[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07C217/28
A61K 31/325

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99809355.6

[43]公开日 2001年9月5日

[11]公开号 CN 1311769A

[22]申请日 1999.5.31 [21]申请号 99809355.6
[30]优先权
[32]1998.6.4 [33]SE [31]9801990-4
[86]国际申请 PCT/SE99/00940 1999.5.31
[87]国际公布 WO99/62870 英 1999.12.9
[85]进入国家阶段日期 2001.2.5
[71]申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司
地址 瑞典南泰利耶
[72]发明人 K·安德松
E·L·林德斯特德-阿尔斯特马克

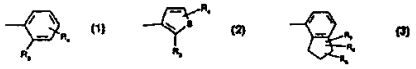
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝 谭明胜

权利要求书5页 说明书26页 附图页数0页

[54]发明名称 新的3-芳基-2-羟基丙酸衍生物III

[57]摘要

式(I)所示新化合物3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸、及其可药用盐、溶剂化物和结晶形式,制备所述化合物的方法和中间体,含有所述化合物的药物制剂,和所述化合物在与胰岛素抗性有关的临床病症中的应用。

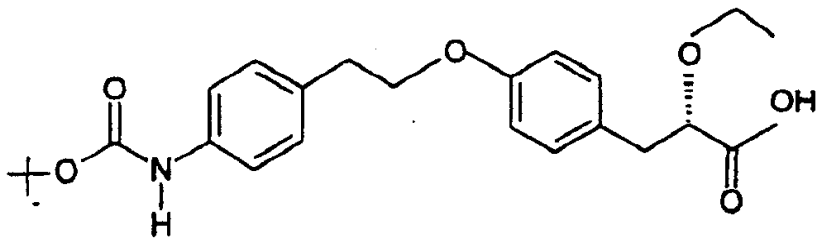


ISSN1008-4274

01.02.05

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物，

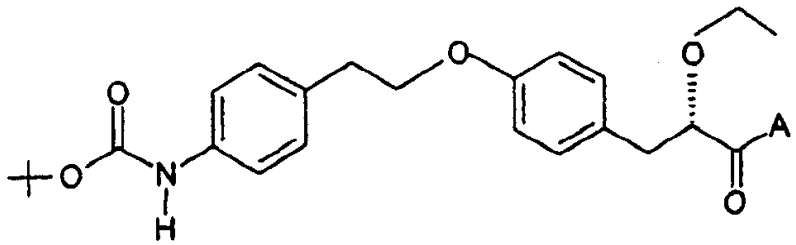


I

及其可药用盐、溶剂化物、和结晶形式。

2. 制备权利要求 1 的化合物的方法，其特征在于，

a）将式 II 化合物转化，

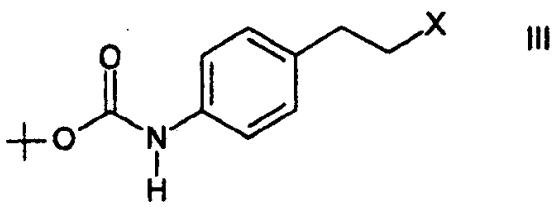


II

其中 A 是手性辅助基团或-OR^p，其中 R^{p}是保护基，

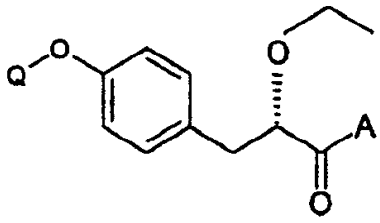
或者

b）将式 III 化合物



III

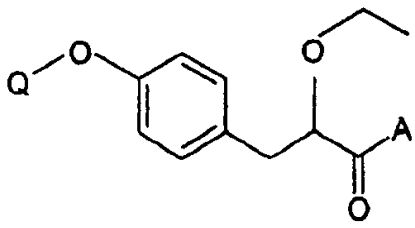
与式 IV 化合物反应，



IV

其中 A 是-OH、手性辅助基团、或-OR^p，且 R^p 是保护基，X 是-OH 或离去基团，Q 是 H，然后如果需要的话，将所得化合物水解，或者

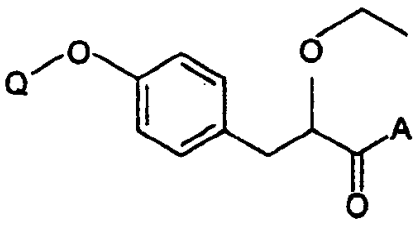
c）将式 V 化合物进行非对映异构体分离，



V

其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu，且 A 是手性辅助基团，然后，将所得化合物水解，或者

d）将式 V 化合物进行对映异构体分离，

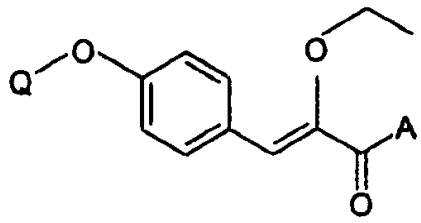


V

其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu，且 A 是-OH 或-OR^p，R^p 是保护基，然后如果需要的话，将所得化合物水解，或者

e）将式 VII 化合物不对称还原，

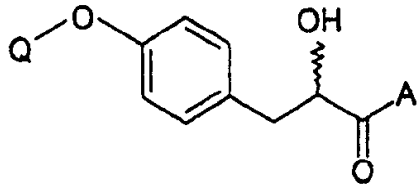
01.02.05



VII

其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu，且 A 是-OH、手性辅助基团或-OR^p，R^p是保护基，然后如果需要的话，将所得化合物水解，或者

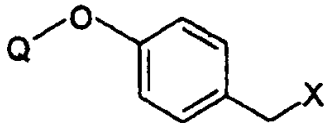
f）将式 XII 化合物烷基化，



XII

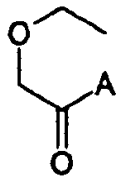
其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu，且 A 是-OH、手性辅助基团或-OR^p，R^p是保护基，然后如果需要的话，将所得化合物水解，或者

g）将式 XV 化合物



XV

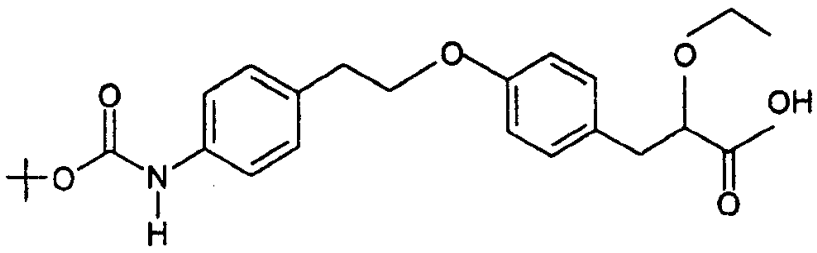
与式 IX 化合物反应，



IX

其中 X 是离去基团，Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu，且 A 是用于在化合物中诱导手性的手性辅助基团，然后将所得化合物水解，或者

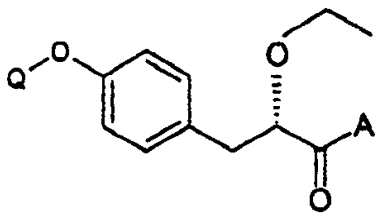
h）将式 I^{rac} 外消旋体拆分，



I^{rac}

然后如果需要的话，将依据方法 a）- h）中任一方法制得的化合物转化成其可药用盐、和/或溶剂化物，例如其水合物。

3. 式 IV 化合物，

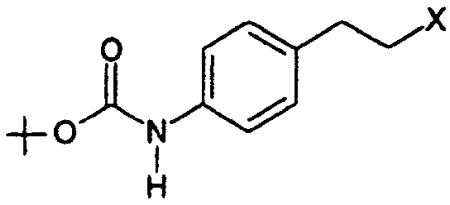


IV

其中 Q 是氢，且 A 是-OH、手性辅助基团或-OR^p，R^p 是保护基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中在式 IV 中，A 是-OH 或-O 烷基。

5. 式 III 化合物，



III

其中 X 是-OH 或离去基团。

6. 权利要求 5 的化合物，其中在式 III 中，X 是-OH。

7. 在治疗方面应用的权利要求 1 的化合物。

8. 含有权利要求 1 的化合物作为活性组分、并且任选含有可药用载体、辅料和/或稀释剂的药物制剂。

9. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防和/或治疗与胰岛素抗性有关的临床病症的药物中的应用。

10. 预防和/或治疗与胰岛素抗性有关的临床病症的方法，其中是将有治疗活性量的权利要求 1 的化合物对需要这种预防和/或治疗的哺乳动物给药。

11. 权利要求 10 的方法，其中所述预防和/或治疗与胰岛素抗性有关的临床病症是预防和/或治疗这类病症中的血脂蛋白异常。

12. 权利要求 10 的方法，其中所述预防和/或治疗与胰岛素抗性有关的临床病症是预防和/或治疗非胰岛素依赖型糖尿病中的高血糖。

13. 用于预防和/或治疗与胰岛素抗性有关的临床病症的药物制剂，其中所述药物制剂中的活性组分是权利要求 1 的化合物。

说　明　书

新的 3-芳基-2-羟基丙酸衍生物Ⅲ

发明领域

本发明涉及新的 3-芳基-2-羟基丙酸衍生物，及制备该化合物的方法和中间体，所述化合物在与胰岛素抗性有关的临床病症中有用，还涉及用于实施所述化合物治疗应用的方法、以及含有所述化合物的组合物。

发明背景

胰岛素抗性被定义为在整个体内或个别组织，例如骨骼肌、心肌、脂肪和肝脏中对胰岛素作用的敏感性下降，胰岛素抗性在患有或未患有糖尿病的许多个体中很常见。胰岛素抗性综合征—IRS 是指包括伴有下述病症的胰岛素抗性的一组表征：高胰岛素血、可能的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)、动脉高血压、中央性(内脏)肥胖、以VLDL(极低密度脂蛋白)浓度增高和 HDL(高密度脂蛋白)浓度下降为特征，且表现为脂蛋白水平紊乱的血脂蛋白异常、和纤维蛋白溶解作用降低。

最近的流行病学研究证明，对于患有胰岛素抗性的个体，其心血管发病和死亡的危险性大大增加，其中主要是患有心肌梗塞和中风。在非胰岛素依赖型糖尿病中，与动脉粥样硬化有关的病症引起的死亡占总死亡率的高达 80％。

在临床医学中，人们仅有限地认识到，对于 IRS 需要提高胰岛素敏感性，并由此矫正血脂蛋白异常(血脂蛋白异常被认为促进了动脉粥样硬化的进程)。

此外，目前没有任何适用的药物治疗来充分矫正与 IRS 有关的代谢紊乱。迄今为止，NIDDM 的治疗是集中在矫正与该疾病有关的碳水化合物代谢控制混乱上。通过促分泌素，例如磺酰脲来刺激内源性胰岛素分泌，并且需要时施用外源性胰岛素是将血糖调节至正常水平的常用方法，但是如果存在胰岛素抗性的话，这样会进一步增强胰岛素抗性，并且既不能矫正 IRS 的其他表征，也不能降低心血管疾病发病率和死亡率。此外，这种治疗会带来引起相关并发症的低血糖的高度

危险性。

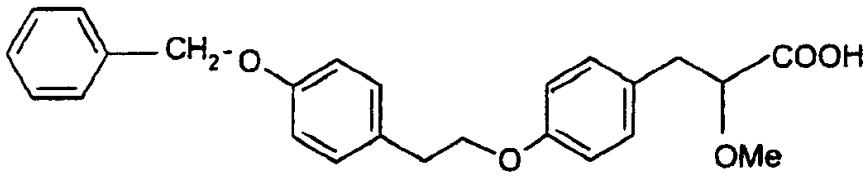
其他治疗措施是集中在葡萄糖代谢和吸收异常上，包括双胍类药物例如乌洛托品(methformin)，或葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖。虽然这些治疗剂在一定程度上有效，但是它们的副作用使其临床作用很有限。

一种新的治疗措施涉及使用胰岛素敏化剂，例如噻唑烷二酮类化合物，其至少部分通过对核受体的激动作用来介导其作用。环格列酮是这类化合物中的原型。在 IRS 动物模型中，这些化合物看上去能矫正胰岛素抗性和相应的血甘油三酯过多与血胰岛素过多，以及糖尿病高血糖等，这些化合物是通过对脂质转运和代谢施加影响，而改善胰岛素敏感性的，从而增强胰岛素对骨骼肌，肝脏和脂肪组织的作用来实现其矫正功能的。

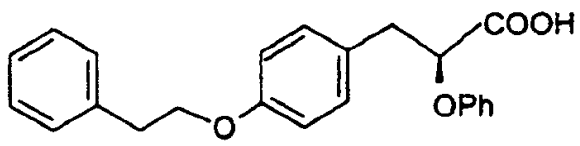
现有技术中不连续地报道过环格列酮以及下文中描述的噻唑烷二酮类化合物在临床上的发展，这是因为它们具有不可接受的毒性或表现出不足的效力。因此需要具有胰岛素敏化特性的新的、且更好的化合物。

现有技术

US 5306726 和 WO 91/19702 中公开了下式所示化合物和其某些衍生物:



和



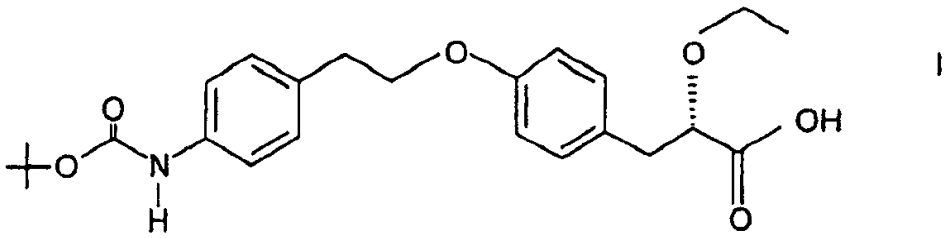
并且公开了它们能用作降血糖和降胆固醇剂，US 5232945 描述这些化合物可用于治疗高血压。

AU 650429 公开了在结构上相关的化合物，但是声称它们具有不同特性：利尿、抗高血压、抗血小板聚集、和抗脂氧合酶特性。

EP 139421 公开了能降低血脂和血糖水平的化合物。在这些化合物当中，曲格列酮已作为治疗 NIDDM 或治疗葡萄糖耐受性下降的药物在市场上销售。

本发明描述

现在已经惊奇地发现，式 I 所示新化合物 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸能有效地治疗与胰岛素抗性有关的病症。



I

本发明还涉及式 I 化合物的可药用盐、溶剂化物，例如水合物、和结晶形式。

在本说明书中，术语“可药用盐”包括（但不限于）碱金属盐（例如钠盐、锂盐和钾盐），碱土金属盐（例如钙盐、钡盐和镁盐），铝盐、锌盐和铋盐，铵盐，与碱性氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸等形成的盐，以及与有机胺，例如乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、苄基苯乙基胺、二乙胺、氨丁三醇、苯乍生、氯普鲁卡因、胆碱、葡甲胺、普鲁卡因、克立咪唑和哌嗪等形成的盐。

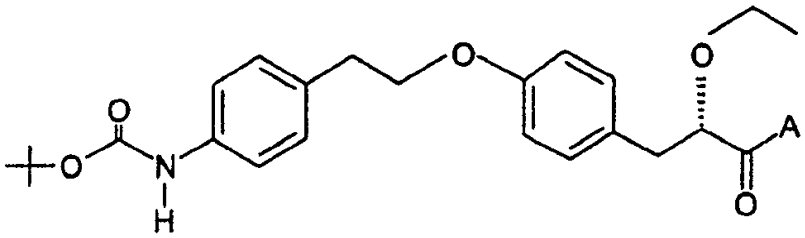
在本申请说明书和权利要求中，给定的化学结构式或命名应当包括其所有可药用盐、结晶形式、和其溶剂化物，例如水合物。

制备方法

本发明化合物可依据下述方法 A－H 中的任一方法制得。然而，本发明并不限于这些方法，本发明化合物还可依据现有技术中用于制备结构类似化合物的方法制得。

A. 本发明式 I 化合物可通过将式 II 化合物转化来制得，

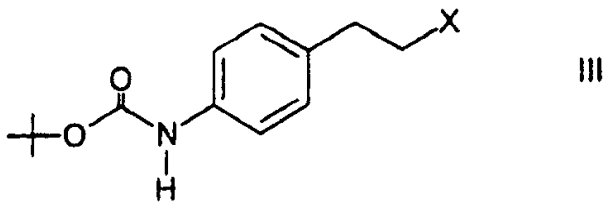
01.02.06



II

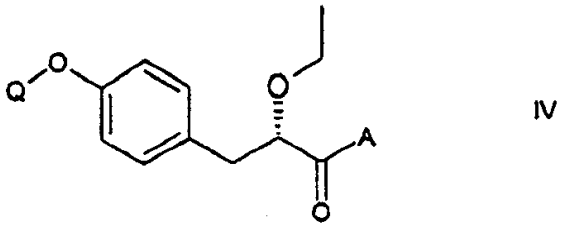
其中 A 是-OR^P，其中 R^P是保护基，例如乙基，或者 A 是手性辅助基团，例如手性胺如(R)-fenyl 甘氨醇，手性醇，例如薄荷醇，或手性噁唑烷酮，例如(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮。该转化可作为水解来进行，可依据本领域技术人员已知的标准方法，或如实验部分所述在酸性或碱性条件下进行水解。

B. 其中 A 是手性辅助基团或-OR^P且 R^P定义同上的式 I 或式 II 化合物可通过将式 III 化合物



III

其中 X 是 OH 或离去基团，例如磺酸根或卤素，与式 IV 化合物反应来制得，



IV

其中 Q 是 H，A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^P，且 R^P定义同上。

可通过烷基化反应或 Mitsunobu 反应来进行该反应。

在烷基化反应中，离去基团 X 可以是磺酸根例如甲磺酸根、对硝

基苯磺酸根、对甲苯磺酸根，或卤素，例如溴或碘。在碱，例如碳酸钾或碳酸铯存在下，将大约等摩尔量或其中一种化合物过量的式 III 化合物与式 IV 化合物在惰性溶剂，例如异丙醇或乙腈中加热至回流温度。

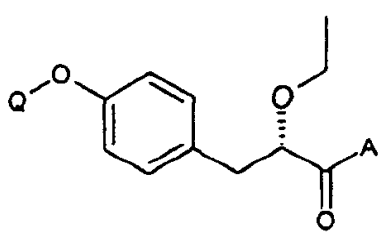
将该混合物回流所需时间，通常是 0.5 小时 - 24 小时，后处理操作一般包括过滤以除去固体盐，蒸发，中和（当 A = -OH 时），和用水与有机溶剂，例如二氯甲烷、乙酸乙酯、或乙醚提取。如果需要的话，通过例如重结晶或标准色谱法等将粗产物纯化。

可依据标准方法，或者如 Tsunoda T., Yamamiaya Y., Ito S., 在《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 34, 1639-1642 (1993) 或 Mitsunobu, 在《合成》(Synthesis), 1981, p.1 所述进行 Mitsunobu 反应。当采用 Mitsunobu 反应时，A 不能是-OH.

在典型 Mitsunobu 反应中，将大约等摩尔量或其中一种化合物过量的、其中 X 是羟基的式 III 化合物与式 IV 化合物在惰性溶剂，例如氯仿、二氯甲烷、或四氢呋喃中混合。加入轻微摩尔过量的偶氮二羧酸酯（1 - 4 当量），例如 DEAD 或 ADDP 和膦（1 - 4 当量），例如三丁基膦或三苯基膦，将该反应混合物在足够高的温度下，例如在室温下搅拌足够长时间（1 - 24 小时），以获得产物，然后可依据文献中记载的标准方法进行后处理，并且如果需要的话通过例如标准色谱法进行纯化。

式 III 化合物可通过本领域技术人员已知的标准方法由市售原料制得，或者可如实验部分所述制得。

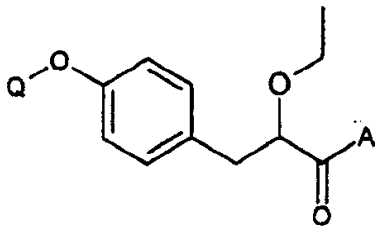
其中 Q 是 H，A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，且 R^p 定义同上的式 IV 化合物，可如下实验部分所述制得，或者通过将下式 IV 化合物转化来制得，



IV

其中 Q 是 R^q，R^p 是保护基，例如苄基，且 A 是手性辅助基团、-OH 或 $-OR^p$，其中 R^p 定义同上。

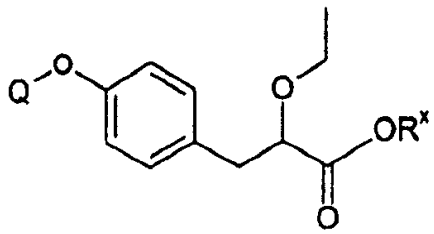
C. 其中 A 是手性辅助基团的式 II 化合物，和其中 A 是手性基团、Q 是氢或 R^q、且 R^q 定义同上的式 IV 化合物，可通过将式 V 化合物进行非对映异构体分离而制得，



V

其中 A 是手性辅助基团，Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上。可通过结晶或色谱法来分离非对映异构体。可如下实验部分所述进行色谱法分离。

其中 A 是手性辅助基团，Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上的式 V 化合物可通过将式 VI 化合物转化来制得，



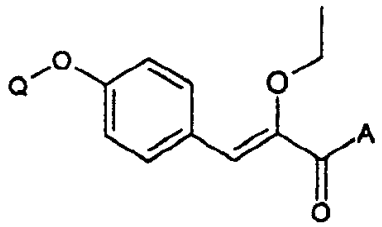
VI

其中 Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，且 R^x 是氢或 R^p，其中 R^q 和 R^p 定义同上，例如通过将式 VI 化合物与手性胺或手性醇反应来制得。

当 A 是手性胺时，式 V 化合物可这样制得：依据本领域技术人员众所周知的方法或者如实施例所述，在肽偶合系统（例如 EDC、DCC、HBTU、TBTU、PyBop 或 DMF 中的草酰氯）、合适的碱（例如吡啶、DMAP、TEA 或 DiPEA）和合适的有机溶剂（例如二氯甲烷、乙腈或 DMF）存在下，将式 VI 化合物与手性胺，例如(R)-苯基甘氨醇反应。

当 A 是手性醇时，式 V 化合物可由相同方法通过用手性醇，例如薄荷醇代替手性胺而制得，或者可通过混合酐法用新戊酰氯和手性醇的锂盐制得。

其中 A 是手性辅助基团，Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上的式 V 化合物，和其中 Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，且 R^z 是氢或 R^p，其中 R^q 和 R^p 定义同上的式 VI 化合物可通过将式 VII 化合物还原来制得，



VII

其中 A 是手性辅助基团、-OH 或 $-OR^p$，R^p 定义同上，Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上，然后如果需要的话除去保护基。

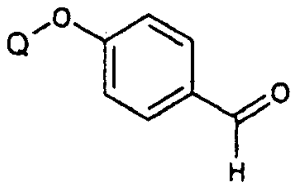
烯烃的还原可通过多种已知用于还原碳-碳双键的方法进行，例如在适当催化剂存在下进行催化氢化，或使用氢转移试剂，例如 2,5-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二乙酯。

催化氢化可在下述溶剂中进行：醇、溶纤剂、质子极性有机溶剂、醚、低级脂肪酸，尤其是甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、乙酸乙酯或乙酸，这些溶剂可单独使用或以混合物形式使用。所用催化剂的实例包括钯黑、钯炭、氧化铂、或 Wilkinson's 催化剂。根所要进行之反应的反应性，该反应可在不同温度和压力下进行。

当使用 2,5-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二乙酯进行氢转移反应时，用等摩尔量的反应物混合，并在惰性气氛下或真空下将该混合物加热至熔化（140℃ - 250℃）进行。

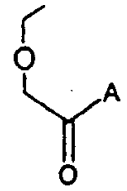
其中 A 是手性辅助基团、-OH 或 $-OR^p$，R^p 定义同上，Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上的式 VII 化合物可这样制得：将式 VIII 羰基化合物

01.02.05



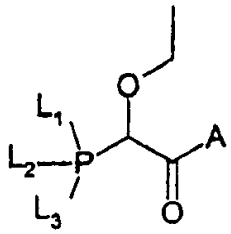
VIII

其中 Q 是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上，与式 IX 化合物



IX

其中 A 是手性辅助基团、-OH 或 $-OR^p$，R^p 定义同上，或与式 X 化合物



X

其中 A 是手性辅助基团或 $-OR^p$，R^p 定义同上，$L^1 = L^2 = L^3$ 是苯基，或者 $L^1 = L^2$ 是-O 烷基且 L^3 是=O，

进行缩合反应，例如 Knoevenagel 或 Wittig 型反应，然后如果需要的话，除去保护基，或者如 Cacchi S., Ciattini P. G., Morera E., Ortar G., 在《四面体通讯》(Tetrahedron Letters), 28(28) 1987, pp 3039-3042 所述，进行芳基化反应。

在该缩合步骤中，在碱存在下将大约等摩尔量的反应物混合，以获得烯烃化合物。该步骤可在惰性溶剂存在下或不在溶剂存在下于 -20℃ 至混合物熔化点温度下进行。为了获得烯烃化合物，可能需要

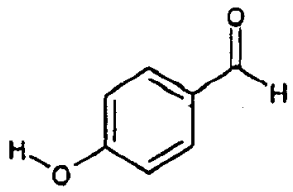
加入脱水剂.

在典型的该反应中，将式 VIII 化合物与式 IX 化合物在溶剂例如四氢呋喃中混合. 在低温，即-20℃缓慢地加入无水叔丁醇钾. 用乙酸中止该反应。分离出粗产物，将其再溶于甲苯中，并与对甲苯磺酸在迪安-斯达克分水器中回流. 将该溶液冷却，分离出产物，并依据标准方法纯化（参见 Groger T., Waldmann E., Monatsh Chem 89, 1958, p 370）.

该缩合步骤还可以作为 Wittig 型反应来进行（参见例如《综合有机合成》(Comprehensive Organic Synthesis) vol. 1 p. 755-781 Pergarnon Press）或者如实验部分所述来进行.

在典型的该反应中，在 1-5 倍摩尔过量的碱，例如四甲基胍或碳酸钾存在下、将大约等摩尔量的式 VIII 和式 X 反应物搅拌. 该步骤可在惰性溶剂，例如二氯甲烷或乙腈存在下，于适当温度（-10℃-+60℃）进行足够长时间.

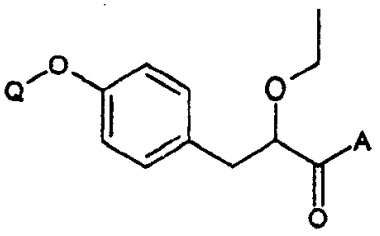
其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu 的式 VIII 化合物，可通过将其中 X 是-OH 或离去基团，例如磺酸根或卤素的式 III 化合物与式 XI 化合物偶合来制得，



XI

当 X 是离去基团，例如磺酸根或卤素时，该反应可作为烷基化反应来进行，当 X 是-OH 时，该反应可如上所述作为 Mitsunobu 反应来进行.

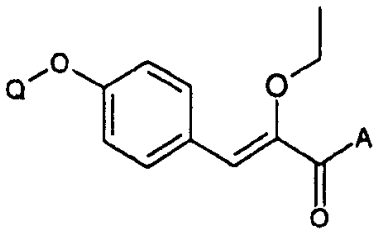
D. 其中 A 是-OR^p、且 R^p 定义同上的式 I 或式 II 化合物，与其中 A 是-OH 或-OR^p、且 Q 是 H 或 R^q、R^p 和 R^q 定义同上的式 IV 化合物可通过将式 V 化合物进行对映异构体分离、例如通过手性色谱法进行对映异构体分离来制得，



V

其中 A 是-OH 或-OR^p，Q 是氢、-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，其中 R^p 和 R^q 定义同上。

E. 其中 A 是手性辅助基团或-OR^p、且 R^p 定义同上的式 I 或式 II 化合物，与其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，且 Q 是 H 或 R^q，R^q 定义同上的式 IV 化合物可通过将式 VII 化合物不对称还原来制得，



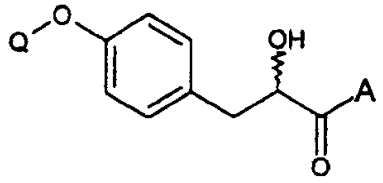
VII

其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，Q 是氢、-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上。

该不对称还原可用多种已知用来还原碳-碳双键的还原方法来进行，例如在适当手性催化剂，例如 Rh-BINAP 或[Et-DuPHOS-Rh(COD)]存在下进行催化氢化，或者使用用于诱导不对称性的手性辅助基团在适当催化剂，例如炭载钯存在下进行催化氢化。

该催化氢化可在多种溶剂中进行，例如醇、溶纤剂、质子极性有机溶剂、醚、低级脂肪酸，尤其是甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、乙酸乙酯或乙酸，这些溶剂可单独使用或以混合物形式使用。根据所要进行的反应的反应性，该反应可在不同温度和压力下进行。

F. 其中 A 是手性辅助基团或-OR^p、且 R^p 定义同上的式 I 或式 II 化合物，与其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，且 Q 是 H 或 R^q，R^q 定义同上的式 IV 化合物可通过将式 XII 化合物转化、并根据所用反应条件使产物具有所需立体化学来制得，

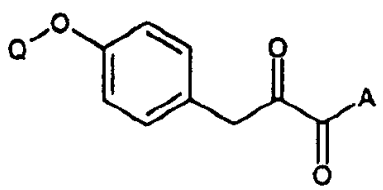


XII

其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，Q 是氢、-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上。

该反应可用多种烷基化剂作为烷基化反应来进行，所述烷基化剂有例如乙基卤化物或硫酸二乙酯（参见例如 Benedict D.R., Bianchi T.A., Cate L.A., 《合成》(1979), pp. 428-429; Barluenga J., Alonso-Cires L., Campos P.J., Asensio G., 《合成》, 1983, p. 53-55; 《日本化学会通报》, 1986, 59, 2481, S. Patai; 《醚键化学》, Wiley-Interscience NY, 1967, 445-498 或《有机合成评述》vol 1, Wiley-Interscience 1970, NY, p. 285-328）。

其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，且 Q 是氢、-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上的式 XII 化合物可通过将式 XIII 化合物不对称还原来制得，



XIII

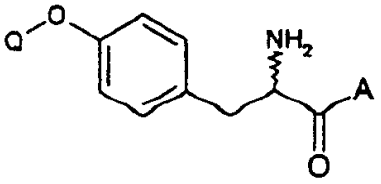
其中 A 是手性辅助基团、-OH 或-OR^p，R^p 定义同上，Q 是氢、-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上。

该不对称还原可用多种已知用来以对映选择性方式还原酮的还

原方法来进行(参见Flynn G.A., Beight D.W.,《四面体通讯》, 29(4), 1988, pp. 423-426)。

其中A是手性辅助基团，且Q是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q定义同上的式XII化合物，还可通过将其中A是手性辅助基团，且Q是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q定义同上的式XIII化合物进行手性还原来制得(参见 Y.B., Snow K., Belley M., 《有机化学杂志》1993, 58, pp 993-994)。

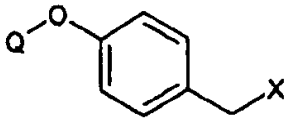
其中A是手性辅助基团、-OH 或$-OR^p$，R^p定义同上，且Q是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q定义同上的式XII化合物可通过将式XIV化合物转化、并根据所用反应条件使产物具有所需立体化学来制得(参见例如K. Koga, C.C. Wu 和 S. Yamada, 《四面体通讯》, no. 25, 1971, p 2283-2286, Kunz H., Lerchen H-G., 《四面体通讯》, 28 (17) 1987, pp. 1873-1876)



XIV

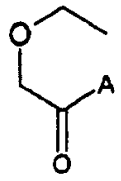
其中A是手性辅助基团、-OH 或$-OR^p$，R^p定义同上，Q是氢、$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q定义同上。

G. 其中A是手性辅助基团的式II化合物，和其中A是手性辅助基团，且Q是R^q，R^q定义同上的式IV化合物可通过将式XV化合物



XV

其中X是离去基团例如卤素或磺酸根，Q是$-CH_2CH_2Ph-4-NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q定义同上，与式IX化合物反应来制得，

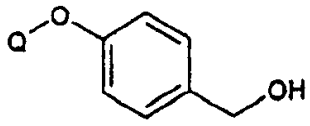


IX

其中 A 是手性辅助基团。

在该烷基化步骤中，在一种或多种碱例如碳酸钾、三乙基苄基氯化铵、氢化钠、LDA、丁基锂或 LHMDS 存在下、将式 XV 化合物与式 IX 化合物在惰性溶剂，例如乙腈、DMF 或二氯甲烷中于合适温度下反应适当时间。该反应可依据文献中记载的已知标准方法来进行（参见例如 Pearsson W.H., Cheng M.C., 《有机化学杂志》, 51 (19) 1986, 3746-3748; Myers A.G., Yang B.H., Gleason J.L., 《美国化学会志》1994, 116, pp 9361-9362; Negrete G.R., Konopelski J.P., 《四面体非对称性》, 2, 2, pp. 105-108, 1991; Davies S.G., Sanganee H.J., 《四面体非对称性》, 6, 3, pp. 671-674, 1995; Hulin B., Newton L.S., Lewis D.M., Genereux P.E., Gibbs E.M., Clark D.A.《医药化学杂志》39, 3897-3907 (1996)和 Savignac M., Durand J-O, Genet J-P, 《四面体非对称性》 4, 4, pp. 717-722, 1994）。

其中 X 是离去基团，例如卤素或磺酸根，Q 是-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上的式 XV 化合物，可依据本领域技术人员已知的标准方法由式 XVI 化合物制得，



XVI

其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q，R^q 定义同上。

其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q、R^q 定义同上的式 XVI 化合物可依据本领域技术人员已知的标准方法将其中 Q 是-CH_2CH_2Ph-4-$NHCOO^tBu$ 或 R^q、R^q 定义同上的式 VIII 化合物还原来制得。

H. 其中 A 是-OH，且 Q 是氢或 R^q，R^q定义同上的本发明式 I 化合物和式 IV 化合物，可通过将其外消旋体拆分、然后如果需要的话进行中和来制得。

该拆分可通过将本发明式 I 化合物或式 IV 化合物的外消旋体与手性碱，例如奎宁形成的盐，在惰性溶剂例如乙酸乙酯或甲苯中分离结晶来进行（参见例如 Duhamel L., Danvy D., Plaquevent J. C., Giros B., Gros C., Schwartz J.C., Lecomte J.M. 的 US 5136076, Stephani R., Cesare V., 《化学教育杂志》, 10, 1997, p. 1266 和 Yamamoto M., Hayashi M., Masaki M., Nohira H., 《四面体非对称性》, 2, 6, pp. 403-406, 1991）。

可用常规技术将本发明化合物从其反应混合物中分离出来。

本领域技术人员应当理解，为了以其它方法、并且在某些情况下以更方便的方式获得本发明化合物，在整个路线中上述各处理步骤可以以不同顺序进行，和/或各反应可以以不同阶段进行（即通过不同中间体进行化学转化，以生成上文所述的与特定反应有关的物质）。

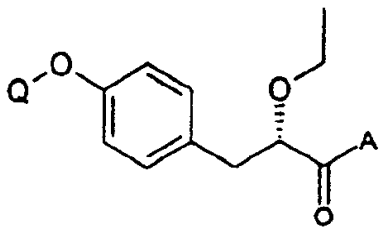
在任一上述制备方法 A－H 中，当需要时，可用如 Green 和 Wuts 的标准教科书“有机合成中的保护基”，第 2 版(1991)中描述的保护基 R^p或 R^q将羟基、氨基或其它反应活性基团保护起来。保护基 R^p或 R^q可以是树脂，例如 Wang 树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。官能团的保护和脱保护可在上述任一反应步骤之前或之后进行。可依据本领域技术人员众所周知的技术除去保护基。

术语“惰性溶剂”是指不与原料、反应物、中间体或产物以对所需产物的收率造成不利影响的方式进行反应的溶剂。

除非另外说明或注释，否则术语“手性辅助基团”是指手性基团，例如手性醇或胺，如(-)-薄荷醇、(+)-异薄荷醇、(-)-降新醇(norneol)、(R)-2-苯基甘氨醇、(S)-2-苯基甘氨醇、(R)-4-苯基-2-噁唑烷酮、或(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮，当与羰基连接时，可容易地将这些手性基团分裂以形成相应的酸。

中间体

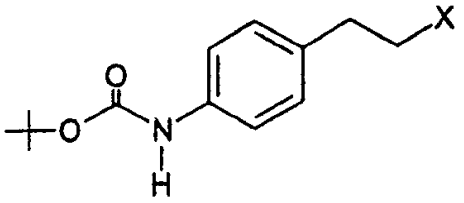
a）当制备本发明式 I 化合物时，式 IV 中间体特别有用



IV

其中Q是氢，A是-OH或-OR^p，R^{p}是保护基，例如乙基，或者A是手性辅助基团，例如手性胺，如(R)-fenyl甘氨醇，或手性醇，如薄荷醇，或手性噁唑烷酮，如(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮。式IV中间体的制备如上所述，在该标题下，描述了其作为用于制备本发明最终化合物的中间体的应用。

b）当制备本发明式I化合物时，式III中间体特别有用



III

其中X是-OH或离去基团，例如磺酸根或卤素。式III中间体的制备如上所述，在该标题下，描述了其作为用于制备本发明最终化合物的中间体的应用。

药物制剂

本发明化合物一般可通过口服、非胃肠道、静脉内、颊内、直肠、阴道、透皮和/或经鼻途径和/或通过吸入途径，以包含其游离酸、或可药用有机或无机碱加成盐作为活性组分的药物制剂的形式，以可药用剂型给药。根据欲治疗的病症和患者具体情况以及给药途径，本发明组合物可以以不同剂量给药。

本发明化合物还可以与用于治疗与动脉粥样硬化的发展和病变有关的病症，例如高血压、高血脂、血脂蛋白异常、糖尿病和肥胖症的其它治疗剂联合使用。

在人的治疗中，本发明化合物的合适日剂量为约 0.005－5 mg/kg 体重，优选 0.01－0.5 mg/kg 体重。

另一方面，本发明提供了包含本发明化合物或其可药用衍生物、并任选包含可药用辅料、稀释剂和/或载体的药物制剂。

药理特征

本发明式(I)化合物适于预防和/或治疗与胰岛素敏感性降低（胰岛素抗性）和相应代谢障碍有关的临床病症。这些临床病症包括（但不限于）表现出胰岛素抗性特征的腹部肥胖、动脉高血压、高胰岛素血、高血糖（非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)）、和血脂蛋白异常（血浆脂蛋白失调）。血脂蛋白异常也称为 B 表型致动脉粥样化性脂蛋白特性，其特征是非酯化脂肪酸中度增加、极低密度脂蛋白(VLDL)甘油三酯增加、高密度脂蛋白(HDL)减少、并且存在小而浓厚的低密度脂蛋白(LDL)。预计用本发明化合物进行治疗可降低与动脉粥样硬化有关的心血管疾病发病率和死亡率。这些心血管疾病包括引起心肌梗塞的大血管病变、脑血管病变和下肢外周动脉机能不全。因为具有胰岛素敏化作用，所以预计式(I)化合物还能减缓糖尿病中与慢性高血糖有关的临床病症的进程，例如引起肾病和视网膜损伤的大血管病变的进程。此外，本发明化合物还可用于治疗与胰岛素抗性有关的心血管系统以外的多种病症，例如多囊卵巢综合征。本发明化合物是没有毒性的胰岛素敏化剂，其具有令人惊奇的良好治疗作用和药动学特征，并且不引起不良的体重增加。

常规实验程序

^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 测定是用 BRUKER ACP 300 和 Varian UNITY 加 400 或 500 分光光度计进行的，分别在 300、400 和 500 MHz 的 ^{1}H 频率与 75、100、和 125 MHz 的 ^{13}C 频率下进行操作。

除非另外指出，否则化学位移是以 ppm 作为单位给出，使用溶剂作为内标。

实施例 1.

3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸

a) 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯

在 0℃，将四甲基胍（33 g；0.286 mol）加到 4-苄氧基苯甲醛（59.1 g；0.278 mol）和氯化(1,2-二乙氧基-2-氧基乙基)(三苯基)鏻（101.8 g；72 mmol）在二氯甲烷（600 ml）内的溶液中．室温下搅拌过夜后，将溶剂真空蒸发．将残余物溶于乙醚中，滤除不溶物，将滤液蒸发．把残余物与亚硫酸氢钠（饱和水溶液）和乙醚搅拌过夜．滤除固体物质，将滤液用乙醚萃取，干燥（硫酸镁），把溶剂真空蒸发．通过快速色谱法纯化粗产物，并在异丙醇中结晶，获得 66.8 g（产率为 86.3%）3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯．

^{13}C-NMR (125 MHz; $CDCl_3$): δ 14.4, 15.6, 61.0, 67.5, 70.0, 114.8, 124.0, 126.7, 127.5, 128.1, 128.6, 131.7, 136.7, 143.1, 159.2, 165.0.

b) 2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯

使用 Pd/C（10%）作为催化剂，将 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯（62 g；0.19 mole）在乙酸乙酯（400 ml）中于大气压下氢化．将该混合物经由硅藻土过滤，并真空蒸发，获得了 45.6 g（产率为 100%）2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯．

^{1}H-NMR (600 MHz; $CDCl_3$): δ 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 2.95 (d, 2H, J=6.6 Hz), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 4.0 (t, 1H, J=6.6 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 5.97 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, 未拆分的), 7.08 (dm, 2H, J=8.5 Hz, 未拆分的).

^{13}C-NMR (125 MHz; $CDCl_3$): δ 14.0, 14.8, 38.3, 61.0, 66.1, 80.3, 115.1, 128.2, 130.3, 154.8, 173.0.

c) 4-(2-羟基乙基)苯基氨基甲酸叔丁酯

在 0℃将二碳酸二叔丁酯（7.95 g；36 mmol）加到对氨基苯乙醇（5 g；36 mmol）在四氢呋喃内的混合物中．在室温搅拌过夜后，将溶剂真空蒸发，获得 8 g（产率为 94%）4-(2-羟基乙基)苯基氨基甲酸叔丁酯．

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,5 (s, 9H), 2,65 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 4,6 (bs, 1 OH), 7,1 (未拆分的 2H), 7,35 (未拆分的, 2H), 9,1 (s, 1 NH).

^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6): δ 28.3, 38.6, 62.5, 78.9, 118.3, 129.1, 133.2, 136.6, 153.0.

d) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

在室温、氩气氛下，将 4-(2-羟基乙基)苯基氨基甲酸叔丁酯(1.03 g; 4.34 mmol)和 2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(1.03 g; 4.34 mmol)溶于二氯甲烷. 加入偶氮二羰基二哌啶(1.65 g; 6.5 mmol)，然后加入三苯基膦(1.37 g; 5.2 mmol). 在室温搅拌 6 小时后，将溶剂真空蒸发。通过硅胶色谱法纯化，用庚烷:乙酸乙酯(2:1)洗脱，获得 1.78 g(产率为 89%) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1.17 (t, 3H, J=7 Hz), 1.23 (t, 3H, J=7 Hz), 1.53 (s, 9H), 2.94-2.97 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1 H), 4.11 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.17 (q, 2H, J=7 Hz), 6.60 (s, 1NH), 6.81 (dm, 2H, J=8.3 Hz, 未拆分的), 7.15 (dm, 2H, J=8.3 Hz, 未拆分的), 7.20 (dm, 2H, J=8.3 Hz, 未拆分的), 7.31 (dm, 2H, J=8.3 Hz, 未拆分的).

^{13}C-NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 14.1, 15.0, 28.3, 35.0, 38.4, 60.7, 66.1, 68.6, 80.26, 80.32, 114.3, 118.7, 128.2, 129.4, 130.3, 132.8, 136.7, 152.8, 157.5, 172.4.

e) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸

将溶于水(5.5 ml)中的氢氧化锂水合物(77 mg; 1.85 mmol)缓慢地加到 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯(0.77 g; 1.68 mmol)在四氢呋喃(7.6 ml)内的溶液中。在室温搅拌 4 小时后，将该反应混合物在冷冻箱中放置 4 天. 通过真空蒸发除去四氢呋喃. 再加入水，用盐酸将该混合物酸化至 pH

1. 用乙酸乙酯萃取产物，用水洗涤 2 次，干燥（硫酸钠），过滤，将溶剂真空蒸发，获得 0.716 g 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸。

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1.18 (t, 3H, J=7 Hz), 1.54 (s, 9H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1 H), 4.12 (t, 2H, J=7 Hz), 6.83 (dm, 2H, J=8.8 Hz, 未拆分的), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 10.28 (bs, 1H).

^{13}C-NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 15.0, 28.3, 35.2, 38.0, 66.7, 68.8, 79.9, 80.7, 114.6, 119.1, 129.0, 129.4, 130.4, 133.1, 136.8, 153.2, 157.8, 175.3.

f) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸

用手性制备型 HPLC（Chiralpak AD 250×20 mm）分离 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-2-乙氧基丙酸的对映异构体，用庚烷、异丙醇和三氟乙酸（80/20/0.5）作为流动相，获得纯对映异构体形式的 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸。

^{1}H-NMR (600 MHz; $CDCl_3$): δ 1.17 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.93 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.6 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.1 (t, 2H), 6.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

^{13}C-NMR (100 MHz; CD_3OD): δ 15.3, 28.7, 36.1, 39.3, 67.1, 69.9, 80.7, 81.3, 115.4, 120.0, 130.3, 130.7, 131.4, 134.2, 138.8, 155.4, 159.1, 176.0.

实施例 2.

3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸

a) 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

使用以炭作为载体的铑（5%，50 mg）作为催化剂，将 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯(实施例 1a)（0.5 g; 1.5 mmol）在

甲醇（20 ml）中于大气压下氢化。通过色谱法纯化粗产物，用庚烷：乙酸乙酯（5:1）洗脱，获得了 50 mg（产率为 10%）3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯。

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.8, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.61 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 3.36 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J=6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$): δ 172.6, 157.6, 137.1, 130.4, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 114.6, 80.4, 70.0, 66.2, 60.8, 38.5, 15.1, 14.2.

b) 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸

将溶于水（150 ml）中的氢氧化锂水合物（7.4 g; 177 mmol）加到 3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯（23.25 g; 70.8 mmol）在二氧杂环己烷（150 ml）内的溶液中。在室温搅拌过夜后，将二氧杂环己烷真空蒸发，加入水，将该混合物用乙醚洗涤。用盐酸（1M）将水相酸化，用乙酸乙酯萃取粗产物。将有机相用水和盐水洗涤，干燥，将溶剂真空蒸发，获得了 21.1 g（产率为 99.2%）3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸。

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 1.15 (t, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.95-3.41 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.25-7.5 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$): δ 15.0, 38.1, 66.6, 70.0, 79.9, 114.7, 127.5, 128.0, 128.6, 129.3, 130.5, 137.1, 157.7, 176.3.

c) 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基-N-(2-羟基-(R)-1-苯基乙基)丙酰胺

将 EDC（2.03 g; 10.61 mmol）、二异丙基乙胺（1.84 ml; 10.61 mmol）和 HOBt × H_2O（1.43 g; 10.61 mmol）加到置于冰浴上的、3-(4-苄氧基苯基)-2-乙氧基丙酸（2.92 g; 9.74 mmol）在无水二氯甲烷（30 ml）内的溶液中。30 分钟后，移去冰浴，加入(R)-苯基甘氨醇（1.46 g; 10.61 mmol）。在室温搅拌过夜后，加入乙酸乙酯（100 ml），

将该混合物依次用硫酸氢钾（1M）、饱和碳酸氢钠溶液、碳酸钠溶液和盐水洗涤。将有机相干燥（硫酸钠），过滤，将溶剂真空蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法纯化，用乙酸乙酯:庚烷洗脱，获得 1.5 g（产率为 37%）3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基-N-(2-羟基-(R)-1-苯基乙基)丙酰胺和 1.25 g（产率为 31%）3-(4-苄氧基苯基)-(R)-2-乙氧基-N-(2-羟基-(R)-1-苯基乙基)丙酰胺。

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.43-7.27 (m, 8H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 4H), 7.13 (d, NH, J=7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.99 (dd, J=6.8 and 3.9 Hz, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.50 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.15 (dd, J=14.2 and 3.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=14.2 and 6.8 Hz, 1H), 2.94 (m, OH, 1H), 1.16 (t, J=6.8 Hz, 3H).
^{13}C NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 172.3, 157.5, 138.9, 137.0, 130.7, 129.4, 128.6, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 126.5, 114.4, 81.0, 69.8, 66.3, 66.0, 55.3, 37.8, 15.1.

d) 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸

在水（104 ml）和二氧杂环己烷（104 ml）中用浓硫酸（27 ml）将 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基-N-(2-羟基-(R)-1-苯基乙基)丙酰胺（8.9 g; 21.22 mmol）于 90℃水解 5 小时。将该反应混合物倒入水（220 ml）中，并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤，干燥（硫酸钠），将溶剂真空蒸发，获得 6.85 g 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸与(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸的混合物，不进一步纯化直接使用。

^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.19 (d, J=8.8, 2H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.06 (dd, J=7.8 and 4.4 Hz, 1H), 3.64 (dq, J=9.8 and 6.8 Hz, 1H), 3.44 (dq, J=9.8 and 6.8 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.2 and 4.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=14.2 and 7.8 Hz, 1H), 1.19 (t, J=6.8 Hz, 3H).

e) 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯

向 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸（6.85 g）在乙醇（400 ml）内的溶液中通入氯化氢（g）。缓慢地加入亚硫酰氯（2 ml, 27.4 mmol），将该反应混合物回流 2 小时。将溶剂真空蒸发，获得 8 g 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯与 (S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯的混合物，不进一步纯化直接使用。

^{1}H NMR (300 MHz; $CDCl_3$): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, J=8.8, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.61 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 3.36 (dq, J=8.9 and 6.8 Hz, 1H), 2.97 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J=6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz; $CDCl_3$): δ 172.6, 157.6, 137.1, 130.4, 129.5, 128.6, 127.9, 127.5, 114.6, 80.4, 70.0, 66.2, 60.8, 38.5, 15.1, 14.2.

f) (S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯

使用 Pd/C 作为催化剂，将 3-(4-苄氧基苯基)-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯在乙酸乙酯中于大气压下氢化 2 小时。通过硅胶色谱法纯化，用甲苯:乙酸乙酯洗脱，获得 3.83 g（3 步的产率为 76%）(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯。

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1.18 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.24 (t, 3H, J=7 Hz), 2.96 (d, 2H, J=6.5 Hz), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 4.00 (t, 1H, 6.5 Hz), 4.18 (q, 2H, J=7 Hz), 5.30 (s, 1 OH), 6.74 (dm, 2H, J=8.5 Hz, 未拆分的), 7.10 (dm, 2H, J=8.5 Hz, 未拆分的).

^{13}C-NMR (100 MHz; $CDCl_3$): δ 14.2, 15.0, 38.4, 60.9, 66.2, 80.4, 115.1, 129.0, 130.5, 154.5, 172.7.

g) 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]乙基甲磺酸酯

将 4-(2-羟基乙基)苯基氨基甲酸叔丁酯(实施例 1(c))（2.46 g; 10.38m mol）溶于二氯甲烷（21 ml）中。加入三乙胺（2.17 ml; 15.6 mmol），将该混合物搅拌 20 分钟，然后在冰浴上冷却。缓慢地加入甲磺酰氯（1.25 g, 10.9 mmol）。将该反应混合物搅拌 3.5 小时，滤除形成的沉淀。将滤液蒸发，把残余物再溶于乙酸乙酯中。形成了

新的沉淀，将其滤除，将滤液蒸发。通过二氧化硅色谱法，用庚烷：乙酸乙酯（2:1、1:1）洗脱，获得 3 g（产率为 100%）2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]乙基甲磺酸酯。

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1.52 (s, 9H), 2.87 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 4.39 (t, 2H), 7.16 (d, 2H, J=8.45 Hz), 6.45 (bs, 1H), 7.33 (d, 2H, J=8.45 Hz)

^{13}C-NMR (100 MHz; $CDCl_3$: δ 28.2, 34.8, 37.1, 70.2, 80.3, 118.6, 129.2, 130.5, 137.3, 152.6.

(h) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯

将 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]乙基甲磺酸酯(52.9 g; 0.168 mmol)、(S)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(40 g; 0.168 mmol)和碳酸钾（69.5 g; 0.503 mmol）混合在（1200 ml）中，并回流过夜。再加入一部分 2-[4-(叔丁氧基羰基氨基)苯基]乙基甲磺酸酯(2.5 g; 7.9 mmol）。将该反应混合物回流 8 小时，然后过滤。将滤液蒸发，获得 76.6 g 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯。

将这批 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯（76.6 g）与另一批 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯（74.1 g）合并，通过快速二氧化硅色谱法纯化，首先用甲苯洗脱，然后用甲醇洗脱。获得了主要部分 80 g 酯，将其分成两份，每份 40 g，通过二氧化硅色谱法纯化，用甲苯:乙酸乙酯（2－5%）洗脱。获得了 69.9 g 纯的 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯。

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$: δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.94 (d, 2H), 3.02 (t, 2H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.95 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 6.45 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H).

(i) 3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸

将3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸乙酯（27 g; 0.06 mmol）溶于 THF（250 ml），在搅拌下加入水（250 ml），然后加入溶于少量水中的氢氧化锂水合物（3.75 g; 0.089 mmol）。将该反应混合物在室温搅拌过夜，然后通过蒸发浓缩。用乙酸乙酯将残余物洗涤一次。在冷却下用盐酸（2M）将水相酸化，并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。将残余物再溶于二氯甲烷中，通过二氧化硅色谱法纯化，用二氯甲烷:甲醇（0－100%）进行梯度洗脱，获得 21.3 g（产率为 83%）3-{4-[2-(4-叔丁氧基羰基氨基苯基)乙氧基]苯基}-(S)-2-乙氧基丙酸。

^{1}H-NMR (600 MHz; $CDCl_3$: δ 1.17 (t, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.93 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.07 (dd, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.6 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.1 (t, 2H), 6.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.28 (d, 2H).

^{13}C-NMR (100 MHz; CD_3OD): δ 15.3, 28.7, 36.1, 39.3, 67.1, 69.9, 80.7, 81.3, 115.4, 120.0, 130.3, 130.7, 131.4, 134.2, 138.8, 155.4, 159.1, 176.0.

生物活性

在 Umea ob/ob 种患肥胖性糖尿病小鼠中测试本发明化合物的生物活性。将各组小鼠通过管饲法接受本发明化合物，每天给药一次，给药 7 天。在实验的最后一天，给药 2 小时后，将处于未进食状态的小鼠麻醉，并从切开的动脉中采集血液。分析血浆中葡萄糖、胰岛素和甘油三酯的浓度。将一组相同大小的未治疗的患肥胖性糖尿病小鼠

用作对照。在实验前和实验后测定小鼠体重，将治疗小鼠的体重增加与对照小鼠的体重增加进行比较。关于治疗组小鼠葡萄糖、胰岛素和甘油三酯水平的各个值以相当于对照组相应值的百分比表示。

所希望的“治疗作用”计算表达为与对照动物相比，葡萄糖、胰岛素和甘油三酯这三个变量的平均下降百分比。将所测试的本发明化合物的治疗作用与现有技术化合物曲格列酮（以 100 μmol/kg 的口服剂量通过管饲法给药，给药 7 天）的治疗作用比较.

与以相同口服剂量给药的曲格列酮相比，所测试的本发明化合物具有更优作用，这证实了本发明所要求保护的化合物效能和效力均提高。

缩写

NIDDM	非胰岛素依赖型糖尿病
VLDL	极低密度脂蛋白
HDL	高密度脂蛋白
IRS	胰岛素抗性综合征
PPAR	过氧物酶体增殖子激活受体
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
ADDP	偶氮二羰基二哌啶
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺
EDC × HCl	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
DCC	二环己基碳化二亚胺
HBTU	O-苯并三唑-1-基-N, N, N′, N′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
TBTU	O-苯并三唑-1-基-N, N, N′, N′-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
PyBop	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基鏻
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
TEA	三乙胺
DiPEA	二异丙基乙胺
BINAP	2, 2′-二(二苯基膦基)-1, 1′-二萘基
COD	环辛二烯
LDA	二异丙基氨化锂

LHMDS	六甲基二甲硅烷基氨化锂
TLC	薄层色谱
THF	四氢呋喃
Pd/C	炭载钯
HOBt × H_2O	1-羟基苯并三唑水合物
M	多重峰
T	三重峰
s	单峰
d	双重峰
q	四重峰
qvint	五重峰
br	宽峰
dm	多双峰
rac	消旋体