

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00806908.5

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1331862C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 215/18 (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 239/90 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 215/60 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)

C07D 333/28 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07C 233/11 (2006.01)
C07C 69/52 (2006.01)
C07C 321/28 (2006.01)
C07C 57/03 (2006.01)
C07C 63/00 (2006.01)

[22] 申请日 2000.4.28 [21] 申请号 00806908.5
[30] 优先权
[32] 1999.4.28 [33] US [31] 60/131,455
[86] 国际申请 PCT/US2000/011833 2000.4.28

权利要求书 3 页 说明书 140 页

[87] 国际公布 WO2000/064888 英 2000.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.28

[73] 专利权人 萨诺费-阿文蒂斯德国有限公司
地址 德国法兰克福

[72] 发明人 Z·加约西 G·M·麦克吉汉
M·F·凯利 R·F·拉巴迪尼尔
L·张 R·D·格罗恩伯格
D·G·麦克加利
T·J·考菲尔德 A·明尼克
M·鲍勃科

审查员 吴顺华

[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 李华英

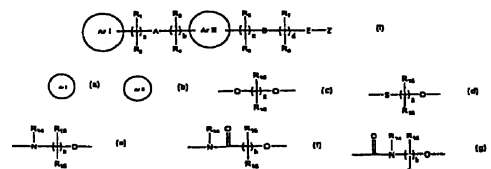
[54] 发明名称

作为 PPAR 受体配体的二芳基酸衍生物

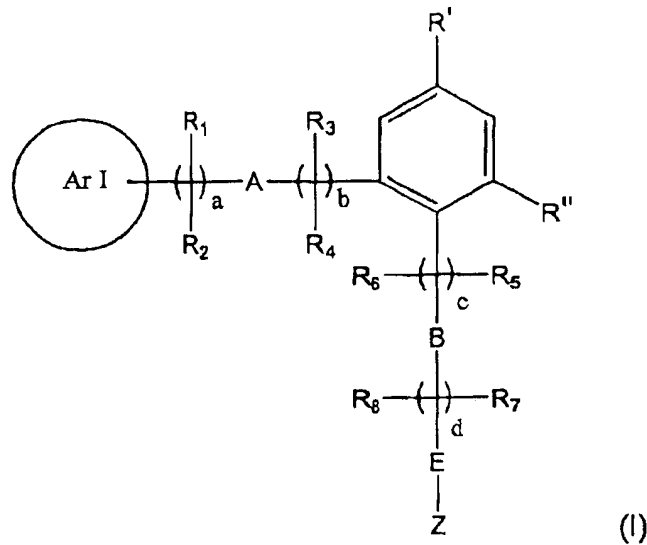
[57] 摘要

本发明涉及作为 PPAR 配体受体结合剂的式 (I) 二芳基酸衍生物及其药物组合物。本发明的 PPAR

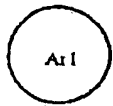
配体受体结合剂用作 PPAR 受体的激动剂或拮抗剂,其中:(a)和(b)独立地为芳基,稠合芳基环烯基,稠合芳基环烷基,稠合芳基杂环烯基,稠合芳基杂环基,杂芳基,稠合杂芳基环烯基,稠合杂芳基环烷基,稠合杂芳基杂环烯基,或稠合杂芳基杂环基;A 为 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₁₃-, -C(O)-, -N(R₁₄)C(O)-, -C(O)N(R₁₅)-, -N(R₁₄)C(O)N(R₁₅)-, -C(R₁₄)=N-, (c), (d), (e), 化学键, (f) 或 (g), B 为 -O-, -S-, -NR₁₉-, 化学键, -C(O)-, -N(R₂₀)C(O)-, 或 -C(O)N(R₂₀)-; Z 为 R₂₁O₂C-, R₂₁OC-, 环-酰亚胺, -CN, R₂₁O₂SHNCO-, R₂₁O₂SHN-, (R₂₁)₂NCO-, R₂₁O-2, 4-噻唑烷二酮基, 或四唑基。



1. 式(Ia)化合物:



其中:



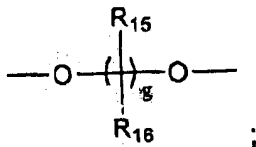
为任选取代的噁唑基或喹啉基，其中的取代基为环系取代基；

a=1;

b=0 或 1;

R₁, R₂, R₃和 R₄都为氢;

A为:

R₅、R₆、R₇、R₈、R₁₅和 R₁₆都为氢;

c=0;

d=0;

g=2, 3, 4 或 5;

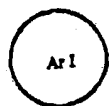
B和 E 均为化学键;

Z 为 R₂₁O₂C-, R₂₁OC-, 或 R₂₁O-;

R_{21} 为氢, 烷基, 芳基, 环烷基, 或芳烷基;

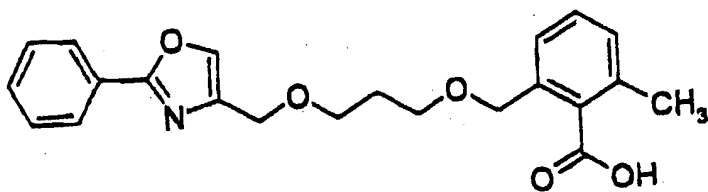
R' 为氢, 低级烷基, 卤素, 烷氧基, 芳氧基或芳烷氧基; 以及 R'' 为低级烷基, 氢, 芳烷氧基, 烷氧基, 环烷基烷氧基或卤素。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R' 为氢; 且 R'' 为低级烷基。
3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R'' 为甲基。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 Z 为 $-CO_2H$ 。
5. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中:



为 2-取代-噁唑-4-基。

6. 下式化合物:



7. 一种药物组合物, 其包括可药用量的权利要求 1-6 任一项的化合物以及可药用载体。
8. 权利要求 1-6 任一项的化合物在制备用于治疗患有下述生理性病症患者的药物方面的应用, 其中所述生理性病症能够被具有 PPAR 配体结合活性的权利要求 1-6 任一项的化合物所调节。

9. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗高血糖。
10. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗糖尿病。
11. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗 II 型糖尿病。
12. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗血胰岛素过多症。
13. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗 X 综合症。
14. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗胰岛素抗性。
15. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗心血管病。
16. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗动脉粥样硬化。
17. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗高血脂。
18. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗高血压。
19. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗饮食失调。
20. 权利要求 8 的用途, 其中所述药物用于治疗 PPAR- γ 受体活性, 其中所述的治疗包括使所述 PPAR- γ 受体与权利要求 1 的化合物接触。

作为 PPAR 受体配体的二芳基酸衍生物

发明背景

本发明涉及二芳基酸衍生物及其药物组合物作为 PPAR 配体受体结合剂的应用。本发明的 PPAR 配体受体结合剂可用作 PPAR 受体的激动剂或拮抗剂。

发明领域

过氧化物酶体增生剂激活受体 (PPAR) 可以细分为三种亚型, 即: PPAR α , PPAR δ , 和 PPAR γ 。这些亚型由不同的基因编码 (Motojima, 细胞结构与功能 (Cell Structure and Function), 18:267-277, 1993)。此外, PPAR γ 还存在两种同种型: PPAR γ_1 和 PPAR γ_2 。这两种蛋白质的区别在于它们的 NH₂-端-30 氨基酸, 它们是可变启动子应用和区别 mRNA 剪接的结果 (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, 临床研究杂志 (J. Clin. Invest.), 97: 2553-2561, 1996)。

PPAR 调节的生物过程是指由对本文所述 PPAR 受体配体有应答的各种受体或受体组合调控的过程。这些过程包括, 例如, 血浆脂质转运和脂肪酸分解代谢、调控胰岛素敏感性与血葡萄糖水平, 它们与低血糖/胰岛素分泌过多有关 (例如, 由异常胰岛 β 细胞功能, 胰岛素分泌性肿瘤和/或因胰岛素自体抗体、胰岛素受体、或刺激胰岛 β 细胞的自体抗体所致的自身免疫性低血糖引起的这种情况)、导致动脉粥样硬化血小板形成巨噬细胞分化、炎症反应、癌发生、增生、脂细胞分化。

肥胖症是脂肪组织的过分积聚。该领域近年来的研究表明, PPAR γ 在脂细胞基因表达与分化过程中起着重要作用。过多的脂肪组织与许多医学重症的发展有关, 例如非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM)、高血

压、冠状动脉病、血脂过多性肥胖症以及某些恶性肿瘤。通过产生肿瘤坏死因子 α (TNF α)和其它分子,脂细胞还可能会影响葡萄糖的体内平衡。

非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM),或II型糖尿病,是最常见的糖尿病形式,大约90-95%高血糖患者都患有这种形式糖尿病。在NIDDM中,胰岛 β -细胞质量降低,胰岛素分泌存在一些显著缺陷或对胰岛素的组织敏感性降低。此型糖尿病的症状包括疲劳、尿频、口渴、视力模糊、易被感染和痊愈缓慢、糖尿病性神经损伤和肾病。

对胰岛素代谢作用的抗性是非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的重要性质之一。胰岛素抗性的特征在于胰岛素敏感靶器官(例如脂细胞和骨骼肌)中葡萄糖的摄取与利用不足,以及对肝脏葡萄糖输出的抑制降低。功能性胰岛素不足和胰岛素抑制肝脏葡萄糖输出的不足导致禁食性高甘氨酸血症。胰岛 β 细胞通过分泌高水平胰岛素补偿胰岛素抗性。但是, β -细胞不能维持这种胰岛素高输出,最后葡萄糖诱导的胰岛素分泌减弱,导致葡萄糖内环境稳定恶化,随后进展为显性糖尿病。

血胰岛素过多症也与胰岛素抗性、血甘油三酯过多以及低密度脂蛋白血浆浓度增高有关。胰岛素抗性和血胰岛素过多症与这些代谢疾病被共同称为“X综合症”,并且它们与高血压和冠状动脉疾病的危险性增高有着密切关系。

二甲双胍是一种用于治疗人类糖尿病的本领域已知药物(美国专利3,174,901)。二甲双胍主要减少肝脏葡萄糖生成。已知Troglitazone®主要增强骨骼肌应答胰岛素以及摄取葡萄糖的能力。对于糖尿病相关异常症的治疗,使用包括二甲双胍和曲格列酮(troglitazone)的联合疗法也是已知的(DDT 3:79-88, 1998)。

已经发现,PPAR γ 激活剂(特别是曲格列酮)能将脂肉瘤(一种脂肪瘤)中的癌组织转化为正常细胞(PNAS 96: 3951-3956, 1999)。此外,还有人提出PPAR γ 激活剂可以用于治疗乳腺癌和结肠癌(PANAS 95:8806-8811, 1998,天然药物(Nature Medicine)4: 1046-1052, 1998)。

而且, PPAR γ 激活剂(例如曲格列酮)还与多囊卵巢综合症(PCO)的治疗有关。这种疾病是一种妇女综合症,其特征为慢性排卵停止和雄激素过多。患有这种综合症的妇女通常具有胰岛素抗性和非胰岛素依赖性糖尿病发展的高危险性(Dunaif, Scott, Finegodod, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996)。

此外,近年来还发现 PPAR γ 激活剂能够增加孕甾酮生成、在粒层细胞培养物中抑制类固醇生成,因而可用于治疗更年期(美国专利 5,814,647 Urban 等,1998年9月29日; B. Lohrke 等 Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998)。更年期定义为在女性生殖期终止时发生内分泌、躯体和精神改变的一种综合症。

过氧化物酶体是细胞微体,通过代谢各种底物如过氧化氢它们在控制细胞的氧化还原电位和氧化性应激反应方面起着重要作用。有许多症状与氧化性应激反应有关。例如,组织损伤的炎性应答、肺气肿发病机制、局部缺血相关性器官损伤(休克)、阿霉素诱导的心脏性损伤、动脉粥样硬化、以及氧过多性肺损伤,各自都与活性氧物质的生成以及细胞容量减少的改变有关。因此,预计其中能调控细胞氧化还原电位和氧化性应激反应的 PPAR α 活化剂将能够有效地治疗这些病症(Poynter 等,生物化学杂志(J. Biol. Chem.) 273, 32833-41, 1998)。

人们还发现, PPAR α 激动剂能抑制 NF κ B-介导的转录,由此调控各种炎性应答,例如诱导型氧化氮合成酶(NOS)和环氧合酶-2(COX-2)途径(Pineda-Torra, I. Tal, 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9),并因此可用于各种不同炎症性疾病及其它病症的治疗介入(Colville-Nash 等,免疫学杂志(Journal of Immunology), 161, 978-84; Staels 等,自然(Nature), 393, 790-3, 1998)。

过氧化物酶体增生剂激活 PPAR,它们同样也用作转录因子,并且引起分化、细胞生长和过氧化物酶体增生。PPAR 激活剂同样还被认为在增生和致癌作用以及改变动物细胞如啮齿动物细胞的酶促能力方面

起着重要作用,但这些 PPAR 激活剂在人细胞中似乎具有最小反作用 (Green, *Biochem. Pharm.* 43(3):393, 1992)。PPAR 的激活导致 γ -谷氨酰转肽酶和过氧化氢酶迅速增多。

PPAR α 能够被多种介质和长链脂肪酸激活,并且它刺激组织如肝脏、心脏、骨骼肌和褐脂组织中脂肪酸发生 β -氧化作用 (Isseman 和 Green, 出处同上; Beck 等, *Proc. R. Soc. Lond.* 247:83-87, 1992; Gottlicher 等, 美国国家科学院院报 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*) 89:4653-4657, 1992)。药理性 PPAR α 激活剂 (例如降脂异丙酯、降脂乙酯、诺衡和苯扎贝特) 还能显著降低血浆甘油三酸酯,同时能中等程度地降低低密度脂蛋白胆固醇,它们特别适用于治疗高甘油三酯血、高脂血症和肥胖症。人们还知道 PPAR α 与炎症性病症也有关。(Schoonjans, K., *Current Opinion in Lipidology*, 8, 159-66, 1997)。

人核受体 PPAR δ 已经由人骨肉瘤细胞 cDNA 文库克隆,并且充分记载在 A. Schmidt 等, *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992) 内,该文献内容在此并入引作参考。应当指出,PPAR δ 在文献中也称为 PPAR β 和 NUC1,这些名称均指相同受体。例如,在 A. Schmidt 等, *Molecular Endocrinology*, 6: pp.1634-1641, 1992 中,该受体称为 NUC1。PPAR δ 见于胚胎和成熟组织。据报道,这种受体能够调控某些脂肪特异性基因的表达,并且在脂肪形成过程中起着重要作用 (Amri, E. 等, *生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)* 270, 2367-71, 1995)。

已知动脉粥样硬化病是由多种因素造成的,例如高血压、糖尿病、低水平高密度脂蛋白 (HDL)、和高水平低密度脂蛋白 (LDL)。除通过作用于血浆脂质浓度和其它危险因素降低危险性之外,PPAR α 激动剂还产生直接动脉粥样硬化保护作用 (Frick, M. H. 等, 1997, 循环 (*Circulation*) 96: 2137-2143, de Faire 等, 1997, 心血管药物治疗 (*Cardiovasc. Drugs Ther.*) 11 Supl 1:257-63:257-63)。

近来发现 PPAR δ 激动剂可用于提高 HDL 水平,并因此能用于治疗动脉粥样硬化疾病。(Leibowitz 等; WO/9728149)。动脉粥样硬化疾

病包括血管病，冠心病，脑血管病和外周血管病。冠心病包括 CHD 死亡、心肌梗塞、和冠状动脉再血管化。脑血管病包括局部缺血性或出血性发作以及短暂性缺血发作。

PPAR γ 亚型激活脂细胞分化，但不刺激肝脏中过氧化物酶体增生。PPAR γ 的激活通过激活脂细胞特异性基因表达而影响脂细胞分化 (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995)。PPAR γ 受体的 DNA 序列记载于 Elbrecht 等的 BBRC 224; 431-437 (1996) 中。虽然包括 fibrates 和脂肪酸在内的过氧化物酶体增生剂都能够激活 PPAR 的转录活性，但只有前列腺素 J₂ 衍生物如花生四烯酸代谢物 15-脱氧- $\delta^{1,2}$, 14-前列腺素 J₂ (15d-PGJ₂) 已经被鉴定为 PPAR γ 亚型的特异性天然配体，它也与噻唑烷二酮化合物结合。这种前列腺素能够激活 PPAR γ 依赖性脂肪形成，但只有在高浓度下才能激活 PPAR α (Forman, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmn, Cell, 83:813-819, 1995)。这进一步证实 PPAR 族的各种亚型对配体的药理反应彼此不同。

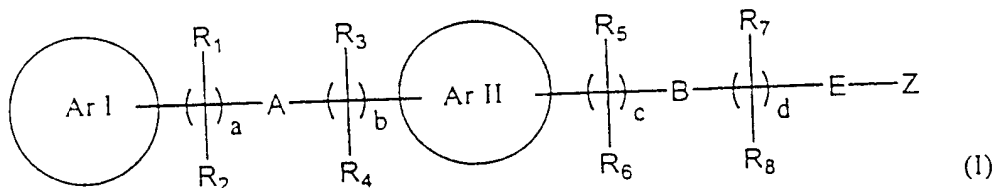
已经有人提出，激活 PPAR α 与 PPAR γ 二者的化合物应当是强效降血甘油三酯药物，它可用于治疗与动脉粥样硬化有关的异常脂血症、非胰岛素依赖性糖尿病、X 综合症，(Staels, B. 等, Curr. Pharm. Des., 3(1), 1-14 (1997)) 和家族性混合性血脂过多症 (FCH)。X 综合症是具有以下特征的症状：初始的胰岛素抗性状态，产生高胰岛素血症、异常脂血症和葡萄糖耐受性不良，它们进而可以发展成非胰岛素依赖性糖尿病 (II 型糖尿病)，其特征为血葡萄糖过多。FCH 的特征是相同患者和家族内的高胆固醇血症和血甘油三酯过多。

本发明涉及一系列可用于调节 PPAR 受体的化合物，以及多种与其相关的其它药物用途。

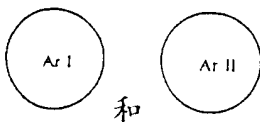
发明概述

本发明提供了新型芳族化合物及由其制备的药物组合物，它们为PPAR配体受体结合剂，并且可用作PPAR受体的激动剂或拮抗剂。本发明还包括先前已知化合物新用途的发现。

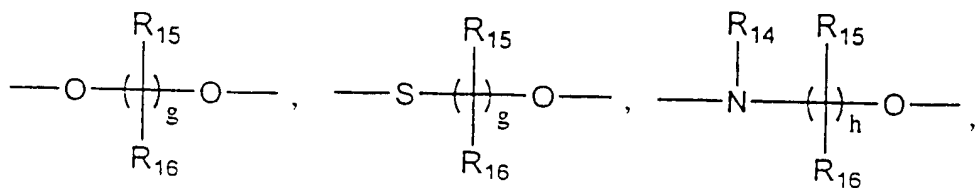
适合于本发明用途的化合物（包括本发明新化合物在内）为式I化合物或其可药用盐、其N-氧化物、其水合物或其溶剂化物：



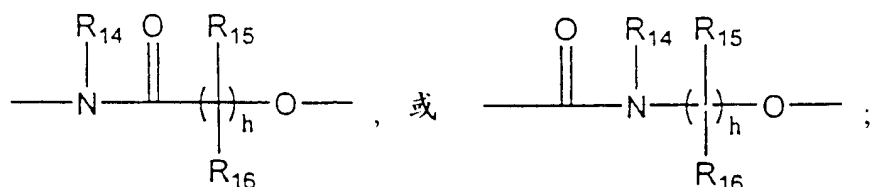
其中：



彼此独立地为芳基，稠合芳基环烯基，稠合芳基环烷基，稠合芳基杂环烯基，稠合芳基杂环基，杂芳基，稠合杂芳基环烯基，稠合杂芳基环烷基，稠合杂芳基杂环烯基，或稠合杂芳基杂环基；
A 为 $-O-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-NR_{13}-$ ， $-C(O)-$ ， $-N(R_{14})C(O)-$ ， $-C(O)N(R_{15})-$ ， $-N(R_{14})C(O)N(R_{15})-$ ， $-C(R_{14})=N-$ ，



化学键，



B 为 $-O-$ ， $-S-$ ， $-NR_{19}-$ ，化学键， $-C(O)-$ ， $-N(R_{20})C(O)-$ ，或 $-C(O)N(R_{20})-$ ；

E 为化学键或 1,2-亚乙基；

a 为 0-6；

b 为 0-4；

c 为 0-4;

d 为 0-6;

g 为 1-5;

h 为 1-4;

R_1 , R_3 , R_5 和 R_7 独立地为氢, 卤素, 烷基, 羧基, 烷氧基羰基或芳烷基;

R_2 , R_4 , R_6 和 R_8 独立地为 $-(CH_2)_q-X$;

q 为 0-3;

X 为氢, 卤素, 烷基, 链烯基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基, 杂芳烷基, 羟基, 烷氧基, 芳烷基氧基, 杂芳基烷氧基, 羧基, 烷氧基羰基, 四唑基, 酰基, 酰基 $HNSO_2-$, $-SR_{23}$, Y^1Y^2N- 或 Y^3Y^4NCO- ; Y^1 和 Y^2 独立地为氢, 烷基, 芳基, 芳烷基或杂芳烷基, 或者 Y^1 与 Y^2 之一为氢或烷基, 而 Y^1 与 Y^2 中的另一个为酰基或芳酰基;

Y^3 和 Y^4 独立地为氢, 烷基, 芳基, 芳烷基或杂芳烷基;

Z 为 $R_{21}O_2C-$, $R_{21}OC-$, 环-酰亚胺, $-CN$, $R_{21}O_2SHNCO-$, $R_{21}O_2SHN-$, $(R_{21})_2NCO-$, $R_{21}O-$ 2,4-噻唑烷二酮基, 或四唑基; 和

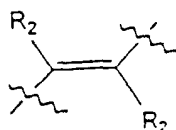
R_{19} 和 R_{21} 独立地为氢, 烷基, 芳基, 环烷基或芳烷基;

R_{13} , R_{17} , R_{19} 和 R_{23} 独立地为 $R_{22}OC-$, $R_{22}NHOC-$, 氢, 烷基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 杂环基, 杂芳烷基, 或芳烷基;

R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{18} 和 R_{20} 独立地为氢, 烷基, 芳烷基, 羧基, 或烷氧基羰基;

或者 R_{14} , 和 R_{15} 与它们所键连的碳和氮原子一起形成 5-或 6-元氮杂杂环基; 或者

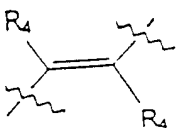
当 a 为 2-6 时, 则至少一对相邻的 R_1 基团与所述 R_1 基团键连的碳原子一起形成基团:



或者

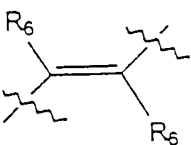
当 b 为 2-4 时, 则至少一对相邻的 R_3 基团与所述 R_3 基团键连的碳原子

一起形成基团:



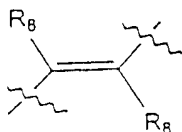
或者

当 c 为 2-4 时, 则至少一对相邻的 R_5 基团与所述 R_5 基团键连的碳原子一起形成基团:



或者

当 d 为 2-6 时, 则至少一对相邻的 R_7 基团与所述 R_7 基团键连的碳原子一起形成基团:



或形成 5-元环烷基; 或者

当 d 为 2-6 时, 则至少一对非相邻的 R_7 基团与所述 R_7 基团键连的碳原子一起形成 5-元环烷基; 或者

偕 R_5 和 R_6 基团与这些基团所键连的碳原子一起形成 5 元环烷基; 或者偕 R_7 和 R_8 基团与这些基团所键连的碳原子一起形成 5 元环烷基; 以及 R_{22} 为氢, 烷基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 杂环基, 杂芳烷基, 或芳烷基。

发明详述

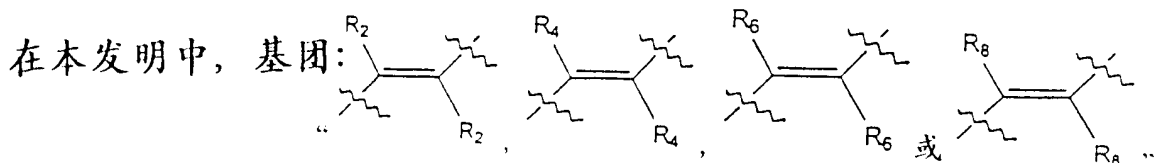
上文所用的以及遍及本说明书全文中的下列术语, 除另有说明外, 均应理解为具有下列含义:

定义

在本说明书中，术语“适合于本发明用途的化合物”及其等同表达表示包含前述的通式(I)化合物。该表达在上下文允许的情况下还包括前药、可药用盐、以及溶剂化物(例如水合物)。同样，提及中间体时，无论它们是否要求保护，在上下文允许的情况下均表示包括它们的盐和溶剂化物。为清楚起见，在本发明范围允许的情况下，本文中有时给出了具体实例，但这些实例纯粹为说明性的，而且这种情况并不意味着排除本发明范围内允许的其它实例。

“前药”是指这样一种化合物，即其能在体内通过代谢方式(例如水解)转化为式(I)化合物，并且包括其N-氧化物。例如，含羟基的式(I)化合物的酯可以通过在体内水解转化为母体分子。另一方面，含羧基的式(I)化合物的酯也可以经体内水解转化为母体分子。

“患者”包括人和其它哺乳动物。



不仅包括顺式而且还包括反式构型。

“化学键”是指两个原子间的直接单键。

“酰基”是指H-CO-或烷基-CO-基团，其中的烷基如本文所述。优选的酰基含有低级烷基。代表性的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和棕榈酰基。

“链烯基”是指含有碳-碳双键并且链中具有大约2-大约15个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选链中具有大约2-大约12个碳原子的链烯基；更优选链中具有大约2-大约4个碳原子的链烯基。支链是指有一个或多个低级烷基(如甲基、乙基或丙基)连接在直链链烯基链上。“低级链烯基”是指其链中具有大约2-大约4个碳原子并且可以是直链或支链的链烯基。链烯基基团任选被一个或多个卤素取代。代表性的链烯基基团包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基和癸烯基。

“烷氧基”是指烷基-O-基团，其中的烷基如本文所述。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

“烷氧基羰基”是指烷基-O-CO-基团，其中的烷基如本文所述。代表性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、或叔丁氧羰基。

“烷基”是指链中可以具有大约 1 - 大约 20 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选链中具有 1 至大约 13 个碳原子的烷基。支链是指有一个或多个低级烷基（如甲基、乙基或丙基）连接在直链烷基链上。

“低级烷基”是指链中含有大约 1 - 大约 4 个碳原子并且可以是直链或支链的烷基。烷基任选被一个或多个“烷基基团取代基”取代，这些取代基可以相同或不同，并且包括卤素，羧基，环烷基，环烯基，杂环基，杂环烯基，芳基，烷氧基，烷氧基羰基，芳烷氧基羰基，杂芳基烷氧基羰基， Y^1Y^2NCO- ，其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢、烷基、芳烷基或杂芳烷基，或者 Y^1 和 Y^2 与它们所键连的氮原子一起形成杂环基。代表性的烷基基团包括甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基和 3-戊基。优选的烷基基团取代基选自酰基、羧基、羧甲基、甲氧基羰基乙基、苄氧基羰基甲基、和吡啶基甲氧基羰基甲基以及烷氧基羰基。

“烷基亚磺酰基”是指烷基-SO-基团，其中的烷基如上定义。优选的基团为其中烷基为低级烷基的那些基团。

“烷基磺酰基”是指烷基-SO₂-基团，其中的烷基如上定义。优选的基团是其中烷基为低级烷基的那些基团。

“烷硫基”是指烷基-S-基团，其中的烷基如上定义。代表性的烷硫基包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基和庚硫基。

“芳烷氧基”是指芳烷基-O-基团，其中的芳烷基如本文所述。代表性的芳烷氧基包括苄氧基和 1-或 2-萘甲氧基。

“芳烷氧基羰基”是指芳烷基-O-CO-基团，其中的芳烷基如本文所述。代表性的芳烷氧基羰基为苄氧基羰基。

“芳烷基”是指芳基-烷基-基团，其中的芳基和烷基均如本文所

述。优选的芳烷基包含低级烷基部分。代表性的芳烷基包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。

“芳烷基磺酰基”是指芳烷基-SO₂-基团，其中的芳烷基如本文所述。

“芳烷基亚磺酰基”是指芳烷基-SO-基团，其中的芳烷基如本文所述。

“芳烷基硫基”是指芳烷基-S-基团，其中的芳烷基如本文所述。代表性的芳烷基硫基包括苄硫基。

“芳酰基”是指芳基-CO-基团，其中的芳基如本文所述。代表性的基团包括苯甲酰基和1-和2-萘酰基。

“芳基”是指具有6-大约14个碳原子（优选大约6-大约10个碳原子）的芳香性单环或多环体系。芳基任选地被一个或多个可以相同或不同并且如本文所定义的“环系取代基”取代。代表性的芳基基团包括苯基、萘基、取代苯基或取代萘基。

“芳基重氮基”是指芳基-重氮基-基团，其中的芳基和重氮基如本文所述。

“稠合芳基环烯基”是指稠合的本文所定义的芳基和环烯基。优选的稠合芳基环烯基为这些基团，其中的芳基为苯基，而环烯基由大约5-大约6个环原子组成。稠合芳基环烯基可以通过能形成这种键的任何稠合体系原子与化合物的其它部分键连。稠合芳基环烯基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。代表性的稠合芳基环烯基包括1,2-二氢萘基、茚基；1,4-萘醌基等。

“稠合芳基环烷基”是指稠合的本文所定义的芳基和环烷基。优选的稠合芳基环烷基为这些基团，其中的芳基为苯基，而环烷基由大约5-大约6个环原子组成。稠合芳基环烷基可以通过能形成这种键的任何稠合体系原子与化合物的其它部分键合。稠合芳基环烷基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中的“环系取代基”如本文所定义。代表性的稠合芳基环烷基包括1,2,3,4-四氢萘基；1,4-二甲基

-2,3-二氢萘基; 2,3-二氢-1,4-萘醌基, α -四氢萘酮基等,

“稠合芳基杂环烯基”是指稠合的芳基与杂环烯基, 其中的芳基和杂环烯基如本文所定义。优选的稠合芳基杂环烯基为这些基团, 其中的芳基为苯基, 而杂环烯基由大约5-大约6个环原子组成。稠合芳基杂环烯基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的其它部分连接。稠合杂环烯基中杂环烯基部分前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合芳基杂环烯基可任选地被一个或多个环系取代基取代, 其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合芳基杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合芳基杂环烯基中杂环烯基部分的氮或硫原子也可任选地氧化成相应的N-氧化物, S-氧化物或S,S-二氧化物。代表性的稠合芳基杂环烯基包括3H-二氢吲哚基, 2(1H)喹啉酮基, 2H-1-氧代异喹啉基, 1,2-二氢喹啉基, (2H)喹啉基N-氧化物, 3,4-二氢喹啉基, 1,2-二氢异喹啉基, 3,4-二氢异喹啉基, 色酮基, 3,4-二氢异喹啉基, 4-(3H)喹啉酮基, 4H-苯并吡喃-2-基等。优选2(1H)喹啉酮基, 1,2-二氢喹啉基, (2H)喹啉基N-氧化物, 或4-(3H)喹啉酮基。

“稠合芳基杂环基”是指稠合的芳基和杂环基, 其中的芳基和杂环基如本文所述。优选的稠合芳基杂环基为这些基团, 其中的芳基为苯基, 而杂环基由大约5-大约6个环原子组成。稠合芳基杂环基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的其它部分连接。稠合芳基杂环基中杂环基部分前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合芳基杂环基可任选地被一个或多个环系取代基取代, 其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合芳基杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合芳基杂环基中杂环基部分的氮或硫原子也可任选地氧化成相应的N-氧化物, S-氧化物或S,S-二氧化物。代表性的稠合芳基杂环基环系包括二氢吲哚基, 1,2,3,4-四氢异喹啉基, 1,2,3,4-四氢喹啉基, 1H-2,3-二氢异吲哚-2-基, 2,3-二氢苯并[f]异吲哚-2-基, 1,2,3,4-四氢苯并[g]异喹啉-2-基, 苯并二氢吡喃基, 异苯并二氢吡喃-4-酮基, 1,4-苯并

二噁烷, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基等。优选 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基和 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基。

“芳氧基”是指芳基-O-基团, 其中的芳基如本文定义。代表性的基团包括苯氧基和 2-萘氧基。

“芳氧基羰基”是指芳基-O-CO-基团, 其中的芳基如本文定义。代表性的芳氧基羰基基团包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

“芳基磺酰基”是指芳基-SO₂-基团, 其中的芳基如本文所定义。

“芳基亚磺酰基”是指芳基-SO-基团, 其中的芳基如本文所定义。

“芳硫基”是指芳基-S-基团, 其中的芳基如本文所定义。代表性的芳硫基基团包括苯硫基和萘硫基。

“氨基甲酰基”是指 NH₂-CO-基团。

“羧基”是指 HO(O)C- (羧酸)基团。

“本发明化合物”及其等同表达表示包含前述的通式 (I) 化合物。该表达在上下文允许的情况下还包括前药、可药用盐、以及溶剂化物 (例如水合物)。同样, 提及中间体时, 无论它们本身是否要求保护, 在上下文允许的情况下均表示包括它们的盐和溶剂化物。为清楚起见, 在本发明范围允许的情况下, 本文中有时给出了具体实例, 但这些实例纯粹为说明性的, 而且这种情况并不意味着排除本发明范围内允许的其它实例。

“环烷氧基”是指环烷基-O-基团, 其中的环烷基如本文所定义。代表性的环烷氧基包括环戊氧基和环己氧基。

“环烷基-烷氧基”是指环烷基-亚烷基-O-基团, 其中的环烷基和亚烷基均如本文所定义。代表性的环烷基-烷氧基基团包括环戊基亚甲基-氧基和环己基亚甲基-氧基。

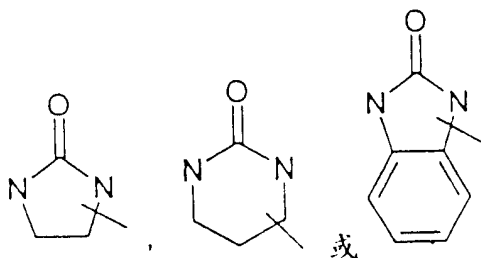
“环烯基”是指含有至少一个碳-碳双键和大约 3-大约 10 个碳原子 (优选大约 5-大约 10 个碳原子) 的非芳香性单-或多环环系。该环系的环大小优选包含大约 5-大约 6 个环原子。环烯基任选地被一个或多个可以相同或不同并且如本文所定义的“环系取代基”取代。代表性的单环环烯基包括环戊烯基, 环己烯基, 环庚烯基等。代表性

的多环环烯基为降冰片烯基。

“环烷基”是指具有大约 3- 大约 10 个碳原子，优选大约 5- 大约 10 个碳原子的非芳香性单-或多环环系。该环系的环大小优选包含大约 5- 大约 6 个环原子。环烷基任选地被一个或多个“环系取代基”取代，其中的“环系取代基”可以相同或不同，并且如本文所定义。代表性的单环环烷基包括环戊基、环己基、环庚基等。代表性的多环环烷基包括 1-萘烷基、降冰片基、金刚烷-(1-或 2-)基等。

“亚环烷基”是指具有大约 3- 大约 6 个碳原子的二价饱和碳环基。优选的亚环烷基基团包括 1,1-, 1,2-, 1,3-, 和 1,4-顺式或反式-亚环己基。

“环-酰亚胺”是指下式化合物：



环-酰亚胺部分可以通过碳原子或氨基甲酰基部分的氮原子与母体分子连接。代表性的酰亚胺基团为 N-邻苯二甲酰亚胺。

“重氮基”是指二价-N=N-基团。

“卤素”是指氟、氯、溴、或碘。优选氟、氯和溴，更优选氟和氯。

“卤素”是指氟、氯、溴、或碘。优选氟、氯和溴，更优选氟和氯。

“杂芳烷基”是指杂芳基-烷基-基团，其中的杂芳基和烷基均如本文所述。优选的杂芳烷基包含低级烷基部分。代表性的杂芳烷基包括噻吩甲基、吡啶甲基、咪唑基甲基和吡嗪基甲基。

“杂芳烷硫基”是指杂芳烷基-S-基团，其中的杂芳烷基如本文所述。代表性的杂芳烷硫基为 3-吡啶丙硫基。

“杂芳烷氧基”是指杂芳烷基-O-基团，其中的杂芳烷基如本文所

述。代表性的杂芳烷氧基为 4-吡啶基甲氧基。

“杂芳酰基”是指杂芳基-CO-基团，其中的杂芳基如本文所述。代表性的杂芳基包括噻吩酰基、烟酰基、吡咯-2-基羰基和 1-和 2-萘酰基以及吡啶酰基。

“杂芳基重氮基”是指杂芳基-重氮基-基团，其中的杂芳基和重氮基如本文所述。

“杂芳基”是指具有大约 5-大约 14 个环原子（优选大约 5-大约 10 个环原子）的芳香性单环或多环环系，其中环系中的至少一个碳原子被杂原子即非碳原子（例如氮、氧或硫）置换。所述环系的环大小优选包含大约 5-大约 6 个环原子。杂芳基任选地被一个或多个可以相同或不同并且如本文所定义的“环系取代基”取代，杂芳基前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子，并且也可以任选地氧化成相应的 N-氧化物。代表性的杂芳基包括吡嗪基，噻吩基，异噻唑基，噁唑基，吡唑基，噌啉基，喋啶基，苯并呋喃基，呋喃基，吡咯基，1,2,4-噻二唑基，哒嗪基，吲唑基，喹啉基，2,3-二氮杂萘基，咪唑并[1,2-a]吡啶，咪唑并[2,1-b]噻唑基，苯并呋喃基，氮杂吲哚基，苯并咪唑基，苯并噻吩基，噻吩并吡啶基，噻吩并嘧啶基，吡咯并吡啶基，咪唑并吡啶基，萘啶基，苯并氮杂吲哚基，1,2,4-三嗪基，苯并噻唑基，呋喃基，咪唑基，吲哚基，异吲哚基，吲嗪基，异噁唑基，异喹啉基，异噻唑基，噁二唑基，吡嗪基，哒嗪基，吡唑基，吡啶基，嘧啶基，吡咯基，喹啉基，喹啉基，1,3,4-噻二唑基，噻唑基，噻吩基和三唑基。优选的杂芳基和取代杂芳基包括喹啉基，咪唑基，吲哚基，喹啉基，吡啶基，嘧啶基，呋喃基，苯并噻唑基，喹啉基，苯并咪唑基，苯并噻吩基和异喹啉基。

“稠合杂芳基环烯基”是指稠合的杂芳基和环烯基，其中的杂芳基和环烯基如本文所述。优选的稠合杂芳基环烯基为这些基团，其中的杂芳基为苯基，且环烯基由大约 5-大约 6 个环原子组成。稠合杂芳基环烯基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的

其它部分连接。稠合杂芳基环烯基中杂芳基部分前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合杂芳基环烯基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合杂芳基环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合杂芳基环烯基中杂芳基部分的氮原子可任选地氧化成相应的N-氧化物。代表性的稠合杂芳基环烯基包括5,6-二氢喹啉基，5,6-二氢异喹啉基，5,6-二氢喹啉基，5,6-二氢喹啉基，4,5-二氢-1H-苯并咪唑基，4,5-二氢苯并噁唑基，和1,4-萘并喹啉基等。

“稠合杂芳基环烷基”是指稠合的杂芳基与环烷基，其中的杂芳基和环烷基如本文所述。优选的稠合杂芳基环烷基为这些基团，其中的杂芳基由大约5-大约6个环原子组成，而环烷基也由大约5-大约6个环原子组成。稠合杂芳基环烷基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的其它部分连接。稠合杂芳基环烷基中杂芳基部分前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合杂芳基环烷基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合杂芳基环烷基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合杂芳基环烷基中杂芳基部分的氮原子也可任选地氧化成相应的N-氧化物。代表性的稠合杂芳基环烷基包括5,6,7,8-四氢喹啉基，5,6,7,8-四氢异喹啉基，5,6,7,8-四氢喹啉基，5,6,7,8-四氢喹啉基，4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑基，4,5,6,7-四氢苯并噁唑基，1H-4-氧杂-1,5-二氮杂萘-2-酮基，1,3-二氢咪唑-[4,5]-吡啶-2-酮基，2,3-二氢-1,4-二萘醌基(dinaphthoquinonyl)等。优选5,6,7,8-四氢喹啉基或5,6,7,8-四氢异喹啉基。

“稠合杂芳基杂环烯基”是指稠合的杂芳基和杂环烯基，其中的杂芳基和杂环烯基如本文所述。优选的稠合杂芳基杂环烯基为这些基团，其中的杂芳基包括大约5-大约6个环原子而杂环烯基也包括大约5-大约6个环原子。稠合杂芳基杂环烯基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的其它部分连接。稠合杂芳基杂环烯

基中杂芳基或杂环烯基部分之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合杂芳基杂环烯基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合杂芳基氮杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合杂芳环杂环烯基中杂芳基或杂环烯基部分的氮或硫原子可任选地氧化成相应的N-氧化物，S-氧化物或S,S-二氧化物。代表性的稠合杂芳基杂环烯基包括7,8-二氢[1,7]萘啶基，1,2-二氢[2,7]萘啶基，6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基，1,2-二氢-1,5-萘啶基，1,2-二氢-1,6-萘啶基，1,2-二氢-1,7-萘啶基，1,2-二氢-1,8-萘啶基，1,2-二氢-2,6-萘啶基等。

“稠合杂芳基杂环基”是指稠合的杂芳基和杂环基，其中杂芳基和杂环基均如本文所述。优选的稠合杂芳基杂环基为这些基团，其中的杂芳基由大约5-大约6个环原子组成，而杂环基也由大约5-大约6个环原子组成。稠合杂芳基杂环基可以通过能进行这种键合的任何稠合体系原子与化合物的其它部分连接。稠合杂芳基杂环基中杂芳基或杂环基部分之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。这种稠合杂芳基杂环基可任选地被一个或多个环系取代基取代，其中的“环系取代基”如本文所定义。稠合杂芳基杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。稠合杂芳基杂环基中杂芳基或杂环基部分的氮原子或硫原子也可以任选地氧化成相应的N-氧化物，S-氧化物或S,S-二氧化物。代表性的稠合杂芳基杂环基基团包括2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-b]喹啉-2-基，1,2,3,4-四氢苯并[b][1,7]萘啶-2-基，1,2,3,4-四氢苯并[b][1,6]萘啶-2-基，1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基，1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-基，2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-b]咪唑-2-基，1H-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基，1H-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-b]咪唑-3-基，1H-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,5-b]咪唑-2-基，5,6,7,8-四氢[1,7]萘啶基，1,2,3,4-四氢[2,7]萘啶基，2,3-二氢[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基，2,3-二氢[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基，3,4-

二氢-2H-1-氧杂[4,6]二氮杂萘基, 4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基, 6,7-二氢[5,8]二氮杂萘基, 1,2,3,4-四氢[1,5]萘啶基, 1,2,3,4-四氢[1,6]萘啶基, 1,2,3,4-四氢[1,7]萘啶基, 1,2,3,4-四氢[1,8]萘啶基, 1,2,3,4-四氢[2,6]萘啶基等。

“杂芳基磺酰基”是指杂芳基-SO₂-基团, 其中的杂芳基如本文所述。代表性的杂芳基磺酰基为 3-吡啶丙磺酰基。

“杂芳基亚磺酰基”是指杂芳基-SO-基团, 其中的杂芳基如本文所述。

“杂芳硫基”是指杂芳基-S-基团, 其中杂芳基如本文所定义。代表性的杂芳硫基基团包括吡啶硫基和喹啉硫基。

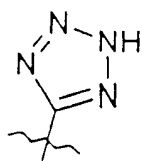
“杂环烯基”是指含有大约 3 个 - 大约 10 个碳原子 (优选大约 5 个 - 大约 10 个碳原子) 的非芳香性单环或多环烃环系, 其中环系中的一个或多个碳原子被杂原子 (例如氮、氧或硫原子) 置换, 并且所述环系含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。环系中各环的环大小优选包含大约 5 - 大约 6 个环原子。杂环烯基之前的前缀标记氮杂、氧杂或硫杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂环烯基任选地被一个或多个环系取代基取代, 其中的“环系取代基”如本文所定义。杂环烯基中的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基中的氮或硫原子还任选地被氧化成相应的 N-氧化物, S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的单环氮杂杂环烯基包括 1,2,3,4-四氢吡啶基, 1,2-二氢吡啶基, 1,4-二氢吡啶基, 1,2,3,6-四氢吡啶基, 1,4,5,6-四氢嘧啶基, 2-吡咯啉基, 3-吡咯啉基, 2-咪唑啉基, 2-吡唑啉基等。代表性的氧杂杂环烯基基团包括 3,4-二氢-2H-吡喃, 二氢呋喃基, 和氟代二氢呋喃基。代表性的多环氧杂杂环烯基为 7-氧杂二环[2.2.1]庚烯基。代表性的单环硫杂杂环烯基环包括二氢噻吩基和二氢噻喃基。

“杂环基”是指具有大约 3 - 大约 10 个碳原子 (优选大约 5 - 大约 10 个碳原子) 的非芳香性饱和单环或多环环系, 其中环系中至少一个或多个原子被杂原子 (例如氮、氧或硫) 置换。环系中各环环大小优选包含大约 5 - 大约 6 个环原子。杂环基前的前缀氮杂、氧杂或硫

杂分别表示至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂环基任选地被一个或多个可以相同或不同并且如本文所定义的“环系取代基”所取代。杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基中的氮或硫原子还可以任选地氧化成相应的N-氧化物，S-氧化物或S,S-二氧化物。代表性的单环杂环基环包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。多环杂环基环的实例包括1,4-二氮杂二环-[2.2.2]辛烷和1,2-环己烷二羧酸酐。

“环系取代基”包括氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、环烷基烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、稠合环烷基、稠合环烯基、稠合杂环基、稠合杂环烯基、芳基偶氮基、杂芳基偶氮基、 $R^a R^b N-$ 、 $R^c R^d NCO-$ 、 $R^e O_2 CN-$ 、和 $R^f R^g NSO_2-$ ，其中的 R^a 和 R^b 独立地为氢，烷基，芳基，芳烷基或杂芳烷基，或者 R^a 与 R^b 之一为氢或烷基，而 R^a 与 R^b 中的另一个为芳酰基或杂芳酰基。 R^c 和 R^d 独立地为氢，烷基，芳基，杂芳基，环烷基，环烯基，杂环基，杂环烯基，芳烷基或杂芳烷基。在环为环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基的情形下，其碳原子上的环系取代基还可以包括亚甲基 ($H_2C=$)，氧代 ($O=$) 和硫代 ($S=$)。优选所述环取代基选自氧代 ($=O$)，烷基，芳基，烷氧基，芳烷氧基，卤素，羧基，烷氧基羰基，和 $R^e O_2 CN-$ ，其中 R^e 为环烷基。

“四唑基”意指下式基团：



其中其上的氢原子可任选被烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基置换。

“PPAR 配体受体结合剂”是指能与 PPAR 受体结合的配体。本发

明的 PPAR 配体受体结合剂可用作 PPAR- α , PPAR- δ , 或 PPAR- γ 受体的激动剂或拮抗剂。

术语“可药用盐”是指相对无毒性的本发明化合物的无机或有机酸加成盐。盐可以在化合物的最终分离与纯化过程中就地制备, 或者使游离碱形式的精制化合物独自与适当的有机或无机酸反应, 并分离如此形成的盐。代表性的盐包括氢溴酸盐, 盐酸盐, 硫酸盐, 硫酸氢盐, 磷酸盐, 硝酸盐, 乙酸盐, 草酸盐, 戊酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 月桂酸盐, 硼酸盐, 苯甲酸盐, 乳酸盐, 磷磷盐, 甲苯磺酸盐, 柠檬酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 萘甲酸盐 (naphthylate), 甲磺酸盐, 葡庚糖酸盐, 乳糖醛酸盐, 月桂基磺酸盐等 (例如, 可以参见 S. M. Berge 等, “Pharmaceutical Salts,” *J. Pharm. Sci.*, 66: 1-19, 1977, 该文献内容在此并入引作参考)。

“治疗”是指部分或完全解除或抑制一种或多种与 PPAR 活性有关的生理或生物化学参数。

术语“调节”是指化合物直接 (通过与作为配体的受体结合) 或间接 (作为配体的前药或作为能促进前药产生配体的诱导物) 诱导保存在激素控制条件下的基因表达的能力, 或者抑制保存在这种控制条件下的基因表达的能力。

术语“肥胖”通常是指体重超出相对于人类年龄、性别和身高的平均重量至少约 20-30% 的人群。从学术角度来讲, 对男人而言“肥胖”是指其身体质量指数大于 $27.3\text{kg}/\text{m}^2$ 的人群。本领域技术人员不难晓得本发明方法并不局限于落入上述标准范围内的人群。实际上, 本发明方法还利于这些传统标准范围之外的人群实施, 例如存在肥胖倾向的人群。

术语“降低血葡萄糖水平有效量”是指足以提供达到所需效果而需要的足够高循环浓度的化合物量。这种浓度通常大约 10nM 乃至高达 2 μM , 且优选浓度为大约 100 nM 至高达约 500nM。

术语“降低甘油三酸酯水平有效量”是指足以提供达到所需效果而需要的足够高循环浓度的化合物量。这种浓度通常大约 10nM 至高达

2 μ M, 且优选大约 100 nM 至高达约 500nM 的浓度。

优选实施方案

本发明的优选实施方案包括式 I 化合物 (及其药物组合物) 作为 PPAR 受体结合剂的用途。

更具体地说, 包括与 PPAR- α 受体结合的式 I 化合物的用途,
与 PPAR- δ 受体结合的式 I 化合物,
与 PPAR- γ 受体结合的式 I 化合物,
与 PPAR- α 和 PPAR- γ 受体结合的式 I 化合物,
与 PPAR- α 和 PPAR- δ 受体结合的式 I 化合物,
与 PPAR- γ 和 PPAR- δ 受体结合的式 I 化合物,
作为 PPAR 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- δ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- γ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 与 PPAR- γ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 与 PPAR- δ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- γ 与 PPAR- δ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体拮抗剂和 PPAR- γ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体拮抗剂和 PPAR- δ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- γ 受体拮抗剂和 PPAR- δ 受体激动剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体激动剂和 PPAR- γ 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体激动剂和 PPAR- δ 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- γ 受体激动剂和 PPAR- δ 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- δ 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- γ 受体拮抗剂的式 I 化合物,
作为 PPAR- α 与 PPAR- γ 受体拮抗剂的式 I 化合物,

作为 PPAR- α 与 PPAR- δ 受体拮抗剂的式 I 化合物, 和
作为 PPAR- γ 与 PPAR- δ 受体拮抗剂的式 I 化合物。

本发明的实施方案涉及治疗患有能够被具有 PPAR 配体结合活性的式 I 化合物调节的生理性病症患者的方法, 该方法包括对所述患者给药药物有效量的所述化合物或其可药用盐。能够如此调节的生理性病症包括, 例如, 产生脂质积聚细胞的细胞分化, 与血糖过少/胰岛素分泌过多(例如, 由异常胰岛 β 细胞功能, 胰岛素分泌肿瘤和/或因胰岛素自体抗体, 胰岛素受体自体抗体, 或对胰岛 β 细胞起刺激作用的自体抗体所致的自身免疫性低血葡萄糖引起的血糖过少/胰岛素分泌过多)有关的胰岛素敏感性和血葡萄糖水平的调节, 导致动脉粥样硬化斑形成的巨噬细胞分化, 炎症反应, 癌发生, 增生, 脂细胞基因表达, 脂细胞分化, 胰岛 β -细胞质量降低, 胰岛素分泌, 组织对胰岛素的敏感性, 脂肉瘤细胞生长, 慢性排卵停止, 雄激素过多症, 孕酮生成, 类固醇生成, 细胞中氧化还原电位和氧化性应激反应, 氧化氮合成酶(NOS)生成, γ -谷氨酰转肽酶、过氧化氢酶、血浆甘油三酸酯、HDL 和 LDL 胆固醇水平增高以及 X 综合症等。

本发明的另一实施方案涉及给药药物有效量的式 I 化合物或其可药用盐治疗患者疾病的方法, 其中所述疾病与胰岛素、葡萄糖、游离脂肪酸(FFA)或甘油三酯的生理有害血液水平有关。

本发明的实施方案涉及治疗患有与血液中甘油三酯的生理有害水平有关的生理性疾病患者的方法, 该方法通过对所述患者给药药物有效量的本发明化合物或其可药用盐进行。

本发明的实施方案涉及式 I 化合物及其药物组合物作为抗糖尿病剂、抗脂血剂、抗高血压剂或抗动脉硬化剂的用途, 或者在治疗肥胖症方面用途。

本发明的另一实施方案涉及通过对患者给药降低血葡萄糖水平的药物有效量的式 I 化合物或其可药用盐治疗高血糖患者的方法。优选的是, 按照本发明进行治疗的高血糖形式为 II 型糖尿病。

本发明的另一实施方案涉及降低患者甘油三酯水平的方法, 包括

对所述患者给药（降低甘油三酯水平的）治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及治疗血胰岛素过多症患者的方法，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及治疗胰岛素抗性患者的方法，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及治疗心血管病（如动脉粥样硬化）患者的方法，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及对高脂血症患者的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及对高血压患者的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及对患者饮食失调的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。对饮食失调的治疗包括调节厌食症如神经性厌食症以及贪食症如肥胖和厌食性贪食症患者的食欲和/或食物摄取量。

本发明的另一实施方案涉及对低水平 HDL 相关疾病的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物，或其可药用盐。低水平 HDL 相关疾病包括动脉粥样硬化病。

本发明的另一实施方案涉及治疗多囊卵巢综合症，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及更年期病的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明的另一实施方案涉及对炎症性疾病如类风湿性关节炎、肺慢性阻塞性疾病（肺气肿或慢性支气管炎）或气喘的治疗，包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

本发明另一方面提供了新的药物组合物，它本身能有效地用于有益的联合疗法中，因为它包含了多种根据本发明可以使用的活性成

分。

另一方面，本发明还提供了治疗患者疾病的方法，其中所述疾病与血内胰岛素、葡萄糖、游离脂肪酸(FFA)或甘油三酯的生理有害水平有关，该方法包括对所述患者给予甘油治疗有效量的式 I 化合物，而且还给药治疗有效量的其它降血糖剂。

另一方面，本发明还提供了治疗患者疾病的方法，其中所述疾病与血内胰岛素、葡萄糖、游离脂肪酸(FFA)或甘油三酯的生理有害水平有关，该方法包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物，而且还给药治疗有效量的双胍化合物。

另一方面，本发明还提供了治疗患者疾病的方法，其中所述疾病与血内胰岛素、葡萄糖、游离脂肪酸(FFA)或甘油三酯的生理有害水平有关，该方法包括对所述患者给药治疗有效量的式 I 化合物，而且还给药治疗有效量的二甲双胍。

本发明还提供了组合两种或多种用于治疗所述疾病的活性成分的药盒或单包装物。药盒可以提供（原药形式或与可药用稀释剂或载体混合的）式（I）化合物和另外的降血糖剂（单独或与稀释剂或载体混合的形式）。

本领域已存在多种降血糖剂，例如胰岛素；双胍类，如二甲双胍和丁二胍；磺酰脲，如醋磺酰己脲、氯磺丙脲、甲磺氮卓脲、甲磺丁脲、优降糖、格列吡嗪和格列齐特；噻唑烷二酮类，如曲格列酮； α -糖甙酶抑制剂，如阿卡波斯和 miglatol；以及 B_3 肾上腺素受体激动剂如 CL-316, 243。

由于已知的磺酰脲能刺激胰岛素释放，但不能对胰岛素抗性起作用，而式 I 化合物却能作用于胰岛素抗性，因此设想联合使用这些药物可能用作治疗与胰岛素分泌不足和胰岛素抗性有关的疾病的药物。

因此，本发明还提供了治疗患者 II 型糖尿病的方法，包括给药式 I 化合物和一种或多种另外选自磺酰脲、双胍类、噻唑烷二酮类， B_3 肾上腺素受体激动剂， α -糖甙酶抑制剂和胰岛素的降血糖剂。

本发明还提供了治疗患者 II 型糖尿病的方法，包括给药式 I 化合物和选自醋磺酰己脲、氯磺丙脲、甲磺氮卓脲、甲磺丁脲、优降糖、格列吡嗪和格列齐特的磺酰脲。

本发明还提供了治疗患者 II 型糖尿病的方法，包括给药式 I 化合物和选自甲福明和丁福明的缩二脲。

本发明还提供了治疗患者 II 型糖尿病的方法，包括给药式 I 化合物和选自阿卡波斯和 miglatol 的 α -糖甙酶抑制剂。

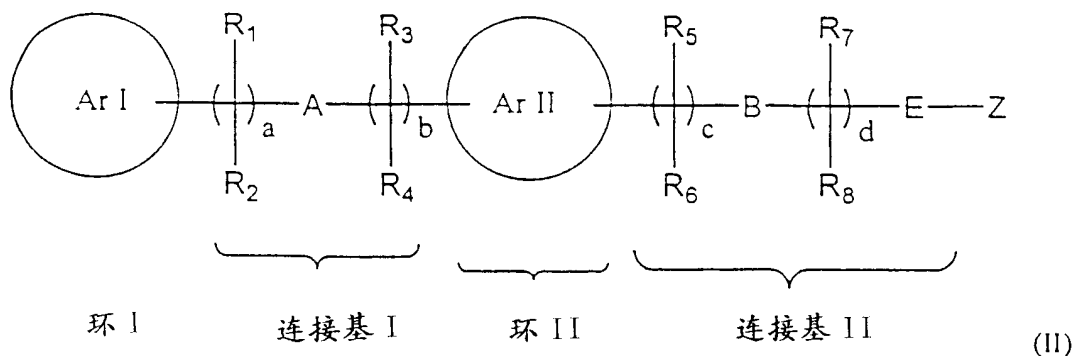
本发明还提供了治疗患者 II 型糖尿病的方法，包括给药式 I 化合物和噻唑烷二酮（例如曲格列酮）。

如上所述，式 I 化合物可以单独或者与一种或多种其它降血糖剂联合给药。联合疗法包括给药含式 I 化合物和一种或多种其它降血糖剂的单一药物剂量制剂，以及给药式 I 化合物以及各自处于独立的药物剂量制剂中的各种其它降血糖剂。例如，式 I 化合物与降血糖剂可以以单一口服剂量组合物形式如片剂或胶囊剂一起给药于患者，或者每种药剂以独立的口服剂量制剂形式分别给用。当使用独立的剂量制剂时，式 I 化合物与一种或多种其它降血糖剂可以基本上同时给药即并行给药，或者分开交错一段时间给药即顺序给药。

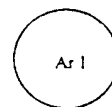
例如，式 I 化合物可以与一种或多种下列其它降血糖剂联合给药：胰岛素；双胍类，如二甲双胍和丁二脲；磺酰脲类，如醋磺酰己脲、氯磺丙脲、甲磺氮卓脲、甲磺丁脲、优降糖、格列吡嗪和格列齐特；噻唑烷二酮类，如曲格列酮； α -糖甙酶抑制剂，如阿卡波斯和 miglatol；以及 B_3 肾上腺素受体激动剂如 CL-316, 243。

式 I 化合物优选与双胍（特别是二甲双胍）一起给药。

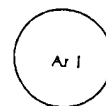
式 I 化合物含有至少两个芳香性或杂芳香性环，它们可以如下面式 II 所示符号表示，并且彼此之间相对于链的取代方式如下所示。



式 II 化合物的优选方面涉及这些化合物，其中：



选自喹啉基，苯并噻吩基，苯并咪唑基，喹唑啉基，苯并噻唑基，喹喔啉基，萘基，吡啶基，1H-吡唑基，1,2,3,4-四氢喹啉基，苯并咪喃基，噻吩基，或吡啶基，并且连接基(连接基 I)的一端与



连接，优选连接于环部分的 2-位上。

另一方面式 II 化合物为这些化合物，其中：

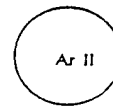


为 6-元芳基或杂芳基，并且连接基 I 和连接基 II 彼此与



在 1,3-, 或 1,4-位上连接。

另一方面式 II 化合物为这些化合物，其中：

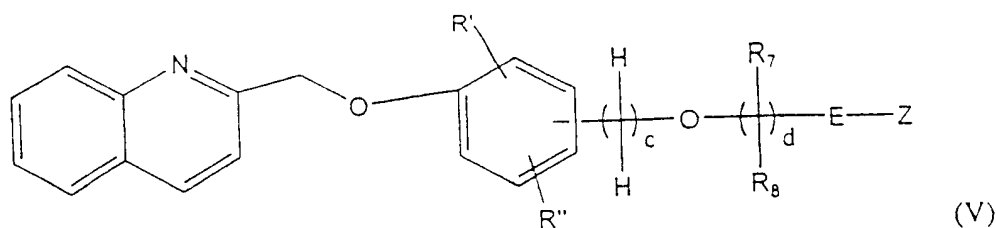


为萘基，连接基 I 和连接基 II 彼此在萘基的 1,4-, 或 2,3-位上与



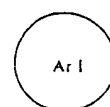
连接。

式 II 化合物的进一步优选方面由下面的式 V 说明：

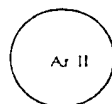


其中 R_7 , R_8 , c , d , E 和 Z 如上定义, $c + d = 1-3$, 且 R' 和 R'' 为环系取代基。

本发明的另一方面涉及这些本发明化合物, 其中



为任选取代的芳基, 任选取代的氮杂杂芳基, 或任选取代的稠合芳基杂环烯基或稠合芳基杂环基; 并且



为任选取代的苯基或任选取代的萘基, 任选取代的杂芳基, 或任选取代的稠合芳基杂环烯基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=1$ 或 2 ; R_1 和 R_2 为氢; A 为化学键; 且 $b=0$ 。

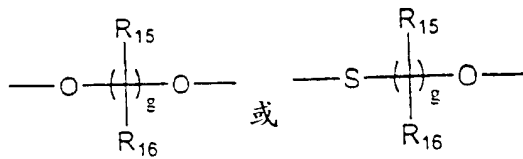
本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=0, 1$, 或 2 , A 为 $-C(O)N(R^{15})-$ 或 $-N(R^{14})C(O)-$, 且 $b=0$ 或 1 。

本发明的另一更优选方面提供了本发明化合物, 其中 R_1 和 R_2 均为氢, $a=1$, A 为 $-O-$ 且 $b=0$ 。

本发明的另一更优选方面提供了本发明化合物, 其中 R_1 和 R_2 均为氢, $a=2$, A 为 $-O-$ 且 $b=0$ 。

本发明的另一更优选方面提供了本发明化合物, 其中 $a=0$, A 为 $-O-$ 或 $-NR_{13}-$; R_{13} 为氢或烷基; R_3 和 R_4 独立地都为氢; 且 $b=1$ 。

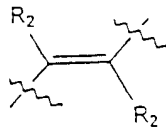
本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=0$; A 为:



R_{15} 和 R_{16} 都为氢; g 为 1, 2, 3 或 4; 且 $b=0$ 。

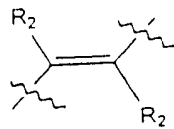
本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=0$; A 为 $-\text{NR}_{13}-$, $b=1$, R_3 和 R_4 都为氢, 且 R_{13} 为氢, 烷基, 或 $\text{R}_{22}(\text{O}=\text{C})-$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=2$; 相邻的 R_1 基团则与它们所连接的碳原子一起形成基团:



R_2 为氢; A 为化学键或 $-\text{O}-$; 且 $b=0$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=6$; 至少一对相邻的 R_1 基团则与它们所键连的碳原子一起形成基团:

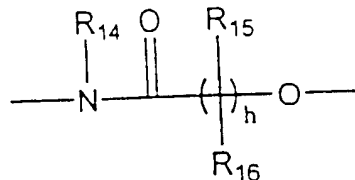


R_2 为氢或烷基; A 为 $-\text{O}-$; 且 $b=0$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=1, 2$ 或 3 ; R_1 和 R_2 都为氢; A 为 $-\text{O}-$; 且 $b=0$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=1$; R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 都为氢; A 为 $-\text{O}-$; 且 $b=1$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $a=2$; A 为:



$h=1$ 或 2 ; 且 $b=0$ 。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 $c=0$; $d=0$; B 和 E 均为化学键; Z 为 $\text{R}_{21}\text{O}_2\text{SHNCO}-$, 且 R_{21} 为苯基。

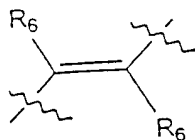
本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ ； $d=2$ ； B 为 $-C(O)N(R_{20})-$ ， E 为化学键； Z 为四唑基或 $-CO_2R_{21}$ ； R_{20} 为氢，烷基，烷氧基羰基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ 或 4 ； $d=0$ 或 1 ； B 和 E 为化学键； Z 为四唑基， NH_2CO- 或 $-CO_2R_{21}$ ；且 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ 或 1 ； $d=0$ 或 1 ； B 为 $-O-$ 或化学键； E 为化学键；并且 Z 为四唑基， NH_2CO- 或 $-CO_2R_{21}$ ；且 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ ； $d=1$ ； B 为 $-O-$ 或化学键； E 为化学键； R_7 和 R_8 为氢或烷基；并且 Z 为四唑基， NH_2CO- 或 $-CO_2R_{21}$ ；以及 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=2$ 或 4 ；那么至少一对相邻的 R_5 基团与所述 R_5 基团键连的碳原子一起形成基团：



$d=0$ ； D 和 E 为化学键；并且 Z 为四唑基或 $-CO_2R_{21}$ ；以及 R_{21} 为氢。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ ； $d=3$ 或 4 ； B 为 $-O-$ ； E 为化学键； R_7 和 R_8 为氢或烷基；或者至少一个 R_7 为羧基或烷氧基羰基； Z 为四唑基， $-CO_2R_{21}$ 或 $(R_{21})_2NC(O)-$ ；且 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0$ ； $d=1, 2$ ，或 3 ； B 为 $-C(O)-$ ； E 为化学键； R_7 和 R_8 为氢或烷基； Z 为四唑基或 $-CO_2R_{21}$ ；且 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=4$ ； $d=0$ ； B 和 E 为化学键； R_7 和 R_8 为氢或烷基； Z 为四唑基或 $-CO_2R_{21}$ ；且 R_{21} 为氢或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物，其中 $c=0, 1$ 或 2 ； $d=1$ ，

2 或 3; B 为 -S- 或 NR_{19} , E 为化学键; R_5 , R_6 , R_7 和 R_8 为氢; Z 为四唑基或 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$; 且 R_{21} 为氢或低级烷基。

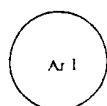
本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 R_6 和 R_8 为 $-(\text{CH}_2)_q-$ X; q 为 0, 1 或 2; 并且 X 独立地为氢, 芳烷基或低级烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中至少一对偕 R_5 和 R_6 基团与它们所连接的碳原子一起形成 5-元环烷基。

本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中至少一对偕 R_7 和 R_8 基团与它们所连接的碳原子一起形成 5-元环烷基。

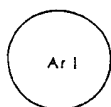
本发明的另一方面提供了本发明化合物, 其中 Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$ 或四唑基。

本发明的优选方面提供了本发明化合物, 其中



为任选取代的喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、异喹啉基、N-烷基-喹啉-4-酮基、喹唑啉-4-酮基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢吲哚基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯基或萘基, 其中的取代基为本文定义的环系取代基, 更优选取代基选自苯基、取代苯基、噻吩基、取代噻吩基、环烷基、低级烷基、支链烷基、氟、氯、烷氧基、芳烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。

本发明的更优选方面提供了本发明化合物, 其中:



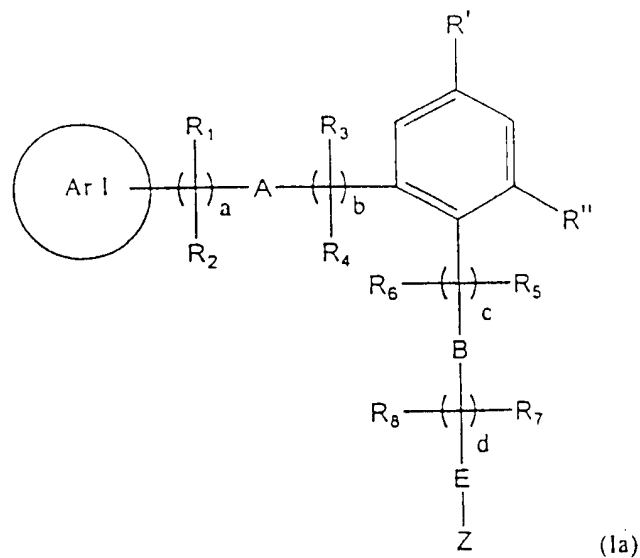
为未取代的喹啉-2-基, 3-取代喹啉-2-基, 4-取代喹啉-2-基, 6-取代喹啉-2-基或 7-取代喹啉-2-基; 未取代的喹喔啉-2-基 (quinoxalin-2-yl), 3-取代喹喔啉-2-基, 6-取代喹喔啉-2-基或 3,6-二取代喹喔啉-2-基; 未取代的喹唑啉-2-基, 4-取代喹唑啉-2-

基或 6-取代喹唑啉-2-基；未取代的异喹啉-3-基，6-取代异喹啉-3-基或 7-取代异喹啉-3-基；3-取代喹唑啉-4-酮-2-基；N-取代喹啉-4-酮-2-基；2-取代噁唑-4-基或 2,5-二取代-噁唑-4-基；4-取代噁唑-2-基或 4,5-二取代-噁唑-2-基；2-取代噻唑-4-基或 2,5-二取代噻唑-4-基；4-取代噻唑-2-基或 4,5-二取代-噻唑-2-基；5-取代-[1,2,4]噁二唑-3-基；3-取代-[1,2,4]噁二唑-5-基；5-取代-咪唑-2-基或 3,5-二取代-咪唑-2-基；2-取代-咪唑-5-基或 2,3-二取代-咪唑-5-基；3-取代-异噁唑-5-基；5-取代-异噁唑-3-基；5-取代-[1,2,4]噻二唑-3-基；3-取代-[1,2,4]噻二唑-5-基；2-取代-[1,3,4]噻二唑-5-基；2-取代-[1,3,4]噁二唑-5-基；1-取代-吡唑-3-基；3-取代-吡唑-5-基；3-取代-[1,2,4]三唑-5-基；1-取代-[1,2,4]三唑-3-基；3-取代吡啶-2-基；5-取代吡啶-2-基，6-取代吡啶-2-基或 3,5-二取代吡啶-2-基；3-取代吡嗪-2-基，5-取代吡嗪-2-基，6-取代吡嗪-2-基或 3,5-二取代-吡嗪-2-基；5-取代嘧啶-2-基或 6-取代嘧啶-2-基；6-取代-哒嗪-3-基或 4,6-二取代-哒嗪-3-基；未取代的萘-2-基，3-取代萘-2-基，4-取代萘-2-基，6-取代萘-2-基或 7-取代萘-2-基；2-取代苯基，4-取代苯基或 2,4-二取代苯基；未取代的苯并噻唑-2-基或 5-取代-苯并噻唑-2-基；未取代的苯并噁唑-2-基或 5-取代-苯并噁唑-2-基；未取代的苯并咪唑-2-基或 5-取代-苯并咪唑-2-基；未取代的噻吩-2-基；3-取代-噻吩-2-基，6-取代-噻吩-2-基或 3,6-二取代-噻吩-2-基；未取代的苯并呋喃-2-基，3-取代苯并呋喃-2-基，6-取代苯并呋喃-2-基或 3,6-二取代苯并呋喃-2-基；3-取代-苯并呋喃-6-基或 3,7-二取代-苯并呋喃-6-基，其中的取代基为本文所定义的环系取代基，更优选的取代基选自苯基、取代苯基、噻吩基、取代噻吩基、环烷基、低级烷基、支链烷基、氟、氯、烷氧基、芳烷氧基、三氟甲基和噻吩甲氧基。

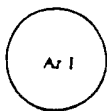
本发明的另一更优选方面提供了本发明化合物，其中 $a=0$ ，A 为 -O- 或 $-NR_{13}-$ ； R_{13} 为氢或烷基； R_3 和 R_4 独立地为氢； $b=1$ ；且 ArI 为 3-取代喹啉-2-基，4-取代喹啉-2-基，6-取代喹啉-2-基，7-取代喹啉

-2-基, 未取代的喹啉-2-基, 3-取代喹啉-2-基, 6-取代喹啉-2-基, 3,6-二取代喹啉-2-基, 未取代的喹唑啉-2-基, 4-取代喹唑啉-2-基, 6-取代喹唑啉-2-基, 未取代的异喹啉-3-基, 6-取代异喹啉-3-基, 7-取代异喹啉-3-基, 4-取代噁唑-2-基, 4,5-二取代-噁唑-2-基, 4-取代噻唑-2-基, 4,5-二取代-噻唑-2-基, 5-取代咪唑-2-基, 3,5-二取代-咪唑-2-基, 1-取代吡唑-3-基, 3-取代吡唑-5-基, 3-取代吡啶-2-基, 5-取代吡啶-2-基, 6-取代吡啶-2-基或3,5-二取代吡啶-2-基, 3-取代吡嗪-2-基, 5-取代吡嗪-2-基, 6-取代吡嗪-2-基, 3,5-二取代吡嗪-2-基, 5-取代嘧啶-2-基, 6-取代嘧啶-2-基, 6-取代哒嗪-3-基, 4,6-二取代-哒嗪-3-基, 未取代的苯并噻唑-2-基, 5-取代-苯并噻唑-2-基, 未取代的苯并噁唑-2-基, 5-取代-苯并噁唑-2-基, 未取代的苯并咪唑-2-基, 5-取代苯并咪唑-2-基, 3-取代-苯并呋喃-6-基或3,7-二取代-苯并呋喃-6-基。

本发明的另一方面涉及由下面式(Ia)表示的式I化合物:



其中:



独立地为芳基、稠合芳基环烯基，稠合芳基环烷基，稠合芳基杂环烯基，稠合芳基杂环基，杂芳基，稠合杂芳基环烯基，稠合杂芳基环烷基，稠合杂芳基杂环烯基，或稠合杂芳基杂环基；

$a=1$ ；

$b=0$ ；

R_1 和 R_2 都为氢；

A 为 $-O-$ ；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 均为氢；

$c=0$ ；

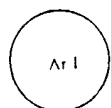
$d=0$ ；

B 和 E 均为化学键；

Z 为 $R_{21}O_2C-$ ， $R_{21}OC-$ ，环-酰亚胺， $-CN$ ， $R_{21}O_2SHNCO-$ ， $R_{21}O_2SHN-$ ， $(R_{21})_2NCO-$ ， $R_{21}O-$ 2,4-噻唑烷二酮基，或四唑基；

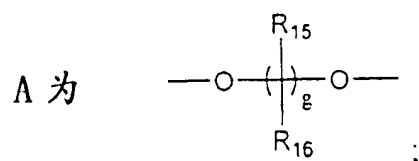
R' 和 R'' 为本文所定义的环系取代基，更优选的是， R' 为氢，低级烷基，卤素，烷氧基，芳氧基或芳烷氧基；以及 R'' 为低级烷基，氢，芳烷氧基，烷氧基，环烷基烷氧基或卤素。

本发明的另一方面涉及由式 (Ia) 描述的式 I 化合物，其中：



独立地为芳基，稠合芳基环烯基，稠合芳基环烷基，稠合芳基杂环烯基，稠合芳基杂环基，杂芳基，稠合杂芳基环烯基，稠合杂芳基环烷基，稠合杂芳基杂环烯基，或稠合杂芳基杂环基；

$a=1$ ；



$g=2, 3, 4$ 或 5 ；

R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_{15} 和 R_{16} 均为氢；

$b=0$ 或 1 ;

$c=0$;

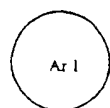
$d=0$;

B 和 E 均为化学键;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$;

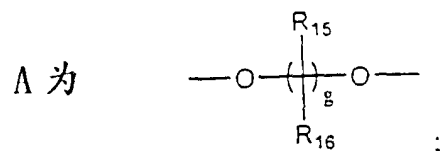
R' 和 R'' 为本文所定义环系取代基, 更优选的是, R' 为氢, 低级烷基, 卤素, 烷氧基, 芳氧基或芳烷氧基; 并且 R'' 为低级烷基, 烷氧基, 芳烷氧基, 环烷基烷氧基或卤素。

本发明的另一方面涉及如式 (Ia) 描述的式 I 化合物, 其中:



独立地为芳基, 稠合芳基环烯基, 稠合芳基环烷基, 稠合芳基杂环烯基, 稠合芳基杂环基, 杂芳基, 稠合杂芳基环烯基, 稠合杂芳基环烷基, 稠合杂芳基杂环烯基, 或稠合杂芳基杂环基;

$a=1$;



$g=2, 3, 4$ 或 5 ;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$ 和 R_{16} 均为氢;

$b=0$ 或 1 ;

$c=0$;

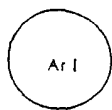
$d=0$;

B 和 E 均为化学键;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$;

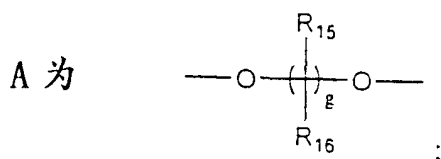
R' 为氢; 以及 R'' 为低级烷基。

本发明的另一方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:



独立地为芳基，稠合芳基环烯基，稠合芳基环烷基，稠合芳基杂环烯基，稠合芳基杂环基，杂芳基，稠合杂芳基环烯基，稠合杂芳基环烷基，稠合杂芳基杂环烯基，或稠合杂芳基杂环基；

$a=1$;



$g=2, 3, 4$ 或 5 ;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$ 和 R_{16} 均为氢；

R_7 和 R_8 独立地为氢；

$b=0$ 或 1 ;

$c=0$;

$d=1$;

B 和 E 均为化学键；

Z 为 $-CO_2H$;

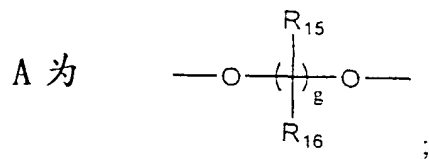
R' 和 R'' 为本文所定义环系取代基，更优选的是， R' 为氢，低级烷基，卤素，烷氧基，芳氧基或芳烷氧基；以及 R'' 为低级烷基，烷氧基，芳烷氧基，环烷基烷氧基或卤素。

本发明的另一方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物，其中：



独立地为芳基，稠合芳基环烯基，稠合芳基环烷基，稠合芳基杂环烯基，稠合芳基杂环基，杂芳基，稠合杂芳基环烯基，稠合杂芳基环烷基，稠合杂芳基杂环烯基，或稠合杂芳基杂环基；

$a=1$;



$g=2, 3, 4$ 或 5 ;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_{15}$ 和 R_{16} 均为氢;

R_7 和 R_8 均为氢;

$b=0$ 或 1 ;

$c=0$;

$d=1$;

B 和 E 均为化学键;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$;

R' 为氢; 以及 R'' 为低级烷基。

本发明的另一方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:

$a=0-2$;

$b=0-1$;

A 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_{13}-$;

R_1, R_2, R_3 和 R_4 独立地为氢;

R_{13} 为氢, $\text{R}_{22}\text{OC}-$, 或烷基;

$c=0$;

$d=0$;

B 和 E 均为化学键;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$;

R' 和 R'' 为本文所定义的范围取代基, 更优选的是, R' 为低级烷基, 卤素, 烷氧基, 芳氧基或芳烷基; 以及 R'' 为低级烷基或卤素。

本发明的另一更优选方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:

$a=1$ 或 2 ;

A 为 $-\text{O}-$;

$b=0$;

R_1 , R_2 , R_7 和 R_8 独立地为氢;

$c=0$;

$d=1$;

B 和 E 均为化学键;

R' 为氢, 卤素或苄氧基;

R'' 为低级烷基, 优选甲基;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$.

本发明的另一更优选方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:

$a=1$ 或 2 ;

A 为 $-\text{O}-$;

$b=0$;

R_1 , R_2 , R_7 和 R_8 独立地为氢;

$c=0$;

$d=1$;

B 和 E 均为化学键;

R' 为氢, 卤素或苄氧基;

R'' 为低级烷基, 优选甲基;

Z 为 $-\text{CO}_2\text{H}$.

本发明的另一更优选方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:

$a=1$ 或 2 ;

A 为 $-\text{O}-$;

$b=0$;

R_1 , R_2 , R_7 和 R_8 独立地为氢;

$c=0$;

B 为 $-\text{O}-$;

$d=1$;

B 和 E 均为化学键;

R'为卤素;

R''为低级烷基, 优选甲基;

Z为 $-\text{CO}_2\text{H}$.

本发明的更优选方面涉及如式(Ia)所述的式I化合物, 其中:

a=1;

R₁和R₂都为氢;

A为 $-\text{O}-$;

b=0;

c=0;

d=0;

B和E均为化学键;

R'为氢, 芳烷氧基, 或卤素;

R''为低级烷基, 优选甲基;

Z为 $-\text{CO}_2\text{H}$.

本发明的更优选方面涉及如式(Ia)所述的式I化合物, 其中:

a=1;

A为 $-\text{O}-$;

b=0;

c=0;

d=0;

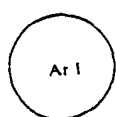
B和E均为化学键;

R'为氢;

R''为低级烷基;

Z为 $-\text{CO}_2\text{H}$.

本发明的更优选方面涉及如式(Ia)所述的式I化合物, 其中:



为芳基或杂芳基;

$a=1$;

A 为 $-O-$;

$b=0$;

$c=0$;

$d=0$;

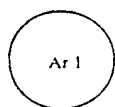
B 和 E 均为化学键;

R' 为氢;

R'' 为低级烷基;

Z 为 $-CO_2H$.

本发明的更优选方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:



为任选取代的氮杂杂芳基;

$a=1$;

A 为 $-O-$;

$b=0$;

$c=0$;

$d=0$;

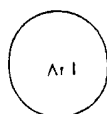
B 和 E 均为化学键;

R' 为氢;

R'' 为低级烷基;

Z 为 $-CO_2H$.

本发明的更优选方面涉及如式 (Ia) 所述的式 I 化合物, 其中:



为任选取代的喹啉基, 或 5-元杂芳基, 其中该杂芳基被任选取代的苯基或任选取代的环己基取代;

$a=1$;

A 为 $-O-$;

$b=0$;

$c=0$;

$d=0$;

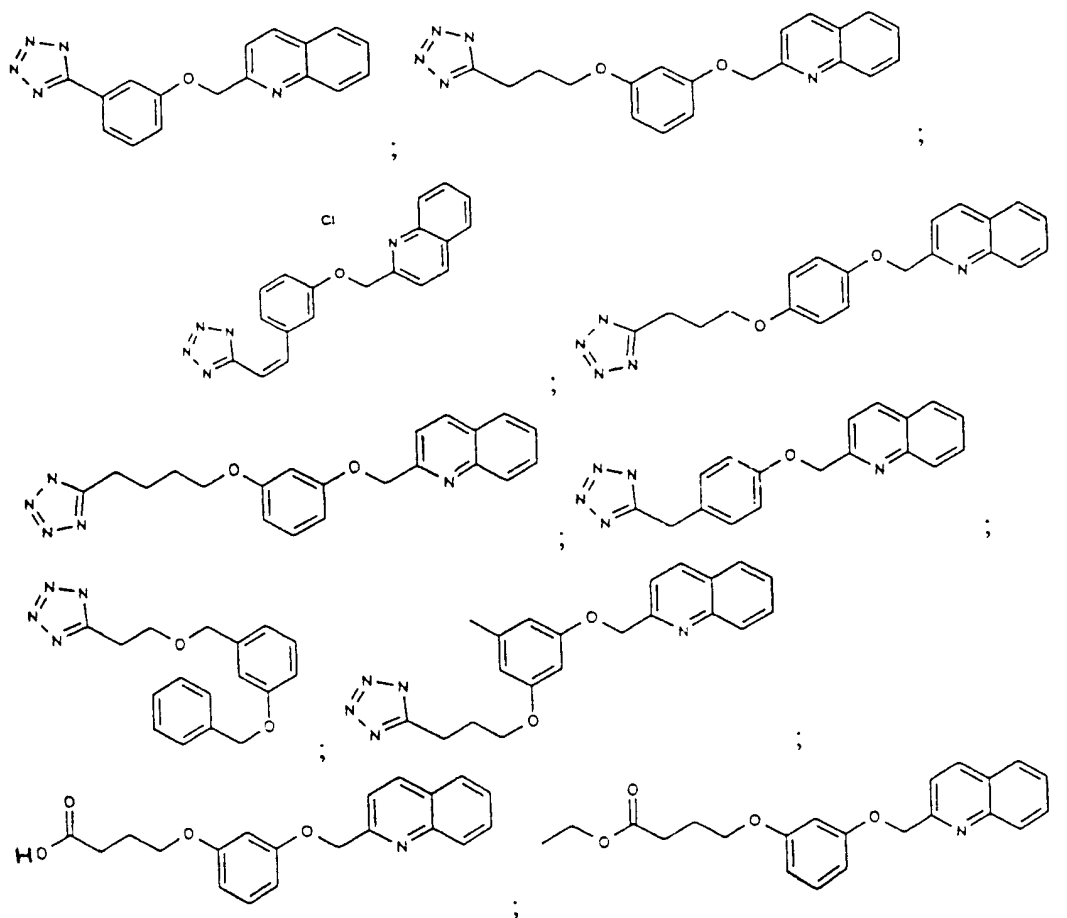
B 和 E 均为化学键;

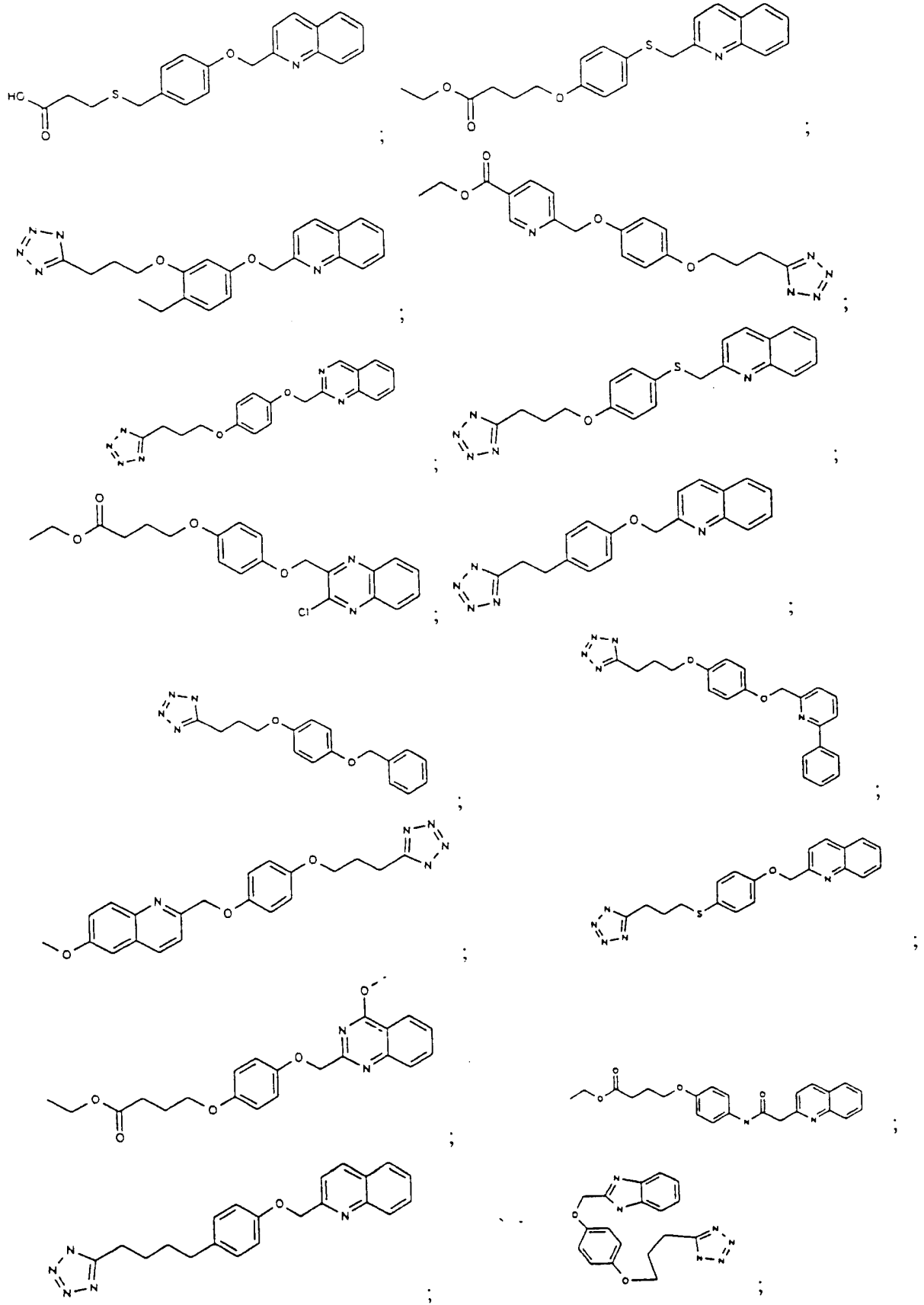
R' 为氢;

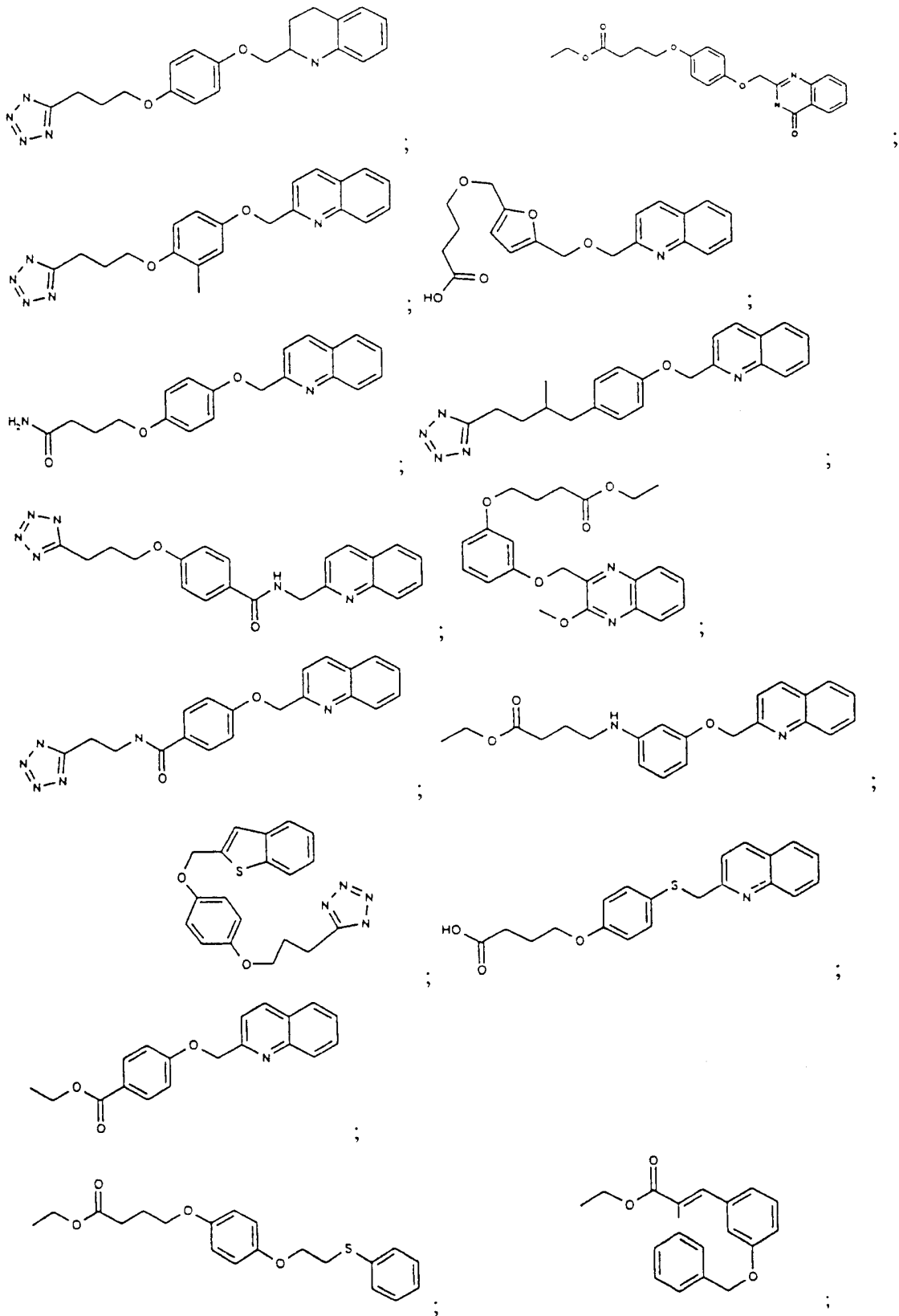
R'' 为低级烷基;

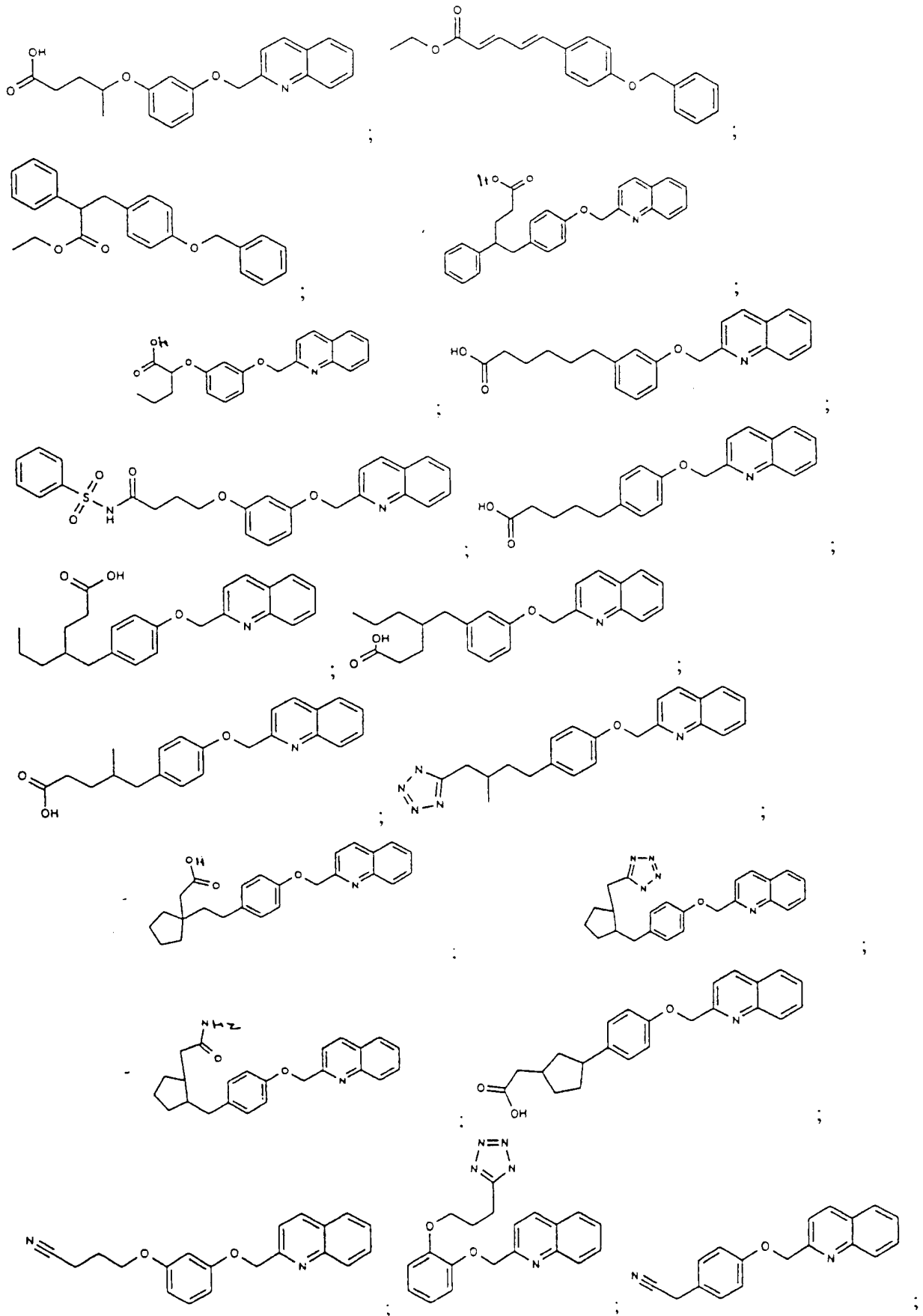
Z 为 $-CO_2H$.

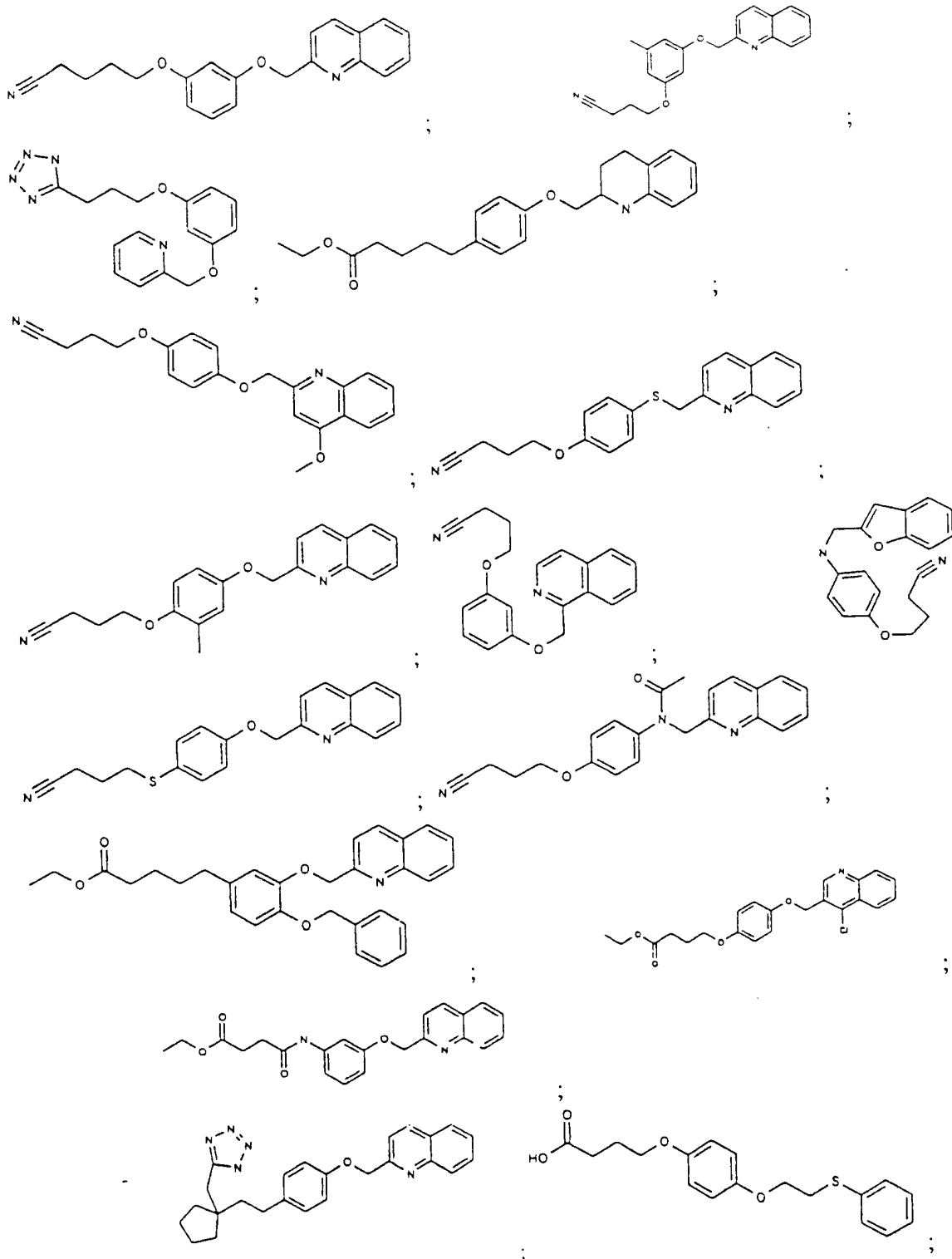
根据本发明, 优选化合物选自:

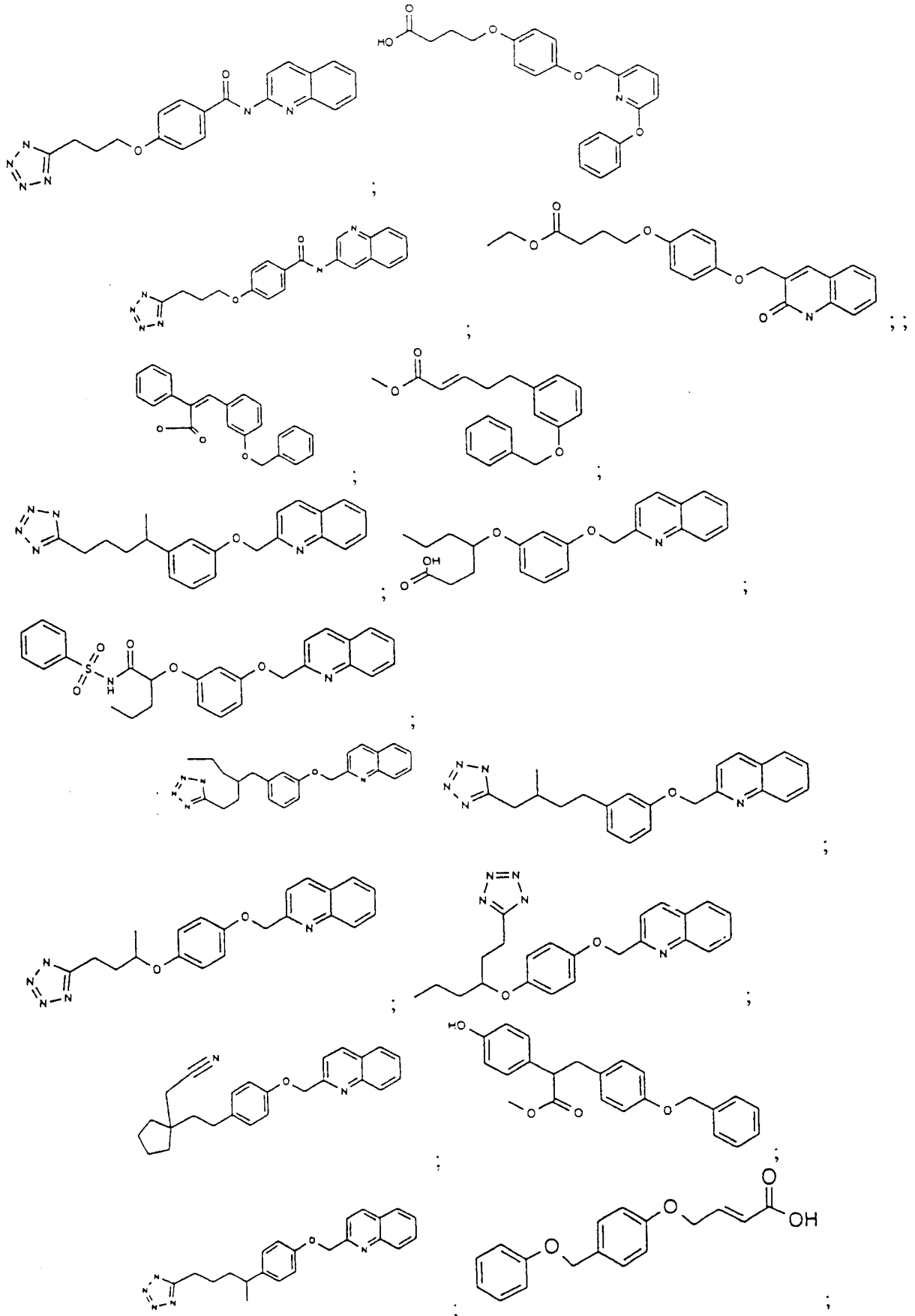


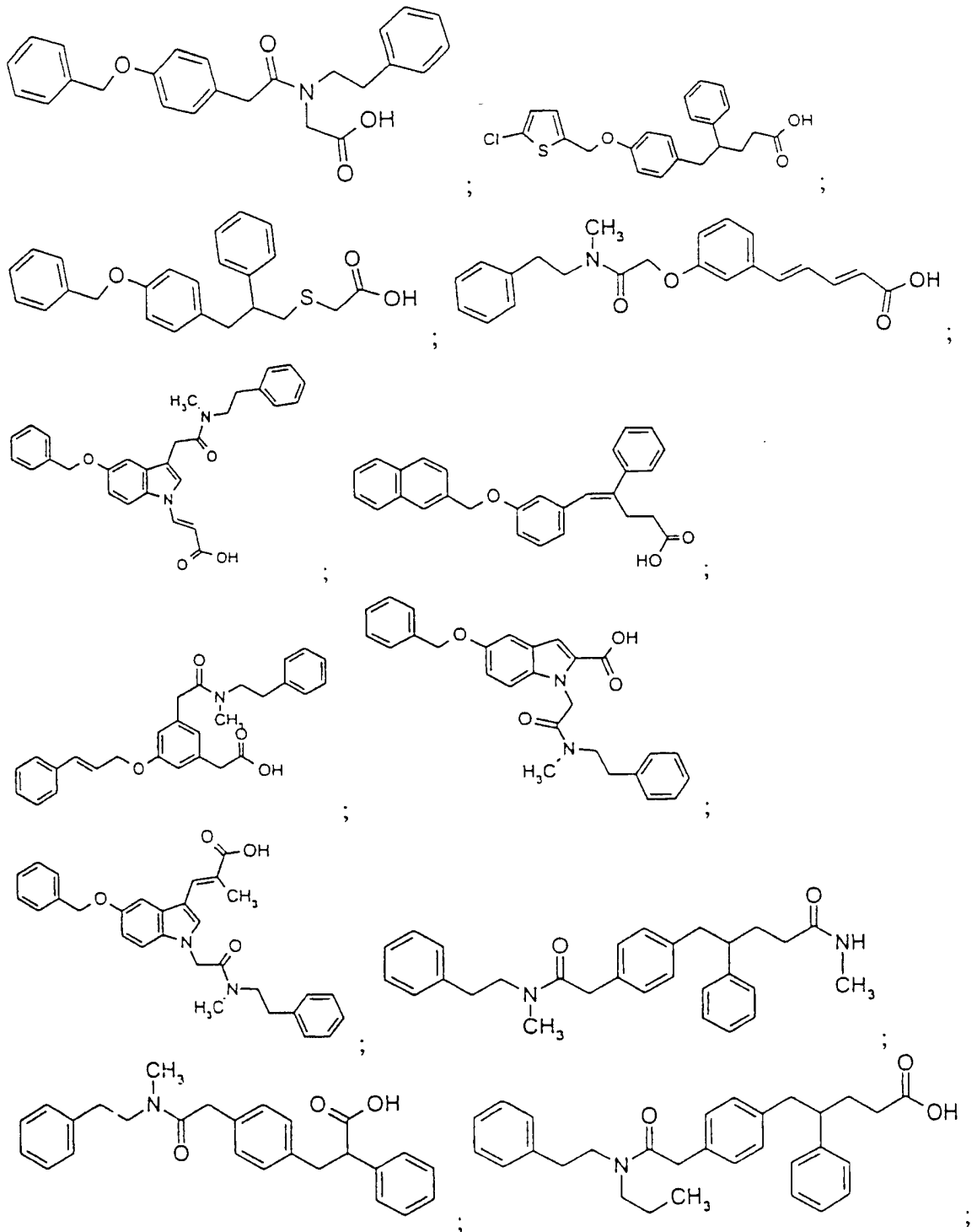


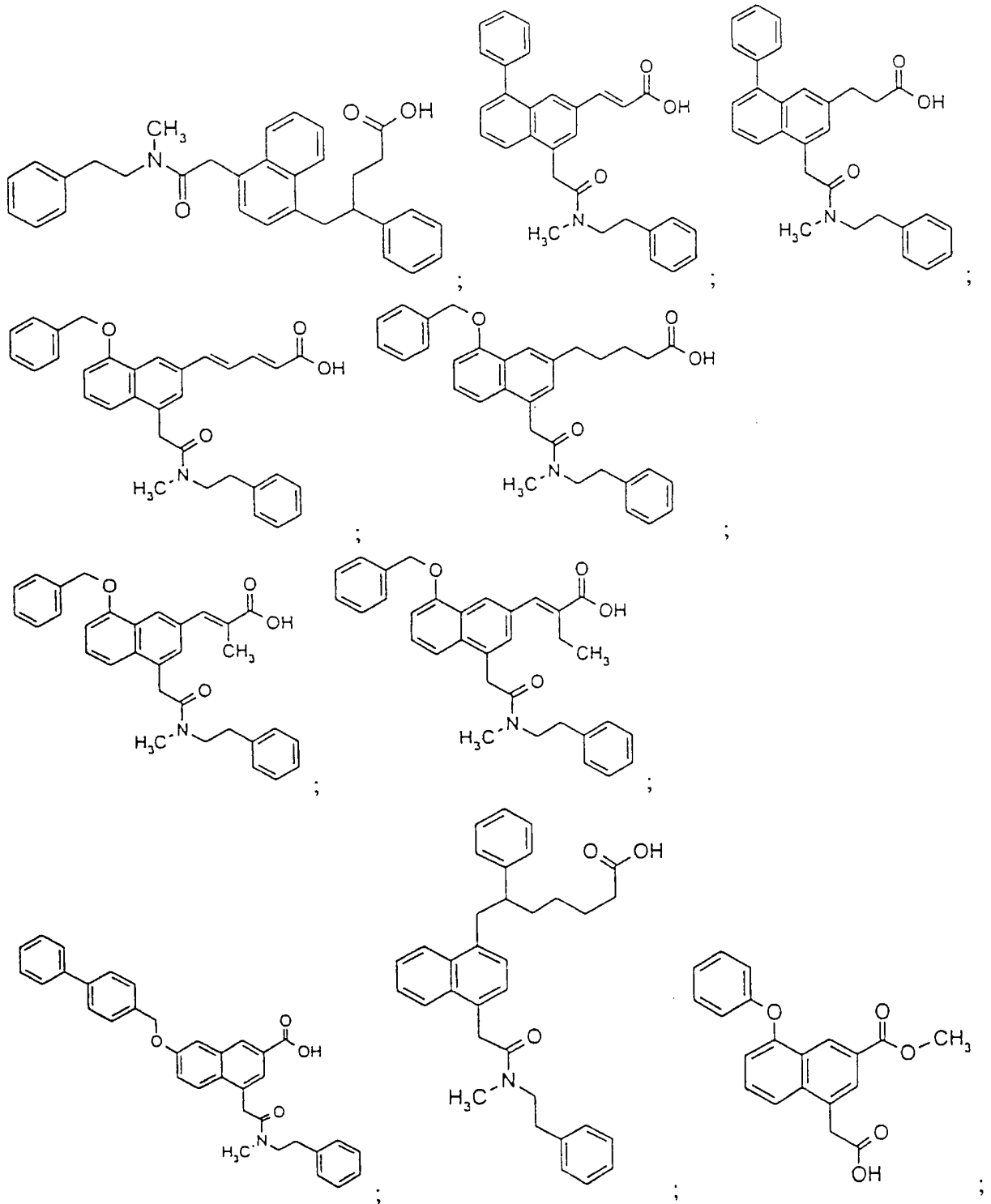


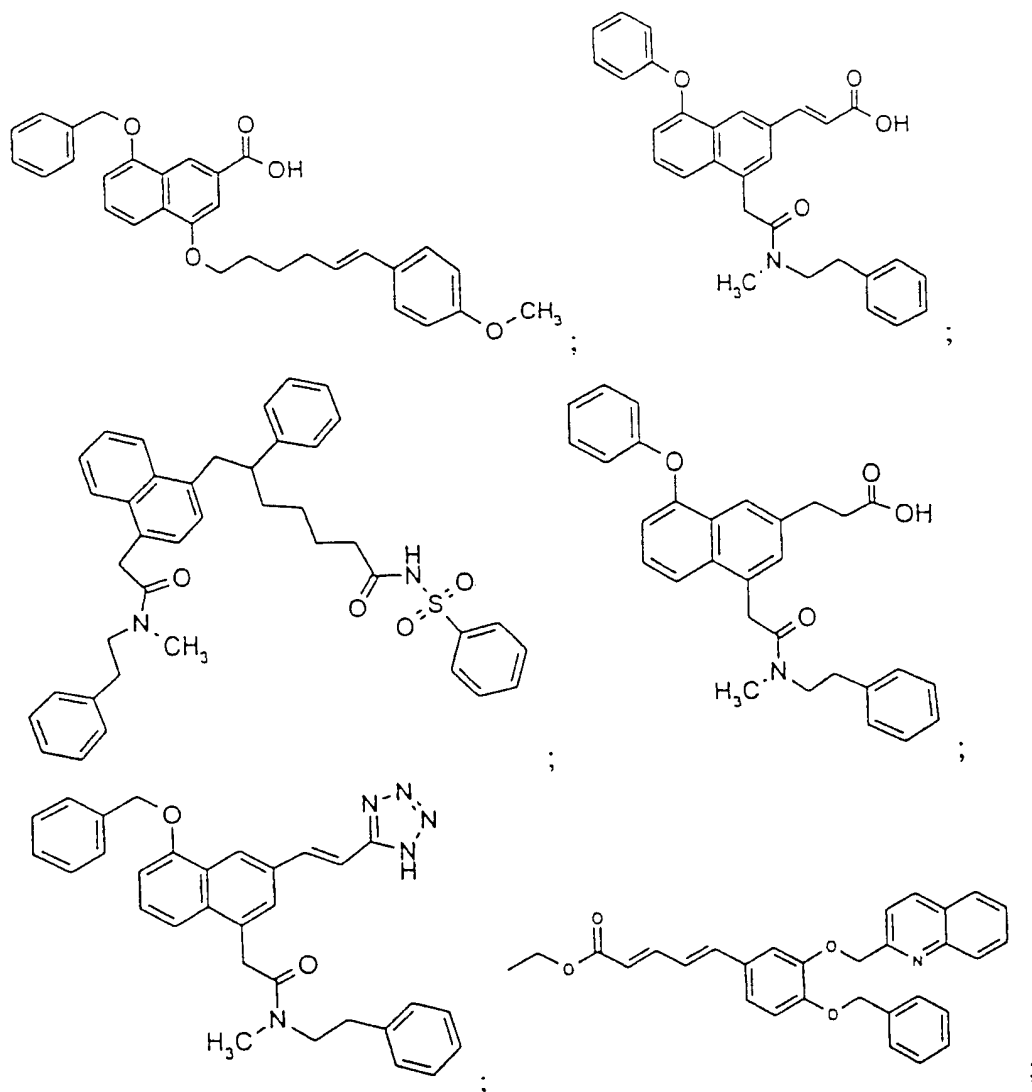


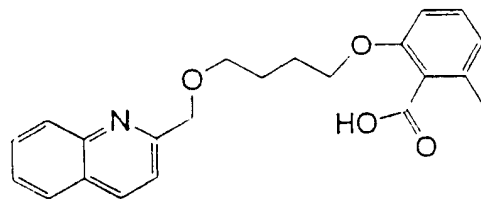
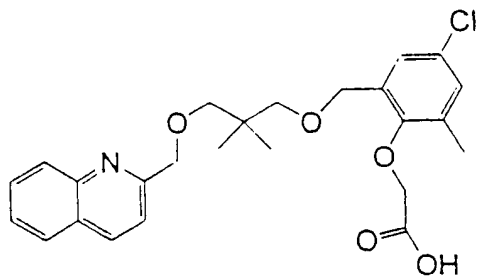
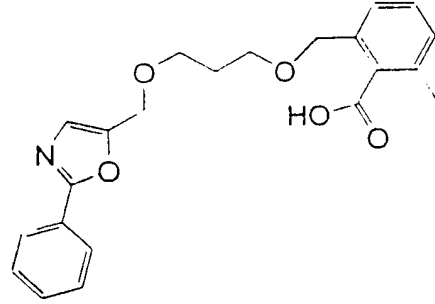
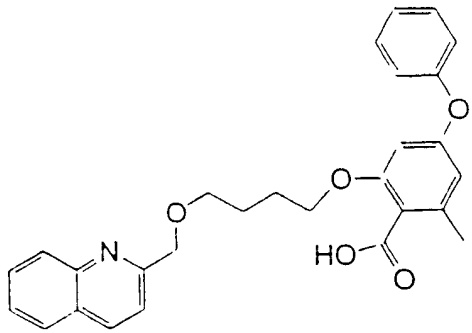
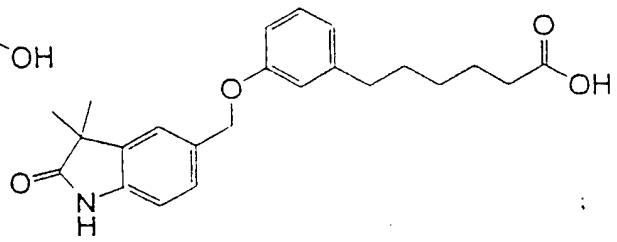
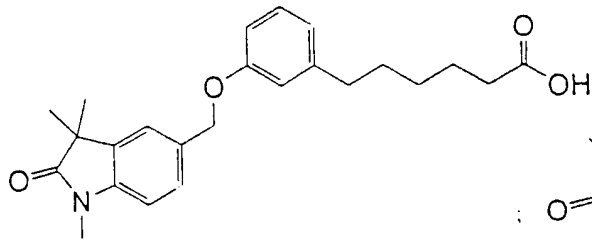
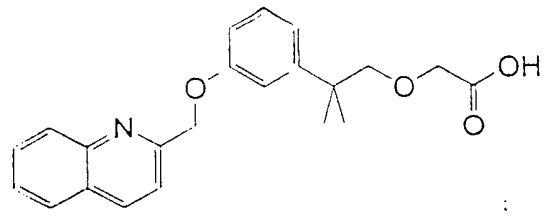
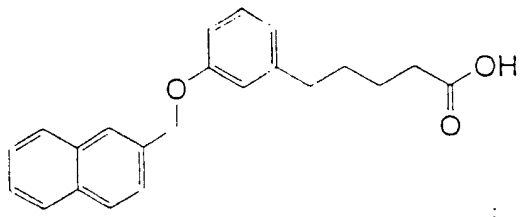


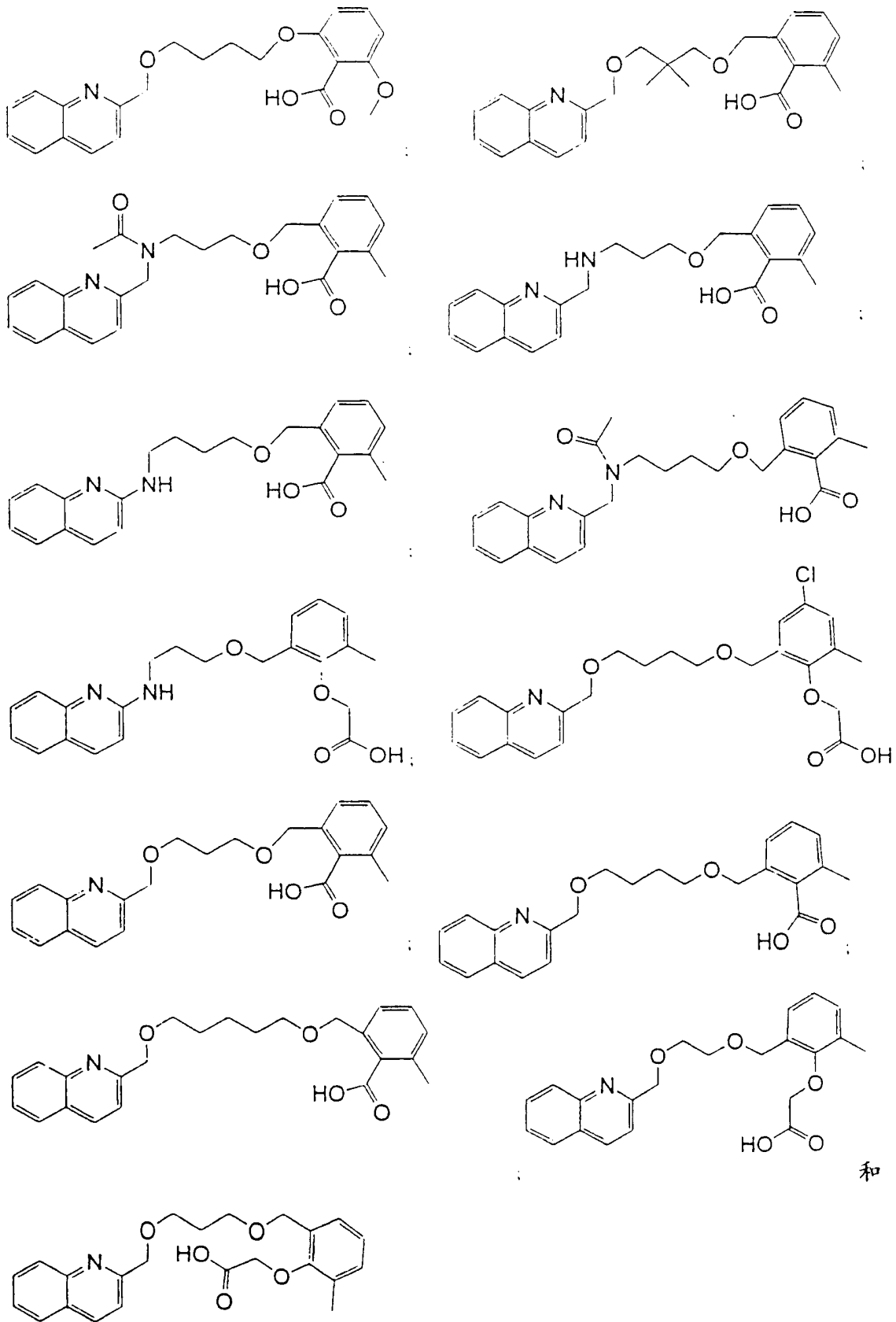




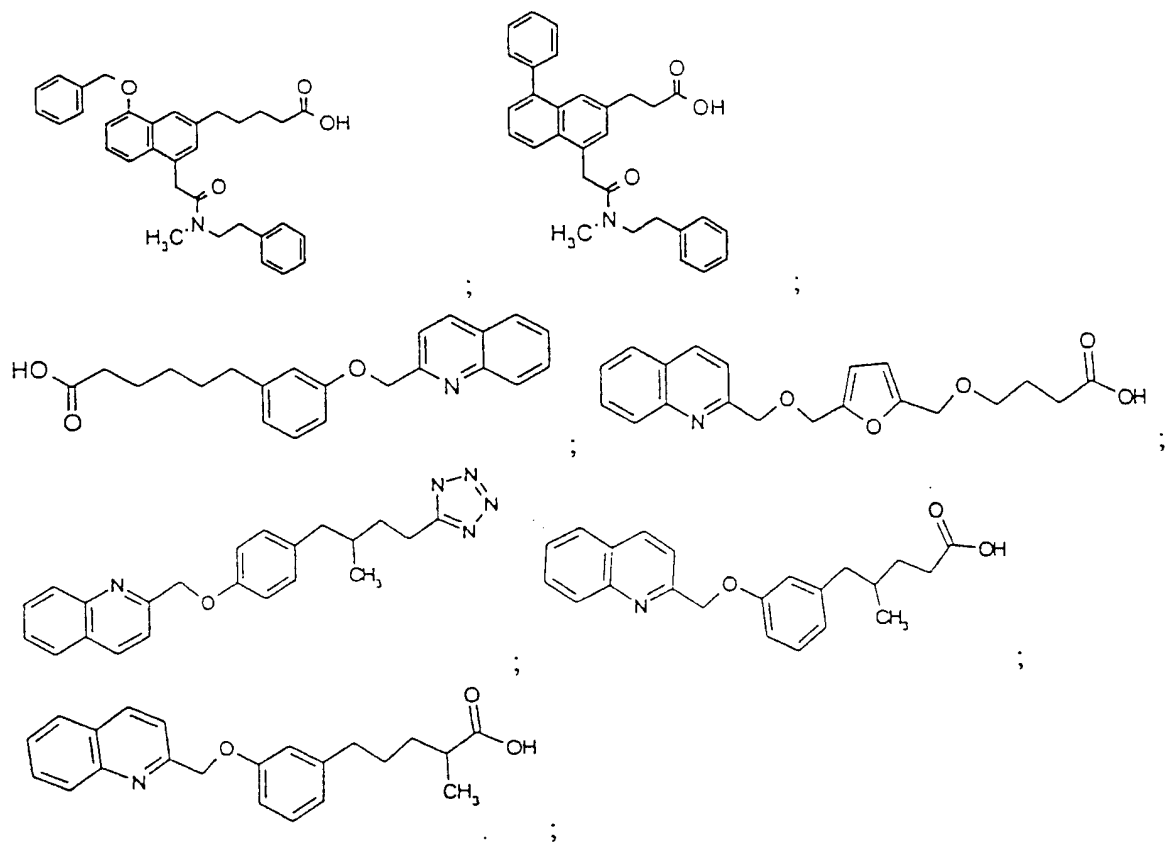


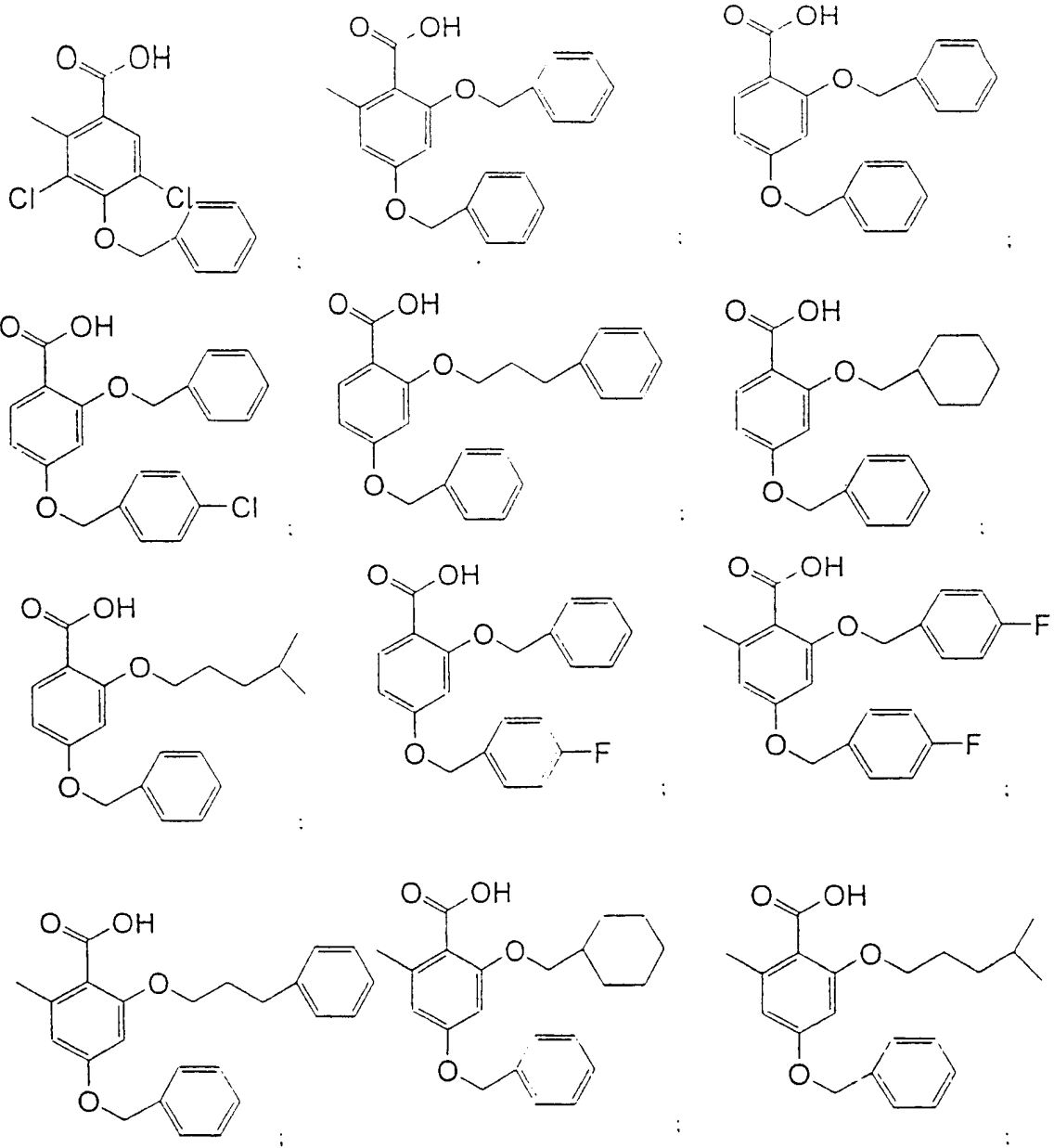


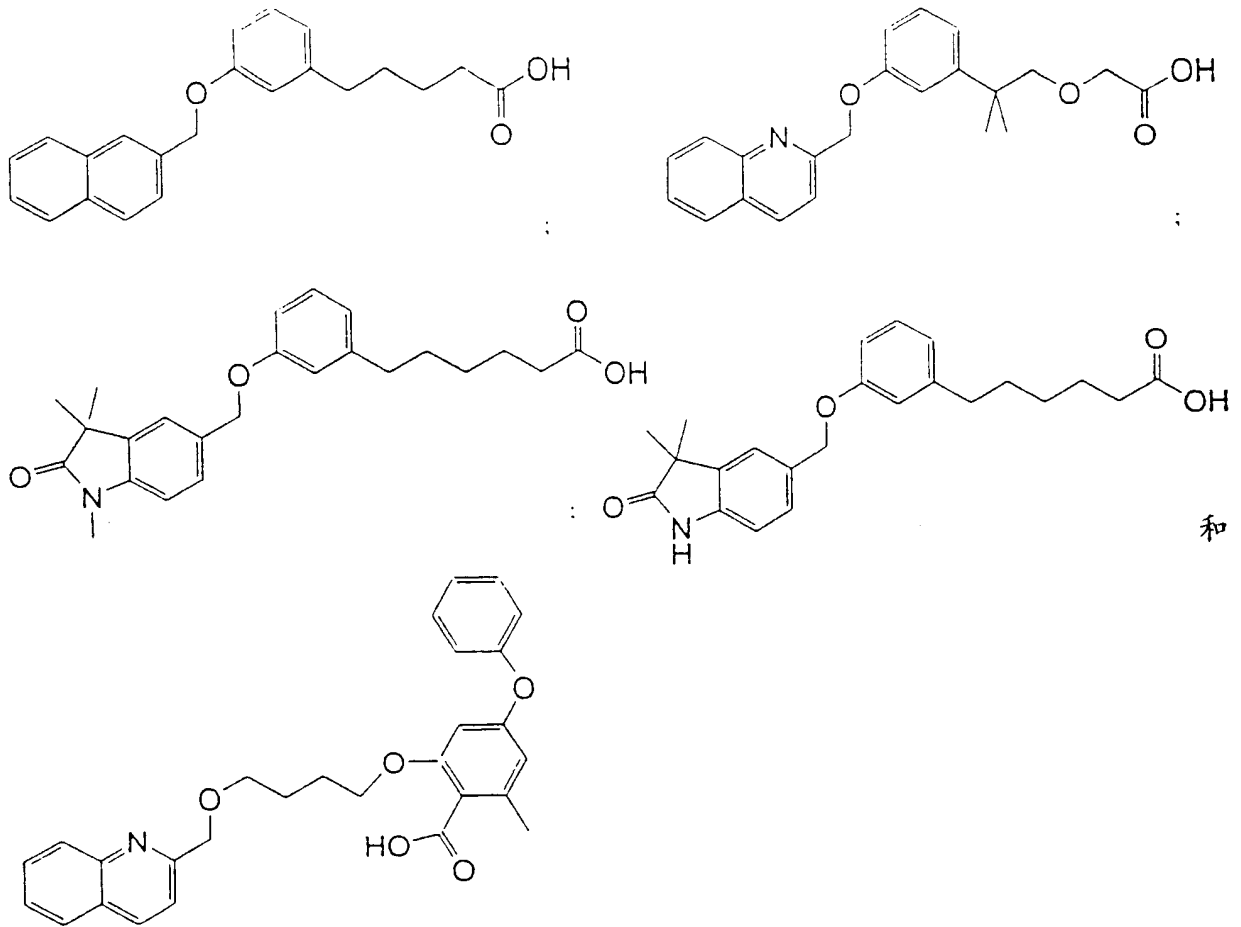




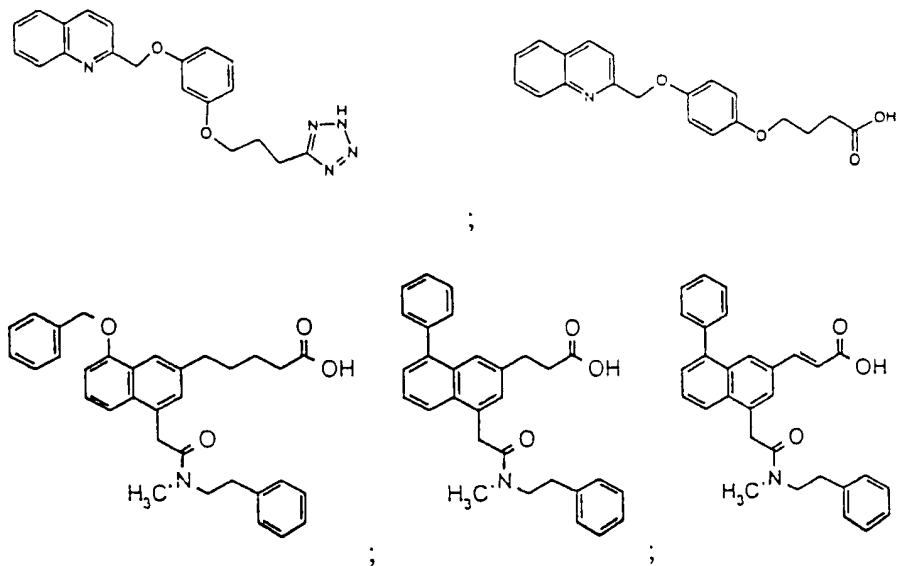
根据本发明，优选化合物选自：

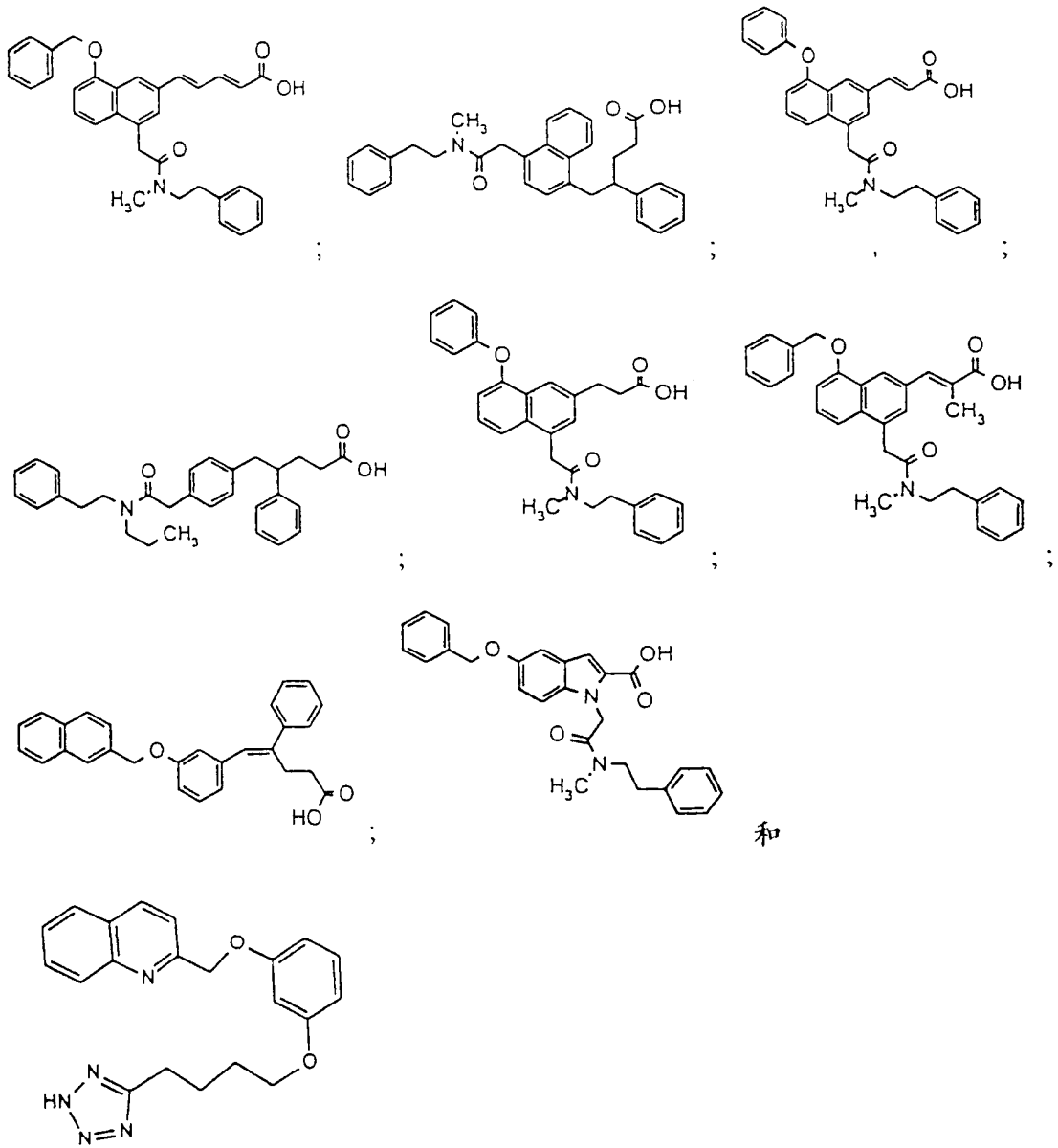




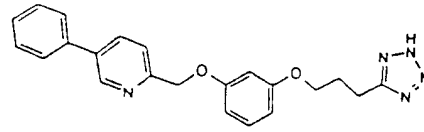
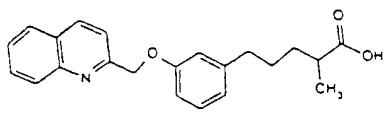


对 PPAR γ 具有选择性的优选化合物选自:

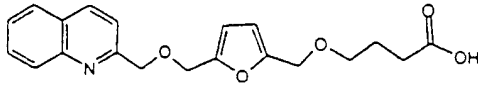




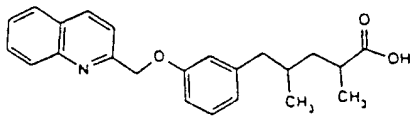
对 PPAR α 具有选择性的优选化合物选自:



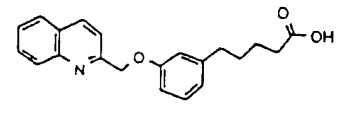
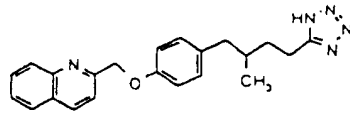
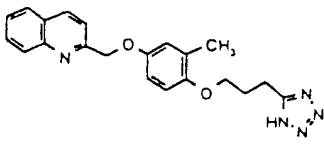
;



; 和



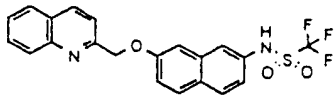
具有 PPAR α 和 PPAR γ 活性的优选化合物选自:



;

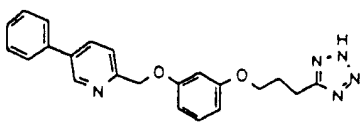
;

;

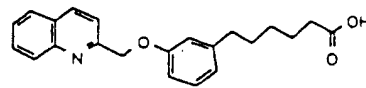


和

具有 PPAR α 和 PPAR δ 活性的优选化合物选自:



和



本发明还包括本文所述的本发明优选方面的所有组合。

本发明的有用化合物可以按照本文及具体实施例中公开的方法以及下列文献中记载的方法制备，这些文献方法在此引入作为参考：

Galemmo, Robert A., Jr 等, J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2828-41; Youssdfyeh, Raymond D. 等, J. Med. Chem. (1990), 33(4), 186-94; Youssefyeh, Raymond 等, 国际专利公开 WO 8705510; Astles, Peter Charles 等, 国际专利公开 WO 9513262; Jayossi 等人以 Aventis Pharmaceuticals Products Inc 的名义于 2000 年 5 月 28 日递交的国际专利申请, 代理人案卷号 A3536A-WO; 以及 Jayossi 等于 2000 年 5 月 28 日以 Jayossi 等名义递交的发明名称为“三-芳基酸衍生物的治疗用途”的美国非临时专利申请, 所有这些文献内容在此均引入本文。

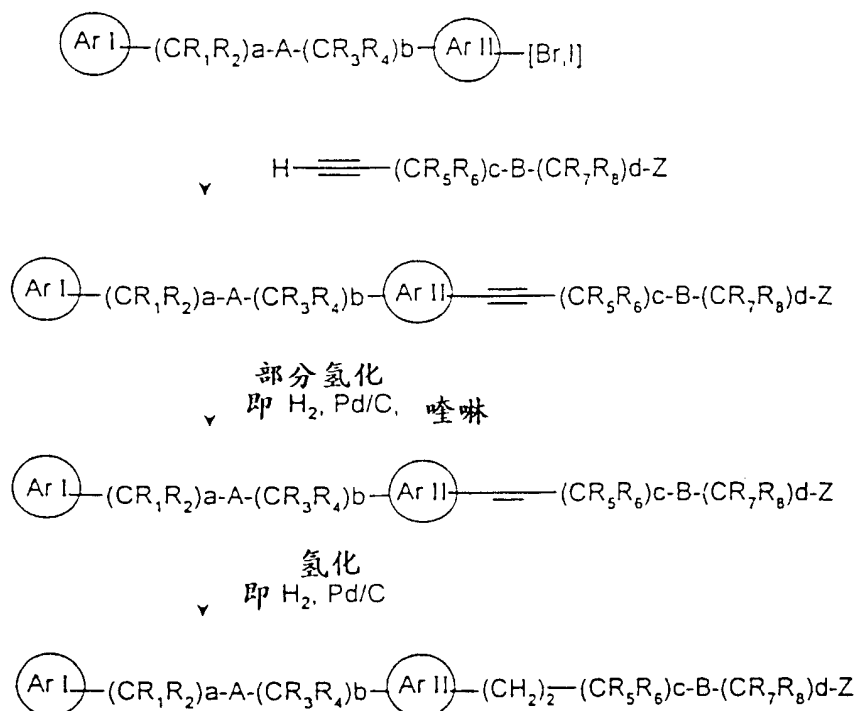
本发明的有用化合物可以按照片段法制备, 这是一种制备长链分子的常用方法。因此, 通过在分子的 A 和 B 部位上使用缩合反应能够方便地合成这些化合物。式 I 化合物可以使用或采纳已知方法 (即指迄今已经使用或文献中已有记载的方法) 制备。例如, 可以使用下列文献中描述的方法 (其内容在此引入用作参考): “作为高亲合性白三烯受体拮抗剂的新型 (2-喹啉基甲氧基)-苯基化合物系列进展, 1. 初步构效关系” J. Med. Chem. (1990), 33(4), 1186-1194; “作为高亲合性白三烯受体拮抗剂的新型 (2-喹啉基甲氧基)-苯基化合物系列进展, 3. 产生高效力拮抗剂的酸性侧链结构变化” J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2828-41; “新型 [2-(甲基苯乙基氨基)-2-氧代乙基]苯系列白三烯 B4 拮抗剂: 初步构效关系” J. Med. Chem. (1996), 39(19), 3748-3755; 和 “两系列白三烯 B4 拮抗剂的构效关系研究: 取代有 2-[甲基(2-苯乙基)氨基]-2-氧代乙基侧链的新型吲哚基与萘基化合物” J. Med. Chem. (1996), 39(19), 3756-3768。

下文描述了可用于合成本发明构造化合物的其它方法。如流程 100 所述, 可以使用采用 Pd(0) 催化剂的芳基卤-端炔烃偶联方法 (Sonikashira 偶联) 或其变化形式组装分子。

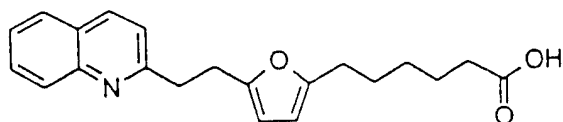
采用温和的氢化条件（例如使用催化毒物如喹啉）进行部分还原，可以得到顺式烯烃。如果需要，可以对烯烃进行异构化而获得反式烯烃。这两种烯烃无论哪一种都可用作适于进一步加工反应的中间体。这些化合物本身还可以用作 PPAR 调节剂。

烯烃的还原可以通过氢化反应（例如 H_2 , Pd/C）完成。

流程 100



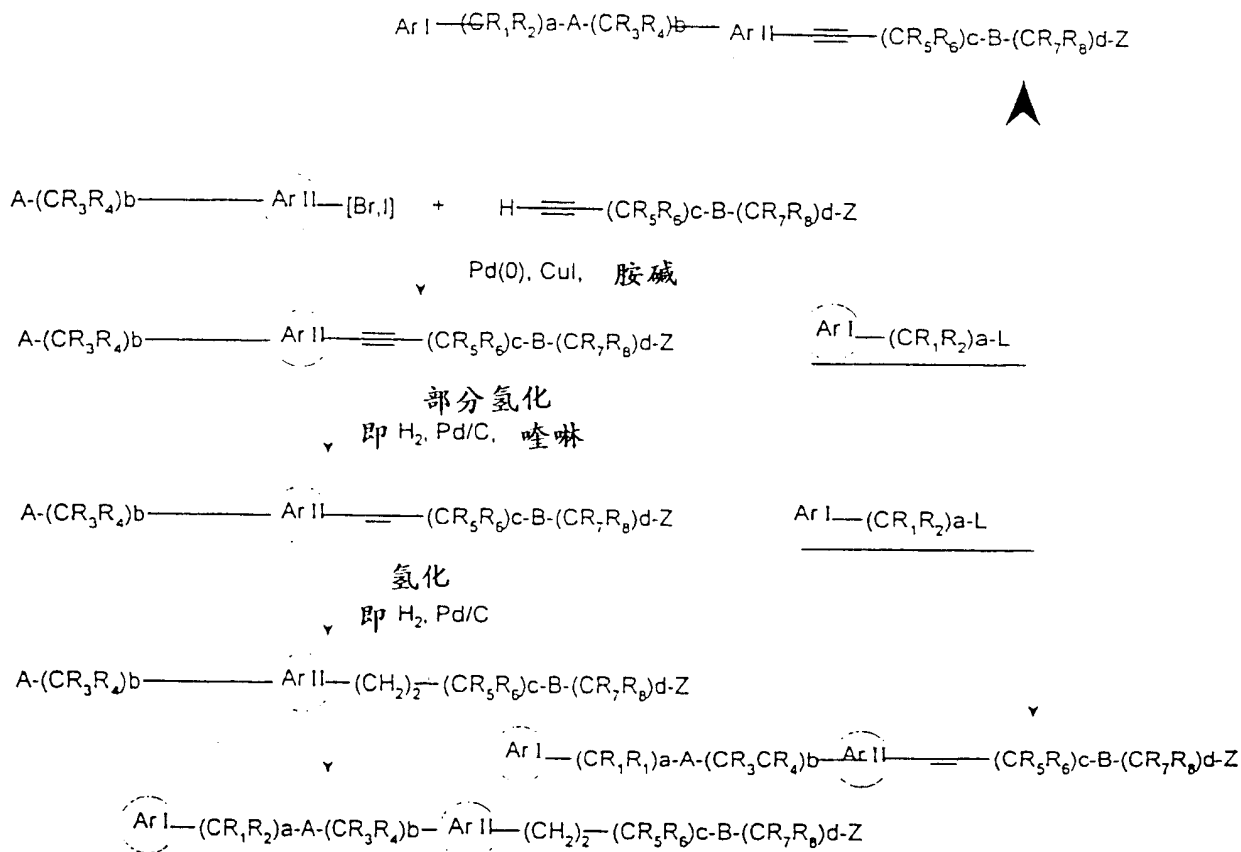
下面示出了可以采用这一化学方法制备的类似物实例：



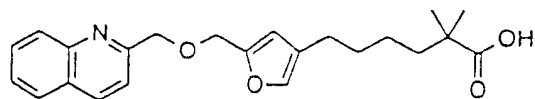
这种化学方法的变化形式见下面流程 101 所示。偶联芳基卤与端炔烃得到中间体，后者随后如上所述进行还原，然后再与具有离去基团 L（如前面段落中所述）的中间体偶联。另一方面，炔烃或烯烃中

中间体各自都可以与含离去基团 L 的片断偶联, 得到相应的炔基和烯基类似物。

流程 101

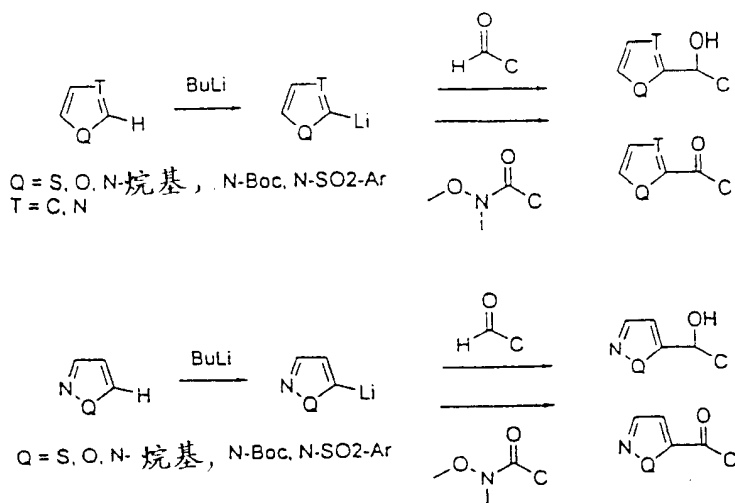


可以采用这种化学方法制备的类似物实例为:



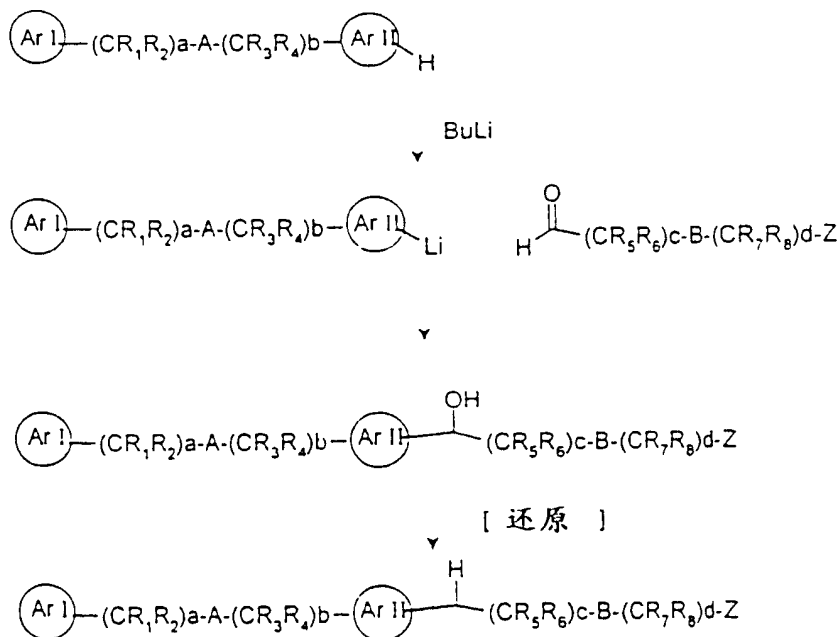
流程 102 中示出了可以使用的其它化学方法。如该流程所示, 具有酸性 C-H 键的杂芳体系可以用碱如 BuLi 或格利雅试剂脱质子化, 所产生的阴离子随后可以与亲电试剂如醛、酮、羧酸衍生物、环氧化物等反应。

流程 102

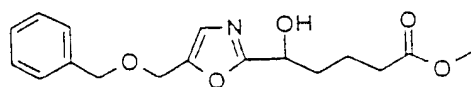


流程 103 中示出了这一化学方法的进一步加工反应情况，其中杂芳环用碱如 BuLi 脱质子化、所产生的阴离子进而与醛缩合。所产生的醇可以采用如 Baron 氯化锡介导还原硫羰氨基甲酸酯或 zanthate 用的条件、或采用还原苄醇的条件如 Et₃SiH, TFA 进行脱氧。下面示出了缩合产物的代表性实例。

流程 103

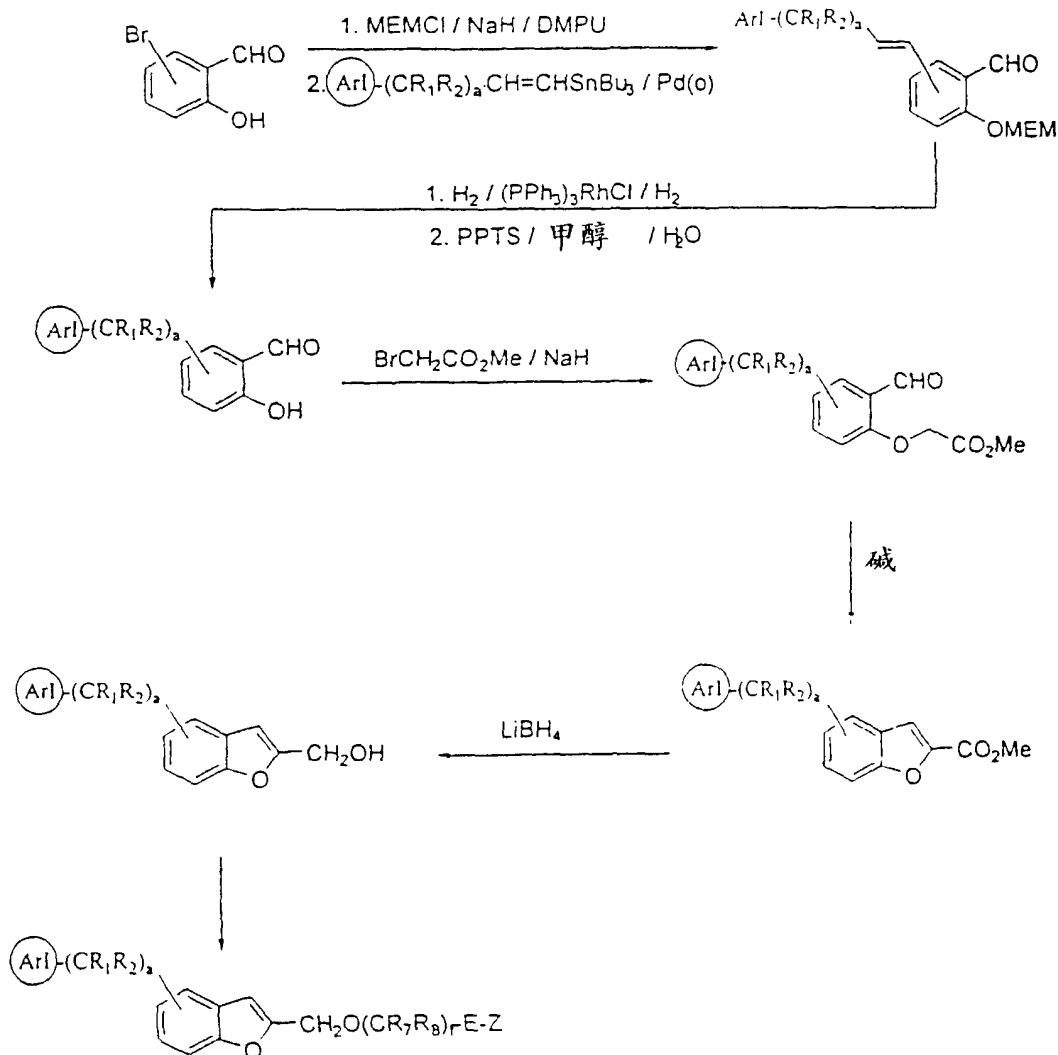


可以采用这种化学方法制备的缩合产物实例为：



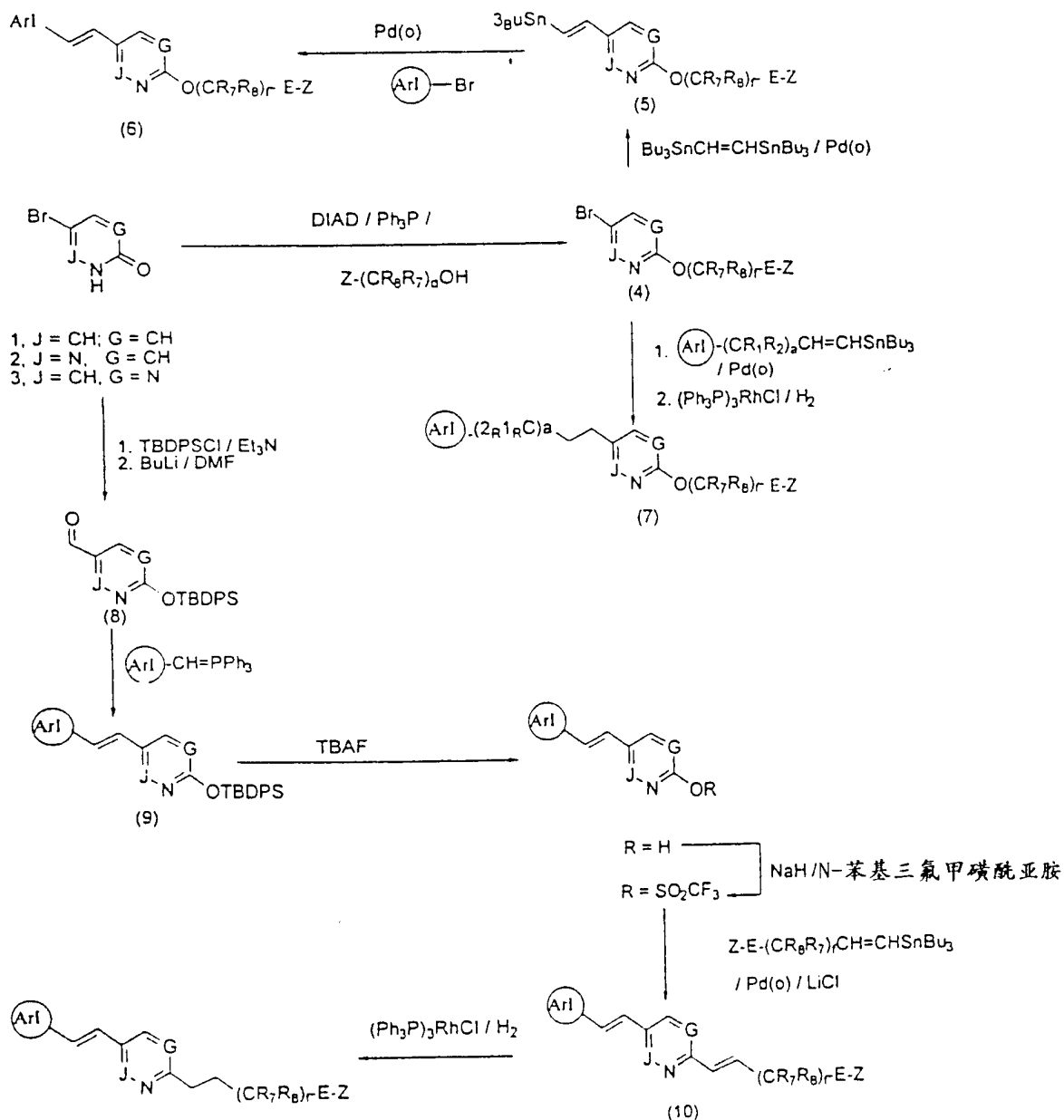
在本发明的另一实施方案中，Ar I 或 Ar II 被定义为苯并咪喃。这种类型的环系可以利用文献方法以各种不同方式制备（例如，参见 Friedlichsen, W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol 2. Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. Eds. Elsevier Science 1996)。对本发明来讲，如流程 104 所示，特别适宜的方法包括由溴取代的邻羟基苯甲醛形成 2-甲氧基羰基取代的苯并咪喃 (Foster, R. T.; Robertson, A.; Bushra, A.; J Chem Soc., 1948, 2254)。在碱存在下，如甲醇钠/甲醇或处于溶剂如 THF、DME、DMPU 或其混合物中的六甲基二硅烷基氯化锂，进行闭环反应，反应温度通常为 -78°C 至回流。所生成的 2-甲氧基羰基苯并咪喃然后可如流程 104 所示或本实验段落其它部分所述进一步衍生化，以提供各种适当取代的苯并咪喃。

流程 104



在本发明的一个特别实施方案中，Ar I 或 Ar II 被定义为杂环，如吡啶、嘧啶和咪唑。原则上，这种适当官能化的环系可以通过官能化特定前体接着合成环，或者通过衍生化预形成的环系而制备。化学文献中介绍了多种合成与官能化上述杂环骨架的方法（例如，参见 (a) Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E.F.V. Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol 5 和 Vol 6. Elsevier Science 1996 及其中的引用文献）。特别适用于本发明的方法包括 Mitsunobu 酯化流程 A 中所述的羟基取代杂环。在 Mitsunobu

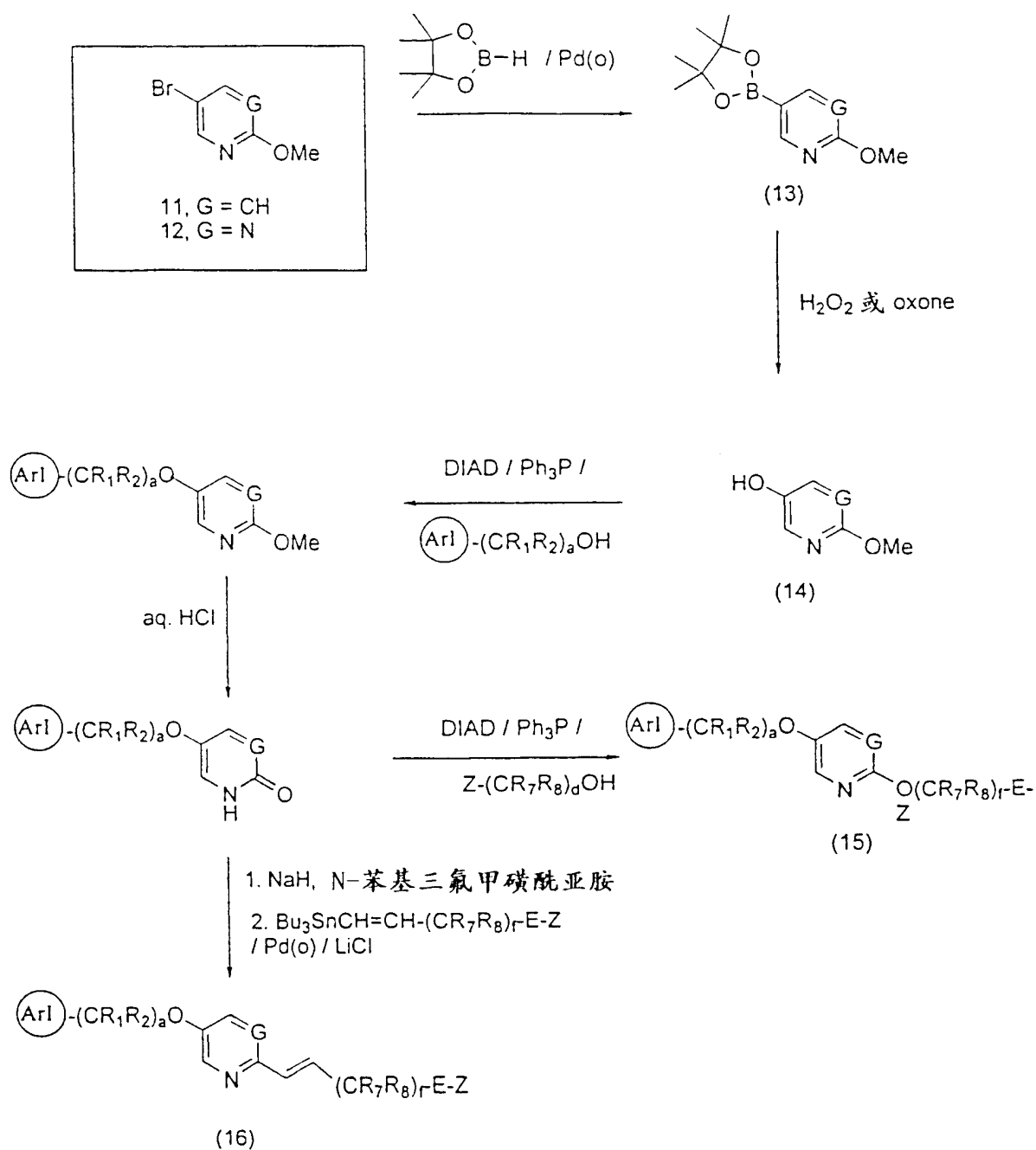
条件下用醇处理 5-溴-吡啶-2-酮 (1, G, J=CH)、5-溴-嘧啶-2-酮 (2, G=N, J=CH) 或 6-溴-吡嗪-3-酮 (3, G=CH, J=N), 得到相应的溴-取代杂环醚 (4) (典型方法参见 Mitsunobu. O., *Synthesis*, 1981, 1)。



这些杂环溴化物可以用多种方法进一步官能化。例如，可以在钯 (0) 催化剂存在下与乙烯基锡烷偶联，得到具有链烯基侧链的体系 (5)

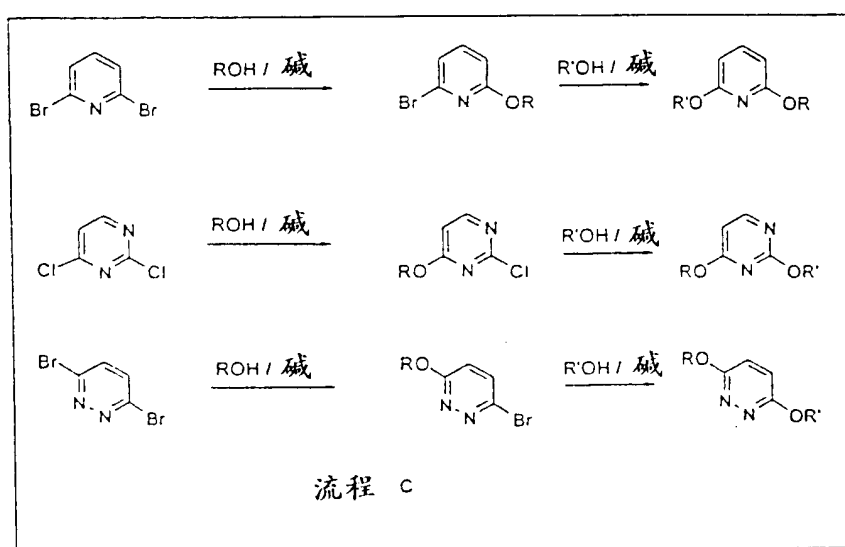
或 6)。催化剂与反应温度的选择取决于所用底物，但最常见的是在 50-150℃ 下使用四(三苯膦)合钯，氯化双(三苯膦)合钯，1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁/双-二亚苺基丙酮合钯或 1, 2-双(二苯基膦基)乙烷/双(乙腈)二氯化钯。适当的溶剂包括 DMF, DMPU, HMPA, DMSO, 甲苯, 和 DME。(例如参见 Farina, V. Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Organic Reactions*, 1977, 50, 1)。采用例如 Wilkinson 催化剂在溶剂如甲苯、THF 或醇中于大约 20-80℃ 的温度下还原烯烃，得到相应的烷烃(7)。杂环溴化物如(1)还可以用烷基锂试剂金属化，该反应通常在低温(低于-50℃)下进行，并且是在其中的羰基官能团通过与适当的甲硅烷基氯化物或噻吩甲磺酸物在碱如三乙胺或咪唑存在下在溶剂如二氯甲烷或 DMF 反应保护成 O-甲硅烷基醚形式之后进行。用于这一方法的适当溶剂包括 THF 或乙醚，这些溶剂可以单独使用，或者以与添加剂如 HMPA、TMEDA 或 DABCO 形成的混合物形式使用。所产生的芳基锂物质然后可以与各种亲电子试剂例如醛、烷基卤、环氧乙烷类化合物、氮丙啶类化合物、α-不饱和羰基化物反应，生成带有不同官能化侧链取代基的杂环化合物。特别是通过使用 DMF 作为亲电子试剂，该方法可以用于在杂环(8)上引入醛官能团。该醛然后可通过 Wittig 或 Horner Emons 反应进一步官能团，生成烯烃取代杂环甲硅烷基醚(9)。(例如，参见 Cadogan, J. I. G. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, 1979 及其引用的文献)。甲硅烷基醚可以利用四丁基氟化铵在 THF 中于室温或高于室温的温度下裂解(例如参见: *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts; John Wiley Publications 1998 及其中的引用文献)。在室温或低于室温的温度下，在溶剂如 THF 或 DME 中利用 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(triflimide)和碱如氢氧化钠或六甲基二硅烷基氯化锂，可以将所产生的羟基官能团转化为相应的三氟甲磺酸酯。在氯化锂和上述钯(0)催化剂存在下偶联所产生的三氟甲磺酸酯与乙烯基(或炔基)锡烷，生成相应的双链烯基取代的杂环(10)。

溴取代杂环如（流程 B 中的 11 和 12）可以按下所述转化为类似的羟基取代体系：首先转化为硼酸酯(13)，然后在酸或碱（如乙酸、碳酸钠或氢氧化钾）存在下用过氧化氢水溶液，或者在碱（如碳酸钠）存在下用 oxone（一种过硫酸氢钾制剂）氧化性裂碳-硼键，反应温度为 0℃ 或高于 0℃（例如参见：Webb, K. S. ; Levy, D. *Tetrahedron Letts.*, 1995, 36, 5117, 和 Koster, R. ; Morita, Y. *Angew. Chem.*, 1966, 78, 589）。

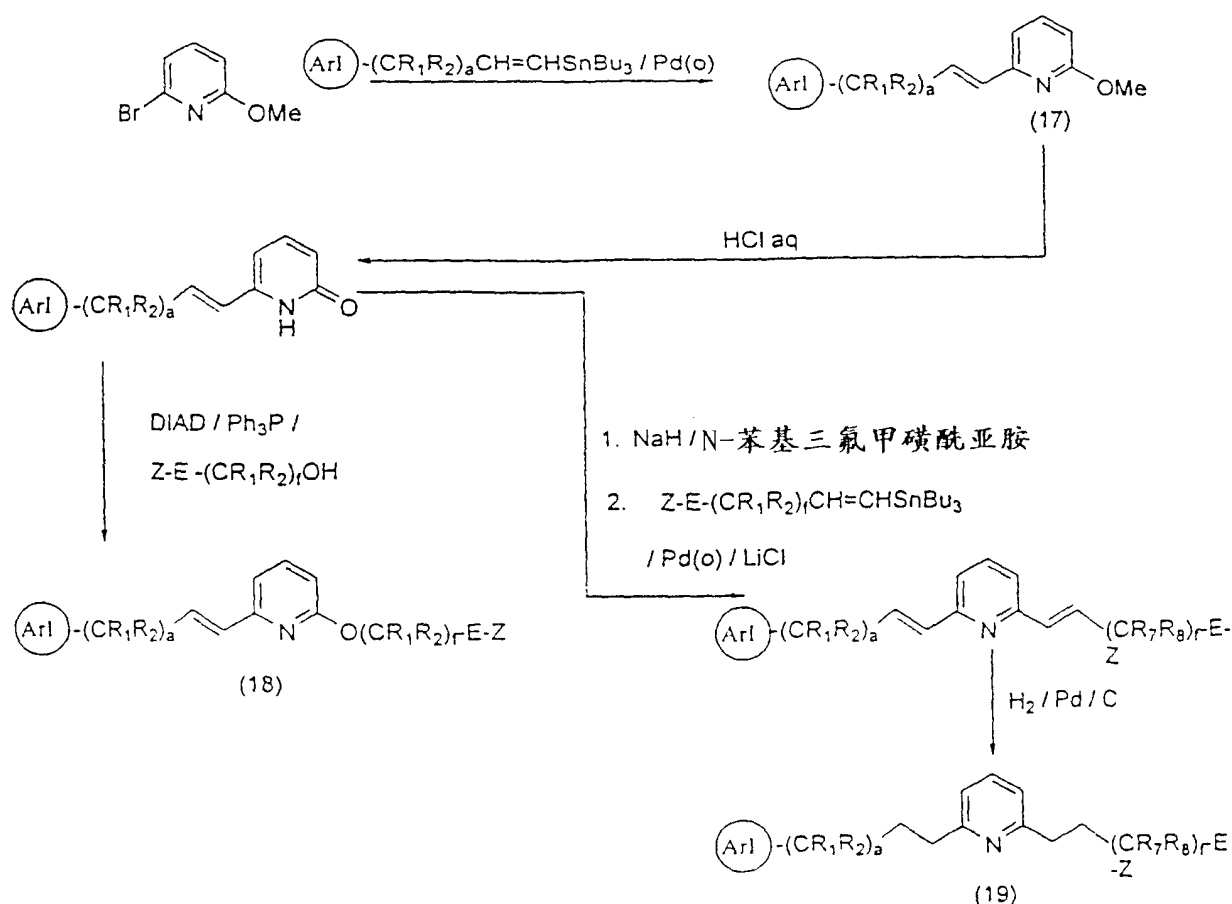


所生成的羟基取代杂环(14)可如上所述进一步加工形成带有侧链取代基的醚(15)或链烯基(16)。在碱如氢氧化钠存在下,在溶剂如甲苯、

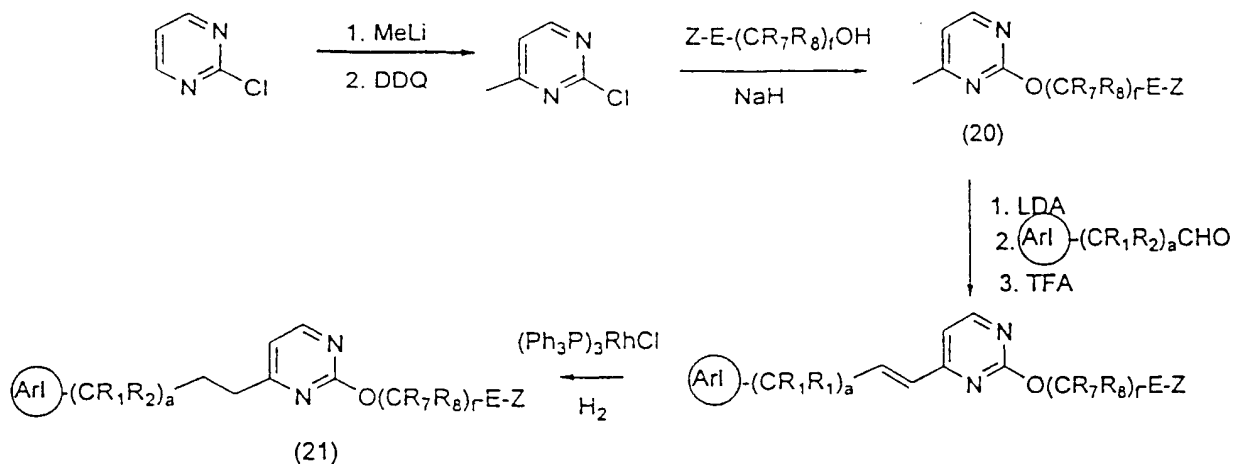
DMSO、THF、DMPU 或 HMPA 中于室温或高于室温的温度下，某些溴或氯位于环氮邻位或对位的杂环溴化物或氯化物易被醇置换(例如参见：Kelly, T. R. 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3657 和 Newkome, G. R. 等, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1500)。特别是，使用控制化学计量醇试剂醇解 2,6-二溴-吡啶，能够得到烷氧基取代的-溴-吡啶。该产物与另一当量其它醇进行后续反应，得到不对称的二烷氧基-取代杂环。



使用 2,4-二氯-嘧啶或 2,6-二溴-哒嗪进行类似步骤，得到相应的二烷氧基-取代嘧啶与哒嗪化合物。这些杂环体系中，位于氮邻位的简单烷氧基可以用盐酸水溶液水解为相应的羟基取代基，反应通常在室温或高于室温的温度下（流程 D）。

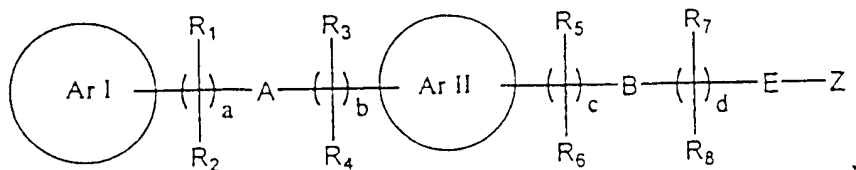


例如，用盐酸处理 2-甲氧基-6-链烯基-取代吡啶 (17) 产生 6-链烯基取代吡啶-2-酮。这一中间体本身可如前所述进一步衍生成相应的 2-烷氧基 (18) 或 2-烷基 (19) 取代体系。在这些杂环体系中，位于环氮邻位上的甲基、亚甲基或次甲基基团可以用碱如烷基锂或 LDA 在溶剂如 THF、乙醚或 HMPA 中脱质子化，反应温度通常为低温（低于 0°C ），并且所产生的阴离子随后可以与各种亲电子试剂例如醛、环氧化物、烷基卤、或 α, β -不饱和羰基化合物反应，形成各种不同的官能化侧链取代基。

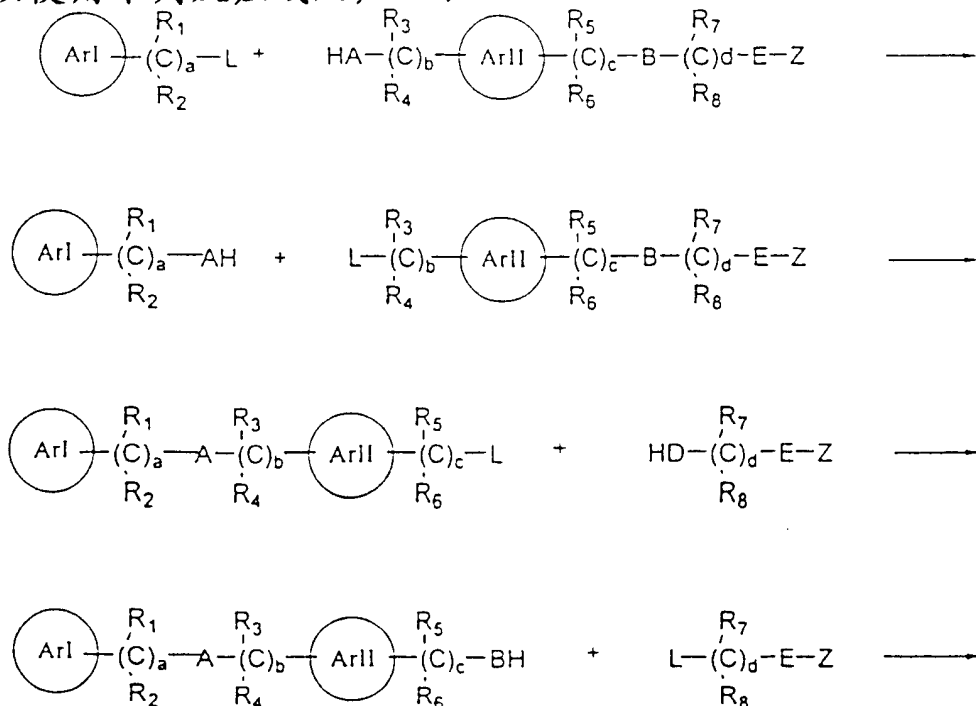


例如（流程E），在 -78°C 下用LDA处理2-烷氧基-4-甲基-嘧啶(20)，接着再用醛处理生成相应的羟基加合物。随后在溶剂如二氯甲烷中用三氟乙酸脱水，继而氢化所得烯烃，生成4-烷基-2-烷氧基-嘧啶(21)。

如上所述，式I化合物可以按照本领域公知的方法用已知化合物或易制备中间体制备。例如，为了制备下式化合物：



可以使用下列反应或反应组合：



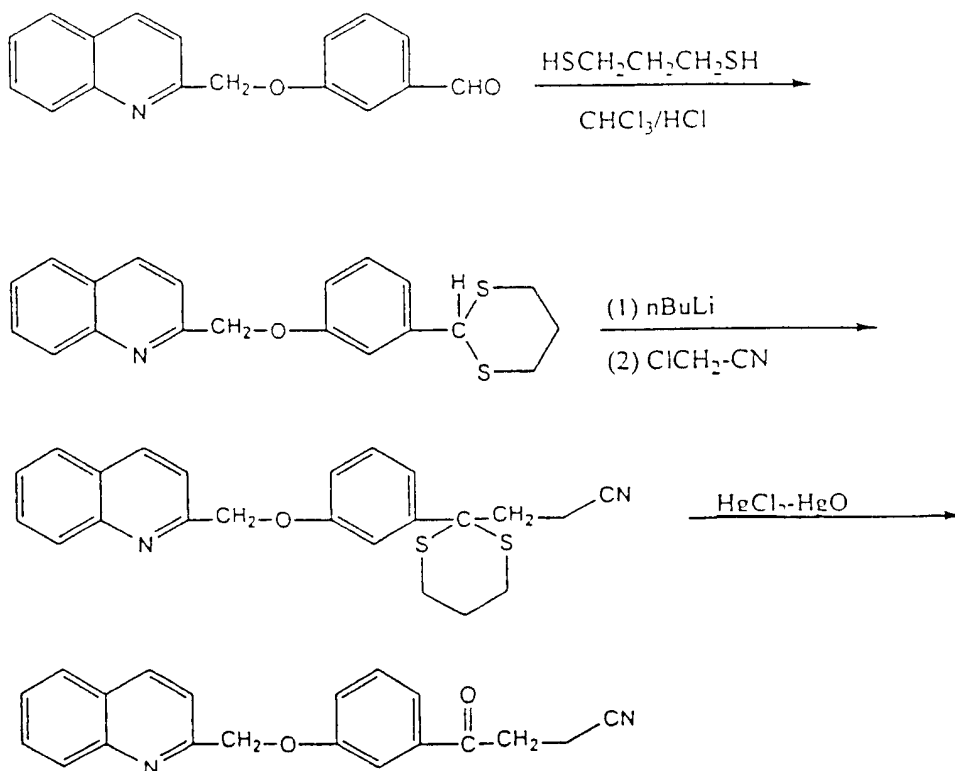
其中:

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, a, b, c, d, A,$ 和 B 如上定义; E 为化学键; Z 为 $-\text{CN}, -\text{COOR}_3$ 或四唑, 并且 L 为离去基团, 如卤素、甲苯磺酸酯、或甲磺酸酯。当 A 或 B 为 O 或 S 时, 可以使用通常用于脱质子化醇和硫醇用的任何碱, 例如氢化钠, 氢氧化钠, 三乙胺, 碳酸氢钠或二异丙基乙胺。

反应温度为大约室温-回流, 并且反应时间可以在大约 2 小时 - 大约 96 小时之间变化。反应通常在能溶解这两种反应物并且对它们呈惰性的溶剂中进行。适宜的溶剂包括但不限于乙醚、四氢呋喃、 N, N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二噁烷等。

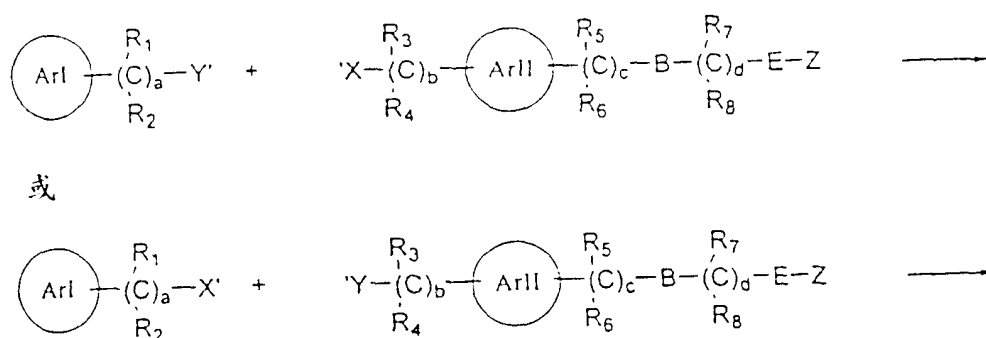
在其中 B 为 SO 或 SO_2 情形下, 硫基化合物用间-氯过苯甲酸或高碘酸钠处理产生亚磺酰基化合物。磺酰基化合物的制备可以用已知方法完成, 例如将亚磺酰基化合物溶于乙酸, 进而用 30% H_2O_2 处理。

其中 B 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 的这些化合物可以按照下列反应顺序制备:



醛与 1,3-丙烷二硫醇的缩合产生二噻烷化合物。该反应可以在减压下于大约 -20°C 在氯仿中进行,同时向反应混合物中通入 HCl 气体。二噻烷化合物然后在非极性溶剂中于大约 -78°C 下用 N-丁基锂处理,进而再与取代的苄基氯反应。从而使环 III 与分子发生加成。二噻烷部分然后用氯化汞-氧化汞混合物处理形成一复合物,随后裂解留下所需化合物。

其中 A 为化学键的这些化合物可以用已知偶联方法制备,例如,适当烷基卤与适当有机金属试剂如有机铜锂试剂的反应(参见 Posner, *Org. React.* 22, 235-400 (1975), Normant, *Synthesis* 63-80 (1972), Posner, "An introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents" p. 68-81, Wiley, New York, 1980); 适当的有机铜锂试剂,或格利雅试剂,与适宜的硫酸或磺酸酯的偶联反应(参见 "An introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents" p. 68-81, Wiley, New York, 1980, Kharasch 和 Reinmuth "Grignard Reactions of Non Metallic Substances", pp1277-1286, Prentice-Hall. Englewood Cliffs, NJ, 1954); 或其它已知的成烷基键反应(参见 March "Advanced Organic Chemistry" p. 1149, 第三版, Wiley, NY, 1985)。



其中 X' 为卤化物, 硫酸酯, 或磺酸酯, 且 Y' 为有机铜锂试剂或格利雅试剂。

其中对所用试剂或溶剂的性质没有特别的限制, 只要对反应或有

关试剂无不利影响即可。

另一方面，其中 A 为化学键的化合物还可以通过用适当还原剂（例如 $H_2/Pd/C$ ）还原其中 A 为乙烯基团 (ethylene moiety) 的适当化合物制备。

该反应中使用的溶剂及还原剂的性质没有特别限制，并且这类反应中惯常使用的任何溶剂和还原剂都可以用于这里，其条件是它们不能对分子的其它部分产生不利影响。适宜还原剂的实例为 $H_2/Pd/C$ 。其它还原剂是本领域已知的。例如，参见：Mitsui 和 Kasahara, Zabicky, "The Chemistry of Alkenes". vol. 2, pp. 175-214, Interscience, NY, 1970; 和 Rylander "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals" pp. 59-120, Academic Press, NY, 1967.

其中 E 为 1,2-亚乙基基团的化合物通过适当的醛或酮与下式取代 Wittig 试剂反应制备：



缩合导致双键形成。Wittig 试剂用本领域公知的方法制备，如使三苯膦或膦酸二乙酯 (diethylphosphone) 与适当取代的烷基/芳基溴反应，接着再用强有机金属碱如正丁基锂或 NaOH 处理，产生所需的内翁盐。按照惯例使用常规 Wittig 反应条件，例如参见 Bestmann 和 Vostrowsky, Top. Curr. Chem. 109, 85-164 (1983), 和 Pommer 和 Thieme, Top. Curr. Chem. 109, 165-188 (1983)。

其中对所用溶剂的性质没有特别限制，只要不对反应或所用试剂产生不利影响即可。

当 Wittig 试剂在分子的环 II 位置上形成时（它随后可以与醛进行缩合），这种 Wittig 缩合当然也能发生。

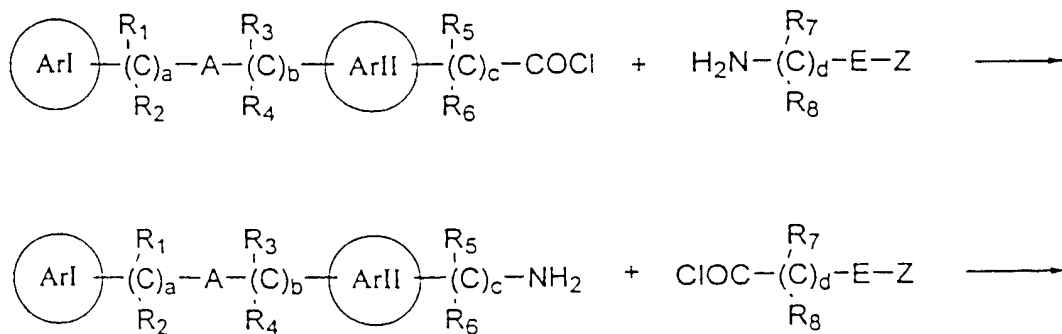
其中对所用溶剂的性质没有特别限制，只要不对反应或所用试剂产生不利影响即可。

该反应对所用溶剂或还原剂的性质没有特别限制，并且这类反应

惯常使用的任何溶剂和还原剂都可以在这里同样使用，其条件是它们不能对分子的其它部分产生不利影响。适宜还原剂的实例为 $H_2/Pd/C$ 。其它还原剂是本领域已知的。例如，参见：Mitsui 和 Kasahara, Zabicky, "The Chemistry of Alkenes" . vol. 2, p. 175-214, Interscience, NY, 1970; 和 Rylander "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals" p. 59-120, Academic Press, NY, 1967.

通过用叠氮化钠与酸就地形成的叠氮酸处理，可以在合成的任何阶段由腈形成四唑。

当 B 为 $-N(R_{20})C(O)-$, 或 $-C(O)N(R_{20})-$, 酰卤与适当胺缩合产生所需化合物 (如下面流程所示)。



其中 B 和/或 E 为化学键的这些化合物还可以通过与上文合成其中 A 为化学键的化合物所述类似的偶联方法合成。

此外，如下文所示，本发明化合物还可以利用流程 105 和表 3 中所示的原料 (XI) - (XVII) 通过固相方法顺利合成：

流程 105

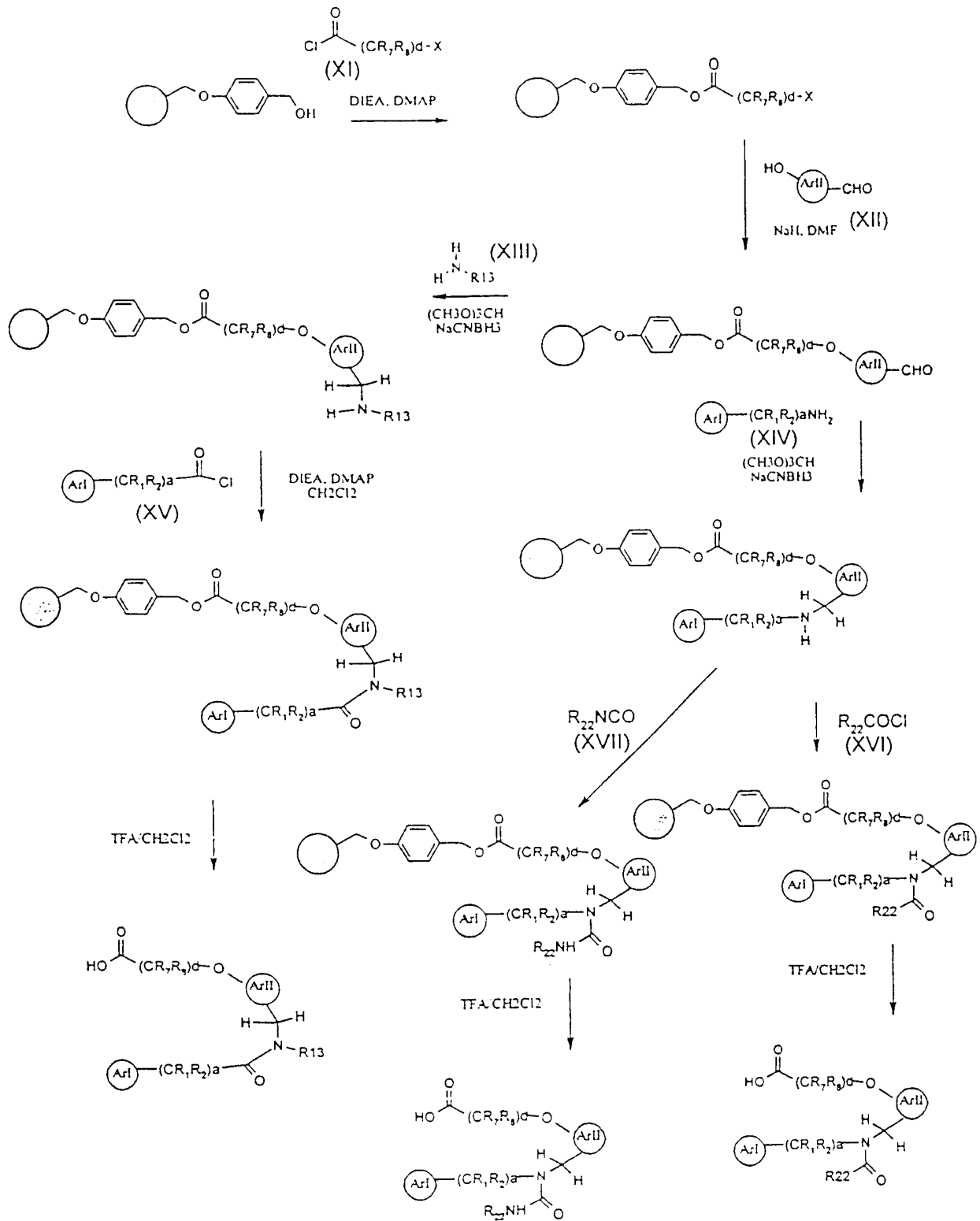


表 3

$\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{X}$ (XI)	$\text{HO}-\text{Arl}-\text{CHO}$ (XII)	$\text{H}-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ (XIII)	$\text{Arl}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{NH}_2$ (XIV)	$\text{Arl}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{CO}-\text{Cl}$ (XV)	R_{22}COCl (XVI)	R_{22}NCO (XVII)
$\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{X}$ (XI)	$\text{HO}-\text{Arl}-\text{CHO}$ (XII)	$\text{H}-\text{N}(\text{R}_{13})_2$ (XIII)	$\text{Arl}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{NH}_2$ (XIV)	$\text{Arl}-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)_2-\text{CO}-\text{Cl}$ (XV)	R_{22}COCl (XVI)	R_{22}NCO (XVII)

类似地，利用上述方法，本领域技术人员能够制备本发明的其它化合物。

本发明的有用化合物还可以使用或采用其它已知方法制得，这种方法是指以前已用过或文献报道过的方法，例如 R. C. Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations* (VCH 出版社, 1989) 中描述的方法。

在前文所述的反应中，可能需要保护最终产物中所需的活性官能团，如羟基、氨基、亚氨基、巯基或羧基基团，以避免它们参与不希望的反应。根据标准惯例可使用常规保护基，例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的 “*Protective Groups in Organic Chemistry*” John Wiley and Sons, 1991; 和 J. F. W. McOmite, “*Protective Groups in Organic Chemistry*”, Plenum Press, 1973.

根据本发明的进一步特征，本发明的有用化合物可以通过相互转化本发明的其它化合物而制备。

包括含至少一个氮环原子优选亚胺(=N-)的基团的本发明化合物可以转化为相应的化合物，其中所述基团中的至少一个氮环原子被氧化成 N-氧化物，并且优选通过在大约室温-回流温度下（优选高温）与过酸反应完成，例如与过乙酸在乙酸中进行，或在与间-氯过苯甲酸在惰性溶剂如二氯甲烷中进行。

本发明的产物由于存在至少一个不对称碳原子，因而它们可以以其右旋与左旋异构体的外消旋混合物形式得到。当存在两个不对称碳原子时，产物可以以基于顺式和反式构型的非对映体的混合物形式存在。这些非对映体可以通过分级结晶分离。每一种非对映体然后都可以用常规方法再拆分成右旋或左旋旋光异构体。

本领域技术人员不难理解某些式 I 化合物能够显示几何异构现象。几何异构体包括具有链烯基基团的本发明化合物的顺式和反式形式。本发明包括单一的几何异构体和立体异构体以及它们的混合物。

通过使用或采用已知方法（例如色谱技术和重结晶技术），能够从它们的混合物中分离出这些异构体，或者通过例如使用本文所述的

方法或其改进方法用适当的中间体异构体分别制备它们。

拆分最好在适宜于外消旋化合物与旋光化合物通过成盐、成酯、或成酰胺而化合形成两种非对映体产物的中间阶段进行。如果向旋光碱中加入酸，则生成具有不同性质和不同溶解度的两种非对映盐，它们可以通过分级结晶分离。当通过重复结晶完全分离这两种盐后，经酸水解裂除碱，从而得到对映体纯酸。

本发明有用化合物以游离碱或酸的形式或其可药用盐的形式使用。所有这些形式均在本发明范围之内。

当本发明化合物被碱性基团取代时，可以形成酸加成盐并且这种酸加成盐是更简便的使用形式；实际上，使用盐形式本质上相当于使用游离碱形式。能够用于制备酸加成盐的酸优选包括这些，即当它们与游离碱化合时能生成可药用盐，也就是说这些盐的阴离子在盐的药物剂量下对患者是无毒的，因而阴离子的副作用不会损害这些游离碱化合物固有的有益药物效果。虽然优选所述碱性化合物的可药用盐，但所有酸加成盐均可用作游离碱形式的来源，即使是仅需要特定盐本身作为中间产物，例如当只是为了纯化与鉴定目的而形成盐时或者当通过离子交换步骤制备可药用盐时用作中间体的情形也都如此。本发明范围内的可药用盐为衍生自下列酸的盐：无机酸如盐酸、三氟乙酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸；以及有机酸如乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、奎尼酸等。相应的酸加成盐则包括下列：氢卤酸盐如盐酸盐和氢溴酸盐，三氟乙酸盐，硫酸盐，磷酸盐，硝酸盐，氨基磺酸盐，乙酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，酒石酸盐，丙二酸盐，草酸盐，水杨酸盐，丙酸盐，琥珀酸盐，富马酸盐，马来酸盐，亚甲基-双- β -羟基-萘甲酸盐，龙胆酸盐，甲磺酸盐，羟乙基磺酸盐，二-对甲苯基酒石酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对-甲苯磺酸盐，环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐。

本发明有用化合物的酸加成盐系使用或采用已知方法由游离碱与合适的酸反应制得。例如，本发明化合物的酸加成盐可如下制备：将

游离碱溶于含有合适酸的水或水合醇溶液或其它适宜溶剂中，通过蒸发溶液分离所要盐；或者使游离碱与酸在有机溶剂中反应，在该情形下可以直接分离盐或者通过浓缩溶液能够得到盐。

本发明的有用化合物可以使用或采用已知方法由酸加成盐再生。例如，通过用碱如碳酸氢钠水溶液或氨水溶液处理，本发明母体化合物可以由其酸加成盐再生形成。

在本发明有用化合物被酸性基团取代的情形下，它可以形成碱加成盐并且这种碱加成盐是更简便的使用形式；而且，在实践中使用盐形式本质上相当于使用游离酸形式。能够用于制备碱加成盐的碱优选包括这些，即当它们与游离酸结合时能生成可药用盐，也就是说这些盐的阳离子在盐的药物剂量下对动物机体是无毒的，因而阳离子的副作用不会损害游离酸形式本发明化合物固有的有益药物效果。本发明有用的可药用盐包括例如碱金属和碱土金属盐，它们包括衍生自下列碱的盐：氯化钠，氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钙，氢氧化铝，氢氧化锂，氢氧化镁，氢氧化锌，氨，乙二胺，N-甲基-葡萄糖胺，赖氨酸，精氨酸，鸟氨酸，胆碱，N,N'-二苄基乙二胺，氯普鲁卡因，二乙醇胺，普鲁卡因，N-苄基苯乙胺，二乙胺，哌嗪，三(羟甲基)-氨基甲烷，氢氧化四甲铵等。

通过在水性或有机溶剂中使选定金属的氢化物、氢氧化物、碳酸盐或类似的反应性化合物与游离酸形式的本发明化合物反应，能够获得本发明有用化合物的金属盐。所用水性溶剂可以是水或者可以是水与有机溶剂的混合物，其中的有机溶剂优选醇如甲醇或乙醇，酮如丙酮，脂族醚如四氢呋喃，或酯如乙酸乙酯。这类反应通常在室温下进行，但如果需要它们也可以在加热下进行。

本发明有用化合物的胺盐可以通过在水性或有机溶剂中使胺与游离酸形式的本发明化合物接触制得。适宜的水性溶剂包括水以及水与醇如甲醇或乙醇、醚如四氢呋喃、腈如乙腈、或酮如丙酮的混合物。氨基酸盐可类似地制备。

本发明有用化合物的碱加成盐可以使用或采用已知方法由盐再

生。例如，通过用酸如盐酸处理，能够由其碱加成盐再生形成本发明母体化合物。

本发明有用的盐形式还包括具有季铵化氮的化合物。这种季铵盐通过例如烷基化化合物中 sp^3 或 sp^2 杂化氮的方法生成。

一些本发明有用化合物不能形成稳定盐对本领域技术人员是不言而喻的。但是，酸加成盐多半由带有含氮杂芳基的本发明有用化合物和/或其中含有氨基基团作为取代基的化合物形成。优选的本发明有用化合物的酸加成盐为其中不含酸不稳定基团的盐。

除本身用作活性化合物外，本发明有用化合物的盐还用于纯化化合物之目的，例如按照本领域技术人员熟知的技术，利用盐与母体化合物、副产物和/或起始原料之间溶解度的差异进行纯化。

本发明有用化合物上的各种取代基（如 R 、 R_1 和 R_2 所定义）可以存在于起始化合物上，或者利用已知的取代或转化反应方法引入到任何中间体上或者在最终产物形成之后引入。如果取代基本身是活性的，则取代基本身可以按照本领域已知的方法加以保护。可以使用本领域已知的各种保护基。许多这些可能基团的实例见 T. W. Green 的 “Protective Groups in Organic Synthesis”，John Wiley and Sons, 1981。例如，硝基可以通过硝化引入芳环，并且硝基随后可转化为其它基团，例如通过还原转化为氨基，进而通过重氮化氨基并置换重氮基而转化为卤素。利用弗瑞德-克来福特酰化反应在芳基上引入酰基。酰基然后用各种方法转化相应的烷基，这些方法包括 Wolff-Kishner 还原和 Clemmenson 还原。氨基可以烷基化成单和二烷基氨基基团；并且巯基和羟基可以烷基化成相应的醚。伯醇可以用本领域已知的氧化剂氧化成羧酸或醛，而仲醇则可以氧化成酮。因此，可以利用取代或置换反应可以在起始原料、中间体或最终产物的分子中引入各种取代基。

起始原料和中间体的制备使用或采用已知方法完成，例如参考实施例中所述的方法或它们明显的化学等同方法。

本发明进一步用下列用于说明本发明化合物制备的实施例举例说

明，但并不限于此。

实施例 1

3-(2-喹啉基甲氧基)苄醇

70℃加热 12.8g (0.06 mol) 盐酸 2-喹啉基甲基氯、7.5g (0.06 mol) 3-羟基苄醇与 18g 碳酸钾在 50 ml DMF 中的混合物过夜。将反应混合物倾入水中，收集析出产物，过滤并且干燥，得 3-(2-喹啉基甲氧基)苄醇。

实施例 2

用下表中的喹啉化合物替换上面实施例 1 中的 2-喹啉基甲基氯，则可以得到相应产物。

表 1

2-氯甲基喹啉
2-溴甲基喹啉
2-(1-氯乙基)喹啉
2-(2-氯乙基)喹啉
2-溴乙基喹啉
3-氯甲基喹啉
4-氯甲基喹啉
2-(β-氯乙基)喹啉
2-(β-氯丙基)喹啉
2-(β-氯-β-苯乙基)喹啉
2-氯甲基-4-甲基喹啉
2-氯甲基-6-甲基喹啉
2-氯甲基-8-甲基喹啉
2-氯甲基-6-甲氧基喹啉
2-氯甲基-6-硝基喹啉
2-氯甲基-6,8-二甲基喹啉

实施例 3

用下面表 II 中的化合物替换上面实施例 1 中的 3-羟基苄醇, 则得到相应产物。

表 II

1, 2-苯二醇
1, 3-苯二醇
1, 4-苯二醇
2-巯基苯酚
3-巯基苯酚
4-巯基苯酚
1, 3-二巯基苯
1, 4-二巯基苯
3-羟基苄醇
3-羟基乙基苯酚
4-羟基苄醇
4-羟基乙基苯酚
2-甲基间苯二酚
5-甲基间苯二酚
5-甲氧基间苯二酚
5-甲基-1, 4-二羟基苯
3-(N-乙酰氨基)苯酚
3-(N-乙酰氨基)苄醇
2-羟基- α -甲基苄醇
2-羟基- α -乙基苄醇
2-羟基- α -丙基苄醇
3-羟基- α -甲基苄醇
3-羟基- α -乙基苄醇

3-羟基- α -丙基苄醇

4-羟基- α -甲基苄醇

4-羟基- α -乙基苄醇

4-羟基- α -丙基苄醇

实施例 4

在实施例 1 的条件下, 使实施例 2 中的表 I 化合物与实施例 3 中的表 II 化合物反应, 则得到相应产物。

实施例 5

3-(2-喹啉基甲氧基)苄基氯

10 分钟内向 14.5g 3-(2-喹啉基甲氧基)苄醇在 150ml CHCl_3 中的搅拌溶液内逐滴加入 7.5 ml 亚硫酸氯。室温搅拌反应混合物 4 小时, 然后用碳酸氢钠溶液洗涤。分出有机溶液, 干燥并且蒸发, 从而得到 3-(2-喹啉基甲氧基)苄基氯, 该产物无需进一步纯化而直接用于下一步。

实施例 6

用实施例 2-4 中制备的化合物代替实施例 5 中的 3-(2-喹啉基甲氧基)苄醇, 则可以制备相应的氯化物。

实施例 7

α -(3-羟甲基苯氧基)乙腈

加热回流 3-羟甲基苯酚(0.081 mol)、溴乙腈(0.081 mol)以及无水碳酸钾(0.081 mol)在丙酮(160ml)和二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物 48 小时。过滤并蒸发反应混合物。残留物用乙酸乙酯(150ml)稀释, 并依次用 10%氢氧化钠水溶液(3 x 100ml)、盐水(3x100 ml)洗涤。干燥(硫酸镁)乙酸乙酯溶液, 进而用硅胶柱(约 100g)层析, 以 1:1 石油醚:乙酸乙酯(2 1)洗脱。所得油状物直接用于下一步骤。

实施例 8

α -(3-氯甲基苯氧基)乙腈

40℃搅拌 α -(3-羟甲基苯氧基)乙腈(0.055 mol)的乙醚(150ml)溶液与亚硫酸氯(0.060 mol)和数滴二甲基甲酰胺 1 小时。然后用水和盐水洗涤所得溶液,进而蒸发,从而得到黄色油状物 α -(3-氯甲基苯氧基)乙腈。

实施例 9

用下面表 XII 中的腈化合物代替实施例 7 中的溴乙腈,则制得相应产物:

表 XII

α -溴- α -甲基乙腈
 α -溴- β -乙基乙腈
 α -溴丙腈
 β -溴丙腈
 β -溴- β -甲基丙腈-溴丁腈
 β -溴丁腈
 α -溴丁腈

实施例 10

用下表 XIIa 中的化合物代替实施例 7 中的 3-羟基甲基苯酚,则制得相应产物:

表 XIIa

2-羟甲基苯酚
4-羟甲基苯酚
3-巯基苄醇

4-巯基苄醇
3-羟甲基-N-乙酰基脒
4-羟甲基-N-乙酰基脒
4-羟甲基脒
4-甲基-2-羟甲基苯酚
2-甲基-5-羟甲基苯酚
4-甲基-3-羟甲基苯酚
5-甲基-3-羟甲基苯酚
3-甲基-4-羟甲基苯酚
2-甲基-4-羟甲基苯酚
3-甲基-5-羟甲基苯酚
4-甲氧基-3-羟甲基苯酚
3-甲氧基-4-羟甲基苯酚
2-甲氧基-4-羟甲基苯酚
5-甲氧基-3-羟甲基苯酚
3-甲氧基-5-羟甲基苯酚
2-甲氧基-5-羟甲基苯酚
2-(1'-羟基乙基)苯酚
3-(1'-羟基乙基)苯酚
4-(1'-羟基乙基)苯酚
2-(2'-羟基乙基)苯酚
3-(2'-羟基乙基)苯酚
4-(2'-羟基乙基)苯酚
2-(3'-羟基丙基)苯酚
3-(3'-羟基丙基)苯酚
4-(3'-羟基丙基)苯酚
2-(2'-羟基丙基)苯酚
3-(2'-羟基丙基)苯酚
4-(2'-羟基丙基)苯酚

2-(1'-羟基丙基)苯酚

3-(1'-羟基丙基)苯酚

4-(1'-羟基丙基)苯酚

3-(4'-羟基丁基)苯酚

4-(4'-羟基丁基)苯酚

实施例 11

5-(3-氯丙基)四唑

140℃下搅拌 3.5g 4-氯丁腈、2.3g 叠氮化钠和 1.9g 氯化铵在 50ml 二甲基甲酰胺中的混合物 20 小时。将反应混合物倾入冰上，用 1N 氢氧化钠碱化并用乙酸乙酯提取两遍。水相用乙酸酸化，进而再用乙酸乙酯提取。蒸发乙酸乙酯相得 5-(3-氯丙基)-四唑，该产物直接用于下一步骤。

实施例 12

用下表 XIX 中的腈代替上面实施例 11 中的 4-氯丁腈，则获得相应四唑产物。

表 XIX

氯乙腈

溴乙腈

3-氯丙腈

4-氯丁腈

5-氯戊腈

6-氯己腈

2-氯丙腈

2-甲基-3-氯丙腈

2-氯丁腈

3-氯丁腈

4-甲基-5-氯戊腈
 2-甲基-3-氯丙腈
 3-苄基-4-氯丁腈
 3-乙氧基羰基甲基-4-氯丁腈
 3-甲氧基甲基-4-氯丁腈
 2,3-二甲基-4-氯戊腈
 3,3-二甲基-4-氯戊腈
 螺-(3,3-环丙烷)-4-氯丁腈
 1-氯甲基-2-氟基甲基环丁烷
 1-氯甲基-2-氟基甲基环己烷
 3-环丙基甲基-4-氯丁腈
 3-二甲氨基甲基-4-氯丁腈
 3-亚甲基-4-氯丁腈
 3-亚丙基-4-氯丁腈

实施例 13

4-苄氧基-2-羟基-6-甲基-苯甲酸乙酯

将 2,4-二羟基-6-甲基苯甲酸乙酯 (4g, 21 mmol) 溶于丙酮 (80 mL), 并向此溶液中加入碳酸钾 (2.9g, 21 mmol) 和苄基溴 (2.5 mL, 21 mmol)。加热回流此混合物 16 小时。向冷却后的反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL)。有机层用水 (2 x 80 mL) 及盐水 (2 x 80 mL) 洗涤, 然后硫酸镁干燥并且真空除去溶剂。粗产物进而通过柱色谱纯化 (硅胶, 10% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 5H), 6.41 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

实施例 13a

2,4-双-(4-氟-苄氧基)-6-甲基-苯甲酸乙酯

标题化合物采用与实施例 13 所用基本相同的方法制备, 只是其中使用两倍量的 4-氟苄基溴代替苄基溴。

实施例 14

4-苄氧基-2-甲基-6-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酸乙酯

将 4-苄氧基-2-羟基-6-甲基苯甲酸乙酯 (0.5g, 1.8 mmol) 溶于 DMF (10mL), 加入 60% 氢氧化钠 (0.07g, 1.8 mmol), 并搅拌 20 分钟, 形成一清亮溶液。然后加入 1-溴-3-苯基丙烷 (0.27 mL, 1.8 mol), 100℃ 加热此混合物 4 小时, 进而室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残留物通过快速色谱纯化 (硅胶, 5% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.40 (m, 10H), 6.39 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (EI) 404 (M) $^+$ 。

采用与实施例 14 所用基本相同的方法, 只是其中使用指定溴化物代替 1-溴-3-苯基丙烷, 从而可以制得下列化合物。

实施例 14a

4-苄氧基-2-环己基甲氧基-6-甲基-苯甲酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.41 (m, 5H), 6.36 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.71 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.34 (t, 3H), 0.88-1.24 (m, 6H); MS (EI) 383 (M) $^+$ 。

用环己基甲基溴制备。

实施例 14b

4-苄氧基-2-甲基-6-(4-甲基戊氧基)-苯甲酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.41 (m, 5H), 6.37 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 5H), 0.89 (d, 4H); MS (EI) 370 (M) $^+$ 。

用 1-溴-4-甲基戊烷制备。

实施例 15

4-苄氧基-2-甲基-6-(3-苯基-丙氧基)苯甲酸

在乙醇 (6mL) 中混合 4-苄氧基-2-甲基-6-(3-苯基-丙氧基)-苯甲酸乙酯 (0.57g, 1.4 mmol) 与 10N 氢氧化钠 (1.4 mL, 14 mmol), 并

且加热回流 6 小时。真空除去溶剂，向残留物中加入二氯甲烷。然后加入 1N 盐酸酸化混合物至 pH 1。水层用二氯甲烷提取两次，并且水洗合并的有机层一次。以硫酸镁干燥有机层，进而真空除去溶剂，得褐色固体标题化合物。将此固体物用乙酸乙酯/石油醚重结晶，得到分析纯样品；

m.p. 109-111°C, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.41 (m, 10H), 6.55 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H); MS (EI) 376 (M) $^+$.

采用与实施例 12 所用基本相同的方法，只是其中使用指定的酯代替 4-苄氧基-2-(1-苄基-3-丙氧基)-6-甲基苯甲酸乙酯，从而制得下列化合物。

实施例 15a

4-苄氧基-2-环己基甲氧基-6-甲基-苯甲酸

M. p. 127-8°C (乙酸乙酯/石油醚);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.42 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.91 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.75-1.86 (m, 6H), 1.05-1.32 (m, 5H); MS (EI) 354 (M) $^+$.

用 4-苄氧基-2-环己基甲氧基-6-甲基-苯甲酸乙酯制备。

实施例 15b

4-苄氧基-2-甲基-6-(4-甲基-戊氧基)-苯甲酸

M. p. 83-5°C (乙酸乙酯/石油醚);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.42 (m, 5H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.92 (d, 4H); MS (EI) 342 (M) $^+$.

用 4-苄氧基-2-甲基-6-(4-甲基-戊氧基)-苯甲酸乙酯制备。

实施例 15c

2,4-双-(4-氟-苄氧基)-6-甲基-苯甲酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.49 (d, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (EI) 384 (M) $^+$.

用 2,4-双-(4-氟-苄氧基)-6-甲基-苯甲酸乙酯制备。

实施例 16

2-(3-碘代苯氧基甲基)-萘

向 3-碘代苯酚(4.0g, 18 mmol)的乙醇(40mL)溶液内加入氢氧化钾(1.0g, 18 mmol)和 2-(溴甲基)萘(4.0g, 18 mmol), 并回流此混合物过夜。过滤热反应物, 进而在冰中冷冻。过滤收集产生的沉淀物, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.89 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 2H), 5.20 (s, 2H); MS (EI) 360 (M) $^+$.

实施例 17

6-[3-(萘-2-基甲氧基)-苯基]-己-5-炔酸

向 2-(3-碘代苯氧基甲基)-萘(0.5g, 1.4 mmol)和己炔酸(0.19g, 1.7 mmol)在吡啶(5mL)中的溶液内通氫气 20 分钟。然后加入二氯化二(三苯膦)合钯(0.01g, 0.014 mmol)和碘化亚铜(0.005g, 0.028 mmol), 在油浴中 75 $^{\circ}\text{C}$ 加热此混合物 1.5 小时, 然后恢复到室温反应过夜。真空除去溶剂, 进而将残留物通过快速色谱纯化(硅胶, 4%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.88 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.98-7.05 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H); MS (EI) 344 (M) $^+$.

实施例 18

6-[3-(萘-2-基甲氧基)-苯基]-己酸

向 6-[3-(萘-2-基甲氧基)-苯基]-己-5-炔酸(0.54g, 1.4 mmol)的甲醇(15 mL)溶液中加入 10% Pd/C (0.10g), 并将该混合物置于 Parr 装置内, 用氫气加压至 43 psi。摇动此反应物过夜。过滤反应物, 进而真空除去溶剂。残留物用快速色谱纯化(硅胶, 5%甲醇/二氯甲烷), 得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83-7.89 (m, 4H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.58-1.70 (m, 6H); MS (EI) 348 (M) $^+$.

实施例 19

叔丁基-二苯基(3-碘-苄氧基)硅烷

向 3-碘代-苄醇(4.68g, 20 mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液内加入咪唑(1.49g, 22 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(5.74g, 22 mmol)。搅拌所形成的混合物 1 小时, 然后加乙醚稀释, 并用水及盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 进而浓缩, 得到油状标题化合物(9.41g)。MS (EI) 472 (M)⁺。

实施例 20

6-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己-5-炔醇

向叔丁基-二苯基(3-碘-苄氧基)硅烷(8.49g, 18 mmol)的 THF (70mL)溶液内加入己-5-炔醇(2.5 mL, 22 mmol)和 (Ph₃P)₄Pd (990mg, 0.85 mmol)和 CuI (171mg, 0.9 mmol)。脱气该溶液, 进而置于氩气氛中。向这一溶液内加入吡啶(5.4 mL, 54 mmol), 继续搅拌 4 小时。加乙醚稀释反应混合物, 进而用水及盐水洗涤, 硫酸镁干燥并且浓缩。残留物用快速色谱纯化(硅胶, 30%乙酸乙酯/己烷), 得到油状标题化合物(6.84g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):
δ 7.70 (m, 4H), 7.40 (m, 6H), 7.27 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.10 (s, 9H).

实施例 21

6-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己醇

向 6-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己-5-炔醇(880mg, 2 mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液内加入 Pd/C (120mg, 10%Pd (wt))。在氩气氛中搅拌混合物 17 小时, 然后通入氩气, 并且通过硅藻土过滤, 进而浓缩得到油状标题化合物(5.9g)。MS (EI) 389 (M-tBu)⁻。

实施例 22

6-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己酸

向 6-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己醇(5.9g, 13.2 mmol)的乙腈(28 mL)溶液内加入 CCl₄ (28mL)和水(43mL)。向此混合物内加入 NaIO₄ (11.7g, 54 mmol)和 RuCl₃(H₂O) (100mg, 0.5

mmol)。搅拌所形成的混合物 2 小时，然后加乙酸乙酯稀释，并且用水及盐水洗涤，以硫酸镁和活性炭干燥，通过硅藻土过滤并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 20%乙酸乙酯/5%二氯甲烷/己烷)，得到油状标题化合物 (3.46g)。MS (ESI) 461 (M+H)⁺。

实施例 23

6-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己酸甲酯

向 6-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己酸 (3.3g, 7.2 mmol) 的 DMF (15 mL) 溶液内加入碳酸钾 (1.09g, 7.9 mmol) 和碘甲烷 (500 μ L, 7.9 mmol)。搅拌混合物 6 小时，然后加乙醚稀释。有机层用水、盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化(以 10%乙醚/己烷洗脱)，得 2.42g 标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (m, 4H), 7.38 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

实施例 24

6-(3-羟甲基-苯基)-己酸甲酯

向 6-[3-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-苯基]-己酸甲酯 (2.37g, 5 mmol) 的 THF (10mL) 溶液内加入乙酸 (283 μ L, 5 mmol) 和 1M TBAF (5mL)。搅拌所得溶液 2 小时，然后用 EtOAc/乙醚 (1:1) 稀释。有机层用水盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化(以 35%乙酸乙酯/己烷洗脱)，得 1.12g 标题化合物。MS (EI) 236 (M⁺)。

实施例 25

6-(3-溴甲基-苯基)-己酸甲酯

向 6-(3-羟甲基-苯基)-己酸甲酯 (587mg, 2.48 mmol) 的 THF (10mL) 溶液内加入三苯膦 (716mg, 2.73 mmol)，搅拌至均相，然后冷却到 0 $^{\circ}$ C。分批加入 NBS (486mg, 2.73 mmol)，并且搅拌反应混合物 45 分钟。浓缩混合物，进而将残留物通过快速色谱纯化(以 10%乙酸乙酯/己烷洗脱)，得到 682mg 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.37 (m, 2H).

实施例 26

6-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

向 6-甲氧基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (840mg, 5.2 mmol, 参见 Quallich, G. J.; Morrissey, P. M. *Synthesis* 1993, 51-53) 的 THF (20mL) 冷溶液 (-78°C) 内逐滴加入 TMEDA (1.57mL, 10.4mmol), 接着再逐滴加入 2.5M n-BuLi (4.16mL, 10.4 mmol)。搅拌混合物 15 分钟, 然后温热至 -25°C 。逐滴加入碘甲烷 (405 μL , 6.5 mmol), 搅拌 20 分钟。用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 温热反应物至室温, 加乙酸乙酯稀释。有机层用饱和氯化铵溶液、盐水洗涤, 硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化(以 45% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得 679mg 标题化合物。MS (ESI) 178 (M+H) $^+$ 。

实施例 27

6-甲氧基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

向 6-甲氧基-3-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (679mg, 3.83 mmol) 的 THF (13mL) 冷溶液 (-78°C) 内加入 TMEDA (1.16mL, 7.66 mmol), 接着逐滴加入 2.5M n-BuLi (3.06 mL, 7.66 mmol)。搅拌混合物 15 分钟, 然后温热至 -25°C 。逐滴加入碘甲烷 (275 μL , 4.40 mmol), 搅拌 30 分钟。用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 并且温热反应物至室温, 加乙酸乙酯稀释。有机层用饱和氯化铵溶液、盐水洗涤, 硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化(以 35% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得 601mg 白色结晶固体标题化合物。MS (ESI) 192 (M+H) $^+$ 。

实施例 28

6-甲氧基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

向 6-甲氧基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (600mg, 3.14 mmol) 的 THF (10.5mL) 冷溶液 (-5°C - 0°C) 内加入 60% NaH (132mg, 3.30 mmol), 并且搅拌混合物 15 分钟。向反应混合物中逐滴加入碘甲烷 (215 μL , 3.45 mmol)。移去冷却浴, 搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl

溶液终止反应，进而温热反应物至室温，加乙酸乙酯稀释。有机层用饱和氯化铵溶液、盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化（以30%乙酸乙酯/己烷洗脱），得601mg白色结晶固体标题化合物。MS (ESI) 206 (M+H)⁺。

实施例 29

6-羟基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮

向6-甲氧基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮(601mg, 2.93 mmol)的乙酸(880 μ L)溶液内加入氢溴酸(48%水溶液)(8.8 mL)。加热所得溶液至回流状态(105-110 $^{\circ}$ C)，搅拌2小时，然后冷却至室温，并减压浓缩。将残留物溶于EtOAc，并用水、盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥后浓缩。残留物进而通过用少量乙醚研制纯化，得495mg灰白色固体标题化合物。MS (ESI) 192 (M+H)⁺。

实施例 30

6-[3-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氧基甲基)-苯基]-己酸甲酯

向6-羟基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮(396mg, 2.07 mmol)的DMF(7.6mL)溶液内加入6-(3-溴甲基-苯基)-己酸甲酯(682mg, 2.28 mmol)和碳酸钾(315mg, 2.28 mmol)。加热所得混合物至60 $^{\circ}$ C，搅拌2小时，尔后冷却至室温，用EtOAc稀释。有机层用水、盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化（以30%乙酸乙酯/己烷洗脱），得352mg标题化合物。MS (ESI) 410 (M+H)⁺。

实施例 31

6-[3-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氧基甲基)-苯基]-己酸

向6-[3-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氧基甲基)-苯基]-己酸甲酯(110mg, 0.27 mmol)在(1:1) THF/CH₃OH (1mL)中的溶液内加入250 μ L水和10N NaOH溶液(270 μ L)。搅拌混合物16小时，然后冷却到5 $^{\circ}$ C，用2N HCl溶液调节pH至4，进而加乙酸乙

酯稀释。有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥并且浓缩。残留物随后通过快速色谱纯化（以50%乙酸乙酯/50%甲醇/己烷洗脱），得67mg标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). MS (ESI) 396 (M+H) $^-$.

实施例 32a

2,6-二甲基-苯甲酸甲酯

向2,6-二甲基苯甲酸(20.2g, 134 mmol)的二氯甲烷(200mL)冷(0℃)溶液内加入顺序加入DMF (1mL)和草酰氯(14mL, 162 mmol)。加毕后，移去冷却浴，继续搅拌3小时。真空浓缩所得溶液，并将残留物加到由甲醇(200mL)和三乙胺(40mL)构成的冷(0℃)溶液内。加毕后搅拌反应混合物30分钟，然后倾入盐酸溶液(400mL, 2N)内，随后用乙醚提取。乙醚提取物用盐酸溶液(1N)、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤；然后硫酸镁干燥并且浓缩，从而得到标题化合物，该产物无需进一步纯化直接使用。MS (ESI) 164 (M) $^+$ 。

采用与实施例32a所用基本相同的方法，只是其中用指定醇代替甲醇，从而可制得下列化合物。

实施例 32b

2,6-二甲基-苯甲酸异丁酯

MS (ESI) 206 (M) $^+$ 。用2-甲基-1-丙醇制备。

实施例 33a

2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯

向2,6-二甲基-苯甲酸甲酯(22.0g, 134 mmol, 实施例1)的 CCl_4 (250mL)溶液内加入N-溴代琥珀酰亚胺(19g, 107 mmol)，接着再加入过氧化苯甲酰(1.0g, 4.0 mmol)。温热所得溶液至回流状态，并在此温度下搅拌20分钟。然后冷却反应混合物，接着用乙醚(200ml)稀释，过滤并且浓缩。残留物进而通过快速色谱纯化（硅胶，4%丙酮/己烷），得到标题化合物。该产物（大约85%纯度，剩余物为2,6-二

甲基-苯甲酸甲酯) 无需进一步纯化直接使用。MS (ESI) 242, 244 (M⁺ Br 图案)。

采用与实施例 33a 所用基本相同的方法, 只是使用指定酯代替 2,6-二甲基-苯甲酸甲酯, 从而制得下列化合物。

实施例 33b

2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸异丁酯

MS (ESI) 286, 288 (M⁺ Br 图案)。用 2,6-二甲基-苯甲酸异丁酯(实施例 32b) 制备。

实施例 34a

3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇

将 1,3-丙烷二醇(6.0mL, 85mmol)溶于 20% DMPU 的 THF (80mL) 溶液, 冷却到 0℃, 分批加入氯化钠(60%, 3.6mg, 90 mmol), 并且 0℃ 搅拌内容物 15 分钟。然后加入 2-氯甲基喹啉(7.64g, 42.7 mmol), 搅拌反应物过夜。将反应物倾入水(700 mL)中, 用乙酸乙酯(1 x 200 mL)提取。往水层中加入氯化钠, 进而再用乙酸乙酯(2 x 200 mL)提取。合并有机层, 用水(2 x 300 mL)和盐水(2 x 300 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到一油状物。将此粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 2.5%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 218 (M+H)⁺。

采用与实施例 34a 所用基本相同的方法, 只是用指定的二醇代替 1,3-丙烷二醇, 从而制得下列化合物。

实施例 34b

4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁-1-醇

MS (ESI) 232 (M+H)⁺。用 1,4-丁烷二醇制备。

实施例 34c

5-(喹啉-2-基甲氧基)-戊烷-1-醇

MS (ESI) 246 (M+H)⁺。用 1,5-戊烷二醇制备。

实施例 34d

2-(喹啉-2-基甲氧基)-乙醇

MS (ESI) 204 (M+H)⁺. 用乙二醇制备。

实施例 34e

2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)丙烷-1-醇

MS (ESI) 246 (M+H)⁺. 用新戊二醇制备。

实施例 35a

2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯

将 3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇(4.6g, 21.2 mmol, 实施例 3a)溶于 20% DMPU 的 THF 溶液(50mL), 并且冷却到 0℃。分批加入氢氧化钠(60%, 920mg, 23mmol), 0℃搅拌此内容物 15 分钟。加入 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯(77%, 7.25g, 23mmol, 实施例 2a), 温热反应物至室温, 继续搅拌过夜。将反应物倾入水(600mL)中, 用乙酸乙酯(3 x 200mL)提取。合并有机部分, 用水(3 x 250 mL)和盐水(2 x 300 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩, 得到一油状物。粗产物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 2%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 380 (M+H)⁺。

采用与实施例 35a 所用基本相同的方法, 只是使用指定醇代替 3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇, 从而可以制得下列化合物。

实施例 35b

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯甲酸甲酯

MS (ESI) 394 (M+H)⁺. 用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁-1-醇(实施例 34b)制备。

实施例 35c

2-甲基-6-[5-(喹啉-2-基甲氧基)-戊氧基甲基]-苯甲酸甲酯

MS (ESI) 408 (M+H)⁺. 用 5-(喹啉-2-基甲氧基)-戊烷-1-醇(实施例 34c)制备。

实施例 35d

2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯

MS (ESI) 408 (M+H)⁺. 由 2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙烷

-1-醇(实施例 34e)制备。

实施例 36a

2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸

将 2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯 (3.3g, 8.7 mmol, 实施例 35a)溶于乙醇(81mL)。加入 10N NaOH (9mL, 90 mmol), 加热内容物至 90℃反应过夜。冷却反应物至室温, 真空减少反应物体积量。加入 2N HCl (45mL, 90 mmol), 调节 pH 至 ~ 4。将内容物倾入水(400 mL)中, 用二氯甲烷(3 x 200 mL)提取。合并有机层, 用盐水(2 x 300mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩至干。粗产物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 3%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (五重峰 2H); MS (ESI) 366 (M+H)⁺.

采用与实施例 36a 所用基本相同的方法, 只是用指定酯代替 2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯, 从而制得下列化合物。

实施例 36b

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯甲酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.22 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.84-1.70 (m, 4H); MS (ESI) 380 (M+H)⁺.

由 2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯甲酸甲酯制备。

实施例 36c

2-甲基-6-[5-(喹啉-2-基甲氧基)-戊氧基甲基]-苯甲酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 6H); MS (ESI) 394 (M+H)⁺.

用 2-甲基-6-[5-(喹啉-2-基甲氧基)-戊氧基甲基]-苯甲酸甲酯 (实施例 35c) 制备。

实施例 36d

2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.96 (s, 6H). MS (ESI) 394 (M+H) $^+$.

由 2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 35d) 制备。

采用与实施例 35a 所用基本相同的方法, 只是其中无 DMPU 作为助溶剂; 并且使用指定醇代替 3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇, 使用指定的烷基化剂代替 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯, 从而制得下列化合物。

实施例 37a

{2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈
 MS (ESI) 377 (M+H) $^+$. 用 3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇 (实施例 34a) 和 (2-溴甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 37b

{2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙腈
 MS (ESI) 391 (M+H) $^+$. 用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁-1-醇 (实施例 34b) 和 (2-溴甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 37c

{2-甲基-6-[2-(喹啉-2-基甲氧基)-乙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈
 MS (ESI) 363 (M+H) $^+$. 用 2-(喹啉-2-基甲氧基)-乙醇 (实施例 34d) 和 (2-溴甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 37d

{4-氯-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙腈
 MS (ESI) 424 (M+H) $^+$. 用 4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁-1-醇 (实施例 34b) 和 (2-溴甲基-4-氯-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 37e

{4-氯-2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯氧基}-乙腈

MS (ESI) 439 (M+H)⁺. 用 2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇(实施例 34e)和(2-溴甲基-4-氯-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 38a

{2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙酸

将 {2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈(333mg, 0.89 mmol, 实施例 6a)溶于乙醇(8 mL)。加入 10N NaOH (900 μ L, 9.0 mmol), 加热内容物至 60 $^{\circ}$ C 反应 2 小时。冷却反应物至室温, 用 2N HCl 调节 pH 至 ~ 4. 将内容物分配到氯化铵水溶液(0%, 100 mL)与乙酸乙酯(100mL)之间。水层进一步用乙酸乙酯(2 x 75mL)提取。合并有机部分, 用氯化铵饱和水溶液(2 x 125mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发得到一油状物。进而将此粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 6%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (dd, 2H), 7.00 (dd, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.70-3.47 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95 (m, 2H). MS (ESI) 396 (M+H)⁺.

采用与实施例 38a 所用基本相同的方法, 只是用指定腈代替 {2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈

实施例 38b

{2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.19 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.75 (m, 4H). MS (ESI) 410 (M+H)⁺.

用 {2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙腈(实施例 37b)制备。

实施例 38c

{2-甲基-6-[2-(喹啉-2-基甲氧基)-乙氧基甲基]-苯氧基}-乙酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.11 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) 382 (M+H) $^+$.

用 {2-甲基-6-[2-(喹啉-2-基甲氧基)-乙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈 (实施例 37c) 制备。

实施例 38d

{4-氯-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.76 (s (宽峰), 4H). MS (ESI) 444 (M+H) $^+$

用 {4-氯-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基甲基]-苯氧基}-乙腈 (实施例 37d) 制备。

实施例 38c

{4-氯-2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯氧基}-乙酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.15 (m, 1H), 8.15-7.98 (m, 1H), 7.97-7.30 (m, 4H), 7.20-7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.94 (s, 6H). MS (ESI) 459 (M+H) $^+$

用 {4-氯-2-[2,2-二甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯氧基}-乙腈 (实施例 37e) 制备。

实施例 39a

N-(4-羟基-丁基)-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺

向 4-氨基-1-丁醇 (943 μL , 10 mmol) 的无水甲醇 (20mL) 溶液内加入 2-喹啉甲醛 (1.57g, 10 mmol)。室温搅拌所得溶液 20 分钟。分批加入固体 NaBH_4 (380mg, 10 mmol), 并且室温搅拌内容物 1 小时。15 分钟内逐滴加入乙酰氯 (704 μL , 10mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液, 室温下再搅拌内容物 2 小时。加入水 (100 mL), 并用二氯甲烷 (3 x 100 mL) 提取内容物。合并有机部分, 用盐水 (2 x 150 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发, 得到一油状物。将此粗产物通过快速色谱

纯化(硅胶, 3%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 273 (M+H)⁺。

采用与实施例 39a 所用基本相同的方法, 只是用指定氨基醇代替 4-氨基-1-丁醇, 从而制得下列化合物。

实施例 39b

N-(3-羟基-丙基)-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺

MS (ESI) 259 (M+H)⁺。由 3-氨基-1-丙醇制备。

实施例 40a

2-[4-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丁氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯

将 N-(3-羟基-丙基)-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺(410mg, 1.5 mmol, 实施例 39a)溶于 20% DMPU 的 THF 溶液(3mL), 并且冷却至 0 °C。加入氢化钠(60%, 66mg, 1.65 mmol), 搅拌内容物 10 分钟。加入 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯(77%, 365mg, 1.5mmol, 实施例 2a)。升温内容物至室温, 搅拌过夜。将内容物倒入水(100mL)中, 用乙酸乙酯(3 x 75 mL)提取。合并有机部分, 用水(2 x 100 mL)和盐水(2 x 100 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 真空蒸发得到一油状物。进而将此粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 3%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 435 (M+H)⁺。

采用与实施例 40a 所用基本相同的方法, 只是用指定醇代替 N-(3-羟基-丙基)-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺, 从而制得下列化合物。

实施例 40b

2-[3-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯

MS (ESI) 421 (M+H)⁺。用 N-(3-羟基-丙基)-N-喹啉-2-基甲基-乙酰胺(实施例 39b)制备。

实施例 41a

2-[4-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丁氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸

将 2-[4-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丁氧基甲基]-6-甲基-

苯甲酸甲酯(375mg, 0.86 mmol, 实施例 40a)溶于乙醇(7.5mL)。加入 10N NaOH (860 μ L, 8.6 mmol), 加热内容物至 90 $^{\circ}$ C 保持过夜。冷却反应物至室温, 2N HCl (4.3 mL), 接着逐滴加入 2N HCl 调节 pH 至 ~ 4-6。将内容物倒入水(100 mL)中, 用二氯甲烷(3 x 75mL)提取。合并有机部分, 用盐水(3 x 100 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发至干。粗产物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 6%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 旋转变构体: 2:1 δ 8.37 (d, .5H), 8.28-8.15 (m, 1.5H), 7.88-7.83 (m, 1.25H), 7.80-7.73 (m, 1.75H), 7.65-7.57 (m, 1.25H), 7.43 (d, .25H), 7.33-7.10 (m, 3H), 5.24 (s, 1.33H), 5.01 (s, .66H), 4.67 (s, 1.33H), 4.63 (s, .66H), 3.55-3.45 (m, 2.66), 3.39-3.32 (m, 1.33), 2.58 (s, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H). MS (ESI) 421 (M+H) $^+$.

采用与实施例 41a 所用基本相同的方法, 只是用指定酯代替 2-[4-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丁氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯, 从而制得下列化合物。

实施例 41b

2-[3-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 旋转变构体: 9:1 δ 8.32-8.22 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.05 (s, 1.8H), 4.95 (s, .2H), 4.66 (s, 1.8H), 4.61 (s, .2H), 3.65-3.47 (m, 4H), 2.58 (s, 2.7), 2.51 (s, .3H), 2.31 (s, .3H), 2.14 (s, 2.7H), 2.00-1.92 (五重峰 2H). MS (ESI) 407 (M+H) $^+$.

用 2-[3-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丙氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 40b)制备。

实施例 42a

4-(喹啉-2-基氨基)-丁-1-醇

将 2-氯喹啉(3.26g, 20 mmol)和 4-氨基-1-丁醇溶于无水 DMSO (10 mL), 加热到 140 $^{\circ}$ C 反应 4 小时。冷却反应物至室温, 倒入水(250 mL)中, 用乙酸乙酯(3 x 100 mL)提取。合并有机部分, 用盐水(3 x 150 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发至干。此粗产物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 7%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 217 (M+H) $^+$.

采用与实施例 42a 所用基本相同的方法，只是用指定的氨基醇代替 4-氨基-1-丁醇，从而制得下述化合物。

实施例 42b

3-(喹啉-2-基氨基)-丙-1-醇

MS (ESI) 203 (M+H)⁺。由 3-氨基-1-丙醇制备。

实施例 43a

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基氨基)-丁氧基甲基]-苯甲酸甲酯

将 4-(喹啉-2-基氨基)-丁-1-醇 (432mg, 2.0mmol, 实施例 42a) 溶于 20% DMPU/THF (5mL)，并且冷却至 0℃。分批加入氢化钠 (60%, 88mg, 2.2 mmol)，搅拌内容物 10 分钟。然后加入 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯 (77%, 631mg, 2.0 mmol, 实施例 2a)，温热内容物至室温，继续搅拌过夜。将反应内容物倒入水 (100 mL) 中，用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 提取。在第二次和第三次提取时向水层中加入氯化钠。合并有机部分，用盐水 (2 x 150 mL) 洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空蒸发，得到一油状物。该粗产物进而通过快速色谱纯化 (硅胶，3% 甲醇/二氯甲烷)，得到标题化合物。MS (ESI) 379 (M+H)⁺。

采用与实施例 43a 所用基本相同的方法，只是用指定醇代替 4-(3-喹啉-2-基氨基)-丁-1-醇，从而制得下述化合物。

实施例 43b

2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯

MS (ESI) 365 (M+H)⁺。由 3-(喹啉-2-基氨基)-丙-1-醇 (实施例 42b) 制备。

采用与实施例 41a 所用基本相同的方法，只是用指定的酯代替 2-[4-(乙酰基-喹啉-2-基甲基-氨基)-丁氧基甲基]-6-甲基-苯甲酸甲酯。

实施例 44a

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基氨基)-丁氧基甲基]-苯甲酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 7.79 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.25-7.00 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 4H). MS (ESI) 365 (M+H) $^+$.

由 2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基氨基)-丁氧基甲基]-苯甲酸甲酯(实施例 43a) 制备。

实施例 44b

2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯甲酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19-7.06 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.14-2.06 (五重峰 2H). MS (ESI) 351 (M+H) $^+$.

由 2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯(实施例 43b) 制备。

采用与实施例 35a 所用基本相同的方法, 只是用指定醇代替 3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙-1-醇和用指定的烷基化剂代替 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸甲酯, 从而制得下述化合物。

实施例 45

{2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈

MS (ESI) 362 (M+H) $^+$. 由 3-(喹啉-2-基氨基)-丙-1-醇和 (2-溴甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈制备。

实施例 46

{2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙酸

将 {2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基氨基)-丙氧基甲基]-苯氧基}-乙腈 (270mg, 0.75 mmol) 溶于乙醇 (6 mL)。加入 10N NaOH (750 μL , 7.5 mmol), 加热内容物至 60 $^{\circ}\text{C}$ 保持 4 小时。冷却反应物至室温, 加入 2N HCl (3.75mL, 7.5 mmol), 调节 pH 至 ~4-6。将内容物倒入水 (150mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 提取。合并有机相, 用盐水 (3 x 100 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发至干。粗产物具有足够进行试验的纯度, 这样就获得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.04 (s (宽峰), 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (五重峰, 2H). MS (ESI) 381 (M+H) $^+$.

实施例 47a

2-甲氧基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸甲酯

将4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁-1-醇和2-羟基-6-甲氧基-苯甲酸甲酯(1.72g, 9.45 mmol, 实施例 27)溶于无水 THF (10 mL)。加入三苯膦(2.48g, 9.45 mmol), 冷却内容物至 -10°C 。10分钟内逐滴加入 DEAD (1.54mL, 9.8 mmol)在无水 THF (2.0 mL)中的溶液, 然后升温至室温, 搅拌过夜。将反应物倾入水(200 mL)内, 用二氯甲烷(3 x 75 mL)提取。合并有机相, 用盐水(2 x 200 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发至干。粗产物进而通过快速色谱纯化(硅胶, 2.5%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 396 (M+H) $^+$ 。

采用与实施例 47a 所用基本相同的方法, 只是用指定苯酚代替 2-羟基-6-甲氧基-苯甲酸甲酯, 从而制得下列化合物。

实施例 47b

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸乙酯

MS (ESI) 394 (M+H) $^+$ 。由6-甲基水杨酸乙酯(参见:Hauser. Frank M., Synthesis 1980, 10, 814-15)制备。

实施例 47c

4-苄氧基-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸乙酯

MS (ESI) 502 (M+H) $^+$ 。由4-苄氧基-2-羟基-6-甲基-苯甲酸乙酯制备。

采用前述实施例所用的基本相同方法, 只是用指定酯代替 2-甲基-6-[3-(喹啉-2-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯。

实施例 48a

2-甲氧基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.49 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 1.91-1.87 (m, 4H).

MS (ESI) 382 (M+H)⁺.

用 2-甲氧基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸甲酯制备。

实施例 48b

2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 4H). MS (ESI) 366 (M+H)⁺.

用 2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸乙酯制备。

实施例 48c

4-苄氧基-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 5H), 6.45 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.69 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H). MS (ESI) 473 (M+H)⁺.

用 4-苄氧基-2-甲基-6-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-丁氧基]-苯甲酸乙酯制备。

实施例 49

3-(2-苄基-噁唑-4-基甲氧基)-丙-1-醇

将 1,3-丙烷二醇 (3.6 mL, 50 mmol) 溶于 10% DMPU/THF, 并且冷却到 0°C。分批加入氢氧化钠 (60%, 400 mg, 10 mmol)。0°C 搅拌内容物 10 分钟, 然后温热至室温, 继续搅拌 10 分钟。加入 4-氯甲基-2-苄基-噁唑 (2.0 g, 10 mmol, 实施例 21), 加热内容物至 60°C 反应 4 天。冷却反应物到室温, 倒入水 (200 mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2 x 200 mL) 提取。合并有机物部分, 用盐水 (2x200 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发, 得到一油状物。进而将此粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 2% 甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 234 (M+H)⁺.

实施例 50

2-甲基-6-[3-(2-苄基-噁唑-4-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸异丁

酯

将 3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-丙-1-醇 (1.26g, 5.4 mmol) 溶于 10% DMPU/THF (20mL), 并且冷却到 0℃。分批加入氢氧化钠 (60%, 237mg, 5.9 mmol)。0℃ 搅拌内容物 10 分钟, 然后温热至室温, 继续搅拌 10 分钟。加入 2-溴甲基-6-甲基-苯甲酸异丁酯 (2.69g, 5.4 mmol, 实施例 2b), 升温至室温, 搅拌过夜。将反应物倒入水 (200mL) 中, 并用乙酸乙酯 (2 x 200 mL) 提取。合并有机物, 用盐水 (2x200 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空蒸发, 得到一油状物。进而将此粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 15-20% 乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物 (1.06g)。MS (ESI) 438 (M+H)⁺。

采用与前述实施例所用基本相同的方法, 只是用指定酯代替 2-甲基-6-[3-(噁唑-2-基甲氧基)丙氧基甲基]-苯甲酸甲酯, 制备下述化合物。

实施例 51

2-甲基-6-[3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.88 (quint, 2H)。MS (ESI) 382 (M+H)⁺。

用 2-甲基-6-[3-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-丙氧基甲基]-苯甲酸异丁酯制备。

实施例 52

4-氯甲基-2-苯基-噁唑

混合苯甲酰胺 (1.21g, 10mmol) 与 1,3-二氯丙酮 (1.26g, 10mmol), 加热此混合物至 130℃, 并在此温度下搅拌 1 小时。然后冷却所得混合物, 加乙酸乙酯稀释, 依次用碳酸钾溶液 (饱和) 和盐水洗涤, 硫酸镁干燥并且浓缩, 得到固体状标题化合物, 该产物无需进一步纯化直接使用。MS (ESI) 194 (M+H, CI 图案)⁺。

实施例 53

2-氧基甲氧基-3-甲基苯甲醛

加热 2-羟基-3-甲基苯甲醛(10.2g, 75.0 mmol, Aldrich)、溴乙腈(5.70mL, 82.5 mmol)和碳酸钾(11.4g, 82.5 mmol)在 DMF (150mL)中的混合物至 55℃保持 3 小时, 然后冷却、加乙醚稀释。混合物用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 尔后以硫酸镁干燥有机层, 浓缩得到黄色固体标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

实施例 54

(2-羟甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈

向 2-氟基甲氧基-3-甲基苯甲醛(11.25g, 64.2 mmol)在 THF (180mL)中的冷(-78℃)溶液内缓慢加入硼氢化钠的 2M 三甘醇二甲醚溶液(16.0mL, 32.1 mmol)。搅拌 1 小时后, 温热反应物至 0℃保持 2 小时, 然后用 2N HCl (16.8 mL)终止反应, 加乙醚稀释。分出有机层, 用蒸馏水和盐水洗涤两遍, 然后硫酸镁干燥。浓缩有机溶液得到黄色油状标题化合物。

实施例 55

(2-溴甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈

向(2-羟甲基-6-甲基-苯氧基)-乙腈(9.3g, 52.5mmol)/THF (175mL)中加入三苯膦(15.2g, 57.8 mmol)。搅拌混合物至均匀, 冷却到 0℃, 接着分三份加入 N-溴代琥珀酰亚胺(10.3g, 57.8mmol)。90 分钟后, 浓缩反应物, 进而将残留物通过柱色谱纯化(硅胶, 5:1 己烷:乙酸乙酯), 得到浅黄色结晶固体标题化合物。MS (EI) 239, 241 (M)⁺, Br 图案。

实施例 56

(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-乙腈

将 4-氯-2,6-二甲基苯酚(5.0g, 32 mmol)、溴乙腈(2.2 mL, 32 mmol)和碳酸钾(6.6g, 48mmol)与丙酮(50mL)混合, 加热回流 18 小时。过滤反应物, 浓缩并将残留物分配到二氯甲烷与水之间。有机相

用 1N HCl 和水洗涤, 尔后硫酸镁干燥, 浓缩并通过柱色谱纯化(硅胶, 10%乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 195 (M)⁺, C1 图案。

实施例 57

(2-溴甲基-4-氯-6-甲基-苯氧基)-乙腈

在四氯化碳(10mL)中加热回流(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-乙腈(700mg, 3.6 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(510mg, 2.9mmol)和过氧化苯甲酰(72mg, 0.29 mmol)共计 16 小时。冷却反应物, 过滤并浓缩滤液, 进而通过柱色谱纯化(硅胶, 5%乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物。MS (ESI) 273, 275 (M)⁺, Br 图案。

实施例 58

6-甲氧基水杨酸甲酯

加热回流 6-甲氧基水杨酸(10.0g, 59.5 mmol)在甲醇(40ml)和硫酸(2ml)中的混合物 48 小时。尽管仍剩余一些酸, 但直接浓缩反应物以除去甲醇, 进而分配到乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液在内。分离有机相, 用碳酸钠洗涤至 TLC 分析不再有酸存在为止。干燥有机相, 浓缩得到低熔点固体标题化合物。

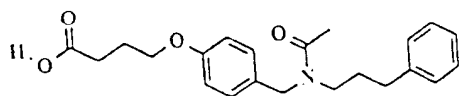
实施例 59

4-苄氧基-2-羟基-6-甲基-苯甲酸乙酯

向 2,4-二羟基-6-甲基苯甲酸乙酯(4.22g, 22 mmol)的丙酮(80 mL)溶液内加入碳酸钾(3.0g, 22 mmol)和苄基溴(2.6mL, 22mmol), 并且加热回流此混合物过夜。冷却反应液, 进而用乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)稀释, 并且将有机层用水(2 x 80 mL)和盐水(2 x 80 mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 除去溶剂得标题化合物, 无需进一步纯化。MS (EI) 286 (M)⁺。

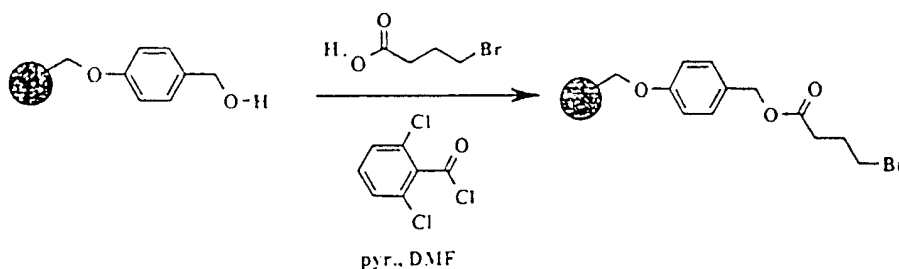
本发明化合物的固相合成

下面是固相合成本发明化合物的实施例:



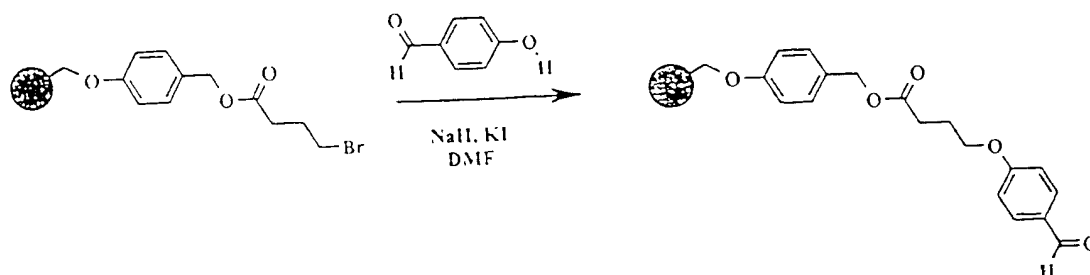
实验步骤

1. 酸负载



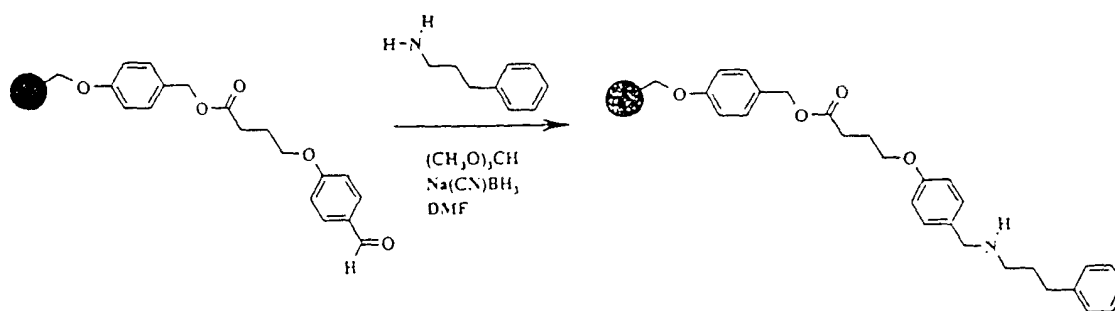
在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-溴丁酸 (23.38g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。搅拌 10 分钟溶解酸之后, 依次加入 2,6-二氯苯甲酰氯 (19.0 mL, 127 mmol) 和吡啶 (10.3 mL, 129 mmol)。搅拌 2.5 小时后, 向反应烧瓶内加入 MicroKANs [1456, 15mg Wang 树脂 (1.7mmol/g 负载/microKAN), 25.5 微摩尔/microKAN, 37.1 mmol]。搅拌反应 18 小时。然后从烧瓶内排出反应混合物。向反应烧瓶内加入 DMF (1.5 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。MicroKANs 按照下列洗涤次序重复进行洗涤、搅拌 20 分钟、和再排出过程: DMF (2 x 6L), THF (3 x 6L), 二氯甲烷 (3 x 6L) 和乙醚 (2 x 6L)。最终洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

2. 苯酚置换



在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-羟基苯甲醛 (17.1g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器, 并将烧瓶浸入冰水浴中。大约 15 分钟后, 小心加入氯化钠 (60% 油分散物, 6.48g, 180 mmol)。大约 30 分钟后, 移去冰水浴, 室温搅拌反应物 1 小时。接着向反应混合物中加入 MicroKANs [1274, 25.5 微摩尔/microKAN, 32.5 mmol] 和碘化钾 (1.0g)。将反应烧瓶浸入油浴中, 加热至 60℃。14 小时后, 从油浴中移出反应烧瓶, 冷却至室温。除去反应溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF (1.2 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 尔后排出溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF:水 (1:1, 1.2L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。重复该顺序至少三遍, 或者至洗涤流出物清亮为止。然后按照下列次序重复洗涤反应烧瓶: THF (2 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4 L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 和乙醚 (1 x 4L)。最后洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

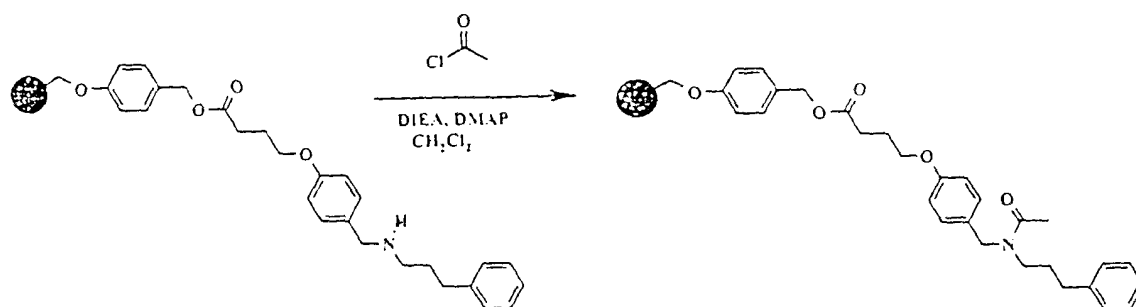
3. 还原胺化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 25.5 微摩尔/microKAN, 20.0 mmol]、原甲酸三甲酯 (850 mL) 和 3-苯基-1-丙胺 (22.99g, 170 mmol)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (21.37g, 340 mmol)。大约 10 分钟后, 加入乙酸 (17.0 mL, 297 mmol)。另搅拌 1 小时后, 排空反应烧瓶。向烧瓶内加入甲醇 (800 mL)。搅拌大约 10 分钟后, 再次排空烧瓶。MicroKANs 按照

下列顺序洗涤: DMF (3 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。最终洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

4. 酰化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 15mg 树脂(1.7 mmol/g 负载)/MicroKAN, 25.5 微摩尔/microKAN, 20.0 mmol]和二氯甲烷(800 mL)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。

加入 N,N-二异丙基乙胺(20.9 mL, 120 mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(195mg, 1.6 mmol)。大约 15 分钟后, 加入乙酰氯(6.3g, 80.0 mmol)。搅拌反应混合物 61 小时, 然后排空反应烧瓶。向反应烧瓶内加入二氯甲烷(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后, 再次排空烧瓶。重复此步骤。将由所有酰化反应得到的 MicroKANs 随机混合到两个分离的大烧瓶内, 按照下列顺序重复洗涤: 二氯甲烷 (1 x 4L), THF (2 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。

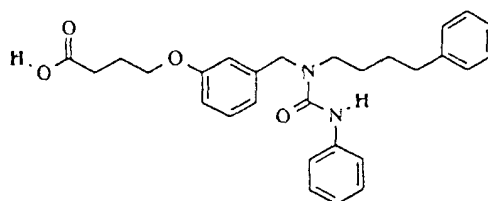
5. 裂解:

将 MicroKANs 分装到 IRORI AccuCleave 96 孔分离器的各孔内。向每孔中加入二氯甲烷(600 mL), 然后再加入 TFA:二氯甲烷混合物(1:1, 600 mL)。搅拌大约 40 分钟后, 将反应孔内物排放到 96 孔架

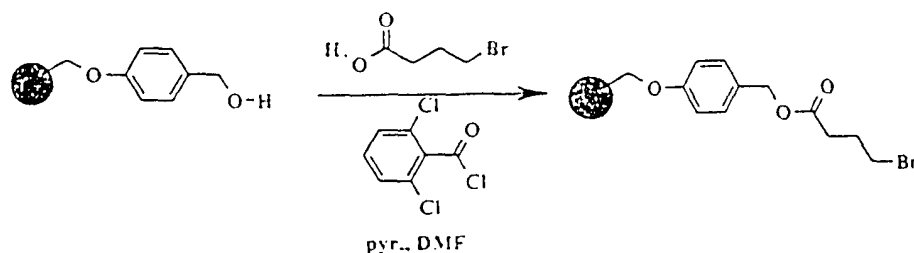
上的 2mL 微管内。反应孔内再加入二氯甲烷(600 mL)。手动搅拌后，将此孔内物也排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。利用 Savant Speedvac 真空除去裂解混合物。自裂解母液板上得到的浓缩产物用 THF 重新配制，并且利用 Packard MultiProbe 液体操作器转移到两个子板内。利用 GenieVac 真空浓缩子板。

分析: MS: m/z 370.2 (M+H)⁺.

实验步骤:



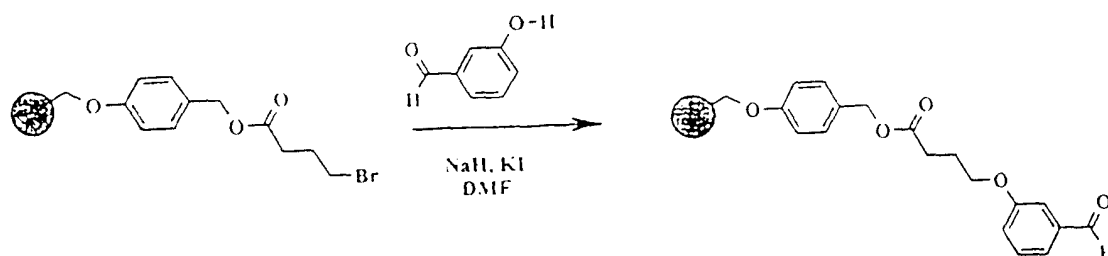
1. 酸负载



在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-溴丁酸(23.38g, 140 mmol)和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。搅拌 10 分钟溶解酸之后，依次加入 2,6-二氯苯甲酰氯(19.0 mL, 127 mmol)和吡啶(10.3 mL, 129 mmol)。搅拌 2.5 小时后，向反应烧瓶内加入 MicroKANs [1456, 15mg Wang 树脂(1.7mmol/g 负载/microKAN), 25.5 微摩尔/microKAN, 37.1 mmol]。搅拌反应 18 小时。接着从烧瓶内排出反应混合物。向反应烧瓶内加入 DMF (1.5 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟，然后排出溶剂。MicroKANs 按照下列顺序重复进行洗涤、搅拌 20 分钟、和再排出过程: DMF (2 x 6L), THF (3 x 6L), 二氯甲烷(3 x 6L)和乙醚(2 x 6L)。最终洗涤之后，在断续搅拌下，通过向烧瓶内吹入氮气流干燥

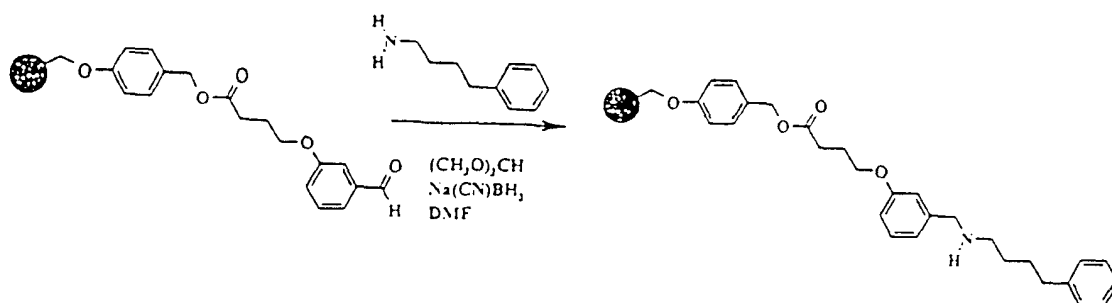
MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

2. 苯酚置换



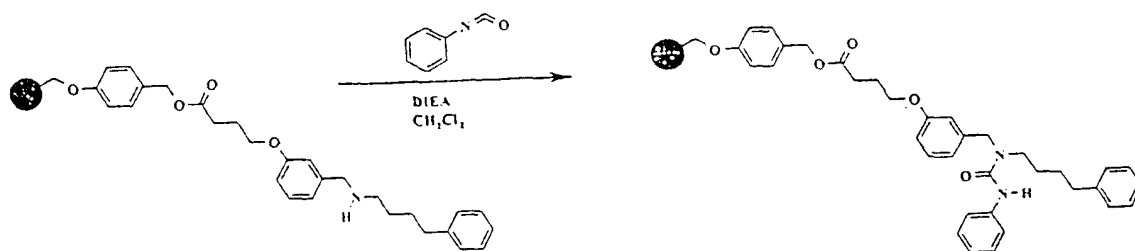
在 3L 三口圆底烧瓶内放入 3-羟基苯甲醛 (17.1g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器, 并将烧瓶浸入冰水浴中。大约 15 分钟后, 小心加入氢氧化钠 (60% 油分散物, 6.48g, 180 mmol)。大约 30 分钟后, 移去冰水浴, 室温搅拌反应物 1 小时。接着向反应混合物中加入 MicroKANs [1274, 25.5 微摩尔/microKAN, 32.5 mmol] 和碘化钾 (1.0g)。将反应烧瓶浸入油浴中, 加热至 60℃。14 小时后, 从油浴中移出反应烧瓶, 冷却至室温。除去反应溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF (1.2 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 尔后排出溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF: 水 (1:1, 1.2L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 然后排出溶剂。重复该次序至少三遍, 或者至洗涤流出物清亮为止。随后按照下列顺序重复洗涤反应烧瓶: THF (2 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4 L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 和乙醚 (1 x 4L)。最后洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

3. 还原胺化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 25.5 微摩尔 /microKAN, 20.0 mmol]、原甲酸三甲酯(850 mL)和 4-苯基-1-丁胺(25.37g, 170 mmol)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。2 小时后, 加入氰基硼氢化钠(21.37g, 340 mmol)。大约 10 分钟后, 加入乙酸(17.0 mL, 297 mmol)。另搅拌 1 小时后, 排空反应烧瓶。向烧瓶内加入甲醇(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后, 再次排空烧瓶。MicroKANs 按照下列顺序洗涤: DMF (3 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。最终洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

4. 酰化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 25.5 微摩尔 /microKAN, 20.0 mmol]和二氯甲烷(800 mL)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。加入 N,N-二异丙基乙胺(20.9 mL, 120 mmol)。大约 15

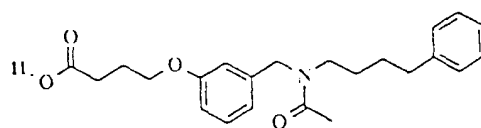
分钟后，加入异氰酸苯酯(9.5g, 80.0 mmol)。搅拌反应混合物 61 小时，然后排空反应烧瓶。向反应烧瓶内加入二氯甲烷(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后，再次排空烧瓶。重复此步骤。将由所有酰化反应得到的 MicroKANs 随机混合到两个分离的大烧瓶内，按照下列顺序重复洗涤：二氯甲烷 (1 x 4L)，THF (2 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。

5. 裂解:

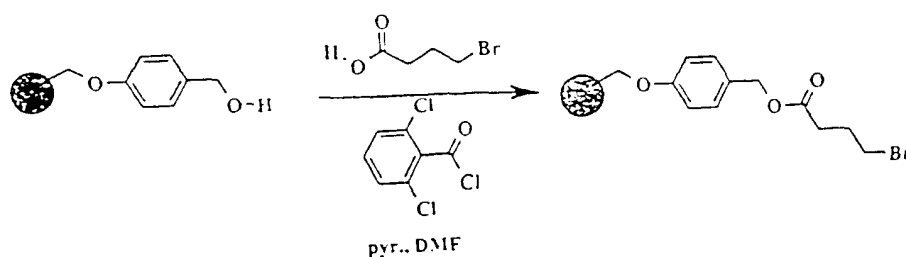
将 MicroKAN 分装到 IRORI AccuCleave 96 孔分离器的各孔内。向每孔中加入二氯甲烷(600 mL)，然后再加入 TFA:二氯甲烷混合物 (1:1, 600 mL)。搅拌大约 40 分钟后，将反应孔内物排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。反应孔内再加入二氯甲烷(600 mL)。手动搅拌后，将此孔内物也排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。利用 Savant Speedvac 真空除去裂解混合物。自裂解母液板上得到的浓缩产物用 THF 重新配制，并利用 Packard MultiProbe 液体操作器转移到两个子板内。利用 GenieVac 真空浓缩子板。

分析: MS: m/z 461.3 (M+H)⁺.

实验步骤:

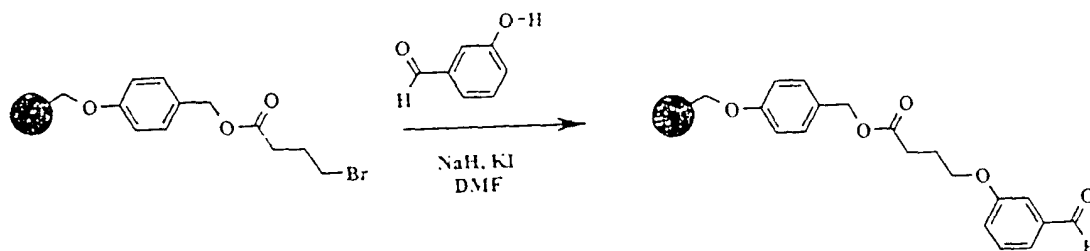


1. 酸负载:



在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-溴丁酸 (23.38g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。搅拌 10 分钟溶解酸之后, 依次加入 2,6-二氯苯甲酰氯 (19.0 mL, 127 mmol) 和吡啶 (10.3 mL, 129 mmol)。搅拌 2.5 小时后, 向反应烧瓶内加入 MicroKANs [1456, 15mg Wang 树脂 (1.7mmol/g 负载/microKAN), 25.5 微摩尔/microKAN, 37.1 mmol]。搅拌反应 18 小时。接着从烧瓶内排出反应混合物。向反应烧瓶内加入 DMF (1.5 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。MicroKANs 按照下列顺序重复进行洗涤、搅拌 20 分钟、和再排出过程: DMF (2 x 6L), THF (3 x 6L), 二氯甲烷 (3 x 6L) 和乙醚 (2 x 6L)。最终洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

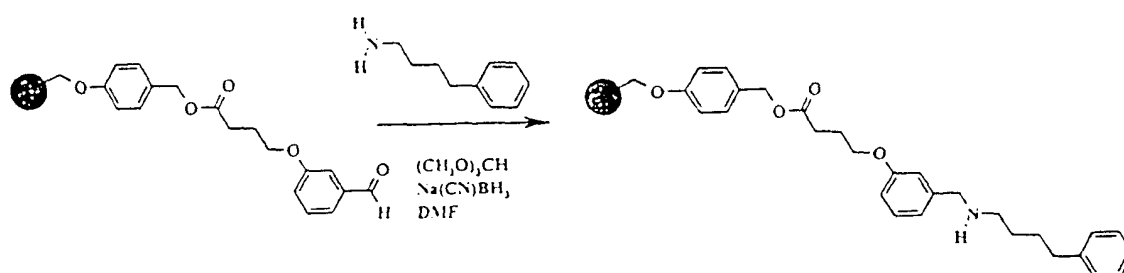
2. 苯酚置换



在 3L 三口圆底烧瓶内放入 3-羟基苯甲醛 (17.1g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器, 并将烧瓶浸入冰水浴中。大约 15 分钟后, 小心加入氢氧化钠 (60%油分散物, 6.48g, 180 mmol)。大约 30 分钟后, 移去冰水浴, 室温搅拌反应物 1 小时。接着向反应混合物中加入 MicroKANs [1274, 15mg 树脂 (1.7 mmol/g 负载)/MicroKAN, 25.5 微摩尔/microKAN, 32.5 mmol] 和碘化钾 (1.0g)。将反应烧瓶浸入油浴中, 加热至 60℃。14 小时后, 从油浴中移出反应烧瓶, 冷却至室温。除去反应溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF (1.2 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 尔后排出溶剂。向反应烧瓶内再加入 DMF:水 (1:1, 1.2L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。重复该

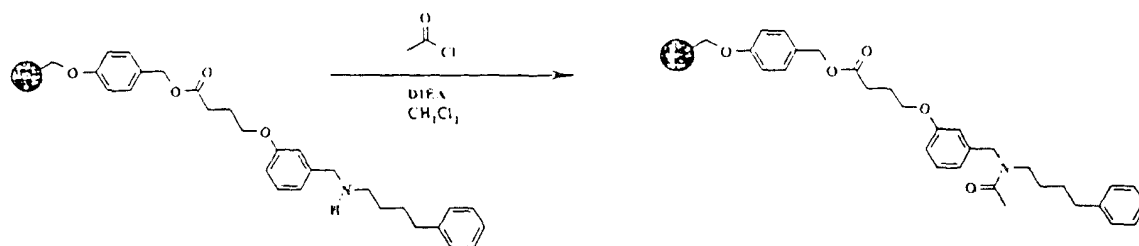
顺序至少三遍，或者至洗涤流出物清亮为止。然后按照下列次序重复洗涤反应烧瓶：THF (2 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。最后洗涤之后，在断续搅拌下，通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

3. 还原胺化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 15mg 树脂(1.7 mmol/g 负载)/MicroKAN, 25.5 微摩尔/microKAN, 20.0 mmol]、原甲酸三甲酯(850 mL)和 4-苯基-1-丁胺(25.37g, 170 mmol)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。2 小时后，加入氰基硼氢化钠(21.37g, 340 mmol)。大约 10 分钟后，加入乙酸(17.0 mL, 297 mmol)。另搅拌 1 小时后，排空反应烧瓶。向烧瓶内加入甲醇(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后，再次排空烧瓶。MicroKANs 按照下列顺序洗涤：DMF (3 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L)，二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。最终洗涤之后，在断续搅拌下，通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

4. 酰化:



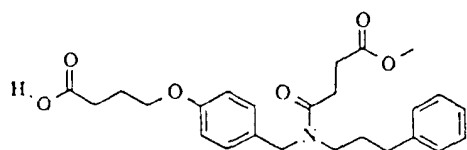
在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 15mg 树脂 (1.7 mmol/g 负载)/MicroKAN, 25.5 微摩尔/microKAN, 20.0 mmol] 和二氯甲烷 (800 mL)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。

加入 N,N-二异丙基乙胺 (20.9 mL, 120 mmol) 和 4-N,N-二甲基氨基吡啶 (195mg, 1.6 mmol)。大约 15 分钟后, 加入乙酰氯 (6.3g, 80.0 mmol)。搅拌反应混合物 61 小时, 然后排空反应烧瓶。向反应烧瓶内加入二氯甲烷 (800 mL)。搅拌大约 10 分钟后, 再次排空烧瓶。重复此步骤。将由所有酰化反应得到的 MicroKANs 随机混合到两个分离的大烧瓶内, 按照下列顺序重复洗涤: 二氯甲烷 (1 x 4L), THF (2 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4 L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 和乙醚 (1 x 4L)。

5. 裂解:

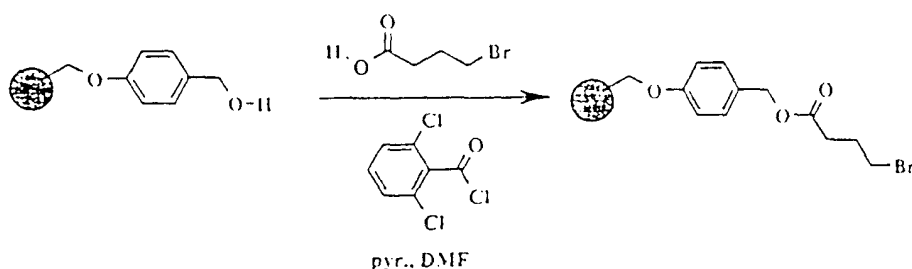
将 MicroKANs 分装到 IRORI AccuCleave 96 孔分离器的各孔内。向每孔中加入二氯甲烷 (600 mL), 然后再加入 TFA:二氯甲烷混合物 (1:1, 600 mL)。搅拌大约 40 分钟后, 将反应孔内物排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。向反应孔内再加入二氯甲烷 (600 mL)。手动搅拌后, 将此孔内物也排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。利用 Savant Speedvac 真空除去裂解混合物。自裂解母液板上得到的浓缩产物用 THF 重新配制, 并且利用 Packard MultiProbe 液体操作器转移到两个子板内。利用 GenieVac 真空浓缩子板。

分析: MS: m/z 384.2 (M+H)⁺.



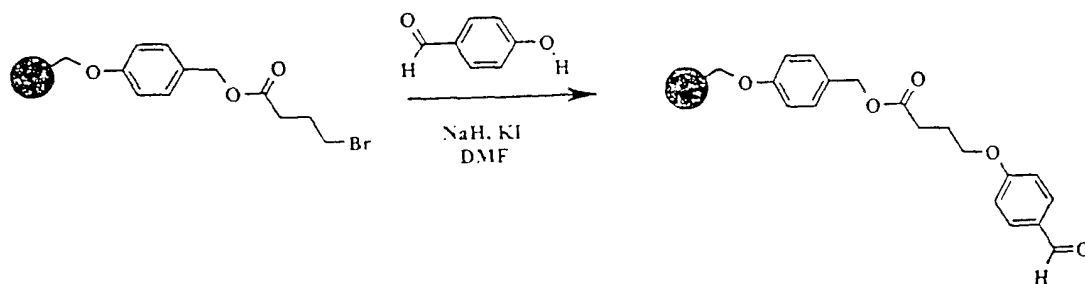
实验步骤:

1. 酸负载:



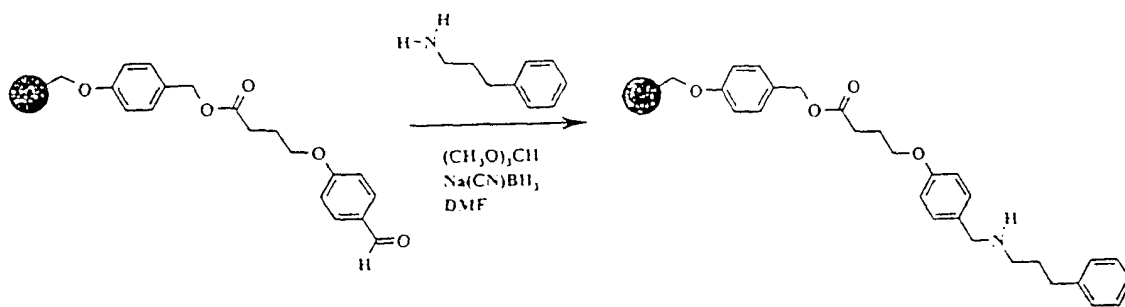
在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-溴丁酸 (23.38g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。搅拌 10 分钟溶解酸之后, 依次加入 2,6-二氯苯甲酰氯 (19.0 mL, 127 mmol) 和吡啶 (10.3 mL, 129 mmol)。搅拌 2.5 小时后, 向反应烧瓶内加入 MicroKANs [1456, 15mg Wang 树脂 (1.7mmol/g 负载/microKAN), 25.5 微摩尔/microKAN, 37.1 mmol]。搅拌反应 18 小时。接着从烧瓶内排出反应混合物。向反应烧瓶内加入 DMF (1.5 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。MicroKANs 按照下列顺序重复进行洗涤、搅拌 20 分钟、和再排出过程: DMF (2 x 6L), THF (3 x 6L), 二氯甲烷 (3 x 6L) 和乙醚 (2 x 6L)。最终洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

2. 苯酚置换



在 3L 三口圆底烧瓶内放入 4-羟基苯甲醛 (17.1g, 140 mmol) 和 DMF (1.5 L)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器, 并将烧瓶浸入冰水浴中。大约 15 分钟后, 小心加入氢氧化钠 (60% 油分散物, 6.48g, 180 mmol)。大约 30 分钟后, 移去冰水浴, 室温搅拌反应物 1 小时。接着向反应混合物中加入 MicroKANs [1274, 15mg 树脂 (1.7 mmol/g 负载)/MicroKAN, 25.5 微摩尔/microKAN, 32.5 mmol] 和碘化钾 (1.0g)。将反应烧瓶浸入油浴中, 加热至 60℃。14 小时后, 从油浴中移出反应烧瓶, 冷却至室温。除去反应溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF (1.2 L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 尔后排出溶剂。向反应烧瓶内加入 DMF: 水 (1:1, 1.2L)。搅拌烧瓶大约 15 分钟, 再排出溶剂。重复该顺序至少三遍, 或者至洗涤流出物清亮为止。然后按照下列次序重复洗涤反应烧瓶: THF (2 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4 L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 然后甲醇 (1 x 4L), 二氯甲烷 (1 x 4L) 和乙醚 (1 x 4L)。最后洗涤之后, 在断续搅拌下, 通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

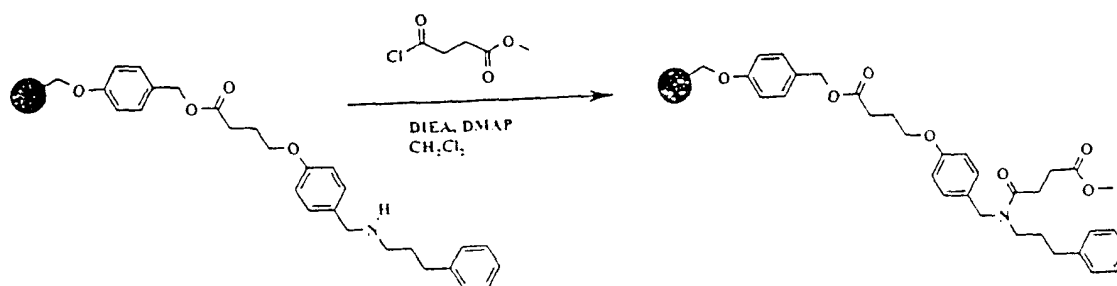
3. 还原胺化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 25.5 微摩尔/microKAN, 20.0 mmol]、原甲酸三甲酯 (850 mL) 和 3-苯基-1-丙胺 (22.99g, 170 mmol)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。2 小时后, 加入氰基硼氢化钠 (21.37g, 340 mmol)。大约 10 分钟后, 加入乙酸 (17.0 mL, 297 mmol)。另搅拌 1 小时后, 排空反应烧瓶。向烧瓶内加入甲

醇(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后,再次排空烧瓶。MicroKANs 按照下列顺序洗涤: DMF (3 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。最终洗涤之后,在断续搅拌下,通过向烧瓶内吹入氮气流干燥 MicroKANs。充分干燥后整理 MicroKANs 进行下一步反应。

4. 酰化:



在 2L 三口圆底烧瓶内放入 MicroKANs [784, 25.5 微摩尔 /microKAN, 20.0 mmol]和二氯甲烷(800 mL)。在反应烧瓶上配置高架搅拌器。加入 N,N-二异丙基乙胺(20.9 mL, 120 mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(195mg, 1.6 mmol)。大约 15 分钟后,加入 4-氯-4-氧代丁酸甲酯(12.0g, 80.0 mmol)。搅拌反应混合物 61 小时,然后排空反应烧瓶。向反应烧瓶内加入二氯甲烷(800 mL)。搅拌大约 10 分钟后,再次排空烧瓶。重复此步骤。将由所有酰化反应得到的 MicroKANs 随机混合到两个分离的大烧瓶内,按照下列顺序重复洗涤: 二氯甲烷 (1 x 4L), THF (2 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4 L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)然后甲醇(1 x 4L), 二氯甲烷(1 x 4L)和乙醚(1 x 4L)。

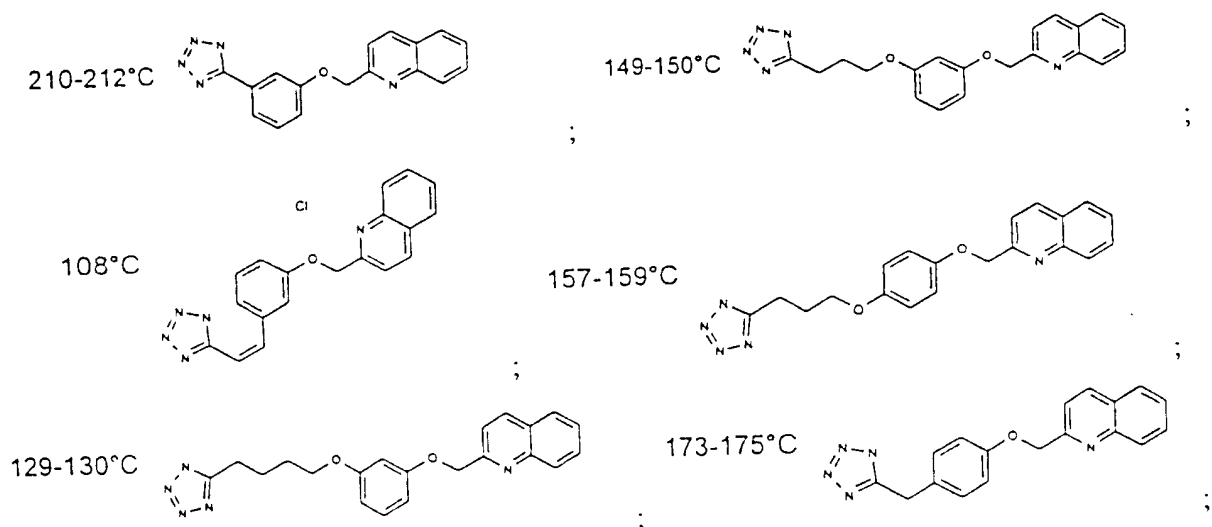
5. 裂解:

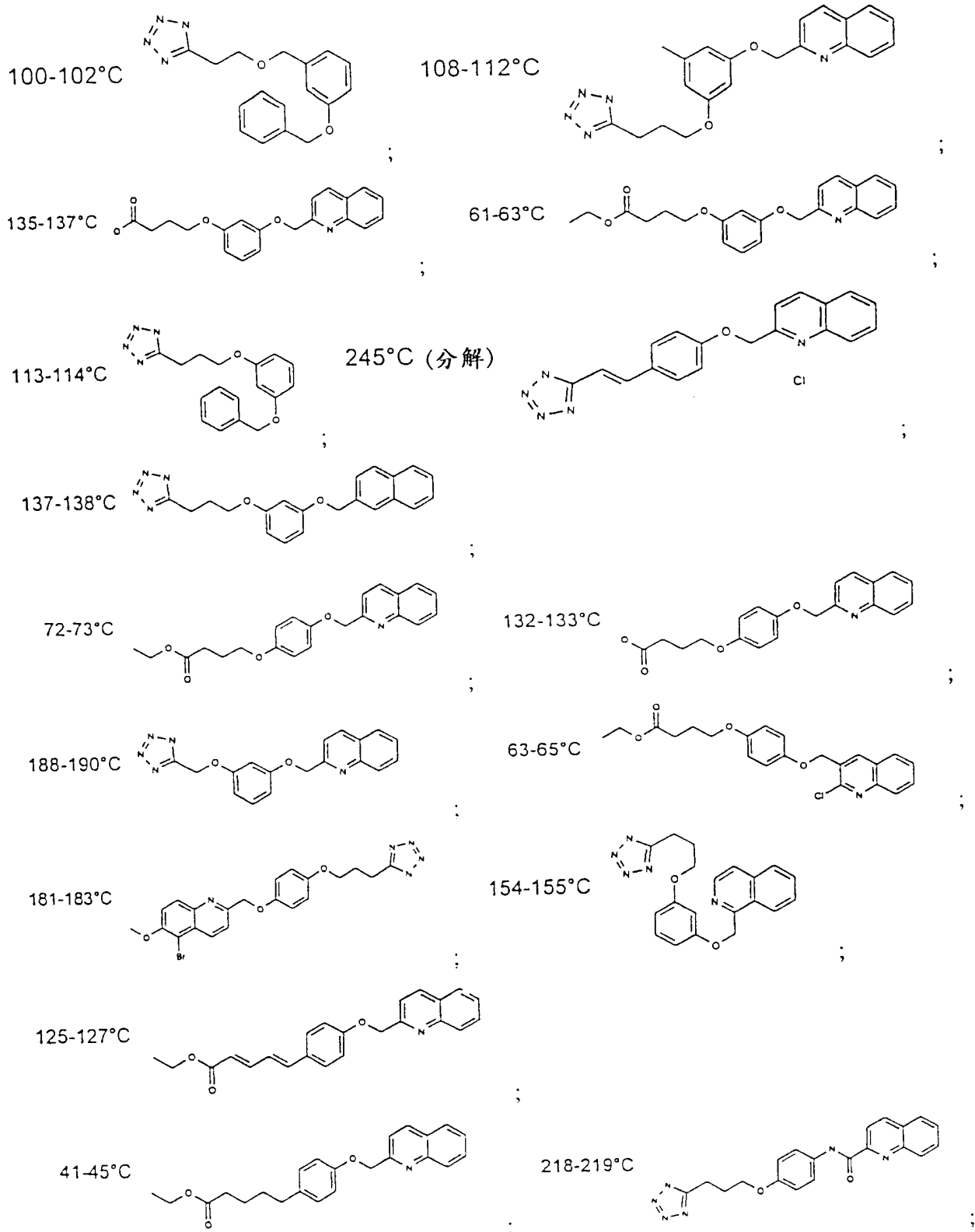
将 MicroKANs 分装到 IRORI AccuCleave 96 孔分离器的各孔内。向每孔内加入二氯甲烷(600 mL),然后再加入 TFA:二氯甲烷混合物(1:1, 600 mL)。搅拌大约 40 分钟后,将反应孔内物排放到 96 孔架

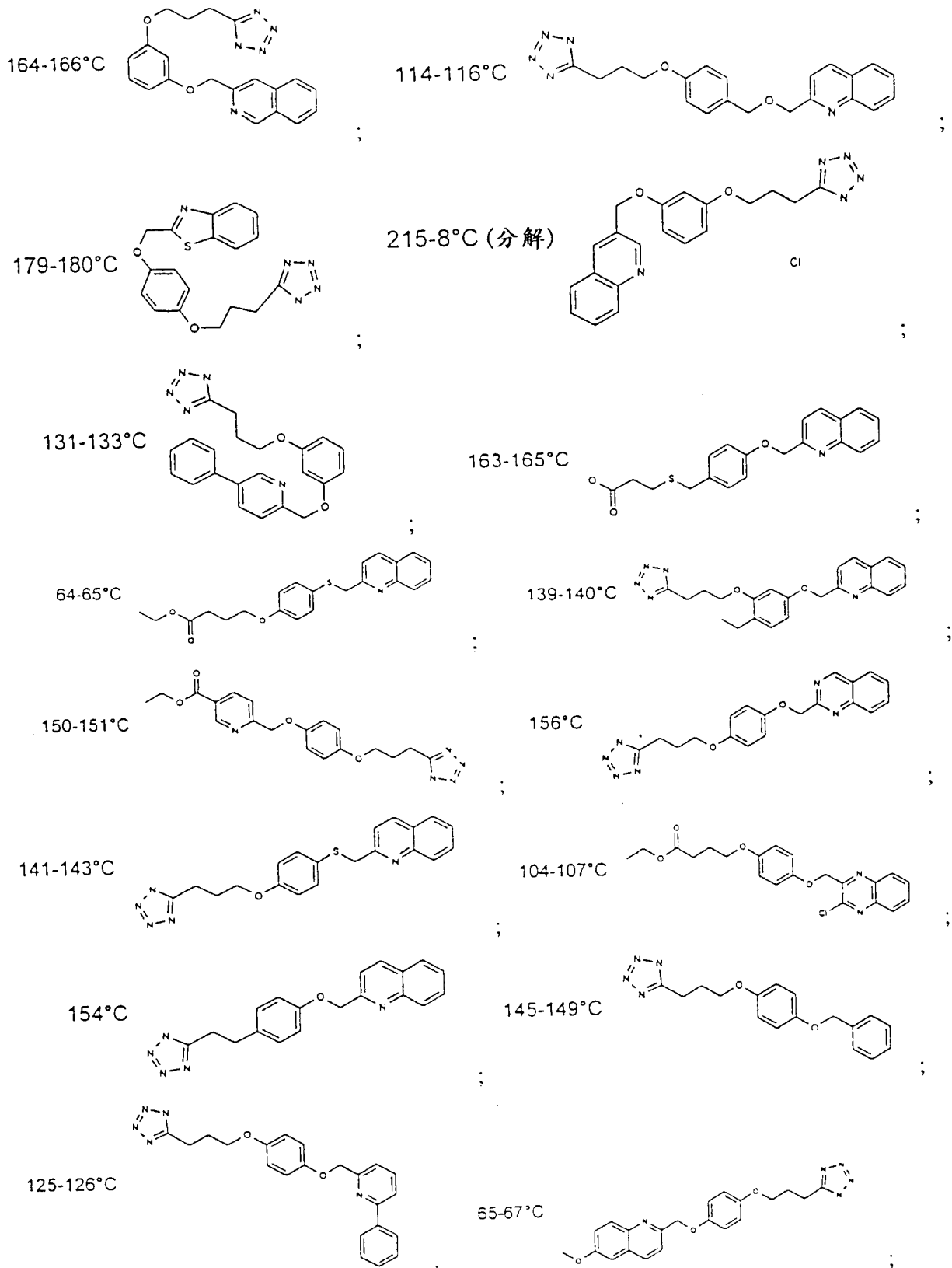
上的 2mL 微管内。反应孔内再加入二氯甲烷(600 mL)。手动搅拌后，将此孔内物也排放到 96 孔架上的 2mL 微管内。利用 Savant Speedvac 真空除去裂解混合物。自裂解母液板上得到的浓缩产物用 THF 重新配制，并且利用 Packard MultiProbe 液体操作器转移到两个子板内。利用 GenieVac 真空浓缩子板。

分析：MS: m/z 442.2 (M+H)⁺。

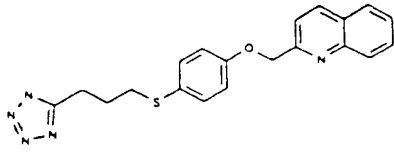
使用上述方法制备下列本发明化合物。



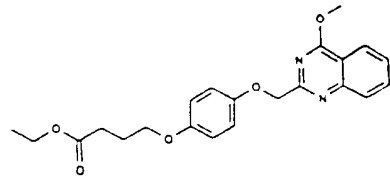




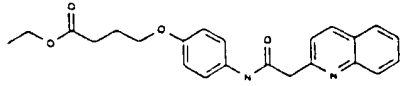
122-124°C



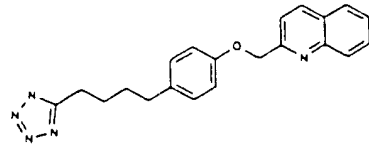
80-81°C



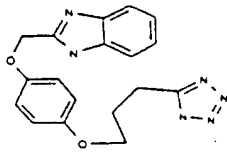
105-106°C



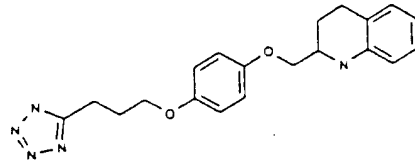
124-127°C



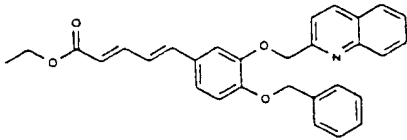
77°C (dec)



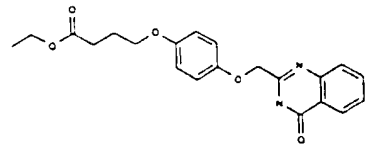
147-149°C



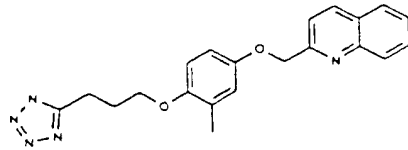
125-127°C



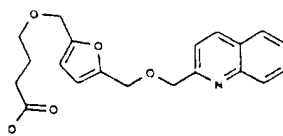
160-161°C



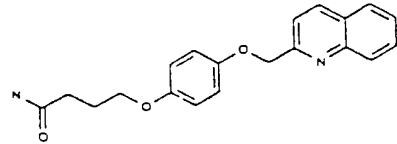
72-73°C



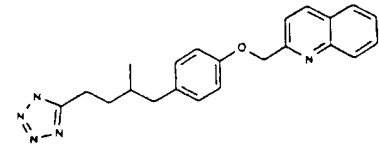
47-50°C



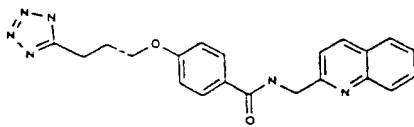
154-157°C



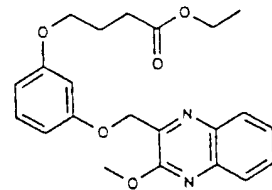
121-123°C



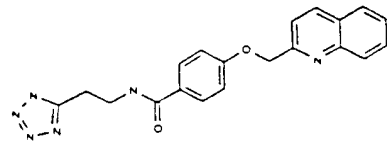
180°C (dec)



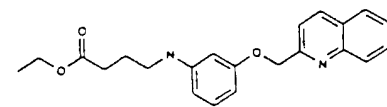
60-61°C



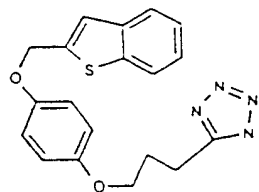
230-232°C



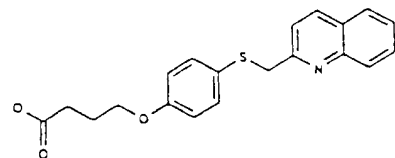
73-75°C

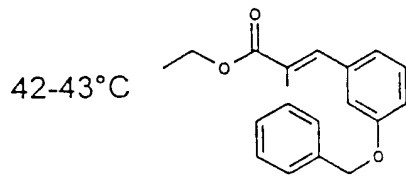
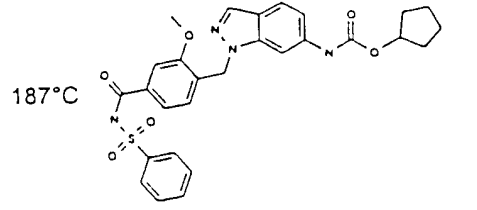
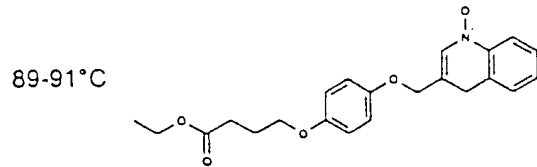
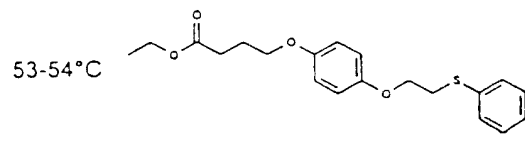
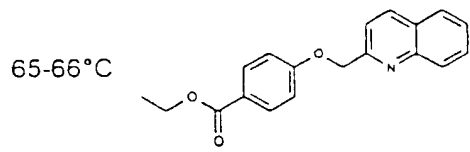


211°C

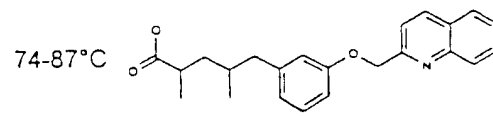
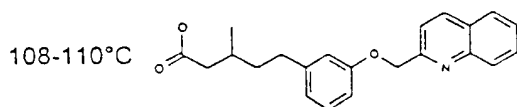
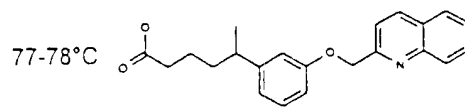
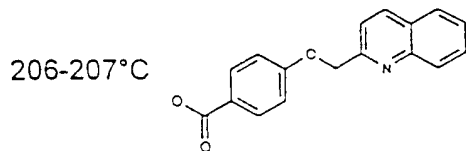
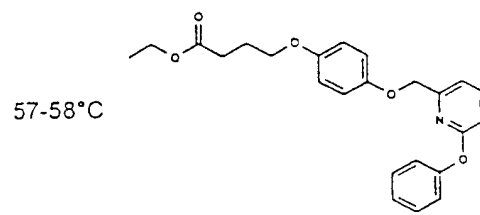
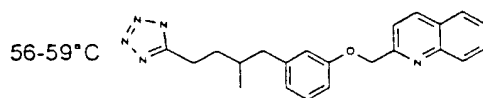
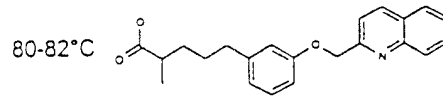
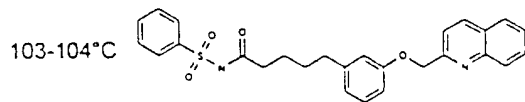
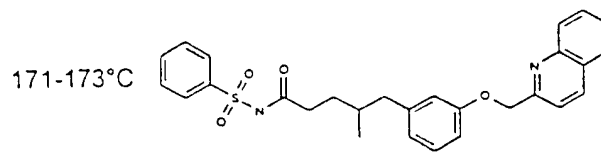
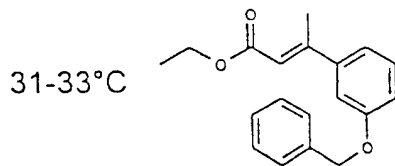
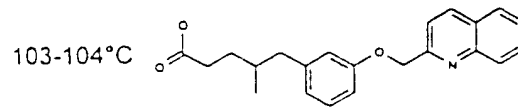
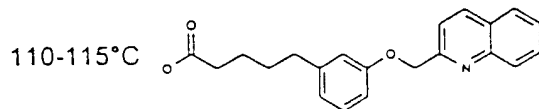
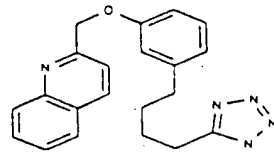


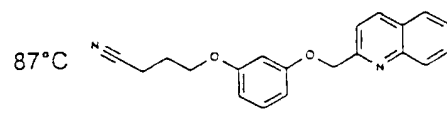
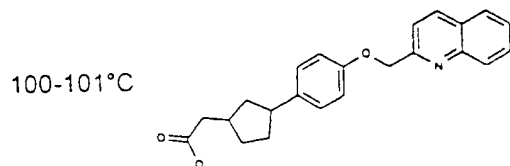
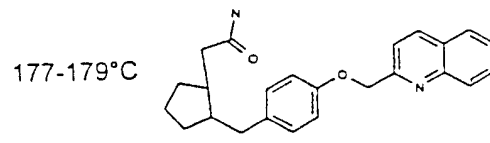
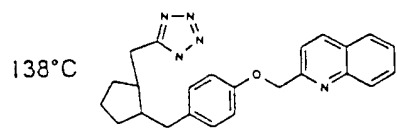
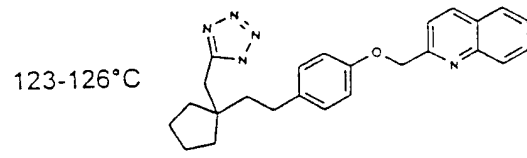
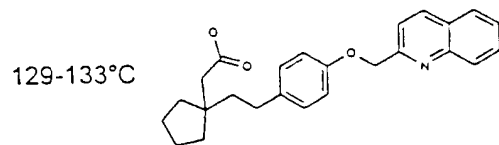
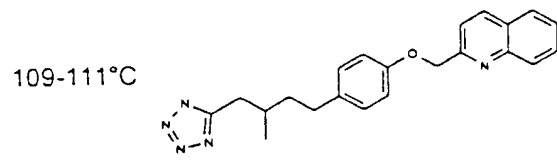
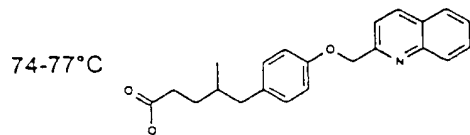
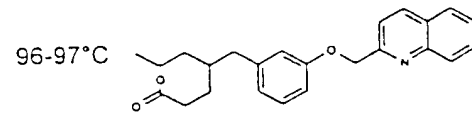
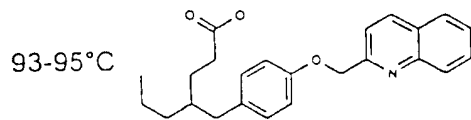
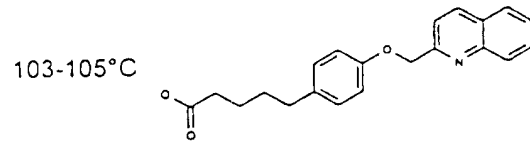
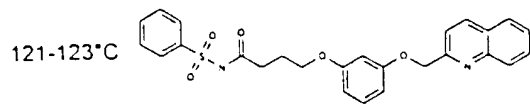
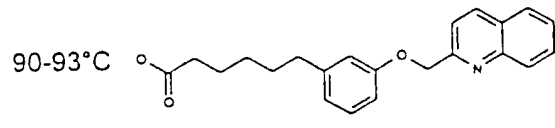
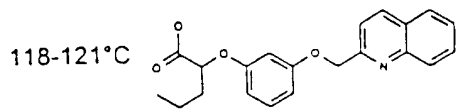
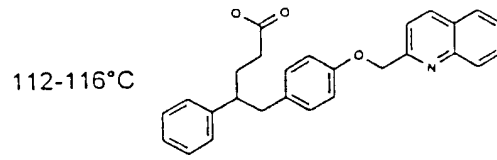
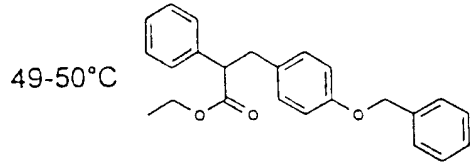
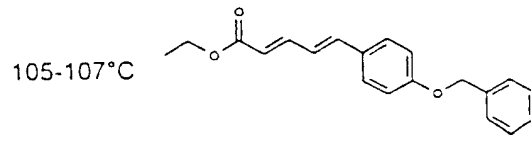
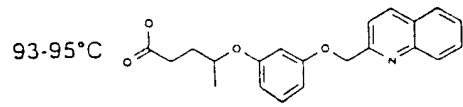
220-221°C

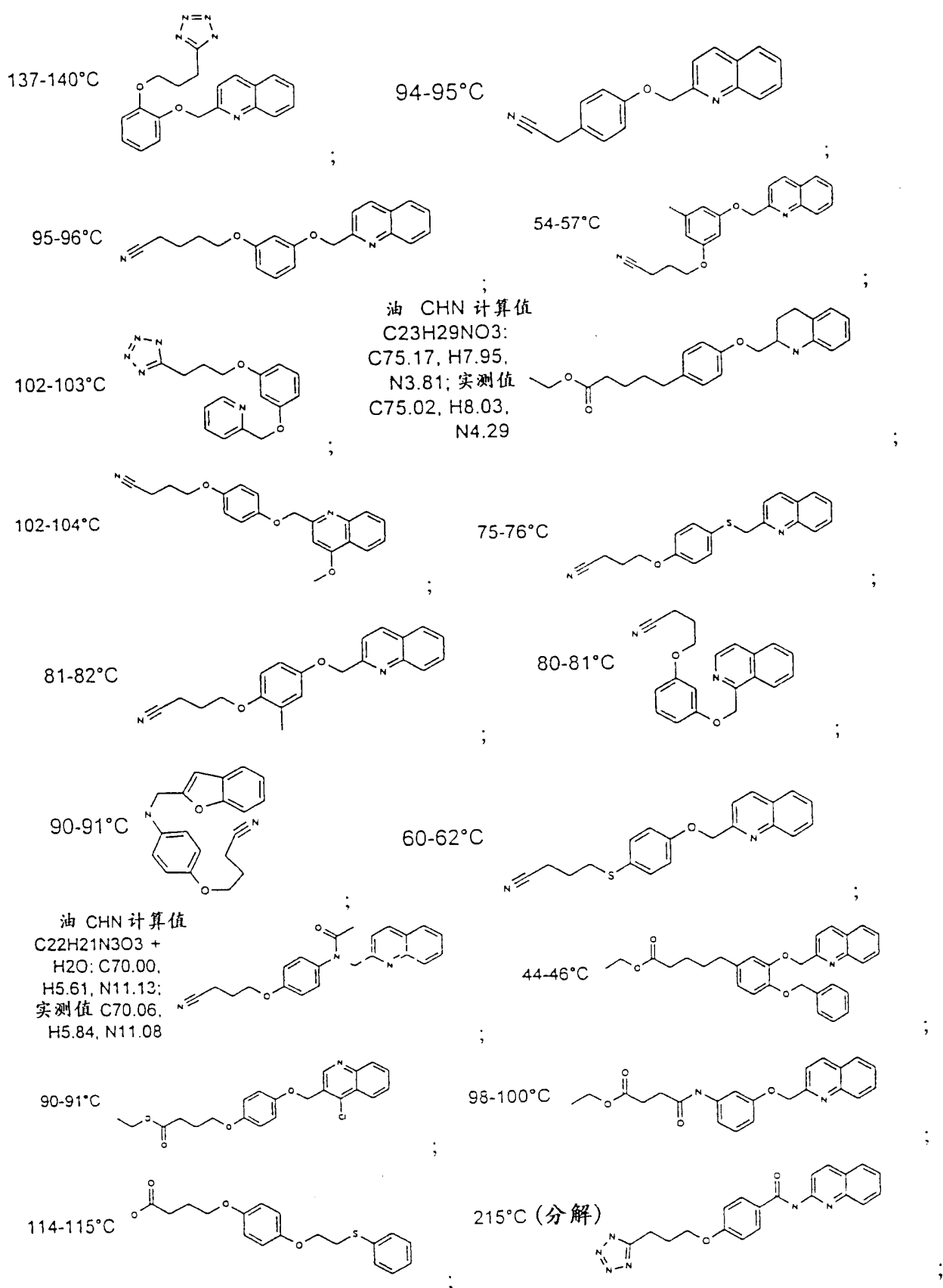


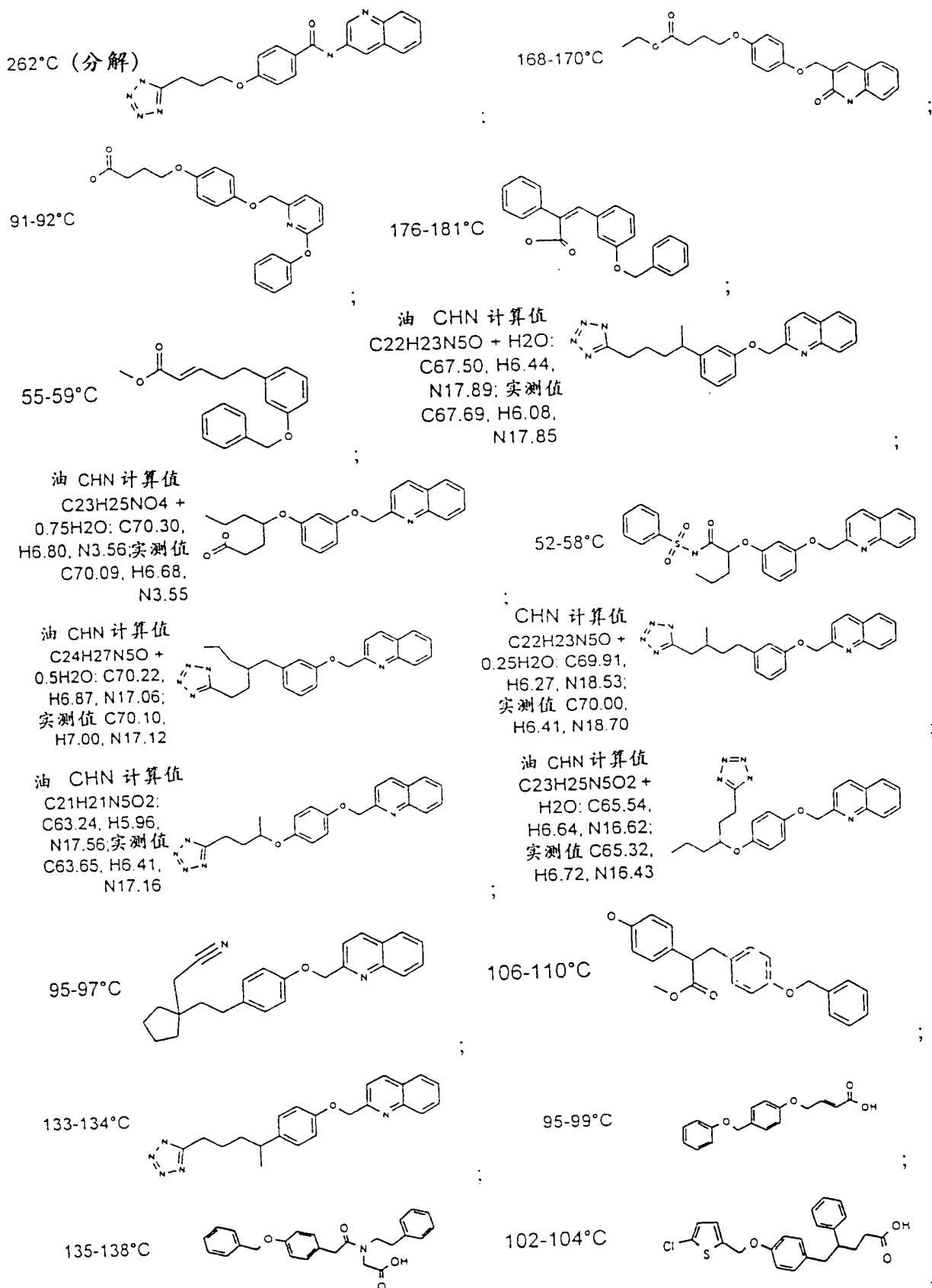


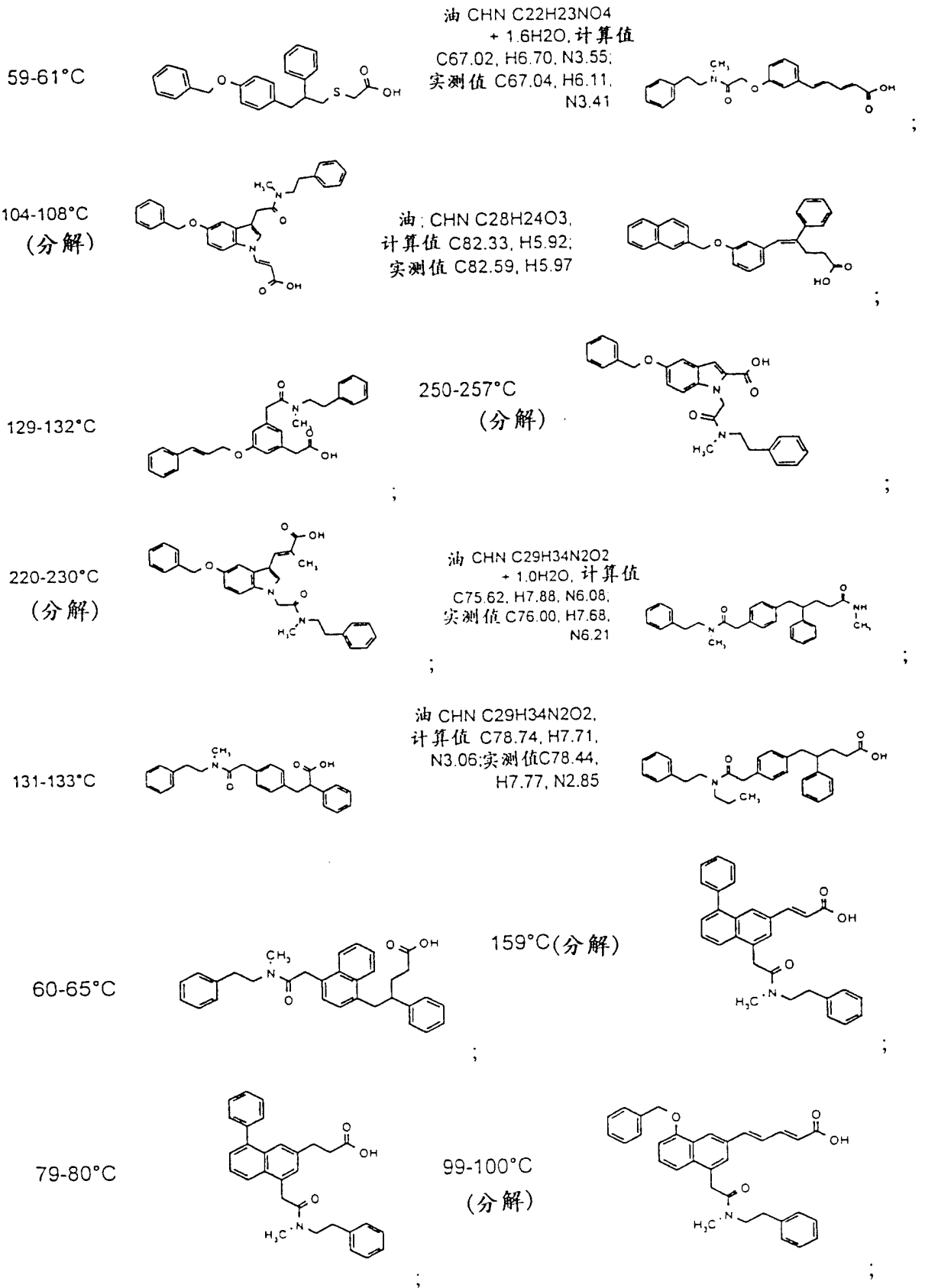
149-150°C



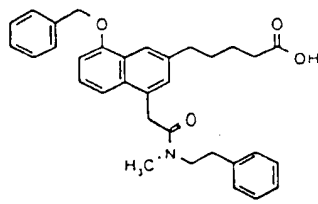




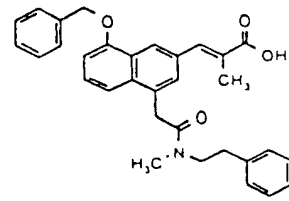




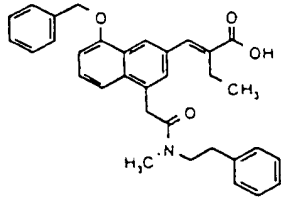
110-113°C



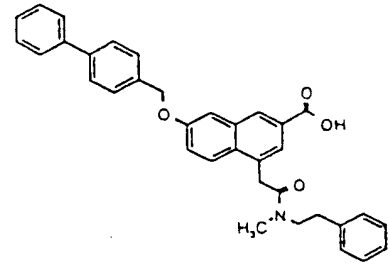
172-176°C



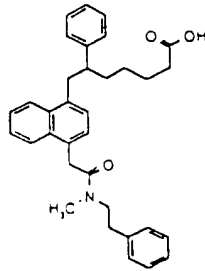
77-79°C



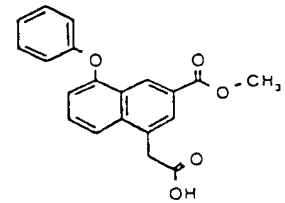
228-230°C



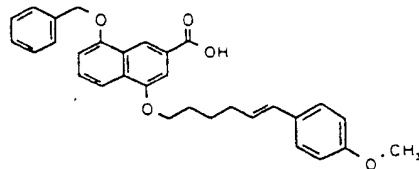
油 CHN
C34H37NO3 +
1.25H2O, 计算值
C77.02, H7.51,
N2.64; 实测值
C77.3, H7.5, N2.6



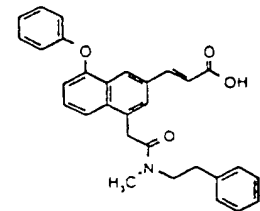
180-186°C



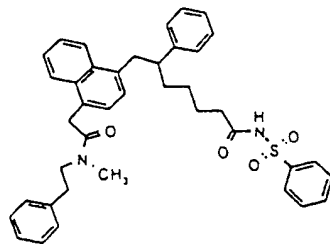
170-173°C



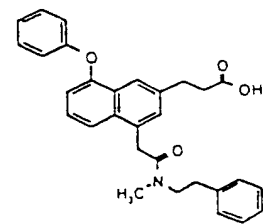
146-148°C



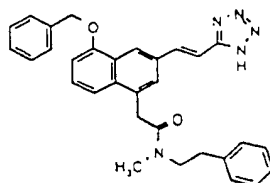
84-85°C



142-143°C



油; CHN
C31H29N5O2 +
0.35H2O 计算值 C73.0,
H5.9, N13.7; 实测值
C73.0, H5.8, N13.9



和

应用上述实施例的组合, 在本发明范围内可以获得各种不同化合物。

根据文献描述的试验(其试验结果据信与人和其它哺乳动物的药理活性有关), 本发明化合物具有显著的药理学活性。下述药理学试验结果是本发明化合物的典型特征。

本发明化合物具有作为 PPAR 配体受体结合剂的强有效活性, 并且具有抗糖尿病、抗脂血症、抗高血压、和抗动脉粥样硬化的活性, 同样预期它们能有效地治疗糖尿病、肥胖症及其它相关疾病。

hPPAR α 结合测定

本发明化合物作为 PPAR α 调节剂的活性可以用若干相关的体外与体内临床前测定验证, 例如使用已知 PPAR α 调节剂[例如, [^3H]-GW 2331 (2-(4-[2-(3-[2, 4-二氟苯基]-1-庚基氨基)-乙基]苯氧基)-2-甲基丁酸)]的标记法。(S. Kliewer 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997))。

人过氧化物酶体(Peroxime) 增生剂激活受体配体结合域(hPPAR α -LBD)

对于 PPAR α 的结合测定可以按照下列方法进行: 利用 PCR (聚合酶链反应) 扩增 cDNAs 编码的人 PPAR α 的推定配体结合域(氨基酸 167-468) (Sher, T., Yi, H.-F., McBride, O. W. & Gonzalez, F. J. (1993) Biochemistry 32, 5598-5604), 并在框架内插入到 pGEX-2T 质粒的 Bam HI 位点上(Pharmacia)。在大肠杆菌 BL21 (DE3) plyS 细胞中超表达 GST-hPPAR α 融合蛋白标记物的可溶性部分或谷胱甘肽 S-转移酶(GST)本身, 并且如下文献所述进行提纯以除去细菌提取物: S. Kliewer 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 4318-4323。

凝胶过滤测定: 在含有 10mM Tris, 50 mM KCl, 0.05%吐温 20 和 10

mM DTT 的结合缓冲液中, 在有或无 5ml 10 mM 试验化合物存在下混合 30 ml 90 nM GST-hPPAR α -LBD 与 20 ml 50 nM ^3H -GW2331。在 96 孔平板中室温温育反应混合物 2 小时。然后将 50ml 反应混合物加到 96 孔凝胶过滤块上(按照生产说明书操作)(EdgeBioSystems)。将凝胶块置于干净的 96 孔平板顶部, 以 1,500 rpm 离心 2 分钟。弃去凝胶块。向 96 孔板的每一孔内加入 100ml 闪烁液。平衡过夜后, 将板置于 Microbeta 计数器(Wallac.)上计数。

均相闪烁亲近结合测定。对于 Scatchard 分析, 在结合缓冲液中混合谷胱甘肽包被 SPA 珠(1.5mg/ml) (Amersham)与 GST-hPPAR α -LBD (10mg/ml)。在搅拌下, 室温温育所得浆液 15 分钟, 然后取 20ml 浆液加到含有不同量 ^3H -GW2331 (10-500 nM)的 30ml 结合缓冲液内。在 100 mM GW2331 存在下测定非特异结合。对于竞争结合测定, 然后取 20mL 浆液加到含 75 nM ^3H -GW2331 和 0.03 ~ 20 mM 试验化合物的 30ml 结合缓冲液内。对于对照试验, 将谷胱甘肽包被 SPA 珠(1.5mg/ml)用 GST 蛋白(10mg/ml)包被。在有或无 10mM GW2331 存在下, 将 20ml 这种浆液与 30ml 75nM ^3H -GW2331 混合。上述各试验均在 96 孔平板中进行。平衡由反应混合物密封的上述板 2 小时, 并用 Microbeta 计数器(Wallac.)计数。

hPPAR γ 结合测定

本发明化合物作为 PPAR γ 调节剂的活性可以用若干相关的体外与体内临床前测定验证, 例如使用已知 PPAR γ 调节剂(例如 [^3H]-BRL 49853)的标记法(Lehman L. J. 等, J. Biol. Chem. 270, 12953-12956; Lehman L. J. 等, J. Biol. Chem. 272, 3406-3410 (1997), 和 Nichols, J. S. 等, Analytical Biochemistry 257, 112-119 (1998))。

人过氧化物酶体增生剂激活受体配体结合域(hPPAR γ -LBD)

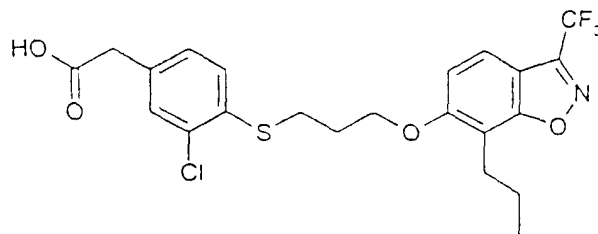
对于 PPAR γ 的结合测定可以按照下列方法进行: 利用 PCR (聚合酶

链反应)扩增 cDANs 编码的人 PPAR γ 的推定配体结合域(氨基酸 176-477) (Green, M. E.等, Gene expression 281-299 (1995)), 并在框架内插入到 pGEX-2T 质粒的 Bam HI 位点上(Pharmacia)。在大肠杆菌 BL21 (DE3) plyS 细胞中超表达 GST-hPPAR α 融合蛋白标记物的可溶性部分或谷胱甘肽 S-转移酶(GST)本身, 并且进行提纯除去细菌提取物。

结合测定: 在谷胱甘肽包被的 96 孔平板上温育融合蛋白标记物, GST-PPAR γ -LBD/PBS (5mg/100ml/孔)4 小时。然后弃去未结合蛋白, 将板用洗涤缓冲液(10 mM Tris, 50mM KCl 和 0.05%吐温-20)洗涤两遍。随后加入 100ml 含下述组分的反应混合物: 60nM ^3H -BRL-49853 和 10mM 试验化合物(子板的每孔内含 10 ml 0.1M 化合物)以及结合缓冲液(10 mM Tris, 50 mM KCl 和 10 mM DTT), 室温温育 2.5 小时。弃去反应混合物, 板用洗涤缓冲液洗涤两遍。向每孔内加入 100ml 闪烁液, 用 β -计数器计数。

hPPAR δ 结合测定

本发明化合物作为 PPAR δ 调节剂的活性可以用一些相关的体外与体内临床前测定验证(参见 WO 97/28149; Brown P. 等, Chemistry & Biology, 4, 909-18. (1997)), 例如使用已知 PPAR δ 调节剂的标记法, 如使用 [$^3\text{H}_2$] GW2433 或 [$^3\text{H}_2$] 化合物 X:



化合物 X

hPPAR δ 结合测定包括步骤:

- (a) 制备多份试验样品: 4 $^{\circ}\text{C}$ 温育受体 hPPA δ 与试验化合物在含 5-

10% COS-1 细胞胞质裂解物和 2.5nM 标记物 ($[^3\text{H}]$ 化合物 X, 17Ci/mmol) 的 TEGM 中的独立等分液最少 12 小时, 优选约 16 小时, 其中试验化合物在每种试验样品中的浓度不相同。同时通过在相同条件但无试验化合物的情形下温育 hPPAR δ 的另一份独立等分液制备对照样品; 然后

(b) 保持样品温度为 4 $^{\circ}\text{C}$, 向每一样品中加入葡聚糖/凝胶包被木炭, 并且至少维持 10 分钟以除去未结合配体, 然后

(c) 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心步骤 (b) 的每份试验样品和对照样品, 直至木炭沉淀; 然后

(d) 用液体闪烁计数器计数步骤 (c) 每份试验样品与对照样品的上清组分部分, 并分析所得结果测定试验化合物的 IC_{50} 。

在 hPPAR δ 结合测定中, 为了测定 IC_{50} , 每一试验化合物优选制备至少四种不同浓度试验样品。

本发明有用化合物可以以适合所选给药途径 (即口服、或胃肠外途径) 的各种不同形式给药。胃肠外给药包括通过下述途径给药: 静脉内、肌内、皮下、眼内、滑膜内, 包括经皮、眼内、舌下和口腔在内的经上皮途径 (transepithelially); 包括眼睛 (ophthalmic)、皮肤、眼窝、直肠和通过吹入法和气雾剂给药的鼻内吸入途径在内的局部给药途径以及直肠全身性给药途径。

活性化合物可以口服给药, 例如与惰性稀释剂或可同化食用的载体一起给药, 或者它们可以包封在硬或软壳明胶胶囊内、可以压制成片剂, 或者可以直接掺入到食物内。对于口服治疗性给药, 活性化合物可以与赋形剂混合, 并且以可摄取片剂、口腔片、锭剂、胶囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等剂型使用。这类组合物及制剂应当含有至少 0.1% 活性化合物。组合物及制剂中的上述百分含量当然是可变的, 并且适宜为单元重量的约 2-约 6%。活性化合物在这些治疗用组合物中的含量应能达到有效剂量水平。制备本发明的优选组合物或制剂, 使口服剂型中含有约 50-300mg 活性化合物。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等制剂中还可以含有下列成分: 粘合剂如黄耆胶, 阿拉伯胶, 玉米淀粉或明胶; 赋形剂如磷酸二钙; 崩解

剂如玉米淀粉，马铃薯淀粉，藻酸等；润滑剂如硬脂酸镁；并且可以加入甜味剂如蔗糖，乳糖或天冬甜素或调味剂如薄荷、冬青油、或樱桃调味品。当剂量单位形式为胶囊时，除上述种类物质外，它还可以含有液体载体。许多其它物质可以以包衣物形式存在，或者用来改进剂量单位的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用虫胶、蔗糖或二者包衣。糖浆剂或酏剂可以包含活性化合物、甜味剂蔗糖、防腐剂对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，染色剂和调味剂如樱桃或甜橙调味品。当然，制备任何单位剂型用的任何物质都应当是药物纯的，并且在使用剂量下基本上无毒。另外，活性化合物还可以掺入到缓释制品和制剂内。

活性化合物也可以通过胃肠外或腹膜内途径给药。游离碱或其可药用盐形式的活性化合物的溶液可以通过在水中与表面活性剂如羟丙基纤维素适当混合而制备。分散液亦可以在甘油、液体聚乙二醇、及其混合物以及在油中制备。在正常的贮存与使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

适于注射用的药物剂型包括无菌水溶液或分散液以及适于临时配制成注射液或分散液的无菌粉剂。就所有这类剂型而言，剂型都必须是无菌的，而且也必须是适合注射使用程度的液体。在生产与贮存条件下它是稳定的，并且必须能防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或包含例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、和液态聚乙二醇等）、它们的适当混合物以及植物油的分散介质。通过例如使用包衣(coating)如卵磷脂、在分散液情况下维持所需粒度或者使用表面活性剂，可以保持适当流动性。使用各种不同的抗菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等，能够产生抑微生物作用。在许多情况下，其中优选包含有等渗剂，例如蔗糖或氯化钠。使用延迟吸收剂例如单硬脂酸铝和明胶可以产生延长注射组合物吸收的作用。

无菌注射液的制备包括在适当溶剂中混合需要量的活性化合物与上文所列举的其它各种成分（根据需要进行选择），随后无菌过滤。

分散液通常通过将各种无菌活性成分混入到含有基本分散介质和选自上文的其它需要成分的无菌赋形剂内制备。在供制备无菌注射液用的无菌粉末情形下，优选的制备方法是真空干燥和冻干技术，从而产生含活性成分和上述无菌过滤溶液中存在的任何其它所需成分的粉末。

本发明有用的治疗化合物可以单独给药于患者，或者与上述可药用载体联用给药，其比例量取决于化合物的溶解性与化学性质，所选的给药途径以及标准制药实践。

本发明治疗剂最适合预防或治疗用的剂量由主治医师确定，它不仅随所选择的给药形式以及具体化合物而变化，而且还随受治疗的特定患者而变化。人们通常希望以小剂量开始治疗，然后缓缓增大剂量，直至在这种情形下获得最佳效果。治疗剂量通常为每天每千克体重约0.1-100mM/天或约0.1-约50mg，或者每天每千克体重10mg-约50mg，或者更优选每天每千克体重30mg-约50mg，以及更高剂量，不过它可以以数个不同剂量单位形式施用。口服给药需要更高剂量。

本发明有用化合物可以根据需要频繁给药，以期获得所需的治疗效果。某些患者可能会对较高或较低剂量作出迅速反应并可以据此找到更低的适当维持剂量。而对于其它患者，根据每个具体患者的生理需要，可能需要以每天1-4剂量的量长期治疗。一般来讲，活性产物可以每天口服给药1-4次。但对于其它患者规定每天不多于一个或两个剂量将是必要的。

本领域技术人员不难认识到，本发明完全适合于实施本发明的目标，实现其中记载的以及本发明固有的目的与优点。本文描述的化合物、组合物以及方法以代表性的优选实施方案方式给出，或者只是本发明范围的例证而不得认作是对其的限制。