可接受的盐，水合物和溶剂化物。

3. 根据权利要求 1 或 2 的通式(I)的化合物，

其中

A 代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团，

5 X 代表 O, S 或 CH₂,

R¹, R² 和 R³ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, 氟, 氯, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 硝基或氰基,

R⁴ 代表氢或甲基,

10 R⁵ 和 R⁶ 各自代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R⁷ 代表氢, (C₁-C₄)-烷基或苄基,

R⁸ 代表氢, 苯基, 苄基或具有至多两个选自 N、O 和/或 S 的杂原子的 5-元杂芳基甲基, 其中所述的芳香环系本身各可以是被选自下面的相同的或不同的取代基单-到三取代的: 氟, 氯, 溴, 羟基, (C₁-

15 C₄)烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, 三氟甲基和氨基,

R⁹ 和 R¹⁰ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₃)-烷基, (C₁-C₃)-烷氧基, 三氟甲基, 氟或氯,

R¹¹ 和 R¹² 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, 甲基或乙基, 或与其所相连的碳原子一起形成环戊基或环己基环, 且

20 R¹³ 代表氢或代表可以被水解的基团, 该基团可被降解成相应的羧酸,

以及它们的药学上可接受的盐，水合物和溶剂化物。

4. 根据权利要求 1, 2 或 3 的通式(I)的化合物，

其中

25 A 代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团，

X 代表 O, S 或 CH₂,

R¹ 代表氢, 甲基或甲氧基,

R² 和 R³ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表甲基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 氟或氯,

30 R⁴ 代表氢,

R⁵ 和 R⁶ 与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R⁷ 代表甲基, 乙基, 正丙基或特别是氢,

R^8 代表苯基, 呋喃基甲基或噻吩基甲基, 其中所述的环系本身各可以是选自甲基和乙基的相同的或不同的取代基单-或二取代的,

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自代表氢或甲基, 特别是氢,

R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自代表氢或甲基, 特别是甲基,

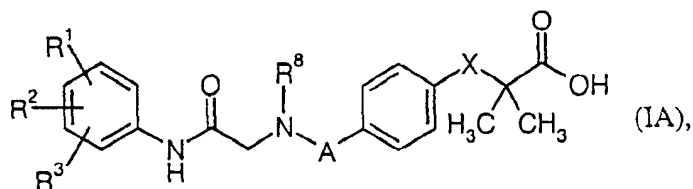
5 且

R^{13} 代表氢或代表可以被水解的基团, 该基团可被降解成相应的羧酸, 或特别代表氢,

以及它们的药学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

5. 式(IA)的化合物

10



其中

A 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团,

X 代表 O 或 S,

15 R^1 代表氢, 甲基或甲氧基,

R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自独立地代表甲基, 异丙基, 叔丁基, 环己基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 氯或氟, 且

R^8 代表苯基, 呋喃基甲基, 噻吩基甲基或咪唑基甲基, 其中所述环系本身各可以是被甲基单-或二取代的, 或代表 2-甲氧基乙基。

20 6. 权利要求 1 到 5 中定义的式(I)的化合物用于预防和治疗疾病。

7. 包括至少一种权利要求 1 中所定义的式(I)化合物和惰性的无毒的药学适宜的载体, 助剂, 溶剂, 赋形剂, 乳化剂和/或分散剂的药物。

8. 权利要求 1 到 7 中定义的式(I)的化合物和药物在预防和治疗疾病中的用途。

25 9. 权利要求 1 到 6 中定义的式(I)的化合物在制备药物中的用途。

10. 权利要求 1 到 6 中定义的式(I)的化合物在制备治疗动脉硬化的药物中的用途。

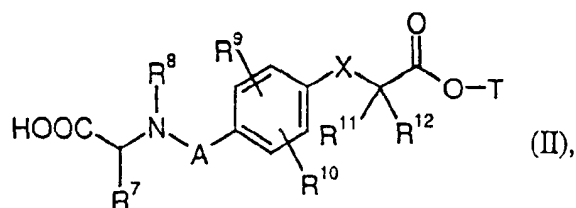
11. 预防和治疗疾病的方法, 其特征在于使权利要求 1 中定义的

式(I)的化合物作用于生物体。

12. 制备药物的方法，其特征在于将至少一种权利要求1中定义的式(I)化合物用助剂和/或载体转变为一种给药形式。

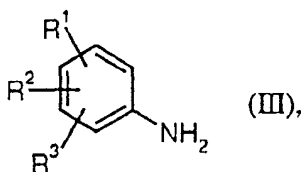
13. 制备权利要求1所定义的式(I)化合物的方法，其特征在于：

5 [A] 将通式(II)的化合物



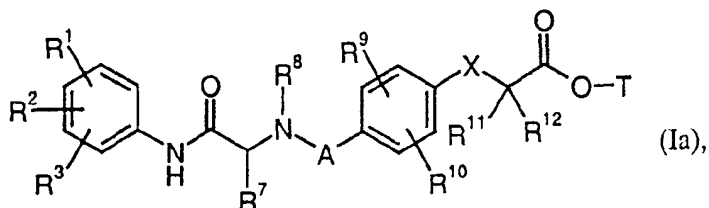
其中

10 A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 各自如以上所定义，且
T 代表苄基，(C₁-C₆)-烷基或适合于固相合成的聚合载体，
首先在(II)中的羧基活化的情况下，与通式(III)的化合物反应，



其中

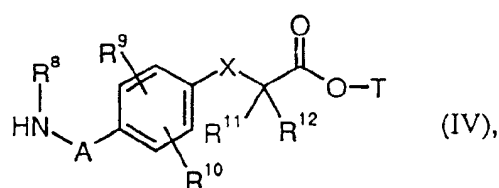
15 R¹, R² 和 R³ 各自如以上所定义，
得到通式(Ia)的化合物：



其中

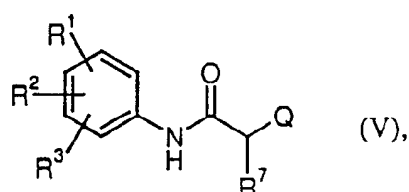
20 A, X, T, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 各自如以上
所定义，
或

[B] 将通式(IV)的化合物:



其中

- 5 A, X, T, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义,
在碱的存在下, 与通式(V)的化合物反应,



其中

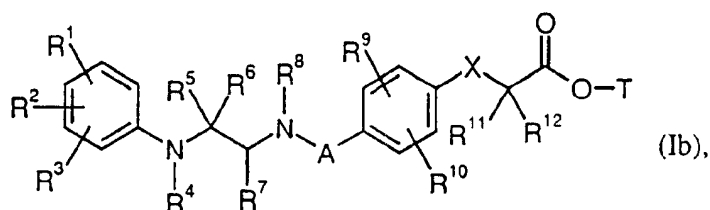
- 10 R^1 , R^2 , R^3 和 R^7 各自如以上所定义, 且

Q 是适宜的离去基团,

同样地得到通式(Ia)的化合物,

将通式(Ia)的化合物任选地根据已知的酰胺烷基化或酰胺还原方法转
变为通式(Ib)的化合物,

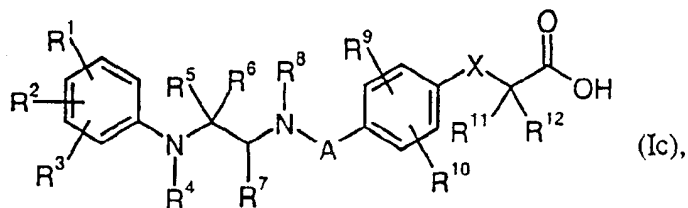
15



其中

A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和
 R^{12} 各自如以上所定义,

- 20 然后用酸或碱转化为相应的通式(Ic)的羧酸



其中

- A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹²各自如以上所定义,
- 5 且将这些化合物任选地根据已知的酯化方法进一步通过与通式(VI)的化合物反应进行修饰,



10

其中

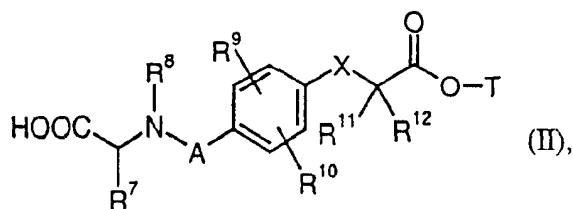
R¹³ 如以上所定义, 且

Z 代表适宜的离去基团或代表羟基。

14. 根据权利要求 9 的用途, 是用于制备治疗动脉硬化、增加病理性的低 HDL 水平和在动脉硬化和/或高胆固醇血症的情况下减少升高的甘油三酸酯和 LDL 水平的药物。

15. 权利要求 1 中定义的式(I)的化合物作为过氧化物酶体-增殖因子激活的受体的激动剂的用途。

16. 通式(II)的化合物:



20

其中

- A, X, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 如权利要求 1 到 5 所定义,
- 且
- T 代表苄基, (C₁-C₆)-烷基或适合于固相合成的聚合载体。

具有活化过氧化物酶体-增殖因子激活的
受体 α 性质的丙酸衍生物

5 本发明涉及用于治疗例如冠心病的新的有效的活化 PPAR- α 的化合物和它们的制备。

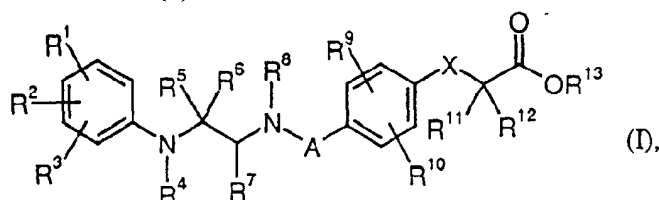
尽管有许多成功的治疗方法,但冠心病(CHD)仍是一种严重的公共卫生难题。用可抑制 KMQ-CoA 还原酶的抑制素治疗,可成功地降低 LDL 胆固醇血浆浓度和有危险的病人的死亡率;然而说服患有有害的 HDL/LDL 胆固醇比例或高甘油三酯血症的病人治疗的治疗策略迄今为止还不能提供。

目前,氯贝特类(fibrates)是患有这些危险疾病的病人的唯一的治疗选择。它们起过氧化物酶体-增殖因子激活的受体(PPAR)- α 的弱激动剂的作用(Nature 1990, 347, 645-50)。至今已经被批准的氯贝特类的缺点在于它们与受体的相互作用是弱的,需要每日高剂量且导致相当的副作用。

WO 00/23407 描述了用于治疗肥胖、动脉粥样硬化和/或糖尿病的 PPAR 调节剂。

本发明的一个目的是提供可用作 PPAR- α 调节剂的新的化合物。

20 现已发现,通式(I)的化合物,



其中

A 代表一个键或代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团,

X 代表 O, S 或 CH₂,

25 R¹, R² 和 R³ 是相同的或不同的,且各自独立地代表氢,(C₁-C₆)-烷基,(C₃-C₇)-环烷基,羟基,(C₁-C₆)-烷氧基,(C₆-C₁₀)-芳氧基,卤素,三氟甲基,三氟甲氧基,(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基,硝基或氰基,
或

R^1 和 R^2 与两个相邻碳原子相连, 且与这些相邻碳原子一起形成稠合的环己烷环或苯环, 后者任选地被一个 (C_1-C_4) -烷基磺酰基甲基所取代,

且

5 R^3 如以上所定义,

R^4 代表氢或 (C_1-C_4) -烷基,

R^5 和 R^6 代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R^7 代表氢, (C_1-C_6) -烷基, 苯基或苄基, 其中所述芳基本身各可以是被相同的或不同的选自 (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) -烷氧基, 羟基和卤素的取代基单-到三取代的,

15 R^8 代表氢, (C_6-C_{10}) -芳基或代表 (C_1-C_4) -烷基, 该基团本身可以被羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基或苯氧基取代, 其中苯氧基任选地被三氟甲基一至二取代, 或所述基团本身可以被 (C_6-C_{10}) -芳基或具有至多三个选自 N, O 和/或 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳基取代, 其中所述的全部芳基和杂芳基本身各可以是被相同的或不同的选自卤素, 羟基, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) -烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 硝基和氨基的取代基单-到三取代的,

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C_1-C_6) -烷基, (C_1-C_6) -烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或卤素,

20 R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢或 (C_1-C_6) 烷基或与其所相连的碳原子一起形成 (C_4-C_7) -环烷基环,

且

25 R^{13} 代表氢或代表可以水解的基团, 该基团可被降解成相应的羧酸, 和它们的药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物, 可以实现本发明的目的并具有药理作用以及可用作药物或用于制备药物制剂。

在本发明的上下文中, R^{13} 定义中的可水解的基团是指, 特别在体内, 可导致 $-C(O)OR^{13}$ 基团转变为相应的羧酸($R^{13} = \text{氢}$)的基团。这种基团例如并优选是: 苄基, (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_8) -环烷基, 它们各任选地被相同或不同的选自卤素, 羟基, 氨基, (C_1-C_6) -烷氧基, 羧基, (C_1-C_6) -烷氧羰基, (C_1-C_6) -烷氧基羰基氨基和 (C_1-C_6) -烷酰氧基的取代基单-或多取代, 且特别是 (C_1-C_4) -烷基, 该基团任选地被相同或不同的选自卤素, 羟基, 氨基, (C_1-C_4) -烷氧基, 羧基, (C_1-C_4) -烷氧羰基,

(C₁-C₄)-烷氧基羰基氨基和(C₁-C₄)-烷酰氧基的取代基单-或多取代。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₄)-烷基分别代表具有 1 到 6 或 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基基团。优选具有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基基团。例如并优选甲基，乙基，正丙基，异丙基和叔丁基。

在本发明的上下文中，(C₆-C₁₀)-芳基代表具有 6 到 10 个碳原子的芳基。例如并优选是芳基基团苯基。

在本发明的上下文中，(C₃-C₈)-环烷基和(C₄-C₇)-环烷基分别代表具有 3 到 8 或 4 到 7 个碳原子的环烷基基团。例如并优选环丁基，环戊基和环己基。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷氧基代表具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基基团。优选具有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷氧基基团。例如并优选甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，叔丁氧基，正戊氧基和正己氧基。

在本发明的上下文中，(C₆-C₁₀)-芳氧基代表通过氧原子相连接的具有 6 到 10 个碳原子的芳基。例如并优选是芳氧基基团苯氧基。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷氧羰基代表通过羰基相连接的具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的烷氧基基团。优选具有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷氧羰基基团。例如并优选甲氧羰基，乙氧羰基，正丙氧羰基，异丙氧羰基和叔丁氧羰基。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷氧基羰基氨基代表具有一个直链或支链烷氧羰基取代基的氨基，其中在烷氧基基团中具有 1 到 6 个碳原子，并且是通过羰基相连接的。优选具有 1 到 4 个碳原子的烷氧基羰基氨基基团。例如并优选甲氧羰基氨基，乙氧羰基氨基，正丙氧羰基氨基、异丙氧羰基氨基和叔丁氧羰基氨基。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷酰氧基代表具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基基团，该基团在 1-位带有一个双键连接的氧原子且在 1-位通过一个进一步的氧原子相连接。例如并优选乙酰氧基，丙酰氧基，正丁酰氧基，异丁酰氧基，戊酰氧基，正己酰氧基。

在本发明的上下文中，(C₁-C₆)-烷基氨基磺酰基代表通过磺酰基相连接的氨基，且具有一个 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基的取代基。优选具有 1 到 4 个碳原子的烷基氨基磺酰基基团。例如并优选甲基氨

基磺酰基，乙基氨基磺酰基，正丙基氨基磺酰基，异丙基氨基磺酰基和叔丁基氨基磺酰基。

在本发明的上下文中，卤素代表氟，氯，溴和碘。优选氯或氟。

在本发明的上下文中，具有选自 S、N 和/或 O 的至多 3 个杂原子的 5 或 6 元杂芳基通常代表通过杂芳香基团的环碳原子，或任选地也通过杂芳香基团的环氮原子相连接的单环杂芳香基团。例如并优选呋喃基，吡咯基，噻吩基，噻唑基，咪唑基，咪唑基，三唑基，吡啶基，嘧啶基，哒嗪基。优选呋喃基、噻吩基和咪唑基。

根据取代型式，本发明的化合物可以以相似的影像和镜象(对映体)或不相似的影像和镜象(非对映体)的任何一种立体异构形式存在。本发明既涉及对映体又涉及非对映体，以及它们各自的混合物。外消旋的形式，象非对映体一样，可用已知的方法分离成立体异构体均一的组分。

此外，某些化合物可以以互变异构形式存在。这是本领域技术人员已知的，且这样的化合物同样包括在本发明的范围内。

本发明的化合物还可以以盐存在。在本发明的上下文中，优选生理学上可接受的盐。

生理学上可接受的盐可以是本发明的化合物与无机或有机酸的盐。优选与无机酸例如，盐酸，氢溴酸，磷酸或硫酸的盐或与含有机羧酸或磺酸例如，乙酸，丙酸，马来酸，富马酸，苹果酸，柠檬酸，酒石酸，乳酸，苯甲酸，或甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，甲苯磺酸或萘二磺酸的盐。

生理学上可接受的盐还可以是本发明的化合物与碱的盐，例如金属盐或铵盐。优选的例子是碱金属盐(例如钠盐或钾盐)，碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)，以及来源于氨或有机胺例如，乙胺，二-或三乙胺，乙基二异丙基胺，单乙醇胺，二-或三乙醇胺，二环己基胺，二甲氨基乙醇，二苄基胺，N-甲基吗啉，二氢松香胺，1-phenamine，甲基哌啶，精氨酸，赖氨酸，乙二胺或 2-苄基乙胺的铵盐。

本发明的化合物还可以以它们的溶剂化物的形式存在，特别是以它们的水合物的形式存在。

优选通式(I)的化合物，其中

A 代表一个键或代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团，

X 代表 O, S 或 CH₂,

R¹, R² 和 R³ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 羟基, 卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 硝基或氰基,

5 R⁴ 代表氢或(C₁-C₄)-烷基,

R⁵ 和 R⁶ 各自代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R⁷ 代表氢, (C₁-C₆)-烷基, 苯基或苄基, 其中所述的芳基本身各可以是被相同的或不同的选自(C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 羟基和卤素的取代基单-到三取代的,

10 R⁸ 代表氢, (C₆-C₁₀)-芳基或代表(C₁-C₄)-烷基, 该基团本身可以任选地被(C₆-C₁₀)-芳基或具有至多三个选自 N, O 和/或 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳基取代, 其中所述的全部环系本身各可以是被相同的或不同的选自卤素, 羟基, (C₁-C₆)烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 氰基, 硝基和氨基的取代基单-到三取代的,

15 R⁹ 和 R¹⁰ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₆)-烷基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基或卤素,

R¹¹ 和 R¹² 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢或(C₁-C₆)烷基, 或与其所相连的碳原子一起形成(C₄-C₇)-环烷基环,

20 且

R¹³ 代表氢或可以被水解的基团, 该基团可以降解成相应的羧酸,

以及它们的药理学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

特别优选通式(I)的化合物, 其中

25 A 代表-CH₂-或-CH₂CH₂-基团,

X 代表 O, S 或 CH₂,

R¹, R² 和 R³ 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, 氯, 氟, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 硝基或氰基,

R⁴ 代表氢或甲基,

30 R⁵ 和 R⁶ 各自代表氢或与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R⁷ 代表氢, (C₁-C₄)-烷基或苄基,

R^8 代表氢, 苯基, 苄基或具有至多两个选自 N、O 和/或 S 的杂原子的 5-元杂芳基甲基, 其中所述的芳香环系本身各可以是被相同的或不同的选自氯, 氟, 溴, 羟基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲基和氨基的取代基单-到三取代的,

- 5 R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, (C_1-C_3) -烷基, (C_1-C_3) -烷氧基, 三氟甲基, 氟或氯,

R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自独立地代表氢, 甲基或乙基, 或与其所相连的碳原子一起形成环戊基或环己基环,

且

- 10 R^{13} 代表氢或代表可以被水解的基团, 该基团可以降解成相应的羧酸,

以及它们的药理学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

非常特别优选通式(I)的化合物, 其中

A 代表 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 基团,

- 15 X 代表 O, S 或 CH_2 ,

R^1 代表氢, 甲基或甲氧基,

R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自独立地代表甲基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 氟或氯,

R^4 代表氢,

- 20 R^5 和 R^6 与和它们所相连的碳原子一起形成一个羰基,

R^7 代表甲基, 乙基, 正丙基或尤其是代表氢,

R^8 代表苯基, 呋喃基甲基或噻吩基甲基, 其中所述的环系本身各可以被相同的或不同的选自甲基和乙基的取代基单-或二取代,

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 且各自代表氢或甲基, 特别是氢,

- 25 R^{11} 和 R^{12} 是相同的或不同的, 且各自代表氢或甲基, 特别是甲基,

且

R^{13} 代表可以被水解的基团, 该基团可以降解成相应的羧酸, 或特别地代表氢,

以及它们的药理学上可接受的盐, 水合物和溶剂化物。

- 30 上列的一般的或优选的基团定义适用于式(I)的终产品, 和相应地适用于在每种情况下制备所需要的起始原料和中间体。

在各基团组合或优选的基团组合中所给出的单独的基团定义, 独立

于所给出的相应的基团组合,也可以被任何其它组合中的基团定义所替代。

特别重要的式(I)的化合物,其中 R^4 是氢。

特别重要的式(I)的化合物,其中 R^5 和 R^6 与和它们相连接的碳原子
5 一起形成一个羰基。

特别重要的式(I)的化合物,其中

R^1 代表氢, 甲基或甲氧基,

且

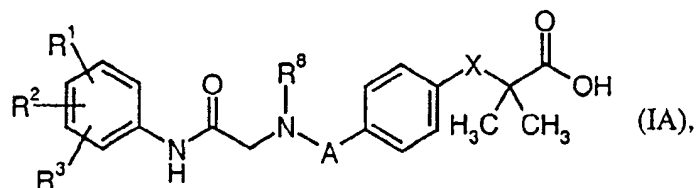
R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自独立地代表甲基, 异丙基, 叔
10 丁基, 环己基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 氯或氟,

特别重要的式(I)的化合物, 其中

R^8 代表苯基, 呋喃基甲基, 噻吩基甲基或咪唑基甲基, 其中所述的
环系本身各可以是被甲基单-或二取代的, 或代表 2-甲氧基乙基。

非常特别重要的为式(Ia)的化合物:

15



其中

A 代表 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团,

X 代表 O 或 S,

20 R^1 代表氢, 甲基或甲氧基,

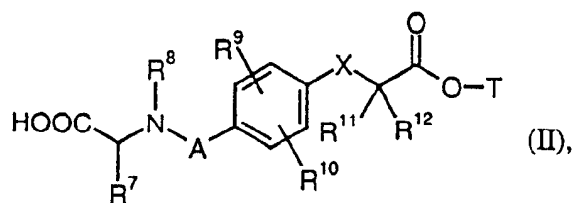
R^2 和 R^3 是相同的或不同的, 且各自独立地代表甲基, 异丙基, 叔
丁基, 环己基, 三氟甲基, 甲氧基, 三氟甲氧基, 氯或氟,

且

R^8 代表苯基, 呋喃基甲基, 噻吩基甲基或咪唑基甲基, 其中所述
25 的环系本身各可以是被甲基单-或二取代的, 或代表 2-甲氧基乙基。

而且, 已发现了制备本发明的通式(I)的化合物的方法, 其特征在
于:

[A] 将通式(II)的化合物:

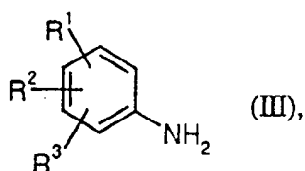


其中

A , X , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义,

5 且

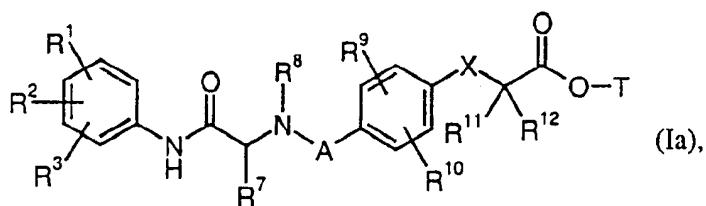
T 代表苄基, (C_1-C_6) -烷基或代表适合于固相合成的聚合载体, 首先在(II)中的羧基活化的情况下, 与通式(III)的化合物反应:



10 其中

R^1 , R^2 和 R^3 各自如以上所定义,

得到通式(Ia)的化合物:



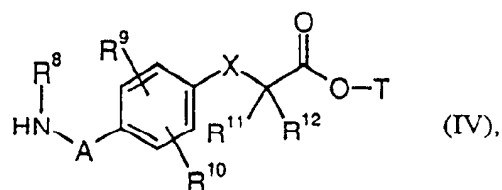
15 其中

A , X , T , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义,

或

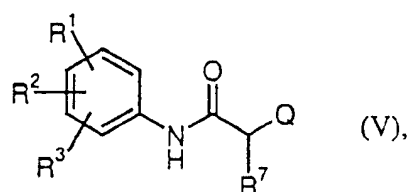
[B] 将通式(IV)的化合物:

20



其中

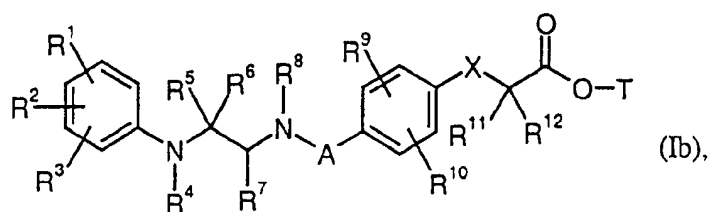
- A, X, T, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义,
 5 在碱的存在下, 与通式(V)的化合物反应,



其中

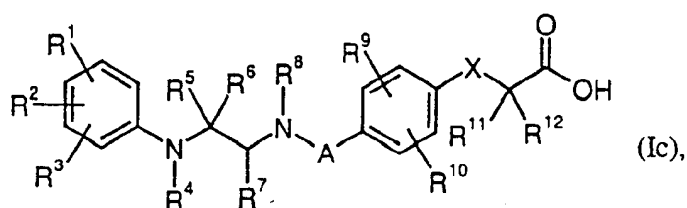
- R^1 , R^2 , R^3 和 R^7 各自如以上所定义, 且
 10 Q 是适宜的离去基团, 例如卤素, 甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 优选溴或碘,
 同样地得到了通式(Ia)的化合物,
 然后将通式(Ia)的化合物任选地根据已知的酰胺烷基化或酰胺还原方法转变为通式(Ib)的化合物

15



其中

- A, X, T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义,
 20 然后用酸或碱转化为相应的通式(Ic)的羧酸



其中

A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹²各自如以上所定义, 且

- 5 将这些化合物任选地根据已知的酯化方法进一步通过与通式(VI)的化合物反应修饰:



10 其中

R¹³ 如以上所定义, 且

Z 代表适宜的离去基团例如卤素, 甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 或代表羟基。

- 15 本发明的方法通常在大气压下进行。然而, 也可能在加压或在减压下进行操作 (例如在 0.5 到 5 巴的范围)。

适合于本方法的溶剂是在反应条件下不起变化的常规有机溶剂。这些溶剂包括醚, 例如乙醚, 二氧六环, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚, 或烃类, 例如苯, 甲苯, 二甲苯, 己烷, 环己烷或矿物油馏份, 或卤代烃, 例如二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯化碳, 二氯乙烯, 三氯乙烯或氯苯, 或乙酸乙酯, 吡啶, 二甲基亚砷, 二甲基甲酰胺, N,N'-二甲基丙

20 烯脲(DMPU), N-甲基吡咯烷酮(NMP), 乙腈, 丙酮或硝基甲烷。也可使用所述溶剂的混合物。

方法步骤(II)+(III) → (Ia)中优选的溶剂是二氯甲烷和二甲基甲酰胺。方法步骤(IV)+(V) → (Ia)中优选的溶剂是二甲基甲酰胺。

- 25 本发明的方法步骤(II)+(III) → (Ia)通常是在 0℃到+100℃的温度范围进行的, 优选从 0℃到+40℃的温度范围。本发明的方法步骤(IV)+(V) → (Ia)通常是在 0℃到+120℃的温度范围进行的, 优选从+50℃到+100℃的温度范围。

在方法步骤(II)+(III)→(Ia)中用于酰胺形成的助剂优选通常的缩合剂例如碳二亚胺,例如,N,N'-二乙基-,N,N'-二丙基-,N,N'-二异丙基-,N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC),N-(3-二甲基氨基异丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC),或羰基化合物,例如羰二咪唑,或1,2-咪唑鎓化合物,例如2-乙基-5-苯基-1,2-咪唑鎓-3-硫酸盐或2-叔丁基-5-甲基-异咪唑鎓高氯酸盐,或酰氨基化合物,例如2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉,或丙烷膦酸酐,或氯甲酸异丁酯,或双(2-氧代-3-咪唑烷基)-磷酸氯或苯并三唑基氧基-三(二甲基氨基)磷酸六氟磷酸盐,或O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基uronium六氟磷酸盐(HBTU),2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基uronium四氟硼酸盐(TPTU)或O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基uronium六氟磷酸盐(HATU),任选地与另外的助剂联合,例如1-羟基苯并三唑或N-羟基琥珀酰亚胺,以及作为碱使用碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸氢钠或碳酸钾或碳酸氢钾,或有机碱,例如三烷基胺,例如三乙胺,N-甲基-吗啉,N-甲基哌啶或二异丙基乙基胺。特别优选EDC、N-甲基吗啉和1-羟基苯并三唑的组合,EDC、三乙胺和1-羟基苯并三唑的组合,以及HATU和二异丙基乙基胺的组合。

对于反应(IV)+(V)→(Ia),适宜的碱为通常的无机碱,例如碱金属氢氧化物,例如,氢氧化锂,氢氧化钠或氢氧化钾,碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐,例如碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙或碳酸铯,或碳酸氢钠或碳酸氢钾,或有机碱,例如三烷基胺,例如三乙胺,N-甲基吗啉,N-甲基-哌啶或二异丙基乙基胺。优选碳酸氢钠。

在方法步骤(Ia)或(Ib)→(Ic)中羧酸酯的水解是通过常规方法通过在惰性溶剂中用碱处理酯进行的,将最初形成的盐通过用酸处理转化为游离的羧酸。在叔丁酯的情况下,优选使用酸进行水解。

水解羧酸酯的适宜的溶剂为水或通常用于酯解离的有机溶剂。这些溶剂优选包括醇,例如甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇或丁醇,或醚,例如四氢呋喃或二氧六环,二甲基甲酰胺,二氯甲烷或二甲基亚砷。也可使用所述溶剂的混合物。优选水/四氢呋喃,且在与三氟乙酸反应的情况下,优选二氯甲烷,而在氯化氢的情况下,优选四氢呋喃,乙醚,二氧六环或水。

适合于水解的碱是通常的无机碱。这些碱优选包括碱金属氢氧化物

或碱土金属氢氧化物，例如，氢氧化钠，氢氧化锂，氢氧化钾或氢氧化钡，或碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾，或碳酸氢钠。特别优选使用氢氧化钠或氢氧化锂。

5 适宜的酸类通常是三氟乙酸，硫酸，氯化氢，溴化氢和乙酸，或它们的混合物，任选地加入水。在叔丁酯的情况下优选氯化氢或三氟乙酸，而在甲酯的情况下优选盐酸。

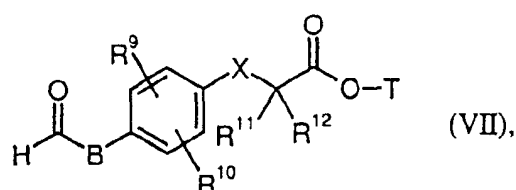
在通过固相合成制备通式(Ia)或(Ib)的化合物和通过羧基连接到聚合载体的情况下，从树脂上解离以得到通式(Ic)的化合物同样也是通过以上描述的羧酸酯水解的习惯方法进行的。这里，优选使用三氟乙酸。

10 当进行水解时，碱或酸通常是以 1 到 100 摩尔的量，优选 1.5 到 40 摩尔的量使用的，以 1 摩尔酯为基准。

水解通常是在 0℃ 到 +100℃ 的温度范围进行的，优选从 0℃ 到 +50℃。

通式(II)的化合物是新的，且它们可以通过以下方法制备：

15 [a] 首先将通式(VII)的化合物



其中

X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 各自如以上所定义，

20 且

B 代表键或亚甲基基团

在适宜的还原剂的存在下，与通式(VIII)的化合物反应，

R¹⁴-NH₂ (VIII),

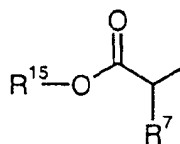
25

其中

R¹⁴ [a-1] 具有以上所给出的 R⁸ 的定义，

或

[a-2]代表下式的基团

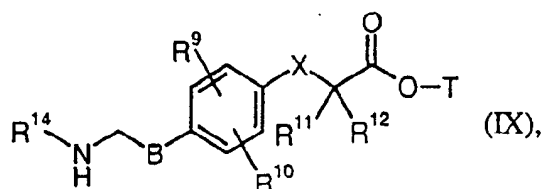


其中

R^7 如以上所定义,

5 且

R^{15} 代表(C₁-C₄)-烷基或三甲基甲硅烷基,
得到通式(IX)的化合物,



10 其中

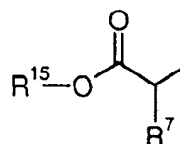
B, X, T, R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{14} 各自如以上所定义,
然后在碱的存在下, 使该化合物与通式(X)的化合物反应,



15

其中

R^{16} 在方案[a-1]的情况下代表下式的基团



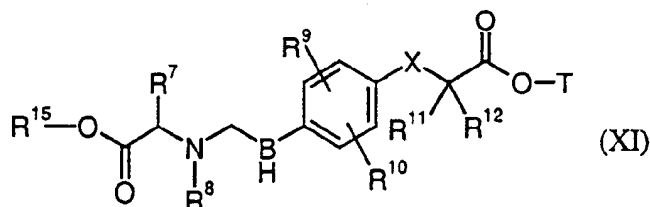
20 其中 R^7 和 R^{15} 各自如以上所定义,

或,

在方案[a-2]的情况下具有以上所给出的 R^8 的含义, 且

Y 代表适宜的离去基团, 例如卤素, 甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, 优选

溴或碘，
得到通式(XI)的化合物，



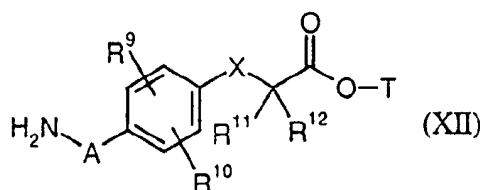
5 其中

B , X , T , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{15} 各自如以上所定义，
且最后选择性水解这些化合物中的羧酸酯基- $COOR^{15}$ 得到羧酸，

或

[b] 将通式(XII)的化合物

10



其中

A , X , T , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 各自如以上所定义，
在适宜的还原剂的存在下，与通式(XIII)的化合物反应，

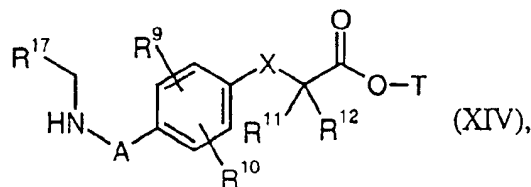
15

R^{17} -CHO (XIII),

其中

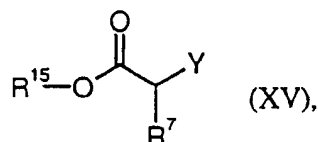
R^{17} 代表氢， (C_6-C_{10}) -芳基，具有至多三个选自 N, O 和/或 S 的
20 杂原子的 5-或 6-元杂芳基，或代表 (C_1-C_3) -烷基，该基团本身可被羟基、
三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基或苯氧基取代，其中苯氧基任选被三氟甲
基单-或二取代，或所述基团可被 (C_6-C_{10}) -芳基或具有至多三个选自 N,
O 和/或 S 的 5-到 6-元杂芳基取代，其中所述的全部芳基和杂芳基环本
25 身各可以是选自下面的相同的或不同的取代基单-到三取代的：卤
素，羟基， (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) -烷氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氟

基, 硝基和氨基,
得到通式(XIV)的化合物,



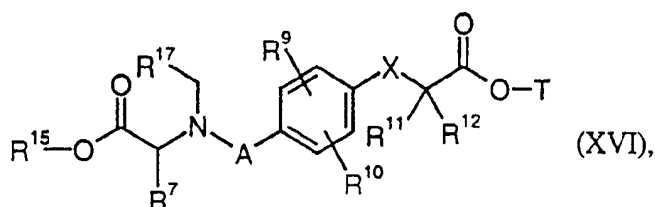
5 其中

A, X, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² 和 R¹⁷ 各自如以上所定义,
然后在碱的存在下, 使该化合物与通式(XV)的化合物反应,



10 其中

R⁷, R¹⁵ 和 Y 各自如以上所定义,
得到通式(XVI)的化合物,



15 其中

A, X, T, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁵ 和 R¹⁷ 各自如以上所定义,
且最后选择性水解这些化合物中的羧酸酯基-COOR¹⁵ 成羧酸。

整个方法还可以以固相合成方法进行。在这种情况下, 通式(VII)
或(XII)的化合物是以羧酸酯的形式连接到一个适宜的载体树脂上, 在
20 固相进行进一步的反应, 且最后使目标化合物从树脂上裂解下来。固
相合成和树脂上的连接和解离是通常的标准技术。作为大量的文献中
的一个例子, 可参见出版物 “ Linkers for Solid Phase Organic
Synthesis”, Ian W. James, Tetrahedron 55, 4855-4946(1999)。

反应(VII)+(VIII)→(IX)或(XII)+(XIII)→(XIV)是在通常的用于还原胺化和在反应条件下呈惰性的溶剂中进行的,任选地在酸的存在下进行。溶剂包括,例如,水,二甲基甲酰胺,四氢呋喃,二氯甲烷,二氯乙烷,或醇例如甲醇,乙醇,丙醇,异丙醇或丁醇;也可以使用所述溶剂的混合物。优选甲醇和乙醇,在每种情况下同时加入乙酸。

用于反应(VII)+(VIII)→(IX)或(XII)+(XIII)→(XIV)的适宜的还原剂是配合的氢化铝或硼氢化合物,例如,氢化二异丁基铝,硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,氰基硼氢化钠或四丁铵硼氢化物,或在过渡金属催化剂例如钯,铂,铑或兰尼镍的存在下催化氢化。优选的还原剂是氰基硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠和硼氢化四丁铵。

反应(VII)+(VIII)→(IX)或(XII)+(XIII)→(XIV)通常是在 0℃到+40℃的温度范围进行的。

反应(IX)+(X)→(XI)或(XIV)+(XV)→(XVI)是在通常的在反应条件下呈惰性的溶剂中进行的。优选二甲基甲酰胺,四氢呋喃和二氧六环。

对于反应(IX)+(X)→(XI)或(XIV)+(XV)→(XVI)的适宜的碱是在通常的无机碱的或有机碱。优选三乙胺。

反应(IX)+(X)→(XI)或(XIV)+(XV)→(XVI)通常在 0℃到+100℃的温度范围下进行。

反应(XI)→(II)或(XVI)→(II)是在通常的用于酯解离的和在反应条件下呈惰性的溶剂中进行的。在酯水解的情况下,这些溶剂优选四氢呋喃,二氧六环和醇例如甲醇和乙醇,各是与水的混合物。在解离甲硅烷基酯的情况下,优选使用二氧六环或四氢呋喃。

对于反应(XI)→(II)或(XVI)→(II),在水解的情况下,适宜的碱是通常的无机碱。优选氢氧化锂,氢氧化钠和氢氧化钾。在解离甲硅烷基酯的情况下,优选使用氟化四丁铵。

反应(XI)→(II)或(XVI)→(II)通常在从 0℃到+100℃的温度范围下进行。

通式(IV)的化合物相应于通式(IX)或(XIV)的化合物,且它们可以如上所述制备。

通式(III), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XII), (XIII)和(XV)的化合物是可商购的、已知的或是可以通过习惯方法制备的[参见,例如, P.J. Brown 等人, *J. Med. Chem.* 42, 3785-88(1999)]。

本发明的式(I)的化合物具有令人惊奇的和有用的药理学活性谱且因此可以用作多用途的药物。特别地,它们适合于治疗冠状动脉心脏病、预防心肌梗塞和治疗冠状动脉血管成形术或支架后再狭窄。本发明的式(I)的化合物优选适合于治疗动脉硬化和高胆固醇血症,适合于增加病原性的低 HDL 水平和降低升高的甘油三酸酯、纤维蛋白原和 LDL 水平。另外,它们可用于治疗肥胖,糖尿病,治疗代谢性综合症(由于胰岛素抵抗力的葡萄糖不耐症,高胰岛素血症,脂质代谢障碍 (dyslipidaemia) 和高血压),肝纤维化和癌症。

10 本发明的化合物的活性可以例如通过实验部分描述的反式激活试验体外测定。

本发明的化合物的活性可以例如通过实验部分描述的试验体内测定。

15 给予通式(I)的化合物的适宜的给药形式是所有的通常给药形式,即,口服的,肠胃外的,吸入的,经鼻的,舌下的,直肠的或外部的,例如透过皮肤起作用的给药形式,优选口服的或肠胃外的给药形式。在肠胃外给药的情况下,特别应提及的是静脉内,肌肉内和皮下给药,例如以皮下储存的形式。非常特别优选口服给药。

20 这里,活性化合物可以以它们本身或以制剂的形式给药。适合于口服的制剂特别是片剂,胶囊,小丸,糖衣片,药丸,颗粒剂,固体和液体气雾剂,糖浆剂,乳液,悬浮液和溶液。这里,活性化合物必须以可得到治疗效果量的量存在。通常活性化合物可以以 0.1 到 100%(按重量)的浓度存在,特别地以 0.5 到 90 重量%,优选 5 到 80 重量%的浓度存在。特别地,活性化合物的浓度应该在 0.5-90% (按重量),即活性化合物应该以足够达到所述剂量范围量的量存在。

25 为此,活性化合物可以以一种本身已知的方法转化为通常的制剂。这是使用惰性的无毒的药学适宜的载体,助剂,溶剂,赋形剂,乳化剂和/或分散剂进行的。

30 可以提及的助剂是,例如,水,无毒的有机溶剂,例如,石蜡,植物油(例如芝麻油),醇(例如乙醇,甘油),二醇(例如聚乙二醇),固体载体,例如天然的或合成的研磨矿物质(例如滑石粉或硅酸盐),糖(例如乳糖),乳化剂,分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)和滑动剂(例如硫酸镁)。

在口服的情况下，片剂当然还可以包含添加剂例如柠檬酸钠，连同例如淀粉，明胶等等的添加剂。用于口服的含水制剂此外可以包含矫味剂或着色剂。

在口服的情况下，优选的给药剂量为每 24 小时 0.001 到 5 毫克/千克，优选 0.005 到 3 毫克/千克体重。

以下的实施例用来说明本发明。本发明不局限于这些实施例。

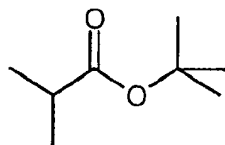
所使用的下面的缩写代表：

	Ac	乙酰基
	Bu	丁基
5	TCL	薄层色谱法
	DCI	直接化学电离 (在 MS 中)
	DCM	二氯甲烷
	DIC	二异丙基碳二亚胺
	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
10	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 x HCl
	EI	电子碰撞电离 (在 MS 中)
	ESI	电子喷雾电离 (在 MS 中)
15	Et	乙基
	sat.	饱和的
	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基 uronium 六氟磷酸盐
	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑 x H ₂ O
20	HPLC	高压, 高效液相色谱
	LC-MS	与液相色谱结合的质谱
	Me	甲基
	MS	质谱
	NMR	核磁共振谱法
25	RF	回流
	Rf	保留指数(在 TLC 中)
	RT	室温
	Rt	保留时间(在 HPLC 中)
	TBAF	氟化四丁铵
30	TBAI	碘化四丁铵
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃

起始原料 I

实施例 I-1

2-甲基丙酸叔丁酯



5

在冰冷却下，将 73.0 克(0.985 摩尔)叔丁醇，190 克(1.877 摩尔)三乙基胺和 0.573 克(0.0047 摩尔)DMAP 溶于 750 毫升二氯甲烷的溶液用溶于 150 毫升二氯甲烷中的 100 克(0.939 mmol)异丁酰氯溶液处理，然后将混合物搅拌过夜。然后加入 500 毫升 2 M 盐酸，将水相用二氯甲烷萃取，将合并的有机相用水、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。蒸馏纯化粗产品，得到 65.5 克(48%)2-甲基丙酸叔丁酯。

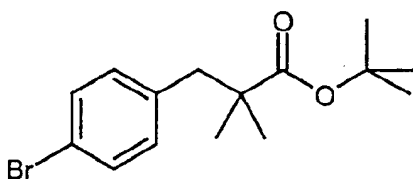
10

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11(d, 6H); 1.44(s, 9H); 2.42(sept., 1H)。

15

实施例 I-2

3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



在-78℃下，将 34.7 毫升(69.4 mmol) 2M 二异丙基胺化锂溶液慢慢地滴加加入到 10.0 克(69.34 mmol)2-甲基丙酸叔丁基酯(实施例 I-1)的 100 毫升四氢呋喃溶液中。加入结束后，将混合物在-78℃下搅拌 1 小时，然后加入 15.76 克(63.04 mmol)4-溴苄基溴化物的 10 毫升四氢呋喃溶液，将混合物在-78℃下搅拌 1 小时。然后将反应温热到室温，并倒入到 100 毫升 1N 盐酸中，分离各相，将水相用乙醚提取 3 次。将合并的有机相用 NaHCO₃ 溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压除去溶剂。用油泵真空蒸馏纯化残余物，得到 16.75 克(85%)3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基

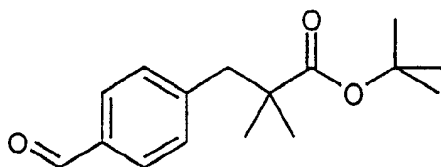
25

丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.06(s, 6H); 1.38(s, 9H); 2.74(s, 2H); 7.10(d, 2H); 7.47(d, 2H)。

5 实施例 I-3

3-(4-甲酰基苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



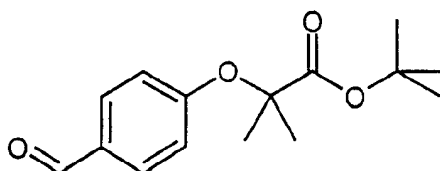
在-75℃下，将 13.5 毫升(22.98 mmol) 1.7M 叔丁基锂戊烷溶液慢慢地加入到 6.00 克(19.16 mmol)3-(4-溴苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-2)的 80 毫升四氢呋喃溶液中，将温度保持在低于-60℃。将混合物搅拌 15 分钟，然后加入 1.82 克(24.90 mmol)N,N-二甲基甲酰胺，并将混合物在-75℃下搅拌另外 4 小时。将混合物慢慢地温热到-20℃，在强烈搅拌下与 20 毫升水混合，而后温热到室温。将水相用乙醚提取 3x，将合并的有机相用硫酸钠 / 碳酸钠干燥，并减压除去溶剂。用油泵真空蒸馏残余物，得到 2.54 克(51%)3-(4-甲酰基苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16(s, 6H); 1.42(s, 9H); 2.90(s, 2H); 7.32(d, 2H); 7.78(d, 2H); 9.98(s, 1H)。

20

实施例 I-4

2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



25 将 24.4 克(200 mmol)4-羟基苯甲醛的 100 毫升二甲基甲酰胺溶液用 97.75 克(300 mmol)碳酸铯处理，并在 90℃下搅拌 1 小时。然后滴加加

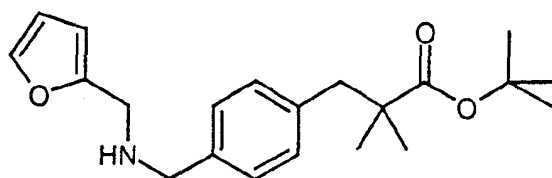
入 66.93 克(300 mmol)2-溴异丁酸叔丁酯的 100 毫升二甲基甲酰胺溶液, 将混合物在 90℃下搅拌过夜。减压蒸出二甲基甲酰胺, 然后将残余物吸收在乙酸乙酯中, 用水洗涤二次, 用 1 N 氢氧化钠水溶液洗涤二次并用饱和 NaCl 溶液洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂。

5 得到 16.6 克(31%)2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.40(s, 9H); 1.63(s, 6H); 6.90(d, 2H); 7.78(d, 2H); 9.88(s, 1H)。

实施例 I-5

10 3-(4-[(2-呋喃甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

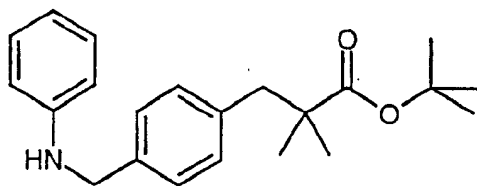


在室温下, 将 1.00 克(3.81 mmol)3-(4-甲酰基苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-3)和 0.37 克(3.81 mmol)糠胺的 10 毫升二氯乙烷溶液搅拌 30 分钟, 加入 1.21 克(5.72 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠, 然后将混合物在室温下搅拌 22 小时。然后加入 6 毫升饱和 NaHCO_3 溶液和 10 毫升乙酸乙酯, 分离各相, 将水相用乙酸乙酯提取二次, 将合并的有机相用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 在硅胶上色谱纯化(环己烷→环己烷/乙酸乙酯 10:1→2:1), 得到 720 毫克(55%)3-(4-[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.62 (宽 s, 1H); 2.70 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 6.18 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.35 (d, 1H)。

实施例 I-6

3-[4-(苯氨基甲基)苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



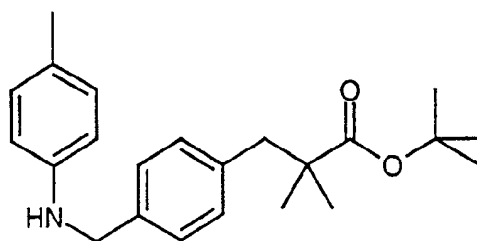
类似地按照实施例 I-5 的方法, 将 200 毫克(0.762 mmol)3-(4-甲酰基苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-3), 71 毫克(0.762 mmol)苯胺和 210 毫克(0.991 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠在 2 毫升二氯乙烷中转变为 223 毫克(86%)3-[4-(苯氨基甲基)苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.81 (s, 2H); 3.98 (宽 s, 1H); 4.29 (s, 2H); 6.64 (d, 2H); 6.71 (t, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.25 (d, 2H).

实施例 I-7

2,2-二甲基-3-(4-[(4-甲基苯基)氨基]甲基)苯基)丙酸叔丁酯

10



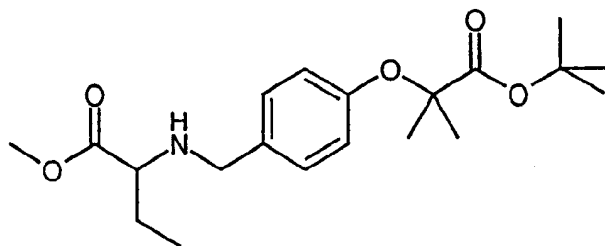
按照类似于实施例 I-5 的方法, 将 200 毫克(0.762 mmol)3-(4-甲酰基苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-3), 82 毫克(0.762 mmol)甲苯胺和 210 毫克(0.991 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠在 2 毫升二氯乙烷中转变为 206 毫克(76%)2,2-二甲基-3-(4-[(4-甲基苯基)氨基]甲基)-苯基)丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.23 (s, 3H); 2.81 (s, 2H); 3.87 (宽 s, 1H); 4.27 (s, 2H); 6.57 (d, 2H); 6.98 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.25 (d, 2H).

实施例 I-8

2-[[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基]丁酸甲酯

20

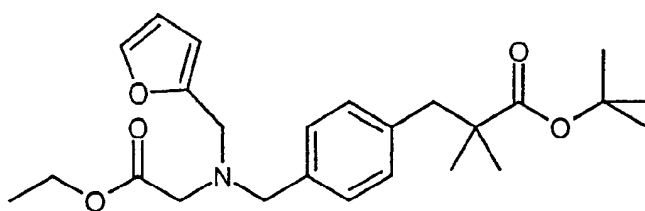


类似于实施例 I-5 的方法, 将 1.20 克(4.54 mmol)2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-4)和 0.70 克(4.54 mmol)DL-2-氨基丁酸甲酯在室温下与在 10 毫升二氯乙烷中的 0.92 克(9.08 mmol)三乙胺和 1.44 克(6.81 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠反应。加入另外 0.9 克(4.25 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠和 0.35 克(2.27 mmol)DL-2-氨基丁酸甲酯, 将混合物在 40℃加热 3 小时, 得到 1.47 克(89%)2-[[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基]丁酸甲酯。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.84 (t, 3H); 1.38 (s, 9H); 1.47 (s, 6H); 1.57 (dt, 2H); 2.29 (宽 s, 1H); 3.08 (t, 1H); 3.47 (d, 1H); 3.62 (s, 3H); 3.65 (d, 1H); 6.73 (d, 2H); 7.18 (d, 2H).

实施例 I-9

3-(4-[[[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



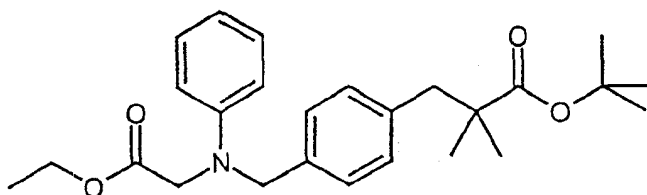
将 600 毫克(1.75 mmol)3-(4-[[[(2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-5), 323 毫克(0.87 mmol)四正丁基碘化铵和 265 毫克(2.62 mmol)三乙胺的 10 毫升 THF 溶液用 438 毫克(2.62 mmol)溴乙酸乙酯处理, 并加热回流过夜。冷却后, 将混合物减压浓缩, 将残余物吸收在水和乙酸乙酯中, 将水相用乙酸乙酯提取二次, 并将合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 在硅胶上色谱纯化(环己烷→环己烷/乙酸乙酯 10:1), 得到 702 毫克(94%)3-

(4-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.27 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.80 (s, 2H); 3.31 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.17 (q, 2H); 6.20 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.38 (d, 1H).

实施例 I-10

- 5 3-(4-{[N-(2-乙氧基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



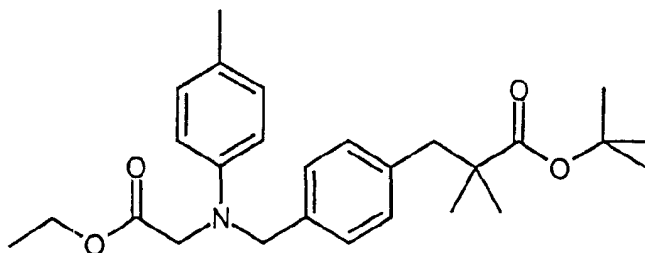
- 10 类似于实施例 I-9 的方法, 198 毫克(0.583 mmol)3-[4-(苯氨基甲基)苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-6), 108 毫克(0.292 mmol)四正丁基碘化铵, 两份各 89 毫克(0.875 mmol)三乙胺和三份各 146 毫克(0.875 mmol)溴乙酸乙酯在 2 毫升四氢呋喃和 2 毫升二甲基甲酰胺中得到 191 毫克(77%)3-(4-{[N-(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-苯基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.70 (s, 2H); 4.05 (s, 2H); 4.20 (q, 2H); 4.62 (s, 2H); 6.69 (d, 2H); 6.73 (t, 1H); 7.07 – 7.25 (m, 6H).

15

实施例 I-11

- 3-(4-{[N-(2-乙氧基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

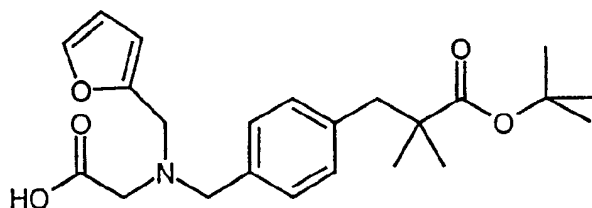


类似于实施例 I-9 的方法, 使 181 毫克(0.512 mmol)2,2-二甲基-3-(4-[(4-甲基苯基)氨基]甲基}苯基)丙酸叔丁酯(实施例 I-7), 95 毫克(0.256 mmol)四正丁基碘化铵, 两份各 78 毫克(0.768 mmol)三乙胺和三份各 128 毫克(0.768 mmol)溴乙酸乙酯在 2 毫升四氢呋喃和 2 毫升二甲基甲酰胺中得到 176 毫克(78%)3-(4-[[N-(2-乙氧基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)-氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.11 (s, 6H); 1.25 (t, 3H); 1.42 (s, 9H); 2.22 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.19 (q, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.60 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.17 (d, 2H).

实施例 I-12

N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(2-呋喃基甲基)甘氨酸

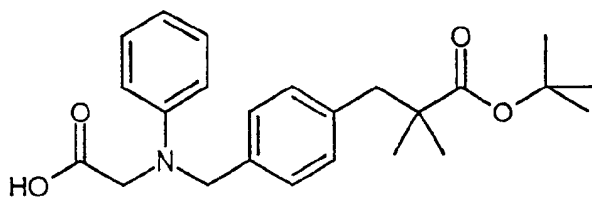


将 785 毫克(1.83 mmol)3-(4-[[N-(2-乙氧基-2-氧代)乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-9)的 15 毫升乙醇溶液与 5.5 毫升(5.5 mmol) 1N 氢氧化钠水溶液混合, 并在 80℃ 下加热 1 小时。冷却后, 将混合物减压浓缩, 将残余物吸收在少量水中, 用 1N 盐酸酸化, 并用乙酸乙酯提取三次。将合并的有机提取液用饱和 NaCl 溶液洗涤二次, 用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂。得到 728 毫克(99%)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(2-呋喃基甲基)甘氨酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.06 (s, 6H); 1.37 (s, 9H); 2.74 (s, 2H); 3.24 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 6.32 (m, 1H); 6.41 (m, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.63 (d, 1H); 12.20 (宽 s, 1H).

实施例 I-13

N-(4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基)-N-苄基甘氨酸

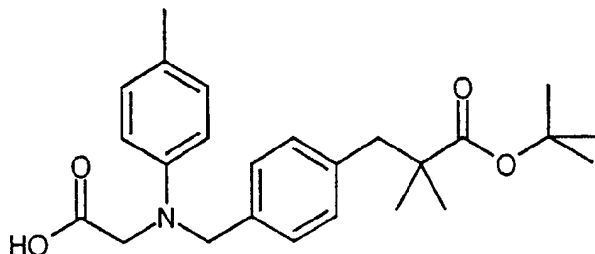


类似于实施例 I-12 的方法, 175 毫克(0.411 mmol)3-(4-{(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-苯基)氨基}甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-10)和 1.23 毫升(1.23 mmol) 1N 氢氧化钠水溶液在 3 毫升乙醇中, 得到 162 毫克(99%)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-苯基甘氨酸。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H); 2.73 (s, 2H); 4.12 (s, 2H); 4.56 (s, 2H); 6.56 (d, 2H); 6.61 (t, 1H); 7.07 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.19 (d, 1H); 12.53 (宽 s, 1H).

实施例 I-14

10 N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(4-甲基苯基)甘氨酸

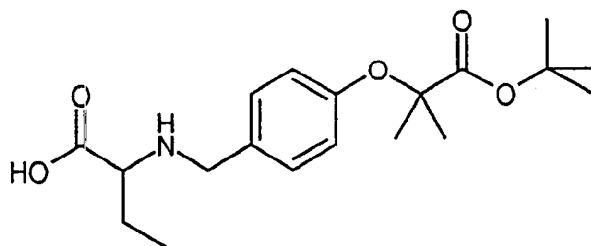


类似于实施例 I-12 的方法, 153 毫克(0.348 mmol)3-(4-{{N-(2-乙氧基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基}甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-11)和 1.23 毫升(1.23 mmol) 1N 氢氧化钠水溶液在 3 毫升乙醇中, 得到 141 毫克(99%)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(4-甲基苯基)甘氨酸。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 1.36 (s, 9H); 2.14 (s, 3H); 2.72 (s, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 6.48 (d, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.08 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 12.48 (宽 s, 1H).

实施例 I-15

2-[[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基]丁酸



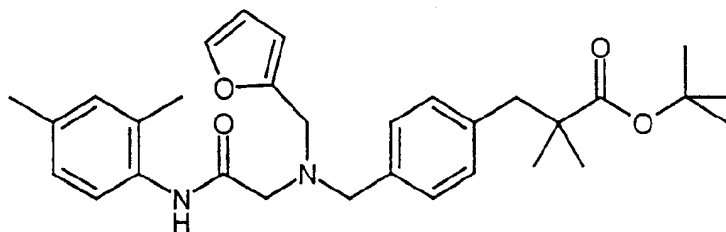
类似于实施例 I-12 的方法,750 毫克(2.05 mmol)2-[[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基]丁酸甲酯(实施例 I-8)和 6.20 毫升(6.20 mmol) 1N 氢氧化钠水溶液在 6 毫升乙醇中,得到 640 毫克(89%)2-[[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]-氨基]丁酸。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ = 0.91 (t, 3H); 1.40 (s, 9H); 1.51 (s, 6H); 1.84 (m, 2H); 3.25 (宽 s, 1H); 3.57 (t, 1H); 3.99 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.38 (d, 2H).

实施例 1

10 实施例 1-1

3-(4-[[[(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



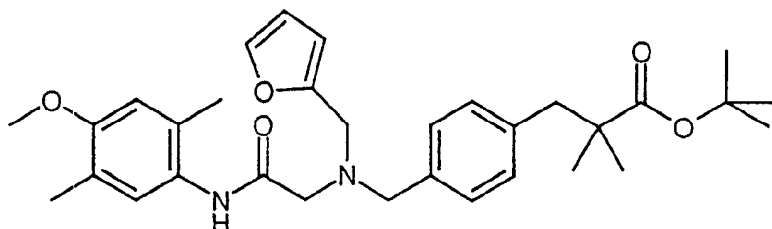
15 在 0℃下,将 88 毫克(0.648 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑, 124 毫克(0.648 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐, 151 毫克(1.494 mmol)N-甲基吗啉和 3 毫克(0.025 mmol)4-二甲基氨基吡啶加入到 200 毫克(0.498 mmol)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(2-呋喃基甲基)甘氨酸(实施例 I-12)和 91 毫克(0.747 mmol)2,4-二
20 甲基苯胺的 8 毫升二甲基甲酰胺溶液中,并将溶液在此温度下搅拌 1 小时。将混合物在室温下搅拌 9 小时,并与 10 毫升水混合。将水相用乙酸乙酯提取二次,并将合并的有机相用 1N 盐酸、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤,用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。将残余物在硅

胶上色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 10:1→3:1), 得到 228 毫克(91%)3-(4-
 {[2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基}甲基}苯
 基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s,
 3H); 2.80 (s, 2H); 3.29 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.25 (d, 1H); 6.32 (dd,
 1H); 6.99 (m, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 9.12 (宽
 s, 1H).

5 实施例 1-2

3-(4-
 {[2-(4-甲氧基-2, 5-二甲基苯基)氨基-2-氧代乙基](2-呋喃基-甲基)
 氨基}甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

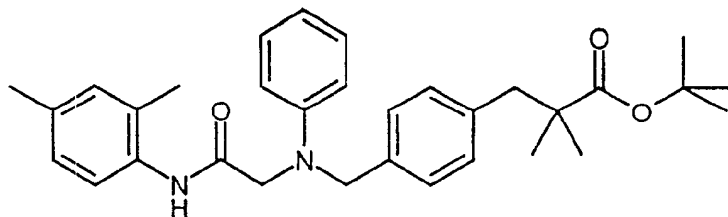


- 10 类似于实施例 1-1 的方法, 将 200 毫克(0.498 mmol)N-[4-(3-叔丁氧
 基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(2-呋喃基甲基)甘氨酸(实施例 I-
 12), 113 毫克(0.747 mmol)4-甲氧基-2,5-二甲基苯胺, 88 毫克(0.648
 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑, 124 毫克(0.648 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨
 基)-丙基碳二亚胺盐酸盐, 151 毫克(1.494 mmol)N-甲基吗啉和 3 毫克
 15 (0.025 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 8 毫升二甲基甲酰胺中转变为 241 毫
 克(90%)3-(4-
 {[2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代乙基](2-呋喃
 基甲基)氨基}甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.05 (s, 6H); 1.35 (s, 9H); 2.08 (s, 3H); 2.14 (s,
 3H); 2.75 (s, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 6.35 (d, 1H);
 6.41 (dd, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.61 (d, 1H);
 9.02 (宽 s, 1H).

实施例 1-3

- 20 3-(4-
 {[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基}甲基}苯
 基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯



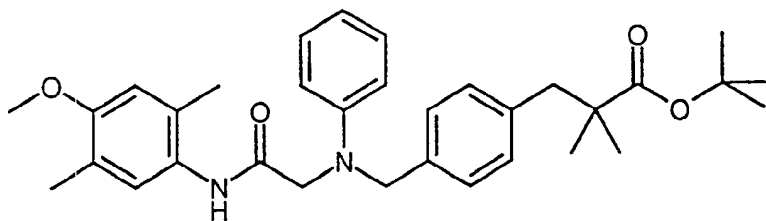
类似于实施例 1-1 的方法，将 65 毫克(0.164 mmol)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-苯基甘氨酸(实施例 I-13)，30 毫克
 5 (0.245 mmol)2,4-二甲基苯胺，29 毫克(0.213 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑，41 毫克(0.213 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐，50 毫克(0.491 mmol)N-甲基吗啉和 0.2 毫克(0.002 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 2 毫升二甲基甲酰胺中转变为 65 毫克(79%)3-(4-{[N-(2-(2,4-
 10 二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.90 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 4.09 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.80 – 6.95 (m, 4H); 6.98 (d, 1H); 7.12 (s, 4H); 7.27 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.11 宽 s, 1H).

实施例 1-4

3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基-氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

15



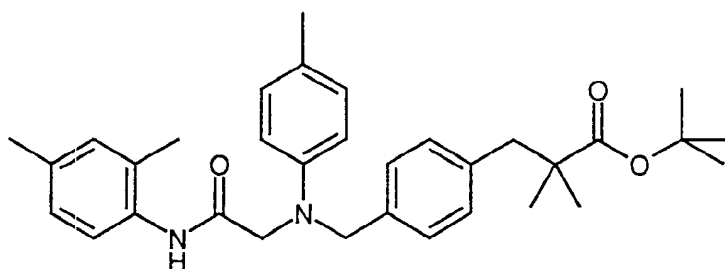
类似于实施例 1-1 的方法，将 65 毫克(0.164 mmol)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-苯基甘氨酸(实施例 I-13)，37 毫克
 (0.245 mmol)4-甲氧基-2,5-二甲基苯胺，29 毫克(0.213 mmol)1-羟基-1H-
 20 苯并三唑，41 毫克(0.213 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐，50 毫克(0.491 mmol)N-甲基吗啉和 0.2 毫克(0.002 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 2 毫升二甲基甲酰胺中转变为 78 毫克(90%)3-(4-{[N-(2-

(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.11 (s, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.96 (s, 3H); 2.16 (s, 3H); 2.80 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 4.67 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.83 (dd, 1H); 6.89 (d, 2H); 7.13 (s, 4H); 7.24 (d, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.94 (宽 s, 1H).

实施例 1-5

- 5 3-(4-{{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)-氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

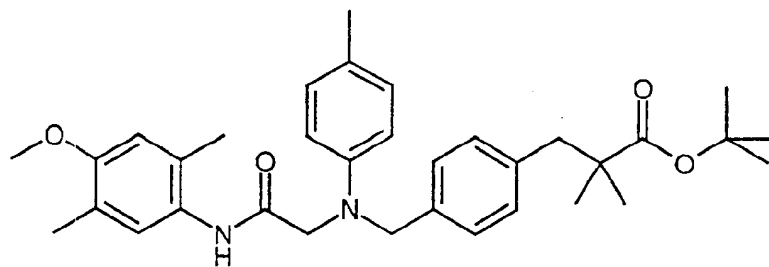


- 类似于实施例 1-1 的方法，将 50 毫克(0.121 mmol)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(4-甲基苯基)甘氨酸(实施例 I-14)，
 10 22 毫克(0.182 mmol)2,4-二甲基苯胺，21 毫克(0.158 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑，30 毫克(0.158 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐，37 毫克(0.364 mmol)N-甲基吗啉和 0.1 毫克(0.001 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 2 毫升二甲基甲酰胺中转变为 40 毫克(64%)3-(4-{{[N-(2-
 15 (2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.92 (s, 3H); 2.27 (s, 6H); 2.79 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.18 (宽 s, 1H).

实施例 1-6

- 20 3-(4-{{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯

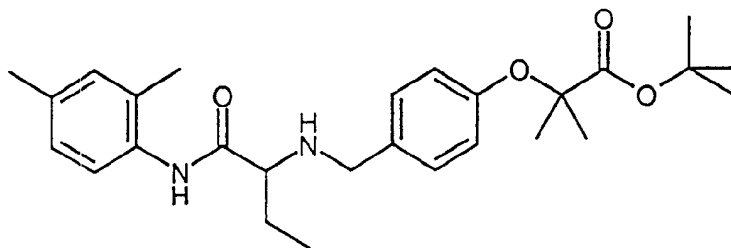


类似于实施例 1-1 的方法，将 50 毫克(0.121 mmol)N-[4-(3-叔丁氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)苄基]-N-(4-甲基苄基)甘氨酸(实施例 I-14)，28 毫克(0.182 mmol)4-甲氧基-2,5-二甲基苯胺，21 毫克(0.158 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑，30 毫克(0.158 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐，37 毫克(0.364 mmol)N-甲基吗啉和 0.1 毫克(0.001 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 2 毫升二甲基甲酰胺中转变为 58 毫克(88%)3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苄基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苄基)氨基]-甲基}苄基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (s, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.96 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.80 (d, 2H); 7.07 (d, 2H); 7.10 (d, 2H); 7.13 (d, 2H); 7.37 (s, 1H); 8.01 (宽 s, 1H).

实施例 1-7

2-(4-{[(1-{[(2,4-二甲基苄基)氨基]羰基}丙基)-氨基]甲基}-苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



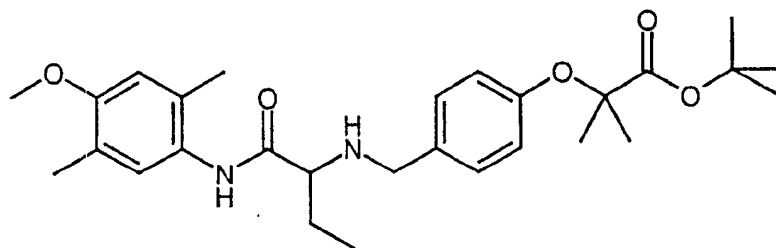
类似于实施例 1-1 的方法，将 320 毫克(0.90 mmol)2-{[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基}丁酸(实施例 I-15)，160 毫克(1.36 mmol)2,4-二甲基苯胺，160 毫克(1.18 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑，230 毫克(1.18 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐，270 毫克(2.71 mmol)N-甲基吗啉和 1 毫克(0.01 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 5

毫升二甲基甲酰胺中转变为 190 毫克(46%)2-(4-[(1-[(2,4-二甲基苯基)-氨基]羰基}丙基)氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.69 (d, 1H); 3.82 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 6.98 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.93 (d, 1H); 9.32 (宽 s, 1H).

实施例 1-8

- 5 2-(4-[(1-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}丙基)-氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

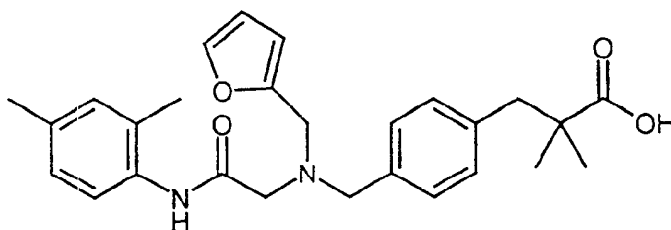


- 类似于实施例 1-1 的方法, 将 320 毫克(0.90 mmol)2-{[4-(2-叔丁氧基-1,1-二甲基-2-氧代乙氧基)苄基]氨基}丁酸(实施例 I-15), 210 毫克(1.36 mmol)4-甲氧基-2,5-二甲基苯胺, 160 毫克(1.18 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑, 230 毫克(1.18 mmol)1-乙基-3-(3-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐, 270 毫克(2.71 mmol)N-甲基吗啉和 1 毫克(0.01 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 5 毫升二甲基甲酰胺中转变为 130 毫克(30%)2-(4-[(1-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}丙基)氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (t, 3H); 1.44 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 1.74 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.22 (dd, 1H); 3.71 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.82 (d, 1H); 6.64 (s, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 9.13 (宽 s, 1H).

实施例 1-9

- 20 3-(4-[(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸

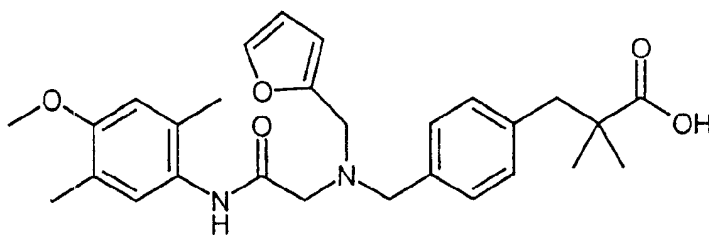


将 192 毫克(0.380 mmol)3-(4-((2-(2,4-二甲基苯基)-氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-1)的 1 毫升二氯甲烷溶液用 1 毫升三氟乙酸处理,并在室温下搅拌 2 小时。然后将混合物减压浓缩,将残余物吸收在乙酸乙酯中,并将有机相用水洗涤二次,用 20%浓度的乙酸钠溶液洗涤一次,用水洗涤一次并用饱和 NaCl 溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。将残余物在硅胶上色谱纯化(二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇 20:1),得到 150 毫克(88%)3-(4-((2-(2,4-二甲基苯基)-氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (s, 6H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.87 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.26 (d, 1H); 6.32 (dd, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.83 (d, 1H); 9.12 (宽 s, 1H)。

实施例 1-10

3-(4-((2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)-氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸



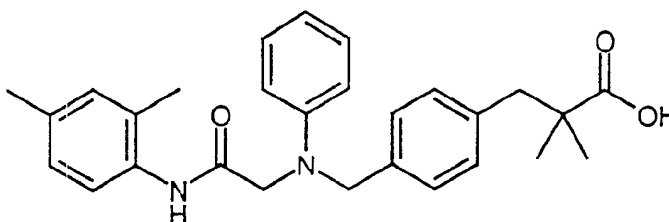
类似于实施例 1-9 的方法,用 170 毫克(0.318 mmol)3-(4-((2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)-氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-2)与 1 毫升三氟乙酸在 1 毫升二氯甲烷中反应,得到 133 毫克(87%)3-(4-((2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)-氨基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)-苯基)-2,2-二甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 1.04 (s, 6H); 2.07 (s, 3H); 2.13 (s, 3H); 2.76 (s, 2H); 3.18 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 2H); 6.39 (d, 2H); 6.87 (s, 1H); 7.12 (d, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 9.02 (宽 s, 1H); 12.18 (宽 s, 1H).

实施例 1-11

3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}-苯基)-2,2-二甲基丙酸

5



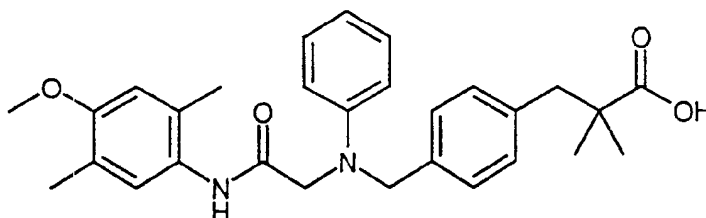
类似于实施例 1-9 的方法, 用 48 毫克(0.096 mmol)3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-3)与 1 毫升三氟乙酸在 2 毫升二氯甲烷中反应, 得到 36 毫克(85%)3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基-苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 6H); 1.90 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.87 (s, 2H); 4.08 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.80 – 6.95 (m, 4H); 6.98 (d, 1H); 7.14 (s, 4H); 7.27 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 8.08 (宽 s, 1H).

实施例 1-12

3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]-甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸

15



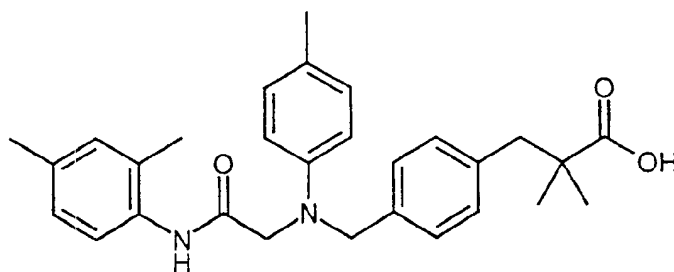
类似于实施例 1-9 的方法, 用 61 毫克(0.115 mmol)3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]-甲基}苯基)-

2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-4)与 1 毫升三氟乙酸在 2 毫升二氯甲烷中反应, 得到 46 毫克(85%)3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-苯基氨基]-甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (s, 6H); 1.94 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.86 (s, 2H); 3.77 (s, 3H); 4.08 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 6.56 (s, 1H); 6.83 (dd, 1H); 6.88 (d, 2H); 7.13 (s, 4H); 7.24 (d, 2H); 7.34 (m, 1H); 7.93 (宽 s, 1H).

5 实施例 1-13

3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]-甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸



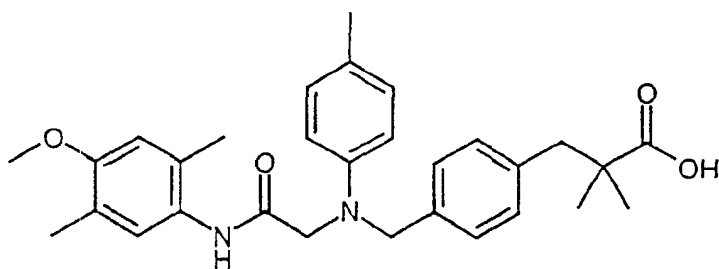
- 10 类似于实施例 1-9 的方法, 用 23 毫克(0.049 mmol)3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]甲基}-苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-5)与 1 毫升三氟乙酸在 2 毫升二氯甲烷中反应, 得到 20 毫克(91%)3-(4-{[N-(2-(2,4-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)氨基]甲基}-苯基)-2,2-二甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (s, 6H); 1.92 (s, 3H); 2.25 (s, 6H); 2.86 (s, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.60 (s, 2H); 6.79 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.06 (d, 2H); 7.13 (s, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.68 (d, 1H); 8.19 (宽 s, 1H).

15

实施例 1-14

3-(4-{[N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)-氨基]-甲基}苯基)-2,2-二甲基丙酸

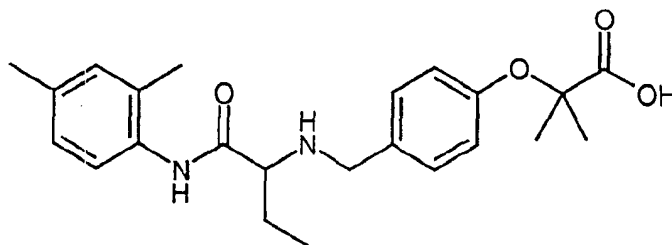


类似于实施例 1-9 的方法, 40 毫克(0.073 mmol)3-(4-([N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)-氨基]-甲基)苯基)-2,2-二甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-6)与 1 毫升三氟乙酸在 2 毫升二氯甲烷中反应, 得到 33 毫克(93%)3-(4-([N-(2-(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基-2-氧代)乙基-N-(4-甲基苯基)-氨基]-甲基)苯基)-2,2-二甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (s, 6H); 1.96 (s, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.86 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 4.03 (s, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.57 (s, 1H); 6.80 (dd, 2H); 7.07 (d, 2H); 7.14 (s, 4H); 7.36 (s, 1H); 8.02 (宽 s, 1H).

实施例 1-15

2-(4-([(1-[(2,4-二甲基苯基)氨基]羧基)丙基)氨基]甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸

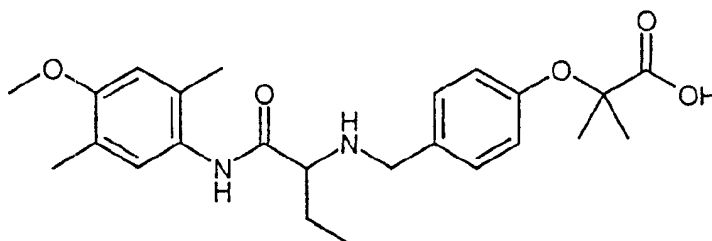


类似于实施例 1-9 的方法, 用 170 毫克(0.374 mmol)2-(4-([(1-[(2,4-二甲基苯基)氨基]羧基)丙基)氨基]甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-7)与 0.72 毫升(9.35 mmol)三氟乙酸在 3 毫升二氯甲烷中反应, 得到 113 毫克(72%)2-(4-([(1-[(2,4-二甲基苯基)氨基]羧基)丙基)氨基]甲基)苯氧基)-2-甲基丙酸。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, 3H); 1.53 (d, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.10 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 3.67 (宽 s, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 6.61 (d, 2H); 6.82 (d, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.11 (s, 1H); 9.53 (宽 s, 1H).

实施例 1-16

2-(4-[(1-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}丙基)氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸



5

类似于实施例 1-9 的方法，用 115 毫克(0.237 mmol)2-(4-[(1-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}丙基)氨基]-甲基}-苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 1-8)与 0.46 毫升(5.93 mmol)三氟乙酸在 3 毫升二氯甲烷中反应，得到 100 毫克(93%)2-(4-[(1-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]羰基}丙基)氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H); 1.55 (d, 6H); 1.97 (m, 2H); 2.10 (s, 6H); 3.75 (s, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.08 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 6.50 (s, 1H); 6.64 (d, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 9.38 (宽 s, 1H).

起始原料 II

实施例 II-1

1,1-二甲基乙基 2-[(4-溴苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯

15

将 4-溴苯硫酚(100 克)和 2-溴异丁酸叔丁酯(118 克)溶于 1L 乙醇中，并用 29 克 KOH 处理。将混合物在回流下搅拌 2 小时，冷却，滤出 KBr。浓缩滤液，并将残余物从正己烷中重结晶。得到 93.6 克无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.48 (s, 15H); 7.38 (m, 4H).

20 实施例 II-2

1,1-二甲基乙基 2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯

将 1.0 克 1,1-二甲基乙基 2-[(4-溴苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯溶于 20 毫升 THF 中，并用 189 毫升(3.02 mmol, 1 当量)正丁基锂己烷溶液处理。紧接其后，加入 0.46 毫升二甲基甲酰胺，将混合物温热到室温并搅拌 1 小时。通过加入 1 毫升 1N HCl 将反应猝灭，将混合物浓缩，并

25

将残余物吸收在乙酸乙酯中。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液和用 NaCl 溶液提取，并干燥(MgSO_4)。色谱纯化(二氯甲烷)，得到 550 毫克浅黄色油。

LC-MS: 乙腈/30% HCl 水溶液/水(梯度): $\text{Rt} = 4.86$ 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$)。

实施例 II-3

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基丙酸酯

首先将 550 毫克 1,1-二甲基乙基 2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯和 381 毫克糠胺加入到 100 毫升甲醇中，并用 1 毫升冰醋酸处理。将混合物在室温下搅拌 15 分钟，短暂沸腾后，在 0°C 下每次少量地与 493 毫克氟基硼氢化钠混合。将混合物在室温下搅拌过夜，而后用 1N HCl 处理并搅拌 30 分钟。然后将混合物用 Na_2CO_3 溶液调制为碱性，并用乙酸乙酯提取二次。洗涤有机相(用饱和 NaCl 溶液)，并干燥(MgSO_4)。浓缩并色谱纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯 10+1)，得到 430 毫克无色的油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.42 (s, 15H); 3.79 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 6.15 (m, 1H); 6.28 (m, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

实施例 II-4

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]-苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

将 5.4 克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯溶于 270 毫升四氢呋喃中，用 2.27 克三乙胺和 3.74 克溴乙酸乙酯和 14.85 克四正丁基碘化铵处理。将混合物在 90°C 下搅拌 48 小时，冷却，并与水和乙酸乙酯混合。分出有机相并用饱和 NaCl 溶液洗涤两次。干燥混合物(MgSO_4)，并浓缩，将残余物色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 5+1)，得到 6.4 克无色的油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.28 (t, 3 H, $J=8.7$ Hz); 1.40 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 3.32 (s, 2H); 3.78 (s, 2H); 3.84 (s, 2H); 4.15 (q, $J=8.7$ Hz); 6.17 (m, 1H); 6.30 (m, 1H); 7.25-7.45 (m, 5H).

实施例 II-5

2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-1,1-二甲基乙基丙酸酯

首先将 192 毫克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]-硫基]-2-甲基-丙酸酯加入到 5 毫升乙醇中,并用 0.4 毫升 1N NaOH 处理。将混合物在 80℃下搅拌 1 小时。将混合物通过 TLC(CH₂Cl₂/甲醇=10+1)检测,而后冷却并浓缩,并将残余物溶于少量水中。将混合物用 1N HCl 酸化,并用乙酸乙酯提取三次。将合并的有机相用水洗涤二次,并用饱和 NaCl 溶液洗涤二次,用 MgSO₄ 干燥。浓缩混合物,将其加到硅胶中,用 CH₂Cl₂→CH₂Cl₂/甲醇 50+1→25+1 闪式层析纯化。得到 132 毫克无色的油,该油在高真空中固化。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.32 (s, 9H); 1.39 (s, 6H); 3.18 (s, 2H); 3.22 (s, 2H); 3.23 (s, 2H); 6.27 (m, 1H); 6.40 (m, 1H); 7.34 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.50 (d, 2H, J=9.0 Hz); 7.59 (m, 1H); 12.38 (宽 s, 1H).

实施例 II-6

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

将 4.0 克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-(2-氯乙酸)苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯 [(P.J. Brown 等人, J. Med. Chem. 42, 3785-88(1999)]溶于 100 毫升甲醇中,并用 2.6 克糠醛处理。加入 9.3 毫升冰醋酸,混合物短暂地沸腾 (10 分钟)。然后将混合物冷却到 0℃,并每次少量地加入 4.25 克氰基硼氢化钠。然后将混合物在室温下搅拌过夜。加入 1N HCl 直到混合物为酸性,并将混合物搅拌 30 分钟。将混合物轻微地浓缩,并用饱和 NaHCO₃ 溶液使之为碱性。然后将混合物用乙酸乙酯提取两次,洗涤提取液(用饱和 NaCl 溶液),干燥并浓缩。色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 15+1),得到 2.4 克标题化合物无色的油。

Rf(二氯甲烷/甲醇 10+1)=0.57。

实施例 II-7

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]乙

基]-苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

将 2.4 克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯, 1.5 克溴乙酸乙酯, 0.97 克三乙胺和 7.08 克四正丁基碘化铵溶于 100 毫升四氢呋喃中, 并在回流下加热过夜。加入乙
5 酸乙酯和水, 将混合物用水和饱和 NaCl 溶液提取。浓缩并色谱分离(石油醚/乙酸乙酯 10+1), 得到 1.38 克标题化合物。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.18 (t, 3H, J=7.8 Hz); 1.37 (s, 15H); 2.77 (m 4H); 3.32 (s, 2H); 3.81 (s, 2H); 4.06 (q, 2H, J=7.8 Hz); 6.21 (m, 1H); 6.34 (m, 1H); 7.16 (d, 2H, J=9.6 Hz); 7.32 (d, 2H, J=9.6 Hz); 7.58 (m, 1H).

实施例 II-8

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]苯基]-硫
10 基)-2-甲基-丙酸酯

将 1.0 克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]-乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯用 6.5 毫升 1N NaOH 在 10 毫升乙醇中处理。将混合物在 80℃ 下搅拌 1 小时, 浓缩, 溶于水并用 1N HCl 酸化。用乙酸乙酯萃取三次, 色谱分离(二氯甲烷/甲醇 5+1),
15 得到 744 毫克无色的油。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.36 (s, 15H); 2.75 (m, 4H); 3.20 (s, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.18 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 7.12 (d, 2H, J=9.5 Hz); 7.32 (d, 2H, J=9.5 Hz); 7.56 (m, 1H).

实施例 II-9

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙
酸酯

20 首先将 7.9 克 1,1-二甲基乙基 2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯和 4.23 克甲氧基乙基胺加入到 100 毫升甲醇中, 并与 19 毫升乙酸混合。将混合物在室温下搅拌 15 分钟, 短暂沸腾后, 在 0℃ 下每次少量地与 8.9 克氰基硼氢化钠混合。将混合物在室温下搅拌过夜, 而后与 1N HCl 混合并搅拌 30 分钟。然后将混合物用碳酸钠溶液调制为碱性,
25 并用乙酸乙酯提取二次。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。浓缩并色谱纯化, 得到 5.6 克(58%)无色的油。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 2.45 (m, 3H, CH_2 + NH), 3.37 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.25-7.52 (m, 4H).

实施例 II-10

5 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[(2-(5-甲基咪唑甲基)氨基)甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

首先将 8.0 克 1,1-二甲基乙基 2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基-丙酸酯和 6.3 克 5-甲基-2-咪唑甲胺加入到 100 毫升甲醇中，并用 16 毫升乙酸处理。将混合物在室温下搅拌 15 分钟，短暂沸腾后，在 0°C 下每次少量地与 5.7 克氰基硼氢化钠混合。将混合物在室温下搅拌过夜，而后与 1N HCl 混合并搅拌 30 分钟。然后将混合物用碳酸钠溶液调制为碱性，并用乙酸乙酯提取二次。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，并用硫酸镁干燥。浓缩并色谱纯化，得到 4.8 克(45%)无色的油，该油易于分解，将其在 -25°C 下储藏。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 15H), 1.72 (s, 1H, NH), 2.28 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 2 H, $J=11\text{Hz}$), 7.45 (m, 2H, $J=11\text{Hz}$).

15 实施例 II-11

2-溴-N-(2,4-二甲基苯基)-乙酰胺

将 117 克三乙胺和 140 克 2, 4-二甲基苯胺溶于 2 升二氯甲烷中，并在冰冷却下，在至高 15°C 下，于 30 分钟之内加入 233 克 α -溴乙酰溴的 400 毫升二氯甲烷溶液。反应 30 分钟后，抽滤滤出沉淀，将残余物溶于 3 L 二氯甲烷，并与滤液合并，用 2 L 水和 2 L 饱和氯化钠溶液洗涤两次。将混合物用硫酸钠干燥，抽滤滤出并浓缩，将残余物用乙醇重结晶。得到 193 克标题化合物。

实施例 II-12

25 2-溴-N-(2,4-二氯苯基)-乙酰胺

此化合物按照类似于实施例 II-11 的方法由 4.2 克 2,4-二氯苯胺和 5.76 克溴乙酰溴和 2.89 克三乙胺在二氯甲烷中制备。得到 5.9 克(80.4%)标题化合物。

Rf(二氯甲烷): 0.38

MS(EI pos.): $M^+ = 283$ 。

实施例 2

5 实施例 2-1

2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

方法 a) :

10 将 250 毫克 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]-苯基]硫基]-2-甲基-1,1-二甲基乙基丙酸酯, 89 毫克羟基苯并三唑, 249 毫升三乙胺, 82 毫克 2,4-二甲基苯胺和 131 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌 20 小时, 并用 1N NaOH, 1N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液提取。将合并的有机相干燥 ($MgSO_4$) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 25+1)。得到
15 200 毫克粘性油。

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): $R_t = 4.87$ 分钟($[M+H]^+ = 523$)。

方法 b) :

20 将 1.5 克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-丙酸酯(实施例 II-3)和 1.1 克 2-溴-N-(2,4-二甲基苯基)乙酰胺(实施例 II-9)溶于 20 毫升 DMF 中, 并用 0.4 克碳酸氢钠处理。将混合物在 90℃ 下加热过夜, 浓缩并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 10:1 和 5:1)。得到 2.1 克标题化合物。

25

实施例 2-2

2-[[4-[[[2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

30 将 250 毫克 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]-苯基]硫基]-2-甲基-1,1-二甲基乙基丙酸酯, 90 毫克羟基苯并三唑, 250 毫升三乙胺, 80 毫克 2,4,6-三甲基苯胺和 130 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌

20 小时，并用 1N NaOH，1N HCl，水和饱和 NaCl 溶液提取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 25+1)。得到 210 毫克粘性油。

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 5.32 分钟([M+H]⁺ = 537)。

实施例 2-3

2-[[4-[[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

10 将 250 毫克 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]-苯基]硫基]-2-甲基-1,1-二甲基乙基丙酸酯，90 毫克羟基苯并三唑，250 毫升三乙胺，80 毫克 2,5-二甲基-4-甲氧基苯胺和 130 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌 20 小时，并用 1N NaOH，1N HCl，水和饱和 NaCl 溶液提取。

15 将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 25+1)。得到 190 毫克粘性油。

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 4.90 分钟([M+H]⁺ = 552)。

20 实施例 2-4

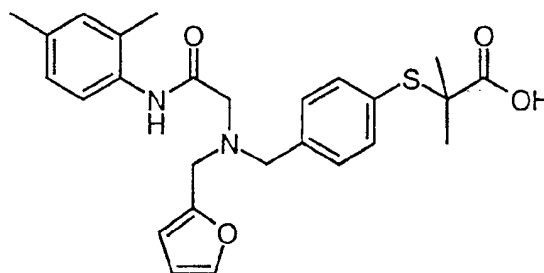
2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

25 将 250 毫克 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]-乙基]-苯基]硫基]-2-甲基-1,1-二甲基乙基丙酸酯，90 毫克羟基苯并三唑，250 毫升三乙胺，80 毫克 2-甲基-4-甲氧基苯胺和 130 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌 20 小时，并用 1N NaOH，1N HCl，水和饱和 NaCl 溶液提取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 25+1)。得到 190 毫克粘性油。

30 LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 4.69 分钟([M+H]⁺ = 538)。

实施例 2-5

2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



5

将 90 毫克 2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷，并与 0.1 毫升三氟乙酸反应。将混合物在室温下搅拌 4 小时，而后浓缩并色谱纯化（二氯甲烷/甲醇 100+1）。得到 80 毫克标题化合物固体泡沫。

10

Rf(二氯甲烷/甲醇 10+1)= 0.3

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 1.34 (s, 6H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 3.24 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂), 6.38-6.40 (m, 2H, 2x 呋喃基-H), 6.93-6.95 (d, 2H, Ar-H), 7.0 (s, 1H, Ar-H), 7.38-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.60-7.61 (m, 1H, 呋喃基-H), 9.14 (s, 1H, NH).

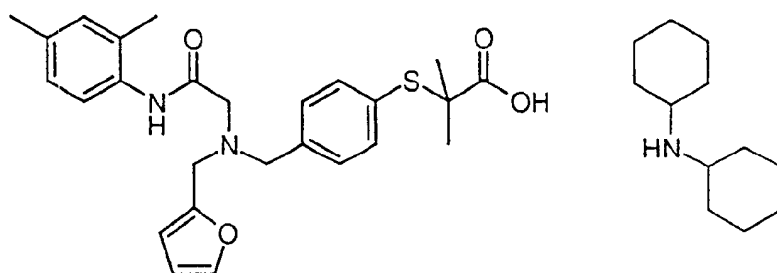
MS (ESI pos.): m/z = 467 ([M+H]⁺), m/z = 489 ([M+Na]⁺)

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.76 分钟([M+H]⁺ = 467)。

15

实施例 2-5a

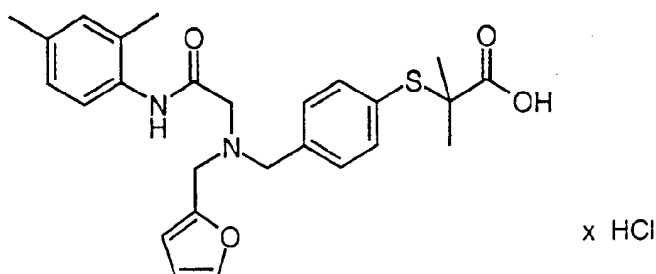
2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸二环己基铵盐



- 将 500 毫克 2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸(实施例 2-5)溶于 500 毫克乙腈中, 并加入 194 毫克二环己基胺。加入水, 蒸出少许乙腈直到混合物变得混浊, 然后将混合物冷冻干燥。得到 445 毫克粉末。
- 5 LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.76 分钟([M+H]⁺ = 467)。

实施例 2-5b

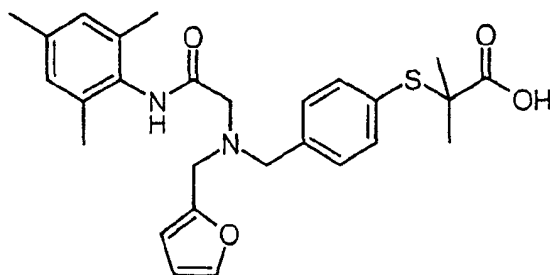
- 10 2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸盐盐酸盐



- 将 1.20 克 2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸(实施例 2-5)溶于 100 毫升乙酸乙酯中, 与 1N HCl/乙醚混合直到混合物变得混浊。抽滤滤出得到的结晶, 并用干燥的乙醚洗涤。得到 1 克标题化合物。
- 15 M.p.: 158°C(从乙醇/乙醚中)。

20 实施例 2-6

- 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

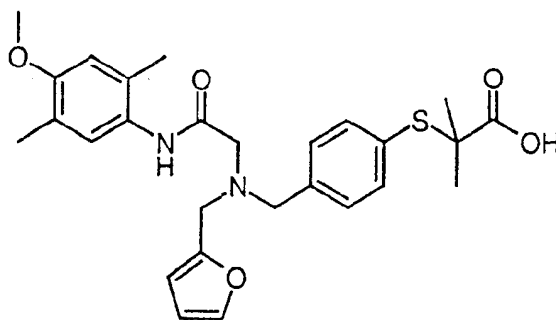


- 5 将 210 毫克 2-[[4-[[[2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]磺基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷中，并与 1 毫升三氟乙酸反应。将混合物在室温下搅拌 4 小时，而后浓缩并色谱纯化（二氯甲烷/乙酸乙酯 50+1）。得到 187 毫克标题化合物固体泡沫。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.42 (s, 6H); 2.04 (s, 6H); 2.23 (s, 3H); 3.58 (宽 s, 2H); 4.05 (s, 2H); 4.12 (s, 2H); 6.55 (m, 2H); 6.87 (s, 2H); 7.48 (d, 2H, J= 9.0 Hz); 7.51 (d, 2H, J= 9.0 Hz); 7.72 (m, 1H); 9.40 (宽 s, 1H).

实施例 2-7

- 10 2-[[4-[[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]磺基]-2-甲基-丙酸



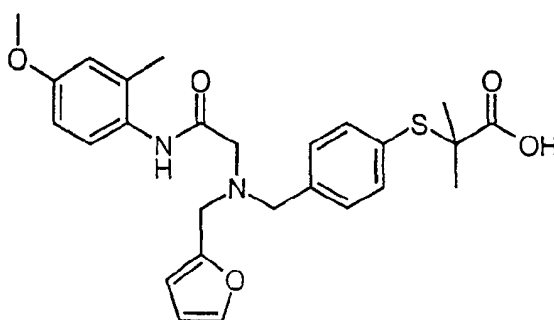
- 15 将 190 毫克 2-[[4-[[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基-甲基)氨基]甲基]苯基]磺基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷，并与 1 毫升三氟乙酸反应。将混合物在室温下搅拌 20 小时，而后浓缩并色谱纯化（二氯甲烷/甲醇 50+1）。得到 166 毫克标题化合物固体泡沫。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.39 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.11 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 4.00 (宽 s, 4H); 6.48 (m, 1H); 6.51 (m, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.48 (m, 4H); 7.72 (m, 1H); 9.35, (宽 s, 1H); 12.65 (宽 s, 1H).

实施例 2-8

2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

5



将 200 毫克 2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基-甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷, 并与 1 毫升三氟乙酸反应。将混合物在室温下搅拌 20 小时, 而后浓缩并色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 50+1)。得到 174 毫克标题化合物固体泡沫。

¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.38 (s, 6H); 2.12 (s, 3H); 3.7 (s, 3H); 3.80 (宽 s, 2H); 4.00 (宽 s, 2H); 6.45 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.48 (m, 4H); 7.71 (m, 1H); 9.37 (宽 s, 1H); 12.65 (宽 s, 1H).

实施例 2-9

2-[[4-[2-[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

将 104 毫克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯, 36 毫克羟基苯并三唑, 0.1 毫升三乙胺, 29 毫克 2,4-二甲苯胺和 53 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌 20 小时, 并用 1N NaOH, 1N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液提取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 5+1)。得到 190

毫克粘性油。

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 5.3 分钟([M+H]⁺ = 537)。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.38 (s, 9H); 1.40 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.32 (s, 2H); 3.78 (s, 2H); 6.22 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.05 (d, 2H, J=10.0 Hz); 7.35 (d, 2H, J=10.0 Hz), 包括: (m, 1H); 7.79 (m, 1H); 8.95 (宽 s, 1H); 12.60 (宽 s, 1H)。

5 实施例 2-10

2-[[4-[2-[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

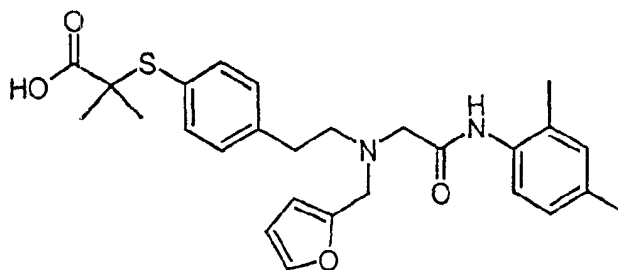
将 98 毫克 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[2-[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]-乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯, 33 毫克羟基苯并三唑, 0.09 毫升三乙胺, 34 毫克 2,5-二甲基-4-甲氧基苯胺和 49 毫克 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐溶于 5 毫升二氯甲烷中。将混合物在室温下搅拌 20 小时, 并用 1N NaOH, 1N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液提取。将合并的有机相干燥 (MgSO₄) 并色谱纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 5+1)。得到 48 毫克粘性油。

15 TLC: Rf = 0.65(二氯甲烷/乙酸乙酯= 10+1)。

实施例 2-11

2-[[4-[2-[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

20



将 38 毫克 2-[[4-[2-[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷中, 并用 0.27 毫升三氟乙酸处理。将混合物在室温下搅拌 24 小时, 而

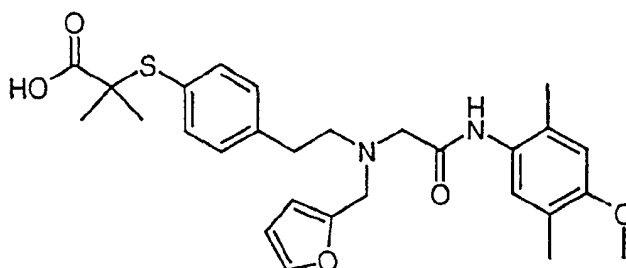
后与甲苯共同蒸干并将残余物色谱分离（二氯甲烷/甲醇 10+1）。得到 33 毫克无色的油。

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.38 分钟([M+H]⁺ = 481)。

5

实施例 2-12

2-[[4-[2-[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



10

将 30 毫克 2-[[4-[2-[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基-甲基)氨基]乙基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸叔丁酯溶于 5 毫升二氯甲烷，并用 0.20 毫升三氟乙酸处理。将混合物在室温下搅拌 24 小时，而后与甲苯共同蒸干并将残余物色谱分离（二氯甲烷/甲醇 10+1）。得到 27 毫克油，其在暴露于大气下时变黑。

15

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.78 分钟([M+H]⁺ = 511)。

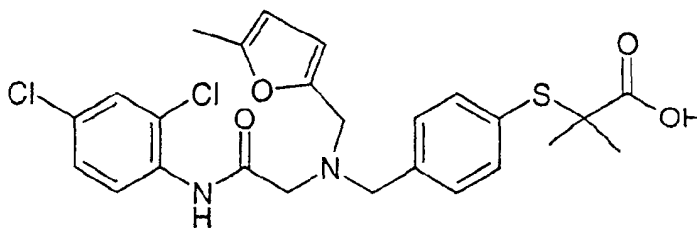
¹H-NMR (DMSO, 200 MHz): 1.35 (s, 9H); 2.05 (s, 3H); 2.10 (s, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.25 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 6.33 (m, 2H); 6.72 (m, 1H); 7.15 (d, 2H, J=9.8 Hz); 7.24 (d, 2H, J=9.8 Hz), 包括: (m, 1H); 7.62 (m, 1H); 8.88 (宽 s, 1H); 12.55 (宽 s, 1H)。

可以按类似方式制备下面的示例化合物：

20

实施例 2-13

2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4-二氯苯基)-氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



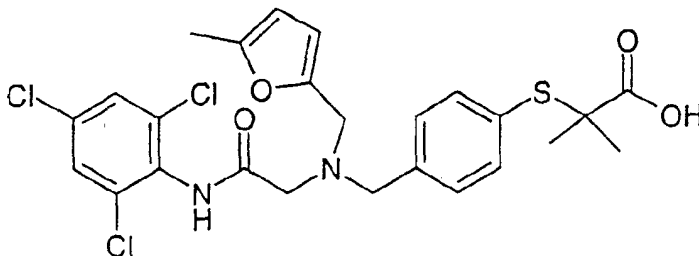
收率：343 毫克(68%)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.38 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 4.30 (s, br, 1H, COOH), 5.85 (m, 1H, 呋喃基-H), 6.16 (m, 1H, 呋喃基-H), 7.18-7.49 (m, 6H, Ar-H), 8.30 (m, 1H, Ar-H), 9.68 (s, 1H, NH).

- 5 LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.42 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 521$)。

实施例 2-14

- 2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4,6-三氯苯基)-氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



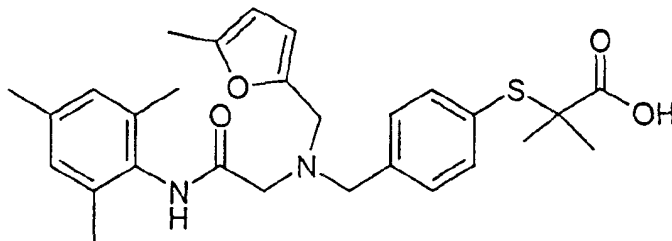
收率：90 毫克(36%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.53 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 2H, CH_2), 4.25 (s, 2H, CH_2), 4.28 (s, 2H, CH_2), 5.95 (m, 1H, 呋喃基-H), 6.49 (m, 1H, 呋喃基-H), 7.35 (s, 2H, Ar-H), 7.38-7.51 (m, 4H, Ar-H), 9.51 (s, 1H, NH).

- 15 LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度): Rt = 3.05 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 555$)。

实施例 2-15

2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

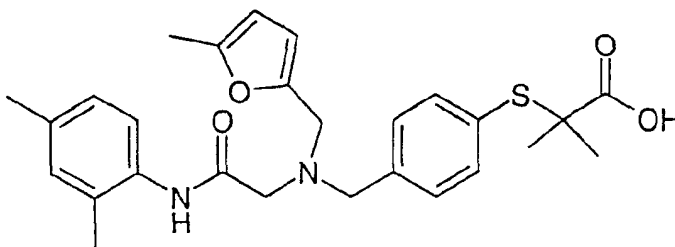


5 收率：46 毫克(26%)

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 4.18 分钟([M+H]⁺ = 494)。

实施例 2-16

10 2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4-二甲基苯基)-氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

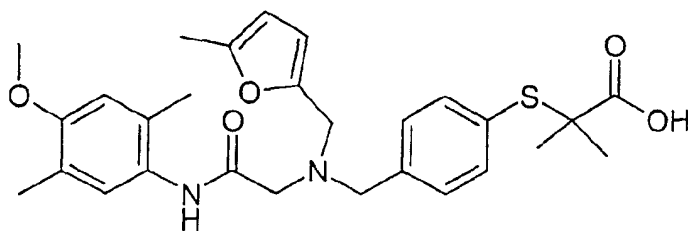


收率：183 毫克(41%)

15 LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.80 分钟([M+H]⁺ = 481)。

实施例 2-17

20 2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基-苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



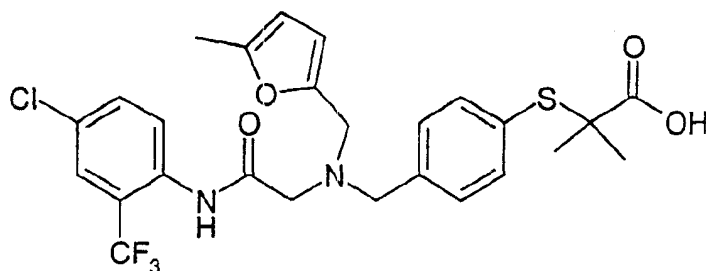
收率：149 毫克(67%)

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 4.10 分钟([M+H]⁺ = 511)。

5

实施例 2-18

2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(4-氯-2-三氟甲基-苯基)氨基]甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



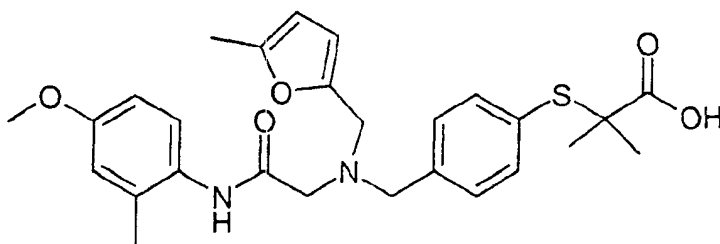
10

收率：63 毫克(22%)

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.48 分钟([M+H]⁺ = 555)。

15 实施例 2-19

2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(4-甲氧基-2-甲基-苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

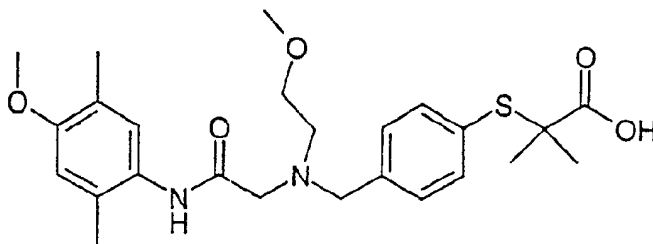


20 收率：24 毫克(18%)

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.59 分钟([M+H]⁺ = 497)。

实施例 2-20

- 5 2-[[4-[[[2-[(2,5-二甲基-4-甲氧基-苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

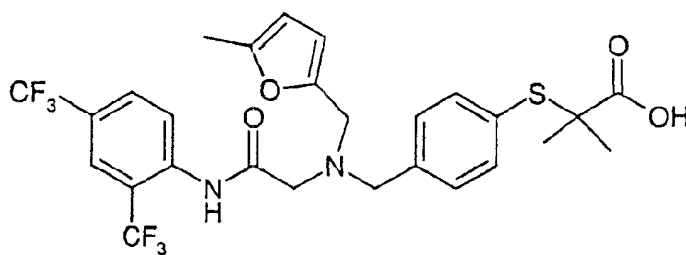


收率：60 毫克(60%)

- 10 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.15 分钟([M+H]⁺ = 475)。

实施例 2-21

- 15 2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4-二(三氟甲基)苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



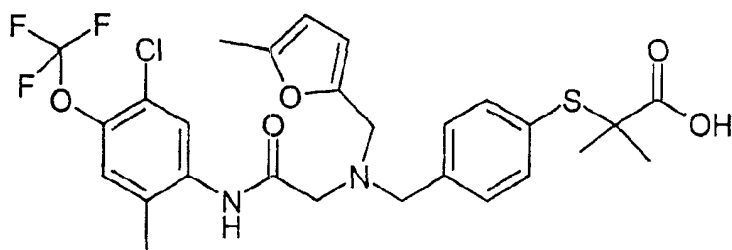
收率：16 毫克(20%)

- 20 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.59 分钟([M+H]⁺ = 589)。

实施例 2-22

2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2-甲基-4-三氟甲氧

基-5-氯苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

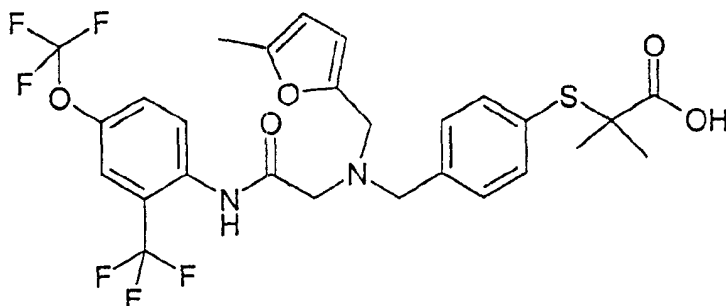


收率：89 毫克(81%)

- 5 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.36 分钟([M+H]⁺ = 585)。

实施例 2-23

- 10 2-甲基-2-[[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2-三氟甲基-4-三氟甲氧基苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

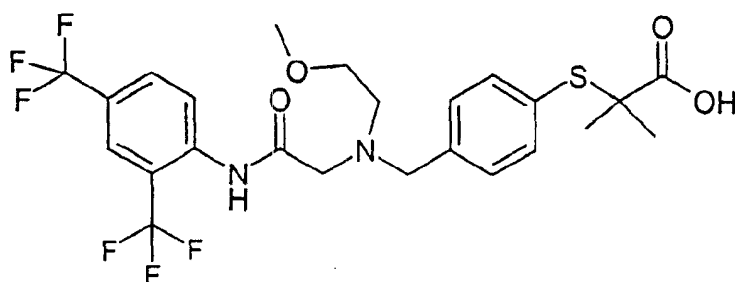


收率：22 毫克(34%)

- 15 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.52 分钟([M+H]⁺ = 605)。

实施例 2-24

- 20 2-[[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



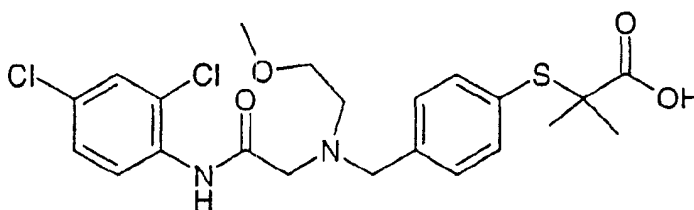
收率：26 毫克(20%)

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.05 分钟([M+H]⁺ = 553)。

5

实施例 2-25

2-[[4-[[[2-[[2,4-二氯苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



10

收率：61 毫克(27%)

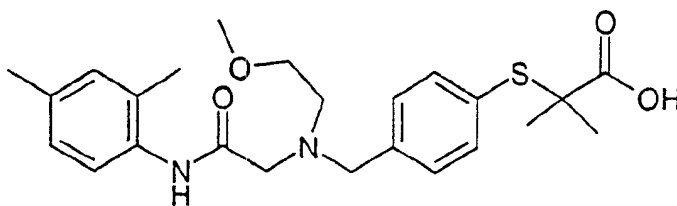
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 6H, 2xCH₃), 2.82 (m, 2H, CH₂), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.32 (s, 2H, CH₂), 3.50 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 2H, CH₂), 5.28 (s, 1H, COOH), 7.15-7.48 (m, 6H, Ar-H), 8.35 (m, 1H, Ar-H), 9.90 (s, 1H, NH).

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.76 分钟([M+H]⁺ = 485)。

15

实施例 2-26

2-[[4-[[[2-[[2,4-二甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



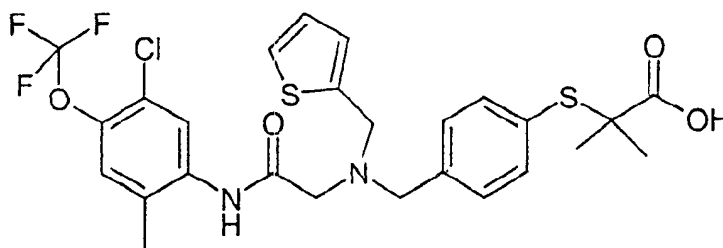
收率：50 毫克(75%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.15 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.40 (m, 2H, CH_2), 3.68 (m, 2H, CH_2), 3.83 (s, 2H, CH_2), 4.32 (s, 2H, CH_2), 5.40 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.32-7.52 (m, 7H, Ar-H), 9.00 (s, 1H, NH).

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.22 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 445$).

实施例 2-27

2-甲基-2-[[4-[[[(2-噻吩基)甲基][2-氧代-2-[(2-甲基-4-三氟甲氧基-5-氯苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



收率：200 毫克(99%)

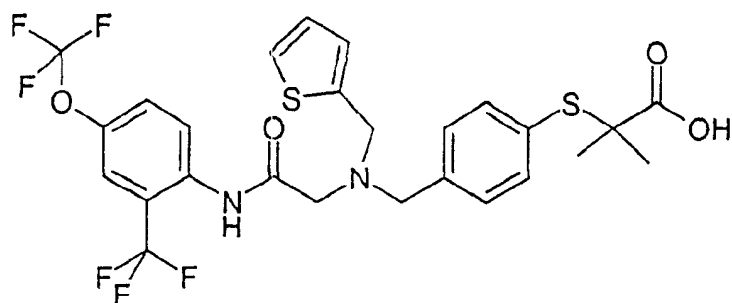
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.50 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 2.20 (s, 3H, Me), 3.61 (s, 2H, CH_2), 4.20 (s, 2H, CH_2), 4.48 (s, 2H, CH_2), 5.60 (s, 1H, COOH), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.02-7.17 (m, 3H, Ar-H 和噻吩基 -H), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 8.00 (s, 1H, Ar H), 8.88 (s, 1H, NH).

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.40 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 587$).

实施例 2-28

2-甲基-2-[[4-[[[(2-噻吩基)甲基][2-氧代-2-[(2-三氟甲基-4-三氟甲氧基-

苯基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



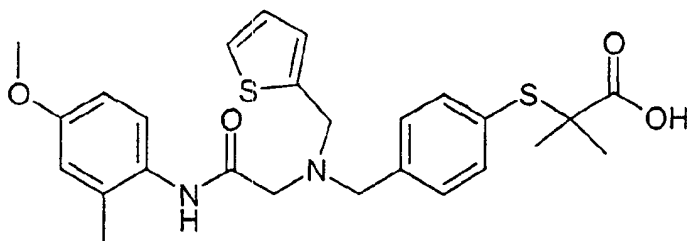
收率：80 毫克(98%)

- 5 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 3.56 分钟([M+H]⁺ = 606)。

实施例 2-29

2-甲基-2-[[4-[[[(2-噻吩基)甲基][2-氧代-2-[(2-甲基-4-甲氧基-苯基)-氨基]

- 10 乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸



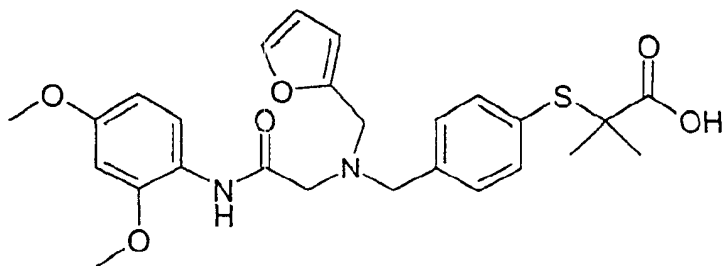
收率：83 毫克(83%)

- 15 LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.74 分钟([M+H]⁺ = 498)。

实施例 2-30

2-甲基-2-[[4-[[[(2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(2,4-二甲氧基苯基)氨基]-乙基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

20



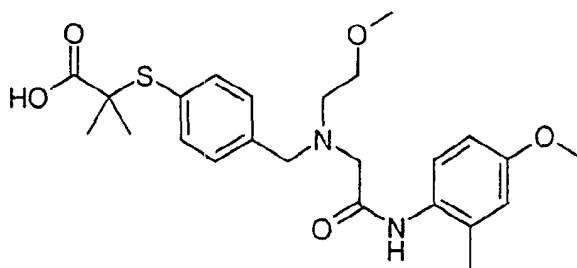
收率：75 毫克(60%)

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 4.19 分钟([M+H]⁺ = 499)。

5

实施例 2-31

2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



10

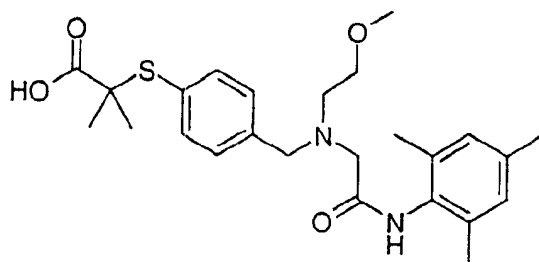
收率：理论值的 65 %

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 3.34 (s, 3H); 3.37-3.45 (m, 2H); 3.65-3.75 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.89 (s, 2H); 4.34 (s, 2H); 6.67-6.78 (m, 2H); 7.35-7.44 (m, 3H); 7.52 (d, 2H); 9.05 (s, 1H).

实施例 2-32

2-[[4-[[[2-[(2,4,6-三甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

15



收率：理论值的 89 %

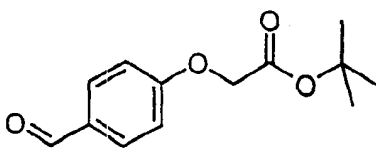
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 6H); 2.12 (s, 6H); 2.25 (s, 3H); 3.35 (s, 3H); 3.38-3.54 (m, 2H); 3.65-3.77 (m, 2H); 3.85-3.94 (m, 2H); 4.30-4.45 (m, 2H); 6.87 (s, 2H); 7.39 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 8.82 (br s, 1H).

起始原料 III

5

实施例 III-1

(4-甲酰基苯氧基)乙酸叔丁酯



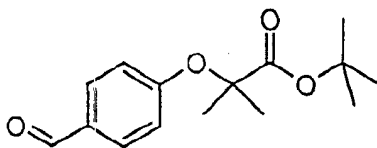
- 10 在室温下，将 31.60 克(281.48 mmol)叔丁醇钾和 52.70 克(270.22 mmol)溴乙酸叔丁酯加入到 27.50 克(225.18 mmol)4-羟基苯甲醛的 200 毫升二氧六环溶液中，并将混合物在沸点下加热过夜。加入 1 L 水，然后将混合物用乙醚提取，用 1N 氢氧化钠溶液，水以及饱和氯化钠溶液洗涤，并用硫酸镁干燥，然后蒸出溶剂。在硅胶上闪式层析(环己烷→
- 15 环己烷/乙酸乙酯 20:1→10:1→5:1)，用戊烷重结晶后，得到目标化合物。

收率：31%

熔点：58-60℃。

20 实施例 III-2

2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



- 将 24.42 克(200 mmol)4-羟基苯甲醛溶于 250 毫升 N,N-二甲基甲酰胺, 用 27.64 克(200 mmol)碳酸钾处理。在 100℃下, 滴加加入 53.55 克(240 mmol)α-溴异丁酸叔丁酯。将混合物再搅拌一个小时, 进一步加入 200 mmol 碳酸钾和 240 mmol α-溴异丁酸叔丁酯, 且在 100℃下搅拌 4 小时后, 加入 1 L 水。用乙醚萃取后, 用 1N 氢氧化钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸出溶剂, 将残余物在硅胶上闪式层析纯化(环己烷→环己烷/乙酸乙酯 20:1→10:1→5:1), 而后减压干燥。得到无色结晶形式的目标化合物, 收率 42%。

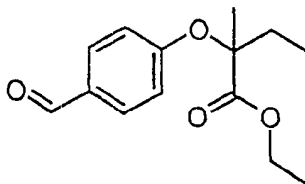
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H), 1.62 (s, 6 H), 6.91 (d, 2 H), 7.79 (d, 2 H), 9.88 (s, 1H).

MS(ESI): 265[M+H]⁺.

按照类似于实施例 III-2 的方法得到下面的化合物:

实施例 III-3

2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丁酸乙酯



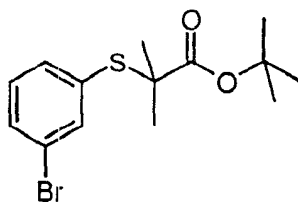
- 收率: 11.71%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3 H), 1.22 (t, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.90 - 2.20 (m, 2 H), 4.24 (q, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 7.80 (d, 2 H), 9.85 (s, 1 H).

MS(ESI): 251[M+H]⁺, 273[M+Na]⁺.

实施例 III-4

2-[(3-溴苯基)硫基]-2-甲基丙酸叔丁酯



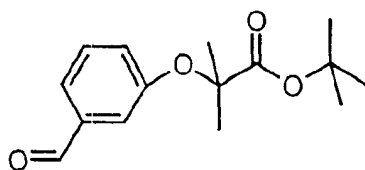
收率：87%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H), 1.45 (s, 6 H), 7.14 – 7.28 (m, 1 H), 7.39 – 7.53 (m, 2 H), 7.67 (t, 1 H).

5 MS (DCI/ NH_3): 348 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

实施例 III-5

2-(3-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



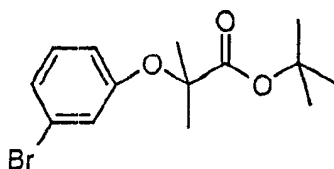
10 收率：35%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9 H), 1.61 (s, 6 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.45-7.52 (m, 1 H).

MS(DCI/ NH_3): 282 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

实施例 III-6

15 2-(3-溴苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



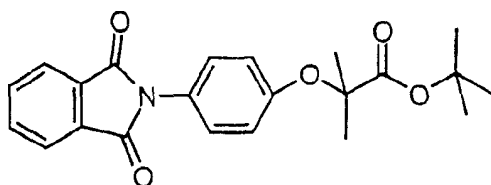
收率：21%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9H), 1.56 (s, 6 H), 6.74 – 6.83 (m, 1 H), 7.00 – 7.04 (m, 1 H), 7.06 – 7.11 (m, 2H).

MS(DCI/ NH_3): 332 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

实施例 III-7

5 2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯



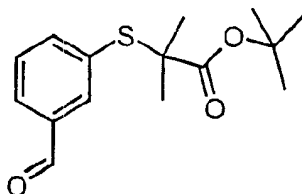
收率：24%

熔点：142-143℃。

10

实施例 III-8

2-[(3-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基丙酸叔丁酯



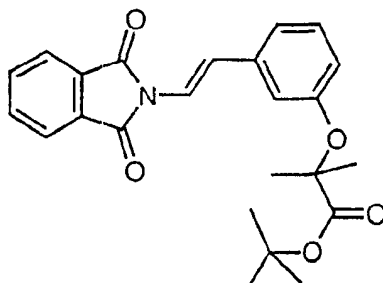
在-78℃下，将 30.00 克(90.56 mmol)实施例 III-4 的化合物溶于四
 15 氢呋喃并用 36.2 毫升 2.5 M 正丁基锂己烷溶液处理。然后加入 13.94
 毫升(181.12 mmol)N,N-二甲基甲酰胺。30 分钟后，将混合物温热至室
 温，并搅拌 1 小时。加入 30 毫升 1N 盐酸，蒸出溶剂，将残余物用乙
 酸乙酯提取，而后将提取物用饱和碳酸氢钠溶液和氯化钠溶液洗涤，
 而后用硫酸镁干燥。在硅胶上闪式层析(二氯甲烷)后，将目标化合物通
 20 过 NP-HPLC 纯化(环己烷/乙酸乙酯)，得到目标化合物，收率 10%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H), 1.46 (s, 6 H), 7.50 (t, 1 H), 7.77 – 7.80 (m, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.98 – 8.05 (m, 1 H), 10.00 (s, 1 H).

MS (DCI/ NH_3): 298 $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$.

实施例 III-9

2-{3-[2-(1,3-二氧代-2H-异吲哚-2-基)乙烯基]苯氧基}-2-甲基-丙酸叔丁酯



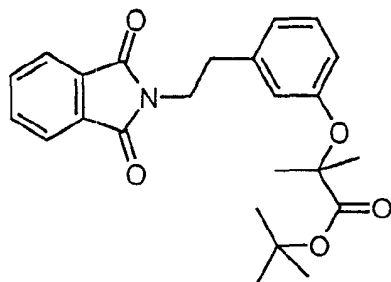
- 5 在反应釜中，将 14.93 克(47.37 mmol)实施例 III-6 的化合物，10.25 克(59.21 mmol)乙烯基邻苯二酰亚胺，0.39 克(1.27 mmol)三邻甲苯基膦，0.07 克(0.32 mmol)和 21.78 克(215.23 mmol)三乙胺在 130℃下加热。加入水/甲醇，然后抽滤滤出沉淀，并用环己烷/乙酸乙酯重结晶。收率：66%。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9 H), 1.50 (s, 6 H), 6.73 (dd, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.21-7.34 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H), 7.80 - 8.00 (m, 4 H).

10 MS (DCI/NH₃): 425 [M+NH₄⁺].

实施例 III-10

2-{3-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]苯氧基}-2-甲基-丙酸叔丁酯



15

将 15.00 克(36.81 mmol)实施例 III-9 的化合物溶于 200 毫升四氢呋喃中，在大气压下在氢气氛下在 2.00 克(2.16 mmol)Wilkinson's 催化剂的存在下在 40 毫升乙醇中搅拌过夜。在硅胶上进行两次闪式色谱分离(环己烷/二氯甲烷 10:1→环己烷/乙酸乙酯 10:1→5:1 和环己烷→环己烷

/二氯甲烷→二氯甲烷), 得到标题化合物, 收率 64%。

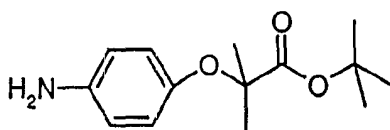
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9 H), 1.52 (s, 6 H), 2.85 – 3.00 (m, 2 H), 3.82–3.95 (m, 2 H), 6.65 – 6.80 (m, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.62 – 7.76 (m, 2 H), 7.77 – 7.89 (m, 2 H).

MS (ESI): 432 $[\text{M}+\text{Na}^+]$, 841 $[2\text{M}+\text{Na}^+]$.

实施例 III-11

2-(4-氨基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

5

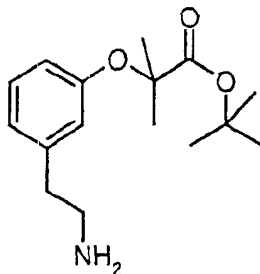


将 18.88 克(49.50 mmol)实施例 III-7 的化合物溶于 25 毫升乙醇, 并与 12.04 毫升(247.49 mmol)水合肼在沸点下加热 2 小时, 而后在室温下搅拌 12 小时。将沉淀分离出, 用乙醇洗涤, 并将滤液浓缩, 而后用 10 1L 乙醚稀释。将此溶液用 1N 氢氧化钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。除去溶剂, 得到无标题化合物, 收率 87%。
熔点: 87-88℃。

15 按照类似于实施例 III-11 的方法得到下面的化合物:

实施例 III-12

2-[3-(2-氨基乙基)苯氧基]-2-甲基丙酸叔丁酯



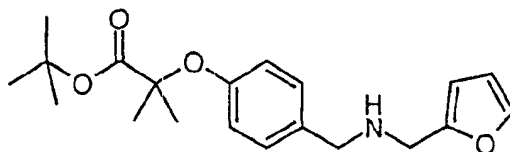
20

收率: 70%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (宽 s, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.56 (s, 6 H), 2.69 (t, 2 H), 2.94 (t, 2 H), 6.64 – 6.75 (m, 2 H), 6.81 (d, 1 H), 7.15 (t, 1 H).
MS (EI): 279 $[\text{M}^+]$.

实施例 III-13

2-(4-[[2-(呋喃基甲基)氨基]甲基]苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯



5

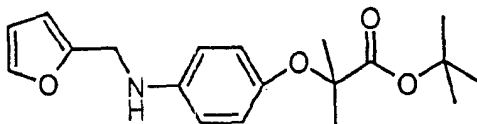
将 20.00 克(75.67 mmol)实施例 III-2 的化合物和 7.35 克(75.67 mmol)2-糠胺在室温下与 24.06 克(113.50 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠在 350 毫升 1,2-二氯乙烷中搅拌 5 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯。将有机相用硫酸镁干燥，蒸出溶剂，然后将残余物在硅胶上闪式层析纯化(环己烷→环己烷/乙酸乙酯 10:1→2:1)。得到目标化合物，收率 72%。

10

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.61$ (宽 s, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.55 (s, 6 H), 3.71 (s, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 6.17 (d, 1 H), 6.26-6.36 (m, 1 H), 6.70 – 6.88 (m, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 7.32-7.40 (m, 1 H).
MS (ESI): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 III-14

2-4-[(2-呋喃基甲基)氨基]苯氧基} 2-甲基丙酸叔丁酯



15

将 4.79 克(19.06 mmol)实施例 III-11 的化合物和 1.83 克(19.06 mmol)糠醛溶于 80 毫升 1,2-二氯乙烷，在 6.06 克(28.59 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠存在下，在室温下搅拌 5 小时。向反应溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯。将有机相用硫酸镁干燥，蒸出溶剂，然后将残余物在硅胶上闪式层析(环己烷→环己烷/乙酸乙酯 10:1→2:1)和通过 NP-HPLC(环己烷/乙酸乙酯 10:1)纯化。得到目标化合物，收率 79%。

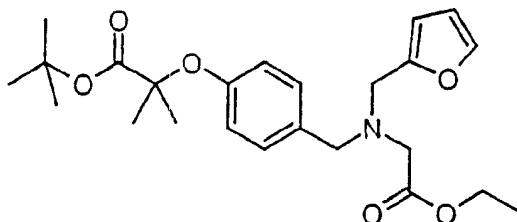
20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 9 H), 1.48 (s, 6 H), 3.80 (宽 s, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 6.21 (d, 1 H), 6.25-6.35 (m, 1 H), 6.50-6.61 (m, 2 H), 6.72-6.85 (m, 2 H), 7.30-7.39 (m, 1 H).

MS (DCI/NH_3): 332 [$\text{M}+\text{H}^+$], 349 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

实施例 III-15

2-[4-[[[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯



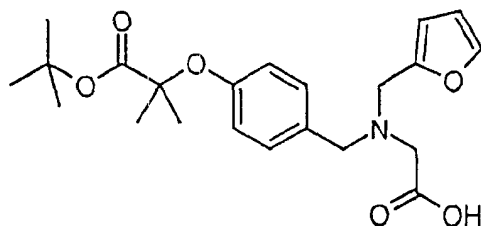
首先将 18.14 克(52.50 mmol)实施例 III-13 的化合物, 11 毫升三乙胺和 1.10 克(2.97 mmol)四正丁基碘化铵加入到 200 毫升四氢呋喃中, 并用 8.77 毫升(78.75 mmol)溴乙酸乙酯处理, 将混合物在室温下搅拌 1 小时并在 60℃ 下搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水和乙酸乙酯, 并将混合物用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 除去溶剂后, 将残余物在硅胶上闪式层析纯化(环己烷/二氯甲烷 4:1→环己烷/乙酸乙酯 10:1→5:1)。目标化合物的收率是定量的。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (t, 3 H), 1.43 (s, 9H), 1.55 (s, 6 H), 3.30 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 6.19 (d, 1H), 6.28-6.34 (m, 1 H), 6.77-6.85 (m, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 7.35-7.41 (m, 1 H).

MS(ESI): 432 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

实施例 III-16

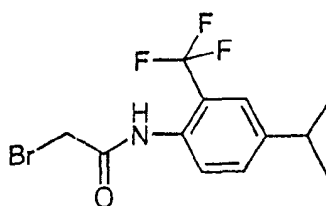
2-[4-[[[(羧甲基)(2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯



将 22.01 克(51.00 mmol)实施例 III-15 的化合物在 785 毫升乙醇中在 6.12 克(153.00 mmol)氢氧化钠存在下在 80℃ 下搅拌 1 小时。蒸出溶剂，加入水，然后用 1N 盐酸将混合物酸化，并用乙酸乙酯提取。然后将提取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤，并用硫酸镁干燥。减少溶剂量，然后抽滤滤出产物并干燥，得到目标化合物，收率 74%。
熔点：152-155℃。

实施例 III-17

10 2-溴-N-[4-异丙基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

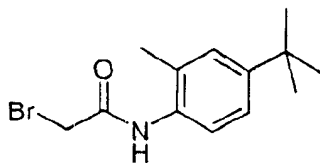


首先将 50 克(246.06 mmol)4-异丙基-2-(三氟甲基)苯胺和 27.39 克(270.66 mmol)三乙胺加入到 1000 毫升二氯甲烷中。在 0-5℃ 下，滴加加入溶于 200 毫升二氯甲烷中的 54.63 克(270.66 mmol)溴乙酰溴。将混合物在室温下搅拌 20 小时。然后将反应混合物依次用水，1N 盐酸，水，饱和碳酸氢钠溶液和水提取。将有机相用硫酸钠干燥，并减压溶剂。将残余物色谱纯化。用环己烷/正戊烷重结晶产物，抽滤滤出，并在 40℃ 下减压干燥 20 小时。得到 32.45 克(理论量的 41%)的标题化合物。
20 物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 2.95 (sept., 1H); 4.05 (s, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.50 (br s, 1H).

实施例 III-18

2-溴-N-(4-叔丁基-2-甲基苯基)乙酰胺

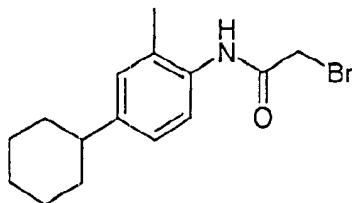


首先将 5.5 克(33.69 mmol)4-叔丁基-2-甲基苯胺和 3.75 克(37.06 mmol)三乙胺加入到 150 毫升二氯甲烷中。在 0-5℃下，滴加加入溶于
 5 90 毫升二氯甲烷中的 7.48 克(37.06 mmol)溴乙酰溴，并形成浅褐色沉淀。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将 150 毫升乙酸乙酯加入到反应混合物中，依次用水，1N 盐酸，水，饱和碳酸氢钠溶液和水提取。将有机相用硫酸镁干燥，并减压除去溶剂。将残余物色谱纯化。用乙酸乙酯和正戊烷重结晶产物，抽滤滤出，并在 40℃下减压干燥。得到
 10 6.53 克(理论量的 68%)的标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.3 (s, 9H); 2.3 (s, 3H); 4.06 (s, 2H); 7.20-7.23 (m, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 8.05 (br s, 1H).

实施例 III-19

2-溴-N-(4-环己基-2-甲基苯基)乙酰胺



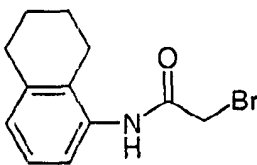
15

收率：理论量的 41.0%。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.50 (m, 5H); 1.65-1.95 (m, 5H); 2.28 (s, 3H); 2.35-2.55 (m, 1H); 4.07 (s, 2H); 7.00-7.13 (m, 2H); 7.69 (d, 1H); 8.05 (br s, 1H).

实施例 III-20

2-溴-N-(5,6,7,8-四氢-1-萘基)乙酰胺



20

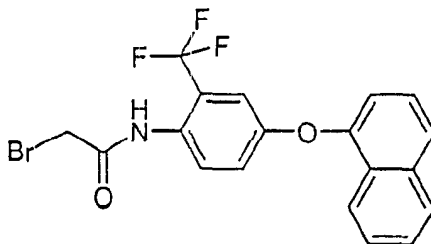
收率：理论量的 95.6%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.70-1.90 (m, 4H); 2.55-2.70 (m, 2H); 2.75-2.85 (m, 2H); 4.08 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.14 (t, 1H); 7.69 (d, 1H); 8.09 (br s, 1H).

实施例 III-21

2-溴-N-[4-(1-萘氧基)-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

5

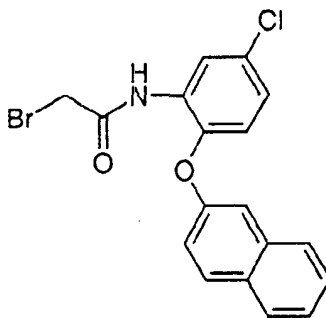


收率：理论量的 80.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.08 (s, 2H); 7.01 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.30-7.62 (m, 4H); 7.70 (d, 1H); 7.85-8.17 (m, 3H); 8.47 (br s, 1H).

实施例 III-22

10 2-溴-N-[5-氯-2-(2-萘氧基)苯基]乙酰胺

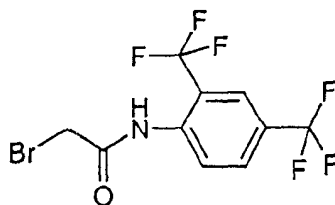


收率：理论量的 77.9%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.99 (s, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.21-7.36 (m, 2H); 7.38-7.57 (m, 2H); 7.68-7.79 (m, 1H); 7.80-7.95 (m, 2H); 8.51 (d, 1H); 8.85 (br s, 1H).

15 实施例 III-23

N-[2,4-二(三氟甲基)苯基]-2-溴乙酰胺

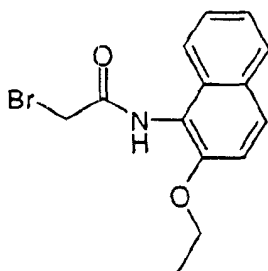


收率：理论量的 28%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 (s, 2H); 7.80-7.91 (m, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.80 (br s, 1H).

5 实施例 III-24

2-溴-N-(2-乙氧基-1-萘基)乙酰胺

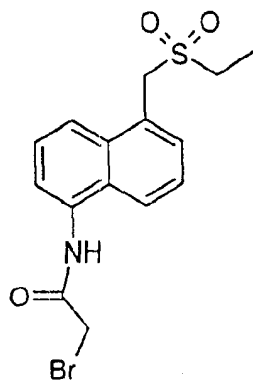


收率：理论量的 24%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (t, 3H); 4.10-4.30 (m, 4H); 7.26-7.30 (d, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.70-7.87 (m, 3H); 8.07 (br s, 1H).

实施例 III-25

2-溴-N-{5-[(乙基磺酰基)甲基]-1-萘基}乙酰胺



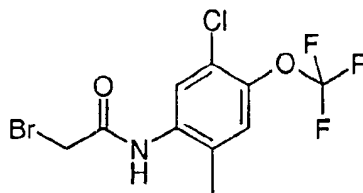
收率：理论量的 16%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (t, 3H); 1.54 (s, 1H); 2.91 (q, 2H); 4.20 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 7.53-7.70 (m, 3H); 7.90-8.11 (m, 3H); 8.65 (br s, 1H).

实施例 III-26

2-溴-N-[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺

5

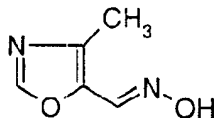


收率：理论量的 84.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (s, 3H); 4.08 (s, 2H); 7.18 (s, 1H); 8.05-8.20 (m, 2H).

实施例 III-27

10 4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醛肟

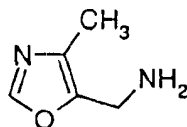


首先将 0.50g(4.50 mmol)4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醛[由相应的醇(Chem. Ber.1961, 1248)通过 Swern 氧化作用(Tetrahedron 34, 1651(1978))
15 制备]加入到 3 毫升水中，并用 0.66 克(9.45 mmol)羟胺盐酸盐在 2 毫升水中处理。然后加入 0.68 克(4.95 mmol)碳酸钾。2 小时后，将混合物抽滤过滤，然后将产物用水洗涤并在室温下干燥。收率 0.41 克(理论量的 72.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): δ = 2.21 (s, 3H); 8.20 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 11.48 (s, 1H).

20 实施例 III-28

(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲胺

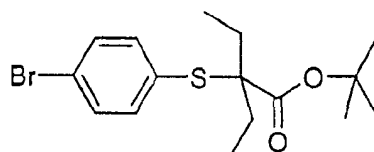


- 首先将 4.00g(31.72 mmol)4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醛肟加入到 70 毫升乙酸中。在室温下,以小部分的方式加入 47.70 克(729.50 mmol)锌粉。
- 5 在室温下搅拌混合物 2 小时,然后抽滤滤出锌粉,并用 50 毫升乙酸洗涤两次。在减压下,除去滤液中的溶剂。用 20%浓度的氢氧化钠水溶液处理残余物直到达到 pH 值 11。在加入期间,沉淀出白色结晶。将其用乙酸乙酯研制并抽滤滤出。在减压下,除去合并的滤液中的溶剂,然后将残余物色谱纯化。得到 1.34 克(理论量的 38%)标题化合物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.5 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 7.73 (s, 1H).

实施例 III-29

1,1-二甲基乙基 2-[(4-溴苯基)硫基]-2-乙基-丁酸酯



- 15 类似于实施例 II-1 由 4-溴苯硫酚和 1,1-二甲基乙基 2-溴-2-乙基-丁酸酯[例如,类似于 Liebig's Ann. Chem. 725, 106-115(1969); J. Am. Chem. Soc. 77 946-947(1955), 并用 N-溴代琥珀酰亚胺或溴溴化,例如类似于 Tetrahedron Lett. 1970, 3431; J. Org. Chem. 40, 3420(1975)的方法制备]进行合成。

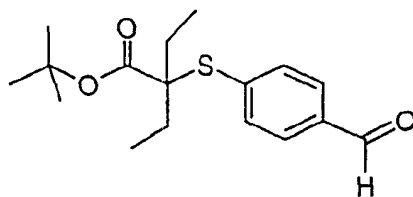
20 收率:理论量的 15.9%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (t, 6H); 1.58-1.74 (m, 4H); 7.28-7.35 (m, 2H); 7.39-7.46 (m, 2H).

实施例 III-30

1,1-二甲基乙基 2-乙基-2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-丁酸酯

25



类似于实施例 II-2 使用实施例 III-29 的化合物为原料进行合成。

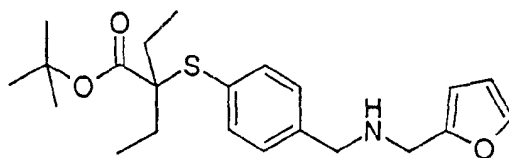
收率：理论量的 70.4%。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, 6H); 1.64-1.87 (m, 4H); 7.60 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 10.1 (s, 1H).

5

实施例 III-31

2-乙基-2-[(4-{[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基}苯基)-硫基]丁酸叔丁酯



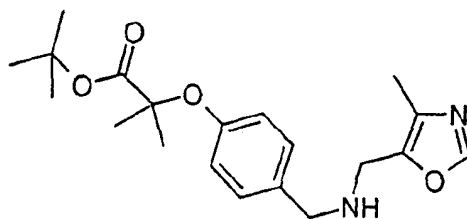
10 类似于实施例 III-13 使用实施例 III-30 的化合物和糠胺为起始原料进行合成。

收率：理论量的 83.1%。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t, 6H); 1.43 (s, 9H); 1.60-1.75 (m, 4H); 3.78 (s, 4H); 6.18 (d, 1H); 6.28-6.35 (m, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.38 (m, 1H); 7.43 (d, 2H).

实施例 III-32

15 2-甲基-2-[4-({[(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]氨基}甲基)-苯氧基]-丙酸叔丁酯



首先将 1.25 克(4.73 mmol)2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 I-4)和 0.64 克(5.67 mmol)(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲胺(实施例

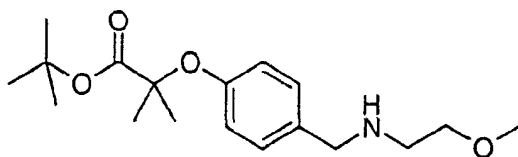
- III-28)一起加入到 1,2-二氯乙烷中。在室温下,加入 1.50 克(7.09 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时,而后与饱和碳酸氢钠溶液混合,并用乙酸乙酯提取。将有机相用硫酸镁干燥,并减压除去溶剂。将残余物在硅胶上色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 30:1),而后减压干燥。得到 1.104 克(理论量的 65%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.11 (s, 3H); 3.70 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.70-6.90 (m, 2H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.75 (br s, 1H).

按照类似于实施例 III-32 的方法得到下面的化合物:

实施例 III-33

- 10 2-(4-[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯

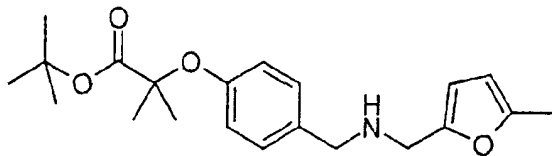


收率:理论量的 92.8%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.48 (br s, 1H); 2.83 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.54 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.75-6.86 (m, 2H); 7.19 (d, 2H).

- 15 实施例 III-34

2-甲基-2-[4-([(5-甲基-2-呋喃基)甲基]氨基}甲基)-苯氧基]丙酸叔丁酯

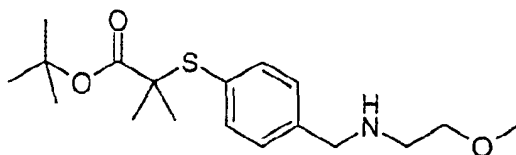


收率:理论量的 55.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.27 (s, 3H); 3.71 (s, 4H); 5.83-5.92 (m, 1H); 6.00-6.08 (m, 1H); 6.75-6.88 (m, 2H); 7.12-7.24 (m, 2H).

实施例 III-35

2-[(4-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}苯基)-硫基]-2-甲基丙酸叔丁酯



将 4.00 克(14.27 mmol)2-[(4-甲酰基苯基)硫基]-2-甲基丙酸叔丁酯
 5 (实施例 II-2)和 1.07 克(14.27 mmol)2-甲氧基乙基胺溶于 80 毫升 1,2-二
 氯乙烷中,在 30 分钟后和在 10 小时后,与 4.54 克(21.40 mmol)三乙酰
 氧基硼氢化钠混合。通过 TLC 检测反应,然后加入乙酸乙酯和饱和碳酸
 氢钠溶液,并将产物用乙酸乙酯提取。将有机相用 1N HCl 洗涤并用
 硫酸镁干燥,然后在蒸馏除去溶剂后,将产物通过硅胶色谱法纯化(乙
 10 酸乙酯/环己烷 1:1)。

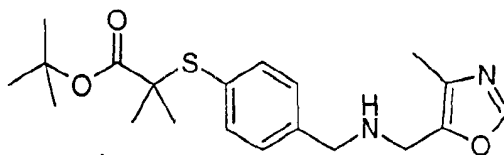
收率:2.69 克(理论量的 55.6%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 15 H); 2.96 (t, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.72 (t,
 2H); 4.13 (s, 2H); 7.52 (s, 4H).

按照类似于实施例 III-35 的方法得到下面的化合物:

15 实施例 III-36

2-甲基-2-[[4-({[(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]氨基}甲基)-苯基]-硫基]丙
 酸叔丁酯



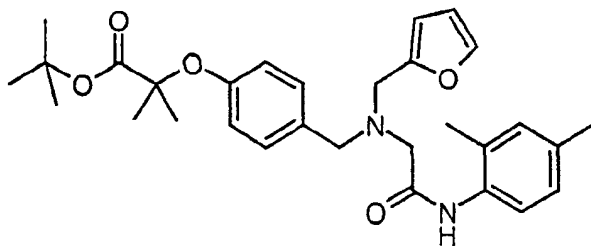
收率:理论量的 68.8%。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 15H); 2.12 (s, 3H); 3.77 (s, 2H); 3.78 (s,
 20 2H); 7.22-7.33 (m, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.75 (s, 1H).

实施例 3

实施例 3-1

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]
 苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯

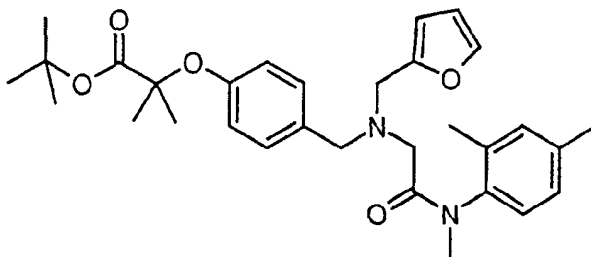


将 0.50 克(1.25 mmol)实施例 III-16 的化合物, 0.23 克(1.88 mmol)2,4-二甲基苯胺, 0.22 克(1.63 mmol)1-羟基-1H-苯并三唑, 0.31 克(1.63 mmol)EDC·HCl, 0.38 克(3.75 mmol)4-甲基吗啉和 0.01 克(0.08 mmol)4-二甲基氨基吡啶在 30 毫升 N,N-二甲基甲酰胺中在 0℃下搅拌 2 小时, 而后在室温下过夜。加入水, 然后将混合物用乙酸乙酯提取, 并将有机相用 1N 盐酸, 水, 饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 而后用硫酸镁干燥。蒸出溶剂, 并将残余物在硅胶上闪式层析纯化(环己烷/二氯乙烷 2:1→环己烷/乙酸乙酯 10:1→4:1)。用正庚烷重结晶, 得到目标化合物, 收率 78%。

熔点: 90-91℃。

实施例 3-2

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)甲基氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基-甲基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯



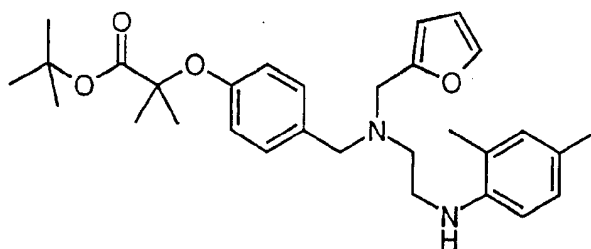
在 0℃下, 将 0.51 克(1.00 mmol)实施例 3-1 的化合物和 0.04 克(1.10 mmol)氯化钠搅拌 30 分钟, 而后与 0.07 毫升(1.10 mmol)碘代甲烷混合, 而后与水混合。将混合物用乙酸乙酯提取, 并将提取物用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸出溶剂, 并将残余物在硅胶上闪式层析纯化(环己烷/二氯甲烷 3:1→二氯甲烷→二氯甲烷/乙酸乙酯

15:1)。用正戊烷重结晶，得到目标化合物，收率 51%。

熔点：80-81℃。

实施例 3-3

- 5 2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯



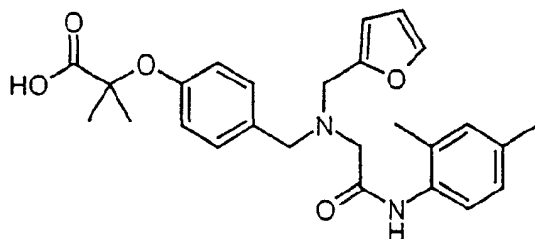
- 10 在 5 毫升甲苯中，将 0.25 克(0.50 mmol)实施例 3-1 的化合物用 0.30 毫升 2 M 甲硼烷-甲硫醚的四氢呋喃溶液处理，并将混合物在沸点下加热 2 小时。然后将混合物在 5 毫升 2N 碳酸钠溶液存在下搅拌 1 小时，将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥并蒸出溶剂，然后将残余物使用硅胶闪式层析纯化(环己烷/二氯甲烷 3:1→环己烷/乙酸乙酯 10:1)。得到目标化合物，收率 37%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.43 (s, 9 H), 1.55 (s, 6 H), 2.15 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.73 – 2.87 (m, 2 H), 3.09 – 3.22 (m, 2 H); 3.57 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 6.12 – 6.19 (m, 1 H), 6.28 – 6.35 (m, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.73 – 6.95 (m, 4 H), 7.20 (d, 1 H), 7.34 – 7.40 (m, 1 H).

- 15 MS (ESI): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 985 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 3-4

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



- 5 将 7.09 克(14.00 mmol)实施例 3-1 的化合物和 35 毫升三氟乙酸在室温下在 35 毫升二氯甲烷中搅拌 2 小时。蒸出溶剂,然后将残余物溶于乙酸乙酯中,并用水,20%浓度的乙酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,而后用硫酸镁干燥。除去溶剂,然后将残余物在硅胶上闪式层析纯化(二氯甲烷→二氯甲烷/乙酸乙酯 5:1→2:1→1:1)。得到目标化合物,收率 82%。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.31 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 6.22 - 6.36 (m, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.93 - 7.03 (m, 2 H), 7.23 (d, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 8.00 (宽 s, 1 H), 9.09 (s, 1 H).

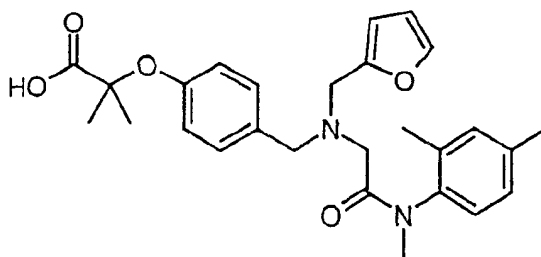
MS (ESI): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 901 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

按照类似于实施例 3-4 的方法得到下面的化合物:

10

实施例 3-5

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)甲基氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



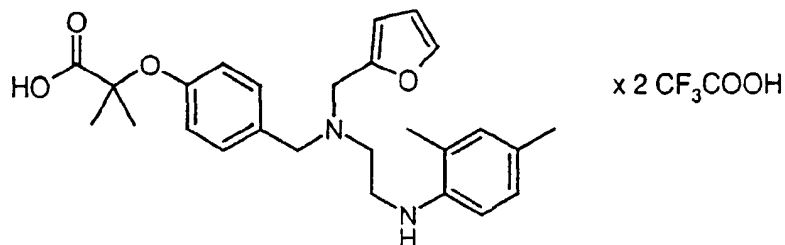
15 收率: 85%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 6 H), 1.92 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.73 (q, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.30 (宽 s, 1 H), 3.63 (d, 2 H), 3.78 (d, 2 H), 6.19 (d, 1 H), 6.30-6.40 (m, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.80 - 7.10 (m, 5 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H).

MS (ESI): 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 487 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 3-6

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



5

收率：60%

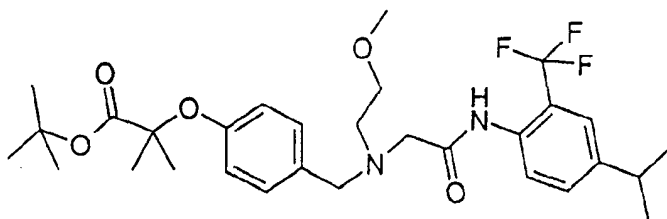
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.49 (s, 6 H), 2.01 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.55 – 2.72 (宽 m, 2 H), 2.97 – 3.20 (宽 m, 2 H), 3.46 – 3.78 (m, 4 H), 4.40 (宽 s, 1 H), 6.20 – 6.50 (m, 3 H), 6.68 – 6.88 (m, 4 H), 7.12 – 7.30 (m, 2 H), 7.56 – 7.68 (m, 1 H), 13.00 (宽 s, 1 H).

MS (ESI): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 873 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 3-7

1, 1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-甲氧基乙基](2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

10



首先将 0.533 克(1.65 mmol)2-(4-[[[2-甲氧基乙基]氨基]甲基]苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 III-33)加入到 6 毫升二甲基甲酰胺中。在室温下, 加入 0.588 克(1.81 mmol)2-溴-N-[4-异丙基-2-(三氟甲基)苯基]乙酰胺(实施例 III-17)和 0.152 克(1.81 mmol)碳酸氢钠。将混合物在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下保持 2 小时。然后将反应混合物冷却, 加入水。将混合物用乙酸乙酯提取一次, 并将有机相用水洗涤三次, 并用饱和氯化钠溶液洗涤一次。将有机相用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂。将残余物在硅胶上

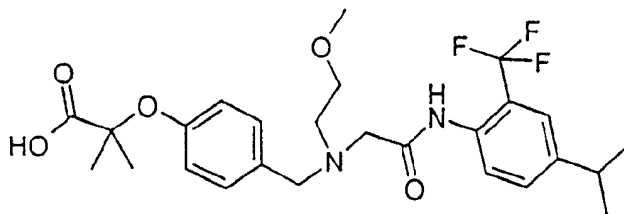
15

色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 4:1), 而后将产物减压干燥。得到 0.885 克(理论量的 95%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.42 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 2.93 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.39 (dd, 1H); 7.45 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 9.65 (br s, 1H).

实施例 3-8

- 5 2-[4-[(2-甲氧基乙基)[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

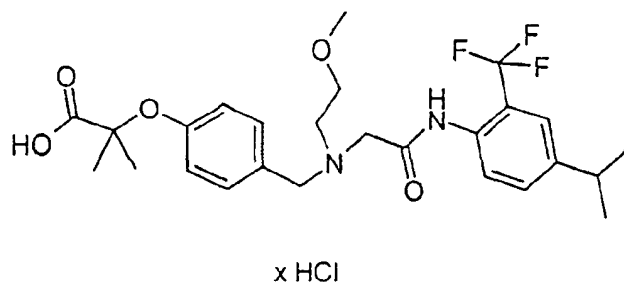


- 首先将 0.842 克(1.49 mmol)实施例 3-7 的化合物加入到 10 毫升二
 10 氯甲烷中。在室温下, 加入 10 毫升三氟乙酸。将反应混合物在室温下
 搅拌 2 小时。然后将反应混合物用旋转蒸发器减压浓缩。将残余物吸
 收在乙酸乙酯中, 并用水, 20% 浓度的乙酸钠溶液, 水和饱和氯化
 钠溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥, 并减压除去溶剂。将产物在硅
 15 胶上色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 30:1), 而后减压干燥。得到 0.648 克(理
 论量的 85%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.81 (t, 2H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.49 (m, 2H); 8.12 (d, 1H); 9.62 (br s, 1H).

实施例 3-9

2-[4-[(2-甲氧基乙基)[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸盐酸盐

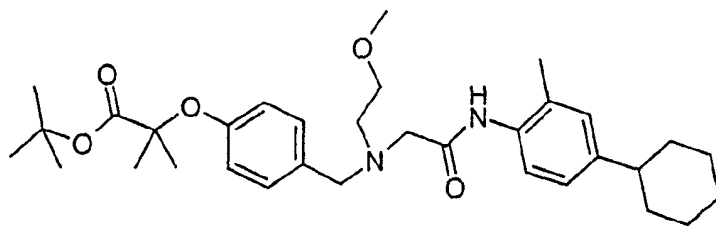


将 0.4 克(0.78 mmol)实施例 3-7 的化合物溶于 4 毫升乙酸乙酯。在 40℃ 下, 首先加入 8 毫升 1N 盐酸(乙醚中)而后加入 12 毫升乙醚。将混合物在 4℃ 下保持一小时。抽滤滤出沉淀的结晶, 用乙酸乙酯和乙醚的混合物(比例 1:1)洗涤, 而后在 40℃ 下减压干燥 20 小时。得到 0.362 克(理论量的 84.5%)的标题化合物。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.22 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.94-3.08 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.30-3.40 (m, 2H); 3.60-3.80 (m, 2H); 4.00-4.20 (m, 2H); 4.30-4.50 (m, 2H); 6.86 (d, 2H); 7.20-7.70 (m, 5H); 10.25 (br s, 1H); 13.18 (br s, 1H).

实施例 3-10

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

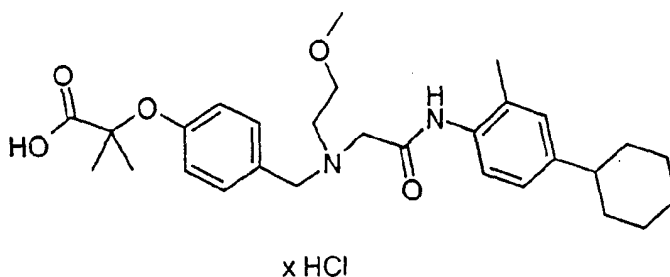


首先将 0.303 克(0.94 mmol)2-(4-[[[2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(实施例 III-33)加入到 5 毫升二甲基甲酰胺中。在室温下, 加入 0.319 克(1.03 mmol)2-溴-N-(4-环己基-2-甲基苯基)乙酰胺(实施例 III-19)和 0.086 克(1.03 mmol)碳酸氢钠。将混合物在 90℃ 下搅拌 2 小时。然后将反应混合物冷却, 加入水。将混合物用乙酸乙酯提取, 将有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥, 并减压除去溶剂。将残余物在硅胶上色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 3:1), 而后将产物减压干燥。得到 0.464 克(理论量的 90%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20-1.45$ (m, 14H); 1.50 (s, 6H); 1.70-1.90 (m, 5H); 2.25 (s, 3H); 2.36-2.48 (m, 1H); 2.80 (t, 2H); 3.25 (s, 5H); 3.5 (t, 2H); 3.69 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.98- 7.06 (m, 2H); 7.15-7.25 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 9.25 (br s, 1H).

实施例 3-11

2-[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸盐盐酸盐



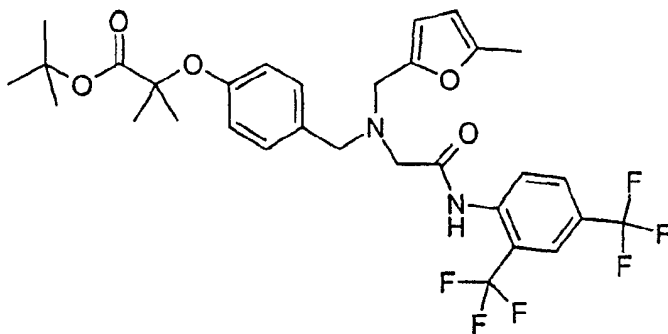
首先将 0.398 克(0.72 mmol)实施例 3-10 的化合物加入到 5 毫升二氯甲烷中。在室温下,加入 5 毫升三氟乙酸。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后将反应混合物用旋转蒸发器减压浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中,并用水,20%浓度的乙酸钠溶液,水和饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥,并减压除去溶剂。将产物在硅胶上色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 30:1)。加热下将残余物溶于二氯甲烷,加入 1N 盐酸的乙醚液,并滴加加入正庚烷直到混合物变得轻微混浊。抽滤滤出产物,用乙醚洗涤,并在 40℃下减压干燥。得到 0.187 克(理论量的 49%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15-1.47$ (m, 5H); 1.55 (s, 6H); 1.68-1.90 (m, 5H); 2.25 (s, 3H); 2.36-2.49 (m, 1H); 2.85 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.72 (s, 2H); 6.87 (d, 2H); 6.99-7.10 (m, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 9.25 (br s, 1H).

按照类似于实施例 3-7 和 3-10 的方法得到下面的化合物:

实施例 3-12

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]](5-甲基-2-呋喃基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

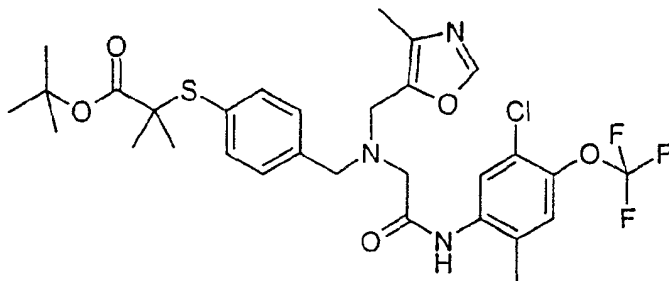


收率：理论量的 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.15 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.65 (s, 4H); 5.85 (m, 1H); 6.12 (d, 1H); 6.81 (m, 2H); 7.20 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 9.85 (br s, 1H).

5 实施例 III-13

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

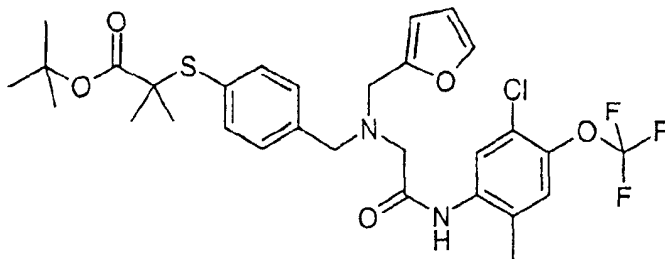


10 收率：理论量的 80.2%。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H); 1.41 (s, 6H); 2.14 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.23-7.31 (m, 2H); 7.49 (d, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 9.05 (s, 1H).

实施例 3-14

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

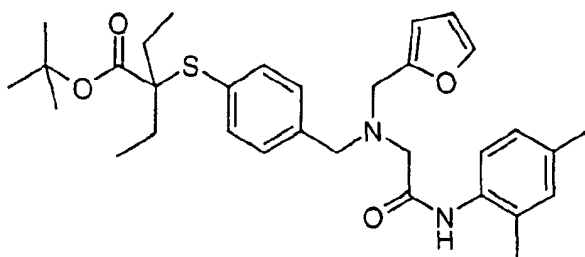


收率：理论量的 85.1%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (s, 9H); 1.41 (s, 6H); 2.30 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.74 (s, 4H); 6.28 (d, 1H); 6.31-6.35 (m, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.35-7.38 (m, 1H); 7.48 (d, 2H); 8.31 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

5 实施例 3-15

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-乙基-丁酸酯

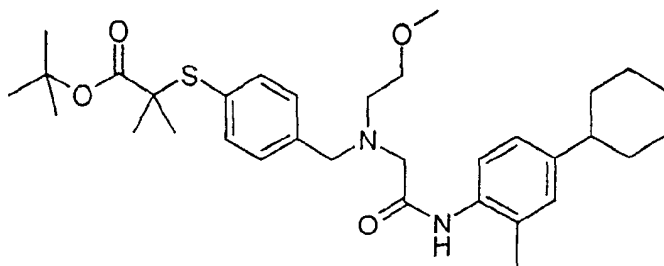


10 收率：理论量的 73.4%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (t, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.55-1.78 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.20-6.38 (m, 2H); 6.90-7.08 (m, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.35-7.50 (m, 3H); 7.75-7.88 (m, 1H); 9.05 (s, 1H).

实施例 3-16

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

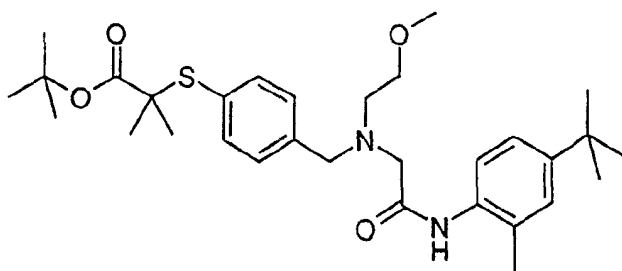


收率：理论量的 81.9%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.31-1.47 (m, 18H); 1.70-1.95 (m, 6H); 2.20-2.31 (m, 4H); 2.35-2.51 (m, 1H); 2.82 (t, 2H); 3.28 (s, 5H); 3.51 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.03 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.83 (d, 1H); 9.24 (s, 1H).

实施例 3-17

- 5 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基-乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯



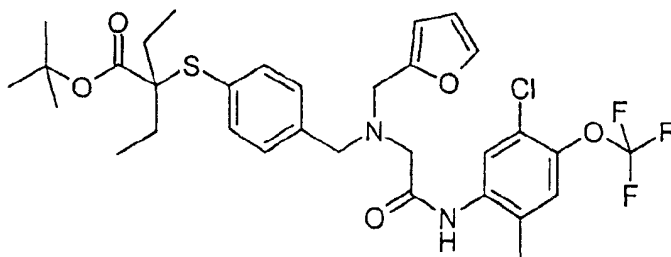
收率：理论理的 82.9%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (s, 12 H); 1.40 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 2.82 (t, 2H); 3.29 (s, 5H); 3.51 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.13-7.40 (m, 4H); 7.40-7.53 (m, 2H); 7.86 (d, 1H); 9.26 (br s, 1H).

10

实施例 3-18

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-乙基-丁酸酯

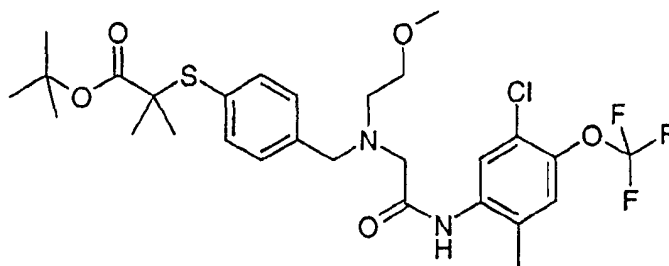


收率：理论量的 86.8%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, 6H); 1.41 (s, 9H); 1.55-1.75 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.24-6.38 (m, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.44 (d, 2H); 8.31 (s, 1H); 9.19 (s, 1H).

实施例 3-19

- 5 1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯



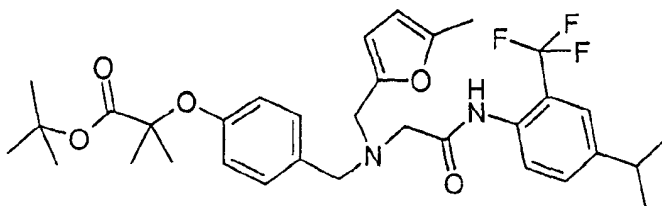
收率：理论量的 57.4%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.41 (s, 6H); 2.29 (s, 3H); 2.83 (t, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 8.29 (s, 1H); 9.44 (s, 1H).

10

实施例 3-20

- 1,1-二甲基乙基 2-甲基-2-[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)-苯基]氨基]-2-氧代乙基]](5-甲基-2-呋喃基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]丙酸酯



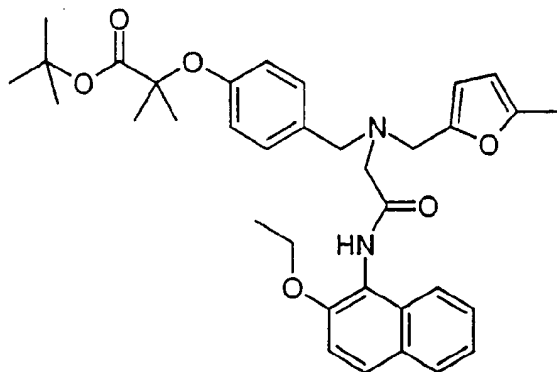
15

收率：理论量的 94%

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.17 (s, 3H); 2.88 (sept., 1H); 3.25 (s, 2H); 3.15 (m, 4H); 5.85 (m, 1H); 6.10 (d, 1H); 6.81 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.15 (d, 1H); 9.67 (s, 1H).

实施例 3-21

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[(2-乙氧基-1-萘基)氨基]-2-氧代乙基][(5-甲基-2-呋喃基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

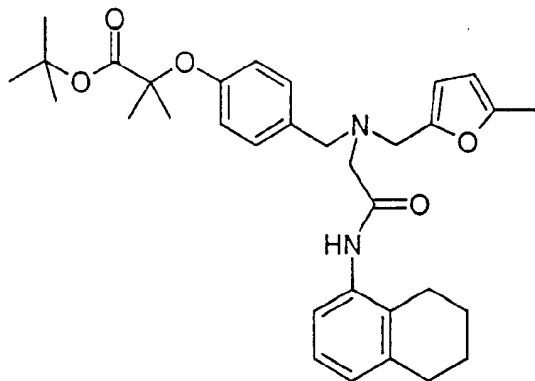


收率：理论量的 95%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (t, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.54 (s, 6H); 2.25 (s, 3H); 3.44 (s, 2H); 3.78-3.82 (m, 4H); 4.15 (q, 2H); 5.89-5.94 (m, 1H); 6.15-6.18 (m, 1H); 6.84 (d, 2H); 7.20-7.38 (m, 4H); 7.45 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.75-7.85 (m, 2H); 9.05 (br s, 1H).

实施例 3-22

1,1-二甲基乙基 2-甲基-2-[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)甲基][2-氧代-2-[(5,6,7,8-四氢-1-萘基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸酯

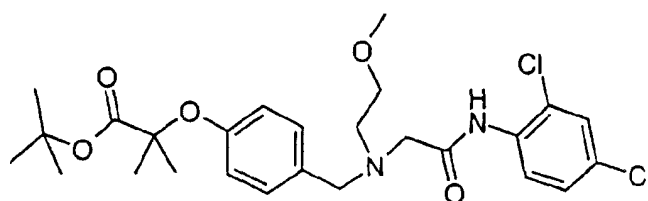


收率：理论量的 91%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 1.70-1.95 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.65-2.82 (m, 4H); 3.24 (s, 2H); 3.67 (s, 4H); 5.86-5.90 (m, 1H); 6.10-6.14 (d, 1H); 6.78-6.93 (m, 3H); 7.08 (t, 1H); 7.22 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 9.20 (br s, 1H).

实施例 3-23

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[(2,4-二氯苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基-乙基)氨基]甲基]-苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

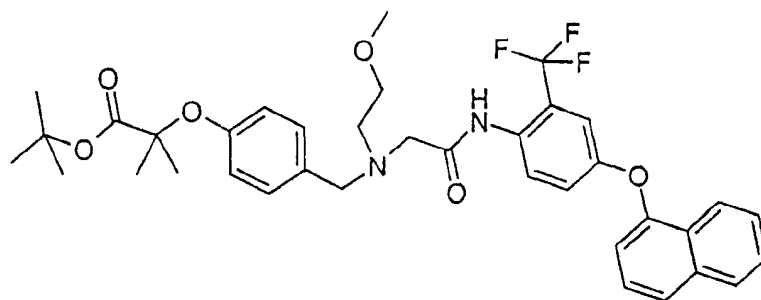


收率：理论量的 87%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39$ (s, 9H); 1.53 (s, 6H); 2.81 (t, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.51 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (m, 2H); 7.10-7.30 (m, 3H); 7.38 (d, 1H); 8.42 (d, 1H); 9.93 (br s, 1H).

10 实施例 3-24

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-(2-甲氧基乙基)]2-[[4-(1-萘氧基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

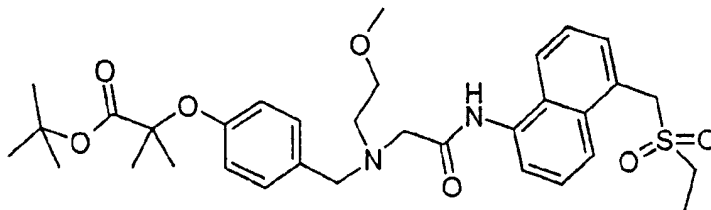


收率：理论量的 95.5%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.13-7.25 (m, 3H); 7.34 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.47-7.58 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.07-8.21 (m, 2H); 9.68 (br s, 1H).

实施例 3-25

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[5-[(乙基磺酰基)甲基]-1-萘基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯



5

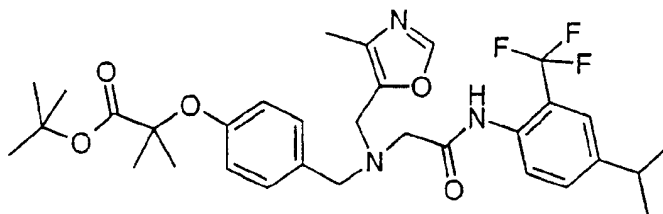
收率：理论量的 91%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.37 (m, 12H); 1.55 (s, 6H); 2.83-2.94 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 3.39 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.50-7.70 (m, 3H); 7.91 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); 10.18 (br s, 1H).

实施例 3-26

1,1-二甲基乙基 2-甲基-2-[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)-苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸酯

10



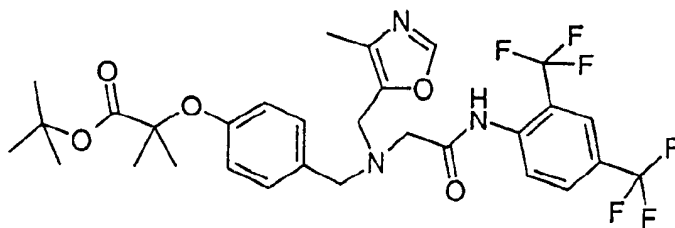
收率：理论量的 83.5%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.85-3.00 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.20 (d, 2H); 7.38 (dd, 1H); 7.40-7.45 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 9.45 (br s, 1H).

实施例 3-27

15

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

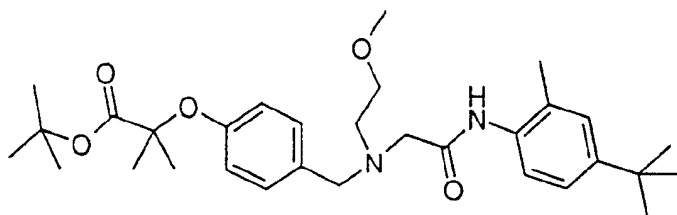


收率：理论量的 79.5%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.11 (s, 3H); 3.30 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.70-7.80 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 9.71 (br s, 1H).

5 实施例 3-28

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基-乙基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

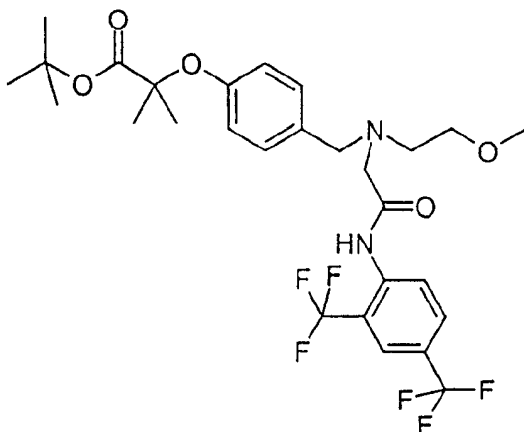


10 收率：理论量的 81%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.38 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 3.29 (s, 5H); 3.50 (t, 2H); 3.70 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.15-7.25 (m, 4H); 7.78 (d, 1H); 9.30 (br s, 1H).

实施例 3-29

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

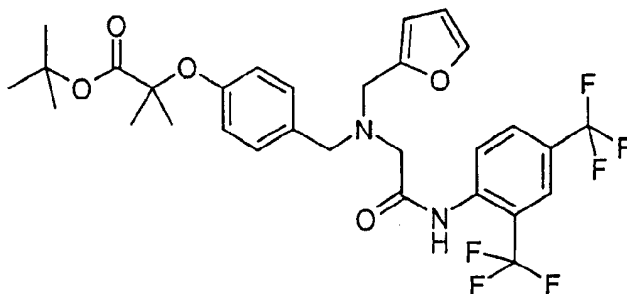


收率：理论量的 80%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.39 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.82 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.33 (s, 2H); 3.52 (t, 2H); 3.71 (s, 2H); 6.80 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.60 (d, 1H); 9.98 (br s, 1H).

实施例 3-30

5 1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

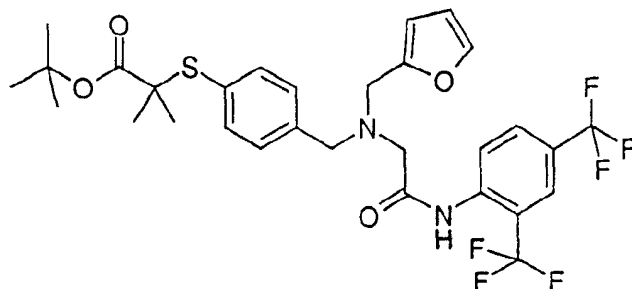


收率：理论量的 84%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 3.30 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.20-6.30 (m, 1H); 6.30-6.38 (m, 1H); 6.82 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.36-7.39 (m, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.60 (d, 1H); 9.82 (br s, 1H).

实施例 3-31

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-咪喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯



收率：理论量的 92%

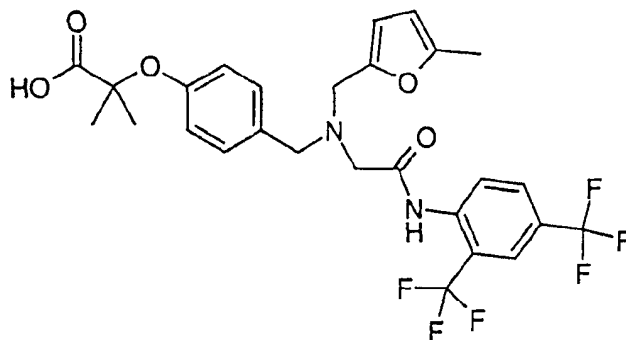
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9H); 1.45 (s, 6H); 3.31 (s, 2H); 3.74-3.80 (m, 4H); 6.25 (d, 1H); 6.30-6.38 (m, 1H); 7.22-7.40 (m, 3H); 7.50 (d, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.78 (br s, 1H).

5 按照类似于实施例 3-8 的方法得到下面的化合物：

实施例 3-32

2-[4-[[[2-[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(5-甲基-2-呋喃基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

10

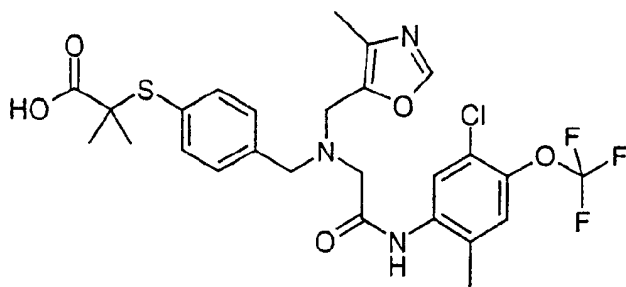


收率：理论量的 83.4%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 6H); 2.15 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.71 (s, 2H); 5.80-5.88 (m, 1H); 6.13 (d, 1H); 6.89-6.98 (m, 2H); 7.20-7.35 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 9.79 (s, 1H).

实施例 3-33

15 2-[4-[[[2-[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

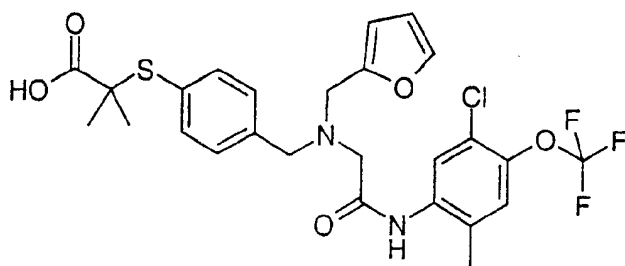


收率：理论量的 62.8%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 6H); 2.11 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 2H); 7.49 (d, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 9.04 (s, 1H).

5 实施例 3-34

2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

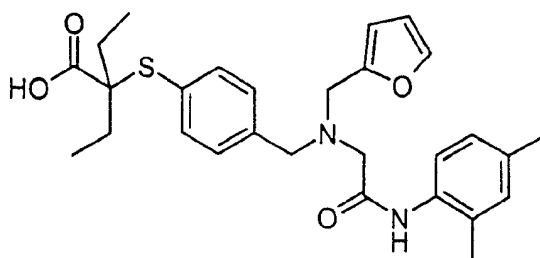


10 收率：理论量的 90.9%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 6H); 2.28 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.75 (s, 4H); 6.30 (dd, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.29 (d, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.48 (d, 2H); 8.27 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

实施例 3-35

2-[[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯基]硫基]-2-乙基-丁酸

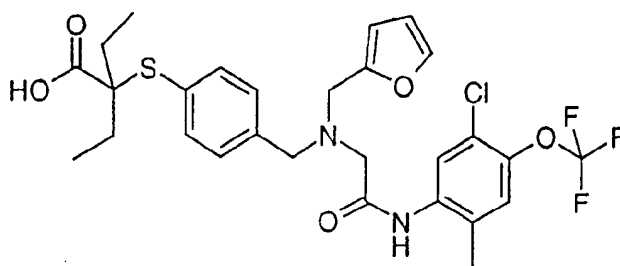


收率：理论量的 96.6%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.97 (t, 6H); 1.60-1.90 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.26 (d, 1H); 6.29-6.35 (m, 1H); 6.95-7.05 (m, 2H); 7.29 (d, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.46 (d, 2H); 7.80 (d, 1H); 9.03 (s, 1H).

实施例 3-36

- 5 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-乙基-丁酸

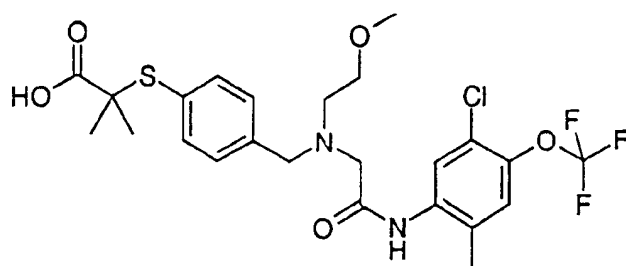


收率：理论量的 90.9%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (t, 6 H); 1.58-1.87 (m, 4H); 2.28 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.26 (d, 1H); 6.30-6.36 (m, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.34-7.40 (m, 1H); 7.45 (d, 2H); 8.28 (s, 1H); 9.16 (s, 1H).

实施例 3-37

- 2-[[4-[[[2-[[5-氯-2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸

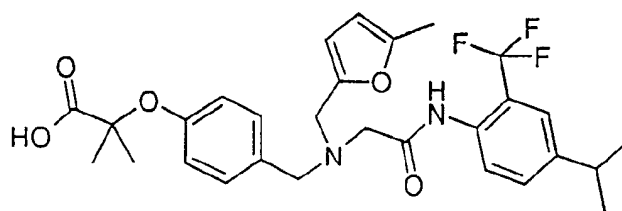


收率：理论量的 83.9%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 6H); 2.27 (s, 3H); 2.84 (t, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.50 (t, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.10 (br s, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 8.24 (s, 1H); 9.43 (s, 1H).

实施例 3-38

- 5 2-甲基-2-[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(5-甲基-2-呋喃基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸

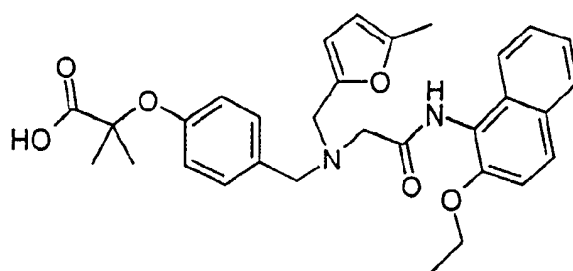


收率：理论量的 91%

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.55 (s, 6H); 2.17 (s, 3H); 2.91 (sept., 1H); 3.28 (s, 2H); 3.7 (s, 4H); 5.80-5.90 (m, 1H); 6.13 (d, 1H); 6.90 (m, 2H); 7.17-7.30 (m, 2H); 7.32-7.47 (m, 2H); 8.12 (d, 1H); 9.55 (br s, 1H).

实施例 3-39

2-[4-[[[2-[(2-乙氧基-1-萘基)氨基]-2-氧代乙基][(5-甲基-2-呋喃基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

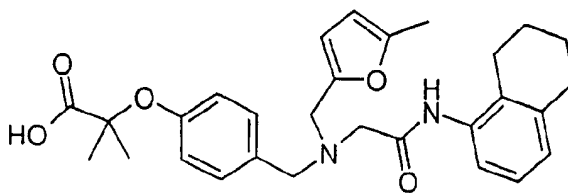


收率：理论量的 64%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25-1.32 (t, 3H); 1.60 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 3.82 (s, 4H); 4.15 (quart., 2H); 5.94 (m, 1H); 6.17 (d, 1H); 6.90-7.00 (m, 2H); 7.23-7.46 (m, 5H); 7.60-7.70 (m, 1H); 7.75-7.80 (m, 2H); 9.05 (br s, 1H).

实施例 3-40

2-甲基-2-[4-[[[(5-甲基-2-呋喃基)-甲基][2-氧代-2-[(5,6,7,8-四氢-1-萘基)氨基]乙基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸

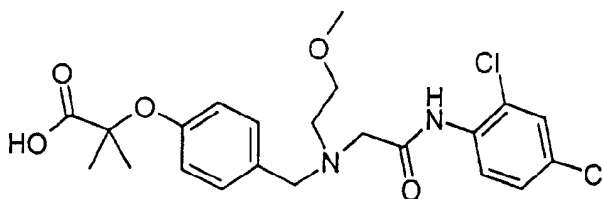


收率：理论量的 76%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 6H); 1.75-1.95 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.36 (t, 2H); 2.78 (t, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.69 (s, 4H); 5.89 (m, 1H); 6.12 (d, 1H); 6.83-6.94 (m, 4H); 7.09 (t, 1H); 7.20-7.32 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 9.15 (s, 1H).

10 实施例 3-41

2-[4-[[[2-[(2,4-二氯苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]-苯氧基]-2-甲基-丙酸

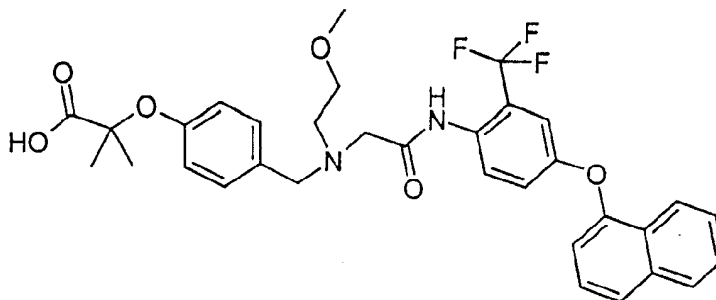


15 收率：理论量的 69%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 6H); 2.82 (t, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 3.54 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.90 (m, 2H); 7.18-7.36 (m, 3H); 7.39 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 9.90 (br s, 1H).

实施例 3-42

2-[4-[[[2-甲氧基乙基][2-[[4-(1-萘基氧基)-2-(三氟甲基)苯基]-氨基]-2-氧代乙基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

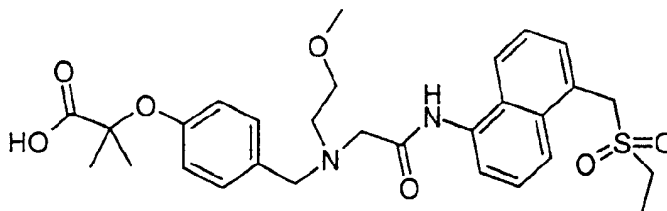


收率：理论量的 74%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1.45 (s, 6H); 2.72 (t, 2H); 3.18 (s, 3H); 3.25 (s, 2H); 3.47 (t, 2H); 3.68 (s, 2H); 6.78 (d, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.21 (d, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.48-7.66 (m, 3H); 7.80 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.05 (t, 2H); 9.60 (br s, 1H).

5 实施例 3-43

2-[4-[[[2-[[5-[(乙基磺酰基)甲基]-1-萘基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

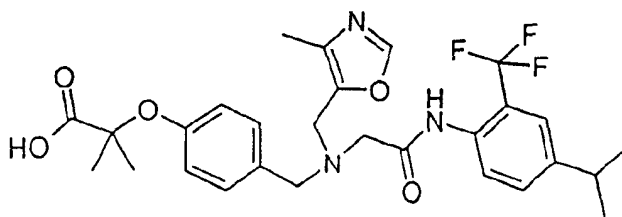


10 收率：理论量的 40.5%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 1.34 (t, 3H); 1.46 (s, 6H); 2.83-3.04 (m, 4H); 3.24 (s, 3H); 3.37 (s, 2H); 3.32-3.64 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.83 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 7.46-7.65 (m, 3H); 7.90 (d, 1H); 8.04-8.20 (m, 2H); 10.10 (br s, 1H).

实施例 3-44

2-甲基-2-[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸

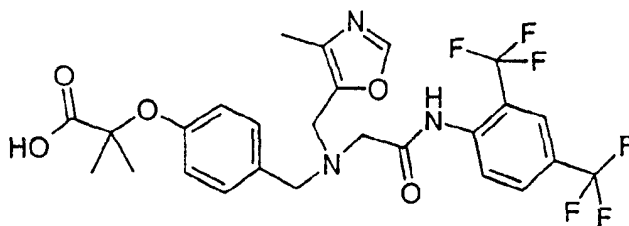


收率：理论量的 69%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.58 (s, 6H); 2.09 (s, 3H); 2.82-3.04 (sept., 1H); 3.30 (s, 2H); 3.66 (s, 2H); 3.76 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.35-7.48 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.40 (br s, 1H).

实施例 3-45

- 5 2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



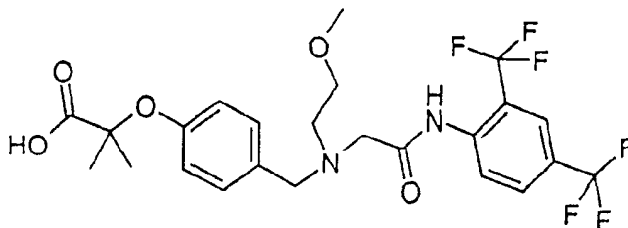
收率：理论量的 76%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.60 (s, 6H); 2.10 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 7.73-7.90 (m, 3H); 8.55 (d, 1H); 9.68 (br s, 1H).

10

实施例 3-46

- 2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



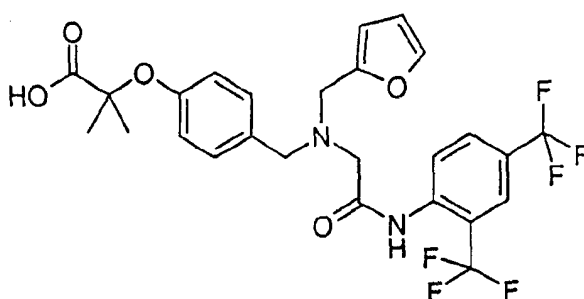
15

收率：理论量的 77%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 6H); 2.84 (t, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.55 (t, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.91 (br s, 1H).

实施例 3-47

2-[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

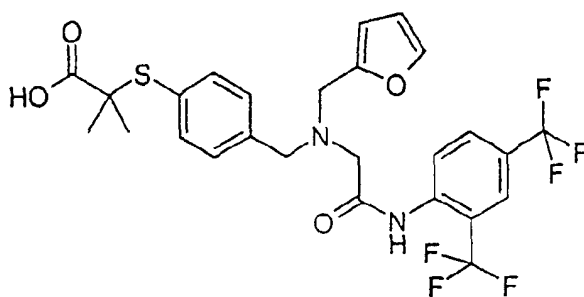


收率：理论量的 91%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (s, 6H); 3.30 (s, 2H); 3.70 (s, 2H); 3.77 (s, 2H); 6.30 (dd, 2H); 6.88 (d, 2H); 7.20-7.35 (m, 2H); 7.37-7.42 (m, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 9.80 (br s, 1H).

10 实施例 3-48

2-[[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



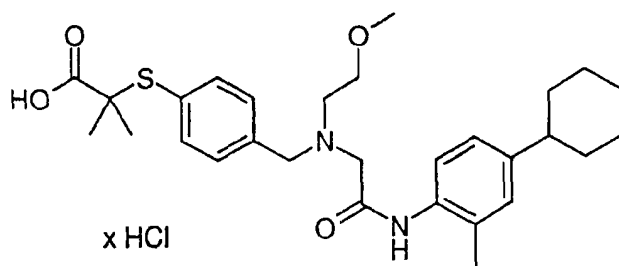
15 收率：理论量的 91%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 (s, 6H); 3.32 (s, 2H); 3.75 (s, 4H); 6.25 (dd, 2H); 7.20-7.40 (m, 3H); 7.50 (d, 2H); 7.78 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.59 (d, 1H); 9.78 (br s, 1H).

按照类似于实施例 3-9 和 3-11 的方法得到下面的化合物：

实施例 3-49

- 5 2-[[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)-氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸盐盐酸盐

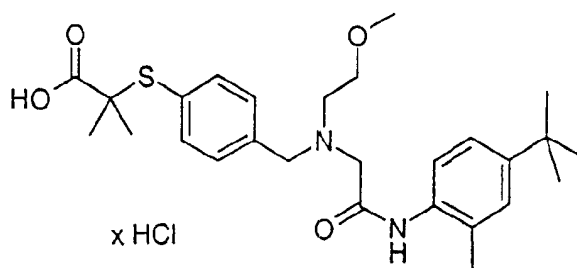


收率：理论量的 53.3%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1.20-1.48 (m, 12H); 1.62-1.87 (m, 5H); 2.14 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.51 (br s, 2H); 3.74 (br s, 2H); 4.12 (br s, 2H); 4.51 (br s, 2H); 7.02 (d, 2H); 7.16-7.30 (br s, 1H); 7.46-7.68 (m, 4H); 9.93 (br s, 1H); 10.36 (br s, 1H); 12.74 (br s, 1H).

实施例 3-50

- 2-[[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸盐盐酸盐

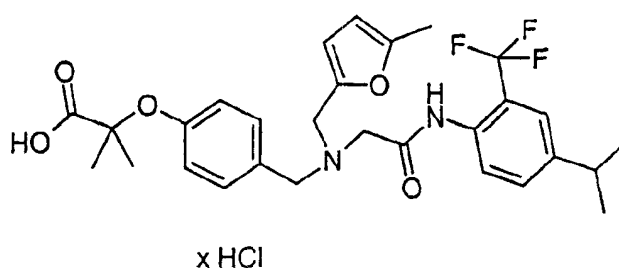


收率：理论量的 85.3%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (s, 9H); 1.56 (s, 6H); 2.26 (s, 3H); 2.86 (t, 2H); 3.29 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.53 (t, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.88 (d, 2H); 7.15-7.26 (m, 4H); 7.79 (d, 1H); 9.26 (s, 1H).

实施例 3-51

2-甲基-2-[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][5-甲基-2-呋喃基]甲基]氨基]甲基]苯氧基]-丙酸盐盐酸盐

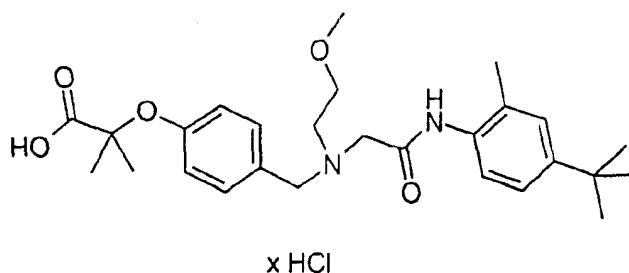


收率：理论量的 99%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ = 1.20 (d, 6H); 1.50 (s, 6H); 2.27 (br s, 3H); 2.96-3.05 (sept., 1H); 3.95 (br s, 2H); 4.31 (br s, 4H); 6.17 (br s, 1H); 6.63 (br s, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.46-7.57 (m, 5H); 10.23 (br s, 1H); 10.55 (br s, 1H); 13.15 (br s, 1H).

10 实施例 3-52

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸盐盐酸盐

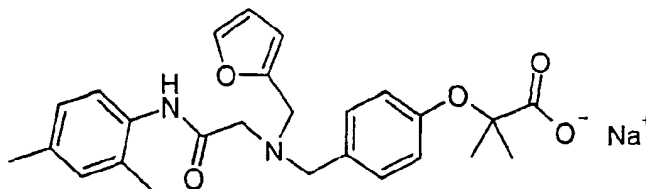


15 收率：理论量的 54%

LC-MS: 470[M⁺]

实施例 3-53

2-[4-[[[2-[(2,4-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基丙酸钠盐



- 5 将 0.015 克(0.03 mmol)实施例 3-4 的化合物溶于 0.5 毫升乙醇中，并用 0.3 毫升 1N 氢氧化钠水溶液处理。将反应混合物搅拌另外的 5 分钟而后用旋转蒸发器浓缩。将残余物吸收在少量甲苯中，并减压除去溶剂。然后将产物减压干燥 20 小时。得到 0.015 克(理论量的 95.5%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 6H); 2.10-2.20 (m, 6H); 3.16 (s, 2H); 3.58-3.64 (m, 4H); 6.18-6.25 (m, 2H); 6.73-6.82 (m, 2H); 7.09-7.35 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 9.00 (br s, 1H).

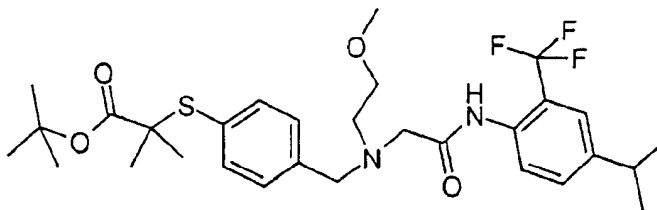
10

按照类似于实施例 3-7 和 3-10 的方法得到下面的化合物：

实施例 3-54

- 1,1-二甲基乙基 2-[[[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

15

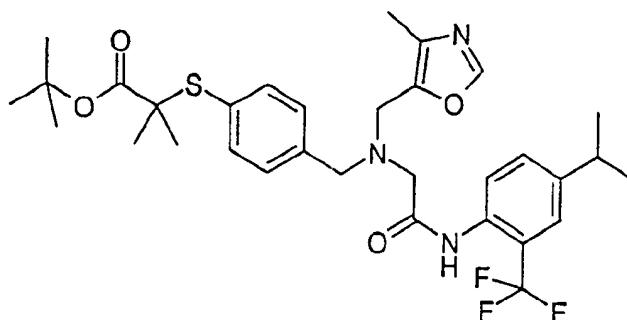


收率：理论量的 61%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (d, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 2.90-3.1 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.53 (t, 2H); 3.78 (s, 2H); 7.25-7.50 (m, 6H); 8.14 (d, 1H); 9.62 (br s, 1H).

- 20 实施例 3-55

1,1-二甲基乙基 2-甲基-2-[[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)-苯基]氨基]-2-氧代-乙基]](4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯基]-硫基]丙酸酯



5

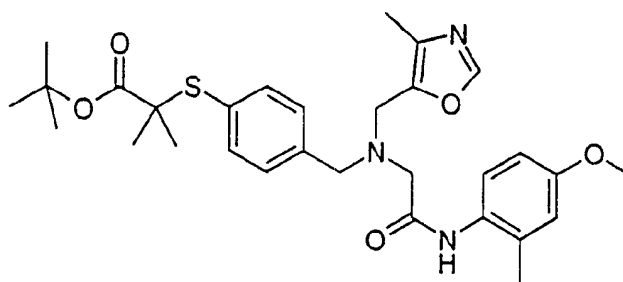
收率：理论量的 66%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, 6H); 1.40 (s, 9H); 1.43 (s, 6H); 2.10 (s, 3H); 2.90-3.10 (m, 1H); 3.29 (s, 2H); 3.70-3.80 (m, 4H); 7.30-7.55 (m, 6H); 7.77 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 9.40 (br s, 1H).

实施例 3-56

1,1-二甲基乙基 2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基]](4-甲基-5-噁唑基)-甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯

10



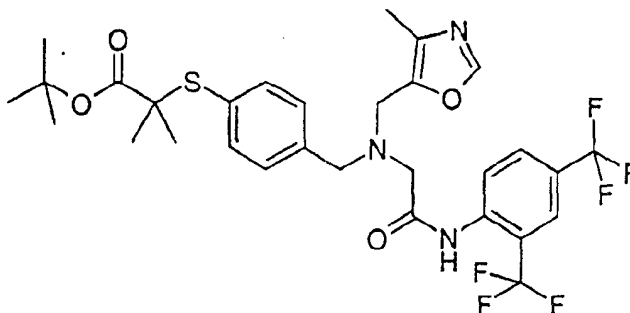
收率：理论量的 86%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H); 1.43 (s, 9H); 2.13 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 3.31 (s, 2H); 3.70-3.81 (m, 7H); 6.68-6.80 (m, 2H); 7.30 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.67-7.75 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.80 (br s, 1H).

15 实施例 3-57

1,1-二甲基乙基 2-[(4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基]-

[(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸酯



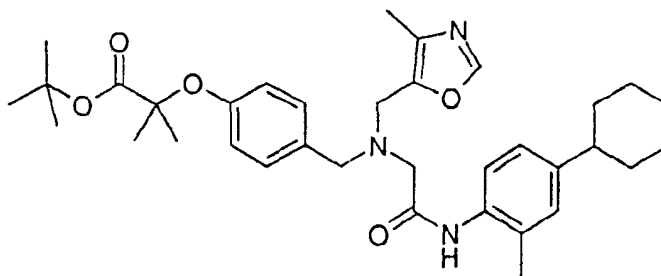
收率：理论量的 84%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 9H); 1.42 (s, 6H); 2.11 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.74-3.82 (m, 4H); 7.29 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 7.70-7.85 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.57 (d, 1H); 9.67 (br s, 1H).

5

实施例 3-58

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基]](4-甲基-5-噁唑基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯



10

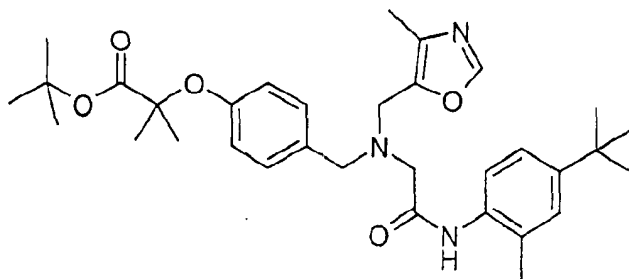
收率：理论量的 54.8%

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.30-1.46 (m, 14 H); 1.55 (s, 6H); 1.62-1.94 (m, 6H); 2.12 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.74 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 6.98-7.08 (m, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 7.83 (d, 1H); 8.96 (br s, 1H).

实施例 3-59

1,1-二甲基乙基 2-[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]](4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸酯

15

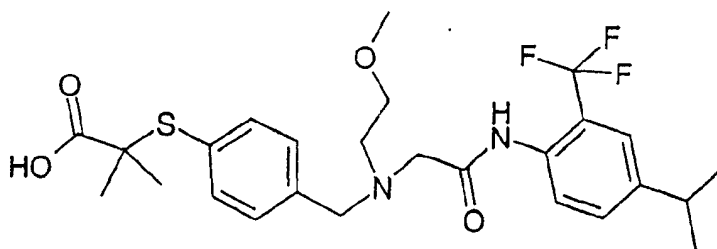


收率：理论量的 64.7%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 1.55 (s, 6H); 2.12 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 3.29 (s, 2H); 3.65 (s, 2H); 3.75 (s, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.10-7.30 (m, 4H); 7.77 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.98 (br s, 1H).

5 实施例 3-60

2-[[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基](2-甲氧基乙基)氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



- 10 首先将 0.248 克(0.43 mmol)实施例 3-54 的化合物加入到 5 毫升二氯甲烷中。在室温下，加入 5 毫升三氟乙酸。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，而后用旋转蒸发器减压浓缩。将残余物吸收在乙酸乙酯中，并用水，20%浓度的乙酸钠溶液，水和饱和氯化钠溶液提取。将有机相用硫酸镁干燥，并减压除去溶剂。将产物在硅胶上色谱纯化
- 15 (二氯甲烷，二氯甲烷/甲醇 30:1)，而后减压干燥。得到 197 毫克(理论量的 88%)的标题化合物。

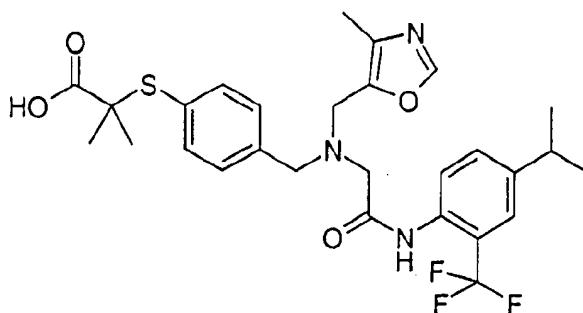
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.49 (s, 6H); 2.80 (t, 2H); 2.85-3.00 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.32 (s, 2H); 3.49-3.59 (m, 2H); 3.80 (s, 2H); 7.24-7.53 (m, 6H); 8.12 (d, 1H); 9.58 (br s, 1H).

按照类似于实施例 3-60 的方法得到下面的化合物：

实施例 3-61

2-甲基-2-[[4-[[[2-[[4-(1-甲基乙基)-2-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-丙酸

5

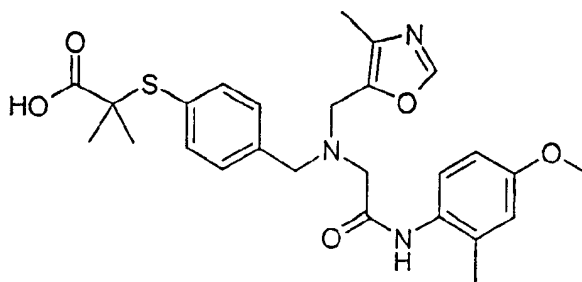


收率：理论量的 81%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, 6H); 1.50 (s, 6H); 2.07 (s, 3H); 2.85-3.00 (m, 1H); 3.39 (s, 2H); 3.74-3.78 (m, 4H); 7.30 (d, 2H); 7.36-7.53 (m, 4H); 7.79 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 9.39 (br s, 1H).

实施例 3-62

10 2-[[4-[[[2-[(2-甲基-4-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)-甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



收率；理论量的 84%

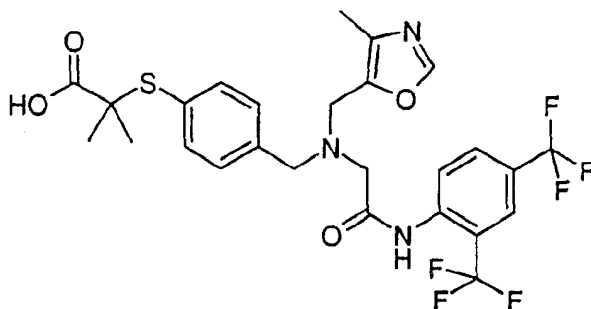
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 6H); 2.08 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.70-3.82 (m, 7H); 6.70-6.80 (m, 2H); 7.28 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 7.63-7.73 (m, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.81 (br s, 1H).

15

实施例 3-63

2-[[4-[[[2-[[2,4-二(三氟甲基)苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)

甲基]氨基]甲基]苯基]硫基]-2-甲基-丙酸



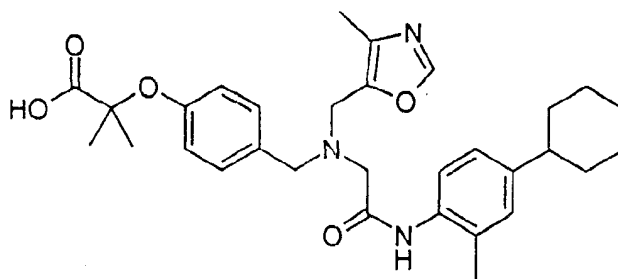
收率：理论量的 76%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.49 (s, 6H); 2.09 (s, 3H); 3.35 (s, 2H); 3.74-3.80 (m, 4H); 7.29 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 7.75-7.82 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 9.66 (br s, 1H).

5

实施例 3-64

2-[4-[[[2-[(4-环己基-2-甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)-甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



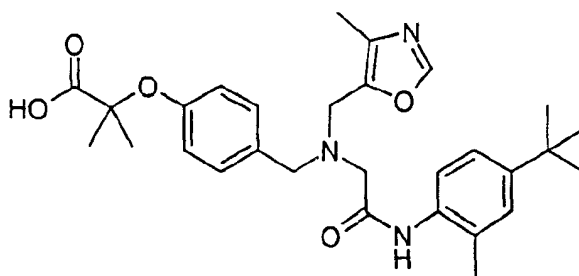
10

收率；理论量的 80%

LC-MS: 乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度); R_t = 2.64 分钟($[\text{M}+\text{H}]^+ = 534$).

15 实施例 3-65

2-[4-[[[2-[[4-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基][(4-甲基-5-噁唑基)甲基]氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



收率：理论量的 80%

LC-MS：乙腈/ 30% HCl 水溶液/水(梯度)：Rt = 2.43 分钟($[M+H]^+$ = 508)。

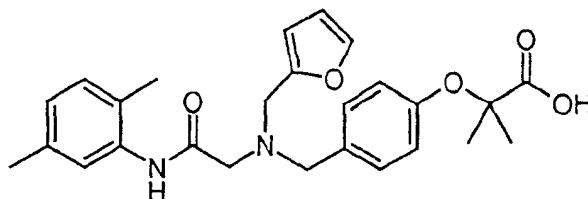
5

实施例 4

实施例 4-1

2-[4-[[[2-[(2,5-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)氨基]甲基]-苯氧基]-2-甲基-丙酸

10



步骤 a)

将王氏树脂(Rapp Polyrnere 公司生产, 订单号 No. H1011)(48.0 克, 14.06 mmol 活性基团)悬浮在二氯甲烷中。加入 2-(4-甲酰基苯氧基)-2-甲基-丙酸[G. J. Ellymes, C. Glynis, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1993, 43-48](8.78 克, 42.18 mmol), 二异丙基碳二亚胺(10.65 克, 84.35 mmol)和 DMAP(3.44 克, 28.12 mmol), 然后将混合物在室温下振摇 18 小时。然后将混合物过滤, 并将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤, 得到树脂 A。

20

步骤 b)

将树脂 A(2.50 克, 0.72 mmol 的活性基团)和 2-糠胺(352 毫克, 3.62 mmol)悬浮在 20 毫升原甲酸三甲酯中。将混合物在室温下振摇 20 小时, 而后过滤, 并将树脂用 DMF 洗涤。然后将树脂悬浮在 20 毫升 DMF 中, 加入硼氢化四丁铵(559 毫克, 2.17 mmol)和乙酸(0.42 毫升, 7.25

mmol)并将混合物在室温下振摇 7 小时。然后将混合物过滤,并将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤,得到树脂 B1。

步骤 c)

树脂 B1(2.5 克, 0.72 mmol 的活性基团)悬浮在 40 毫升二氧六环中并用三乙胺(3.03 毫升, 21.75 mmol)和溴乙酸三甲基甲硅烷基酯(2.38 毫升, 14.5 mmol)处理。将混合物在 60℃ 下振摇过夜。然后将混合物过滤,并将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤。通过将该树脂悬浮在 25 毫升二氧六环中并用氟化四丁铵溶液(1M THF 溶液, 1 毫升)处理除去甲硅烷基保护基。将混合物在室温下摇动 1 小时,而后过滤。然后将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤,得到树脂 C1。

步骤 d)

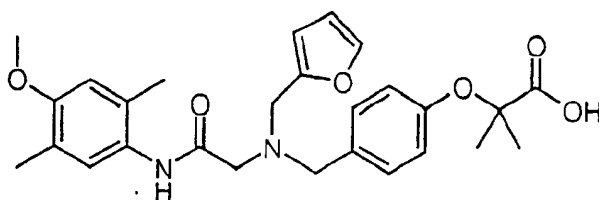
将树脂 C1(2.5 克, 0.72 mmol 的活性基团)悬浮在 20 毫升 DMF 中并用二异丙基乙胺(656 毫克, 5.08 mmol), HATU(1.38 克, 3.63 mmol)和 2,5-二甲基苯胺(615 毫克, 5.08 mmol)处理。将混合物在室温下振摇 18 小时,而后过滤,并将树脂用二氯甲烷, DMF 和甲醇洗涤。然后将树脂悬浮在二氯甲烷和三氟乙酸的混合物中。将混合物在室温下振摇 30 分钟,而后过滤并蒸干。得到目标化合物,无色薄膜。

LC-MS: $R_t = 3.68$ 分钟; $[M+H]^+ = 451.3(100\%)$, $[M-H]^+ = 449.3(100\%)$ (方法:对称 C18 柱(Waters), 流速: 0.5 毫升/分钟, 干燥箱温度 40℃, 压力 400 巴, 梯度: $t=0$ 分钟: 10% A, 90% B; $t=4.0$ 分钟: 90% A, 10% B; $t=6.0$ 分钟: 90% A, 10% B; $t=6.1$ 分钟: 10% A, 90% B; $t=7.5$ 分钟: 10% A, 90% B。A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$; B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$).

^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.4$ (s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.3 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (s, 1H).

实施例 4-2

25 2-[4-[[[2-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-呋喃基甲基)-氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



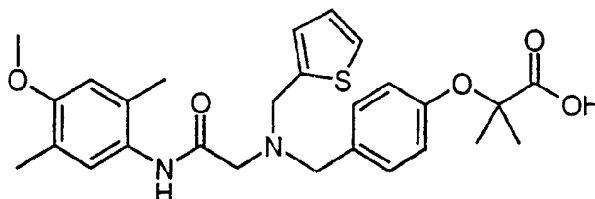
将实施例 4-1 步骤 c) 的树脂 C1(2.5 克, 0.72 mmol 的活性基团) 悬浮在 20 毫升 DMF 中, 并用二异丙基乙胺(656 毫克, 5.08 mmol), HATU(1.38 克, 3.63 mmol) 和 2,5-二甲基-4-甲氧基苯胺(756 毫克, 5.08 mmol) 处理。将混合物在室温下振摇 18 小时, 而后过滤, 并将树脂用二氯甲烷, DMF 和甲醇洗涤。然后将树脂悬浮在二氯甲烷和三氟乙酸的混合物中。将混合物在室温下振摇 30 分钟, 而后过滤并蒸干。得到目标化合物, 无色薄膜。

LC-MS: $R_t = 3.48$ 分钟; $[M+H]^+ = 481.226(100\%)$, $[M-H]^+$ 479.226(100%)

[方法: 对称 C18 柱(Waters), 流速: 0.5 毫升/分钟, 干燥箱温度 40℃, 压力 400 巴, 梯度: $t=0$ 分钟: 10% A, 90% B; $t=4.0$ 分钟: 90% A, 10% B; $t=6.0$ 分钟: 90% A, 10% B; $t=6.1$ 分钟 10% A, 90% B; $t=7.5$ 分钟 10% A, 90% B。 A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$; B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$].

实施例 4-3

2-[4-[[[2-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基](2-噻吩基甲基)-氨基]-甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



步骤 a)

将实施例 4-1 步骤 a) 中的树脂 A(2.50 克, 0.72 mmol 的活性基团) 和 2-氨基甲基噻吩(409 毫克, 3.62 mmol) 悬浮在 20 毫升原甲酸三甲酯中。将混合物在室温下摇动过夜, 而后过滤, 并将树脂用 DMF 洗涤。

然后将树脂悬浮在 20 毫升 DMF 中，用硼氢化四丁铵(559 毫克，2.17 mmol)和乙酸(0.42 毫升，7.25 mmol)处理并将混合物在室温下摇动 7 小时。然后将混合物过滤，并将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤，得到树脂 B2。

5 步骤 b)

树脂 B2(2.5 克，0.72 mmol 的活性基团)悬浮在 40 毫升二氧六环中，并用三乙胺(3.03 毫升，21.75 mmol)和溴乙酸三甲基甲硅烷基酯(2.38 毫升，14.5 mmol)处理。将混合物在 60℃下摇动过夜。然后将混合物过滤，并将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤。通过将该树脂悬浮在 25 毫升二氧六环中并用氟化四丁铵溶液(1M THF 溶液，1 毫升)处理除去甲硅烷基保护基。将混合物在室温下摇动 1 小时，而后过滤。然后将树脂用二氯甲烷、DMF 和甲醇洗涤，得到树脂 C2。

步骤 c)

将树脂 C2(2.5 克，0.72 mmol 的活性基团)悬浮在 20 毫升 DMF 中，并用二异丙基乙胺(656 毫克，5.08 mmol)，HATU(1.38 克，3.63 mmol)和 2,5-二甲基-4-甲氧基苯胺(657 毫克，5.08 mmol)处理。将混合物在室温下摇动 18 小时，而后过滤，并将树脂用二氯甲烷，DMF 和甲醇洗涤。然后将树脂悬浮在二氯甲烷和三氟乙酸的混合物中。将混合物在室温下摇动 30 分钟，而后过滤并蒸干。得到目标化合物，无色薄膜。

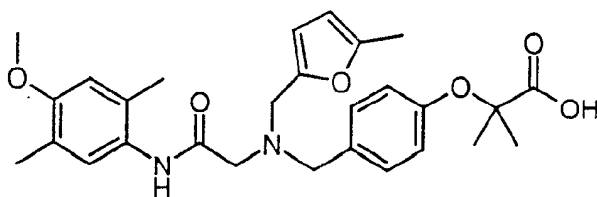
20 LC-MS: $R_t = 3.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 497.4(100\%)$, $[M-H]^+ = 495.4(100\%)$
[方法：对称 C18 柱(Waters)，流速：0.5 毫升/分钟，干燥箱温度 40℃，压力 400 巴，梯度：t=0 分钟：10% A，90% B；t=4.0 分钟：90% A，10% B；t=6.0 分钟：90% A，10% B；t=6.1 分钟 10% A，90% B；t=7.5 分钟 10% A，9.0% B。A: $CH_3CN + 0.1\% HCOOH$ ；B: $H_2O + 0.1\% HCOOH$].

25 ^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.5$ (s, 6H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.0 (s, 2H), 6.8-7.5 (m, 9H).

可以按类似方式得到下面的化合物：

实施例 4-4

30 2-[4-[[[2-[(4-甲氧基-2,5-二甲基苯基)氨基]-2-氧代乙基][(5-甲基-2-咪唑基)-甲基]-氨基]甲基]苯氧基]-2-甲基-丙酸



LC-MS: Rt = 2.76 分钟; $[M+H]^+ = 495(100\%)$, $[M-H]^+ = 493(100\%)$

[方法：对称 C18 柱(Waters), 流速：0.5 毫升/分钟, 干燥箱温度 40℃, 压力 400 巴, 梯度：.t=0 分钟: 10% A, 90% B; t=4.0 分钟: 90% A, 10% B; t=6.0 分钟: 90% A, 10% B; t=6.1 分钟 10% A, 90% B; t=7.5 分钟 10% A, 90% B. A: CH₃CN + 0.1% HCCOH; B: H₂O +0.1% HCOOH]。

实施例 A

10 细胞反式激活试验：

试验原理：

用一种细胞试验来确定过氧化物酶体-增殖因子激活的受体 α (PPAR- α) 的激活因子。

15 由于哺乳动物细胞包含可以使结果的明确解释复杂化的不同的内生核受体, 因此使用了其中人的 PPAR α 受体的配体结合域与酵母转录因子 GAL4 的 DNA 结合域相融合的已被确立的嵌合体体系。得到的 GAL4-PPAR α 嵌合体是共转染的, 且可稳定地在具有指针构造的 CHO 细胞中表达。

20

克隆：

GAL4-PPAR α 表达构造包含 PPAR α 的配体结合域 (氨基酸 167-468), 该构造被 PCR 扩大, 并被克隆到载体 pcDNA3.1 中。该载体已经包含载体 pFC2-dbd (Stratagene) 的 GAL4 DNA 结合域 (氨基酸 1-147)。而包含胸苷激酶启动子的 GAL4 结合位点上游的五个复制物的指针构造, 可在 GAL4-PPAR α 的活化和结合后来表达荧光虫荧光素酶 (Photinus pyralis)。

25

反式激活试验(荧光素酶指针)：

- 将 CHO (中国仓鼠卵巢) 细胞以 2×10^3 细胞/孔的细胞密度在 384 孔平皿 (Greiner) 中种在 DMEM / F12 培养基 (BioWhittaker) 中, 该培养基中补加有 10% 胎牛血清, 1% 青霉素/链霉素 (GIBCO)。将细胞在 37℃ 下培养 48 小时而后被刺激。为此, 将要试验的物质吸收在
- 5 CHO-A-SFM 介质 (GIBCO) 中, 该介质中补加有 10% 胎牛血清, 1% 青霉素/链霉素 (GIBCO), 并加入到细胞中。在刺激 24 小时后, 用摄像机测定荧光素酶活性。由所测定的相对光单元对底物浓度的函数得到 S 形的刺激作用曲线。用计算机程序 GraphPad PRISM (3.02 版本) 计算 EC_{50} 值。
- 10 在此试验中, 本发明的实施例 3-4, 3-6, 3-60, 1-9, 2-7 和 2-12 的化合物显示出 0.04 到 200 nM 的 EC_{50} 值。

实施例 B

纤维蛋白原的测定:

- 15 为测定对血浆纤维蛋白原浓度的影响, 将雄性 Wistar 鼠用要被检测的物质处理 4-9 天, 通过胃管给药或通过将物质与饲料混合给药。在末端麻醉下, 然后通过心穿刺术得到含枸橼酸盐的血液。用 Clauss 法 [Clauss A., Acta Haematol 17, 237-46(1957)] 通过用人纤维蛋白酶原作为标准物测定凝血酶时间来测定血浆纤维蛋白原水平。在某些情况
- 20 下, 用比浊法 [Becker U., Bartl K., Wahlefeld A. W., Thrombosis Res. 35, 475-84(1984)] 进行平行测定, 其中用 batroxobin 代替凝血酶。

实施例 C

- 描述了此试验以发现可增加由人的 ApoA1 基因 (hApoA1) 转染的
- 25 转基因小鼠血清中的脱辅基蛋白 A1 (ApoA1) 和 HDL 胆固醇 (HDL-C) 浓度的药理学活性物质。

- 用于在体内检验其 HDL-C 增加活性的物质是通过口服给予雄性转基因 hApoA1 小鼠的。在开始试验的前一天, 将动物随机的分成相同数目的几组, 通常 $n = 7-10$ 。在整个实验期间, 动物可不限量地饮水和
- 30 进食。将物质一天一次口服给药, 给予 7 天。为此, 将试验物质溶于比例为 1+1+8 的 Solutol HS 15+乙醇+盐水 (0.9%) 的溶液中, 或溶于比例为 2+8 的 Solutol HS 15 + 盐水 (0.9%) 的溶液中。将溶解的物质

以 10 毫升/千克体重的量用胃管给药。将以相同的方法只用溶剂（10 毫升/千克体重）而不用试验物质治疗的动物作为对照组。

在物质第一次给药之前,通过眼眶后静脉丛穿刺取得每个小鼠的血样,以测定 ApoA1, 血清胆固醇, HDL-C 和血清甘油三酸酯 (TG) (零值)。随后,用胃管将试验物质第一次给予动物。在最后给予物质(在开始处理后的第 8 天)后的 24 小时,从每个动物处通过眼眶后静脉丛穿刺取得另一个血样,以测定相同的参数。将血样离心,在得到血清后,用 EPOS 分析仪 5060 光度计法测定胆固醇和 TG (Eppendorf-Geratebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg)。用商用酶试验 (Boehringer Mannheim, Mannheim) 进行所述测定。

为测定 HDL-C,用在 0.2M pH 值 10 的甘氨酸缓冲液中的 20% PEG 8000 沉淀出非 HDL-C 部份。由上清液,在 96 孔平皿中用商业试剂 (Ecoline 25, 默克公司, Darmstadt) UV-光度计法 (BIO-TEK 仪器公司, 美国) 测定胆固醇。

用 Sandwich ELISA 方法使用多克隆抗人类 ApoA1 和单克隆的抗人类 ApoA1 抗体 (Biodesign International, USA) 测定人小鼠 ApoA1。用结合了过氧化酶的抗小鼠 IGG 抗体 (KPL, USA) 和过氧化酶底物 (KPL, USA) 进行 UV-光度法定量分析。

试验物质在 HDL-C 浓度上的效果通过第二个血样(处理后)的测定值减去第一个血样(零值)的测定值来测定。测定一组的所有 HDL-C 值的差的平均值,并与对照组的差的平均值相比较。

在检查了变量的均一性后,用 student's t-测验进行统计学评价。

与对照组相比能以统计学上显著 ($p < 0.05$) 的方式使所治疗的动物的 HDL-C 增加至少 20% 的物质,被认为是药理学有效的。