[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 02811881.2

[51] Int. Cl.
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 257/00 (2006.01)
C07C 69/76 (2006.01)
C07C 59/86 (2006.01)
C07C 59/90 (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100344616C

[22] 申请日 2002.6.12 [21] 申请号 02811881.2

[30] 优先权

[32] 2001. 6.12 [33] US [31] 60/297,282

[86] 国际申请 PCT/US2002/018388 2002.6.12

[87] 国际公布 WO2002/100341 英 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.12

[73] 专利权人 维尔斯达医疗公司

地址 美国马里兰州

[72] 发明人 沙林·夏尔马

博斯特尔·里德·W·冯

柯温·L·霍奇

迈克尔·K·巴纳特

史蒂芬·D·沃帕

[56] 参考文献

WO0140170A 2001.6.7

WO9911255A 1999.3.11

US4098816A 1978.7.4

WO9920275A 1999.4.29

DE2309986A 1974.8.29

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 29 页 说明书 138 页 附图 2 页

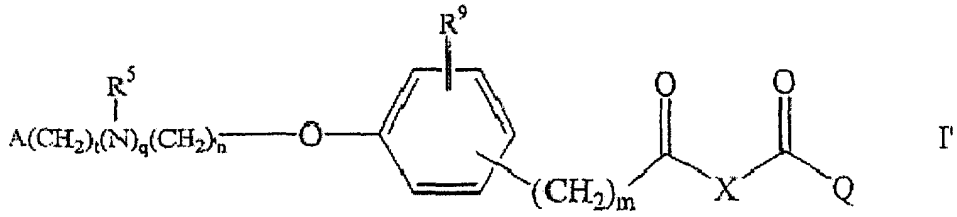
[54] 发明名称

用于治疗代谢失调的化合物

[57] 摘要

本发明公开了用于治疗例如胰岛素耐受性综合征、糖尿病、高脂血症、脂肪肝病、恶病质、肥胖症、动脉粥样硬化及动脉硬化等多种代谢失调的化合物。

1. 一种生物活性药剂，其中所述的药剂是由以下式(I')表示的化合物：



I'

其中，

n 是 1 或 2；

m 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

t 是 0 或 1；

R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；

R^9 是卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基；并且 X 是 $-CH_2CR^{12}R^{13}-$或$-CH_2CH(NHAc)-$，其中每个 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢原子或甲基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者 X 是$-CH_2CH_2-$，Q 是 $NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 中的一个是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基或羟基，另一个是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；或者

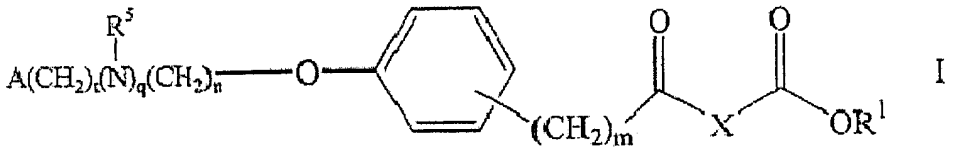
R^9 是氢原子；并且

X 是$-CH_2CR^{12}R^{13}-$或$-CH_2CH(NHAc)-$，其中 R^{12} 和 R^{13} 中的一个为甲基，另一个为氢原子或甲基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者 X 是$-CH_2CH_2-$，Q 是 $NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 中的

一个是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基或羟基，另一个是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括上述化合物的可药用盐。

2. 一种生物活性药剂，其中所述的药剂是由以下式(I)表示的化合物：



I

其中，

n 是 1 或 2；

q 是 0 或 1；

t 是 0 或 1；

R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

m 是 1；

A 是苯基，该苯基具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；并且

X 是-CH_2-，R^1 是乙基；或者

m 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；并且

X 是-CH_2CH_2-或-CH_2CH(NHAc)-，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者

m 是 0 或 1；

A 是具有 3 至 5 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代

的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；并且

X 是-CH_2-，R^1 是乙基；或者 X 是-CH_2CH_2-或-CH_2CH(NHAc)-，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括上述化合物的可药用盐。

3. 如权利要求 2 所述的药剂，其中 R^1 是氢或乙基。

4. 如权利要求 2 所述的药剂，其中 q 是 0。

5. 如权利要求 2 所述的药剂，其中 X 是-CH_2CH_2-。

6. 如权利要求 2 所述的药剂，其中 A 是苯基，该苯基具有选自以下基团的 1 或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基。

7. 如权利要求 6 所述的药剂，其中所述的每个卤素取代基彼此独立地是氟或氯。

8. 如权利要求 7 所述的药剂，其中所述苯基环 A 上的每个卤素取代基均为氟。

9. 如权利要求 8 所述的药剂，其中所述苯基环 A 具有两个氟取代基。

10. 如权利要求 6 所述的药剂，其中所述的烷基或烷氧基具有 1 个碳原子。

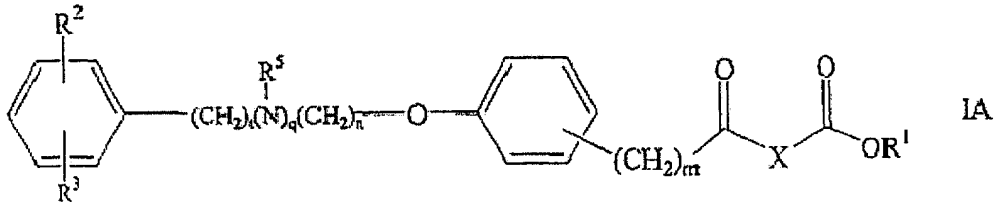
11. 如权利要求 2 所述的药剂，其中，A 是具有 3 至 5 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

12. 如权利要求 11 所述的药剂，其中所述的环烷基是非取代的，或者与该环烷基上共价键连接式(I)化合物剩余部分的环碳原子相邻的一个或两个环碳原子独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

13. 如权利要求 12 所述的药剂，其中所述 A 是非取代的环丙基。

14. 如权利要求 2 所述的药剂，其中所述 q 是 1，而且 R^5 是甲基。

15. 如权利要求 2 所述的生物活性药剂，其中所述药剂是由以下式(IA)表示的化合物：



IA

其中，

n 是 1 或 2；

m 是 0 或 1；

t 是 0 或 1；

R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；以及

X 是-CH_2-，R^1 是乙基；

R^2 和 R^3 中的一个选自氟、具有 1 个或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；另一个选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

X 是-CH_2CH_2-或-CH_2CH(NHAc)-，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；

R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括所述化合物的可药用盐。

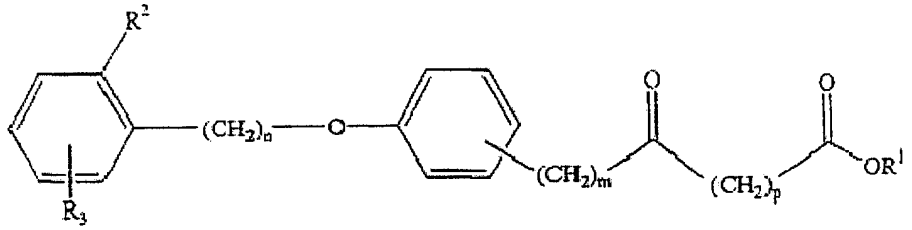
16. 如权利要求 15 所述的药剂，其中 R^1 是氢或乙基。

17. 如权利要求 16 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸。

18. 如权利要求 16 所述的药剂，其中所述的化合物是(2RS)2-(N-乙酰基)-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

19. 如权利要求 16 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(4-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

20. 如权利要求 15 所述的药剂，其中所述药剂是由以下式(IA1)所表示的化合物：



IA1

其中，

n 是 1 或 2；

m 是 0 或 1；

p 是 1，R^1 是乙基；并且

R^2 和 R^3 中的一个选自氟、具有 1 个或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；另一个选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

p 是 2，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；并且

R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括所述化合物的可药用盐。

21. 如权利要求 20 所述的药剂，其中 R^1 是氢或乙基。

22. 权利要求 21 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

23. 如权利要求 20 所述的药剂，其中 R^2 和 R^3 中的一个是氢或卤素，另一个是卤素。

24. 如权利要求 23 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

25. 如权利要求 23 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

26. 如权利要求 23 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

27. 如权利要求 23 所述的药剂，其中 R^2 是氟且 R^3 是氢。

28. 如权利要求 27 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2-氟苄

氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

29. 如权利要求 27 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

30. 如权利要求 27 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯。

31. 如权利要求 27 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯。

32. 如权利要求 21 所述的药剂，其中 R^2 是氟且 R^3 是氟。

33. 如权利要求 32 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

34. 如权利要求 32 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

35. 如权利要求 32 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-3-氧代丁酸乙酯。

36. 如权利要求 21 所述的药剂，其中 R^2 是甲基。

37. 如权利要求 36 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

38. 如权利要求 36 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

39. 如权利要求 2 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

40. 如权利要求 1 所述的药剂，其中 A 是 2,6-二甲基苯基；t 是 0，q 是 0，n 是 1，m 是 0，X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-，R^{12} 是氢且 R^{13} 是氢。

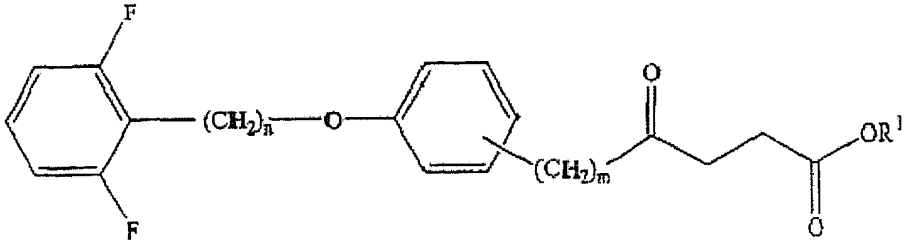
41. 如权利要求 40 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸。

42. 如权利要求 40 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸。

43. 如权利要求 1 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁烷羰基异羟肟酸。

44. 如权利要求 1 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酰胺。

45. 如权利要求 32 所述的生物活性药剂，其中所述药剂是由以下式(IA1a)表示的化合物：



IA1a

其中，

n 是 1 或 2；

m 是 0；

R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括所述化合物的可药用盐。

46. 如权利要求 45 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

47. 如权利要求 45 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯。

48. 如权利要求 45 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

49. 如权利要求 45 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

50. 如权利要求 21 所述的药剂，其中 R^2 和 R^3 中的一个是甲基、甲氧基或全氟甲基，另一个是氢或甲基。

51. 如权利要求 50 所述的药剂，其中 R^2 是甲基、甲氧基或全氟甲基，而 R^3 是氢。

52. 如权利要求 51 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

53. 如权利要求 51 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

54. 如权利要求 51 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

55. 如权利要求 51 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯。

56. 如权利要求 51 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

57. 如权利要求 50 所述的药剂，其中 R^2 是甲基且 R^3 是甲基。

58. 如权利要求 57 所述的药剂，其中所述的化合物是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯。

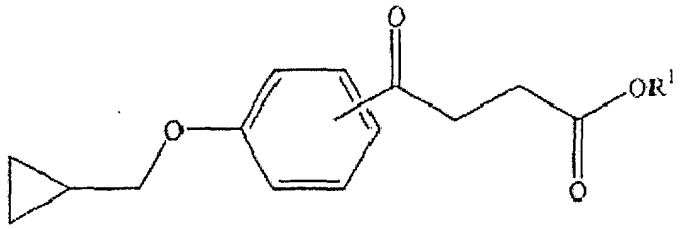
59. 如权利要求 58 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

60. 如权利要求 58 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

61. 如权利要求 21 所述的药剂，其中 R^2 是氢且 R^3 是氢。

62. 如权利要求 61 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-苄氧基苯基)-4-氧代丁酸。

63. 如权利要求 2 所述的生物活性药剂，其中所述药剂是由以下式(IB)表示的化合物：



IB

其中，

R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括所述化合物的可药用盐。

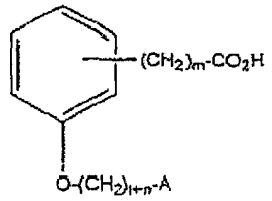
64. 如权利要求 63 所述的药剂，其中 R^1 是氢或乙基。

65. 如权利要求 64 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(4-((环丙基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

66. 如权利要求 64 所述的药剂，其中所述化合物是 4-(3-((环丙基)-

甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

67. 式(XV)化合物：

(XV) 

，

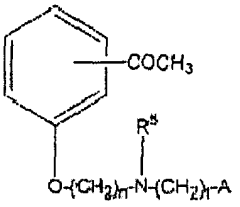
其中，m 是 1；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

68. 如权利要求 67 所述的化合物，其中 m 是 1；n 是 1；t 是 0；A 是具有两个取代基的苯基，所述取代基为具有 1 或 2 个碳原子的烷基。

69. 式(XXIV)化合物：

(XXIV) 

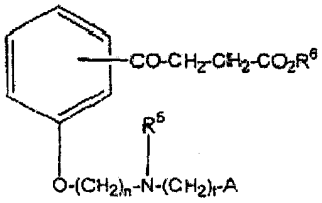
，

其中，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

70. 式(XXV)化合物：



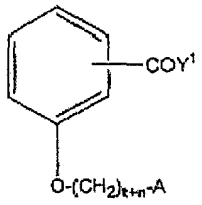
(XXV)，

其中，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

71. 式(LXIII)化合物：



(LXIII)

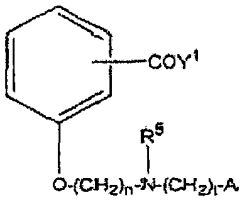
，

其中，Y^1是氯；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

72. 式(LXVIII)化合物：



(LXVIII)

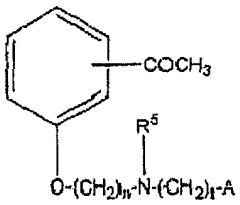
，

其中，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；Y^1是氯；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

73. 式(XXIV)化合物：



(XXIV)

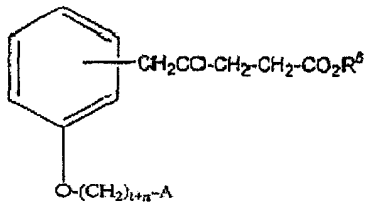
，

其中，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

74. 式(LXXXV)化合物：



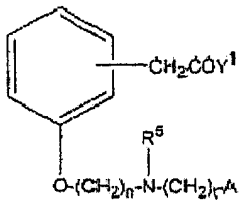
(LXXXV)

其中，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

75. 式(LXXXVIII)化合物：



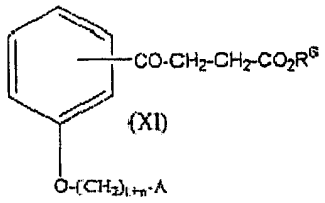
(LXXXVIII)

其中，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；Y^1是氯；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

76. 式(XI)化合物的制造方法，所述式(XI)化合物为：



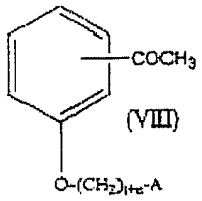
，

其中，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

所述方法包括：在碱存在的条件下，使如下所示的式(VIII)化合物与通式为 $BrCH_2CO_2R^6$ 的化合物反应，从而产生相应的式(XI)化合物，所述的式(VIII)化合物为：

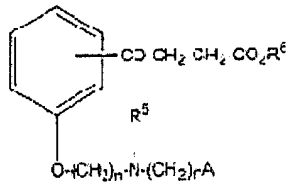


，

所述通式为 $BrCH_2CO_2R^6$ 的化合物与式(VIII)化合物中的 R^6、n、t 和 A 如上所述。

77. 如权利要求 76 所述的方法，所述方法还包括水解式(XI)化合物，以便其脱去所述 R^6 而产生对应的酸。

78. 式(XXV)化合物的制造方法，所述式(XXV)化合物为：



(XXV)

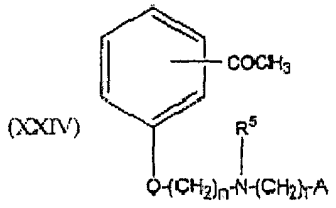
，

其中，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

所述方法包括：在碱金属甲硅烷酰胺存在的条件下，使如下所示的式(XXIV)化合物与通式为 $BrCH_2CO_2R^6$ 的化合物反应，从而产生相应的式(XXV)化合物，所述的式(XXIV)化合物为：

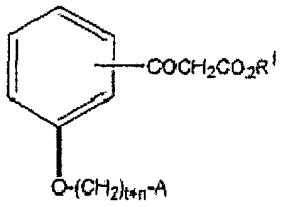


，

所述通式为 $BrCH_2CO_2R^6$ 的化合物与式(XXIV)化合物中的 R^6、n、t 和 A 如上所述。

79. 如权利要求 78 所述的方法，所述方法还包括水解式(XXV)化合物，以便其脱去所述 R^6 而产生对应的酸。

80. 式(LXV)化合物的制造方法，所述式(LXV)化合物为：



(LXV)

，

其中，R^1 是乙基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

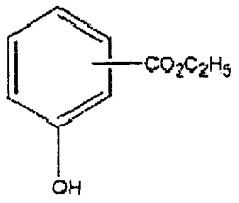
A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基

作为单取代基，

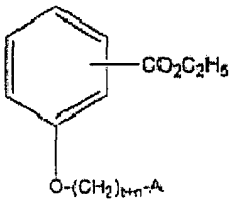
所述方法包括：

a) 使如下所示的式(LX)化合物 i)在 Mitsunobu 条件下，与通式为 $A(CH_2)_{t+n}$-OH 的化合物反应，或者 ii)与通式为 $A(CH_2)_{t+n}$-Y 的化合物反应，从而产生相应的式(LXI)化合物，所述的式(LX)化合物为：



(LX) ；

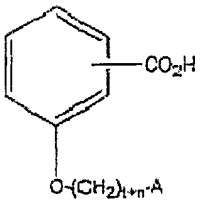
所述的式(LXI)化合物为：



(LXI) ，

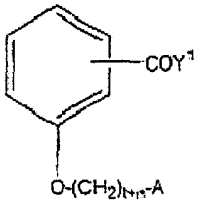
其中 n、t 和 A 如上所述，Y 是一个离去基团；

b) 将所述式(LXI)化合物水解，从而得到相应的式(LXII)化合物：



(LXII) ；

c) 将所述的式(LXII)化合物与亚硫酰氯反应，从而产生相应的式(LXIII)化合物：



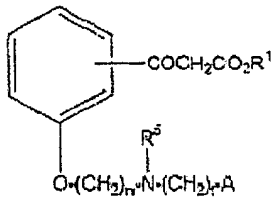
(LXIII) ，

其中 Y^1 是氯；

d) 用约两当量的丁基锂处理 $EtOCOCH_2COOH$；以及

e) 将所述的(LXIII)化合物与由步骤 d)得到的产物反应，从而产生所述式(LXV)化合物。

81. 式(LXIX)化合物的制造方法，所述式(LXIX)化合物是：



(LXIX)

，

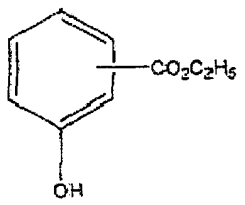
其中，R^1 是乙基；R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

所述方法包括：

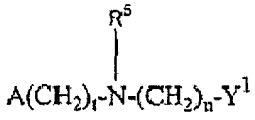
a) 将式(LX)化合物与式(XXIII)化合物反应，从而得到相应的式(LXVI)化合物，所述式(LX)化合物是



(LX)

，

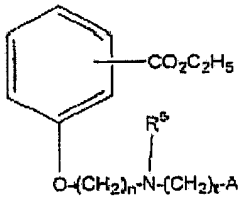
所述式(XXIII)化合物是



(XXIII)

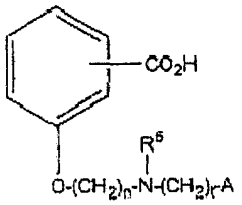
，

其中，Y^1是卤素，而R^5、n和t如上所述，所述式(LXVI)化合物是



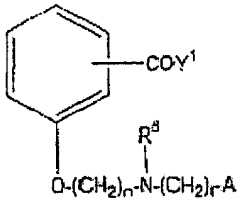
(LXVI) ；

b) 水解所述式(LXVI)化合物，从而得到相应的式(LXVII)化合物：



(LXVII) ；

c) 将所述式(LXVII)化合物与亚硫酰氯反应，从而得到相应的式(LXVIII)化合物：



(LXVIII)

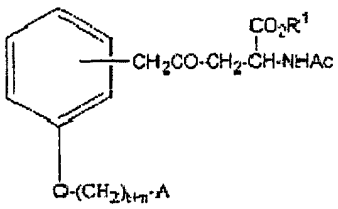
，

其中，Y^1是氯；

d) 用约两当量的丁基锂处理EtO_2CCH_2COOH；以及

e) 将所述的(LXVIII)化合物与由步骤d)得到的产物反应，从而产生所述式(LXIX)化合物。

82. 式(LXXVIII)化合物的制造方法，所述的式(LXXVIII)化合物是：



(LXXVIII) ，

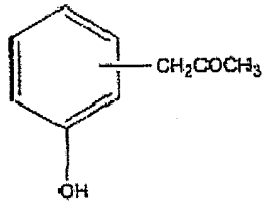
其中，R^1是氢；n是1或2；t是0或1；以及

A是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的1个或2个取代基：卤素、具有1或2个碳原子的烷基、全氟甲基、具有1或2个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A是具有3至6个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的1个或2个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

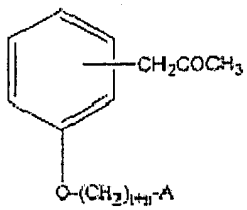
所述方法包括：

a)使如下所示的式(LXXIV)化合物i)在Mitsunobu反应条件下，与通式为$A(CH_2)_{t+n}$-OH的化合物反应，或者ii)与通式为$A(CH_2)_{t+n}$-Y的化合物反应，从而产生相应的式(LXXV)化合物，所述的式(LXXIV)化合物为：



(LXXIV)，

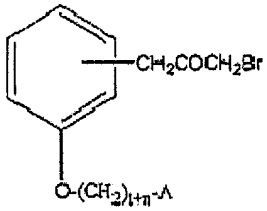
所述的式(LXXV)化合物为：



(LXXV)，

其中n、t和A如上所述，Y是一个离去基团；

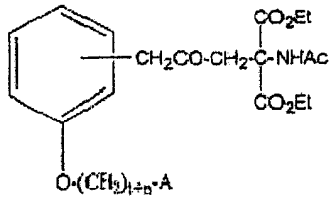
b)将所述式(LXXV)化合物与HBr反应，从而得到相应的式(LXXVI)化合物：



(LXXVI)；

c)将所述的式(LXXVI)化合物与乙酰胺基丙二酸二乙酯的钠盐反应，

从而产生相应的式(LXXVII)化合物：

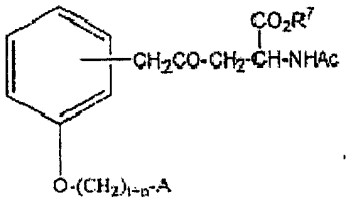


(LXXVII)

；

d)使所述的式(LXXVII)化合物发生脱酯反应，从而得到所述式(LXXVIII)化合物。

83. 如权利要求82所述的方法，所述方法还包括将式(LXXVIII)化合物与R^7-OH反应，从而得到相应的式(LXXIX)化合物，其中所述的R^7是具有1至7个碳原子的烷基，所述的式(LXXIX)化合物为：



(LXXIX)

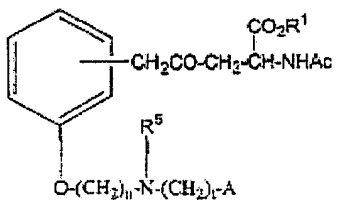
，

其中，n是1或2；t是0或1；R^7是具有1至7个碳原子的烷基；并且

A是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的1个或2个取代基：卤素、具有1或2个碳原子的烷基、全氟甲基、具有1或2个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A是具有3至6个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的1个或2个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

84. 式(LXXXIII)化合物的制造方法，所述式(LXXXIII)化合物是：



(LXXXIII)

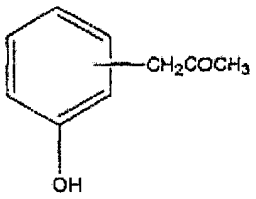
其中，R^1是氢；R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

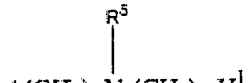
所述方法包括：

a) 将式(LXXIV)化合物与式(XXIII)化合物反应，从而得到相应的式(LXXX)化合物，所述式(LXXIV)化合物是：



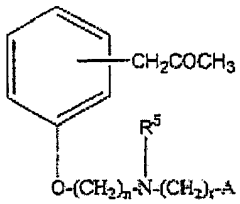
(LXXIV)

所述式(XXIII)化合物是：



(XXIII)

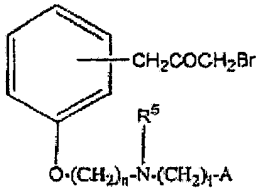
其中 R^5、n、t 和 A 如上所述，Y^1是氯，所述式(LXXX)化合物是：



(LXXX)

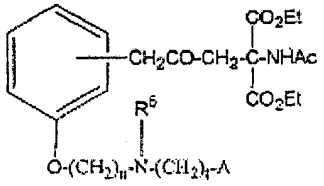
；

b) 将所述式(LXXX)化合物与 HBr 反应，从而得到相应的式(LXXXI)化合物：



(LXXXI) ;

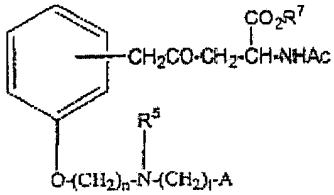
c) 将所述式(LXXXI)化合物与乙酰胺基丙二酸二乙酯的钠盐反应，从而得到相应的式(LXXXII)化合物：



(LXXXII) ;

d) 使所述的式(LXXXII)化合物发生脱酯反应，从而得到所述的式(LXXXIII)化合物。

85. 如权利要求 84 所述的方法，所述方法还包括将式(LXXXIII)化合物与 R^7-OH 反应，从而得到相应的式(LXXXIV)化合物，其中所述的 R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，所述的式(LXXIV)化合物为：



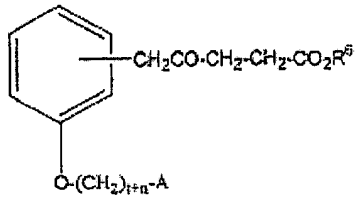
(LXXXIV) ,

其中，n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；并且

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基。

86. 式(LXXXV)化合物的制造方法，所述式(LXXXV)化合物是：



(LXXXV) ,

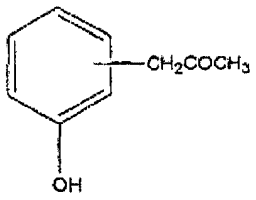
其中，R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

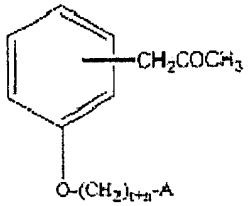
所述方法包括：

a) 将式(LXXIV)化合物与 i)在 Mitsunobu 反应条件下，与通式为 $A(CH_2)_{t+n}$-OH 的化合物反应，或者 ii)与通式为 $A(CH_2)_{t+n}$-Y 的化合物反应，从而产生相应的式(LXXV)化合物，所述的式(LXXIV)化合物为：



(LXXIV) ,

所述式(LXXV)化合物是：



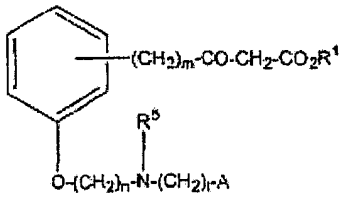
(LXXV) ,

其中 n、t 和 A 如上所述，Y 是一个离去基团；

b) 将所述式(LXXV)化合物与 $Br\text{-}CH_2\text{-}CO_2R^6$ 反应，从而得到所述的式(LXXXV)化合物，其中，$Br\text{-}CH_2\text{-}CO_2R^6$ 中的 R^6 如上所述。

87. 如权利要求 86 所述的方法，所述方法还包括使所述的式(LXXXV)化合物发生脱酯反应以脱去 R^6，从而得到对应的酸。

88. 式(LXXXIX)化合物的制造方法，所述的式(LXXXIX)化合物是：



(LXXXIX)

，

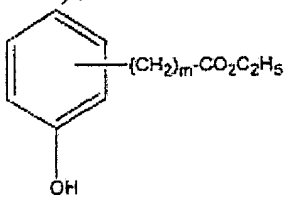
其中，R^1 是乙基；R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；m 是 1；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

所述方法包括：

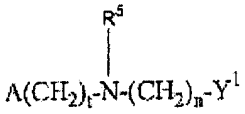
a) 将式(XIII)化合物与式(XXIII)化合物反应，从而得到相应的式(LXXXVI)化合物，所述的式(XIII)化合物是



(XIII)

，

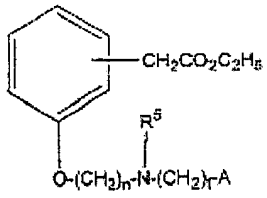
所述式(XXIII)化合物是



(XXIII)

其中，Y^1 是氯，而 m、n、t 、R^5 和 A 如上所述，所述式(LXXXVI)

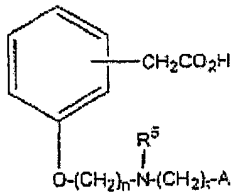
化合物是：



(LXXXVI)

；

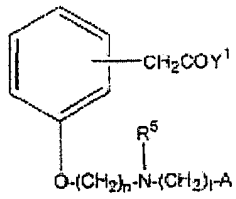
b) 水解所述式(LXXXVI)化合物，从而得到相应的式(LXXXVII)化合物：



(LXXXVII)

；

c) 将所述式(LXXXVII)化合物与亚硫酰氯反应，从而得到相应的式(LXXXVIII)化合物：



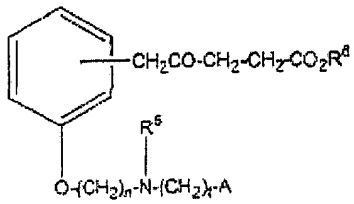
(LXXXVIII)

，

其中，Y^1 是氯；

d) 将所得的酰基卤代物与梅尔德伦酸反应，从而制得所述的式(LXXXIX)化合物。

89. 式(XC)化合物的制造方法，所述式(XC)化合物是：



(XC)

其中，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基；n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；以及

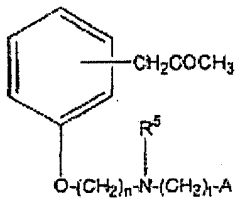
A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个

取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基，

所述方法包括：

a) 将式(LXXX)化合物与 $Br\text{-}CH_2\text{-}CO_2R^6$ 反应，从而得到所述的式(XC)化合物，其中所述的式(LXXX)化合物是：



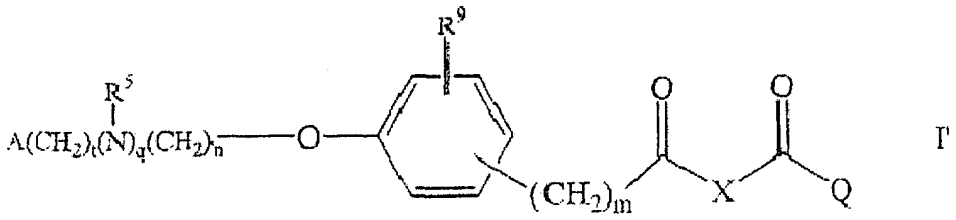
(LXXX)

其中，R^5、R^6、n、t 和 A 如上所述。

90. 如权利要求 89 所述的方法，所述方法还包括使所述的式(XC)化合物发生脱酯反应以脱去 R^6，从而制得对应的酸。

91. 一种生物活性药剂在制备药物方面的用途，所述的药物是用于治疗选自胰岛素耐受性和糖尿病组成的组的一种疾病的药物，所述的糖尿病包括 I 型糖尿病和 II 型糖尿病；或者是用于治疗或减轻以下与糖尿病有关的病症的发展几率的药物：动脉粥样硬化、动脉硬化、肥胖症、高血压、高脂血症、脂肪肝病、肾病、神经病、视网膜病、足溃疡或白内障；或者是用于治疗选自高脂血症、恶病质和肥胖症组成的组中的病症的药物，

其中所述的药剂是由以下式(I')表示的化合物：



I'

其中，

n 是 1 或 2；

q 是 0 或 1；

t 是 0 或 1；

R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

R^9 是氢原子、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基；

m 是 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；并且

X 是-CH_2-，Q 是-OR^1，而且 R^1 是乙基；或者

m 是 0 或 1；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；并且

X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-或-CH_2CH(NHAc)-，其中每个 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢原子或甲基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者 X 是-CH_2CH_2-，Q 是 $NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 中的一个是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基或羟基，另一个是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括上述化合物的可药用盐。

92. 如权利要求 91 所述的用途，其中所述的药剂选自由以下化合

物组成的组：

4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-苄氧基苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸；

4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-((环丙基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-3-氧代丁酸乙酯；

(2RS)2-(N-乙酰基)-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-((环丙基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钠；

4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钾；

4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸；

4-(3-(4-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸；

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁烷羰基异羟肟酸；以及

4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酰胺。

93. 如权利要求 92 所述的用途，其中所述的药剂是 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

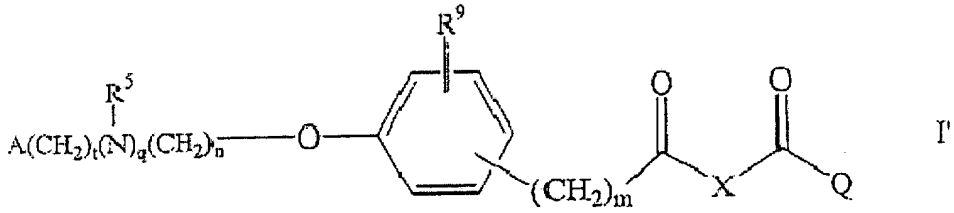
94. 如权利要求 92 所述的用途，其中所述的药剂是 4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

95. 如权利要求 92 所述的用途，其中所述的药剂是 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸。

96. 如权利要求 91 至 95 中任一项所述的用途，其中所述的药物是口服用的制剂。

97. 一种药物组合物，所述的药物组合物用于治疗选自由以下各病症组成的组中的病症：胰岛素耐受性综合征、糖尿病、高脂血症、脂肪肝病、恶病质、肥胖症、动脉粥样硬化以及动脉硬化，并且适于口服，所述的药物组合物包含 1 毫克至 400 毫克的药剂，

其中所述药剂是由以下式(I')表示的化合物：



I'

其中，

n 是 1 或 2；

m 是 0 或 1；

q 是 0 或 1；

t 是 0 或 1；

R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

R^9 是氢原子、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基；

A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者

A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；

X 是-CH_2-，Q 是-OR^1，而且 R^1 是乙基；或者 X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-或-$CH_2CH(NHAc)$-，其中每个 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢原子或甲基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者 X 是-CH_2CH_2-，Q 是 $NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 中的一个是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基或羟基，另一个是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；

或者当 R^1 是氢时，所述药剂还包括上述化合物的可药用盐。

用于治疗代谢失调的化合物

技术领域

本发明涉及生物活性药剂、该药剂的中间体及它们的制备方法,所述生物活性药剂可用于治疗胰岛素耐受性综合征、糖尿病、恶病质、高脂血症、脂肪肝病、肥胖症、动脉粥样硬化或动脉硬化等多种疾病，本发明还涉及包含该药剂的药物组合物，以及所述药剂在制备治疗以上疾病的药物方面的用途、采用所述药剂治疗以上疾病的方法。

背景技术

糖尿病是发病率和死亡率的一种主要病因。慢性高血糖导致了衰老并发症：往往迫使透析或肾移植的肾病；周围神经病；导致失明的视网膜病变；导致截肢的腿脚溃疡；有时会发展为肝硬化的脂肪肝；以及由冠状动脉症和心肌梗塞造成的脆弱性。

目前存在两种原发型的糖尿病。I 型或胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的发病原因是胰岛中产生胰岛素的 β 细胞的自体免疫性受损。该病常发作于儿童期或青春期。治疗手段主要是每日多次注射胰岛素，再结合频繁测试血糖水平以指导胰岛素剂量的调节，因为过量的胰岛素可导致低血糖和脑部及其他功能的继发性受损。

II 型或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)典型发作于成人期。NIDDM 与利用葡萄糖组织如脂肪组织、肌肉以及肝对胰岛素作用的抵抗性有关。最初，胰岛 β 细胞通过分泌过量的胰岛素来补偿。后胰岛发生衰竭而导致补偿失调和慢性高血糖。相反地，中胰岛机能不全可能先于周围胰岛素耐受性或与之重合。目前有几类用于治疗 NIDDM 的药物：1)胰岛素释放剂，所述释放剂能直接刺激胰岛素释放，但带有低血糖的风险；2)膳食性胰岛素释放剂，所述释放剂加强了诱导葡萄糖的胰岛素的分泌，必须在进餐前施用；3)双胍，其包括二甲双胍，可减少肝的糖异生(其在糖尿

病中反常地上升)；4)胰岛素敏化剂，例如噻唑烷二酮衍生物罗格列酮和匹格列酮，所述敏化剂提高了对胰岛素的外围应激性，但该类药物具有例如增加体重、水肿和临时性的肝中毒等副作用：5)胰岛素注射剂，在NIDDM的后期阶段，当胰岛在长期的强刺激下失效时，该注射剂经常是必需的。

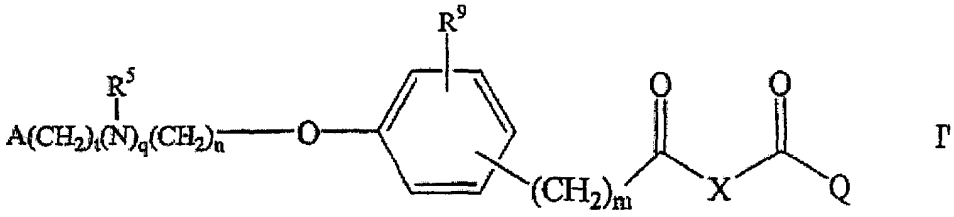
胰岛素耐受性也可在无明显高血糖的情况下发生，其通常与动脉粥样硬化、肥胖症、高脂血症和原发性高血压相关。这组异常构成了“代谢综合征”或“胰岛素耐受性综合征”。胰岛素耐受性也与脂肪肝有关，所述脂肪肝可发展为慢性炎症(NASH;“非酒精性脂肪肝炎)、纤维化和肝硬化。胰岛素耐受性综合征包括但不限于糖尿病，该综合征已渐渐成为40岁以上的人发病和死亡的主要原因之一。

虽然已有所述药物，但糖尿病目前仍然是一个重大并日趋严重的公共卫生问题。糖尿病的后期并发症消耗了高比例的国家卫生保健资源。目前需要开发具有口服活性的新治疗药物，所需的新药应能有效地治疗胰岛素耐受性的原发性缺损和胰岛衰竭，同时应具有比现有药物更小或更温和的副作用。

对于脂肪肝病目前还没有安全有效的治疗方法。因此，可安全有效地治疗该病的治疗方法无疑很有价值。

发明内容

本发明提供了具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(I')化合物：

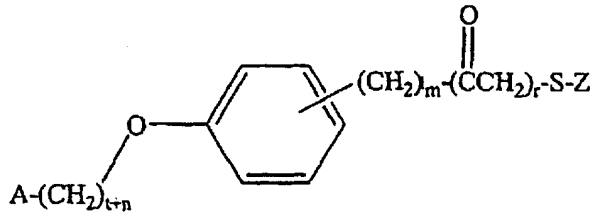


I'

其中，n是1或2；m是0或1；q是0或1；t是0或1；R^5是具有1至3个碳原子的烷基；R^9是氢原子、卤素或具有1至3个碳原子的烷氧基；A是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的1个或2个取代基：卤素、具有1或2个碳原子的烷基、全氟甲基、具有1或2

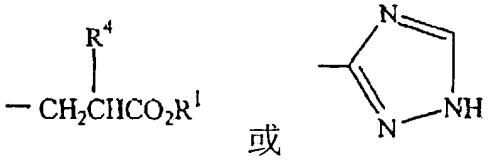
个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(I')化合物的剩余部分共价键连接；X 是 $-CH_2-$，Q 是 $-OR^1$，而且 R^1 是乙基；或者 X 是 $-CH_2CR^{12}R^{13}-$ 或 $-CH_2CH(NHAc)-$，其中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地为氢原子或甲基，Q 是 OR^1，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者 X 是 $-CH_2CH_2-$，Q 是 $NR^{10}R^{11}$，其中 R^{10} 和 R^{11} 中的一个是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基或羟基，另一个是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。

本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(II)化合物：



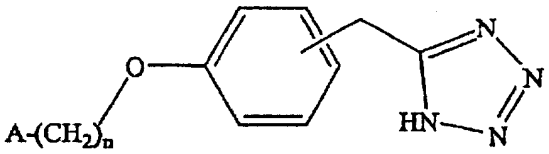
II

其中 n 是 1 或 2；t 是 0 或 1；m 是 0 且 r 是 1，或者 m 是 1 且 r 是 0；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(II)化合物的剩余部分共价键连接；Z 是



R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；R^4 是氢、$-NHCOOC(CH_3)_3$、$-NHCH_3$ 或 $-NHCH_2CH_3$；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。

本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(III)化合物：

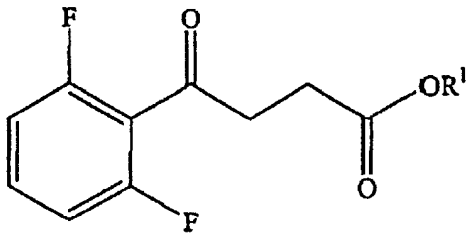


III

其中

n 是 1 或 2；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(III)化合物的剩余部分共价键连接。

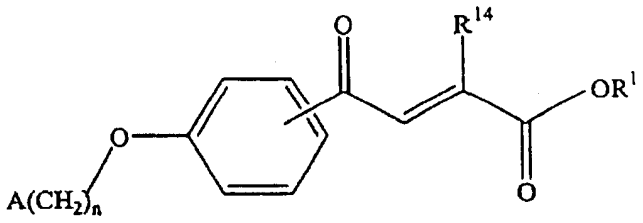
本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(IV)化合物：



IV

其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。

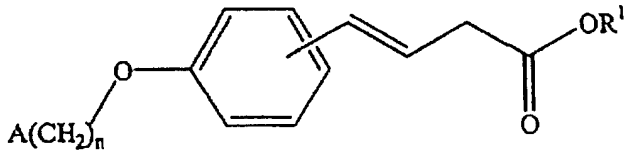
本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(V')化合物或其可药用盐：



V'

其中 n 是 1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；R^{14} 是羟基或氢；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(V')化合物的剩余部分共价键连接。

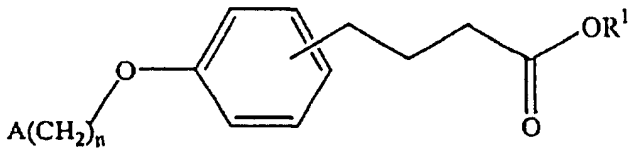
本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(XCI)化合物或该化合物的可药用盐：



XCI

其中 n 是 1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(XCI)化合物的剩余部分共价键连接。

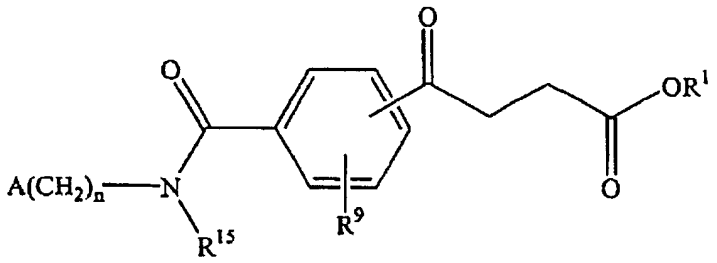
本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(CXVI)化合物或该化合物的可药用盐：



CXVI

其中 n 是 1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(CXVI)化合物的剩余部分共价键连接。

本发明提供了一种具有生物活性的药剂，其中所述药剂是式(CXVII)化合物或该化合物的可药用盐：



CXVII

其中，n 是 0、1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^{15} 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基；R^9 是氢、卤素、羟基或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(CXVII)化合物的剩余部分共价键连接。

上述具有生物活性的药剂在下述的一个或多个生物活性鉴定中具有

活性，所述生物活性鉴定是通过人糖尿病和胰岛素耐受性综合征的动物模型而建立的。因此所述的药剂将可用于治疗糖尿病和胰岛素耐受性综合征。所有这些检测过的例示化合物的活性均已在一个或多个检测该化合物的生物活性鉴定中得到证实。

本发明提供了上述具有生物活性的药剂在制备治疗以下病症的药物方面的用途，所述的病症是胰岛素耐受性综合征、糖尿病、恶病质、高脂血症、脂肪肝病、肥胖症、动脉粥样硬化或动脉硬化。本发明还提供了治疗方法，该治疗方法可用于治疗患有胰岛素耐受性综合征、糖尿病、恶病质、高脂血症、脂肪肝病、肥胖症、动脉粥样硬化或动脉硬化等病症的哺乳动物，所述治疗方法包括给患者施用有效量的本发明的具有生物活性的药剂。本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含本发明的具有生物活性的药剂和可药用的载体。

本发明提供了某些新中间体，所述的中间体可用于生产本发明的具有生物活性的药剂。本发明还提供了所述具有生物活性的药剂和中间体的制造方法。

附图说明

图 1：在施用载体(阴性对照)、化合物 BI、化合物 BL、Wy14643 或罗格列酮的高养肥 C57B1/6J 小鼠中的血清胰岛素水平。

图 2：在施用载体(阴性对照)、化合物 BI、化合物 BL、Wy14643 或罗格列酮的高养肥 C57B1/6J 小鼠中的血清瘦蛋白水平。

具体实施方式

定义

此处所用的术语“烷基”是指线性的或支化链的烷基。已限定具有某个数目的碳原子的烷基是指具有特定数目的碳原子的任何烷基。例如具有三个碳原子的烷基可以是丙基或异丙基；而具有四个碳原子的烷基可以是正丁基、1-甲丙基、2-甲丙基或叔丁基。

此处所用的术语“卤素”是指一个或多个氟、氯、溴和碘。

此处所用的如在全氟甲基或全氟甲氧基中的术语“全氟”是指所述的基团所具有的氟原子取代了所有氢原子。

此处所用的“Ac”是指基团 $CH_3C(O)$-。

以下列举了本发明的具有生物活性的化合物的例子。此文中，这些化合物是通过其化学名或如下所示的两字母代码来表示的。

AA 4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AB 4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AC 3-[(4-(2-氟苄氧基)苯基)-甲硫基]丙酸；

AD 4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AE 4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AF 4-(4-((2-吡啶基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AG 4-(4-苄氧基苯基)-4-氧代丁酸；

AH 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AI 4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AJ 4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AK 4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

AL 4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AM 4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸；

AN 4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AO 4-(3-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

AP 4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

AQ 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

AR 4-(4-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AS 4-(2,6-二氟苯基) -4-氧代丁酸；

AT 4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AU 4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AV 4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AW 4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AX 4-(4-((环丙基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AY 4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

AZ 3-[(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-甲硫基]丙酸；

BA 4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BB 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-3-氧代丁酸乙酯；

BC 3-(2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基)硫基-1H-1,2,4-三唑；

BD 5-[(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-甲基]-1H-四唑；

BE (2RS)2-(N-叔丁氧羰基)-3-[2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基]硫基丙酸；

BF 2-羟基-4-氧代-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)丁-2-烯酸乙酯；

BG (2RS)2-(N-乙酰基)-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BH 4-(3-((环丙基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BI 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BJ 4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BK 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯；

BL 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钠；

BM 4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BN 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钾；

BO 4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BP 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸；

BQ 4-(3-(4-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BR 4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BS 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸；

BT 4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸；

BU 4-{3-[((4-三氟甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸；

BV 4-{3-[((2,6-二甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸；

BW 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁烷羰基异羟肟酸；

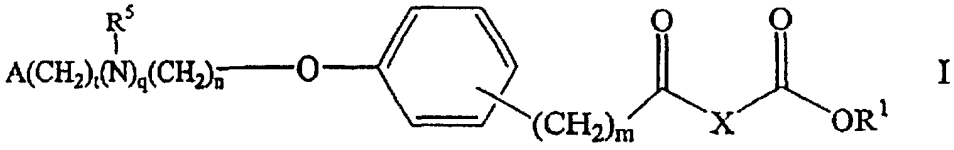
BX 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酰胺；

BY 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2-丁烯酸；以及

BZ 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-丁烯酸。

此处所用的过渡语“包含”或“包括”是开放式的。采用该过渡语的权利要求除了含有该权利要求描述的要素之外还可以含有其他要素。

在式(I')药剂的一个实施方案中，该药剂是以下式(I)化合物：



I

其中，n 是 1 或 2；m 是 0 或 1；q 是 0 或 1；t 是 0 或 1；R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 个或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述的环烷基是非取代的，或者所述环烷基的 1 个或 2 个环碳原子彼此独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有选自 N、S 和 O 的 1 或 2 个环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且所述的杂芳环通过一个环碳原子与式(I)化合物的剩余部分共价键连接；X 是-CH_2-，而且 R^1 是乙基；或者 X 是-CH_2CH_2-或-$CH_2CH(NHAc)$-，而且 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。

在式(I)药剂的另外的实施方案里，R^1 是氢或乙基；q 是 0；或 X 是-CH_2CH_2-。

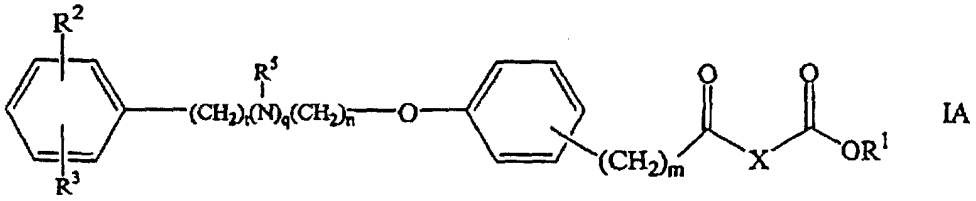
在式(I)药剂的另一个的实施方案里，A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基，而且所述的每个卤素取代基彼此独立地是氟或氯。在一个具体的实施方案里，苯环 A 上的每个卤素取代基均为氟。在一个更具体的实施方案里，

苯环 A 具有 2 个氟取代基。在一个具体的实施方案里，所述烷基、全氟烷基、烷氧基或全氟烷氧基具有 1 个碳原子。

在式(I)药剂的另一个实施方案中，A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述环烷基是非取代的，或者该环烷基的一个或两个环碳原子上独立地具有甲基或乙基作为单取代基。在一个具体的实施方案里，所述的环烷基是非取代的，或者与该环烷基上共价键连接式(I)化合物剩余部分的环碳原子相邻的一个或两个环碳原子独立地具有甲基或乙基作为单取代基。在一个更具体的实施方案中，A 是非取代的环丙基。

在式(I)药剂的另一个实施方案中，q 是 1，并且 R^5 是甲基。

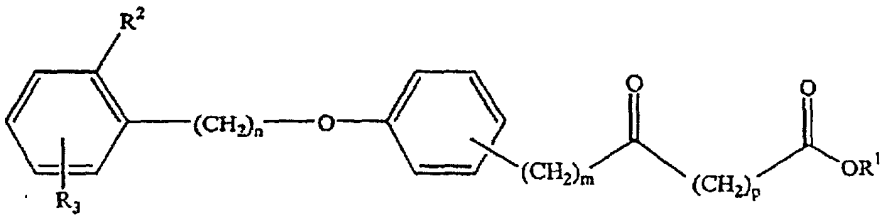
在另一个实施方案中，所述药剂是式(IA)化合物：



IA

其中 n 是 1 或 2；m 是 0 或 1；q 是 0 或 1；t 是 0 或 1；R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基；而 X 是-CH_2-，R^1 是乙基；或者 X 是-CH_2CH_2-或-CH_2CH(NHAc)-，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是所述化合物的可药用盐。在一个更具体的实施方案中，R^1 是氢或乙基。式(IA)化合物的例子包括化合物 AM 和化合物 BG。

在一个具体的实施方案中，所述药剂是式(IA1)化合物：

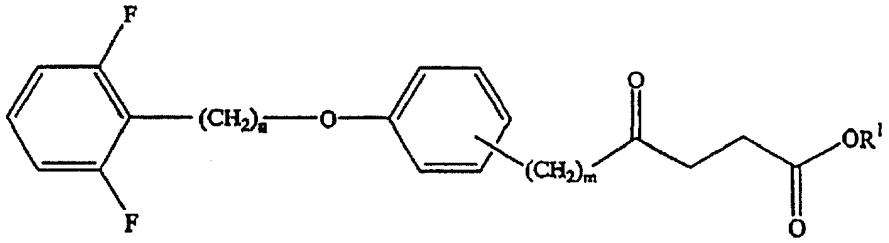


IA1

其中 n 是 1 或 2；m 是 0 或 1；p 是 1，而 R^1 是乙基；或者 p 是 2，而 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的

烷氧基以及全氟甲氧基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。在一个更具体的实施方案中，R^1 是氢或乙基。在一个再具体的实施方案中，R^2 和 R^3 中的一个是氢或卤素，另一个是卤素。所述化合物的例子包括化合物 AD、化合物 AE 和化合物 AI。在另一个更具体的实施方案中，R^2 是氟，R^3 是氢。所述化合物的例子包括化合物 AA、化合物 AJ、化合物 AK 和化合物 AO。在另一个再具体一点的实施方案中，R^2 是氟，R^3 是氟。所述化合物的例子包括化合物 AU、化合物 AV 和化合物 BB。

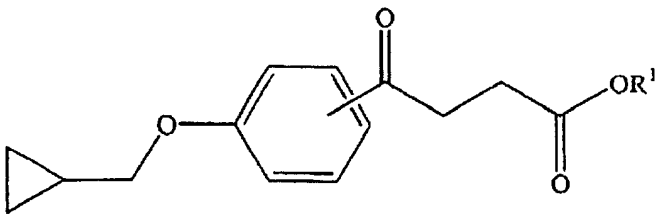
在一个更具体的实施方案中，所述药剂是式(IA1a)化合物：



IA1a

其中，n 是 1 或 2；m 是 0；R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。所述化合物的例子包括化合物 AH、化合物 AQ、化合物 AW 和化合物 BA。在一个更具体的实施方案中，R^2 和 R^3 中的一个是甲基、甲氧基或全氟甲基，另一个是氢或甲基。在一个实施方案中，R^2 是甲基、甲氧基或全氟甲基，R^3 是氢。所述化合物的例子包括化合物 AB、化合物 AL、化合物 AN、化合物 AP 和化合物 AY。在另一个实施方案中，R^2 是甲基，R^3 是甲基。所述化合物的例子包括化合物 AT 和化合物 BI。在另一个实施方案中，R^2 是氢，R^3 是氢。所述化合物的例子包括化合物 AG。

在另一个实施方案中，所述药剂是式(IB)化合物：

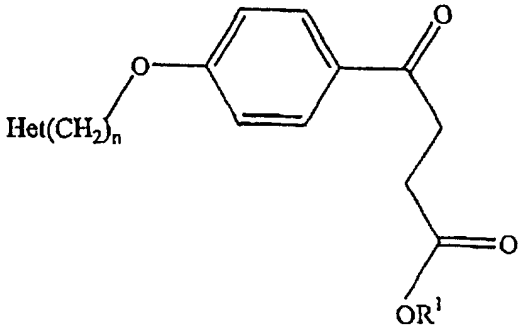


IB

其中，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；或者当 R^1 是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。在一个具体的实施方案中，R^1 是氢

或乙基。所述化合物的例子包括化合物 AX 和化合物 BH。

在另一个实施方案中，所述药剂是式(IC)化合物：

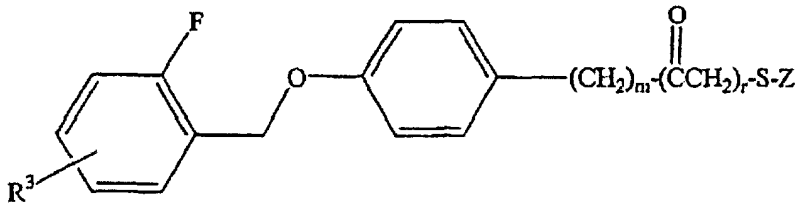


IC

其中，n 是 1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；而 Het 是具有 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且该杂芳环通过一个环碳原子与式(IC)化合物的剩余部分共价键连接。在一个具体的实施方案中，R^1 是氢或乙基。所述化合物的例子包括化合物 AF 和化合物 AR。

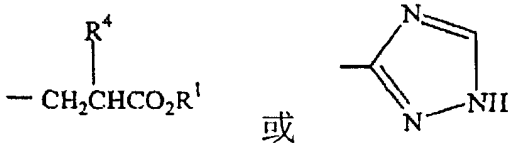
在式(II)药剂的一个实施方案中，A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述环烷基是非取代的，或者该环烷基与式(II)化合物的剩余部分相邻的一个或两个环碳原子上具有甲基或乙基作为单取代基。在式(II)化合物的另一个实施方案中，A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 或 2 个取代基：氟、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基。

在另一个实施方案中，所述药剂是式(IIA)化合物：



IIA

其中 m 是 0 或 1；r 是 0 或 1；Z 是



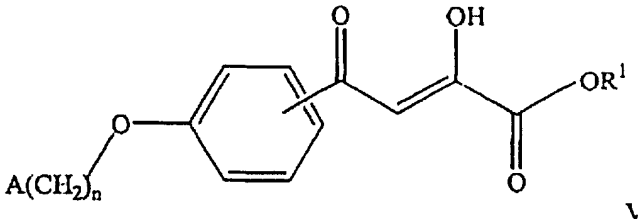
；

R^1是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；R^4是氢、-$NHCOOC(CH_3)_3$、-$NHCH_3$或-$NHCH_2CH_3$；R^3是氢或卤素；或者当R^1是氢时，所述药剂可以是该化合物的可药用盐。在一个具体的实施方案中，R^1是氢或乙基。所述化合物的例子包括化合物 AC、化合物 AZ、化合物 BC 和化合物 BE。

在式(III)药剂的一个实施方案中，A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基。所述化合物的例子包括化合物 BD。

在式(IV)药剂的一个实施方案中，R^1是氢或乙基。所述化合物的例子包括化合物 AS。

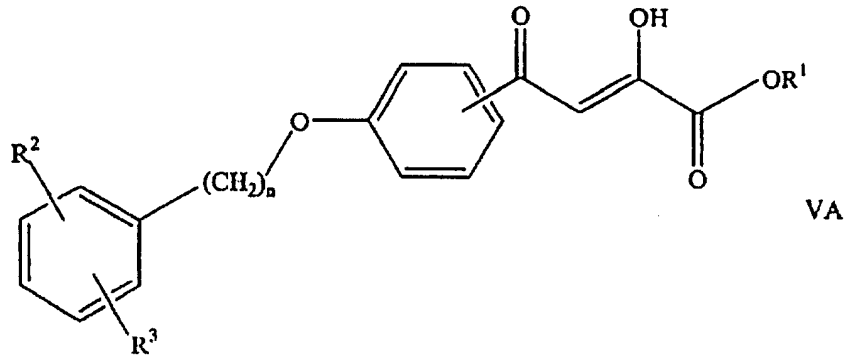
在式(V')药剂的一个实施方案中，所述药剂是式(V)化合物或该化合物的可药用盐：



V

其中 n 是 1 或 2；R^1是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；A 是苯基，该苯基是非取代的或者具有选自以下基团的 1 或 2 个取代基：卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基；或者 A 是具有 3 至 6 个环碳原子的环烷基，其中所述环烷基是非取代的，或者该环烷基的一个或两个环碳原子上独立地具有甲基或乙基作为单取代基；或者 A 是具有 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的环杂原子的五元杂芳环或六元杂芳环，而且该杂芳环通过一个环碳原子与式(V)化合物的剩余部分共价键连接。

在式(V)药剂的一个实施方案中，所述药剂是式(VA)化合物或该化合物的可药用盐：



VA

其中 n 是 1 或 2；R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基；R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、具有 1 或 2 个碳原子的烷基、全氟甲基、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基以及全氟甲氧基。在一个具体实施方案中 R^1 是氢或乙基。所述化合物的例子包括化合物 BF。

在治疗方法中的应用

本发明提供了针对患有选自由胰岛素耐受性综合征和糖尿病(包括两种主原发性糖尿病例如 I 型糖尿病或 II 型糖尿病以及二次非原发性糖尿病)组成的组中的一种病症的哺乳动物的治疗方法，该方法包括对患者施用有效量的所述具有生物活性的药剂以治疗所述病症。依照本发明的方法，可减少糖尿病症状或糖尿病症状的发展机会，所述的糖尿病症状是与糖尿病有关的各种症状例如动脉粥样硬化、肥胖症、高血压、高脂血症、脂肪肝病、肾病、神经病、视网膜病、足溃疡和白内障。本发明还提供了治疗高脂血症的方法，该方法包括对患者施用有效量的所述具有生物活性的药剂以治疗所述病症。如实施例中所示，所用的化合物减少了高脂血的动物中的血清甘油三酸酯和游离脂肪酸。本发明还提供了治疗恶病质的方法，该方法包括对患者施用有效量的所述具有生物活性的药剂以治疗恶病质。本发明还提供了治疗肥胖症的方法，该方法包括对患者施用有效量的所述具有生物活性的药剂以治疗所述病症。本发明还提供了治疗选自动脉粥样硬化或动脉硬化的病症的方法，该方法包括对患者施用有效量的所述具有生物活性的药剂以治疗所述病症。本发明的活性药剂可有效地治疗高脂血症、脂肪肝病、恶病质、肥胖症、动脉粥

样硬化或动脉硬化，而无论患者是患有糖尿病还是胰岛素耐受性综合征。所述药剂可通过任何常规的全身性给药途径进行施用。优选口服所述药剂。依照本发明，其他可采用的给药途径包括直肠给药、非肠道给药、注射给药(例如静脉内注射、皮下注射、肌内注射或腹膜内注射)或鼻腔给药。

本发明的每种应用和治疗方法的进一步的实施方案包括施用上述具有生物活性的药剂的实施方案中的任一种药剂。为了避免不需要的冗余，不再重复描述所述的每种药剂和药剂组，而是将其插入到有关应用和治疗方法的描述中(看起来似乎重复)。

本发明的化合物所针对的许多病症或功能紊乱可归为两个宽泛的类别：胰岛素耐受性综合征和慢性高血糖的结果。对于血脂代谢失调特别是胰岛素耐受性来说，其本身可在无糖尿病(持久性高血糖)的条件下发作，并与多种症状相关，所述症状包括高脂血、动脉粥样硬化、肥胖症、原发性高血压、脂肪肝病(NASH；非酒精性脂肪肝炎)，特别是在癌症或全身性炎症、恶病质的情况下。恶病质也可在 I 型糖尿病或 II 型糖尿病的晚期发作。实施例中的动物实验已证实，通过改善组织血脂代谢，本发明的活性药剂可用于预防或改善与胰岛素耐受性有关的疾病和症状。当与胰岛素耐受性相关的一组体征和症状同时共存于单个患者身上时，在许多情况下，由于受胰岛素耐受性侵袭的许多生理系统的易损性存在个体差异，因而可能只有一种症状占主导地位。尽管如此，但由于胰岛素耐受性是许多病症的一个主要诱因，因而针对该细胞缺损和分子缺损的药物实际上可用于预防或改善可能由胰岛素耐受性产生或加剧的任何器官体系中的任何症状。

当胰岛素耐受性和同时发生的由胰岛分泌的胰岛素数量不足十分严重时，慢性高血糖症就发作了，这被定义为 II 型糖尿病(NIDDM)的开始。除了与上述胰岛素耐受性有关的代谢紊乱之外，NIDDM 患者还会出现继发于高血糖症的病征。这些病征包括肾病、周围神经病、视网膜病、微脉管病、四肢溃疡以及非酶性蛋白质糖基化的结果，例如胶原质及其他结缔组织受损。降低高血糖可减少这些糖尿病后果的发病机率和严重性。

如实施例所证实，因为本发明的活性药剂和组合物有助于降低糖尿病中的高血糖，因而可用于预防和改善慢性高血糖症的并发症。

可依照本发明的治疗方法治疗人与其他哺乳动物患者。熟练的临床医生可在临床诊断中自行决定本发明特定的活性药剂对特定患者的最佳剂量。当为了治疗与胰岛素耐受性相关的紊乱以及为了治疗糖尿病、高脂血症、脂肪肝病、恶病质或肥胖症而需要对人进行口服给药时，通常以每日一或二次、1mg 至 400mg 的每日剂量服用所述药剂。对于人的口服给药，各化合物优选的每日剂量如下：化合物 AH 是从 100mg 至 400mg；化合物 AW 是从 30 至 300mg；化合物 BI 是从 10 至 200mg。当对小鼠进行口服给药时，通常以每千克体重 1 至 300mg 药剂的每日剂量施用所述药剂。本发明的活性药剂可用作糖尿病或胰岛素耐受性综合征的单一药物疗法，或者与其他可用于治疗此类疾病的一种或多种药物合用，所述的药物举例来说有胰岛素释放剂、膳食性胰岛素释放剂、双胍或胰岛素本身。所述的附加药物可依照标准临床操作进行施用。在某些情况下，本发明的药剂可提高其他类型的药物的效力，而使得对患者施用较低剂量(因此毒性较小)的所述药物即可达到令人满意的治疗效果。代表性化合物对人的已知安全有效剂量范围如下：二甲双胍 500 至 2550mg/天；优降糖 1.25 至 20mg/天；GLUCOVANCE(二甲双胍和优降糖的复合制剂)1.25 至 20mg/天优降糖和 250 至 2000mg/天二甲双胍；阿伐他汀 10 至 80mg/天；洛伐他丁 10 至 80mg/天；普伐他汀 10 至 40mg/天；斯伐他汀 5 至 80mg/天；氯贝特 2000mg/天；吉非诺齐 1200 至 2400mg/天，罗格列酮 4 至 8mg/天；匹格列酮 15 至 45mg/天；阿卡波糖 75～300mg/天；瑞格列奈(repaglinide) 0.5 至 16mg/天。

I 型糖尿病：I 型糖尿病患者主要通过每日自己施用一至多个剂量的胰岛素来控制病情，同时频繁监测血糖以对胰岛素剂量和施用的时机进行适当的调控。慢性高血糖症会导致并发症，例如肾病、神经病、视网膜病、足溃疡以及早期死亡症；由过量施用胰岛素引起低血糖可导致认知功能障碍或意识丧失。治疗 I 型糖尿病患者时，可采用剂量为 1 至 400mg/天的(如 50 至 400mg/天的化合物 AH)、单剂量或分剂量的片剂或

胶囊的形式施用本发明的活性药剂。从而可达到如下的预期效果：减少为了维持血糖水平处于满意的范围内而需要的胰岛素的施用剂量和频率，以及降低低血糖发作的发病率和严重性。可通过检测血糖和糖基化血红蛋白(几个月内累计血糖控制的充分指标)以及通过减少糖尿病的典型并发症的发病率和严重性来监控临床成果。本发明的具有生物活性的药剂也可连同胰岛移植一起施用，以便辅助维持胰岛移植物的抗糖尿效力。

II 型糖尿病：典型的 II 型糖尿病(NIDDM)患者通过饮食和锻炼计划以及服用例如二甲双胍、优降糖、瑞格利奈、罗格列酮或阿卡波糖等药物来控制病情，所有这些使某些患者的血糖控制有所改善，但这些方法不可避免地存在副作用或者因病情进展而导致最后治疗无效。NIDDM 患者还会逐渐发生胰岛衰竭，大部分患者需要进行胰岛素注射。可以预期的是，采用本发明的活性药剂(结合或不结合其它种类的抗糖尿病的药物治疗)的日常治疗将改善血糖控制，降低胰岛衰竭机率，减少糖尿病典型症状的发病率和严重性。此外，本发明的活性药剂将降低升高的血清甘油三酸酯和脂肪酸，并由此降低作为糖尿病人主要死因的心血管疾病的风险。适用于治疗 NIDDM 的所选本发明化合物的每日剂量(无论是单一药物疗法或与其他抗糖尿病药物合用)是 50mg 至 400mg 化合物 AH、15mg 至 300mg 化合物 AW 或 5mg 至 200mg 化合物 BI。虽然对于所有其他的糖尿病治疗药剂其剂量通常就是这个范围，但仍需根据需要、临床疗效以及对副作用的易感性来确定患者个体的最优剂量。

高脂血症：血液中的高甘油三酸酯和游离脂肪酸侵袭着相当大的一部分人口，而且是动脉粥样硬化和心肌梗塞的重要危险因素。本发明的活性药剂可用于降低高脂血症患者体内循环的甘油三酸酯和游离脂肪酸。适用于治疗高甘油三酸酯症的所选本发明化合物的每日剂量范围是 50mg 至 400mg 化合物 AH、15mg 至 300mg 化合物 AW 或 5mg 至 200mg 化合物 BI。高脂血患者常常具有较高的血胆固醇水平，这也增高了心血管疾病的风险。对于高脂血患者来说，除了服用本发明的药剂之外，还可施用降胆固醇的药物例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂("他汀类"(statins))，

可选择性的将该药物加入到同一种药物组合物中。

脂肪肝病：相当大的一部分人口患有脂肪肝病，所述疾病也称为非酒精性脂肪肝炎(NASH)；NASH 常常与肥胖症和糖尿病有关。肝脂质沉着症即甘油三酸酯与肝细胞形成的小滴的存在易使肝脏患上慢性炎症(由炎性白细胞浸润的活组织检查试样中测得)，该炎症可导致纤维化和硬化。虽然常常需要通过活组织检查来对脂肪肝病进行确诊，但其通常可通过对肝特定酶例如转氨酶 ALT 和 AST 的高血清水平的观察以及通过包括疲劳和肝部位疼痛等在内的症状的出现来进行检测，所述转氨酶可作为肝细胞受损的指标。如实施例所示，本发明的化合物例如化合物 AW 降低了 NASH 的公认动物模型(ob/ob 肥胖小鼠)中血清肝转氨酶和肝的脂肪含量，因此可用于治疗脂肪肝病。适用于治疗脂肪肝病的化合物 AW 的剂量范围是 15 至 300mg/天。预期的好处是减少肝炎和降低肝脂肪含量，从而减少、阻止或反转 NASH 向纤维化和硬化的发展趋势。

药物组合物

本发明提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包含本发明所述的生物活性药剂和可药用载体。本发明的药物组合物的更多实施方案包含上述生物活性药剂的任一个实施方案。为了避免不需要的冗余，不再重复描述每种及每组所述药剂，而是将其插入到以下对药物组合物的描述中(看起来似乎重复)。

优选所述组合物适用于口服例如采用片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬或软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂等形式。一般而言，所述口服组合物可包含 1mg 至 400mg 的所述药剂。这是为了方便患者每日吞咽 1 或 2 个片剂、包衣片剂、糖衣丸或明胶胶囊。因此，用于治疗人的口服组合物包含 50mg 至 400mg 的化合物 AH，15mg 至 300mg 的化合物 AW 或 5mg 至 200mg 的化合物 BI。然而，也可将所述的组合物制成适用于任何其他的常规全身性给药方式的形式进行施用，所述的全身性给药方式包括采用例如栓剂形式的直肠给药、采用例如注射液形式的非肠道给药或鼻腔给药。

可将所述的具有生物活性的化合物与无药物活性的、无机或有机载

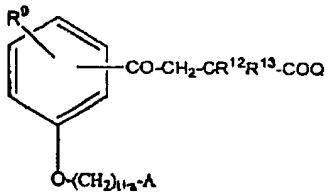
体一起加工，以便制造药物组合物。可将例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等类似物质用作片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的所述载体。适用于软明胶胶囊的载体是例如植物油、蜡、脂肪、半固态的或液态的多元醇等类似物质。然而，通常也可以根据活性成分的性质在软明胶胶囊中除软明胶外，不添加载体。适于生产溶液或糖浆的载体是例如水、多元醇、甘油和植物油等。适于用作栓剂的载体是例如天然的或硬化的油、蜡、半液态的或液态的多元醇等。

此外，所述药物组合物还可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、食用香料、改变渗透压的盐类、缓冲液、包衣剂或抗氧化剂。所述药物组合物还可包含其他有治疗价值的物质，特别是其作用机理不同于本发明化合物的抗糖尿病剂或降血糖剂。可在单一制剂中有利地与本发明的化合物合用的药剂包括但不限于双胍，例如二甲双胍；胰岛素释放剂，例如硫酰脲类胰岛素释放剂优降糖和其他的硫酰脲类胰岛素释放剂；降胆固醇药，例如“他汀类”HMG-CoA 还原酶抑制剂如阿伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀和斯伐他汀；PPAR-α 激动药，例如氯贝特和吉非诺齐；PPAR-γ 激动药，例如噻唑烷二酮(如罗格列酮和匹格列酮)；α-葡糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖(可抑制淀粉消化)；以及膳食性胰岛素释放剂，例如瑞格列奈。可依照标准临床操作中所用的剂量，确定与本发明化合物合用的这些补充药剂在单个制剂中的用量。某些代表性化合物的公认的安全有效剂量范围已列于上文。

反应式

本发明的具有生物活性的化合物可根据以下的反应式制备。

对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 1 以式(VI)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-，q 和 m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或甲基。

在反应式 1 中，A、t、n 和 R^9 如上所述。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或甲基，而且 Y 是离去基团。

通过反应步骤(a)，即通过采用三苯基膦和偶氮二羧酸二乙酯使 VI 和 VII 进行 Mitsunobu 缩合反应，可将式(VI)化合物转变为式(VIII)化合物。可采用 Mitsunobu 反应中所用的任何常规条件来实施反应步骤(a)。

如反应步骤(b)所示，式(VIII)化合物也可通过采用式(IX)化合物将式(VI)化合物醚化或烷基化来进行制备。在式(IX)化合物中，Y 可以是任何常规的离去基团如甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基或卤素。可采用通过与卤化物或离去基团的反应醚化羟基的任何常规方法来实施反应步骤(b)。如果式(IX)化合物容易获取的话，相对于反应步骤(a)，优选采用反应步骤(b)。

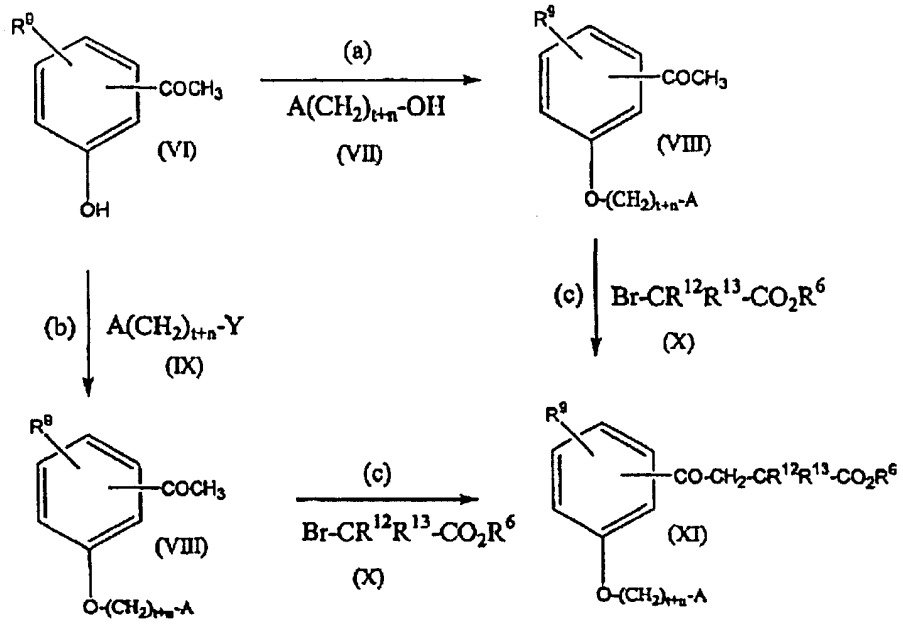
通过反应步骤(c)，即通过采用式(X)化合物将式(VIII)化合物烷基化，可将式(VIII)化合物转变为式(XI)化合物。该反应采用能将苯乙酮转变为 3-酮酯(如 γ-酮酯)的常用碱来实施。任何用于所述目的的常用碱均可用于反应步骤(c)。在实施所述反应时，通常优选六甲基二硅氮烷的碱金属盐例如双(三甲代甲硅烷基)酰胺锂作为碱。一般来说，该反应是在例如四氢呋喃 ：1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)嘧啶二酮(5:1)等惰性溶剂中实施的。所述烷基化反应中的任何常规条件均可用于实施反应步骤(c)。

式(XI)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XI)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 是 H 的式(I')化合物。

通式(VII)化合物可通过由 $A\text{-}(CH_2)_{t+n}\text{-}CO_2H$ 表示的对应的酸的还原反应而制得。该反应首先是通过采用甲基碘将式 $A\text{-}(CH_2)_{t+n}\text{-}CO_2H$ 化合物酯

化，然后在例如四氢呋喃等惰性有机溶剂中，采用例如氢化铝锂等类似常用碱将其还原。所述还原反应中的任何常规条件均可用于实施所述反应。

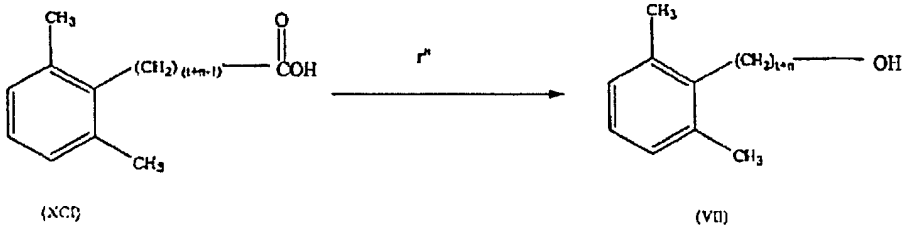
反应式 1



通过反应式 2，可以从式(XCI)化合物制备其 A 为 2,6-二甲基苯基的式(VII)化合物。

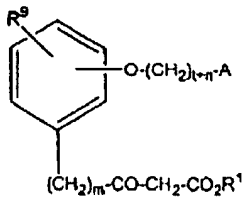
在反应式 2 中，通过反应步骤(r")，即通过采用甲基碘进行酯化，再通过氢化铝锂进行还原，可将式(XCI)化合物转变为式(VII)化合物。可采用常规还原试剂实施反应步骤(r")。在实施该反应时，通常优选氢化铝锂作为还原剂。还原反应中的任何常规条件均可用于实施所述反应。

反应式 2



(XCI) (VII)

对于具有以下特征的式(I)化合物可以通过反应式 3 以式(XII)化合物(其 m 如下所述)为原料进行制备：其中式(I)化合物的 X 是-CH_2-，q 是 0，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是乙基，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基。

在反应式 3 中，A 如上所述，Y 是离去基团例如卤素、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基，Y^1 是氯。

在反应式 3 中，通过反应步骤(d)采用乙醇可将式(XII)化合物转变为式(XIII)乙酯。能将酸转变为乙酯的任何常规方法均可用于实施所述反应。

结合以上的反应步骤(a)或(b)所述的相同方式，可将式(XIII)化合物转变为式(XIV)化合物。

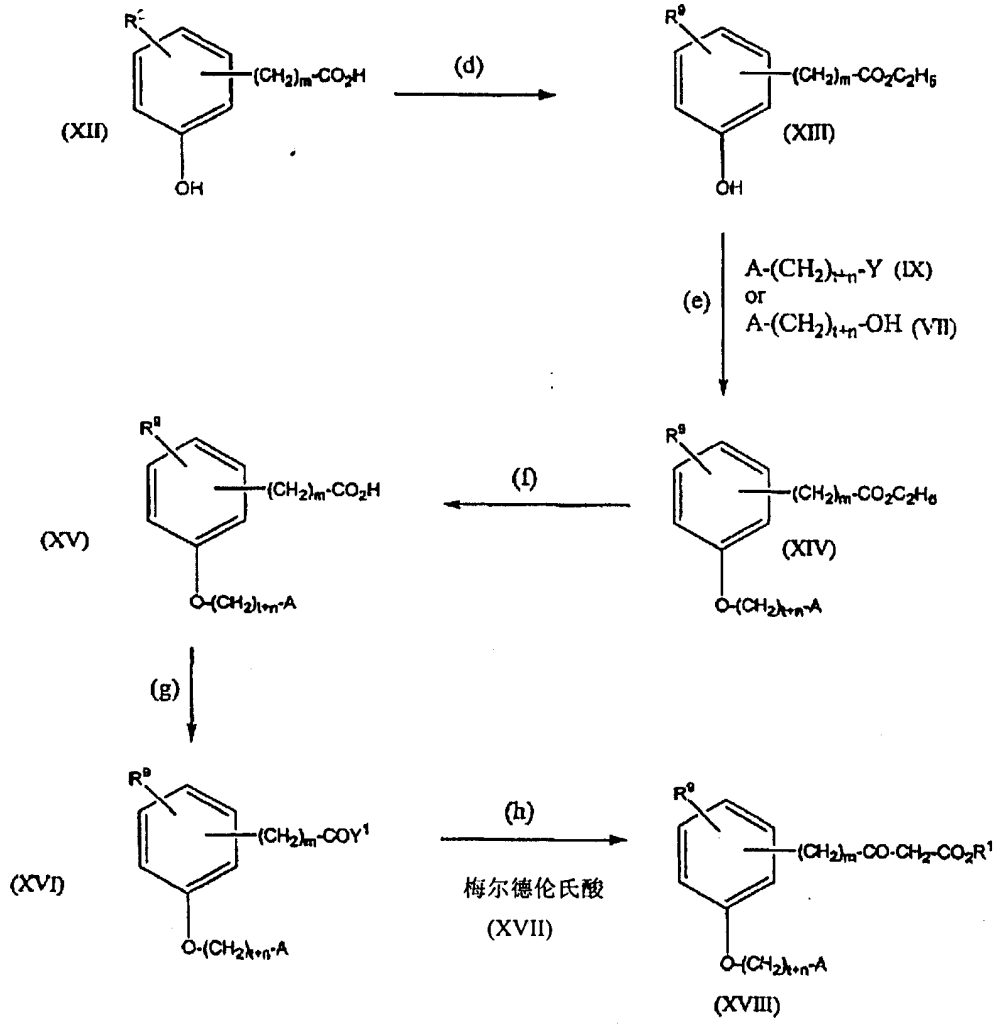
在步骤(f)中，将式(XIV)化合物水解产生了式(XV)化合物。用于水解酯类的任何常规的碱式水解方法均可用于实施所述反应。

通过反应步骤(g)即与亚硫酰氯反应，可将式(XV)化合物转变为式(XVI)酰基氯。能将酸转变为酰基卤化物的任何常规方法均可用于实施所述反应步骤(g)。

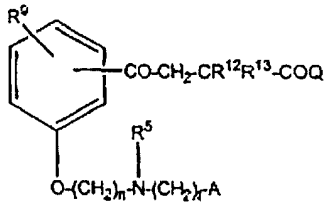
通过反应步骤(h)，将式(XVII)化合物与式(XVI)酰基氯反应，可产生式(XVIII)化合物。任何常用碱均可用于实施所述反应，但优选的碱是吡啶。不用分离所得的酰基化梅尔德伦氏(Meldrum)酸，而是在处理后将其在纯乙醇中回流从而得到 2-酮酯。可采用能实施反应步骤(h)的任何常规条件。

式(XVIII)化合物是其中 R^1 为乙基的式(I)化合物。

反应式 3



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 4 以式(XIX)化合物(其 t 和 A 如下所述)为原料进行制备：其中式(I')化合物的 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^{12} 和 R^{13}

各自独立地是氢或甲基，R^9是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1且其中 R^1是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

在反应式 4 中，t、n、A、R^1、R^9、R^{12}、R^{13}和 R^5如上所述，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，Y^1是氯。

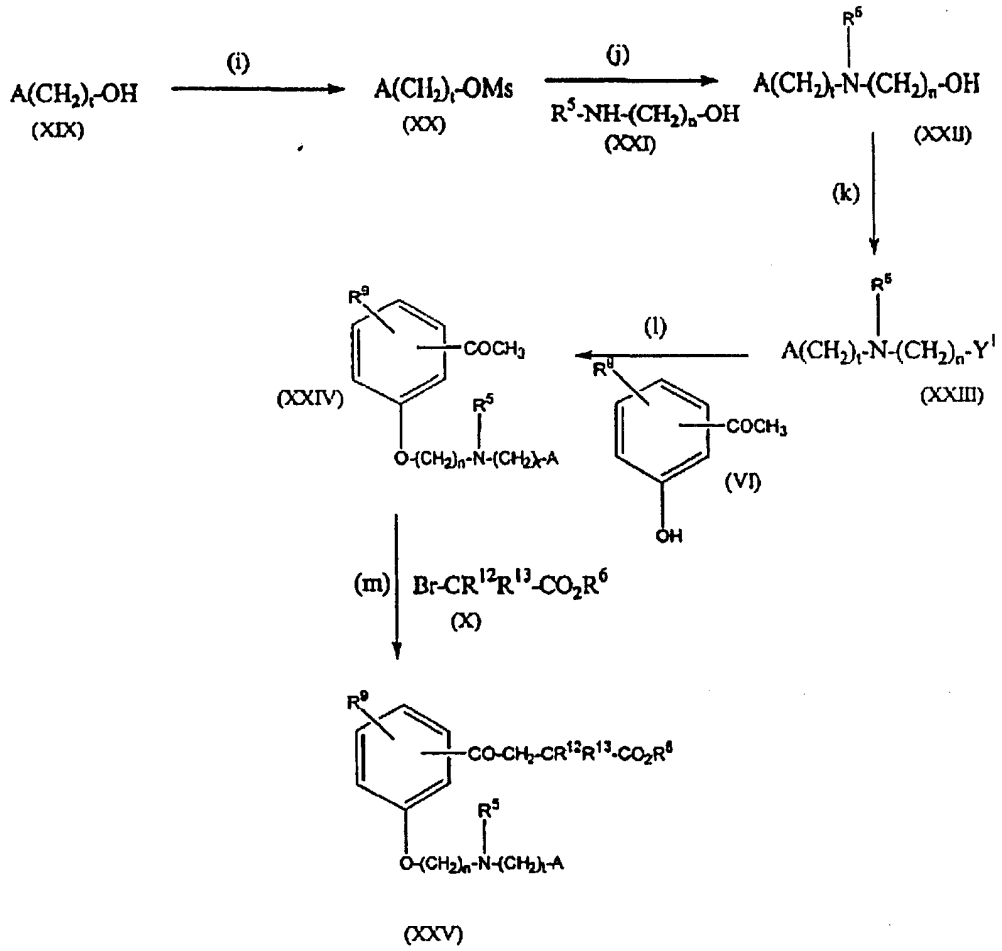
在反应式 4 中，通过反应步骤(i)，将式(XIX)化合物甲磺酸化，从而得到式(XX)化合物。可采用能实施甲磺酸化的任何常规条件。然后将式(XX)化合物与式(XXI)化合物一起加热，从而制得式(XXII)化合物。能产生氨基醇的任何常规条件均可用于反应步骤(j)。

在式(XXII)化合物中，通过反应步骤(k)即通过采用亚硫酰氯处理式(XXII)化合物，可将醇置换为氯，从而制得式(XXIII)化合物。能将醇置换为卤素的任何常规方法均可用于实施所述反应。

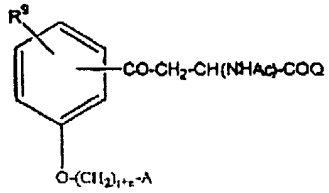
通过反应步骤(l)，即在碱存在的条件下采用二甲基甲酰胺作为溶剂，使式(XXIII)化合物与式(VI)化合物反应，制得由式(XXIV)表示的相应化合物。式(VI)化合物中的取代基位置将决定式(XXIV)化合物中的取代基位置。能在碱(优选的碱是碳酸钾)存在的条件下采用卤化物醚化羟基的任何常规方法均可用于实施所述反应步骤(l)。通过反应步骤(m)，即在作为碱的碱金属甲硅烷酰胺(例如六甲基二硅烷酰胺锂或六甲基二硅烷酰胺钠)存在的条件下，采用式(X)化合物将式(XXIV)化合物烷基化，可将式(XXIV)化合物转变为式(XXV)化合物。该反应的实施采用了如反应式 1 的反应步骤(c)所述的相同方式。

式(XXV)化合物是其中 R^1为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1是 H 的式(I')化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1是 H 的式(I')化合物。

反应式 4



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 5 以式(VIII)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 X 是-$CH_2CH(NHAc)$-，m 是 0，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

在反应式 5 中，t、n、A、R^9 和 R^1 如上所述，R^7 是具有 1 至 7 个碳

原子的烷基。

式(VIII)化合物可通过如以上反应式 1 中步骤(a)或(b)所述的相同方式进行制备。

通过反应步骤(n)，即通过采用 $CuBr_2$ 处理式(VIII)化合物而使其甲基酮部分发生选择性溴化反应，可将式(VIII)化合物转变为式(XXVI)化合物。能将甲基酮转变为 1-溴酮的任何选择性溴化反应条件均可用于实施反应步骤(n)。

通过反应步骤(o)，即在乙醇中采用式(XXVII)化合物的钠盐处理式(XXVI)化合物，可将式(XXVI)化合物转变为式(XXVIII)化合物。所述烷基化反应的任何常规条件均可用于实施所述反应。

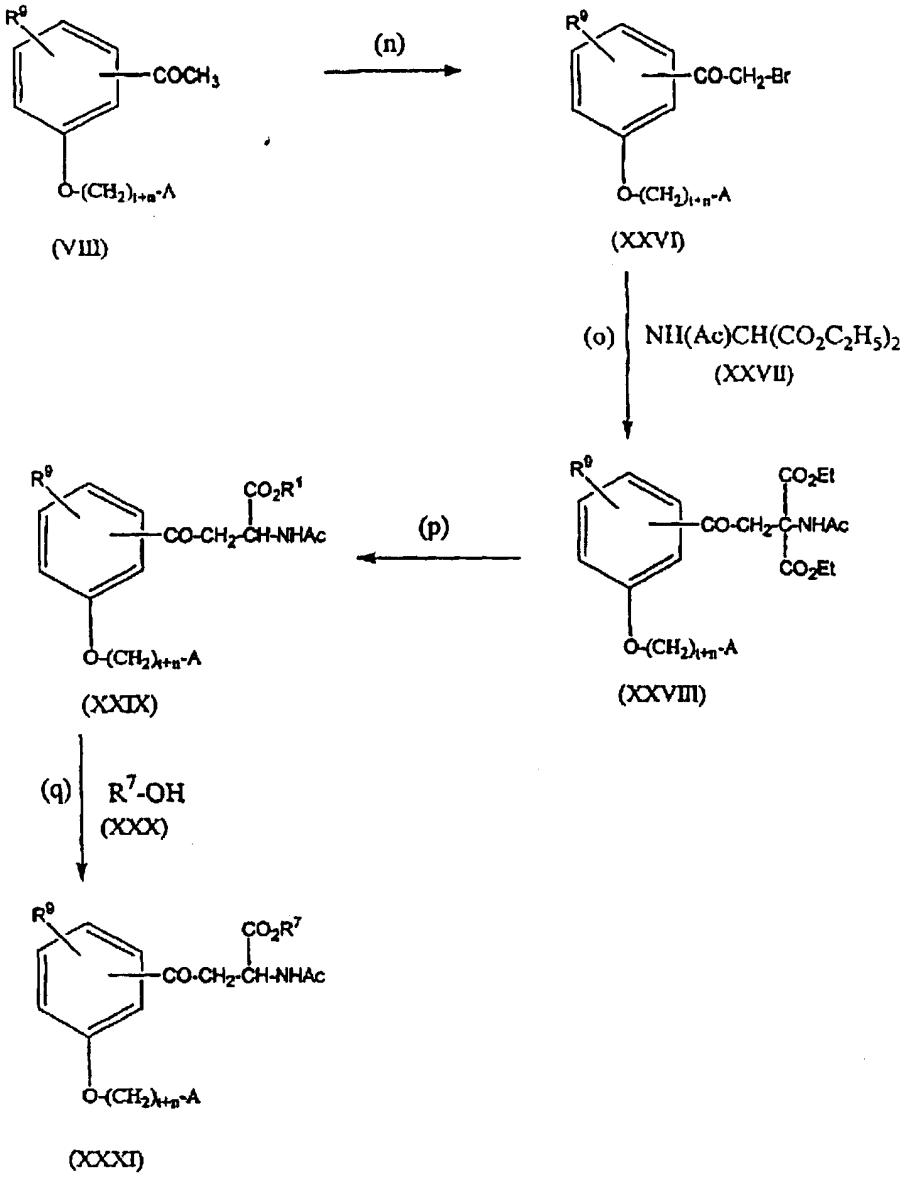
通过反应步骤(p)，即通过采用 4 当量的氢氧化钠进行脱酯反应，可将式(XXVIII)化合物转变为式(XXIX)化合物。观察到初始阶段的单脱酯反应以及随后的剩余乙酯的缓慢水解。除去溶剂，并将残余物置于乙酸中继续水解，由此制得式(XXIX)化合物。

式(XXIX)化合物是其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

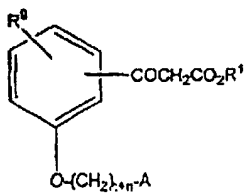
通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(XXIX)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(XXXI)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(q)。

式(XXXI)化合物是其中 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。

反应式 5



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 6 以式(LX)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 X 是-CH_2-，q 和 m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 t、n 和 A 如上所述，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷

氧基，R^1是乙基。

在反应式 6 中，A、t、R^9和 n 如上所述，Y 是离去基团，Y^1是氯。

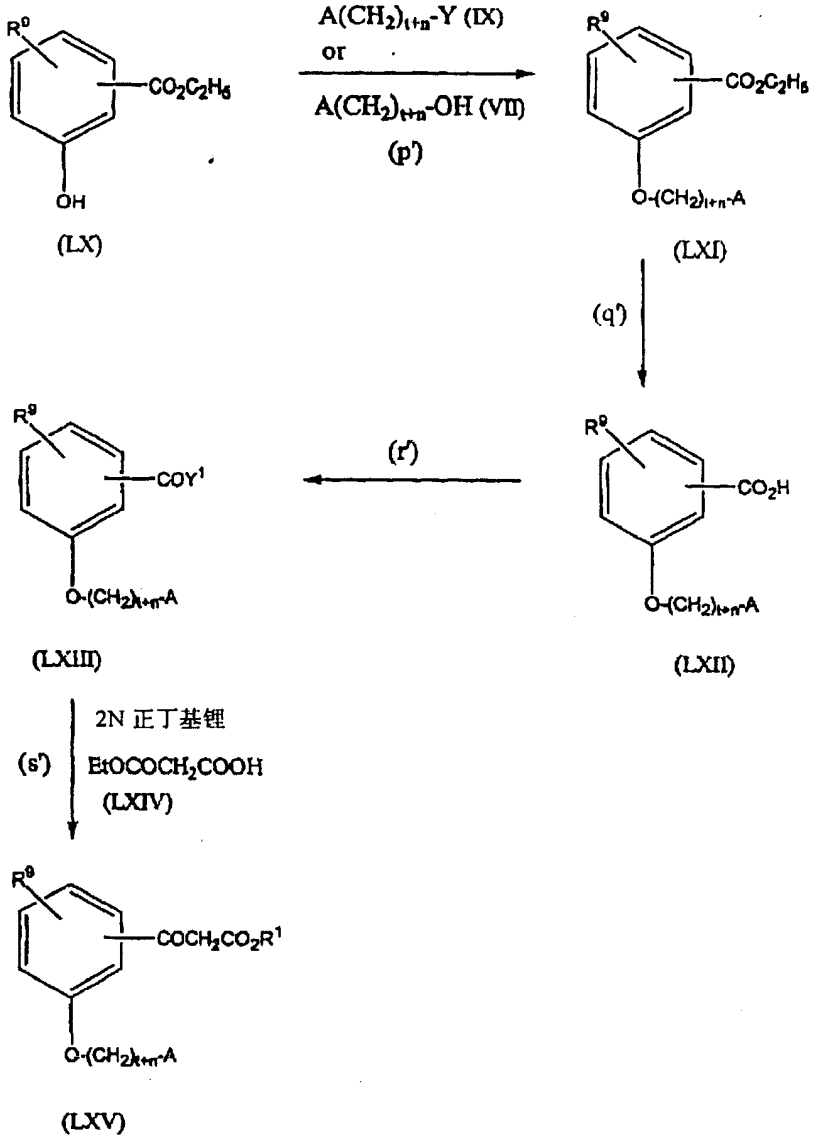
在反应式 6 中，通过如以上反应式 1 中反应步骤(a)或(b)所述的相同方式将式(LX)化合物转变为式(LXI)化合物。

在步骤(q')中，通过如以上反应式 3 中反应步骤(f)所述的相同方式将式(LXI)化合物水解，从而产生式(LXII)化合物。

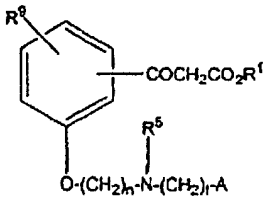
通过反应步骤(r')即通过采用如以上反应式 3 中反应步骤(g)所述的相同方式，将式(LXII)化合物转变为式(LXIII)化合物。

首先在低温下用 2 当量的正丁基锂处理式(LXIV)化合物，然后加入式(LXIII)化合物，从而制得式(LXV)化合物(Weirenga, W.; Skulnick, H. I., J. O. C. 1979 年, 44 期, 第 310-311 页)。式(LXV)化合物是其中R^1是乙基的式(I)化合物。

反应式 6



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 7 以式(LX)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，X 是-CH_2-，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，R^1 是乙基。

在反应式 7 的反应式中，A、t、R^9 和 n 如上所述，Y^1 是氯。R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

在反应式 7 中，通过反应步骤(t')，即将式(LX)化合物与式(XXIII)化合物(根据反应式 4 所述的相同方式制备)反应，从而制得式(LXVI)化合物。该反应可采用如以上反应式 4 中的反应步骤(l)所述的相同方式进行实施。

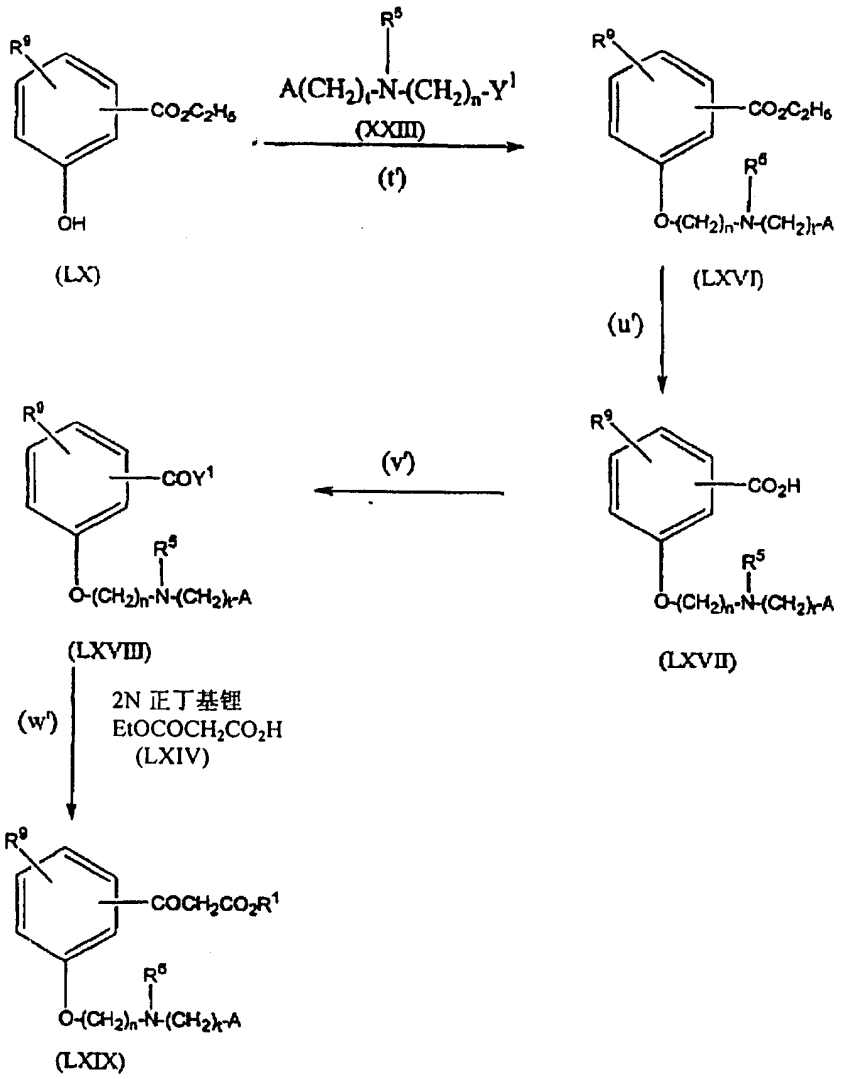
在步骤(u')中，通过如以上反应式 3 中步骤(f)所述的相同方式将式(LXVI)化合物水解，从而产生式(LXVII)化合物。

通过反应步骤(v')即通过采用如以上反应式 3 中步骤(g)所述的相同方式，将式(LXVII)化合物转变为式(LXVIII)化合物。

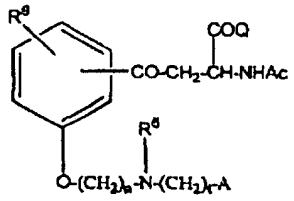
首先在低温下用 2 当量的正丁基锂处理式(LXIV)化合物，然后加入式(LXIII)化合物，从而制得式(LXV)化合物(Weirenga, W.; Skulnick, H. I., J. O. C. 1979 年, 44 期, 第 310-311 页)。

式(LXIX)化合物是其中 R^1 为具有两个碳原子的烷基的式(I')化合物。

反应式 7



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 8 以式(VI)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，X 是-$CH_2CH(NHAc)$-，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中，t、n、A 和 R^1 如上所述。

在反应式 8 中，t、n、A、R^9 和 R^1 如上所述。R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基。Y^1 是氯。

通过如以上反应式 4 中反应步骤(l)所述的相同方式制备式(XXIV)化合物。

通过反应步骤(x')，即通过采用 $CuBr_2$ 处理式(XXIV)化合物而使其甲基酮部分发生选择性溴化反应，可将式(XXIV)化合物转变为式(LXX)化合物。能将甲基酮转变为 1-溴酮的任何选择性溴化反应条件均可用于实施反应步骤(x')。

通过反应步骤(y')，即在乙醇中采用式(XXVII)化合物的钠盐处理式(LXX)化合物，可将式(LXX)化合物转变为式(LXXI)化合物。任何常规条件均可用于实施所述烷基化反应。

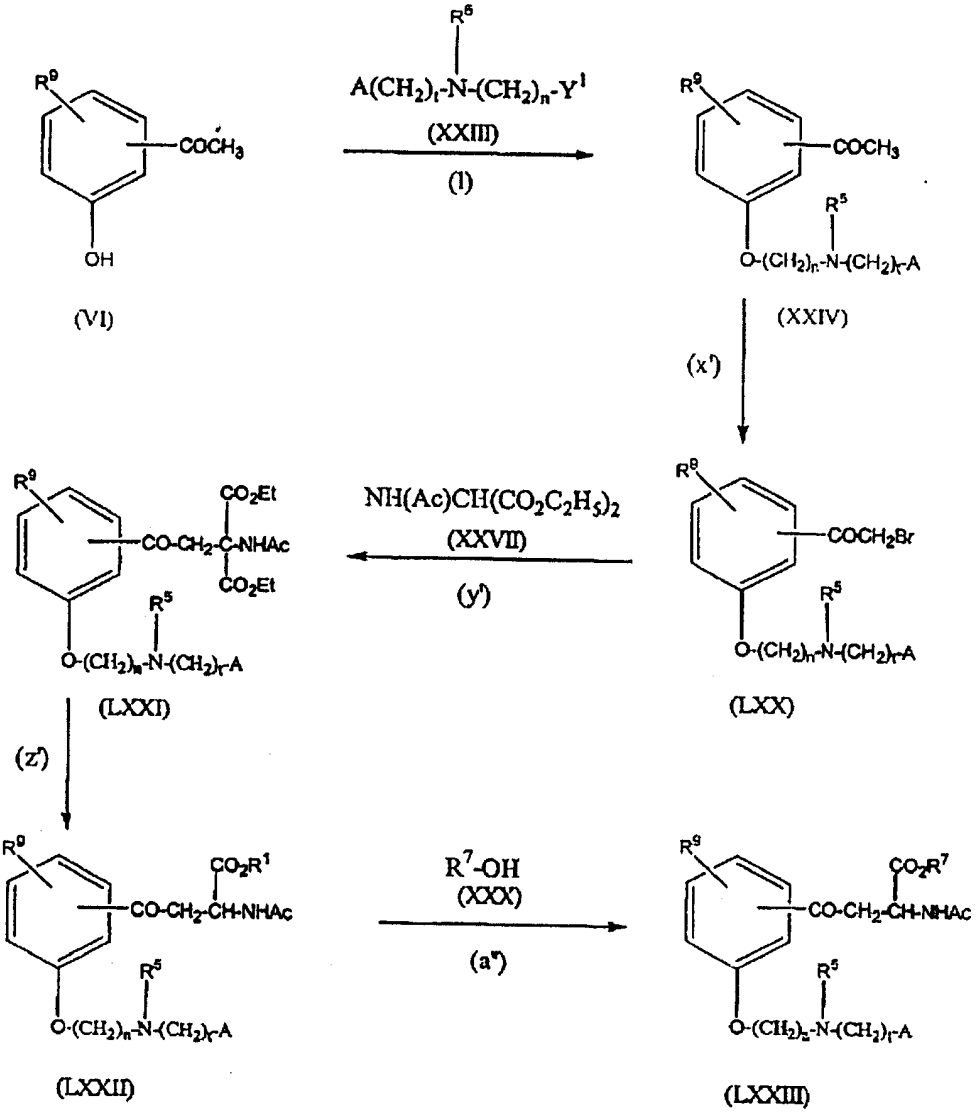
通过反应步骤(z')，即通过采用 4 当量的氢氧化钠进行脱酯反应，可将式(LXXI)化合物转变为式(LXXII)化合物。这表明在初始阶段的单脱酯反应之后发生了剩余乙酯的缓慢水解。除去溶剂，并将残余物置于乙酸中继续水解，由此制得式(LXXII)化合物。

式(LXXII)化合物是其 R^1 为 H 的式(I')化合物。

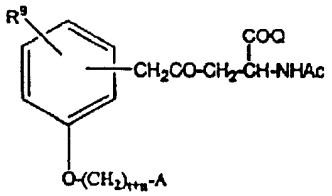
通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(LXXII)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(LXXIII)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(a'')。

式(LXXIII)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。

反应式 8



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 9 以式(LXXIV)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 X 是-$CH_2CH(NHAc)$-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，m 是 1，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中，A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

在反应式 9 中，t、n、A、R^9 和 R^1 如上所述。R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

式(LXXIV)化合物可按照如“Murphy 等人的 J. C. S. Perkin 1,1980 年，第 1555-1566 页”中所述的方法进行制备。

通过反应步骤(b”)，即通过采用式(VII)化合物按照如反应式 1 的反应步骤(a)所述的相同方法或者采用式(IX)化合物并以碳酸钾为烷基化用的碱，可将式(LXXIV)化合物烷基化而制得式(LXXV)化合物。该反应是采用如以上反应式 4 中的反应步骤(l)所述的相同方式来实施的。

然后通过反应步骤(c”)即在 0℃滴加 30 重量%的 HBr 乙酸溶液而使式(LXXV)化合物选择性地溴化，从而制得式(LXXVI)化合物。能将带有取代基的丙酮选择性地转变为 1-溴丙酮的任何常规方法均可用于所述的反应步骤(c”)。

通过反应步骤(d”)，即通过采用如以上反应式 5 的反应步骤(o)所述的相同方式，将式(LXXVI)化合物转变为式(LXXVII)化合物。

通过反应步骤(e”)，即通过采用 4 当量的氢氧化钠进行脱酯反应，可将式(LXXVII)化合物转变为式(LXXVIII)化合物。观察到初始阶段的单脱酯反应以及随后的剩余乙酯的缓慢水解。除去溶剂，并将残余物置于乙酸中继续水解，由此制得式(LXXVIII)化合物。

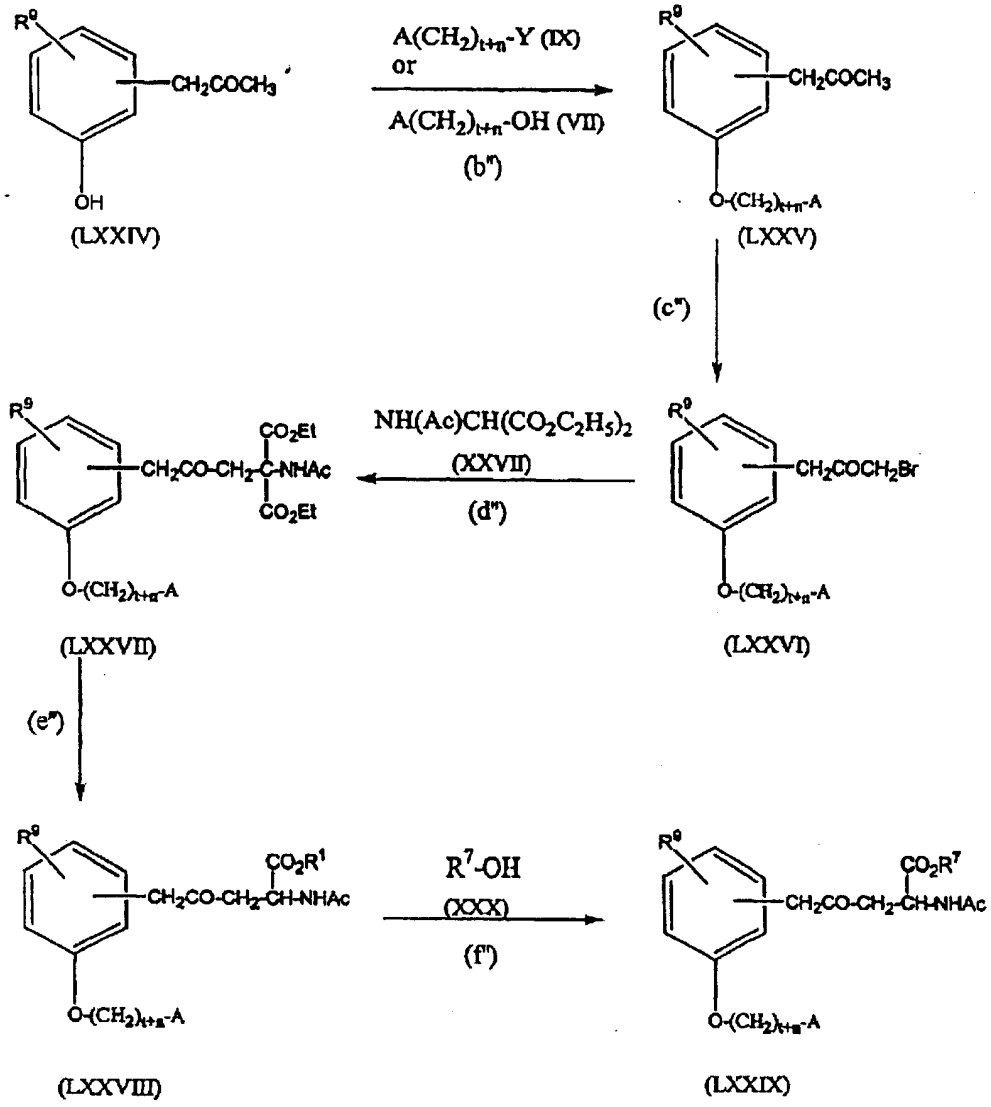
式(LXXVIII)化合物是其 R^1 是 H 的式(I’)化合物。

通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(LXXVIII)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(LXXIX)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(f”)。

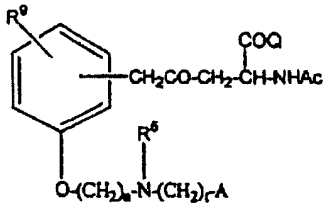
式(LXXIX)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I’)化

合物。

反应式 9



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 10 以式(LXXIV)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物的 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，X 是-$CH_2CH(NHAc)$-，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，即由下式表示的化合物：



其中，A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

在反应式 10 中，t、n、A、R^9 和 R^1 如上所述。R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基。Y^1 是氯。

式(LXXIV)化合物可按照如“Murphy 等人的 J. C. S. Perkin 1,1980 年，第 1555-1566 页” 中所述的方法进行制备。

在反应式 10 中，通过反应步骤(g”)，即将式(LXXIV)化合物与式(XXIII)化合物(根据反应式 4 所述的相同方式制备)反应，从而制得式(LXXX)化合物。该反应可采用如以上反应式 4 中的反应步骤(l)所述的相同方式进行实施。

然后通过反应步骤(h”)，即在 0℃滴加 30 重量%的 HBr 乙酸溶液而使式(LXXX)化合物选择性地溴化，从而制得式(LXXXI)化合物。能将带有取代基的丙酮转变为 1-溴丙酮的任何常规方法均可用于所述的反应步骤(h”)。

通过反应步骤(i”)，即通过采用如以上反应式 5 的反应步骤(o)所述的相同方式，将式(LXXXI)化合物转变为式(LXXXII)化合物。

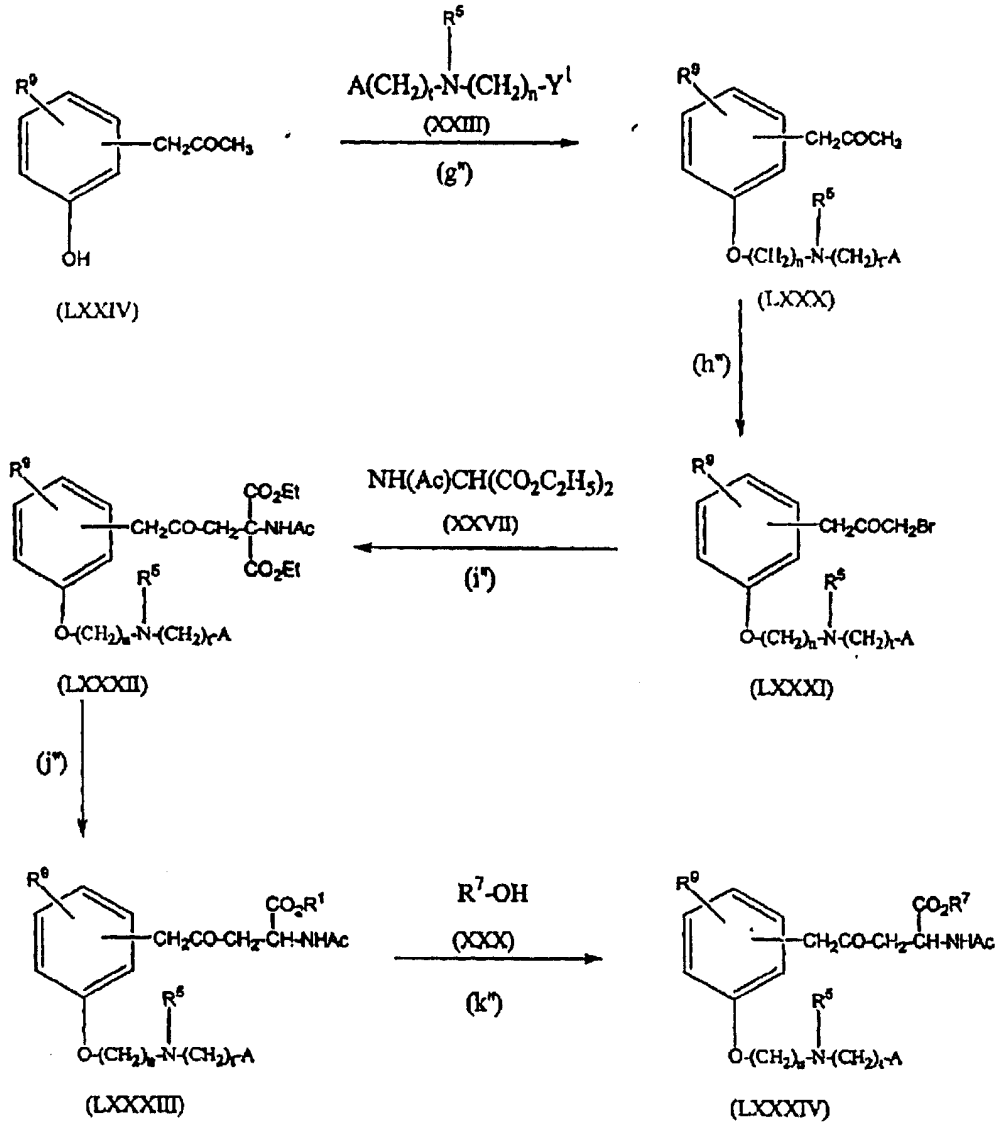
通过反应步骤(j”)，即通过采用如以上反应式 5 的反应步骤(p)所述的相同方式，将式(LXXXII)化合物转变为式(LXXXIII)化合物。

式(LXXXIII)化合物是其 R^1 是 H 的式(I’)化合物。

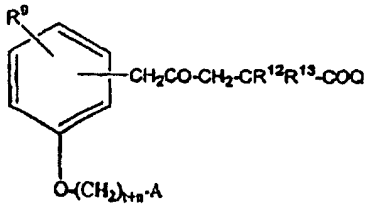
通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(LXXXIII)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(LXXXIV)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(k”)。

式(LXXXIV)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I’)化合物。

反应式 10



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 11 以式(LXXIV)化合物为原料进行制备：式(I')化合物的 X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，q 是 0，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或甲基。

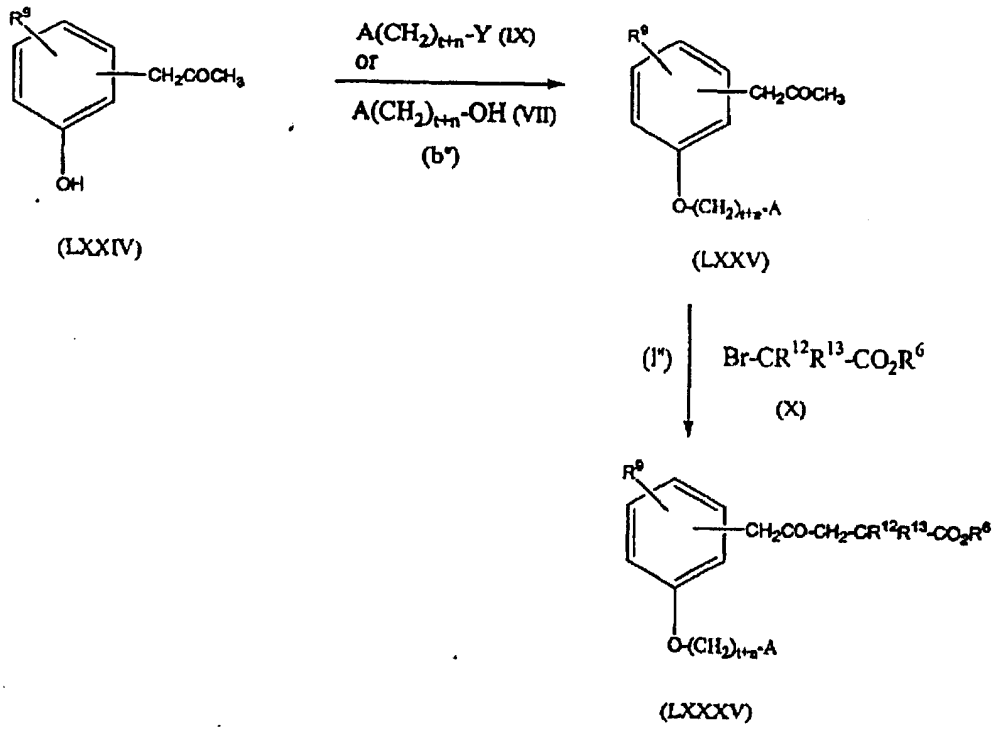
在反应式 11 中，A、t、R^9、R^{12}、R^{13} 和 n 如上所述。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，而 Y 是离去基团。

采用如以上反应式 9 的反应步骤(b")所述的相同方式，可从式(LXXIV)化合物制得式(LXXV)化合物。

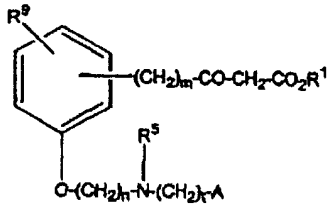
通过反应步骤(l")，即通过采用式(X)化合物将式(LXXV)化合物选择性地烷基化，可将式(LXXV)化合物转变为式(LXXXV)化合物。可采用能将具有取代基的酮转变为 γ-酮酯的常用碱来实施所述反应。在实施该反应时，通常优选二异丙基酰胺锂作为碱。烷基化反应将发生于位阻较小的甲基上。通常该反应可在-78℃并于例如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷惰性溶剂中实施。

式(LXXXV)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(LXXXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 是 H 的式(I')化合物。

反应式 11



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 12 以式(XIII)化合物(其 m 如下所述)为原料进行制备：其中式(I')化合物的 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，X 是-CH_2-，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，R^1 是乙基。

在反应式 12 中，A 如上所述，Y^1 是氯。

通过反应步骤(m")，即通过采用如以上反应式 4 中的反应步骤(l)所述的相同方式，将式(XIII)化合物(根据以上反应式 4 的步骤(d)所述的相同方式制备)转变为式(LXXXVI)化合物。

在步骤(n")中，将式(LXXXVI)化合物水解而产生了式(LXXXVII)化

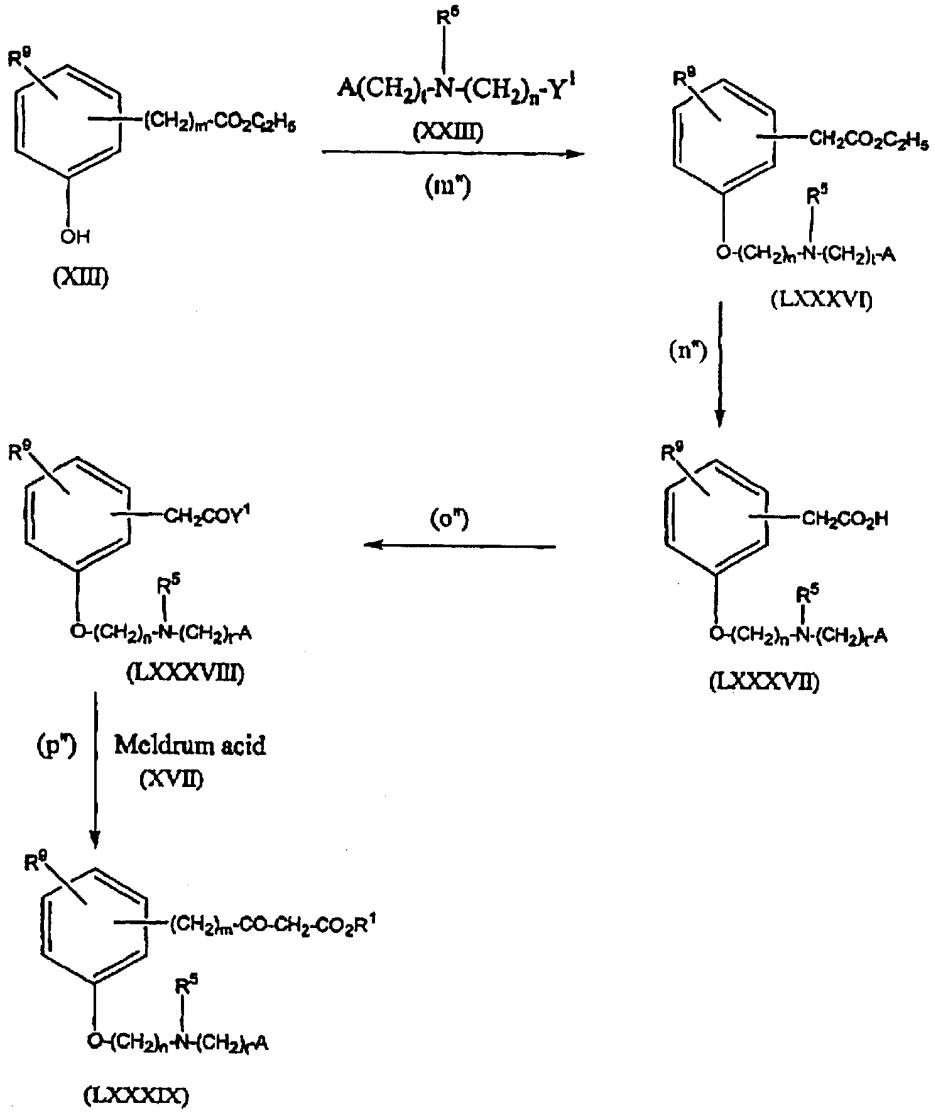
合物。用于水解酯类的任何常规的碱式水解方法均可用于实施所述反应。

通过反应步骤(o")即与亚硫酰氯反应，可将式(LXXXVII)化合物转变为式(LXXXVIII)酰基氯。能将酸转变为酰基卤化物的任何常规方法均可用于实施所述反应。

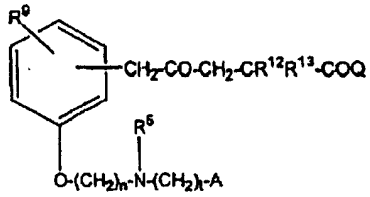
通过反应步骤(p")，将式(XVII)化合物与式(LXXXVIII)化合物反应，可产生式(LXXXIX)化合物。任何常用碱均可用于实施所述反应，但优选的碱是吡啶。可采用能实施所述反应步骤(p")的任何常规条件。

式(LXXXIX)化合物是其 R^1 是乙基的式(I')化合物。

反应式 12



对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 13 以式(LXXIV)化合物为原料进行制备：其中式(I')化合物 q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，X 是-$CH_2CR^{12}R^{13}$-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，Q 是 OR^1 且其中 R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 A 如上所述，R^1 是氢或具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢或甲基。

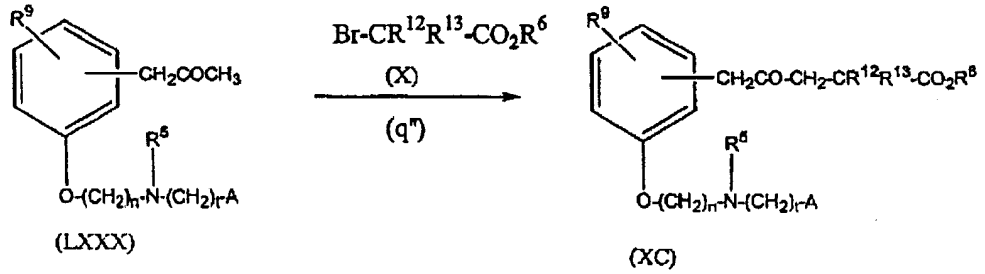
在反应式 13 中，R^9、R^{12}、R^{13}、R^5、A、t 和 n 如上所述。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如以上反应式 10 中的反应步骤(g")所述的相同方式，可由式(LXXIV)化合物制得式(LXXX)化合物。

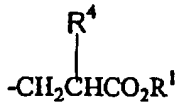
通过反应步骤(q")，即通过采用式(X)化合物将式(LXXX)化合物烷基化，可将式(LXXX)化合物转变为式(XC)化合物。该反应采用能将酮转变为 3-酮酯的常用碱来实施。在实施该反应时，通常优选二异丙基酰胺锂作为碱。烷基化反应将发生于位阻较小的甲基上。通常该反应可在-78℃并于例如四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷惰性溶剂中实施。

式(XC)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XC)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 是 H 的式(I')化合物。

反应式 13

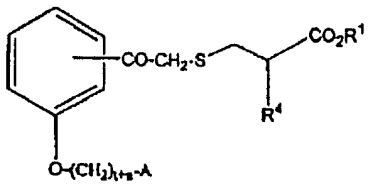


对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 14 以式(XXVI)化合物为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



，

m 是 0，r 是 1，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^4 是-$NHCO_2C(CH_3)_3$、-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$，即由下式表示的化合物：



其中 A 和 R^1 如上所述。

在反应式 14 中，t、n、A 和 R^1 如上所述。R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。R^8 是具有 1 至 2 个碳原子的烷基。Y^1 是卤素，优选是溴。

在反应式 14 中，通过反应步骤(r)，即在碱存在下将式(XXVI)化合物(根据以上反应式 5 的步骤(n)所述的相同方式制备)与式(XXXII)化合物反应，从而制得式(XXXIII)化合物。在实施该反应时，通常优选三乙胺作为碱。能使叔丁氧羰基-半胱氨酸乙酯(Boc-cys-OEt)与卤素反应的任何常规方法均可用于实施所述反应。

式(XXXIII)化合物是其中 R^4 为-$NHCO_2C(CH_3)_3$ 且 R^1 为乙基的式(II)化合物。

通过酯水解，可将式(XXXIII)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(II)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 为 H 且 R^4 为-$NHCO_2C(CH_3)_3$ 的式(II)化合物。

首先通过反应步骤(s)即通过采用三氟乙酸脱去保护基叔丁氧基，然后通过反应步骤(t)即通过采用具有 1 或 2 个碳原子的低级烷基进行置换反应，可将式(XXXIII)化合物转变为式(XXXV)化合物。能使胺与卤代烷缩合的任何常规方法均可用于实施所述反应。

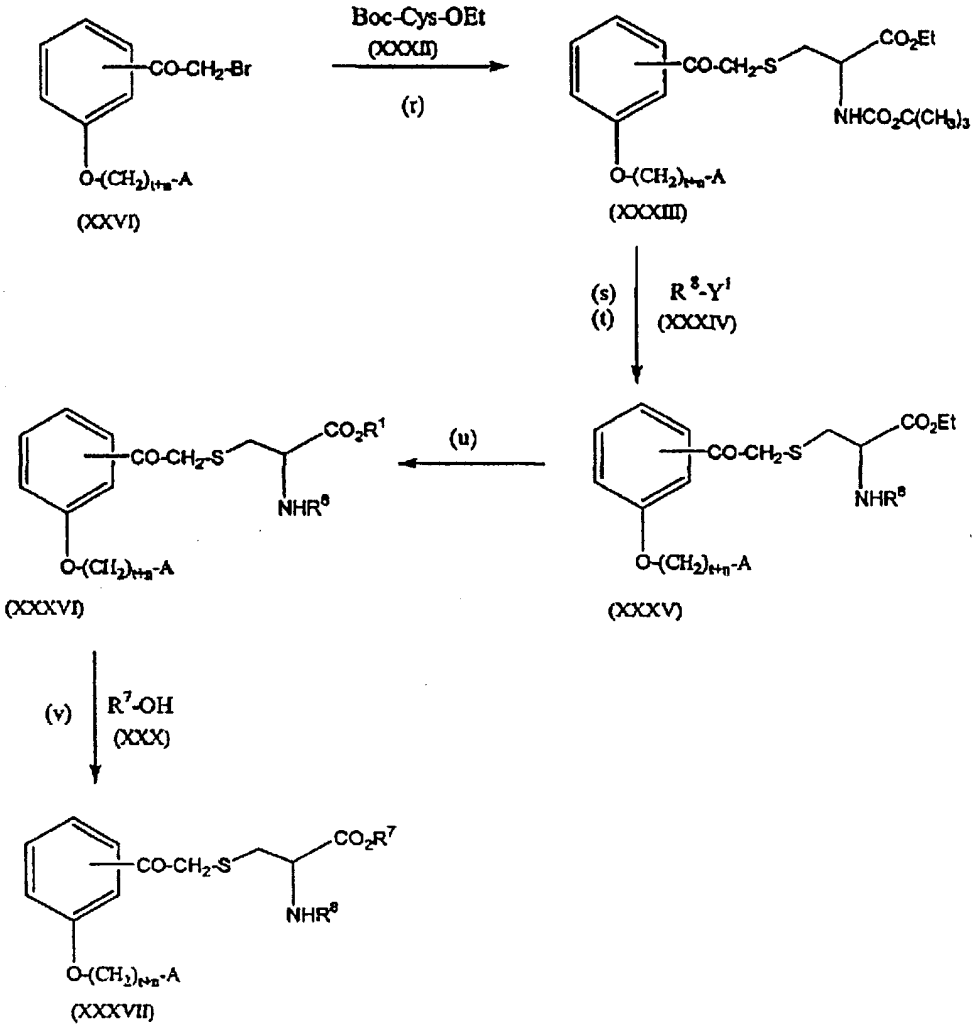
式(XXXV)化合物是其中 R^4 为具有 1 至 2 个碳原子的胺且 R^1 为具有 2 个碳原子的烷基的式(II)化合物。通过反应步骤(u)即通过采用碱式水解，可将式(XXXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(XXXVI)化合

物。所述的式(XXXVI)化合物是其中 R^4 为-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$ 且 R^1 为 H 的式(II)化合物。

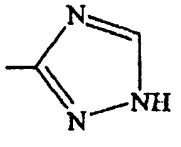
通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(XXXVI)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(XXXVII)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(v)。

所述的式(XXXVII)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基且 R^4 为-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$ 的式(II)化合物。

反应式 14

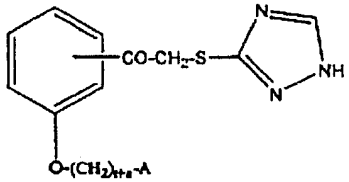


对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 15 以式(VIII)化合物(其中 t、n 和 A 如下所述)为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



，

m 和 q 是 0，r 是 1，.t 是 0 或 1，n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：

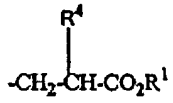


其中 A 如上所述。

在反应式 15 中，采用如以上反应式 5 中的反应步骤(n)所述的相同方式，将式(VIII)化合物(根据以上反应式 1 的步骤(a)或(b)所述的相同方式制备)转变为式(XXVI)化合物。

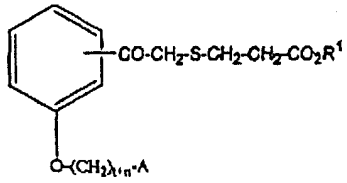
在碱存在下将式(XXVI)化合物与式(XXXVIII)化合物反应，制得式(XXXIX)化合物，优选的碱是三乙胺。能使硫醇与卤化物缩合的任何常规方法均可用于实施反应步骤(w)。

对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 15 以式(VIII)化合物为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



，

m 是 0，r 是 1，t 是 0 或 1，n 是 1 或 2，R^4 是 H，即由下式表示的化合物：



其中 t、n、A 和 R^1 如上所述。

在反应式 15 中，t、n、A 和 R^1 如上所述。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如以上反应式 1 中的反应步骤(a)或(b)所述的相同方式制备式

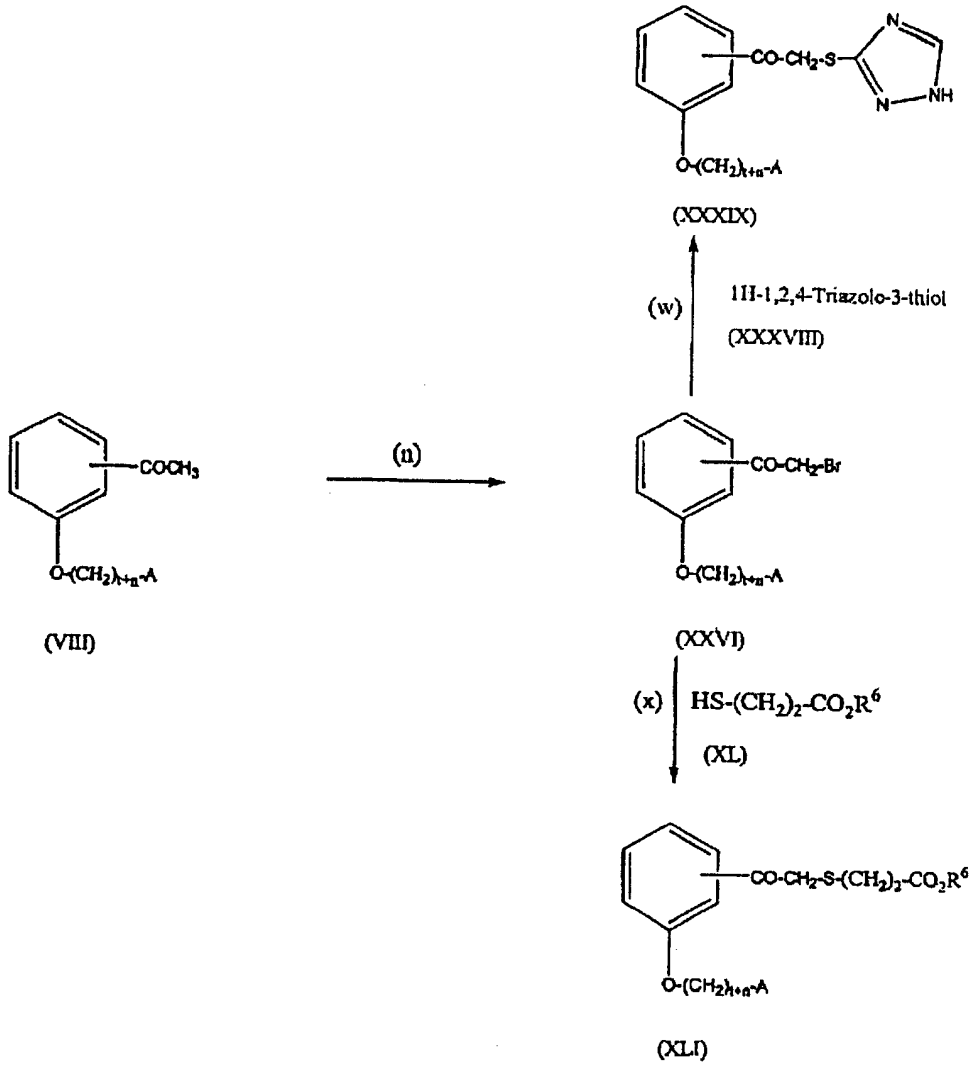
(VIII)化合物。

采用如以上反应式 5 中的反应步骤(n)所述的相同方式，由式(VIII)化合物制备式(XXVI)化合物。

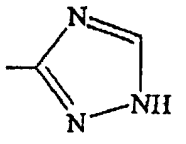
在碱存在下将式(XXVI)化合物与式(XL)化合物反应，制得式(XLI)化合物，优选的碱是三乙胺。能使硫醇与 1-溴酮反应的任何常规方法均可用于实施反应步骤(x)。

所述的式(XLI)化合物是其中R^1为具有1至7个碳原子的烷基的式(II)化合物。通过酯水解，可将式(XLI)化合物转变为游离酸，即其中R^1是H的式(II)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其R^1为 H 的式(II)化合物。

反应式 15



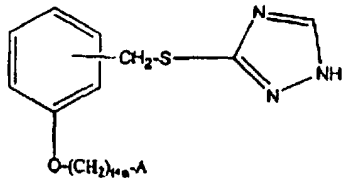
对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 16 以式(XLII)化合物为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



1H-1,2,4-三唑-3-硫醇

，

r 是 0，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



其中 n、t 和 A 如上所述。

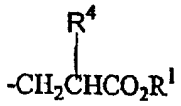
在反应式 16 中，A 如上所述。Y 是离去基团例如卤素、甲磺酸氧基或甲苯磺酸氧基。Y^1 是卤素，优选是溴。

在反应式 16 中，通过反应步骤(y)，即以卤素选择性地置换伯醇的羟基，将式(XLII)化合物转变为式(XLIII)化合物。任何常规卤化剂均可用于实施所述反应，但优选的卤化剂是三溴化磷。该反应是在低温下进行的。所述方法的任何常规条件均可用于实施反应步骤(y)。式(XLIII)化合物可直接使用而无需进一步纯化。

在碱存在下将式(XLIII)化合物与式(XXXVIII)化合物反应，制得式(XLIV)化合物。能使硫醇与卤化物缩合的任何常规方法均可用于实施所述反应(z)。任何常规的碱均可用于实施所述反应，优选的碱是三乙胺。

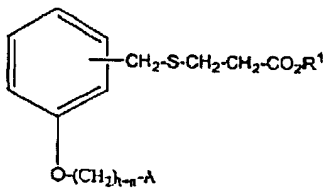
通过反应步骤(a')，即通过与式(VII)化合物反应，可使式(XLIV)化合物转变为式(XLV)化合物。该反应是采用如以上反应式 1 的步骤(a)所述的相同方式来实施的。

对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 16 以式(XLII)化合物为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



，

r 是 0，m 是 1，t 是 0 或 1，n 是 1 或 2，R^4 是 H，即由下式表示的化合物：



其中 A 和 R^1 如上所述。

在反应式 16 中，t、n 和 A 如上所述。Y 是离去基团例如卤素、甲磺酸氧基或甲苯磺酸氧基。Y^1 是卤素，优选是溴。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

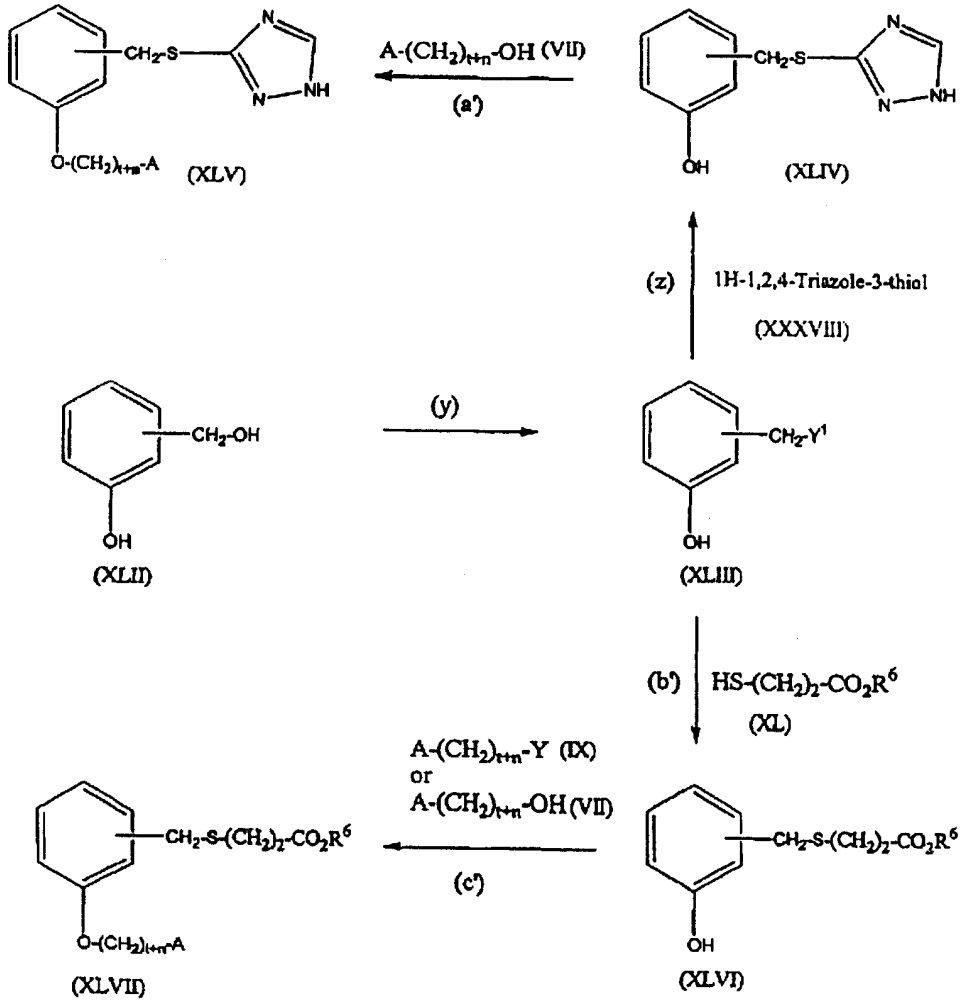
采用如以上反应步骤(y)所述的相同方式，将式(XLII)化合物转变为式(XLIII)化合物。

通过反应步骤(b')，即通过采用如以上反应式 15 的反应步骤(x)所述的相同方式，将式(XLIII)化合物与式(XL)化合物反应，从而制得式(XLVI)化合物。

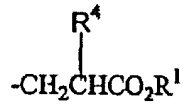
通过反应步骤(c')，将式(XLVI)化合物转变为式(XLVIII)化合物。该反应是采用如以上反应式 1 的反应步骤(a)或(b)所述的相同方式来实施的。

所述的式(XLVII)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(II)化合物。通过酯水解，将式(XLVII)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(II)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 为 H 的式(II)化合物。

反应式 16

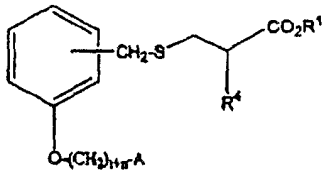


对于具有以下特征的式(II)化合物可以通过反应式 17 以式(XLIII)化合物为原料进行制备：其中式(II)化合物的 Z 是



，

r 是 0，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，制得即由下式表示的化合物：



其中 t、n、A 和 R^1 如上所述，R^4 是-$NHCO_2C(CH_3)_3$、-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$。

在反应式 17 中，t、n、A 和 R^1 如上所述。Y 是离去基团例如卤素、甲磺酸氧基或甲苯磺酸氧基。R^7 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^8 是具有 1 至 2 个碳原子的烷基。Y^1 是卤素，优选是溴。

在反应式 17 中，通过反应步骤(d')，即在碱存在下使式(XLIII)化合物(根据以上反应式 16 中的反应步骤(y)所述的相同方式制备)与式(XXXII)化合物反应，制得式(XLVIII)化合物。在实施该反应时，通常优选三乙胺作为碱。能使叔丁氧羰基-半胱氨酸乙酯(Boc-cys-OEt)与卤化物反应的任何常规方法均可用于实施所述反应。

通过使式(XLVIII)化合物与式(VII)化合物或式(IX)化合物反应，可制得式(XLIX)化合物。该反应是采用如以上反应式 1 中的反应步骤(a)或(b)所述的相同方式来进行的。式(XLIX)化合物是其中 R^4 为-$NHCO_2C(CH_3)_3$ 且 R^1 为具有 2 个碳原子的烷基的式(II)化合物。

通过酯水解，可将式(XLIX)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(II)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 为 H 且 R^4 为-$NHCO_2C(CH_3)_3$ 的式(II)化合物。

首先通过反应步骤(f')即通过采用三氟乙酸脱去保护基叔丁氧基，然后通过反应步骤(g')即通过采用具有 1 或 2 个碳原子的低级烷基进行置换反应，可将式(XLIX)化合物转变为式(L)化合物。能使胺与卤代烷缩合的任何常规方法均可用于实施所述反应。

式(L)化合物是其中 R^4 为具有 1 至 2 个碳原子的胺且 R^1 为具有 2 个碳原子的烷基的式(II)化合物。

通过反应步骤(h')即通过采用碱式水解，可将式(L)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(LI)化合物。

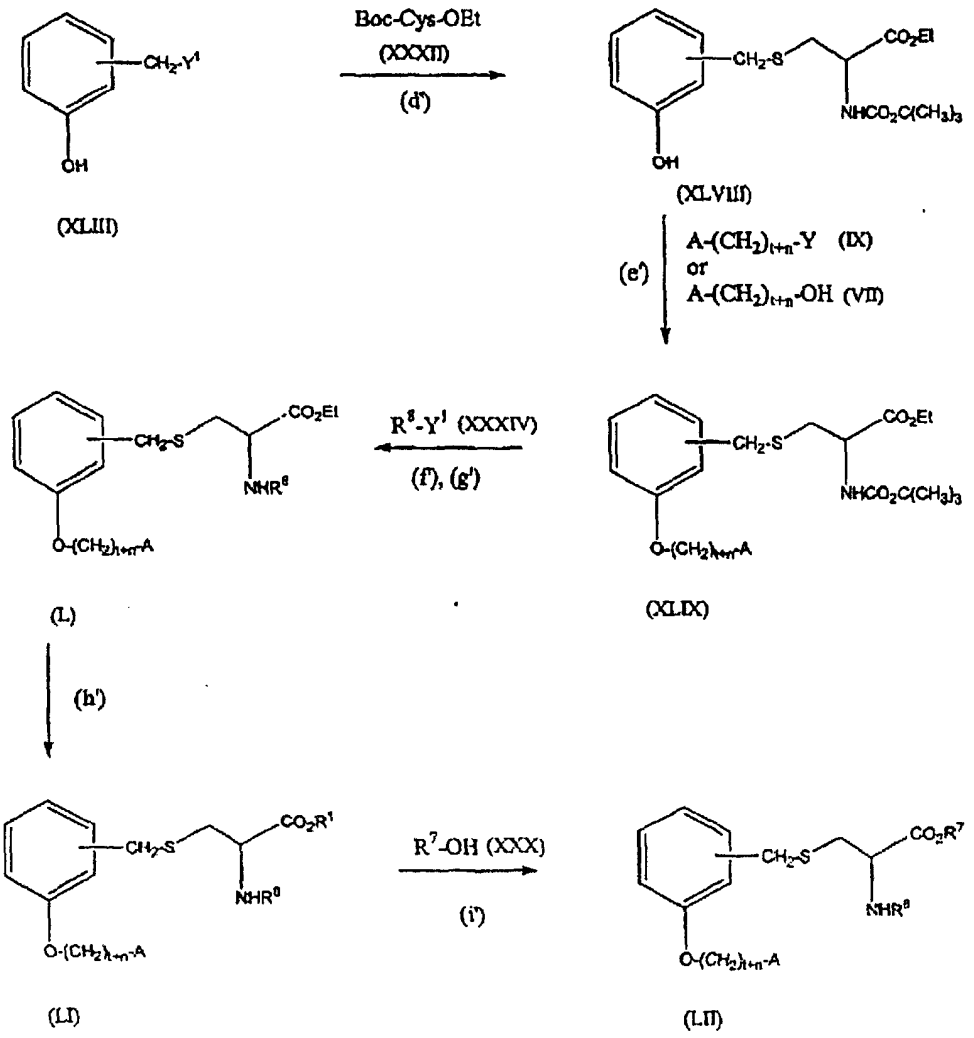
所述的式(LI)化合物是其中 R^4 为-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$ 且 R^1 为 H 的

式(II)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 为 H 的式(II)化合物。

通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(LI)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(LII)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(i')。

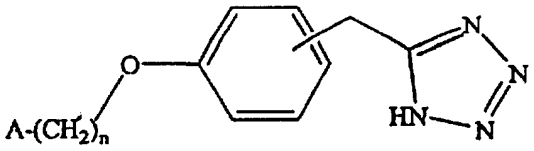
所述的式(LII)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基且 R^4 为-$NHCH_3$ 或-$NHCH_2CH_3$ 的式(II)化合物。

反应式 17



可通过反应式 18 以式(LIII)化合物(其中 n、A 和 Y 如上所述)为原料

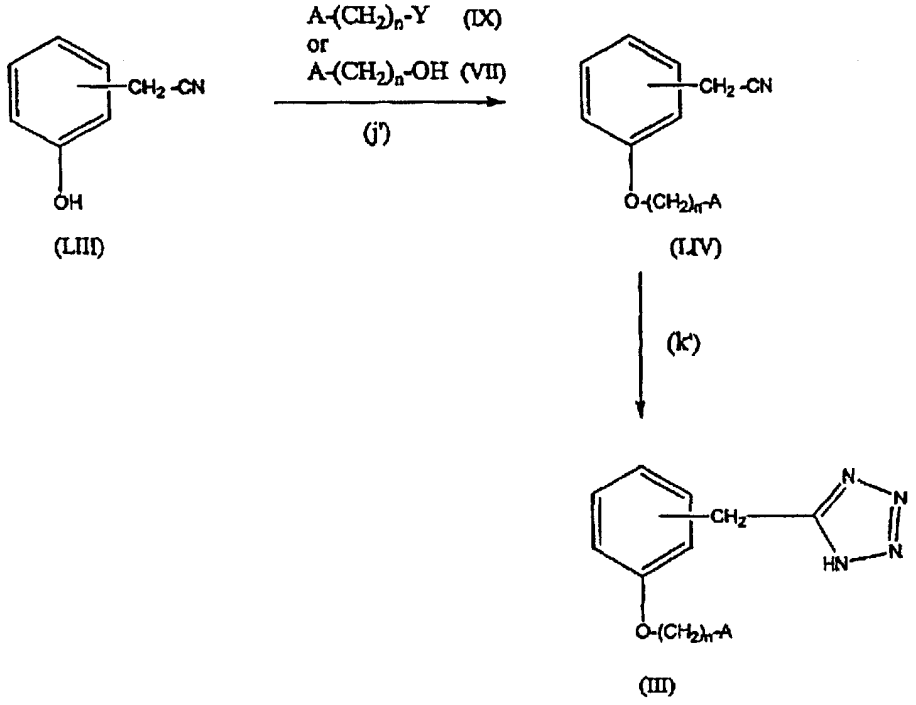
制备如下所示的式(III)化合物：



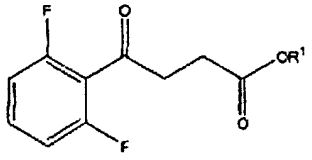
其中 n 是 1 或 2，A 如上所述。在反应式 18 中，通过如以上反应式 1 中反应步骤(a)或(b)所述的相同方式将式(LIII)化合物转变为式(LIV)化合物。

通过反应步骤(k')，即在氯化铵存在的条件下，在二甲基甲酰胺中，将式(LIV)化合物与叠氮化钠一起加热，从而将式(LIV)化合物转变为式(III)化合物。能将腈转变为三唑的任何常规条件均可用于实施所述反应。

反应式 18



可通过反应式 19 由 2',6'-二氟苯乙酮制备如下所示的式(IV)化合物：



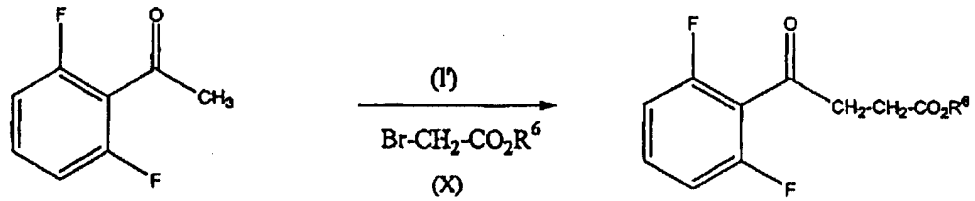
其中，R^1如上所述。

在反应式 19 中，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

通过反应步骤(l')，即通过采用如以上反应式 1 中反应步骤(c)所述的相同方式，将式(LV)化合物转变为式(LVI)化合物。

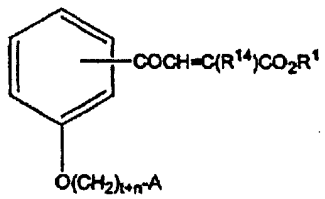
所述的式(LVI)化合物是其中R^1为具有1至7个碳原子的烷基的式(IV)化合物。通过酯水解，可将式(LVI)化合物转变为游离酸，即其中R^1是H的式(IV)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其R^1为H的式(IV)化合物。

反应式 19



(LV) (LVI)

可通过反应式 20 以式(VI)化合物为原料制备如下所示的式(V)化合物：



其中 n、A 和R^1如上所述，R^{14}是羟基。

在反应式 20 中，n 和 A 如上所述。Y 是离去基团例如卤素、甲磺酸氧基或甲苯磺酸氧基。R^7是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^8是具有 1 至 2 个碳原子的烷基。

采用如以上反应式 1 中的反应步骤(a)或(b)所述的相同方式，可将式(VI)化合物转变为式(VIIII)化合物。

通过反应步骤(m')，即在室温下、在新鲜制备的醇钠存在的条件下，使式(VIII)化合物与式(LVII)化合物反应，从而制得式(LVIII)化合物。该烷

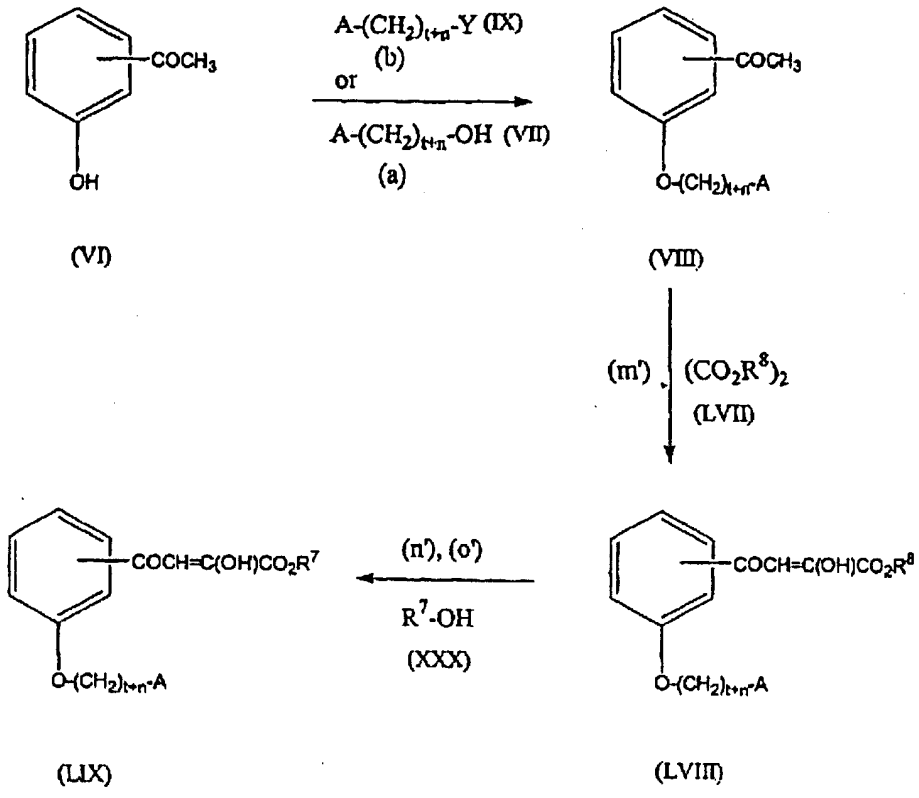
基化反应的任何常规条件均可用于实施所述反应。

式(LVIII)化合物是其中 R^1 为具有 2 个碳原子的烷基的式(V)化合物。通过反应步骤(n')即通过采用酯水解的方式，可将式(LVIII)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(V)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 为 H 的式(V)化合物。

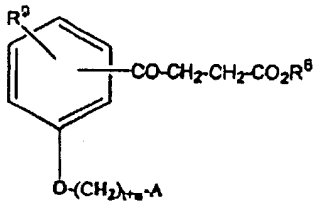
通过使用作为脱水缩合剂的 N,N-二环己烷基碳二亚胺以及式(XXX)化合物进行羧酸的酯化反应，可将式(LVIII)化合物转变为其 R^7 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(LIX)化合物。该反应的任何常规条件均可用于实施反应步骤(o')。

所述的式(LIX)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(V)化合物。

反应式 20



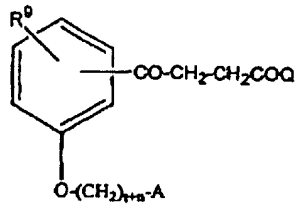
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 21 以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是



XI

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，q 和 m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



XCII

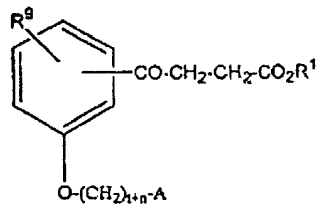
其中 Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 是氢而 R^{11} 是羟基。t、n、A 和 R^9 如上所述。

在反应反应式 21 中，A、t、R^9、R^6 和 n 如上所述。

可采用如反应式 1 所述的相同方式制备式(XI)化合物。

通过反应步骤(s")，即在例如乙醇或四氢呋喃等有机溶剂中采用羟胺盐酸盐来处理式(XI)化合物，可将式(XI)化合物转变为式(XCII)化合物。该反应是在采用例如氢氧化钾等的无机碱的条件下实施的。用于合成异羟肟酸的任何常规条件均可用于实施该反应。

对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 21 以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是

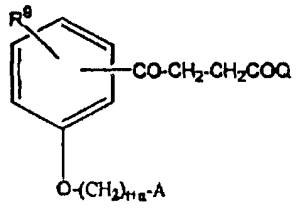


XI

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，q 和 m 是 0，t 是 0 或 1，

而 n 是 1 或 2，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，即由下式表示的化合物：



XCIII

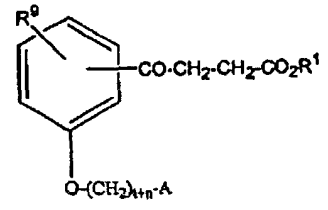
其中 t、n、A 和 R^9 如上所述。Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 和 R^{11} 是氢。

在反应式 21 中，A、t、R^9 和 n 如上所述。R^1 是 H，R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

可采用如反应式 1 所述的相同方式制备式(XI)化合物。式(XI)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XI)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

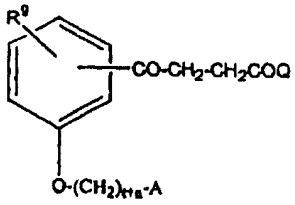
通过反应步骤(t")，即首先在例如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺等有机溶剂中用例如苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷膦六氟磷酸盐等激活反应物，然后再添加氨水或氨，可将式(XI)化合物转变为式(XCIII)化合物。该反应可在使用例如三乙胺或二异丙基乙胺等有机碱的条件下实施。合成酰胺的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(t")。

对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 21 以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是



XI

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，q 和 m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，即由下式表示的化合物：



XCIV

其中 t、n、A 和 R^9 如上所述。Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

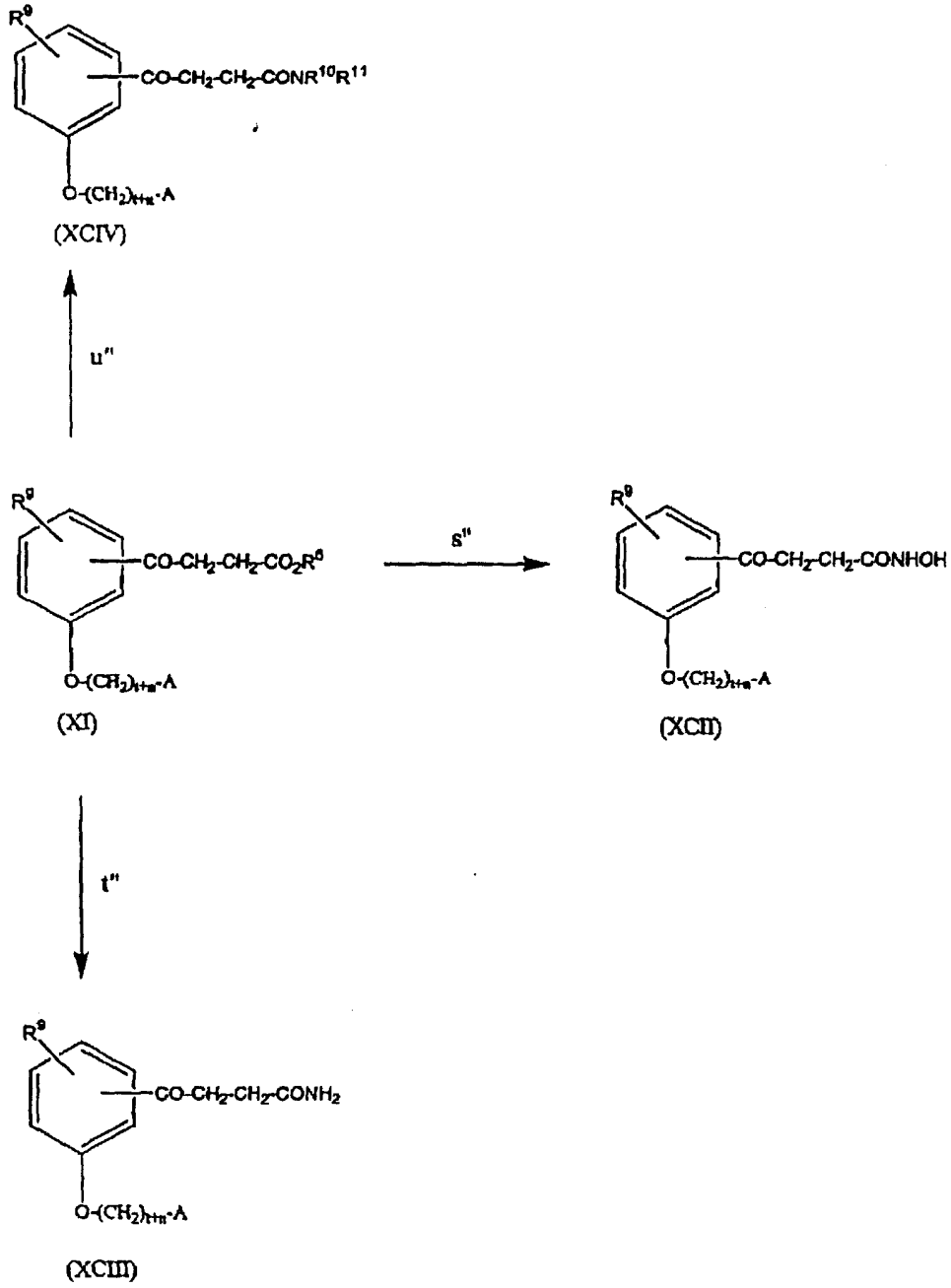
在反应式 21 中，A、t、R^9 和 n 如上所述。R^1 是 H，R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

可采用如反应式 1 所述的相同方式制备式(XI)化合物。式(XI)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XI)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

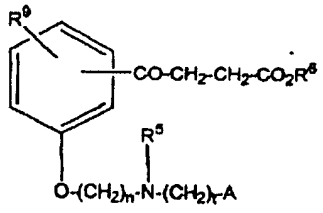
通过先使式(XI)化合物与例如亚硫酰氯等氯化剂反应，然后将酰基卤化物与相应的胺反应，可将式(XI)化合物转变为式(XCIV)化合物。能使胺与酰基卤化物缩合的任何常规方法均可用于实施反应步骤(u")，或者通过采用作为缩合剂的 1,3-二环己基碳二亚胺使相应的胺与式(XI)化合物反应来可将式(XI)化合物转变为式(XCIV)化合物。

能使胺与酸缩合的任何常规方法均可用于实施反应步骤(u")。

反应式 21



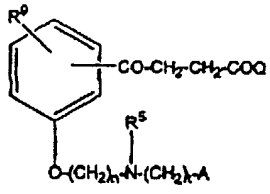
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 22 以如下所示的式(XXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(XXV)化合物是



XXV

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，q 是 1，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，R^9是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



XCV

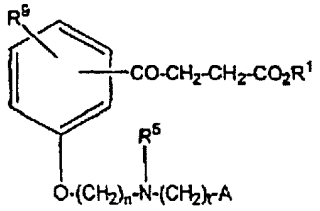
其中 Q 是 $NR^{10}R^{11}$且其中 R^{10}是氢，而 R^{11}是羟基。A、t、n 和 R^9如上所述。

在反应式 22 中，q、A、t、R^5、R^9和 n 如上所述。R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 4 所述的相同方式制备式(XXV)化合物。

通过反应步骤(v")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(s")所述的相同方式，可将式(XXV)化合物转变为式(XCV)化合物。

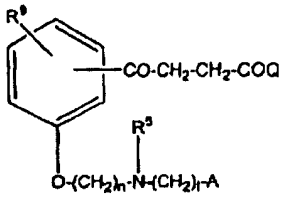
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 22 以如下所示的式(XXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(XXV)化合物是



XXV

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，q 是 1，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，R^9是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^1是氢，即由下式表示的化合物：



XCVI

，

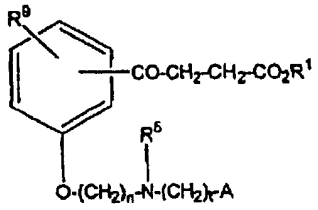
其中 q、t、n、A、R^5和R^9如上所述。Q 是$NR^{10}R^{11}$且其中R^{10}和 R^{11}是氢。

在反应式 22 中，q、A、t、R^5、R^9和 n 如上所述。R^1是氢，而 R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 4 所述的相同方式制备式(XXV)化合物。式(XXV)化合物是其中R^1为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XXV)化合物转变为游离酸，即其中R^1是 H 的式(I')化合物。

通过反应步骤(w")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(t")所述的相同方式，可将式(XXV)化合物转变为式(XCVI)化合物。

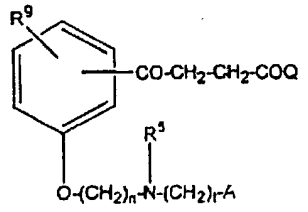
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 22 以如下所示的式(XXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(XXV)化合物是



XXV

，

在所述的式(I')化合物中：X 是$-CH_2-CH_2-$，q 是 1，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，R^9是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



XCVII

，

其中 q、t、n、A、R^5和R^9如上所述。Q 是$NR^{10}R^{11}$且其中R^{10}和 R^{11}

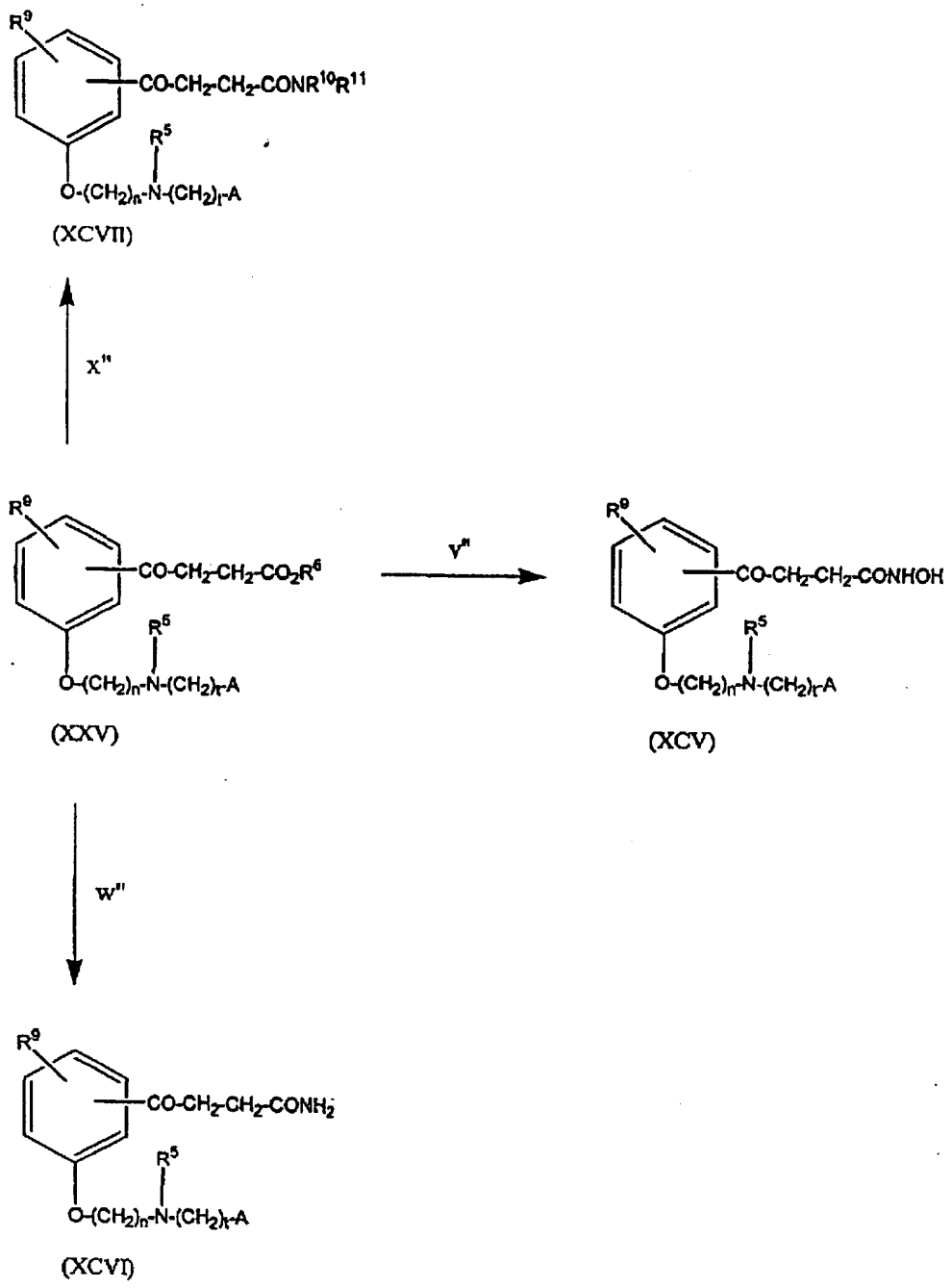
各自独立地是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

在反应式 22 中，q、A、t、R^5、R^9和 n 如上所述。R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，R^1是氢。

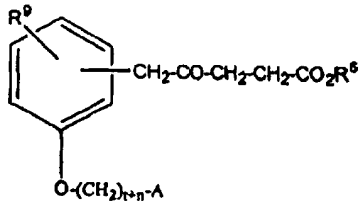
采用如反应式 4 所述的相同方式制备式(XXV)化合物。式(XXV)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

通过反应步骤(x")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(u")所述的相同方式，可将式(XXV)化合物转变为式(XCVII)化合物。

反应式 22



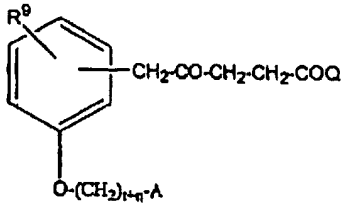
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 23 以如下所示的式(LXXXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(LXXXV)化合物是



LXXXV

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 1，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



XCVIII

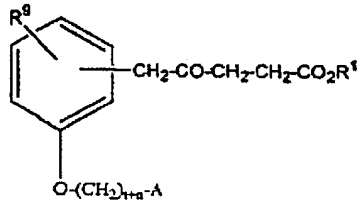
其中 Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 是氢，而 R^{11} 是羟基。t、n、A 和 R^9 如上所述。

在反应式 23 中，A、t、R^9 和 n 如上所述。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 11 所述的相同方式制备式(LXXXV)化合物。

通过反应步骤(y")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(s")所述的相同方式，可将式(LXXXV)化合物转变为式(XCVIII)化合物。

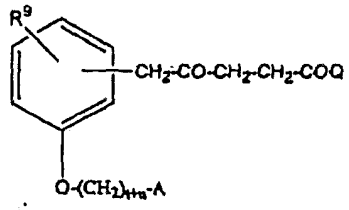
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 23 以如下所示的式(LXXXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(LXXXV)化合物是



LXXXV

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 1，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



XCIX

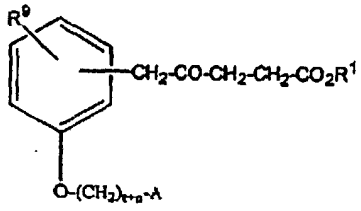
其中 t、n、A 和 R^9 如上所述。Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 和 R^{11} 是氢。

在反应式 23 中，A、t、R^5、R^9 和 n 如上所述。R^1 是氢。R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 11 所述的相同方式制备式(LXXXV)化合物。式(LXXXV)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(LXXXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

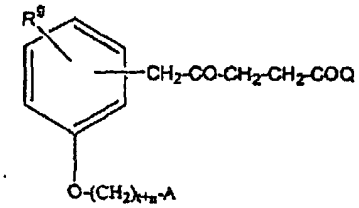
通过反应步骤(z")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(t")所述的相同方式，可将式(LXXXV)化合物转变为式(XCIX)化合物。

对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 23 以如下所示的式(LXXXV)化合物为原料进行制备，其中原料式(LXXXV)化合物是



LXXXV

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，m 是 1，q 是 0，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



C

其中 t、n、A 和 R^9 如上所述，Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 和 R^{11} 是彼此独立的氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

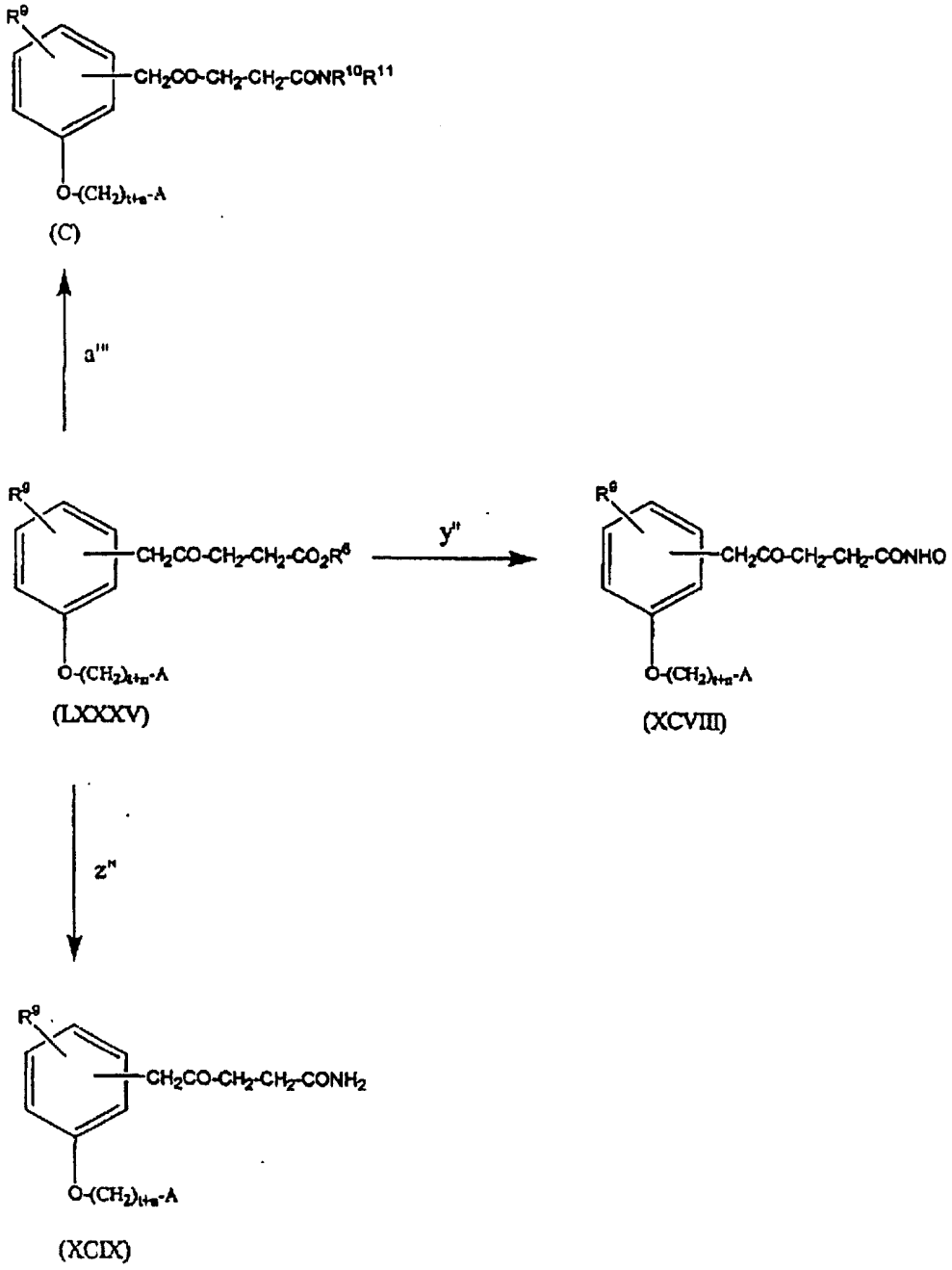
在反应式 23 中，A、t、R^9 和 n 如上所述。R^1 是氢。R^6 是具有 1 至 7

个碳原子的烷基。

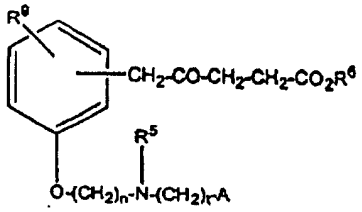
采用如反应式 11 所述的相同方式制备式(LXXXV)化合物。式(LXXXV)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(LXXXV)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

通过反应步骤(a''')，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(u'')所述的相同方式，可将式(LXXXV)化合物转变为式(C)化合物。

反应式 23



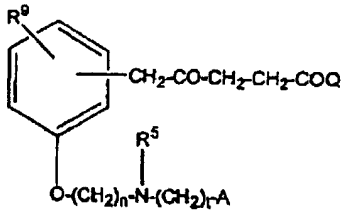
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 24 以如下所示的式(XC)化合物为原料进行制备，其中原料式(XC)化合物是



XC

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



CII

，

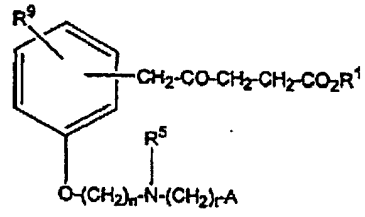
其中 Q 是 $NR^{10}R^{11}$ 且其中 R^{10} 是氢，R^{11} 是羟基，t、n、A、R^5 和 R^9 如上所述。

在反应式 24 中，q、A、t、n、R^5、R^9 和 R^6 如上所述。

采用如反应式 13 所述的相同方式制备式(XC)化合物。

通过反应步骤(b''')，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(s'')所述的相同方式，可将式(XC)化合物转变为式(CII)化合物。

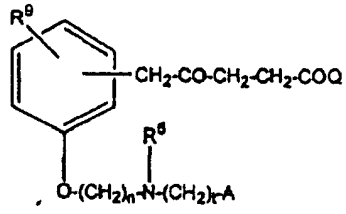
对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 24 以如下所示的式(XC)化合物为原料进行制备，其中原料式(XC)化合物是



XC

，

在所述的式(I')化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，R^9 是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，q 是 1，R^5 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



CIII

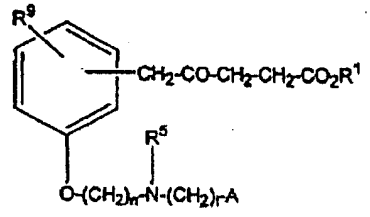
其中，q、t、n、A、R^5和R^9如上所述，Q 是$NR^{10}R^{11}$且其中R^{10}和R^{11}是氢。

在反应式 24 中，q、A、t、R^5、R^9和 n 如上所述。R^1是氢，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 13 所述的相同方式制备式(XC)化合物。式(XC)化合物是其中R^1为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XC)化合物转变为游离酸，即其中R^1是 H 的式(I')化合物。

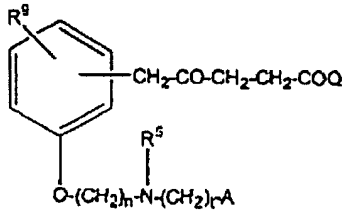
通过反应步骤(c'")，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(t")所述的相同方式，可将式(XC)化合物转变为式(CIII)化合物。

对于具有以下特征的式(I')化合物可以通过反应式 24 以如下所示的式(XC)化合物为原料进行制备，其中原料式(XC)化合物是



XC

在所述的式(I')化合物中：X 是$-CH_2-CH_2-$，R^9是氢、卤素或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基，q 是 1，R^5是具有 1 至 3 个碳原子的烷基，m 是 1，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，即由下式表示的化合物：



CIV

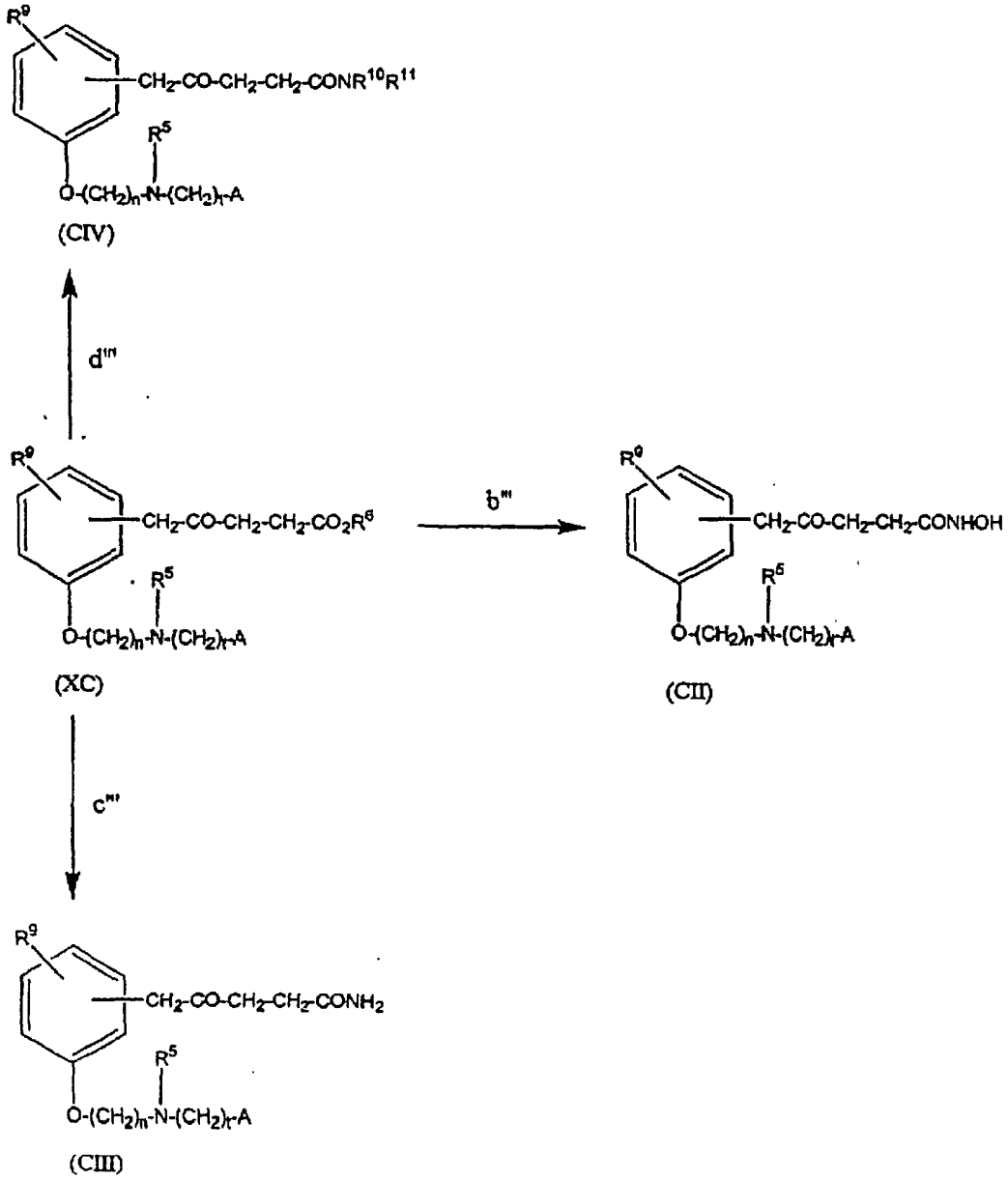
其中，q、t、n、A、R^5和R^9如上所述，Q 是$NR^{10}R^{11}$且其中R^{10}和 R^{11}彼此独立地是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

在反应式 24 中，q、A、t、R^5、R^9 和 n 如上所述。R^1 是氢，R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

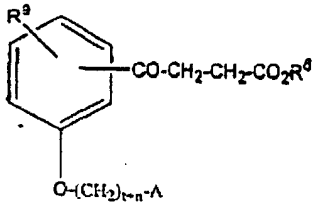
采用如反应式 13 所述的相同方式制备式(XC)化合物。式(XC)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XC)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。

通过反应步骤(d''')，即通过采用如反应式 21 的反应步骤(u'')所述的相同方式，可将式(XC)化合物转变为式(CIV)化合物。

反应式 24



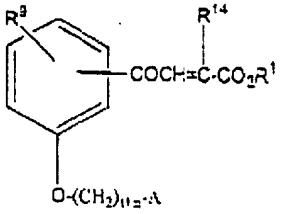
对于具有以下特征的式(V')化合物可以通过反应式 25 以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是



XI

，

在所述的式(V')化合物中：n 是 1 或 2，t 是 0，R^1、R^9和 R^{14}是 H，即由下式表示的化合物：



CVI

，

其中 t、n、A、R^9、R^{14}和 R^1如上所述。

在反应式 25 中，A、t 和 n 如上所述。R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

采用如反应式 1 所述的相同方式制备式(XI)化合物。

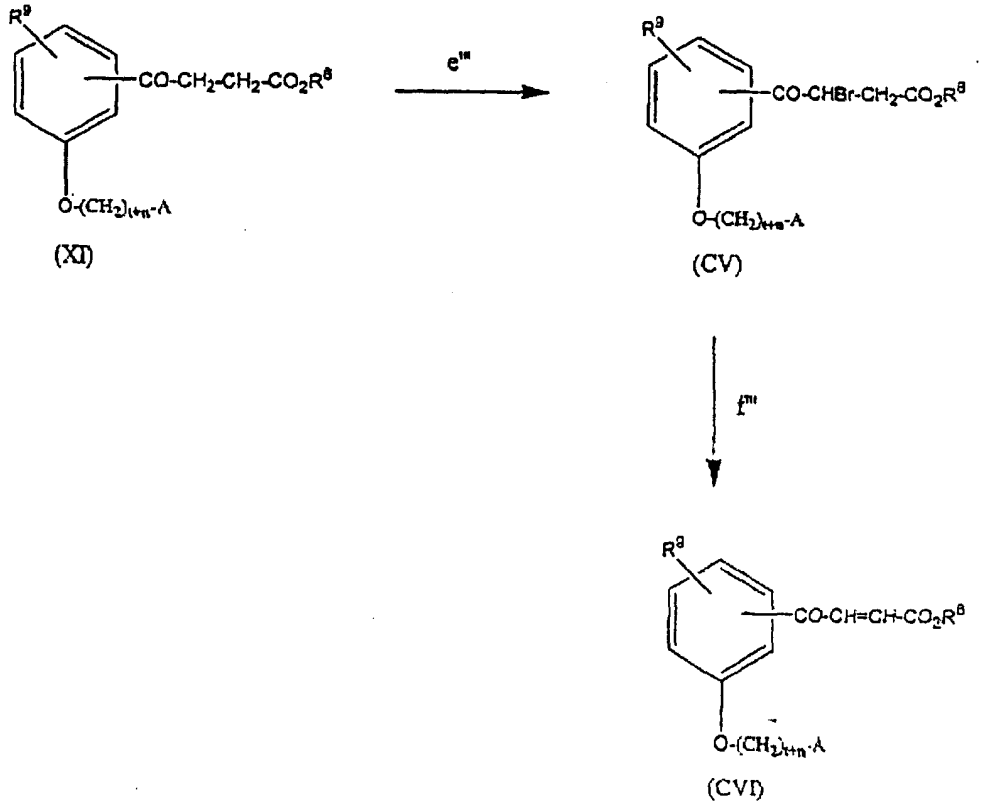
通过反应步骤(e'")，即在有机溶剂例如乙醚或四氯化碳中用溴或类似试剂处理式(XI)化合物，可将式(XI)化合物转变为式(CV)化合物，优选有机溶剂为乙醚。

有关反应温度，可采用以冰冷却至室温之间的温度，优选用冰冷却。

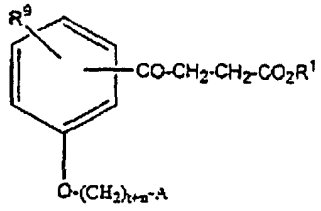
通过反应步骤(f'")即进行脱溴化氢反应，可将式(CV)化合物转变为式(CVI)化合物。该反应是在例如四氯化碳等有机溶剂中采用常用碱优选采用三乙胺的条件下实施的。脱溴化氢反应的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(f'")。

式(CVI)化合物是其中 R^1为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(V')化合物。通过酯水解，可将式(CVI)化合物转变为游离酸，即其中 R^1是 H 的式(V')化合物。任何常规的酯水解方法均可用于制备其 R^1是 H 的式(V')化合物。

反应式 25



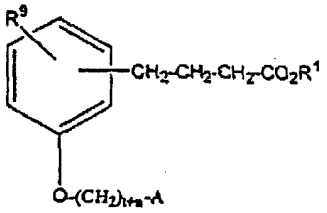
对于具有以下特征的式(CXVI)化合物可以通过反应式26以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是



XI

，

在所述的式(CXVI)化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，t 是 0 或 1，而 n 是 1 或 2，R^1 和 R^9 是氢，即由下式表示的化合物：



CVII

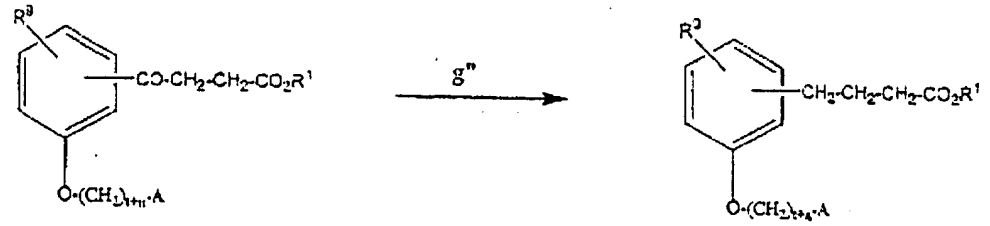
其中，t、n、A 和 R^9 如上所述，R^1 是 H。

在反应式 26 中，A、t、n 和 R^9 如上所述。R^1 是 H，R^6 是具有 1 至 7 个碳原子的烷基。

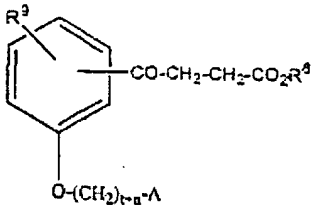
采用如反应式 1 所述的相同方式，可制备式(XI)化合物。式(XI)化合物是其中 R^1 为具有 1 至 7 个碳原子的烷基的式(I')化合物。通过酯水解，可将式(XI)化合物转变为游离酸，即其中 R^1 是 H 的式(I')化合物。任何常规的酯水解方法均可用于制备其 R^1 是 H 的式(I')化合物。

通过反应步骤(g''')，即进行 Wolff-Kishner 还原反应，在有机溶剂例如乙二醇等中用水合肼和氢氧化钾处理式(XI)化合物，可将式(XI)化合物转变为式(CVII)化合物。Woff-Kishner 还原反应的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(g''')。

反应式 26



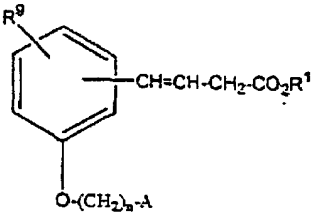
对于具有以下特征的式(XCI)化合物可以通过反应式 27 以如下所示的式(XI)化合物为原料进行制备，其中原料式(XI)化合物是



XI

，

在所述的式(XCI)化合物中：n 是 1 或 2，R^9 是 H，R^1 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基，即由下式表示的化合物：



CX

，

其中 n、A、R^9 和 R^1 如上所述。

在反应式 27 中，R^9是氢原子，t 是 0，R^6是具有 1 至 7 个碳原子的烷基，A 和 n 如上所述。

采用如反应式 1 所述的相同方式制备式(XI)化合物。

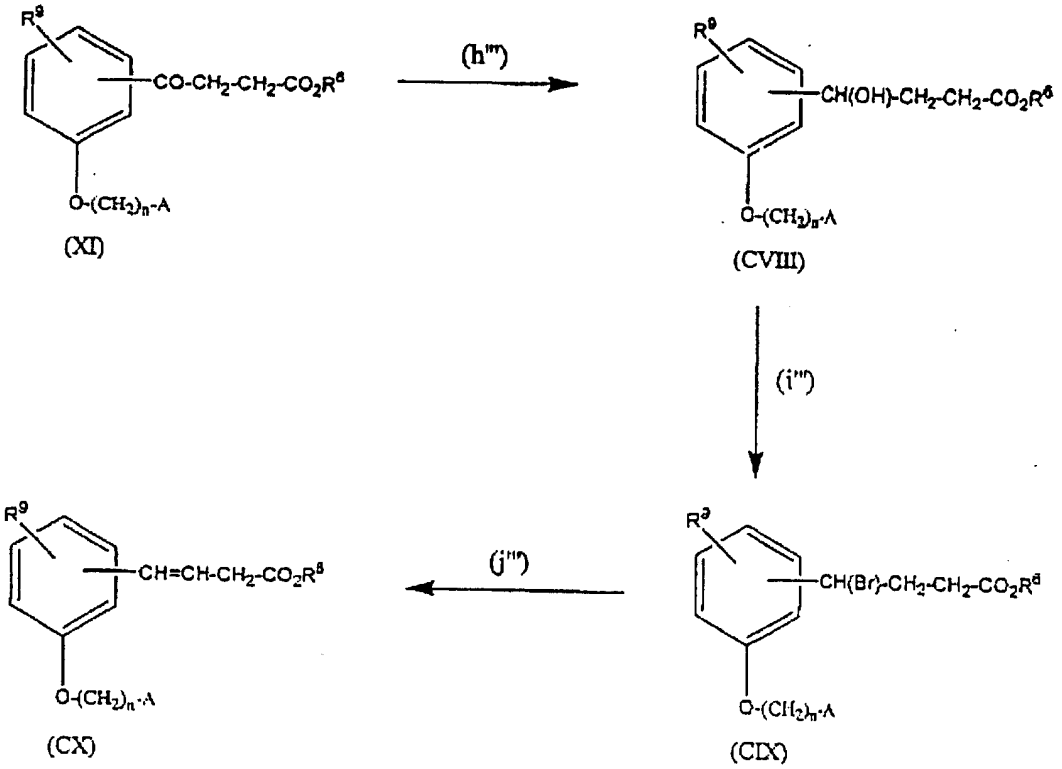
通过反应步骤(h''')，即选择性地将酮基还原为醇，可将式(XI)化合物转变为式(CVIII)化合物。该反应是在采用如硼氢化钠的乙醇溶液或双(3-甲基-2-丁基)硼烷的四氢呋喃溶液等常规的还原剂的条件下实施的。所述选择性还原反应的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(h''')。

通过反应步骤(i''')，即通过采用如三溴化磷的四氢呋喃溶液或二噁烷溶液、溴化氢的乙酸溶液或二噁烷溶液、四溴化碳或双(1,2-二苯基膦基)乙烷等类似试剂使式(CVIII)化合物发生溴化反应，可将式(CVIII)化合物转变为式(CIX)化合物。所述溴化反应的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(i''')。

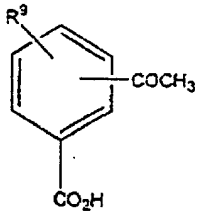
通过反应步骤(j''')即进行脱溴化氢反应，可将式(CIX)化合物转变为式(CX)化合物。该反应是在例如四氯化碳等有机溶剂中采用常用碱优选采用三乙胺的条件下实施的。所述脱溴化氢反应的任何常规条件均可用于实施所述反应步骤(j''')。

式(CX)化合物是其中R^1为具有 1 至 3 个碳原子的烷基的式(XCI)化合物。通过酯水解，可将式(CX)化合物转变为游离酸，即其中R^1是 H 的式(XCI)化合物。任何常规的酯水解方法均可用于制备其R^1是 H 的式(XCI)化合物。

反应式 27



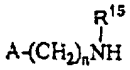
对于具有以下特征的式(CXVII)化合物，可以通过反应式 28 使如下所示的式(CXI)化合物与式(CXII)化合物反应进行制备，其中式(CXI)化合物是



CXI

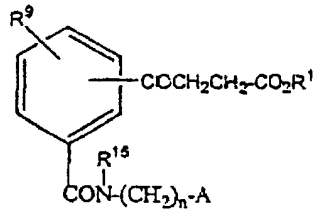
，

式(CXII)化合物是



CXII

在所述的式(CXVII)化合物中：X 是-CH_2-CH_2-，n 是 0 或 2，R^{15} 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的低级烷基，R^9 是羟基、氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基或卤素原子，R^1 是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基，即由下式表示的化合物：



CXIV

其中，n、A、R^9和R^{15}如上所述。

在反应式 28 中，A、n、R^9和R^{15}如上所述。R^6是具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

通过反应步骤(k'")，即通过在如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺等有机溶剂中，采用如二乙基氰基磷酸酯或 1-乙基-3-(3'-二甲基氨丙基)碳二亚胺等缩合剂处理式(CXI)化合物，然后添加式(CXII)化合物，由此可将式(CXI)化合物转变为式(CXIII)化合物。

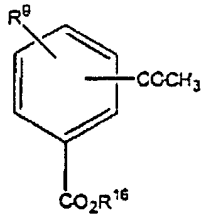
其反应温度可以是从 0℃至室温。

通过反应步骤(l'")，即通过采用式(X)化合物将式(CXIII)化合物烷基化，可将式(CXIII)化合物转变为式(CXIV)化合物。该反应是采用如反应式 1 的反应步骤(c)所述的相同方式来实施的。

式(CXIV)化合物是其中R^9为具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基或卤素原子的式(CXVII)化合物。通过脱甲基化即通过使用如三溴化硼的二氯甲烷溶液或类似试剂可将所述R^9转变为羟基。所述脱甲基反应的任何常规条件均可用于实施所述反应。

式(CXIV)化合物是其中R^1为具有 1 至 3 个碳原子的烷基的式(CXVII)化合物。通过酯水解，可将式(CXIV)化合物转变为游离酸，即其中R^1是 H 的式(CXVII)化合物。采用任何常规的酯水解方法均可制得其 R^1 是 H 的式(CXVII)化合物。

可通过采用卤代烷醚化以下式(CI)化合物，再通过酯水解反应可制得由通式(CXI)表示的化合物。



CI

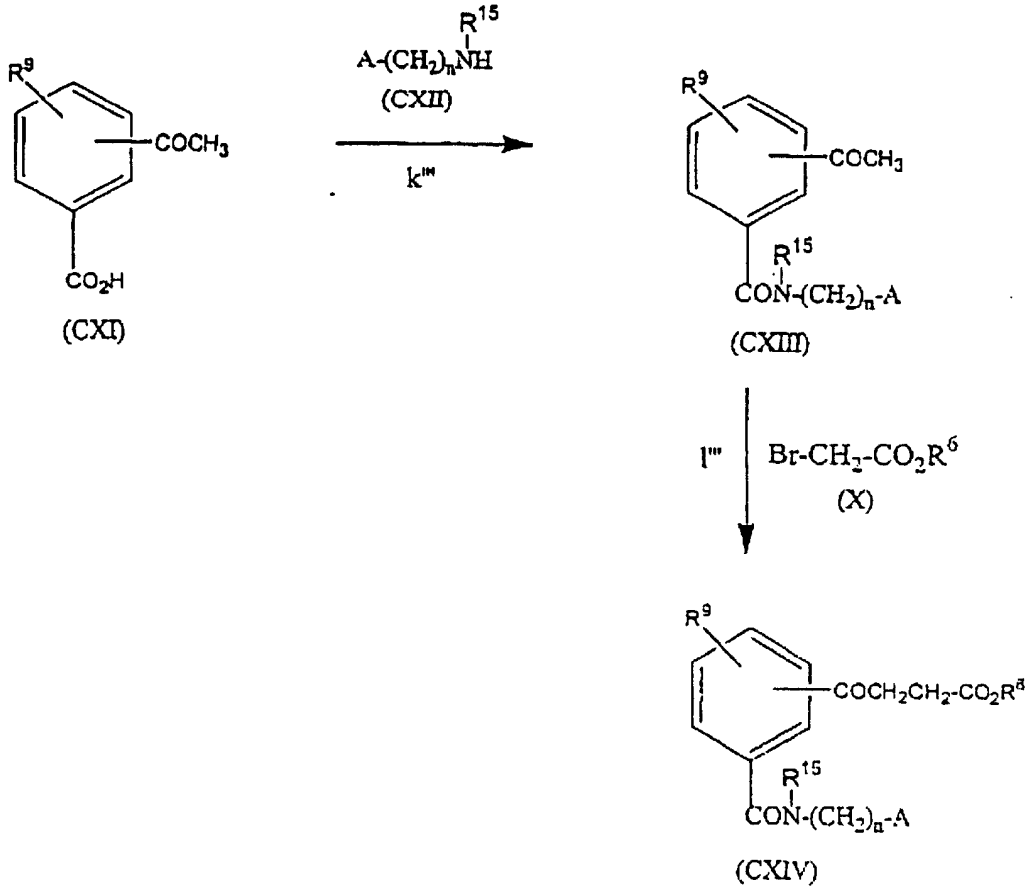
其中，R^{16}是具有 1 至 3 个碳原子的低级烷基。R^9是羟基。

式(CI)化合物和卤代烷之间的反应可在例如 N,N-二甲基甲酰胺等有机溶剂中在采用如碳酸钾或碳酸铯等碱的条件下进行。所述烷基化反应的任何常规条件均可用于实施所述反应。所述酯水解反应可在例如盐酸、盐酸与如乙醇等有机溶剂的混合液或采用乙酸等酸性条件下进行。实施该反应的反应温度可以是室温至溶剂回流温度。用于酸式酯水解的任何常规条件均可用于实施所述反应。此外，如果需要的话，也可通过采用如氢氧化钠的水溶液或者氢氧化钠溶液与如乙醇等有机溶剂的混合液等碱性条件，进行酯水解。用于碱式水解的任何常规条件均可用于实施所述反应。

可在如二甲亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺等有机溶剂中，通过使式(VII)化合物与例如三甲基氯甲硅烷或亚硫酰氯等氯化剂反应制备通式(CXII)化合物。该反应温度可以是室温至溶剂回流温度。用于氯化反应的任何常规条件均可用于实施所述反应。

通过加布里埃耳(Gabriel)合成法，即通过在例如 N,N-二甲基甲酰胺或二噁烷等有机溶剂中采用邻苯二甲酰亚胺钾处理上述氯甲基中间体，可将所述氯甲基中间体转变为式(CXII)化合物。然后在例如乙醇或二噁烷等有机溶剂中通过交换反应使所述的邻苯二甲酰亚胺与肼反应，从而制得式(CXII)化合物。加布里埃耳合成中常用的任何常规条件均可用于实施所述反应。

反应式 28

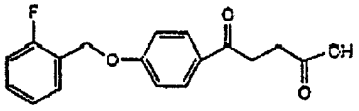


通过引用以下的实施例，本发明将能得到更好的理解，所述的实施例仅用于解释而不是对所述的本发明进行限制。

实施例

化学合成实施例

实施例 1：4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-氟苄氧基)苯乙酮的制备

在室温下，将由 4-羟基苯乙酮(2.80g, 20.6mmol)溶于干 DMF(15ml)制成的溶液添加到由 NaH(60%分散在油中，0.794g)与干 DMF(20ml)形成的悬浮液中。当不再产生氢气时，滴加 2-氟苄基溴(3g, 15.8mmol)。将所

得的反应混合物在室温下搅拌 6 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭，并将其真空浓缩。用乙酸乙酯(EtOAc)溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到灰白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2-7.3(m, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.9 (d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M (摩尔/升)，7ml)加入搅拌中的、由 4-(2-氟苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，1.5g，6.1mmol)溶于干 THF(20ml)和 DMPU(N,N'-二羟甲基亚丙基脲)(5ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸叔丁酯(4.75 g, 24.4 mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2-7.3(m, 1H); 7.4 (t,1H); 7.9 (d, 2H)。

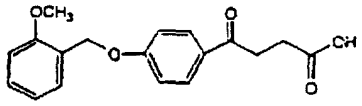
步骤 C：4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

用三氟乙酸(5ml)处理由 4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯(步骤 B，1.27g，4.2mmol)溶于二氯甲烷(25ml)形成的溶液。

将反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后真空浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色粉末状的标题化合物。

^1H NMR(270 MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.6(t,2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.1 (m, 4H); 7.2-7.3(m, 1H); 7.4(t, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 2：4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-甲氧基苄氧基)苯乙酮的制备：

在 5-10℃下将由 2-甲氧基苄基醇(2.99g, 21.7mmol)溶于干 THF(5ml)和干 DMF(5ml)形成的溶液加入到搅拌中的、由 4-羟基苯乙酮(3.25g, 23.8mmol)、三苯基膦(7.36 g, 28.0mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(4.51 g, 25.9mmol)溶于干 THF(20ml)形成的溶液中。将所得反应混合物在 0℃搅拌 2 小时，升至室温，真空浓缩。用乙酸乙酯溶解所得残余物，用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤两次。用 $NaSO_4$ 干燥所得有机层，过滤后浓缩，用快速硅胶柱色谱法(以 99:1 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270 MHz, $CDC1_3$): 2.5(s, 3H); 3.9(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3 (m,1H); 7.4 (d,1H); 7.9 (d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，5ml)加入搅拌中的、由 4-(2-甲氧基苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，1.22g，4.7mmol)溶于干 THF(20ml)和 DMPU(5ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸乙酯(2.59 g, 15.6 mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 2 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层，将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 1.2(t, 3H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(s, 3H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.1-7.3(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

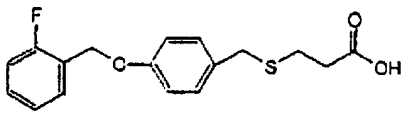
步骤 C：4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

用 1N(当量)氢氧化钠(6ml)处理由 4-(4-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 B，1.49g，4.3mmol)溶于纯乙醇(20ml)形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后用 1M 盐酸酸化。过滤出所得

的白色固体，用冷水洗涤后真空干燥，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270 MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.8(d, 2H)。

实施例 3： 3-[(4-(2-氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸的合成：



步骤 A：4-羟基苄基溴的制备：

在-5℃下，将由干吡啶(0.201ml)溶于干 THF(0.4ml)形成的溶液加入到搅拌中的、由 PBr_3(1.38 g, 5.0mmol)溶于干 THF(2ml)形成的溶液。在所得的反应混合物中滴加由 4-羟基苄基醇(1.89g, 15.2mmol)溶于干 THF(23ml)形成的溶液。将所得的反应混合物在室温下静置 18 小时，然后用 THF 稀释，再用硅藻土垫过滤。蒸发所得滤液，将所得的半固体重新溶于干甲苯(16ml)。将所得溶液在-20℃下保持 2 小时，然后用硅藻土垫过滤，从而得到作为淡黄色溶液的标题化合物，该化合物无需纯化即可直接使用。

步骤 B：3-((4-羟基苯基)甲硫基)丙酸乙酯：

将 3-巯基丙酸乙酯(2.66g, 19.8mmol)添加到由 NaH(60%分散在油中，0.731g，21.7mmol)与干 DMF(15ml)形成的溶液中。当不再产生氢气时，加入来自步骤 A 的 4-羟基苄基溴。将所得的反应混合物在室温下搅拌 16 小时，然后用饱和 NH_4C1 水溶液淬灭，再将其真空浓缩。用乙酸乙酯(EtOAc)溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。用乙酸乙酯多次洗涤所得水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的二氯甲烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.4-2.6(m, 4H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.7(d, 2H); 7.2(d, 2H)。

步骤 C：3-[(4-(2-氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸乙酯的制备：

将 3-((4-羟基苯基)甲硫基)丙酸乙酯(来自步骤 B，2.5g, 1.0mmol)添加

到由 NaH(60%分散在油中，0.054g，1.3mmol)与干 DMF(10ml)形成的溶液中。当不再产生氢气时，加入 2-氟苄基溴(0.263g，1.3mmol)。将所得的反应混合物在室温下搅拌 4 小时，然后用饱和 NH_4C1 水溶液淬灭，再将其真空浓缩。用乙酸乙酯(EtOAc)溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤两次。用乙酸乙酯多次洗涤所得水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

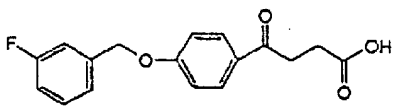
^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 1.2(t, 3H); 2.4-2.6(m, 4H); 3.6(s, 2H); 4.2(q, 2H); 5.15(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2-7.4(m, 5H) ; 7.5(t, 1H)。

步骤 D：3-[(4-(2-氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸的制备

在室温下，将 1N 氢氧化钠(0.5ml)加入到由 3-[(4-(2-氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸乙酯(来自步骤 C，0.122g，0.35mmol)溶于乙醇(5ml)形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化，真空浓缩后得到白色固体，用快速硅胶柱色谱法(以 92.5:7.5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)纯化所得白色固体，从而得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4-2.6(m, 4H); 3.7(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2-7.4(m, 5H); 7.5 (t, 1H)。

实施例 4：4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(3-氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以 3-氟苄基溴为原料，制得标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.0(m, 3H); 7.2-7.3(t, 2H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 1.4(s, 9H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H);

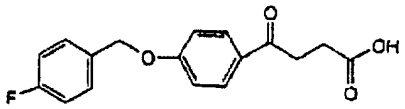
7.0(m, 3H); 7.2(t, 2H); 7.4(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(3-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $GDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.1(m, 3H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(q, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 5：4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(4-氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以 4-氟苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.1(t, 2H); 7.4(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

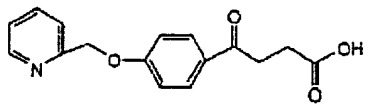
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(m, 2H); 7.2(t, 2H); 7.4(m, 2H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(4-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.1(m, 2H); 7.2-7.3(d, 2H); 7.4(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 6：4-(4-((2-吡啶基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-((2-吡啶基)甲氧基)苯乙酮的制备：

在室温下，将由 4-羟基苯乙酮(1.99g, 14.6mmol)溶于干 DMF(5ml)制成的溶液添加到由 NaH(60%分散在油中，0.604g)与干 DMF(20ml)形成的悬浮液中。当不再产生氢气时，加入 2-吡啶甲基氯盐酸盐(2g, 12.1mmol)。

将所得的反应混合物在室温下搅拌 16 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭，再将其真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。所得水层用乙酸乙酯洗涤两次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 1:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2(m, 1H); 7.5(d, 1H); 7.7(t, 1H); 7.9(d, 2H); 8.6(s, 1H)。

步骤 B：4-(4-((2-吡啶基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，5ml)加入搅拌中的、由 4-((2-吡啶基)甲氧基)苯乙酮(来自步骤 A，0.968g，3.6mmol)溶于干 THF(16ml)和 DMPU(4ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸叔丁酯(2.64 g, 13.5 mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

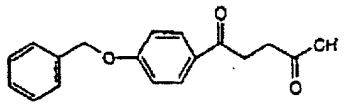
^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 1.4(s, 9H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.3(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2(m, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.7(t, 1H); 7.9(d, 2H); 8.6 (s, 1H)。

步骤 C：4-(4-((2-吡啶基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

用三氟乙酸(5ml)处理由 4-(4-((2-吡啶基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯(来自步骤 B，1.27g，4.2mmol)溶于二氯甲烷(25ml)形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后真空浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDC1_3$:CD_3OD): 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.3(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.3(m, 1H); 7.5(d, 1H); 7.9(m, 3H); 8.6(s, 1H)。

实施例 7：4-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.3-7.5(m, 5H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

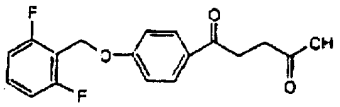
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.3-7.5(m,5H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.3-7.5(m, 5H); 7.9(d, 2H)。

实施例 8：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

在室温下，将由 4-羟基苯乙酮(3.61g, 26.5mmol)溶于干 DMF(5ml)制成的溶液添加到由 NaH(60%分散在油中，1.21g)与干 DMF(40ml)形成的悬浮液中。当不再产生氢气时，滴加 2,6-二氟苄基溴(5g, 24.1mmol)。将所得的反应混合物在室温下搅拌 6 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭，再将其真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。用乙酸乙酯多次萃取所得水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，30ml)加入搅拌中的、由 4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，0.6g，

22.8mmol)溶于干 THF(60ml)和 DMPU(12ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸叔丁酯(8.97 g, 46 mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

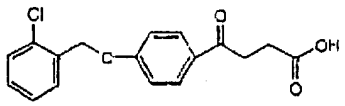
^{1}H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

用三氟乙酸(20ml)处理由 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯(来自步骤 B，4.76g，12.6mmol)溶于二氯甲烷(40ml)形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时，然后真空浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色粉末状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 9：4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-氯苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以 2-氯苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDC1_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2-7.5(m, 4H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

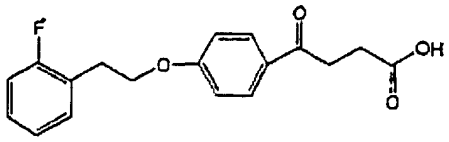
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2-7.5(m, 4H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2-氯苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.3(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 10：4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯乙酮的制备

采用实施例 2 中步骤 A 的方法，以 2-氟苯乙醇为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 3H); 2.9(t, 2H); 4.2(t, 2H); 6.9(d, 2H); 7.1(m, 2H); 7.3(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

采用实施例 2 中步骤 B 的方法，以溴乙酸叔丁酯为原料，制得标题化合物。

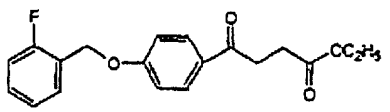
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(m, 4H); 4.2(t, 2H); 6.9(d, 2H); 7.1(m, 2H) ; 7.3(t, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备

用三氟乙酸(10ml)处理由 4-(4-(2-(2-氟苯基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯(来自步骤 B，1.2g，3.2mmol)溶于二氯甲烷(25ml)形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时，然后真空浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.2(t, 2H); 6.9(d, 2H); 7.1(m, 2H); 7.3(t, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 11：4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的合成



步骤 A：4-(4-(2-氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

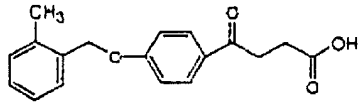
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2-7.3(m, 1H); 7.4(t, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，35ml)加入搅拌中的、由 4-(2-氟苄氧基)苯乙酮(7.26g，29.7mmol)溶于干 THF(80ml)和 DMPU(16ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸乙酯(10.12g, 60.5mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到白色粉末状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.2(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(m, 1H); 7.5(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 12：4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以 2-甲基苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.5(s, 9H); 2.4(s, 3H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

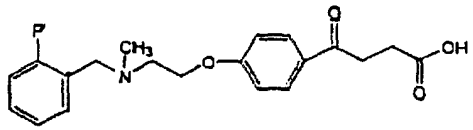
步骤 C：4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H);

6.9(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 13：4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸的合成



步骤 A： 2-氟苄基甲磺酸酯的制备：

在室温下、氩气氛围中，将三乙胺(12.03g，118.9mmol)加入到由 2-氟苄醇(10g，79.28mmol)溶于干二氯甲烷(200ml)而形成的溶液中。在 0℃，将甲磺酰氯(10.71g, 93.5mmol)加入到以上反应混合物中，然后继续搅拌 3 小时。将水(100ml) 加入所得反应混合物中，用二氯甲烷萃取混合物两次。用水和盐水洗涤合并的有机层。用 Na_2SO_4 干燥所得反应混合物，过滤后将其浓缩，从而得到黄色油状的标题化合物，该化合物无需纯化可直接使用。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(t, 3H); 2.4-2.6(m, 4H); 5.25(s, 2H); 6.9-7.5(m, 4H)。

步骤 B：2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙醇的制备：

氩气氛围下，将 2-氟苄基甲磺酸酯(来自步骤 A，5g，24.5mmol)与 2-(甲氨基)乙醇(18.4g, 244.9mmol)的混合物在 120℃下边搅拌边加热 7 小时。将混合物冷却至室温后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 90:10 的氯仿:甲醇为洗脱液，用三乙胺防拖尾)纯化所得粗残余物，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 3H); 2.6(m, 2H); 3.6(m, 4H); 6.9-7.5(m, 4H)。

步骤 C：2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙基氯的制备：

将亚硫酰氯(16ml)加入到由 2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙醇(来自步骤 B，7.51g，41mmol)溶于干甲苯(50ml)形成的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌 16 小时后浓缩。用氯仿稀释所得粗混合物，并将其用 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥所得有机层，将其过滤后浓缩，从而得到无需纯化即可使用的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.6(t, 2H); 3.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.25(m, 1H); 7.4(t, 1H)。

步骤 D：4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯乙酮的制备：

将 K_2CO_3(7.77g, 56.2mmol)加入到由 2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙基氯(来自步骤 C，7.48g，37mmol)和 4-羟基苯乙酮(10.07g, 74mmol)溶于干 DMF(10ml)形成的溶液中。在 80℃加热所得混合物 6 小时，冷却后用水淬灭，然后用乙酸乙酯萃取两次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得粗残余物，从而得到淡黄色油状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.35(s, 3H); 2.4(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.7(s, 2H); 4.2(t, 2H); 6.9(d, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.25(m, 1H); 7.4(t,1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 E：4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

在-65℃、氩气氛围中，用超过 10 分钟的时间，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(1.0 M，20ml)缓慢地加入到搅拌中的、由 4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯乙酮(来自步骤 D，4.91g，16.3mmol)溶于干 THF(60ml)和 DMPU(15ml)而制得的溶液。搅拌 15 分钟后，快速加入溴乙酸叔丁酯(6.35g, 32.6mmol)。再将所得反应混合物在-65℃搅拌 10 分钟，然后将该反应升温至室温持续反应 2 小时，用水淬灭后，用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用快速硅胶柱色谱法(以 1:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.5(s, 9H); 2.4(s, 3H); 2.6(t, 2H); 2.8(t, 2H); 3.2(t,2H); 3.7(br, 2H); 4.2(br, 2H); 6.9(d, 2H); 7.0-7.15(m,2H); 7.25(m, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.9(d, 2H)。

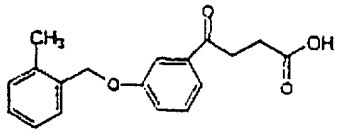
步骤 F：4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸的制备：

用三氟乙酸(10ml)处理由 4-[4-(2-(N-(2-氟苄基)-N-甲氨基)乙氧基)苯基]-4-氧代丁酸叔丁酯(来自步骤 E，2.23g，5.3mmol)溶于二氯甲烷(20ml)

形成的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后真空浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 92.5:7.5~90:10 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.5(t, 2H); 2.6(s, 3H); 3.0(t, 2H); 3.4(t, 2H); 4.2-4.5(m, 4H); 6.9(d, 2H); 7.0-7.15(m, 2H); 7.3(m, 1H), 7.5(t, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 14：4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：3-(2-甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 12 中步骤 A 的方法，以 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 3H); 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.2-7.3(m, 4H); 7.4(m,2H); 7.6(m, 2H)。

步骤 B：4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备

采用实施例 1 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

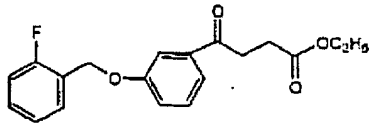
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.5(s, 9H); 2.4(s, 3H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 7.2-7.3(m, 4H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 1 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.2-7.3(m, 4H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 2H)。

实施例 15：4-(3-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的合成



步骤 A：3-(2-氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 1 中步骤 A 的方法，以 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

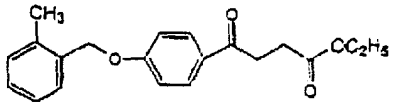
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 7.1(m, 4H); 7.3(m, 2H); 7.6(m, 2H)。

步骤 B：4-(3-(2-氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

采用实施例 11 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(s, 9H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(t, 2H); 7.2(d, 2H); 7.4(m, 1H); 7.5(t, 1H); 7.6(d, 2H)

实施例 16：4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的合成



步骤 A：4-(2-甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 12 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

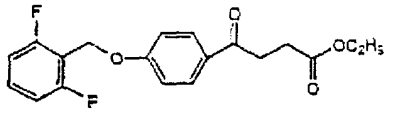
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.4(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

采用实施例 11 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.4(s, 3H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.2(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.4(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

实施例 17：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

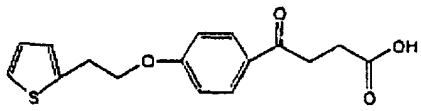
步骤 B： 4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，30ml)加入搅拌中的、由 4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，0.6g，22.8mmol)溶于干 THF(60ml)和 DMPU(12ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸乙酯(7.61g, 45.6mmol)。再将所得反应混

合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(t, 3H); 2.8(t, 3H); 3.2(t, 2H); 4.1(q, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m,1H) ; 7.9(d, 2H)。

实施例 18：4-(4-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 2 中步骤 A 的方法，以 2-(2-噻吩基)乙醇为原料，并用快速硅胶柱色谱法(以 3:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 3.3(t, 2H); 4.2(t, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2(d, 1H) ; 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

采用实施例 2 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

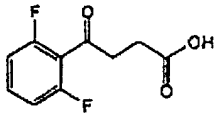
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(t, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(m, 4H); 4.1(q, 2H); 4.2(t, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2(d, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2-(2-噻吩基)乙氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 2 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.3(m, 4H); 4.2(t, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.2(d, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 19：4-(2,6-二氟苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，45ml)加入搅拌中的、由 2,6-二氟苯乙酮(5g，32mmol)溶于干 THF(40ml)

和 DMPU(8ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入溴乙酸叔丁酯(6.99g, 35.8mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水和盐水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

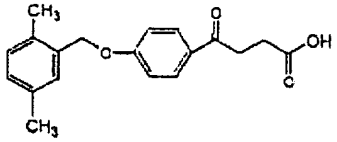
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.4(m, 1H)。

步骤 B：化合物 AS 的制备：

用三氟乙酸(20ml)处理由 4-(2,6-二氟苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯(来自步骤 A，9.52g，35.2mmol)溶于二氯甲烷(30ml)形成的溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时，然后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.4(m, 1H)。

实施例 20：4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,5-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 2,5-二甲基苄基氯为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 3H); 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.2(m, 5H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

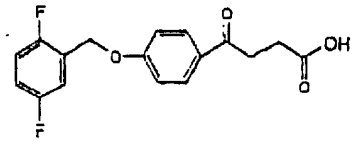
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.3(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

室温下将 1N 氢氧化钠(10ml)加入到由 4-(4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 B，2.62g，7.7mmol)溶于纯乙醇(30ml)形成的溶液。将反应混合物搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化。过滤出产生的白色固体，用水洗涤后真空干燥，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0(d, 2H); 7.2-7.3(m, 3H); 8.0(d, 2H)。

实施例 21：4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,5-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 2,5-二氟苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.2(m, 2H); 8. 0(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

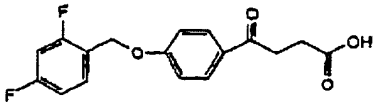
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.2(m, 2H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

室温下将 1N 氢氧化钠(40ml)加入到由 4-(4-(2,5-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 B，16.51g，47.4mmol)溶于纯乙醇(100ml)形成的溶液。将反应混合物搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化，再真空浓缩。用氯仿溶解粗混合物，并用水洗涤。用氯仿多次洗涤水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.2(m, 2H); 8. 0(d, 2H)。

实施例 22：4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,4-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 2,4-二氟苄氧基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.1(d, 2H); 7.4(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

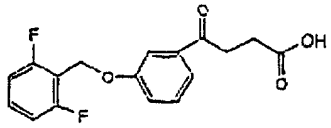
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.8(t, 2H) ; 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.1(d, 2H) ; 7.4(m, 1H) ; 8.0(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2,4-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 21 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.1(d, 2H); 7.4(m, 1H), 8.0(d, 2H)。

实施例 23：4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：3-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.2(m,1H); 7.4(m, 2H) ; 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

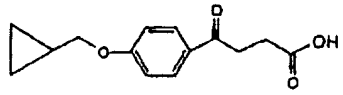
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.2(m,1H); 7.4(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 21 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.2(m, 1H); 7.4(m, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 24：4-(4-((环己基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-((环丙基)甲氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以环丙基甲基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H) ; 2.5(s, 3H); 3.8(d, 2H); 6.9(d, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-((环丙基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

采用实施例 8 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

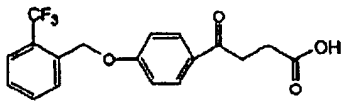
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H); 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(d, 2H); 6.9(d, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-((环丙基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 8 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(d, 2H); 6.9(d, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 25：4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2-三氟甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 2-(三氟甲基)苄基溴为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.3(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(t, 1H) ; 7.7(d, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

采用实施例 8 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

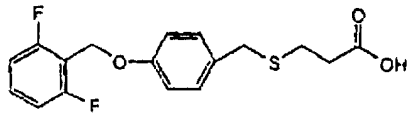
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 2.7(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.3(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(t, 1H); 7.7(d, 2H); 7.9(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2-三氟甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 8 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.3(s, 2H); 6.9(d, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(t, 1H); 7.7(t, 2H); 7.9(d, 2H)。

实施例 26：3-[(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸的合成



步骤 A：4-羟基苄基溴的制备：

采用实施例 3 中步骤 A 的方法，制得无需纯化即可直接使用的标题化合物。

步骤 B：3-[(4-羟苯基)甲硫基]丙酸乙酯的制备：

采用实施例 3 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.4-2.6(m, 4H); 3.6(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.7(d, 2H); 7.2(d, 2H)。

步骤 C：3-[(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸乙酯的制备：

采用实施例 3 中步骤 C 的方法，以 2,6-二氟苄基溴为原料，制得标题化合物。

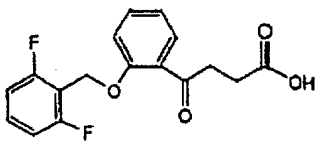
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.4-2.6(m, 4H); 3.6(s, 2H); 4.2(q, 2H); 5.15(s, 2H); 6.9(d, 4H); 7.2-7.4(m, 3H)。

步骤 D：3-[(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)甲硫基]丙酸的制备：

采用实施例 3 中步骤 D 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5-2.6(m, 4H); 3.7(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.2-7.4(m, 3H)。

实施例 27：4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：2-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，以 2-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.1(d, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5(t, 1H); 7.8(d, 1H)。

步骤 B：4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

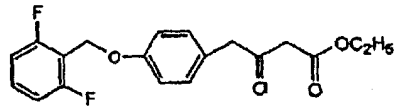
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.1(q, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.1(d, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5(t, 1H); 7.8(d, 1H)。

步骤 C：4-(2-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 21 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 3H); 7.1(d, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5(t, 1H); 7.8(d, 1H)。

实施例 28：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-3-氧代丁酸乙酯的合成



步骤 A：4-羟基苄甲酸乙酯的制备：

将纯乙醇(3.26g, 78.84mmol)加入到搅拌中的、由 4-羟基苄醇(4g, 26.28mmol)、干 DMF(15ml)、吡啶(1ml)和 N,N-二环己基碳二亚胺(6.50g, 31.5mmol)组成的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌 18 小时后过滤。将滤液减压浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 6.7(d, 2H); 7.1(d, 2H)。

步骤 B：4-(2,6-二氟苄氧基)苄甲酸乙酯的制备：

将 4-羟基苄甲酸乙酯(来自步骤 A，1.59g, 8.8mmol)添加到由 NaH(60%分散在油中，0.393g，9.8mmol)与干 DMF(20ml)形成的溶液中。当不再产生氢气时，滴加 2,6-二氟苄基溴(1.64g, 7.9mmol)。将所得的反应混合物在室温下搅拌 4 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭，再将其真

空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤两次。用 Na_2SO_4 干燥所得有机层，将其过滤后浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 3.5(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 4H); 7.2-7.4(m, 3H)。

步骤 C：4-(2,6-二氟苄氧基)苄甲酸的制备：

在室温下，将 1N 氢氧化钠(10ml)加入到搅拌中的、由 4-(2,6-二氟苄氧基)苄甲酸乙酯(来自步骤 B，2.14g，6.9mmol)溶于纯乙醇(30ml)形成的溶液。将反应混合物搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化，再进行过滤。用水洗涤所得白色沉淀，并将其置于高真空下干燥，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 3.6(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 4H); 7.2-7.4(m, 3H)。

步骤 D：4-(2,6-二氟苄氧基)苄基碳酰氯的制备：

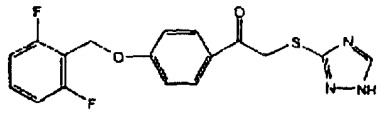
将亚硫酰氯加入到 4-(2,6-二氟苄氧基)苄甲酸(来自步骤 C，1.61g，5.79mmol)中。将反应混合物回流 3 小时，再真空浓缩，从而得到无需纯化即可直接使用的淡黄色油。

步骤 E：4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-3-氧代丁酸乙酯的制备：

在 0℃，用 10 分钟的时间，将吡啶(2ml)加入到由梅尔德伦酸(0.846g, 5.8mmol)溶于二氯甲烷(5ml)形成的溶液中。再在所得溶液中加入由 4-(2,6-二氟苄氧基)苄基碳酰氯(来自步骤 D，1.71g，5.7mmol)溶于二氯甲烷(5ml)形成的溶液，从而得到橙色溶液。在 0℃，将暗橙色溶液搅拌 1 小时，然后将其温度升至室温后再搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释所得反应混合物，再将其倾倒在含 2M HCl 的冰水上。分相后，将水相用二氯甲烷萃取两次。合并的有机层用 2M HCl 和盐水洗涤两次，然后将其用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩为固体。将所得固体悬浮于纯乙醇(15ml)中回流 2.5 小时。真空除去溶剂，从而得到黑油状产物。将所得的残余物用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270 MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 3.4(s, 2H); 3.7(s, 2H); 4.2(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(m, 4H); 7.1(d, 2H); 7.3(m, 1H)。

实施例 29：3-(2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧乙基)硫-1H-1,2,4-三唑的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 8 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d,2H)。

步骤 B：2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮的制备：

室温下，将由 4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，2.74g，10.4mmol)溶于二氯甲烷(20ml)形成的溶液加入到搅拌中的、由溴化铜(II)(3.70g, 16.6mmol)溶于乙酸乙酯(20ml)制得的溶液中。将该反应混合物回流 16 小时，然后在其中加入水。将粗混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层，并用水和盐水进行冲洗，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到作为白色鳞状固体的标题化合物。

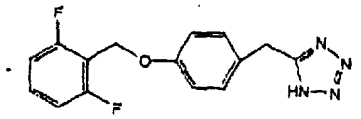
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 4.4(s, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H), 7.3(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：3-(2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基)硫-1H-1,2,4-三唑的制备：

室温下，将由 2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮(步骤 B，0.851g，2.4mmol)溶于干二氯甲烷(5ml)形成的溶液，加入到由 1H-1,2,4-三唑-3-硫醇(0.250g, 2.4mmol)和三乙胺(2.50g, 2.4mmol)溶于干二氯甲烷(20ml)制得的溶液中。将所得反应混合物搅拌 50 分钟，然后将其真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用 0.1M HCl 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥所得有机层，将其过滤后浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(以 9:1 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 4.5(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.8-7.0(m, 4H), 7.2(m, 1H); 7.9(d, 2H); 8.0(s, 1H)。

实施例 30：5-((4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)甲基)-1H-四唑的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙腈的制备：

将 2,6-二氟苄基溴(7.77g, 37.5mmol)加入到由 4-羟基苯乙腈(5g, 37.5mmol)和 K_2CO_3(6.74g, 48.8mmol)溶于干 DMF(20ml)而形成的溶液中。室温下将所得反应混合物搅拌 4 小时，然后真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。用乙酸乙酯多次洗涤水层。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥后，过滤浓缩，从而得到白色固体状的标题化合物。

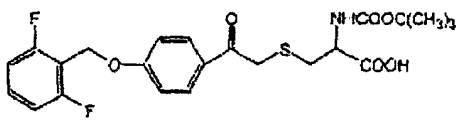
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 3.65(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.2-7.4(m, 3H)。

步骤 B：5-((4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)甲基)-1H-四唑的制备：

将由 4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)乙腈(来自步骤 A，5g，19.3mmol)、NaN_3(1.3g, 20mmol)和 NH_4Cl(1.06g, 20mmol)组成的混合物溶于干 DMF(60ml)而形成的溶液在 90℃加热 16 小时。真空除去所述溶剂，将所得的油状残余物在乙酸乙酯与水之间分配(用浓盐酸酸化至 pH=1)。用水洗涤所得的有机层，将其用 Na_2SO_4 干燥后过滤，再将其浓缩成褐色半固体。用快速硅胶柱色谱法(以 9:1 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到淡奶油色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 4.0(s, 2H); 5.1(s, 2H); 6.7-6.9(m, 4H); 7.0(d, 2H); 7.2(m, 1H)。

实施例 31：(2RS)2-(N-叔丁氧羰基)-3-[2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基]硫基丙酸的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

将 2,6-二氟苄基溴(5g, 24.1mmol)加入由 K_2CO_3(4.33g, 31.3mmol) 和 4-羟基苯乙酮(3.28g, 24mmol)溶于干 DMF(15ml)形成的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时后，用水淬灭，然后真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用水和盐水洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取两次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，再将其过滤后浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮的制备：

采用实施例 29 的步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 4.4(s, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：(2RS)2-(N-叔丁氧羰基)-3-[2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基]硫基丙酸乙酯的制备：

将叔丁氧羰基-半胱氨酸乙酯(2.94g, 8.6mmol)加入到搅拌中的、由 2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮(来自步骤 B，2.07g，8.3mmol)溶于干二氯甲烷(20ml)和三乙胺(8.39g, 83mmol)形成的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌 1 小时，然后真空浓缩。用乙酸乙酯溶解粗残余物，然后用 0.1M HCl 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，再将其过滤后浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 97.5:2.5 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：1.2(t, 3H); 1.4(s, 9H); 3.0(m, 2H); 3.8(s, 2H); 4.2(q, 2H); 4.5(br, 1H); 5.2(s, 2H); 5.4(d, 1H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

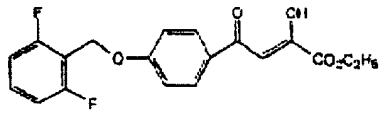
步骤 D：(2RS)2-(N-叔丁氧羰基)-3-[2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基]硫基丙酸的制备：

将 1N 氢氧化钠(3ml)加入到由(2RS)2-(N-叔丁氧羰基)-3-[2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基]硫基丙酸乙酯(来自步骤 C，0.761g，1.5mmol)溶于纯乙醇(10ml)形成的溶液。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时，然后

用 1M 盐酸酸化，再进行真空浓缩。用氯仿溶解所得粗残余物，并用水和盐水洗涤该残余物。用 Na_2SO_4 干燥所得有机层，再将其过滤后浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 92.5:7.5 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(s, 9H); 3.0(t, 2H); 4.0(q, 2H); 4.5(br, 1H); 5.2(s, 2H); 5.4(d, 1H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 32：2-羟基-4-氧代-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)丁-2-烯酸乙酯的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 31 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

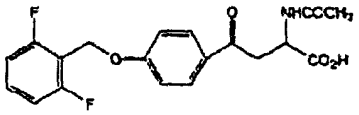
^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：2-羟基-4-氧代-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)丁-2-烯酸乙酯的制备：

将由 4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮(来自步骤 A，5.64g，21.5mmol)和草酸二乙酯(3.14g, 21.5mmol)组成的混合物加入到溶于纯乙醇(25ml)的乙醇钠(0.490g, 22.4mmol 金属钠)冰冷却溶液。将其在室温下静置过夜后，用水(50ml)稀释该混合物，再将其用 10%盐酸酸化后用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层，然后将其用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.4(t, 3H); 4.4(q, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 5H); 7.3-7.4(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

实施例 33：(2RS)2-(N-乙酰基)-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：4-(2,6-二氟苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 31 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.0(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

步骤 B：2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮的制备

采用实施例 29 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 4.4(s, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3(m, 1H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：(N-乙酰基)(2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基)丙酸二乙酯的制备：

将 2-溴-1-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-1-乙酮(来自步骤 B，1.42g，4.1mmol)加入到由乙酰胺基丙二酸二乙酯(0.949g, 4.3mmol)和乙醇钠(0.301g，4.4mmol)溶于纯乙醇而形成的溶液中。在室温下将该反应混合物搅拌 2 小时，然后真空浓缩。将所得粗产物在乙酸乙酯和 0.1N NaOH 之间分配。用水和 0.001M 盐酸洗涤所得有机层，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 6H); 2.0(s, 3H); 4.2-4.3(m, 6H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H)； 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

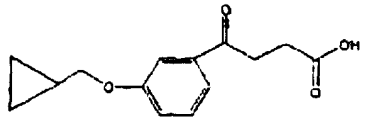
步骤 D：(2RS)2-(N-乙酰基)-4-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

将 NaOH(0.539g, 13.2mmol)加入到由(N-乙酰基)(2-(4-(2,6-二氟苄氧基)苯基)-2-氧代乙基)丙酸二乙酯(来自步骤 C，1.28g，2.6mmol)溶于水(20ml)形成的溶液中。将所得反应混合物回流 16 小时，然后加入冰醋酸(18ml)，再继续回流 3 小时。真空浓缩该混合物，然后用快速硅胶柱色谱法(以 9:1 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.0(s, 3H); 3.5(m, 2H); 4.8(t, 1H);

5.1(s, 2H); 6.9-7.1(m, 4H); 7.3-7.4(m, 1H); 7.9(d, 2H)。

实施例 34：4-(3-((环丙基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：3-((环丙基)甲氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 31 中步骤 A 的方法，以环丙基甲基溴和 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H); 2.5(s, 3H); 3.8(d, 2H); 7.1(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

步骤 B：4-(3-((环丙基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯的制备：

采用实施例 8 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

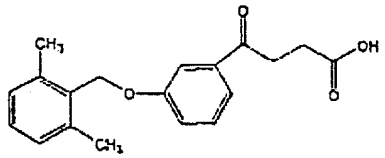
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H); 1.4(s, 9H); 2.6(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(d, 2H); 7.1(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-((环丙基)甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 8 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 0.4(m, 2H); 0.6(m, 2H); 1.2(m, 1H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.8(d, 2H); 7.1(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

实施例 35：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

在冰水浴条件下，将甲基碘(8.28ml, 133.16mmol)加入到由 2,6-二甲基苯甲酸(10g, 66.5mmol)和碳酸钾(9.18g, 66.5mmol)溶于二甲基甲酰胺(67ml)形成的溶液中，然后将所得混合物搅拌 16 小时。在该反应混合物中加入甲苯和水，再分别用 3%K_2CO_3、1N 盐酸和盐水洗涤所得有机层。然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。将所得的油状残余物重新溶于干 THF(135ml)，然后加入到 $LiAlH_4$(3.79g, 99.8mmol)中，再将其置于冰水浴

中搅拌 4 小时。将 1N 盐酸缓慢地加入到以上反应混合物中，然后加入乙酸乙酯，再用盐水洗涤所得有机层，用 Na_2SO_4 干燥该有机层，过滤后浓缩。所得油状残余物无需进一步纯化即可直接使用。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

在室温下，在搅拌中的、由 3'-羟基苯乙酮(8.07g, 59.24mmol)和三苯基膦(16.93g, 64.5mmol)溶于干 THF(180ml)而形成的溶液中滴加由 2,6-二甲基苄醇(8.05g, 59.24mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(11.24g, 64.57mmol)溶于干 THF(45ml)和干 DMF(18ml)而形成的溶液。在室温下将所得混合物搅拌 1.5 小时后，用乙醚稀释该反应混合物，再用水、1N NaOH 和盐水洗涤两次，然后用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 2:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

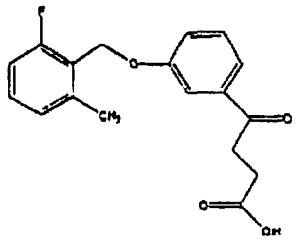
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

在室温下，将 1N 氢氧化钠(50ml)加入到由 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 C，12.31g，36.2mmol)溶于纯乙醇(160ml)形成的溶液。将该反应混合物搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化。滤出所产生的白色沉淀，用水洗涤后真空干燥，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 36：4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成



步骤 A：2-氟-6-甲基苯甲酸的制备：

按照国际专利公开号 WO 97/34893 第 43 页中实施例 89(d)所述的方法进行合成。

步骤 B：2-氟-6-甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 4.7(s, 2H); 6.85(t, 1H); 6.95(d, 1H); 7.15(m, 1H)。

步骤 C：3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(m, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

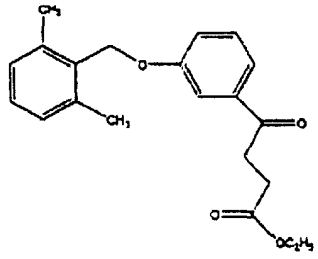
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.2(s, 2H); 6.9-7.1(m, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 E：4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

在室温下将 1N 氢氧化钠(40ml)加入到由 4-(3-(2-氟-6-甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 D，8.56g，24.9mmol)溶于纯乙醇(100ml)形成的溶液。将反应混合物搅拌 3 小时，用 1M 盐酸酸化后浓缩。用氯仿溶解所得粗残余物，并用 0.1M 盐酸和盐水进行洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，再将其过滤后浓缩。然后用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9-7.1(m, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 37：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

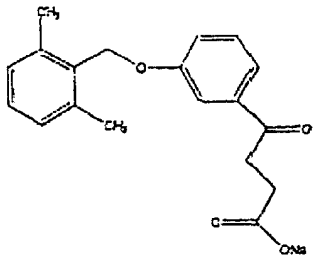
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 38：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钠的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

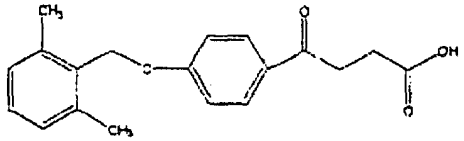
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(t, 1H) ; 7.6(m, 2H)。

步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钠的制备：

通过温热，将 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸(来自步骤 D，5.5g，17.6mmol)溶于纯乙醇(20ml)，然后在 0℃条件下在以上溶液中加入 NaOH(0.705g)。将反应混合物搅拌 1 小时，真空浓缩后，将其冷冻干燥，从而得到白色固体。

^{1}H NMR(270MHz, D_2O): 2.0(s, 6H); 2.5(t, 2H); 3.0(t, 2H); 4.8(s, 2H); 6.8(d, 2H); 6.9(m, 2H); 7.2(t, 1H); 7.5(d, 2H)。

实施例 39：4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：4-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.0-7.2(m, 5H); 8.0(d, 2H)。

步骤 C：4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H);

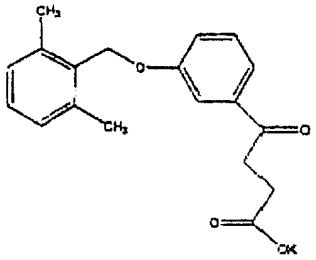
4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0-7.2(m, 5H); 8.0(d, 2H)。

步骤 D：4-(4-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0-7.2(m, 5H); 8.0(d, 2H)。

实施例 40：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钾的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.45(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.45(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.5(t, 2H); 3.2(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.45(t, 1H) ; 7.6(m, 2H)。

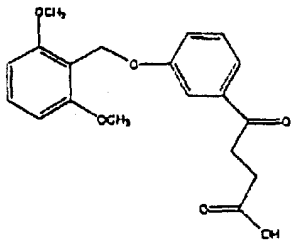
步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸钾的制备：

通过温热，将 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸(来自步骤 D，6g，19.4mmol)溶于纯乙醇(20ml)，然后在 0℃条件下在以上溶液中加入 KOH(1.21g)。将反应混合物搅拌 1 小时，真空浓缩后，将其冷冻干燥，

从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, D_2O): 2.3(s, 6H); 2.5(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.45(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 41：4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲氧基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：3.9(s, 6H); 4.8(s, 2H); 6.5(d, 2H); 7.25(m, 1H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.6(s, 3H); 3.9(s, 6H); 5.2(s, 2H); 6.6(d, 2H); 7.3(m, 3H); 7.5(d, 1H); 7.7(d, 1H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

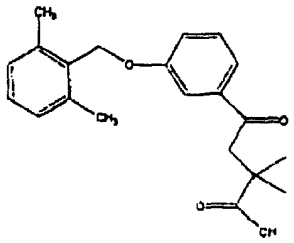
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.8(s, 6H); 4.1(q, 2H); 5.2(s, 2H); 6.5(d, 2H); 7.3-7.4(m, 3H); 7.6(d, 1H); 7.7(d, 1H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲氧基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.8(s, 6H); 5.2(s, 2H); 6.5(d, 2H); 7.3-7.4(m, 3H); 7.6(d, 1H); 7.7(d, 1H)。

实施例 42：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$)：2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸乙酯的制备：

在-60℃、氩气氛围中，将双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的溶液(1.0 M，17.74ml)加入搅拌中的、由 3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮(来自步骤 B，4.11g，16.1mmol)溶于干 THF(60ml)和 DMPU(12ml)而制得的溶液。在-60℃下搅拌 10 分钟后，快速加入 2-溴异丁酸乙酯(4.73 g, 24.2 mmol)。再将所得反应混合物搅拌 10 分钟，然后升温至室温持续反应 4 小时。用乙酸乙酯溶解粗混合物，用水进行洗涤。用乙酸乙酯多次萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤，再用 Na_2SO_4 干燥，将其过滤、浓缩后，用快速硅胶柱色谱法(以 4:1 的己烷:乙酸乙酯为洗脱液)纯化所得残余物，从而得到白色固体状的标题化合物。

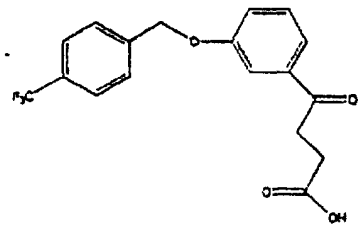
^{1}H NMR(270 MHz, $CDC1_3$): 1.2(t, 3H); 1.3(s, 6H); 2.3(s, 6H); 3.3(s, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t,1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2,2-二甲基丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(s, 6H); 2.3(s, 6H); 3.3(s, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 43：4-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 31 中步骤 A 的方法，以 4-(三氟甲基)苄基溴和 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.4-7.6(m, 6H)。

步骤 B：4-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

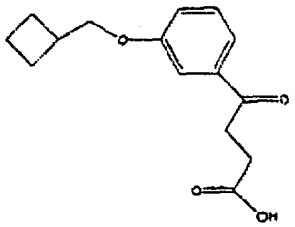
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.3(t, 3H); 2.7(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.1(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.4-7.6(m, 6H)。

步骤 C：4-(3-(4-(三氟甲基)苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.7(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.4-7.6(m, 6H)。

实施例 44：4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：3-((环丁基)-甲氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 31 中步骤 A 的方法，以环丁基甲基溴和 3-羟基苯乙酮为原料，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.9(m, 4H); 2.1(m, 2H); 2.5(s, 3H); 2.7(m,

1H); 4.0(d, 2H); 7.1(dd,1H); 7.4(t, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

步骤 B：4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 35 中步骤 C 的方法，制得标题化合物。

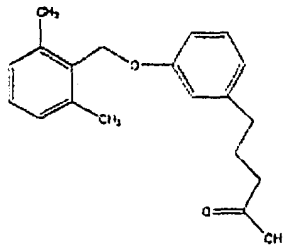
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 1.9(m, 4H); 2.1(m, 2H); 2.7(m, 1H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.0(d, 2H); 4.1(q, 2H); 7.1(dd, 1H); 7.4(t, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-((环丁基)-甲氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.9(m, 4H); 2.1(m, 2H); 2.7(m, 1H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.0(d, 2H); 7.1(dd, 1H); 7.4(t, 1H); 7.5-7.6(m, 2H)。

实施例 45：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H);

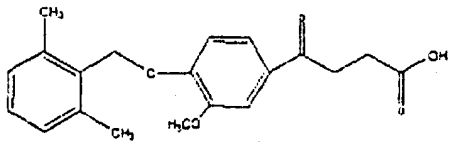
7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)丁酸的制备：

将由 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸(来自步骤 D，3g，9.6mmol)、肼(1.41ml，28.8mmol)和氢氧化钾(1.61g, 28.8mmol)溶于乙二醇(12ml)形成的溶液回流 4 小时，将水(18ml)和 6N 盐酸(10ml)加入到以上的反应混合物中。将粗反应混合物浓缩，再将所得残余物溶于乙酸乙酯，将其用水和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(m, 8H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

实施例 46：4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 3.9(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.9(s, 3H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.0-7.2(m, 4H); 7.6(m, 2H)。

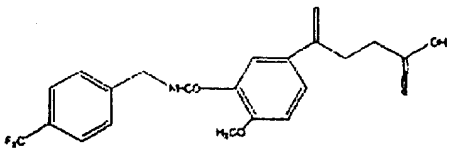
步骤 D：4-[[4-(2,6-二甲基苄氧基)-3-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸的制

备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.9(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.0-7.2(m, 4H); 7.6(m, 2H)。

实施例 47：4-{3-[((4-三氟甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：2-甲氧基-5-乙酰基苯甲酸甲酯的制备：

将碳酸铯(24.15g, 74.1mmol)和甲基碘(9.64g, 68mmol)加入到搅拌中的、由 2-羟基-5-乙酰基苯甲酸甲酯(12g, 61.7mmol)溶于 DMF(200ml)形成的溶液中。

在 0℃将以上反应混合物搅拌 16 小时，然后用乙酸乙酯稀释，先后用 $Na_2S_2O_5$ 水溶液和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 1:2 的乙酸乙酯:己烷为洗脱液)进行纯化，从而得到灰白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, DMSO): 2.6(s, 3H); 3.8(s, 3H); 3.9(s, 3H); 7.3(d, 1H); 8.1(dd, 1H); 8.2(s, 1H)。

步骤 B：2-甲氧基-5-乙酰基苯甲酸的制备：

将 2-甲氧基-5-乙酰基苯甲酸甲酯(来自步骤 A，3g，14.4mmol)溶于乙酸(80ml)，然后用浓盐酸(28ml)处理。将反应混合物回流 4 小时，减压浓缩后冷冻干燥，从而得到无需进一步纯化即可使用的奶油色固体。

^{1}H NMR(270MHz, DMSO): 2.6(s, 3H); 3.9(s, 3H); 7.3(d, 1H); 8.1(dd, 1H); 8.2(s, 1H)。

步骤 C：5-乙酰基-2-甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]苯甲酰胺的制备：

将 4-(三氟甲基)苄胺(2.48g, 14.1mmol)加入到搅拌中的、由 2-甲氧基-5-乙酰基苯甲酸(来自步骤 B，2.5g，12.8mmol)、$HOBt.H_2O$(2.08g, 15.4mmol)和 EDC(3.70g, 19.3mmol)溶于 CH_2Cl_2(20ml)和 DMF(5ml)形成的

溶液中，并在室温下将该混合物搅拌 16 小时。减压浓缩所述的反应混合物，然后将其重新溶于乙酸乙酯。将有机层先后用 3%K_2CO_3、1N 盐酸和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.6(s, 3H); 4.0(s, 3H); 4.8(d, 2H); 7.0(d, 1H); 7.5(d, 2H); 7.6(d, 2H); 8.1(dd, 1H); 8.8(s, 1H)。

步骤 D：4-{3-[((4-三氟甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

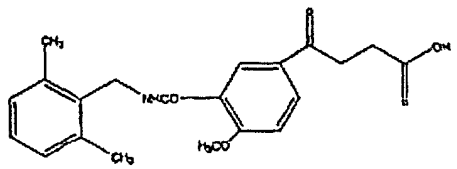
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.6(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.0(s, 3H); 4.4(q, 2H); 4.8(s, 2H); 7.0(d, 1H); 7.4(d, 2H); 7.6(d, 2H); 8.1(dd, 1H); 8.8(s, 1H)。

步骤 E：4-{3-[((4-三氟甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.6(t, 2H); 3.3(t, 2H); 4.0(s, 3H); 4.7(s, 2H); 7.0(d, 1H); 7.4(d, 2H); 7.6(d, 2H); 8.1(dd, 1H); 8.8(s, 1H)。

实施例 48：4-{3-[((2,6-二甲基苄基氨基)-羰基)-4-甲氧基]苯基}-4-氧代丁酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：N-(2,6-二甲基苄基)邻苯二甲酰亚胺的制备：

室温下，将三甲基氯硅烷(15.75ml, 145mmol)加入到搅拌中的、由 2,6-二甲基苄醇(来自步骤 A，6.59g，48.4mmol)溶于 DMSO(20ml)形成的溶液

中，然后将所得混合物搅拌 1 小时。在该反应混合物中加入乙酸乙酯和水，用盐水洗涤所得有机层，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，从而得到油状残余物。将该油状残余物重新溶于 DMF(100ml)，并在所得溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(10.76g, 58.1mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时，再在其中加入乙酸乙酯，然后先后用 3%的 Na_2CO_3 和 1N 盐酸洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，由此得到白色固体。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.3(s, 6H); 4.8(s, 2H); 7.0(m, 3H); 7.8(s, 4H)。

步骤 C：2,6-二甲基苄胺的制备：

将肼单水合物(2.16ml, 44.52mmol)加入到搅拌中的、由 N-(2,6-二甲基苄基)邻苯二甲酰亚胺(来自步骤 B，7.77g，29.3mmol)溶于乙醇(80ml)形成的溶液中，将所得的反应混合物回流 3.5 小时。在所述反应混合物中加入浓盐酸以使之 pH=1，再继续回流 3.5 小时，加入水，将该反应混合物过滤，浓缩所得的滤液，再用 2N 氢氧化钠溶液将其 pH 值调至 10。用二氯甲烷溶解所得的残余物，并将其用盐水洗涤，再用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，由此得到无需进一步纯化即可直接使用的油状产物。

^1H NMR(270MHz, DMSO): 2.3(s, 6H); 3.8(s, 2H); 7.0(m, 3H)。

步骤 D：5-乙酰基-2-甲氧基-N-[[2,6-二甲基苯基]甲基]苯甲酰胺的制备：

将 2,6-二甲基苄胺(来自步骤 C，1.72g，12.8mmol)加入到搅拌中的、由 2-甲氧基-5-乙酰基苯甲酸(实施例 47，步骤 B，2.5g, 12.8mmol)、HOBt(2.08g, 15.4mmol)和 EDC(3.70g, 19.3mmol)溶于 CH_2Cl_2(20ml)和 DMF(5ml)形成的溶液中，然后将该混合物在室温下搅拌 16 小时。减压浓缩所述的反应混合物，然后将其重新溶于乙酸乙酯。将有机层先后用 3%K_2CO_3、1N 盐酸和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液)进行纯化，从而得到白色固体状的标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.5(s, 6H); 2.6(s, 3H); 3.9(s, 3H); 4.7(s, 2H); 7.0(d, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.6(br, 1H); 8.1(dd, 1H); 8.8(s, 1H)。

步骤 E：4-[5-[[N-(2,6-二甲基苄基)氨羰基]-2-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

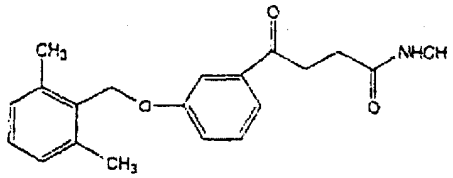
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(t, 3H); 2.4(s, 6H); 2.7(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.9(s, 3H); 4.4(q, 2H); 4.7(s, 2H); 7.0(m, 3H); 7.2(m, 1H); 8.1(dd, 1H); 8.7(s, 1H)。

步骤 F：4-[5-[[N-(2,6-二甲基苄基)氨羰基]-2-甲氧基]苯基]-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 36 中步骤 E 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$:CD_3OD): 2.4(s, 6H); 2.7(t, 2H); 3.3(t, 2H); 3.9(s, 3H); 4.7(s, 2H); 7.0(m, 3H); 7.2(m, 1H); 8.1(dd, 1H); 8.7(s, 1H)。

实施例 49：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁烷羰基异羟肟酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

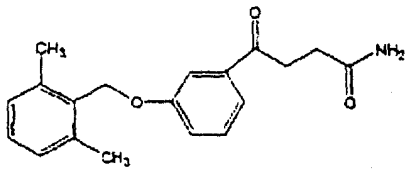
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁烷羰基异羟肟酸的制备：

在 35℃下，将氢氧化钾的干乙醇溶液加入到盐酸羟胺的干乙醇溶液中。冷却所得混合物，在其中加入 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(步骤 C)和氢氧化钾粉末。

几小时后，用水稀释所得反应混合物，然后用盐酸中和，将其过滤后重结晶，从而得到标题化合物。

实施例 50：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酰胺的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸的制备：

采用实施例 35 中步骤 D 的方法，制得标题化合物。

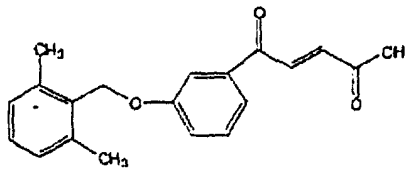
^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.3(t, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2-7.3(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酰胺的制备：

将三乙胺和 BOP 加入到 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸(来自步骤 D)的 DMF 溶液中，搅拌几小时后，在-40℃下将所得反应混合

物加入到液氨，然后将该反应混合物温热 16 小时，从而得到标题化合物。

实施例 51：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2-丁烯酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-3-溴-丁酸乙酯的制备：

在冰冷却状态下，将稀释在乙醚(30ml)中的溴(0.7971g, 9.9mmol)滴加到由 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 C，3g，9mmol)溶于干乙醚(70ml)形成的溶液中。经过 4 个小时的搅拌后，将所得反应混合物浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 1:4 的乙酸乙酯:己烷为洗脱液)进行纯化，从而得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 3.1(m, 1H); 3.5(m, 1H); 4.2(q, 2H); 5.1(s, 2H); 5.5(m, 1H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2-丁烯酸乙酯的制备：

将三乙胺(5.95g, 58.9mmol)加入到由4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-3-溴-丁酸乙酯(来自步骤 D，2.47g，5.8mmol)溶于四氯化碳(50ml)形成的溶液中。在室温下搅拌 4 小时后，将反应混合物通过硅胶垫过滤

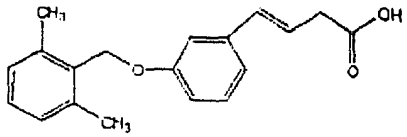
几次，然后将其浓缩得到标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 4.2(q, 2H); 5.1(s, 2H); 6.9(dd, 1H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H); 7.9(dd, 1H)。

步骤 F：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2-丁烯酸的制备：

在低温下，将氢氧化钠水溶液加入 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代-2-丁烯酸乙酯(来自步骤 E)的纯乙醇溶液中，1 小时后，将其浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化。

实施例 52：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-丁烯酸的合成：



步骤 A：2,6-二甲基苄醇的制备：

采用实施例 35 中步骤 A 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 4.7(s, 2H); 7.0-7.15(m, 3H)。

步骤 B：3-(2,6-二甲基苄氧基)苯乙酮的制备：

采用实施例 35 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 2.4(s, 6H); 2.6(s, 3H); 5.1(s, 2H); 7.1(dd, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 C：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯的制备：

采用实施例 17 中步骤 B 的方法，制得标题化合物。

^{1}H NMR(270MHz, $CDCl_3$): 1.2(s, 3H); 2.4(s, 6H); 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 4.4(q, 2H); 5.1(s, 2H); 7.1(d, 2H); 7.2(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.6(m, 2H)。

步骤 D：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-羟基-丁酸乙酯的制备：

在 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-氧代丁酸乙酯(来自步骤 C)的四氢呋喃溶液中，加入溶于水的硼氢化钠，室温下搅拌 3～4 小时之后，用酸淬灭。用二氯甲烷溶解有机层，先后用水、碳酸氢钠和盐水进行洗涤，将其用 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。如果需要的话，可用快速硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷作洗脱液)纯化所述化合物。

步骤 E：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-溴-丁酸乙酯的制备：

在 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-羟基-丁酸乙酯(来自步骤 D)的二噁烷溶液中，滴加三溴化磷的二噁烷溶液。在室温下搅拌 16 小时后，用水和氯仿淬灭。几分钟后，用温和的碱水溶液中和所得的反应混合物，用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤后浓缩，再用快速硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷作洗脱液)进行纯化。

步骤 F：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-丁烯酸乙酯的制备：

将三乙胺加入到 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-4-溴-丁酸乙酯(来自步骤 E)的四氯化碳溶液中。搅拌约 4 小时后，将混合物通过硅胶垫过滤几次，再将其浓缩，从而得到标题化合物。

步骤 G：4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-丁烯酸的制备：

在低温下，将氢氧化钠水溶液加入 4-(3-(2,6-二甲基苄氧基)苯基)-3-丁烯酸乙酯(来自步骤 F)的纯乙醇溶液中，1 小时后，将其浓缩，然后用快速硅胶柱色谱法(以 95:5 的氯仿:甲醇为洗脱液，用乙酸防拖尾)进行纯化。

生物活性实施例

实施例 A.化合物 AH 改善了胰岛素依赖性糖尿病的代谢异常

链脲霉素(STZ)是一种能够选择性地破坏产生胰岛素的胰腺 β 细胞的毒素，它被广泛用于引发实验动物的胰岛素依赖性糖尿病。

采用链脲霉素(STZ)处理(腹腔给药，每天 50 mg/kg，连续 5 天)雌性 Balb/C 小鼠(8 周龄；体重 18-20 克)。最后一次施用 STZ 之后 14 天，测定血糖，以便确定这些动物是否患上了糖尿病，将这些小鼠分成 2 组，每组 5 只，其中一组每天灌喂化合物 AH(250 mg/kg)，给另一组施用载体(0.75%羟丙基甲基纤维素，在水中的悬浮剂)。再观察同样数量的一组未施用 STZ 的未患糖尿病的小鼠。定期采血样，以便确定血糖浓度，并且记录其体重。

处理数周之后，口服施用化合物 AH 的小鼠的血糖浓度开始下降到基线，而服用载体的对照小鼠的血糖浓度继续上升。开始给药后 14 周的

体重、血液糖浓度、甘油三酸酯浓度和胆固醇浓度如表 1 所示。

表 1 链脲霉素引发糖尿病的小鼠口服化合物 AH 14 周后的血清化学成分及体重

组别	葡萄糖 mg/dL	甘油三酸酯 mg/dL	胆固醇 mg/dL	体重(g)
未患糖尿病的+载体	138±6	88±9	88±0.6	21+0.6
患糖尿病的+载体	615±46	154±16	133±6	17.5+1.0
患糖尿病的+化合物 AH	207±12	62±7*	82±2	21.7+0.8*

*与施用 STZ 的患糖尿病组具有显著差异，$p< 0.001$

口服化合物 AH 使与胰岛素依赖性糖尿病有关的代谢异常得到了显著改善。

实施例 B. 口服化合物 AH 改善患有致死性胰岛素依赖性糖尿病的存活

用单剂量的链脲霉素(175 mg/kg，腹腔)处理雌性 Balb/C 小鼠(14 周龄)，以便引发严重的胰岛素依赖性糖尿病。7 天后，将这些小鼠分为 3 个治疗组：化合物 AH、匹格列酮和载体。每天灌喂处理小鼠，观察一段时间内的存活情况。

表 2 12 周内的存活情况

组别	存活数
载体	0/5
匹格列酮，30 mg/kg/天	2/5
化合物 AH，250 mg/kg/天	4/5

所有口服载体的患糖尿病的动物均死于严重的、不可控制的糖尿病。匹格列酮是一种用来治疗人的非胰岛素依赖性糖尿病的抗糖尿病胰岛素敏化剂，口服匹格列酮处理的 5 只动物中，在 12 周时有 2 只存活，但其体重下降了 15-20%。口服化合物 AH 处理的 5 只动物中，在 12 周时有 4 只存活，而且其体重不但得到了恢复，而且保持在正常范围内。

实施例 C. 口服化合物 AA 降低了严重的胰岛素依赖性糖尿病的死亡率

用多个高剂量的 STZ(75 mg/kg，腹腔给药，连续 5 天)处理雌性 balb/C

小鼠(实验开始时 19 周龄)。将这些动物按照糖尿病的严重程度分为两组(20 只/组)。最后一次施用 STZ 后 4 天开始治疗。给一组施用载体(0.75%的 HPMC 0.4 ml，经口服)，给另一组施用化合物 AA(30 mg/kg/天)。每天进行治疗，3 周后，施用载体的对照组的累积死亡率为 19/20。相比之下，施用化合物 AA 的小鼠在此期间内的死亡率仅为 5/20。

实施例 D：化合物 AH 减少了 NOD 小鼠的自发糖尿病的发病率和死亡率

相当部分的 NOD(“非肥胖型糖尿病”)小鼠由于胰岛细胞的自发性自身免疫破坏而发生了胰岛素依赖性糖尿病。每天给两组分别为 20 只的 NOD 小鼠(6 周龄)口服载体(0.4 ml 0.75%的羟丙基甲基纤维素水溶液；HPMC)或悬浮于 HPMC 中的化合物 AH(200 mg/kg/天)。对由于自发发生的严重胰岛素依赖性糖尿病造成的死亡率观察 7 个月。到该时间截止时，用载体治疗的小鼠有 13/20 死于不可控制的糖尿病，而用化合物 AH 治疗的小鼠仅有 5/20 死亡。

实施例 E.化合物 AW 减少了 ob/ob 肥胖型糖尿病小鼠的高血糖症、高脂血症和脂肪肝

ob/ob 小鼠的瘦蛋白基因发生病变，瘦蛋白是一种调节食欲和能量代谢的蛋白质，因此它们就产生食欲旺盛、肥胖和胰岛素耐受性，而发展成高血糖症和脂肪肝。

从 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)购得约 8 周龄的雄性瘦 C57BL/6 小鼠(ob/+异种结合体)和肥胖(ob/ob 同种结合体)C57BL/6 小鼠，以每组 5 只随机分组，这样各组的体重和血糖浓度相似。将这些动物存放在控制的温度(23℃)、相对湿度(50 ± 5%)和光线(7:00-19:00)下，使它们可以自由接触水和实验用食物(Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)。用葡萄糖试纸和 Glucometer Elite XL 装置(Bayer Corporation)定期检测血糖。在选定的时间点上，用肝素化的毛细管从眶后静脉窦采血样(约 100 微升)，用来进行血清的化学分析。在日立 717 型分析仪上分析血清化学(葡萄糖、甘油三酸酯、胆固醇、BUN(血尿素氮)、肌氨酸酐、AST(天冬氨酸转氨酶)、ALT(丙氨酸转氨酶)、SDH、CPK(肌酸磷酸激酶)和游离

脂肪酸)，采用电化学发光免疫测定仪(Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD)测定血浆胰岛素和胰腺胰岛素。

将各组 ob/ob 小鼠分为以下治疗组，每天施用口服剂量的化合物 AW(10、30、100、150 或 300 mg)、罗格列酮(1、3、10 或 30 mg)或匹格列酮(30 或 100 mg)。后两种化合物是治疗人的非胰岛素依赖性糖尿病的胰岛素敏化药物，这两种药物用来作为本发明的化合物的效果和安全性的对照物。本实验中化合物的剂量范围的选择同时包括了低于和高于最佳剂量的剂量。

如表 3 所示，与匹格列酮和罗格列酮的效果相比，化合物 AW 降低了血糖。化合物 AW 的剂量为 100 到 300 mg/kg/天时，它降低血清甘油三酸酯和脂肪酸的效果优于匹格列酮和罗格列酮在降低高血糖的最佳剂量下所产生的效果。

表 3 化合物 AW、匹格列酮(PG)和罗格列酮(RSG)降低 ob/ob 小鼠的血清葡萄糖、甘油三酸酯和游离脂肪酸的效果

组别	葡萄糖±SEM mg/dL	甘油三酸酯±SEM mg/dL	游离脂肪酸±SEM 微摩尔/升
ob/+	268.6±12.9	111.6±12.0	2216±197.4
ob/ob	384.2±53.8	106.6±2.909	3399±345.6
AW-10	369.6±62.5	115.6±7.8	3697.4±357.8
AW-30	280.2±46.7	96.4±7.3	2552.2±334.7
AW-100	286±47.1	66.2±5.9	1476±82.1
AW-150	188.6±28.8	72.6±5.6	1481±158.8
AW-300	128.4±8.8	63.6±3.4	1452.6±111.1
PG-30	188.2±21.4	111.2±7.5	2606±139.2
PG-100	174.6±11.5	95.2±4.8	1983.4±66.1
RSG-1	142.75±8.8	109.75±4.4	2090.75±67.7
RSG-3	190.2±12.7	107.8±3.8	2317.6±85.3
RSG-10	188.24±21.4	111.2±7.5	2606.4±139.2
RSG-30	174.6±11.5	95.2±4.8	1983.4±66.1

ob/ob 小鼠发展成慢性炎性脂肪肝，这种小鼠被认为是一种非酒精性脂肪肝炎 (NASH)的动物模型，NASH 能够导致渐发性肝硬化和肝功能障碍。患有 NASH 时，脂肪的堆积增加了肝受到炎性损伤的易感性。NASH 患者的一个典型症状是，在没有受到病毒性感染或酒精中毒的情况下，从受损的肝细胞中释放的酶，例如丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶

(AST)和山梨醇脱氢酶(SDH)等，在血清中的水平升高。ob/ob 小鼠的这些酶的增加导致了脂肪肝和二次发炎。表 4 显示了用化合物 AW、匹格列酮和罗格列酮治疗的小鼠血清样本中的 ALT、AST 和 SDH，以此作为正常瘦小鼠和仅用载体治疗的糖尿病对照小鼠血清中的酶的水平。与瘦小鼠相比，在患有肥胖性糖尿病的 ob/ob 小鼠中，ALT、AST 和 SDH 显著升高了。用剂量为 30 mg/kg/天到 300 mg/kg/天的化合物 AW 治疗时，血清肝酶随剂量而降低。相比之下，匹格列酮 (30 和 100 mg/kg/天)和罗格列酮 (1 到 30mg/kg/天)导致 ALT 和 AST 升高，而 SDH 没有变化。血清肝酶的曲线与肝的组织学相关。用载体治疗的 ob/ob 肥胖性糖尿病小鼠肝中的脂肪显著地堆积为不连续的细胞内小滴。每天用化合物 AW 治疗 4 周，肝中的脂肪小滴显著降低，而匹格列酮和罗格列酮均没有使肝细胞中的脂肪小滴的大小和密度减少。

表 4 化合物 AW、匹格列酮和罗格列酮对肝损伤的血清酶指示剂的作用

组别	ALT(UL)±SEM	AST (U/L)±SEM	SDH (U/L)±SEM
非肥胖的	106.4±16.3	25.6±2.7	23.2±4.5
糖尿病的	447.2±63.4	645.6±104.8	745.8±102.4
2022-10	483.8±81.9	653.4±104.8	626.8±93.8
AW-30	320.2±46.2	399.6±74.4	333.0±66.9
AW-100	202.8±38.0	143.8±30.4	121.2±14.1
AW-150	149.2±15.6	185.8±26.0	166.2±20.0
AW-300	188.2±10.3	335.4±44.8	207.0±29.3
PG-30	713.6±80.6	1024±88.7	782.0±70.6
PG-100	646.0±56.1	901.0±49.3	603.0±27.3
RSG-1	668.8±42.9	798.0±73.8	644.5±51.6
RSG-3	716.6±56.6	853.8±43.8	615.4±38.6
RSG-10	713.6±80.5	1024.0±88.7	782.0±70.6
RSG-30	646.0±56.1	901.2±49.3	603.0±27.3

在为期 4 周的治疗中，ob/ob 小鼠的体重增加了。如表 5 所示，与用载体治疗的小鼠相比，匹格列酮和罗格列酮使体重增加更加严重，而随着化合物 AW 剂量的增加，体重的增加有所下降。

表 5:化合物 AW、匹格列酮和罗格列酮对 ob/ob 小鼠体重增加的影响

组别	体重增加的平均值(克)
HPMC(载体)	+7.4
AW-3 mg/kg/天	+7.3
AW-10 mg/kg/天	+6.7
AW-30 mg/kg/天	+6.4
AW-100 mg/kg/天	+3.4
AW-150 mg/kg/天	+4.6
AW-300 mg/kg/天	-0.7
PG-30 mg/kg/天	+10.0
PG-100 mg/kg/天	+13.6
RSG-1 mg/kg/天	+8.2
RSG-3 mg/kg/天	+8.5
RSG-10 mg/kg/天	+11.0
RSG-30 mg/kg/天	+12.0

实施例 F：本发明的化合物对患糖尿病的小鼠的急性低血糖症的影响：实验 1

本发明的化合物对患有非胰岛素依赖性糖尿病的动物表现出显著的抗高血糖活性。

将雄性 ob/ob 患有糖尿病的小鼠随机分组，每组 5 只。在饱食状态下的体重为 50-55 g，血糖约为 300 mg/dL。灌喂单剂量的悬浮于 0.5%的羟丙基纤维素载体中的试验物质。在开始给药后的 0、0.5、2、4、6 和 18 小时，用刀片划开尾巴静脉采取血滴，用血糖试纸和 Glucometer Elite XL 装置(Bayer)检测血糖。相对于口服载体血糖有 10%的下降即可被认为是阳性的筛选结果。通常在给药后 6 小时内血糖的下降最大。

表 6：本发明的化合物对 ob/ob 肥胖性糖尿病小鼠的急性低血糖症的效果

治疗组	6 小时后的血糖	相对于对照组的下降百分数
载体	297±35	0.0±11.8
化合物 AA	242±25	-18.5±8.4
化合物 AB	181±19	-39.1±6.4
化合物 AF	314±32	-24.6±7.7 *
化合物 AG	222±23	-25.3±7.7
化合物 AH	223±11	-24.9±3.7
化合物 AI	255±9	-14.1±3.0
化合物 AJ	190±14	-36.0±4.7
化合物 AK	210±10	-29.3±3.4
化合物 AL	168±13	-43.4±4.4

*本组中的初始血糖为 416±29 mg/dL，6 小时的读数归一到该初始值。在该实验中的所有组中，平均初始血糖为≤300 mg/dL。

实施例 G：本发明的化合物对患糖尿病的小鼠的急性低血糖症的影响：实验 2

本发明的化合物对患有非胰岛素依赖性糖尿病的动物表现出显著的抗高血糖活性。

将雄性 ob/ob 小鼠(50-55 g，血糖约为 300 mg/dL)分组，每组 5 只。口服单剂量的悬浮于 0.5%的羟丙基纤维素载体中的试验药物(250 mg/kg)；对照组仅口服载体。口服试验药物或载体(对照)后 6 小时，从尾巴静脉采取血样，用血糖计测得葡萄糖含量。

表 7：本发明的化合物对 ob/ob 肥胖性糖尿病小鼠的急性低血糖症的效果

治疗组	6 小时后的血糖 mg/dL	相对于对照组的下降百分数
载体对照	305±20	0.0±5.0
化合物 AN	152±11	-50.2±4.5 %
化合物 AQ	220±17	-27.9±4.2%
化合物 AR	179±14	-41.3±4.2%
化合物 AS	167±28	-45.2±2.0%
化合物 AT	198±28	-35.1±2.3 %
化合物 AU	224±26	-26.6±2.8 %
化合物 AV	207±23	-32.1±3.0 %
化合物 AW	143±15	-53.1±3.1 %
化合物 AX	165±23	-45.9±2.4 %
化合物 AY	185±21	-39.3±2.9 %
化合物 AZ	186±10	-39.0±6.1 %

口服本发明的化合物对患有肥胖性糖尿病的小鼠产生了显著的抗高血糖症作用。

实施例 H：本发明的化合物对 db/db 小鼠的抗糖尿病效果

db/db 小鼠具有瘦蛋白示警缺陷，从而导致食欲过盛、肥胖和糖尿病。此外，与胰岛功能相对良好的 ob/ob 小鼠不同，db/db 小鼠的产生胰岛素的胰岛细胞在慢性高血糖症期间失去了功能，因此它们从高胰岛素型糖尿病(与外周胰岛素耐受性有关)转变为低胰岛素型糖尿病。

给雄性 db/db 小鼠每天口服载体(0.75%的羟丙基甲基纤维素)或下述抗糖尿病的化合物。从眶后静脉窦取得血样进行血清化学分析，或从尾

巴静脉取得血样用试纸和血糖计进行血糖测定。

每天经口服给药 4 周后，化合物 AW 和化合物 BH 使血糖显著下降。尽管匹格列酮在开始的 3 周起初的确降低了血糖，但从第 4 周起其活性大大下降。本实验中采用的匹格列酮剂量是文献所报道的治疗 db/db 小鼠的最有效的剂量(Shimaya 等，(2000)，新陈代谢(Metabolism) 49：411-7)。

表 8

组别	葡萄糖 mg/dL	葡萄糖(占对照组的%)
载体(对照)	562±24	100±4
化合物 AW—150 mg/kg	313±34*	56±6*
化合物 BH—150 mg/kg	229±49*	41±9*
匹格列酮—100 mg/kg	558±28	99±5

*小于载体对照值，p<0 .05

在对 db/db 小鼠的第二个实验中，比较了化合物 BI 与罗格列酮的抗糖尿病活性。与用载体治疗的对照组相比，8 周的治疗之后，用化合物 BI 或罗格列酮治疗的小鼠的血糖和甘油三酸酯均显著降低。本实验中采用的罗格列酮剂量是文献所报道的治疗晚期 db/db 小鼠的最有效的剂量(Lenhard 等，(1999)，糖尿病学(Diabetologia) 42：545-54)，每组 6-8 只小鼠。

表 9

组别	葡萄糖 (mg/dL)	甘油三酸酯(mg/dL)
载体(对照)	686±47	147±13
罗格列酮—20 mg/kg	343±38*	89±16*
化合物 BI—150 mg/kg	254±30*	99±8*

*=小于载体对照值，p< 0.05(单因素方差分析(ANOVA))

实施例 I：本发明的化合物对 db/db 小鼠的抗糖尿病效果

db/db 小鼠具有瘦蛋白示警缺陷，从而导致食欲过盛、肥胖和糖尿病。此外，与在 C57BL/6J 背景下的 ob/ob 小鼠不同，db/db 小鼠在 C57BL/KS 背景下的产生胰岛素的胰岛 β 细胞发生了病变，因此它们从高胰岛素型糖尿病(与外周胰岛素耐受性有关)发展为低胰岛素型糖尿病。

从 Jackson Labs(Bar Harbor，ME)购得约 8 周龄的雄性肥胖(db/db 同种结合体)C57BL/Ksola 小鼠，将其随机分组，每组 5 到 7 只，因此各组间的体重(50-55 g)和血糖水平(饱食状态下≥300 mg/dL)相近。用雄性瘦

(db/+异种结合体)小鼠作为对照组。抵达后使之至少适应 7 天。所有动物均被存放在恒温(23℃)、相对湿度(50±5%)和光照(7:00-19:00)下，并使其能自由接触标准食物 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)和水。

给治疗组每天经口服给药(1%的羟丙基甲基纤维素)、化合物 BI、BO、BP、BQ 或 BR，给药两周。治疗期结束时，用肝素化的毛细管从 db/db 小鼠的眶后静脉窦抽取 100μl 静脉血用于血清化学分析。

本发明的化合物对未绝食血糖的作用如表 10 所示，对血清甘油三酸酯和游离脂肪酸的影响如表 11 所示。

表 10：化合物 BI、BO、BP、BQ 或 BR 对 db/db 小鼠模型血糖的影响

组别	葡萄糖 mg/dL	葡萄糖(占对照组的%)
载体(对照)	632±19	100±3
BI—150 mg/kg	297±35*	44±6*
BI—100 mg/kg	423±53*	67±8*
BO—100 mg/kg	586±58	93±9
BP—100 mg/kg	629±86	99±14
BQ—100 mg/kg	473±49*	75±7*
BR—82 mg/kg	703±64	111±10

非肥胖的、未患糖尿病的 db/+异种结合体小鼠的血糖水平为 225±15 mg/dL。

表 11：化合物 BI、BO、BP、BQ 或 BR 对 db/db 小鼠的血糖、甘油三酸酯和游离脂肪酸的影响

组别	甘油三酸酯±SEM(mg/dL)	游离脂肪酸±SEM(μM)
非肥胖的	142.3±6.3	2577.6±80.8
糖尿病	444.3±57.3	4044.9±158.5
BI—150	103.6±8.3	2234.0±132.6
BI—100	134.0±13.1	2999.9±98.7
BO—100	261.1±24.3	3766.3±234.5
BP—100	302.1±28.1	3772.6±182.5
BQ—100	131.6±20.7	2825.9±110.9
BR—82	253.0±32.0	3653.4±207.5

实施例 J：本发明的化合物对 db/db 小鼠的抗糖尿病效果

db/db 小鼠具有瘦蛋白示警缺陷，从而导致食欲过盛、肥胖和糖尿病。此外，与在 C57BL/6J 背景下的 ob/ob 小鼠不同，db/db 小鼠在 C57BL/KS 背景下的产生胰岛素的胰岛β细胞发生了病变，因此从高胰岛素型糖尿病(与外周胰岛素耐受性有关)发展为低胰岛素型糖尿病。

从 Jackson Labs(Bar Harbor，ME)购得约 8 周龄的雄性肥胖(db/db 同种结合体)C57BL/Ksola 小鼠，将其随机分组，每组 5 到 7 只，因此各组间的体重(50-55 g)和血糖水平(饱食状态下≥300 mg/dL)相近。用雄性瘦(db/+异种结合体)小鼠作为对照组。抵达后使之至少适应 7 天。所有动物均被存放在恒温(23℃)、相对湿度(50±5%)和光照(7:00-19:00)下，并使其能自由接触标准食物(chow)(Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)和水。

给治疗组每天经口服给药(1%的羟丙基甲基纤维素)、化合物 BI、BS、BT、BU、BV 或非诺贝特，给药两周。治疗期结束时，用肝素化的毛细管从 db/db 小鼠的眶后静脉窦抽取 100μl 静脉血用于血清化学分析。

本发明的化合物对未绝食血糖的作用如表 12 所示，对血清甘油三酸酯和游离脂肪酸的影响如表 13 所示。

表 12：化合物 BI、BS、BT、BU、BV 或非诺贝特对 db/db 小鼠的影响

组别	葡萄糖 mg/dL	葡萄糖(占对照组的%)
载体(对照)	692.5±55.4	100±8
BI—100 mg/kg	347.0±43.1*	50±6*
BS—93 mg/kg	372.0±53.8*	54±8*
BT—107 mg/kg	684.3±63.6	99±9
BU—128 mg/kg	533.3±46.7	77±7
BV—115 mg/kg	789.5±38.9	114±6
非诺贝特—113 mg/kg	563.2±49.0	81±7

非肥胖的、未患糖尿病的 db/+异种结合体小鼠的血糖水平为 208±6.6 mg/dL。

表 13：化合物 BI、BS、BT、BU、BV 或非诺贝特对 db/db 小鼠的甘油三酸酯和游离脂肪酸的影响

组别	甘油三酸酯±SEM(mg/dL)	游离脂肪酸±SEM(μM)
非肥胖的	114.2±8.7	2315.8±238.3
载体	232.8±20.7	3511.8±257.6
BI	77.8±5.3	1997.2±196.4
BS	132.0±15.2	2867.4±267.7
BT	211.5±21.5	3897.7±291.3
BU	172.5±9.9	3587.0±156.3
BV	153.2±14.2	3373.8±233.6
非诺贝特	109.3±9.1	3318.5±208.7

实施例 K：本发明的化合物对 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)大鼠的白内障增生的缓解

白内障是与衰老和糖尿病有关的渐进性视力下降和失明的主要因素之一，Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)模型与人的白内障增生有许多相似之处，包括晶状体中的生化改变和氧化应力。然而，这些大鼠通常在 14-16 周龄时发生白内障增生。

从 Genetic Models，Inc.(Indianapolis，IN)购得 12 周龄的雄性 ZDF 大鼠和与之同龄的同类(fa/+或+/+)Zucker 瘦(ZL)大鼠，实验之前使之适应 1 周。所有动物均被存放在恒温(23℃)、相对湿度(50±5%)和光照(7:00-19:00)下，并使其能自由接触标准食物 (Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)和自来水。给治疗组每天经口服施用载体和 100 mg/kg 的 BI 或 BH，给药 10 周。定期测定体重和血糖(每周一次，通常在上午 10:00 左右)，是用血糖试纸和 Glucometer Elite XL 装置(Bayer Corporation)测定尾巴血样的血糖。治疗期结束时，用肝素化的毛细管从 db/db 小鼠的尾巴静脉抽取 100μl 静脉血(通常在上午 10:00)用于血清化学分析(Anilytics，Inc.，Gaithersburg，MD)。在日立 717 分析仪(Anilytics，Inc.，Gaithersburg，MD)上进行血清化学分析(葡萄糖(GL)、甘油三酸酯(TG)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、山梨醇脱氢霉(SDH)和游离脂肪酸(FFA))。用电化学发光免疫法(ECL)(Origen Analyzer，Igen，Inc.，Gaithersburg，MD)检测血清胰岛素。杀死大鼠，摘取组织和/或器

官(晶状体和肝)，称重(湿重)并用生物化学分析法处理。按照 Ohkawa 等(1979)，分析生物化学(Analytical Biochem)95，351-358 的方法测定晶状体中的脂质过氧化的主要产物丙二醛(MDA)。

表 14 显示了 ZDF 大鼠中可见的白内障的发生。表 15 显示了同样的动物中白内障增生的其他定量参数。

表 14：化合物 BH 和 BI 对 ZDF 大鼠的白内障增生的缓解

	白内障增生			%保护	
动物组别	N	左眼	右眼	左眼	右眼
载体-对照	6	6/6	6/6	0	0
BI	6	3/6	1/6	50	83
BH	6	4/6	5/6	33	17
非肥胖的	4	0/4	0/4	无	无

表 15：化合物 BH 和 BI 对 ZDF 大鼠的白内障增生的缓解

	重量(mg)		尺寸(mm)		晶状体的 MDA
组别	左眼	右眼	左眼	右眼	nmol/g 晶状体
非肥胖的	51.2±3.5	59.0±0.4	3.8±0.2	3.9±0.1	0.4±0.0
载体	15.1±1.4	16.8±1.7	1.9±0.1	2.0±0.2	2.4±0.2
BI	38.1±7.3**	54.9±1.2*	3.4±0.2*	3.8±0.1*	0.8±0.1#
BH	27.0±7.2	20.0±6.6	2.5±0.3	2.1±0.4	1.9±0.2

数据为平均值±SEM。* 分别与载体对照组(糖尿病)和化合物 BH 处理的组比较，$p< 0.05$；**载体对照组(糖尿病)比较，$p< 0.05$；#分别与载体对照组(糖尿病)和化合物 BH 右眼晶状体比较，$p< 0.05$(单因素方差分析，Tukey 检验)；均为成对多组比较。

实施例 L：给高脂食物饲养的 C57B1/6J 小鼠口服 BI 和 BL 降低了循环甘油三酸酯、游离脂肪酸、胰岛素和瘦蛋白

高脂食物饲养的小鼠是一种高甘油三酸酯症和高循环脂肪酸症的模型，人体中存在的胰岛素和瘦蛋白耐受性有产生肥胖、糖尿病、心血管疾病和其他疾病的危险。将约 8 周龄的雄性 C57B1/6J 小鼠随机分组，每组 6 只。所有动物均被存放在恒温(23℃)、相对湿度(50±5%)和光照

(7:00-19:00)下，并使其能自由接触食物和水。用高脂肪食物(食物编号D12451，其中脂肪的热量占45%(Research Diets, New Brunswick, NJ))饲养6周。6周之后，在继续饲喂高脂肪食物的同时，灌喂载体(羟甲基纤维素)、BI、BL、Wy14,643或罗格列酮达4周。药物治疗2周后测定其血浆的化学组成(Anilytics, Inc., Gaithersburg, MD)。用药物治疗4周后，用电化学发光免疫分析仪(Origen Analyzer, Igen, Inc., Gaithersburg, MD)测定血浆血清胰岛素(图1)和瘦蛋白(图2)。

BI和BL有效地降低了血清中的甘油三酸酯和游离脂肪酸以及胰岛素和瘦蛋白的水平。用保持常规喂养(Formulab Diet 5008, Quality Lab Products, Elkridge, MD)的同组小鼠(“非肥胖的对照”)血清值作为对照。

表16

	甘油三酸酯(mg/dL)	游离脂肪酸(μmol/L)
载体	135±40.1	1686±359.3
BI(10 mg/kg)	68.8±5.7	1227±193.7
BI(30 mg/kg)	66.5±14.7	1292±231.4
BI(100 mg/kg)	37.4±8.3	992.8±172.1
BL(10 mg/kg)	80±12.2	1571.8±100.9
BL(30 mg/kg)	66.4±13.7	1413.2±228.7
BL(100 mg/kg)	41±5.6	1133.5±132.7
罗格列酮(1 mg/kg)	76.6±16.5	1537±256.3
罗格列酮(3 mg/kg)	103.2±10.8	1833.2±169.8
罗格列酮(10 mg/kg)	129.5±48.7	1810.3±595
罗格列酮(100 mg/kg)	88±7.2	1568.5±197
Wyl4643(10 mg/kg)	70.6±0.8	1512.2±172.9
Wyl4643(30 mg/kg)	88±12.5	1676±237
Wyl4643(100 mg/kg)	88.4±18.8	1839.8±154.8
罗格列酮(3 mg/kg)+Wyl4643(100 mg/kg)	54.3±10.5	1649.7±260.5

实施例M：给高脂食物饲养的Sprague Dawley大鼠口服BI降低了血液中的甘油三酸酐、游离脂肪酸、胰岛素和瘦蛋白

高脂食物饲养的大鼠是一种胰岛素和瘦蛋白耐受性的模型。Sprague Dawley大鼠具有完整的瘦蛋白系统，并由于外周组织如肝、脂肪组织和

肌肉等对正常胰岛素的反应的下调而发生高胰岛素症，它对高脂食物有响应。

从 Jackson Labs (Bar Harbor, ME)购得约 17 周龄的 Sprague Dawley 大鼠，将其随机分组，每组 5-7 只；各组之间的体重相似。所有动物均被存放在恒温(25℃)下，严格进行 12 小时的光照/12 小时的黑暗循环，并使其能自由接触食物和水。在用药物治疗之前，用高脂肪食物(食物编号 D12451，其中脂肪的热量占 45%)(Research Diets, New Brunswick, NJ)饲养 1 个月。

在继续用高脂食物饲养的同时，每天施用一次载体(羟甲基纤维素)、BI(10、30 和 100 mg/kg)或罗格列酮 (3 mg/kg)，给药 6 周。在指定的时间点上，从尾巴静脉采取血样(约 100μl)用于血清化学分析。

BI(30 mg/kg)降低了血清胰岛素和甘油三酸酯；BI 在任何剂量下都能降低游离脂肪酸。

表 17：BI 和罗格列酮对于用高脂食物饲养的 Sprague-Dawley 大鼠降低血糖、胰岛素、甘油三酸酯和游离脂肪酸的效果

组别	葡萄糖(mg/dL)	胰岛素(ng/ml)	甘油三酸酯(mg/dL)	游离脂肪酸(μMol/L)
非肥胖的	123.8±7.0	0.72±0.1	179.0±72.3	743.5±57.4
载体	122.3±5.9	1.78±0.3	200.7±39.2	942.5±181.0
BI-10	117.3±8.8	2.18±0.91	183.7±58.4	923.7±161.3
BI-30	127.3±22.2	1.46±0.2	129.3±20.0	738.7±50.0
BI-100	19.3±3.5	1.79±0.2	171.7±33.1	725.7±87.5
RG-3	119.8±5.4	1.57±0.2	134.2±15.2	758.8±61.0

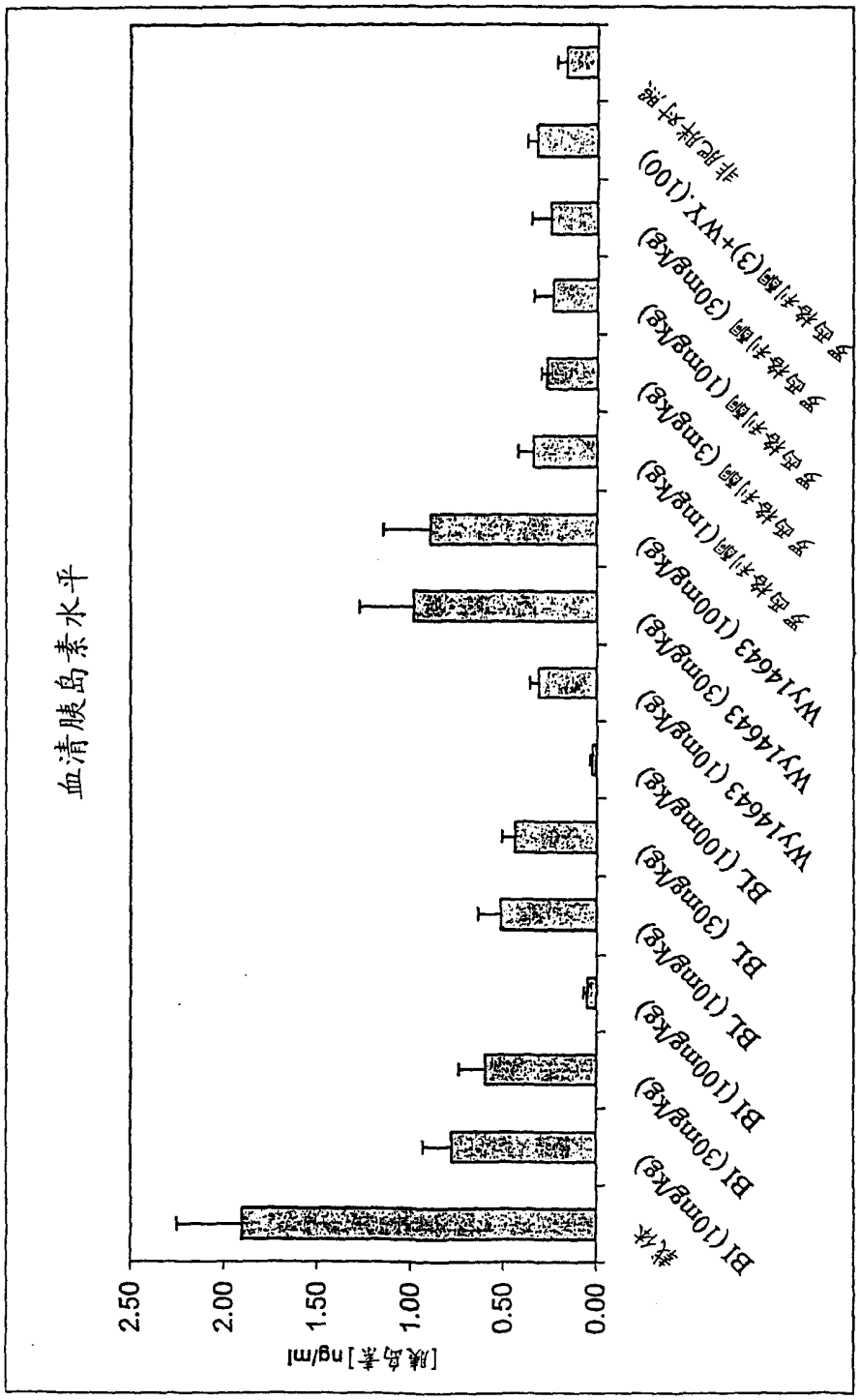

血清胰岛素水平
[胰岛素] ng/ml
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
载体
BI (10mg/kg)
BI (30mg/kg)
BI (100mg/kg)
BL (10mg/kg)
BL (30mg/kg)
BL (100mg/kg)
WY14643 (10mg/kg)
WY14643 (30mg/kg)
WY14643 (100mg/kg)
罗格列酮 (1mg/kg)
罗格列酮 (3mg/kg)
罗格列酮 (10mg/kg)
罗格列酮 (30mg/kg)
罗格列酮(3)+WY (100)
非肥胖对照

图 1

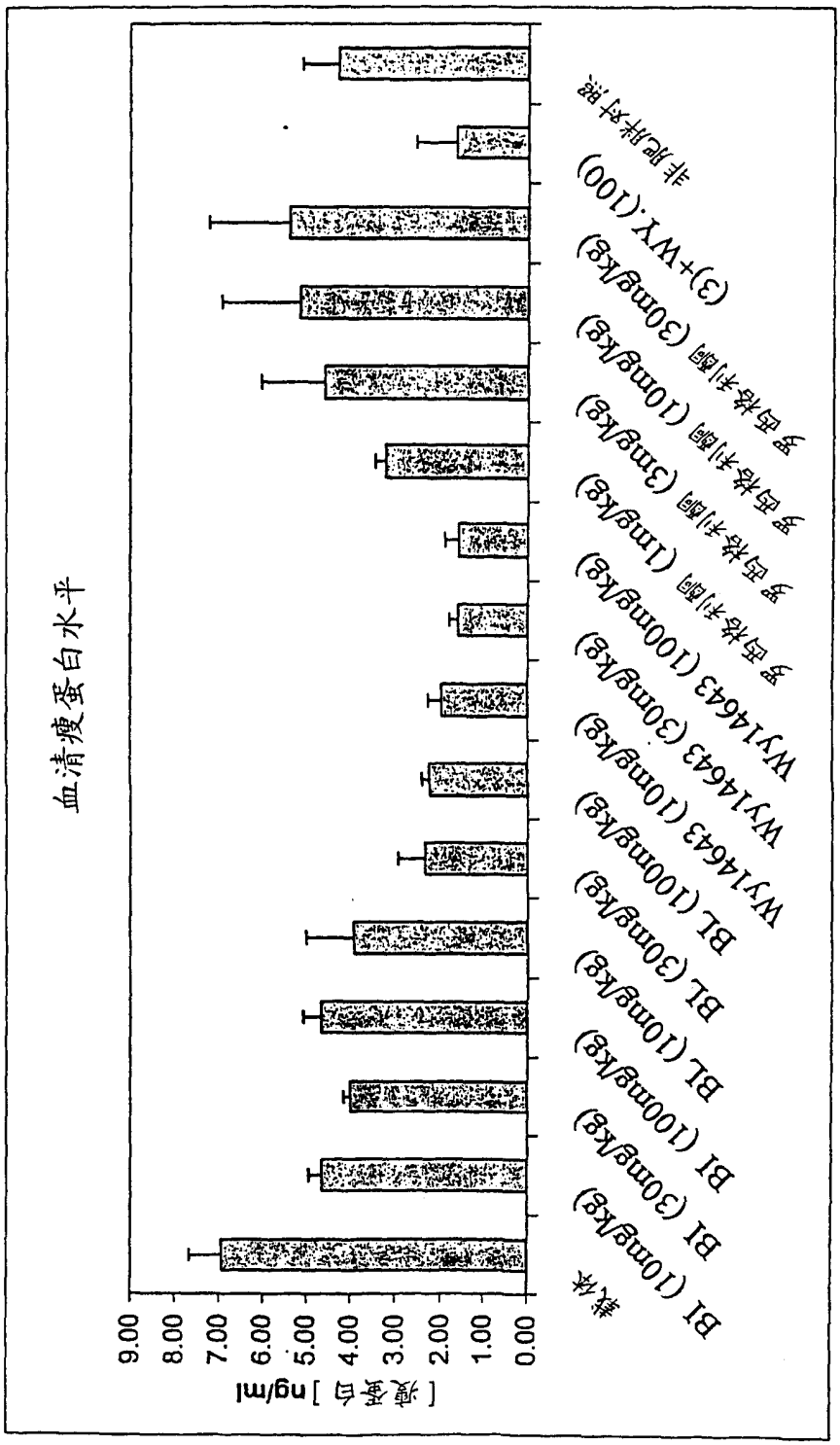

血清瘦蛋白水平
[瘦素白] ng/ml
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
载体
BI (10mg/kg)
BI (30mg/kg)
BI (100mg/kg)
BL (10mg/kg)
BL (30mg/kg)
BL (100mg/kg)
WY14643 (10mg/kg)
WY14643 (30mg/kg)
WY14643 (100mg/kg)
罗格列酮 (1mg/kg)
罗格列酮 (3mg/kg)
罗格列酮 (10mg/kg)
罗格列酮 (30mg/kg)
(3)+WY (100)
非肥胖对照

图 2