

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610151876.1

[51] Int. Cl.

C07C 311/08 (2006.01)
C07C 229/46 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07D 263/10 (2006.01)
C07D 263/54 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月28日

[11] 公开号 CN 1935787A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

[22] 申请日 2001.11.30

[21] 申请号 200610151876.1

分案原申请号 01819888.0

[30] 优先权

[32] 2000.11.30 [33] FR [31] 00/15477

[71] 申请人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 P·R·博维 R·切基

G·库尔特曼彻 A·奥利瓦

N·维维尔尼 T·克罗茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 梁 谋

权利要求书4页 说明书30页

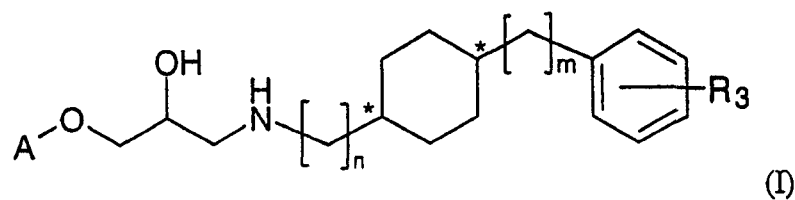
[54] 发明名称

环己基(烷基) - 丙醇胺及其制备方法和含有它们的药物组合物

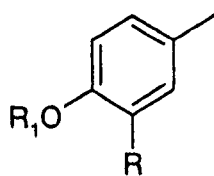
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物, 其中 A 是式(a)或式(b)基团, 以及式(I)化合物的盐或溶剂化物, 含有它们的药物组合物, 一种制备它们的方法和在所述方法中使用的中间体。式(I)化合物可以用于治疗肠胃病如肠炎, 如过敏性结肠综合症(IBD), 作为肠运动机能调节剂, 作为分解脂肪调节剂, 抗肥胖症剂, 抗糖尿病剂, 精神病剂, 抗青光眼剂, 愈合剂, 抗抑郁剂, 作为子宫收缩抑制剂, 作为预防或延迟早产的子宫收缩抑制剂, 用于治疗 and/或预防痛经。此外, 式(I)化合物可以用于治疗某些中枢神经系统的疾病, 如抑郁症, 以及某些系统失调的疾病如小便失禁。

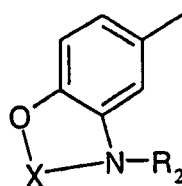
1. 下式(I)的化合物以及它们的盐或溶剂化物:



其中, A 是式(a)或式(b)的基团



(a)



(b)

式中:

R 代表氢原子或卤素原子, $-S(O)_z$ (C_1-C_4) 烷基、 $-NHSO_2$ (C_1-C_4) 烷基、 $-SO_2NH$ (C_1-C_4) 烷基、 $-NHSO_2$ -苯基- (C_1-C_4) 烷基或 $-NHSO_2$ 苯基, 所述的苯基可被卤素原子取代, 被 (C_1-C_4) 烷基取代, 或被 (C_1-C_4) 烃氧基取代;

R_1 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基、 $-CO$ (C_1-C_4) 烷基、苯基- (C_1-C_4) 烷基或 $-CO$ -苯基, 所述的苯基可以被卤素原子或 (C_1-C_4) 烃氧基取代;

R_2 代表氢原子、 $-SO_2$ (C_1-C_4) 烷基、 $-SO_2$ 苯基 (C_1-C_4) 烷基、或 $-SO_2$ 苯基;

X 补足一个 5 到 8 个原子的环, 所述的环是饱和的或不饱和的, 可以被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代, 并带有一个或两个羰基;

n, m 和 z 独立地是 0, 1 或 2;

R_3 代表氢原子或卤素原子、(C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_4) 烃氧基、 $-COO$ (C_1-C_4) 烷基、 $-CO-$ (C_1-C_4) 烷基、 $-NHSO_2$ (C_1-C_4) 烷基、 $-NHSO_2$ -苯基- (C_1-C_4) 烷基、 $-NO_2$, $-CN$, $-CONR_4R_5$, $-COOH$, 4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基或 4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基;

R_4 和 R_5 独立地代表氢原子, 苯基, (C_1-C_4) 烷基或苯基- (C_1-C_4) 烷基;

或

R_4 和 R_5 与连接它们的氮原子一起可以形成总共 5 到 7 个原子的环。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 n 和 m 每个都是 0。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 是氢原子。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R 选自 $-NHSO_2-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2$ -苯基- (C_1-C_4) 烷基或 $-NHSO_2$ 苯基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_3 是 $-CN$, $-COOH$, $-COO$ (C_1-C_4) 烷基或 $-CO-(C_1-C_4)$ 烷基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 z 是 2。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或它们的盐或溶剂化物, 该化合物是

4-[4-((2S)-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基氨基)苯氧基)-2-羟基丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(正丁基磺酰基-氨基)苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苄基磺酰基-氨基)苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基)苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

N-[5-[[(2S)-3-((4-(4-(4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基)苯基)环己基)氨基)-2-羟丙基]-氧]-2-羟基苯基]甲烷磺酰胺

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)苯氧基)丙基氨基)环己基]-N, N-二乙基-苯甲酰胺

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)-苯氧基)丙基氨基)环己基]-N-正丁基苯甲酰胺

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)苯氧基)丙基氨基)环己基]苯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)-苯氧基)

丙基氨基)环己基]苯甲酸

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)-苯氧基)

丙基氨基)环己基]苯腈

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酰胺

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-甲氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)苯氧基)

丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-(((2S)-2-羟基-3-[(3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并噁唑-5-基]氧)丙基)氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-((5-甲基磺酰基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepin-7-基]氧)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-氯苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

N-[4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-甲基磺酰基氨基苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酰基]吡咯烷

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸乙酯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)苯氧基)丙基氨基)环己基]-1-乙基羰基苯

4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基氨基)-苯氧基)丙基氨基)环己基]苯甲酸叔丁酯, 或者

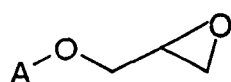
4-[4-(((2S)-2-羟基-3-[(3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并噁唑-5-基]氧)丙基氨基)环己基]苯酰胺。

8. 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它们的盐或溶剂化物。

9. 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它们的盐或溶剂化物。

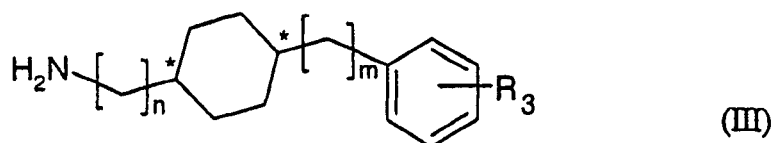
10. 权利要求1所述化合物的制备方法, 其特征在于:

(a) 式(II)的化合物与式(III)的胺反应:



(II)

其中 A 如权利要求 1 中所限定，式 (III) 的胺如下：



(III)

其中 n ， m 和 R_3 如权利要求 1 所限定，任选地将如此得到的式 (I) 化合物转化成它们的其中一种盐或溶剂化物。

11. 药物组合物，该组合物含有根据权利要求 1-9 所述的式 (I) 化合物或它们在药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性组分。

12. 根据权利要求 1-9 所述的式 (I) 化合物或它们在药学上可接受的盐或溶剂化物用于制备分解脂肪药物，抗肥胖病药物，抗糖尿病药物，愈合药物，子宫收缩的药物以及过敏性结肠综合症 (IBD) 的有效药物中的应用。

13. 药物，它含有至少一种根据权利要求 1-9 所述的化合物或它们在药学上可接受的盐作为活性组分。

环己基(烷基)-丙醇胺及其制备方法和含有它们的药物组合物

本申请是申请号为 01819888.0 申请的分案申请, 申请号为 01819888.0 申请的申请日为 2001 年 11 月 30 日, 申请人是赛诺菲 - 安万特。

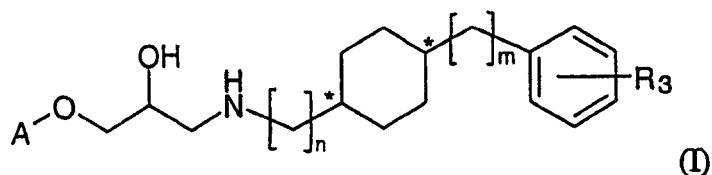
本发明涉及新的环己基(烷基)-丙醇胺, 含有它们的药物组合物, 它们的制备方法以及在此方法中的合成中间体。

W099/65895 描述了苯氧基丙醇胺, 其中胺带一个取代的哌啶基, 这些化合物显示出对 β -3 肾上腺素能受体的激动剂(agoniste)活性。

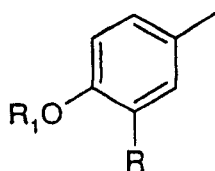
β -3 肾上腺素能受体构成许多研究工作的主题, 这些研究工作的目的是合成对这个受体的激动剂化合物, 这些化合物在人体中起到抗肥胖症和抗糖尿病的作用, 正如在 Weyer, C 等人, 《Diabetes Metab.》, 1999, 25(1):11-21 中所描述的。

现已发现在胺上带有环己(烷基)基团的某些丙醇胺具有很强的对于 β -3 肾上腺素能受体的激动剂活性。

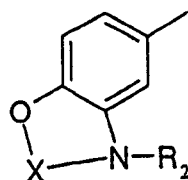
因此, 本发明其中一个方面涉及下式 (I) 的环己基(烷基)-丙醇胺:



其中, A 是式 (a) 或式 (b) 的基团



(a)



(b)

式中:

R 代表氢原子或卤素原子, $-S(O)_z(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-SO_2NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2$ -苯基、 (C_1-C_4) 烷基或 $-NHSO_2$ 苯基, 所述的苯基可被卤素原子取代, 被 (C_1-C_4) 烷基取代, 或被 (C_1-C_4) 烷氧基取代;

R_1 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基、 $-CO(C_1-C_4)$ 烷基、苯基、 (C_1-C_4) 烷基或 $-CO$ -苯基, 所述的苯基可以被卤素原子或 (C_1-C_4) 烷氧基取代;

R_2 代表氢原子、 $-SO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-SO_2$ 苯基、 (C_1-C_4) 烷基、 $-SO_2$ 苯基;

X 补足一个 5 到 8 个原子的环, 所述的环是饱和的或不饱和的, 可以被一个或两个 (C_1-C_4) 烷基取代, 并带有一个或两个羰基;

n, m 和 z 独立地是 0, 1 或 2;

R_3 代表氢原子或卤素原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 $-COO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-CO-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NHSO_2$ 苯基、 (C_1-C_4) 烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-COOH$ 、4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基或 4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基;

R_4 和 R_5 独立地代表氢原子, 苯基, (C_1-C_4) 烷基或苯基、 (C_1-C_4) 烷基;

或

R_4 和 R_5 与连接它们的氮原子一起可以形成总共 5 到 7 个原子的环; 以及它们的盐或溶剂化物。

在本说明书中, 术语“ (C_1-C_4) 烷基”和“ (C_1-C_6) 烷基”分别表示一价饱和的直链或支链 C_1-C_4 或 C_1-C_6 烃基。

在本说明书中, 术语“卤素”是指选自于氯, 溴, 碘和氟的原子。优选的化合物是 n 和 m 都为零的化合物。

其它优选的化合物是其中 R_1 为氢原子的化合物。

其它优选的化合物是其中 R 选自 $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基, $-NHSO_2$ -苯基、 (C_1-C_4) 烷基或 $-NHSO_2$ -苯基的化合物。

其它优选的化合物是其中 R_3 选自 $-COO(C_1-C_4)$ 烷基或 $-CO-(C_1-C_4)$ 烷基或 $CONR_4R_5$ 的化合物。

其它优选的化合物是其中 R_3 在苯的 4 位的化合物。

其它优选的化合物是 z 为 2 的化合物。

其它优选的化合物是其中 X 为亚甲基, 亚乙基或亚丙基的化合物。

其它优选的化合物是其中 X 为羰基, $-\text{CO}-\text{CO}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基) $_2-\text{CO}-$ 基, 被 (C_1-C_4) 烷基或 $-\text{COCH}_2-$ 基单取代或二取代的亚甲基的化合物。

优选的 $-\text{NHSO}_2-$ 苯基- (C_1-C_4) 烷基和 $-\text{SO}_2$ 苯基- (C_1-C_4) 烷基分别是苄基磺酰基-氨基和苄磺酰基。

当 R_4 和 R_5 与连接它们的氮原子形成总共 5 到 7 个原子的环时, 优选的环是哌啶和吡咯烷。

本发明的式 (I) 化合物的盐包括药学上可接受的无机酸或有机酸的加成盐, 如盐酸盐, 氢溴酸盐, 硫酸盐, 硫酸氢盐, 磷酸二氢盐, 柠檬酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 延胡索酸盐, 葡萄糖酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐等, 能够从式 (I) 化合物中适当分离或结晶的加成盐, 如苦味酸盐, 草酸盐, 或具有光学活性的酸, 如樟脑磺酸和扁桃酸或取代的扁桃酸的加成盐。

当式 (I) 化合物具有游离羧基时, 这些盐也包括无机碱的盐, 优选地, 碱金属, 如钠或钾的盐, 或有机碱的盐。

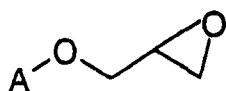
光学纯的立体异构体, 以及由于非对称碳, 以任意比例混合的式 (I) 化合物异构体混合物构成本发明的部分。

优选的式 (I) 化合物是带 OH 基团的丙醇胺的碳构型为 (S) 的化合物。

式 (I) 化合物可以根据取代基在环己基环的 1 和 4 位 (用星号标记) 的相对位置, 以“顺式”或“反式”几何异构体形式存在。这些纯异构体及其任意比例的混合物构成本发明部分。

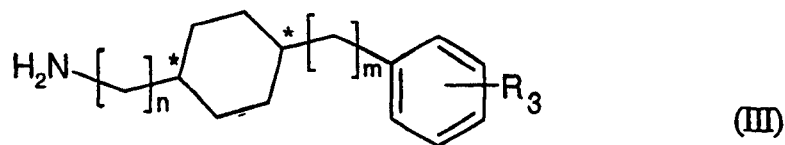
上述任意比例的光学和几何立体异构体混合物同样是本发明的部分。

式 (I) 化合物可以如下制备: 用下式 (III) 的胺处理式 (II) 的化合物, 再任选地将如此得到的式 (I) 化合物转化成其中一种盐或溶剂化物:



(III)

其中，A 如前面所指出的，



式中 n , m 和 R_3 如上面所定义。

更特别地，式 (II) 化合物和式 (III) 化合物之间的反应在有机溶剂中进行，溶剂例如低级醇，如甲醇，乙醇，异丙醇和叔丁醇；二甲基亚砷；线性醚或环状醚；胺，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺或这些溶剂的混合物；同时优选地使用至少等分子的量的反应物。

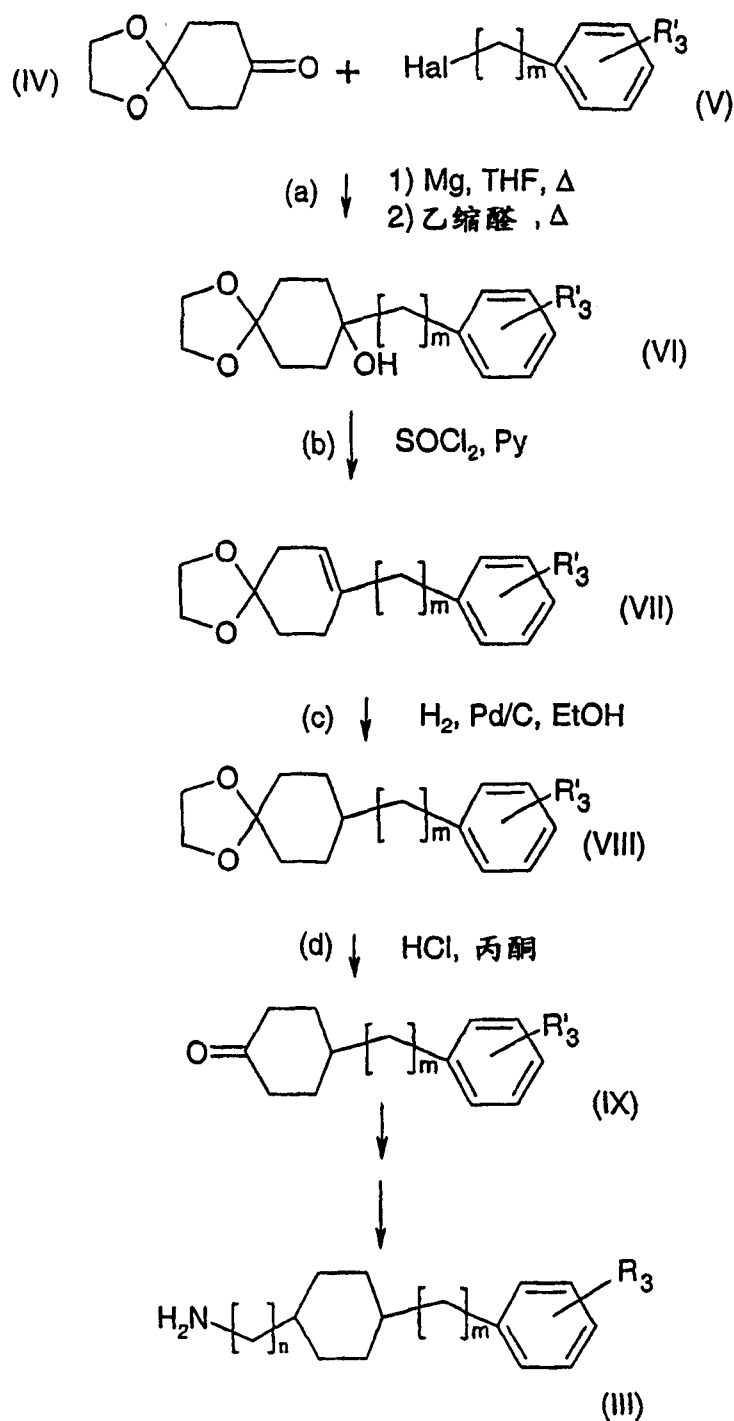
反应温度是室温至所选溶剂回流温度。

当 R_1 为氢时，为了提高反应产率，优选的是用保护基团对官能团进行保护。作为保护基团，根据熟知的技术，可以使用保护酚基团时通常使用的保护基团，例如甲氧基乙氧基甲基 (MEM)，三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基 (SEM)，任选被取代的苯甲基，或苯甲酰基。

其它任选存在的官能团 (比如氨基) 也可以根据熟知的常规技术使用适当的保护基团进行保护。

式 (II) 化合物是文献中已知的化合物，或者它们可以采用与上述方法类似的方法制备得到。

式 (III) 化合物可以按照下面简图 1，由所得到的式 (IX) 中间体制备。



简图 1 的通式中， m 如上面所定义， Hal 代表卤素，优选为溴， R_3 是 4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基、4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基， (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基。

这涉及本领域技术人员熟知的反应；缩合步骤以与 Meyers 等人在《J. Org. Chem.》，1974, 39: 2787 中所描述的方式进行。例如根

据 A. M. Gonzales-Cameno 等人在《Tetrahedron》，1994, 50: 10971 中所述的方法，用衍生物(VII)，或如在《Org. Prep. Proced. Int.》，1995, 27: 122 中所述的使用 POCl_3 进行，然后通过常规的还原反应用饱和衍生物(VIII)，这样转化中间产物醇(VI)。以与 C. Szantay 等人在《Tetrahedron》，1996, 52(33): 11053 中所述反应类似的方式可以水解乙缩醛(acétal)基。

通过还原相应的肟，将环己烷的羰基转化为氨基，或者当 n 是 1 或 2 时，根据熟知的反应，通过与邻-硝基甲烷氰化物反应，或通过与所希望的膦酸酯的 Wittig 反应，将环己烷的羰基转化为氨基烷基，式(IX)中间产物可以用于制备式(III)化合物。

当 R'_3 是 4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基或 4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基时， R_3 为 $-\text{COOH}$ 的式(III)化合物很容易通过水解得到。

根据本领域技术人员熟知的反应，在使用例如像 BOC 基和/或苯甲基保护 NH_2 基后，通过转化 R_3 为 $-\text{COOH}$ 的式(III)化合物可以得到大多数式(III)化合物，例如像其中 R_3 是 $-\text{CN}$ ， $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基， $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基，磺酰胺基，卤素原子或 $-\text{NO}_2$ 的化合物。

供选择地，在此情况下，可以使用其中 R'_3 是 $-\text{CN}$ ，且 $m=0, 1$ 的式(V)化合物作为起始反应物；在这种情况下，如像在《J. Med. Chem.》，1992, 35: 320 中所述的那样进行步骤(a)的缩合反应，在上述方法结束时得到的产物(III)，在使用例如像 BOC(叔丁氧基羰基)和/或苯甲基保护基团保护 NH_2 基后，可以很容易地转化为其中 R_3 是 $-\text{COOH}$ ， $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基或 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 的衍生物。

根据常规方法，例如采用色谱法或选择性结晶法，可以从混合物中分离得到“顺式”和“反式”异构体。

根据 T. Croci 等人在《Br. J. Pharmacol.》，1997, 122: 139P 中，L. Manara 等人在《Gut》，2000, 47: 337-342 中和在 EP-B-436435 中所述的方法，借助于人结肠的活体外试验证明了本发明化合物对 β -3 活性具有活性。

更特别地，已证实式(I)化合物对分离的结肠比对耳朵和气管具有高得多的活性。

式(I)化合物这些令人惊奇的性质可以考虑利用它们作为具有 β -

3 激动剂作用的药物的应用。

此外，式(I)化合物毒性不大；尤其是它们的急性毒性可以不妨碍其用作治疗疾病的药物，其中发现这些对 β -3受体，特别是 β -3激动剂有亲和性的化合物的应用。这些疾病在文献中有所描述。式(I)化合物以及它们在药学上可接受的盐在用于治疗疾病时建议使用：例如治疗肠胃疾病，如肠炎，像过敏性结肠综合症(IBD)，作为肠运动机能调节剂，作为分解脂肪的调节剂，抗肥胖症剂，抗糖尿病剂，精神病剂，抗青光眼剂，愈合剂，抗抑郁剂，作为子宫收缩抑制剂，作为预防或延迟早产的子宫收缩抑制剂，用于治疗和/或预防痛经。此外，式(I)的化合物可以用于治疗某些中枢神经系统的疾病，如抑郁症，以及某些系统失调的疾病如小便失禁。

使用上面式(I)的化合物和它们药学上可接受的盐和溶剂化物用于制备上述药物中的应用构成本发明下面的内容。

为了这样的应用，可以给需要进行这样治疗的哺乳动物施用式(I)化合物或它们在药学上可接受的盐和溶剂化物。

上述式(I)化合物和它们在药学上可接受的盐和溶剂化物的使用剂量是每天每公斤待治疗哺乳动物体重为0.01-20mg，优选地每天剂量为0.1-10mg/kg。对于人类，根据受治疗者的年龄，治疗、预防或治愈的类型和疾病严重程度，其剂量优选地是每天0.5-1500mg，尤其是2.5-500mg。式(I)化合物一般用药剂量单位为0.1-500mg，优选地0.5-100mg活性组分，每天1-5次。

所述的剂量单位优选地配制在药物组合物中，其中，活性组分与药物赋形剂混合在一起。

而且，根据另外的方面，本发明涉及药物组合物，其中含有上述式(I)化合物或其中一种药学上可接受的盐和溶剂化物作为活性组分。

口服，舌下，皮下，肌肉内，静脉内，局部，经皮或直肠用药的本发明药物组合物中，上述式(I)化合物以及它们在药学上可接受的盐和溶剂化物活性成分可以与通常的药物载体混合，以用药单位形式给动物和人用药，以治疗上述的疾病。合适的用药单位形式包括口服用药形式，如片剂，胶囊，粉剂，颗粒剂和溶液或口服悬液，舌下和口腔用药形式，皮下、肌内或静脉内用药形式，局部用药形式和直肠用

药形式。

在制备片剂形式的固体组合物时，将主要活性成分与药学赋形剂混合，药学赋形剂如明胶，淀粉，乳糖，硬脂酸镁，滑石粉，阿拉伯树胶等。可以使用糖或其它合适的材料包裹片剂，或者可以处理这些片剂，使其延长或延迟活性，使其连续释放预定量的活性组分。

将活性成分与稀释剂混合，再将得到的混合物注入软胶囊或硬胶囊中，得到胶囊形式的制剂。

制备的糖浆或酏剂可以含有活性组分和甜味剂优选无卡路里的甜味剂，作为防腐剂的 p -羟基苯甲酸甲酯和 p -羟基苯甲酸丙酯，以及合适的矫味剂和着色剂。

在水中可分散的粉剂或颗粒剂可以含有与分散剂或润湿剂，或悬浮剂混合的活性组分，比如聚乙烯吡咯烷酮，并同样含有甜味剂或矫味剂。

至于局部用药，制备乳膏或软膏时，将活性组分混入赋形剂中，对于眼部用药，将其溶解在载体中，比如呈洗眼剂形式。

至于直肠用药，使用栓剂，其可以使用在直肠温度下溶化的粘合剂制备，比如椰子油或聚乙二醇。

对于肠胃道外用药，可以使用含水悬液，盐溶液或无菌注射液，这种注射液含有药学上相容的分散剂和/或润湿剂，比如丙二醇或丁二醇。

活性组分还可以配制成任选地有一种或多种载体或添加物的微胶囊。

根据另外一个方面，本发明涉及一种通过 β -3激动剂作用改善的病理学治疗方法，该方法包括施用式(I)化合物或其中一种在药学上可接受的盐或溶剂化物。

式(I)化合物，尤其是用同位素标记的式(I)化合物也可以在生物化学实验中作为实验标记物使用。

式(I)化合物与 β -3-肾上腺素受体相结合。因此，在常规的连结(“binding”)试验中可以使用这些化合物，其中使用了富含这种受体的器官组织，测量由测试化合物代替式(I)化合物的量，评价所述化合物与这种特异性受体结合位点的亲和性。

本发明另一个特别主题是在生物化学实验中可使用的反应物，它

含有一种适当标记的式(I)化合物。

下面的这些实施例更好地说明本发明。在这些实施例中，使用了下面这些缩写：

Ph=苯基；Bn=苯甲基；Me=甲基；Et=乙基；Bu=丁基；Ox=4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基。

制备 1

4-(4-氧代环己基)-苯甲酸乙酯

(i) 8-[4-(4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基)-苯基]-1, 4-二氧杂螺[4, 5]癸烷-8-醇

将 8g 2-(4-溴苯)-4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑(31.5 毫摩尔) 在 15ml 无水 THF 中的溶液滴加入 959mg (39.3 毫摩尔) 的镁中，以便保持混合物回流，加热混合物回流 2.5 小时。冷却混合物至室温，往其中滴加 5.41g 1,4-环己二酮单亚乙基缩酮(34.65 毫摩尔) 在 20ml 无水 THF 中的溶液。在室温下搅拌混合物 1.5 小时，然后再回流 1 小时。将混合物倒入 500ml 10% NH₄Cl 溶液中，用乙酸乙酯提取。干燥有机相，过滤后减压蒸去溶剂。残留物在乙酸乙酯中结晶。得到白色固体状的标题产物。

熔点：146-148℃。

(ii) 2-[4-(1, 4-二氧杂螺[4, 5]癸-7-烯-8-基)-苯基] 4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑

将 73.5ml 吡啶加入到含 34g (102.6 毫摩尔) 上面步骤得到的产物的 250ml 二氯甲烷溶液中；冷却混合物至 0℃，并在 15 分钟内将 15ml (205 毫摩尔) 亚硫酸氯滴加入其中。1 小时后撤去冷却浴，1 小时后将其加热回流 1 小时。蒸去溶剂，加入 400ml 水和 250ml 乙酸乙酯。用饱和 NaCl 水溶液洗有机相。用乙酸乙酯提取水相，干燥合并的有机相，过滤并减压蒸去溶剂。在乙酸乙酯/己烷混合溶液中结晶得到白色固体标题产物。

熔点：109-111℃。

(iii) 2-[4-(1, 4-二氧杂螺[4, 5]癸烷-8-基)-苯基] 4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑

在压力为 1 个大气压，30℃的条件下，33.1g (105.6 毫摩尔) 上面步骤得到的产物在 350ml 无水乙醇中的溶液在 4.0g 10% Pd/C 存在下

氢化 5 小时。过滤催化剂并蒸去溶剂。将残留物溶解于己烷中，过滤出白色固体。于是得到标题化合物。

熔点：128-140℃。

(iv) 4-(4-氧代环己基)-苯甲酸乙酯

在 60ml 乙醇中溶解 3g (9.51 毫摩尔) 步骤(iii)中的产物，加入 4.0ml 96% 硫酸，加热混合物回流 22 小时。蒸去部分溶剂，用 300ml 碳酸氢钠饱和溶液和 150ml 乙酸乙酯的混合物溶解。用饱和 NaCl 水溶液洗有机相，干燥有机相，过滤并减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物，洗脱液是己烷/乙酸乙酯 = 8: 2 的混合溶液。得到标题化合物固体。

熔点：60-62℃。

制备 2

4-[4-(4, 4-二甲基-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-2-基)-苯基]-环己酮

在 70ml 丙酮中溶解 2g (6.34 毫摩尔) 制备 1 步骤(iii)的产物，往其中加入 4ml 6N 盐酸。在室温下搅拌混合物 20 小时。蒸去溶剂，用 250ml 5% 碳酸氢钠溶液和 200ml 乙酸乙酯混合物溶解。用水和饱和 NaCl 水溶液洗有机相，干燥有机相，过滤并减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物，洗脱液是己烷/乙酸乙酯 = 6/4 的混合溶液。得到标题化合物白色固体。

熔点：118-120℃。

制备 3

4-(4-氨基环己基)-苯甲酸乙酯(顺式和反式)和反式盐酸盐异构体

(i) 4-[4-(甲氧基亚氨基)环己基]-苯甲酸乙酯

在 25ml 乙醇中溶解 2.88g (11.7 毫摩尔) 制备 1(iii) 步骤中的产物，加入 1.17g (14 毫摩尔) 邻甲基羟胺和 5ml 吡啶。在 50℃ 下搅拌混合物 4 小时。蒸去溶剂并在其中加入 50ml 水和 50ml 乙酸乙酯混合物。用水和饱和 NaCl 水溶液洗有机相，干燥有机相，过滤并减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物，洗脱液是己烷/乙酸乙酯 = 90/10 的混合溶液。得到标题化合物白色固体。

熔点：74-76℃。

(i) 4-(4-氨基环己基)-苯甲酸乙酯(顺式和反式)和反式异构体
盐酸盐

在 0℃ 氮气气氛下, 将 1.42g (5.16 毫摩尔) 上面步骤得到的产物溶解于 5ml THF 中, 在 10 分钟内加入 11.3ml (11.3 毫摩尔) 1M 氯化硼 THF 溶液。在室温下搅拌混合物 5 小时, 然后回流 1 小时。混合物中加入 30ml 乙醇, 搅拌回流 1 小时后加入 3ml 饱和乙醇盐酸溶液, 70℃ 下搅拌 2 小时。蒸去溶剂, 用 40ml 饱和碳酸氢钠溶液和 40ml 乙酸乙酯混合物溶解。用水和饱和 NaCl 水溶液洗有机相。干燥有机相, 过滤并减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物, 洗脱液是二氯甲烷/甲醇/NH₄OH = 94/6/0.6 的混合溶液。得到标题‘反式’化合物白色固体。

熔点: 98-103℃。

在乙醇中, 用盐酸溶液处理此化合物, 得到它的盐酸盐。

熔点: 305-308℃。

得到‘顺式’标题化合物固体。

熔点: 46-48℃。

制备 4

4-苄氧基-1-((2S)2, 3-环氧丙氧基)-3-(N-苯基磺酰基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-苯

(i) 4-苄氧基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯基醋酸酯

将 5.0g (0.0194 摩尔) 4-苄氧基-3-氨基-苯基醋酸酯, 3.3ml (0.0236 摩尔) 三乙胺, 3.0ml (0.0236 摩尔) 苯磺酰氯在 150ml 二氯甲烷中的混合物, 在室温下搅拌一夜。然后用水洗有机相, 干燥有机相, 并用硅胶柱色谱将其纯化, 洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 = 7/3 的混合溶液。得到标题化合物。

熔点: 109-111℃。

(ii) 4-苄氧基-3-(N-叔丁氧基羰基-N-苯基磺酰基-氨基)-苯基醋酸酯

5.4g 上面步骤得到的产物(0.0136 摩尔), 3.6g 二叔丁基二碳酸酯(0.0163 摩尔), 0.33 4-二甲基氨基吡啶(0.0272 摩尔)在 100ml 二氯甲烷中的混合物, 在室温下搅拌一夜。蒸去溶剂后在乙酸乙酯中重结晶产物得到标题化合物。

熔点: 172-174℃。

(iii) 4-苄氧基-3-(N-叔丁氧基羰基-N-苯基磺酰基-氨基)-苯酚在 200ml 甲醇中的 3.8g (0.0076 摩尔) 上面步骤得到的产物和 9.1ml 1M NaOH 溶液的混合物, 在室温下搅拌 40 分钟。然后加入柠檬酸调整 pH 至 6, 蒸去溶剂。将残留物加入到二氯甲烷中, 用水洗, 干燥有机相, 蒸去溶剂, 在异丙醚中处理该产物。得到标题化合物。

熔点: 170-172°C。

(iv) 4-苄氧基-1-((2S) 2, 3-环氧丙氧基)-3-(N-苯基磺酰基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-苯

2.9g (0.0063 摩尔) 上面步骤得到的产物, 2.9g 碳酸钾碎末, 2g (0.0078 摩尔) (2S) (+) 缩水甘油基 nosylate 在 150ml 丙酮中的混合物, 搅拌回流一夜。过滤, 蒸去溶剂, 并用硅胶柱色谱将其纯化, 洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 = 8/2 的混合溶液。在乙酸乙酯中重结晶得到标题化合物。

熔点: 152-154°C。

制备 5

4-苄氧基-3-(N-正丁基磺酰基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-1-((2S) 2, 3-环氧丙氧基)-苯

操作如上面的制备 4, 但是用正丁基磺酰氯代替苯磺酰氯, 得到标题化合物。

熔点: 88-90°C。

制备 6

4-苄氧基-3-(N-苄基磺酰基-N-叔丁氧基羰基-氨基)-1-((2S) 2, 3-环氧丙氧基)-苯

操作如上面的制备 4, 但是用苄磺酰氯代替苯磺酰氯, 得到标题化合物。

熔点: 123-125°C。

制备 7

4-苄氧基-1-((2S) 2, 3-环氧丙氧基)-3-(N-甲基磺酰基-N-苄基-氨基)-苯

(i) 4-苄氧基-3-(N-甲基磺酰基-N-苄基-氨基)-苯基醋酸酯

7.7g (0.023 摩尔) 4-苄氧基-3-(N-甲基磺酰基-氨基)-苯基醋酸酯, 4.75g (0.035 摩尔) 碳酸钾粉末, 3.3ml (0.0276 摩尔) 苄基溴在

150ml 无水丙酮中的混合物，搅拌回流 4 小时。过滤，蒸去溶剂，在乙酸乙酯中重结晶得到标题化合物。

熔点：143-145℃。

(ii) 4-苄氧基-3-(N-苄基-N-甲基磺酰基-氨基)-苯酚

操作如上面的制备 4(iii)，但是使用上面步骤的产物，得到标题化合物。

熔点：156-158℃。

(iii) 4-苄氧基-1-((2S)2,3-环氧丙氧基)-3-(N-苄基-N-甲基磺酰基-氨基)-苯

操作如上面的制备 4(iv)，但是使用上面步骤的产物，得到标题化合物。

熔点：112-113℃。

制备 8

反式 4-(4-氨基-环己基)-N,N-二乙基-苯甲酰胺

(i) 反式 4-(4-(N-苄氧基羰基-氨基)-环己基)-苯甲酸乙酯

2.0g (0.0008 摩尔) 反式 4-(4-氨基-环己基) 苯甲酸乙酯，1.25ml 三乙胺，1.26ml (0.0084 摩尔) 95% 氯甲酸苄酯于 40 ml 二甲基甲酰胺中的混合物，在室温下搅拌 3 小时。将混合物倒入水中，用乙酸乙酯提取，干燥并蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化，洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 = 8/2 的混合溶液。得到标题化合物。

熔点：158-160℃。

(ii) 反式 4-(4-(N-苄氧基羰基-氨基)-环己基) 苯甲酸

在 NaOH 存在下用乙醇/四氢呋喃溶液水解上面步骤得到的酯。得到标题化合物。

熔点：249-251℃。

(iii) 反式 4-(4-(N-苄氧基羰基-氨基)-环己基)N,N-二乙基-苯甲酰胺

650mg (1.84 毫摩尔) 上面步骤得到的产物，814g (1.84 毫摩尔) BOP，0.190ml (1.84 毫摩尔) 二乙胺和 0.258ml (1.84 毫摩尔) 三乙胺在 30ml 二氯甲烷中的混合物，在 40℃ 加热 5 小时，然后冷却至室温过夜。蒸去溶剂，将残留物加入到乙酸乙酯中，用碳酸氢钠溶液洗涤，随后用醋酸水溶液洗涤；干燥有机相并蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化，

洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 = 1/1 的混合溶液。得到标题化合物。

熔点: 122-125℃。

(iv) 反式 4-(4-氨基-环己基)N, N-二乙基-苯甲酰胺

在 40℃ 与氢气气氛中, 在 70mg 10% Pd/C 存在下, 搅拌 610mg 上面步骤得到的产物在 20ml 乙醇中的溶液 7 小时。过滤催化剂并减压蒸去溶剂, 用乙醚提取产物。得到标题化合物。

熔点: 180-182℃。

制备 9

反式 4-(4-氨基-环己基)-N-丁基-苯甲酰胺

如制备 8 (iii) 和 (iv) 中所描述的那样操作, 但是用正-丁胺代替二乙胺, 得到标题化合物。

熔点: 108-118℃。

制备 10

反式 (4-N-苄基氨基-环己基)-苯

将 5.0g 4-苄基环己酮 (0.028 摩尔), 3.32g 苄胺 (0.031 摩尔), 2.14g NaBH₃CN (0.034 摩尔) (在 0℃ 时加入) 和 3.75g 醋酸在 100ml 乙醇中进行混合物, 在室温下搅拌过夜。接着加入 1N 碳酸氢钠溶液, 再在室温下搅拌 3 小时, 蒸去乙醇, 用乙酸乙酯提取并蒸去溶剂。将产物溶解于乙醇中, 往其中加入乙醇/3NHCl 溶液并继续搅拌 3 小时。用 1N 碳酸氢钠溶液使之达到碱性 pH 值, 蒸干乙醇, 用乙酸乙酯提取, 干燥有机相并蒸去溶剂。得到顺式和反式异构体混合物, 再采用闪式色谱法将其分离, 洗脱液是二氯甲烷/甲醇/NH₄OH = 98/2/0.2 的混合溶液。得到标题化合物, 白色固体 (R. f. 低于顺式异构体)。

制备 11

反式 1-(4-N-苄基氨基-环己基)-苯腈

操作条件如制备 10 中所描述, 但是用 4-(4-氨基-苄基)-环己酮代替 4-苄基环己酮, 得到顺式和反式异构体混合物, 用闪式色谱法将其分离, 洗脱液是氯仿/甲醇 = 9/1 的混合溶液。得到标题化合物, 白色固体 (R. f. 低于顺式-半固态异构体)。

熔点: 117-119℃。

制备 12

反式 4-(4-N-苄基氨基-环己基)-苯甲酰胺

将 1.1g (3.90 毫摩尔) 制备 11 的产物与 1ml 20% NaOH 和 1ml 30% H₂O₂ 混合。在室温下搅拌 15 分钟，接着慢慢加入 5ml 甲醇。得到黄色溶液，再强力搅拌 5 小时。用 50ml 水稀释如此得到的白色溶液，用二氯甲烷提取。干燥有机相并蒸去溶剂。用乙醚处理产物。得到标题产物。

熔点: 207-210℃。

制备 13

4-甲氧基-3-[(N-甲基磺酰基-N-叔丁氧羰基)-氨基]-1-((2S)2,3-环氧丙氧基)-苯

如上面的制备 4(ii), (iii) 和 (iv) 所述的那样操作，但是使用 4-甲氧基-3-(甲基磺酰基-氨基-苯基醋酸酯代替 4-苄氧基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯基醋酸酯，得到标题化合物。

熔点: 133-135℃。

制备 14

反式 1-(4-N-苄基氨基-环己基)-苯甲酸乙酯

操作条件如制备 10 中所描述的，但是用 4-(4-乙氧基羰基-苯基)-环己酮代替 4-苯基环己酮，得到顺式和反式异构体混合物，用闪式色谱法将其分离，用环己烷/乙酸乙酯 = 7/3 的混合溶液洗脱。得到标题化合物，白色固体 (R. f. 低于顺式，半固态异构体)。

熔点: 74-76℃。

制备 15

3-(甲基磺酰基)-5-[(2S)-环氧乙烷基甲氧基]-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

(i) 5-甲基羰基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

往 4.2g (0.0277 摩尔) 2-氨基-4-甲基羰基-苯酚在 100ml THF 中的混合物，在 0℃ 下加入 7.8ml 三乙胺和 2.75g (0.0093 摩尔) 三碳酰氯。在室温下搅拌 1 小时后，将其倒入 100ml 0.5N HCl 中，用乙酸乙酯提取，干燥有机相，蒸去溶剂。得到标题化合物。

熔点: 231-234℃。

(ii) 3-甲基磺酰基-5-甲基羰基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

将 1.7g (0.0096 摩尔) 上面步骤的产物溶解到 60ml 无水二氯甲烷中，在其中加入 1.35ml 三乙胺，然后，在 0℃、在氮气流下再加入

0.75ml (0.0096 摩尔) 甲磺酰氯。在室温下搅拌过夜。倒入水中, 干燥有机相并蒸去溶剂。用色谱纯化产物, 用环己烷/乙酸乙酯 = 6/4 的混合溶液洗脱。得到标题化合物。

熔点: 140-143°C。

(iii) 3-甲基磺酰基-1, 3-苯并噁唑-2(3H)-酮-5-基乙酸酯

在 200ml 二氯甲烷中, 3.3g (0.013 摩尔) 上面步骤的产物和 16.1g (0.065 摩尔) 3-氯-过苯甲酸 (MCPBA) 加热回流 48 小时。冷却混合物, 用 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液洗涤之后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用碘化钠溶液洗涤, 再用水洗。干燥有机相并蒸去溶剂。采用色谱法纯化其产物, 用环己烷/乙酸乙酯 = 75/25 的混合溶液洗脱。得到标题化合物白色固体。

熔点: 159-162°C。

(iv) 5-羟基-3-(甲基磺酰基)-1, 3-苯并噁唑-2(3H)-酮

将 735mg (2.71 毫摩尔) 上面步骤的产物溶解在 50ml 乙醇中, 并加入 2.06g (10.84 毫摩尔) 对甲苯磺酸。搅拌 3 小时, 然后用 100ml 二氯甲烷将其稀释。用碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物。

熔点: 129-130°C。

(v) 3-(甲基磺酰基)-5-[(2S)-环氧乙烷基甲氧基]-1, 3-苯并噁唑-2(3H)-酮

操作条件如制备 4 (iv) 中所描述, 但是用上面步骤的产物代替 4-苄氧基-3-(N-叔丁氧基羰基-N-苄基磺酰基-氨基)-苯酚, 得到标题化合物。

熔点: 100-102°C。

制备 16

5-(甲基磺酰基)-7-[(2S)-环氧乙烷基甲氧基 (oxyranylméthoxy)]-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepine

(i) 7-羟基-5-(甲基磺酰基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepine

在氮气流下, 将 0.568g (2.32 毫摩尔) 4-羟基-3-甲基磺酰基-氨基-苄基乙酸酯 (通过氢化相应的苄氧基衍生物而得到) 和 0.672g 碳酸钾在 20ml DMF 中混合, 接着在其中加入 0.259ml 1, 3-二溴丙烷。在室温下搅拌混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯提取。干燥有机相并蒸去溶剂。得到紫色油状物, 用 8ml 甲醇和 1.88ml 1M NaOH 溶解。加入

水，然后加入苦味酸直至 pH 为中性。蒸发甲醇并用乙酸乙酯提取。干燥有机相并蒸去溶剂。用色谱法纯化产物，用环己烷/乙酸乙酯 = 7/3 的混合溶液洗脱。得到标题化合物。

(ii) 5-(甲基磺酰基)-7-[(2S)-环氧乙烷基甲氧基]-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepine

操作条件如制备 4(iv) 中所描述，但是用上面步骤的产物代替 4(iii) 步骤的产物，得到标题化合物白色固体。

制备 17

4-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-氯-1-((2S)2, 3-环氧丙氧基)-苯

(i) 3-氯-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯甲醛

将 5g (31.93 毫摩尔) 5-氯-4-炔基苯甲醛溶解到 300ml 二氯甲烷中，在 0℃，加入 6.7ml (38.3 毫摩尔) N,N-二异丙基-N-乙基-胺和 5.9ml (33.52 毫摩尔) 2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基氯 (SEMCI)。放置使之回到室温，搅拌过夜。加入水并用二氯甲烷提取。干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物，用硅胶柱色谱纯化，用庚烷/乙酸乙酯 = 95/5 混合物，然后 9/1 混合物洗脱。

(ii) 3-氯-4-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-苯酚

在 0℃ 下，往在 260ml 二氯甲烷中的 7.5g (26.14 毫摩尔) 上一步产物混合物中，加入 10.6g 70% 间氯过苯甲酸。放置使之回到室温，搅拌过夜。加入碳酸氢钠溶液并用二氯甲烷提取。干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物，用硅胶柱色谱纯化，洗脱液是环己烷/乙酸乙酯 = 9/1。

(iii) 4-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲氧基)-3-氯-1-((2S)2, 3-环氧丙氧基)-苯

操作条件如制备 4(iv) 中所描述，但是用上面步骤的产物代替 4(iii) 步骤的产物，得到标题化合物，白色固体。

制备 18

反式 N-[4-(4-氨基-环己基)-苯甲酰基]-吡咯烷

操作条件如制备 8(iii) 和 (iv) 中所描述，但是用吡咯烷代替二乙胺，得到标题化合物。

制备 19

顺式和反式 4-[4-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-基)-苯基]-环己胺

操作条件如制备 3 中所描述,但是用 4-[4-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2基)-苯基]-环己酮,而不往其中加入用盐酸饱和的乙醇溶液,得到标题化合物顺式和反式混合物,其比例为 3/7。用 HPLC 在下面的条件下分离这些异构体:

CHROMOLITH RP 18 柱

洗脱液: KH_2PO_4 (0.05M) pH3.5/乙腈 = 80/20

流量: 1ml/min

λ : 254nm

TRR1: 1.00 (反式异构体)

TRR1: 1.08 (顺式异构体)

制备 20

反式 1-(4-N-苄基氨基-环己基)-4-乙基羰基-苯

(i) 反式 1-(4-(N-苄基氨基-N-叔丁氧基羰基)-环己基)-苯腈

将 380mg (1.3 毫摩尔) 制备 11 的产物溶解于 4.5ml THF 中,在其中加入 343mg (1.5 毫摩尔) 二碳酸二叔丁酯和 0.220ml 的三乙胺。在室温下搅拌过夜,加入 40ml 水,用乙酸乙酯提取水相,干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物。

(ii) 反式 1-(4-(N-苄基氨基-N-叔丁氧基羰基)-环己基)-4-乙基羰基-苯

将 1.06g (2.72 毫摩尔) 上一步制备的产物溶解于 40ml 无水甲苯中,在 0-5℃、通氮气的条件下,往其中加入 5.4ml (5.43 毫摩尔) 乙基溴化镁。在室温下搅拌过夜,加入 50ml 水,用乙酸乙酯提取水相,干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物。

(iii) 反式 1-(4-N-苄基氨基-环己基)-4-乙基羰基-苯

1.17g (2.77 毫摩尔) 上一步制备的产物与 30.7ml 二氯甲烷在 15% 氟乙酸中的混合物,在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯并用碳酸氢钠洗涤。干燥有机相并蒸去溶剂。得到标题化合物。

制备 21

反式 1-(4-N-苄基氨基-环己基)-苯甲酸叔丁酯

根据《J. O. C.》, 1997, 62: 8240 所描述的方法,通过反式-酯化制

备 14 的产物制备标题化合物。

实施例 1

反式 4-[4-((2S)-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-2-羟基丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I): A = (a); R₁ = Bn; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt
818mg (1.82 毫摩尔) 4-苄氧基-3-(N-叔丁氧羰基-N-甲基磺酰基-氨基)-1-((2S) 2, 3-环氧丙氧基)-苯和 450mg (1.82 毫摩尔) 根据制备 3 得到的呈碱形式的反式产物混合物在 15ml 无水乙醇中加热回流 16 小时, 然后冷却混合物, 往其中加入 3ml 用盐酸饱和的乙醇溶液, 在 50℃ 加热 6 小时。蒸去溶剂, 用 50ml 饱和碳酸氢钠溶液和 50ml 乙酸乙酯溶解。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相。干燥有机相, 过滤, 减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物, 用二氯甲烷/甲醇/NH₄OH = 95/5/0.5 洗脱。得到标题化合物, 白色固体。

熔点: 132-134℃。

实施例 2

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯盐酸盐

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt
在室温和氢气气氛下, 在 400mg 10% Pd/C 存在下, 搅拌在 25ml 乙醇和 THF 混合溶液中的 500mg 实施例 1 产物 (838 毫摩尔) 溶液 7 小时。过滤催化剂, 减压蒸去溶剂, 用硅胶柱色谱纯化粗产物, 二氯甲烷/甲醇/NH₄OH = 95/5/0.5 洗脱。得到呈碱形式的标题化合物。用在乙醇中的盐酸溶液提取此碱, 得到它的盐酸盐。

熔点: 183-185℃。

最后在异丙醇中结晶纯化如此得到的产物。

熔点: 188-190℃。

实施例 3

顺式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

3a. 顺式-4-[4-((2S)-3-(4-苄氧基-3-(N-甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-2-羟基-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 3 的顺式产物, 得到标题化合物, 透明白色固体。

3b. 顺式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

如实施例 2 中所描述的那样操作, 但是用上一步的产物代替实施例 1 的产物, 得到标题化合物。

熔点: 135-138℃ (盐酸盐)。

实施例 4

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Ph; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

4a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是用制备 4 的环氧化物, 得到标题化合物。

熔点: 113-115℃。

4b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苯基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

如实施例 2 中所描述的那样操作, 但是用实施例 4a 的产物代替实施例 1 的产物, 得到标题化合物。

熔点: 172-174℃ (盐酸盐)。

实施例 5

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(正丁基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-nBu; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

5a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(正丁基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 5 的环氧化物, 得到标题化合物。

熔点: 108-110℃。

5b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(正丁基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

如实施例 2 中所描述的那样操作,但是使用实施例 5a 的产物代替实施例 1 的产物,得到标题化合物。

熔点: 149-151℃ (盐酸盐)。

实施例 6

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苄基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Bn; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

6a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(苄基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作,但是使用制备 6 的环氧化物,得到标题化合物,玻璃态的白色固体。

6b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(苄基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

将 430mg 上一步产物溶解于 7.5ml 三氟乙酸中,在 60℃ 加热混合物 3 小时。减压蒸去溶剂,残留物用碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯混合液溶解。加入 300mg 碳酸钾,分离成 2 相。用氯化钠溶液洗涤有机相,用硫酸钠干燥,减压蒸去溶剂。用闪式硅胶柱色谱法纯化残留物,用 CH₂Cl₂/甲醇/NH₃ = 95/5/0.5 洗脱。得到标题化合物。在乙酸乙酯中,用盐酸溶液制备它的盐酸盐。

熔点: 170-172℃ (盐酸盐)。

实施例 7

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

7a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作,但是使用 4-苄氧基-3-甲基磺酰基-1-((2S)2,3-环氧丙氧基)-苯(在 W099/65895 中有所描述),并且不加入盐酸乙醇溶液,得到标题化合物。

熔点: 142-144℃。

7b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 6b 中所描述的那样操作，但是用实施例 7a 的产物代替实施例 6a 的产物，得到标题化合物。

熔点：173-175℃。

实施例 8

反式 N-[5-[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-苯基)-环己基)-氨基)-2-羟基丙基]-氧]-2-羟基苯基]-甲烷磺酰胺

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-Ox

8a. 反式 N-[5-[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-苯基)-环己基)-氨基)-2-羟基丙基]-氧]-2-苄氧基苯基]-N-苄基-N-甲烷磺酰胺

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 7 的环氧化物和制备 19 的产物，并且不加入饱和盐酸乙醇溶液，得到无顺式异构体的标题化合物，玻璃状固体。

8b. 反式 N-[5-[[(2S)-3-((4-(4-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-苯基)-环己基)-氨基)-2-羟基丙基]-氧]-2-羟基苯基]-甲烷磺酰胺

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是使用实施例 8a 的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：75-78℃。

实施例 9

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt₂

9a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 8 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

熔点：48-50℃。

9b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-N,N-二乙基-苯甲酰胺

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是使用实施例 9a 的产物代替

实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：69-72℃。

实施例 10

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -N-正丁基-苯甲酰胺

式 (I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-CONHBu

10a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -N-正丁基-苯甲酰胺

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 9 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

熔点：138-140℃。

10b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -N-正丁基-苯甲酰胺

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是使用实施例 10a 的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：144-146℃。

实施例 11

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -苯

式 (I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = H

11a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基-(N-苄基)-氨基)-环己基] -苯

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 10 的产物代替制备 3 的产物，并且用环己烷/乙酸乙酯 = 8/2 的混合液洗脱，得到标题化合物。

11b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -苯

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是用实施例 11a 的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：172-175℃。

实施例 12

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯

氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸

式(I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOH

0.1167g (0.33毫摩尔) 实施例2的产物(碱)在1.6ml 甲醇和1.6ml 1N 的氢氧化钠水溶液混合物中的溶液搅拌4小时。然后加入1.6ml 1N 盐酸水溶液酸化该反应介质, 再用甲醇稀释。在用制备 HPLC/MS 纯化、蒸去溶剂之后得到标题化合物(0.08g, Rdt = 5%), 呈三氟乙酸酯状。

设备: 两个 Shimatzu LC8 泵与 API 100 PE sciex 质谱联用。一个 SCL-10A 控制器。215 吉尔森馏分注射控制器。

固定相: Xterra MS C₁₈, 50x30mm, 5 μm

流动相: 洗脱液 A: H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

洗脱液 B: H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

流速: 30ml/min

洗脱梯度:

时间(分钟)	% A	% B
0	90	10
3	90	10
15	10	90
17	10	90

TR = 8.17 分钟, [M+H⁺] = 479.3

纯化的产物用 HPLC 进行分析, 其条件如下:

设备: 两个 Shimatzu LC8 泵与 UV SPD 10-A 检测器和 API 100 PE sciex 质谱联用。一个 SCL-10A 控制器。215 吉尔森馏分注射控制器。

固定相: Xterra MS C₁₈, 50x4.6mm, 5 μm

流动相: 洗脱液 A: H₂O/MeOH 95/5 + CF₃COOH 0.05%

洗脱液 B: H₂O/MeOH 5/95 + CF₃COOH 0.05%

流速: 3ml/min

洗脱梯度:

时间(分钟)	% A	% B
0	90	10
1	90	10
9	10	90
10	10	90

TR = 4.79 分钟, $[M+H^+] = 479.3$

实施例 13

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯腈

式 (I): A = (a); $R_1 = H$; $R = -NHSO_2-Me$; $n, m = 0$; $R_3 = 4-CN$

13a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基-(N-苄基)-氨基)-环己基]-苯腈

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 11 的产物代替制备 3 的产物, 并且用二氯甲烷/甲醇 = 9/1 的混合物洗脱, 得到标题化合物。

13b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯腈

如实施例 2 中所描述的那样操作, 但是用实施例 13a 的产物代替实施例 1 的产物, 使用 $PdOH_2/C$ 代替 Pd/C , 得到标题化合物。

1H NMR ($CDCl_3+D_2O$; ppm): 1.13-1.66 (4H; m); 1.77-2.00 (2H; m); 2.00-2.19 (2H; m); 2.35-3.09 (4H; m); 2.89 (3H; s); 3.70-3.93 (2H; m); 3.96-4.16 (1H; m); 6.42 (1H; dd; 9Hz; 2Hz); 6.72 (1H; d; 8Hz); 6.92 (1H; d; 2Hz); 7.07-7.22 (2H; m); 7.48-7.64 (2H; m)。

IR (KBr; cm^{-1}): 3430; 2227; 1324; 1151

实施例 14

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酰胺

式 (I): A = (a); $R_1 = H$; $R = -NHSO_2-Me$; $n, m = 0$; $R_3 = 4-CONH_2$

14a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基-(N-苄基)-氨基)-环己基]-苯甲酰胺

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 12 的产物代替制备 3 的产物, 并且用环己烷/乙酸乙酯 = 2/1 的混合物洗脱, 得到标题化合物。

14b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酰胺

如实施例 2 中所描述的那样操作, 但是用实施例 14a 的产物代替

实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：79-81℃。

实施例 15

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-甲氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I)：A = (a)；R₁ = H；R = -NHSO₂-Me；n, m = 0；R₃ = 4-COOEt

15a. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-甲氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基-(N-苄基)-氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 13 的产物和制备 14 的产物，并且用环己烷/乙酸乙酯 = 1/1 的混合物洗脱，得到标题化合物，玻璃状固体。

15b. 反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-甲氧基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是用实施例 15a 的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：144-146℃。

实施例 16

反式 4-[4-(((2S)-2-羟基-3-[3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并噁唑 5-基]-氧)-丙基)-氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I)：A = (b)；X = CO；R₂ = -SO₂Me；n, m = 0；R₃ = 4-COOEt

16a. 反式 4-[4-(苄基-((2S)-2-羟基-3-[3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并噁唑 5-基]-氧)-丙基)-氨基]-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 15 的环氧化物和制备 14 的产物，但是不加入饱和盐酸乙醇溶液，用环己烷/乙酸乙酯 = 1/1 的混合物洗脱，得到标题化合物，玻璃状固体。

16b. 反式 4-[4-(((2S)-2-羟基-3-[3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并噁唑 5-基]-氧)-丙基)-氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是用实施例 16a 的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

熔点：146-148℃。

实施例 17

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-((5-甲基磺酰基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepin-7-基)-氧)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

式(I): A = (b); X = CH₂CH₂ CH₂; R₂ = -SO₂Me; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

17a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-((5-甲基磺酰基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepin-7-基)-氧)-丙基-(N-苄基)-氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 16 的环氧化物物和制备 14 的产物, 但是不加入饱和盐酸乙醇溶液, 用二氯甲烷/乙醇 = 98/2 的混合物洗脱, 得到标题化合物。

17b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-((5-甲基磺酰基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-benzoxazepin-7-基)-氧)-丙基-氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

如实施例 2 中所描述的那样操作, 但是用实施例 17a 的产物代替实施例 1 的产物, 得到标题化合物。

熔点: 170-173℃ (盐酸盐)。

实施例 18

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-氯-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

式(I): A = (a); R₁ = H; R = Cl; n, m = 0; R₃ = 4-COOEt

18a. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-3-氯-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 17 的环氧化物, 但是不加入盐酸溶液, 得到标题化合物。

18b. 反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-氯-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯和它的盐酸盐

0.34g (0.588 毫摩尔) 上面步骤的产物, 0.46g (1.76 毫摩尔) 四丁基氟化铵和 0.2ml 六甲基磷酰胺在 5ml THF 中加热回流过夜。蒸去溶剂, 用乙酸乙酯溶解并用水洗涤, 干燥有机相, 减压蒸去溶剂。用硅胶柱色谱纯化粗产物, 用 CH₂Cl₂/EtOH = 95/5, 然后是 90/10 的混合物

洗脱。得到标题化合物。在乙醚中用盐酸溶液处理该碱，得到它的盐酸盐。

熔点：223-225℃。

实施例 19

反式 N-[4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-甲基磺酰基-氨基-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酰基]-吡咯烷

式(I)：A = (a)；R₁ = H；R = -NHSO₂Me；n, m = 0；R₃ = 4-CO-吡咯烷基

19a. 反式 N-[4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-苄氧基-3-甲基磺酰基-氨基-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酰基]-吡咯烷

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 18 的产物代替制备 3 的产物，得到标题化合物。

19b. 反式 N-[4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-甲基磺酰基-氨基-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酰基]-吡咯烷

如实施例 2 中所描述的那样操作，但是用上面一步的产物代替实施例 1 的产物，得到标题化合物。

$[\alpha]_D = -1.6^\circ$ (c = 0.264, EtOH)

实施例 20

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-苯甲酸乙酯

式(I)：A = (a)；R₁ = H；R = H；n, m = 0；R₃ = 4-COOEt

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用 4-苄氧基-1-((2S)-2,3-环氧丙氧基)-苯，而且不加入盐酸溶液，然后根据实施例 2 操作，得到标题化合物。

熔点：146℃。

实施例 21

反式 4-[4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基]-乙基羰基-苯

式(I)：A = (a)；R₁ = H；R = -NHSO₂-Me；n, m = 0；R₃ = 4-COEt

如实施例 1 中所描述的那样操作，但是使用制备 20 的产物代替制备 3 的产物，用环己烷/乙酸乙酯 = 7/3 洗脱，然后根据实施例 2 操作，但是使用 PdOH₂/C 代替 Pd/C，得到标题化合物，淡棕色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D₆+D₂O 313K; ppm): 1.08 (3H; t; 7Hz); 1.37-1.68 (4H; m); 1.73-2.00 (2H; m); 2.05-2.29 (2H; m); 2.42-2.70 (2H; m); 2.82-3.21 (4H; m); 2.94 (3H; s); 3.80-3.99 (2H; m); 4.03-4.22 (1H; m); 6.53-6.74 (1H; m); 7.74-6.96 (2H; m); 7.30-7.54 (2H; m); 7.79-8.02 (2H; m)。

实施例 22

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3-(4-羟基-3-(甲基磺酰基-氨基)-苯氧基)-丙基氨基)-环己基] -苯甲酸叔丁酯

式 (I): A = (a); R₁ = H; R = -NHSO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-COO-tBu

在 9ml 叔丁醇中的 782.4mg (1.78 毫摩尔) 制备 7 的环氧化物和 650mg (1.78 毫摩尔) 制备 21 产物的混合物加热回流 16 小时。减压蒸去溶剂, 用硅胶柱色谱纯化产物, 用二氯甲烷/乙酸乙酯 = 1/1 混合物洗脱。在室温下, 在 30ml THF 中, 在 264mg 10% Pd/C 存在下, 氢化如此制备的产物 7 小时后。滤去催化剂, 减压蒸去溶剂, 用硅胶柱色谱纯化产品, 用 THF 洗脱。用正戊烷处理得到纯化的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D₆+D₂O 313K; ppm): 1.10-1.28 (2H; m); 1.38-1.65 (2H; m); 1.53 (9H; s); 1.70-1.90 (2H; m); 1.90-2.09 (2H; m); 2.41-2.71 (3H; m); 2.71-2.83 (1H; m); 2.94 (3H; s); 3.72-3.95 (3H; m); 6.61 (1H; dd; 9Hz; 3Hz); 6.78 (1H; dd; 9Hz); 6.82 (1H; dd; 3Hz); 7.28-7.37 (2H; m); 7.75-7.85 (2H; m)。

实施例 23

反式 4- [4-((2S)-2-羟基-3- [(3-(甲基磺酰基)-2-氧代-2, 3-二氢-1, 3-苯并咪唑-5-基)-氧] -丙基) 氨基] -环己基] -苯酰胺

式 (I): A = (b); X = CO; R₂ = -SO₂-Me; n, m = 0; R₃ = 4-CONH₂

如实施例 1 中所描述的那样操作, 但是使用制备 15 的环氧化物和制备 12 的产物, 不加入饱和 HCl 乙醇溶液, 然后根据实施例 2, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D₆; 313K; ppm): 1.03-1.29 (2H; m); 1.387-1.63 (2H; m); 1.72-1.90 (2H; m); 1.90-2.11 (2H; m); 2.35-2.48 (1H; m); 2.52-2.84 (3H; m); 3.39 (3H; s); 3.68-3.84 (1H; m); 3.84-4.02 (2H; m); 7.09 (1H; dd; 9Hz; 3Hz); 7.25-7.33 (2H; m); 7.38 (1H;

d; 3Hz); 7.41 (1H; d; 9Hz); 7.73–7.82 (2H; m).

IR (KBr; cm^{-1}): 3381; 3203; 1770; 1657.