

[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 99809630. X

C07D213/80
 C07D213/79 C07D257/04
 C07D307/79 C07C215/30
 C07C217/16 C07C255/59
 A61K 31/19 A61K 31/24
 A61K 31/34 A61K 31/44
 A61K 31/41

[43] 公开日 2001 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 1312800A

[22] 申请日 1999.6.9 [21] 申请号 99809630. X

[30] 优先权

[32] 1998.6.13 [33] GB [31] 9812709.5

[86] 国际申请 PCT/EP99/03958 1999.6.9

[87] 国际公布 WO99/65877 英 1999.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.13

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 K·H·多纳尔德森 B·G·舍雷尔

D·E·厄林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

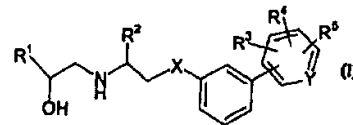
代理人 曹雯 周慧敏

权利要求书 5 页 说明书 50 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 治疗用的联芳基衍生物

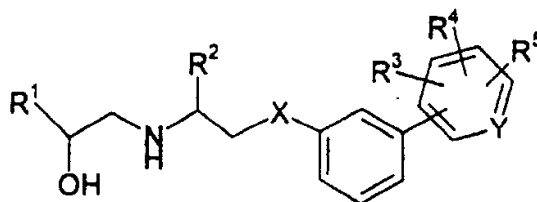
[57] 摘要

本发明涉及治疗用的式(I)联芳基衍生物及其可药用衍生物;其制备方法及其在治疗对用 β_3 -肾上腺素受体兴奋剂治疗可被改善的疾病中的应用,其中: R^1 是苯基、萘基、吡啶基、噻唑基、苯氧基甲基或嘧啶基,它们任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、羟甲基、三氟甲基、 $-NR^6R^6$ 和 $-NHSO_2R^6$,其中每个 R^6 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基; R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基; X 是氧、硫、 $-NH$ 或 $-NC_{1-4}$ 烷基; R^3 是氰基、四唑-5-基或 $-CO_2R^7$,其中 R_7 是氢或 C_{1-6} 烷基; R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、氰基、四唑-5-基、卤素、三氟甲基或 C_{1-6} 烷氧基,或者,当 R^4 和 R^5 与毗邻的碳原子结合时, R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子结合在一起形成任选地含有一个或两个氮、氧或硫原子的稠合5或6元环;并且Y是N或CH。



权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其可药用衍生物:



(I)

5 其中 R¹ 是苯基、萘基、吡啶基、噻唑基、苯氧基甲基或嘧啶基，它们任
选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆
-₆ 烷基、硝基、氰基、羟甲基、三氟甲基，-NR⁶R⁶ 和 -NHSO₂R⁶，其中
每个 R⁶ 独立地为氢或 C₁₋₄ 烷基；

R² 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

10 X 是氧、硫、-NH 或 -NC₁₋₄ 烷基；

R³ 是氰基、四唑-5-基或 -CO₂R⁷，其中 R⁷ 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

15 R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ 烷基、氰基、四
唑-5-基、卤素、三氟甲基或 C₁₋₆ 烷氧基，或者，当 R⁴ 和 R⁵ 与毗邻的
碳原子结合时，R⁴ 和 R⁵ 可以与和它们相连的碳原子结合在一起形成任
选地含有一个或两个氮、氧或硫原子的稠合 5 或 6 元环；并且

Y 是 N 或 CH。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 为任选被 1、2 或 3 个选自下列
的取代基取代的苯氧基甲基或苯基：卤素、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷
基、硝基、氰基、羟甲基和三氟甲基。

20 3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R¹ 是被氯、氟、溴、甲基或三
氟甲基取代的苯氧基甲基或苯基。

4. 权利要求 1-3 中任何一项的化合物，其中 R² 是氢或甲基。

5. 权利要求 1-4 中任何一项的化合物，其中 R² 是氢。

6. 权利要求 1-5 中任何一项的化合物，其中 X 是 NH。

25 7. 权利要求 1-6 中任何一项的化合物，其中 R³ 是 CO₂H。

8. 权利要求 1-7 中任何一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 中至少一个

是氢。

9. 权利要求 1-8 中任何一项的化合物, 其中 R^4 和 R^5 都是氢。

10. 权利要求 1-9 中任何一项的化合物, 其中 Y 是 CH。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是被氯、氟、溴、甲基或三氟甲基取代的苯氧基甲基或苯基; R^2 是氢或甲基; X 是 NH 或 NCH_3 ; R^3 是 CO_2H ; 并且 Y 是 CH。

12. 选自下列的化合物或其可药用衍生物:

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯;

10 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯;

15 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸二甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 - 4 - 羧酸甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯;

20 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

25 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸 2 - 甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸;

30 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 - 4 - 羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基]

- [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [(2 - 羟基 - 3 - 苯氧基丙基) 氨基] 乙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

5 (R) - 3' - [2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 4 - 羧酸;

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 羧酸;

10 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸;

5 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] 苯基] - 3 - 吡啶羧酸;

15 2 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] 苯基] - 3 - 吡啶羧酸;

(R) - 5 - [3 - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 2, 3 - 二氢 - 7 - 苯并咪唑羧酸;

(R) - 5 - [3 - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 3 - 吡啶羧酸;

20 (R) - 2 - [3 - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 4 - 吡啶羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - (1H - 5 - 四唑);

25 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 甲腈;

(R) - 2 - [3 - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 2 - 吡啶羧酸。

13. 选自下列的化合物或其可药用衍生物:

30 (R) - 5 - [3 - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 3 - 吡啶羧酸;

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [(2 - 羟基 - 3 - 苯氧基丙基)氨基]乙基]氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸;

5 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸。

14. 权利要求 1 - 13 中任何一项的化合物用于治疗。

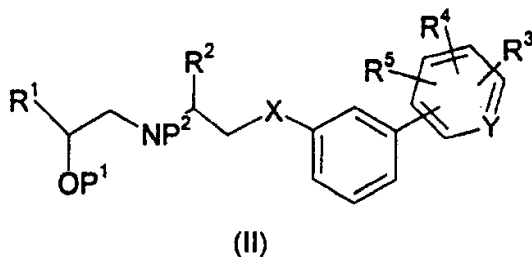
15 15. 权利要求 1 - 13 中任何一项的化合物在制备治疗施用非典型 β - 肾上腺素受体兴奋剂可被改善的哺乳动物、包括人的病症的药物中的应用。

16. 施用非典型 β - 肾上腺素受体兴奋剂可被改善的哺乳动物、包括人的病症的治疗方法，该方法包括施用有效量的权利要求 1 - 13 中任何一项的化合物或其可药用盐。

15 17. 药物组合物，含有权利要求 1 - 13 中任何一项的化合物或其可药用盐以及一种或多种可药用载体。

18. 式 (I) 化合物的制备方法，包括：

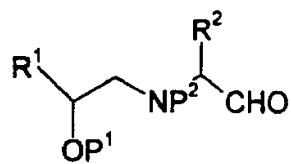
(A) 使式 (II) 化合物脱保护，



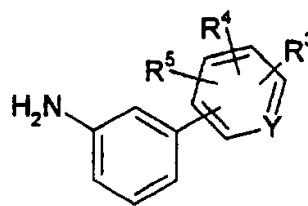
20 或者；

(B) 与另一种式 (I) 化合物相互转化；或者

(C) 将式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应，



(III)



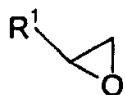
(IV)

然后进行步骤(A)，但是无需纯化中间体产物；

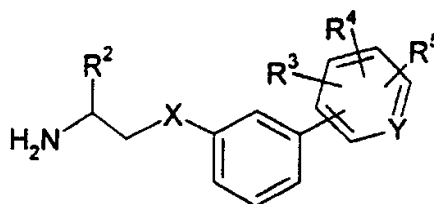
或者

5

(D) 将式(VIII)化合物与式(IX)化合物反应，



(VIII)



(IX)



说明书

治疗用的联芳基衍生物

发明领域

5 本发明涉及一类新的化学物质及其在药物中的应用。特别是，本发明涉及联芳基衍生物、其制备方法、含有这些化合物的药物组合物及其作为非典型 β -肾上腺素受体（也称作 β -3-肾上腺素受体）兴奋剂的应用。

发明背景

10 非典型 β -肾上腺素受体属于肾上腺素受体族，它们介导了激素肾上腺素和去甲肾上腺素的生理作用。这些受体例如描述于以下文献中：J R S Arch 等，Nature, 309, 163-165 (1984); C Wilson 等，Eur. J. Pharmacol., 100, 309-319 (1984); L J Emorine 等，Science, 245, 1118-1121 (1989); 和 A. Bianchetti 等，Br. J. Pharmacol., 100, 831-839 (1990)。

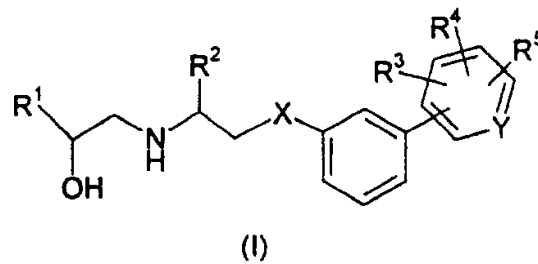
15 对非典型 β -肾上腺素受体具有活性的苯乙醇胺衍生物公开于例如 EP-A-0455006 和 EP-A-0543662 中。

20 肾上腺素受体亚型， α_1 -、 α_2 -、 β_1 -、 β_2 - 和 β_3 -（非典型的）可以根据其药理学性质和生理学性质确定。刺激或阻断这些受体（不包括 β_3 受体）的化学物质在临床医学中具有广泛的应用。近来，已经开始强调具体受体的选择性，以使其与其他受体之间的相互作用所部分引起的副作用降低。

25 已知非典型 β -肾上腺素受体存在于脂肪组织和胃肠道中。已经发现，非典型 β -肾上腺素受体兴奋剂特别适于用作生热的抗肥胖剂和抗糖尿病剂。已有描述，具有非典型 β -肾上腺素受体兴奋剂活性的化合物适用于治疗血糖过多、用作动物生长促进剂、用作血小板凝集抑制剂、用作增加收缩力的药物和抗动脉粥样硬化剂，并且适用于治疗青光眼。

发明概述

30 因此，简要地说，一方面，本发明提供了式(I)化合物及其可药用衍生物：



其中 R^1 是苯基、萘基、吡啶基、噻唑基、苯氧基甲基或嘧啶基，它们任
 选地被一个或多个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}
 5 烷基、硝基、氰基、羟甲基、三氟甲基， $-NR^6R^6$ 和 $-NHSO_2R^6$ ，其中
 每个 R^6 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基；

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

X 是氧、硫、 $-NH$ 或 $-NC_{1-4}$ 烷基；

R^3 是氰基、四唑-5-基或 $-CO_2R^7$ ，其中 R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

10 R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、氰基、四
 唑-5-基、卤素、三氟甲基或 C_{1-6} 烷氧基，或者，当 R^4 和 R^5 与毗邻的
 碳原子结合时， R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子在一起形成任选地含
 有一个或两个氮、氧或硫原子的稠合 5 或 6 元环；并且

Y 是 N 或 CH。

15 本发明化合物用于医学治疗。

本发明化合物优选是人用 $\beta-3$ 肾上腺素受体 (“ β_3 ”) 兴奋剂。更
 优选的是，本发明化合物是选择性 β_3 兴奋剂。

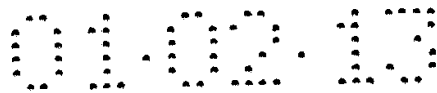
另一方面，本发明提供了药物制剂，其中含有本发明化合物或其可
 药用衍生物以及一种或多种可药用载体。

20 另一方面，本发明提供了对通过施用非典型 β -肾上腺素受体兴奋
 剂可被改善的临床病症或症状的预防或治疗方法，该方法包括施用有效
 量的本发明化合物或组合物或其可药用衍生物。

再一方面，本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用衍生物在制备治
 疗或预防对通过施用非典型 β -肾上腺素受体兴奋剂可被改善的临床病
 25 症或症状的药物中的应用。

发明详述

本文所用术语“烷基”和“烷氧基”分别是指含有所示碳原子数的



直链或支链烷基或烷氧基。例如 C_{1-6} 烷基是指含有至少 1 个、至多 6 个碳原子的直链或支链烷基。

优选的是， R^1 为任选被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的苯氧基甲基或苯基：卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、硝基、氰基、羟甲基和三氟甲基。更优选的是， R^1 是被氯、氟或溴原子或者甲基或三氟甲基取代的苯氧基甲基或苯基，这里所说的原子或基团优选位于间位。最优选的是， R^1 表示被氯原子间位取代的苯基。

优选的是， R^2 是氢或甲基。最优选的是 R^2 是氢。

优选的是， X 是 $-NH$ 或 $-NCH_3$ ，最优选的是， X 是 $-NH$ 。

10 优选的是， R^3 是 $-CO_2H$ 。优选的是， R^3 连接在所连接苯环的间位或对位，更优选的是间位。

优选的是， R^4 和 R^5 独立地为氢、甲基、三氟甲基、 CO_2H 或者，当 R^4 和 R^5 与毗邻的碳原子结合时， R^4 和 R^5 可以与和它们相连的碳原子结合在一起形成稠合的二氢咪喃环。更优选的是， R^4 和 R^5 彼此独立地为氢、甲基或三氟甲基。优选的是， R^4 和 R^5 中至少一个是氢。最优选的是， R^4 和 R^5 都是氢。

优选 Y 是 CH 。

特别优选的本发明化合物包括其中式 (I) 中的每个可变基团选自其优选基团的那些化合物。更特别优选的本发明化合物包括其中式 (I) 中的每个可变基团选自其更优选或最优选基团的那些化合物。

20 显然，上述式 (I) 化合物可以含有旋光活性中心。单个的、分离的异构体及其混合物，包括外消旋体均包括在本发明范围内。通常，如果 R^2 是 C_{1-6} 烷基，可以得到式 (I) 化合物的非对映体混合物，其中一种非对映体所占的比例可以大于或等于 80% (重量)。特别优选的式 (I) 化合物是其中在 $-CH(OH)-$ 基团和 $-CH(R^2)-$ 基团中的不对称碳原子均为 (R) - 构型的那些化合物。

合适的本发明式 (I) 化合物包括：(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯；

30 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯；

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯；

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸二甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 4 - 羧酸甲酯;

5 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

10 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸 2 - 甲酯;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸;

15 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 - 4 - 羧酸;

20 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸;

(R) - 3' - [[2 - [(2 - 羟基 - 3 - 苯氧基丙基)氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

(R) - 3' - [2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸;

25 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 4 - 羧酸;

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 羧酸;

30 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸;

5 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基]苯基] - 3 - 吡啶羧酸;

2- [3- [[2R- [[2- (3- 氯苯基) - 2R- 羟乙基] 氨基] 丙基] 氨基] 苯基] - 3- 吡啶羧酸;

(R) - 5- [3- [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 2, 3- 二氢- 7- 苯并咪唑羧酸;

5 (R) - 5- [3- [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 3- 吡啶羧酸;

(R) - 2- [3- [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 4- 吡啶羧酸;

10 (R) - 6- [3- [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] 苯基] - 2- 吡啶羧酸;

(R) - 3' - [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3- (5- 四唑);

(R) - 3' - [[2- [[2- (3- 氯苯基) - 2- 羟乙基] 氨基] 乙基] 氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3- 甲腈; 及其可药用衍生物。

15 本文所用术语“可药用衍生物”是指可药用盐、酯或该酯盐, 这些衍生物一经给受者施用, 能够提供(直接地或间接地)式(I)化合物或其活性代谢产物或残基。对于本领域专业人员显而易见的是, 可以对式(I)化合物中任何官能团进行修饰, 以提供式(I)化合物的可药用衍生物。特别令人感兴趣的这类衍生物是在羧基官能团、羟基官能团或氨基上进行修饰的化合物。对于本领域专业人员显而易见的是, 式(I)化合物的可药用衍生物可以衍生自一个以上的位置。

20 优选的式(I)化合物的可药用衍生物是其可药用盐。式(I)化合物的可药用盐包括衍生自可药用无机酸和有机酸和碱的那些盐。合适的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。其他酸如草酸, 虽然其本身不可药用, 但是可用于制备适于用作获得本发明化合物及其可药用酸加成盐的中间体的盐。

30 衍生自合适碱的盐包括碱金属(例如钠)、碱土金属(例如镁)、铵和 NR_4^+ (其中 R 是 C_{1-4} 烷基) 盐。

式(I)化合物用作非典型 β - 肾上腺素受体的兴奋, 因此适用于治疗对通过施用非典型 β - 肾上腺素受体兴奋剂可被改善的临床病症或症

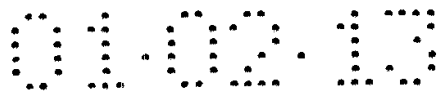
5 状。该类病症包括血糖过多、肥胖、血脂过多、应激性肠综合征及其相关的疼痛、能动性机能障碍、过度的胃肠分泌物、非特异性腹泻、神经原性炎症、眼内压调节、triglyceridemia、糖尿病、例如非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM或2型)(例如肥胖型NIDDM和非肥胖型NIDDM)、糖尿病并发症(例如视网膜病、肾病、神经病、白内障、冠心病和动脉硬化)、骨质疏松;以及胃肠疾病、特别是炎性胃肠疾病。它们还适用于增加血清、特别是人血清中的高密度脂蛋白(HDL)胆固醇浓度以及降低血清、特别是人血清中的甘油三酯浓度,因此它们可以用于治疗和/或预防动脉粥样硬化。它们还可以用于治疗高胰岛素血症、抑郁、肌肉萎缩和尿失禁。它们还适用于制备伤口愈合药物。本说明书中有关的治疗包括预防性治疗以及减轻症状。

10 另一方面,本发明提供了通式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物在制备治疗或预防对通过施用非典型 β -肾上腺素受体兴奋剂可被改善的临床病症或症状的药物中的应用。

15 由于其可用于治疗,本发明化合物可以以原料化学品的形式给药,优选以药物制剂的形式提供活性成分。因此本发明提供了药物制剂,该制剂含有式(I)化合物或其可药用衍生物和一种或多种其可药用载体,以及任选地含有其他治疗和/或预防成分。载体或赋形剂必须是在与制剂中的其他组分相容并且不能对其受者造成伤害的意义上讲“可接受的”。

20 可以将用于本发明应用的化合物配制成适于口服、颊、非肠道、直肠或经皮给药的形式,或者配制成适于通过吸入或吹入(经嘴或鼻子)给药的形式。

25 对于口服给药,药物组合物可以是例如通过常规方法、用可药用赋形剂制备的片剂或胶囊。所述赋形剂是例如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如土豆淀粉或乙醇酸淀粉钠);或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)。片剂可以采用本领域公知的方法包衣。口服液体制剂可以是例如溶液、糖浆或悬浮液,或者它们可以以粉末产品的形式提供,在使用前将其用水或其他适宜的载体进行配制。该液体制剂可以采用常规方法、用可药用添加剂进行制备。所述添加剂是例如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、纤维



素衍生物或氢化可食用脂肪); 乳化剂 (例如卵磷脂或阿拉伯胶); 非水载体 (例如杏仁油、油状酯、乙醇或精制植物油); 和防腐剂 (例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。根据需要, 该制剂还可以含有缓冲的盐、矫味剂、着色剂和甜味剂。口服制剂适于配制成控制释放活性化
5 合物的形式。

对于颊给药, 可以以常规方式将该组合物制成片剂或锭剂。

可以将本发明化合物配制成经注射例如药团注射或连续输注的非肠道给药形式。可以以单位剂型提供用于注射的制剂, 例如在加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中。该组合物可以是在油性或水性载体中的悬浮
10 液、溶液或乳液, 并且可以含有配制试剂例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者, 活性成分可以是在使用前用合适的载体例如无菌无热原的水配制的粉末。

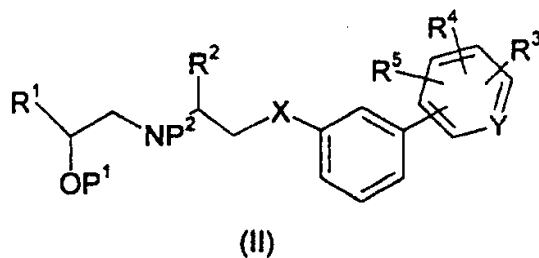
本发明化合物还可以配制成直肠用组合物例如栓剂或滞留灌肠剂, 例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其他甘油酯。

除了前面描述的制剂之外, 还可以将本发明化合物配制成长效药剂。该长效制剂可以经植入(例如皮下、经皮或肌内)给药或者经肌内注射给药。因此, 例如可以将本发明化合物用适宜的聚合物或疏水材料(例如在可接受油中的乳液)或离子交换树脂进行配制, 或者将本发明化合物制备成低溶解的衍生物、例如低溶解的盐。
15

可以与本发明化合物以及一种或多种可药用载体或赋形剂一起配制的合适的治疗成分包括, 可用于如本文所列出的对施用非典型 β -肾上腺素受体兴奋剂可被改善的同样临床病症的成分。这些成分可以包括例如 PPAR- γ 兴奋剂。
20

本发明化合物对于给人(约 70 公斤体重)施用的推荐剂量为 0.1 mg 至 1 g, 优选 1 mg 至 100 mg 活性成分/单位剂量, 活性成分的剂量以游离碱的重量计。该单位剂量可以按例如每天 1-4 次给药。剂量取决于给药途径。显然, 需要根据患者的年龄和体重以及所治疗疾病的严重程度对剂量进行常规的改变。准确的剂量和给药途径最终将由医生决定。
25

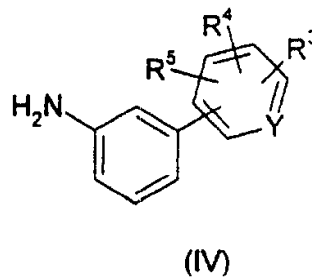
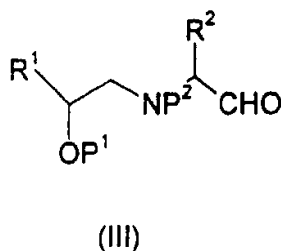
可以采用制备相似化合物领域中任何已知的方法制备本发明化合物。例如按照第一种方法(A), 在适宜的条件下, 例如通过在合适的溶剂如二噁烷中、用酸如盐酸水溶液进行处理使式(II)化合物中的 P¹ 和 P² 脱保护, 可以由式(II)化合物制备式(I)化合物:
30



其中 P^1 和 P^2 分别是适宜的氧和氮基团的保护基。

按照另一方法 (B)，可以由其他式 (I) 化合物制备式 (I) 化合物。例如，通过水解，例如用在溶剂如四氢呋喃中的试剂如氢氧化锂进行碱水解，可以由相应的酯制备其中 R^3 是 CO_2H 的式 (I) 化合物。

通过将式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应，可以制备其中 $X = NH$ 的式 (II) 化合物：



10

其中 P^1 和 P^2 分别是适宜的氧和氮基团的保护基。

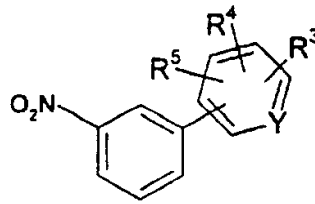
通过用例如在溶剂如甲苯中的三甲基甲硅烷基叠氮化物进行处理，可以由其中 R^3 是氰基的式 (II) 化合物制备其中 R^3 是四唑-5-基的式 (II) 化合物。

15 按照另一方法 (C)，可以在如上定义的式 (II) 化合物的制备之后结合步骤 (A)，但是无需纯化中间体产物。

式 (III) 化合物描述于 W095/33724 中，或者可以按照本文所述的标准方法制备。

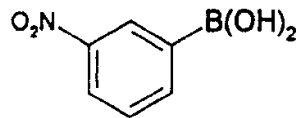
20 式 (IV) 化合物可以由式 (V) 化合物制备。式 (V) 化合物转化成式 (IV) 化合物的方法是公知的，包括、但不限于用在合适溶剂如乙酸乙酯中的氯化锡 (II) 处理式 (V) 化合物，或者在合适的溶剂例如四氢呋喃中、在

合适的催化剂例如披钨碳存在下，将式(V)化合物在氢气氛下搅拌。

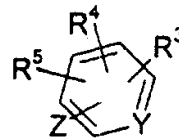


(V)

按照 Thompson 的方法 (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237)，通过将式(VI)化合物与式(VII)化合物反应，可以制备式(V)化合物，其中 Z 是卤素或三氟甲基磺酸根 (triflate)。

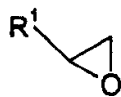


(VI)

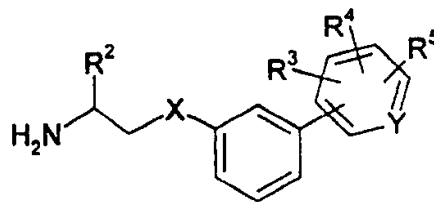


(VII)

按照方法(D)，通过式(VIII)化合物与式(IX)化合物在合适的溶剂例如甲基亚砜中进行反应，可以制备式(I)化合物。

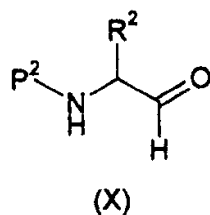


(VIII)



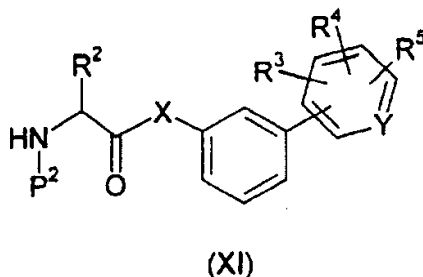
(IX)

通过在合适的还原剂存在下，将式(X)化合物与式(IV)化合物反应，然后采用标准方法除去 P²，可以制备其中 X=NH₂ 的式(IX)化合物。



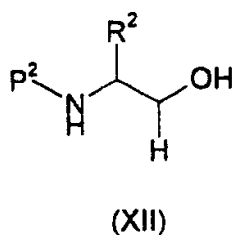
还可以在合适的还原剂例如在四氢吡喃中的硼烷存在下，由式 (XI) 化合物制备式 (IX) 化合物，然后采用标准方法除去 P²。

5

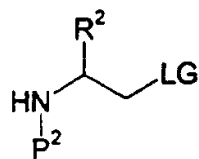


在合适的溶剂例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐存在下，通过将式 (IV) 化合物与式 (XII) 化合物反应，可以依次制备其中 X=NH₂ 的式 (XI) 化合物。

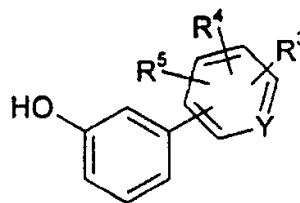
10



通过将式 (XIII) 化合物与合适的碱例如碳酸钾反应，然后用其中 R³ 不是 CO₂H 的式 (XIV) 化合物处理，之后除去 P²，可以制备其中 X 是 O 的式 (IX) 化合物。在式 (XIII) 中，LG 是离去基团，优选卤素。

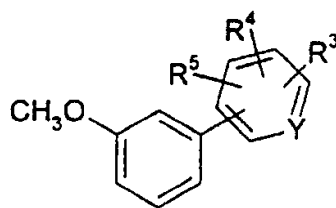


(XIII)



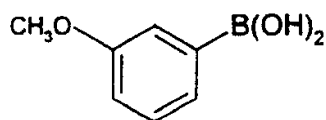
(XIV)

通过用合适的试剂例如三溴化硼处理其中 R^3 不是 CO_2H 的式 (XV) 化合物，可以制备式 (XIV) 化合物。按照上述方法，在合适的催化剂存在下，通过用式 (VII) 化合物处理 3-甲氧基苯基硼酸，可以依次制备式 (XV) 化合物。

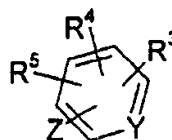


(XV)

按照 Thompson 的方法 (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237)，通过将式 (XVI) 化合物与式 (VII) 化合物反应，可以制备式 (XV) 化合物，其中 Z 是卤素或三氟甲基磺酸根。



(XVI)



(VII)

适用于该反应的合适的还原剂包括在催化剂例如贵金属催化剂（如钯、铂或氧化铂）存在下的氢、阮内镍或氢化还原剂例如硼氢化物（如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠）。合适的反应条件对

于本领域专业人员来说是显而易见的，并且将在下面的实施例中进一步描述。

可以以常规方式使用式(I)化合物制备中所用的保护基。参见，例如，“Protective Groups in Organic Chemistry”，Ed. J. F. W. McOmie (Plenum Press 1973) 或者 “Protective Groups in Organic Synthesis”，Theodora W Greene 和 P M G Wuts (John Wiley and Sons 1991)。

常规的氨基保护基包括例如芳烷基如苄基、二苯甲基或三苯甲基；和酰基例如 N-苄氧羰基或叔丁氧羰基。常规的氧保护基可以包括例如烷基甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基；烷基醚如四氢吡喃基或叔丁基；或酯例如乙酸酯。可以通过常规方法除去所有保护基。

已经证明，非典型β-肾上腺素受体兴奋剂是在非典型β-肾上腺素受体上产生药理学反映的化合物。该活性通过在次微摩尔浓度对刺激大鼠脂肪细胞脂肪分解的能力进行测定，这是对标准β-肾上腺素受体阻滞药物例如普萘洛尔阻滞对抗的反映。

其他确定非典型β-肾上腺素受体兴奋剂的方法包括测量在分离的大鼠下部食管中在非典型β-肾上腺素受体上的兴奋活性。通常在该分析中，用于本发明的通式(I)化合物相对于少于30%的异丙肾上腺素而言，具有均等的摩尔比(EMR)。大鼠食管分析采用 Ford 等所述方法进行 (Br. J. Pharmacol., 105(suppl.), 235P, 1992)。将每一试验化合物的相对功效(EMR)与异丙肾上腺素作如下比较：

$$\text{EMR} = \frac{\text{兴奋剂的 EC}_{50}}{\text{异丙肾上腺素的 EC}_{50}}$$

其中 EC₅₀ 提供对该兴奋剂的 50% 最大可能应答的兴奋剂的摩尔浓度。

特别适用于在人非典型β-肾上腺素受体上测定兴奋剂活性的方法包括按照方法 1 使用用人β-3 肾上腺素受体转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞。该细胞系还可以用人β-1-和β-2-肾上腺素受体、以相似的方法

法进行转染，从而提供一种测定本发明化合物在三种受体上的选择性的方法。

方法 1 - 细胞培养

遵守一般的细胞培养准则 (Fershney, R. A. (1987) Culture of
5 animal cells: A manual of basic technique. Wiley-Liss, Inc.,
N. Y.). 使用标准细胞培养器 (37°C, 空气中 5% CO₂, 95%相对湿度)。
使 H β₃CHO 细胞在补充有 10%加热灭活的 FBS、500 μg/ml G418、2 mM L
- 谷酰胺、100 单位青霉素 G 和 100 g 硫酸链霉素的 DMEM/F12 (含
10 pyrooxidine HCl、15 mM HEPES、L-谷酰胺) 中生长。将胰蛋白酶作用
于一个细胞融合瓶，以 30-40,000 细胞/100 μl 的浓度再悬浮于上述
培养基中，并涂布到 96 孔平底板上。然后将该细胞用于进行 18-24 小
时的分析。

从每一孔中吸出培养基，用含有 500 mM IBMX 的 180 μl DMEM/F12
置换。根据需要，在该阶段加入拮抗剂。然后将培养板放回到培养器中
15 30 分钟。向每孔中加入药物 (20 μl, 100x 所需的终浓度)，保持 60 分
钟。采用基于放射免疫测定的闪烁亲近测定法 (NEN Flashplates)，通
过测定 20 μl 细胞外基质样品的 cAMP 含量测定其应答。

将稳定表达 hβ₃ 受体的 CHO-6CRE-荧光素酶细胞系以 30,000 细胞
/孔的浓度接种于含 10% FBS 的 DMEM/F12 中 24 小时。从细胞中除去基
20 质，用含有 300 mM IBMX 和 1 mM 抗坏血酸的 DMEM/F12 缓冲液 (180 μl)
置换，保持 30 分钟，然后加入化合物。加入载体或兴奋剂 (20 μl)，在
37°C 孵育 60 分钟。孵育结束时，取出细胞外基质样品，在 cAMP
Flashplates (NEN) 上直接进行测定。

在本文中，如果某化合物刺激表达 hβ₃ 的 CHO-6CRE-荧光素酶细
25 胞蓄积细胞外 cAMP，则该化合物被认为是 hβ₃ 的兴奋剂。优选的是，
本发明化合物对 hβ₃ 具有最高 100 nM 的 EC₅₀ 值。更优选的是，本发明化
合物对 hβ₃ 具有最高 1 nM 的 EC₅₀ 值。可以将 hβ₃ 兴奋剂的相对功效与其
刺激表达 hβ₂ 和 hβ₁ 的 CHO-6CRE-荧光素酶细胞蓄积细胞外 cAMP 的功
效进行比较。优选的是，本发明化合物对 hβ₃ 的功效比对 hβ₂ 或 hβ₁ 的
30 功效至少大 100 倍。更优选的是，本发明化合物对 hβ₃ 的功效比对 hβ₂ 或 hβ₁
的功效至少大 300 倍。实施例 9、10、11、12、13、14、16、17、20、
21、22、23 和 24 的化合物对 hβ₃ 具有最高 100 nM 的 EC₅₀ 值，并且对 hβ₃ 的

功效比对 $h\beta_2$ 或 $h\beta_1$ 的功效至少大 100 倍。实施例 10、13、16、20 和 24 的化合物具有最高 1 nM 的 EC_{50} 值，并且对 $h\beta_3$ 的选择性比对 $h\beta_2$ 或 $h\beta_1$ 至少大 300 倍。

实施例

5 通过以下中间体和实施例对本发明作进一步说明。所有的温度均为摄氏度。采用以下条件进行 HPLC 特征分析：使用 Dynamax - 60A C18 83 - 201 - C 25cm x 4.6mm 柱，用含有 0.1 % TFA 缓冲剂的 5 - 40% CH_3CN 水溶液洗脱，洗脱时间为 30.0 分钟，流速为 1.5mL/分钟。保留时间 t_r 以分钟表示。旋光度值以 $[\alpha]_D$ 值表示。质谱 (ms) 采用电喷雾 (阳离子或
10 阴离子) 分析获得。除非另外指明， 1H nmr 在氘化氯仿中进行。

中间体 1

4-溴-2-氯苯甲酸甲酯

用 2 分钟，向无水甲醇 (45 mL) 中加入乙酰氯 (1.9 mL)。该混合物略微放热并有气体发生，搅拌该混合物 15 分钟。一次性加入 4-溴-2-
15 -氯苯甲酸 (3.0 g)，并将该混合物加热到适度回流 16 小时。使该混合物冷却至室温，用旋转蒸发器除去溶剂。残余物在饱和碳酸氢钠水溶液和乙醚之间分配，分离有机层，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物，为白色固体 (2.89 g)。

n. m. r. δ 值包括 3.90 (s, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H),
20 7.70 (d, 1H)。

m. p. 28 - 30°C

类似地制备：

中间体 2

3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯，为淡黄色油 (2.61 g)；

25 n. m. r. δ 值包括 2.40 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)。

由 3-溴-4-甲基苯甲酸 (2.63 g) 和乙酰氯 (1.8 mL) 制得。

中间体 3

4-溴代邻苯二甲酸二甲酯，为淡黄色油 (3.1 g)；

30 n. m. r. ($DMSO-d_6$) δ 值包括 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H)。

由 4-溴代邻苯二甲酸 (3.0 g) 和乙酰氯 (1.8 mL) 在无水甲醇 (50 mL)

中制得。

中间体 4

4-溴代异邻苯二甲酸二甲酯, 为白色固体 (3.09 g),

n. m. r. δ 值包括 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.94
5 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H),

由 4-溴代异邻苯二甲酸 (3.0 g) 和乙酰氯 (1.8 mL) 在无水产品 (50 mL) 中制得。

中间体 5

3-溴-5-吡啶羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (2.97 g);

10 n. m. r. (DMSO- d_6) δ 值包括 3.89 (s, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.04 (s, 1H),

由 3-溴-5-吡啶羧酸 (3.00 g) 制得。

中间体 6

2-羟基-3-吡啶羧酸甲酯, 为白色固体 (1.58 g),

15 n. m. r. (DMSO- d_6) δ 值包括 3.71 (s, 3H), 6.25 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 12.08 (bs, 1H),

由 2-羟基-3-吡啶羧酸 (2.50 g) 制得。

中间体 7

2-(三氟甲磺酰基)氧-3-吡啶羧酸甲酯

20 向搅拌着、冷却的 (-78°C) 2-羟基-3-吡啶羧酸甲酯 (1.12 g) 在二氯甲烷中的溶液中滴加二异丙胺 (1.04 g)。搅拌该混合物 20 分钟, 然后滴加三氟甲磺酸酐 (2.18 g)。30 分钟后, 用水使该混合物停止反应, 温热至室温, 并用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 1:4 乙酸乙酯: 己烷洗脱, 得到标题化合物
25 物 (1.66 g) 为白色固体。

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 307.

n. m. r. (DMSO- d_6) δ 值包括 3.90 (s, 3H), 7.78 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H).

中间体 8

30 2-溴-4-吡啶羧酸乙酯

向 2-溴-4-吡啶羧酸 (按照 Ashimori, Chem. Pharm. Bull. 38 (9) 2446-2458 (1990) 的方法制备) 在 2:1 甲苯:无水乙醇 (45 mL) 中的悬

浮液中加入硫酸(0.75 mL)。将该混合物加热回流 16 小时。将该混合物到入饱和碳酸氢钠水溶液中,用氯仿萃取 3 次。合并的氯仿提取液用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,为黄色油。经硅胶色谱纯化,用 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物(900 mg),为澄清的无色油。

5 n. m. r. δ 值包括 1.39 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (d, 1H)。

中间体 9

2-溴-6-吡啶-羧酸

10 向去离子水(75 mL)中加入 2-溴-6-甲基吡啶(5.0 g)和高锰酸钾(4.74 g)。回流 1 小时后,再加入在去离子水(75 mL)中的另一份高锰酸钾(4.74 g)。再将该混合物加热回流 5 小时,并经硅藻土过滤。滤液用 6N 盐酸酸化,产物沉淀为白色固体。吸滤收集该固体,滤液用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到更多的标题产物(总计 2.65 g)。

15 m. p. 189-191 °C。

中间体 10

2-溴-6-吡啶-羧酸乙酯

20 向 2-溴-6-吡啶羧酸、乙醇(15 mL)和甲苯(30 mL)的混合物中加入硫酸(1.46 mL)。将反应物加热回流 16 小时。该混合物在氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用氯仿(2x)萃取,合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到浑浊的橙色油。该油经硅胶色谱纯化,用 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。得到标题产物,为油状白色固体(1.31 g)。

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 1.39 (t, 3 H), 4.41 (q, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.08 (d, 1H)。

25 中间体 11

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯

30 在搅拌下,向 4-溴苯甲酸甲酯(1.00 g)和 3-硝基苯基硼酸(800 mg)在二噁烷(20 mL)中的混合物中加入四(三苯膦)钯(0)(165 mg)和固体碳酸钠(710 mg)。将该混合物在 85 °C 加热过夜,冷却至室温并在二氯甲烷(100 mL)和含有浓氢氧化铵(5 mL)的 2M 碳酸钠水溶液(50 mL)之间分配。水层用二氯甲烷萃取二次。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩。使残余物吸附在硅胶上,经硅胶色谱纯化,用 6:94 乙

酸乙酯：己烷洗脱，得到标题化合物(198 mg)，为白色固体。

n. m. r. (DMSO - d_6) δ 值包括 3.88 (s, 3H), 7.79 (t, 1H), 7.95 (dd, 2H), 8.07 (dd, 2H), 8.24 (m, 21 H), 8.504 (t, 1H)。

类似地制备：

5 中间体 12

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-羧酸甲酯，为白色固体(1.81 g)；

n. m. r. (DMSO - d_6) δ 值包括 3.61 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 8.24 (d, 1H)；

10 由 2-溴苯甲酸甲酯(1.53 g)、四(三苯膦)钨(0) (270 mg)和 3-硝基苯基硼酸 (1.44 g)制得。

中间体 13

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯，为棕色固体(2.28 g)；

15 n. m. r. δ 值包括 3.96 (s, 3H), 7.57 (t, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), m. p., 88 - 90°C；

由 3-溴苯甲酸甲酯 (2.0 g)、四(三苯膦)钨(0) (348mg)和 3-硝基苯基硼酸 (1.9 g)制得。

中间体 14

3-(3-硝基苯基)-5-吡啶羧酸甲酯

20 制得的中间体 14 为黄褐色固体(296 mg)；

分析实测值：C 60.61；H 3.93；N 10.78%

$C_{13}H_{10}N_2O_4$ 的理论值：C 60.47；H 3.90；N 10.85%；

由 3-溴-5-吡啶羧酸甲酯 (1.00 g)和 3-硝基苯基硼酸 (785 mg)、四(三苯膦)钨(0) (164 mg)制得。

25 中间体 15

2-(3-硝基苯基)-3-吡啶羧酸甲酯，为黄褐色固体(301 mg)；

n. m. r. (DMSO - d_6) δ 值包括 3.69 (s, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (m, 3H), 8.86 (dd, 1H)；

30 由 2-(三氟甲磺酰基)氧-3-吡啶羧酸甲酯 (506mg)、3-硝基苯基硼酸 (325 mg)和四(三苯膦)钨(0) (70 mg)制得。

中间体 16

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯，为棕色固体(1.6

g);

n. m. r. δ 值包括 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 2H), 8.26 (dd, 1H), 8.46 (t, 1H);

5 由 4-溴代邻苯二甲酸二甲酯(1.80 g)、四(三苯膦)钨(0) (246mg) 和 3-硝基苯基硼酸(1.3 g)制得。

中间体 17

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯, 为棕色固体 (2.03 g);

10 n. m. r. δ 值包括 3.96 (s, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.47 (m, 1H);

由 4-溴-2-氯苯甲酸甲酯(2.0 g)、四(三苯膦)钨(0) (299 mg) 和 3-硝基苯基硼酸 (1.6 g)制得。

15 中间体 18

3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲基-5-羧酸甲酯, 为黄褐色固体 (605mg);

分析实测值: C, 66.36, H, 4.87, N, 5.15

$C_{15}H_{13}N_1O_4$ 的理论值: C, 66.41, H, 4.83, N, 5.16;

20 由在甲苯(28 mL)中的 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯 (2.3 g)、四(三苯膦)钨(0) (381 mg)和在甲醇(7 mL)中的 3-硝基苯基硼酸 (2.03 g) 制得。

中间体 19

25 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2,4-二甲酸二甲酯, 为黄褐色固体 (880 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+Na) 338;

由 4-溴代异邻苯二甲酸二甲酯(1.26 g)、3-硝基苯基硼酸 (795 mg) 和四(三苯膦)钨(0) (167 mg)制得。

中间体 20

30 5-(3-硝基苯基)-2,3-二氢-7-苯并咪唑羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (650mg);

m. p. 53 - 57°C;

由 5-溴-2,3-二氢-7-苯并咪喃羧酸甲酯(1.0 g)、四(三苯膦)钨(0) (103mg)、2M 碳酸钠(7.0 mL)和 3-硝基苯基硼酸 (741 mg)在甲醇(5 mL)制得。

中间体 21

- 5 3-(3-硝基苯基)-5-吡啶羧酸乙酯, 为淡黄色固体(400mg);
n. m. r. δ 值包括 1.5 (t, 3H), 4.5 (q, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H);
由在甲苯(15 mL)中的 3-溴-5-吡啶羧酸乙酯(985mg)、四(三苯膦)钨(0) (161 mg)和 3-硝基苯基硼酸 (860mg)制得。

10 中间体 22

- 2-(3-硝基苯基)-4-吡啶羧酸乙酯, 为白色固体(355 mg);
电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 272.8;
由 2-溴-4-吡啶羧酸乙酯(900 mg)、四(三苯膦)钨(136 mg)和 3-硝基苯基硼酸 (783 mg)制得。

15 中间体 23

- 3-(3-甲氧基苯基)-苯甲酸甲酯, 为澄清的无色液体(3.34 g);
 $^1\text{H NMR}$ δ 值包括 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)
由 3-溴苯甲酸甲酯(5.82 g)、四(三苯膦)钨(1.0 g)和 3-甲氧基
20 苯基硼酸(5.0 g)制得。

中间体 24

- 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-甲腈, 为黄色固体(1.96g),
m. p. 169-173°C;
由在甲苯(20mL)中的 3-溴代苄腈(2.0g)、3-硝基苯基硼酸(2.2g)
25 和在甲醇(5 mL)中的四(三苯膦)钨(0) (381 mg)制得。

中间体 25

- 6-(3-硝基苯基)-2-吡啶-羧酸甲酯和 6-(3-硝基苯基)-2-吡啶-羧酸乙酯, 为黄色固体(289 mg), 经 n. m. r. 测定为乙酯: 甲酯的 2.7 : 1 混合物;
30 n. m. r. δ 值包括 1.47 (t, 2.9H), 4.04 (s, 0.8 H), 4.50 (q, 1.46 H), 7.67 (t, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.43-8.48 (m, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H);

由在甲苯 (20 mL) 中的 2-溴-6-吡啶-羧酸乙酯 (1.2 g)、四(三苯膦)钯(0) (181 mg)、2M 碳酸钠水溶液 (3.3 mL) 和在甲醇 (5 mL) 中的 3-硝基苯基硼酸 (1.0 g) 制得。

中间体 26

5 3'-羟基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯

在 -78°C, 向 3-(3-甲氧基苯基)-苯甲酸甲酯 (1.48 g) 在无水二氯甲烷 (16 mL) 中的溶液中滴加三溴化硼在二氯甲烷中的溶液 (1.0 M, 16.3 mL)。在 -78°C 搅拌该混合物 30 分钟, 使其温热至 0°C 并搅拌 2 小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 使该混合物终止反应, 并用二氯甲烷 (50 mL) 稀释。将该混合物置于分液漏斗中, 分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。经硅胶色谱纯化 (用 5:1 己烷/乙酸乙酯洗脱), 得到标题化合物 (769 mg) 为淡黄色油。

15 NMR δ 值包括 3.94 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (s, 1H)。

中间体 27

3'-硝基-联苯基-3-(1H-5-四唑)

20 向搅拌着的 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-甲腈 (800 mg) 和三甲基甲硅烷基叠氮化物 (823 mg) 在甲苯 (10 mL) 中的混合物中加入二甲基锡氧化物 (59.3 mg)。将该反应物加热至 100°C 过夜。将该混合物浓缩, 用甲醇 (5 mL) 稀释, 并再次浓缩。该混合物在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层用碳酸氢钠溶液萃取, 合并的水层用 1 N 盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取。然后, 将合并的有机提取液用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体 (377 mg)。

25 m. p. 271 - 273°C.

中间体 28

3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯

30 在氮套保护下, 向搅拌着的 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯 (4.47 g) 在无水四氢呋喃 (125 mL) 中的溶液中加入 10% 披钯活性木炭 (860 mg)。排空反应物并置于氢气氛下搅拌过夜。反应混合物经硅藻土过滤, 减压除去溶剂, 得到灰色油 (4.4 g)。残余物经硅胶色谱纯化, 用 3:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。浓缩适当的馏分, 得到标题化合物, 为白

色固体 (3.5 g).

n. m. r. δ 值包括 3.83 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (d, 1H)

5 类似地制备:

中间体 29

3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 4 - 羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (170 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 228;

10 由 3' - 硝基 - [1, 1' - 联苯基] - 4 - 羧酸甲酯 (196 mg) 制得。

中间体 30

3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯, 为白色结晶固体 (572 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 242.5;

15 由 3' - 硝基 - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯 (605 mg) 制得。

中间体

3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 羧酸甲酯, 为淡黄色固体 (910 mg);

20 n. m. r. (DMSO - d_6) δ 值包括 3.58 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (m, 2H);

由 3' - 硝基 - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 羧酸甲酯 (1.05 g) 制得。

中间体 32

5 - (3 - 氨基苯基) - 3 - 吡啶羧酸乙酯, 为淡黄色固体 (19.9 mg);

25 n. m. r. δ 值包括 1.42 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 8.43 (t, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.16 (d, 1H);

由 5 - (3 - 硝基苯基) - 3 - 吡啶羧酸乙酯 (100 mg) 制得。

中间体 33

30 3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯 (458 mg);

n. m. r. (DMSO - d_6) δ 值包括 3.64 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.54

(d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.17 (s, 1H);

由 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2,4-二羧酸二甲酯 (556 mg)。

中间体 34

5-(3-氨基苯基)-3-吡啶羧酸甲酯 (187 mg);

5 n. m. r. (DMSO-d₆) δ值包括 3.91 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.02 (s, 2H);

由 5-(3-硝基苯基)-3-吡啶羧酸甲酯 (220 mg) 制得。

中间体 35

3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-甲腈, 为黄色油 (229 mg);

10 n. m. r. δ值包括 3.80 (bs, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.82 (s, 1H);

由 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-甲腈 (430 mg) 制得。

中间体 36

15 5-(3-氨基苯基)-4-吡啶羧酸乙酯

向 5-(3-硝基苯基)-4-吡啶羧酸乙酯在乙酸乙酯 (20 mL) 中的溶液中加入氯化锡(II) (1.47 g)。将该混合物在 80°C 加热 45 分钟, 然后冷却至室温。将该混合物倒入冰中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 直至该混合物的 pH 达到约 7。加入硅藻土和乙酸乙酯, 搅拌该混合物 10 分钟。
20 将该混合物过滤并置于分液漏斗中。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。经硅胶色谱纯化(用 4:1 己烷:乙酸乙酯洗脱), 得到标题化合物, 为橙色油 (216 mg)。

n. m. r. δ值包括 1.42 (t, 3H), 4.43 (q, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.26 (s, 1H),
25 8.80 (d, 1H)。

类似地制备:

中间体 37

3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯 (788mg);

30 n. m. r. δ值包括 3.93 (s, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (d, 1H);

由 3'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯 (1.0 g) 和氯化锡(II) (3.9 g) 制得。

中间体 382 - (3 - 氨基苯基) - 3 - 吡啶羧酸甲酯 (275mg);

n. m. r. (DMSO - d₆) δ值包括 3.65 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.58 (dt, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H),
5 8.73 (d, 1H);

由 2 - (3 - 硝基苯基) - 3 - 吡啶羧酸甲酯 (293 mg) 和 10% Pd/C (30 mg) 制得。

中间体 393' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸二甲酯 (680 mg);

10 n. m. r. (DMSO - d₆) δ值包括 3.77 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.85 (m, 1H);

由 3' - 硝基 - [1, 1' - 联苯基] - 3, 4 - 二羧酸二甲酯 (0.8 g) 和 10% Pd/C (560 mg) 在四氢呋喃 (30 mL) 中制得。

15 中间体 405 - (3 - 氨基苯基) - 2, 3 - 二氢 - 7 - 苯并咪喃羧酸甲酯

在 70℃, 将 5 - (3 - 硝基苯基) - 2, 3 - 二氢 - 7 - 苯并咪喃羧酸甲酯 (650 mg) 和氯化锡(II) (2.3 g) 在乙酸乙酯 (28 mL) 中加热 16 小时。使该混合物冷却并倒入冰中。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7 - 8, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机层用盐水洗涤, 用木炭处理并用硫酸钠干燥。过滤并除去溶剂, 得到标题化合物为油状 (470 mg)。
20

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 270.4.

类似地制备:

中间体 4125 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 3 - (1H - 5 - 四唑), 为淡棕色油 (57 mg);

n. m. r. (CD₃OD) δ值包括 6.75 (d, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (s, 1H);

由 3' - 硝基 - [1, 1' - 联苯基] - 3 - (1H - 5 - 四唑) (371 mg) 和氯化锡(II) (1.57 g) 制得。

30 中间体 42

6 - (3 - 氨基苯基) - 2 - 吡啶 - 羧酸甲酯和 3 - (3 - 氨基苯基) - 2 - 吡啶 - 羧酸乙酯, 为棕色油 (126 mg), 据信为甲酯与乙酯的 1: 2.5 混

合物;

电喷雾 MS (阳离子); (M+H) 229.2 和 243.2;

由 6-(3-硝基苯基)-2-吡啶-羧酸甲酯和 6-(3-硝基苯基)-2-吡啶-羧酸乙酯(280 mg)和氯化锡(II) (1.16 g)制得。

5 中间体 43

3'-[2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]乙氧基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯

10 用碳酸钾(2.0 g)处理 3'-羟基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(667 mg)和 2-溴-1-[[叔丁氧羰基]氨基]乙烷(980 mg)在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的混合物。在室温搅拌该混合物 30 分钟,在油浴中加热至 50℃ 14 小时。再加入溴(396 mg),并将该混合物再加热 36 小时。使该混合物冷却至室温,并在 1:1 己烷:乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物。经硅胶色谱纯化(用 5:1 己烷/乙酸乙酯洗脱),得到标题化合物,为无色油(826 mg)。

15 NMR δ 值包括 1.44 (s, 9H), 3.56 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.89 - 6.91 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)。

20 中间体 44

3'-[(2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]乙酰氨基)]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯

25 向 3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(1.14 g)和 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(0.879 g)在二氯甲烷(20 mL)中的混合物中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.20 g)。室温搅拌该混合物 3 小时,然后用 1 N HCl 水溶液洗涤两次,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,并用盐水洗涤一次。该混合物用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到泡沫。经硅胶色谱纯化,用 7:3 己烷/乙酸乙酯洗脱,得到 1.6 g 标题化合物,为无色油。

30 电喷雾 MS (阳离子): (M+Na) 407.0。

中间体 45

3'-[(2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]乙基)氨基]-[1,1'-联苯基]

- 3-羧酸甲酯

在 0℃, 向 3' - [(2 - [[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙酰氨基)] - [1, 1' - 联苯基] - 3-羧酸甲酯 (1.6 g) 中加入 1.0 M 硼烷在四氢呋喃中的溶液 (30mL)。在室温搅拌该混合物 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液使该混合物终止反应, 并浓缩得到浑浊的液体, 该液体在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗产物。经硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (740 mg)。

电喷雾 MS (阳离子): M+Na 393.0

中间体 4610 3' - [(- 2-氨基乙基)氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3-羧酸甲酯

向 3' - [(2 - [[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基)氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3-羧酸甲酯 (730 mg) 中加入 4N HCl 在二噁烷中的溶液 (20 mL), 并在氮气氛下搅拌该混合物 16 小时。该白色混合物用乙醚稀释, 吸滤收集标题化合物的二盐酸盐, 为白色固体 (566 mg)。将部分该物质 (128 mg) 在饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 之间分配。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (117 mg), 为无色油。

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 272

中间体 4720 (R) - (-) - 3- (苯氧基) - 1, 2- 环氧丙烷 (U7924 - 89 - 2)

向苯酚 (336 mg) 在无水 N, N- 二甲基甲酰胺 (16 mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (60% 在矿物油中, 190 mg)。搅拌该混合物 1 小时, 加入在 N, N- 二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的 3- 硝基苯磺酸 (2S) - (+) - 缩水甘油酯 (1.0 g)。将该混合物加热至 60℃ 并搅拌 30 分钟。使反应混合物冷却至室温, 加入水 (100 mL), 该混合物用 2:1 己烷: 乙酸乙酯萃取 (2 次, 每次 40 mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。经硅胶色谱纯化 (用 10:1 己烷: 乙酸乙酯洗脱), 得到标题化合物 (474 mg), 为无色油。

NMR δ 值包括 2.75 (dd, 1H), 2.90 (t, 1H), 3.35 (t, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 3H), 7.24 - 7.30 (m, 2H)。

中间体 483' - [(2 - 氨基)乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3-羧酸甲酯

将 3' - [2 - [[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯 (659 mg) 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 并加入三氟乙酸 (2.5 mL)。在室温搅拌该混合物 6 小时, 再加入三氟乙酸 (1.0 mL), 并将该混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩, 并在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。残余物在 1:1 己烷:乙酸乙酯和 1 N HCl 水溶液之间分配。分离水层, 用 1:1 己烷:乙酸乙酯洗涤, 加入固体碳酸氢钠使其碱化。该混合物用乙酸乙酯萃取两次, 合并的有机提取液用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (474 mg), 为无色油。

10 电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 272.0.

中间体 49

(R) - 3' - [2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯

15 将 3' - [(2 - 氨基)乙氧基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯 (284.5 mg) 和 (R) - (-) - 3 - 氯氧化苯乙烯 (124 mg) 在硝基甲烷 (4.0 mL) 中的溶液在 70 - 75°C 加热 20 小时。该混合物用旋转蒸发器浓缩, 得到粗产物。经硅胶色谱纯化 (用乙酸乙酯、然后用 10:1 乙酸乙酯:甲醇、然后用 3:1 乙酸乙酯:甲醇洗脱), 得到标题化合物 (190.6 mg), 为无色油。

20 电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 425.9.

类似地制备:

中间体 50

(R) - 3' - [[2 - [(2 - 羟基 - 3 - 苯氧基丙基)氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯, 为略带红色的油 (37 mg);

25 电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 421.1;

由 3' - [(2 - 氨基乙基)氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯 (117 mg) 和 (R) - (-) - 3 - (苯氧基) - 1, 2 - 环氧丙烷 (54 mg) 制得。

中间体 51

(R) - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 2 - 羟基乙酸

30 由相应的羟腈制备标题化合物, 羟腈是采用改进的 Huuhtranen 和 Kanerva 所用的合成旋光活性脂族羟腈的方法、由 3, 5 - 二氯苯甲醛制得的 (Tetrahedron Asymmetry 1992, 3, 1223)。采用 Ziegler 等所述

的方法将羟脞转化为扁桃酸 (Synthesis 1990, 575)。用柠檬酸盐缓冲液 (45 mL, 0.018 M, pH 5.5) 将脱脂杏仁粉 (18.0 g, Sigma) 润湿。15 分钟后, 向湿的固体中加入异丙基醚 (405 mL), 然后加入 3,5-二氯苯甲醛 (16.07 g) 和丙酮羟脞 (24.90 mL)。然后将该混合物以 400 rpm 的
 5 转速在密封的瓶中、于室温振摇 24 小时。将该混合物过滤, 用乙酸乙酯萃取杏仁粉。提取液与滤液合并, 浓缩, 得到黄色油, 将该油溶于浓盐酸 (27 mL) 中。在 75°C 搅拌该溶液 4 小时。将所得稠的白色浆状物冷却, 用水 (100 mL) 稀释, 用乙醚萃取。醚提取液就地用 1 M 氢氧化钠水溶液萃取。通过滴加浓盐酸使该碱性提取液酸化至 pH 1 (pH 试纸), 使
 10 油与水相分离。然后用乙醚萃取该混合物。这些提取液用硫酸镁干燥并浓缩, 得到标题化合物, 为米色结晶固体 (20.88 g)。

mp: 105 - 106°C.

中间体 52

(R) - 2 - (3,5-二氯苯基) - 2 - 羟基乙酸甲酯

15 将含有浓硫酸 (1 mL) 的 (R) - 2 - (3,5-二氯苯基) - 2 - 羟基乙酸 (19.10 g) 在甲醇 (200 mL) 中的溶液在氮气氛下搅拌回流 16.5 小时。然后将该溶液真空浓缩, 将所得油溶于乙酸乙酯 (200 mL) 中。该溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液 (10 mL) 洗涤。用硫酸镁干燥后, 除去乙酸乙酯, 并将黄色油从己烷 (70 mL) 中重结晶, 得
 20 到标题化合物, 为无色结晶固体 (10.68 g)。使母液浓缩得到另一份产物 (3.61 g)。

mp: 68 - 69°C.

中间体 53

(R) - 2 - [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧 - 2 - (3,5-二氯苯基)乙酸

25 甲酯

将 (R) - 2 - (3,5-二氯苯基) - 2 - 羟基乙酸甲酯 (10.485 g)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (8.07 g) 和咪唑 (3.64 g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中的溶液在氮气氛下搅拌 18 小时。真空除去挥发性物质, 残余物经硅胶色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (20:1) 洗脱。得到标题化合物, 为无
 30 色油 (15.05 g)。

分析: 实测值: C 51.67, H 6.29, Cl 20.19%; $C_{15}H_{22}O_3Cl_2Si$ 的理论值: C 51.57, H 6.35, Cl 20.30%;

中间体 54

(R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)乙醛

在氮气氛下，用 1 小时，向冷却(-78℃)的(R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯(14.81 g)在甲苯(150 mL)中的溶液中滴加氢化二异丁基铝(56.5 mL，在甲苯中的 1.5 M 溶液)。将所得无色溶液在此温度下搅拌 1 小时，然后滴加饱和罗舍耳盐水溶液(70 mL)。使所得混合物升温至室温，然后用乙酸乙酯稀释。该二相体系经硅藻土过滤，用水和乙酸乙酯淋洗。滤液分成两层，水层用乙酸乙酯萃取。合并提取液和滤液的有机层，用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥(硫酸镁)，浓缩，得到(2R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)乙醛，为无色油(13.36 g)。根据其¹H-NMR 图谱，该标题化合物由约 50%的油组成。

NMR δ值包括 0.15 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 5.00 (s, 1H), 7.22 - 7.39 (m, 3H), 9.56 (s, 1H)。

中间体 55

(R)-2-(叔丁氧羰基)[2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)乙基]氨基乙酸甲酯

在氮气氛下，向粗品(R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)乙醛(13.36 g)在二氯甲烷(200 mL)中的溶液中加入甘氨酸甲酯盐酸盐(7.87 g)。然后加入三乙胺(8.74 mL)，并搅拌反应混合物 30 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(17.71 g)，并在室温搅拌该黄色混合物 22 小时。然后用饱和罗舍耳盐水溶液(75 mL)稀释反应混合物。将两层分离，浑浊的水相用二氯甲烷(70 mL)萃取。将提取液与有机层合并，用饱和氯化钠水溶液(75 mL)洗涤，干燥(硫酸镁)并真空浓缩，得到黄色油(17.10 g)。

向该黄色油中加入二碳酸二叔丁酯(10.56 mL)，并在氮气氛下将所得溶液在 95℃加热 1 小时。将该溶液冷却至室温，经硅胶色谱纯化，用己烷洗脱，得到无色油(14.221 g)，该无色油由所需产物和约 30% (R)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-2-(3,5-二氯苯基)-1-乙醇组成。为了除去醇，向该油(14.221 g)在乙腈(60 mL)中的溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(2.11 g)和咪唑(953 mg)。将反应混合物在氮气氛下搅拌 2 小时。然后真空除去挥发性物质，残余物经硅胶色谱纯化，

用己烷/乙酸乙酯(1:0 至 10:1)洗脱。由此得到含有 4% (R) - 2 - [叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧 - 2 - (3,5 - 二氯苯基) - 1 - 乙醇的标题化合物的样品(10.25 g)。

低分辨率 MS (ES+) 514/516 (M+Na)。

5 中间体 56

(R) - [(叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基) - 2 - (3,5 - 二氯苯基) - 乙基] - 氨基] - 乙醛

10 在 -78℃, 向在甲苯(25 mL)中的(R) - 2 - (叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基) - 2 - (3,5 - 二氯苯基) - 乙基]氨基}乙酸甲酯(1.5 g)中加入氯化二异丁基铝(1.5M 在甲苯中, 3.9 mL)。搅拌该混合物 75 分钟, 用甲醇(4 mL)、然后用 15% 酒石酸钾钠水溶液(10 mL)终止反应。该混合物经硅藻土过滤, 加入乙酸乙酯后, 将滤液置于分液漏斗中。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物(1.3 g)。

15 n. m. r. δ 值包括 -0.13 (d, 3H), 0.02 (d, 3H), 0.88 (d, 9H), 1.42 (d, 9H), 2.9 - 3.2 (m, 1H), 3.4 - 3.65 (m, 1H), 3.75 - 4.15 (m, 2H), 4.8 - 5.0 (m, 1H), 7.05 - 7.35 (m, 3H), 9.50 (d, 1H)。

中间体 57

20 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯

25 在搅拌下, 向 3' - 氨基 - [1,1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯(3.0 g)和(R) - [(叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基) - 乙基]氨基}乙醛(8.2 g)在无水二氯甲烷(65 mL)中的溶液中加入乙酸(8 滴)。搅拌 25 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.6 g), 并搅拌反应混合物过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应, 加入更多的二氯甲烷。有机层用硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得到白色泡沫。残余物经硅胶色谱纯化, 用 9:1 己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫(5.62 g)。

30 电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 640.0。

类似地制备:

中间体 58

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2 - 羧酸甲酯, 为白色泡沫 (580 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+Na - Boc) 553;

5 由 3' - 氨基 - [1,1' - 联苯基] - 2 - 羧酸甲酯 (375 mg) 和 [2R - (叔丁氧羰基) - [2R - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] - 丙醛 (651 mg) 制得。

中间体 59

10 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 4 - 羧酸甲酯, 为白色泡沫 (296 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 653;

15 由 [2R - (叔丁氧羰基) - [2R - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] - 丙醛 (340 mg) 和 3' - 氨基 - [1,1' - 联苯基] - 4 - 羧酸甲酯 (168 mg) 制得。

中间体 60

20 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2,4 - 二羧酸二甲酯, 为黄色泡沫 (339 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 711;

由 3' - 氨基 - [1,1' - 联苯基] - 2,4 - 二羧酸二甲酯 (456 mg) 和 [2R - (叔丁氧羰基) - [2R - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] - 丙醛 (609 mg) 制得。

中间体 61

25 5 - [3 - [[2R - 2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]苯基] - 3 - 吡啶羧酸甲酯, 为白色泡沫 (339 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 654;

30 由 5 - (3 - 氨基苯基) - 3 - 吡啶羧酸甲酯 (185 mg) 和 [2R - (叔丁氧羰基) - [2R - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基) 乙基] 氨基] - 丙醛 (317 mg) 制得。

中间体 62

2 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基]][(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]苯基] - 3 - 吡啶羧酸甲酯, 为白色泡沫(339 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 654;

5 由 2 - (3 - 氨基苯基) - 3 - 吡啶羧酸甲酯(273 mg)和 {2R - (叔丁氧羰基) - [2R - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基)乙基]氨基}丙醛(504 mg)制得。

中间体 63

10 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基]][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯, 为泡沫(1.8 g);

n. m. r. δ 值包括 - 0.14 (s, 3H), - 0.01 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 7.41 (d, 1H);

15 由 [3' - 氨基苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯(1.38 g)和 (R) - (叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基)乙基]氨基]乙醛(acetylaldehyde) (605 mg)。

中间体 64

20 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基]][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 - 4 - 羧酸甲酯, 为泡沫(884 mg);

n. m. r. δ 值包括 - 0.13 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.03 - 3.65 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 7.88 (d, 1H);

25 由 3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 氯 - 4 - 羧酸甲酯(500 mg)和 (R) - [(叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基)乙基]氨基] - 乙醛(1.0 g)制得。

中间体 65

30 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基]][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯, 为白色泡沫(509 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 653.3;

由 3' - 氨基 - [1, 1' - 联苯基] - 2 - 甲基 - 5 - 羧酸甲酯(500 mg)和 {2R - (叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基)}

乙基]氨基}乙醛(1.3 g)制得。

中间体 66

(R)-5-[3-[2-[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][叔丁氧基]羰基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸甲酯, 为泡沫(691 mg);

TLC Rf (4:1 己烷/乙酸乙酯) = 0.14;

由 5-(3-氨基苯基)-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸甲酯(500 mg)和(R)-[[叔丁氧基]-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基]乙醛(1.3 g)制得。

中间体 67

(R)-5-[[2-[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][叔丁氧基]羰基]氨基]乙基]氨基]-[苯基]-3-吡啶羧酸乙酯, 为黄色泡沫(372 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 654.4;

由 5-(3-氨基苯基)-3-吡啶羧酸乙酯(0.19 g)和{2R-(叔丁氧基)-[2R-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基}乙醛(0.6 g)制得。

中间体 68

(R)-3'-[[2-[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][叔丁氧基]羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯, 为白色泡沫(1.3 g);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 697.6;

由 3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯(580 mg)和(R)-[[叔丁氧基]-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基]-乙醛(1.5 g)制得。

中间体 69

(R)-3'-[[2-[2-(3,5-二氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][叔丁氧基]羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯, 为白色泡沫(1.1 g);

n. m. r. δ 值包括 -0.12 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.21 (s, 1H);

由 3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(443 mg)和(R)-[(叔丁氧羰基)-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-2-(3,5-二氯苯基)乙基]氨基]-乙醛(1.3 g)。

中间体 70

5 (R)-2-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[苯基]-吡啶-羧酸乙酯, 为淡黄色泡沫(239 mg);

n. m. r. δ 值包括 -0.12 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.21 (s, 10 1H);

由 5-(3-氨基苯基)-4-吡啶羧酸乙酯(216 mg)和(R)-[(叔丁氧羰基)-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基]-乙醛(640 mg)制得。

中间体 71

15 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-甲脒, 为白色泡沫(637 mg);

电喷雾 MS (阳离子): 605.7;

20 由 3'-氨基-[1,1'-联苯基]-3-甲脒(229 mg)和(R)-[(叔丁氧羰基)-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基]乙醛(753 mg)制得。

中间体 72

25 (R)-6-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[苯基]-2-吡啶-羧酸甲酯和(R)-6-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]-[苯基]-2-吡啶-羧酸乙酯, 为黄色油(263 mg), 为甲酯和乙酯的 1:2.5 混合物;

电喷雾 MS (阳离子): (M+H-BOC) 539.9 和 553.9;

30 由 6-(3-氨基苯基)-2-吡啶-羧酸甲酯、6-(3-氨基苯基)-2-吡啶羧酸乙酯(126 mg)和(R)-[(叔丁氧羰基)-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-(3-氯苯基)乙基]氨基]乙醛(490 mg)制得。

中间体 73

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 3 - (1H - 5 - 四唑)

(A) 在搅拌下, 向(R) - [(叔丁氧羰基) - [2 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 2 - (3 - 氯苯基)乙基]氨基] - 乙醛(134 mg)和 3' - 氨基 - [[1,1' - 联苯基] - 3 - [1H - 5 - 四唑](50 mg)在无水甲醇(35mL)中的溶液中加入乙酸(45.5 mL)。搅拌 10 分钟后, 加入氰基硼氢化钠(33 mg), 并搅拌反应物 64 小时。通过在 15%罗舍耳盐和乙酸乙酯之间分配进行处理。水层再用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥。硅胶色谱纯化(用 6:1:0.1 氯仿:甲醇:氢氧化铵洗脱)后, 得到中间体 74, 为白色膜(52 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 650.1

(B) 在搅拌下, 向(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 3 - 甲腈(350 mg)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(134 mg)在甲苯(10mL)中的混合物中加入二甲基锡氧化物(9.5 mg)将反应物加热至 100℃过夜。加入甲醇(5 mL), 将该混合物转入另一只烧瓶中并浓缩。混合物在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分配。有机层再用碳酸氢钠溶液萃取, 合并的水层用 3N 盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。经硅胶色谱纯化(用 6:1:0.1 氯仿:甲醇:氢氧化铵洗脱), 得到标题化合物, 为淡橙色泡沫(117 mg)。

电喷雾 MS (阴离子): (M - BOC - H) 547.1;

电喷雾 MS (阳离子): (M - BOC+H) 549.2

实施例 1

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯二盐酸盐

将(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯(275mg)在 4N 盐酸的二噁烷溶液(10 mL)中的溶液搅拌 3 天。加入乙醚, 并搅拌反应物 20 分钟。吸滤收集标题化合物, 为白色固体(210mg);

C₂₄H₂₅Cl₁N₂O₃: MH+ 计算值 425.1632, 实测值 425.1635 Δ 0.3 mmu;

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 3.19-3.13 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.99 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.22 (s, 1H).

5 类似地制备:

实施例 2

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2,4-二羧酸二甲酯二盐酸盐, 为白色固体 (478 mg);

10 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5$: MH⁺ 计算值 483.1687, 实测值 483.1689 Δ 0.2 mmu; 分析实测值: C 55.95; H 5.26; N 4.98%; $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl}$ 的理论值: C 56.18; H 5.26; N 5.04%;

由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2,4-二羧酸二甲酯 (508mg) 在 4N 盐酸的二噁烷溶液 (10 mL) 中制得。

实施例 3

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2-甲基-5-羧酸甲酯二盐酸盐, 为白色固体 (370 mg);

20 电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 439.3;

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 2.29 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.97 (dd, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, 1H);

由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2-甲基-5-羧酸甲酯 (508mg) 在 4N 盐酸的二噁烷溶液 (10 mL) 中制得。

实施例 4

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯二盐酸盐, 为白色固体 (743 mg);

30 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5$: MH⁺ 计算值 483.1687, 实测值 483.1682 Δ -0.5 mmu; 分析实测值: C 55.03; H 5.36; N 5.04%; $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.64\text{H}_2\text{O}$ 的

理论值: C 55.04; H 5.38; N 4.94%;

由(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯(1.1 g)在4N盐酸的二噁烷溶液(10 mL)中制得。

5 实施例 5

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯二盐酸盐, 为白色固体(617 mg);

$C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_3$: MH⁺ 计算值 459.1242, 实测值 459.1235 Δ - 0.7 mmu;

10 分析实测值: C 54.08; H 4.90; N 5.13%; $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot 2HCl$ 的理论值: C 54.15; H 4.92; N 5.26%;

由(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯(874mg)在4N盐酸的二噁烷溶液(10 mL)中制得。

15 实施例 6

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-(1H-5-四唑)二盐酸盐, 为白色固体(18.6 mg);

$C_{23}H_{23}N_6O_1Cl_1$: MH⁺ 计算值 435.1700, 实测值 435.1681 δ 1.9 mmu;

20 n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 3.11-3.19 (m, 1h), 3.37 (t, 2h), 3.64 (t, 2h), 4.99 (dd, 1h), 6.87 (d, 1h). 7.14-7.16 (m, 2h), 7.32-7.34 (m, 4h), 7.46 (s, 1h), 7.64 (t, 1h), 7.83 (d, 1h), 7.96 (d, 1h), 8.30 (s, 1h);

25 由(r)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-(1h-5-四唑) (52 mg)在4N盐酸的二噁烷溶液(10 ml)中制得。

实施例 7

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-甲脒二盐酸盐, 为白色固体(105 mg);

30 $C_{23}H_{22}N_3O_1Cl_1$: MH⁺ 计算值 392.1530, 实测值 392.1530 Δ 0.1mmu;

分析实测值: C, 59.17; H, 5.19; N 8.93%; $C_{23}H_{22}N_3O_1Cl_1 \cdot 2HCl$ 的理论值 C, 59.43; H, 5.20; N 9.04%;

m. p. 191 - 206°C;

由(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-甲腈(173 mg)在4N盐酸的二噁烷溶液(10mL)中制得。

5 实施例 8

(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-甲酸甲酯二盐酸盐

将(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-二氯苯基)-2-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基][(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(1.0 g)溶于4N HCl的二噁烷溶液(10 mL)中,并搅拌16小时。加入乙醚,并收集所得白色固体,得到704 mg粉色固体。将一部分该物质(150 mg)在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配,分离有机层并浓缩,得到残余物,将此残余物在乙醚中用1N盐酸水溶液处理。浓缩,溶于甲醇/水中并冻干,得到标题化合物(82 mg),为固
10
15 体。

$C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_3$: MH⁺ 计算值 459.1242, 实测值 459.1224 Δ - 1.8 mmu
n. m. r. (DMSO-d₆) δ 值包括 3.06 - 3.30 (m, 4H), 3.85 (s, 3H),
5.01 - 5.04 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.22 (t, 1H),
7.42 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.10 (s, 1H)。

20 实施例 9

(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸

将实施例 8 的粗产物(R)-3'-[[2-[[2-(3,5-二氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯二盐酸盐(557 mg)在3:1甲醇/水(28 mL)中,用氢氧化锂一水合物(220 mg)搅拌处理1天。再加入氢氧化锂一水合物(22 mg),并将该混合物搅拌过夜。用0.5N盐酸水溶液处理该混合物至pH约为6,吸滤收集所得固体(400 mg)。经硅胶色谱纯化(用6:2:0.1氯仿/甲醇/氢氧化铵洗脱),得到固体,该固体用己烷研制。所得物质用1N盐酸水溶液处理,通过与乙酸
25
30 乙酯一起搅拌洗涤该固体。将该固体真空干燥,得到标题化合物(78.6 mg)。

m. p. 197 - 201°C;

$C_{23}H_{22}Cl_1N_2O_3$: MH+ 计算值 445.1086, 实测值 445.1072 Δ - 1.4 mmu.

实施例 10

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸

5 向 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 3 - 羧酸甲酯 (4.12 g) 在甲醇 (60 mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (2.08 g) 在水 (20 mL) 中的溶液。搅拌该混合物 16 小时, 加入 1 N 盐酸直至该混合物呈中性。倾析该混合物, 残余物经闪式硅胶色谱纯化, 用 6:2:0.1 氯仿/甲醇/氢氧化铵洗脱, 10 得到粘稠的油。用乙醚研制, 并用水洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.22 g)。

$C_{23}H_{23}Cl_1N_2O_3$: MH+ 计算值 411.1475, 实测值 411.1495 Δ 2.0 mmu;

分析实测值: C 65.90 ; H 5.72; N 6.70%; $C_{23}H_{23}Cl_1N_2O_3 \cdot 0.46H_2O$ 的理论值: C 65.90; H 5.75; N 6.68%

15 类似地制备:

实施例 11

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸 2 - 甲酯

20 由 (R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸二甲酯二盐酸盐 (406 mg) 和氢氧化锂一水合物 (262 mg) 在 3:1 甲醇 - 水 (20 mL) 中制备该产物。经硅胶色谱纯化, 用 6:2:0.1 氯仿:甲醇:氢氧化铵洗脱, 得到标题化合物 (35 mg), 为白色固体。

$C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_5$: MH+ 计算值 469.1530, 实测值 469.1522 Δ - 0.8 mmu;

25 分析实测值: C, 63.93, H, 5.36, N, 5.91; $C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_5$ 的理论值: C, 64.03, H, 5.37, N, 5.97

实施例 12

(R) - 3' - [[2 - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基]氨基]乙基]氨基] - [1, 1' - 联苯基] - 2, 4 - 二羧酸

30 将用于制备实施例 11 的硅胶柱的进一步洗脱的适当馏分收集, 得到标题化合物 (188 mg), 为白色固体。

$C_{24}H_{23}Cl_1N_2O_5$: MH+ 计算值 455.1374, 实测值 455.1377 Δ +0.3 mmu;

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 3.44-3.47 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H).

实施例 13

5 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2-甲基-5-羧酸, 为白色固体 (47 mg);

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5$: MH⁺ 计算值 425.1632, 实测值 425.1638 Δ 0.6 mmu;

n. m. r. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 值包括 2.24 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 6.43-6.45 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.67 (s, 10 1H), 7.74 (d, 1H);

由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-2-甲基-5-羧酸甲酯二盐酸盐 (300 mg) 和氢氧化锂一水合物 (106 mg) 制得。

实施例 14

15 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸, 为黄色固体 (205.3 mg);

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$: MH⁺ 计算值 445.1086, 实测值 445.1071 Δ -1.5 mmu;

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 3.10-3.24 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 5.00 (dd, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.20 (t, 20 1H), 7.22 (t, 3H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 3H) 7.50 (d, 1H);

由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-氯-4-羧酸甲酯二盐酸盐 (500 mg) 和氢氧化锂一水合物 (158 mg) 制得。

实施例 15

25 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸, 为黄色固体 (205 mg);

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_5$: MH⁺ 计算值 455.1374, 实测值 455.1390 Δ +1.6 mmu;

n. m. r. (CD_3OD) δ 值包括 2.97-3.00 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 2H), 30 4.97 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.37 (s, 1H);

由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]

- [1,1'-联苯基]-3,4-二羧酸二甲酯二盐酸盐 (500 mg) 和氢氧化锂一水合物 (303 mg) 制得。

实施例 16

(R)-3'-[[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]氨基]-
5 [1,1'-联苯基]-3-羧酸, 为黄色固体 (23.2 mg);

$C_{24}H_{26}N_2O_4$: MH⁺ 计算值 407.1971, 实测值 407.1966 Δ +0.5 mmu;

NMR (CD₃OD): δ 值包括 3.14-3.20 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.23-4.27 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.19 (s, 1H);

10 由 (R)-3'-[[2-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基]乙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯 (37 mg) 和氢氧化锂一水合物 (20 mg) 在 2:1 甲醇:水 (1 mL) 中制得。

实施例 17

(R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙氧基]-
15 [1,1'-联苯基]-3-羧酸, 为白色固体 (113.0 mg);

$C_{23}H_{22}ClNO_4$: MH⁺ 计算值 412.1316, 实测值 412.1308 Δ +0.8 mmu;

NMR (CD₃OD): δ 值包括 3.09-3.15 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.99 (dd, H), 5.01 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.20 (s, 1H);

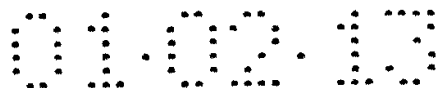
20 由 (R)-3'-[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙氧基]-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯 (190.6 mg) 和氢氧化锂一水合物 (108 mg) 在 3:1 甲醇:水 (12 mL) 中制得。

实施例 18

3'-[[2R-[[2-(3-氯苯基)-2R-羟乙基]氨基]丙基]氨基]-
25 [1,1'-联苯基]-4-羧酸

将 3'-[[2R-[[2-(3-氯苯基)-2R-[[叔丁基]二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯 (289 mg) 在 4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液 (4 mL) 中的混合物搅拌 1.5 小时。该混合物用乙醚稀释, 并搅拌 20 分钟, 得到粘稠的残余物。

30 从残余物中倾析出溶剂, 并将残余物真空干燥。将该物质溶于 3:1 甲醇:水 (10 mL) 中, 用氢氧化锂一水合物 (120 mg) 处理, 并搅拌过夜。将该混合物减压浓缩, 经硅胶色谱纯化, 用甲醇:二氯甲烷:88%氢氧化铵 (15:



85: 1.5)洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(31 mg).

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 425;

HPLC (C18): 纯度 98.35%, 用含有 0.1%三氟乙酸的 10-100%乙腈-水洗脱, 保留时间为 12.7 分钟。

5 按照与 18 类似的方法制备实施例 19-25 的化合物。

实施例 19

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2 - 羧酸, 为白色固体(238 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 425

10 HPLC (C18): 纯度 95.5%, 用含有 0.1%三氟乙酸的 30-80%乙腈-水梯度流动向洗脱, 保留时间为 11.8 分钟, 监测 254 nM 处的吸光度;

由 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2 - 羧酸甲酯(575 mg)、4N 盐酸的 1,4 - 二噁烷溶液(5 mL)和氢氧化锂一水合物(185 mg)在 3:1 甲醇-水(10 mL)中制得。

实施例 20

3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2,4 - 二羧酸, 为黄色固体(302 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 469

20 HPLC (C18): 纯度 94.2%, 用含有 0.1%三氟乙酸的 30-80%乙腈-水梯度流动向洗脱, 保留时间为 8.71 分钟, 监测 254 nM 处的吸光度;

由 3' - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基] - [1,1' - 联苯基] - 2,4 - 二羧酸二甲酯(655 mg)、4N 盐酸的 1,4 - 二噁烷溶液(5 mL)和氢氧化锂一水合物(256 mg)在 3:1 甲醇-水(4 mL)中制得。

实施例 21

5 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - 羟乙基]氨基]丙基]氨基]苯基] - 3 - 吡啶羧酸, 为黄色固体(111 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 426

30 HPLC (C18): 纯度 94.0%, 用含有 0.1%三氟乙酸的 30-80%乙腈-水梯度流动向洗脱, 保留时间为 6.30 分钟, 监测 254 nM 处的吸光度;

由 5 - [3 - [[2R - [[2 - (3 - 氯苯基) - 2R - [[(叔丁基)二甲基甲硅

烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]苯基] - 3-吡啶羧酸甲酯(292 mg)、4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液(5 mL)和氢氧化锂一水合物(65 mg)在 3:1 四氢呋喃-水(3 mL)中制得。

实施例 22

5 2-[3-[[2R-[[2-(3-氯苯基)-2R-羟乙基]氨基]丙基]氨基]苯基]-3-吡啶羧酸, 为黄色固体(268 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 426;

HPLC (C18): 纯度 95.5%, 用含有 0.1%三氟乙酸的 30-80%乙腈-水梯度流动向洗脱, 保留时间为 4.79 分钟, 监测 254 nm 处的吸收值;

10 由 2-[3-[[2R-[[2-(3-氯苯基)-2R-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]丙基]氨基]苯基]-3-吡啶羧酸甲酯(420 mg)、4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液(4 mL)和氢氧化锂一水合物(295 mg)在 3:1 四氢呋喃-水(3 mL)中制得。

实施例 23

15 (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸, 为黄色固体(197 mg);

$C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_4$: MH+ 计算值 453.1581, 实测值 453.1569 Δ - 1.2 mmu;

分析实测值: C, 61.04, H, 5.37, N, 5.60; $C_{25}H_{25}Cl_1N_2O_4 \cdot 0.67LiCl$.

0.59H₂O 的理论值: C, 61.04, H, 5.36, N, 5.69;

20 由 (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2,3-二氢-7-苯并呋喃羧酸甲酯(691 mg)、4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液(10 mL)和氢氧化锂一水合物(170 mg)在 3:1 四氢呋喃-水(20 mL)中制得。

实施例 24

25 (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]苯基]-3-吡啶羧酸, 为黄色固体(115 mg);

$C_{22}H_{22}Cl_1N_3O_3$: MH+ 计算值 412.1428, 实测值 412.1425 Δ - 0.3 mmu;

30 n. m. r. (CD₃OD) δ 值包括 3.11-3.29 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.97 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.00 (s, 1H);

由 (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]苯基]-3-吡啶

羧酸甲酯 (251 mg)、4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液 (10 mL) 和氢氧化锂一水合物 (96 mg) 在 3:1 四氢呋喃-水 (20 mL) 中制得。

实施例 25

5 (R)-2-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]苯基]-4-吡啶羧酸, 为黄色固体 (52 mg);

电喷雾 MS (阳离子): (M+H) 412.1;

n. m. r. (CD₃OD) δ 值包括 3.11-3.17 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.96 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.59 (d, 1H);

10 由 (R)-3'-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]-[苯基]-4-吡啶-羧酸乙酯 (239 mg)、4N 盐酸的 1,4-二噁烷溶液 (10 mL) 和氢氧化锂一水合物 (55 mg) 在 3:1 四氢呋喃-水 (15.5 mL) 中制得。

实施例 26

15 (R)-6-[3-[[2-(3-氯苯基)-2-羟乙基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2-吡啶羧酸, 为黄色固体 (30 mg);

C₂₂H₂₂N₃O₃Cl: MH⁺ 计算值 412.1428, 实测值 412.1436 Δ + 0.9mmu;

n. m. r. (CD₃OD) δ 值包括 3.24-3.08 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 5.01 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 3H);

20 由 (R)-6-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2-吡啶羧酸甲酯和 (R)-6-[3-[[2-[[2-(3-氯苯基)-2-[[[(叔丁基)二甲基甲硅烷基]氧]乙基] [(叔丁氧基)羰基]氨基]乙基]氨基]苯基]-2-吡啶羧酸乙酯的 2.5:1 混合物 (263 mg)、4N 盐酸的二噁烷溶液 (10 mL) 和氢氧化锂一水合物 (65 mg) 在 (3:1) 甲醇:水 (40 mL) 中制得。经柱色谱分离中间体酯 (170 mg) (用 12:1:0.1 氯仿:甲醇:氢氧化铵洗脱)。

片剂组合物

30 通过将成分 (a) 至 (c) 和 (a) 至 (d) 与聚乙烯吡咯烷酮溶液一起湿法造粒、然后加入硬脂酸镁并压片, 可以制备下列组合物 A 和 B。

组合物 A

| | <u>mg/片</u> | <u>mg/片</u> |
|-------------------|-------------|-------------|
| (a) 活性成分 | 250 | 250 |
| (b) 乳糖 B. P. | 210 | 26 |
| (c) 乙醇酸淀粉钠 | 20 | 12 |
| (d) 聚乙烯吡咯烷酮 B. P. | 15 | 9 |
| (e) 硬脂酸镁 | <u>5</u> | <u>3</u> |
| | 500 | 300 |

组合物 B

5

| | <u>mg/片</u> | <u>mg/片</u> |
|-------------------|-------------|-------------|
| (a) 活性成分 | 250 | 250 |
| (b) 乳糖 150 | 150 | - |
| (c) Avicel PH 101 | 60 | 26 |
| (d) 乙醇酸淀粉钠 | 20 | 12 |
| (e) 聚乙烯吡咯烷酮 B. P. | 15 | 9 |
| (f) 硬脂酸镁 | <u>5</u> | <u>3</u> |
| | 500 | 300 |

组合物 C

| | <u>mg/片</u> |
|---------------|-------------|
| 活性成分 | 100 |
| 乳糖 | 200 |
| 淀粉 | 50 |
| 聚乙烯吡咯烷酮 B. P. | 5 |
| 硬脂酸镁 | <u>4</u> |
| | 359 |

10

通过将混合的各成分直接压片，可以制备下列组合物 D 和 E。组合

物 E 中所用的乳糖是直接压制型的。

组合物 D

| | <u>mg/片</u> |
|-------------|-------------|
| 活性成分 | 250 |
| 硬脂酸镁 | 4 |
| 预胶化的淀粉 NF15 | <u>146</u> |
| | 400 |

5

组合物 E

| | <u>mg/片</u> |
|--------|-------------|
| 活性成分 | 250 |
| 硬脂酸镁 | 5 |
| 乳糖 | 145 |
| Avicel | <u>100</u> |
| | 500 |

组合物 F

10

| | <u>mg/片</u> |
|-------------------------------------|-------------|
| (a) 活性成分 | 500 |
| (b) 羟丙基甲基纤维素 (Methocel K4M Premium) | 112 |
| (c) 乳糖 B. P. | 53 |
| (d) 聚乙烯吡咯烷酮 B. P. C. | 28 |
| (e) 硬脂酸镁 | <u>7</u> |
| | 700 |

组合物可以通过将成分 (a) 至 (c) 与聚乙烯吡咯烷酮溶液一起湿法造粒、然后加入硬脂酸镁并压片进行制备。

组合物 G (肠衣片)

5 通过用 25 mg/片的肠溶聚合物例如邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯 (Eudragit L) 阴离子聚合物将片包衣, 可以制备组合物 C 的肠衣片。除了 Eudragit L 之外, 这些聚合物还应包括 10% (以所用聚合物量的重量计) 增塑剂以防止在使用或存储过程中膜裂开。合适的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯。

组合物 H (肠衣控释片)

10 通过用 50 mg/片的肠溶聚合物例如邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯 (Eudragit L) 阴离子聚合物将片包衣, 可以制备组合物 F 的肠衣片。除了 Eudragit L 之外, 这些聚合物还应包括 10% (以所用聚合物量的重量计) 增塑剂以防止在使用或存储过程中膜裂开。合适的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯和甘油三乙

15 酸酯。

胶囊组合物

组合物 A

20 通过将上述组合物 D 的成分混合, 并将所得混合物填充到由两部分组成的硬明胶胶囊中可以制备胶囊。可以按照相似的方法制备下述组合物 B。

组合物 B

| | <u>mg/胶囊</u> |
|--------------|--------------|
| (a) 活性成分 | 250 |
| (b) 乳糖 B. P. | 143 |
| (c) 乙醇酸淀粉钠 | 25 |
| (d) 硬脂酸镁 | <u>2</u> |
| | 420 |

组合物 C

| | <u>mg/胶囊</u> |
|----------------------|--------------|
| (a) 活性成分 | 250 |
| (b) Macrogol 4000 BP | <u>350</u> |
| | 600 |

5 通过将 Macrogol 4000 BP 熔融，将活性成分分散于熔融物中，并填充到由两部分组成的硬明胶胶囊中，可以制备胶囊。

组合物 D

| | <u>mg/胶囊</u> |
|------|--------------|
| 活性成分 | 250 |
| 卵磷脂 | 100 |
| 花生油 | <u>100</u> |
| | 450 |

10 通过将活性成分分散于卵磷脂和花生油中，并将分散物填充到软的、弹性明胶胶囊中，可以制备胶囊。

组合物 E (控释胶囊)

| | <u>mg/胶囊</u> |
|--------------|--------------|
| (a) 活性成分 | 250 |
| (b) 微晶纤维素 | 125 |
| (c) 乳糖 B. P. | 125 |
| (d) 乙基纤维素 | <u>13</u> |
| | 513 |

15

可以如下制备控释胶囊组合物：用挤出机将 (a) 至 (c) 的成分挤制混合，然后制球并将挤出物干燥。将干燥的小丸用控释膜 (d) 包衣，并填

充到由两部分构成的硬明胶胶囊中。

组合物 F (肠溶胶囊)

| | <u>mg/胶囊</u> |
|----------------|--------------|
| (a) 活性成分 | 250 |
| (b) 微晶纤维素 | 125 |
| (c) 乳糖 BP | 125 |
| (d) 邻苯二甲酸乙酸纤维素 | 50 |
| (e) 邻苯二甲酸二乙酯 | <u>5</u> |
| | 555 |

5

可以如下制备肠溶胶囊组合物：用挤出机将(a)至(c)的成分挤制混合，然后制球并将挤出物干燥。将干燥的小丸用含有增塑剂(e)的肠溶膜(d)包衣，并填充到由两部分构成的硬明胶胶囊中。

组合物 G (肠溶控释胶囊)

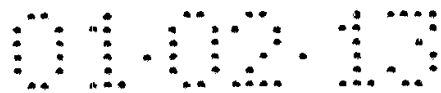
10 可以如下制备组合物 E 的肠溶胶囊：用 50mg/胶囊的肠溶聚合物例如邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯 (Eudragit L) 阴离子聚合物将控释小丸包衣。除了 Eudragit L 之外，这些聚合物还应包括 10% (以所用聚合物量的重量计) 增塑剂以防止在使用或存储过程中膜裂

15 开。合适的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯。

静脉内注射组合物

| | |
|--------------------------|--------|
| 活性成分 | 0.200g |
| 无菌、无热原磷酸盐缓冲剂 (pH 9.0) 加至 | 10ml |

20 在 35-40℃，将活性成分溶解在大部分磷酸盐缓冲剂中，然后配制成所需体积，经无菌微孔滤器过滤至无菌的 10 ml 玻璃瓶 (1 型) 中，该小瓶用无菌罩和顶封 (overseals) 密封。



肌内注射组合物

| | | |
|---------------|------|--------|
| 活性成分 | | 0.20g |
| 苄醇 | | 0.10g |
| Glycofurol 75 | | 1.45g |
| 注射用水 | 适量加至 | 3.00ml |

5 将活性成分溶于 glycofurol 中。然后加入苄醇并使其溶解，加水至 3 ml。该混合物经无菌微孔滤器过滤，并密封在 3 ml 无菌玻璃小瓶（1 型）中。

糖浆组合物

| | | |
|-------|------|----------|
| 活性成分 | | 0.25g |
| 山梨醇溶液 | | 1.50g |
| 甘油 | | 1.00g |
| 苯甲酸钠 | | 0.005g |
| 矫味剂 | | 0.0125ml |
| 纯化水 | 适量加至 | 5.0ml |

10 将苯甲酸钠溶解在一部分纯化水中，并加入山梨醇溶液。加入活性成分使其溶解。将所得溶液与甘油混合，并用纯化水配制成所需的体积。

栓剂组合物

| | mg/每粒栓剂 |
|---|-------------|
| 活性成分 | 250 |
| Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel) | <u>1770</u> |
| | 2020 |

15 在最高 45℃，将 1/5 Witepsol H15 在带有蒸汽夹套的锅中熔融。使活性成分过 200 μ m 筛，在用装有切头的 Silverson 搅拌下加入熔融的基质中，直至得到均匀的分散体。将该混合物保持在 45℃，向悬浮液中加入剩余的 Witepsol H15 并搅拌以确保混合均匀。使整个悬浮液通过

2501m 不锈钢筛，并在连续搅拌下，将其冷却至 40℃。在 38-40℃，将 2.02g 等分量的该混合物填充到合适的塑料模中，并使该栓剂冷却至室温。

5

阴道栓组合物

| | mg/每粒阴道栓 |
|------------|----------|
| 活性成分(631m) | 250 |
| 无水葡萄糖 | 380 |
| 土豆淀粉 | 363 |
| 硬脂酸镁 | <u>7</u> |
| | 1000 |

将上述成分直接混合，并将所得混合物压制成阴道栓。

经皮组合物

| | |
|--------|-------|
| 活性成分 | 200mg |
| 乙醇 USP | 0.1ml |
| 羟乙基纤维素 | |

10

用羟乙基纤维素使活性成分和乙醇 USP 胶凝，并包装在表面积为 10 cm² 的经皮给药装置中。