

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D263/58

C07D213/72

A61K 31/42

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93109874.2

[45]授权公告日 1999 年 3 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1042532C

[22]申请日 93.7.2 [24]颁证日 98.12.11

[21]申请号 93109874.2

[30]优先权

[32]92.7.3 [33]GB [31]9214185.2

[32]92.12.29[33]GB [31]9227030.5

[32]93.5.28 [33]GB [31]9311027.8

[73]专利权人 史密丝克莱恩比彻姆有限公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 D·赫格 J·T·塞姆

[56]参考文献

EP306228 1989. 3. 8 C07D277/82

WO9119702 1991.12.26 C07D263/24

审查员 E4 12

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 97 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的苯基三氟乙氧基丙酸及其用途

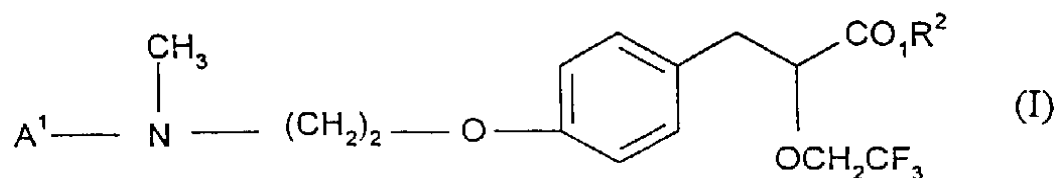
[57]摘要

一种化学式(I)的化合物

$A^1 - X - (CH_2)_n - O - A^2 - A^3 - Y \cdot R^2$ 或它的一种互变异构体形式,和/或它的一种药用盐,和/或它的一种药用溶剂化物,式中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 R^2 、 x 、 y 和 n 都如同说明书中的定义;制备这种化合物的方法,含有这种化合物的组合物以及这种化合物和组合物在医药中的应用。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物, 或其互变异构体形式或其药用盐, 或其药用溶剂化物, 所说式(I)为:



其中, A^1 是 2-吡啶基或 2-苯并噁唑基;

R^2 代表 OR^3 , 其中 R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 该化合物是 3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸酯; 或其药用盐或其药用溶剂化物。

3. 一种用于治疗 and/或预防高血糖、高血酯、高血压、心血管疾病或某些饮食失调的药物组合物, 包括式 I 化合物, 或其互变异构体形式, 或其药用盐, 或其药用溶剂化物, 和药用载体。

4. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防人类哺乳动物或非人类哺乳动物的高血糖、高血酯、心血管疾病或某些饮食失调的药物中的应用。

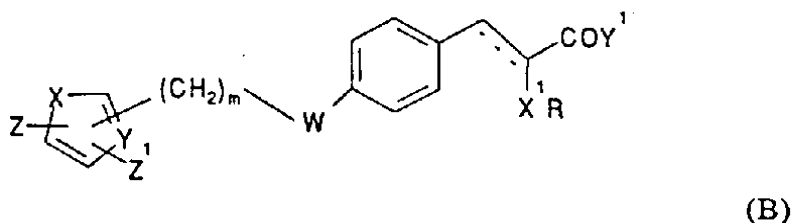
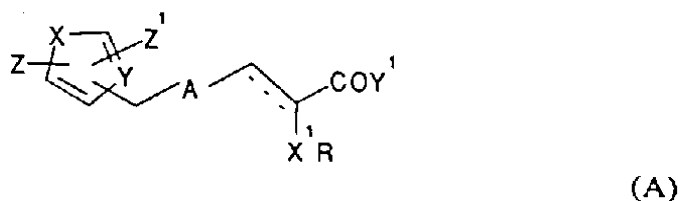
说明书

取代的苯基三氟乙氧基丙酸及其用途

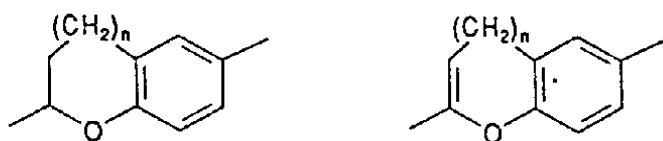
本发明涉及一些新化合物，制备这类化合物的方法，含有这类化合物的药用组合物以及这类化合物和组合物在医药中的用途。

欧洲专利申请说明书，公开号为0008203，0139421，0155845，0177353，0193256，0207581，0208420，0306228和国际专利申请公开说明书W09101337都涉及到噻唑烷二酮衍生物，它们被认为具有降血糖和降血脂活性。Chem. Pharm. Bull, 1982, 30 (10) 3580—3600涉及到某些具有降血糖和降血脂活性的噻唑烷二酮衍生物。

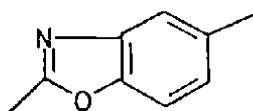
国际专利申请公开说明书W0 91 /19702公开了下面式(A)和(B)的化合物：



式中A是：



或



n是0或1

m是0、1或2;

……表示一化学键或无化学键;

R是(C_1-C_8)烷基, (C_3-C_7)环烷基、(C_3-C_8)链烯基、(C_3-C_8)炔基、苯基、(C_7-C_8)苯烷基、(C_2-C_8)链烷酰基, 或者所述基团之一被(C_1-C_3)烷基、三氟一甲基、羟基、(C_1-C_3)烷氧基、氟或氯单或双取代;

W是O, CO, CH_2 , CHOH或 $-CH=CH-$;

X是S、O、 NR^2 、 $-\dot{C}H=CH-$, $-CH=N-$ 或 $-N=CH-$;

R^2 是氢、(C_1-C_3)烷基, 苯基或苄基;

Y是CH或N;

Z是H, 氨基、(C_1-C_7)烷基、(C_3-C_7)环烷基、苯基、或被(C_1-C_3)烷基、三氟甲基、(C_1-C_3)烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、氟或氯基团单或双取代的苯基;

Z^1 是氢或(C_1-C_3)烷基;

X^1 是O、S、SO或 SO_2 ; 以及

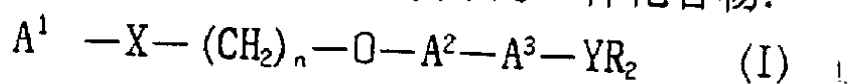
Y^1 是羟基、(C_1-C_3)烷氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、(C_1-C_4)烷酰氨基、(C_1-C_4)烷磺酰基氨基、苯磺酰氨基、萘磺酰基氨基、双[(C_1-C_3)烷基]氨基磺酰基氨基, 或为所述基团之一用(C_1-C_3)烷基、三氟甲基、羟基、(C_1-C_3)烷氧基、氟或氯单取代或双取代后的基团; 其中 Y^1 是羟基的药用阳离子盐类; 以及当化合物含有一个碱性氮原子的药用酸式加成盐。

化学式(A)的化合物已被认为可用作降血糖药剂和低胆固醇血药剂。

现在人们惊异地发现某些新颖化合物，其结构上显著地区别于上述化合物，显示出极好的降血糖活性，因而可能用于治疗 and /或预防高血糖病。特别是可用于治疗 II 型糖尿病。

这些化合物已显示出可能用于治疗 and /或预防包括高血酯病和高血压病的其他疾病，它们还显示出可用于治疗和 /或预防心血管疾病，特别是动脉粥样硬化。此外，这些化合物还被认为可用于治疗某些饮食紊乱症，特别可用于由于紊乱而需对食欲和食物摄取量的调整，这些紊乱症包括欠食，如神经性厌食症；过食紊乱症，如肥胖和贪食症。

通常，本发明提供式 (I) 的一种化合物：



或它的异构体形式和 /或其一种药用盐，以及 /或它的药用溶剂化物，其中：

A^1 代表一取代或未取代的芳杂环基团；

A^2 代表一带有任选三个取代基的苯环；

A^3 代表化学式为 $-(CH_2)_m - CH(OR^1)$ 的部分，其中 R^1 表示取代的或未被取代的烷基，芳基、芳烷基或烷羰基，而 m 表示 1 至 5 的一个整数，或 A^3 表示化学式为 $-(CH_2)_{m-1} - CH = C(COR^1) -$ ，而其中的 R^1 和 m 定义如上；

R^2 表示 OR^3 ，其中 R^3 是氢、烷基、芳基或芳烷基；或 R^2 表示一个芳杂环基团、或 $-NR^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 各自为氢、烷基或烷羰基，或者 R^4 和 R^5 一同连接到氮原子上形成一杂环，条件是 Y 是如下述定义表示一化学键， R^2 表示一芳杂环基团；

X表示NR，其中R是氢原子、烷基、酰基、芳基部分可被取代或未取代的芳烷基，或是取代或未取代的芳基；

Y表示C=O或C=S或是化学键，条件是仅当R²表示如上述的芳杂环基团时，Y才表示一化学键；又

n表示2—6范围的一个整数。

适宜的芳杂环基团包括取代或未取代的、单一或稠环芳杂环基团，其中每个环上含有至多四个选自氧、硫或氮的杂原子。

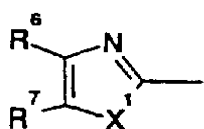
优选的芳杂环基团包括取代或未取代的含有5至7个环原子，最好是5或6个环原子的单环芳杂环基团。

更进一步来说，芳杂环基团含有1、2和3个杂原子，特别是1或2个选自氧、硫或氮。

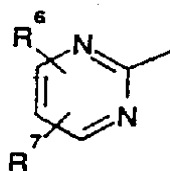
当A¹表示一个五元芳杂环基团时，适宜的A¹包括噻唑基和咪唑基，特别是噻唑基。

当A¹表示一个六元芳杂环基团时，适宜的A¹基团包括吡啶基、嘧啶基，尤其是吡啶基。

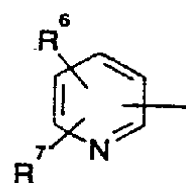
优选的是A¹表示化学式为(a)、(b)或(c)的部分



(a)



(b)



(c)

式中：

R⁶和R⁷各自代表一个氢或卤原子、一个烷基或烷氧基或一个取

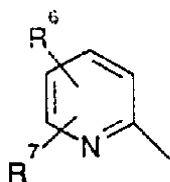
代的或未被取代的芳基；或者当 R^6 和 R^7 各自连接到相邻碳原子上，则 R^6 和 R^7 一起与其相连接的碳原子形成一苯环，其中由 R^6 和 R^7 所代表的碳原子可取代或不被取代；在式(a)的部分中， X^1 表示氧或硫。

确切地说， A^1 表示上述定义的式(a)的一部分。

确切地说， A^1 表示上述定义的式(b)的一部分。

确切地说， A^1 表示上述定义的式(c)的一部分。

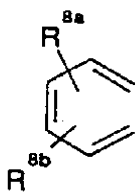
(c)部分的一种特定形式是(c')部分；



(c')

式中的 R^6 和 R^7 如在式(c)中的定义相同。

在一种优选的方式中， R^6 和 R^7 合起来代表式(d)的部分：



(d)

式中 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立表示氢、卤素、取代的或未被取代的烷基或烷氧基。

适宜的是 R^{8a} 和 R^{8b} 各自代表氢、卤素、烷基或烷氧基、优选是 R^{8a} 代表氢。优选是 R^{8b} 代表氢。最好是 R^{8a} 和 R^{8b} 都表示氢。

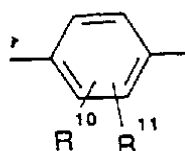
在一种更为优选的方式中， R^6 和 R^7 各自表示氢、烷基或一取代或未被取代的苯基、最好是 R^6 和 R^7 各自代表氢、烷基或苯基。

优选的是，对于式(a)部分， R^6 和 R^7 合起来表示式(d)部分。

优选地是，对于式(b)、(c)或(c')的部分， R^6 和 R^7 都表示氢。

对于 A^2 的任选取代基可选自卤素、取代的或未取代的烷基和烷氧基。

优选的， A^2 表示式(e)的部分：



(e)

式中 R^{10} 和 R^{11} 各自代表氢、卤素、取代的或未取代的烷基或烷氧基。

适宜的是 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地代表氢、卤素、烷基或烷氧基。

当 R^{10} 和 R^{11} 代表烷氧基时，一适宜的烷氧基是甲氧基。

优选的是 R^{10} 和 R^{11} 各代表氢。

适宜的是 A^3 表示结构式为 $-(CH_2)_m-CH(OR^i)-$ 的部分。

适宜的是 A^3 表示结构式为 $-CH=(OR^i)-$ 的部分。

当 R^i 代表烷基时，适宜的烷基是 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、丙基(诸如正丙基和异丙基)和丁基，如叔丁基。优选的烷基是乙基。

当 R^i 是取代烷基时，对于该烷基的特定取代基包括卤素、羟基、烷氧基或 $-NR^sR^t$ 部分，其中 R^s 和 R^t 各自独立表示氢或烷基；

或 R^* 和 R' 共同与其相连接的氮原子一起形成—5元或6元杂环，或者是由式— COX^2 表示的部分，其中 x^2 表示OH，烷氧基或上述定义的式— NR^*R' 的部分。

适宜的卤烷基包括氟烷基，例如三氟代乙基。

通常当 R^1 是一取代的烷基时，该取代基是连接到该烷基的终端碳原子上。

当 R^1 代表烷羰基时，适宜的烷羰基包括 C_{1-6} 的烷羰基。

当 R^1 是芳基时，适宜的芳基包括苯基或萘基。

当 R^1 代表芳烷基时，适宜的芳烷基包括苯烷基，如苄基和苯乙基。

优选的芳烷基是苄基。

对于由 R^1 代表的芳基的优选取代基包括卤素、烷基或烷氧基；这类取代基的例子包括氯代、甲基和甲氧基。

适宜的是 R^1 代表取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳烷基。

优选的是 R^1 为取代的烷基或未取代的芳烷基。

R^2 适宜地是表示 OR^3 。

R^3 适宜地是表示氢或烷基。

当 R^3 是烷基时， R^3 的例子包括甲基和乙基。

当 R^2 是一芳杂环基团时，它适宜的是具有5元环原子的单环芳杂环基团，其中的环原子含有氮和任选的1、2或3个其它杂原子；举例包括1, 2, 4—三唑；1, 2, 4— $\square$ 恶二唑和四唑基；通常此芳杂环基团是C—链的。

在芳杂环上的适宜取代基是烷基，芳基、烷氧基和卤素，适

宜取代的例子是甲基。

当 $-NR^4R^5$ 或 $-NR^5R^4$ 代表一杂环基时, 优选的杂环是饱和或不饱和的、稠杂环或单杂环, 在每个环上含有5、6或7个环原子和另外含有1或2个其他选自O, S或N的杂原子。优选环是饱和环。优选环是单元环。优选的其它杂原子是N或O。这类杂元环的例子包括N-吡咯烷基、N-哌啶基和N-吗啉基。

NR^4R^5 的另一例子是 NH_2 。

适宜的是 R^2 表示 NR^4R^5 。

R^2 优选的是 OR^3 。

合适的是当 R^2 代表 OR^3 (其中 R^3 表示氢、烷基、芳基或芳烷基) 或 R^2 代表 $-NR^4R^5$ 时, Y是CO或CS; 优选的Y是CO。

当 R^2 是芳杂环时, Y是化学键。

适宜的是R代表氢或烷基。

当R是酰基时, 适宜的酰基包括烷羰基, 如乙酰基。

适宜的是m表示1或2。

m优选是1。

n优选是2。

如上述, 式(I)的化合物和其药用盐类都可以几种互变异构体形式之一存在, 这些以独自の互变异构体形式或以其混合物形式的都属于本发明的范围之内。式(I)的化合物可含有至少一个手性碳原子, 因而它们可以一种或多种立体异构体的形式存在。例如当 R^3 代表一个化学式为 $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ 的部分时, 则 $CH(OR^1)-$ 原子是一手性碳, 另外, 当 A^3 代表一个结构式为 $-(CH_2)_{n-1}-CH=C(OR^1)-$ 的部分时, 式(I)的化合物以几何异构体的形式

存在。本发明包括式(I)化合物和其药用盐的所有异构体的形式，无论是独立的异构体还是其混合异构体，包括外消旋物。

对于杂环基团来说的适宜取代基包括可达到四个取代基，这些取代基选自：烷基、烷氧基、芳基或卤素或任意两个在相邻碳原子上的取代基可与其相连接的碳原子一起形成芳基，优选的是亚苯基，而由所述两取代基表示的芳基上的碳原子的自身可以是取代的或未被取代的。

于本文中，除非特别指明，术语“芳基”包括苯基和萘基，本文所提及的芳基都可任意地被最多五个，优选是3个选自下列基团的基团所取代，这些基团为卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、羟基、氨基、硝基、羧基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷羰基氧或烷羰基。

本文所用术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选是氯。

于本文中，烷基，无论是单独存在或作为其它基团的一部分(如烷氧基或芳烷基)都是具有直链或支链的烷基，最多可含有12个碳原子。因而，适宜的烷基是 C_{1-12} 的烷基，特别是 C_{1-6} 的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

烷基上的适宜取代基包括那些在术语“芳基”中指出的那些基团。

优选的芳烷基是苯烷基，可任意地在下文中定义的芳基或烷基部分取代。

适宜的酰基包括烷羰基。

适宜的药用盐包括羧酸根盐和酸式加成盐。

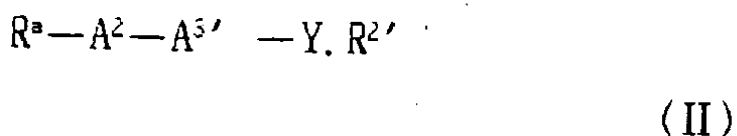
适宜的羧酸根的药用盐包括金属盐，例如铝、碱金属盐如锂、钠或钾，碱土金属盐如钙或镁和铵或取代铵盐，例如那些有低级烷基胺类如三乙胺、羟基烷基胺如2-羟基乙胺，双(2-羟基乙基)胺或三(2-羟基乙基)胺，或三(2-羟基乙基)胺，环烷基胺如二环己胺，或那些有普鲁卡因，二苄基哌啶、N-苄基-β-苯乙胺、脱氢枞胺、N, N'-双脱氢枞胺，葡糖胺，N-甲基葡糖胺或吡啶型碱如吡啶，可力丁、奎宁或喹啉的氨盐类。

适宜的酸式加成盐包括药用无机盐，如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、氯化物和氢溴化物以及药用有机酸加成盐如乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲磺酸盐、α-酮戊二酸盐和α-甘油磷酸盐。

适宜的药用溶剂化物包括水合物。

式(I)化合物的盐类和/或溶剂化物可根据常规的方法来制备或分离，如钠盐可通过将钠的甲氧化物溶于甲醇中来制备。

另一方面，本发明还提供了一种制备化学式(I)的化合物，或其互变异构体形式，和/或其药用盐类，和/或其药用水合物的方法。该方法包括将式(II)的化合物同一适宜的试剂反应，式(II)的化合物为

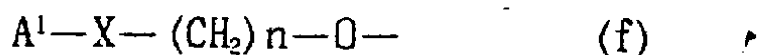


式中A²和Y如同在式(I)中的定义；

A^{3'} 代表一个结构式为-(CH₂)_m-CH(OR^{1'})-的部分，其中R^{1'} 代表如在式(I)中定义的R¹或其一种保护的形式，而m如在

式(I)中的定义, 或 A^3 表示一个结构式为 $-(CH_2)_{n-1}-CH=C(OR^{11})$ 一部分, 其中 $R^{1'}$ 如上述定义;

$R^{2'}$ 代表如同在式(I)中定义的 R^2 或其保护形式, R^3 是一个可转变成式(f)的部分:



式中 A^1 、 X 和 n 如在式(I)中的定义; 而此适宜的试剂是能够将 R^3 转变成所述(f)部分, 以及如需要, 可进行一个或多个下面的任选步骤:

(i) 将一种式(I)的化合物转变成另一种式(I)的化合物;

(ii) 去除任何必要的保护基;

(iii) 制备式(I)化合物的药用盐和/或其药用溶剂化物;

适宜地, R^3 代表 $HX-(CH_2)_n-O-$, 其中 X 和 n 如在式(I)中的定义, 或 R^3 代表 OH 。

优选地 R^3 代表 OH 。

当 R^3 是 $HX-(CH_2)_n-O-$, 一种能将 R^3 转变成(f)部分的适当试剂是式(III)的化合物:

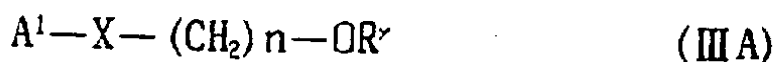


式中 A^1 如式(I)中的定义, 又 R^x 代表一个离去基。

适宜的离去基团 R^x 包括卤原子、优选的是氯或溴原子, 或着硫代烷基如硫代甲基。

通常, $R^{1'}$ 是 R^1 , 优选的 $R^{2'}$ 代表 $OR^{3'}$, 其中 $R^{3'}$ 代表氢, 烷基、芳基、芳烷基、或 $R^{2'}$ 代表上述定义的部分 $-NR^4R^5$ 。

当 R^3 是 OH 时, 适宜的反应试剂是式(IIIa)的化合物:

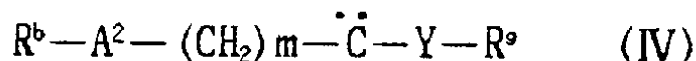


式中 A^1 、 x 和 n 如在式(I)中的定义， R^y 代表一个离去基，如甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基。

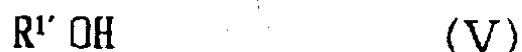
式(II)的化合物与该适宜试剂间的化学反应可在适合于特定的式(I)化合物和所选的试剂条件下进行：例如上面提到的式(II)的化合物(其中 R^x 代表 $HX-(CH_2)_n-O-$)和式(III)化合物之间的反应可以在任何适合的溶剂中进行，例如二甲基甲酰胺，处于可以保证适当的式(I)化合物的形成速率的温度下，例如在 $50^\circ\text{C}-120^\circ\text{C}$ 的高温范围，优选的是存在一种碱如三乙胺条件下进行。

在另一实例中，其中 R^x 是OH的式(II)的化合物和上述定义的式(III A)反应试剂之间的反应可以在一种非质子溶剂中，如二甲基甲酰胺，在从低到高温，如在 50°C 到 120°C 范围内进行，如在 80°C 和最好在有一种碱存在下，如氢化钠下进行反应，在另一种可供选择的方案中，当化学式(III A)中的 R^y 表示H及 R^x 在式(II)中是OH时，则适当的试剂可为二乙基偶氮二羧酸酯和三苯基膦；此偶合反应可在适宜的溶剂中处于低到中温条件下进行，如在四氢呋喃中处于 $0-60^\circ\text{C}$ 下进行。

式(II)的化合物，其中 A^3 代表 $-(CH_2)_m-CH(OR^{1'})-$ 一部分，可通过将式(IV)的一种碳烯化物同一种式(V)的化合物进行反应而制备，式(IV)的化学式为：

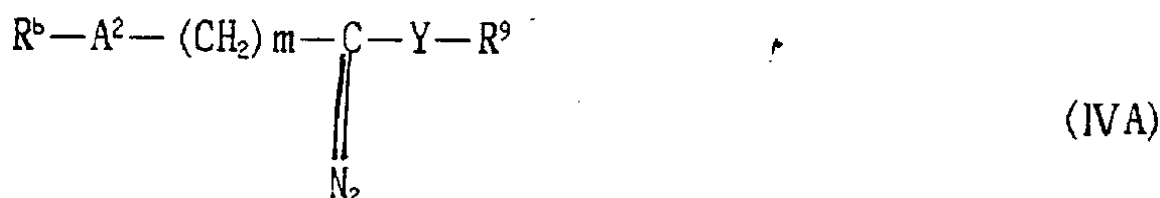


式中 A^2 、 Y 和 m 与式(I)化合物中的定义的相同， R^b 是 R^o 部分或是可转变成 R^o 的部分，以及 R^o 是上述定义的 $R^{2'}$ 或是一保护基；式(V)的化合物为：



式中R^{1'}如同在式(II)中的定义；接着，如果需要，则将R^b转变成R^a部分，然后脱除保护基。

优选地Y是CO，优选的R⁹是OR^{3'}或—NR⁴R⁵。化学式(IV)的碳烯化物的适宜来源是将式(IVA)的化合物：

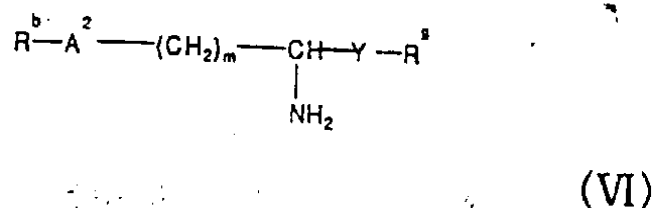


(式中A²、R⁹、R⁶、Y和m同式(IV)中定义的相同，)与一种铯(II)盐，如乙酸铯反应。

从(IVA)中制备式(IV)的碳烯化物的条件当然取决于所选择的特定碳烯化物。但在一般常规方法中所用条件，如当(IV)是碳烯和(IVA)是碳烯源，那么适宜的条件是类似于在Tetrahedron Lett, 1973, 2233中所公开条件。

式(IV)的碳烯和式(V)化合物之间的反应可在常规的条件下进行，通常在一种惰性溶剂中，如苯、或实用中在化合物(V)中作溶剂，处于任何可保证适当的所需产物的生成率的温度下，例如溶剂的回流温度。适宜的是，所用条件类似于在Tetrahedron Lett, 1973, 2233一文中所公开的条件。

当此碳烯源是式(IVA)化合物时，式(IVA)化合物可通过将式(VI)的化合物与一适宜的重氮化剂进行重氮化反应来制备，式(VI)为：

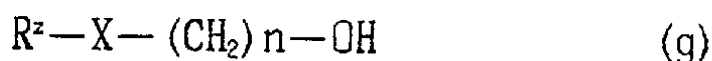


式中 A^2 、 R^9 、 R^b 、 Y 和 m 都与式(IV)的化合物定义相同；此后，如需要，可将 R^b 部分转化成 R^a ，并可脱除任何保护基。

一适宜的重氮化剂是亚硝酸烷基酯，如亚硝酸异戊酯。

制备式(IVA)化合物的重氮化条件是常规条件，例如公开在Tetrahedron lett., 1971, 4495中的那些条件。

任何 R^b 部分都可通过适宜的传统方法转化成 R^a 部分，如当 R^b 代表 $-OH$ 和 R^a 代表 $HX-(CH_2)_n-O-$ ，则适宜的转化可通过将式(VI)的化合物(其中 R^b 是 OH)同式(g)的化合物进行偶合反应来进行，式(g)为：



式中 X 和 n 如式(I)中定义， R^z 是一保护基，然后，如果必要，可移动保护基团。

最后的上述反应通常在有一适宜的偶联剂条件下进行；适宜的偶联剂是二乙基偶氮二羧酸酯和三苯基膦，此偶合反应通常在适宜的溶剂中处于低到中温条件下进行，如在四氢呋喃和温度在 $0-60^\circ C$ 范围进行。

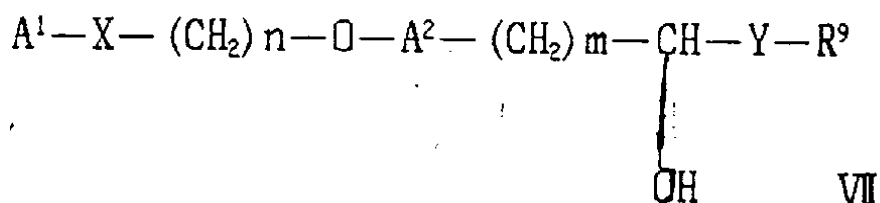
通常，对于由式(IV)化合物制备(II)化合物，式中 R^a 是 OH ，则式(IV)中的 R^b 或者是 OH 或是被保护的 OH ，如苄化了的 OH 。

式(V)的化合物是公知可市购得的化合物，或者它们可用制备这类化合物的类似方法来制备之。

式(VI)化合物是已知化合物，或它们可通过采用制备已知化合物的类似方法来制备，如公开在Tetrahedron lett., 1971, 4495一文中方法，尤其是这种化合物，即 R^9 是 OCH_3 ， m 是1， A^2 是1，4-亚苯基和 R^b 是 OH 的化合物是可市购的。

式(g)的化合物是已知化合物，或它们可通过制备已知化合物的类似方法，如在EP0356214中公开的方法制备：

一种式(I)的化合物[式中A³代表(CH₂)_m-CH(OR¹)一部分]，或其互变异构体形式，和/或一种药用盐和/或其药用溶剂化物，都可通过将活化形式的式(VII)化合物与式(VII)化合物反应来制备；式(VII)为：



式中A¹、A²、X、Y、m和n与式(II)中相同，R⁹与式(IV)中定义相同；式(VII)为：



式中R¹与式(I)中定义相同，L¹代表一个离去基或原子；然后如果需要可进行一步或多步下述步骤：

- (i) 将一种式(I)化合物转化成另一种式(I)的化合物；
 - (ii) 移去任何保护基；和
 - (iii) 制备式(I)化合物的一种药用盐和/或其药用溶剂化物；
- 适宜的是，L¹是一卤族原子，如溴原子。

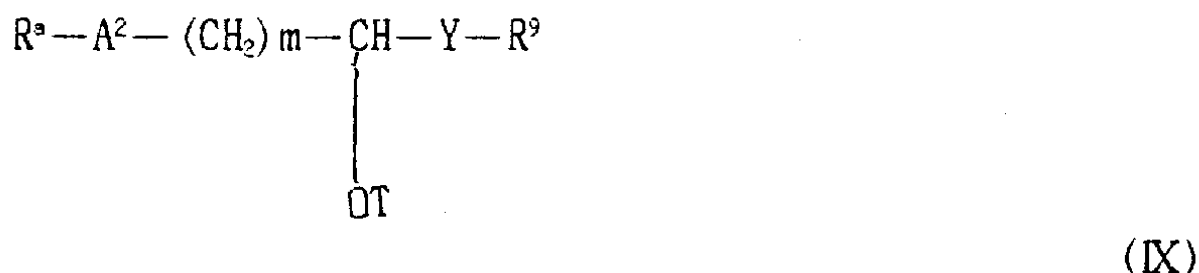
式(VII)化合物的一种适宜的活性形式是一种阴离子形式，例如以一种盐化的形式，特别是以碱金属盐化形式，如钠盐。

式(VII)化合物的活性形式可采用任何适合的常规方法制备，例如式(VII)化合物的阴离子形式可通过将(VII)的化合物同一种碱，诸如金属氢化物碱，例如氢化钠反应来制备。

对于式(VII)和(VIII)化合物之间的反应的反应条件为通常的常规烷基化条件, 例如盐化形式的式(VII)化合物和式(VIII)化合物之间的反应可在一种非质子传递溶剂如二甲基甲酰胺中进行, 所处反应温度只要保证所需产品有适当的形成速率, 通常是在高温下, 比如40°C至100°C范围内, 如80°C下进行。

优选的是, 由式(VII)形成(VII)的活性形式, 例如形成(VII)的盐化形式可在将活性形式的(VII)同上述定义的式(VII)化合物进行反应之前就地进行。

式(VII)的化合物的制备可将式(IX)的化合物同一种适宜的试剂进行反应而获得, 式(IX)的化合物为:



式中 R^a 、 R^g 、 A^2 、 Y 和 m 的定义如上述, T 是氢或羟基保护基; 该适宜的试剂是能将 R^a 转化成上述定义的式(f)的部分。

能够将 R^a 的转化成式(f)部分的试剂如同在上述定义的有关从式(II)化合物中形成式(I)化合物时定义的相同。

适宜的 R^a 基团同上述定义的相同。

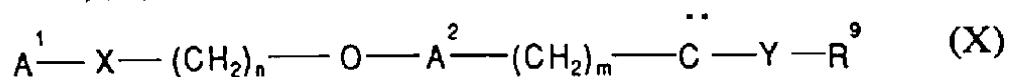
对于将式(IX)的化合物和适当的试剂进行反应的合适条件包括那些在上叙述的用所述合适的试剂制备式(II)化合物时的条件。

最好是, 在式(IX)化合物中, R^a 代表一个羟基, 而特别适宜的试剂是上述定义的式(III A)化合物。

化合物(IX) (其中R⁹是一羟基)和上述定义的式(III A) 试剂之间的反应可在一种非质子传递溶剂(如二甲基甲酰胺)中, 在从低到高温, 例如在50°C到120°C温度范围内, 比如在80°C 下进行反应, 最好是存在一种碱, 如氢化钠条件下进行。

式(IX)的化合物(式中R⁹是OH), 是已知的化合物或是通过类似于用来制备已知化合物的方法制备的化合物。例如, 公开在Dictionary of Organic Compounds 5th Edition, Vol. 3, P. 3222, Chapman & Hall, 或D. H. Williams等人J. Chem. Soc, section B, 1969, 439, 或J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience 或公开在International, Application, publication No. Wo 92/02520中的方法。

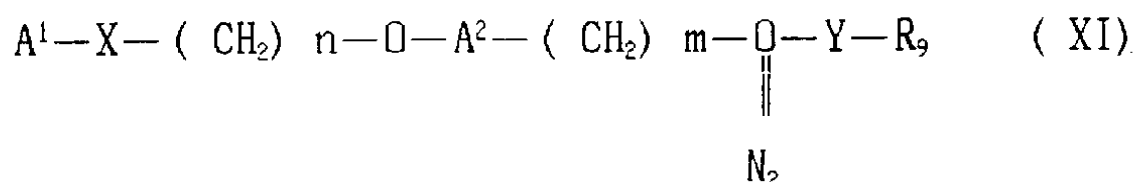
式(I)的化合物(式中A⁵表示式—(CH₂)_m—CH(OR^{1'})—一部分), 或其异构形式, 和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物也可通过式(X)一碳烯的源与上面确定的式(V)的化合物反应来制备:



式中A¹、A²、X、Y、m和n定义同式(I)、R⁹定义同式(IV); 如果需要, 此后进行一个或几个下述任一步骤:

- (i) 将式(I)化合物转变成另外的式(I)的化合物;
- (ii) 除去任一保护基, 和
- (iii) 制备式(I)化合物的药用盐和/或其药用溶剂化物。

提供合适的式(X) 碳烯源是使式(XI)化合物与铯(II)盐, 如乙酸铯(II)反应:



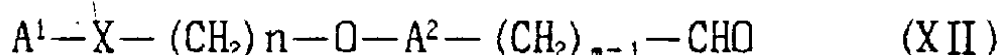
式中 A^1 、 A^2 、 R^9 、 X 、 Y 、 m 和 n 定义同式(X)。

式(X)碳烯可由式(XI)化合物通过使用类似于由式(IVA)化合物制备化学式(IV)碳烯使用的工艺方法来制备。

化学式(X)和(V)化合物之间反应的反应条件同化学式(IV)和(V)化合物之间反应使用的条件。

制备化学式(XI)的化合物可通过化学式(III A)和(VI)化合物之间的反应，使用的工艺方法类似于由化学式(II)和(III A)化合物制备化学式(I)化合物使用的工艺方法，此后为使(IV)转变成(IVA)如上所述进行重氮化。

化学式(I)的化合物(式中 A^3 表示化学式 $-(CH_2)_{n-1}-CH=C(OR^1)-$ 或 $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ 一部分)，或其异构体形式，和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物也可通过化学式(XII)化合物与能使CHO碳原子转变成上面确定的化学式 $CH=C(OR^1)-Y-R^2$ 基的试剂反应来制备：



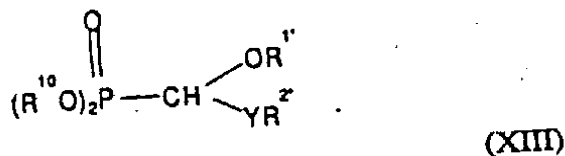
式中 A^1 、 A^2 、 X 、 m 和 n 定义同化学式(I)；如果需要，此后还原 $-CH=C(OR^1)-$ 基，以提供其中 A^3 表示化学式 $-(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ 一部分的化合物；如果需要，此后进行一个或几个下述任何步骤：

(i) 使化学式(I)化合物转变成另外的化学式(I)化合物；

(ii) 除去任何保护基；和

(iii) 制备化学式(I)化合物的药用盐和/或其药用溶剂化物。

合适的能使CHO碳原子转变成上面确定的化学式 $-CH=C(OR^1)-Y$ 、 R^2 基的试剂是Wittig试剂或最好是化学式(XIII)的 Wadsworth Emmons试剂：

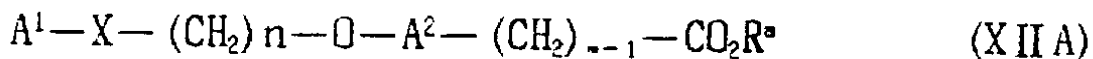


式中 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 和 Y 定义同化学式(II)， R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基，最好是甲基或乙基。

化学式(XII)和(XIII)之间的反应可在通常的Wadsworth Emmons反应条件下进行，例如在非质子传递溶剂(如四氢呋喃)中，在低温到室温的温度(如在 $0-25^\circ\text{C}$ 范围)下，合适是在室温下，最好是在惰性气氛下和无水条件下进行。最好将化学式(XIII)化合物适当活化，例如通过在添加化学式(XII)化合物之前添加碱，如氢化钠或正丁锂。

还原化合物(其中 A^3 表示化学式 $-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CH}=\text{C}(\text{OR}^1)-$ 部分)以提供化合物(其中 A^3 表示化学式 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OR}^1)-$ 部分(可使用通常的还原方法进行，例如使用如10%碳载钯催化剂在链烷醇溶剂(如乙醇)中催化还原，或通过使用金属/溶剂体系，如金属镁/甲醇，如Tet. lett. 1986, 27, 2409中所述。

化学式(XII)化合物可由化学式(XIIA)化合物：



式中 A^1 、 A^2 、 X 、 m 和 n 定义同化学式(I)； R^a 表示氢或 C_{1-6} 烷基，合适的是甲基、通过一般方法将酯基转变成羧基来制备；一种适当的方法包括使用如金属氢化物还原剂(如氢化铝锂)在四氢呋喃中还原酯基产生伯醇，此后通过使用氧化剂(如吡啶-三氧化硫

配合物)在二甲亚砜中使伯醇氧化产生需要的羰基。

化学式(XII A)化合物可由化学式(XII B)化合物与上面规定的化学式(III A)化合物来制备:



式中 A^2 、 m 和 R^b 定义同化学式(XII A)。

化学式(III A)和(XII B)化合物之间适当的反应条件如上面化学式(II) t和(III A)化合物之间反应所述的条件。

化学式(II)化合物(其中 $\text{A}^{3'}$ 表示化学式 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OR}^{1'})-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}^{1'})-$ 一部分)或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物可通过使化学式(XIV)化合物与能使CHO碳原子转变成上面规定的化学式 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OR}^{1'})-\text{Y}$ 、 R^2 基的试剂反应来制备:



式中 R^b 和 A^2 定义同化学式(IV), 如果需要, 此后, 将基 $-\text{CH}=\text{C}(\text{OR}^{1'})$ 还原以提供化学式 $-\text{CH}_2-\text{CHOR}^{1'}$ 的基, 如果需要, 此后除去任何保护基。

最好 R^b 是保护的OH基。

能使化合物(XIV) CHO碳原子转变成上面规定的化学式 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{OR}^{1'})-\text{Y}$ 、 R^2 基的适当试剂是上面确定的化学式(XIII)以如在所需的化学式(II)化合物中由 $\text{R}^{1'}$ 和 $\text{R}^{2'}$ 性质确定的任意保护形式的化合物。

化学式(XIV)化合物和上述试剂之间反应的合适条件类似于上面化学式(XII)和(XIII)化合物之间反应所述的条件。

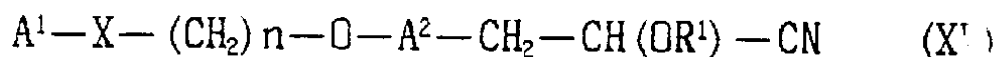
化学式(XII)化合物, 特别是其中 m 为1, 也可由EP0306228所述方法来制备。

化学式(XII B)化合物是已知的可购得的化合物,或是通过用于制备这些化合物类似方法制备的化合物,或可由这些化合物来制备的化合物,例如由可购得的羧酸转变成烷基酯。

化学式(XIII)化合物是已知的化合物,或是由类似于用于制备已知化合物的方法制备的化合物,例如在Annalen Chemie 1966, 699, 53或J. Org. Chem. 1983, 48, 3408中所公开的。

化学式(XIV)化合物是已知的化合物,或是由类似于用来制备已知化合物的方法制备的化合物,例如EP0306228中所公开的。

化学式(I)化合物(式中A¹表示化学式—CH₂—CH(OR¹)一部分,其中R¹表示烷基)或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物也可通过使化学式(XV)化合物水解来制备:



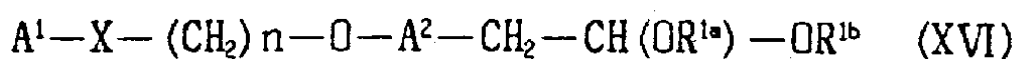
式中A¹、A²、R¹、x和n定义同化学式I,提供化学式(I)化合物,其中R²表示OH;如果需要,此后将为OH的R²转变成另外的R²如果需要,此后进行一个或n个下述任一步骤:

- (i) 将化学式(I)的化合物转变成为另外的化学式(I)化合物;
- (ii) 除去任何保护基; 和
- (iii) 制备化学式(I)化合物的药用盐和/或其药用溶剂化物。

为腈水解进行化学式(XV)化合物的水解可使用一般条件和试剂,例如用10%氢氧化钠甲醇溶液的碱水解。

使为OH的R²转变成另外的R²可通过使用任何适当方法来完成,例如下面所述方法。

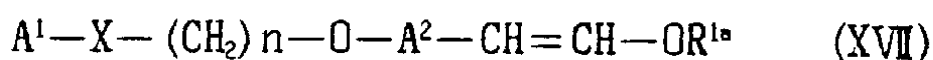
化学式(XV)化合物可由化学式(XVI)化合物通过与三甲基硅氰化物反应来制备:



式中 A^1 、 A^2 、 X 和 n 定义同化学式(I)， $R^{1a}=R^{1b}$ ，它表示烷基。

化学式(XVI)和三甲基硅氰化物之间的反应可在惰性溶剂，例如二氯甲烷中，在低温到室温下方便是在室温下并最好在Lewis酸催化剂，如醚合三氟化硼存在下进行。

化学式(XVI)化合物可由化学式(XVII)化合物通过与化学式(XVIII)反应来制备：



式中 A^1 、 A^2 、 R^{1a} 、 X 和 n 定义如化学式(XV)。

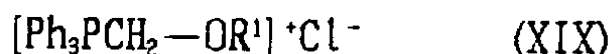


式中 R^{1a} 定义如上。

适当地进行化学式(XVII)和(XVIII)化合物之间的反应使用化学式(XVIII)化合物作为溶剂，一般在高温下，如在溶剂回流温度下，最好在对甲苯磺酸存在下。

最好 R^{1a} 是甲基。

化学式(XVII)化合物可通过使上述规定的化学式(XII)化合物(其中 m 为1)与能使化学式(XII)的CHO碳原子转变成上述规定的化学式 $-CH=CH-OR^1$ 基的试剂反应来制备，合适的上述试剂为化学式(XIX)的Wittig试剂。



式中 R^1 定义同化学式(I)。

进行化学式(XII)和(XIX)化合物之间的反应可在一般的Wittig反应条件下，例如在非质子传递溶剂(如四氢呋喃)中，在低温到室温下，如在 $-10^\circ - 25^\circ C$ 范围内，方便的是在室温下，并最

好在惰性气氛与无水条件下。最好，在添加化学式(XII)化合物之前添加碱。如氢化钠、正丁基锂或二异丙基氮化锂适当活化化学式(XIX)化合物。

化学式(XVIII)和(XIX)化合物是已知的化合物或是通过类似于制备已知化合物使用的方法制备的化合物，例如在J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (1985), Wiley Interscience 中公开的方法。

化学式(I)的化合物(其中 A^5 是 $(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ ， R^2 是C—连接芳族杂环基)或其异构形式，和/或其药用盐、和/或其药用水合物可以通过上面规定的化学式(XII)的化合物与化学式(XX)化合物的活化形式反应来制备：



式中Het—CH是由 R^2 表示的芳族杂环基，它至少含1个碳原子，此后将该化合物(式中 R^1 是氢)转变成另外的 R^1 ；如果需要，此后，

- (i) 将化学式(I)的化合物转变成为另外的化学式(I)化合物；
- (ii) 除去任何必需的保护基；

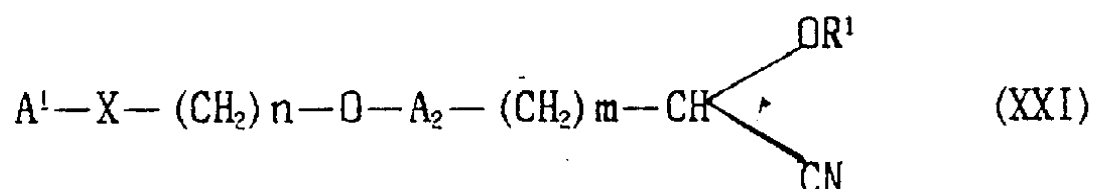
(iii) 制备化学式(I)化合物的药用盐和/或其药用溶剂化物。

化学式(XX)化合物的合适活化形式是盐的形式，如锂盐形式。

化学式(XX)化合物的活化形式可由芳族杂环基Het—CH或Het—CL(式中L是离去基团，如卤素)与适当的普通活化剂，例如盐剂(如烷基锂)在非质子传递溶剂(如四氢呋喃)中按照已知的方法和工艺(例如Adv. Heterocyclic chem, 1993, 56, 155, 中公开的)反应来制备。

化学式(I)化合物(式中 A^3 是 $(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ ， R^2 是C—连

接四唑基)或其异构形式, 和/或其药用盐, 和/或其药用水合物, 其中杂环基可由化学式 (XXI) 化合物与叠氮离子源 (如叠氮盐), 适当的是碱金属叠氮化物 (如叠氮化物钠) 反应来制备。



式中 A^1 、 A^2 、 R^1 、 X 、 m 和 n 定义同化学式 (I)。

化学式 (XXI) 化合物可用如 $POCl_3$ 将化学式 (I) 化合物 (式中 A^2 是 $(CH_2)_m-CH(OR^1)$, YR^2 是 $CONH_2$) 脱水来制备。

化学式 (XXI) 化合物和叠氮离子源之间的反应可在一般条件下进行, 例如当叠氮化钠是叠氮离子源时, 反应可在非质子传递溶剂 (如二甲基甲酰胺) 中, 一般在高温下 (如溶剂回流温度), 最好在三甲基硅氯化物存在下完成。

上述的化学式 (I) 化合物转变成另外的化学式 (I) 化合物包括:

- 将一个 R 基转变成另一个 R 基;
- 将一个 OR^1 基转变成另一个 OR^1 基;
- 将一个 Y, R^2 基 (其中 Y 是 CO) 转变成另一个 Y, R^2 基;
- 将一个 CO, R^2 基转变成另外的 CS, R^2 基; 和
- 将 $-CH=C(OR^1)-$ 基还原或 $-CH_2-CH(OR^1)-$ 基。

上述转变可适当地在下述任何中间化合物上进行。

将化学式 (I) 化合物转变成另外的化学式 (I) 化合物的转变可使用任何适合的普通方法。

将一个 R 基转变成另一个 R 基的适当转变包括将 R 为氢的基转变成 R 为酰基的转变; 进行这种转变可使用合适的常用酰化工艺

方法，例如用酰化剂处理适当保护的化学式(I)化合物。这样用乙酸酐可制备化学式(I) (式中R是乙酰)化合物。

将一个 OR^1 基转变成另一个 OR^1 基的适当转变包括将一种取代基转变成另一种取代基的转变，当 R^1 表示取代的烷基时，例如将 CO_2R^2 取代基(式中 R^2 是 C_{1-6} 烷基)还原得到 CH_2OH 取代基。

进行上述还原可使用任何普通的还原方法，例如使用在溶剂(如甲醇)中的氢化硼还原剂(如氢化硼钠)。

将一个 $Y \cdot OR^2$ 基(式中Y是CO)转变成另一个 $Y \cdot R^2$ 的适当转变包括：

(i) 将基 $Y \cdot R^{3a}$ (式中 R^{3a} 是烷基，芳基或芳烷基)水解成基 $Y \cdot OH$ ，式中Y是CO。

(ii) 将基 $Y \cdot R^{2b}$ (式中 R^{2b} 是烷氧基)胺化成基 $Y \cdot NR^4R^5$ ，式中Y是CO；

(iii) 将上面规定的基 $Y \cdot OH$ 卤化得到对应的卤化酰基，然后将卤化物胺化得到上述基 $Y \cdot R^4R^5$ ，式中Y是CO；

(iv) 将基 YOH 酯化得到基 $Y-O$ 烷基或 $Y-O$ 芳烷基，式中Y是CO；和

(v) 将基 $Y \cdot NH_2$ (式中Y是CO)转变成基 $Y-C-Het$ ，Y是一个键，C—Het是C—连接的芳族杂环基。

用于C(i)转变的适当水解方法是一般的酯水解方法，例如使用碱性氢氧化物甲醇水溶液。

c(ii)或c(iii)转变合适的胺化方法包括通用的方法，例如用在四氢呋喃/甲醇中的氨水处理。

对于c(iii)转变合适的卤化方法包括通用的方法，例如用草酰氯处理。

对于c(iv)转变合适的酸化方法是通用的方法，这样使用合适的链烷醇[如甲醇]在一种酸存在下可制备烷基酯，通过用合适的芳烷基卤(如苄基溴)处理盐YOH基(如钠盐)可制备芳烷基酯。

将基Y.NH₂(式中Y是CO)转变成基Y—C—Het(式中Y是键，C—Het是C—连接芳族杂环基)的适当转变包括：

a)用肼(如水合肼)和酰胺乙缩醛(如二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛)反应得到1, 2, 4—三唑；或

b)用羟基胺(如羟基胺盐酸化物)和酰胺乙缩醛(如二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛)反应得到1, 2, 4—咪唑二唑。

将基CO.R²转变成另外的基CS.R²的适当转变可用通用的方法来完成，例如使用在溶剂(如甲苯)中的Lawesson's试剂，在任何提供形成所需产品的可接受速率的温度下。一般在溶剂回流温度下。

将基—CH=C(OR¹)—适当还原成基—CH₂CH(OR¹)—可使用任何方便的还原工艺方法，例如催化还原或金属/溶剂还原法，如前所述。

可以估计在上述包括(a)、(b)、(c)、(d)和(e)转化的任一反应中作用物分子中的任何反应基可按照普通的化学实践保护。

在上述任何反应中的合适保护基是在现有技术中常用的。例如包括苄基或三烷基甲硅烷基的适当的羟基保护基。

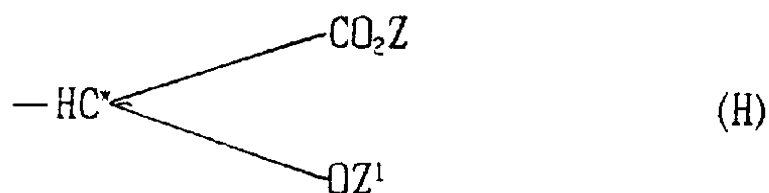
形成和除去这些保护基的方法是那些适合保护分子的普通方

法。例如制备苄氧基可通过用苄基卤(如苄基溴)处理合适的化合物, 如果需要, 此后可用催化氢化或轻度醚裂化剂(如三甲基硅碘或三溴化硼)方便地除去苄基。

化学式(I) 化合物含合适的异构形和其药用盐可作为单个异构体用普通的化学工艺方法来制备。

但是, 对于某些化学式(I)的化合物, 为分离这些化合物旋光异构体提供新的工艺方法。当然, 新公开的工艺方法是能分离任何化合物的旋光异构体的, 只要这个化合物的手性碳接到羧基酯和基 OZ^1 (式中 Z^1 是烷基, 芳基或芳烷基)上。

所以, 本发明为分离化合物(作用物酯)的旋光异构体提供一种工艺方法, 上述化合物含有化学式(H)部分:



式中 C^* 是手性碳, Z 是 C_{1-12} 烷基, Z^1 是 C_{1-12} 烷基、芳基或芳基 C_{1-12} 烷基, 该工艺方法包括用脂肪酶(自*Rhizopus delemar*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus LIPF4*或自*Mucormiehei*) 将一个对映体的酯基 CO_2Z 对映选择地水解成羧基, 此后, 如需要, 离析对映浓缩的产品羧酸或浓缩的作用物酯。

对映浓缩的产品羧酸和/或对映浓缩的作用物酯可用一般萃取法离析, 如相分离和/或萃取到合适溶剂中, 如果需要, 此后可色谱分析。

在交替离析法中, 离析前, 对映浓缩的作用物酯可通过水解

转为成相应的羧酸，然后可用普通的方法将其离析。在本发明的一个合适的情况下，用上述脂肪酶处理可水解对映浓缩的作用物酯。以得到相应的羧酸。

落在化学式(H)中的化学式(I)的化合物是那些化合物，其中 2 表示 R^3 ， Z^1 表示 R^1 ：这样使用新工艺方法可制备对映浓缩的化学式(I)化合物，其中 A^5 表示 $(CH_2)_m-CH(OR^1)-$ ， Y 表示 CO ， R^2 是 O 或 R^5 ，而 A^1 、 A^2 、 R^1 、 X 、 m 和 n 定义同化学式(I)（此后用化学式(IA)来替代）。

微生物脂肪酶可通过一般的培养技术获得，例如J. Bacteriol, 1982, vol, 150498—505. H. Gilbert 和M. Tully, 欧洲专利申请NO. 0198440和英国专利No. 1474519中公开的。该脂肪酶可以离析为纯酶，或换一种方法，可使合适的脂肪酶的源进入反应。

最好，以购买提纯或部分提纯的酶制品来获得微生物脂肪酶。

进行化学式(H)化合物的水解可在任何具有控制PH的合适水溶剂中，例如在含水缓冲剂中或在通过添加氢氧化钠水溶液控制PH值的溶剂中，PH值提供形成所需产品的合适速率，PH一般在5—9范围内，例如在6—8范围内，如在PH7。

水解可在提供形成所需产品适当速率的任何温度下进行，一般在低温至室温下，例如在5—40°C范围内，例如在20—40°C范围内，最好在20—30°C，如23°C。

一般，作用物混合物引入反应系统以在有机溶剂中的溶液形式，它可以是水可混溶液剂，例如丙酮，四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或乙腈。

选择水解具有相同立体化学的化合物(IA)的立体选择工艺在
(-)-3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲基氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧丙酸中,在作为等效碳子的打星号碳原子上。

反应条件,例如特定的酸性PH值和反应温度,对于特定的对映浓缩化合物(H)它提供最佳的浓缩,该条件可通过常规的实验来确定。

适当地,立体选择反应提供大于70%W/W所需对映体的对映浓缩的化合物(IA),合适的大于80%W/W。最合适,立体选择工艺产品提供对映浓缩化合物(IA),其中所需对映体80—100%W/W,较好的90—100%,如90—95%,最好95—100%,如95%、96%、97%、98%、99%或100%W/W。

研究上述对映浓缩的化合物(IA)以形成本发明的另外的目标。所以,本发明提供对映浓缩化合物(IA)或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物。

本发明也提供对映浓缩的化合物(IA)或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物,其中所需的异构体大于50%W/W。合适大于70%W/W更合适大于80%W/W最合适,对映浓缩化合物(IA),其中所需的化学式(IA)化合物的异构体80—100%W/W,较好90—100%,如90—95%,最好95—100%,如95%、96%、97%、98%、99%或100%W/W。

在一个较好的情况下提供化学式(IA)的化合物或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物,最好以旋光纯的形式。

化合物的绝对立体化学可使用通常的方法,如X-射线结晶学来确定。

如上所述，本发明化合物具有有用的治疗性：所以本发明提供化学式(I) 化合物或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物，为用作活性治疗物。

这样，本发明提供化学式(I) 化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物，为用于治疗 and/或预防高血糖。

另一个目的，本发明也提供化学式(I) 化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物，为用于治疗 and/或预防高血脂。

如前所述，本发明也提供化学式(I) 化合物或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物，用于治疗高血压、 心血管疾病和某些饮食失调。

心血管疾病特别包括动脉粥样硬化。

某些饮食失调特别包括食欲调节和进食与少食(如食欲缺乏 nervosa)有关的失调和与超食(如肥胖和食欲缺乏食欲过盛)有关的失调。

化学式(I) 化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物可自身给药或最好以还包含用载体的药组合物给药。

所以，本发明也提供含通式(I) 化合物，或其异构形式，或其药用盐，或其药用溶剂化物和其药用载体的药物组合物。

这里使用的术语“药用”包括人和兽用的化合物，组合物和配合剂：例如术语“药用盐”包括兽用盐。

如果需要，组合物可为附有书写或印刷使用说明的包装形式。

一般本发明药物组合物适合口服，虽然组合物预计也可通过其他方法给药，例如通过注射和经皮吸收。

特别适合口服的组合物是单位剂量形式，如药片和胶囊。其他固定单位剂量形式，如装入囊中的粉末也可以使用。

根据通常的药物实践载体可包括稀释剂、填料、崩解剂、湿润剂、润滑剂、染色剂、香料或其他通常的辅助剂。

一般的载体包括，例如微晶纤维素、淀粉、羟基乙酸淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯聚吡咯烷酮、硬脂酸镁或月桂基硫酸钠。

最合适的是，将组合物以单位剂量形式配方。单位剂量一般含活性成分0.1—1000mg，更通常0.1—500mg，更特殊0.1—250mg。

本发明进一步提供治疗和/或预防人或非人哺乳动物高血糖的方法，它包括供给高血糖人或非人哺乳动物(需要时)有效量的非毒性的通式(I)的化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物。

本发明进一步提供治疗人或非人哺乳动物高血脂的方法，该方法包括在需要时供给高血脂的人或非人哺乳动物有效量的非毒的化学式(I)化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物。

适当地，活性成分可以上述药物组合物给药，这是本发明的特定目的。

在治疗和/或预防高血糖病人，和/或治疗 and/或预防高血脂病人时，可将通式(I)化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物按剂量供药，例如上述所述；一天一到六次，每日总剂量对于70Kg的成人一般为0.1—6000mg，更常用1—1500mg。

在治疗和/或预防高血糖非人哺乳动物，特定的狗时，可以

口服有效成分，通常一天一次或二次，用量为约0.025mg/Kg至25mg/kg，例如0.1—20mg/kg。对于治疗和/或预防高血脂非人哺乳动物时类似的剂量是合适的。

治疗高血压，心血管疾病和饮食失调的剂量一般同上述治疗高血糖的剂量。

另一个目的，本发明提供化学式(I)化合物或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物用途，用来制造治疗和/或预防高血糖的药物。

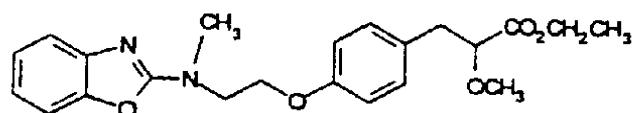
本发明还提供化学式(I)化合物，或其异构形式和/或其药用盐和/或其药用溶剂化物的用途，用来制造治疗和/或预防高血脂，高血压、心血管疾病或某些饮食失调的药物。

化学式(I)化合物在上述剂量范围已被证实无毒作用。

下述工艺方法和实施例说明本发明但不以任何方式限制本发明。

实施例1

乙基3-[4-[2-[N-2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯



在氮气氛下将氢化钠(60%分散在油中；0.47g)分批添加到搅拌过的，冰却的乙基3-(4-羟苯基)-2-甲氧基丙酸酯(2.38g)在无水N,N-二甲基甲酰胺(50ml)中的溶液中。在室温将混合

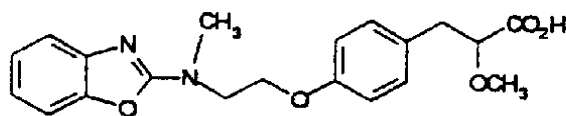
物搅拌30分钟，然后添加2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙醇甲基磺酰酯(欧洲专利申请公开No. 0306228) (2.86g) 在N, N-二甲基甲酰胺(90ml)中的溶液。将混合物加热17小时在80℃，冷却并在真空下浓缩。将残余物用水(200ml)稀释并用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。将合并的有机溶液用水(3×100ml)洗涤，用盐水(200ml)洗涤，干燥(MgSO₄)并蒸发，以得到一种胶。在硅胶上用10%乙酸乙酯色谱分离，用二氯甲烷作洗脱剂，得到胶状标题化合物

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.22 (3H, t); 2.95 (2H, 复合峰); 3.33 (3H, s); 3.34 (3H, s); 3.89 (1H, dd); 3.93 (2H, t); 4.17 (2H, q); 4.24 (2H, t); 6.81 (2H, d); 和6.90—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例2

3-[4-[2-N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸



在室温将乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-苯基]-2-甲氧基丙酸酯(1.5g)。10% 氢氧化钠水溶液(7.5ml)和甲醇(23ml)的混合物搅拌1.5小时，然后用水稀释(600ml)，用二氯甲烷(300ml)洗涤并用盐酸酸化到PH2。将混

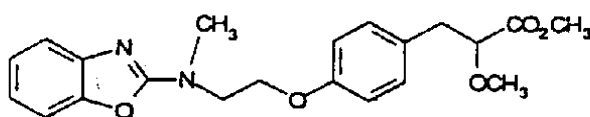
合物用乙酸乙酯 (3×300ml) 萃取, 将合并的乙酸乙酯溶液用水 (2×200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和蒸发。从乙酸乙酯—二氯甲烷—己烷中结晶出残余物, 得到标题化合物, mp150—153°C。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.80 (1H, dd) ; 2.91 (1H, dd) ; 3.25 (3H, s);
3.27 (3H, s) ; 3.83 (1H, dd) ; 3.90 (2H, t); 4.22
(2H, t) ; 6.75—7.40 (8H, 复合峰); 和 12.60 (1H, 宽峰,
用D₂O交换)。

实施例3

甲基3-[4-[2-N-(2-苯并咪唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基—2-甲氧基丙酸酯



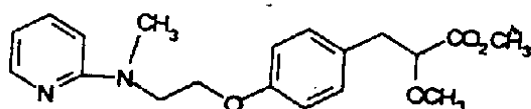
用实施例1类似的方法由甲基3-(4-羟苯基)—2-甲氧基丙酸酯制备标题化合物, 胶状。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.95 (2H, 复合峰); 3.33 (3H, s); 3.34 (3H, s);
3.70 (3H, s); 3.90 (3H, 复合峰); 4.24 (2H, t);
6.80 (2H, d); 和7.00—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例4

甲基2-甲氧基-3-[4-[2-(N-甲基-N-[2-吡啶基)氨基]乙氧基]-苯基]丙酸酯



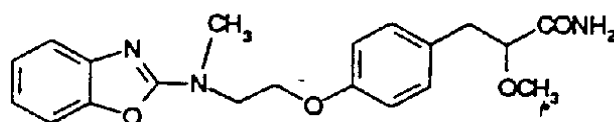
将2-甲氧基-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]-苯基]丙腈(1.15g), 氢氧化钠溶液(10%W/V, 10ml) 和 甲醇(20ml)的混合物在回流下加热2.5小时, 冷却并用稀HCl中和到PH7。在真空下蒸发混合物, 将残余物再溶入用氯化氢气体预饱和和甲醇中。将混合物在室温下放置7天, 然后蒸发。加入饱和碳酸氢钠溶液(100ml), 并用乙酸乙酯(3×200ml)萃取悬浮液。将合并的乙酸乙酯溶液用水(2×500ml)和盐水(500ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发。将得到的胶在硅胶上用1%甲醇色谱分离, 用二氯甲烷洗脱, 得到胶状标题化合物。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.94 (2H, 复合峰); 3.14 (3H, s); 3.33 (3H, s); 3.71 (3H, s); 3.94 (1H, dd); 3.96 (2H, t); 4.15 (2H, t); 6.55 (2H, 复合峰); 6.81 (2H, d); 7.11 (2H, d); 7.45 (1H, 复合峰); 和 8.15 (1H, dd).

实施例5

3-[4-[2-N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基]丙酰胺



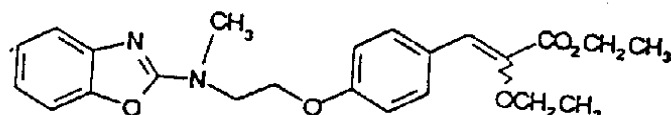
在室温将甲基3-[4-[2-N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基]丙酸酯(1.00g), 四氢呋喃(20ml), 甲醇(20ml)和氨水(比重0.88, 20ml)的混合物搅拌4小时。加入另一部分氨水(20ml), 在室温继续搅拌总共50小时。在真空下将混合物浓缩, 用水稀释(500ml)残余物, 用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。将合并的乙酸乙酯溶液用水(500ml), 盐水(500ml)洗涤、干燥(MgSO₄)并蒸发。从二氯甲烷-己烷中结晶出残余物, 得到标题化合物, mp133-5°C。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.88 (1H, dd); 3.07 (1H, dd); 3.33 (3H, s);
3.34 (3H, s); 3.80 (1H, dd); 3.94 (2H, t);
4.24 (2H, t); 5.41 (1H, br); 用D₂O交换);
6.33 (1H, br, 用D₂O交换); 6.80 (2H, d);
7.00 (1H, t); 7.13 (2H, d); 7.14 (1H, app. t);
7.25 (1H, d); 和7.33 (1H, d).

实施例6

乙基 (E/Z) - 3 - [4 - [2 - [N - (2 - 苯并呋恶唑基) - N - 甲基] 乙氧基] - 苯基] - 2 - 乙氧基丙烯酸酯



在氮气氛下将三乙基2-乙氧基膦酰基乙酸酯 (W. Grell & H. Machleidt, Annalen. chemie, 1966, 699, 53) (1.98g) 在无水四氢呋喃 (25ml) 中的溶液慢慢加到搅拌过的, 冰冷却的氢化钠 (60%油中悬浮液; 0.33g) 在无水四氢呋喃 (5ml) 中的悬浮液中。在0℃将混合物搅拌30分钟, 然后加入4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯甲醛 (2.169g) 在无水四氢呋喃 (15ml) 中的溶液。将混合物热到室温, 搅拌另外的20小时。蒸发溶剂, 将残余物悬浮在水 (300ml) 中, 用乙酸乙酯 (3×250ml) 萃取。将合并的乙酸乙酯层用水 (2×1l)、盐水 (1l) 洗涤, 干燥 [MgSO₄] 和蒸发。将残余物在硅胶上用2.5%乙酸乙酯色谱分离, 用二氯甲烷作洗脱剂, 得到胶状标题化合物, 为双键异构体的62:38 Z:E 混合物 (由烯标记的¹H NMR 积分)

¹H NMR δ (CDCl₃)

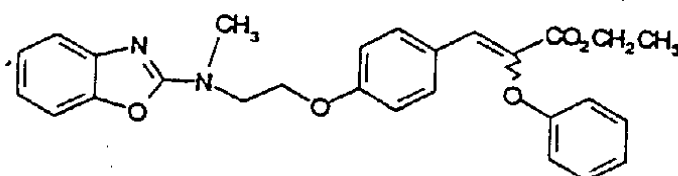
1.10—1.50 (6H, 复合峰, 异构体OCH₂CH₃标记的混合物);
3.35 (3H, s, NMe); 3.85—4.30 (8H, 复合峰, 异构体OCH₂CH₃和

NCH₂CH₂O标记的混合物); 6.02 (0.38H^a; s, E-烯属质子); 6.75—7.70 (8H, 复合峰, 异构体芳族质子); 和6.91 (0.62H^a, s, 2-烯属质子)。

二个标记H^a在一起构成烯属质子标记。主要的Z异构体的排布(Z:E之比为62:38)用类似烯属质子的记录化学移位模拟(cf R. A. Aitken和G. L. Thom, *Synthesis*, 1989, 958)。

实施例7

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-苯基]-2-苯氧基丙烯酸酯



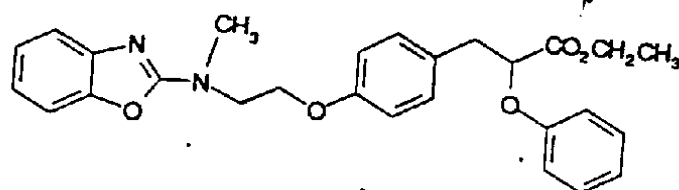
用类似于实施例6所述的方法, 当使三乙基2-苯氧基磷酰基乙酸酯(0.94g)与4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯甲醛(0.89g)反应时, 得到胶状标题化合物, 1:1双键异构体混合体(由¹H NMR 确定的比例)。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.05和1.08 (混合3H, 异构体OCH₂CH₃三重峰标记); 3.31和3.35 (混合3H, 异构体NM₂标记); 3.85—4.30 (6H, 复合峰, 异构体OCH₂CH₃和NCH₂CH₂O标记); 和6.70—7.70 (14H, 复合峰, 芳族和烯属标记)。

实施例8

乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-苯基]-2-苯氧基丙酸酯



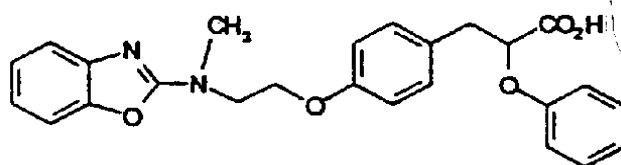
将乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-苯基]-2-苯氧基丙酸酯(0.97g)溶入二氧恶烷(100ml)中,在室温下和22psi压力下在10%披钼木炭(200mg)下氢化共7小时。通过助滤剂将溶液过滤并蒸发。在硅胶上用5%乙酸乙酯将残余物色谱分离,用二氯甲烷作洗脱液,得到胶状标题化合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.18 (3H, t); 3.17 (2H, app d); 3.33 (3H, t); 3.93 (2H, t); 4.13 (2H, g); 4.25 (2H, t); 4.71 (1H, dd); 6.81 (2H, d); 和6.90-7.40 (11H, 复合峰)。

实施例9

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-苯基]-2-苯氧基丙酸



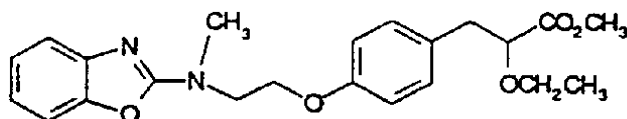
按照类似于实施例2所述方法由乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋喃基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-苯氧基丙酸酯(0.88g)获得标题化合物, mp162-4°C。(甲醇)。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

3.10 (2H, 复合峰); 3.21 (3H, s); 3.87 (2H, t); 4.21 (2H, t); 4.83 (1H, dd); 6.75-7.40 (13H, 复合峰); 和13.00 (1H, br, 用 D_2O 交换)。

实施例10

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋喃基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸酯



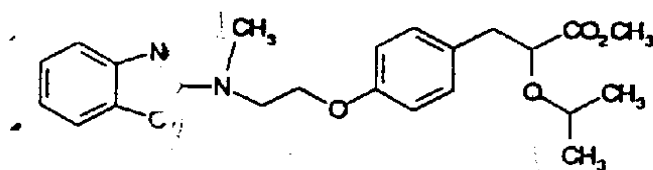
将乙酸铈(II)二聚物(33mg)添加到甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋喃基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-重氮基丙酸酯(2.80g)、乙醇(2.16ml)和苯(50ml)的混合物中。在室温下在氮气氛围下将混合物搅拌15分钟,回流下加热另一个15分钟,然后冷却并在真空下蒸发。将残余物在硅胶上用1.5%甲醇色谱分离,用二氯甲烷作洗脱液,得到胶状标题化合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.14 (3H, t) ; 2.93 (2H, app, d); 3.31 (1H, 复合峰); 3.32 (3H, s); 3.57 (1H, 复合峰); 3.69 (3H, s); 3.93 (3H, 复合峰); 4.23 (2H, t); 6.79 (2H, d); 7.00 (1H, t); 7.14 (3H, 复合峰); 7.25 (1H, d); 和 7.36 (1H, d)。

实施例11

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋喃基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-异丙氧基丙酸酯



按照类似于实施例1所述的方法由甲基3-(4-羟苯基)-2-异丙氧基丙酸酯(1.34g)制备标题化合物, 胶状。

^1H NMR δ (CDCl_3)

0.94 (3H, d) ; 1.13 (3H, d) ; 2.87 (2H, 复合峰); 3.34 (3H, s); 3.47 (1H, 复合峰); 3.70 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.00 (1H, dd); 4.23 (2H, t); 6.79 (2H, d); 7.00 (1H, t); 7.17 (3H, 复合峰); 7.25 (1H, d); 和 7.36 (1H, d)。

实施例12

甲基 3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-丙氧基丙酸酯

按照类似于实施例 1 所述方法由甲基 3-(4-羟苯基)-2-丙氧基丙酸酯 (0.88g) 制备油状的标题化合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

0.83 (3H,t); 1.52 (2H,复合件); 2.93 (2H,复合剂); 3.71(1H,复合峰); 3.34(3H,s); 3.50(1H,复合峰); 3.69 (3H,s); 3.85—4.00 (3H,复合件); 4.22(2H,t); 和 6.75—7.40(8H,复合峰)。

实施例 13

3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-丙氧基丙酸

按照类似于实施例 2 所述方法由甲基 3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-丙氧基丙酸酯 (1.5

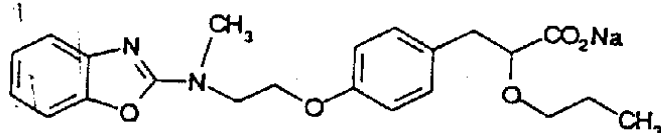
0g) 制备胶状标题化合物。该在盐形成步骤使用，没有进一步纯化。

^1H NMR δ (CDCl_3)

0.85 (3H, t); 1.53 (2H, t); 3.00 (2H, 复合峰); 3.29 (1H, 复合峰); 3.32 (2H, t); 3.52 (1H, 复合峰); 3.91 (2H, t); 4.02 (1H, dd); 4.18 (2H, t); 5.80 (1H, br, 用 D_2O 交换); 6.77 (2H, d); 和 6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例14

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-丙氧基丙酸，钠盐



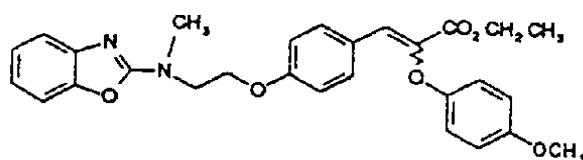
将甲醇钠(0.11g)添加到搅拌过的3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-丙氧基丙酸(0.81g)在甲醇(10ml)中的溶液中。搅拌5分钟后，将混合物蒸发，然后由乙醚(10ml每次)再蒸发二次。将得到胶用沸腾的乙酸乙酯研制，过滤，将滤液浓缩并用乙醚稀释。将得到的固体过滤并在真空下干燥，得到标题化合物，mp210—4°C。

^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$)

0.67 (3H, t); 1.35 (2H, 复合峰); 2.65 (1H, dd);
2.85 (1H, dd); 3.02 (1H, 复合峰); 3.25 (3H, s);
3.35 (1H, 复合峰); 3.70 (1H, dd); 3.90 (2H, t); 4.27
(2H, t); 6.80 (2H, d); 和7.00—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例15

乙基(E/Z) — 3 — [4 — [2 — [N — (2 — 苯并呋恶唑基) — N — 甲氨基] 乙氧基] 苯基] — 2 — (4 — 甲氧基苯氧基) 丙烯酸酯



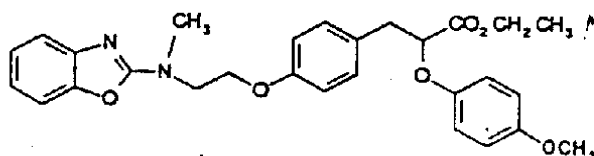
按照类似于实施例6所述的方式，当使三乙基2 — (4 — 甲氧基苯氧基) 膦酰基乙酸酯 (2.00g) 与4 — [2 — [N — (2 — 苯并呋恶唑基) — N — 甲氨基] 乙氧基] — 苯甲醛 (1.71g) 反应时，获得胶状标题化合物，一种1 : 1双键异构体的混合体 (由¹H NMR 确定的比例)。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.08 和1.19 (混合3H, 异构体OCH₂CH₃三重峰标记), 3.32和3.34 (混合3H, NMe单峰); 3.75和3.77 (混合3H, OMe单峰); 3.95 (2H, 复合峰); 4.05—4.35 (4H, 复合峰); 6.55 (0.5H, s, E — 异构体烯属质子); 和6.75—7.70 (12.5H, 复合峰)。

实施例16

乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲氧基苯氧基)丙酸酯



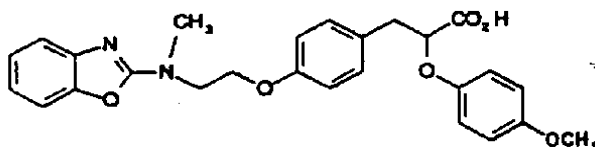
按照类似于实施例8所述的工艺方法，用乙醇作溶剂由乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲氧基苯氧基)丙酸酯制备胶状标题化合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.18 (3H, t); 3.15 (2H, app, d); 3.33 (3H, s); 3.72 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.15 (4H, 复合峰); 4.62 (1H, t); 6.75 (4H, s); 6.81 (2H, d); 和 6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例17

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲氧基苯氧基)丙酸。



按照类似于实施例2所述的方法由乙基3-[4-[2-[N-(2-

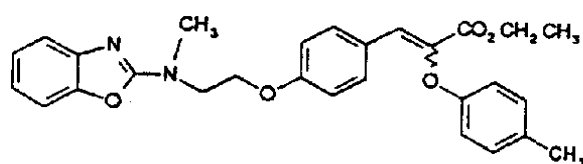
苯并**▢**恶唑基) —N—甲氨基] 乙氧基] 苯基] —2—(4—甲氧基苯氧基) 丙酸酯 (1.62g) 获得标题化合物, mp 148—50°C (甲醇)。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.20 (2H, d); 3.27 (3H, s); 3.71 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.07 (2H, t); 4.72 (1H, t); 6.70—7.30 (12 H, 复合峰); 和 9.05 (1H, br, 用 D_2O 交换)。

实施例18

乙基 (E/Z) —3—[4—[2—[N—(2—苯并**▢**恶唑基) —N—甲氨基] 乙氧基] 苯基] —2—(4—甲基苯氧基) 丙烯酸酯。



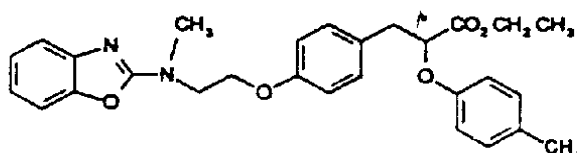
按照类似于实施例6所述的方法, 由三乙基2—(4—甲基苯氧基) 膦酰基乙酸酯制备标题化合物, 一种1: 1双键异构体的混合物, 被获得是一种胶体。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.07和1.19 (混合3H, 异构体 OCH_2CH_3 三重峰标记); 2.27和2.29 (混合3H, Me单峰); 3.31和3.34 (混合3H, NMe标记); 3.90 (2H, 复合峰); 4.05—4.35 (4H, 复合峰); 6.64 (0.5 H, s, E—烯异构体; 和6.75—7.70 (12.5H, 复合峰)。

实施例19

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲基苯氧基)丙烯酸酯。



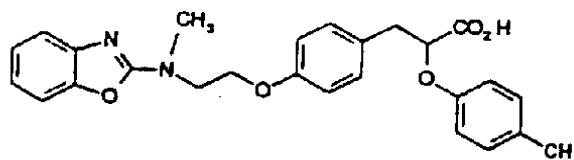
按照类似于实施例8所述的方法，用乙醇作溶剂，由乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲基苯氧基)丙烯酸酯制备胶状标题化合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.18 (3H, s); 2.24 (3H, s); 3.15 (2H, 复合峰); 3.33 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.17 (2H, q); 4.23 (2H, t); 4.67 (1H, t); 6.71 (2H, d); 6.81 (2H, d); 和6.95-7.40 (8H, 复合峰);

实施例20

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲基苯氧基)丙酸



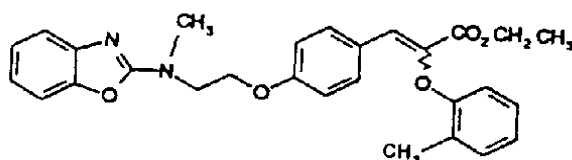
按照类似于实施例2所述的方法，由乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-(4-甲基苯氧基)丙酸酯获得标题化合物，mp 150—151°C (甲醇)。

^1H NMR (CDCl_3)

2.33 (3H, s); 3.21 (2H, d); 3.26 (3H, s); 3.84 (2H, t); 4.06 (2H, t); 4.77 (1H, t); 6.75 (4H, 复合峰); 6.95—7.30 (8H, 复合峰); 和7.35 (1H, br 用 D_2O 交换)。

实施例21

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲基苯氧基)丙烯酸酯



按照类似于实施例6所述的方法由三乙基2-(2-甲基苯氧基)膦酰基乙酸酯获得胶状标题化合物，双键异构体的比44:56 (由 ^1H NMR 测量)。

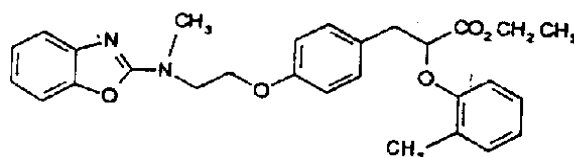
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.06和1.114 (混合3H, 异构体 OCH_2CH_3 三重峰标记); 3.32和2.42 (混合3H, 甲基单峰); 4.14 (2H, 复合峰); 4.26 (2H, 复合峰); 6.48 (0.44H, E-烯属质子); 7.28 (0.56H, Z-烯属质子);

和6.70—7.65 (12H, 复合峰)。

实施例22

乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲基苯氧基)丙酸酯



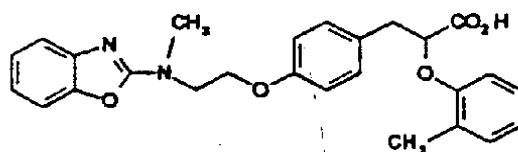
按照类似于实施例8所述的方法，用乙醇作溶剂，由乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2'-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲基苯氧基)丙烯酸酯制备胶状标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3)

1.18 (3H, t); 2.21 (3H, s); 3.18 (2H, d); 3.33 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.16 (2H, q); 4.23 (2H, t); 4.72 (1H, t); 6.57 (1H, d); 和6.70—7.40 (11H, 复合峰)。

实施例23

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲基苯氧基)丙酸



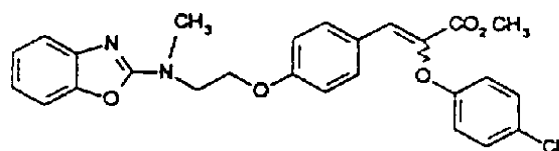
按照类似于实施例2所述的方法由乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲基苯氧基)丙酸酯制备标题化合物, mp 142-3°C (二氯甲烷-己烷)。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.25 (3H, s); 3.25 (2H, d); 3.27 (3H, s); 3.83 (2H, t); 4.04 (2H, t); 4.82 (1H, t); 6.65-7.40 (12H, 复合峰); 和 7.88 (1H, br, 用 D_2O 交换)。

实施例24

甲基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-氯苯氧基)丙烯酸酯



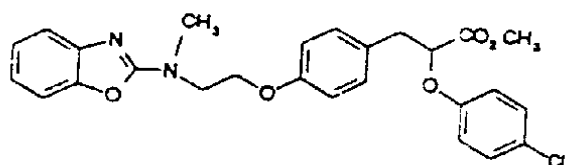
按照类似于实施例6所述的方式, 当使甲基二乙基2-(4-氯苯氧基)膦酰基乙酸酯与4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯甲醛反应时, 获得胶状标题化合物, 1:1双键异构体的混合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.31和3.35 (混合3H, NMe单峰); 3.65和3.74 (混合3H, OMe单峰); 3.93 (2H, 复合峰); 4.25 (2H, 复合峰); 和6.70—7.70 (13H, 复合峰)。

实施例25

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-氯苯氧基)丙酸酯



在室温将镁屑 (0.5g) 添加到甲基 (E/Z) - 3 - [4 - [2 - [N - (2 - 苯并呋恶唑基) - N - 甲氨基] 乙氧基] 苯基] - 2 - (4 - 氯苯氧基) 丙酸酯 (0.98g) 和溶于甲醇 (50ml) 的碘晶体的混合物中。用加热棒将混合物慢慢加热直到反应结束, 这时停止加热, 在室温在添加另一部分镁 (2.00g) 期间 (约超过5分钟) 将混合物搅拌。将反应混合物浸入冷水浴中并继续搅拌到所有的金属溶解 (~4小时), 然后在真空中蒸发混合物。将残余物悬浮在水 (100ml) 中, 在添加浓盐酸期间用力搅拌, 得到 (当所有的悬浮物溶解时) 最终PH值 1.5。用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取混合物, 然后将合并的乙酸乙酯层用水 (500ml)、盐水 (300ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 和蒸发。将得到的胶在硅胶上用3%乙酸乙酯色谱分离, 用二氯甲烷作洗脱液,

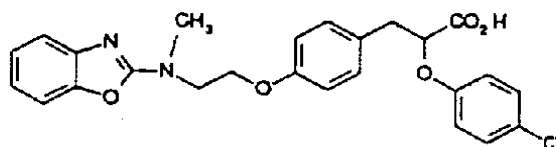
得到标题化合物, mp 88—90°C。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.15 (2H, d); 3.33 (3H, s); 3.69 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.23 (2H, t); 4.69 (1H, t); 6.73 (2H, d); 6.81 (2H, d); 和 6.95—7.40 (8H, 复合峰)。

实施例26

3—[4—[2—[N—(2-苯并呋恶唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基]—2—(4-氯苯氧基)丙酸



按照类似于实施例2所述的工艺方法由甲基3—[4—[2—[N—(2-苯并呋恶唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基]—2—(4-氯苯氧基)丙酸酯制备标题化合物, mp 164—5°C

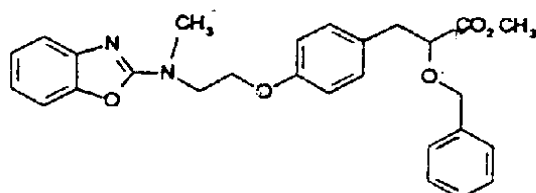
(甲醇)

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.22 (2H, 复合峰); 3.26 (3H, s); 3.84 (2H, 不解析t); 4.02 (2H, 不解析t); 4.79 (1H, t); 6.75 (2H, d); 6.83 (2H, d); 和 6.95—7.30 (9H, 复合峰); 用 D_2O 摇动时还原到8 H)。

实施例27

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(4-氯苯氧基)丙酸酯



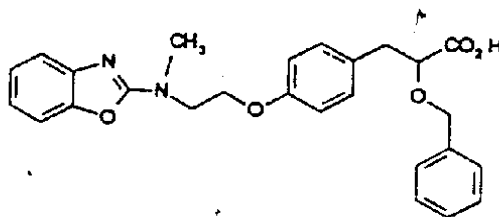
在氮气氛下将氢化钠(60%在矿物油的分散体; 0.14) 分批加入到甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-羟基丙酸酯(1.20g)在无水N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的搅拌过的溶液中。在室温将混合物搅拌15分钟, 之后添加苄基溴(0.6ml)。在室温继续搅拌3小时, 然后在80°C 17小时, 之后将混合物冷却, 用水(500ml)稀释并用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。将合并的乙酸乙酯层用水(4×500ml)和盐水(500ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发。将残余物在硅胶上用1%甲醇色谱分离, 用二氯甲烷洗脱, 得到胶状标题化合物, 它不进一步的提纯被用于下一个步骤。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.98 (2H, 复合峰); 3.36 (3H, s); 3.70 (3H, s);
3.95 (2H, t); 4.07 (1H, dd); 4.25 (2H, t); 4.35
(1H, d); 4.64 (1H, d); 6.80 (2H, d); 和6.95—7.45
(11H, 复合峰)。

实施例28

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(苯基甲氧基)丙酸



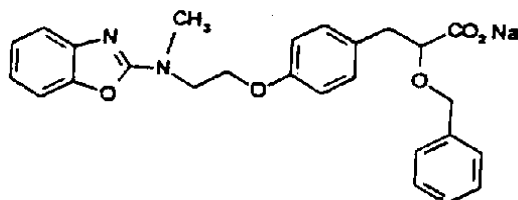
按照类似于实施例2所述的工艺方法，由甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(苯基甲氧基)丙酸酯制备泡沫状的标题化合物。该材料不进一步提纯直接用于盐形成步骤。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.00 (1H, dd) ; 3.10 (1H, dd); 3.32 (3H, s); 3.90 (2H, t); 4.16 (3H, 复合峰); 4.45 (1H, d); 4.67 (1H, d); 4.75 (1H, 宽峰, 用 D_2O 交换); 6.78 (2H, d); 和6.95—7.45 (1H, 复合峰)。

实施例29

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(苯基甲氧基)丙酸，钠盐



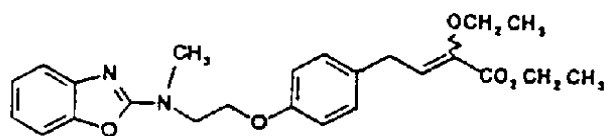
将甲醇钠(0.031g)添加到冰冷却的, 搅拌过的3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(苯基甲氧基)丙酸(0.26g)在甲醇(5ml)中的溶液中。在0°C将混合物搅拌10分钟, 然后用乙醚(10ml)稀释并蒸发。将残余物搅拌并从乙醚(10ml每次)再蒸发几次直到获得固体。将固体由乙醚过滤并在真空下在60°C干燥1周, 得到标题化合物, 一种自由流动的粉。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

2.67 (1H, dd); 2.90 (1H, dd); 3.23 (3H, s); 3.62 (1H, dd); 3.88 (2H, t); 4.15 ((1H, dd); 4.18 (2H, t); 4.63 (1H, d); 6.81 (2H, d); 和6.95—7.45 (1H, 复合峰)。

实施例30

乙基(E/Z)-4-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(乙氧基丁-2-烯酸酯



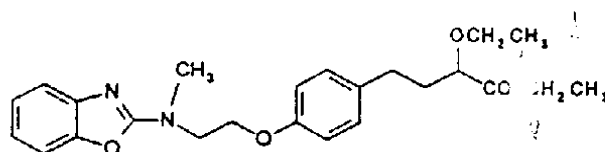
按照类似于实施例6所述的方法由4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基乙醛制备胶状标题化合物, 并以1:1双键异构体的混合体离析。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.25—1.50 (6H, 复合峰); 3.34 (3H, s); 3.50 (0.5 $\times$ 2H, d); 3.72 (2H, t); 3.90 (3H, 复合峰); 4.20—4.35 (4H, 复合峰); 5.29 (0.5H, t); 6.36 (0.5H, t); 6.78 (2H, d); 和6.90—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例31

乙基4-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丁酸酯



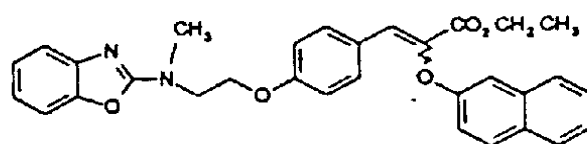
按照类似于实施例8所述的方法由乙基(E/Z)-4-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(乙氧基丁-2-烯酸酯制备胶状标题化合物, 用乙醇作溶剂。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.26 (6H, 复合峰); 1.97 (2H, q); 2.68 (2H, 复合峰); 3.35 ((3H, s); 3.37 (1H, 复合峰); 3.63 (1H, 复合峰); 3.75 (1H, t); 3.94 (2H, t); 4.15—4.25 (4H, 复合峰); 6.81 (2H, d); 和6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例32

乙基 (E/Z) -3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-萘氧基)丙烯酸酯



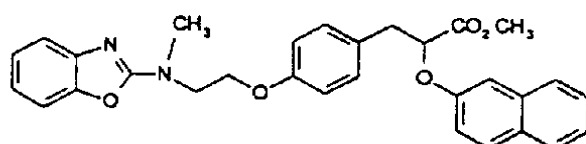
以类似于实施例6所述的方式，当使三乙基2-萘氧基磷酰基乙酸酯与4-(2-(N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基)乙氧基)苯甲醛反应时，胶状标题化合物以1:1双键异构体的混合体离析。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.02和1.15 (混合3H; OCH_2CH_3 三重峰标记); 3.27 和 3.33 (混合3H, NMe) 单峰峰); 3.90 (2H, 复合峰); 4.05—4.30 (4H, 复合峰); 和6.75—7.80 (16H, 复合峰)。

实施例33

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-萘氧基)丙酸酯



按照类似于实施例25所述的工艺方法由乙基 (E/Z) 3-[4-[2-

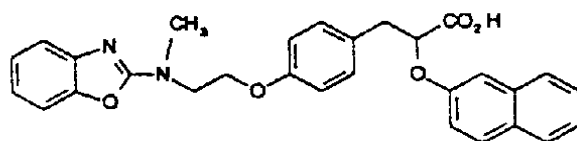
—[N—(2-苯并呋恶唑基)—N-¹⁵甲基]乙氧基]苯基]—2—(2-萘氧基)丙烯酸酯获得胶粘形式的标题化合物。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.23 (2H, appd); 3.31 (3H, s); 3.70 (3H, s);
3.90 (2H, t); 4.21 (2H, t); 4.91 (1H, dd);
6.81 (2h, d), 和6.90—7.80 (13H, 复合峰)。

实施例34

3—[4—[2—[N—(2-苯并呋恶唑基)—N-甲基]乙氧基]苯基]—2—(2-萘氧基)丙酸



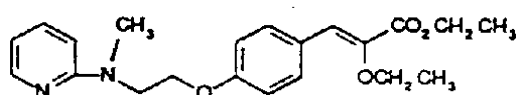
以类似于实施例2所述的方式由甲基3—[4—[2—[N—(2-苯并呋恶唑基)—N-甲基]乙氧基]苯基]—2—(2-萘氧基)丙酸酯制备标题化合物, mp162—4°C (甲醇)。

¹H NMR δ (DMSO-d₆)

3.17 (2H, 复合峰); 3.19 (3H, s); 3.87 (2h, t);
4.21 (2h, t); 5.03 (1H, dd); 6.85 (2H, d); 6.90—7.50 (10H, 复合峰); 7.72 (1H, d); 7.79 (2H, d); 和13.10 (1H, br, 用D₂O交换)。

实施例35

乙基(Z)-2-乙氧基-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]-丙烯酸酯



将三乙基2-乙氧基膦酰基乙酸酯(3.44g)溶入无水四氢呋喃(25ml)中,在氩气氛下将该溶液慢慢加入到冰冷却的,搅拌过的氢化钠(67%在矿物油中的分散体;0.56g)在四氢呋喃中的悬浮液中。在0°C将混合物搅拌30分钟,之后添加4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯甲醛(Eur. Patent Appl. Publication Number EP 036228)(3.29g)在四氢呋喃(30ml)中的溶液。将混合物热到室温,边搅拌22小时,然后在真空下浓缩。将残余物悬浮在水(300ml)中,用乙酸乙酯(2×300ml)萃取,将合并的乙酸乙酯溶液用水(500ml)和盐水(500ml)洗涤,干燥[MgSO₄]并蒸发。将残余的胶在硅胶上用20%乙酸乙酯色谱分离,用乙烷作洗脱剂,得到油状标题化合物。

继续洗涤色谱分离柱得到包含多量(Z)-异构件以及异构(E)-烯烃的混合物(参见实施例36)。

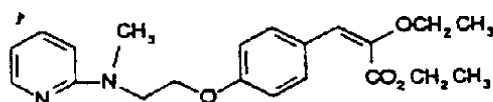
¹HNMR δ (CDCl₃)

1-35 (6H, t); 3.14 (3H, s); 3.95 (4H, 复合峰); 4.21 (2H, t); 4.28

(2H, q); 6.50 (2H, 复合峰); 6.88 (2H, d); 6.95 (1H, s); 7.44 (1H, 复合峰); 7.72 (2H, d); 和8.15 (1H, 复合峰)。

实施例36

乙基 (E) - 2 - 乙氧基 - 3 - [4 - [2 - [N - 甲基 - N - [2 - 吡啶基] 氨基] 乙氧基] 苯基] - 丙烯酸酯



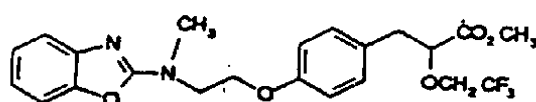
将从实施例35中色谱分离柱获得的双键异构体的混合物再色谱分离, 这次用10%乙酸乙酯, 用乙烷作洗涤剂, 首先洗脱多量 (Z) - 异构体, 接着是所需的 (E) - 异构体, 一种油。

$^1\text{H NMR } \delta (\text{CDCl}_3)$

1.13 (3H, t); 1.40 (3H, t); 3.14 (3H, s); 3.90 (2H, q); 3.97 (2H, t); 4.15 (4H, 复合峰); 6.06 (1H, s); 6.55 (2H, 复合峰); 6.81 (2H, d); 7.10 (2H, d); 7.45 (1H, 复合峰); 和8.15 (1H, 复合峰)。

实施例37

甲基 3 - [4 - [2 - [N - (2 - 苯并呋恶唑基) - N - 甲氨基] 乙氧基] 苯基] - 2 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基) 丙酸酯



按照类似于实施例1所述的方法，由甲基3-(4-羟苯基)-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)丙酸酯制备胶状标题化合物。

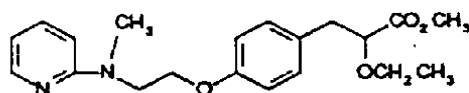
^1H NMR δ (CDCl_3)

3.00 (2H, 复合峰); 3.34 (3h, s); 3.65 (1H, 复合峰); 3.72 (3H, s); 3.94 (2H, t); 4.00 (1H, 复合峰); 4.15 (1H, dd); 4.24 (2H, t); 6.81 (2H, d); 和6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

质谱 (FAB, 甘油) 表明 MH^+ 在 453.1647 [$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$] H^+ 要求 453.1637。

实施例38

甲基2-乙氧基-3-[4-[2-[N-甲基-N-[2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]-丙酸酯



按照类似于实施例25所述方法由乙基(2)-2-乙氧基-3-[4-[2-[N-甲基-N-[2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]-丙酸酯制备胶状标题化合物。

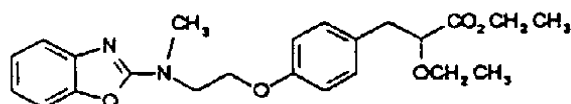
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.15 (3h, t); 2.93 (2H, d); 3.14 (3H, s); 3.33 (1

H, 复合峰); 3.56 (1H, 复合峰); 3.69 (3H, s); 3.95 (3H, 复合峰); 4.15 (2H, t); 6.52 (2H, 复合峰); 6.81 (2H, d); 7.11 (2H, d); 7.42 (1H, dt); 和 8.13 (1H, dd)。

实施例39

乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酸酯



按照类似于实施例8所述的方法, 用乙醇作溶剂, 由乙基(E/Z)3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙烯酸酯制备油状标题化合物。

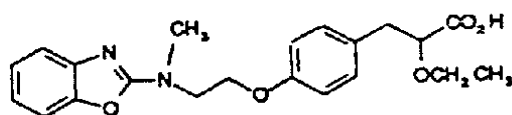
$^1\text{H NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)}$

1.15 (3H, t); 1.22 (3H, t); 2.92 (2H, d); 3.33 (1H, 复合峰); 3.34 (3H, s); 3.55 (1H, 复合峰); 3.94 (3H, 复合峰); 4.15 (2H, q); 4.24 (2H, t); 6.80 (2H, d); 和 6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例40

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]

—2—乙氧基丙酸



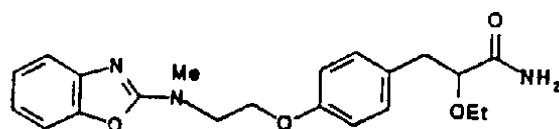
按照类似于实施例2所述的工艺方法由乙基3—[4—[2—[N—(2—苯并口恶唑基)—N—甲氨基]乙氧基]苯基]—2—乙氧基—丙酸酯制备标题化合物，mp109—110℃。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1. 18 (3H, t); 2. 98 (1H, dd); 3. 04 (1H, dd); 3. 32 (3H, s); 3. 45 (1H, 复合峰); 3. 61 (1H, 复合峰); 3. 91 (2H, t); 4. 04 (1H, dd); 4. 18 (2H, t); 5. 00 (1H, dr, 用 D_2O 交换); 6. 80 (2H, d); 和6. 95—7. 40 (6H, 复合峰)。

实施例41

3—[4—[2—[N—(2—苯并口恶唑基)—N—甲氨基]乙氧基]苯基]—2—乙氧基丙酰胺



将草酰氯和3—[4—[2—[N—(2—苯并口恶唑基)—N—甲氨基]

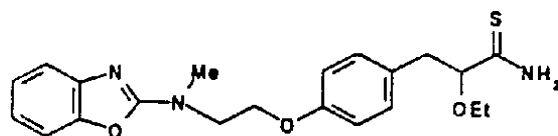
基] 乙氧基] 苯基] -2-乙氧基丙酸在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液回流1.5小时, 然后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷中, 用氨水搅拌30分钟。用氯仿 (×4) 萃取后, 将萃取液干燥并浓缩。色谱分离 (二乙醚/二氯甲烷), 得到从二乙醚中结晶的白色泡沫, m. p. = 94-95°C。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.12 (3H, t, $J=7$); 2.85 (1H, dd, $J=14, 7.5$); 3.07 (1H, dd, $J=14, 3.5$); 3.35 (3H, s); 3.37-3.55 (2H, m); 3.87 (1H, dd, $J=7.5, 3.5$); 3.94 (2H, t, $J=5$); 4.24 (2H, t, $J=5$); 5.54 (1H, brs); 6.43 (1H, brs); 6.79 (2H, d, $J=8.5$); 7.00 (1H, dt, $J=8.1$); 7.15 (2H, d, $J=8.5$); 7.1-7.2 (1H, m); 7.24 (1H, dd, $J=8.1$); 7.36 (1H, d, $J=8.1$).

实施例42

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基硫代丙酰胺



将3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]

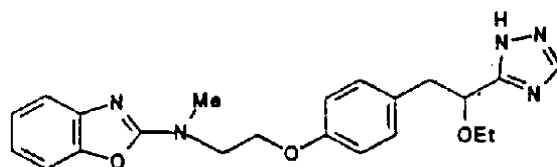
苯基]-2-乙氧基硫代丙酰胺(428mg, 1.1摩尔)悬浮在甲苯并加入Lawesson's反应剂。回流3小时后,将悬浮液冷却并倒入水中。用氯仿($\times 3$)萃取后,用氨水洗涤萃取液,干燥并浓缩。色谱分离(甲醇/二氯甲烷),得到白色固体产物, mm. p. = 46-48°C。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.14 (3H, t, $J=7$); 2.91 (1H, dd, $J=14.7$); 3.25 (1H, dd, $J=14.3$); 3.35 (3H, s); 3.35-3.51 (2H, m); 3.94 (2H, t, $J=5$); 4.24 (2H, t, $J=5$); 4.30 (1H, dd, $J=7, 3.5$); 6.79 (2H, d, $J=8.5$); 7.01 (1H, appt, $J=7.5$); 7.16 (2H, d, $J=8.5$); 7.13-7.2 (1H, obs, m); 7.25 (1H, d, $J=7.5$); 7.35 (1H, d, $J=7.5$); 7.44 (1H, brs); 7.72 (1H, brs)。

实施例43

5-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-1-乙氧基]乙基-1,2,4-三唑



将3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙酰胺(0.562g, 1.5摩尔)在二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛中的溶液加热1.5小时到120°C,然后冷却和浓缩。将残

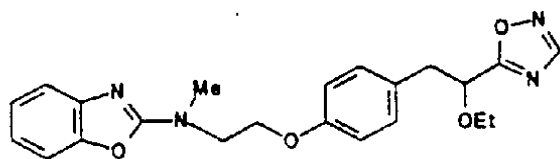
余物溶于乙酸(4ml)中, 加入水合肼(1.1eq)。在100℃1.5小时后, 将溶液冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用水(X2)和碳酸氢钠溶液洗涤将溶液干燥和浓缩后, 将残余物色谱分离(甲醇/二氯甲烷)。得到白色固体产物, m. p. = 127—129℃。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1. 13 (2H, t, $J=7$); 3. 09 (2H, dq, $J=16.6$); 3. 31 (3H, s); 3. 46 (2H, q, $J=7$); 3. 89—3. 95 (2H, m); 4. 20 (2H, t, $J=5$); 4. 75 (1H, dd, $J=6.5, 5.5$); 6. 72 (2H, d, $J=8.5$); 6. 96 (2H, d, $J=8.5$); 7. 01 (1H, dt, $J=8.1$); 7. 16 (1H, dt, $J=8.1$); 7. 26 (1H, dd, $J=8.1$); 7. 33 (1H, dd, $J=8.1$); 8. 00 (1h, s)。

实施例44

5—[4—[2—[N—(2—苯并 恶唑基)—N—甲氨基] 乙氧基] 苯基]—1—乙氧基] 乙基—1, 2, 4— 恶二唑



将在二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(0.6ml, 4.6摩尔)中的3—[4—[2—[N—(2—苯并 恶唑基)—N—甲氨基] 乙氧基] 苯基]—2—乙氧基丙酰胺(0.7g, 1.8摩尔)加热1.5小时到120℃。冷却后将残余物浓缩并溶入70%乙酸水溶液(2cm³)中。向

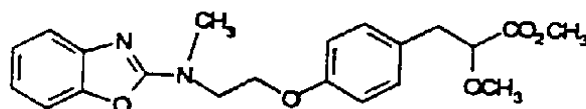
该溶液中添加5N氢氧化钾(0.44m)和盐酸胍(152mg)，然后搅拌15分钟。用水稀释后，用二氯甲烷(×2)萃取反应物，将萃取液用水洗涤，干燥(MgSO₄)和浓缩。将残余物溶入冰醋酸/二氧恶烷(2/2ml)。加热1小时到90℃。用水稀释后，用氯仿(×3)萃取产物，将萃取液用水(×2)洗涤，干燥和浓缩。色谱分离(二乙醚/己烷)，得到黄色固体产物，m. p. = 89—90℃。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.16 (3H, t, J=7); 3.14 (1H, q, J=14); 3.18 (1H, q, J=14); 3.34 (3H, s); 3.40—3.56 (2H, m); 3.94 (2H, t, J=5); 4.23 (2H, t, J=5); 4.75 (1H, dd, J=8.6); 6.79 (2H, d, J=9); 7.00 (1H, dt, J=7.5); 7.07 (2H, d, J=9); 7.16 (1H, dt, J=7.5, 1); 7.31 (1H, dd, J=7.5, 0.5); 7.35 (1H, dd, J=7.5, 0.5); 8.37 (1H, s)。

实施例45

对映增强的甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋喃基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯

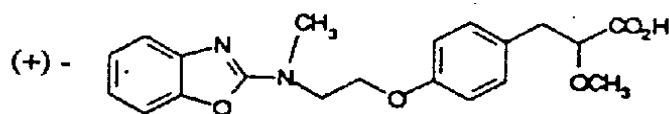


将在去离子水(380ml)中脂肪酶(自Rhizopus delemar, 680mg,

exBiocatalysisLtd) 搅拌并将混合物的PH调到7.0。在室温 (23℃) 向该混合物中加入外消旋甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯(1g)在丙酮(20ml)中的溶液。搅拌得到的反应混合物,通过用0.1M氢氧化钠溶液自动滴定维持PH在7.0。将66%摩尔当量的碱加入到反应物中后,加入盐酸,使溶液到PH2.0,将产物萃取到二氯甲烷中,用50%饱和碳酸氢钠除去有机相的萃取液酸性产物,水洗涤,干燥(硫酸镁)有机相,蒸发时得到350mg油状甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯,由手性HPLC测定确定对映体比为5:95。用盐酸将碱性含水萃取液酸化,再萃取到二氯甲烷中,干燥和蒸发后,得到3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸,一种白色固体。在室温将在甲醇中的该酸搅拌3小时,用HCl将其预饱和,通过萃取回收产生的甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯,由HPLC测定的对映体比为70:30。甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯的对映体比通过HPLC确定,在用12%乙腈洗脱的手性AGP柱上,在0.01M的磷酸二氢钠溶液(PH7.0)中,并通过UV监测器(在245nm)测定产物。对映体比在洗脱级中引述。

实施例46

(+)-3-[4-[2-[N-(2-苯并咪唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙烯酸

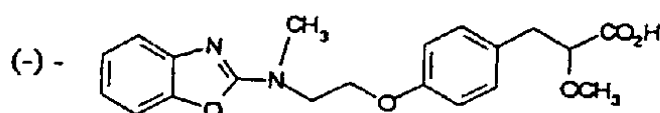


将来源于*Rhizopus delemar*的脂酶(300mg, ex Biocatalyst Ltd.)在去离子水中(125ml)搅拌, 将此混合物的PH值调整到7.0, 在室温下(23℃)向此混合物加入溶于丙酮(5ml)的甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并𫔁恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯(690mg)(对映体比例8:92, 如实例1中制备)的溶液, 将生成的反应混合物在室温下搅拌, 用0.1M氢氧化钠溶液自动滴定使PH值保持在7.0, 直到水解完成。将0.1M氢氧化钠溶液加入, 使此反应混合物的PH达9.5, 此后用二氯甲烷冲洗, 水相用氢氯酸酸化至PH1, 将酸萃取到二氯甲烷中, 洗涤、干燥(硫酸镁)并蒸发, 将生成的固体用己烷研制得到490mg的(+) 3-[4-[2-[N-(2-苯并𫔁恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸, 为白色固体, m. p. 121-123℃; 对映体比例92.8 (由HPLC测定); $[\alpha]_D^{25} + 13^\circ$, MeOH, C0.5。3-[4-[2-[N-(2-苯并𫔁恶唑基)-N-甲基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸的对映体的比例的确定是通过用HPLC法在一手性AGP柱上, 用4.8%乙腈在0.01M磷酸氢钠溶液(PH=7.0), 用UV在245nm处监测以检测产物。对映体的比例是依照洗脱次序依次被反映的。

实施例47

(-)-3-[4-[2-[N-(2-苯并𫔁恶唑基)-N-甲基]乙氧基]

苯基]-2-甲氧基丙酸

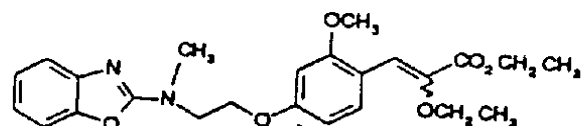


将来源于Rhizopus, delemar (500mg, ex Biocatalysts Ltd.) 脂酶在去离子水 (380ml) 中搅拌, 此混合物的PH值调节至7.0, 在室温 (23°C) 下向此混合物中加入甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并𫇓恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸酯 (950mg) (如实例1中制备由重酯化酸来回收) 在丙酮 (20ml) 的溶液。此生成的混合物在室温下搅拌, 通过自动滴加0.1M氢氧化钠溶液以保持PH值为7.0, 直到32%摩尔当量的碱加到反应物中, 然后加入氢氯酸, 使得溶液PH为2.0, 产物萃取到二氯甲烷中, 用50% 的碳酸氢钠饱和溶液萃取有机相, 移去酸产物和水、洗涤、干燥 (硫酸镁) 有机相, 经蒸发, 则制得543mg的回收酯, 此水相用盐酸酸化至PH1, 酸被萃取到二氯甲烷中, 经洗涤, 干燥 (硫酸镁) 和蒸发。由此得到的固体用己烷研制得到256mg的白色固体状的(-)3-[4-[2-[N-(2-苯并𫇓恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧基丙酸; m. p. 116—119°C; 对映体比例7:93 (由HPLC测定), $[\alpha]_D^{25} -10^\circ$, MeOH, C0.55。由HPLC法测定对映体比例在例46中叙述。

实施例48

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并𫇓恶唑基)-N-甲氨基]乙

氧基] 苯基] -2-甲氧苯基] -2-乙氧基丙烯酸酯



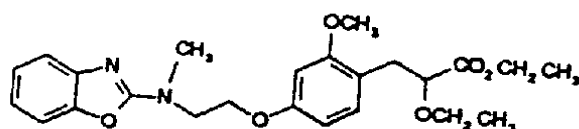
当三乙基2-乙氧基膦酰基醋酸酯同4-[2-[N-(2-苯并𠵼恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-2-甲氧基苯甲醛以类似于实施例6中记载的方式反应时,此标题化合物,为一种胶质物可以一种66:34的双键异构体混合物的形式获得。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.09 和 1.25-1.45 (结合的, 6H, CH_2CH_3 三重峰); 3.35 (3H, s); 3.75和3.80 (结合的3H, OMe—重峰); 3.87-4.40 (8H, 复合峰); 6.06 (0.34H, E-烯烃—重峰)和6.40-8.18 (7.66H, 复合峰, 芳香族质子和Z-烯烃)。

实施例49

乙基-3-[4-[2-[N-(2-苯并𠵼恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]-2-甲氧苯基]-2-乙氧基丙烯酸酯



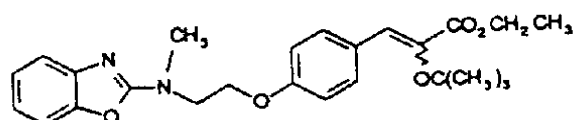
此标题化合物，呈胶状是从乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-甲氧苯基]-2-乙氧基丙烯酸酯以类似实施例8中记载的方法制备的。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1. 10-1.40 (6H, 复合峰); 2. 94 (2H, 复合峰); 3. 34 (3H, s); 3. 35 (1H, 复合峰); 3. 55 (1H, 复合峰); 3. 76 (3H, s); 3. 93 (2H, t); 4. 10 (1H, dd); 4. 13 (2H, q); 4. 24 (2H, t); 6. 39 (2H, 复合峰)和6. 95-7. 40 (5H, 复合峰)。

实施例50

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙烯酸酯



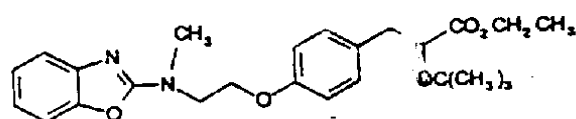
当三乙基2-叔丁氧基膦酰基乙酸酯同4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯甲醛以类似于实施6记载的方式进行反应时，则该标题化合物(胶状物)，以Z和E键异构体的76:24混合体的形式制得。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.18和1.35 (结合的3H, OCH_2CH_3 三重峰标记); 1.27 和1.34 (结合的9H, OBu^t 一重峰); 3.34 和3.35 (结合的3H, NMe 一重峰); 3.95 (2H, 复合峰); 4.10—4.28 (4H, 复合峰); 6.53 (0.24H, s, E-烯烃)和6.75—7.80 (8.76H, 复合峰, Z-烯烃和芳族质子)。

实施例51

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙烯酸酯



该标题化合物 (呈胶状物) 从 (E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙烯酸酯使用与记载于实施例25的类似方法来制备, 此物质与一些对应的甲基酯混合在一起, 而此混合物可直接使用于下步骤中无需纯化。

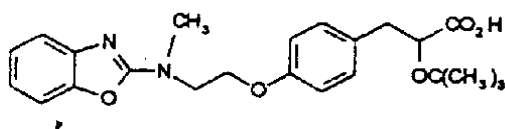
^1H NMR δ (CDCl_3)

0.91 (9H, s); 1.24 (3H, t); 2.85 (2H, 复合峰);
3.34 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.03 (1H, dd);
4.16 (2H, q); 4.23 (2H, t); 6.79 (2H, d); 和6.95—

7.40 (6H, 复合峰)。

实施例52

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙酸



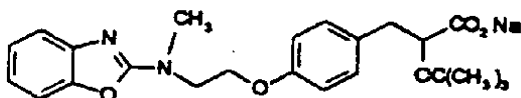
此标题化合物(呈胶状物)从乙基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙酸酯以类似于实施例2中记载的方法制备。

¹ H NMR δ (CDCl₃)

1.04 (9H, s); 2.84 (1H, dd); 2.98 (1H, dd); 3.34 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.13 (1H, dd); 4.21 (2H, t); 6.79 (2H, d); 6.95—7.40 (6H, 复合峰)和7.45 (1H, 宽峰, 与D₂O交换)。

实施例53

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙酸, 钠盐



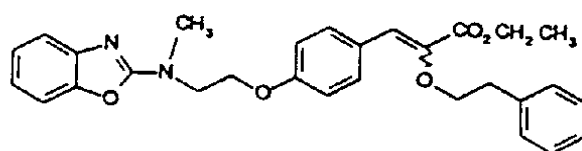
将氢化钠(60%分散于矿物油中, 50mg)加入到一经搅拌的, 冰冷过的3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-叔丁氧基丙酸(0.496g)在甲醇(10ml)中的溶液中, 对此混合物在0℃下搅拌10分钟, 真空浓缩并用乙醚(40mL)再稀释, 所生成的固体经过滤和干燥则得到标题化合物, mp>250℃。

^1H NMR δ (DMSO- d_6)

0.85 (9H, s); 2.43 (1H, dd); 2.73 (1H, dd); 3.21 (3H, s); 3.55 (1H, dd); 3.86 (2H, t); 4.19 (2H, t); 6.77 (2H, d)和6.95 -7.40(6H, 复合峰)。

实施例54

乙基(E/Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-苯基乙氧基)丙烯酸酯



此标题化合物(由71:29的双键异构体混合物构成)是从三乙基2-(2-苯乙氧基)膦酰基乙酸酯采用类似于实施例6记叙的方法制备的。

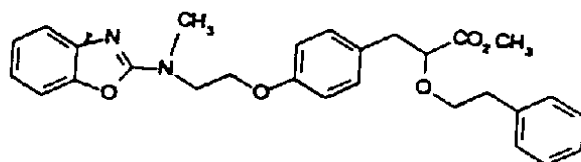
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.14 和 1.34 (结合的3H, OCH_2CH_3 , 三重峰标记); 3.05

(2H, 复合峰); 3.33 和3.34 (结合的3H, NMe标记); 3.95 — 4.80 (8H, 复合峰); 6.07 (0.29H, E-烯烃一重峰)和6.07—7.55 (13.71 H, 复合峰, Z-烯烃和芳族质子)。

实施例55

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并𫫇唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基]—2-(2-苯乙氧基)丙酸酯



该标题化合物(胶状物)从乙基(E/Z)3-[4-[2-[N-(2-苯并𫫇唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基]—2-(2-苯基乙氧基)丙烯酸酯中以类似于实施例2中记载的方法制得。

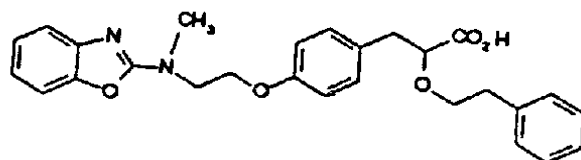
¹H NMR δ (CDCl₃)

2.84 (2H, t); 2.93 (2H, 复合峰); 3.34 (3h, s); 3.43 (1H, 复合峰); 3.68 (3H, s); 3.77 (1H, 复合峰); 3.94 (3H, 复合峰); 4.23 (2H, t); 6.77 (2h, d);和6.95—7.40 (11H, 复合峰)。

实施例56

3-[4-[2-[N-(2-苯并𫫇唑基)—N-甲氨基]乙氧基]苯基]

基] -2-(2-苯基乙氧基) 丙酸



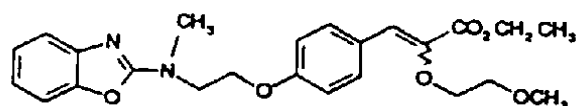
此标题化合物, m.p 131-3°C (二氯甲烷-己烷) 从甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-苯基乙氧基) 丙酸酯中通过类似于实施例2记载的方法制备。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.95 (2H, t); 2.93 (1H, dd); 3.04 (1H, dd); 3.32 (3H, s); 3.57 (1H, 复合峰); 3.77 (1H, 复合峰); 3.91 (2H, t); 4.02 (1H, dd); 4.17 (2H, d); 6.10 (1H, 宽峰, 与 D_2O 交换); 6.77 (2H, d) 和 6.95-7.40 (11H, 复合峰)。

实施例57

乙基 (E/Z) -3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲氧基乙氧基) 丙烯酸酯



此标题化合物 (胶状物) 从三乙基2-(2-甲氧基乙氧基) 膦酰

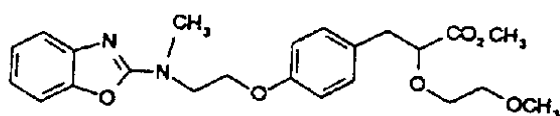
基乙酸酯中使用类似于实施例6中记载的方法制得，是76：24的双键异构体混合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.12 和1.35 (结合的3H, OCH_2CH_3 三重峰); 3.35—3.45 (结合的, 6H, 复合峰NMe和OMe单重峰); 3.67和3.72 (结合的2H, 复合峰, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 标记); 3.90—4.35 (8H, 复合峰); 6.15 (0.24H, E-烯烃单重峰)和6.80—7.80 (8.76H, 复合峰)。

实施例58

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲氧乙氧基)丙酸酯



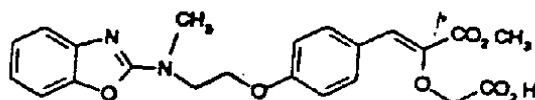
此标题化合物(胶状物)从乙基(E/Z)3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-(2-甲氧乙氧基)丙烯酸酯中以类似于实施例25的方法制得的。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.95 (2H, 复合峰); 3.29 (3H, s); 3.34 (3H, s); 3.47 (3H, 复合峰); 3.68 (1H, 复合峰); 3.69 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.06 (1H, dd); 4.23 (2H, t); 6.79 (2H, d); 和6.95—7.40 (6H, 复合峰)。

实施例59

甲基(Z)-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-羧甲氧基)丙烯酸酯



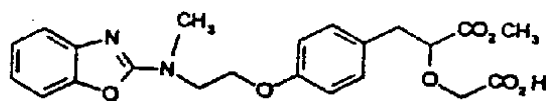
将由氢化钠(60%分散于矿物油中, 0.30g), 二甘醇酸二甲酯(0.81g)和4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯甲醛(2.22g)在干苯(50mL)中所形成的混合物在室温下搅拌一整夜。加入乙酸(1mL)于其中, 将此混合物倾入到冰水中, 并用乙酸乙酯萃取。此结合的乙酸乙酯层用水洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发。在硅胶柱上用在二氯甲烷中2%的甲醇对此生成的油状物进行色谱分离, 则产物从乙酸乙酯中结晶, m.p. 111–112°C。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.34 (3H, s); 3.83 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.51 (2H, t); 6.85–7.50 (9H, 复合峰)和9.40 (1H, 宽峰, 用 D_2O 交换)。

实施例60

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-羧甲氧基)丙酸酯



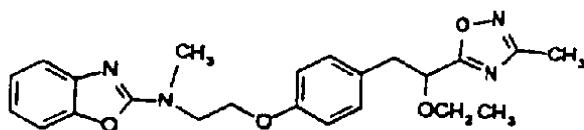
此标题化合物, m.p 154—155°C, 以甲基 (Z) — 3 — [4 — [2 — [N — (2 — 苯并呋恶唑基) — N — 甲氨基] 乙氧基] 苯基] — 2 — 羧甲氧基) 丙烯酸酯通过用类似于实施例8描述的方法制得。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.95 (1H, dd); 3.09 (1H, dd); 3.31 (1H, s); 3.75 (1H, s); 3.93 (2H, 复合峰); 4.07 (2H, s); 4.20 (3H, 复合峰); 6.79 (2H, d); 和6.95—7.40 (7H, 复合峰, 经摇荡用D₂O还原成6H)。

实施例61

5 — [4 — [2 — [N — (2 — 苯并呋恶唑基) — N — 甲氨基] 乙氧基] 苯基] — 1 — 乙氧基乙基] — 3 — 甲基 — 1, 2, 4 — 恶二唑



此标题化合物, mp 61—62°C 的制备方法与实施例44中记载的方法类似, 但不同的是用N, N — 二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛代替了N,

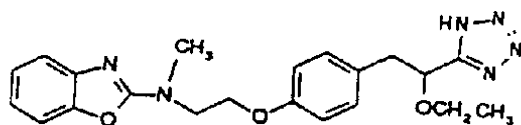
N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛。

^1H NMR δ (CDCl_3)

1.15 (3H, t); 2.39 (3H, s); 3.12 (1H, q); 3.14 (1H, q); 3.35 (3H, s); 3.35—3.60 (2H, m); 3.94 (2H, t); 4.23 (2H, t); 4.65 (1H, dd); 6.79 (2H, d); 和 7.00—7.36 (6H, 复合峰)。

实施例62

5-[2-[4-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-1-乙氧乙基]-1', 2, 3, 4-(1H)-四唑



将重氢化钠(0.76g)和三甲基硅氯化物(1mL)加入到3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧基丙腈(0.85g), 在N, N-二甲基甲酰胺(30mL)的溶液中。将此混合物回流4天, 冷却, 倾入水中, 并用乙酸乙酯进行萃取。此结合的乙酸乙酯层用水洗涤、干燥并蒸发。残留液通过色谱法在硅胶柱上用溶于乙醚的1%甲醇作溶剂则得到此标题化合物, 呈白色泡沫。

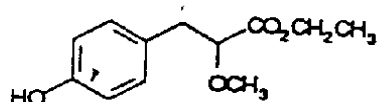
^1H NMR δ (CDCl_3)

1.13 (3H, t); 3.13 (2H, dd); 3.22 (3H, s); 3.51

(2H, dq); 3.88 (2H, t); 4.15—4.20 (2H, m); 4.99 (1H, t); 6.22 (2H, d); 6.80 (2H, d); 7.04 (1H, dt); 7.16 (1H, dt); 和7.25—7.31 (2H, m)。

步骤1

乙基3-(4-羟苯基)2-甲氧基丙酸酯



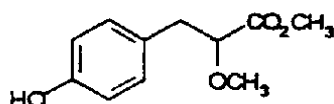
在30分钟内将2-重氮基-3-(4-羟苯基)丙酸乙酯(c. f. N Takamura和T. Mizoguchi, Tetrahedron Lett., 1971, 4495) (8.8g) 在苯(40mL)中的溶液加入到经搅拌的回流的醋酐铯(II)二聚物(10mg), 甲醇(7.9mL)和苯(50mL)的混合物中, 对此混合物再回流加热30分钟, 然后使其冷却至室温一整夜, 并用水(2×200mL)洗涤, 将苯溶液干燥(MgSO₄)和蒸发, 残留油体在硅胶柱上色谱分离二次, 第一次用溶于己烷中的20%乙酸乙酯作洗脱液, 然后用溶于二氯甲烷中的4%的乙酸乙酯作洗脱液则得到一种油状的标题化合物。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.22 (3H, t); 2.94 (2H, d); 3.35 (3H, s); 3.94 (1H, t); 4.20 (2H, q); 5.73 (1H, 用D₂O交换); 6.75 (2H, d); 和7.15 (2H, d)。

步骤2

3-(4-羟苯基)-2-甲氧丙酸甲酯



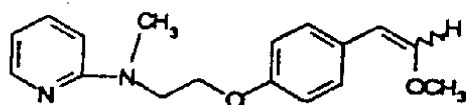
在10分钟内将2-重氮基-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(cf Tetrahedron lett, 1971; 4495) (8.58g) 在甲醇(120mL) 中的溶液在室温和氮气氛中加入到乙酸铈(II)二聚物(0.18g)在甲醇(50mL) 中的混合液中, 将此生成的混合物回流加热5小时, 然后室温下静置15小时, 接着真空浓缩, 将残留液溶解在乙酸乙酯(500mL)中, 用水(3×300mL)和盐水(500mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 此生成的胶状物在硅胶柱上用浓度梯度在4%乙酸乙酯至6%乙酸乙酯在二氯甲烷中的溶液作洗提液进行色谱分离则得到标题化合物, mp 61-3°C。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.95 (2H, d); 3.40 (3H, s); 3.75 (3H, s); 4.00 (1H, t); 6.30 (1H, 宽峰, 用D₂O交换); 6.80 (2H, d); 和 7.15 (2H, d)。

步骤3

(E/Z)-1-甲氧基-2-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]乙烯



将氯化甲氧基甲基三苯基磷 (12.34g) 悬浮在干四氢呋喃 (200mL) 中, 冷却至 -10°C 在 5 分钟内处于氮气氛下搅拌加入二异丙酰胺锂 (2.0M 于正庚烷/四氢呋喃/乙基苯; 13.5mL 中) 溶液, 此生成的混合物温热至 10°C , 于此温度下搅拌 1 小时, 将 4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯甲醛 (欧洲专利申请公开号 0306228) (4.60g) 在干四氢呋喃 (75mL) 中的溶液在 10°C 下加入。然后室温下搅拌此混合物 4.5 小时, 蒸发溶剂、残留液悬浮于水 (600mL) 中, 用二氯甲烷萃取 ($3 \times 250\text{mL}$), 对此将合并的二氯甲烷溶液用水 ($3 \times 1\text{L}$) 和盐水 (1L) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。此残留液在硅胶柱上用在二氯甲烷中的 1.5% 的甲醇作为洗脱液进行色谱分离则得到此标题化合物, 呈胶状物, 是 1:1 的双键异构体混合物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

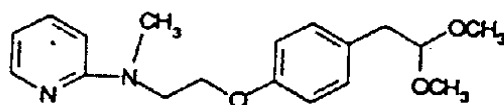
(Z)-alkene: 3.12 (3H, s); 3.72 (3H, s); 3.94 (2H, t); 4.14 (2H, t); 5.14 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$); 6.01 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$); 6.48 (2H, 复合峰); 6.80 (2H, d); 7.11 (2H, d); 7.45 (1H, 复合峰); 和 8.15 (1H, dd)。

(E)-alkene: 3.12 (3H, s); 3.63 (3H, s); 3.94 (2H, t); 4.15 (2H, t); 5.74 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$); 6.49 (2H,

复合峰); 6.80 (2H, d); 6.88 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 7.45 (3H, 复合峰); 和8.15 (1H, dd)。

步骤4

1, 1-二甲氧基-2-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]乙烷



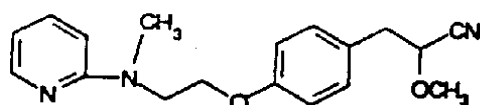
将由(E/Z)-1-甲氧基-2-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]乙烯(2.80g), P-甲苯磺酸一水合物(1.90g)和甲醇(150mL)组成的混合物在回流下加热20.75小时, 冷却并蒸发。将残留液溶解于乙酸乙酯(200mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液(200mL)和盐水(200mL)进行冲洗、干燥($MgSO_4$)并蒸发。此胶状的标题化合物无需纯化就可在下一步中使用。

1H NMR δ ($CDCl_3$)

2.85 (2H, d); 3.15 (3H, s); 3.33 (6H, s); 3.98 (2H, t); 4.20 (2H, t); 4.49 (1H, t); 6.50—7.50 (7H, 复合的); 8.20 (1H, dd);

步骤5

2-甲氧基-3-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]丙腈



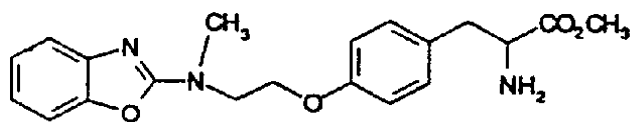
在室温下将氯化三甲基硅 (3.4mL) 滴加到由1, 1-二甲氧基2-[4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)氨基]乙氧基]苯基]乙烷 (2.64g) 在二氯甲烷 (70mL) 中组成的溶液中。在加入三氟化硼合乙醚 (0.3mL) 过程中搅拌溶液, 在室温下持续搅拌1.5小时, 然后再加入另外一部分三氟化硼合乙醚 (1mL)。2小时后用二氯甲烷 (100mL) 稀释此混合物, 并用饱和的碳酸氢钠溶液 (2×300mL)、水 (2×300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤、干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将残留液在硅胶柱上用溶于二氯甲烷中1%甲醇作为洗脱液进行色谱分离, 则得此标题化合物, 呈胶状物, 无需进一步提纯便可使用。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.04 (2H, d); 3.14 (3H, s); 3.46 (3H, s); 3.96 (2H, t); 4.16 (3H, 复合的); 6.55 (2H, 复合); 6.84 (2H, d); 7.15 (2H, d); 7.45 (1H, td) 和 8.15 (1H, dd)。

步骤6

甲基2-氨基-3-[4-[2-[N-(2-苯并恶唑)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]丙酸酯



将氯化钠160%分散于油中; 1.00g) 在氮气氛下分批滴加到溶在干的N, N-二甲基甲酰胺 (70mL) 的酷氨酸三甲酯 (3.90g) 的经搅拌的溶液中, 此混合物室温下搅拌30分钟, 然后加入2-[N-(2-苯并恶唑基)-N-甲氨基]乙醇甲磺酰酯 (欧洲专利申请说明书

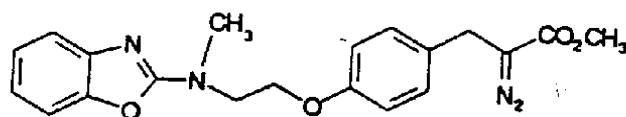
0306228) (5.90g) 在干的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)形成的溶液, 对此混合物在100℃下加热6小时, 冷却, 用水(500mL) 稀释并用乙酸乙酯抽提, 将合并的乙酸乙酯层用盐水(2×1L)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。此残留液在硅胶柱上用二氯甲烷中的5% 甲醇作洗脱液进行色谱分离, 则得到一种油状物, 该物质从乙酸乙酯中结晶则得到标题化合物, mp 95—6℃。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.45 (2H, br, 用D₂O交换); 2.81 (1H, dd); 3.01 (1H, dd); 3.33 (3H, s); 3.67 (1H, dd); 3.70 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.25 (2H, t); 6.83 (2H, d); 和6.95—7.40 (6H, 复合的)。

步骤7

甲基3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-二偶氮丙酸酯



对由2-氨基-3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]丙酸甲酯、乙酸(4.4mL)和氯仿(160mL)组成的混合物用亚硝酸异戊酯(3.2mL)滴加处理。此混合物回流加热1.5小时, 冷却、用氯仿(200mL)稀释, 并依次用稀盐酸(200mL), 水(2×200 mL)和盐水(200mL)洗涤, 此氯仿溶液在MgSO₄上干燥, 蒸发, 然后将残留液在硅胶柱上用二氯甲烷中的3%乙酸乙酯作洗脱液进行

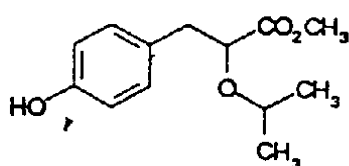
色谱分离，则得到此标题化合物，胶状物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.34 (3H, s); 3.56 (2H, s); 3.77 (3H, s); 3.94 (2h, t); 4.25 (2H, t); 和6.80—7.40 (8H, 复合的)。

步骤8

3-(4-羟苯基)2-异丙氧基丙酸甲酯



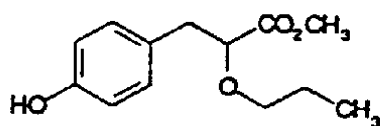
此胶状的标题化合物是从2-二偶氮-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(3.00mg)通过类似于步骤2记载的方法制备的。

^1H NMR δ (CDCl_3)

0.97 (3H, d); 1.14 (3H, d); 2.91 (2H, 复合的); 3.51 (1H, 复合的); 3.71 (3H, s); 4.05 (1H, dd); 6.02 (1H, br, 用 D_2O 交换); 6.75 (2h, d); 和7.08 (2H, d)。

步骤9

3-(4-羟苯基)-2-丙氧基丙酸甲酯



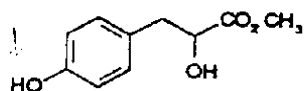
此油状的标题化合物是从2-二偶氮-3-(4-羟苯基) 丙酸甲酯 (2.56g) 通过类似于步骤2的方法制备的。

^1H NMR δ (CDCl_3)

0.83 (3H, t); 1.54 (2H, 复合的); 2.93 (2H, app. d);
3.22 (1H, 复合的); 3.51 (1H, 复合的); 3.71 (3H, s);
3.99 (1H, t); 5.54 (1H, br, 用 B_2O 交换); 6.74
(2H, d); 和7.08 (2H, d)。

步骤10

2-羟基-3-(4-羟苯基) 丙酸甲酯



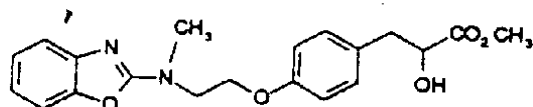
将3-(4-苧氧苯基)-2-羟丙酸甲酯(参见国际专利申请公开说明书公开号W09101337) (5.72g) 在甲醇(120mL)中的溶液在氮气氛下加入到10%被钯木炭(1.90g)在甲醇(30mL)中的冰冷却悬浮液中。将固体甲酸铵(6.4g)加入其中, 并对此混合物加热回流15分钟, 然后冷却至室温。穿过硅藻土过滤此反应混合物移走催化剂。将残留液悬浮于稀盐酸(2M, 100mL)中, 接着用乙酸乙酯($2 \times 400\text{mL}$)萃取。将合并的乙酸乙酯溶液用水(400mL), 盐水(400mL)洗涤、干燥(MgSO_4)和蒸发, 将最后的胶状物在硅胶柱上用在二氯甲烷中的1.5%甲醇作洗脱液进行色谱分离则得到此标题化合物, mp $42-43^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR δ (CDCl_3)

2.85 (1H, 宽峰, 用D₂O交换); 2.90 (1H, dd); 3.05 (1H, dd); 3.77 (3H, s); 4.42 (1H, m, 经用D₂O洗涤后收缩到dd); 5.36 (1H, 宽峰, 用D₂O交换); 6.70 (2H, d); 和7.05 (2H, d)。

步骤11

3-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-羟丙酸甲酯



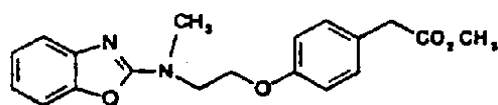
此标题化合物, mp109-112°C, 是从2-羟基-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯通过类似于实施例1描述的步骤进行制备。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.68 (1H, d, 用D₂O交换); 2.90 (1H, dd); 3.05 (1H, d, d); 3.35 (3H, s); 3.76 (3H, t); 3.95 (2H, t); 4.41 (1H, m, 经用D₂O洗涤收缩dd); 6.81 (2H, d); 和 6.95-7.40 (6H, 复合)。

步骤12

2-[4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯



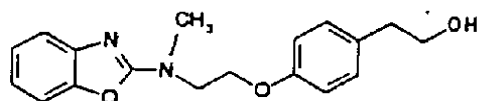
将氢化钠(60%分散于矿物油中, 2.20g)在室温和氮气氛下分批加到搅拌过的4-羟苯基乙酸甲酯(8.30g)在干的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)的溶液中。在此温度下将此混合物搅拌30分钟, 然后加入2-[N-(2-苯并α恶唑基)-N-甲氨基]乙醇甲磺酰酯(13.50g)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液, 将此混合物在80℃下加热18小时, 冷却并真空浓缩, 残留液用水(1L)稀释、用乙酸乙酯(3×400mL)萃取, 接着对合并的乙酸乙酯溶液用水(4×1L)、盐水(1L)洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发。此残留液在硅胶柱上用在二氯甲烷中的1.5%甲醇作洗脱液进行色谱分离则会得到标题化合物, 是一种胶状物, 无需进一步纯化而被使用。

¹H NMR δ (CDCl₃)

3.35 (3H, s); 3.57 (2H, s); 3.70 (3H, s); 3.93 (2H, t); 4.28 (2H, t); 和6.85—7.45 (8H, 复合的)。

步骤13

2-[4-[2-[N-(2-苯并α恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]乙醇



将2-[4-[2-[N-(2-苯并α恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]乙酸甲酯(11.60g)在干态的乙醚(200mL)中的溶液缓缓地氮气气氛中加入到冰冷却的、经搅拌过的溶于乙醚(150mL)中的氢化锂铝的悬浮液中。在0℃下搅拌此混合液20分钟, 然后仔细地将水

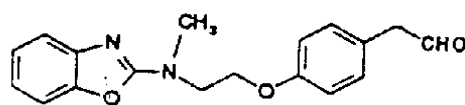
(10mL)和氢氯酸(2M; 10mL)滴加到其中。此混合物用水(200mL)稀释, 将溶液调节到PH4.0, 然后用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的乙酸乙酯溶液用水(2×500mL)、盐水(500mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发则得到标题化合物, mp95—97°C。

¹H NMR δ (CDCl₃)

2.15 (1H, 宽峰、用D₂O交换); 2.75 (2H, t); 3.30 (3H, s); 3.80 (2H, t); 3.97 (2H, t); 4.22 (2H, t); 和 6.80—7.45 (8H, 复合的)。

步骤14

4—[2—[N—(2—苯并呋恶唑基)—N—甲氨基]乙氧基]苯基乙醛



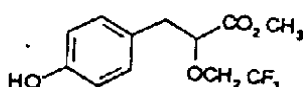
将吡啶—三氧化硫复合物(1.53g)在二甲亚砜(5mL)的溶液在氮气氛下加入到经搅拌的, 冰冷却的由2—[4—[2—[N—(2—苯并呋恶唑基)—N—甲氨基]乙氧基]苯基]乙醇(1.00g), 三乙胺(2.25mL)和二氯甲烷(30mL)组成的混合物中。在0°C 下搅拌此混合物10分钟, 然后室温下搅拌5小时, 然后用二氯甲烷(100mL)稀释, 并依次用水(2×100mL)、盐酸(0.5M; 100mL)、水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。此残留液在硅胶柱上用在二氯甲烷作溶剂中的5%乙酸乙酯经色谱分离则得到标题化合物, 一种胶状物。

^1H NMR δ (CDCl_3)

3.29 (3H, s); 3.53 (2H, d); 3.86 (2H, t); 4.19 (2H, t); 6.80—7.50 (8H, 复合); 和9.68 (1H, t)。

步骤15

3-(4-羟苯基)-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)丙酸甲酯



在室温和氮气氛下将2-二偶氮-3-(4-羟苯基)丙酸甲酯(3.00 g)在2, 2, 2-三氟乙醇(10ml)的溶液在15分钟内加入到经搅拌过的醋酸铈(II)二聚物(0.0064g)和2, 2, 2-三氟乙醇(5mL)组成的混合物中, 室温下搅拌此混合物15分钟, 然后加热回流4小时, 冷却并蒸发。此残留液在硅胶柱上用在二氯甲烷中的4%乙酸乙酯作洗提液进行色谱分离则得到此标题化合物, 一种胶状物, 其无需提纯则可使用。

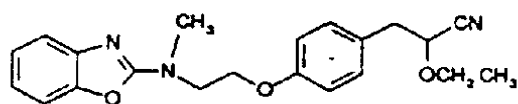
^1H NMR δ (CDCl_3)

3.00 (2H, 复合的); 3.65 (1H, 复合的); 3.74 (3H, s); 4.00 (1H, 复合的); 4.17 (1H, dd); 5.20 (1H, 宽峰, 用 D_2O 交换); 6.75 (2H, d); 和 7.08 (2H, d)。

质谱(EI)在278.0763amu处表示出 M^+ ; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_4$ 的理论值为278.07666。

步骤16

3-4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]-2-乙氧丙腈



将由4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯乙醛(1.5g), P-甲苯磺酸一水合物(100mg)、3A分子筛(2g)和乙醇(30ml)组成的混合物回流加热18小时, 冷却、并用碳酸钾(5g)搅拌30分钟, 将此混合物穿过硅藻土过滤并蒸发, 则得到3-4-[2-[N-(2-苯并呋恶唑基)-N-甲氨基]乙氧基]苯基]乙醛二丙醛, 此物质无需提纯便可使用(下面)。

将三氟化硼合乙醚(0.05ml)加入到由上述的丙醛(1.5g)和在二氯甲烷(20mL)中氰化三甲基硅冷溶液(4°C)中。温热此混合物到室温, 并搅拌24小时, 然后将其倾入到碳酸氢钠的水溶液中, 此有机相经分离、干燥(MgSO₄)并蒸发。残留液在硅胶柱上使用在二氯甲烷中的20%乙醚作为洗提液进行色谱分离, 则制得此油状的标题化合物。

¹H NMR δ (CDCl₃)

1.20 (3H, t); 3.05 (2H, d); 3.30 (3H, s); 3.3-4.8 (2H, 复合); 3.87 (2H, t); 4.10-4.30 (3H, 复合); 6.82 (2H, d); 和 6.90-7.40 (6H, 复合的)。

证明化合物的效能

肥胖小鼠，口服葡萄糖耐量实验

对C57611/6肥大的 (ob/ob) 小鼠用粉末状oxoid规定食物喂养。经过至少一星期后，这些小鼠继续依粉末状的oxoid食谱喂养，或着喂给含有待测化合物的粉末状oxoid食物。经过8天依增补量的饮食后，所有的小鼠都禁食5小时，然后摄入口服量的葡萄糖 (3g/kg)。用于葡萄糖分析的血样在服用葡萄糖后的0, 45, 90和135分钟后取样，所得结果以血糖曲线下的面积减少百分量表示在下表中，其中待测化合物的治疗组与控制组进行比较。每次处理用八只小鼠。

表

实施例	食物中的含量 ($\mu\text{mol. kg}^{-1}$ of diet)	血糖曲线下面积减小百分率%
1	3000	54
	30	49
2	3000	51
	30	58
3	100	53
4	300	55
	30	49
5	100	51
6	1000	50
	30	26
9	100	49
10	100	53
	10	56
11	100	51
	30	49
14	30	54
17	100	52
20	100	58
23	100	58
26	100	51
29	100	60
	30	55
31	30	41
34	100	36
35	1000	59
37	30	61
38	10	56
40	10	62

表 (续)

实施例	食物中的含量 ($\mu\text{mol. kg}^{-1}$ of diet)	血糖曲线下面积减小百分率%
41	30	61
42	30	69
43	100	56
44	300	37
46	30	57
47	30	61
49	30	53
61	10	37