

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109895.2

[51] Int. Cl.

C07C 235/20 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1308291C

[22] 申请日 2003.12.19

[21] 申请号 200380109895.2

[30] 优先权

[32] 2002.12.21 [33] GB [31] 0229931.1

[86] 国际申请 PCT/GB2003/005602 2003.12.19

[87] 国际公布 WO2004/056748 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.22

[73] 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 E·-L·林德斯特德特阿尔斯特尔马克

A·C·奥尔松 L·李

C·-J·奥雷尔 A·米尼迪斯

E·尤塞菲-萨拉克德

M·U·J·达尔斯特伦

[56] 参考文献

US6258850 B1 2001.7.10

审查员 韩平

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 王景朝

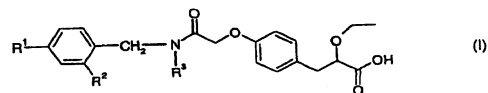
权利要求书 8 页 说明书 31 页

[54] 发明名称

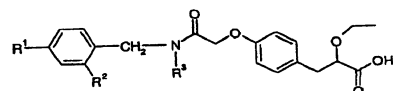
治疗剂

[57] 摘要

本发明涉及式 I 化合物的 S-对映体、及其药物可接受的盐、溶剂化物和前药,其中 R^1 表示氯、三氟甲基或三氟甲氧基, R^2 表示 H 或氟, R^3 表示 C_{2-4} 烷基,并涉及制备这些化合物的方法,其用于治疗无论是否与胰岛素抗性有关的包括脂质异常(血脂异常)的临床病症的方法,并涉及其治疗应用方法以及含有这些化合物的组合物。

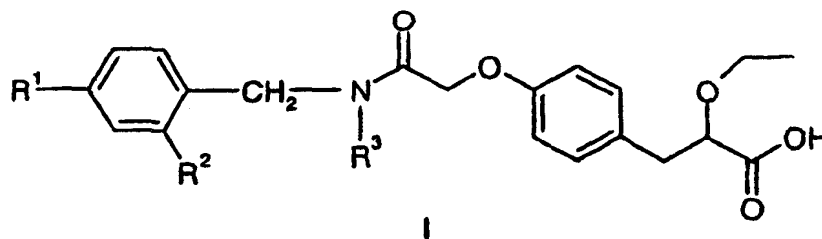


(I)



(II)

1. 式I化合物的S-对映体、及其药物可接受的盐、溶剂化物和前药，



其中R¹表示氯、三氟甲基或三氟甲氧基，R²表示H或氟，R³表示C₂₋₄烷基；

所述前药选自C₁₋₆烷氧基甲基酯，C₁₋₆烷酰氧基甲基酯，C₃₋₈环烷氧基羰基氧基C₁₋₆烷基酯，1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯，和C₁₋₆烷氧基羰基氧基乙基酯。

2. 选自下组的化合物：

(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸；

(2S)-3-(4-{2-[(4-氟苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸；和

(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸；

以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

3. (2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸及其药学可接受的盐。

4. (2S)-3-(4-{2-[(4-氟苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸及其药学可接受的盐。

5. (2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸及其药学可接受的盐。

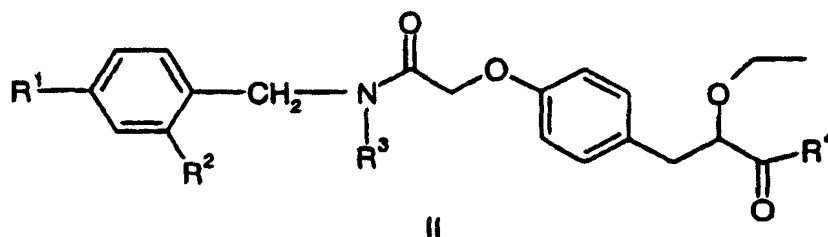
6. (2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸及其药学可接受的盐。

7. (2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸及其药学可接受的盐。

8. 药物制剂, 所述药物制剂包括权利要求1-7中任意一项的化合物, 其与药学上可接受的辅料、稀释剂和/或载体相混合。

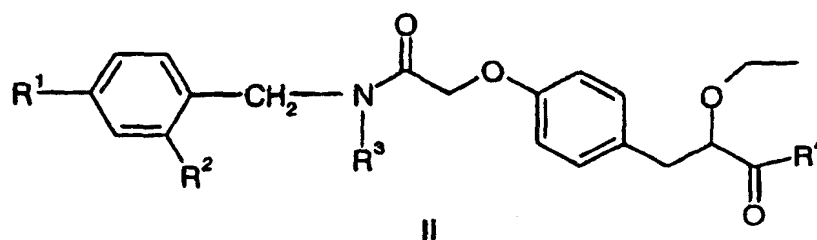
9. 权利要求1-7中任意一项所述化合物在制备用于治疗无论是否与胰岛素抗性有关的脂质异常的药物中的用途。

10. 一种用于制备式I化合物的方法, 所述方法包括使下式II化合物的S-对映体与脱保护剂反应:



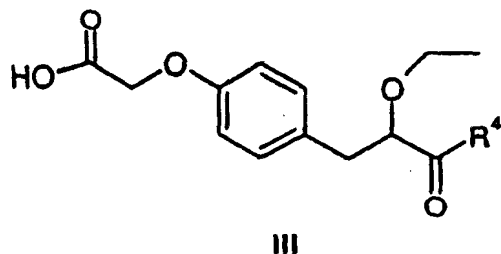
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义, 并且 R^4 表示选自 C_{1-6} 烷氧基和芳基烷氧基的羧酸羟基保护基团。

11. 式II化合物,



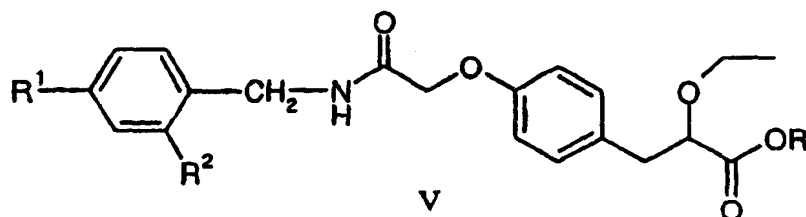
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上定义, 并且 R^4 表示选自 C_{1-6} 烷氧基和芳基烷氧基的羧酸羟基保护基团。

12. 式III化合物,



其中 R^4 表示选自 C_{1-6} 烷氧基和芳基烷氧基的羧酸羟基保护基团。

13. 一种用于制备式I化合物的方法，所述方法包括使下式V化合物



其中 R^1 和 R^2 如上定义，并且R为H，或OR表示选自 C_{1-6} 烷氧基和芳基烷氧基的羧酸羟基保护基团，

与式VI化合物



其中 R^3 如上定义，并且X为离去基团，在碱的存在下在惰性溶剂中在-25℃-150℃的温度范围内反应，并且当OR表示保护基团时任选除去保护基团。

14. 选自下列的式V化合物：

(2S)-3-[4-(2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸；

(2S)-3-(4-{2-[4-氟苄基氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-(三氟甲氧基)苄基氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸；和

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-(三氟甲基)苄基氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸。

15. 药物组合物, 所述组合物包括权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物, 所述化合物与另外的用于治疗诸如高血压、高脂血症、血脂异常、糖尿病和肥胖症的动脉粥样硬化的发展与进程相关疾病的治疗药物联合使用。

16. 药物组合物, 所述组合物包括与其它过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物。

17. 药物组合物, 所述组合物包括与胆固醇降低剂联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物。

18. 药物组合物, 所述组合物包括与HMG-CoA还原酶抑制剂联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物。

19. 药物组合物, 所述组合物包括与阿托伐他汀或其药学上可接受的盐、溶剂化物、晶形或前药联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物; 所述前药选自C₁₋₆烷氧基甲基酯, C₁₋₆烷酰氧基甲基酯, C₃₋₈环烷氧基羰基氧基C₁₋₆烷基酯, 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯, 和C₁₋₆烷氧基羰基氧基乙基酯。

20. 药物组合物, 所述组合物包括与罗苏伐他汀或其药学上可接受的盐联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物。

21. 药物组合物, 所述组合物包括与回肠胆汁酸转运系统抑制剂联合使用的权利要求1-7中任意一项要求保护的化合物。

22. 权利要求21中的药物组合物, 其中所述回肠胆汁酸转运系统抑制剂选自下列化合物之一:

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-α-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-

1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(5-羧戊基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-2-氟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{(R)-1-[N''-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]-2-羟乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(羧甲基)

氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-((乙氧基)(甲基)磷酰基-甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(羟基)(甲基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-甲硫基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(乙基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(羟基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-甲基亚磺酰基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧

丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草; 和

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

或其药学上可接受的盐, 溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药;

所述前药选自C₁₋₆烷氧基甲基酯, C₁₋₆烷酰氧基甲基酯, C₃₋₈环烷氧基羰基氧基C₁₋₆烷基酯, 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯, 和C₁₋₆烷氧基羰基氧基乙基酯。

治疗剂

发明领域

本发明涉及某些新的(2S)-3-(4-{2[氨基]-2-氧代乙氧基}苯基)-2-乙氧基丙酸衍生物、制备这些化合物的方法,这些化合物在治疗包括脂类疾病(血脂异常(dyslipidemias))的临床病症(不管是否与胰岛素抗性有关)和代谢性综合症的其它表现中的应用,还涉及其治疗应用方法以及含有上述化合物的药物组合物。

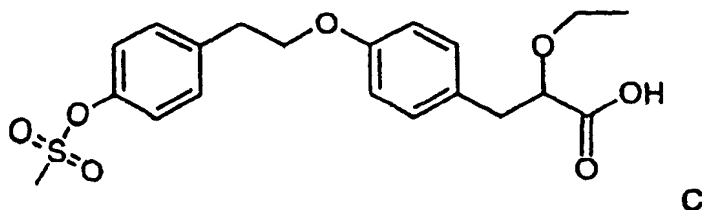
发明背景

代谢性综合症包括 II 型糖尿病,指的是伴有下列疾病的胰岛素抗性的一组表现:高胰岛素血症、可能的 II 型糖尿病、动脉高血压、向心性(内脏)肥胖症、以紊乱的脂蛋白水平观察到的血脂异常其特征通常为升高的 VLDL(极低密度脂蛋白)、低密度的 LDL 颗粒和减少的 HDL(高密度脂蛋白)浓度和减少的纤维蛋白溶解。

最近的流行病学研究已证明,具有胰岛素抗性的个体大大增加了心血管疾病的发病率和死亡率,尤其是患有心肌梗塞和中风的危险性。在 II 型糖尿病中,动脉粥样硬化相关病症导致的死亡高达所有死亡的 80%。

临床医学中,已经意识到需要增加代谢性综合症患者的胰岛素敏感性,并由此纠正血脂异常,血脂异常被认为是导致动脉粥样硬化加速发病的原因。然而,目前这还不是具有明确药物治疗学指标的人们普遍接受的诊断指标。

下式 C 化合物的 S-对映体,2-乙氧基-3-[4-(2-(4-甲磺酰氧基苯基)乙氧基)苯基]丙酸,已经公开在 PCT 公开号 WO99/62872 中;

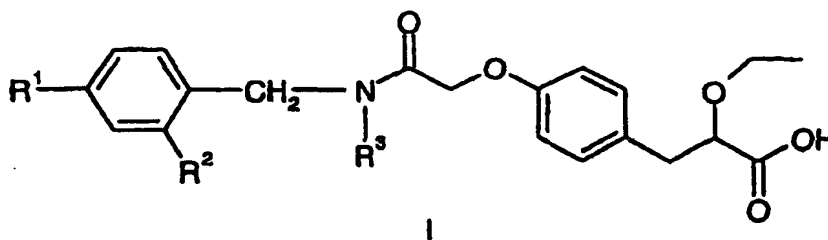


据报道, 该化合物为过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR, 有关 PPAR 的综述参见 T. M. Willson 等, J Med Chem 2000, 第 43 卷, 527) 的调节剂, 并具有组合的 PPAR α /PPAR γ 激动剂活性 (Structure, 2001, 第 9 卷, 699, P. Cronet 等人)。该化合物在治疗与胰岛素抗性有关的病症中有效。

令人惊讶的是, 目前已发现了一系列作为选择性 PPAR α 调节剂的化合物。

发明内容

本发明提供式 I 化合物的 S 对映体, 以及其药学可接受的盐、溶剂化物及其前药



其中 R^1 表示氯、三氟甲基或三氟甲氧基, R^2 表示氢或氟, 并且 R^3 表示 C_{2-4} 烷基。

在此说明书中使用的术语“前药”包括羧酸基团衍生物, 所述羧酸基团衍生物在哺乳动物, 特别是人体内转化成羧酸基团或其盐或共轭物。应当理解, 尽管不希望受到理论的约束, 但是相信大多数与所述前药相关的活性来自由所述前药转化而生成的式 I 化合物的活性。可通过本领域技术人员已知的常规方法制备前药。本领域已知各种不同羧基前药。有关这些前药衍生物的实例参见:

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985), 和 Methods in Enzymology. 42: 309-396, K. Widder 等编辑, (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章 “Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard 编辑第 113-191 页(1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38

(1992);

d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285(1988); 和

e) N. Kakeya 等人, Chem Pharm Bull, 32:692 (1984).

上述文件 a-e 引用于此作为参考。

体内可分裂的酯仅仅为所述母体分子的一种前药。含有羧基的式 (I) 化合物的体内可水解 (或可分裂) 的酯是例如在人或动物体内水解产生母体酸的药学上可接受的酯。合适的药学上可接受的羧酸酯包括 C₁₋₆ 烷氧基甲基酯, 例如甲氧基甲基酯; C₁₋₆ 烷酰氧基甲基酯, 例如新戊酰氧基甲基酯; 2-苯并[C]呋喃酮基酯; C₃₋₈ 环烷氧基羰基氧基 C₁₋₆ 烷基酯, 例如 1-环己基羰基氧基乙基酯; 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯, 例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯; 和 C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基乙基酯, 例如 1-甲氧基羰基氧基乙基酯; 并且可以在本发明化合物的任一羧基上形成。

本发明具体的化合物为:

(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸;

(2S)-3-(4-{2-[(4-氟苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸;

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸;

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸; 和

(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸;

以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

应当理解, 上述每种化合物可分别形成本发明的部分, 并且这些化合物的任意组合, 例如上述化合物的两种、三种、四种或全部的组合也可形成本发明的部分。

还应当理解, 本发明包括五种实施方案, 其中上述五种化合物中的每一种通过该化合物的前提条件的方式被依次从对式 I 化合物的通用权利要求中排除。本发明还包括这样的实施方案, 其中上述

五种化合物的任意组合，如上所述通过对所述化合物的组合的前提条件中的方式被从对式 I 化合物的通用权利要求中排除。

在本说明书中，表达方式“药学上可接受的盐”是用来定义但不限于碱式盐，例如碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、与碱性氨基酸的盐和与有机胺的盐，有机胺特别是叔丁胺。

本发明另一方面提供了一种或多种下列化合物：

(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸叔丁基铵盐；

(2S)-3-(4-{2-[(4-氯苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸叔丁基铵盐；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸叔丁基铵盐；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-丙酸叔丁基铵盐；和

(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸叔丁基铵盐。

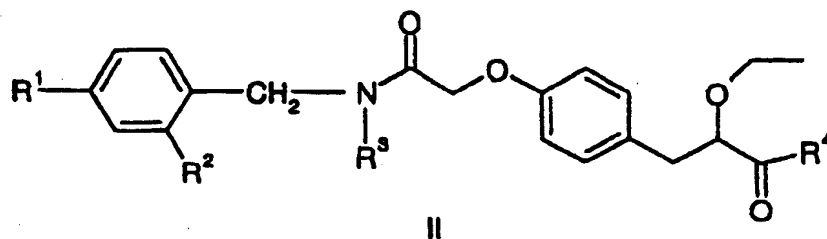
这些盐可如下制备：将酸与叔丁胺（例如，相对于该酸约等摩尔量的叔丁胺）在溶剂中反应，然后通过本领域技术人员所熟知的方法，例如过滤分离得到的盐，所述溶剂例如，如异丙醚或叔丁基甲基醚的醚，或如醋酸叔丁酯的酯，或其混合物，或这些溶剂中的一种与反-溶剂的混合物，反溶剂例如烃，如异辛烷。

还应当理解，本发明的某些化合物可为溶剂化物，例如水合物，还可为非溶剂化物。可以理解，本发明包括所有这些溶剂化物形式。本发明的某些化合物可以作为互变异构体存在。应当理解，本发明包括所有这些互变异构体。

制备方法

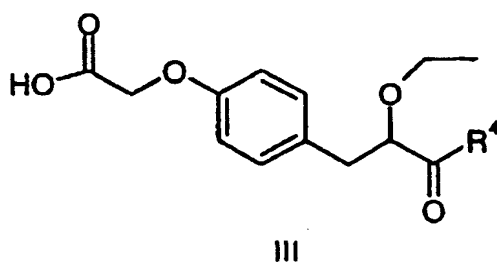
本发明化合物可根据如下给出的方式制备。然而，本发明并不限于这些方法。本发明化合物还可根据现有技术中相关结构化合物所述的方法制备。反应可根据标准方法或如实验部分中所述进行。

通式 I 化合物可通过将式 II 化合物的 S-对映体与脱保护剂反应制备

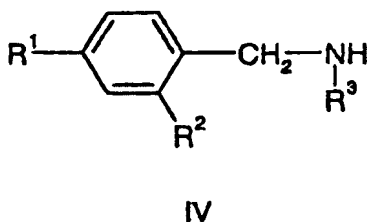


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述所定义， R^4 表示如标准教科书 “Protective Groups in Organic Synthesis”，第三版（1999），Greene 和 Wuts，中所述的羧酸羟基保护基团。保护基还可为树脂，例如王式（Wang）树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。保护基可根据本领域熟练技术人员所公知的方法除去。这种保护基中的一种为其中 R^4 表示 C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基，或芳基烷氧基，例如苄氧基，这样 COR^4 表示酯的基团。这种酯可与例如水解剂（如氢氧化锂）的去保护剂在 0-100℃ 的温度范围内在 THF 和水的混合物中反应，得到式 I 化合物。

通式 II 化合物可如下制备：将通式 III 化合物的 S-对映体



其中 R^4 如上所定义，与通式 IV 化合物

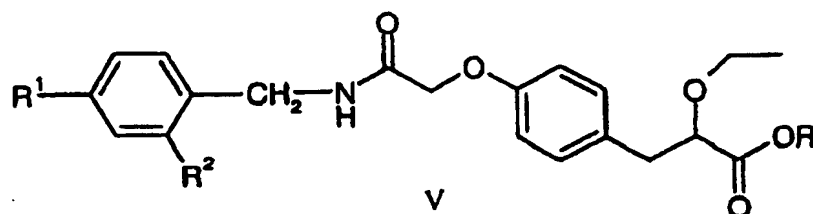


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上述所定义，在例如二氯甲烷的惰性溶剂中，在偶合剂并任选在催化剂的存在下在 -25℃ - 150℃ 的温度反应，其中偶合剂例如碳二亚胺，如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺，催化剂例如碱性催化剂，如 4-二甲氨基吡啶。

式 III 和式 IV 化合物可根据实施例中所述方法制备, 或通过本领域熟练技术人员所公知的其它类似方法制备。

式 II 和 III 化合物为制备式 I 化合物的有用中间体并且被认为是新化合物。式 II 和 III 化合物在此作为本发明另一方面要求保护。优选式 II 和 III 化合物的 S-对映体。

式 I 化合物还可如下制备: 将式 V 化合物

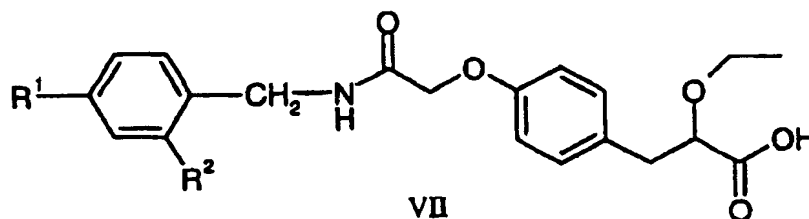


其中 R^1 和 R^2 如上述所定义, R 为 H 或 OR 表示羧酸羟基保护基, 与式 VI 化合物反应



其中 R^3 如上述所定义, 并且 X 表示离去基团, 在碱的存在下在惰性溶剂中在 -25°C - 150°C 的温度反应, 任选地, 当 OR 表示保护基时, 除去保护基。

特别是式 I 化合物还可如下制备: 将式 VII 化合物



其中 R^1 和 R^2 如上述所定义, 与式 VI 化合物反应



其中 R^3 如上述所定义, 并且 X 表示离去基团, 在碱的存在下在惰性溶剂中在 $-25^{\circ}\text{C} - 150^{\circ}\text{C}$ 的温度反应。

保护基 OR 和去保护剂公开在 Greene 和 Wuts 的 “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版 (1999) 中, 该文献引用于此作为参考。合适的保护基包括, 其中 OR 表示 C_{1-6} 烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基, 或芳基烷氧基, 例如苄氧基。特别地, 当 OR 表示 C_{1-6} 烷氧基, 例如乙氧基, 或芳基烷氧基, 例如苄氧基时, COOR 表示酯, 然后这些酯可与去保护剂在 THF 和水的混合物中在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 的温度反应, 其中去保护剂例如为水解剂, 如氢氧化锂。

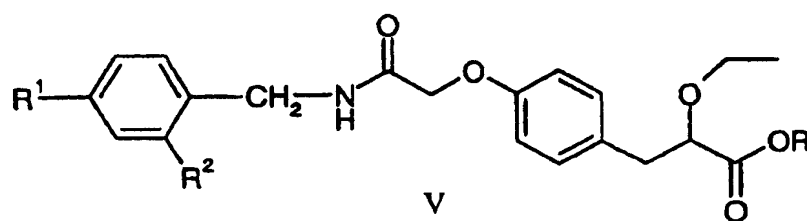
合适的碱包括氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、氯化钠、叔丁醇钾、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠, 尤其是氢氧化钾。

合适的情性溶剂包括二甲基亚砷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或甲苯, 或其混合物, 特别是二甲基亚砷。

合适的 X 表示溴、氯、 OSO_2CH_3 、O 甲苯磺酰基、 OSO_2CF_3 、 OC(O)OR 、 OP(O)(OR)_2 或 OSO_2OR 。特别是 X 表示氯或溴。

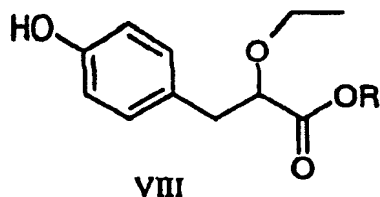
任选可使用的相转移催化剂例如为烷基铵盐, 如卤化四烷基铵盐, 如溴化四丁基铵。

式 V 化合物, 其中 R 为 H (或式 VII 化合物), 可通过式 V 化合物与去保护剂反应的反应制备,

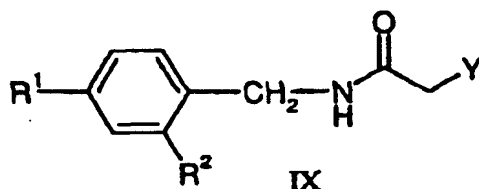


其中 R^1 和 R^2 如上述所定义并且 OR 表示羧酸羟基保护基。特别是 OR 表示 C_{1-6} 烷氧基, 例如乙氧基, 或芳基烷氧基, 例如苄氧基, 以使 COOR 表示酯。这种酯可与例如水解剂 (如氢氧化锂) 的去保护剂在 $0-100^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内在 THF 和水的混合物中反应。

式 V 化合物, 其中 OR 表示羧酸羟基保护基, 可如下制备: 将式 VIII 化合物



其中 OR 如上述所定义，与式 IX 化合物，



其中 R^1 和 R^2 如上述所定义并且 Y 表示离去基团，例如卤素，特别是氯，在惰性溶剂中在碱的存在下在 $0^\circ\text{C} - 150^\circ\text{C}$ 的温度范围内反应，其中惰性溶剂为乙腈或甲基异丁基酮，碱例如为碳酸钾。

据信其中 R 为 H (化合物 VII) 的式 V 化合物，例如：

(2S)-3-[4-(2-{[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸；

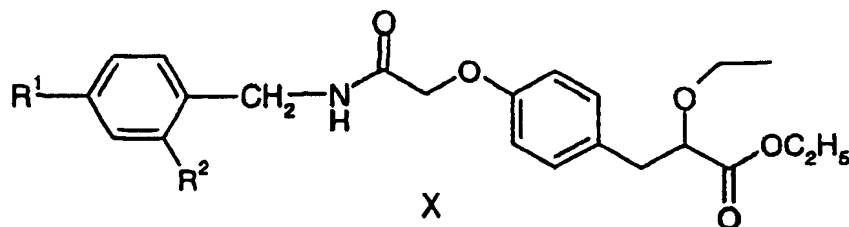
(2S)-3-(4-{2-[4-氟苄基氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸；

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-(三氟甲氧基)苄基氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸；和

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-(三氟甲基)苄基氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸；

为新化合物，并在此作为本发明另一部分要求保护。这些化合物优点在于其为固体，因此如果需要的话，能够在反应步骤中纯化和分离。这些化合物也是 PPAR α 和/或 PPAR γ 调节剂，并被认为可用于治疗此处所述的病症。

此处还要求保护式 V 化合物，其中 OR 表示羧酸羟基保护基，特别是 OR 表示例如 C_{1-6} 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基或丙氧基，或芳基烷氧基，其中芳基为被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素任选取代的苄基，如苄氧基，例如式 X 化合物，



其中 R^1 和 R^2 如上述所定义。

本发明另一方面提供了式 I 化合物药学上可接受的盐的制备方法，包括将通过本发明一种方法得到的酸与碱任选在溶剂的存在下反应，并分离得到的盐。

通过所述方法制备的式 I 化合物优选为(2S)-对映体。

同样，优选的式 V 和 X 化合物为(2S)-对映体。

本发明化合物可使用常规技术从其反应混合物中分离。

本领域熟练技术人员将会认识到，为了用替代方法和在某些情况下以更方便的方式获得本发明化合物，可以按照不同顺序进行前述各单独方法步骤，和/或在整个途径的不同阶段进行各单独反应（亦即，对不同的中间体可用具体的反应进行化学转换，使其转化为前文所述的相关化合物）。

表达方式“惰性溶剂”指的是不会与起始物料、反应物、中间体或产物反应的溶剂，该反应会负面影响所需产物的收率。

药物制剂

本发明化合物将以药物制剂的形式，通过口服、胃肠外、静脉内、肌内、皮下或其它注射方式、口腔含化、直肠、阴道、透皮和/或鼻腔途径和/或通过吸入法常规给药，所述药物制剂包含以游离态酸或药学上可接受的有机或无机碱加成盐形式的所述活性成分，并呈药学上可接受的剂型。根据待治疗疾病和患者以及给药途径，可以给予不同剂量的所述组合物。

本发明化合物在治疗性治疗病人时的合适日剂量为约 0.0001-100 mg/kg 体重，优选 0.001-10mg/kg 体重。

口服制剂是优选的，特别是片剂或胶囊剂，所述制剂可以按照本领域技术人员已知方法配制，以提供剂量范围为 0.5 mg-500 mg 的所述活性化合物剂量，例如 1mg、3mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg 和 250mg。

根据本发明的另一方面，提供药用制剂，所述制剂包含本发明的任何化合物或其药学上可接受的衍生物，并与药学上可接受的辅料、稀释剂和/或载体相混合。

药理学特性

本发明的式(I)化合物可用于预防和/或治疗与先天性或诱导性胰岛素敏感性降低（胰岛素抗性）相关临床病症以及与代谢紊乱（也称为代谢综合征）相关临床病症。这些临床病症包括但不限于以胰岛素抗性为特征的全身肥胖症、腹部肥胖症、动脉高血压、高胰岛素血症、高血糖症（hyperglycaemia）、II型糖尿病和血脂异常。这种血脂异常（也称为致动脉粥样硬化脂蛋白分布型）特征为在小而致密的低密度脂蛋白（LDL）颗粒、表型B的存在下，非酯化脂肪酸中度升高、富含极低密度脂蛋白（VLDL）甘油三酯颗粒升高、高水平的Apo B、低水平的高密度脂蛋白（HDL）并伴随低水平的apo AI颗粒和高水平的Apo B。

预期本发明化合物可用于治疗患组合性或混合性高脂血症或不同程度的高甘油三酯血症以及伴有或不伴有其它代谢综合征表现的餐后血脂异常的患者。

用本发明化合物进行治疗，预期能降低与动脉粥样硬化相关的心血管疾病发病率和死亡率，这是因为它们的抗血脂异常和抗炎特性。所述心血管疾病包括导致心肌梗塞的各种内脏的大血管病、充血性心力衰竭、脑血管疾病和下肢周围动脉血管闭锁不全。因为式I化合物的胰岛素敏感性效应，所以也预期式I化合物预防或延迟由代谢综合征发展成的II型糖尿病以及妊娠糖尿病。因此，预期能延迟糖尿病中慢性高血糖症相关的长期并发症的发展，所述并发症诸如微血管病引起的肾病、视网膜损伤和下肢周围血管病。此外，所述化合物可用于治疗无论是否与胰岛素抗性相关的心血管系统外的各种病症，例如多囊性卵巢综合征、肥胖症、癌症和炎症疾病状态，包括神经变性性疾病，诸如轻度认知减退、阿尔茨海默氏病、帕金森病和多发性硬化。本发明化合物可用于治疗牛皮癣。

预期本发明的化合物可用于控制II型糖尿病患者的葡萄糖水平。

本发明提供一种治疗或预防血脂异常、胰岛素抗性综合征和/或

代谢紊乱（如上定义）的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物（特别是人）式 I 化合物。

本发明提供一种治疗或预防 II 型糖尿病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物（特别是人）有效量的式 I 化合物。

本发明提供一种治疗或预防动脉粥样硬化的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物（特别是人）有效量的式 I 化合物。

在本发明的另一方面，提供式 I 化合物作为药物的用途。

在本发明的另一方面，提供式 I 化合物在制备用于治疗胰岛素抗性和/或代谢紊乱的药物中的用途。

联合治疗

本发明的化合物可与其它用于治疗与动脉粥样硬化的发病和进程相关的诸如下列疾病的治疗药联合使用：高血压、高脂血症、血脂异常，糖尿病和肥胖症。本发明的化合物可与其它用于降低 LDL:HDL 比率的治疗药，或者能引起 LDL-胆固醇循环水平降低的药物联合使用。在糖尿病患者中，本发明的化合物也可与用于治疗微血管病相关并发症的治疗药联合使用。

本发明化合物可与其它疗法联合用于治疗代谢综合征或 II 型糖尿病及其相关并发症，所述其它疗法包括双胍药，例如二甲双胍，苯乙双胍和丁福明，胰岛素（合成胰岛素类似物，糊精）和口服抗高血糖药（它们分为膳食葡萄糖调节剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂）。 α -葡萄糖苷酶抑制剂的实例是阿卡波糖或伏格列波糖或米格列醇。膳食葡萄糖调节剂的实例是瑞格列奈或那格列奈。

在本发明的另一方面，式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，可与其它 PPAR 调节剂联合给药。PPAR 调节剂包括但不限于 PPAR α 和/或 γ 激动剂，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。合适的 PPAR α 和/或 γ 激动剂、其药学上可接受的盐，溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药是本领域众所周知的。它们包括描述于下列文献的化合物：WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion On Therapeutic Patents, 10(5), 623-634（特别是描述于所述专利申请的第 634 页所列化合物）和 J Med.

Chem, 2000, 43, 527, 这些文献都引入本文作为参考。PPAR α 和/或 γ 激动剂特别是指 NN622/Ragaglitazar、BMS 298585、WY-14643、氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝齐和环丙贝特; GW 9578、环格列酮、曲格列酮、吡格列酮, 罗格列酮、eglitazone、proglitazone、BRL-49634、KRP-297, JTT-501, SB 213068、GW 1929, GW 7845、GW 0207、L-796449、L-165041 和 GW 2433。PPAR α 和/或 γ 激动剂特别是指(S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲磺酰氧基苯基}乙氧基)-苯基]丙酸及其药学上可接受的盐。

另外, 本发明的联合给药可用于与磺酰脲联合, 例如: 格列美脲、格列本脲(格列苯脲)、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮, 特泌脲(Chloropropamide)、甲苯磺丁脲, 醋酸己脲、glycopyramide, 氯磺丁脲、格列波脲、格列派特、格列塞唑、glibuzole、格列己脲、格列嘧啶、格列平脲, 苯磺丁脲、甲磺环己脲和妥拉磺脲。优选磺酰脲为格列美脲或格列本脲(格列苯脲)。更优选磺酰脲为格列美脲。因此, 本发明包括给予本发明的化合物, 并结合一种、两种或更多种本段落中描述的现有疗法。其它现有疗法用于治疗 II 型糖尿病及其相关并发症的剂量将是本领域技术人员已知的, 并已由法定机构如 FDA 批准使用, 可见于 FDA 出版的 the Orange Book。另一方面, 联合疗法的一个好处是可使用较小剂量。本发明也包括本发明的化合物与胆固醇降低剂联合使用。本申请中的胆固醇降低剂包括但不限于 HMG-CoA 还原酶(3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶)抑制剂。合适的 HMG-CoA 还原酶抑制剂选自下列他汀类: 阿托伐他汀、柏伐他汀, 西立伐他汀、达伐他汀, 氟伐他汀、伊伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、烟酸加洛伐他汀(Nicostatin)、nivastatin, 普伐他汀和辛伐他汀, 或其药学上可接受的盐(特别是钠盐或钙盐)或溶剂化物, 或这类盐的溶剂化物。特别的他汀是阿托伐他汀, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。更特别的他汀是阿托伐他汀钙盐。然而, 特别优选的他汀是化学名称为(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)-氨基]-嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸[也称为(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[N-甲基-N-(甲磺酰基)-氨基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸]的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或该盐的溶剂化

物。所述化合物(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基-(甲磺酰基)-氨基]-嘧啶-5-基](3R,SS)-3,5-二羟基庚-6-烯酸, 及其钙盐和钠盐公开于欧洲专利申请公布号 EP-A-0521471 和 *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, (1997), 5(2), 437-444. 现在已知这后一种他汀通称为罗苏伐他汀 (rosuvastatin)。

在本申请中, 术语“胆固醇降低剂”也包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂的化学修饰物, 诸如无论是有活性还是无活性的酯、前药和代谢物。

本发明也包括本发明的化合物与胆汁酸螯合剂如考来替泊或考来烯胺或 cholestagel 联合使用。

本发明也包括本发明的化合物与回肠胆汁酸转运系统抑制剂 (IBAT 抑制剂) 联合使用。

具有 IBAT 抑制活性的合适化合物已有描述, 参见例如下列文献所描述的化合物: WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/07449、WO 98/03818、WO 98/38182、WO 99/32478、WO 99/35135、WO 98/40375、WO 99/35153、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/62810、WO 01/68906、DE 19825804、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68906、WO 01/66533、WO 02/32428、WO 02/50051、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595 和 EP 624596, 这些专利申请的内容引用于此作为参考。

适用于本发明的特别的 IBAT 抑制剂是苯并硫氮杂萘, 以及 WO 00/01687, WO 96/08484 和 WO 97/33882 的权利要求书、特别是权利要求 1 中描述的化合物, 这些文献都引入本文中为参考。其它类的合适 IBAT 抑制剂是 1,2-苯并硫氮杂萘、1,4-苯并硫氮杂萘和 1,5-苯并硫氮杂萘。另一类合适的 IBAT 抑制剂是 1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘。

一种特别合适的具有 IBAT 抑制活性的化合物是 (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧 (dioxido) -5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂萘-8-基- β -D-吡喃葡萄糖苷酸 (EP 864 582)。其它合适的 IBAT 抑制剂包括下列化合物之一: 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-

(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-羧戊基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-2-氟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N'-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-[(R)-1-[N''-(R)-(2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]-2-羟乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ α -[N'-((乙氧基)(甲基)磷酰基-甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(羟基)(甲基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N'-(2-甲硫基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(乙基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- α -(N'-{2-[(甲基)(羟基)磷酰基]乙基}氨基甲酰基)-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基}-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[(R)-N'-(2-甲基亚磺酰基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-(N-[(R)- α -[N'-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-

苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-

[N-((S)-2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-羧丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草; 和

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

或其药理学上可接受的盐, 溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。

根据本发明的再一方面, 提供一种联合疗法, 所述疗法包括给予需要这种治疗性治疗的温血动物(例如人)有效量的任选与药理学上可接受的稀释剂或载体相结合的式 I 化合物或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药, 并且同时, 序贯或独立给予任选与药理学上可接受的稀释剂或载体相结合的一种或多种下列药物或其药理学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药:

CETP (胆固醇酯转移蛋白) 抑制剂, 例如 WO 00/38725 第 7 页第 22 行至第 10 页第 17 行中参考和介绍的那些抑制剂, 所述文献引入本文作为参考;

胆固醇吸收拮抗剂, 例如 β -丙内酰胺, 如 SCH 58235 以及 US 5,767,115 中介绍的那些化合物, 所述文献引入本文作为参考中;

MTP(微粒体转移蛋白)抑制剂, 例如在 Science, 282, 751-54, 1998 中介绍的那些抑制剂, 所述文献引入本文作为参考中;

烟酸衍生物，包括缓释和组合产品，例如，烟酸（尼克酸）、阿西莫司和戊四烟酯；

植物甾醇化合物，例如甾烷醇类；

普罗布考；

ω -3 脂肪酸，如 OmacorTM；

抗肥胖症化合物，例如奥利司他（EP 129,748）和西布曲明（GB 2,184,122 和 US 4,929,629）；

抗高血压化合物，例如血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂，肾上腺素能阻滞剂、 α 肾上腺素能阻滞剂、 β 肾上腺素能阻滞剂如美托洛尔、 α/β 混合肾上腺素能阻滞剂、肾上腺素能兴奋剂、钙通道阻滞剂，AT-1 阻滞剂、促尿食盐排泄药、利尿剂或血管舒张剂；

CB1 拮抗剂或反相激动剂，例如在 WO 01/70700 和 EP 65635 中介绍的拮抗剂；

阿司匹林；

黑素浓缩激素（MCH）拮抗剂；

PDK 抑制剂；或

核受体调节剂，例如 LXR、FXR、RXR 和 ROR α 。

可与式 I 化合物联合使用的具体的 ACE 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药（包括活性代谢物）包括但不限于下列化合物：阿拉普利、alatriopril, altiopril 钙、血管紧张肽转化酶抑制肽(ancovenin)、贝那普利、盐酸贝那普利，贝那普利拉、苯甲酰卡托普利、卡托普利、卡托普利-半胱氨酸、卡托普利-谷胱甘肽、西那普利、ceranopril、西罗普利、西拉普利、西拉普利拉、地拉普利、地拉普利二酸、依那普利、依那普利拉、依那普利(enapril)、epicaptopril、foroxymithine、福辛普利、福辛普利(fosenopril)、福辛普利(fosenopril)钠、fasinopril、fasinopril sodium、福辛普利拉、福辛普利酸、glycopril、hemorphin-4、伊屈普利，咪达普利、吲哚普利、吲哚普利拉、赖苯普利、赖诺普利，枸杞素 A (Lyciumin A)、枸杞素 B (Lyciumin B)、mixanpril、莫昔普利、莫昔普利拉、莫维普利、胞壁菌素 A、胞壁菌素 B、胞壁菌素 C、喷托普利、培哚普利、培哚普利拉，pivalopril、匹伏普利、喹那普利、盐

酸噻那普利、噻普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、盐酸螺普利、螺普利拉、spiropril、盐酸 spiropril、替莫普利、盐酸替莫普利、替普罗肽、群多普利，群多普利拉、乌替普利、扎普利、扎普利拉、佐芬普利和佐芬普利拉。优选用于本发明的 ACE 抑制剂是雷米普利、雷米普利拉、赖诺普利、依那普利和依那普利拉。更优选用于本发明的 ACE 抑制剂是雷米普利和雷米普利拉。

优选与式 I 化合物联合使用的血管紧张素 II 拮抗剂、其药学上可接受的盐，溶剂化物，这类盐的溶剂化物或其前药包括但不限于下列化合物：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、氯沙坦、缬沙坦，厄贝沙坦、他索沙坦、替米沙坦和依普罗沙坦。本发明使用的特别优选的血管紧张素 II 拮抗剂或其药学上可接受的衍生物是坎地沙坦和坎地沙坦西酯。

因此，在本发明的另一特征中，提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的 II 型糖尿病及其相关并发症的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，并且同时、序贯或独立给予有效量的一种在所述联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。

因此，在本发明的另一特征中，提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的高脂血症的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，并且同时、序贯或独立给予有效量的一种在所述联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。

根据本发明的另一方面，提供药用组合物，所述组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，以及一种在所述联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一方面，提供一种药包，所述药包包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，以及一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的

盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药。

根据本发明的另一方面，提供一种药包，所述药包包含：

a) 第一单位剂型的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药；

b) 第二单位剂型的一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药；和

c) 装有所述第一剂型和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药包，所述药包包含：

a) 第一单位剂型的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，以及药学上可接受的稀释剂或载体；

b) 第二单位剂型的一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药；和

c) 装有所述第一剂型和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一特征，提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药以及一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐，溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药在制备用于治疗温血动物(例如人)的代谢综合征或 II 型糖尿病及其相关并发症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药以及一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一方面，提供一种联合疗法，所述联合疗法包括给予需要这样的治疗性治疗的温血动物(例如人)有效量的任选与药学上可接受的稀释剂或载体相结合的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、这类盐的溶剂化物或其前药，并同时、序贯或独立给予有效量的任选与药学上可接受的稀释剂或载体相结合的一种在联合疗法部分所描述的其它化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物，这类盐的溶剂化物或其前药。

实施例

在 Varian Mercury 300 或 Varian UNITY plus 400、500 或 600 光谱仪上，分别以 300 MHz、400 MHz、500 MHz 和 600 MHz 的 ^1H 频率，以及以 75 MHz、100 MHz、125 MHz 和 150 MHz 的 ^{13}C 频率，进行 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的测量。 δ 标尺进行测量。

除非另有说明，否则化学位移是以 ppm 计，用溶剂作为内标。

缩写

DMSO	二甲亚砜
THF	四氢呋喃
Pd/C	负载于炭上的钯
DMAP	二甲氨基吡啶
t	三重峰
s	单峰
d	双重峰
q	四重峰
m	多重峰
bs	宽单峰
dm	多重多峰
bt	宽三峰
dd	双重双峰

实施例 1

(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸;

(i)(2S)-3-{4-[2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基]苄基}-2-乙氧基丙酸乙酯

向如 WO 99/62872 中所述制备的(2S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苄基)丙酸乙酯(23.8 g, 100 mmol)于乙腈中的溶液先后加入无水碳酸钾(31.9 g, 231 mmol)、溴代乙酸苄酯(17.4 ml, 110 mmol)，并将混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温，滤出不溶性盐并将所得溶液在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯(300 ml)中处理，并将有机相用碳酸氢钠水溶液(3×100 ml)和盐水(100 ml)洗涤、用无水硫酸镁干燥，并在真空中浓缩。以二氯甲烷为洗脱液，在硅胶上纯化

并收集纯组分，得到 22.4 g (58%) 黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

(ii){4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苯氧基}乙酸

向 (2S)-3-{4-[2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯 (22.33 g, 57.8 mmol) 在新蒸馏 THF (290 ml) 的溶液中加入 Pd/C (10%, 3.1 g), 并将反应混合物在大气压下在室温氢化过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液在真空中浓缩, 得到 16.6 g (97%) 浅黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

(iii)N-丁基-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺

向 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛 (3.84 g, 20.0 mmol) 和正丁胺 (1.46 g, 20.0 mmol) 于甲醇 (100 ml) 的溶液中加入乙酸 (4.6 ml, 80 mmol) 和氟基硼氢化钠 (1.51 g, 24.0 mmol), 并将溶液在室温下搅拌 3 天。加入水 (10 ml) 并将混合物在真空浓缩。将残余物在 1 M 氢氧化钾 (100 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) 中处理并进行相分离。水相用乙酸乙酯 (2 $\times$ 100 ml) 萃取, 合并的有机相用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。以乙酸乙酯 (33-100% 梯度) 的庚烷溶液作为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute[®] SPE Column, 70 g/150 mL) 中进行纯化并收集纯组分, 得到 1.28 g (26%) 低粘度无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.51 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 14.1, 20.6, 32.4, 47.0, 49.3, 112.8(m), 121.1(m), 123.5(q), 130.5-131.6(m), 130.8(m), 132.0(d), 160.8(d).

(iv)(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸乙酯

向 N-丁基-N-[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]胺 (0.598 g, 2.40 mmol) 和 (4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苯氧基)乙酸 (0.593 g, 2.00 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.80 mL, 4.6 mmol) 和 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (0.674 g, 2.10 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。所得溶液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释并将有机相用 2 M 盐酸 (3 $\times$ 75 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 $\times$ 75 mL) 和盐水 (75 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以甲醇 (梯度 0-2%) 的二氯甲烷溶液为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute[®] SPE Column, 20 g/70 mL) 中进行纯化, 得到 0.785 g (74%) 淡黄白色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.84-0.97 (m, 3H), 1.11-1.19(m, 3H), 1.19-1.40(m, 5H), 1.45-1.65(m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 3H), 3.60(m, 1H), 3.96(m, 1H), 4.16(q, 2H), 4.68(s, 2H), 4.72 和 4.74(2s, 2H, 旋转异构体), 6.70 和 6.86(2d, 2H, 旋转异构体), 7.10 和 7.17(2d, 2H, 旋转异构体), 7.21-7.40(m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.8, 14.3, 15.2, 20.2, 29.2, 30.9, 38.5, 42.1(d), 44.6(d), 46.2, 47.5, 60.9, 66.3, 67.6, 68.3, 80.4, 113.0(m), 114.3, 114.6, 121.4(m), 123.3(q), 128.5(m), 129.1(d), 130.6, 130.6, 130.7, 131.0(d), 131.0-132.2(m), 156.6, 156.8, 160.3(d), 160.5(d), 168.5, 168.6, 172.6.

(由于旋转异构体的存在, 峰的数目大于碳原子数目。)

(v)(2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸

向 (2S)-3-[4-(2-{丁基[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.748 g, 1.42 mmol) 于乙腈 (70 mL) 中的溶液中加入 0.10 M 氢氧化锂水溶液 (35 mL), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用 5% 盐酸中和后在真空下减少溶液体积, 剩余

的水相用 5% 盐酸酸化并用乙酸乙酯 (3 × 100 mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 mL) 洗涤、用硫酸钠干燥并在真空中浓缩, 得到 0.688 g (97%) 淡黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.96 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.21-1.40 (m, 2H), 1.45-1.66 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.73 和 4.75 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.70 和 6.86 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.12 和 7.18 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.22-7.41 (m, 3H), 8.66 (bs, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 15.1, 20.1, 29.2, 30.8, 38.0, 42.2(d), 44.6(d), 46.3, 47.5, 66.8, 67.4, 68.1, 79.8, 113.0(m), 114.4, 114.6, 121.4(m), 123.3(q), 128.3(m), 129.1(d), 130.2, 130.7, 130.8, 131.0(d), 131.0-132.2(m), 156.7, 156.9, 160.3(d), 160.5(d), 168.8, 168.9, 175.6。

(由于旋转异构体的存在, 峰的数量大于碳原子数。)

实施例 2

(2S)-3-(4-{2-[(4-氯苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸;

(i)(2S)-3-(4-{2-[4-氯苄基(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸乙酯

向 N-(4-氯苄基)-N-乙胺 (0.150 g, 0.88 mmol) 和 {4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苄氧基}乙酸 (0.270 g, 0.91 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.34 mL, 1.9 mmol) 和 O-(苄并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (0.320 g, 1.00 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。所得溶液用二氯甲烷 (40 mL) 稀释并将有机相用 5% 盐酸 (50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以 10:1 的二氯甲烷/乙酸乙酯为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute[®] SPE Column, 50 g/150 mL) 中纯化, 得到 0.24 g (61%) 无色油状物。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.05-1.24 (m, 9H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.56 和 4.58 (2s, 2H, 旋转异构体), 4.64 和 4.73 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.75 和 6.88 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.24 和 7.30 (2d,

2H, 旋转异构体)。

(ii)(2S)-3-(4-{2-[(4-氯苄基)(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸

向(2S)-3-(4-{2-[4-氯苄基(乙基)氨基]-2-氧代乙氧基}苄基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.240 g, 0.54 mmol)于THF(30 mL)的溶液中加入0.10 M 氢氧化锂水溶液(15 mL), 并将溶液在室温下搅拌过夜。用5%盐酸中和后, 在真空下减少溶液体积, 并将剩余的水相用5%盐酸酸化并用二氯甲烷(2×50 mL)萃取。合并的有机相用盐水(50 mL)洗涤、用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以乙酸乙酯为洗脱液, 在预填充的硅胶柱(Isolute® SPE Column, 2 g/15 mL)中纯化, 得到0.138 g(61%)浅黄色油状物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.05-1.21(m, 6H), 2.94(m, 1H), 3.04(m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.61(m, 1H), 4.01(m, 1H), 4.57 和 4.58 (2s, 2H, 旋转异构体), 4.66 和 4.73 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.74 和 6.87 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.24 和 7.30 (d, 2H), 7.98 (bs, 1H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.3, 13.9, 15.1, 38.0, 41.2, 41.5, 47.6, 49.8, 66.7, 67.4, 68.0, 79.8, 114.5, 114.6, 128.3, 128.8, 129.1, 129.5, 130.2, 130.7, 133.3, 133.6, 135.0, 135.7, 156.7, 156.9, 168.4, 168.4, 175.5。(由于旋转异构体的存在, 峰的数量大于碳原子数。)

实施例 3

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸

(i)N-[4-(三氟甲氧基)苄基]乙酰胺

在-10℃, 向4-(三氟甲氧基)苄胺(3.46 g, 57.6 mmol)在DMF(75 mL)和乙酸(10.0 g, 52.3 mmol)的溶液中加入O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(20.2 g, 62.8 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(20.0 mL, 115 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯(200 mL), 并将有机相用水(100 mL)、0.25 M 氢氧化钠(100 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)、水(100 mL)、0.5 M 盐酸(100 mL)和水(100 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥并在真空浓缩, 得到11.2 g(92%)无色油状物。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) : δ 2.03 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.83 (bs, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.31 (d, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ 22.9, 42.8, 120.5(q), 121.1, 129.0, 137.3, 148.4, 170.6.

(ii) N-乙基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]胺

将 N-[4-(三氟甲氧基)苄基]乙酰胺 (10.4 g, 44.6 mmol) 溶于 THF (100 mL) 并冷却至 -10°C 。加入硼烷 (甲硫醚络合物在乙醚中的 2 M 溶液, 56 mL) 并将反应混合物在 -10°C 搅拌 15 分钟, 然后加热至室温。反应混合物回流过夜并冷却至室温。通过在 0°C 小心加入 10% 盐酸 (30 mL) 而停止反应并将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将残余物在水 (200 mL) 和乙醚 (200 mL) 中处理, 并进行相分离。在真空中浓缩乙醚相, 以无色油状物得到 1.9 g (21%) 标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (t, 3H), 2.72 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.86 (bs, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (d, 2H).

(iii) (2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸乙酯

向 N-乙基-N-[4-(三氟甲氧基)苄基]胺 (0.438 g, 2.00 mmol) 和 {4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苄氧基}乙酸 (0.593 g, 2.00 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.80 mL, 4.6 mmol) 和 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (0.674 g, 2.10 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。所得溶液用二氯甲烷 (40 mL) 稀释并将有机相用 5% 盐酸 (50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以 10:1 的二氯甲烷/乙酸乙酯为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute[®] SPE Column, 50 g/150 mL) 中纯化, 得到 0.57 g (58%) 无色油状物。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.08-1.28 (m, 9H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.60 (rn, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.60 和 4.62 (2s, 2H, 旋转异构体), 4.66 和 4.74 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.74 和 6.89 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.08-7.27 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 12.4, 14.0, 14.4, 15.2, 38.6, 41.

1,41.5,47.5,49.7,61.0,66.3,67.7,68.3,80.4,114.5,114.6,121.2,121.5,128.3,129.5,130.6,130.7,130.7,135.6,136.1,148.6,156.9,168.1,168.2,172.6。(由于旋转异构体的存在,峰的数量大于碳原子数。未报告三氟代的碳。)

(iv)(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸

向(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲氧基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸乙酯(0.560 g, 1.13 mmol)在THF(50 mL)的溶液中加入0.10 M氢氧化锂水溶液(25 mL),并将所得溶液在室温下搅拌过夜。用5%盐酸中和后,在真空下减少溶剂的体积,并且剩余的液相用5%盐酸酸化,并用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。合并的有机相用盐水(50 mL)洗涤、用硫酸钠干燥并在真空浓缩。以乙酸乙酯为洗脱液,在预填充的硅胶柱(Isolute® SPE Column, 10 g/70 mL)中纯化,得到0.457 g(87%)无色油状物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.08-1.23 (m, 6H), 2.96 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.60 和 4.62 (2s, 2H, 旋转异构体), 4.67 和 4.75 (2s, 2H, 旋转异构体), 6.75 和 6.89 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.09-7.27 (m, 6H)。

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.4, 14.0, 15.2, 37.8, 41.2, 41.6, 47.5, 49.7, 67.0, 67.6, 68.2, 79.8, 114.6, 114.8, 121.2, 121.5, 128.3, 129.5, 129.9, 130.8, 130.8, 135.4, 136.0, 148.7, 148.8, 156.9, 157.0, 168.3, 168.3, 174.2。(由于旋转异构体的存在,峰的数量大于碳原子数。没有记录三氟代碳原子。)

实施例 4

(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸

(i)(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸乙酯

向 N-乙基-N-[4-(三氟甲基)苄基]胺(0.213 g, 1.05 mmol)和{4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苄氧基}乙酸(0.296 g, 1.00 mmol)于二氯甲烷(10 mL)的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(0.40 mL, 2.3 mmol)和 O-(苄并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐

(0.337 g, 1.05 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。所得溶液用二氯甲烷 (90 mL) 稀释并将有机相用 5% 盐酸 (2 × 50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以甲醇 (0-1% 梯度) 的二氯甲烷溶液为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute® SPE Column, 50 g/150 mL) 中纯化, 得到 0.339 g (70%) 无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.06-1.24(m, 9H), 2.88-3.00(m, 2H), 3.28-3.44(m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.64, 4.67 和 4.74 (3s, 4H, 旋转异构体), 6.71 和 6.88 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.10 和 7.17 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.30 (d, 2H), 7.52 和 7.57 (2d, 2H, 旋转异构体)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 12.3, 13.9, 14.3, 15.1, 38.5, 41.2, 41.7, 47.8, 49.9, 60.8, 66.2, 67.6, 68.2, 80.3, 114.4, 114.5, 125.5 (m), 125.8 (m), 127.1, 128.2, 129.2-130.6 (m), 130.5, 130.6, 130.6, 141.0, 141.5, 156.6, 156.8, 168.1, 168.2, 172.5. (由于旋转异构体的存在, 峰的数量大于碳原子数。没有记录三氟代碳原子。)

(ii)(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸

向(2S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{乙基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]丙酸乙酯 (0.308 g, 0.64 mmol) 于乙腈 (32 mL) 的溶液中加入 0.10 M 氢氧化锂水溶液 (16 mL), 并将所得溶液在室温下搅拌过夜。用 5% 盐酸中和后, 在真空下减少溶剂的体积, 并且剩余的液相用水和 0.10 M 氢氧化锂水溶液稀释 (使总体积达到 100 mL, pH ~ 10), 并用乙醚 (2 × 100 mL) 洗涤。水相用 5% 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取 (3 × 100 mL)。合并的有机相用 5% 盐酸 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤、用硫酸钠干燥并在真空浓缩, 得到 0.279 g (96%) 无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08-1.24 (m, 6H), 2.88-3.12 (m, 2H), 3.34-3.47 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.66, 4.67, 4.69 和 4.76 (4s, 4H, 旋转异构体), 6.72 和 6.89 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.12 和 7.19 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.32 (d, 2H), 7.53 和 7.58 (2d, 2H, 旋转异构体), 8.08 (bs, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 12.3, 13.9, 15.1, 38.0, 41.4, 41.9, 48.0, 50.1, 66.8, 67.5, 68.1, 79.8, 114.5, 114.7, 125.6(m), 125.9(m), 127.2, 128.2, 129.2-130.6(m), 130.2, 130.7, 130.8, 140.8, 141.3, 156.7, 156.9, 168.6, 168.6, 175.5. (由于旋转异构体的存在, 峰的数量大于碳原子数。没有记录三氟代碳原子。)

实施例 5

(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸

(i)(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸乙酯

向 N-丁基-N-[4-(三氟甲基)苄基]胺 (0.486 g, 2.10 mmol) 和 {4-[(2S)-2,3-二乙氧基-3-氧代丙基]苄氧基}乙酸 (0.593 g, 2.00 mmol) 于二氯甲烷 (20 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.80 mL, 4.6 mmol) 和 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (0.674 g, 2.10 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。所得溶液用二氯甲烷 (80 mL) 稀释并将有机相用 5% 盐酸 (3 × 50 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空下浓缩。以甲醇 (0-1% 梯度) 的二氯甲烷溶液为洗脱液, 在预填充的硅胶柱 (Isolute® SPE Column, 70 g/150 mL) 中纯化并收集纯组分, 得到 0.355 g (35%) 无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.82-0.93 (m, 3H), 1.09-1.17 (m, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 2.87-3.00 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.64, 4.68 和 4.75 (3s, 4H, 旋转异构体), 6.72 和 6.87 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.10 和 7.17 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.29 (d, 2H), 7.51 和 7.56 (2d, 2H, 旋转异构体)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 13.5, 14.0, 14.9, 19.9, 29.0, 30.5, 38.3, 45.9, 46.7, 48.1, 50.1, 60.6, 66.0, 67.3, 67.9, 80.1, 114.2, 114.3, 125.3(m), 125.6(m), 126.9, 127.9, 128.8-130.5(m), 130.2, 130.3, 130.4, 141.0, 141.4, 156.5, 156.7, 168.1, 172.2. (由于旋转异构体的存在, 峰的数量大于碳原子数。没有记录三氟代碳原子。)

(ii)(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸乙酯

基)-2-乙氧基丙酸

向(2S)-3-[4-(2-{丁基[4-(三氟甲基)苄基]氨基}-2-氧代乙氧基)苄基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.311 g, 0.61 mmol)于乙腈(30 mL)的溶液中加入0.10 M氢氧化锂水溶液(15 mL),并将所得溶液在室温下搅拌过夜。用5%盐酸酸化后,混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取,并且合并的有机相用5%盐酸(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤,用硫酸钠干燥并在真空浓缩,得到0.232 g(79%)无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.94(m, 3H), 1.10-1.19(m, 3H), 1.20-1.36(m, 2H), 1.46-1.62(m, 2H), 2.87-3.10(m, 2H), 3.25-3.45(m, 2H), 3.61(m, 1H), 4.01(m, 1H), 4.66, 4.69 和 4.76 (3s, 4H, 旋转异构体), 6.72 和 6.88 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.12 和 7.19 (2d, 2H, 旋转异构体), 7.30 (d, 2h), 7.53 和 7.59 (2d, 2H, 旋转异构体), 8.27 (bs, 1H)。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.8, 15.1, 20.1, 29.2, 30.7, 38.0, 46.3, 47.0, 48.4, 50.4, 66.7, 67.4, 68.1, 79.8, 114.5, 114.6, 125.6(m), 125.9(m), 127.1, 128.2, 129.2-130.5(m), 130.2, 130.7, 130.8, 140.8, 141.2, 156.7, 156.9, 168.8, 175.6。(由于旋转异构体的存在,峰的数量大于碳原子数。没有记录三氟代碳原子。)

生物学活性

本发明化合物用在 WO 03/051821 中所述的试验测试。式 I 化合物对 PPAR α 具有小于 0.1 $\mu\text{mol/l}$ 的 EC_{50} , 并且特定化合物具有小于 0.01 $\mu\text{mol/l}$ 的 EC_{50} 。此外特定的化合物中, $\text{EC}_{50}(\text{PPAR}\gamma):\text{EC}_{50}(\text{PPAR}\alpha)$ 的比大于 150:1。据信,该比值对所述化合物的药理学活性和治疗分布型来说相当重要。

另外,本发明化合物表现出改善的 DMPK(药物代谢和药物动力学)性质,例如这些化合物表现出改善的体外代谢稳定性。所述化合物还表现出期望的毒理学分布型。

对人 PPAR α 实施例的 EC_{50} 值为:

实施例 1: 0.001 $\mu\text{mol/l}$;

实施例 2: 0.003 $\mu\text{mol/l}$;

实施例 3: 0.003 $\mu\text{mol/l}$;

实施例 4: 0.005 $\mu\text{mol/l}$; 和
实施例 5: 0.003 $\mu\text{mol/l}$.