

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98811064.4

C07C225/34

C07D317/60 C07C317/50

C07D405/12 C07D407/12

C07D409/12 C07D417/12

C07D413/12 C07C323/60

C07K 5/02 A61K 31/195

A61K 31/36 A61K 31/41

[11] 公开号 CN 1278790A

[43] 公开日 2001 年 1 月 3 日

[22] 申请日 1998.11.9 [21] 申请号 98811064.4

[30] 优先权

[32] 1997.11.12 [33] GB [31] 9723789.5

[86] 国际申请 PCT/GB98/03334 1998.11.9

[87] 国际公布 WO99/24398 英 1999.5.20

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.11

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡英国有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 D·R·布里泰恩

C·约翰斯通

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王其灏

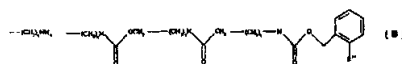
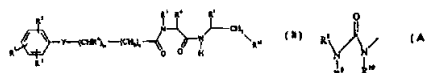
权利要求书 6 页 说明书 67 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 化合物

[57] 摘要

本发明公开了式(II)化合物,其中R<sup>1</sup>在对位或间位位置,是(A);R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>分别选自氢、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>二烷基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基 C<sub>1-6</sub>烷基、氨基、氰基、卤素、三氟甲基、-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>和-CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,其中R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>分别选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基,或R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>和与它们相连的苯基一起形成9或10元二环体系;R<sup>4</sup>是C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>5</sup>选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>6</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基(C<sub>4-6</sub>)环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基S(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基(C<sub>1-4</sub>)烷基,(B),其中q是1-6的整数,R<sup>14</sup>是卤素;R<sup>7</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub>烯基、1,3-苯并二氧戊环-5-基和选择性地被一个或多个选自C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素和三氟甲基的取代基取代的芳基;R<sup>8</sup>是芳基、杂芳基、经环碳原子连接氮的二环杂芳基体系或经环碳原子连接氮的9或10元二环体系,每个环选择性地被至多两个取代基取代,取代基可以是相同或不同的,选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、-CO<sub>2</sub>H、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH,其中p是1或2、氰基、卤素和三氟甲基;R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>分别选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基或R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>和与它们相连

的氮一起形成二氢吡啶基或二氢喹啉基;R<sup>11</sup>选自羧基、四唑基、烷基磺酰基氨基甲酰基、磺基和亚磺基;Y是氧、硫或磺酰基;m是0或1,n是0或1-4的整数,其条件是m和n不同时是0,和当m是1时,n是0;或可药用的盐或体内可水解的酯。该化合物抑制血管细胞粘连分子-1和纤维结合素与整合素极晚抗原4(α1β4)之间的相互作用。它们具有治疗应用,例如对于多发性硬化、类风湿性关节炎、哮喘、冠状动脉疾病和牛皮癣。

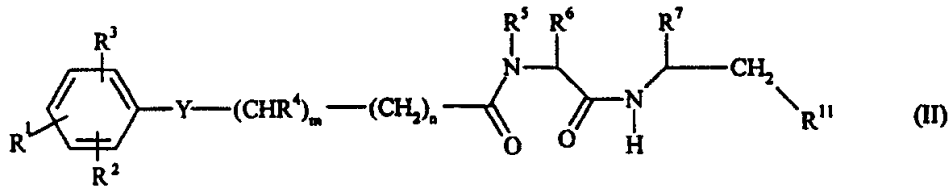


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

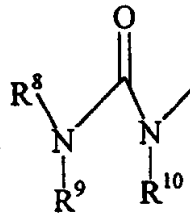
## 权 利 要 求 书

1. 式(II)化合物:



5 其中:

$R^1$  在对位或间位位置, 是

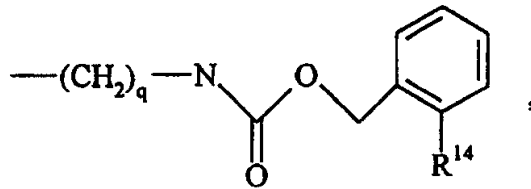
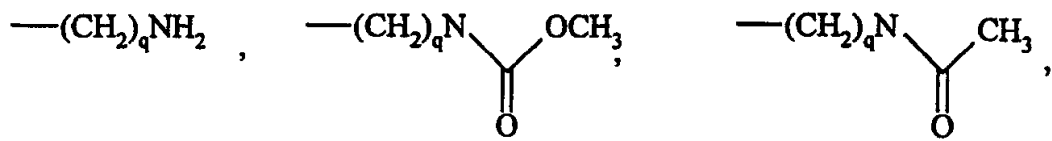


10 其中  $R^2$  和  $R^3$  分别选自氢、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-6}$  二烷基氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氨基、氰基、卤素、三氟甲基、 $-CO_2R^{12}$  和  $-CONR^{12}R^{13}$ , 其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  分别选自氢或  $C_{1-6}$  烷基, 或  $R^2$  和  $R^3$  和与它们相连的苯基一起形成 9 或 10 元二环体系;

$R^4$  是  $C_{1-4}$  烷基;

15  $R^5$  选自氢和  $C_{1-4}$  烷基;

$R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基 ( $C_{4-6}$ ) 环烷基、 $C_{1-6}$  烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基 S ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基 ( $C_{1-4}$ ) 烷基,



其中  $q$  是 1-6 的整数,  $\text{R}^{14}$  是卤素;

$\text{R}^7$  选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基羰基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、1, 3-苯并二氧戊环-5-基和选择性地被一个或多个选自  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、氟基、卤素和三氟甲基的取代基取代的芳基;

$\text{R}^8$  是芳基、杂芳基、经环碳原子连接氮的二环杂芳基体系或经环碳原子连接氮的 9 或 10 元二环体系, 每个环选择性地被至多两个取代基取代, 取代基可以是相同或不同的, 选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷硫基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基氨基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、羟基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ , 其中  $p$  是 1 或 2、氟基、卤素和三氟甲基;

$\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  分别选自氢和  $\text{C}_{1-4}$  烷基或  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  和与它们相连的氮一起形成二氢吡啶基或二氢喹啉基;

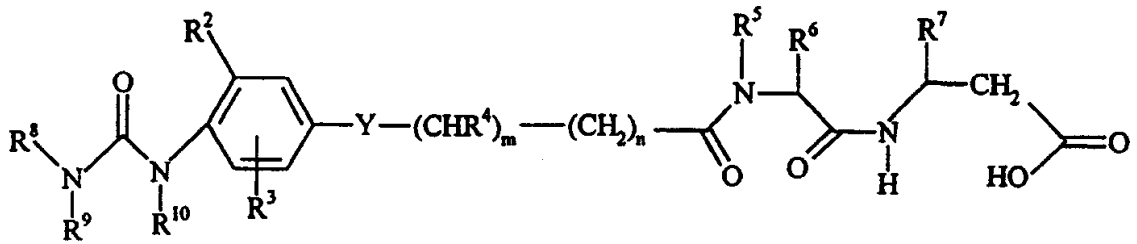
$\text{R}^{11}$  选自羧基、四唑基、烷基磺酰基氨基甲酰基、磺基和亚磺基;

$\text{Y}$  是氧、硫或磺酰基;

$m$  是 0 或 1,  $n$  是 0 或 1-4 的整数, 其条件是  $m$  和  $n$  不同时是 0, 和当  $m$  是 1 时,  $n$  是 0;

或可药用的盐或体内可水解的酯。

2. 权利要求 1 的下式的化合物:



其中：

R<sup>2</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷氧基；

5 R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>10</sup> 分别是氢；

R<sup>4</sup> 是 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>6</sup> 选自 C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-4</sub> 烷基 S(C<sub>1-6</sub>) 烷基；

R<sup>7</sup> 是选自 C<sub>2-6</sub> 烯基和 1, 3-苯并二氧戊环-5-基，其选择性地被至少一个选自 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、氰基、卤素和三氟甲基的取代基取代；

10 R<sup>8</sup> 是芳基或杂芳基，每个分别选择性地被选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>OH、卤素和羟基的取代基取代，和

R<sup>9</sup> 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基或 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 和与它们相连的氮一起形成二氢吡啶基或二氢喹啉基；和

m 和 n 是 0 或 1，其条件是 n 和 m 不能同时是 0 或 1；

15 或其可药用的盐或体内可水解的酯。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R<sup>2</sup> 是甲氧基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中化合物选自

4-(N<sup>2</sup>-(2-甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；

20 4-(N<sup>2</sup>-苯基脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；

4-(N<sup>2</sup>-(2-氯苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；

25 7-(N<sup>2</sup>-(2-甲基苯基)脲)-2, 3-二氢苯并呋喃基-4-氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；

4-(N<sup>2</sup>-(2-羟基甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；

4-[(2, 3-二氢-1H-吡啶-1-基羰基)氨基]-3-甲氧基苯氧基乙酰基  
(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺;

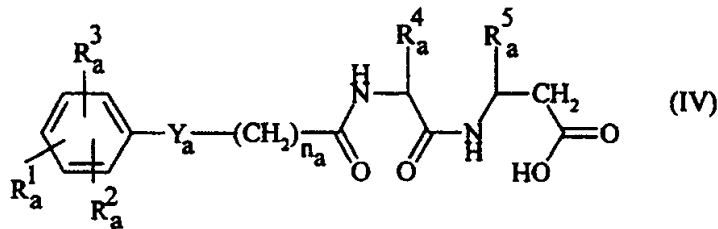
4-(N'-(2-氟苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-  
(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺;

5 4-(N'-(2-羟基-6-甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-  
3-氨基(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺; 和

4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-异丙氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-  
(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺。

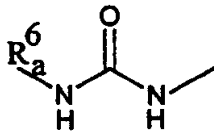
5. 式(IV)化合物

10



其中:

R<sup>1</sup><sub>a</sub>在对位或间位位置, 是



15

其中

R<sup>2</sup><sub>a</sub>和R<sup>3</sup><sub>a</sub>分别选自氢、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素、三氟甲基、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sub>a</sub>和-CONR<sup>7</sup><sub>a</sub>R<sup>8</sup><sub>a</sub>, 其中R<sup>7</sup><sub>a</sub>和R<sup>8</sup><sub>a</sub>分  
20 别选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>4</sup><sub>a</sub>是选自C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的(C<sub>1-6</sub>)烷基和C<sub>1-6</sub>烷基S(C<sub>1-6</sub>)  
烷基;

R<sup>5</sup><sub>a</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、1, 3-苯并二氧戊环-5-基和选择性地  
25 被至少一个选自C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、卤素和三氟甲基的取代  
基取代的芳基;

$R^6$  是芳基或杂芳基，环选择性地被至多两个取代基取代，取代基可以是相同或不同的，选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氰基、卤素和三氟甲基；

$Y_a$  是氧或硫；和

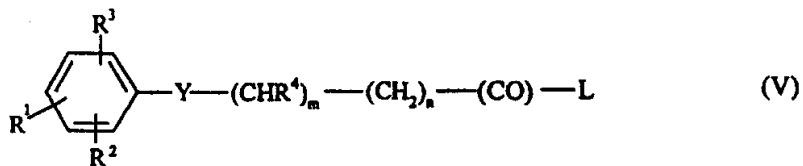
5  $n_a$  是 1-4 的整数；

或可药用的盐或体内可水解的酯。

6. 药物组合物，其含有权利要求 1-5 的任何一项的化合物或可药用的盐和可药用的稀释剂或载体。

10 7. 制备式 (II) 的化合物或其可药用的盐或体内可水解的酯的方法，其包括偶合

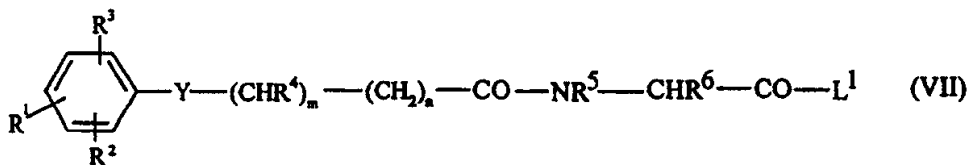
i) 式 (V) 化合物



和式 (VI) 化合物

15  $\text{NHR}^5 \text{---} \text{CHR}^6 \text{---} \text{CONH---CHR}^7 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{COOH} \quad (\text{VI})$

或 ii) 式 (VII) 化合物



和式 (VIII) 化合物

20  $\text{NH}_2 \text{---} \text{CHR}^7 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{COOH} \quad (\text{VIII})$

其中 L 和  $L^1$  是离去基团和任何官能团被选择性地保护；

和随后如果需要：

a) 除去任何保护基团；和

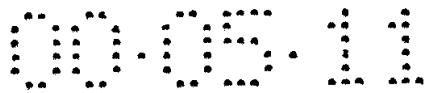
b) 形成可药用的盐或体内可水解的酯。

25 8. 在需要治疗的哺乳动物中抑制 VCAM-1 和/或纤维结合素和整合

素受体 VLA-4 相互作用的方法，其包括向所述温哺乳动物给药有效量的权利要求 1-5 的任何一项的化合物、其可药用的盐或权利要求 6 的药物组合物。

5 9. 权利要求 8 的方法，用于治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、哮喘、冠状动脉疾病或牛皮癣。

10. 权利要求 1-5 的任何一项的化合物或其可药用的盐在制备用于治疗通过 VCAM-1 和/或纤维结合素和整合素 VLA-4 之间相互作用传递的疾病或症状的药物中的用途。



# 说明书

## 化合物

5 本发明涉及化合物，它是整合素 $\alpha_4\beta_1$ ，还称为极晚抗原 (Very Late Anti gen -4) (VLA-4) 或 CD49d/CD29，和它的蛋白质配位体，例如血管细胞粘连分子-1 (VCAM-1) 和纤维结合素间相互作用的抑制剂。本发明还涉及制备该化合物的方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗应用方法中的用途。

10  $\alpha_4\beta_1$  是杂二聚体细胞表面受体的整合素家族的成员，所述受体由非共价联合的糖蛋白亚单元 ( $\alpha$  和  $\beta$ ) 组成，包含细胞粘连于其它细胞或细胞外基质。存在至少 14 种不同人体整合素  $\alpha$  亚单元和至少 8 种不同  $\beta$  亚单元，每种  $\beta$  亚单元可与一种或多种  $\alpha$  亚单元形成杂二聚体。整合素可根据它们的  $\beta$  亚单元组成细分， $\alpha_4\beta_1$  是若干  $\beta_1$  整合素中的一种，还称为极晚抗原 (VLA)。

15 整合素与它们的蛋白质配位体间的相互作用是保持细胞功能的基础，例如通过束缚细胞在特定的位置、有助于细胞转移或由它们的环境向细胞提供生存信号。被整合素识别的配位体包括细胞外基质蛋白质，例如胶原和纤维结合素；血浆蛋白，例如纤维蛋白原；和细胞表面分子，例如免疫球蛋白总科和细胞结合补体的跨膜蛋白质。整合素和配位体间相互作用的特异性由  $\alpha$  和  $\beta$  亚单元组成支配。

20 整合素  $\alpha_4\beta_1$  在许多造血细胞和建立的细胞系中表达，包括造血前体、末梢和细胞毒素 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、胸腺细胞和嗜曙红细胞 [Hemler, M. E. 等人 (1987), J. Biol. Chem., 262, 11478-11485; Bochner, B. S. 等人 (1991), J. Exp. Med., 173, 1553-1556]。不像其它仅结合细胞外基质蛋白质的  $\beta_1$  整合素， $\alpha_4\beta_1$  结合 VCAM-1、在细胞表面，例如血管内皮细胞上表达的免疫球蛋白总科成员，和结合含有不同拼接类型 III 连接片段的纤维结合素 (CS-1 纤维结合素) [Elices, M. J. 等人 (1990), Cell, 60, 577-584; Wayner, E. A. 等, (1989) J. Cell Biol., 109, 1321-1330]。

30 血液白细胞的活化和外渗在炎症疾病的形成和发展中起主要作用。细胞粘连于血管内皮需要细胞先从血液迁移到发炎的组织，由血管内皮细胞表面上的细胞粘连分子和循环的白细胞之间特殊相互作用传递



[Sharar, S. R. 等 (1995). Springer Semin. Immunopathol., 16, 359-378].  $\alpha_4\beta_1$  被认为在炎症过程中在淋巴细胞、单核细胞和嗜曙红细胞的募集中起重要作用。在 T-细胞增生、生发中心的 B-细胞集中、在骨骼中促红细胞生成祖先细胞的集中、胎盘发育、肌肉发育和肿瘤细胞转移中也与  $\alpha_4\beta_1$ /配位体结合有关。

$\alpha_4\beta_1$  与其配位体的亲和力通常是低的，但由炎性血管内皮表达的化学促活经白细胞表面上的受体作用以提高  $\alpha_4\beta_1$  功能 [Weber, C. 等 (1996), J. Cell Biol., 134, 1063-1073]。通过体外胞质变动 [Osborn, L. 等 (1989) Cell, 59, 1203 -1211] 和人体炎性疾病，例如类风湿性关节炎 [Morales-Ducret, J. 等 (1992) J. Immunol., 149, 1424-1431]、多发性硬化 [Cannella, B. 等 (1995) Ann. Neurol., 37, 424-435]、变应性哮喘 [Fukuda, T. 等 (1996), Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 14, 84-94] 和动脉粥样硬化 [O'Brien, K. D. 等 (1993). J. Clin. Invest., 92, 945-951] 提高了在内皮细胞上的 VCAM-1 表达。

直接针对  $\alpha_4$  整合素亚单元的单克隆抗体已显示出对许多人体炎性疾病的动物模型是有效的，包括多发性硬化、类风湿性关节炎、变应性哮喘、接触性皮炎、移植排斥、胰岛素依赖糖尿病、炎性肠炎和肾小球性肾炎。

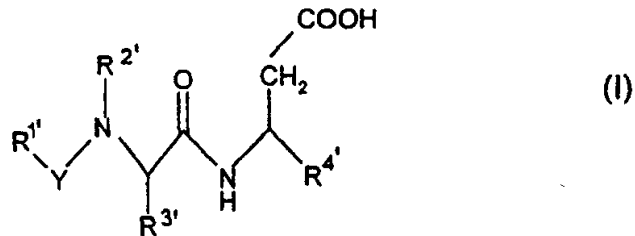
整合素识别其配位体中的短肽基元。在 CS-1 中最小  $\alpha_4\beta_1$  结合表位是三肽亮氨酸-天冬氨酸-缬氨酸 (Leu-Asp-Val) [Komoriya, A., 等 (1991) J. Biol. Chem., 266, 15075-15079]，而 VCAM-1 含有类似序列异亮氨酸-天冬氨酸-丝氨酸 [Clements, J. M., 等 (1994) J. Cell. Sci., 107, 2127-2135]。25 氨基酸纤维结合素，CS-1 肽，它含有 Leu-Asp-Val 基元，是  $\alpha_4\beta_1$  结合于 VCAM-1 的竞争抑制剂 [Makarem, R., 等 (1994), J. Biol. Chem., 269, 4005-4011]。基于在 CS-1 中的 Leu-Asp-Val 序列的小分子  $\alpha_4\beta_1$  抑制剂已有描述，例如线性分子苯基乙酸-Leu-Asp-Phe-D-Pro-酰胺 [Molossi, S. 等 (1995). J. Clin. Invest., 95, 2601 -2610] 和二硫键环肽 Cys-Trp-Leu-Asp-Val-Cys [Vanderslice, P., 等 (1997). J. Immunol., 158, 1710-1718]。

近来，在 1996 年 1 月 11 日公开的 W096/00581 和 1996 年 7 月 4 日公开的 W96/20216 中，含有 Leu-Asp-Val 序列的环肽被报导抑制  $\alpha_4\beta_1$  整合素结合于 VCAM-1 或纤维结合素。

在 1994 年 2 月 3 日公开的 W094/02445 中, 报导了少数非肽 Leu-Asp-Val 替代化合物, 用于抑制 $\alpha_4\beta_1$ 导致的粘连。

近来, 可口服给药和抑制 VCAM/VLA4 结合的式 I 非肽化合物在 PCT 申请 W096/22966 中报导。

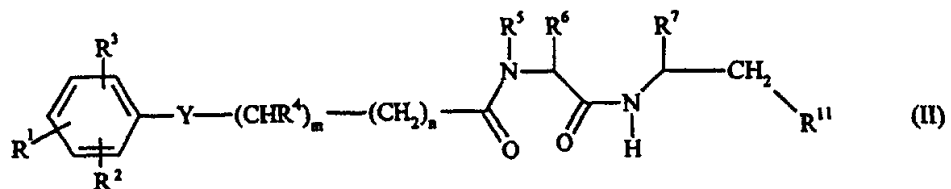
5



优选的化合物是其中在式 I 中,  $R^{1'}$  是脲衍生物、 $R^{2'}$  是氢、 $R^{3'}$  是烷基或取代的烷基,  $R^{4'}$  是二甲氧基苯基或苯并二氧杂环戊烯-5-基和 Y 是 CO 的化合物。

10 人们仍需要抑制 VCAM-1 和纤维结合素与整合素 VLA-4 相互作用的选择性化合物, 尤其是可通过口服给药的化合物。

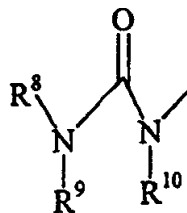
我们现在发现一组含有取代的苯氧基的抑制该相互作用的化合物。根据本发明的一个方面, 它们提供式 (II) 化合物:



15

其中:

$R^1$  在对位或间位位置, 是



20

其中  $R^2$  和  $R^3$  分别选自氢、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-6}$  烯基、



或可药用的盐或体内可水解的酯。

‘ $C_{1-6}$  烷基  $C_{1-4}$  烷氧基’通常指- $(C_{1-6})$  烷基 O $(C_{1-4})$  烷基，优选实例是- $CH_2OCH_3$ 。‘ $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基’通常指- $(C_{1-6})$  烷基 NH $(C_{1-6})$  烷基，其优选实例是- $CH_2NHC_2H_5$ 。

5 ‘芳基’通常指苯基或萘基，优选苯基。‘杂芳基’指带有至多 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香 5 或 6 元环，‘杂芳基’的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基 (pyridinyl)、吡啶基和嘧啶基。

10 二环杂芳基环体系指芳香 5, 6-、6, 5 或 6, 6-稠合环系，其中一个或两个环含有环杂原子。环系可含有至多三个杂原子，它分别选自氧、氮和硫。当环系含有超过一个杂原子时，至少一个杂原子是氮。优选二环杂芳基环体系的实例是异喹啉基、苯并噻唑基或苯并咪唑基。

15 9 或 10 元二环体系指芳香 6 元环稠合于 5 或 6 元环，优选 5 或 6 元饱和环，并选择性地被至少一个杂原子，优选氧取代，并且经芳香 6 元环上的环碳原子连接于氮。 $R^8$  的优选实例是四氢萘基。当  $R^2$ ,  $R^3$  和与它们相连的苯基一起形成该 9 或 10 元二环体系时，优选的基团是二氢苯并呋喃基和二氢苯并吡喃基。

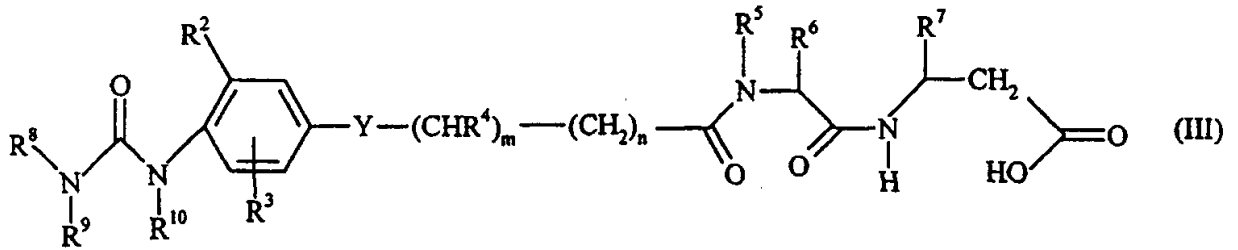
$R^2$  和  $R^3$  优选分别选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、三氟甲基和卤素，和更优选分别选自甲基、甲氧基、异丙氧基、三氟甲基、氟、溴和氯。

20  $R^4$  的优选基团是  $C_{1-2}$  烷基， $R^5$  优选选自氢、甲基和异丙基。 $R^6$  优选选自  $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷基 S $(C_{1-4})$  烷基，更优选选自- $CH_2CH(CH_3)(CH_3)$  和- $CH_2CH_2SCH_3$ 。 $R^7$  优选选自  $C_{2-6}$  烯基、1, 3-苯并二氧戊环-5-基和 1-异丙基-2-甲基丙基乙酰基，更优选选自烯丙基和 1, 3-苯并二氧戊环-5-基。

25  $R^8$  优选是苯基、噻吩基、吡啶基、噻二唑基、异噻唑基、噻唑基、5, 6, 7, 8-四氢萘基、异喹啉基、1, 3-苯并咪唑基和 1, 3-苯并噻唑基，分别选择性地被至多两个取代基取代，取代基优选和分别选自  $C_{1-4}$  烷基，更优选甲基、卤素，更优选氟、氯和溴；-COOH、- $CH_2OH$ 、羟基和甲硫基。

30  $R^9$  和  $R^{10}$  分别优选选自氢和甲基或  $R^8$  和  $R^9$  和与它们相连的氮一起形成 2, 3-二氢-1H-吡啶-1-基，或 3, 4-二氢-1(2H)-喹啉基。 $R^{11}$  优选是 COOH。在优选实施方案中，n 是 1 和 m 是 0。Y 优选是氧。

本发明的优选化合物是式 (III) 化合物：



其中  $R^2$ - $R^8$ 、 $Y$ 、 $m$  和  $n$  是如上定义的。

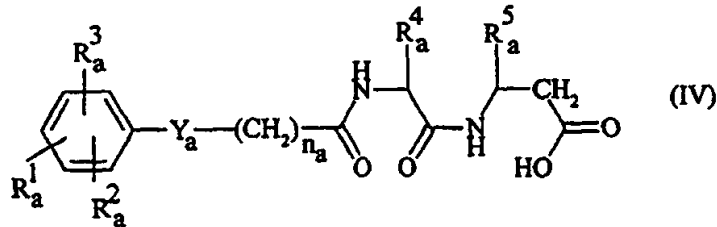
- 更优选是这些化合物，其中  $R^2$  是  $C_{1-4}$  烷氧基，尤其是甲氧基， $R^3$ 、 $R^5$  和  $R^{10}$  分别是氢； $R^4$  是  $C_{1-4}$  烷基； $R^6$  选自  $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷基  $S(C_{1-6})$  烷基，尤其是  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； $R^7$  是 1, 3-苯并二氧戊环-5-基； $R^8$  是芳基或杂芳基，每个分别选择性地被选自  $C_{1-6}$  烷基，尤其是甲基、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、卤素，尤其是氯或氟，和羟基的取代基取代，和  $R^9$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基或  $R^8$  和  $R^9$  和与它们相连的氮一起形成二氢吡啶基或二氢喹啉基；
- 和  $m$  和  $n$  是 0 或 1，其条件是  $n$  和  $m$  不能同时是 0 或 1，最优选  $m$  是 0，和  $n$  是 1。

- 尤其优选的化合物包括 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-( $N'$ -苯基脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；7-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-2, 3-二氢苯并呋喃基-4-氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-( $N'$ -(2-羟基甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-[(2, 3-二氢-1H-吡啶-1-基羰基)氨基]-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-( $N'$ -(2-氟苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；4-( $N'$ -(2-羟基-6-甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺；和 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-异丙氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺。

式(II)和(III)化合物在  $-\text{CHR}^6$  和  $-\text{CHR}^7$  上具有手性中心，因此当  $R^6$  是  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  时，本发明的式(II)和(III)化合物含

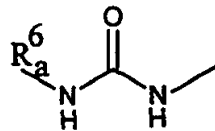
有亮氨酸或蛋氨酸亚单元，后者是其蛋白原(或天然)构型。本发明覆盖了抑制 VCAM-1 和纤维结合素与整合素 VLA-4 之间相互作用的所有非对映体。

根据本发明的另一方面，其提供了式(IV)化合物：



其中：

$R^1_a$  在对位或间位位置，是



10

其中

$R^2_a$  和  $R^3_a$  分别选自氢、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氰基、卤素、三氟甲基、 $-CO_2R^7_a$  和  $-CONR^7_aR^8_a$ ，其中  $R^7_a$  和  $R^8_a$  分

15 别选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^4_a$  是选自  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基取代的 ( $C_{1-6}$ ) 烷基和  $C_{1-6}$  烷基 S( $C_{1-6}$ ) 烷基；

$R^5_a$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、1, 3-苯并二氧戊环-5-基和选择性地被至少一个选自  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氰基、卤素和三氟甲基的取代

20 基取代的芳基；

$R^6_a$  是芳基或杂芳基，该环选择性地被至多两个取代基取代，取代基可以是相同或不同的，选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基、氰基、卤素和三氟甲基；

$Y_a$  是氧或硫；和

$n_a$  是 1-4 的整数；

25

或可药用的盐或体内可水解的酯。

在式(IV)化合物中, '芳基' 通常指苯基或萘基, 优选苯基。'杂芳基' 指带有至多 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香 5 或 6 元环, '杂芳基' 的实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基。

$R_a^2$  和  $R_a^3$  优选分别选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、三氟甲基和卤素, 和更优选分别选自甲基、三氟甲基和氯。 $R_a^4$  的优选选自  $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷基 S( $C_{1-4}$ ) 烷基, 更优选选自  $-CH_2CH(CH_3)(CH_3)$  和  $-CH_2CH_2SCH_3$ 。 $R_a^5$  优选选自  $C_{2-6}$  烯基, 更优选选自烯丙基和 1, 3-苯并二氧戊环-5-基。 $R_a^6$  优选带有至多两个取代基的苯基, 取代基优选和分别选自  $C_{1-4}$  烷基, 最优选甲基、卤素, 最优选氯和溴, n 优选是 1。

本发明的式(IV)化合物在  $-CHR_a^4$  和  $-CHR_a^5$  上具有手性中心, 因此  $R_a^4$  是  $-CH_2CH(CH_3)(CH_3)$  或  $-CH_2CH_2SCH_3$  时本发明的式(IV)化合物含有亮氨酸或蛋氨酸亚单元, 后者是其蛋白原(或天然)构型。本发明覆盖了抑制 VCAM-1 和纤维结合素与整合素 VLA-4 之间相互作用的所有非对映体。

式(II)、(III)和(IV)化合物的可药用的盐包括酸加成盐, 例如由无机酸, 例如氢卤酸, 例如盐酸和氢溴酸、磺酸和磷酸形成的盐; 和与有机酸, 尤其是柠檬酸、马来酸、乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等形成的盐。在另一方面, 合适的盐是碱性盐, 例如碱金属盐, 例如钠和钾; 碱土金属盐, 例如镁和钙; 铝和铵盐; 和与有机碱, 例如乙醇胺、甲胺、二乙胺、异丙基胺、三甲基胺等形成的盐。该盐可通过现有技术中已知的任何合适方法制备。

体内可水解的酯是那些可药用的酯, 它在人体内水解以产生母体化合物。该酯可通过给药, 例如向试验动物静脉内给药试验的化合物, 随后检查试验动物的体液鉴定。羟基的合适的体内可水解的酯包括乙酰基, 用于羧基的包括  $C_{1-6}$  烷氧基甲酯, 例如甲氧基甲酯、 $C_{1-6}$  烷酰氧基甲酯, 例如戊酰氧基甲基、对苯二甲酯,  $C_{3-8}$  环烷氧基羰基  $C_{1-6}$  烷基酯, 例如 1-环己基羰基氧基乙基、1, 3-二氧戊环-2-基甲酯, 例如 5-甲基-1, 3-二氧戊环-2-基甲基; 和  $C_{1-6}$  烷氧基羰基氧基乙酯, 例如 1-甲氧基羰基氧基乙基。

本发明的化合物抑制 VCAM-1 和纤维结合素与整合素 VLA-4 之间相互作用的活性使用许多体外和体内筛选确定, 与现有技术的化合物相

比，它们显示改善的药效。

例如本发明的化合物在下文描述的 MOLT-4 细胞/纤维结合素试验中优选具有 $<10\mu\text{M}$ ，更优选 $<1\mu\text{M}$ 的  $\text{IC}_{50}$ 。

5 优选的化合物在许多小鼠体内筛选中显示活性，例如在步行中由卵白蛋白引起的延迟型过敏 (DTH) 反应和胶原引起的关节炎。

为了使用，式 (II)、(III) 或 (IV) 化合物或其可药用的盐或体内可水解的酯通常根据标准治疗实践配制成药物组合物。

10 因此，根据本发明的另一方面，它提供了药物组合物，其含有式 (II)、(III) 或 (IV) 化合物或其可药用的盐或体内可水解的酯和可药用的载体。

15 本发明的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、胶囊、含水或含油溶液、悬浮液或乳化液；用于鼻内使用，例如鼻吸药、鼻喷雾剂或鼻滴剂；用于阴道或直肠使用，例如栓剂；用于通过吸入给药，例如细粉或液体气溶胶；用于舌下或颊下使用，例如片剂或胶囊；或用于肠胃外使用（例如静脉内、皮下、肌内、血管内或浸剂），例如无菌含水或油状溶液或悬浮液，或含有加入可生物降解的的聚合物中的药物的贮存配方。组合物可以是适用于局部给药的形式，例如乳油、软膏和凝胶，还包括皮肤斑。为此，本发明的组合物可通过现有技术中已知的方法配制，例如在 Comprehensive Medicinal Chemistry, 第 5 卷, Hansch  
20 等编辑, Pergamon Press 1990 中一般描述的方法。

此外，除了本发明的化合物之外，本发明的药物组合物可含有适用于治疗一种或多种与上述症状有关的疾病的一种或多种附加药理试剂。在另一方面，附加的一种或多种药理试剂可与本发明的药物组合物同时或先后地共同给药。

25 本发明的化合物通常以日剂量  $0.01-75\text{mg}/\text{kg}$  体重，优选  $0.1-15\text{mg}/\text{kg}$  体重向人体给药。本发明的优选组合物是适用于以单元剂量形式，例如片剂或胶囊口服给药的组合物，根据本发明每个单剂量在每一单元剂量中含有  $1-1000\text{mg}$ ，优选  $10-500\text{mg}$  本发明的化合物。

30 因此，根据本发明的另一方面，它提供了式 (II)、(III) 或 (IV) 化合物或其可药用的盐或体内可水解的酯在人体或动物体的治疗方法中的用途。

在本发明的另一方面，其提供了治疗由 VCAM-1 和/或纤维结合素和



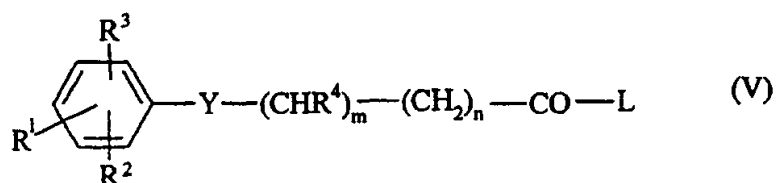
整合素受体 VLA-4 之间相互作用传递的需要治疗的疾病的方法，包括向温血动物给药有效量的式 (II)、(III) 或 (IV) 或其可药用的盐或体内可水解的酯。

5 本发明还提供了式 (II)、(III) 或 (IV) 或其可药用的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗纤维结合素和/或 VCAM-1 (尤其是 VCAM-1) 和整合素受体 VLA-4 之间相互作用传递的疾病或医学症状的药物中的用途。

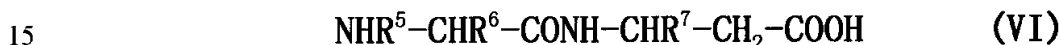
在本发明的实施方案中，需要治疗的哺乳动物患多发性硬化、类风湿性关节炎、哮喘、冠状动脉疾病或牛皮癣。

10 在本发明的另一方面，它提供了制备其中 R<sup>11</sup> 是 COOH 的式 (II) 化合物或其可药用的盐或体内可水解的酯的方法，其包括偶合

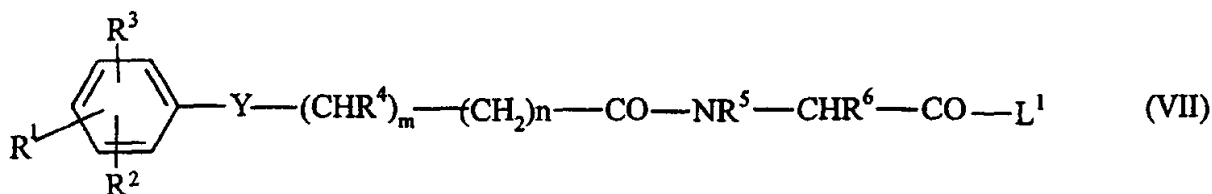
i) 式 (V) 化合物



和式 (VI) 化合物



或 ii) 式 (VII) 化合物



和式 (VIII) 化合物



其中 L 和 L<sup>1</sup> 是离去基团和任何官能团被选择性地保护；和随后如果需要：

- a) 除去任何保护基团；和
- b) 形成可药用的盐或体内可水解的酯。

25 (V) 和 (VI) 或 (VII) 和 (VIII) 的反应在用于形成肽键的标准偶合条件

下进行。它们可以固体载体(固相肽合成)或在有机化合物的合成中使用的通常技术的溶液中进行。除了固体载体的例外之外,所有其它的保护基团,偶合试剂、解封试剂和纯化技术类似于固相和溶液相肽合成技术。

在反应过程中,如果需要,氨基酸官能团可被保护基团,例如 Boc 保护。该基团在需要时用标准技术,例如酸或碱处理断裂。

用于羧基保护的合适保护基团是酯。

用于形成肽键的偶合试剂包括通常使用的叠氮化物、对称酐、混合的酐和各种活性酯和碳化二亚胺。在碳化二亚胺的情况下,还可加入添加剂,例如 1-羟基苯并三唑和 N-羟基琥珀酰亚胺。其它偶合剂包括 1H-苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯二膦鎓六氟硼酸盐(PyBOP)、(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓(uronium)六氟硼酸盐(TBTU)、(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(TBTU)和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)。

偶合反应可在-20℃-40℃的温度下进行,反应时间可在例如 10 分钟至 24 小时之间变化。用于中间体和最终产物的合适的纯化方法包括与许多在有机化学中使用的其它标准技术(例如溶剂提取和结晶)一起采用的色谱法技术,例如高压液相色谱法(HPLC)。

采用如下缩写:

Boc	叔丁氧基羰基
DIPEA	二异丙基乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Et <sub>3</sub> N	三乙胺
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑
Su	琥珀酰亚胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
WSCDI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺甲基碘化物或甲基氯化物

用于式(V)和(VI)或(VII)和(VIII)化合物反应的优选偶合条件尤其是,

a) HATU/DIPEA/DMF

b) HOBT/WSCDI/DIPEA/DMF

c) HOBT/WSCDI/DIPEA/N-甲基吗啉

式(VI)化合物可通过使式(IX)化合物



5 与式(VIII)化合物反应制备。式(IX)化合物优选是 Boc-氨基酸或 Boc-氨基酸-OSu 形式, 偶合试剂选自

d) HATU/DMF/DIPEA;

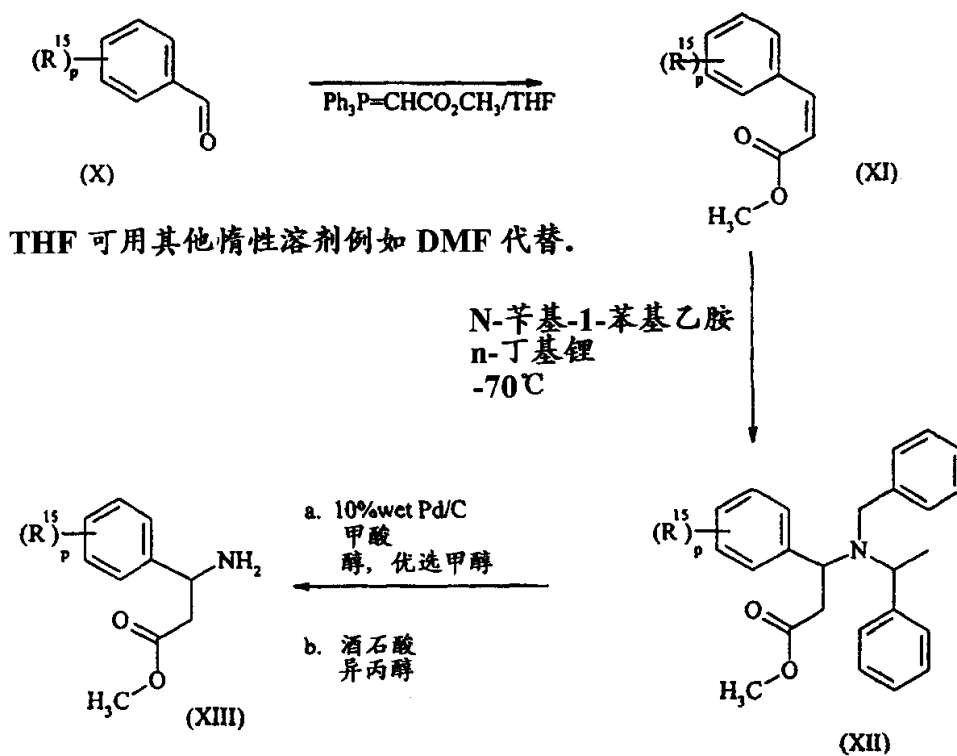
e) HOBT/WSCDI/DIPEA/DMF/二氯甲烷; 和

f) 三乙胺/二氯甲烷;

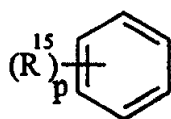
10 保护基团可以通过使用现有技术中已知的任何合适试剂除去, 尤其优选的实例是三氟乙酸。

式(VII)化合物可通过使式(V)化合物与式(IX)化合物在标准方法中反应制备。

15 制备式(VIII)化合物的举例方法如下:, 当  $R^7$  是芳基或 1, 3-苯并二氧戊环-5-基时, 可使用如下方法。



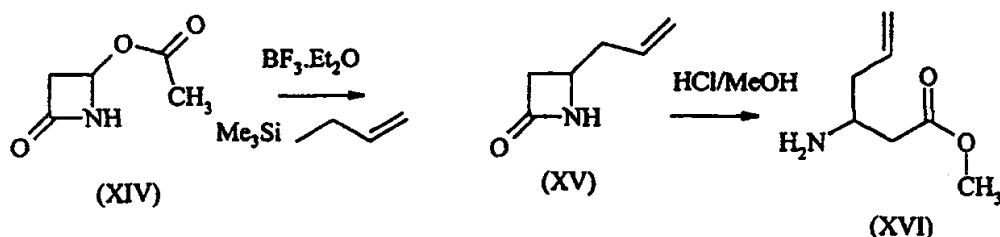
其中  $R^{15}$  是选自  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、氨基、卤素和三氟甲基; 或



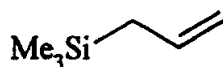
形成 1, 3-苯并二氧戊环-5-基, p 是 1-4 的整数。

当  $R^7$  是  $C_{2-6}$  烯基时, 可使用如下方法:

5

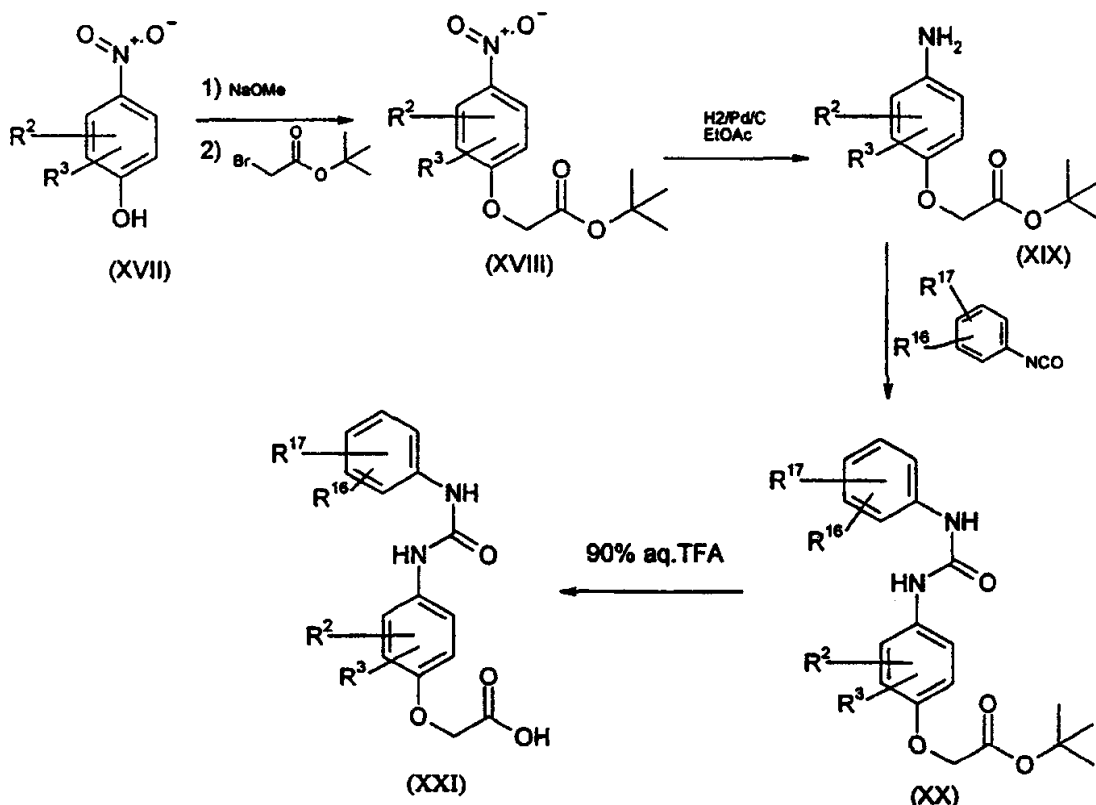


由现有技术显然  $BF_3 \cdot Et_2O$  可用其它已知路易斯酸代替,

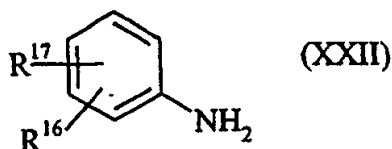


10 被例如烯丙基溴代替,  $HCl$ /甲醇可被例如  $HBr$ /乙酸代替。

制备其中 Y 是氧, m 是 0, n 是 1 和  $R^8$  是 6 元芳香环的式 (V) 化合物的举例方法如下, 其中  $R^{16}$  和  $R^{17}$  分别选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基  $C_{1-6}$  烷基、羟基、 $-CO_2H$ 、 $-(CH_2)_pOH$ , 其中 p 是 1 或 2、氰基、卤素和三氟甲基:

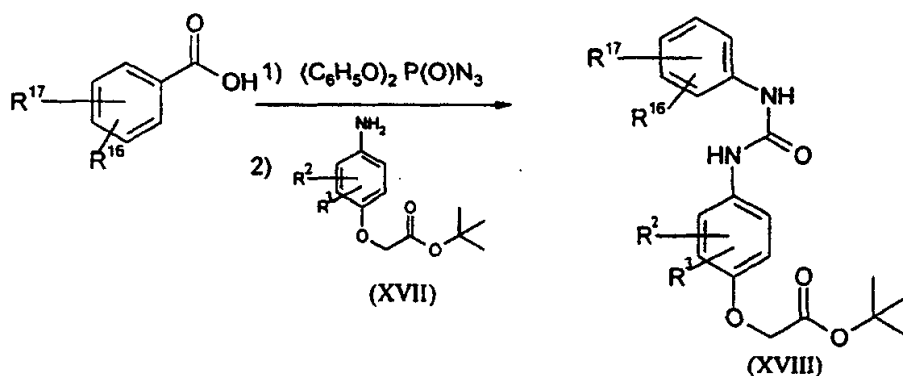


在第一反应步骤中，除甲醇钠外，可使用碱，除叔丁基酯外，可使用酯，但这些通常需要最终的碱性而不是酸性水解以形成最终产物。对于其中  $m$  是 0 和  $n$  是 2 的式 (V) 化合物，在丙烯酸酯中将加入酚盐离子 (XVII)。制备式 (XXI) 化合物的其它途径包括使式 (XIX) 化合物与三光气反应，随后与式 (XXII) 化合物反应。此外，三光气可与胺 (XXII) 反应，随后与式 (XIX) 化合物反应。



10

式 (XXI) 化合物还可根据如下反应制备：



当 Y 是硫时，制备本发明的化合物的举例方法如下。式 (V) 化合物可通过例如在苯环上选择性地取代的苯基异氰酸酯与 2-(4-氨基苯硫基)乙酸反应形成。并加入偶合剂和式 (VI) 和 (VII) 的化合物。

当 Y 是磺酰基时，制备本发明的化合物的举例方法如下。其中 Y = S 的式 (II) 化合物通过用 Oxone、间-氢过苯甲酸或其它合适的氧化剂处理氧化。在该方法中，可首先分离中间体亚砷 (Y = SO)，采用其它更强的条件得到磺酰基衍生物。

在式 (II) 化合物中当 R<sup>11</sup> 是酰基磺酰胺 (-CHNHSO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>) 时，制备这些化合物的举例方法如下。其中 R<sup>11</sup> 是 -CO<sub>2</sub>H 的式 (II) 化合物用式 R<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 的磺酰基胺在 4-二甲基氨基吡啶和碳化二亚胺存在下处理。

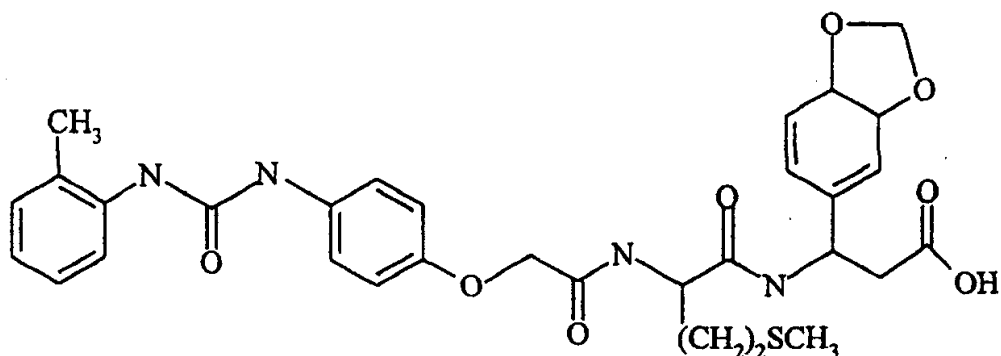
本发明的化合物可含有超过两个单元，它们可通过形成酰胺键连接。当该单元存在时，本领域技术人员知道将这些单元连接起来的优选顺序。

本发明通过如下生物试验方法、数据和非限制性实施例进一步说明。

表 1 涉及实施例 13-76，它给出了最终物质的结构和它们的分析数据，它还用代码给出制备该化合物的方法。

20 实施例

实施例 1 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3, 4-(亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备



4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺(1.3g, 2mmol)在甲醇(250ml)和 THF(100ml)混合物中的悬浮液用 1N LiOH(12.3ml, 12mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 加入水(75ml)和 DMF(10ml), 再搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩至 1/4 体积, 用 1M 柠檬酸酸化溶液至 pH2 得到白色固体。过滤出固体, 用水和醚洗涤, 得到酸(615mg, 48%), 白色固体。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.72-6.96 (m, 6H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (q, 1H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.70-1.90 (m, 2H); ESPMS (M+H) 623;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA 10% - 70%, 20 分钟, R<sub>t</sub> 17.35 分钟。

15 a) N-(叔丁氧基羰基)蛋氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯的制备

根据如下(实施例 3a)中描述的用于制备 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-丙烯酸甲酯的方法制备该化合物, 只是用 3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(根据 W096/22966 (Biogen) 52-55 页中描述的方法制备, 列为本文参考文献)代替 3-氨基-5-丙烯酸甲酯盐酸盐, 用 N-(叔丁氧基羰基)蛋氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸。

20

N-(叔丁氧基羰基)蛋氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 1.3(9H,m), 1.6-1.8(2H,m), 2.0 (3H,s), 2.3-2.4(2H,t), 2.7-2.8(2H,m), 3.5(3H,s), 3.9-4.0(1H,m), 5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.7-6.9(4H,m), 8.2(1H,d): m/Z 455 (M+H).

b) 蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯的制备

根据如下(实施例 3b)中描述的用于制备亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯的方法制备该化合物只是用 N-(叔丁氧基羰基)蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯代替 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯。

蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 1.8-1.9(2H,m), 2.0 (3H,s), 2.2-2.4(2H,m), 2.7-2.9(2H,m), 3.5(3H,s), 3.7(1H,t), 5.1(1H,b), 6.0(2H,s), 6.7-6.9(3H,m), 7.1-7.4(2H,b), 8.8(1H,d): m/Z 355 (M+H).

c) 叔丁基 4-硝基苯氧基乙酸酯的制备

在室温下用在甲醇(50ml)中的甲醇钠(9.3g)溶液处理 4-硝基苯酚(23g)在甲醇(200ml)中的搅拌溶液, 减压蒸发溶液至干, 残余物悬浮在甲苯(100ml)中。减压蒸发甲苯悬浮液至干, 残余物通过用异己烷萃取洗涤。将得到的固体溶解在二甲基甲酰胺(250ml)中, 得到的搅拌悬浮液在室温下用未稀释的叔丁基溴乙酸酯(35g)处理 10 分钟。混合物在 60 °C 加热 2 小时, 用冰和水(400ml)稀释。混合物用乙酸乙酯(3x150ml)提取, 合并的提取物在 0 °C 用 2N 氢氧化钾(2x100ml)、水(100ml)和饱和盐水洗涤。干燥提取物(硫酸镁)和蒸发。残余物用异己烷研制, 过滤出结晶, 用异己烷洗涤。

叔丁基 4-硝基苯氧基乙酸酯 36.3g (86%)。熔点 83-84 °C。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 1.45(9H,s), 4.88(2H,s), 7.10 (2H, d), 8.17(2H,d): m/Z 254 (M+H).

d) 叔丁基 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸酯的制备



在室温下将迅速搅拌的含有 5% 披钼碳 (1g) 的叔丁基 4-硝基苯氧基乙酸酯 (10g) 在乙酸乙酯 (200ml) 中的溶液暴露于氢气气氛中。在氢气摄入停止后, 过滤溶液, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。合成的滤液冷却至 5℃, 在搅拌下用未稀释的 2-甲基苯基异氰酸酯 (7.9g) 处理。将溶液在 60℃ 加热 2 小时, 随后将溶液急冷至 0℃, 过滤的沉淀物用冷乙酸乙酯洗涤得到叔丁基 4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸酯 8.1g (57%), 熔点 177-78℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 1.43 (9H,s), 2.21(3H,s), 4.58 (2H,s), 6.83 (2H,d), 6.91(2H,t), 7.15 (2H, q), 7.37(2H, d), 7.8(1H,s), 8.8(1H,s): m/Z 357(M+H).

#### 10 e) 4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸的制备

在 0℃ 用 95% (v/v) 三氟乙酸 (50ml) 处理叔丁基 4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸酯 (5g) 在二氯甲烷 (50ml) 中的搅拌溶液。搅拌持续 2 小时, 在此期间溶液达到室温。通过减压蒸馏除去挥发性溶剂, 残余物用水 (200ml) 稀释。通过过滤收集沉淀, 用水洗涤。粗物质由异丙醇中重结晶得到 4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸 3.1g (73%)。熔点 216-218℃。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 2.21 (3H, s), 4.54(2H, s), 6.83 (2H, d), 6.90 (2H,t), 7.15(2H,q), 7.8 (1H, s), 8.80(1H, s): m/Z 301 (M+H).

#### 20 f) 4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸 (710mg, 2mmol) 在 DMF (6ml) 中的溶液用蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯 (600mg, 2mmol)、(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲六氟磷酸盐) (760mg, 2mmol) 和二异丙基乙胺 (0.7ml, 4mmol) 处理。混合物在室温下搅拌过夜, 混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离出乙酸乙酯层, 用 1M 柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 真空浓缩得到白色固体。固体用水和乙醚洗涤得到偶合产物 (1.3g, 100%) 白色固体。

NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.88 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.06-7.18 (m, 2H), 6.84-6.94 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.38 (q, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 5H), 1.92 (s, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H); ESPMS (M+H) 637;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>19.04 分钟。

5 实施例 2 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备，只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-(亚  
10 甲二氧基)苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 0.9(6H, m), 1.2(3H,m), 2.1(3H,s), 2.5(2H,m), 4.3 (1H, m), 4.4(2H,S), 5.0(1H, m), 5.9(2H,s), 6.6(6H,m), 7.0-7.1(2H,dd), 7.3-7.4(2H,d), 7.9(1H,d), 8.0(1H,d), 8.2(1h,s), 8.9(1H,d), 9.1(1H,s): m/Z 603 (M-H) .

HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub> 17.5 分钟。

15 a) N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯的制备

根据如下(实施例 3a)中描述的用于制备 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯的方法制备，只是用 3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(参见实施例 1)代替 3-氨基-5-己烯酸甲酯盐酸盐。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 0.9(6H, m), 1.3-1.5(3H,m), 2.7(2H,m), 3.5(3H,s), 4.8-4.9(1H,m), 5.1-5.2(1H, m), 5.9(2H,s), 6.7-6.9(4H,m), 8.2(1h,d), : m/Z 437 (M+H) .

b) 亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯的制备

根据如下(实施例 3b)中描述的用于制备亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸

甲酯的方法制备, 只是用 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯代替 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 0.8(6H, m), 1.3-1.5(2H,m), 1.5-1.6(1H,m), 2.7(2H,m), 3.3-3.4(1H,m), 3.5(3H,s), 4.9-5.3(2H,b), 5.1-5.2(1H, m), 6.0(2H,s), 6.7-6.9(3H,m), 8.4-8.5(1H,d), : m/Z 337 (M+H).

5

c) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 0.9(6H, m), 1.3-1.4(3H,m), 2.2(3H,s), 2.7(2H,m), 3.5(3H,s), 4.3(1H, m), 4.4(2H,S), 5.0(1H, m), 5.9(2H,s), 6.7-6.9(6H,m), 7.0-7.1(2H,q), 7.3-7.4(2H,d), 7.7-7.8(2H,m), 8.0(1H,d), 8.4-8.5(1h,d), 8.9(1H,s): m/Z 619 (M+H) .

HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub> 19.0 分钟。

15

实施例 3 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-(亚甲二氧基)苯基)丙酸甲酯)酰胺。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 0.9(6H, m), 1.3-1.5(3H,m), 2.0-2.2(2h,m), 2.2(3H,s), 2.3(2H,d), 4.0(1H,m), 4.3(1H, m), 4.4(2H,S), 4.9-5.0(2H, dd), 5.6-5.7(1H,m), 6.8-6.9(3H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.8(2H,d), 7.9-8.0(2H,m), 8.8(1H,s), 12.2(1H,b): m/Z 523 (M-H) .

HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA 10% -70%, 超过 20 分钟,  $R_t$  16.8 分钟。

a) N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯的制备

将 HOBT (255mg) 加入 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸 (297mg) 在 DMF (5ml) 中的溶液中, 随后加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (273mg), 溶液搅拌 15 分钟。将 3-氨基-5-己烯酸甲酯 (185mg) 溶解在 DMF (5ml) 和三乙胺 (140 $\mu$ l) 中, 将得到的溶液加入 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸活化酯中, 随后加入二异丙基乙胺 (100 $\mu$ l)。混合物在室温下搅拌过夜, 将混合物加入乙酸乙酯 (30ml) 中, 用水 (2x25ml)、5% 柠檬酸 (5ml)、水 (5ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (5ml)、水 (5ml)、饱和盐水 (5ml) 洗涤, 干燥 (硫酸镁) 和蒸发, 得到 N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯 (335mg);

NMR

(CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (6H, d), 1.4 (10H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.5 (2H, d), 3.6 (3H, s), 4.0-4.1 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 4.8-4.9 (1H, b), 5.0-5.1 (2H, d), 5.6-5.8 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m):  
m/Z 357 (M+H)

15 b) 亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯的制备

N-(叔丁氧基羰基)亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯 (10g) 用在水 (100ml) 中的 90% TFA 处理。混合物搅拌 30 分钟, 蒸发除去 TFA 和水。残余物用制备性 HPLC 在 C18 硅胶柱上纯化, 用乙腈/水/0.1% TFA 洗脱, 在蒸发合适馏分后得到胶状固体。将其溶解在乙酸乙酯 (50ml) 中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (10ml) 洗涤两次, 用饱和盐水 (10ml) 洗涤一次, 干燥 (硫酸镁) 和蒸发得到 1.6g 亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯的单个非对映体异构体, 为浅兰色油状物。HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA 10% -70%, 超过 20 分钟,  $R_t$  10.7 分钟;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) :

0.9 (6H, m), 1.4-1.5 (2H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 3.5 (3H, s), 3.6-3.7 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.4-4.6 (2H, b), 5.0-5.1 (2H, dd), 5.6-5.8 (1H, m), 8.4 (1H, d): m/Z 257 (M+H).

c) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

5 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(亮氨酸-3-氨基-5-己烯酸甲酯)酰胺。m/Z 539(M+H)。HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%, 20 分钟,  $R_t$ 17.7 分钟(92% 纯度), 使用时无需严格干燥或进一步表征。

10 实施例 4 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

15

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 9.35 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.88-5.00 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.24-4.40 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.40-1.60 (m, 3H), 0.70-0.90 (m, 6H); ESPMS (M+H) 673;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -90%, 超过 20 分钟,  $R_t$ 15.94 分钟。

a) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

20 以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c 和 1d)的方法制备 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酸叔丁基酯。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 8.28 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 6.92 (t, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ESPMS (M+H) 425。

25

b) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酸的制备

以类似 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方法

制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.30 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 6.90 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); ESPMS (M-H) 367.

5 c) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-三氟甲基苯氧基乙酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.05-7.22 (m, 5H), 6.86-6.96 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.72-0.84 (m, 6H); ESPMS (M+H) 687;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18; 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub>20.05 分钟。

15 实施例 5 4-(N'-(2-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.30 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.75-6.92 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.05 (q, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.70-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 625;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -90%, 超过 20

分钟,  $R_t$  15.07 分钟。

b) 4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

以类似于 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1d)的方法用 4-硝基-2-氯苯氧基乙酸叔丁基酯制备, 4-硝基-2-氯苯氧基乙酸叔丁基酯以类似 4-硝基苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c)的方法制备。

4-硝基-2-氯苯氧基乙酸叔丁基酯

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm) 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); ESPMS (M+H) 288.

10 4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm)

9.24 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.60 (s, 9H); ESPMS (M+H) 377.

c) 4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)-苯氧基乙酸的制备

15 以类似 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方法制备。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 4.60 (s, 2H); ESPMS (M-H) 319

d) 4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

20 根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-( $N'$ -(2-氯苯基)脲)-苯氧基乙酸代替 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.20 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.70-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 639;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA20% -80%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>16.71 分钟。

5 实施例 6 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备，只是用 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.38 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 6.70-7.00 (m, 6H), 5.95 (s, 2H), 5.05 (q, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.70-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 671;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -90%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>14.85 分钟。

15 a) 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c 和 1d)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.15 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.78-6.88 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 1.30 (s, 9H); ESPMS (M+H) 423

20 b) 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酸的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方



法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.25 (s, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 4.60 (s, 2H); ESPMS (M+H) 365

5 c) 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-溴苯基)脲)-苯氧基乙酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.28 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25-7.40 (m, 3H), 6.85-6.95 (m, 4H), 6.8 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.75-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 683;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA20% -80%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub>16.87 分钟。

15 实施例 7 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.80 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.00 (q, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.38-1.55 (m, 3H), 0.70-0.90 (m, 6H); ESPMS (M+H) 639;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -90%, 超过 20

分钟,  $R_t$  14.97 分钟。

a) 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

以类似于 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c 和 1d)的方法制备。

5

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 8.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 6.88-6.95 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ESPMS (M+H) 391.

b) 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酸的制备

以类似于 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方法制备。

10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 8.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 6.88-7.00 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); ESPMS (M+H) 335.

c) 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

15 根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酸代替 4-( $N'$ -(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz, ppm) 9.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.35-1.45 (m, 3H), 0.75-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 653;

20

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA 10% -70%, 超过 20 分钟,  $R_t$  20.45 分钟。

实施例 8 4-( $N'$ -(2-甲基-4-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-

氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-  
 苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰  
 胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-  
 5 亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 10.15 (s, 1H), 9.50-9.60 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.25 (d,  
 1H), 7.90 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.10 (d,  
 2H), 5.08-5.18 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.42-4.52 (m, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.60-1.70  
 (m, 3H), 0.90-1.10 (m, 6H); ESPMS (M+H) 639;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA10% -90%, 超过 20  
 分钟, R<sub>t</sub>15.14 分钟。

10 a) 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例  
 1c 和 1d)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.82 (s, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (s,  
 1H), 7.15 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 4.56 (s, 2H) 2.20 (s, 3H); ESPMS (M+H) 391.

15 b) 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-苯氧基乙酸的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方  
 法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.84 (s, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (s,  
 1H), 7.15 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 4.60 (s, 2H) 2.20 (s, 3H); ESPMS (M-H) 335

20 c) 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-  
 (3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-  
 苯氧基乙酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨  
 基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-

氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯, 得到 4-(N'-(2-甲基-4-氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.70-6.90 (m, 5H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.70-0.90 (m, 6H); ESPMS (M+H) 653;

5

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA 10% -70%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub> 20.53 分钟。

实施例 9 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)的制备

10

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.90-9.00 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.90-7.04 (m, 2H), 6.50-6.80 (m, 6H), 5.78 (s, 2H), 4.72-4.88 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20-4.42 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 6H), 1.25-1.42 (m, 3H), 0.60-0.80 (m, 6H); ESPMS (M+H) 619;

15

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA 10% -90%, 20 分钟, R<sub>t</sub> 14.70 分钟。

a) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酸叔丁基酯的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c 和 1d)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.10 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.20 (d, 6H), 1.40 (s, 9H); ESPMS (M+H) 371.

## b) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酸的制备

以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(参见实施例 1e)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.10 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 2H), 6.84-6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.20 (d, 6H); ESPMS (M-H) 313

5

## c) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2-甲基苯氧基乙酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.50 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 6.70-6.92 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.20 (d, 6H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.72-0.88 (m, 6H); ESPMS (M+H) 633;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA 10% -70%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub> 18.99 分钟。

## 实施例 10 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.70 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 6.75-6.85 (m, 3H), 6.65-6.72 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 3H), 0.70-0.85 (m, 6H); ESPMS (M+H) 661;

HPLC-Vydac 201HS54 柱; 乙腈/水/0.1% TFA 10% -90%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub> 15.96 分钟。

- 5 a) 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酸叔丁基酯的制备  
以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯(参见实施例 1c 和 1d)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.38 (s, 9H); ESPMS (M+H) 411.

- 10 b) 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酸的制备  
以类似于 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸(实施例 1e)的方法制备。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.22 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24-7.40 (m, 3H), 6.80-6.90 (m, 2H), 4.58 (s, 2H); ESPMS (M-H) 353

- 15 c) 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备  
根据实施例 1f 的方法制备, 只是用 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸, 用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(实施例 2a 和 2b)代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯, 得到 4-(N'-(2, 4-二氯苯基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。
- 20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.30 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, 3H), 6.68-6.95 (m, 5H), 5.94 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.62-2.82 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 3H), 0.70-0.90 (m, 6H); ESPMS (M+H) 675;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>21.90 分钟。

5 实施例 11 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备，只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.05 (q, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (q, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H); ESPMS (M+H) 657;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>17.43 分钟。

15 a) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1f 的方法制备，只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氯苯氧基乙酸(参见实施例 7a 和 7b)代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.98 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (q, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H); ESPMS (M+H) 671;

HPLC-Dynamax 60A 柱 C18 乙腈/水/0.1% TFA10% -70%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub>19.47 分钟。

5 实施例 12 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸酯)酰胺(150mg)、MeOH(5ml)和 2N 氢氧化钠(2ml)的混合物在 50℃ 搅拌 2 小时，随后用乙酸酸化。将混合物真空浓缩至约 3ml，  
10 随后用水稀释，收集不溶解的固体，用水和乙酸乙酯洗涤得到 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺(110mg, 74%)，熔点 207-210℃

<sup>1</sup>HNMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz, ppm): 9.05 (s,1H);

8.4 (d,1H); 8.05 (d,1H); 7.9 (s,1H); 7.8 (d,1H); 7.4 (d,2H); 7.3 (d,2H); 7.1 (m,2H); 6.95 (m,1H); 6.7-6.9 (m,3H); 5.95 (s,2H); 5.05(m,1H); 4.25(m,1H); 3.6(dd,2H); 2.6(m,2H); 2.2(s,3H); 1.2-1.4(m,3H); 0.75(m,6H). MS: (ES-) m/e 619.5(MH)-

15 a) 4-N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酸的制备

2-(4-氨基苯硫基)乙酸(3.07g)在乙腈(120ml)中的悬浮液回流搅拌，同时加入 2-甲基苯基异氰酸酯(2.1ml)，将混合物搅拌回流 1 小时。冷却生成的溶液，收集结晶的浅灰色固体得到 4-N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酸(4.93g, 93%)，熔点 182-183℃。

20 b) (4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸酯)酰胺的制备

在室温下搅拌 4-N'-(2-甲基苯基)脲)苯硫基乙酸(364mg)、DMF(7ml)、2-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-2-(亮氨酸基氨基)丙酸甲酯(336mg)、1-羟基苯并三唑(156mg)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳



化二亚胺盐酸盐(220mg)和 N-甲基吗啉(116mg)的混合物 4 天。混合物用乙酸乙酯和水稀释, 收集沉淀, 用水和乙酸乙酯洗涤得到(4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯磺基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸酯)酰胺(500mg, 79%), 为灰白色固体。

5 实施例 13-76 如下文和表 1 中描述制备。

实施例 14 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯基磺酰基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 中的方法制备, 只是用甲基-2-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-2-(2-{{[4-(2-甲基苯基脲基)苯基磺酰基]乙酰基亮氨酸氨基}丙酸酯代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

a) 甲基-2-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-2-(2-{{[4-(2-甲基苯基脲基)苯基磺酰基]乙酰基亮氨酸氨基}丙酸酯的制备

在室温下搅拌甲基-2-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-2-(2-{{[4-(2-甲基苯基脲基)苯基磺酰基]乙酰基亮氨酸氨基}丙酸酯(实施例 12b, 0.35g)、DMF(2ml)、甲醇(8ml)、Oxone®(1g)和水(4ml)的混合物 24 小时。混合物用水稀释, 用乙酸乙酯提取, 干燥有机相和蒸发至干。残余物用乙醚磨碎, 收集不溶解的固体得到甲基-2-(1, 3-苯并二氧戊环-5-基)-2-(2-{{[4-(2-甲基苯基脲基)苯基磺酰基]乙酰基亮氨酸氨基}丙酸酯(0.32g)。[m/e667(M+H)<sup>+</sup>]

实施例 16 2-(4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基)丁酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 2 的方法, 只是在 2c 和 1f 中用 2-(4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基)丁酸代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸。

25 a) 2-(4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基)丁酸乙酯的制备

将碳酸钾(5.5g, 0.04mol)加入 4-硝基苯酚(5.56g, 0.04mol)在 DMF(20ml)中的搅拌溶液中, 随后加入 2-溴丁酸乙酯(7.8g, 0.04mol), 混合物在室温下搅拌 48 小时。将混合物倾入水(60ml)中用乙醚(2 次, 70ml)提取。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥和蒸发至干得到油状物(9g)。在乙醇(20ml)中的该油状物(2g, 0.008mol)中加入 10% Pd/C(0.2g), 混合物在氢气中搅拌 2 小时, 过滤并蒸发至干。在二氯甲烷(20ml)中的残余物用 2-甲基苯基异氰酸酯(1.05g, 0.008mol)处理, 使混合物静置

18 小时。过滤溶液，蒸发至干，残余物由乙醇中重结晶得到产物 (1.3g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm); 1.0 (t), 3H; 1.2 (t), 3H; 2.2 (s), 3H; 4.1 (q), 2H; 4.65 (t), 1H; 6.8 (d), 2H; 6.9 (t), 1H; 7.1 (m), 2H; 7.35 (d), 2H; 7.8 (m), 2H, 8.8 (s), 1H ESPMS (M+H) 357

b) 2-(4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基)丁酸的制备

5 将 2M 氢氧化钠水溶液 (3ml) 加入在二甲基亚砷 (7ml) 中的 2-(4-(N<sup>o</sup>-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基)丁酸乙酯 (1.2g, 0.0034mol) 中，混合物在室温下搅拌 1 小时。加入水 (10ml)，用 2N 盐酸调节 pH 至约 2，过滤产物，用水洗涤和干燥得到产物 (1.0g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm); 1.0 (t), 3H; 2.2 (s), 3H; 4.5 (t), 1H; 6.8 (d), 2H; 6.9 (t), 1H; 7.1 (m), 2H; 7.35 (d), 2H; 7.8 (m), 2H, 8.8 (s), 1H  
<sup>1</sup>H ESPMS (M-H) 327.

10

实施例 23 4-(2-甲基苯基脲基)-苯基乙酰基氨基-(2-[甲基磺酰基乙基]甘氨酸基氨基)天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)酯的制备

15 在室温和常压下将 4-(2-甲基苯基脲基)-苯基乙酰基氨基-S-(2-[甲基磺酰基乙基]甘氨酸基氨基)天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)- $\beta$ -苄基二酯 (65mg)、DMF (5ml) 和 10% Pd/C 催化剂 (20mg) 的混合物在氢气下搅拌 4 小时。过滤混合物，蒸发滤液至干，残余物用乙酸乙酯研制得到 2-(2-苄基-苯并噁唑-6-基)-乙酰基氨基-(2-[甲基磺酰基乙基]甘氨酸基)-天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)酯 (52mg, 91%)，为灰白色固体。

a) BOC-天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)- $\beta$ -苄基二酯的制备

20 搅拌 BOC-天冬氨酸- $\beta$ -苄酯 (3.23g)、二氯甲烷 (20ml)、2, 4-二甲基戊醇 (1.51g) 和二环己基碳化二亚胺 (2.06g) 的混合物，用 4-二甲基氨基吡啶 (20mg)。将混合物搅拌 1 小时，过滤，蒸发滤液至干。残余物用硅胶快速色谱法纯化，使用增加极性的二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物，合并合适的馏分，蒸发至干得到产物，为胶状物 (3.55g)。

25 [m/e422 (MH)<sup>+</sup>]

b) 天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)- $\beta$ -苄基二酯的制备



将 4-(2-甲基苄基脲基)-苄基乙酰基氨基-蛋氨酸-天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)- $\beta$ -苄基二酯 (0.12g)、DMF(1ml)、Oxane®[Aldrich] (0.25g) 和水 (0.5ml) 的混合物在室温下搅拌 72 小时。混合物用水稀释, 收集不溶解的固体得到 4-(2-甲基苄基脲基)-苄基乙酰基氨基-(2-[甲基磺酰基乙基]甘氨酸)天冬氨酸- $\alpha$ -(2, 5-二甲基戊基)- $\beta$ -苄基二酯 (0.11g), 为白色固体。[m/e719(MH)<sup>+</sup>]

实施例 28 6-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苄基丙酸)酰胺的制备

根据实施例 2 的方法, 只是在 2c 和 1f 中用 6-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧酸代替 4-(N'-(2-甲基苄基)脲)-苄氧基乙酸。

a) 2-(4-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯的制备

在室温下将 2-甲基苄基异氰酸酯 (0.32g, 0.0024mol) 加入 6-氨基苯并二氢吡喃-4-酮-2-羧酸乙酯 (0.32g, 0.0022mol, 如 Barker, G.; Ellis, G. P.; J Chem Soc C, 1970, 2230 中所述制备, 列为本文参考文献) 在 THF (5ml) 中的溶液中。将混合物搅拌 18 小时, 通过过滤回收产物, 用乙醚洗涤得到 0.64g 产物, 将其在 60°C 在 Pd/C 催化剂 (0.4g) 存在下在 N-甲基吡咯烷酮 (20ml) 和乙酸 (20ml) 的混合物中氢化 10 小时, 过滤和蒸发至干, 残余物用水研制。干燥固体残余物得到产物 2-(4-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯 (0.45g)。

NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm); 1.2(t), 3H; 2.1 (m), 2H; 2.2 (s), 3H; 2.7 (m), 2H; 4.1 (q), 2H; 4.8 (m), 1H; 6.7 (d), 1H; 6.9 (t), 1H; 7.1 (m), 4H; 7.8 (m), 2H; 8.7 (s), 1H. ESPMS (M+H) 355

b) 6-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧酸的制备

在二甲基亚砷 (5ml) 中的 2-(4-(N'-(2-甲基苄基)脲)苯并二氢吡喃-2-羧酸乙酯 (0.43g, 0.0012mol) 用含水氢氧化钠 (1.2ml) 处理, 混合物静置 2 小时, 加入水 (10ml), 用 2N 盐酸调节 pH 至 2。过滤出产物, 用水洗涤, 空气干燥得到上述产物 (0.35g)。

NMR (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm); 2.1(m), 2H; 2.2 (s),3H; 2.7 (m), 2H; 4.7 (m), 1H; 6.7 (d), 1H; 6.9 (t), 1H; 7.1 (m), 4H, 7.8 (m), 2H; 8.7 (s), 1H. ESPMS (M+H)327.

实施例 29 4-(N'-(2-噻吩基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

5 根据实施例 1 的方法, 只是用 4-(N'-(2-噻吩基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸甲酯)酰胺。

10 a) 4-(N'-(2-噻吩基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸甲酯)酰胺的制备

在室温和氩气中将 Proton-Sponge®(Aldrich)(102mg) 加入在 THF(3ml) 中的噻吩-2-羧酸(61mg) 的搅拌溶液中。20 分钟后, 加入二苯基磷酰基叠氮化物(131mg), 将混合物回流加热 5 小时。将溶液冷却至室温, 在搅拌和室温下加入在 THF(5ml) 中的如实施例 30b 中制备的 4-氨基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸甲酯)酰胺(243mg) 溶液, 混合物回流 12 小时。将冷却的混合物在乙酸乙酯(50ml) 和水(50ml) 之间分配, 乙酸乙酯相用 1M 柠檬酸、饱和含水碳酸氢钠和盐水洗涤。蒸发得到棕色固体, 它用乙醚磨碎通过过滤分离出产物, 收率 43mg. m/Z(+ve) 611.3 (M+H) m/Z (-ve) 611.3

20 实施例 30 4-(N'-(2-苯基脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1 的方法, 只是用 4-(N'-(2-苯基脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

25 a) 4-硝基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

30 将 HOBT(1.5g) 加入在 DMF(10ml) 中的 4-硝基苯氧基乙酸(1.97g) 的溶液中, 随后加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(2.14g), 溶液搅拌 15 分钟。将亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯

基)丙酸甲酯(实施例 2b) (2.69g)溶解在 DMF(10ml)中,将得到的溶液加入活化酯的溶液中。混合物在室温下搅拌过夜,将混合物加入乙酸乙酯(100ml)中,用水(2次,10ml)、5%柠檬酸(10ml)、水(10ml)、饱和碳酸氢钠溶液(10ml)、水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤,干燥(硫酸镁),  
5 蒸发得到 4-硝基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺 3.02g。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 0.9(6H, m), 1.3-1.4(3H,m), 2.7(2H,m), 3.5(3H,s), 4.3-4.4 (1H,s), 4.7(2H,m), 5.1(1H, m), 5.9(2H,s), 6.7-6.9(3H,m), 7.1(2H,d), 8.2(3H,m), 8.4-8.5(1H,d); m/Z 516 (M+H).

b) 4-氨基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

10 在室温下将在含有 5% Pd/C(0.3g)的乙酸乙酯(60ml)中的 4-硝基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺(3.02g)迅速搅拌的溶液暴露于氢气气氛中。当氢气的摄入停止后,过滤溶液,滤饼用乙酸乙酯洗涤。蒸发合并的滤液至干得到 2.7g 4-氨基苯  
15 氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 0.9(6H, m), 1.3-1.4(3H,m), 2.7(2H,m), 3.5(3H,s), 4.3-4.4 (3H,m), 4.7(2H,m), 5.1(1H, m), 5.9(2H,s), 6.5 (2H,d), 6.7-6.9(5H,m), 7.8(1H,d), 8.4-8.5(1H,d); m/Z 486 (M+H).

HPLC-Dynamax 60AC18 柱; 乙腈/水/0.1% TFA 20% -80%, 超过 20 分钟, R<sub>t</sub> 9.7 分钟, 用于下一步骤, 无需进一步纯化。

20 c) 4-(N'-(2-苯基脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

将 4-氨基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3,4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺(727mg)和二异丙基乙胺(0.282ml)溶解在二氯甲烷(2ml)中,在氢气下在 30 分钟内加入光气(165mg)在二氯甲烷(2ml)中的溶液中。  
25 得到的溶液搅拌 5 分钟,加入注射器中,将总体积的三分之一在氢气下加入苯胺(0.042ml)和二异丙基乙胺(0.093ml)在二氯甲烷(2ml)中

的常识。混合物在室温下搅拌过夜，蒸发混合物至干，随后溶解在乙酸乙酯(30ml)中，用水(10ml)、5%柠檬酸(10ml)、水(10ml)、饱和碳酸氢钠溶液(10ml)、水(10ml)和饱和盐水(10ml)洗涤，干燥(硫酸镁)。蒸发溶剂，用乙醚研制，得到 212mg 4-(N'-苯基脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺白色固体，将其水解，  
5 无需进一步纯化。m/Z605 (M+H)。HPLC-Dynamax 60AC18 柱；乙腈/水/0.1% TFA 20%-80%，超过 20 分钟，R<sub>t</sub> 15.8 分钟(95% 纯度)。

实施例 54 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(N-(2-甲基丙基)甘氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

10 根据实施例 1 的方法，只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(甲基 N-(2-甲基丙基)甘氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

a) N-(2-甲基丙基)甘氨酸甲酯的制备

15 在氩气气氛下将溴乙酸叔丁基酯(8.4ml, 10.1g)在-40℃和搅拌在 5 分钟内加入异丁基胺(50ml, 36.8g)在乙醚(100ml)中的溶液中，溶液在该温度下搅拌 1 小时，随后在室温下搅拌 18 小时。过滤混合物，在室温下蒸馏滤液以除去乙醚和过量的异丁基胺(沸点 64-66℃)，随后减压蒸馏得到产物，收率 82%，沸点 68℃/3mm。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) 3.28 (2H, s), 2.4 (2H, d), 1.72 (1H, m), 1.48 (9H, s), 0.92 (6H, d).

m/Z188.3 (M+H)

b) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-{N-(2-甲基丙基)甘氨酸叔丁基酯}酰胺的制备

25 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-苯氧基乙酸(1.5g, 5mmol)在 DMF(6ml)中的溶液用 N-(2-甲基丙基)甘氨酸叔丁基酯(936mg, 5mmol)、(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲六氟磷酸盐)(2.28g, 6mmol)和二异丙基乙胺(1.9ml, 11mmol)处理。混合物在室温下搅拌过夜，混合物在乙酸乙酯和水之间分配，分离出乙酸乙酯层，用 1M 柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液洗涤，真空浓缩得到白色固体。固体在 KP-Si10(Biotage  
30 UK Ltd.)上用色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱得到偶合产物(1.8g, 76%)，白色固体。

NMR (100degC, DMSO d6, 300 MHz, ppm) 8.52(1H,s), 7.73(1H,d), 7.66(1H,s), 7.33(2H,d)  
7.1(2H,q) 6.92(1H, t) 6.84(2H,d), 4.7(2H, 宽 s), 4.0(2H, 宽 s), 3.18(2H, d), 2.24(3H,s),  
1.88(1H, m), 1.48(9H,s), 0.85-0.96(6H,s 宽 ).

ESPMS (M+NH4) 487.5

c) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-N-(2-甲基丙基)甘氨酸的制备

5 根据实施例 1e 制备, 但使用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-[N-(2-甲基丙基)甘氨酸叔丁基酯]酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯。

4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-N-(2-甲基丙基)甘氨酸  
m/Z414.3 (M+H)

10 d) 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(N-(2-甲基丙基)甘氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-N-(2-甲基丙基)甘氨酸  
(1.5g, 3.6mmol) 在二氯甲烷和 DMF9:1v/v (70ml) 的混合物中的溶液用 3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯(根据 W096/22966 中 52-55 页所述的方法制备, 列为本文参考文献) (1.6g, 7.2mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (2.22g, 7.2mmol)/HOBT (972mg, 7.2mmol) 和二异丙基乙胺 (1.3ml, 7.2mmol) 处理。混合物在室温下搅拌过夜, 混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离出乙酸乙酯层, 用 1M 柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 真空浓缩得到半透明胶状物。胶状物在  
15 20 KP-Si10(Biotage UK Ltd.) 上用色谱法纯化, 用甲苯/乙酸乙酯洗脱得到偶合产物 (1.3g, 58%), 白色固体。

4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(N-(2-甲基丙基)甘氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺

NMR (DMSO d6, 300 MHz, ppm) 0.73- 0.93(6H,m), 1.75-1.83(1H,m), 2.21(3H,s),  
2.75(2H,t), 3.0-3.2 (2H,m), 3.52( 3H,s), 3.82(2H,d), 4.70(2H,d), 5.18(1H, m), 5.95(2H,s), 6.7-  
6.9(6H,m), 7.0-7.1(2H,q), 7.3 (2H,d), 7.8(2H,d), 8.24-8.67(1h,dd), 8.79(1H,d). m/Z 619.4  
(M+H).



实施例 66 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基-(2-(2-甲氧基乙基)甘氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

根据实施例 54 的方法, 用实施例 546 中的 2-(2-甲氧基乙基)甘氨酸甲酯代替 N-(2-甲基丙基)甘氨酸叔丁基酯。2-(2-甲氧基乙基)甘氨酸甲酯通过 EP618221 中所述的方法制备, 如实施例 1 中所述用 LiOH 水解实施例 54c 中的取代的甘氨酸酯。

实施例 67 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-甲氧基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

根据实施例 1 的方法, 只是用 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)-3-氨基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺, 在 1c 中用 4-硝基-3-甲氧基苯酚代替 4-硝基苯酚。

a) 4-硝基-3-甲氧基苯酚

将氢氧化钠溶液在室温下加入 4-氟-2-甲氧基硝基苯 (11.1g) 在 DMSO (60ml) 中的搅拌溶液中, 混合物在 85℃ 下搅拌 2.5 小时。冷却的溶液用水 (100ml) 稀释, 用乙醚 (3x100ml) 提取, 合并的乙醚溶液用 2N 氢氧化钠 (3x75ml) 提取, 合并的水相通过加入 2N 盐酸调节至 pH2。收集沉淀的固体, 用水洗涤。用五氧化二磷干燥产物, 得到 7.4g。m/Z170.1 (M+H) 它无需进一步纯化用于下一步骤 (参见实施例 1c)。

实施例 69 4-(N'-(吡啶-3-基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺的制备

根据实施例 1 的方法, 只是用 4-(N'-(吡啶-3-基)脲)-苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺代替 4-(N'-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酰基(蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺。

a) 4-(N'-(吡啶-3-基)脲)-苯氧基乙酰基(甲基亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸)酰胺的制备

将 3-吡啶基异氰酸酯 (75mg, 0.62mmol) 在室温下加入 4-氨基苯氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯)酰胺 (参见实施例 30b) (280mg, 0.58mmol) 在雨水乙酸乙酯中的搅拌溶液中。将混合物回流加热 2 小时, 通过过滤收集产物, 得到 200mg. (56%)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 0.78 (6H, t); 1.39 (3H, m); 2.73 (2H, q); 3.52 (3H, s); 4.37 (1H, m); 4.47 (2H, s); 5.11 (1H, q); 5.96 (2H, s); 6.72 (1H, d); 6.81 (1H, d); 6.87 (3H, d); 7.26 - 7.38 (3H, m); 7.92 (2H, m); 8.15 (1H, d); 8.45 (1H, d); 8.60 (2H, d); 8.76 (1H, s); ESPMS 606.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 71 7-(N<sup>'</sup>-(2-甲基苯基)脲)-2, 3-二氢苯并咪唑-4-氧基乙酰基(亮氨酸-3-氨基-(3, 4-亚甲二氧基)苯基丙酸)酰胺的制备

5 根据实施例 1 的方法, 只是在 1e 中用 7-(N<sup>'</sup>-(2-甲基苯基)脲)-2, 3-二氢苯并咪唑-4-氧基乙酸叔丁基酯代替 4-(N<sup>'</sup>-(2-甲基苯基)脲)苯氧基乙酸叔丁基酯, 在 1f 中用亮氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯代替蛋氨酸-3-氨基-3-(3, 4-亚甲二氧基苯基)丙酸甲酯。

a) 4-羟基-二氢苯并咪唑的制备

10 在室温下将在含有 30% Pd/C(0.2g)的冰醋酸(30ml)中的 4-羟基苯并咪唑(2.0g)(根据 G. Keen & P. Maddocks Syn. Comm., 16(13), 1635-1640(1986))的迅速搅拌的溶液暴露于氢气气氛中。当氢气摄入停止时, 过滤溶液, 滤饼用冰醋酸洗涤。合并的滤液蒸发至干得到 4-羟基-二氢苯并咪唑(2.05g)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm): 3.0(2H,t),

4.5(2H,t), 6.2(1H,d), 6.3(1H,d), 6.8(1H,t), 9.5(1H,b) m/Z 135 (M-H).

b) 4-羟基, 7-(胍 1, 2-二羧酸二(2, 2, 2-三氯乙酯))-2, 3-二氢苯并咪唑的制备

20 将三氯磺酸(0.114ml)在-70℃和氢气中加入 4-羟基-二氢苯并咪唑(1.77g)在二氯甲烷(80ml)中的溶液中, 随后加入二(2, 2, 2-三氯乙基)偶氮二羧酸酯(BTEAD)(6g)。混合物在-60℃下搅拌 30 分钟, 随后用 25% 乙酸铵溶液(30ml)骤冷, 使其温热至室温, 用乙酸乙酯(2次, 100ml)提取, 合并的有机提取物用饱和盐水(20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)、蒸发和用 Biotage 40M 体系纯化, 用 5% 乙酸乙酯/甲苯纯化得到 4-羟基, 7-(胍 1, 2-二羧酸二(2, 2, 2-三氯乙酯))-2, 3-二氢苯并咪唑(4.73g)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm) : 3.0(2H,t), 4.5(2H,t),  
4.8(4H,s), 6.2(1H,d), 7.0(1H,d), 9.6(1H,s), 10.75(1H,s) m/Z 515 (M-H).

c) 叔丁基-7-(胍 1, 2-二羧酸二(2, 2, 2-三氯乙酯))-2, 3-二氢  
苯并咪唑基-4-氧基乙酸酯的制备

5 将溴乙酸叔丁基酯(1.62ml)加入 4-羟基, 7-(胍 1, 2-二羧酸二(2,  
2, 2-三氯乙酯))-2, 3-二氢苯并咪唑(1.63g)在含有粉末碳酸钾(1.63g)  
的丁-2-酮(50ml)溶液中, 混合物在 80℃下搅拌过滤。蒸发混合物至干,  
随后溶解在乙酸乙酯(50ml)中, 用水(20ml)洗涤, 水相再次用乙酸乙酯  
(20ml)提取, 合并的有机提取物用饱和碳酸氢钠溶液(20ml)和饱和盐水  
10 (20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)。蒸发得到叔丁基-7-(胍 1, 2-二羧酸二(2,  
2, 2-三氯乙酯))-2, 3-二氢苯并咪唑基-4-氧基乙酸酯  
(5.4g) m/Z 266 (M+H), 无需进一步纯化, 用于下一步骤。

d) 叔丁基-7-氨基-2, 3-二氢苯并咪唑基-4-氧基乙酸酯的制备

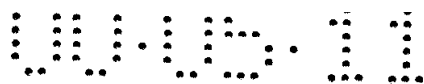
15 在氩气气氛下将锌粉(2g)加入叔丁基-7-(胍 1, 2-二羧酸二(2, 2,  
2-三氯乙酯))-2, 3-二氢苯并咪唑基-4-氧基乙酸酯(2g)在冰醋酸(20ml)  
中的搅拌溶液中。1小时后, 加入氢氧化钠(70ml), 混合物用乙酸乙酯(3  
次, 100ml)提取, 干燥(硫酸镁)。蒸发和在 40S Biotage 体系中色谱纯  
化, 用 10% 乙酸乙酯/甲苯洗脱得到叔丁基-7-氨基-2, 3-二氢苯并咪唑  
基-4-氧基乙酸酯, 浅黄色固体(341mg)。

20

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 300 MHz, ppm) : 1.5(9H,s), 3.2(2H,t), 4.4(2H,s), 4.6(2H,t), 6.1(1H,d),  
6.5(1H,d), : m/Z 266 (M+H).

e) 7-(N'-(2-甲基苯基)脲)-2, 3-二氢苯并咪唑基-4-氧基乙酸叔丁基  
酯的制备

25 在氩气气氛和室温下将未稀释的 2-甲基苯基异氰酸酯(171mg,  
160 $\mu\text{l}$ )在 2 分钟内加入叔丁基-7-氨基-2, 3-二氢苯并咪唑基-4-氧基乙  
酸酯(341mg)在二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中。混合物搅拌 18 小时,  
随后蒸发。残余物用乙醚磨碎, 过滤固体。使用产物无需进一步提纯。



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm)

1.4(9H,s), 2.2(3H,s), 3.2(2H,t), 4.6(2H,s), 4.7(2H,t), 6.3(1H,d), 6.9(1H,t) 7.1(1H,t) 7.7(1H,d)  
7.8(1H,d) 8.2(1H,s) 8.4(1H,s).

## 实施例 77

### 药物组合物

5 本发明的化合物可与例如乳糖 Ph. Eur、Croscarmellose 钠、玉米淀粉浆 (5% w/v 浆) 和硬脂酸镁一起配制片剂用于人的治疗或预防用途。

### 体外和体内试验

采用如下缩写, 如下列出物质的合适来源。

10 MOLT-4 细胞-人体 T-成淋巴细胞的白细胞 (European Collection of Animal Cell Cultures, Proton Down)

纤维结合素-根据在 E. Nengvall, E. Ruoslahti, Int. J. Cancer, 1977, 20, 1-5 页和 J. Forsyth 等的 Methods in Enzymology, 1992, 215, 311-316 页中描述的方法由人体血浆通过明胶-琼脂糖亲和色谱法纯化。

15 RPMI 1640-细胞培养介质 (Life technologies, Paisley UK).

PBS-Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水 (Life technologies)

BSA-牛血清白蛋白, 馏分 V (ICN, Thame, UK)

CFA-Complete Freund's Adjuvant (Life technologies)

20 在如下试验和模型中, 所涉及的化合物是本发明的式 (II)、(III) 和 (IV) 化合物。

### 1.1 体外试验

#### 1.1.1 MOLT-4 细胞/纤维结合素粘连试验

25 MOLT-4 细胞/纤维结合素粘连试验用于研究在 MOLT-4 细胞膜上表达的整合素  $\alpha_4\beta_1$  与纤维结合素的相互作用。聚苯乙烯 96 孔板在 4°C 用纤维结合素, 在 PBS 中的 100  $\mu$ l, 20  $\mu$ g/ml 涂覆过夜。通过加入 100  $\mu$ l BSA, 20mg/ml 阻断非特异粘连, 在室温下培养 1 小时后, 抽吸溶液。在每个孔中加入悬浮在无血清 RPMI-1640 介质中的 MOLT-4 细胞, 2E6 细胞/ml (50  $\mu$ l) 和在相同介质 (50  $\mu$ l) 中稀释的化合物的溶液。在 37°C 和 5% (v/v) CO<sub>2</sub> 潮湿气氛中培养 2 小时后, 通过缓慢摇晃随后真空抽吸除去非

粘连细胞。粘连细胞通过比色酸磷酸酶试验定量。在每个孔中加入在含有 1% Triton X-100 的 pH5.0 的 50mM 乙酸钠缓冲液中的 100 $\mu$ l 对-硝基苯基磷酸酯 (6mg/ml)。在 37 $^{\circ}$ C 下培养 1 小时后，在每个孔中加入 50 $\mu$ l 氢氧化钠，用微滴板分光光度计测量在 405nm 的吸光度。抑制粘连的化合物得到较低的吸光度读数。标准、对照和试验条件试验三次，抑制百分数根据在每个孔中总(无抑制剂)和非特异抑制(无纤维结合素)标准计算。

## 1.2 体内炎性模型

化合物的活性可在如下模型中测试。

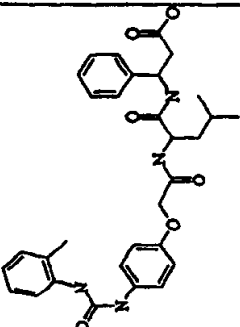
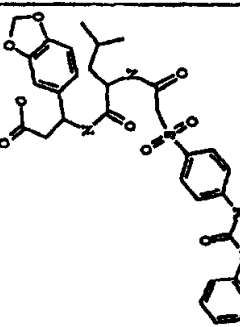
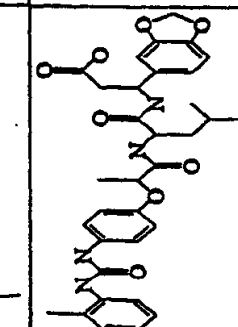
### 10 1.2.1 在小鼠中的卵白蛋清延迟型过敏症

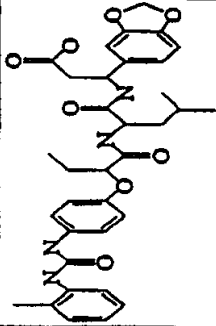
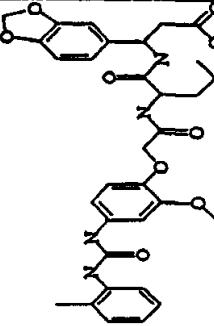
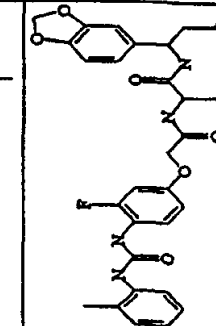
Balb/c 雌性小鼠 (20-25g) 用卵白蛋清 (2mg/ml) 与 CFA 的 1:1 (v/v) 乳液腹腔免疫，7 天后，小鼠通过在右后足跖 subplantar 注射在盐水中的 1% 热凝聚的卵白蛋清 (30 $\mu$ l) 攻击。在随后的 24 小时内发生足肿胀，测量足跖厚度与对侧未注射足的厚度相比较，计算足跖厚度百分数的增加。通过管饲法给 5 只一组的小鼠剂量口服化合物，剂量为 0.001mg/kg-100mg/kg。比较载体处理的动物和化合物处理的动物计算炎性响应的抑制。

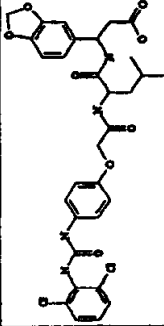
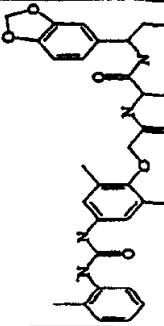
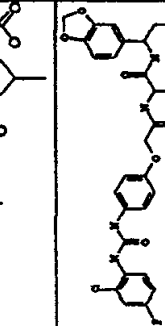
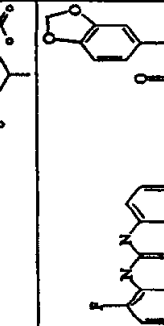
### 1.2.2 小鼠中胶原诱导的关节炎

20 DBA/1 雄性小鼠用由等体积的在 0.05M 乙酸中的牛胶原 II 型 (2mg/ml) 和 CFA 制备的乳液 0.1ml 免疫，该混合物在尾根部注射。20 天后，通过管饲法剂量口服化合物，剂量为 0.001mg/kg/天-100mg/kg/天。在第一次剂量的一天后，每个动物接受 0.1ml 在 0.05M 乙酸中的胶原 II 型腹膜内激发注射。到第 28 天，判断小鼠所有四肢关节炎的发病率和严重程度。关节炎的抑制通过比较载体处理的和化合物处理的小鼠计算。

表 1

实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, d6-DMSO	反相HPLC (试验时间=20分钟)		
		脲形成	最终酶水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RT 分钟
13		A1	K		559		0.7-0.9(m,6H); 1.3-1.6(m,3H); 2.2(e,3H); 2.65(m,2H); 4.3-4.5(m,3H); 5.15(m,1H); 6.8-6.95(m,3H); 7.1(m,2H); 7.2-7.4(m,7H); 7.8(m,2H); 7.9(m,1H); 8.45-8.55(m,1H); 8.8(m,1H).			
14		A1	K		651		0.75(M,6H); 1.25(M,3H); 2.25(S,3H); 2.6(T,3H); 4.1-4.3(M,3H); 5.05(Q,1H); 5.95(S,2H); 6.7-6.9(M,3H); 6.95(T,1H); 7.1-7.2(M,2H); 7.6-7.8(M,5H); 8.25(O,1H); 8.4(S,1H); 9.8(S,1H)			
15		A1	K		617		0.8 (m), 6H; 1.4 (m), 6H; 2.2 (e), 3H; 2.6 (m), 2H; 4.3 (m), 1H; 4.7 (m), 1H; 5.05 (m), 1H; 5.95 (e), 2H; 6.7 (m), 1H; 6.8 (m), 3H; 6.9 (m), 1H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (m), 2H; 7.8 (m), 2H; 7.85 (e) & 8.1 (e), 1H & 1.4 (m), 1H; 8.9 (e), 1H			

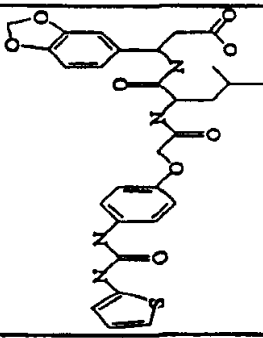
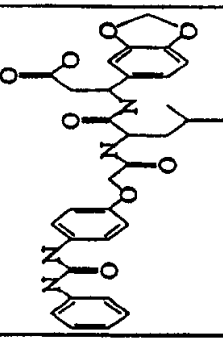
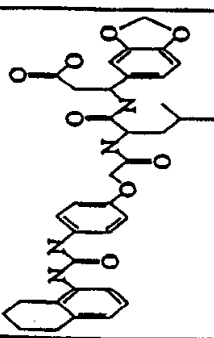
实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		腺形成	最终酯水解	中间体的方法	M-H	M+H		柱型	溶剂 +	RL 分钟
16		A1	K		631		DMSO : 0.8 (m), 6H; 0.95 (l), 3H; 1.4 (m), 3H; 1.8 (m), 2H; 2.2 (s), 3H; 2.8 (m), 2H; 4.3 (m), 1H; 4.5 (m), 1H; 5.0 (m), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 6H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (m), 2H; 7.8 (m), 2H; 7.85 (d) & 8.05 (d), 1H; 8.3 (d) & 8.4 (d), 1H; 8.8 (s), 1H			
17		A1	K		635.5		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.75(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-6.95(6H,m), 7.05-7.25(1H,s), 7.75-7.85(2H,m), 7.95(1H,s), 8.50-8.60(1H,d), 9.05(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN / H2O 20-80	14.4
18		A1	K		623.4		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.95(6H,m), 7.05-7.3(2H,m), 7.75-7.85(1H,d), 7.9-7.95(1H,l), 7.95-8.05(1H,d), 8.2(1H,s), 8.4-8.5(1H,d), 8.75(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN / H2O 20-80	14.8

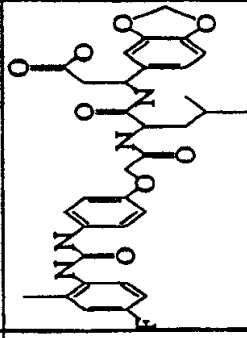
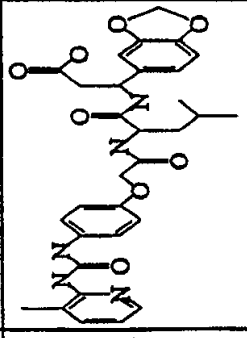
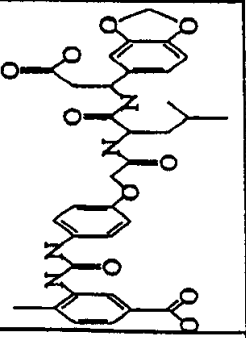
实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		脘形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
19		A1	K			659.3	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-6.95(6H,m), 7.2-7.3(1H,t), 7.3-7.5(4H,m), 7.95-8.05(1H,d), 8.9-9.0(1H,d), 9.4(1H,s), 9.9(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	13.5
20		A1	K			653.4	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.15(6H,s), 2.25(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.15(2H,s), 4.4-4.5(1H,m), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-6.9(4H,m), 7.05-7.15(4H,m), 7.75-7.85(1H,d), 7.9(1H,s), 7.95(1H,s), 8.45-8.5(1H,d), 8.9(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	15.3
21		A2	K			643.2	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-6.9(6H,m), 7.1-7.2(1H,m), 7.3-7.4(3H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.6(1H,s), 8.9-9.0(1H,d), 9.6-9.7(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	15.9
22		A1	K			609.3	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.65-6.95(6H,m), 7.05-7.1(1H,t), 7.1-7.2(1H,m), 7.35-7.3(2H,m), 7.8-7.9(1H,d), 8.0-8.1(1H,t), 8.35-8.45(2H,m), 8.85(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	14.8



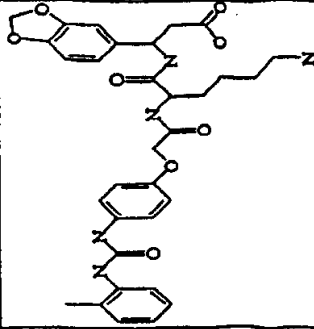
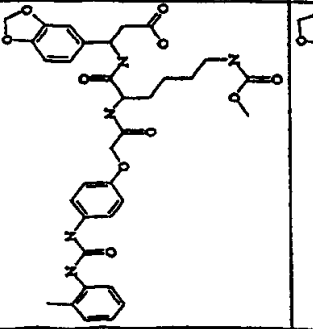
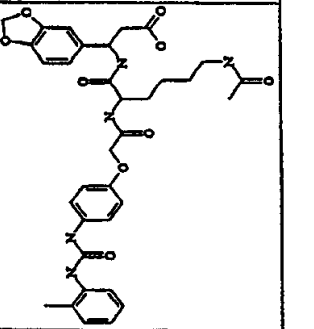
实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		腺形成	最终酶水解	中间体的方法	M-H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
23		A1	L		675		0.75(m,12H); 1.8(m,2H); 2.0(m,1H); 2.1(m,1H); 2.2(s,3H); 2.7(m,2H); 2.95(s,3H); 3.05(m,2H); 4.4-4.6(m,4H); 4.7(q,1H); 6.8-6.9(m,3H); 7.0-7.2(m,2H); 7.35(d,2H); 7.8(d,1H); 7.85(s,1H); 8.2(d,1H); 8.6(d,1H); 8.9(s,1H).			
24		A1	K			641.3	1.7-1.9(2H,m), 1.95(3H,s), 2.1-2.2(5H,m), 2.6-2.7(2H,m), 4.3-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.15(1H,m), 5.9(2H,s), 6.7-7.0(6H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.8(1H,d), 7.9-8.0(1H,d), 8.05-8.1(1H,d), 8.2(1H,s), 8.5(1H,d), 8.7(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	14.3
25		B	K		616		0.8-1.0(6H,m), 1.5-1.7(3H,m), 2.6-2.8(2H,m), 3.2-3.3(2H,d), 4.1-4.2(2H,d), 4.4-4.5(1H,m), 4.6(2H,s), 5.1-5.2(1H,m), 6.1(2H,s), 6.8-7.0(6H,m), 7.1-7.2(1H,d), 7.2-7.3(1H,d), 7.5-7.6(2H,d), 7.9(2H,d), 8.4(1H,d), 8.5(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.4

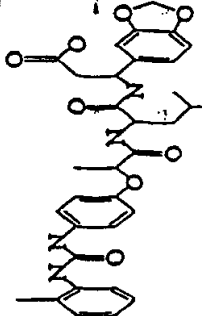
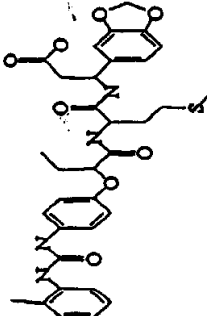
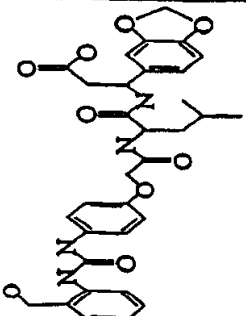
实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, d6-DMSO	柱型	溶剂 0.1%TFA	RL 分钟
		脘形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H				
26		B	K		629		0.6-1.0(m), 1.5-1.7(m), 2.0-2.1(2H,m), 2.6-2.8(2H,m), 3.5-3.6(2H,m), 3.8-3.9(2H,m), 4.4-4.5(1H,m), 4.6(2H,s), 5.1-5.2(1H,m), 6.1(2H,s), 6.8-7.4(9H,m), 7.5-7.6(2H,d), 8.0-8.1(1H,d), 8.7(1H,d), 9.1-9.2(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.6
27		A1	K		617		0.7 (m), 0.8H; 1.4 (m), 0.8H; 2.2 (s), 3H; 2.5 (m), 2H; 4.3, (m), 1H; 4.7 (m), 1H; 5.05 (m), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 5H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (m), 2H; 7.8 (m), 3H; 8.4 (m), 1H; 8.8 (s), 1H			
28		A1	K		629		0.8 (m), 5H; 1.4 (m), 3H; 1.9 (m), 1H; 2.1 (m), 2H; 2.2 (s), 3H; 2.6 (m), 2H; 2.8 (m), 1H; 4.4 (m), 1H; 4.5 (m), 1H; 5.05 (m), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 5H; 7.1 (m), 4H; 7.6 (d) & 7.8 (d), 1H; 7.75 (m), 2H; 8.4 (d) & 8.5 (d), 1H; 8.8 (s), 1H			

实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		脲形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
28		A2	K		597.2	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.3-4.5(3H,m), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.5(1H,s), 6.65-6.9(6H,m), 7.2(1H,m), 7.3-7.35(2H,d), 7.9-7.95(1H,d), 8.4-8.45(1H,d), 8.5(1H,s), 9.5(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	13.8	
29		C1	K		589	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(6H,m), 7.2(2H,d), 7.3-7.4(2H,d), 7.5(2H,d), 8.0(1H,d), 8.8(1H,d), 9.3-9.6(2H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	14.2	
31		C1	K		643	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 1.7(4H,m), 2.4(2H,m), 2.5-2.6(2H,m), 2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(6H,m), 7.0(1H,d), 7.3-7.4(2H,d), 7.5(1H,d), 8.0(1H,d), 8.3(1H,s), 9.1(1H,m), 9.5(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.8	

实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, de-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		原形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
22		C1	K		621		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(2H,s), 2.5-2.6(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-7.0(7H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.6(1H,m), 8.0(1H,d), 8.6(1H,s), 8.9(1H,d), 9.5(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	14.8
23		C1	K		604		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(2H,s), 2.5-2.6(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-7.0(6H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.6(1H,d), 8.0(1H,d), 8.2(1H,d), 8.4(2H,m)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	11.3
24		C1	K		647		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.3(2H,s), 2.5-2.6(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(6H,m), 7.3-7.4(2H,m), 7.5(1H,d), 7.9(1H,d), 8.0(1H,s), 8.4(2H,m), 8.9(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.6

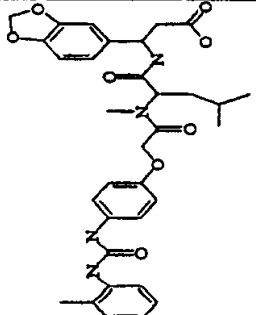
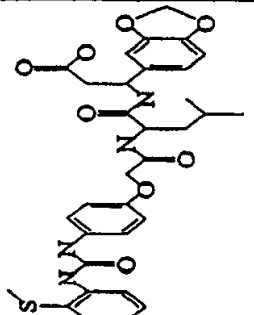
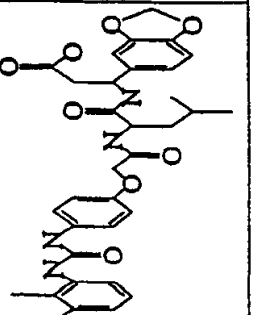


实例编号	结构	合成方法代码			ESPMs		NMR 1H, ppm, ds-DMSO	柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
		脛形成	最终酯 水解	中间体的 方法	M+H	M+H				
38		A1	K		620.3	1.0-1.2(2H,m), 1.4-1.6(4H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(4H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.55(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.65-6.95(6H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.4(2H,d), 7.7(2H,d), 7.8(1H,d), 7.9(1H,d), 8.1(1H,s), 8.5(1H,d), 8.95(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	10.5	
39		A1	K		676.4	1.0-1.2(2H,m), 1.2-1.4(2H,m), 1.4-1.6(2H,m), 2.2(3H,d), 2.5-2.7(2H,m), 2.8-2.9(2H,m), 3.3(3H,s), 4.3(1H,m), 4.6(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.0(6H,m), 7.0-7.1(2H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.7-7.8(2H,d), 7.8-7.9(1H,d), 8.5(1H,d), 8.95(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.8	
40		A1	K		660.4	1.0-1.2(2H,m), 1.2-1.4(2H,m), 1.4-1.6(2H,m), 1.8(3H,s), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 2.8-2.9(2H,m), 4.3(1H,m), 4.5(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.0(6H,m), 7.0-7.1(2H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.7(1H,m), 7.8-7.85(2H,d), 7.8-7.9(1H,d), 8.5(1H,d), 8.95(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	11.5	

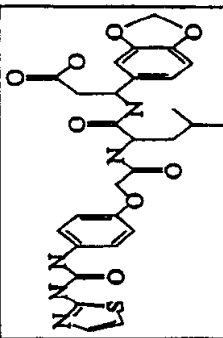
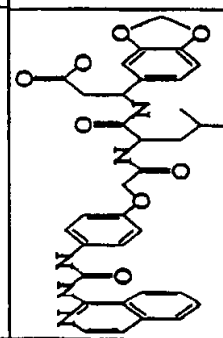
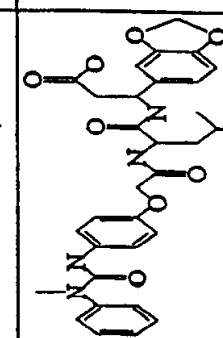
实例编号	结构	合成方法代码			ESPMs		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC (试验时间=20分钟)		
		腺形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RT 分钟
41		A1	K		617		0.8 (q), 6H; 1.4 (m), 6H; 2.2 (s), 3H; 2.6 (m), 2H; 4.3, (m), 1H; 4.7 (q), 1H; 5.05 (q), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.7 (d), 1H; 6.8 (d), 4H; 6.9 (t), 1H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (d), 2H; 7.8 (m), 2H; 8.05 (d), 1H; 8.4 (d), 1H; 8.9 (s), 1H			
42		A1	K		649		0.9 (t), 3H; 1.8 (m), 5H; 1.8 (s) & 1.95 (s), 3H; 2.05 (m), 1H; 2.2 (s), 3H; 2.6 (m), 2H; 4.4 (m), 1H; 4.5 (m), 1H; 5.05 (m), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 6H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (m), 2H; 7.8 (m), 2H; 7.9 (d) & 8.1 (d), 1H; 8.3 (d) & 8.4 (d), 1H; 8.8 (d), 1H			
43		B	K		619		0.7-0.9 (6H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 4.2-4.4 (1H, m), 4.5 (2H, s), 4.55 (2H, d), 4.9-5.1 (1H, m), 5.3 (1H, b), 5.9 (2H, s), 6.6-6.9 (5H, m), 6.9-7.0 (1H, d), 7.1-7.2 (1H, d), 7.2-7.3 (1H, d), 7.3-7.4 (2H, d), 7.8 (1H, d), 8.0 (1H, d), 8.1 (1H, s), 8.5 (1H, d), 9.1 (1H, s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.5

实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		脘形成	最终酯水解	中间体的方法	M-H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
44		B	K		619		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.1(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(7H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.5(1H,s), 8.0(1H,d), 8.4-8.5(1H,d), 8.7(1H,s), 9.4(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	13.4
45		B	K		617		0.9-1.1(6H,m), 1.5-1.7(3H,m), 2.35(6H,s), 2.6-2.7(2H,m), 4.4-4.6(1H,m), 4.65(2H,s), 5.1-5.2(1H,m), 6.1(2H,s), 6.9-7.1(5H,m), 7.2(3H,m), 7.5-7.6(2H,d), 8.1-8.2(1H,d), 8.6(1H,s), 9.1-9.3(1H,d), 9.5(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	11.7
46		B	K		619		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.1(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.4-6.6(2H,m), 6.6-6.9(6H,m), 7.3-7.4(3H,d), 7.6(1H,s), 8.0(1H,d), 8.4(1H,s), 8.5(1H,s), 9.0(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.5
47		B	K		637		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(6H,m), 6.9-7.0(1H,m), 7.1(1H,d), 7.3-7.4(2H,d), 8.0(2H,d), 8.4(1H,s), 8.7(1H,m), 9.3(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	14.5

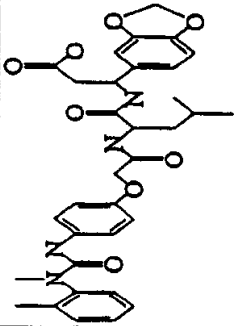
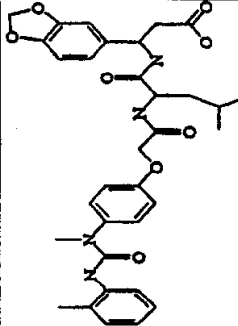
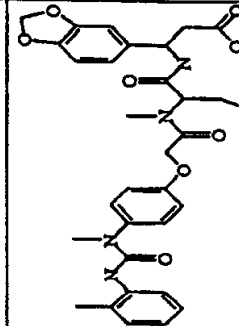


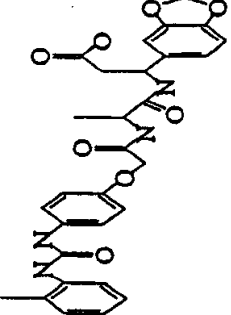
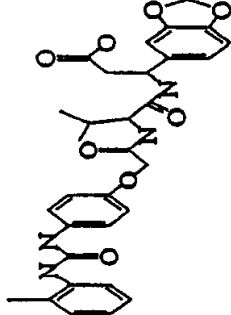
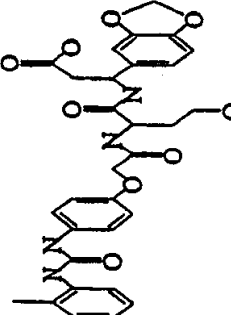
实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMs		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC (试验时间=20分钟)		
		原形成	最终酶水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
48		A1	K		619.4		0.7-0.9(6H,m), 1.2-1.4(1H,m), 1.4-1.6(2H,d), 2.2(2H,s), 2.5-2.7(2H,m), 2.8(3H,s), 4.7-4.9(2H,m), 4.9-5.0(1H,m), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.0(6H,m), 7.0-7.2(3H,m), 7.2-7.4(2H,d), 7.8-7.9(2H,m), 8.2(1H,d), 8.8(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.1
48		C1	K		635		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.4(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(3H,m), 7.0-7.1(1H,m), 7.1-7.2(1H,d), 7.3-7.4(3H,m), 7.9(2H,d), 8.1(1H,s), 8.5(1H,d), 9.2(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.5
50		C1	K		621		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.1(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.8-6.9(6H,m), 7.1(1H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.6(1H,d), 8.0(1H,d), 8.1(1H,s), 8.5(1H,m), 9.0(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.3

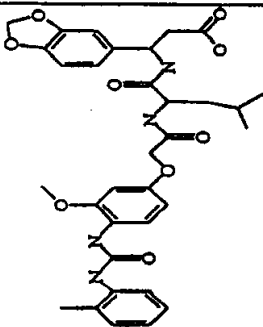
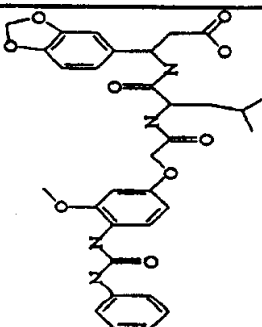
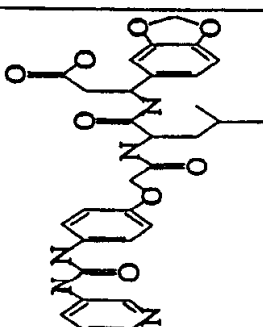


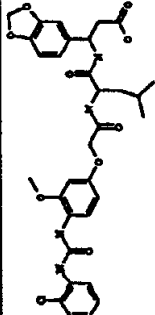
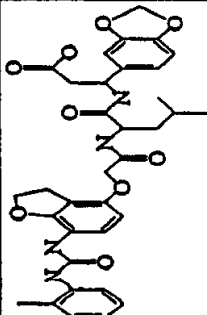
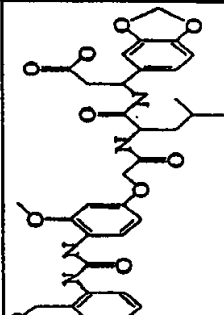
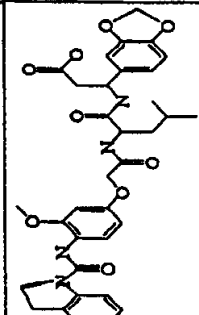
实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟)		
		脘形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RT. 分钟
66		C1	K		596		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(5H,m), 7.1(1H,s), 7.3-7.4(3H,m), 8.0(1H,d), 8.4(1H,d), 8.8(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.5
68		C1	K		642		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(5H,m), 7.3-7.4(2H,d), 7.4(1H,b), 7.5(2H,d), 7.6(1H,l), 7.8(2H,l), 8.0(2H,m), 8.2(1H,b), 8.4(1H,d), 8.6(1H,d), 9.8(1H,b)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.9
67		C1	K		603		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.2(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(5H,m), 7.2-7.4(7H,m), 8.0(1H,d), 8.1(1H,s), 8.5(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.7



实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, d6-DMSO	反相HPLC (试验时间=20分钟)		
		尿形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 0.1%TFA	RT. 分钟
a1		B	K		617		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.1(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.6-6.9(5H,m), 7.3-7.4(6H,m), 7.5(1H,s), 8.0(1H,d), 8.4(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.3
a2		A1	K		619.5		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.0(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.2(3H,s), 4.3-4.4(1H,m), 4.6(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.1(9H,m), 7.2-7.3(2H,m), 7.4-7.5(1H,d), 8.1-8.2(1H,d), 8.5-8.6(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	15.9
a3		A1	K		633.5		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.0(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 2.8(3H,s), 3.2(3H,s), 4.3-4.4(1H,m), 4.8-5.0(2H,m), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.7-7.0(7H,m), 7.0-7.1(2H,m), 7.2-7.3(2H,m), 7.4-7.5(1H,d), 8.1-8.2(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.8

实例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR	反相HPLC (试验时间=20分钟)		
		脲形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂	RL 分钟
4		A1	K		561		1H, ppm. d6-DMSO 1.2 (d), 3H; 2.2 (s), 3H; 2.6 (m), 2H; 4.3 (m), 1H; 4.4 (s), 2H; 5.1 (m), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 6H; 7.1 (m), 2H; 7.3 (d), 2H; 7.8 (d), 1H; 7.85 (s), 1H; 7.95 (d), 1H; 8.4 (d), 1H; 8.9 (s), 1H			
5		A1	K		589		0.7 (d), 3H; 2.2 (s), 3H; 2.6 (m), 2H; 4.2 (m), 1H; 4.8 (s), 1H; 5.05 (q), 1H; 5.95 (s), 2H; 6.8 (m), 6H; 7.05 (m), 2H; 7.4 (d), 2H; 7.7 (d), 1H; 7.8 (s), 2H; 8.5 (d), 1H; 8.8 (s), 1H			
6		A1	K		607.4		8.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.72-6.96 (m, 6H), 5.98 (s, 2H), 5.10 (q, 1H), 4.48 (d, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.18-3.24 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.58-2.75 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	12.9

实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMs		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		脘形成	最终酯水解	中间体的方法	M-H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	Rt. 分钟
47		A1	K		633	635	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.8(3H,s), 4.3-4.4(1H,m), 4.6(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.4-6.5(1H,d), 6.6-7.0(6H,m), 7.0-7.2(2H,m), 7.8(1H,d), 7.9(1H,d), 8.0(1H,d), 8.4-8.5(2H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	16.8
48		A1	K		619.4	621.4	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.8(3H,s), 4.3-4.4(1H,m), 4.6(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.4-6.5(1H,d), 6.7-7.0(6H,m), 7.2-7.3(2H,d), 7.4-7.5(2H,d), 7.9(2H,d), 8.0(1H,s), 8.5-8.6(1H,d), 9.1(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN /H2O 20-80	16.6
49		C2	K		590.4		0.78(6H,t), 1.39(3H,m), 2.63(2H,m), 4.37(1H,m), 4.47(2H,s), 5.06(1H,d), 5.95(2H,s), 6.72(1H,d), 6.81(1H,d), 6.84(1H,s), 6.89(2H,d), 7.36(3H,m), 7.93(2H,d), 8.18(1H,d), 8.45(1H,d), 8.63(1H,d), 8.70(1H,s), 8.91(1H,s)	Waters spherisorb S50DS2	80/20 MeOH/H2O	4.14 ELS 4.43 u.v.

实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm. d6-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		腺形成	最终酯水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
70		A1	K	Q	653.3	655.3	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.9(3H,s), 4.3-4.4(1H,m), 4.6(2H,s), 5.0-5.1(1H,m), 5.95(2H,s), 6.4(1H,dd), 6.6-6.8(3H,m), 6.9(1H,s), 7.0-7.1(1H), 7.2(1H,d), 7.4-7.5(1H,d), 7.8(1H,d), 8.1-8.2(2H,m), 8.8(2H,d), 9.0(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	18.1
71		A1	K	P	645		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.2(2H,d), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.4(1H,d), 6.6-6.9(4H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.7(1H,d), 7.8(2H,d), 8.2(1H,s), 8.4(1H,s), 8.5(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.8
72		A1	K	Q	649		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.8(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(4H,s), 4.9-5.1(2H,m), 5.9(2H,s), 6.5(1H,dd), 6.6-6.9(4H,m), 7.0(1H), 7.2(1H,d), 7.3(1H,d), 7.8(1H,d), 7.9(1H,d), 8.0(1H,d), 8.3(1H,s), 8.4(1H,s), 8.5(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	14.2
73		B	K	Q	645		0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.2(2H,d), 3.8(3H,s), 4.0(2H,d), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.5(1H,dd), 6.6-7.0(5H,m), 7.1(1H), 7.2(1H,d), 7.5(1H,d), 7.6(1H,s), 7.8(1H,d), 8.0(1H,d), 8.5(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.2



实施例编号	结构	合成方法代码			ESPMS		NMR 1H, ppm, de-DMSO	反相HPLC ( 试验时间=20分钟 )		
		尿形成	最终酶水解	中间体的方法	M+H	M+H		柱型	溶剂 + 0.1%TFA	RL 分钟
74		B	K	Q		639.7	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.5-2.7(2H,m), 3.8(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.4-6.5(1H,d), 6.6-7.0(5H,m), 7.0-7.1(1H,d), 7.1-7.2(1H,m), 7.8(1H,d), 7.9(1H,d), 8.1-8.2(1H,d), 8.8(1H,s), 8.8(1H,d), 9.0(1H,s)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	17.0
75		B	K	Q		651.7	0.7-0.9(6H,m), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(3H,s), 2.5-2.7(2H,m), 3.9(3H,s), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.9-5.1(1H,m), 6.2(2H,s), 6.5-6.6(1H,d), 6.7-7.0(7H,m), 7.9-8.0(2H,m), 8.0(1H,s), 8.3(1H,s), 8.5-8.6(1H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	16.7
76		B	K	Q	661.7		0.7-0.9(6H,m), 1.2-1.3(6Hm,d), 1.3-1.5(3H,m), 2.2(1H,s), 2.5-2.7(2H,m), 4.2-4.4(1H,m), 4.5(2H,s), 4.5-4.6(1H,m), 4.9-5.1(1H,m), 5.9(2H,s), 6.4-6.5(1H,d), 6.6-7.0(5H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.6(1H,d), 7.8(1H,d), 7.8-7.9(2H,d), 8.0(1H,s), 8.4(1H,s), 8.5(2H,d)	Dynamax 60A C18	MeCN/H2O 20-80	18.4

