

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580014521.1

[51] Int. Cl.

C07C 275/42 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 8/40 (2006.01)

A61Q 5/12 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 18 日

[11] 公开号 CN 1950335A

[22] 申请日 2005.4.29

[21] 申请号 200580014521.1

[30] 优先权

[32] 2004.5.6 [33] FR [31] 0404913

[86] 国际申请 PCT/EP2005/005797 2005.4.29

[87] 国际公布 WO2005/108352 英 2005.11.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.6

[71] 申请人 盖尔德马研究及发展公司

地址 法国瓦尔邦尼索菲亚安蒂波利斯

[72] 发明人 J·奥伯特 L·克拉里

P·毛瓦伊斯 M·里威尔

E·托里奥 J·-G·博伊特奥

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 赵苏林

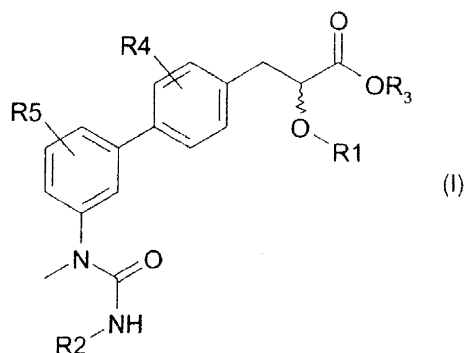
权利要求书 14 页 说明书 30 页 附图 3 页

[54] 发明名称

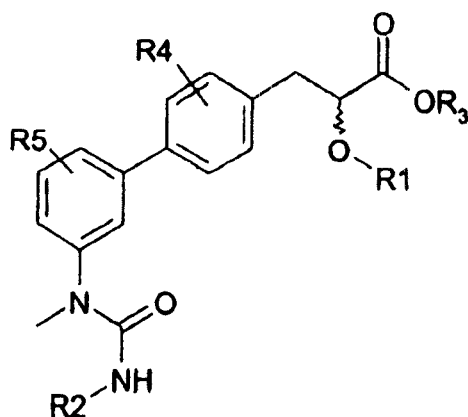
活化 PPAR- γ 型受体的新型联芳族化合物、
它们的制备方法以及它们在化妆用或药用组
合物中的用途

[57] 摘要

本发明涉及符合以下通式(I)的新型联芳族化
合物和它们的制备方法以及它们在用于人或兽药,
特别是在皮肤病以及心血管疾病、免疫疾病和/或与
脂质代谢有关的疾病方面的药用组合物,或者在化
妆组合物中的用途。



1. 式 (I) 的化合物:



(II)

其中:

- R1 表示具有 1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、甲基环丙烷基团、芳烷基或芳基;
- R2 表示具有 3-8 个碳原子的烷基;
- R3 是氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基;
- R4 和 R5 是相同或不同的, 表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团;

和所述式 (I) 化合物可能的光学和/或几何的、纯的或按各种比例混合的异构体及其可能的互变异构体, 以及所述式 (I) 化合物的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述化合物是碱金属盐或碱土金属盐或有机胺盐的形式。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其特征在于所述化合物是钠盐的形式。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 其特征在于所述化合物是氨基酸盐的形式。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其特征在于所述化合物是精氨酸盐或赖氨酸盐的形式。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其特征在于具有 1-6 个碳原子的烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、

异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、环己基、乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基基团。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于具有 3-8 个碳原子的烷基选自正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基或辛烯基基团。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述卤素原子是氟、溴或氯原子。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述芳烷基选自苄基、苄乙基或萘-2-基-甲基基团，它们是未取代的或被一个或多个选自卤素原子、CF₃基团、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、羟基或者未保护的或未取代的或任选地被至少一个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基官能团、或羧基官能团所取代。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述芳基是苯基、联苯基、肉桂基或萘基基团，它们可以被卤素原子、CF₃基团、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、硝基官能团、聚醚基团、芳基、苯甲酰基、烷基酯基、羧酸、任选地用乙酰基或苯甲酰基保护的羟基、或任选地用乙酰基或苯甲酰基保护或者任选地被至少一个具有 1-6 个碳原子的烷基取代的氨基官能团单-或二取代。

11. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述烷氧基是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、己氧基、苄氧基或苯氧基基团，它们可以任选地被具有 1-6 个碳原子的烷基取代。

12. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述的聚醚基团是被至少一个氧原子间断的具有 1-6 个碳原子的基团，如甲氧基甲氧基、甲氧基亚甲基、乙氧基甲氧基、乙氧基亚甲基或甲氧基乙氧基甲氧基基团。

13. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物，其特征在于所述的烷基酯基团是被具有 1-6 个碳原子的烷基取代的羧酸酯官能团。

14. 根据权利要求 1 的化合物，其特征在于它选自单独或作为混

合物的下述化合物:

1). 2(S)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

2). 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

3). 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,

4). 2(S)-丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

5). 2(S)-苄氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

6). 2(S)-烯丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

7). 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,

8). 3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-丙氧基丙酸,

9). 2(S)-烯丙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

10). 2(S)-苄氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

11). 2(S)-甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

12). 3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-甲氧基丙酸,

13). 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-丙基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

14). 3-[3'-(3-环丙基甲基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,

15). 3-[3'-(3-环戊基甲基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸

16). 2(S)-乙氧基-3-[3-氟-3'-(1-甲基-3-戊基-脲

基)联苯基-4-基]丙酸,

17). 2(S)-乙氧基-3-[4'-氟-3'-(1-甲基-3-戊基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,

18). 3-[3,4'-二氟-3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,

19). 2(S)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基-脲基)联苯基-4-基]丙酸甲酯,

20). 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]丙酸甲酯,

21). 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(3-环丙基-甲基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸,

22). 3-{3'-[3-(2-环己基乙基)-1-甲基脲基]-联苯基-4-基}-2(S)-乙氧基丙酸,

23). 2(R)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

24). 2(R)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

25). 2-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸,

26). 2(R)-烯丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

27). 3-[3'-(3-烯丙基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,

28). 3-[3'-(3-烯丙基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸烯丙基酯。

15. 根据权利要求1-5任一项的化合物,其特征在於所述化合物具有至少一个下述特征:

- R1 是选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基或叔丁基基团的烷基、甲基环丙烷基团或苄基,

- R2 表示选自正戊基、异戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基、正庚基或异庚基的烷基,

- R3 表示氢原子,

- R4 和/或 R5 选自氢原子或氟原子。

16. 化妆组合物，其特征在于它包含在生理学上可接受的介质中的至少一种如权利要求 1-15 中的任一项所定义的化合物。

17. 根据权利要求 16 的化妆组合物，其特征在于根据权利要求 1-15 中任一项的化合物相对于所述组合物总重量的浓度为 0.001% 至 3%。

18. 如权利要求 16 和 17 中任一项所定义的组合物用于身体或头发卫生中的化妆用途。

19. 作为药物的根据权利要求 1-15 中任一项的化合物。

20. 根据权利要求 1-15 中任一项的化合物在制备用于调节和/或恢复皮肤脂质代谢的组合物中的用途。

21. 根据权利要求 1-15 中任一项的一种或多种化合物在制备用于治疗下述疾病的药用组合物中的用途：

1) 治疗与涉及分化和增殖的角质化障碍有关的皮肤病，特别是用于治疗寻常痤疮、粉刺或多形痤疮、红斑痤疮、结节性囊性痤疮、聚合性痤疮、老年性痤疮和继发性痤疮，如日光性、药物性或职业性痤疮；

2) 治疗其它类型角质化疾病，特别是鱼鳞癣、鳞癣状病症、Darrier 氏病、掌跖角化病、粘膜白斑病和粘膜白斑样病，或皮肤或粘膜（口部）苔癣病；

3) 治疗其它与炎性免疫变应性组分有关并且伴随或不伴随细胞增殖紊乱的皮肤病，特别是所有形式的牛皮癣，无论是皮肤的、粘膜的，还是指甲的牛皮癣，甚至是风湿性牛皮癣，或者皮肤特应性反应，如湿疹、或呼吸道特应性反应或齿龈肥大；

4) 治疗所有的真皮或表皮增殖，无论是良性的还是恶性的，以及无论是否由病毒引起的，如普通疣、扁平疣和疣状表皮发育不良，或鲜红或口腔乳头状瘤病、T 淋巴瘤和可由紫外线引起的增殖，特别是基底细胞和棘细胞上皮癌，以及所有癌症前期的皮肤病变，如角化棘皮瘤；

5) 治疗其它皮肤病，例如免疫性皮肤病，如红斑狼疮、免疫性大疱疾病和胶原病，如硬皮病；

6) 治疗与免疫有关的皮肤病或全身性疾病；

7) 治疗由紫外线照射引起的皮肤病, 用于修复或防止皮肤老化, 无论是光致老化还是年龄性老化, 或者用于减轻光化性角化和色素沉着, 或者任何与年龄性老化或光致老化相关的疾病, 如干燥病;

8) 治疗皮脂功能紊乱, 如痤疮的皮脂分泌过多或单纯性脂溢;

9) 治疗或预防瘢痕形成疾病, 或预防或修复扩张痕;

10) 治疗色素沉着疾病, 如色素沉着过度、黑斑病、色素沉着不足或白癫风;

11) 治疗脂质代谢疾病, 如肥胖、血脂过多症、胰岛素依赖性糖尿病;

12) 治疗炎性疾病, 如关节炎;

13) 治疗或预防癌症或癌症前期的病症;

14) 治疗或预防各种原因的脱发, 特别是化疗或辐射引起的脱发;

15) 治疗免疫系统疾病, 如哮喘、I型糖尿病、多发性硬化症或其它免疫系统的选择性机能障碍;

16) 治疗心血管系统疾病, 如动脉硬化或高血压。

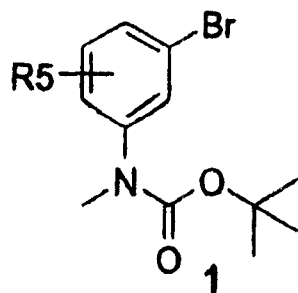
22. 药物组合物, 其特征在于所述组合物包含在生理学上可接受的载体中的至少一种如权利要求 1-15 中任一项中所定义的化合物。

23. 根据权利要求 22 的组合物, 其特征在于根据权利要求 1-15 中任一项的化合物相对于所述组合物总重量的浓度为 0.001% 至 10%。

24. 根据权利要求 22 的组合物, 其特征在于根据权利要求 1-15 中任一项的化合物相对于所述组合物总重量的浓度为 0.01% 至 1%。

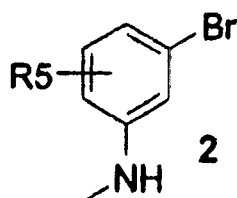
25. 式 (I) 化合物或所述式 (I) 化合物的可能的光学和/或几何的、纯的或各种比例的混合物形式的异构体、可能的互变异构形式, 或所述的式 (I) 化合物的盐的合成方法, 其特征在于包含以下阶段:

a) 从 3-溴苯胺出发, 通过用二碳酸二(叔丁基)酯保护所述的胺并随后在氯化钠存在下进行甲基化来制备式 1 化合物:



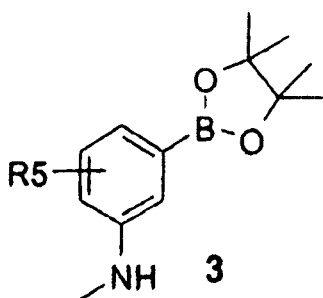
其中 R5 表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团；

b) 通过用酸处理化合物 1 来制备化合物 2:



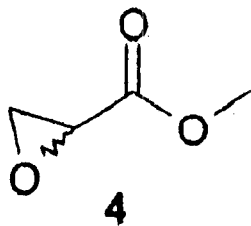
R5 如上所定义；

c) 在催化剂的存在下，使化合物 2 与频哪醇硼烷反应来制备化合物 3:

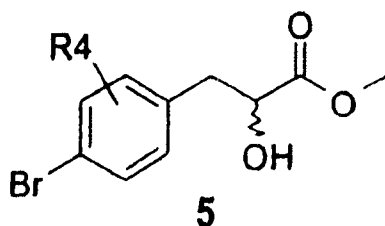


R5 如上所定义；

d) 通过用铜酸芳基酯处理环氧化物 4:

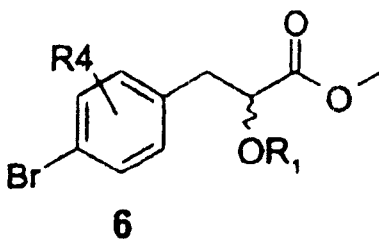


来制备化合物 5:



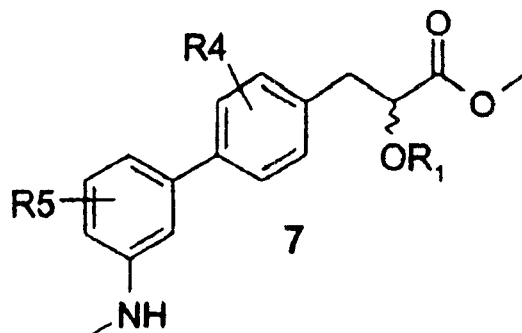
R4 表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团;

e) 在氧化银的存在下, 通过使化合物 5 与烷基卤反应来制备化合物 6:



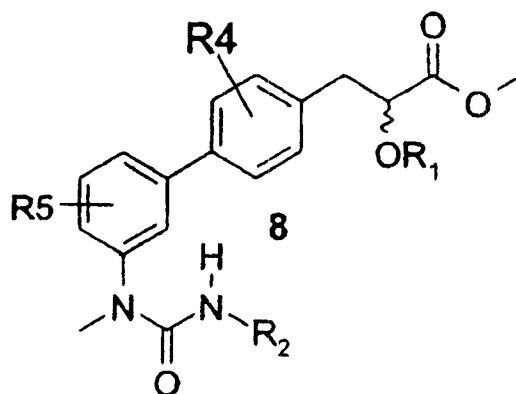
R1 表示具有 1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、甲基环丙烷基团、芳烷基或芳基和 R4 如上所定义;

f) 在四(三苯基膦)合钯的存在下, 根据 Suzuki 型反应, 将化合物 6 和化合物 3 偶合来制备化合物 7:



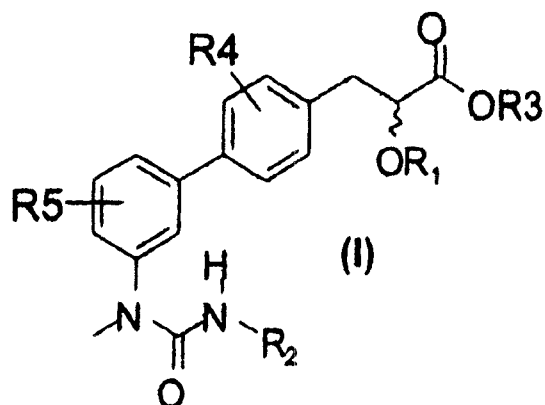
R1、R4 和 R5 如上所定义；

g) 通过化合物 7 和异氰酸烷基酯之间的反应来制备化合物 8:



R2 表示具有 3 - 8 个碳原子的烷基和 R1、R4 和 R5 如上所定义；

h) 制备化合物 (I) :



h1) 当 R3 是烷基时: 在酸的存在下, 通过化合物 8 和醇的酯交换

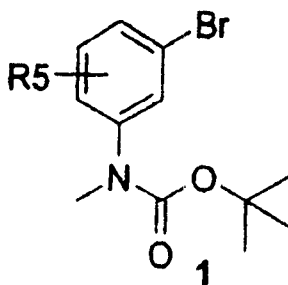
反应来制备化合物 (I) ,

或者

h2) 当 R3 是氢原子时: 在碱的存在下, 通过化合物 8 的皂化反应来制备化合物 (I) 。

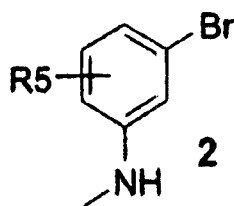
26. 式 (I) 化合物或所述式 (I) 化合物的可能的光学和/或几何的、纯的或按各种比例的混合物形式的异构体、可能的互变异构形式, 或所述的式 (I) 化合物的盐的合成方法, 其特征在于包含以下阶段:

a) 从 3-溴苯胺开始, 通过用二碳酸二(叔丁基)酯保护所述的胺并随后在氯化钠存在下进行甲基化来制备式 1 化合物:



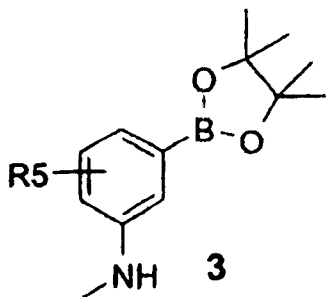
其中 R5 表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团;

b) 通过用酸处理化合物 1 来制备化合物 2:



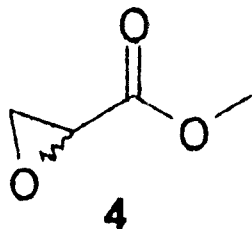
R5 如上所定义;

c) 在催化剂的存在下, 使化合物 2 与频哪醇硼烷反应来制备化合物 3:

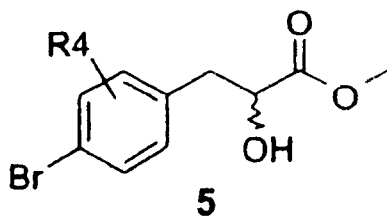


R5 如上所定义；

d) 通过在叔-丁基锂和氟化铜的存在下用芳基卤处理环氧化物
4:

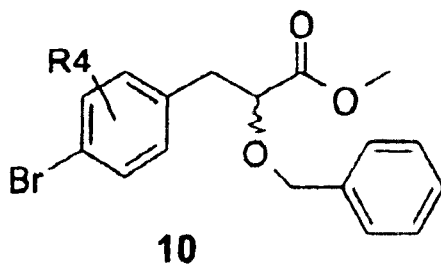


来制备化合物 5:



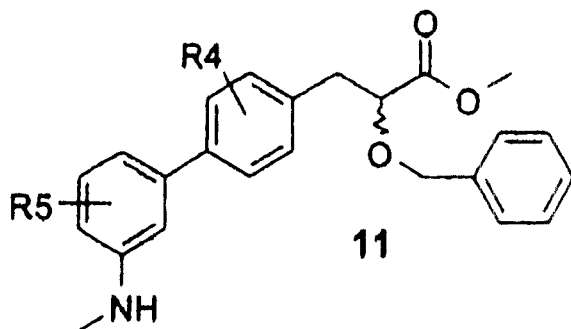
R4 表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团；

i) 在氧化银的存在下，通过使化合物 5 与苄基卤反应来制备化合物 10:



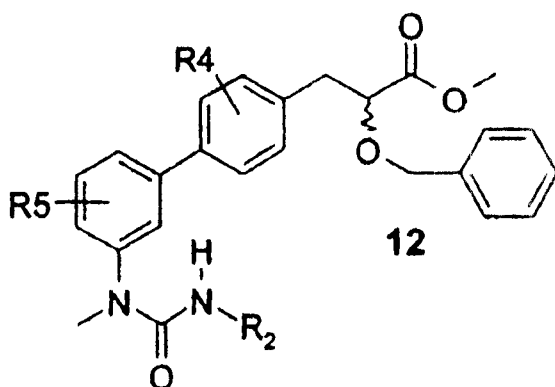
R4 如上所定义；

j) 使用钯催化剂，通过 Suzuki 型反应，将化合物 10 和化合物 3 偶合来制备化合物 11：



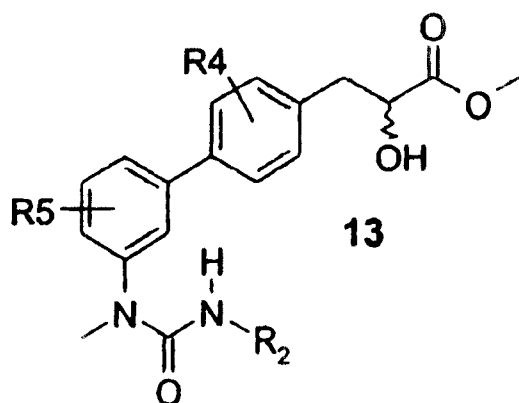
R4 和 R5 如上所定义；

k) 通过化合物 11 和异氰酸烷基酯之间的反应来制备化合物 12，其中 R2、R4 和 R5 如式 (I) 中所定义，



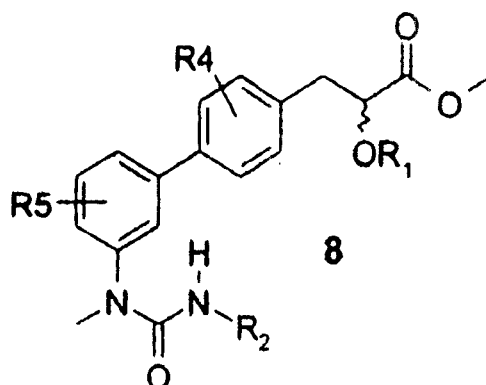
R2 表示具有 3-8 个碳原子的烷基并且 R4 和 R5 如上所定义；

l) 通过在钯/炭的存在下，化合物 12 与氢的氢解反应来制备醇 13：



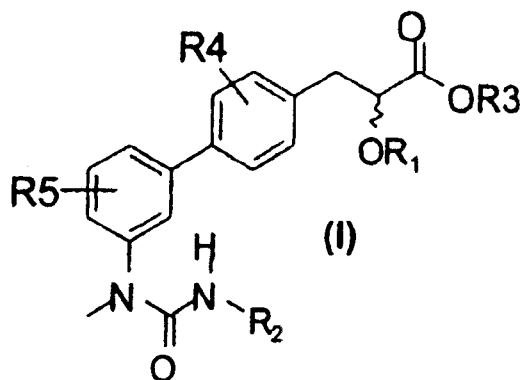
R_2 、 R_4 和 R_5 如上所定义；

m) 在氧化银的存在下，通过使化合物 13 与烷基卤反应来制备化合物 8，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 如式 (I) 中所定义，



R_1 表示具有 1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、甲基环丙烷基团、芳烷基或芳基和 R_2 、 R_4 和 R_5 如上所定义；

n) 化合物 (I) 制备：



n1) 当 R3 是烷基时: 在酸的存在下, 通过化合物 8 和醇的酯交换反应来制备化合物 (I),

或者

n2) 当 R3 是氢原子时: 在碱的存在下, 通过化合物 8 的皂化反应来制备化合物 (I)。

**活化 PPAR- γ 型受体的新型联芳族化合物、
它们的制备方法以及它们在化妆用或药用组合物中的用途**

本发明涉及作为新型有用的工业产物的一类联芳族化合物，它们是过氧化物酶体增殖活化受体 γ 亚型 (PPAR- γ) 的受体的活化剂。本发明也涉及它们的制备方法以及它们在用于人或兽药的药用组合物、或者在化妆组合物中的用途。

PPAR 型受体的活性已成为许多研究的对象。作为例子可提到的有标题为 “Differential Expression of Peroxisome Proliferator - Activated Receptor Subtypes during the Differentiation of Human Keratinocytes (在人角化细胞分化期间过氧化物酶体增殖活化受体亚型的差异表达)” 的文章，Michel Rivier 等人，J. Invest. Dermatol., 1998, 111, 1116 - 1121 页，其中列出了大量有关 PPAR 型受体的参考文献。作为例子可提到的有题为 “The PPARs: From orphan receptors to Drug Discovery (PPAR: 从孤独受体到药物发现)” 的报导，Timothy M. Willson 等人，J. Med. Chem., 2000, 43, 527 - 550 页。

PPAR 受体通过结合到被称为过氧化物酶体增殖剂应答单元 (PPRE) 的 DNA 序列的单元上，以带有类视黄醇的 X 受体 (称为 RXR) 的异二聚体形式来活化转录。

已经鉴别和描述了三种人 PPAR 亚型：PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ (或 NUC1)。

PPAR α 主要在肝脏中表达，而 PPAR δ 则普遍存在。

PPAR γ 是这三种亚型中研究最广的。所有的参考资料都表明 PPAR γ 在其得到充分表达的脂肪细胞中起着决定性的调节脂肪细胞分化的作用。它在系统脂质体内稳态中也起着重要的作用。

而且，本申请人已在专利申请 FR98/02894 中公开了活化 PPAR γ 的化合物在制备用于治疗与表皮细胞分化异常相关的皮肤疾病的药用组合物中的用途。

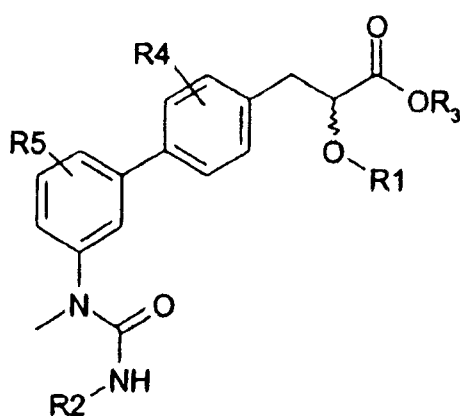
本申请人还在其专利 FR 2812876 中公开了一类联芳族化合物，它们是 PPAR γ 受体活化剂。

本发明的一个目的是提供一类新的活化 PPAR γ 的化合物，相对于

现有技术状态以及特别是专利 FR 2812876 中已知的化合物，这类化合物显示出显著提高的生物学活性。

根据本发明，本申请人现已发现一组符合下述式 (I) 的限定的化合物，它们显示出令人惊讶的生物学活性，特别是对 PPAR γ 受体的结合亲和性相对于专利 FR 2812876 中的化合物显著地提高了。这一提高的结合亲和性尤其从惊人低的表现离解常数 (K_{dApp}) 值显现出来，如下面所解释。

因此，本发明涉及符合下述通式 (I) 的化合物：



(II)

其中：

- R1 表示具有 1-6 个碳原子的烷基、乙酰基、甲基环丙烷基团、芳烷基或芳基；
- R2 表示具有 3-8 个碳原子的烷基；
- R3 是氢原子或具有 1-6 个碳原子的烷基；
- R4 和 R5 是相同或不同的，表示氢原子、卤素原子、羟基、具有 1-6 个碳原子的烷基、烷氧基、苄氧基或三氟甲基基团；

和所述式 (I) 化合物可能的光学和/或几何的、纯的或按各种比例混合的异构体及可能的互变异构形式，以及所述式 (I) 化合物的盐。

对于上述式 (I) 化合物，术语“几何异构体”是指顺式/反式或 E/Z 异构。更具体地，存在于通式 (I) 化合物的各种取代基中的可能的双键或键可具有 E 或 Z 构型。这些纯的或不纯的、单独的或作为混合物的几何异构体形成式 (I) 化合物的不可分割的部分。

术语“旋光异构体”包括所有的单独或作为混合物的异构体形式，

它们由于分子中导致一束偏振光旋转的一个或多个对称轴和/或中心而出现。更具体地，术语“旋光异构体”包括纯净形式或作为混合物的旋光对映体和非对映异构体。

当根据本发明的化合物是盐的形式时，优选为碱金属盐，特别是钠盐，或碱土金属盐或有机胺盐，更具体地是氨基酸（如精氨酸或赖氨酸）的盐。

根据本发明，术语“具有1-6个碳原子的烷基”被理解为优选地是指任选地带支链的、饱和的或不饱和的、直链的或环状的烷基基团，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、环己基、乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基基团。

根据本发明，术语“具有3-8个碳原子的烷基”被理解为优选地是指包含3-8个碳原子的任选地带支链的、饱和的或不饱和的、直链的或环状的烷基基团，并且优选正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基或辛烯基基团。

术语“卤素原子”被理解为优选地是指氟、氯或溴原子。

术语“芳烷基”被理解为优选地是指苄基、苄乙基或苊-2-基-甲基，它们是未取代的或被一个或多个选自卤素原子、 CF_3 基团、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、羟基或者未保护的或未取代的或任选地被至少一个具有1-6个碳原子的烷基取代的氨基官能团、或羧基官能团取代。

术语“芳基”被理解为优选地是指苯基、联苯基、肉桂基或萘基基团，它们可以被卤素原子、 CF_3 基团、具有1-6个碳原子的烷基、具有1-6个碳原子的烷氧基、硝基官能团、聚醚基团、芳基、苯甲酰基、烷基酯基、羧酸、任选地用乙酰基或苯甲酰基保护的羟基、或任选地用乙酰基或苯甲酰基保护或者任选地被至少一个具有1-6个碳原子的烷基取代的氨基官能团单-或二取代。

术语“烷氧基”被理解为优选地是指甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、己氧基、苄氧基或苯氧基基团，它们可以任选地被具有1-6个碳原子的烷基取代。

术语“聚醚基团”被理解为优选地是指被至少一个氧原子间断的具有1-6个碳原子的基团,如甲氧基甲氧基、甲氧基亚甲基、乙氧基甲氧基、乙氧基亚甲基或甲氧基乙氧基甲氧基。

术语“烷基酯基团”被理解为是指被具有1-6个碳原子的烷基取代的羧酸酯官能团。

在本发明范围内的上述式(I)化合物中,具体可以提到下述化合物(单独或作为混合物): 1. 2(S)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

2. 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

3. 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,

4. 2(S)-丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

5. 2(S)-苄氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

6. 2(S)-烯丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

7. 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,

8. 3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-丙氧基丙酸,

9. 2(S)-烯丙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

10. 2(S)-苄氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

11. 2(S)-甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

12. 3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-甲氧基丙酸,

13. 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-丙基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,

14. 3-[3'-(3-环丙基甲基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,
15. 3-[3'-(3-环戊基甲基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸
16. 2(S)-乙氧基-3-[3-氟-3'-(1-甲基-3-戊基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,
17. 2(S)-乙氧基-3-[4'-氟-3'-(1-甲基-3-戊基-脲基)联苯基-4-基]丙酸,
18. 3-[3,4'-二氟-3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,
19. 2(S)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基-脲基)联苯基-4-基]丙酸甲酯,
20. 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]丙酸甲酯,
21. 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(3-环丙基-甲基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸,
22. 3-{3'-[3-(2-环己基乙基)-1-甲基脲基]-联苯基-4-基}-2(S)-乙氧基丙酸,
23. 2(R)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,
24. 2(R)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,
25. 2-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸,
26. 2(R)-烯丙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)-联苯基-4-基]丙酸,
27. 3-[3'-(3-烯丙基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸,
28. 3-[3'-(3-烯丙基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]-2(S)-乙氧基丙酸烯丙基酯。

根据本发明,更具体优选的式(I)化合物是具有至少一个下述特征的化合物:

- R1 是选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基或叔丁基基团的烷基、甲基-环丙烷基团或苄基，
- R2 表示选自正戊基、异戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基、正庚基或异庚基的烷基，
- R3 表示氢原子，
- R4 和/或 R5 选自氢原子或氟原子。

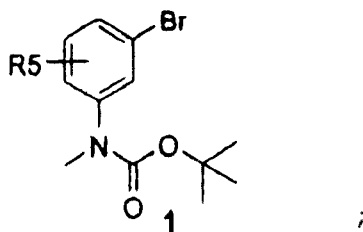
具体地，根据本发明，优选具有所有下述特征的式 (I) 化合物：

- R1 是选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基或叔丁基基团的烷基、甲基-环丙烷基团或苄基，
- R2 表示选自正戊基、异戊基、环戊基、正己基、异己基、环己基、正庚基或异庚基基团的烷基，
- R3 表示氢原子，
- R4 和/或 R5 选自氢原子或氟原子。

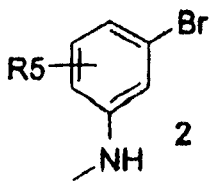
更具体地，本发明涉及符合通式 (I) 化合物，或所述的式 (I) 化合物的可能的光学和/或几何的、纯的或各种比例的混合物形式的异构体、可能的互变异构体，或所述的式 (I) 化合物的盐的合成方法，其特征在于包含以下阶段：

在下述对照图 1 进行阅读的阶段中，除非另有指明，化合物 1-20 的 R1、R2、R3、R4 和 R5 基团与通式 (I) 化合物中定义的相同。

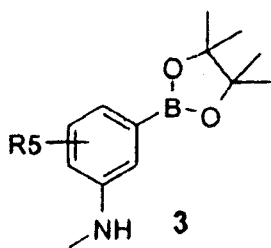
a) 从商品化的任选地被 R5 基团取代的 3-溴苯胺出发，通过用二碳酸二(叔丁基)酯保护所述胺并随后在氢氧化钠的存在下进行甲基化，例如，在氢氧化钠存在下，用甲基碘进行甲基化来制备式 1 化合物：



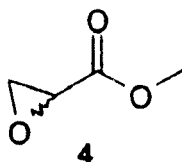
b) 通过用酸 (例如，三氟乙酸) 处理化合物 1 来制备化合物 2:



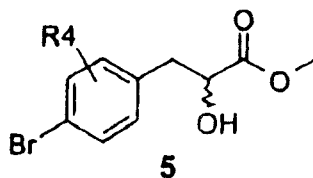
c) 在催化剂（例如，二氯化钨、二苯基膦基丙烷二茂铁）的存在下，使化合物 2 与频哪醇硼烷反应来制备化合物 3:



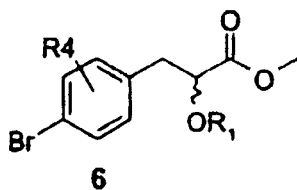
d) 通过使用在叔-丁基锂和氟化铜的存在下通过芳基卤（例如，1,4-二溴苯）的反应得到的铜酸芳基酯处理商品化的环氧化物 4:



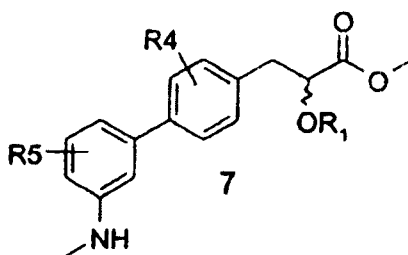
来制备化合物 5:



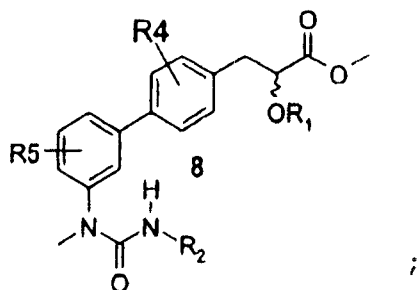
e) 例如在氧化银的存在下，通过使化合物 5 与烷基卤（例如，乙基碘）反应，以防止任何外消旋作用的问题来制备化合物 6:



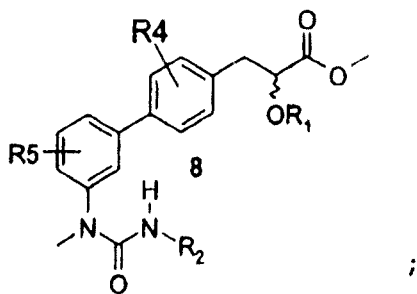
f) 在四(三苯基膦)合钯的存在下, 根据 Suzuki 型反应, 将化合物 6 和化合物 3 偶合来制备化合物 7:



g) 通过化合物 7 和异氰酸烷基酯 (例如, 异氰酸庚基酯) 之间的反应来制备化合物 8:



h) 化合物 (I) 的制备:



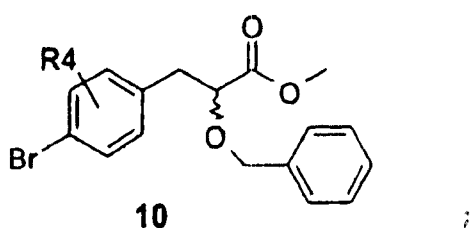
h1) 当 R3 是烷基时: 在酸 (例如硫酸) 的存在下, 通过化合物 8

和醇的酯交换反应来制备化合物 (I)，或者

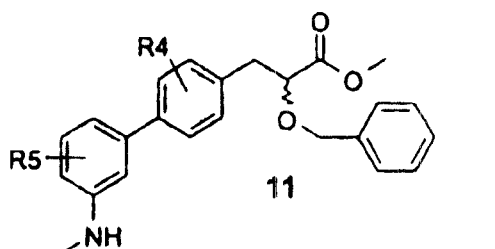
h2) 当 R3 是氢原子时：在碱（例如，氢氧化钠）的存在下，通过化合物 8 的皂化反应来制备化合物 (I)。

根据合成式 (I) 化合物的另一种有利的方法，按照 a) 至 c) 部分的定义重复制备化合物 3 的阶段以及按照 d) 部分的定义重复制备化合物 5 的阶段，随后开始下面的阶段：

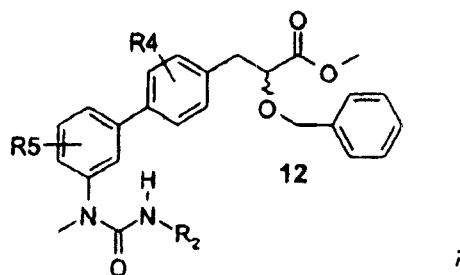
i) 通过在氧化银的存在下，用苄基卤处理化合物 5 来制备化合物 10：



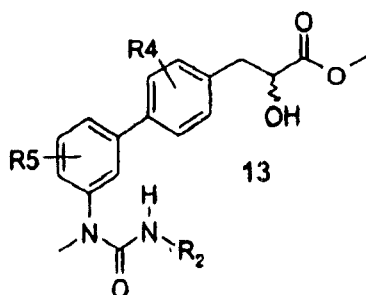
j) 按照 Suzuki 型反应，使用钯催化剂（例如，四（三苯基膦）合钯），通过将化合物 10 与化合物 3 偶合来制备化合物 11：



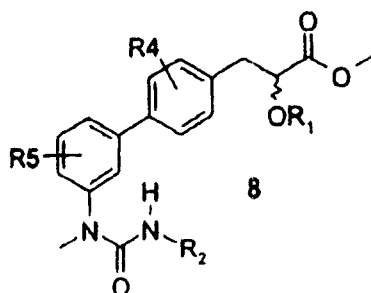
k) 通过化合物 11 和异氰酸烷基酯（例如，异氰酸庚基酯）之间的反应来制备化合物 12：



l) 通过在钯/炭的存在下，化合物 12 与氢的氢解反应来制备醇 13：



m) 在氧化银的存在下, 通过使化合物 13 与烷基卤 (例如, 烯丙基溴) 反应来制备化合物 8:



n) 从阶段 h) 中所定义的化合物 8 制备化合物 (I), 备选方案 n1) 和 n2) 等同于备选方案 h1) 和 h2)。

还可以根据图 2 的合成路线 2a 表示的反应方案得到式(I)化合物, 在碱 (例如, 氢化钠、丁基锂或叔丁醇钾) 的存在下, 从醛衍生物 15 出发, 采用磷酸酯 16 按照 Horner 型反应, 然后在钨/炭的存在下氢化, 并任选地在蛋白酶 2A 的存在下进行酶拆分, 以得到 (S) 对映体。按照这种合成方法, R1、R2、R3、R4 和 R5 如上所定义。

按照图 2 的合成路线 2b 表示的反应方案也可以得到所述式(I)化合物, 通过 4 (S) - 苄基噁唑烷 - 2 - 酮和 2 - 烷氧基乙酰氯的反应制备所述 Evans 衍生物, 接着将具有明确手性的 Evans 衍生物与醛衍生物 15 在二丁基硼三氟甲磺酸盐存在下缩合, 例如产生衍生物 19。通过 Barton 反应使化合物 19 脱氧而产生化合物 20。通过例如在氢氧化锂的存在下的皂化反应, 或通过例如与甲醇钠在甲醇中的酯交换, 从化合物 20 得到化合物 (I)。按照这种合成方法, R1、R2、R3、R4 和 R5 如上所定义。

根据本发明, 术语 “Evans 衍生物” 被理解为优选地是指具有明确

手性的噁唑烷-2-酮衍生物,例如,4(S)-苄基噁唑烷-2-酮衍生物。

根据本发明,术语“Barton 反应”被理解为是指在图2中考虑的合成路线2b的情况下氯代硫羧甲酸苯酯与化合物19的羟基的反应,接着在氢化三丁基锡的存在下进行游离基反应。

根据本发明的化合物表现出对PPAR型受体的调节性质。在反式激活试验中测量针对PPAR α 、 δ 和 γ 受体的这种活性,并通过表观离解常数(KdApp)定量这种活性,如下面的实施例7中所述。

对于在现有技术指引下的本领域技术人员而言不是显而易见的,根据本发明的优选的化合物表现出令人惊讶的生物学活性,特别是对PPAR δ 受体的结合亲和性比根据专利FR 2812876的化合物显著地增加了。根据本发明的化合物对PPAR γ 受体的KdApp值列在实施例7中并在表1中举例说明,其中将它们与专利申请FR 2812876中的化合物进行比较:很明显它们小于1 nM并且有利地小于0.1 nM,即比专利FR 2812876描述的化合物的KdApp值(表1)至少低120倍和最高低几千倍,反映出根据本发明的化合物对PPAR γ 受体显著地增加的亲合力。在表1中,排列出根据本发明的一些化合物和根据现有技术的一些化合物对PPAR γ 受体的KdApp值,考虑具有相似的取代基的化合物。具体地,根据本发明的R1基团相当于根据FR 2812876的化合物的R10基团,以及根据本发明的R2基团相当于根据FR 2812876的化合物的R4基团。

具体地,根据本发明的化合物是特定的PPAR γ 型受体的调节剂,也就是它们表现出对PPAR α 或PPAR δ 受体的KdApp与对PPAR γ 受体的KdApp的比值大于或等于10。优选地,这种PPAR α /PPAR γ 或PPAR δ /PPAR γ 的比值大于或等于50,更有利地为大于或等于100。

本发明的另一个主题是作为药物的上述式(I)化合物。

本发明的化合物特别适合于下述治疗:

1) 治疗与涉及分化和增殖的角质化障碍有关的皮肤病,特别是用于治疗寻常痤疮、粉刺或多形痤疮、红斑痤疮、结节性囊性痤疮、聚合性痤疮、老年性痤疮和继发性痤疮,如日光性、药物性或职业性痤疮;

2) 治疗其它类型角质化疾病,特别是鱼鳞癣、鳞癣状病症、Darrier

氏病、掌跖角化病、粘膜白斑病和粘膜白斑样病，或皮肤或粘膜（口部）苔癣病；

3) 治疗其它与炎性免疫变应性组分有关并且伴随或不伴随细胞增殖紊乱的皮肤病，特别是所有形式的牛皮癣，无论是皮肤的、粘膜的，还是指甲的牛皮癣，甚至是风湿性牛皮癣，或者皮肤特应性反应，如湿疹、或呼吸道特应性反应或齿龈肥大；

4) 治疗所有的真皮或表皮增殖，无论是良性的还是恶性的，以及无论是否由病毒引起的，如普通疣、扁平疣和疣状表皮发育不良，或鲜红或口腔乳头状瘤病、T 淋巴瘤和可由紫外线引起的增殖，特别是基底细胞和棘细胞上皮癌，以及所有癌症前期的皮肤病变，如角化棘皮瘤；

5) 治疗其它皮肤病，例如免疫性皮肤病，如红斑狼疮、免疫性大疱疾病和胶原病，如硬皮病；

6) 治疗与免疫有关的皮肤病或全身性疾病；

7) 治疗由紫外线照射引起的皮肤病，用于修复或防止皮肤老化，无论是光致老化还是年龄性老化，或者用于减轻光化性角化和色素沉着，或者任何与年龄性老化或光致老化相关的疾病，如干燥病；

8) 治疗皮脂功能紊乱，如痤疮的皮脂分泌过多或单纯性脂溢；

9) 治疗或预防瘢痕形成疾病，或预防或修复扩张痕；

10) 治疗色素沉着疾病，如色素沉着过度、黑斑病、色素沉着不足或白癜风；

11) 治疗脂质代谢疾病，如肥胖、血脂过多症、胰岛素依赖性糖尿病；

12) 治疗炎性疾病，如关节炎；

13) 治疗或预防癌症或癌症前期的病症；

14) 治疗或预防各种原因的脱发，特别是化疗或辐射引起的脱发；

15) 治疗免疫系统疾病，如哮喘、I 型糖尿病、多发性硬化症或其它免疫系统的选择性机能障碍；

16) 治疗心血管系统疾病，如动脉硬化或高血压。

本发明的另一主题是包含在生理学上可接受的介质中的至少一种如上定义的式 (I) 化合物的药物组合物或化妆组合物。

本发明的另一主题是式 (I) 化合物在制备治疗上述疾病，特别是

调节和/或恢复皮肤脂质代谢的组合物中的用途。

根据本发明的组合物可以通过口服、非肠道途径、局部或眼部途径给予。优选地，将所述药用组合物包装成适于局部施用的形式。

通过口服给予时，所述组合物，更具体地说是所述药用组合物可以是可控释的片剂（包括糖衣片）、硬明胶胶囊、糖浆剂、混悬剂、溶液剂、粉剂、颗粒剂、乳剂，或者脂质或聚合物微球或纳米球或囊的形式。通过胃肠外途径给予时，所述组合物可以是用于输液或注射的溶液剂或混悬剂。

根据本发明化合物通常以大约 0.001mg/kg 至 100mg/kg 体重的日剂量，分 1-3 次给予。

所述化合物以占组合物重量的 0.001% 至 10%，优选 0.01% 至 1% 的量全身使用。

通过局部给予时，本发明的药物组合物更具体地用于治疗皮肤和粘膜，可以是软膏、乳膏、乳剂、油膏、粉剂、浸渍垫、溶液剂、凝胶、喷雾剂、洗剂或混悬剂的形式。它也可以是可控释的脂质或聚合物微球或纳米球或囊或者聚合物贴片和水凝胶的形式。这种局部给药组合物可以是无水形式、含水形式或乳剂形式。

通常以占组合物总重量 0.001% 至 10%，优选 0.01% 至 1% 的浓度局部使用所述化合物。

根据本发明的式 (I) 化合物也用于化妆品领域，具体地说是用于身体和头发卫生，更具体地说是用于调节和/或恢复皮肤脂质代谢。与先前已知的产品相比，这些式 (I) 化合物具有其它有利的特性，特别是抗炎或缓解特性，所述特性使得这些化合物成为刺激性较小，从而成为更好地被耐受的化合物。

本发明的另一主题是包含在生理学上可接受的载体中的至少一种式 (I) 化合物的组合物用于身体或皮肤卫生的化妆用途。

根据本发明的化妆组合物包含在化妆上可接受的载体中的至少一种式 (I) 化合物或其光学或几何异构体或其盐，所述化妆组合物通常可以是乳膏、乳剂、洗剂、凝胶、脂质或聚合物微球或纳米球或囊、肥皂或香波的形式。

化妆组合物中式 (I) 化合物相对于组合物总重量的浓度为 0.001% 至 3%。

当然，上述组合物也可以另外含有惰性或者甚至药效活性的添加剂或这些添加剂的组合，具体地有：湿润剂；脱色剂，如氢醌、壬二酸、咖啡酸或曲酸；润肤剂；保湿剂，如甘油、聚乙二醇（PEG）400、硫吗啉酮（thiamorpholinone）及其衍生物或尿素；抗皮脂溢剂或抗痤疮剂，如S-羧甲基半胱氨酸、S-苄基半胱胺、它们的盐或它们的衍生物、或者过氧化苯甲酰；抗真菌剂，如酮康唑或4,5-聚亚甲基-3-异噻唑烷酮；抗细菌剂，类胡萝卜素，特别是 β -胡萝卜素；抗牛皮癣剂，如蒽林及其衍生物；二十碳-5, 8, 11, 14-四酸和二十碳-5, 8, 11-三酸、其酯和酰胺，以及，最后是视黄醇类。式（I）化合物也可以与维生素D或其衍生物、皮质类固醇、自由基清除剂、 α -羟基酸或 α -酮酸或其衍生物、或离子通道封阻剂混合。

这些组合物还可以含有香味增强剂，防腐剂如对羟基苯甲酸酯，稳定剂，水分调节剂，pH调节剂，渗透压调整剂，乳化剂，UV-A和UV-B掩蔽剂，或抗氧化剂如 α -生育酚、丁基羟基茴香醚或者丁基羟基甲苯。

当然，本领域技术人员将会小心地选择待加入到这些组合物中的任选化合物，以使本发明固有的有利特性不受或者实质上不受预计加入物质的不利影响。

本发明的另一主题涉及为使皮肤更加美观的化妆方法，其特征在于将包含至少一种如上定义的式（I）化合物的组合物施用到皮肤上。对皮肤脂质代谢的调节和/或恢复使获得具有更加美观的表观的皮肤成为可能。

下面将举例说明几个根据本发明的式（I）活性化合物的制备、这些化合物的生物学活性结果以及基于这些化合物的各种具体制剂的实施例，但这些描述是为了举例说明，不作任何限制。

实施例 1: 2(S)-乙氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸

a) (3-溴苯基)氨基甲酸叔丁基酯

在室温下，将120 g (549 mmol) 二碳酸二(叔丁基)酯以少量加入到94 g (549 mmol) 3-溴苯胺和1L 二氯甲烷的混合物中。搅拌18小时后，将反应混合物倒入冰冷冷却的水中并用二氯甲烷萃取。通过沉

淀分离有机相、经硫酸镁干燥并蒸干。得到 138 g (3-溴苄基)氨基甲酸叔丁酯。收率=98%。

b) (3-溴苄基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯

将 19 g (475 mmol) 氯化钠 (60% 油溶液) 以少量加入到 114 g (447 mmol) (3-溴苄基)氨基甲酸叔丁酯在 800 ml 二甲基甲酰胺的溶液中, 并搅拌反应介质直到气体停止放出。滴加 29.3 ml (470 mmol) 甲基碘并持续搅拌 18 小时。将反应介质倒入冰冷冷却的水中并用乙酸乙酯萃取。通过沉淀分离有机相, 经硫酸镁干燥并蒸干。得到 115 g (3-溴苄基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。收率=95%。

c) (4'-甲酰基联苯基-3-基)甲基-氨基甲酸叔丁酯

将 307 ml (615 mmol) 碳酸钾水溶液 (2M) 滴加到 61.5 g (205 mmol) (3-溴苄基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯、46 g (307 mmol) 4-甲酰基苯-硼酸和 500 ml 甲苯的混合物中。随后将反应介质用氦气脱气并加入 7 g (6.2 mmol) 四(三苯基膦)合钨(0)。在 90℃ 加热 24 小时后, 将反应介质倒入水中并用乙酸乙酯萃取。通过沉淀分离有机相、经硫酸镁干燥并蒸干。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷和乙酸乙酯的混合物 (70/30) 洗脱。蒸干溶剂后, 收集到 67 g (4'-甲酰基联苯基-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯。收率=60%。

d) {4'-[3-(4(S)-苄基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2(S)-乙氧基-1(R)-羟基-3-氧丙基]-联苯基-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯

将 72.3 ml (72.3 mmol) 二丁基硼三氟甲磺酸盐滴加和随后将 12.6 ml (72.3 mmol) 二异丙基乙胺滴加入冷却至 0℃ 的 15.2 g (57.8 mmol) (S)-4-苄基-3-(2-乙氧基乙酰基)-噁唑烷-2-酮 (按照 Bernard Hulin 等人, J. Med. Chem., 1996, 39, 3897-3907 文章中的描述, 从商品化的 (S)-4-苄基-噁唑烷-2-酮制备) 在 150 ml 二氯甲烷的溶液中。将反应介质在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -78℃。然后滴加 15 g (48.2 mmol) (4'-甲酰基联苯基-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯在 70 ml 二氯甲烷中的溶液。经过 4 小时从 -78℃ 搅拌至室温后, 将反应介质冷却至 0℃, 滴加入 130 ml 缓冲溶液 (pH=7) 和 100 ml 甲醇的混合物, 接着, 滴加 130 ml 过氧化氢水溶液和 100 ml 甲醇的混合物。将反应介质在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 3 小时。

加入水后，用二氯甲烷萃取反应介质。经硫酸镁干燥有机相，过滤并在真空下蒸干。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用庚烷和乙酸乙酯（70/30）的混合物洗脱，然后用增大极性至 50/50 的庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱。蒸干溶剂后，收集到 28 g {4'-[3-(4(S)-苄基-2-氧噁唑烷-3-基)-2(S)-乙氧基-1(R)-羟基-3-氧丙基]联苯基-3-基}甲基氨基甲酸叔丁基酯。收率=81%。

e) (S) - {4'-[3-(4-苄基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-乙氧基-3-氧丙基]联苯基-3-基} - 甲基氨基甲酸叔丁基酯

将 4.8 ml (9.6 mmol) 双(三甲基-甲硅烷基氨基)钠滴加入预先冷却至 0℃ 的 5 g (8.7 mmol) {4'-[3-(4(S)-苄基-2-氧噁唑烷-3-基)-2(S)-乙氧基-1(R)-羟基-3-氧丙基]联苯基-3-基}甲基氨基甲酸叔丁酯在 70 ml 四氢呋喃中的溶液中。将反应介质在 -78 搅拌 1 小时，然后加入 1.3 ml (9.6 mmol) 氯代硫羰甲酸苯酯，并将反应介质在 -78 搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。蒸干四氢呋喃后，用二氯甲烷萃取反应介质并用水洗涤。通过沉淀分离有机相，经硫酸镁干燥，过滤并在真空下蒸干。得到的 9 g (8.7 mmol) 残余物置于 100 ml 甲苯和 71 mg (0.4 mmol) 2,2'-偶氮(2-甲基-丙腈)中，然后加入 3.5 ml (13.1 mmol) 氯化三丁基锡。将反应介质在 110℃ 加热 20 分钟。加入水后，用乙酸乙酯萃取反应介质。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，经硫酸镁干燥，过滤并蒸干。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用庚烷和乙酸乙酯（90/10）的混合物洗脱，然后用增大极性至 70/30 的庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱。蒸干溶剂后，得到 2.85 g (S) - {4'-[3-(4-苄基-2-氧噁唑烷-3-基)-2-乙氧基-3-氧丙基]联苯基-3-基}甲基氨基甲酸叔丁基酯。收率=60%。

f) 4(S) - 苄基-3-[2(S)-乙氧基-3-(3'-(甲基氨基)联苯基-4-基)丙酰基]噁唑烷-2-酮

9 ml (114 mmol) 三氟乙酸滴加入 8.5 g (15.2 mmol) (S) - {4'-[3-(4-苄基-2-氧噁唑烷-3-基)-2-乙氧基-3-氧丙基]联苯基-3-基}甲基氨基甲酸酯在 150 ml 二氯甲烷中的溶液中。将反应介质在室温下搅拌 24 小时，加入水并用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤并蒸干。得到 8.7 g 三氟乙酸盐形式的 4(S) - 苄基-3

- [2 (S) - 乙氧基 - 3 - (3' - (甲基氨基)联苯基 - 4 - 基)丙酰基]噁唑烷 - 2 - 酮。收率=100%。

g) 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 3 - 庚基 - 1 - 甲基脲

将 1.1 ml (7.7 mmol) 三乙胺, 然后将 2.25 ml (14.0 mmol) 异氰酸庚酯滴加入 4 g (7.0 mmol) 4 (S) - 苄基 - 3 - [2 (S) - 乙氧基 - 3 - (3' - (甲基氨基)联苯基 - 4 - 基)丙酰基]噁唑烷 - 2 - 酮在 50 ml 二氯甲烷中的溶液中。在室温下搅拌 20 小时后, 将反应介质置于水中并用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并蒸干。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷和乙酸乙酯 (50/50) 的混合物洗脱。蒸干溶剂后, 收集到 3.6 g 无色油状的 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧 - 噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 3 - 庚基 - 1 - 甲基脲。收率=86%。

h) 2 (S) - 乙氧基 - 3 - (3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基 - 脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸

18 ml (9.0 mmol) 0.5M 氢氧化锂水溶液加入到预先冷却至 0℃ 的 3.6 g (6.0 mmol) 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 3 - 庚基 - 1 - 甲基脲在 80 ml 四氢呋喃中的溶液中。将反应介质在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后蒸发掉一部分四氢呋喃, 并加入水和正丁醇。将反应介质用 1N 盐酸溶液酸化至 pH 3 并用正丁醇萃取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并在真空下蒸干。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷和乙酸乙酯 (70/30) 的混合物洗脱, 然后用增大极性至 50/50 的庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱。蒸干溶剂后, 收集到 1.5 g 无色油状的 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸。收率=57%。

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 0.87 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H);
1.20-1.24 (m, 8H), 1.43 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.18 (m,
1H), 3.22 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.69 (m,
1H), 4.15 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 7.22-7.56 (m, 8H)。

i) 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基

- 4 - 基]丙酸的 L - 精氨酸盐

将 0.4 g (2.3 mmol) L - 精氨酸水溶液滴加入预先加热到 78℃ 的 1 g (2.3 mmol) 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基]丙酸在 22 ml 乙醇中的溶液中。在 78℃ 加热反应介质 1 小时, 然后将它恢复到室温下过夜并在真空下蒸发至干。将得到的残余物用 15 ml 乙醚浸取, 在室温下搅拌 30 分钟并过滤。将得到的固体用乙醚冲洗并在真空下在烘箱中干燥。得到 1.3 g 白色粉末状的 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基]丙酸的 L - 精氨酸盐。收率=100%。

^1H NMR (δ , d_6 -DMSO): 0.84 (m, 3H), 1.00 (m, 3H), 1.22 (m, 8H), 1.37 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 7.18-7.54 (m, 8H).

实施例 2: 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (1 - 甲基 - 3 - 戊基脲基) 联苯基 - 4 - 基]丙酸

a) 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 1 - 甲基 - 3 - 戊基脲

以与实施例 1g) 类似的方法, 从 0.8 g (1.4 mmol) 4 (S) - 苄基 - 3 - [2 (S) - 乙氧基 - 3 - (3' - (甲基氨基) 联苯基 - 4 - 基) 丙酰基]噁唑烷 - 2 - 酮和 0.35 ml (2.8 mmol) 异氰酸戊酯, 得到 0.54 g 无色油状的 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 1 - 甲基 - 3 - 戊基脲。收率=67%。

b) 2 (S) - 乙氧基 - 3 - (3' - (1 - 甲基 - 3 - 戊基 - 脲基) 联苯基 - 4 - 基]丙酸

以与实施例 1h) 类似的方法, 从 0.53 g (0.93 mmol) 1 - {4' - [3 - (4 (S) - 苄基 - 2 - 氧 - 噁唑烷 - 3 - 基) - 2 (S) - 乙氧基 - 3 - 氧丙基]联苯基 - 3 - 基} - 1 - 甲基 - 3 - 戊基脲和 2.8 ml (1.4 mmol) 0.5N 氢氧化钠水溶液出发, 得到 0.32 g 无色油状的 2 (S) - 乙氧基 -

3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]-丙酸。收率=84%。

^1H NMR (δ , CDCl_3): 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 8H), 1.60 (m, 2H), 3.11 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.75-7.82 (m, 3H).

c) 2(S)-乙氧基-3-(3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基)丙酸的 L-精氨酸盐

以与实施例 1i) 类似的方法, 从 0.32 g (0.8 mmol) 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]丙酸和 0.13 g (0.8 mmol) 精氨酸出发, 得到 0.45 g 白色固体形式的 2(S)-乙氧基-3-[3'-(1-甲基-3-戊基脲基)联苯基-4-基]丙酸的 L-精氨酸盐。收率=100%。

^1H NMR (δ , d_6 -DMSO): 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.01 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 8H), 1.30 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.41-1.57 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 7.19-7.55 (m, 8H).

实施例 3: 2(S)-环丙基甲氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸

a) 将 3.6 g (12.7 mmol) 以与实施例 1b) 类似的方法制备的 (3-溴苯基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯溶于 15 ml 二氯甲烷。加入 5 ml 三氟乙酸并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。通过加入 50 ml 饱和碳酸氢钠溶液来停止反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 然后将残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯

=50/50) 纯化。得到 2.14 g 油状的 3-溴-N-甲基苯胺。收率=90%。

b) 在 130 mg (0.16 mmol, 5 mol%) 在 10 ml 二甲基甲酰胺中的二氯化钯二苯基膦丙烷二茂铁 (PdCl_2dppf) 存在下, 将 890 mg (3.5 mmol) 频哪醇硼烷加入 600 mg (3.2 mmol) 3-溴-N-甲基苯胺和 1 g (10.2 mmol) 乙酸钾的混合物中。将混合物在 90℃ 搅拌 2 小时。通过加入 20 ml 水来停止反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 然后将残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=80/20) 纯化。得到 420 mg 油状的甲基[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]胺。收率=57%。

c) 在 -30℃ 下, 用注射针将 72 ml (0.122 mol, 2.5 当量) 叔丁基锂 (1.7M/戊烷) 缓慢地加入到 35 g (0.148 mol, 3 eq) 1,4-二溴代苯在 100 ml 叔丁基甲基醚的悬浮液中。将混合物在 -30℃ 搅拌 10 分钟, 然后将 5.3 g (0.059 mol) 氯化铜 (I) 引入上述溶液。将反应混合物在 -30℃ 搅拌 20 分钟。加入 5 g (0.049 mol) (S)-环氧丙酸甲酯在 10 ml 叔丁基甲基醚中的溶液, 同时保持温度在 -20℃ 以下。将混合物在 -30℃ 搅拌 20 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵溶液来停止反应。用 3 × 300 ml 的乙酸乙酯萃取混合物。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 然后将残余物在硅胶色谱上 (庚烷 100% 直至庚烷/乙酸乙酯=60/40) 纯化。得到 7.2 g 固体形式的 (S)-3-(4-溴苯基)-2-羟基丙酸甲酯。收率=56%。

d) 将 0.11 ml (1.15 mmol) 溴甲基环丙烷加入 267 mg (3.48 mmol) 氧化银和 100 mg (0.38 mmol) (S)-3-(4-溴苯基)-2-羟基丙酸甲酯在 2 ml 二乙醚中的混合物中。将反应混合物在 50℃ 搅拌 24 小时。过滤混合物, 然后蒸干溶剂。残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=85/15) 纯化。得到 145 mg 油状的 (S)-3-(4-溴苯基)-2-(环丙基甲氧基)-丙酸甲酯。收率=50%。

e) 将 53 mg (0.046 mmol) 四(三苯基-膦)合钯加入到 145 mg (0.46 mmol) (S)-3-(4-溴苯基)-2-(环丙基甲氧基)丙酸甲酯和 129 mg (0.55 mmol) 甲基[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]胺在 3 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。加入 0.3 ml 2M 磷酸钾溶液并将反应混合物在 90℃ 搅拌 2 小时。通过加入 10 ml 水来停止反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸

钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（庚烷/乙酸乙酯=80/20）纯化。得到 70 mg 油状的 (S) - 2 - 环丙基 - 甲氧基 - 3 - [3' - (甲基氨基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯。收率=45%。

f) 将 40 μ l (0.25 mmol) 异氰酸庚基酯加入到 70 g (0.2 mmol) (S) - 2 - 环丙基甲氧基 - 3 - [3' - (甲基氨基) 联苯基 - 4 - 基] - 丙酸甲酯在 2 ml 二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。通过加入 2 ml 水来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（庚烷/乙酸乙酯=70/30）纯化。得到 86 mg 油状的 (S) - 2 - 环丙基 - 甲氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] - 丙酸甲酯。收率=87%。

g) 将 21 mg (0.54 mmol) 氢氧化钠加入到 86 mg (0.18 mmol) (S) - 2 - 环丙基甲氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯在 2 ml 9/1 四氢呋喃/甲醇中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 2 ml 水和 0.5 ml 乙酸来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（二氯甲烷/甲醇=90/10）纯化。得到 70 mg 油状的 2 (S) - 环丙基甲氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸。收率=84%。

^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz): 0.20 (m, 2H), 0.56 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.24 (m, 8H), 1.42 (m, 2H), 3.07-3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 4, 7.6$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 5H).

实施例 4: 2 - (S) - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸

a) 将 0.22 ml (2.31 mmol) 丙基碘加入到 793 mg (3.48 mmol) 氧化银和 300 mg (1.16 mmol) (S) - 3 - (4 - 溴 - 苯基) - 2 - 羟基丙

酸甲酯在 3 ml 二乙醚中的混合物中。将反应混合物在 50℃ 搅拌 12 小时。过滤混合物，然后蒸干溶剂。将残余物在硅胶色谱上（庚烷/乙酸乙酯=80/20）纯化。得到 291 mg 油状的 (S) - 3 - (4 - 溴苯基) - 2 - (丙氧基) 丙酸甲酯。收率=83%。

b) 38 mg (0.033 mmol) 四(三苯基-膦)合钯加入到 100 mg (0.33 mmol) (S) - 3 - (4 - 溴苯基) - 2 - (丙氧基) 丙酸甲酯和 90 mg (0.39 mmol) 甲基[3 - (4,4,5,5 - 四甲基 - 1,3,2 - 二氧杂硼杂环戊烷 - 2 - 基) 苯基] - 胺在 1 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。加入 0.2 ml 2M 磷酸钾溶液并将反应混合物在 90℃ 搅拌 2 小时。通过加入 10 ml 水来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（庚烷/乙酸乙酯=80/20）纯化。得到 76 mg 油状的 (S) - 2 - 丙氧基 - 3 - [3' - (甲基氨基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯。收率=70%。

c) 将 156 μ l (0.96 mmol) 异氰酸庚酯加入到 210 mg (0.64 mmol) (S) - 2 - 丙氧基 - 3 - [3' - (甲基氨基) 联苯基 - 4 - 基] - 丙酸甲酯在 3 ml 二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。通过加入 2 ml 水来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（庚烷/乙酸乙酯=70/30）纯化。得到 200 mg 油状的 (S) - 2 - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯。收率=66%。

d) 将 51 mg (1.28 mmol) 氢氧化钠加入到溶液 200 mg (0.42 mmol) (S) - 2 - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) - 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯在 2 ml 9/1 四氢呋喃/甲醇中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 2 ml 水和 0.5 ml 乙酸来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上（二氯甲烷/甲醇=90/10）纯化。得到 147 mg 油状的 2 - (S) - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸。收率=76%。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (m, 8H), 1.43 (m, 2H), 1.61 (六重峰, $J = 7$ Hz, 2H), 3.07-3.22 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.38 和 3.57 (2q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47-7.55 (m, 5H).

实施例 5: 2(S)-苄氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸

a) 将 1.9 ml (16 mmol) 苄基溴加入到 4.4 g (19 mmol) 氧化银和 3.5 g (13 mmol) (S)-3-(4-溴苯基)-2-羟基丙酸甲酯在 20 ml 二乙醚中的混合物中。将反应混合物在 50℃ 搅拌 12 小时。过滤混合物，然后蒸干溶剂。残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=80/20) 纯化。得到 4 g 油状的 (S)-3-(4-溴苯基)-2-苄氧基丙酸甲酯。收率=85%。

b) 将 635 mg (0.55 mmol) 四(三苯基膦)合钯加入到 4 g (11 mmol) (S)-3-(4-溴苯基)-2-苄氧基丙酸甲酯和 4 g (17 mmol) 甲基[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]胺在 25 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。加入 10 ml 2M 磷酸钾溶液并将反应混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。通过加入 50 ml 水来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=80/20) 纯化。得到 2.6 g 油状的 (S)-2-苄氧基-3-[3'-(甲基氨基)联苯基-4-基]丙酸甲酯。收率=61%。

c) 将 2.25 ml (13.9 mmol) 异氰酸庚酯加入到 2.6 g (6.95 mmol) (S)-2-苄氧基-3-[3'-(甲基氨基)联苯基-4-基]丙酸甲酯在 15 ml 二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。通过加入 20 ml 水来停止反应，然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂，然后将残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=70/30) 纯化。得到 2.42 g 油状的 (S)-2-苄氧基-3-[3'-(3-庚基-1-甲基脲基)联苯基-4-基]丙酸甲酯。收率=67%。

d) 将 16 mg (0.4 mmol) 氢氧化钠加入到 70 mg (0.42 mmol) (S) - 2 - 苄氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯在 2 ml 9/1 四氢呋喃/甲醇中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物过夜。通过加入 2 ml 水和 0.5 ml 乙酸来停止反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 然后将残余物在硅胶色谱上 (二氯甲烷/甲醇=90/10) 纯化。得到 49 mg 油状的 2 (S) - 苄氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸。收率=72%。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.24 (m, 8H), 1.43 (m, 2H), 1.61 (六重峰, $J = 7$ Hz, 2H), 3.10-3.26 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 4.24 (dd, $J = 4.4$, 8 Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.48 和 4.73 (2d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47-7.55 (m, 5H)。

实施例 6: 2 (S) - 烯丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸

a) 100 mg 10% 钯/炭加入到 2.4 g (4.66 mmol) (S) - 2 - 苄氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸甲酯在 10 ml 甲醇中的溶液中。将反应混合物在氢气气氛下搅拌过夜。过滤反应混合物, 然后蒸干溶剂。通过硅胶 (乙酸乙酯) 过滤残余物。得到 1.61 g 无色油状的 (S) - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] - 2 - 羟基丙酸甲酯。收率=81%。

b) 将 58 μl (0.70 mmol) 烯丙基溴加入到 162 mg (0.70 mmol) 氧化银和 200 mg (0.47 mmol) (S) - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] - 2 - 羟基丙酸甲酯在 3 ml 二乙醚中的混合物中。将反应混合物在 40℃ 搅拌 24 小时。过滤混合物, 然后蒸干溶剂。将残余物在硅胶色谱上 (庚烷/乙酸乙酯=80/20 直至 60/40) 纯化。得到 180 mg 油状的 (S) - 2 - 烯丙氧基 - 3 - (3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基) - 丙酸甲酯。收率=82%。

c)将 56 mg(1.4 mmol, 3 当量)氢氧化钠加入到 200 mg(0.47 mmol, 1 当量) (S) - 2 - 烯丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) - 联苯基 - 4 - 基]丙酸甲酯在 2 ml 9/1 THF/甲醇中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。通过加入 2 ml 水和 0.5 ml 乙酸来停止反应, 然后用乙酸乙酯进行萃取。合并有机相并经硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 然后将残余物在硅胶色谱上(二氯甲烷/甲醇=90/10)纯化。得到 152 mg 油状的 2(S) - 烯丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基] - 丙酸。收率=78%。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (m, 8H), 1.42 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 5.8, 12.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 4.3, 7.6$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52 (m, 5H).

实施例 7: 交叉曲线 PPAR 反式激活试验

在 HeLN 细胞中由激动剂(活化剂)对 PPAR 受体的活化作用导致报道基因表达, 荧光素酶在底物存在下产生光。在参照激动剂的存在下, 通过定量在所述细胞培养之后产生的荧光来测定对 RRAR 受体的调节作用。配体会从其位点替换激动剂。活性的测定是通过定量产生的光进行的。这种通过确定表示分子对 RRAR 受体的亲合力的常数的测定使确定本发明化合物的调节活性成为可能。由于该数值可根据所述受体的基础活性和表达而波动, 因此将其称为表观 K_d (K_{dApp} , 以 nM 表示)。

为了确定该常数, 使用 96 - 孔板制备试验产品对参照激动剂的“交叉曲线”: 将试验产品的 10 个浓度加浓度 0 排成一行, 并将激动剂的 7 个浓度加浓度 0 排成一列。这表示对于 1 种产品和 1 种受体的 88 个测量点。余下的 8 个孔用于重复性对照。

在每个孔中, 使细胞与一定浓度的试验产品和一定浓度的参照激

动剂接触, 2 - (4 - {2 - [3 - (2,4 - 二氟苯基) - 1 - 庚基脲基]乙基}苯基硫基) - 2 - 甲基 - 丙酸用于 PPAR α , {2 - 甲基 - 4 - [4 - 甲基 - 2 - (4 - (三氟甲基)苯基)噻唑 - 5 - 基甲基硫基]苯氧基}乙酸用于 PPAR δ , 而 5 - {4 - [2 - (甲基(吡啶 - 2 - 基)氨基)乙氧基]苄基}噻唑烷 - 2,4 - 二酮用于 PPAR γ . 也可以采用相同的产品针对全部激动剂对照获得了测定值。

所用的 HeLN 细胞系是包含质粒 ERE - β Glob - Luc - SV - Neo (指示基因) 和 PPAR (α , δ , γ) Gal - hPPAR 的稳定的转染子。在 100 μ l 不含酚红的 DMEM 介质中以 10000 细胞/孔的速率将这些细胞接种在 96 - 孔板中并用 10% 脱脂小牛血清补充。然后把板在 37 $^{\circ}$ C 和 7%CO $_2$ 条件下培养 16 小时。

以 5 μ l/孔的速度加入试验产品和参照配体的各种稀释物。随后把板在 37 $^{\circ}$ C 和 7%CO $_2$ 条件下培养 18 小时。通过翻转除去培养基, 然后将 100 μ l 1:1 PBS/荧光素的混合物加入到每个孔中。5 分钟后, 使用荧光读数器对板进行读数。

这些交叉曲线使得确定在试验产品的各种浓度下参照配体的 AC50 值 (观察到 50% 活化作用时的浓度) 成为可能。通过绘制符合 Schild 方程的直线, 使用这些 AC50 值来计算 Schild 回归 ("Quantitation in Receptor Pharmacology", Terry P. Kenakin, Receptors and Channels, 2001, 7, 371 - 385), 这允许得到 KdApp 值 (以 nM 表示)。

反式激活结果:

化合物	PPAR α KdApp (nM)	PPAR δ KdApp (nM)	PPAR γ KdApp (nM)
<u>参照 1</u> : 2 - (4 - {2 - [3 - (2,4 - 二氟苯基) - 1 - 庚基脲基]乙基}苯基硫基) - 2 - 甲基 - 丙酸	200	n.a.	n.a.
<u>参照 2</u> : {2 - 甲基 - 4 - [4 - 甲基 - 2 - (4 - (三氟甲基)苯基)噻唑 - 5 - 基甲基硫基]苯氧基}乙酸	n.a.	10	n.a.
<u>参照 3</u> : 5 - {4 - [2 - (甲基(吡啶 - 2 - 基)氨基)乙氧基]苄基}噻唑烷 - 2,4 - 二酮	n.a.	n.a.	30
<u>实施例 1</u> : 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸	30	250	<1
<u>实施例 2</u> : 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (1 - 甲基 - 3 - 戊基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸	250	2000	0.03
<u>实施例 4</u> : 2 - (S) - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸	30	500	0.025
<u>实施例 5</u> : 2 (S) - 苄氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸	250	n.a.	0.03
<u>实施例 6</u> : 2 (S) - 烯丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基)联苯基 - 4 - 基]丙酸	2	50	0.003

n.a.是指没有活性的

这些结果显示所述化合物对于 PPAR γ 的亲 and 性, 更具体地说, 与
所述化合物对 PPAR α 亚型或对 PPAR δ 亚型的亲和性相比, 本发明的
化合物对于 PPAR γ 亚型的亲和性的特异性。

实施例 8: 组合物

在本实施例中举例说明基于本发明化合物的各种实用的制剂。

A - 口服途径

(a) 0.2g 片剂

- 实施例 1 的化合物	0.001g
- 淀粉	0.114g
- 磷酸氢二钙	0.020g
- 二氧化硅	0.020g
- 乳糖	0.030g
- 滑石	0.010g
- 硬脂酸镁	0.005g

(b) 在 5ml 小瓶中的口服悬浮液

- 实施例 5 的化合物	0.001g
- 甘油	0.500g
- 70 % 山梨糖醇	0.500g
- 糖精钠	0.010g
- 对羟基苯甲酸甲酯	0.040g
- 调味剂	适量
- 纯净水	适量至 5ml

(c) 0.8g 片剂

- 实施例 2 的化合物	0.500g
- 预凝胶化淀粉	0.100g
- 微晶纤维素	0.115g
- 乳糖	0.075g
- 硬脂酸镁	0.010g

(d) 在 10ml 小瓶中的口服悬浮液

- 实施例 4 的化合物	0.200g
- 甘油	1.000g
- 70 % 山梨糖醇	1.000g
- 糖精钠	0.010g
- 对羟基苯甲酸甲酯	0.080g
- 调味剂	适量

-
- | | |
|-------|----------|
| - 纯净水 | 适量至 10ml |
|-------|----------|

B - 局部途径

(a) 软膏

- | | |
|-------------------------------------|---------|
| - 实施例 6 的化合物 | 0.020g |
| - 肉豆蔻酸异丙酯 | 81.700g |
| - 液态凡士林 | 9.100g |
| - 二氧化硅 (Degussa 销售的 “Aerosil 200”) | 9.180g |

(b) 软膏

- | | |
|--------------|----------|
| - 实施例 2 的化合物 | 0.300g |
| - 白凡士林 (药用级) | 适量至 100g |

(c) 非离子型油包水乳膏

- | | |
|---|----------|
| - 实施例 1 的化合物 | 0.100g |
| - 乳化羊毛脂醇、蜡和油的混合物 (BDF 销售的 “Anhydrous eucerin”) | 39.900g |
| - 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.075g |
| - 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.075g |
| - 灭菌的去离子水 | 适量至 100g |

(d) 洗剂

- | | |
|------------------|---------|
| - 实施例 3 的化合物 | 0.100g |
| - 聚乙二醇 (PEG) 400 | 69.900g |
| - 95 % 乙醇 | 30.000g |

(e) 疏水软膏

- | | |
|--|---------|
| - 实施例 5 的化合物 | 0.300g |
| - 肉豆蔻酸异丙酯 | 36.400g |
| - 硅油 (Rhône - Poulenc 销售的 “Rhodorsil 47 V 300”) | 36.400g |
| - 蜂蜡 | 13.600g |

- 硅油 (Goldschmidt 销售的 “Abil 300,000 cst”)	适量至 100g
(f) 非离子型水包油乳膏	
- 实施例 2 的化合物	1.000g
- 鲸蜡醇	4.000g
- 单硬脂酸甘油酯	2.500g
- PEG - 50 硬脂酸酯	2.500g
- 牛油树脂	9.200g
- 丙二醇	2.000g
- 对羟基苯甲酸甲酯	0.075g
- 对羟基苯甲酸丙酯	0.075g
- 灭菌去离子水	适量至 100g

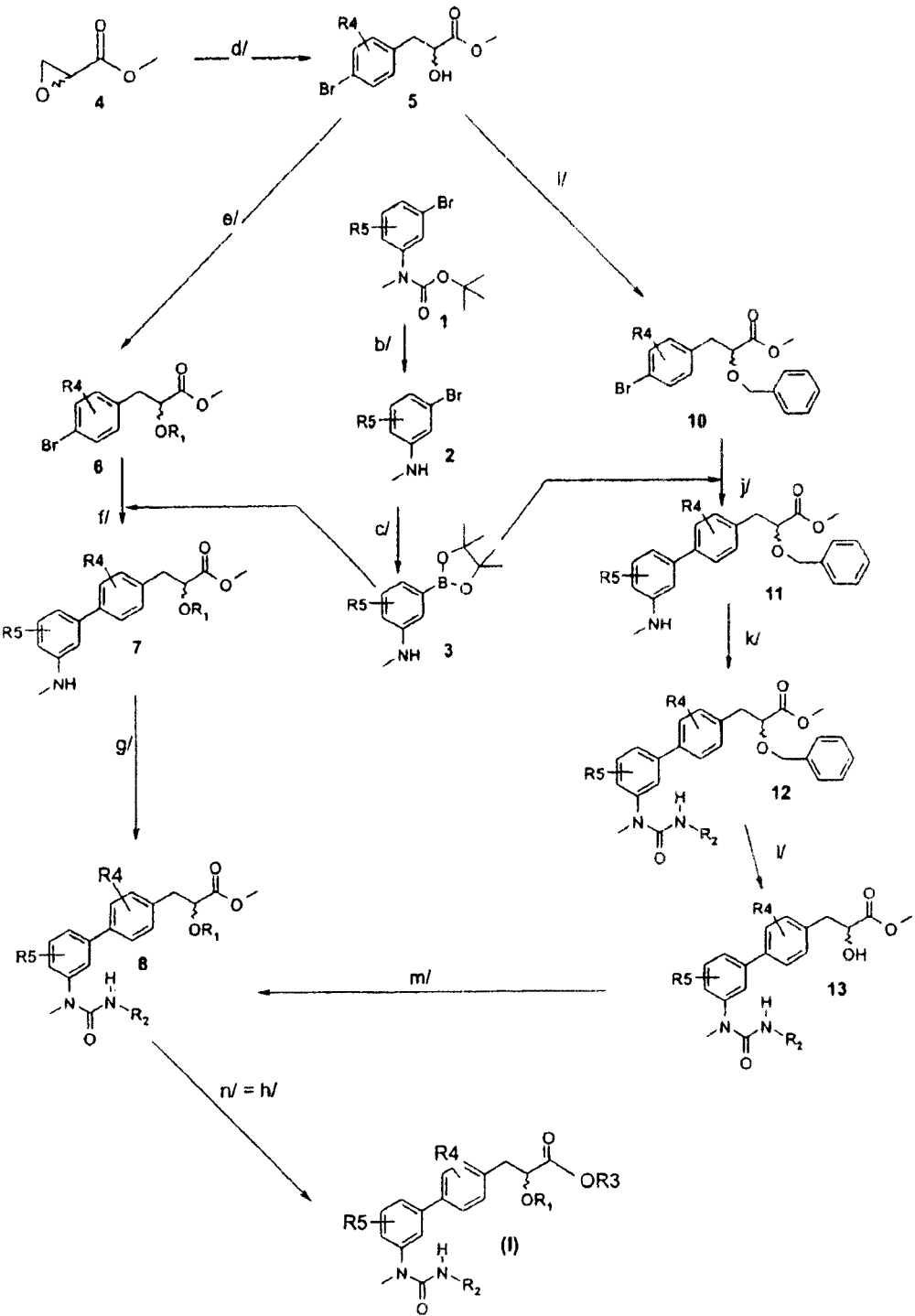


图 1

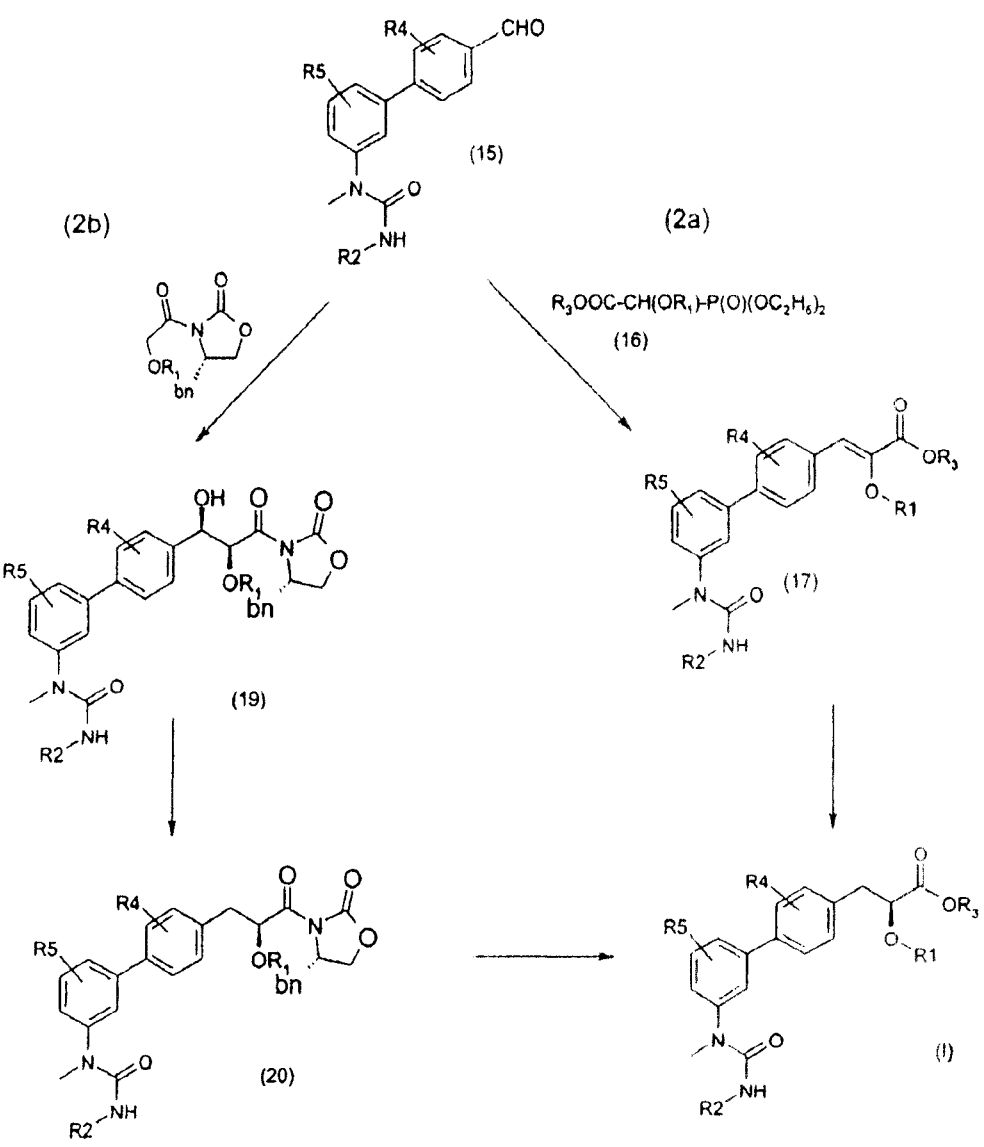


图 2

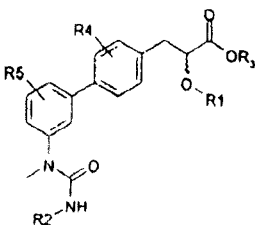
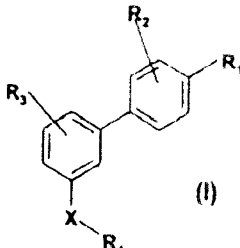
根据本发明 的化合物	在本文件 中所示的 取代基	KdApp (nM)	根据专利 FR 2812876 的化合物	在专利 FR 2812876 中所示的 取代基	KdApp (nM)
			 (II)		
实施例 1: 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸	R1= CH ₂ CH ₃	<1	实施例 13: (S) - 2 - 乙氧基 - 3 - (3' - [1 甲基 - (1 - 苯基甲酰氧基) - 氨基] 甲基) 联苯基 - 4 - 基) 丙酸	R10= CH ₂ CH ₃	500
实施例 2: 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (1 - 甲基 - 3 - 戊基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸	R2= (CH ₂) ₄ CH ₃	0.03	实施例 22: N - [4' - (2,4 - 二氧 代噻唑烷 - 5 - 基甲 基) 联苯基 - 3 - 基甲 基] - 2,2,N - 三甲基 丙酰胺	R4= C(CH ₃) ₃	250
实施例 1: 2 (S) - 乙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸	R2= (CH ₂) ₆ CH ₃	<1	实施例 35: N - [4' - (2,4 - 二氧 代噻唑烷 - 5 - 基甲 基) 联苯基 - 3 - 基甲 基] - N - 甲基庚酰胺	R4= (CH ₂) ₅ CH ₃	1000
实施例 4: 2 - (S) - 丙氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸	R2= (CH ₂) ₆ CH ₃	0.025	实施例 23: N - 辛基 - 4' - (2,4 - 二氧代噻唑烷 - 5 - 基甲基) 联苯基 - 3 - 甲酰胺	R4= (CH ₂) ₇ CH ₃	2000
实施例 5: 2 (S) - 苄氧基 - 3 - [3' - (3 - 庚基 - 1 - 甲基脲基) 联苯基 - 4 - 基] 丙酸	R2= (CH ₂) ₆ CH ₃	0.03	实施例 32: N - [4' - (2,4 - 二氧 代噻唑烷 - 5 - 基甲 基) 联苯基 - 3 - 基甲 基] - N - 甲基癸酰胺	R4= (CH ₂) ₈ CH ₃	250

表 1