

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480023119.5

[51] Int. Cl.

C07C 235/52 (2006.01)
C07D 333/08 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 241/40 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 20 日

[11] 公开号 CN 1835914A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.11

[21] 申请号 200480023119.5

[30] 优先权

[32] 2003.6.13 [33] ES [31] P200301461

[86] 国际申请 PCT/EP2004/006330 2004.6.11

[87] 国际公布 WO2004/110983 英 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.13

[71] 申请人 S. A. L. V. A. T. 实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 A·费尔南德斯塞拉特

C·塞拉科马斯 D·巴尔萨洛佩斯

A·列巴利亚索尔德维拉

C·费雷伦斯加列米

I·J·米克尔博诺

J·L·卡特纳鲁伊斯

C·拉古纳斯阿纳尔

A·科尔多米蒙托亚

C·萨尔切多洛卡 N·托勒多梅萨

P·马雷罗冈萨雷斯

D·哈罗包蒂斯塔

A·费尔南德斯加西亚

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

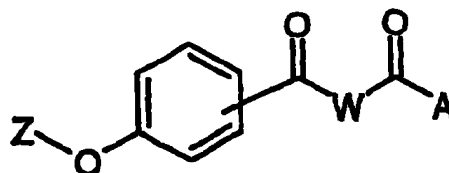
权利要求书 14 页 说明书 76 页

[54] 发明名称

作为 PPAR γ 调节剂的新型苯甲酰胺

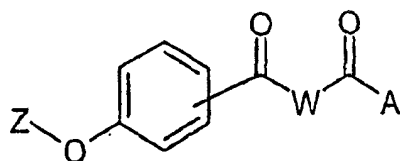
[57] 摘要

通式(I)化合物, 其中中心苯环可以为间位或对位取代; -A 为任选取代的羟基、烷氧基、羟胺、烷氧基胺或胺基; -W 为选自几种可能的 N-和 C-连接的二基; 并且 -Z 为选自多种可能的碳基团。这些化合物为 PPAR γ 和 PPAR γ /PPAR δ 的调节剂, 因此适用于预防和/或治疗由这些受体介导的病症或疾病。



(I)

1. 一种式(I)化合物,



(I)

5 其立体异构体及其混合物、其多晶型及其混合物以及上述所有物质的药学上可接受的溶剂合物及加成盐, 其中中心苯环可以为间位或对位取代, 并且,

-A 为基, 选自: -OR₁、NR₂OR₁ 和 -NR₂R₃; 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 独立代表 -H 或 -(C₁-C₄)-烷基;

10 -W- 为二基, 选自: -NH-CH(E)-、-N(E)-CH₂-和 -N(D)-CH₂-CH₂-; 其中, E 为 -G-I-J-K 类型的基团并且 D 为 -G-I'-J-K 类型的基团, 其中:

-G- 为连接键或 -(CH₂)₁₋₄-二基;

-I- 为环二基, 所述环选自:

15 a) 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 均任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、
20 任选被一或多个 -OH 或 -F 取代的 (C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个 -OH 或 -F 取代的 (C₁-C₄)-烷氧基;

b) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元芳香杂环, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、
25 (C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-

烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

5 c) 苯或任选被一或多个基团取代的苯, 所述基团独立选自-OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 和

10 d) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合所组成的二环体系, 该二环体系任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

-J-为连接键或选自下列的二基:

a) -(CH₂)₁₋₄-亚烷基;

20 b) -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-OCO-、-COO-、-OCONR₂-、-NR₂COO-、-CONR₂-、NR₂CO-、-NR₂-、-NR₂SO₂-、-SO₂NR₂-; 和

25 c) -O-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-O-、-S-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-S-、-SO-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-SO-、-SO₂-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-SO₂-、-OCO-(C₁-C₄)-、-COO-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-OCO-、-(C₁-C₄)-COO-、-OCONR₂-(C₁-C₄)-、-NR₂COO-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-OCONR₂-、-(C₁-C₄)-NR₂COO-、-CONR₂-(C₁-C₄)-、-NR₂CO-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-CONR₂-、-(C₁-C₄)-NR₂CO-、-NR₂-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-NR₂-、-SO₂NR₂-(C₁-C₄)-、-NR₂SO₂-(C₁-C₄)-、-(C₁-C₄)-SO₂NR₂-、-(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;

-K-为选自下列的基团:

a) -H;

b) (C₁-C₄)-烷基;

5 c) 环基, 所述环选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 所有这些环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

15 d) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元杂环基, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 和,

20 e) 苯基或任选被一或多个基团取代的苯基, 所述基团独立选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

25 -I'-为环二基, 所述环选自:

a) 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 均任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-

烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

- 5 b) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元芳香杂环，该杂环任选被一或多个基团取代，所述基团独立选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

- 10 c) 被一或多个基团取代的苯，所述基团独立选自：-OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；和

- 15 d) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合所组成的二环体系，该二环体系任选被一或多个基团取代，所述基团独立选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

20 -Z 为选自下列的基团：

25 a) -Q-I-J-T，其中，

 -Q- 为二基-(CH₂)₁₋₃-；

-I-为如上所定义;

-J-为如上所定义, 并且

-T 为选自下列的基团:

a.a) -H;

5 a.b) (C₁-C₄)-烷基;

a.c) 环基, 所述环选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 所有这些任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

a.d) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元杂环基, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

a.e) 苯基或任选被一或多个基团取代的苯基, 所述基团独立选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 并且,

a.f) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六

元环稠合所组成的二环体系，该二环体系任选被一或多个基团取代，所述基团独立选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T，其中，

s 为 2 或 3；

-X- 选自 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-和-NR₄-，R₄ 为选自下列的基团：

b.a) -H；

b.b) (C₁-C₁₀)-烷基；

b.c) 环烷基、环烷基-CO-、环烷基-(C₁-C₃)-烷基和环烷基-(C₁-C₃)-烷酰基，其中所述环烷基为任选被一或多个基团取代的五元或六元环，所述基团选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

b.d) 苯基、苯基-CO-、苯基-(C₁-C₃)-烷基和苯基-(C₁-C₃)-烷酰基，该芳环任选被一或多个基团取代，所述基团选自：-OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；和

b.e) 杂环、杂环-CO-、杂环-(C₁-C₃)-烷基和杂环-(C₁-C₃)-烷酰基，

其中所述杂环为包含一至三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元环，该杂环任选被一或多个基团取代，所述基团选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

-P- 为连接键或-(CH₂)₁₋₄-二基；

-I- 如上所定义；

10 -J- 如上所定义，并且

-T- 为如上所定义的基团；

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T，其中，

u 为 1 或 2；

-R₅ 为选自以下的基团：

15 c.a) -H；

c.b) (C₁-C₁₀)-烷基；

c.c) 环烷基和环烷基-(C₁-C₃)-烷基，其中所述环烷基为任选被一或多个基团取代的五元或六元环，所述基团选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

25 c.d) 苯基和苯基-(C₁-C₃)-烷基，该芳环任选被一或多个基团取代，所述基团选自：-OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-

F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

5 c.e) 杂环和杂环-(C₁-C₃)-烷基, 其中所述杂环为包含一到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元环, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

-P- 如上所定义;

-I- 如上所定义;

-J- 如上所定义; 并且

-T 如上所定义;

15 d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, 其中 s 如上所定义, 并且 R₆ 和 R₇ 与 N 一起结合形成任选包含另外的一至三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元环, 并且该环可以被一个或两个任选包含一个或多个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合或取代, 所有这些环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 和

25 e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇, 其中, u 如上所定义, 并且 R₆ 和 R₇ 如上所定义;

条件是式(I)化合物既非 2-(4-苯甲基氧基苯甲酰基氨基)-3-苯基丙酸, 也非 2-[4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酰基氨基]-3-苯基丙酸, 亦非 2-

[4-(4-溴代苄氧基)苯甲酰氨基]-3-苯基丙酸。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 为-NH-CH(E)-。
3. 权利要求 2 的化合物, 其中-Z 为-Q-I-J-T 类型的基团。
- 5 4. 权利要求 2 的化合物, 其中-Z 为-(CH₂)_s-X-P-I-J-T 类型的基团。
5. 权利要求 4 的化合物, 其中-X-为-O-。
6. 权利要求 4 的化合物, 其中 s 为 2 并且-X-为-NR₄-。
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 为-N(E)-CH₂-CH₂-。
- 10 8. 权利要求 7 的化合物, 其中-Z 为-Q-I-J-T 类型的基团。
9. 权利要求 7 的化合物, 其中-Z 为-(CH₂)_s-X-P-I-J-T 类型的基团。
10. 权利要求 9 的化合物, 其中-X-为-O-。
11. 权利要求 9 的化合物, 其中 s 为 2 并且-X-为-NR₄-。
- 15 12. 权利要求 1 的化合物, 其中-A 为-OR₁ 类型的基团。
13. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:
 - 1) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
 - 2) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
 - 20 3) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
 - 4) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氟苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
 - 25 5) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
 - 6) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;

- 7) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 8) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 5 9) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 10) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-邻-甲苯基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 11) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[3-(4-丙氧基苯氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;
- 12) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-甲氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 13) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-乙氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 15 14) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 15) (2S)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯;
- 16) (2S)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3-苯基丙酸甲酯;
- 20 17) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶-2-基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 18) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;
- 19) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(吡啶-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;
- 25 20) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-8-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;
- 21) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-7-基氧基)乙氧基]苯甲

酰氨基}丙酸甲酯;

22) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

23) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[3-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

24) (2S)-3-(4-溴苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

25) (2S)-3-(4-氟苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

26) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸乙酯;

27) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸异丙酯;

28) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸丙酯;

29) (2S)-2-(4-苄氧基苯甲酰氨基)-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

30) (2S)-2-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

31) 3-[(3-苄氧基苄基)-[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;

32) 3-[(3-苄氧基苄基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基]丙酸;

33) 3-[(3-苄氧基苄基)-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;

34) 2-[4-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

35) (2S)-2-[3-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

36) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[3-(联苯基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙

酸;

37) 2-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-溴苯基)丙酸;

38) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

39) 2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸;

5 40) {(3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸;

41) 3-{(3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;

42) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

43) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

44) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

10 45) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; 和,

46) 3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸。

15 14. 一种药用组合物, 该组合物包含治疗有效量的权利要求 1-13 中任一项的作为活性成分的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的疾病的药物上的用途。

20 16. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的由 PPAR γ 所介导的疾病的药物上的用途。

17. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的由 PPAR γ /PPAR δ 所介导的疾病的药物上的用途。

18. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的与代谢性疾病相关的病症的药物上的用途。

25 19. 权利要求 18 的用途, 其中所述代谢性疾病为非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)。

20. 权利要求 18 的用途, 其中所述代谢性疾病为肥胖症。

21. 权利要求 18 的用途, 其中所述代谢性疾病选自高胆固醇血

症以及其它脂类介导的病症。

22. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的与代谢综合征相关的心血管疾病的药物上的用途。

23. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的炎症或一般炎症性过程的药物上的用途。

24. 权利要求 23 的用途，其中所述炎症性过程选自类风湿性关节炎以及动脉粥样硬化。

25. 权利要求 23 的用途，其中所述炎症性过程选自牛皮癣以及肠炎。

26. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的骨病特别是骨质疏松的药物上的用途。

27. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的癌症的药物上的用途。

28. 权利要求 1-13 中任一项所定义的化合物在制备预防和/或治疗动物包括人的皮肤创伤愈合或与上皮细胞异常分化相关的皮肤病特别是瘢痕性疙瘩形成的药物上的用途。

29. 权利要求 15-28 中任一项的用途，其中所述药物为口服、胃肠外或局部给药。

30. 一种预防和/或治疗动物包括人的由 PPAR γ 介导的疾病的方法，所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

31. 一种预防和/或治疗动物包括人的由 PPAR γ 和 PPAR δ 介导的疾病的方法，所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

32. 权利要求 30 或 31 中任一项的方法，其中所述给药通过口服、胃肠外或局部进行。

33. 一种预防和/或治疗患有与代谢性疾病相关的病症的动物包括人的方法，所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的

化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

34. 一种预防和/或治疗患有与代谢综合征相关的心血管疾病的动物包括人的方法，所述方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

5 35. 一种预防和/或治疗患有炎症或一般炎症性过程的动物包括人的方法，该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

36. 一种预防和/或治疗患有骨病的动物包括人的方法，该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

10 37. 一种预防和/或治疗患有癌症的动物包括人的方法，该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

15 38. 一种预防和/或治疗患有皮肤创伤愈合或与上皮细胞异常分化相关的皮肤病特别是瘢痕性疙瘩形成的动物包括人的方法，该方法包括给予治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和适量的药学上可接受的赋形剂。

作为 PPAR γ 调节剂的新型苯甲酰胺

5 本发明涉及作为 PPAR γ /PPAR δ 调节剂的新型苯甲酰胺，还涉及用于制备这类化合物的方法和中间体，并且还涉及包含该类化合物的药用组合物。

背景技术

10 过氧化物酶体增生激活型受体(PPARs)属于核受体转录因子超级家族成员。该家族包括甾类化合物、维甲类及甲状腺类激素受体。PPARs 的三种亚型在人、啮齿类以及非洲蟾蜍(*Xenopus*)属中已被鉴别。它们为 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ ，每个都通过不同的基团进行编码并且显示出不同的组织分布。

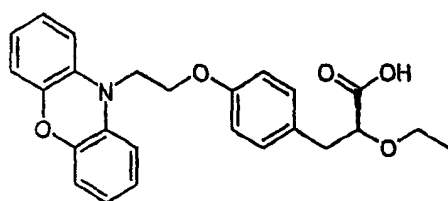
15 编码 PPAR γ 的基团以三种不同的 mRNA 同种型(PPAR γ 1, PPAR γ 2 以及 PPAR γ 3), 通过不同的剪切以及用不同的启动子(Fajas 等, *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18779-18789)在人类中进行转录。PPAR γ 1 同种型显示出广泛的组织分布, 而 PPAR γ 2 和 PPAR γ 3 则局限于某个组织: PPAR γ 2 仅在脂肪组织中表达, 而 PPAR γ 3 在脂肪组织以及在巨噬细胞中表达(Fajas 等, *FEBS Lett.* 1998, 438,55-60)。

20 在组织分布以及 PPAR γ 同种型活化概况上所检测到的差异性提示了它们涉及多种生理学功能, 在内环境稳定以及脂代谢上起重要的作用(Vamecg 等, *Lancet* 1999,354, 141-148)。这些功能包括, 例如, 在血浆中的脂转移以及脂肪酸的分解代谢、胰岛素灵敏度调节以及
25 血液葡萄糖水平、形成动脉粥样硬化斑的巨噬细胞的分化、炎症反应、癌发生、增生以及脂肪细胞分化, 脂肪细胞分化为 PPAR γ 的最确证的功能(Grimaldi, *Prog. Lipid Res.* 2001,40, 269-281, Schiller 等人, *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 14133-14137)。因此, 这些转录因子的

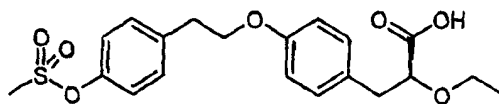
发现为开发有用的治疗剂，用于预防和治疗如糖尿病、肥胖症及血脂紊乱等代谢性疾病提供了新的药用靶点。

5 非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)或 2 型糖尿病其特征在于胰岛素在外周组织包括肌肉、肝脏以及脂肪组织中的抗性。格列酮类，选择性 PPAR γ 激动剂化合物，为减少胰岛素抗性并降低血液葡萄糖水平的药物。目前有两个产品属于该家族，罗格列酮和吡格列酮，均已被批准用于人类 2 型糖尿病的治疗。

近年来，做了大量的工作以设计改善第一代格列酮类药物副作用的新药，显示出作为 PPAR γ 配体的更强的亲和力并且提高它们在 10 2 型糖尿病中的效力。合理的设计已获得了结构不同的化合物，这些化合物显示出巨大的效力及选择性。它们之中的 2-烷氧基苯基丙酸类衍生物罗格里扎(ragaglitazar)(1, EP1049684)和泰沙格列赛(tesaglitazar)(2, EP 1084103)被高度关注。这些化合物目前分别处于临床开发的 III 期和 II 期。



(1)



(2)

15 (1)(2)化合物完全或部分阻断 PPAR γ 活性的作用有利于抑制脂肪细胞的分化，而这构成了对肥胖的有效治疗。

已证明 PPAR δ 活化会在降低 LDL、甘油三酸酯以及胰岛素水平的同时，导致 db/db 小鼠(Leibowitz 等, FEBS Lett. 2000, 473, 333-336) 20 以及糖尿病-肥胖的恒河猴的 HDL 胆固醇水平提高(Oliver 等, Proc Nat Acad Sci USA, 2001, 98, 5306-5311)。PPAR δ 涉及肌肉中的脂肪酸氧化进一步在 PPAR α 敲除(knock-out)小鼠中证实(substained)(Muio 等, J. Biol. Chem. 2002, 277, 26089-26097)。许多 PPAR δ 化合物已被报道可有效治疗高血糖、高血脂以及高胆固醇血

症(如 WO02/59098、WO 01/603、WO 01/25181、WO 02/14291、WO 01/79197、WO 99/4815、WO 97/28149、WO 98/27974、WO 97/28115、WO 97/27857、WO 97/28137 和 WO 97/27847)。这些观察结果一起提示了 PPAR δ 活化有利于治疗和预防心血管疾病和状况，
5 包括动脉粥样硬化、高甘油酸酯以及混合血脂异常 (dyslipidemia)(WO01/00603)。体外考察 PPAR δ 药理调节的研究表明该类配体可能最终被发现是降低与代谢综合征相关的心血管疾病、由一系列风险因子构成的病症，包括胰岛素抵抗、肥胖及高血压等症的有效药物(Mukjerheer, Drug News Perspect. 2002,15, 261-267)。

10 据报道，PPAR δ 活化对于啮齿类动物及培养的人类角质细胞具有促分化及脂堆积作用并且还具有抵抗细胞死亡的保护作用(Tan 等., Genes Dev. 2001,15, 3263-3277; Schmuth 等, J. Invest. Dermatol. 2004,122, 971-983)。这些活性的调节剂可有效治疗许多皮肤疾病。

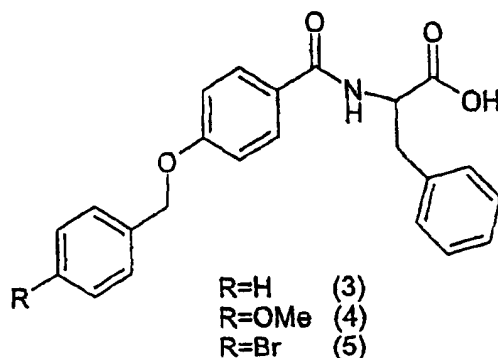
此外，已意指 PPAR δ 为小鼠结直肠(colorectal)癌的直接靶点。
15 所有的证据表明，PPAR δ 的表达可能加速瘤的生长，因此可能作为结直肠癌治疗的潜在靶点(如 Park 等, Proc Nat Acad Sci USA, 2001, 98, 2598-2603)。在 PPAR γ 被已知作为脂肪形成的主要调节剂的同时，PPAR δ 还可以在脂肪细胞分化中起作用，如在体外及在 PPAR δ -缺乏的动物上所证实的，在特定配体活化上促进 PPAR γ 基因表达加速
20 脂肪形成。因此，非选择性的 PPAR γ/δ 拮抗剂可能还可用作肥胖治疗的潜在药物(Shearer 等, Curr. Med. Chem. 2003,10, 267-280)。

这表明了对于显示出不同程度的 PPAR γ 及 PPAR δ 调节的化合物的研究应该会导致如 2-型糖尿病、血脂异常、X 综合征、心血管疾病(包括动脉粥样硬化)、高胆固醇、结肠癌、皮肤疾病(包括牛皮癣以及伤口愈合，Tan 等, Expert Opin. Ther. Targets, 2004,8, 39)以及骨病(Pei 等, J. Clin. Invest., 2004, 113, 805-806)等疾病的治疗上有潜力的药品的开发。
25

所以，对于提供新的 PPAR γ 及 PPAR γ/δ 选择性调节剂

的治疗剂具有浓厚的兴趣。

Kundu 及其同事已描述了苯胺(3)、(4)和(5)作为 N- $\square$ -葡萄糖苷酶 (glucosidase)抑制剂(Comb. Chem. High. 2002,5, 545-550)。这些化合物与本发明的化合物结构相近,但以不同用途描述。

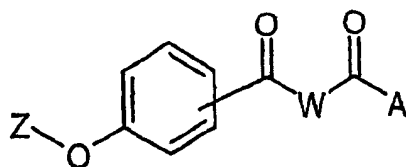


5

发明概述

本发明的第一方面涉及提供新的式(I)化合物、其立体异构体及混合物、其多晶型及混合物以及上述所有物质的药学上可接受的溶剂合物及加成盐,其中中心苯环可以为间位或对位取代,

10



(I)

并且,

-A 为基,选自: -OR₁、NR₂OR₁ 和-NR₂R₃; 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 独立代表-H 或-(C₁-C₄)-烷基;

15

-W-为二基,选自: -NH-CH(E)-、-N(E)-CH₂-和-N(D)-CH₂-CH₂-; 其中, E 为-G-I-J-K 类型的基团并且 D 为-G-I'-J-K 类型的基团,其中:

-G-为连接键或-(CH₂)₁₋₄-二基;

-I-为环二基,所述环选自:

a) 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯,所有均任选被

一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基(alkylsulphinyl)、(C₁-C₄)-烷硫基(alkylsulphenyl)、(C₁-C₄)-烷基磺酰基(alkylsulphonyl)、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

b) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元芳香杂环, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

c) 苯或任选被一或多个基团取代的苯, 所述基团独立选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

d) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合所组成的二环体系, 该二环体系任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

-J-为连接键或选自下列的二基:

a) $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -亚烷基;

b) $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OCONR}_2-$ 、 $-\text{NR}_2\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}_2-$ 、 $\text{NR}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_2-$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2-$;

5 和

c) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{OCO}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{COO}-$ 、 $-\text{OCONR}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-\text{NR}_2\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{OCONR}_2-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_2\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-\text{NR}_2\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{CONR}_2-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-\text{NR}_2\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{SO}_2\text{NR}_2-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{NR}_2\text{SO}_2-$;

10

-K-为选自下列的基团:

a) $-\text{H}$;

15

b) (C_1-C_4) -烷基;

20

c) 环基, 所述环选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 所有这些环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: $-\text{OH}$ 、氧代($=\text{O}$)、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 (C_1-C_4) -烷酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、 (C_1-C_4) -烷酰基氧基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基- SO_2- 、 (C_1-C_4) -烷基- $\text{SO}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $-\text{CONR}_2\text{R}_3$ 、任选被一或多个- OH 或- F 取代的 (C_1-C_4) -烷基和任选被一或多个- OH 或- F 取代的 (C_1-C_4) -烷氧基;

25

d) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元杂环基, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: $-\text{OH}$ 、氧代($=\text{O}$)、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 (C_1-C_4) -烷酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、 (C_1-C_4) -烷酰基氧基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基、 (C_1-C_4) -烷氧基- SO_2- 、 (C_1-C_4) -烷基- $\text{SO}_2\text{O}-$ 、

-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；并且，

5 e) 苯基或任选被一或多个基团取代的苯基，所述基团独立选自：-OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

-I'-为环二基，所述环选自：

10 a) 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯，均任选被一或多个基团取代，所述基团选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、
15 任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

b) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元芳香杂环，该杂环任选被一或多个基团取代，所述基团独立选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、
20 (C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；

c) 被一或多个基团取代的苯，所述基团独立选自：-OH、-CHO、
25 -SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基

和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

d) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合所组成的二环体系, 该二环体系任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、
5 -Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

10 -Z 为选自下列的基团:

a) -Q-I-J-T, 其中,

-Q- 为二基-(CH₂)₁₋₃-;

-I-为如上所定义;

-J-为如上所定义, 并且

15 -T 为选自下列的基团:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-烷基;

a.c) 环基, 所述环选自: 环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷和环己烯, 所有这些任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -
20 OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;
25

a.d) 包含一个到三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元杂环基, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-

烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷基磺基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

- 5 a.e) 苯基或任选被一或多个基团取代的苯基, 所述基团独立选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷基磺基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 并且,

- 15 a.f) 由苯与任选包含一至三个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合所组成的二环体系, 该二环体系任选被一或多个基团取代, 所述基团独立选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷基磺基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

- 20 b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T, 其中,
s 为 2 或 3;
-X- 选自 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-和-NR₄-, R₄ 为选自下列的基团:
b.a) -H;
b.b) (C₁-C₁₀)-烷基;

- 25 b.c) 环烷基、环烷基-CO-、环烷基-(C₁-C₃)-烷基和环烷基-(C₁-C₃)-烷基磺基, 其中所述环烷基为任选被一或多个基团取代的五元或六元环, 所述基团选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷基磺基氧基、

(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

- 5 b.d) 苯基、苯基-CO-、苯基-(C₁-C₃)-烷基以及苯基-(C₁-C₃)-烷酰基, 该芳环任选被一或多个基团取代, 所述基团选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基; 和

- 15 b.e) 杂环、杂环-CO、杂环-(C₁-C₃)-烷基以及杂环-(C₁-C₃)-烷酰基, 其中所述杂环为包含一至三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元环, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、-(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

- 20 -P- 为连接键或-(CH₂)₁₋₄-二基;

-I- 为如上所定义;

-J- 为如上所定义, 并且

-T- 为如上所定义的基团;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T, 其中,

- 25 u 为 1 或 2;

-R₅ 为选自以下的基团:

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-烷基;

c.c) 环烷基和环烷基-(C₁-C₃)-烷基, 其中所述环烷基为任选被一或多个基团取代的五元-或六元环, 所述基团选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

c.d) 苯基和苯基-(C₁-C₃)-烷基, 该芳环任选被一或多个基团取代, 所述基团选自: -OH、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

c.e) 杂环和杂环-(C₁-C₃)-烷基, 其中所述杂环为包含一到三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元-或六元环, 该杂环任选被一或多个基团取代, 所述基团选自: -OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基;

-P- 为如上定义;

-I- 为如上定义;

-J- 为如上定义; 并且

-T 为如上定义;

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇, 其中 s 如上所定义, 并且 R₆ 和 R₇ 与 N 一起结合形成任选包含另外的一至三个选自 O、S 和 N 的杂原子的五

元或六元环，并且该环可以被一个或两个任选包含一个或多个选自 O、S 和 N 杂原子的五元或六元环稠合或取代，所有这些环任选被一或多个基团取代，所述基团独立选自：-OH、氧代(=O)、-CHO、-SH、-NO₂、-CN、-F、-Cl、-Br、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、(C₁-C₄)-
5 烷酰基氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基、(C₁-C₄)-烷氧基-SO₂-、(C₁-C₄)-烷基-SO₂O-、-NR₂R₃、-CONR₂R₃、任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷基和任选被一或多个-OH 或-F 取代的(C₁-C₄)-烷氧基；并且

e) $-(CH_2)_u-CO-NR_6R_7$ ，其中，u 如上所定义，并且 R₆ 和 R₇ 如上所定义；
10

条件是式(I)化合物既非 2-(4-苯甲基氧基苯甲酰基氨基)-3-苯基丙酸，也非 2-[4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酰基氨基]-3-苯基丙酸，亦非 2-[4-(4-溴代苄氧基)苯甲酰基氨基]-3-苯基丙酸。

在本发明的这方面中的一个特别实施方案中，在式(I)化合物中，
15 -W-为-NH-CH(E)-。在另一个特别实施方案中，-W-为-NH-CH(E)-，并且-Z 为-Q-I-J-T 类型的基团。在另一个特别实施方案中，-W-为-NH-CH(E)-，并且-Z 为-(CH₂)_s-X-P-I-J-T 类型的基团。在另一个特别实施方案中，-W-为-NH-CH(E)-，并且-Z 为-(CH₂)_s-O-P-I-J-T 类型的基团。在另一个具体实施方案中，-W-为-NH-CH(E)-，并且-Z 为-
20 (CH₂)₂-NR₄-P-I-J-T 类型的基团。在另一个特别实施方案中，-W-为-N(E)-CH₂-CH₂-，并且-Z 为-(CH₂)_s-X-P-I-J-T 类型的基团。在另一个特别实施方案中-W-为-N(E)-CH₂-CH₂-，并且-Z 为(CH₂)_s-O-P-I-J-T 类型的基团。在另一个具体实施方案中，-W-为-N(E)CH₂-CH₂-，并且-Z 为-(CH₂)₂-NR₄-P-I-J-T 类型的基团。在另一个具体实施方案中，-A
25 为-OR₁ 类型的基团。

优选的本发明化合物包括：

1) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯；

- 2) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 3) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 5 4) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氟苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 5) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 6) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 10 7) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 8) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 15 9) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 10) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-O-甲苯基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 11) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[3-(4-丙氧基苯氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;
- 20 12) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-甲氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 13) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-乙氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 25 14) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;
- 15) (2S)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯;
- 16) (2S)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3-

苯基丙酸甲酯;

17) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶-2-基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯;

5 18) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

19) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(吡啶-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

20) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-8-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

10 21) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-7-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

22) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

15 23) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[3-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

24) (2S)-3-(4-溴苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

25) (2S)-3-(4-氟苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

20 26) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸乙酯;

27) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸异丙酯;

25 28) (2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸丙酯;

29) (2S)-2-(4-苄氧基苯甲酰氨基)-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

30) (2S)-2-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸;

- 31) 3-((3-苄氧基苄基)-[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;
- 32) 3-((3-苄氧基苄基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)丙酸;
- 5 33) 3-((3-苄氧基苄基)-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;
- 34) 2-[4-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苄基)丙酸;
- 35) (2S)-2-[3-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苄基)丙酸;
- 10 36) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[3-(联苄基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸;
- 37) 2-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-溴苄基)丙酸;
- 38) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;
- 39) 2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸;
- 15 40) {(3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸;
- 41) 3-((3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;
- 42) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;
- 43) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;
- 44) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;
- 20 45) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(3-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; 和,
- 46) 3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸。

在说明书以及权利要求书中, 术语(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₁₀)-烷基、
25 (C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷酰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基以及(C₁-C₄)-烷酰基氧基都应该被认为是直链的或支链的。

本发明的式(I)化合物可以具有一个或多个手性中心。本发明包括每一个可能的立体异构体及其混合物, 特别是外消旋混合物。单

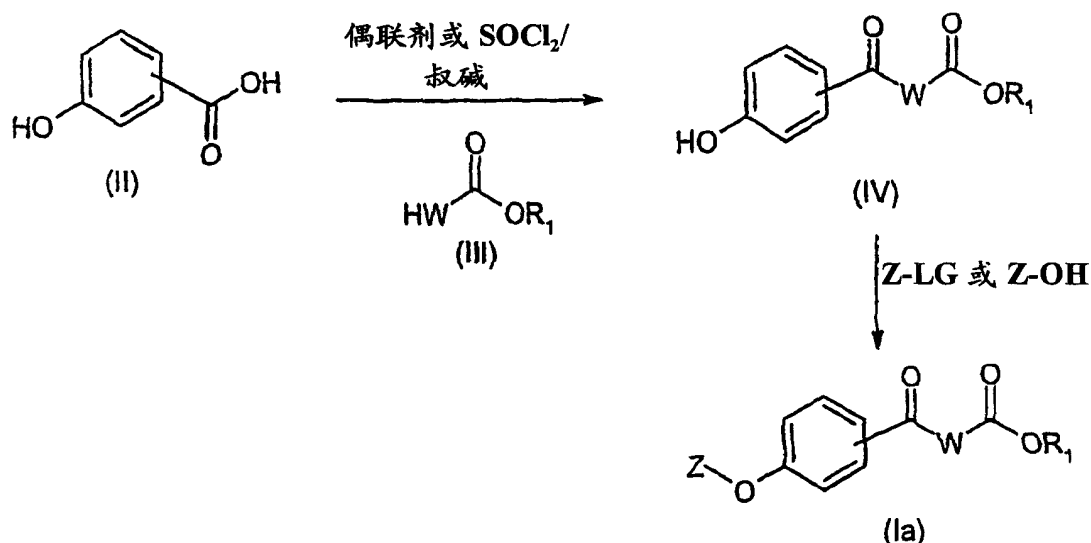
一的对映异构体可以通过任意的一般应用方法，例如，通过对外消旋混合物在固定手性相上进行色谱分离、通过对其非对映异构体盐进行部分结晶技术进行拆分、通过手性合成、通过酶拆分或通过生物转化制备。

5 药学上可接受的盐，其中包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸以及磷酸的加成盐，以及有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、杏仁酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸以及马来酸的加成盐。同样的，在式(I)化合物中的酸质子可以被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或者铝离子所取代；或者可以与有机或无机碱进行配位。可接受的有机碱包括二乙胺和三乙胺。可接受
10 的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠以及氢氧化钠。可能有不止一个阳离子或阴离子，取决于与荷电官能团(functions)的数量以及阳离子和阴离子的化合价。

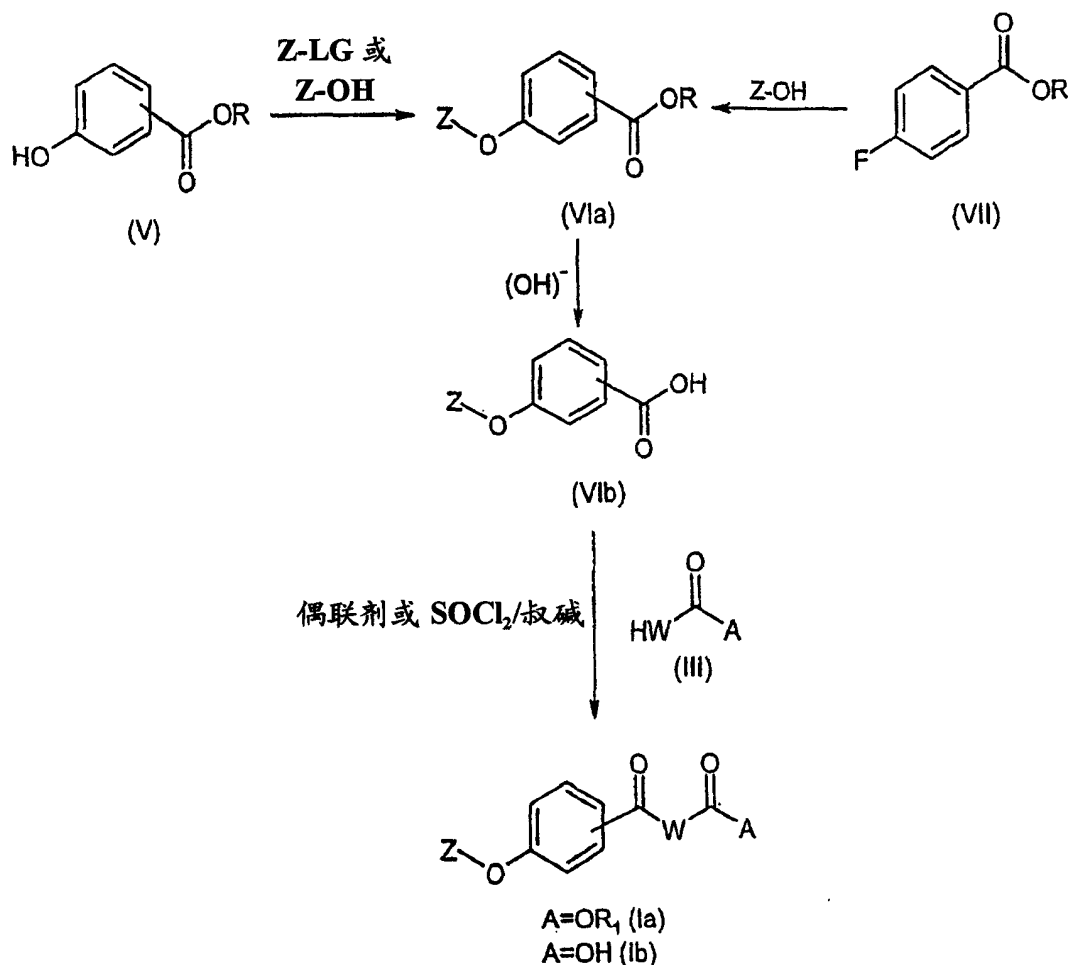
 一些本发明的式(I)化合物可以存在非溶剂化以及溶剂化形式，
15 例如水合物。本发明包括上述有药用活性的所有形式。一些通式(I)化合物可以显示出多晶型，本发明包括所有可能的多晶型及其混合物。

 通式(I)的化合物可通过各种为有机合成领域内任何技术人员熟知的方法制备。本发明的化合物可能采用下列所描述的方法以及其它在有机合成领域内已知的方法制备。优选方法包括，但并不局限
20 于，所附方案中显示的通用方法。

方法 A:



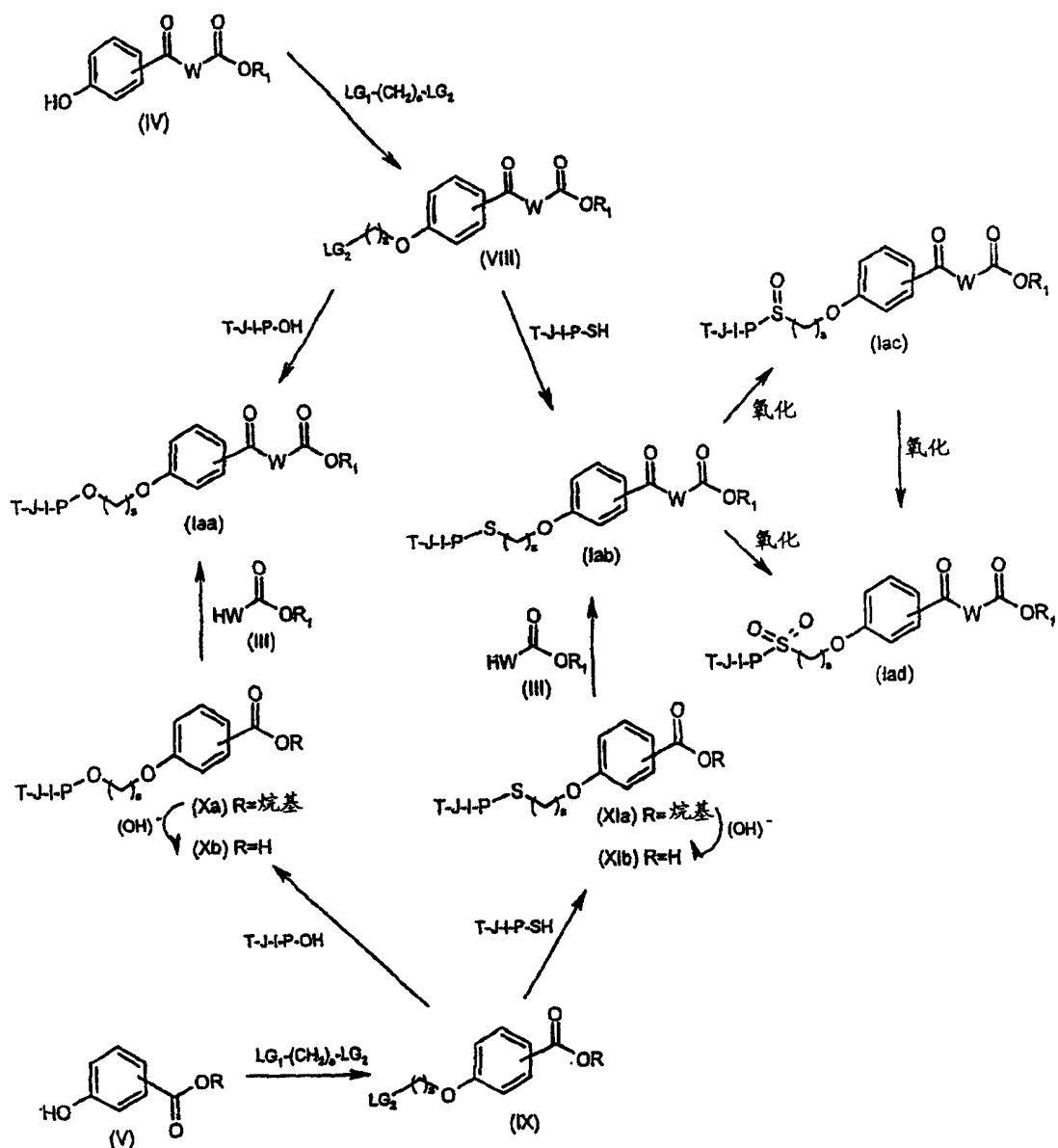
根据第一个方法(方法 A), 酚酸(II)在合适的偶联剂存在下, 例如联用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)与 1-羟基苯并三唑(HOBT)用胺衍生物(III)处理, 或者在叔碱如三乙胺的存在下用亚硫酸氯处理(Elmore, Amino Acids Pep. Proteins 2001, 32, 107-162)。最终产物(Ia)通过用酚(IV)(例如采用 NaH 、 K_2CO_3 或 CsCO_3 作为碱, 在溶剂如 DMF 或丙酮中; (Bal-Tembe 等, Bioorg. Med. Chem. 1997, 5, 1381-1388; Cantello 等, J. Med. Chem. 1994, 37, 3977-3985, Solar 等, J. Org. Chem. 1966, 31, 1996-1997; EP. 875510)置换与类型-Z 基团相连的离去基团(LG)进行 Williamson 醚化得到, 或者通过在如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)和三苯基磷在四氢呋喃作为溶剂存在下, 在(IV)与 Z-OH 类型的醇之间进行 Mitsunobu 反应(Mitsunobu, Synthesis 1981, 1; Hughes, Org. React. 1992, 42, 335)得到。

方法 B:

另外的策略(方法 B)涉及对酚酯(V)先进行烷基化。在对所得酯进行碱水解后, 最终化合物(I)通过与胺衍生物(III)反应合成。除此之外, 仅在芳环对位取代的特殊情况下, 酚醚(VI)可以通过由氟代化合物(VII)起始的芳香亲核取代形成。

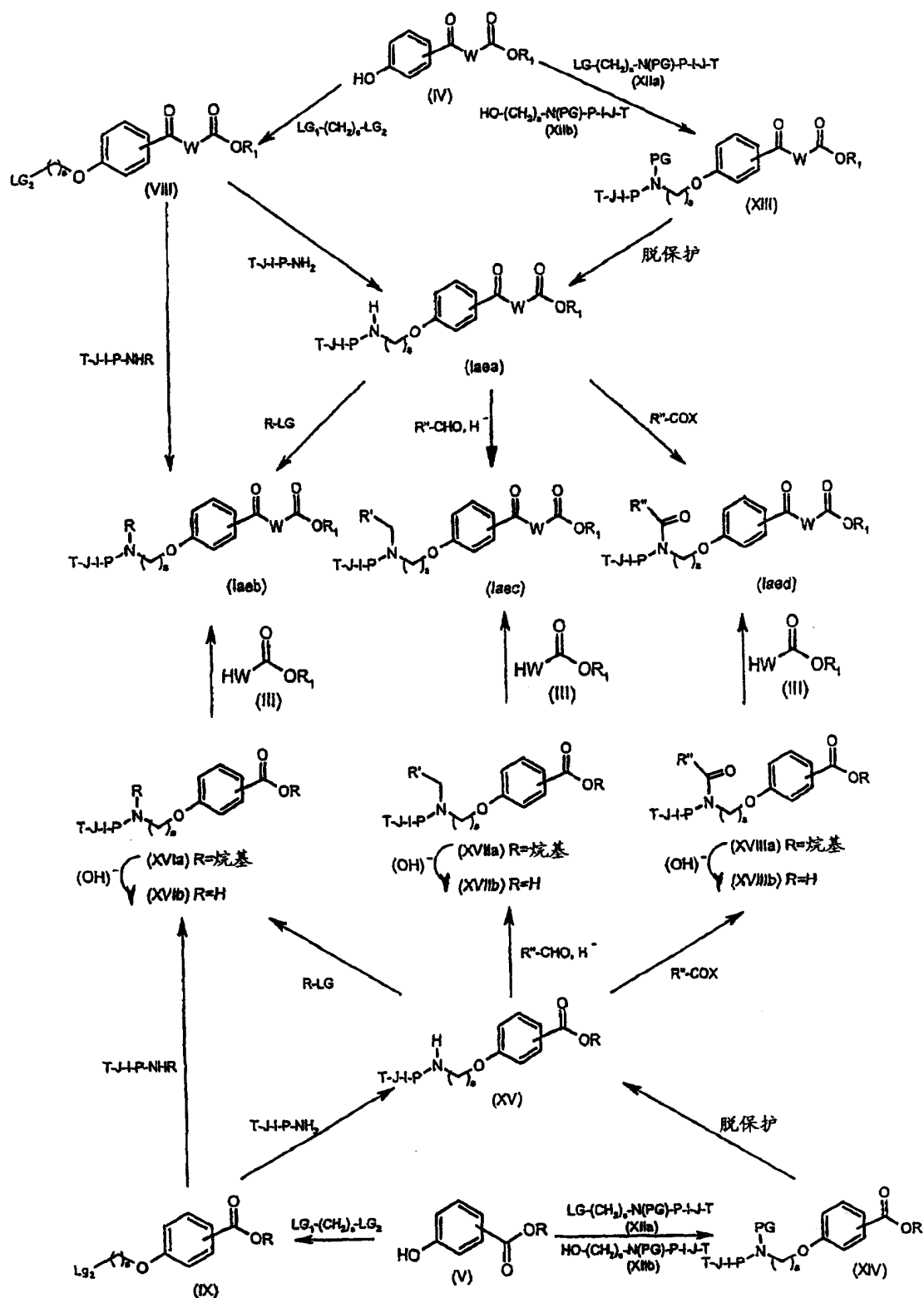
当-Z 为其中 X 为 O 或 S 的 $-(\text{CH}_2)_s\text{-X-P-I-J-T}$ 类型的基团时, 酚烷基化的另一个方法可以如下(方法 C)

方法 C:



用合适的双功能的亚烷基衍生物处理酚(IV)或(V)(EP 875510), 然后与所需的醇或噻吩进行亲核取代反应得化合物(Iaa)和(Iab)或酯(Xa)和(XIa), 取决于最初的酚。对酯(Xa)和(XIa)的水解以及它们接下来的与胺衍生物(III)的反应也得化合物(Iaa)和(Iab)。亚砷(Iac)及砷(Iad)衍生类型是通过对相应的硫醚(Iab)在氧化剂如过氧化氢或间氯过苯甲酸的存在下进行氧化得到。

方法 D

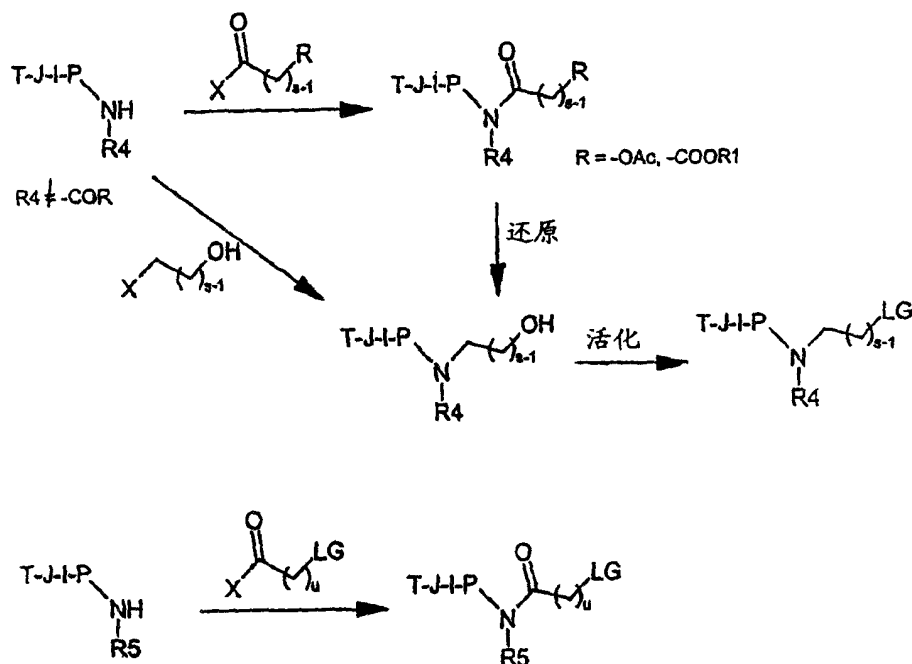


当-Z为 $(\text{CH}_2)_6\text{-NR}_4\text{-P-I-J-T}$ 类型的基团时, 胺(Ia)可通过由酚(IV)或(V)为起始原料, 或按照两种可替代的烷基化路线在每一情况下进

行(方法 D)。在酚(IV)情况下, 与一个双官能的烷基化衍生反应, 然后与所需的胺进行亲核取代; 或者与受保护的胺化合物(XII)(例如为一个三氟乙酰胺衍生物)进行醚化, 接下来的胺功能化在脱保护(在碱介质中, 或与 NaBH_4 (Harland and Hodge Synthesis 1984,941-943))后
5 释放, 得到所需的化合物。(Iaeb)和(Iaec)类型的叔胺通过将化合物(Iaea)用烷基化试剂或通过还原烷基化分别得到。酰胺(Iaed)通过化合物(Iaea)与相应的酸衍生物在叔胺存在下酰化合成, 或者通过在偶联剂如 EDC 和 HOBT 的存在下将二级胺用酸进行处理得到(Elmore, Amino Acids
10 Pep. Proteins 2001, 32, 107-162)。在酚(V)情况下, 胺(Iae)通过它们的前体酸(XVIb)、(XVIIb)和(XVIIIb)与胺衍生物(III)根据上述所列的方法进行反应得到。这些酸, 按酚(IV)的类似方法, 依次从酚(V)得到。

Z-OH 或 Z-LG 类型的化合物为已经描述的产品。它们中的一些可商业获取或可以通过与下列方法制备, 类似于那些所采用的已知的合成方法, 如那些在下列文献中详细描述的方法: EP 03062228; WO
15 97/31907; WO 01/00603; Daoud 等, J. Indian Chem. Soc. 1989, 66, 316-318 and Aquino, J. Med. Chem. 1996, 39, 562-569, 它们中的一些在方案 1 中详细解释。

方案 1

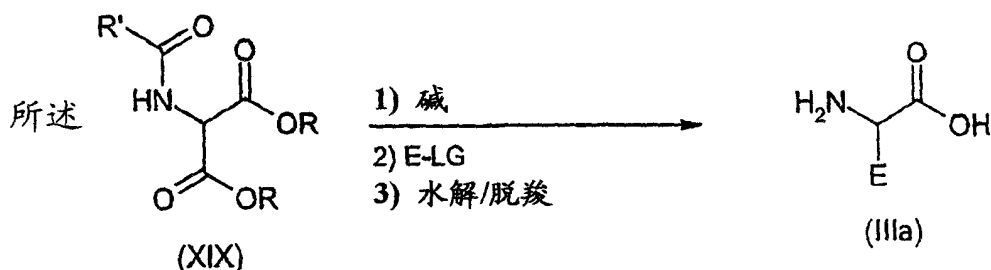


一些化合物(III)为商业上获取的产品, 尤其当它们为氨基酸时。

其它已经被描述或可以通过多种途径合成, 其大部分均已被描述 (March, Advanced Organic Chemistry, 1991, Ed. John Wiley & Sons; Juaristi, Enantioselective Synthesis of 8-Amino Acids, 1997, Ed. Wiley-VDH)。

制备其中一种氨基酸(W 为 -NH-CH(E)-)的方法为 Sorensen 合成 (Mori, Tetrahedron 1985,2369-2377 ; 方案 2), 其中酰胺丙二酸二烷基酯在碱介质中被烷基化, 然后水解和脱羧后, 得所需的氨基酸(IIIa)。

方案 2

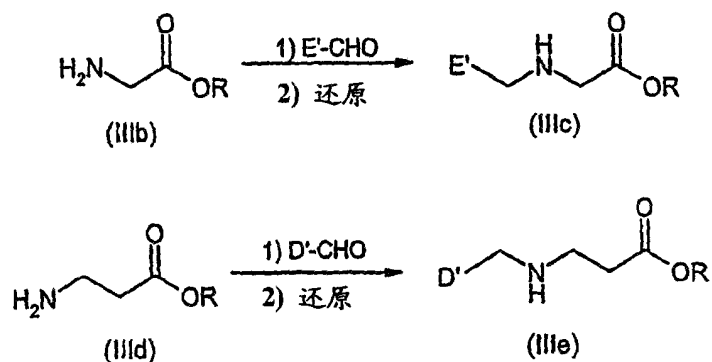


水解/脱羧 N-取代的甘氨酸及β-丙氨酸(W 为 -N(E)-CH₂-或 -N(D)-CH₂-CH₂-)可以通过下列方法合成, 既可以通过对相应的甘氨酸或丙

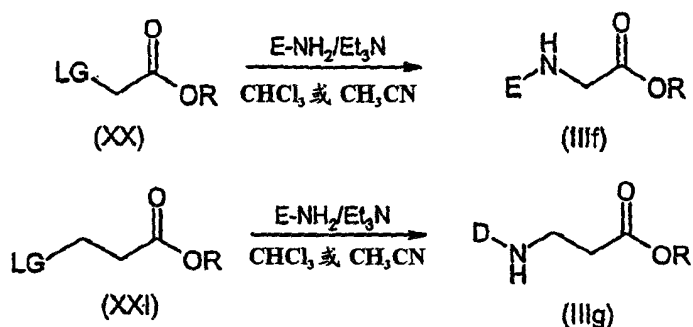
氨酸与适合的醛采用还原试剂如 NaBH_4 、 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 进行还原胺化(方案3), 也可以通过酯(XX)或(XXI)与适合的胺进行亲核取代(方案4)。

5

方案3



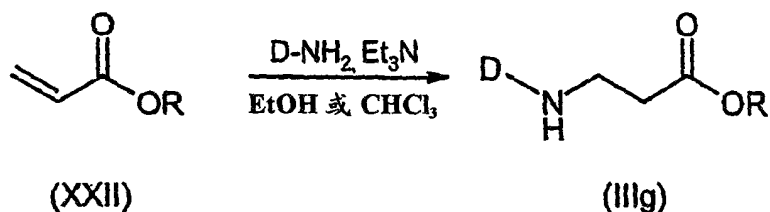
方案4



10

合成 β -丙氨酸(III)的另一替代方法, 可以是将相应的胺与相应的 α, β -不饱和酯进行加成(方案5)

方案5



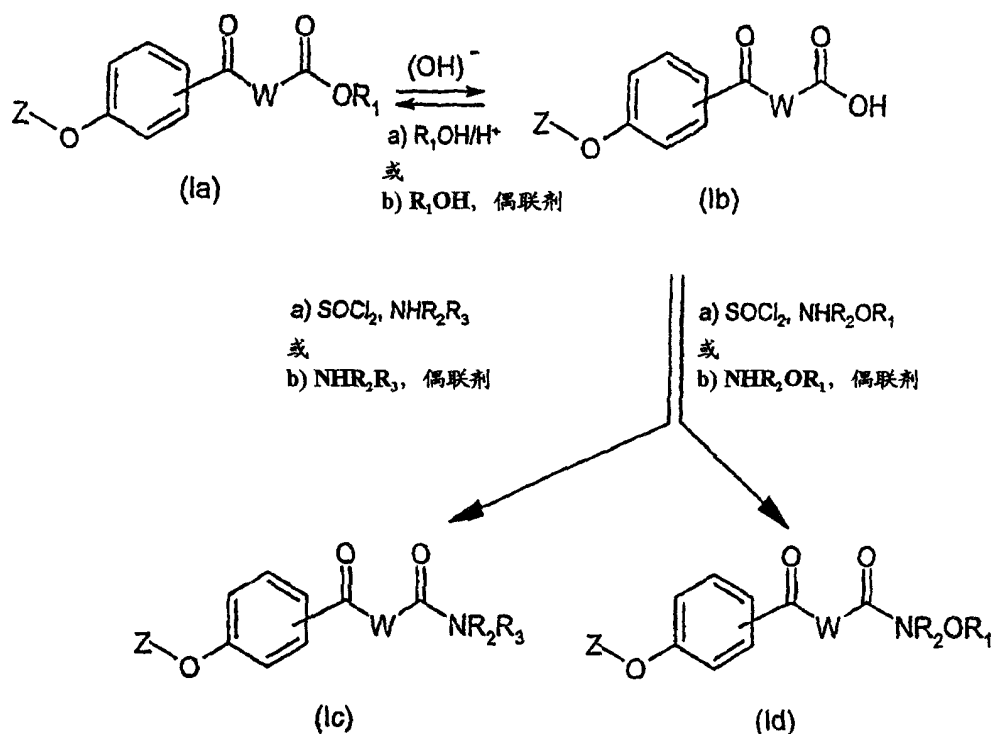
15

将某个式(I)化合物转化为不同的一个化合物涉及将 $-\text{CO}-\text{A}$ 基团转化为不同的基团。该修饰包括: 水解 $-\text{COOR}_1$ 取代基, 其中 $-\text{R}_1$ 代

表-(C₁-C₄)-烷基部分, 得到相应的羧酸; 使羧酸(Ib)与 R₁OH 醇类进行酯化; 最后, 对-COOR₁ 基团进行胺化得到相应的酰胺。所用的水解方法为普通方法, 例如, 采用碱金属氢氧化物的甲醇水溶液。胺化及酯化方法为一般使用方法(方案 6)。

5

方案 6



10

本发明的化合物为 PPAR γ 和 PPAR δ 的配体。因此, 它们有望有效预防和/或治疗动物包括人的由 PPAR γ 或 PPAR γ /PPAR δ 介导的病征。因此, 本发明的一个方面涉及利用这些化合物制备用于预防和/或治疗与代谢性疾病相关病症的药物, 特别是非胰岛素依赖性糖尿病、肥胖、高脂血症以及其它与代谢综合征相关的脂介导的病变、与代谢综合征相关的心血管疾病、炎症和一般炎症性过程, 如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、牛皮癣以及肠内炎症疾病、骨病, 特别是骨质疏松症、癌症、皮肤伤口愈合以及与上皮细胞异常分化有关、特别是瘢痕疙瘩形成的皮肤病。因此, 本发明的这一方面涉及预防和/或治疗患有上述病症的动物包括人的方法, 该方法包括给

15

予治疗有效量的式(I)化合物。

本发明的另一方面涉及药用组合物，该组合物包含作为活性成分的、治疗有效量的式(I)化合物以及适量的药学上可接受的赋形剂。优选地，该化合物通过口服、肠道外或局部给药。

5 贯穿说明书及权利要求书的词语“包含”及该词的变体，如“含有”，并非旨在排除其它添加剂、成分、元素或步骤。根据在本申请所附摘要中及在申请书中所公开的内容要求保护优先权，所公开的内容通过引用结合到本文中。

10 本发明另外的目的、优点以及新特征将会在说明书中作部分陈述，并且对于本领域内的技术人员在检查该说明书时部分是显而易见，或者可以通过实施本发明而了解。本发明将通过下列实施例进一步阐述。实施例只是通过例证的方式给出而并不应解释对本发明的限制。

15 实施例

化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱采用 VARIAN GEMINI-200 MHz 和 VARIAN UNITY-300 MHz 仪器记录并且化学位移值以从内标 TMS 的 ppm(δ)表述。质谱通过 Agilent 1100 VL 质谱仪获得。本文件中所使用的不同化合物的命名法是基于来自 Beilstein 协会的采用 IUPAC
20 系统命名法的 AUTONOM (Automatic Nomenclature) 软件。

中间体(IV)

方法 A:

25 向 1 当量的氨基酸(aminic)衍生物(III)、1 当量酸(II)、1.3 当量 HOBT 以及 1.3 当量的 EDC 的四氢呋喃溶液中(相当于含 0.2M 的氨基酸衍生物的溶液)加入 2 当量的三乙胺。反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后加入水及二氯甲烷。将有机层分离，水层用二氯甲烷萃取一次。合并有机层，经无水硫酸钠干燥，并过滤。减压蒸除溶

剂, 所得的残留物通过柱层析纯化。

方法 B:

向 0.1M 的 1 当量的氨基酸衍生物(III)的无水二氯甲烷溶液中加入 2 当量的三乙胺和 1.2 当量的相应酰氯。反应混合物可以搅拌回流(二级胺)或在室温(伯胺)搅拌 18 小时, 然后用水处理, 用碳酸氢钠处理两次, 最后用盐水处理。减压蒸除溶剂, 所得残留物通过柱层析纯化。

方法 C:

向 1 当量的氨基酸衍生物(III)以及 1 当量相应的酰氯的(该溶液为含 0.05M 的氨基酸衍生物)乙酸乙酯溶液中, 加入 Amberlyst 21(200mg/mmol 酰氯)。反应混合物回流搅拌(二级胺)或在室温下搅拌(初级胺)。然后, 将树脂滤除, 减压蒸去溶剂。所得残留物通过柱层析纯化。

表 1

INTERM	
IV. 1	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(4-羟基苯甲酰氨基)丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.52 (d, 2H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.97 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (m, 2H)
IV. 2	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(3-羟基苯甲酰氨基)丙酸甲酯; MS: 406
IV. 3	(2S)-3-环己基-2-(4-羟基苯甲酰氨基)丙酸甲酯; MS: 306

中间体(VIa)

方法 D:

1 当量的酚(V)、3 当量的无水碳酸钾以及 1.3 当量的 Z-LG 衍生

物的乙酸乙酯悬浮液，该悬浮液大约为 0.5M 的酚(V)悬浮液，将该悬浮液回流 18 小时。然后使之冷却并且将白色固体滤出。溶剂减压蒸除，所得残留物通过柱层析纯化。

方法 E:

- 5 1 当量酚(V)、3 当量碳酸铯、1.3 当量的 Z-LG 衍生物以及催化量的碘化钾的无水二甲基甲酰胺(DMF)悬浮液，该悬浮液为 0.1M 的酚(V)悬浮液，将该悬浮液在 80℃加热 18 小时。然后将其在室温下冷却，加入水和乙酸乙酯。有机层用水洗涤三次，然后经无水硫酸钠干燥后过滤。溶剂减压蒸除，所得残留物通过柱层析纯化。

10 方法 F:

- 向包含催化量的碘化钾的 0.1M 的 1 当量酚(V)的无水 DMF 溶液中加入 1.1 当量 60%的氯化钠的石蜡悬浮液。所得悬浮液在室温下搅拌 10 分钟然后加入 1.1 当量的 Z-LG 衍生物。所得溶液在 80℃下搅拌 18 小时，然后冷却至室温。用水及乙酸乙酯处理完以后，有机层用盐水洗涤 3 次，然后经无水硫酸钠干燥并过滤。溶剂减压蒸除，
15 所得残留物通过柱层析纯化。

 方法 G:

- 1 当量的酚(V)、2.2 当量的 Z-OH 衍生物以及 2.2 当量的三苯基磷的四氢呋喃溶液中，该溶液为 0.2M 的酚溶液，在惰性气体保护下
20 向该溶液中加入 2.2 当量的 DEAD。所得反应混合物在室温下搅拌 18 小时。然后，减压蒸除溶剂，所得残留物通过柱层析纯化。

方法 H:

在搅拌下, 向 0.01M 的 1 当量的 Z-OH 衍生物溶液的无水 DMF 溶液中慢慢加入 1.1 当量 60% 的氢化钠的石蜡悬浮液, 直到鼓泡消失。然后加入 1.2 当量的 4-氟苯甲酸甲酯, 所得混合物在 80℃ 下加热 20 小时。将所得溶液小心倾入冰水中, 所形成的混合物用乙酸乙酯萃取 4 次。有机萃取物用盐水洗涤 5 次, 然后经无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 所得残留物通过柱层析纯化。

表 2

INTERM	
Vla.1	4-[2-(二苄基氨基)乙氧基]苯甲酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 8.00 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 10H), 6.85 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 2.91 (t, 2H)
Vla.2	4-[2-(2-苄基咪唑-4-基-5-甲基)乙氧基]苯甲酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.99-7.85 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)
Vla.3	3-[(2-二苄基氨基)乙氧基]苯甲酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.65-7.00 (m, 14H), 4.09 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 2.93 (t, 2H)
Vla.4	3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酸甲酯; MS: 299
Vla.5	4-(2-吡啶-2-基乙氧基)苯甲酸甲酯; MS: 258
Vla.6	4-(2-萘-2-基乙氧基)苯甲酸甲酯; MS: 307
Vla.7	4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酸甲酯; MS: 299
Vla.8	3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸甲酯; MS: 349
Vla.9	4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸甲酯; MS: 349
Vla.10	3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸甲酯; MS: 349

10

中间体(VIb)

方法 J:

向在四氢呋喃: 甲醇(3: 1)的混合物中的 0.1M 的 1 当量的中间

体(VIa)的溶液中, 加入 1M 的在 1.5 当量至 10 当量的氢氧化锂水溶液。所得混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用 1N 的 HCl 处理至 pH=5-6, 用乙酸乙酯萃取 2 次。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 所得残留物通过柱层析纯化。

5 方法 K:

向在甲醇中的 0.05M 的 1 当量的中间体(VIa)溶液中加入 5 当量的 1.4M 的氢氧化钾。所得溶液在室温下搅拌 18 小时, 然后用 1N HCl 处理直到 pH 为酸性, 用乙酸乙酯萃取 2 次。有机萃取物经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 所得残留物通过柱层析纯化。

10 表 3

INTERM	
VIb.1	4-[2-(二苄氨基)乙氧基]苯甲酸; ¹H-NMR: 7.98 (d, 2H), 7.47-7.27 (m, 10H), 6.91 (d, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.78 (s, 4H), 2.95 (t, 2H)
VIb.2	4-[2-(2-苄基噁唑-4-基-5-甲基)乙氧基]苯甲酸; ¹H-NMR: 7.95-7.83 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.35 (s, 3H)
VIb.3	3-[2-(二苄氨基)乙氧基]苯甲酸;
VIb.4	4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸; MS: 335
VIb.5	3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸; MS: 335
VIb.6	4-(2-吡啶-2-基乙氧基)苯甲酸; MS: 244
VIb.7	3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酸; MS: 285
VIb.8	4-(2-萘-2-基乙氧基)苯甲酸; MS: 293
VIb.9	4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酸; MS: 285
VIb.10	3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酸; ¹H-NMR: 7.60 (br s, 2H), 7.43-7.22 (m, 8H), 7.10 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H)

中间体(VIII)**方法 L:**

5 取 1 当量的酚(IV)和 2 当量的碳酸铯的无水 DMF 悬浮液, 该悬浮液为 0.4M 的酚悬浮液, 向该悬浮液中加入 100 当量的 $\text{LG}_1-(\text{CH}_2)_s-\text{LG}_2$ 。反应混合物在 90℃加热 18 小时, 然后用水和 1,2-二氯乙烷处理。有机层用盐水洗涤 3 次, 然后经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂, 然后所得残留物以柱层析纯化。

表 4

INTERM	
VIII.1	(2<i>S</i>)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(2-氯乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.71 (d, 2H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.01 (m, 3H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (m, 2H)
VIII.2	(2<i>S</i>)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(2-氯乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.50-7.25 (m, 8H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.27 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)

10

中间体(Xa)、(XVIa)和(XIa)

下列化合物从中间体(IX)开始, 按方法 D、E 或 F 中任意一个方法合成。

表 5

INTERM	
Xa.1	4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯;

	¹ H-NMR: 8.02 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)
Xa.2	3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酸甲酯; MS: 339
XVIa.1	3-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯; MS: 339
XVIa.2	4-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯; MS: 339
XIa.1	3-[2-(噻吩-2-基硫基(sulfanyl))乙氧基]苯甲酸甲酯; MS: 295

中间体(Xb)、(XVIb)和(XIb)

下列化合物从中间体(Xa)、(XVIa)或(XIa)开始, 按方法 J 或 K 中任意一个方法合成。

5

表 6

INTERM	
Xb.1	4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酸; MS: 325
Xb.2	3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酸; MS: 325
XVIb.1	3-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酸; MS: 325
XVIb.2	4-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酸; MS: 325
XIb.1	3-[2-(噻吩-2-基硫基)乙氧基]苯甲酸; MS: 281

中间体(XIV)

下列化合物从酚(V)和胺(XIIa)或(XIIb)开始, 按方法 D-J 中任意一个方法合成。

10

表 7

INTERM	
XIV.1	3-{2-[苄基-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]乙氧基}苯甲酸甲酯; MS: 382

XIV.2	4-{2-[苄基-(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]乙氧基}苯甲酸甲酯; MS: 382
-------	--

中间体(XV)

下列化合物可以通过方法 D 至方法 F 中任意一个方法合成，可以从中间体(IX)和相应的胺开始，也可以按方法 M，从中间体(XIV)开始合成。

方法 M:

向在四氢呋喃: 甲醇(3: 1)的混合物中的 1 当量的 0.1M 的中间体(XIV)(PG 三氟乙酰)的溶液中，加入在水中 5 当量的 1M 的氢氧化锂。搅拌溶液直至全部溶解，然后用水/乙酸乙酯混合物稀释，用 1N 的 HCl 处理至 pH=5，有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂，所得残留物溶解于 0.1M 的甲醇中并用 3.2 当量的亚硫酸氯处理。该溶液回流 18 小时，然后使之冷却至室温，减压蒸除溶剂并且残留固体在己烷中打碎。

表 8

INTERM	
XV.1	4-(2-苄氨基乙氧基)苯甲酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.96 (d, 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.89 (d, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (t, 2H); MS: 286
XV.2	3-(2-苄氨基乙氧基)苯甲酸甲酯; MS: 286

中间体(XVIIIa)

下列化合物从中间体(XV)和相应的酸开始，按方法 A 至 C 中任意一个方法合成。

表 9

INTERM	
XVIIIa.1	4-[2-(N-苯甲基-N-苯甲酰氨基)乙氧基]苯甲酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.99 (d, 2H), 7.43-6.77 (m, 12H), 4.91-4.70 (m, 2H), 4.35-3.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H)
XVIIIa.2	4-{2-[N-苯甲基-N-(吡啶-3-基羰基)氨基]乙氧基}苯甲酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 8.80-6.85 (m, 13H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H), 3.86 (s, 3H)

中间体(XVIIIb)

下列化合物从中间体(XVIIIa)开始, 按方法 J 或 K 中任意一个方法合成。

表 10

INTERM	
XVIIIb.1	4-[2-(N-苯甲基-N-苯甲酰氨基)乙氧基]苯甲酸; $^1\text{H-NMR}$: 8.06 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 12H), 4.94-4.71 (m, 2H), 4.37-3.67 (m, 4H)
XVIIIb.2	4-{2-[N-苯甲基-N-(吡啶-3-基羰基)氨基]乙氧基}苯甲酸; $^1\text{H-NMR}$: 8.75-6.85 (m, 13H), 4.91-4.72 (m, 2H), 4.36-3.60 (m, 4H)

实施例(Ia):

从中间体(IV)开始, 按方法 D-K 中任意一个方法合成表 11 所示式(Ia)化合物。

表 11

Ex.	
1	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-苯基烯丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.73 (d, 2H), 7.43-7.25 (m, 10H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.42 (dt, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.75 (dd, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 2H)
2	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(4-苯氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.71 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.07-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H)
3	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(联苯基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.65-7.26 (m, 14H), 7.07-7.00 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.10-5.00 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
4	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-苯氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.08-5.04 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H)
5	(2S)-2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苯甲氧基苯基)丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.43-6.92 (m, 20H), 6.48 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H)

6	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-(4-苯乙基氧基苯甲酰氨基)丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.30 (m, 10H), 7.04 (d, 2H), 6.92-6.88 (m, 4H), 6.45 (d, 1H), 5.06-5.00 (m, 3H), 4.22 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27-3.10 (m, 4H)
7	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-苯基丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.70 (d, 2H), 7.43-7.22 (m, 10H), 7.06 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.00 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.12 (m, 2H)
8	(2S)-2-[4-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苯甲氧基苯基)丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.70 (d, 2H), 7.46-7.35 (m, 13H), 7.06-6.97 (m, 7H), 6.89 (d, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.11 (m, 2H)
9	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(联苯基-2-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 572
10	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(3-苯基烯丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 522
11	(2S)-2-[3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苯甲氧基苯基)丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.47-7.26 (m, 15H), 7.13-7.00 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 5.09-5.00 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 3.29-3.15 (m, 2H)

12	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(联苯基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 572
13	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(3-苯氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 588
14	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(3-苯基丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 524
15	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(4-丁氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 568
16	(2S)-2-[4-(4-丁氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯; MS: 468
17	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(噻吩-3-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 488
18	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-溴苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 575
19	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-溴苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 575
20	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-氯苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 530
21	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-氯苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 530
22	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-氟苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 514
23	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-甲基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 496
24	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苯甲氧基)-苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 564
25	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 526

26	(2S)-2-[4-(3-溴苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯; MS: 475
27	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-甲基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 510
28	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-三氟甲基苯甲氧基)-苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 564
29	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-邻-甲苯基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 524
30	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[3-(4-丙氧基苯氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 598
31	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(3-甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 526
32	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-乙氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 540
33	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[(联苯基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.64 (d, 2H), 7.41-7.26 (m, 15H), 7.03 (d, 2H), 6.91-6.81 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 2H)
34	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[(苯甲基苯基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.65 (d, 2H), 7.40-6.77 (m, 21H), 6.54 (d, 1H), 5.08-4.95 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 2H)
35	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[(联苯基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯;

	¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.42-7.16 (m, 15H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.53 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 2H)
36	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(10,11-二氢苯并[b, f]氮杂草-5-基)-2-氧代乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.41-6.81 (m, 19H), 6.49 (d, 1H), 5.09-4.97 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.17 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H)
37	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[(联苯基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.37-6.66 (m, 22H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H)
38	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-(4-[[[(3-甲氧基苯基)苯基氨基甲酰基]甲氧基]-苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 645
39	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[(环己基苯基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 621

从中间体(VIb)开始, 按方法 A-C 中任意一个方法合成表 12 所示式(Ia)化合物。

表 12

Ex.	
40	{[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯氧基苯甲基)氨基}乙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.42-6.75 (m, 23H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.30-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.90 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)

41	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.42-6.89 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.30-3.82 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.87 (t, 2H), 1.32-1.19 (m, 3H)
42	{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯氧基苯甲基)氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.40-6.84 (m, 23H), 4.78-4.56 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.70 (s, 4H), 2.86 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
43	{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(4-苯氧基苯甲基)氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.41-6.90 (m, 23H), 4.77-4.57 (m, 2H), 4.30-3.85 (m, 6H), 3.71 (s, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)
44	{(4-叔-丁基苯甲基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.41-6.80 (m, 18H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.25-3.42 (m, 10H), 2.87 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 12H)
45	{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯甲氧基苯甲基)氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.41-6.80 (m, 23H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.30-3.68 (m, 10H), 2.86 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)

46	{(4-苯甲氧基苯甲基)-[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.47-7.23 (m, 19H), 6.97 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.22-3.99 (m, 6H), 3.72 (s, 4H), 2.89 (t, 2H), 1.27 (m, 3H)
47	3-(5-苯甲氧基-1H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-联苯甲氨基乙氧基)-苯甲酰氨基]丙酸甲酯; ¹H-NMR: 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.41-7.22 (m, 14H), 7.00 (dd, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
48	2-[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.21 (m, 12H), 7.08 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.75-3.72 (m, 10H), 3.43 (d, 2H), 2.90 (t, 2H)
49	3-(5-苯甲氧基-1H-吡啶-3-基)-2-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.95 (s, 1H), 7.41-7.19 (m, 14H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.69 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 2.86 (t, 2H)
50	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯;

	¹ H-NMR: 7.45-7.28 (m, 14H), 7.06-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.11-3.88 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
51	3-((3-苯甲氧基苯甲基)-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基)丙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.45-7.26 (m, 14H), 6.96-6.82 (m, 8H), 5.08 (s, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
52	3-((4-苯甲氧基苯甲基)-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基)丙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.13-6.93 (m, 9H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.27 (m, 3H)
53	{(4-苯甲氧基苯甲基)-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.42-7.28 (m, 13H), 7.11-6.95 (m, 9H), 5.07-4.99 (m, 6H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.13-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
54	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.46-7.26 (m, 13H), 7.11-6.80 (m, 9H), 5.09-4.94 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.14-3.84 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
55	3-((3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基)

	基}丙酸乙酯; ¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 13H), 7.02-6.90 (m, 7H), 6.78 (m, 2H), 5.07-4.94 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.71-3.50 (m, 2H), 2.72-2.39 (m, 2H), 1.26 (m, 3H)
56	3-[(4-苯甲氧基苯甲酰基)-(3-苯甲氧基苯甲基)氨基]丙酸乙酯; MS: 524
57	3-[(4-苯甲氧基苯甲基)-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基]丙酸乙酯; MS: 631
58	(2S)-2-[3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 2.62 (t, 2H), 1.78-0.90 (m, 20H)
59	2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-溴苯基)丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 8H), 7.06-6.93 (m, 7H), 6.50 (d, 1H), 5.09-5.03 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H)
60	2-[4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.69 (d, 2H), 7.45-7.20 (m, 6H), 7.11-6.93 (m, 9H), 6.49 (d, 1H), 5.09-5.02 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H)
61	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-萘-2-基-乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 560

62	3-{[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯氧基苯甲基)氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.40-7.23 (m, 16H), 7.13 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.62 (m, 9H), 2.88 (t, 2H), 2.67 (m, 2H)
63	3-{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]萘-2-基甲基氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.80 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 13H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.93-4.70 (m, 2H), 4.03-3.91 (t, 2H), 3.80-3.55 (m, 9H), 2.81-2.50 (m, 4H)
64	3-{(4-叔-丁基苯甲基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.39-7.20 (m, 14H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.72-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.86 (m, 2H), 2.71-2.48 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)
65	3-{(4-溴苯甲基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.47 (d, 2H), 7.39-7.20 (m, 12H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.46 (m, 2H)
66	3-{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯氧基苯甲基)氨基}丙酸甲酯;

	¹ H-NMR: 7.45-7.22 (m, 16H), 7.11 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 4H), 4.72-4.49 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 9H), 2.87 (m, 2H), 2.72-2.45 (m, 2H)
67	3-{[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(4-苯氧基苯甲基)氨基} 丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.40-7.14 (m, 17H), 7.02-6.97 (m, 4H), 6.78 (d, 2H), 4.61 (br s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71-3.65 (m, 9H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (m, 2H)
68	(2S)-2-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-苯基丙酸甲酯; MS: 446
69	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙 酸甲酯; MS: 552
70	(2S)-2-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯; MS: 452
71	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙 酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.45-7.18 (m, 12H), 6.93-6.80 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.11-3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
72	{(4-苯甲氧基苯甲基)-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙 酸甲酯;

	¹ H-NMR: 7.50-7.12 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.07 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
73	3-[(3-苯甲氧基苯甲基)-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基]丙 酸甲酯; ME: 566
74	3-[(4-苯甲氧基苯甲基)-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基]丙 酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.45-7.13 (m, 13H), 6.95 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 3.66-3.60 (m, 5H), 2.62 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
75	(2S)-2-4-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲 酯; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.44-7.28 (m, 6H), 7.06-6.92 (m, 5H), 6.40 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.77-0.95 (m, 13H)
76	(2S)-2-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲 酯; ¹ H-NMR: 7.44-7.28 (m, 9H), 7.10-6.93 (m, 4H), 6.50 (d, 1H), 5.08 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 1.81-0.91 (m, 13H)
77	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]丙 酸甲酯; MS: 552
78	(2S)-2-[3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-苯基丙酸甲酯; MS: 496

79	(2S)-2-[3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸甲酯; MS: 502
80	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.41-7.16 (m, 12H), 7.10-6.80 (m, 5H), 5.06-4.92 (m, 4H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.90 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
81	3-{(3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.41-7.17 (m, 10H), 7.01-6.77 (m, 7H), 5.05-5.04 (m, 4H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.66-4.48 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)
82	(2S)-[3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]苯基乙酸甲酯; MS: 482
83	(2S)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3-苯丙酸甲酯; MS: 486
84	(2S)-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]苯乙酸甲酯; MS: 482
85	(2S)-2-[3-(3-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰氨基]-3-苯丙酸甲酯; MS: 496
86	{(3-苯甲氧基苯甲基)-[3-(4-苯甲氧基苯甲氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸甲酯;

	¹ H-NMR: 7.45-7.25 (m, 14H), 7.10-6.75 (m, 8H), 5.08-4.89 (m, 6H), 4.78-4.57 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 3H)
87	3-[(3-苯甲氧基苯基)-[3-(4-苯甲氧基苯基)苯甲酰基]氨基]丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.45-7.24 (m, 14H), 7.00-6.77 (m, 8H), 5.08-4.88 (m, 6H), 4.71-4.51 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 5H), 2.72-2.39 (m, 2H)
88	(2S)-[4-(4-丁基苯甲氧基)苯甲酰氨基]苯乙酸甲酯; MS: 432
89	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-吡啶-2-基-乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸甲酯; MS: 511
90	{[4-(3-苯甲氧基苯基)苯甲酰基]-(4-苯甲酰氧基苯基)氨基}乙酸乙酯; MS: 602
91	{[4-(3-苯甲氧基苯基)苯甲酰基]-(3-苯甲氧基苯基)氨基}乙酸乙酯; MS: 602
92	3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{3-[(苯甲基苯乙基氨基甲酰基)甲氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.41-7.23 (m, 16H), 7.16-7.05 (m, 5H), 6.98-6.98 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 14H), 5.06-4.93 (m, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.40 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.85 (t, 2H); MS: 657
93	{3-[(苯甲基苯基氨基甲酰基)甲氧基苯甲酰氨基]噻吩-3-基乙酸甲酯;

	¹ H-NMR: 7.40-7.31 (m, 5H), 7.29-7.15 (m, 6H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.09-6.95 (m, 4H), 5.88 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS: 515
--	---

从中间体(VIII)和相应的醇、硫醇或胺开始, 按方法 D-F 中任意一个方法合成表 13 所示式(Iaa)、(Iab)和(Iae)化合物。

表 13

Ex.	
94	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(3-溴苯氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.72 (d, 2H), 7.42-6.88 (m, 15H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.03 (m, 3H), 4.33 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H)
95	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.99-6.87 (m, 17H), 6.54 (d, 1H), 5.10-5.02 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
96	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{3-[2-(2,6-二甲基苯氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹ H-NMR: 7.44-7.36 (m, 9H), 7.14-6.90 (m, 7H), 6.57 (d, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 6H)
97	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(吡啶-2-基氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 527
98	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-8-基氧基)乙氧基]-苯甲

	酰氨基}丙酸甲酯; MS: 577
99	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(4-咪唑-1-基-苯氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 592
100	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 597
101	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 580
102	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-7-基氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 577
103	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-4-[2-(喹啉-2-基氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 577
104	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[3-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)丙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 606
105	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 532
106	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(2-氟苯基硫基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.66 (d, 2H), 7.50-7.25 (m, 7H), 7.25-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.08-6.98 (m, 3H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H); MS: 560
107	(2S)-2-{4-[2-(4-溴苯基硫基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3-环己基丙酸甲酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.74 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 521

108	(2S)-3-环己基-2-{4-[2-(2-甲氧基苯基硫基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.73 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.39 (d, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 1.90-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 5H), 1.20-0.85 (m, 3H); MS: 472
109	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(2-甲氧基苯氧基)乙氧基]-苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.70 (d, 2H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.60-6.50 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.40-4.28 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 2H); MS: 556
110	(2S)-2-[4-(2-N-苯甲氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苯甲氧基苯基)丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 10H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 4H), 6.51 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.14 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (m, 2H) 3.06 (t, 2H)

从中间体(Xb)或(XIb)开始, 按方法 A 或 C 合成表 14 所示式 (Iaa)Y(Iab)化合物。

表 14

Ex.	
111	((4-苯甲氧基苯甲基)-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.14 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.73-4.62 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)
112	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.13 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 5.08-5.03 (m, 3H), 4.87 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)
113	3-((3-苯甲氧基苯甲基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)丙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.95 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 7.03-6.78 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.55-4.00 (m, 6H), 3.72 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 5H), 1.27 (m, 3H)
114	((3-苯甲氧基苯甲基)-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.29 (m, 10H), 6.97-6.82 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.12-3.89 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (m, 3H)

115	3-((3-苯甲氧基苯甲基)-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)丙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.45-7.24 (m, 8H), 6.97-6.78 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (t, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.75-2.64 (s, 5H), 1.25 (m, 3H)
116	((3-苯甲氧基苯甲基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)乙酸乙酯; ¹H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.12-6.80 (m, 5H), 5.05 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.14-3.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32-1.20 (m, 3H)
117	(2S)-3-(4-溴苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.02-6.98 (m, 4H), 6.52 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
118	(2S)-3-(4-氟苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.11-6.94 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.64 (s, 3H)
119	(2S)-3-环己基-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰

	氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.94 (d, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
120	(2S)-3-环己基-2-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.93 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 3H), 4.47 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.90-0.95 (m, 13H)
121	{噻吩-3-基甲基-{3-[2-(噻吩-2-基硫基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.85 (m, 2H), 7.78-4.55 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H); MS: 448
122	{噻吩-2-基{3-[2-(噻吩-2-基硫基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸甲酯; ¹H-NMR: 7.40-7.25 (m, 4H), 7.25-7.05 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.00-3.54 (m, 4H), 3.14 (t, 2H); MS: 434
123	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{3-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸甲酯; MS: 592.
124	(2S)-3-((4-苯甲氧基苯甲基)-{3-[2-(3-甲基-2-氧代-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)丙酸甲酯; MS: 606

从化合物(Ib)开始, 按方法 N 或 P 合成表 16 所示式(Ia)化合物。

方法 N:

取 1 当量的式(Ib)化合物、1.3 当量的 HOBt 和 1.3 当量的 EDC 的四氢呋喃溶液，该溶液为 0.2M 式(Ib)化合物溶液，向该溶液中加入 2 当量的三乙胺以及 5 当量的相应的醇。反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后加入水和二氯甲烷。将有机层分离，水相用二氯甲烷萃取一次。合并有机层，经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂。

方法 P:

将 1 当量的式(Ib)化合物溶解在相应的醇中，加入 2 滴浓硫酸。该溶液在室温下搅拌过夜，然后减压蒸除溶剂。

表 15

Ex.	
125	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸乙酯; $^1\text{H-NMR}$: 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.03 (m, 3H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)
126	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸异丙酯; MS: 620
127	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸丙酯; MS: 620

实施例(Ib)**方法 Q:**

向 0.1M 的 1 当量相应的酰氯的四氢呋喃或二氧六环溶液中，加入 1 当量氨基酸衍生物的水溶液和 2 当量的氢氧化钠。所得混合物在室温下搅拌 18 小时。然后滴加 1N 的 HCL 直到 pH 达到酸性，该溶液用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂，所得残留物通过柱层析纯化。

方法 R:

向含有 1 当量的式(II)的酸、1.3 当量的 HOBT 和 1.3 当量的 EDC 混合物中加入四氢呋喃或二氧六环，所得溶液(0.2M 的式(II)酸))在室温下搅拌 2 小时，然后加入 1 当量的氨基酸衍生物和 2 当量的氢氧化钠。所得溶液在室温下搅拌过夜。然后滴加 1N 的 HCl 直到 pH 达到酸性，所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸除溶剂，所得残留物通过柱层析纯化。

在表 16 中所显示的式(Ib)化合物是从中间体(VIb)开始，按方法 Q 或 R 合成：

表 16

Ex.	
128	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(5-甲基-2-苯噁唑-4-基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.90-6.80 (m, 18H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)
129	(2S)-2-(4-苯甲氧基苯甲酰氨基)-3-(4-苯甲氧基苯基)丙酸; $^1\text{H-NMR}$: $^1\text{H-NMR}$: 7.66 (d, 2H), 7.37-7.31 (m, 10H), 7.08 (d, 2H); 6.95 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (t, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H)

130	(2S)-3-(4-苯甲氧基苯基)-2-[4-(2-联苯甲酰氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹H-NMR: 8.00-6.75 (m, 24H), 4.88 (m, 3H), 4.15 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.35-3.14 (m, 2H), 3.08 (t, 2H)
131	(2R)-2-[4-(2-联苯甲酰氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(1H-吡啶-3-基)丙酸; ¹H-NMR: 7.72-6.74 (m, 20H), 4.80 (m, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.89 (t, 2H)
132	3-(4-叔-丁基苯基)-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.50-7.11 (m, 14H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.38-3.16 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.20 (s, 9H)
133	3-(4-溴苯基)-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.43-7.24 (m, 12H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.36-3.13 (m, 2H), 3.07 (t, 2H)
134	3-联苯基-2-基-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹H-NMR: 7.46-7.17 (m, 21H), 6.72 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.44-3.09 (m, 2H), 2.98 (t, 2H)
136	3-联苯基-4-基-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹H-NMR: ¹H-NMR: 7.63 (d, 2H), 7.45-7.22 (m, 19H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.44-3.23 (m, 2H), 3.03 (t, 2H)

137	3-(4-叔-丁基苯基)-2-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.45-6.82 (m, 19H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.36-3.02 (m, 4H), 1.16 (s, 9H)
138	3-(4-溴苯基)-2-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.52-6.85 (m, 19H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.51-3.03 (m, 4H)
139	3-(3-溴苯基)-2-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.60-6.88 (m, 19H), 4.83 (m, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.32-3.05 (m, 4H)
140	3-联苯基-2-基-2-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.50-6.88 (m, 24H), 4.93 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H)
141	2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(3-苯氧基苯基)丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 8.06-6.74 (m, 24H), 4.90 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40-2.92 (m, 4H)
142	3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.81-7.20 (m, 17H), 6.90 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.58-3.31 (m, 2H), 3.11 (t, 2H)
143	2-3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(3-苯氧基苯基)丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.44-6.88 (m, 24H), 4.87 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.34-3.03 (m, 4H)

144	3-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-[3-(2-联苯甲酰氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.79-7.20 (m, 19H), 4.96 (m, 1H), 4.23 (m, 6H), 3.52-3.24 (m, 4H)
145	(2S)-2-[3-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.45-7.21 (m, 14H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.01 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 5.06-4.99 (m, 7H), 3.31 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H)

表 17

Ex.	
146	{[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苄氧基苄基)氨基}丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.66-6.88 (m, 23H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H)
147	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-苯烯丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.66 (d, 2H), 7.40-6.84 (m, 17H), 6.71 (d, 1H), 6.36 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.30-3.08 (m, 2H)
148	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.62 (d, 2H), 7.34-6.79 (m, 20H), 4.99 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.25-3.02 (m, 2H)
149	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(联苯基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

	¹ H-NMR: 7.82-6.91 (m, 22H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H)
150	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-苯氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.61 (d, 2H), 7.34-6.77 (m, 20H), 5.00 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H)
151	(2S)-2-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸; ¹ H-NMR: 7.63 (d, 2H), 7.39-7.24 (m, 10H), 7.19 (d, 2H), 6.92-6.86 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 5.01-4.92 (m, 3H), 4.19 (t, 2H), 3.26-3.07 (m, 4H)
152	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(4-苯乙基氧基苯甲酰氨基)丙酸; ¹ H-NMR: 7.66 (d, 2H), 7.39-7.18 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.86 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.97 (t, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (m, 2H)
153	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-苯基丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.31-6.40 (m, 23H), 4.90-4.50 (m, 4H), 3.90-3.60 (m, 8H), 2.74 (m, 2H)
154	{(4-苄氧基苄基)-[4-(2-联苯甲酰氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.60-6.91 (m, 23H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.76-3.68 (m, 10H), 3.40-3.20 (m, 2H)
155	{(3-苄氧基苄基)-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸;

	¹ H-NMR: 7.58-6.88 (m, 23H), 4.79-3.71 (m, 10H), 3.32-3.17 (m, 2H)
156	{[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苄氧基苄基)氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.61-6.94 (m, 23H), 4.80-3.71 (m, 10H), 3.35-3.15 (m, 2H)
157	{[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]-(4-苄氧基苄基)氨基}乙酸; 7.65-6.92 (m, 18H), 4.78-3.38 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 9H)
158	{(4-叔-丁基苄基)-[3-(2-联苄甲酰氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸;
159	{[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苄氧基苄基)氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.60-6.76 (m, 23H), 5.03-4.99 (m, 2H), 4.74-3.15 (m, 12H)
160	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.99-6.86 (m, 17H), 6.57 (d, 1H), 4.99 (m, 3H), 4.86 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.39-3.12 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)
161	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(3-溴苄氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.62 (d, 2H), 7.33-6.79 (m, 15H), 4.95 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.25-3.02 (m, 2H)
162	3-{(3-苄氧基苄基)-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; MS: 629
163	3-{(3-苄氧基苄基)-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;

	¹ H-NMR: 7.52-7.16 (m, 17H), 7.05-6.62 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 4.75-4.51 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.14-2.83 (m, 2H), 2.78-2.33 (m, 2H)
164	3-((4-苄氧基苄基)-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.38-7.15 (m, 17H), 7.06-6.71 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.66-4.38 (m, 2H), 4.10-3.92 (m, 2H), 3.81-3.44 (m, 6H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 2H)
165	2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙酸; ¹ H-NMR: 7.50-7.47 (m, 3H), 7.38-7.24 (m, 9H), 7.09-6.83 (m, 5H), 6.53 (d, 2H), 4.93 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 6H), 3.39 (m, 5H), 2.83 (m, 2H)
166	3-(5-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-[4-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.40-7.19 (m, 15H), 6.97 (m, 3H), 6.80-6.72 (m, 2H), 6.40 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.68 (m, 6H), 3.26 (m, 2H), 2.76 (m, 2H)
167	3-(5-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-2-[3-(2-联苄氨基乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.27-7.05 (m, 15H), 6.92-6.85 (m, 4H), 6.72-6.50 (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (m, 2H)
168	{{(4-苄氧基苄基)-4-[2-(3-甲基喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸;

	¹ H-NMR: 7.87 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60-7.25 (m, 10H), 7.06 (d, 1H), 6.90-6.88 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.04-3.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)
169	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-{3-[2-(2, 6-二甲基苯氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.43-7.30 (m, 9H), 7.24-6.91 (m, 7H), 6.58 (d, 1H), 5.07-5.00 (m, 3H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.32 (s, 6H)
170	3-[(3-苄氧基苄基)-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基]丙酸; MS: 592
171	{(3-苄氧基苄基)-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸; MS: 578
172	{(3-苄氧基苄基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸; MS: 578
173	3-[(3-苄氧基苄基)-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰基}氨基]丙酸; MS: 592
174	{(3-苄氧基苄基)-[4-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.45-7.30 (m, 14H), 7.05-6.81 (m, 8H), 5.08 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H)
175	3-[(3-苄氧基苄基)-[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.46-7.25 (m, 13H), 7.06-6.78 (m, 9H), 5.07 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)
176	3-[(4-苄氧基苄基)-[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]氨基]丙酸;

	¹ H-NMR: 7.46-7.27 (m, 13H), 7.11-6.93 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)
177	{(4-苄氧基苄基)-[3-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.11-6.91 (m, 9H), 5.08-4.98 (m, 6H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.16-3.86 (m, 2H)
178	{(3-苄氧基苄基)-[3-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; ¹ H-NMR: 7.44-7.26 (m, 13H), 7.07-6.80 (m, 9H), 5.09-4.93 (m, 6H), 4.79-4.57 (m, 2H), 4.17-3.86 (m, 2H)
179	3-((3-苄氧基苄基)-[3-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]氨基)丙酸; ¹ H-NMR: 7.45-7.23 (m, 13H), 7.03-6.89 (m, 8H), 6.75 (m, 1H), 5.06-4.93 (m, 6H), 4.73-4.50 (m, 2H), 3.69-3.47 (m, 2H), 2.73-2.35 (m, 2H)
180	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-{3-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 578
181	3-[(4-苄氧基苄基)-[3-(3-苄氧基苄基)氨基]丙酸; MS: 496
182	3-f(4-苄氧基苄基)-[3-(3-苄氧基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.41-7.26 (m, 13H), 7.02-6.92 (m, 9H), 5.06-4.98 (m, 6H), 4.69-4.46 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 2.71-2.43 (m, 2H)
183	(2S)-2-[4-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苄基)丙酸;

	¹ H-NMR: 7.68 (d, 2H), 7.44-7.30 (m, 12H), 7.10 (d, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 6.89 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (s, 4H), 4.95 (t, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
184	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(联苯基-2-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.64-7.55 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 13H), 7.10 (d, 2H), 6.89-6.84 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.95 (t, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H)
185	(2S)-2-[3-(4-苄氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-苄氧基苯基)丙酸; ¹ H-NMR: 7.46-7.18 (m, 15H), 7.14-7.07 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.57 (d, 2H), 5.05-4.97 (m, 5H), 3.30 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H)
186	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[3-(3-苯基烯丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.41-7.18 (m, 13H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.38 (dt, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H)
187	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[3-(联苯基-4-基甲氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.50-6.75 (m, 22H), 4.98 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H)
188	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[3-(3-苯氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸;

	¹ H-NMR: 7.40-7.20 (m, 11H), 7.12-6.89 (m, 11H), 6.55 (d, 1H), 5.04-5.00 (m, 5H), 3.29 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H)
189	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[3-(3-苯基丙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; ¹ H-NMR: 7.40-7.16 (m, 13H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.08 (m, 2H)
190	(2S)-2-[3-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基]丙酸; MS: 438
191	(2S)-3-(4-溴苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 551
192	(2S)-3-(4-氟苯基)-2-{4-[2-(3-甲基喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 490
193	(2S)-2-[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-溴苯基)丙酸; MS: 561
194	(2S)-2-[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸; MS: 500
195	3-{[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(3-苯氧基苄基)氨基}丙酸; MS: 615
196	3-{[4-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]-(4-苯氧基苄基)氨基}丙酸; MS: 615
197	3-{[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]萘-2-基甲基氨基}丙酸; MS: 573
198	3-{(4-叔-丁基苄基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; MS: 579
199	3-{联苯基-4-基甲基-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰氨基]氨基}丙酸; MS: 599
200	3-{(4-溴苄基)-[3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸;

	MS: 601
201	3-{3-(2-二苄基氨基乙氧基)苯甲酰基}-(3-苯氧基苄基)氨基}丙酸; MS: 615
202	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(吡啶-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 513
203	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(喹啉-8-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 563
204	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(4-咪唑-1-基-1-苯氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 578
205	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-萘-2-基-乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; p79-155 $^1\text{H-NMR}$: 7.80-7.76 (m, 3H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.06 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.24-3.20 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H)
206	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(2-甲基苯并噻唑-5-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 583
207	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 566
208	(2S)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-苯基丙酸; MS: 432
209	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 538
210	(2S)-2-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸; MS: 438
211	(2S)-3-环己基-2-{4-[2-(3-甲基喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 478
212	(2S)-3-环己基-2-{3-[2-(3-甲基喹啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 478

213	(2S)-2-[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸; MS: 488
214	(2S)-2-[3-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸; MS: 488
215	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-(3-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基)丙酸; MS: 538
216	{(3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; MS: 538
217	{(4-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.50-7.10 (m, 13H), 6.97 (d, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.59 (q, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
218	3-{(3-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 552
219	3-{(4-苄氧基苄基)-[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; MS: 552
220	[3-(4-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]苄基乙酸; MS: 468
221	(2S)-2-[3-(4-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-苄基丙酸; MS : 482
222	(2S)-2-[3-(4-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸; MS : 488
223	{(3-苄氧基苄基)-[3-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; MS : 538
224	3-{(3-苄氧基苄基)-[3-(4-丁基苄氧基)苯甲酰基]氨基}丙酸; MS: 552
225	2S)-2-{4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3- 苄基丙酸; MS: 472
226	[3-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]苄基乙酸; MS: 468

227	(2S)-2-[3-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]-3-苄基丙酸; MS: 482
228	{(3-苄氧基苄基)-[3-(4-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]氨基}乙酸; MS: 588
229	3-((3-苄氧基苄基)-[3-(4-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]氨基)丙酸; MS: 602
230	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-{4-[2-(喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 563
231	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-{4-[2-(喹喔啉-7-基氧基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 563
232	[4-(4-丁基苄氧基)苯甲酰氨基]苯乙酸; MS: 418
233	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(4-丁氧基苄基氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 554
234	{[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]-(4-苄基氧基苄基)氨基}乙酸; MS: 574
235	{[4-(3-苄氧基苄基氧基)苯甲酰基]-(3-苄氧基苄基)氨基}乙酸; MS: 574
236	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-吡啶-2-基-乙氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 497
237	(2S)-2-[4-(4-丁氧基苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基]丙酸; MS: 454
238	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 561
239	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(3-溴苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 561
240	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(2-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 516
241	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-[4-(3-氯苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 516

242	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-氟苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 500
243	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 496
244	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙酸; MS: 496
245	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(3-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基] 丙酸; MS: 550
246	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-三氟甲基苄氧基)苯甲酰氨基]丙 酸; MS: 550
247	(2S)-2-[4-(3-溴苄氧基)苯甲酰氨基]-3-环己基丙酸; MS: 461
248	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-[4-(2-甲氧基苄氧基)苯甲酰氨基]丙 酸; MS: 512
249	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[(苄基苯基氨基甲酰基)甲氧基]- 苯甲酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-6.99 (m, 17H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.10-4.90 (m, 5H), 4.41 (s, 2H), 3.32-3.10 (m, 2H)
250	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[(二苄基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲 酰氨基}丙酸; ¹ H-NMR: 7.64 (d, 2H), 7.41-6.84 (m, 21H), 6.64 (d, 1H), 5.03-4.91 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.33-3.12 (m, 2H)

251	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-{4-[2-(10,11-二氢二苯并[b, f]氮杂卓(azepin)-5-基)-2-氧化乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; ¹H-NMR: 7.60 (d, 2H), 7.38-7.06 (m, 15H), 6.87 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.04-4.93 (m, 3H), 4.77 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.37-3.20 (m, 4H), 2.89-2.74 (m, 2H)
252	(2S)-2-{4-[2-(苯甲酰基苄氨基)乙氧基]苯甲酰氨基}-3-(4-苄氧基苯基)丙酸; ¹H-NMR: 7.65 (d, 2H), 7.38-6.61 (m, 22H), 4.98 (m, 3H), 4.69-3.63 (m, 6H), 3.34-3.13 (m, 2H)
253	(2S)-3-(4-苄氧基苯基)-2-(4-{2-[苄基(吡啶-3-羧基)氨基]乙氧基}苯甲酰氨基)丙酸; ¹H-NMR: 8.70-6.74 (m, 23H), 5.01-4.89 (m, 3H), 4.88-3.61 (m, 6H), 3.35-3.14 (m, 2H)
254	[{4-[2-(苯甲酰基苄氨基)乙氧基]苯甲酰基}-(4-苄氧基苄基)氨基]乙酸; ¹H-NMR: 7.79-6.74 (m, 23H), 5.06 (s, 2H), 4.89-3.61 (m, 10H)
255	[(4-苄氧基苄基)-(4-{2-[苄基(吡啶-3-羧基)氨基]乙氧基}苯甲酰基)氨基]乙酸; ¹H-NMR:: 8.64 (d, 1H), 7.79-6.80 (m, 21H), 5.06 (s, 2H), 4.87-3.65 (m, 10H)
256	{噻吩-3-基甲基-{3-[2-(噻吩-2-基硫基)乙氧基]苯甲酰基}氨基}乙酸; MS: 434
257	{噻吩-2-基-3-[2-(噻吩-2-基磺酰基硫基)乙氧基]苯甲酰氨基}乙酸; MS: 420.

258	{3-[(苄氧基苄基氨基甲酰基)甲氧基]苯甲酰氨基}噻吩-3-基-乙酸; MS: 501
259	3-(4-苄氧基苄基)-2-{3-[苄氧基苄基氨基甲酰基]甲氧基}-苯甲酰氨基}丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 7.41-7.00 (m, 21H), 6.90-6.75 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H); 3.35-3.05 (m, 2H), 2.60-2.05 (m, 2H); MS: 643
260	3-(4-苄氧基苄基)-2-{4-[(苄基吡啶-2-基-氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸; $^1\text{H-NMR}$: 9.92 (d, 1H), 7.62-7.40 (m, 6H), 7.35 (d, 2H), 7.30-7.10 (m, 7H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.90 (2H), 6.75 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (s 2H), 4.76 (t, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H)
261	3-(4-苄氧基苄基)-2-{4-[(环己基苄基氨基甲酰基)甲氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 607
262	3-(4-苄氧基苄基)-2-{4-[(叔-丁基环己基氨基甲酰基)甲氧基]-苯甲酰氨基}丙酸; MS: 587
263	3-(4-苄氧基苄基)-2-(4-{[(2-氟苄基)噻吩-2-基甲基氨基甲酰基]甲氧基}苯甲酰氨基)丙酸; MS: 639
264	(2S)-3-(4-苄氧基苄基)-2-{3-[2-(3-甲基-2-氧-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酰氨基}丙酸; MS: 578
265	(2S)-3-((4-苄氧基苄基)-{3-[2-(3-甲基-2-氧-2H-喹喔啉-1-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)丙酸(propionic); MS: 592

实施例(Ic)和(Id)

在表 18 中所显示的式(Ic)和(Id)的化合物可以通过方法 A 至 C 中任意一个合成, 从式(Ib)化合物以及氨基酸衍生物 HNR_2R_3 或

HNR₂OR₁ 开始:

表 18:

Ex.	
266	N-[(1S)-2-(4-苄氧基苯基)-1-二甲基氨基甲酰基乙基]-4-乙氧基苯基氧基苯甲酰胺; ¹ H-NMR: 7.75 (d, 2H), 7.44-6.88 (m, 16H), 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)
267	N-[(1S)-2-(4-苄氧基苯基)-1-二甲基氨基甲酰基乙基]-4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰胺; 7.96-7.29 (m, 9H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.00 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), ¹ H-NMR: 5.30 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 3.30-2.95 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)
268	N-[(1S)-2-(4-苄氧基苯基)-1-羟基氨基甲酰基乙基]-4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰胺; MS: 593
269	N-[(1S)-2-(4-苄氧基苯基)-1-(甲氧基氨基甲酰基)乙基]-4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰胺; MS: 607
270	N-[(1S)-2-(4-苄氧基苯基)-1-(甲氧基甲基氨基甲酰基)乙基]-4-[2-(3-甲基喹喔啉-2-基氧基)乙氧基]苯甲酰胺; MS: 621

PPAR γ 2 的结合分析

5 编码 hPPAR γ 2 的开放阅读框架的 cDNA 通过 PCR(聚合酶链反应)扩增并且插入质粒 pGEX-4T-2 中。该构建(pGEX-hPPARγ)被引入大肠杆菌中，并在其中作为与谷胱甘肽 S-转移酶(GST)融合的蛋白被过度表达并半纯化(Elbrecht 等, J. Biol. Chem. 1999, 274, 7913-7922)

10 化合物与 GST-hPPAR γ 2 的结合是通过对 Lehmann 等所描述的

方法(J. Biol. Chem. 1995,270, 12953-12957)的改进方法进行测定的。

受体(2.5 μ g)在 96 孔盘中,在有或没有所述产品存在下与 $[^3\text{H}]$ BRL-49853 (100 nM)一起在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 3 小时,在最终体积为 200 μl 的 Tris-HCl 10mM pH:8.0, 含有 KCl 50mM 和 DTT 10mM 缓冲液中。

- 5 非特异性结合是通过在 BRL-49853 100 MM 存在下测定的。反应混合物被转移至在每孔中含有谷胱甘肽-琼脂糖 4B 的 Multiscreen Durapore (Millipore)微板中。反应混合物与树脂一起被孵育 10 分钟,然后在 735g 离心 2 分钟。为了将与树脂结合的受体分离,加入还原的谷胱甘肽 10mM 并孵育 10 分钟。该受体通过离心洗脱。然后将 800
- 10 μL 的闪烁液加入洗脱液中并且包含的放射活性通过液体闪烁光谱仪 (Microbeta Wallac, Perkin Elmer)进行定量。

LBD-hPPAR 反式激活作用试验

- COS-7 细胞是在 24-孔板中培育并用 pFACMV 质粒转染,该质粒编码含有与 PPAR γ LBD 融合的 GAL4 DNA 结合域的嵌合蛋白质。
- 15 前述构建的报告质粒为 pFR-Luc,它在控制荧光素酶基因转录的启动子之前含有五个重复的 GAL4-响应元件。荧光素酶用作转染剂。

- 通过在所培育的 COS-7 细胞中瞬时转染,将嵌合受体的质粒以及报告基团插入细胞中。当在培育物中加入所述产品 48 小时后,荧光素酶活性显示:PPAR 活性对报告构建的转录起调节作用(Wright 等,
- 20 J. Biol. Chem. 2000, 275,1873)。

人类 PPAR α 、PPAR β 及 PPAR γ 2 的克隆

- 通过 RT-PCR 扩增人类 PPAR。对于 hPPAR α , RNA 得自用亚油酸处理的 HepG2 细胞;对于 hPPAR δ , RNA 得自未经处理 HepG2 细胞;对于 hPPAR γ 2, RNA 得自人体白脂肪组织。各个扩增的片段
- 25 被克隆进 pBluescript (Stratagene $^{\circledR}$)并且测序。选择各个构建的一个克隆并用作模板以进行进一步的亚克隆和 PCR 扩增。

GST-融合蛋白构建

为了产生这些嵌合蛋白,4 个人 PPAR 的完整的 cDNA 被克隆

到 pGEX4T2 (Amersham Biosciences)中。该片段从被核酸内切酶消化的 pBluescript-cDNAs 克隆中得到。为了评估质粒同一性并且确保蛋白的框架内(in frame)克隆, 对 pGEXs 构建进行了测序。

5 GST-hPPAR γ 2、GST-hPPAR α 或 GST-h PPAR5 融合蛋白是在大肠杆菌(BL21 菌株 DE3)上产生的。细胞在 LB 培养基中培育至 A600=1.6 odu 的密度, 然后通过加入异丙基-1-硫- β -D-吡喃半乳糖 (IPTG)-诱导培养物至终浓度为 0.5mM 诱导过量表达。IPTG-诱导的培养物在室温下 o/n 生长, 5000g 离心 15 分钟后, 收集细胞。在超声处理后, 按生产厂家(Amersham Pharmacia Biotech)推荐的工艺, 采用谷胱甘肽-琼脂糖珠将 GST-融合蛋白质从细胞颗粒中纯化。过量的谷胱甘肽通过 4 $^{\circ}$ C 透析 o/n 去除。受体纯度用 SDS-PAGE 检测, 蛋白含量是通过 Bradford 方法检测。受体等份试样在-80 $^{\circ}$ C 下贮藏备用。

GST-hPPAR α 和 GST-hPPAR δ 结合

15 采用 96-孔培养板, 将 PPAR α 或 PPAR β (5 μ g)在[3H]-GW2433 (对于 PPAR α 和 PPAR β 分别是 100 和 50 nM)存在下, 用缓冲液稀释至总体积为 100 μ L, 该缓冲液中包含 50 mM HEPES (pH: 7.0)、50 mM KCl、5 mM EDTA 和 10 mM DTT。非特异性结合是在含有 50 μ M 的 GW-2433 的平行培养中评价。板在室温下温育 2 小时。通过在 96-孔旋转板中采用 Sephadex G-25 并用 Multiscreen Column Loader (Millipore)进行排阻色谱, 使受体结合配体与游离的放射配体分离。20 洗脱的放射活性通过液体闪烁计数用 Microbeta 计数器(Perkin Elmer)进行计数定量。

在表 19 中显示了本发明的一些化合物的亲和性及功能活性数据。

25 表 19

Ex.	亲和性 PPAR $\gamma^{(1)}$	功能活性 PPAR γ	亲和性 PPAR $\gamma^{(1)}$	亲和性 PPAR $\gamma^{(1)}$
20	+++	部分激动剂	+	+

21	+++	部分激动剂	+	+
27	+++	拮抗剂	+	+
95	+++	激动剂	+	+
98	+++	拮抗剂	+	+
129	+++	部分激动剂	+	+
131	++	部分激动剂	+	+
136	++	拮抗剂	+	++
141	++	拮抗剂	+	++
142	++	拮抗剂	+	++
145	++	拮抗剂	+	+
146	++	拮抗剂	+	+
153	++	部分激动剂	+	+
160	+	部分激动剂	+	+
161	++	拮抗剂	+	+
162	+++	拮抗剂	+	+
163	+++	拮抗剂	+	+
164	++	拮抗剂	+	+
170	++	拮抗剂	+	+
176	+++	拮抗剂	++	+
180	+++	部分激动剂	++	+
183	+++	部分激动剂	+	+
184	+++	拮抗剂	+	-
185	+++	部分激动剂	+	+
187	+++	激动剂	+	+
188	+++	部分激动剂	+	+
192	+	部分激动剂	+	+
210	+++	激动剂	+	+
218	+++	拮抗剂	+	-
237	+++	部分激动剂	+	+
238	+++	拮抗剂	+	+
243	+++	拮抗剂	+	+
267	++	部分激动剂	+	+

⁽¹⁾+++ : Ki < 1000 nM, ++ : 1000 nM < Ki < 3000 nM, + : Ki > 3000 nM