

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815567.4

C07C229/38
C07D239/30 C07D277/24
C07D271/04 C07D285/06
A61K 31/195 A61K 31/24
A61K 31/505 A61K 31/426
A61K 31/33

[43] 公开日 2003 年 1 月 8 日

[11] 公开号 CN 1390196A

[22] 申请日 2000.8.31 [21] 申请号 00815567.4

[30] 优先权

[32]1999.9.13 [33]DE [31]19943635.5

[86] 国际申请 PCT/EP00/08469 2000.8.31

[87] 国际公布 WO01/19780 德 2001.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.10

[71] 申请人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 C·阿伦索-阿利亚 M·海尔

D·弗卢巴赫 P·纳尔布

J·佩纳斯托菲 J·P·施塔斯

F·温德 K·德姆波夫斯基

E·佩茨波恩

E·施塔尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

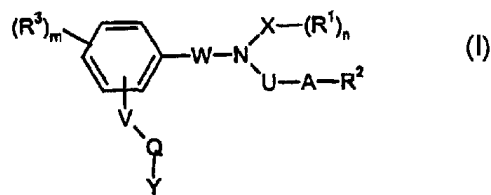
代理人 温宏艳 邵红

权利要求书 26 页 说明书 140 页

[54] 发明名称 具有药理活性的新的二羧酸衍生物

[57] 摘要

本发明涉及用于制备治疗心血管疾病的药物的式(I)化合物及其盐和立体异构体。



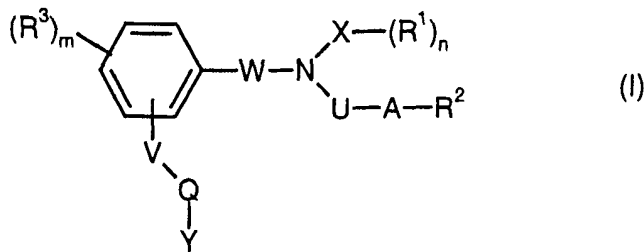
ISSN 1008-4274

1. 还能够不依赖于可溶性鸟苷酸环化酶中的血红素基来刺激可溶性鸟苷酸环化酶的化合物在制备用于治疗心血管疾病例如心绞痛、局部缺血和心肌机能不全的药物中的应用。

5 2. 还能够不依赖于可溶性鸟苷酸环化酶中的血红素基来刺激可溶性鸟苷酸环化酶的化合物在制备用于治疗动脉硬化、高血压、血栓栓塞疾病、静脉疾病和纤维变性疾病例如特别是肝脏纤维变性的药物中的应用。

3. 通式(I)化合物及其立体异构体和盐:

10



其中

V 不存在, 或者是 O、NR⁴、NR⁴CONR⁴、NR⁴CO、NR⁴SO₂、COO、CONR⁴ 或 S(O)_p,

15

其中

R⁴ 与任一个其它任选存在的 R⁴ 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、或具有 7-18 个碳原子的芳基烷基, 其中芳基可以被卤素、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷

20

氧基单取代或多取代,

o 是 0、1 或 2,

Q 不存在, 或者是分别具有最高达 12 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基或直链或支链炔二基, 所述基团可分别含有一个或多个选自 O、S(O)_p、NR⁵、CO、NR⁵SO₂ 或 CONR⁵ 的基团, 并且可被

25

卤素、羟基或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基单取代或取代, 上述链的任意 2 个原子可任选彼此连接形成 3-8 元环,

其中

R^5 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基, 所述基团可被卤素或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基取代,

p 是 0、1 或 2,

- 5 Y 是氢、 NR^8R^9 、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环或具有 3-8 个碳原子的直链或支链环烷基, 所述基团还可以经由 N 连接, 其中所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基, 具有 3-8 个碳原子的直链或支链环烷基、卤素、羟基、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ 、或 $CONR^{11}R^{12}$, 其中
- 10

R^6 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链卤代烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

15

R^7 与任一个其它任选存在的 R^7 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

- 20 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、具有 8-18 个碳原子的芳基烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO_2R^{13} 基团,

25 其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可含有 O 或 N 的 5 或 6 元环,

30 其中

R^{13} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基, 其中所述芳基可被下列基团单取代或多

取代：卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

5 R¹⁰ 是氢、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、或具有 3-8 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代：卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

10 和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代：具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环，所述取代基还可以经由 N 连接，

其可直接连接，或者经由下列基团连接：O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂NR⁷、CONR⁷、分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基，并且所述取代基可被下列基团单取代-三取代：分别具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基、羰基烷基或直链或支链烯基、卤素、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶ 或 NR¹⁴COR¹⁷，其中

20 R¹⁴ 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基，

25 R¹⁵、R¹⁶ 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基或式 SO₂R¹⁸ 基团，其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代：卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

30 其中

R¹⁸ 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基，

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代：卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

且

- 5 R¹⁷ 是氢、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、或具有 3-8 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代：卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、
10 NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基；

和/或所述环状基团可以与下列环稠合：具有 1-10 个碳原子的芳族或饱和碳环，或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环，

- 15 R³ 是氢、卤素、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、直链或支链烷氧基、或烷氧基羰基、CN、NO₂ 或 NR¹⁹R²⁰，

其中

- 20 R¹⁹ 和 R²⁰ 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基，

m 是 1-4 的整数，

W 是具有最高达 6 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烯二基，所述基团分别可含有选自 O、S(O)_q、NR²¹、CO 和 CONR²¹ 的基团，或者 W 是 CO、NHCO 或 OCO，

- 25 其中

q 是 0、1 或 2，

R²¹ 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基，

U 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基，

- 30 A 是具有 6-10 个碳原子的芳基，或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环，

所述基团可任选被选自下列的基团单取代-三取代：卤素、具有

最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、直链或支链烷氧基、卤代烷氧基或烷氧基羰基, CN、NO₂ 或 NR²²R²³,
其中

5 R²² 和 R²³ 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基、羰基烷基或磺酰基烷基, R² 是四唑基、COOR²⁴ 或 CONR²⁵R²⁶,

其中

R²⁴ 是氢、具有 1-8 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

10 R²⁵ 和 R²⁶ 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO₂R²⁷ 基团, 或者 R²⁵ 和 R²⁶ 一起形成可含有 N 或 O 的 5 或 6 元环,

其中

15 R²⁷ 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

20 X 是具有最高达 12 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯二基, 所述基团分别可含有 1-3 个选自下列的基团: O、S(O)_r、NR²⁸、CO 或 CONR²⁹、具有 6-10 个碳原子的芳基或芳氧基, 其中所述芳基可被卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基单取代或多取代, 上述链的任意 2 个原子可任选经由烷基链彼此连接形成 3-8
25 元环,

其中

r 是 0、1 或 2,

R²⁸ 是氢、具有 1-8 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

30 R²⁹ 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

n 是 1 或 2,

R^1 是四唑基、 COOR^{30} 或 $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$,

其中

R^{30} 是氢、具有 1-8 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

5 R^{31} 和 R^{32} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO_2R^{33} 基团,

其中

R^{33} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基,

10 其中所述芳基可被卤素、 CN 、 NO_2 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基单取代或多取代。

4. 权利要求 3 的化合物,

15 其中

V 不存在, 或者是 O 、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 CONR^4 或 $\text{S}(\text{O})_o$,

其中

20 R^4 与任一其它任选存在的 R^4 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、或具有 7-18 个碳原子的芳基烷基, 其中芳基可以被卤素、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基单取代或多取代,

o 是 0、1 或 2,

25 Q 不存在, 或者是分别具有最高达 12 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基或直链或支链炔二基, 所述基团可分别含有一个或多个选自 O 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 或 CONR^5 的基团, 并且可被卤素、羟基或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基取代, 上述链的任意 2 个原子可任选彼此连接形成 3-8 元环,

30 其中

R^5 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基, 所述基团可被卤素或具有最高达 4 个碳

烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

R^{10} 是氢、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高
达 12 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳
基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂
5 原子的芳杂环、或具有 3-8 个碳原子的环烷基，其中所述基
团可任选进一步被下列基团取代：卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、
NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或
卤代烷氧基，

和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代：具有 6-
10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N
10 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环，所述取代基还可以经由 N 连
接，

其可直接连接，或者经由下列基团连接：O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂NR⁷、
CONR⁷、分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或
15 支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链
或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基，并且所述取代基可被下
列基团单取代-三取代：分别具有最高达 6 个碳原子的直链或支
链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或
支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基、羰基烷基或直链或支链
20 烯基、卤素、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶ 或 NR¹⁴COR¹⁷，

其中

R^{14} 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8
个碳原子的环烷基，

R^{15} 、 R^{16} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链
25 烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO₂R¹⁸ 基团，

其中

R^{18} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10
个碳原子的芳基，

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代：卤素、CN、
30 NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基
或卤代烷氧基，

且

原子的烷氧基取代,

p 是 0、1 或 2,

Y 是氢、 NR^8R^9 、具有 6-10 碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环、或具有 3-8 个碳原子的直链或支链环烷基, 所述基团还可以经由 N 连接, 其中所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基、具有 3-8 个碳原子的直链或支链环烷基、卤素、羟基、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ 、 $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ 、或 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

其中

R^6 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链卤代烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

R^7 与任一其它任选存在的 R^7 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、具有 8-18 个碳原子的芳基烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO_2R^{13} 基团,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可含有 O 或 N 的 5 或 6 元环,

其中

R^{13} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基, 其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、CN、 NO_2 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、

- 5 R^{17} 是氢、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、或具有 3-8 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代：卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，和/或所述环状基团可以与下列环稠合：具有 1-10 个碳原子的芳族或饱和碳环，或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环，
- 10 R^3 是氢、卤素、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、或直链或支链烷氧基，
 m 是 1-4 的整数，
 W 是分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基或直链或支链烯二基，
- 15 U 是 $-\text{CH}_2-$ ，
 A 是苯基或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环，所述基团可任选被选自下列的基团单取代-三取代：卤素、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、或直链或支链烷氧基，
- 20 R^2 是 COOR^{24} ，
其中
 R^{24} 是氢、或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基，
 X 是具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烯二基，所述基团分别可含有 1-3 个选自下列的基团：苯基、苯氧基、O、CO 和 CONR^{29} ，
- 25 其中
 R^{29} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基，
 n 是 1 或 2，
- 30 R^1 是 COOR^{30} ，
其中
 R^{30} 是氢或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基。

5. 权利要求 3 的化合物,

其中

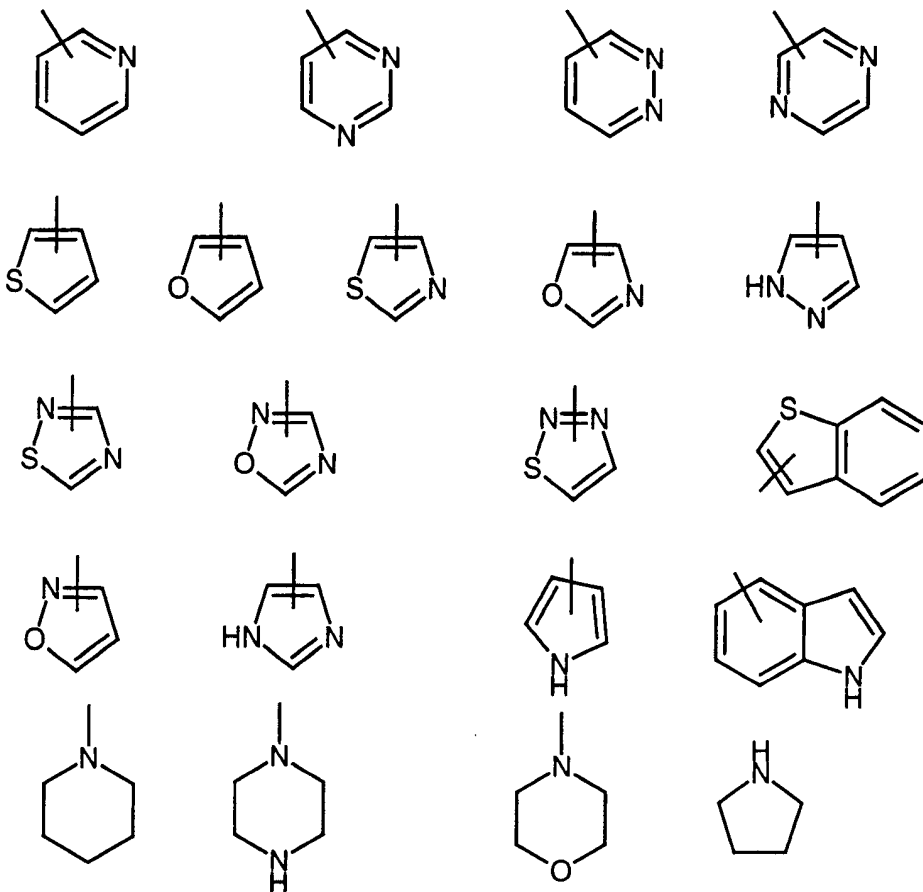
V 不存在, 或者是 O、S 或 NR^4 ,

5 其中

R^4 是氢或甲基,

Q 不存在, 或者是具有最高达 9 个碳原子的直链或支链亚烷基、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烯二基或直链或支链炔二基, 所述基团可被卤素单取代,

10 Y 是氢、 NR^8R^9 、环己基、苯基、萘基或选自下列的杂环:



所述基团还可以经由 N 连接,

15 其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基, 具有 3-6 个碳原子的

直链或支链环烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰
或 CONR¹¹R¹²,

其中

5 R⁶是氢、具有最高达8个碳原子的直链或支链烷基、或具有最高
达4个碳原子的直链或支链卤代烷基,

R⁷是氢或具有最高达4个碳原子的直链或支链烷基,

R⁸、R⁹、R¹¹和R¹²彼此独立地为氢、具有最高达4个碳原子的直
链或支链烷基、或苯基,

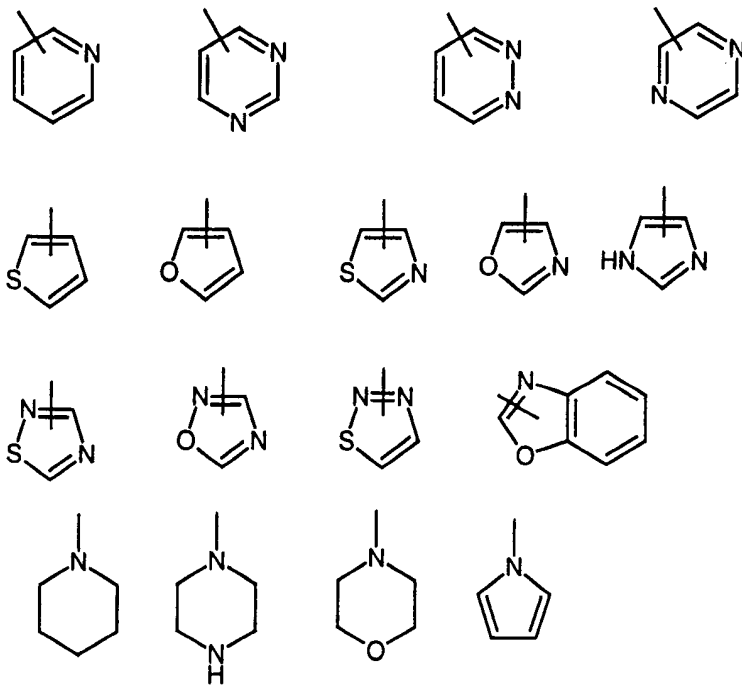
10 其中所述苯基可被下列基团单取代-三取代: F、Cl、Br、羟
基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、
叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃
或CN,

或者两个取代基R⁸和R⁹或R¹¹和R¹²可彼此连接形成可被O或N
间隔的5或6元环,

15 R¹⁰是氢、具有最高达4个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

其中所述苯基可被下列基团单取代-三取代: F、Cl、Br、羟
基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、
叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃
或CN;

20 和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 苯基或选
自下列的杂环:



所述取代基可直接连接，或者经由下列基团连接： O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^4 、 SO_2NR^7 、 $CONR^7$ 、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链
 5 亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基，并且所述取代基可被下列基团单取代 - 三取代：分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基
 10 烷氧基、直链或支链卤代烷基或直链或支链烯基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 SCH_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NR^8R^9 或 $NR^{14}COR^{17}$ ，

其中

R^{14} 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，

且

15 R^{17} 是氢、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6 - 10 个碳原子的芳基、具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S 、 N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代： F 、 Cl 、 Br 、羟基、甲基、
 20 乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、

甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN；
和/或所述环状基团可以与下列环稠合：具有1-10个碳原子的
芳族或饱和碳环，或具有1-9个碳原子和最高达3个选自S、N
和/或O的杂原子的芳族或饱和杂环，

5 R³是氢或氟，

m是1或2的整数，

W是CH₂、-CH₂CH₂-、CH₂CH₂CH₂、CH=CHCH₂，

U是-CH₂-，

A是苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，所述基团可任选被下列基团单
10 取代-三取代：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、
仲丁基、叔丁基、CF₃、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br，

R²是COOR²⁴，

其中

R²⁴是氢、或具有最高达4个碳原子的直链或支链烷基，

15 X是具有最高达8个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达8个碳
原子的直链或支链烯二基，所述基团分别可含有1-3个选自下列
的基团：苯基、苯氧基、O、CO和CONR³⁰，

其中

20 R³⁰是氢、具有最高达6个碳原子的直链或支链烷基或具有3-6
个碳原子的环烷基，

n是1或2，

R¹是COOR³⁵，

其中

R³⁵是氢或具有最高达6个碳原子的直链或支链烷基。

25

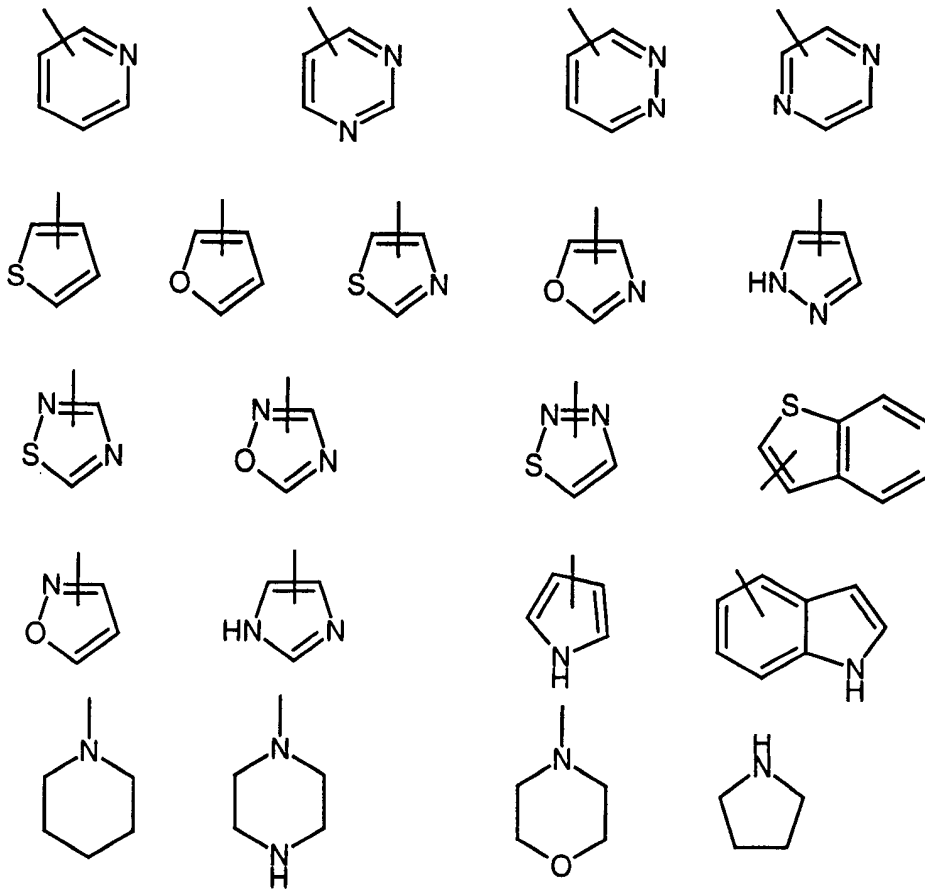
6. 权利要求3的化合物，

其中

V是O，

Q是具有最高达9个碳原子的直链或支链亚烷基、或具有最高达4个
30 碳原子的直链或支链烯二基或直链或支链炔二基，所述基团可被
卤素单取代，

Y是氢、环己基、苯基或选自下列的杂环：



其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代：分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基或具有 3-6 个碳原子的直链或支链环烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰或 CONR¹¹R¹²，

其中

R⁶ 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链卤代烷基，

R⁷ 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R⁸、R⁹、R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基，

其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代：F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃

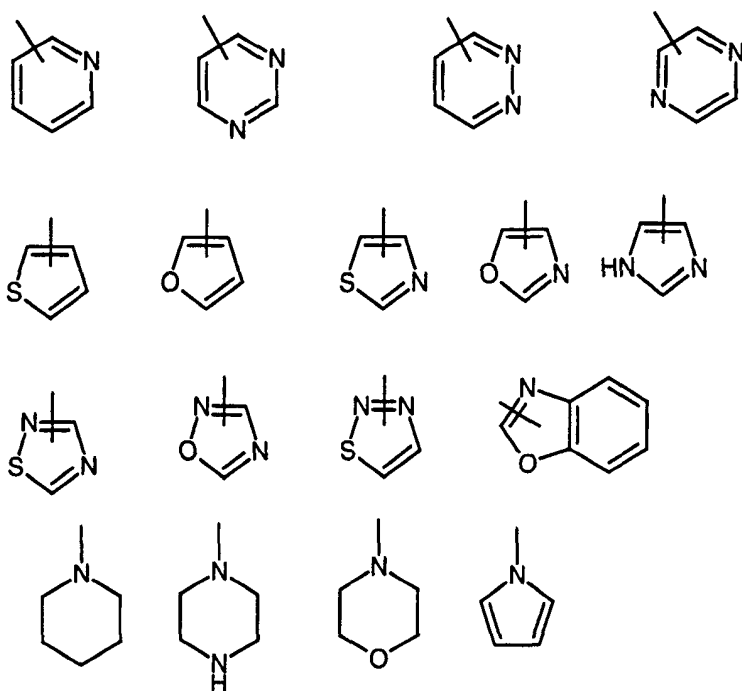
或 CN,

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可被 O 或 N 间隔的 5 或 6 元环,

R^{10} 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

5 其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN;

10 和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 苯基或选自下列的杂环:



15 所述取代基可直接连接, 或者经由下列基团连接: O、S、SO、 SO_2 、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基, 并且所述取代基可被下列基团单取代 - 三取代: 分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基或直链或支链烯基、F、Cl、Br、I、CN、 SCH_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NR^8R^9 或 $NR^{14}COR^{17}$,

20

其中

R^{14} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基，

且

5 R^{17} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环、或具有 3-6 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代：F、Cl、Br、羟基、甲基、
10 乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN；
和/或所述环状基团可以与下列环稠合：具有 1-10 个碳原子的芳族或饱和碳环，或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环，

15 R^3 是氢或氟，

m 是 1-2 的整数，

W 是 $-CH_2-$ 、或 $-CH_2CH_2-$ ，

U 是 $-CH_2-$ ，

A 是苯基，所述苯基可任选被下列基团单取代-三取代：甲基、乙基、
20 正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br，

R^2 是 $COOR^{24}$ ，

其中

R^{24} 是氢、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基，

25 X 是具有最高达 6 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烯二基，所述基团分别可含有 1-3 个选自下列的基团：苯氧基、O、CO 和 $CONR^{30}$ ，

其中

30 R^{30} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基，

n 是 1 或 2，

R^1 是 $COOR^{35}$ ，

其中

R^{35} 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基。

7. 权利要求 3 的化合物，

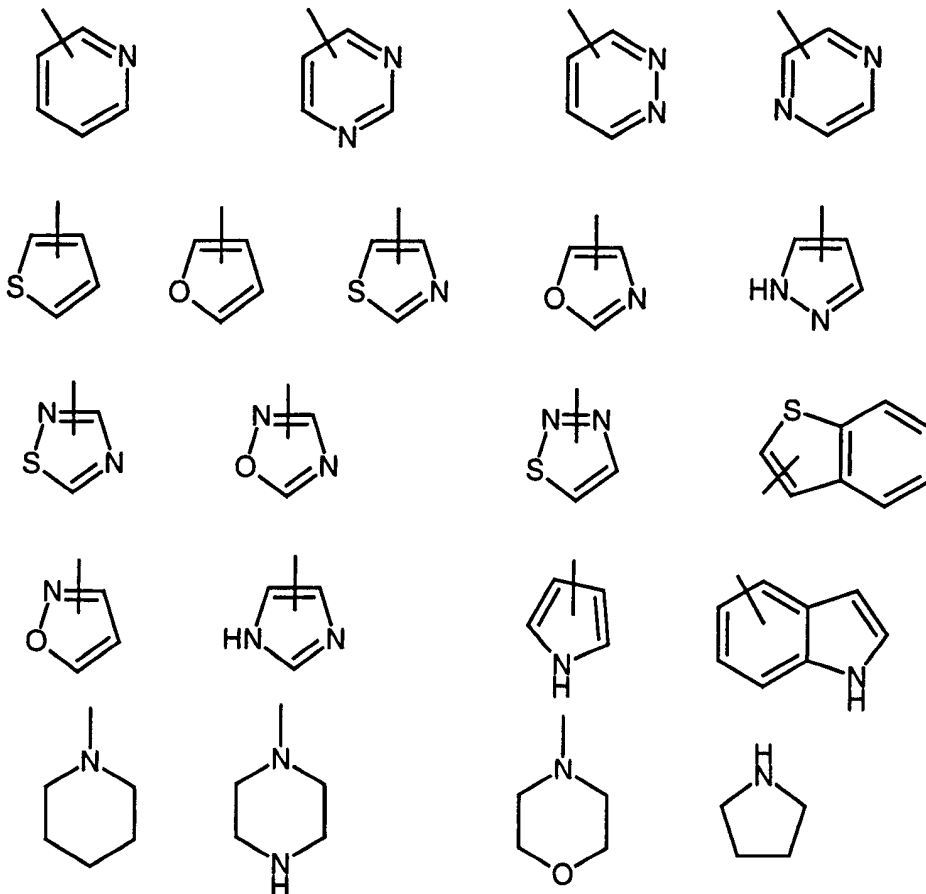
其中

5 V 是 O，

Q 是具有最高达 9 个碳原子的直链或支链亚烷基、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烯二基或直链或支链炔二基，所述基团可被卤素单取代，

Y 是氢、环己基、苯基或选自下列的杂环：

10



其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代：分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基或具有 3 - 6 个碳原子的直链或支链环烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰

15

或 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

其中

R^6 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链卤代烷基,

5 R^7 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基,

R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

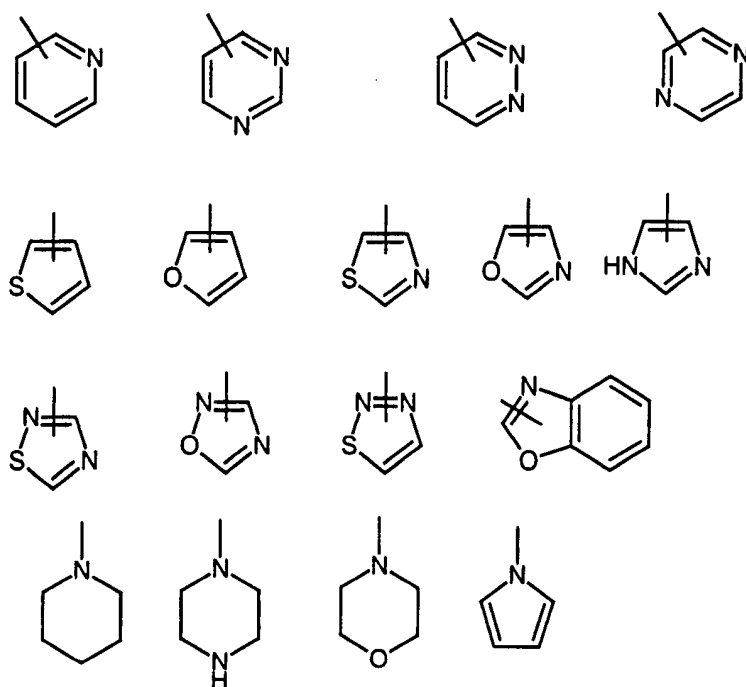
其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔
10 丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN,

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可被 O 或 N 间隔的 5 或 6 元环,

R^{10} 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

15 其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN;

和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 苯基或
20 选自下列的杂环:



所述取代基可直接连接，或者经由下列基团连接：O、S、SO、SO₂、
 分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯
 二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链
 磺酰基烷基、直链或支链烷硫基，并且所述取代基可被下列基团
 5 单取代-三取代：分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷
 基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链
 卤代烷基或直链或支链烯基、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、
 NO₂、NR⁸R⁹或 NR¹⁴COR¹⁷，

10 其中

R¹⁴ 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6
 个碳原子的环烷基，

且

15 R¹⁷ 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高
 达 6 个碳原子的直链或支链烯基、具有 6-10 个碳原子的芳
 基、具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂
 原子的芳杂环、或具有 3-6 个碳原子的环烷基，其中所述基
 团可任选进一步被下列基团取代：F、Cl、Br、羟基、甲基、
 乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、

甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN；
和/或所述环状基团可以与下列环稠合：具有1-10个碳原子的芳族或饱和碳环，或具有1-9个碳原子和最高达3个选自S、N和/或0的杂原子的芳族或饱和杂环，

- 5 R³是氢或氟，
m是1-2的整数，
W是-CH₂-、或-CH₂CH₂-，
U是-CH₂-，
A是苯基，所述苯基可任选被下列基团单取代-三取代：甲基、乙基、
10 正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、CF₃、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br，
R²是COOH，
X是具有最高达6个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达6个碳原子的直链或支链烯二基，所述基团分别可含有1-3个选自下列
15 的基团：苯氧基、O、CO和CONR³⁰，
其中
R³⁰是氢、具有最高达6个碳原子的直链或支链烷基或具有3-6个碳原子的环烷基，
n是1或2，
20 R¹是COOH。

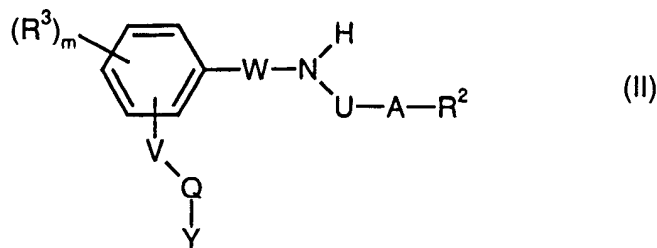
8. 权利要求3的化合物，

其中

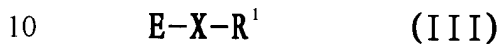
- V是O，
Q是CH₂，
25 Y是被选自下列的基团取代的苯基：2-苯基乙基、环己基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟基苯基、4-氯苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、4-氟基苯氧基、4-甲基苯基，
R³是氢或氟，
m是1-2的整数，
30 W是-CH₂CH₂-，
U是-CH₂-，
A是苯基，

R^2 是 COOH, 其中 R^2 位于基团 U 的 4-位,
 X 是 $(CH_2)_4$,
 R^1 是 COOH.

9. 制备通式 (I) 化合物的方法,
 5 其特征在于
 [A] 将式 (II) 化合物



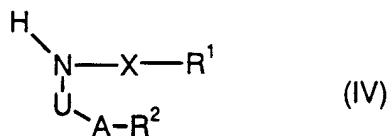
与式 (III) 化合物反应



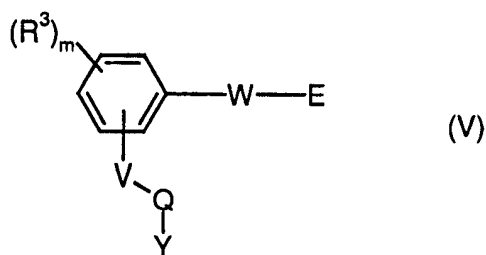
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 和 m 如权利要求 3 所定义,
 E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团;

或者

- 15 [B] 将式 (IV) 化合物



与式 (V) 化合物反应



20

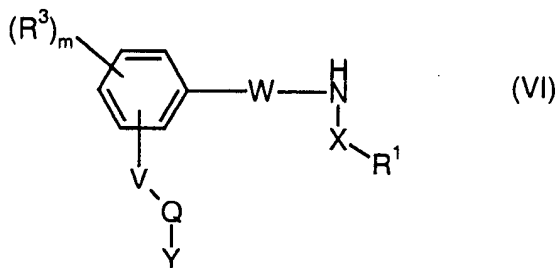
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 和 m 如权利要求 3 所定

义,

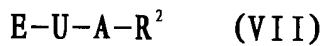
E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团;

或者

5 [C] 将式 (VI) 化合物



与式 (VII) 化合物反应

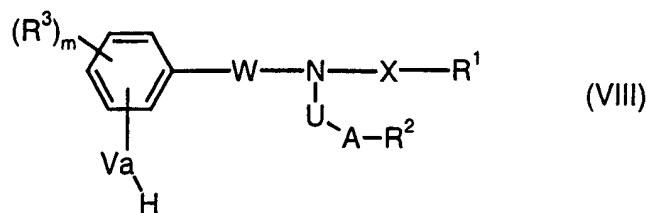


10 其中 R¹、R²、R³、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如权利要求 3 所定义,

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团;

或者

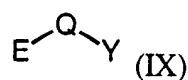
15 [D] 将式 (VIII) 化合物



其中

Va 是 O 或 S, 且

20 W、A、X、U、R¹、R²、R³ 和 m 如权利要求 3 所定义,
与式 (IX) 化合物反应



其中

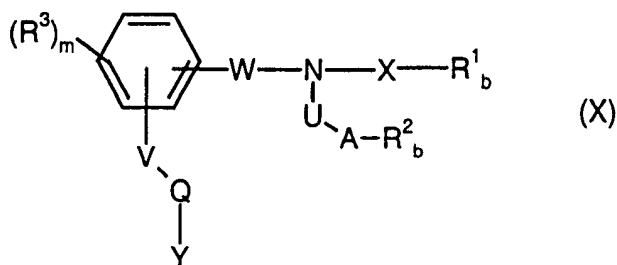
Q、Y 如权利要求 3 所定义，

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团；

5

或者

[E]用强酸或强碱的水溶液将式(X)化合物转化成相应的游离羧酸



10

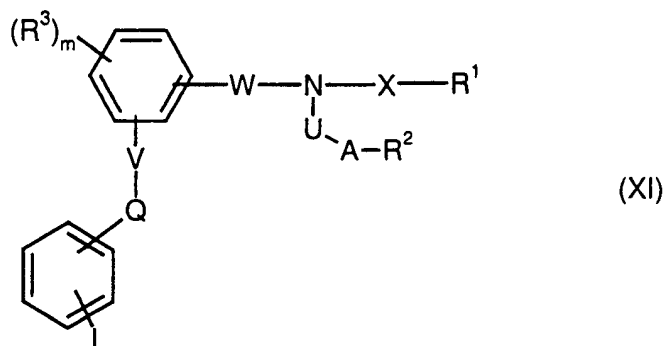
其中

R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如权利要求 3 所定义，

R^1_b 和 R^2_b 分别独立地代表 CN 或 COOAlk，其中 Alk 代表具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基，

或者

15 [F]将式(XI)化合物



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如权利要求 3 所定义，

20

L 代表 Br、I 或 CF_3SO_2-O ，

与式 (XII) 化合物反应

M-Z (XII)

其中

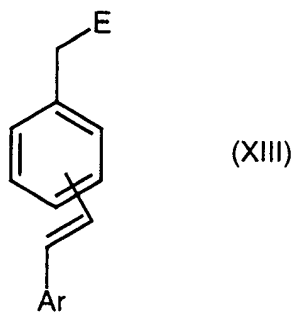
5 M 代表芳基或杂环基、直链或支链烷基、烯基或炔基或环烷基，
或代表芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基，

Z 代表 $-B(OH)_2$ 、 $-CH\equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Sn(nBu)_3$ ，

该反应在钨化合物存在下，任选还在还原剂和另外的添加剂存在下，以及在碱存在下进行；

或者

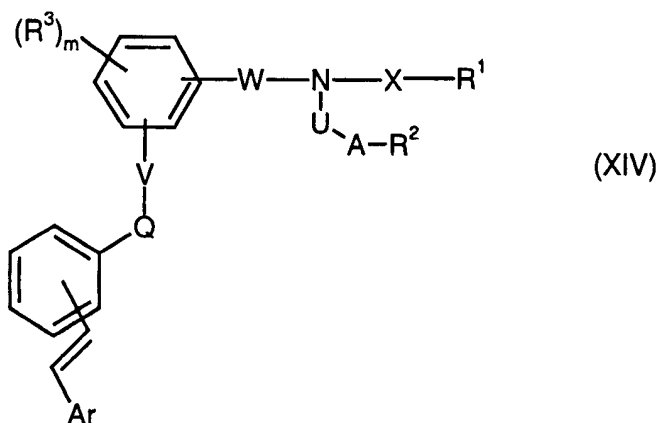
10 [G] 依据方法 D 将式 (XIII) 化合物



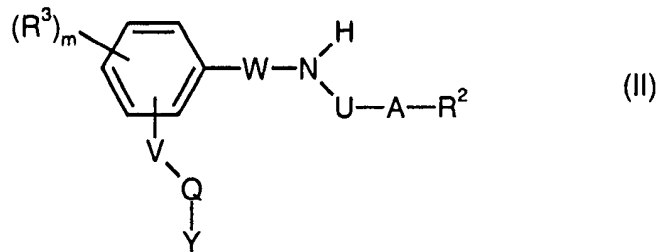
其中

Ar 代表芳基或杂芳基，

15 E 是在碱存在下被取代的离去基团，
与式 (VIII) 化合物反应，并在催化剂存在下用氢将所得式 (XIV)
化合物氢化



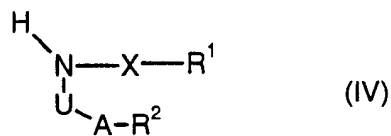
10. 式 (II) 化合物



其中

5 V、Q、Y、R³、m、W、N、U、A 和 R² 如权利要求 3 所定义。

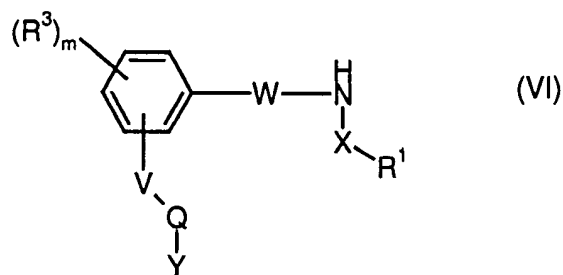
11. 式 (IV) 化合物



其中

10 U、A、X、R¹ 和 R² 如权利要求 3 所定义。

12. 式 (VI) 化合物



其中

15 V、Q、Y、R³、m、W、X 和 R¹ 如权利要求 3 所定义。

13. 包含至少一种前述权利要求任一项的通式 (I) 化合物的药物。

14. 前述权利要求任一项的通式 (I) 化合物在制备用于治疗心血管疾病的药物中的应用。

20 15. 前述权利要求任一项的通式 (I) 化合物在制备用于治疗心绞

痛、局部缺血和心肌机能不全的药物中的应用。

16. 前述权利要求任一项的通式(I)化合物在制备用于治疗高血压、血栓栓塞疾病、动脉硬化和静脉疾病的药物中的应用。

5 17. 前述权利要求任一项的通式(I)化合物在制备用于治疗纤维变性疾病的药物中的应用。

18. 权利要求16的应用,其特征在於,所述纤维变性疾病是肝脏纤维变性。

具有药理活性的新的二羧酸衍生物

5 本发明涉及新的化合物，所述化合物还通过新的作用机制刺激可溶性鸟苷酸环化酶，其中所述作用机制在没有该酶的血红素基参与的情况下进行，涉及所述化合物的制备方法，及其作为药物的应用、特别是作为治疗心血管疾病的药物的应用。

在哺乳动物细胞中，最重要的细胞传输系统之一是环鸟苷-磷酸(cGMP)。其与从内皮释放并传送激素和机械信号的一氧化氮(NO)形成
10 NO/cGMP 系统。鸟苷酸环化酶催化从鸟苷三磷酸(GTP)生物合成 cGMP。该鸟苷酸环化酶家族的已知的代表性酶可根据结构特征和配体类型分成两组：可由促尿钠排泄肽刺激的特定的鸟苷酸环化酶，和可由 NO 刺激的可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性鸟苷酸环化酶由两个亚单位构成，并且最可能每个异二聚体含有一个血色素，它是调控中心的一部分。
15 这对该激活机制非常重要。NO 可以与血色素的铁原子结合，并由此显著提高该酶的活性。与之相反，NO 不能刺激不含血色素的制备物。CO 也能攻击血色素的中心铁原子，但是 CO 的刺激作用比 NO 低得多。

通过形成 cGMP，并且由此所导致的对磷酸二酯酶、离子通道和蛋白激酶的调节，鸟苷酸环化酶在多种不同的生理过程中起重要作用，
20 特别是在平滑肌细胞的松弛和增殖、血小板聚集和血小板粘着及神经元信号传送，以及基于上述过程的失调的病症中起重要作用。在病理生理条件下，NO/cGMP 系统可被抑制，从而导致例如高血压、血小板激活、细胞增殖增加、内皮机能障碍、动脉粥样硬化、心绞痛、心肌机能不全、血栓形成、中风和心肌梗塞。

25 由于预期具有高效力和较少的副作用，以影响机体中 cGMP 信号途径为目标的 NO 非依赖性治疗可能性对这类疾病是有希望的方法。

迄今为止，为了治疗性刺激可溶性鸟苷酸环化酶，已经专门使用了其作用基于 NO 的化合物例如有机硝酸盐。这是通过生物转化形成的，并且通过攻击血色素的中心铁原子激活了可溶性鸟苷酸环化酶。
30 除了副作用以外，形成耐药性是该治疗的一个决定性缺点。

在最近几年，已经描述了几种直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶、即不先释放 NO 的一些物质，例如 3-(5'-羟基甲基-2'-咪喃基)-1-苄基吡

唑(YC-1, Wu 等人, Blood 84 (1994), 4226; Mülsch 等人, Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681)、脂肪酸(Goldberg 等人, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279)、二苯基碘鎓六氟磷酸盐(Pettibone 等人, Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307)、异甘草素(Yu 等人, Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587)、和各种取代的吡唑衍生物(WO 98/16223, WO 98/16507 和 WO 98/23619)。

至今已知的可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂通过下述两种途径刺激该酶: 直接经由血红素基(一氧化碳、一氧化氮或二苯基碘鎓六氟磷酸盐), 与血红素基的铁中心相互作用, 并导致构象改变, 从而提高该酶活性(Gerzer 等人, FEBS Lett. 132 (1981), 71), 或者经由不依赖 NO 但导致 NO 或 CO 刺激作用增强的血红素依赖性机制(例如 YC-1, Hoenicka 等人, J. Mol. Med. (1999) 14; 或在 WO 98/16223, WO 98/16507 和 WO 98/23619 中描述的吡唑衍生物)。

在文献中宣称的异甘草素和脂肪酸例如花生四烯酸、前列腺素内过氧化物和脂肪酸氢过氧化物对可溶性鸟苷酸环化酶的刺激作用不能证实(参见例如 Hoenicka 等人, J. Mol. Med. 77 (1999), 14)。

如果除去可溶性鸟苷酸环化酶的血红素基, 该酶仍然表现出可检测的催化基础活性, 即如上所述形成 cGMP。不含血红素的酶的活性不能被任一上述已知的刺激剂刺激。

据描述原卟啉 IX 能刺激不含血红素的可溶性鸟苷酸环化酶(Ignarro 等人, Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35)。然而, 原卟啉 IX 可被看作是 NO-血红素加成物的模拟物, 这是由于原卟啉 IX 加成到可溶性鸟苷酸环化酶上, 导致形成相当于能被 NO 刺激的含血红素的可溶性鸟苷酸环化酶的酶结构。这也被下一事实证实, 即原卟啉 IX 的刺激作用被上述不依赖于 NO 但依赖于血红素的刺激剂 YC-1 提高(Mülsch 等人, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47)。

因此, 迄今为止, 没有描述过任何能不依赖于该酶中存在的血红素基来刺激可溶性鸟苷酸环化酶的化合物。

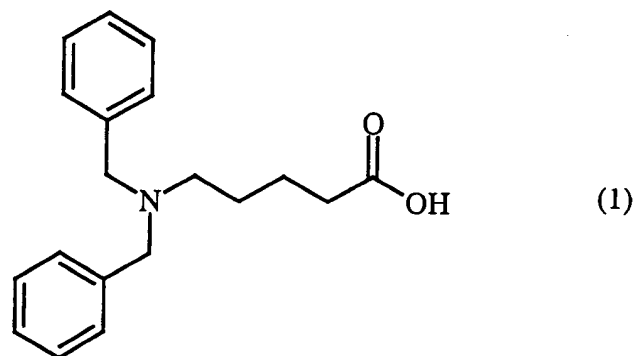
本发明的目的是开发用于治疗心血管疾病或可通过影响机体中 cGMP 信号路径来治疗的其它疾病的药物。

上述目的可通过使用还能不依赖于 NO 和该酶中存在的血红素基来刺激可溶性鸟苷酸环化酶的化合物制备药物而得以实现。

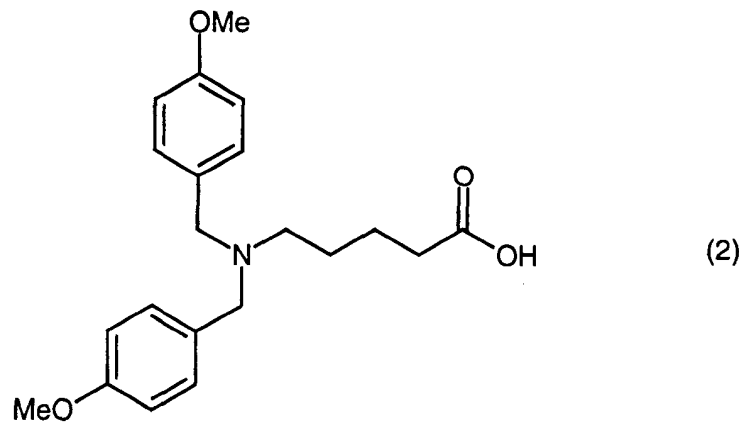
令人惊奇的是，已经发现了还能独立于该酶中存在的血红素基来刺激可溶性鸟苷酸环化酶的化合物。这些刺激剂的生物活性是基于刺激可溶性鸟苷酸环化酶的全新机制。与上述现有技术中已知的作为可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂的化合物相比，本发明化合物既能刺激含有血红素形式的可溶性鸟苷酸环化酶，也能刺激不含有血红素形式的可溶性鸟苷酸环化酶。因此，对于这些新的刺激剂，该酶的刺激作用还经由血红素非依赖性途径实现，这也得到了下一事实的证实，即这些新刺激剂一方面与 NO 对含血红素酶无协同作用，另一方面，这些新刺激剂的作用不能被可溶性鸟苷酸环化酶的血红素依赖性抑制剂 1H-1, 2, 4-噁二唑-(4, 3a)-喹啉-1-酮 (ODQ) 阻断。

这是治疗心血管疾病或可通过影响机体中 cGMP 信号路径来治疗的其它疾病的新疗法。

EP-A-0345068 特别描述了作为合成 GABA 拮抗剂的中间体的氨基烷羧酸 (1)：

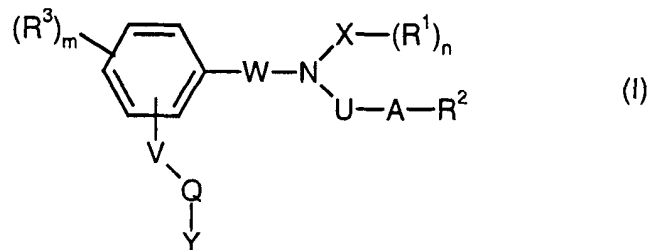


WO 93/00359 描述了在肽合成中用作中间体的氨基烷羧酸 (2) 及其作为治疗中枢神经系统疾病的活性化合物的应用：



然而，这两篇公开物都没有提及这样的氨基烷羧酸可对可溶性鸟苷酸环化酶具有不依赖于该酶中存在的血红素的刺激作用。

依据一个优选的本发明实施方案，为了不依赖于该酶中存在的血红素来刺激可溶性鸟苷酸环化酶，使用式(I)氨基烷羧酸及其立体异构体和盐：



其中

V 不存在，或者是 O、NR⁴、NR⁴CONR⁴、NR⁴CO、NR⁴SO₂、COO、CONR⁴ 或 S(O)_n，

其中

R⁴ 与任选存在的其它 R⁴ 是独立的，并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、或具有 7-18 个碳原子的芳基烷基，其中芳基本身可以被卤素、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基单取代或多取代，

n 是 0、1 或 2，

Q 不存在，或者是分别具有最高达 12 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基或直链或支链炔二基，所述基团可分别含有一个或多个选自 O、S(O)_n、NR⁵、CO、NR⁵SO₂ 或 CONR⁵ 的基团，并且可被卤素、

羟基或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基取代, 上述链的任意 2 个原子可任选彼此连接形成 3 - 8 元环,

其中

5 R^5 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基, 所述基团可被卤素或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基取代,

p 是 0、1 或 2,

10 Y 是氢、 NR^8R^9 、具有 6 - 10 碳原子的芳基、具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环, 或具有 3 - 8 个碳原子的直链或支链环烷基, 所述基团还可以经由 N 连接,

其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基, 具有 3 - 8 个碳原子的直链或支链环
15 烷基、卤素、羟基、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ 、或 $CONR^{11}R^{12}$,

其中

20 R^6 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链卤代烷基、或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基,

R^7 与任选存在的任一其它 R^7 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基,

25 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢, 具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基, 具有 6 - 10 个碳原子的芳基, 具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环, 具有 8 - 18 个碳原子的芳基烷基, 具有 3 - 8 个碳原子的环烷基, 或式 SO_2R^{13} 基团,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,
30

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可含有 O 或 N 的 5 或 6 元环,

其中

R^{13} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基, 其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、
5 卤代烷基或卤代烷氧基,

R^{10} 是氢, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基, 具有 6-10 个碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环, 或具有 3-8 个碳原子的环烷基, 其中所述基团可任选
10 进一步被下列基团取代: 卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 具有 6-10 个碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N
15 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环, 所述取代基还可以经由 N 连接,

其可直接连接, 或者经由下列基团连接: O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂NR⁷、CONR⁷、分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链
20 或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基, 并且所述取代基可被下列基团单取代-三取代: 分别具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基、羰基烷基或直链或支链烯基、卤素、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶ 或 NR¹⁴COR¹⁷,

其中

R^{14} 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

R^{15} 、 R^{16} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基
30 或式 SO₂R¹⁸ 基团, 其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

其中

R^{18} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基,

5 其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、
CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷
氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

且

10 R^{17} 是氢, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基, 具有最高达
12 个碳原子的直链或支链烯基, 具有 6-10 个碳原子的芳基,
具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的
芳杂环, 或具有 3-8 个碳原子的环烷基, 其中所述基团可任选
进一步被下列基团取代: 卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、
具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧
基;

15 和/或所述环状基团可以与下列环稠合: 具有 1-10 个碳原子的芳
族或饱和碳环, 或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/
或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环,

20 R^3 是氢、卤素、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链
或支链卤代烷基、直链或支链烷氧基、或烷氧基羰基、CN、NO₂ 或
NR¹⁹R²⁰,

其中

R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷
基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

m 是 1-4 的整数,

25 W 是具有最高达 6 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 6 个碳原
子的直链或支链烯二基, 所述基团分别可含有选自 O、S(O)_q、NR²¹、
CO 和 CONR²¹ 的基团, 或者 W 是 CO、NHCO 或 OCO,

其中

q 是 0、1 或 2,

30 R^{21} 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个
碳原子的环烷基,

U 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基,

A是具有6-10个碳原子的芳基,或具有1-9个碳原子和最高达3个选自S、N和/或O的杂原子的芳杂环,

所述基团可任选被选自下列的基团单取代-三取代:卤素、具有最高达4个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、直链或支链烷氧基、卤代烷氧基或烷氧基羰基, CN、NO₂或NR²²R²³,

其中

R²²和R²³彼此独立地为氢、具有最高达8个碳原子的直链或支链烷基或具有3-8个碳原子的环烷基、羰基烷基或磺酰基烷基,

R²是四唑基、COOR²⁴或CONR²⁵R²⁶,

其中

R²⁴是氢、具有1-8个碳原子的烷基或具有3-8个碳原子的环烷基,

R²⁵和R²⁶彼此独立地为氢、具有最高达8个碳原子的直链或支链烷基、具有3-8个碳原子的环烷基、或式SO₂R²⁷基团,

或者R²⁵和R²⁶一起形成可含有N或O的5或6元环,

其中

R²⁷是具有最高达4个碳原子的直链或支链烷基或具有6-10个碳原子的芳基,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代:卤素、CN、

NO₂、具有最高达6个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

X是具有最高达12个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达12个碳原子的直链或支链烯二基,所述基团分别可含有1-3个选自下列的基团:O、S(O)_r、NR²⁸、CO或CONR²⁹,具有6-10个碳原子的芳基或芳氧基,其中所述芳基可被卤素、CN、NO₂、具有最高达6个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基单取代或多取代,上述链的任意2个原子可任选经由烷基链彼此连接形成3-8元环,

其中

r是0、1或2,

R²⁸是氢、具有1-8个碳原子的烷基或具有3-8个碳原子的环烷基,

R²⁹是氢、具有最高达8个碳原子的直链或支链烷基或具有3-8个

碳原子的环烷基，

n 是 1 或 2，

R^1 是四唑基、 $COOR^{30}$ 或 $CONR^{31}R^{32}$ ，

其中

5 R^{30} 是氢、具有 1-8 个碳原子的烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基，

R^{31} 和 R^{32} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO_2R^{33} 基团，

其中

10 R^{33} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基，

其中所述芳基可被卤素、CN、 NO_2 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基单取代或多取代。

如下的式 (I) 化合物是优选的：

15 其中

V 不存在，或者是 O、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、COO、 $CONR^4$ 或 $S(O)_0$ ，

其中

20 R^4 与任选存在的任一其它 R^4 是独立的，并且是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、具有 6-10 个碳原子的芳基、或具有 7-18 个碳原子的芳基烷基，其中芳基可以被卤素、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基单取代或多取代，

o 是 0、1 或 2，

25 Q 不存在，或者是分别具有最高达 12 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基或直链或支链炔二基，所述基团可分别含有一个或多个选自 O、 $S(O)_0$ 、 NR^5 、CO、 NR^5SO_2 或 $CONR^5$ 的基团，并且可被卤素、羟基或具有最高达 4 个碳原子的烷氧基取代，上述链的任意 2 个原子可任选彼此连接形成 3-8 元环，

30 其中

R^5 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基，所述基团可被卤素或具有最高达 4 个碳原

子的烷氧基取代,

p 是 0、1 或 2,

Y 是氢, NR^8R^9 , 具有 6-10 碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高
5 个碳原子的直链或支链环烷基, 所述基团还可以经由 N 连接,

其中所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 分别具有最高
10 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链
炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链
卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基, 具有 3-8 个碳原子的直链或支
链环烷基、卤素、羟基、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$ 、 $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ 、
或 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$,

其中

R^6 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有最高达 8
15 个碳原子的直链或支链卤代烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷
基,

R^7 与任选存在的任一其它 R^7 是独立的, 并且是氢、具有最高达 8
个碳原子的直链或支链烷基、或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢, 具有最高达 8 个碳原子的直链
20 或支链烷基、直链或支链烯基, 具有 6-10 个碳原子的芳基,
具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的
芳杂环, 具有 8-18 个碳原子的芳基烷基, 具有 3-8 个碳原子的
环烷基, 或式 SO_2R^{13} 基团,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、羟基、CN、
25 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤
代烷基或卤代烷氧基,

或者两个取代基 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 可彼此连接形成可含有 O 或 N
的 5 或 6 元环,

其中

R^{13} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10
30 个碳原子的芳基, 其中所述芳基可被下列基团单取代或多
取代: 卤素、CN、 NO_2 、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷
氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

R^{10} 是氢, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基, 具有 6-10 个碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环, 或具有 3-8 个碳原子的环烷基, 其中所述基团可任选进一步被下列基团取代: 卤素、羟基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代-三取代: 具有 6-10 个碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环, 所述取代基还可以经由 N 连接,

其可直接连接, 或者经由下列基团连接: O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂NR⁷、CONR⁷、分别具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基, 并且所述取代基可被下列基团单取代-三取代: 分别具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基、羧基烷基或直链或支链烯基、卤素、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶ 或 NR¹⁴COR¹⁷,

其中

R^{14} 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-8 个碳原子的环烷基,

R^{15} 、 R^{16} 彼此独立地为氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、具有 3-8 个碳原子的环烷基、或式 SO₂R¹⁸ 基团,

其中

R^{18} 是具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基或具有 6-10 个碳原子的芳基,

其中所述芳基可被下列基团单取代或多取代: 卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,

且

R^{17} 是氢, 具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基, 具有最

- 高达 12 个碳原子的直链或支链烯基, 具有 6 - 10 个碳原子的芳基, 具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 0 的杂原子的芳杂环, 或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基, 其中所述基团可任选进一步被下列基团取代: 卤素、CN、NO₂、具有最高达 6 个碳原子的烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基,
- 和/或所述环状基团可以与下列环稠合: 具有 1 - 10 个碳原子的芳族或饱和碳环, 或具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 0 的杂原子的芳族或饱和杂环,
- 10 R³ 是氢、卤素、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、或直链或支链烷氧基,
m 是 1 - 4 的整数,
W 是分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基或直链或支链烯二基,
- 15 U 是 -CH₂-,
A 是苯基或具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 0 的杂原子的芳杂环, 所述基团可任选被选自下列的基团单取代 - 三取代: 卤素、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链卤代烷基、或直链或支链烷氧基,
- 20 R² 是 COOR²⁴,
其中
R²⁴ 是氢、或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基,
X 是具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烯二基, 所述基团分别可含有 1 - 3 个选自下列的基团: 苯基、苯氧基、O、CO 和 CONR²⁹,
- 25 其中
R²⁹ 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3 - 6 个碳原子的环烷基,
n 是 1 或 2,
- 30 R¹ 是 COOR³⁰,
其中
R³⁰ 是氢或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基。

的直链或支链环烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰或 CONR¹¹R¹²,

其中

R⁶ 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基、或具有最
5 高达 4 个碳原子的直链或支链卤代烷基,

R⁷ 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基,

R⁸、R⁹、R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直
链或支链烷基、或苯基,

其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、

10 羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异
丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、
CF₃、OCF₃ 或 CN,

或者两个取代基 R⁸ 和 R⁹ 或 R¹¹ 和 R¹² 可彼此连接形成可被 O
或 N 间隔的 5 或 6 元环,

15 R¹⁰ 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、
羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异
丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、
CF₃、OCF₃ 或 CN;

20 和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 苯基或
选自下列的杂环:

如下的式(I)化合物是特别优选的:

其中

V 不存在, 或者是 O、S 或 NR^4 ,

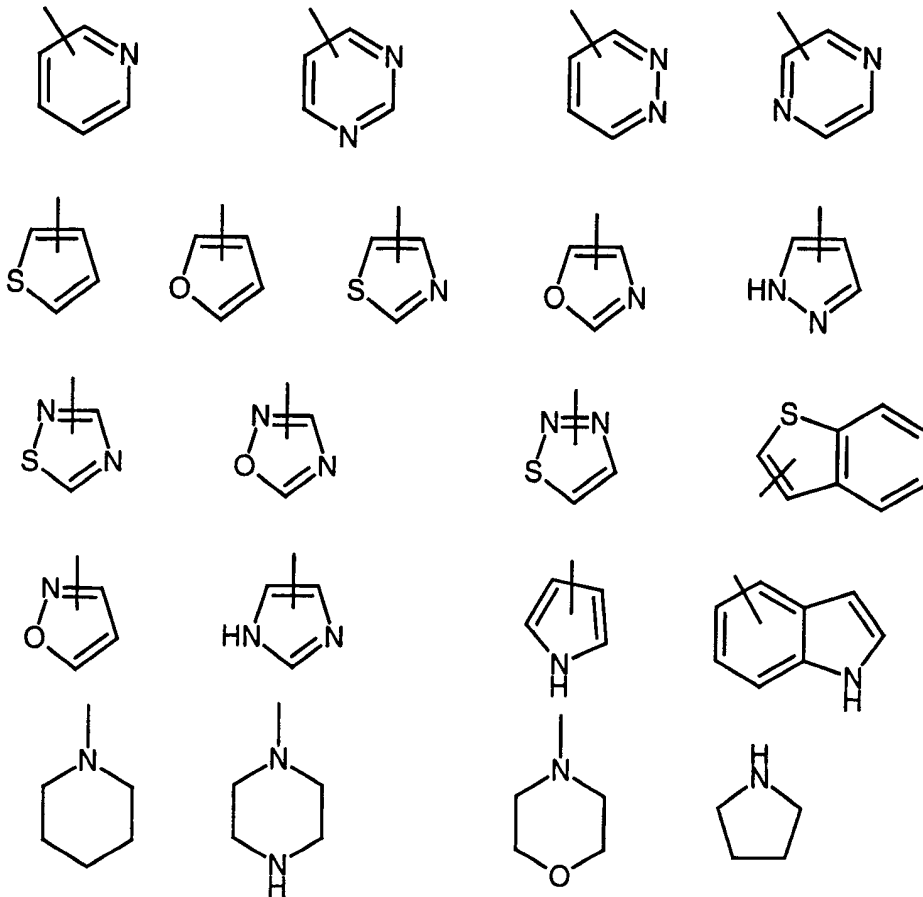
其中

5 R^4 是氢或甲基,

Q 不存在, 或者是具有最高达 9 个碳原子的直链或支链亚烷基、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烯二基或直链或支链炔二基, 所述基团可被卤素单取代,

Y 是氢、 NR^8R^9 、环己基、苯基、萘基或选自下列的杂环:

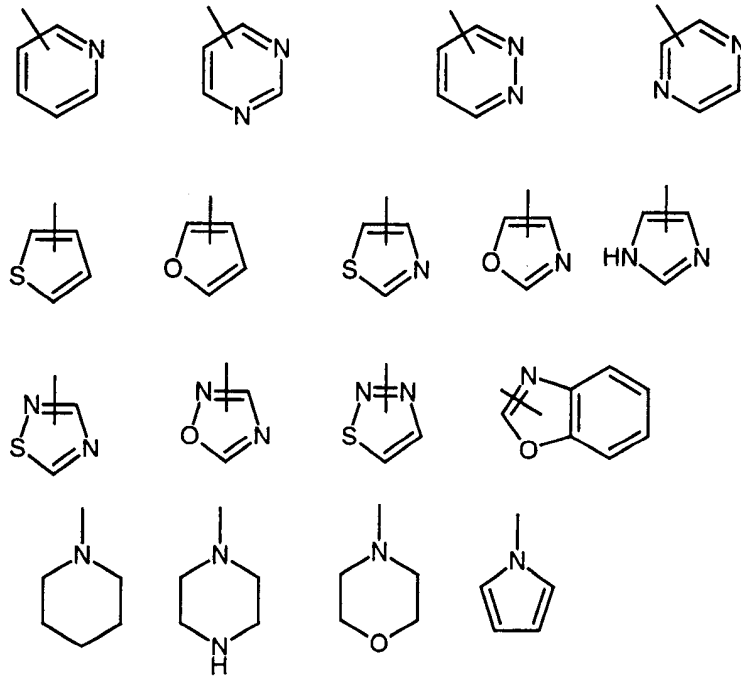
10



所述基团还可以经由 N 连接,

其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、直链或支链卤代烷氧基, 具有 3-6 个碳原子

15



所述取代基可直接连接，或者经由下列基团连接：O、S、SO、SO₂、NR⁴、SO₂NR⁷、CONR⁷、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基，并且所述取代基可被下列基团单取代 - 三取代：分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基或直链或支链烯基、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹ 或 NR¹⁴COR¹⁷，

其中

R¹⁴ 是氢、具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，

且

R¹⁷ 是氢，具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烷基，具有最高达 12 个碳原子的直链或支链烯基，具有 6 - 10 个碳原子的芳基，具有 1 - 9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和 / 或 O 的杂原子的芳杂环，或具有 3 - 8 个碳原子的环烷基，其中所述基团可任选进一步被下列基团取代：F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、

NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN ;

和/或所述环状基团可以与下列环稠合: 具有 1-10 个碳原子的芳族或饱和碳环, 或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环,

5 R^3 是氢或氟,

m 是 1-4 的整数,

W 是 CH_2 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CHCH}_2$,

U 是 $-\text{CH}_2-$,

A 是苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基, 所述基团可任选被下列基团单取代-三取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br,

10

R^2 是 COOR^{24} ,

其中

R^{24} 是氢、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基,

15

X 是具有最高达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 8 个碳原子的直链或支链烯二基, 所述基团分别可含有 1-3 个选自下列的基团: 苯基、苯氧基、O、CO 和 CONR^{30} ,

其中

R^{30} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基,

20

n 是 1 或 2,

R^1 是 COOR^{35} ,

其中

R^{35} 是氢或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基。

25

如下的式 (I) 化合物是非常特别优选的:

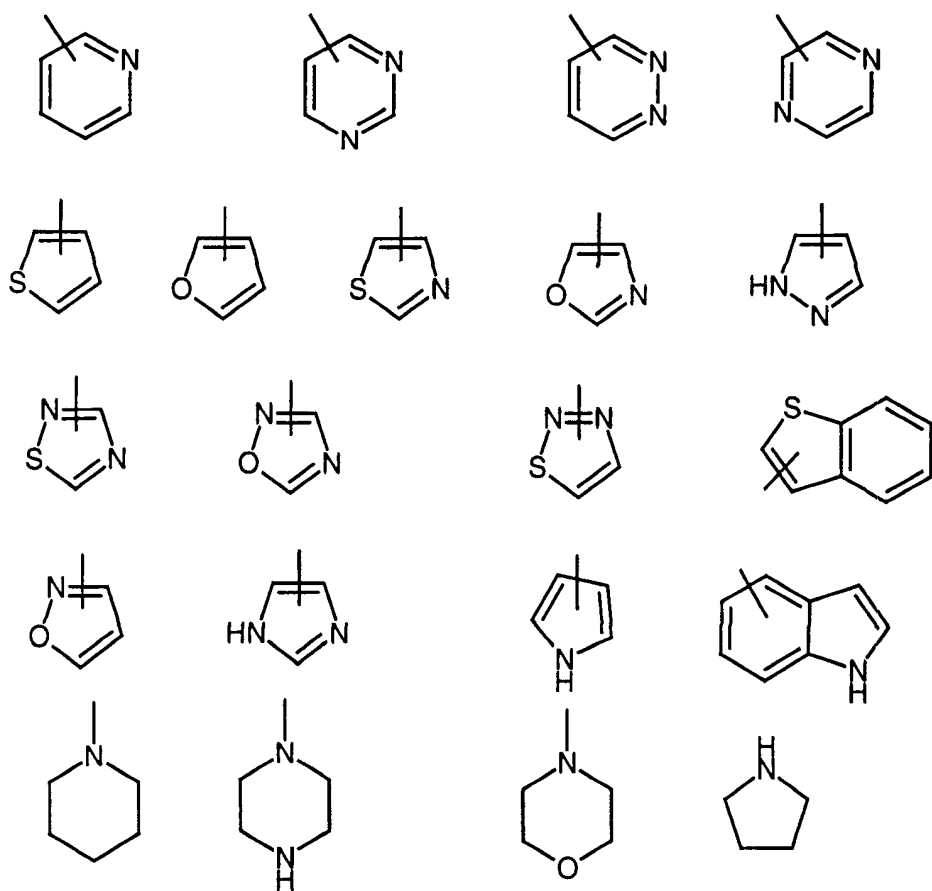
其中

V 是 O,

Q 是具有最高达 9 个碳原子的直链或支链亚烷基、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烯二基或直链或支链炔二基, 所述基团可被卤素单取代,

30

Y 是氢、环己基、苯基或选自下列的杂环:



其中所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代：分别具有最高
 5 达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烯基、直链或支链炔基、
 直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基、
 直链或支链卤代烷氧基，具有 3 - 6 个碳原子的直链或支链环烷基、F、
 Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰或 CONR¹¹R¹²，

其中

R⁶ 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或具有最高
 10 达 4 个碳原子的直链或支链卤代烷基，

R⁷ 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基，

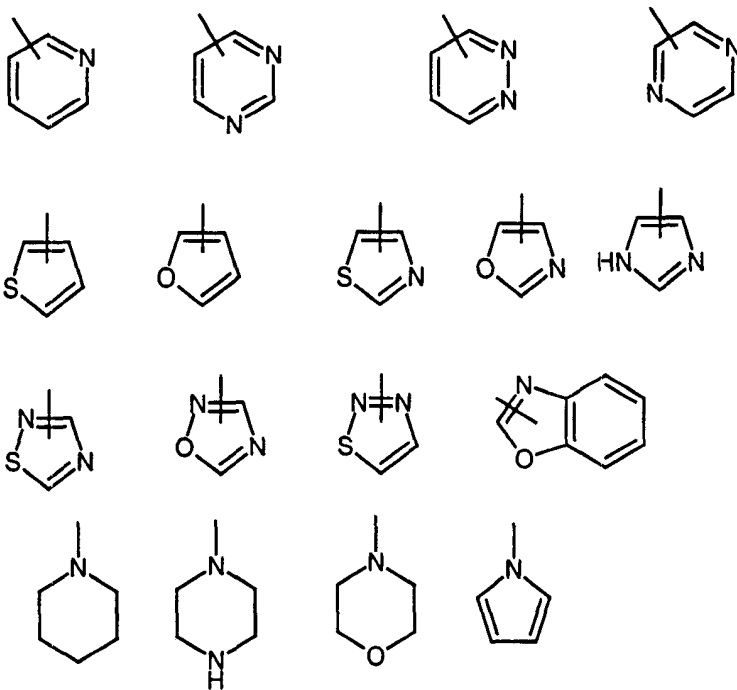
R⁸、R⁹、R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地为氢、具有最高达 4 个碳原子的直链
 或支链烷基、或苯基，

其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代：F、Cl、Br、羟基、
 15 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁
 基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、NO₂、CF₃、OCF₃ 或 CN，
 或者两个取代基 R⁸ 和 R⁹ 或 R¹¹ 和 R¹² 可彼此连接形成可被 O 或 N

间隔的 5 或 6 元环,

R^{10} 是氢、具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、或苯基,

其中所述苯基可被下列基团单取代 - 三取代: F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN; 和/或所述环状基团可分别被下列基团单取代 - 三取代: 苯基或选自下列的杂环:



- 10 所述取代基可直接连接, 或者经由下列基团连接: O、S、SO、 SO_2 、分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链亚烷基、直链或支链烯二基、直链或支链烷氧基、直链或支链氧基烷氧基、直链或支链磺酰基烷基、直链或支链烷硫基, 并且所述取代基可被下列基团单取代 - 三取代: 分别具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基、直链或支链烷氧基、直链或支链烷氧基烷氧基、直链或支链卤代烷基或直链或支链烯基、F、Cl、Br、I、CN、 SCH_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NR^8R^9 或 $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, 其中

R^{14} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3 - 6 个碳原子的环烷基,

依据本发明,特别优选的是其中 R^1 和 R^2 分别是 COOH 的式(I)化合物。

依据本发明,非常特别优选的是定义如下的化合物:

其中

5 V 是 0,

Q 是 CH_2 ,

Y 是被选自下列的基团取代的苯基: 2-苯基乙基、环己基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氯苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、4-氰基苯氧基、4-甲基苯基,

10 R^3 是氢或氟,

m 是 1 - 2 的整数,

W 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U 是 $-\text{CH}_2-$,

A 是苯基,

15 R^2 是 COOH , 其中 R^2 位于基团 U 的 4-位,

X 是 $(\text{CH}_2)_4$,

R^1 是 COOH 。

本发明通式(I)化合物还可以以其盐的形式存在。一般可提及与有机或无机碱或酸形成的盐。

20 在本发明上下文中,优选生理可接受盐。本发明化合物的生理可接受盐可以是本发明化合物与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐。特别优选的是例如与下列酸形成的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸。

25 生理可接受盐还可以是具有游离羧基的本发明化合物的金属盐或铵盐。特别优选的是例如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐,和衍生自氨或有机胺例如乙胺、二乙胺、三乙胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸或乙二胺的铵盐。

30 本发明化合物可以以立体异构形式存在,这些立体异构形式呈像和镜像关系(对映体)或者不呈像和镜像关系(非对映体)。本发明既涉及对映体或非对映体又涉及它们各自的混合物。同样也可通过已知方法例如旋光拆分或色谱分离法将外消旋体例如非对映体分离成立体异

且

- 5 R^{17} 是氢, 具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基, 具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烯基, 具有 6-10 个碳原子的芳基, 具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳杂环, 或具有 3-6 个碳原子的环烷基, 其中所述基团可任选进一步被下列基团取代: F、Cl、Br、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氨基、乙酰基氨基、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 CN;
- 10 和/或所述环状基团可以与下列环稠合: 具有 1-10 个碳原子的芳族或饱和碳环, 或具有 1-9 个碳原子和最高达 3 个选自 S、N 和/或 O 的杂原子的芳族或饱和杂环,
- R^3 是氢或氟,
- m 是 1-2 的整数,
- 15 W 是 $-CH_2-$ 、或 $-CH_2CH_2-$,
- U 是 $-CH_2-$,
- A 是苯基, 所述苯基可任选被下列基团单取代-三取代: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br,
- 20 R^2 是 $COOR^{24}$,
- 其中
- R^{24} 是氢、或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基,
- X 是具有最高达 6 个碳原子的直链或支链亚烷基或具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烯二基, 所述基团分别可含有 1-3 个选自下列的基团:
- 25 团: 苯氧基、O、CO 和 $CONR^{30}$,
- 其中
- R^{30} 是氢、具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基,
- n 是 1 或 2,
- 30 R^1 是 $COOR^{35}$,
- 其中
- R^{35} 是氢或具有最高达 4 个碳原子的直链或支链烷基。

构单一组分。存在于本发明化合物中的双键可以呈顺式或反式构型(Z或E构型)。

在本发明上下文中,除非另有说明,否则取代基通常具有下列含义:

5 烷基一般代表具有1-20个碳原子的直链或支链烃基。可提及的实例有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、异庚基、辛基和异辛基、壬基、癸基、十二烷基、二十烷基。

10 亚烷基一般代表具有1-20个碳原子的直链或支链烃桥基团。可提及的实例有亚甲基、亚乙基、亚丙基、 α -甲基亚乙基、 β -甲基亚乙基、 α -乙基亚乙基、 β -乙基亚乙基、亚丁基、 α -甲基亚丙基、 β -甲基亚丙基、 γ -甲基亚丙基、 α -乙基亚丙基、 β -乙基亚丙基、 γ -乙基亚丙基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚十二烷基和亚二十烷基。

15 烯基一般代表具有2-20个碳原子和一个或多个、优选1或2个双键的直链或支链烃基。可提及的实例有烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基、异戊烯基、己烯基、异己烯基、庚烯基、异庚烯基、辛烯基、异辛烯基。

20 炔基一般代表具有2-20个碳原子和一个或多个、优选1或2个三键的直链或支链烃基。可提及的实例有乙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基和2-己炔基。

25 烯二基一般代表具有2-20个碳原子和一个或多个、优选1或2个双键的直链或支链烃桥基。可提及的实例有乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、丙烯-1,2-二基、1-丁烯-1,4-二基、1-丁烯-1,3-二基、1-丁烯-1,2-二基、2-丁烯-1,4-二基、2-丁烯-1,3-二基、2-丁烯-2,3-二基。

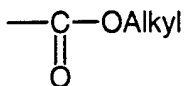
炔二基一般代表具有2-20个碳原子和一个或多个、优选1或2个三键的直链或支链烃桥基。可提及的实例有乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基、1-丁炔-1,4-二基、1-丁炔-1,3-二基、2-丁炔-1,4-二基。

30 酰基一般代表经由羰基连接的具有1-9个碳原子的直链或支链低级烷基。可提及的实例有乙酰基、乙基羰基、丙基羰基、异丙基羰基、丁基羰基和异丁基羰基。

5 烷氧基一般代表经由氧原子连接的具有 1-14 个碳原子的直链或支链烃基。可提及的实例有甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、异庚氧基、辛氧基或异辛氧基。术语“烷氧基”和“烷基氧基”具有相同含义。

烷氧基烷基一般代表被具有最高达 8 个碳原子的烷氧基取代的具有最高达 8 个碳原子的烷基。

烷氧基羰基可由例如下式表示



10

其中烷基一般代表具有 1-13 个碳原子的直链或支链烃基。可提及下列烷氧基羰基作为实例：甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基或异丁氧基羰基。

15 环烷基一般代表具有 3-8 个碳原子的环状烃基。优选环丙基、环戊基和环己基。可提及的实例有环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

在本发明上下文中，环烷氧基代表其烃基是环烷基的烷氧基。其中的环烷基一般具有最高达 8 个碳原子。可提及的实例有环丙氧基和环己氧基。术语“环烷氧基”和“环烷基氧基”具有相同含义。

20 芳基一般代表具有 6-10 个碳原子的芳族基团。优选的芳基是苯基和萘基。

在本发明上下文中，卤素代表氟、氯、溴和碘。

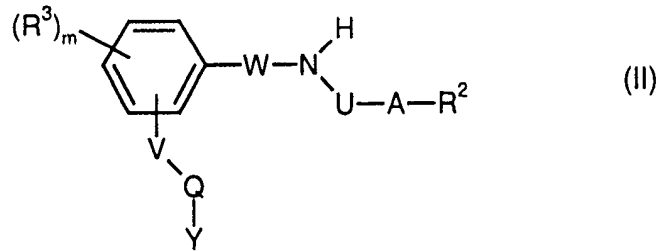
在本发明上下文中，杂环一般代表可含有最高达 3 个选自 S、N 和 /或 O 的杂原子的饱和、不饱和或芳族 3-10 元、例如 5 或 6 元杂环，并且当含有氮原子时，该基团还可以经由该氮原子连接。可提及的实例有：噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯烷基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,2,3-三唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吗啉基或哌啶基。优选噻唑基、呋喃基、噁唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和四氢吡喃基。术语“杂芳基”（或“杂芳基”）代表芳族杂环基。

30

在本申请所示的杂环结构中，每次仅指出与相邻基团连接的一个键，例如在适于和单元 Q 键合的 Y 的杂环结构中。然而，如上所述，这些杂环结构可独立地携带如上给出的其它取代基。

本发明还涉及制备式 (I) 化合物的方法，其特征在于

5 [A] 将式 (II) 化合物



与式 (III) 化合物反应



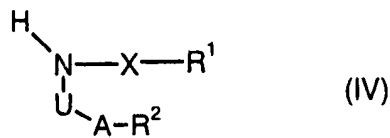
10 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如上所定义，

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团；

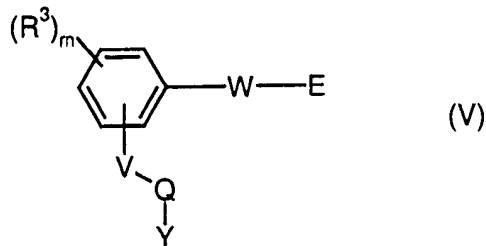
或者

[B] 将式 (IV) 化合物

15



与式 (V) 化合物反应



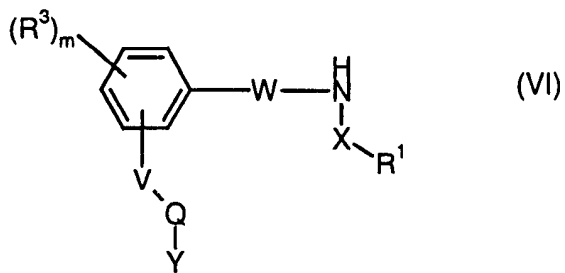
20 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如上所定义，

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团；

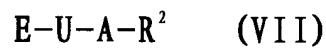
或者

[C] 将式 (VI) 化合物

5



与式 (VII) 化合物反应



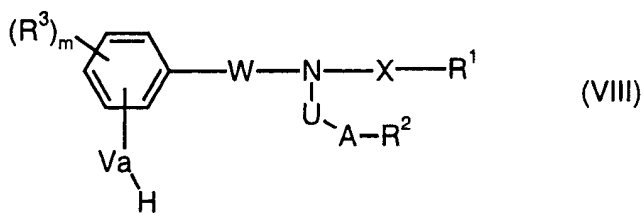
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 和 m 如上所定义，

10

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团；

或者

[D] 将式 (VIII) 化合物



15

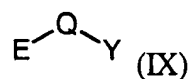
其中

Va 是 O 或 S, 且

R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 Q 、 W 、 U 、 A 、 X 和 m 如上所定义，

与式 (IX) 化合物反应

20



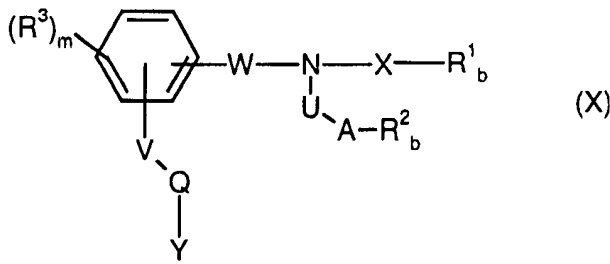
其中

Q、Y 如上所定义，

E 是在碱存在下被取代的离去基团或者是任选活化的羟基官能团；

或者

5 [E]用强酸或强碱的水溶液将式(X)化合物转化成相应的游离羧酸



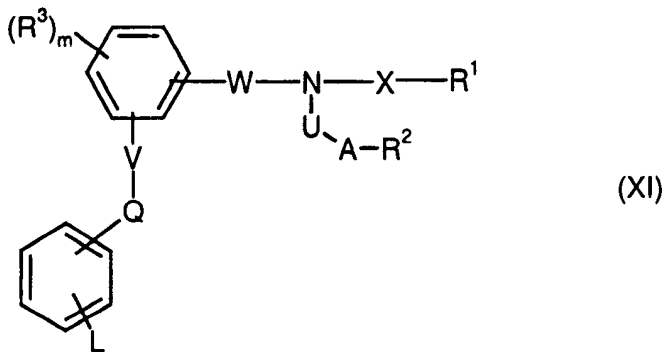
其中

R³、V、Q、Y、W、X、U、A 和 m 如上所定义，

10 R¹_b 和 R²_b 分别独立地代表 CN 或 COOA_{1k}，其中 A_{1k} 代表具有最高达 6 个碳原子的直链或支链烷基，

或者

[F] 将式 (XI) 化合物



15

其中

R¹、R²、R³、V、Q、X、W、U、A 和 m 如上所定义，

L 代表 Br、I 或 CF₃SO₂-O，

与式 (XII) 化合物反应

20



其中

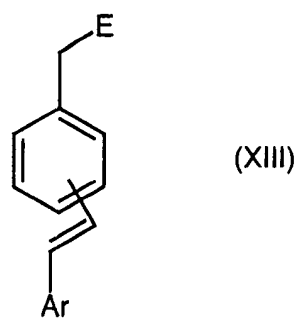
M 代表芳基或杂环基、直链或支链烷基、烯基或炔基或环烷基，或代表芳基烷基、芳基烯基或芳基炔基，

Z 代表 $-B(OH)_2$ 、 $-CH=CH$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Sn(nBu)_3$ ，

5 该反应在钌化合物存在下，任选还在还原剂和另外的添加剂存在下，以及在碱存在下进行；

或者

[G] 依据方法 D 将式 (XIII) 化合物



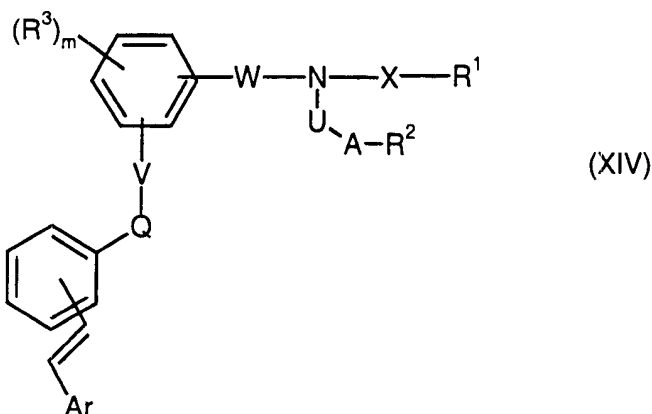
10 其中

Ar 代表芳基或杂芳基，

E 是在碱存在下被取代的离去基团，

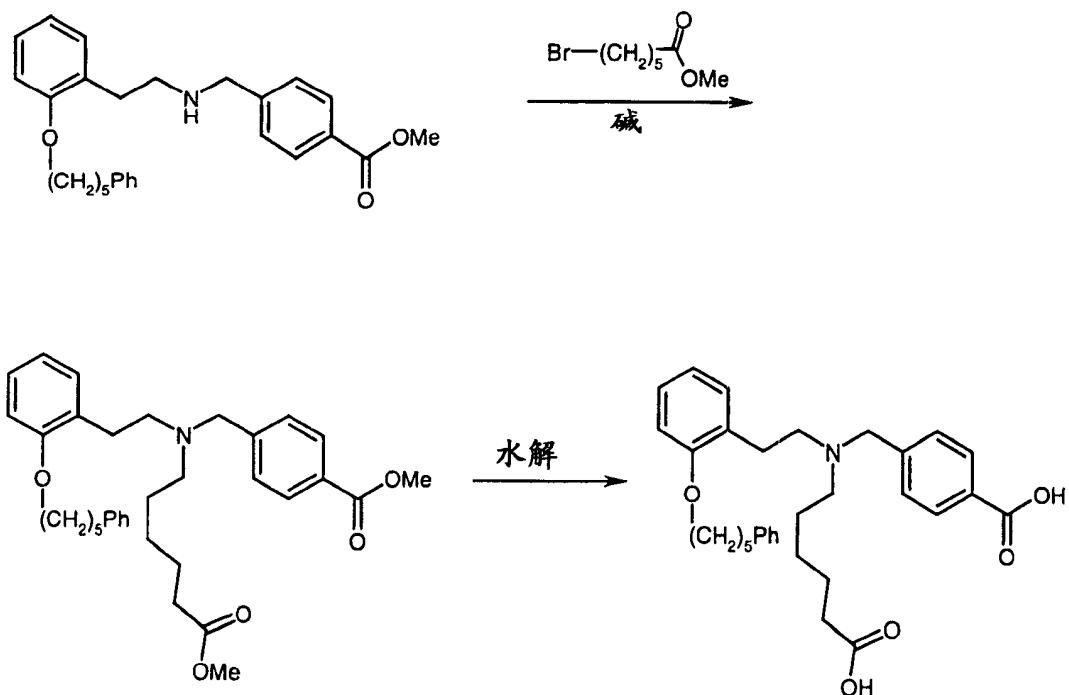
与式 (VIII) 化合物反应，并在催化剂存在下用氢将所得式 (XIV) 化合物氢化

15



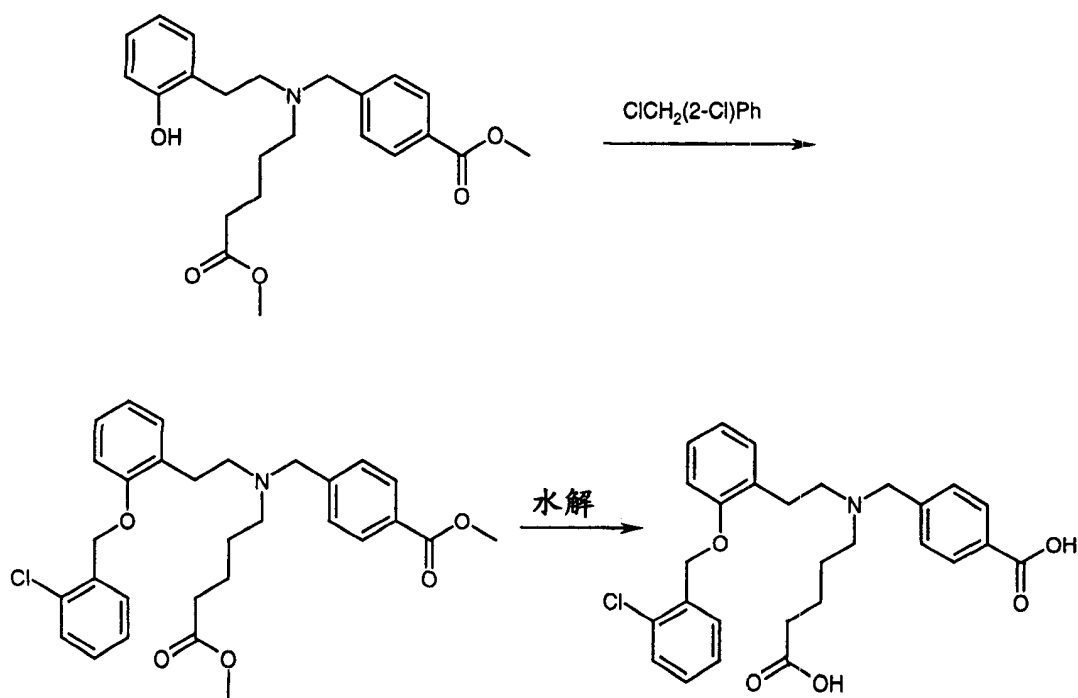
使用下列示例性、非限制性实施方案举例说明制备式 (I) 化合物的方法：

依据方法 A/E 的反应方案的实例：



5 如果 (VIII) 代表例如 4-[[(2-甲氧基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯，且 (IX) 代表 2-氯苯基甲基氯，则方法 E 和 D 可如下述反应方案所示：

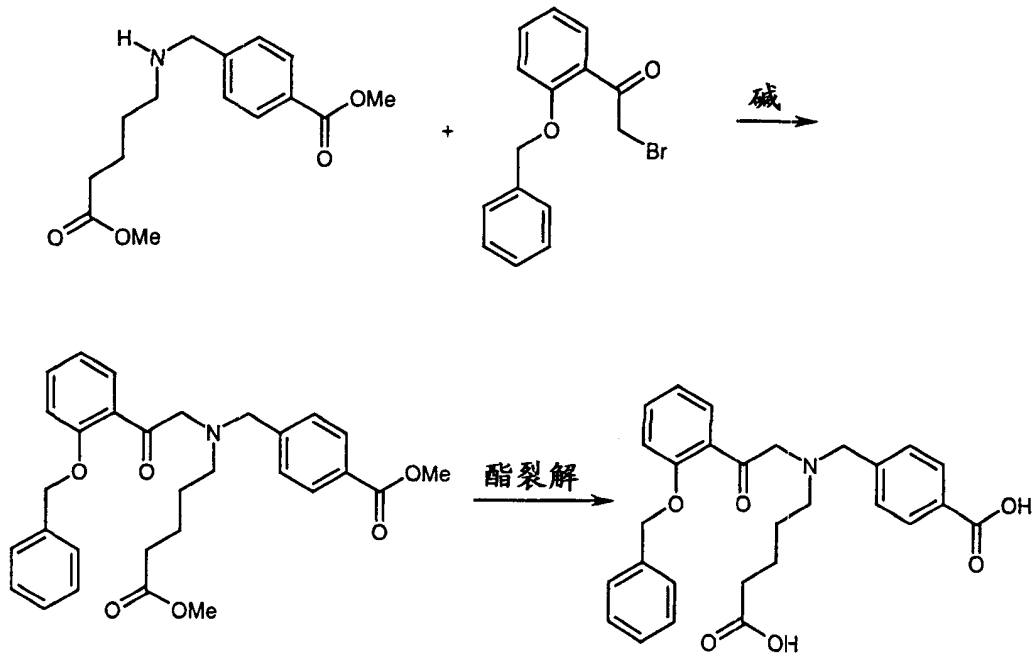
依据方法 D/E 的反应方案的实例：



如果 (IV) 代表例如 4-[[(5-甲氧基-5-氧基戊基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯, 且 (V) 代表 1-[2-(苄氧基) 苯基]-2-溴-1-乙酮, 则方法 B 和 E 可如下述反应方案所示:

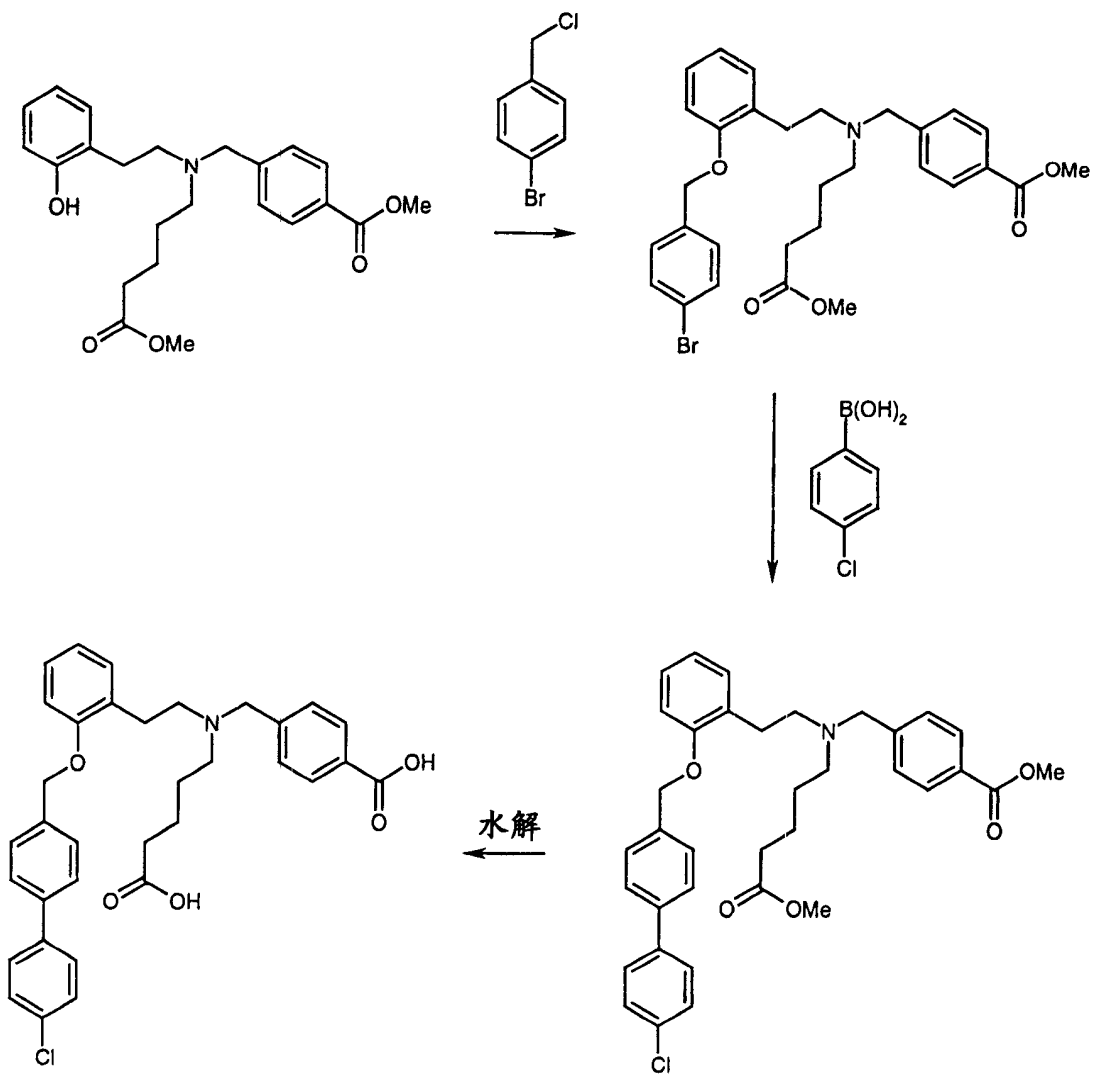
依据方法 B/E 的反应方案的实例:

5

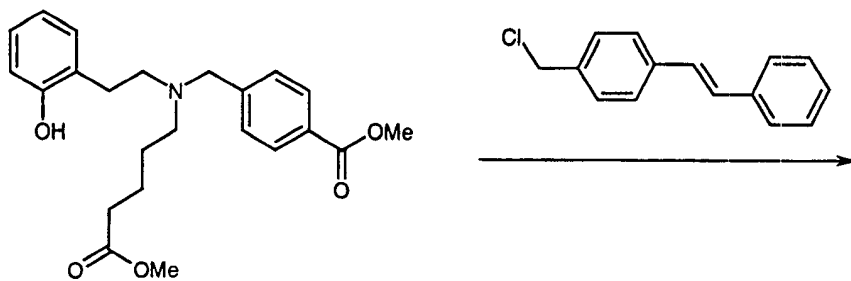


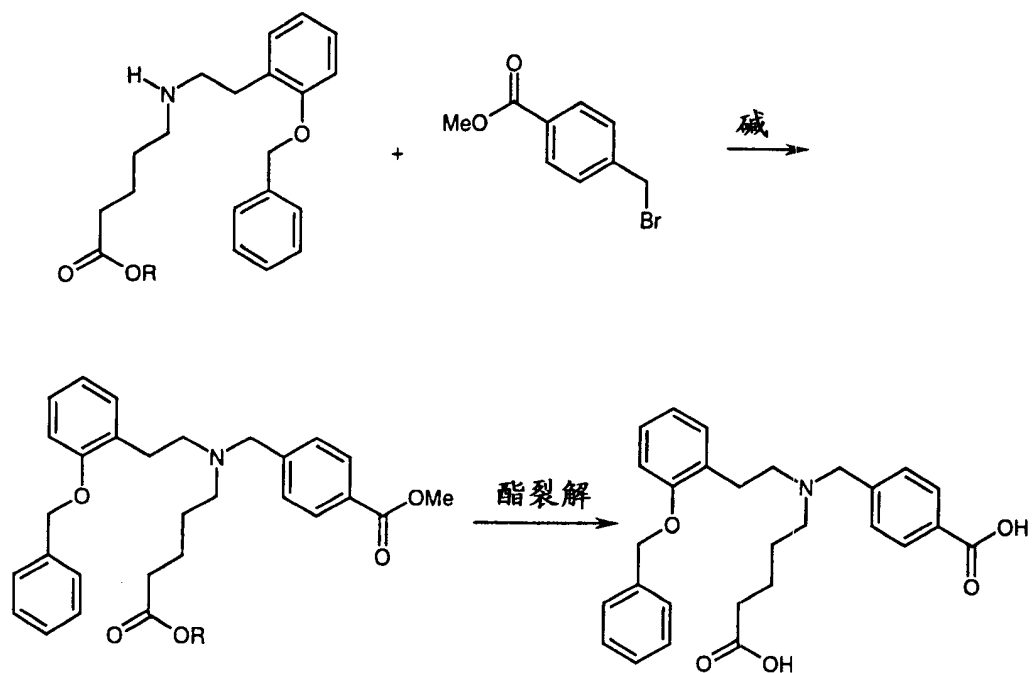
如果 (VI) 代表例如 5-[[2-(苄氧基) 苯乙基] 氨基] 戊酸甲酯, 且 (VII) 代表 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯, 则方法 C 和 E 可如下述反应方案所示:

10 依据方法 C/E 的反应方案的实例:



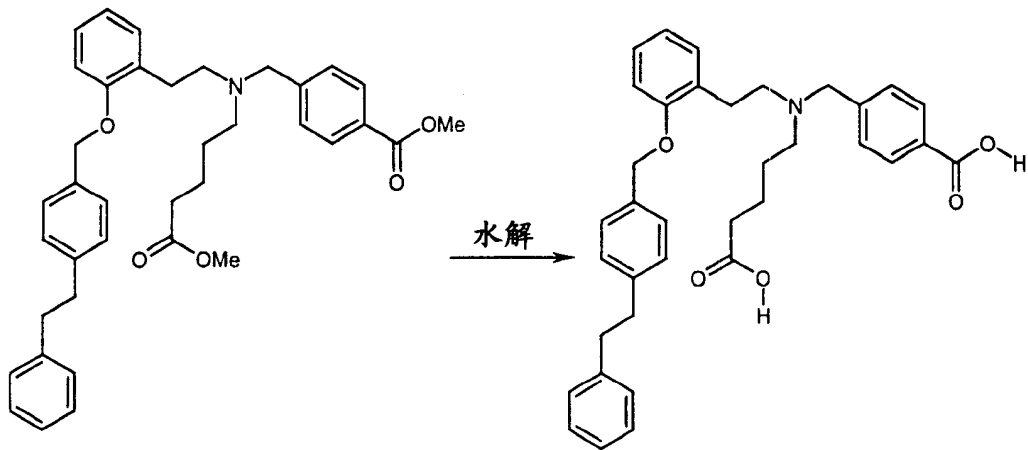
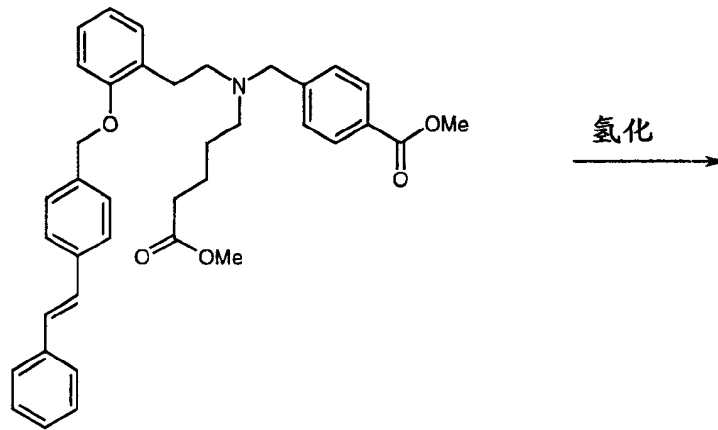
依据方法 D/G/E 的反应方案的实例:





优选 R = *t*Bu

依据方法 D/F/E 的反应方案的实例:



优选用于本发明方法的溶剂是在反应条件下不发生变化的常规有机溶剂或水。对于本发明方法，可优选使用醚例如乙醚、丁基甲基醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚，或烃例如

5 苯、甲苯、二甲苯或石油醚，或酰胺例如二甲基甲酰胺或六甲基磷三酰胺，或 1,3-二甲基咪唑烷-2-酮、1,3-二甲基四氢嘧啶-2-酮、乙腈、乙酸乙酯或二甲亚砷。当然还可以使用上述溶剂的混合物。

优选用于本发明方法的碱包括常用于碱性反应的碱性化合物。可优选使用碱金属氢化物例如氢化钠或氢化钾，或碱金属醇化物例如甲

10 醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾或叔丁醇钾，或碳酸盐例如碳酸钠、碳酸铯或碳酸钾，或氧化物例如氧化钠或二异丙基氯化锂，或有机锂化合物例如苯基锂、丁基锂或甲基锂，或六甲基二硅氮烷钠。

本发明方法 A-C 可优选这样进行：在乙腈中，在碱例如碳酸钠、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaOH 或 NaH 存在下分别将化合物 (II) 与

15 (III)、(IV) 与 (V)、和 (VI) 与 (VII) 反应。该反应一般可在 -20°C - $+90^\circ\text{C}$

℃、优选 0℃ - +70℃ 温度下进行。该反应可在常压、高压或减压(例如 0.5 - 5 巴)下进行。该反应一般是在常压下进行。

在本发明方法 A - C 中, 式(I)化合物是这样制得的: 用式(II)、(IV)或(VI)之一的化合物中的胺官能团亲核取代式(III)、(V)或(VII)化合物之一中的离去基团 E。对此合适的离去基团 E 是例如: 卤素、甲
5 苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、或被试剂如偶氮二甲酸二异丙酯/ PPh_3 活化的羟基官能团(Mitsunobu 反应)。

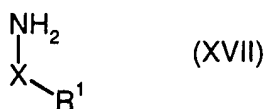
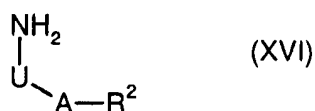
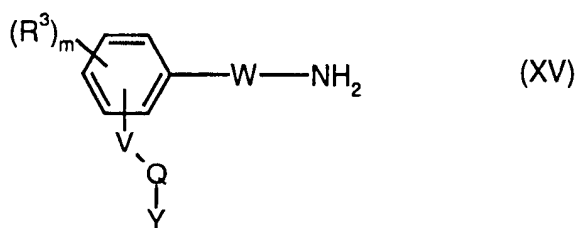
本发明方法 D 可优选这样进行: 在乙腈中, 在碱例如碳酸钠、碳酸钾、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、KOH、NaOH 或 NaH 存在下将化合物(VIII)
10 与(IX)反应。该反应一般可在 -20℃ - +90℃、优选 0℃ - +90℃ 温度下进行。该反应可在常压、高压或减压(例如 0.5 - 5 巴)下进行。该反应一般是在常压下进行。

在本发明方法 D 中, 式(I)化合物是这样制得的: 用式(VIII)化合物中的羟基或巯基官能团亲核取代式(IX)化合物中的离去基团 E。合适的
15 离去基团 E 是例如: 卤素、甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、或被试剂如偶氮二甲酸二异丙酯/ PPh_3 活化的羟基官能团(Mitsunobu 反应)。

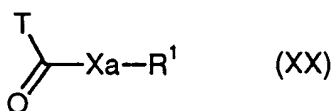
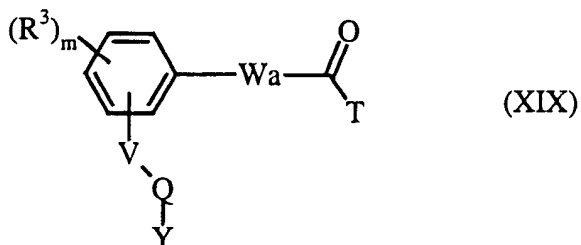
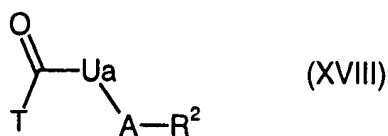
在本发明方法 E 中, 其中 R^1 和 R^2 分别代表游离羧基官能团的式(I)化合物可通过将化合物(X)的酯和/或腈官能团转化成相应的游离羧基
20 官能团来制得。该反应可通过例如加入强酸例如 HCl 或 H_2SO_4 , 或强碱例如 NaOH、KOH 或 LiOH 的水溶液来进行。该反应可在一种上述有机溶剂、水或有机溶剂的混合物或有机溶剂与水的混合物中进行。依据本发明, 优选例如在水与甲醇或二氧杂环己烷的混合物中进行该反应。该反应一般可在 -20℃ - +90℃、优选 0℃ - +90℃ 温度下进行。该反应可在常压、高压或减压(例如 0.5 - 5 巴)下进行。该反应一般是在常压
25 下进行。

在本发明方法 F 中, 式(I)化合物是这样制得的: 在碱性介质中, 在钯化合物以及任选在还原剂和另外的添加剂存在下, 将含有可取代的基团 L 的式(XI)化合物与(XII)化合物反应。该反应通常是式(XI)和(XII)化合物的还原偶联, 如例如在 L. S. Hegedus,
30 *Organoorganometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994 中所述。

在式(XI)化合物中, 可取代的基团 L 可以是例如卤素如 Br 或 I,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 V 、 Q 、 U 、 W 、 X 、 Y 和 A 如上所定义；
与式 (XVIII)、(XIX)、(XX) 的羰基化合物反应



5

其中

U_a 、 W_a 和 X_a 分别具有 U 、 W 和 X 的含义，但是短一个碳单元，且 T 代表氢或 C_1 - C_4 -烷基，其还可以与 U_a 或 X_a 连接形成环，其它基团如上所定义，

10 首先生成席夫碱，然后用常规还原剂例如 NaBH_4 、 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ 等将其还原，或者在还原剂例如 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ 、 NaCNBH_3 、 $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ 存在下在还原烷基化

或常规离去基团例如三氟甲磺酸酯基。

式 (XII) 化合物含有反应性基团 Z, 其可以选自 $-B(OH)_2$ 、 $-CH\equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 和 $-Sn(nBu)_3$ 。

所用的钯化合物可以是钯 (II) 化合物, 例如 $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ 或 $Pd(OAc)_2$, 或钯 (0) 化合物例如 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $Pd_2(dba)_3$ 。如果需要的话, 可向该反应混合物中另外加入还原剂, 例如三苯基膦, 或其它添加剂例如 $Cu(I)Br$ 、 NBu_4NC1 、 $LiCl$ 或 Ag_3PO_4 (参见 T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere “金属催化的交联反应”, Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166)。

该反应是在常规碱例如碳酸钠、氢氧化钠或三乙胺存在下进行的。合适的溶剂是上述有机溶剂, 特别优选醚, 例如二甲氧基乙烷。该反应一般可在 $-20^\circ C$ - $+90^\circ C$ 、优选 $0^\circ C$ - $+90^\circ C$ 温度下进行。该反应可在常压、高压或减压 (例如 0.5 - 5 巴) 下进行。该反应一般是在常压下进行。

在本发明方法 G 中, 式 (I) 化合物是这样制得的: 按照本发明方法 D 将含有离去基团 E 的式 (XIII) 化合物与式 (VIII) 化合物反应, 然后将所得式 (XIV) 化合物氢化。

因此, 类似于方法 D 进行方法 G 的第一个步骤, 其中用式 (XIII) 化合物代替式 (IX) 化合物来与式 (XIII) 醇或硫醇反应。获得了式 (XIV) 不饱和化合物, 可通过常规氢化方法将式 (XIV) 不饱和化合物转化成式 (I) 化合物。

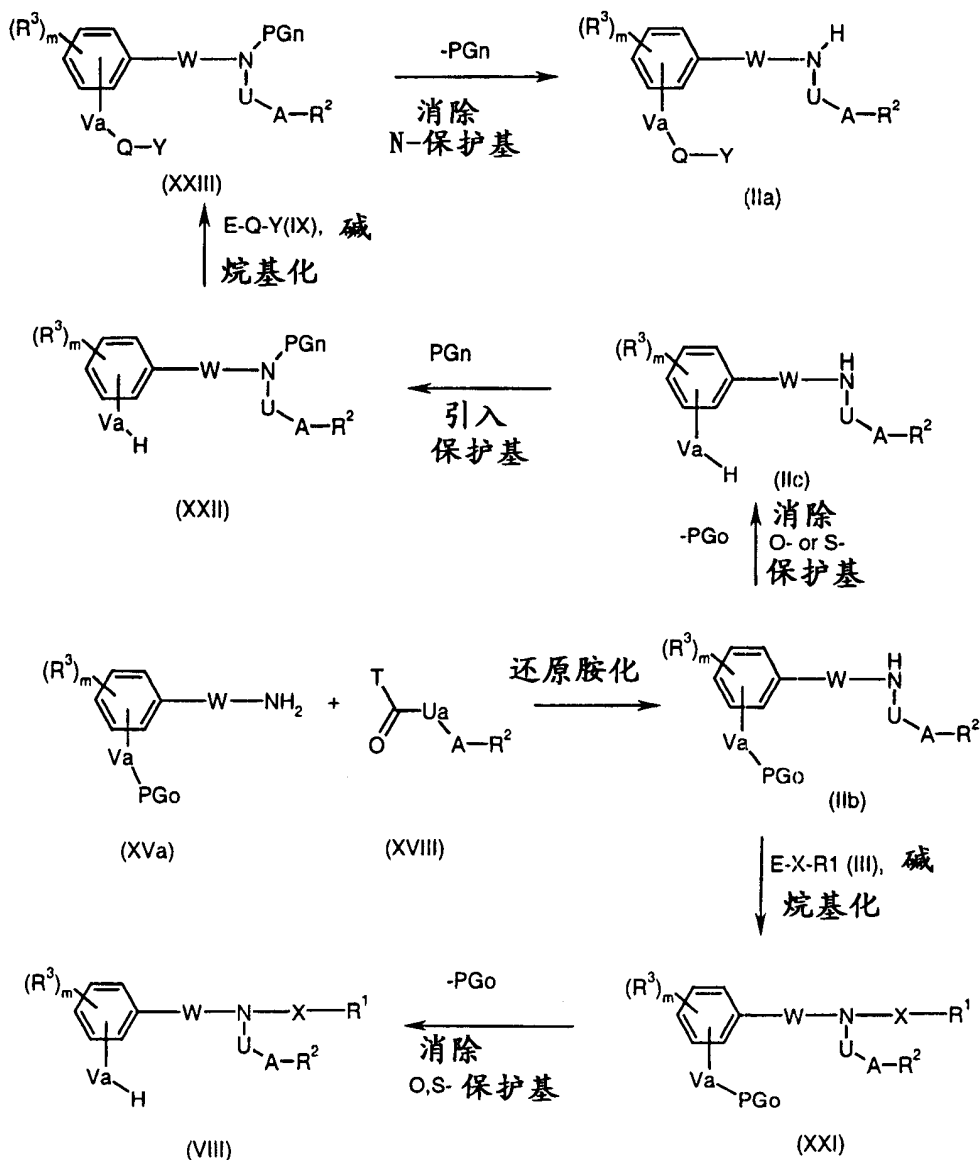
依据本发明, 优选在催化剂例如 Pd/碳或 PtO 存在下用氢将式 (XIV) 化合物氢化。

方法 G 可在一种上述有机溶剂中进行。优选乙酸乙酯。该反应一般可在 $-20^\circ C$ - $+90^\circ C$ 、优选 $0^\circ C$ - $+90^\circ C$ 温度下进行。该反应可在常压、高压或减压 (例如 0.5 - 5 巴) 下进行。该反应一般是在常压下进行。

式 II、IV 和 VI 的胺是新的, 并且也构成了本发明主题的一部分。

式 II、IV 和 VI 新化合物可通过下述方法以一般已知的方式制得:

a) 通过式 (XV)、(XVI) 和 (XVII) 的胺



在上述反应方案中，PGo 代表常规苯酚或苯硫酚保护基，例如 CH₃、CH₂Ph、CH₂CH=CH₂、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂SiMe₃、SiMe₃，PGn 代表胺保护基例如 tBuOCO，T 代表氢或 C₁-C₄-烷基官能团，其还可以与 Ua 连接形成环，并且 Ua 具有 U 的含义，但是短一个 CH₂ 基团。其它基团如上所定义。

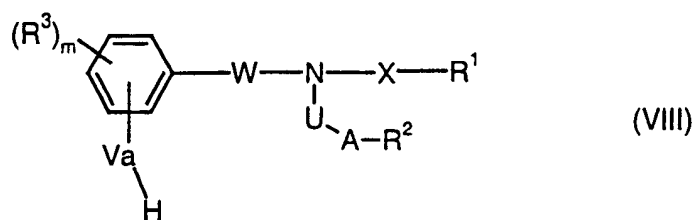
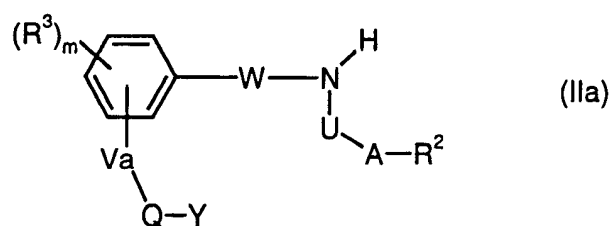
(IIb) 可这样制得：例如，首先将 (XVa) 与 (XVIII) 反应，以生成席夫碱，然后用常规还原剂例如 NaBH₄、H₂/Pd/C 等将其还原，或者在还原剂例如 H₂/Pd/C、NaCNBH₃、NaH(OAc)₃ 存在下在还原烷基化条件下直接转化。可通过在碱存在下与式 (III) 化合物反应来将化合物 (IIb) 转化成式 (XXI) 化合物 (参见方法 A)。

(IIb) 或 (XXI) 中的 O-或 S-保护基可用合适的试剂除去 (参见 T. W.

条件下直接转化(参见 Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, pp. 276-293 及其中所引用的文献);

- b) 将式 (XV)、(XVI) 和 (XVII) 胺与式 (III)、(V)、(VII) 化合物反应(参见例如 J. March, Advanced Organic Chemistry, 第 4 版, Wiley, 1992, 第 411 页及其中所引用的文献)。

式 (IIa) 胺或式 (VIII) 化合物



- 10 其中 Va 代表 O 或 S

可通过下列反应方案以一般已知方式制得:

Greene, P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第2版, New York, 1991)。如果, 例如在式(I Ib)或(XXI)中-Va-PGo代表-O-CH₃, 可通过在二氯甲烷中于-70~20℃使用三溴化硼、在氯仿中于25-50℃使用三甲基甲硅烷基碘、或者在DMF中于150℃使用乙基硫醇钠形成苯酚来
5 除去甲基。

可通过下述方法由所获得的式(I Ic)化合物制得式(XXIII)化合物: 将氨基官能团保护(参见T.W. Greene, P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第2版, New York, 1991), 然后将所得胺保护的式(XXII)化合物与式(IX)化合物反应(参见方法D)。

10 可通过常规方法引入N-保护基例如在(XXII)中引入N-保护基, 并可除去(参见T.W. Greene, P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第2版, New York, 1991)。如果在式(XXII)中的PG_n代表例如tBuOCO, 可通过将胺与Pyrrokohlen酸叔丁酯在极性或非极性溶剂中于0℃-25℃反应来引入保护基。可用多种酸例如HCl、H₂SO₄或CF₃COOH在0
15 ℃-25℃除去该保护基得到(I Ia)(参见上文引用的文献)。

式(III)物质可商购获得, 是文献中已知的, 或者可通过文献中已知的方法合成得到(参见例如J. Chem. Soc. 1958, 3065)。

式(V)物质是文献已知的, 或者可按照类似于文献中的已知方法合成获得(参见例如J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327)。
20

式(VII)物质可商购获得, 是文献中已知的, 或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到(参见例如J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta
25 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623)。

式(IX)物质可商购获得, 是文献中已知的, 或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到(参见例如J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137)。特别是, 其中在4'-位携带其它取代基的4-氯甲基联苯化合物可这样制得: 在钯催化剂例如Pd(PPh₃)₄或PdCl₂(PPh₃)₂和碳酸钠存在下, 将4-(B(OH)₂-Ph-CHO与相应的4-取代
30

的溴苯基化合物偶联，然后用 NaBH_4 还原以生成醇，并使用例如 SOCl_2 转化成相应的氯化物。

5 如果式 (III)、(V)、(VII) 和 (IX) 中的 E 代表卤素，这些化合物还可以通过已知方法制得，例如使用氯化剂如亚硫酸氯或磺酰氯与醇反应 (参见例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 第 4 版, Wiley, 1992, 第 1274 页和其中所引用的文献)。

10 式 (XV) 胺可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 *Tetrahedron* 1997, 53, 2075; *J. Med. Chem.* 1984, 27, 1321; WO 97/29079; *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5396)。这些化合物可例如这样制得：由其中存在 $\text{W}'\text{-Hal}$ (其中 W' 是少了一个碳原子的 W) 来代替式 (XV) 化合物的 W-NH_2 的相应的卤化物化合物、特别是氯化物化合物，通过用氰基取代卤素来生成相应的腈化合物，并将腈基还原；或者将其中存在 $\text{W}'\text{-CHO}$ (其中 W' 是少了一个碳原子的 W) 来代替式 (XV) 化合物的 W-NH_2 的相应的醛化合物与硝基甲烷反应，然后还原。

15 式 (XVI) 胺可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6801; *Chem. Lett.* 1984, 1733; *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5219; DE-2059922)。

20 式 (XVII) 胺可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1581; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 968; *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 1510; *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2507; *Synth. Commun.* 1989, 19, 1787)。

25 式 (XV)、(XVI) 和 (XVII) 胺还可以通过已知方法制得，例如将相应的腈还原，用相应的卤化物与邻苯二甲酰亚胺反应，然后与胍反应，或者将酰基叠氮化物在水存在下重排 (参见例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 第 4 版, Wiley, 1992, 第 1276 页和其中所引用的文献)。

30 式 (XVIII) 羰基化合物可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1277; *Chem. Ber.* 1938, 71, 335; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 123, 679)。

35 式 (XIX) 羰基化合物可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 WO 96/11902; DE-2209128; *Synthesis* 1995, 1135; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2192)。

式 (XX) 羰基化合物可商购获得，是文献中已知的，或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到 (参见例如 *Synthesis* 1983, 942; *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 8158)。

式(XVIII)、(XIX)和(XX)羰基化合物还可以通过已知方法制得,例如将醇氧化,将酰氯还原,或者将腈还原(参见例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 第4版, Wiley, 1992, 第1270页和其中所引用的文献)。

5 式(XII)化合物可商购获得,是文献中已知的,或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到(参见例如,对于芳族硼酸: *J. Chem. Soc. C* 1966, 566. *J. Org. Chem.*, 38, 1973, 4016; 或对于三丁基锡化合物: *Tetrahedron Lett.* 31, 1990, 1347)。

10 式(XIII)化合物可商购获得,是文献中已知的,或者可按照类似于文献中已知的方法合成得到(参见例如 *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 17, 1994, 1919)。

本发明化合物,特别是通式(I)化合物具有预料不到的有用的药理活性谱。

15 本发明化合物,特别是通式(I)化合物导致血管的松弛,抑制血小板聚集,降低血压,以及增加冠状血流。这些作用是通过直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶和细胞内 cGMP 增加调节的。

20 因此本发明化合物可用于药物以治疗心血管疾病,例如治疗高血压和心肌机能不全、稳定和不稳定的心绞痛、外周和心脏血管疾病、心律失常,治疗血栓栓塞疾病和局部缺血,例如心肌梗塞、中风、暂时性缺血发作、外周循环疾病,预防再狭窄,例如血栓溶解治疗、经皮经腔血管成形术(PTA)、经皮经腔冠状血管成形术(PTCA)、心脏旁路手术后的再狭窄,以及治疗动脉硬化,纤维变性疾病例如肝脏纤维变性或肺纤维变性,哮喘疾病和泌尿生殖系统疾病例如前列腺肥大、勃起功能障碍、女性性功能障碍和失禁,以及治疗青光眼。

25 本发明化合物,特别是通式(I)化合物还是控制中枢神经系统中特征是 NO/cGMP 系统失调的疾病的活性化合物。本发明化合物特别适于消除认知不足,改善学习和记忆行为,以及治疗阿尔茨海默氏病。它们还适于治疗中枢神经系统障碍,例如焦虑、紧张和抑郁、睡眠障碍、和由中枢神经系统引起的性功能障碍,以及控制病理性饮食障碍或使
30 用刺激剂和药物有关的病症。

此外,这些活性化合物还适于控制脑循环,并因此是控制偏头痛的有效活性剂。

35 它们还适于预防和控制脑梗塞(脑中风)例如中风、脑缺血和颅脑创伤的后遗症。本发明化合物,特别是式(I)化合物还可用于控制疼痛。

此外,本发明化合物具有抗炎作用,并因此可用作抗炎剂。

体外血管松弛作用

通过静脉内注射硫喷妥钠将家兔麻醉或杀死(约 50 mg/kg),并放血。取出动脉隐静脉,并切成 3 mm 宽的环。将环分别单独固定在一对

在末端打开的由 0.3mm 坚固的特殊金属丝 (Remanium®) 制成的三角形钩上。在预张力下, 将每个环转移到 5 ml 器官浴中, 所述器官浴含有 37°C 温热的吹以卡波金的 Krebs-Henseleit 溶液, 该溶液具有下述组成 (mM): NaCl: 119; KCl: 4.8; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$: 1.4; 5 KH_2PO_4 : 1.2; NaHCO_3 : 25; 葡萄糖: 10; 牛血清白蛋白: 0.001%。使用 Statham UC2 单元检测收缩力, 通过 A/D 转换器 (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) 放大并数字化, 并在线性记录器上并列记录。通过加入脱羟肾上腺素来诱导收缩。

10 几个 (一般是 4 个) 对照循环后, 在每一后续过程中以剂量递增的方式加入测试物, 并将在测试物影响下达到的收缩高度与在最后一次在前测试中达到的收缩高度进行比较。由此计算将在在前对照中达到的收缩减小到 50% 所需的浓度 (IC_{50})。标准给药体积是 5 μl 。DMSO 在浴溶液中的比例相当于 0.1%。

结果如表 1 所示:

15 表 1: 体外血管松弛作用

实施例	IC_{50} (nM)
8	0.4
28	2.8
30	17
32	6.5
33	0.5
37	830
56	73
70	0.2
72	29
76	29
86	0.4
87	0.5
88	0.4
98	3.4
102	0.2
103	3.9
186	0.90

体外刺激重组可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC)

使用和不使用硝普钠以及使用和不使用血红素依赖性 sGC 抑制剂 1H-1, 2, 4-噁二唑-(4, 3a)-喹啉-1-酮 (ODQ) 来评价刺激重组可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 与本发明化合物的试验是按照在下列参考文献中详细描述的方法进行的: M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer 和 J.-P. Stasch: 纯化在杆状病毒/Sf9 系统中表达的可溶性鸟苷酸环化酶: 由 YC-1、一氧化氮、和一氧化碳刺激. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

不含血红素的鸟苷酸环化酶是通过将吐温 20 加到样本缓冲液 (终浓度为 0.5%) 来获得的。

测试物对 sGC 的激活是以基础活性的 n-倍刺激来表示的。结果如表 2 所示。

表 2: 体外刺激重组可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC)

实施例 87 浓度 (μM)	刺激 (n-倍)				
	含有血红素的 sGC			不含血红素的 sGC	
	基础	+SNP (0.1 μM)	+ODQ (10 μM)	基础	+ODQ (10 μM)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

从表 2 中可看出, 含有血红素和不含血红素的酶都具有刺激作用。此外, sGC 刺激剂与硝普钠 (SNP)——一种 NO 供体的组合没有表现出任何协同作用, 即 SNP 的作用没有被增强, 这正如对于经由依赖于血红素的机制实现作用的 sGC 刺激剂所预计的那样。此外, 本发明 sGC 刺激剂的作用没有被可溶性鸟苷酸环化酶的血红素依赖性抑制剂 ODQ 阻断。因此, 表 2 中的结果证实了本发明可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂新的作用机制。

本发明包括药物制剂, 其中含有本发明化合物、特别是通式 (I) 化合物与无毒惰性可药用赋形剂, 以及制备这些制剂的方法。

活性化合物可任选存在于一种或多种上述赋形剂中, 并且还可以呈微包封形式。

治疗活性化合物、特别是通式 (I) 化合物应当以占混合物总重量约 0.1 - 99.5%、优选约 0.5 - 95% 的浓度存在于上述药物制剂中。

除了本发明化合物、特别是通式 (I) 化合物以外, 上述药物制剂还可以含有其它药物活性化合物。

已证实, 一般情况下在人和兽医中以约 0.5 - 约 500、优选 5 - 100 mg/kg 体重/24 小时的总剂量施用本发明活性化合物, 任选以几个单一

剂量的形式施用以获得预期结果是有利的。单一剂量含有约 1 - 约 80、特别是 3 - 30 mg/kg 体重的本发明活性化合物。

下面用非限制性优选的实施例来更详细地举例说明本发明。除非另有说明，否则所有的量都是指重量百分数。

5 实施例

缩写

RT: 室温

EE: 乙酸乙酯

10 BABA: 乙酸正丁酯/正丁醇/乙酸/磷酸盐缓冲液 pH 6 (50:9:25.15; 有机相)

薄层色谱的流动相:

T1 E1: 甲苯/乙酸乙酯 (1:1)

T1 EtOH1: 甲苯/甲醇 (1:1)

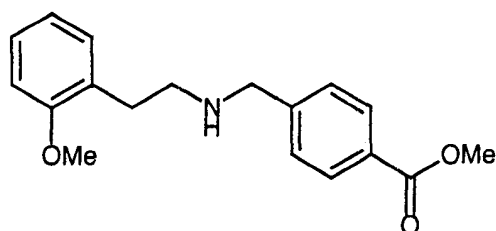
C1 E1: 环己烷/乙酸乙酯 (1:1)

15 C1 E2: 环己烷/乙酸乙酯 (1:2)

原料

实施例 I-IV) 式 VIII 化合物:

I. 1. 4-[[(2-甲氧基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯



20

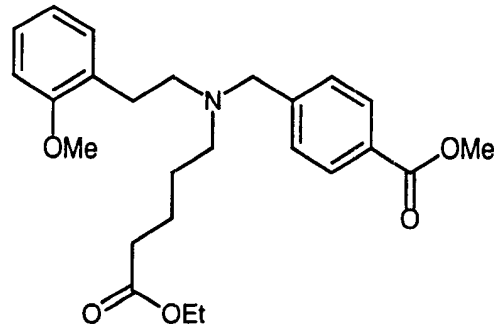
将 9.23 g (56.16 mmol) 2-甲氧基苯乙胺和 9.219 g (56.16 mmol) 4-甲酰基苯甲酸甲酯在 35 ml 乙醇中的溶液加热回流 2 小时。将溶剂减压蒸馏，获得了 17.5 g 亚胺，不用进一步纯化直接进行随后的反应。

25 将 17.5 g (58.85 mmol) 该亚胺溶解在 200 ml 甲醇中，并以少量多次的方式与 4.45 g (117.7 mmol) 硼氢化钠混合。将该反应混合物在室温搅拌 2 小时，然后倒入水中，并用乙酸乙酯萃取，用饱和氯化钠溶液洗涤有机相，并干燥。减压蒸馏除去溶剂，获得了产物，为油状物。

产量: 16.04 g (产率为 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

30 I. 2. 4-[[(5-乙氧基-5-氧代戊基) (2-甲氧基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲

酸甲酯

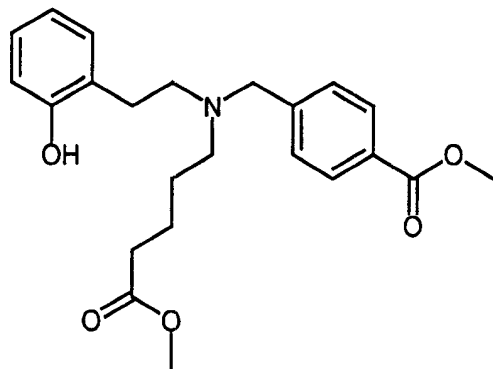
将 15.0 g (50.0 mmol) 实施例 I.1 的 4-[[[2-(3-甲氧基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯、11.52 g (55.0 mmol) 5-溴戊酸乙酯和 6.37 g (106.0 mmol) 碳酸钠溶解在 30 ml 乙腈中，并加热回流 18 小时。冷却后，减压蒸馏除去大部分溶剂，并将残余物与水混合。用乙酸乙酯反复萃取该混合物，用饱和氯化钠溶液洗涤有机相，用硫酸镁干燥后，减压除去溶剂。通过快速硅胶色谱(0.04-0.063 nm)纯化粗产物，使用环己烷/乙酸乙酯 4/1 作为流动相。

产量: 17.77 g (产率为 80.4%)。

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.13 (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. 4-[[[2-(3-羟基苯乙基)(5-甲氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯

15



将 3.00 g (7.02 mmol) 实施例 I.2 的 4-[[[2-(3-羟基苯乙基)(5-乙氧基-5-氧代戊基)(2-甲氧基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯在 60 ml 二氯甲烷中的溶

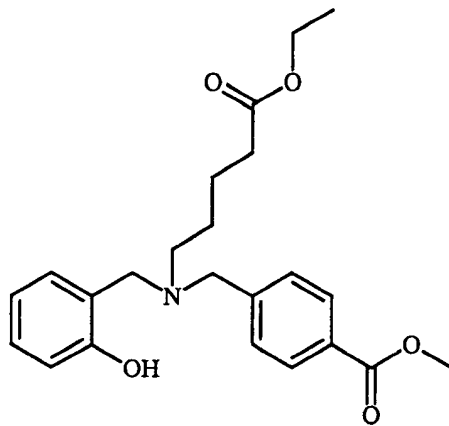
- 液冷却至 0℃，并滴加 23.16 ml (23.16 mmol) 1N 三溴化硼的二氯甲烷溶液。将该溶液在 0℃ 搅拌 1 小时。加入 30 ml 无水甲醇，将该混合物在 60℃ 加热 1 小时。冷却后，减压除去溶剂，将残余物置于 57 ml 乙酸乙酯与 3 ml 甲醇的混合物中，并使用 10% 碳酸钠溶液碱化。用乙酸乙酯/甲醇 9/1 反复萃取水相，并用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相。用硫酸镁干燥后，减压蒸馏除去溶剂，通过快速硅胶色谱 (0.04-0.063 nm) 纯化粗产物，使用环己烷/乙酸乙酯 2/1 作为流动相。

产量: 1.89 g (产率为 64.2%)。

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

- 10 下述化合物是用相同方式制得的:

II. 4-[[(5-乙氧基-5-氧代戊基) (2-羟基苄基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯

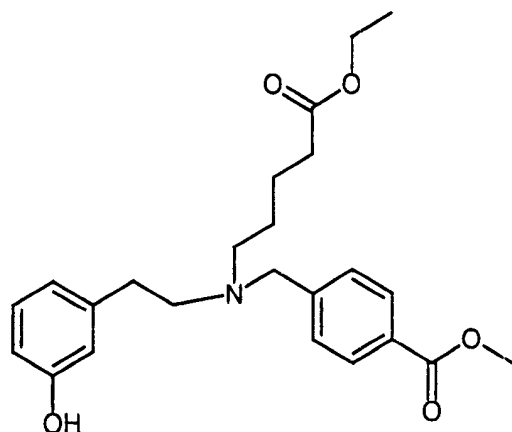


- 15 该化合物是按照类似于实施例 I 的方法，用 2-甲氧基苄基胺代替 2-甲氧基苯乙胺作为原料制得的。

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)

III. 4-[[(5-乙氧基-5-氧代戊基) (3-羟基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯

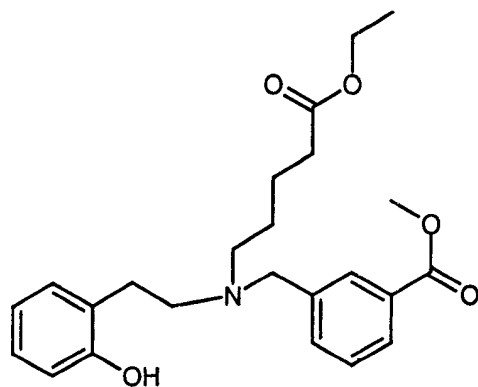
20



该化合物是按照类似于实施例 I 的方法，用 3-甲氧基苯乙胺代替 2-甲氧基苯乙胺作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

5 IV. 3-[[[(5-乙氧基-5-氧代戊基)(2-羟基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯

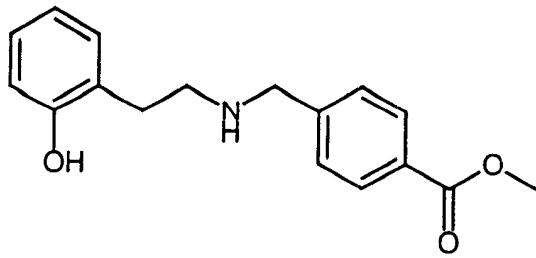


10 该化合物是按照类似于实施例 I 的方法，用 3-甲酰基苯甲酸甲酯代替 4-甲酰基苯甲酸甲酯作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.48 (m, 4H), 2.21(t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0-7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

实施例 V-VIII) 式 II 化合物:

V. 1. 4-[[[(2-羟基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯



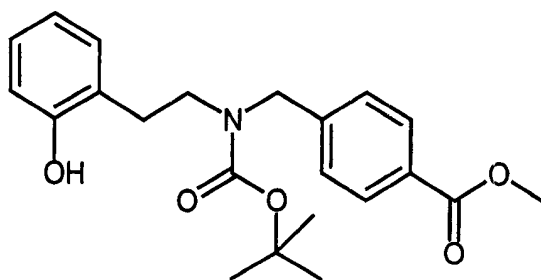
在 0℃，将 176.8 ml (176.8 mmol) 1N 三溴化硼的二氯甲烷溶液滴加到在 100 ml 二氯甲烷内的 16.03 g (53.561 mmol) 实施例 I.1 的 4-[[[(2-甲氧基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯中。在 0℃ 搅拌 1 小时后，加入 150 ml 甲醇，并将该溶液加热回流 4 小时。减压蒸馏除去溶剂，并将残余物置于 190 ml 乙酸乙酯与 10 ml 甲醇的混合物中。使用 10% 强度的碳酸钠溶液将该混合物碱化，并用乙酸乙酯/甲醇 9/1 萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，用硫酸镁干燥，并减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱 (0.04-0.063 nm) 纯化粗产物，使用二氯甲烷/甲醇 100/2 作为流动相。

产量：6.80 g (产率为 42.9%)。

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

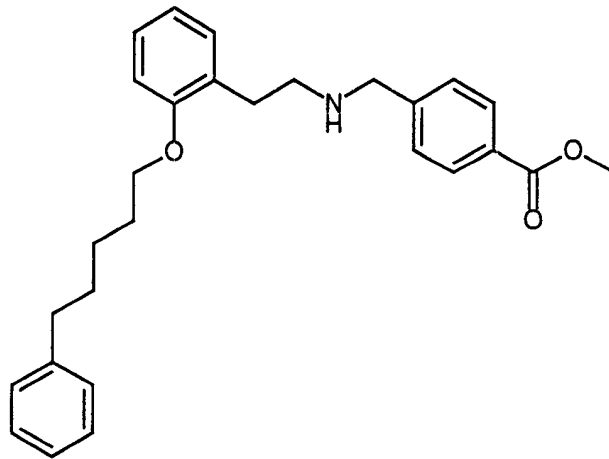
V. 2. 4-[[[(叔丁氧基羰基)(2-羟基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯

15



首先将 6.80 g (23.82 mmol) 实施例 V.1. 的 4-[[[(2-甲氧基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯置于 25 ml 二氯甲烷中，并在 0℃ 滴加 5.46 g (25.02 mmol) 二碳酸叔丁酯在 25 ml 二氯甲烷中的溶液。在 22℃ 搅拌 18 小时后，减压蒸馏除去溶剂。

产量：9.56 g (产率为 99%)



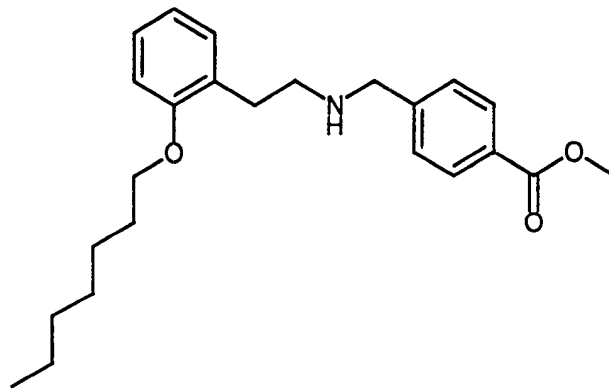
- 将 2.42 g (4.54 mmol) 实施例 V. 3. 的 4-(((叔丁氧基羰基) {2-[(5-苯基戊基) 氧基] 苯乙基} 氨基) 甲基] 苯甲酸甲酯置于 4 ml 三氟乙酸与 12 ml 二氯甲烷的混合物中, 并将该混合物在 22℃ 搅拌 18 小时。
- 5 使用旋转蒸发器将溶剂完全蒸馏除去, 将残余物置于水中, 并用乙酸乙酯反复萃取产物。用 2N 氢氧化钠水溶液将合并的有机相洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩。

产量: 8.25 g (产率为 77%)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

- 10 下述化合物是用相同方式制得的:

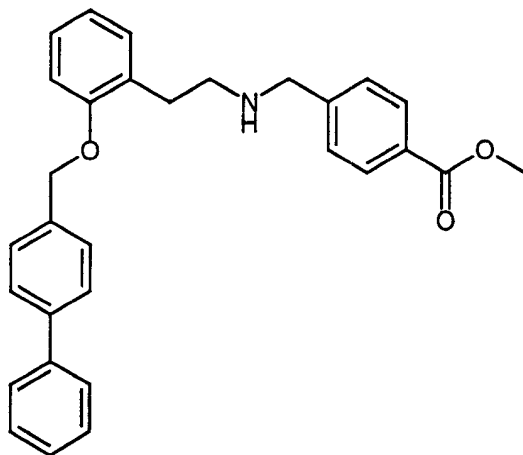
VI. 4-([2-(庚基氧基)苯乙基]氨基)甲基]苯甲酸甲酯



- 该化合物是按照类似于实施例 V 的方法, 使用庚基溴代替 5-苯基
- 15 -1-溴戊烷作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

VII. 4-([2-([1,1'-联苯基]-4-基甲氧基)苯乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯

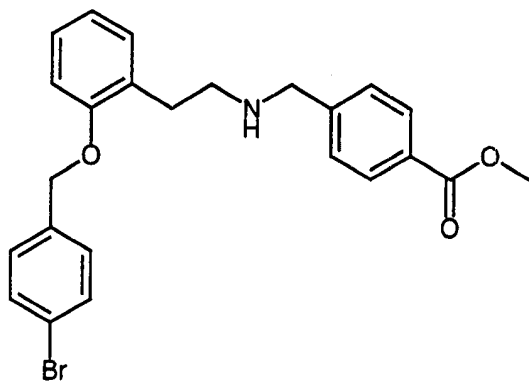


5

该化合物是按照类似于实施例 V 的方法，使用 4-苄基苄基溴代替 5-苄基-1-溴戊烷作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

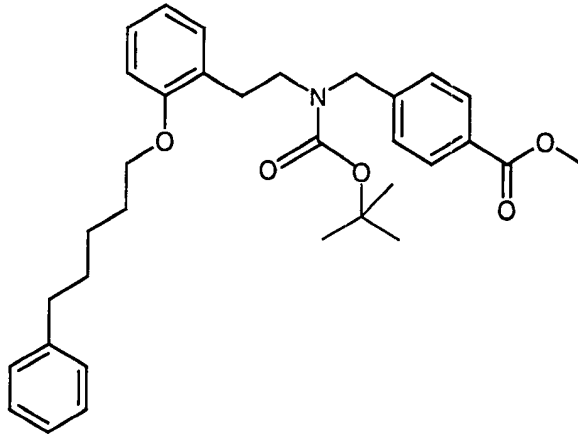
10 VIII. 4-([2-[(4-溴苄基)氧基]苯乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯



该化合物是按照类似于实施例 V 的方法，使用 4-溴苄基溴代替 5-苄基-1-溴戊烷作为原料制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V. 3. 4-[(叔丁氧基羰基) {2-[(5-苯基戊基) 氧基] 苯乙基} 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯



5

将 1.78 g (4.63 mmol) 实施例 V. 2. 的 4-[(叔丁氧基羰基) (2-羟基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯、1.05 g (4.63 mmol) 5-苯基-1-溴戊烷和 0.77 g (5.55 mmol) 碳酸钾在 15 ml 乙腈中加热回流 18 小时。将该反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用硫酸镁干燥，并减压蒸馏除去溶剂。获得了固体，不用纯化直接进一步反应。

10

产量: 2.42 g (产率为 88.8%)

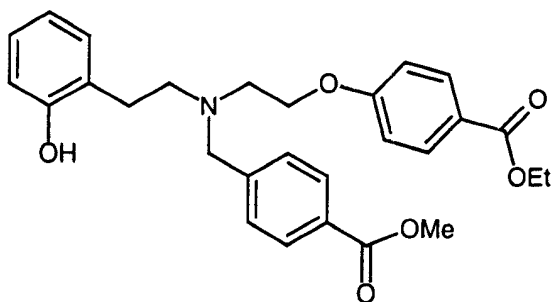
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)

V. 4-[({2-[(5-苯基戊基) 氧基] 苯乙基} 氨基) 甲基] 苯甲酸甲酯

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10 H), 7.85 (d, 2H)

IX. 4-[[2-[4-(乙氧基羰基)苯氧基]乙基](2-羟基苯乙基)氨基]甲基苯甲酸甲酯

5

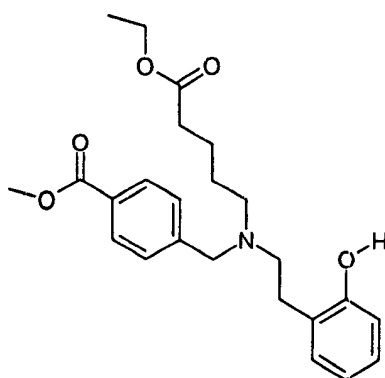


将 250 mg (0.88 mmol) 实施例 V.1. 的 4-[[2-(2-羟基苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯、311 mg (1.14 mmol) 4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯 (Eastman Kodak CO, US-279082)、和 250 mg (2.37 mmol) 碳酸钠溶解在 3 ml 乙腈中, 并将该混合物加热回流 18 小时。冷却后, 减压蒸馏除去溶剂, 通过硅胶色谱 (0.04-0.063 nm) 纯化残余物, 使用环己烷/乙酸乙酯 9/1 作为流动相。

产量: 274 mg (产率为 65.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

15 X: 4-((5-乙氧基-5-氧代戊基)[2-(2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基苯甲酸甲酯

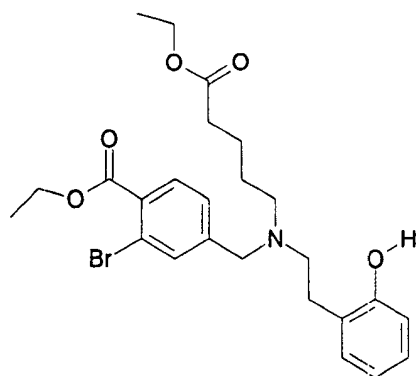


该化合物是按照类似于实施例 IX 的方法，但是使用溴戊酸乙酯代替 4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯作为烷化剂制得的。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H),
6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)

5

XI: 2-溴-4-((5-乙氧基-5-氧代戊基)[2-(2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯



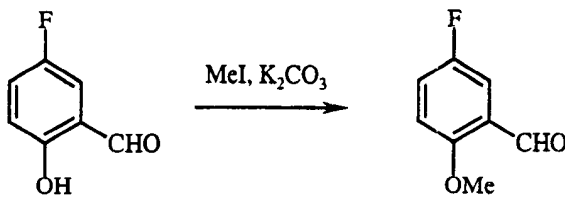
10 该化合物是按照类似于实施例 IX 的方法制得的，但所用的烷化剂是用溴戊酸乙酯代替 4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯，并且是与 2-溴-4-
15 {[(2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯(按照类似于实施例 V.1 的方法由 2-甲氧基苯乙胺和 3-溴-4-甲酰基苯甲酸乙酯制得的[3-溴-4-甲酰基苯甲酸乙酯可通过用 1 当量氯化锂铝将 2-溴对苯二甲酸二乙酯还原，然后用二氧化锰将所得醇氧化而制得])进行反应。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).

XII: 4-((5-甲氧基-5-氧代戊基)[2-(5-氟-2-羟基苯基)乙基]氨基)苯甲酸甲酯

XII.1. 5-氟-2-甲氧基苯甲醛

5



10

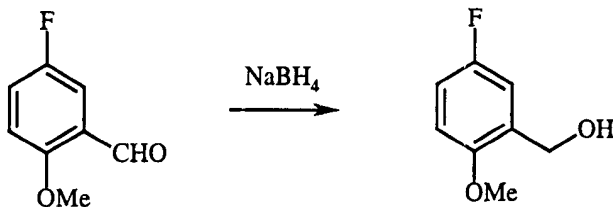
将 20.0 g (0.143 mol) 5-氟-2-羟基苯甲醛溶解在 250 ml 乙腈中。加入 81.04 g (0.57 mol) 碘甲烷和 39.5 (285 mol) 碳酸钾，并将该悬浮液加热回流 3 小时。将该悬浮液过滤，用乙酸乙酯将母液稀

释，用水洗涤 2 次，用硫酸镁干燥，过滤，并将溶剂减压蒸发。
产量：20.0 g (产率为 90.9%)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 10.40 (d, $J = 4$ Hz, 1H)

XII.2. (5-氟-2-甲氧基苯基)甲醇

15



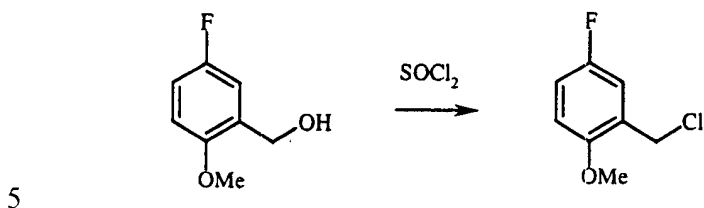
20

将 20.0 g (0.13 mol) 5-氟-2-甲氧基苯甲醛溶解在 205ml 甲醇中。在氩气氛下以少量多次的方式加入 2.45 g (54.9 mol) 硼氢化钠。将该溶液在室温搅拌 4 小时。将该溶液浓缩，将残余物置于水中，并搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯萃取水相，用硫酸镁将有机相干燥，过滤，并减压蒸发。

产量: 19.0 g (产率为 93.8%)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII. 3. 2-(氯甲基)-4-氟-1-甲氧基苯



将 19.0 g (0.12 mol) (5-氟-2-甲氧基苯基) 甲醇溶解在 105 ml 二氯甲烷中。加入一滴 DMF, 然后缓慢地加入 26.6 ml (0.37 mol) 亚硫酸氯。将该溶液在室温搅拌 2 小时, 并减压蒸发。将残余物置于乙酸乙酯中, 将该混合物冷却, 并与水混合, 然后用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压蒸发。

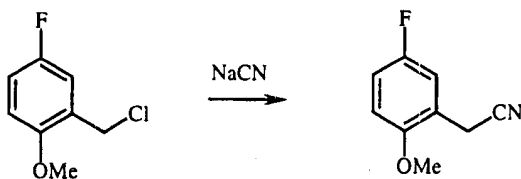
10

产量: 18.0 g (产率为 84.5%)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII. 4. (5-氟-2-甲氧基苯基) 乙腈

15



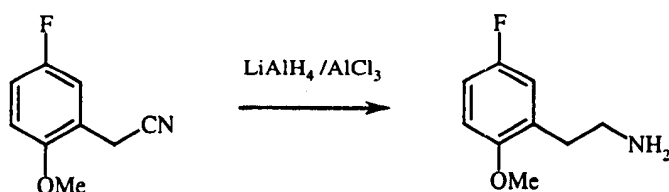
将 18.0 g (0.103 mol) 2-(氯甲基)-4-氟-1-甲氧基苯溶解在 DMF: 水 (5:1) 中, 并加入 30.3 g (0.62 mol) 氰化钠和一匙碘化钾。将该溶液在 120℃ 搅拌过夜。然后将该溶液冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取该溶液, 用硫酸镁将萃取液干燥, 过滤并减压蒸发。通过硅胶色谱纯化残余物, 使用环己烷: 乙酸乙酯 (7:3) 作为流动相。

20

产量: 14.5 g (产率为 85.2%)

$^1\text{H-NMR}$: (200 MHz, CDCl_3): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H)

XII. 5. 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙胺

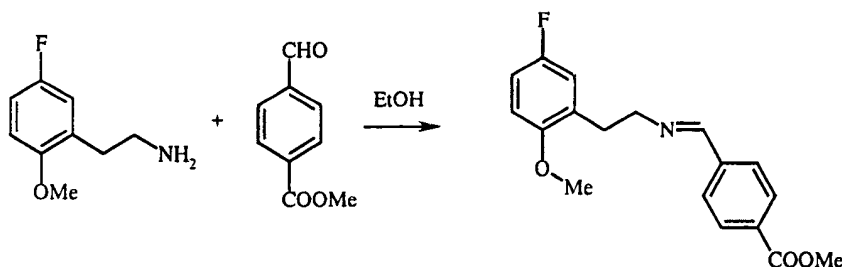


在氩气氛下将 17.6 g (132 mmol) 三氯化铝溶解在 THF 中，并将该混合物冷却至 0℃。缓慢地滴加 87 ml 氢化锂铝溶液(1M THF 溶液)。缓慢地加入 14.5 g (87.8 mmol) (5-氟-2-甲氧基苯基)乙腈在 100 ml 中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。然后在 0℃加入冰/水，用氢氧化钠溶液将该混合物碱化，并用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥，并用旋转蒸发器浓缩。

10 产量: 10.2 g (产率为 68.7%)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (t, J = 6Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)

XII. 6. 4-([2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯

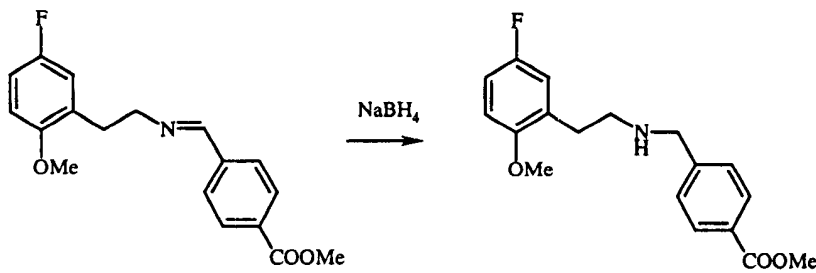


15 将 9.00 g (53 mmol) 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙胺和 8.73 g (53 mmol) 4-甲酰基苯甲酸甲酯溶解在 450 ml 乙醇中，将该混合物加热回流 2 小时，然后将溶剂减压蒸发。

产量: 17.0 g (产率为 100%)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)

20 XII. 7. 4-([2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯

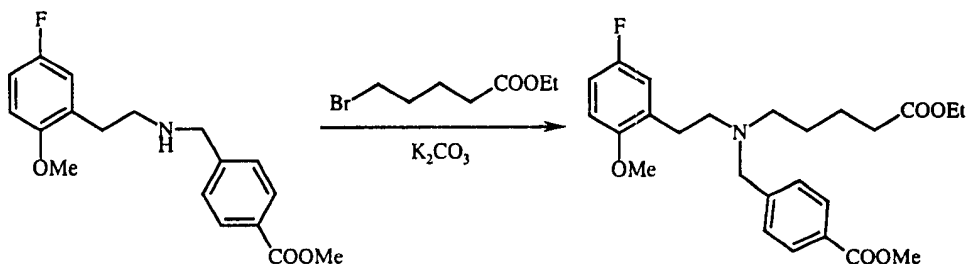


将 5.30 g (16.8 mmol) 4-([2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯溶解在 48.4 ml 甲醇中, 并加入 1.27 (33.6 mmol) 硼氢化钠。将该溶液在室温搅拌 2 小时, 然后加入水, 并用乙酸乙酯萃取该溶液。用硫酸镁将有机相干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物置于乙酸乙酯中, 并用稀盐酸萃取。将水相碱化, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁将萃取液干燥, 过滤并减压浓缩。

产量: 4.79 g (产率为 89.8%)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)

10 XII. 8. 4-((5-乙氧基-5-氧代戊基)[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯



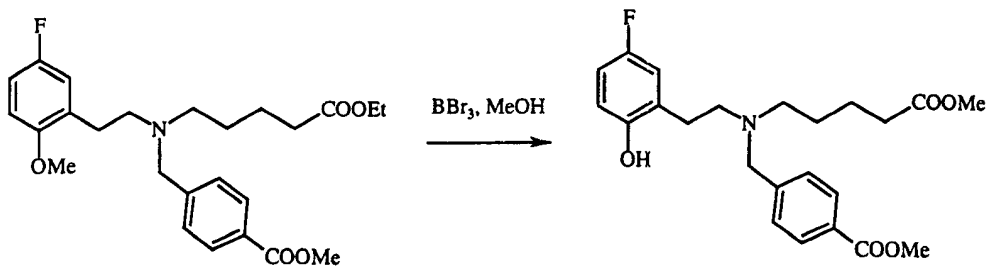
在氩气氛下, 将 4.70 g (14.8 mmol) 4-([2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯溶解在 25 ml 乙腈中。加入 3.25 g (15.6 mmol) 溴戊酸乙酯、7.24 g (22.2 mmol) 碳酸铯和一匙碘化钾, 并将该悬浮液加热回流过夜。过滤出固体, 将该溶液浓缩, 并通过硅胶色谱纯化残余物(环己烷: 乙酸乙酯(4:1))。

产量: 3.8 g (产率为 57.6%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

XII: 4-((5-甲氧基-5-氧代戊基)[2-(5-氟-2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯

5



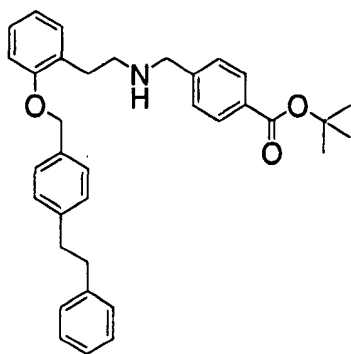
10 将 2.6 g (5.84 mmol) 4-((5-乙氧基-5-氧代戊基)[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯溶解在 50 ml 二氯甲烷中, 并将该混合物冷却至 0℃, 并滴加 19.3 ml (19.3 mmol) 1N 三溴化硼在二氯甲烷中的溶液。将该溶液在 0℃ 搅拌 1 小时。在 0℃ 缓慢地滴加 50 ml 甲醇, 并将该反应混合物加热回流过夜。将该混合物冷却, 并将溶剂减压蒸发。将残余物置于乙酸乙酯中, 用碳酸钠洗涤, 用乙酸乙酯将水相萃取 3 次, 用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物 (环己烷: 乙酸乙酯
15 (5:1) - 乙酸乙酯: 甲醇 (9:1))。

产量: 840 mg (产率为 34.5%)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)

XIII: 4-([2-(2-([4-(2-苯基乙基)苄基]氨基)苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸叔丁酯

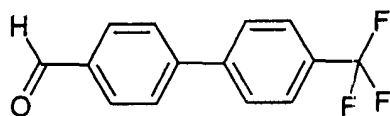
20



该化合物是按照类似于实施例 I. 1 的方法，由 2-(2-([4-(2-苯基乙基)苄基]氧基)苯基)乙胺和 4-甲酰基苯甲酸叔丁酯制得的。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)

5 XIV: 4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯-4-甲醛

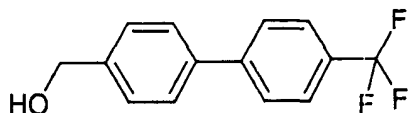


10 将 1 g (4.45 mmol) 1-溴-4-(三氟甲基)苯和 0.73 g (4.9 mmol) 4-甲酰基苯甲酸加到 30 ml 二甲氧基乙烷中，并与 15 ml 1M 碳酸钠溶液混合。加入 110 mg 四(三苯基膦)钯(II)，然后将该化合物加热回流 18 小时。将该反应溶液冷却，加入二氯甲烷和水，经由 Extrelut 将该混合物过滤，并减压蒸馏除去溶剂。

产率: 87%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

15 XV: [4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯-4-基]甲醇



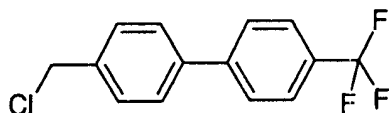
20 将 970 mg (3.88 mmol) 醛 XIV 溶解在甲醇中，加入 150 mg (3.88 mmol) 氢氧化钠，将该混合物在室温搅拌 2 小时，浓缩，并加入水。将该混合物搅拌 30 分钟，并过滤出固体。

产率: 90%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

XVI: 4-(氯甲基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯

5

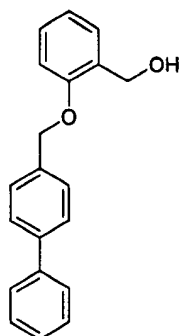


将 883 mg (3.49 mmol) 醇 XV 溶解在二氯甲烷中, 加入 2.5 ml (35 mmol) POCl_3 , 并将该溶液在室温搅拌 2 小时。用水洗涤该溶液, 干燥并浓缩。

产率: 85%

10

XVIIa: [2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]甲醇



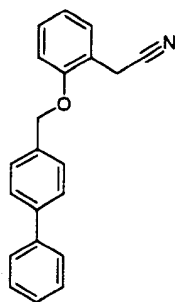
15

将 2.92 g (23.49 mmol) 2-羟基苄基醇、5.00 g (24.67 mmol) 4-苄基苄基氯和 3.41 g (24.67 mmol) 碳酸钾在 60 ml 丙酮中的混合物加热回流过夜。过滤出所形成的沉淀。将残余物置于 1N NaOH 中, 并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠将合并的有机相干燥, 并除去溶剂。通过色谱法(硅胶, 环己烷/乙酸乙酯 10:1)纯化该产物。

产量: 4.27 g (62.7%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 - 7.02 (m, 2H), 7.18 - 7.66 (m, 11H).

20



将 15.20 g (52.35 mmol) XVIIa 在 300 ml 苯中的溶液滴加到 6.49 ml (88.99 mmol) 亚硫酸氯在 150 ml 苯内的溶液中。将该溶液加热回流 2 小时。除去溶剂，并将残余物置于 350 ml DMF 中。加入 25.65 g (523.48 mmol) NaCN，并将该混合物加热回流 16 小时。将该混合物冷却至室温后，将其与水混合，并抽滤出沉淀。

产量: 13.6 g (81.5%)

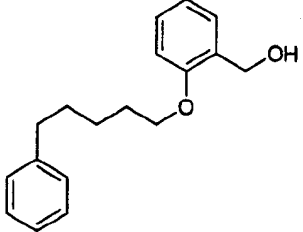
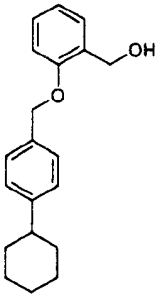
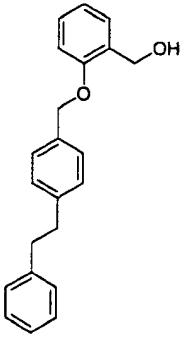
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.21 – 7.67 (m, 11H).

按照类似方法制得了下列化合物:

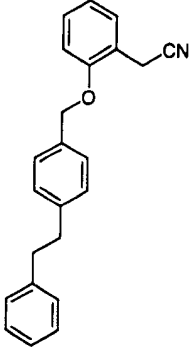
10

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) 或 LC/MS (质量/保留时间) [分钟]
XVIIIb (由 XVIIc 制得)		47.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 – 1.95 (m, 10H), 2.43 – 2.60 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.41 (m, 6H).

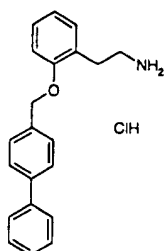
按照类似方法制得了下列化合物:

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) 或 LC/MS (质量/保留时间) [分钟]
XVIIb (由-5 溴戊 基苯)		86.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.43 – 1.58 (m, 2H), 1.62 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 – 6.97 (m, 2H), 7.10 – 7.34 (m, 7H).
XVIIc (由4- 环己基 苄基氯 制得)		90.2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.14 – 2.59 (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39 (m, 8H).
XVIIId (由4- 苯基乙 基苄基 氯制 得)		56.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 – 6.99 (m, 2H), 7.14 – 7.35 (m, 11H).

XVIIIa: [2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]乙腈

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) 或 LC/MS (质量/保留时间) [分钟]
XVIIIc (由 XVIIId 制得)		75.0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.93 (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 – 7.03 (m, 2H), 7.12 – 7.43 (m, 11H).

XIXa: 2-[2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]乙胺盐酸盐

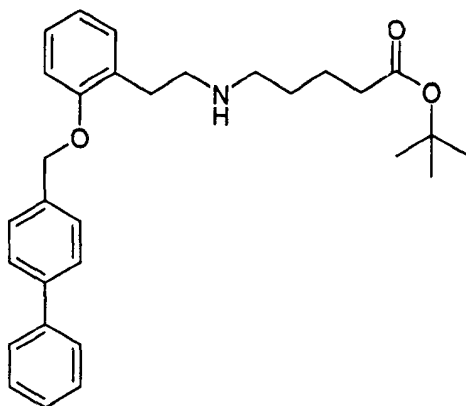


- 5 将 7.90 g (26.39 mmol) XVIIIa 在 80 ml THF 中的溶液滴加到 52.93 ml (52.93 mmol) BH₃•THF 溶液 (1M THF 溶液) 中。将该溶液加热回流 2 小时。将该溶液冷却至室温后, 将其非常小心地与 150 ml 6M 盐酸混合, 并将该混合物在室温搅拌 16 小时。过滤出所形成的沉淀, 并在高度真空下干燥。
- 10 产量: 6.72 g (74.9%)
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.89 – 3.01 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85 – 7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

按照类似方法制得了下列化合物:

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) 或 LC/MS (质量/保留时间) [分钟]
XIXb (由 XVIIIb 制得)		70.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.09 – 1.46 (m, 6H), 1.57 – 1.85 (m, 5H), 2.75 – 2.95 (m, 2H), 2.96 – 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 – 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc (由 XVIIIc 制得)		83.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.69 – 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 – 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H).

XXa: 5-((2-[2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]乙基)氨基)丙酸叔丁酯



- 5 将 13.40 g (132.40 mmol) 三乙胺和 1.05 g (4.41 mmol) 溴戊酸叔丁酯加到 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa 在 50 ml DMF 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌 16 小时，并通过薄层色谱监测该反应。将该溶

液与水混合，并用乙酸乙酯/环己烷 1:1 萃取。用硫酸钠将合并的有机相干燥，并除去溶剂。通过色谱法(硅胶, CH₂Cl₂/MeOH 20:1)纯化产物。

产量: 0.85 g (41.9%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 – 1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82 – 7.75 (m, 13H).

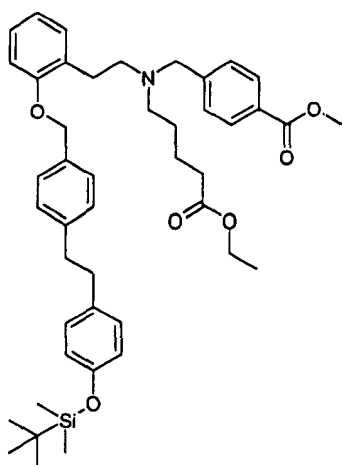
5

按照类似方法制得了下列化合物:

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) 或 LC/MS (质量/保留时间) [分钟]
XXb (由 XIXb 制得)		68.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 – 1.95 (m, 21H), 2.19 (t, J 0 7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66 (m, 4H), 2.76 – 3.00 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.82 – 7.42 (m, 8H).
XXc (由 XIXc 制得)		90.4	LC/MS: 4.04 min [488 (M+H)].

XXI: 4-[[[2-[2-({4-[2-(4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]苯基)乙基]苄基]氧基]苯基]乙基)(5-乙氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯

10



将 166 mg (0.403 mmol) 4-((5-乙氧基-5-氧代戊基)[2-(2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯和 160 mg (0.443 mmol)叔丁基(4-[2-[4-(氯甲基)苯基]乙基]苯氧基)二甲基甲硅烷(该化合物是这样制得的:用 4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]苯甲醛和[4-(甲氧基羰基)苄基](三苯基)氯化磷进行维蒂希反应,然后将双键氢化,用氯化锂铝还原按照类似于 XVI 的方法氯化)溶解在 6 ml 乙腈中,加入 263 mg (0.81 mmol)碳酸铯和一匙碘化钾,并将该混合物加热回流过夜。将该悬浮液过滤,浓缩,并通过硅胶色谱纯化残余物(环己烷:乙酸乙酯 = 5:1)。

产量: 27 mg (产率为 9.1%)

LC/MS: 738 (M+1), $R_t = 3.76$

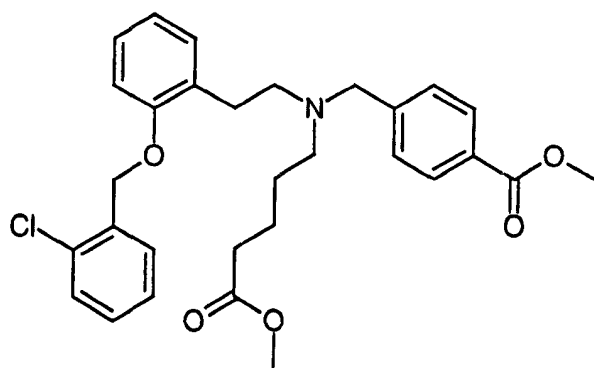
条件: 柱: Symmetry C18 2.1*150 mm; 流动相: 乙腈 + 0.6 g 30% 浓度的 HCl/1 升水; 梯度: 10% 乙腈 - 90% 乙腈; 流速: 0.6 ml/分钟;

15 检测器: UV 210 nm

合成实施例

实施例 1: 4-[[[2-[2-(4-(氯苄基)氧基]苯乙基)(5-甲氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(通过方法 D)

20

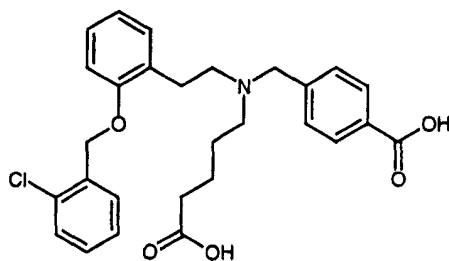


5 将 193.2 mg (0.484 mmol) 实施例 I 的 4-[[(2-羟基苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯 77.9mg (0.484mmol) 2-氯苄基氯和 80.2 mg (0.580 mmol) 碳酸钾在 2.0 ml 乙腈中加热回流 18 小时。将该混合物倒入水中搅拌，并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥后，减压蒸馏除去溶剂，通过快速硅胶色谱 (0.04-0.063 nm) 纯化粗产物，使用环己烷/乙酸乙酯 2/1 作为流动相。

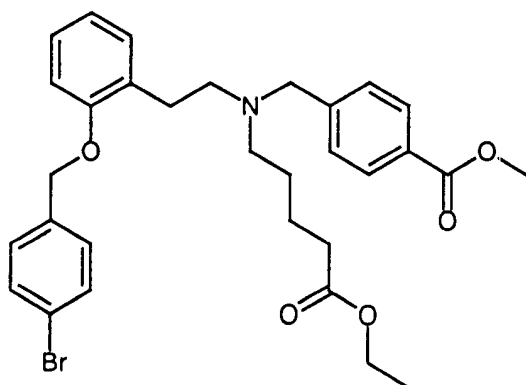
产量: 245.2 mg (产率为 83.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).

10 实施例 2: 4-[[(4-羧基丁基) {2-[(2-氯苄基) 氧基] 苯乙基} 氨基] 甲基] 苯甲酸 (通过方法 E)



15 首先将 124.8 mg (0.238 mmol) 实施例 1 的 4-[[{2-[(2-氯苄基) 氧基] 苯乙基} (5-甲氧基-5-氧代戊基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯置于 0.3 ml 甲醇和 0.17 ml 水中，并与 0.2 ml 40% 浓度的氢氧化钠溶液混合。将该混合物在 60℃ 搅拌 1 小时，然后冷却，并减压蒸馏除去甲醇。通过加入柠檬酸/氢氧化钠水溶液缓冲液将水相调节至 pH 4，并分

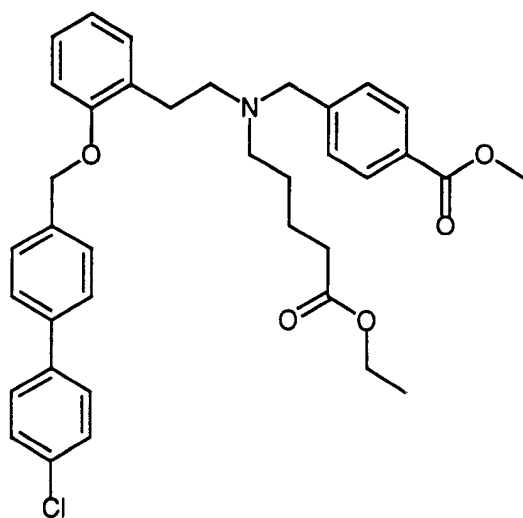


- 将 5.00 g (11.0 mmol) 实施例 VIII 的 4-[(2-[(4-溴苄基)氧基]苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯、2.30 g (11.0 mmol) 5-溴戊酸乙酯和 1.109 g (13.21 mmol) 碳酸氢钠在 30 ml 乙腈中加热回流 18 小时。
- 5 将该反应混合物与水混合，并用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤有机相，用硫酸镁干燥，并减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱纯化残余物，使用二氯甲烷/甲醇 100/1 作为流动相。

产量: 5.69 g (产率为 88.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0(q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)

- 10 实施例 5: 4-[[[2-[(4'-氯[1,1'-联苯]-4-基)甲氧基]苯乙基](5-乙氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(通过方法 F)



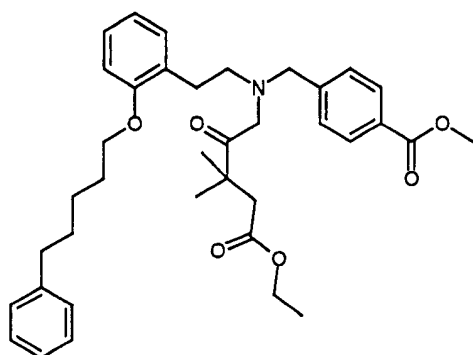
首先将 300.0 mg (0.51 mmol) 实施例 4 的 4-[[[2-[(4-溴苄基)

离出所得沉淀。用煮沸的环己烷研制，获得了细的结晶产物。

产量：65.70 mg (产率为 54.4%)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br. m, 2H), 2.37 (m (2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

5 实施例 3: 4-[(5-乙氧基-3,3-二甲基-2,5-二氧代戊基){2-[(5-苯基戊基)氧基]苯乙基}氨基]甲基]苯甲酸甲酯(通过方法 A)



10 将 200.0 mg (0.463 mmol) 实施例 V 的 4-[(2-[(5-苯基戊基)氧基]苯乙基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯、116.4 mg (0.463 mmol) 5-溴-3,3-二甲基戊酸乙酯和 58.9 mg (0.56 mmol) 碳酸钠在 1 ml 乙腈中于 60℃加热 18 小时。使用旋转蒸发器蒸馏除去溶剂，将残余物倒入水中，并用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤有机相，用硫酸镁干燥，并浓缩。通过快速硅胶色谱(0.04-0.063 nm)纯化粗产物，使用环己烷/乙酸乙酯 10/1 作为流动相。

15 产量：163.1 mg (产率为 58.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

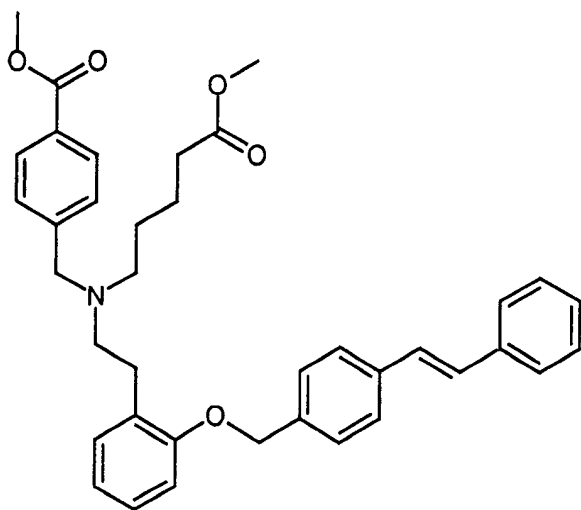
实施例 4: 4-[[2-[(4-溴苄基)氧基]苯乙基](5-乙氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(通过方法 D)

氧基]苯乙基}(5-乙氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基}苯甲酸甲酯置于 3 ml 二甲氧基乙烷中,依次加入 101.7 mg (0.62 mmol) 4-氯苯基硼酸和 0.57 ml 2M 碳酸钠溶液。加入 10.0 mg 二氯二(三苯基膦)钯(II),然后将该混合物在回流温度下加热 18 小时。将该反应溶液冷却,与 20 ml 乙酸乙酯混合,并依次用 5% 的磷酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。用硫酸镁将有机相干燥,并减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗产物,使用环己烷/乙酸乙酯 = 10:1 作为流动相。

产量: 240.5 mg (产率为 74.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

10 实施例 6: 4-((5-甲氧基-5-氧代戊基)[2-((E)-2-苯基乙烯基]苄基)氧基)苯乙基]氨基]甲基}苯甲酸甲酯(通过方法 D)

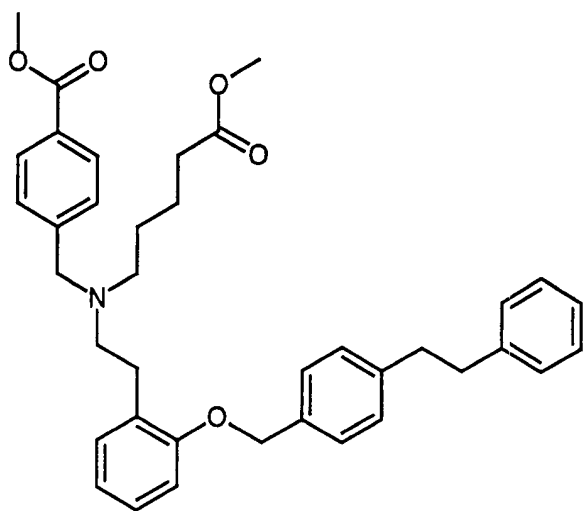


15 将 1.0 g (2.50 mmol) 实施例 I 的 4-((2-羟基苯乙基)-(5-甲氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基}苯甲酸甲酯、0.687 g (3.00 mmol) 4-(氯甲基)二苯乙烯和 0.520 g (3.75 mmol) 碳酸钾在 10.0 ml 乙腈中加热回流 18 小时。将该溶液过滤,减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗产物,使用环己烷/乙酸乙酯 4/1 作为洗脱剂。

产量: 1.32 g (产率为 79.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).

实施例 7: 4-[[[(5-甲氧基-5-氧代戊基) {2-[(4-苄基苄基)氧基]苯乙基}氨基]甲基]苯甲酸甲酯(通过方法 G)



5

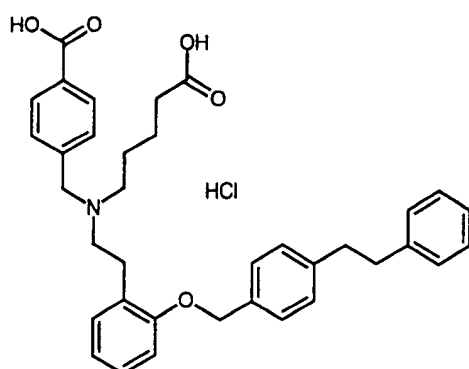
将 781.8 mg (1.34 mmol) 实施例 6 的 4-(([(5-甲氧基-5-氧代戊基) {2-[(4-[(E)-2-苄基乙烯基]苄基}氧基]苯乙基}氨基]甲基)苯甲酸甲酯和 80.0 mg 10% 以活性炭为载体的钯在 10 ml 乙酸乙酯中于常压下氢化。1 小时后, 已经消耗了计算量的氢气。将该溶液过滤, 减压蒸馏除去溶剂。通过硅胶色谱纯化粗产物, 使用环己烷/乙酸乙酯 = 10:1 作为流动相。

产量: 309 mg (产率为 38.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).

实施例 8: 4-[[[(4-羧基丁基) {2-[(4-苄基苄基)氧基]苯乙基}氨基]甲基]苯甲酸盐(通过方法 E)

15



首先将 262.60 mg (0.442 mmol) 实施例 7 的 4-[(5-甲氧基-5-氧代戊基) {2-[(4-苄基苄基) 氧基] 苄乙基} 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯置于 2 ml 二氧杂环己烷中, 与 0.2 ml 45% 的 NaOH 混合, 并将该混合物在 60℃ 加热 18 小时。减压蒸馏除去二氧杂环己烷, 将残余物置于水中, 用 2N HCl 调节至 pH 4。过滤出所形成的沉淀, 并干燥。将 50 mg 产物溶解在 2 ml 二氯甲烷和 1 ml 甲醇中, 并将该混合物与 1 ml 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液混合, 并在室温搅拌 1 小时。减压蒸馏除去溶剂, 并将残余物与乙醚/石油醚搅拌。

10 产量: 340 mg (产率为 56.2%), 为白色晶体

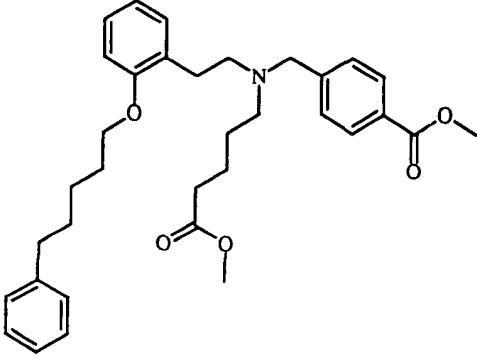
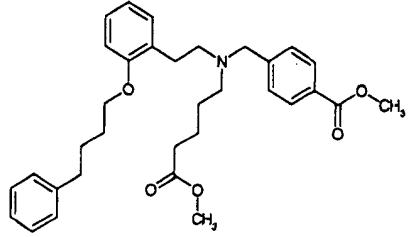
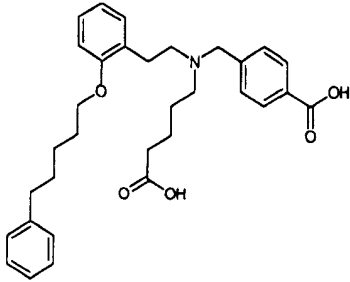
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^4 -methanol): δ = 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

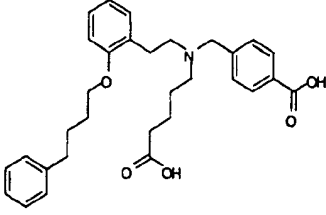
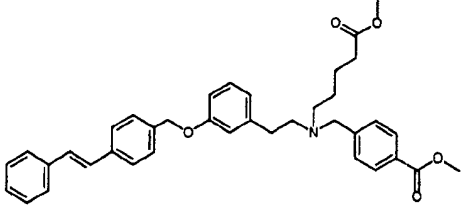
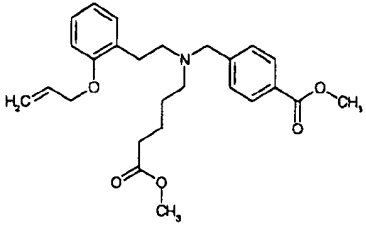
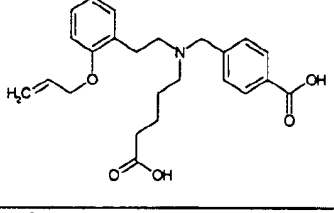
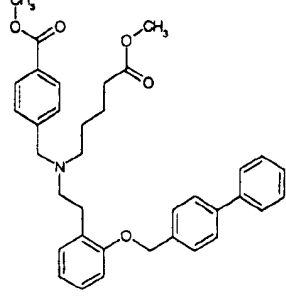
实施例 8a: 4-[(4-羧基丁基) {2-[(4-苄基苄基) 氧基] 苄乙基} 氨基] 甲基] 苯甲酸

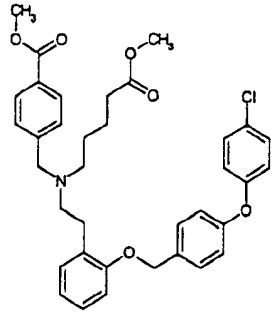
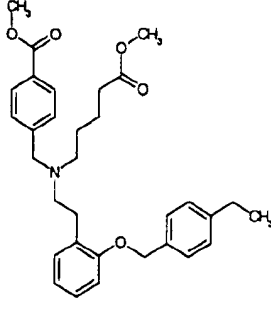
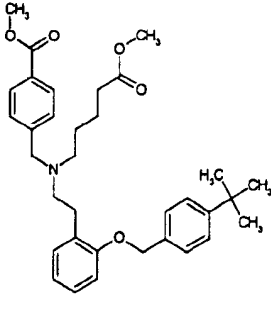
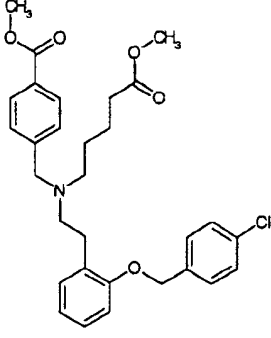
15 该游离羧酸是通过相同方法, 但是不进行最后一个步骤, 即不与 HCl 反应而制得的:

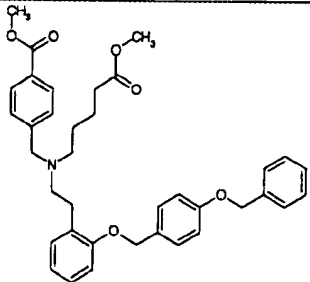
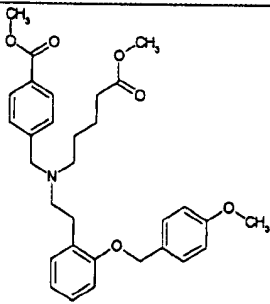
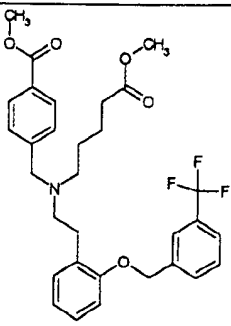
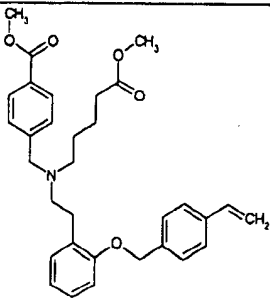
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

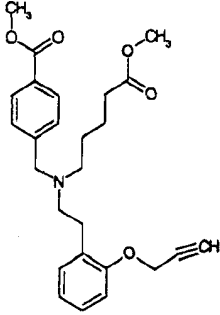
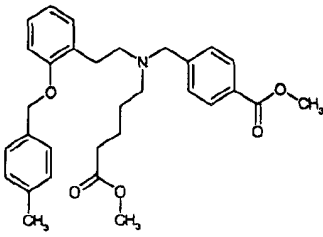
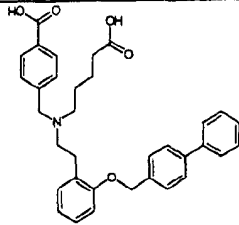
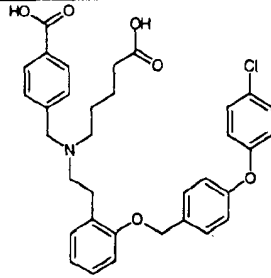
按照类似方法制得了下列化合物:

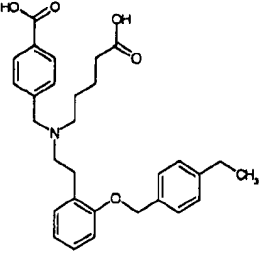
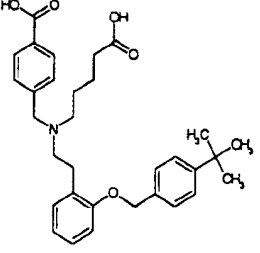
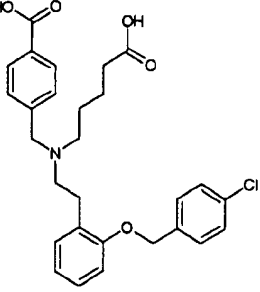
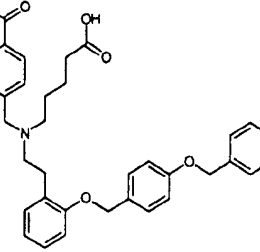
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
9 (通过方法D 由I和5-苯基 戊基1-溴化 物制得)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
10 (通过方法D 由I和4-苯 基丁基1-溴 化物制得)		2.41(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
11 (通过方法E 由9制得)		2.45(dd), 2.55(m), 2.68(m), 3.62(s), 3.85(t), 12.3(br.s)

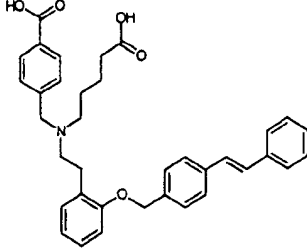
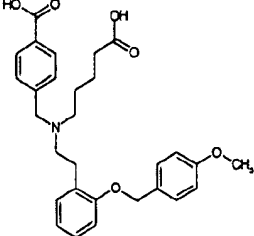
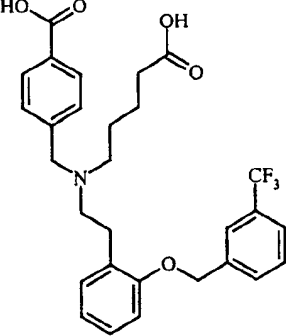
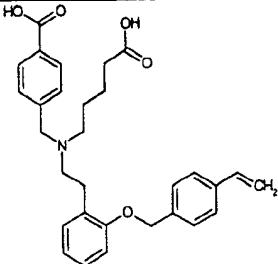
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
12 (通过方法E 由10制得)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (通过方法D 由III和4-(氯甲基)二 苯乙烯制得)		592 (M+1), Rt=4.23
14 (通过方法D 由I和烯丙基 溴制得)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (通过方法E 由14制得)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (通过方法D 由I和4-(氯甲基)联苯 制得)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

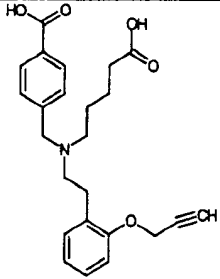
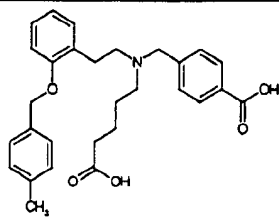
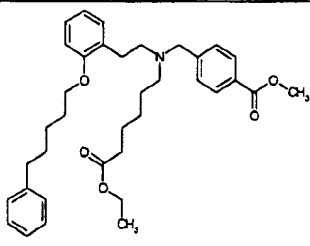
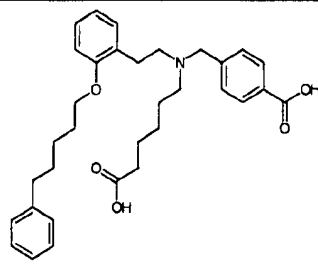
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
17 (通过方法D 由I和4-(4'- -氯)苯氧基 苄基氯制得)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (通过方法D 由I和4-乙 基苄基氯 制得)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (通过方法D 由I和4-叔 丁基苄基氯 制得)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
20 (通过方法D 由I和4-氯 苄基氯制得)		2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)

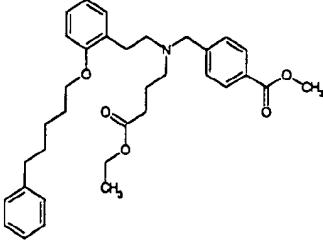
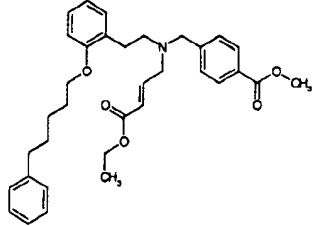
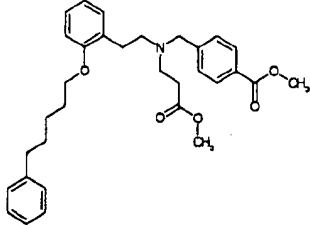
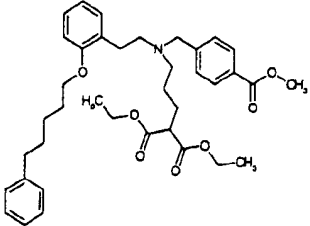
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
21 (通过方法D 由I和4-苄 基甲氧基苄 基氯制得)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (通过方法D 由I和4-甲 氧基苄 基氯制得)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
23 (通过方法D 由I和3-三 氟甲基苄 基氯制得)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
24 (通过方法D 由I和4-烯 丙基苄基苄 基氯制得)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)

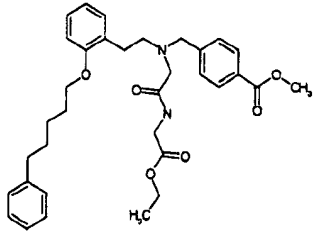
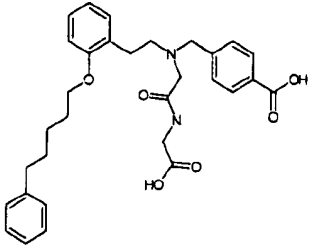
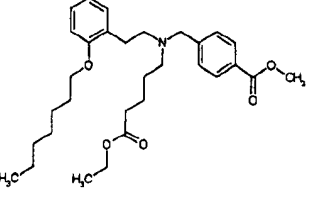
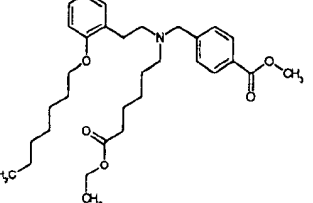
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
25 (通过方法D 由I和3-溴-1-丙炔制得)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26 (通过方法D 由I和4-甲基苄基氯制得)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)
27 (通过方法E 由16制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
28 (通过方法E 由17制得)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

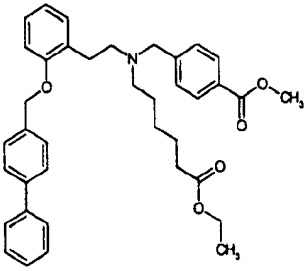
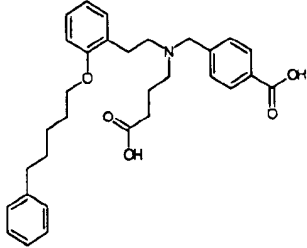
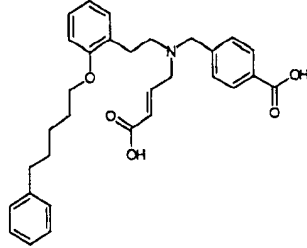
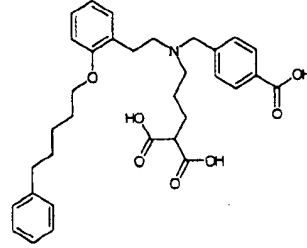
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
29 (通过方法E 由18制得)		2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (通过方法E 由19制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
31 (通过方法E 由20制得)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (通过方法E 由21制得)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

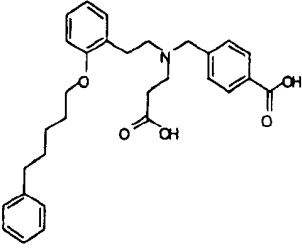
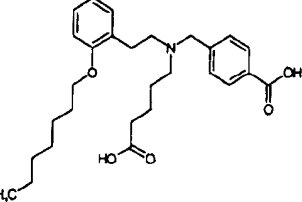
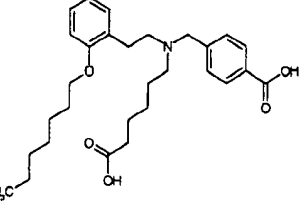
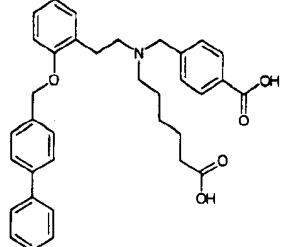
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
33 (通过方法E 由6制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (通过方法E 由22制得)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
35 (通过方法E 由23制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
36 (通过方法E 由24制得)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

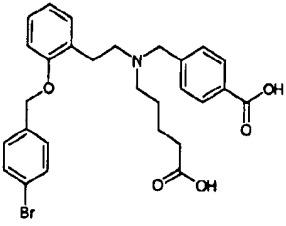
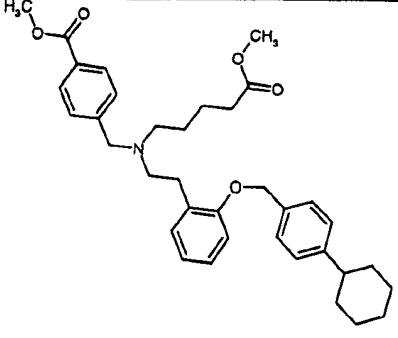
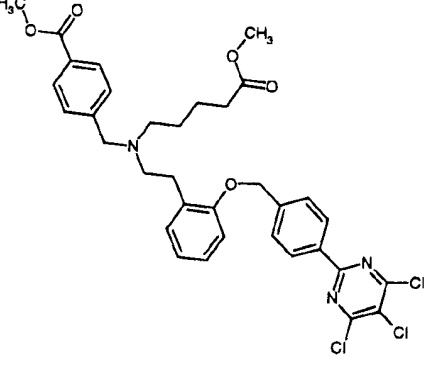
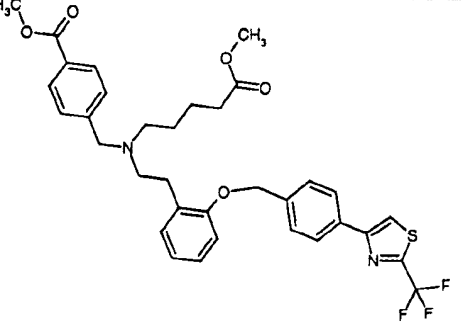
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
37 (通过方法E 由25制得)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (通过方法E 由26制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
39 (通过方法A 由V和6-溴己 酸乙酯制得) A)		1.00-1.20 (m), 1.30- 1.60 (m), 2.20 (t), 2.30- 2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30 (m), 7.40 (d), 7.90 (d)
40 (通过方法E 由39制得)		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-7.3 (m), 7.35 (d), 7.90 (d), 12.30 (bs).

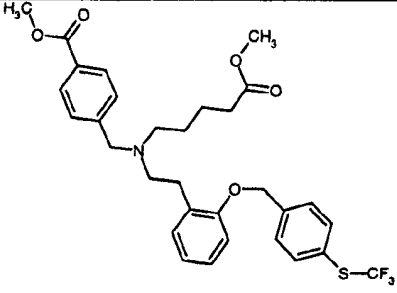
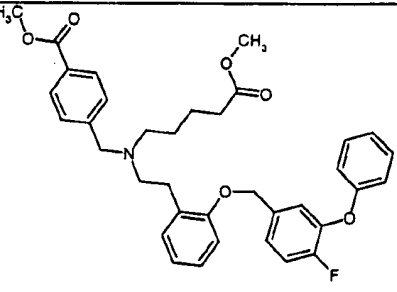
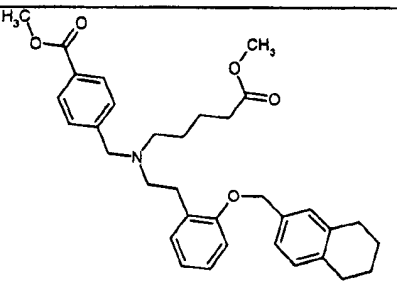
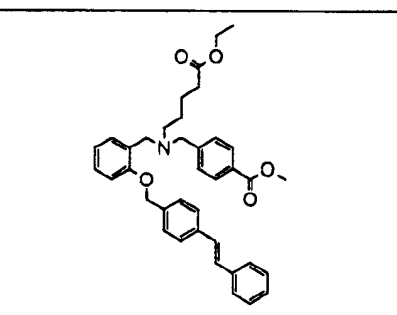
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
41 (通过方法A 由V和4-溴 丁酸乙酯 制得)		546 (M+1), Rt=4.01
42 (通过方法A 由V和4-溴 -2-丁烯酸 乙酯制得)		544 (M+1), Rt=4.12
43 (通过方法A 由V和3-溴 丙酸乙酯 制得)		518(M+1), Rt=4.27
44 (通过方法A 由V和2-(3- -溴丙基)丙 二酸乙酯 制得)		518(M+1), Rt=4.25

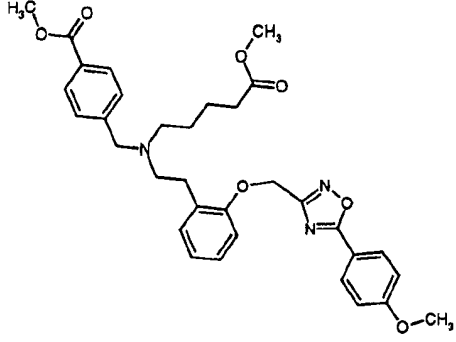
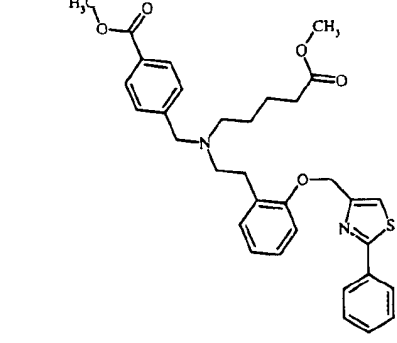
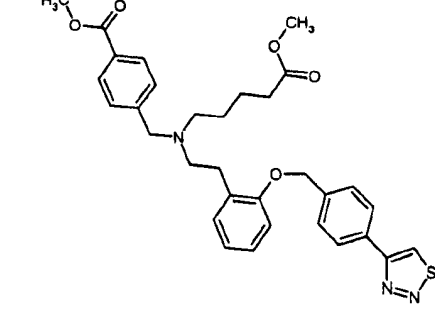
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
45 (通过方法A 由V和N-乙氧 基羰基甲基 -2-乙酰胺制 得)		575(M+1), Rt=4.34
46 (通过方法B 由45制得)		1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d)
47 (通过方法A 由VI和5-溴戊 酸乙酯制得)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)
48 (通过方法A 由VI和6-溴己 酸乙酯制得)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)

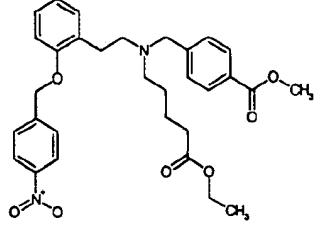
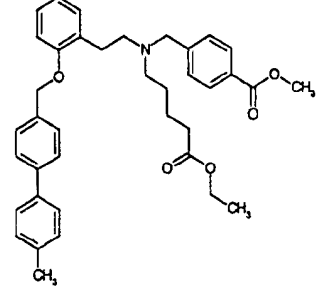
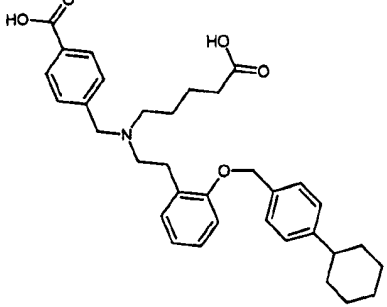
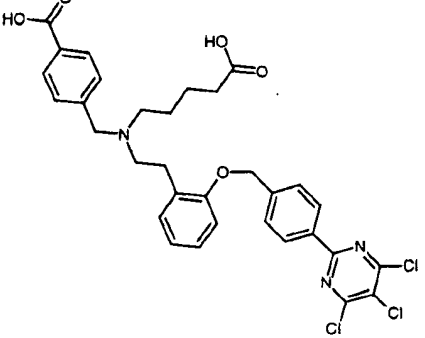
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
49 (通过方法A 由VII和6-溴 己酸乙酯制得)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (通过方法E 由41制得)		504 (M+1), Rt=3.30
51 (通过方法E 由42制得)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (通过方法E 由44制得)		562 (M+1), Rt=3.31

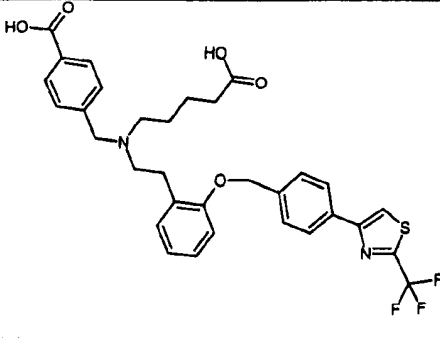
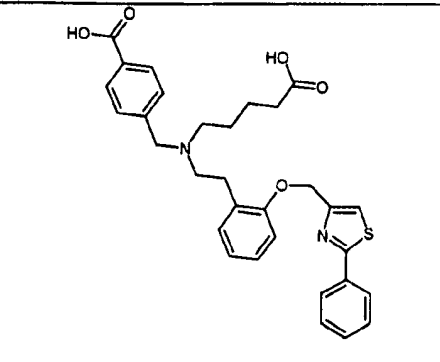
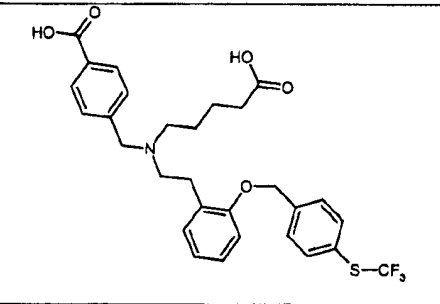
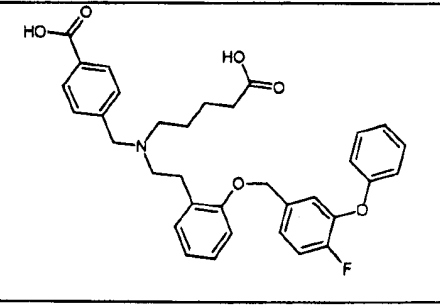
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
53 (通过方法E 由43制得)		490 (M+1), Rt=3.34
54 (通过方法E 由47制得)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
55 (通过方法E 由48制得)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (通过方法E 由49制得)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

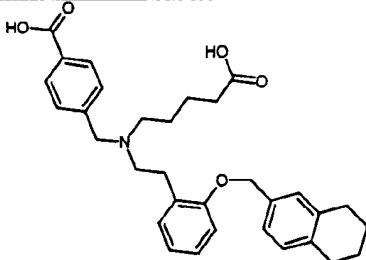
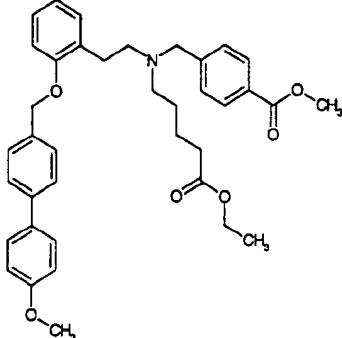
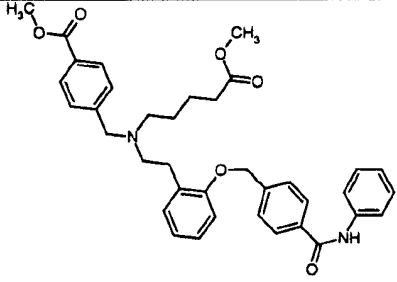
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
57 (通过方法E 由4制得)		1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (通过方法D由 I和4-环己基 苄基氯制得)		572 (M+1), Rt=3.43
59 (通过方法D由 I和4-(4, 5, 6 -三氯嘧啶-2- 基)苄基氯制得)		670 (M+1), Rt=3.39
60 (通过方法D由 I和4-(2-三氟 甲基噻唑-4- 基)苄基氯制得)		641 (M+1), Rt=3.79

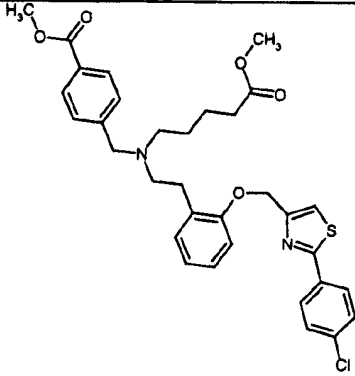
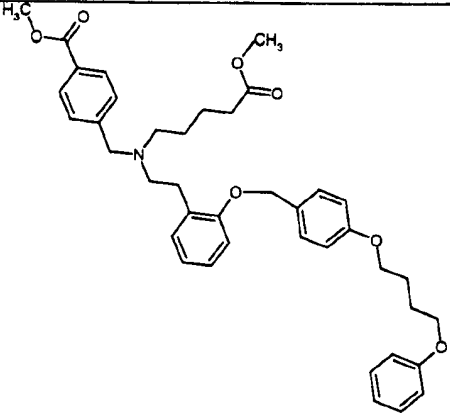
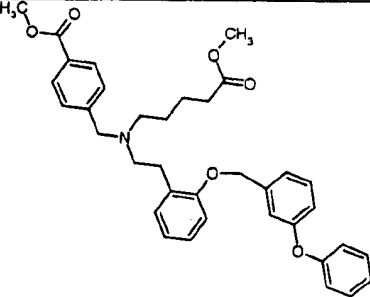
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
64 (通过方法D由 I和4-三氟甲 基巯基苄基氯 制得)		590 (M+1), Rt=3.74
65 (通过方法D由 I和4-氟-3- 苯氧基苄基氯 制得)		600 (M+1), Rt=3.72
66 (通过方法D由 I和2-氯甲基 -5, 6, 7, 8-四 氢萘制得)		544 (M+1), Rt=3.74
67 (通过方法D由 II和(4-氯甲 基)二苯乙烯 制得)		592 (M+1), Rt=3.70

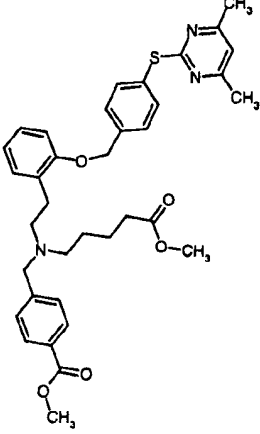
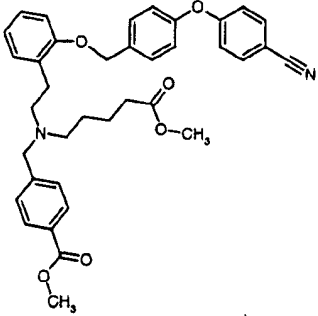
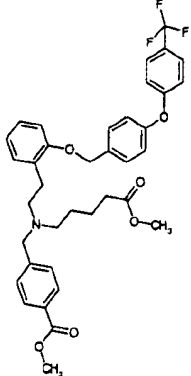
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
61 (通过方法D由 I和5-(4-甲 氧基苯基)-3- 氧甲基-1,2,4 噁二唑制得)		588 (M+1), Rt=3.45
62 (通过方法D由 I和2-苯基-4- 氧甲基噻唑 制得)		573 (M+1), Rt=3.51
63 (通过方法D由 I和4-1,2,3- 噻二唑-4-基 苄基氯制得)		574 (M+1), Rt=3.40

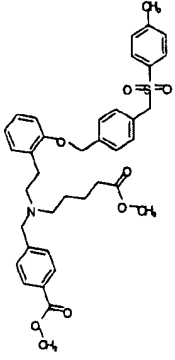
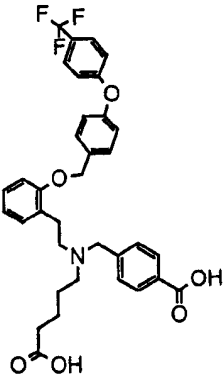
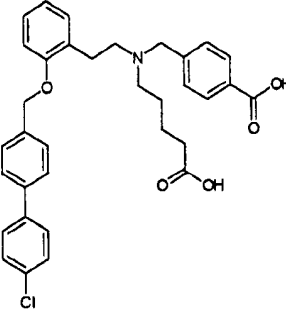
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
68 (通过方法D由 I和4-硝基苄 基氯制得)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
69 (通过方法F由 4和4-甲基苄 基硼酸制得)		594 (M+1), Rt=3.39
70 (通过方法E由 58制得)		544 (M+1), Rt=3.62
71 (通过方法E由 59制得)		643 (M+1), Rt=3.30

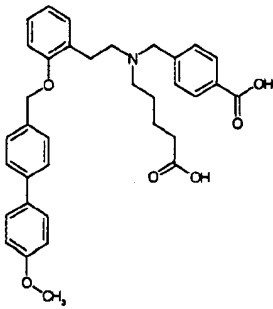
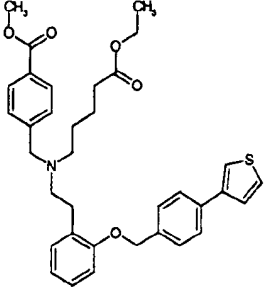
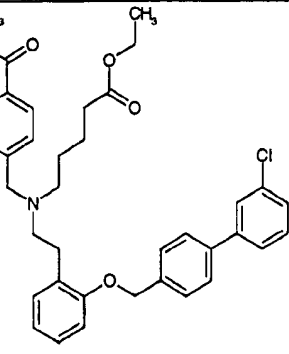
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
72 (通过方法E由 60制得)		612 (M+1), Rt=3.47
73 (通过方法E由 62制得)		545 (M+1), Rt=3.18
74 (通过方法E由 64制得)		562 (M+1), Rt=3.39
75 (通过方法E由 65制得)		572 (M+1), Rt=3.40

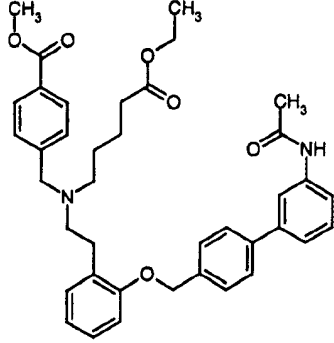
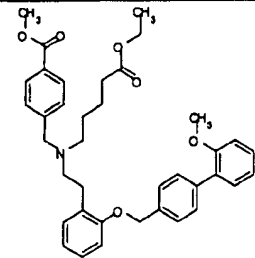
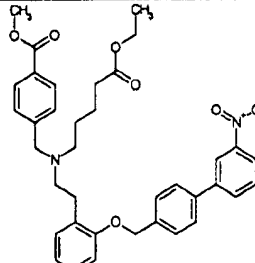
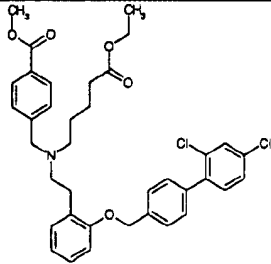
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
76 (通过方法B由 66制得)		516 (M+1), Rt=3.38
77 (通过方法F由 4和4-甲氧基 苯基硼酸 制得)		610 (M+1), Rt=3.41
78 (通过方法D由 I和4-苯基氨 基羧基苄基氧 制得)		609 (M+1), Rt=3.39

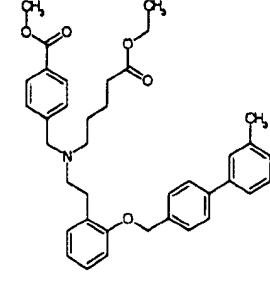
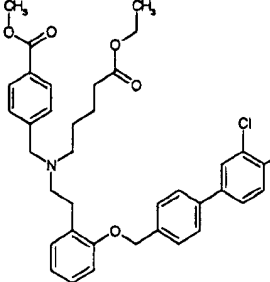
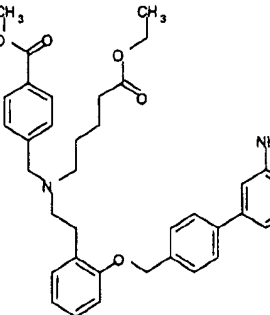
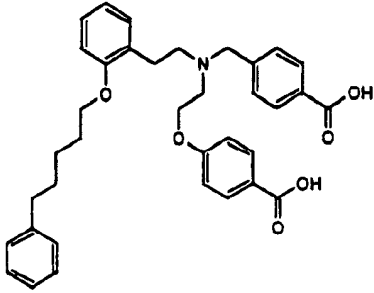
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
79 (通过方法D由 I和2-(4-氯 苯基)-4-氯 甲基噻唑 制得)		608 (M+1), Rt=3.43
80 (通过方法D由 I和4-苯氧基 丁氧基苄基 氯制得)		654 (M+1), Rt=3.45
81 (通过方法D由 I和3-苯氧基 苄基氯制得)		582 (M+1), Rt=3.34

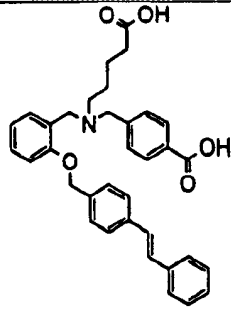
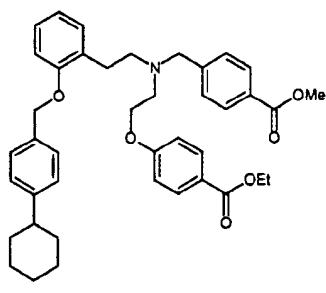
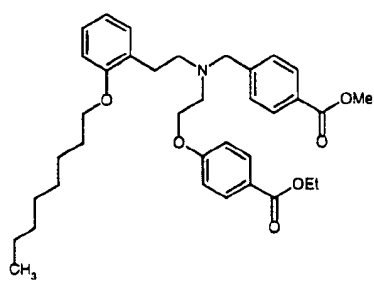
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
82 (通过方法D由 I和4-(4,6- 二氯嘧啶-2- 基) 硫基苄基 氧制得)		628 (M+1), Rt= 3.19
83 (通过方法D由 I和4-(4-氟基 苯氧基) 苄基 氧制得)		607 (M+1), Rt=3.22
84 (通过方法D由 I和4-(4-三氟 甲基苯氧基) 苄基氧制得)		650 (M+1), Rt= 4.01

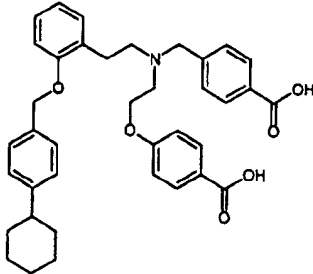
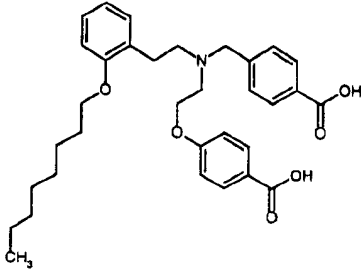
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
85 (通过方法D由 I和4-(4-甲 基磺酰基甲 基苄基溴制 得)		658 (M+1), Rt= 3.85
86 (通过方法B由 84制得)		622 (M+1), Rt= 3.62
87 (通过方法E由 5制得)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

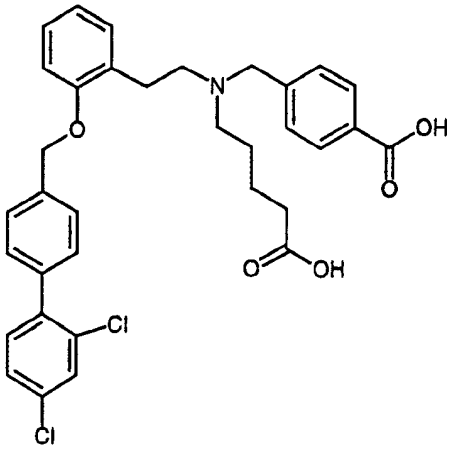
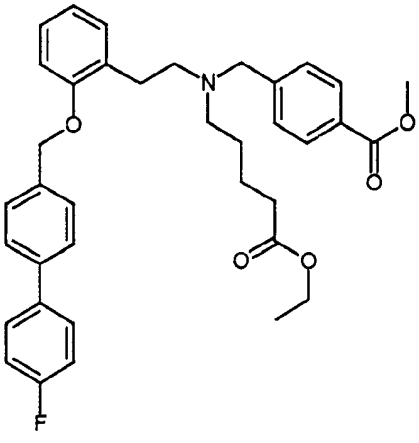
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
88 (通过方法E由 77制得)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
89 (通过方法F由 4和3-噻吩硼 酸制得)		586 (M+1), Rt=4.21
90 (通过方法F由 4和3-氯苯基 硼酸制得)		615 (M+1), Rt= 4.19

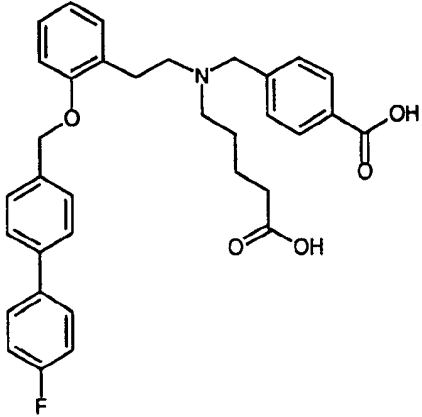
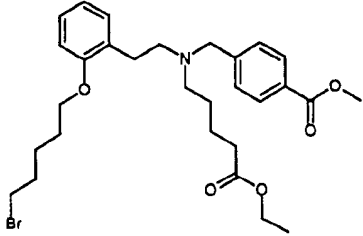
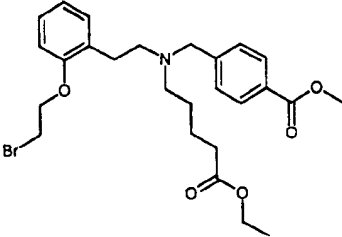
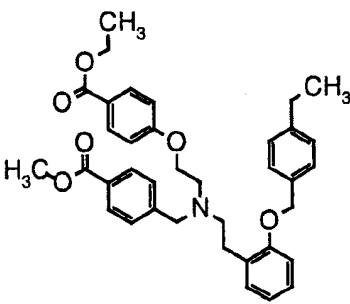
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
91 (通过方法F由 4和3-甲基羰 基氨基苯基 硼酸制得)		637 (M+1), Rt= 4.30
92 (通过方法F由 4和2-甲氧基 苯基硼酸 制得)		610 (M+1), Rt= 4.25
93 (通过方法F由 4和3-硝基苯 基硼酸制得)		625 (M+1), Rt= 4.19
94 (通过方法F由 4和2,4-二氯 苯基硼酸 制得)		649 (M+1), Rt= 4.25

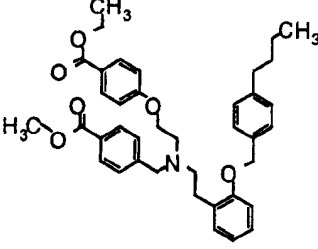
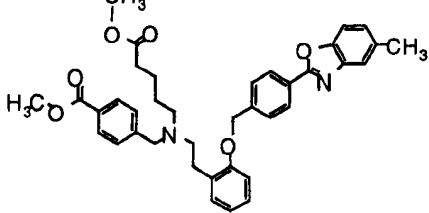
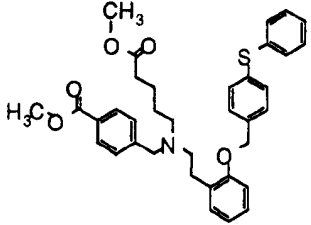
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
95 (通过方法F由 4和3-甲基苯 基硼酸制得)		594 (M+1), Rt= 4.33
96 (通过方法F由 4和3-氯-4- 氟苯基硼酸 制得)		633 (M+1), Rt= 4.23
97 (通过方法F由 4和3-氨基苯 基硼酸制得)		595 (M+1), Rt= 3.23
98 (通过方法A和 E由V和4-(2- 溴乙氧基)苯 甲酸甲酯制得)		582 (M+1), Rt=3.45

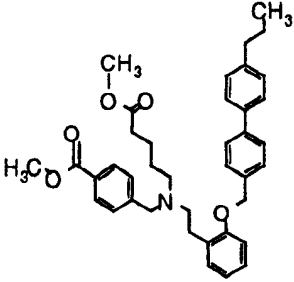
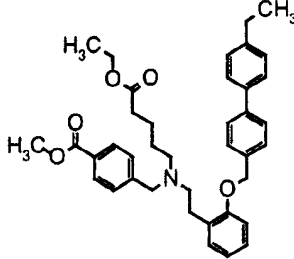
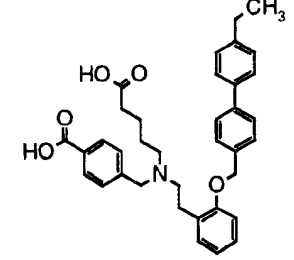
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
99 (通过方法E 由67制得)		550 (M+1), Rt= 3.38
100 (通过方法D由 IX和4-环己基 苄基氯制得)		1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
101 (通过方法D由 IX和辛基 氯制得)		0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

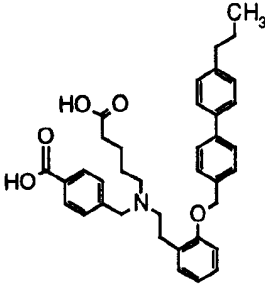
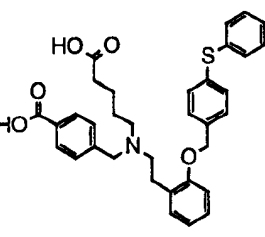
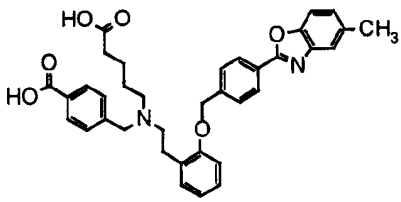
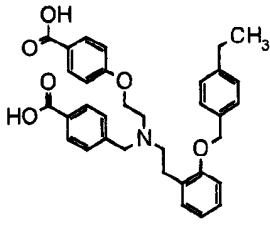
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
(通过方法E由 100制得)		1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).
103 (通过方法E由 101制得)		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

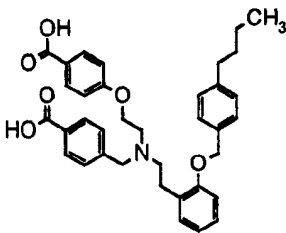
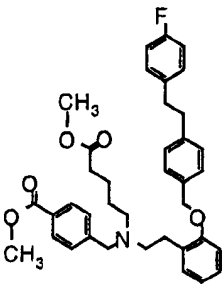
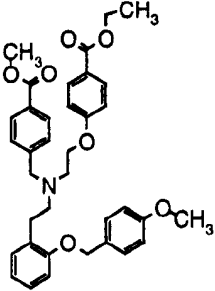
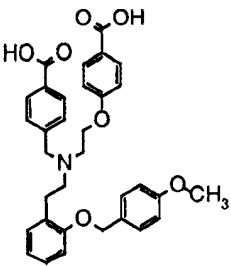
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
104 (通过方法E由 94制得)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
105 (通过方法F由 4和4-氟苯基 硼酸制得)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)

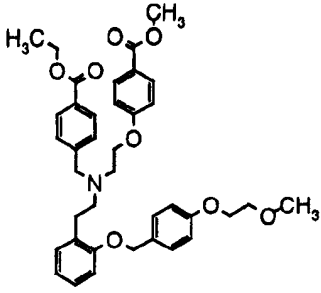
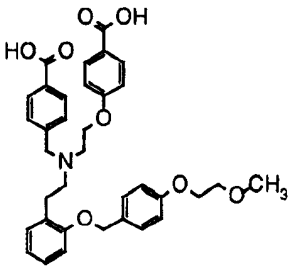
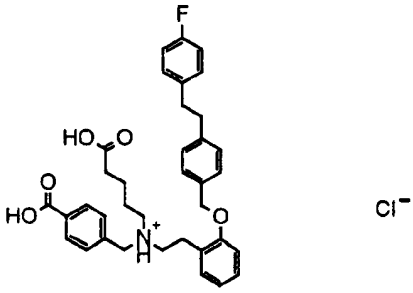
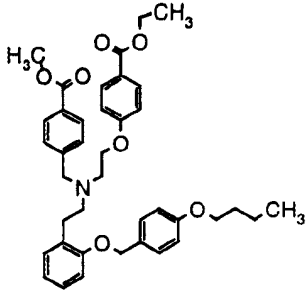
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
106 (通过方法E由 105制得)		555 (M+1), Rt=3.32
107 (通过方法D由 I和1,5-二溴 戊烷制得)		561 (M+1), Rt=3.53
108 (通过方法D由 I和1,2-二溴 乙烷制得)		519 (M+1), Rt=3.65
109 (通过方法D由 IX和4-乙基 苄基氯制得)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

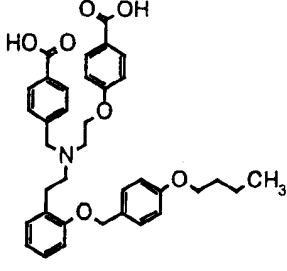
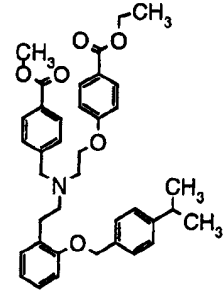
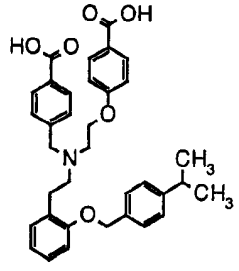
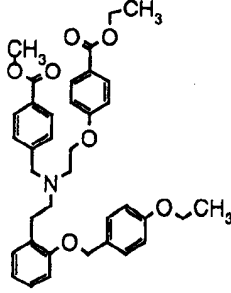
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
110 (通过方法D由 IX和4-丁基 苄基氯制得)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111 (通过方法D由 I和2-[4-(氯 甲基)苯基]- 5-甲基-1,3- 苯并噁唑 制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
112 (通过方法D由 I和4-苯硫基 苄基氯制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H)

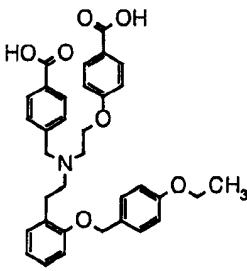
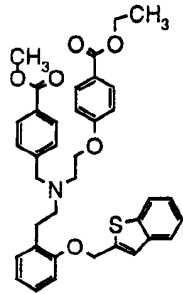
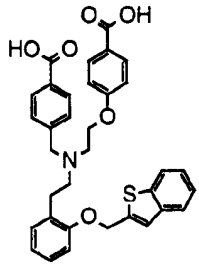
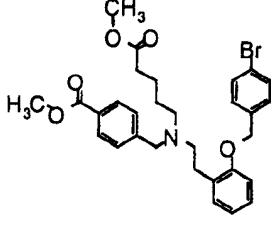
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
113 (通过方法D 由X和4-(氯 甲基)-4'-丙 基-1,1'-联 苯制得)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
114 (通过方法D 由I和4-(氯 甲基)-4'-丙 基-1,1'-联 苯制得)		1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
115 (通过方法E 由114制得)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)

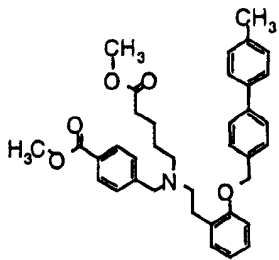
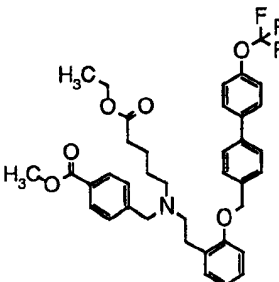
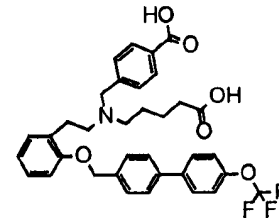
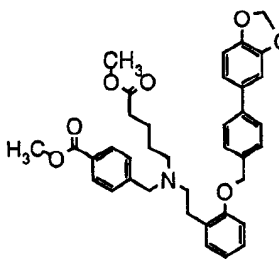
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
116 (通过方法E 由113制得)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
117 (通过方法E 由112制得)		1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H)
118 (通过方法E 由111制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119 (通过方法E 由109制得)		1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).

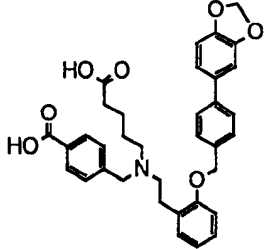
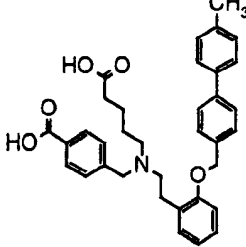
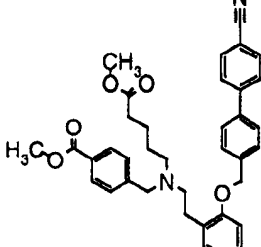
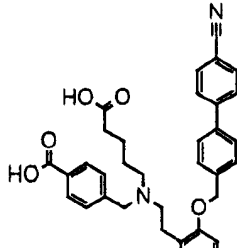
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
120 (通过方法E 由110制得)		1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
121 (通过方法D 由I和1-(氯 甲基)-4-[2 -(4-氟苯基) 乙基]苯制 得)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
122 (通过方法D 由IX和4-甲 氧基苄基氯 制得)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
123 (通过方法E 由122制得)		3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

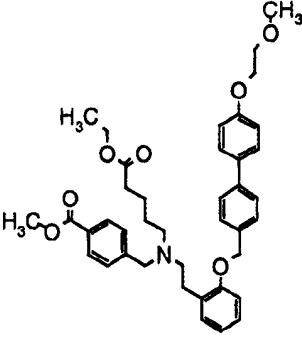
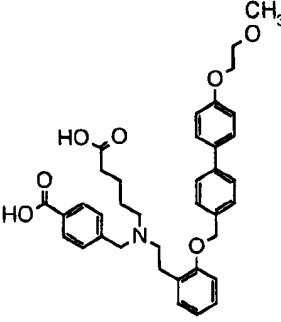
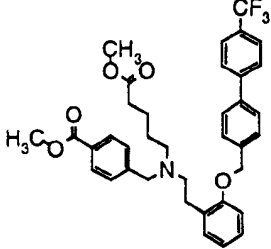
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
124 (通过方法D 由IX和4-甲 氧基乙氧基 苄基氯制得)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
125 (通过方法E 由124制得)		3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
126 (通过方法E 由121制得)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) Cl^-
127 (通过方法D 由IX和4-丁 氧基苄基氯 制得)		1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 6H), 3.95 (m, 9H), 4.30 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

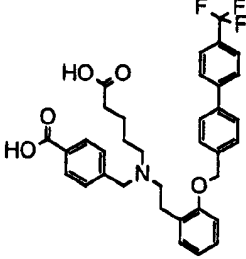
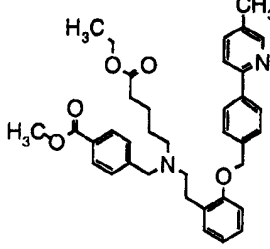
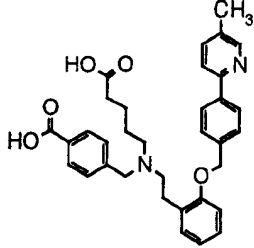
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
128 (通过方法E 由127制得)		1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
129 (通过方法D 由IX和4-异 丙基苄基 氯制得)		1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
130 (通过方法E 由129制得)		1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
131 (通过方法D 由IX和4-乙 氧基苄基 氯制得)		1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

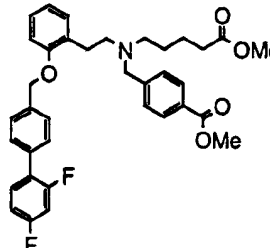
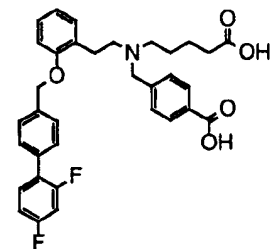
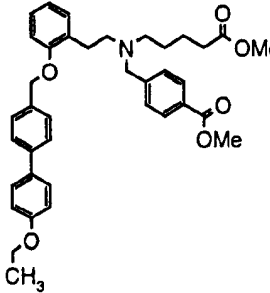
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
132 (通过方法E 由131制得)		1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
133 (通过方法D 由X和2-(氯 甲基)-1-苯 并噻吩制得)		624 (M+1)
134 (通过方法E 由133制得)		582 (M+1)
135 (通过方法D 由X和4-溴 苄基溴制得)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

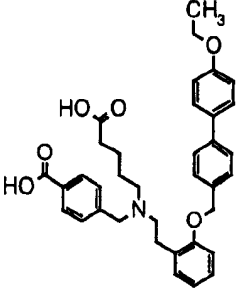
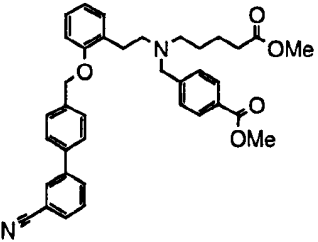
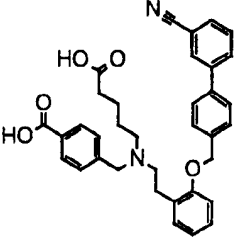
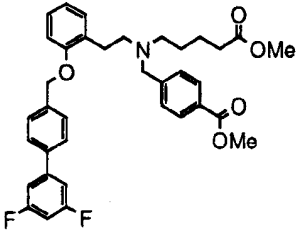
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
136 (通过方法F 由135和4- 甲基苯基硼酸 制得)		580 (M+1)
137 (通过方法D 由I和4-(氯 甲基)-4-三氟 甲氧基苯基 制得)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
138 (通过方法E 由137制得)		1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)
139 (通过方法F 由135和1,3- 苯并二氧杂环 戊烯-5-基- 硼酸制得)		610 (M+1), Rt=3.51 ³⁾

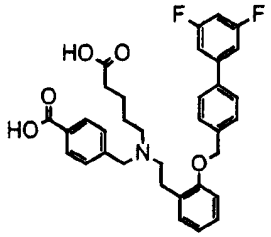
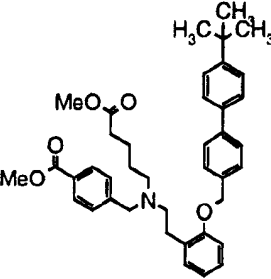
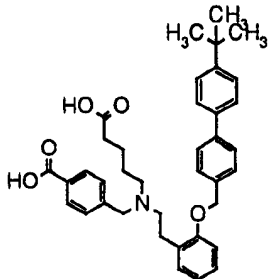
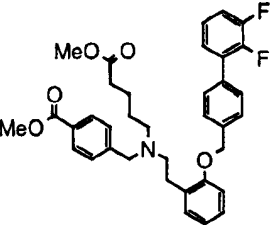
实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
140 (通过方法E 由139制得)		582 (M+1)
141 (通过方法E 由136制得)		552 (M+1)
142 (通过方法F 由135和4-氰 基苄基硼酸 制得)		591 (M+1), Rt=3.42 ³⁾
143 (通过方法E 由142制得)		563 (M+1)

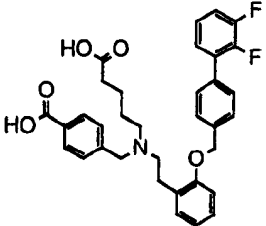
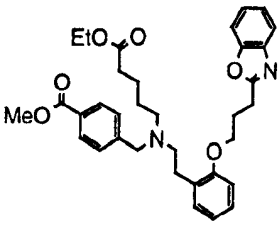
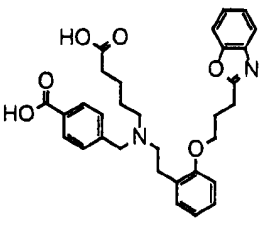
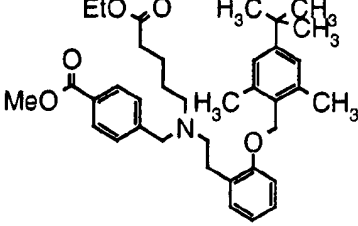
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
144 (通过方法D由 I和4-(氯甲 基)-4'-甲氧 基乙氧基 苯基制得)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H); 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145 (通过方法E 由144制得)		1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
146 (通过方法F由 135和4-三氟 甲基苯基硼 酸制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

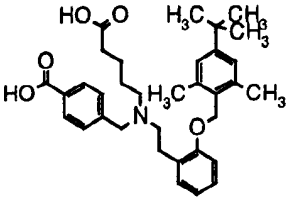
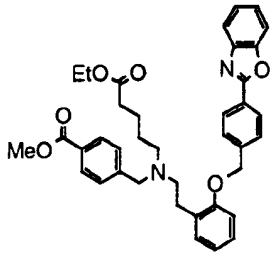
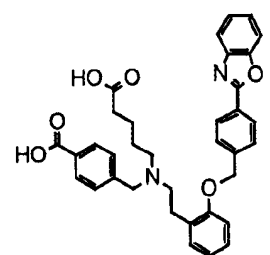
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
147 (通过方法E 由146制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)
148 (通过方法D 由I和2-[4-(氯甲基)苯基]-5-甲基吡啶制得)		1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H)
149 (通过方法E 由148制得)		553 (M+1), Rt=2.29

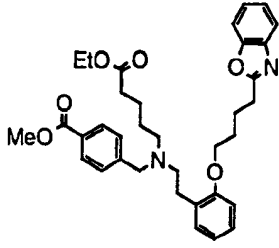
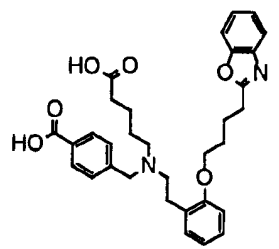
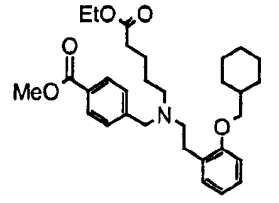
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
150 (通过方法F 由135和2,4- 二氟苯基硼 酸制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)
151 (通过方法E 由150制得)		574 (M+1), Rt=3.24
152 (通过方法F 由135和4-乙 氧基苯基硼 酸制得)		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)

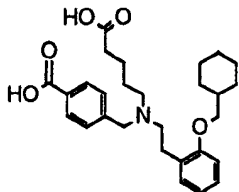
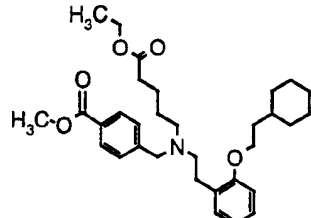
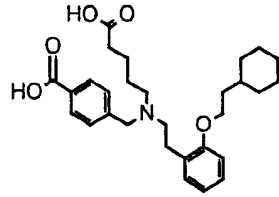
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
153 (通过方法E 由152制得)		1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)
154 (通过方法F 由135和3-氰 基苯基硼酸 制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
155 (通过方法E 由154制得)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
156 (通过方法F 由135和3,5- 二氟苯基硼 酸制得)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)

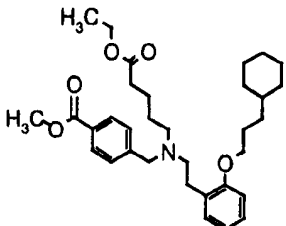
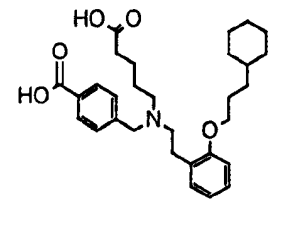
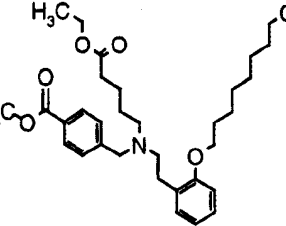
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
157 (通过方法E 由156制得)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
158 (通过方法F 由135和4-叔 丁基苯基硼 酸制得)		1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
159 (通过方法E 由158制得)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
160 (通过方法F 由135和2,3 -二氟苯基硼 酸制得)		602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾

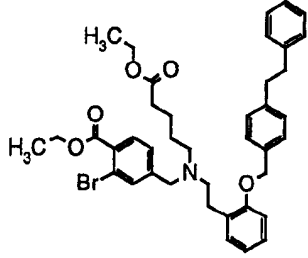
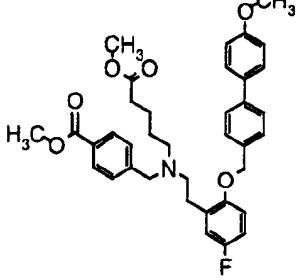
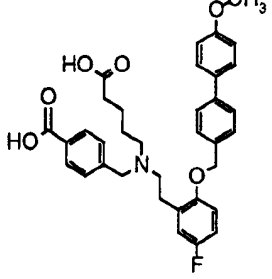
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
161 (通过方法E 由160制得)		1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
162 (通过方法D 由X和2-(3- 氯丙基)-1,3- 苯并噁唑 制得)		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H)
163 (通过方法E 由162制得)		531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
164 (通过方法D 由X和4-叔丁 基-2,6-二甲 基苄基氯 制得)		1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)

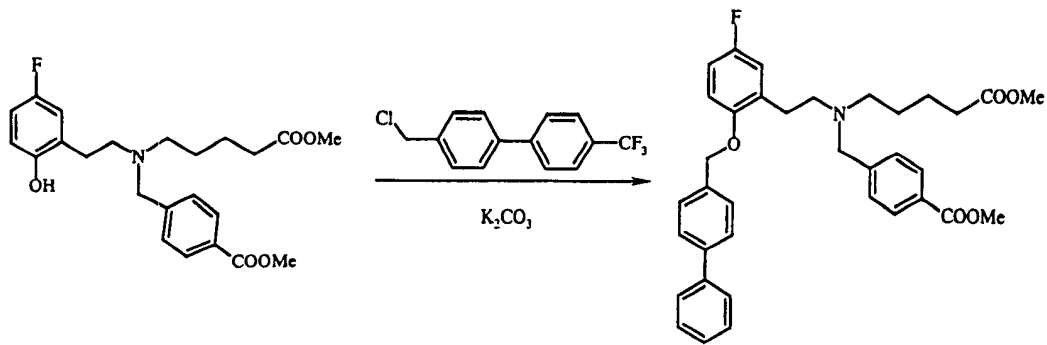
实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²
165 (通过方法E 由164制得)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
166 (通过方法D 由X和2-[4-(氯甲基)苯基]- 1,3-苯并噁 唑制得)		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167 (通过方法E 由166制得)		579 (M+1), Rt=3.42

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) 1 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) 2
168 (通过方法D 由X和2-(3-氯 丁基)-1,3- 苯并 噁唑 制得)		587 (M+1), Rt=3.44 3
169 (通过方法E 由168制得)		545 (M+1), Rt=3.19
170 (通过方法D 由X和(溴甲 基)环己烷 制得)		1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
171 (通过方法E 由170制得)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
172 (通过方法D 由X和(溴乙基)环己烷 制得)		1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
173 (通过方法E 由172制得)		1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
174 (通过方法D 由X和(溴丙基) 环己烷制得)		0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
175 (通过方法E 由174制得)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
176 (通过方法D 由X和壬基 溴制得)		0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
180 (通过方法D 由XI和1-(氯 甲基)-4-(2- 苯基乙基)苯 制得)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H)
181 (通过方法D 由XII和4-(氯 甲基)-4'-甲 氧基-1,1'- 联苯制得)		1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)
182 (通过方法E 由181制得)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)

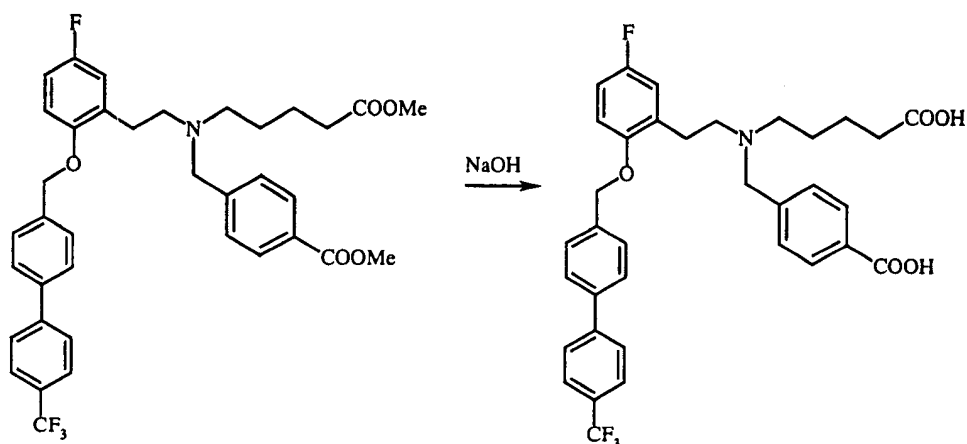


5 将 447 mg (0.93 mmol) 实施例 XII 的 4-((5-甲氧基-5-氧代戊基)[2-(5-氟-2-羟基苯基)乙基]氨基)甲基)苯甲酸甲酯和 277 mg (1.02 mmol) 4-(氯甲基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-联苯溶解在 10 ml 乙腈中, 加入 455 mg (1.40 mmol) 碳酸铯和一匙碘化钾, 并将该混合物加热回流 48 小时。将该悬浮液过滤, 浓缩, 通过硅胶色谱纯化残余物, 使用环己烷: 乙酸乙酯 (5:1) 进行洗脱。

产量: 447 mg (产率为 73.6%)

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

10 实施例 186: 4-[[4-(羧基丁基)(2-{5-氟-2-[(4'-甲基-1,1'-联苯-4-基)甲氧基]苯基}乙基)氨基]甲基)苯甲酸



15 将 0.45 g (0.69 mmol) 实施例 185 的 4-[[2-(5-氟-2-[(4'-甲基-1,1'-联苯-4-基)甲氧基]苯基)乙基)(5-甲氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基)苯甲酸甲酯溶解在 8 ml 甲醇中, 加入 0.5 ml 氢氧化钠水溶液 (45

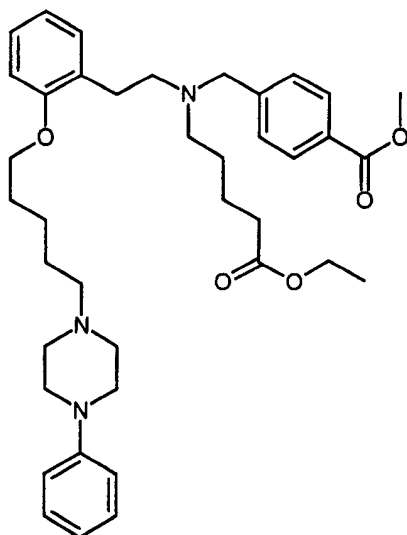
%) 和 1.5 ml 二氯甲烷, 并将该溶液在室温搅拌 8 小时。用乙醚萃取该反应, 用硫酸将水相酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将萃取液经由 Extrelut 过滤, 并浓缩。

产量: 245 mg (产率为 57.3%)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).

5

实施例 187: 4-[[(5-乙氧基-5-氧代戊基) (2-[[5-(4-苯基哌嗪子基) 戊基] 氧基] 苯乙基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯

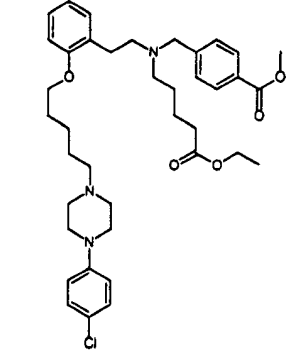
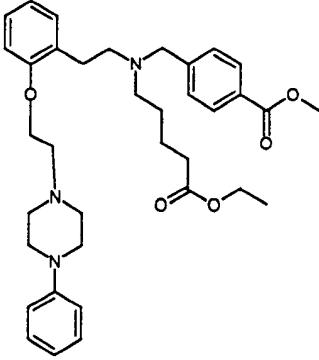


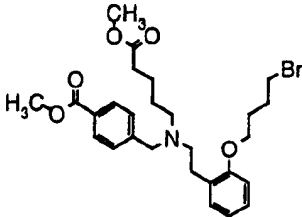
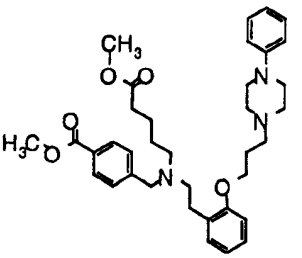
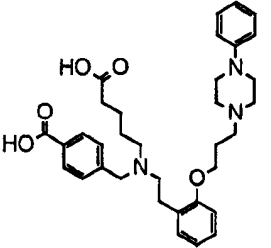
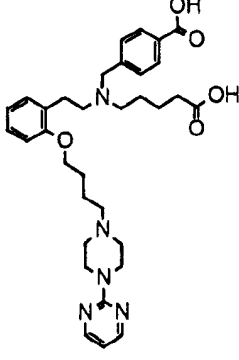
10 将 200.0 mg (0.355 mmol) 实施例 107 的 4-[[(2-[[5-溴戊基) 氧基] 苯乙基) (5-乙氧基-5-氧代戊基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯、69.21mgN-苯基哌嗪和 71.95 mg (0.711 mmol) 三乙胺在 2 ml 四氢呋喃中加热回流 18 小时。用水洗涤该反应溶液, 浓缩, 通过硅胶色谱纯化, 使用乙酸乙酯/甲醇 10/1 作为流动相。

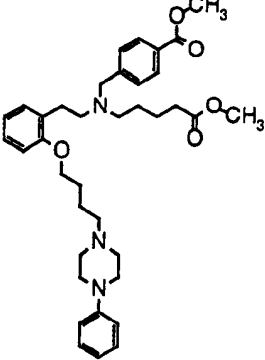
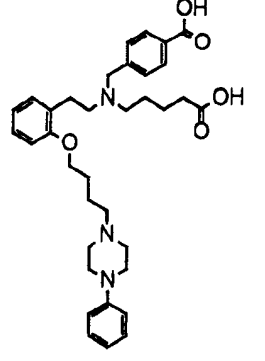
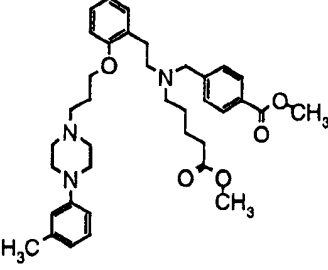
15 产量: 66.0 mg (产率为 28.83%)

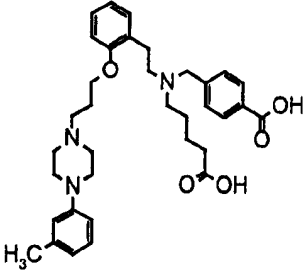
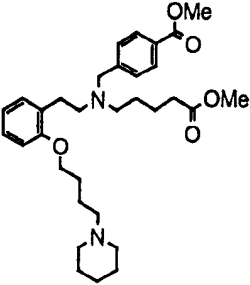
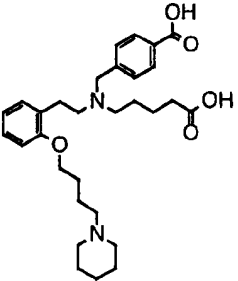
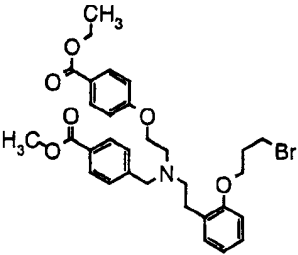
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

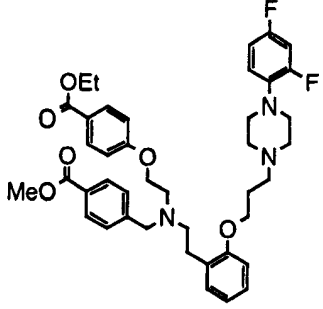
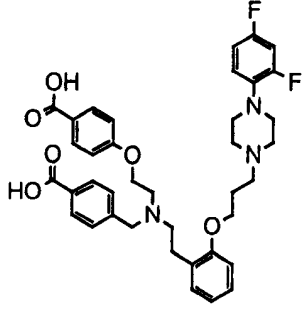
按照类似方法制得了下列化合物:

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择 1) 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) 2)
188 (由107和N -(4-氯苯 基)哌嗪 制得)		679 (M+1), Rt=3.60
189 (由108和N -苯基哌嗪 制得)		602 (M+1), Rt=3.60

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
194 (通过方法D 由I和1,3- 二溴丁烷 制得)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
195 (由193和N- 苯基哌嗪 制得)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
196 (通过方法E 由195制得)		574 (M+1)
197 (通过方法E 由194和N-2- 嘧啶哌嗪 制得)		1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
198 (由194和N-苯基哌嗪制得)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
199 (通过方法E由198制得)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
200 (由193和N-2-甲基苯基哌嗪制得)		1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80- 7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

实施例	结构式	物理数据: $^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
201 (通过方法E 由200制得)		1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
202 (由194和 哌啶制得)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
203 (通过方法E 由202制得)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
204 (通过方法D 由IX和1,3- 二溴丙烷 制得)		1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

实施例	结构式	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
209 (由204和N -2,4-二氟 苯基哌嗪制 得)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80- 7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H).
210 (通过方法 E由209制 得)		674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾

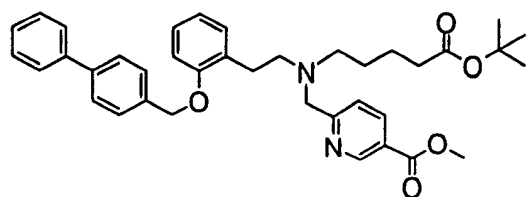
1) NMR 条件: d6-DMSO, 300 Mhz

2) LC/MS 条件: 柱: Symmetry C18 2.1*150 mm; 流动相: 乙腈/0.6 g 30%的HCl/水; 梯度: 10%乙腈-90%乙腈; 流速: 0.6 ml/分钟;

5 检测器: UV 210 nm

3) LC/MS 条件: 柱: Symmetry C18 2.1*50 mm; 流动相: 乙腈/水(0.1 % 甲酸); 梯度: 10%乙腈-90%乙腈; 流速: 0.5 ml/分钟; 检测器: UV 210 nm

10 211: 6-[[[2-[2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]乙基](5-叔丁氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]烟酸甲酯

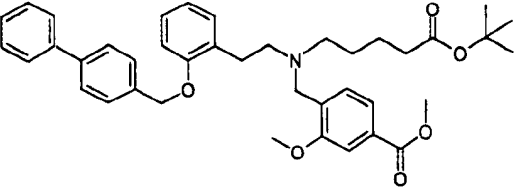
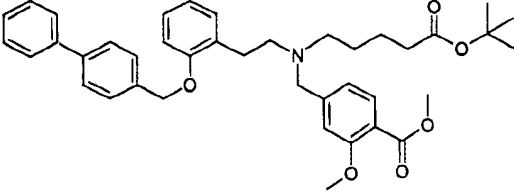


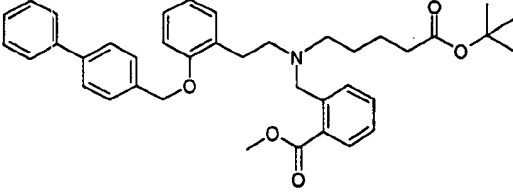
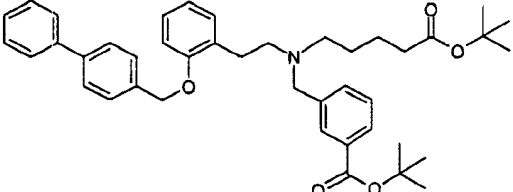
5 向 132.0 mg (0.29 mmol) XXa 在 3 ml DMF 中的溶液中加入 198.5 mg (1.44 mmol) 碳酸钾、121.1 mg (0.32 mmol) 6-(溴甲基)烟酸甲酯和催化量的 KI。将该混合物在室温搅拌 16 小时，并通过薄层色谱监测反应。将该溶液与水混合，并用乙酸乙酯/环己烷 1:1 萃取。用磷酸钠将合并的有机相干燥，并除去溶剂。通过色谱法(硅胶，环己烷/乙酸乙酯 10:1)纯化产物。

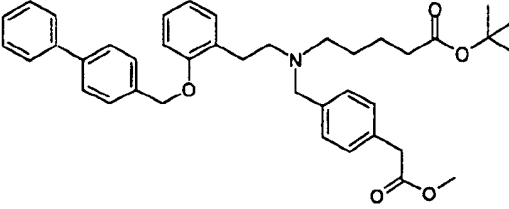
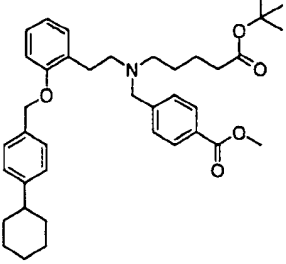
产率: 55.8%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 – 1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 7.62 (m, 14H), 8.04 – 8.17 (m, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 1H).

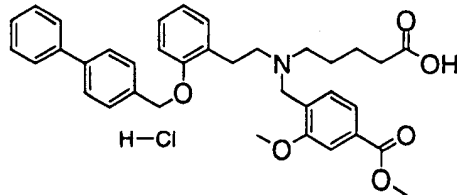
10 按照类似方法制得了下列化合物:

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
214 (由XXa和2-甲氧基-4-甲氧基-羰基苄基氯制得)		42.8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.31 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.68–2.78 (m, 2H), 2.81 – 2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81–7.64 (m, 16H).
215 (由XXa和3-甲氧基-4-甲氧基-羰基苄基氯制得)		55.6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.35 – 2.55 (m, 2H), 2.64 – 2.76 (m, 2H), 2.77 – 2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.73–7.73 (m, 16H).

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
212 (由XXa和2-甲氧基羰基苄基氯制得)		66.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.39 (s, 9H), 1.45 – 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.75 (m, 2H), 2.77 – 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 – 7.80 (m, 17H).
213 (由XXa和3-叔丁氧基羰基苄基氯制得)		85.5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.35 – 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.76 (m, 2H), 2.79 – 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.92 (m, 17H).

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
216 (由XXa和4-甲氧基羰基苄基氯制得)		57.7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62–2.74 (m, 2H), 2.78 – 2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.64 (m, 17H).
217 (由XXb和4-甲氧基羰基苄基氯制得)		50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z = 614 (M+1).

218: 5-{(2-[2-(1,1'-联苯-4-基甲氧基)苯基]乙基)[2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苄基]氨基}戊酸盐酸盐



5 向 96.7 mg (0.15 mmol) 实施例 214 的化合物在 3 ml 二氧杂环己烷的溶液中加入 5 ml 1M HCl 的二氧杂环己烷溶液。将该混合物在室温搅拌，并通过薄层色谱监测反应。反应结束后，除去溶剂，通过色谱法(硅胶，CH₂Cl₂/MeOH 10:1)纯化产物。

产量: 51.8 mg (55.2%)

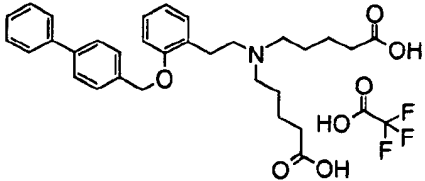
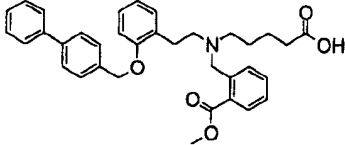
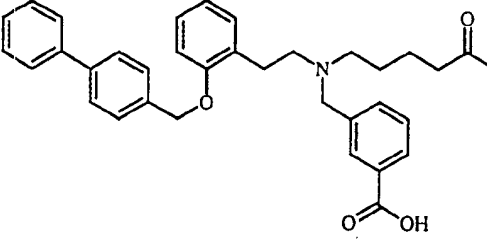
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.03 – 2.26 (m, 2H), 2.95 – 3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

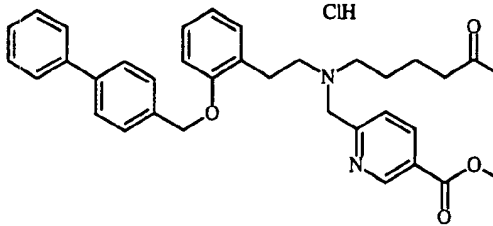
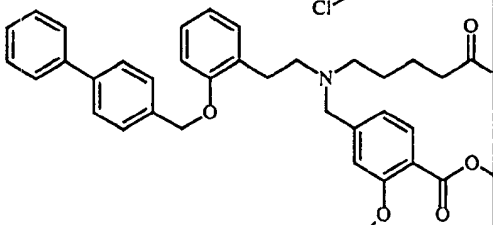
10

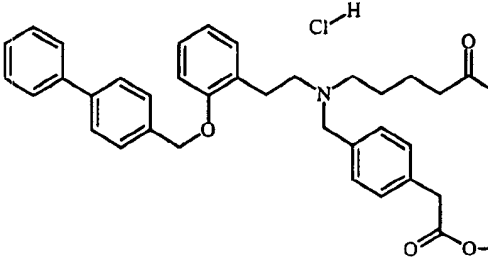
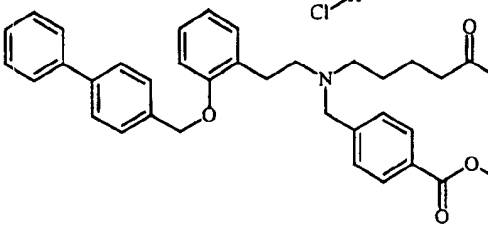
下列化合物是按照类似方法制得的，其中是按照下述方法将单酯进一步水解：

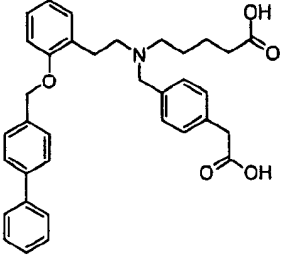
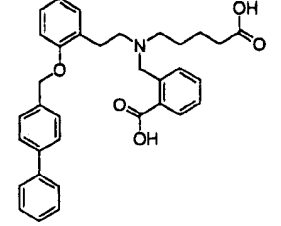
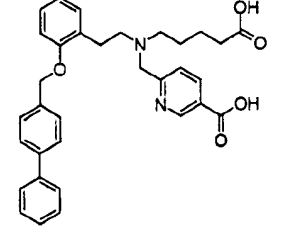
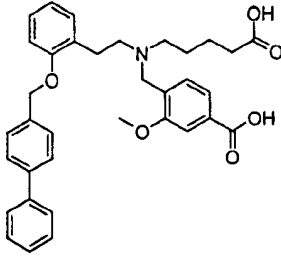
将 0.078 mmol 单酯、1 ml 水、200 μl 45% 的 NaOH 和 2 ml 二氧杂环己烷的混合物在室温搅拌 16 小时。用 1N HCl 将该混合物酸化，并除去溶剂。将残余物置于乙醇中。并过滤出所形成的氯化钠。通过色谱法(制备薄层色谱，EtOH)纯化产物。

15

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
219 (按照类似于制备211和218的方法, 由XXa和5-溴戊酸乙酯制得)		69.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 – 1.77 (m, 8H), 2.21 – 2.35 (m, 4H), 3.02 – 3.26 (m, 6H), 3.27 – 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 – 7.69 (m, 13H), 9.14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H).
220 (由212制得)		77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z = 552 (M+H)]
221 (由213制得)		39.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 – 1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 – 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs, 1H).

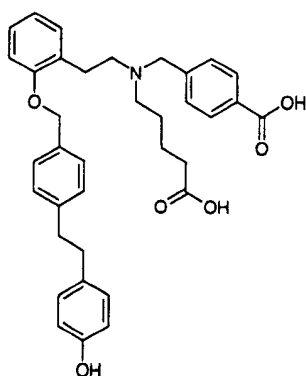
实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
222 (由211 制得)		44.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 – 1.49 (m, 2H), 1.62 – 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.12 – 3.21 (m, 2H), 3.22 – 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 – 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H).
223 (由215 制得)		32.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 – 1.53 (m, 2H), 1.60 – 1.83 (m, 2H), 2.08 – 2.25 (m, 2H), 2.93 – 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 – 7.80 (m, 16H), 10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
224 (由216制得)		48.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.34 – 1.51 (m, 2H), 1.58 – 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.91 – 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
225 (按照类似于制备211和218的方法, 由XXa和4-甲氧基羰基苄基氯制得)		70.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.36 – 1.52 (m, 2H), 1.59 – 1.79 (m, 2H), 2.04 – 2.24 (m, 2H), 2.89 – 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 – 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H).

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
226 (由216 制得)		100	LC/MS = 4.09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (由212 制得)		76.9	LC/MS = 3.60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (由211 制得)		78.9	LC/MS = 3.29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (由214 制得)		76.2	LC/MS = 3.42 min, m/z = 568 (M+H).

实施例	结构式	产率 (%)	物理数据: ¹ H-NMR (δ (ppm), 选择) ¹⁾ 或 LC/MS (质量/保留时间 [分钟]) ²⁾
230 (由215 制得)		79.2	LC/MS = 3.32 min, m/z = 568 (M+H).
231 (由217 制得)		76.2	LC/MS: 3.99 min, m/z = 558 (M+H).

232: 4-[[[(4-羧基丁基){2-[2-((4-[2-(4-羟基苯基)乙基]苄基)氧基)苯基]乙基]氨基]甲基]苯甲酸



5

将 27 mg (0.037 mmol) 实施例 XXI 的 4-[[[(2-[2-((4-[2-(4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)苯基]乙基]苄基)氧基)苯基]乙基](5-乙氧基-5-氧代戊基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯溶解在 10 ml THF 中。加入 0.03 ml 四丁基氟化铵 (1M THF 溶液), 并将该溶液在室温搅拌 1 小时。将溶剂减压蒸发。将残余物溶解在 2 ml 甲醇中。加入 0.05 ml 45

10

% 氢氧化钠水溶液和 0.2 ml 二氯甲烷, 并将该溶液在室温搅拌 8 小时。将该混合物浓缩, 加入水, 并用硫酸将该溶液酸化。过滤出固体并干燥。

产量: 20 mg (产率为 93%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ = 1.45 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90 -7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

5