[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380101074.4

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100415727C

[22] 申请日 2003.10.6
[21] 申请号 200380101074.4
[30] 优先权
[32] 2002.10.7 [33] EP [31] 02022286.5
[86] 国际申请 PCT/EP2003/011030 2003.10.6
[87] 国际公布 WO2004/031162 英 2004.4.15
[85] 进入国家阶段日期 2005.4.7
[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 艾弗雷德·宾格尼 马科斯·波林格
乌伟·格雷斯 汉斯·黑普特
乔治·赫斯 汉斯 - 皮特·马克
马科斯·梅尔 皮特·墨尔
法比尼·雷克林
[56] 参考文献
WO0216331A1 2002.2.28
CN1321152A 2001.11.7
CN1353694A 2002.6.12
审查员 石继仙
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 程金山

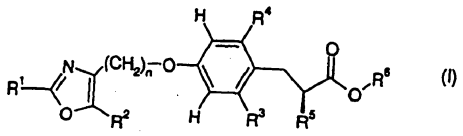
权利要求书 4 页 说明书 90 页

[54] 发明名称

手性的噁唑 - 芳基丙酸衍生物和它们作为 PPAR 激动剂的应用

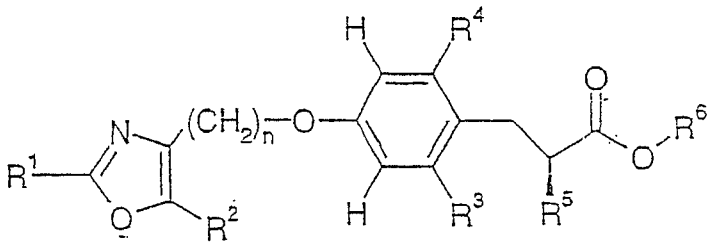
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其药用盐和酯，其中 R^1 至 R^6 和 n 如说明书和权利要求书所定义。 该化合物用于治疗和/或预防受 PPARα 和/或 PPARγ 激动剂调节的疾病，例如 II 型糖尿病。



(I)

1. 式（I）的化合物或其药用盐或药用酯，



(I)

其中

R^1 是任选地被 1-3 个独立地选自 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基、卤素和氟代- C_1-C_4 烷基的取代基取代的苯基；

R^2 是氢，或 C_1-C_4 烷基；

R^3 和 R^4 彼此独立地为氢，羟基，卤素，C_1-C_4 烷基，氟代 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基，其中 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢；

R^5 是 C_1-C_4 烷氧基；R^6 是氢或 C_1-C_4 烷基；

n 为 1，

其中的药用酯选自甲酯，乙酯，丙酯，丁酯，苄酯，以及硝酸酯，硫酸酯，磷酸酯，柠檬酸酯，甲酸酯，马来酸酯，乙酸酯，琥珀酸酯，酒石酸酯，甲磺酸酯，对甲苯磺酸酯。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是任选地被 1-2 个独立地选自 C_1-C_4 烷基、C_1-C_4 烷氧基和卤素的取代基取代的苯基。

3. 按照权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^1 是苯基、2-甲基-苯基，4-异丙氧基-苯基，4-氟代-3-甲基-苯基，2-氟代-苯基，4-异丙基-苯基，2-乙氧基-4-氟代-苯基，3-甲氧基-苯基，或 4-叔丁基-苯基。

4. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是氢或甲基。

5. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是氢或甲基。

6. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^4 是甲基，乙基，氟，氯，三氟甲基，羟基，甲氧基，乙氧基，或异丙氧基。

7. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^5 是甲氧基或乙氧基。

8. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^6 是氢。

9. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是被甲基和/或氟取代的苯基、R^2 是 C_1-C_4 烷基、R^3 是氢、R^4 是 C_1-C_4 烷基、R^5 是 C_1-C_4 烷氧基和 R^6 是氢。

10. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是 2-甲基-苯基或 2-氟-苯基、R^2 是甲基、R^3 是氢、R^4 是甲基、R^5 是乙氧基和 R^6 是氢。

11. 按照权利要求 1 的化合物，所述化合物选自：

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，

(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-

丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，和

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

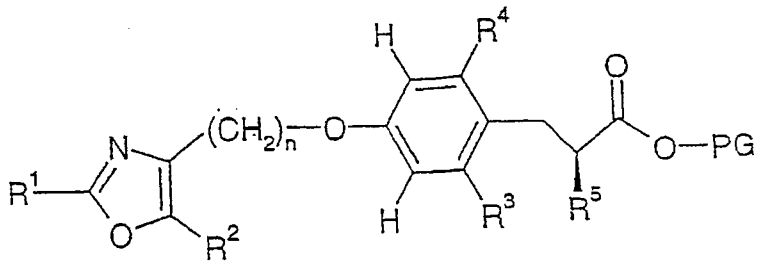
或其药用盐或药用酯，

其中的药用酯选自甲酯，乙酯，丙酯，丁酯，苄酯，以及硝酸酯，硫酸酯，磷酸酯，柠檬酸酯，甲酸酯，马来酸酯，乙酸酯，琥珀酸酯，酒石酸酯，甲磺酸酯，对甲苯磺酸酯。

12. 按照权利要求 1 的化合物，其是(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸或其药用盐或药用酯，

其中的药用酯选自甲酯，乙酯，丙酯，丁酯，苄酯，以及硝酸酯，硫酸酯，磷酸酯，柠檬酸酯，甲酸酯，马来酸酯，乙酸酯，琥珀酸酯，酒石酸酯，甲磺酸酯，对甲苯磺酸酯。

13. 制备按照权利要求 1 至 12 中任何一项的化合物的方法，该方法包含去除式（II）的化合物中的保护基，



(II)

其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5 和 n 如权利要求 1 至 12 中任何一项所定义并且 PG 是保护基。

14. 包含按照权利要求 1-12 中任何一项的化合物和药用载体和/或辅药的药物组合物。

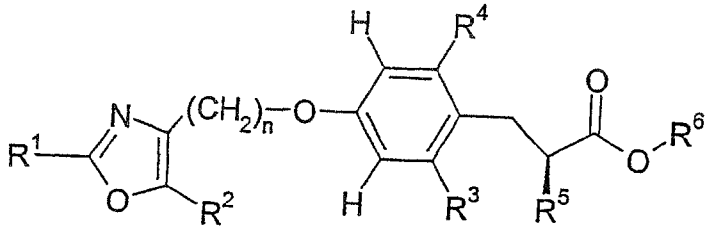
15. 按照权利要求 1-12 中任何一项的化合物在制备用于治疗和/或预防受 PPARα 和/或 PPARγ 激动剂调节的疾病的药物中的应用。

16. 按照权利要求 15 的应用，其中所述疾病是糖尿病，升高的血压，提高的脂质和胆固醇水平，动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病或增殖性疾病。

17. 按照权利要求16的应用，其中所述疾病是非胰岛素依赖型糖尿病。

手性的噁唑-芳基丙酸衍生物和它们作为 PPAR 激动剂的应用

本发明涉及新型噁唑衍生物，它们的制备和它们作为药物的应用。特别是，本发明涉及式（I）的化合物及其药用盐和/或药用酯，



(I)

其中

R^1 是芳基或杂芳基；

R^2 是氢，低级烷基，或氟代低级烷基；

R^3 和 R^4 彼此独立地为氢，羟基，卤素，低级烷基，氟代低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基低级烷基，低级烷氧基，氟代低级烷氧基，羟基低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氧基，或低级链烯基，

其中 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢；

R^5 是低级烷氧基，氟代低级烷氧基，低级链烯基氧基，氟代低级链烯基氧基，芳氧基，芳基低级烷氧基，或芳基氟代低级烷氧基；

R^6 是氢或低级烷基；

n 为 1，2 或 3。

过氧化物酶体增殖物激活性受体(PPAR's)是核激素受体超家族成员，这些成员是调节基因表达的配体-活化性转录因子。已经鉴定并克隆了它们的不同亚型。这些不同的亚型包括 PPARα、PPARβ(也称作 PPARδ)和 PPARγ。存在至少两种主要的 PPARγ同工型。尽管 PPARγ1 在大部分组织中遍在表达，但是几乎仅在脂肪细胞中发现了较长的同工型 PPARγ2。相反，PPARα主要在肝、肾和心脏中表达。PPAR's 调节各种身体反应，包括

葡萄糖稳态和脂质稳态、细胞分化、炎症反应和心血管事件。

糖尿病是患者控制血糖水平的能力受损的疾病，因为患者已经部分丧失了对胰岛素作用作出适当反应的能力。在通常称作非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的并且折磨着 80-90%的发达国家中全部糖尿病患者的 II 型糖尿病(T2D)中，胰腺中的胰岛仍然产生胰岛素。然而，主要为肌肉、肝和脂肪组织的靶器官对胰岛素刺激表现出深度抗性且身体通过产生非生理性的高水平胰岛素补偿。而在疾病的晚期阶段，因胰腺衰竭而导致胰岛素分泌下降。除此之外，T2D 是代谢-心血管疾病综合征。与 T2D 相关的并发症（comorbidities）中例如有胰岛素抗性、脂血异常（dyslipidemia）、高血压、内皮机能障碍和炎性动脉粥样硬化。

目前对糖尿病的一线疗法通常包括低脂肪和低葡萄糖膳食以及锻炼。然而，顺应性是有限的且随着疾病的进展，用例如磺酰脲或二甲双胍这样的降血糖药治疗就变得必不可少。目前已经引入了使患者对其自身胰岛素恢复敏感的具有前途的一类新药(胰岛素致敏剂)，由此使血糖和甘油三酯水平恢复至正常并消除，或至少减少对外源性胰岛素的需求。吡格列酮(pioglitazone)(Actos™)和罗西格列酮（rosiglitazone）(Avandia™)属于噻唑烷二酮(TZD)类 PPARγ-激动剂且是在几个国家被批准用于 NIDDM 的首批代表性药物。然而，这些化合物存在各种副作用，包括罕见的但却是严重的肝毒性(正如使用曲格列酮所观察到的)，且它们增加人的体重。因此，迫切需要用于治疗 NIDDM 的新的、更好的且更有效的药物。近期的研究提供了证据证明 PPARα和 PPARγ的共同激动作用（coagonism）可以产生具有增强的治疗潜能、即除了使葡萄糖和胰岛素水平正常化之外，还具有改善的脂质分布作用的化合物(Keller 和 Wahli: 《内分泌与代谢趋向》（Trends Endocrin. Metab. ）1993; 4:291-296, Macdonald 和 Lane: 《最新生物学》（Current Biology）第 5 卷 pp.618-621 (1995))。最近的观察进一步表明存在独立的 PPARα介导的对胰岛素-致敏的作用，其可以继而导致脂质的降低（Guerre-Millo 等；J Biol Chem 2000；275：16638-16642）。因此，期望将 PPARα活性结合到 PPARγ激动剂中以产生更有效的治疗和/或预防糖尿病的药物。

本发明的新化合物优于本领域中已知的化合物，因为它们可以同时和极为有效地结合 PPARα和 PPARγ并激活它们。因此，这些化合物结合了PPARγ活化的降血糖（anti-gylcemic）作用和 PPARα活化的抗脂血异常（anti-dyslipidemic）作用。因此，血糖和胰岛素减少(=胰岛素致敏), 甘油三酯降低，而 HDL 胆固醇增加(=改善的脂质分布)。此外，这类化合物还可以降低 LDL 胆固醇、降血压并对抗炎性动脉粥样硬化。由于通过 PPARα和 PPARγ共激动剂（coagonists）致力于 T2D 疾病综合征的多方面，所以它们与本领域中已知的化合物相比具有增强的治疗能力。

与已知化合物相比，本发明的化合物进一步显示改善的药理特性。

除非另有说明，列出下列定义来举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

在本说明书中，所用的术语"低级"指的是由 1-7 个、优选 1-4 个碳原子组成的基团。

术语"卤素"指的是氟、氯、溴和碘。

术语"保护基"指的是用于暂时阻断官能团的活性的基团，诸如、例如酰基、烷氧羰基、芳氧羰基、甲硅烷基或亚胺衍生物。众所周知的保护基例如有可以用于保护氨基的叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、芴基甲氧基羰基或二苯基亚甲基，或可以用于保护羧基的低级烷基-、β-三甲代甲硅烷基乙基-和β-三氯乙基-酯类。

单独或与其它基团联用的术语"烷基"指的是 1-20 个碳原子、优选 1-16 个碳原子、更优选 1-10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。

单独或与其它基团联用的术语"低级烷基"指的是 1-7 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步例举为诸如甲基, 乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等这样的基团。

术语“氟代低级烷基”是指用氟单取代或多取代的低级烷基。氟代低级烷基的实例是例如 CF_3，CF_3CH_2 和$(CF_3)_2CH$。

术语"烷氧基"指的是基团 R'-O-, 其中 R'是烷基。术语"低级烷氧基"指的是基团 R'-O-, 其中 R'是低级烷基。低级烷氧基的实例例如是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基。

术语“氟代低级烷氧基”是指基团 R”-O-，其中 R”是氟代低级烷基。氟代低级烷氧基的实例有例如 CF_3-O，CF_3CH_2-O 和$(CF_3)_2CH$-O。

单独或与联用的术语"低级链烯基"表示含有烯键和多达 8 个、优选多达 6 个、特别优选多达 4 个碳原子的直链或支链烃残基。链烯基的实例是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和异丁烯基。优选的实例是 2-丙烯基。

术语"低级链烯基氧基"指的是基团 R"-O-, 其中 R"是低级链烯基。低级链烯基氧基的实例是丁烯氧基, 特别是丁-3-烯氧基。

术语“氟代低级链烯基氧基”是指以上定义的低级链烯基氧基，其被氟单取代或多取代。低级链烯基氧基的实例有例如(Z)或(E)4,4,4-三氟-丁-2-烯-1-基。

术语"芳基"指的是苯基或萘基, 优选苯基, 它们可以任选被下列基团单取代或多取代，特别是单取代、二取代或三取代：卤素、羟基、 CN、CF_3、NO_2、NH_2、N(H, 低级烷基)、N(低级烷基)$_2$、羧基、氨基羰基、低级烷基、氟代低级烷基、低级烷氧基、苯基和/或苯氧基。优选的取代基是卤素、低级烷基、氟代低级烷基和/或低级烷氧基。

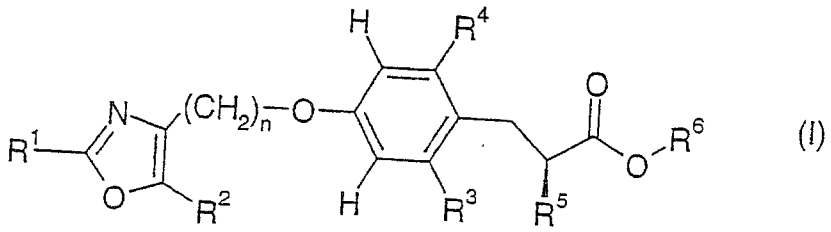
术语"杂芳基"指的是可以含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和/或硫的原子的 5-或 6-元芳环，诸如呋喃基、吡啶基、1,2-二嗪基、1,3-二嗪基和 1,4-二嗪基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基或吡咯基。术语"杂芳基"进一步指的是：含有两个 5-或 6-元环的二环芳香基, 其中一个环或两个环可以含有 1、2 或 3 个选自氮、氧或硫的原子，诸如吲哚或喹啉；或部分氢化的二环芳香基，诸如，例如二氢吲哚基。杂芳基可以具有上述有关术语"芳基"的取代方式。优选的杂芳基是例如可以任选如上所述被取代、优选被卤素、CF_3、低级烷基和/或低级烷氧基取代的噻吩基和呋喃基。

术语"药用盐"包括式(I)的化合物与药用碱的盐如碱金属盐，例如 Na-盐和 K-盐，碱土金属盐，例如 Ca-盐和 Mg-盐，和铵或取代的铵盐，如例如三甲铵盐。

式（I）的化合物也可以是溶剂化、例如水合。可以在制备过程中进行溶剂化或例如可以因最初无水的式（I）化合物的吸湿特性而进行(水合)。术语药用盐还包括药用溶剂化物。

术语“药用酯”包括式（I）的化合物的衍生物，其中羧基已经转化为酯。适当的酯类的实例有低级烷基酯、羟基低级烷基酯、低级烷氧基低级烷基酯，氨基-低级烷基酯，单-或二-低级烷基-氨基-低级烷基酯，吗啉代-低级烷基酯，吡咯烷-低级烷基酯，哌啶子基-低级烷基酯，哌嗪子基-低级烷基酯，低级烷基-哌嗪子基-低级烷基酯和芳烷基酯。优选甲酯、乙酯、丙酯、丁酯和苄酯。特别优选甲酯和乙酯。术语“药用酯”另外包括其中羟基已经用无机酸或有机酸转化为相应的酯的式（I）的化合物，所述无机酸或有机酸如硝酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，乙酸，琥珀酸，酒石酸，甲磺酸，对甲苯磺酸等，它们对生物机体无毒性。

详细地，本发明涉及式（I）的化合物及其药用盐和/或药用酯，



(I)

其中

R^1 是芳基或杂芳基；

R^2 是氢，低级烷基，或氟代低级烷基；

R^3 和 R^4 彼此独立地为氢，羟基，卤素，低级烷基，氟代低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基低级烷基，低级烷氧基，氟代低级烷氧基，羟基低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氧基，或低级链烯基，

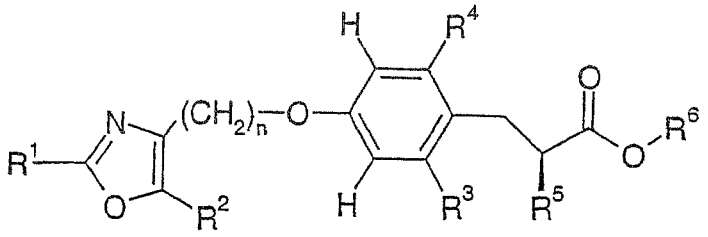
其中 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢；

R^5 是低级烷氧基，氟代低级烷氧基，低级链烯基氧基，氟代低级链烯基氧基，芳氧基，芳基低级烷氧基，或芳基氟代低级烷氧基；

R^6 是氢或低级烷基；

n 为 1，2 或 3。

优选式（I）的化合物及其药用盐和/或药用酯，



(I)

其中

R^1 是芳基或杂芳基；

R^2 是氢，低级烷基，或氟代低级烷基；

R^3 和 R^4 彼此独立地为氢，羟基，卤素，低级烷基，氟代低级烷基，羟基低级烷基，低级烷氧基低级烷基，低级烷氧基，氟代低级烷氧基，羟基低级烷氧基，低级烷氧基低级烷氧基，或低级链烯基，

其中 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢；

R^5 是低级烷氧基，氟代低级烷氧基，低级链烯基氧基，氟代低级链烯基氧基，芳氧基，芳基低级烷氧基，或芳基氟代低级烷氧基；

R^6 是氢或低级烷基；

n 为 1。

上述式（I）的化合物包含与 R^5 相邻的不对称碳原子。按照 Cahn-Ingold-Prelog 规定，R^5 连接的碳原子是 S 构型。

优选其中 R^1 是芳基的以上定义的式（I）的化合物。还优选其中 R^1 是任选地被 1-3 个独立地选自低级烷基、低级烷氧基、卤素和氟代-低级烷基的取代基取代的苯基的化合物，更优选 R^1 是任选地被 1-2 个独立地选自低级烷基、低级烷氧基、卤素的取代基取代的苯基的那些化合物，特别优选其中 R^1 是苯基、2-甲基-苯基，4-异丙氧基-苯基，4-氟代-3-甲基-苯基，2-氟代-苯基，4-异丙基-苯基，2-乙氧基-4-氟代-苯基，3-甲氧基-苯基，或 4-叔丁基-苯基的那些化合物。优选其中 R^1 是被甲基和/或氟取代的苯基、特别是 2-甲基-苯基或 2-氟-苯基的化合物。

另外，优选其中 R^2 是氢或低级烷基的如上定义的化合物，特别优选其中 R^2 是氢或甲基的如上定义的化合物。氢和甲基单独构成分别优选的实

施方案。还优选其中 R^2 是低级烷基、优选甲基的化合物。

本发明的优选实施方案还涉及式（I）的化合物，其中 R^3 和 R^4 彼此独立地为氢，羟基，卤素，低级烷基，氟代低级烷基，或低级烷氧基，其中 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。优选其中 R^3 是氢或甲基的化合物。氢和甲基单独地涉及本发明的优选实施方案。特别优选以上定义的化合物，其中 R^4 是甲基，乙基，氟，氯，三氟甲基，羟基，甲氧基，乙氧基，或异丙氧基。优选地，R^3 是氢和 R^4 是低级烷基，特别是甲基。

本发明另一优选实施方案涉及以上定义的式（I）的化合物，其中 R^5 是低级烷氧基，更优选甲氧基或乙氧基，更优选乙氧基。其它优选的化合物是其中 R^6 为氢的那些。

优选的化合物为其中 R^1 是被甲基和/或氟取代的苯基、R^2 是低级烷基、R^3 是氢、R^4 是低级烷基、R^5 是低级烷氧基和 R^6 是氢的那些。更优选的化合物是其中 R^1 是 2-甲基-苯基或 2-氟-苯基、R^2 是甲基、R^3 是氢、R^4 是甲基、R^5 是乙氧基和 R^6 是氢的那些。

其中 n 为 1，2 或 3 的式（I）的化合物单独地涉及本发明的优选实施方案。

式（I）的化合物的药用盐和式（I）的化合物的药用酯单独地构成本发明的优选实施方案。特别优选式（I）的化合物。

优选的通式（I）的化合物是选自下组的那些：

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯

基}-丙酸,

(S)-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸,

(S)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲

基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧

基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}- 2-乙氧基-丙酸，和

(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

及其药用盐和/或药用酯。

特别优选的式（I）的化合物是选自下组的那些：

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸,

(S)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸,

(S)-3-{2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸,

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸,

(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-

丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，和

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

及其药用盐和/或药用酯。

其它特别优选的式（I）的化合物是选自下组的那些：

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，

(S)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，

(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，和

(S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，

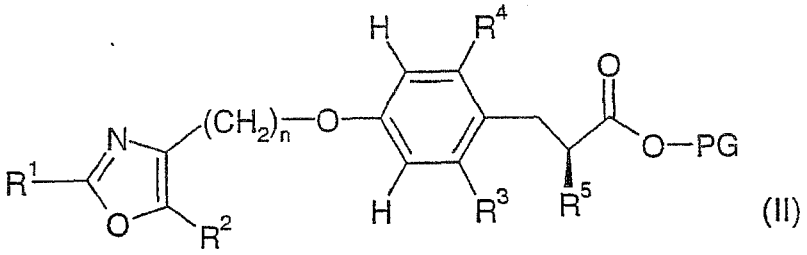
及其药用盐和/或药用酯。

上述每种化合物单独地构成本发明的优选实施方案，特别是(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸及其药用盐和/或药用酯。优选的单独化合物的另一实例是(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸及其药用盐和/或药用酯。优选如上所述的、非药用盐和/或药用酯的化合物。

式 I 的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子并且可以以旋光纯对映异构体、旋光纯非对映异构体或非对映异构体的混合物的形式存在。例如通过拆分外消旋物，不对称合成或不对称色谱法（使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱法）可以获得旋光形式。本发明包括所有形式，其中 R^5 连接的不对称碳是 S 构型。

应当理解本发明通式（I）的化合物可以在官能团上衍生化以提供能够在体内反转为母体化合物的衍生物。能够在体内产生通式（I）的母体化合物的生理学上可接受和代谢不稳定的衍生物也属于本发明的范围内。

本发明的另一方面是制备如上定义的式（I）化合物的方法，该方法包含去除式（II）的化合物中的保护基，



(II)

其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5 和 n 如上定义并且 PG 是保护基。

式（II）化合物中可能的保护基 PG 是例如低级烷基-、β-三甲代甲硅烷基乙基-和β-三氯乙基-酯，可以将它们用于保护相应的羧基。可以例如在 10-50℃的温度范围内、有诸如例如 LiOH 或 NaOH 这样的碱存在下、在诸如例如 H_2O、乙醇、四氢呋喃或二噁烷这样的溶剂或这类溶剂的混合物中除去低级烷基-酯保护基。可以例如在 10-50℃的温度范围内和有乙酸中的锌存在下除去β-三氯乙酯保护基。可以例如在 20-65℃的温度范围内和有氟化四丁铵存在的情况下在四氢呋喃中除去β-三甲代甲硅烷基乙酯保护基。将如上所定义的式(I)化合物转化成药用盐的方法是本领域中公知的。

本发明另外涉及按照如上定义的方法制备的如上定义的式(I)化合物。

如上所述，本发明式（I）的化合物可以用作治疗和/或预防受 PPARα 和/或 PPARγ 激动剂调节的疾病的药物。这些疾病的实例有糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，升高的血压、提高的脂质和胆固醇水平、动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病（如例如 crown 疾病，炎性肠病，结肠炎（collitis），胰腺炎，胆汁郁积/肝纤维化，和具有炎症成分的疾病如例如早老性痴呆（Alzheimer's disease）或受损/可改进的认知功能）和增殖性疾病（癌症如例如脂肉瘤，结肠癌，前列腺癌，胰腺癌和乳腺癌）。优选作

为治疗和/或预防非胰岛素依赖型糖尿病的药物的应用。

本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和/或辅药的药物组合物。

另外，本发明涉及用作治疗活性物质，特别是用作治疗和/或预防受PPARα和/或PPARγ激动剂调节的疾病的治疗活性物质的如上定义的化合物。这些疾病的实例有糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，升高的血压，提高的脂质和胆固醇水平，动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病和增殖性疾病，优选非胰岛素依赖型糖尿病。

在另一个实施方案中，本发明涉及治疗和/或预防受 PPARα 和/或PPARγ 激动剂调节的疾病的方法，该方法包含向人或动物施用式（I）的化合物。这些疾病的优选实例有糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，升高的血压，提高的脂质和胆固醇水平，动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病和增殖性疾病，优选用于治疗和/或预防非胰岛素依赖型糖尿病。

本发明另外涉及如上定义的化合物在治疗和/或预防受 PPARα 和/或PPARγ 激动剂调节的疾病中的应用。这些疾病的优选实例有糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，升高的血压，提高的脂质和胆固醇水平，动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病和增殖性疾病，优选非胰岛素依赖型糖尿病。

另外，本发明涉及如上定义的化合物在制备用于治疗和/或预防受PPARα和/或PPARγ激动剂调节的疾病的药物中的应用。这些疾病的优选实例有糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，升高的血压，提高的脂质和胆固醇水平，动脉粥样硬化性疾病，代谢综合征，内皮机能障碍，促凝血状态，脂血异常，多囊卵巢综合征，炎性疾病和增殖性疾病，优选非胰岛素依赖型糖尿病。这些药物包含如上定义的化合物。

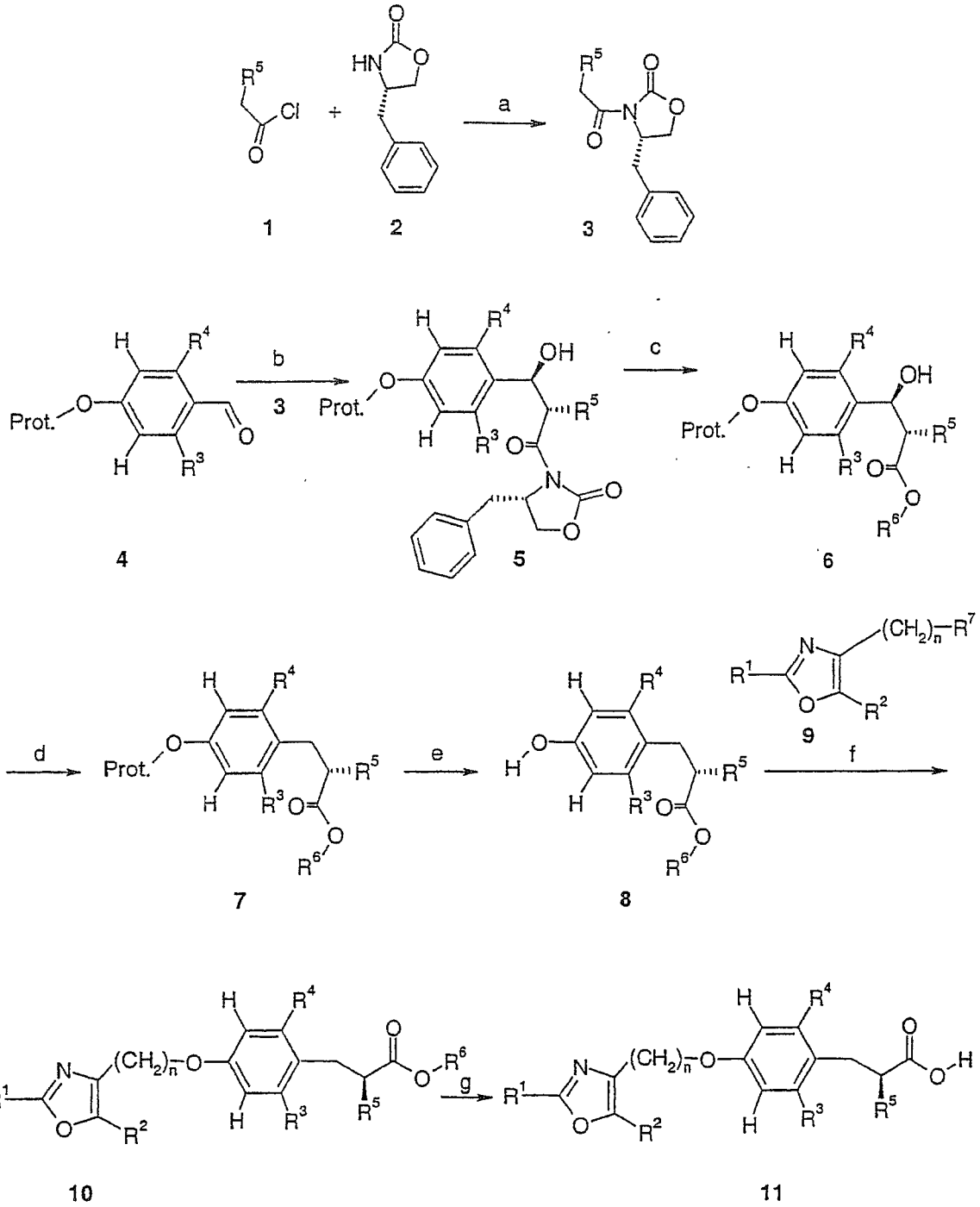
通过以下提供的方法，通过实施例中提供的方法或通过类似方法可以制备式（I）的化合物。单个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员所已知的。原料可以商购或可以通过类似于以下提供的方法的方法，或通过

文本或实施例中引用的参考文献中描述的方法，或通过本领域公知的方法制备。

按照反应路线 1 和 3 描述的方法或通过类似方法可以制备纯手性的式（I）的化合物（反应路线 1 中的化合物 10 和 11 和反应路线 3 中的化合物 6 和 7）。

例如按照反应路线 2 或 4 描述的方法或通过类似方法可以合成式（I）的化合物的外消旋物[反应路线 2 中的化合物 9 和化合物 10，和反应路线 4 中的化合物 9 和 11]。然后可以通过本领域已知的方法从式（I）的化合物的外消旋物中制备旋光纯的对映异构体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体。

反应路线 1



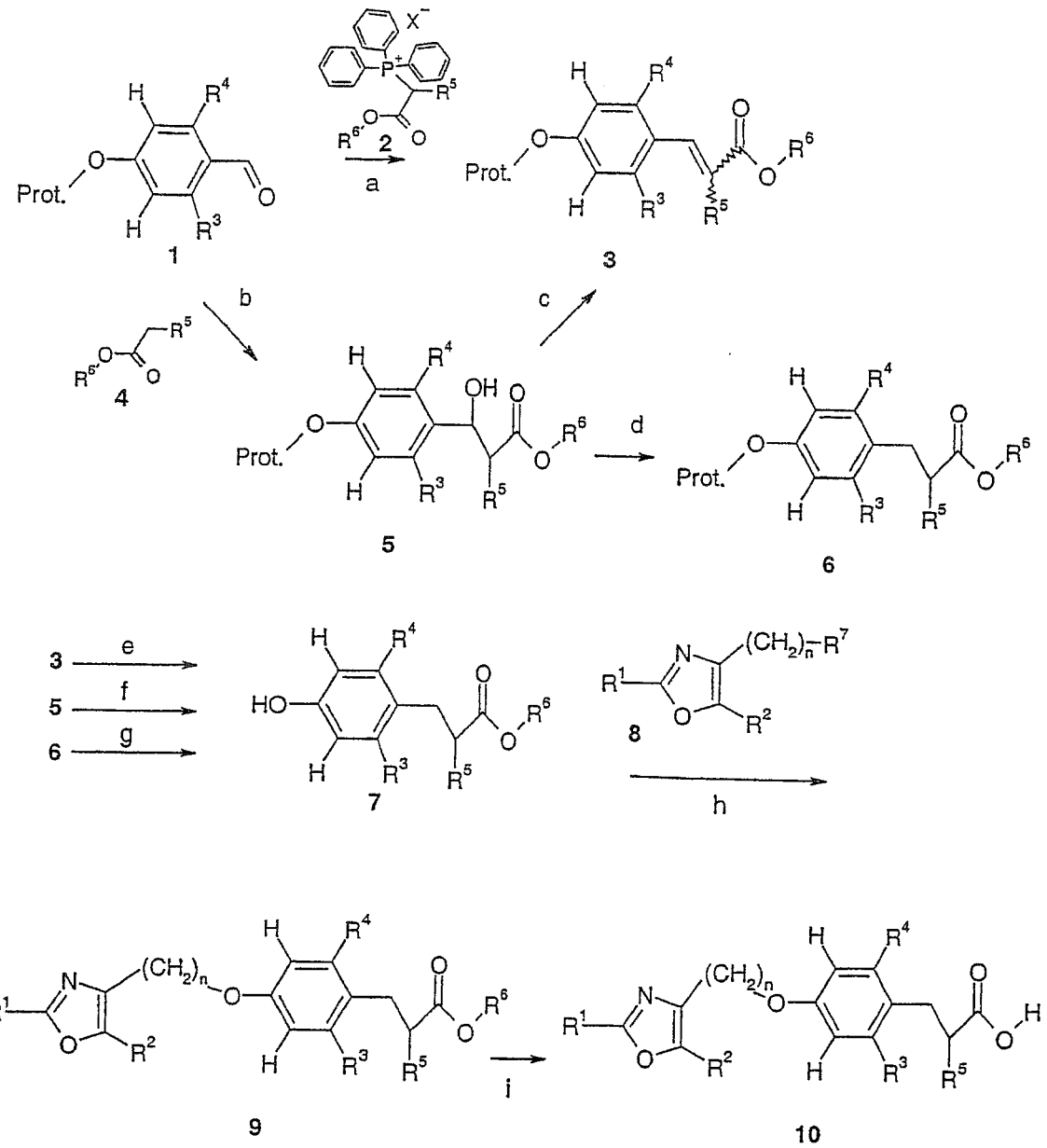
按照反应路线 1 中描述的方法或者通过本领域类似的方法可以制备纯手性的式 10 的 α-烷氧基-苯基-丙酸酯和式 11 的游离酸。

在强碱如正丁锂的存在下，在惰性溶剂如四氢呋喃中在大约-78℃的温度下，将公知的手性助剂 2 [(S)-4-苄基-噁唑烷-2-酮]与烷氧基-乙酰氯 1 缩合，产生结构单元 3（步骤 a）。后者然后按照在先文献[Tetrahedron Asymmetry (1999), 10, 1353-1367]用二丁基硼-三氟甲磺酸盐

（dibutylboron-triflate）和季胺如三乙胺在二氯甲烷中处理，以产生相应的烯醇化硼，其随后在低温下与醛 4 反应（如反应路线 5 所概述制备），产生化合物 5（步骤 b）。在这些羟醛化合物 5 中，四种可能的立体异构体中的一种强烈占优（关于苄基位置没有严格证据显示的立体化学）。化合物 5 通过三步顺序转化为酚中间体 8，所述三步顺序包括：i）仅使用最小过量的在作为溶剂的相应醇中的醇化物或在溶剂如四氢呋喃或二噁烷中，在-20℃至室温的温度下小心控制酯形成，生成酯化合物 6（步骤 c）；ii）用还原剂如例如三乙基甲硅烷，在路易斯酸如三氟化硼或质子酸如三氟乙酸的存在下，在适当溶剂如三氟乙酸自身或二氯甲烷中，在 0℃和 60℃之间去除 6 中的苄型羟基，产生保护的酚化合物 7（步骤 d）；iii）通过标准技术例如使用氢和催化剂如钯催化加氢，或通过使用二甲硫和二乙醚合三氟化硼在溶剂如二氯甲烷中在室温和溶剂回流温度之间，确保去除保护基，例如苄基，提供酚化合物 8（步骤 e）；三个反应步骤 c，d，e 的顺序可以互换，催化加氢也可以用于同时去除苄型羟基官能团和苄基保护基，优选在酸如草酸存在下在溶剂如醇类中使用披钯木炭作为催化剂，温度约为室温，氢压力可达 100 巴。

按照公知方法芳基-噁唑化合物 9（如反应路线 6 和 7 所述制备）与酚 8 缩合：如果 R^7 表示羟基，例如通过 *Mitsunobu*-反应，使用三苯膦和二-叔丁基-、二异丙基-或二乙基-偶氮二羧酸酯作为试剂；该转化优选在溶剂如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃中在环境温度下进行。备选地，如果 R^7 表示表示卤化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯部分，可以在室温至 140℃的范围的温度、优选在 50℃左右的温度和有如碳酸铯或碳酸钾这样的弱碱存在的情况下在如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮这样的溶剂中使芳基-噁唑化合物 9 与酚 8 反应，以产生醚化合物 10 (步骤 f)。那些可以任选地按照标准方法水解，例如通过在极性溶剂混合物如四氢呋喃/乙醇/水中用碱性氢氧化物如 LiOH 或 NaOH 处理，导致羧酸 11（步骤 g）。如果如实验部分详述应用小心控制的反应条件，在该反应顺序中几乎不发生任何外消旋化。通过手性 HPLC 或通过 ^{1}H-NMR-波谱学在手性溶剂如 1-(9-蒽基)-2,2,2-三氟代-乙醇的存在下可以测定化合物 10 和 11 的光学纯度，已经发现其在所有例举的情形中高于 95%。

反应路线 2



醛 1（如反应路线 5 所述制备）可以与维悌希（Wittig）盐 2 如(1,2-二乙氧基-2-氧代乙基)三苯基氯化鏻或(1,2-二甲氧基-2-氧代乙基)三苯基溴化鏻在溶剂如异丙醇、二氯甲烷或四氢呋喃或其混合物中，在碱如碳酸钾、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯（DBU）或 1,1,3,3-四甲基胍的存在下，优选在 0℃和溶剂的回流温度之间反应，提供作为 E 和/或 Z 异构体的丙烯酸

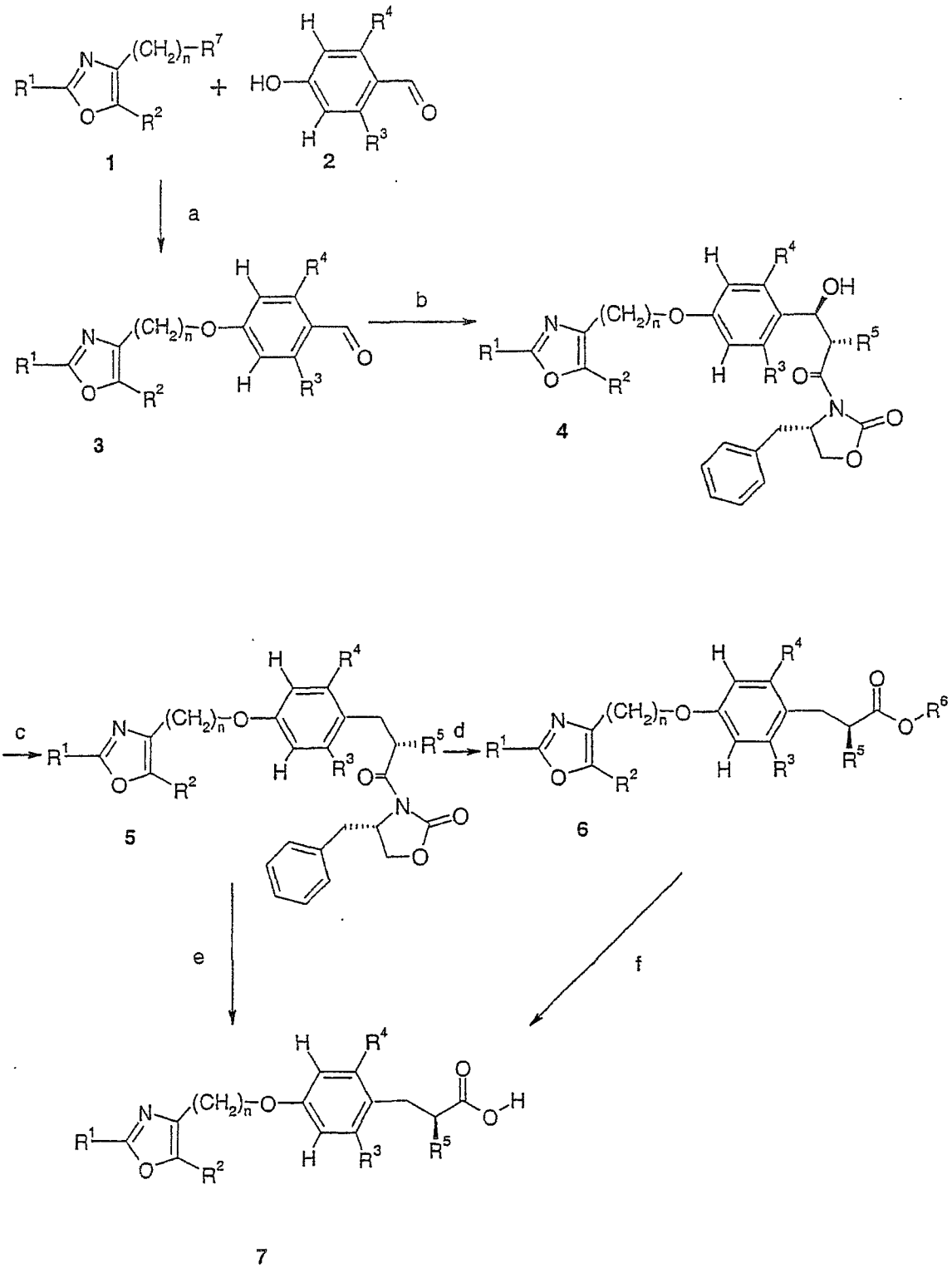
酯 3（步骤 a）。优选在室温和 1 atm 氢压力下，在溶剂如甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙酸、二氯甲烷及其混合物中，使用披钯木炭作为催化剂的丙烯酸酯 3 的氢化提供外消旋酯 7，条件是保护基可以还原性裂解（步骤 e）。

备选地，醛 1 与烷氧基-乙酸酯 4 的烯醇化物（优选烯醇化锂，通过在 -78℃下用非亲核性强碱如二异丙基酰胺锂在惰性溶剂如四氢呋喃中处理 4 制备）优选在大约-78℃的温度下，在溶剂如四氢呋喃中反应，提供作为非对映异构体混合物的羟醛产物 5（步骤 b）。如以上关于反应路线 1 中化合物 6 向化合物 7 转化所述，去除苄型羟基，产生外消旋酯 6（步骤 d）；然后可以通过标准技术，如关于反应路线 1 中化合物 7 向化合物 8 的转化所述，进行保护基如苄基的去除，以提供酚化合物 7（步骤 g）。如关于反应路线 1 中化合物 6 向化合物 8 的转化所述，催化加氢还可以用于将苄基保护的羟基化合物 5 一步转化为酚化合物 7（步骤 f）。在去除苄型羟基之前也可以进行保护官能团的裂解；在该情形中，可以选择与刚才关于化合物 5 转化描述的类似的反应条件来去除苄型羟基。

作为备选的方法，在溶剂如苯或甲苯中，优选在允许去除形成的水的条件下（例如使用迪安-斯达克榻分水器或在分子筛的存在下），在室温和溶剂回流温度之间的温度下可以用催化量的酸如对甲苯磺酸处理化合物 5，以产生丙烯酸酯 3（步骤 c）。

完全类似于关于反应路线 1 中纯手性的酚中间体所述，可以进行酚中间体 7 向酯 9 和/或酸 10 的转化（步骤 h 和 i）。

反应路线 3



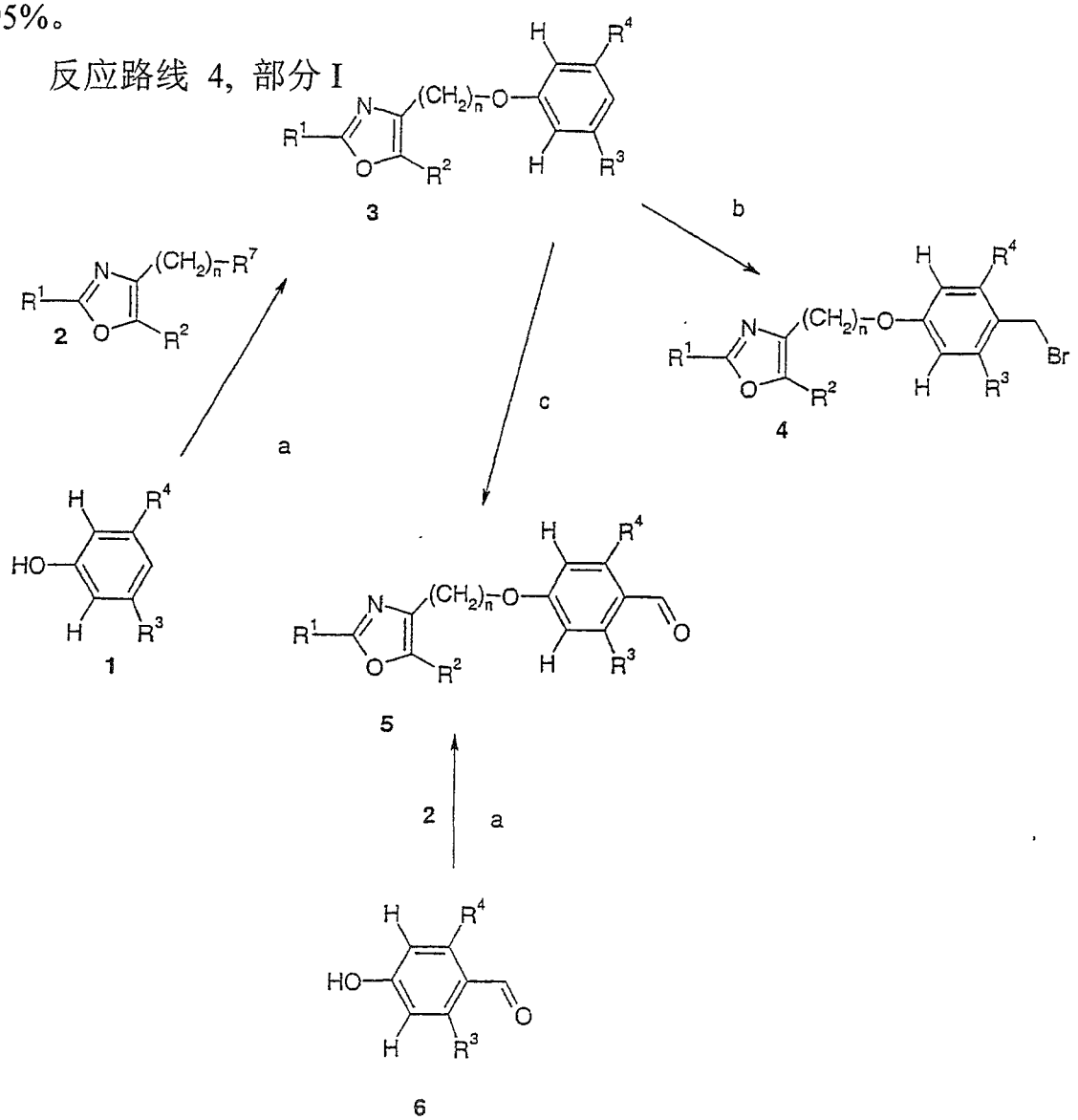
还可以按照反应路线 3 所述线性合成顺序制备纯手性的式 6 的 α-烷氧基-苯基-丙酸酯和式 7 的游离酸。因此，以不同的顺序使用反应路线 1 已经描述的反应类型，以芳基-噁唑合成子（synthon）1（如反应路线 6 和 7 所述制备）与酚 2（如反应路线 5 所述制备）的缩合开始，提供具有醛部

分的醚化合物 3（步骤 a）。如果 R^3 和/或 R^4 含有可能与下列反应步骤不相容的官能团，例如 R^3 和/或 R^4 可能是酚 OH-官能团，那么保护基如叔丁基-二甲基-甲硅烷基部分应当与该官能团连接。该保护基然后可以在反应顺序稍后的适当阶段去除。

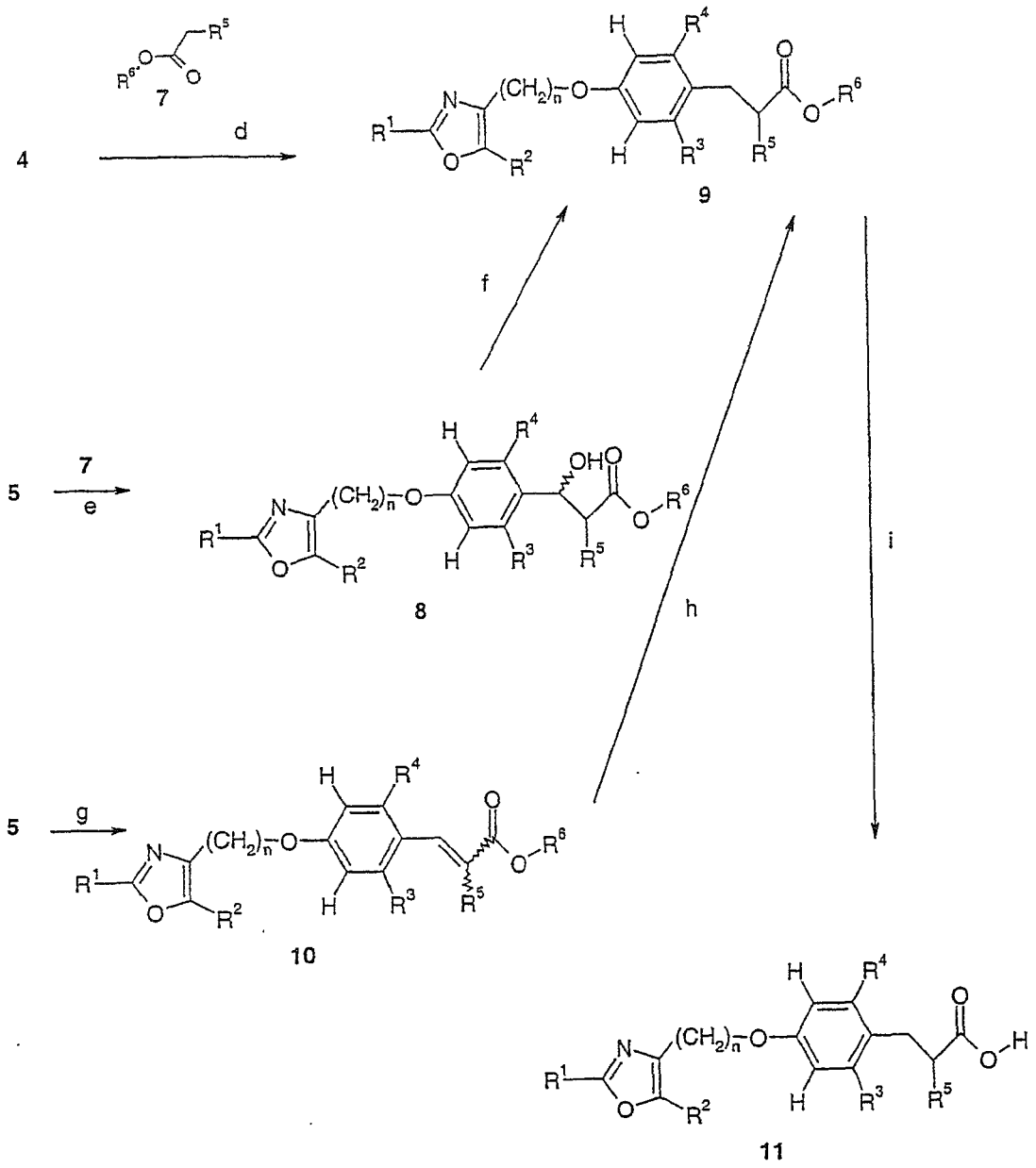
这些醚化合物 3 然后与手性合成子（反应路线 1 中的化合物 3）反应形成羟醛-加合物 4（步骤 b）。去除化合物 4 中的苄型羟基官能团导致化合物 5（步骤 c），如关于反应路线 1 和 2 中类似反应所述，其可以分别转化为相应的酯 6（步骤 d）或酸 7（步骤 e）。

任选地，酯化合物 6 可以水解成酸 7（步骤 f）。通过手性 HPLC 或通过 ^{1}H-NMR-波谱学在手性溶剂如 1-(9-蒽基)-2,2,2-三氟代-乙醇的存在下可以测定化合物 6 和 7 的光学纯度，已经发现其在所有例举的情形中高于 95%。

反应路线 4, 部分 I



反应路线 4, 部分 II



完全类似于关于反应路线 1 中纯手性的酚中间体 8 和芳基-噁唑化合物 9 所述，芳基-噁唑化合物 2（如反应路线 6 和 7 所述制备）与酚 1 或醛 6（如反应路线 5 所述制备）缩合；如此获得醚化合物 3 或醛 5（步骤 a）。前者然后进行溴甲基化，例如通过用三噁烷和 HBr、优选 62% HBr 水溶液，在惰性溶剂、优选二氯甲烷中，优选在 0℃下处理，产生高度反应性的、经常非常不稳定的亲电子试剂 4（步骤 b）。亲电子试剂 4 适于烷基化烷氧

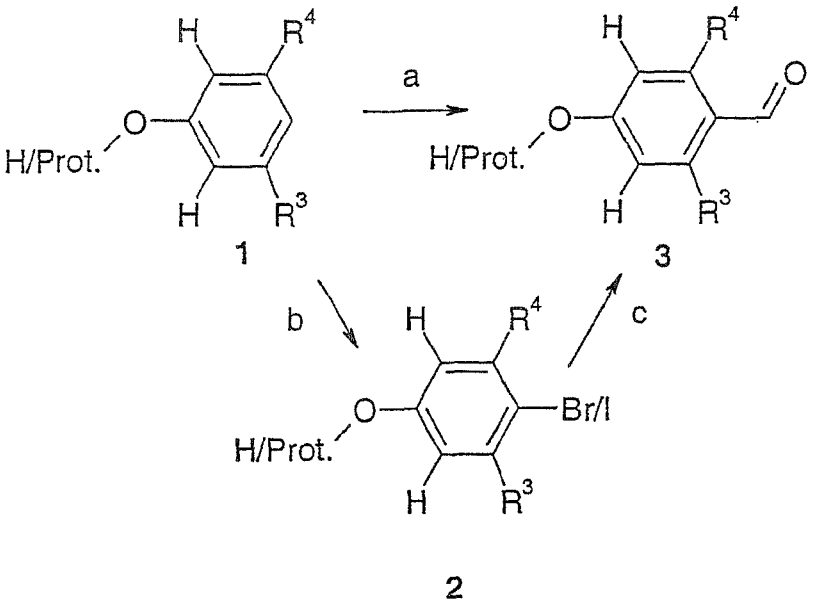
基-乙酸酯 7（R^6=低级烷基），优选烯醇化锂，其通过在-78℃下用非亲核性强碱如二异丙基酰胺锂在惰性溶剂如四氢呋喃中处理 4 制备，产生酯 9（步骤 d）。为了提高烯醇化物亲核试剂的反应性，优选在助溶剂如六甲基磷酰胺(HMPA)或 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)的存在下进行反应。

备选地，如关于反应路线 2 中化合物 1 和化合物 4 的类似反应所述，醛化合物 5 与烷氧基-乙酸酯 7 的烯醇化物反应，产生作为非对映体混合物的羟醛产物 8（步骤 e），所述醛化合物 5 还可以通过 Vilsmeier 甲酰化或通过在四氯化钛的存在下、优选在二氯甲烷中在-78℃和溶剂回流温度之间的温度下使用二氯甲基甲基醚的甲酰化获自醚中间体 3（步骤 c）。去除化合物 8 中的苄型羟基导致外消旋的酯 9（步骤 f），如分别关于反应路线 1，2 和 3 中类似反应所述。

备选地，如关于反应路线 2 中化合物 1 向化合物 3 的转化所述，醛 5 可以与维悌希（Wittig）盐反应，产生作为 E 和/或 Z 异构体的丙烯酸酯 10（步骤 g）。如关于反应路线 2 中类似反应所述，丙烯酸酯 10 的氢化导致化合物 9（步骤 h）。完全类似于关于反应路线 1 中纯手性的化合物 10 所述，可以进行外消旋酯化合物 9 的水解，导致羧酸 11（步骤 i）。

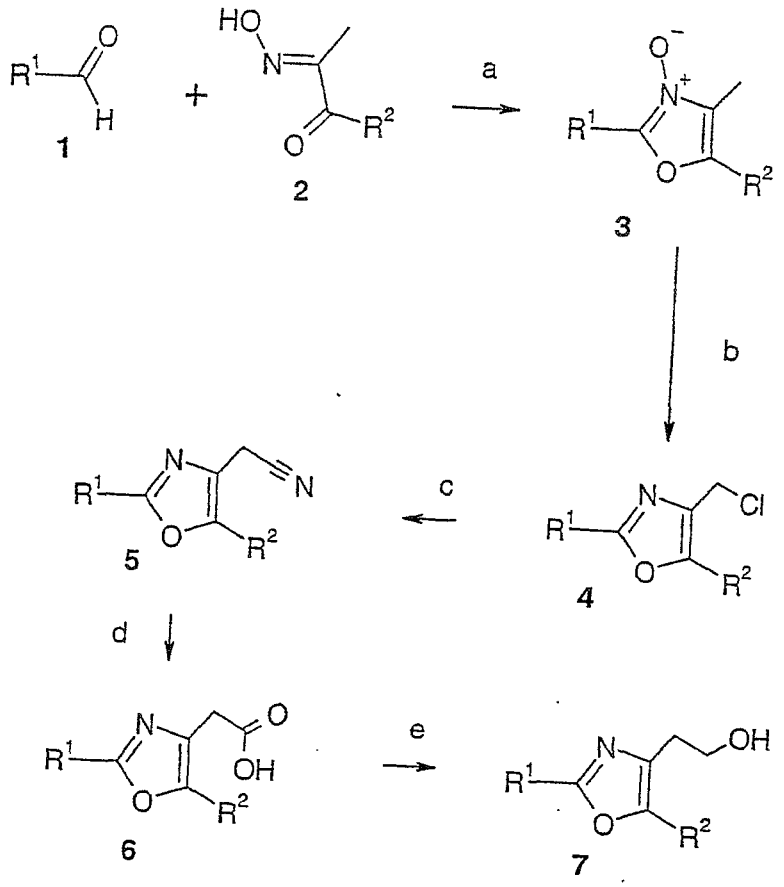
醛 4(反应路线 1)，醛 1(反应路线 2)，醛 2(反应路线 3)，和醛 6(反应路线 4)已知或者可以通过本领域已知方法合成。这些关键中间体可能合成的实例在反应路线 5 中给出。

反应路线 5



通过已知的甲酰化反应如例如 *Vilsmeier* 甲酰化，通过用六亚甲基四胺在酸性条件下例如在硫酸存在下处理，或优选用三氟乙酸作为溶剂在 0℃和三氟乙酸的回流温度之间处理，或通过用二氯甲基甲基醚在四氯化钛的存在下、优选在二氯甲烷中在-78℃和溶剂的回流温度之间（步骤 a）甲酰化，已知的酚 1 可以转化为醛 3；备选地，可以使用两步方法：例如通过使用 N-溴-或 N-碘-琥珀酰亚胺，例如在浓硫酸和四氢呋喃的混合物中，优选在环境温度下将卤素原子引入对位，接着通过优选在约-78℃的温度下用烷基-锂试剂如正丁基锂处理实现金属卤素交换，并用甲酰转移试剂如 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲酰基-哌啶猝灭（步骤 b 和 c）。备选地，羰基化反应可以用于步骤 c 中引入甲酰基，例如通过在优选约 100℃的温度下使用诸如 N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中的甲酸钠，二(三苯膦)钯(II)二氯化物和 CO 气体。

反应路线 6

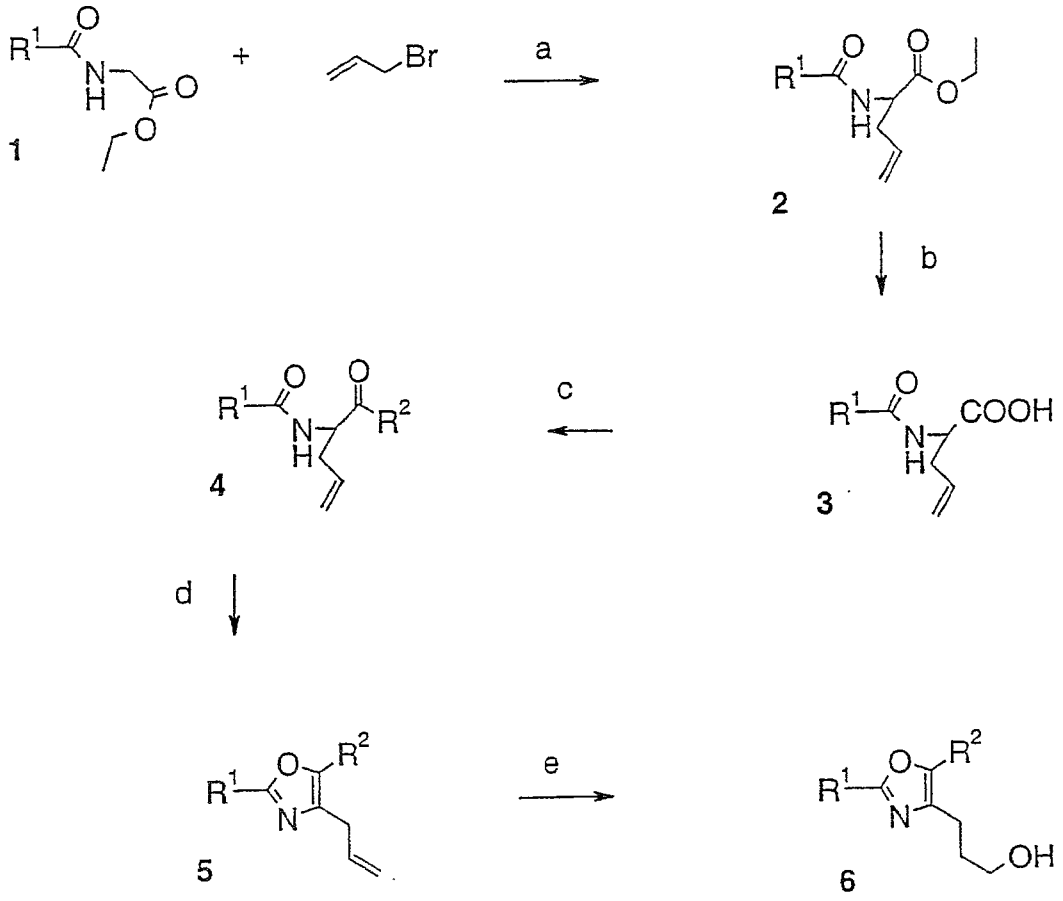


醛 1 可商购或者已知。按照在前文献(Diels, O.; Riley, K.; Chem Ber (1915), 48, 897)在羟酸、典型地 HCl 的存在下，在极性溶剂如 AcOH 中它们与二酮基-单肟 2 缩合，产生噁唑-N-氧化物 3（步骤 a）。随后在回流下用二氯甲烷中的$POCl_3$处理，提供相应的伯氯化物 4 (Goto, Y.; Yamazaki, M.; Hamana, M.; Chem Pharm Bull (1971), 19, 2050, 步骤 b。伯氯化物 4 照原样使用，按照非常确实的方法转化为相应的伯醇[例如在高温下在碘化钠、碳酸钾的存在下使用乙酸，随后皂化形成的乙酸酯（例如在乙醇/水中在室温下使用氢氧化锂）]。备选地，伯氯化物 4 进一步使用 NaCN 通过 S_N2-反应加工，经过腈 5（步骤 c），彻底水解（步骤 d）和还原（步骤 e），例如使用四氢呋喃中的硼烷，产生结构单元 7。由伯氯化物 4 制备的羟-乙基化

合物 7 或羟甲基化合物对应于或者可以转化为化合物 9 (反应路线 1), 8 (反应路线 2), 1 (反应路线 3) 或 2 (反应路线 4)，例如通过在二氯甲烷中在碱如三乙胺的存在下优选在-20℃和室温之间的温度范围内用甲磺酰氯处理，或者通过与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦在溶剂如四氢呋喃中、优选在室温和溶剂回流温度之间的温度范围内反应；由此分别产生作为甲磺酰酯、氯化物或溴化物的化合物 9 (反应路线 1), 8 (反应路线 2), 1 (反应路线 3) 或 2 (反应路线 4)。

R^2 等于氢的 4-氯甲基-2-芳基或 2-杂芳基-噁唑 4 优选如例如 Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10 (17), 2041-2044 所述，由相应的芳基或杂芳基甲酰胺和 1,3-二氯丙酮制备。

反应路线 7



N-酰基-甘氨酸酯 1 可商购，已知或者可以通过 N-酰基化的标准操作制备。通过用强酸、非亲核碱如 LiHMDS 在质子惰性溶剂如 THF 中、典型地在-78℃下双脱质子化，接着用烯丙基溴处理选择性地产生 C-烷基化的产物 2（步骤 a），可以容易地获得单烯丙基化的酯 2。标准的水解产生中间体酸 3（步骤 b），根据非常确实的现有文献（J. Med. Chem. (1996), 39, 3897），其然后转化为化合物 4（步骤 c）。使用三氟乙酸和三氟乙酸酐或 *Burgess*-试剂（甲基-N-三乙氨溶基磺酰-氨基甲酸酯）将环闭合为噁唑，产生关键中间体 5（步骤 d），其最终通过硼氢化加工为目标醇 6，例如使用 THF 中的 9-BBN 和随后用 H_2O_2 和 NaOH 氧化加工（步骤 e）。醇 6 对应于或者可以转化为化合物 9(反应路线 1), 8 (反应路线 2), 1 (反应路线 3)或 2 (反应路线 4)，例如通过在二氯甲烷中在碱如三乙胺的存在下优选在-20℃和室温之间的温度范围内用甲磺酰氯处理，或者通过与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦在溶剂如四氢呋喃中、优选在室温和溶剂回流温度之间的温度范围内反应；由此分别产生作为甲磺酰酯、氯化物或溴化物的化合物 9 (反应路线 1), 8 (反应路线 2), 1 (反应路线 3)或 2 (反应路线 4)。

进行下列试验以便测定式（I）化合物的活性。

可以在下列文献中找到有关进行试验的背景信息: Nichols JS 等“对过氧化物酶体增殖物激活性受体γ配体结合结构域的闪烁亲近测定法的开发”（"Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain"）, (1998) 一《生物化学年鉴》（Anal. Biochem.）257:112-119。

通过 RT-PCR 分别从人脂肪细胞和小鼠肝 cRNA 中获得人 PPARα和小鼠 PPARγ的全长 cDNA 克隆，将它们克隆入质粒载体并通过 DNA 测序验证。构建细菌和哺乳动物表达载体以产生与 PPARγ(aa 174－476)和 PPARα(aa 167－469)配体结合结构域(LBD)融合的谷胱苷肽-s-转移酶(GST)和 Gal4 DNA 结合结构域蛋白。为了完成该步骤，通过 PCR 由全长克隆扩增编码 LBDs 的克隆的序列的部分且然后将它们亚克隆入质粒载体。通过 DNA 序列分析验证最终的克隆。

通过标准方法在大肠杆菌菌株 BL21(pLysS)细胞中进行 GST-LBD 融合

蛋白的诱导、表达和纯化(参考文献:《最新分子生物学方案》(Current Protocols in Molecular Biology), Wiley Press, 由 Ausubel 等编辑)。

放射性配体结合试验

在 TKE10 (10 mM Tris-HCl, pH 8、50 mM KCl、2 mM EDTA、0.1 mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10 mM DTT)中测试 PPARα受体的结合情况。对 96 孔的各孔而言,在 RT 下将 2.4 ug 等量的 GST-PPARα-LBD 融合蛋白和放射性配体、例如 40000 dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯基氨基)-3-{4-[1,1-二氟-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸在 100 ul 体积中保温 2 小时。通过固相分离、使用填充了 80 ul SG25 的 MultiScreen 平板(Millipore)、按照制造商的建议从未结合的配体中除去结合的配体。

在 TKE50 (50 mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl、2 mM EDTA、0.1 mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10 mM DTT)中测试 PPARγ受体的结合情况。对 96 孔反应的每一个而言,通过振摇使 140 ng 等量的 GST-PPARγ-LBD 融合蛋白与 10 ug SPA 珠(PharmaciaAmersham)在 50 ul 终体积中结合。将所得淤浆在 RT 下温育 1 小时并以 1300 g 离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液并在 50 ul TKE 中再溶解含有受体包被的珠的半干性沉淀。为进行放射性配体结合,例如加入 50 ul 体积中的 10000 dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯基氨基)-3-{4-[1,1-二氟-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸,将该反应体系在 RT 下温育 1 小时并进行闪烁亲近计数。所有结合试验均在 96 孔平板上进行且使用 OptiPlates (Packard)在 Packard TopCount 上测定结合配体的量。在有 10^{-4} M 未结合化合物存在的情况下测定非特异性结合。按照一式三份制作 10^{-10}M－10^{-4}M 浓度范围内的剂量反应曲线。

荧光素酶转录报道基因试验

使幼仓鼠肾细胞(BHK21 ATCC CCL10)生长在 37℃下和 95% O2:5% CO_2 气中的含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中。以 10^5 个细胞/孔的密度将细胞接种在 6 孔平板上且然后用 pFA-PPARγ-LBD 或 pFA-PPARα-LBD 表达质粒＋报道质粒和编码作为标准化对照品的碱性磷酸酶(SEAP)的可分泌形式的表达质粒进行批量转染。按照提示的方案使用 Fugene 6 试剂

(Roche Molecular Biochemicals)完成转染。在转染后 6 小时通过胰蛋白酶消化收集细胞并以 10^4 个细胞/孔的密度接种在 96 孔平板上。使细胞粘着 24 小时后，除去培养基并用 100 ul 不含酚红而含有测试物质或对照配体(终浓度 0.1% DMSO)的培养基替换。在将细胞与物质一起温育 24 小时后，回收 50 ul 上清液并分析 SEAP 活性(Roche Molecular Biochemicals)。弃去剩余的上清液，每孔加入 50 ul PBS，随后加入一个体积的荧光素酶 Constant-Light 试剂(Roche Molecular Biochemicals)以裂解细胞并引发荧光素酶反应。用 Packard TopCount 测定 SEAP 和荧光素酶的发光。将荧光素酶活性对 SEAP 对照品校准并将有测试物质存在情况下的转录活化表示为在没有所述物质存在情况下温育的细胞中的活化倍数（fold-activation）。使用 XLfit 程序(ID Business Solutions Ltd. UK)计算 EC50 值。

本发明化合物的游离酸（R^6 是氢）对 PPARα和 PPARγ显示出的 IC_{50} 值为 0.1 nM－50 μM、优选 1 nM－10 μM。这些化合物进一步对 PPARα和 PPARγ显示出的 EC_{50} 值为 0.1 nM－50 μM、优选 1 nM －10 μM。其中 R^6 不是氢的化合物在体内转化为其中 R^6 是氢的化合物。下表显示对于本发明一些所选的化合物和本领域已经已知的化合物（例如：Rosiglitazone, Drugs 1999, Vol 57(6), 921-930）的测量值。

	PPARα IC_{50}	PPARγ IC_{50}	PPARα EC_{50}	PPARγ EC_{50}
实施例 2	30 nmol/l	58 nmol/l	163 nmol/l	115 nmol/l
实施例 3	87 nmol/l	506 nmol/l	57 nmol/l	87 nmol/l
实施例 5	155 nmol/l	146 nmol/l	38 nmol/l	124 nmol/l
实施例 9	196 nmol/l	129 nmol/l	21 nmol/l	33 nmol/l
实施例 17	73 nmol/l	31 nmol/l	186 nmol/l	174 nmol/l
实施例 23	52 nmol/l	48 nmol/l	306 nmol/l	138 nmol/l
实施例 25	177 nmol/l	129 nmol/l	26 nmol/l	75 nmol/l
实施例 29	2380 nmol/l	1730 nmol/l	213 nmol/l	678 nmol/l
实施例 37	74 nmol/l	318 nmol/l	14 nmol/l	12 nmol/l
实施例 43	131 nmol/l	33 nmol/l	150 nmol/l	57 nmol/l
罗西格列酮	非活性的	1090 nmol/l	非活性的	405 nmol/l

可以将式（I）的化合物及其药用盐和酯类作为药物使用，例如，作为肠、非肠道或局部给药用的药物制剂形式使用。例如，可以通过口服、例如以片剂、包衣片、锭剂、硬胶囊和软胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式给予式（I）的化合物及其药用盐和酯类；通过直肠、例如以栓剂形式给予式（I）的化合物及其药用盐和酯类；通过非经肠道、例如以注射液或输液形式给予式（I）的化合物及其药用盐和酯类；或通过局部、例如以软膏剂、霜剂或油剂形式给予式（I）的化合物及其药用盐和酯类。

可以按照与本领域技术人员熟知的方式进行药物制剂的制备，其通过将所述式（I）的化合物及其药用盐或酯类与适宜的非毒性的惰性的治疗上相容的固体或液体载体物质且如果需要与常用药物辅剂一起制成盖仑给药剂型来实现。

合适的载体物质不仅有无机载体物质，而且还有有机载体物质。因此，例如可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐用作片剂、包衣片、锭剂和硬胶囊用的载体物质。用于软胶囊的载体物质例如是植物油、蜡、脂肪和半固体液体多元醇类(取决于活性组分的性质，不过，在软胶囊的情况中不需要载体)。用于生产溶液和糖浆剂的适宜载体物质例如是水、多元醇类、蔗糖、转化糖等。用于注射液的适宜载体物质例如是水、醇类、多元醇类、甘油和植物油。用于栓剂的适宜载体物质例如是天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇类。用于局部用制剂的适当载体物质是甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇类、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

考虑将常用的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、增稠剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、加溶剂、着色剂和遮盖剂以及抗氧化剂用作药物辅剂。

式（I）化合物的剂量可以在宽限内改变，这取决于所控制的疾病、患者的年龄和个体情况以及给药方式，且该剂量当然应适应每种特定情况中的个体需要。对成年患者而言，考虑每日剂量约为 0.1 mg—约 1000 mg, 尤其是约 0.1 mg—约 100 mg。随剂量的不同，适宜分几个剂量单位给予所述的每日剂量。

所述的药物制剂方便地含有约 0.05-500 mg、优选 0.05-100 mg 的式（I）

的化合物。

下列实施例用于更具体地举例说明本发明。然而，这些实施例不以任何方式来限定本发明的范围。

实施例

缩写：

AcOEt=乙酸乙酯；AcOH=乙酸，nBu_2BOTf=二丁基三氟甲磺酸硼；n-BuLi=正丁基锂；DBAD=二叔丁基偶氮二羧酸酯；DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯；DEAD=二乙基偶氮二羧酸酯；DIAD=二异丙基偶氮二羧酸酯；DMPU=1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮；eq.=当量；h=小时；HPLC=高效液相色谱法；LDA=二异丙基酰氨基化锂(lithium diisopropylamide)；min=分钟；$POCl_3$=磷酰氯；THF=四氢呋喃。

实施例 1

a] (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

在氩气气氛下将(S)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮 (12.45g, 47 mmol)（关于制备(S)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮，参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367）溶解在无水二氯甲烷(270 ml)中，将溶液冷却至-78℃。加入三乙胺(7.98 ml, 57 mmol)，接着在大约 20 分钟内缓慢加入二正丁基三氟甲磺酸硼（在二氯甲烷中 1 M 溶液，50 ml，50 mmol）以使反应温度保持低于-70℃。将混合物在-78℃搅拌 50 分钟，用冰浴代替冷却浴，在 0℃搅拌混合物另外 50 分钟，之后重新冷却至-78℃。在大约 45 分钟内加入 4-苄氧基-2-甲基-苯甲醛(10.7 g, 47 mmol)在无水二氯甲烷(130 ml)中的溶液，以使反应温度保持低于-70℃。将获得的混合物在-78℃搅拌 45 分钟，从-78℃升温至 0℃，在 0℃搅拌另外 1.5 小时。将反应混合物倒入冰水/盐水中并用二氯甲烷萃取两次。用盐水洗涤合并的萃取液并通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂和通过柱色谱法（硅胶，环己烷/AcOEt）纯化残渣，产生 22.3 g

(45.6 mmol, 96 %)标题化合物，为无色油。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 512.3$(M+Na)^+$, 472.3, 447.2, 387.2, 327.2, 295.3, 267.3, 232.1, 175.1。

b] (2S, 3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

将 5.4 M 甲醇钠溶液(7.3 ml, 39.5 mmol)加入冰冷和搅拌的(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮(17.6 g, 36 mmol)在无水甲醇(87 ml)中的混悬液。将混合物在 0℃搅拌 15 分钟，通过加入稀盐酸水溶液(1.0 M) 猝灭和中和。减压下浓缩溶液并将残渣溶解在冰水/乙酸乙酯 1/1 中。分离层和用乙酸乙酯萃取水层两次。用冰水洗涤合并的有机层，硫酸钠干燥。减压去除溶剂和通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化残渣，产生 8.6 g (25 mmol, 69 %)标题化合物，为淡黄色油。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 367.2 $(M+Na)^+$, 362.2 $(M+NH_4)^+$, 327.3, 299.3, 239.3, 211.2。

c] (2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

在氩气气氛下将三乙基硅烷(23 ml, 145 mmol)加入剧烈搅拌的、冰冷的(2S, 3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯(5 g, 14.5 mmol)在三氟乙酸(84 ml)中的溶液。将混合物在 0℃搅拌 30 分钟，在室温下搅拌另外 2 小时。将溶液倒在碎冰上和用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层两次，用饱和碳酸氢钠水溶液中和。用盐水洗涤乙酸乙酯层，通过硫酸镁干燥。减压去除溶剂，产生无色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化，产生 2.15 g (6.5 mmol, 45 %)标题化合物，为无色油。

MS: 351.2 $(M+Na)^+$, 346.3 $(M+NH_4)^+$, 283.2, 276.2, 223.2, 195.5。

d] (2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯

将(2S)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(3.6 g, 11 mmol)在甲醇(300 ml)中的溶液在 10%披钯木炭(1 g)上在室温下氢化 2 小时。滤

去催化剂，减压蒸发溶剂，产生 2 g (8.4 mmol, 77%)标题化合物，为黄色液体，其未经进一步纯化而用于下一步骤。

MS: 261.2 $(M+Na)^+$, 256.1 $(M+NH_4)^+$, 239.3 $(M+H)^+$, 193.2, 151.1。

e] 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑

将 2-甲基-苯甲醛 (19.3 ml, 166 mmol)溶解在乙酸(175 ml)中并用二乙酰基单肟(16.8 g, 166 mmol)处理。将无水 HCl 流通过溶液（稍微放热）在 0℃鼓泡 2 小时，在室温下鼓泡另外 2 小时。将反应混合物倒在冰水上和 用二氯甲烷萃取两次。用水、饱和碳酸氢钠水溶液（直至调节到 pH 为 8）和盐水洗涤合并的萃取液。通过硫酸钠干燥有机层，减压下浓缩溶液至约 100 ml 的体积。加入氯仿(200 ml)和在减压下使溶液的体积为约 100 ml。加入氯仿(100 ml)和将粗制 4,5-二甲基-2-邻甲苯基-噁唑 3-氧化物的溶液冷却至 0℃。在 10 分钟内加入磷酰氯(16.7 ml, 183 mmol)在氯仿 (175 ml)中的溶液。回流加热反应混合物 12 小时，冷却至 0℃和通过小心加入浓 NH_3 水溶液使变碱性(pH 10)。将混悬液倒在冰水上和用二氯甲烷萃取两层。用冰水/盐水洗涤合并的萃取液，通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂提供黄色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化产生 29 g (131 mmol, 79 %)标题化合物，为黄色油，其在静置后固化。

MS: 221.1 $(M)^+$, 186.1, 118.0, 89.0, 43.1。

f] (S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

将(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(80 mg, 0.34 mmol), 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑 (82 mg, 0.37 mmol)，碳酸铯(120 mg, 0.37 mmol)和痕量碘化钾的混合物悬浮在丙酮(8 ml)中。将悬浮液在回流下加热 5 小时，减压蒸发溶剂和将残渣溶解在 2 N HCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中。分层并用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层两次和通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂，通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化残渣，提供 100 mg (0.24 mmol, 70 %)标题化合物，为黄色油。

MS: 446.2 $(M+Na)^+$, 424.3 $(M+H)^+$, 345.1, 269.2, 229.2, 215.4, 186.3。

g] (S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

向(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(100 mg, 0.24 mmol)在 THF/甲醇 2/1 (1.5 ml)中的溶液加入 1 N LiOH 水溶液(1.4 ml, 1.4 mmol)。环境温度下搅拌反应混合物 1.5 小时，在冰冷却下用 1 N HCl 水溶液中和并减压浓缩。将残渣溶解在 1 NHCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中，分层并用乙酸乙酯萃取水层。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的有机层，通过硫酸钠干燥，真空蒸发溶剂以提供标题化合物(88 mg, 0.21 mmol, 91%)，为灰白色固体，其从二氯甲烷/己烷中结晶提供无水晶体。根据对应甲酯的手性 HPLC (Chiralcel-ODH)，对映异构体过量达 98.6%。

MS: 408.5 $(M-H)^-$, 362.3, 305.4, 280.9, 255.1, 216.6。

实施例 1a

a] 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯（立体异构体的混合物）

在 1.5 小时内在氩气气氛下向-78℃的二异丙基酰胺锂(305 mmol)在 THF/正庚烷(152.4 ml)中的 2 M 溶液中加入乙氧基-乙酸乙酯(45.2 ml, 331 mmol)在四氢呋喃(240 ml)中的溶液。搅拌混合物 30 分钟。在 50 分钟的期间内滴加 4-苄氧基-2-甲基-苯甲醛(30 g, 132.6 mmol)在四氢呋喃(420 ml)中的溶液。在-78℃搅拌反应混合物 2 小时，倒在冰水/氯化铵水溶液 1/1 上并用乙酸乙酯萃取两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液三次并通过硫酸钠干燥。减压下去除溶剂，通过柱色谱法(硅胶, 正庚烷/AcOEt)纯化残渣以提供 48.8 g (136.2 mmol)标题化合物，为立体异构体的混合物，黄色油。

MS: 376.4$(M+NH_4)^+$, 341.4, 186.5。

b] (Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙烯酸乙酯

向 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯（立体异构体的混合物；48.8 g, 136.2 mmol）在 N,N-二甲基甲酰胺(500 ml)中的溶液加

入硫酸(19.6 ml, 96 %)。加热反应混合物至 100℃ 2.5 小时，冷却至环境温度，倒在冰水/饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 1/1 上并用乙酸乙酯萃取两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液并通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂，提供 46.1g (135.4 mmol) 粗制的(*Z*)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙烯酸乙酯，其未经进一步纯化用于下一步骤。

MS: 358.3 $(M+NH_4)^+$, 341.4 $(M+H)^+$, 292.4, 222.4, 187.4。

c] (*Z*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙烯酸乙酯

向(*Z*)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙烯酸乙酯(46.1 g, 135.4 mmol)在二氯甲烷(500 ml)中的溶液中加入 $BF3•OEt_2$ (186 ml, 677 mmol, 46%)和二甲硫(149 ml, 2.03 mol)。在环境温度下搅拌反应混合物 14 小时，倒在冰水上并用二氯甲烷萃取两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液和通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂并通过柱色谱法(硅胶, 正庚烷/AcOEt)纯化残渣以提供 23.1 g (92.3 mmol, 在整个三个步骤中 68 %)标题化合物，为黄色晶体。

MS: 248.9 $(M+H)^-$, 219.9。

d] (*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，(*Z*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙烯酸乙酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑（实施例 1f]）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯，为无色晶体。

MS: 458.4 $(M+Na)^+$, 436.4 $(M+H)^+$, 291.5, 187.5。

e] (*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸

向(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯(6.8 g, 15.6 mmol)在 THF/甲醇 2/1(102 ml)中的溶液加入 3 M NaOH 水溶液(26 ml, 78 mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物 3 小时，

减压浓缩，用冰水稀释和用 1 M HCl 水溶液酸化。用乙酸乙酯双重萃取，接着用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液（三次），通过硫酸钠干燥有机层。减压去除溶剂，从二氯甲烷/正庚烷中结晶粗产物，提供标题化合物(6.3 g, 15.5 mmol, 99 %)，为无色晶体。

MS: 406.3 $(M-H)^-$, 334.2, 255.2。

f] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 6a c]所述方法，将(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸在 40℃在 60 巴的氢下、在二氯甲烷/甲醇/30%NaOH 水溶液中氢化 16 小时，使用[$Ru(OAc)_2$((+)-TMBTP)]催化剂，在加工后产生黑色固体，根据 HPLC 对映异构体纯度为 93%，化学纯度>99%。通过柱色谱法(硅胶，正庚烷/AcOEt/AcOH,两次)纯化粗产物，提供棕色晶体，其从乙酸乙酯中重结晶以提供标题化合物，为灰白色晶体。按照手性 HPLC(Chiralcel-ODH 柱, 25 cm x 4.6 mm, 97%庚烷/3%异丙醇，含 0.15%三氟乙酸，以 0.8 ml/min 流动，25℃, 274 nm。保留时间: R-酸 19.3 min, S-酸 21.6 min, α,β-不饱和 *Z*-酸 28.2 min)，对映异构体过量达 99.8%。

MS: 408.3 $(M-H)^-$, 362.2。

实施例 2

a] 2-(4-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-噁唑 3-氧化物；盐酸盐

向二乙酰基单肟(1 g, 9.9 mmol)和 4-异丙氧基-苯甲醛 (1.6 g, 9.9 mmol)在乙酸 (10 ml)中的悬浮液中，在冰冷却下鼓泡无水氯化氢 30 分钟，和在环境温度下鼓泡另外 45 分钟。将反应混合物冷却至 0℃，在 5 分钟内加入二乙醚(25 ml)，滤去形成的沉淀并用冰冷的二乙醚洗涤，产生标题化合物(2.5 g, 8.8 mmol, 89 %)，为无色晶体。

MS: 247.2$(M-HCl)^+$, 205.1, 188.1, 121.2, 93.2, 43.3。

b] 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑

在 5 分钟内向 2-(4-异丙氧基-苯基)-4,5-二甲基-噁唑 3-氧化物；盐酸盐(2.5 g, 8.8 mmol)在氯仿(12 ml)中的溶液加入磷酰氯(1 ml, 11 mmol)在氯仿(12 ml)中的溶液。回流下加热反应混合物 45 分钟，冷却至 0℃，通过小心加入浓 NH_3 水溶液使成为碱性(pH 10)。将悬浮液倒在冰水上和用二氯甲烷萃取两次。用冰水/盐水洗涤合并的萃取液，通过硫酸钠干燥。减压除去溶剂提供棕色油，其通过柱色谱法(硅胶, 二氯甲烷)纯化产生 1.6 g (6 mmol, 60%)标题化合物，为无色油。

MS: 266.3 $(M+H)^+$, 224.2, 188.3。

c] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，在碳酸铯和碘化钾的存在下将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(实施例 1 d])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 490.2 $(M+Na)^+$, 468.2 $(M+H)^+$, 269.2, 230.2, 188.3。

d] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1g]所述方法，将(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯用 LiOH 处理，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 452.3 $(M-H)^-$, 343.0, 283.3, 246.8, 218.7。

实施例 3

a] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯(实施例 1 d))与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾

的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 432.3 $(M+Na)^+$, 410.3 $(M+H)^+$, 293.2, 269.2, 187.2, 172.2。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色固体，其从己烷/二氯甲烷中结晶以提供无色晶体。根据相应的甲酯(Chiralcel-OJ)的手性HPLC，对映异构体过量达 99.0%。

MS: 394.2 $(M-H)^-$, 348.2, 293.2, 223.1。

实施例 3a

a] (*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(*Z*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙烯酸乙酯 (实施例 1a c])与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑 (实施例 3 a])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，生成(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯，为无色固体。

MS: 444.3 $(M+Na)^+$, 422.5 $(M+H)^+$, 267.5, 213.5。

b] (*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸

类似于实施例 1a f]所述方法，用 NaOH 处理(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯，获得(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸，为无色固体。

MS: 394.3 $(M+H)^+$, 279.3, 249.3。

c] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]丙

酸

类似于实施例 6a c]所述方法，将(*Z*)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸在35 ml高压灭菌器中在60巴的氢压力下在40℃、在二氯甲烷/甲醇/30% NaOH水溶液1/1/0.03中氢化16小时，使用[$Ru(OAc)_2$((+)-TMBTP)]催化剂，在加工后产生黑色固体，根据HPLC对映异构体纯度为 93%，化学纯度>99%。通过柱色谱法(硅胶，正庚烷/AcOEt/AcOH,两次)纯化粗产物，提供棕色晶体，其从乙酸乙酯中重结晶以提供标题化合物，为无色晶体。按照手性HPLC(Chiralcel-OJH柱, 25 cm x 4.6 mm, 80%庚烷/20%乙醇，含1.5%三氟乙酸，以0.8 ml/min流动，25℃, 275 nm。保留时间: R-酸 26.4 min, S-酸 29.1 min, α,β-不饱和 *Z*-酸 32.6 min)，对映异构体过量达99.2%。

MS: 394.2 $(M-H)^-$, 348.2。

实施例 4

a] (*S*)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 1 d])与4-氯甲基-2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(由3,5-二甲氧基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用$POCl_3$处理，类似于实施例 2a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 492.2 $(M+Na)^+$, 470.1 $(M+H)^+$, 273.2, 232.1, 205.2, 164.2。

b] (*S*)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用LiOH处理(*S*)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-{4-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 454.3 $(M-H)^-$, 408.2, 364.1, 305.0, 255.0, 223.1。

实施例 5

a] 2-(4-氟-3-甲基-苯基)-4,5-二甲基-噁唑 3-氧化物

向二乙酰基单肟(11 g, 108.6 mmol)和 4-氟-3-甲基-苯甲醛(15 g, 108.6 mmol)在乙酸 (100 ml)中的悬浮液中，在冰冷却下鼓泡无水氯化氢 30 分钟，和在环境温度下鼓泡另外 45 分钟。将反应混合物倒在冰水上并用乙酸乙酯萃取两次。用冰水、饱和碳酸氢钠水溶液（直至调整至 pH 为 8）和盐水洗涤合并的萃取液。通过硫酸钠干燥有机层，减压去除溶剂以提供标题化合物(12.3 g, 55.6 mmol, 51 %)，为黄色晶体。

MS: 222.1$(M+H)^+$, 205.1, 176.1, 137.1, 109.1。

b] 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑

类似于实施例 2 b]所述方法，在氯仿中用磷酰氯处理 2-(4-氟-3-甲基-苯基)-4,5-二甲基-噁唑 3-氧化物，产生 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑，为无色固体。

MS: 239.0 $(M)^+$, 204.1, 136.1, 43.2。

c] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 1 d])与 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 464.2 $(M+Na)^+$, 442.2 $(M+H)^+$, 349.1, 317.0, 280.2, 245.2, 204.1。

d] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得

(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 426.1 $(M-H)^-$, 348.4, 263.2, 174.8。

实施例 6

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 1 d])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑（由 2-氟-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5a]和 2b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 450.2$(M+Na)^+$, 428.3 $(M+H)^+$, 368.0, 231.2, 190.3。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色固体，其从己烷/二氯甲烷中结晶，提供无色晶体。根据相应甲酯(Chiralcel-ODH)的手性 HPLC，对映异构体过量达 99.4%。

MS: 412.3 $(M-H)^-$, 366.5, 278.4, 254.9, 223.1。

实施例 6a

a] (*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(*Z*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙烯酸乙酯 (实施例 1a c])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 6 a])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸乙酯，为无色晶体。

MS: 462.4 $(M+Na)^+$, 440.4 $(M+H)^+$, 206.4。

b] (*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸

类似于实施例 la f]所述方法，用 NaOH 处理(*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸乙酯，获得(*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸，为无色固体。

MS: 412.4 $(M+H)^+$。

c] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

在手套箱（O_2 含量≤2 ppm）中，用 11.5 g (*Z*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙烯酸 (28.0 mmol)、35 ml 二氯甲烷、35 ml 甲醇、2.5 ml 30% NaOH 水溶液(14.0 mmol)和 22.6 mg (0.028 mmol) [$Ru(OAc)_2$ ((+)-TMBTP)]填充 185 ml 不锈钢高压灭菌器。TMBTP 是 4,4'-双(二苯膦基)-2,2',5,5'-四甲基-3,3'-二噻吩，其作为（R）或（S）对映体的合成在 Italfarmaco Sud 的 WO 96/01831 申请和在 T. Benincori 等，*J. Org. Chem.* 2000，*65*，2043 中描述。类似于在 N. Feiken 等，*Organometallic* 1997，*16*，537 中报导的常规方法，已经合成络合物 [$Ru(OAc)_2$ ((+)-TMBTP)] ，^{31}P-NMR（$CDCl_3$）：61.4 ppm。密封高压灭菌器并且在 60 巴氢下在 40℃搅拌下通氢。在 16 小时后，打开高压灭菌器，将黄棕色溶液旋转蒸发至干燥(50℃/5 巴)。将残渣溶解在 60 ml 乙酸乙酯、60 ml 水和 3 ml 盐酸水溶液(25%)中。分离有机层并蒸发干燥（50℃/5 巴）以提供 12 g 固体粗产物，根据 HPLC 对映异构体纯度为 92%和化学纯度 >99 %。将粗产物溶解在二氯甲烷中，加入(S)-苯乙胺(4.12 ml, 31.1 mmol)并减压除去溶剂。从乙酸乙酯中结晶棕色残渣，获得无色晶体，其悬浮在冰水/乙酸乙酯 1/1 中。用 1 M 盐酸水溶液将悬浮液的 pH 调整至 1，分离层和用乙酸乙酯萃取水层另外两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液，通过硫酸钠干燥，真空去除溶剂以获得无色晶体，其从乙酸乙酯中重结晶

以提供 8.45 g (20.4 mmol, 73 %)标题化合物，为无色晶体。按照手性HPLC(Chiralcel-ODH 柱, 25 cm x 4.6 mm, 97%庚烷/3%异丙醇，含 0.15%三氟乙酸, 以 0.7 ml/min 流动，25℃, 274 nm。保留时间: R-酸 30.2 min, S-酸 32.8 min, α,β-不饱和 *Z*-酸 39.1 min)，对映异构体过量达 100 %。

MS: 412.0 $(M-H)^-$。

实施例 7

a] (*S*)-4-苄基-3-[(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮(实施例 1 a])，产生标题化合物，为无色液体。

MS: 496.2 $(M+Na)^+$, 491.3 $(M+NH_4)^+$, 474.2 $(M+H)^+$, 428.3, 352.3, 251.2, 175.2。

b] (*S*)-4-苄基-3-[(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 d]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-[(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮在 10%披钯木炭上氢化，提供标题化合物，为黄色液体。

MS: 382.1$(M-H)^-$, 324.9, 305.1, 282.9, 261.8, 255.2, 221.4, 175.6。

c] (*S*)-4-苄基-3-[(2S)-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

向冰冷的(*S*)-4-苄基-3-[(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酰基]-噁唑烷-2-酮(100 mg, 260 μmol)、2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙醇(93 mg, 390 mol（类似于在 M. Scalone, PCT WO 01/79202 A1 中关于合成 2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙醇所述顺序，由 3-氧代戊酸甲酯和 4-氯-苯甲酰胺制备）) 和三苯膦 (103 mg, 390 μmol)在四氢呋喃 (2.5 ml)中的溶液加入二乙基偶氮二羧酸酯(61 μl, 390 μmol)。移去冷却浴，持续搅拌 12 小

时。减压蒸发溶剂提供黄色油，其通过柱色谱法(硅胶，环己烷/AcOEt)纯化，产生 70 mg (120 μmol，45%)标题化合物，为无色油。

MS：626.3 $(M+Na)^+$, 603.2$(M)^+$, 557.2, 479.3, 381.2, 351.1, 273.3, 187.2。

d] (*S*)-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸

将(*S*)-4-苄基-3-[(2S)-3-(4-{2-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮（70 mg，120 μmol）溶解在冰冷却的 THF（0.7 ml）中，用 1 N NaOH（0.3 ml，300 μmol）在 0℃处理 2 小时。将反应混合物倒在冰水上，用二乙醚萃取两次，用冰水洗涤合并的有机层。用 1 N HCl 酸化合并的水层并用乙酸乙酯萃取两次。用盐水洗涤合并的萃取液并通过硫酸钠干燥。溶剂蒸发产生 47 mg（110 μmol，91%）标题化合物，为黄色液体。

MS：442.1 $(M-H)^-$，396.1，362.0，223.6，176.4。

实施例 8

a] 1-乙基-3-(苯基甲氧基)-苯

在 2℃在氩气气氛下向碳酸钾(17 g, 123 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(40 ml)中的悬浮液中加入 3-乙基-苯酚(14.8 ml, 123 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(40 ml)中的溶液。在 2℃搅拌 50 分钟后，在 2℃下 15 分钟内加入苄基溴(14.6 ml, 123 mmol)。在 2℃下搅拌悬浮液另外 30 分钟，在环境温度下搅拌 12 小时。在加入冰水(250 ml)后，用二乙醚萃取溶液两次。用盐水洗涤合并的萃取液 2 次，通过硫酸钠干燥。蒸发溶剂产生黄色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷)纯化，产生 24.3 g (114 mmol, 93 %)标题化合物，为黄色液体。

MS: 212.2 $(M+H)^+$, 183.1, 91.2, 65.1。

b] 1-溴-2-乙基-4-(苯基甲氧基)-苯

向 1-乙基-3-(苯基甲氧基)-苯(15 g, 71 mmol)在 THF (200 ml)中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(16.3 g, 92 mmol)和浓硫酸(2.4 ml)。在环境温度

下搅拌溶液 5 小时。在冰冷却下加入碳酸氢钠(3.6 g)和 10% $NaHSO_3$ 水溶液(400 ml)。搅拌产生的混合物 10 分钟，然后倒入乙酸乙酯中。分离层并用乙酸乙酯萃取水层。用冰水和盐水洗涤合并的萃取液，硫酸钠干燥。减压去除溶剂产生黄色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷)纯化，产生 17.1 g (58.7 mmol, 83 %)标题化合物，为无色液体。

MS: 292.0 $(M)^+$, 290.0 $(M)^+$, 212.2, 91.1, 65.2。

c] 4-苄氧基-2-乙基-苯甲醛

在 10 分钟内将 1.6 M n-BuLi 在己烷 (44.4 ml, 69.9 mmol)中的溶液加入搅拌的冷却的(-85℃)1-溴-2-乙基-4-(苯基甲氧基)-苯(18.5 g, 63.5 mmol)在无水 THF (22 ml)中的溶液。在-85℃在氩气气氛下搅拌混合物 1 小时。加入 N,N-二甲基甲酰胺 (25.5 ml, 330.4 mmol)并使温度缓慢升高至室温。在冰冷却下加入饱和的 NH_4Cl 水溶液(70 ml)。用二氯甲烷萃取混合物两次，用盐水洗涤合并的萃取液，通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂产生黄色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化，产生 11.9 g (49.5 mmol, 78 %)标题化合物，为黄色油。

MS: 240.1 $(M+H)^+$, 91.1, 77.1, 65.2。

d] (*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备，参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与 4-苄氧基-2-乙基-苯甲醛在三乙胺和二正丁基三氟化硼的存在下反应，产生(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为黄色泡沫。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 526.3 $(M+Na)^+$, 521.3 $(M+NH_4)^+$, 486.2, 381.2, 309.2, 281.2, 253.3,

178.1。

e] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，产生(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 381.2 $(M+Na)^+$, 376.3$(M+NH_4)^+$, 341.3, 295.3, 253.2, 225.3。

f] (2*S*)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，产生(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 365.2 $(M+Na)^+$, 360.2 $(M+NH_4)^+$, 297.3, 283.2, 237.2, 209.3, 181.2。

g] (2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯

类似于实施例 1 d]所述方法，将(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-乙基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯在 10%披钯木炭上氢化，产生(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 275.2 $(M+Na)^+$, 270.3 $(M+NH_4)^+$, 253.3 $(M+H)^+$, 207.2, 175.2, 165.3, 147.2。

h] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 446.3 $(M+Na)^+$, 424.3 $(M+H)^+$, 378.3, 213.3, 172.3。

i] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色泡沫。

MS: 408.2 $(M-H)^-$, 362.0, 318.2, 236.7, 190.0。

实施例 9

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 8 g])和 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 5 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 478.3$(M+Na)^+$, 456.3 $(M+H)^+$, 371.3, 271.3, 245.3, 204.2。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 440.3 $(M-H)^-$, 393.9, 350.1, 255.2, 237.4, 203.6。

实施例 10

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 8 g])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑（类似于实

施例 5 a]和 2 b]所述方法，由 2-氟-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 464.2 $(M+Na)^+$, 459.3$(M+NH_4)^+$, 442.2 $(M+H)^+$, 396.2, 231.2, 190.3。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色液体。

MS: 450.2 $(M+Na)^+$, 428.3 $(M+H)^+$, 382.2, 231.2, 190.3。

实施例 11

a] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 8 g])与 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑 (实施例 1 e])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 460.2 $(M+Na)^+$, 438.3 $(M+H)^+$, 407.2, 227.2, 186.3。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[2-乙基-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色液体。

MS: 446.2 $(M+Na)^+$, 424.3 $(M+H)^+$, 372.4, 230.2, 186.3。

实施例 12

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-乙基-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 8 g])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑 (实施例 2 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 504.4 $(M+Na)^+$, 482.4 $(M+H)^+$, 271.2, 230.2, 188.3。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{2-乙基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色液体。

MS: 490.2$(M+Na)^+$, 468.2 $(M+H)^+$, 416.1, 371.4, 323.3, 271.3, 230.2, 188.3。

实施例 13

a] 1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯

类似于实施例 8 b]所述方法，在浓硫酸的存在下用 N-溴代琥珀酰亚胺处理 1-氟-3-(苯基甲氧基)-苯（关于 1-氟-3-(苯基甲氧基)-苯的制备参见：A. A. Durrani, J. H. P. Tyman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, *8*, 2079-2087），产生 1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯，为无色油。

b] 4-苄氧基-2-氟-苯甲醛

类似于实施例 8 c]所述方法，在无水四氢呋喃中用 n-BuLi 和 N,N-二

甲基甲酰胺处理1-溴-2-氟-4-(苯基甲氧基)-苯，产生4-苄氧基-2-氟-苯甲醛，为灰白色晶体。

MS: 230.1 $(M)^+$, 91.0, 65.2。

c] (*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与4-苄氧基-2-氟-苯甲醛在三乙胺和二正丁基三氟化硼的存在下反应，产生(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为无色泡沫。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 516.2 $(M+Na)^+$, 476.2, 435.3, 419.3, 387.1, 330.2, 279.1, 227.2, 203.1。

d] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，产生(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 371.3 $(M+Na)^+$, 331.3, 303.2, 279.2, 242.2。

e] (2S)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，产生(2S)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 355.2 $(M+Na)^+$, 350.3$(M+NH_4)^+$, 333.3 $(M+H)^+$, 287.2, 273.3,

245.3。

f] (2*S*)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯

类似于实施例 1 d]所述方法，将(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯在 10%披钯木炭上氢化，产生(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 265.2$(M+Na)^+$, 260.2 $(M+NH_4)^+$, 243.3 $(M+H)^+$, 197.1, 183.2, 155.3。

g] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 436.2 $(M+Na)^+$, 414.2 $(M+H)^+$, 354.4, 213.3, 172.3。

h] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色固体。

MS: 422.2 $(M+Na)^+$, 400.4 $(M+H)^+$, 304.0, 269.2, 241.3, 213.3, 187.3, 172.3。

实施例 14

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 13f])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑(由 2-氟-苯甲

醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 454.3 $(M+Na)^+$, 449.3 $(M+NH_4)^+$, 432.4 $(M+H)^+$, 371.4, 304.2, 269.0, 231.3。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{2-氟-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色液体。

MS: 416.2 $(M-H)^-$, 370.1, 326.2, 255.3, 227.2。

实施例 15

a] (*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备，参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与 4-苄氧基-2-氯-苯甲醛（关于 4-苄氧基-2-氯-苯甲醛的制备参见：T. Kimachi, M. Kawase, S. Matsuki, K. Tanaka, F.Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 253-256）在三乙胺和二正丁基三氟化硼的存在下反应，产生(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 532.3 $(M+Na)^+$, 527.2 $(M+NH_4)^+$, 446.1, 381.2, 315.1, 287.2, 243.2, 178.2。

b] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，产生(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 387.1 $(M+Na)^+$, 382.2 $(M+NH_4)^+$, 328.2, 319.2, 279.2, 203.2。

c] (2*S*)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，产生(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 371.4 $(M+Na)^+$, 366.2$(M+NH_4)^+$, 303.2, 269.2, 222.2, 187.2。

d] (2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

在氩气气氛下将二甲硫 (5.8 ml, 79 mmol)和二乙醚合三氟化硼(46%纯度, 4.3 ml, 16 mmol)加入(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-氯-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯(1.1 g, 3.2 mmol)在二氯甲烷 (34 ml)中的冰冷溶液。在环境温度下搅拌混合物 5 小时，倒在冰水/盐水 1/1 中和用二氯甲烷萃取两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液并通过硫酸钠干燥。减压去除溶剂产生无色油，其通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化，产生 0.6 g (2.3 mmol, 74 %)标题化合物，为无色油。

MS: 281.0 $(M+Na)^+$, 276.1 $(M+NH_4)^+$, 251.3, 213.3, 187.2。

e] (*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 452.3 $(M+Na)^+$, 430.3 $(M+H)^+$, 251.3, 213.3, 172.2。

f] (*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 438.0 $(M+Na)^+$, 416.1 $(M+H)^+$, 371.4, 304.1, 263.1, 213.3, 172.3。

实施例 16

a] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯 (实施例 15 d])与 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑 (实施例 5 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 484.2 $(M+Na)^+$, 462.2 $(M+H)^+$, 345.1, 245.3, 204.2, 166.4。

b] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 470.0 $(M+Na)^+$, 448.2 $(M+H)^+$, 371.4, 275.2, 245.3, 204.2, 187.3。

实施例 17

a] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙

酸甲酯 (实施例 15 d])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑 (实施例 2 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 510.3 $(M+Na)^+$, 488.3 $(M+H)^+$, 271.3, 230.2, 188.3。

b] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色泡沫。

MS: 496.1 $(M+Na)^+$, 474.2 $(M+H)^+$, 424.3, 271.2, 230.2, 188.3, 172.2。

实施例 18

a] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯 (实施例 15 d])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑（由 2-氟-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，生成(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 470.1 $(M+Na)^+$, 448.2 $(M+H)^+$, 269.1, 231.2, 190.3, 163.3。

b] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 456.1 $(M+Na)^+$, 434.2 $(M+H)^+$, 428.3, 382.1, 279.1, 231.2, 190.3。

实施例 19

a] (*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯 (实施例 15 d])与 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑 (实施例 1 e])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 444.2 $(M+H)^+$, 319.3, 279.2, 227.3, 186.3, 181.2, 166.3。

b] (*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-[2-氯-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，为无色液体。

MS: 430.3 $(M+H)^+$, 390.2, 349.3, 292.4, 279.2, 186.3, 176.2, 161.3。

实施例 20

a] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-3-(2-氯-4-羟基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯 (实施例 15 d])与 4-氯甲基-2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑（由 2-甲氧基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，生成(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 482.2 $(M+Na)^+$, 360.2 $(M+H)^+$, 391.2, 330.3, 284.1, 254.2, 202.2。

b] (*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-

乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(*S*)-3-{2-氯-4-[2-(2-甲氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色泡沫。

MS: 468.1 $(M+Na)^+$, 446.2 $(M+H)^+$, 371.4, 329.2, 269.2, 202.1。

实施例 21

a] 1-溴-2-三氟甲基-4-(苯基甲氧基)-苯

将 1-三氟甲基-3-(苯基甲氧基)-苯 (5.7 g, 22.6 mmol)在含有乙酸钠(2.7 g, 32.5 mmol)的冰醋酸(25 ml)中的溶液冷却至 0℃，搅拌下缓慢加入溴(1.6 ml, 31.7 mmol)。装好氯化钙防护管，在黑暗中室温搅拌混合物 24 小时。用二氯甲烷稀释获得的淤浆，用 10%硫代硫酸钠水溶液，碳酸钾水溶液和水洗涤。通过硫酸钠干燥有机层，减压去除溶剂，产生黄色油，柱色谱法(硅胶, 环己烷)纯化产生 6g 无色油。根据 ^{1}H-NMR，该油由原材料和标题化合物的 1/1 混合物组成。将该混合物用于下一步骤而不进一步纯化。

b] 4-苄氧基-2-三氟甲基-苯甲醛

类似于实施例 8 c]所述方法，在无水四氢呋喃中用 n-BuLi 和 N,N-二甲基甲酰胺处理 1-溴-2-三氟甲基-4-(苯基甲氧基)-苯，产生 4-苄氧基-2-三氟甲基-苯甲醛，为无色液体。

MS: 298.3 $(M+NH_4)^+$, 281.1 $(M)^+$, 236.1, 224.3, 181.2。

c] (*S*)-4-苄基-3-[(2S, 3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与 4-苄氧基-2-三氟甲基-苯甲醛在三乙胺和二正丁基三氟化硼

的存在下反应，产生(*S*)-4-苄基-3-[(2S, 3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 566.3 $(M+Na)^+$, 561.4 $(M+NH_4)^+$, 526.3, 458.2, 349.3, 301.3。

d] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S, 3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，提供(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 421.2 $(M+Na)^+$, 416.2 $(M+NH_4)^+$, 381.3, 353.2, 313.3, 222.2, 192.4。

e] (2*S*)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，产生(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 405.4 $(M+Na)^+$, 400.4 $(M+NH_4)^+$, 337.2, 269.2。

f] (2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯

类似于实施例 1 d]所述方法，将(2*S*)-3-(4-苄氧基-2-三氟甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯在 10%披钯木炭上氢化，产生(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯，为黄色固体。

MS: 291.1 $(M-H)^-$, 255.2, 206.0, 174.1, 141.1。

g] (*S*)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲

基-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 486.3 $(M+Na)^+$, 464.3 $(M+H)^+$, 411.0, 371.4, 304.2, 279.3。

h] (*S*)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-2-三氟甲基-苯基]-丙酸，为无色固体。

MS: 448.2 $(M-H)^-$, 431.1, 402.2, 277.2, 231.1。

实施例 22

a] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 21f])与 4-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑（由 2-氟-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色固体。

MS: 504.3 $(M+Na)^+$, 482.3 $(M+H)^+$, 428.5, 345.2, 303.8, 269.2, 231.2。

b] (*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-{4-[2-(2-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-三氟甲基-苯基}-丙酸，为无色液体。

MS: 466.3 $(M-H)^-$, 420.1, 376.3, 316.9, 277.1, 231.2。

实施例 23

a] 2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯甲醛

将 2,4-二羟基-苯甲醛 (2 g, 14.5 mmol)在 20 ml THF 中的溶液冷却至 0 ℃。向该溶液中加入三苯膦 (9.7 g, 37 mmol)，2-(2-苯基-5-甲基-噁唑-4-基)-乙醇 (2.84 g, 14 mmol)，最后在 0.75 小时期间加入二叔丁基偶氮二羧酸酯 (8.52 g, 37 mmol)在 20 ml THF 中的溶液。室温搅拌反应混合物过夜，蒸发干燥，通过色谱法（SiO_2；AcOEt/庚烷）纯化，从 AcOEt/乙醚/庚烷中结晶产物，产生 2.2 g (46 %)标题化合物，为无色固体。

b] 2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯甲醛

向 2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯甲醛（540 mg, 1.67 mmol）在 8 ml N,N-二甲基甲酰胺中的冷却为 0℃的溶液中加入 398 mg（5.85 mol）咪唑和 1.1 ml（5.85 mmol）thexyl-二甲基氯硅烷。在 0℃搅拌反应混合物 50 分钟，用 AcOEt 稀释，用水/冰、HCl（1M）/冰和盐水洗涤，用 AcOEt 萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并蒸发。色谱法（SiO_2；AcOEt/庚烷）提供 346 mg（45%）的标题化合物，为一种油。

MS: $(M+H^+)^+$ 466.3。

c] (*S*)-4-苄基-3-((2S,3R)-3-{2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-3-羟基-2-甲氧基-丙酰基)-噁唑烷-2-酮

在氩气气氛下将 1.8 g（7.21 mmol）(S)-4-苄基-3-甲氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(S)-4-苄基-3-甲氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备参见：D. Hunziker, N. Wu, K. Kenoshita, D. E. Cane, C. Khosla, *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 635-638）溶解在 10 ml CH_2Cl_2 中，用 1.44 ml（8.42 mmol）Hünig's 碱处理。在冷却至-78℃以后，缓慢加入 nBu_2BOTf（7.21 ml CH_2Cl_2 中的 1M 溶液）允许烯醇硼化物（enolborinate）形成在-78℃下进行 0.25 小时和在 0 ℃下进行 1 小时。在重新冷却至-78℃后，通过滴液漏斗在 90 分钟内加入 2.8 g（6 mmol）2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-

苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯甲醛在 10 ml CH_2Cl_2 中的溶液，将混合物保持在-78℃ 95 分钟和在 0℃保持 1 小时。倒在碎冰上，用 AcOEt 萃取两次，用盐水和水洗涤，硫酸镁干燥，蒸发溶剂，接着色谱法（硅胶，庚烷/AcOEt）最终留下 2.905 g（67%）标题化合物，为黄色油。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: $(M+Na^+)^+$ 737.3，$(M+H^+)^+$ 715.3。

d] (*S*)-4-苄基-3-(3-{2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-(2S)-甲氧基-丙酰基)-噁唑烷-2-酮

将以上制备的(*S*)-4-苄基-3-((2S,3R)-3-{2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-3-羟基-2-甲氧基-丙酰基)-噁唑烷-2-酮(2.8 g, 3.91 mmol)溶解在 10 ml 三氟乙酸中，在 0℃用 10 ml 三乙基硅烷处理，然后保持在环境温度 3 小时。然后将反应混合物倒在碎冰/AcOEt/NaOH(1M)上，用水和盐水洗涤有机层，硫酸镁干燥并蒸发干。快速色谱法（SiO_2，庚烷/ AcOEt）提供 1.6 g (58 %)标题化合物（纯度~80%），为黄色泡沫。

MS: 596.4 $(M)^+$。

e] (*S*)-4-苄基-3-(3-{2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-(2*S*)-2-甲氧基-丙酰基)-噁唑烷-2-酮

向 (*S*)-4-苄基-3-(3-{2-[二甲基-(1,1,2-三甲基-丙基)-硅烷基氧基]-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-(2S)-甲氧基-丙酰基)-噁唑烷-2-酮(1.6 g, 2.29 mmol)在 10 ml 甲醇中的溶液中加入 NH_4F (169 mg, 4.58 mmol)，反应混合物保持在室温 2 小时。然后用 AcOEt 稀释，用水/冰水和盐水洗涤，用 AcOEt 萃取水层，通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并蒸发。发现粗产物(1.22 g)是标题化合物和(S)-3-{2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸甲酯的混合物，不经过纯化而用于最后步骤。

f] (*S*)-3-{2-羟基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-2-甲氧基-丙酸

将 1.22 g 以上制备的混合物溶解在 5 ml THF 中并用 5 ml 1 N NaOH 处理。将反应混合物保持 0℃过夜。然后，用乙醚洗涤两次。酸化水层（用 HCl（1M）/冰，pH 3），用 AcOEt 萃取两次，硫酸镁干燥有机层，蒸发产生粗产物，其通过从 AcOEt/庚烷中结晶纯化以去除手性助剂。由此，获得 0.240 g (27 %)标题化合物，为白色固体。按照手性 HPLC (Chiralpak-AD)，观察到对映异构体过量接近 100%。

MS: 396.2 $(M-H)^-$。

实施例 24

a] (*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(*S*)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与 4-苄氧基-2-甲氧基-苯甲醛在三乙胺和二正丁基三氟化硼的存在下反应，产生(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为淡黄色固体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 528.3 $(M+Na)^+$, 523.3$(M+NH_4)^+$, 488.3, 442.4, 311.2, 239.3。

b] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(*S*)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，产生(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 383.2 $(M+Na)^+$, 378.2 $(M+NH_4)^+$, 343.2, 311.2, 283.2, 239.3, 163.2。

c] (2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯

将(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯(100 mg, 200 μmol)和草酸二水合物(150 mg, 1.2 mmol)在异丙醇(2 ml)中的溶液在 10%披钯木炭 (20 mg)上在环境温度下在 50 个大气压下氢化 6.5 小时。滤去催化剂，减压蒸发溶剂。将残渣溶解在冰水/碳酸氢钠水溶液 1/1 中，用乙酸乙酯萃取两次。用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的萃取液，硫酸钠干燥。减压除去溶剂，产生黄色液体，通过柱色谱法(硅胶, 环己烷/AcOEt)纯化，产生 43 mg(170 mol, 85 %)标题化合物，为淡黄色液体。

MS: 277.1 $(M+Na)^+$, 209.2, 195.3, 181.2, 177.2, 167.2。

d] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2*S*)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 448.2 $(M+Na)^+$, 426.3 $(M+H)^+$, 380.2, 319.2, 213.3, 172.2。

e] (*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(*S*)-2-乙氧基-3-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色固体。

MS: 410.6 $(M-H)^-$, 369.9, 304.2, 285.2, 261.3, 238.9, 229.6, 191.3。

实施例 25

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 24c])与 4-氯甲基-2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑（由 4-异丙基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯，为橙色液体。

MS: 490.2 $(M+Na)^+$, 468.2 $(M+H)^+$, 344.3, 311.2, 255.2, 214.4, 198.4。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 476.2 $(M+Na)^+$, 454.3 $(M+H)^+$, 404.5, 255.2, 214.3。

实施例 26

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 24 c])与 4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 s 5 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 480.4 $(M+Na)^+$, 458.3 $(M+H)^+$, 412.2, 245.3, 204.2, 177.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基]-丙酸甲酯，获得

(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 466.1 $(M+Na)^+$, 444.2 $(M+H)^+$, 392.1, 365.2, 297.3, 245.3, 204.2。

实施例 27

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 24 c])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 2 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 506.5 $(M+Na)^+$, 484.3 $(M+H)^+$, 323.3, 271.3, 230.2, 188.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 492.2 $(M+Na)^+$, 470.2 $(M+H)^+$, 357.2, 335.2, 279.2, 235.2, 187.3。

实施例 28

a] (S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲氧基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 24 c])与 4-氯甲基-2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑（由 3-氯-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无

色液体。

MS: 482.2 $(M+Na)^+$, 460.2 $(M+H)^+$, 414.1, 357.2, 335.3, 279.2, 235.2, 206.1。

b] (S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯获得(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色液体。

MS: 468.1 $(M+Na)^+$, 446.1 $(M+H)^+$, 394.2, 352.2, 302.2, 269.2, 206.1, 149.1。

实施例 29

a] 4-苄氧基-2,6-二甲基-苯甲醛

类似于实施例 8 a]所述方法，将 4-羟基-2,6-二甲基-苯甲醛与苄基溴在碳酸钾的存在下反应，产生 4-苄氧基-2,6-二甲基-苯甲醛，为橙色液体。

MS: 241.2 $(M+H)^+$, 181.0。

b] (S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮

类似于实施例 1 a]所述方法，将(S)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮（关于(S)-4-苄基-3-乙氧基乙酰基-噁唑烷-2-酮的制备参见：D. Haigh, H. C. Birrell, B. C. C. Cantello, D. S. Eggleston, R. C. Haltiwanger, R. M. Hindley, A. Ramaswamy, N. C. Stevens, *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, *10*, 1353-1367）与 4-苄氧基-2,6-二甲基-苯甲醛在三乙胺和二正丁基三氟化硼的存在下反应，产生(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，四种同分异构体之一强烈占优。根据 D. Haigh 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 1353-1367，构型暂时命名为 2S, 3R。

MS: 526.3$(M+Na)^+$, 486.3, 425.3, 358.2, 309.1, 281.2, 253.1, 237.2, 178.2。

c] (2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 b]所述方法，在甲醇中用甲醇钠处理(S)-4-苄基-3-[(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酰基]-噁唑烷-2-酮，产生(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，为无色液体。按照 ^{1}H-NMR 波谱学，获得单一一种非对映体。

MS: 381.2 $(M+Na)^+$, 376.3$(M+NH_4)^+$, 341.2, 313.2, 269.2, 213.3, 187.2。

d] (2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 c]所述方法，在三氟乙酸中用三乙基硅烷处理(2S,3R)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸甲酯，产生(2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 360.3 $(M+NH_4)^+$, 284.1, 269.2, 201.1, 163.3。

e] (2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯

类似于实施例 1 d]所述方法，将(2S)-3-(4-苄氧基-2,6-二甲基-苯基)-2-乙氧基-丙酸甲酯在 10%披钯木炭上氢化，获得(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 275.2 $(M+Na)^+$, 270.3 $(M+NH_4)^+$, 253.3 $(M+H)^+$, 207.2, 165.3。

f] (S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯与 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 446.4 $(M+Na)^+$, 357.0, 275.0, 169.1。

g] (S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(S)-3-[2,6-二甲基-4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 432.2 $(M+Na)^+$, 410.2 $(M+H)^+$, 355.0, 329.4, 293.4, 244.3, 174.3, 166.3。

实施例 30

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 29 e])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 2 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 504.3$(M+Na)^+$, 482.3 $(M+H)^+$, 299.3, 271.2, 230.2, 188.3, 161.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，为无色泡沫。

MS: 490.2 $(M+Na)^+$, 468.2 $(M+H)^+$, 416.2, 305.2, 271.3, 230.2, 188.3。

实施例 31

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 29 e])与4-氯甲基-2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑（由 4-异丙基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a] 和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 488.3 $(M+Na)^+$, 466.3 $(M+H)^+$, 255.2, 214.4, 187.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 474.2 $(M+Na)^+$, 452.3 $(M+H)^+$, 400.4，357.1，279.2，214.4。

实施例 32

a] (S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 29 e])与 4-氯甲基-2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑（由 3-氯-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，接着用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a] 和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，生成(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 480.3 $(M+Na)^+$, 458.3 $(M+H)^+$, 412.2, 330.2, 302.2, 247.2, 206.1。

b] (S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-

甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸甲酯，获得(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色固体。

MS: 466.2 $(M+Na)^+$, 444.2 $(M+H)^+$, 380.2, 305.2, 287.2, 254.3, 215.3, 206.2, 198.2。

实施例 33

a] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 29 e])与4-氯甲基-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑 (实施例 5 b])在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 478.3 $(M+Na)^+$, 456.3 $(M+H)^+$, 371.4, 339.1, 304.1, 245.3, 222.2, 204.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用LiOH处理(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-3-甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2,6-二甲基-苯基}-丙酸，为无色固体。

MS: 464.2 $(M+Na)^+$, 442.3 $(M+H)^+$, 349.3, 285.1, 266.2, 245.4, 225.3, 187.2。

实施例 34

a] 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

在环境温度下搅拌(1,2-二乙氧基-2-氧代乙基)三苯基氯化鏻[Tetrahedron 50 (25), 7543-56 (1994)] (35.5 g, 82.9 mmol)和DBU (13.6 ml,

91.2 mmol)在 THF (60 ml) 中的悬浮液 10 分钟。加入 4-苄氧基-2-甲基-苯甲醛 (12.5 g, 55.2 mmol)，回流加热反应混合物 16 小时。减压浓缩溶剂，将残渣吸收在 AcOEt 中，用饱和 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤。通过硫酸钠干燥有机层，减压除去溶剂，残渣通过柱色谱法(硅胶, 己烷/AcOEt)纯化，提供 14.5 g (42.6 mmol, 77 %)标题化合物，为黄色液体。

MS: 340.2 $(M)^+$, 249.2, 147.1, 91.1。

b] [rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

将 3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-2(Z,E)-乙氧基-丙烯酸乙酯(1 g, 2.9 mmol)在乙醇 (50 ml)中的溶液在 10% 披钯木炭 (250 mg)上环境温度下氢化 2 小时。滤去催化剂且减压蒸发溶剂，提供 600 mg (2.4 mmol, 81%)标题化合物，为黄色液体，其不经进一步纯化而用于下一步骤。

MS: 270.4 $(M+NH_4)^+$, 253 $(M)^+$, 207.2, 165.3。

c] [rac]-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯与 4-氯甲基-2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑（由 3,5-二氯-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 2 a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 493.3 $(M+H)^+$, 453.3, 375.4, 331.4, 275.2, 240.2, 200.2。

d] (S)-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，获得(rac)-3-{4-[2-(3,5-二氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)

或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 486.1 $(M+Na)^+$, 466.1 $(M+H)^+$, 464.2 $(M+H)^+$, 433.1, 351.0, 293.2, 269.2, 187.2。

实施例 35

a] [rac]-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑(由3,5-二甲基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 2 a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}- 2-乙氧基-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 474.2 $(M+Na)^+$, 452.3 $(M+H)^+$, 431.4, 375.3, 331.3, 275.2, 241.3, 200.2。

b] (S)-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，获得(rac)-3-{4-[2-(3,5-二甲基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 422.3$(M-H)^-$, 375.9, 339.2, 319.3, 305.6, 282.2, 255.4, 222.9。

实施例 36

a] [rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑（由 2-三氟甲基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a] 和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 514.2 $(M+Na)^+$, 492.2 $(M+H)^+$, 448.2, 407.2, 322.2, 281.1, 266.3, 240.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，获得[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 462.2 $(M-H)^-$, 416.4, 372.1, 353.4, 337.3, 309.5, 255.0, 223.0。

实施例 37

a] [rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑（由 3-三氟甲基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似

于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 514.3 $(M+Na)^+$, 509.4 $(M+NH_4)^+$, 492.2 $(M+H)^+$, 446.1, 281.1, 240.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，获得[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 462.1 $(M-H)^-$, 404.8, 387.0, 353.2, 319.0, 282.9, 268.7, 255.2, 241.0, 226.9。

实施例 38

a] [rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑（由 4-氟-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 2 a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 442.2 $(M+H)^+$, 391.2, 319.3, 231.2, 198.2, 190.3, 181.2, 166.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，获得(rac)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 412.2 $(M-H)^-$, 366.0, 322.3, 303.1, 283.3, 254.8, 222.9, 194.6。

实施例 39

a] [rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1 f]所述方法，[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑（由 4-三氟甲基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 2 a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 514.2$(M+Na)^+$, 509.4 $(M+NH_4)^+$, 492.2 $(M+H)^+$, 446.2, 418.2, 281.1, 240.2, 172.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，获得(rac)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映

体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 462.2 $(M-H)^-$, 416.2, 399.1, 372.3, 341.7, 317.1, 255.4。

实施例 40

a] [rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑（由4-异丙基苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 488.3 $(M+Na)^+$, 466.2 $(M+H)^+$, 422.3, 391.2, 279.2, 214.4。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，获得(rac)-2-乙氧基-3-{4-[2-(4-异丙基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 436.2 $(M-H)^-$, 410.9, 389.8, 363.3, 328.7, 305.0, 282.9, 254.9, 222.8。

实施例 41

a] [rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑（由 3,4,5-三甲氧基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 2 a]和 b]所述方法）在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，为黄色液体。

MS: 536.3 $(M+Na)^+$, 514.3 $(M+H)^+$, 470.2, 340.0, 303.2, 262.2, 214.3, 168.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，获得[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[5-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 485.3 $(M)^-$。

实施例 42

a] [rac]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯

类似于实施例 7 c]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙醇（通过下列步骤由 4-氟-2-羟基-苯甲醛制备[J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1 (1994), (13), 1823-31]：i)在 N,N-二甲基甲酰胺中用乙基碘、碳酸

钾处理产生 2-乙氧基-4-氟-苯甲醛；ii）类似于实施例 2 a]和 b]所述方法将 2-乙氧基-4-氟-苯甲醛转化为 4-氯甲基-2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑；iii）通过在 DMSO 中用氰化钠处理，随后在乙醇/水中在回流下用氢氧化钠水解腈官能团，在四氢呋喃中在室温下用 BH_3xTHF 还原形成的酸，将 4-氯甲基-2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑转化为 2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙醇）在三苯膦和二乙基偶氮二羧酸酯的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯，为淡黄色液体。

MS: 522.2 $(M+Na)^+$, 500.3 $(M+H)^+$, 456.3, 426.3, 398.2, 248.2, 220.2, 149.1。

b] (S)-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯，获得(rac)-2-乙氧基-3-(4-{2-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基]-乙氧基}-2-甲基-苯基)-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 470.1 $(M-H)^-$, 424.2, 387.0, 326.5, 281.1, 255.0, 204.9。

实施例 43

a] [rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-{3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 7 c]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙-1-醇(J. L. Collins, M. Dezube, J. A. Oplinger, A. Jeffrey, T. M. Willson, 国际专利申请号 WO0008002 (A1), 2000)在三苯膦和二乙基偶氮二羧酸酯的存在下反应，

产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-{3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，为黄色液体。

MS: 474.3 $(M+Na)^+$, 452.5 $(M+H)^+$, 382.4, 241.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-{3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，获得[rac]-2-乙氧基-3-{2-甲基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 422.3 $(M-H)^-$, 376.3, 299.1。

实施例 44

a] (S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 1 d])与 4-氯甲基-2-苯基-噁唑[如 Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10 (17), 2041-2044 所述，由苯甲酰胺和 1,3-二氯丙酮制备]在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色液体。

MS: 418.2 $(M+Na)^+$, 396.2$(M+H)^+$, 350.2, 336.3, 308.1, 251.2, 186.3, 158.2。

b] (S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-[2-甲基-4-(2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色固体。

MS: 404.3 $(M+Na)^+$, 382.2 $(M+H)^+$, 325.2, 293.2, 250.2, 212.3, 172.3, 158.2。

实施例 45

a] [rac]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-2-(2-氯-苯基)-噁唑[类似于 Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10 (17), 2041-2044关于合成4-氯甲基-2-苯基-噁唑所述的方法，由 2-氯-苯甲酰胺和 1,3-二氯丙酮制备]在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 466.1 $(M+Na)^+$, 444.2 $(M+H)^+$, 371.4, 327.0, 192.2, 163.4。

b] (S)-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 g]，用 LiOH 处理[rac]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，获得[rac]-3-{4-[2-(2-氯-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 438.2 $(M+Na)^+$, 416.1 $(M+H)^+$, 340.4, 280.2, 220.4, 192.2, 173.1。

实施例 46

a] [rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯

类似于实施例 1 f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 34 b])与 4-氯甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑[类似于

Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10 (17), 2041-2044 关于合成 4-氯甲基-2-苯基-噁唑所述的方法，由 3-甲氧基-苯甲酰胺和 1,3-二氯丙酮制备]在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，为无色液体。

MS: 462.2 $(M+Na)^+$, 440.2 $(M+H)^+$, 394.2, 366.2, 291.4。

b] (S)-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸

类似于实施例 1 g]，用 LiOH 处理[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸乙酯，获得[rac]-2-乙氧基-3-{4-[2-(3-甲氧基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙酸，为无色液体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 434.3 $(M+Na)^+$, 412.2 $(M+H)^+$, 360.1, 304.1, 261.2, 229.2, 188.3, 160.3。

实施例 47

a] [rac]-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯[非对映体的混合物]

通过在-5℃下将 13.3 ml n-BuLi (1.5 M, 己烷)加入 2.85 ml (20.0 mmol)二异丙胺在 90 ml 无水 THF 中的溶液，制备 LDA。在冷却至-78℃以后，加入溶解在 10 ml 无水 THF 中的 2.81 ml (20.0 mmol)乙氧基乙酸乙酯，保持混合物在该温度 15 分钟以确保完全脱质子化。然后加入溶解在 20 ml 无水 THF 中的 2.05 g (8.0 mmol) 4-苄氧基-2-乙氧基-苯甲醛[类似于 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46 (2), 222-230 中 4-苄氧基-2-异丙氧基-苯甲醛所述方法: 2-羟基-4-苄氧基-苯甲醛, 异丙基溴，碘化钾，碳酸钾，N,N-二甲基甲酰胺，100℃，由 2-羟基-4-苄氧基-苯甲醛和乙基碘制

备]。在干冰温度下搅拌 30 分钟后，用氯化铵溶液猝灭反应混合物，升温至 0℃，然后用 AcOEt 萃取两次，用水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发干。快速色谱法（SiO_2, 己烷/AcOEt = 9: 1 至 1: 1）产生 3.09 g (理论值的 99 %) [rac]-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯[非对映体的混合物]，为淡黄色油。

MS: 371.4[$(M+H)^+$-H_2O]。

b] 3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z，E)-乙氧基-丙烯酸乙酯

将 3.26 g (8.39 mmol) [rac]-3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯[非对映体的混合物]和 0.15 g (0.84 mmol) 4-甲苯磺酸在 200 ml 苯中回流下搅拌 30 分钟。蒸发干燥，随后快速色谱法（SiO_2, 己烷/AcOEt = 95: 5 至 4: 1）产生 2.12 g (理论值的 68%) 3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z，E)-乙氧基-丙烯酸乙酯，为淡黄色油。

MS: 370.1 $(M)^+$。

c] [rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯

在氩气下将 0.90 g Pd/C (10%)加入溶解在 80 ml 乙醇中的 4.49 g (12.1 mmol) 3-(4-苄氧基-2-乙氧基-苯基)-2(Z，E)-乙氧基-丙烯酸乙酯。然后用 H_2 替换气氛，在室温下快速搅拌悬浮液两小时。硅藻土上过滤和蒸发溶剂留下 4.23 g 浅棕色油。快速色谱法（SiO_2, 己烷/AcOEt = 95: 5 至 4: 1）产生 3.41 g (理论值的 99%) [rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯，为淡黄色油。

MS: 281.0 $(M-H)^-$。

d] (S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 f]，将[rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯与 2-(4-叔丁基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑（由 4-叔丁基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在 N,N-二甲基甲酰胺中在碳酸钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(4-叔丁

基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色无定形固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 480.4 $(M-H)^-$。

实施例 48

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 47 c])与 4-氯甲基-2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑(实施例 2 b])在 N,N-二甲基甲酰胺中在碳酸钾的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(4-异丙氧基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 482.3 $(M-H)^-$。

实施例 49

(S)-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1 f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯

基)-丙酸乙酯（实施例 47 c]）与 4-氯甲基-2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑（由 3-氯-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在 N,N-二甲基甲酰胺中在碳酸钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-3-{4-[2-(3-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-乙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色固体，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 458.2 $(M-H)^-$。

实施例 50

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 7 c]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 47 c])与 2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙醇在四氢呋喃中在三苯膦和 DBAD(二叔丁基偶氮二羧酸酯)的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，为无色油，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 438.2 $(M-H)^-$。

实施例 51

(S)-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸

类似于实施例 7c]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(2-乙氧基-4-羟基-苯基)-丙酸乙酯 (实施例 47 c])与 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙-1-醇(J. L. Collins, M. Dezube,J. A. Oplinger, A. Jeffrey, T. M. Willson, 国际专利申请公开号 WO0008002 (A1), 2000)在四氢呋喃中在三苯膦和 DBAD(二叔丁基偶氮二羧酸酯)的存在下反应，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-2-乙氧基-3-{2-乙氧基-4-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-丙氧基]-苯基}-丙酸，为无色油，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 452.2 $(M-H)^-$。

实施例 52

a] [rac]-3-(4-苄氧基-2-异丙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯[非对映体的混合物]

类似于实施例 47 a]所述方法，将 4-苄氧基-2-异丙氧基-苯甲醛[Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46 (2), 222-230]与乙氧基乙酸乙酯的烯醇化物反应，产生[rac]-3-(4-苄氧基-2-异丙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯，为非对映异构体的混合物，为淡黄色油。

MS: 402.0$(M)^+$。

b] [rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-异丙氧基-苯基)-丙酸乙酯

在氩气下将 0.80 g Pd/C (10%)和 6.0 g 草酸二水合物加入溶解在 60 ml 异丙醇中的 3.20 g (7.95 mmol) [rac]-3-(4-苄氧基-2-异丙氧基-苯基)-2-乙氧基-3-羟基-丙酸乙酯[非对映体的混合物]。室温下和 50 巴 H_2 下搅拌该溶液 24 小时。在硅藻土上过滤，蒸发溶剂，接着快速色谱法(SiO_2, 己烷/AcOEt

=9:1 至 1:1)，留下 0.69 g (理论值的 29%)[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-异丙氧基-苯基)-丙酸乙酯，为黄色油。

MS: 295.2 $(M-H)^-$。

c] (S)-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸

类似于实施例 1f]所述方法，将[rac]-2-乙氧基-3-(4-羟基-2-异丙氧基-苯基)-丙酸乙酯与 2-(4-叔丁基-苯基)-4-氯甲基-5-甲基-噁唑（由 4-叔丁基-苯甲醛和二乙酰基单肟制备，随后用 $POCl_3$ 处理，类似于实施例 5 a]和 2 b]所述方法）在 N,N-二甲基甲酰胺中在碳酸钾的存在下反应，产生[rac]-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸乙酯，其类似于实施例 1 g]所述方法进一步皂化，产生[rac]-3-{4-[2-(4-叔丁基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-2-异丙氧基-苯基}-2-乙氧基-丙酸，为无色粘性油，其可以通过本领域已知的方法分成其对映体，所述本领域已知的方法如通过用旋光纯的胺如例如(R)或(S)-1-苯基-乙胺，(R)或(S)-1-萘-1-基-乙胺，番木鳖碱，奎宁和奎尼定结晶经由非对映异构体盐分离对映体，或者通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特异性色谱方法分离对映体以提供标题化合物。

MS: 494.3 $(M-H)^-$。

实施例 53

a] (S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

类似于实施例 1f]所述方法，将(2S)-2-乙氧基-3-(2-氟-4-羟基-苯基)-丙酸甲酯 (实施例 13f])与 4-氯甲基-5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑 (实施例 1 e]) 在碳酸铯和碘化钾的存在下反应，产生(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，为无色油。

MS: 450.4 $(M+Na)^+$, 445.4 $(M+NH_4)^+$, 428.5 $(M+H)^+$, 391.4, 279.3, 227.4, 186.3。

b] (S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

类似于实施例 1 g]所述方法，用 LiOH 处理(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯，获得(S)-2-乙氧基-3-[2-氟-4-(5-甲基-2-邻甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸，为无色液体。

MS: 412.2 $(M-H)^-$, 366.2。

实施例 A

可以按照常规方式生产含有下列组分的片剂:

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

实施例 B

可以按照常规方式生产含有下列组分的胶囊剂:

组分	每粒胶囊
式(I)的化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

实施例 C

注射液可以具有下列组成:

式(I)的化合物	3.0mg
明胶	150.0mg
苯酚	4.7mg
碳酸钠	获得最终 pH 为 7
注射用水	加至 1.0ml