

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192821.X

C07D213/30

C07D413/12 C07D401/12

C07D417/14 C07C311/21

C07D417/12 C07D209/08

C07D233/36 C07D215/36

A61K 31/44 A61K 31/47

A61K 31/18

[43]公开日 1997年5月14日

[11] 公开号 CN 1149869A

[22]申请日 95.4.21

[30]优先权

[32]94.4.26 [33]US[31]08/233,166

[32]95.3.21 [33]US[31]08/404,565

[32]95.3.21 [33]US[31]08/404,566

[86]国际申请 PCT/US95/04956 95.4.21

[87]国际公布 WO95/29159 英 95.11.2

[85]进入国家阶段日期 96.10.28

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·H·费希尔 E·M·内勒 D·岳

A·E·韦伯 T·史 H·岳

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

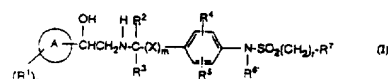
代理人 钟守期 张元忠

权利要求书 11 页 说明书 76 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作治疗糖尿病和肥胖症的选择性 β_3 激动剂的取代磺酰胺

[57]摘要

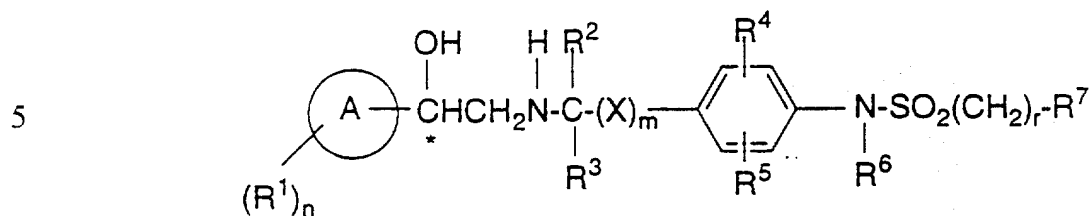
式(I)取代的磺酰胺是只有极小 β_1 和 β_2 肾上腺素能受体活性的选择性 β_3 肾上腺素能受体激动剂,因此这类化合物能够增加细胞中的脂解和能量消耗。该化合物在治疗II型糖尿病和肥胖症方面具有有效活性,它们还可用于降低甘油三酯水平和胆固醇水平或升高高密度脂蛋白水平或降低肠动力。此外,该化合物可用于降低神经原性炎症或用作抗抑郁剂。该化合物可以通过氨基烷基苯基磺酰胺与适当的取代环氧化物偶合制备。本发明还公开了本化合物用于治疗糖尿病和肥胖症以及用于降低甘油三酯水平和胆固醇水平或用于升高高密度脂蛋白水平或用于增加肠动力的组合物和方法。



(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

1. 具有式 I 的化合物或其可药用盐:



I

其中

10 n 为 0 至 5;

m 为 0 或 1;

r 为 0 至 3;

A 为 (1) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

15 (2) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环,

(3) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元环杂环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(4) 苯基, 或

(5) 与 C₃ - C₈ 环烷环稠合的苯环;

20 R¹ 为 (1) 羟基

(2) 氧代,

(3) 卤素,

(4) 氰基,

(5) NR⁸R⁸,

25 (6) SR⁸,

(7) 三氟甲基,

(8) C₁ - C₁₀ 烷基,

(9) OR⁸,

(10) SO₂R⁹,

30 (11) OCOR⁹,

(12) NR⁸COR⁹,

- (13) COR^9 ,
 (14) $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$,
 (15) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$, 或
 (16) 由羟基、卤素、氰基、 NR^8R^8 、 SR^8 、三氟甲基、 OR^8 、
 5 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基、苯基、 NR^8COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 OCOR^9 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$
 或 $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;
 R^2 和 R^3 独立地为
 (1) 氢,
 (2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基, 或
 10 (3) 含 1 至 4 个选自羟基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基和卤素的 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;
 X 为 (1) $-\text{CH}_2-$,
 (2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 (3) $-\text{CH}=\text{CH}-$, 或
 (4) $-\text{CH}_2\text{O}-$;
 15 R^4 和 R^5 独立地为
 (1) 氢,
 (2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基,
 (3) 卤素,
 (4) NHR^8 ,
 20 (5) OR^8 ,
 (6) SO_2R^9 , 或
 (7) NHSO_2R^9 ;
 R^6 为 (1) 氢, 或
 (2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;
 25 R^7 为 $\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$;
 R^{1a} 为 (1) R^1 , 只是当 A 为苯基时, R^{1a} 不是 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基,
 (2) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基,
 (3) 由多至 4 个独立地选自 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 和卤素的
 基团任意取代的苯基,
 30 (4) 由多至 4 个独立地选自氧代、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 和
 卤素的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元
 杂环;

Z 为 (1) 苯基,

(2) 萘基,

(3) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(4) 与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的苯环,

5 (5) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环,

(6) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环, 或

(7) 与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原
10 子的 5 或 6 元杂环;

R^8 为 (1) 氢,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(3) $C_3 - C_8$ 环烷基,

(4) 可任选具有 1 至 4 个选自卤素、硝基、氧代、 $NR^{10}R^{10}$ 、 C_1
15 $- C_{10}$ 烷基、 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基、 $C_1 - C_{10}$ 烷硫基以及含 1 至 4 个选自羟基、卤素、 CO_2H 、 $CO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $SO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基的取代基的 $C_1 - C_{10}$ 烷基的取代基的 Z, 以及可任选由 1 至 3 个卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基基团取代的 Z, 或

20 (5) 具有 1 至 4 个选自羟基、卤素、 CO_2H 、 $CO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $SO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基、 $C_1 - C_{10}$ 烷基的取代基的 $C_1 - C_{10}$ 烷基, 以及任意由 1 至 4 个卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基基团取代的 Z;

R^9 为 (1) R^8 , 或

25 (2) NR^8R^8 ;

R^{10} 为 (1) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或

(2) 与 N 一起连接成可任选由 $C_1 - C_{10}$ 烷基取代的 5 或 6 元环的两个 R^{10} 基团。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

30 n 为 0 至 3;

m 为 1;

r 为 0 至 2;

A 为苯基或含 1 至 4 个氮原子的 5 - 或 6 - 元杂环,

X 为 $-\text{CH}_2-$;

R^1 为 (1) 羟基

(2) 卤素,

5 (3) 氰基,

(4) 三氟甲基,

(5) NR^8R^8 ,

(6) $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$,

(7) NR^8COR^9 ,

10 (8) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$,

(9) 由羟基任选取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;

R^2 和 R^3 独立地为

(1) 氢, 或

(2) 甲基;

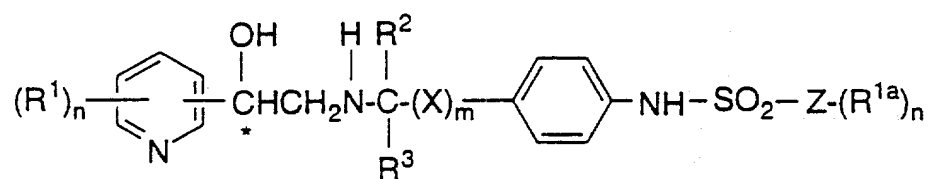
15 R^4 、 R^5 和 R^6 各自为氢;

R^7 为 $\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$; 以及

R^8 、 R^9 、Z 和 R^{1a} 如权利要求 1 中的定义, 当 R^1 为 R^{1a} 定义的部分时, 具有权利要求 1 中的定义。

3. 具有式 Ia 的权利要求 1 的化合物:

20



Ia

25

其中

n 为 0 至 3;

m 为 1;

R^1 为 (1) 卤素, 或

30 (2) NR^8R^8 ;

R^2 和 R^3 独立地为氢或甲基;

R^{1a} 为 (1) 卤素,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(3) NR^8R^8 ;

(4) NR^8COR^9 ,

5 (5) $NR^8CO_2R^8$,

(6) COR^9 ,

(7) $OCOR^9$, 或

(8) 由多至 4 个独立地选自氧代、卤素、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 和 SR^8 的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂

10 环;

Z 为 (1) 苯基,

(2) 萘基,

(3) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(4) 与含 1 至 3 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合

15 的苯环, 或

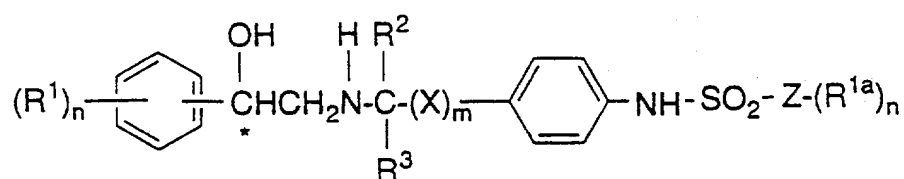
(5) 与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

X 为 $-CH_2-$; 和

R^8 和 R^9 如权利要求 1 中的定义。

20 4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自为氢。

5. 具有式 Ib 的权利要求 1 的化合物:



Ib

其中

n 为 0 至 3;

30 m 为 1;

R^1 为 (1) 羟基,

(2) 氰基,

(3) NR^8R^8 , 或

(4) 卤素;

R^{1a} 为 (1) 卤素,

(2) NR^8R^8 ;

5 (3) NR^8COR^9 ,

(4) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$,

(5) OCOR^9 , 或

(6) 由多至 3 个独立地选自氧代、卤素、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 和 SR^8 的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂

10 环;

Z 为 (1) 苯基,

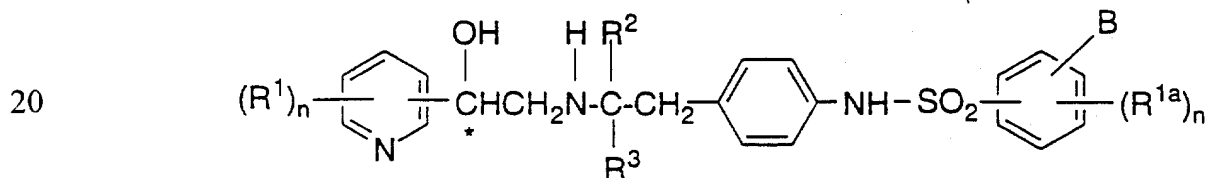
(2) 萘基, 或

(3) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环;

15 X 为 $-\text{CH}_2-$; 和

R^2 和 R^3 独立地为氢或甲基。

6. 具有式 Id 的权利要求 1 的化合物:



Id

n 为 0 或 1;

25 R^1 为 NR^8R^8 ;

R^2 和 R^3 独立地为

(1) 氢, 或

(2) 甲基;

B 为 (1) 氢,

30 (2) 苯与苯环稠合形成的萘基, 或

(3) 与苯环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

R^{1a} 为 (1) 卤素,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(3) NR^8R^8 ;

(4) NR^8COR^9 ,

5 (5) $NR^8CO_2R^8$,

(6) COR^9 , 或

(7) 由多至 4 个独立地选自氧代、 R^8 、 SR^8 、 OR^8 和 NR^8R^8 的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环; 当 B 和苯环形成稠合的环系时, R^{1a} 与其中的一个环相连;

10 R^8 为 (1) 氢,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(3) 任选具有 1 至 4 个选自硝基、氧代和 $NR^{10}R^{10}$ 的取代基的 Z;

或

(5) 含 1 至 4 个选自羟基、卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_8$ 环烷基取代基的 $C_1 - C_{10}$ 烷基以及被由 1 至 4 个卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基基团任意取代的 Z;

R^9 为 (1) R^8 , 或

(2) NR^8R^8 ;

R^{10} 为 (1) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或

20 (2) 与 N 一起连接成由 $C_1 - C_{10}$ 烷基任意取代的 5 或 6 元环的两个 R^{10} 基团; 或

Z 为 (1) 苯基,

(2) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(3) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环, 或

25 (4) 与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环。

7. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

30 $N - [4 - [2 - [(2 - \text{羟基} - 2 - \text{苯基乙基})\text{氨基}]\text{乙基}]\text{苯基}] - 4 - \text{碘代苯磺酰胺}$;

$N - [4 - [2 - [(2 - \text{羟基} - 2 - \text{苯基乙基})\text{氨基}]\text{乙基}]\text{苯基}] - 2 - \text{萘磺酰胺}$; 和

N - [4 - [2 - [(2 - 羟基 - 2 - 苯基乙基) 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺

5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1 - [(辛基氨基) 羰基氨基] - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺

10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] 苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺

15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氟基苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺, 和

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氟基苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺

8. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺;

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺;

25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] 苯磺酰胺;

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 2 - 萘磺酰胺;

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺;

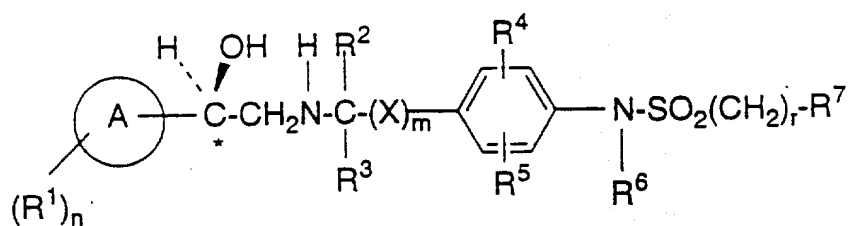
30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 5 - 苯并异噁唑磺酰胺;

- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(己基甲基氨基羰基) 氨基]苯磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (二甲基氨基羰基) 氨基]苯磺酰胺;
- 5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - 异丙基苯磺酰胺;
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 2 - 萘磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺;
- 15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(己基甲基氨基羰基) 氨基]苯磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺;
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺;
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [3 - (3 - 环戊基丙基) - 2 - 咪唑酮 - 1 - 基]苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- 25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [3 - (3 - 环戊基丙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基]苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 1 - (4 - 辛基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺

- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 己基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- 5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 庚基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 辛基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
10 - [5 - (2 - 环戊基乙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [5 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 戊基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- 15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 己基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 庚基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
20 - (2 - 辛基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- 25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 己基 - 5 - 四唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 辛基 - 5 - 四唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
30 - [(3 - 环戊基丙基) - 5 - 四唑酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺

9. 具有结构式 Ic 的权利要求的化合物:

5



Ic

其中 n 、 m 、 r 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 如权利要求 1 中的定义。

10. 一种治疗糖尿病的方法，其包括给糖尿病患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

11. 一种治疗肥胖症的方法，其包括给肥胖症患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

15. 一种降低甘油三酯水平及胆固醇水平或升高高密度脂蛋白水平的方法，其包括给需要降低甘油三酯水平及胆固醇水平或升高高密度脂蛋白水平的患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

13. 一种降低肠动力的方法，其包括给需要降低肠动力的患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

14. 一种降低导气管神经原性炎症的方法，其包括给需要降低导气管神经原性炎症的患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

20. 15. 一种降低抑郁的方法，其包括给抑郁患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

16. 一种治疗胃肠疾病的方法，其包括给具有胃肠疾病的患者施用有效量的权利要求 1 的化合物。

25. 17. 一种用于治疗糖尿病或肥胖症或用于降低甘油三酯水平或胆固醇水平或用于升高高密度脂蛋白水平或用于降低肠动力或用于降低神经原性炎症或用于治疗抑郁或用于治疗胃肠疾病的组合物，该组合物含有惰性载体和有效量的权利要求 1 的化合物。

说明书

用作治疗糖尿病和肥胖症的选择性 β_3 激动剂的取代磺酰胺

交叉参考文献

- 5 本申请是 1994 年 4 月 26 日申请的申请号为 U. S. S. N. 08/233, 166 的共同未决申请的部分继续申请；在本申请的完整性上，该文献在此引作参考。

发明背景

- 10 自从 1967 年以来， β - 肾上腺素能受体被细分成 β_1 和 β_2 。心率加快是 β_1 - 受体兴奋的主要结果，而支气管扩张和平滑肌松弛一般是由 β_2 兴奋引起的。脂细胞脂解起初被认为只是 β_1 - 传递的过程，但是最近的研究表明受体传递的脂解实质上是不标准的。这些后来被称为 β_3 - 肾上腺素能受体的不标准受体是在白色和褐色脂肪细胞表面发现的，所述脂肪细胞的兴奋促进了脂解（脂肪的分解）和能量消耗。

- 15 在该领域中，人们早先研制生产出了具有比心房速度（ β_1 ）和气管松弛（ β_2 ）兴奋更高的脂解（ β_3 活性）兴奋激动剂活性的化合物。这些公开在 Ainsworth et al. 的美国专利 4, 478, 849 和 4, 396, 627 中早先研究的是苯基乙醇胺衍生物。

- 20 这种 β_3 - 肾上腺素能受体的选择性使得这类化合物能有效地用作抗肥胖剂。另外，这些化合物已被报道为在非胰岛素依赖性糖尿病的动物模型中显示出抗高血糖作用。

- 25 治疗具有 β_3 激动剂慢性疾病的主要问题在于使其它 β 受体兴奋，因此具有副作用；最可能的现象包括肌肉震颤（ β_2 ）和心率加快（ β_1 ）。尽管这些苯基乙醇胺衍生物的确具有一些 β_3 选择性，这种类型的副作用已经在人志愿者中观察到了，因此有理由推测这些副作用是由部分 β_1 和/或 β_2 激动引起的。

- 30 在该领域中，最近的研究结果公开在 Ainsworth et al. 的美国专利 5, 153, 210，Caulkett et al. 的美国专利 4, 999, 377，Alig et al. 的美国专利 5, 017, 619，Lecount et al. 的欧洲专利 427280 和 Bloom et al. 的欧洲专利 455006。

尽管最近的研究结果声称公开了具有比 β_1 和 β_2 活性更高的 β_3 选择

性，但这种选择性是通过利用啮齿动物特别是大鼠作为试验动物而确定的。由于在人上试验这类即使是由上述方法测定的具有最高选择性的化合物时，也显示出由残余的 β_1 和 β_2 激动剂活性引起的副作用的痕迹，因此用于预测人的 β_3 选择性的啮齿动物显然不是一个好的动物模型。

5 最近已研制出了可望用于人的更能精确地预测效果的测定方法。这种测定使用中国大田鼠卵巢细胞表达的克隆人 β_3 受体，参见 Emorine et al., Science, 1989, 245:1118 - 1121; 和 Liggett, Mol. Pharmacol., 1992, 42:634 - 637。不同化合物对培养细胞的激动和拮抗作用预示了这些化合物对人具有抗肥胖和抗糖尿病的作用。

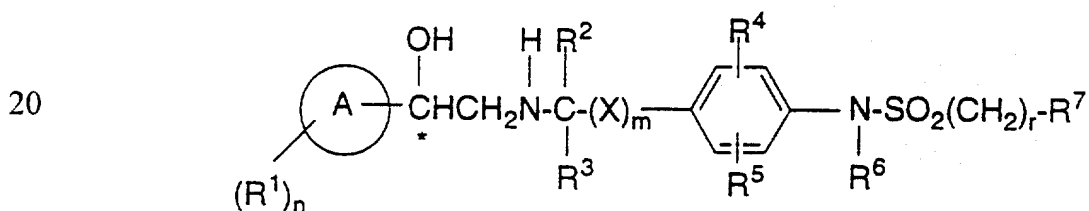
10 发明概要

本发明涉及用作抗肥胖和抗糖尿病化合物的取代磺酰胺。因此，本发明的一个目的就是描述这类化合物，另一目的是描述取代磺酰胺的特别优选的立体异构体，再一个目的就是描述制备这类化合物的方法，还有一个目的就是描述使用以这类化合物为活性成分的方法以及组合物。

15 本发明更进一步的目的是可明显地从阅读下述说明书得到。

发明描述

本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中

25 n 为 0 至 5；

m 为 0 或 1；

r 为 0 至 3；

A 为 (1) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环，

(2) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环，

30 (3) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环，

(4) 苯基, 或

(5) 与 $C_3 - C_8$ 环烷基稠合的苯环;

R^1 为 (1) 羟基

(2) 氧代,

5 (3) 卤素,

(4) 氰基,

(5) NR^8R^8 ,

(6) SR^8 ,

(7) 三氟甲基,

10 (8) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(9) OR^8 ,

(10) SO_2R^9 ,

(11) $OCOR^9$,

(12) NR^8COR^9 ,

15 (13) COR^9 ,

(14) $NR^8SO_2R^9$,

(15) $NR^8CO_2R^8$, 或

(16) 由羟基、卤素、氰基、 NR^8R^8 、 SR^8 、三氟甲基、 OR^8 、 $C_3 - C_8$ 环烷基、苯基、 NR^8COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 $OCOR^9$ 、 $NR^8SO_2R^9$

20 或 $NR^8CO_2R^8$ 取代的 $C_1 - C_{10}$ 烷基;

R^2 和 R^3 独立地为

(1) 氢,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或

(3) 含 1 至 4 个选自羟基、 $C_1 - C_{10}$ 烷基和卤素的 $C_1 - C_{10}$ 烷基;

25 X 为 (1) $-CH_2-$,

(2) $-CH_2-CH_2-$,

(3) $-CH=CH-$, 或

(4) $-CH_2O-$;

R^4 和 R^5 独立地为

30 (1) 氢,

(2) $C_1 - C_{10}$ 烷基,

(3) 卤素,

- (4) NHR^8 ,
 - (5) OR^8 ,
 - (6) SO_2R^9 , 或
 - (7) NHSO_2R^9 ;
- 5 R^6 为 (1) 氢, 或
- (2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基;
- R^7 为 $\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$;
- R^{1a} 为 (1) R^1 , 只是当 A 为苯基时, R^{1a} 不是 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基,
- (2) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基,
- 10 (3) 由多至 4 个独立地选自 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 和卤素的基团任意取代的苯基,
- (4) 由多至 4 个独立地选自氧代、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 和卤素的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;
- 15 Z 为 (1) 苯基,
- (2) 萘基,
 - (3) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,
 - (4) 与 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷环稠合的苯环,
 - (5) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合
- 20 的苯环,
- (6) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环, 或
 - (7) 与 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;
- 25 R^8 为 (1) 氢,
- (2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基,
 - (3) $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基,
 - (4) 可任选具有 1 至 4 个选自卤素、硝基、氧代、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷硫基以及含 1 至 4 个选自羟
- 30 基、卤素、 CO_2H 、 $\text{CO}_2 - \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{SO}_2 - \text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷氧基的基团取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基的取代基的

Z, 以及可任选由 1 至 3 个卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基基团取代的 Z, 或

- (5) 具有 1 至 4 个选自羟基、卤素、 CO_2H 、 $CO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $SO_2 - C_1 - C_{10}$ 烷基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基、 $C_1 - C_{10}$ 烷基的取代基的 $C_1 - C_{10}$ 烷基以及可任选由 1 至 4 个卤素、 $C_1 - C_{10}$ 烷基或 $C_1 - C_{10}$ 烷氧基基团取代的 Z;

R^9 为 (1) R^8 , 或

(2) NR^8R^8 ;

R^{10} 为 (1) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或

- 10 (2) 与 N 一起连接成可任选由 $C_1 - C_{10}$ 烷基取代的 5 或 6 元环的两个 R^{10} 基团。

在本发明的一个实施方案中, A 为含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环, 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环, 或者为与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环。

在本发明的另一个实施方案中, A 为苯基或与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的苯环。

本发明结构式 I 中优选的化合物是:

R^2 和 R^3 为氢或甲基;

- 20 X 为 $-CH_2-$;

n 为 0 至 3;

m 为 1;

r 为 0 至 2; 以及

R^4 、 R^5 和 R^6 为氢。

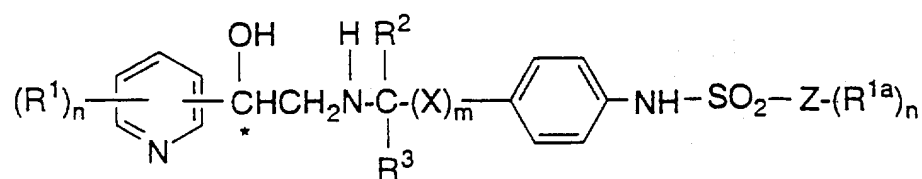
- 25 本发明结构式 I 中另一优选的化合物是:

A 为苯基或含 1 或 2 个选自氮和硫的杂原子的 6 元杂环;

R^1 为可任选由羟基取代的羟基、卤素、氰基、三氟甲基、 NR^8R^8 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 NR^8COR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $C_1 - C_{10}$ 烷基; 以及

r 为 0 或 2。

- 30 更优选的化合物由式 Ia 表示:



5

Ia

其中

n 为 0 至 3;

m 为 1;

10 R^1 为 (1) 卤素, 或

(2) NR^8R^8 ;

R^2 和 R^3 独立地为氢或甲基;

R^{1a} 为 (1) 卤素,

(2) $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基,

15

(3) NR^8R^8 ;

(4) NR^8COR^9 ,

(5) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$,

(6) COR^9 ,

(7) OCOR^9 , 或

20

(8) 由多至 4 个独立地选自氧代、卤素、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 和 SR^8 的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

Z 为 (1) 苯基,

(2) 萘基,

25

(3) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(4) 与含 1 至 3 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环, 或

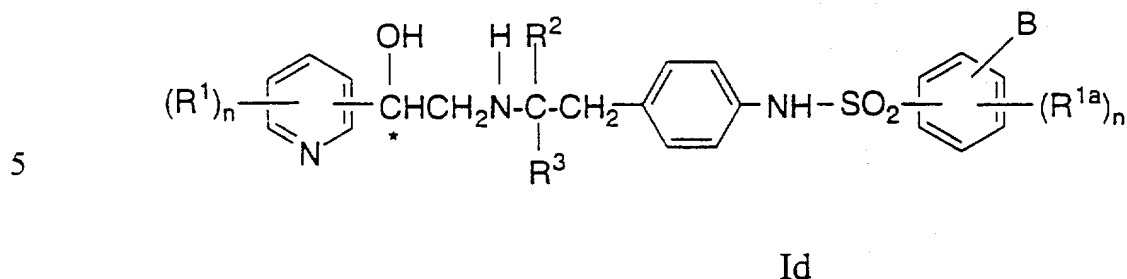
(5) 与 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

30

X 为 $-\text{CH}_2-$; 和

R^8 和 R^9 如式 I 中的定义。

进一步更优选的化合物由式 Id 表示:



n 为 0 或 1;

R¹ 为 NR⁸R⁸;

10 R² 和 R³ 独立地为

(1) 氢, 或

(2) 甲基;

B 为 (1) 氢,

(2) 苯与苯环稠合形成的萘基, 或

15 (3) 与苯环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

R¹ᵃ 为 (1) 卤素,

(2) C₁ - C₁₀ 烷基,

(3) NR⁸R⁸;

20 (4) NR⁸COR⁹,

(5) NR⁸CO₂R⁸,

(6) OCOR⁹, 或

(7) 由多至 4 个独立地选自氧代、R⁸、SR⁸、OR⁸ 和 NR⁸R⁸ 的基团任意取代的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环;

25 当 B 和苯环形成稠合的环系时, R¹ᵃ 与其中的一个环相连;

R⁸ 为 (1) 氢,

(2) C₁ - C₁₀ 烷基,

(3) 可任选具有 1 至 4 个选自硝基、氧代和 NR¹⁰R¹⁰ 的取代基的 Z;

或

30 (5) 含 1 至 4 个选自羟基、卤素、C₁ - C₁₀ 烷基、C₃ - C₈ 环烷基以及由 1 至 4 个卤素、C₁ - C₁₀ 烷基或 C₁ - C₁₀ 烷氧基基团任意取代的 Z 的取代基的 C₁ - C₁₀ 烷基;

R^9 为 (1) R^8 , 或

(2) NR^8R^8 ;

R^{10} 为 (1) $C_1 - C_{10}$ 烷基, 或

(2) 与 N 一起连接成由 $C_1 - C_{10}$ 烷基任意取代的 5 或 6 元环的

5 两个 R^{10} 基团; 或

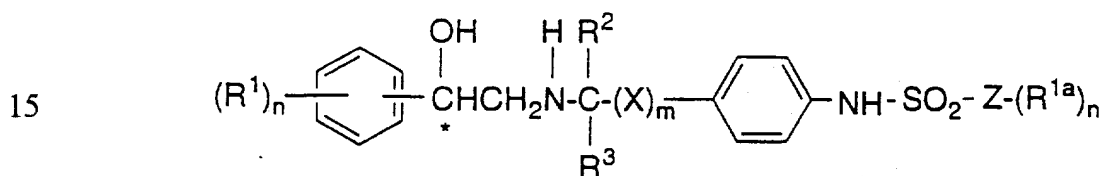
Z 为 (1) 苯基,

(2) 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环,

(3) 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环稠合的苯环, 或

10 (4) 与 $C_3 - C_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 元杂环。

其它更优选的化合物由式 Ib 表示:



Ib

其中

20 n 为 0 至 3;

m 为 1;

R^1 为 (1) 羟基,

(2) 氰基,

(3) NR^8R^8 , 或

25 (4) 卤素;

R^{1a} 为 (1) 卤素,

(2) NR^8R^8 ;

(3) NR^8COR^9 ,

(4) $NR^8CO_2R^8$,

30 (5) $OCOR^9$, 或

(6) 由多至 3 个独立地选自氧代、卤素、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 和

SR⁸的基团任意取代的含1至4个选自氧、硫和氮的杂原子的5或6元杂环;

Z为(1)苯基,

(2)萘基, 或

5 (3)与含1至4个选自氧、硫和氮的杂原子的5或6元杂环稠合的苯环;

X为-CH₂-; 和

R²和R³独立地为氢或甲基。

本发明有代表性的抗肥胖和抗糖尿病的化合物包括如下:

10 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4-(己基氨基羰基氨基)苯磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4-碘代苯磺酰胺

15 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]苯磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-2-萘磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-3-喹啉磺酰胺

20 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-5-苯并异噁唑磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4-[(己基甲基氨基羰基)氨基]苯磺酰胺

25 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4-(二甲基氨基羰基)氨基]苯磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4-(3-己基-2-咪唑酮-1-基)苯磺酰胺

N-[4-[3-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]丙基]苯基]-4-(己基氨基羰基氨基)苯磺酰胺;

30 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]丙基]苯基]-4-碘代苯磺酰胺

N-[4-[2-[[2-羟基-2-(6-氨基吡啶-3-基)乙基]氨基]丙基]苯基]-4-碘代苯磺酰胺

基]苯基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]丙基]苯基] - 2 - 萘磺酰胺

5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]丙基]苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - 异丙基苯磺酰胺

10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 2 - 萘磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺

15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(己基甲基氨基羰基) 氨基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺

20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [5 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(1 - 氧代庚基) 氨基]苯磺酰胺

25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(1 - 氧代 - 4 - 苯基丁基) 氨基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [(丙氧基羰基) 氨基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [[[呋喃 - 2 - 基甲基) 氨基]羰基]氨基]苯磺酰胺

30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [[[(2 - 苯基乙基) 氨基]羰基]氨基]苯磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4

- [[[(2 - 吡啶 - 3 - 基乙基) 氨基] 羰基] 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [[(辛基氨基) 羰基] 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 5 - [(己基氨基) 羰基] - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [(辛基氨基) 羰基] - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [(N - 甲基 - N - 辛基氨基) 羰基] - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (1 - 氧代壬基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 甲基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 15 - (4 - 辛基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 乙基 - 5 - 甲基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (4, 4, 4 - 三氟丁基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 25 - [3 - (4, 4, 5, 5, 5 - 五氟戊基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (2 - 环己基乙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (3 - 戊基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4

- [3 - (3 - 环戊基丙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (2 - 环戊基乙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
5 - [3 - (3 - 环己基丙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (2, 2 - 二甲基己基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [3 - (4, 4, 4 - 三氟丁基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
15 - [3 - (3 - 环戊基丙基) - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 辛基 - 3 - 氧代 - [1, 2, 4] - 三唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 己基 - 5 - 四唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 辛基 - 5 - 四唑酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [(3 - 环戊基丙基) - 5 - 四唑酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
25 - (2 - 戊基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 辛基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [(4 - 乙基 - 5 - 甲基噁唑 - 2 - 基) 氨基] 苯磺酰胺
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4

- [(4, 5, 6, 7 - 四氢苯并噻唑 - 2 - 基) 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (2 - 己基咪唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (1 - 甲基 - 2 - 辛基咪唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- 5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [1 - 甲基 - 2 - (2 - 环戊基乙基) 咪唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [1 - 甲基 - 2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 咪唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (5 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [5 - (2 - 环戊基乙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (5 - 庚基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- 15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (5 - 辛基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (5 - 己硫基 - [1, 2, 4] - 三唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [[4 - (4 - 丙基哌啶 - 1 - 基) - 1, 1 - 二氧化 - [1, 2, 5] - 噻二唑 - 3 - 基] 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [[4 - (4 - 己基甲基氨基) - 1, 1 - 二氧化 - [1, 2, 5] - 噻二唑 - 3 - 基] 氨基] 苯磺酰胺
- 25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [[4 - (N - 庚基, N - 甲基氨基) - 1, 1 - 二氧化 - [1, 2, 5] - 噻二唑 - 3 - 基] 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (1 - 辛基 - 2, 4 - 咪唑烷二酮 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [3 - (3 - 硝基苯基) - 5 - 吡唑啉酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺

- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 己基庚基) - 5 - 甲基 - [1, 2, 3] - 三唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- 5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - [4 - (1 - 羟基庚基) - 5 - 甲基 - [1, 2, 3] - 三唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] - 2 - 甲基丙基] 苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] - 2 - 甲基丙基] 苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] - 2 - 甲基丙基] 苯基] - 4 - [(己基氨基) 羰基] 氨基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [(2 - 羟基 - 2 - 苯基乙基) 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - 碘代苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [(2 - 羟基 - 2 - 苯基乙基) 氨基] 乙基] 苯基] - 2 - 萘磺酰胺
- 15 N - [4 - [2 - [(2 - 羟基 - 2 - 苯基乙基) 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 异丙基苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 2 - 萘磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺
- 25 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1 - [(辛基氨基) 羰基] - 5 - 二氢吡啶磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3, 5 - 二氯苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4 - (3 - 辛基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基]

- 4 - 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基]
- 4 - 碘代苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氟基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基]
- 5 - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氟基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基]
- 3 - 喹啉磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (5 - 己基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) 苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (4 - 庚基 - 5 - 甲基 - [1, 2, 3] - 三唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (3 - 己基 - 2, 4 - 咪唑啉二酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- 15 - (3 - 辛基 - 2, 4 - 咪唑啉二酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- [3 - (3 - 环戊基丙基) - 2, 4 - 咪唑啉二酮 - 1 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (3 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (3 - 己基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (3 - 庚基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- 25 - (3 - 辛基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- [3 - (2 - 环戊基乙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- [3 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4
- (3 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4

- (3-己基-[1,2,4]-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (3-庚基-[1,2,4]-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 5 - (3-辛基-[1,2,4]-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - [3-(2-环戊基乙基)-[1,2,4]-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - [3-(3-环戊基丙基)-[1,2,4]-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
 10 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (5-戊基-[1,2,4]-噻二唑-3-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (5-己基-[1,2,4]-噻二唑-3-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 15 - (5-庚基-[1,2,4]-噻二唑-3-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (5-辛基-[1,2,4]-噻二唑-3-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - [5-(2-环戊基乙基)-[1,2,4]-噻二唑-3-基]苯磺酰胺
 20 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - [5-(3-环戊基丙基)-[1,2,4]-噻二唑-3-基]苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (4-戊基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 25 - (4-己基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (4-庚基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基)苯磺酰胺
N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - (4-辛基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基)苯磺酰胺
 30 N-[4-[2-[[2-羟基-2-(3-吡啶基)乙基]氨基]乙基]苯基]-4
 - [4-(2-环戊基乙基)-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基]苯磺酰胺
 胺

- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [4 - (3 - 环戊基丙基) - 3 - 氧代 - [1, 2, 4] - 三唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- 5 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 戊基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 己基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 庚基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 辛基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [5 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 2 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
15 - [5 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 戊基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 己基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 庚基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 辛基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
25 - [4 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 2 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [4 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 己基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 庚基噁唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4

- [2 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (4 - 环戊基丁基) 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 5 - [2 - [2 - (4 - 氟苯基) 乙基] 噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 戊基噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 己基噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 庚基噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 辛基噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 15 - [2 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 4 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 戊基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 己基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (5 - 庚基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 25 - (5 - 辛基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [5 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 2 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [5 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 2 - 基] 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 戊基噁唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4

- (4 - 己基噻唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (4 - 庚基噻唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 5 - (4 - 辛基噻唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [4 - (2 - 环戊基乙基) 噻唑 - 2 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [4 - (3 - 环戊基丙基) 噻唑 - 2 - 基) 苯磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 戊基噻唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 己基噻唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 15 - (2 - 庚基噻唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 辛基噻唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (2 - 环戊基乙基) 噻唑 - 4 - 基] 磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (3 - 环戊基丙基) 噻唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 戊基噻唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- 25 - (2 - 己基噻唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 庚基噻唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- (2 - 辛基噻唑 - 5 - 基) 苯磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4
- [2 - (2 - 环戊基乙基) 噻唑 - 5 - 基] 磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 4

- [2 - (3 - 环戊基丙基) 噻唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 甲基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 5 - (5 - 戊基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 己基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 庚基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 辛基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [5 - (2 - 环戊基乙基) 噻唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 15 - [5 - (3 - 环戊基丙基) 噻唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 戊基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 己基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 庚基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [4 - (2 - 环戊基乙基) 噻唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 25 - [4 - (3 - 环戊基丙基) 噻唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 甲基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 戊基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 己基噻唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1

- (5 - 庚基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 辛基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 5 - [5 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [5 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 甲基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 戊基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 己基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 15 - (4 - 庚基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (4 - 辛基噁唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [4 - (2 - 环戊基乙基) 噁唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [4 - (3 - 环戊基丙基) 噁唑 - 2 - 基] - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (3 - 甲基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 2 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- 25 - (3 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (3 - 己基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (3 - 庚基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- 30 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (3 - 辛基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基) - 5 - 二氢吲哚磺酰胺
- N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1

- [3 - (2 - 环戊基乙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基] - 5 - 二氢吡啶
磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [3 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 5 - 基] - 5 - 二氢吡啶

5 磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 甲基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 戊基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

10 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 己基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 庚基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

15 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- (5 - 辛基 - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基) - 5 - 二氢吡啶磺酰胺

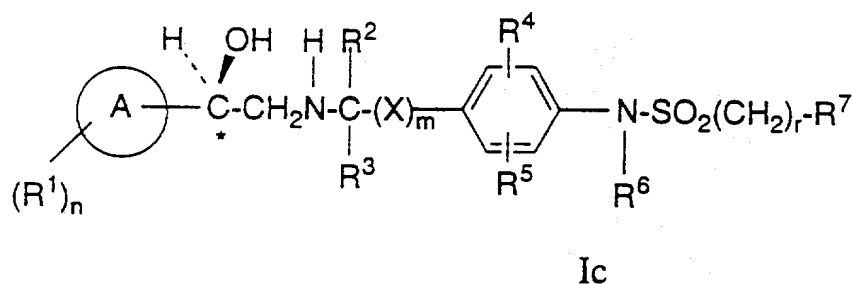
N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [5 - (2 - 环戊基乙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基] - 5 - 二氢吡啶
磺酰胺

20 N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 吡啶基) 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] - 1
- [5 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] - 噁二唑 - 3 - 基] - 5 - 二氢吡啶
磺酰胺

本发明的化合物均具有至少一个以结构式 I 中的星号表示的非对称中心。根据分子中的不同取代基，特别是 R^2 和 R^3 的性质，在分子中可以存在另外的对称中心。每个此类非对称中心能产生两种旋光异构体，
25 这就意味着所有这类旋光异构体都包括在本发明的范围之内，不论是以分离的、纯的或是部分纯化的旋光异构体或其外消旋混合物形式存在。正如式 Ic 中所示，在式 I 中由星号表示的非对称中心的情况下，羟基取代基在结构平面之上的化合物比羟基取代基在结构平面之下的化合物更具有活性，因而更优选。

30 下列的立体专一性结构代表了本发明优选的立体异构体：

5



其中 n 、 m 、 r 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 如上文式 I 中的定义。

在本申请中，下述术语的含意如下：

- 10 上文所述的烷基基团包括直链或支链的指定长度的烷基。这种烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异丙基、己基、异乙基等等。

- 15 上文所述的烷氧基基团包括直链或支链的指定长度的烷氧基。这种烷氧基的实例为甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基等等。

术语“卤素”包括卤原子氟、氯、溴和碘。

- 20 5 和 6 - 元杂环和 A 、 Z 和 R^{1a} 的稠合杂环的实例包括吡啶基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、二氢吲哚基、苯并二氧杂环戊基、苯并二噁烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并恶嗪基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、四氢萘基、二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、呋喃并吡啶和噻吩并吡啶。

- 25 优选的 A 和 Z 为苯基，萘基，与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 - 元杂环稠合的苯环，或含 1 至 4 个独立选自氧或硫之一和/或 1 至 4 个氮原子的杂原子的杂环。

更优选的 A 为苯基、吡啶基、喹啉基、嘧啶基、吡咯基、噻吩基、咪唑基和噻唑基。

- 30 更优选的 Z 为苯基、萘基、喹啉基、噻吩基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并噻二唑基、吲哚基、二氢吲哚基、苯并二氧杂环戊基、苯并二噁烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并恶嗪基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、四氢萘基、二氢苯并呋喃基、三唑基、四唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、噻唑基、咪唑烷基、吡唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶

基、吡唑基、四氢苯并噻唑基和四氢喹啉基。当 Z 与 $-\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_r$ -相连时, 优选苯基, 萘基或与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 - 或 6 - 元杂环稠合的苯环。当 Z 为 R^8 定义的部分时, 优选苯基, 含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 - 元杂环, 与含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 - 元杂环稠合的苯环, 或与 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ 环烷环稠合的含 1 至 4 个选自氧、硫和氮的杂原子的 5 或 6 - 元杂环。

优选的 R^{1a} 杂环为噻吩基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、咪唑烷基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基和吡唑基。

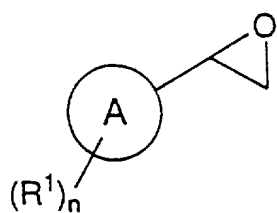
10 某些上文定义的术语可以在上文结构式中出现不只一次, 根据这种出现, 每个术语必须与其它相互独立地定义, 因此例如 NR^8R^8 可以代表 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等等。

本说明书中使用了下列缩略语:

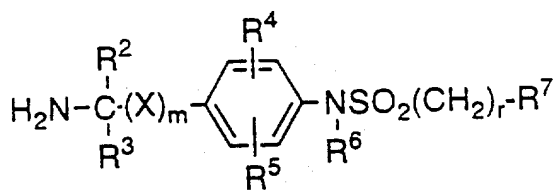
	Boc:	叔丁氧基羰基
15	Cbz:	苄氧羰基
	DIP - Cl:	二异松蒎基氯甲硼烷
	DMF:	二甲基甲酰胺
	DMSO:	二甲基亚砷
	HPLC:	高压液相色谱
20	Me:	甲基
	MPLC:	中压液相色谱
	Ms:	甲磺酰基 (mesyl)
	NBS:	N - 溴代琥珀酰亚胺
	NCS:	N - 氯代琥珀酰亚胺
25	nHex:	正己基
	TBAF:	氟化四丁铵
	TBS (TBDMS):	叔丁基二甲基甲硅烷基
	TFA:	三氟乙酸
	THF:	四氢呋喃

30 本发明的化合物 (I) 可由如式 II 的环氧化物中间体和如式 III 的胺中间体制备。这些中间体的制备描述在下文流程中。

5



II



III

其中 n 、 m 、 r 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 如上文定义。

化合物 II 在文献中是已知的或可以简单地通过本领域技术人员熟知的各种方法制备。一种常用的方法如流程 1 所示。在如乙醚的溶剂中，利用重氮甲烷处理酰氯 1，该酰氯可以市购或通过利用如亚硫酸酐或草酰氯处理相应的酸而易于制得。再用氯化氢处理所得的重氮酮，得到氯代酮 2 ($X = Cl$)；然后用还原剂如硼氢化钠还原卤代酮 2；再在回流丙酮中用碱如碳酸钾处理得到的产物醇 3，由此得到所需的环氧化物 II。

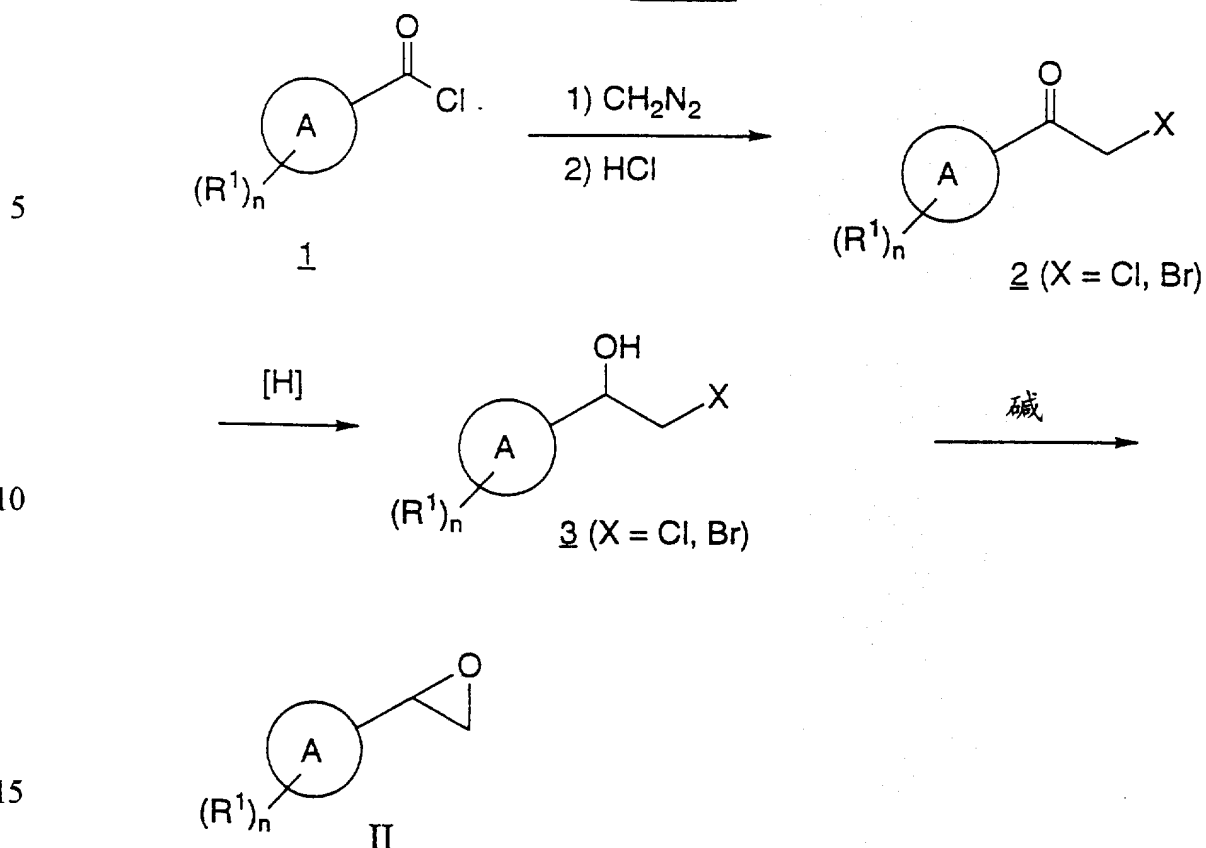
15 可以通过手性还原剂如 (–) 或 (+) - DIP - Cl、(R) 或 (S) - Alpine 甲硼烷或 (R) 或 (S) - 四氢 - 1 - 甲基 - 3,3 - 二苯基 - 1H, 3H - 吡咯并[1,2 - c][1,3,2]oxazaborole - 甲硼烷 ((R) 或 (S) - OAB · BH_3) 进行卤代酮 2 的非对称还原而容易地得到对映体富集的 (R) 和 (S) 环氧化物 II。

20

25

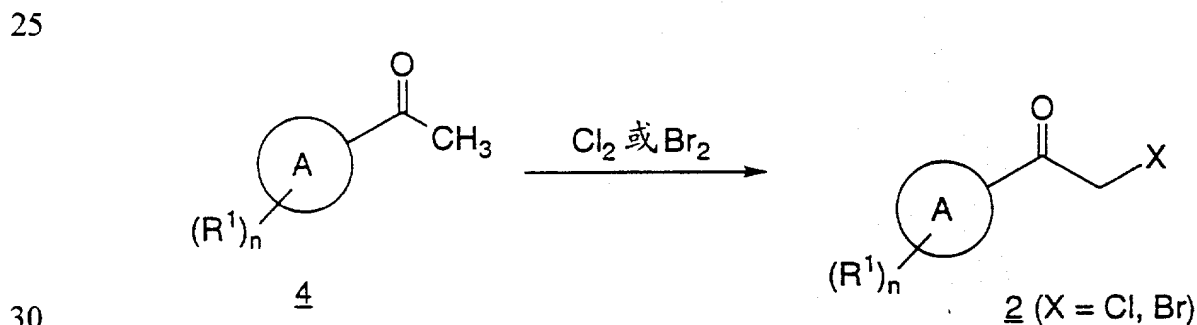
30

流程 1



得到卤代酮 2 的另一方法如流程 2 所示。利用本领域技术人员公知的各种试剂，将甲基酮转变成相应的卤代酮，所述试剂总结在 Larock Comprehensive Organic Transformations; VCH: New York, 1989, 369 - 372 中。简单地，在乙酸与另外的酸源如氯化氢或氯化铝中，用氯或 N - 氯代琥珀酰亚胺处理甲基酮 4。为了合成 2 (X = Br)，可以使用溴、二溴巴比土酸或 NBS 与溴化氢或溴化铝。在有些情况下，氯代或溴代酮 2 可以市购。

流程 2

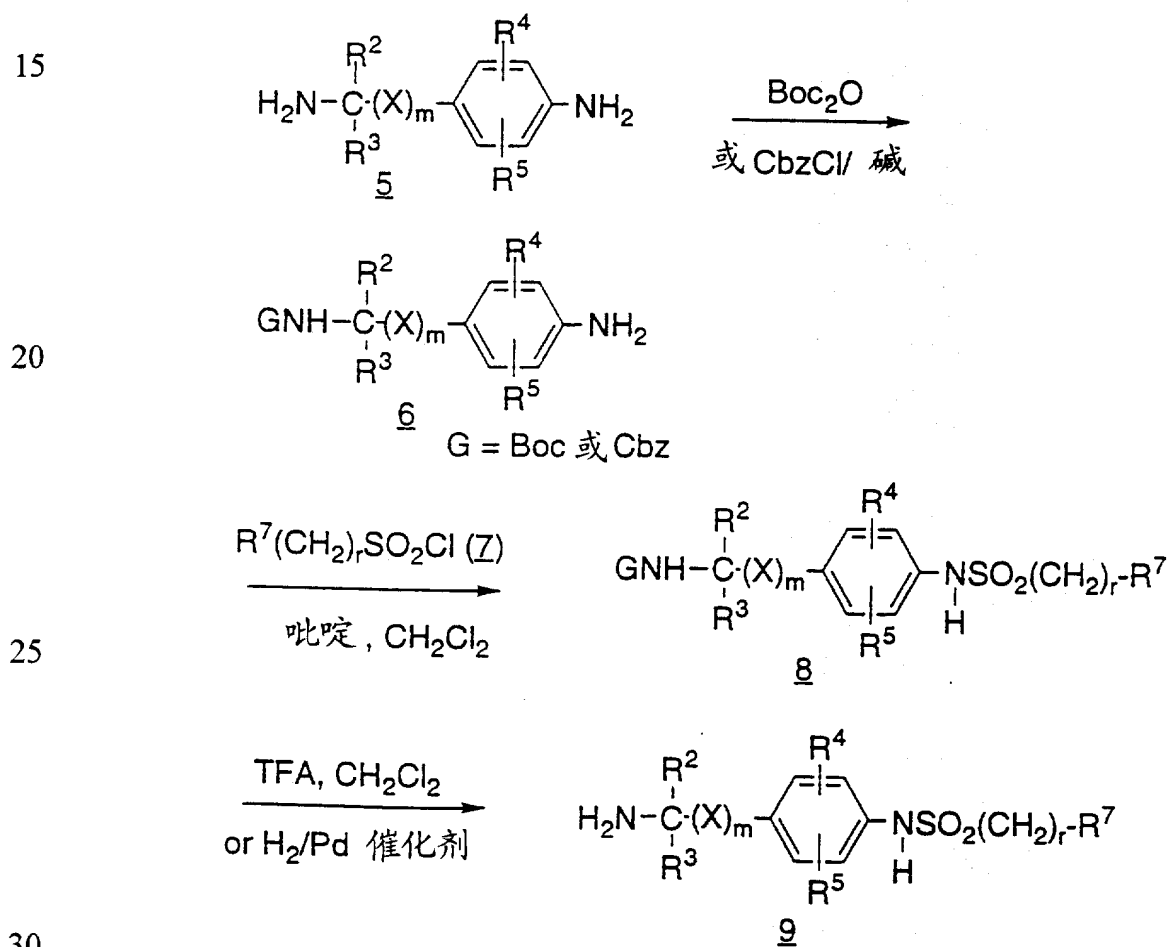


许多氨基酮 4 可以市购或容易地由文献中描述的本领域技术人员公知的方法制备。在接下来的步骤中, 酰氯 1 或氨基酮 4 中的 R^1 取代基可能需要被保护。这类保护基团的描述可在下述文献中得到: Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., T. W. Greene and P. G.

5 M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991.

化合物 III 可以简单地通过本领域技术人员熟知的各种方法制备。当 R^6 为氢时, 化合物的简单的制备路线如流程 3 所示。利用如二碳酸二叔丁酯或苄氧羰基氯, 将化合物 5 选择性地保护成适当的氨基甲酸酯衍生物 6。然后在温度为 -20 至 50°C , 优选 0°C 下, 在无水溶剂如二氯甲烷或氯仿中, 用磺酰卤优选磺酰氯和碱如吡啶处理该化合物 0.5 至 24 小时, 得到磺酰胺 8。接着对于 Boc 利用三氟乙酸或对于 Cbz 催化氢化去除保护基, 得到所需的胺 9。

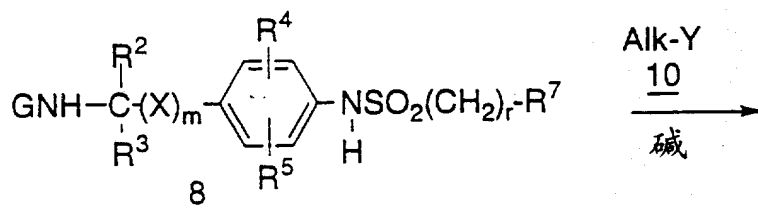
流程 3



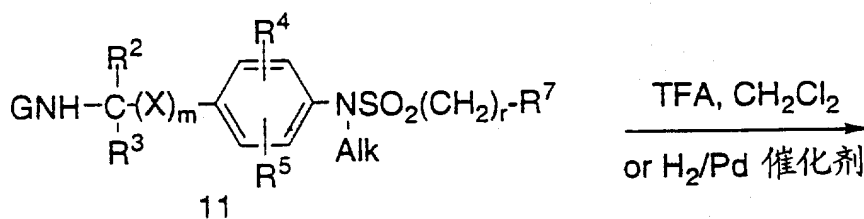
R^6 不是氢的化合物 III 可简单地由流程 4 所示的方法制备。在碱存在下, 利用适当的烷基化试剂 10 使如上制备的磺酰胺 8 烷基化, 得到磺酰胺 11。用上文描述的方法去除保护基团得到所需的化合物 9a。

流程 4

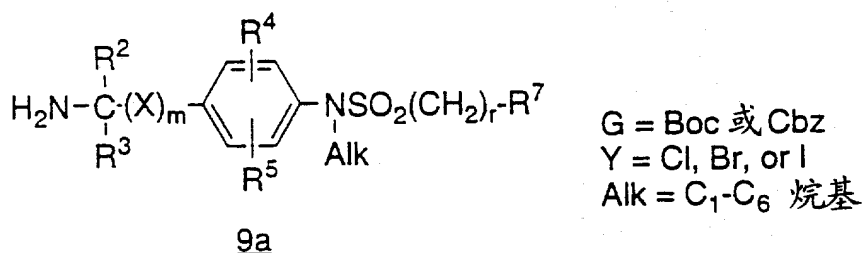
5



10



15



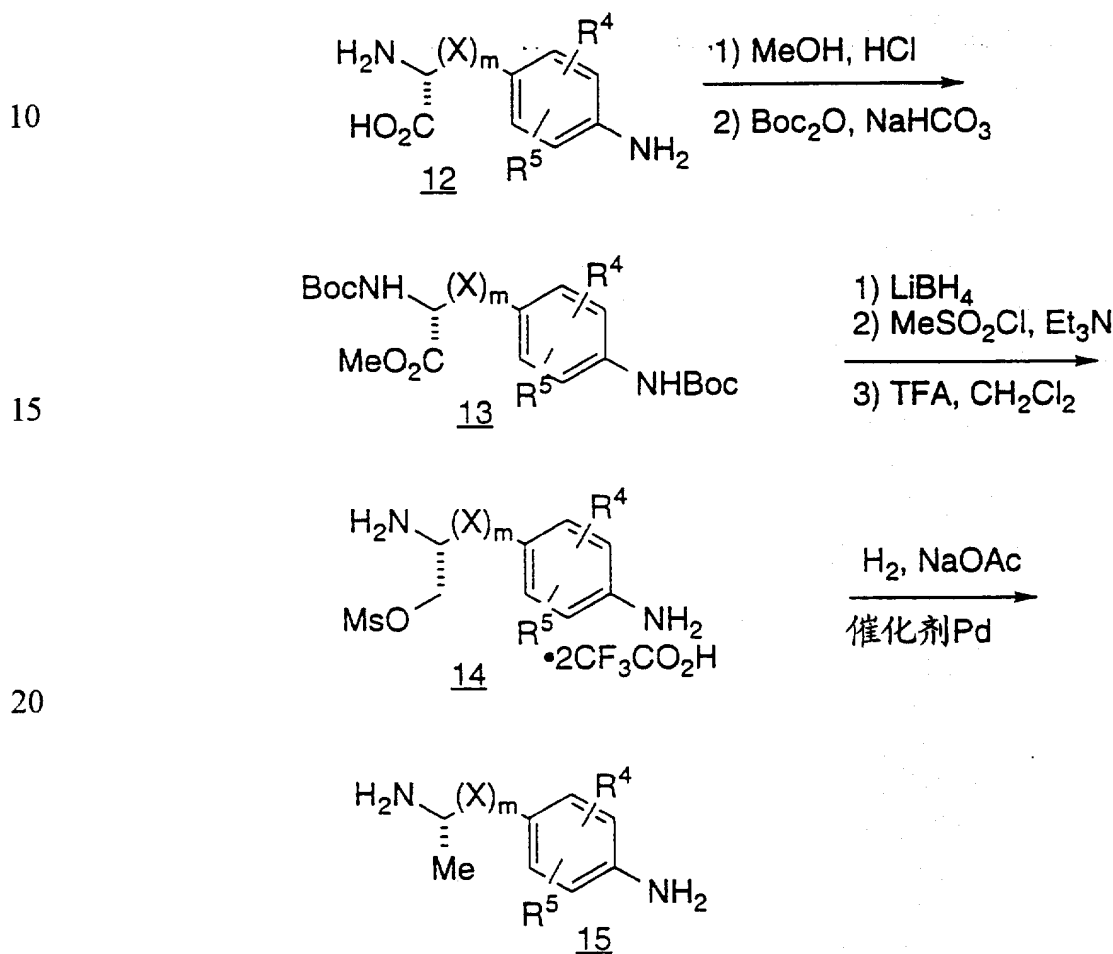
利用本领域技术人员熟知的许多方法容易地制备磺酰氯 7, 其中许多磺酰氯是市购的。根据 S. N. Bhattacharya, *et. al.*, J. Chem. Soc. (S), 1265 - 1267 (1969) 中描述的方法, 一种适当的制备磺酰氯的方法包括磺酰氯的有机锂试剂的加成或 Grignard 试剂的加成, 根据 Y. J. Park, *et. al.*, *Chemistry Letters*, 1483 - 1486 (1992) 中描述的方法, 另一制备磺酰氯的简单方法包括利用硫酸氯和金属硝酸盐处理硫醇。利用 PCl₅、PCl₃ 或 SOCl₂ 处理, 也能使磺酸简单地转变成相应的磺酰氯 (J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed. John Wiley and Sons, New York: 1992, p1297 及其引用的文献)。芳族和杂芳族化合物可直接通过 Vilsmeier 试剂或氯磺酸处理而使其氯磺酰化 (Organic Synthesis, I, 8)。

30

二胺 5 可以市购或简单地通过文献中公开的或本领域技术人员公知的方法制备。根据 J. D. Bloom, *et. al.*, J. Med. Chem., 35, 3081 - 3084 (1992) 中的方法, 由相应的氨基酸制备 R² 或 R³ 为甲基的化合物 5。

正如流程 5 中所示的, 对于 R^3 为甲基, 用甲醇盐酸处理, 酯化适当的 (R) 氨基酸 12, 然后用二碳酸二叔丁酯处理, 得到化合物 13。酯基由氢化物源如氢硼化锂还原, 产物醇转变成离去基团如甲磺酸根, 除去 Boc 保护基即可得到二胺 14。在碱如乙酸钠存在条件下, 将该化合物催化氢化, 得到所需的 α -甲基胺 15。由相应的 (S) 氨基酸开始, 根据类似的步骤, 可以得到其它对映体。

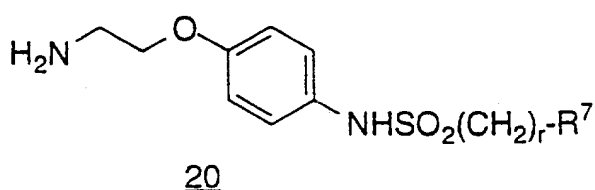
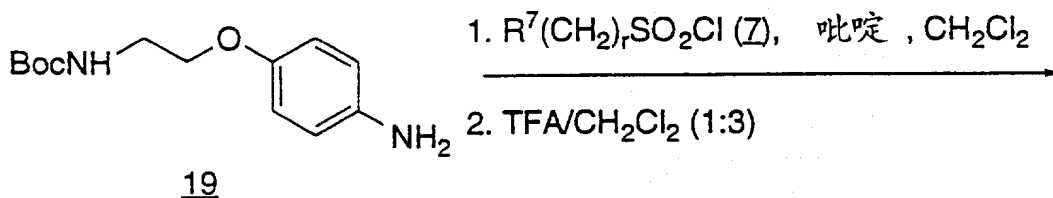
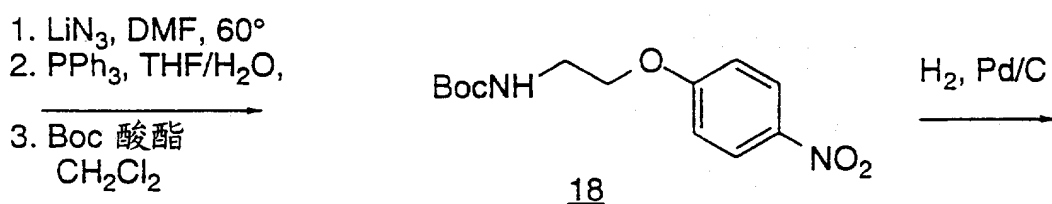
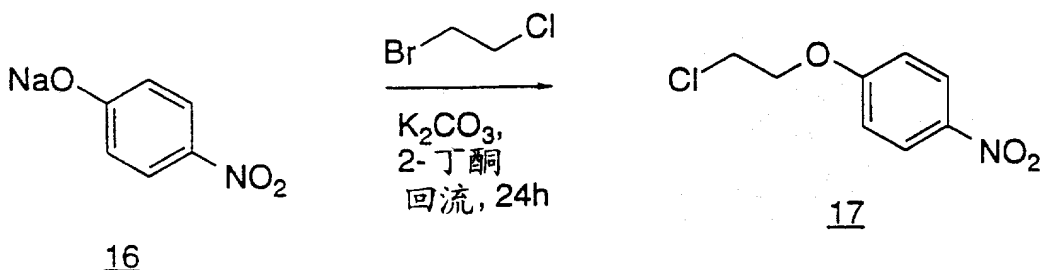
流程 5



二胺 5 或 X 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及 m 为 1 的磺酰胺 9 还可简单通过文献中公开的或本领域技术人员公知的方法制备。例如, 如流程 6 所示, 在回流 2-丁酮与碱如碳酸钾的条件下, 利用 1-溴-2-氯乙烷使 4-硝基苯酚的钠盐 16 烷基化, 得到氯代衍生物 17。利用叠氮化锂处理, 再在含水的四氢呋喃中用如三苯基膦还原, 使氯化物转变成相应的胺。利用二碳酸二叔丁基酯将产物胺保护成其氨基甲酸叔丁酯, 得到衍生物

18. 利用如催化氢化, 使硝基还原, 得到胺 19, 用磺酰氯 7 酰化中间体 19, 再用酸如三氟乙酸去保护, 得到所需的中间体 20。

流程 6

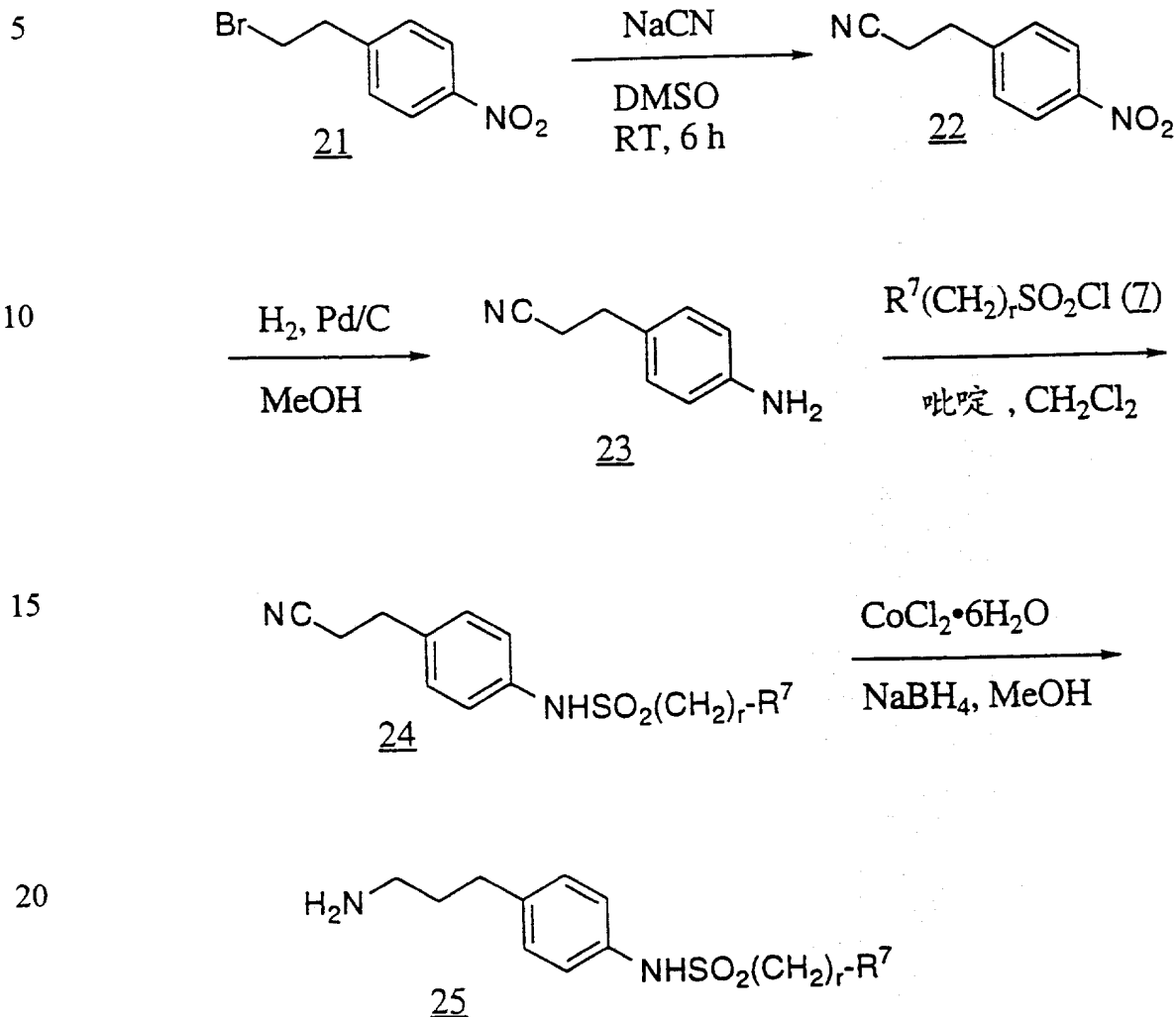


另外, 利用三氟乙酸处理中间体 19 也可制得 X 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及 m 为 1 的二胺 5。二胺再由流程 3 修饰。

二胺 5 和 X 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 m 为 1 的磺酰胺胺 9 还可由文献中公开的或本领域技术人员公知的方法制备。例如, 如流程 7 所示, 利用氰化钠处理溴衍生物 21 得到腈 22; 利用氢和催化钯选择性地还原硝基,

得到胺 23；利用磺酰氯 7 酰化胺 23，得到相应的磺酰胺 24；利用氯化钴和硼氢化钠还原化合物 24，得到所需的胺 25。

流程 7



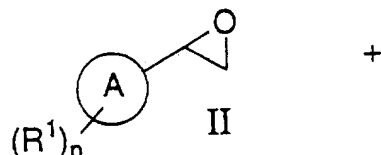
另外，例如用氯化钴和硼氢化钠还原中间体 23 的氰基得到其中 X 为
25 - CH₂CH₂ - 和 m 为 1 的二胺 5，然后该二胺可按流程 3 所述进行修饰。

如流程 8 所示，在 30 - 150 °C 温度下将中间体 II 和 III 在极性溶剂
如甲醇、乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜或 N - 甲基吡咯烷酮中的溶液加热
1 - 24 小时使它们偶合得到化合物 I。反应适宜在回流下的甲醇中进行，
另外，也可使用胺 III 的盐如三氟乙酸盐或盐酸盐。在这种情况下，应向
30 反应混合物中加入碱如碳酸氢钠或二乙基异丙基胺。用重结晶、研制、
制备性薄层色谱法、W. C. Still 等人在 J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)

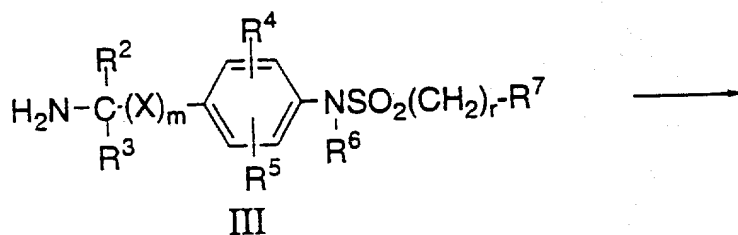
中描述的快速硅胶色谱法、中压液相色谱法或 HPLC 除去不需要的副产物，从而纯化产物。通过 HPLC 纯化的化合物可以相应的盐的形式分离出来，可用同样的方法纯化中间体。

流程 8

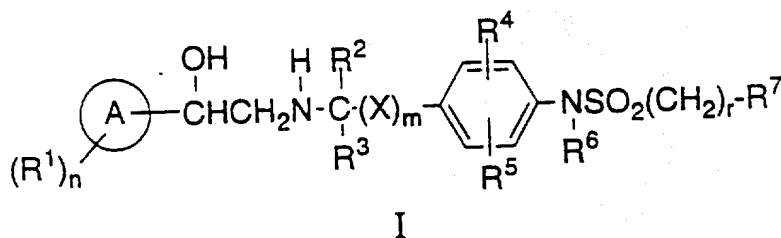
5



10



15



20

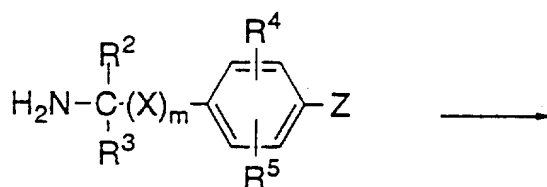
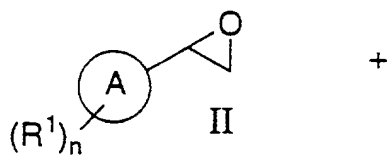
在某些情况下，按流程 8 所述反应得到的偶合产物 I 可进一步被修饰，例如通过除去保护基或处理特别是 R^1 和 R^7 上的取代基，这些处理包括但不局限于本领域技术人员公知的还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应。

25

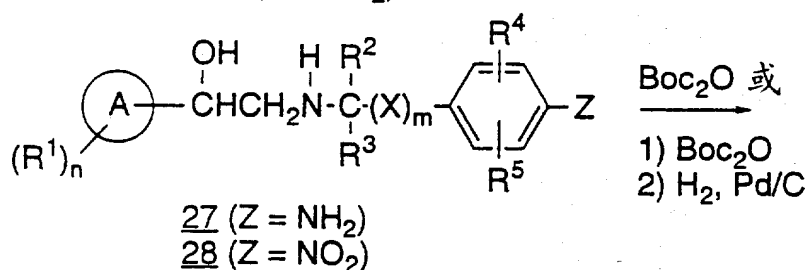
在流程 9 中说明了合成化合物 I 的另一方法。按上述偶合中间体 II 和 III（流程 8）的方法使环氧化物 II 与胺 5 偶合得到苯胺衍生物 27。仲胺可被选择地保护，例如用二碳酸二叔丁酯处理得到氨基甲酸酯 29，从而以氨基甲酸酯形式保护。另外，在偶合反应中使用硝基胺 26 得到 28。在按上述方法进行保护后，还原硝基，例如用钯催化剂或阮内镍进行催化氢化得到中间体 29。在某些情况下，也可随之还原其它基团。例如，如果中间体 28 中的 R^1 为卤素，那么它可转化为中间体 29 中的氢。在碱如吡啶存在下，用磺酰氯处理，接着除去保护基，对于氨基甲酸叔丁酯保护基，可使用酸如三氟乙酸或甲醇的氯化氢进行脱保护，从而得到磺酰胺 I。

30

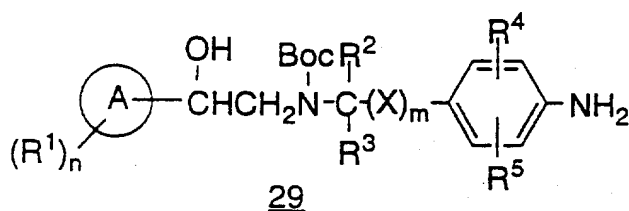
流程 9



$\underline{5}$ ($\text{Z} = \text{NH}_2$)
 $\underline{26}$ ($\text{Z} = \text{NO}_2$)



$\underline{27}$ ($\text{Z} = \text{NH}_2$)
 $\underline{28}$ ($\text{Z} = \text{NO}_2$)

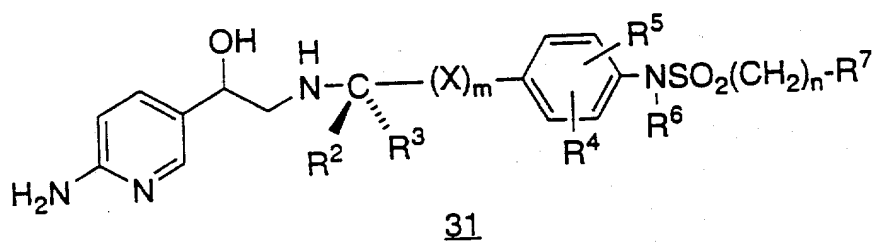
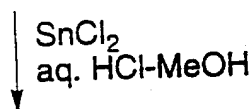
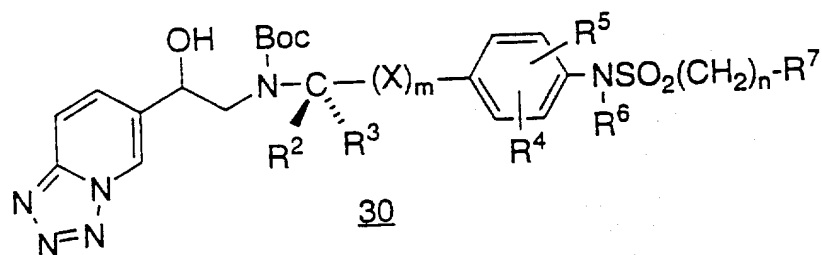


1) $\text{R}^7(\text{CH}_2)_r\text{---SO}_2\text{Cl}$, 碱
 2) TFA 或 HCl/MeOH

I

在某些情况下，按流程 9 所述的反应步骤得到的化合物 I 可被进一步修饰，例如按上述除去保护基或处理特别是 R^1 和 R^7 上的取代基。另外，在流程 9 所述的反应步骤中可以处理任一中间体上的取代基，一个这样的实例如流程 10 所示。使用氯化锡 (II) 将按流程 9 所示的方法由相应的环氧化物制备的化合物 30 进行还原得到化合物 31。用本领域技术人员公知的方法可被还原为相应胺的化合物 I 上的取代基的其它实例包括硝基、氰基和叠氮基。

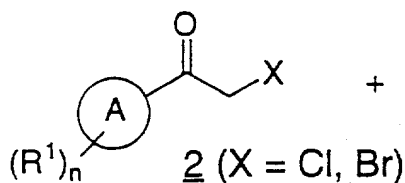
流程 10



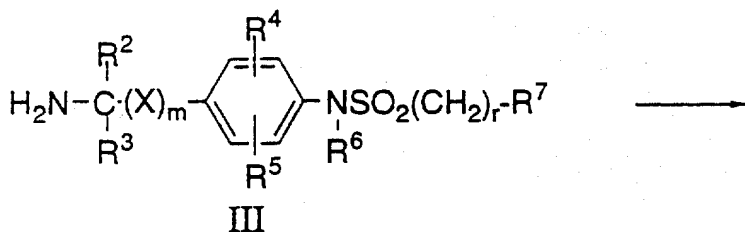
如流程 11 所示, 本发明的化合物 (I) 也可由胺中间体如式 III 化合物和卤代酮中间体如式 2 化合物制备, 用卤代酮衍生物 2 烷基化胺 III, 适宜用碱如碳酸钾或三乙胺在极性溶剂如乙腈、丙酮或二甲基甲酰胺中处理 III 和 2 的混合物。所得的氨基酮 32 例如用硼氢化钠的甲醇溶液还原得到所需的氨基醇 I。

流程 11

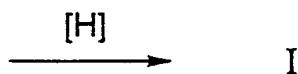
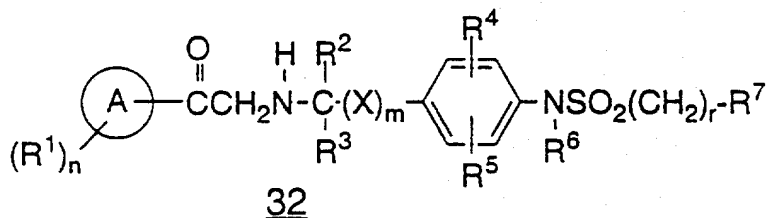
5



10



15



20

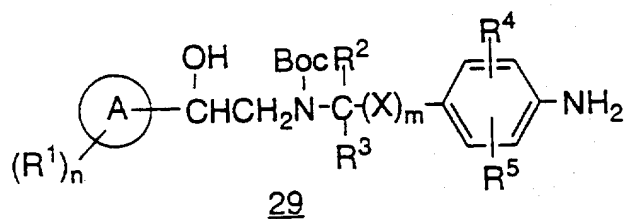
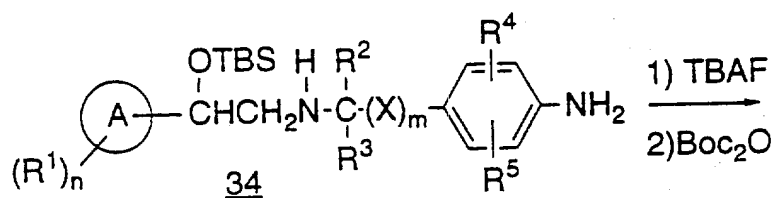
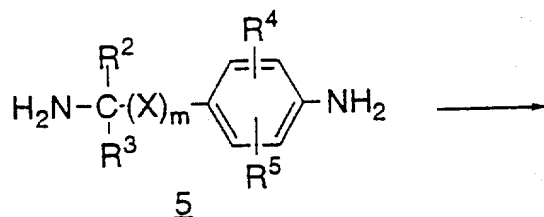
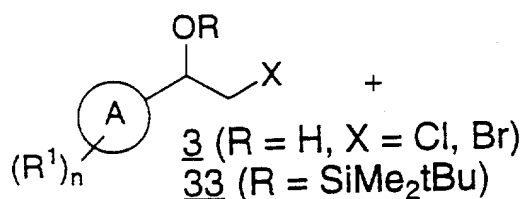
在某些情况下，由流程 11 所述的反应得到的产物可被进一步修饰，例如通过除去保护基或处理特别是 R^1 和 R^7 上的取代基，这些处理包括但不局限于本领域技术人员公知的还原、氧化、烷基化、酰基化和水解反应。

25

关键中间体 29 的另一合成方法如流程 12 所示。中间体 3 的醇可被保护，例如以其叔丁基二甲基甲硅烷基醚形式保护，得到 TBS 衍生物 33。然后用胺 5 和碱如二异丙基乙胺在溶剂一般为极性非质子传递溶剂如乙腈中在温度 $25 - 150^\circ\text{C}$ 下处理化合物 33 历时 $1 - 72$ 小时。一般地，可加入碘源如碘化钠促进反应，然后除去保护基，对于甲硅烷基醚，可用氟源如氟化四丁基铵处理所得的胺 34，按前面所述保护仲胺得到关键中间体 29。

30

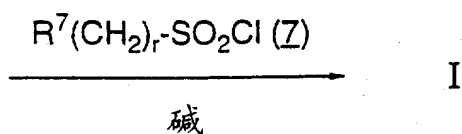
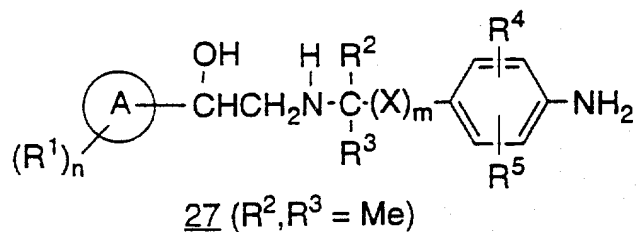
流程 12



在某些情况下，化合物 I 也可由中间体 27 直接合成而无需保护仲胺。例如，当 R² 和 R³ 均为甲基时，用磺酰氯 7 和碱如吡啶在溶剂如二氯甲烷中在温度 - 30 至 50 °C 一般为 0 °C 下处理苯胺衍生物 27 得到化合物 I。

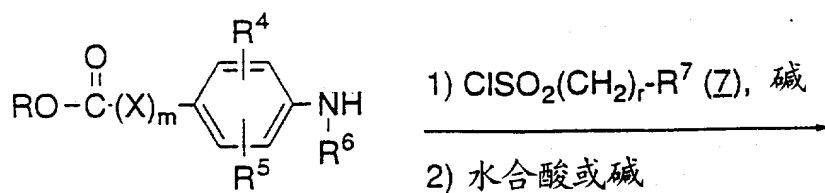
在某些情况下，由流程 13 所述的反应得到的产物可被进一步修饰，例如通过除去保护基或按上述方法处理特别是 R¹ 和 R⁷ 上的取代基。

流程 13

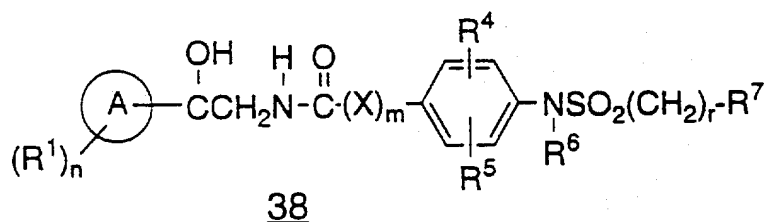
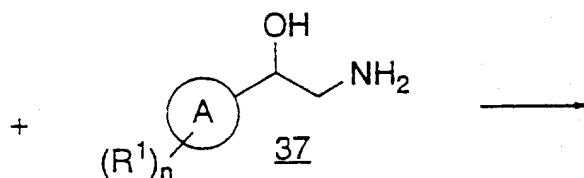
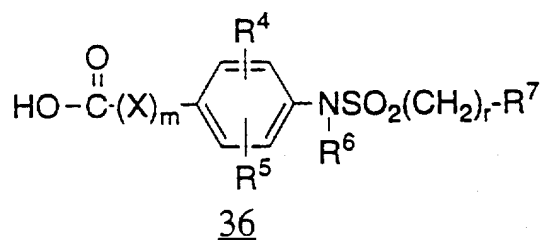


如流程 14 所示，其中 R^2 和 R^3 为氢的本发明化合物 (I) 也可由式 36 的酸中间体和式 37 的氨基醇制备。用磺酰氯 7 和碱如吡啶处理相应的酯 35 一般为甲酯或乙酯，接着用含水的酸或碱水解酯得到酸 36。使用耦合剂如苯并三唑基 - N - 氧 - 三 (二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐或 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺甲碘化物使酸 36 与胺 37 (文献中已知的化合物或可由本领域技术人员公知的方法易于制备的化合物) 偶合得到酰胺 38。接着用还原剂一般为甲硼烷处理得到所需的化合物 I。

流程 14



35 R = Me 或 Et, 等 .



通过用合适的溶剂如甲醇或乙酸乙酯或其混合物分级结晶, 将通式 I 化合物分成对映体的非对映异构体对。用常规方法例如使用旋光活性酸作为拆分试剂可将得到的一对对映体分离为单一的立体异构体。

另外, 使用已知构型的旋光纯的起始原料通过立体专一合成可得到通式 I 化合物的任一对映体。

本发明化合物可以其可药用的酸加成盐形式分离出来, 例如使用无机酸和有机酸得到的盐。这些酸的实例为盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、马来酸、琥珀酸、丙二酸等。另外, 含有

酸性官能团如羧基或四唑的某些化合物可以其无机盐（其中抗衡离子选自钠、钾、锂、钙、镁等）形式分离以及由有机碱分离。

如上所述，本发明的化合物具有有用的药理性质。

本发明还提供了通式 I 化合物或其可药用盐用作活性治疗物质。

5 一方面，本发明提供了用于治疗人或非人动物的肥胖症的通式 I 化合物或其可药用酯或其可药用盐。

本发明还提供了用于治疗人或非人动物的高血糖（糖尿病）的通式 I 化合物或其可药用酯或其可药用盐。

10 糖尿病的特征在于在产生和利用可导致不能保持合适血糖水平的葡萄糖中代谢缺损，这些缺损的结果提高了血葡萄糖或使血糖过多。治疗糖尿病的研究集中在试图使禁食和饭后血葡萄糖水平正常化。治疗包括非肠道服用外原胰岛素、口服药物和食疗。

现已知两种主要形式的糖尿病。I 型糖尿病或依赖胰岛素的糖尿病是由于胰岛素的绝对缺损，胰岛素是一种调节葡萄糖利用的激素。II 型糖尿病或不依赖胰岛素的糖尿病常常是在正常或甚至升高的胰岛素水平的情况下发生，并且表现出是由于组织不能合适地应答胰岛素的结果。大多数 II 型糖尿病也表现出过度肥胖。

此外，本发明化合物可降低甘油三酯水平、胆固醇水平，并且能提高高密度脂蛋白水平，因此本发明化合物可用于治疗这样的降低（和提高）被认为是有益的医学疾病。本发明化合物还可用于治疗血甘油三酯过多、血胆固醇过多和低 HDL（高密度脂蛋白）水平的疾病，此外，它们还可治疗动脉粥样硬化疾病如冠状动脉粥样硬化、脑血管动脉粥样硬化和外周动脉粥样硬化，心血管疾病以及有关的疾病。

因此，本发明的另一方面是提供了降低甘油三酯和/或胆固醇水平和/或提高高密度脂蛋白水平的方法。该方法包括给需要如此治疗的动物服用治疗有效量的式（I）化合物或其可药用盐。本发明的另一方面提供了治疗动脉粥样硬化疾病的方法，该方法包括给需要如此治疗的动物服用治疗有效量的式（I）化合物或其可药用盐。按如下详细说明的用于治疗糖尿病和肥胖症的一般方法配制和施用组合物，组合物也可含有用于治疗动脉粥样硬化疾病以及有关疾病的已知的其它活性成份，例如 25 30 fibrates 如祛脂乙酯、降脂苯酰和二甲苯氧庚酸；胆固醇生物合成抑制剂如 HMG - CoA 还原酶抑制剂例如洛伐他丁（lovastatin）、西伐他丁

(simvastatin) 和哌伐他丁 (pravastatin) ; 胆固醇吸收抑制剂例如 β -谷甾醇和 (酰基 CoA : 胆固醇酰基转移酶) 抑制剂例如亚油甲苄胺; 阴离子交换树脂例如消胆胺、降脂 2 号树脂或交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物; 烟醇、烟酸或其盐; 维生素 E; 以及拟甲状腺药。

- 5 本发明的化合物还具有减少肠的能动性的作用, 因此可用于辅助治疗各种胃肠疾病如过敏性大便综合征。已经有人提出非括约肌的平滑肌收缩的能动性是通过 β_3 肾上腺素能受体的活性来传导的, 仅有稍许 β_1 和 β_2 受体活性的 β_3 特定激动剂的获得将有助于肠能动性的药理控制而不同时存在心血管作用。本发明化合物通常按如下所述的类似用于治疗糖尿病和肥胖症的剂量给药。

10 还意想不到地发现本发明化合物可作为 β_3 肾上腺素能受体的激动剂, 因此可用于治疗胃肠疾病, 特别是消化溃疡、食管炎、胃炎、十二指肠炎 (包括被幽门杆菌诱导的肠炎) 、肠溃疡 (包括炎性大便疾病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎和直肠炎) 以及胃肠溃疡。

- 15 另外, β_3 受体已表明对肺的某些感觉纤维中的神经肽的释放具有抑制作用。由于感觉神经在气管神经原炎症包括感冒中有重要作用, 因此, 本发明的特定 β_3 激动剂可用于治疗神经原炎症如哮喘而对心肺系统仅有很小的作用。

- 20 通过刺激大脑中的 β_3 受体, β_3 肾上腺素能受体也能产生选择性抗抑郁作用, 因此, 本发明化合物的另外的预期用途是作为抗抑郁剂。

- 25 本发明的活性化合物可以与惰性稀释剂或可吸收的可食载体形成的药物组合物口服给药, 活性化合物也可装入硬或软壳胶囊中, 或它们可以被压入片剂中, 或它们可以与食物一起直接结合给药。对于口服治疗给药包括舌下给药, 这些活性化合物也可与赋形剂混合, 并且以片剂、丸剂、胶囊剂、安瓿剂、香囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆剂等形式使用。这些组合物和制剂应含有至少 0.1 % 活性化合物。当然, 在这些组合物中活性化合物的百分比可以变化, 适宜在约 2 % 至约 60 % 单位重量之间。在这些有治疗作用的组合物中, 活性化合物的量为将获得有效剂量的量。活性化合物也可以滴液剂或喷雾剂形式鼻内给药。

- 30 所使用的活性成分的有效剂量的变化取决于所用的具体化合物、给药方式、所治疗的疾病和所治疗的疾病的严重程度。

当治疗糖尿病和/或高血糖时, 若本发明化合物以大约 0.1mg 至大约

100mg/kg 动物体重的日剂量优选每天以给定的分剂量分 2 次至 6 次或以持续释放形式给药一般可获得令人满意的结果。对于大多数哺乳动物，总的日剂量为大约 1.0mg 至大约 1000mg 优选大约 1mg 至大约 50mg。对于 70kg 成人，总的日剂量一般为大约 7mg 至大约 350mg。可以调节剂量范围以获得最佳的治疗应答。

当治疗带有糖尿病和/或高血糖的肥胖症或仅有肥胖症时，若本发明化合物以 1mg 至大约 1000mg/kg 动物体重的日剂量优选每天以给定的分剂量分 2 次至 6 次或以持续释放形式给药一般可获得令人满意的结果。对于大多数哺乳动物，总的日剂量为大约 10mg 至大约 10,000mg，优选大约 10mg 至大约 500mg，对于 70kg 成人，总的日剂量一般为大约 70mg 至大约 3500mg。可以调节剂量范围以获得最佳的治疗应答。

片剂、丸剂、胶囊剂等也可含有粘合剂如西黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸；润滑剂如硬脂酸镁；增甜剂如蔗糖、乳糖或糖精。当单位剂型为胶囊时，除了上述种类的物质外，它还可以含有液体载体如脂肪油。

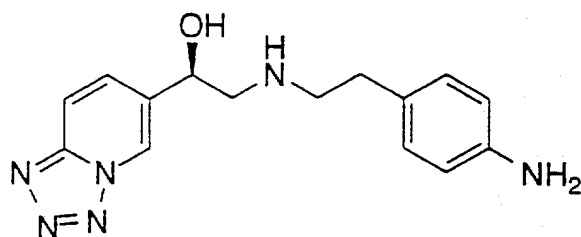
也可存在各种其它的物质作为包衣或改变单位剂型的物理形式。例如，片剂可用虫胶、糖或两者进行包衣。除了活性成分外，糖浆剂或酞剂可含有作为增甜剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯基苯甲酸甲酯和丙酯、染料和调味剂如樱桃或橙子调味剂。

这些活性化合物也可经非肠道给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液可在与表面活性剂如羟丙基纤维素合适混合的水中制备。分散剂也可在甘油、液体聚丙二醇及其在油中的混合物中制备。在贮存和使用的常规条件下，这些制剂可含有防腐剂以防止微生物的生长。

适合于注射使用的药物剂型包括无菌水溶液或分散液以及用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉剂。在所有的情况下，剂型必须是无菌的，并且必须是液体以便易于存在于注射器中。剂型在制备和贮存条件下必须是稳定的，并且应防止微生物如细菌和真菌的污染。载体可以是溶剂或分离介质，它含有如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）及其合适的混合物和植物油。

所提供的下列实施例是为了更充分地理解本发明，而不应该认为它们是对本发明的任何限制。

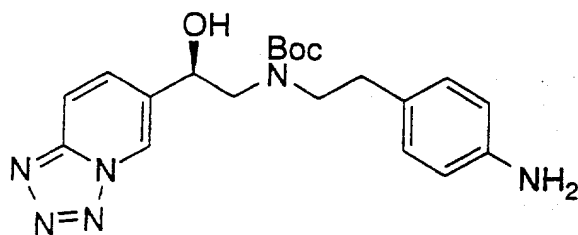
实施例 1



(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (四唑并[1,5-a]吡啶 - 6 - 基)胺

- 10 将 1.62g (10mmol) (R) - 2 - (四唑并[1,5-a]吡啶 - 6 - 基)环氧乙烷 (参见 Fisher & Wyvrat 欧洲专利申请 0 318 092 A2, 合成该化合物) 和 4.1g (30mmol) 2 - (4 - 氨基苯基)乙胺在 30ml 甲醇中的溶液加热回流 5 小时, 浓缩反应混合物, 残余物用硅胶色谱纯化 (2% 甲醇/98 % 二氯甲烷) 得到 1.69g (56 %) 标题化合物: $^1\text{H NMR}$ (400
- 15 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 8.02 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J = 1.3, 9.2$ Hz), 6.94 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.91 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.67 (t, 2 H, $J = 7.1\text{Hz}$).

实施例 2



- 20
- 25 (R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (四唑并[1,5-a]吡啶 - 6 - 基)乙基氨基甲酸 1,1 - 二甲基乙酯

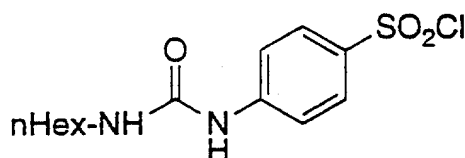
在 0 °C 下, 将 1.69g (56.7mmol) 得自实施例 1 的胺和 1.23g (56.7mmol) 二碳酸二叔丁酯在 10ml 四氢呋喃 (THF) 中的溶液搅拌 2 小时, 浓缩反应混合物, 残余物用硅胶色谱纯化 (4 % 甲醇/96 % 二氯

30 甲烷) 得到 2.2g (97 %) 标题化合物:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 6.93 (dd, 2H, $J = 7.7, 8.3$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.99 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 2.70 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 1.26 (s, 9H).

5

实施例 3



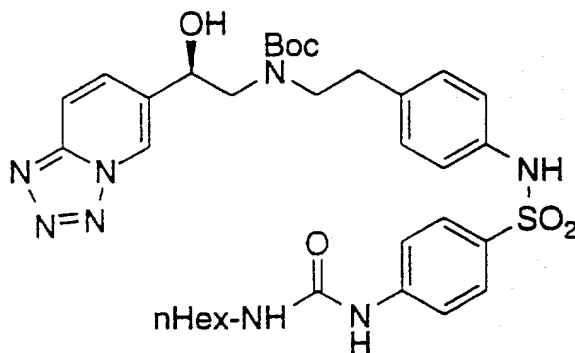
10 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰氯

在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下将己胺 (12.15ml, 9.2mmol) 滴加到 10ml (9.2mmol) 异氰酸苯酯的 THF (150ml) 溶液中, 继续搅拌 1 小时, 真空除去溶剂, 所得的己基苯基脲可以使用而无需进一步纯化。

在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下将一份上面得到产物 (6g, 2.7mmol) 在 20 分钟内加到氯磺酸中, 接着在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 2 小时。冷却后, 将混合物加到冰/水 (100ml) 中, 用 EtOAc ($3 \times 100\text{ml}$) 萃取水相。合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 用 MgSO_2 干燥、浓缩。用快速色谱纯化 (硅胶, 75% 己烷/25% 乙酸乙酯) 得到 6g (70%) 标题化合物: ^1H NMR(CDCl_3) δ

7.85 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz), 6.79 (br.s, 1H), 4.71(br. s, 1H), 3.23 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 6H), 0.91-0.79 (m, 3H).

实施例 4



25

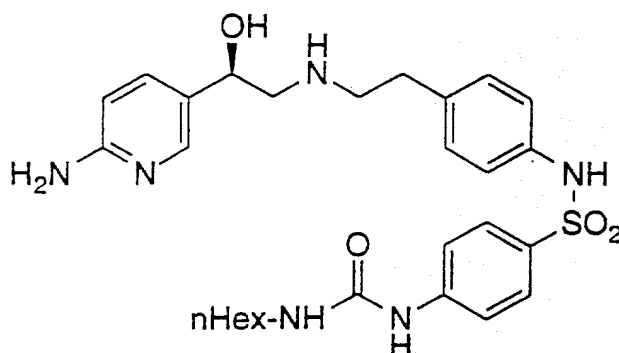
30

(R) - N - [4 - [2 - [N - (1, 1 - 二甲基乙氧羰基) - N - [2 - 羟基 - 2 - (四唑并[1, 5 - a]吡啶 - 6 - 基)]乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羧基氨基) 苯磺酰胺

向搅拌着的 0.200g (0.502mmol) 实施例 2 的 Boc - 化合物的 3ml 二氯甲烷溶液中加入 80mg (1.00mmol) 吡啶。接着加入 0.16g (0.75mmol) 实施例 3 的磺酰氯。搅拌 5 小时后, 浓缩反应混合物, 残余物用硅胶色谱纯化 (10 % 甲醇/90 % 二氯甲烷) 得到 0.303g (88 %) 标题化合物。¹H NMR (400 Hz, CD₃OD) δ 8.95 (s,

1H), 8.0-8.08 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 4H), 7.00 (m, 4H), 4.95 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.52 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 1.33 (m, 8H), 1.21 (s, 9H), 0.90 (t, 3H, J = 6.0 Hz).

实施例 5



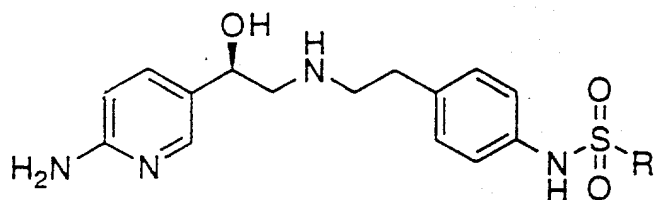
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (6 - 氨基吡啶 - 3 - 基)]乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羧基氨基) 苯磺酰胺

将 0.302g (0.44mmol) 实施例 4 的四嗪, 0.20g (0.88mol) 氯化钛 (II) 二水合物和 0.3ml 浓盐酸在 2ml 甲醇中的混合物加热回流 5 小时。浓缩反应混合物, 残余物用反相 MPLC 纯化 (C8, 47 % 甲醇/53 0.1%三氟乙酸缓冲液) 得到 0.32g (78 %) 标题化合物, 它为二 (三氟乙酸) 盐: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (dd,

1H, J = 2.0, 9.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.92 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.93 (m, 2H, 4.0 Hz), 1.49 (t, 2H, J = 6.0Hz), 1.32 (m, 8H), 0.91 (t, 3H, J = 6.0 Hz); CI MS *m/z* 555(M+1).

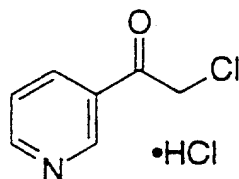
按照实施例 1 - 5 所述的方法, 制备表 1 所列的化合物。

表 1



实施例	R	选择的 ^1H NMR (CD_3OD) 数据
6	Ph, 三氟乙酸盐	7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 2H).
7	2- 萘基 三氟乙酸盐	7.93 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.61 (m, 2H)
8	3- 喹啉基 三氟乙酸盐	9.00 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.06 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.72 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz)
9	1,2- 苯并异噁唑 1-5- 基 三氟乙酸盐	9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H)
10	4- 碘苯基 三氟乙酸盐	7.83 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)
11	4-[(N-己基, N-甲基氨基羰基)氨基]苯基, 三氟乙酸盐,	7.62 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 2.99 (s, 3H)
12	4-[(N, N-二甲基氨基羰基)氨基]苯基, 三氟乙酸盐	3.0 (s, 6H)
13	4-(3-己基-2-咪唑啉酮-1-基)苯基, 三氟乙酸盐	3.88-3.83 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H), and 0.93-0.88 (m, 3H)

实施例 14

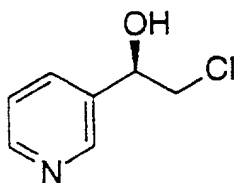


3 - (2 - 氯乙酰基) 吡啶盐酸盐

向 12g (11ml, 100mmol) 3 - 乙酰基吡啶的 100ml 乙醚溶液中加入 100ml 1M 乙醚的氯化氢。过滤所得的沉淀, 收集得到 15.0g (95.2 mmol), 然后放入装有磁性搅拌棒的 500ml 圆底烧瓶中。向其中加入 95ml 1M 氯化氢的乙酸溶液。搅拌混合物直至所有固体溶解后, 一次性加入 12.7g (95.2mmol) N - 氯琥珀酰亚胺 (NCS), 溶液变成黄色, NCS 逐渐溶解。4 小时后, 形成白色沉淀, 将混合物搅拌 2.5 天, 然后过滤。收集的固体用 10ml 乙酸和 200ml 乙醚洗涤得到 15.2g (83 %) 白色固体的标题化合物:

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.22 (t, 1H, $J = 1$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 1.6, 5.1$ Hz), 8.55 (td, 1H, $J = 2, 8.1$ Hz), 7.82 (ddd, 1H, $J = 0.8, 5.1, 8.1$ Hz), 5.27 (s, 2H).

实施例 15



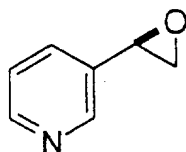
(R) - α - 氯甲基 - 3 - 吡啶甲醇

在 -25°C 下通过套管向搅拌着的 3.67g (11.5mmol) (-) - B - 氯二异松莪烯基甲硼烷 [(-) - DIP - Cl] 的 11ml THF 溶液中加入 1.00g (5.21mmol) 实施例 14 的产物的 5ml THF 浆状液。在加入 0.80ml (5.79mmol) 三乙胺后, 在 -25°C 下搅拌反应混合物 4 天, 向混合物中加入 10ml 水, 然后加热至室温, 向混合物中加入 20ml 乙酸乙酯, 分离出有机相, 水相用饱和 NaHCO_3 溶液中和, 然后用乙酸乙酯萃取 6 次。

真空浓缩合并的有机相得到黄色油状物，快速色谱纯化（硅胶，75 - 100%乙酸乙酯 - 己烷）得到 561mg（68 %）标题化合物，为浅黄色油状物：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.58 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 7.9, 4.9 Hz), 4.93 (m, 1H), 3.75 (m, 2H).

实施例 16

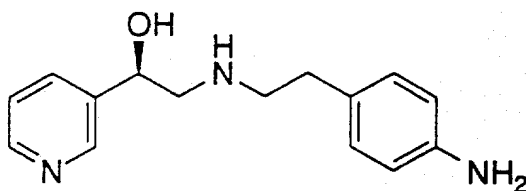


(R) - (吡啶 - 3 - 基) 环氧乙烷

向 557mg（3.55mmol）实施例 15 的产物的 16ml 丙酮溶液中加入 1.80g 碳酸钾，将混合物加热回流 20 小时，然后冷却至室温，过滤混合物，真空蒸发滤液，快速色谱纯化（硅胶，2 % 甲醇 - 二氯甲烷）得到 262mg（61 %）标题化合物，为浅黄色油状物：

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H, J = 4.0, 2.5 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 5.4, 4.0 Hz), 2.80 (dd, 1H, J = 5.4, 2.5 Hz).

实施例 17



(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基) 乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙胺

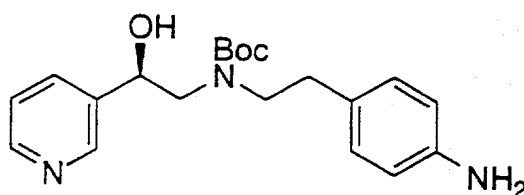
向搅拌着的 377mg（2.44mmol）4 - 氨基苯乙胺的 10ml 甲醇溶液加入 300mg（2.48mmol）实施例 16 的产物的 15ml 甲醇溶液。将混合物加热回流 16 小时，然后冷却至室温，真空除去甲醇，残余物经色谱纯化（硅胶，6 - 8 % 甲醇，1 % 氨水 - 二氯甲烷）得到 101mg（16 %）

标题化合物以及 279mg 混合物, 将混合物再色谱纯化 (5 % 甲醇, 1 % 氨水 - 二氯甲烷), 另外得到 54mg (9 %) 标题化合物, 为灰白色固体:

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.43 (dd, 1H, $J = 4.8, 1.4$ Hz), 7.81 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 4.81 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 6H).

实施例 18

10



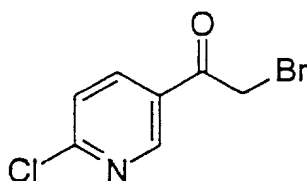
15 (R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)] 乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基氨基甲酸 1,1 - 二甲基乙酯

通过套管向冷却至 0 °C 的搅拌着的 456mg (1.77mmol) 实施例 17 的产物的 3.6ml THF 浆状液中加入 386mg (1.77mmol) 二碳酸二叔丁酯的 3.5ml THF 溶液。将黄色溶液在 0 °C 下搅拌 3 小时, 然后真空除去 THF, 快速色谱纯化 (硅胶, 10 % 甲醇, 1 % 氨水 - 二氯甲烷) 得到 20 549mg (87%) 标题化合物, 为灰白色固体: ^1H NMR (500MHz CD_3OD , mixture of rotomers) δ 8.45 (m, 2H), 7.83 (d, 0.6H, $J = 7.4$ Hz), 7.78 (d, 0.4H, $J = 6.9$ Hz), 7.41 (m, 1H), 6.94 (d, 0.8H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (d, 1.2H, $J = 7.8$ Hz), 6.66 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.89 (m, 1H), 3.42-3.21 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.39 (s, 5.4H), 1.36 (s, 3.6H).

25 实施例 18 中的苯胺衍生物的另一合成方法如实施例 19 - 23 中所述:

实施例 19

30

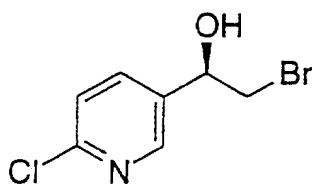


2-氯-5-(2-溴乙酰基)吡啶盐酸盐

通过套管将 784mg 2-氯-5-乙酰基吡啶的 10ml THF 溶液加到 1.44g 二溴巴比土酸 (DBBA) 的 10ml THF 溶液中, 所得的溶液在 50 - 55 °C 下加热 12 小时, 然后加入另外的 0.72g DBBA。在 50 - 55 °C 下搅拌多于 2.5 小时后, 加入 0.36g DBBA, 将混合物搅拌 2 小时, 此时等分试样的 NMR 分析表明转化率为 87 %。冷却反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用两份饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。用快速色谱纯化 (硅胶, 15 % 乙酸乙酯/己烷) 得到 0.86g (73%) 白色固体的标题化合物: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 8.21 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.3\text{ Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.37 (s, 2H)。NMR 也表明有相应的 2-溴衍生物存在。通过此合成得到大约 4:1 的混合物。

实施例 20

15



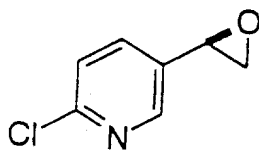
(R)- α -溴甲基-3-(6-氯吡啶)甲醇

20 通过套管向 -25 °C 下的 602mg (1.88mmol) (-)-DIP-Cl 的 0.5ml THF 溶液中加入 -25 °C 下的 200mg 实施例 19 的酮的 1.5ml THF 溶液。反应混合物在 -25 °C 下搅拌 17 小时, 然后加入水终止反应, 用乙醚萃取。乙醚相用乙酸乙酯稀释, 用两份饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 用快速色谱纯化 (硅胶, 15 和 25% 乙酸乙酯/己烷) 得到 170mg (84 %) 标题化合物:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.85 (d, 1H).

30

实施例 21



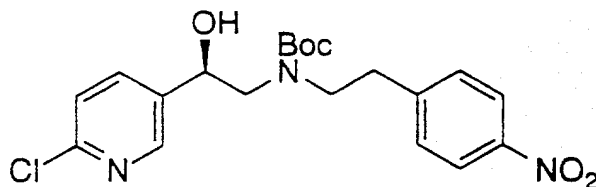
(R) - (2 - 氯吡啶 - 5 - 基) 环氧乙烷

向 100mg 实施例 20 的溴醇的 2ml 1:1 THF: 水的溶液中加入 1ml 5N 氢氧化钠水溶液。将混合物搅拌 10 分钟, 然后用三份二氯甲烷萃取。

合并的有机相用两份水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩得到 98mg (93%) 标题化合物, 无需进一步纯化则可使用: ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H).

实施例 22

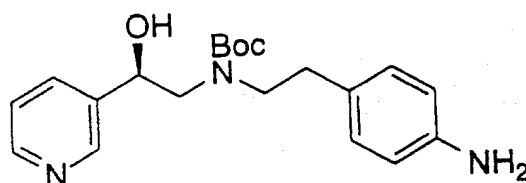


(R) - N - [2 - [4 - (硝基苯基)] 乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (2 - 氯吡啶 - 5 - 基) 乙基氨基甲酸 1,1 - 二甲基乙酯

按照实施例 17 和 18 所述的方法, 由实施例 21 的环氧化物和 4 - 硝基苯基乙胺制备标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d,

1H, $J = 1.3$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (br m, 1H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (br m, 1H), 4.94 (br m), 3.38 (br m, 4H), 2.84 (br m, 2H), 1.40 (s, 9H).

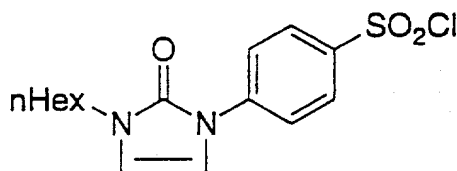
实施例 23



(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基氨基甲酸 1,1 - 二甲基乙酯

向 80mg (0.19mmol) 实施例 22 的硝基化合物的 2ml 乙醇溶液中加入 0.114ml (0.57mmol) 5N 氢氧化钠水溶液和 20mg 阮内镍。将反应混合物在室温 45psi 氢气下振动 16 小时, 混合物用饱和磷酸一钠水溶液中和, 用三份乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩得到 40mg (59 %) 标题化合物, 该化合物与实施例 18 所制备的试样相同。

实施例 24



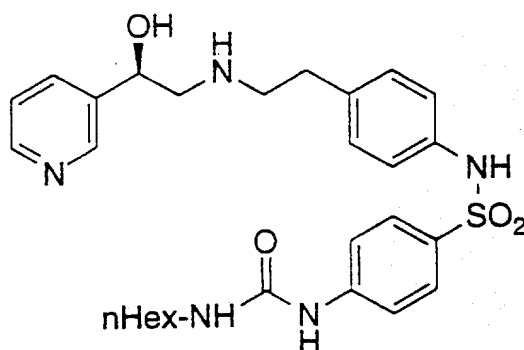
4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯基磺酰氯

在 0℃ 下将己基碘 (50mmol, 7.38ml) 加到 2 - 氨基乙醛二甲基缩醛 (100mmol, 11ml) 和碳酸钾 (50mmol, 6.9g) 的 DMF (10ml) 的混合物中, 在用乙酸乙酯 (200ml) 稀释之前, 继续搅拌 16 小时, 用硅藻土塞过滤溶液。真空浓缩, 接着用柱色谱纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 得到 N - 己基 2 - 氨基乙醛二甲基缩醛 (7.39g, 78 %), 为无色油状物。

在 0℃ 下向胺 (38.6mmol, 7.3g) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中加入 4 - (氯磺酰基) 苯基异氰酸酯 (38.6mmol, 8.4g), 将反应混合物搅拌 20 分钟直至形成澄清的溶液, 加入 1 : 1 水 : 三氟乙酸 (总计 100ml)。继续剧烈搅拌 16 小时, 分离各层, 有机层用乙酸乙酯 (500ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液 (4 × 50ml)、盐水 (50ml) 洗涤, 用无

水硫酸镁干燥，真空浓缩，用柱色谱纯化（洗脱剂：3 己烷/1 乙酸乙酯）得到标题化合物，为浅黄色晶体（8.8g, 67 %）。

实施例 25



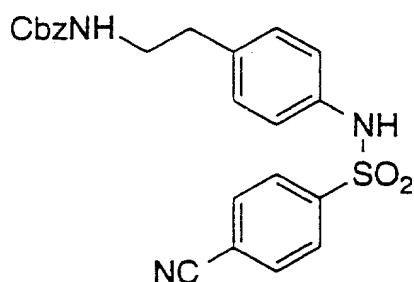
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺

向 302mg (0.845mmol) 实施例 18 的产物和 137ml (1.69mmol) 吡啶的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 296mg (0.928mmol) 实施例 3 的 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰氯，将反应混合物搅拌 12 小时，然后真空除去溶剂，快速色谱纯化（硅胶，6 % 甲醇，0.5 % 氨水 - 二氯甲烷）得到 468mg (87 %) BOC 保护的标题化合物。

将 468mg (0.731mmol) BOC - 被保护的标题化合物的 5ml 二氯甲烷和 5ml 三氟乙酸溶液搅拌 30 分钟，然后真空除去挥发成份，残余物用 10 % 甲醇/甲苯共沸两次，用甲醇共沸两次，然后真空干燥得到 521mg (93 %) 标题化合物，它为其三氟乙酸盐：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.99 (m, 1H), 7.59 (dd, 2H, J = 6.9, 1.9 Hz), 7.43 (dd, 2H, J = 6.9, 1.9 Hz), 7.15 (dd, 2H, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.08 (dd, 2H, J = 8.6, 2.1 Hz), 5.23 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (m, 2H).

实施例 26

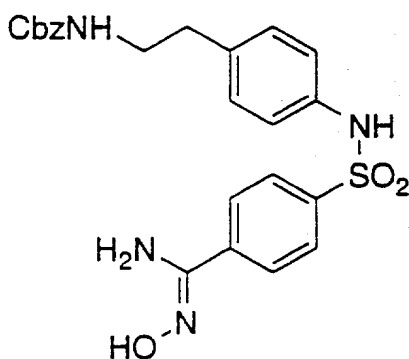


(N)-[4-[2-[(苯基甲氧羰基)氨基]乙基]苯基]-4-氰基苯磺酰胺

按照实施例 4 所述的方法, 由 2-(4-氨基苯基)乙基氨基甲酸苯基甲基酯 (参见 Fisher 等人, 欧洲专利申请 0611003 A1, 1994) 和 4-氰基苯磺酰氯制备标题化合物: ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.32 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.75 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (t, br, 1H), 3.38 (q, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.74 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$).

实施例 27



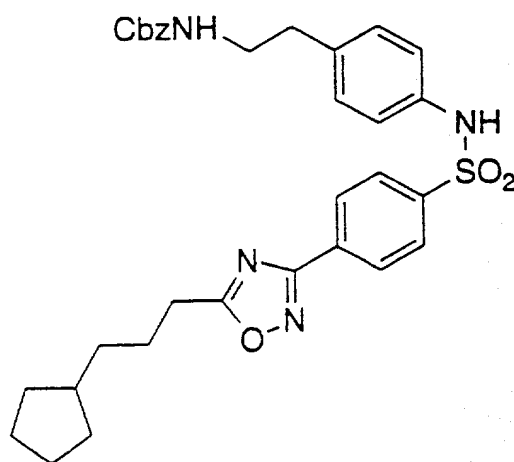
(N)-[4-[2-[(苯基甲氧羰基)氨基]乙基]苯基]-4-氨基肟基甲基)苯磺酰胺

将实施例 26 的腈 (2.71g, 6.23mmol)、无水乙醇 (65ml)、细粉末状 K_2CO_3 (5.17g, 37.4mmol) 和羟胺盐酸盐 (2.17g, 31.2mmol) 的混合物回流 6 小时, 减压下除去乙醇, 将所得的固体溶于乙酸乙酯中,

用水洗涤 3 次，真空浓缩有机相，得到 2.87g (98 %) 白色粉末的标题化合物，产物具有足够的纯度，它可用于下一步骤中：

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.02 (s, 2H), 3.25 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.67 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$).

实施例 28

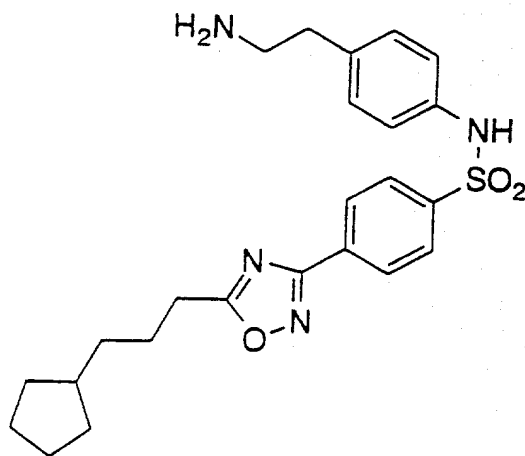


(N)-[4-[2-[(苯基甲氧羰基)氨基]乙基]苯基]-4-[5-(3-环戊基丙基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯磺酰胺

向实施例 27 的化合物 (0.468g, 1.00mmol) 的无水吡啶 (5.0ml) 溶液中加入 4 - 环戊基丁酰氯 (0.175g, 1.00mmol)，混合物回流 3.5 小时。减压除去吡啶，所得残余物用硅胶色谱纯化 (35 % 乙酸乙酯的己烷溶液) 得到 0.152g (26 %) 标题化合物： ^1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.81 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.31 (m, 5H), 7.03 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.97 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.67 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.70 (t, br, 1H), 3.37 (q, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 2.91 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.72 (t, 2H, $J=7.0$), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.65-1.30 (m, 6H), 1.06 (m, 2H).

实施例 29

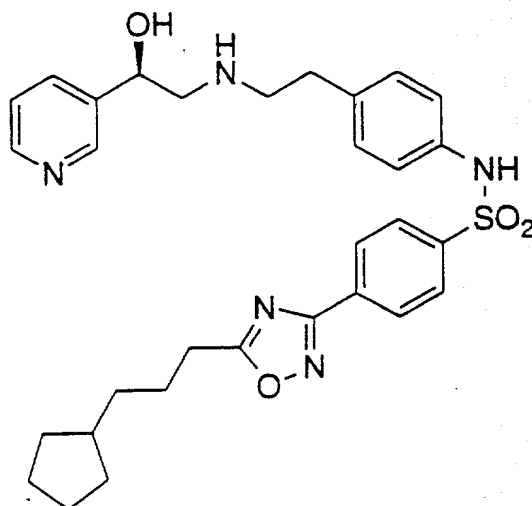


(N) - [4 - (2 - 氨基乙基) 苯基] - 4 - [5 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4] 噁二唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺

将实施例 28 的 Cbz 胺 (0.145g, 0.246mmol)、氢氧化钡/碳 (0.02g) 和冰醋酸 (5.0ml) 的混合物氢化 2 小时, 减压下除去乙酸, 残余物用硅胶色谱纯化 (1 : 9 10 % 氢氧化铵的甲醇溶液 : 二氯甲烷) 得到 0.058g (52 %) 标题化合物: ^1H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.06 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.02 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 2.97 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.84 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.67 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.70-1.40 (m, 6H), 1.12 (m, 2H).

实施例 30



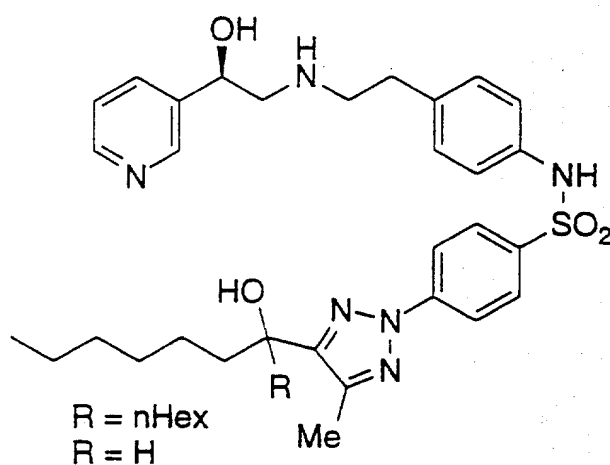
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [5 - (3 - 环戊基丙基) - [1, 2, 4]噁二唑 - 3 - 基]苯磺酰胺

向实施例 29 的胺 (0.053g, 0.117mmol) 的无水甲醇 (30.0ml) 溶液中加入实施例 16 的 3 - 吡啶环氧化物 (0.021g, 0.175mmol)。将所得溶液回流过夜, 浓缩后, 残余物用硅胶色谱纯化 (13 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 得到 0.01g (15 %) 标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.42 (dd, 1H, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 8.13 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.85 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, $J=4.8, 7.8\text{Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.81 (dd, 1H, $J=4.9, 8.1\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93-2.70 (m, 6H), 1.90-1.72 (m, 5H), 1.68-2.48 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

实施例 31

15

20



(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [4 - (1 - 羟基 - 1 - 己基庚基) - 5 - 甲基 - [1, 2, 3] - 三唑 - 2 - 基]苯磺酰胺和 (R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [4 - (1 - (R, S) - 羟基庚基) - 5 - 甲基 - [1, 2, 3] - 三唑 - 2 - 基]苯磺酰胺

在 0 °C 氩气氛下向 180mg (R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - [4 - 甲氧羰基 - 5 - 甲基 - [1, 2, 3]三唑 - 2 - 基]苯磺酰胺 (按实施例 14 - 19 所述方法制备) 的 2ml 蒸馏过的 THF 溶液中滴加入 2ml 2.0M 正己基溴化镁的乙醚溶

液，5 分钟后，小心加入 5ml 氯化铵水溶液终止反应，接着用乙酸乙酯萃取水层，合并的有机萃取液用硫酸钠干燥、过滤、真空浓缩得到粗产物，用 $2 \times 0.5\text{mm}$ 厚的硅胶板的制备性薄层色谱（PLC）纯化，用 9:1（v/v）二氯甲烷：甲醇洗脱，得到两条谱带 A（20mg）和 B（60mg）。

5 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) of A: δ 8.51 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8.41 (dd, 1H, $J=1.5, 5$ Hz), 8.01 (dd, 2H, $J=2.5, 6.5\text{Hz}$), 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.37 (m, 1H), 7.07;7.02 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}}=8.5$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.79 (dd, 1H, $J=7.5, 8$ Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 16H), 0.83 (t, 6H, $J=7$ Hz)

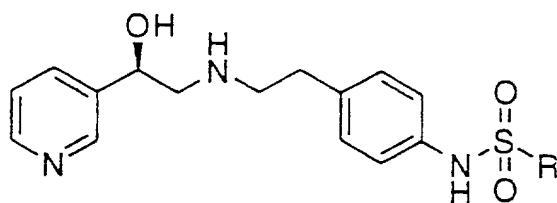
10 表明为二己基叔醇加成物，质谱预期值为 677，实测值为 677。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) of B: 8.51 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8.41 (dd, 1H, $J=1.5, 5$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.78 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=4.8, 7.7$ Hz), 7.07;7.02 (ABq, 4H, $J_{\text{ab}}=8$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.80 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 7H), 0.87 (t, 3H, $J=7$ Hz)

15 表明为一己基加成物，质谱预期值为 591（对于己基酮），实测值为 593（己醇，就地用格利雅试剂还原中间体酮）。

按照实施例 14 - 31 所述的方法，制备表 2 中所列的化合物：

表 2



20

实施例	R	选择的 ¹ H NMR (CD ₃ OD) 数据
32	4-异丙基苯基	7.64 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.80 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 7H), 1.22 (d, 6H, J = 6.7 Hz)
33	4-碘苯基, 二(三氟乙酸)盐	7.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.19 (dd, 1H, J = 10.1, 3.0 Hz), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.96 (m, 2H)
34	2-萘基	8.28 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.60 (m, 2H)
35	3-喹啉基, 二(三氟乙酸)盐	9.01 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.76 (d, 1H, 1.8 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.73 (m, 1H)

25

30

	36	4-[(N-己基, N-甲基氨基 羧基)氨基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	5.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.88 (m, 3H)
5	37	4-(3-己基-2-咪唑啉酮- 1-基)苯基, 二(三氟乙 酸)盐	5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40-3.15 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).
10	38	4-[(1-氧代庚基)氨基] 苯基, 二(三氟乙酸)盐	2.35 (tr, 2H, J=7.5 Hz), 1.65 (五重峰, 2H, J=7.1 Hz), 1.32 (m, 6H), 0.892 (tr, 3H, J=6.8Hz).
	39	4-[(1-氧代-4-苯基丁 基)氨基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	7.34-7.25 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 5H), 2.71 (tr, 2H, J=7.7Hz), 2.36 (tr, 2H, J=7.4 Hz), 1.96 (m, 2H).
15	40	4-[(丙氧羰基)氨基] 苯基	4.07 (tr, 2H, J=6.6 Hz), 1.67 (六重峰, 2H, J=7.0 Hz). 0.968 (tr, 3H, J=7.4 Hz).
	41	4-[[[呋喃-2-基甲基) 氨基]羧基]氨基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	7.40 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 2.9, 1.8 Hz), 6.23 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 4.34 (s, 2H)
	42	4-[[[(2-苯基乙基)氨基] 羧基]氨基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	7.38-7.02 (m, 9H), 3.50-3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H)
25			
	43	4-[[[(2-吡啶-3-基乙基) 氨基]羧基]氨基]苯基	7.58-7.53 (m, 3 H), 7.42-7.30 (m, 4 H), 7.08-6.94 (m, 7H), 3.48 (tr, 2 H, J=6.9 Hz) 2.94 (tr, 2H, J=6.8 Hz).
30			
	44	4-[[[辛基氨基)羧基] 氨基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	2.94 (m, 2H), 1.51 (tr, 2H, J=6.8 Hz), 1.30 (m, 10H), 0.884 (tr, 3H, J=6.9 Hz).

5	45	1-[(己基氨基)羰基] 二氢吡啶-5-基	7.83 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.1-3.2 (两个重叠的脉冲信号 t, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz).
10	46	1-[(辛基氨基)羰基] 二氢吡啶-5-基	7.83 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.1-3.2 (两个重叠的脉冲信号 t, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.89 (t, 3H, J = 6.9 Hz).
15	47	1-[(N-甲基-N-辛基氨基)羰基] 二氢吡啶-5-基	7.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J = 6.8).
20	48	1-(1-氧代壬基)二氢吡 啶基-5-基	7.49 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J=9.1), 4.04 (t, 2H, J=8.5), 3.07 (t, 2H, J=8.5), 2.41 (t, 2H, J=7.5), 1.62 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J=6.8)
25	49	1-(4-甲基噻唑-2-基) 二氢吡啶-5-基	7.87 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.48 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.30 (s, 3H).
30	50	1-(4-辛基噻唑-2-基) 二氢吡啶-5-基	7.97 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.06 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.68 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

5	51	1-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)二氢吲哚-5-基	7.87 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.56 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.7 Hz).
10	52	4-(3-辛基-2-咪唑啉酮-1-基)苯基	4.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, 8Hz), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 10H), 0.88 (t, 2H, 8Hz).
15	53	4-[3-(4, 4, 4-三氟丁基)-2-咪唑啉酮-1-基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	3.86 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 6H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (quin, J = 7.9 Hz, 2H)
20	54	4-[3-(3-苯基丙基)-2-咪唑啉酮-1-基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	7.20 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, 9.6,4Hz), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 6H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, 8Hz), 1.90 (qu, 2H, 8Hz).
25	55	4-[3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基)-2-咪唑啉酮-1-基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.86 (quin, J = 7.8 Hz, 2H)
30	56	4-[3-(2-环己基乙基)-2-咪唑啉酮-1-基]苯基, 二(三氟乙酸)盐	3.82 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 6H), 1.78-1.63 (m, 5H), 1.41 (四重峰, 2H, J=7.2 Hz), 1.30-1.18 (m, 4H), 0.949 (m, 2H).
	57	4-[3-[3-(4-氯苯基)丙基]-2-咪唑啉酮-1-基]苯基	7.19 (s, 4H), 4.79 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, 7.6Hz), 1.91-1.83 (m, 2H).

58	4-(3-戊基-2-咪唑啉酮-1-基) 苯基, 二(三氟乙酸) 盐	3.82 (m, 2 H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.57 (五重峰, 2H, J=7.4 Hz), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.916, (tr, 3H, J=7.1 Hz).
59	4-[3-(3-环戊基丙基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基	3.81 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.57 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)
60	4-[3-(2-环戊基乙基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基, 二(三氟乙酸) 盐	3.83 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 5H), 1.16 (m, 2H).
61	4-[3-(3-环己基丙基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基	3.83 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (m, 6H), 0.88 (m, 2H)
62	4-[3-(2, 2-二甲基己基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基	3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.93 (m, 3H), 0.91 (s, 6H)
63	4-(3-己基-2-咪唑啉酮-1-基) 苯基	6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.70 (d, 1H, 4Hz), 4.79 (m, 1H), 3.64 (t, 2H, 8Hz), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 3H).
64	4-[3-(4, 4, 4-三氟丁基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基	6.97 (d, 1H, 3Hz), 6.73 (d, 1H, 3Hz), 3.73 (t, 2H, 7Hz), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H).
65	4-(3-辛基-2-咪唑啉酮-1-基) 苯基	6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.69 (d, 1H, 4Hz), 3.64 (t, 2H, 7Hz), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 10H), 0.90-0.85 (m, 3H).

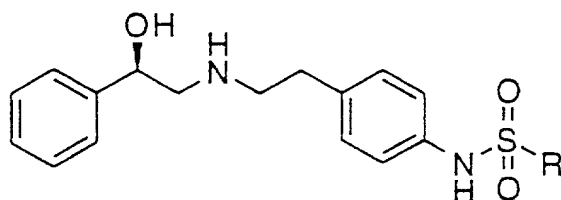
5	66	4-[3-(3-环戊基丙基)-2-咪唑啉酮-1-基] 苯基	6.93 (d, 1H, 3Hz), 6.69 (d, 1H, 3Hz), 3.63 (t, 2H, 7Hz), 1.80-1.47 (m, 11H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 2H).
	67	4-(2-辛基-3-氧代-[1, 2, 4]-三唑-4-基) 苯基	8.25 (s, 1H), 3.79 (t, 2H, 7Hz), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 10H), 0.91-0.86 (m, 3H).
10	68	4-(4-己基-5-四唑酮-1-基) 苯基	3.98 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 1.82 (q, 2H, J=7 Hz), 1.4-1.27 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, J=7Hz)
	69	4-(4-辛基-5-四唑酮-1-基) 苯基	3.98 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz)
15	70	4-[(3-环戊基丙基)-5-四唑酮-1-基] 苯基	3.97 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 9H), 1.9-1.7 (m, 5H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.37(m, 2H), 1.07(m, 1H)
20	71	4-(2-戊基噁唑-5-基) 苯基	7.48 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 4H)
	72	4-(2-辛基噁唑-5-基) 苯基	7.52 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 10H), 0.87 (m, 1H)
25	73	4-[2-(2-环戊基乙基)噁唑-5-基] 苯基	7.52 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.94-2.70 (m, 8H), 1.79 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)
30	74	4-[(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)氨基] 苯基	7.62 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.53 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.5 Hz)

	75	4-[(4, 5, 6, 7-四氢苯并噻唑-2-基)氨基]苯基	7.54 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.54 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)
5	76	4-(2-己基咪唑-4-基)苯基	7.75 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.97-2.90 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.9 (m, 3H)
10	77	4-(1-甲基-2-辛基咪唑-5-基)苯基	7.92 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.48-3.25 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
15	78	4-[1-甲基-2-(2-环戊基乙基)咪唑-5-基]苯基	7.41 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96-2.68 (m, 8H), 1.90-1.79 (m, 9H), 1.16 (m, 2H)
	79	4-[1-甲基-2-[2-(4-氟苯基)乙基]咪唑-5-基]苯基	7.40 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.0 (bs, 4H)
20	80	4-(5-戊基-[1, 2, 4]-噁二唑-3-基)苯基	2.96 (t, 2H, J=7.6Hz), 1.84 (t, 2H, J=7.4Hz), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J=7.1)
25	81	4-[5-(2-环戊基乙基)-[1, 2, 4]-噁二唑-3-基]苯基	2.98 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.16 (m, 2H)
	82	4-(5-己基-[1, 2, 4]-噁二唑-3-基)苯基	2.96 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (quin, 2H, J=7.4Hz), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=7.0Hz)
30	83	4-(5-庚基-[1, 2, 4]-噁二唑-3-基)苯基	2.96 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (quin, 2H, J=7.0Hz), 1.46-1.26 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=6.9Hz)

5	84	4-(5-己硫基-[1, 2, 4]-三唑-3-基) 苯基	3.11(t,2H,J=7.3Hz), 2.98-2.84 (m,4H), 2.76 (t,2H,J=7.3Hz), 1.65 (q,2H,J=7.3Hz), 1.37 (q,2H,J=7.1Hz), 1.28-1.23 (m,4H), 0.84 (t,3H,J=6.9Hz)
10	85	4-[[4-(4-丙基哌啶-1-基)-1,1-二氧代-[1, 2, 5]-噻二唑-3-基] 氨基] 苯基	8.84 (s, 1H), 8.75(d, 1H, J=5.07 Hz), 8.46(d, 1H, J=8Hz), 7.15 & 7.08 each (d, 2H, J=8Hz), 0.92(t, 3H, J=7Hz)
15	86	4-[[4-(己基甲基氨基)-1,1-二氧代-[1, 2, 5]-噻二唑-3-基] 氨基] 苯基	7.15(d, 2H, J=8.5Hz), 7.12(d, 2H, J=8.5Hz), 5.19(dd, 1H, 3.1Hz, 9Hz), 2.93(m, 2H), 0.90(t, 3H, 6.8Hz)
20	87	4-[[4-(庚基甲基氨基)-1,1-二氧代-[1, 2, 5]-噻二唑-3-基] 氨基] 苯基	7.16(d, 2H, J=8.8Hz), 7.11(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.01(dd, J=3.2Hz, 9.9Hz), 2.92(m, 2H), 1.68(m, 2H)
25	88	4-(1-辛基-2, 4-咪唑啉二酮-3-基) 苯基	4.09 (s, 2H), 3.41 (t, 2H, 7hz), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 10H), 0.91-0.86 (m, 3H).
30	89	4-[3-(3-硝基苯基)-5-吡唑酮-1-基] 苯基	8.55 (t,1H,J=1.9Hz), 8.47 (d, 1H,J=2.0Hz), 8.37 (dd,1H, J=3.2Hz), 8.14 (d,2H,J=8.9Hz), 8.08 (t,2H,J=8.5Hz), 7.74(d, 3H,J=8.9Hz), 7.56 (t,1H,J=8.0 Hz), 7.33 (dd,1H,J=4.8Hz), 7.04 (dd,4H,J=6.6Hz), 4.75 (t, 1H,J=2.1Hz), 2.83-2.69 (m,6H)

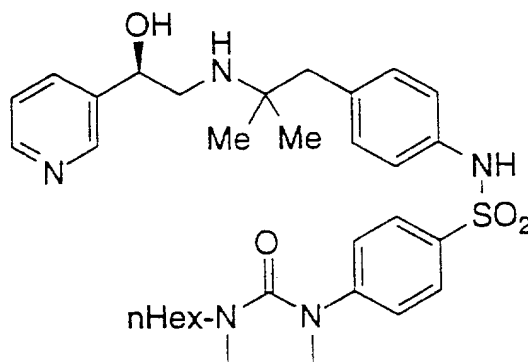
由市售的 (R) - 苯乙烯环氧化物作为起始原料, 按照实施例 17、18 和 25 所述的方法, 制备表 3 中所列的化合物。

表 3



实施例	R	选择的 ^1H NMR (CD_3OD) 数据
90	4-碘苯基, 三氟乙酸盐	7.84 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz)
91	2-萘基, 三氟乙酸盐	8.31 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H)
92	3-喹啉基, 三氟乙酸盐	9.01 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.75 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.72 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz)

实施例 93



(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基]氨基] - 2 - 甲基丙基]苯基] - 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰胺

将实施例 16 的吡啶环氧化物 (160mg, 1.32mmol) 和 4 - 氨基 - a, a - 二甲基苯乙胺 (1.2g, 7.3mmol , 按 J. Biol. Chem. 1981, 256, 11944 - 50 所述制备) 的甲醇 (8ml) 溶液加热回流 16 小时, 冷却后, 浓缩反应混合物, 用快速色谱纯化 (硅胶, 95 : 5 CH₂Cl₂ : 10 % NH₄OH / 5 CH₃OH) 得到 23mg (0.080mmol) 油状产物。

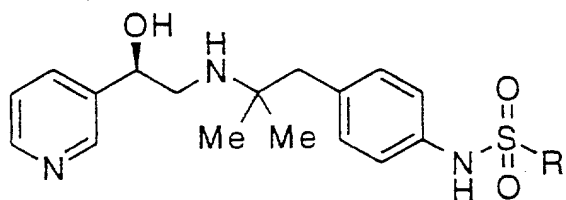
将上述产物 (18mg, 0.063mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (1ml) 和吡啶 (0.05ml) 中, 所得溶液冷却至 0 °C, 用 4 - (3 - 己基 - 2 - 咪唑啉酮 - 1 - 基) 苯磺酰氯 (22mg, 0.063mmol) 处理, 混合物在 0 °C 下搅拌 20 小时, 然后用快速色谱纯化 (硅胶, 95 : 5 CH₂Cl₂ : 10% NH₄OH / 10 CH₃OH) 得到所需的油状产物 (21mg, 0.035mmol) :

¹H NMR (CD₃OD) δ

8.53 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J=5.0), 7.83 (d, 1H, J=7.9), 7.63 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J=5.0, 7.9), 6.98 (m, 4H), 4.72 (dd, 1H, J=4.0, 8.4), 3.80 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J=7.2), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (m, 3H).

按照上面所述的方法, 制备表 4 中的化合物。

表 4



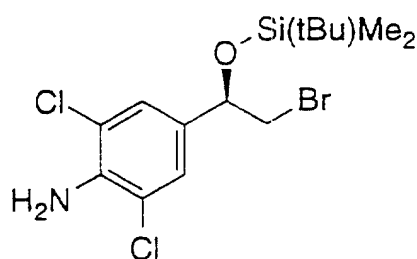
20

25

实施例	R	选择的 ¹ H NMR (CD ₃ OD) 数据
94	4-碘苯基	7.82 (d, 2H, J=8.6), 7.42 (d, 2H, J=8.6)
95	4-[[(己基氨基) 羰基] 氨基] 苯基	7.55 (d, 2H, J=8.8), 7.42 (d, 2H, J=8.8), 3.11 (t, 2H, J=7.0), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), .089 (m, 3H)

30

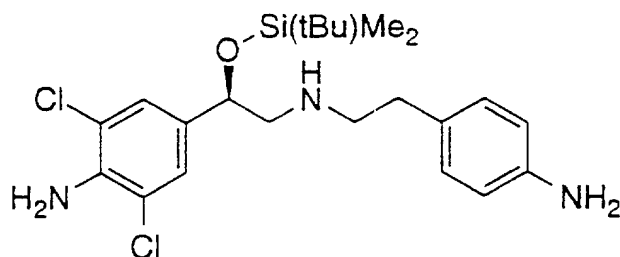
实施例 96



(R) - 4 - 氨基 - α - (溴甲基) - 3,5 - 二氯苯甲醇二甲基 1,1 - 二甲基乙基甲硅烷基醚

在冰 - 水浴冷却下, 将叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (1.67g, 11.1 mmol) 的 DMF (15ml) 溶液缓慢加到搅拌着的 (R) - 4 - 氨基 - α - (溴甲基) - 3,5 - 二氯苯甲醇 (2.1g, 7.4mmol, 参见 Judkins 等人, 欧洲专利申请 0460924) 和咪唑 (0.75g, 11.1mmol) 的 DMF (6ml) 溶液中, 室温下搅拌 3 小时后, 将反应混合物倾入水 (300ml) 中, 产物用乙醚萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 蒸发至干, 用硅胶纯化 (95/5 己烷/乙酸乙酯) 粗产物得到标题化合物 (2.73g, 93%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 4.67 (dd, 1H, $J=2.1, 6.4$ Hz), 3.33 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.89(s, 6H)

实施例 97



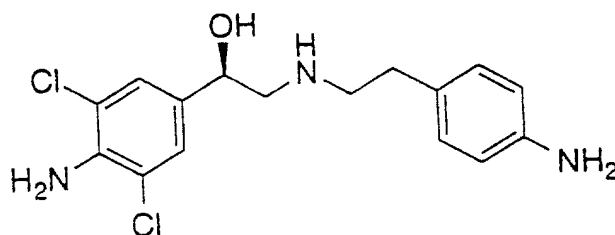
(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - [(二甲基 - 1,1 - 二甲基乙基甲硅烷基)氧基] - 2 - (4 - 氨基 - 3,5 - 二氯苯基)乙胺

将实施例 96 的 O - TBDMS 溴化合物 (2.73g, 6.86mmol) 溶于 CH_3CN (50ml) 中, 加入 4 - 氨基苯乙胺 (1.86g, 13.72mmol), 接着加入 N, N' - 二异丙基乙胺 (3.58ml, 20.6mmol) 和碘化钠 (1.03g,

6.86mmol)，加热回流 48 小时后，浓缩反应混合物，残余物用硅胶色谱纯化（50/50 乙酸乙酯/己烷）得到标题化合物（2.3g, 75 %）：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 2H), 6.94 (AA', 2H, $J=8.4$ Hz), 6.60 (BB', 2H, $J=8.4$ Hz), 4.63 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.87-2.60 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), -0.03 (s, 6H)

实施例 98

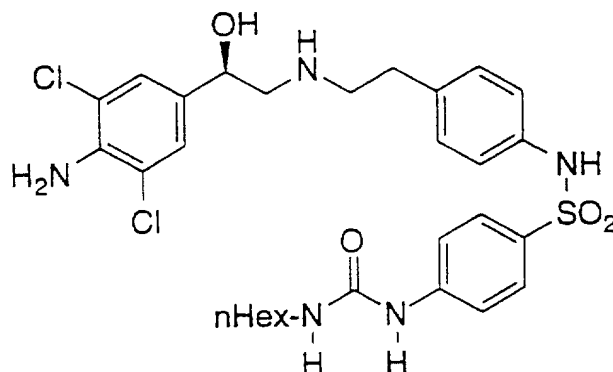


(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3,5 - 二氯苯基) 乙胺

在室温下向搅拌着的实施例 97 的甲硅烷基化合物（2.2g, 4.8mmol）的 THF（20ml）溶液中一次性加入氟化四丁基铵（10ml, 1.0M 的 THF 溶液）。在室温下搅拌 2 小时后，浓缩反应混合物，用硅胶色谱纯化（10/90 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）得到标题化合物（1.59g, 97%）：

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (s, 2H), 6.92 (AA', 2H, $J=8.3$ Hz), 6.60 (BB', 2H, 8.3 Hz), 4.58 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 6H)

实施例 99



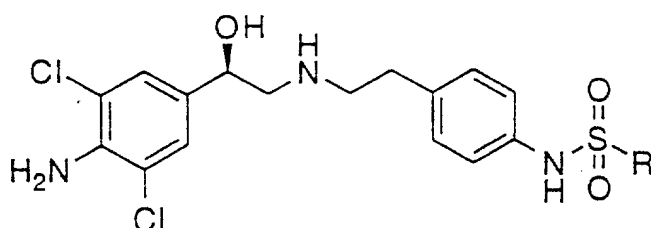
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 氨基 - 3,5 - 二氯苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺

按照实施例 18 和 25 所述的方法, 由实施例 98 的苯胺衍生物制备标题化合物。

5 NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.57 (AA', 2H, J=2.7 Hz), 7.42 (BB', 2H, J=2.7 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.04 (AA', 2H, J=2.0 Hz), 7.00 (BB', 2H, J=2.0 Hz), 4.58 (t, 1H, j=7.1 Hz), 3.14 (t, 1H, J=7.0 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.7 Hz). ESI MS *m/z* 622 (M).

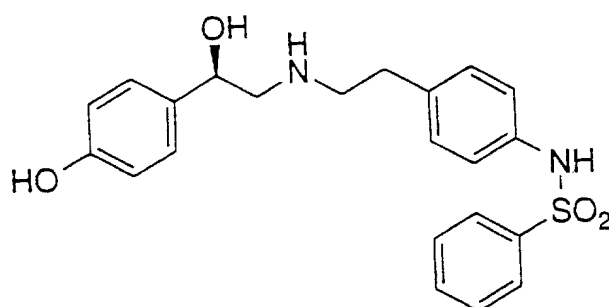
10 按照实施例 96 - 99 所述的方法, 制备表 5 中的化合物。

表 5



实施例	R	选择的 ¹ H NMR (CD ₃ OD) 数据
20 100	1-[(辛基氨基)羰基]二氢吡啶-5-基	7.82 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.47 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J=9.0 Hz), 3.18 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J=7.1 Hz)
25 101	4-(3-己基-2-咪唑啉酮-1-基) 苯基	7.68-7.60 (AA'BB', 4H), 3.82 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.30 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.89 (t, 3H J=6.0 Hz)
30 102	4-(3-辛基-2-咪唑啉酮-1-基) 苯基	7.65-7.60 (AA'BB', 4H), 3.82 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=6.1 HZ)

实施例 103



10 (R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基]苯磺酰胺

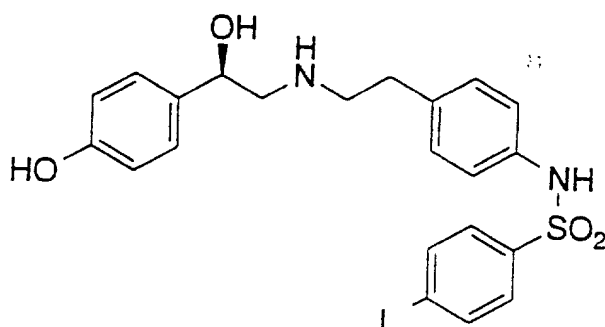
在室温下用 5.5g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (TBDMS - Cl) 和 2.5g 咪唑甲硅烷基化 5g 4 - 氨基苯乙基醇的 50ml DMF 溶液一夜。萃取产物，接着用氯化铵水溶液处理得到 6.6g O - TBDMS 醚，然后将该苯胺衍生物与在吡啶 - 二氯甲烷中的苯磺酰氯偶合得到磺酰胺，色谱纯化后产率大于 80 %，在室温下用甲醇的 HCl 除去磺酰胺的 TBDMS 基团，历时 30 分钟。用 Jones 试剂的丙酮溶液氧化粗醇得到相应的羧酸（室温 30 分钟，乙酸乙酯萃取）。

向 180mg (R) - 真蛸胺和 300mg 所得的 4 - N - 苯磺酰氨基苯乙酸的 7ml DMF 溶液中加入 0.5ml 三乙胺和 490mg 苯并三唑基 - N - 氧基 - 三 (二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐。反应混合物在室温下搅拌 2 小时，用硅胶快速色谱纯化，用 95 : 5 氯仿 - 甲醇洗脱，得到 322mg 纯酰胺。

将 220mg 上述酰胺的 13ml 1.0M 甲硼烷 - THF 溶液在氩气氛下回流 2 小时，接着加入 3ml N, N - 二甲基氨基乙醇，再回流 1 小时，真空除去溶剂和过量的挥发物，将残余的固体溶于丙酮中，用硅胶 PLC 纯化 (9 : 1 乙酸乙酯 : 甲醇) 得到 61mg 标题化合物：¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dt, 2H, J=2.1, 8.2Hz), 7.53 (tt, 1H, J=1.4, 7.6Hz), 7.44 (t, 2H, J=8 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.05 (ABq, 4H, Jab=8.5 Hz), 6.76 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.75 (dd, 1H, J=7.5, 7.6 Hz), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, J=7.6 Hz). 质谱: 计算值 . 412.5 实测值 413.2.

实施例 104

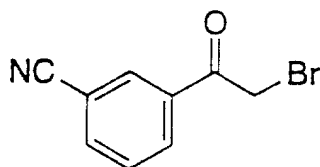


(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - 碘苯磺酰胺

按照实施例 103 所述的方法，制备标题化合物：

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8.7$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $J=4.4, 6.6$ Hz), 2.90-2.66 (m, 6H). 质谱：计算值 . 538.4 实测值 538.9.

实施例 105

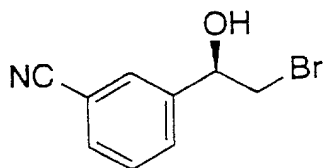


3 - (2 - 溴乙酰基) 苄腈

向 1.02g (7.04mmol) 3 - 乙酰基苄腈的 70ml 乙醚中加入 1.02g (3.52mmol, 0.5eq.) 二溴巴比妥酸。混合物在室温下搅拌过夜，过滤所得的白色浆状液，浓缩滤液，用快速色谱纯化（硅胶，20 % 乙酸乙酯/己烷）得到 1.28g (81 %) 白色固体标题化合物：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ .8.26 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.20 (td, 1H, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J = 1.3, 7.8$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 4.40 (s, 2H).

实施例 106

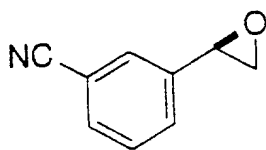


(R) - α - 溴甲基 - 3 - 氰基苯基甲醇

在 0 °C 下向 181mg (0.623mmol) (R) - 四氢 - 1 - 甲基 - 3, 3 - 二苯基 - 1H, 3H - 吡咯并[1, 2c] [1, 3 2] oxazaborole - 甲硼烷 (R - OAB 催化剂) 的 6ml THF 悬浮液中滴加入 6.24ml (6.24mmol) 1M 甲硼烷的 THF 溶液, 所得的澄清溶液搅拌 5 分钟, 然后在 1 小时内缓慢加入 1.27g (5.67mmol) 实施例 105 的溴酮的 6ml THF 溶液, 反应混合物搅拌 30 多分钟后, 滴加入 6ml 甲醇终止反应并浓缩反应混合物, 快速色谱纯化 (硅胶, 20 - 25 % 乙酸乙酯/己烷), 结晶后得到 944mg (74%) 标题化合物, 为澄清的油状物:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.95 (dd, 1H, J = 3.4, 8.4 Hz), 3.63 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 3.49 (dd, 1H, J = 8.4 Hz).

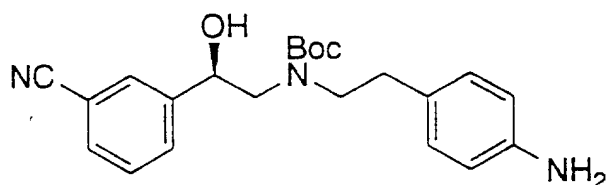
实施例 107



(R) - (3 - 氰基苯基) 环氧乙烷

向 937mg (4.14mmol) 实施例 106 的溴醇的 8ml 甲醇溶液中加入 601mg (4.35mmol, 1.05eq.) 碳酸钾。反应混合物在室温下搅拌 7 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并浓缩, 用快速色谱纯化 (硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷) 得到 573mg (95%) 标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 1.6, 7.9 Hz), 7.44 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 2.5, 4.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 4.1, 5.5 Hz), 2.74 (dd, 1H, J = 2.5, 5.4 Hz).

实施例 108

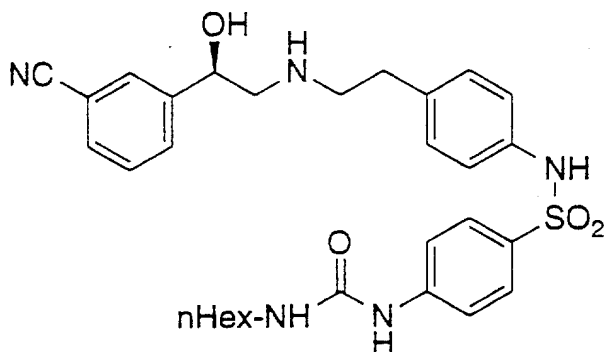


(R) - N - [2 - [4 - (氨基苯基)]乙基] - 2 - 羟基 - 2 - (3 - 氰基苯基) 乙基氨基甲酸 1,1 - 二甲基乙酯

按照实施例 17 和 18 所述的方法, 由实施例 107 的环氧化物制备标题化合物:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58-7.52 (br m, 3H), 7.41 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (br d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (br d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 4.82 (br dd, 1H, $J = 2.7, 7.9$ Hz), 3.42-3.05 (br m, 4H), 2.75-2.55 (br m, 2H).

实施例 109



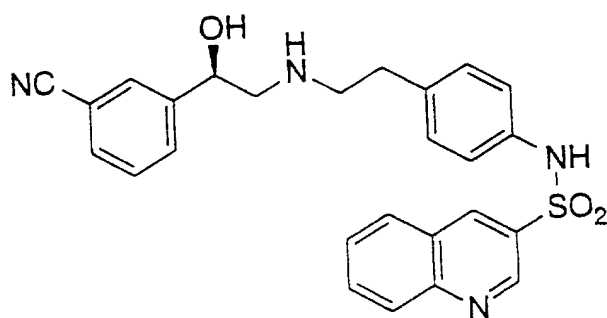
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氰基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 4 - (己基氨基羰基氨基) 苯磺酰胺

按照实施例 25 所述的方法, 由实施例 108 的 Boc 苯胺衍生物制备标题化合物:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J = 3.9, 8.5$ Hz), 3.15 (t,

2H, J = 7.0 Hz), 2.86-2.69 (m, 6H), 1.49 (br m, 2H), 1.31 (br m, 6H), 0.90 (br t, 3H).

实施例 110



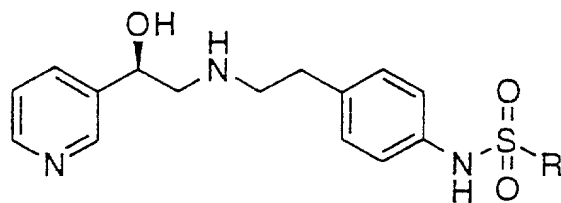
(R) - N - [4 - [2 - [[2 - 羟基 - 2 - (3 - 氰基苯基) 乙基]氨基]乙基]苯基] - 3 - 喹啉磺酰胺

按照实施例 25 所述的方法, 由实施例 108 的 Boc 苯胺衍生物和 3 - 喹啉磺酰氯制备标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

9.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.90 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.76 (dd, 1H, J = 4.0, 8.5 Hz), 2.85-2.68 (m, 6H).

按照实施例 14 - 31 所述的方法, 制备表 6 中所列的化合物。

表 6



实施例	R	选择的 ^1H NMR (CD_3OD) 数据
111	4-(3-己基-2,4-咪唑啉二酮-1-基) 苯基	4.40 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 6H), 0.91 (m, 3H).
112	4-(3-辛基-2,4-咪唑啉二酮-1-基) 苯基	4.40 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 10H), 0.89 (m, 3H).
113	4-[2-(4-环己基丁基)-噁唑-5-基] 苯基, 三盐酸盐	7.66 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 5H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 2H)
114	4-[2-[2-(4-氟苯基)乙基]-噁唑-5-基] 苯基	7.49 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.70-2.85 (m, 6H)
115	4-[2-(3-环戊基丙基)-噁唑-5-基] 苯基	7.51 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.65-2.90 (m, 8H), 1.80 (m, 5H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.05 (m, 2H)
116	4-(4-己基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基) 苯基	8.04 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).
117	4-(4-辛基-3-氧代-[1,2,4]-三唑-2-基) 苯基	8.03 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 10H), 0.89 (m, 3H).
118	4-(4-庚基-5-甲基-[1,2,3]-三唑-2-基) 苯基	2.28 (s, 3H), 1.67 (t, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.36-1.34 (m, 4H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.18 (d, 4H, $J=2.5\text{ Hz}$), 0.88 (t, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$)