

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102131794 B

(45) 授权公告日 2013.09.25

(21) 申请号 200980133271.1

C07D 407/12(2006.01)

(22) 申请日 2009.06.24

A61K 31/353(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(30) 优先权数据

61/075,615 2008.06.25 US

(56) 对比文件

WO 2007144625 A1, 2007.12.21, 权利要求 1, 说明书第 1 页 1-25 行、第 30 页 EXAMPLE 3.

WO 2004058164 A2, 2004.07.15, 权利要求 1, 说明书第 19 页 Embodiments of the invention.

CN 1767823 A, 2006.05.03, 说明书第 25 页 第 5-14 行, 第 34 页第 1-9 行, 第 46 页实施例 1, 第 112 页实施例 96.

WO 2008054675 A2, 2008.05.08, 权利要求 1, 说明书第 33 页 EXAMPLE 19, 第 34 页 EXAMPLE 23-26、29, 第 35 页 EXAMPLE 30-32.

WO 0222556 A1, 2002.03.21, 说明书第 153 页实施例 123.

陈小燕. 难治性哮喘的药物治疗. 《医师进修杂志》. 2001, 第 24 卷 (第 10 期), 14-16.

李文辉 等. PGD2/CRTH2 系统与哮喘发病机制的研究进展. 《哈尔滨医科大学学报》. 2006, 第 40 卷 (第 2 期), 183-185.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2011.02.25

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2009/048499 2009.06.24

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/158426 EN 2009.12.30

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

(72) 发明人 劳伦斯.E. 伯吉斯

克里斯托弗.T. 克拉克 亚当. 库克

克里斯托弗.P. 科雷特

罗伯特.K. 德莱尔 乔治.A. 多尔蒂

凯文.W. 亨特 托德. 罗莫夫

甘吉约克. 金

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

审查员 王伟

(51) Int. Cl.

C07D 311/04(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

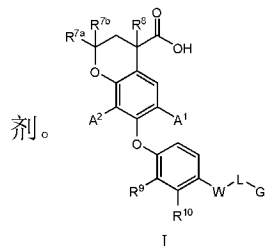
权利要求书15页 说明书171页

(54) 发明名称

6-取代的苯氧基色满羧酸衍生物

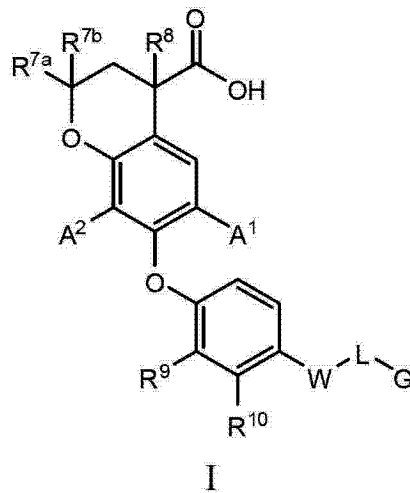
(57) 摘要

本发明涉及式 I 化合物, 其中 A¹、A²、W、L、G、R^{7a}、R^{7b}、R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 具有说明书所给的意义, 所述化合物为可用于治疗免疫疾病的 DP2 受体调节剂。



CN 102131794 B

1. 通式 I 化合物或其盐：



其中

A¹ 为氢、CN、Cl、F、Br、OMe、(1-4C 烷基) 或环丙基；

A² 为氢、Cl、Br、F、(1-4C 烷基) 或环丙基；

W 为 -C(=O)NR¹- 或 -NR²C(=O)-；

R¹ 及 R² 各自为氢或甲基；

L 为化学键、-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*、(2-4C) 亚烯基、-O(1-4C 烷基)-*、-(1-4C 烷基)-O-*、-(1-4C 烷基)-S-*、(3-6C) 亚环烷基或 hetCyc¹，其中 * 表示与 G 连接的点，条件为当 W 为 -NR²C(=O)- 时，L 不为 -(CH=CH)-；

m=0、1 或 2；

n=0 或 1；

R^a 及 R^b 独立选自氢及 (1-4C 烷基)；

R³ 为氢、(1-4C 烷基) 或 CH₂OH；

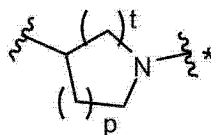
R⁴ 为氢或甲基；

R⁵ 为氢、(1-4C 烷基)、OH、-O(1-4C 烷基) 或 F；

R⁶ 为氢、F 或甲基；

或 R⁵ 及 R⁶ 与它们所连接的碳一起形成环丙基环；

hetCyc¹ 为具有下式的基团：



其中 t 为 1 或 2, p 为 0 或 1 且 * 表示与 G 连接的点；

G 为 Ar¹、Ar²、萘基、任选经一个或多个独立选自 Cl 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环、任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环、氧杂螺壬烷基环或叔丁基；

Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、CF₃、(1-4C) 烷基、OH、-O(1-4C 烷基)、-S(1-3C 烷基)、-SCF₃、环丙基、-CH₂N(1-3C 烷基)₂、-O-(2-3C) 氟

代烷基、-O-(1-3C) 二氟代烷基、-O-(1-3C) 三氟代烷基、-OCH₂(环丙基) 及 (3-4C) 炔基；

Ar² 为经 Ar³、-O-Ar⁴、hetAr¹ 或 -O-hetAr² 取代的苯基，其中 Ar² 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF₃ 的取代基取代；

Ar³ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基；

Ar⁴ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基；

hetAr¹ 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 的取代基取代的 6 元杂芳基；

hetAr² 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 及 CF₃ 的取代基取代的 6 元杂芳基；

R^{7a}、R^{7b} 及 R⁸ 各自独立为氢或甲基；

R⁹ 为氢、甲基、氟或 NO₂；且

R¹⁰ 为氢、甲基或氟。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 W 为 -C(=O)NR¹-。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中

L 选自化学键、-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-* 及 (3-6C) 亚环烷基；且

G 选自 Ar¹、Ar² 及 (3-6C) 环烷基环。

4. 权利要求 3 的化合物，其中

L 选自化学键及 -(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 L 选自 hetCyc¹、-O(1-4C 烷基)-*、-(1-4C 烷基)-O-* 及 -(1-4C 烷基)-S-*。

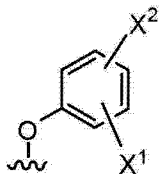
6. 权利要求 1 的化合物，其中 G 为 Ar¹ 或 Ar²。

7. 权利要求 1 的化合物，其中

Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、CF₃、甲基、乙基、丙基、叔丁基、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、SMe、SCF₃、环丙基、CH₂NMe₂、OCH₂CH₂F、OCH₂CH₂CH₂F、OCHF₂、OCF₃、-OCH₂(环丙基) 及 丙炔基；

Ar³ 选自苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基及 2,3-二甲基苯基；

-O-Ar⁴ 选自具有下式的基团：



其中 X¹ 及 X² 独立选自氟、氯及溴；

hetAr¹ 选自吡啶基环及嘧啶基环，其各自任选经一个或多个 (1-4C 烷基) 取代；且

O-hetAr² 选自吡啶基氧基及嘧啶基氧基，其各自任选经 CF₃ 取代。

8. 权利要求 1 至 2 中任一项的化合物，其中 G 为 (3-6C) 环烷基环。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 A¹ 自选自 Cl、CN 及环丙基；且 A² 选自 H、Cl 及环丙基。

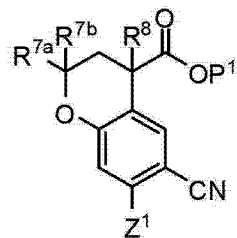
10. 权利要求 9 的化合物，其中 A¹ 为 CN、Cl 或环丙基。

11. 权利要求 10 的化合物，其中 A¹ 为 CN。

12. 权利要求 10 的化合物,其中 A^1 为 Cl。
13. 权利要求 10 的化合物,其中 A^2 选自氢及环丙基。
14. 权利要求 1 的化合物,其中
 A^1 为 CN、Cl 或环丙基;
 A^2 为氢、Cl、Br 或环丙基;
W 为 $-C(=O)NH-$;
L 为化学键或 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$;且
G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基或任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环。
15. 权利要求 14 的化合物,其中 G 为 Ar^1 ,其中 Ar^1 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: F、Cl、Br、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、叔丁基、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、SMe、 SCF_3 、环丙基、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (环丙基) 及丙炔基。
16. 权利要求 14 或 15 的化合物,其中 L 为化学键或 CH_2CH_2 。
17. 权利要求 16 的化合物,其中 Ar^1 经 1 至 3 个所述取代基取代。
18. 权利要求 17 的化合物,其中 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自为氢。
19. 权利要求 18 的化合物,其中 R^9 及 R^{10} 各自为氢。
20. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 19 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐及可药用稀释剂或载体。
21. 权利要求 1 至 19 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐在制备用于在哺乳动物中治疗免疫疾病的药物中的用途。

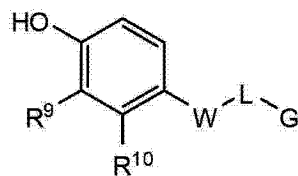
22. 制备权利要求 1 的化合物的方法,所述方法包括:

(a) 就其中 A^1 为 CN 且 A^2 为氢的式 I 化合物而言,使具有式 (II) 的相应化合物:



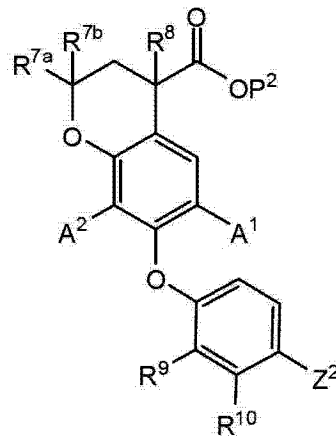
(II)

其中 P^1 表示氢原子或羧基保护基且 Z^1 表示离去原子或离去基;
与具有式 (III) 的相应化合物在碱存在下反应:



(III); 或

(b) 使式 (IV) 化合物或其反应性衍生物:



(IV)

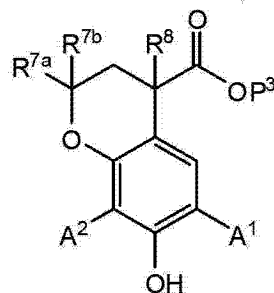
其中 P² 如就 P¹ 所定义且 Z² 表示 -NH₂ 或 -C(=O)OH ;
与式 (V) 化合物或其反应性衍生物偶联 ;

H-Z³-L-G

(V)

其中 Z³ 分别表示 OC(=O) 或 NH ;或

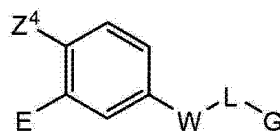
(c) 就其中 A¹ 为 Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或环丙基且 A² 为 (1-4C 烷基)、氯、溴或环丙基的式 I 化合物而言,使具有式 (VI) 的化合物 :



(VI)

其中 P³ 如就 P¹ 所定义, A¹ 为 Cl、(1-4C 烷基) 或环丙基且 A² 为 (1-4C 烷基)、氯、溴或环丙基 ;

与具有式 (VII) 的相应化合物在碱存在下偶联 :

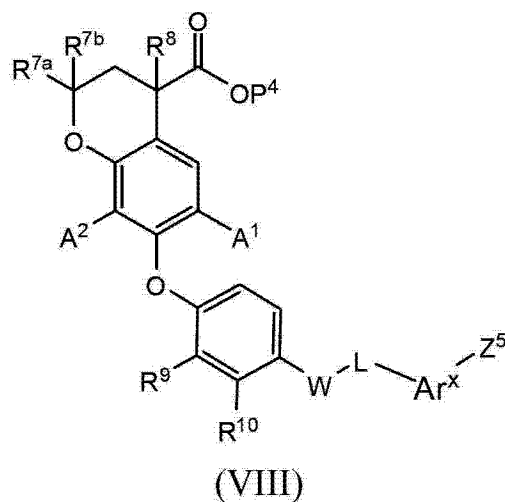


(VII)

其中 E 为吸电子基且 Z⁴ 为离去原子 ;及

若需要,则除去所述吸电子基 ;或

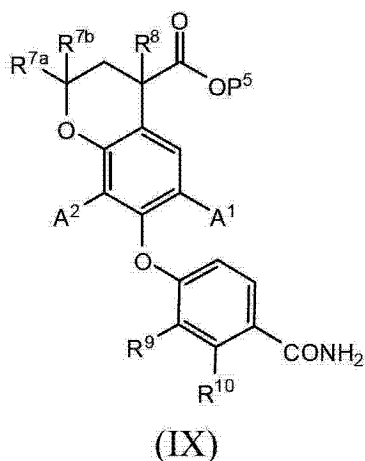
(d) 就其中 G 为 Ar^x 的式 I 化合物而言,其中 Ar^x 为 (1)Ar¹,其中 Ar¹ 经环丙基或 (1-4C) 烷基取代且如就 Ar¹ 所定义的那样还任选经取代 ;或 (2)Ar²,其中 Ar² 为经 Ar³ 取代且还任选经 F 或 Cl 取代的苯基,使具有式 (VIII) 的相应化合物 :



其中 P^4 如就 P^1 所定义且 Z^5 为离去原子或离去基；

与具有式 $Y-B(OH)^2$ 的化合物在过渡金属催化剂及配体存在下反应，其中 Y 为环丙基、(1-4C 烷基) 或 Ar^3 ；或

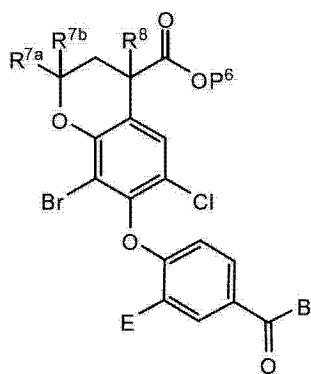
(e) 就其中 L 为化学键且 G 为 Ar^1 或 Ar^2 的式 I 化合物而言，使具有式 (IX) 的相应化合物：



其中 P^5 如就 P^1 所定义；

与具有式 Ar^1-Z^6 或 Ar^2-Z^6 的化合物在金属催化剂及配体存在下反应，其中 Z^6 为离去原子或离去基；或

(f) 就其中 A^1 为氯、 A^2 为环丙基、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言，使具有式 (X) 的相应化合物：



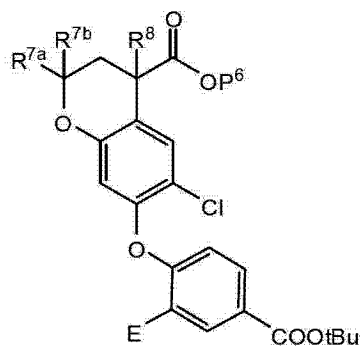
(X)

其中 P^6 如就 P^1 所定义, E 为吸电子基且 B 为 O-叔丁基、 NH_2 或 $NH-L-G$;

与 2 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在 $100^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 反应,接着若需要,则除去所述吸电子基且当 B 为 O-tBu 时,与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联,或当 B 为 NH_2 时,与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联,其中 X 为离去基或离去原子;或

(g) 就其中 A^1 为环丙基、 A^2 为环丙基、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言,使具有式 (X) 的相应化合物与 4 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在 $100^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 反应,接着若需要,则除去所述吸电子基且当 B 为 O-tBu 时,与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联,或当 B 为 NH_2 时,与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联,其中 X 为离去基或离去原子;或

(h) 就其中 A^1 为环丙基、 A^2 为氢、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言,使具有式 (XI) 的相应化合物:

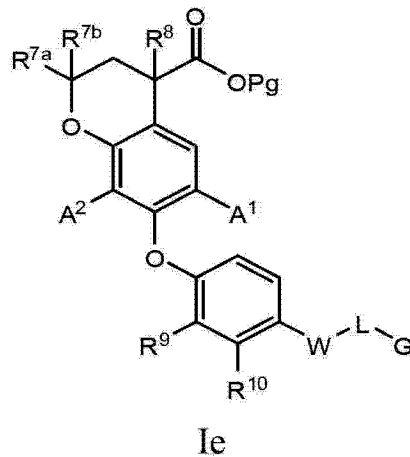


(XI)

与 3 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在 $90^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 反应,接着若需要,则除去所述吸电子基且当 B 为 O-tBu 时,与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联,或当 B 为 NH_2 时,与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联,其中 X 为离去基或离去原子;且

除去任何保护基且若需要,则形成盐。

23. 通式 Ie 化合物或其盐:



其中

Pg 为羧基保护基；

A¹ 为氢、CN、Cl、F、Br、OMe、(1-4C 烷基) 或环丙基；

A² 为氢、Cl、Br、F、(1-4C 烷基) 或环丙基；

W 为 -C(=O)NR¹- 或 -NR²C(=O)-；

R¹ 及 R² 各自为氢或甲基；

L 为化学键、-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*、(2-4C) 亚烯基、-O(1-4C 烷基)-*、-(1-4C 烷基)-O-*、-(1-4C 烷基)-S-*、(3-6C) 亚环烷基或 hetCyc¹，其中 * 表示与 G 连接的点，条件为当 W 为 -NR²C(=O)- 时，L 不为 -(CH=CH)-；

m=0、1 或 2；

n=0 或 1；

R^a 及 R^b 独立选自氢及 (1-4C 烷基)；

R³ 为氢、(1-4C 烷基) 或 CH₂OH；

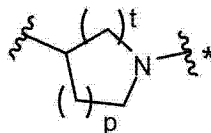
R⁴ 为氢或甲基；

R⁵ 为氢、(1-4C 烷基)、OH、-O(1-4C 烷基) 或 F；

R⁶ 为氢、F 或甲基；

或 R⁵ 及 R⁶ 与它们所连接的碳一起形成环丙基环；

hetCyc¹ 为具有下式的基团：



其中 t 为 1 或 2，p 为 0 或 1 且 * 表示与 G 连接的点；

G 为 Ar¹、Ar²、萘基、任选经一个或多个独立选自 Cl 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环、任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环、氧杂螺壬烷基环或叔丁基；

Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、CF₃、(1-4C) 烷基、OH、-O(1-4C 烷基)、-S(1-3C 烷基)、-SCF₃、环丙基、-CH₂N(1-3C 烷基)₂、-O(2-3C) 氟代烷基、-O(1-3C) 二氟代烷基、-O(1-3C) 三氟代烷基、-OCH₂(环丙基) 及 (3-4C) 炔基；

Ar² 为经 Ar³、-O-Ar⁴、hetAr¹ 或 -O-hetAr² 取代的苯基, 其中 Ar² 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF₃ 的取代基取代;

Ar³ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基;

Ar⁴ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基;

hetAr¹ 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 的取代基取代的 6 元杂芳基;

hetAr² 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 及 CF₃ 的取代基取代的 6 元杂芳基;

R^{7a}、R^{7b} 及 R⁸ 各自独立为氢或甲基;

R⁹ 为氢、甲基、氟或 NO₂; 且

R¹⁰ 为氢、甲基或氟。

24. 权利要求 1 的化合物, 其呈酸形式。

25. 权利要求 1 的化合物, 其为钠盐。

26. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

6- 氰基 -7-(4-(4- 氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

7-(4-(4- 氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -4- 甲基色满 -4- 甲酸;

7-(4-(4- 氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -2, 2- 二甲基色满 -4- 甲酸;

6- 氰基 -7-(4-(2, 4- 二氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氰基 -7-(4-(苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氰基 -7-(4-(2, 3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

7-(4-(4- 氯苄氧基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸;

6- 氰基 -7-(4-(3, 4- 二氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基)-2- 硝基苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4- 苯基丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4-(3- 氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4-(4- 氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

(Z)-6- 氯 -7-(4-(4-(2- 氯苯基) 丁 -3- 烯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4-(2- 氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

(Z)-6- 氯 -7-(4-(4-(2, 4- 二氯苯基) 丁 -3- 烯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4-(2, 4- 二氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(2- 甲基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(2, 4- 二甲基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4- 甲基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

7-(4-(4- 溴苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(4- 环丙基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(2- 环丙基乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

6- 氯 -7-(4-(2-(2'- 氯联苯 -4- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸;

- 6- 氯 -7-(4-(4- 氯 -2- 甲基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 溴 -2- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(2', 3- 二氯联苯 -4- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯 -4- 环丙基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(3- 氯联苯 -4- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(2- 溴 -4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(2', 5- 二氯联苯 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4- 氯 -2- 环丙基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 溴 -2- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4- 环丙基 -2- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2, 4- 二氯 -6- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 8- 溴 -6- 氯 -7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6, 8- 二环丙基色满 -4- 甲酸 ;
- 6, 8- 二环丙基 -7-(4-(2, 4- 二氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 环丙基色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 环丙基 -7-(4-(2, 4- 二氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -8- 环丙基 -7-(4-(2, 4- 二氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉 -7- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6, 8- 二氯 -7-(4-(4- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-((2- 苯基环丙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -3, 4- 二氢 -2H- 色烯 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-((3- 甲氧基苯乙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -3, 4- 二氢 -2H- 色烯 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-((4- 氟苯乙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -3, 4- 二氢 -2H- 色烯 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-((4-(三氟甲基) 苯乙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -3, 4- 二氢 -2H- 色烯 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-((2-(4- 氯苯基) 环丙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基 -3, 4- 二氢 -2H- 色烯 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(色满 -3- 基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(6- 甲氧基 -1, 2, 3, 4- 四氢萘 -2- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(萘 -1- 基甲基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(2-(萘 -1- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(2-(萘 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 叔丁基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(2-(联苯 -4- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(2-(联苯 -4- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-((R)-2- 苯基丙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-((S)-2- 苯基丙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;

- 6- 氯 -7-(4-(2-(4- 氯苯基) 丙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(三氟甲氧基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 苯氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(3', 4'- 二甲基联苯 -3- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(联苯 -3- 基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(联苯 -4- 基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4'- 氯联苯 -4- 基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(3-(2- 甲基嘧啶 -4- 基) 苯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4'- 氯 -6- 氟联苯 -3- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(1, 2, 3, 4- 四氢萘 -2- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(5- 氯 -2, 3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(4- 氯苯基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氰基色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(4-(三氟甲基) 苯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氰基 -7-(4-(萘 -2- 基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(3-(4- 氯苯基) 丙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(3- 苯基丙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2, 6- 二氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2, 4- 二氟苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯 -6- 氟苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(3- 羟基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4- 羟基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4- 氟苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(萘 -1- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(萘 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2, 5- 二甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2, 3- 二甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(5- 溴 -2- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(2- 溴苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 7-(4-(2-(联苯 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 环丙基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(4'- 氯联苯 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(3'- 氯联苯 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2-(2'- 氯联苯 -2- 基) 乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯 -4- 氟苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯 -4-(三氟甲基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(4- 氯 -2- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;
- 6- 氯 -7-(4-(2- 氯 -4- 甲氧基苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸 ;

- 6-氯-7-(4-(4-氟-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(5-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-(4'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-(3'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-(对甲苯基硫基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基硫基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(2-叔丁基氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-((S)-1-(3-氯苯基)哌啶-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
7-(4-((4-氯苯乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-色满-4-甲酸；
7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-((S)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(1-(4-氯苯基)丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
7-(4-(4-氯-3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
7-(4-(3-叔丁基苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-(3-异丙氧基苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

- 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2,3-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(4-叔丁基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
顺式-6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
反式-6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
7-(4-(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(4,4-二甲基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-甲基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-苯基环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-对甲苯基环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-甲基苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-氟苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3-(甲基硫基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(3,4-二氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

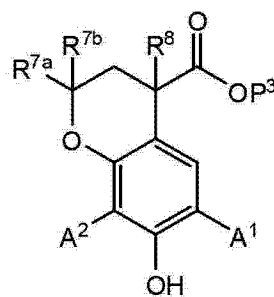
- 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(3,3-二甲基丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-环己基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-3-甲基苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-环戊基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 7-(4-(1-氧杂螺[4.4]壬烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(3,5-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(3-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 7-(4-(2-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-乙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(环丙基甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4,5-二氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-异丙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- 6-氯-7-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-氟乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氟丙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2-氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 5-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 7-(4-((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2-苯氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 7-(4-(2,4-双(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2,4,6-三甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-(二氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2,6-二氯-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2,4-二乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2-氯-4,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-乙氧基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2-乙氧基-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-((5-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲
 酸；
 6-氯-7-(4-(2-环丙基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(4-氯-2-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
 和

及其可药用盐。

27. 权利要求 26 的化合物，其中所述化合物为钠盐。

28. 式 VI 化合物，



VI

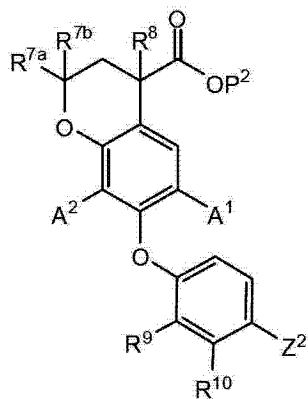
P³ 为氢原子或羧基保护基；

A¹ 为 C1、(1-4C 烷基) 或环丙基；

A² 为 (1-4C 烷基)、氯、溴或环丙基；和

R^{7a}、R^{7b} 和 R⁸ 各自独立地为氢或甲基。

29. 式 IV 化合物,



IV

其中：

P² 为氢原子或羧基保护基；

Z² 为 -NH₂ 或 -C(=O)OH；

A¹ 为氢、CN、Cl、F、Br、OMe、(1-4C 烷基) 或环丙基；

A² 为氢、Cl、Br、F、(1-4C 烷基) 或环丙基；

R^{7a}、R^{7b} 和 R⁸ 各自独立地为氢或甲基；

R⁹ 为氢、甲基、氟或 NO₂；和

R¹⁰ 为氢、甲基或氟。

6- 取代的苯氧基色满羧酸衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的化合物、包含本发明化合物的药物组合物、制备本发明化合物的方法及本发明化合物在治疗中的用途。更具体地,本发明涉及某些6-取代的苯氧基色满羧酸衍生物,其可用于治疗及预防变应性疾病如哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎及由前列腺素 D₂(PGD₂) 介导的其它炎性疾病。

背景技术

[0002] DP2 为一种 G 蛋白偶联受体,其选择性表达于以下细胞类型上,所述细胞类型介导变应性炎症且包括肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞及 Th2 细胞且有越来越多的证据显示 DP2 在变态反应的病理生理学中发挥重要作用 (Hirai et.al., Journal of Experimental Medicine(2001)193:255-261)。DP2 的内源性配体 (PGD₂ 及其活性代谢物) 由活化的肥大细胞及 Th2 细胞产生且在变应性疾病部位是可容易检测到的。对 DP2 的激动促进嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞及 Th2 细胞在体外及在体内的迁移和/或活化 (Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine(2006)12:1471-148-158), 这提示该受体可在体内驱动疾病过程。在支持该观点的证据中,通过基因失活经由同源重组而缺乏 DP2 的小鼠在哮喘及特应性皮炎的临床前模型中显示出变态反应减少的迹象。已使用 DP2 的选择性小分子抑制剂得出类似的结果 (参见 Pettipher, et.al., Nature Reviews Drug Discovery(2007)6:313-325)。

[0003] 对 DP2 作为变应性疾病靶标的临床验证也通过雷马曲班 (Ramatroban) (BAY u34505) 来提供。雷马曲班最初被开发为血栓烷 A₂(TP) 受体拮抗剂,但在变态反应中显示出预料不到的临床活性,这不能通过其对抗 TP 的活性来容易地解释。近来已显示雷马曲班也为 DP2 的抑制剂且其在变态反应临床前模型中的活性可使用 DP2 的选择性抑制剂而非使用 TP 的选择性抑制剂来概述 (Sugimoto et.al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics(2003)305:347-352; Takeshiti et.al., International Immunology(2004)16:947-959)。这些发现支持了下列观点:雷马曲班在变应性疾病中观察到的临床功效归因于其对抗 DP2 的活性。雷马曲班目前在日本被批准用于治疗季节性变应性鼻炎。基于对 DP2 在变态反应中作为药物靶标的验证,已试图开发 DP2 的抑制剂以治疗变应性疾病且这些抑制剂中的第一种现已进入临床阶段。

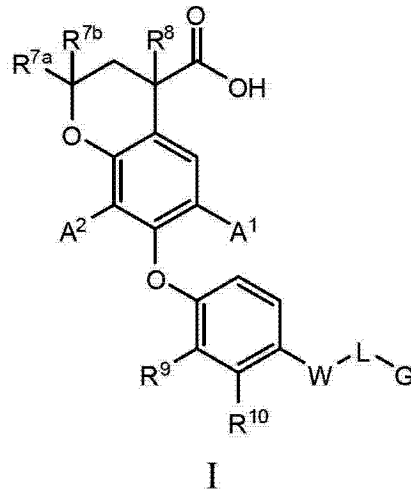
[0004] 国际专利申请公开号 W02004/058164 具体披露了某些 2-取代的苯氧基苯基乙酸衍生物,其调节 PGD₂ 选择性受体 GRTH2(表达于 Th2 细胞上的化学引诱物受体同源分子)(现更通常称为 DP2)。所述化合物据称可用于治疗免疫疾病如哮喘及变应性炎症。

[0005] 现已发现在苯氧基的 4 位具有由酰胺连接的基团的某些苯氧基色满羧酸衍生物为 DP2 受体拮抗剂。

发明内容

[0006] 根据一个方面,本发明提供通式 I 化合物或其可药用盐:

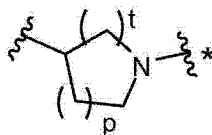
[0007]



[0008] 其中

[0009] A^1 为氢、CN、Cl、F、Br、OMe、(1-4C 烷基) 或环丙基；[0010] A^2 为氢、Cl、Br、F、(1-4C 烷基) 或环丙基；[0011] W 为 $-C(=O)NR^1-$ 或 $-NR^2C(=O)-$ ；[0012] R^1 及 R^2 各自为氢或甲基；[0013] L 为 化学键、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 、(2-4C) 亚烯基、 $-O(1-4C$ 烷基) $-*$ 、 $-(1-4C$ 烷基) $-O-*$ 、 $-(1-4C$ 烷基) $-S-*$ 、(3-6C) 亚环烷基或 hetCyc¹, 其中 * 表示与 G 连接的点, 条件为当 W 为 $-C(=O)NR^2-$ 时, L 不为 $-(CH=CH)-$ ；[0014] $m=0, 1$ 或 2 ；[0015] $n=0$ 或 1 ；[0016] R^a 及 R^b 独立选自氢及 (1-4C 烷基)；[0017] R^3 为氢、(1-4C 烷基) 或 CH_2OH ；[0018] R^4 为氢或甲基；[0019] R^5 为氢、(1-4C 烷基)、OH、 $-O(1-4C$ 烷基) 或 F；[0020] R^6 为氢、F 或甲基；[0021] 或 R^5 及 R^6 与它们所连接的碳一起形成环丙基环；[0022] 条件为当 $m=0$ 且 $n=0$ 时, R^5 及 R^6 不与它们所连接的碳形成环；[0023] hetCyc¹ 为具有下式的基团：

[0024]

[0025] 其中 t 为 1 或 2 , p 为 0 或 1 且 * 表示与 G 连接的点；[0026] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、任选经一个或多个独立选自 Cl 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环、任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环、氧杂螺壬烷基环或叔丁基；

[0027] Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基 :F、Cl、Br、CF₃、(1-4C) 烷基、OH、-O(1-4C 烷基)、-S(1-3C 烷基)、-SCF₃、环丙基、-CH₂N(1-3C 烷基)₂、-O-(2-3C) 氟代烷基、-O-(1-3C) 二氟代烷基、-O-(1-3C) 三氟代烷基、-OCH₂(环丙基) 及 (3-4C) 炔基 ;

[0028] Ar² 为经 Ar³、-O-Ar⁴、hetAr¹ 或 -O-hetAr² 取代的苯基, 其中 Ar² 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF₃ 的取代基取代 ;

[0029] Ar³ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基 ;

[0030] Ar⁴ 为任选经一个或多个独立选自 F、Cl、Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基 ;

[0031] hetAr¹ 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 的取代基取代的 6 元杂芳基 ;

[0032] hetAr² 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 及 CF₃ 的取代基取代的 6 元杂芳基 ;

[0033] R^{7a}、R^{7b} 及 R⁸ 各自独立为氢或甲基 ;

[0034] R⁹ 为氢、甲基、氟或 NO₂ ; 且

[0035] R¹⁰ 为氢、甲基或氟。

[0036] 已发现本发明化合物为 DP2 拮抗剂且可用于治疗免疫疾病如哮喘及变应性炎症。

具体实施方式

[0037] 应该理解的是, 本发明某些化合物可含有一个或多个不对称中心, 因此可被制备并分离成异构体的混合物如外消旋混合物或被制备并分离成对映异构体纯形式。

[0038] 式 I 化合物包括其可药用盐。另外, 式 I 化合物也包括所述化合物的其它盐, 这些其它盐未必为可药用盐且可用作制备和 / 或纯化式 I 化合物和 / 或分离式 I 化合物对映异构体的中间体。

[0039] 式 I 的盐的实例包括碱金属盐如锂盐、钠盐或钾盐或碱土金属盐如钙盐。特别提及的为钠盐。

[0040] 盐的其它实例包括氨丁三醇盐 (IUPAC 名称为 2-氨基 -2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇 ; 也称为 Tris)。

[0041] 还应该理解的是, 式 I 化合物或其盐可被分离成溶剂化物形式, 因此任何上述溶剂化物均包括在本发明范围内。

[0042] 本申请使用的术语“(1-4C) 烷基”是指含有一至四个碳原子的饱和的直链或支链的单价烃基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基及 2-甲基-2-丙基。

[0043] 本申请使用的术语“(2-4C) 亚烯基”是指具有双键的含有二至四个碳原子的直链或支链的二价烃基。双键可为顺式或反式。

[0044] 本申请使用的术语“(3-4C) 炔基”是指具有叁键的含有三至四个碳原子的直链或支链的单价烃基。

[0045] 本申请使用的术语“(2-3C) 氟代烷基”是指其中一个氢原子经氟原子代替的 C₂-C₃ 烷基。

[0046] 本申请使用的术语“(1-3C) 二氟代烷基”是指其中两个氢原子各自经氟原子代替

的 C_1-C_3 烷基。

[0047] 本申请使用的术语“(1-3C) 三氟代烷基”是指其中三个氢原子各自经氟原子代替的 C_1-C_3 烷基。

[0048] 在某些实施方案中, A^1 为 CN、Cl、(1-4C 烷基) 或环丙基。

[0049] 在某些实施方案中, A^1 为 CN、Cl、甲基或环丙基。

[0050] 在某些实施方案中, A^1 为 CN、Cl 或环丙基。

[0051] 在某些实施方案中, A^1 为 CN 或 Cl。

[0052] 在某些实施方案中, A^1 为氢。在某些实施方案中, A^1 为 CN。在某些实施方案中, A^1 为 Cl。在某些实施方案中, A^1 为 (1-4C 烷基)。 A^1 的实例为甲基。在某些实施方案中, A^1 为环丙基。在某些实施方案中, A^1 为 OMe。在某些实施方案中, A^1 为 Br。

[0053] 在某些实施方案中, A^2 选自 H、Br、Cl、环丙基及甲基。

[0054] 在某些实施方案中, A^2 选自 H、Br、Cl 及环丙基。

[0055] 在某些实施方案中, A^2 选自氢及 Br。

[0056] 在某些实施方案中, A^2 选自氢及 Cl。

[0057] 在某些实施方案中, A^2 选自氢及环丙基。

[0058] 在某些实施方案中, A^2 为氢。在某些实施方案中, A^2 为 Cl。在某些实施方案中, A^2 为 Br。在某些实施方案中, A^2 为 (1-4C 烷基)。具体实例为甲基。在某些实施方案中, A^2 为环丙基。

[0059] 在某些实施方案中, A^1 选自 Cl、CN 及环丙基且 A^2 选自 H、Cl 及环丙基。

[0060] 在某些实施方案中, A^1 选自 CN、Cl 及环丙基且 A^2 为 H。

[0061] 在某些实施方案中, A^1 为 CN 且 A^2 为氢。

[0062] 在某些实施方案中, A^1 为 Cl 且 A^2 为氢。

[0063] 在某些实施方案中, A^1 为环丙基且 A^2 为氢。

[0064] 在某些实施方案中, A^1 为 Cl 且 A^2 为 Br。

[0065] 在某些实施方案中, A^1 及 A^2 均为 Cl。

[0066] 在某些实施方案中, A^1 为 Cl 且 A^2 为环丙基。

[0067] 在某些实施方案中, A^1 及 A^2 均为环丙基。

[0068] 在某些实施方案中, A^1 及 A^2 均为氢。

[0069] 在某些实施方案中, R^{7a} 及 R^{7b} 均为氢。

[0070] 在某些实施方案中, R^{7a} 及 R^{7b} 均为甲基。

[0071] 在某些实施方案中, R^{7a} 为氢且 R^{7b} 为甲基。

[0072] 在某些实施方案中, R^8 为氢。在某些实施方案中, R^8 为甲基。

[0073] 在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自为氢。

[0074] 在某些实施方案中, R^9 为氢或氟。

[0075] 在某些实施方案中, R^9 为氢。在某些实施方案中, R^9 为氟。在某些实施方案中, R^9 为甲基。在某些实施方案中, R^9 为 NO_2 。

[0076] 在某些实施方案中, R^{10} 为氢或氟。

[0077] 在某些实施方案中, R^{10} 为氢。在某些实施方案中, R^{10} 为氟。在某些实施方案中, R^{10} 为甲基。

[0078] 在某些实施方案中, R^9 及 R^{10} 各自为氢。

[0079] 在某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自为氢。

[0080] 在一个实施方案中, W 为 $-\text{CONR}^1-$ 。 R^1 的具体实例为氢。在一个实施方案中, W 为 $-\text{NR}^2\text{CO}-$ 。在一个实施方案中, R^2 为氢。在另一个实施方案中, R^2 为甲基。W 的实例为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 及 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ 。

[0081] 在具体实施方案中, W 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

[0082] 在一个实施方案中, L 为化学键。

[0083] 在一个实施方案中, L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 。

[0084] 在某些实施方案中, 当 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 时, n 为 0 或 1 且 m 为 0、1 或 2。在某些实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^5 及 R^6 各自为氢, 因此 L 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0085] 在某些实施方案中, 当 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 时, m 或 n 中的一个为 0。

[0086] 在某些实施方案中, L 为化学键或 CH_2CH_2 。

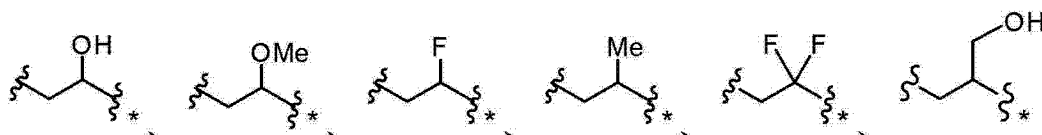
[0087] 在某些实施方案中, 当 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 时, n 为 0 或 1, m 为 1 或 2 且 R^5 及 R^6 与它们所连接的原子一起形成环丙基环。在某些实施方案中, 当 n 为 1 时, R^3 及 R^4 各自为氢且 R^a 及 R^b 各自为氢。L 的具体值包括具有下列结构的 $-\text{CH}_2$ (环丙 -1, 1-二基) 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (环丙 -1, 1-二基) :

[0088]



[0089] 在某些实施方案中, 当 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 时, R^5 为氢、(1-4C 烷基)、OH、-O(1-4C 烷基) 或 F 且 R^6 为氢、F 或甲基。在某些实施方案中, n 为 1 且 m 为 0。在某些实施方案中, R^3 及 R^4 各自为氢。L 的具体值包括下列结构 :

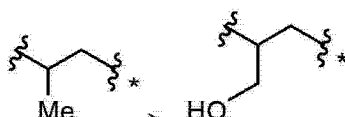
[0090]



[0091] 其中星号表示与基团 G 连接的点。

[0092] 在某些实施方案中, 当 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-*$ 时, n 为 1, m 为 0、1 或 2, R^3 为氢、(1-4C 烷基) 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 且 R^4 为氢或甲基。在某些实施方案中, R^a 、 R^b 、 R^5 及 R^6 各自为氢。在某些实施方案中, m 为 0 且 R^5 及 R^6 各自为氢。L 的具体值包括下列结构 :

[0093]



[0094] 其中星号表示与基团 G 连接的点。

[0095] 在某些实施方案中, L 为 (2-4C) 亚烯基。L 的具体值包括 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2-$ 。

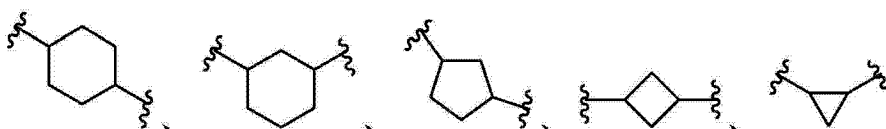
[0096] 在某些实施方案中, L 为 $-O(1-4C \text{ 烷基})-*$, 其中星号表示与基团 G 连接的点。具体值为 $-OCH_2-*$ 。

[0097] 在某些实施方案中, L 为 $-(1-4C \text{ 烷基})-O-*$, 其中星号表示与基团 G 连接的点。具体值为 $-CH_2CH_2O-*$ 。

[0098] 在某些实施方案中, L 为 $-(1-4C \text{ 烷基})-S-*$, 其中星号表示与基团 G 连接的点。具体值为 $-CH_2CH_2S-*$ 。

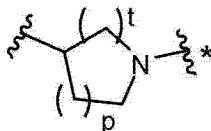
[0099] 在某些实施方案中, L 为 (3-6C) 亚环烷基即在环中具有 3-6 个碳原子的二价环烷基环, 其中所连基团位于环中的不同碳原子上。实例包括亚环丙基环、亚环丁基环、亚环戊基环及亚环己基环。L 的具体值包括下列结构:

[0100]



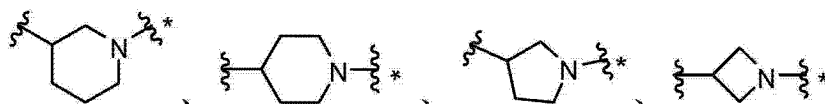
[0101] 在某些实施方案中, L 为具有下式的 hetCyc¹:

[0102]



[0103] 其中 t 及 p 如本申请所定义且星号表示与基团 G 连接的点。L 的具体值包括下列结构:

[0104]



[0105] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自化学键、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 、(3-6C) 亚环烷基、 $-O(1-4C \text{ 烷基})-*$ 、 $-(1-4C \text{ 烷基})-O-*$ 及 $-(1-4C \text{ 烷基})-S-$ 。

[0106] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自 hetCyc¹、 $-O(1-4C \text{ 烷基})-*$ 、 $-(1-4C \text{ 烷基})-O-*$ 及 $-(1-4C \text{ 烷基})-S-*$ 。

[0107] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自 $-O(1-4C \text{ 烷基})-*$ 、 $-(1-4C \text{ 烷基})-O-*$ 及 $-(1-4C \text{ 烷基})-S-*$ 。

[0108] 在式 I 的某些实施方案中, L 为 hetCyc¹。

[0109] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自化学键、 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 及 (3-6C) 亚环烷基。

[0110] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自化学键及 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ 。

[0111] 在式 I 的某些实施方案中, L 选自化学键及 CH_2CH_2 。

[0112] 在某些实施方案中, 基团 G 为 Ar¹。

[0113] 在某些实施方案中, Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: F、Cl、Br、CF₃、(1-4C) 烷基、OH、 $-O(1-4C \text{ 烷基})$ 、 $-S(1-3C \text{ 烷基})$ 、 $-SCF_3$ 、环丙基、 $-CH_2N(1-3C \text{ 烷基})_2$ 、 $-O-(2-3C \text{ 氟代烷基})$ 、 $-O-(1-3C \text{ 二氟代烷基})$ 、 $-O-(1-3C \text{ 三氟代烷基})$ 、 $-OCH_2$ (环丙

基) 及 (3-4C) 炔基。

[0114] 在具体实施方案中, Ar¹ 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基: F、Cl、Br、CF₃、甲基、乙基、丙基、叔丁基、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、SMe、SCF₃、环丙基、CH₂NMe₂、OCH₂CH₂F、OCH₂CH₂CH₂F、OCHF₂、OCF₃、-OCH₂(环丙基) 及丙炔基。在某些实施方案中, Ar¹ 为任选经 2 个所述取代基取代的苯基。在某些实施方案中, Ar¹ 为任选经 3 个所述取代基取代的苯基。

[0115] G 当以 Ar¹ 表示时的具体值包括苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2-羟基苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-叔丁氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-异丙氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、2-甲硫基苯基、3-甲硫基苯基、4-甲硫基苯基、4-三氟甲基硫基苯基、2-环丙基苯基、4-环丙基苯基、3-叔丁基苯基、4-叔丁基苯基、4-(二甲基氨基) 甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、3-甲氧基-4-氯苯基、2-氯-4-甲氧基苯基、2-甲氧基-4-溴苯基、2-甲氧基-4-氯苯基、2-甲氧基-4-氟苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基、2-甲氧基-4-环丙基苯基、2-氟-5-氯苯基、2-氯-4-三氟甲基苯基、2-氯-4-溴苯基、2-甲基-4-氯苯基、2,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基-5-溴苯基、2-溴-4-氯苯基、2-氯-4-环丙基苯基、2-环丙基-4-氯苯基、2,4-二氯-6-甲氧基苯基、3-甲氧基-4-氯苯基、4-二氟甲氧基苯基、2-氯-4,6-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、4-氯-2,6-二甲氧基苯基、2-氯-6-甲氧基苯基、2,4-二氯-6-乙氧基苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-乙基-4-氯苯基、2-丙基-4-氯苯基、2,6-二氯-4-甲氧基苯基、2-三氟甲基-4-氯苯基、2,4-二乙氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、2-甲氧基-3-氯苯基、3-氯-5-甲氧基苯基、2,4-二(三氟甲基) 苯基、2-乙基苯基、2-甲硫基-4-氯苯基、2-乙氧基-4-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-氯苯基、2-乙氧基-4-氯苯基、2-三氟甲氧基-4-氯苯基、2-叔丁氧基-4-氯苯基、2-环丙基甲氧基-4-氯苯基、2-异丙氧基-4-氯苯基、2-乙氧基-4-氯苯基、2-丙氧基-5-氯苯基、4-氯-2-(2-氟乙氧基) 苯基、4-氯-2-(3-氟丙氧基) 苯基及 2-氯-4-(丙炔-1-基) 苯基。

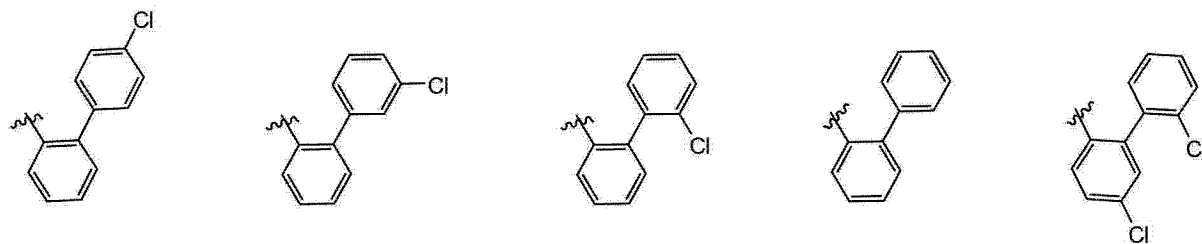
[0116] G 当以 Ar¹ 表示时的其它值包括 2,4-二(三氟甲基) 苯基、2-环丙基-4-三氟甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2-甲氧基-4-乙氧基苯基、2-氟-4-氯苯基及 2-羟基-4-氯苯基。

[0117] 在式 I 的某些实施方案中, G 为 Ar²。

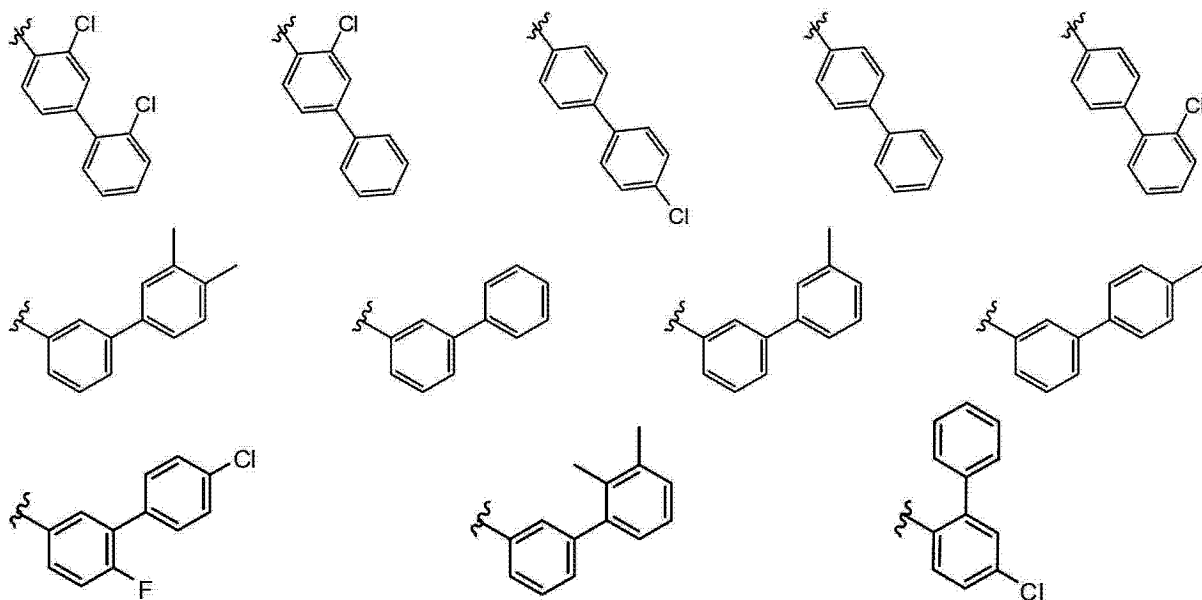
[0118] 在某些实施方案中, Ar² 为经 Ar³ 取代的苯基, 其中 Ar² 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF₃ 的取代基取代。Ar³ 的实例包括苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基及 2,3-二甲基苯基。

[0119] G 当以 Ar² 表示时的具体值包括下列结构:

[0120]

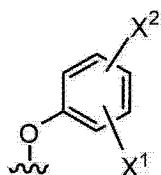


[0121]



[0122] 在式 I 的某些实施方案中, G 为 Ar^2 且 Ar^2 为经 $O-Ar^4$ 取代的苯基, 其中基团 Ar^2 还任选经一个或多个独立选自 F, Cl 及 CF_3 的取代基取代。 $O-Ar^4$ 取代基的实例包括任选经氟、氯或溴取代的苯氧基。 $O-Ar^4$ 的具体实例可由下列结构表示:

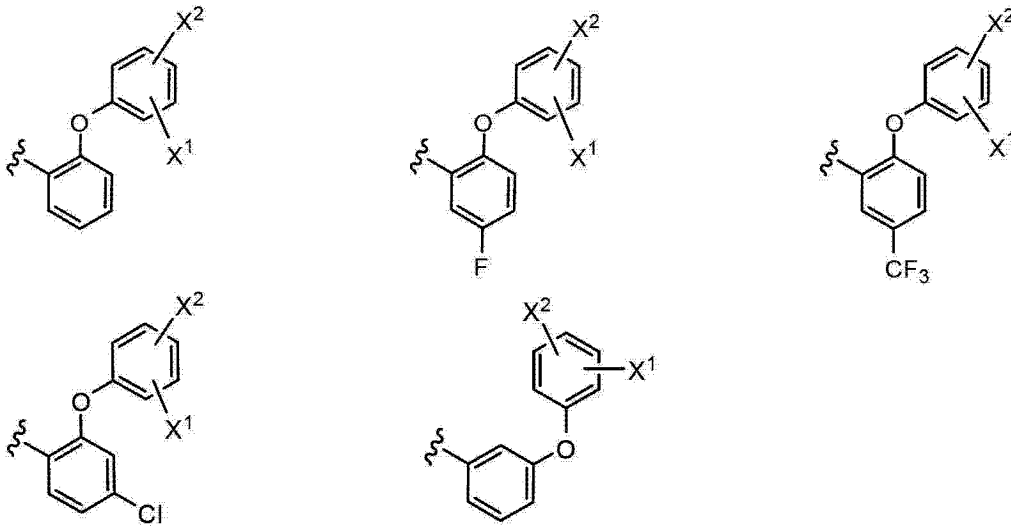
[0123]



[0124] 其中 X^1 及 X^2 独立选自氟、氯及溴。

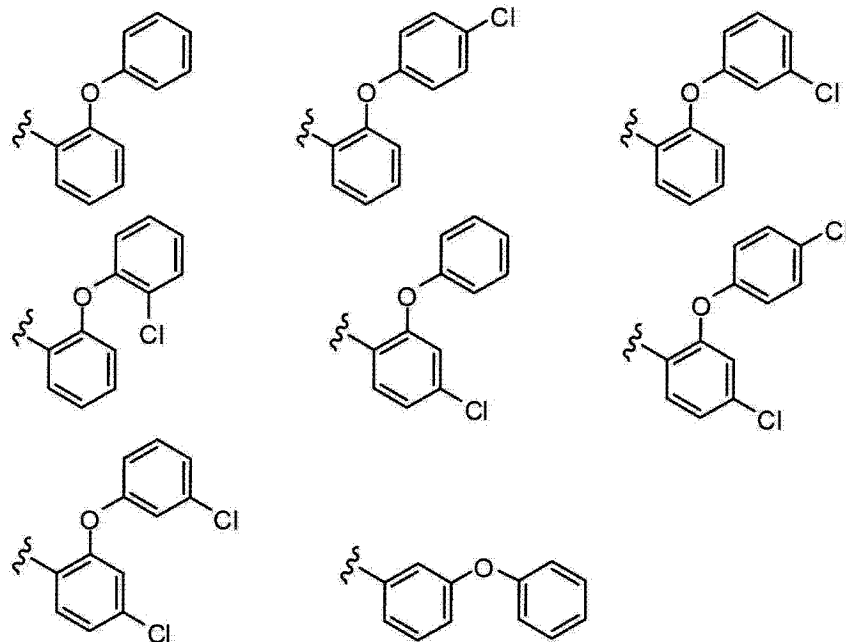
[0125] G 当以 Ar^2 表示时的实例包括下列结构:

[0126]



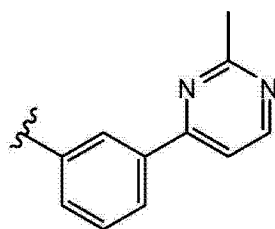
[0127] 其中 X¹ 及 X² 独立选自氟、氯及溴。G 当以 Ar² 表示时的具体实例包括下列结构：

[0128]



[0129] 在式 I 的某些实施方案中，G 为 Ar² 且 Ar² 为经 hetAr¹ 取代的苯基，其中所述 Ar² 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF₃ 的取代基取代。hetAr¹ 取代基的实例包括吡啶基环及嘧啶基环。在某些实施方案中，hetAr¹ 经一个或多个 (1-4C 烷基) 例如一个或多个甲基取代。hetAr¹ 的具体实例包括甲基嘧啶基如 2-甲基嘧啶基。G 当以 Ar² 表示时的具体实例为下列结构：

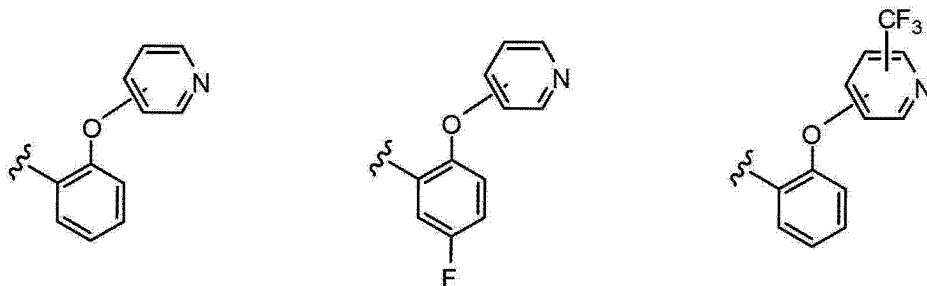
[0130]



[0131] 在式 I 的某些实施方案中，G 为 Ar²，其中 Ar² 为经 -O-hetAr² 取代的苯基，其中所

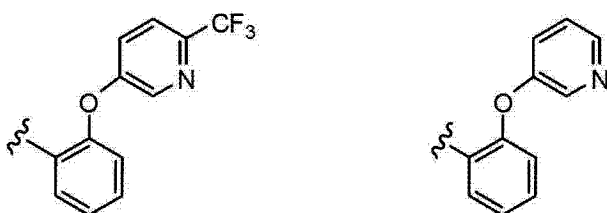
述 Ar^2 还任选经一个或多个独立选自 F、Cl 及 CF_3 的取代基取代。-O-hetAr² 的实例包括吡啶基氧基及嘧啶基氧基,其各自任选经 CF_3 取代。G 当以 Ar^2 表示时的实例包括下列结构:

[0132]



[0133] G 当以 Ar^2 表示时的具体实例包括下列结构:

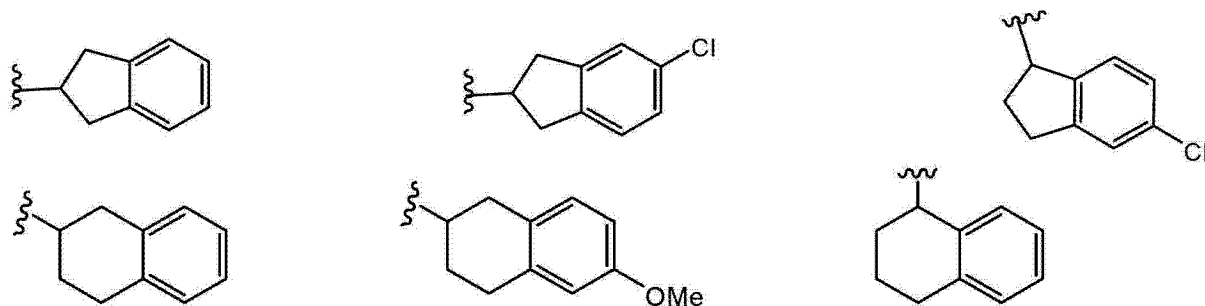
[0134]



[0135] 在某些实施方案中,G 为萘基。实例包括萘-1-基及萘-2-基。

[0136] 在某些实施方案中,G 为任选经一个或多个独立选自 Cl 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环。与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环的实例包括未经取代及经取代的 2,3-二氢-1H-茛基环及四氢萘基环,例如未经取代及经取代的 2,3-二氢-1H-茛-1-基环、2,3-二氢-1H-茛-2-基环、1,2,3,4-四氢萘-2-基环。基团 G 的具体值包括下列结构:

[0137]



[0138] 在某些实施方案中,G 为具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的环杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环。实例包括色满基环、四氢喹啉基环及苯并二氧杂环戊烯基环。G 的具体值包括下列结构:

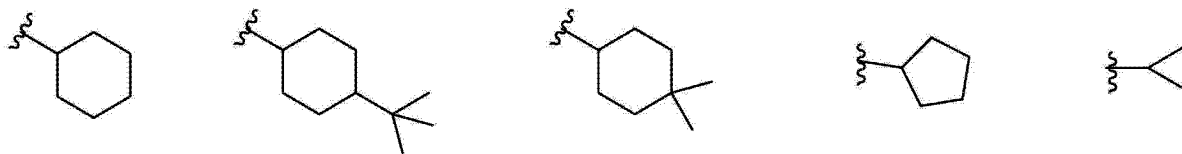
[0139]



[0140] 在某些实施方案中,G 为任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环。实例包括环丙基环、环丁基环、环戊基环及环己基环,其任选经一个或多个烷基如一个或多个甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基及叔丁基取代。在某些实施方案中,G 为

经一个或多个甲基或叔丁基取代的环烷基。G 的具体实例包括下列结构：

[0141]



[0142] 在某些实施方案中，G 为氧杂螺壬烷基环。具体实例为 1-氧杂螺 [4.4] 壬烷基。

[0143] 在某些实施方案中，G 为叔丁基。

[0144] 在某些实施方案中，G 选自 Ar^1 、 Ar^2 及 (3-6C) 环烷基环。

[0145] 在某些实施方案中，G 选自 Ar^1 及 Ar^2 。

[0146] 在某些实施方案中，G 选自 Ar^1 及 Ar^2 ，其中 Ar^2 为经 Ar^3 取代的苯基。

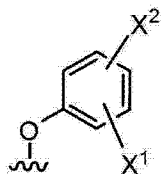
[0147] 式 I 的具体实施方案包括下列化合物，其中

[0148] Ar^1 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、叔丁基、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、SMe、 SCF_3 、环丙基、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ (环丙基) 及丙炔基；

[0149] Ar^3 选自苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3,4-二甲基苯基及 2,3-二甲基苯基；

[0150] $-O-Ar^4$ 选自具有下式的基团：

[0151]



[0152] 其中 X^1 及 X^2 独立选自氟、氯及溴；

[0153] $hetAr^1$ 选自吡啶基环及嘧啶基环，其各自任选经一个或多个 (1-4C 烷基) 取代；且

[0154] $O-hetAr^2$ 选自吡啶基氧基及嘧啶基氧基，其各自任选经 CF_3 取代。

[0155] 基团 $-L-G$ 的具体实例包括下列基团，其中

[0156] L 为化学键且 G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、与苯稠合的 5-6 元杂环、(3-6C) 环烷基环或氧杂螺壬烷基环；

[0157] L 为 CH_2 且 G 为 Ar^1 、萘基或与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环；

[0158] L 为 CH_2CH_2 且 G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、(3-6C 环烷基) 或叔丁基，

[0159] L 为 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ 且 G 为 Ar^1 ；

[0160] L 为 $CH_2CH_2CH=CH$ 且 G 为 Ar^1 ；

[0161] L 为 $-OCH_2$ 且 G 为 Ar^1 ；

[0162] L 为 CH_2CH_2S- 且 G 为 Ar^1 ；

[0163] L 为 CH_2CH_2O- 且 G 为 Ar^1 ；

[0164] L 为 $hetCyc^1$ 且 G 为 Ar^1 ；及

[0165] L 为 (3-6C) 亚环烷基且 G 为 Ar^1 ；

[0166] 其中上述基团 G 各自如本申请所定义的那样任选经取代。

[0167] 在式 I 的某些实施方案中， $-L-G$ 为下列基团，其中 L 为化学键或 CH_2CH_2 且 G 为

Ar^1 、 Ar^2 、萘基、(3-6C 环烷基) 或叔丁基, 或 $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$, 其中 m 或 n 中的一个为 0 且 G 为 Ar^1 。

[0168] 在式 I 的具体实施方案中, $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为化学键或 CH_2CH_2 且 G 为 Ar^1 、 Ar^2 或 (3-6C) 环烷基环, 或 $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ 且 G 为 Ar^1 。

[0169] 在式 I 的某些实施方案中, $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为化学键或 CH_2CH_2 且 G 为 Ar^1 或 Ar^2 , 或 $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ 且 G 为 Ar^1 。

[0170] 在式 I 的某些实施方案中, $-\text{L}-\text{G}$ 为下列基团, 其中 L 为化学键或 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ 且 G 为 Ar^1 。

[0171] 在上述每种 $-\text{L}-\text{G}$ 组合中, G 如就式 I 所描述的那样任选经取代。

[0172] 在 $-\text{L}-\text{G}$ 组合的某些实施方案中, W 为 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 。

[0173] 式 I 化合物包括式 Ia 化合物, 其中

[0174] A^1 为 CN、Cl 或环丙基;

[0175] A^2 为氢、Cl、Br 或环丙基;

[0176] W 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

[0177] L 如就式 I 所定义;

[0178] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、任选经一个或多个独立选自 Cl 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环或任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环;

[0179] Ar^1 如就式 I 所定义;

[0180] Ar^2 如就式 I 所定义;

[0181] R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自独立为氢;

[0182] R^9 为氢、甲基、氟或 NO_2 ; 且

[0183] R^{10} 为氢、甲基或氟。

[0184] 式 I 化合物也包括式 Ib 化合物, 其中

[0185] A^1 为 CN、Cl 或环丙基;

[0186] A^2 为氢、Cl、Br 或环丙基;

[0187] W 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

[0188] L 如就式 I 所定义;

[0189] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基或任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环;

[0190] Ar^1 如就式 I 所定义;

[0191] Ar^2 如就式 I 所定义;

[0192] R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自独立为氢;

[0193] R^9 为氢、甲基、氟或 NO_2 ; 且

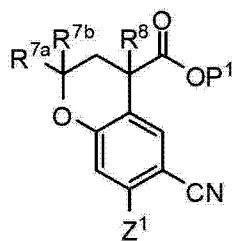
[0194] R^{10} 为氢、甲基或氟。

[0195] 式 I 化合物也包括式 Ic 化合物, 其中

[0196] A^1 为 CN、Cl 或环丙基;

[0197] A^2 为氢、Cl、Br 或环丙基;

- [0198] W 为 $-C(=O)NH-$ ；
- [0199] L 为化学键或 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^5 及 R^6 如就式 I 所定义；
- [0200] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、任选经一个或多个独立选自 C1 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环或任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环；
- [0201] Ar^1 如就式 I 所定义；
- [0202] Ar^2 如就式 I 所定义；
- [0203] R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自独立为氢；
- [0204] R^9 为氢、甲基、氟或 NO_2 ；且
- [0205] R^{10} 为氢、甲基或氟。
- [0206] 在式 Ic 的具体实施方案中，L 为化学键或 CH_2CH_2 。
- [0207] 式 I 化合物也包括式 Id 化合物，其中
- [0208] A^1 为 CN、Cl 或环丙基；
- [0209] A^2 为氢、Cl、Br 或环丙基；
- [0210] W 为 $-C(=O)NH-$ ；
- [0211] L 为化学键或 $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ ，其中 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^5 及 R^6 如就式 I 所定义；
- [0212] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基或任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环；
- [0213] Ar^1 如就式 I 所定义；
- [0214] Ar^2 如就式 I 所定义；
- [0215] R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自独立为氢；
- [0216] R^9 为氢、甲基或氟；且
- [0217] R^{10} 为氢、甲基或氟。
- [0218] 在式 Id 的具体实施方案中，L 为化学键或 CH_2CH_2 。
- [0219] 在式 Id 的某些实施方案中，G 为 Ar^1 ，其中 Ar^1 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、叔丁基、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、SMe、 SCF_3 、环丙基、 CH_2NMe_2 、 OCH_2CH_2F 、 $OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $-OCH_2$ （环丙基）及丙炔基。在某些实施方案中， Ar^1 经 1 至 3 个所述取代基取代。在某些实施方案中， Ar^1 经两个所述取代基取代。
- [0220] 根据另一个方面，本发明提供制备上述式 I 化合物或其盐的方法，所述方法包括：
- [0221] (a) 就其中 A^1 为 CN 且 A^2 为氢的式 I 化合物而言，使具有式 (II) 的相应化合物：
- [0222]

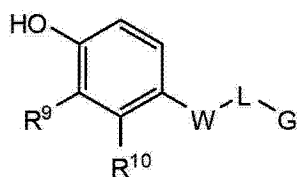


(II)

[0223] 其中 P¹ 表示氢原子或羧基保护基且 Z¹ 表示离去原子或离去基；

[0224] 与具有式 (III) 的相应化合物在碱存在下反应；

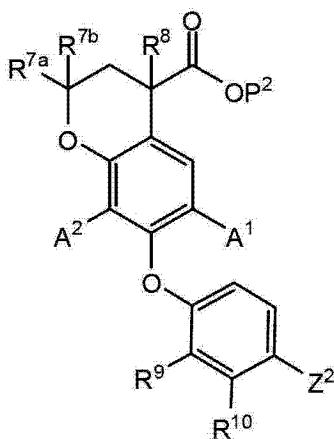
[0225]



(III); 或

[0226] (b) 使式 (IV) 化合物或其反应性衍生物；

[0227]



(IV)

[0228] 其中 P² 如就 P¹ 所定义且 Z² 表示 -NH₂ 或 -C(=O)OH；

[0229] 与式 (V) 化合物或其反应性衍生物偶联；

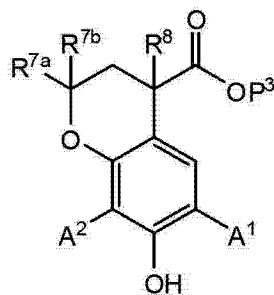
[0230] H-Z³-L-G

[0231] (V)

[0232] 其中 Z³ 分别表示 OC(=O) 或 NH；或

[0233] (c) 就其中 A¹ 为 Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或环丙基且 A² 为 (1-4C 烷基)、氯、溴或环丙基的式 I 化合物而言，使具有式 (VI) 的化合物；

[0234]

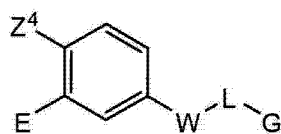


(VI)

[0235] 其中 P^3 如就 P^1 所定义, A^1 为 Cl、(1-4C 烷基) 或环丙基且 A^2 为 (1-4C 烷基)、氯、溴或环丙基;

[0236] 与具有式 (VII) 的相应化合物在碱存在下偶联;

[0237]



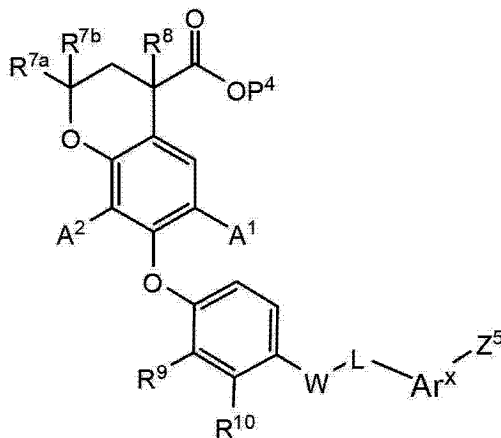
(VII)

[0238] 其中 E 为吸电子基且 Z^4 为离去原子; 及

[0239] 若需要, 则除去所述吸电子基; 或

[0240] (d) 就其中 G 为 Ar^x [其中 Ar^x 为 (1) 经环丙基或 (1-4C) 烷基取代且如就 Ar^1 所定义的那样还任选经取代的 Ar^1 或 (2) Ar^2 (其中 Ar^2 为经 Ar^3 取代且还任选经 F 或 Cl 取代的苯基)] 的式 I 化合物而言, 使具有式 (VIII) 的相应化合物;

[0241]



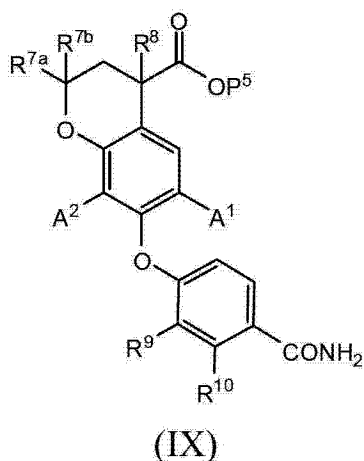
(VIII)

[0242] 其中 P^4 如就 P^1 所定义且 Z^5 为离去原子或离去基;

[0243] 与具有式 $Y-B(OH)_2$ 的化合物在过渡金属催化剂及配体存在下反应, 其中 Y 为环丙基、(1-4C 烷基) 或 Ar^3 ; 或

[0244] (e) 就其中 L 为化学键且 G 为 Ar^1 或 Ar^2 的式 I 化合物而言, 使具有式 (IX) 的相应化合物;

[0245]

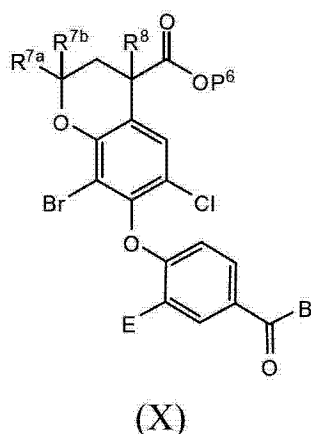


[0246] 其中 P^5 如就 P^1 所定义；

[0247] 与具有式 Ar^1-Z^6 或 Ar^2-Z^6 的化合物在金属催化剂及配体存在下反应，其中 Z^6 为离去原子或离去基；或

[0248] (f) 就其中 A^1 为氯、 A^2 为环丙基、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言，使具有式 (X) 的相应化合物；

[0249]



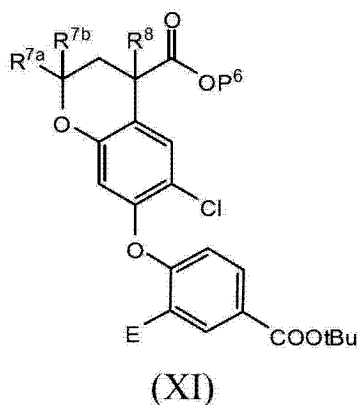
[0250] 其中 P^6 如就 P^1 所定义， E 为吸电子基且 B 为 O -叔丁基、 NH_2 或 $NH-L-G$ ；

[0251] 与约 2 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在约 $100^\circ C$ 至约 $150^\circ C$ 反应，接着若需要，则除去所述吸电子基且当 B 为 O -tBu 时，与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联，或当 B 为 NH_2 时，与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联，其中 X 为离去基或离去原子；或

[0252] (g) 就其中 A^1 为环丙基、 A^2 为环丙基、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言，使具有式 (X) 的相应化合物与约 4 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在约 $100^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 反应，接着若需要，则除去所述吸电子基且当 B 为 O -tBu 时，与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联，或当 B 为 NH_2 时，与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联，其中 X 为离去基或离去原子；或

[0253] (h) 就其中 A^1 为环丙基、 A^2 为氢、 R^9 及 R^{10} 为氢且 W 为 $C(=O)NH$ 的式 I 化合物而言，使具有式 (XI) 的相应化合物；

[0254]



[0255] 与约 3 当量的环丙基硼酸在适当的碱、金属催化剂及配体存在下在约 90°C 至 150°C 例如 120°C 反应,接着若需要,则除去所述吸电子基且当 B 为 O-tBu 时,与具有式 H_2N-L-G 的化合物偶联,或当 B 为 NH_2 时,与具有式 $X-L-G$ 的化合物偶联,其中 X 为离去基或离去原子;且

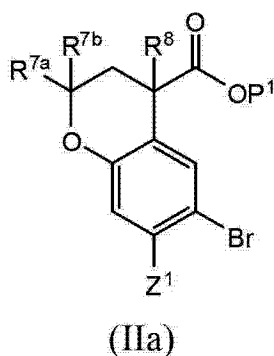
[0256] 除去任何保护基且若需要,则形成盐。

[0257] 任何上述方法中的羧基保护基可为任何适当的羧基保护基,例如参见 Greene&Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley&Sons, Inc. 羧基保护基的实例包括 (1-6C) 烷基如甲基、乙基及叔丁基。羧基保护基的除去可使用本领域中已知的方法来进行。例如,烷基保护基可通过水解来除去,例如经保护的化合物在适当的溶剂如 THF 或醇(例如乙醇)或其混合物中以金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钾或氢氧化钠处理。叔丁基保护基可通过酸水解来除去,例如在有机溶剂中以 TFA 或氯化氢进行酸水解。

[0258] 参考方法 (a),以 Z^1 表示的离去原子可为例如卤素原子如氟原子。可选择地, Z^1 可为离去基如三氟甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基。碱可为例如碱金属氢化物或碱金属碳酸盐如氢氧化钠、碳酸钠或碳酸钾或叔胺如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺。适当的溶剂包括 N-甲基吡咯烷酮或酰胺类、亚砷类及腈类如 DMF、DMSO 或乙腈。反应可在高温如 50 至 150°C 进行。

[0259] 式 (II) 化合物为已知的或可如下制备:具有式 (IIa) 的相应溴衍生物在适当的溶剂如 N-甲基吡咯烷酮中以 $Cu(I)CN$ 处理:

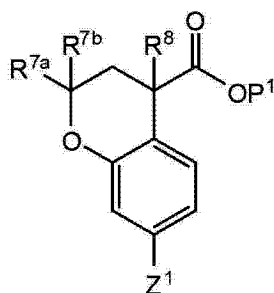
[0260]



[0261] 反应适当地在高温例如 100 至 200°C 如 160°C 进行。

[0262] 式 (IIa) 化合物可如下制备:具有下式 (IIb) 的相应化合物在适当的溶剂如 DMF 中以 N-溴琥珀酰亚胺处理:

[0263]



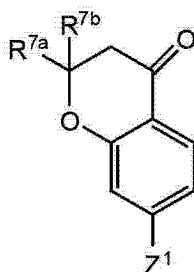
(IIb)

[0264] 反应适当地在环境温度至 100°C 例如 50°C 进行。

[0265] 其中 R⁸ 为 Me 的式 (IIb) 化合物可如下制备：在适当的碱如碱金属碳酸盐（例如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯）或碱金属氢化物（例如氢化钠）存在下使其中 R⁸ 为 H 的相应式 (IIb) 化合物与甲基碘反应。

[0266] 式 (IIb) 化合物可如下制备：对具有式 (IIc) 的相应化合物进行同系物化：

[0267]

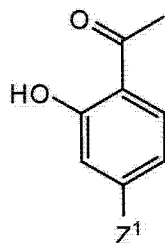


(IIc)

[0268] 其使用本领域中已知的方法学 [如经由烯醇醚类、环氧化物类、氰醇类、 α , β - 不饱和酮类、烯酮硫代缩醛类、缩水甘油酯类、腈类及 α - 乙酰氧基丙烯腈类] 以增加一个碳单元,接着在酸性条件下以氯化锡 (II) 进行还原水解。例如,在一个实施方案中,式 (IIc) 化合物可在没有溶剂的情况下或在适当的溶剂例如二氯甲烷中以三甲基甲硅烷基胺及催化剂如碘化锌或 I₂ 处理。反应适当地在环境温度进行。

[0269] 其中 R^{7a} 及 R^{7b} 各自为 Me 的式 (IIb) 化合物可如下制备：在适当的碱例如胺碱如吡咯烷中以 2- 丙酮对具有下式的化合物进行环化：

[0270]



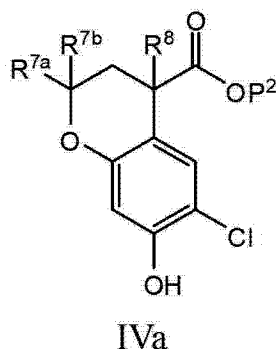
[0271] 反应适当地在高温如 50-100°C 例如 80°C 进行。

[0272] 参考方法 (b), 式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物的偶联可使用常规酰胺键形成条件来进行,例如羧酸以活化剂处理,接着在碱存在下加成胺。适当的活化剂包括草酰氯、亚硫酰氯、EDCI、HATU 及 HOBt。适当的碱包括胺碱例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶或过量的氨。适当的溶剂包括 DCM、DCE、THF 及 DMF。

[0273] 可选择地,酰胺键形成可通过偶联羧酸的反应性衍生物例如酰卤如酰氯来进行。

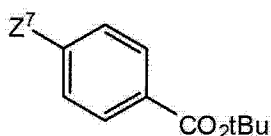
[0274] 在具体实施方案中,其中 A^1 为 Cl、 A^2 为氢且 Z^2 为 CO_2H 的式 (IV) 化合物可如下制备:在氯化亚铜 (I) 及无机碱存在下使具有式 (IVa) 的化合物:

[0275]



[0276] 与具有下式的相应化合物偶联:

[0277]



[0278] 其中 Z^7 为离去原子或离去基;接着对酯进行水解以形成相应的酸。适当的无机碱包括碳酸盐如碳酸铯。以 Z^7 表示的离去原子包括卤素原子例如 Br 或 I。可选择地, Z^7 可为离去基如烷基磺酰基或芳基磺酰基例如三氟甲磺酸酯基。

[0279] 参考方法 (c), 以 Z^4 表示的离去原子的实例包括卤素原子例如 F 及 Cl。可选择地, Z^5 可为离去基如烷基磺酰基或芳基磺酰基例如三氟甲磺酸酯基。吸电子基的实例包括 NO_2 。在其中吸电子基为 NO_2 的实施方案中, 若需要, 则该基团可如下除去: 使用任何常规还原条件 (例如 Zn 及 NH_4Cl) 将硝基还原成氨基, 接着使氨基裂解 (例如氨基化合物以亚硝酸异丁酯处理)。

[0280] 参考方法 (d), 以 Z^5 表示的离去原子的实例包括 F、Cl、Br 及 I。可选择地, Z^5 可为离去基如烷基磺酰基或芳基磺酰基例如三氟甲磺酸酯基。适当的过渡金属催化剂包括钯催化剂如 Pd(II) 催化剂例如在适当的配体存在下的 $Pd(OAc)_2$ 。配体可为膦配体如 PPh_3 。适当的碱包括无机碱例如碱金属碳酸盐如碳酸钾、碳酸钠或碳酸铯。反应适当地在适当的溶剂如 DMF、DMA、DMSO、NMP 或二恶烷中在约 50-160°C 进行。

[0281] 参考方法 (e), 以 Z^6 表示的离去原子可为卤素原子例如 F、Cl、Br 或 I。可选择地, Z^5 可为离去基如烷基磺酰基或芳基磺酰基例如三氟甲磺酸酯基。适当的金属催化剂包括钯催化剂如 Pd(II) 催化剂例如在适当的配体存在下的 $Pd(OAc)_2$ 。配体可为膦配体如 PPh_3 。反应适当地在无机碱如碱金属碳酸盐 (例如碳酸钠或碳酸铯) 存在下在适当的溶剂如甲苯、DMF、THF 或 NMP 中进行。反应适当地在 50-160°C 进行。

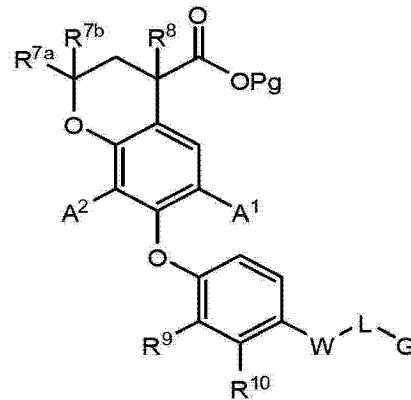
[0282] 参考方法 (f)、(g) 及 (h), 适当的碱包括无机碱例如碱金属磷酸盐如磷酸钾。适当的催化剂包括钯催化剂如 Pd(II) 催化剂例如在适当的配体存在下的 $Pd(OAc)_2$ 。配体可为膦配体如三环己基膦。吸电子基的实例包括 NO_2 。在其中吸电子基为 NO_2 的实施方案中, 若需要, 则该基团可如下除去: 使用任何常规还原条件 (例如 Zn 及 NH_4Cl) 将硝基还原成氨

基,接着使氨基裂解(例如氨基化合物以亚硝酸异丁酯处理)。适当的溶剂包括二甲苯及甲苯。反应适当地在溶剂回流温度进行。

[0283] 式(IV)、(VI)、(VIII)、(IX)、(X)及(XI)化合物也据信为新颖的且构成本发明其它方面。

[0284] 本申请也提供通式Ie化合物或其盐:

[0285]



Ie

[0286] 其中

[0287] Pg 为羧基保护基;

[0288] A¹ 为氢、CN、Cl、F、Br、OMe、(1-4C 烷基)或环丙基;

[0289] A² 为氢、Cl、Br、F、(1-4C 烷基)或环丙基;

[0290] W 为 -C(=O)NR¹- 或 -NR²C(=O)-;

[0291] R¹ 及 R² 各自为氢或甲基;

[0292] L 为 化学键、-(CR³R⁴)_n-(CR^aR^b)_m-(CR⁵R⁶)-*、(2-4C) 亚烯基、-O(1-4C 烷基)-*、-(1-4C 烷基)-O-*、-(1-4C 烷基)-S-*、(3-6C) 亚环烷基或 hetCyc¹, 其中 * 表示与 G 连接的点, 条件为当 W 为 -NR²C(=O)- 时, L 不为 -(CH=CH)-;

[0293] m=0、1 或 2;

[0294] n=0 或 1;

[0295] R^a 及 R^b 独立选自氢及 (1-4C 烷基);

[0296] R³ 为氢、(1-4C 烷基)或 CH₂OH;

[0297] R⁴ 为氢或甲基;

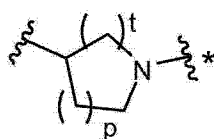
[0298] R⁵ 为氢、(1-4C 烷基)、OH、-O(1-4C 烷基)或 F;

[0299] R⁶ 为氢、F 或甲基;

[0300] 或 R⁵ 及 R⁶ 与它们所连接的碳一起形成环丙基环;

[0301] hetCyc¹ 为具有下式的基团:

[0302]



[0303] 其中 t 为 1 或 2, p 为 0 或 1 且 * 表示与 G 连接的点;

[0304] G 为 Ar^1 、 Ar^2 、萘基、任选经一个或多个独立选自 C1 及 OMe 的取代基取代的与苯稠合的 (5-6C) 环烷基环、具有 1-2 个独立选自 O 及 N 的杂原子的与苯稠合的 5-6 元杂环、任选经一个或多个独立选自 (1-4C) 烷基的取代基取代的 (3-6C) 环烷基环、氧杂螺壬烷基环或叔丁基；

[0305] Ar^1 为任选经一个或多个独立选自下列的取代基取代的苯基： F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、(1-4C) 烷基、 OH 、 $-\text{O}$ (1-4C 烷基)、 $-\text{S}$ (1-3C 烷基)、 $-\text{SCF}_3$ 、环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}$ (1-3C 烷基)₂、 $-\text{O}$ -(2-3C) 氟代烷基、 $-\text{O}$ -(1-3C) 二氟代烷基、 $-\text{O}$ -(1-3C) 三氟代烷基、 $-\text{OCH}_2$ (环丙基) 及 (3-4C) 炔基；

[0306] Ar^2 为经 Ar^3 、 $-\text{O}-\text{Ar}^4$ 、 hetAr^1 或 $-\text{O}-\text{hetAr}^2$ 取代的苯基，其中 Ar^2 还任选经一个或多个独立选自 F 、 Cl 及 CF_3 的取代基取代；

[0307] Ar^3 为任选经一个或多个独立选自 F 、 Cl 、 Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基；

[0308] Ar^4 为任选经一个或多个独立选自 F 、 Cl 、 Br 及 (1-4C 烷基) 的取代基取代的苯基；

[0309] hetAr^1 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 的取代基取代的 6 元杂芳基；

[0310] hetAr^2 为具有 1-2 个氮原子且任选经一个或多个独立选自 (1-4C 烷基) 及 CF_3 的取代基取代的 6 元杂芳基；

[0311] R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 各自独立为氢或甲基；

[0312] R^9 为氢、甲基、氟或 NO_2 ；且

[0313] R^{10} 为氢、甲基或氟。

[0314] 式 Ie 中以 Pg 表示的保护基可为任何适当的羧基保护基，例如参见 Greene&Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley&Sons, Inc. 羧基保护基的实例包括 (1-6C) 烷基如甲基、乙基及叔丁基。

[0315] 应该理解的是，上述方法可包括形成其中 Pg 为羧基保护基（例如 (1-6C) 烷基如甲基或乙基）的式 Ie 中间体，除去所述保护基以得到式 I 化合物。上述化合物构成本发明另一个方面。式 Ie 化合物也可用作式 I 化合物的前药。

[0316] 试验化合物作为 DP2 受体拮抗剂的能力可通过实施例 A 中描述的测定来证实。

[0317] 作为 DP2 拮抗剂的化合物可用于治疗由 PGD_2 介导的疾病或障碍例如与 PGD_2 过度产生或失调有关的疾病或障碍。

[0318] 本申请使用的术语“治疗”包括预防及治疗已有病症。

[0319] 可用本发明化合物治疗的障碍或疾病的实例包括免疫疾病。另外，本发明化合物可用于治疗炎性疾病及障碍。本发明化合物也可用于治疗搔痒。

[0320] 免疫疾病的实例包括变应性炎性疾病如哮喘、皮炎、变应性鼻炎、荨麻疹、过敏反应、血管性水肿、变态反应、接触性超敏反应（例如镍敏感）、药物性超敏反应和变应性结膜炎及炎性自身免疫疾病如嗜酸性粒细胞增多综合征、牛皮癣、系统性肥大细胞障碍、慢性阻塞性肺病、炎性肠病及关节炎。

[0321] 免疫疾病的实例包括变应性炎性疾病如哮喘、特应性皮炎、变应性鼻炎、季节性变态反应、食物性变态反应、接触性超敏反应（例如镍敏感）、嗜酸性粒细胞增多综合征及变应性结膜炎。

[0322] 变应性炎性疾病的其它实例包括哮喘（包括轻至中度哮喘、重度哮喘、顽固性哮

喘、类固醇抗药性哮喘、类固醇不敏感性哮喘及运动诱发性哮喘)、变态反应如重度变态反应/过敏反应、食物性变态反应、植物性变态反应、药物性变态反应、乳胶性变态反应、毒虫叮咬性变态反应、季节性变应性鼻炎、长年性变应性鼻炎、慢性鼻窦炎、囊性纤维化、嗜酸性粒细胞疾病及障碍(包括嗜酸性粒细胞胃肠炎、嗜酸性粒细胞食管炎、急性嗜酸性粒细胞肺炎、慢性嗜酸性粒细胞肺炎、肺嗜酸性粒细胞增多(Loeffler's病)、嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征、Chrug-Strauss综合征、嗜酸性粒细胞筋膜炎、家族性嗜酸性粒细胞蜂窝织炎、皮肤嗜酸性粒细胞增多、伴有嗜酸性粒细胞增多综合征的非变应性鼻炎、家族性嗜酸性粒细胞增多和伴有嗜酸性粒细胞增多及系统性症状的药物反应)、高IgE综合征、胃肠道变应性疾病、口炎性腹泻、麸质肠病、麸质不耐、急性超敏反应及迟发型超敏反应。

[0323] 变应性炎性疾病的其它实例包括重度变态反应/过敏反应、嗜酸性粒细胞胃肠炎、嗜酸性粒细胞食管炎、重度哮喘、顽固性哮喘、类固醇抗药性哮喘、胃肠道变应性疾病、口炎性腹泻、麸质肠病、麸质不耐、急性超敏反应及迟发型超敏反应。

[0324] 可用本发明化合物治疗的其它疾病或障碍包括炎性肠病如克隆(Crohn's)病、溃疡性结肠炎、回肠炎及肠炎、血管炎、贝切特(Behcet's)综合征、牛皮癣及炎性皮肤病如皮炎、湿疹、荨麻疹、病毒性皮肤病如由人乳头状病毒、HIV或RLV感染引起的那些病毒性皮肤病、细菌性、真菌性及其它寄生虫性皮肤病及皮肤红斑狼疮、呼吸系统变应性疾病如迟发型超敏反应肺病、慢性阻塞性肺病等、自身免疫疾病如关节炎(包括类风湿性关节炎及牛皮癣性关节炎)、系统性红斑狼疮、I型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、格雷夫斯(Graves')病、肾小球肾炎等、移植物排斥(包括同种异体移植物排斥及移植物抗宿主病)例如皮肤移植物排斥、实体器官移植物排斥、骨髓移植物排斥、发烧、心血管障碍如急性心力衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、再狭窄、血栓形成及血管狭窄、脑血管障碍如创伤性脑损伤、中风、缺血再灌注损伤及动脉瘤、乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、子宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠癌及胃肠道癌(例如食管癌、胃癌、胰脏癌)、脑癌、甲状腺癌、血癌及淋巴系统癌、纤维化、结缔组织疾病及结节病、生殖系统病症如勃起功能障碍、胃肠障碍如胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎及呕吐、神经系统障碍如阿尔茨海默病、睡眠障碍如失眠、发作性睡病、睡眠呼吸暂停综合征及Pickwick综合征、疼痛、肾脏障碍、眼部障碍如青光眼、感染性疾病、病毒感染如HIV感染及细菌感染如败血症、炎症、潮红、鼻塞及中耳炎。

[0325] 可用本发明化合物治疗的其它疾病或障碍包括炎性肠病如IgA缺乏、炎性皮肤病如慢性荨麻疹、急性荨麻疹、脂溢性皮炎、接触性皮炎、天疱疮及剥脱性皮炎(皮肤红斑)、疱疹样皮炎、旋毛虫病、内脏幼虫迁移、鞭虫病、蛔虫病、类圆线虫病、钩虫感染、吸虫病、肺吸虫病、片吸虫病、囊虫病、包虫病、丝虫病、血吸虫病、布氏菌病、猫抓热、传染性淋巴细胞增多、急性孢子菌病、传染性单核细胞增多、分枝杆菌病、猩红热、结核病及皮肤红斑狼疮、呼吸系统变应性疾病如超敏反应肺病、变应性支气管肺曲霉病、热带性肺嗜酸性粒细胞增多等、自身免疫疾病如肥大细胞增生病、白细胞破裂性脉管炎、荨麻疹性血管炎、嗜碱性白细胞增多、肾上腺功能减退等、心血管障碍如库姆斯(Coombs')阳性溶血性贫血、桥本(Hashimoto's)甲状腺炎、古德帕斯彻(Goodpasture)综合征、血清病、结节性多动脉炎、德雷斯勒(Dressler's)综合征、Wiskott-Aldrich综合征、硬皮病、硬化及结节病及眼部障碍如春季角膜结膜炎、特应性角膜结膜炎、巨乳头性结膜炎。

[0326] 因此,本发明另一个方面提供在哺乳动物中治疗由 PGD2 介导的疾病或病症的方法,所述方法包括以可有效治疗或预防所述障碍的量对所述哺乳动物给药一种或多种式 I 化合物或其可药用盐或前药。

[0327] 本发明另一个方面提供在哺乳动物中治疗由 DP2 受体介导的疾病或病症的方法,所述方法包括以可有效治疗或预防所述障碍的量对所述哺乳动物给药一种或多种式 I 化合物或其可药用盐或前药。

[0328] 本发明另一个方面提供在哺乳动物中治疗经由 IL-4、IL-5 和 / 或 IL-13 的产生而涉及 Th2T 细胞的疾病或病症的方法,所述方法包括以可有效治疗或预防所述障碍的量对所述哺乳动物给药一种或多种式 I 化合物或其可药用盐或前药。

[0329] 本发明另一个方面提供在哺乳动物中治疗涉及粒细胞(肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞等)的活化及运输的疾病或病症的方法,所述方法包括以可有效治疗或预防所述障碍的量对所述哺乳动物给药一种或多种式 I 化合物或其可药用盐或前药。

[0330] 术语“有效量”是指这样的化合物量,其当对需要上述治疗的哺乳动物给药时足以(i) 治疗或预防由 PGD2 介导的具体疾病、病症或障碍,(ii) 减轻、缓解或消除具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本申请所述具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。

[0331] 相当于上述量的式 I 化合物量将随以下因素而变化:如具体的化合物、疾病状态及其严重性、需要治疗的哺乳动物的特性(例如体重),但可由本领域技术人员常规确定。

[0332] 本申请使用的术语“哺乳动物”是指患有本申请所述疾病或面临发展成本申请所述疾病风险的温血动物且包括但不限于豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠及灵长类动物(包括人类)。

[0333] 本发明也提供式 I 化合物,其用于治疗由 PGD2 介导的病症。

[0334] 本发明另一个方面为式 I 化合物在制备用于治疗如治疗或预防由 PGD2 介导的病症的药物中的用途。另外,作为 DP2 拮抗剂的化合物可用于治疗由 PGD2 的代谢物及可经由 DP2 受体活化的其它前列腺素(及其相应代谢物)介导的疾病及障碍。

[0335] 本发明化合物可与一种或多种通过相同或不同机制发挥作用的其它药物联用。实例包括抗炎化合物、类固醇类(例如地塞米松、可的松及氟替卡松)、NSAID(例如布洛芬、吲哚美辛及酮洛芬)、抗组胺药及抗白三烯药(例如Singular[®])。

[0336] 本发明化合物可按任何常规途径来给药,例如皮肤施用(即对皮肤进行局部施用)、经皮给药或胃肠道给药(例如直肠给药或口服给药)、鼻部给药、肺部给药、肌肉给药或血管给药。

[0337] 化合物可按任何常规给药形式来给药,例如乳膏剂、片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂及药物递送装置如贴剂等。上述组合物可含有药物制剂中常用的成份,例如稀释剂、载体、pH 调节剂、甜味剂、填充剂及其它活性物质。若需要胃肠外给药,则所述组合物将为无菌的且呈适于注射或输注的溶液或混悬液形式。上述组合物构成本发明另一个方面。

[0338] 根据另一个方面,本发明提供药物组合物,其包含上述式 I 化合物或其可药用盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含式 I 化合物及可药用稀释剂或载体。

[0339] 根据另一个方面,本发明提供式 (I) 化合物或其可药用盐,其用于治疗免疫疾病。

[0340] 根据另一个方面,本发明提供式 I 化合物或其可药用盐在制备用于治疗上述免疫疾病的药物中的用途。

[0341] 下述实施例说明本发明。在下述实施例中,除非另有说明,所有温度的单位为摄氏度。除非另有说明,试剂购自市场供货商如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge 且无需进一步纯化即使用。四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、甲苯及二恶烷购自 Aldrich (在 Sure 密封瓶中) 并按原样使用。

[0342] 下述反应通常在正压氮气或正压氩气下或在使用干燥管的情况下 (除非另有说明) 在无水溶剂中进行且反应烧瓶通常配备有用于经由注射器引入底物及试剂的橡胶塞。玻璃器皿经烘箱干燥和 / 或加热干燥。

[0343] ^1H NMR 光谱 (以 ppm 报道) 如下得到: 在 CDCl_3 或 CD_3OD 溶液中,使用四甲基甲硅烷 (0.00ppm) 或残留溶剂 (CDCl_3 :7.25ppm; CD_3OD :3.31ppm) 作为参考标准。当报道峰多重性时,使用下列简写:s (单峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)、dd (双二重峰)、dt (双三重峰)。偶合常数当给出时以赫兹 (Hz) 报道。

[0344] 对外消旋混合物进行分离以分离到对映异构体,这如下所述在 **CHIRALCEL**[®] OJ-H 柱 (Chiral Technologies, West Chester, PA) 上进行,所述柱中的填料为涂覆于 $5\ \mu\text{M}$ 硅胶上的纤维素三 (4-甲基苯甲酸酯)。对映异构体的纯度使用 **CHIRALPAK**[®] QD-AX 柱 (Chiral Technologies, West Chester, PA) (其为基于奎尼丁 (QD) 的柱) 来确定。

[0345] 本发明具体化合物包括:

[0346] 6-氰基-7-(4-(4-氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0347] 7-(4-(4-氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-4-甲基色满-4-甲酸;

[0348] 7-(4-(4-氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-2,2-二甲基色满-4-甲酸;

[0349] 6-氰基-7-(4-(2,4-二氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0350] 6-氰基-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0351] 6-氰基-7-(4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0352] 7-(4-(4-氯苄氧基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸;

[0353] 6-氰基-7-(4-(3,4-二氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0354] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)色满-4-甲酸;

[0355] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0356] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0357] 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0358] 6-氯-7-(4-(4-苯基丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0359] 6-氯-7-(4-(4-(3-氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0360] 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0361] (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0362] 6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0363] (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

[0364] 6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

- [0365] 6-氯-7-(4-(2-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0366] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0367] 6-氯-7-(4-(4-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0368] 7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0369] 6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0370] 6-氯-7-(4-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0371] 6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0372] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0373] 7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0374] 6-氯-7-(4-(2-(2',3-二氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0375] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0376] 6-氯-7-(4-(2-(3-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0377] 7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0378] 6-氯-7-(4-(2-(2',5-二氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0379] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0380] 7-(4-(4-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0381] 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0382] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0383] 8-溴-6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0384] 7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸;
- [0385] 6,8-二环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0386] 7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-环丙基色满-4-甲酸;
- [0387] 6-环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0388] 6-氯-8-环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0389] 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0390] 6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0391] 6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0392] 7-(4-((2-苯基环丙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸;
- [0393] 7-(4-((3-甲氧基苯乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸;
- [0394] 7-(4-((4-氟苯乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸;
- [0395] 7-(4-((4-(三氟甲基)苯乙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸;
- [0396] 7-(4-((2-(4-氯苯基)环丙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色

烯-4-甲酸；

- [0397] 7-(4-(色满-3-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0398] 6-氰基-7-(4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0399] 6-氰基-7-(4-(萘-1-基甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0400] 6-氰基-7-(4-(2-(萘-1-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0401] 6-氰基-7-(4-(2-(萘-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0402] 7-(4-(4-叔丁基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0403] 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0404] 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；
- [0405] 6-氯-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0406] 6-氯-7-(4-((S)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0407] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0408] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0409] 6-氯-7-(4-(2-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0410] 6-氯-7-(4-(2-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0411] 6-氰基-7-(4-(3',4'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0412] 7-(4-(联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0413] 7-(4-(联苯-4-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0414] 7-(4-(4'-氯联苯-4-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0415] 6-氰基-7-(4-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0416] 6-氯-7-(4-(4'-氯-6-氟联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0417] 6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0418] 7-(4-(5-氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0419] 7-(4-(4-氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；
- [0420] 6-氰基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0421] 6-氰基-7-(4-(萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0422] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0423] 6-氯-7-(4-(3-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0424] 6-氯-7-(4-(2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0425] 6-氯-7-(4-(2,6-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0426] 6-氯-7-(4-(2,4-二氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0427] 6-氯-7-(4-(2-氯-6-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0428] 6-氯-7-(4-(3-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0429] 6-氯-7-(4-(4-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0430] 6-氯-7-(4-(4-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0431] 6-氯-7-(4-(2-(萘-1-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0432] 6-氯-7-(4-(2-(萘-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

- [0433] 6-氯-7-(4-(2,5-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0434] 6-氯-7-(4-(2,3-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0435] 7-(4-(5-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0436] 7-(4-(2-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0437] 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0438] 6-氯-7-(4-(2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0439] 6-氯-7-(4-(2-(4'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0440] 6-氯-7-(4-(2-(3'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0441] 6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0442] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0443] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0444] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0445] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0446] 6-氯-7-(4-(4-氟-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0447] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0448] 6-氯-7-(4-(2,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0449] 6-氯-7-(4-(5-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0450] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0451] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2;
- [0452] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0453] 6-氰基-7-(4-(4'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0454] 6-氰基-7-(4-(3'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0455] 6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0456] 7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0457] 6-氯-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0458] 6-氯-7-(4-(2-(对甲苯基硫基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0459] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基硫基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0460] 6-氯-7-(4-(2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0461] 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0462] 7-(4-(2-叔丁基氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0463] 6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0464] 6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0465] 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0466] 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0467] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色

满-4-甲酸；

[0468] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0469] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0470] 6-氯-7-(4-(1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0471] 6-氯-7-(4-((S)-1-(3-氯苯基)哌啶-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0472] 6-氰基-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0473] 7-(4-(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；

[0474] 7-(4-(4-氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0475] 7-(4-(4-氯苄基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；

[0476] 6-氰基-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0477] 6-氰基-7-(4-((S)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0478] 7-(4-(1-(4-氯苯基)丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；

[0479] 7-(4-(4-氯-3-甲氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；

[0480] 7-(4-(3-叔丁基苄基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸；

[0481] 6-氰基-7-(4-(3-异丙氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0482] 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0483] 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0484] 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0485] 6-氯-7-(4-(2,3-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0486] 6-氯-7-(4-(4-甲氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0487] 6-氯-7-(4-(3,4-二甲氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0488] 7-(4-(4-叔丁基苄基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸；

[0489] 6-氯-7-(4-(3-甲氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0490] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0491] 6-氯-7-(4-(3-氟苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0492] 6-氯-7-(4-(3-甲基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0493] 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0494] 6-氯-7-(4-(3,5-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0495] 6-氯-7-(4-(3-苯氧基苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0496] 6-氯-7-(4-(3-氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0497] 6-氯-7-(4-(3-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0498] 6-氯-7-(4-(2-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0499] 6-氯-7-(4-(2-氟苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0500] 6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0501] 顺式-6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

[0502] 反式-6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；

- [0503] 7-(4-(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0504] 6-氯-7-(4-(4,4-二甲基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0505] 6-氯-7-(4-(3-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0506] 6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0507] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0508] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0509] 6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0510] 6-氯-7-(4-(3-(3-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0511] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0512] 6-氯-7-(4-(3-苯基环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0513] 6-氯-7-(4-(3-对甲苯基环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0514] 6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0515] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0516] 6-氯-7-(4-(3-(3-甲基苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0517] 6-氯-7-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0518] 6-氯-7-(4-(3-(3-氟苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0519] 6-氯-7-(4-(3-(3-(甲基硫基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0520] 6-氯-7-(4-(3-(3,4-二氯苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0521] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0522] 6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0523] 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0524] 6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0525] 6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0526] 6-氯-7-(4-(3,3-二甲基丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0527] 6-氯-7-(4-(2-环己基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0528] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0529] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0530] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-3-甲基苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0531] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0532] 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0533] 6-氯-7-(4-(2-环戊基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0534] 7-(4-(1-氧杂螺[4.4]壬烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0535] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0536] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;

- [0537] 6-氯-7-(4-(3,5-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0538] 6-氯-7-(4-(3-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0539] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0540] 7-(4-(2-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;
- [0541] 6-氯-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0542] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0543] 6-氯-7-(4-(2-乙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0544] 6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0545] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0546] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(环丙基甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0547] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0548] 6-氯-7-(4-(4,5-二氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0549] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-异丙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0550] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0551] 6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0552] 6-氯-7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0553] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0554] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0555] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0556] 6-氯-7-(4-(2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0557] 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0558] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0559] 6-氯-7-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0560] 6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0561] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-氟乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0562] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氟丙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0563] 6-氯-7-(4-(2-氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0564] 6-氯-7-(4-(2,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0565] 5-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0566] 7-(4-((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸;
- [0567] 6-氯-7-(4-(2-苯氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;
- [0568] 7-(4-(2,4-双(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸;

- [0569] 6-氯-7-(4-(2,4,6-三甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0570] 6-氯-7-(4-(4-(二氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0571] 6-氯-7-(4-(2,6-二氯-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0572] 6-氯-7-(4-(2,4-二乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0573] 6-氯-7-(4-(2-氯-4,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0574] 6-氯-7-(4-(4-乙氧基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0575] 6-氯-7-(4-(2-乙氧基-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0576] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0577] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0578] 6-氯-7-(4-((5-氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0579] 6-氯-7-(4-(2-环丙基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0580] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0581] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2；
- [0582] 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2；
- [0583] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2；
- [0584] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2；
- [0585] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸；
- [0586] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2；
- [0587] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2
- [0588] 及其盐。特别提及的为上述化合物的钠盐。
- [0589] 实施例 A

[0590] DP-2 结合抑制测定

[0591] 通过电穿孔将人 DP2 的编码序列导入到人白血病细胞系 K562 中并如下得到表达 DP2 的稳定克隆：进行有限稀释，接着以对人 DP2 具有特异性的大鼠单克隆抗体对细胞表面进行染色。由这些 DP2 表达克隆之一制备膜且通过下列程序在一种或多种下列血清蛋白浓度存在下用于确定本发明化合物抑制前列腺素 D2 (PGD₂) 与其受体 DP2 结合的能力，所述血清蛋白浓度为 0.1%BSA、1%HSA 或 4%HSA。在 96 孔 U 形底聚丙烯板中将细胞膜（对于 0.1%BSA 为 1.25 微克 / 孔且对于 1% 或 4%HSA 为 6 微克 / 孔）与经 ³H 标记的 PGD₂ 及各种浓度的试验化合物在 150 微升结合缓冲液（50mM Tris-HCl (pH7.4)、40mM MgCl₂、0.1% 胎牛血清白蛋白、0.1%NaN₃）中混合。在室温培养 60 分钟后，将测定物转移到过滤板

(#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA) 中且以结合缓冲液洗涤三次。放射活性通过闪烁计数器 (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) 来测量。非特异性结合通过在 $1 \mu\text{M}$ 未经标记的 PGD₂ 或 $5 \mu\text{M}$ 已知的 DP2 拮抗剂存在下培养来确定。每种试验化合物抑制结合的 EC₅₀ 值由标准 4 参数逻辑曲线中拟合至所得值的扩张点来确定。本发明化合物的 EC₅₀ 值在一次或多次结合测定中小于 5 微摩尔浓度。本发明某些化合物的 EC₅₀ 值在一次或多次结合测定中小于 1 微摩尔浓度。本发明某些化合物的 EC₅₀ 值在一次或多次结合测定中小于 0.5 微摩尔浓度。本发明某些化合物的 EC₅₀ 值在一次或多次结合测定中小于 0.25 微摩尔浓度。

[0592] 当对被制备成外消旋混合物的本发明某些化合物进行分离以分离到每种对映异构体时,发现当在上述 DP2 结合抑制测定中试验时,一种对映异构体与另一种对映异构体相比为较强效的。

[0593] 当在上述 DP2 结合抑制测定中试验时,本发明化合物的 EC₅₀ 值示于表 A 中。

[0594] 表 A

[0595]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
1	400.1	16.6	
2		70	
3	5000	129.4	
4		10.7	
5		37.4	
6		77.3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13.9	
11	110.6	9.3	

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
对映异构体 2			
12	794.3		
13	404.6		
14	824.1		
15	746.4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638.3		
20	758.6		
21	169		
22	438.5		
23	326.6		
24	481.9		
25	3334		
26	160.3		
27	215.8		
28	122.7		
29	136.8		
30	300.6		
31	91.4		
32	88		
33	126		
34	73.1	10.5	
35	64.3		
36	93.05	17.3	
37	55	12	
38	365.6		
39	68.2		
40	42.2		
41	150.3		
42	73.8		
43	51.5		
44	3475.4		
45		1374	
46	176.2	15.8	
47		12.1	
48		30.7	
49		22.5	
50		11	
51	14.8	12.1	
52		90.8	
53		60.5	
54		109.1	
55		12.1	
56		14.2	
57		18.9	
58	434.5		
59	157.8		
60	131.2		
61	920.4		
62	88.5		
63	304.8		
64	153.1		
65	80.4		

[0596]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
66	68.2		
67	172.6		
68	206.1		
69	239.9		
70	995.4		
71	119.1		
72		36.4	
73		42.4	
74		23.3	
75		11.9	
76		6.7	
77	356.5		
78	680.8		
79	98.9		
80	165.2		
81	191.4		
82	473.2		
83	568.9		
84	1380.4		
85	344.3		
86	126.5		
87	233.9		
88	202.8		
89	145.5		
90	152.8		
91	192.3		
92	111.2		
93	106.7		
94	287.1		
95	91.8		
96	40.2		
97	190.1		
98	193.2		
99	50.7	5.1	
100	619.4		
101	292.4		
102	48.9	7.7	
103	391.7		
104	955		
105	107.4		
106 对映异构体 2	62.7	2.65	
106 对映异构体 1	>5000		
107	115.3		
108	69.3		
109	103.8		
110	606.7		
111	173.8		
112	4187.9		
113	2382.3		
114	91		
115	2437.8		
116	304.1		
117	246		

[0597]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
118	425.6		
119	206		
120	371		
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420.7		
126	179.1		
127	270.4		
128	979.5	107.6	
129		21.9	
130		25.7	
131		59.3	
132		37.4	
133	625.2		
134	112.5		
135	204.6		
136	4217		
137	120.5		
138	239.3		
139	226.5		
140	497.7		
141	1000		
142	139.6		
143	1009.3		
144	87.9	16.4	
145	654.6		
146	608.1		
147	239.9		
148	196.3		
149	280.5		
150	341.2		
151	342.8		
152	159.6		
153	521.2		
154	485.3		
155 峰 1	399		
155 峰 2	1671.1		
156	509.3		
157	1584.9		
158	1648.2		
159	663.7		
160	349.9		
161	1116.9		
162	429.5		
163	509.3		
164	183.2		
165	400.9		
166	272.3		
167	179.1		
168	302		
169	204.2		

[0598]

[0599]

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
170	297.9		
171	332.7		
172	281.8		
173	327.3		
174	722.8		
175	571.5		
176	338.8		
177	163.3		
178	1733.8		
179	1112		
180	407		
181	331.1		
182	151.4		
183	968.3		
184	824.1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758.6		
189	196.8		
190	922.6		
191	164.1		
192	191		
193	639.7		
194	3006		
195	1145.5		
196	269.2		
197	688.7		
198	68.1		
199	110.7		
200	331.1		
201	137.7		
202	71.6		
203	103		
204	196.3		
205	94		
206	64		
207	26.4		
208	41.4		
209	57.7		
210	54.1		
211	37.2		
212	81.5		
213	45.1		
214	94.2		
215	58.2		
216	493.2		
217	180.3		
218		143.9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		

实施例编号	EC ₅₀ (nM)4%HSA	EC ₅₀ (Nm)1%HSA	EC ₅₀ (nM)0.1%BSA
226	88.5		
227	74.5		
228	88.9		
229	67.5		
230	243		
231	225.4		
232	46.5		
233			11.1
234 对映异构体 2	21.7		
234 对映异构体 1	>5000		
235 对映异构体 2	17		
235 对映异构体 1	>5000		
236 对映异构体 2	34		
236 对映异构体 1			1361
237 对映异构体 2	25.6		
237 对映异构体 1	>5000		
238 对映异构体 2	16.2		
239 对映异构体 2	48.1		
239 对映异构体 1			367

[0601] 实施例 B

[0602] 小鼠变应性鼻炎模型

[0603] 变应性鼻炎 (AR) 是特应性疾病的最常见形式, 据估计其患病率为 5% 至 22%(Naclerio, R. M., N. Engl. J. Med. 1991, 325:860-869), 这导致用于治疗巨大相关费用。AR 在人类患者中的典型症状是众所周知的, 其主要为打喷嚏和鼻塞 (Corrado O. J., et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 1987, 24:283-292 ; Mygind N and Anggard A. Clin. Rev. Allergy, 1984, 2:173-188)。认为鼻塞的三种主要原因是鼻中隔和鼻甲中容量血管的扩张、鼻膜的水肿性膨胀和分泌物的直接结果 (Sherwood J.E., et al. J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 92:435-441 ; Juliusson S. and Bende M., Clin Allergy 1987, 17:301-305 ; Mygind N. et al., Eur J Respir Dis Suppl. 1987, 153:26-33 ; Gawin A. Z., et al., J Appl Physiol. 1991, 71:2460-2468)。

[0604] 已证实 AR 中的鼻反应性出现在两个阶段即早期和晚期。早期应答出现在暴露于变应原的数分钟内且易于发生打喷嚏、瘙痒和清澈鼻漏 ; 晚期应答出现在特应性鼻炎患者局部变应原刺激后 6 至 24 小时且特征为充血、疲劳、不适和易激 (Naclerio, supra)。认为涉及持久性组织水肿及嗜酸性粒细胞、肥大细胞、TH2 型淋巴细胞和巨噬细胞 (Naclerio, supra)。

[0605] 方法

[0606] 卵清蛋白 (OVA) 敏化和鼻刺激

[0607] Balb/c 小鼠得自 Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME)。动物在常规条件下笼养且保持不含 OVA 的饮食。在所有研究中使用 6-12 周龄的雌性小鼠。在这些研究中使用的所有实验动物符合由 Institutional Animal Care and Use Committee 批准的方案。小鼠通过在第 0 天和第 14 天以 100 μ L 总体积腹腔内注射在 2.25mg Alum (AlumIm uject; Pierce, Rockford, Illinois) 中乳化的 20 μ g OVA (Grade V; Sigma Chemical, St Louis, Missouri) 来敏化。敏化后两周, 小鼠每天接受 OVA (10% 在盐水中) 的刺激 (通过无麻醉的情况下滴注到鼻孔中) 且进行 6 天。在第 4 天或在 1-6 天中的每天, 在鼻刺激后 1 小时以 0.1-10mg/kg 的剂量向动物给药本发明化合物。

[0608] 用全身体积描记术测量呼吸参数

[0609] 通过使用单室全身体积描记术 (WBP; Buxco, Troy, NY) 对不受限制的清醒动物的呼吸频率 (RF)、呼气时间和吸气时间进行测量。测量前, 在恒定气流下将小鼠置于腔室中 20 分钟。为了测量早期反应 (第 4 次鼻刺激) 期间的呼吸参数, 小鼠在测量基线值后通过鼻孔接受 OVA (20 μ L, 25mg/mL), 然后放回到盒中。对 RF、呼气时间和吸气时间进行测量。

[0610] 测量鼻腔阻力

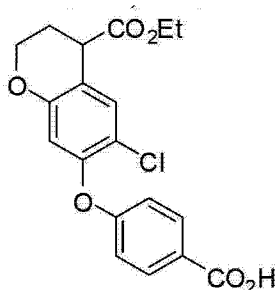
[0611] 就阻力而言, 如 Pillow 等人 (J Appl Physiol. 2001, 91:2730-2734) 所述, 对活塞体积位移和气缸压力的测量结果用于计算呼吸系统的阻抗。简要地, 每只小鼠用戊巴比妥钠 (腹腔内给药 50mg/kg) 麻醉且固定在仰卧位置。对气管被切开 (18 号插管) 的小鼠进行机械换气 (160 次呼吸 / 分钟, 潮气量为 0.15mL)。除去上部气管和喉部的前壁和右侧壁。切开喉部的前壁后, 将钝头 19 号针头经由喉部小心地插到鼻咽中。针头与悬垂部分为 2mm 的聚乙烯管 (外径为 0.165cm) 连接。管的另一端与常规换气机连接。鼻腔以 8mL/kg 和 150 次呼吸 / 分钟的速率换气。阻力通过测量活塞体积位移和气缸压力来确定。在最后一次 OVA 刺激后 24 小时测量晚期应答的阻力 (持久性鼻塞)。所有数据用 FlexiVent 软件 (Scireq, Montreal, Quebec, Canada) 分析。

[0612] 本申请描述的化合物在该模型中显示出或将显示出有效性。

[0613] 制备例 1

[0614] 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸

[0615]



[0616] 步骤 A :3-氯-1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)丙-1-酮的制备 :将三氟甲烷磺酸 (500 克, 3.33 摩尔) 装入 2 升 4-颈圆底烧瓶中, 且将瓶的内容物冷却至低于 10 $^{\circ}$ C。历时 20 ~ 30 分钟逐份添加 4-氯间苯二酚 (100 克, 0.69 摩尔), 使温度维持在 4 至 8 $^{\circ}$ C。在 10 $^{\circ}$ C 或低于 10 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物直到形成澄清溶液为止 (40 分钟)。将 3-氯丙酸 (78.8 克, 0.73 摩尔)

加热直到融化且接着以液态形式历时 45 分钟滴加于瓶中,使温度维持在 10℃或低于 10℃。再于 10℃或低于 10℃搅拌反应混合物 10 分钟,接着缓慢加热至 50-55℃,且在此温度维持 6 小时。使反应混合物冷却至环境温度且滴加至含在 3 升 4-颈圆底烧瓶中的水 (1.1 升) 中。使反应混合物在环境温度搅拌 30 分钟。过滤收集所得沉淀物,用水 (3×540 毫升) 洗涤,且在 40℃用风扇干燥机干燥直到含水量降至低于 0.5% 为止,获得 3-氯-1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)丙-1-酮,其为橙色固体 (160 克,产率为 98.4%)。

[0617] 步骤 B:6-氯-7-羟基色满-4-酮的制备:将水 (10 升) 及 3-氯-1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)丙-1-酮 (1.62 千克,6.89 摩尔) 装入 20 升 4 颈圆底烧瓶中,搅拌所得混合物并冷却至 10℃。历时 40 ~ 60 分钟滴加含氢氧化钠 (606.5 克,15.16 摩尔) 的水 (2.96 升) 溶液,使温度维持在 10 ~ 15℃。使所得混合物在环境温度再搅拌 30 分钟,接着冷却至 5℃。历时 30 分钟滴加浓盐酸 (1.31 升,15.98 摩尔),且使温度维持在 10℃或低于 10℃。使所得混合物在环境温度再搅拌 30 分钟,过滤收集所得沉淀物,用水 (3×5.5 升) 洗涤,且在 40℃干燥直到含水量低于 1% 为止。将该粗制产物 (1.2 千克) 转移到 10 升 4-颈圆底瓶中,且在环境温度与乙腈 (6.0 升) 一起搅拌 2 小时,接着冷却至 0 ~ 5℃并再搅拌 2 小时。过滤收集所得沉淀物,用 4:1 = 水:乙腈 (1.5 升) 及水 (1.2 升) 洗涤,且在 40℃用风扇干燥机干燥直到含水量低于 0.5% 为止,获得 6-氯-7-羟基色满-4-酮,其为灰白色固体 (858 克,产率为 62.7%)。

[0618] 步骤 C:6-氯-4,7-双(三甲基甲硅烷氧基)色满-4-甲腈的制备(注意:该反应中产生氰化氢气体;需采取适当措施)。向 20 升 4-颈圆底烧瓶中装入二氯甲烷 (12.5 升)、碘 (32 克,0.13 摩尔) 及 6-氯-7-羟基色满-4-酮 (1.25 千克,6.30 摩尔)。将所得混合物在氮气中搅拌且冷却至 10℃。历时 30 分钟滴加氰化三甲基甲硅烷 (2.36 升,18.88 摩尔),使温度维持在 10℃或低于 10℃。使反应混合物在环境温度搅拌 10 ~ 11 小时,再冷却至低于 20℃。滴加硫代硫酸钠 (59.5 克,0.38 摩尔) 的水 (500 毫升) 溶液,使温度维持在低于 20℃,且使所得混合物搅拌 20 分钟同时使温度维持在低于 20℃。添加无水硫酸钠固体 (3.75 千克),且使所得混合物搅拌 30 分钟同时使温度维持在低于 20℃。反应混合物经 HyFlo™ 床过滤,且用二氯甲烷洗涤所述滤床。减压及在低于 50℃的温度浓缩所合并的滤液及洗涤液,获得 6-氯-4,7-双(三甲基甲硅烷氧基)色满-4-甲腈,其为棕色油状物 (2.2 千克,产率为 94.5%)。

[0619] 步骤 D:6-氯-7-羟基色满-4-甲酸的制备:向 20 升 4-颈圆底烧瓶中装入冰醋酸 (2.04 升)、6-氯-4,7-双(三甲基甲硅烷氧基)色满-4-甲腈 (2.2 千克,5.94 摩尔) 及氯化锡(II)二水合物 (3.35 千克,14.85 摩尔),且使所得混合物在环境温度搅拌。添加浓盐酸 (5.0 升,60 摩尔),且搅拌所得混合物并加热至 80 ~ 85℃,持续 12 小时。使反应混合物冷却至环境温度并添加水 (3.6 升),且在环境温度持续搅拌 15 分钟。添加乙酸异丙酯 (11.5 升) 及水 (5.8 升),且在环境温度继续搅拌 15 分钟。使层分离且用乙酸异丙酯 (2×2 升) 萃取水层。合并有机层且用盐水 (3×6 升) 洗涤,再用硫酸钠干燥且在低于 50℃的温度减压浓缩,获得粗制 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸,其为棕色半固体 (1.70 千克,产率为 125%)。

[0620] 步骤 E:6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯的制备:向 20 升 4-颈圆底烧瓶中装入乙醇 (8.6 升) 及粗制 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸 (1.70 千克,7.44 摩尔) 且使所得混合物

在环境温度搅拌。历时 10 分钟添加浓硫酸 (397 毫升)。使所得混合物搅拌且回流加热 16 小时。使反应混合物冷却至环境温度且用乙酸乙酯 (9.0 毫升) 稀释。所得混合物用盐水 (2×12 升) 洗涤。合并盐水洗涤液且用乙酸乙酯 (4 升) 萃取。乙酸乙酯层用盐水 (2 升) 洗涤。合并有机层且用硫酸钠干燥, 再在低于 50°C 的温度减压浓缩。残留物在硅胶 (18 千克) 上层析 (用 85:15 的己烷: 乙酸乙酯 (235 升) 洗脱), 获得 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯, 其为白色粉末 (822 克, 产率为 43%)。MS(apci)m/z=255.1 (M-H)。

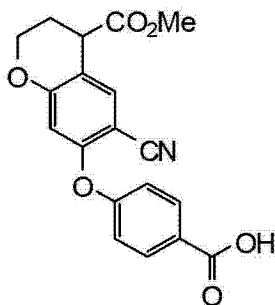
[0621] 步骤 F: 7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备: 在装备有机械搅拌器及回流冷凝器的 4-颈 5 升圆底烧瓶中, 将 4-溴苯甲酸叔丁酯 (210.4 克, 818.2 毫摩尔) 溶于 1 升预先用氩气除气的二恶烷中。在氩气流中和搅拌下, 通过漏斗添加 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯 (176.4 克, 687.2 毫摩尔)、N,N-二甲基甘氨酸盐酸盐 (35.7 克, 346.2 毫摩尔) 及氯化亚铜 (34.0 克, 342.9 毫摩尔)。然后向反应混合物中添加碳酸铯和额外 0.5 升二恶烷。接着使反应混合物在 95~97°C 加热 20 小时。冷却至环境温度后, 将反应混合物倒入己烷: 乙酸乙酯的 3:1 混合物 (3 升) 中, 且添加活性炭 (300 克)。周期性搅拌 1 小时后, 使混合物经 GF/F 纸过滤, 用己烷: 乙酸乙酯的 3:1 混合物 (2 升) 洗涤滤饼。浓缩所得金棕色溶液, 获得 304 克粗制的 7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。将粗制产物溶于二氯甲烷中, 于硅胶上浓缩且经快速柱色谱法纯化 (用 10 至 25% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 获得 7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯, 其为无色的粘稠油状物 (221 克, 产率 74.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.74 (t, J=5.3Hz, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.31 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0622] 步骤 G: 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备: 将 7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (221 克, 0.511 摩尔) 溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液 (2.4N, 1.6 升, 3.84 摩尔) 中, 且使所得溶液在环境温度搅拌 16 小时。浓缩该溶液获得 198 克粗制 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸。通过使粗制产物溶于热乙酸异丙酯 (0.5 升) 中进行重结晶, 且用己烷 (1.1 升) 稀释。48 小时后, 收集晶体且用己烷洗涤。于高度真空中干燥白色固体, 获得 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (169 克, 产率为 88%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.75 (t, J=5.4Hz, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0623] 制备例 2

[0624] 4-(6-氰基-4-(甲氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸

[0625]



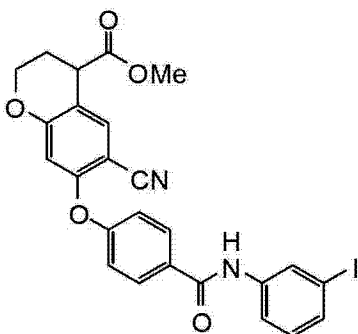
[0626] 步骤 A :7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备:向装有克莱森(Claisen)头及冷凝器的500毫升烧瓶中装入经烘箱干燥的MS(分子筛)4Å粉末(14.5克)、6-氰基-7-氟色满-4-甲酸甲酯(14.11克,60.00毫摩尔)、4-羟基苯甲酸叔丁酯(14.57克,75.00毫摩尔)、K₂CO₃(20.73克,150.0毫摩尔)及1-甲基-吡咯烷-2-酮(120毫升)。用氩气将混合物除气1小时,再加热至115°C,持续18小时。使混合物冷却至环境温度。使混合物经CELITE垫过滤且用EtOAc冲洗。合并的滤液用水洗涤。EtOAc层用MgSO₄干燥,经GF纸过滤且浓缩成粗制油。所述粗制油在硅胶上纯化(EtOAc于己烷中的梯度),获得18.5克所需化合物,其为半固体。

[0627] 步骤 B :4-(6-氰基-4-(甲氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备:将7-(4-(叔丁氧基羰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯(18.5克,45.185毫摩尔)溶于二氯甲烷(200毫升)中。添加三氟乙酸(50毫升)且使混合物在环境温度搅拌1.5小时,接着减压浓缩,获得粗制固体。使所述固体溶于EtOAc(200毫升)中,且在搅拌下添加己烷(600毫升)。析出白色固体且通过过滤收集,获得13.11克所需化合物,其为白色固体(81.9%)。浓缩母液且使残留物溶于EtOAc(25毫升)中。搅拌下添加己烷(100毫升),析出白色固体且通过过滤收集,获得额外1.14克所需化合物。

[0628] 制备例 3

[0629] 6-氰基-7-(4-(3-碘苯基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯

[0630]

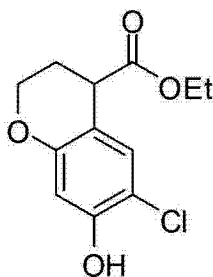


[0631] 向50毫升圆底烧瓶中装入4-(6-氰基-4-(甲氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例2)(1.466克,4.15毫摩尔)、一滴DMF及1,2-二氯乙烷(10毫升)。缓慢添加草酰氯(2M于二氯甲烷中)(2.283毫升,4.565毫摩尔),且混合物变成澄清溶液。观察到气体逸出。使混合物在环境温度搅拌17小时。将三乙胺(1.157毫升,8.30毫摩尔)及3-碘苯胺(0.524毫升,4.358毫摩尔)添加于酰氯溶液中。使混合物在环境温度搅拌1小时。粗制混合物在硅胶上纯化(EtOAc于己烷中的梯度),获得2.094克标题化合物,其为淡棕色固体(91%)。

[0632] 制备例 4

[0633] 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯

[0634]



[0635] 步骤 A :6-氯-7-羟基-色满-4-酮的制备 :将三氟甲烷磺酸 (8 千克) 装入 50 升反应器中且使反应器于冰浴中冷却。以不使内温超过 10℃ 的速率将 4-氯间苯二酚 (1.6 千克, 11.1 摩尔) 逐份添加到反应器中。然后将 3-氯丙酸 (1.26 千克, 11.6 摩尔) 添加于反应器中, 且使所得混合物升温至环境温度, 然后于 45 ~ 55℃ 的温度加热 6 小时。接着将反应混合物缓慢添加于冰水 (20 升) 中。将所得浆料搅拌 2 小时, 且通过过滤收集所得沉淀物, 用水 (12 升) 洗涤且经风干。以不使内温超过 20℃ 的速率将该物质添加于氢氧化钠 (1.1 千克, 27.5 摩尔) 的冰水 (24 升) 溶液中。使所得溶液在低于 20℃ 搅拌 1 小时, 再经冷却且以不使温度超过 10℃ 的速率经浓盐酸 (2.5 升) 处理。使所得浆料在低于 10℃ 搅拌 1 小时, 且通过过滤收集所得沉淀物, 用水 (10 升) 洗涤, 且部份风干。合并来自四次该操作的粗制固体且添加于丙酮 (32 升) 和水 (40 升) 的混合物中, 搅拌所得混合物且加热直到形成澄清溶液为止。再使该溶液冷却至 5 ~ 10℃, 且通过过滤收集所得沉淀物, 用水 (12 升) 洗涤, 且经干燥获得 6-氯-7-羟基色满-4-酮, 其为白色固体 (4.6 千克, 产率 52%)。

[0636] 步骤 B :6-氯-7-羟基色满-4-甲酸二环己基胺盐的制备 : (注意 : 此反应中产生氰化氢气体, 需采取适当措施)。在氮气中, 将 6-氯-7-羟基色满-4-酮 (1.5 千克, 7.6 摩尔)、碘化锌 (49.0 克, 0.154 摩尔) 及三甲基甲硅烷基氧化物 (2.5 升, 20.0 摩尔) 装入装备有回流冷凝器、机械搅拌器及温度计的 10 升 4-颈圆底烧瓶中。使所得混合物在 45 ~ 50℃ 搅拌 2 小时, 再冷却至环境温度且依序用硫代硫酸钠 (2.5 千克) 的水 (6 升) 溶液、饱和碳酸氢钠溶液 (2 升) 和乙酸乙酯 (5 升) 处理。使所得混合物在环境温度搅拌 30 分钟。使层分离, 且用乙酸乙酯 (2 升) 萃取水层。合并有机层且用饱和碳酸氢钠溶液 (1 升) 和盐水 (2×1 升) 洗涤, 再减压浓缩。将氯化锡 (II) 二水合物 (5.3 千克, 23.5 摩尔)、浓盐酸 (7.5 升) 及冰醋酸 (2.7 升) 依序添加到所得棕色油状物中。搅拌所得混合物且加热至回流 (100℃), 持续 18 小时, 再冷却至环境温度。通过过滤去除所得橙色沉淀物, 且用二氯甲烷 (5 升) 处理滤液。搅拌 20 分钟后, 添加氯化钠固体直到水层饱和为止。使层分离且用二氯甲烷 (2×2 升) 萃取水层。合并有机层且用盐水 (1 升) 洗涤, 再用 10% 氢氧化钠水溶液处理直到有机层的表观 pH 为 10 ~ 11 为止。水层用浓盐酸酸化至 pH3 ~ 4, 再用乙酸乙酯 (3×2 升) 萃取。合并有机层且在环境温度搅拌, 且滴加二环己胺 (1.5 升)。使所得混合物在环境温度搅拌 1 小时, 且通过过滤收集所得沉淀物, 用乙酸乙酯 (2×1 升) 洗涤且干燥, 获得 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸二环己基胺盐, 其为灰白色固体 (2.0 千克, 产率 64%)。

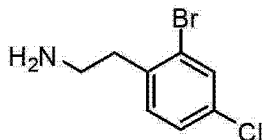
[0637] 步骤 C :6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯的制备 :将 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸二环己基胺盐 (1.7 千克, 4.1 摩尔) 及 10% 氢氧化钠水溶液 (4 升) 装入装备有回流冷凝器、机械搅拌器及温度计的 10 升 4-颈圆底烧瓶中。所得混合物用甲基叔丁基醚 (2×1 升) 萃取。水层用浓盐酸酸化至 pH2 ~ 3, 再用乙酸乙酯 (2×2 升) 萃取。合并有机层且用硫酸镁干燥, 再减压浓缩。将残留的游离酸溶于乙醇 (4.5 升) 中, 且向所得溶液中滴加浓硫酸 (240

毫升)。搅拌所得溶液且加热至回流,持续 16 小时。冷却至环境温度后,用水(1.5 升)稀释溶液,接着滴加饱和碳酸氢钠溶液(3 升),导致表观 pH 约为 3。使所得混合物在环境温度搅拌 5 小时,且通过过滤收集所得沉淀物,用水(3 升)洗涤,且经干燥获得 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯,其为淡粉红色粉末(850 克,产率 81%)。MS(apci)m/z=255.1(M-H)。

[0638] 制备例 5

[0639] 2-(2-溴-4-氯苯基)乙胺

[0640]



[0641] 步骤 A:2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯的制备:向含 4-溴-2-氯甲苯(10.0 克,48.7 毫摩尔)及苯甲酰基过氧化物(0.51 克,2.09 毫摩尔)的 80 毫升四氯化碳搅拌溶液中添加 N-溴琥珀酰亚胺(43.3 克,243 毫摩尔),且搅拌所得混合物并加热至回流。15 小时后,使混合物冷却至环境温度,并通过过滤去除不溶物质,且用四氯化碳洗涤两次。合并滤液和洗涤液并蒸发。残留物在 Biotage65M 柱上通过硅胶色谱法纯化(用己烷洗脱),获得 17.4 克 2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯,其为无色液体。

[0642] 步骤 B:2-溴-4-氯苯甲醛的制备:搅拌含 2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯(17.4 克,47.9 毫摩尔)的 25 毫升乙醇溶液,且加热至回流,并历时 20 分钟滴加含硝酸银(I)(76.1 克,448 毫摩尔)于 55 毫升水中的溶液。添加后混合物变成黄色且立即形成 AgBr 的沉淀物。添加完成后,再于回流条件下搅拌混合物 1 小时。到达环境温度后,用 200 毫升水稀释混合物并过滤,去除不溶物质。滤液用 200 毫升氯仿萃取且用 2×200 毫升氯仿洗涤不溶物质。合并氯仿层且用 250 毫升水洗涤,再用硫酸钠干燥并蒸发,获得 10.3 克 2-溴-4-氯苯甲醛,其为白色固体。

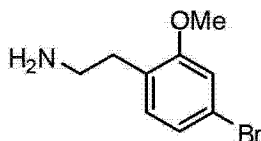
[0643] 步骤 C:2-溴-4-氯-1-(2-硝基乙烯基)苯的制备:将 2-溴-4-氯苯甲醛(2.2 克,10.0 毫摩尔)、甲胺盐酸盐(0.43 克,6.4 毫摩尔)及乙酸钠(0.53 克,6.4 毫摩尔)于 3.8 毫升硝基甲烷(70.1 毫摩尔)中的悬浮液在环境温度搅拌。搅拌 19 小时后,用 20 毫升水及 40 毫升二氯甲烷稀释混合物,并将混合物转移到分液漏斗中。摇晃后,分离有机层,用硫酸钠干燥并蒸发,获得 2.56 克淡棕色固体。粗制物质在 Biotage40S 柱上通过硅胶色谱法纯化(用 95/5 己烷/EtOAc 洗脱),获得 1.18 克 2-溴-4-氯-1-(2-硝基乙烯基)苯,其为淡黄色固体。MS(apci, neg)m/z=261。

[0644] 步骤 D:2-(2-溴-4-氯苯基)乙胺的制备:在环境温度,历时 2 分钟,将三甲基氯硅烷(3.9 克,36.0 毫摩尔)滴加于硼氢化锂(0.39 克,18.0 毫摩尔)于 25 毫升 THF 中的搅拌的悬浮液中。逸出气体且混合物略微升温。搅拌 20 分钟后,气体停止逸出,且使氩气鼓泡通过混合物,持续 2 分钟,以尽量移除已经形成的剩余的三甲基硅烷。在环境温度和和在搅拌条件下,历时 4 分钟滴加 2-溴-4-氯-1-(2-硝基乙烯基)苯(1.18 克,4.5 毫摩尔)于 20 毫升四氢呋喃中的溶液。搅拌所得混合物且加热至回流。2 小时后,移开加热装置,且在冷却至环境温度后,使混合物在冰浴中冷却且用 25 毫升甲醇小心淬灭反应。蒸发溶剂且使残留物在 50 毫升 20%KOH 及 25 毫升二氯甲烷之间分配。有机层用硫酸钠干燥且蒸发,获得 0.92 克 2-(2-溴-4-氯苯基)乙胺,其为浑浊的黄色油状物。MS(apci, pos)m/z=234。

[0645] 制备例 6

[0646] 2-(2-甲氧基-4-溴苯基)乙胺

[0647]



[0648] 步骤 A: 4-溴-2-甲氧基苯甲醛的制备: 在环境温度, 向 4-溴-2-氟苯甲醛 (3.38 克, 16 毫摩尔) 于 35 毫升甲醇中的搅拌溶液中添加甲醇钠溶液 (4.0 毫升, 25% 溶液; 17.6 毫摩尔), 且搅拌所得溶液并加热至回流。回流 2 小时后, 蒸发溶剂。使残留物在 100 毫升二氯甲烷及 50 毫升水之间分配。有机层用硫酸钠干燥并蒸发。使残留物通过硅胶色谱法纯化, 获得 2.13 克 4-溴-2-甲氧基苯甲醛, 其为白色固体。MS(apci, neg) m/z=199。

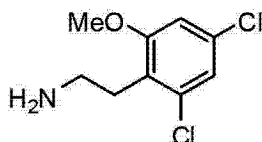
[0649] 步骤 B: 4-溴-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯的制备: 使 4-溴-2-甲氧基苯甲醛 (1.55 克, 7.2 毫摩尔)、甲胺盐酸盐 (0.31 克, 50.4 毫摩尔) 及乙酸钠 (0.38 克, 4.6 毫摩尔) 于 3 毫升硝基甲烷中的悬浮液在环境温度搅拌。搅拌 14.5 小时后, 用 20 毫升水及 40 毫升二氯甲烷稀释混合物, 且将混合物转移到分液漏斗中。摇晃后, 有机层用硫酸钠干燥并蒸发, 获得 1.74 克 4-溴-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯, 其为淡黄色固体。MS(apci, neg) m/z=257。

[0650] 步骤 C: 2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙胺的制备: 在环境温度, 历时 2 分钟将三甲基氯硅烷 (5.7 克, 52.7 毫摩尔) 滴加至硼氢化锂 (0.57 克, 26.3 毫摩尔) 于 40 毫升四氢呋喃中的搅拌悬浮液中。逸出气体且混合物略微升温。搅拌 20 分钟后, 气体停止逸出, 且使氩气鼓泡通过混合物, 持续 2 分钟, 以尽量移除已经形成的剩余的三甲基硅烷。接着历时 4 分钟, 在搅拌下和在室温滴加 4-溴-2-甲氧基苯甲醛 (1.7 克, 6.6 毫摩尔) 于 30 毫升四氢呋喃中的溶液。再搅拌所得混合物且加热至回流。90 分钟后, 移开加热装置, 且在冷却至环境温度后, 使混合物在冰浴中冷却且用 40 毫升甲醇小心淬灭反应。蒸发溶剂且使残留物在 80 毫升 20%KOH 及 40 毫升 DCM 之间分配。有机层用硫酸钠干燥且蒸发, 获得 1.29 克 2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙胺, 其为深绿色油状物。MS(apci, pos) m/z=230。

[0651] 制备例 7

[0652] 2-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)乙胺

[0653]



[0654] 步骤 A: 2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛的制备: 在环境温度, 向 2,4-二氯-6-羟基苯甲醛 (1.85 克, 9.7 毫摩尔) 于 20 毫升 DMF 中的搅拌溶液中添加碳酸钾固体 (1.47 克, 10.6 毫摩尔), 且使所得黄色混合物在环境温度搅拌。30 分钟后, 添加碘甲烷 (5.5 克, 38.7 毫摩尔) 且使所得混合物在设定在 50°C 的油浴中搅拌。10 分钟后, 通过薄层色谱法 (90/10 己烷/EtOAc) 测定反应已完成。总计 30 分钟后, 使混合物冷却至环境温度, 且用 200 毫升水稀释。搅拌数分钟后, 过滤收集所形成的沉淀物, 用水洗涤, 且真空干燥, 获得 1.93 克 2,4-二

氯-6-甲氧基苯甲醛,其为灰白色粉末。

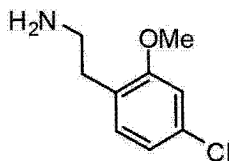
[0655] 步骤B:1,5-二氯-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯的制备:使2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛(0.51克,2.5毫摩尔)、甲胺盐酸盐(0.11克,1.6毫摩尔)及乙酸钠(0.13克,1.6毫摩尔)于3毫升硝基甲烷中的悬浮液在环境温度搅拌。搅拌15.5小时后,用20毫升水及40毫升DCM稀释混合物,接着转移到分液漏斗中。摇晃后,有机层用硫酸钠干燥并蒸发,获得0.57克1,5-二氯-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯,其为淡黄色固体。MS(apci, neg) m/z=247。

[0656] 步骤C:2-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)乙胺的制备:在环境温度,历时2分钟将三甲基氯硅烷滴加至硼氢化锂(0.20克,9.0毫摩尔)于15毫升四氢呋喃中的搅拌悬浮液中。逸出气体且混合物略微升温。搅拌20分钟后,气体停止逸出,且使氩气鼓泡通过混合物,持续2分钟,以移除已形成的剩余的三甲基硅烷。历时4分钟,在搅拌下和在环境温度,滴加含1,5-二氯-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯(0.56克,2.3毫摩尔)于10毫升THF中的溶液。再搅拌所得混合物且加热至回流。90分钟后,移开加热装置,且在冷却至环境温度后,使混合物在冰浴中冷却且用15毫升甲醇小心淬灭反应。蒸发溶剂且使残留物在30毫升20%KOH及15毫升二氯甲烷之间分配。有机层用硫酸钠干燥且蒸发,获得0.49克2-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)乙胺,其为浑浊黄色油状物。MS(apci, pos) m/z=220。

[0657] 制备例8

[0658] 2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺

[0659]



[0660] 步骤A:2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯的制备:向4-溴-2-氯甲苯(100克,487毫摩尔)及苯甲酰基过氧化物(5.07克,20.9毫摩尔)于800毫升四氯化碳中的搅拌溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺且使所得混合物搅拌并加热至回流。16.5小时后,将混合物冷却至环境温度并通过过滤移除不溶物且用四氯化碳洗涤两次。合并滤液及洗液且蒸发。所述橙色残留液体含有一些固体,将此物质吸收在500毫升己烷中。过滤所得混合物以移除不溶物,且滤液本身经在150毫升多孔漏斗(fritted funnel)中的1英寸硅胶垫过滤。蒸发滤液获得161.5克2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯,其为浅黄色液体。

[0661] 步骤B:2-溴-4-氯苯甲醛的制备:使2-溴-4-氯-1-(二溴甲基)苯(162克,446毫摩尔)于250毫升乙醇中的溶液搅拌并加热至回流,历时40分钟滴加硝酸银(I)(576克,3.39摩尔)于600毫升水中的溶液。混合物转变成黄色且添加后立即形成AgBr沉淀物。添加完成后,将混合物回流搅拌1小时。达到环境温度后,经烧结玻璃漏斗过滤收集沉淀物,接着用200毫升水洗涤所述沉淀物。沉淀物用500毫升氯仿洗涤。合并洗液且转移至分液漏斗中并使所含的水分离。有机层用硫酸钠干燥并蒸发获得93.3克2-溴-4-氯苯甲醛,其为白色固体。

[0662] 步骤C:(2-溴-4-氯苯基)甲醇的制备:使2-溴-4-氯苯甲醛(21.95克,100.0毫摩尔)于200毫升甲醇中的溶液搅拌并在冰浴中冷却15分钟,且添加硼氢化钠固体(1.9

克, 50.0 毫摩尔)。形成黄色且有很多气体逸出。在冰浴中持续搅拌 1 小时。溶液用 200 毫升水稀释且接着在旋转蒸发仪上蒸发甲醇。残留混合物用 200 毫升 EtOAc 萃取。有机层用 50 毫升盐水洗涤接着用硫酸钠干燥并蒸发。用己烷将残留固体从烧瓶中冲洗出来并通过过滤收集, 用研钵及杵研磨以粉碎厚滤饼, 接着用己烷洗涤并在过滤器上风干获得 17.8 克 (2-溴-4-氯苯基) 甲醇, 其为白色固体。

[0663] 步骤 D: 2-溴-1-(溴甲基)-4-氯苯的制备: 搅拌 (2-溴-4-氯苯基) 甲醇 (17.8 克, 80.4 毫摩尔) 于 250 毫升乙醚中的溶液, 且在冰浴中冷却 15 分钟。历时 30 分钟滴加三溴化磷 (21.8 克, 80.4 毫摩尔) 于 75 毫升乙醚中的溶液。在冰浴中再搅拌 30 分钟后, 小心的添加饱和碳酸氢钠溶液以粹灭该溶液的反应直到不再释放出气体为止。将所得混合物转移到分液漏斗中且用 50 毫升盐水洗涤有机层, 接着用硫酸钠干燥且蒸发, 获得 21.2 克, 其为浅黄色油状物。将该物质溶于 100 毫升己烷与 25 毫升 EtOAc 的混合物中, 将该溶液倒在于 150 毫升多孔漏斗中的 2 英寸硅胶垫上, 且用 2×150 毫升己烷洗脱所述硅胶垫。蒸发合并的滤液获得 10.0 克 2-溴-1-(溴甲基)-4-氯苯, 其为浅黄色油状物。

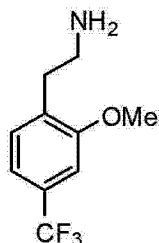
[0664] 步骤 E: 2-(2-溴-4-氯苯基) 乙腈的制备: 搅拌 2-溴-1-(溴甲基)-4-氯苯 (9.8 克, 34.5 毫摩尔) 及氰化钠 (2.0 克, 41.4 毫摩尔) 于 15 毫升 95% 乙醇及 2.5 毫升水中的混合物, 且加热至回流。30 分钟后, 蒸发溶剂且使残留物在 100 毫升乙醚及 50 毫升水之间分配。有机层用无水硫酸钠干燥且蒸发。用己烷将残留的固体从烧瓶中洗出且通过过滤收集, 用己烷洗涤, 且在过滤器上风干, 获得 4.82 克 2-(2-溴-4-氯苯基) 乙腈, 其为淡黄色固体。

[0665] 步骤 F: 2-(4-氯-2-甲氧基苯基) 乙胺的制备: 将一部分 2-(2-溴-4-氯苯基) 乙腈 (7.1 克, 39.1 毫摩尔) 直接溶解于甲硼烷溶液 (78.2 毫升, 浓度为 1.0M 的四氢呋喃溶液; 78.2 毫摩尔), 且搅拌所得溶液并加热至回流。总计回流 90 分钟后, 移开加热装置且使溶液冷却数分钟, 且接着小心添加 16 毫升甲醇终止溶液的反应。再使所得溶液回流加热 30 分钟。接着蒸发溶剂且使残留物在 200 毫升 1M HCl (水溶液) 及 200 毫升乙醚之间分配。过滤水层以移除少量悬浮不溶物质且添加 42%NaOH (水溶液) 将滤液的 pH 调整至 pH>12。再用 200 毫升二氯甲烷萃取滤液。有机层用硫酸钠干燥并蒸发, 获得 3.89 克 2-(4-氯-2-甲氧基苯基) 乙胺, 其为无色液体。MS(apci, pos)m/z=186。

[0666] 制备例 9

[0667] 2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基) 乙胺

[0668]



[0669] 步骤 A: 2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛的制备: 用甲醇钠 (57 毫升, 浓度为 0.5M 的甲醇溶液; 29 毫摩尔) 稀释 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (5.0 克, 26 毫摩尔), 加热至 50°C 且搅拌 6 小时。再部份浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯及水稀释。使层分离且有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤及浓缩, 获得 2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛 (4.5 克, 22 毫摩尔, 产率

85%)。

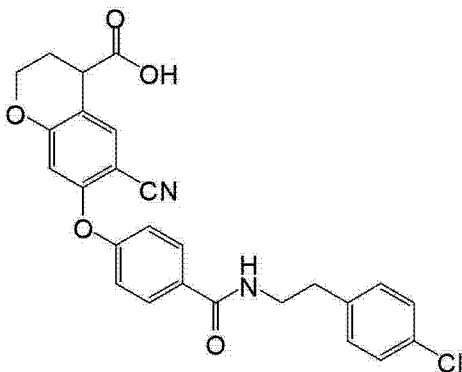
[0670] 步骤 B : (E)-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯的制备 : 用硝基甲烷 (7.02 毫升, 130 毫摩尔) 稀释一部分 2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛 (3.78 克, 18.5 毫摩尔), 接着添加甲胺盐酸盐 (0.750 克, 11.1 毫摩尔) 及乙酸钠 (0.911 克, 11.1 毫摩尔)。搅拌 12 小时后, 将反应混合物直接负载在 biotage40 柱上并用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 20% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 获得 (E)-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯 (3.0 克, 12.1 毫摩尔, 产率 65.6%)。

[0671] 步骤 C : 2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙胺的制备 : 用 THF (30 毫升) 稀释一部分硼氢化锂 (0.458 克, 21.0 毫摩尔), 接着滴加三甲基氯硅烷 (5.34 毫升, 42.1 毫摩尔)。搅拌 15 分钟后, 使氩气鼓泡通过反应混合物, 持续 2 分钟, 以去除反应混合物中存在的三甲基硅烷。逐份添加 (E)-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯 (1.3 克, 5.26 毫摩尔) (发生气体释出)。使反应混合物回流加热 2 小时, 冷却至 0°C, 且用甲醇 (8 毫升) 小心淬灭反应。浓缩反应混合物, 用二氯甲烷及 20%KOH 水溶液稀释。使层分离且有机层用硫酸钠干燥, 过滤且浓缩, 获得 2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙胺 (1.1 克, 5.02 毫摩尔, 产率 95.4%)。

[0672] 实施例 1

[0673] 6-氰基-7-(4-(4-氯苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0674]



[0675] 步骤 A : 7-氟-4-(三甲基甲硅烷氧基)色满-4-甲腈的制备 : 用氰化三甲基甲硅烷 (1.413 毫升, 11.32 毫摩尔) 稀释 7-氟-2,3-二氢色烯-4-酮 (470 毫克, 2.829 毫摩尔) 及 ZnI_2 (45.15 毫克, 0.1414 毫摩尔)。使反应混合物在环境温度搅拌 4 小时。用 CH_2Cl_2 稀释反应混合物且用饱和碳酸氢钠洗涤两次。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤及浓缩, 获得标题化合物 (750 毫克, 产率 99.92%)。

[0676] 步骤 B : 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备 : 用冰醋酸 (3 毫升) 及浓 HCl (3 毫升) 稀释 7-氟-4-(三甲基甲硅烷基氧基)色满-4-甲腈 (750 毫克, 2.83 毫摩尔) 及 $SnCl_2$ 二水合物 (2551 毫克, 11.3 毫摩尔)。将反应混合物在油浴中在 130°C 加热且搅拌过夜。使反应混合物冷却, 用水及乙酸乙酯稀释。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤及浓缩, 获得标题化合物 (465 毫克, 产率 83.9%)。

[0677] 步骤 C : 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备 : 用 THF (2 毫升)、甲醇 (2 毫升) 及 4 滴硫酸稀释 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸 (346 毫克, 1.76 毫摩尔)。使反应混合物在 55°C 加热且搅拌 12 小时。使反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯及饱和

碳酸氢钠稀释。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤及浓缩, 获得标题化合物 (366 毫克, 产率 98.7%)。

[0678] 步骤 D: 6-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 用 DMF (5 毫升) 稀释 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (336 毫克, 1.60 毫摩尔), 接着添加 N-溴琥珀酰亚胺 (313 毫克, 1.76 毫摩尔)。反应混合物在 $50^\circ C$ 加热且搅拌 2.5 小时。反应混合物经冷却, 用乙酸乙酯稀释且用水、饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。使用 Biotage40M 柱纯化此物质 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 梯度), 获得标题化合物 (415 毫克, 产率 89.8%)。

[0679] 步骤 E: 6-氰基-7-氟色满-4-甲酸甲酯的制备: 用 N-甲基吡咯烷酮 (5 毫升) 稀释 6-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (415 毫克, 1.44 毫摩尔), 接着添加 $Cu(I)CN$ (643 毫克, 7.18 毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物, 持续 20 分钟, 接着在轻微氩气鼓泡情况下在 $160^\circ C$ 加热 6 小时。使反应混合物冷却至环境温度, 且直接负载于 Biotage25 柱上 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱), 获得标题化合物 (260 毫克, 产率 77.0%)。

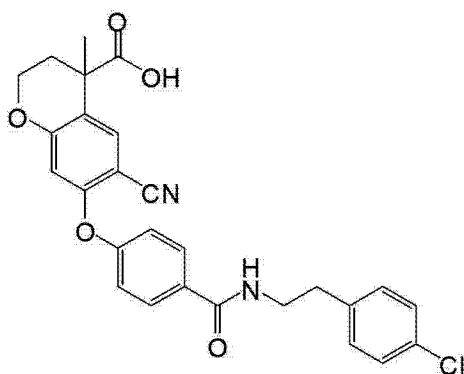
[0680] 步骤 F: 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备: 用 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2 毫升) 稀释 6-氰基-7-氟色满-4-甲酸甲酯 (50 毫克, 0.21 毫摩尔), 接着添加 K_2CO_3 (147 毫克, 1.1 毫摩尔) 及 N-(4-氯苯乙基)-4-羟基苯酰胺 (59 毫克, 0.21 毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物, 持续 10 分钟且接着加热至 $110^\circ C$ 并搅拌 6 小时。使反应混合物冷却后, 直接负载于 Biotage25 柱上并用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱, 获得 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯 (50 毫克, 产率 48%)。MS (ESI) = 490.9 (M+1)。

[0681] 步骤 G: 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备: 用 THF (1 毫升) 稀释 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯 (100 毫克, 0.204 毫摩尔), 接着添加 NaOH (0.204 毫升, 1.02 毫摩尔) 及 500 微升水及甲醇。搅拌 3 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤及浓缩。使用具有一个 25 柱且以 0.5% 甲醇 / 0.5% 乙酸 / CH_2Cl_2 至 10% 甲醇 / 0.5% 乙酸 / CH_2Cl_2 梯度操作的 Horizon 纯化, 获得标题化合物 (21 毫克, 产率 21.6%) 白色固体。MS (ESI) = 476.9 (M+1)。

[0682] 实施例 2

[0683] 7-(4-(4-氯苯基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-4-甲基色满-4-甲酸

[0684]



[0685] 步骤A:6-氰基-7-氟-4-甲基色满-4-甲酸甲酯的制备:用乙腈(1毫升)稀释6-氰基-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(获自实施例3,步骤E;28毫克,0.12毫摩尔),接着添加 K_2CO_3 (49毫克,0.36毫摩尔)及碘甲烷(0.023毫升,0.36毫摩尔)。接着使反应混合物在60℃加热1小时,接着冷却且添加NaH(8.6毫克,0.36毫摩尔)。以LC确认反应已结束。将反应混合物负载于Biotage25柱(samplet)上且以梯度5%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯/己烷操作进行纯化,获得标题化合物(10毫克,产率34%)。

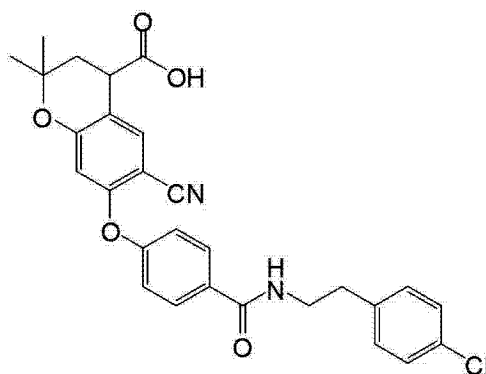
[0686] 步骤B:7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-4-甲基色满-4-甲酸甲酯的制备:用N-甲基吡咯烷酮(2毫升)稀释6-氰基-7-氟-4-甲基色满-4-甲酸甲酯(10毫克,0.040毫摩尔),接着添加 K_2CO_3 (28毫克,0.20毫摩尔)及N-(4-氯苯乙基)-4-羟基苯甲酰胺(11毫克,0.040毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物,持续10分钟且接着于110℃加热且搅拌5小时。使反应混合物冷却,直接负载于25柱上,且在Horizon上用5%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯/己烷洗脱,获得标题化合物(12毫克,产率59%)。MS(ESI)=504.9(M+1)。

[0687] 步骤C:7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-4-甲基色满-4-甲酸的制备:用THF(500微升)稀释7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-4-甲基色满-4-甲酸甲酯(12毫克,0.0238毫摩尔),接着添加NaOH(0.0475毫升,0.238毫摩尔)及200微升水及甲醇。搅拌3小时后,用乙酸乙酯及2NHCl稀释反应混合物。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤及浓缩。使用具有25柱且以梯度0.5%甲醇/0.5%乙酸/ CH_2Cl_2 至10%甲醇/0.5%乙酸/ CH_2Cl_2 洗脱的Horizon纯化,获得标题化合物(4.0毫克,产率34.3%),其为白色固体。MS(ESI)=490.9(M+1)。

[0688] 实施例3

[0689] 7-(4-(4-氯苯基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-2,2-二甲基色满-4-甲酸

[0690]



[0691] 步骤A:7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢色烯-4-酮的制备:向于苯(50毫升)中的1-(4-氟-2-羟基苯基)乙酮(5.75克,37.3毫摩尔)及丙烷-2-酮(12毫升,37.3毫摩尔)中添加吡咯烷(3.11毫升,37.3毫摩尔)且使反应混合物在80℃加热3小时。反应混合物用乙酸乙酯(50毫升)稀释,用1N HCl(50毫升)、盐水(50毫升)洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。使残留物通过硅胶色谱法纯化(用5%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯梯度洗脱),获得标题化合物(5.12克,产率70.7%)。

[0692] 步骤B:7-氟-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备:将氰化三甲基甲硅烷(3.215毫升,25.75毫摩尔)添加至7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氢色烯-4-酮(1.000

克, 5.149 毫摩尔) 中, 接着添加汤匙尖端量的碘化锌。使反应混合物在 50°C 加热 1 小时。使反应混合物冷却, 用乙酸乙酯 (40 毫升) 稀释且用饱和碳酸氢钠 (2×25 毫升)、盐水 (25 毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥且浓缩。将产物溶于 5 毫升乙酸及 5 毫升 HCl 中, 且添加 SnCl₂ 二水合物 (4.648 克, 20.60 毫摩尔)。使反应混合物回流 (130°C 油浴温度) 加热过夜。使反应混合物冷却, 用乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释, 用水 (50 毫升) 及盐水 (50 毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥及浓缩。残留物通过硅胶色谱法用硅胶纯化 (用含 0.5% 乙酸的 0.5% MeOH/CH₂Cl₂ 至含 0.5% 乙酸的 10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱), 获得标题化合物 (0.280 克, 产率 24.25%)。

[0693] 步骤 C: 7-氟-2, 2-二甲基-3, 4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 将 TMSCHN₂ (0.937 毫升, 1.87 毫摩尔) 滴加至含 7-氟-2, 2-二甲基-3, 4-二氢-2H-色烯-4-甲酸 (0.280 克, 1.25 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (5 毫升) 及 MeOH (1 毫升) 中。添加后, 浓缩反应混合物, 负载于硅胶上, 且使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱产物, 获得标题化合物 (0.225 克, 产率 75.6%)。

[0694] 步骤 D: 6-溴-7-氟-2, 2-二甲基-3, 4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 用 DMF (5 毫升) 稀释 7-氟-2, 2-二甲基-3, 4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (187 毫克, 0.785 毫摩尔), 接着添加 N-溴琥珀酰亚胺 (154 毫克, 0.863 毫摩尔)。使反应混合物在 50°C 加热 2.5 小时。反应混合物经冷却, 用乙酸乙酯稀释且用水、饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并经浓缩。使用 Biotage 40M 柱纯化该物质 (5% 乙酸乙酯 / 己烷至 50% 梯度), 获得标题化合物 (232 毫克, 产率 93.2%)。

[0695] 步骤 E: 6-氰基-7-氟-2, 2-二甲基色满-4-甲酸甲酯的制备: 用 N-甲基吡咯烷酮 (4 毫升) 稀释 6-溴-7-氟-2, 2-二甲基-3, 4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (232 毫克, 0.732 毫摩尔), 接着添加 Cu(I)CN (328 毫克, 3.66 毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物, 持续 15 分钟且接着在 160°C 加热。将反应混合物搅拌 5 小时再使之冷却。将反应混合物直接负载于 Biotage 25 管上 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱), 获得标题化合物 (120 毫克, 产率 62.3%)。

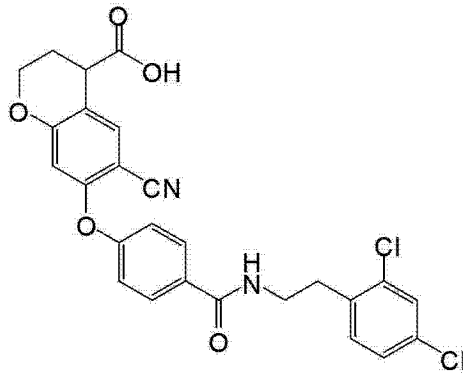
[0696] 步骤 F: 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-2, 2-二甲基色满-4-甲酸甲酯的制备: 用 N-甲基吡咯烷酮 (2 毫升) 稀释 6-氰基-7-氟-2, 2-二甲基色满-4-甲酸甲酯 (19 毫克, 0.072 毫摩尔), 接着添加 K₂CO₃ (25 毫克, 0.18 毫摩尔) 及 N-(4-氯苯乙基)-4-羟基苯甲酰胺 (20 毫克, 0.072 毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物, 持续 10 分钟且接着在 110°C 加热 6 小时。冷却后, 将反应混合物直接负载在 Biotage 25 管上且用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱, 获得标题化合物 (2.0 毫克, 产率 5.3%)。

[0697] 步骤 G: 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-2, 2-二甲基色满-4-甲酸的制备: 用 THF (500 微升) 稀释 7-(4-((4-氯苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-2, 2-二甲基色满-4-甲酸甲酯 (20 毫克, 0.0385 毫摩尔), 接着添加 NaOH (0.00771 毫升, 0.0385 毫摩尔) 及 200 微升水及甲醇。搅拌 3 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释。使层分离且有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤及浓缩。使用 0.5mm 制备性 TLC 板纯化该物质 (用 5% 甲醇 / 0.5% 乙酸 / CH₂Cl₂ 洗脱), 获得标题化合物 (0.6 毫克, 产率 30.8%), 其为白色固体。MS (ESI) = 504.9 (M+1)。

[0698] 实施例 4

[0699] 6-氰基-7-(4-(2, 4-二氯苯基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸

[0700]



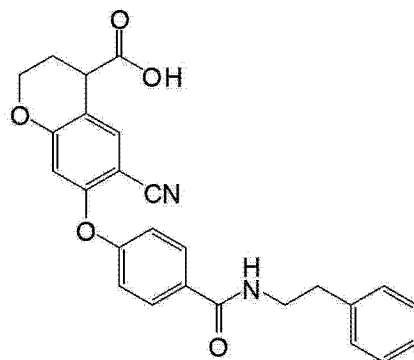
[0701] 步骤 A:6-氰基-7-氟色满-4-甲酸的制备:用 THF(1 毫升)稀释 6-氰基-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(45 毫克,0.19 毫摩尔),接着添加 NaOH(0.19 毫升,0.96 毫摩尔)、200 微升水及甲醇。搅拌 3 小时后,反应混合物用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤及浓缩,获得标题化合物(40 毫克,产率 95%)。

[0702] 步骤 B:7-(4-((2,4-二氯苯乙基)氨基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备:用 N-甲基吡咯烷酮(2 毫升)稀释 6-氰基-7-氟色满-4-甲酸(40 毫克,0.18 毫摩尔),接着添加 K_2CO_3 (100 毫克,0.72 毫摩尔)及 N-(2,4-二氯苯乙基)-4-羟基苯甲酰胺(56 毫克,0.18 毫摩尔)。使氩气鼓泡通过反应混合物,持续 10 分钟且接着在 $140^\circ C$ 加热。搅拌 5 小时后,将反应混合物直接负载于 Biotage25 柱上(用 0.5% 乙酸/0.5% 甲醇/ CH_2Cl_2 至 0.5% 乙酸/10% 甲醇/ CH_2Cl_2 洗脱),获得标题化合物(4.8 毫克,产率 5.2%)。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.57-8.59(m, NH), 7.84(d, J=8.7Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 7.44(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(dd, J=1.7, 8.0Hz, 1H), 7.13(d, J=8.7Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.20-4.26(m, 1H), 3.85(t, J=5.1Hz, 1H), 3.64(q, J=6.1Hz, 2H), 3.06(t, J=7.0Hz, 2H), 2.32-2.37(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H)。

[0703] 实施例 5

[0704] 6-氰基-7-(4-(苯乙基氨基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0705]



[0706] 步骤 A:7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备:用 N-甲基吡咯烷酮(6 毫升)稀释 6-氰基-7-氟色满-4-甲酸甲酯(获自实施例 3,步骤 E)(700 毫克,2.98 毫摩尔)、4-羟基苯甲酸叔丁酯(578 毫克,2.98 毫摩尔)及 K_2CO_3 (494 毫克,3.57 毫摩尔)且用氩气鼓泡 10 分钟。将反应混合物加热至 $110^\circ C$ 并搅拌 5 小时。将反应混合物直接负载于 Biotage40M 柱上且用 5% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱,获得标题化合

物 (400 毫克, 产率 32.8%)。

[0707] 步骤 B: 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备: 用 CH_2Cl_2 稀释 7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯 (400 毫克, 0.977 毫摩尔) 接着添加 TFA (1 毫升)。搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物获得标题化合物 (240 毫克, 产率 69.5%)。

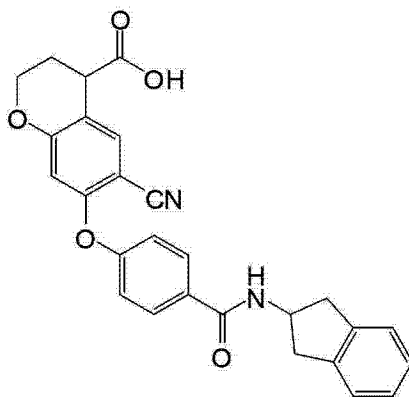
[0708] 步骤 C: 6-氰基-7-(4-(苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备: 用 N-甲基吡咯烷酮 (1 毫升) 稀释 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (13 毫克, 0.0368 毫摩尔)、HBTU (16.7 毫克, 0.0442 毫摩尔), 接着添加 2-苯基乙胺 (0.00647 毫升, 0.0515 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺 (0.0160 毫升, 0.0920 毫摩尔) 及 DMAP (1.35 毫克, 0.0110 毫摩尔)。搅拌 3 小时后, 将反应混合物直接负载于 Biotage12i 柱上 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱), 获得标题化合物 (16.1 毫克, 产率 95.9%)。

[0709] 步骤 D: 6-氰基-7-(4-(苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 用 THF (500 微升) 稀释 6-氰基-7-(4-(苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯 (16.1 毫克, 0.0353 毫摩尔), 接着添加 NaOH (0.0705 毫升, 0.353 毫摩尔) 及水 (100 微升) 及甲醇 (100 微升)。搅拌 3 小时后, 用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释反应混合物。使层分离且有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤及浓缩, 获得标题化合物 (12.0 毫克, 产率 76.9%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.15 (d, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 3.85 (bt, 1H), 3.58 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H)。

[0710] 实施例 6

[0711] 6-氰基-7-(4-(2,3-二氢-1H-茛-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0712]



[0713] 步骤 A: 7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 用 N-甲基吡咯烷酮 (1 毫升) 稀释 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (获自实施例 7, 步骤 B) (12 毫克, 0.034 毫摩尔)、HBTU (15 毫克, 0.041 毫摩尔), 接着添加 2-氨基茛满 (4.5 毫克, 0.034 毫摩尔)、N,N-二异丙基乙胺 (0.015 毫升, 0.085 毫摩尔) 及 DMAP (1.2 毫克, 0.010 毫摩尔)。搅拌 3 小时后, 将反应混合物直接负载于 Biotage12i 柱上 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱), 获得标题化合物 (12 毫克, 产率 75%)。

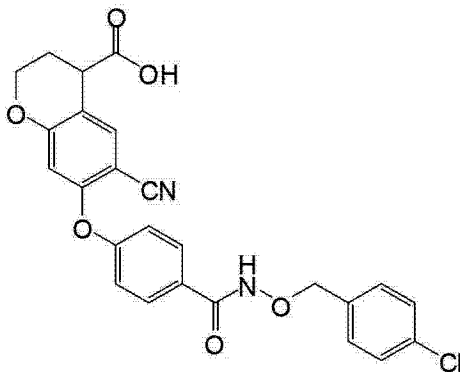
[0714] 步骤 B: 7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备: 用 THF (500 微升) 稀释 7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)

氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(12毫克,0.026毫摩尔),接着添加NaOH(1.0毫克,0.026毫摩尔)、水(200微升)及甲醇(200微升)。搅拌2小时后,用2N HCl及乙酸乙酯稀释反应混合物。使层分离且有机层用MgSO₄干燥,过滤及浓缩,获得标题化合物(10毫克,产率86%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.90(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.15-7.22(m, 4H), 7.15(d, 2H), 6.41(s, 1H) 4.20-4.35(m, 3H), 3.82(bt, 1H), 3.3-3.4(m, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H)。

[0715] 实施例7

[0716] 7-(4-(4-氯苄氧基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[0717]



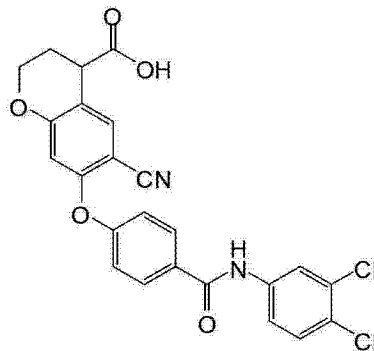
[0718] 步骤A:7-(4-(4-氯苄氧基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备:用CH₂Cl₂(1毫升)稀释4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)-3,4-二氢-2H-色烯-7-基氧基)苯甲酸(获自实施例7,步骤B)(17毫克,0.0481毫摩尔),接着添加含草酰氯的CH₂Cl₂溶液(2M于CH₂Cl₂中)(0.0289毫升,0.0577毫摩尔)及1滴DMF。将所得混合物搅拌20分钟,接着添加O-(4-氯苄基)羟基胺(15.2毫克,0.0962毫摩尔)及N,N-二异丙基乙胺(0.0335毫升,0.192毫摩尔)。搅拌30分钟后,将反应混合物直接负载至Biotage12i上(用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱),获得标题化合物(5毫克,产率21.1%)。

[0719] 步骤B:7-(4-(4-氯苄氧基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备:用THF(500微升)稀释7-(4-(4-氯苄氧基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(5毫克,0.0101毫摩尔),接着添加NaOH(0.0203毫升,0.101毫摩尔)、水(200微升)及甲醇(200微升)。搅拌2小时后,用2N HCl及乙酸乙酯稀释反应混合物。使层分离且有机层用MgSO₄干燥,过滤及浓缩,获得标题化合物(4.0毫克,产率82.3%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.80(d, 2H), 7.70(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.15(d, 2H), 6.41(s, 1H), 4.95(s, 2H), 4.2-4.35(m, 2H), 3.82(bt, 1H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H)。

[0720] 实施例8

[0721] 6-氰基-7-(4-(3,4-二氯苯基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0722]



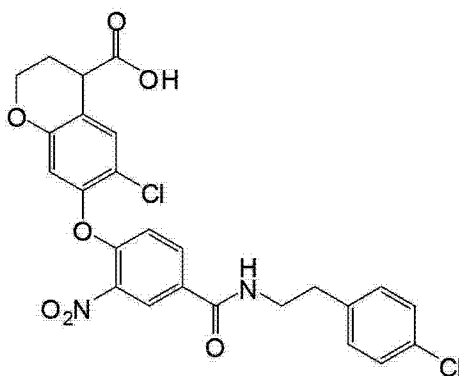
[0723] 步骤A:7-(4-((3,4-二氯苯基)氨基)羰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备:用 CH_2Cl_2 (1毫升)稀释4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)-3,4-二氢-2H-色烯-7-基氧基)苯甲酸(17毫克,0.0481毫摩尔),接着添加含草酰氯的 CH_2Cl_2 溶液(2M于 CH_2Cl_2 中)(0.0289毫升,0.0577毫摩尔)及1滴DMF。将反应混合物搅拌20分钟且接着添加3,4-二氯苯胺(15.6毫克,0.0962毫摩尔)及N,N-二异丙基乙胺(0.0210毫升,0.120毫摩尔)。搅拌30分钟后,将反应混合物直接负载至Biotage12i上(用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱),获得标题化合物(17毫克,产率71.0%),其为透明油状物。

[0724] 步骤B:7-(4-((3,4-二氯苯基)氨基)羰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备:用THF(500微升)稀释7-(4-((3,4-二氯苯基)氨基)羰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(17毫克,0.034毫摩尔),接着添加NaOH(0.041毫升,0.21毫摩尔)、水(200微升)及甲醇(200微升)。搅拌2小时后,用2N HCl及乙酸乙酯稀释反应混合物。使层分离且有机层用 M_gSO_4 干燥,过滤及浓缩,获得标题化合物(10毫克,产率61%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.1(d, 1H), 8.0(d, 2H), 7.70(s, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.20(d, 2H), 6.41(s, 1H), 4.2-4.35(m, 2H), 3.82(bt, 1H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.10-2.15(m, 1H)。

[0725] 实施例9

[0726] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基)羰基)-2-硝基苯氧基)色满-4-甲酸

[0727]



[0728] 步骤A:4-氯-N-(4-氯苯乙基)-3-硝基苯甲酰胺的制备:用DCM(40毫升)稀释2-(4-氯苯基)乙胺(2.3毫升,16毫摩尔),接着滴加于10毫升DCM中的DIEA(2.9毫升,16毫摩尔)及4-氯-3-硝基苯甲酰氯(3.0克,14毫摩尔)。搅拌30分钟后,将反应混合物负载于硅胶上且用己烷/乙酸乙酯(2/1)洗脱,获得N-(4-氯苯乙基)-4-氯-3-硝基苯甲酰胺(4.0克,产率86%),其为白色固体。

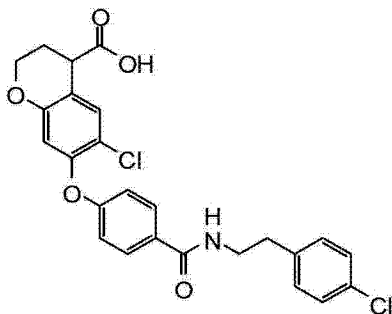
[0729] 步骤 B :6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:用 DMSO(1 毫升)稀释 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸甲酯(100 毫克,0.412 毫摩尔)(制备例 4,步骤 C 中用乙醇替代甲醇),接着添加 K_2CO_3 (68.3 毫克,0.495 毫摩尔)及 N-(4-氯苯乙基)-4-氯-3-硝基苯甲酰胺(140 毫克,0.412 毫摩尔)。将反应混合物加热至 $62^\circ C$ 且搅拌 3 小时。使反应混合物冷却,直接负载于硅胶上且用 5% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱,获得 7-(4-((4-氯苯乙基)氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸甲酯(60 毫克,产率 26.7%)。

[0730] 步骤 C :6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将 NaOH(0.0183 毫升,0.0917 毫摩尔)添加至 7-(4-((4-氯苯乙基)氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸甲酯(5 毫克,0.00917 毫摩尔)于 THF(200 微升)中的搅拌溶液中,接着添加水及甲醇(各 100 微升)。搅拌 2 小时后,用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释反应混合物。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥,过滤及浓缩,获得 7-(4-((4-氯苯乙基)氨基甲酰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸(1.8 毫克,产率 37.0%)。LCMS(apci/pos)=533.0(M+H)。

[0731] 实施例 10

[0732] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0733]



[0734] 步骤 A :6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:将 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(100 克,265.40 毫摩尔)溶于无水二氯甲烷(750 毫升)及数滴 DMF 中。在氮气流中,环境温度下及历时 0.5 小时,将草酰氯(24.310 毫升,278.67 毫摩尔)缓慢添加于混合物中。发现释出气体。使混合物在环境温度搅拌 5 小时且于冰浴中冷却。添加 2-(4-氯苯基)乙胺(40.602 毫升,291.94 毫摩尔)及二异丙基乙胺(55.624 毫升,318.48 毫摩尔)。使混合物升温至环境温度且搅拌 16 小时。将粗制混合物转移到分液漏斗中且用 1N HCl、水及盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。使所得粗制固体在高度真空中进一步干燥,获得 143.5 克粉红色固体。使该固体用热 EtOAc/己烷重结晶,获得 130.0 克标题化合物,其为淡紫色固体。

[0735] 步骤 B :6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(128.8 克,250.4 毫摩尔)溶于 EtOH(250 毫升)及 THF(500 毫升)中。添加 NaOH(6N)(62.60 毫升,375.6 毫摩尔)且使混合物在环境温度搅拌 1.5 小时。将混合物转移到 2 升分液漏斗中,且于混合物中添加 1N HCl(500.8 毫升,500.8 毫摩尔)。添加额外的 EtOAc(250 毫升)且使层分离。有机层用水及盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。使所得粗制固体用 THF 及己烷重

结晶, 获得 122.0 克标题化合物, 其为浅粉红色固体 (产率 95.0%)。¹H NMR 分析显示该固体含 THF。THF 含量为 27 摩尔 % (5.2 重量 %) 且所需产物含量为 94.8 重量 %。MS(apci)m/z=486.1 (M+H)。

[0736] 实施例 11

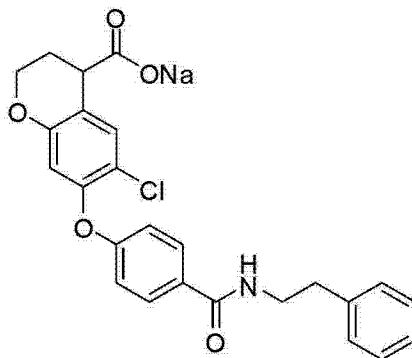
[0737] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体的分离

[0738] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体的分离: 将 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (实施例 10; 140 克) 溶于甲醇 (50 毫克/毫升) 中。该物质经由超临界流体色谱法拆分 (使用 CHIRALCEL[®] OJ-H 管柱 (3×15 公分), 在 100 巴用 30% 甲醇/二氧化碳洗脱, 使用 3 毫升注射量且流速为 100 毫升/分钟)。收集含峰 2 的馏分且移除挥发物, 获得更强效的 DP2 结合对映异构体, 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 (65 克, 产率 46%)。MS(apci)m/z=486.1 (M+H)。

[0739] 实施例 12

[0740] 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0741]



[0742] 步骤 A: 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 在环境温度, 向 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1) (75 毫克, 0.20 毫摩尔) 及 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (84 毫克, 0.22 毫摩尔) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 毫升) 中的搅拌溶液中添加苯乙胺 (28 微升, 0.22 毫摩尔) 及 N,N-二异丙基乙胺 (105 微升, 0.60 毫摩尔)。使所得黄色溶液在环境温度搅拌 1 小时。反应混合物用水 (10 毫升) 稀释且用乙酸乙酯 (10 毫升) 萃取。有机层用盐水 (5 毫升) 洗涤, 再用硫酸钠干燥并经浓缩, 获得 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯, 其为灰白色固体 (89 毫克, 产率 93%)。

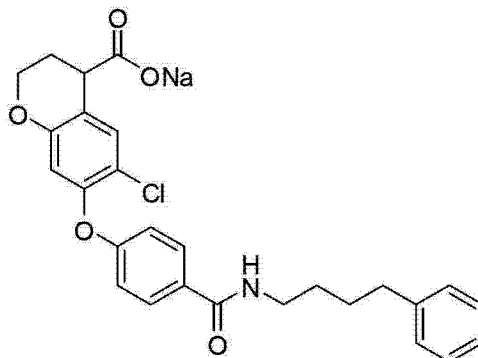
[0743] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 在环境温度, 向 6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (88 毫克, 0.18 毫摩尔) 于四氢呋喃 (0.6 毫升) 及乙醇 (0.3 毫升) 的混合物中的搅拌溶液中添加 1M 氢氧化钠 (0.73 毫升, 0.73 毫摩尔)。使所得微浊混合物在环境温度剧烈搅拌 1 小时。使反应混合物在乙酸乙酯 (10 毫升) 及 1M 盐酸 (5 毫升) 之间分配。有机层用盐水 (5 毫升) 洗涤, 接着用硫酸钠干燥并浓缩, 获得羧酸, 其为无色油状物 (71 毫克, 产率 86%)。为使其转化成钠盐, 使所述油状物溶于甲醇 (1 毫升) 中且用含 25 (w/v) 甲醇钠的甲醇溶液 (0.036 毫升, 0.16 毫摩尔) 处理。浓缩所得溶液且使残留物用乙醚浓缩两次, 获得 6-氯-7-(4-(苯乙基

氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠 (70 毫克, 产率 86%), 其为灰白色玻璃状物。MS(apci) $m/z=452.1$ (M+2H-Na)。

[0744] 实施例 13

[0745] 6-氯-7-(4-(4-苯基丁基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[0746]

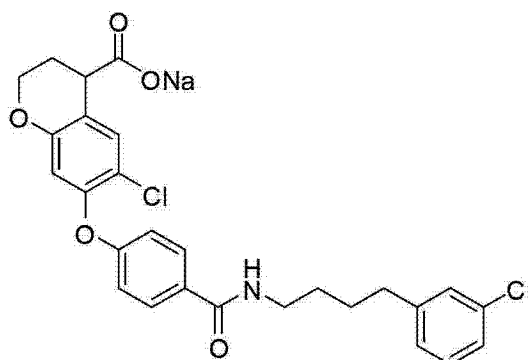


[0747] 依据实施例 12 的方法制备, 用 4-苯基丁基胺替代苯乙胺。MS(apci) $m/z=480.1$ (M+2H-Na)。

[0748] 实施例 14

[0749] 6-氯-7-(4-(4-(3-氯苯基)丁基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[0750]



[0751] 步骤 A: (3-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基) 丙基) 三苯基溴化磷的制备: 搅拌 N-(3-溴丙基) 酞酰亚胺 (25.0 克, 93.2 毫摩尔) 及三苯基磷 (24.5 克, 93.2 毫摩尔) 于甲苯 (200 毫升) 中溶液且回流加热 15 小时。使反应混合物冷却至环境温度且通过过滤收集所得沉淀物, 用甲苯洗涤并于真空中干燥, 获得 (3-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基) 丙基) 三苯基溴化磷, 其为白色粉末 (17.9 克, 产率 36%)。

[0752] 步骤 B: (Z)-2-(4-(3-氯苯基) 丁-3-烯基) 异二氢吡啶-1,3-二酮的制备: 在环境温度, 向 (3-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基) 丙基) 三苯基溴化磷 (17.6 克, 33.2 毫摩尔) 于四氢呋喃 (170 毫升) 中的搅拌悬浮液中添加 3-氯苯甲醛 (3.76 毫升, 33.2 毫摩尔), 且用干冰丙酮浴使所得混合物冷却至 -75°C 。添加叔丁氧化钾固体 (3.72 克, 33.2 毫摩尔) 且于该浴中再继续搅拌 20 分钟; 温度为 -80°C 。移开冷却浴且当内温到达 -30°C 时, 将烧瓶置于水-冰浴中。温度最后停留在 10°C 且维持 2 小时。将反应混合物倒入含水 (250 毫升) 的分液漏斗中, 且用乙酸乙酯 (250 毫升) 对其进行萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化 (用 90/10 己烷 / 乙酸乙酯洗脱), 获得 (Z)-2-(4-(3-氯

苯基)丁-3-烯基)异二氢吡啶-1,3-二酮,其为白色固体(8.46克,产率82%)。

[0753] 步骤C:(Z)-4-(3-氯苯基)丁-3-烯-1-胺的制备:在环境温度,向(Z)-2-(4-(3-氯苯基)丁-3-烯基)异二氢吡啶-1,3-二酮(8.4克,27毫摩尔)于乙醇(100毫升)中的搅拌悬浮液中添加一水合肼(65%,2.6毫升,54毫摩尔)。搅拌所得混合物且加热至回流,且到达回流时形成黄色溶液。开始回流后约10分钟,反应混合物中形成沉淀物。总计回流35分钟后,沉淀物几乎充满烧瓶,且移开加热装置。到达环境温度时,反应混合物形成固体块。通过添加2M氢氧化钠溶液(100毫升)使所述块状物溶解。浓缩所得溶液移除大部份乙醇。剩余的浑浊混合物用乙酸乙酯(100毫升)萃取。水层变成凝胶并滗出有机层。有机层用水(50毫升)洗涤,再用硫酸钠干燥并浓缩,获得(Z)-4-(3-氯苯基)丁-3-烯-1-胺,其为淡棕色油状物(4.66克,95%)。

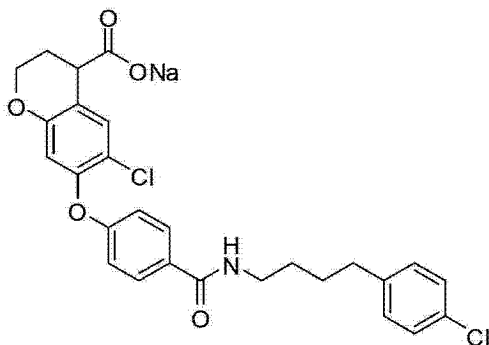
[0754] 步骤D:4-(3-氯苯基)丁-1-胺的制备:将氧化铂(IV)(0.18克,0.79毫摩尔)添加至(Z)-4-(3-氯苯基)丁-3-烯-1-胺(1.80克,9.91毫摩尔)于甲醇(30毫升)中的溶液中,且在环境温度向所得搅拌混合物安置一个氢气囊。用氢气吹洗及回填反应瓶,重复五次,且使所得混合物在氢气囊气氛中在环境温度搅拌1小时。经通过玻璃微纤维过滤器过滤去除催化剂,且浓缩滤液,获得4-(3-氯苯基)丁-1-胺,其为淡黄色油状物(1.78克,产率98%)。

[0755] 步骤E:6-氯-7-(4-(4-(3-氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例12的方法制备,用4-(3-氯苯基)丁-1-胺替代苯乙胺。MS(apci)m/z=514.1(M+2H-Na)。

[0756] 实施例15

[0757] 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0758]



[0759] 步骤A:4-(4-氯苯基)丁酰胺的制备:在环境温度,将1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐固体(4.21克,22毫摩尔)添加至4-(4-氯苯基)丁酸(3.97克,20.0毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(3.37克,22.0毫摩尔)于N,N-二甲基甲酰胺(40毫升)中的搅拌溶液中。将所得混合物在环境温度搅拌25分钟,且添加含氮的甲醇溶液(7M,14.3毫升,100毫摩尔)。在环境温度再搅拌15分钟后,用水(400毫升)稀释反应混合物且用氯仿(100毫升)萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。残留油状物用己烷研磨获得固体,通过过滤收集所述固体,用己烷洗涤且真空干燥,获得4-(4-氯苯基)丁酰胺,其为灰白色粉末(2.40克,产率61%)。

[0760] 步骤B:4-(4-氯苯基)丁烷-1-胺的制备:在环境温度,历时8分钟将4-(4-氯苯基)丁酰胺于四氢呋喃(25毫升)中溶液滴加至氢化锂铝(184克,486毫摩尔)于乙醚

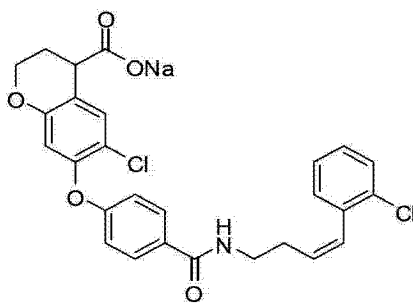
(50 毫升) 中的搅拌悬浮液中。在环境温度再继续搅拌 4 小时。反应混合物依次通过缓慢地添加水 (2 毫升)、10M 氢氧化钠溶液 (0.75 毫升) 及水 (7 毫升) 而小心地终止反应。将混合物搅拌 20 分钟后, 用乙醚 (50 毫升) 萃取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 获得 4-(4-氯苯基) 丁烷-1-胺, 其为淡黄色油状物 (1.36 克, 61%)。

[0761] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 12 的方法制备, 用 4-(4-氯苯基) 丁烷-1-胺替代苯乙胺。MS(apci)m/z=514.1 (M+2H-Na)。

[0762] 实施例 16

[0763] (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基) 丁-3-烯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[0764]



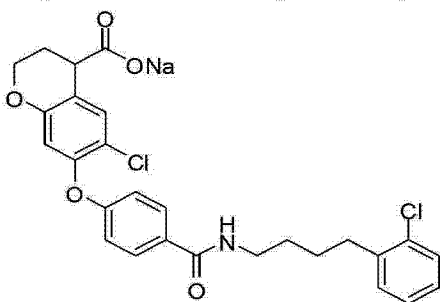
[0765] 步骤 A: (Z)-4-(2-氯苯基) 丁-3-烯-1-胺的制备: 依据实施例 14 的步骤 A 至 C 制备, 用 2-氯苯甲醛替代 3-氯苯甲醛。

[0766] 步骤 (B): (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基) 丁-3-烯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 12 的方法制备, 用 (Z)-4-(2-氯苯基) 丁-3-烯-1-胺替代苯乙胺制备。MS(apci)m/z=512.0 (M+2H-Na)。

[0767] 实施例 17

[0768] 6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[0769]

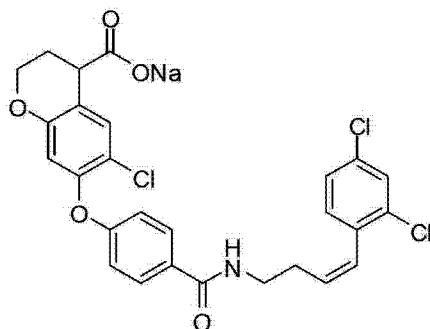


[0770] 将氧化铂 (IV) (0.018 克, 0.079 毫摩尔) 添加至 (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基) 丁-3-烯基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠 (0.16 克, 0.31 毫摩尔) 于甲醇 (2 毫升) 中的溶液中, 且在环境温度向所得搅拌混合物安置一个氢气囊。用氢气吹洗及回填反应瓶, 重复五次, 且使所得混合物在氢气囊气氛中在环境温度搅拌 30 分钟, 此时催化剂结块。用移液管将甲醇上清液从催化剂滗出并浓缩, 且用乙醚浓缩残留物, 获得 6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基) 丁基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠 (142 毫克, 产率 87%), 其为白色玻璃状物。MS(apci)m/z=514.1 (M+2H-Na)。

[0771] 实施例 18

[0772] (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0773]



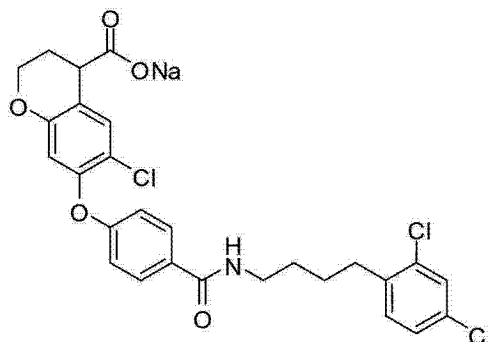
[0774] 步骤 A : (Z)-4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯-1-胺的制备 : 依据实施例 14 的步骤 A 至 C 制备, 用 2,4-二氯苯甲醛替代 3-氯苯甲醛。

[0775] 步骤 (B) : (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备 : 依据实施例 12 的方法制备, 用 (Z)-4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯-1-胺取代苯乙胺。MS(apci)m/z=545.9(M+2H-Na)。

[0776] 实施例 19

[0777] 6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0778]

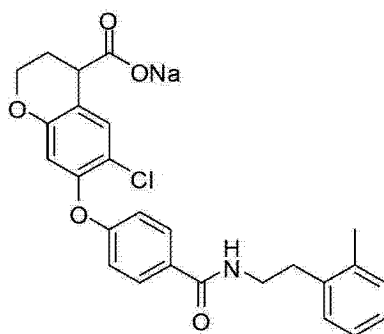


[0779] 依据实施例 17 的方法制备, 用 (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠替代 (Z)-6-氯-7-(4-(4-(2-氯苯基)丁-3-烯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠。MS(apci)m/z=548.1(M+2H-Na)。

[0780] 实施例 20

[0781] 6-氯-7-(4-(2-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0782]

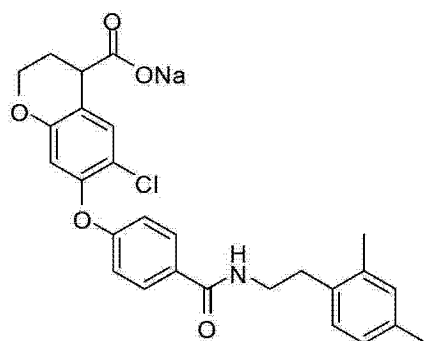


[0783] 依据实施例 12 的方法制备,用 2-甲基苯乙胺替代苯乙胺。MS(apci)m/z=466.0 (M+2H-Na)。

[0784] 实施例 21

[0785] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0786]

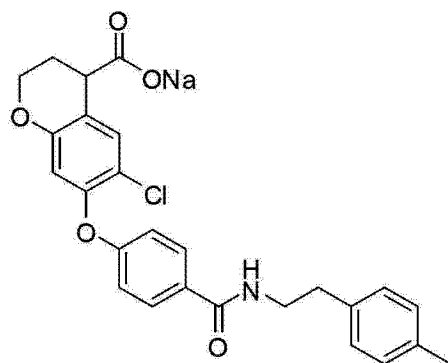


[0787] 依据实施例 12 之方法制备,用 2,4-二甲基苯乙胺替代苯乙胺。MS(apci)m/z=480.0 (M+2H-Na)。

[0788] 实施例 22

[0789] 6-氯-7-(4-(4-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0790]



[0791] 步骤 A:6-氯-7-(4-(4-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:在环境温度,将 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐固体(47 克,0.24 毫摩尔)添加至 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(75 毫克,0.20 毫摩尔)及 1-羟基苯并三唑水合物(34 毫克,0.22 毫摩尔)于 N,N-二甲基甲酰胺(1 毫升)中的搅拌溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌 20 分钟,且添加 4-甲基苯乙胺(30 毫克,0.23 毫摩尔)。在环境温度再搅拌 30 分钟后,用水(10 毫升)稀释混合物且用乙酸乙酯(5 毫升)萃取。有机层用盐水(2 毫升)洗涤再用硫酸钠干燥并浓缩,获得 6-氯-7-(4-(4-甲

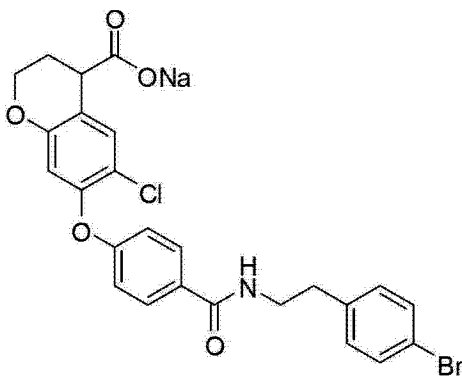
基苯乙基) 氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯, 其为无色油状物 (96 毫克, 产率 96%)。

[0792] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(4-甲基苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 12 步骤 B 的方法制备, 用 6-氯-7-(4-(4-甲基苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯替代 6-氯-7-(4-(苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯。MS(apci) $m/z=494.1 (M+2H-Na)$ 。

[0793] 实施例 23

[0794] 7-(4-(4-溴苯乙基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[0795]



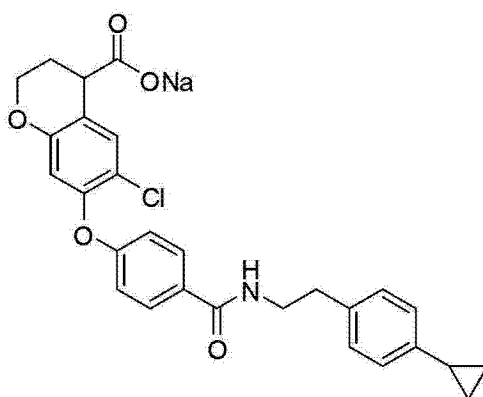
[0796] 步骤 A: 7-(4-(4-溴苯乙基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备: 依据实施例 22 步骤 A 制备, 用 4-溴苯乙胺替代 4-甲基苯乙胺 (2.70 克, 产率 95%)。

[0797] 步骤 B: 7-(4-(4-溴苯乙基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 12 步骤 B 的方法制备, 用 7-(4-(4-溴苯乙基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代 6-氯-7-(4-(苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯。MS(apci) $m/z=530.0 (M+2H-Na)$ 。

[0798] 实施例 24

[0799] 6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[0800]



[0801] 步骤 A: 6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯的制备: 在环境温度, 将水 (0.3 毫升)、磷酸钾 (0.64 克, 3.0 毫摩尔)、三环己基膦 (0.11 克, 0.40 毫摩尔) 及环丙基硼酸 (0.17 克, 2.0 毫摩尔) 依次添加于 7-(4-(4-溴苯乙基氨甲酰基) 苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (0.56 克, 1.0 毫摩尔) 于甲苯 (6 毫升) 中的搅拌溶液中。搅拌所得混合物且接上具有三通净化阀 (three-way valve) 的氮气囊, 将烧瓶用

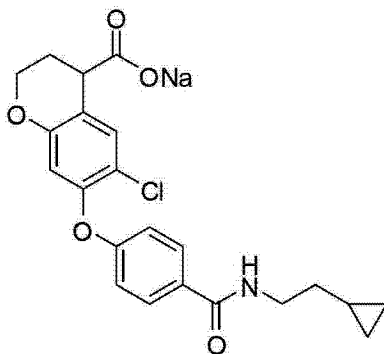
氮气排空且回填,重复五次。添加乙酸钡(II)(0.045克,0.20毫摩尔)且将反应瓶再度用氮气排空并回填,重复五次。使混合物在氮气气氛中在设定在100°C的油浴中搅拌3小时。使混合物冷却至环境温度且用乙酸乙酯(25毫升)及水(15毫升)稀释。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶通过色谱法纯化(用70/30己烷/乙酸乙酯洗脱),获得6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯,其为白色固体(0.24克,产率46%)。

[0802] 步骤B:6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例12步骤B的方法制备,用6-氯-7-(4-(4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯替代6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=492.0(M+2H-Na)。

[0803] 实施例25

[0804] 6-氯-7-(4-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0805]

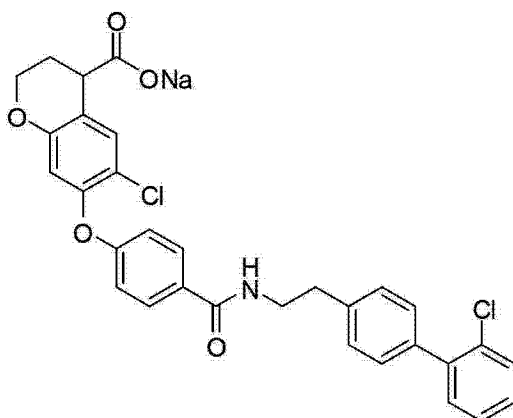


[0806] 依据实施例22的方法制备,用2-环丙基乙胺替代4-甲基苯乙胺。MS(apci)m/z=416.0(M+2H-Na)。

[0807] 实施例26

[0808] 6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0809]



[0810] 步骤A:6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:将氟化钡(0.30克,2.0毫摩尔)添加至7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(0.56克,1.0毫摩尔)及2-氯苯基硼酸(0.17克,1.1毫摩尔)于1,2-二甲氧基乙烷(4毫升)及甲醇(2毫升)的混合物中的搅拌悬浮液中,接着

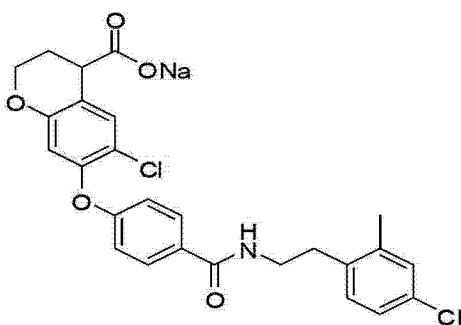
添加四(三苯基膦)钯(0)(0.035克,0.03毫摩尔)。使所得混合物在设定在80℃的油浴中搅拌1小时。使混合物冷却至环境温度且用水(20毫升)稀释并用二氯甲烷(2×20毫升)萃取。合并有机层且用硫酸钠干燥,接着浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用80/20己烷/乙酸乙酯洗脱),获得6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯,其为淡棕色油状物(0.35克,产率59%)。

[0811] 步骤B:6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例12步骤B的方法制备,用6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯替代6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=562.0(M+2H-Na)。

[0812] 实施例27

[0813] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0814]



[0815] 步骤A:4-氯-2-甲基-1-(2-硝基乙烯基)苯的制备:使4-氯-2-甲基苯甲醛(1.56克,10.1毫摩尔)、甲胺盐酸盐(0.44克,6.5毫摩尔)及乙酸钠(0.53克,6.5毫摩尔)于硝基甲烷(4毫升)中的混合物在环境温度剧烈搅拌24小时。反应混合物用水(20毫升)及二氯甲烷(40毫升)稀释。有机层用硫酸钠干燥并蒸发,获得4-氯-2-甲基-1-(2-硝基乙烯基)苯,其为淡棕色固体(1.87克,产率94%)。

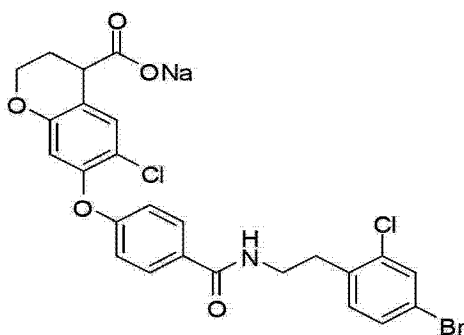
[0816] 步骤B:2-(4-氯-2-甲基苯基)乙胺的制备:使4-氯-2-甲基-1-(2-硝基乙烯基)苯(1.83克,9.26毫摩尔)于四氢呋喃(40毫升)中的溶液在冰浴中冷却至0℃,且历时10分钟滴加含1M氢化锂铝的四氢呋喃溶液(37毫升,37毫摩尔)。使所得混合物在冰浴中搅拌2小时30分钟,接着按下列方式终止反应:滴加水(1.5毫升),且搅拌5分钟后,添加1M氢氧化钠溶液(1.5毫升)。又搅拌15分钟后,添加水(5毫升),且使所得混合物在环境温度搅拌15分钟,接着经中等孔隙度的烧结玻璃漏斗过滤。用乙酸乙酯(60毫升)洗涤所收集的沉淀物。合并的滤液及洗液用硫酸钠干燥并浓缩,获得2-(4-氯-2-甲基苯基)乙胺,其为棕色油状物(1.17克,产率75%)。

[0817] 步骤C:6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例22的方法制备,用2-(4-氯-2-甲基苯基)乙胺替代4-甲基苯乙胺。MS(apci)m/z=500.1(M+2H-Na)。

[0818] 实施例28

[0819] 7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[0820]



[0821] 步骤A:4-溴-2-氯-1-(二溴甲基)苯的制备:将N-溴琥珀酰亚胺(43.3克,243毫摩尔)添加至4-溴-2-氯甲苯(6.50毫升,48.7毫摩尔)及苯甲酰基过氧化物(0.51克,2.1毫摩尔)于四氯化碳(80毫升)中的搅拌溶液中,搅拌所得混合物且回流加热15小时。使混合物冷却至环境温度,且通过过滤去除不溶物质,并用四氯化碳洗涤两次。合并滤液及洗液并浓缩。残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用己烷洗脱),获得4-溴-2-氯-1-(二溴甲基)苯,其为无色液体(17.7克,产率100%)。

[0822] 步骤B:4-溴-2-氯苯甲醛的制备:搅拌4-溴-2-氯-1-(二溴甲基)苯(17.7克,487毫摩尔)于乙醇(25毫升)中的溶液且加热至回流,并历时20分钟滴加硝酸银(I)(77.4克,456毫摩尔)的水(55毫升)溶液。混合物变成黄色且在添加后立即形成溴化银沉淀物。添加结束后,使混合物再回流搅拌1小时。冷却至环境温度后,用水(200毫升)稀释混合物并过滤移除不溶物质。用氯仿(200毫升)萃取滤液并用氯仿(2×200毫升)洗涤不溶物质。合并三次氯仿层且用水(250毫升)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩获得4-溴-2-氯苯甲醛(10.6克,产率99%)。

[0823] 步骤C:4-溴-2-氯-1-(2-硝基乙烯基)苯的制备:依据实施例27步骤A的方法制备,用4-溴-2-氯苯甲醛替代4-氯-2-甲基苯甲醛。

[0824] 步骤D:2-(4-溴-2-氯苯基)乙胺的制备:在环境温度,历时2分钟将三甲基氯硅烷(3.4毫升,27毫摩尔)滴加硼氢化锂(0.29克,13毫摩尔)于四氢呋喃(20毫升)中的搅拌悬浮液中。在环境温度搅拌20分钟后,使氩气鼓泡通过混合物,持续2分钟以去除已经形成的剩余的三甲基硅烷。在环境温度搅拌的情况下,历时4分钟滴加4-溴-2-氯-1-(2-硝基乙烯基)苯(0.88克,3.4毫摩尔)于四氢呋喃(15毫升)中的溶液。搅拌所得混合物且加热至回流,持续1小时。使混合物于冰浴中冷却且用甲醇(20毫升)小心地淬灭反应。蒸发溶剂,且使残留物在20%氢氧化钾(40毫升)及二氯甲烷(20毫升)之间分配。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,获得2-(4-溴-2-氯苯基)乙胺,其为淡黄色油状物(0.75克,产率95%)。

[0825] 步骤E:7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:在环境温度,将1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐固体(0.70克,3.7毫摩尔)添加至4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(1.15克,3.05毫摩尔)、1-羟基苯并三唑水合物(0.51克,3.4毫摩尔)及2-(4-溴-2-氯苯基)乙胺(0.75克,3.2毫摩尔)于N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)中的搅拌溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌17小时,接着用水(100毫升)稀释并用乙酸乙酯(100毫升)萃取。添加1M盐酸溶液(20毫升)使层分离。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用5/25己烷/乙酸乙酯洗脱),获得7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧

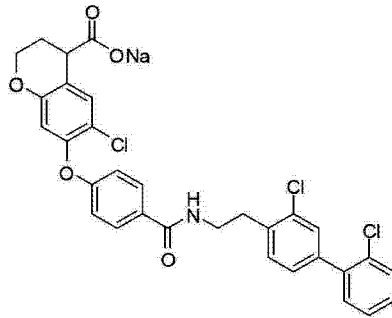
基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯,其为灰白色固体(1.10克,产率60%)。

[0826] 步骤F:7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例12步骤B制备,用7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代6-氯-7-(4-(苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯。MS(apci) $m/z=564.0$ (M+2H-Na)。

[0827] 实施例29

[0828] 6-氯-7-(4-(2-(2',3-二氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0829]

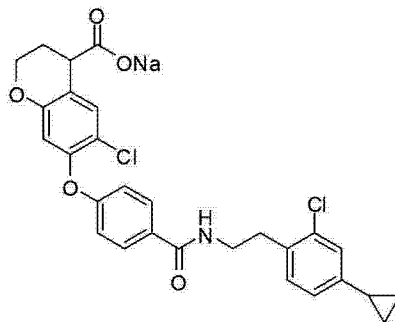


[0830] 依据实施例26的方法制备,用7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯制备。MS(apci) $m/z=596.0$ (M+2H-Na)。

[0831] 实施例30

[0832] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0833]

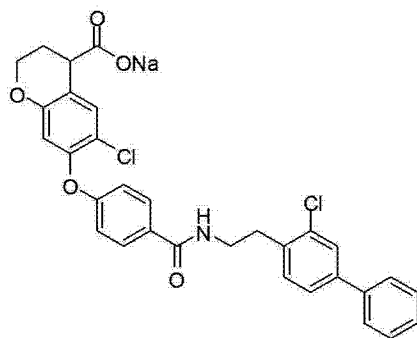


[0834] 依据实施例24个方法制备,用7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯制备。MS(apci) $m/z=526.0$ (M+2H-Na)。

[0835] 实施例31

[0836] 6-氯-7-(4-(2-(3-氯联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0837]

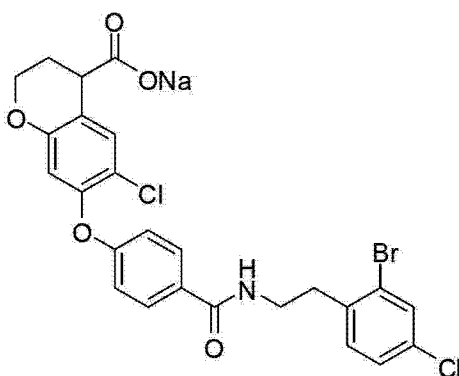


[0838] 依据实施例 26 的方法制备,用 7-(4-(4-溴-2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代 7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯,以及用苯基硼酸替代 2-氯苯基硼酸。MS(apci) $m/z=562.1$ ($M+2H-Na$)。

[0839] 实施例 32

[0840] 7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[0841]

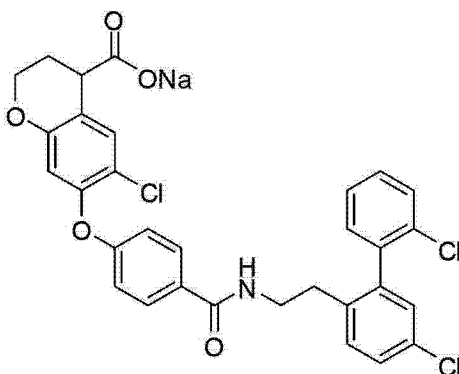


[0842] 依据实施例 28 的方法制备,用 2-溴-4-氯甲苯替代 4-溴-2-氯甲苯。MS(apci) $m/z=564.0$ ($M+2H-Na$)。

[0843] 实施例 33

[0844] 6-氯-7-(4-(2-(2',5-二氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0845]

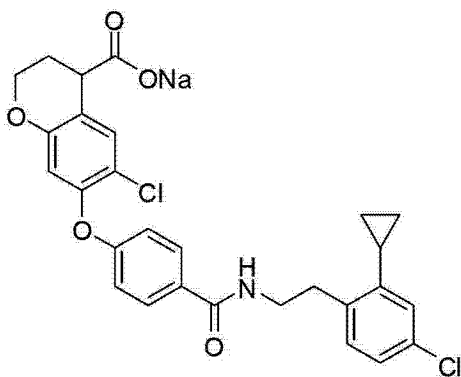


[0846] 依据实施例 26 的方法制备,用 7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代 7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。MS(apci) $m/z=596.1$ ($M+2H-Na$)。

[0847] 实施例 34

[0848] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0849]

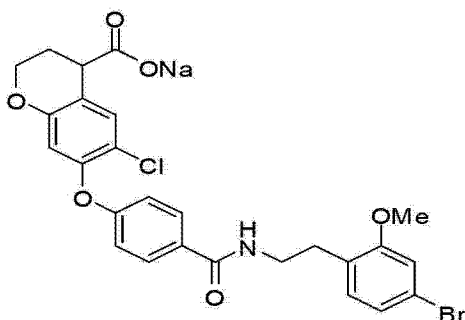


[0850] 依据实施例 24 的方法制备,用 7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代 7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=525.9(M+2H-Na)。

[0851] 实施例 35

[0852] 7-(4-(4-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[0853]



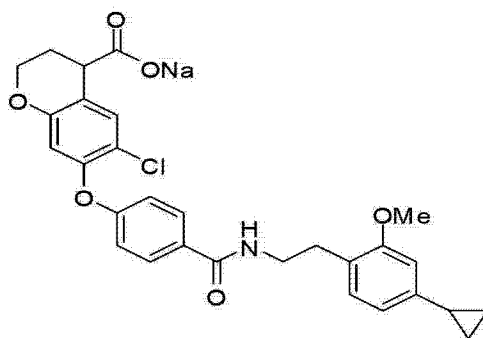
[0854] 步骤 A:4-溴-2-甲氧基苯甲醛的制备:在环境温度,向 4-溴-2-氟苯甲醛(96%, 3.38 克,16.0 毫摩尔)于甲醇(35 毫升)中的搅拌溶液中添加 25wt% 甲醇钠的甲醇溶液(4.02 毫升,17.6 毫摩尔),且搅拌所得溶液并回流加热 2 小时。使溶液冷却至环境温度并浓缩,且使残留物在二氯甲烷(100 毫升)及水(50 毫升)之间分配。有机层用硫酸钠干燥且浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用 95/5 己烷/乙酸乙酯洗脱),获得 4-溴-2-甲氧基苯甲醛,其为白色固体(2.13 克,产率 62%)。

[0855] 步骤 B:7-(4-(4-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例 28 步骤 C 至 F 的方法制备,用 4-溴-2-甲氧基苯甲醛替代 4-氯-2-甲基苯甲醛。MS(apci)m/z=559.9(M+2H-Na)。

[0856] 实施例 36

[0857] 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0858]

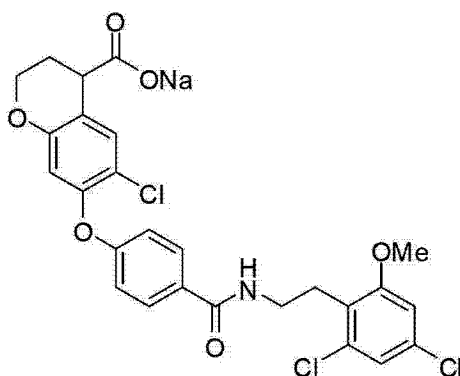


[0859] 依据实施例 24 的方法制备,用 7-(4-(4-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯替代 7-(4-(4-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=522.0(M+2H-Na)。

[0860] 实施例 37

[0861] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0862]



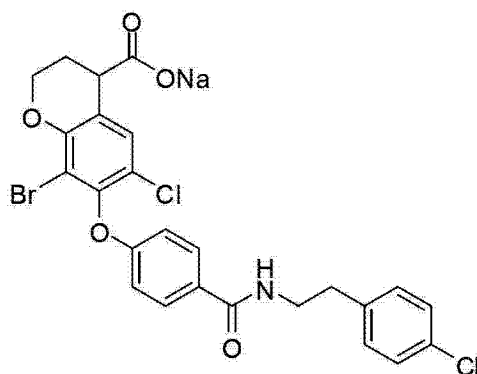
[0863] 步骤 A :2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛的制备:在环境温度,向 2,4-二氯-6-羟基苯甲醛(1.85 克,9.69 毫摩尔)于 N,N-二甲基甲酰胺(20 毫升)的搅拌溶液中添加固体碳酸钾(1.47 克,10.7 毫摩尔),且使所得黄色混合物在环境温度搅拌 30 分钟。添加碘甲烷(2.42 毫升,38.7 毫摩尔),并使所得混合物在设定在 50℃的油浴中搅拌 30 分钟。使混合物冷却至环境温度,并用水(200 毫升)稀释。搅拌 10 分钟后,通过过滤收集所形成的沉淀物,用水洗涤且真空干燥,获得 2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛,其为灰白色粉末(1.93 克,产率 97%)。

[0864] 步骤 B :6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例 28 步骤 C 至 F 的方法制备,用 2,4-二氯-6-甲氧基苯甲醛替代 4-氯-2-甲基苯甲醛。MS(apci)m/z=549.9(M+2H-Na)。

[0865] 实施例 38

[0866] 8-溴-6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0867]



[0868] 步骤 A :8-溴-6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯的制备 :在环境温度,将溴 (1.2 毫升, 24 毫摩尔) 分六等份添加至 6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯 (5.14 克, 20.0 毫摩尔) 于冰醋酸 (50 毫升) 中的搅拌溶液中,每次添加之间等待 30-60 秒使溴颜色消失。添加结束后,浓缩溶液且使残留物用甲苯浓缩,接着在乙酸乙酯 (200 毫升) 及 5% 亚硫酸氢钠溶液 (100 毫升) 之间分配。有机层用硫酸钠干燥,接着在环境温度与活性炭 (2 克) 一起搅拌 20 分钟。经玻璃微纤维过滤器过滤移除所述炭且浓缩滤液,获得 8-溴-6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯,其为淡棕色油状物 (6.05 克,产率 90%)。

[0869] 步骤 B :8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备 :在环境温度,将碳酸钾固体 (2.64 克, 19.1 毫摩尔) 添加至 8-溴-6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯 (4.00 克, 11.9 毫摩尔) 及 4-氟-3-硝基苯甲酸叔丁酯 (3.16 克, 13.1 毫摩尔) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (66 毫升) 中的搅拌混合物中。使所得混合物在设定于 90°C 的油浴中搅拌 30 分钟。使混合物冷却至环境温度,并倒入含水 (600 毫升) 的分液漏斗中。添加氯仿 (300 毫升),接着添加 1M 盐酸 (100 毫升)。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。残留物在硅胶上通过色谱法纯化 (用 90/10 己烷 / 乙酸乙酯洗脱),获得 8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (4.33 克,产率 65%),其为淡黄色玻璃状物。

[0870] 步骤 C :7-(2-氨基-4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-8-溴-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备 :在环境温度,将锌粉 (4.70 克, 71.8 毫摩尔) 添加至 8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (2.00 克, 3.59 毫摩尔) 于四氢呋喃 (15 毫升) 中的搅拌溶液中,接着添加饱和氯化铵溶液 (7.5 毫升)。使所得混合物在环境温度搅拌 1 小时。混合物经玻璃微纤维过滤器过滤以移除不溶的锌固体,且用四氢呋喃洗涤该固体两次。浓缩合并的滤液及洗液以移除大部分四氢呋喃,且使残留物在乙酸乙酯 (100 毫升) 及水 (50 毫升) 之间分配。有机层用盐水 (50 毫升) 洗涤,接着用硫酸钠干燥并浓缩,获得 7-(2-氨基-4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-8-溴-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (1.61 克,产率 85%),其为淡棕色玻璃状物。

[0871] 步骤 D :8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备 :于设定在 70°C 的油浴中加热 N,N-二甲基甲酰胺 (20 毫升)。添加亚硝酸异丁酯 (0.90 毫升, 7.6 毫摩尔) 且在 68°C 历时 5 分钟将 7-(2-氨基-4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-8-溴-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (1.6 克, 6.0 毫摩尔) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 毫升) 中的溶液滴加至所得搅拌溶液中。使所得溶液在 70°C 搅拌 30 分钟。使所得红色溶液冷却至环境温度且在水 (600 毫升) 及乙酸乙酯 (50 毫升) 之间分配。有机层用 1M 盐酸 (10 毫升) 及盐水 (10

毫升)洗涤,接着用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用95/5至85/15己烷/乙酸乙酯洗脱),获得8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯,其为橙色油状物(0.27克,产率17%)。

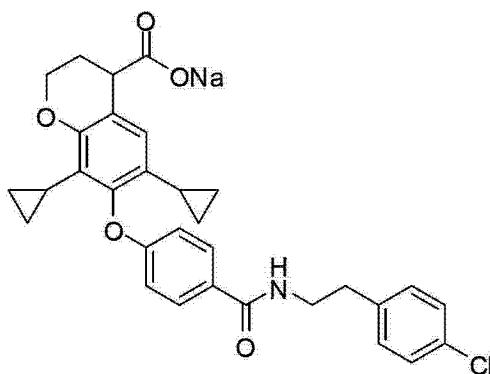
[0872] 步骤E:4-(8-溴-6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备:在环境温度,将三氟乙酸(5毫升)添加至8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(0.26克,0.51毫摩尔)于二氯甲烷(5毫升)中的搅拌溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌30分钟。浓缩溶液且使残留的玻璃状固体重新溶解于乙酸乙酯(2毫升)中。添加己烷(10毫升),混合数分钟后,产物固化。浓缩混合物获得4-(8-溴-6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸,其为淡棕色粉末(0.23克,产率99%)。

[0873] 步骤F:8-溴-6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例12的方法制备,用4-(8-溴-6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸替代4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸,以及用2-(4-氯苯基)乙胺替代苯乙胺。MS(apci)m/z=564.0(M+2H-Na)。

[0874] 实施例39

[0875] 7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸钠

[0876]



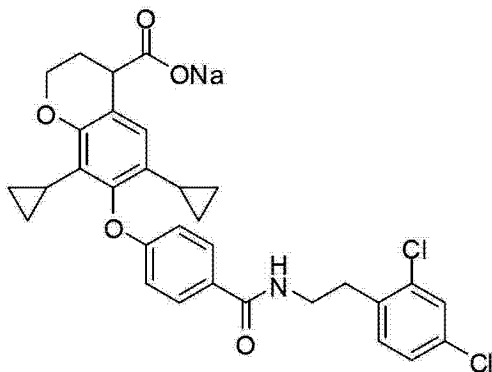
[0877] 步骤A:7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸乙酯的制备:将水(0.3毫升)、磷酸钾(1.27克,6.0毫摩尔)、三环己基膦(0.11克,0.40毫摩尔)及环丙基硼酸(0.34克,4.0毫摩尔)依次添加至8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(实施例38,步骤B;0.56克,1.0毫摩尔)于二甲苯(6毫升)中的搅拌溶液中。搅拌所得混合物且接上具有三通净化阀的氮气囊,将烧瓶排空且用氮气回填,重复五次。添加乙酸钬(II)(0.045克,0.20毫摩尔),且用氮气将烧瓶再度排空并回填,重复五次。使混合物在氮气囊气氛中在设定在140°C的油浴中搅拌2小时。使混合物冷却至环境温度,并用乙酸乙酯(25毫升)及水(15毫升)稀释。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用90/10己烷/乙酸乙酯洗脱),获得7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸乙酯(0.24克,46%),其为淡黄色玻璃状物。

[0878] 步骤B:7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例38步骤C至F的方法制备,用7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二环丙基色满-4-甲酸乙酯替代8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=532.2(M+2H-Na)。

[0879] 实施例 40

[0880] 6, 8- 二环丙基 -7-(4-(2, 4- 二氯苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸钠

[0881]

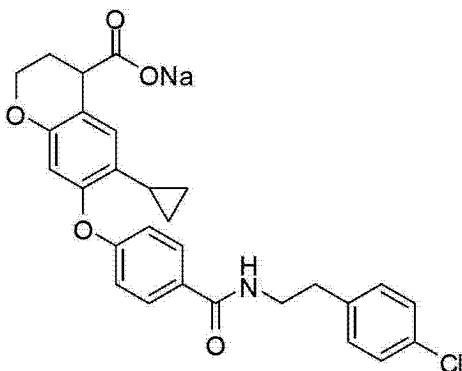


[0882] 依据实施例 39 的方法制备, 用 2-(2, 4- 二氯苯基) 乙胺替代 2-(4- 氯苯基) 乙胺。
MS(apci)m/z=566. 1(M+2H-Na)。

[0883] 实施例 41

[0884] 7-(4-(4- 氯苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) -6- 环丙基色满 -4- 甲酸钠

[0885]



[0886] 步骤 A :7-(4-(叔丁氧羰基)-2- 硝基苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸乙酯的制备 : 依据实施例 38 步骤 B 的方法制备, 用 6- 氯 -7- 羟基色满 -4- 甲酸乙酯替代 8- 溴 -6- 氯 -7- 羟基色满 -4- 甲酸乙酯。

[0887] 步骤 B :7-(4-(叔丁氧羰基)-2- 硝基苯氧基)-6- 环丙基色满 -4- 甲酸乙酯的制备 : 将水 (0.75 毫升)、磷酸钾 (3.06 克, 14.4 毫摩尔)、三环己基膦 (0.32 克, 1.16 毫摩尔) 及环丙基硼酸 (0.74 克, 8.7 毫摩尔) 依次添加至 7-(4-(叔丁氧羰基)-2- 硝基苯氧基)-6- 氯色满 -4- 甲酸乙酯 (1.38 克, 2.89 毫摩尔) 于甲苯 (15 毫升) 中的搅拌溶液中。搅拌所得混合物且接上具有三通净化阀的氮气囊, 将反应瓶用氮气排空且回填, 重复五次。添加乙酸铯 (II) (0.13 克, 0.58 毫摩尔), 且再度用氮气将反应瓶排空并回填, 重复五次。使混合物在氮气囊气氛中在设定在 110°C 的油浴中搅拌 16 小时。使混合物冷却至环境温度, 且用乙酸乙酯 (100 毫升) 及水 (50 毫升) 稀释。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化 (用 95/5 己烷 / 乙酸乙酯洗脱), 获得 7-(4-(叔丁氧羰基)-2- 硝基苯氧基)-6- 环丙基色满 -4- 甲酸乙酯, 其为黄色油状物 (0.39 克, 产率 28%)。

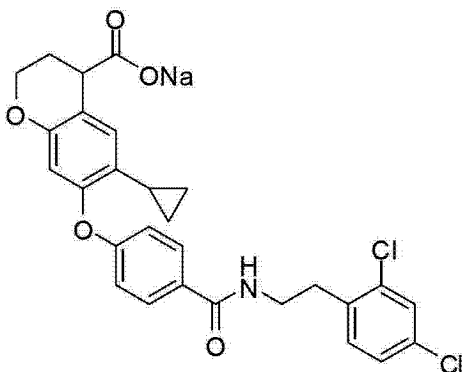
[0888] 步骤 C :7-(4-(4- 氯苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) -6- 环丙基色满 -4- 甲酸钠的制备 : 依据实施例 38 步骤 C 至 F 的方法制备, 用 7-(4-(叔丁氧羰基)-2- 硝基苯氧基)-6- 环丙

基色满-4-甲酸乙酯替代 8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯。MS(apci)m/z=492.1(M+2H-Na)。

[0889] 实施例 42

[0890] 6-环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0891]

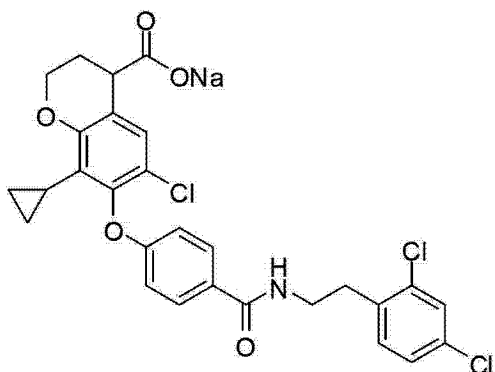


[0892] 依据实施例 41 的方法制备,用 2-(2,4-二氯苯基)乙胺替代 2-(4-氯苯基)乙胺。MS(apci)m/z=526.1(M+2H-Na)。

[0893] 实施例 43

[0894] 6-氯-8-环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0895]



[0896] 步骤 A:7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯-8-环丙基色满-4-甲酸乙酯的制备:将水(0.3毫升)、磷酸钾(0.67克,3.2毫摩尔)、三环己基膦(0.12克,0.42毫摩尔)及环丙基硼酸(0.18克,2.1毫摩尔)依次添加至 8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(0.59克,1.05毫摩尔)于甲苯(6毫升)中的搅拌溶液中。搅拌所得混合物且接上具有三通净化阀的氮气囊,将烧瓶用氮气排空且回填,重复五次。添加乙酸钡(II)(0.047克,0.21毫摩尔),且再度用氮气将烧瓶排空并回填,重复五次。使混合物在氮气囊气氛中于设定在 100°C 的油浴中搅拌 1.5 小时。使混合物冷却至环境温度,且用乙酸乙酯(25毫升)及水(15毫升)稀释。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用 85/15 己烷/乙酸乙酯洗脱),获得 7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯-8-环丙基色满-4-甲酸乙酯,其为黄色油状物(0.28克,51%)。

[0897] 步骤 B:4-(6-氯-8-环丙基-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备:依据实施例 38 步骤 C 至 F 的方法制备,用 7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯-8-环丙基色满-4-甲酸乙酯替代 8-溴-7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯色满-4-甲

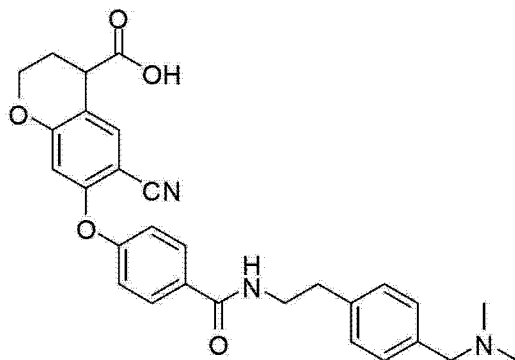
酸乙酯。

[0898] 步骤 C :6-氯-8-环丙基-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例 28 步骤 E 及 F 制备,用 4-(6-氯-8-环丙基-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸替代 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸,且用 2-(2,4-二氯丙基)乙胺替代 2-(4-溴-2-氯苯基)乙胺。MS(apci)m/z=560.1(M+2H-Na)。

[0899] 实施例 44

[0900] 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0901]



[0902] 步骤 A :4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯甲酸的制备:在环境温度,将一缩二碳酸二叔丁酯(13.0 克,59.5 毫摩尔)添加至 4-(2-氨基乙基)苯甲酸盐(10.0 克,49.6 毫摩尔)于叔丁醇(液态,7% 水,150 毫升)及 1M 氢氧化钠溶液(150 毫升)的混合物中的溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌 16 小时。将反应混合物转移到含水(250 毫升)分液漏斗中,且用己烷(2×250 毫升)洗涤。水层用浓盐酸酸化至 pH<2。使形成的沉淀物搅拌数分钟,通过过滤收集,用少量水洗涤,且真空干燥,获得 4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯甲酸,其为白色粉末(12.5 克,产率 95%)。

[0903] 步骤 :4-(羟基甲基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯的制备:将浓度为 1M 的甲硼烷-四氢呋喃复合物的四氢呋喃溶液(100 毫升,100 毫摩尔)直接添加至(4-(2-叔丁氧羰基氨基)乙基)苯甲酸固体(12.4 克,46.7 毫摩尔)中。使所得溶液在环境温度搅拌 1 小时,用水(250 毫升)小心地淬灭反应,且用乙酸乙酯(500 毫升)萃取。有机层用饱和碳酸氢钠溶液(200 毫升)及盐水(100 毫升)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,获得 4-(羟基甲基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯,其为浅黄色油状物(10.0 克,产率 85%)。

[0904] 步骤 C :甲烷磺酸 4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苄酯的制备:搅拌 4-(羟基甲基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯(2.51 克,9.99 毫摩尔)及 N,N-二异丙基乙胺(1.9 毫升,11 毫摩尔)于四氢呋喃(50 毫升)中的溶液,且于冰浴中冷却。分成数份添加甲烷磺酰氯(0.85 毫升,11 毫摩尔),且于所述冰浴中继续搅拌 50 分钟。将反应混合物转移到含乙酸乙酯(200 毫升)及盐水(200 毫升)的分液漏斗中。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,获得甲烷磺酸 4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苄酯,其为软白色固体(3.29 克,产率 100%)。

[0905] 步骤 D :4-((二甲氨基)甲基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯的制备:将浓度为 2M 的二甲胺的四氢呋喃溶液(5.0 毫升,10 毫摩尔)添加至甲烷磺酸 4-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苄酯(0.33 克,1.0 毫摩尔)及 N,N-二异丙基乙胺(0.19 毫升,1.1 毫摩尔)于四氢呋喃(50 毫升)中的搅拌悬浮液中。使所得混合物在设定在 60°C 的油浴中搅拌 6 小时。使

溶液冷却至环境温度并浓缩。使残留物在乙酸乙酯 (20 毫升) 及水 (10 毫升) 之间分配。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化 (用 99/1 至 98/2 氯仿 / (90/10 甲醇 / 浓氢氧化铵) 洗脱), 获得 4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨基甲酸叔丁酯, 其为无色油状物 (0.15 克, 产率 54%)。

[0906] 步骤 E: 2-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯基) 乙胺二盐酸盐的制备: 在环境温度, 将浓度为 4M 的氯化氢的二恶烷溶液 (4 毫升) 添加至 4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.14 克, 0.50 毫摩尔) 于二恶烷 (1 毫升) 中的搅拌溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌 30 分钟, 接着浓缩, 获得 2-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯基) 乙胺二盐酸盐, 其为白色固体 (0.12 克, 产率 98%)。

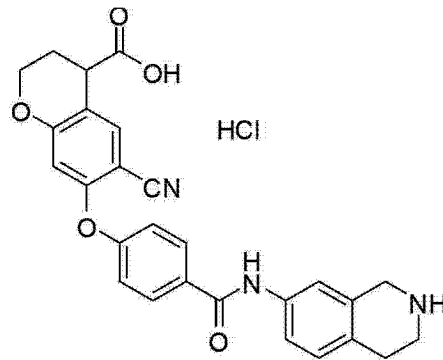
[0907] 步骤 F: 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸甲酯的制备: 在环境温度, 将 N,N-二异丙基乙胺 (0.25 毫升, 1.4 毫摩尔) 添加至 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基) 色满-7-基氧基) 苯甲酸 (0.10 克, 0.28 毫摩尔)、2-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯基) 乙胺二盐酸盐 (0.056 克, 0.31 毫摩尔) 及 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (0.13 克, 0.34 毫摩尔) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.4 毫升) 的搅拌悬浮液中。使所得溶液在环境温度搅拌 60 分钟, 接着在水 (15 毫升) 及乙酸乙酯 (10 毫升) 之间分配。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。残留物在硅胶上通过色谱法纯化 (用 90/10 氯仿 / (90/10 甲醇 / 浓氢氧化铵) 纯化, 获得 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸甲酯, 其为无色膜状物 (0.083 克, 产率 57%)。

[0908] 步骤 G: 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸的制备: 在环境温度, 将 2M 氢氧化钠溶液 (0.40 毫升, 0.80 毫摩尔) 添加至 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸甲酯 (83 毫克, 0.16 毫摩尔) 于甲醇 (1 毫升) 中的搅拌溶液中。在环境温度搅拌 1 小时后, 浓缩溶液, 且使残留的固体重新溶解在水 (5 毫升) 中。将 pH 调整至 4.5 使产物沉淀, 且添加氯仿 (5 毫升)。将多相混合物搅拌数分钟后, 产物在烧瓶侧壁上分离, 其为浓稠的油状物。滗出氯仿 / 水混合物且使残留物真空干燥, 获得 6-氰基-7-(4-(4-((二甲氨基) 甲基) 苯乙基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸 (23 毫克, 产率 28%), 其为浅黄色玻璃状物。MS(apci)m/z=500.1 (M+H)。

[0909] 实施例 45

[0910] 6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸盐

[0911]



[0912] 步骤 A :7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐的制备:在冰浴中,使浓硫酸(70毫升)冷却至0℃。历时35分钟逐份滴加1,2,3,4-四氢异喹啉(96%,19.6克,141毫摩尔),温度大部分停留在低于20℃,但偶而会短暂的停留在高至40℃。使所得混合物再度于冰-盐浴中冷却至0℃且历时60分钟逐份添加硝酸钾固体(15.7克,155毫摩尔),使温度大部分时间维持在低于5℃但偶而会短暂的高至7℃。添加结束后,移开所述浴且使所得混合物在环境温度搅拌过夜。历时2小时将混合物分小份小心地添加至初始在冰-盐浴中冷却至-2℃的浓氢氧化铵溶液(200毫升)中。所得混合物用氯仿(400毫升)稀释且使混合物在环境温度搅拌隔夜。添加额外的浓氢氧化铵使pH至约11。将混合物转移到分液漏斗中且有机层用硫酸钠干燥并蒸发,获得约25克暗红色油状物。使所述油状物重新溶解于乙醇(100毫升)中,且向所得搅拌溶液中添加浓盐酸(10毫升)。混合物立即形成硬的固体。添加额外的乙醇(100毫升)及浓盐酸(10毫升),且搅拌数分钟后,过滤收集所得沉淀物,用乙醇洗涤并风干。使沉淀物与甲醇(200毫升)一起加热至沸腾且使混合物冷却至环境温度并静置过夜。过滤收集沉淀物,用甲醇洗涤,且真空干燥获得7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐,其为灰白色固体(7.05克,产率23%)。

[0913] 步骤 B :7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备:在环境温度,将三乙胺(9.55毫升,68.5毫摩尔)添加至7-硝基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(7.00克,32.6毫摩尔)于二氯甲烷(150毫升)中的搅拌悬浮液中。向所得溶液中添加一缩二碳酸二叔丁酯(7.83克,35.9毫摩尔)。使所得溶液在环境温度搅拌90分钟,接着浓缩。使残留物在乙酸乙酯(100毫升)及1M柠檬酸(100毫升)之间分配。有机层用盐水(50毫升)洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,获得7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯,其为棕色油状物(9.43克,产率104%)。

[0914] 步骤 C :7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备:用10%钯/炭(0.5克)处理含7-硝基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(9.4克,34毫摩尔)于乙醇(150毫升)中的溶液,且使所得混合物在帕尔震荡器上在初始压力40psi氢化30分钟。用玻璃微纤维过滤器过滤去除催化剂,且浓缩滤液。使残留物在硅胶上通过色谱法纯化(用75/25至70/30己烷/乙酸乙酯洗脱),获得7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯,其为黄色油状物(6.6克,产率79%)。

[0915] 步骤 D :7-(4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酰氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备:在环境温度,将浓度为0.6M的7-氮杂-1-羟基苯并三唑于N,N-二甲基甲酰胺(0.5毫升,0.30毫摩尔)中的溶液中添加至4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(86毫克,0.24毫摩尔)于N,N-二甲基甲酰胺(0.5

毫升)中的搅拌溶液中,接着添加1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐固体(51毫克,0.27毫摩尔)。使所得溶液在环境温度搅拌1小时。添加7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(66毫克,0.27毫摩尔)于N,N-二甲基甲酰胺(0.5毫升)中的溶液。使所得溶液在设定于50℃的油浴中搅拌21小时。使溶液冷却至环境温度并用水(15毫升)稀释。搅拌数分钟后,过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,且真空干燥。使粗制固体在硅胶上通过色谱法纯化(用50/50己烷/乙酸乙酯洗脱),获得7-(4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酰氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯,其为橙色油状物(84毫克,产率59%)。

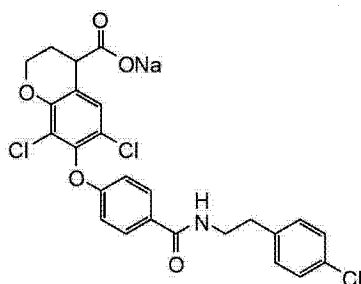
[0916] 步骤E:7-(4-(2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备:将浓度为2M的氢氧化钠溶液(0.36毫升,0.72毫摩尔)添加至7-(4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酰氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(84毫克,0.14毫摩尔)于甲醇(1毫升)及四氢呋喃(0.5毫升)的混合物中的搅拌溶液中。所得溶液在环境温度搅拌1小时接着浓缩。使残留物在乙酸乙酯(10毫升)及1M盐酸(5毫升)之间分配。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,获得7-(4-(2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸,其为橙色油状物(40毫克,产率49%)。

[0917] 步骤F:6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸盐的制备:在环境温度,将浓度为4M的氯化氢的二恶烷溶液(2毫升)添加至7-(4-(2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸(40毫克,0.070毫摩尔)于二恶烷(1毫升)中的搅拌溶液中。使所得溶液在环境温度搅拌90分钟。自混浊反应混合物分离出一些深色物质,且浓缩上清液获得6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸盐,其为淡褐色固体(30毫克,产率84%)。MS(apci)m/z=470.2(M-Cl)。

[0918] 实施例46

[0919] 6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0920]



[0921] 步骤A:6,8-二氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯的制备:在环境温度,将SO₂Cl₂(16.43毫升,204.53毫摩尔)添加至6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯(制备例1)(50克,194.79毫摩尔)、二异丁基胺(2.72毫升,15.58毫摩尔)及甲苯(500毫升)的混合物中。使混合物加热至70℃,持续1小时。用水及饱和NaHCO₃水溶液(3×100毫升)洗涤混合物。合并的有机萃取液用盐水(250毫升)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤且减压浓缩,获得油状物。使粗制油(约60克)在硅胶上纯化(EtOAc/己烷梯度),获得48.5克标题化合物(86%),其为固体。

[0922] 步骤 B:4-氟-3-硝基苯甲酸叔丁酯的制备:向 2 升高压容器中添加 4-氟-3-硝基苯甲酸(25 克,135 毫摩尔)、二甲基甲酰胺缩二叔丁醇(162 毫升,675 毫摩尔)及甲苯(200 毫升)。将所述容器密封且加热至 100℃,持续 20 小时。使混合物冷却至环境温度。将混合物转移到 100 毫升 EtOAc 及 100 毫升 1N HCl 中,且使层分离。有机层用 1N HCl、水及盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,经中孔过滤器过滤并浓缩。使粗制产物在硅胶上纯化(EtOAc 于己烷中的梯度),获得 5.1 克标题化合物,其为淡黄色固体(16%)。

[0923] 步骤 C:7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯的制备:用氩气(鼓泡通过)吹洗 6,8-二氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯(35 克,120.22 毫摩尔)、4-氟-3-硝基苯甲酸叔丁酯(31.1 克,128.93 毫摩尔)、K₂CO₃(24.923 克,180.33 毫摩尔)及 1-甲基-吡咯烷-2-酮(500 毫升)的混合物,持续 15 分钟。使混合物在氩气气氛中加热至 80℃,持续 4 小时。将混合物冷却至环境温度且倒入 3 升水中。添加浓 HCl(4×10 毫升)将 pH 调整成 pH2。添加 HCl 时沉淀出固体,且观察到放出气体。过滤粗制混合物且使固体溶于 EtOAc(1 升)中。用 2N HCl 溶液(200 毫升)、水(2×200 毫升)及盐水(200 毫升)洗涤 EtOAc 溶液,用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩,获得 64.1 克标题化合物,其为深色固体(104%)。

[0924] 步骤 D:7-(2-氨基-4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯的制备:用氩气吹洗 7-(4-(叔丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯(61.593 克,120.22 毫摩尔)、THF(500 毫升)及饱和 NH₄Cl 溶液(500 毫升)的混合物,持续 10 分钟。添加 Zn 粉(78.612 克,1202.2 毫摩尔)且使混合物在环境温度及氩气气氛中搅拌 1 小时。反应轻微放热。用 EtOAc(500 毫升)稀释混合物并过滤。过滤出的固体用 EtOAc(250 毫升)冲洗。将滤液移到 3 升分液漏斗中。使层分离且用盐水(250 毫升)洗涤有机层。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤及浓缩。使粗制残留物在硅胶上纯化(EtOAc 于己烷中的梯度),获得 45.6 克标题化合物,其为油状物(79%)。

[0925] 步骤 E:7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯的制备:向配置有热电偶、冷凝器及添加漏斗的 2 升四颈圆底烧瓶中添加 DMF(200 毫升)及亚硝酸异丁酯(30.8 毫升,260 毫摩尔)。使混合物加热至 70℃。历时 15 分钟,将 7-(2-氨基-4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯(50.2 克,104 毫摩尔)于 DMF(200 毫升)中溶液添加至所述预热的混合物中。反应稍微放热且观察到气体放出。使混合物在 70℃ 搅拌 1.5 小时且冷却至环境温度。将混合物转移到含 2 升水的分液漏斗中。混合物用 EtOAc(500 毫升,2×250 毫升)萃取。合并的萃取液用水(500 毫升,2×250 毫升)及盐水(250 毫升)洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤及浓缩。使残留物在硅胶上纯化(EtOAc 于己烷中的梯度),获得 45.1 克标题化合物,其为非常粘稠的油状物(93%)。

[0926] 步骤 F:4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸的制备:

[0927] 使 7-(4-(叔丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯色满-4-甲酸乙酯(45.1 克,96.5 毫摩尔)溶于二氯甲烷(500 毫升)中。将三氟乙酸(100 毫升)缓慢添加至溶液中。使混合物在环境温度搅拌 2 小时。浓缩粗制物质且使残留物溶于 EtOAc(500 毫升)中。用饱和 NaHCO₃(3×100 毫升)及盐水(250 毫升)洗涤 EtOAc 溶液,用 MgSO₄ 干燥,过滤及浓缩,获得 40.3 克标题化合物,其为淡棕色固体(102%)。

[0928] 步骤 G:6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的

制备:将 4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(22.96 克,55.832 毫摩尔)溶于二氯甲烷(200 毫升)及 DMF(0.2 毫升)中。在环境温度及历时 30 分钟,缓慢添加草酰氯(8.6 毫升,98.585 毫摩尔)。减压浓缩粗制混合物。添加无水二氯甲烷(200 毫升)且使混合物于冰浴中冷却。将 2-(4-氯苯基)乙胺(8.5413 毫升,61.415 毫摩尔)及二异丙基乙胺(11.701 毫升,66.999 毫摩尔)依次添加至混合物中。使混合物于冰浴中搅拌 10 分钟且温热至环境温度。粗制混合物用 1N HCl(100 毫升)、水(2×50 毫升)及盐水(50 毫升)洗涤,用 MgSO₄ 干燥,经 GF 滤纸过滤并浓缩,且在高度真空中干燥 2 小时后获得 30.1 克,其为淡棕色固体。使粗制固体用热 EtOAc-己烷重结晶,获得 26.8 克标题化合物,其为淡棕色固体(87%)。

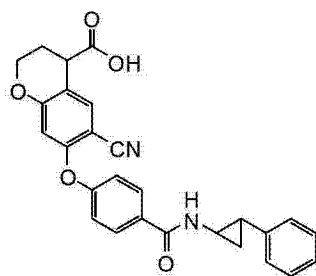
[0929] 步骤 H:6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将 6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(26.8 克,48.83 毫摩尔)溶于 200 标准 EtOH(50 毫升)-THF(170 毫升)中。在环境温度,向混合物中添加 6N NaOH 溶液(12.21 毫升,73.25 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 1 小时。将混合物转移到分液漏斗中。向分液漏斗中添加 1N HCl 溶液(97.66 毫升,97.66 毫摩尔)且添加 EtOAc(100 毫升)。震荡混合物且静置使层分离。分离层且用水及盐水(100 毫升)洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥,过滤及浓缩,于高度真空中干燥后获得 28 克泡沫状棕色固体。使粗制固体用 THF-己烷重结晶,获得 22.8 克标题化合物,其为白色固体(89%)。

[0930] 步骤 I:6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:在环境温度,将 6,8-二氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(22.78 克,43.26 毫摩尔)溶于 THF(100 毫升)中,且添加 0.5M NaOMe 的甲醇溶液(86.52 毫升,43.26 毫摩尔)。使混合物搅拌 1 小时并经浓缩。获得非常粘稠的淡棕色固体。用 EtOH-己烷处理粗制固体并过滤,获得 23.4 克标题化合物,其为白色固体(99%)。MS(apci) m/z=520.1(M+2H-Na)。

[0931] 实施例 47

[0932] 7-(4-((2-苯基环丙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸

[0933]



[0934] 步骤 A:7-(4-((2-苯基环丙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备:将草酰氯(2M 于二氯甲烷中)(0.0370 毫升,0.0740 毫摩尔)添加至 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 2)(21.8 毫克,0.0617 毫摩尔)于含数滴 DMF 的二氯甲烷(1 毫升)溶液中。观察到气体释出。使混合物在环境温度搅拌 0.5 小时。于混合物中依次添加三乙胺(0.0430 毫升,0.3085 毫摩尔)及 2-苯基环丙烷胺半硫酸盐(28.11 毫克,0.1542 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 17 小时。使粗

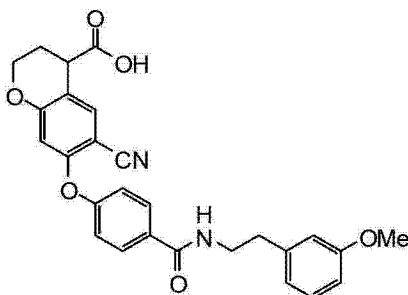
制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷中的梯度), 获得 25.9 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (90%)。

[0935] 步骤 B: 7-(4-((2-苯基环丙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备: 将 7-(4-((2-苯基环丙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (25.9 毫克, 0.0553 毫摩尔) 溶于 THF (1.5 毫升) 中, 且添加浓度为 1M 的 LiOH·单水合物的水溶液 (0.111 毫升, 0.111 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 17 小时。将数滴三氟乙酸添加于混合物中, 且使混合物在硅胶上纯化 (含 1% 乙酸的 MeOH 于二氯甲烷中的梯度), 获得 7.7 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (30%)。MS(apci)m/z=453.0 (M-H)。

[0936] 实施例 48

[0937] 7-(4-((3-甲氧基苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸

[0938]

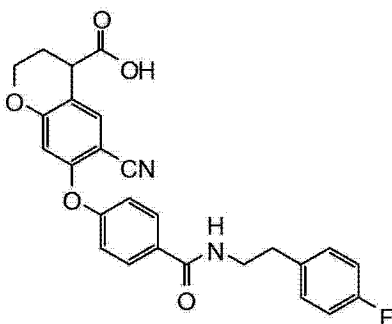


[0939] 依据实施例 47 制备, 在步骤 A 中用 3-甲氧基苯乙胺替代 2-苯基环丙烷胺, 获得 9.3 毫克标题化合物 (72%)。MS(apci)m/z - 470.9 (M-H)。

[0940] 实施例 49

[0941] 7-(4-((4-氟苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸

[0942]

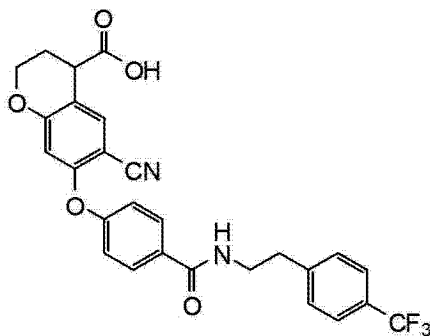


[0943] 依据实施例 47 制备, 在步骤 A 中用 4-氟苯乙胺替代 2-苯基环丙烷胺, 获得 8.7 毫克标题化合物 (70%)。MS(apci)m/z=458.7 (M-H)。

[0944] 实施例 50

[0945] 7-(4-((4-(三氟甲基)苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸

[0946]

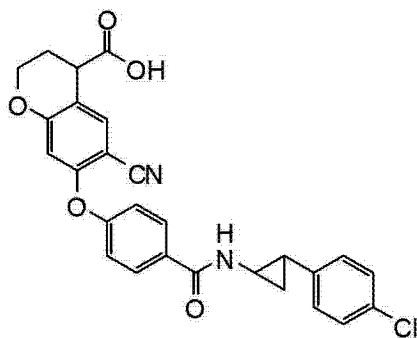


[0947] 依据实施例 47 制备,在步骤 A 中用 4-三氟甲基苯乙胺替代 2-苯基环丙烷胺,获得 5.0 毫克标题化合物 (47%)。

[0948] 实施例 51

[0949] 7-(4-((2-(4-氯苯基)环丙基)氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸

[0950]



[0951] 步骤 A:2-(4-氯苯基)环丙烷羧酸乙酯的制备:将重氮乙酸乙酯 (1.09 毫升, 10.50 毫摩尔) 添加至 4-氯苯乙烯 (1.20 毫升, 10.0 毫摩尔)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.221 克, 0.500 毫摩尔) 及甲苯 (20 毫升) 的混合物中。观察到气体释出。使混合物加热至 80°C , 持续 1 小时。使混合物在硅胶上纯化 (EtOAc 于己烷中的梯度), 获得 0.216 克标题化合物, 其为油状物 (9%)。

[0952] 步骤 B:2-(4-氯苯基)环丙烷甲酸的制备:将 2-(4-氯苯基)环丙烷甲酸乙酯 (0.210 克, 0.935 毫摩尔) 置于 50 毫升烧瓶中且溶于 EtOH (5 毫升) 中。于混合物中添加含 NaOMe 的 MeOH 溶液 (25%, 0.808 克, 3.74 毫摩尔)。使混合物回流加热 17 小时且接着浓缩。使残留物溶于 MeOH (10 毫升) 中, 且添加浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (3.74 毫升, 3.74 毫摩尔)。减压移除甲醇。残留物用水 (10 毫升) 稀释且用 EtOAc (10 毫升) 洗涤。水层用 1N HCl (10 毫升) 酸化至 pH1, 溶液中沉淀出固体。用 EtOAc (3×10 毫升) 萃取混合物且合并的萃取液用 MgSO_4 干燥, 过滤及浓缩, 获得 181 毫克标题化合物, 其为固体 (98%)。该粗制固体未进一步纯化而用于下一步骤。

[0953] 步骤 C:2-(4-氯苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯的制备:使含 2-(4-氯苯基)环丙烷甲酸 (100 毫克, 0.509 毫摩尔)、叠氮化磷酸二苯酯 (0.1209 毫升, 0.559 毫摩尔)、三乙胺 (0.106 毫升, 0.763 毫摩尔) 及 t-BuOH (2 毫升) 的混合物在 90°C 及氮气气氛中加热 17 小时。浓缩混合物, 用 EtOAc (20 毫升) 稀释, 且用饱和 K_2CO_3 溶液 (10 毫升) 洗涤, EtOAc 层用 MgSO_4 干燥, 过滤、浓缩且于高度真空中干燥 17 小时, 获得 300 毫克淡棕色固体。使粗制固

体在硅胶上纯化 (EtOAc 于己烷中的梯度), 获得 64.7 毫克标题化合物, 其为固体 (47.5%)。

[0954] 步骤 D: 2-(4-氯苯基) 环丙烷胺盐酸盐的制备: 将 2-(4-氯苯基) 环丙基氨基甲酸叔丁酯 (51.9 毫克, 0.1938 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (1 毫升) 中且添加浓度为 4M 的 HCl 的二恶烷溶液 (0.4846 毫升, 1.938 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 3 小时, 此期间自溶液中沉淀出白色固体。浓缩粗制混合物且用 EtOAc (2×10 毫升) 逐出 (chase)。残留的细微固体经高度真空干燥, 获得 39.2 毫克标题化合物, 其为固体 (99%)。

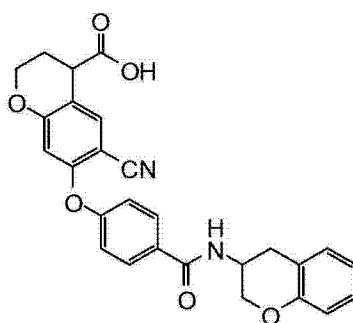
[0955] 步骤 E: 7-(4-((2-(4-氯苯基) 环丙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 使 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基) 色满-7-基氧基) 苯甲酸 (制备例 2) (0.041 克, 0.116 毫摩尔)、1-(3-(二甲氨基) 丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (0.0245 克, 0.128 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑单水合物 (0.0195 克, 0.128 毫摩尔) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 的混合物在室温搅拌 0.5 小时。将 2-(4-氯苯基) 环丙烷胺盐酸盐 (0.0261 克, 0.128 毫摩尔) 及三乙胺 (0.0809 毫升, 0.580 毫摩尔) 于 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 中的混合物添加至活化的酸混合物中。使混合物在环境温度搅拌 1 小时。使粗制混合物在硅胶上直接纯化 (EtOAc 于己烷中的梯度), 获得 50.7 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (87%)。

[0956] 步骤 F: 7-(4-((2-(4-氯苯基) 环丙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备: 将 7-(4-((2-(4-氯苯基) 环丙基) 氨基甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (50.7 毫克, 0.101 毫摩尔) 溶于 THF (3 毫升) 中。添加浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (0.202 毫升, 0.202 毫摩尔) 且使混合物在环境温度搅拌 17 小时。于混合物中添加 HCl (4M 于二恶烷中) (0.0756 毫升, 0.302 毫摩尔)。使溶液再搅拌 30 分钟并浓缩。使残留物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 47 毫克标题化合物, 其为固体 (95%)。MS(apci)m/z=486.7 (M-H)。

[0957] 实施例 52

[0958] 7-(4-(色满-3-基氨基甲酰基) 苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[0959]



[0960] 步骤 A: 7-(4-(色满-3-基氨基甲酰基) 苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 使 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基) 色满-7-基氧基) 苯甲酸 (制备例 2) (0.0308 克, 0.0871 毫摩尔)、1-(3-(二甲氨基) 丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (0.01838 克, 0.0958 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑单水合物 (0.0146 克, 0.095 毫摩尔) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 的混合物在环境温度搅拌 20 分钟。将色满-3-胺盐酸盐 (0.01780 克, 0.09589 毫摩尔)、三乙胺 (0.06075 毫升, 0.435 毫摩尔) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 的混合物添加于活化酸中且使混合物在环境温度搅拌 17 小时。使粗制混合物在硅胶上纯化

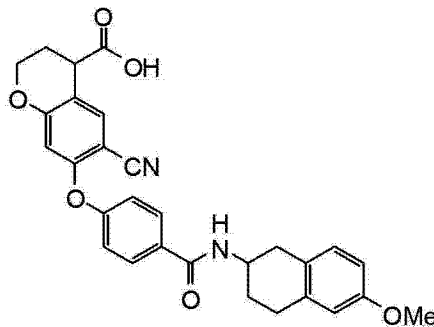
(MeOH 于二氯甲烷中的梯度), 获得 27.6 毫克标题化合物, 其为泡沫膜状物 (65%)。

[0961] 步骤 B: 7-(4-(色满-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备: 将 7-(4-(色满-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (27.6 毫克, 0.0570 毫摩尔) 溶于 THF (3 毫升) 及浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (114 微升, 0.114 毫摩尔) 中。使混合物在环境温度搅拌 17 小时。混合物用浓度为 4M 的 HCl 二恶烷溶液 (42.7 微升, 0.171 毫摩尔) 淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 21.2 毫克标题化合物, 其为白色固体 (79%)。MS (apci) m/z=471.0 (M+H)。

[0962] 实施例 53

[0963] 6-氰基-7-(4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0964]



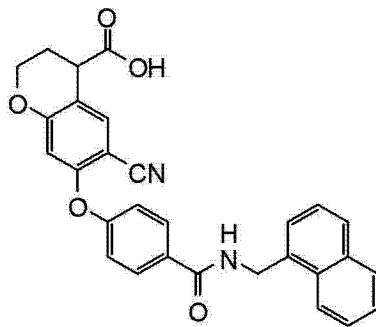
[0965] 步骤 A: 7-(4-((6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 使 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)-色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 2) (0.0297 克, 0.0841 毫摩尔)、1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (0.0177 克, 0.0925 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑单水合物 (0.0142 克, 0.0925 毫摩尔) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 的混合物在环境温度搅拌 20 分钟。将色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐 (0.0197 克, 0.0924 毫摩尔)、三乙胺 (0.0585 毫升, 0.4203 毫摩尔) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 的混合物添加于活化酸中, 且使混合物在环境温度搅拌 17 小时。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷中的梯度), 获得 29.5 毫克标题化合物, 其为发泡膜状物 (69%)。

[0966] 步骤 B: 6-氰基-7-(4-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基氨甲酰基)苯氧基)-色满-4-甲酸的制备: 将 7-(4-((6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (29.5 毫克, 0.0576 毫摩尔) 溶于 THF (3 毫升) 中并添加浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (115 微升, 0.115 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 17 小时。混合物用浓度为 4M 的 HCl 二恶烷溶液 (43.2 微升, 0.173 毫摩尔) 淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 28.9 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (100%)。MS (apci) m/z=499.1 (M+H)。

[0967] 实施例 54

[0968] 6-氰基-7-(4-(萘-1-基甲基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0969]

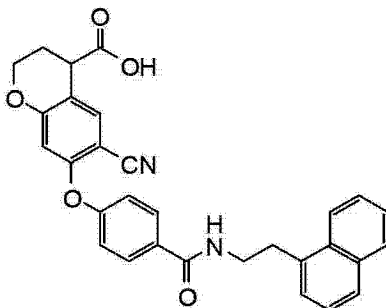


[0970] 依据实施例 53 制备, 在步骤 A 中用 1-基甲胺替代色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐, 获得 22.9 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (92%)。MS(apci)m/z=476.8(M-H)。

[0971] 实施例 55

[0972] 6-氰基-7-(4-(2-(1-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0973]

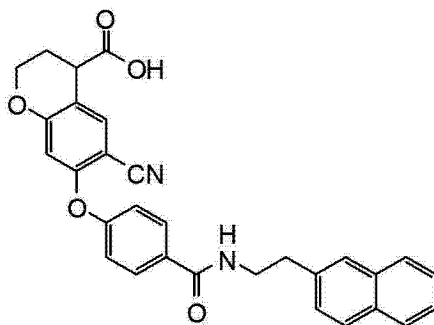


[0974] 依据实施例 53 制备, 在步骤 A 中用 2-(1-基)乙胺替代色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐, 获得 24.1 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (86%)。MS(apci)m/z=490.9(M-H)。

[0975] 实施例 56

[0976] 6-氰基-7-(4-(2-(2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[0977]

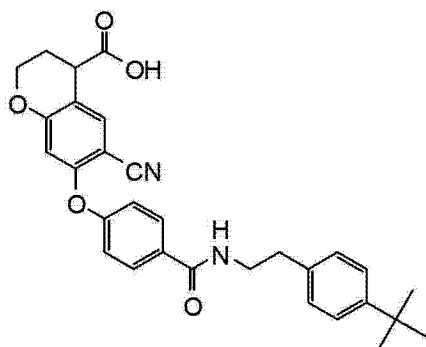


[0978] 依据实施例 53 制备, 在步骤 A 中用 2-(2-基)乙胺替代色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐, 获得 8.4 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (49%)。MS(apci)m/z=490.9(M-H)。

[0979] 实施例 57

[0980] 7-(4-(4-叔丁基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[0981]

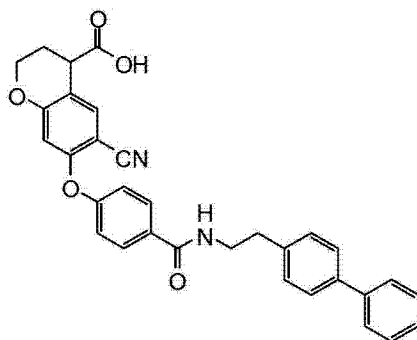


[0982] 依据实施例 53 制备, 在步骤 A 中用 2-(4-叔丁基苯基)乙胺替代色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐, 获得 18 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (77%)。MS(apci)m/z=499.1(M-H)。

[0983] 实施例 58

[0984] 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[0985]

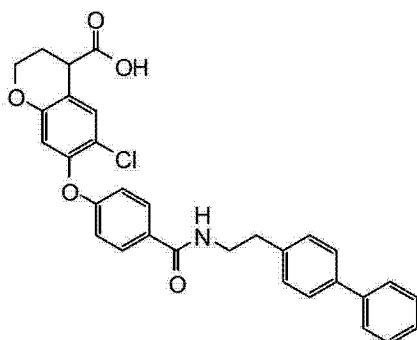


[0986] 依据实施例 53 制备, 在步骤 A 中用 2-(联苯-4-基)乙胺替代色满-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐, 获得 32.5 毫克标题化合物, 其为白色固体 (90%)。MS(apci)m/z=519.1(M+H)。

[0987] 实施例 59

[0988] 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸

[0989]



[0990] 步骤 A :7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备: 在环境温度, 将草酰氯 (2M 于二氯甲烷中) (72.985 微升, 0.145 毫摩尔) 添加至 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1) (50 毫克, 0.133 毫摩尔) 于二氯甲烷 (1 毫升) 及一滴 DMF 中的溶液中。观察到气体释出。使混合物在环境温度搅拌 30 分钟。添加 2-(联苯-4-基)乙胺 (27.488 毫克, 0.139 毫摩尔) 及三乙胺 (36.992 微

升, 0.265 毫摩尔) 且使混合物在环境温度搅拌 1 小时。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷中的梯度), 获得 62.5 毫克标题化合物, 其为固体 (85%)。

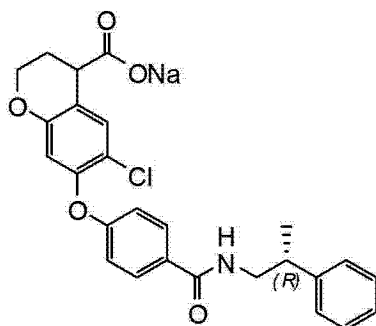
[0991] 步骤 B: 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备: 将 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (62.5 毫克, 0.1124 毫摩尔) 溶于 THF (1 毫升) 中并添加 1M LiOH-H₂O 水溶液 (224.8 微升, 0.2248 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 3 天。混合物用浓度为 1M 的 HCl 溶液 (400 微升, 0.400 毫摩尔) 淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 48.8 毫克标题化合物, 其为白色固体 (82%)。

[0992] 步骤 C: 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备: 将 7-(4-(2-(联苯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸 (42 毫克, 0.07955 毫摩尔) 溶于 MeOH-THF (1 毫升-1 毫升) 中。添加浓度为 0.5M 的 NaOMe 的 MeOH 溶液 (159.1 微升, 0.0795 毫摩尔) 且使混合物搅拌数分钟。浓缩粗制混合物且用 EtOAc 及二氯甲烷逐出, 获得 44.6 毫克标题化合物, 其为白色固体 (102%)。MS(apci)m/z=528.1 (M+2H-Na)。

[0993] 实施例 60

[0994] 6-氯-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0995]

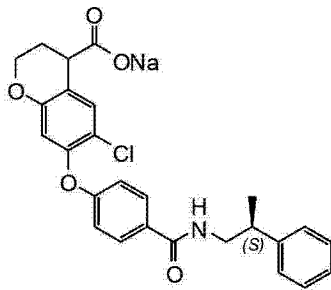


[0996] 依据实施例 59 制备, 在步骤 A 中用 (R)-2-苯基丙烷-1-胺替代 2-(联苯-4-基)乙胺, 获得 78.1 毫克标题化合物, 其为白色固体 (99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ 8.42 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.21 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0997] 实施例 61

[0998] 6-氯-7-(4-((S)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[0999]

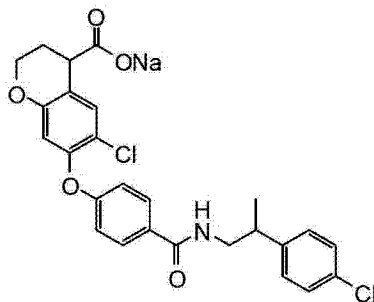


[1000] 依据实施例 59 制备,在步骤 A 中用 (S)-2-苯基丙烷-1-胺替代 2-(联苯-4-基)乙胺,获得 79.7 毫克标题化合物,其为白色固体 (97%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 8.42(t, J=5.9Hz, 1H), 7.79 - 7.76(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.32 - 7.23(m, 4H), 7.21 - 7.17(m, 1H), 6.92 - 6.88(m, 2H), 6.50(s, 1H), 4.23 - 4.17(m, 1H), 4.12 - 4.07(m, 1H), 3.44 - 3.33(m, 2H), 3.20 - 3.16(m, 1H), 3.08 - 3.03(m, 1H), 2.23 - 2.15(m, 1H), 1.79 - 1.70(m, 1H), 1.21(d, J=7.0Hz, 3H)。

[1001] 实施例 62

[1002] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1003]

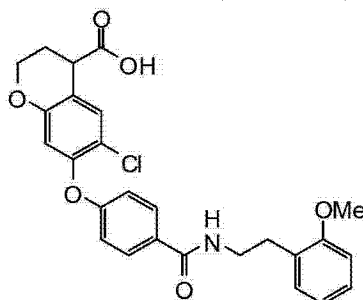


[1004] 依据实施例 59 制备,在步骤 A 中用对-氯-β-甲基-苯乙胺-HCl 盐替代 2-(联苯-4-基)乙胺,获得 92.3 毫克标题化合物,其为白色固体 (101%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 8.41(t, J=5.9Hz, 1H), 7.78 - 7.74(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.36 - 7.33(m, 2H), 7.29 - 7.25(m, 2H), 6.92 - 6.88(m, 2H), 6.50(s, 1H), 4.23 - 4.16(m, 1H), 4.13 - 4.06(m, 1H), 3.42 - 3.33(m, 2H), 3.21 - 3.16(m, 1H), 3.09 - 3.03(m, 1H), 2.22 - 2.15(m, 1H), 1.79 - 1.70(m, 1H), 1.21(d, J=7.0Hz, 3H)。

[1005] 实施例 63

[1006] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1007]



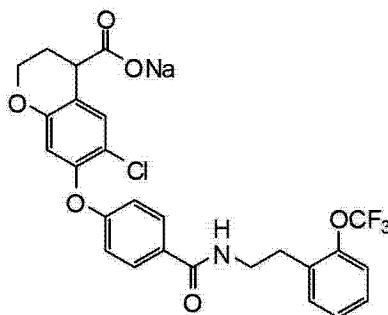
[1008] 依据实施例 59 制备,在步骤 A 中用 2-甲氧基苯乙胺替代 2-(联苯-4-基)乙胺,

获得 38.8 毫克标题化合物,其为白色固体 (107%)。MS(apci)m/z=482.0(M+2H-Na)。

[1009] 实施例 64

[1010] 6-氯-7-(4-(2-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1011]

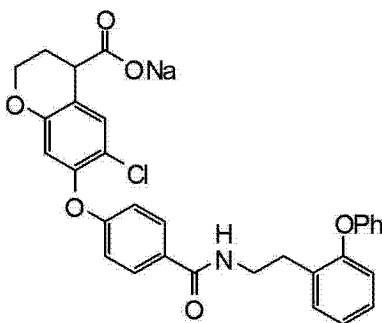


[1012] 依据实施例 59 制备,在步骤 A 中用 2-(三氟甲氧基)苯乙胺替代 2-(联苯-4-基)乙胺,获得 46 毫克标题化合物,其为白色固体 (101%)。MS(apci)m/z=536.1(M+2H-Na)。

[1013] 实施例 65

[1014] 6-氯-7-(4-(2-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1015]

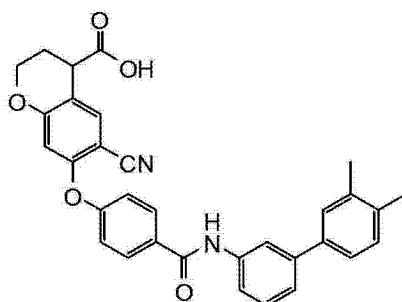


[1016] 依据实施例 59 制备,在步骤 A 中用 2-苯氧基苯乙胺替代 2-(联苯-4-基)乙胺,获得 48.3 毫克标题化合物,其为白色固体 (111%)。MS(apci)m/z=544.0(M+2H-Na)。

[1017] 实施例 66

[1018] 6-氰基-7-(4-(3',4'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1019]



[1020] 步骤 A:6-氰基-7-(4-(3',4'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:使 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 2)(50 毫克,0.1415 毫摩尔)、1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐(32.55 毫克,0.170 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑单水合物(26.01 毫克,0.170 毫摩尔)及 1,2-二氯乙烷(2 毫升)的混合物在环境温度搅拌 30 分钟。于混合物中添加 3',4'-二甲基联苯-3-胺盐

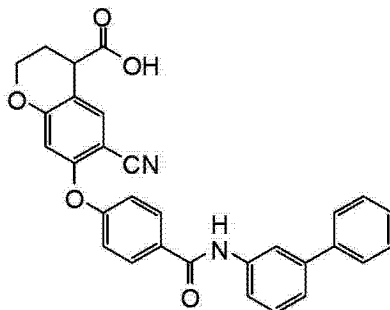
酸盐 (39.69 毫克, 0.170 毫摩尔) 及三乙胺 (98.62 微升, 0.707 毫摩尔) 且使混合物在环境温度搅拌 2 天。使粗制混合物在硅胶上纯化 (EtOAc 于己烷中的梯度), 获得 36 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (48%)。

[1021] 步骤 B: 6-氰基-7-(4-(3', 4'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 将 6-氰基-7-(4-(3', 4'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯 (36 毫克, 0.06759 毫摩尔) 溶于 THF (2 毫升) 中且添加浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (135.2 微升, 0.135 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 17 小时。混合物用浓度为 4M 的 HCl 的二恶烷溶液 (50.70 微升, 0.203 毫摩尔) 淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 31 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (90%)。MS (apci) m/z=519.1 (M+H)。

[1022] 实施例 67

[1023] 7-(4-(联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1024]



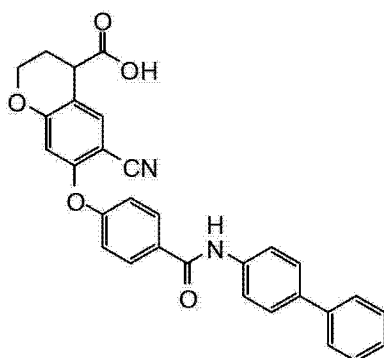
[1025] 步骤 A: 7-(4-(联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备: 在环境温度, 将草酰氯 (2M 于二氯甲烷中) (84.91 微升, 0.170 毫摩尔) 添加至 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 2) (50 毫克, 0.142 毫摩尔) 及一滴 DMF 中的二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中。观察到气体释出。使混合物在环境温度搅拌 1 小时。将含联苯-3-胺 (28.74 毫克, 0.170 毫摩尔) 的二氯甲烷 (1 毫升) 及三乙胺 (59.172 微升, 0.424 毫摩尔) 添加于活化酸中。使混合物在环境温度搅拌 1 小时。使粗制混合物于硅胶上纯化 (EtOAc 于己烷中的梯度), 获得 55.6 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (78%)。

[1026] 步骤 B: 7-(4-(联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备: 向 7-(4-(联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯 (55.6 毫克, 0.1102 毫摩尔) 于 THF (2 毫升) 溶液中的溶液中添加浓度为 1M 的 LiOH-H₂O 溶液 (220.4 微升, 0.2204 毫摩尔)。使混合物在环境温度搅拌 1 小时。混合物用浓度为 4M 的 HCl 的二恶烷溶液 (82.65 微升, 0.331 毫摩尔) 淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化 (MeOH 于二氯甲烷 (含 1% 乙酸) 中的梯度), 获得 40.4 毫克标题化合物, 其为薄膜状物 (75%)。MS (apci) m/z=491.1 (M+H)。

[1027] 实施例 68

[1028] 7-(4-(联苯-4-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1029]

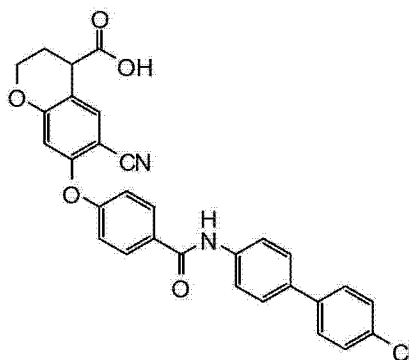


[1030] 依据实施例 67 制备,用联苯-4-胺替代联苯-3-胺,获得 41.3 毫克标题化合物 (88%),其为白色固体。MS(apci) m/z =489.3 (M-H)。

[1031] 实施例 69

[1032] 7-(4-(4'-氯联苯-4-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1033]

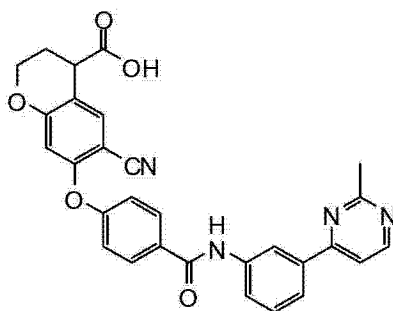


[1034] 依据实施例 67 制备,用 4'-氯联苯-4-胺替代联苯-3-胺,获得 40.1 毫克标题化合物 (90%),其为白色固体。MS(apci) m/z =522.8 (M-H)。

[1035] 实施例 70

[1036] 6-氰基-7-(4-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1037]

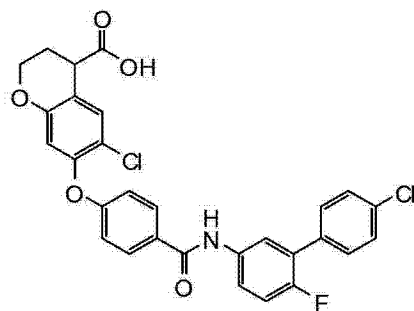


[1038] 依据实施例 67 制备,用 3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯胺替代联苯-3-胺,获得 51.5 毫克标题化合物 (90%),其为白色固体。MS(apci) m/z =507.3 (M+H)。

[1039] 实施例 71

[1040] 6-氯-7-(4-(4'-氯-6-氟联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1041]



[1042] 步骤A:7-(4-(3-溴-4-氟苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:将4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(0.214克,0.569毫摩尔)溶于1,2-二氯乙烷(2毫升)中且添加一滴DMF。向混合物中添加草酰氯(2M于二氯甲烷中)(0.313毫升,0.626毫摩尔)。观察到气体释出。使混合物在环境温度搅拌2小时。将3-溴-4-氟苯胺(0.113克,0.597毫摩尔)及三乙胺(0.158毫升,1.138毫摩尔)于二氯甲烷(1毫升)中的溶液添加至该酰氯溶液中。使混合物搅拌0.5小时并使粗制混合物于硅胶上纯化(EtOAc于己烷中的梯度),获得0.2656克标题化合物(85%),其为白色固体。

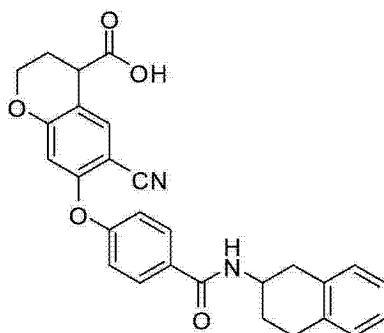
[1043] 步骤B:6-氯-7-(4-(4'-氯-6-氟联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:将7-(4-(3-溴-4-氟苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(54.8毫克,0.0998毫摩尔)、4-氯苯基硼酸(20.299毫克,0.129毫摩尔)、 Na_2CO_3 (31.75毫克,0.299毫摩尔)、四(三苯膦)钯(0)(5.769毫克,0.0049毫摩尔)、水(0.1毫升)及甲苯(1毫升)混合物在安瓿瓶中用氩气吹洗数分钟,且在125℃加热17小时。使粗制混合物于硅胶上纯化(EtOAc于己烷中的梯度),获得41.4毫克标题化合物(71%),其为泡沫状固体。

[1044] 步骤C:6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:使6-氯-7-(4-(4'-氯-6-氟联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(41.4毫克,0.07133毫摩尔)、浓度为1M的LiOH-H₂O溶液(142.7微升,0.1427毫摩尔)及THF(1毫升)的混合物在环境温度搅拌17小时。混合物用浓度为1M的HCl溶液(214.0微升,0.2140毫摩尔)淬灭。使粗制混合物在硅胶上纯化(MeOH于二氯甲烷(含1%乙酸)中的梯度),获得32.9毫克标题化合物(83%),其为白色固体。MS(apci)m/z=552.1(M+H)。

[1045] 实施例72

[1046] 6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1047]



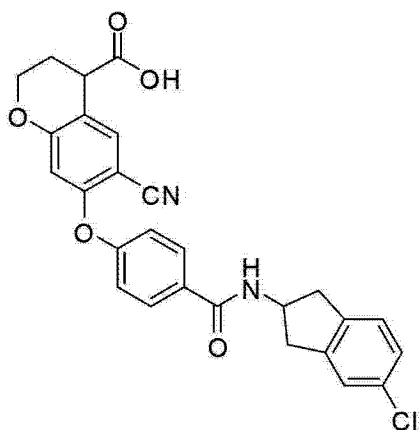
[1048] 步骤A:6-氰基-7-(4-(1,2,3,4-四氢萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:用DCM(500微升)稀释含4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯

甲酸(制备例2)(10毫克,0.028毫摩尔),接着添加含草酰氯的DCM(2M)(0.017毫升,0.034毫摩尔)及1滴DMF。搅拌30分钟后,添加1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺(8.3毫克,0.057毫摩尔)及DIEA(0.020毫升,0.11毫摩尔)。搅拌2小时后,将反应混合物直接负载于Biotage12i柱上且用5%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯洗脱,获得7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯(10毫克,产率73%)。

[1049] 步骤B:6-氰基-7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:用THF(500微升)稀释7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯(10毫克,0.021毫摩尔),接着添加NaOH溶液(0.12毫升,0.12毫摩尔)及甲醇(100微升)。搅拌1小时后,用乙酸乙酯及2NHCl稀释反应混合物。使层分离且有机层用MgSO₄脱水,过滤及浓缩,获得7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-2-基)氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸(3.0毫克,产率31%)。MS(ESI)=469.0(M+H)。

[1050] 实施例73

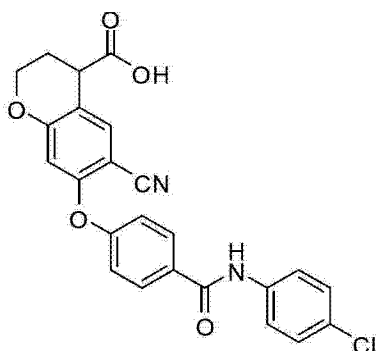
[1051] 7-(4-(5-氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸
[1052]



[1053] 依据实施例72的方法制备,以5-氯-2,3-二氢-1H-茛-2-胺替代1,2,3,4-四氢萘-2-基胺。MS(ESI)=489.0(M+H)。

[1054] 实施例74

[1055] 7-(4-(4-氯苯基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸
[1056]

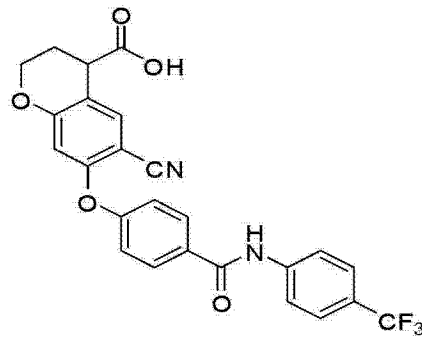


[1057] 依据实施例72的方法制备,用4-氯苯胺替代1,2,3,4-四氢萘-2-基胺。MS(ESI)=448.9(M+H)。

[1058] 实施例75

[1059] 6-氰基-7-(4-(4-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1060]

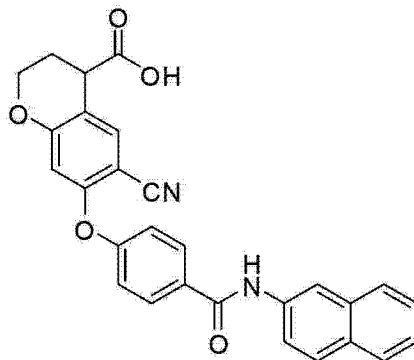


[1061] 依据实施例 72 的方法制备,用 4-(三氟甲基)苯胺替代 1,2,3,4-四氢萘-2-基胺。MS(ESI)=482.9(M+H)。

[1062] 实施例 76

[1063] 6-氰基-7-(4-(萘-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1064]

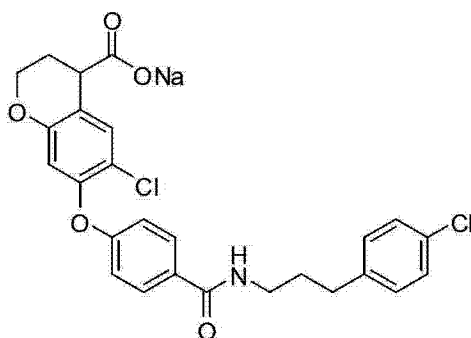


[1065] 依据实施例 72 的方法制备,用萘-2-胺替代 1,2,3,4-四氢萘-2-基胺。MS(ESI)=464.9(M+H)。

[1066] 实施例 77

[1067] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1068]



[1069] 步骤 A:6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:用 DCM(1 毫升)稀释 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(67 毫克,0.18 毫摩尔),接着添加含于 DCM 中的草酰氯(浓度为 2M)(98 微升,0.20 毫摩尔)及 DMF(1 滴)。搅拌 10 分钟后,添加 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺(33 毫克,0.20 毫摩尔)及 DIEA(68 微升,0.39 毫摩尔)且使反应混合物在环境温度搅拌 2 小时,将反应混

合物直接负载于 Biotage25 柱上且用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 75% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 获得 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (80 毫克, 0.15 毫摩尔, 产率 85%)。

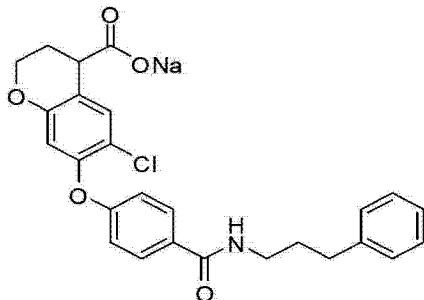
[1070] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 用 THF (1 毫升) 稀释 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (80 毫克, 0.15 毫摩尔), 接着添加 NaOH 溶液 (757 微升, 0.76 毫摩尔) 及乙醇 (500 微升)。搅拌 2 小时后, 用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释反应。使层分离且有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤及浓缩, 获得 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (76 毫克, 0.15 毫摩尔, 产率 100%)。

[1071] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 用 THF (500 微升) 稀释 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (76 毫克, 0.15 毫摩尔), 接着添加 NaOMe (304 微升, 0.15 毫摩尔)。搅拌 2 小时后, 减压浓缩反应混合物, 获得 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (50 毫克, 0.100 毫摩尔, 产率 66%)。MS (ESI) = 500.2 (M-Na+2H)。

[1072] 实施例 78

[1073] 6-氯-7-(4-(3-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1074]

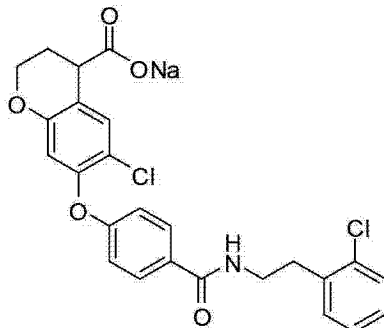


[1075] 依据实施例 77 的方法制备, 用 3-苯基丙烷-1-胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI) = 466.1 (M-Na+2H)。

[1076] 实施例 79

[1077] 6-氯-7-(4-(2-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1078]

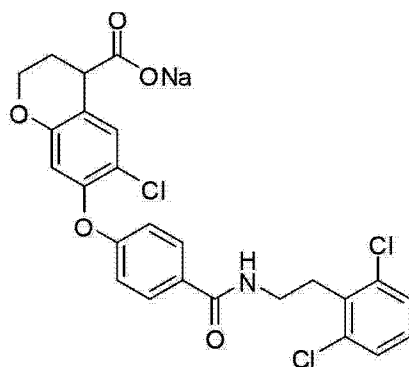


[1079] 依据实施例 77 的方法制备, 用 2-(2-氯苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI) = 486.1 (M-Na+2H)。

[1080] 实施例 80

[1081] 6-氯-7-(4-(2,6-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1082]

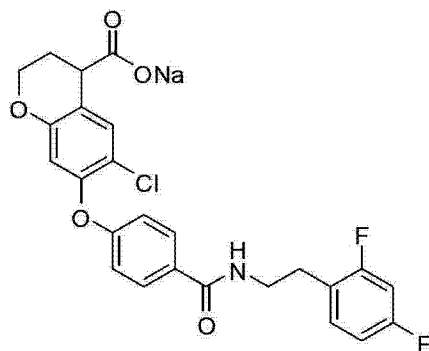


[1083] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(2,6-二氯苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=520.1 (M-Na+2H)。

[1084] 实施例 81

[1085] 6-氯-7-(4-(2,4-二氟苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1086]

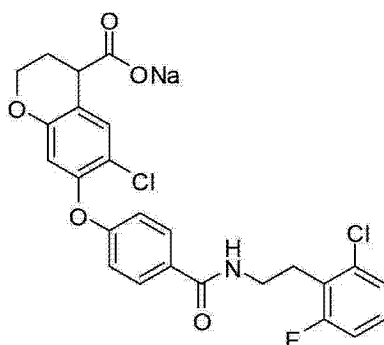


[1087] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(2,4-二氟苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=488.1 (M-Na+2H)。

[1088] 实施例 82

[1089] 6-氯-7-(4-(2-氯-6-氟苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1090]

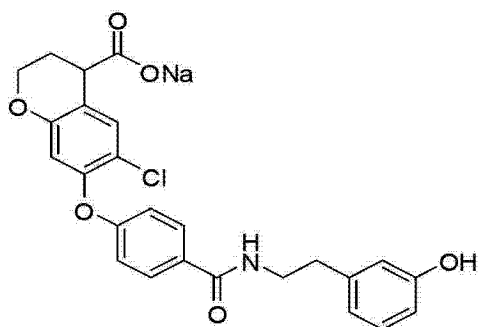


[1091] 依据实施例 77 用方法制备,用 2-(2-氯-6-氟苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=504.2 (M-Na+2H)。

[1092] 实施例 83

[1093] 6-氯-7-(4-(3-羟基苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1094]

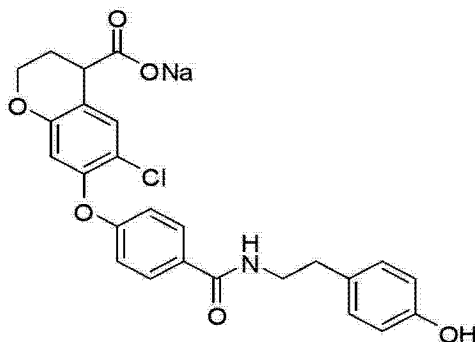


[1095] 依据实施例 77 的方法制备,用 3-(2-氨基乙基)苯酚替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=468.0(M-Na+2H)。

[1096] 实施例 84

[1097] 6-氯-7-(4-(4-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1098]

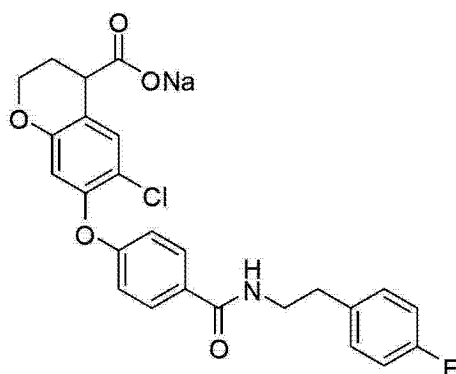


[1099] 依据实施例 77 的方法制备,用 4-(2-氨基乙基)苯酚替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=468.0(M-Na+2H)。

[1100] 实施例 85

[1101] 6-氯-7-(4-(4-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1102]

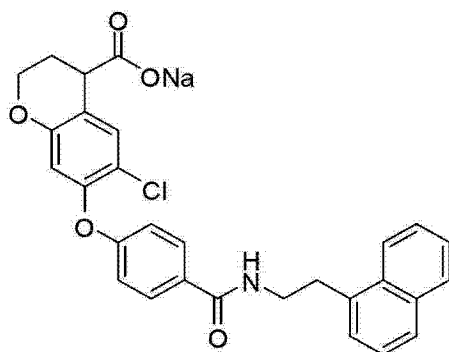


[1103] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(4-氟苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=470.1(M-Na+2H)。

[1104] 实施例 86

[1105] 6-氯-7-(4-(2-(萘-1-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1106]

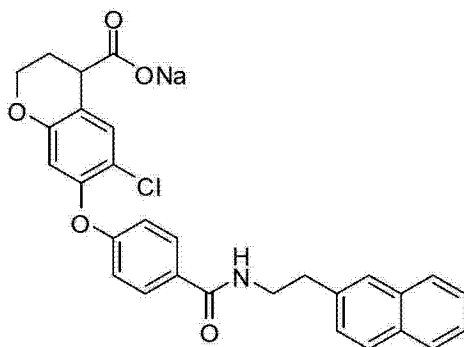


[1107] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(萘-1-基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=502.1 (M-Na+2H)。

[1108] 实施例 87

[1109] 6-氯-7-(4-(2-(萘-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1110]

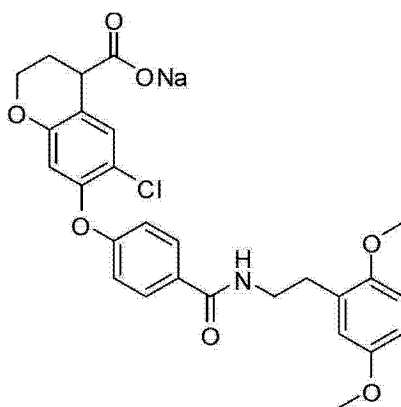


[1111] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(萘-2-基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=502.1 (M-Na+2H)。

[1112] 实施例 88

[1113] 6-氯-7-(4-(2,5-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1114]

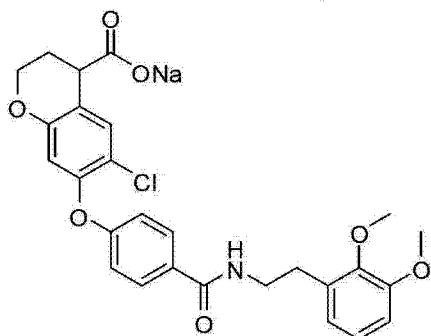


[1115] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(2,5-二甲氧基苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=512.0 (M-Na+2H)。

[1116] 实施例 89

[1117] 6-氯-7-(4-(2,3-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1118]

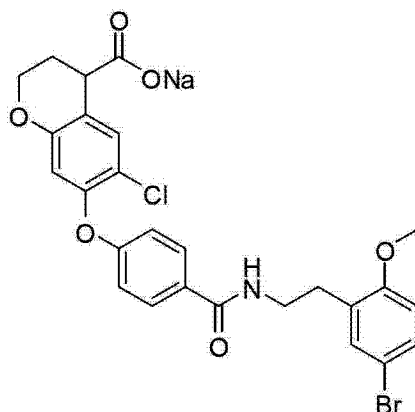


[1119] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(2,3-二甲氧基苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=512.0(M-Na+2H)。

[1120] 实施例 90

[1121] 7-(4-(5-溴-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1122]

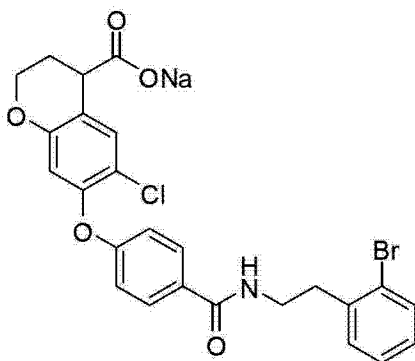


[1123] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(5-溴-2-甲氧基苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=562.0(M-Na+2H)。

[1124] 实施例 91

[1125] 7-(4-(2-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1126]

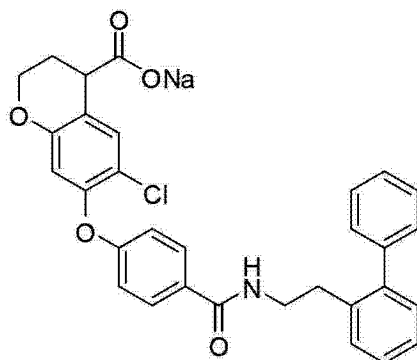


[1127] 依据实施例 77 的方法制备,用 2-(2-溴苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=530.0(M-Na+2H)。

[1128] 实施例 92

[1129] 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1130]



[1131] 步骤 A:7-(4-(2-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:用 DCM(3 毫升)稀释 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(200 毫克,0.531 毫摩尔),接着添加含草酰氯的 DCM 溶液(浓度为 2M)(292 微升,0.584 毫摩尔)及 DMF(1 滴)。搅拌 20 分钟后,添加 2-(2-溴苯乙基)乙胺(117 毫克,0.584 毫摩尔)及 DIEA(203 微升,1.17 毫摩尔)。且使反应混合物在环境温度搅拌 12 小时,将反应混合物直接负载于 Biotage25 柱上且用 5% 乙酸乙酯/己烷至 75% 乙酸乙酯/己烷洗脱,获得 7-(4-(2-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(268 毫克,0.480 毫摩尔,产率 90.3%)。

[1132] 步骤 B:7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:将 7-(4-(2-溴苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(29 毫克,0.052 毫摩尔,产率 79%)、苯基硼酸(10 毫克,0.086 毫摩尔)、 Na_2CO_3 (21 毫克,0.20 毫摩尔)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.7 毫克,0.0066 毫摩尔)于安瓿瓶中混合,用二恶烷(800 微升)稀释,用氩气吹洗,经密封且加热至 110°C 并搅拌 12 小时。使反应混合物冷却且直接负载于 Biotage25 柱上(用 5% 乙酸乙酯/己烷至 75% 乙酸乙酯/己烷洗脱),获得 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(29 毫克,0.052 毫摩尔,产率 79%)。

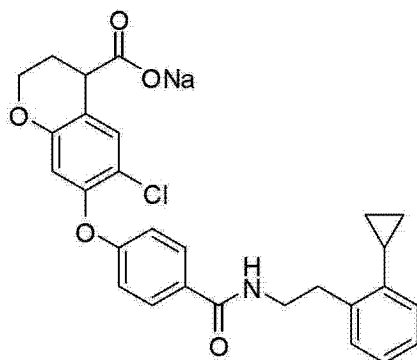
[1133] 步骤 C:7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸的制备:用 THF(1 毫升)稀释 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(29 毫克,0.052 毫摩尔),接着添加 NaOH 溶液(261 微升,0.26 毫摩尔)及乙醇(500 微升)。搅拌 2 小时后,用乙酸乙酯及 2N HCl 稀释反应混合物。使层分离且有机层用 MgSO_4 干燥,过滤及浓缩,获得 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸(26 毫克,0.049 毫摩尔,产率 94%)。

[1134] 步骤 D:7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备:用 THF(500 微升)稀释 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸(26 毫克,0.049 毫摩尔),接着添加 NaOMe(98 微升,0.049 毫摩尔)。搅拌 2 小时后,浓缩反应混合物且置于高度真空中,持续 12 小时,获得 7-(4-(2-(联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠(15 毫克,0.028 毫摩尔,产率 58%),其为白色发泡体。MS(ESI)=528.2(M-Na+2H)。

[1135] 实施例 93

[1136] 6-氯-7-(4-(2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1137]

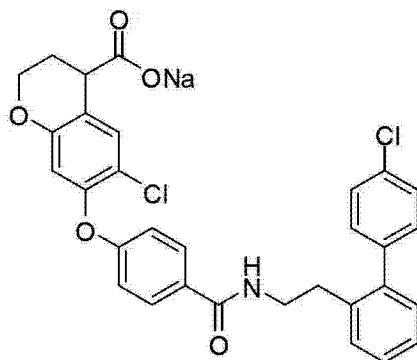


[1138] 依据实施例 92 的方法制备, 在步骤 B 中用环丙基硼酸替代苯基硼酸。
MS(ESI)=492.0 (M-Na+2H)。

[1139] 实施例 94

[1140] 6-氯-7-(4-(2-(4'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1141]

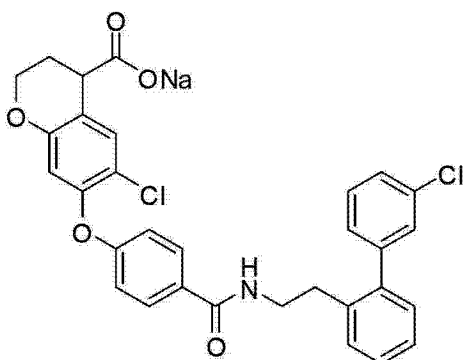


[1142] 依据实施例 92 的方法制备, 在步骤 B 中用 4-氯苯基硼酸替代苯基硼酸。
MS(ESI)=562.1 (M-Na+2H)。

[1143] 实施例 95

[1144] 6-氯-7-(4-(2-(3'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1145]

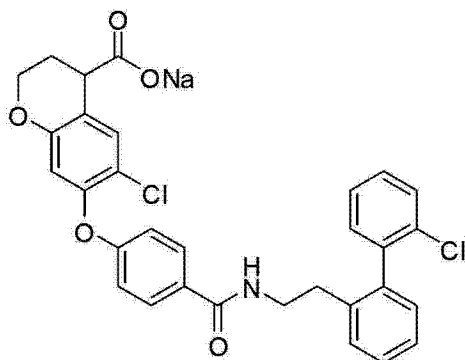


[1146] 依据实施例 92 的方法制备, 在步骤 B 用 3-氯苯基硼酸替代苯基硼酸。
MS(ESI)=562.1 (M-Na+2H)。

[1147] 实施例 96

[1148] 6-氯-7-(4-(2-(2'-氯联苯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1149]

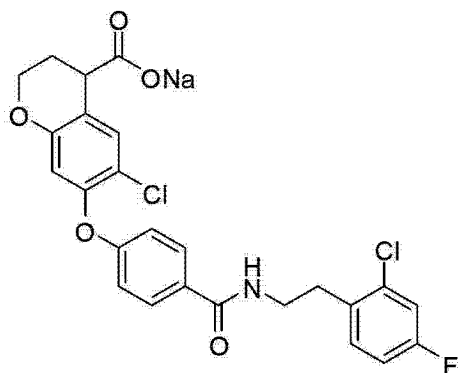


[1150] 依据实施例 92 的方法制备, 在步骤 B 中用 2-氯苯基硼酸替代苯基硼酸。
MS (ESI)=562.1 (M-Na+2H)。

[1151] 实施例 97

[1152] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1153]



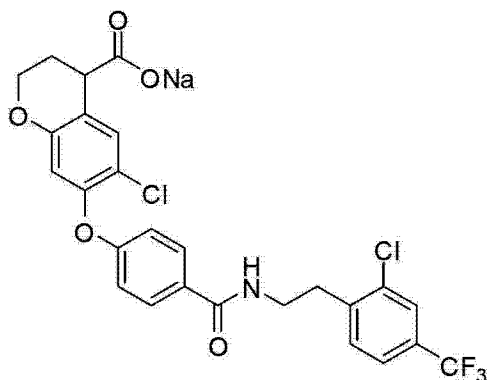
[1154] 步骤 A :2-(2-氯-4-氟苯基)乙胺的制备:用 THF (2 毫升) 稀释 2-(2-氯-4-氟苯基)乙酰胺 (400 毫克, 2.13 毫摩尔), 置于氮气气氛中且冷却至 0°C。滴加 LAH (4264 微升, 4.26 毫摩尔), 且使反应混合物回流 3 小时。使反应混合物冷却至 0°C, 且用 160 微升水、160 微升 15%NaOH 溶液及 530 微升水淬灭。搅拌 30 分钟后, 过滤反应混合物并经浓缩。使用 Biotage25 柱纯化该物质 (用 2%NH₄OH/10% 甲醇 /DCM 洗脱), 获得 2-(2-氯-4-氟苯基)乙胺 (60 毫克, 0.346 毫摩尔, 产率 16.2%)。

[1155] 步骤 B :6-氯-7-(4-(2-氯-4-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例 77 的方法制备, 用 2-(2-氯-4-氟苯基)乙胺替代 3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS (ESI)=504.1 (M-Na+2H)。

[1156] 实施例 98

[1157] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1158]



[1159] 步骤A:2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛的制备:用甲苯(3毫升)稀释2-氯-4-(三氟甲基)苯甲腈(500毫克,2.43毫摩尔),置于氮气气氛中,且冷却至 -78°C 。滴加DIBAL-H(4865微升,4.86毫摩尔)且使反应混合物搅拌1小时。使反应混合物升温至 0°C ,且添加乙酸(2毫升)接着添加10毫升水。搅拌2小时后,用乙酸乙酯萃取反应混合物两次,用Rochelle's盐洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤及浓缩。使用Biotage25柱纯化该物质(用100%己烷至20%DCM/己烷梯度洗脱),获得2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛(400毫克,1.92毫摩尔,产率78.8%),其为透明油状物。

[1160] 步骤B:(E)-2-氯-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯的制备:用硝基甲烷(727微升,13.4毫摩尔)稀释2-氯-4-(三氟甲基)苯甲醛(400毫克,1.92毫摩尔),接着添加甲基胺盐酸盐(77.7毫克,1.15毫摩尔)及乙酸钠(94.4毫克,1.15毫摩尔)。搅拌12小时后,将反应混合物直接负载于Biotage25柱上,且用5%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷洗脱,获得(E)-2-氯-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯(160毫克,0.636毫摩尔,产率33.2%)。

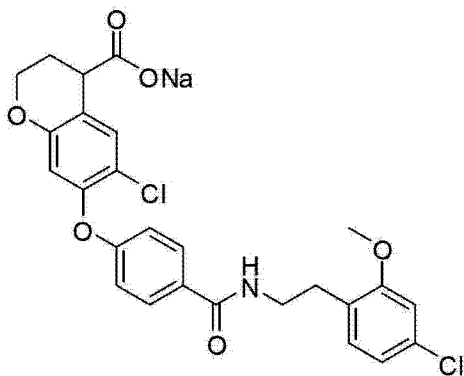
[1161] 步骤C:2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙胺的制备:用THF(1毫升)稀释(E)-2-氯-1-(2-硝基乙烯基)-4-(三氟甲基)苯(160毫克,0.636毫摩尔),置于氮气气氛中且冷却至 0°C 。滴加LAH(2544微升,2.54毫摩尔)且使反应混合物升温至环境温度,搅拌5小时。使反应混合物冷却至 0°C 且用100微升水、100微升15%NaOH溶液及300微升水淬灭。搅拌1小时后,添加乙酸乙酯及 MgSO_4 。反应混合物经过滤及浓缩,获得2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙胺(60毫克,0.268毫摩尔,产率42.2%)。

[1162] 步骤D:6-氯-7-(4-(2-氯-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例77的方法制备,用2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙胺替代3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺。MS(ESI)=554.1(M-Na+2H)。

[1163] 实施例99

[1164] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1165]



[1166] 步骤A:4-氯-2-甲氧基苯甲醛的制备:以NaOMe(3784微升,1.89毫摩尔)(于甲醇的溶液)稀释4-氯-2-氟苯甲醛(300毫克,1.89毫摩尔),加热至50℃且搅拌3小时。反应混合物浓缩至一半体积且直接负载于Biotage25柱(cartridge)上以5%乙酸乙酯/己烷洗脱,获得4-氯-2-甲氧基苯甲醛(250毫克,1.47毫摩尔,产率77.5%)。

[1167] 步骤B:(E)-4-氯-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯的制备:以硝基甲烷(556微升,10.3毫摩尔)稀释4-氯-2-甲氧基苯甲醛(250毫克,1.47毫摩尔),接着添加甲基胺盐酸盐(59.4毫克,0.879毫摩尔)及乙酸钠(72.1毫克,0.879毫摩尔)。搅拌12小时后,将反应混合物直接负载于Biotage25柱上且以5%乙酸乙酯/己烷洗脱,获得(E)-4-氯-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯(245毫克,1.15毫摩尔,产率78.3%)。

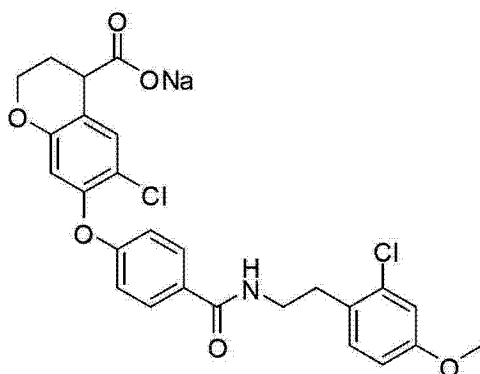
[1168] 步骤C:2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺的制备:以THF(1毫升)稀释(E)-4-氯-2-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯(245毫克,1.15毫摩尔),吸收于氮气中且冷却至0℃。滴加LAH(4588微升,4.59毫摩尔)且使反应混合物升温热至环境温度搅拌5小时。使反应混合物冷却至0℃并以174微升水、174微升15%NaOH及522微升水淬灭。搅拌1小时后,添加乙酸乙酯及MgSO₄。反应混合物经过滤及浓缩,获得2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺(160毫克,0.862毫摩尔,产率75.1%)。

[1169] 步骤D:6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例77的方法制备,以2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺替代3-(4-氯苯基)丙烷-1-胺制备。MS(ESI)=515.9(M-Na+2H)。

[1170] 实施例100

[1171] 6-氯-7-(4-(2-氯-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1172]

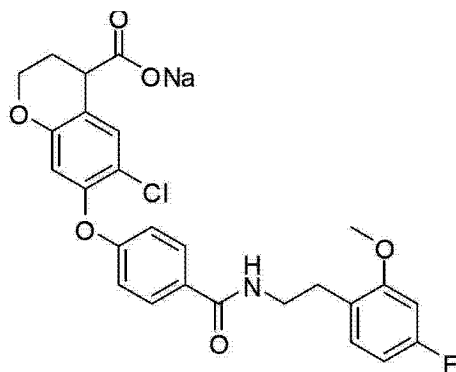


[1173] 依据实施例99制备,以2-氯-4-氟苯甲醛替代步骤A中的4-氯-2-氟苯甲醛。MS(ESI)=515.9(M-Na+2H)。

[1174] 实施例 101

[1175] 6-氯-7-(4-(4-氟-2-甲氧基苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1176]

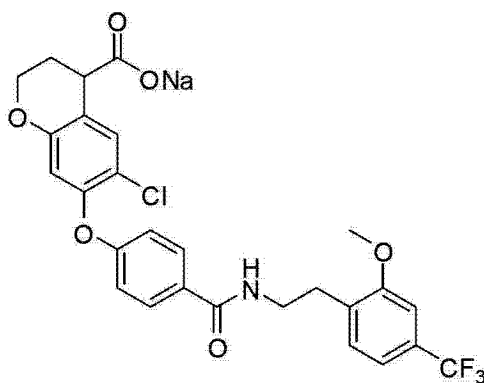


[1177] 依据实施例 99 制备,以 2,4-二氟苯甲醛替代步骤 A 中的 4-氯-2-氟苯甲醛。
MS(ESI)=500.1(M-Na+2H)。

[1178] 实施例 102

[1179] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1180]

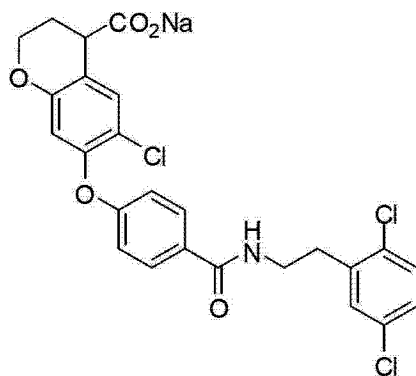


[1181] 依据实施例 99 制备,以 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛取代步骤 A 中的 4-氯-2-氟苯甲醛。MS(ESI)=550.0(M-Na+2H)。

[1182] 实施例 103

[1183] 6-氯-7-(4-(2,5-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1184]



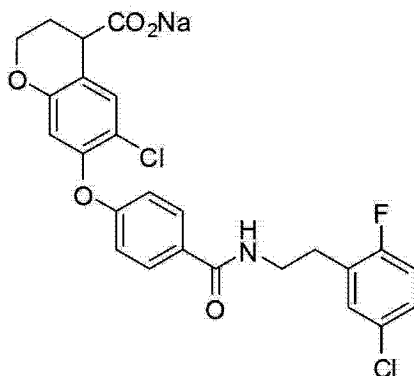
[1185] 依据实施例 72 的方法制备,以 2,5-二氯苯乙胺替代 1,2,3,4-四氢萘-2-胺。

MS(apci)m/z=520 (M+2H-Na)。

[1186] 实施例 104

[1187] 6-氯-7-(4-(5-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1188]



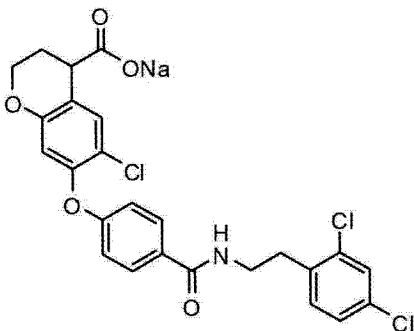
[1189] 依据实施例 72 的方法制备,以 5-氯-2-氟苯乙胺替代 1,2,3,4-四氢萘-2-胺。

MS(apci)m/z=502 (M+2H-Na)。

[1190] 实施例 105

[1191] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备

[1192]



[1193] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:将 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸溶于 700 毫升含 8 滴 DMF 的二氯甲烷中并冷却至 5°C。使反应温度维持在 8 至 11°C 之间,历时 1520 分钟内滴加于 10 毫升二氯甲烷中的草酰氯溶液 (31 毫升,355 毫摩尔)。在环境温度搅拌 20 小时后,使溶液冷却至 0°C 并使反应温度维持在低于 10°C,历时 20 分钟内滴加于 20 毫升二氯甲烷中的 2,4-二氯苯乙基胺 (55 毫升,365 毫摩尔)。于所得浓稠奶油色浆料中使反应温度维持在低于 10°C 同时于 20 分钟内滴加二异丙基乙胺 (70 毫升,402 毫摩尔)。在环境温度 3 小时后,反应混合物以 2 升二氯甲烷稀释且随后以三份 500 毫升的 1N HCl、两份 500 毫升的水及两份 500 毫升的盐水洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 178 克粗制 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯。此粗制物于热乙酸乙酯中浆化,冷却至环境温度并收集固体,以 20% 乙酸乙酯/己烷洗涤。白色固体于高真空干燥,获得 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (145 克,产率 80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, J=8.4Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.20(s, 2H), 6.96(d, J=8.6Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 6.12(t, J=5.3Hz, 1H), 4.21-4.29(m, 4H), 3.67-3.75(m, 3H), 3.05(t, J=6.7Hz, 2H), 2.30-2.35(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 1.31(t, J=7.0Hz, 3

H)。

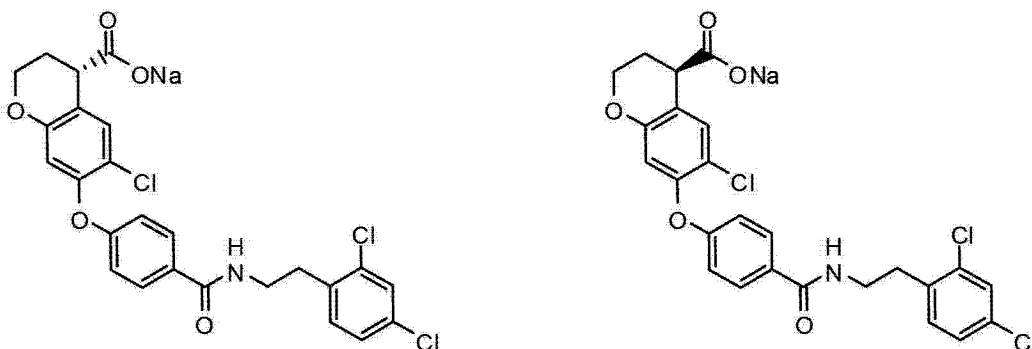
[1194] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(220克,401毫摩尔)溶于1.8升THF:EtOH的2:1混合物中。于溶液中添加4N NaOH(150毫升,600毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌2小时。浓缩混合物成固体残留物,以1升水稀释并添加1N HCl(700毫升,700毫摩尔)。经过滤收集所得白色固体,以2升水洗涤。白色固体在高真空干燥获得6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(207克,产率99%)。MS(apci)m/z=520(M-H)。

[1195] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:将6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(4.50克,8.64毫摩尔)溶于25毫升MeOH中并冷却至0°C。接着添加0.5M甲醇钠于甲醇的溶液(17.3毫升,8.64毫摩尔)并移除冷却浴。在环境温度搅拌1小时后,溶液浓缩成残留物。使残留物与50毫升己烷混合并搅拌1小时。经过滤收集所得沉淀物并在高真空干燥获得标题化合物。重复己烷处理且所得白色固体在高真空在65°C干燥获得6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(4.7克,产率100%)。MS(apci)m/z=518(M+2H-Na)。

[1196] 实施例 106

[1197] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2及钠盐的制备

[1198]



[1199] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体的分离:将6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(实施例105;200克)溶于乙醇(21毫克/毫升)中。此物质经由超临界流体色谱利用CHIRALCEL® 0J-H柱(3×15厘米),以35%乙醇/100巴的二氧化碳洗脱,使用3毫升注射且流速为140毫升/分钟进行拆分。收集含峰2的级份并移除挥发物获得6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2(100克,产率50%)。MS(apci)m/z=520(M-H)。旋光度:[α]_D²⁵=-14°(c=1.00, MeOH)。

[1200] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸酯的对映异构体2的钠盐的制备:6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(峰2;32.4克,57.9毫摩尔)溶于300毫升MeOH中,冷却至0°C并添加甲醇钠(0.50M于MeOH)(116毫升,58毫摩尔)。混合物在环境温度下搅拌1小时并浓缩成固体残留物。此残留物以800毫升己烷搅拌20分钟并经过滤收集固体,以过量己烷洗涤。白色固体以高度真

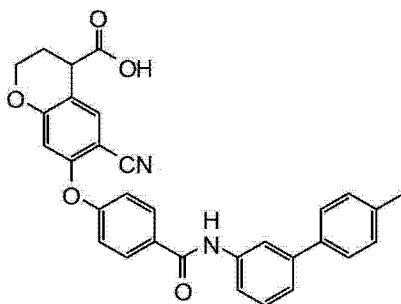
空在 60 至 65°C 干燥 3 小时, 获得峰 2, 即 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸酯的对映异构体 2 的钠盐 (31.4 克, 产率 99%)。MS(apci)m/z=522 (M+2H-Na)。

[1201] 步骤 A 中所述的手性分离期间, 分离峰 1 获得 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 1。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee) > 98%。接着依类似于步骤 B 所述的方式制备对映异构体 1 的钠盐。MS(apci, neg)m/z=520 (M-H)。当如实施例 A 中所述的分析中进行试验时, 发现对映异构体 1 的钠盐活性低于对映异构体 2 的钠盐。

[1202] 实施例 107

[1203] 6-氰基-7-(4-(4'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1204]



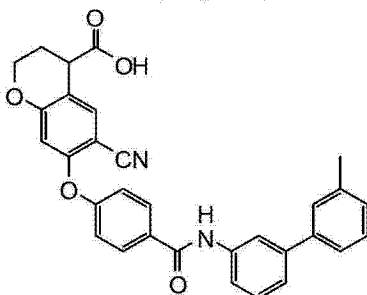
[1205] 步骤 A: 6-氰基-7-(4-(4'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备: 于小瓶中装入 6-氰基-7-(4-(3-碘苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯 (制备例 3) (56 毫克, 0.1010 毫摩尔)、对甲苯基硼酸 (17.855 毫克, 0.1313 毫摩尔)、Na₂CO₃ (32.121 毫克, 0.3030 毫摩尔)、甲苯 (1 毫升) 及水 (0.1 毫升)。混合物以氩气脱气数分钟。添加四(三苯基膦)钯 (0) (5.836 毫克, 0.005 毫摩尔) 且密封该小瓶。混合物在 100°C 搅拌 24 小时。粗制混合物在硅胶上 (含 EtOH 的己烷梯度) 纯化获得 33.1 毫克呈泡沫状固体的标题化合物 (63%)。

[1206] 步骤 B: 6-氰基-7-(4-(4'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 将 7-(4-(4'-甲基联苯-4-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯 (33 毫克, 0.063 毫摩尔)、1M LiOH-H₂O 溶液 (127.3 微升, 0.127 毫摩尔) 及 THF (1.5 毫升) 的混合物在环境温度搅拌 17 小时。混合物以 4M HCl 二噁烷 (47.73 微升, 0.190 毫摩尔) 淬灭。粗制混合物在硅胶上 (MeOH/ 含 1% 乙酸的二氯甲烷梯度) 纯化, 获得 29.8 毫克呈白色固体的标题化合物 (93%)。MS(apci)m/z=505.1 (M+H)。

[1207] 实施例 108

[1208] 6-氰基-7-(4-(3'-甲基联苯-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1209]

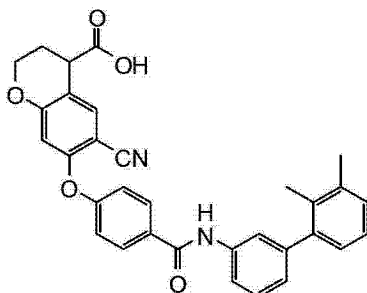


[1210] 依据实施例 107 般制备,以间甲基硼酸替代对甲基硼酸,获得 26.9 毫克呈白色固体的标题化合物 (82%)。MS(apci)m/z=505.1 (M+H)。

[1211] 实施例 109

[1212] 6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1213]



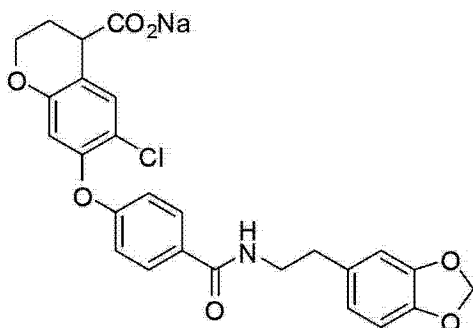
[1214] 步骤 A:6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:于小瓶中装入 6-氰基-7-(4-(3-碘苯基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯(制备例 3)(56 毫克,0.101 毫摩尔)、2,3-二甲基苯基硼酸(19.70 克,0.131 毫摩尔)、 Na_2CO_3 (32.12 毫克,0.303 毫摩尔)、甲苯(1 毫升)及水(0.1 毫升)。混合物以氩气脱气数分钟。添加四(三苯膦)钯(0)(5.836 毫克,0.0050 毫摩尔)且密封小瓶。混合物在 100°C 搅拌 17 小时。粗制混合物在硅胶上(EtOAc 的己烷梯度)纯化,获得 34.4 毫克膜状标题化合物(64%)。

[1215] 步骤 B:6-氰基-7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将 7-(4-(2',3'-二甲基联苯-3-基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯(34.4 毫克,0.0645 毫摩尔)、1M LiOH- H_2O 溶液(129.7 微升,0.129 毫摩尔)及 THF(1.5 毫升)的混合物在环境温度搅拌 17 小时。混合物以 1M HCl(193.8 微升,0.194 毫摩尔)淬灭。粗制混合物在硅胶上(MeOH 于含 1% 乙酸的二氯甲烷梯度)纯化,获得 25.2 毫克呈白色固体的标题化合物(75%)。MS(apci)m/z=519.1 (M+H)。

[1216] 实施例 110

[1217] 7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1218]



[1219] 步骤 A:7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺(32.9 毫克,0.199 毫摩尔)于 DMF(0.1M)中在环境温度下依序以 4-(6-氯-4-(乙氧羰

基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(1327微升,0.133毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(30.5毫克,0.159毫摩尔)及1-羟基-7-氮杂苯并三唑(5.42毫克,0.0398毫摩尔)处理。16小时后,反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷的梯度(20%至80%)洗脱,获得呈白色固体的标题化合物(65毫克,0.124毫摩尔,产率93.5%)。

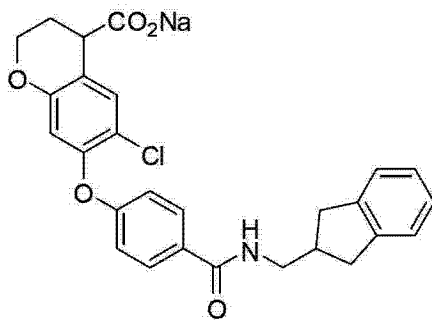
[1220] 步骤B:7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸的制备:7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(65毫克,0.124毫摩尔)溶于2:1四氢呋喃-乙醇中并以1.0摩尔浓度的氢氧化钠(496微升,0.496毫摩尔)在环境温度处理。3小时后,反应混合物以乙酸乙酯稀释,以1.0摩尔浓度的盐酸(521微升,0.521毫摩尔)中和并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥,过滤、浓缩并在高真空干燥获得固体形式的标题化合物(61毫克,0.123毫摩尔,产率99.2%)。

[1221] 步骤C:7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠的制备:7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸(60毫克,0.12毫摩尔)(0.1摩尔浓度于4:1四氢呋喃-甲醇中)以甲醇钠(242微升,0.12毫摩尔)在环境温度处理。15分钟后,真空移除溶剂。所得固体吸收在乙酸乙酯中并真空浓缩。接着固体吸收在4:1二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高真空下干燥获得固体形式的7-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠(63毫克,0.12毫摩尔,产率101%)。MS(apci) $m/z=495.9(M+2H-Na)$ 。

[1222] 实施例111

[1223] 6-氯-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1224]



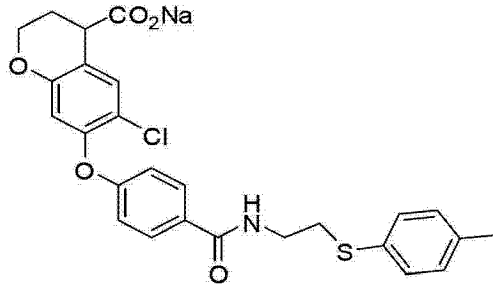
[1225] 步骤A:6-氯-7-(4-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(50毫克,0.133毫摩尔)悬浮于1.3毫升二氯甲烷中,在环境温度下依序以(2,3-二氢-1H-茛-2-基)甲胺盐酸盐(26.8毫克,0.146毫摩尔)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(32.4微升,0.186毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(30.5毫克,0.159毫摩尔)及1-羟基-7-氮杂苯并三唑(5.42毫克,0.0398毫摩尔)处理。16小时后,反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷的梯度(20%至80%)洗脱,获得白色固体形式的标题化合物(67毫克,0.132毫摩尔,产率99.8%)。

[1226] 步骤 B 及 C:依据实施例 110 步骤 B 及 C 制备,获得 63 毫克 (100%) 固体形式的标题化合物。MS(apci)m/z=478.1 (M+2H-Na)。

[1227] 实施例 112

[1228] 6-氯-7-(4-(2-(对甲苯基硫基)乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1229]

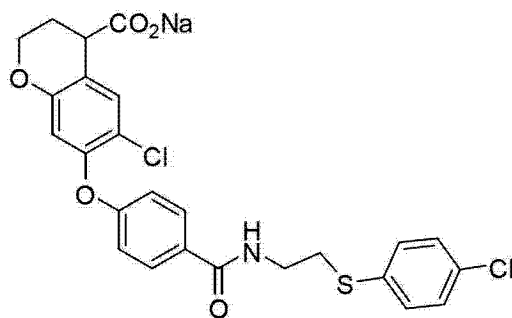


[1230] 依据实施例 110 制备,以 2-(对甲苯基硫基)乙胺替代步骤 A 的 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,获得固体形式的标题化合物 (71 毫克,0.14 毫摩尔,产率 99%)。MS(apci)m/z=497.9 (M+2H-Na)。

[1231] 实施例 113

[1232] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基硫基)乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1233]



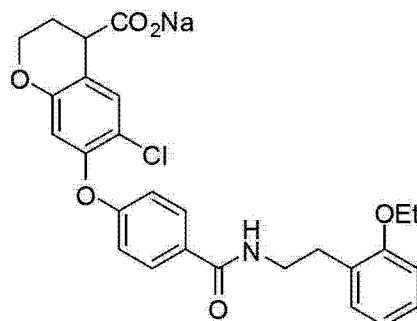
[1234] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基硫基)乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:依据实施例 111 步骤 A 制备,以 2-(4-氯苯基硫基)乙胺盐酸盐替代 (2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲胺盐酸盐,获得固体形式的标题化合物 (47 毫克,产率 65%)。

[1235] 步骤 B 及 C:遵循实施例 110 步骤 B 及 C 的操作,获得固体形式的标题化合物 (44 毫克,产率 100%)。MS(apci)m/z=517.8 (M+2H-Na)。

[1236] 实施例 114

[1237] 6-氯-7-(4-(2-(乙氧基苯乙基)氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1238]

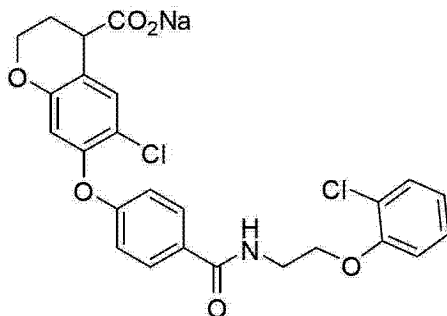


[1239] 依据实施例 110 制备,以 2-(2-乙氧基苯基)乙胺替代步骤 A 的 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺,获得固体形式的标题化合物(66 毫克,产率 100%)。MS(apci) $m/z=495.9(M+2H-Na)$ 。

[1240] 实施例 115

[1241] 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1242]

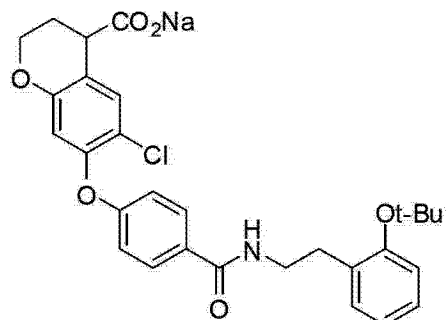


[1243] 依据实施例 110 制备,以 2-(2-氯苯氧基)乙胺替代步骤 A 的 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺,获得固体形式的标题化合物(69 毫克,产率 100%)。MS(apci) $m/z=501.9(M+2H-Na)$ 。

[1244] 实施例 116

[1245] 7-(4-(2-叔丁基氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1246]



[1247] 步骤 A:叔丁基氧基-2-(2-硝基)苯的制备:2-叔丁基氧基苯甲醛(550 毫克, 3.09 毫摩尔)以硝基甲烷(1167 微升, 21.6 毫摩尔)在环境温度于烧瓶内处理。添加固体甲胺盐酸盐(133 毫克, 1.98 毫摩尔)及乙酸钠(162 毫克, 1.98 毫摩尔)且无色反应混合物在环境温度快速搅拌。30 分钟后,反应混合物开始转变成黄色。16 小时后,反应混合物非常黄且形成沉淀物。添加水(20 毫升)及二氯甲烷(40 毫升)且分层。二氯甲烷层以硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得黄色油形式的标题化合物(705 毫克, 3.19 毫摩尔,产率 103%)。

[1248] 步骤 B:2-(2-叔丁基氧基苯基)乙胺的制备:1-叔丁基氧基-2-(2-硝基)苯(685 毫克, 3.10 毫摩尔)于四氢呋喃(10 毫升)中在氩气氛围(气球)下冷却至 0℃。历时 5 分钟滴加氢化锂铝(1M 于 THF)(12384 微升, 12.4 毫摩尔,相当于 470 毫克)。反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟且接着在环境温度搅拌 4 小时。反应混合物以 0.470 毫升水在 0℃ 淬灭,接着以 0.470 毫升 1N NaOH 水溶液在 0℃ 淬灭。15 分钟后,添加另 1.45 毫升的水且反应混合物温热至环境温度并快速搅拌 1 小时,随后添加乙酸乙酯(20 毫升)及钾。过滤反应混合物并以乙酸乙酯洗涤。合并的滤液经真空浓缩获得黄色油形式的标题化合物(575 毫克,

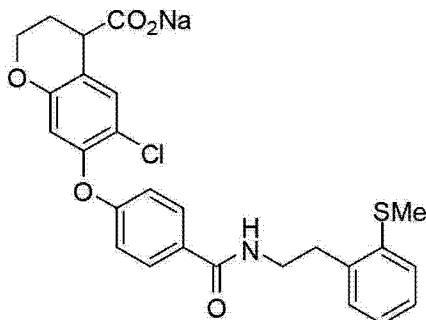
2.97 毫摩尔,产率 96.1%)。

[1249] 步骤 C-E:遵循实施例 110 步骤 A-C 的操作,获得固体形式的标题化合物 (59 毫克,99%)。MS(apci)m/z=523.7 (M+2H-Na)。

[1250] 实施例 117

[1251] 6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1252]



[1253] 步骤 A:(E)-甲基(2-(2-硝基乙烯基)苯基)硫烷的制备:依据实施例 116 步骤 A 制备,以 2-(甲基硫基)苯甲醛替代 2-叔丁基氧基苯甲醛。粗反应混合物在硅胶上(以 5-20% 乙酸乙酯-己烷梯度洗脱)纯化,获得固体形式的标题化合物 (319 毫克,产率 48%)。

[1254] 步骤 B:2-(2-(甲基硫基)苯基)乙胺的制备:依据实施例 116 步骤 B 制备,以 (E)-甲基(2-(2-硝基乙烯基)苯基)硫烷替代 1-叔丁基-2-(2-硝基乙烯基)苯,获得油状标题化合物 (278 毫克,产率 102%)。

[1255] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:依据实施例 110 步骤 A 制备,以 2-(2-(甲基硫基)苯基)乙胺替代 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺,获得固体形式的标题化合物 (58 毫克,83%)。

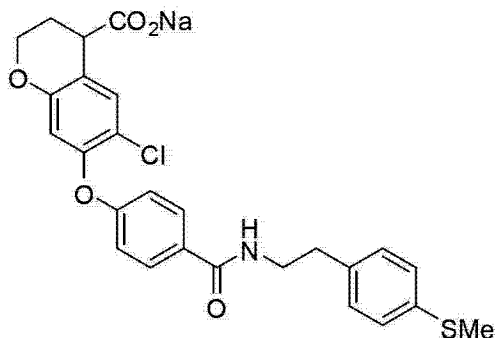
[1256] 步骤 D:6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:依据实施例 110 步骤 B 制备,获得固体形式的标题化合物 (53 毫克,100%)。

[1257] 步骤 E:6-氯-7-(4-(2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:依据实施例 110 步骤 C 制备,获得固体形式的标题化合物 (55 毫克,99%)。MS(apci)m/z=497.9 (M+2H-Na)。

[1258] 实施例 118

[1259] 6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1260]



[1261] 步骤 A:甲基(4-(2-硝基乙烯基)苯基)硫烷的制备:依据实施例 116 步骤 A 制备,以 4-(甲基硫基)苯甲醛替代 2-叔丁基苯甲醛且粗产物自甲醇结晶,获得固体形式的

标题化合物 (85 毫克, 产率 12%)。

[1262] 步骤 B: 2-(4-(甲基硫基)苯基)乙胺的制备: 依据实施例 116 步骤 B 制备, 以甲基(4-(2-硝基乙烯基)苯基)硫烷替代 1-叔丁基-2-(2-硝基乙烯基)苯, 获得油状标题化合物 (64 毫克, 产率 98%)。

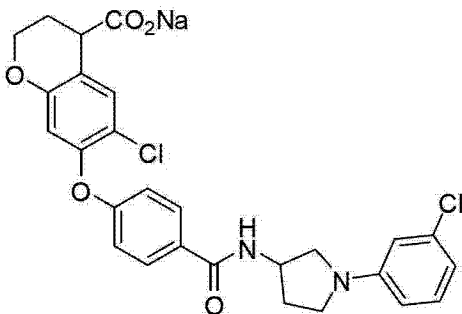
[1263] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 依据实施例 110 步骤 A 制备, 以 2-(4-(甲基硫基)苯基)乙胺替代 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺, 获得固体形式的标题化合物 (59 毫克, 56%)。

[1264] 步骤 D: 6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 依据实施例 110 步骤 B 制备, 获得固体形式的标题化合物 (59 毫克, 100%)。

[1265] 步骤 E: 6-氯-7-(4-(4-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 110 步骤 C 制备, 获得固体形式的标题化合物 (57 毫克, 99%)。MS(apci) $m/z=497.9 (M+2H-Na)$ 。

[1266] 实施例 119

[1267] 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠
[1268]



[1269] 步骤 A: 1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备: 3-N-Boc-氨基吡咯烷 (120 毫克, 0.644 毫摩尔)、碳酸铯 (252 毫克, 0.773 毫摩尔) 及 3-溴氯苯 (75.7 微升, 0.644 毫摩尔) 悬浮于无水甲苯中。于悬浮液中通入氩气鼓泡 2 分钟且接着添加三(二亚苄基丙酮)二钯 (35.4 毫克, 0.0387 毫摩尔) 及消旋-2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (60.4 毫克, 0.0966 毫摩尔)。密封该反应小瓶并快速搅拌下加热至 110°C。15 小时后, 反应混合物冷却至环境温度并直接施加至硅胶柱上。以 5-70% 乙酸乙酯-己烷梯度进行洗脱, 获得油状标题化合物 (120 毫克, 0.404 毫摩尔, 产率 62.8%)。

[1270] 步骤 B: 1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐的制备: 1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (120 毫克, 0.404 毫摩尔) 于二氯甲烷 (0.5 毫升) 中以 4 摩尔浓度氯化氢的二噁烷溶液 (1011 微升, 4.04 毫摩尔) 在环境温度下在开放烧瓶中快速搅拌下进行处理。4 小时后, 反应混合物于真空浓缩, 获得粗制固体形式的标题化合物二盐酸盐 (122 毫克, >100%)。

[1271] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 粗制 1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐 (53.7 毫克, 0.199 毫摩尔)/二氯甲烷在环境温度下依序以 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (78.6 微升, 0.451 毫摩尔)、4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1) (50 毫克, 0.133 毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (30.5 毫克, 0.159 毫摩尔) 及 1-羟

基-7-氮杂苯并三唑 (5.42 毫克, 0.0398 毫摩尔) 处理。5 小时后, 反应混合物直接施加至硅胶柱上。以 20-70% 乙酸乙酯-己烷的梯度洗脱, 获得固体形式的标题化合物 (70 毫克, 0.126 毫摩尔, 产率 95.0%)。

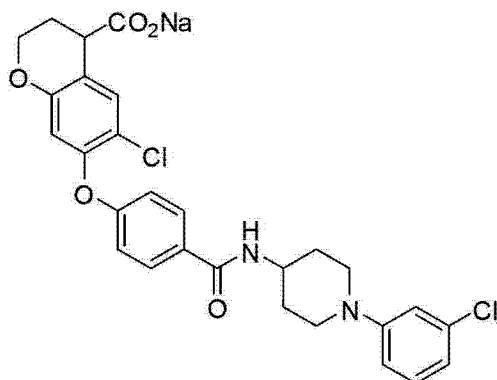
[1272] 步骤 D: 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 依据实施例 110 步骤 B 制备, 获得固体形式的标题化合物 (65 毫克, 99%)。

[1273] 步骤 E: 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 依据实施例 110 步骤 C 制备, 获得固体形式的标题化合物 (66 毫克, 97%)。MS(apci)m/z=526.9 (M+2H-Na)。

[1274] 实施例 120

[1275] 6-氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)哌啶-4-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1276]

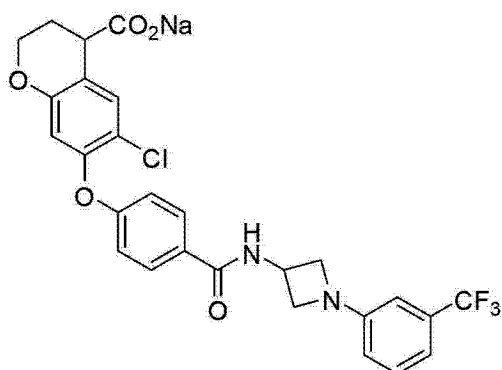


[1277] 依据实施例 119 制备, 以 4-(N-Boc-氨基)-哌啶替代步骤 A 的 3-N-Boc-氨基吡咯烷, 获得固体形式的标题化合物 (59 毫克, 99%)。MS(apci)m/z=541.0 (M+2H-Na)。

[1278] 实施例 121

[1279] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1280]

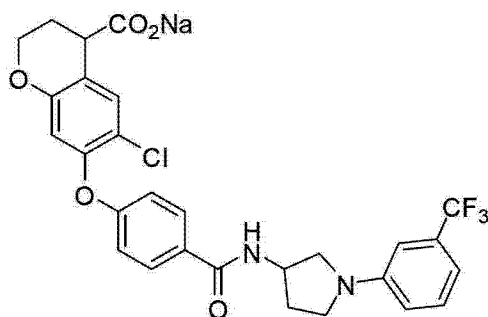


[1281] 依据实施例 119 制备, 以氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸替代步骤 A 的 3-N-Boc-氨基吡咯烷, 获得固体形式的标题化合物 (28 毫克, 96%)。MS(apci)m/z=547.0 (M+2H-Na)。

[1282] 实施例 122

[1283] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1284]

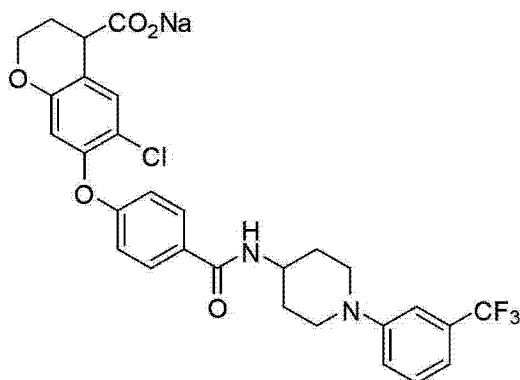


[1285] 依据实施例 119 制备,以 1-溴-3-(三氟甲基)苯替代步骤 A 的 3-溴氯苯,获得固体形式的标题化合物 (70 毫克,99%)。MS(apci)m/z=560.9 (M+2H-Na)。

[1286] 实施例 123

[1287] 6-氯-7-(4-(1-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1288]

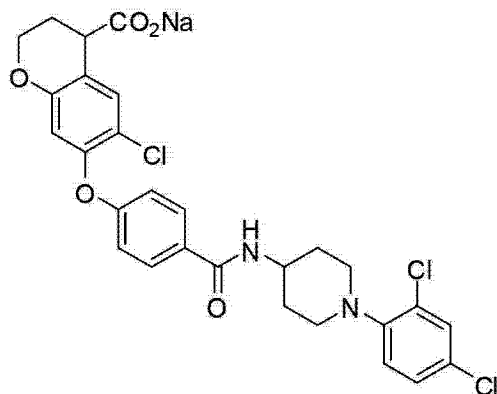


[1289] 依据实施例 119 制备,以 4-(N-Boc-氨基)-哌啶替代步骤 A 的 3-N-Boc-氨基吡咯烷,及以 1-溴-3-(三氟甲基)苯替代 3-溴氯苯,获得固体形式的标题化合物 (65 毫克,98%)。MS(apci)m/z=575.0 (M+2H-Na)。

[1290] 实施例 124

[1291] 6-氯-7-(4-(1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1292]



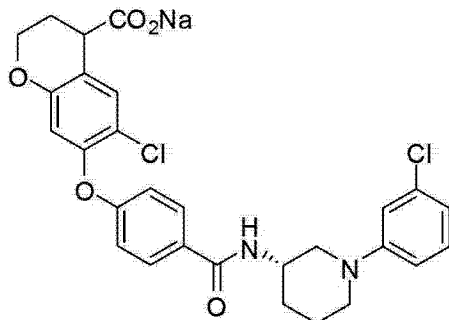
[1293] 依据实施例 119 制备,以 4-(N-Boc-氨基)-哌啶替代步骤 A 的 3-N-Boc-氨基吡咯烷,及以 1-溴-2,4-二氯苯替代 3-溴氯苯,获得固体形式的标题化合物 (47 毫克,100%)。

MS(apci)m/z=574.9(M+2H-Na)。

[1294] 实施例 125

[1295] 6-氯-7-(4-((S)-1-(3-氯苯基)哌啶-3-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1296]

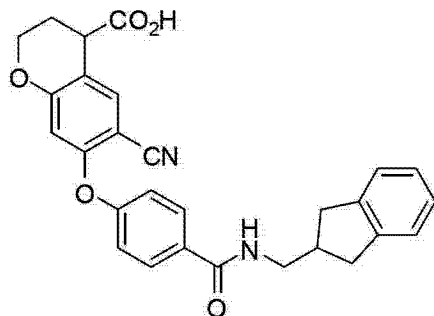


[1297] 依据实施例 119 制备,以哌啶-3-基氨基甲酸(S)-叔丁酯替代步骤 A 的 3-N-Boc-氨基吡咯烷,获得固体形式的标题化合物(70 毫克,100%)。MS(apci)m/z=541.0(M+2H-Na)。

[1298] 实施例 126

[1299] 6-氰基-7-(4-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1300]



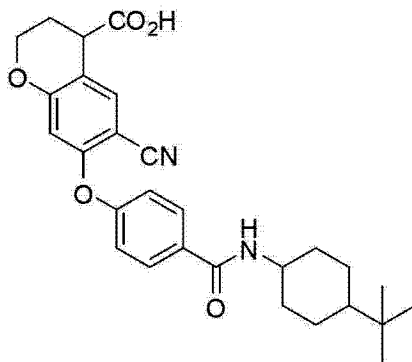
[1301] 步骤 A:6-氰基-7-(4-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:依据实施例 111 步骤 A 制备,以 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸替代 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸,获得固体形式的标题化合物(74 毫克,产率 99%)。

[1302] 步骤 B:6-氰基-7-(4-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:依据实施例 110 步骤 B 制备,获得固体形式的标题化合物(61 毫克,85%)。MS(apci)m/z=469.1(M+H)。

[1303] 实施例 127

[1304] 7-(4-(4-叔丁基环己基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1305]



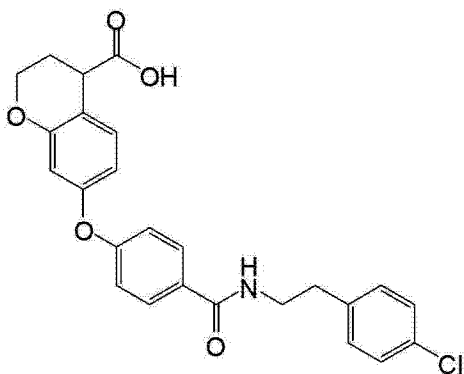
[1306] 步骤 A :7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备:依据实施例 110 步骤 A 制备,反应物羧酸以 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸替代 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸并以 4-叔丁基环己基胺替代 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙胺,获得固体形式的标题化合物(73 毫克,产率 97%)。

[1307] 步骤 B :7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备:依据实施例 110 步骤 B 制备,获得固体形式的标题化合物(68 毫克,91%)。MS(apci)m/z=477.2(M+H)。

[1308] 实施例 128

[1309] 7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-色满-4-甲酸

[1310]



[1311] 步骤 A :7-甲氧基-2,3-二氢色烯(chromen)-4-酮的制备:7-羟基-2,3-二氢色烯-4-酮(4.47 克,27.2 毫摩尔)以四氢呋喃(40 毫升)稀释接着添加 K₂CO₃(5.64 克,40.8 毫摩尔)及 MeI(2.55 毫升,40.8 毫摩尔)。反应混合物在 70℃加热 5 小时。使反应混合物冷却并负载于 Biotage40M 柱上,以 5% 乙酸乙酯/己烷至 75% 梯度洗脱,获得标题化合物(3.5 克,产率 72.1%)。

[1312] 步骤 B :7-甲氧基-4-(三甲基甲硅烷基氧基)-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲腈的制备:于 7-甲氧基-2,3-二氢色烯-4-酮(1.04 克,5.84 毫摩尔)的四氢呋喃(5 毫升)浓稠悬浮液中添加碘化锌(II)(0.0932 克,0.292 毫摩尔)接着滴加(三甲基甲硅烷基)甲腈(2.35 毫升,17.5 毫摩尔)。反应混合物在环境温度搅拌 4 小时,接着以乙酸乙酯(50 毫升)稀释并以水(50 毫升)及盐水(50 毫升)洗涤。合并的有机层以硫酸镁干燥并浓缩获得标题化合物(1.62 克,产率 100%),其未进一步纯化直接用于下一步骤。

[1313] 步骤 C :7-甲氧基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备:于 7-甲氧基-4-(三甲

基甲硅烷基氧基)-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲腈(1.62克,5.84毫摩尔)于乙酸(15毫升)及HCl(15毫升)中添加SnCl₂二水合物(5.27克,23.4毫摩尔)。反应混合物在130℃加热1天。使反应混合物冷却,以二氯甲烷(50毫升)稀释并以水(50毫升)及盐水(50毫升)洗涤。合并的有机层以硫酸镁干燥并浓缩。此残留物以硅胶色谱使用含0.5%乙酸的0.5%MeOH/CH₂Cl₂至含0.5%乙酸的10%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,获得标题化合物(0.95克,产率78.1%)。

[1314] 步骤D:7-羟基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备:于7-甲氧基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸(0.71克,3.41毫摩尔)中添加HBr(0.276克,3.41毫摩尔)且反应混合物在130℃加热3小时。使反应混合物冷却并浓缩,且使残留物负载于硅胶管(samplet)上。使用含0.5%乙酸的0.5%MeOH/CH₂Cl₂至含0.5%乙酸的10%乙酸/CH₂Cl₂梯度洗脱产物。分离的产物溶解于MeOH(5毫升)中并添加浓硫酸(1毫升)且反应混合物在75℃加热2小时后,使反应混合物冷却,以乙酸乙酯(25毫升)稀释并以水(25毫升)及盐水(25毫升)洗涤。有机层以硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化,以0.5%MeOH/CH₂Cl₂至10%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,获得标题化合物(0.312克,产率43.9%)。

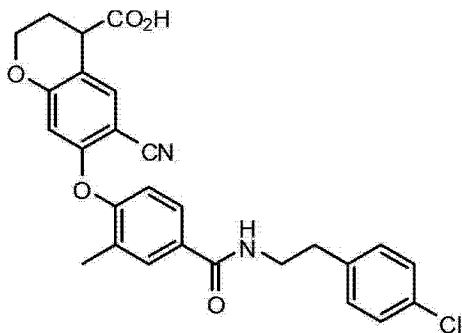
[1315] 步骤E:7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备:7-羟基-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯(0.075克,0.360毫摩尔)、N-(4-氯苯乙基)-4-碘苯甲酰胺(0.126克,0.327毫摩尔)、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮(0.00603克,0.0327毫摩尔)、CuCl(0.0162克,0.164毫摩尔)及Cs₂CO₃(0.213克,0.655毫摩尔)在N-甲基吡咯烷酮(2毫升)中在120℃一起搅拌3小时。使反应混合物冷却并负载至硅胶管上。使用5%乙酸乙酯/己烷至75%乙酸乙酯/己烷洗脱产物,获得标题化合物(0.056克,产率37.8%)。

[1316] 步骤F:7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备:7-(4-((4-氯苯乙基)氨甲酰基)苯氧基)-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯溶于THF(3毫升)及甲醇(3毫升)中并以1N NaOH(3毫升)处理且反应混合物搅拌1小时。此反应混合物以CH₂Cl₂(25毫升)稀释并以2N HCl(25毫升)洗涤,以硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化,以含0.5%乙酸的0.5%MeOH/CH₂Cl₂至含0.5%乙酸的7.5%MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱,获得白色固体形式的标题化合物(0.056克,产率37.8%)。MS(ESI)=452.1(M+1)。

[1317] 实施例129

[1318] 7-(4-(4-氯苯乙基氨甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1319]



[1320] 步骤A:7-氟-4-(三甲基甲硅烷基氧基)色满-4-甲腈的制备:7-氟-2,3-二氢色烯-4-酮(470毫克,2.829毫摩尔)及ZnI₂(45.15毫克,0.1414毫摩尔)以氰化三甲基

甲硅烷 (1.413 毫升, 11.32 毫摩尔) 稀释。反应混合物在环境温度搅拌 4 小时。反应混合物以 CH_2Cl_2 稀释并以饱和硫酸氢钠洗涤两次。有机层以 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩获得标题化合物 (750 毫克, 产率 99.92%)。

[1321] 步骤 B: 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸的制备: 7-氟-4-(三甲基甲硅烷基氧基)色满-4-甲腈 (750 毫克, 2.83 毫摩尔) 及 SnCl_2 二水合物 (2551 毫克, 11.3 毫摩尔) 以冰醋酸 (3 毫升) 及浓 HCl (3 毫升) 稀释。反应混合物在 130°C 油浴中加热并搅拌过夜。使反应混合物冷却, 以水及乙酸乙酯稀释。分离各层且有机层以 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩获得标题化合物 (465 毫克, 产率 83.9%)。

[1322] 步骤 C: 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸 (346 毫克, 1.76 毫摩尔) 以 THF (2 毫升)、甲醇 (2 毫升) 及 4 滴硫酸稀释。反应混合物在 55°C 加热并搅拌 12 小时。反应混合物冷却至环境温度, 以乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠稀释。分离各层且有机层以 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩获得标题化合物 (366 毫克, 产率 98.7%)。

[1323] 步骤 D: 6-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (336 毫克, 1.60 毫摩尔) 以 DMF (5 毫升) 稀释接着添加 N-溴琥珀酰亚胺 (313 毫克, 1.76 毫摩尔)。反应混合物在 50°C 加热并搅拌 2.5 小时。使反应混合物冷却, 以乙酸乙酯稀释并以水、饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤。有机层以 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。此物质使用 Biotage40M 柱, 以 5% 乙酸乙酯/己烷至 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱纯化, 获得标题化合物 (415 毫克, 产率 89.8%)。

[1324] 步骤 E: 6-氰基-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯的制备: 6-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (415 毫克, 1.44 毫摩尔) 以 N-甲基吡咯烷酮 (5 毫升) 稀释接着添加 Cu(I)CN (643 毫克, 7.18 毫摩尔)。反应中通入氩气鼓泡 20 分钟, 接着在轻微氩气鼓泡下在 160°C 加热 6 小时。反应混合物冷却至环境温度并直接负载至 Biotage25 柱上, 以 5% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯洗脱纯化, 获得标题化合物 (260 毫克, 产率 77.0%)。

[1325] 步骤 F: 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)-3-甲基苯甲酸的制备: K_2CO_3 (0.026 克, 0.19 毫摩尔)、6-氰基-7-氟-3,4-二氢-2H-色烯-4-甲酸甲酯 (0.040 克, 0.17 毫摩尔) 及 4-羟基-3-甲基苯甲酸叔丁酯 (0.039 克, 0.19 毫摩尔) 于 0.5 毫升 NMP 中的混合物在氩气中在 120°C 加热 24 小时。使反应混合物冷却, 倒入 10% HCl 水溶液中并以乙酸乙酯萃取。有机萃取液以硫酸钠干燥并在硅胶上纯化。以 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱获得仍含有杂质的物质。此混合物以 1:1 三氟乙酸-二氯甲烷脱保护, 获得标题化合物 (13 毫克, 仍有杂质), 其直接用于下一步骤。

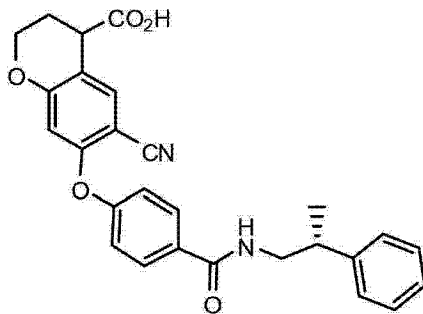
[1326] 步骤 G: 7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备: 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)-3,4-二氢-2H-色烯-7-基氧基)-3-甲基苯甲酸 (0.013 克, 0.03539 毫摩尔) 于 1 毫升无水 DMF 中, 在环境温度下以 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (0.01233 毫升, 0.07078 毫摩尔)、HBTU (0.01610 克, 0.04247 毫摩尔) 及 2-(4-氯苯基)乙胺 (0.009843 毫升, 0.07078 毫摩尔) 处理。48 小时后, 反应混合物倒入 10% HCl 水溶液中, 以乙酸乙酯萃取, 以硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得黄色膜状粗制物。此粗制物在硅胶上, 以 1% MeOH/DCM 洗脱纯化, 获得标题化合物 (6 毫克, 34%)。

[1327] 步骤 H:7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备:7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯(0.0063克,0.0125毫摩尔)吸收于0.5毫升THF中并以1.0摩尔浓度LiOH水溶液(0.0250毫升,0.0250毫摩尔)在环境温度处理。48小时后,反应混合物以乙酸中和并真空浓缩。粗制物经制备性薄层色谱使用5%MeOH/含1%H₂OAc的DCM作为移动相加以纯化,获得标题化合物(2毫克,38%)。MS(apci)m/z=491.1(M+H)。

[1328] 实施例 130

[1329] 6-氰基-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1330]



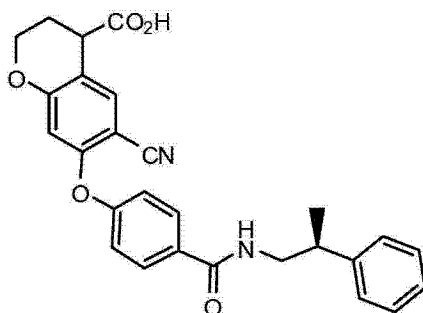
[1331] 步骤 A:6-氰基-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(0.030克,0.0849毫摩尔)于2毫升二氯甲烷中在环境温度下以草酰氯(0.0296毫升,0.340毫摩尔)处理接着以1滴DMF处理。45分钟后,真空浓缩溶液且残留物再悬浮于2毫升DCM中并以(R)-2-苯基丙烷-1-胺(0.0182毫升,0.127毫摩尔)、4-二甲基氨基吡啶(0.00104克,0.00849毫摩尔)及吡啶(0.0137毫升,0.1710毫摩尔)处理。12小时后,反应混合物以二氯甲烷稀释并以10%HCl水溶液洗涤。二氯甲烷层以硫酸钠干燥,过滤,浓缩并在硅胶上纯化。以30-50%乙酸乙酯-己烷梯度洗脱,获得固体标题化合物(39毫克,98%)。

[1332] 步骤 B:6-氰基-7-(4-((R)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:依据实施例129步骤H制备,获得油状标题化合物(13毫克,27%)。MS(ESI)m/z=457.1(M+H)。

[1333] 实施例 131

[1334] 6-氰基-7-(4-((S)-2-苯基丙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

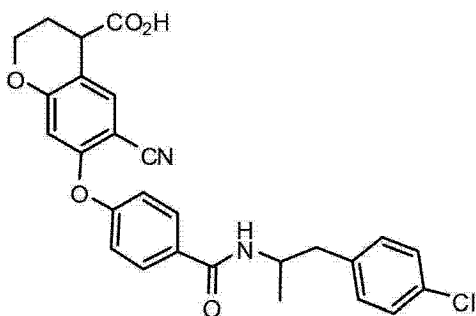
[1335]



[1336] 依据实施例130步骤A制备,以(S)-2-苯基丙烷-1-胺替代(R)-2-苯基丙烷-1-胺,获得固体标题化合物(12毫克,35%)。MS(ESI)m/z=457.1(M+H)。

[1337] 实施例 132

[1338] 7-(4-(1-(4-氯苯基)丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸
[1339]

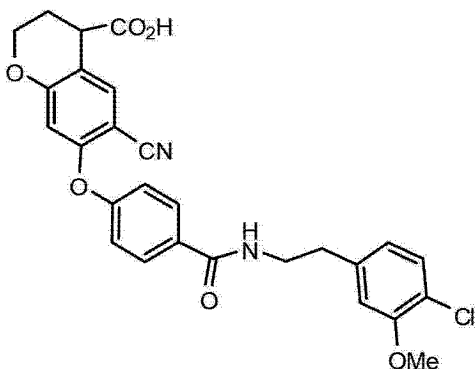


[1340] 依据实施例 130 步骤 A 制备,以 1-(4-氯苯基)丙烷-2-胺盐酸盐替代 (R)-2-苯基丙烷-1-胺,获得固体标题化合物 (5 毫克,29%)。MS (ESI) $m/z=491.0$ (M+H)。

[1341] 实施例 133

[1342] 7-(4-(4-氯-3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1343]

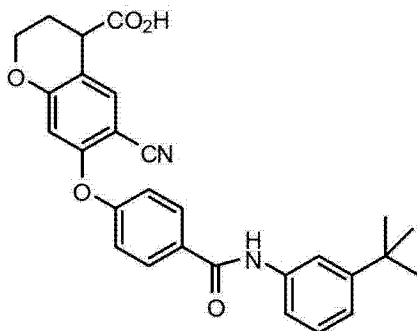


[1344] 依据实施例 130 步骤 A 制备,以 2-(4-氯-3-甲氧基苯基)乙胺替代 (R)-2-苯基丙烷-1-胺,获得标题化合物 (12 毫克,50%)。MS (ESI) $m/z=507.0$ (M+H)。

[1345] 实施例 134

[1346] 7-(4-(3-叔丁基苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸

[1347]



[1348] 步骤 A :7-(4-(3-叔丁基苯基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸甲酯的制备 :4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (90 毫克,0.255 毫摩尔)、3-叔丁基苯胺 (38 毫克,0.255 毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (43 毫克,0.280 毫摩尔) 及 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (25 毫克,0.255 毫摩尔) 在圆底瓶中混合并吸收于 5 毫升无水 DMF。反应混合物在环境温度搅拌 12 小时且接着倒入 10% HCl 中并

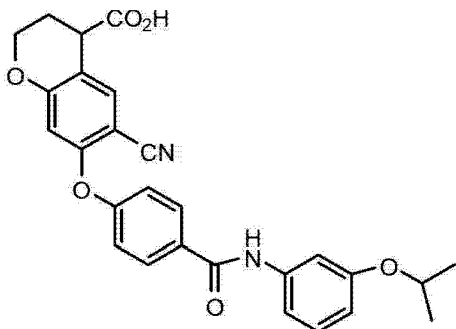
以乙酸乙酯萃取。有机层以硫酸钠干燥,过滤、浓缩并在硅胶上纯化。以 2-5% 甲醇 - 二氯甲烷梯度洗脱获得标题化合物 (100 毫克,81%)。

[1349] 步骤 B:7-(4-(3-叔丁基苯基氨甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸的制备:依据实施例 129 步骤 H 制备,获得固体标题化合物 (46 毫克,47%)。MS(apci)m/z=468.8(M-H)。

[1350] 实施例 135

[1351] 6-氰基-7-(4-(3-异丙氧基苯基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1352]

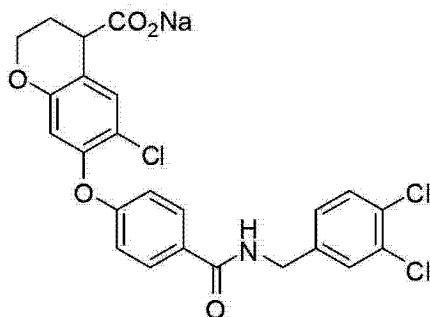


[1353] 依据实施例 134 步骤 A 制备,以 3-异丙氧基苯胺替代 3-叔丁基苯胺,获得固体标题化合物 (53 毫克,56%)。MS(apci)m/z=473.1(M+H)。

[1354] 实施例 136

[1355] 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1356]



[1357] 步骤 A:6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(51.5 毫克,0.137 毫摩尔)于 1:1DMF:DCM(0.1M)中,在环境温度下依序以 3,4-二氯苄基胺(26.5 毫克,0.150 毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31.4 毫克,0.164 毫摩尔)及 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(5.58 毫克,0.0410 毫摩尔)处理。16 小时后,反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷梯度(15%至 60%)洗脱,获得白色固体标题化合物(69.0 毫克,0.129 毫摩尔,产率 94.4%)。

[1358] 步骤 B:6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(69.0 毫克,0.129 毫摩尔)与 1.0 摩尔浓度氢氧化钠(516 微升,0.516 毫摩尔)于 3:1THF:乙醇溶液(0.05M)中反应。2 小时后,反应混合物以乙酸乙酯稀释,以 1.0 摩尔浓度盐酸(542 微升,0.542 毫摩尔)中和并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥,过滤,浓缩并在高真空

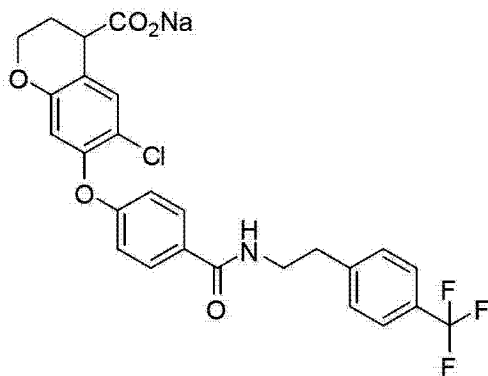
下干燥,获得固体形式的标题化合物(49.4毫克,0.0975毫摩尔,产率75.6%)。

[1359] 步骤C:6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(49.4毫克,0.0975毫摩尔)(0.1摩尔浓度于四氢呋喃中)以甲醇钠(195微升,0.0975毫摩尔)在环境温度下处理。20分钟后,真空移除溶剂。所得固体吸收在乙酸乙酯中并真空浓缩。固体吸收于4:1二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高真空下干燥,获得固体形式的6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(51.5毫克,0.0974毫摩尔,产率99.9%)。MS(apci)m/z=507.6(M+2H-Na)。

[1360] 实施例 137

[1361] 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1362]

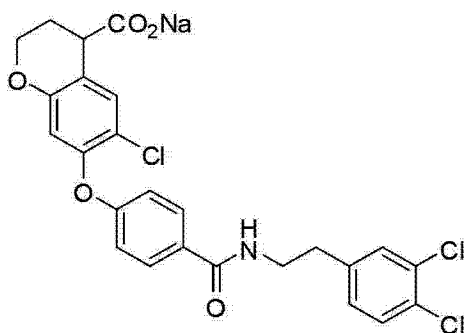


[1363] 依据实施例 136 制备,以 2-(4-三氟甲基苄基)乙胺替代 3,4-二氯苄胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基)苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(45.0毫克,0.0830毫摩尔,产率94.5%)。MS(apci)m/z=518.9(M+2H-Na)。

[1364] 实施例 138

[1365] 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1366]

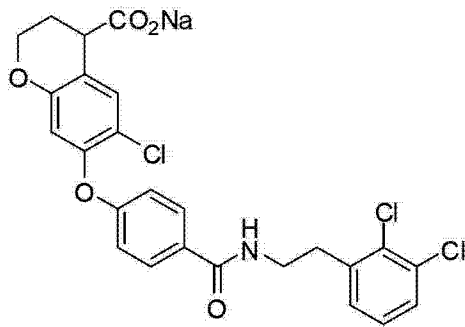


[1367] 依据实施例 136 制备,以 3,4-二氯苄胺替代 3,4-二氯苄胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3,4-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(81.1毫克,0.149毫摩尔,产率99.6%)。MS(apci)m/z=522.0(M+2H-Na)。

[1368] 实施例 139

[1369] 6-氯-7-(4-(2,3-二氯苄基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1370]

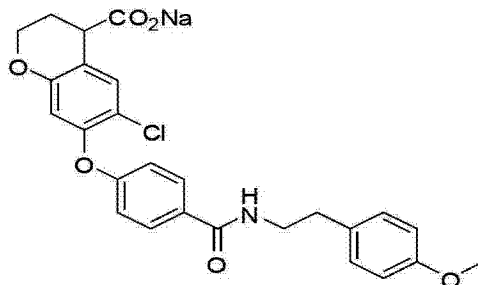


[1371] 依据实施例 136 制备,以 2-(2,3-二氯苯基)乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(2,3-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(43.0 毫克,0.0792 毫摩尔,产率 100%)。MS(apci)m/z=520.0(M+2H-Na)。

[1372] 实施例 140

[1373] 6-氯-7-(4-(4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1374]

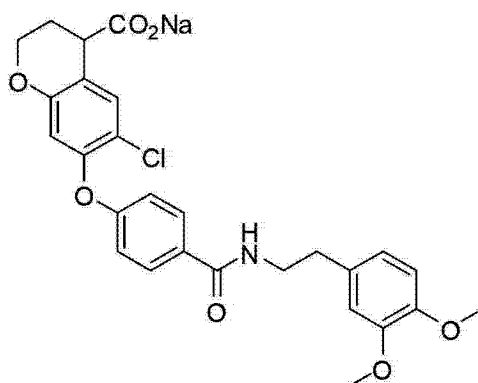


[1375] 依据实施例 136 制备,以 4-甲氧基苯乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(49.0 毫克,0.0972 毫摩尔,产率 99.3%)。MS(apci)m/z=482.0(M+2H-Na)。

[1376] 实施例 141

[1377] 6-氯-7-(4-(3,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1378]

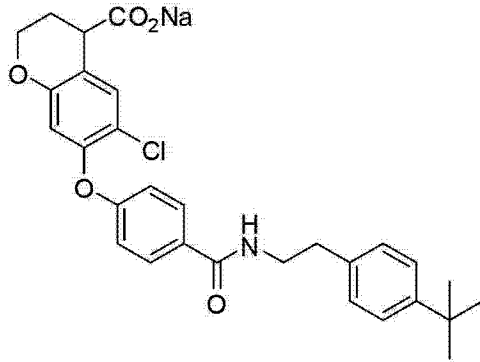


[1379] 依据实施例 136 制备,以 3,4-二甲氧基苯乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(52.0 毫克,0.0974 毫摩尔,产率 99.1%)。MS(apci)m/z=511.9(M+2H-Na)。

[1380] 实施例 142

[1381] 7-(4-(4-叔丁基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1382]

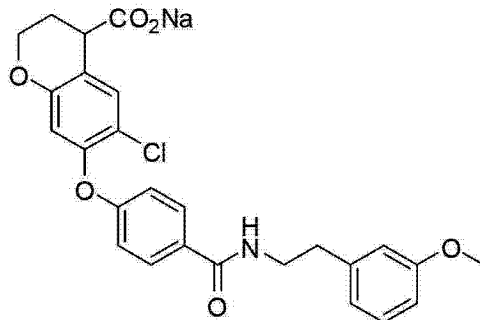


[1383] 依据实施例 136 制备,以 2-(4-叔丁基苯基)乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 7-(4-(4-叔丁基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠 (36.0 毫克, 0.0679 毫摩尔,产率 97.5%)。MS(apci)m/z=508.0 (M+2H-Na)。

[1384] 实施例 143

[1385] 6-氯-7-(4-(3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1386]

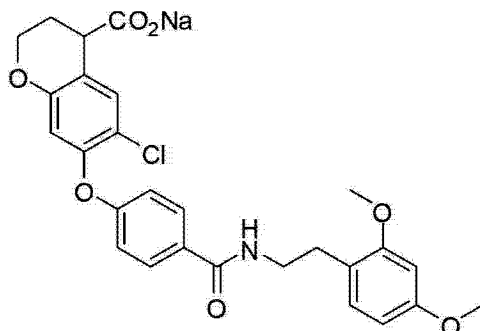


[1387] 依据实施例 136 制备,以 3-甲氧基苯乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (54.0 毫克,0.107 毫摩尔,产率 98.9%)。MS(apci)m/z=481.9 (M+2H-Na)。

[1388] 实施例 144

[1389] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1390]

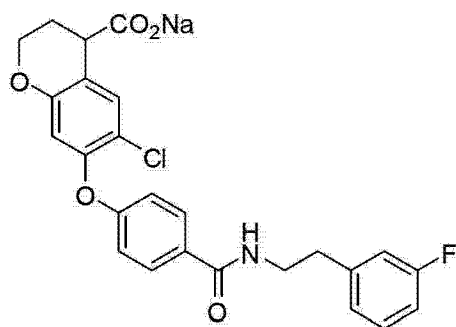


[1391] 依据实施例 136 制备,以 2-(2,4-二甲氧基苯基)乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (34.0 毫克,0.0637 毫摩尔,产率 99.1%)。MS(apci)m/z=511.9 (M+2H-Na)。

[1392] 实施例 145

[1393] 6-氯-7-(4-(3-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1394]

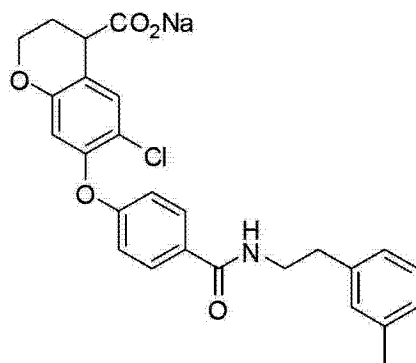


[1395] 依据实施例 136 制备,以 3-氟苯乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (49.7 毫克,0.0996 毫摩尔,产率 98.5%)。MS(apci)m/z=470.0(M+2H-Na)。

[1396] 实施例 146

[1397] 6-氯-7-(4-(3-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1398]

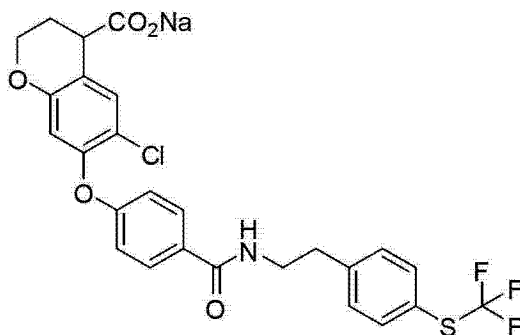


[1399] 依据实施例 136 制备,以 3-甲基苯乙胺替代 3,4-二氯苯甲胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3-甲基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (49.0 毫克,0.100 毫摩尔,产率 99.8%)。MS(apci)m/z=466.0(M+2H-Na)。

[1400] 实施例 147

[1401] 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1402]



[1403] 步骤 A :2-(4-(三氟甲基硫基)苯基)乙胺的制备 :4-(三氟甲基硫基)苯乙乙腈 (183.4 毫克,0.844 毫摩尔) (0.3 摩尔浓度于 THF 中) 加热至回流且接着以硼烷-甲基硫醚复合物 (88.09 微升,0.929 毫摩尔) 处理。回流 1 小时后,反应混合物冷却至环境温

度且接着以 5.0 摩尔浓度盐酸 (607.9 微升, 3.040 毫摩尔) 逐滴处理。反应混合物接着又回流 30 分钟。30 分钟后, 反应混合物冷却至 0°C 且接着以 1.0 摩尔浓度氢氧化钠 (4644 微升, 4.644 毫摩尔) 处理。反应混合物以乙醚稀释并以去离子水分配。有机层以碳酸钾 98% 粉末干燥, 过滤, 浓缩并在高度真空干燥 1 分钟。获得浅黄色油形式的标题化合物 (170.7 毫克, 0.772 毫摩尔, 产率 91.2%)。

[1404] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1) (50.7 毫克, 0.137 毫摩尔) 于 1:1DCM:DMF (0.1M) 中, 在环境温度下依序以 2-(4-(三氟甲基硫基)苯基)乙胺 (32.7 毫克, 0.148 毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (31.0 毫克, 0.161 毫摩尔)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (5.49 毫克, 0.0404 毫摩尔) 及 N,N-二异丙基乙胺 (26.1 毫克, 0.202 毫摩尔) 处理。16 小时后, 反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷梯度 (15% 至 60%) 洗脱, 获得白色固体形式的标题化合物 (73.3 毫克, 0.126 毫摩尔, 产率 93.9%)。

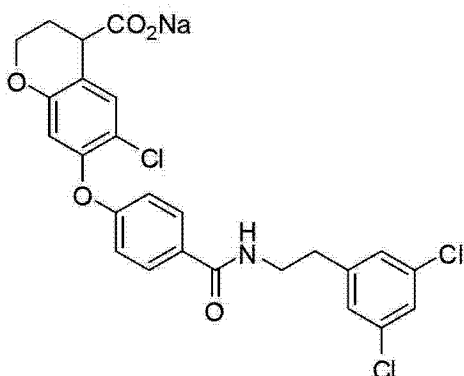
[1405] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (73.3 毫克, 0.126 毫摩尔) 以 1.0 摩尔浓度氢氧化钠 (506 微升, 0.506 毫摩尔) 于 3:1THF:乙醇溶液 (0.05M) 处理。2 小时后, 反应混合物以乙酸乙酯稀释, 以 1.0 摩尔浓度盐酸 (531 微升, 0.531 毫摩尔) 中和并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并在高真空干燥, 获得固体形式的标题化合物 (58.7 毫克, 0.106 毫摩尔, 产率 84.2%)。

[1406] 步骤 D: 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (58.7 毫克, 0.106 毫摩尔) (0.1 摩尔浓度于四氢呋喃中) 以甲醇钠 (213 微升, 0.106 毫摩尔) 在环境温度处理。20 分钟后, 真空移除溶剂。所得固体吸收在乙酸乙酯中并于真空浓缩。固体吸收于 4:1 二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高度真空干燥, 获得固体形式的 6-氯-7-(4-(4-(三氟甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (60.0 毫克, 0.105 毫摩尔, 产率 98.3%)。MS(apci)m/z=552.0 (M+2H-Na)。

[1407] 实施例 148

[1408] 6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1409]



[1410] 步骤 A: 2-(3,5-二氯苯基)乙腈的制备: 3,5-二氯苯甲基氯 (315.6 毫克, 1.615 毫摩尔) (0.2 摩尔浓度于 DMSO 中) 以氰化钠 (158.2 毫克, 3.229 毫摩尔) 处理并在环境温

度搅拌 24 小时。24 小时后,反应混合物以乙醚稀释并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得暗红色油形式的标题化合物(155.5 毫克,0.836 毫摩尔,产率 51.8%)。

[1411] 步骤 B:2-(3,5-二氯苯基)乙胺的制备:2-(3,5-二氯苯基)乙腈(155.5 毫克,0.836 毫摩尔)(0.3 摩尔浓度于 THF 中)加热至回流且接着以硼烷-甲硫醚复合物(87.20 微升,0.919 毫摩尔)处理。回流 1 小时后,反应混合物冷却至环境温度且接着以 5.0 摩尔浓度盐酸(601.8 微升,3.009 毫摩尔)逐滴处理。反应混合物加热至回流再历时 30 分钟。30 分钟后,反应混合物冷却至 0℃并以 1.0 摩尔浓度氢氧化钠(4597 微升,4.597 毫摩尔)处理。反应混合物以乙醚稀释且以去离子水分配。有机层以碳酸钾 98% 粉末干燥,过滤,浓缩并在高度真空干燥 1 分钟,获得浅黄色油形式的标题化合物(135.2 毫克,0.7113 毫摩尔,产率 85.1%)。

[1412] 步骤 C:6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1)(54.2 毫克,0.144 毫摩尔)(于 1:1DCM:DMF(0.1M)中)在环境温度下,依序以 2-(3,5-二氯苯基)乙胺(30.1 毫克,0.158 毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(33.1 毫克,0.173 毫摩尔)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(5.87 毫克,0.0432 毫摩尔)及 N,N-二异丙基乙胺(27.9 毫克,0.216 毫摩尔)处理。24 小时后,反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷梯度(15%至 60%)洗脱,获得白色固体形式的标题化合物(76.4 毫克,0.139 毫摩尔,产率 96.8%)。

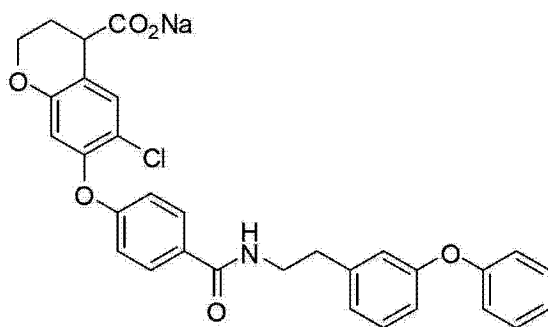
[1413] 步骤 D:6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(76.4 毫克,0.139 毫摩尔)与 1.0 摩尔浓度氢氧化钠(557 微升,0.557 毫摩尔)于 3:1THF:乙醇溶液(0.05M)中反应。2 小时后,反应混合物以乙酸乙酯稀释,以 1.0 摩尔浓度盐酸(585 微升,0.585 毫摩尔)中和,并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥,过滤,浓缩并在高真空干燥,获得固体形式的标题化合物(72.5 毫克,0.115 毫摩尔,产率 82.8%)。

[1414] 步骤 E:6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(60.0 毫克,0.115 毫摩尔)(0.1 摩尔浓度于四氢呋喃中)在环境温度以甲醇钠(230 微升,0.115 毫摩尔)处理。20 分钟后,真空移除溶剂。所得固体吸收于乙酸乙酯中并真空浓缩。固体吸收于 4:1 二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高真空下干燥,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(62.0 毫克,0.114 毫摩尔,产率 99.1%)。MS(apci) m/z=521.9(M+2H-Na)。

[1415] 实施例 149

[1416] 6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1417]



[1418] 步骤A:6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(51.6毫克,0.137毫摩尔)(于1:1DCM:DMF(0.1M)中)在环境温度下,依序以3-苯氧基苯乙胺(32.1毫克,0.151毫摩尔)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(31.5毫克,0.164毫摩尔)及1-羟基-7-氮杂苯并三唑(5.59毫克,0.0411毫摩尔)处理。24小时后,反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷梯度(15%至60%)洗脱,获得白色固体形式的标题化合物(71.6毫克,0.125毫摩尔,产率91.4%)。

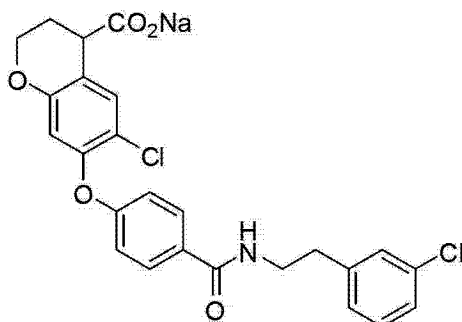
[1419] 步骤B:6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(71.6毫克,0.125毫摩尔)与1.0摩尔浓度氢氧化钠(501微升,0.501毫摩尔)于3:1THF:乙醇溶液(0.05M)中反应。2小时后,反应混合物以乙酸乙酯稀释,以1.0摩尔浓度盐酸(526微升,0.526毫摩尔)中和,并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥,过滤,浓缩并在高真空干燥,获得固体形式的标题化合物(56.4毫克,0.104毫摩尔,产率82.8%)。

[1420] 步骤C:6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(56.4毫克,0.104毫摩尔)(0.1摩尔浓度于四氢呋喃中)在环境温度以甲醇钠(207微升,0.104毫摩尔)处理。20分钟后,真空移除溶剂。所得固体吸收于乙酸乙酯中并真空浓缩。固体吸收于4:1二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高真空下干燥,获得固体形式的6-氯-7-(4-(3-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠(58.0毫克,0.102毫摩尔,产率98.8%)。MS(apci) $m/z=543.9(M+2H-Na)$ 。

[1421] 实施例150

[1422] 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1423]



[1424] 步骤A:6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1)(48.8毫克,0.130毫摩尔)

(于 1:1DCM:DMF(0.1M) 中) 在环境温度下, 依序以 2-(3-氯苯基) 乙胺 (22.2 毫克, 0.143 毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (29.8 毫克, 0.155 毫摩尔) 及 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (5.29 毫克, 0.0389 毫摩尔) 处理。48 小时后, 反应混合物直接施加至硅胶柱上并以乙酸乙酯-己烷梯度 (15% 至 60%) 洗脱, 获得白色固体形式的标题化合物 (61.1 毫克, 0.119 毫摩尔, 产率 91.7%)。

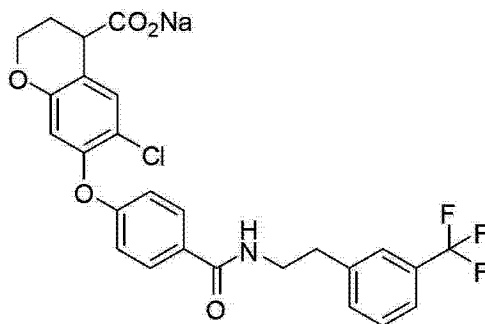
[1425] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸的制备: 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸乙酯 (61.1 毫克, 0.119 毫摩尔) 与 1.0 摩尔浓度氢氧化钠 (475 微升, 0.475 毫摩尔) 于 3:1THF: 乙醇溶液 (0.05M) 中反应。2 小时后, 反应混合物以乙酸乙酯稀释, 以 1.0 摩尔浓度盐酸 (499 微升, 0.499 毫摩尔) 中和, 并分配在饱和氯化钠水溶液之间。有机层以硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并在高真空干燥, 获得固体形式的标题化合物 (40.2 毫克, 0.0827 毫摩尔, 产率 69.6%)。

[1426] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠的制备: 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸 (40.2 毫克, 0.0827 毫摩尔) (0.1 摩尔浓度于四氢呋喃中) 在环境温度以甲醇钠 (165 微升, 0.0827 毫摩尔) 处理。20 分钟后, 真空移除溶剂。所得固体吸收于乙酸乙酯中并真空浓缩。固体吸收于 4:1 二氯甲烷-己烷中并真空浓缩且在高真空下干燥, 获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3-氯苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠 (42.0 毫克, 0.0826 毫摩尔, 产率 100%)。MS(apci)m/z=486.0(M+2H-Na)。

[1427] 实施例 151

[1428] 6-氯-7-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[1429]

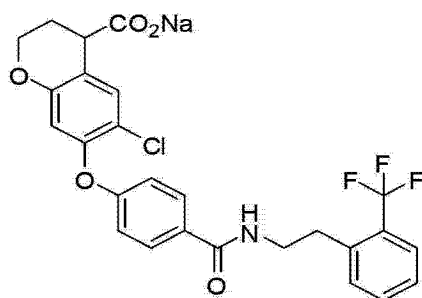


[1430] 依据实施例 150 制备, 以 2-(3-三氟甲基苯基) 乙胺替代 2-(3-氯苯基) 乙胺, 获得固体形式的 6-氯-7-(4-(3-(三氟甲基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠 (54.0 毫克, 0.0997 毫摩尔, 产率 99.0%)。MS(apci)m/z=517.8(M+2H-Na)。

[1431] 实施例 152

[1432] 6-氯-7-(4-(2-(三氟甲基) 苯乙基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满-4-甲酸钠

[1433]

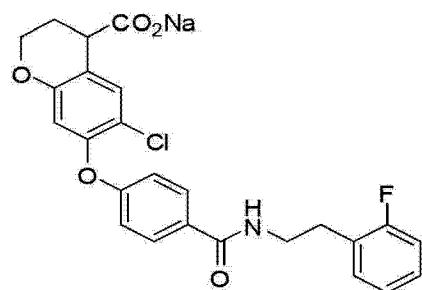


[1434] 依据实施例 150 制备,以 2-(2-三氟甲基苯基)乙胺替代 2-(3-氯苯基)乙胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(2-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (55.0 毫克,0.101 毫摩尔,产率 101%)。MS(apci)m/z=520.0(M+2H-Na)。

[1435] 实施例 153

[1436] 6-氯-7-(4-(2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1437]

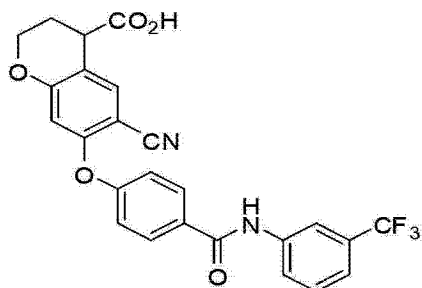


[1438] 依据实施例 150 制备,以 2-氟苯乙胺替代 2-(3-氯苯基)乙胺,获得固体形式的 6-氯-7-(4-(2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠 (47.0 毫克,0.0956 毫摩尔,产率 100%)。MS(apci)m/z=470.1(M+2H-Na)。

[1439] 实施例 154

[1440] 6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1441]



[1442] 步骤 A:6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯的制备:于 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.050 克,0.1415 毫摩尔) 于二氯甲烷 (0.7 毫升) 及 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴) 的溶液中,添加草酰氯 (0.01358 毫升,0.1557 毫摩尔),且反应混合物在环境温度搅拌 30 分钟。添加 3-(三氟甲基)苯胺 (0.01944 毫升,0.1557 毫摩尔) 及三乙胺 (0.04339 毫升,0.3113 毫摩尔) 且反应混合物在环境温度搅拌 3 天。反应混合物以乙酸乙酯稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物以二氯甲烷稀释并与过量胺-3 官能基化硅胶搅拌 30 分钟,接着过滤并浓缩。粗制物质经制备性薄层色谱纯化以 25%EtOAc/己烷洗

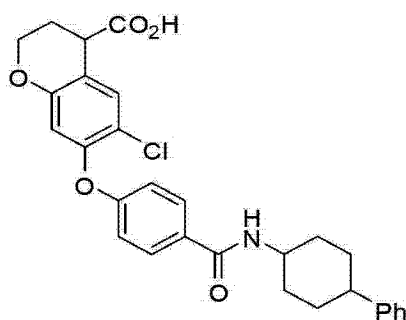
脱, 获得 19 毫克标题化合物 (产率 27%)。

[1443] 步骤 B: 6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 于 6-氰基-7-(4-(3-(三氟甲基)苯基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸甲酯 (0.019 克, 0.0383 毫摩尔) 的 3:1 THF/ 甲醇 (2 毫升) 溶液中, 添加 1M 氢氧化钠 (0.0459 毫升, 0.0459 毫摩尔) 且反应混合物在环境温度搅拌过夜。反应混合物经浓缩并分配在 EtOAc 及稀 HCl 水溶液之间。水层以 EtOAc 萃取一次且合并的有机层以硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗制物质经制备性薄层色谱纯化, 以 95:5:1 二氯甲烷/ 甲醇/ 乙酸洗脱, 获得 10 毫克标题化合物 (产率 54.2%)。MS(apci)m/z=480.8(M+H)。

[1444] 实施例 155

[1445] 6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (顺式及反式异构体的混合物)

[1446]



[1447] 步骤 A: 4-苯基环己酮肟的制备: 于 4-苯基环己酮 (1.50 克, 8.609 毫摩尔) 的 95% 乙醇 (20 毫升) 溶液中, 添加 50% 羟基胺的水溶液 (5.276 毫升, 86.09 毫摩尔) 且反应混合物加热至回流且保持 1 小时。使反应混合物冷却至环境温度且产物经缓慢添加水而沉淀出。过滤收集固体获得 1.0 克标题化合物 (产率 61.38%)。

[1448] 步骤 B: 4-苯基环己胺的制备: 于 4-苯基环己酮肟 (0.310 克, 1.64 毫摩尔) 的 THF (3 毫升) 溶液中, 添加 1M 氢化锂铝的 THF 溶液 (3.44 毫升, 3.44 毫摩尔) 且反应混合物加热至回流且保持 4 小时。使反应混合物冷却至环境温度并添加水 (0.131 毫升)、1M NaOH (0.131 毫升) 及额外的水 (0.393 毫升), 且反应混合物搅拌 30 分钟。反应混合物以 EtOAc 稀释并过滤。滤液经浓缩获得 100 毫克标题化合物 (产率 34.8%), 为顺式与反式异构体的 1:1 混合物。

[1449] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (异构体 2) 的制备: 于 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.0899 克, 0.238 毫摩尔)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.00291 克, 0.0238 毫摩尔) 及 (1R, 4R)-4-苯基环己胺 (0.0627 克, 0.358 毫摩尔) 的 DMF (1.25 毫升) 溶液中, 添加 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.0549 克, 0.286 毫摩尔) 且使反应混合物搅拌过夜。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。分离有机层并以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化, 以 5% 至 50% EtOAc/ 己烷线性梯度洗脱, 获得两种产物异构体。收集先洗脱出的异构体并称为异构体 1 (27 毫克)。第二洗脱出的异构体称为异构体 2 (32 毫克)。各异构体的相对构型并未确定。

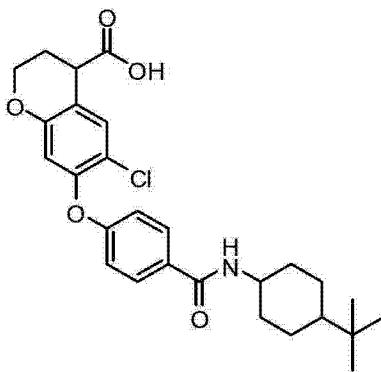
[1450] 步骤 D(1) :6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸异构体 1 的制备 :于 6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯异构体 1 (0.027 克,0.051 毫摩尔) 于 3:1THF/ 甲醇 (1 毫升) 溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (0.11 毫升,0.11 毫摩尔),且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物浓缩并以水及 1M 盐酸稀释,并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 26 毫克标题化合物 (产率 100%)。MS(apci)m/z=506.1(M+H)。

[1451] 步骤 D(2) :6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸异构体 2 的制备 :于 6-氯-7-(4-(4-苯基环己基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯异构体 2 (0.032 克,0.060 毫摩尔) 于 3:1THF/ 甲醇 (1 毫升) 溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (0.13 毫升,0.13 毫摩尔),且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物浓缩并以水及 1M 盐酸稀释,并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 30 毫克标题化合物 (产率 100%)。MS(apci)m/z=506.1(M+H)。

[1452] 实施例 156

[1453] 7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸

[1454]



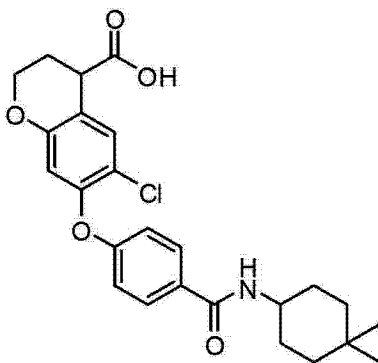
[1455] 步骤 A :7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备 :于 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.154 克,0.409 毫摩尔)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.00499 克,0.0409 毫摩尔) 及 4-叔丁基环己胺 (0.0875 克,0.490 毫摩尔) 的 DMF (2 毫升) 溶液中,添加 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.0940 克,0.490 毫摩尔) 且使反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。分离有机层并以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,以 5% 至 70%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得 37 毫克标题化合物 (产率 18%)。

[1456] 步骤 B :7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸的制备 :于 7-(4-(4-叔丁基环己基氨甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯 (0.037 克,0.072 毫摩尔) 的 3:1THF/ 甲醇 (1 毫升) 溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (0.15 毫升,0.15 毫摩尔),且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩且残留物以稀盐酸稀释,并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 32 毫克标题化合物 (产率 91%)。MS(apci)m/z=486.1(M+H)。

[1457] 实施例 157

[1458] 6-氯-7-(4-(4,4-二甲基环己基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1459]



[1460] 步骤 A :4, 4- 二甲基环己酮肟的制备 :于 4, 4- 二甲基环己酮 (0. 511 克, 4. 049 毫摩尔) 的 95% 乙醇 (20 毫升) 溶液中, 添加 50% 羟基胺的水溶液 (2. 481 毫升, 40. 49 毫摩尔) 且反应混合物加热至回流且保持 2 小时。使反应混合物冷却至环境温度且产物经添加水而沉淀出。真空过滤收集固体获得 202 毫克标题化合物 (产率 35%)。

[1461] 步骤 B :4, 4- 二甲基环己胺盐酸盐的制备 :于 4, 4- 二甲基环己酮肟 (0. 204 克, 1. 44 毫摩尔) 的 THF (3 毫升) 溶液中, 添加 1M 氢化锂铝的 THF 溶液 (3. 03 毫升, 3. 03 毫摩尔) 且反应混合物加热至回流且保持 4 小时。使反应混合物冷却至环境温度并添加水 (0. 115 毫升)、1M 氢氧化钠 (115 毫升) 及额外的水 (0. 345 毫升)。反应混合物搅拌 15 分钟并过滤。滤液以 EtOAc 洗涤且合并的有机层经浓缩。粗产物以 5M 氯化氢的二噁烷溶液处理, 并搅拌 10 分钟且浓缩, 获得 60 毫克标题化合物 (产率 25. 4%)。

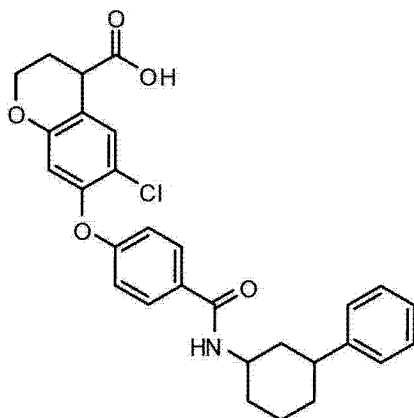
[1462] 步骤 C :6- 氯 -7-(4-(4, 4- 二甲基环己基氨甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸乙酯的制备 :于 4-(6- 氯 -4-(乙氧羰基) 色满 -7- 基氧基) 苯甲酸 (0. 0921 克, 0. 244 毫摩尔)、N, N- 二甲基吡啶 -4- 胺 (0. 00299 克, 0. 0244 毫摩尔)、三乙胺 (0. 0511 毫升, 0. 367 毫摩尔) 及 4, 4- 二甲基环己胺盐酸盐 (0. 060 克, 0. 367 毫摩尔) 的 DMF (1. 5 毫升) 溶液中, 添加 N1-((乙基亚胺基) 亚甲基)-N3, N3- 二甲基丙烷 -1, 3- 二胺盐酸盐 (0. 0562 克, 0. 293 毫摩尔) 且使反应混合物搅拌 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。分离有机层并以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化, 以 5% 至 70%EtOAc/ 己烷线性梯度洗脱, 获得 56 毫克标题化合物 (产率 47. 2%)。

[1463] 步骤 D :6- 氯 -7-(4-(4, 4- 二甲基环己基氨甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸的制备 :于 6- 氯 -7-(4-(4, 4- 二甲基环己基氨甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸乙酯 (0. 056 克, 0. 12 毫摩尔) 于 3:1THF/EtOH (1 毫升) 溶液中, 添加 1M 氢氧化钠 (0. 24 毫升, 0. 24 毫摩尔), 且反应混合物在环境温度搅拌过夜。反应混合物经浓缩且残留物以水及 1M 盐酸稀释。反应混合物以 EtOAc 萃取 2 次且合并的有机层以饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得 42 毫克标题化合物 (产率 80%)。MS(apci)m/z=458. 1(M+H)。

[1464] 实施例 158

[1465] 6- 氯 -7-(4-(3- 苯基环己基氨甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸

[1466]



[1467] 步骤 A :3- 苯基环己酮的制备 :于苯基硼酸 (0.630 克,5.17 毫摩尔) 及 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (0.0193 克,0.0310 毫摩尔) 于 10:1 二噁烷 / 水 (2.5 毫升) 溶液中,添加乙酰丙酮双(亚乙基)化铑 (I) (acetylacetonatobis(ethylene)rhodium(I)) (0.00800 克,0.0310 毫摩尔) 且反应混合物以氩气脱气。于其中添加环己-2-烯酮 (0.100 毫升,1.03 毫摩尔) 且反应混合物于螺旋盖小瓶中加热至 120℃ 且保持 16 小时。使反应混合物冷却至环境温度,以 EtOAc 稀释并以饱和碳酸氢钠洗涤两次并以饱和氯化钠洗涤一次。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,以 5% 至 50%EtOAc/ 己烷线性梯度洗脱,获得 60 毫克标题化合物 (产率 33.3%)。

[1468] 步骤 B :3- 苯基环己酮肟的制备 :于 3- 苯基环己酮 (0.060 克,0.3444 毫摩尔) 的 95% 乙醇 (2 毫升) 溶液中,添加 50% 羟基胺的水溶液 (0.2110 毫升,3.444 毫摩尔) 且反应混合物在环境温度搅拌过夜。反应混合物以 EtOAc 稀释并以水及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 60 毫克标题化合物 (产率 92.07%)。

[1469] 步骤 C :3- 苯基环己胺的制备 :于 3- 苯基环己酮肟 (0.060 克,0.32 毫摩尔) 的 THF (2 毫升) 溶液中,添加 1M 氢化锂铝的 THF 溶液 (0.67 毫升,0.67 毫摩尔) 且反应混合物加热至回流且保持 3 小时。使反应混合物冷却至环境温度并依序添加水 (0.0254 毫升)、1M 氢氧化钠 (0.0254 毫升) 及额外的水 (0.0762 毫升),且反应混合物搅拌 15 分钟。反应混合物以 EtOAc 稀释并过滤。滤液经浓缩,获得 41 毫克标题化合物 (产率 74%)。

[1470] 步骤 D :6- 氯 -7-(4-(3- 苯基环己基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸乙酯的制备 :于 4-(6- 氯 -4-(乙氧羰基) 色满 -7- 基氧基) 苯甲酸 (83.9 毫克,0.223 毫摩尔)、N,N- 二甲基吡啶 -4- 胺 (2.72 毫克,0.0223 毫摩尔) 及 3- 苯基环己胺 (41 毫克,0.234 毫摩尔) 的 DMF (1.2 毫升) 溶液中,添加 N1-((乙基亚胺基) 亚甲基)-N3,N3- 二甲基丙烷 -1,3- 二胺盐酸盐 (47.0 毫克,0.245 毫摩尔) 且使反应混合物在环境温度搅拌过夜。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,获得 58 毫克标题化合物 (产率 48.7%)。

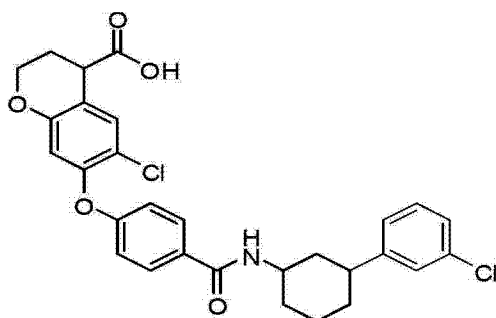
[1471] 步骤 E :6- 氯 -7-(4-(3- 苯基环己基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸的制备 :于 6- 氯 -7-(4-(3- 苯基环己基氨基甲酰基) 苯氧基) 色满 -4- 甲酸乙酯 (58 毫克,0.11 毫摩尔) 于 3:1THF/ 乙醇 (1 毫升) 溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (228 微升,0.23 毫摩尔),且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩且接着以 1M HCl 酸化并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 55 毫克标

题化合物 (产率 100%)。MS(apci)m/z=506.1(M+H)。

[1472] 实施例 159

[1473] 6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1474]

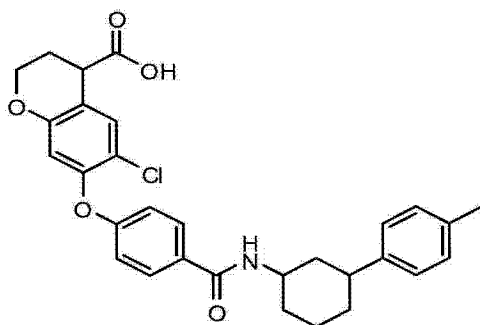


[1475] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-氯苯基硼酸替代苯基硼酸。MS(apci)m/z=537.8(M+H)。

[1476] 实施例 160

[1477] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1478]

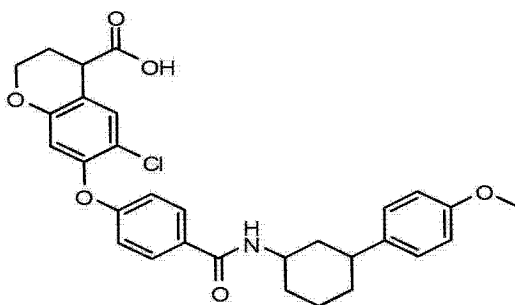


[1479] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-甲基苯基硼酸替代苯基硼酸。MS(apci)m/z=520.1(M+H)。

[1480] 实施例 161

[1481] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1482]

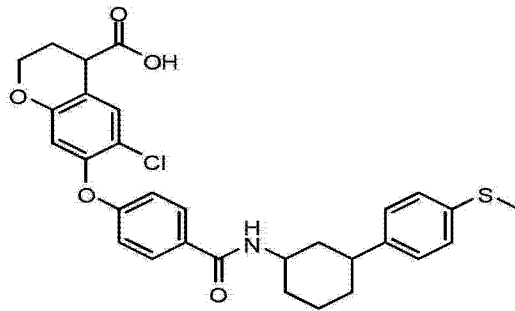


[1483] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-甲氧基苯基硼酸替代苯基硼酸。MS(apci)m/z=536.1(M+H)。

[1484] 实施例 162

[1485] 6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1486]

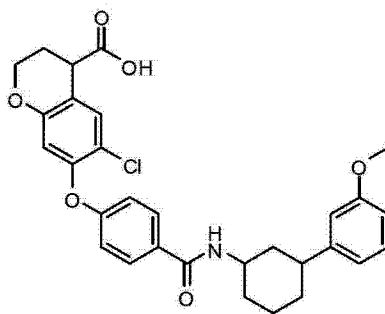


[1487] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-(甲基硫基)苯基硼酸替代苯基硼酸。MS(apci) $m/z=552.0$ (M+H)。

[1488] 实施例 163

[1489] 6-氯-7-(4-(3-(3-甲氧基苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1490]

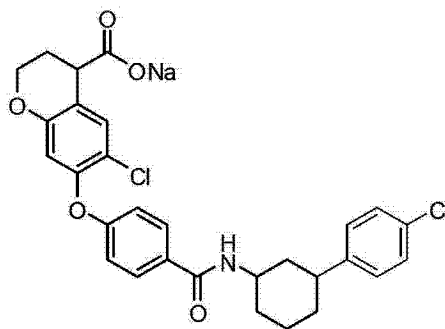


[1491] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-甲氧基苯基硼酸替代苯基硼酸。MS(apci) $m/z=536.0$ (M+H)。

[1492] 实施例 164

[1493] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1494]



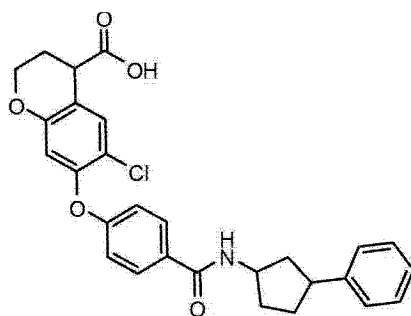
[1495] 步骤 A-E:6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:依据实施例 158 的方法制备,以 4-氯苯基硼酸替代苯基硼酸。

[1496] 步骤 F:6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (0.032 克,0.0592 毫摩尔) 的甲醇 (2 毫升) 溶液中,添加 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液 (0.121 毫升,0.0604 毫摩尔) 且反应混合物搅拌过夜。反应混合物浓缩获得 33 毫克标题化合物 (产率 99.1%)。MS(apci) $m/z=540.0$ (M-Na+2H)。

[1497] 实施例 165

[1498] 6-氯-7-(4-(3-苯基环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1499]

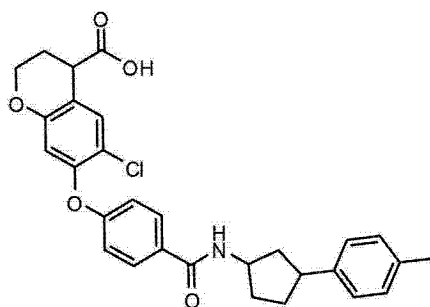


[1500] 依据实施例 158 的方法制备,以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=492.1(M+H)。

[1501] 实施例 166

[1502] 6-氯-7-(4-(3-对甲苯基环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1503]

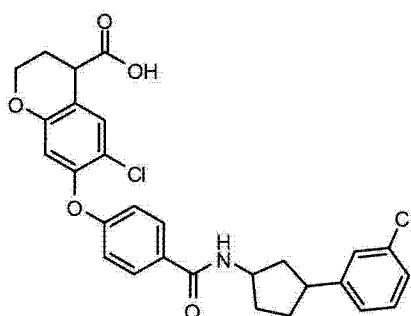


[1504] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-甲基苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=506.1(M+H)。

[1505] 实施例 167

[1506] 6-氯-7-(4-(3-(3-氯苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1507]

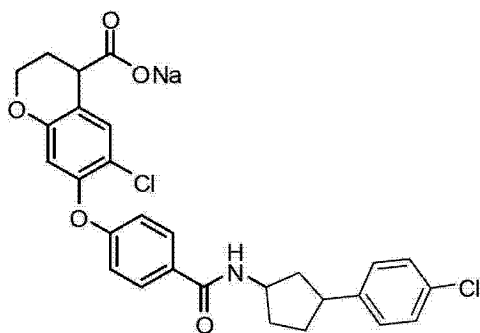


[1508] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-氯苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=526.1(M+H)。

[1509] 实施例 168

[1510] 6-氯-7-(4-(3-(4-氯苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1511]

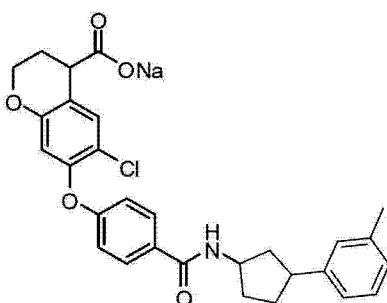


[1512] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-氯苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=526.1 (M-Na+2H)。

[1513] 实施例 169

[1514] 6-氯-7-(4-(3-(3-甲基苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1515]

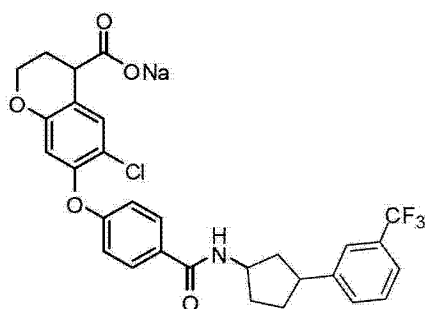


[1516] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-甲基苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=506.1 (M-Na+2H)。

[1517] 实施例 170

[1518] 6-氯-7-(4-(3-(3-(三氟甲基)苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1519]

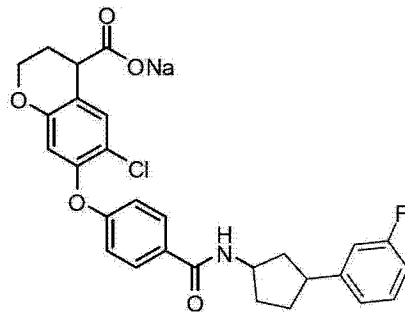


[1520] 依据实施例 158 的方法制备,以试剂 3-(三氟甲基)苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=560.1 (M-Na+2H)。

[1521] 实施例 171

[1522] 6-氯-7-(4-(3-(3-氟苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1523]

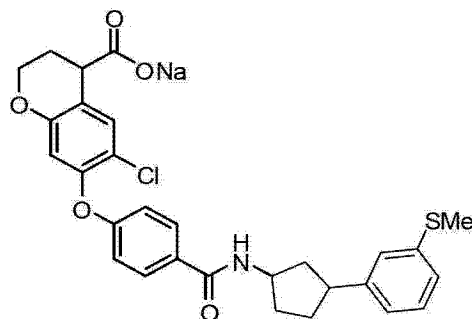


[1524] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-氟苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=510.1(M-Na+2H)。

[1525] 实施例 172

[1526] 6-氯-7-(4-(3-(3-(甲基硫基)苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1527]

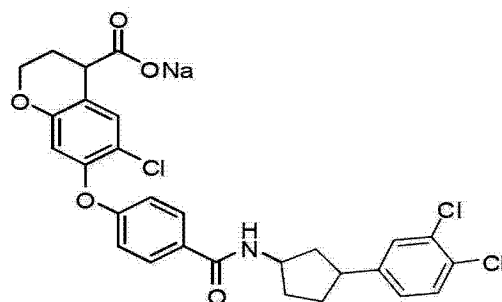


[1528] 依据实施例 158 的方法制备,以 3-(甲基硫基)苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=538.0(M-Na+2H)。

[1529] 实施例 173

[1530] 6-氯-7-(4-(3-(3,4-二氯苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1531]

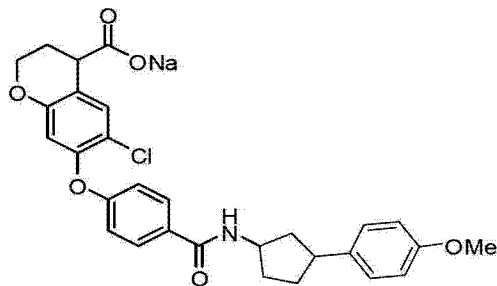


[1532] 依据实施例 158 的方法制备,以 3,4-二氯苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=560.0(M-Na+2H)。

[1533] 实施例 174

[1534] 6-氯-7-(4-(3-(4-甲氧基苯基)环戊基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1535]

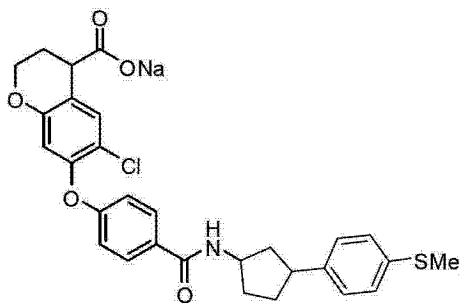


[1536] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-甲氧基苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=522.1(M-Na+2H)。

[1537] 实施例 175

[1538] 6-氯-7-(4-(3-(4-(甲基硫基)苯基)环戊基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1539]

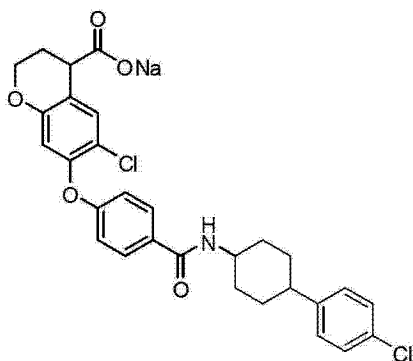


[1540] 依据实施例 158 的方法制备,以 4-(甲基硫基)苯基硼酸替代苯基硼酸并以环戊烯-2-酮替代环己烯-2-酮。MS(apci)m/z=538.1(M-Na+2H)。

[1541] 实施例 176

[1542] 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1543]



[1544] 步骤 A:4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酸叔丁酯的制备:于 4-(4-氯苯基)环己烷甲酸(1.01 克,4.231 毫摩尔)及三乙胺(0.5897 毫升,4.231 毫摩尔)的叔丁醇(22 毫升)溶液中,添加叠氮磷酸二苯酯(diphenyl phosphorazidate)(0.9147 毫升,4.231 毫摩尔)且反应混合物加热至回流且保持 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,以 5% 至 50%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得 760 毫克标题化合物(产率 57%)。

[1545] 步骤 B:4-(4-氯苯基)环己胺的制备:于 4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酸叔丁酯

(0.760 克, 2.45 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5 毫升) 溶液中, 添加三氟乙酸 (5 毫升) 且反应混合物在环境温度搅拌 2 小时。反应混合物经浓缩, 吸收于水中, 并添加 1M NaOH 直至 pH 为 >13。水层以二氯甲烷萃取两次且合并的有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得 371 毫克标题化合物 (产率 72.1%)。

[1546] 步骤 C: 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 于 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.050 克, 0.13 毫摩尔)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.0016 克, 0.013 毫摩尔) 及 4-(4-氯苯基)环己胺 (0.042 克, 0.20 毫摩尔) 的 DMF (1 毫升) 溶液中, 添加 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.031 克, 0.16 毫摩尔) 且使反应混合物在环境温度搅拌过夜。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得 65 毫克标题化合物 (产率 86%)。

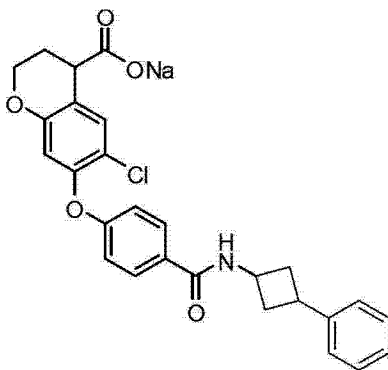
[1547] 步骤 D: 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 于 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (0.065 克, 0.11 毫摩尔) 于 3:1 THF/乙醇 (1 毫升) 溶液中, 添加 1M 氢氧化钠 (0.24 毫升, 0.24 毫摩尔), 且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩, 吸收于水中, 以 1M 盐酸酸化并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得 45 毫克标题化合物 (产率 73%)。

[1548] 步骤 E: 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备: 于 6-氯-7-(4-(4-(4-氯苯基)环己基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (0.045 克, 0.0833 毫摩尔) 的 1:1 THF/甲醇 (5 毫升) 溶液中, 添加 0.5M 甲醇钠的甲醇 (0.170 毫升, 0.0849 毫摩尔), 且反应混合物搅拌 3 周, 接着浓缩获得 47 毫克标题化合物 (产率 100%)。MS(apci)m/z=562.1 (M-Na+2H)。

[1549] 实施例 177

[1550] 6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1551]



[1552] 步骤 A: 3-苯基环丁酮肟的制备: 于 3-苯基环丁酮 (0.198 克, 1.354 毫摩尔) 的 95% 乙醇 (7 毫升) 溶液中, 添加 50% 羟基胺的水溶液 (0.8300 毫升, 13.54 毫摩尔) 且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以水及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得 167 毫克标题化合物 (产率 76.49%)。

[1553] 步骤 B: 3-苯基环丁胺的制备: 于 3-苯基环丁酮肟 (0.167 克, 1.04 毫摩尔) 的 THF (5 毫升) 溶液中, 于 3 分钟内滴加 1M 氢化锂铝的 THF 溶液 (2.18 毫升, 2.18 毫摩尔)。

反应混合物加热至回流且保持 4 小时,接着冷却至环境温度。添加水 (0.083 毫升)、1M 氢氧化钠 (0.083 毫升) 及额外的水 (0.248 毫升),且反应又搅拌 30 分钟。反应混合物经过滤且固体以 THF 洗涤。合并滤液并浓缩,获得 101 毫克标题化合物 (产率 66.2%)。

[1554] 步骤 C:6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于 3-苯基环丁胺 (0.101 克,0.686 毫摩尔) 的 DMF (2 毫升) 溶液中,添加 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.129 克,0.343 毫摩尔)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.00838 克,0.0686 毫摩尔) 及 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.0789 克,0.412 毫摩尔),且使反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,以 5% 至 70%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得 86 毫克标题化合物 (产率 49.5%)。

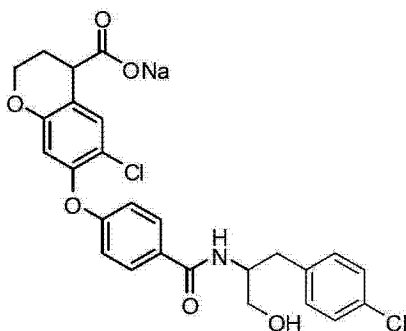
[1555] 步骤 D:6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于 6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (0.086 克,0.17 毫摩尔) 于 3:1THF/乙醇 (4 毫升) 溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (0.36 毫升,0.36 毫摩尔),且反应混合物搅拌过夜。反应混合物经浓缩,吸收于水中,以 1M 盐酸酸化,并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩获得 67 毫克标题化合物 (产率 82%)。

[1556] 步骤 E:6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于 6-氯-7-(4-(3-苯基环丁基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (0.067 克,0.140 毫摩尔) 的甲醇 (2 毫升) 溶液中,添加 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液 (0.294 毫升,0.147 毫摩尔) 且反应混合物搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩获得 70 毫克标题化合物 (产率 99.9%)。MS(apci) $m/z=471.1$ (M-Na+2H)。

[1557] 实施例 178

[1558] 6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1559]



[1560] 步骤 A:6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (0.100 克,0.2654 毫摩尔) 的二氯甲烷 (1.5 毫升) 及 DMF (1 滴) 的溶液中,添加草酰二氯 (0.02778 毫升,0.3185 毫摩尔) 且反应混合物搅拌 30 分钟。添加 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (0.1112 毫升,0.6370 毫摩尔) 及 2-氨基-3-(4-氯苯基)丙烷-1-醇 (0.06405 克,0.3450 毫摩尔),且使反应混合物搅拌 16 小时。反应混合物以 EtOAc 稀释并以 1M 盐酸、饱和碳酸

氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上纯化,以 25% 至 100%EtOAc/ 己烷洗脱,获得 111 毫克标题化合物(产率 76.82%)。

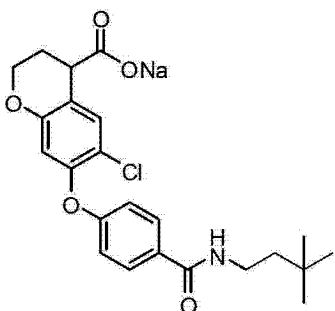
[1561] 步骤 B:6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于 6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(0.111 克,0.204 毫摩尔)于 3:1THF/乙醇(2 毫升)溶液中,添加 1M 氢氧化钠(0.428 毫升,0.428 毫摩尔),且反应混合物搅拌过夜。反应混合物经浓缩,且接着吸收于水中。接着以 1M 盐酸酸化并以 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得 87 毫克标题化合物(产率 82.6%)。

[1562] 步骤 C:6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于 6-氯-7-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(0.087 克,0.168 毫摩尔)的甲醇(2 毫升)溶液中,添加 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液(0.354 毫升,0.177 毫摩尔)且反应混合物搅拌 2 小时。反应混合物经浓缩,吸收于二氯甲烷及己烷中并再度浓缩,获得 87 毫克标题化合物(产率 95.9%)。MS(apci)m/z=515.9(M-Na+2H)。

[1563] 实施例 179

[1564] 6-氯-7-(4-(3,3-二甲基丁基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1565]

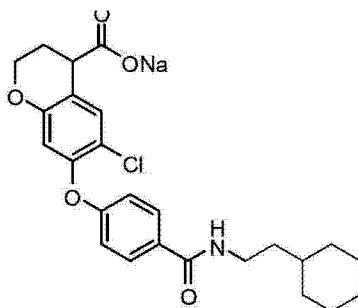


[1566] 依据实施例 178 的方法制备,以 3,3-二甲基丁烷-1-胺替代 2-氨基-3-(4-氯苯基)丙烷-1-醇。MS(apci)m/z=432.2(M-Na+2H)。

[1567] 实施例 180

[1568] 6-氯-7-(4-(2-环己基乙基氨甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1569]

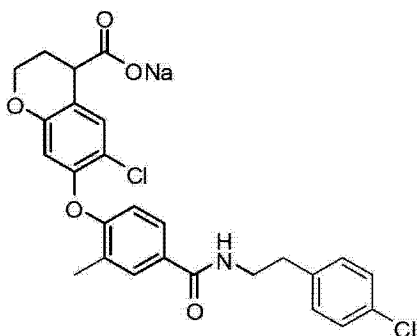


[1570] 依据实施例 178 的方法制备,以 2-环己基乙胺盐酸盐替代 2-氨基-3-(4-氯苯基)丙烷-1-醇并将步骤 A 中 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺的使用量自 2.2 当量增加至 3.5 当量。MS(apci)m/z=458.2(M-Na+2H)。

[1571] 实施例 181

[1572] 6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1573]



[1574] 步骤 A:4-溴-N-(4-氯苯乙基)-3-甲基苯甲酰胺的制备:于4-溴-3-甲基苯甲酸(0.500克,2.325毫摩尔)的二氯甲烷(10毫升)及DMF(1滴)悬浮液中,添加草酰二氯(0.2231毫升,2.558毫摩尔)且反应混合物搅拌30分钟。添加N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.8934毫升,5.115毫摩尔)及2-(4-氯苯基)乙胺(0.3557毫升,2.558毫摩尔),且使反应混合物在环境温度搅拌1小时。反应混合物以EtOAc稀释并以1M盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质自EtOAc及己烷重结晶,获得400毫克标题化合物(产率48.78%)。

[1575] 步骤 B:6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于4-溴-N-(4-氯苯乙基)-3-甲基苯甲酰胺(0.0831克,0.236毫摩尔)、6-氯-7-羟基色满-4-甲酸乙酯(0.050克,0.195毫摩尔)及2-(二甲基氨基)乙酸(0.0104克,0.101毫摩尔)的二噁烷(1毫升)溶液以氩气脱气后,添加碳酸铯(0.133克,0.409毫摩尔)及氯化铜(I)(0.0100克,0.101毫摩尔)。反应密封于螺旋盖小瓶中并加热至100℃且保持16小时。反应混合物冷却至环境温度,接着直接负载于Biotge SP1系统上,以5%至70%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得22毫克标题化合物(产率21%)。

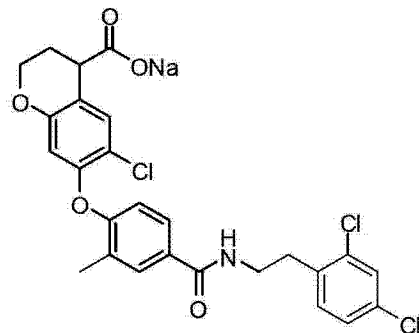
[1576] 步骤 C:6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(0.022克,0.042毫摩尔)于3:1THF/乙醇(2毫升)溶液中,添加1M氢氧化钠(0.087毫升,0.087毫摩尔)。反应混合物搅拌过夜且接着浓缩。残留物吸收于水中并以1M盐酸酸化且以EtOAc萃取两次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质经制备性薄层色谱纯化,以95:5:1二氯甲烷/甲醇/冰醋酸洗脱,获得11毫克标题化合物(产率53%)。

[1577] 步骤 D:6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于6-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸(0.011克,0.0220毫摩尔)的甲醇(2毫升)溶液中,添加0.5M甲醇钠的甲醇溶液(0.0462毫升,0.0231毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌3小时。反应混合物经浓缩,且残留物以二氯甲烷及己烷稀释并再度浓缩,获得11毫克标题化合物(产率95.8%)。MS(apci)m/z=500.0(M-Na+2H)。

[1578] 实施例 182

[1579] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-2-甲基苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1580]

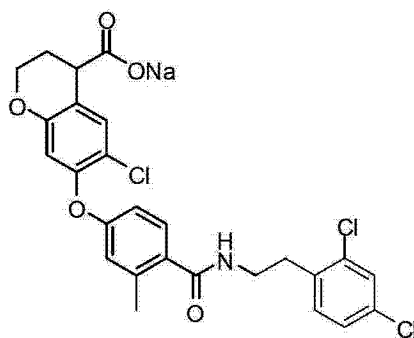


[1581] 依据实施例 181 的方法制备,以 2-(2,4-二氯苯基)乙胺替代 2-(4-氯苯基)乙胺。MS(apci)m/z=534.0(M-Na+2H)。

[1582] 实施例 183

[1583] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯苯乙基氨基甲酰基)-3-甲基苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1584]

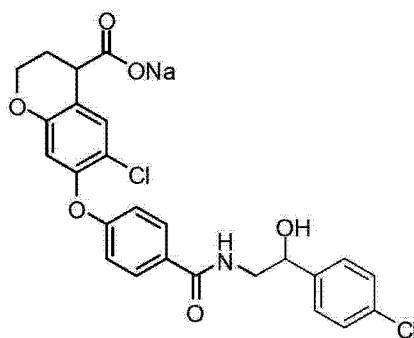


[1585] 依据实施例 181 的方法制备,以 4-溴-2-甲基苯甲酸替代 4-溴-3-甲基苯甲酸。MS(apci)m/z=534.0(M-Na+2H)。

[1586] 实施例 184

[1587] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1588]



[1589] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于 4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(0.050 克,0.13 毫摩尔)、2-氨基-1-(4-氯苯基)乙醇盐酸盐(0.033 克,0.16 毫摩尔)、N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(0.030 毫升,0.17 毫摩尔)及 3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.018 克,0.13 毫摩尔)于 DMF(1 毫升)溶液中,添加 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(0.031 克,0.16 毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。

以 EtOAc 稀释并以 10% 乙酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。以无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗制物质于 BiotgeSP1 系统上，使用 25% 至 100%EtOAc/ 己烷线性梯度洗脱，获得 56 毫克标题化合物（产率 80%）。

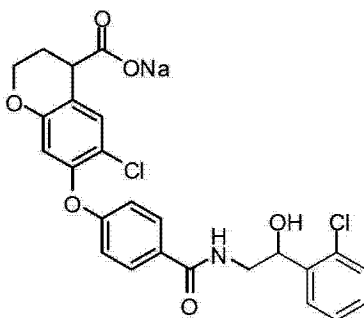
[1590] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (0.056 克,0.11 毫摩尔)于 3:1THF/乙醇 (2 毫升)溶液中,添加 1M 氢氧化钠 (0.22 毫升,0.22 毫摩尔)且反应混合物搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩,吸收于水中,以 1M 盐酸酸化且以 EtOAc 萃取两次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得 46 毫克标题化合物 (产率 87%)。

[1591] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (0.046 克,0.092 毫摩尔)的甲醇 (1 毫升)溶液中,添加 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液 (0.18 毫升,0.092 毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。反应混合物经浓缩,吸收于二氯甲烷及己烷中并再度浓缩,获得 46 毫克标题化合物 (产率 96%)。MS(apci)m/z=501.8(M-Na+2H)。

[1592] 实施例 185

[1593] 6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1594]

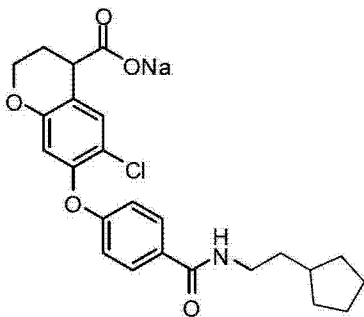


[1595] 依据实施例 184 的方法制备,以 2-氨基-1-(2-氯苯基)乙醇盐酸盐替代 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙醇盐酸盐。MS(apci)m/z=501.8(M-Na+2H)。

[1596] 实施例 186

[1597] 6-氯-7-(4-(2-环戊基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1598]

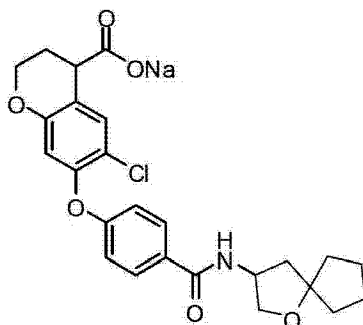


[1599] 依据实施例 184 的方法制备,以 2-环戊基乙胺替代 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙醇盐酸盐并略去 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺。MS(apci)m/z=444.2(M-Na+2H)。

[1600] 实施例 187

[1601] 7-(4-(1-氧杂螺[4.4]壬烷-3-基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠

[1602]

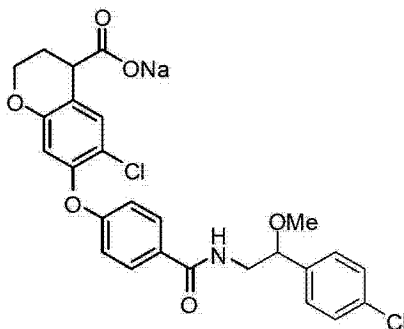


[1603] 依据实施例 184 的方法制备,以 1-氧杂螺[4.4]壬烷-3-胺替代 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙醇盐酸盐并略去 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺。MS(apci)m/z=472.0(M-Na+2H)。

[1604] 实施例 188

[1605] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1606]



[1607] 步骤 A:[N-[(对硝基苯基)磺酰基]亚胺基]苯基碘烷 (phenyliodinane):于 4-硝基苯磺酰胺 (0.628 克,3.10 毫摩尔)及氢氧化钾 (0.410 克,6.21 毫摩尔)之 MeOH(10 毫升)溶液中,在 0°C 下添加碘苯二乙酸酯 (iodobenzene diacetate) (1.00 克,3.10 毫摩尔)且使反应混合物温热至环境温度并搅拌 4 小时。过滤反应混合物且固体以水洗涤并在减压下干燥,获得 980 毫克标题化合物 (产率 78.1%)。

[1608] 步骤 B:2-(4-氯苯基)-1-(4-硝基苯基磺酰基)氮杂环丙烷的制备:于 1-氯-4-乙烯基苯 (0.1195 毫升,0.9957 毫摩尔)、四(乙腈)铜(I) (tetrakis(acetonitrile)copper(I))六氟磷酸盐 (0.01856 克,0.04979 毫摩尔)及 4 埃分子筛 (300 毫克)于无水乙腈 (2.5 毫升)的以氩气脱气的悬浮液中,于 2 小时内逐份添加固体形式的 [N-[(对硝基苯基)磺酰基]亚胺基]苯基碘烷 (0.6037 克,1.494 毫摩尔)。在氩气下搅拌过夜,接着直接负载于 Biotage SP1 系统上以 2% 至 30%EtOAc/己烷梯度洗脱,获得 276 毫克标题化合物 (产率 81.8%)。

[1609] 步骤 C:N-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-4-硝基苯磺酰胺的制备:2-(4-氯苯基)-1-(4-硝基苯基磺酰基)氮杂环丙烷 (0.276 克,0.815 毫摩尔)溶于 8 毫升甲醇及 4 毫升二氯甲烷中。反应混合物在环境温度搅拌 5 天,且接着浓缩。粗制物质在 Biotage SP1 系统上以 5% 至 50%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得 231 毫克标题化合物 (产率 76.5%)。

[1610] 步骤 D:2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酸叔丁酯的制备:N-(2-(4-氯苯

基)-2-甲氧基乙基)-4-硝基苯磺酰胺(0.231克,0.6230毫摩尔)、苯硫醇(0.1910毫升,1.869毫摩尔)及碳酸钾(0.3444克,2.492毫摩尔)于49:1的乙腈/DMSO(15毫升)溶液加热至50℃且保持3小时。使反应混合物冷却至环境温度并添加一缩二碳酸二叔丁酯(0.6798克,3.115毫摩尔)。反应混合物搅拌1小时。反应混合物经浓缩且粗制物质直接负载至Biotage SP1系统上,以5%至40%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得129毫克标题化合物(产率72.46%)。

[1611] 步骤E:2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙胺的制备:于2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酸叔丁酯(0.129克,0.451毫摩尔)于二氯甲烷(5毫升)的溶液中,添加三氟乙酸(5毫升)且反应混合物在环境温度搅拌16小时。反应混合物经浓缩并吸收于水中。添加氢氧化钠(1M)直至pH为>13。混合物以二氯甲烷萃取两次且合并的有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得71毫克标题化合物(产率84.7%)。

[1612] 步骤F:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙胺(0.071克,0.38毫摩尔)、4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(0.060克,0.16毫摩尔)及3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.022克,0.16毫摩尔)于DMF(1毫升)的溶液中,添加N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(0.037克,0.19毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌过夜。以EtOAc稀释并以1M盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质负载于Biotage SP1系统上,使用5%至70%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得67毫克标题化合物(产率77%)。

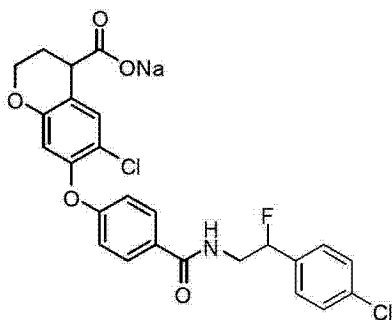
[1613] 步骤G:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(0.067克,0.12毫摩尔)于3:1THF/乙醇(2毫升)溶液中,添加1M氢氧化钠(0.26毫升,0.26毫摩尔)。反应混合物搅拌16小时,且接着浓缩,以水稀释,并以1M盐酸酸化。混合物以EtOAc萃取两次且合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得56毫克标题化合物(产率88%)。

[1614] 步骤F:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(0.056克,0.108毫摩尔)的甲醇(2毫升)溶液中,添加0.5M甲醇钠的甲醇溶液(0.228毫升,0.114毫摩尔)且反应混合物搅拌16小时。反应混合物经浓缩,且残留物吸收于二氯甲烷及己烷中并浓缩,获得56毫克标题化合物(产率95.9%)。MS(apci)m/z=515.8(M-Na+2H)。

[1615] 实施例189

[1616] 6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠

[1617]



[1618] 步骤A:2-(2,4-二氯苯基)-2-(三甲基甲硅烷基氧基)乙腈的制备:于2,4-二氯苯甲醛(1.00克,5.71毫摩尔)的无水三甲基甲硅烷甲腈(7.62毫升,57.1毫摩尔)溶液中添加碘化锌(II)(0.0912克,0.286毫摩尔)。反应混合物搅拌3小时,接着以EtOAc稀释并以饱和碳酸氢钠洗涤两次并以饱和氯化钠洗涤一次。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩获得1.57克标题化合物(产率100%)。

[1619] 步骤B:2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙腈的制备:于2-(2,4-二氯苯基)-2-(三甲基甲硅烷基氧基)乙腈(1.57克,5.73毫摩尔)的二氯甲烷(20毫升)溶液中,在氩气中于-78℃下以15分钟滴加(二乙基氨基)三氟化硫((diethylamino)sulfur trifluoride)(1.51毫升,11.5毫摩尔)。反应混合物在此温度搅拌20分钟,接着温热至0℃并使其再搅拌30分钟。反应混合物倒入冰水与饱和碳酸氢钠的混合物中并使其搅拌30分钟。混合物以乙醚萃取两次且合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得1.05克标题化合物(产率89%)。

[1620] 步骤C:2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙胺的制备:于2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙腈(0.263克,1.29毫摩尔)于THF(2毫升)的溶液中,添加硼烷-DMS复合物(0.134毫升,1.42毫摩尔)且反应混合物在氩气中加热回流1小时。使反应混合物冷却至环境温度,并添加0.4毫升浓盐酸。反应混合物再度加热至回流且保持30分钟,接着冷却至环境温度并以1M氢氧化钠处理直至pH达到13。反应混合物以乙醚萃取三次,且合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水碳酸钾干燥,过滤并浓缩,获得217毫克标题化合物(产率80.9%)。

[1621] 步骤D:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙胺(0.126克,0.606毫摩尔)、4-(6-氯-4-(乙氧基羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(0.114克,0.303毫摩尔)及3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇(0.0412克,0.303毫摩尔)于DMF(2毫升)的溶液中,添加N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(0.0697克,0.363毫摩尔)。反应混合物在环境温度搅拌16小时。以EtOAc稀释并以1M盐酸、饱和碳酸氢钠及饱和氯化钠洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗制物质于Biotage SP1系统上,使用5%至50%EtOAc/己烷线性梯度洗脱,获得161毫克标题化合物(产率93.8%)。

[1622] 步骤E:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(0.161克,0.284毫摩尔)于3:1THF/乙醇(4毫升)溶液中,添加氢氧化钠(0.341毫升,0.341毫摩尔)且反应混合物在环境温度搅拌3天。反应混合物经浓缩,吸收于水中,以1M盐酸酸化且以EtOAc萃取两次。合并的有机层以饱和氯化钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得121毫克标题化合物(产率79.7%)。

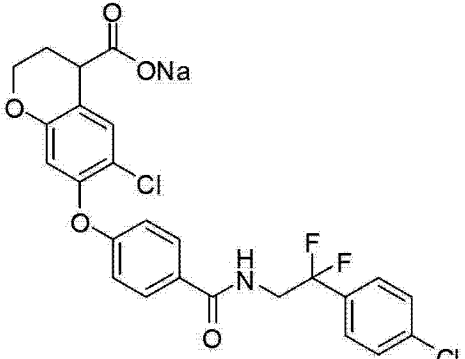
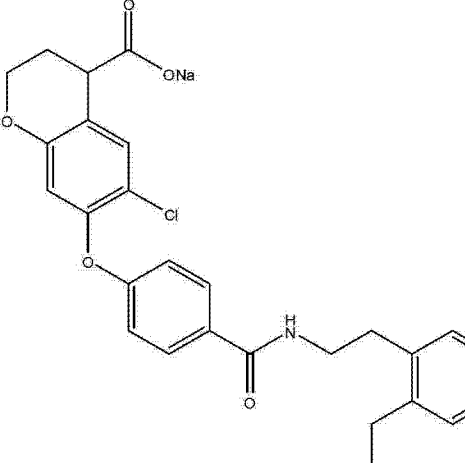
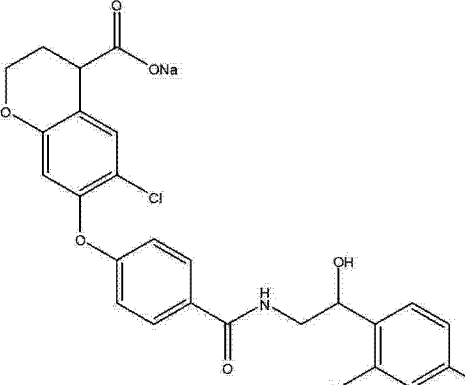
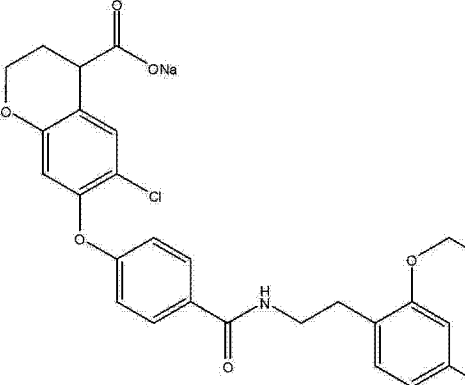
[1623] 步骤F:6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠的制备:于6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(0.122克,0.226毫摩尔)的甲醇(2毫升)溶液中,添加0.5M甲醇钠的甲醇溶液(0.476毫升,0.238毫摩尔)且反应混合物搅拌过夜。反应混合物经浓缩,吸收于二氯甲烷及己烷中并再度浓缩,获得122毫克白色固体形式的标题化合物(产率96.1%)。MS(apci)m/z=537.7(M-Na+2H)。

[1624] 表1提供经由本文所述方法制备的其它化合物。

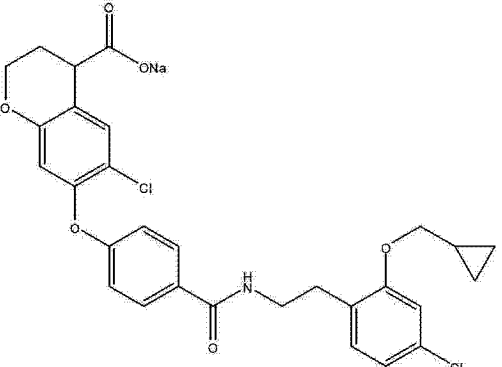
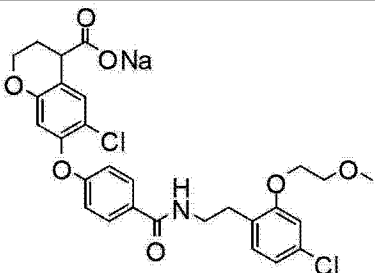
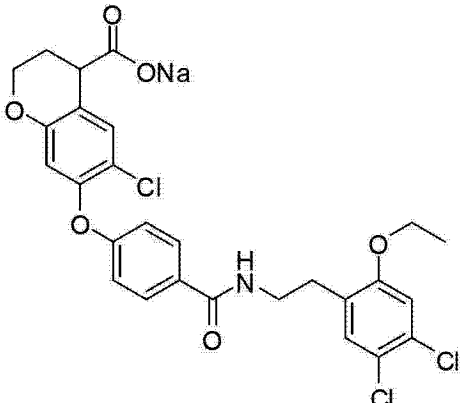
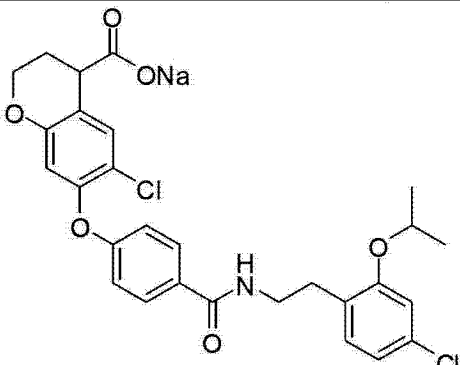
[1625]

实施例编号	结构	名称	MS 或 ^1H NMR 数据
190		6-氯-7-(4-(3,5-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	LCMS (APCI) = 512.2 (M-Na+2H)
191		6-氯-7-(4-(3-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	LCMS (APCI) = 516.1 (M-Na+2H)
192		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	LCMS (APCI) = 554.1 (M-Na+2H)
193		7-(4-(2-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 495.9 (M-Na+2H)
194		6-氯-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 584.9 (M-Na+2H)

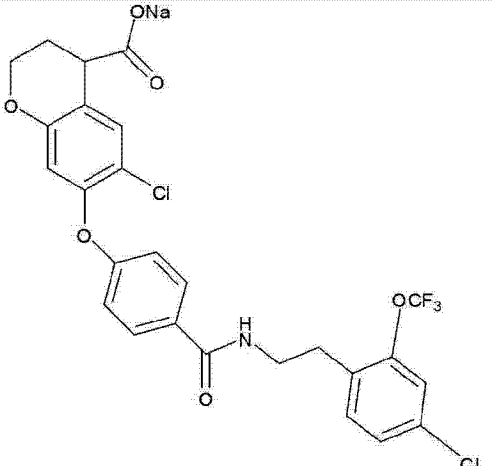
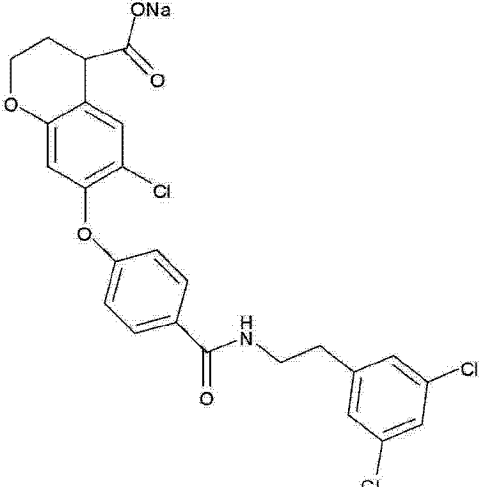
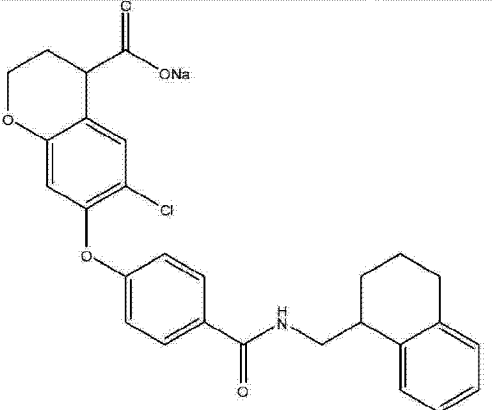
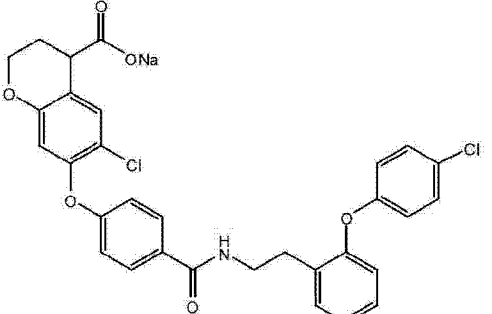
[1626]

195		6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)-2,2-二氟乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
196		6-氯-7-(4-(2-乙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 480.0 (M-Na+2H).
197		6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 537.7 (M-Na+2H).
198		6-氯-7-(4-(4-氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H).

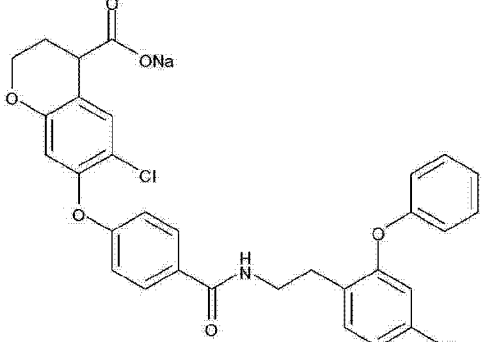
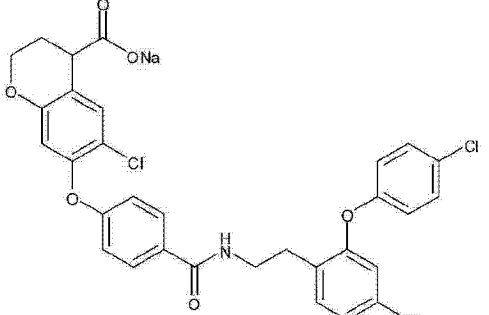
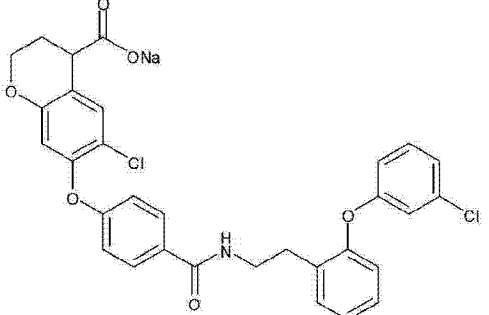
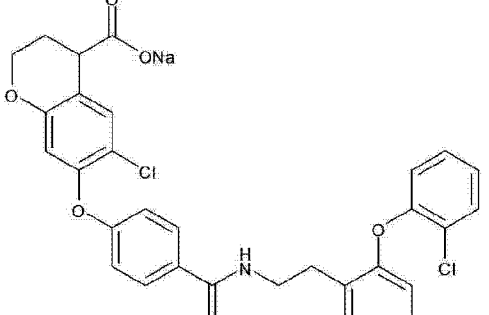
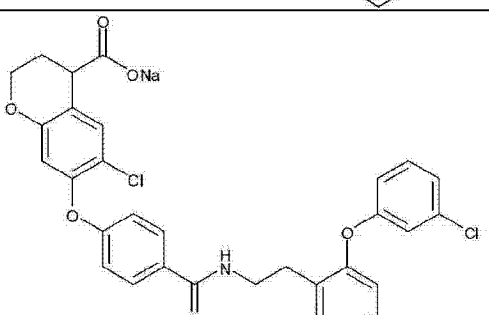
[1627]

199		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(环丙基甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H).
200		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-甲氧基乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H).
201		6-氯-7-(4-(4,5-二氯-2-乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H).
202		6-氯-7-(4-(4-氯-2-异丙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H).

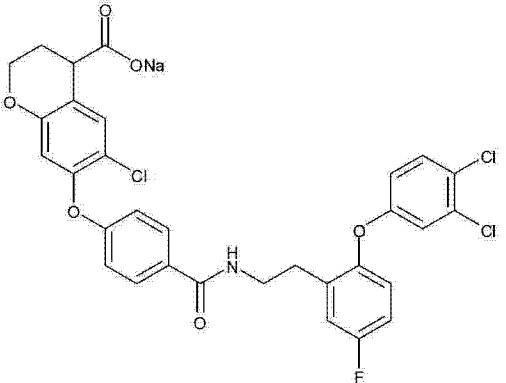
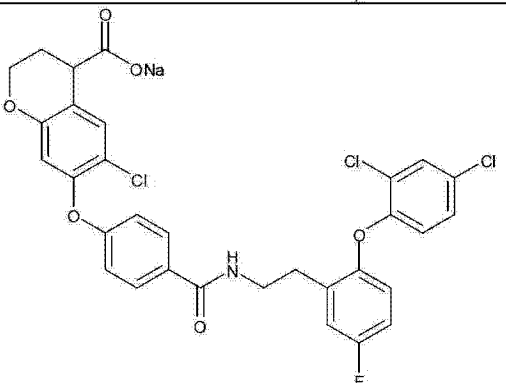
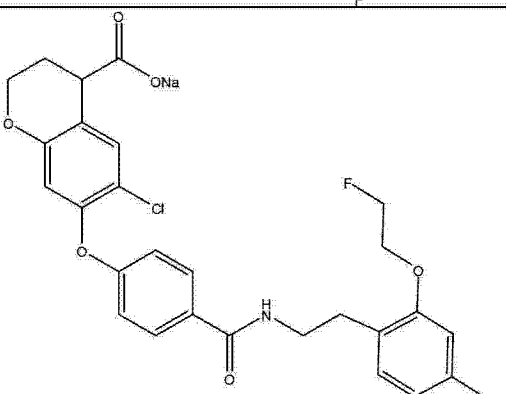
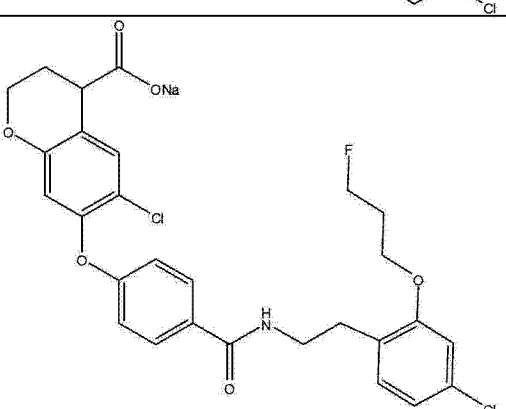
[1628]

203		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(三氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H).
204		6-氯-7-(4-(3,5-二氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
205		6-氯-7-(4-((1,2,3,4-四氢萘-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H).
206		6-氯-7-(4-(2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)

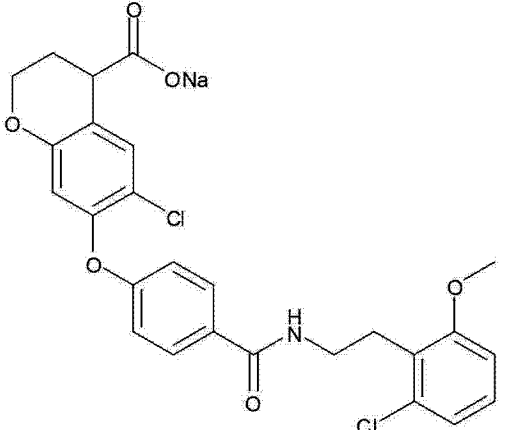
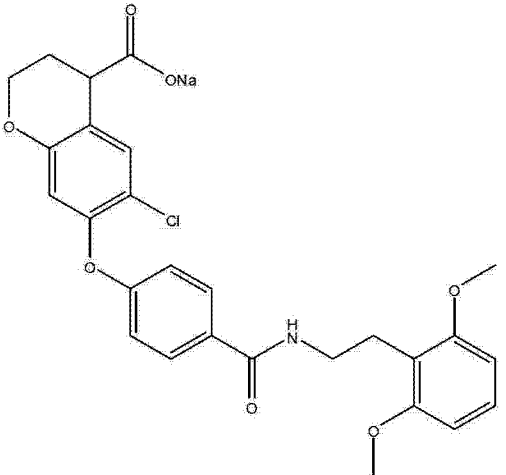
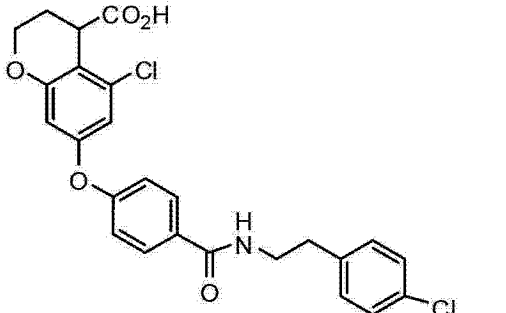
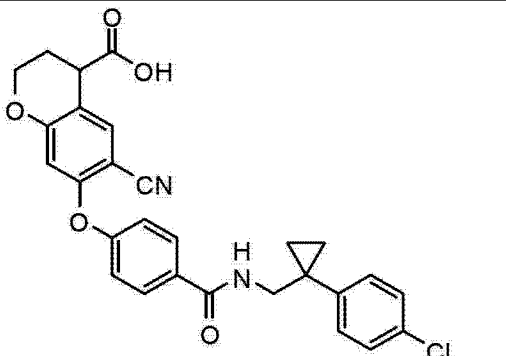
[1629]

207		6-氯-7-(4-(4-氯-2-苯氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
208		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(4-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 612.1 (M+2H-Na)
209		6-氯-7-(4-(2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
210		6-氯-7-(4-(2-(2-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 578.1 (M+2H-Na)
211		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氯苯氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 612.0 (M+2H-Na)

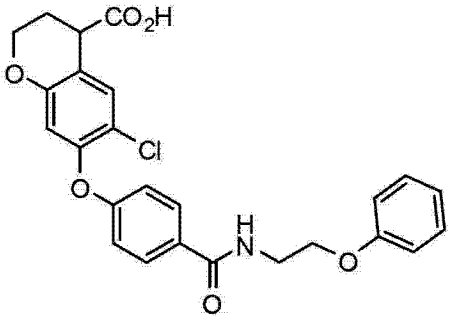
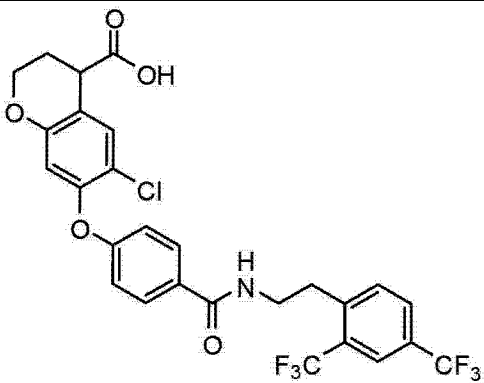
[1630]

212		6-氯-7-(4-(2-(3,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)
213		6-氯-7-(4-(2-(2,4-二氯苯氧基)-5-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 630.0 (M+2H-Na)
214		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(2-氟乙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 547.9 (M+2H-Na)
215		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(3-氟丙氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)

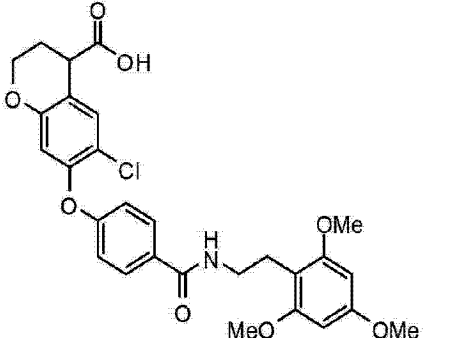
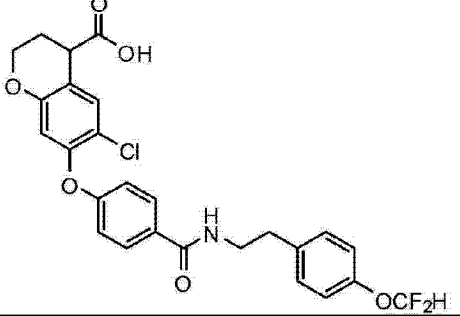
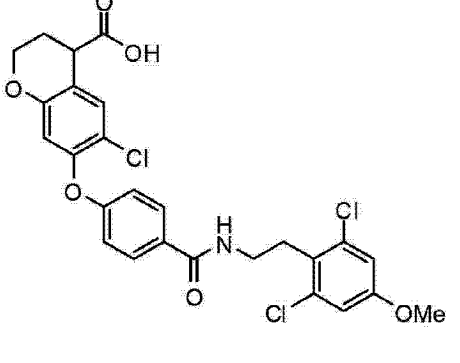
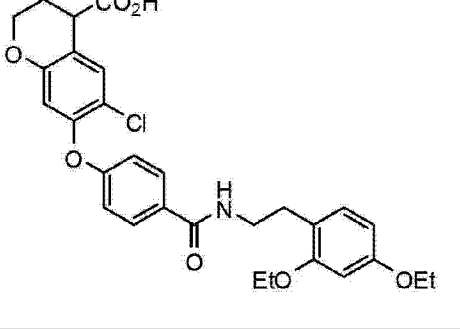
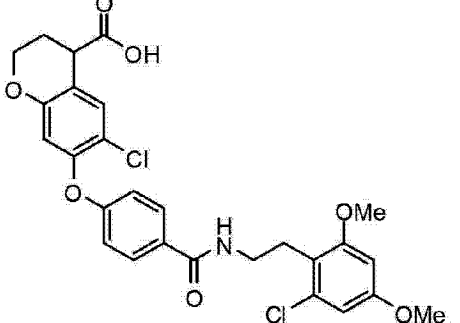
[1631]

216		6-氯-7-(4-(2-氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci): 515.9 (M+2H-Na)
217		6-氯-7-(4-(2,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci): 512.0 (M+2H-Na)
218		5-氯-7-(4-(4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠	MS (apci, pos) m/z = 486
219		7-(4-((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氰基色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 503

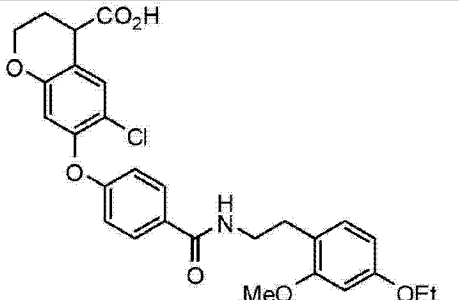
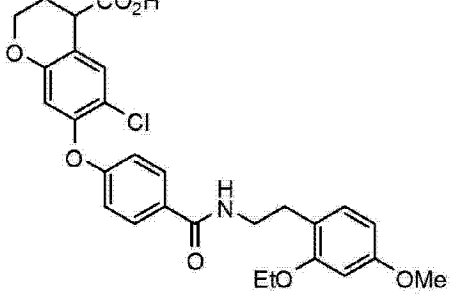
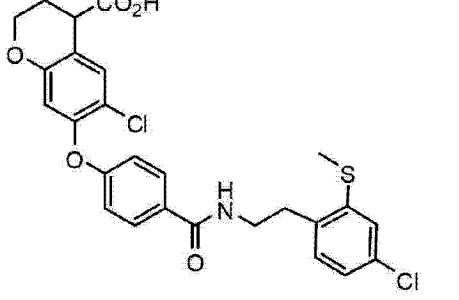
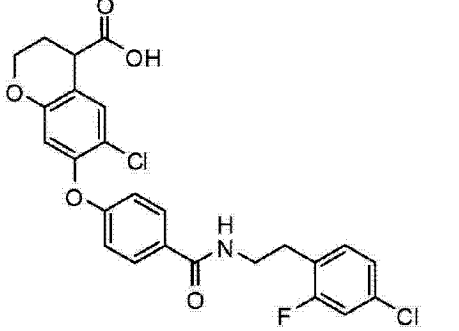
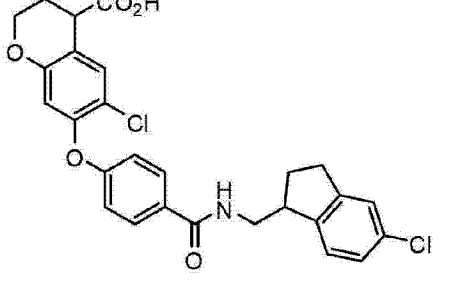
[1632]

220		6-氯-7-(4-(2-苯氧基乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 468
221		7-(4-(2,4-双(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, D ₆ DMSO) δ 8.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.81 (c, 2H), 7.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 6.91 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.51 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55-3.52 (c, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

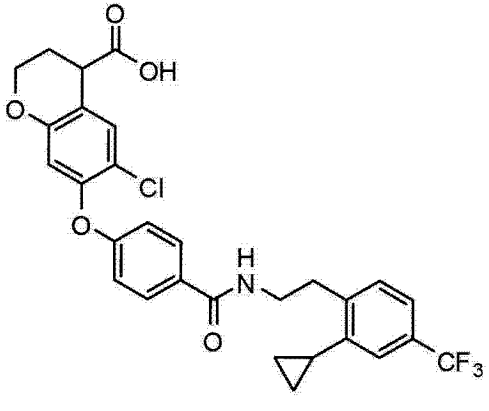
[1633]

222		6-氯-7-(4-(2,4,6-三甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 542
223		6-氯-7-(4-(4-(二氟甲氧基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 518
224		6-氯-7-(4-(2,6-二氯-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 552
225		6-氯-7-(4-(2,4-二乙氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 540
226		6-氯-7-(4-(2-氯-4,6-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (esi, pos) m/z = 546

[1634]

227		6-氯-7-(4-(4-乙氧基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
228		6-氯-7-(4-(2-乙氧基-4-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		6-氯-7-(4-(4-氯-2-(甲基硫基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 532
230		6-氯-7-(4-(4-氯-2-氟苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 504
231		6-氯-7-(4-((5-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (apci, pos) m/z = 512

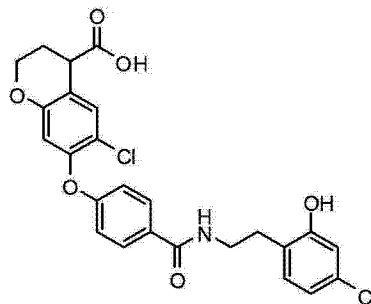
[1635]

232		6-氯-7-(4-(2-环丙基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸	MS (esi + apci, pos) m/z = 560
-----	---	--	--------------------------------

[1636] 实施例 233

[1637] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸

[1638]



[1639] 步骤 A: 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备: 于 2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺盐酸盐 (制备例 8, 23.4 克, 105 毫摩尔) 于 DCM (200 毫升) 悬浮液中, 添加三乙胺 (16.8 毫升, 120 毫摩尔) 且使混合物搅拌 30 分钟 (固体未变成溶液)。于其中依序添加 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1; 37.8 克, 100 毫摩尔)、1H-苯并[d][1,3]三唑-1-醇水合物 (15.4 克, 100 毫摩尔) 及 N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3, N3-二甲基丙烷-1, 3-二胺盐酸盐 (23.1 克, 120 毫摩尔) 且使反应混合物搅拌过夜 (所有固体于 2 小时后均变成溶液)。反应混合物以 EtOAc (600 毫升) 稀释并以 600 毫升部份的 1M HCl、饱和碳酸氢盐溶液及盐水洗涤。有机层以硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物吸收于热乙酸乙酯 (500 毫升) 中并经添加己烷 (1.5 升) 结晶, 获得 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (51.1 克, 93.9 毫摩尔)。

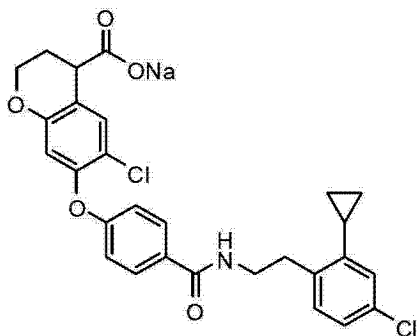
[1640] 步骤 B: 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备: 于 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (31.0 克, 56.9 毫摩尔) 于 3:1 THF/EtOH (200 毫升) 溶液中, 添加氢氧化钠 (120 毫升, 120 毫摩尔), 且使反应混合物在环境温度搅拌过夜, 于此时经薄层色谱测定反应已完全。反应混合物浓缩至约 25% 体积, 吸收于 100 毫升 EtOH 及 100 毫升水中, 并以 10 毫升浓 HCl 搅拌下酸化。产物最初以油状物析出, 但变成固体。过滤收集此固体并以 200 毫升水洗涤获得白色固体形式的 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸 (24.7 克, 47.8 毫摩尔)。

[1641] 步骤 C:6-氯-7-(4-(4-氯-2-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于三氯化硼的二氯甲烷搅拌冷却(0℃)溶液(13.6毫升,1.0M,7当量)中,在氩气下,以2分钟逐份添加固体6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(1.0克,1.94毫摩尔)。使所得混合物温热至环境温度,搅拌8小时且接着加热至35℃且保持24小时。反应混合物以5毫升水(最初添加2毫升时明显观察到冒泡)淬灭且接着添加6毫升饱和Na₂CO₃使pH达4。最后添加1毫升期间,在底层有机层中形成明显量的沉淀物。移除温热浴且换成冰浴。此物质在冰浴上搅拌5分钟,接着在中等釉料漏斗上收集固体,以5毫升冷却MTBE洗涤一次。此物质经Biotage色谱以甲醇/乙酸乙酯进行纯化,获得所需的6-氯-7-(4-(4-氯-2-羟基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(195毫克)。MS(apci, neg)m/z=500。¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 8.45(t, 1H), 7.82(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.06(d, 1H), 6.95(d, 2H), 6.83(d, 1H), 6.75(dd, 1H), 6.60(s, 1H), 4.22(m, 1H), 4.12(t, 1H), 3.72(br s, 1H), 3.60(t, 1H), 2.76(t, 2H), 2.22(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.76(m, 1H)。

[1642] 实施例 234

[1643] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1644]



[1645] 步骤 A:7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯的制备:于4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1;1.32克,3.52毫摩尔)、1-羟基苯并三唑水合物(0.59克,3.85毫摩尔)及2-(2-溴-4-氯苯基)乙胺(制备例5;0.904克,3.85毫摩尔)于无水二甲基甲酰胺(10毫升)中,在环境温度下添加1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.806克,4.02毫摩尔)。在环境温度搅拌5小时,溶液以100毫升水稀释,搅拌10分钟以上且接着以乙酸乙酯(3×15毫升)萃取。合并的有机层以硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。残留物经硅胶色谱(Biotage40M)纯化,以己烷及乙酸乙酯洗脱,获得白色固体形式的7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(1.21克)。MS(apci, pos)m/z=594。

[1646] 步骤 B:6-氯-7-(4-(4-氯-2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于7-(4-(2-溴-4-氯苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)-6-氯色满-4-甲酸乙酯(129毫克,0.22毫摩尔)的2毫升甲苯搅拌悬浮液中,在环境温度搅拌下,依序添加水(0.1毫升)、磷酸钾(138毫克,0.65毫摩尔)、三环己基膦(24毫克,0.087毫摩尔)及环丙基硼酸(0.435毫摩尔)。接上附有三向控制阀(three-way purge valve)的氮气气球且排空烧瓶且再填入氮气5次。添加乙酸钬(II)(10毫克,0.043毫摩尔)且再度排空烧瓶且再填入氮

气 5 次。混合物在氮气球下于设定至 100℃ 的油浴中搅拌。4 小时后,混合物冷却至环境温度。混合物以 10 毫升 EtOAc 及 5 毫升水稀释。混合物移至分液漏斗中且随后摇晃,分离有机层,以硫酸钠干燥并蒸发获得棕色油。此物质经硅胶色谱在 Biotage25S 柱上,以 75/25 己烷 /EtOAc 洗脱,获得 83 毫克无色油状物 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸乙酯。MS(apci, pos)m/z=554。

[1647] 步骤 C:6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的制备:于 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸乙酯(83 毫克,0.15 毫摩尔)于 1.4 毫升四氢呋喃及 0.7 毫升乙醇的混合物在环境温度搅拌的溶液中,添加 0.60 毫升 1M 氢氧化钠水溶液。所得略浑浊混合物在环境温度剧烈搅拌 1 小时,随后经薄层色谱(90/10/1 氯仿 / 甲醇 /HOAc)确定反应已完全。反应混合物以 5 毫升 EtOAc 及 2.5 毫升 1M HCl 稀释,接着移至分液漏斗中。摇晃后,有机层以 2 毫升盐水洗涤,接着以硫酸钠干燥并蒸发,获得 61 毫克无色油状物 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸。MS(apci, pos)m/z=526。

[1648] 步骤 D:6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的对映异构体 2 的分离:将 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用 CHIRALCEL[®] OJ-H 柱(3×15 厘米),以甲醇 /100 巴的二氧化碳洗脱,使用 1 毫升注射且流速为 70 毫升 / 分钟进行拆分。收集含峰 2 的级份并移除挥发物获得 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的对映异构体 2。MS(apci, pos)m/z=526。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee)>98%。

[1649] 步骤 E:6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的对映异构体 2 的钠盐的制备:步骤 D 所得物质(峰 2 ;83 毫克)溶于 1 毫升甲醇中并添加 0.026 毫升 25% 甲醇钠的甲醇溶液。蒸发溶剂且残留物自乙醚蒸发,获得 60 毫克灰白色固体形式的 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸对映异构体 2 的钠盐。MS(apci, pos):m/z=526。¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 8.58(t, 1H), 7.82(d, 2H), 7.55(s, 1H), 7.17(d, 1H), 7.14(dd, 1H), 6.91(m, 3H), 6.52(s, 1H), 4.21(dt, 1H), 4.11(m, 1H), 3.47(q, 2H), 3.22(t, 1H), 2.99(t, 2H), 2.20(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.09(t, 1H), 0.96(m, 2H), 0.69(m, 2H)。旋光度:[α]_D²⁵=-16.63° (c=1.00, MeOH)。

[1650] 步骤 D 中所述的手性分离期间,收集含峰 1 的级份,获得 6-氯 -7-(4-(4-氯 -2-环丙基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的对映异构体 1。MS(apci, pos)m/z=526。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee)>98%。接着依类似于步骤 E 所提供的方式制备对映异构体 1 的钠盐。MS(apci, pos)m/z=526。当如实施例 A 中所述的分析中进行试验时,发现对映异构体 1 的钠盐的活性低于对映异构体 2 的钠盐。

[1651] 实施例 235

[1652] 6-氯 -7-(4-(4-环丙基 -2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满 -4-甲酸的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1653]

酸的对映异构体 2 的分离:将 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用 CHIRALCEL[®] 0J-H 柱 (3×15 厘米),以甲醇/100 巴的二氧化碳洗脱,使用 1 毫升注射且流速为 60 毫升/分钟进行拆分。收集含峰 2 的级份并移除挥发物获得 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的的对映异构体 2。MS(apci, pos)m/z=522。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee)>98%。

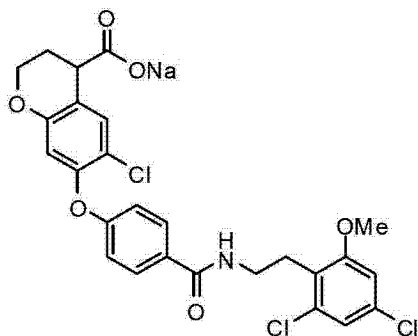
[1658] 步骤 E:6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的的对映异构体 2 的钠盐的制备:上述所得物质(峰 2;6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸;10.7 克,20.5 毫摩尔)吸收于 40 毫升 THF 及 75 毫升 EtOH 中。溶液以甲醇钠(41.0 毫升 0.5M 于甲醇中,20.5 毫摩尔)处理。混合物维持为溶液并搅拌 5 分钟。烧瓶侧壁以 50 毫升乙醇清洗且真空浓缩混合物。添加 EtOH(100 毫升)且混合物真空浓缩。残留物在高度真空下于 55°C (砂浴温度)放置 60 小时,获得白色固体形式的 (S)-6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸钠。MS(apci, pos)m/z=522。¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 7.82(d, 2H), 7.56(s, 1H), 6.99(d, 1H), 6.91(dd, 2H), 6.66(s, 1H), 6.56(d, 1H), 6.52(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.74(t, 2H), 2.21(m, 1H), 1.84(m, 2H), 0.90(m, 2H), 0.65(m, 2H)。

[1659] 步骤 D 中所述的手性分离期间,收集含峰 1 的级份,获得 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的的对映异构体 1。MS(apci, pos)m/z=522。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee)>98%。接着依类似于步骤 E 所提供的方式制备对映异构体 1 的钠盐。MS(apci, pos)m/z=522。当如实施例 A 中所述的分析中进行试验时,发现对映异构体 1 的钠盐的活性低于对映异构体 2 的钠盐。

[1660] 实施例 236

[1661] 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1662]



[1663] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1;0.75 克,2.0 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑水合物及 2-(2,4-二氯-6-甲氧基苯基)乙胺(制备例 7;0.48 克,2.19 毫摩尔)于 6 毫升 DMF 的搅拌溶液中,在环境温度下添加固体 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.46 克,2.4 毫摩尔)。出于方便所得溶液在

环境温度搅拌过夜。溶液以 60 毫升水稀释且随后搅拌 10 分钟,混合物移至分液漏斗中并以 30 毫升 EtOAc 萃取。添加 1M HCl (30 毫升) 使各层分离。有机层以硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱在 Biotage 40M 柱上纯化,以 70/30 己烷 /EtOAc 洗脱,获得 0.56 克白色玻璃状 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯。MS(apci, pos)m/z=578。

[1664] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (0.56 克, 0.97 毫摩尔) 于 10 毫升四氢呋喃及 5 毫升乙醇的混合物在环境温度搅拌的溶液中,添加 3.9 毫升 1M 氢氧化钠水溶液。所得略浑浊混合物在环境温度剧烈搅拌,反应混合物倒入含 100 毫升乙酸乙酯及 50 毫升 1M 盐酸水溶液的分液漏斗中。摇晃后,有机层以 20 毫升盐水洗涤,接着以硫酸钠干燥并蒸发,获得 0.60 克浅黄色油。为了将其转化成钠盐,将此物质溶于 10 毫升甲醇中并添加 0.22 毫升 25% 甲醇钠的甲醇溶液。蒸发溶剂且残留物自乙醚蒸发,获得 0.54 克灰白色玻璃状 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸。MS(apci, pos)m/z=550。MS(apci, neg)m/z=548。

[1665] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 的分离:将 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用 CHIRALCEL® 0J-H 柱 (3×15 厘米),以甲醇/100 巴的二氧化碳洗脱,使用 1 毫升注射且流速为 70 毫升/分钟进行拆分。收集含峰 2 的级份并移除挥发物获得 6-氯-7-(4-(4-环丙基-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2。MS(apci, pos)m/z=550。以 CHIRALPAK® QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee) >98%。

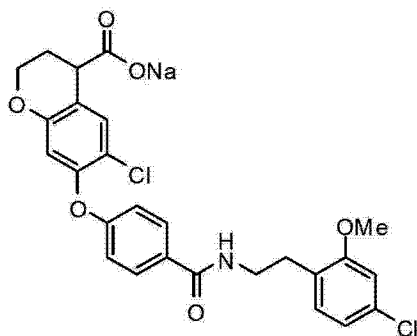
[1666] 步骤 D:6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 的钠盐的制备:上述步骤 C 所得物质 (峰 2; 0.56 克, 0.97 毫摩尔) 吸收于 10 毫升甲醇中并添加 0.22 毫升 25% 甲醇钠的甲醇溶液。蒸发溶剂且残留物自乙醚蒸发,获得 0.54 克灰白色玻璃状 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸对映异构体的钠盐。MS(apci, pos)m/z=550。MS(apci, neg)m/z=548。¹H NMR (400MHz, D6DMSO) δ 8.50 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.23 (dt, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (q, 2H), 3.29 (t, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.81 (m, 1H)。

[1667] 步骤 C 中所述的手性分离期间,收集含峰 1 的级份,获得 6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 1。MS(apci, pos)m/z=550。以 CHIRALPAK® QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee) >98%。接着依类似于步骤 D 所提供的方式制备对映异构体 1 的钠盐。MS(apci, pos)m/z=550。当如实施例 A 中所述的分析中进行试验时,发现对映异构体 1 的钠盐的活性低于对映异构体 2 的钠盐。

[1668] 实施例 237

[1669] 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1670]



[1671] 步骤 A :6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:于2-(4-氯-2-甲氧基苯基)乙胺盐酸盐(制备例8;23.4克,105毫摩尔)于DMF(200毫升)的悬浮液中,添加三乙胺(16.8毫克,120毫摩尔)且使混合物搅拌30分钟(固体并未变成溶液)。于其中依序添加4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例1;37.8克,100毫摩尔)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(15.4克,100毫摩尔)及N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(23.1克,120毫摩尔)并使反应混合物搅拌过夜(2小时后所有固体变成溶液)。反应混合物以EtOAc(600毫升)稀释并以600毫升份的1M HCl、饱和碳酸氢盐溶液及盐水洗涤。有机层以硫酸钠干燥、过滤并浓缩。残留物吸收于热乙酸乙酯(500毫升)中并经添加己烷(1.5升)结晶,获得6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(51.1克,93.9毫摩尔)。

[1672] 步骤 B :6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:于6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(31.0克,56.9毫摩尔)于3:1THF/EtOH(200毫升)的溶液中,添加氢氧化钠(120毫升,120毫摩尔)且使反应混合物在环境温度搅拌过夜,于此时经薄层色谱测定反应已完全。反应混合物浓缩至约25%体积,吸收于100毫升EtOH及100毫升水中,并以10毫升浓HCl搅拌下酸化。产物最出以油状物析出,但变成固体。过滤收集固体并以200毫升水洗涤,获得白色固体形式的6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(24.7克,47.8毫摩尔)。

[1673] 步骤 C :6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2的分离:将6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用CHIRALCEL[®] OJ-H柱(3×15厘米),以甲醇/100巴的二氧化碳洗脱,使用1毫升注射且流速为70毫升/分钟进行拆分。收集含峰2的级份并移除挥发物获得6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2。MS(apci, pos)m/z=516。以CHIRALPAK[®] QD-AX柱测量与消旋物相比的手性纯度(ee)>98%。

[1674] 步骤 D :6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2的钠盐的制备:上述所得物质(峰2;32.4克,62.7毫摩尔)悬浮于THF(55毫升)及EtOH(100毫升)中,接着添加甲醇钠的甲醇溶液(125毫升,62.7毫摩尔)并使反应混合物搅拌2分钟,此时均自溶液析出(crash out)。混合物以EtOH(300毫升)稀释并在旋转蒸发器上浓缩。残留物吸收于500毫升EtOH中并浓缩两次以移除任何残留MeOH,获得自

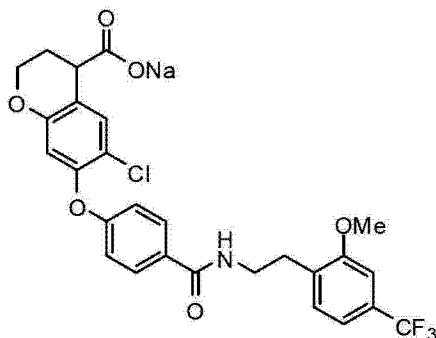
由流动固体形式的 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸对映异构体 2 的钠盐。MS(apci, pos)m/z=516。¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 8.42(br s, 1H), 7.79(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.14(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.91(m, 3H), 6.51(s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.41(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.78(m, 2H), 2.19(m, 1H), 1.76(m, 1H)。旋光度:[α]²⁵_D=-17.46° (c=1.00, MeOH)。

[1675] 步骤 C 中所述的手性分离期间,收集含峰 1 的级份,获得 6-氯-7-(4-(4-氯-2-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 1。MS(apci, pos)m/z=516。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee)>98%。接着依类似于步骤 D 所提供的方式制备对映异构体 1 的钠盐。当如实施例 A 中所述的分析中进行试验时,发现对映异构体 1 的钠盐的活性低于对映异构体 2 的钠盐。

[1676] 实施例 238

[1677] 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1678]



[1679] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:将一份 4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸(制备例 1;0.7 克,1.86 毫摩尔)以二氯甲烷(1 毫升)稀释,接着添加含草酰氯的二氯甲烷(1.02 毫升,2.04 毫摩尔)及 DMF(1 滴)。搅拌 10 分钟后,添加 2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙胺(制备例 9;0.448 克,2.04 毫摩尔)及 DIEA(1.13 毫升,6.50 毫摩尔),且反应混合物搅拌 2 小时。反应混合物直接负载于 Biotage25 柱上并以 5% 乙酸乙酯/己烷至 75% 乙酸乙酯/己烷洗脱,获得 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(624 毫克,1.08 毫摩尔,产率 58.1%)。

[1680] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(100 毫克,0.173 毫摩尔)于四氢呋喃(1 毫升)中稀释接着添加氢氧化钠(692 微升 1M 水溶液,0.692 毫摩尔)及乙醇(500 微升)。搅拌 2 小时后,反应混合物以乙酸乙酯及 2N HCl 水溶液稀释。分离各层且有机层以 MgSO₄ 干燥,过滤及浓缩。此物质使用两片 0.5mm 制备性硅胶板纯化,以 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱,获得 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸(61 毫克,0.111 毫摩尔,产率 64.1%)。¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 8.48(t, 1H), 7.82(d, 2H), 7.44(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.23(m, 2H), 6.96(d, 2H), 6.61(s, 1H), 4.24(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.82(t, 1H), 3.4

7(q, 1H), 3.17(d, 1H), 2.89(t, 2H), 2.21(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

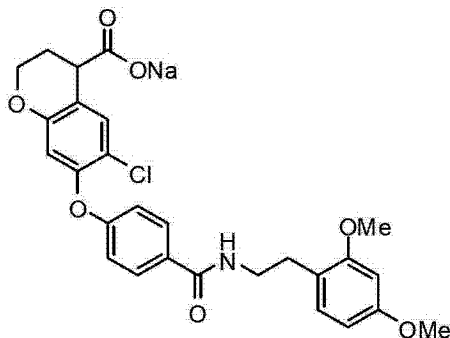
[1681] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 的分离:将 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用 CHIRALCEL[®] 0J-H 柱 (3×15 厘米), 以甲醇/100 巴的二氧化碳洗脱, 使用 1 毫升注射且流速为 70 毫升/分钟进行拆分。收集含峰 2 的级份并移除挥发物获得 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2。以 CHIRALPAK[®] QD-AX 柱测量与消旋物相比的手性纯度 (ee) > 98%。¹H NMR (400MHz, D6DMSO) δ 7.86(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.19(m, 2H), 6.78(m, 2H), 6.36(s, 1H), 4.20(dt, 1H), 4.09(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.36(t, 2H), 3.21(t, 1H), 2.79(t, 2H), 2.18(m, 1H), 1.77(m, 1H)。

[1682] 步骤 D:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 的钠盐的制备:6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 (50 毫克, 0.091 毫摩尔) 以 THF (300 微升) 稀释接着添加甲醇钠 (182 微升, 0.091 毫摩尔)。搅拌 1 小时后, 反应混合物经浓缩并置于真空下过夜。残留物再悬浮于乙醇中并浓缩。此物质在 60°C 于真空下干燥 5 小时且在环境温度干燥过夜, 获得白色固体形式的 6-氯-7-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸对映异构体 2 的钠盐 (40 毫克, 0.073 毫摩尔)。

[1683] 实施例 239

[1684] 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体 2 及钠盐的制备

[1685]



[1686] 步骤 A:6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯的制备:4-(6-氯-4-(乙氧羰基)色满-7-基氧基)苯甲酸 (制备例 1; 9.099 毫升, 3.185 毫摩尔) 于 DMF 中, 在环境温度下依序以 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (0.8321 毫升, 4.777 毫摩尔)、2-(2,4-二甲氧基苯基)乙胺半硫酸盐 (购自 ChemBridge 公司; 0.95 克, 2.07 毫摩尔)、N1-((乙基亚胺基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (0.7326 克, 3.822 毫摩尔) 及 3H-[1,2,3]四唑并[4,5-b]吡啶-3-醇 (0.1300 克, 0.9554 毫摩尔) 处理。反应混合物搅拌 14 小时。反应分配在乙酸乙酯及盐水之间, 有机层经真空干燥, 过滤, 浓缩并在硅胶上纯化。以 20% 至 75% 乙酸乙酯-己烷洗脱获得灰白色固体形式的 6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯 (1.255 克, 2.324 毫摩尔)。

[1687] 步骤 B:6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的制备:将6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸乙酯(1.25克,2.31毫摩尔)于2:1THF-乙醇(25毫升)中以氢氧化钠(9.26毫升,9.26毫摩尔)在环境温度下处理。3小时后,HPLC显示已完全且干净地转化成更具极性峰。反应混合物以乙酸乙酯稀释并以氯化氢(9.72毫升,9.72毫摩尔)酸化。添加盐水且将反应移至分液漏斗中。混合物以乙酸乙酯萃取。有机层显示单一点(10%MeOH/含数滴AcOH的CHCl₃)。乙酸乙酯层以硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得1.2克白色固体形式的6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸。MS(apci,pos)m/z=512。

[1688] 步骤 C:6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2的分离:将6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体的消旋混合物溶于甲醇中并经由超临界流体色谱利用CHIRALCEL® OJ-H柱(3×15厘米),并以甲醇/100巴的二氧化碳洗脱,使用1毫升注射且流速为70毫升/分钟进行拆分。收集含峰2的级份并移除挥发物获得6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2。以CHIRALPAK® QD-AX柱测量与消旋物相比的手性纯度(ee)>98%。

[1689] 步骤 D:6-氯-7-(4-(2,4-二氯-6-甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体2的钠盐的制备:上述所得物质(峰2;32毫克,0.063毫摩尔)溶于3:1THF-MeOH(总计体积2毫升)中并以0.5M甲醇钠/MeOH(125微升,0.063毫摩尔)在环境温度下经快速搅拌下进行处理。10分钟后,真空浓缩反应混合物成白色半固体,其悬浮于乙酸乙酯中并浓缩成白色固体。此固体悬浮于乙醇中,且悬浮液经真空浓缩(在旋转蒸发器上在50℃,4托)且所得固体在高真空下干燥24小时获得33毫克白色固体形式的对映异构体2的钠盐。MS(apci,pos)m/z=512。MS(apci,neg)m/z=510。

[1690] 步骤 C中所述的手性分离期间,收集含峰1的级份,获得6-氯-7-(4-(2,4-二甲氧基苯乙基氨基甲酰基)苯氧基)色满-4-甲酸的对映异构体1。以CHIRALPAK® QD-AX柱测量与消旋物相比的手性纯度(ee)>98%。接着依类似于步骤D所述的方式制备对映异构体1的钠盐。MS(apci,pos)m/z=512。当如实施例A中所述的分析中进行试验时,发现对映异构体1的钠盐的活性低于对映异构体2的钠盐。