

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D279/22

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D265/38 C07D413/06

C07D417/06 A61K 31/54

C07C 69/734 C07C 59/64

[21] 申请号 99816523.9

[43]公开日 2002年6月5日

[11]公开号 CN 1352639A

[22]申请日 1999.4.16 [21]申请号 99816523.9

[30]优先权

[32]1999.2.24 [33]US [31]09/257,104

[86]国际申请 PCT/IB99/00683 1999.4.16

[87]国际公布 WO00/50414 英 2000.8.31

[85]进入国家阶段日期 2001.9.25

[71]申请人 雷迪研究基金会

地址 印度安得拉邦

[72]发明人 B·B·罗雷 V·B·罗雷

C·B·阿什克 K·施瓦拉玛亚

B·R·帕拉塞利 R·M·古拉姆

R·拉杰格普兰 C·拉津

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 杜京英

权利要求书 35 页 说明书 67 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的三环化合物及其在医药中的应用,它们的制备方法和含有它们的药物组合物

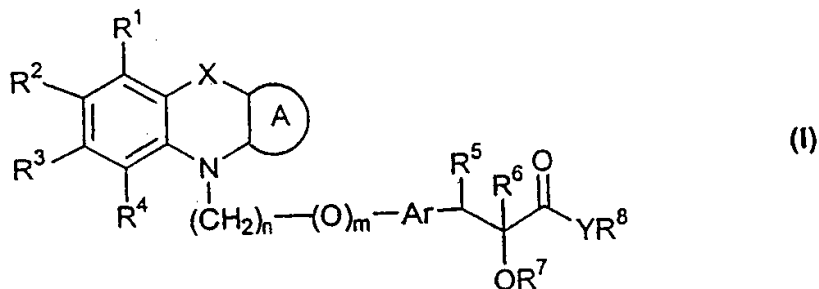
[57]摘要

本发明涉及降血脂、抗高血糖、抗肥胖和降血胆固醇活性的新化合物、它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们的可药用组合物。更具体地说,本发明涉及新的通式(I)的 β -芳基- α -氧取代的烷基羧酸、它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们的可药用组合物。

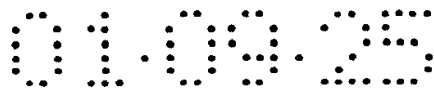
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权利要求书

1. 式(I)的化合物及其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、其可药用溶剂化物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者取代或未取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物或者硫酸或其衍生物; 与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构, 该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子, 还可任选地被取代; A 环可以是饱和的或者含有一个或多个双键, 或者可以是芳香的; X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子, 其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基; Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合芳基或者杂环基; R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基或与相邻的基团 R^6 一起形成一个键; R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基, 或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键; R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基; R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、



杂芳基或杂芳烷基；Y 表示氧或 NR¹⁰，其中 R¹⁰ 表示氢、烷基、芳基、羟烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；R⁸ 和 R¹⁰ 一起可以形成含碳的 5 或 6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹-R⁴ 上的取代基选自卤素、羟基、硝基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、烷基氨基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。

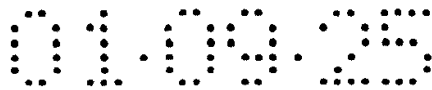
3. 权利要求 1 和 2 的化合物，其中环状结构 A 表示苯基或吡啶基环。

4. 权利要求 1-3 的化合物，其中 Ar 表示未取代的或取代的二价的亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶啉基、氮杂吡啶基、氮杂吡啶啉基、茚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基或吡唑基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 Ar 表示的基团上的取代基选自直链或支链的可任选卤代的 (C₁-C₆) 烷基、可任选卤代的 (C₁-C₃) 烷氧基、卤素、酰基、氨基、酰氨基、硫代、羧酸或磺酸或者它们的衍生物。

6. 权利要求 1-5 的化合物，其中当 m = 0 时，Ar 表示二价的苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶啉基、二氢苯并呋喃基或二氢苯并吡喃基。

7. 权利要求 1-6 的化合物，其中当 m = 1 时，Ar 表示二价的亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡



咪基、吡啶基、氮杂咪基、氮杂咪基、茚基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基或吡啶基。

8. 权利要求 1 的化合物，其中可药用盐是 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐。

9. 权利要求 1 的化合物，它选自：

(E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E/Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(-) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯;
- (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐;
- (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐;
- (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐; (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐; (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺; 和

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺。

10. 权利要求 1 的化合物，它选自：

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的

Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、賴氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

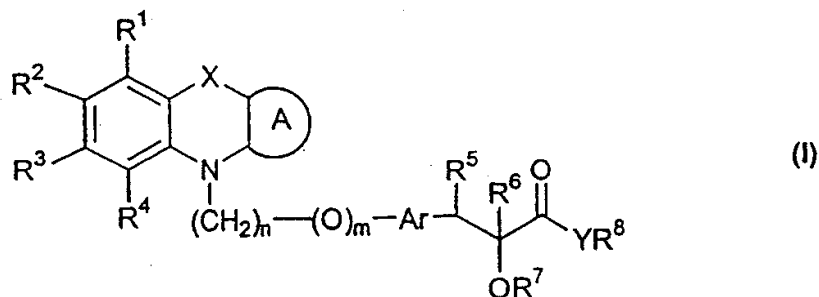
(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸的 Li、Na、K、Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸的 Li、Na、K、

Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸的 Li、Na、K、
 Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸的 Li、Na、K、
 Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸的 Li、Na、K、
 Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸的 Li、Na、K、
 Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐；
 和
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸的 Li、Na、K、
 Mg、赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、铵盐、取代的铵盐或铝盐。

11. 一种药物组合物，包含如权利要求 1 - 10 定义的式 (I) 化合物



和可药用载体、稀释剂、赋形剂或溶剂化物。

12. 一种药物组合物，含有如权利要求 1 - 10 定义的式 (I) 化合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类 (fibrates)、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或者它们的组合物，以及可药用载体、稀释剂、赋形剂或溶剂化物。

13. 一种权利要求 11 和 12 的药物组合物，是片剂、胶囊、粉末、糖浆、溶液或悬浮液形式的。

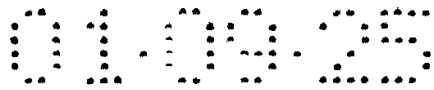
14. 一种权利要求 11 和 12 的药物组合物, 用于治疗和/或预防 II 型糖尿病, 葡萄糖不耐受, 瘦蛋白抗性, 异常脂血症, 与 X 综合症有关的疾患, 如高血压、肥胖症、胰岛素耐药、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病; 某些肾疾病, 包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病; 与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、作为醛糖还原酶抑制剂、用于改善痴呆的认知性功能、作为抗炎药和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

15. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的方法, 包括向需此治疗的患者施用权利要求 1-10 定义的式(I)化合物或者权利要求 11 的药物组合物。

16. 权利要求 15 的方法, 其中的疾病是 II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 异常脂血症, 与 X 综合症有关的疾病, 如高血压、肥胖症、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病; 某些肾疾病, 包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病; 与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

17. 权利要求 15 的方法, 用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾病, 该方法包括向需此治疗的患者施用权利要求 1-10 的式(I)的 PPAR α 和/或 PPAR γ 激动剂或者权利要求 11 的药物组合物。

18. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游



离脂肪酸的方法,包括向需此治疗的患者施用权利要求 1-10 定义的式(I)化合物或者权利要求 11 的药物组合物。

19. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖症、葡萄糖不耐受、瘦蛋白、胰岛素耐药或其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的方法,包括向需此治疗的患者施用权利要求 12 的药物组合物。

20. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖症、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的方法,包括在以使产生协同作用的一段时间内,向需此治疗的患者施用有效量的权利要求 1-10 定义的式(I)化合物或者权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊或普罗布考或者它们的组合。

21. 权利要求 19 和 20 的方法,其中所述疾病是 II 型糖尿病,葡萄糖耐量异常,异常脂血症;与 X 综合症有关的疾病,如高血压、肥胖症、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病;某些肾疾病,包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病;与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

22. 权利要求 19 的方法,用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾病,该方法包括向需此治疗的患者以权利要求 12 药物组合物形式施用式(I)的 PPAR α 和/或 PPAR γ 的激动剂。

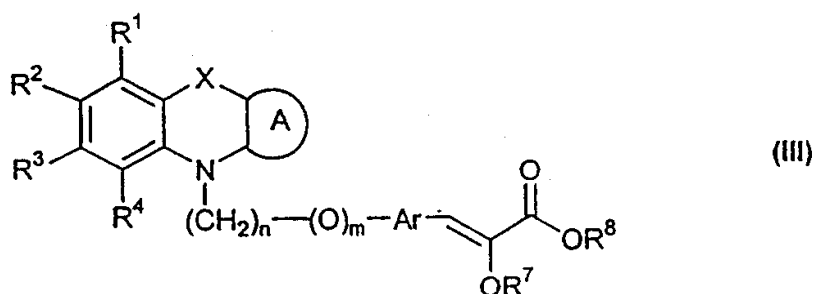
23. 权利要求 20 的方法,用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾病,该方法包括在以使产生协同作用的一段时间内,向需此治疗的患者施用

权利要求 1-10 定义的式 (I) PPAR α 和/或 PPAR γ 的激动剂和权利要求 11 的药物组合物以及 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊或普罗布考或者它们的组合。

24. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的方法，包括向需此治疗的患者施用权利要求 12 的药物组合物。

25. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和游离脂肪酸的方法，包括在以使产生协同作用的一段时间内，向需此治疗的患者联合/同时施用权利要求 1-10 定义的式 (I) 化合物或权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊或普罗布考或者它们的组合。

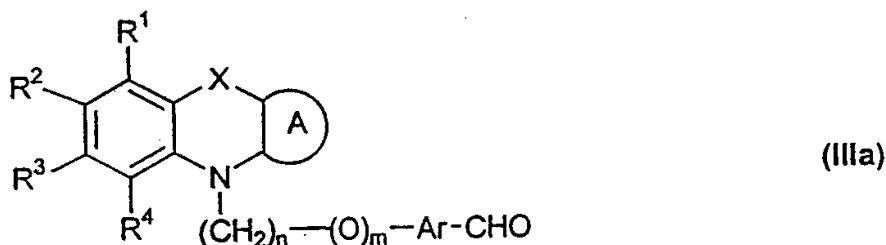
26. 一种制备式 (III) 化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、及其可药用溶剂化物的方法，



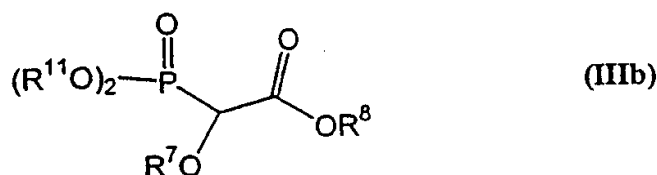
其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该环可任选地含有一个或多个选自氧、

硫或氮原子的杂原子，该环可任选被取代；A 环是饱和的或者含有一个或多个双键，或者是芳香结构；X 表示选自氧、硫或 NR⁹ 的杂原子，其中 R⁹ 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价的单环或稠合的芳基或者杂环基；R⁷ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；R⁸ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；n 是 1-4 的整数并且 m 是整数 0 或 1；该方法包括：

a) 使其中所有符号定义如上的式 (IIIa) 化合物

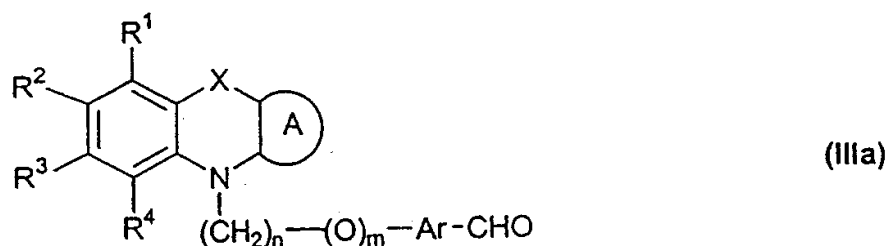


与式 (IIIb) 化合物反应，



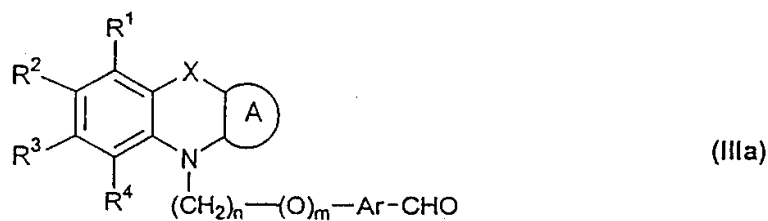
其中 R⁷ 和 R⁸ 定义如上，但不包括氢原子并且 R¹¹ 可以是 (C₁-C₆) 烷基，得到如上定义的式 (III) 化合物；或

b) 使其中所有符号定义如上的式 (IIIa) 化合物

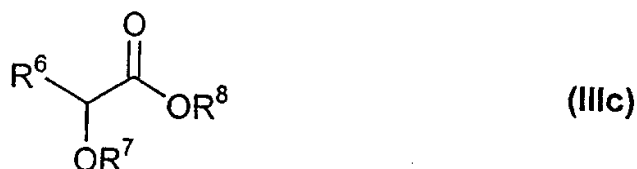


与 Wittig 试剂反应；或

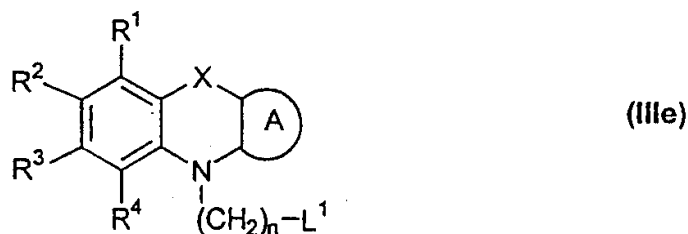
c) 使其中所有符号定义如上的式 (IIIa) 化合物



与式(IIIc)化合物反应,



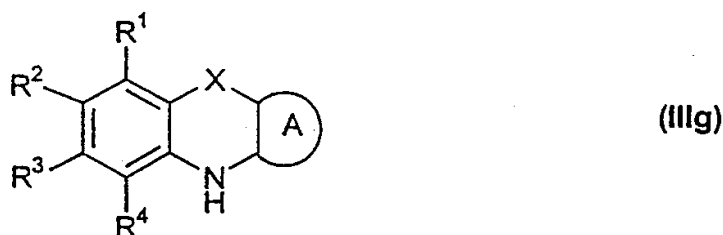
其中 R⁶ 表示氢原子并且 R⁷、R⁸ 定义如上, 得到式(III)化合物; 或
d) 使其中 L¹ 是离去基团并且其它所有符号定义如上的(IIIe)化合物



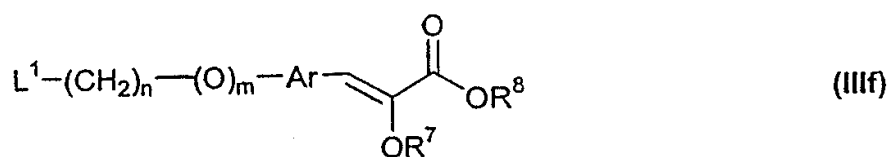
与其中 R⁷、R⁸ 和 Ar 定义如上的式(IIIId)化合物反应,



得到其中所有符号定义如上的式(III)化合物; 或
e) 使其中所有符号定义如上的通式(IIIg)的化合物

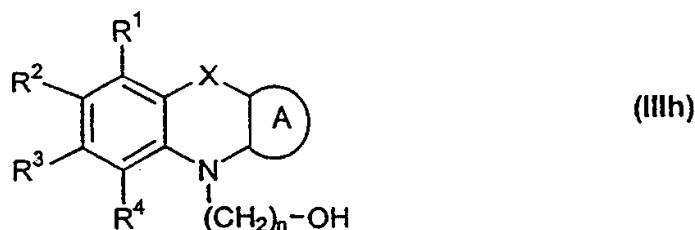


与其中所有符号定义如上并且 L¹ 是离去基团的通式(IIIIf)的化合物反应,

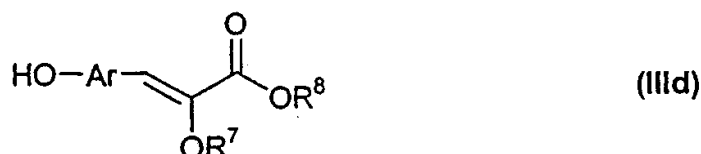


得到如上定义的式(III); 或

f) 使其中所有符号定义如上的通式(IIIh)的化合物

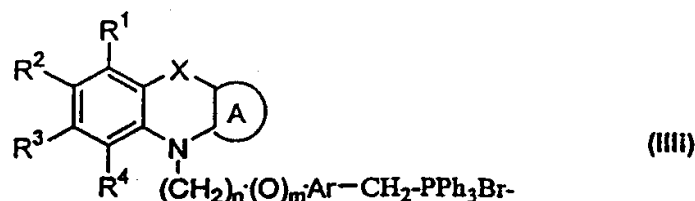


与其中所有符号定义如上的通式(IIIId)的化合物反应,



得到如上定义的式(III)化合物; 或

g) 使其中所有符号定义如上的式(IIIi)的化合物



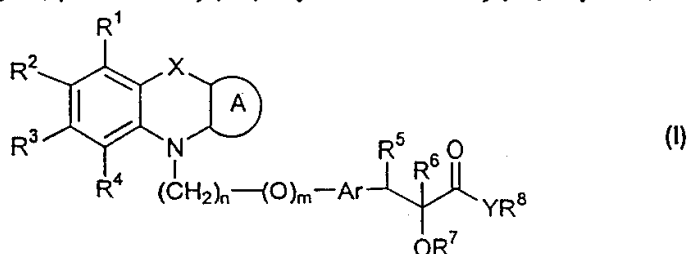
与式(IIIj)的化合物反应,



其中 $R^7=R^8$ 并且定义如上, 但不包括氢,

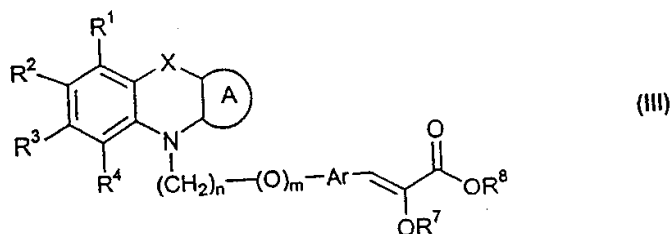
得到式(III)化合物, 如果需要, 将上述任一方法中所得的式(III)化合物转化为可药用盐或可药用溶剂化物。

27. 一种制备式(I)化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、及其可药用溶剂化物的方法,



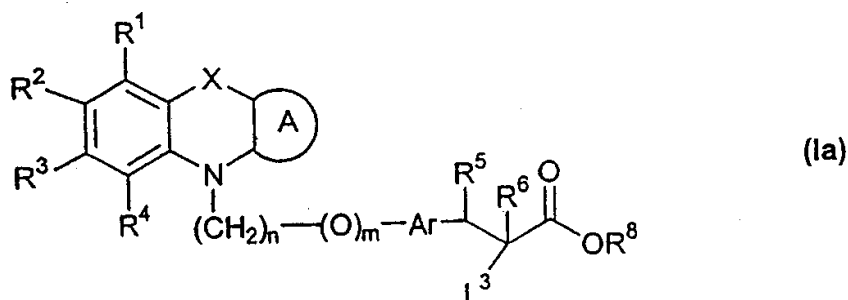
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子，还可任选地被取代；A 环可以是饱和的或者含有一个或多个双键，或者可以是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合芳基或者杂环基； R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基或者与相邻的基团 R^6 一起形成一个键； R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键； R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；Y 表示氧；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数；该方法包括：

a) 还原式(III)化合物，



该化合物表示其中 R^5 和 R^6 表示一个键, Y 表示氧原子并且其它所有符号定义如上的式 (I) 化合物, 得到其中 R^5 和 R^6 各自表示氢原子并且所有其它符号定义如上的通式 (I) 化合物; 或

b) 使式 (Ia) 化合物的化合物



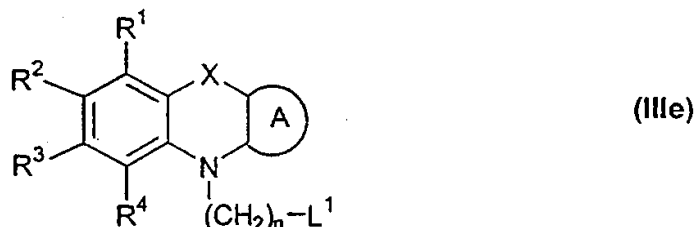
其中所有符号定义如上, R^8 定义如上, 但不包括氢并且 L^3 是离去基团, 与通式 (Ib) 的醇反应



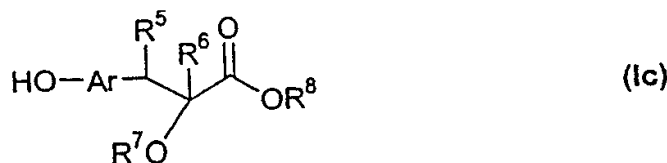
其中 R^7 表示未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基,

得到式 (I) 的化合物, 其中所有符号定义如上; 或

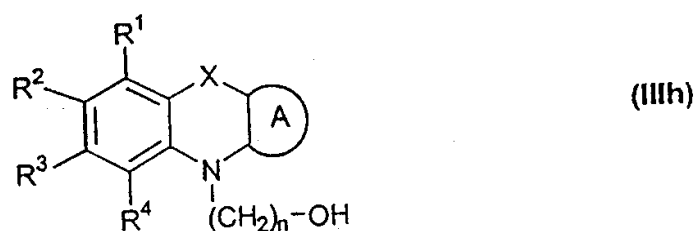
c) 使其中 L^1 是离去基团并且其它所有符号定义如上的式 (IIIe) 化合物



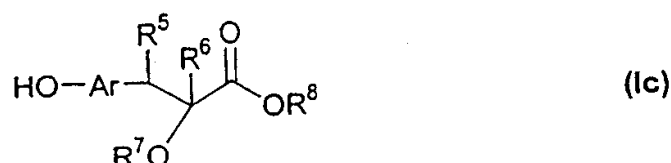
与其中所有符号定义如上的式 (Ic) 化合物反应,



得到其中所有符号定义如上的式(I)化合物; 或
d) 使其中所有符号定义如上的通式(IIIh)化合物

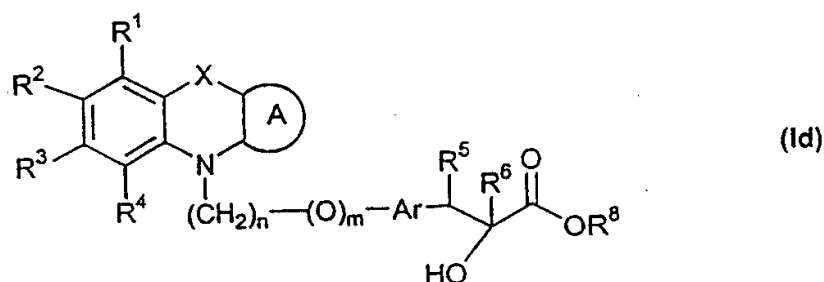


与其中所有符号定义如上的(Ic)化合物反应,



得到如上定义的式(I)化合物; 或

e) 使式(Id)化合物



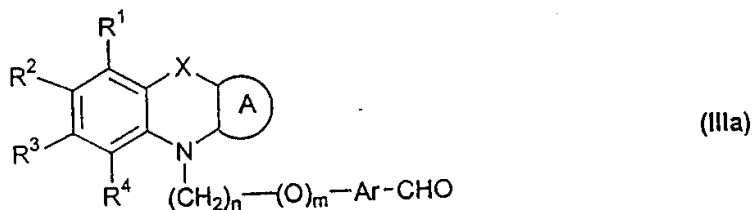
该化合物表示式(I)化合物, R^7 表示氢原子并且其它所有符号定义如上,
与式(Ie)化合物反应,



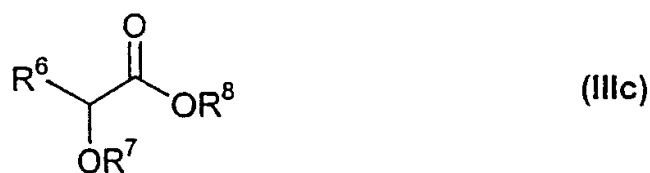
其中 R^7 表示未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基, Hal 表示卤原子,

得到其中所有符号定义如上的式(I)化合物; 或

f) 使其中所有符号定义如上的(IIIa)化合物



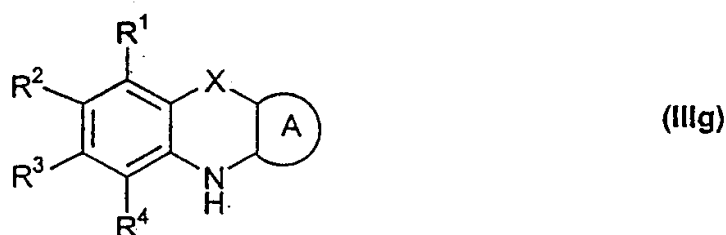
与式(IIIc)化合物反应,



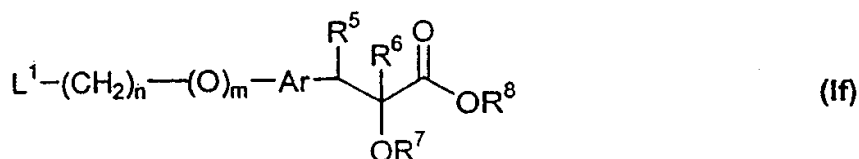
其中 R^6 是氢并且 R^7 、 R^8 定义如上,

得到其中所有符号定义如上的式(I)化合物; 或

g) 使其中所有符号定义如上的式(IIIg)化合物

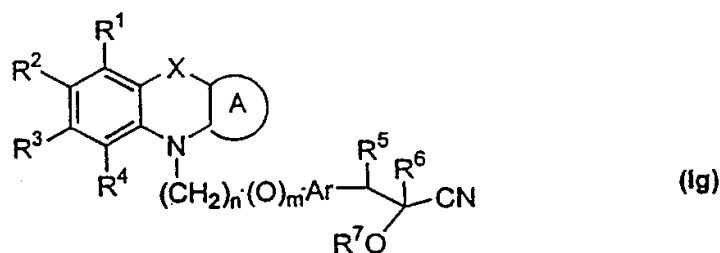


与其中 L^1 是离去基团并且其它所有符号定义如上的通式(I_f)化合物反应,



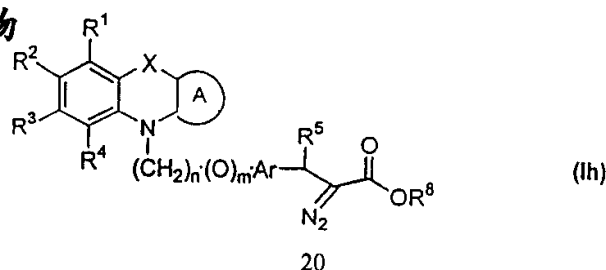
得到其中所有符号定义如上的式(I)化合物; 或

h) 将其中所有符号定义如上的式(I_g)化合物



转化为其中所有符号定义如上的式(I)化合物; 或

i) 使式(I_h)化合物



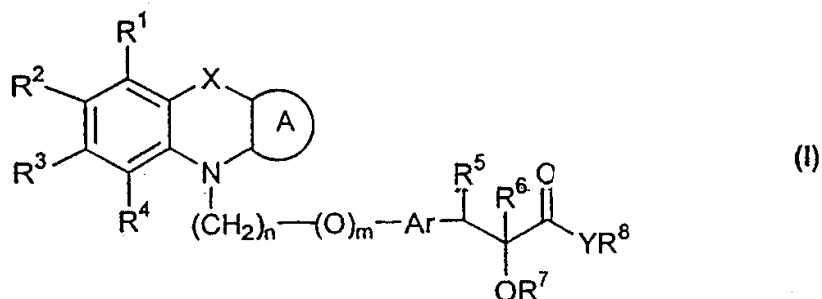
其中 R^8 定义如上, 但不包括氢并且其它所有符号定义如上,
与式 (Ib) 化合物反应,



其中 R^7 表示未取代的或取代的下列基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基,

得到其中所有符号定义如上的式 (I) 化合物, 如果需要, 将上述任一方法中所得的式 (I) 化合物转化为可药用盐或可药用溶剂化物。

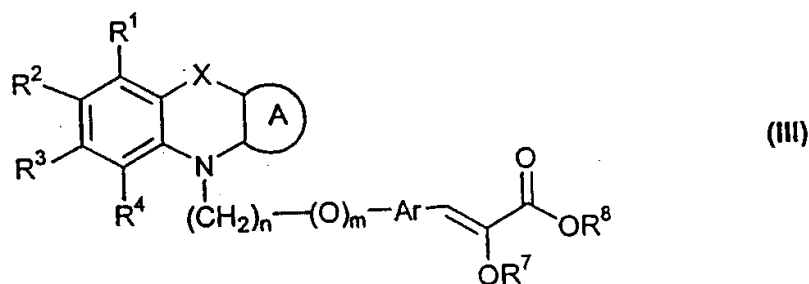
28. 一种制备式 (I) 化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、及其可药用溶剂化物的方法,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同, 并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者取代或未取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物或者磺酸或其衍生物; 与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构, 该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子, 还可任选地被取代; A 环可以是饱和的或者含有一

个或多个双键，或者可以是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合芳基或者杂环基； R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基或与相邻的基团 R^6 一起形成一个键； R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键； R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；Y 表示 NR^{10} ，其中 R^{10} 表示氢、烷基、芳基、羟烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 和 R^{10} 一起可以形成含碳的 5 或 6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数；该方法包括使其中所有符号定义如上并且 Y 表示氧的式 (I) 化合物与其中 R^8 和 R^{10} 定义如上的式 $\text{NHR}^8\text{R}^{10}$ 的适合胺反应，并且如果需要，将所得的式 (I) 化合物转化为可药用盐或可药用溶剂化物。

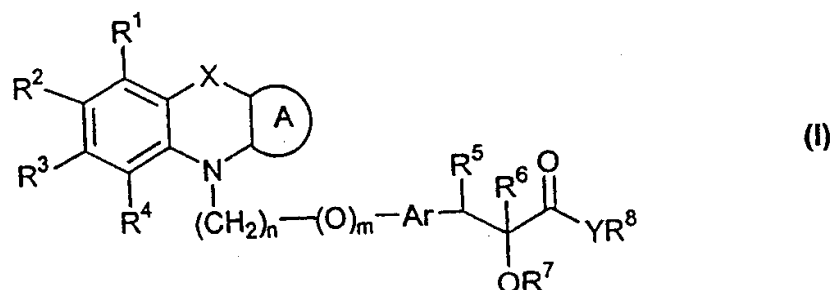
29. 按照权利要求 26 的方法制备的式 (III) 化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、其可药用溶剂化物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、

烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该环可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮原子的杂原子，该环可任选被取代；A 环是饱和的或者含有一个或多个双键，或者是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价的单环或稠合的芳基或者杂环基； R^5 与 R^6 一起形成一个键； R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；n 是 1-4 的整数并且 m 是整数 0 或 1。

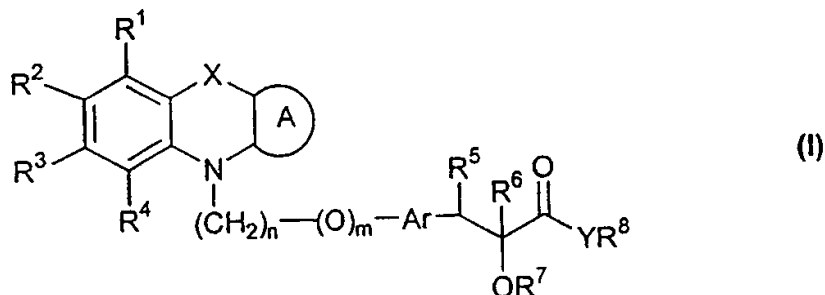
30. 按照权利要求 27 的方法制备的式 (I) 化合物及其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、其可药用溶剂化物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳

基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该环可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮原子的杂原子，该环可任选被取代；A 环是饱和的或者含有一个或多个双键，或者是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR⁹ 的杂原子，其中 R⁹ 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价的单环或稠合的芳基或者杂环基；R⁵ 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或者未取代的或取代的芳烷基，或者与相邻的 R⁶ 一起形成一个键；R⁶ 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代或取代的芳烷基，或者 R⁶ 与 R⁵ 一起形成一个键；R⁷ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；R⁸ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；Y 表示氧；n 是 1-4 的整数并且 m 是整数 0 或 1

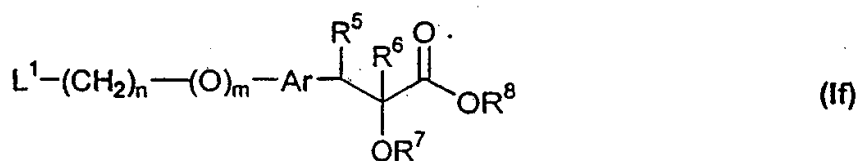
31. 按照权利要求 28 的方法制备的式 (I) 化合物及其衍生物、其类似物、其互变异构体、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐、其可药用溶剂化物，



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可以相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者取代或未取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷

氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子，还可任选地被取代；A 环可以是饱和的或者含有一个或多个双键，或者可以是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR⁹ 的杂原子，其中 R⁹ 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合芳基或者杂环基；R⁵ 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基或与相邻的基团 R⁶ 一起形成一个键；R⁶ 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基，或者 R⁶ 与 R⁵ 一起形成一个键；R⁷ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；R⁸ 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；Y 表示 NR¹⁰，其中 R¹⁰ 表示氢、烷基、芳基、羟烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；R⁸ 和 R¹⁰ 一起可以形成含碳的 5 或 6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数。

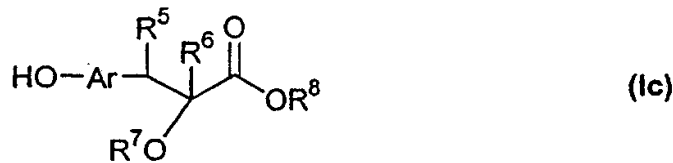
32. 式 (If) 的中间体,



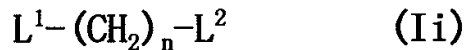
其中 Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合的芳基或者杂环基；R⁵

表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基，或者与相邻的基团 R^6 一起形成一个键； R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键； R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； n 是 1-4 的整数； m 是 0 或 1 的整数并且 L^1 是离去基团。

33. 一种制备权利要求 32 中所述的式 (Ic) 化合物的方法，该方法包括：
a) 使其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 Ar 如权利要求 32 所定义的式 (Ic) 化合物

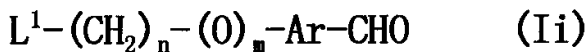


与式 (Ii) 化合物反应，

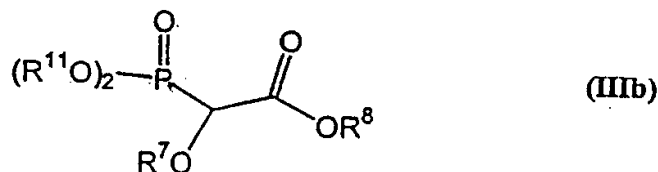


其中 L^1 和 L^2 可以相同或不同并且表示离去基团，或者 L^2 还可以表示羟基或被保护的羟基，它可进一步地转化为离去基团， n 表示 1-4 的整数；
或

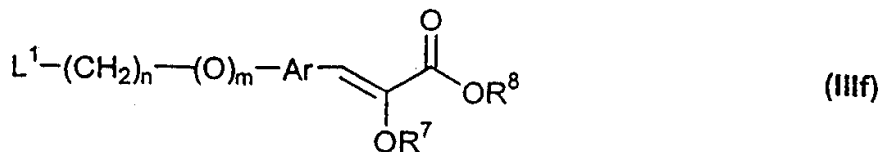
b) 使其中 L^1 是离去基团并且其它所有符号定义如上的式 (Ij) 化合物



与其中 R^{11} 是低级烷基并且 R^7 、 R^8 如权利要求 32 所定义的式 (IIIb) 化合物反应，

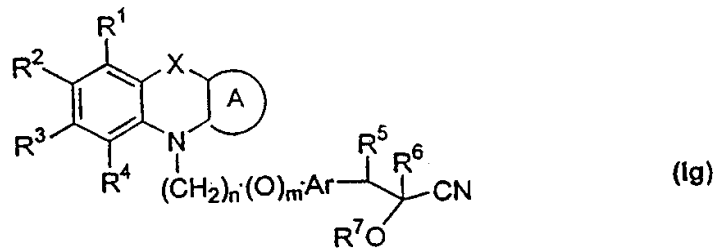


得到式 (IIIc) 化合物，



其中所有符号定义如上并且 L^1 是离去基团, 该化合物可进一步被还原得到式 (If) 化合物。

34. 式 (Ig) 的中间体,

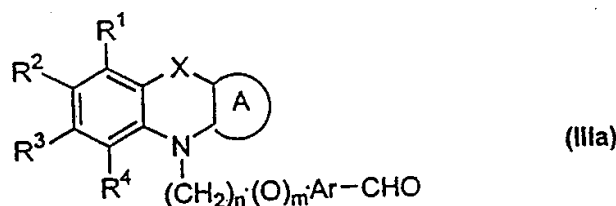


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磷酸或其衍生物; 与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构, 该结构可任选地包含一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子, 该结构还可任选地被取代; A 环是饱和的或者含有一个或多个双键或者是芳香的; X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子, 其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基; Ar 表示未取代的或取代的二价的单环或稠合的芳基或者杂环基; R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或者未取代的或取代的芳烷基, 或者与相邻的基团 R^6 一起形成一个键; R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基, 或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键; R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基

氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数。

35. 一种制备权利要求 34 中所定义的其中 R⁵ 和 R⁶ 表示氢的式 (Ig) 化合物的方法，该方法包括

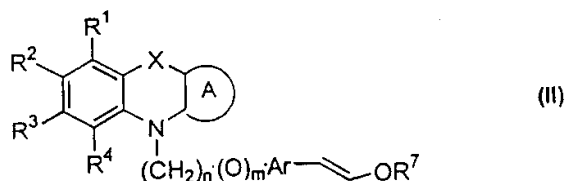
a) 使其中所有符号如权利要求 34 中所定义的式 (IIIa) 化合物



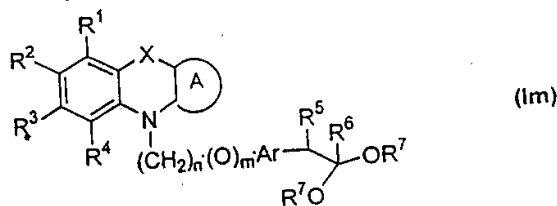
与式 (Ik) 的化合物反应，



R⁷ 表示未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基并且 Hal 表示卤原子，得到其中所有符号定义如上的式 (II) 化合物，

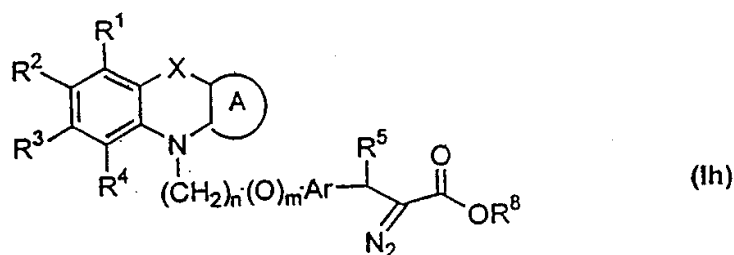


b) 使式 (II) 化合物与式 R⁷OH 的醇反应，其中 R⁷ 表示未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基，得到其中所有符号定义如上的式 (Im) 化合物，



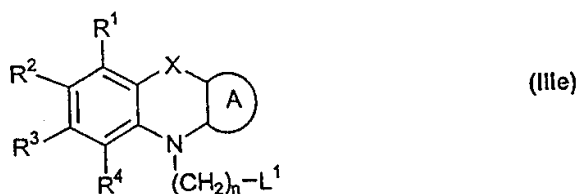
c) 使上面得到的其中所有符号定义如上的式 (Im) 化合物与三烷基氧硅烷反应，得到其中所有符号定义如上的式 (Ig) 化合物。

36. 式 (Ih) 的中间体,

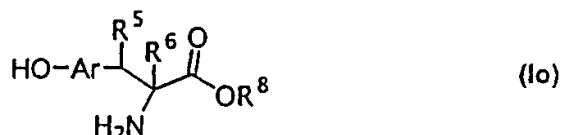


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氨基、甲酰基或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环状结构，该结构可任选地包含一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子，该结构还可任选地被取代；A 环是饱和的或者包含一个或多个双键，或者是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价的单环或稠合的芳基或者杂环基； R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基，或者与相邻的 R^6 一起形成一个键； R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或未取代的或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数。

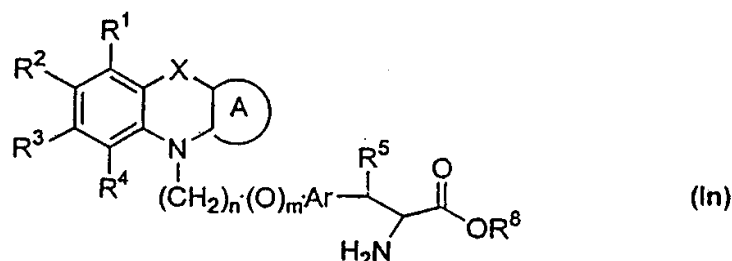
37. 一种制备权利要求 36 中所定义的式 (Ih) 化合物的方法，该方法包括
a) 使其中 L^1 是离去基团并且其它所有符号定义如上的式 (IIIe) 化合物



与其中 R⁶ 是氢并且所有符号定义如上的式 (Io) 化合物反应



得到其中所有符号定义如上的式 (In) 化合物, 和



b) 使所得的式 (In) 化合物与适合的重氮化试剂反应。

38. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖症、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的药物, 含有有效量的权利要求 1-10 定义的式 (I) 化合物或者权利要求 11 的药物组合物。

39. 根据权利要求 38 的药物, 其中所述疾病是 II 型糖尿病、胰岛素耐量异常、异常脂血症; 与 X 综合症有关的疾病, 如高血压、肥胖症、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病; 某些肾病, 包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病; 与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症 (PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

40. 根据权利要求 38 的药物, 用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾

病，它含有有效量的式(I)的 PPAR α 和/或 PPAR γ 的拮抗剂或者权利要求 11 的药物组合物。

41. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的药物，含有有效量的如权利要求 1 - 10 定义的式(I)化合物或者权利要求 11 的药物组合物。

42. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖症、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的药物，含有如权利要求 12 的药物组合物。

43. 一种预防或治疗高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖症、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病的药物，含有在以使产生协同作用的一段时间内施用的有效量的如权利要求 1 - 10 定义的式(I)化合物或者权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或或其组合。

44. 权利要求 42 或 43 的药物，其中的疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、异常脂血症，与 X 综合症有关的疾患，如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病；某些肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病；与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

45. 权利要求 42 的药物，用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾患，含有权利要求 12 的药物组合物形式的式(I)的 PPAR α 和/或 PPAR γ 激动剂。

46. 权利要求 43 的方法，用于治疗和/或预防与 X 综合症有关的疾患，包含在以使产生协同作用的一段时间内施用的有效量的权利要求 1-10 的式 (I) 的 PPAR α 和/或 PPAR γ 激动剂和权利要求 11 的药物组合物以及 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合。

47. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆游离脂肪酸的药物，含有权利要求 12 的药物组合物。

48. 一种降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆游离脂肪酸的药物，含有在以使产生协同作用的一段时间内联合/同时施用的有效量的权利要求 1-10 任一项的式 (I) 化合物或者权利要求 11 的药物组合物以及 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合。

49. 权利要求 1-10 任一项定义的式 (I) 化合物或者权利要求 11 的药物组合物在用于预防或治疗下列疾病中的用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

50. 权利要求 49 的用途，所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、异常脂血症、与 X 综合症有关的疾患，如高血压、肥胖症、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病；某些肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病；与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症 (PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

51. 权利要求 1-10 定义的式 (I) 化合物或者权利要求 11 的药物组合物

用于降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的用途。

52. 如权利要求 12 定义的式 (I) 的化合物用于预防或治疗下列疾病的用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

53. 权利要求 1-10 定义的式 (I) 化合物或权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合物在以使产生协同作用的一段时间内联合给药用于预防或治疗下列疾病的用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

54. 权利要求 52 或 53 的式 (I) 化合物的用途，其中所述疾病是：II 型糖尿病，葡萄糖耐量异常，异常脂血症，与 X 综合症有关的疾患，如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病；某些肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病；与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症 (PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

55. 权利要求 12 定义的式 (I) 化合物用于降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的用途。

56. 权利要求 1-10 任一项定义的式 (I) 化合物或权利要求 11 的药物组合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合物在以使产生协同作用的一段时间内联合/同

时施用用于降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的用途。

57. 权利要求 1-10 任一项定义的式(I)化合物或权利要求 11 的药物组合物用于制备预防或治疗下列疾病的药物的用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

58. 权利要求 57 的用途，所述疾病是 II 型糖尿病，葡萄糖耐量异常，异常脂血症，与 X 综合症有关的疾患，如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病；某些肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病；与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

59. 权利要求 1-10 定义的式(I)化合物或权利要求 11 的药物组合物用于制备降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的药物的用途。

60. 权利要求 12 定义的式(I)化合物用于制备预防或治疗下列疾病的药物的用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

61. 在以使产生协同作用的一段时间内联合给药的权利要求 1-10 定义的式(I)化合物或权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合在制备预防或治疗下列疾病的药物中用途：高脂血症、高胆固醇血症、高血

糖症、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐受、瘦蛋白抗性、胰岛素耐药或者其中胰岛素耐药是基础性病生理学机制的疾病。

62. 权利要求 60 或 61 定义的式(I)化合物的用途, 其中所述疾病是 II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 异常脂血症, 与 X 综合症有关的疾患, 如高血压、肥胖症、动脉粥样硬化、高脂血症、冠状动脉疾病和其它心血管疾病, 某些肾病, 包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症、视网膜病、肾病、与内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、痴呆、作为抗炎药和糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠疾病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

63. 权利要求 12 定义的式(I)化合物用于制备降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的药物的用途。

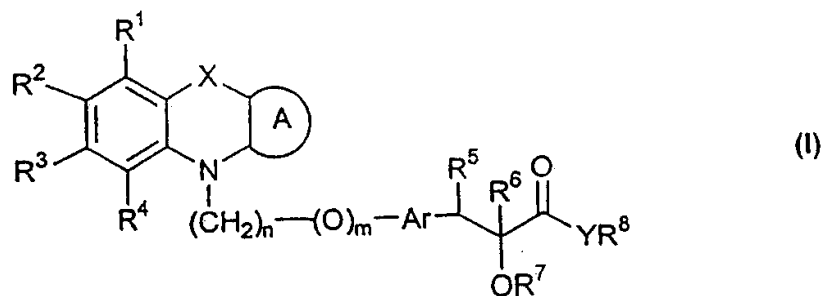
64. 在以使产生协同作用的一段时间内联合同时给药的权利要求 1 - 10 定义的式(I)化合物或权利要求 11 的药物组合物和 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸衍生物类、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或其组合在制备降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和血浆中游离脂肪酸的药物的用途。

说明书

新的三环化合物及其在医药中的应用，
它们的制备方法和含有它们的药物组合物

发明领域

本发明涉及具有降血脂、抗高血糖、抗肥胖和降血胆固醇活性的新化合物、它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们的可药用组合物。更具体地说，本发明涉及新的通式(I)的 β -芳基- α -氧取代的烷基羧酸、它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们的可药用组合物。



本发明还涉及一种制备上述新的化合物、它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们的可药用组合物的方法。

本发明还涉及新的中间体、它们的制备方法以及它们在制备式(I)化合物中的应用。

本发明的化合物降低血浆葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇(TC)；增稠密度脂蛋白(HDL)并降低低密度脂蛋白(LDL)，它们对冠心病和动脉粥样硬化具有有益作用。

通式(I)化合物可用于减轻体重并用于治疗 and/或预防疾病，例如高血压、冠心病、动脉粥样硬化、中风、外周血管病和相关疾病。这些化

合物可用于治疗家族性血胆固醇过多、高甘油三酯血症，降低动脉粥样硬化症的脂蛋白、VLDL 和 LDL。本发明的化合物可用于治疗某些肾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合症、高血压性肾硬化症和肾病。通式(I)化合物还可用于治疗 and/或预防胰岛素耐药(II 型糖尿病)、瘦蛋白(leptin)抗性、葡萄糖耐量异常、脂血症及与 X 综合症有关的疾患，例如高血压、肥胖、胰岛素耐药、冠心病和其它心血管疾病。这些化合物还可用作醛糖还原酶抑制剂、用于改善痴呆的认知性功能，治疗糖尿病并发症、内皮细胞活化有关的疾患、牛皮癣、多囊性卵巢综合症(PCOS)、炎性肠病、骨质疏松、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、视网膜病、黄瘤、炎症以及用于治疗癌症。本发明的化合物可与一种或多种下列药物联合用于治疗 and/或预防上述疾病：HMG CoA 还原酶抑制剂、降血脂/降血脂蛋白药物，如纤维酸衍生物、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考。

发明背景

动脉粥样硬化和其他外周血管病是影响数以百万计的人生活质量的主要因素。因此，人们努力致力于搞清楚高胆固醇血症和高脂血症并开发有效治疗策略。

高胆固醇血症的定义是超出常规定义的所谓“正常”水平的血浆胆固醇水平。最近，认为胆固醇“理想”水平比一般人的胆固醇“正常”水平低得多，冠动疾病(CAD)的危险性随超过“最佳”(或“理想”)值的胆固醇水平的升高而增高。在高胆固醇血症和 CAD 之间存在着清楚明确的因果关系，对于具有多种危险性因素的个体尤其如此。大多数胆固醇以与各种脂蛋白，如低密度脂蛋白(LDL)、中密度脂蛋白(IDL)、高密度脂蛋白(HDL)的酯化形式并且部分地以极低密度脂蛋白(VLDL)的酯化形式存在。研究清楚地表明 CAD 和动脉粥样硬化与血清 HDL-胆固醇浓度之间存在着相反的关系(Stampfer 等人, N. Engl. J. Med., 325(1991), 373-381), CAD 的危险性随 LDL 和 VLDL 水平的增高而增高。

在 CAD 中，发现颈动脉、冠状和脑动脉中普遍存在的“脂肪倾向”

主要是游离的和酯化的胆固醇。Miller 等人(Br. Med. J., 282 (1981), 1741-1744)的研究显示 HDL-颗粒的增多可减少人冠脉中狭窄部位的数量,而高水平的 HDL 胆固醇可防止动脉粥样硬化的发展。Picardo 等人(动脉硬化 6 (1986) 434-441)通过体外实验表明 HDL 能够从细胞中除去胆固醇。他们认为 HDL 可减少组织中过量游离胆固醇并将其转移到肝脏中(Macikinnon 等人, J. Biol. Chem. 261 (1986), 2548-2552)。因此,增高 HDL 胆固醇的物质对于高胆固醇血症和冠心病(CHD)具有治疗意义。

在富足的社会和发展中世界,肥胖都是一种十分普遍的疾病,并且是发病和死亡的一种主要原因。它是一种身体脂肪过度累积的状态。肥胖的起因尚不清楚。据信,是遗传因素或者是由于遗传型和环境之间的相互作用促进的结果。无论其起因如何,结果是由于能量摄入与能量消耗之间失衡导致脂肪沉积。节食、锻炼和食欲抑制已构成肥胖治疗的一部分。但仍需要有效的治疗用来对抗这种疾病,因为它可导致冠心病、糖尿病、中风、高脂血症、痛风、骨关节炎、降低生育力以及许多其它精神和社会问题。

糖尿病和胰岛素耐药是另一类严重影响全球许多人生活质量的疾病。胰岛素耐药是指较宽浓度范围内的胰岛素发挥其生物作用的能力的下降。在胰岛素耐药中,机体分泌异常高量的胰岛素以补偿这种缺乏,却不能实现这种补偿,而血浆葡萄糖浓度不可避免地升高,从而发展为糖尿病。在发展中国家,糖尿病是一种普遍问题并与包括下列的多种异常情况相关:肥胖、高血压、高脂血症(J. Clin. Invest., (1985) 75: 809-817; N. Engl. J. Med. (1987) 317: 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., (1988) 66: 580-583; J. Clin. Invest., (1975) 68: 957-969)和其它肾的并发症(参见专利申请 WO 95/21608)。现在人们逐渐地认识到胰岛素耐药和相关的高胰岛素血症在肥胖、高血压、动脉粥样硬化和 II 型糖尿病中起着关键作用。与中枢致病性环节-X 综合征一样,胰岛素耐药与肥胖、高血压和心绞痛的关系被描述为患胰岛素耐药的综合症。

高脂血症是心血管(CVD)和其它外周血管疾病的主要原因。CVD 的高危性与高脂血症中所观察到的高 LDL(低密度脂蛋白)和 VLDL(极低密度

脂蛋白)有关。葡萄糖不耐受/胰岛素耐药的患者除患有高脂血症外,还具有 CVD 高危险性。过去的许多研究表明降低血浆甘油三酯和总胆固醇,尤其是 LDL 和 VLDL 以及增高 HDL 胆固醇有助于预防心血管疾病。

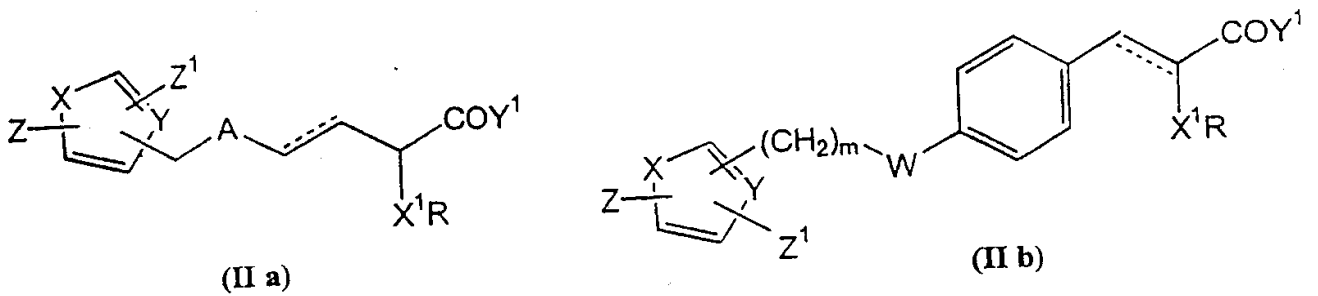
过氧化物酶体增产剂活化的受体 (PPAR) 是核受体大家族的成员。PPAR 的 γ 异构形式 (PPAR γ) 参与调节脂肪细胞的分化 (Endocrinology, (1994) 135: 798-800) 和能量动态平衡 (Cell, (1995) 83: 803-812), 而 PPAR 的 α 异构形式 (PPAR α) 介导脂肪酸氧化 (Trend. Endocrin. Metab., (1993) 4: 291-296), 由此导致血浆中循环的游离脂肪酸减少 (Current Biol. (1995) 5: 618-621)。PPAR α 激动剂被发现可用于治疗肥胖症 (WO 97/36579)。最近公开了当分子同时具有 PPAR α 和 PPAR γ 激动活性时促进低脂血作用, 并认为可用于治疗 X 综合症 (WO 97/25042)。还观察到了胰岛素敏化剂 (PPAR γ 激动剂) 和 HMG CoA 还原酶抑制剂之间的协同作用, 因此可用于治疗动脉粥样硬化和黄瘤 (EP 0 753 298)。

已知 PPAR γ 在脂肪细胞分化中起重要作用 (Cell, (1996) 87, 377-389)。配体活化的 PPAR 足以引起包括细胞循环消除的完全的终末分化 (Cell, (1994) 79, 1147-1156)。PPAR γ 在某些细胞中一致地被表达, 使用 PPAR γ 激动剂活化这些核受体将刺激脂肪细胞前体的终末分化并产生以更易分化和较低嗜性为特征的形态学和分子变化 (Molecular Cell, (1998), 465-470; Carcinogenesis, (1998), 1949-53; Proc. Natl. Acad. Sci., (1997) 94, 237-241), 并抑制前列腺癌组织的表达 (癌症研究 (1998), 58; 3344-3352)。这在某些类型的癌症的治疗中 useful, 因为它们表达 PPAR γ , 将导致完全的无毒性化疗。

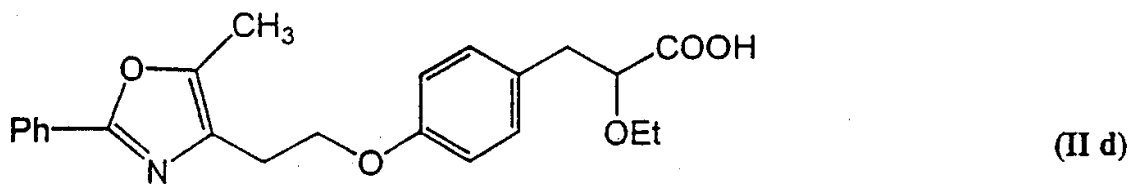
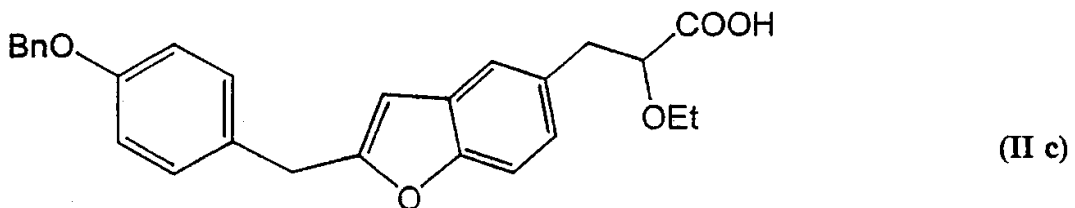
瘦蛋白是一种适应症, 其中靶细胞不能瘦蛋白信号。这可能会由于过量食物的摄入和能量消耗减少引起肥胖并导致葡萄糖耐量异常、II 型糖尿病、心血管疾病和此类其它相关的并发症。Kallen 等人 (Proc. Natl. Acad. Sci., (1996) 93, 5793-5796) 报道, 可能是由于它们的 PPAR 激动剂表达, 胰岛素敏化剂降低血浆瘦蛋白浓度。但是, 最近的公开表明具有胰岛素敏化特性的化合物也具有瘦蛋白敏化活性。它们通过改善靶细胞对瘦蛋白的反应来降低循环血浆瘦蛋白浓度 (WO 98/02159)。

据报道, 一些 β -芳基- α -羟基丙酸、它们的衍生物和它们的类似物可用于治疗高血糖症、高脂血症和高胆固醇血症。现有技术记载的这类化合物中的一些, 可归纳如下:

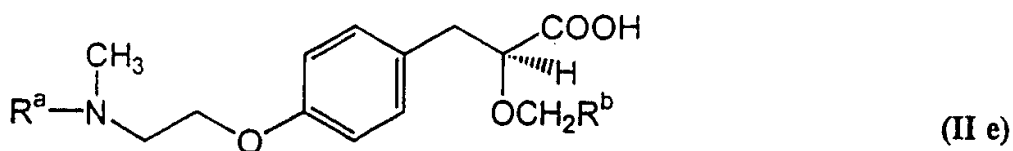
i) 美国专利 5, 306, 726; WO 91/19702 公开了数种作为降血脂症和降血糖药物的通式 (IIa) 和 (IIb) 的 3-芳基-2-羟基丙酸衍生物。



这类化合物的实例以式 (II c) 和 (II d) 表示

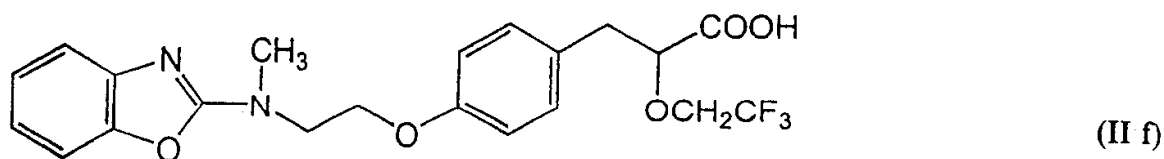


ii) 国际专利申请 WO 95/03038 和 WO 96/04260 公开了式 (IIe) 的化合物

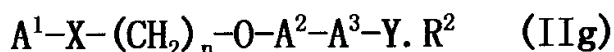


其中 R^a 表示 2-苯并噁唑基或 2-吡啶基和 R^b 表示 CF_3 、 CH_2OCH_3 或 CH_3 。代表性的实例是 (S)-3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲基氨基]乙氧基]苯

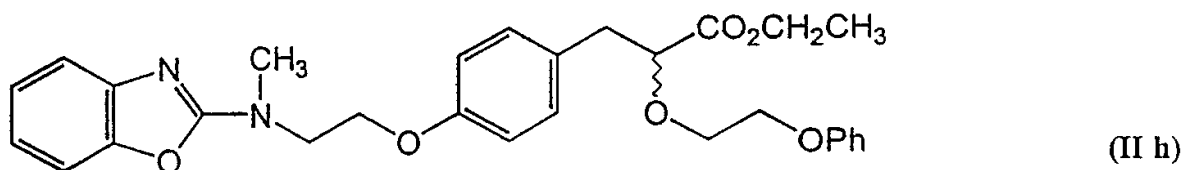
基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸(II f)。



iii) 国际专利申请 WO 94/13650、WO 94/01420 和 WO 95/17394 公开了通式(IIg)的化合物



其中 A^1 表示芳族杂环; A^2 表示取代的苯环并且 A^3 表示式 $(CH_2)_m-CH-(OR^1)$ 的结构, 其中 R^1 表示烷基, m 是 1-5 的整数, X 表示取代或未取代的 N; Y 表示 C=O 或 C=S; R^2 表示 OR^3 , 其中 R^3 是烷基、芳烷基或芳基并且 n 是 2-6 的整数。这类化合物的实例以式(II h)表示



发明概述

本发明的目的是开发治疗和/或预防下列疾病的新化合物: 与脂质水平升高有关的疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病, 尤其是用于治疗高甘油三酯血症和降低游离脂肪酸, 用于治疗和/或预防以 X 综合症形式描述的疾病, 包括高脂血症、高胰岛素血症、肥胖症、胰岛素耐药、胰岛素耐药性导致的 II 型糖尿病及其糖尿病并发症, 用于治疗其中胰岛素耐药是病理生理学机制的疾病, 用于治疗高血压、动脉粥样硬化和冠状动脉疾病, 所述治疗具有较好的效果和较低的毒性, 通过研究, 我们开发出了有效治疗上述疾病的新化合物。结果开发出了通式(I)的化合物。

本发明的主要目的是提供新的 β -芳基- α -氧取代的烷基羧酸和它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它

们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们或它们的混合物的可药用组合物。

本发明的另一个目的是提供新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸和它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们或它们的混合物的可药用组合物，它们具有 PPARα和/或 PPARγ激动活性，并且除了具有 PPARα和/或 PPARγ激动活性外，还可任选地抑制 HMG CoA 还原酶。

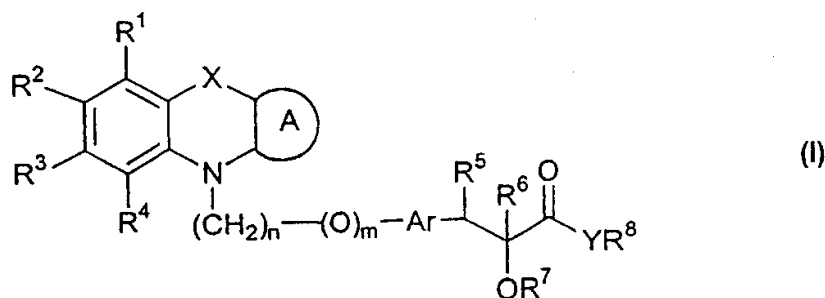
本发明的又一个目的是提供具有增强活性、但没有毒性作用或减弱的毒性作用的新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸和它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐、它们的可药用溶剂化物以及含有它们或它们的混合物的可药用组合物。

本发明的再一个目的是提供一种制备下述化合物的方法，新的如上定义的式(I)的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸及它们的衍生物、它们的类似物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的可药用盐和它们的可药用溶剂化物。

本发明的还一个目的是提供一种药物组合物，它含有通式(I)的化合物、它们的类似物、它们的衍生物、它们的互变异构形式、它们的立体异构体、它们的多晶型物、它们的盐、它们的溶剂化物或其混合物以及适合的载体、溶剂、稀释剂和常用于制备此类组合物的其它介质。

发明详述

本发明涉及通式(I)的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且表示氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或者取代或未取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物；与含 X 和 N 的环稠合的 A 环表示含碳原子的 5-6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子，还可任选地被取代；A 环可以是饱和的或者含有一个或多个双键，或者可以是芳香的；X 表示选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 表示未取代的或取代的二价单环或稠合芳基或者杂环基； R^5 表示氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代的或取代的芳烷基或与相邻的基团 R^6 一起形成化学键； R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或者未取代的或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成化学键； R^7 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 表示氢或者未取代的或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基；Y 表示氧或 NR^{10} ，其中 R^{10} 表示氢、烷基、芳基、羟烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基； R^8 和 R^{10} 一起可以形成含碳的 5 或 6 元环结构，该结构可任选地含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；n 是 1-4 的整数并且 m 是 0 或 1 的整数。

R^1 - R^4 表示的适合基团包括氢、卤原子（如氟、氯、溴或碘）、羟基、氰基、硝基、甲酰基；取代或未取代的 (C_1 - C_{12}) 烷基，尤其是直链或支链 (C_1 - C_6) 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等；环 (C_3 - C_6) 烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，环烷基可被取代；环 (C_3 - C_6) 烷氧基，如环丙氧基、环

丁氧基、环戊氧基、环己氧基等，该环烷氧基可以被取代；芳基，如苯基、萘基等，该芳基可以被取代；芳烷基，如苄基、苯乙基、 $C_6H_5CH_2CH_2CH_2$ 、萘甲基等，该芳烷基可被取代并且取代的芳烷基是例如 $CH_3C_6H_4CH_2$ 、 $Hal-C_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2$ 、 $CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 等的基团；杂芳基，如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、苯并吡喃基、苯并呋喃基等，该杂芳基可被取代；杂环基，例如氮杂环丙烷基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等，该杂环基可被取代；芳烷氧基，如苄氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、苯丙氧基等，该芳烷氧基可被取代；杂芳烷基，如呋喃甲基、哌啶甲基、咪唑甲基、噻唑乙基等，所述杂芳烷基可被取代；芳烷基氨基，如 $C_6H_5CH_2NH$ 、 $C_6H_5CH_2CH_2NH$ 、 $C_6H_5CH_2NCH_3$ 等，该基团可被取代；烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基等，该烷氧羰基可被取代；芳氧羰基，如苯氧羰基、萘氧羰基等，该芳氧羰基可被取代；芳烷氧羰基，如苄氧羰基、苯乙氧基羰基、萘甲氧羰基等，该基团可被取代；一烷基氨基，如 $NHCH_3$ 、 NHC_2H_5 、 NHC_3H_7 、 NHC_6H_{13} 等，该基团可被取代；二烷基氨基，如 $N(CH_3)_2$ 、 $NCH_3(C_2H_5)$ 等，该基团可被取代；烷氧基烷基，如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基等，该烷氧基烷基可被取代；芳氧基烷基，如 $C_6H_5OCH_2$ 、 $C_6H_5OCH_2CH_2$ 、萘氧基甲基等，该基团可被取代；芳烷氧基烷基，如 $C_6H_5CH_2OCH_2$ 、 $C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 等，该基团可被取代；杂芳氧基和杂芳烷氧基，其中杂芳基和杂芳烷基部分定义如上并且可被取代；芳氧基，如苯氧基、萘氧基等，该芳氧基可被取代；芳基氨基，如 HNC_6H_5 、 $NCH_3(C_6H_5)$ 、 $NHC_6H_4CH_3$ 、 NHC_6H_4-Hal 等，该芳基氨基可被取代；氨基；氨基 (C_1-C_6) 烷基，该基团可被取代；羟基 (C_1-C_6) 烷基，该基团可被取代；(C_1-C_6) 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基等，该基团可被取代；硫代 (C_1-C_6) 烷基，该基团可被取代；(C_1-C_6) 烷硫基，该基团可被取代；酰基，如乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等，该酰基可被取代；酰氨基，如 $NHCOCH_3$ 、 $NHCOC_2H_5$ 、 $NHCOC_3H_7$ 、 $NHCOC_6H_5$ 等，该基团可被取代；芳烷氧羰基氨基，如 $NHCOOCH_2C_6H_5$ 、 $NHCOOCH_2CH_2C_6H_5$ 、 $N(CH_3)COOCH_2C_6H_5$ 、 $N(C_2H_5)COOCH_2C_6H_5$ 、 $NHCOOCH_2C_6H_4CH_3$ 、 $NHCOOCH_2C_6H_4OCH_3$ 等，该芳烷氧羰基氨基可被取代；芳

氧羰基氨基, 如 $\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NCH}_3\text{COOC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NC}_2\text{H}_5\text{COOC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 等, 该芳氧羰基氨基可被取代; 烷氧羰基氨基, 如 $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$ 、 NHCOOCH_3 等, 该烷氧羰基氨基可被取代; 羧酸或其衍生物, 如酰胺, 像 CONH_2 、 CONHMe 、 CONMe_2 、 CONHEt 、 CONEt_2 、 CONHPh 等, 该羧酸衍生物可被取代; 酰氧基, 如 OOCMe 、 OOCeEt 、 OOCPh 等, 该基团可被取代; 磺酸或其衍生物, 如 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、 SO_2NMe_2 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$ 等, 该磺酸衍生物可被取代。

当 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 表示的基团被取代时, 所述取代基可选自卤素、羟基、硝基或者未取代或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、烷基氨基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。

取代基如上所定义。

适合的 A 环包括苯基、萘基、环己基、环己烯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、咪唑基、异噁唑基、吡啶基、吡喃基、二氢吡喃基、哒嗪基、嘧啶基等; 它们可以是未取代的或取代的, 所述取代基选自与 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中描述的取代基相同的组并且与它们具有相同的定义。优选的取代基是卤素、羟基、氨基、甲酰基、任选卤代的 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧基、环 ($\text{C}_3\text{-C}_6$) 烷基、环 ($\text{C}_3\text{-C}_6$) 烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、酰基、酰氧基、羧基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、烷基氨基、酰氨基、芳烷氧羰基氨基或氨基羰基。

A 环表示的环状结构优选是苯环或吡啶环。

A 环表示的环状结构更优选是苯环。

适合的 X 包括氧、硫或 NR^9 , 优选氧和硫。适宜地, R^9 表示氢、($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基, 如甲基、乙基、丙基等; ($\text{C}_3\text{-C}_6$) 环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等; 芳烷基, 如苄基、苯乙基等; 酰基, 如乙酰基、丙酰基、丁酰基、苯甲酰基等; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷氧羰基, 如甲氧羰基、乙氧羰基等; 芳氧羰基, 如苯氧羰基、 $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCO}$ 、 $\text{Hal-C}_6\text{H}_4\text{OCO}$ 、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCO}$ 、萘氧羰基

等；芳烷氧羰基，如苄氧羰基、苄乙氧基羰基等； R^9 表示的基团可以是取代或未取代的。当 R^9 表示的基团被取代时，取代基选自卤素、可任选卤代的低级烷基、羟基、可任选卤代的 (C_1-C_3) 烷氧基。

Ar 表示的基团包括取代或未取代的选自下列的二价基团：亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、氮杂吲哚基、氮杂吲哚啉基、茚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基、吡唑基等。Ar 所示基团上的取代基包括直链或支链的可任选卤代的 (C_1-C_6) 烷基、可任选卤代的 (C_1-C_3) 烷氧基、卤素、酰基、氨基、酰氨基、硫代、羧酸或者磺酸或它们的衍生物。取代基如对 R_1-R_4 所定义的那些一样。

Ar 更优选表示取代或未取代的二价亚苯基、亚萘基、苯并呋喃基、吲哚基、吲哚啉基、喹啉基、氮杂吲哚基、氮杂吲哚啉基、苯并噻唑基或苯并噁唑基。

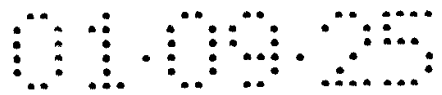
Ar 还更优选表示二价亚苯基或苯并呋喃基，它们可以是未取代的或者被甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基取代。

适合的 R^5 包括氢、羟基、卤原子，如氟、氯、溴或碘；低级烷基，例如甲基、乙基或丙基； (C_1-C_3) 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基等；芳烷基，如苄基、苄乙基等，该基团可以是未取代的或被卤素、羟基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、苄氧基、乙酰基、乙酰氧基取代；或者 R^5 与 R^6 一起表示一个键。

适合的 R^6 可以是氢、羟基、卤原子，如氟、氯、溴或碘；低级烷基，例如甲基、乙基或丙基； (C_1-C_3) 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基等；直链或支链的 (C_2-C_{10}) 酰基，如乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基等；芳烷基，如苄基、苄乙基，该基团可以是未取代的或被下列基团取代：卤素、羟基、 (C_1-C_3) 烷基、 (C_1-C_3) 烷氧基、苄氧基、乙酰基、乙酰氧基；或者与 R^5 一起形成一个键。

优选 R^5 和 R^6 表示氢原子，或者 R^5 和 R^6 一起表示一个键。

R^7 表示的适合基团选自氢、直链或支链的 (C_1-C_{16}) 烷基，优选 (C_1-C_{12}) 烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、



辛基等, 该烷基可被取代; (C_3-C_7) 环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等, 该环烷基可被取代; 芳基, 如苯基、萘基等, 该芳基可被取代; 杂芳基, 如吡啶基、噻吩基、呋喃基等, 该杂芳基可被取代; 杂芳烷基, 如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等, 该杂芳烷基可被取代; 芳烷基, 其中芳基定义如上, 烷基部分可含 (C_1-C_6) 个原子, 如苄基、苯乙基等, 其中该芳烷基可被取代; 杂环基, 如氮杂环丙烷基、吡咯烷基、哌啶基等, 该杂环基可被取代; (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基, 如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基丙基等, 该烷氧基烷基可被取代; 酰基, 如乙酰基、丙酰基、丁酰基、苯甲酰基等, 该酰基可被取代; (C_1-C_6) 烷氧羰基, 如甲氧羰基、乙氧羰基等, 该烷氧羰基可被取代; 芳氧羰基, 如苯氧羰基、萘氧羰基等, 该芳氧羰基可被取代; (C_1-C_6) 烷基氨基羰基, 该烷基可被取代; 芳基氨基羰基, 如 PhNHCO 、萘基氨基羰基, 该芳基部分可被取代。取代基选自卤素、羟基、硝基或者未取代的或取代的下列基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。这些取代基的定义如上。

R^8 表示的适合基团选自氢、直链或支链的 (C_1-C_{16}) 烷基, 优选 (C_1-C_{12}) 烷基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、辛基等, 该烷基可被取代; (C_3-C_7) 环烷基, 如环丙基、环戊基、环己基等, 该环烷基可被取代; 芳基, 如苯基、萘基等, 该芳基可被取代; 杂芳基, 如吡啶基、噻吩基、呋喃基等, 该杂芳基可被取代; 杂芳烷基, 如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等, 该杂芳烷基可被取代; 芳烷基, 如苄基、苯乙基等, 该芳烷基可被取代; 杂环基, 如氮杂环丙烷基、吡咯烷基、哌啶基等, 该杂环基可被取代。取代基可选自卤素、羟基、甲酰基、硝基或者未取代的或取代的下列基团: 烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、氨基烷基

基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。这些取代基的定义如上。

R^{10} 表示的适合基团可选自氢、直链或支链的 (C_1-C_{16}) 烷基, 优选 (C_1-C_{12}) 烷基; 羟基 (C_1-C_6) 烷基; 芳基, 如苯基、萘基等; 芳烷基, 如苄基、苯乙基等; 杂环基, 如氮杂环丙烷基、吡咯烷基、哌啶基等; 杂芳基, 如吡啶基、噻吩基、呋喃基等; 杂芳烷基, 如呋喃甲基、哌啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等。

R^8 和 R^{10} 一起形成的适合的环结构可选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基等。

适合的 m 是 0-1 的整数。当 $m = 0$ 时, Ar 优选表示二价的苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基, 优选苯并呋喃基; 当 $m = 1$ 时, Ar 优选表示二价的亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、吲哚啉基、氮杂吲哚基、氮杂吲哚啉基、茚基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基、吡唑基。

当 $m = 0$ 时, Ar 优选表示二价的苯并呋喃基, 更优选表示苯并呋喃-2,5-二基; 并且当 $m = 1$ 时, Ar 优选表示亚苯基。

适合的 n 是 1-4 的整数, n 优选表示 1 或 2 的整数。

当 $m = 1$ 时, n 优选表示 2。

当 $m = 0$ 时, n 优选表示 1。

构成本发明一部分的可药用盐包括羧酸部分的盐, 例如碱金属盐, 如 Li、Na 和 K 盐; 碱土金属盐, 如 Ca 和 Mg 盐; 与有机碱, 如二乙醇胺、胆碱等形成的盐; 与手性碱, 如烷基苯胺、苯基甘氨酸 (glycinol) 等形成的盐; 与天然氨基酸, 如赖氨酸、精氨酸、胍等形成的盐; 与非天然氨基酸, 如 D-异构体或取代的氨基酸形成的盐; 铵盐或者取代的铵盐和铝盐。如果合适, 盐还包括酸加成盐, 它们是硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、棕榈酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、羧基甲酸

盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、氧代戊二酸盐等。可药用溶剂化物可以是水合物或包含其它溶剂，如醇的结晶。

构成本发明一部分的可药用盐具有良好的溶解性，良好的溶解性是药物化合物的重要性质之一。

本发明的特别有用的化合物包括：

(E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E/Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(E)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(-) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯；

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸乙酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐 ;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐 ;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐 ;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其

盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐； (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-2-甲基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (+) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；
 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸及其盐；

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐; (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐; (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸及其盐;

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;
 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;
 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸及其盐;

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;

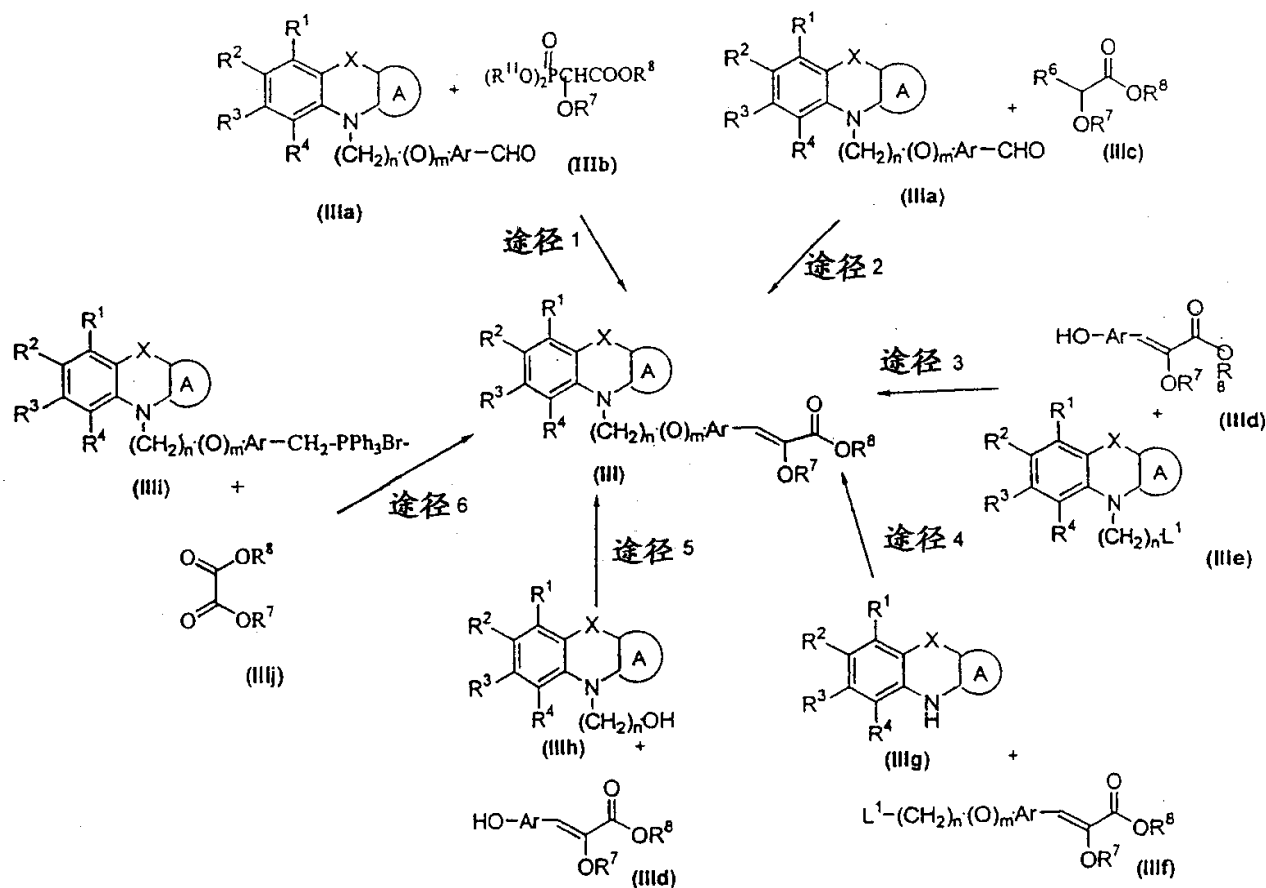
[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺; 和

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺。

根据本发明的特征, 可以通过下述反应方案 I 中所示的任何途径制备通式(III)化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、X、A、n、m、 Δ 如

上所定义。通式(III)化合物表示其中所有符号如上定义、 R_5 和 R_6 一起表示一个键并且 Y 表示氧原子的通式(I)化合物。



反应方案-I

途径(1): 可以在碱例如碱金属氢化物如 NaH、KH 或者有机锂如 CH_3Li 、 $BuLi$ 等或者醇盐如 NaOMe、NaOEt、 K^+BuO^- 或其混合物存在下，将其中所有符号都如上所定义的通式(IIIa)化合物与其中 R^{11} 可以是低级烷基并且 R^7 和 R^8 如上所定义但不是氢的式(IIIb)化合物反应，得到通式(III)化合物。该反应可以在溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、DMF、DMSO、DME 等或其混合物存在下进行。可以使用 HMPA 作为助溶剂。反应温度可以是 $-78^\circ C$ 至 $50^\circ C$ ，优选 $-10^\circ C$ 至 $30^\circ C$ 。该通式(III b)化合物可以按照文献中描述的方法制备(Annalen. Chemie, (1996) 53, 699)。

或者，通过其中所有符号都如上所定义的式(IIIa)化合物与 Wittig 试剂如 $Hal-Ph_3P^+CH-(OR^7)CO_2R^8$ 在上述相似的反应条件下进行反应，可以

制备式(III)化合物。

途径(2): 其中所有符号都如上所定义的通式(IIIa)化合物与其中 R^6 表示氢原子并且 R^7 和 R^8 如上所定义的式(IIIc)化合物的反应可以在碱存在下进行。碱不是关键的。可以使用任何通常用于羟醛缩合反应的碱。可以使用的碱是例如金属氢化物如 NaH 或 KH; 金属醇盐如 NaOMe、 K^+BuO^- 或 NaOEt; 金属氮化物如 $LiNH_2$ 或 $LiN(Ipr)_2$ 。可以使用非质子传递溶剂如 THF、乙醚或二氧杂环己烷。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛, 并且在无水条件下进行反应更有效。可以使用的温度是 $-80^\circ C$ 至 $35^\circ C$ 。可以在常规脱水条件下使最初产生的 β -羟基产物脱水, 例如在溶剂如苯或甲苯中用 PTSA 进行处理。溶剂和脱水剂的性质不是关键的。可以使用的温度是 $20^\circ C$ 至溶剂的回流温度, 优选在溶剂的回流温度下用迪安-斯榻克分水器连续地除去水。

途径(3): 可以将其中 L^1 是离去基团如卤原子、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等并且所有其他符号如上所定义的式(IIIe)化合物与其中 R^7 、 R^8 和 Ar 如上所定义的式(IIIId)化合物在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或其混合物存在下进行反应, 制备式(III)化合物。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NaH 或其混合物存在下进行。当用 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 作为碱时, 可以使用丙酮作为溶剂。反应温度为 $0^\circ C$ - $120^\circ C$, 优选 $30^\circ C$ - $100^\circ C$ 。反应时间为 1 - 24 小时, 优选 2 - 12 小时。按照已知方法, 通过被保护的羟基芳基醛如苄氧基芳基醛与式(IIIb)化合物进行 Wittig Horner 反应, 然后还原双键并脱保护, 可以制备式(IIIId)化合物。

途径(4): 可以将其中所有符号都如上所定义的通式(IIIg)化合物与其中所有符号如上所定义并且 L^1 是离去基团例如卤原子、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等(优选卤原子)的通式(IIIIf)化合物在溶剂例

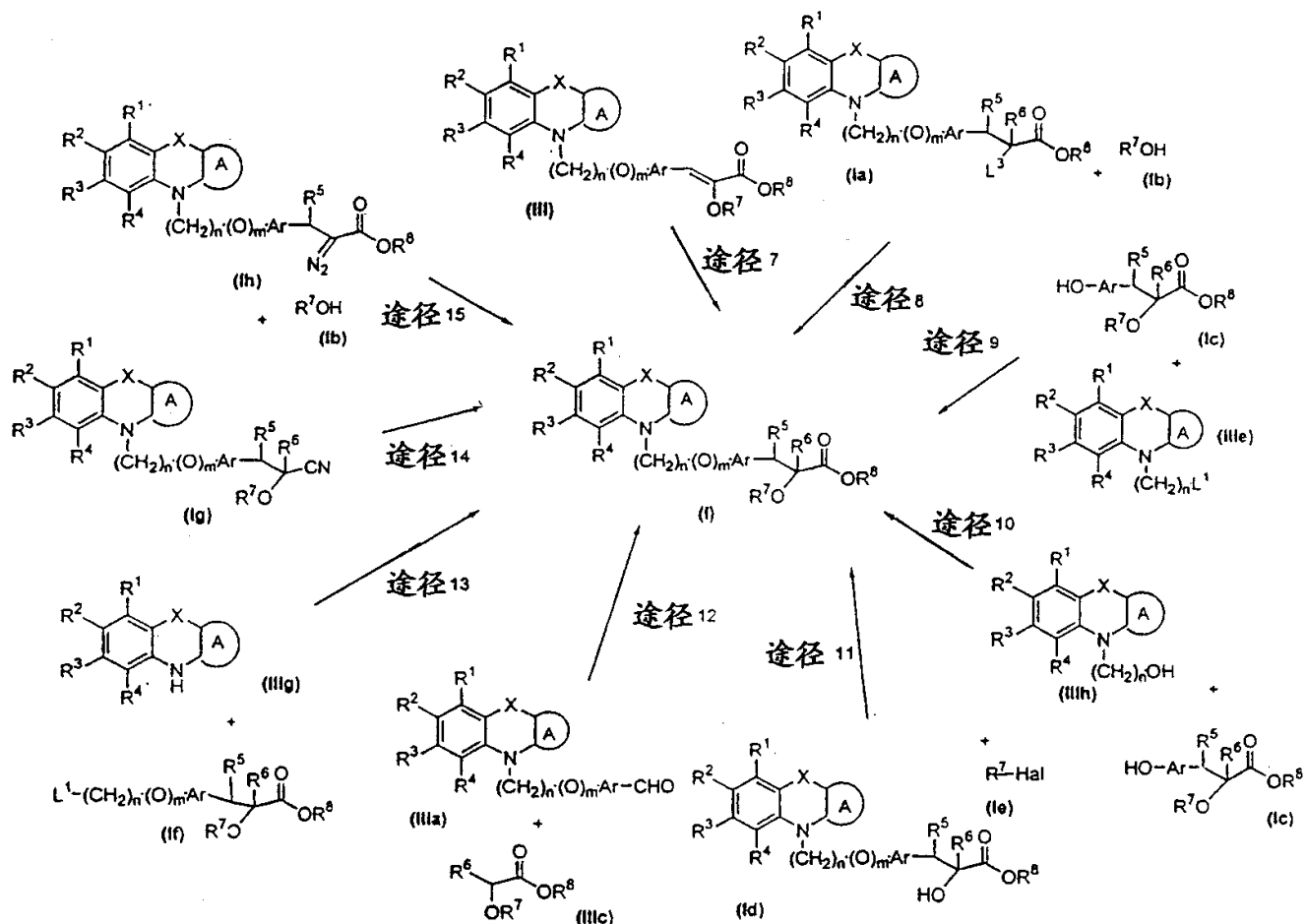
如 DMSO、DMF、DME、THF、二氧杂环己烷、乙醚等或其混合物存在下进行反应，制备通式 (III) 化合物。该反应可以在惰性气氛下进行，可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如氢氧化钠、氢氧化钾等碱；碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾等；碱金属氢化物如氢化钠、氢化钾等；有机金属碱如正丁基锂；碱金属氮化物如氨基钠或其混合物存在下进行。碱的量可以是式 (IIIg) 化合物计 1-5 当量、优选 1-3 当量。可以加入相转移催化剂例如四烷基铵卤化物或氢氧化物。该反应可以在 $0^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$ 、优选在 $15^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 的温度下进行。反应时间为 0.25-48 小时，优选 0.25-12 小时。

途径 (5): 可以使用合适的偶合剂例如二环己基脲、三芳基磷/偶氮二羧酸二烷基酯 (dialkylazodicarboxylate) 如 PPh_3 /DEAD 等，将其中所有符号都如上所定义的通式 (IIIh) 化合物与其中所有符号都如上所定义的通式 (III d) 化合物反应。该反应可以在溶剂例如 THF、DME、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、甲苯、乙腈、四氯化碳等存在下进行。可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在 DMAP、HOBT 存在下进行，并且其用量可以是 0.05-2 当量，优选 0.25-1 当量。反应温度可以是 $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ ，优选 $20^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 。反应时间可以是 0.5-24 小时，优选 6-12 小时。

途径 6: 可以在碱例如碱金属氢化物如 NaH 或 KH 或有机锂如 CH_3Li 、 $BuLi$ 等或醇盐如 NaOMe、NaOEt、 K^+BuO^- 等或其混合物存在下，将其中所有符号都如上所定义的式 (III i) 化合物与其中 $R^7 = R^8$ 并且如上所定义但不是氢的式 (III j) 化合物反应，制备通式 (III) 化合物，其中所有符号都如上定义。该反应可以在非质子传递溶剂如 THF、二氧杂环己烷、DMF、DMSO、DME 等或其混合物存在下进行。可以使用 HMPA 作为助溶剂。反应温度可以是 $-78^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ ，优选 $-10^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ 。

按照本发明的另一实施方案，可以通过反应方案-II 所示的一种或多种方法制备定义如下的通式 (I) 化合物，其中 R 表示氢、羟基、烷氧基、

卤素、低级烷基或未取代或取代的芳烷基, R^6 表示氢、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或未取代或取代的芳烷基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 X 、 A 、 n 、 m 、 Ar 如上所定义并且 Y 表示氧原子:



反应方案-II

途径(7): 可以在氢气和催化剂如 Pd/C、Rh/C、Pt/C 等存在下, 将式 (III) 化合物还原, 得到通式 (I) 化合物 (其中 R^5 和 R^6 各表示氢原子并且所有符号都如上定义)。通式 (III) 化合物表示如下的可以通过上述反应方案-1 所述制得的通式 (I) 化合物, 其中: R^5 和 R^6 一起表示一个键, Y 表示氧原子并且所有其他符号如上所定义。可以使用催化剂的混合物。还可以在溶剂例如二氧杂环己烷、乙酸、乙酸乙酯、乙醇等存在下进行反应。溶剂的性质不是关键的。可以使用大气压至 80 psi 的压力。可以采用较高的压力以减小反应时间。优选使用的催化剂是 5-10 % Pd/C, 并且催化

剂的用量为 1-50 % w/w。还可以使用金属/溶剂还原例如在乙醇中用镁或者在乙醇中用钠汞齐进行该反应。可以在含有手性配体的金属催化剂存在下进行氢化以获得旋光活性的式 (I) 化合物。金属催化剂可以含有铈、钕、钆等。手性配体优选是手性膦如 (2S, 3S)-二(二苯基膦基)丁烷、1,2-二(二苯基膦基)乙烷、1,2-二(2-甲氧基苯基膦基)乙烷、(-)-2,3-亚异丙基-2,3-二羟基-1,4-二(二苯基膦基)丁烷等。可以使用任何能够得到所需旋光纯度产物 (I) 的合适的手性催化剂 (参见: 《不对称合成的原理》 (Principles of Asymmetric Synthesis), Tet. Org. Chem. Series Vol 14, pp311-316, Ed. Baldwin J. E.)。

途径 (8): 可以在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或其混合物存在下, 将其中 R^8 如上所定义但不包括氢并且所有其他符号如上所定义并且 L^3 是离去基团如卤原子的式 (Ia) 化合物与其中 R^7 如上所定义但不是氢的通式 (Ib) 的醇反应, 得到式 (I) 化合物。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、 K^+BuO^- 或 NaH 或其混合物存在下进行。可以使用相转移催化剂例如四烷基铵卤化物或氢氧化物。反应温度可以是 $20^\circ C$ - $120^\circ C$, 优选 $30^\circ C$ - $100^\circ C$ 。反应时间可以是 1-12 小时, 优选 2-6 小时。可以按照我们的 US98/10612 号国际申请所述的方法制备式 (Ia) 化合物。

途径 (9): 可以在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或其混合物存在下, 将如上所定义的式 (IIIe) 化合物与其中所有符号都如上所定义的式 (Ic) 化合物反应, 制备式 (I) 化合物。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NaH 或其混合物存在下进行。当使用 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 作为碱时, 可以使用丙酮作为溶剂。反应温度可以是 $20^\circ C$ - $120^\circ C$, 优选 $30^\circ C$ - $80^\circ C$ 。反应时间可以是 1-24 小时, 优选 2-12 小时。可以通过被保护的羟基芳基醛与式 (IIIb) 化合物之间进行 Wittig Horner 反应, 然后使双键还原并脱保护制备式 (Ic) 化合物。或者, 可以按照 WO 94/01420 中公开的

方法制备式(Ic)化合物。

途径(10): 可以使用合适的偶合剂例如二环己基脌、三芳基膦/偶氮二羧酸二烷基酯如 PPh_3/DEAD 等, 将如上定义的通式(IIIh)化合物与其中所有符号都如上所定义的通式(Ic)化合物反应。该反应可以在溶剂例如 THF、DME、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、甲苯、乙腈、四氯化碳等存在下进行。可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在 DMAP、HOBT 存在下进行, 并且它们的用量为 0.05 - 2 当量、优选 0.25 - 1 当量。反应温度是 $0^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$, 优选 $20^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 。反应时间为 0.5 - 24 小时, 优选 6 - 12 小时。

途径(11): 可以在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等存在下, 将式(Id)化合物与式(Ie)化合物反应, 生成式(I)化合物。式(Id)化合物表示其中所有符号都如上所定义的式(I)化合物。在式(Ie)化合物中, R^7 表示未取代或取代的基团, 所述基团选自: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基, 并且 Hal 表示 Cl、Br 或 I。可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 KOH、NaOH、NaOMe、 K^+BuO^- 、NaH 等存在下进行。可以使用相转移催化剂例如四烷基铵卤化物或氢氧化物。反应温度可以是 $20^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$, 优选 $30^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 。反应时间可以是 1 - 24 小时, 优选 2 - 12 小时。式(Id)化合物表示其中 R^7 是 H 并且 Y 是氧原子的式(I)化合物。

途径(12): 可以在常规条件下, 将如上定义的通式(IIIa)化合物与其中 R^6 是氢并且 R^7 和 R^8 如上所定义的式(IIIc)化合物反应。碱不是关键的。可使用羟醛缩合反应的任何常用碱, 例如金属氢化物如 NaH、KH 等, 金属醇盐例如 NaOMe、 K^+BuO^- 、NaOEt 等, 金属氮化物例如 LiNH_2 、 $\text{LiN}(\text{ipr})_2$ 等。可以使用非质子传递溶剂例如 THF、乙醚、二氧杂环己烷。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛,

并且该反应在无水条件下能更有效地进行。可使用 $-80^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ 的温度。可用常规方法将 β -羟基醛缩合产物脱羟基，一般，通过离子氢化技术，例如通过在酸例如三氟乙酸乙酸存在下用三烷基硅烷处理进行脱羟基化。可使用溶剂例如二氯甲烷。有利起见，反应在 25°C 进行。如果反应缓慢的话，可采用更高的温度。

途径(13): 其中所有符号都如上所定义的通式化合物(IIIg)与其中 L^1 是离去基团例如卤素原子、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等，优选为卤素原子，并且所有其它符号都如上所定义的通式化合物(I_f)的生成通式(I)化合物的反应可在溶剂例如DMSO、DMF、DME、THF、二氧杂环己烷、乙醚等或它们的混合物存在下进行。该反应可以在惰性气氛下进行，可使用惰性气体如 N_2 、Ar或He保持惰性气氛。该反应可以在碱存在下进行，所述碱有例如碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等；碱金属碳酸盐例如碳酸钠、碳酸钾等；碱金属氢化物例如氢化钠、氢化钾等；有机金属碱例如正丁基锂，碱金属氢化物例如氨基钠，或它们的混合物。按式(IIIg)化合物的量计，碱的用量可以为1-5当量，优选为1-3当量。该反应可在相转移催化剂例如四烷基铵卤化物或氢氧化物存在下进行。反应可在 $0^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ 、优选 $15^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 温度下进行。反应时间可以是0.25-24小时，优选0.25-12小时。

途径 14: 将其中所有符号都如上所定义的式(I_g)化合物转化成其中所有符号都如上所定义的式(I)化合物的反应可在碱或酸存在下进行，并且碱或酸的选择不是关键的。可采用能将腈水解成酸的任何常用碱，可使用在含水溶剂中的金属氢氧化物例如NaOH或KOH，或将腈水解成酸的任何常用酸例如在过量醇如甲醇、乙醇、丙醇等中的无水HCl。该反应可在 $0^{\circ}\text{C} -$ 所用溶剂的回流温度下、优选 $25^{\circ}\text{C} -$ 所用溶剂的回流温度下进行。反应时间可以为0.25-48小时。

途径 15: 其中 R^8 如上所定义但不包括氢原子并且所有其它符号如上所定

义的式(Ih)化合物与其中 R^8 如上所定义但不包括氢原子的式(Ib)化合物的生成式(I)化合物的反应(通过铈卡宾体介导的插入反应)可在铈(II)盐例如乙酸铈(II)存在下进行。该反应可在溶剂例如苯、甲苯、二氧杂环己烷、乙醚、THF 等或它们的混合物存在下进行,或者当可行时,用 R^7OH 作为溶剂进行,在能提供形成所需产物的适当形成速率下、通常在高温例如溶剂的回流温度下进行。可以使用惰性气体如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。反应时间可以是 0.5-24 小时、优选 0.5-6 小时。

其中 R^8 代表氢原子的式(I)化合物可通过用常规方法将其中 R^8 除了不是氢原子以外代表所有如上所定义基团的式(I)化合物水解来制得。该水解可在碱例如碳酸钠与合适的溶剂例如甲醇、乙醇等或它们的混合物存在下进行。该反应可在 $20^\circ C - 40^\circ C$ 、优选 $25^\circ C - 30^\circ C$ 进行。反应时间可以为 2-12 小时、优选 4-8 小时。

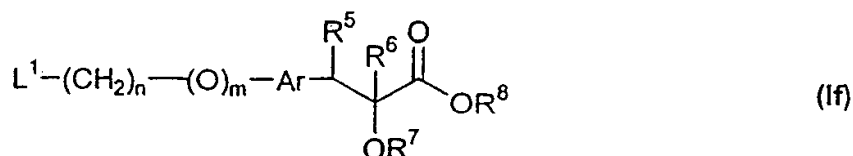
通过与其中 R^8 和 R^{10} 定义如上的式 NHR^8R^{10} 适当胺反应,可将其中 Y 代表氧、 R^8 代表氢或低级烷基并且所有其它符号如上所定义的通式(I)化合物转化成其中 Y 代表 NR^{10} 的式(I)化合物。或者,可通过下述方法将其中 YR^8 代表 OH 的式(I)化合物转化成酰卤(优选 $YR^8 = Cl$): 与适当试剂例如草酰氯、亚硫酰氯等反应,然后用其中 R^8 和 R^{10} 如上所定义的式 NHR^8R^{10} 胺处理。或者,通过用酰卤例如乙酰氯、乙酰溴、新戊酰氯、二氯苯甲酰氯等处理其中 YR^8 代表 OH 并且所有其它符号如上所定义的通式(I)化合物,可制得混合酸酐。该反应可在合适的碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等存在下进行。可使用溶剂例如卤代烃如 $CHCl_3$ 、二氯甲烷,烃例如苯、甲苯、二甲苯等。该反应可在 $-40^\circ C - 40^\circ C$ 、优选 $0^\circ C - 20^\circ C$ 进行。可用其中 R^8 和 R^{10} 如上所定义的式 NHR^8R^{10} 适当胺进一步处理由此制得的酰卤或混合酸酐。

制备通式(IIIa)化合物的方法已在国际专利申请 No. US98/10612 中公开过。

在本文中使用的术语“纯净的”是指反应是在不使用溶剂的条件下进行的。

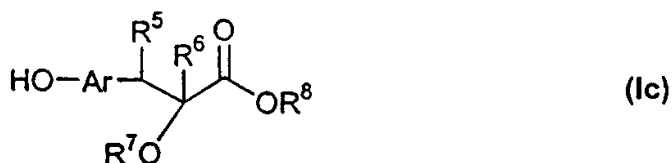
在本发明另一实施方案中,本发明提供了式(IIf)新中间体、其制备

方法、及其在制备 β -芳基- α -取代的羟基链烷酸中的应用:

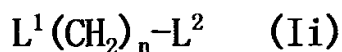


其中 Ar 代表未取代或取代的二价单环或稠合芳基或杂环基, R^5 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代或取代的芳烷基, 或者与相邻基团 R^6 形成一个键; R^6 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或未取代或取代的芳烷基, 或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键; R^7 代表氢或未取代或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基; R^8 代表氢或未取代或取代的选自下列的基团: 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基; n 为 1-4 的整数; m 为整数 0 或 1, 且 L^1 是离去基团如卤原子、对甲苯磺酸根、甲磺酸根、三氟甲磺酸根等, 优选为卤素原子。

其中 $m=0$ 且所有其它符号如上所定义的式 (If) 化合物可通过将式 (Ic) 化合物



其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 Ar 如上所定义
与式 (Ii) 化合物反应而制得



其中 L^1 和 L^2 可相同或不同, 并代表离去基团例如 Cl、Br、I、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根等, 或者 L^2 还可以代表羟基或保护羟基, 其随后可转化成离去基团, n 代表 1-4 的整数。

式 (Ic) 化合物与式 (Ii) 化合物的生成式 (If) 化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可以在惰性气氛下进行, 可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NaH 或其混合物存在下进行。当用

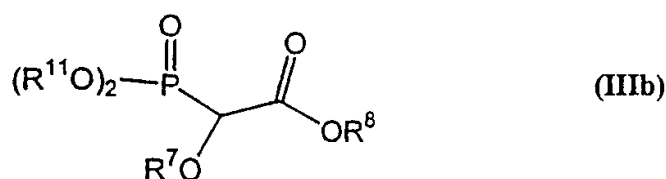
Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 作为碱时，可以使用丙酮作为溶剂。反应温度可以为 20℃ - 120℃，优选 30℃ - 100℃。反应时间可以为 1 - 24 小时，优选 2 - 12 小时。

或者，式 (If) 中间体可这样制得：将式 (Ij) 化合物



其中 L¹ 代表离去基团例如 Cl、Br、I、甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根等，并且所有其它符号如上所定义，

与式 (IIIb) 化合物反应

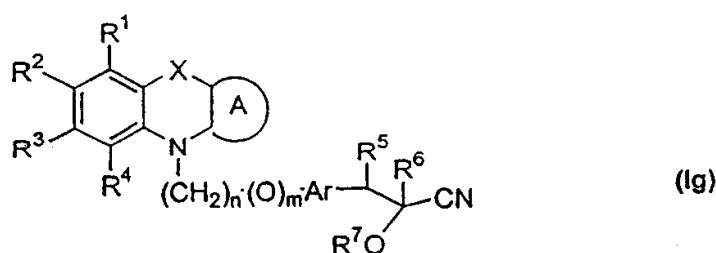


其中 R¹¹ 代表低级烷基，且 R⁷、R⁸ 如上所定义，

以生成式 (IIIif) 化合物，然后将 (IIIif) 化合物进一步还原以生成式 (If) 化合物。式 (IIIif) 化合物代表着其中 R⁵ 和 R⁶ 一起代表一个键、并且所有其它符号如上所定义的式化合物 (If)。

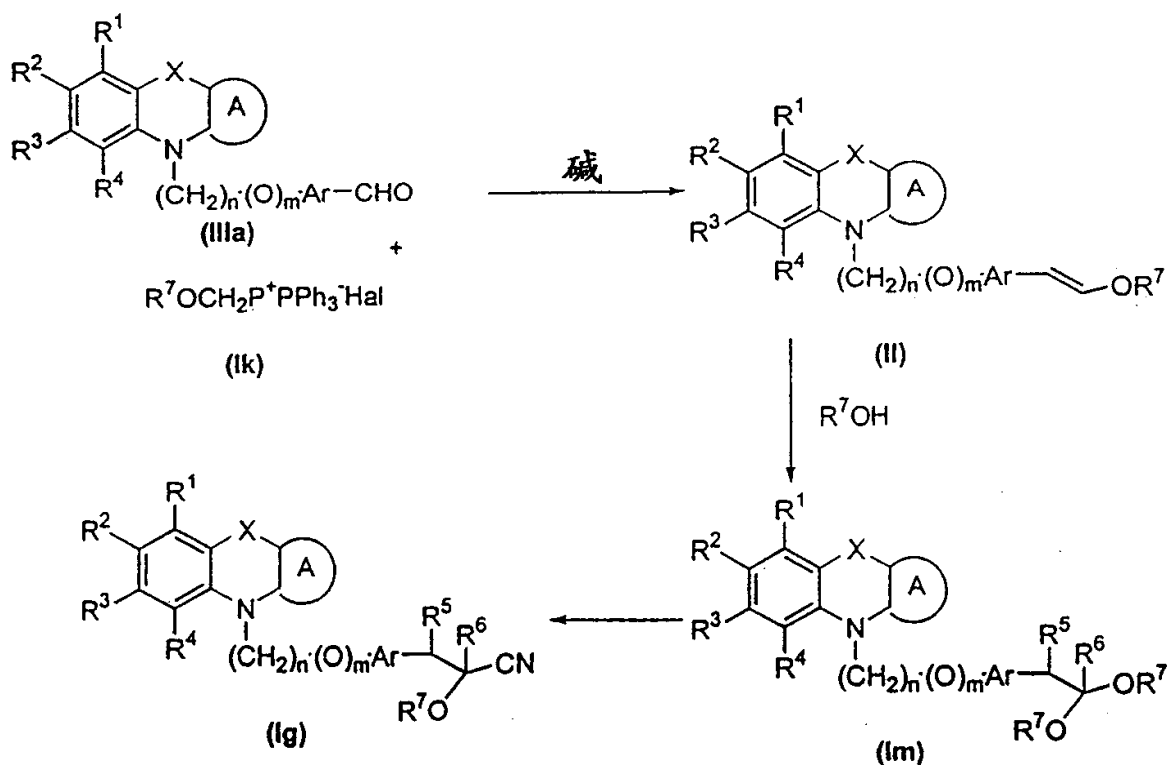
式 (Ij) 化合物与式 (IIIb) 化合物的反应可在碱例如碱金属氢化物如 NaH、KH 等或有机锂 CH₃Li、BuLi 等或醇盐例如 NaOMe、NaOEt、K⁺Bu⁻ 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。可使用 HMPA 作为助溶剂。反应温度可以为 -78℃ - 50℃、优选 -10℃ - 30℃。式 (IIIif) 化合物的还原可在氢气和催化剂例如 Pd/C、Rh/C、Pt/C 等存在下进行。可使用催化剂的混合物。该反应还可以在溶剂例如二氧杂环己烷、乙酸、乙酸乙酯、乙醇等存在下进行。溶剂的性质不是关键的。可采用大气压 - 80 psi 的压力。为了缩短反应时间可采用较高压力。催化剂优选为 5 - 10% Pd/C，并且催化剂的用量可以为 1 - 50% w/w。该反应还可以通过采用金属/溶剂还原例如在醇中用镁或醇中用钠汞齐来进行。

在本发明另一实施方案中，本发明提供了式 (Ig) 新中间体、其制备方法、及其在制备 β-芳基-α-取代的羟基链烷酸中的应用：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或未取代或取代的选自下述的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物，或磺酸或其衍生物；稠合到含 X 和 N 的环上的环 A 代表 5-6 元含碳原子环状结构，该环状结构可任选包含一个或多个选自氧、硫或氮原子的杂原子，并且可任选被取代；环 A 可以是饱和的，或包含一个或多个双键，或可以是芳环；X 代表选自氧、硫或 NR^9 的杂原子，其中 R^9 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 代表未取代或取代的二价单环或稠合芳基或杂环基； R^5 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代或取代的芳烷基，或者与相邻基团 R^6 形成一个键； R^6 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或未取代或取代的芳烷基，或者 R^6 与 R^5 一起形成一个键； R^7 代表氢或未取代或取代的选自下列的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基的基团；n 为 1-4 的整数；m 为整数 0 或 1。

其中 R^5 和 R^6 代表氢原子并且所有其它符号如上所定义的式 (Ig) 化合物可通过在反应方案 III 中描述的方法制得。



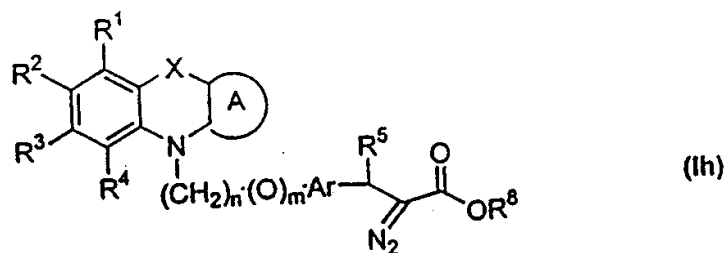
反应方案 III

其中所有符号都如上所定义的式(IIIa)化合物与其中 R^7 如上所定义但不包括氢, 且 Hal 代表卤素原子例如 Cl、Br 或 I 的式(Ik)化合物的生成式(II)化合物的反应可在碱的存在下于常规条件下进行。碱不是关键的。可使用进行维蒂希反应的任何常用碱, 例如金属氢化物例如 NaH 或 KH; 金属醇盐例如 NaOMe、 $K^t\text{BuO}^-$ 或 NaOEt; 金属氮化物例如 LiNH_2 或 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ 。可使用非质子传递溶剂例如 THF、DMSO、二氧杂环己烷、DME 等。可使用溶剂混合物。可使用 HMPA 作为助溶剂。可采用惰性气氛例如氩气, 并且该反应在无水条件下能更有效地进行。可使用 $80^\circ\text{C} - 100^\circ\text{C}$ 的温度。

可通过下述方法将其中所有符号都如上所定义, 且 R^7 除了不是氢以外如上所定义的式(II)化合物转化成其中 R^5 和 R^6 代表氢原子、并且所有其它符号如上所定义的式(Im)化合物: 即在水强酸例如对甲苯磺酸存在下于无水条件下用式 $R^7\text{OH}$ 处理式(II)化合物, 其中 R^7 代表未取代或取代的选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基的基团。

用三烷基甲硅烷基氰化物例如三甲基甲硅烷基氰化物处理定义如上的式(I_m)化合物可生成其中 R⁵ 和 R⁶ 代表氢原子、R⁷ 除了不是氢以外如上所定义、且所有其它符号如上所定义的式(I_g)化合物。

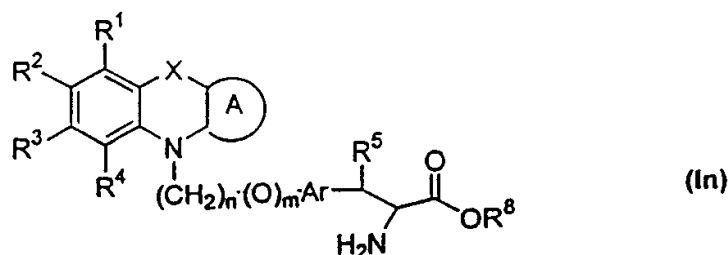
在本发明又一实施方案中，本发明提供了式(I_h)新中间体、其制备方法、及其在制备β-芳基-α-取代的羟基链烷酸中的应用：



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、硝基、氰基、甲酰基或未取代或取代的选自下述的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳氧基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧羰基氨基、羧酸或其衍生物，或磺酸或其衍生物；稠合到含 X 和 N 的环上的环 A 代表 5-6 元含碳原子环状结构，该环状结构可任选包含一个或多个选自氧、硫或氮原子的杂原子，并且可任选被取代；环 A 可以是饱和的，或包含一个或多个双键，或可以是芳环；X 代表选自氧、硫或 NR⁹ 的杂原子，其中 R⁹ 是氢、烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基；Ar 代表未取代或取代的二价单环或稠合芳基或杂环基；R⁵ 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基或未取代或取代的芳烷基，或者与相邻基团 R⁶ 形成一个键；R⁶ 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基或未取代或取代的芳烷基，或者 R⁶ 与 R⁵ 一起形成一个键；R⁸ 代表氢或未取代或取代的选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳烷基的基团；n 为 1-4 的整数；且 m 为整数 0 或 1。

其中所有其它符号都如上所定义的式(I_h)化合物可通过将式(I_n)化

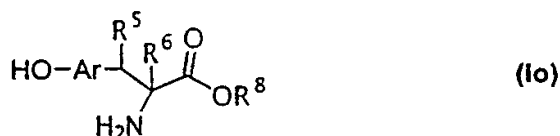
合物与合适的重氮化试剂反应而制得



其中所有符号都如上所定义。

该重氮化反应可在常规条件下进行。合适的重氮化剂是烷基脒，例如异戊脒。该反应可在溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、乙醚、苯等或它们的混合物存在下进行。可使用 $-50^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$ 的温度。该反应可以在惰性气氛下进行，可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。反应时间可以为 1 - 24 小时，优选为 1 - 12 小时。

式 (In) 化合物可通过将其中所有符号都如上所定义的式 (IIIe) 化合物与式 (Io) 化合物反应而制得



其中 R^6 是氢原子，并且所有其它符号都如上所定义。

其中所有符号都如上所定义的式 (IIIe) 化合物与其中所有符号都如上所定义的式 (Io) 化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可以在惰性气氛下进行，可以使用惰性气体例如 N_2 、Ar 或 He 保持惰性气氛。该反应可以在碱例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NaH 或其混合物存在下进行。当用 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 作为碱时，可以使用丙酮作为溶剂。反应温度可以为 $20^{\circ}\text{C} - 120^{\circ}\text{C}$ ，优选 $30^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$ 。反应时间可以为 1 - 24 小时，优选 2 - 12 小时。

可药用盐可通过将式 (I) 化合物与 1 - 4 当量的碱例如氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钙、氢氧化镁等在溶剂例如乙醚、THF、甲醇、叔丁醇、二氧杂环己烷、异丙醇、乙醇等中反应而制得。可使用溶剂混合物。也可以使用有机碱例如二乙醇胺、胆碱等；手性碱例如烷基苯基胺、苯基甘氨酸等；天然氨基酸例如赖氨酸、精氨酸、胍等；非

天然氨基酸例如 D-异构体或取代的氨基酸；铵盐或取代的铵盐和铝盐。或者，如果合适的话，酸加成盐可通过用酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、马来酸、水杨酸、羟基萘甲酸、抗坏血酸、棕榈酸、琥珀酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸等在溶剂例如乙酸乙酯、乙醚、醇、丙酮、THF、二氧杂环己烷等中处理而制得。也可以使用溶剂混合物。

形成本发明一部分的立体异构体可通过在可行方法中使用呈其单一对映体形式的反应物制得，或者在使用呈其单一对映体形式的试剂或催化剂存在下进行反应而制得，或者可通过常规方法拆分立体异构体混合物而制得。一些优选方法包括使用微生物拆分法，拆分与手性酸例如例如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等，或者适当与手性碱例如番木鳖碱、金鸡纳生物碱及其衍生物等形成的非对映异构体盐。Jaques 等人在“对映异构体、外消旋体和拆分” (Wiley Interscience, 1981) 中汇编了常用方法。更具体来说，可通过用手性胺、氨基酸、衍生自氨基酸的氨基醇将其中 YR^9 代表 OH 的式 (I) 化合物转化成非对映异构体酰胺的 1:1 混合物；可采用常规反应条件将酸转化成酰胺；可通过分级结晶或色谱法分离非对映异构体，并且可通过将纯的非对映异构体酰胺水解来制得式 (I) 化合物的立体异构体。

形成本发明一部分的通式 (I) 化合物的各种多晶型物可通过在不同条件下将式 (I) 化合物结晶而制得。例如，使用不同的重结晶常用溶剂或其混合物；在不同温度下进行结晶；不同冷却方式，在结晶期间从非常快非常慢的冷却。多晶型物还可以通过将化合物加热或熔化，然后逐渐或迅速冷却来制得。可通过固体探针 nmr 光谱、ir 光谱、差示扫描量热法、粉末 X-射线衍射或其它技术确定多晶型物的存在。

本发明提供了含有上述通式 (I) 化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构形式、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐或其可药用溶剂化物和常用药物载体、稀释剂等的治疗和/或预防下述疾病的药物组合物：疾病例如高血压、冠心病、动脉粥样硬化、中风、外周血管疾病和相关疾患。这些化合物可用于治疗家族性高胆固醇血症、高甘油三酯

血症、降低致动脉粥样化的脂蛋白、VLDL 和 LDL。本发明化合物可用于治疗一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病综合征、高血压性肾硬化、肾病。通式(I)化合物还可用于治疗/预防胰岛素耐药(II型糖尿病)、瘦蛋白抗性、葡萄糖耐量异常、异常血脂症、与综合征 X 有关的疾病例如高血压、肥胖、胰岛素耐药、冠心病和其它心血管疾病。本发明化合物可用作用于改善痴呆患者认知功能的醛糖还原酶抑制剂，用作抗炎剂，用于治疗糖尿病并发症、与内皮细胞活化有关的病症、牛皮癣、多囊性卵巢综合征(PCOS)、炎性肠病、骨质疏松症、肌强直性营养不良、胰腺炎、视网膜病、动脉硬化、黄瘤，和用于治疗癌症。本发明化合物可用于和一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂、降血脂/降血脂蛋白剂例如纤维酸(fabric acid)衍生物、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考或它们的组合联合/并行使用来治疗和/或预防上述疾病。本发明化合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、降血脂/降血脂蛋白剂的组合可一起给药，或者在能协同作用的时间内给药。HMG CoA 还原酶抑制剂可选自用于治疗或预防高脂血症的那些药剂例如洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀、cerivastatin 和它们的类似物。合适的纤维酸衍生物可以是吉非贝齐、氟贝丁酯、非诺贝特、环丙贝特、苯扎贝特和它们的类似物。

本发明提供了含有上述通式(I)化合物、其衍生物、其类似物、其互变异构形式、其立体异构体、其多晶型物、其可药用盐或其可药用溶剂化物和一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂、降血脂/降血脂蛋白剂例如纤维酸衍生物、烟酸、考来烯胺、考来替泊、普罗布考以及常用药物载体、稀释剂等药物组合物。

本发明药物组合物可以以常用形式使用，例如片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂、溶液、悬浮剂等，可在合适的固体或液体载体或稀释剂中含有矫味剂、甜味剂等，或者可配制在合适的无菌介质中以形成可注射的溶液或悬浮液。这样的组合物一般含有 1-20%、优选 1-10% 重量的活性化合物，组合物的剩余部分是可药用载体、稀释剂或溶剂。

合适的可药用载体包括固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或有机

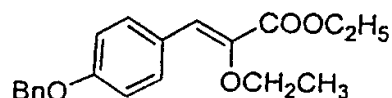
溶液。活性化合物以能足够提供上述范围所需剂量的量存在于这样的药物组合物中。因此，对于口服给药，可将本发明化合物与合适的固体或液体载体或稀释剂混合以形成胶囊、片剂、粉剂、糖浆剂、溶液、悬浮剂等。如果需要的话，药物组合物可含有其它组分例如矫味剂、甜味剂、赋形剂等。对于非胃肠道给药，可将本发明化合物与无菌含水或有机介质混合以形成可注射的溶液或悬浮液。例如，可使用在芝麻油或花生油、含水丙二醇中的溶液，以及化合物的水溶性可药用酸加成盐或碱加成盐的水溶液。以该方式制得的注射液可静脉内、腹膜内、皮下或肌内给药，对于人肌内给药是优选的。

在临床上可通过口服或非胃肠道途径将上述式(I)化合物施用给包括人在内的哺乳动物。通过口服途径给药是优选的，因为这种给药更方便，并且避免了注射所可能带来的疼痛和刺激。然而，当患者不能吞咽药物或者口服给药后的吸收被例如疾病或其它异常情况削弱时，必须将药物非胃肠道给药。对于任一给药途径，剂量为约 0.01 - 约 100 mg/kg 患者体重/天、优选为约 0.01 - 约 30 mg/kg 体重/天，一次或分几次给药。然而，个体治疗对象的最佳剂量将由负责治疗的人确定，一般是开始先采用较小剂量，然后逐渐增加剂量以确定出最合适的剂量。

提供下述实施例来详细地解释本发明，这些实施例仅是举例说明，因此不应当理解为是对本发明范围的限制。

制备 1

(E/Z)-3-[4-苄氧基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯:



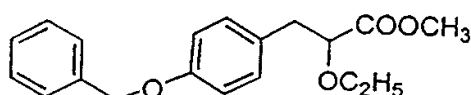
在氮气氛下，向搅拌着的冰冷却的氢氧化钠(60 %油分散体) (0.62 g, 25.94 mmol) 在无水的四氢呋喃(5 mL) 中的悬浮液中加入按照 Grell 和 Machleidt; Annalen. Chemie, 1996, 699, 53 所述方法制备的 2-乙氧基膦酰乙酸三乙酯(3.53 g, 13.2 mmol) 在无水的四氢呋喃(10 mL) 中的溶液。在 0℃ 搅拌该混合物 30 分钟，然后加入在无水的四氢呋喃(20 mL) 中的

4-苄氧基苯甲醛 (2.5 g, 11.79 mmol)。使该混合物温热至室温, 并在此温度再搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 加入水 (100 mL), 并用乙酸乙酯 (2 x 75 mL) 萃取。合并的有机提取液用水 (50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。残余物经硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯和石油醚混合物 (2: 8) 洗脱, 得到标题化合物 (3.84 g, 定量), 为油状。产物的 ^1H NMR 表明为几何异构体混合物 (76: 24 = Z: E) (R. A. Aitken 和 G. L. Thom, *Synthesis*, 1989, 958)。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.25–1.50 (复杂的, 6H), 3.85–4.03 (复杂的, 2H), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.05, 5.09 (2s, 2H, 苄氧基 CH_2), 6.08 (s, 0.24H, E 异构体的烯属质子), 6.85–6.90 (复杂的, 2H), 6.99 (s, 0.76H, Z 异构体) 7.33–7.45 (复杂的, 5H), 7.75 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H)。

制备 2

3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸甲酯:



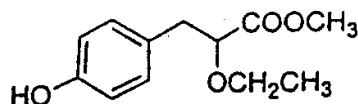
将 (E/Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯 (3.84 g, 11.79 mmol, 由制备 1 获得的) 和镁屑 (5.09 g, 0.21 mol) 在无水甲醇 (40 mL) 中的混合物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。加入水 (80 mL), 用 2 N 盐酸调节溶液的 pH 至 6.5–7.5。该溶液用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。有机层用水 (50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并过滤。减压蒸发溶剂, 得到标题化合物 (3.7 g, 定量产率), 为油状。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H), 2.95 (d, $J = 6.55$ Hz, 2H), 3.30–3.38 (复杂的, 1H), 3.55–3.67 (复杂的, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.99 (t, $J = 6.64$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.31–7.41 (复杂的,

5H).

制备 3

3-(4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸甲酯:

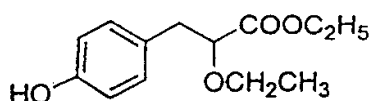


将 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸甲酯 (3.7 g, 11.78 mmol; 制备 2 中获得) 和 10% Pd-C (0.37 g) 在乙酸乙酯 (50 mL) 中的悬浮液在 25 °C 和 60 psi 氢压下搅拌 24 小时。滤出催化剂，减压蒸发溶剂。残余物经硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯和石油醚混合物 (2: 8) 洗脱，得到标题化合物 (2.2 g, 84 %)，为油状。

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.21 (t, J = 6.97 Hz, 3H), 2.99 (d, J = 6.37 Hz, 2H), 3.32–3.49 (复杂的, 1H), 3.57–3.65 (复杂的, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.64 Hz, 1H), 5.19–5.40 (bs, 1H, D₂O 可交换), 6.80 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.39 Hz, 2H)。

制备 4

3-(4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯:

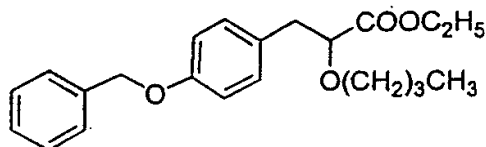


采用制备 3 中所述氢化方法，由制备 1 中得到的 (E/Z)-3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯 (3.85 g, 11.80 mmol) 制备出无色油状的标题化合物 (1.73 g, 61%)。

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.12–1.29 (复杂的, 6H), 2.93 (d, J = 6.55 Hz, 2H), 3.28–3.45 (复杂的, 1H), 3.51–3.68 (复杂的, 1H), 3.98 (t, J = 6.55 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.15 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H, D₂O 可交换), 6.73 (d, J = 8.39 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.53 Hz, 2H)。

制备 5

3-(4-苄氧基苯基)-2-丁氧基丙酸乙酯:

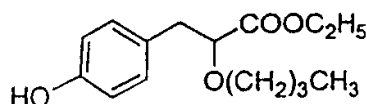


在 0℃, 将 3-(4-苄氧基苯基)-2-羟基丙酸乙酯 (5.0 g, 16.6 mmol) (按照与 WO 95/18125 中所述类似的方法制备) 在无二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的溶液加入氢化钠 (0.1 g, 41.6 mmol) (60 %油分散体) 在无二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的悬浮液中, 并搅拌 1 小时。在 0℃, 向上述反应混合物中加入正丁基溴 (3.4 g, 24.0 mmol), 并在约 25℃ 继续搅拌 10 小时。加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (2 x 50 mL) 萃取。合并的乙酸乙酯层用水 (50 mL)、盐水 (25 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发溶剂。残余物经硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯和石油醚的混合物 (1: 9) 作洗脱剂, 得到标题化合物 (0.7 g, 20 %), 为油状。

^1NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.85 (t, $J = 7.38$ Hz, 3H), 1.18–1.40 (复杂的, 5H), 1.49–1.58 (复杂的, 2H), 2.94 (d, $J = 6.74$ Hz, 2H), 3.20–3.33 (复杂的, 1H), 3.46–3.61 (复杂的, 1H), 3.94 (t, $J = 6.37$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.30–7.44 (复杂的, 5H)。

制备 6

3-(4-羟基苯基)-2-丁氧基丙酸乙酯:

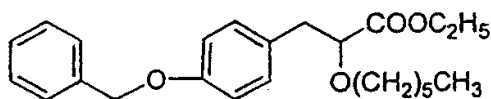


按照与制备 3 所述类似的方法, 由制备 5 得到的 3-(4-苄氧基苯基)-2-丁氧基丙酸乙酯 (0.85 g, 2.38 mmol) 制备出油状标题化合物 (0.475 g, 75 %)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.85 (t, $J = 7.24$ Hz, 3H), 1.19–1.38 (复杂的, 5H), 1.44–1.58 (复杂的, 2H), 2.94 (d, $J = 6.55$ Hz, 2H), 3.21–3.32 (复杂的, 1H), 3.49–3.62 (复杂的, 1H), 3.94 (t, $J = 6.88$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.99 (s, 1H, D_2O 可交换), 6.73 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.44$ Hz, 2H).

制备 7

3-(4-苄氧基苯基)-2-己氧基丙酸乙酯:

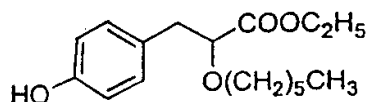


按照与制备 5 所述相似的方法, 由 3-(4-苄氧基苯基)-2-羟基丙酸乙酯 (4.2 g, 14.0 mmol) 和 1-溴己烷 (3.4 g, 21.0 mmol) 制备油状标题化合物 (1.2 g, 22 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H), 1.18–1.37 (复杂的, 7H), 1.45–1.66 (复杂的, 4H), 2.94 (d, $J = 6.55$ Hz, 2H), 3.22–3.33 (复杂的, 1H), 3.52–3.64 (复杂的, 1H), 3.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 7.31–7.44 (复杂的, 5H).

制备 8

3-(4-羟基苯基)-2-己氧基丙酸乙酯:



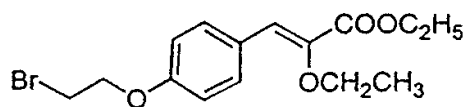
按照与制备 3 所述类似的方法, 由制备 7 得到的 3-(4-苄氧基苯基)-2-己氧基丙酸乙酯 (1.2 g, 3.1 mmol) 制备出油状标题化合物 (0.7 g, 76 %).

^1NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.85 (t, $J = 5.81$ Hz, 3H), 1.19–1.39 (复

杂的, 7H), 1.48-1.68 (复杂的, 4H), 2.92 (d, $J = 6.74$ Hz, 2H), 3.18-3.39 (复杂的, 1H), 3.48-3.62 (复杂的, 1H), 3.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.06$ Hz, 2H), 4.85 (s, 1H, D_2O 可交换的), 6.73 (d, $J = 8.53$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H).

制备 9

(E/Z)-3-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯:

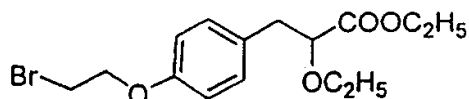


按照与制备 1 所述类似的方法, 由 4-(2-溴乙氧基)苯甲醛 (4.0 g, 17.4 mmol) 和 2-乙氧基膦酰乙酸三乙酯 (5.61 g, 20.89 mmol) 制备出油状标题化合物 (4.0 g, 66%)。E:Z 异构体的比例为 45:55 (由 1H NMR 测定)。

1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 1.17 和 1.42 (6H, E 和 Z 三峰, 异构的 OCH_2CH_3 和 OCH_2-CH_3), 3.62-3.72 (复杂的, 2H), 3.90-4.28 (复杂的, 2H), 4.30-4.37 (复杂的, 4H), 6.09 (s, 0.45H, E 异构体的烯属质子), 6.85 和 6.92 (2H, d 和 d, $J = 8.67$ Hz 和 8.7 Hz), 6.98 (s, 0.55H, Z 异构体的烯属质子), 7.16 和 7.78 (d 和 d, 耦合的 2H, $J = 8.63$ Hz 和 8.72 Hz)。

制备 10

3-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯:

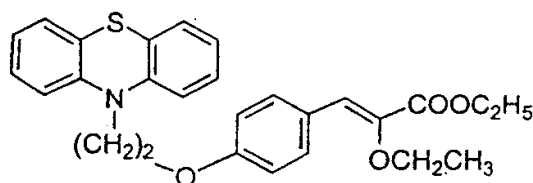


按照与制备 3 所述类似的方法, 二噁烷中使用 $H_2/10\%$ Pd-C (4 g), 由制备 9 得到的 (E/Z)-3-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯 (5.0 g, 14.5 mmol), 制得无色油状标题化合物 (4.0 g, 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.12–1.30 (复杂的, 6H), 2.95 (d, $J = 6.64$ Hz, 2H), 3.25–3.45 (复杂的, 1H), 3.56–3.68 (复杂的, 3H), 3.96 (t, $J = 6.65$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.67$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H).

实施例 1

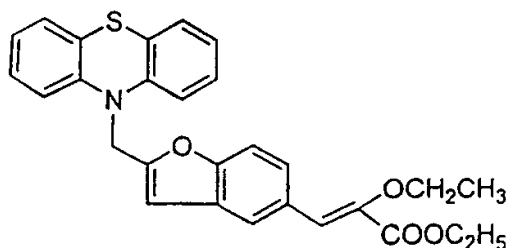
(E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯:



按照与制备 1 所述类似的方法, 由 4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯甲醛 (1.08 g, 3.11 mmol) 和 2-乙氧基膦酰乙酸三乙酯 (W. Grell & H. Machleidt, *Annalen chemie*, 1966, 699, 53) (1.0 g, 3.73 mmol), 制得标题化合物, 为 1:1 的 E: Z 异构体 (1.46 g, 定量), 为浆状液体。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.15–1.43 (复杂的, 6H), 3.89–4.03 (复杂的, 2H), 4.11–4.17 (复杂的, 2H), 4.30, 4.33 (耦合的, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 单峰), 6.07 (s, 0.5H, E 异构体的烯烃质子), 6.80–7.10 (复杂的, 6.5H), 7.14–7.20 (复杂的, 4H), 7.73 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H).

实施例 2

(E/Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯:



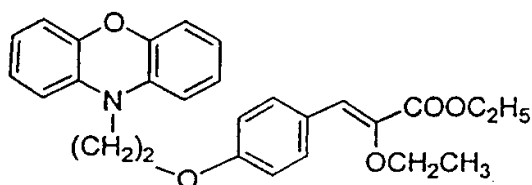
按照与制备 1 所述类似的方法, 由 5-甲酰基-2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃 (1.14g, 3.2 mmol) 制得标题化合物, 为 E: Z 异构体 (38: 62) (通

过 ^1H NMR 测定) (1.5g, 100%), 为无色液体。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.23-1.45 (复杂的, 6H), 3.55-3.78 (复杂的, 1H), 3.88-4.19 (复杂的, 1H), 4.22-4.35 (复杂的, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.18 (s, 0.38H, E 异构体的烯属质子), 6.47 和 6.54 (耦合的, 1H), 6.78-7.12 (复杂的, 8.62H), 7.37-7.48 (复杂的, 1H), 7.71 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H)。

实施例 3

(E/Z)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯:

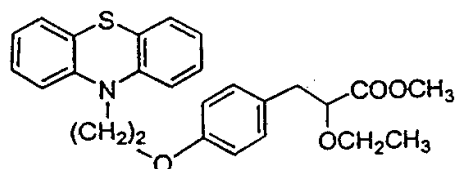


按照与制备 1 所述类似的方法, 由 4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯甲醛(14.0 g, 42.3 mmol)制备标题化合物(14.4 g, 76%), 为 E: Z 异构体(36: 64) (通过 ^1H NMR 测定), 为白色固体。熔点: 110-112 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 和 1.38 (结合的, 6H, 异构的 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 三峰信号), 3.89-4.05 (复杂的, 4H), 4.14-4.31 (复杂的, 4H), 6.06 (s, 0.36H, E 异构体的烯属质子), 6.66-6.95 (复杂的, 10.64H), 7.75 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H)。

实施例 4

(±)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯:

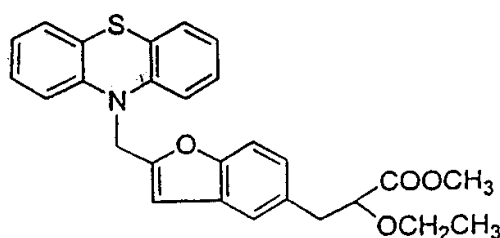


按照与制备 2 所述类似的方法, 由实施例 1 制得的 (E/Z)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯(1.43 g, 3.10 mmol)制备标题化合物(1.3 g, 94%), 为胶状液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.15 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H), 2.93 (d, $J = 6.64$ Hz, 2H), 3.33-3.42 (复杂的, 1H), 3.52-3.63 (复杂的, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 6.20$ Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 6.81 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 6.92-6.96 (复杂的, 4H), 7.12-7.22 (复杂的, 6H).

实施例 5

(±)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯:

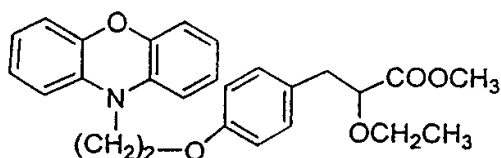


按照与制备 2 所述类似的方法, 由实施例 2 制得的 (E/Z)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯 (1.5 g, 3.0 mmol) 制备标题化合物 (1.0 g, 68%), 为胶状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H), 3.07 (d, $J = 6.55$ Hz, 2H), 3.30-3.49 (复杂的, 1H), 3.56-3.68 (复杂的, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.79-7.48 (复杂的, 11H).

实施例 6

(±)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯:



方法 A

按照与制备 2 所述类似的方法, 由实施例 3 制得的 (E/Z)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯 (1.3 g, 2.9 mmol) 制备

标题化合物(0.68 g, 52 %), 为白色固体, 熔点: 88–90℃。

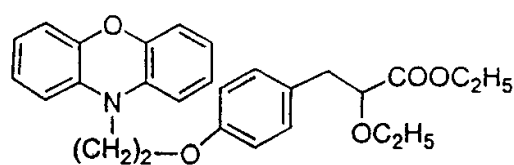
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, $J = 6.92$ Hz, 3H), 2.96 (d, $J = 6.64$ Hz, 2H), 3.22–3.40 (复杂的, 1H), 3.51–3.66 (复杂的, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18 (复杂的, 4H), 6.55–6.89 (复杂的, 10H), 7.12 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H)。

方法 B

将甲磺酸 2-(吩噁嗪-10-基)乙酯(1.75 g, 5.0 mmol)、制备 3 中得到的 3-(4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸甲酯(1.5 g, 0.68 mmol)和碳酸钾(3.16 g)在无水二甲基甲酰胺(20 mL)中的混合物在 80℃ 搅拌 12 小时。使反应混合物冷却至室温(约 25℃)。加入水(30 mL), 并用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取。合并的有机提取液用水(50 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯和石油醚的混合物(1: 9)洗脱, 得到标题化合物(1.15 g, 47 %), 为白色固体。熔点: 89–90℃。 $^1\text{H NMR}$ 数据与所需产物一致(见上文)。

实施例 7

(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯:



方法 A

向实施例 3 得到的 (E/Z)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯(1.0 g, 2.24 mmol)在二噁烷(50 mL)中的溶液中加入 10% Pd-C (0.25 g), 并在 25℃ 和 60 psi 氢压下搅拌 24 小时。在结束时, 将反应混合物过滤并减压蒸发溶剂。残余物与石油醚一起研制, 得到标题化合物(0.96 g, 96 %), 为白色固体。熔点: 51–53℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.12–1.27 (复杂的, 6H), 2.94 (d, $J = 6.31$ Hz, 2H), 3.26–3.41 (复杂的, 1H), 3.52–3.75 (复杂的, 1H), 3.96 (t,

$J = 6.64 \text{ Hz}$, 2H), 4.10–4.28 (复杂的, 5H), 6.55–6.92 (复杂的, 10H), 7.16 (d, $J = 8.39 \text{ Hz}$, 2H).

方法 B

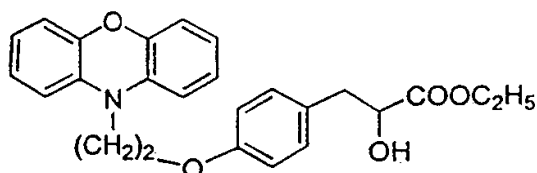
按照与实施例 6 (方法 B) 所述相似的方法, 由甲磺酸 2-(吩噁嗪-10-基)乙酯 (0.5 g, 1.63 mmol) 和制备 4 得到的 3-(4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.46 g, 1.9 mmol) 制备标题化合物 (0.55 g, 75%), 为白色固体。熔点: 52–53°C。 $^1\text{H NMR}$ 数据与所需产物一致 (见上文)。

方法 C

在 0°C 和氮气氛下, 向氢氧化钠 (60% 油分散体) (0.098 g, 4.0 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的悬浮液中加入吩噁嗪 (0.3 g, 1.6 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的溶液, 并在约 25°C 搅拌 30 分钟。在 0°C, 向上述反应混合物中加入制备 10 得到的 3-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.85 g, 2.4 mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的溶液, 并在约 25°C 继续搅拌 10 小时。加入水 (40 mL), 并用乙酸乙酯 (2 x 30 mL) 萃取。合并的有机提取液用水 (25 mL)、盐水 (25 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯和石油醚的混合物 (1: 9) 作洗脱剂, 得到标题化合物 (0.3 g, 40%), 为无色固体。熔点: 52–53°C。 $^1\text{H NMR}$ 数据与所需产物一致 (见上文)。

实施例 8

(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯:

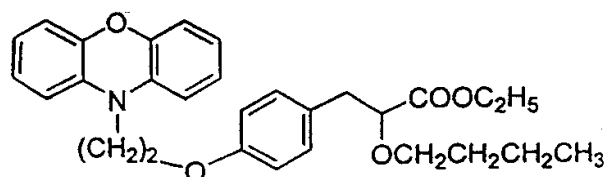


按照与实施例 6 (方法 B) 所述相似的方法, 由甲磺酸 2-(吩噁嗪-10-基)乙酯 (1.8 g, 5.9 mmol) 和 3-(4-羟基苯基)-2-羟基丙酸乙酯 (1.36 g, 6.49 mmol) 制备标题化合物 (1.06 g, 43%), 为淡黄色液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.29 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H), 2.85–3.12 (复杂的, 2H), 3.92 (bs, 2H), 4.10–4.27 (复杂的, 4H), 4.39 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.68–6.89 (复杂的, 10 H), 7.13 (d, $J = 8.39$ Hz, 2H).
OH 质子太宽以致于无法观察。

实施例 9

(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯:

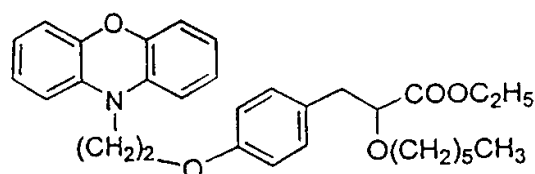


按照与实施例 6 (方法 B) 所述相似的方法, 由甲磺酸 2-(吩噁嗪-10-基)乙酯 (0.3 g, 0.98 mmol) 和 3-(4-羟基苯基)-2-丁氧基丙酸乙酯 (0.26 g, 0.97 mmol) 制备标题化合物 (0.25 g, 53%), 为无色液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.92 (t, $J = 6.40$ Hz, 3H), 1.21–1.39 (复杂的, 5H), 1.45–1.58 (复杂的, 2H), 2.94 (d, $J = 6.32$ Hz, 2H), 3.24–3.31 (复杂的, 1H), 3.50–3.57 (复杂的, 1H), 3.94 (t, $J = 6.13$ Hz, 1H), 4.13–4.23 (复杂的, 6 H), 6.61–6.84 (复杂的, 10 H), 7.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

实施例 10

(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯:



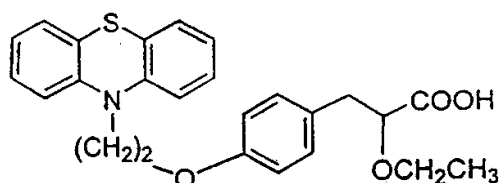
按照与实施例 6 (方法 B) 所述相似的方法, 由甲磺酸 2-(吩噁嗪-10-基)乙酯 (0.6 g and 1.97 mmol) 和制备 8 得到的 3-(4-羟基苯基)-2-己氧基丙酸乙酯 (0.70 g, 2.4 mmol) 制备标题化合物 (0.52 g, 53%), 为淡黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.85 (t, $J = 6.00$ Hz, 3H), 1.20–1.27 (复

杂的, 7H), 1.48-1.57 (复杂的, 4H), 2.94 (d, $J = 6.00$ Hz, 2H), 3.21-3.30 (复杂的, 1H), 3.52-3.56 (复杂的, 1H), 3.90-3.99 (复杂的, 3H), 4.13-4.22 (复杂的, 4H), 6.60-6.83 (复杂的, 10 H), 7.15 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H).

实施例 11

(±) 3-4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸:

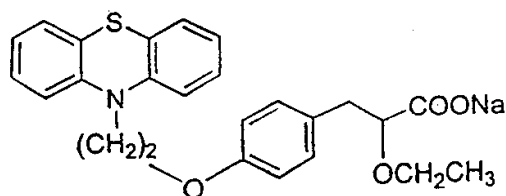


向实施例 4 得到的 (±)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯 (7.5 g, 16.70 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中的溶液中加入 10% 氢氧化钠水溶液 (20 mL)。在约 25°C 搅拌该反应混合物 3 小时。减压除去溶剂, 残余物用 2 N 盐酸酸化, 用乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 萃取。合并的乙酸乙酯提取液用水 (50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。残余物经硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷和甲醇的混合物 (9:1) 作洗脱剂, 得到标题化合物 (6.0 g, 83%), 为白色固体。熔点: 79-82°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.18 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H), 2.88-3.11 (复杂的, 2H), 3.39-3.64 (复杂的, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.2$ 和 4.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 5.30-5.98 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 6.80-7.02 (复杂的, 6H), 7.12-7.21 (复杂的, 6H)。

实施例 12

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸钠盐:

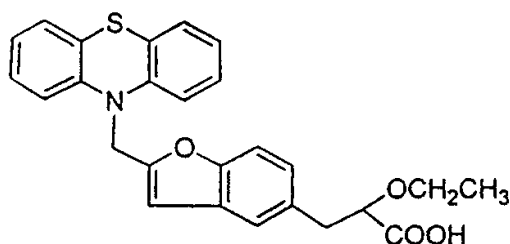


将实施例 11 得到的(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(0.3 g, 0.689 mmol)和甲醇钠(0.041 g, 0.758 mmol)在甲醇(5 mL)中的混合物在约 25℃ 搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 残余物与无水乙醚(3 x 10 mL)一起研制。滤出分离的固体, 用无水乙醚(2 x 5 mL)洗涤, 并在减压下用 P₂O₅ 干燥, 得到标题化合物(0.25 g, 89%), 为白色固体。熔点: 188-191℃。

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1.04 (t, J = 6.90 Hz, 3H), 2.71-2.89 (复杂的, 1H), 2.90-3.06 (复杂的, 1H), 3.16-3.30 (复杂的, 1H), 3.36-3.54 (复杂的, 1H), 3.88-3.91 (复杂的, 1H), 4.21 (s, 4H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89-6.99 (复杂的, 4H), 7.05-7.21 (复杂的, 6H)。

实施例 13

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸:



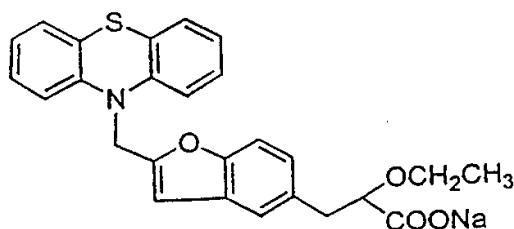
按照与实施例 11 所述类似的方法, 由实施例 5 得到的(±)-3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸甲酯(1.0 g, 2.0 mmol)制备标题化合物(0.8 g, 83%), 为白色固体。熔点: 120-121℃。COOH 质子太宽以致于无法观察。

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.15 (t, J = 6.95 Hz, 3H), 3.00-3.26 (复

杂的, 2H), 3.40-3.68 (复杂的, 2H), 4.08 (t, $J = 4.47$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.77-7.40 (复杂的, 11 H).

实施例 14

(±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸钠盐:

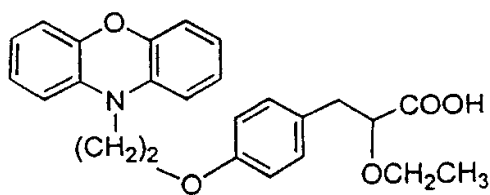


按照与实施例 12 所述类似的方法, 由实施例 13 得到的 (±) 3-[2-(吩噻嗪-10-基)甲基苯并呋喃-5-基]-2-乙氧基丙酸 (0.16 g, 0.38 mmol) 制备标题化合物 (0.12 g, 67%), 为白色固体。熔点: 258-261°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 0.95 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H), 2.62-2.80 (复杂的, 1H), 2.89-3.02 (复杂的, 1H), 3.06-3.18 (复杂的, 1H), 3.22-3.31 (复杂的, 1H), 3.50-3.61 (复杂的, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.90-7.39 (复杂的, 11H)。

实施例 15

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸:



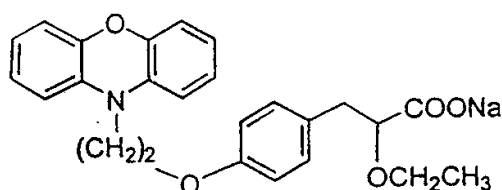
按照与实施例 11 所述类似的方法, 由实施例 6 得到的 (±)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸甲酯 (7.5 g, 16.8 mmol) 制备标题化合物 (5.4 g, 77%), 为白色固体。熔点: 90-92°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.19 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H), 2.90-3.18 (复杂的, 2H), 3.41-3.62 (复杂的, 2H), 3.90-4.10 (复杂的, 3H), 4.18

(t, $J = 6.20$ Hz, 2H), 6.58–6.89 (复杂的, 10H), 7.16 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)。COOH 质子太宽以致于无法观察。

实施例 16

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸钠盐:

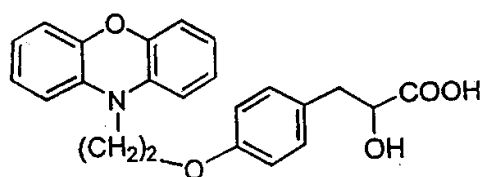


按照与实施例 12 所述类似的方法, 由实施例 15 得到的(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(0.3 g, 0.72 mmol)制备标题化合物(0.27 g, 85%), 为白色固体。熔点: 194–202℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.92 (t, $J = 6.97$ Hz, 3H), 2.65–2.82 (复杂的, 1H), 2.96–3.14 (复杂的, 2H), 3.31–3.41 (复杂的, 1H), 3.70–3.90 (复杂的, 3H), 3.94–4.04 (复杂的, 2H), 6.47–6.74 (复杂的, 10 H), 7.05 (d, $J = 8.30$ Hz, 2H)。

实施例 17

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸:



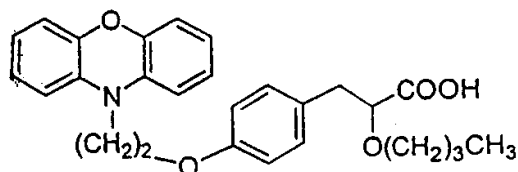
按照与实施例 11 所述类似的方法, 由实施例 8 得到的(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸乙酯(0.6 g, 1.43 mmol)制备标题化合物(0.40 g, 72%), 为棕色液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2.75 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 2.86–3.23 (复杂的, 2H), 3.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 4.47 (复杂的, 1H), 6.58–6.89 (复杂的, 10H), 7.17 (d, $J = 8.63$ Hz,

2H)。COOH 质子太宽以致于无法观察。

实施例 18

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸:

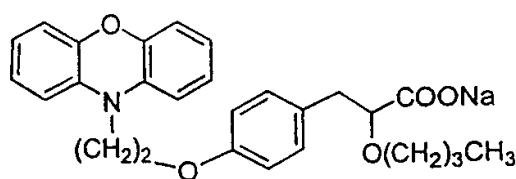


按照与实施例 11 所述类似的方法，由实施例 9 得到的 (±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸乙酯 (0.2 g, 0.42 mmol) 制备标题化合物 (0.13 g, 69 %), 为乳白色固体。熔点: 84-88℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.88 (t, $J = 7.50$ Hz, 3H), 1.26-1.47 (复杂的, 2H), 1.47-1.66 (复杂的, 2H), 2.87-3.16 (复杂的, 2H), 3.35-3.58 (复杂的, 2H), 3.88-4.08 (复杂的, 3H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.65-6.86 (复杂的, 10H), 7.15 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H)。COOH 质子太宽以致于无法观察。

实施例 19

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸钠盐:

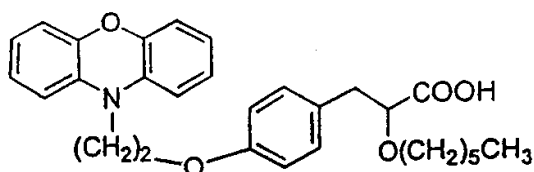


按照与实施例 12 所述类似的方法，由实施例 18 得到的 (±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-丁氧基丙酸 (0.08 g, 0.178 mmol) 制备标题化合物 (0.07 g, 83 %), 为乳白色吸湿性固体。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ 0.78 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H), 1.19-1.52 (复杂的, 4H), 2.72-3.02 (复杂的, 2H), 3.45-3.67 (复杂的, 2H), 4.01 (bs, 3H), 4.18 (bs, 2H), 6.61-6.89 (复杂的, 8H), 7.10-7.24 (复杂的, 4H)。

实施例 20

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸:

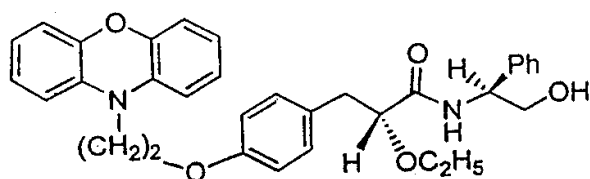


按照与实施例 11 所述类似的方法, 由实施例 10 得到的(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-己氧基丙酸乙酯(0.46 g, 0.96 mmol)制备标题化合物(0.10 g, 23%), 为浆状液体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.86 (t, $J = 6.00$ Hz, 3H), 1.18-1.30 (复杂的, 4H), 1.42-1.80 (复杂的, 4H), 2.88-3.18 (复杂的, 2H), 3.32-3.60 (复杂的, 2H), 3.89-4.09 (复杂的, 3H), 4.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.58-6.89 (复杂的, 10H), 7.14 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H). COOH 质子太宽以致于无法观察。

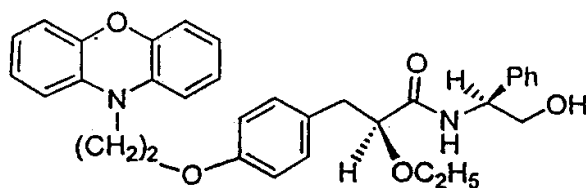
实施例 21

[(2R)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺 (21a)



21a

[(2S)-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺 (21b):



21b

向冰冷却的实施例 15 得到的(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)-乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(1.2 g, 2.9 mmol)和三乙胺(0.48 g, 5.8 mmol)在无水二氯甲烷(25 mL)中的溶液中加入新戊酰氯(0.38 g, 3.19 mmol), 并在 0℃ 搅拌 30 分钟。在 0℃, 向上述反应混合物中加入(S)-2-苯基甘氨酸(0.39 g, 2.9 mmol)和三乙胺(0.58 g, 5.8 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的混合物, 并在 25℃ 继续搅拌 2 小时。加入水(50 mL), 用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。有机提取液用水(2 x 25 mL)、盐水(25 mL)洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯(40-60%)/石油醚作梯度洗脱剂, 首先得到非对映体, 暂定为[2R, N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺(0.55 g, 35%) (21 a), 然后得到[2S-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺(0.5 g, 32%) (21b)。

21a: 熔点: 126-128℃。

$[\alpha]_D^{25} = +24.6$ (c = 1.0 %, CHCl₃)。

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 2.50 (bs, 1H, D₂O 可交换的), 2.92-3.20 (复杂的, 2H), 3.52 (q, J = 7.05 Hz, 2H), 3.72 (bs, 2H), 3.99 (复杂的, 3H), 4.21 (t, J = 6.64 Hz, 2H), 4.98-5.01 (复杂的, 1H), 6.64-6.70 (复杂的, 5H), 6.73-6.89 (复杂的, 4H), 7.03 (d, J = 7.15 Hz, 1H), 7.18-7.29 (复杂的, 4H), (J = 7.32-7.39 复杂的, 3H)。CONH 太宽以致于无法观察。

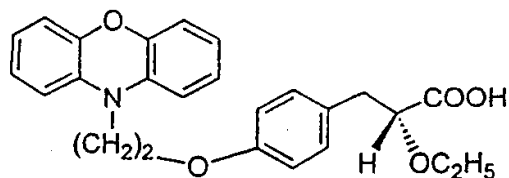
21b: 熔点: 139-141℃。

$[\alpha]_D^{25} = -13.3$ (c, 1.00 %, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.18 (t, J = 6.96 Hz, 3H), 2.05 (bs, 1H, D₂O 可交换的), 2.80-3.14 (复杂的, 2H), 3.54 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 3.85 (bs, 2H), 3.97 (复杂的, 3H), 4.14 (t, J = 6.23 Hz, 2H), 4.92-5.01 (复杂的, 1H), 6.62-6.85 (复杂的, 9H), 7.02-7.20 (复杂的, 5H), 7.26-7.30 (复杂的, 3H)。CONH 太宽以致于无法观察。

实施例 22

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸:



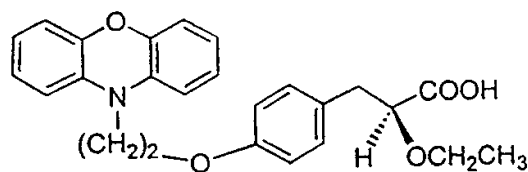
将实施例 21a 得到的[2R 非对映体, N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺 (0.45 g, 0.84 mmol) 在 1M 硫酸 (17 mL) 和二噁烷/水 (1: 1, 39 mL) 混合物中的溶液在 90℃ 加热 88 小时。通过加入碳酸氢钠水溶液调节该混合物的 pH 至 3.0。该混合物用乙酸乙酯 (2 x 25 mL) 萃取, 有机提取液用水 (50 mL)、盐水 (25 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。残余物经硅胶色谱纯化, 用 50 - 75 % 乙酸乙酯/石油醚溶液梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.2 g, 57 %), 为白色固体。熔点: 77 - 78℃。

$[\alpha]_D^{25} = +12.1$ (c = 1.0 %, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.43-1.85 (bs, 1H, D₂O 可交换的), 2.86-3.14 (复杂的, 2H), 3.40-3.67 (复杂的, 2H), 3.90-4.08 (复杂的, 3H), 4.15 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 6.59-6.83 (复杂的, 10 H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

实施例 23

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸:



按照与实施例 22 所述类似的方法, 由实施例 21b 得到的非对映体 [(2S-N(1S)]-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基-N-(2-羟

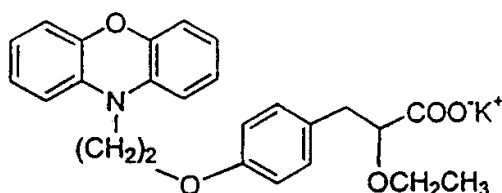
基-1-苯基乙基)丙酰胺(0.45 g, 0.84 mmol)制备标题化合物(0.19 g, 54%), 为白色固体。熔点: 89 - 90℃。

$[\alpha]_D^{25} = -12.6$ (c = 1.0 %, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.16 (t, J = 7.02 Hz, 3H), 1.42-1.91 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 2.94-3.15 (复杂的, 2H), 3.40-3.65 (复杂的, 2H), 3.86-4.06 (复杂的, 3H), 4.15 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 6.63-6.83 (复杂的, 10H), 7.13 (d, J = 8.54 Hz, 2H)。

实施例 24

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸钾盐:

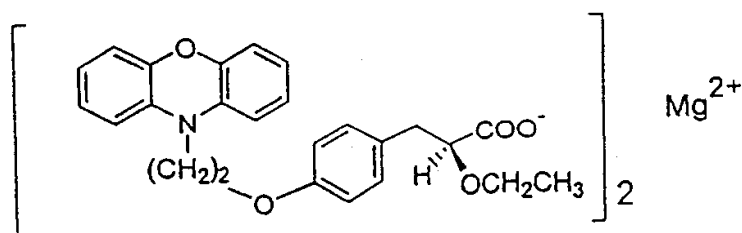


将实施例 15 得到的(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(0.3 g, 0.72 mmol)和叔丁醇钾(88 mg, 0.72 mmol)在甲醇(5 ml)中的混合物于约 25℃ 搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 残余物与无水乙醚(3 x 3 mL)一起研制。倒出上层溶剂, 并进一步除去微量的乙醚, 减压干燥, 得到标题化合物(0.25 g, 76%), 为吸湿性固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 0.96 - 1.03 (t, J = 6.82 Hz, 3H), 2.55 - 2.65 (m, 3H), 2.81 - 2.90 (m, 1H), 3.10 - 3.40 (t, J = 7.05 Hz, 1H), 4.01 - 4.07 (t, J = 5.30 Hz, 2H), 4.18 - 4.23 (t, J = 5.30 Hz, 2H), 6.60 - 7.00 (m, 10 H), 7.1 (d, J = 8.30 Hz, 2H)。

实施例 25

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸镁盐:



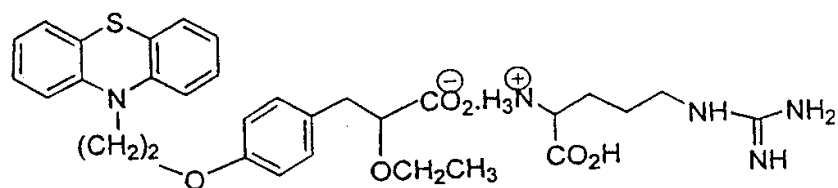
向实施例 23 得到的 (-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸 (0.3 g, 0.72 mmol) 于甲醇 (10 mL) 中的溶液内加入氢氧化镁 (20 mg, 0.345 mmol)。在室温约 25℃ 搅拌反应混合物 72 小时。蒸发溶剂, 残余物与乙醚一起研制, 倒出溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体 (280 mg, 90%)。熔点: 300℃ (分解)。

$$[\alpha]_D^{25} = -31.0 (c = 1.0\%, \text{CHCl}_3)$$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ 1.10 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H), 2.80 (dd, $J = 8.39$ Hz, 14Hz, 1H), 3.0 (dd, $J = 3.83$ Hz, 1H), 3.20–3.40 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 1H), 3.80–3.90 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 5.90$ Hz, 2H), 6.54–6.90 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H).

实施例 26

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸精氨酸盐:

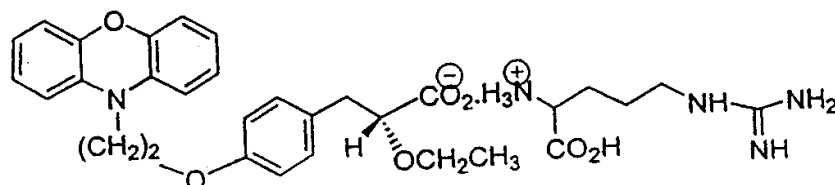


将实施例 11 得到的 (±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸 (50 mg, 0.115 mmol) 和 L-精氨酸 (20 mg, 0.115 mmol) 在甲醇 (3.0 mL) 中的混合物在 30℃ 搅拌 14 小时。减压除去甲醇, 残余物与乙醚一起研制, 得到标题化合物, 为白色固体 (62 mg, 88%)。熔点: 178℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) : δ 1.08 (t, $J = 6.90$ Hz, 3H), 1.72 – 1.84 (m, 4H), 2.86 – 2.90 (m, 2H), 3.16 – 3.30 (m, 4H), 3.52 – 3.56 (m, 2H), 3.68 – 3.91 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 6.70 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 6.74 – 6.96 (m, 2H), 7.00 – 7.23 (m, 8H).

实施例 27

(+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸精氨酸盐:



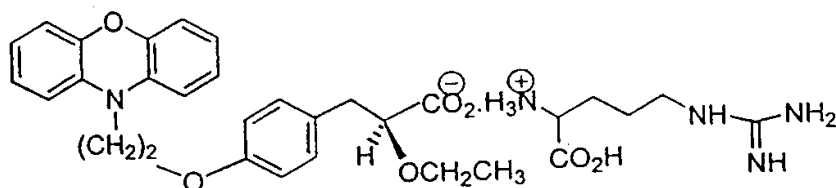
在室温约 25℃, 向搅拌着的实施例 22 得到的 (+) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸 (100 mg, 0.23 mmol) 在乙醇 (1 mL) 中的溶液中加入 L-精氨酸 (41.5 mg, 0.23 mmol) 在水 (0.25 mL) 中的溶液。在同样的温度下剧烈搅拌反应混合物 16 小时。滤出沉淀并减压干燥, 得到标题化合物 (110 mg, 78%)。熔点: 196–198℃。

$[\alpha]_D^{25} = +24.0$ ($c = 0.5\%$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) : δ 1.04 – 1.11 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H), 1.71 – 1.87 (m, 4H), 2.78 – 2.90 (m, 2H), 3.18 – 3.26 (m, 3H), 3.54 – 3.58 (m, 2H), 3.75 – 3.85 (m, 1H), 3.96– 4.01 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H), 4.17 – 4.23 (t, $J = 5.82$ Hz, 2H), 6.60– 6.82 (m, 10H), 7.15 – 7.19 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H).

实施例 28

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸精氨酸盐:



将实施例 23 得到的 (-)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-

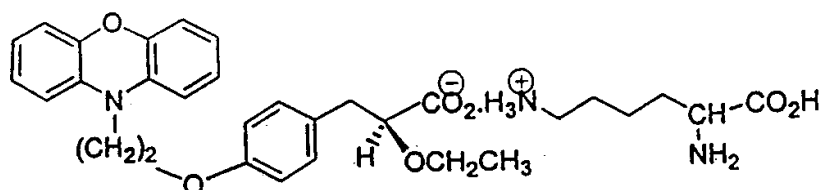
乙氧基丙酸 (104.3 mg, 0.24 mmol) 和 L-精氨酸 (43.3 mg, 0.25 mmol) 在乙醇 (2.5 mL) 与水 (0.15 mL) 的混合物中的混合物在室温搅拌 24 小时。滤出所形成的白色沉淀, 该固体用无水乙醚 (10-15 mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体 (100 mg, 67.7%)。熔点: 145-147°C。

$$[\alpha]_D^{25} = -24 \text{ (C = 0.545\%, MeOH)}$$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.10 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H), 1.72 - 1.86 (m, 4H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 3.19 - 3.25 (m, 3H), 3.56 - 3.60 (m, 2H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 3.97 - 4.03 (t, $J = 5.72$ Hz, 2H), 4.19 - 4.25 (t, $J = 5.82$ Hz, 2H), 6.58 - 6.84 (m, 10H), 7.17 - 7.21 (d, $J = 8.27$ Hz, 2H).

实施例 29

(-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸赖氨酸盐:



将实施例 23 得到的 (-) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸 (50 mg, 0.119 mmol) 和赖氨酸 (17.5 mg, 0.119 mmol) 在甲醇 (3.0 mL) 中的混合物在室温约 25°C 和氮气气氛下搅拌 36 小时。减压除去甲醇, 残余物与乙醚一起研制, 得到标题化合物, 为白色固体 (65 mg, 96.4%), 熔点: 153-155°C。

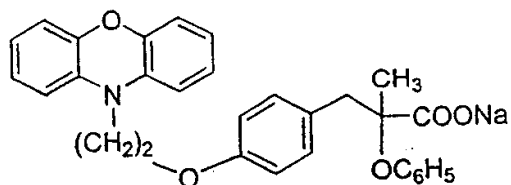
$$[\alpha]_D^{25} = -14.0 \text{ (c = 0.5\%, CHCl}_3\text{)}$$

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ 1.11 (t, $J = 7.01$ Hz, 3H), 1.42 - 1.92 (m, 6H), 2.79 (q, $J = 7.05$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J = 4.00, 12.6$ Hz, 1H), 3.15 - 3.45 (m, 2H), 3.48 - 3.70 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 8.97, 4.00$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 5.80$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H), 6.59 - 6.90 (m, 10H), 7.22 (d, $J = 8.73$ Hz, 2H).

实施例 30

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基-2-甲基丙酸钠

盐:

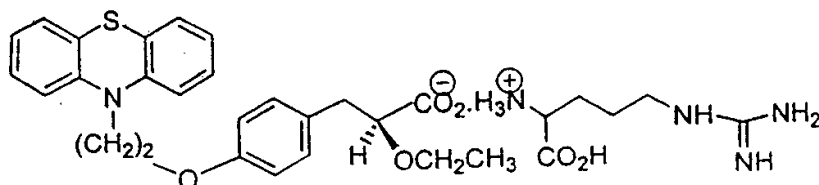


向(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-甲基-2-苯氧基丙酸(210 mg, 0.43 mmol)在无水甲醇(4 mL)中的溶液中加入新制的甲醇钠(23 mg, 0.42 mmol),并在30℃搅拌反应混合物约2小时。减压除去甲醇,残余物与无水乙醚(3 x 5 mL)一起研制,得到标题化合物,为白色吸湿的固体(200 mg, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 200 MHz): δ 1.1 (s, 3H), 3.00 – 3.10 (dd, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 5.00$ Hz; 2H), 4.18 (d, $J = 5.30$ Hz, 2H), 6.60–6.90 (m, 8H), 7.10 – 7.30 (m, 4H).

实施例 31

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸精氨酸盐:

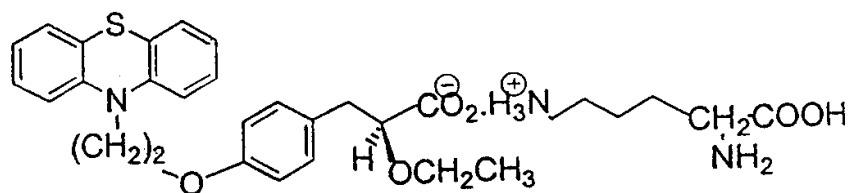


将(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(78 mg, 0.23 mmol)和 L-精氨酸(34 mg, 0.23 mmol)在甲醇(3 mL)中的混合物在30℃搅拌14小时。除去溶剂,残余物与乙醚一起研制,得到标题化合物,为白色固体(70 mg, 64%),熔点: 194℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6): δ 1.08 (t, $J = 6.90$ Hz, 3H), 1.73 – 1.84 (m, 4H), 2.83 – 2.90 (m, 2H), 3.15 – 3.31 (m, 4H), 3.53 – 3.55 (m, 2H), 3.70 – 3.90 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 6.79 (d, $J = 8.60$ Hz, 2H), 6.76–6.98 (m, 2H), 7.01 – 7.21 (m, 8H).

实施例 32

(-) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸赖氨酸盐:



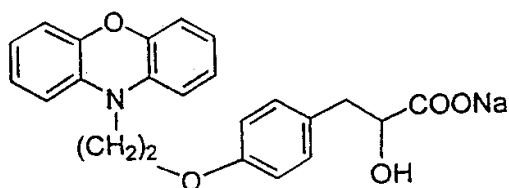
将(-)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸(50 mg, 0.1079 mmol)和 L-赖氨酸(18 mg, 0.1079 mmol)在甲醇(1 mL)中的混合物在室温搅拌 14 小时。除去溶剂, 残余物用无水乙醚(5 mL x 2)处理。当灰白色固体从乙醚层中分离时, 刮下胶状物质。滗去乙醚层, 得到标题化合物(55 mg, 83%)。熔点: 138-140℃

$[\alpha]_D^{25} = -1.28$ (C = 0.5%, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.07 (t, J = 6.95 Hz, 3H), 1.51 – 1.89 (m, 4H), 2.87 – 2.94 (m, 2H), 3.29 – 3.30 (m, 5H), 3.50 – 3.53 (m, 2H), 3.71 – 3.80 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 6.76 – 6.80 (m, 2H), 6.92 – 6.95 (m, 2H), 7.01 – 7.21 (m, 8H).

实施例 33

(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸钠盐:

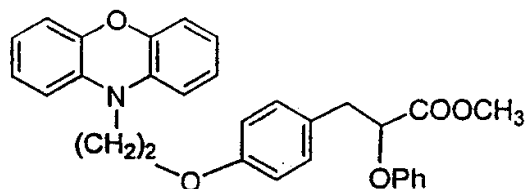


按照与实施例 12 所述类似的方法, 由实施例 17 得到的(±) 3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸(160 mg, 0.49 mmol)制备标题化合物(80 mg, 47.33%)。熔点: > 280℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 200 MHz): δ 2.88 – 2.96 (m, 2H), 4.01 – 4.04 (d, J = 5.31 Hz, 2H), 4.15 – 4.18 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 6.60 – 6.90 (m, 10H), 7.10 – 7.20 (d, J = 8.54 Hz, 2H).

实施例 34

(±)-3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯:

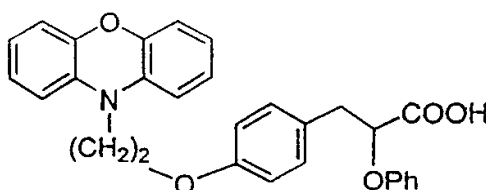


在氮气气氛下，将二乙基膦基苯氧基乙酸乙酯在无水 THF 中的溶液缓缓加入到搅拌并用冰冷却的氢化钠在无水 THF 中的悬浮液中。该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟，在冰点温度滴加 4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯甲醛在无水 THF 中的溶液。使该混合物温热至室温并搅拌过夜。减压蒸发溶剂，残余物用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤，干燥并浓缩。残余物经色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/石油醚作洗脱剂，得到 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙烯酸乙酯 (59%)，为粘稠的液体。将在无水甲醇中的 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙烯酸乙酯 (3.5 gm) 和镁屑在室温搅拌 12 小时。蒸发甲醇，将残余物溶解在水中，用 2N HCl 酸化，并用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤，蒸发，经色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/石油醚洗脱，得到标题化合物 (2.9 g, 85%)。熔点: 106-110℃

$^1\text{H NMR}$ ((CDCl_3 , 200 MHz): δ 3.16 – 3.20 (d, $J = 6.23$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.16 (m, 4H), 4.72 – 4.79 (t, $J = 6.32$ Hz, 1H), 6.63 – 7.27 (m, 17H).

实施例 35

(±) 3-[4-[2-(吩噁嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸:



向实施例 34 得到的 (±)-3-[4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸甲酯 (300 mg, 0.6 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入 10% NaOH 溶液 (5 mL)。在室温搅拌反应物 10 小时。除去甲醇, 残余物用 2N HCl 酸化, 用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 萃取。有机层用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩。残余物经色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/石油醚洗脱, 得到粘稠的液体, 该液体与石油醚一起研制, 得到标题化合物, 为固体 (192 mg, 66%)。熔点: 119-120°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3.23 – 3.26 (d, $J = 5.81$ Hz, 2H), 3.94 – 4.00 (t, $J = 6.23$ Hz, 2H), 4.14 – 4.20 (t, $J = 6.64$ Hz, 2H), 4.81 – 4.87 (t, $J = 6.23$ Hz, 1H), 6.61 – 6.89 (m, 12H), 6.96 – 7.04 (t, $J = 7.31$ Hz, 1H), 7.21 – 7.32. (m, 4H).

本发明化合物降低随机的血糖水平、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 并增加 HDL。这些已经通过体外和体内动物实验得到证实。

本发明化合物的效力的证实:

A) 体外:

a) 测定 hPPAR α 活性:

在真核生物表达载体中将 hPPAR α 的配体结合结构域融合到酵母转录因子 GAL4 的 DNA 结合结构域中。使用 superfect (Qiagen, Germany) 作为转染试剂, 用该质粒和包含萤光素酶基因的报告质粒通过 GAL4 特异性促进子的驱动将 HEK-293 细胞转染。转染 42 小时后, 加入不同浓度的化合物并培养过夜。使用 Packard Luclite 试剂盒 (Packard, USA) 在 Top Count 中测定作为化合物结合/激活 PPAR α 功能的萤光素酶活性 (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. Gene. 1992.118: 137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February, 1997. Qiagen, Germany)。

b) 测定 hPPAR γ 活性:

在真核生物表达载体中将 hPPAR γ 1 的配体结合结构域融合到酵母转

录因子 GAL4 的 DNA 结合结构域中。使用 lipofectamine (Gibco BRL, USA) 作为转染试剂，用该质粒和包含萤光素酶基因的报道质粒通过 GAL4 特异性促进子的驱动将 HEK-293 细胞转染。转染 48 小时后，加入浓度为 1 μM 的化合物并培养过夜。使用 Packard Luclite 试剂盒 (Packard, USA) 在 Packard Top Count 中测定作为药物结合/激活 PPAR γ 1 功能的萤虫素酶活性 (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 : 137-141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA)。

实施例序号	浓度	PPAR α	浓度	PPAR γ
实施例 11	50 μM	6.42 倍	1 μM	5.20 倍
实施例 15	50 μM	3.30 倍	1 μM	6.0 倍
实施例 28	50 μM	9.5 倍	1 μM	12.8 倍
实施例 29	50 μM	6.0 倍	1 μM	5.0 倍
实施例 30	50 μM	9.3 倍	1 μM	13.9 倍

c) 测定 HMG CoA 还原酶抑制活性

从中-黑暗循环中喂以 2% 考来烯胺的大鼠中制备肝脏微粒体结合的还原酶。在 100 mM KH_2PO_4 、4 mM DTT、0.2 mM NADPH、0.3 mM HMG CoA 和 125 μg 肝脏微粒体酶中进行分光光度分析。总的反应混合物体积保持在 1 mL。通过加入 HMG CoA 来开始反应。将该反应混合物在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 30 分钟，并在 340 nm 处记录吸收度的下降。使用不含底物的反应混合物作为空白 (Goldstein, J. L 和 Brown, M. S. 对 LDL 受体和 HMG CoA 还原酶这两个调节血浆胆固醇的膜蛋白的了解的进展. J. Lipid Res. 1984, 25: 1450-1461)。测试化合物抑制了该 HMG CoA 还原酶。

B) 体内:

a) 在遗传模型中的效力:

实验室动物菌落突变和对饮食方案的不同敏感性使得开发出非胰岛素依赖型糖尿病和与肥胖有关的高脂血症以及胰岛素耐药的动物模型成为可能。为了了解疾病的病理生理学以及测试新抗糖尿病化合物的效力，

很多实验室已经开发出了遗传模型例如 db/db 和 ob/ob (Diabetes, (1982) 31 (1): 1-6) 小鼠和 zucker fa/fa 大鼠 (Diabetes, (1983) 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46: 1-57)。Jackson Laboratory, US 开发的纯合动物 C57 BL/KsJ-db/db 小鼠是肥胖、高血糖、高胰岛素血和胰岛素耐药的动物 (J. Clin. Invest., (1990) 85: 962-967)，而杂合型动物是瘦和血糖量正常的动物。在 db/db 模型中，小鼠随着年龄的增长逐渐发展成胰岛素分泌减少症，这是当没有充分控制血糖水平时通常在人 II 型糖尿病的晚期观察到的特征。胰腺的状态及其病程随着该模型变化。因为该模型与 II 型糖尿病相似，所以测试本发明化合物降血糖和甘油三酯的活性。

在该实验中，使用在 Dr. Reddy's Research Foundation (DRF) 动物房中饲养的、体重为 35-60 克、8-14 周大小的雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠。给小鼠提供标准饮食 (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) 和酸化水，让它们能自由摄取。使用血糖超过 350 mg/dl 的小鼠进行测试。每组中小鼠的数目是 4。

将测试化合物悬浮在 0.25% 羧甲基纤维素中，并以 0.1 mg - 30 mg/kg 的剂量通过管饲法对测试组口服给药，给药 6 天。对照组接受载体 (剂量 10 mL/kg)。在第 6 天，施用测试化合物/载体 1 小时后，采集血样以评价生物活性。

使用在含有 EDTA 的管中的肝素化毛细管经由眶静脉窦采集血样 (100 μ l)，将其离心以获得血浆，来测定随机的血糖和甘油三酯水平。分别使用葡萄糖氧化酶和甘油-3- PO_4 氧化酶/过氧化物酶 (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) 通过分光光度法测定血浆葡萄糖和甘油三酯水平。

依据公式计算测试化合物的降血糖和降甘油三酯活性。

在上述试验中，对于任一所提及的本发明化合物，都没有观察到任何不利的作用。

化合物	剂量(mg/kg)	血糖水平降低 (%)	甘油三酯水平降 低(%)
实施例 14	3	52	61
实施例 11	10	66	50
实施例 28	1	40	40
实施例 30	1	44	05

The ob/ob 小鼠在 5 周大小时得自 Bomholtgard, 丹麦, 并在 8 周大小时使用。Zucker fa/fa 肥胖大鼠在 10 周大小时得自 IffaCredo, 法国, 并在 13 周大小时使用。将动物保持在温度为 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的 12 小时光照和黑暗循环下。给动物提供标准实验室食物 (NIN, Hyderabad, India) 和水, 让它们能自由摄取 (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I 和 Horikoshi, H. 新的口服抗糖尿病剂 CS-045 的特征. 在 KK 和 ob/ob 小鼠以及 Zucker 肥胖大鼠中进行的研究. Diabetes. 1988. 37: 1549-1558)。

以 0.1 - 30 mg/kg/天的剂量施用测试化合物, 施用 9 天。对照动物通过管饲法口服接受载体 (0.25% 羧甲基纤维素, 剂量 10 mL/kg)。

在治疗的第 0 和 9 天, 给药 1 小时后在进食状态采集血样。通过在含有 EDTA 的管中的肝素化毛细管从后眶静脉窦采集血样。离心后, 分离出血浆样本以测定甘油三酯、葡萄糖、游离脂肪酸、总胆固醇和胰岛素水平。使用市售试剂盒 (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India) 测定血浆甘油三酯、葡萄糖和总胆固醇水平。使用购自 Boehringer Mannheim, Germany 的市售试剂盒测定血浆游离脂肪酸水平。使用 RIA 试剂盒 (BARC, India) 测定血浆胰岛素水平。依据公式计算所测定的各个参数的下降。

在 ob/ob 小鼠中, 治疗 9 天后测定口服葡萄糖耐量。将小鼠禁食 5 小时, 并以 3 gm/kg 的量口服葡萄糖。在第 0、15、30、60 和 120 分钟采集血样以测定血浆葡萄糖水平。

从 db/db 小鼠、ob/ob 小鼠、Zucker fa/fa 大鼠得到的实验结果表明，本发明新化合物还具有预防或常规治疗糖尿病、肥胖症、心血管疾病例如高血压、高脂血症以及其它疾病的治疗用途；在文献中已知这些疾病彼此相关。

在大于 10 mg/kg 的剂量下，血糖水平和甘油三酯也下降了。下降的量通常是剂量依赖性的，并在一定剂量下稳定。

b) 在血胆固醇过多的大鼠模型中的降胆固醇活性：

在 DRF 动物房中饲养雄性 Sprague Dawley 大鼠 (NIN stock)。将动物保持在温度为 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 的 12 小时光照和黑暗循环下。对于该实验，使用体重为 180 - 200 克的大鼠。通过给大鼠喂 6 天与标准实验室食物 [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India] 混合的 2% 胆固醇和 1% 胆酸钠使动物变成血胆固醇过多的动物。在整个实验期间给大鼠维持相同饮食 (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C 和 Infante, R. 在正常和高血脂大鼠中环丙贝特对肝脏脂质和脂蛋白的影响. *Atherosclerosis*. 1988. 74 : 215-225)。

以 0.1 - 30 mg/kg/天的剂量口服施用测试化合物，施用 3 天。对照组仅接受载体 (0.25% 羧甲基纤维素；剂量 10 mL/kg)。

在化合物治疗的第 0 和 3 天，给药 1 小时后在进食状态采集血样。通过在含有 EDTA 的管中的肝素化毛细管从后眶静脉窦采集血样。离心后，分离出血浆样本以测定总胆固醇、HDL 以及甘油三酯水平。使用市售试剂盒 (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India) 测定血浆甘油三酯、总胆固醇和 HDL 水平。根据所获得的关于总胆固醇、HDL 和甘油三酯的数据计算 LDL 和 VLDL 胆固醇。根据公式计算所测定的各参数的下降。

c) 在瑞士小白鼠和豚鼠中降低甘油三酯和总胆固醇的活性：

从 NIN 获得雄性瑞士小白鼠 (SAM) 和雄性豚鼠 (Guinea pigs)，并在 DRF 动物房中饲养。将所有这些动物都保持在温度为 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 的 12 小时光照和黑暗循环下。给动物提供标准实验室食物 (NIN, Hyderabad, India) 和水，让它们自由摄取。使用体重为 20 - 25 g 的 SAM 和体重为 500 - 700 g

的豚鼠 (Oliver, P., Plancke, M. O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J 和 Fruchart, J. C. 在正常和高血脂小鼠中非诺贝特、吉非贝齐和烟酸对血浆脂蛋白水平的影响. *Atherosclerosis*. 1988. 70: 107-114).

将测试化合物以 0.3 - 30 mg/kg/天的剂量对瑞士小白鼠给药, 给药 6 天。对照小鼠接受载体 (0.25% 羧甲基纤维素; 剂量 10 mL/kg)。将测试化合物以 0.3 - 30 mg/kg/天的剂量对豚鼠给药, 给药 6 天。对照豚鼠接受载体 (0.25% 羧甲基纤维素; 剂量 5 mL/kg)。

在治疗的第 0 和 6 天, 给药 1 小时后在进食状态采集血样。通过在含有 EDTA 的管中的肝素化毛细管从后眶静脉窦采集血样。离心后, 分离出血浆样本以测定甘油三酯和总胆固醇水平 (Wieland, O. 酶分析方法 *Methods of Enzymatic analysis*. Bergermeyer, H. O., Ed. 1963. 211-214; Trinder, P. *Ann. Clin. Biochem.* 1969. 6: 24-27)。使用市售试剂盒 (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India) 测定血浆甘油三酯、总胆固醇和 HDL 水平。

化合物	剂量 (mg/kg)	甘油三酯降低 (%)
实施例 28	1 mg	22
实施例 30	1 mg	58
实施例 25	1 mg	6

计算公式:

1. 依据下述公式计算血糖/甘油三酯/总胆固醇的下降百分比:

$$\text{下降百分比 (\%)} = \left[1 - \frac{TT/OT}{TC/OC} \right] \times 100$$

OC = 在第 0 天的对照组值

OT = 在第 0 天的治疗组值

TC = 在测试天的对照组值

TT = 在测试天的治疗组值

2. 依据下述公式计算 LDL 和 VLDL 胆固醇水平:

$$\text{LDL 胆固醇 (mg/dl)} = \left[\text{总胆固醇} - \text{HDL 胆固醇} - \frac{\text{甘油三酯}}{5} \right] \text{ mg/dl}$$

$$\text{VLDL 胆固醇 (mg/dl)} = \left[\text{总胆固醇} - \text{HDL 胆固醇} - \text{LDL 胆固醇} \right] \text{ mg/dl}$$