

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D213/46



# [12] 发明专利说明书

C07D213/64 C07D213/71

C07D213/75 C07D213/76

C07D295/192 C07D295/205

C07D239/34 C07D257/06

C07D317/62 C07D317/66

C07D405/12 C07C311/21

[21] ZL 专利号 95196959.5

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1136192C

[22] 申请日 1995.12.4 [21] 申请号 95196959.5

[30] 优先权

[32] 1994.12.20 [33] CH [31] 3838/94-8

[32] 1995.10.31 [33] CH [31] 3079/1995

[86] 国际申请 PCT/EP95/04762 1995.12.4

[87] 国际公布 WO96/19455 英 1996.6.27

[85] 进入国家阶段日期 1997.6.20

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 V·布鲁 K·伯里

J-M·卡瑟尔 M·克罗泽尔

G·海尔斯 B-M·罗夫尔

M·穆勒 W·内哈特 H·拉穆兹

审查员 李捷

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 林柏楠 段承恩

C07C311/29 A61K 31/44

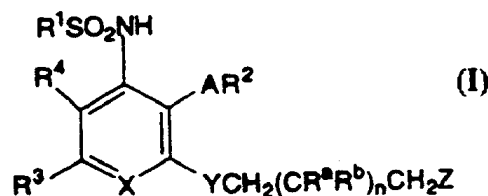
权利要求书 11 页 说明书 57 页

[54] 发明名称 芳基和杂芳基-氨磺酰衍生物,它们的制备及其作为内皮素拮抗剂的用途

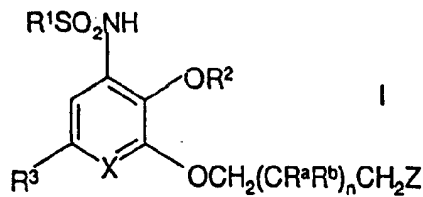
[57] 摘要

式(I)化合物,其中 R<sup>1</sup>代表苯基,取代的苯基或杂环基; R<sup>2</sup>代表苯基或取代的苯基; R<sup>3</sup>代表氢,低级烷基,氰基,羧基,酯化羧基,苯基,取代的苯基,杂环基或 -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>或 -NR<sup>5</sup>COR<sup>7</sup>基团; R<sup>4</sup>代表氢或低级烷基; R<sup>5</sup>代表氢或 R<sup>7</sup>基团, R<sup>6</sup>代表 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>,或 R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>同与之相连的 N 原子一起代表杂环基; R<sup>7</sup>代表苯基,取代的苯基,环烷基,杂环基,低级烷基,氰基-低级烷基,羟基-低级烷基,二-低级烷基氨基-低级烷基,羧基-低级烷基,低级烷氧羰基-低级烷基,低级烷氧羰基氨基-低级烷基或苯基-低级烷氧羰基; R<sup>a</sup>代表氢,低级烷基或羟基; R<sup>b</sup>代表氢或低级烷基; Z 代表羟基,氨基或 -OR<sup>8</sup>, -OC(O)NHR<sup>8</sup>, -OC(O)OR<sup>8</sup>, -NHC(O)NHR<sup>8</sup>或 -NHC(O)OR<sup>8</sup>; R<sup>8</sup>代表杂环基,苯基,取代的苯基或低级烷基; A 和 Y 分别代表氧或硫; X 代表氮或 CH; m 代表 0, 1 或 2; n 代表 0, 1 或 2; 及其可药用盐是内皮素受体抑制剂。因此,它们可被用于治疗与内皮素活性有关的疾病,特别是循环系统疾病,如高血压,局部缺血,血管痉挛和心绞痛。

因此,它们可被用于治疗与内皮素活性有关的疾病,特别是循环系统疾病,如高血压,局部缺血,血管痉挛和心绞痛。



## 1. 式 I 化合物及其可药用盐,



其中

$R^1$  代表低级烷基苯基、低级烷氧基苯基、低级烷硫基苯基、三氟甲基苯基、低级亚烷基二氧基苯基或低级烷基吡啶基;

$R^2$  代表低级烷氧基和/或卤素取代的苯基;

$R^3$  代表氢、氟基、苯基、5-四唑基、羧基、低级烷氧基羰基、或  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ;

$R^5$  代表氢;

$R^6$  代表苯基、被低级烷氧基、羟基、羟基低级烷基、羧基、低级亚烷基二氧基或苯基取代的苯基、吡啶基、5-四唑基、低级烷基、氟基-低级烷基、羟基-低级烷基、二-低级烷基氨基-低级烷基、羧基-低级烷基、低级烷氧羰基-低级烷基、低级烷氧羰基氨基-低级烷基或苯基-低级烷氧羰基; 或者  $\text{NR}^5\text{R}^6$  为吗啉基、2, 6-二甲基吗啉基、哌啶基、哌嗪基、 $\text{N}^4$ -低级烷基哌嗪基、 $\text{N}^4$ -甲酰基哌嗪基或  $\text{N}^4$ -低级烷氧基羰基哌嗪基;

$R^a$  代表氢, 低级烷基或羟基;

$R^b$  代表氢或低级烷基;

Z 代表羟基或, 当  $R^a$  代表氢或低级烷基时,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^8$  基团;

$R^8$  代表苯基或吡啶基;

X 代表氮或 CH;

n 代表 0, 1 或 2, 且

“低级”代表含 1-7 个碳原子的基团。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^8$ 。
3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是羟基。

4. 根据权利要求2的化合物, 包括

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(哌啶-1-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基]-乙酯,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

4-{3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-甲酸乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-异丁基氨基甲酰基-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-异丙基氨基甲酰基-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯,

3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

4-{4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-甲酸乙酯,

4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-5-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-3-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-乙酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基]-乙酯,

{3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰氨基}-乙酸,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-5-(吗啉-4-基羰基)-苯氧基]-乙基酯。

5. 根据权利要求3的化合物, 包括

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基乙氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吡啶-1-羰基)-苯基]-苯磺酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-N-氨基甲基-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-N-(2-二甲氨基-乙基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

{2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯,

[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙酸,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

苯并[1,3]二噁茂-5-磺酸[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-酰胺,

N4-[3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰基]-吡嗪-1-甲酸乙酯,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-N-异丁基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-N-异丙基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基二乙氧基)-N-(2-羟基-乙基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)

基)-苯甲酸,

N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸,

N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲硫基-苯磺酰胺,

4-[3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酸,

N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲基-苯磺酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸,

4-叔丁基-N-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-苯甲酸,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-N-苯基-苯甲酰胺

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸,

3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-N-苯基-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

N-联苯基-2-基-3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-(3-甲氧基-苯基)-苯甲酰胺,

2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-4-甲基-戊酸甲酯,

N-苯并[1,3]二噁茂-5-基-3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺,

2-[3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯

氧基)-苯甲酰氨基]-4-甲基-戊酸,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸,

3-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-N-苯基-苯甲酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-苯磺酰胺。

6. 根据权利要求3的化合物, 包括

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2, 3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2, 3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2, 3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

3-(2, 3-二羟基-丙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(2, 3-二羟基-丙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

3-(2, 3-二羟基-丙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯



氧基)-N-苯基-苯甲酰胺,

3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酸,

3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-N-苯基-苯甲酰胺,

3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-(1H-四唑-5-基)-苯甲酰胺,

4-[3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫基-苯磺酰氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯,

N-[3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲硫基-苯磺酰胺,

N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲硫基-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[5-氟基-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[5-氟基-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[5-氟基-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[5-氟基-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺,

4-叔丁基-N-[3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺。

7. 根据权利要求2的化合物, 包括

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(哌啶-1-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[5-(2,6-二甲基-吗啉-4-羰基)-3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯,

4-{3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(吡啶-2-基氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰基}-哌嗪-1-甲酸乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[5-(4-甲酰基-哌嗪-1-羰基)-3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-5-[2-(吡啶-2-基氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯,

吡啶-2-基-氨基甲酸2-[3-(5-异丙基-2-吡啶-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-乙酯。

8. 根据权利要求3的化合物, 包括

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-酰胺,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基-

基)-5-(吡啶-1-羰基)-苯基]-酰胺,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-酰胺,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[5-(2,6-二甲基-吗啉-4-羰基)-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-酰胺,

4-[3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[5-(4-甲酰基-哌嗪-1-羰基)-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-酰胺,

3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-丙基-苯甲酰胺,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯,

4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-苯甲酸,

5-异丙基-吡啶-2-磺酸[2-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-酰胺,

5-异丙基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-吡啶基-磺酰胺。

9. 根据权利要求2的化合物, 是

吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[4-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-3-(2-甲氧基-苯氧基)-6-苯基-吡啶-2-基氧基]-乙酯。

10. 根据权利要求3的化合物, 包括

4-叔丁基-N-[2-(2-羟基-乙氧基)-3-(2-甲氧基-苯氧基)-6-苯基-吡啶-4-基]-苯磺酰胺。

11. 一种药物制剂, 含有权利要求1-10中任何一个化合物以及常用载体和辅剂。

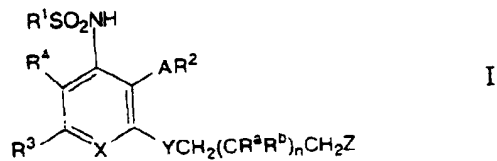
12. 权利要求1-10的化合物用途, 其中所述化合物被用作活性成分用于制备治疗与内皮素活性有关的疾病的药物。

13. 根据权利要求 12 的用途, 其中所述化合物被用作活性成分用于制备治疗循环系统疾病的药物。

14. 根据权利要求 13 的用途, 其中所述化合物被用作活性成分用于制备治疗高血压, 局部缺血, 血管痉挛和心绞痛的药物。

芳基和杂芳基-氨磺酰衍生物,  
它们的制备及其作为内皮素拮抗剂的用途

本发明涉及新的氨磺酰和它们作为药物的用途。本发明尤其涉及新的式 I 化合物及其可药用盐,



其中

$R^1$  代表苯基, 取代的苯基或杂环基;

$R^2$  代表苯基或取代的苯基;

$R^3$  代表氢, 低级烷基, 氨基, 羧基, 酯化羧基, 苯基, 取代的苯基, 杂环基或  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$  或  $-\text{NR}^5\text{COR}^7$  基团;

$R^4$  代表氢或低级烷基;

$R^5$  代表氢或  $R^7$  基团, 及

$R^6$  代表  $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^7$ , 或

$R^5$  和  $R^6$  同与之相连的 N 原子一起代表杂环基;

$R^7$  代表苯基, 取代的苯基, 环烷基, 杂环基, 低级烷基, 氨基-低级烷基, 羟基-低级烷基, 二-低级烷基氨基-低级烷基, 羧基-低级烷基, 低级烷氧羰基-低级烷基, 低级烷氧羰基氨基-低级烷基或苯基-低级烷氧羰基;

$R^8$  代表氢, 低级烷基或羟基;

$R^9$  代表氢或低级烷基;

Z 代表羟基, 氨基或  $-\text{OR}^8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^8$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^8$  或-

NHC(O)OR<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup>代表杂环基, 苯基, 取代的苯基或低级烷基;

A和Y分别代表氧或硫;

X代表氮或CH;

m代表0, 1或2;

n代表0, 1或2。

杂环基的实例包括由氧, 氮或硫作为杂原子的单-或双5-和6-员杂环基, 如2-和3-咪喃基, 嘧啶基, 2-, 3-和4-吡啶基和吡啶基N-氧化物, 5-四唑基, 2-四唑-5-基-4-吡啶基, 1,2-和1,4-二嗪基, 吗啉代, 2-和3-噻吩基, 异噁唑基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡咯基, 苯并咪喃基, 苯并噻吩基, 吲哚基, 嘌呤基, 喹啉基, 异喹啉基和喹唑啉基, 它们可以被, 比如, 低级烷基, 低级烷酰基, 羟基, 低级烷酰氧基, 低级烷氧基, 低级烷氧羰基, 甲酰基, 氨基, 单-或二-低级烷基氨基或卤素取代。苯基可以被低级烷基, 低级烷氧基, 羟基-低级烷基, 羧基, 低级亚烷基二氧基如亚甲基二氧基或亚乙基二氧基, 低级烷酰基, 羟基, 氨基, 单-或二-低级烷基氨基, 苯基和/或卤素取代。这里所用术语“低级”指有1-7个C原子, 优选1-4个C原子的基团。烷基, 烷氧基和烷硫基以及烷酰基中的烷基部分可以是直链或支链的。甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基和叔丁基是这些烷基的实例。卤素指氟, 氯, 溴和碘, 其中优选氯。低级烷氧羰基, 芳氧基羰基(尤其是苯氧基羰基)和芳烷氧基羰基(尤其是苄基-和苯乙氧基羰基)是酯化羧基的实例。由R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>形成的N-杂环基优选可以另外含有氧或氮原子的单环6-员杂环基, 如吗啉代, 2,6-二甲基吗啉代, 哌啶子基, 哌嗪子基或N<sup>1</sup>被低级烷基, 甲酰基或低级烷氧羰基取代的哌嗪子基。

在EP-A-0 658 542, WO-A-95/26957, EP-S-0 526 708, EP-A-0 601 386和Nature, Vol. 365, October 21, 1993, P. 759-761中披露了具有不同化学结构和非专一内皮素活性的氨磺酰化合物。

US-PS 4 902 698披露了用作血栓烷A<sub>2</sub>拮抗剂的苯磺酰氨基吡啶化合物。

EP-S-0 472 053披露了具有抗肿瘤活性的化合物。

在 *Arzneimittel-Forschung*, Vol. 15, 15, November 1965, P. 1309-1317 中披露了具有抗菌活性的磺酰氨基嘧啶化合物。

在 *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 201, No. 1, 1994, p. 228-234 中披露了具有含两个杂原子的 5 或 6 员杂芳基系统的氨基磺酰化合物, 其中至少一个原子是氮, 另一个是氮, 氧或硫。这些化合物具有 ET<sub>A</sub> 选择性内皮素活性。

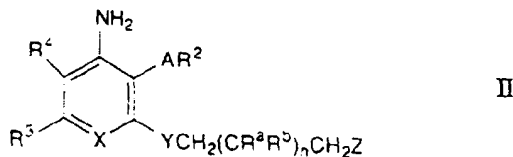
优选的 R<sup>1</sup> 基团是苯基和含有氮原子的单环杂环基, 如吡啶基, 特别是 2-吡啶基, 它们都可以被取代, 优选单取代的基团。优选的 R<sup>1</sup> 基团的实例尤其指低级烷基苯基, 低级烷氧基苯基, 低级烷硫基苯基, 三氟甲基苯基, 低级亚烷基二氧基苯基和低级烷基吡啶基。优选的 R<sup>2</sup> 基团是被低级烷氧基和/或卤素取代的苯基。优选的 R<sup>3</sup> 基团是氢, 氰基, 苯基, 5-四唑基, 羧基, 低级烷氧羰基和 -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 其中 R<sup>5</sup> 是氢, R<sup>6</sup> 是苯基, 被低级烷氧基, 羟

基, 羟基-低级烷基, 羧基, 低级亚烷基二氧基或苯基取代的苯基, 吡啶基, 5-四唑基, 低级烷基, 氨基-低级烷基, 羟基-低级烷基, 二-低级烷基氨基低级烷基, 羧基-低级烷基, 低级烷氧羰基-低级烷基, 低级烷氧羰基氨基-低级烷基或苯基-低级烷氧羰基; 或  $\text{NR}^5\text{R}^6$  是吗啉代, 2,6-二甲基吗啉代, 哌啶子基, 哌嗪子基,  $\text{N}^1$ -低级烷基-哌嗪子基,  $\text{N}^1$ -甲酰基哌嗪子基或  $\text{N}^1$ -低级烷氧羰基-哌嗪子基。  $\text{R}^1$  优选氢。优选的 Z 基团是羟基, 或者, 如果  $\text{R}^2$  是氢或低级烷基, Z 是  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^3$ , 其中  $\text{R}^3$  是苯基或吡啶基。 A 和 Y 优选氧。 n 优选 0。

式 I 化合物及其盐是内皮素受体抑制剂。因此, 它们可被用于治疗与内皮素活性有关的疾病, 特别是循环系统疾病, 如高血压, 局部缺血, 血管痉挛和心绞痛。

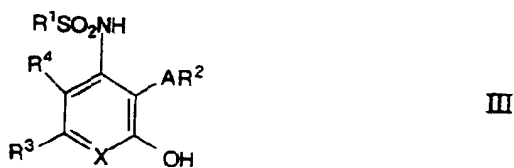
根据本发明, 可用以下方法制备式 I 化合物及其盐:

a) 将式 II 化合物与式  $\text{R}^1\text{SO}_2\text{OH}$  磺酸的反应活性衍生物反应,



其中,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ , A, X, Y, Z 和 n 定义如上,  $\text{R}^3$  和 Z 中任意含的有氨基或羟基以被保护形式存在; 或

b) 式 III 化合物



其中  $\text{R}^1 - \text{R}^4$ , A 和 X 定义如上,

与式  $\text{HalCH}_2(\text{CR}^6\text{R}^b)_n\text{CH}_2\text{OH}$  化合物在碱存在下反应, 其中 Hal 是卤素, 此外, 上述化合物中的羟基以被保护的形式存在; 或

c) 式 I 化合物, 其中 Z 是羟基或氨基, 另外还可以含有保护形式的氨基和羟基, 与

c1) 式  $\text{R}^5\text{NCO}$  异氰酸酯或式  $\text{R}^5\text{NCOCl}$  氨基甲酰氯反应, 其中  $\text{R}^5$  定义如上, 或

c2) 光气反应, 然后与式  $\text{R}^6\text{OH}$  醇反应; 或者与式  $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$  氯甲酸酯

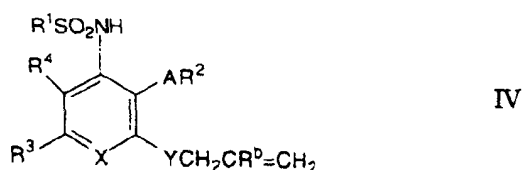


反应; 或

d) 将其中  $R^3$  是羧基的式 I 化合物与式  $NHR^5R^6$  化合物缩合, 其中  $R^5$  和  $R^6$  定义如上; 或

e) 将式 I 化合物, 其中  $R^3$  是氰基, 其它符号定义如上, 与  $NH_4Cl$  和叠氮化钠反应; 或

f) 用氧化剂处理式 IV 化合物, 其中  $R^1 - R^4$ ,  $R^b$ ,  $A$ ,  $X$  和  $Y$  定义如上,



如果需要, 除去反应产物中的氨基或羟基保护基, 以及如果需要, 转化所得式 I 化合物中的取代基和/或将所得式 I 化合物转化成盐。

对于式 II 化合物的反应要考虑式  $R^1SO_2OH$  磺酸的反应活性衍生物, 例如卤化物如氯化物。该反应可按制备氨基磺酰本身已知的方式进行, 例如, 在惰性有机溶剂如二甲基亚砷中, 及加热和在保护性气体如氨气中进行反应。在取代基  $R^3$  和/或  $Z$  中的反应活性氨基或羟基应该以常规保护基如叔丁氧羰基或四氢吡喃基保护的形式存在。这些保护基的引入一般在起始原料制备的早期阶段进行。可以根据常规方法使这些保护基与形成的式 I 化合物解离, 例如, 通过酸处理来裂解四氢吡喃基或叔丁氧羰基。

方法 b) 优选用于制备  $X$  为氯的式 I 化合物, 其中  $Hal$  是碘的化合物用作化合物 III 的反应配剂。尤其将碳酸银作为反应中的碱。反应一般在惰性有机溶剂中加热下进行, 例如, 在甲苯中加热到约  $100^\circ C$ 。

对于方法 c), 反应可以用分别由醇和胺制备氨基甲酸酯和尿素本身已知的方法进行。因此, 在方法 c1) 中,  $Z$  是羟基的式 I 化合物可与式  $R^8NCO$  异氰酸酯, 在适当的无水有机溶剂例如烃如甲苯中同时加热进行反应, 得到  $Z$  是  $-OC(O)NHR^8$  的式 I 化合物。异氰酸酯可以当场制备, 例如, 由式  $R^8CON_3$  叠氮化物热解得到。相应地, 可用  $Z$  是氨基的式 I 化合物得到  $Z$  是  $NHC(O)OR^8$  的式 I 化合物。

根据方法 c2), 先与光气然后与式  $R^3OH$  醇反应, 可将 Z 是氧的式 I 化合物转变成 Z 是  $-OC(O)OR^3$  的式 I 化合物. 可用碳酰氯盐如二碳酰氯 ( $Cl-COCCl_2$ ) 或三碳酰氯 ( $CO(OCCL_2)_2$ ) 代替光气. 类似地, Z 是  $-NHC(O)OR^3$  的式 I 化合物可由 Z 是氨基的式 I 化合物得到. 光气一般在惰性有机溶剂, 例如烃如甲苯中作为溶液. 与光气的反应可以在室温下进行. 作为中间体得到的酰氯立即与  $R^3OH$  醇反应, 一般伴随加热.

根据方法 d), 反应可用制备酰胺本身已知的方法进行. 反应一般在缩合剂如 BOP 或二环己基碳化二亚胺存在下, 在惰性有机溶剂如乙腈或四氢吡喃中进行.

根据方法 e), 反应在适当溶剂如二甲基甲酰胺中, 一般同时加热下进行, 生成  $R^3$  是 2-四唑基的式 I 化合物.

由方法 f) 得到  $R^3$  和 Z 是羟基的式 I 化合物. 氧化反应在溶剂如丙酮中进行, 例如用四氧化钬作氧化剂.

如此得到的式 I 化合物中的取代基可以被修饰. 例如, 通过用醇的碱性水溶液处理将酯基皂化成羧基. 进而, N-杂环基如吡啶基可以被氧化成 N-氧化物. 所有这些反应都可以根据本身已知的方法进行. 式 I 化合物可用本身已知的方法转化成盐, 例如, 碱金属盐如钠和钾盐或碱土金属盐如钙或镁盐.

作为起始原料的化合物, 即使它们是未知的或者可用下面所述方法制备, 都可用类似的已知方法或实施例中所述方法制备. 例如, X 是 CH 的式 II 化合物可由 5-硝基-3,4-二羟基-苯甲酸酯制备. 反应顺序包括 4-羟基被氯置换的反应, 例如通过用氯化剂如草酰氯在 DMF 中处理, 与式  $HaICH_2(CR^3R^4)_nCH_2OR^3$  化合物的反应, 其中  $Hal$  代表卤素及  $R^3$  代表保护基如四氢吡喃基和保护形式的羟基, 与苯酚  $R^2OH$  或噻吩  $R^2SH$  的反应和硝基到氨基的还原反应, 最后得到式 II 化合物, 其中 X 代表 CH, Y 代表氧, Z 代表保护的羟基,  $R^3$  代表酯化羧基及  $R^4$  代表氢. 类似的方法可用来制备 Y 是硫的相应的式 II 化合物. 如此得到的化合物中的酯化羧基可用本身已知的方法转化成另一个  $R^3$  基团. 或者, 在上述一系列反应中选用适当的起始原料, 便可制成  $R^4$  是低级烷基的相应的式 II 化合物.

X 是氮的式 III 化合物的制备可以, 例如通过式  $R^3-C(NH)-CH_2CN$  化合物

首先与乙基 - MgBr 反应, 然后与式  $C(NH)-CH_2CN$  化合物反应, 得到式  $R^2ACH_2COCl$  化合物。将 2 - 羟基 - 3 -  $AR^2$  - 4 - 氨基 - 6 -  $R^3$  - 吡啶闭环的反应是通过用碱如氨基钠于二噁烷中处理实现的。与  $R^1SO_2Cl$  化合物反应生成 O, N - 二 - 磺酰衍生物, 然后用 1N NaOH 的乙醇并在 60 °C 加热, 有选择地裂解掉磺酰氧基。如此得到的化合物可以被转化成  $HalCH_2(CR^aR^b)_nCH_2OR^1$  式 II 化合物, 其中  $R^1$  代表保护基如四氢吡喃基和其它保护形式的羟基。上述反应过程一般用  $R^3$  是取代基如烷基或苯基作为起始原料进行, 因为该起始原料在所给反应条件下是稳定的, 如对于环化反应中的氨基钠, 或者, 其中不稳定的或反应活性取代基如羧基以衍生形式存在, 例如酯, 而且, 该取代基接下来可任意进行功能修饰。

式 I 化合物对内皮素受体 A 和 B ( $ET_A$  和  $ET_B$ ) 所表现出的选择性抑制活性可用下面所述试验方法表述。

#### I: 抑制内皮素与重组 $ET_A$ 受体结合

将对人体胎盘的人  $ET_A$  受体编码的 cDNA 进行克隆 ( M. Adachi, Y.-Y. Yang, Y. Furuichi and C. Miyamoto, BBRC 180, 1265-1272 ), 并表达在杆状病毒 - 昆虫细胞系统上。感染后 60 小时将感染杆状病毒昆虫细胞在一个 23L 发酵器中离心 (  $3000 \times g$ , 4 °C ) 15 分钟, 取出后重新悬浮于 Tris 缓冲液 ( 5mM, pH 7.4, 1mM  $MgCl_2$  ) 并再次离心。再次重新悬浮和离心后将细胞悬浮于 800ml 相同的缓冲液中, 并在 -120 °C 冻干。当在这种低渗缓冲混合物中的悬浮液融化后细胞开始分离。再次重复冻干/融化的循环过程之后将悬浮液均化和离心 (  $25000 \times g$ , 15 分钟, 4 °C )。将 Tris 缓冲液 ( 75mM, pH 7.4, 25mM  $MgCl_2$ , 250mM 蔗糖 ) 中的悬浮液等分 ( 1ml, 蛋白质含量约为 3.5mg/ml ), 然后在 -85 °C 下贮存。

为了进行结合测定, 先将冻干的膜制品融化, 然后离心 (  $25000 \times g$ , 20 °C ) 10 分钟, 并重新悬浮于测定缓冲液 ( 50mM Tris 缓冲液, pH 7.4, 含有 25mM  $MnCl_2$ , 1mM EDTA 和 0.5% 牛血清白蛋白 ) 中。将 100 $\mu$ l 含有 5 $\mu$ g 蛋白质的膜悬浮液用 50 $\mu$ l 含有  $^{125}I$ -内皮素 ( 具体活性为 2200Ci/mmol ) 的测定缓冲液 ( 25000cpm, 最终浓度为 20pM ) 和 100 $\mu$ l 含有各种浓度试验化合物的测定缓冲液培养。培养过程在 20 °C 进行 2 小时或在 4 °C 进行 24 小时。用玻璃纤维滤膜将结合有放射性配位体的膜与其它部分分离。

II: 抑制内皮素与人体胎盘膜 (ET<sub>B</sub>受体) 结合 (见生命科学(Life Sci.) 44: 1429 (1989))

将人体胎盘在 5mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 含有 1mM MgCl<sub>2</sub> 和 250mM 蔗糖) 中均化, 均化后在 4 ℃ 以 3000 × g 离心 15 分钟, 然后将含有血浆膜部分的上清液以 72000 × g 离心 30 分钟, 产生的沉淀用 75mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 含有 25mM MgCl<sub>2</sub>) 洗涤。最后, 将从每种情况的 10g 原组织得到的沉淀悬浮于 1ml 75mM Tris 缓冲液 (pH 7.4, 含有 25mM MgCl<sub>2</sub> 和 250mM 蔗糖), 然后分成 1ml 的等份并在 -20 ℃ 冻干。

为了进行结合测定, 先将冻干的膜制品融化, 然后离心 (25000 × g, 20 ℃) 10 分钟, 并重新悬浮于测定缓冲液 (50mM Tris 缓冲剂, pH 7.4, 含有 25mM MnCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA 和 0.5% 牛血清白蛋白) 中。将 100μl 含有 35μg 蛋白质的膜悬浮液用 μl 含有 <sup>125</sup>I-内皮素 (具体活性为 2200Ci/mmol) 的测定缓冲液 (25000cpm, 最终浓度为 20pM) 和 100μl 含有各种浓度试验化合物的测定缓冲液培养。培养过程在 20 ℃ 进行 2 小时或在 4 ℃ 进行 24 小时。用玻璃纤维滤膜将结合有放射性配位体的膜与其它部分分离。

在这些试验过程中测定的式 I 化合物对 ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 受体的抑制活性在表 1 中用 IC<sub>50</sub> 表示, 即抑制 50 % <sup>125</sup>I - 内皮素 (具体) 结合所需的浓度 [μM]。

表 1

实施例化合物	ET <sub>A</sub> IC <sub>50</sub> [μM]	ET <sub>B</sub> IC <sub>50</sub> [μM]
33	0.01	0.44
36	0.002	0.65
31	0.006	0.85
85	86.0	0.02
89	>100	0.065
105	>100	0.015

### III. 抑制在分离的大鼠主动脉环中内皮素诱发的收缩

将成年 Wistar-Kyoto 鼠的胸部主动脉切成几个 5mm 长的环。轻轻摩擦其内表面去掉内皮。将每个环分开浸泡在 37 °C 的 10ml Krebs-Henseleit 液中，同时通入 95 % O<sub>2</sub> 和 5 % CO<sub>2</sub> 的混合气体。测量这些环的等长度的伸展性。环的伸展强度为 3g。用试验化合物或载体培养环 10 分钟后加入累积剂量的内皮素 - 1。通过观察内皮素 - 1 剂量活性曲线在不同浓度拮抗剂存在下向右移动的情况来确定试验化合物的活性。这种向右的移动（或“剂量比”，DR）对应于内皮素 - 1 的 EC<sub>50</sub> 值在有和没有拮抗剂存在的情况下的系数，其中 EC<sub>50</sub> 值指达到 50 % 最大收缩所需的内皮素浓度。

相应的 PA<sub>2</sub> 值，即试验化合物活性的测量值，是根据下列方程由每个独立的剂量活性曲线的“剂量比”DR 用计算机程序计算出来的。

$$pA_2 = \log(DR-1) - \log(\text{拮抗剂浓度})$$

没有试验化合物存在时内皮素的 EC<sub>50</sub> 值等于 0.3nM。

式 I 化合物的 pA<sub>2</sub> 值由表 2 给出。

表 2

实施例化合物	剂量率 (向右的变化量)
33	7.4
36	8.2

基于它们抑制内皮素结合的能力，式 I 化合物可被用作治疗与可能发生血管收缩有关的疾病的药物。这种疾病的例子包括高血压，特别是肺部高压，以及蛛网膜下出血。其它本发明化合物可针对的疾病有冠心病，心力衰竭，肾和心肌缺血，肾衰竭，大脑缺血，大脑梗塞，偏头疼和雷诺综合征。本发明化合物也可以用于动脉粥样硬化，预防气泡法诱导的血管膨胀之后的再狭窄，炎症，胃和十二指肠溃疡，脚溃疡，革兰氏阴性脓毒症，休克，肾小球肾炎，肾绞痛，青光眼，哮喘，在糖尿病并发症的治疗和预防，和环孢菌素给药引起的并发症，以及其它与内皮素活性有关的疾病。

式 I 化合物可以口服，直肠，胃肠外如静脉内，肌肉内，皮下，鞘内或经皮肤给药；或舌下给药，或者作为眼科制剂，或作为气雾剂。胶囊，片剂，悬浮液或溶液用于口服给药；栓剂，注射液，滴眼液，油膏或喷雾液也是典型的给药形式。

静脉内，肌肉内或口服给药是优选的使用方式。药剂中式 I 化合物的有效用量取决于具体活性组分的性质，患者的年龄和需求，以及给药方式。一般考虑的剂量是每天每公斤体重约 0.1 - 100mg。含有式 I 化合物的制剂还可以含有惰性的，或者有药效活性的添加剂。片剂或颗粒制剂可以含有诸如结合剂，填充剂，载体或稀释剂。液体制剂可以，例如，无菌水溶液形式存在。胶囊剂除含有活性组分之外还含有填充剂或增稠剂。另外，改善味觉的添加物质以及用于防腐，稳定，保湿的物质和乳化剂，以及适于各种渗透压的盐，缓冲剂和其它添加剂也可以使用。

上述载体物质和稀释剂包括有机物或无机物，如水，明胶，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，滑石，阿拉伯胶，聚二醇等等。先决条件是所有用于药剂制备的辅助剂（配料）都必须是无毒的。

下列实施例将更详细地说明本发明。在实施例中，RT 表示室温，MeOH 表示甲醇，DMSO 表示二甲基亚砷。

#### 实施例 1

a) 将 2.08g 3-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(30ml)，冰冷冷却的同时滴加 2.09g 4-叔丁基苯磺酰氯的甲苯(15ml)溶液，接着在室温搅拌 20 小



时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配，有机相用 2N HCl 溶液洗涤，硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为树脂状物质。

b) 将 4.6g 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯的甲醇 (50ml) 溶液在室温下用 4ml 2N HCl 水溶液处理，接着将所得溶液在室温搅拌 2 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂，剩余物在乙酸乙酯和稀碳酸氢钾溶液之间分配。有机相用硫酸镁干燥，在旋转蒸发器中除去溶剂。粗产物用硅胶色谱纯化，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯 (5/1) 作为洗脱剂，得到 2.57g 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯为白色泡沫。

#### 起始原料的制备:

c) 在 -20 °C 将 18.87g 草酰氯滴加到 16.95ml DMF 中。混合物保持在 -20 °C 反应 10 分钟。然后，缓慢滴加 15.63g 3,4 - 二羟基 - 5 - 硝基 - 苯甲酸甲酯的 DMF (100ml) 溶液，其间将反应混合物的温度保持在 -10 °C 与 -20 °C 之间。混合物在室温下放置达到室温后，将其在 100 °C (浴温度) 油浴中加热 5 小时。将深色的反应溶液倒入冰水，室温下用乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，并在旋转蒸发器中浓缩。这样得到的 4 - 氯 - 3 - 羟基 - 5 - 硝基 - 苯甲酸甲酯为黄色固体，无需进一步纯化即可用于下步反应。

d) 将 6.84g 4 - 氯 - 3 - 羟基 - 5 - 硝基 - 苯甲酸甲酯溶解于丙酮 (150ml)，室温下依次用 10.19g 碳酸钾和 11.19g 2 - (2 - 碘 - 乙氧基) 四氢吡喃处理，然后将混合物加热回流 16 小时。之后，将混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸钠干燥，并在旋转蒸发器中浓缩。剩余物用快速硅胶色谱纯化，己烷/乙醚 (2/1) 作为洗脱剂，得到所需的 4 - 氯 - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为淡黄色固体。

e) 将 4.28g 4 - 氯 - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于丙酮 (250ml)，室温下依次用 5.0g 碳酸钾和 1.93g 愈创木酚处理，然后将混合物加热回流 20 小时。之后，将混合物倒入冰水，

用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠溶液洗涤 3 次，然后用水洗涤，硫酸钠干燥，最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物 (6g) 用快速硅胶色谱纯化，己烷/乙醚 (1/1) 作为洗脱剂，得到所需的 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为淡黄色粉末。

f) 将 4.3g 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于乙醇 (250ml)，用 0.75g Ra-Ni (阮内镍) 催化剂处理，并在室温氢化 3.5 小时。滤除催化剂，溶液在旋转蒸发器中浓缩，得到 3 - 氨基 - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为淡黄色固体。

#### 实施例 2

将 2.57g 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇 (50ml)，用 19.4g 1M NaOH 溶液处理，然后在 65 °C 加热 2 小时。将混合物倒入冰水，用稀 HCl 溶液 (pH 1) 酸化，产物用乙酸乙酯萃取。有机相在硫酸钠中干燥，浓缩。所得固体在高真空中干燥，得到 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸为白色泡沫。

#### 实施例 3

将 77mg 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸溶解于乙腈 (5ml)，然后依次加入 28 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺，73mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三 (二甲氧基) 磷磺六氟磷酸盐和 14 $\mu$ l 吗啉，并将混合物在室温搅拌 2.5 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配，有机相用硫酸钠干燥，旋转蒸发器浓缩。剩余物经硅胶色谱纯化，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20/1) 作为洗脱剂，得到 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺为白色泡沫。

#### 实施例 4

类似于实施例 3，从 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和哌啶得到 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5

- (吡啶-1-羰基)-苯基]-苯磺酰胺。

#### 实施例5

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和2-吡啶-2-基-乙胺得到3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲酰胺。

#### 实施例6

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和氨基乙酸苄酯得到[3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙酸苄酯。

#### 实施例7

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和苯胺得到3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺。

MS: 589.4 (M-H)

#### 实施例8

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和氨基乙腈得到3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-N-氟甲基-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺。

#### 实施例9

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和2-二甲氨基乙胺得到3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-N-(2-二甲氨基-乙基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺。

#### 实施例10

类似于实施例3, 从3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基

-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯得到{2-[3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯。

#### 实施例 11

类似于实施例 3, 从 3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和 3-吡啶甲基胺得到 3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-吡啶-3-基甲基-苯甲酰胺。

#### 实施例 12

类似于实施例 3, 从 3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和苄胺得到 N-苄基-3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺。

#### 实施例 13

[3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙酸苄酯经过碱性皂化得到[3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰氨基]-乙酸。

#### 实施例 14

将 75mg 4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羧基)-苯基]-苯磺酰胺, 40mg 2-吡啶基羧酸叠氮化物和 7mg 对-二甲氨基吡啶的甲苯(5ml)溶液在 80℃ 加热 2 小时。在旋转蒸发器中除去甲苯, 剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配。有机相用硫酸镁干燥, 最后在旋转蒸发器中除去溶剂。粗产物经硅胶色谱法纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯/MeOH (60/60/3) 作为洗脱剂, 得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羧基)-苯氧基]-乙酯为 55mg 白色固体。

#### 实施例 15

类似于实施例 14, 从 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - (2 - 吡啶 - 2 - 基 - 乙基) - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 吡啶 - 2 - 基 - 乙基氨基甲酰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 16

类似于实施例 14, 从 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (哌啶 - 1 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (哌啶 - 1 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 17

类似于实施例 14, 从 N - 苄基 - 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [5 - 苄基氨基甲酰基 - 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 18

类似于实施例 14, 从 [3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰氨基] - 乙酸苄酯和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到 {3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酰氨基} - 乙酸苄酯。

#### 实施例 19

类似于实施例 14, 从 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - 吡啶 - 3 - 基甲基 - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - {3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [(吡啶 - 3 - 基甲基) - 氨基甲酰基] - 苯氧基} - 乙酯。

#### 实施例 20

类似于实施例 14, 从 3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - 苯基氨基甲酰基 - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 21

a) 将 0.417g 3 - 氨基 - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于吡啶 (7.5ml), 冰冷却的同时滴加 0.395g 5 - 异丙基吡啶 - 2 - 磺酰氯的甲苯 (3.5ml) 溶液, 然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合物在水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之间分配, 有机相先后用 1M HCl 溶液和 1M 碳酸氢钾溶液洗涤, 硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯 (0.6g) 为树脂状物质。

b) 室温下将 0.6g 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯的甲醇 (10ml) 溶液用 1ml 2M HCl 水溶液处理, 然后将所得溶液在室温搅拌 1 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物在乙酸乙酯和稀碳酸氢钾溶液之间分配。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂。粗产物经硅胶色谱纯化, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /乙酸乙酯 (5/1) 作洗脱剂, 得到 0.459g 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯为白色泡沫。

#### 实施例 22

将 0.459g 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯溶解于乙醇 (10ml), 用 3.5ml 1M NaOH 溶液处理, 然后在 80 °C 加热 1.5 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液 (pH 1) 酸化, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体在高真空中干燥。如此得到的 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸 (0.474g) 为白色泡沫。

### 实施例 23

将 55mg 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸溶解于乙腈(5ml), 并在室温下依次加入 19 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺, 49mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氧基)磷鎓六氟磷酸盐和 10 $\mu$ l 吗啉, 然后将混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩。剩余物经硅胶色谱纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20/1) 作洗脱剂, 得到 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 酰胺为白色泡沫。

### 实施例 24

类似于实施例 23, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和哌啶得到 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (哌啶 - 1 - 羰基) - 苯基] - 酰胺。

### 实施例 25

类似于实施例 23, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和 1 - 甲基哌嗪得到 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 羰基) - 苯基] - 酰胺。

### 实施例 26

类似于实施例 23, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和 2,6 - 二甲基 - 吗啉得到 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [5 - (2,6 - 二甲基 - 吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 酰胺。

### 实施例 27

类似于实施例 23, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和 2 - 吡啶 - 2 - 基 - 乙胺得到 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 -

吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲酰胺。

#### 实施例 28

类似于实施例 23, 从 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和哌嗪-1-甲酸乙酯得到 4-[3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯。

#### 实施例 29

类似于实施例 23, 从 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和哌嗪-1-甲醛得到 5-异丙基-吡啶-2-磺酸 [5-(4-甲酰基-哌嗪-1-羰基)-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-酰胺。

#### 实施例 30

类似于实施例 23, 从 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸和丙胺得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-N-丙基苯甲酰胺。

#### 实施例 31

将 50mg 5-异丙基-吡啶-2-磺酸 [3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-酰胺, 36mg 2-吡啶基羧酸叠氮化物和 5mg 对-二甲氨基吡啶的甲苯(5ml)溶液在 135℃ (浴温度) 加热 2 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯乙烷萃取多次, 有机相用硫酸钠干燥。在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20/1) 作洗脱剂, 得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯为白色固体。

#### 实施例 32



类似于实施例 31, 从 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (哌啶 - 1 - 羰基) - 苯基] - 酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (哌啶 - 1 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 33

类似于实施例 31, 从 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 羰基) - 苯基] - 酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 34

类似于实施例 31, 从 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [5 - (2,6 - 二甲基 - 吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [5 - (2,6 - 二甲基 - 吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 35

类似于实施例 31, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - (2 - 吡啶 - 2 - 基 - 乙基) - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 吡啶 - 2 - 基乙基氨基甲酰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 36

类似于实施例 31, 从 4 - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰基] - 哌嗪 - 1 - 甲酸乙酯和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到 4 - [3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 -

(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰基]-喹啉-1-甲酸乙酯。

### 实施例 37

类似于实施例 31, 从 5-异丙基-吡啶-2-磺酸 [5-(4-甲酰基-喹啉-1-羰基)-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-酰胺和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[5-(4-甲酰基-喹啉-1-羰基)-3-(5-异丙基-吡啶-2-磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯。

### 实施例 38

a) 将 1.04g 3-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(30ml), 冰冷却的同时滴加 1.1g 苯并[1,3]二噁茂(dioxol)-5-磺酰氯的甲苯(10ml)溶液, 然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到所要的 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为树脂状物质。

b) 将 1.5g 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(50ml)溶液在室温用 3ml 5M HCl 水溶液处理, 然后在室温搅拌 2.5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物(1.7g)经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(8/1)作为洗脱剂, 得到 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯为白色固体。

### 实施例 39

将 1.17g 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯溶解于甲醇(20ml), 用 9ml 1M NaOH 溶液处理, 然后加热回流 3 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液(pH 1)酸化, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体经高真空干燥, 得到 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)

- 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸为白色泡沫。

#### 实施例 40

将 50mg 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸溶解于乙腈(5ml), 然后在室温依次加入 19 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺, 49mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氨基)磷脲六氟磷酸盐和 10 $\mu$ l 吗啉, 混合物在室温搅拌 3 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20/1) 作为洗脱剂, 得到苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酸 [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 酰胺为白色泡沫。

#### 实施例 41

类似于实施例 40, 从 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和 1 - 乙氧羰基哌嗪得到 N4 - [3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰基] - 哌嗪 - 1 - 甲酸乙酯。

#### 实施例 42

类似于实施例 40, 从 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和异丁胺得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - N - 异丁基 - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 43

类似于实施例 40, 从 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和异丙胺得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - N - 异丙基 - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 44

类似于实施例 40, 从 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸和乙醇胺

得到 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 5 - ( 2 - 羟基 - 乙氧基 ) - N - ( 2 - 羟基 - 乙基 ) - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 45

将 52mg 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - [ 2 - ( 四氢吡喃 - 2 - 基氧基 ) - 乙氧基 ] - 苯甲酸甲酯, 44mg 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物和 5mg 对 - 二甲氨基吡啶的甲苯 (5ml) 溶液在 110 °C ( 浴温度 ) 加热 1.5 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯甲烷萃取几次, 有机相用硫酸钠干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯 (210/1) 作为洗脱剂, 得到 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - [ 2 - ( 吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酰基氧基 ) - 乙氧基 ] - 苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 46

类似于实施例 45, 从苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酸 [ 3 - ( 2 - 羟基 - 乙氧基 ) - 2 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 吗啉 - 4 - 羧基 ) - 苯基 ] - 酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [ 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 2 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 吗啉 - 4 - 羧基 ) - 苯氧基 ] - 乙酯。

#### 实施例 47

类似于实施例 45, 从 4 - [ 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 5 - ( 2 - 羟基 - 乙氧基 ) - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酰基 ] - 哌嗪 - 1 - 甲酸乙酯和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到 4 - { 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - [ 2 - ( 吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酰基氧基 ) - 乙氧基 ] - 苯甲酰基 } - 哌嗪 - 1 - 甲酸乙酯。

#### 实施例 48

类似于实施例 45, 从 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 5 - ( 2 - 羟基 - 乙氧基 ) - N - 异丁基 - 4 - ( 2 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [ 3 - ( 苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基 ) - 5 - 异丁基氨基甲酰基 - 2 - ( 2

- 甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯。

#### 实施例 49

类似于实施例 45, 从 3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-N-异丙基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酰胺和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(苯并[1,3]二噁茂-5-磺酰氨基)-5-异丙基氨基甲酰基-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯氧基]-乙酯。

#### 实施例 50

a) 将 2.14g 3-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(30ml), 冰冷却的同时滴加 1.488g 4-甲氧基苯磺酰氯的甲苯(10ml)溶液, 然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为树脂状物质。

b) 将 2.17g 3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(10ml)溶液在室温用 10ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(10/1)作为洗脱剂, 得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯为白色固体。

b) 将 2.17g 3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(10ml)溶液在室温用 10ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(10/1)作为洗脱剂, 得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(2-甲氧基-

苯氧基) - 苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 51

将 0.88g 3 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇(10ml), 用 7ml 1M NaOH 溶液处理, 然后加热回流 1.5 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液(pH 1)酸化, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体经高真空干燥, 得到 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸为白色泡沫(0.75g)。

#### 实施例 52

将 49mg 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸溶解于乙腈(5ml), 然后在室温依次加入 19 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺, 49mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐和 10 $\mu$ l 吗啉, 混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30/1) 作为洗脱剂, 得到 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲氧基 - 苯磺酰胺为白色泡沫。

#### 实施例 53

将 50mg 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯, 45mg 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物和 5mg 对 - 二甲氨基吡啶的甲苯(5ml)溶液在 110 °C (浴温度) 加热 1 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯甲烷萃取几次, 有机相用硫酸钠干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(20/1) 作为洗脱剂, 得到 3 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 54

类似于实施例 53, 从 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲氧基 - 苯磺酰

胺和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯。

#### 实施例 55

a) 将 0.626g 3-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(30ml)，冰冷却的同时滴加 0.593g 4-甲硫烷基苯磺酰氯的甲苯(10ml)溶液，然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl，产物用乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为黄色油状物质。

b) 将 0.91g 4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(30ml)溶液在 0℃用 5ml 5.5M HCl 水溶液处理，然后所得溶液在 0℃搅拌 1 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯，并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥，在旋转蒸发器中除去溶剂，粗产物经硅胶色谱纯化，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(7/1)作为洗脱剂，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基(methylsulphonyl)-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯为白色泡沫。

#### 实施例 56

将 0.78g 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯溶解于甲醇(30ml)，用 9ml 1M NaOH 溶液处理，然后加热回流 1.5 小时。将混合物倒入冰水，用稀 HCl 溶液(pH 1)酸化，产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，浓缩，所得固体经高真空干燥，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酸为白色泡沫(0.79g)。

#### 实施例 57

将 75mg 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酸溶解于乙腈(15ml)，然后在室

温依次加入 29 $\mu$ l 正-乙基二异丙胺, 75mg 苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氧基)磷鎓六氟磷酸和 14 $\mu$ l 吗啉, 混合物在室温搅拌 20 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20/1) 作为洗脱剂, 得到 N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲硫烷基-苯磺酰胺为白色泡沫(71mg)。

#### 实施例 58

类似于实施例 57, 从 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)苯甲酸和 1-乙氧羰基哌嗪得到 4-[3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯。

#### 实施例 59

将 63mg N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲硫烷基-苯磺酰胺, 48mg 2-吡啶基羧酸叠氮化物和 5mg 对-二甲氨基吡啶的甲苯(15ml)溶液在 110 $^{\circ}\text{C}$  (浴温度) 加热 2 小时。剩余物在二氯甲烷和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯甲烷萃取几次, 有机相用硫酸钠干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (30/1) 作为洗脱剂, 得到 2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯氧基]-乙酯为白色固体。

#### 实施例 60

类似于实施例 59, 从 4-[3-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到 4-[4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-5-[2-(吡啶-2-基-氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-苯甲酰基]-哌嗪-1-甲酸乙酯。

#### 实施例 61

a) 将 1.04g 3-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(30ml), 冰冷却的同时滴加 0.953g 4-甲基-苯磺酰氯的甲苯(10ml)溶液, 然后在室温搅拌



20 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl，产物用乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯为黄色固体。

b) 将 1.42g 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯的甲醇 (50ml) 溶液在室温用 3ml 5.5M HCl 水溶液处理，然后所得溶液在室温搅拌 5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯，并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥，在旋转蒸发器中除去溶剂，粗产物经硅胶色谱纯化，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯 (9/1) 作为洗脱剂，得到 1.15g 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯为白色泡沫。

#### 实施例 62

将 1.069g 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇 (50ml)，用 11ml 1M NaOH 溶液处理，然后加热回流 20 小时。将混合物倒入冰水，用稀 HCl 溶液 (pH 1) 酸化，产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥，浓缩，所得固体经高真空干燥，得到 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸为白色泡沫。

#### 实施例 63

将 70mg 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (甲苯 - 4 - 磺酰氨基) - 苯甲酸溶解于乙腈 (5ml)，然后在室温依次加入 29μl 正 - 乙基二异丙胺，75mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸和 14μl 吗啉，混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配，有机相用硫酸钠干燥，在旋转蒸发器中浓缩，剩余物经硅胶色谱纯化，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30/1) 作为洗脱剂，得到 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲基 - 苯磺酰胺 (71mg) 为白色泡沫。

#### 实施例 64

将 57mg 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5

- (甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯, 51mg 2-吡啶基羧酸叠氮化物和 5mg 对-二甲氨基吡啶的甲苯(5ml)溶液在 110 °C (浴温度) 加热 1 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯甲烷萃取几次, 有机相用硫酸镁干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(12/1) 作为洗脱剂, 得到 4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-[2-(吡啶-2-基氨基甲酰基氧基)-乙氧基]-5-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 65

类似于实施例 64, 从 N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-4-甲基-苯磺酰胺和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-3-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-乙酯。

#### 实施例 66

- a) 将 1.13g 3-氨基-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于甲苯/吡啶(20ml/30ml) 混合物, 冰冷却的同时滴加 1.05g 4-叔丁基-苯磺酰氯的甲苯(30ml) 溶液, 然后在室温搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为黄色固体。
- b) 将 1.62g 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(30ml) 溶液在室温用 3.5ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 3.5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物放入乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(9/1) 作为洗脱剂, 得到 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酸甲酯。

起始原料的制备:

c) 将 3.59g 4 - 氯 - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于丙酮(200ml), 室温下用 4.14g 碳酸钾和 1.9g 2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯酚处理, 然后将混合物加热回流 20 小时。将混合物倒入冰水, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用 5 % 氢氧化钠洗涤 3 次, 然后用水洗涤, 硫酸钠干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物(5.5g)经快速硅胶色谱纯化, 己烷/乙醚(1/1)作为洗脱剂, 得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯(3.5g)为淡黄色粉末。

d) 将 3.5g 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - 硝基 - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇(150ml), 用 0.5g Ra-Ni 催化剂处理, 然后在室温氢化 1.5 小时。滤除催化剂, 溶液在旋转蒸发器中浓缩, 得到 3 - 氨基 - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为淡黄色固体。

#### 实施例 67

将 1.13g 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇(30ml), 用 6ml 1M NaOH 溶液处理, 然后加热回流 6 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液(pH 1)酸化, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体经高真空干燥, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸为白色晶状固体。

#### 实施例 68

将 55mg 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸溶解于乙腈(5ml), 然后在室温依次加入 19 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺, 49mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氨基)磷磺六氟磷酸盐和 10 $\mu$ l 吗啉, 混合物在室温搅拌 2 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20/1)作为洗脱剂, 得到 4 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基

- 乙氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺 (63mg) 为白色泡沫。

#### 实施例 69

类似于实施例 68, 从 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸和苯胺得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺。

#### 实施例 70

将 28mg 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸甲酯, 22mg 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物和 2mg 对 - 二甲氨基吡啶的甲苯 (5ml) 溶液在 110 °C (浴温度) 加热 1.5 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用二氯甲烷萃取几次, 有机相用硫酸镁干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯 (10/1) 作为洗脱剂, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 71

类似于实施例 70, 从 4 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 72

a) 将 1.12g 3 - 氨基 - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于甲苯/吡啶 (20ml/30ml) 的混合物, 冰冷却的同时滴加 1.05g 5 - 异丙基吡啶 - 2 - 磺酰氯的甲苯 (30ml) 溶液, 然后在室温搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤并用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2

- 磺酰氨基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为黄色固体。

b) 将 2.0g 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯的甲醇(10ml)溶液在室温用 5ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 1 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /乙酸乙酯(10/1)作为洗脱剂, 得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯。

#### 实施例 73

将 0.905g 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇(10ml), 用 6.57ml 1M NaOH 溶液处理, 然后加热回流 1 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液(pH 1)酸化, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤一次, 并用硫酸钠干燥, 浓缩。所得固体经高真空干燥, 得到 1.05g 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 苯甲酸为白色晶状固体。

#### 实施例 74

将 54mg 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 苯甲酸溶解于乙腈(5ml), 然后在室温依次加入 19 $\mu$ l 正 - 乙基二异丙胺, 49mg 苯并三唑 - 1 - 基氧基 - 三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸和 10 $\mu$ l 吗啉, 混合物在室温搅拌 2 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH (25/1)作为洗脱剂, 得到 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基 [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 酰胺(60mg)为白色泡沫。

#### 实施例 75

将 55mg 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧

基) - 5 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯, 44mg 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物和 4mg 对 - 二甲氨基吡啶的甲苯(5ml)溶液在 110 °C (浴温度) 加热 1 小时。剩余物在乙酸乙酯和 1N HCl 溶液之间分配, 水相用乙酸乙酯萃取几次, 有机相用硫酸镁干燥。最后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(10/1)作为洗脱剂, 得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为白色固体。

#### 实施例 76

类似于实施例 75, 从 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酸 [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 77

a) 将 135mg 3 - 氨基 - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯溶解于吡啶(3ml), 冰冷却的同时滴加 111mg 4 - 甲氧基 - 苯磺酰氯的甲苯(1ml)溶液, 然后在室温搅拌 20 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤并用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为泡沫。

b) 将 88mg 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯的甲醇(5ml)溶液在室温用 1 ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 1.5 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 粗产物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙酸乙酯(10/1)作为洗脱剂, 得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯。

### 实施例 78

类似于实施例 73，将 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯用 1M NaOH 进行碱性皂化，得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸。

### 实施例 79

类似于实施例 74，将 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸与苯胺缩合，得到 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺。

### 实施例 80

类似于实施例 77，将 3 - 氨基 - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯与苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氯缩合，得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (四氢吡喃 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯，然后用 5.5M HCl 处理，得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯。

### 实施例 81

类似于实施例 73，将 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯用 1M NaOH 进行碱性皂化，得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯甲酸。

### 实施例 82

类似于实施例 74，将 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 苯氧基) - 苯甲酸与苯胺缩合，得到 3 - (苯并[1,3]二噁茂 - 5 - 磺酰氨基) - 4 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (2 - 羟基 - 苯氧基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺。

### 实施例 83

类似于实施例 77, 将 3-氨基-4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯与 4-(三氟甲基)-苯磺酰氯缩合, 得到 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯, 然后用 5.5M HCl 处理, 得到 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯。

### 实施例 84

类似于实施例 73, 将 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯用 1M NaOH 进行碱性皂化, 得到 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸。

### 实施例 85

类似于实施例 74, 将 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸与苯胺缩合, 得到 4-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-3-(2-羟基-乙氧基)-N-苯基-5-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酰胺。

### 实施例 86

a) 将 0.35g 3-氨基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于吡啶(10ml), 冰冷却的同时滴加 0.32g 4-叔丁基-苯磺酰氯的甲苯(3ml)溶液, 然后在室温搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰/3M HCl, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机相用 2M KHCO<sub>3</sub> 洗涤, 并用硫酸镁干燥。除去溶剂后得到 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为固体。

b) 将 0.566g 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯的甲醇(7ml)溶液在室温用 5ml 5.5M HCl 水溶液处理, 然后所得溶液在室温搅拌 1 小时。在旋转蒸发器中除去溶剂, 剩余物溶于乙酸乙酯, 并用 2N 碳酸



氢钾溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥，在旋转蒸发器中除去溶剂，粗产物经硅胶色谱纯化， $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{丙酮}(50/1)$ 作为洗脱剂，得到0.113g 3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯。

起始原料的制备:

c) 将3.57g 4-氯-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于丙酮(100ml)，室温下用4.15g 碳酸钾和2.82ml 3-甲氧基-苯酚处理，然后将混合物加热回流20小时。将混合物倒入冰水，并用乙酸乙酯萃取。有机相用5%氢氧化钠洗涤3次，然后用水洗涤，硫酸钠干燥，最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物(5.5g)经快速硅胶色谱纯化，己烷/乙醚(1/1)作为洗脱剂，得到3-硝基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为淡黄色粉末。

d) 将3.5g 3-硝基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯溶解于甲醇(100ml)，用0.5g Ra-Ni 催化剂处理，然后在室温氢化1小时。滤除催化剂，溶液在旋转蒸发器中浓缩，得到所要的3-氨基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯为淡黄色固体。

#### 实施例 87

类似于实施例 73，将3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯用1M NaOH 进行碱性皂化，得到3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸。

#### 实施例 88

类似于实施例 74，将3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸与吗啉缩合，得到4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(吗啉-4-羰基)-苯基]-苯磺酰胺。

#### 实施例 89

类似于实施例 74，将3-(4-叔丁基-苯磺酰氨基)-5-(2-羟基-

基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酸与苯胺缩合, 得到 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - N-苯基-苯甲酰胺。

#### 实施例 90

类似于实施例 74, 将 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酸与 2-氨基联苯基缩合, 得到 N-联苯基-2-基-3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 91

类似于实施例 74, 将 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酸与茴香胺缩合, 得到 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - N - (3-甲氧基-苯基) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 92

类似于实施例 74, 将 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酸与 L-亮氨酸甲酯缩合, 得到 2 - [3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酰氨基] - 4 - 甲基-戊酸甲酯。

#### 实施例 93

类似于实施例 74, 将 3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酸与 3,4-亚甲基二氧基苯胺缩合, 得到 N-苯并[1,3]二噁茂-5-基-3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酰胺。

#### 实施例 94

将 37.5mg 2 - [3 - (4-叔丁基-苯磺酰氨基) - 5 - (2-羟基-乙氧基) - 4 - (3-甲氧基-苯氧基) - 苯甲酰氨基] - 4 - 甲基-戊酸甲酯溶解于甲醇(5ml), 在室温用 0.23ml 1M NaOH 溶液处理, 并在室温搅拌 1 小时, 在 60 °C 搅拌 3.5 小时。将该溶液倒入冰/水, 用稀 HCl 溶液

调节至 pH 1, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器中除去溶剂。剩余物经高真空干燥, 得到 1.05g 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酰氨基] - 4 - 甲基 - 戊酸为白色固体。

#### 实施例 95

类似于实施例 75, 从 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯。

#### 实施例 96

类似于实施例 75, 从 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 97

类似于实施例 75, 从 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - (3 - 甲氧基 - 苯基) - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (3 - 甲氧基 - 苯基氨基甲酰基) - 苯氧基] - 乙酯。

#### 实施例 98

类似于实施例 75, 从 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺和 2 - 吡啶基羧酸叠氮化物得到所要的吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - 苯基 - 氨基甲酰基 - 苯氧基] - 乙酯。

MS: 711.3 (M + H)

#### 实施例 99

类似于实施例 86，将 3-氨基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯与 4-甲氧基-苯磺酰氯缩合，得到 3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯，然后用 5.5M HCl 处理，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯。

#### 实施例 100

类似于实施例 73，将 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸甲酯用 1M NaOH 进行碱性皂化，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸。

#### 实施例 101

类似于实施例 74，将 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸与苯胺缩合，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺。

#### 实施例 102

类似于实施例 75，从 3-(2-羟基-乙氧基)-5-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-N-苯基-苯甲酰胺和 2-吡啶基羧酸叠氮化物得到吡啶-2-基-氨基甲酸 2-[3-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-5-苯基-氨基甲酰基-苯氧基]-乙酯。

#### 实施例 103

类似于实施例 86，将 3-氨基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯与 4-甲硫烷基-苯磺酰氯缩合，得到 4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯，然后用 5.5M HCl 处理，得到 3-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-(4-甲硫烷基-苯磺酰氨基)-苯甲酸甲酯。

#### 实施例 104

类似于实施例 73, 将 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸甲酯用 1M NaOH 进行碱性皂化, 得到 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸。

#### 实施例 105

类似于实施例 74, 将 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸与苯胺缩合, 得到 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺。

#### 实施例 106

如实施例 18 所述, 将 [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酰氨基] - 乙酸苄酯在室温和正常压力下在甲醇中用钨/碳氢化, 得到 [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氨基甲酰基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酰氨基] - 乙酸。

#### 实施例 107

将 290mg 对 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 羟基) - 3 - (邻 - 甲氧基苯氧基) - 6 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 苯磺酰胺, 341mg 碘乙醇, 362mg 碳酸银和 25ml 甲苯的混合物在 100 °C 加热回流 5 小时, 再加入 150mg 碘乙醇之后搅拌 4 小时。将反应混合物过滤, 滤液真空蒸发。剩余物在 30g 硅胶上进行色谱分离, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% 甲醇洗脱可以分离出 110mg 纯的非晶形对 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 羟基乙氧基) - 3 - (邻 - 甲氧基苯氧基) - 6 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 苯磺酰胺。

质谱: M<sup>+</sup>/e = 486

IR 谱: 谱带在 3211, 2963, 1600, 1498, 1399, 1253, 839, 751 cm<sup>-1</sup>。

#### 起始原料的制备:

用乙基溴化镁, 然后用邻 - 甲氧基苯氧基 - 乙酰氯。将 3 - 氨基丁烯腈转化成 3 - (邻 - 甲氧基苯氧基乙酰氨基) - 丁烯腈。接着, 在 100 °C 与 NaNH<sub>2</sub> 在二噁烷中环化成 2 - 羟基 - 3 - (邻 - 甲氧基苯氧基) - 4 - 氨基 - 6 - 甲基 - 吡啶。将其与 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氯在吡啶中于 100 °C 反应,

得到 2 - (对-叔丁基-苯磺酰氧基) - 3 - (邻-甲氧基苯氧基) - 4 - (对-叔丁基-苯基-亚磺酰氧基-6-甲基-吡啶。用氢氧化钠的乙醇处理, 得到非晶形对-叔丁基-N-[2-(2-羟基)-3-(邻-甲氧基苯氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-苯磺酰胺。

质谱:  $M^+/e = 442$

NMR 谱: 1.29 (s) (9H,  $-C(CH_3)_3$ ); 2.21 (s, 6-甲基); 4.01 (s,  $OCH_3$ )。

#### 实施例 108

类似于实施例 107, 从 270mg 对-叔丁基-N-[2-(2-羟基)-3-(3-甲氧基苯氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-苯磺酰胺得到 122mg 纯的对-叔丁基-N-[2-(2-羟基乙氧基)-3-(3-甲氧基-苯氧基)-6-甲基-4-吡啶基]-苯磺酰胺。

m. p 138 - 139 °C (丙酮/己烷)

IR 谱: 谱带在 3259, 2963, 1601, 1490, 1340, 1177, 836,  $571\text{cm}^{-1}$ 。

起始原料的制备类似于实施例 107, 用间-甲氧基苯氧基-乙酰氯。

质谱:  $M^+/e = 442$

NMR 谱: 1.32 (s) (9H,  $-C(CH_3)_3$ ); 2.09 (s, 3H, 6-甲基); 3.75 (s, 3H,  $OCH_3$ )。

#### 实施例 109

类似于实施例 107, 从 200mg 对-叔丁基-N-[2-(2-羟基)-苯磺酰胺得到 163mg 对-叔丁基-N-[2-(2-羟基乙氧基)-3-(2-甲氧基-苯氧基)-6-苯基-吡啶-4-基]-苯磺酰胺。

IR 谱: 谱带在 2964, 1597, 1339, 1168, 1100,  $750\text{cm}^{-1}$ 。

起始原料的制备类似于实施例 107, 用 3-氨基-3-苯基-丙烯腈和间-甲氧基苯氧基-乙酰氯。

M 谱:  $M^+/e = 308$

IR 谱: 谱带在 3442, 1617, 1499, 1251, 1217,  $771\text{cm}^{-1}$ 。

#### 实施例 110

类似于实施例 107, 从 500mg N-[2-(2-羟基)-3-(2-甲氧基苯氧基)-6-甲基吡啶-4-基]-5-异丙基-吡啶-2-磺酰胺得到 194mg 纯的非晶形 N-[2-(2-羟基乙氧基)-3-(2-甲氧基-

苯氧基) - 6 - 甲基 - 吡啶 - 4 - 基] - 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰胺。

IR 谱: 谱带在 3201, 2930, 1601, 1498, 1253, 1180, 847, 750 $\text{cm}^{-1}$ 。

起始原料的制备类似于实施例 1, 用 5 - 异丙基 - 吡啶基 - 2 - 磺酰氯。

MS 谱:  $M^+/e = 429$

#### 实施例 111

将 93mg N - [2 - (2 - 羟基乙氧基) - 3 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 6 - 甲基 - 吡啶 - 4 - 基] - 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰胺, 43mg 吡啶 - 2 - 羧酸叠氮化物, 10ml 甲苯和 10mg 4 - 二甲氨基 - 吡啶的混合物加热回流 90 分钟。将反应混合物真空蒸发, 再溶解于二氯甲烷, 用水洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。剩余物在 20g 硅胶上进行色谱分离, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 可以分离出 96mg 纯的非晶形吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [4 - (5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氨基) - 3 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 6 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基氧基] - 乙酯。

MS 谱:  $M^+/e = 594$

IR 谱: 谱带在 2963, 1734, 1596, 1438, 1181, 847 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 实施例 112

类似于实施例 111, 从 40mg 4 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 羟基乙氧基) - 3 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 6 - 苯基 - 吡啶 - 4 - 基] - 苯磺酰胺得到 33mg 纯的非晶形吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [4 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 3 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 6 - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基氧基] - 乙酯。

MS 谱:  $M^+/e = 668$

IR 谱: 谱带在 2964, 1735, 1596, 1439, 1169, 777 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 实施例 113

将 280mg 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 四氢吡喃基氧基 - 乙氧基) - 3 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 1.0 对 - 甲苯磺酸的 20ml 甲醇溶液保持在室温 90 分钟。为了分离产物, 将该溶液真空蒸发, 剩余物在二氯甲烷和碳酸氢钠饱和溶液之间分配。干燥有机相并真空蒸发。剩余物从丙酮 - 己烷重结晶, 得到 170mg 纯的 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺。

m. p. 131 - 132 °C

IR 谱: 谱带在 3496, 2967, 1507, 1499, 1335, 1168, 750 $\text{cm}^{-1}$ 。

起始原料制备如下:

将 1.42g 2 - 氯 - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 硝基苯与 188mg 氢氧化钠, 700mg 愈创木酚和 200mg 铜粉在 15ml DMSO 中于 100 °C 加热 12 小时。常规处理和色谱分离后得到 1.0g 纯的 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 硝基苯, MS 谱:  $M^+/e = 359$ 。用氢/阮内镍在乙醇中进行催化还原, 得到 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 苯胺, IR 谱: 谱带在 3369, 2942, 1623, 1327, 870 $\text{cm}^{-1}$ 。与对 - 叔丁基苯磺酰氯的吡啶/甲苯在室温下反应, 得到纯的 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯氧基] - 苯基] - 苯磺酰胺。

MS 谱:  $M^+/e = 555$ 。

实施例 114

类似于实施例 111, 从 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺得到纯的吡啶 - 2 - 基 - 氧基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 乙酯。

m. p. 118 - 119 °C (丙酮/己烷)

IR 谱: 谱带在 2964, 1733, 1594, 1498, 1254, 769 $\text{cm}^{-1}$ 。

实施例 115

将 250mg 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 苯胺, 183mg 5 - 异丙基 - 吡啶 - 2 - 磺酰氯, 7ml 吡啶和 4ml 甲苯溶液在室温搅拌 4 小时。常规处理后得到 335mg 油状物, 将其溶解于 20ml 甲醇, 并在室温与 1.0g 对 - 甲苯磺酸反应 1 小时。常规处理后得到 250mg 纯的 5 - 异丙基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 吡啶基 - 磺酰胺。

IR 谱: 谱带在 2931, 1602, 1339, 1175, 1021, 764 $\text{cm}^{-1}$ 。

实施例 116

类似于实施例 111, 从 5 - 异丙基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) -



2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基 - 2 - 吡啶基 - 磺酰胺得到纯的吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (5 - 异丙基 - 2 - 吡啶基 - 磺酰氨基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 乙酯。

m. p. 163 °C (丙酮/己烷)

IR 谱: 谱带在 2963, 1732, 1591, 1500, 1304, 1253, 1034, 748 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 实施例 117

类似于实施例 111, 2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 苯胺用 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氯进行反应并进行酸性皂化, 得到纯的 4 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺。

m. p. 131 - 134 °C。

根据实施例 113, 通过 2 - 氯 - 3 - (2 - 四氢吡喃氧基 - 乙氧基) - 硝基苯与 2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯酚的反应, 然后进行硝基的还原反应, 得到起始原料。

IR 谱: 谱带在 2942, 1600, 1484, 1269, 1205, 1136, 747 $\text{cm}^{-1}$ 。

#### 实施例 118

类似于实施例 111, 从 4 - 叔丁基 - N - [2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺得到纯的吡啶 - 2 - 基 - 氨基甲酸 2 - [3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 2 - (2 - 氯 - 5 - 甲氧基 - 苯氧基) - 乙酯。

m. p. 204 - 206 °C (二氯甲烷/己烷)。

#### 实施例 119

a) 将 0.14g 3 - 氨基 - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯溶解于吡啶(4.5ml), 用冰冷却的同时滴加 0.16g 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氯的甲苯(1.5ml)溶液, 然后在室温搅拌 5 小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 有机相用 2N HCl 溶液洗涤, 硫酸镁干燥。除去溶剂后剩余物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(40/1)洗脱, 得到 121mg 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯为树脂状物质。

MS: 558.2 (M-H).

起始原料的制备:

b) 将 3.67g 4-氯-3-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯溶解于丙酮(100ml), 在室温依次用 6.57g 碳酸钾和 2.68ml 烯丙基溴处理, 然后将混合物加热回流 17 小时。接着, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 然后倒入水中。分离有机相, 用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩, 得到 3-烯丙氧基-4-氯-5-硝基-苯甲酸甲酯为晶状固体。

MS: 231 (M).

c) 将 5.3g 3-烯丙氧基-4-氯-5-硝基-苯甲酸甲酯溶解于丙酮(100ml), 在室温用 6.57g 碳酸钾和 3.66g 3-甲氧基苯酚处理, 然后将混合物加热回流 24 小时。将混合物倒入冰水并用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠溶液洗涤 3 次, 硫酸钠干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物(6.2g)经硅胶色谱纯化, 己烷/乙醚(3/1)作洗脱剂, 得到 3-烯丙氧基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苯甲酸甲酯为柠檬黄色的晶状固体。

MS: 359 (M).

d) 将 0.35g 3-烯丙氧基-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苯甲酸甲酯溶解于丙酮/水(5ml), 并在室温用 4-甲基吗啉 4-N-氧化物(0.165g)处理, 然后用溶解于 1ml 蒸馏水的四氧化钨(1mg)处理。将混合物在室温搅拌 3 小时, 用焦亚硫酸钠(sodium pyrosulphite)(0.17g)处理, 在室温再搅拌 1 小时。用 Dicalite 滤出产生的棕色沉淀, 用丙酮冲洗。在旋转蒸发器中浓缩滤液, 将剩余物溶于乙酸乙酯, 先用 1N HCl 水溶液然后用水洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 剩余物经硅胶色谱纯化, 二氯甲烷/甲醇(30/1)洗脱, 得到 3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苯甲酸甲酯为树脂状物质。

MS: 393 (M).

e) 将 0.33g 3-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苯甲酸甲酯溶解于甲醇(10ml), 用 Ra-Ni 催化剂处理, 并在室温氢化 1 小时。滤除催化剂, 溶液在旋转蒸发器中浓缩, 得到 3-氨基-5-(2,3-二羟基-丙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苯甲

酸甲酯为淡黄色晶状固体。

MS: 364 (M+H)。

#### 实施例 120

将 0.15g 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯溶解于甲醇(8ml), 用 1.6ml 1N NaOH 溶液处理, 然后加热回流 16 小时。将混合物倒入冰水, 用稀 HCl 溶液酸化至 pH 1, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 所得固体经高真空干燥, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸为白色泡沫。

MS: 544.2 (M-H)。

#### 实施例 121

将 54mg 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸溶解于二氯甲烷(5ml), 室温下依次向其中加入 40 $\mu$ l N - 乙基二异丙胺, 30mg 双(2 - 氧 - 噁唑烷基) - 磷酸氯和 11 $\mu$ l 苯胺, 并将混合物在室温搅拌 12 小时。将混合物溶于乙酸乙酯, 先用水然后用 1N HCl 水溶液洗涤, 有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中干燥。剩余物经硅胶色谱纯化, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30/1) 作为洗脱剂, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - 苯基 - 苯甲酰胺为白色泡沫。

MS: 619.3 (M-H)。

#### 实施例 122

类似于实施例 119, 从 3 - 氨基 - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯和 4 - 甲氧基苯磺酰氯得到 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯为树脂状物质。

MS: 532.1 (M-H)。

#### 实施例 123

类似于实施例 120, 将 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 5 - (4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯酸性皂

化, 得到 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酸为白色泡沫。

MS: 518 (M-H)。

#### 实施例 124

类似于实施例 121, 将 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酸与苯胺偶合, 得到 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲氧基 - 苯磺酰氨基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - N - 苯基 - 苯甲酰胺为泡沫。

MS: 593.2 (M-H)。

#### 实施例 125

类似于实施例 119, 从 3 - 氨基 - 5 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酸甲酯和 4 - 甲基硫基苯磺酰氯得到 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲硫烷基 ( methylsulphonyl ) - 苯磺酰氨基 ) - 苯甲酸甲酯为泡沫。

MS: 548.1 (M-H)。

#### 实施例 126

类似于实施例 120, 将 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基 ) - 苯甲酸甲酯酸性皂化, 得到 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基 ) - 苯甲酸为白色固体。

MS: 534.1 (M-H)。

#### 实施例 127

类似于实施例 121, 将 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基 ) - 苯甲酸与苯胺偶合, 得到 3 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 5 - ( 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基 ) - N - 苯基 - 苯甲酰胺为泡沫。

MS: 609.1 (M-H)。

#### 实施例 128

类似于实施例 121, 将 3 - ( 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基 ) - 5 - ( 2, 3 - 二羟基 - 丙氧基 ) - 4 - ( 3 - 甲氧基 - 苯氧基 ) - 苯甲酸与 5 - 氨基

四唑偶合, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - N - (1H - 四唑 - 5 - 基) - 苯甲酰胺为白色固体。

MS: 543.2 (M-CHN4-H)。

#### 实施例 129

类似于实施例 121, 将 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸与 1 - 乙酰氧基羰基哌嗪偶合, 得到 4 - [3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酰基] - 哌嗪 - 1 - 甲酸乙酯为白色泡沫。

MS: 674.3 (M-H)。

#### 实施例 130

类似于实施例 121, 将 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸与吗啉偶合, 得到 N - [3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺为白色泡沫。

MS: 603.3 (M-H)。

#### 实施例 131

将 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯甲酸甲酯(132mg)溶解于 N,N - 二甲基乙酰胺(2.5ml), 然后在室温加入 30mg 60% NaH 悬浮液, 并将混合物在室温搅拌 20 分钟, 最后用 2 - 氯嘧啶(40mg)处理。反应混合物在室温搅拌 18 小时, 倒入冰水, 加入 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 硫酸镁干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。剩余物经硅胶色谱纯化, 二氯甲烷/乙酸乙酯(7/1)作为洗脱剂, 得到 3 - (4 - 叔丁基 - 苯磺酰氨基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - [2 - (嘧啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酸甲酯为泡沫。

MS: 608.2 (M+H)。

#### 实施例 132

类似于实施例 131, 从 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 2 - 氯嘧啶得到 4 - 叔丁基 - N - {2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - [2 - (嘧啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯基} - 苯磺酰胺为白色泡沫。

MS: 661.3 (M-H)。

#### 实施例 133

类似于实施例 131, 从 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 苯磺酰胺和 2 - 氯吡啶得到 4 - 叔丁基 - N - {2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯基} - 苯磺酰胺为泡沫状物。

MS: 660.3 (M-H)。

#### 实施例 134

类似于实施例 131, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯甲酰胺氨基) - N - 苯基 - 苯磺酰和 2 - 氯嘧啶得到 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - N - 苯基 - 5 - [2 - (嘧啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酰胺为固体。

MS: 657.4 (M-H)。

#### 实施例 135

类似于实施例 131, 从 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯甲酰胺氨基) - N - 苯基 - 苯磺酰和 2 - 氯吡啶得到 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 3 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - N - 苯基 - 5 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯甲酰胺为固体。

MS: 656.3 (M-H)。

#### 实施例 136

类似于实施例 121, 将 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰氨基) - 苯甲酸与吗啉偶合,

得到 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺。

MS: 575 (M+H)。

#### 实施例 137

类似于实施例 131, 从 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺和 2 - 氯嘧啶得到 N - {2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - [2 - (嘧啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯基} - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺为泡沫。

MS: 651.3 (M-H)。

#### 实施例 138

类似于实施例 131, 从 N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 苯基] - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺和 2 - 氯吡啶得到 N - {2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (吗啉 - 4 - 羰基) - 3 - [2 - (吡啶 - 2 - 基氧基) - 乙氧基] - 苯基} - 4 - 甲硫烷基 - 苯磺酰胺为泡沫。

MS: 650.3 (M-H)。

#### 实施例 139

a) 将 2.2g 3 - 氨基 - 5 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 4 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苄腈溶解于吡啶(45ml), 用冰冷却的同时滴加 3.06g 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氯的甲苯(15ml)溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将反应溶液在盐酸水溶液(pH 1)和乙酸乙酯之间分配, 有机相用硫酸镁干燥。在旋转蒸发器中除去溶剂后粗产物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(8/1)洗脱, 得到 1.19g 4 - 叔丁基 - N - [5 - 氨基 - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺为泡沫。

MS: 495.1 (M-H)。

#### 起始原料的制备:

b) 为了制备 Vilsmeier 复合物, 将 DMF (11.5ml) 置于 -20 ℃, 再于同样温度下小心滴加 12.9ml 草酰氯, 并将混合物留在 -20 ℃ 反应 10 分钟。缓慢滴加 9g 3,4 - 二羟基 - 5 - 硝基苄腈(按药物化学杂志(J. Med. Chem.) 849,

1989 所述制备), 反应溶液保持在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度之间。将混合物放置升至室温, 然后在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 油浴(浴温度)中加热 5 小时。将深色的反应溶液倒入冰水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器中浓缩, 得到 4-氯-3-羟基-5-硝基-苜蓿为米色粉末, 无需进一步纯化即可用于下步反应。

MS: 197.1 (M-H)。

c) 将 3.96g 4-氯-3-羟基-5-硝基-苜蓿溶解于丙酮(150ml), 在室温用 6.91g 碳酸钾和 7.68g 2-(2-碘乙氧基)-四氢吡喃处理, 然后将混合物加热回流 22 小时。将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩。剩余物经快速硅胶色谱纯化, 己烷/乙酸乙酯(3/1)作洗脱剂, 得到 4-氯-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苜蓿为淡黄色树脂状物质。

MS: 326 (M)。

d) 将 2.60g 4-氯-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苜蓿溶解于丙酮(75ml), 室温下用 3.3g 碳酸钾和 1.48g 愈创木酚处理, 然后加热回流 20 小时。将混合物倒入冰水, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠溶液洗涤 3 次, 然后用水洗涤, 硫酸钠干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物经快速硅胶色谱纯化, 用己烷-乙酸乙酯(2/1)洗脱, 得到 4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苜蓿为黄色树脂状物质。

MS: 414 (M)。

e) 将 3.5g 4-(2-甲氧基-苯氧基)-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苜蓿溶解于乙醇(100ml), 室温下滴加二氯化锡二水合物(7.6g)的 37% HCl (17ml)溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将混合物倒入冰水, 调节至 pH 7, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相经过常规处理后得到 3-氨基-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苜蓿为晶状固体。

MS: 300 (M)。

#### 实施例 140

将 124mg 4-叔丁基-N-[5-氨基-3-(2-羟基-乙氧基)-2



- (2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺溶解于 N,N-二甲基甲酰胺, 室温下用氯化铵(134mg)处理, 然后将混合物在 70 °C 加热 24 小时。高真空中除去 N,N-二甲基甲酰胺, 剩余物在水/乙酸乙酯之间分配。有机相用氯化钠饱和溶液洗涤几次, 硫酸镁干燥, 最后在旋转蒸发器中蒸发。粗产物在硅胶上纯化, 二氯甲烷/甲醇(5/1)作为洗脱剂, 得到 4-叔丁基-N-[3-(2-羟基-乙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺为白色泡沫。

MS: 538.1 (M-H)。

#### 实施例 141

a) 将 0.8g 3-氨基-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯氧基)-苄腈溶解于吡啶(45ml), 用冰冷却的同时滴加 1.23g 4-叔丁基-苯磺酰氯的甲苯(5ml)溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将反应溶液在酸性水溶液(pH 1)和乙酸乙酯之间分配, 有机相用硫酸镁干燥。在旋转蒸发器中除去溶剂后粗产物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(5/1)洗脱, 得到 0.61g 4-叔丁基-N-[5-氨基-3-(2-羟基-乙氧基)-2-(3-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺为白色固体。

MS: 495.2 (M-H)。

#### 起始原料的制备:

b) 将 2.57g 4-氯-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苄腈溶解于丙酮(100ml), 室温下用 3.24g 碳酸钾和 1.48g 间苯二酚一甲醚处理, 然后将混合物加热回流 20 小时。将混合物倒入冰水, 用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠溶液洗涤 3 次, 然后用水洗涤, 硫酸钠干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物经快速硅胶色谱纯化, 己烷/乙酸乙酯(2/1)作洗脱剂, 得到 4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苄腈为晶状固体。

c) 将 2.0g 4-(3-甲氧基-苯氧基)-3-硝基-5-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-苄腈溶解于乙醇(60ml), 室温下滴加二氯化锡二水合物(4.5g)的 37% HCl (12ml)溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将混合物倒入冰水, 调节至 pH 7, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相经过常规处理后得到 3-氨基-5-(2-羟基-乙氧基)-4-(3-甲氧基-苯

氧基) - 苄腈为白色固体。

MS: 301.2 (M+H)。

#### 实施例 142

类似于实施例 140, 将 4 - 叔丁基 - N - [5 - 氟基 - 3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺与叠氮化钠在 N, N - 二甲基甲酰胺中反应, 得到 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2 - 羟基 - 乙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (1H - 四唑 - 5 - 基) - 苯基] - 苯磺酰胺为白色泡沫。

MS: 538.2 (M-H)。

#### 实施例 143

a) 将 0.25g N - [3 - 烯丙氧基 - 5 - 氟基 - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 4 - 叔丁基 - 苯磺酰胺溶解于丙酮(10ml), 室温下用 4 - 甲基 - 吗啉 4 - N - 氧化物(0.082g), 然后用溶解于 1ml 蒸馏水的四氧化钨(1mg) 处理。将混合物在室温搅拌 44 小时, 再用 OsO<sub>4</sub> (1mg 于 3ml 水中) 处理以使反应完全, 然后在室温搅拌 6 小时。加入焦亚磷酸钠(0.085g), 并将混合物搅拌 1 小时。通过 Dicalite 滤出产生的棕色沉淀, 用丙酮冲洗。滤液在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯, 先后用 1N HCl 水溶液和水洗涤。有机相用硫酸镁干燥后在旋转蒸发器中浓缩, 剩余物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(20/1) 洗脱, 得到 4 - 叔丁基 - N - [5 - 氟基 - 3 - (2, 3 - 二羟基 - 丙氧基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺为白色固体。

MS: 525.1 (M-H)。

#### 起始原料的制备:

b) 将 1.98g 4 - 氯 - 3 - 羟基 - 5 - 硝基 - 苄腈溶解于丙酮(100ml), 室温下用 4.14g 碳酸钾和 1.27ml 烯丙基溴处理, 然后将混合物加热回流 20 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 然后倒入水中。分离的有机相用硫酸钠干燥, 在旋转蒸发器中浓缩。剩余物经硅胶色谱纯化, 己烷/乙醚(4/1) 作洗脱剂, 得到 3 - 烯丙氧基 - 4 - 氯 - 5 - 硝基 - 苄腈为晶状固体。

MS: 238 (M)。

c) 将 2.27g 3 - 烯丙氧基 - 4 - 氯 - 5 - 硝基 - 苄腈溶解于丙酮

(100ml), 室温下用 3.94g 碳酸钾和 1.76g 愈创木酚处理, 然后加热回流 20 小时。将混合物倒入冰水, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用 5% 氢氧化钠溶液洗涤 3 次, 然后用水洗涤, 硫酸钠干燥, 最后在旋转蒸发器中浓缩。粗产物经硅胶色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(4/1)洗脱, 得到 3-烯丙氧基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苄腈为晶状固体。

MS: 326 (M).

d) 将 3.59g 3-烯丙氧基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-5-硝基-苄腈溶解于乙醇(120ml), 室温下滴加二氯化锡二水合物(8.55g)的 37% HCl (25ml) 溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将混合物倒入冰水, 调节至 pH 7, 产物用乙酸乙酯萃取。有机相经过常规处理后得到 3-烯丙氧基-5-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苄腈为白色固体。

MS: 296 (M+H).

e) 将 0.3g 3-烯丙氧基-5-氨基-4-(2-甲氧基-苯氧基)-苄腈溶解于吡啶(9ml), 用冰冷却的同时滴加 0.42g 4-叔丁基-苯磺酰氯的甲苯(3ml) 溶液, 然后在室温搅拌 12 小时。将反应溶液在酸性水溶液(pH 1) 和乙酸乙酯之间分配, 有机相用硫酸镁干燥。在旋转蒸发器中除去溶剂后粗产物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(60/1)洗脱, 得到 0.61g N-[3-烯丙氧基-5-氨基-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-4-叔丁基-苯磺酰胺为白色固体。

MS: 491.2 (M-H).

#### 实施例 144

将 131mg 4-叔丁基-N-[5-氨基-3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-苯基]-苯磺酰胺溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2.5ml), 室温下先后用氯化铵(134mg)和叠氮化钠(162mg)处理, 然后将混合物在 70℃ 加热 24 小时。再加入叠氮化钠(162mg), 并将混合物在 70℃ 搅拌 16 小时。高真空中除去 N,N-二甲基甲酰胺, 剩余物在水/乙酸乙酯之间分配。有机相用氯化钠饱和溶液洗涤几次, 硫酸镁干燥, 最后在旋转蒸发器中蒸发。粗产物在硅胶上纯化, 二氯甲烷/甲醇(3/1)作为洗脱剂, 得到 4-叔丁基-N-[3-(2,3-二羟基-丙氧基)-2-(2-甲氧基-苯氧基)-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-苯磺酰胺为白色泡

沫。

MS: 568.2 (M-H)。

#### 实施例 145

a) 类似于实施例 143, 用四氧化钒氧化 N - [3 - 烯丙氧基 - 5 - 氨基 - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 4 - 叔丁基 - 苯磺酰胺, 得到 4 - 叔丁基 - N - [5 - 氨基 - 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺为固体。

MS: 525.1 (M-H)。

#### 起始原料的制备:

b) 类似于实施例 143c), 从 3 - 烯丙氧基 - 4 - 氯 - 5 - 硝基 - 苄腈和间苯二酚单甲醚得到 3 - 烯丙氧基 - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - 硝基 - 苄腈。

MS: 326 (M)。

c) 类似于实施例 143d), 从 3 - 烯丙氧基 - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - 硝基 - 苄腈得到 3 - 烯丙氧基 - 5 - 氨基 - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苄腈为晶状固体。

MS: 296 (M+H)。

d) 类似于实施例 143e), 通过 3 - 烯丙氧基 - 5 - 氨基 - 4 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苄腈与 4 - 叔丁基 - 苯磺酰氯偶合, 得到 N - [3 - 烯丙氧基 - 5 - 氨基 - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 4 - 叔丁基 - 苯磺酰胺为晶状固体。

MS: 491.2 (M-H)。

#### 实施例 146

类似于实施例 144, 用叠氮化钠以 N,N - 二甲基甲酰胺作为溶剂将 4 - 叔丁基 - N - [5 - 氨基 - 3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 苯基] - 苯磺酰胺环化, 得到 4 - 叔丁基 - N - [3 - (2,3 - 二羟基 - 丙氧基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯氧基) - 5 - (1H - 四唑 - 5 - 基) - 苯基] - 苯磺酰胺为晶状固体。

MS: 568.3 (M-H)。

#### 实施例 A

含有下列组分的片剂可用常规方法制备:

<u>组分</u>	<u>每片 (mg)</u>
式 I 化合物	10.0 - 100.0
乳糖	125.0
玉米淀粉	75.0
滑石粉	4.0
硬脂酸镁	1.0

#### 实施例 B

含有下列组分的胶囊可用常规方法制备:

<u>组分</u>	<u>每粒 (mg)</u>
式 I 化合物	25.0
乳糖	150.0
玉米淀粉	20.0
滑石粉	5.0

#### 实施例 C

注射液含有下列组分:

<u>组分</u>	
式 I 化合物	3.0
明胶	150.0mg
苯酚	4.7mg
注射用水	补充至 1.0mg

#### 实施例 D

将 500mg 式 I 化合物悬浮于 3.5ml Myglyol 812 和 0.08g 苺醇中。将该悬浮液倒入装有剂量阀的容器。加压使 5.0g Freon 12 通过剂量法进入容器。通过摇动使 Freon 溶解于 Myglyol - 苺醇混合物。这样, 这个喷雾容器大约盛有 100 个单个剂量, 可以多次使用。