



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1795193 B

(45) 授权公告日 2010.08.18

(21) 申请号 200480014021.3

A61K 31/427(2006.01)

(22) 申请日 2004.05.19

A61P 5/50(2006.01)

(30) 优先权数据

60/472,067 2003.05.20 US

(56) 对比文件

CN 1217327 A, 1999.05.26, 实施例 13、65b、72b、74d.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.11.21

WO 0059874 A1, 2000.10.12, 全文.

US 5045540 A, 1991.00.93, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2004/005434 2004.05.19

Jon L. Collins, et al.N-(2-benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR γ

agonists. 2. structure-activity relationship and optimization of thephenylalkyl ether moiety. J. MED. CHEM. 41. 1998, 415037-5054.

(87) PCT申请的公布数据

W02004/103995 EN 2004.12.02

Timothy M Willson, et al.Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. Current opinion in chemical biology 2. 1997, 1(2), 235-241.

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

Von Joachim Gante, et al.Peptidsynthese, I. über eine neue carbonsaureamid-synthese. CHEMIKER-ZEITUNG109. 1985, 109155-156.

(72) 发明人 G·M·克桑德 T·R·维达那达

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 安佩东

审查员 陈宁

(51) Int. Cl.

C07D 413/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

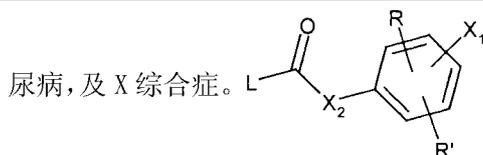
C07D 403/12(2006.01)

C07D 207/16(2006.01)

权利要求书 13 页 说明书 39 页

(54) 发明名称

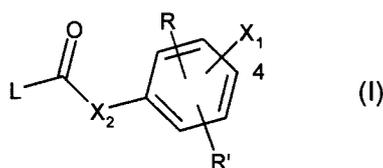
用作过氧化物酶体增殖物激活受体的配体的 N-酰基含氮杂环化合物



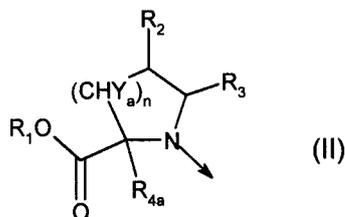
(57) 摘要

式 (I) 化合物是可与过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 结合的药理学物质。因此, 本发明化合物可用于治疗哺乳动物的由 PPAR 受体活性介导的病症。这类病症包括血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病, 如 I 型和 II 型糖

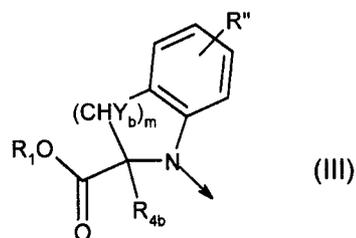
1. 式 (I) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐,



其中 L 是选自下式的基团 :



和



其中

R_1 是氢、任选取代的烷基 ;

R_2 是氢 ;

R_3 是氢 ;

n 是零或 1 或 2 的整数 ;

Y_a 是氢 ;

R_{4a} 是氢 ;

R'' 是氢、任选取代的烷基、烷氧基或卤素 ;

m 是 1 或 2 的整数 ;

Y_b 是氢 ;

R_{4b} 是氢 ;

R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的烷基、烷氧基 ;

X_1 是 $-Z-(CH_2)_p-Q-W$, 其中

Z 是一个键、O 或 S ;

p 是 1-8 的整数 ;

Q 是一个键 ; 或者

Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中

r 是零或 1-8 的整数 ; 或者

Q 是 $-C(O)NR_6-$, 其中

R_6 是氢、任选取代的烷基 ; 或者

Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

R_7 是氢、任选取代的烷基 ;

R_8 是氢或烷基 ;

W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基 ;

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中

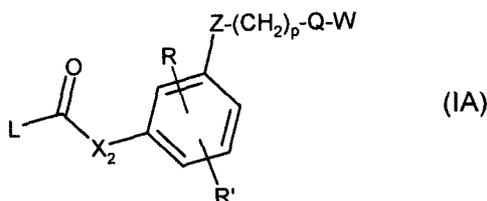
R_9 是氢或 C_1-C_7 烷基 ;

R_{10} 是氢 ;

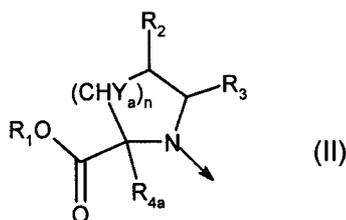
其中任选取代的烷基或烷氧基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基或烷氧基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基；其中任选取代的芳基是任选地被一至四个选自下列的取代基取代的芳基： C_1-C_7 烷基、 C_1-C_7 烷氧基、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基；其中任选取代的杂芳基是任选地被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代的杂芳基： C_1-C_7 烷基、 C_1-C_7 烷氧基、被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基、卤素、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、羧基、 $-CO-NH_2$ ；

条件是当 Z 是 O，p 是 1，Q 是一个键， X_2 是 $-C(R_9)_2-$ ，其中 R_9 是氢且 X_1 位于 4-位时，W 不是 2-甲基咪唑-4-基；或者当 Z 是一个键，p 是 1，Q 是一个键， X_2 是 $-NR_{10}-$ ，其中 R_{10} 是氢且 X_1 位于 4-位时，W 不是 2-丁基-4-氯-5-羟基甲基咪唑-1-基。

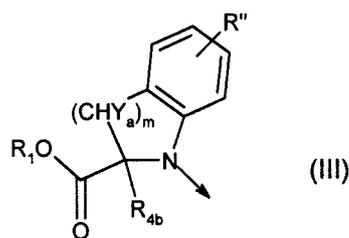
2. 权利要求 1 的化合物，其是式 (IA) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中 L 是选自下式的基团：



和



其中

R_1 是氢或任选取代的烷基；

R_2 是氢；

R_3 是氢；

n 是 1；

Y_a 是氢；

R_{4a} 是氢；

R'' 是氢、卤素、任选取代的烷基或烷氧基；

m 是 1；

R_{4b} 是氢；

R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的烷基或烷氧基；

Z 是一个键、O 或 S；

p 是 1-8 的整数；

Q 是一个键；或者

Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$ ，其中

r 是零或 1-8 的整数；或者

Q 是 $-C(O)NR_6-$ ，其中

R_6 是氢或任选取代的烷基 ;或者

Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

R_7 是氢或任选取代的烷基 ;

R_8 是氢或烷基 ;

W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基 ;

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、 O 、 S 或 $-NR_{10}-$, 其中

R_9 是氢或 C_1-C_7 烷基 ;

R_{10} 是氢。

3. 权利要求 2 的化合物, 或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐, 其中

R_1 是氢或任选取代的烷基 ;

R_2 和 R_3 是氢 ;

Y_a 和 Y_b 是氢 ;

R_{4a} 和 R_{4b} 是氢 ;

R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 ;

p 是 1-5 的整数 ;

Q 是一个键 ;或者

Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中

r 是零或 1 ;或者

Q 是 $-C(O)NR_6-$, 其中

R_6 是氢或 C_1-C_7 烷基 ;或者

Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

R_7 是氢或任选取代的烷基 ;

R_8 是氢或烷基 ;

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、 O 、 S 或 $-NR_{10}-$, 其中

R_9 是氢或甲基 ;

R_{10} 是氢。

4. 权利要求 3 的化合物, 或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐, 其中

R 、 R' 和 R'' 是氢 ;

Q 是一个键 ;或者

Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中

r 是零 ;或者

Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

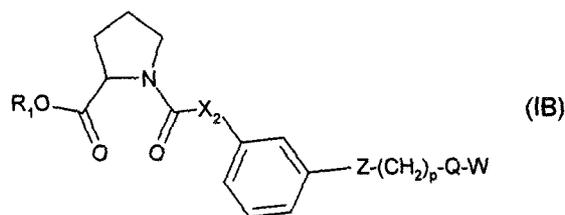
R_7 是氢或任选取代的 C_1-C_7 烷基 ;

W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

5. 权利要求 4 的化合物, 或者其可药用盐, 其中基团 L 的不对称中心是 (R) 构型的。

6. 权利要求 4 的化合物, 或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐, 其中 X_2 是 $-C(R_9)_2-$, 其中 R_9 是甲基。

7. 权利要求4的化合物,其是式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐,



其中

R₁ 是氢或任选取代的烷基 ;

Z 是一个键、O 或 S ;

p 是 1-3 的整数 ;

Q 是一个键、O 或 S ;或者

Q 是 -NR₇C(O)-, 其中

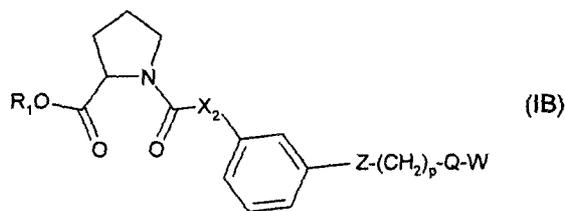
R₇ 是氢或任选取代的 C₁-C₇ 烷基 ;

W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基 ;

X₂ 是 -C(R₉)₂-, O、S 或 -NH-, 其中

R₉ 是氢或甲基。

8. 式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐,



其中

R₁ 是氢或任选取代的烷基 ;

Z 是 O 或 S ;

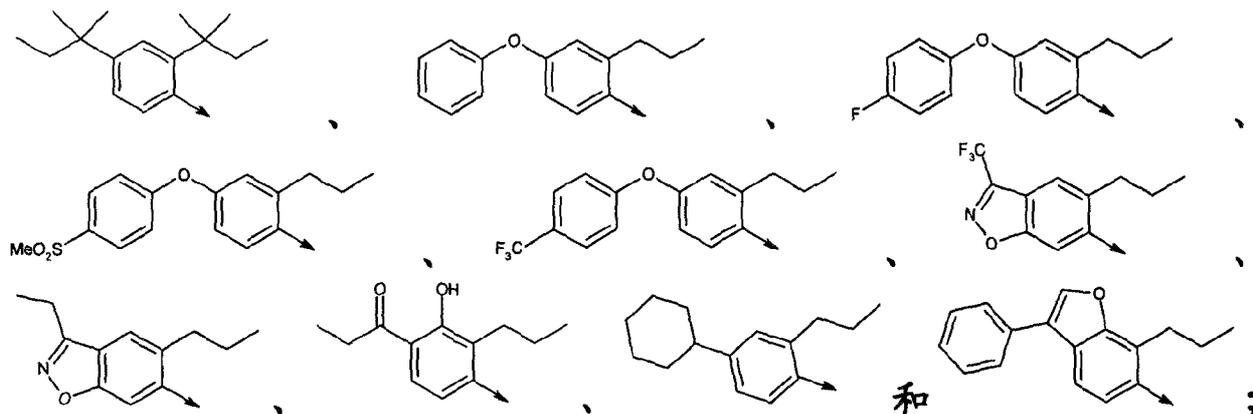
p 是 2 或 3 的整数 ;

Q 是 O 或 S ;

X₂ 是 -C(R₉)₂-, O、S 或 -NH-, 其中

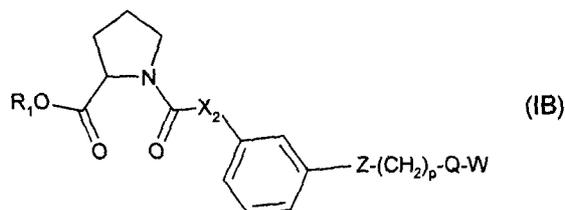
R₉ 是氢或甲基,

W 是选自下组的基团 :



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

9. 式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中

R_1 是氢或任选取代的烷基；

Z 是一个键、O 或 S；

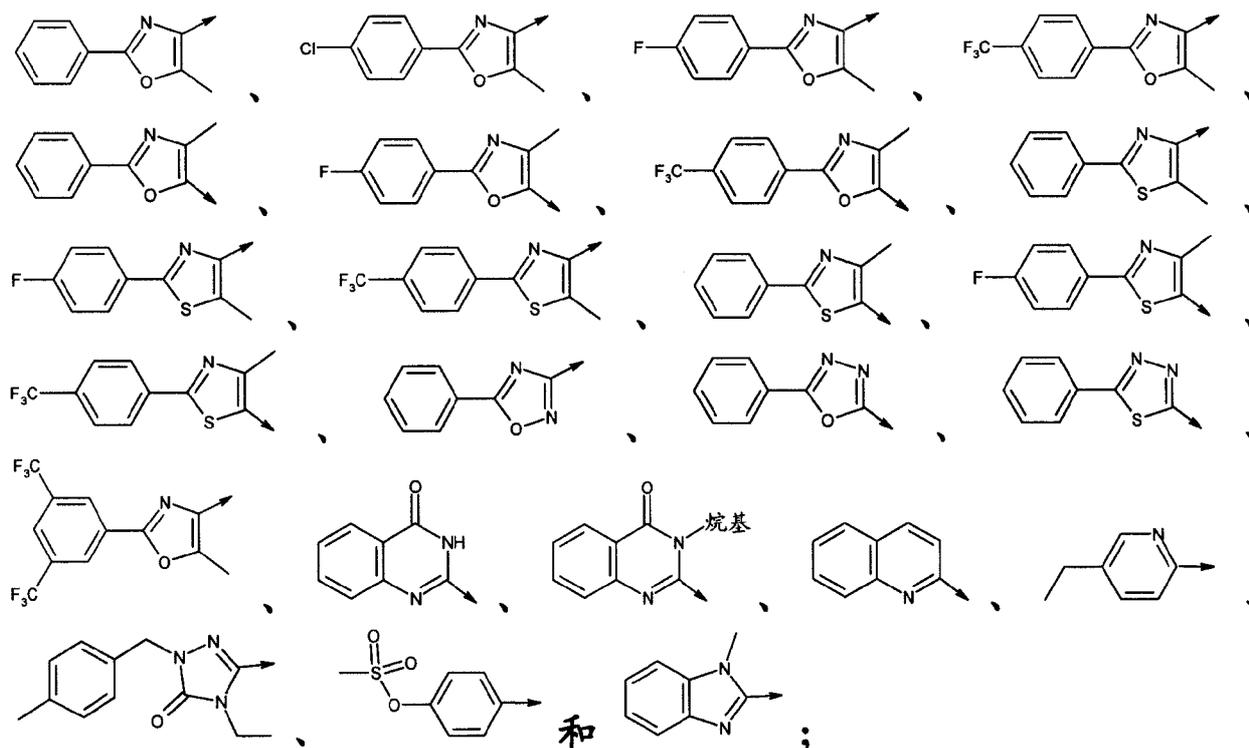
p 是 1 或 2 的整数；

Q 是一个键；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$ ，其中

R_9 是氢或甲基，

W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

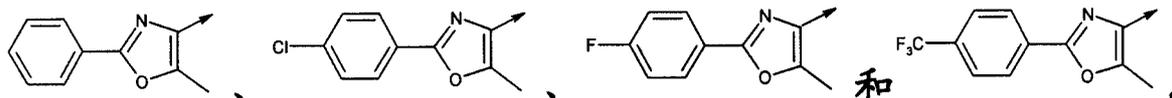
10. 权利要求 9 的化合物，或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，其中

Z 是 O；

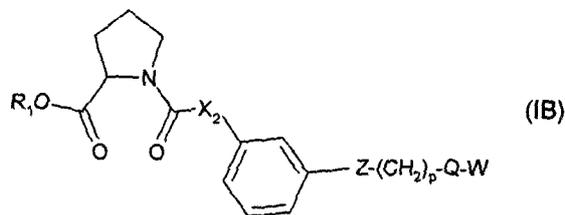
p 是 1；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ ，其中 R_9 是甲基；

W 是选自下组的基团：

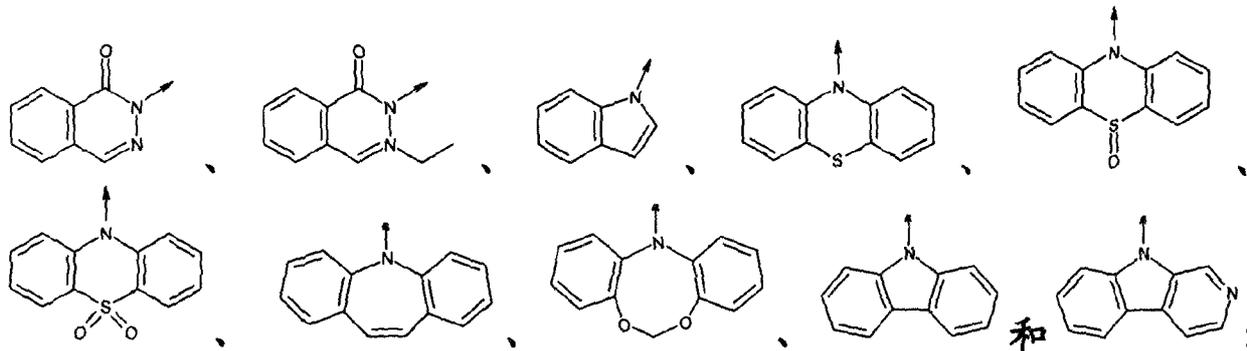


11. 权利要求 10 的化合物, 或者其可药用盐, 其中基团 L 的不对称中心是 (R) 构型的。
 12. 式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐,



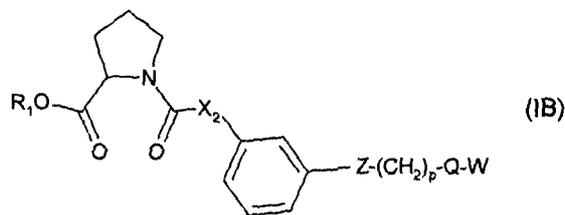
其中

- R_1 是氢或任选取代的烷基 ;
 Z 是 O 或 S ;
 p 是 2 ;
 Q 是一个键 ;
 X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$, 其中
 R_9 是氢或甲基,
 W 是选自下组的基团 :



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基 : 卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

13. 式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐,

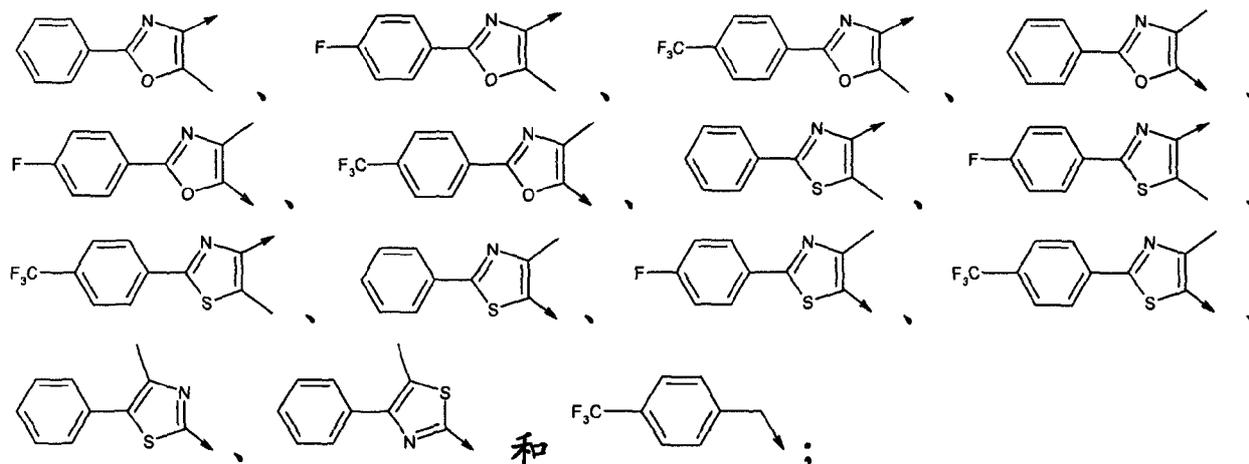


其中

- R_1 是氢或任选取代的烷基 ;
 Z 是一个键 ;
 p 是 1 ;
 Q 是 $-NR_7C(O)-$, 其中
 R_7 是氢或甲基 ;
 X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$, 其中

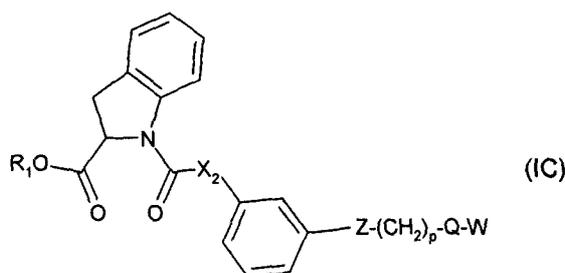
R₉ 是氢或甲基，

W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

14. 权利要求 4 的化合物，其是式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中

R₁ 是氢或任选取代的烷基；

Z 是一个键、O 或 S；

p 是 1-3 的整数；

Q 是一个键、O 或 S；或者

Q 是 -NR₇C(O)-，其中

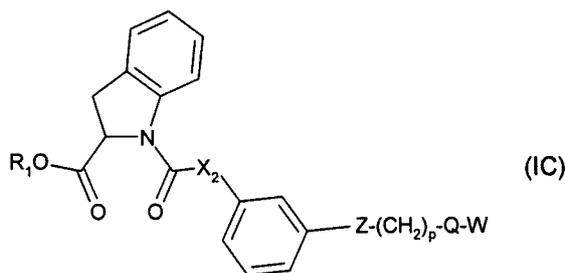
R₇ 是氢或任选取代的 C₁-C₇ 烷基；

W 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

X₂ 是 -C(R₉)₂-、O、S 或 -NH-，其中

R₉ 是氢或甲基。

15. 式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中

R_1 是氢或任选取代的烷基；

Z 是 O 或 S；

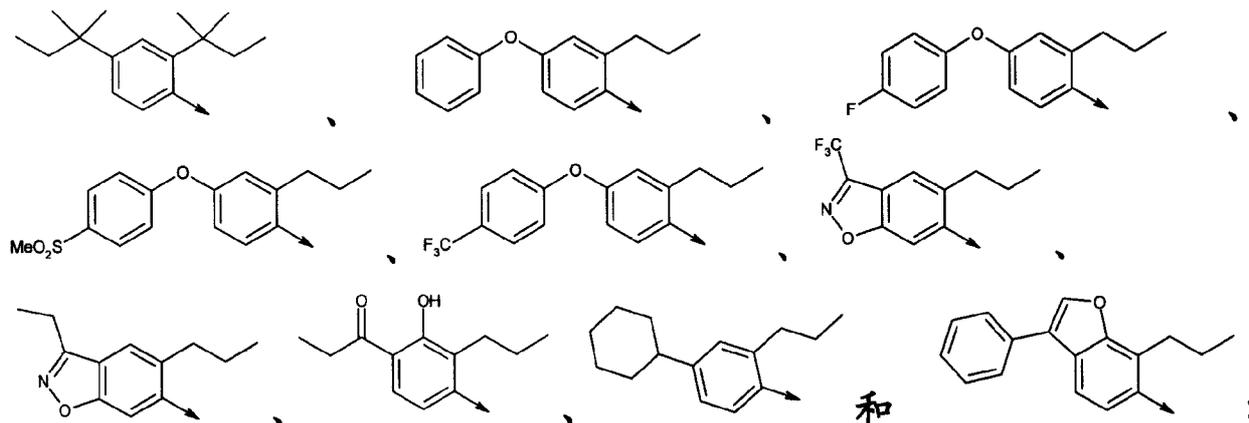
p 是 2 或 3 的整数；

Q 是 O 或 S；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$ ，其中

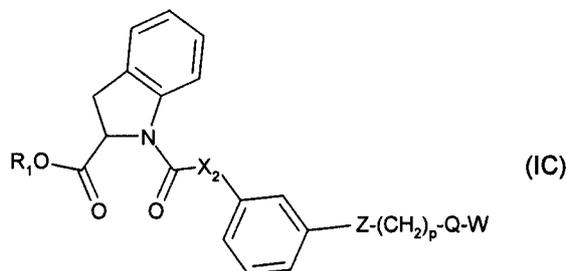
R_9 是氢或甲基，

W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

16. 式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中

R_1 是氢或任选取代的烷基；

Z 是一个键、O 或 S；

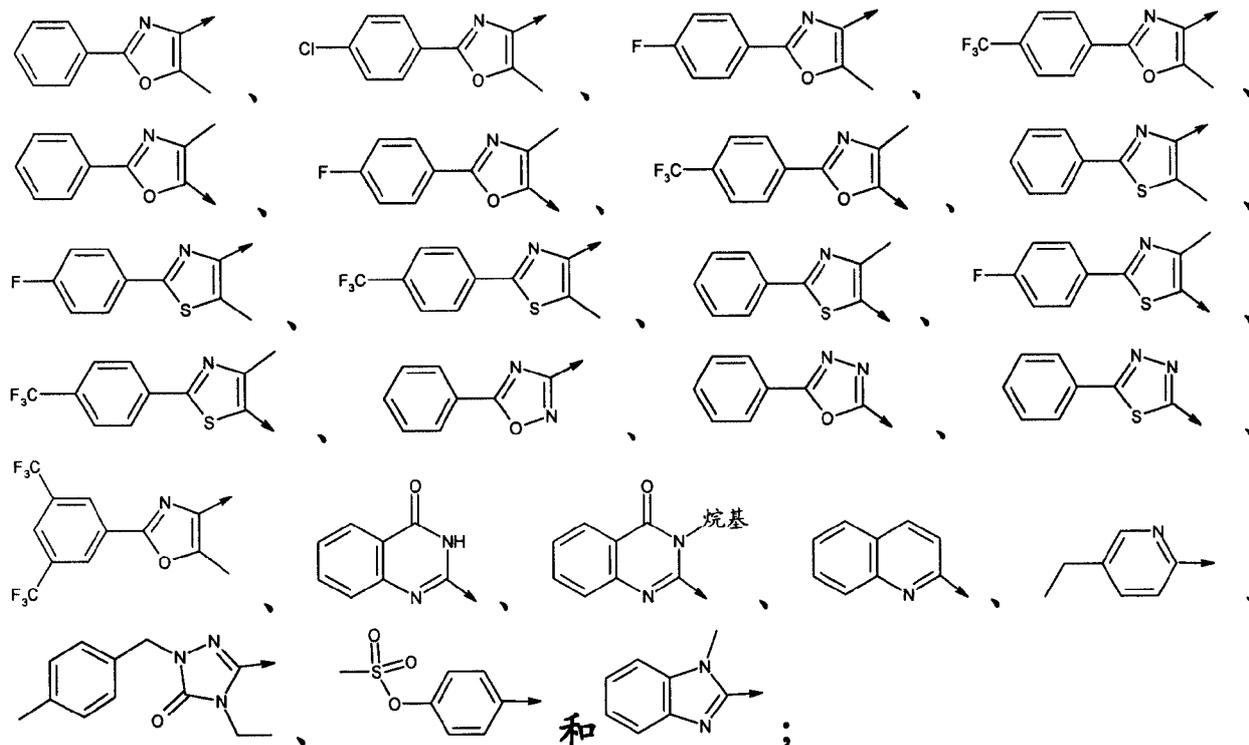
p 是 1 或 2 的整数；

Q 是一个键；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$ ，其中

R_9 是氢或甲基，

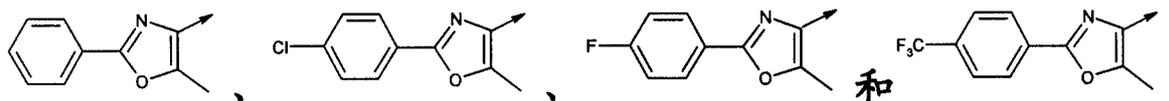
W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

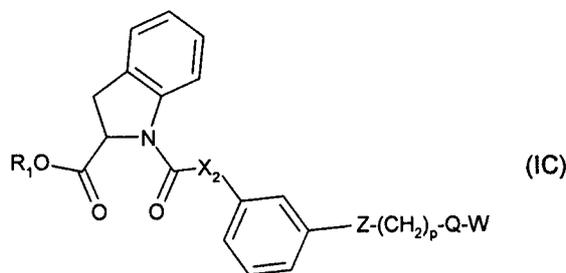
17. 权利要求 16 的化合物，或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，其中

- Z 是 0；
- p 是 1；
- X₂ 是 -C(R₉)₂-，其中 R₉ 是甲基；
- W 是选自下组的基团：



18. 权利要求 17 的化合物，或其可药用盐，其中 L 基团的不对称中心是 (R) 构型。

19. 式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，

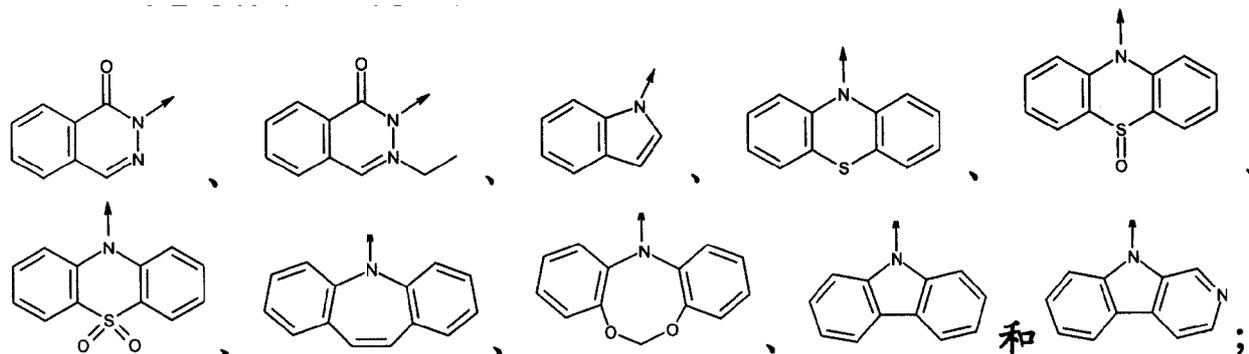


- 其中
- R₁ 是氢或任选取代的烷基；
- Z 是 0 或 S；
- p 是 2；
- Q 是一个键；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、 O 、 S 或 $-NH-$ ，其中

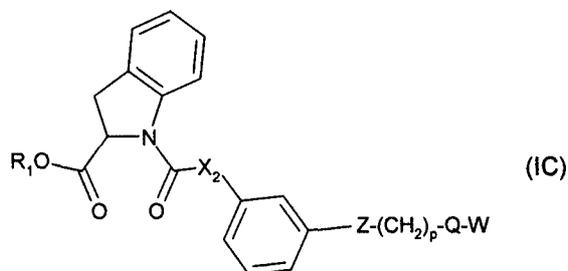
R_9 是氢或甲基，

W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

20. 式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，



其中

R_1 是氢或任选取代的烷基；

Z 是一个键；

p 是 1；

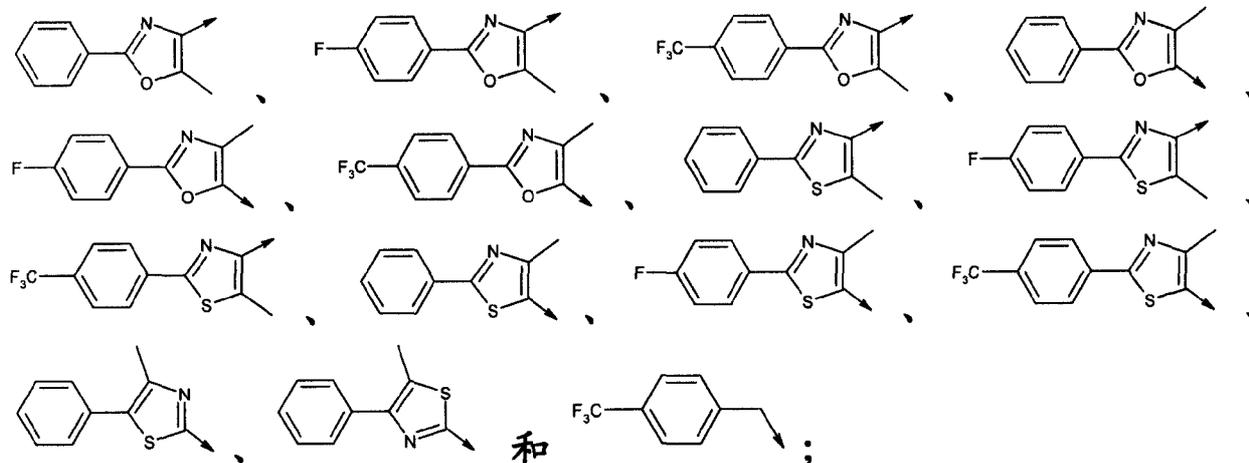
Q 是 $-NR_7C(O)-$ ，其中

R_7 是氢或甲基；

X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、 O 、 S 或 $-NH-$ ，其中

R_9 是氢或甲基，

W 是选自下组的基团：



其中任选取代的烷基是任选地被一个或多个选自下列的取代基取代的烷基：卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、硝基或羧基。

21. 选自下列的化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐：

(R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯；

(R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-{2-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-{2-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基甲酰基苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基-甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-{2-甲基-2-[4-({甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基]-氨基)-甲基]-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-甲基-2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-[2-(3-[(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-羰基)-氨基]-甲基)-苯基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

(R)-1-[2-甲基-2-(3-[(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-羰基)-氨基]-甲基)-苯

基)-丙酰基]-吡咯烷-2-甲酸;

(R)-1-[2-(3-[(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-甲基)-苯基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸;

(R)-1-{2-[3-(1-苄基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基)-苯基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸};

(R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸;

(S)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸;

(R)-1-{2-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸;

(R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基甲酰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-甲基-2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;和

(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸。

22. 一种药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1的化合物以及一种或多种可药用载体。

23. 一种药物组合物,包含治疗有效量的权利要求1的化合物与治疗有效量的下列物质:胰岛素、胰岛素衍生物或拟似物;胰岛素分泌促进剂;促胰岛素性磺酰脲受体配体;胰岛素敏化剂;双胍类; α -葡萄糖苷酶抑制剂;GLP-1、GLP-1类似物或拟似物;DPP-IV抑制剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;角鲨烯合成酶抑制剂;FXR或LXR配体;消胆胺;贝特类;烟酸或阿司匹林。

24. 用于治疗血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏

病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、炎症性肠疾病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、X 综合症以及 I 型和 II 型糖尿病的权利要求 22 或 23 的药物组合物。

25. 权利要求 22 或 23 的药物组合物用于制备治疗与 PPAR 活性有关的病症的药物的应用。

26. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗与 PPAR 活性有关的病症的药物组合物的应用。

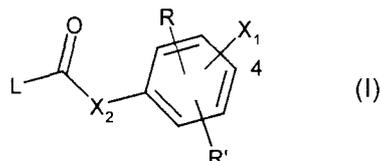
27. 权利要求 25 或 26 的应用, 其中与 PPAR 活性有关的病症选自血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三脂血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、炎症性肠疾病、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、X 综合症以及 I 型和 II 型糖尿病。

用作过氧化物酶体增殖物激活受体的配体的 N- 酰基含氮杂环化合物

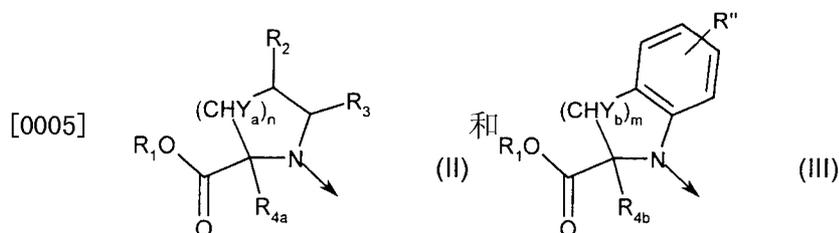
[0001] 本发明涉及杂环化合物、包含它们的药物组合物,以及使用这些化合物治疗由过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 活性介导的病症的方法。

[0002] 因此,本发明提供式 (I) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物;或者其可药用盐,

[0003]



[0004] 其中 L 是选自下式的基团:



[0006] 其中

[0007] R_1 是氢、任选取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基;

[0008] R_2 是氢、羟基、氧代、任选取代的烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、

[0009] 芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、芳硫基或芳烷硫基;

[0010] R_3 是氢;或者

[0011] R_2 和 R_3 一起构成亚烷基,该亚烷基和与之相连的碳原子一起形成稠

[0012] 合的 5-7 元环;或者

[0013] R_2 和 R_3 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0014] n 是零或者 1 或 2 的整数;

[0015] Y_a 是氢;或者

[0016] Y_a 和 R_2 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0017] R_{4a} 是氢;或者

[0018] R_{4a} 和 Y_a 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0019] R'' 是氢、任选取代的烷基、烷氧基或卤素;

[0020] m 是 1 或 2 的整数;

[0021] Y_b 是氢;

[0022] R_{4b} 是氢;或者

[0023] R_{4b} 和 Y_b 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0024] R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的烷基、烷氧基、芳烷基或杂芳烷基;或者

[0025] R 和 R' 和与之相连的碳原子一起形成任选取代的稠合的 5-6 元芳香环或芳香杂

环,条件是 R 和 R' 与彼此相邻的碳原子相连;或者

[0026] R-C 和 R'-C 可独立地被氮替换;

[0027] X_1 是 $-Z-(CH_2)_p-Q-W$, 其中

[0028] Z 是一个键、O、S、S(O) 或 S(O)₂; 或者

[0029] Z 是 $-C(O)NR_5-$, 其中

[0030] R₅ 是氢、烷基或芳烷基;

[0031] p 是 1-8 的整数;

[0032] Q 是一个键; 或者

[0033] Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中

[0034] r 是零或 1-8 的整数; 或者

[0035] Q 是 $-O(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}O-$ 、 $-S(CH_2)_{1-8}S-$ 或 $-C(O)-$; 或者

[0036] Q 是 $-C(O)NR_6-$, 其中

[0037] R₆ 是氢、任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

[0038] Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

[0039] R₇ 是氢、任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基;

[0040] R₈ 是氢、烷基或芳烷基;

[0041] W 是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基; 或者

[0042] W、R₆ 和与之相连的氮原子一起形成 8-12 元双环, 该环可任选地被取代或者可以包含另一个选自氮、氧和硫的杂原子;

[0043] X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中

[0044] R₉ 是氢或低级烷基;

[0045] R₁₀ 是氢、烷基或芳烷基;

[0046] 条件是当 Z 是 O, p 是 1, Q 是一个键, X_2 是 $-C(R_9)_2-$, 其中 R₉ 是氢且 X_1 位于 4- 位时, W 不是 2- 甲基喹啉 -4- 基; 或者当 Z 是一个键, p 是 1, Q 是一个键, X_2 是 $-NR_{10}-$, 其中 R₁₀ 是氢且 X_1 位于 4- 位时, W 不是 2- 丁基 -4- 氯 -5- 羟基甲基咪唑 -1- 基。

[0047] 本发明化合物可与过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 结合, 因此本发明提供了用于治疗哺乳动物的由 PPAR 活性介导的病症的药物。这类病症包括血脂异常、高脂血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、炎性肠疾病 (IBD)、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的病症如 I 型和 II 型糖尿病及 X 综合症。

[0048] 下面列出了用于描述本发明化合物的各种术语的定义。这些定义适用于本说明书全文中用到的术语, 除非在特殊情况中对它们个别地或者作为较大基团的一部分进行了另外的定义, 例如, 当某个基团的连接点被限定为这个基团内的一个特定原子时, 用箭头将该连接点限定于特定原子。

[0049] 术语“任选取代的烷基”是指未取代的或取代的 1-20 个碳原子, 优选 1-7 个碳原子的直链或支链烃基。未取代烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4- 二甲基戊基、辛基等。取代的烷基包括但不限于被一个或多个下列基团取代的烷基: 卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷酰氧

基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、链烯基、链炔基、芳烷氧基、胍基、杂环基,包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基和吗啉基等。

[0050] 术语“低级烷基”是指如上所述的具有 1-7 个,优选 1-4 个碳原子的烷基。

[0051] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0052] 术语“链烯基”是指具有至少两个碳原子并且另外包含一个位于连接位点的碳-碳双键的任何上述的烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

[0053] 术语“链炔基”是指具有至少两个碳原子并且另外包含一个位于连接位点的碳-碳三键的任何上述的烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

[0054] 术语“亚烷基”是指通过单键连接的 1-6 个碳原子的直链桥基(如, $-(\text{CH}_2)_x-$, 其中 x 是 1-6), 该基团可以被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子间隔, 并且可以被 1-3 个例如下列的基团取代: 烷基、烷氧基、卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基烷氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰氨基、氨基甲酰基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、芳烷氧基、胍基、杂环基, 包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基和吗啉基等。

[0055] 术语“环烷基”是指任选取代的 3-12 个碳原子的单环、双环或三环烷基, 它们各自可任选地被例如一个或多个下列的取代基取代: 烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、烷基-和芳基-磺酰基、磺酰氨基和杂环基等。

[0056] 单环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

[0057] 双环烷基的实例包括冰片基、吡啶基、六氢吡啶基、四氢萘基、十氢萘基、双环 [2. 1. 1] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基、双环 [2. 2. 1] 庚烯基、6,6-二甲基双环 [3. 1. 1] 庚基、2,6,6-三甲基双环 [3. 1. 1] 庚基和双环 [2. 2. 2] 辛基等。

[0058] 三环烷基的实例包括金刚烷基等。

[0059] 术语“烷氧基”是指烷基-O-。

[0060] 术语“酰基”是指烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳基烷酰基或杂芳基烷酰基。

[0061] 术语“烷酰基”是指烷基-C(O)-。

[0062] 术语“烷酰氧基”是指烷基-C(O)-O-。

[0063] 术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别指烷基-NH- 和 (烷基)₂N-。

[0064] 术语“烷酰基氨基”是指烷基-C(O)-NH-。

[0065] 术语“烷硫基”是指烷基-S-。

[0066] 术语“烷基氨基硫羰基”是指烷基-NHC(S)-。

[0067] 术语“三烷基甲硅烷基”是指 (烷基)₃Si-。

[0068] 术语“三烷基甲硅烷氧基”是指 (烷基)₃SiO-。

[0069] 术语“烷基亚磺酰基”是指烷基-S(O)-。

[0070] 术语“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-。

[0071] 术语“烷氧基羰基”是指烷基-O-C(O)-。

[0072] 术语“烷氧基羰基氧基”是指烷基 $-O-C(O)O-$ 。

[0073] 术语“氨基甲酰基”是指烷基 $-NHC(O)-$ 、(烷基)₂ $NC(O)-$ 、芳基 $-NHC(O)-$ 、烷基(芳基) $-NC(O)-$ 、杂芳基 $-NHC(O)-$ 、烷基(杂芳基) $-NC(O)-$ 、芳烷基 $-NHC(O)-$ 和烷基(芳烷基) $-NC(O)-$ 。

[0074] 术语“芳基”是指具有 6-12 个环碳原子的单环或双环的芳香烃基,例如苯基、萘基、四氢萘基、联苯基和二苯基,它们各自可任选地被一至四个例如下列的取代基取代:烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、任选取代的氨基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、烷氧基羰基、烷基亚磺酰基、烷基-和芳基-磺酰基、磺酰氨基、杂环基等。

[0075] 术语“单环芳基”是指任选取代的如芳基定义下所述的苯基。

[0076] 术语“芳烷基”是指通过烷基直接连接的芳基,如苄基。

[0077] 术语“芳烷硫基”是指芳烷基 $-S-$ 。

[0078] 术语“芳烷氧基”是指通过烷氧基直接连接的芳基。

[0079] 术语“芳基磺酰基”是指芳基 $-S(O)_2-$ 。

[0080] 术语“芳硫基”是指芳基 $-S-$ 。

[0081] 术语“芳酰基”是指芳基 $-C(O)-$ 。

[0082] 术语“芳酰基氨基”是指芳基 $-C(O)-NH-$ 。

[0083] 术语“芳氧基羰基”是指芳基 $-O-C(O)-$ 。

[0084] 术语“杂环基”或“杂环”是指任选取代的、完全饱和的或不饱和的芳族或非芳族环状基团,例如它是 4-7 元单环、7-12 元双环或 10-15 元三环系,其在至少一个含碳环中具有至少一个杂原子。杂环基中包含杂原子的环各自可具有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子也可任选地被氧化。杂环基可通过杂原子或碳原子连接。

[0085] 单环杂环基的实例包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、三唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂_基、氮杂_基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

[0086] 双环杂环基的实例包括吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁啶基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、酞嗪基等。

[0087] 三环杂环基的实例包括咪唑基、二苯并氮杂_基、二噻吩并氮杂_基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、氧杂蒽基、咪唑基等。

[0088] 术语“杂环基”包括取代的杂环基。取代的杂环基是指被 1、2 或 3 个选自下列的基团取代的杂环基:

[0089] (a) 烷基;

- [0090] (b) 羟基（或被保护的羟基）；
- [0091] (c) 卤素；
- [0092] (d) 氧代（即 = O）；
- [0093] (e) 任选取代的氨基、烷基氨基或二烷基氨基；
- [0094] (f) 烷氧基；
- [0095] (g) 环烷基；
- [0096] (h) 羧基；
- [0097] (i) 杂环氧基；
- [0098] (j) 烷氧基羰基，例如未取代的低级烷氧基羰基；
- [0099] (k) 巯基；
- [0100] (l) 硝基；
- [0101] (m) 氰基；
- [0102] (n) 磺酰氨基、磺酰氨基烷基、磺酰氨基芳基或磺酰氨基二烷基；
- [0103] (o) 烷基羰基氧基；
- [0104] (p) 芳基羰基氧基；
- [0105] (q) 芳硫基；
- [0106] (r) 芳氧基；
- [0107] (s) 烷硫基；
- [0108] (t) 甲酰基；
- [0109] (u) 氨基甲酰基；
- [0110] (v) 芳烷基；或
- [0111] (w) 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。

[0112] 术语“杂环氧基”是指通过氧桥连接的杂环基。

[0113] 术语“杂芳基”是指芳香杂环，例如单环或双环芳基，如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等；它们可任选地被低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。

[0114] 术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基 $-S(O)_2-$ 。

[0115] 术语“杂芳酰基”是指杂芳基 $-C(O)-$ 。

[0116] 术语“杂芳烷基”是指通过烷基连接的杂芳基。

[0117] 任何本发明化合物的可药用盐是指与碱形成的盐，即阳离子盐，如碱金属和碱土金属盐，例如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐以及铵盐，如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐和三（羟基甲基）-甲基铵盐，和与氨基酸形成的盐。

[0118] 同样，倘若碱基，如吡啶基或噁唑基组成结构的一部分，则也可形成酸加成盐，如与无机酸、有机羧酸和有机磺酸，例如盐酸、马来酸和甲磺酸形成的盐。

[0119] 任何本发明化合物的前药衍生物是所述化合物的衍生物，它们在给药后通过某些化学或生理过程在体内释放出母体化合物，例如，当前药被带入生理 pH 环境时或者通过酶的作用被转化为母体化合物。前药的实例是例如游离羧酸的酯以及硫醇、醇或酚的 S-酰基

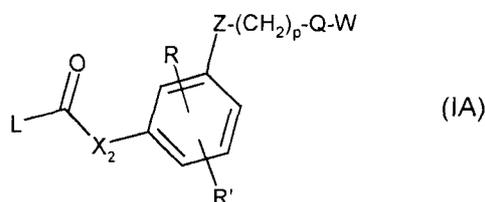
和 O- 酰基衍生物, 其中的酰基具有本文定义的含义。优选的是可通过生理条件下的溶剂分解作用转化为母体羧酸的可药用酯衍生物, 例如低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、一或二取代的低级烷基酯, 如 ω - (氨基、一- 或二- 低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)- 低级烷基酯、 α - (低级烷酰氧基、低级烷氧基羰基或二- 低级烷基氨基羰基)- 低级烷基酯, 如本领域常用的戊酰氧基甲基酯等。

[0120] 依赖于取代基的性质, 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心。由此产生的非对映异构体、光学异构体, 即对映异构体和几何异构体均包括在本发明范围之内。

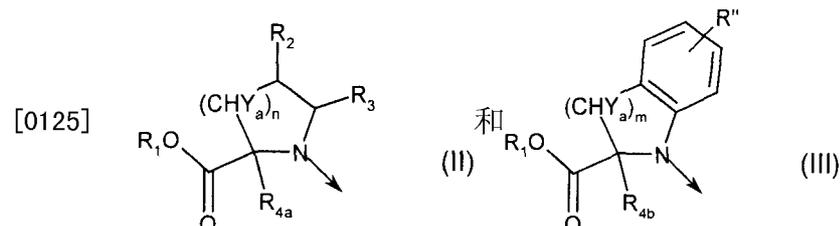
[0121] 如上文所述, 本发明提供式 (I) 的苯基乙酸衍生物、含有它们的药物组合物、制备这些化合物的方法以及通过施用治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物治疗由 PPAR 活性介导的病症的方法。

[0122] 优选的是具有下式的式 (I) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物; 或者其可药用盐,

[0123]



[0124] 其中 L 是选自下式的基团:



[0126] 其中

[0127] R_1 是氢、任选取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基;

[0128] R_2 是氢、羟基、氧代、任选取代的烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、烷硫基、芳硫基或芳烷硫基;

[0129] R_3 是氢; 或者

[0130] R_2 和 R_3 一起是亚烷基, 该亚烷基和与之相连的碳原子一起形成稠合的 5-7 元环; 或者

[0131] R_2 和 R_3 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0132] n 是 1;

[0133] Y_a 是氢; 或者

[0134] Y_a 和 R_2 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0135] R_{4a} 是氢; 或者

[0136] R_{4a} 和 Y_a 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键;

[0137] R'' 是氢、任选取代的烷基、烷氧基或卤素;

[0138] m 是 1;

[0139] Y_b 是氢;

- [0140] R_{4b} 是氢 ;或
- [0141] R_{4b} 和 Y_b 一起形成与之相连的两个碳原子之间的键 ;
- [0142] R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的烷基、烷氧基、芳烷基或杂芳烷基 ;或者
- [0143] R 、 R' 和与之相连的碳原子一起形成任选取代的稠合的 5-6 元芳香环或芳香杂环, 条件是 R 和 R' 与彼此相邻的碳原子相连 ;或者
- [0144] Z 是一个键、O 或 S ;
- [0145] p 是 1-8 的整数 ;
- [0146] Q 是一个键 ;或者
- [0147] Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中
- [0148] r 是零或 1-8 的整数 ;或者
- [0149] Q 是 $-C(O)NR_6-$, 其中
- [0150] R_6 是氢、任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基 ;或者
- [0151] Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中
- [0152] R_7 是氢、任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基 ;
- [0153] R_8 是氢、烷基或芳烷基 ;
- [0154] W 是环烷基、芳基、杂环基、芳烷基或杂芳烷基 ;或者
- [0155] W 、 R_6 和与之相连的氮原子一起形成 8-12 元的双环, 该双环可以是任选取代的或可以包含另一个选自氮、氧和硫的杂原子 ;
- [0156] X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中
- [0157] R_9 是氢或低级烷基 ;
- [0158] R_{10} 是氢或低级烷基。
- [0159] 优选的是如下式 (IA) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ;或者其可药用盐,
- [0160] 其中
- [0161] R_1 是氢或任选取代的烷基 ;
- [0162] R_2 和 R_3 是氢 ;
- [0163] Y_a 和 Y_b 是氢 ;
- [0164] R_{4a} 和 R_{4b} 是氢 ;
- [0165] R 和 R' 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 ;
- [0166] p 是 1-5 的整数 ;
- [0167] Q 是一个键 ;或者
- [0168] Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中
- [0169] r 是零或 1 ;或者
- [0170] Q 是 $-C(O)NR_6-$, 其中
- [0171] R_6 是氢或低级烷基 ;或者
- [0172] Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中
- [0173] R_7 是氢或任选取代的烷基 ;
- [0174] R_8 是氢或烷基 ;
- [0175] X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中

[0176] R_9 是氢或甲基；

[0177] R_{10} 是氢。

[0178] 更优选的是如下式 (IA) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐, 其中

[0179] R 、 R' 和 R'' 是氢；

[0180] Q 是一个键；或者

[0181] Q 是 $-O(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$, 其中

[0182] r 是零；或者

[0183] Q 是 $-NR_7-$ 、 $-NR_7C(O)-$ 、 $-NR_7C(O)NR_8-$ 或 $-NR_7C(O)O-$, 其中

[0184] R_7 是氢或任选取代的低级烷基；

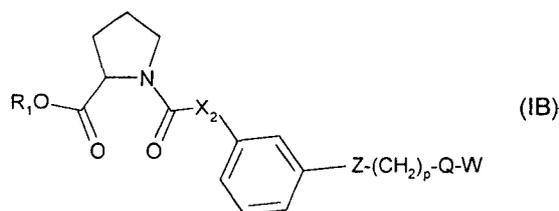
[0185] W 是环烷基、芳基或杂环基。

[0186] 最优选的是如下式 (IA) 化合物或者其可药用盐, 其中基团 L 中的不对称中心是 (R) 构型的。

[0187] 最优选的还有如下式 (IA) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐, 其中 X_2 是 $-C(R_9)_2-$, 其中 R_9 是甲基。

[0188] 最优选的还有下式 (IB) 的化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐,

[0189]



[0190] 其中

[0191] R_1 是氢或任选取代的烷基；

[0192] Z 是一个键、O 或 S；

[0193] p 是 1-3 的整数；

[0194] Q 是一个键、O 或 S；或者

[0195] Q 是 $-NR_7C(O)-$, 其中

[0196] R_7 是氢或任选取代的低级烷基；

[0197] W 是芳基或杂环基；

[0198] X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$, 其中

[0199] R_9 是氢或甲基。

[0200] 优选的是如下式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐, 其中

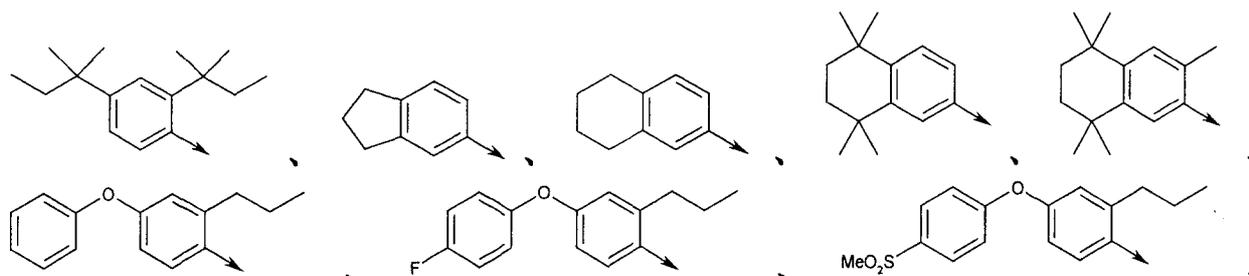
[0201] Z 是 O 或 S；

[0202] p 是 2 或 3 的整数；

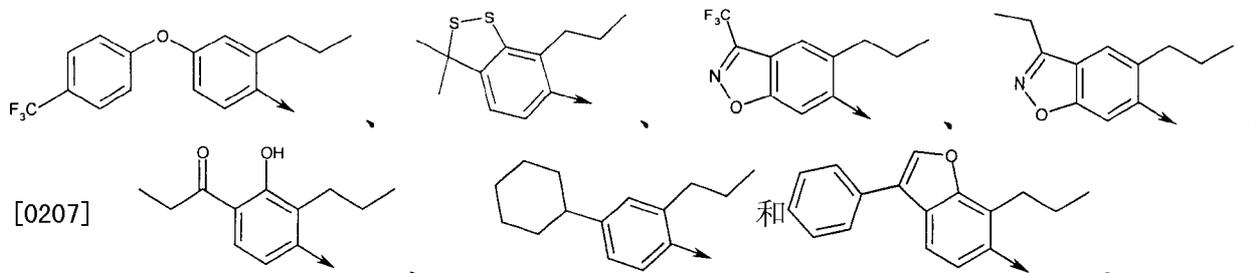
[0203] Q 是 O 或 S；

[0204] W 是选自下组的基团：

[0205]



[0206]



[0207]

[0208] 优选的还有被标示为 A 组的式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

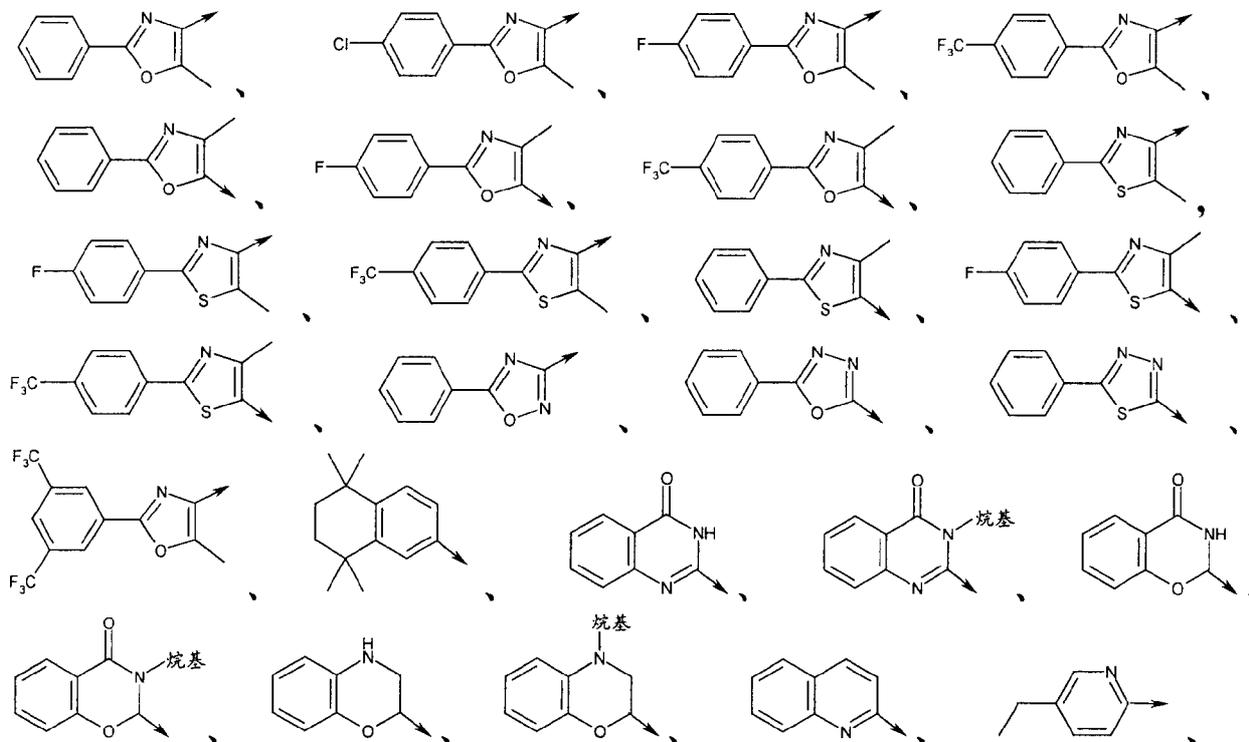
[0209] Z 是一个键、O 或 S ;

[0210] p 是 1 或 2 的整数 ;

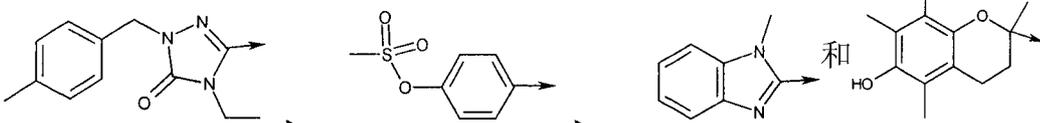
[0211] Q 是一个键 ;

[0212] W 是选自下组的基团 :

[0213]



[0214]



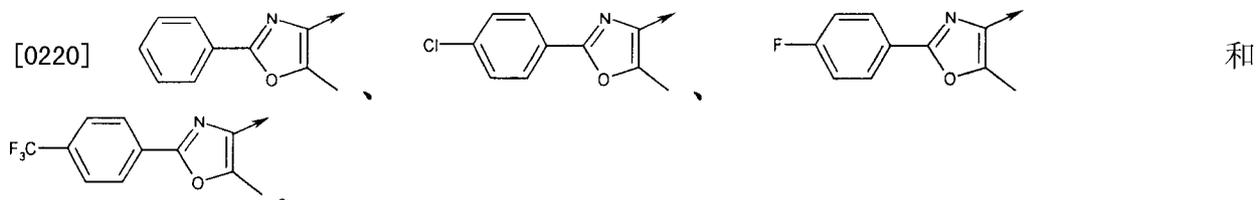
[0215] 优选的是 A 组的化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

[0216] Z 是 O ;

[0217] p 是 1 ;

[0218] X_2 是 $-C(R_9)_2-$, 其中 R_9 是甲基 ;

[0219] W 是选自下组的基团 :



[0221] 另外优选的是 A 组的化合物或者其可药用盐, 其中基团 L 中的不对称中心是 (R) 构型的。

[0222] 优选的还有如下式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

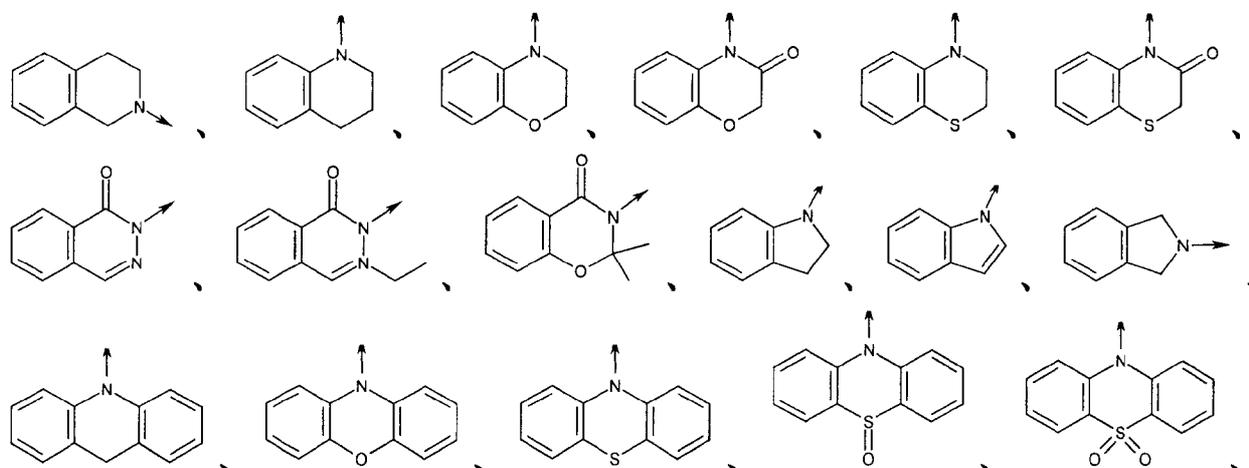
[0223] Z 是 O 或 S ;

[0224] p 是 2 ;

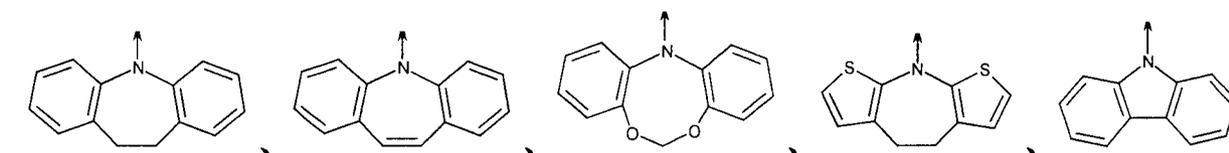
[0225] Q 是一个键 ;

[0226] W 是选自下组的基团 :

[0227]

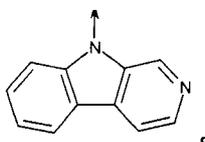


[0228]



和

[0229]



[0230] 优选的还有如下式 (IB) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

[0231] Z 是一个键 ;

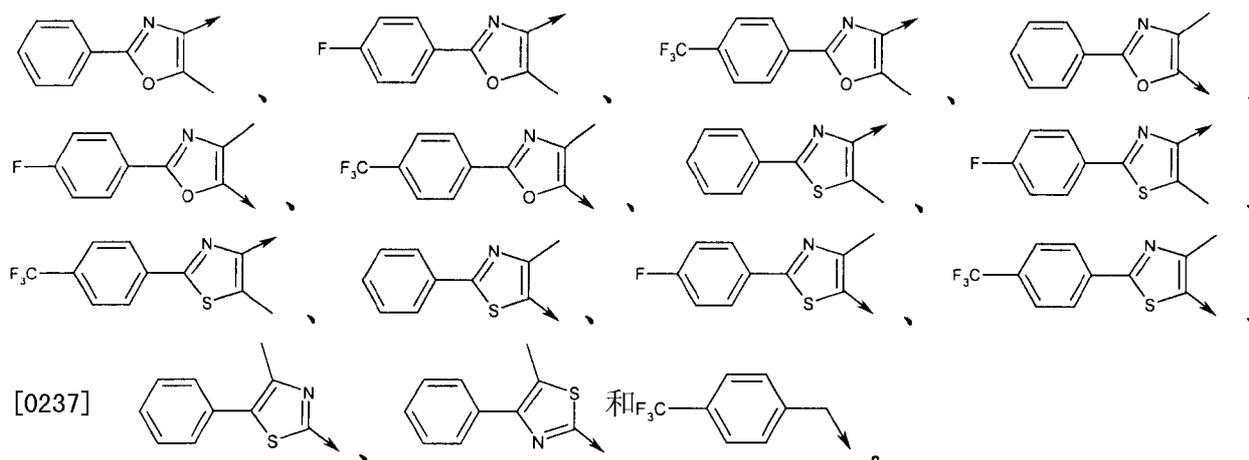
[0232] p 是 1 ;

[0233] Q 是 $-NR_7C(O)-$, 其中

[0234] R_7 是氢或甲基 ;

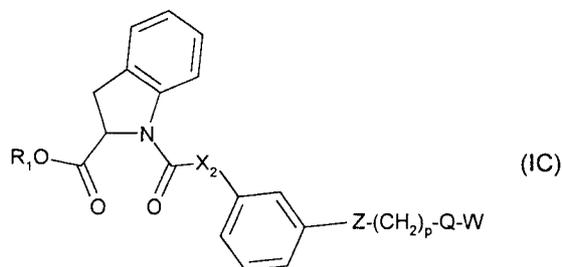
[0235] W 是选自下组的基团 :

[0236]



[0238] 最优选的还有下式的式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐,

[0239]



[0240] 其中

[0241] R_1 是氢或任选取代的烷基 ;

[0242] Z 是一个键、O 或 S ;

[0243] p 是 1-3 的整数 ;

[0244] Q 是一个键、O 或 S ; 或者

[0245] Q 是 $-NR_7C(O)-$, 其中

[0246] R_7 是氢或任选取代的低级烷基 ;

[0247] W 是芳基或杂环基 ;

[0248] X_2 是 $-C(R_9)_2-$ 、O、S 或 $-NH-$, 其中

[0249] R_9 是氢或甲基。

[0250] 优选的是如下式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

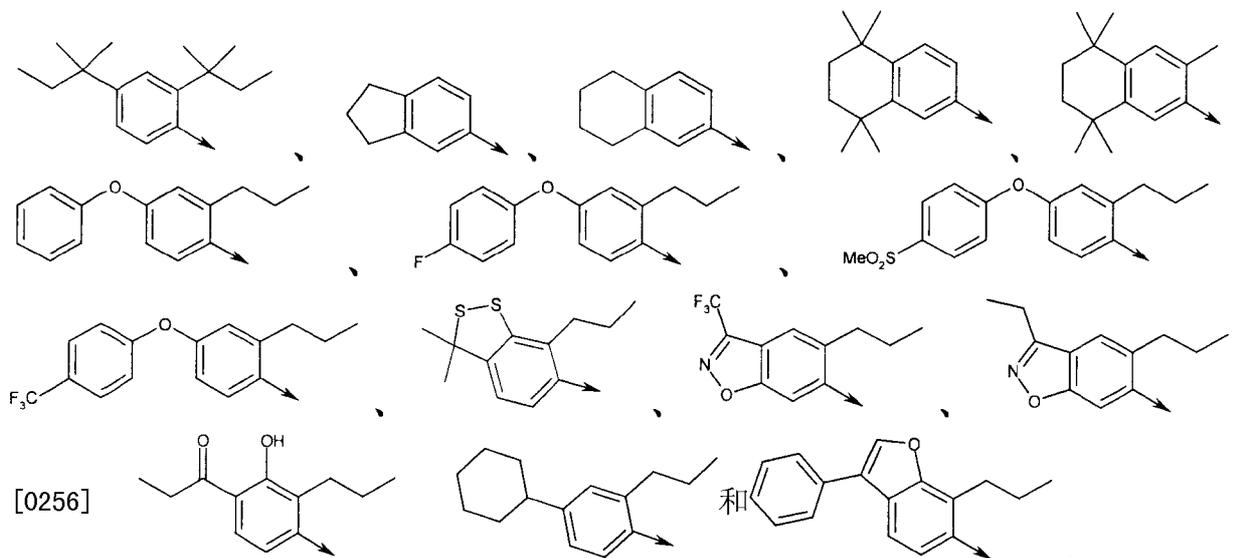
[0251] Z 是 O 或 S ;

[0252] p 是 2 或 3 的整数；

[0253] Q 是 0 或 S；

[0254] W 是选自下组的基团：

[0255]



[0257] 优选的含有被标示为 B 组的式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物；或者其可药用盐，其中

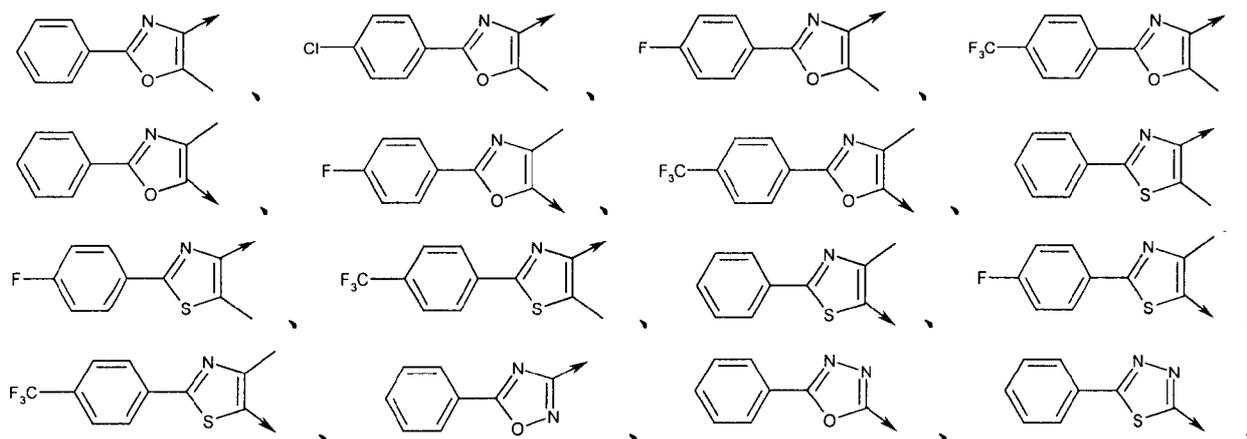
[0258] Z 是一个键、O 或 S；

[0259] p 是 1 或 2 的整数；

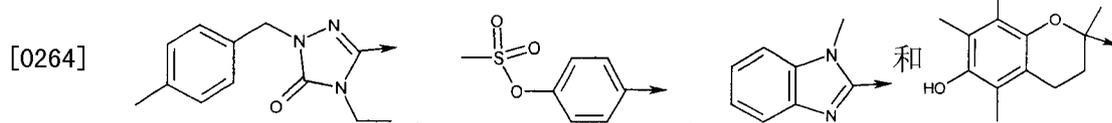
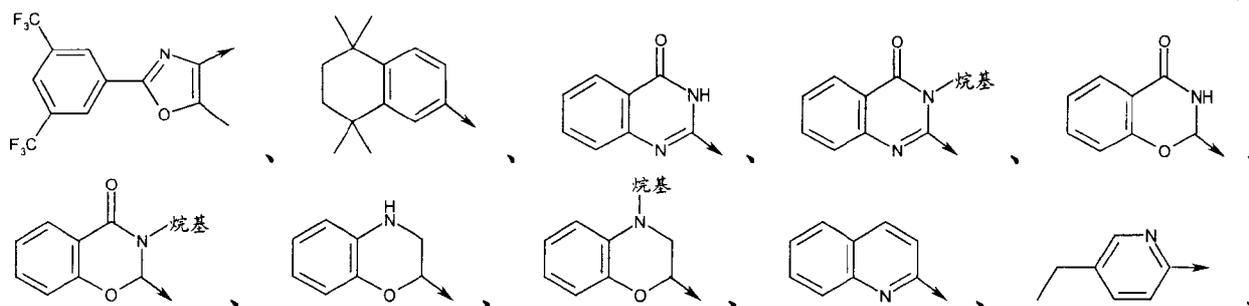
[0260] Q 是一个键；

[0261] W 是选自下组的基团：

[0262]



[0263]



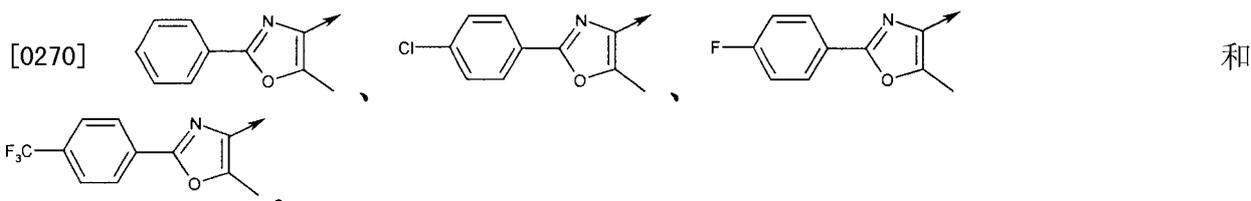
[0265] 优选的是 B 组的化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

[0266] Z 是 0 ;

[0267] p 是 1 ;

[0268] X₂ 是 -C(R₉)₂-, 其中 R₉ 是甲基 ;

[0269] W 是选自下组的基团 :



[0271] 另外优选的是如下 B 组的化合物或其可药用盐, 其中 L 基团的不对称中心是 (R) 构型。

[0272] 优选的还有式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

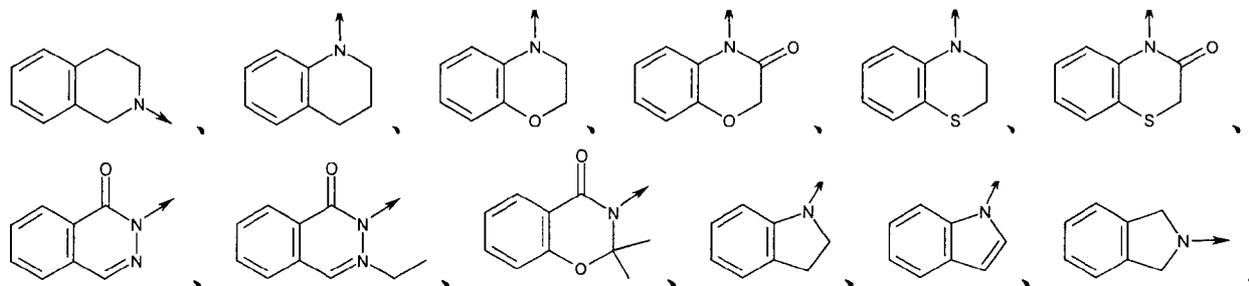
[0273] Z 是 0 或 S ;

[0274] p 是 2 ;

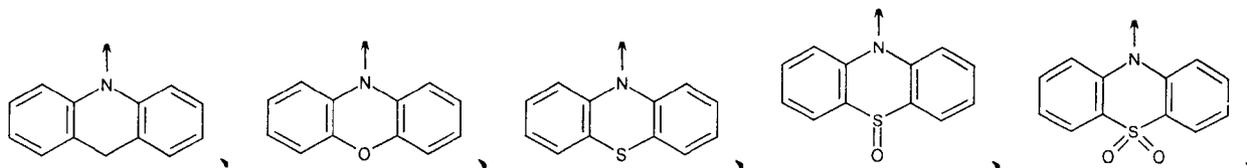
[0275] Q 是一个键 ;

[0276] W 是选自下组的基团 :

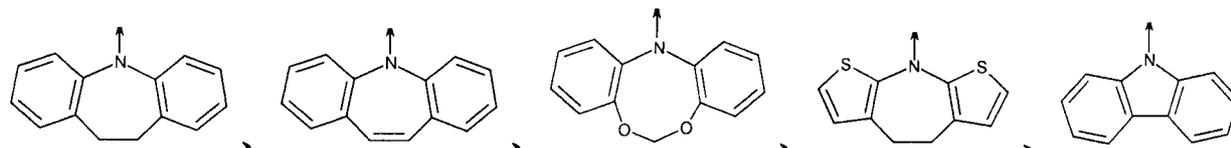
[0277]



[0278]

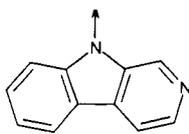


[0279]



和

[0280]



[0281] 优选的还有如下式 (IC) 化合物或者其光学异构体或其光学异构体的混合物 ; 或者其可药用盐, 其中

[0282] Z 是一个键 ;

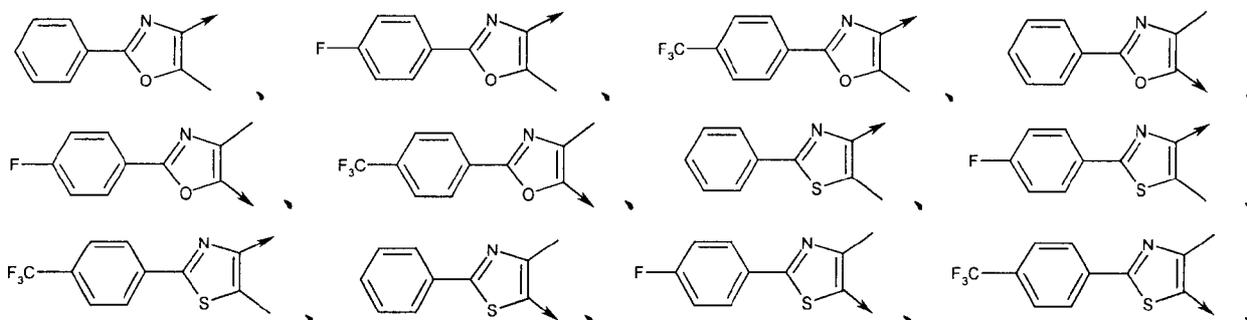
[0283] p 是 1 ;

[0284] Q 是 $-NR_7C(O)-$, 其中

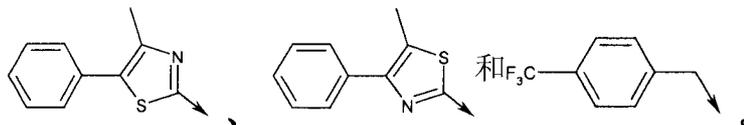
[0285] R_7 是氢或甲基 ;

[0286] W 是选自下组的基团 :

[0287]



[0288]



[0289] 本发明的具体实施方案是 :

[0290] (R)-1-[2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸 ;

[0291] (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸 ;

[0292] (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯 ;

[0293] (R)-1-[2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰

基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0294] (R)-1-{2-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0295] (R)-1-{2-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0296] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基甲酰基苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0297] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0298] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基-甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0299] (R)-1-{2-甲基-2-[4-({甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0300] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0301] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0302] (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0303] (R)-1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-乙基}-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

[0304] (R)-1-(2-甲基-2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0305] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0306] (R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0307] (R)-1-[2-(3-{{(4-甲基-5-苯基-噁唑-2-羰基)-氨基}-甲基}-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

[0308] (R)-1-[2-甲基-2-(3-{{(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-羰基)-氨基}-甲基}-苯基)-丙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

[0309] (R)-1-[2-(3-{{(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-羰基)-氨基}-甲基}-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸；

[0310] (R)-1-{2-[3-(1-苄基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸；

[0311] (R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0312] (R)-1-(2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸；

[0313] (S)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸;

[0314] (R)-1-{2-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸;

[0315] (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0316] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基甲酰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0317] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0318] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0319] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0320] (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0321] (R)-1-(2-甲基-2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0322] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;和

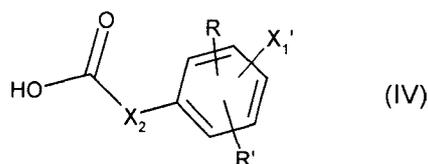
[0323] (R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸;

[0324] 或者其光学异构体或其光学异构体的混合物;或者其可药用盐。

[0325] 式(I)化合物(其中 X_2 表示 $-C(R_9)_2-$,其中 R_9 具有本文定义的含义)可通过如下方法制备:

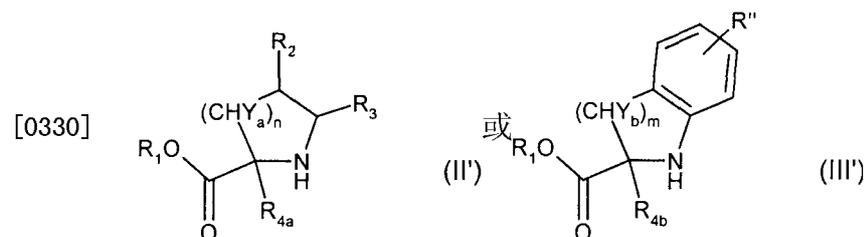
[0326] 将式(IV)的羧酸的活化衍生物

[0327]



[0328] 其中R和R'具有本文定义的含义, X_1' 表示如本文定义的 X_1 ,或者 X_1' 是可以转化为 X_1 的基团,并且 X_2 表示 $-C(R_9)_2-$,其中 R_9 具有本文定义的含义;

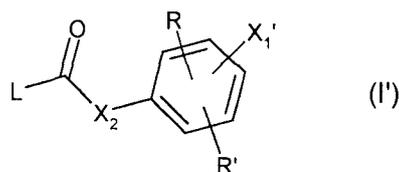
[0329] 与式(II')或(III')的胺反应



[0331] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{4a} 、 Y_a 、 n 、 R'' 、 R_{4b} 、 Y_b 和 m 具有本文定义的含义,得到式(I')化合

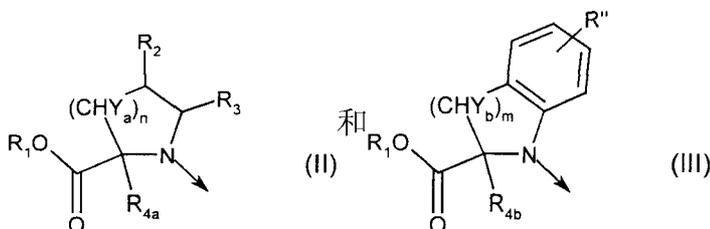
物,

[0332]



[0333] 其中 R、R'、X₁' 和 X₂ 具有如式 (IV) 中定义的含义,且 L 是选自下式的基团:

[0334]



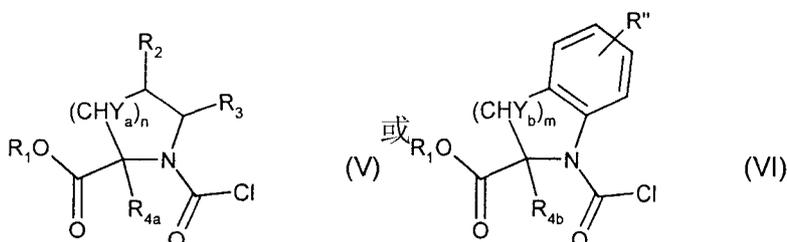
[0335] 其中 R₁、R₂、R₃、R_{4a}、Y_a、n、R''、R_{4b}、Y_b 和 m 具有上文定义的含义。

[0336] 式 (II') 和 (III') 的胺可以通过本文描述的方法或其改变形式,或者通过本领域通常熟悉的方法获得。

[0337] 本文引证的方法中,羧酸的活化衍生物,如对应于式 (IV) 羧酸的那些,包括其酰氯、酰溴和酰氟、混合酸酐、低级烷基酯和活化酯,以及与偶联剂如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、0-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐等形成的加合物。混合酸酐优选得自新戊酸,或者碳酸的单低级烷基酯,如乙基或异丁基类似物。活化酯包括,例如琥珀酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基或 4-硝基苯基酯。羧酸的活化衍生物,如对应于式 (IV) 羧酸的那些,与例如式 (II') 和 (III') 的胺的反应可以在碱如三乙胺 (TEA)、二异丙基乙基胺 (DIEA) 或 N-甲基吗啉 (NMM) 的存在下,在惰性有机溶剂,如二氯甲烷 (DCM)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或四氢呋喃 (THF) 中进行。可使用本文描述的方法或者按照本领域通常熟悉的方法将式 (IV) 的羧酸转化为它们的活化衍生物。

[0338] 式 (I) 化合物 (其中 X₂ 是 O、S 或 -NR₁₀-,其中 R₁₀ 具有本文定义的含义) 可以通过下述方法制备,例如,首先将式 (II') 或 (III') 的胺通过在碱如 TEA、DIEA 或 NMM 的存在下,在惰性溶剂如 DCM、DMF 或 THF 中,用试剂如光气或其类似物进行处理转化为式 (V) 或 (VI) 的氨基甲酰氯

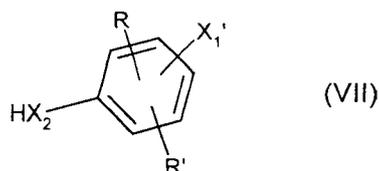
[0339]



[0340] 其中 R₁、R₂、R₃、R_{4a}、Y_a、n、R''、R_{4b}、Y_b 和 m 具有本文定义的含义。

[0341] 然后,将式 (V) 或 (VI) 的氨基甲酰氯与式 (VII) 化合物在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下、在有机溶剂如 THF 或 DMF 中进行反应,

[0342]

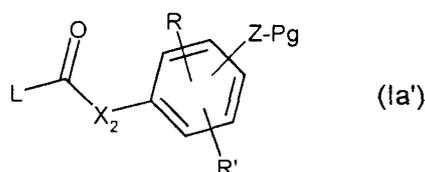


[0343] 其中 R 和 R' 具有本文定义的含义, X_1' 表示如本文定义的 X_1 , 或者 X_1' 是可转化为 X_1 的基团, 且 X_2 是 O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中 R_{10} 具有本文定义的含义,

[0344] 得到式 (I') 化合物, 其中 X_2 是 O、S 或 $-NR_{10}-$, 其中 R_{10} 具有本文定义的含义。

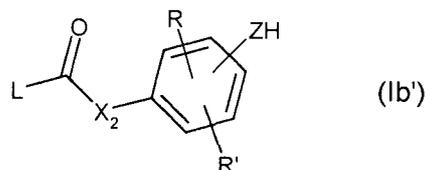
[0345] 其中 X_1' 表示如本文定义的 X_1 的式 (I') 化合物可由其中 X_1' 是可转化为 X_1 的式 (I') 化合物, 使用本文描述的方法或其改变形式, 或者使用本领域熟知的方法获得。例如, 按照本文示例性的实施例中描述的方法或者使用本领域通常已知的条件, 可将式 (Ia') 化合物

[0346]



[0347] 其中 R、R'、 X_2 和 L 具有本文定义的含义, Z 是 O 或 S, 且 Pg 表示保护基, 如苄基、三烷基甲硅烷基如叔丁基二甲基甲硅烷基或酰基, 转化为式 (Ib') 化合物

[0348]



[0349] 其中 R、R'、 X_2 、L 和 Z 具有如式 (Ia') 中定义的含义。

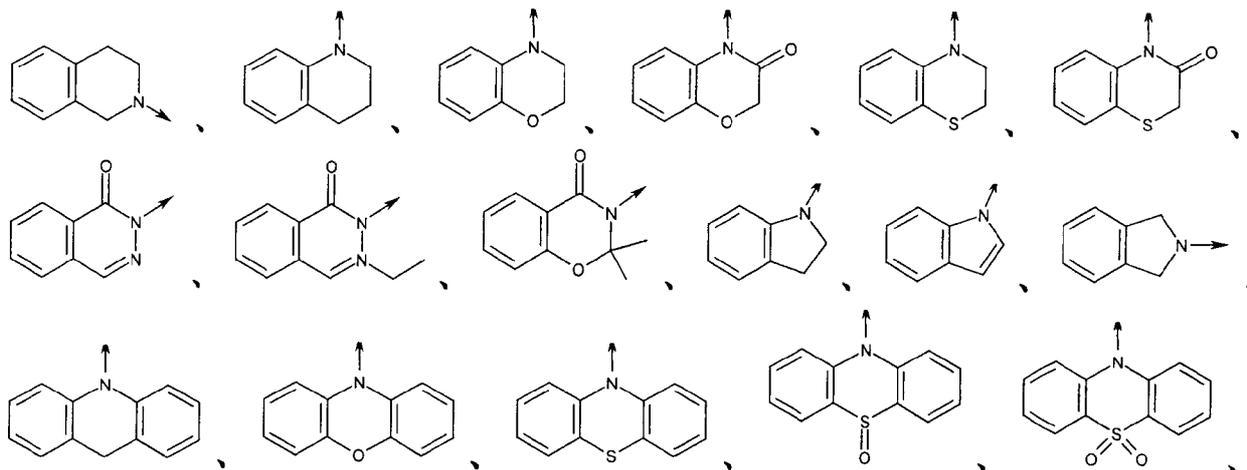
[0350] 然后, 可将式 (Ib') 化合物用式 (VIII) 的烷基化试剂

[0351]
$$\text{Lg}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W} \quad (\text{VIII})$$

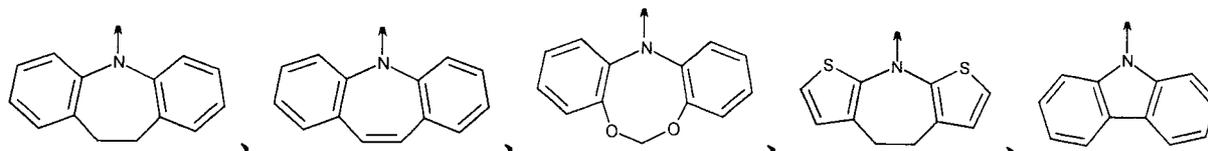
[0352] 其中 p、Q 和 W 具有本文定义的含义且 Lg 表示离去基团如碘、溴、氯或三氟甲磺酸酯基, 在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下, 在惰性溶剂如 THF 或 DMF 中进行处理, 形成式 (I') 化合物, 其中 X_1' 是 $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W}$, 其中 Z 是 O 或 S, 且 p、Q 和 W 具有本文定义的含义。

[0353] 优选地, 式 (VIII) 的烷基化试剂选自这样一组化合物, 其中 p 是 2 或 3 的整数, Q 是 O 或 S, Lg 是氯或溴且 W 是

[0354]

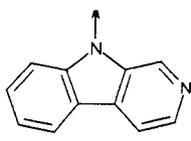


[0361]



或

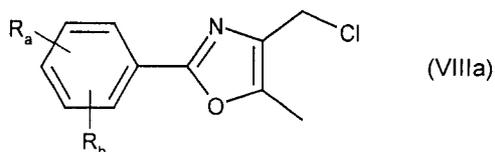
[0362]



[0363] 式 (VIII) 的烷基化试剂可使用本文描述的方法或其改变形式, 或者使用本领域已知的方法制备。例如, 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基咪唑和 4-氯甲基-5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-苯基]-咪唑可以采用国际 PCT 专利申请 WO 00/64888 中描述的方法或者按照 J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 995-1010 (2000) 中描述的方法制备。1-(3-溴丙氧基)-4-苯氧基-2-丙基-苯可以如国际 PCT 专利申请 WO 00/78312 所述进行制备。

[0364] 优选地, 式 (VIIIa) 的烷基化剂

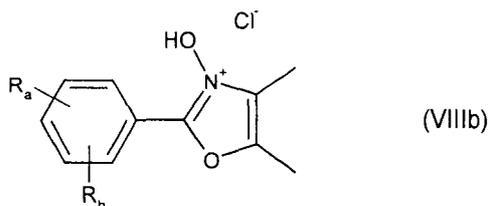
[0365]



(VIIIa)

[0366] 其中 R_a 和 R_b 独立地是氢、卤素、烷基、烷氧基、三氟甲基或芳基, 可通过用氯化试剂如氧磷酰氯 (POCl_3) 在乙腈中处理式 (VIIIb) 化合物进行制备

[0367]



(VIIIb)

[0368] 其中 R_a 和 R_b 具有如式 (VIIIa) 中定义的含义,

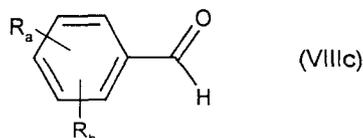
[0369] 为以高化学产率和纯度获得式 (VIIIa) 的烷基化试剂, 该反应必需在乙腈中进

行,即,按照本方法可以以高区域选择性,优选以高于 99%的选择性获得式 (VIIIa) 的烷基化试剂。该氯化反应优选在环境温度下,如室温 (RT) 下进行。

[0370] 式 (VIIIb) 化合物可如下制备:

[0371] 将式 (VIIIc) 的醛

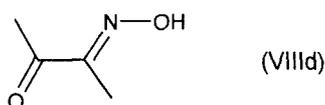
[0372]



[0373] 其中 R_a 和 R_b 具有式 (VIIIa) 中所定义的含义,

[0374] 与式 (VIIId) 的 2,3-丁二酮单肟

[0375]



[0376] 在酸催化剂如氯化氢气体和有机溶剂如乙酸乙酯或乙酸,优选冰乙酸的存在下进行缩合,得到式 (VIIIb) 化合物,其中 R_a 和 R_b 具有上文定义的含义。

[0377] 或者,可将式 (Ib') 的化合物用式 (VIII') 的醇

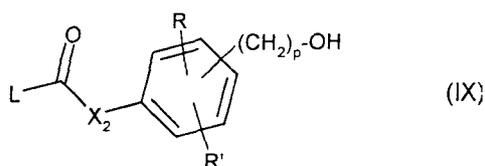
[0378]
$$\text{HO}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W} \quad (\text{VIII}') \quad (1)$$

[0379] 其中 p 、 Q 和 W 具有本文定义的含义,

[0380] 在 Mitsunobu 条件下,例如,在三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯的存在下,在有机溶剂如 THF 中进行处理得到式 (I') 化合物,其中 X_1' 是 $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W}$,其中 Z 是 O 或 S ,且 p 、 Q 和 W 具有本文定义的含义。式 (VIII") 的醇可通过本文描述的方法或其改变形式或者本领域熟知的方法制备。

[0381] 可如下获得式 (I') 化合物 (其中 X_1' 是 $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W}$,其中 Z 是一个键, p 和 W 具有本文定义的含义,且 Q 表示 O 或 S),例如将式 (IX) 化合物

[0382]

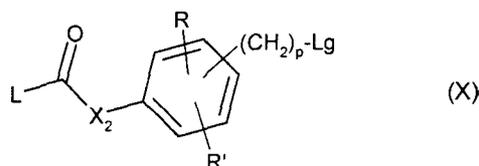


[0383] 其中 R 、 R' 、 p 、 X_2 和 L 具有本文定义的含义,

[0384] 用式 $W-OH$ 的酚或者式 $W-SH$ 的硫醇,例如在 Mitsunobu 条件下进行处理,形成式 (I') 化合物,其中 R 、 R' 、 X_2 和 L 分别具有本文定义的含义,且 X_1' 表示 $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-\text{Q}-\text{W}$,其中 Z 是一个键, p 和 W 具有本文定义的含义,且 Q 是 O 或 S 。式 (IX) 化合物可以通过本文描述的方法或其改变形式或者本领域通常已知的方法制备。

[0385] 或者,可使用本文描述的方法或其改变形式或者本领域熟知的方法,将式 (IX) 的醇转化为式 (X) 化合物

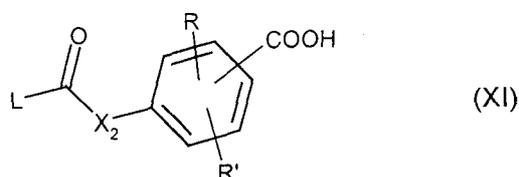
[0386]



[0387] 其中 R、R'、p、X₂ 和 L 具有本文定义的含义且 Lg 表示离去基团,如碘、氯、溴或三氟甲磺酸酯基。随后的式 (X) 与式 W-OH 的酚或式 W-SH 的硫醇的反应在碱,如碳酸钾或碳酸铯的存在下,在惰性溶剂,如 DMF 或 THF 中进行,得到式 (I') 化合物,其中 R、R'、X₂ 和 L 分别具有本文定义的含义,且 X₁' 表示 -Z-(CH₂)_p-Q-W,其中 Z 是一个键, p 和 W 具有本文定义的含义,且 Q 是 O 或 S。

[0388] 式 (I') 化合物 (其中 R、R'、X₂ 和 L 具有本文定义的含义,且 X₁' 表示 -Z-(CH₂)_p-Q-W,其中 Z 是 -C(O)NR₅- 且 R₅、p、Q 和 W 具有本文定义的含义) 可通过将对应于式 (XI) 羧酸的羧酸活化衍生物

[0389]



[0390] 其中 R、R'、X₂ 和 L 具有本文定义的含义,

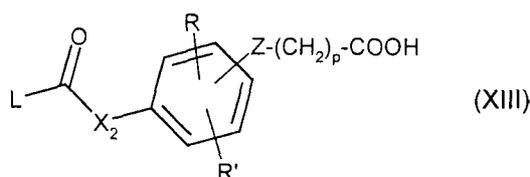
[0391] 与式 (XII) 的胺或其酸加成盐反应来制备,

[0392]
$$R_5-NH-(CH_2)_p-Q-W \quad (XII)$$

[0393] 其中 R₅、p、Q 和 W 具有本文定义的含义。式 (XI) 的羧酸和式 (XII) 的胺可以通过本文描述的方法或其改变形式或者本领域通常已知的方法制备。

[0394] 类似地,式 (I') 化合物 (其中 R、R'、X₂ 和 L 具有本文定义的含义,且 X₁' 表示 -Z-(CH₂)_p-Q-W,其中 Z、p 和 W 具有本文定义的含义,且 Q 是 -C(O)NR₆-,其中 R₆ 具有本文定义的含义) 可通过将相应于式 (XIII) 羧酸的羧酸活化衍生物

[0395]



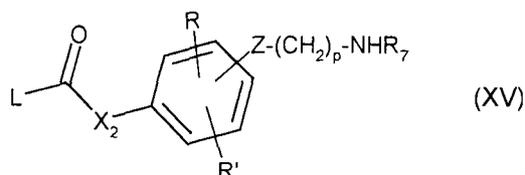
[0396] 其中 R、R'、X₂、L、Z 和 p 具有本文定义的含义,与式 (XIV) 的胺或其酸加成盐反应来制备,

[0397]
$$R_5-NH-W \quad (XIV)$$

[0398] 其中 R₆ 和 W 具有上文定义的含义。式 (XIII) 的羧酸和式 (XIV) 的胺可以通过本文描述的方法或其改变形式或者本领域通常已知的方法制备。

[0399] 式 (I') 化合物 (其中 R、R'、X₂ 和 L 具有本文定义的含义,且 X₁' 表示 -Z-(CH₂)_p-Q-W,其中 Z、p 和 W 具有本文定义的含义,且 Q 是 -NR₇C(O)-、-NR₇C(O)NR₈- 或 -NR₇C(O)O-,其中 R₇ 和 R₈ 具有本文定义的含义) 可通过如下方式获得:将式 (XV) 的胺

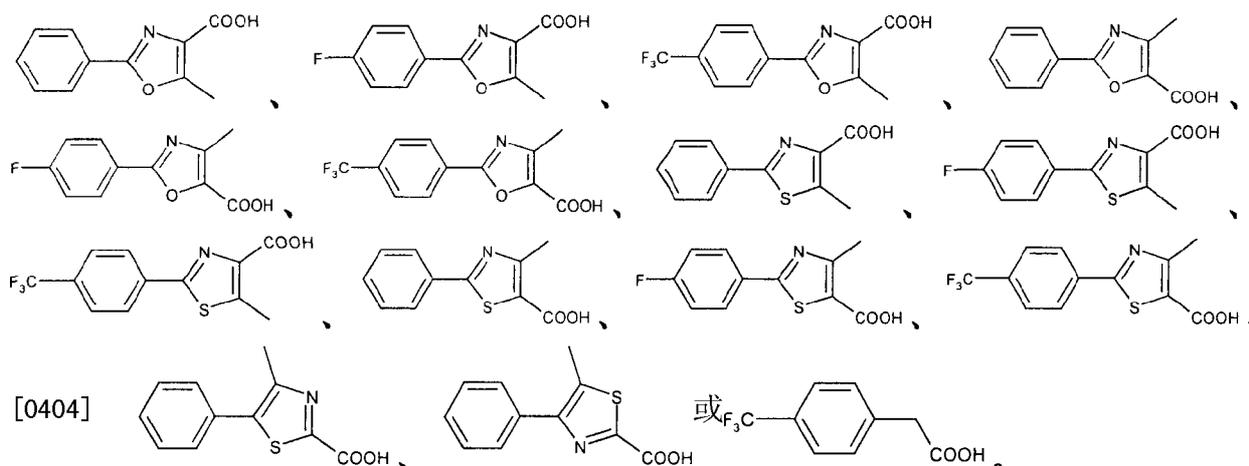
[0400]



[0401] 其中 R、R'、X₂、L、Z、p 和 R₇ 具有本文定义的含义，与 N- 衍生化试剂，如羧酸的活化衍生物、异氰酸酯或氯甲酸酯，在碱如 TEA、DIEA 或 NMM 的存在下，在惰性溶剂如 DCM、DMF 或 THF 中进行反应。式 (XV) 的胺可以通过本文描述的方法或其改变形式或者本领域通常已知的方法制备。

[0402] 优选地，N- 衍生化试剂是下式羧酸的活化衍生物：

[0403]



[0405] 可使用本文描述的反应条件或其改变形式或者本领域已知的方法，将式 (I') 化合物（其中 R、R'、X₂、L 和 X₁' 具有本文定义的含义，且 R₁ 是任选取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基）转化为其中 R₁ 是氢的式 (I') 化合物。例如其中 R₁ 是低级烷基如甲基或乙基的式 (I') 化合物可在极性溶剂如甲醇、乙醇、1,4- 二噁烷或 THF 中，使用碱如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾的水溶液进行处理，得到其中 R、R'、X₂、L 和 X₁' 具有本文定义的含义且 R₁ 是氢的式 (I') 化合物。

[0406] 用于以本文描述的方式转化为本发明化合物的原料和中间体中所存在的官能团，如氨基、巯基、羧基和羟基，可任选地用制备有机化学领域常用的常规保护基加以保护。被保护的氨基、巯基、羧基和羟基是那些在温和条件下可转化为游离氨基、巯基、羧基和羟基而分子结构不会被破坏或者产生其他不希望的副反应的基团。

[0407] 引入保护基的目的在于使官能团在用于进行所需化学变化的条件下不与反应组分发生不期望的反应。对于特定反应的保护基的需求和选择是本领域技术人员已知的且取决于被保护的官能团（羟基、氨基等）的性质、包含该取代基的分子的结构和稳定性以及反应条件。

[0408] 符合这些条件的公知的保护基以及它们的引入和除去记载于，例如 McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 伦敦, NY(1973); 及 Greene 和 Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley 和 Sons, Inc., NY(1999)。

[0409] 上述反应按照标准方法，在存在或不存在稀释剂、催化剂、缩合试剂或所述其他试

剂的条件和 / 或惰性气氛下、在低温、RT 或升高的温度（优选在所用溶剂的沸点或接近该温度）下，在大气压或超过大气的压力下进行，其中，所述稀释剂优选是例如对于反应物而言是惰性的并且是其溶剂的那些，优选的溶剂、催化剂和反应条件列于附加的例证性实施例中。

[0410] 本发明还包括本发明方法的任何改变形式，其中使用可在本发明方法的任何步骤获得的中间产物作为原料并进行其余的步骤，或者其中在反应条件下就地形成原料，或者其中反应成分以其盐或者光学纯的对映体形式使用。

[0411] 本发明化合物和中间体也可按照通常已知的方法相互转化。

[0412] 本发明还涉及任何新的原料以及它们的制备方法。

[0413] 根据选择的原料和方法，化合物可以是可能的异构体中的一种或其混合物，例如基本纯净的几何（顺式或反式）异构体、光学异构体（对映体）、外消旋体或其混合物。前述可能的异构体或其混合物也在本发明的范围之内。

[0414] 任何得到的异构体混合物可依据组成的物理 - 化学性质差异分离，例如通过色谱和 / 或分级结晶分离为纯净的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0415] 任何得到的最终产物或中间体的外消旋体可通过已知的方法，例如通过分离其非对映异构的盐（用光学活性的酸或碱得到的）并游离光学活性的酸性或碱性化合物的方法拆分为光学对映体。因此，可将羧酸中间体通过例如分级结晶 D- 或 L-（ α - 甲基苄基胺、辛可尼定、辛可宁、奎宁、奎尼定、麻黄碱、脱氢枞胺、番木鳖碱或土的宁）- 盐拆分为其光学对映体。外消旋产物也可使用手性色谱，如使用手性吸附剂的高压液相色谱进行拆分。

[0416] 最终，本发明的化合物可以以游离形式或者其盐的形式（如果存在成盐基团的话）获得。

[0417] 本发明的酸性化合物可使用可药用碱，如碱金属氢氧化物的水溶液，有利地是在醚或醇类溶剂，例如低级链烷醇的存在下转化为盐。由后者的溶液中，可用醚，如乙醚沉淀出盐。所得盐用酸处理可转化为游离化合物。这些或其它的盐也可用于纯化得到的本发明化合物。

[0418] 具有碱性基团的本发明化合物可以转化为酸加成盐，特别是可药用盐。这些盐是与例如下列酸形成的，例如无机酸如矿物酸，例如硫酸，磷酸或氢卤酸；或有机羧酸，如未取代的或者被卤素取代的（ C_1 - C_4 ）- 链烷羧酸例如乙酸；饱和的或不饱和的二羧酸如草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸；羟基 - 羧酸例如羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；或者有机磺酸，如（ C_1 - C_4 ）- 烷基 - 磺酸例如甲磺酸；或未取代或取代的，如被卤素取代的芳基磺酸。优选的是与盐酸、甲磺酸和马来酸形成的盐。

[0419] 基于游离化合物与其盐形式的化合物之间的密切关系，当本文提及一种化合物时，在可能或适当的情况下，也指其相应的盐。

[0420] 化合物，包括其盐，还可以以其水合物的形式获得，或者包括用于其结晶的其他溶剂。

[0421] 本发明的药物组合物适于经肠，例如口服或经直肠、透皮或者非胃肠给药于哺乳动物，包括人，用以治疗由 PPAR 受体，特别是 PPAR α 介导的疾病。这类疾病包括血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科

疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病，如 I 型和 II 型糖尿病，及 X 综合症。所述药物组合物可仅包含有效量的本发明的药理学活性化合物，或者另外还包含一种或多种可药用载体。

[0422] 本发明的药理学活性化合物可用于制备药物组合物，该组合物包含有效量的本发明药理学活性化合物和适于经肠或非胃肠应用的赋形剂或载体。优选的是片剂和明胶胶囊，它们包含活性成分与：a) 稀释剂，如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘油；b) 润滑剂，如硅石、滑石、硬脂酸和其镁盐或钙盐；和 / 或聚乙二醇；对于片剂还可包含 c) 粘合剂，如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要，还含有 d) 崩解剂，如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐，或者泡腾混合物；和 / 或 e) 吸附剂、着色剂、芳香剂和甜味剂。注射组合物优选是等渗水溶液或水性混悬液，栓剂可方便地使用脂肪性乳液或混悬液进行制备。所述组合物可以是灭菌的和 / 或包含辅料，如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解助剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外，它们还可以包含具有其他治疗价值的物质。所述组合物分别按照常规的混合、制粒或包衣方法进行制备，并且包含约 0.1-75%，优选约 1-50% 的活性成分。

[0423] 适于透皮应用的组合物包含治疗有效量的本发明化合物和载体。有利的载体包括有助于通过被治疗对象皮肤的易被吸收的可药用溶剂。典型的透皮装置是绷带形式的，其包括一衬背膜、含化合物和任选的载体、任选的在延长的时间内以控释和预定速率使化合物释放到被治疗者皮肤的速率控制屏障的贮存库以及将该装置固定在皮肤上的部件。

[0424] 本发明提供了包含治疗有效量的本发明化合物以及一种或多种可药用载体的药物组合物。

[0425] 因此，本发明提供了用于治疗如下疾病的上述药物组合物：由 PPAR 介导的病症，优选血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病，如 I 型和 II 型糖尿病，及 X 综合症。

[0426] 药物组合物可单独包含治疗有效量的如上定义的本发明化合物，或者另外还包含例如有效治疗剂量的现有技术中报道的另一种治疗剂。这类治疗剂包括胰岛素、胰岛素衍生物和拟似物；胰岛素分泌促进剂，如磺酰脲类，例如格列吡嗪、优降糖和 Amaryl；促胰岛素性磺酰脲受体配体，如氯茴苯酸类，例如纳格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂如 PTP-112；GSK3 (糖原合酶激酶-3) 抑制剂，如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441、NN-57-05445 或者 RXR 配体，如 GW-0791、AGN-194204；钠依赖性葡萄糖协同转运抑制剂，如 T-1095；糖原磷酸化酶 A 抑制剂，如 BAY R3401；双胍类，如甲福明； α -葡萄糖苷酶抑制剂，如阿卡波糖；GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物如 Exendin-4，以及 GLP-1 拟似物；DPP-IV (二肽基肽酶 IV) 抑制剂，如 LAF237；降血脂药，如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂，如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和立伐他汀 (rivarastatin)；角鲨烯合成酶抑制剂或 FXR (法呢醇 X 受体) 和 LXR (肝脏 X 受体) 配体、消胆胺、贝特类、烟酸和阿司匹林；减肥药，如奥利司他；降压药，如利尿剂，例如利尿酸、速尿和托拉赛米；血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂，如贝那普利、

卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、哌林多普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂，如地高辛；中性内肽酶（NEP）抑制剂；ACE/NEP 抑制剂，如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管紧张素 II 拮抗剂，如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦，尤其是缬沙坦； β -肾上腺素受体阻滞剂，如醋丁洛尔、阿替洛尔、贝他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；影响肌肉收缩力的药物，如地高辛、多巴酚丁胺和米力酮；钙通道阻滞剂，如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；醛甾酮受体拮抗剂和醛甾酮合成酶抑制剂。Patel Mona 在 Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633 的附图 1-7 中描述了其他具体的抗糖尿病化合物，该文献引入本文以供参考。本发明化合物可在给予其它活性成分的同时、之前或之后给药，可以通过相同或不同的给药途径分别给药或者以同一药物制剂的形式一起给药。

[0427] 用代码、通用名或商品名标识的活性物质的结构可取自当前版的标准概略默克索引 (The Merck Index) 或者数据库，如 Patents International (例如 IMS World Publications)。其相应内容引入本文以供参考。

[0428] 因此，本发明提供包含治疗有效量的本发明化合物和治疗有效量的另一种治疗剂的药物组合物，所述另一种治疗剂优选选自上述的抗糖尿病药物、降血脂药、减肥药、降压药或影响肌肉收缩力的药物，最优选选自上述的抗糖尿病药物或降血脂药。

[0429] 本发明还涉及用作药物的如上所述的药物组合物。

[0430] 因此，本发明涉及如上所述的药物组合物或药物组合用于制备治疗由 PPAR 介导的病症的药物的用途，所述疾病优选是血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病，如 I 型和 II 型糖尿病，及 X 综合症。

[0431] 适于约 50-70kg 的哺乳动物的单位剂量可包含约 1mg-1000mg，有利地是约 5-500mg 的活性成分。活性化合物的治疗有效剂量取决于温血动物（哺乳动物）的种类、体重、年龄和个体状况，还取决于给药形式和有关的活性化合物。

[0432] 本发明的化合物与 PPAR 结合，所以可用于治疗由 PPAR 介导的病症。因此，这类化合物可用于治疗血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病，如 I 型和 II 型糖尿病，及 X 综合症。

[0433] 因此，本发明还涉及用作药物的式 (I) 化合物；式 (I) 化合物用于制备预防和 / 或治疗由 PPAR 介导的病症的药物组合物的用途；以及用于由 PPAR 介导的病症的药物组合物，该组合物包含游离的或者可药用盐形式的式 (I) 化合物与可药用稀释剂或载体。

[0434] 此外，本发明提供预防和 / 或治疗由 PPAR 介导的病症的方法，该方法包括施用治疗有效量的本发明化合物。

[0435] 根据前述，本发明还提供联合治疗剂，如用于本文所述任何方法的药盒、多个部分的药盒 (kit of parts)，其包含游离的或者可药用盐形式的式 (I) 化合物，该化合物与至少

一种包含至少另一种治疗剂的药物组合物同时或顺序地使用,所述另一种治疗剂优选选自抗糖尿病药、降血脂药、减肥药、降压药或影响肌肉收缩力的药物。药盒可包括其给药的用法说明。

[0436] 同样,本发明提供多个部分的药盒,其包含:(i) 本发明的药物组合物;和(ii) 包含选自抗糖尿病药、减肥药、降压药、影响肌肉收缩力的药物或降血脂药的化合物或者其可药用盐的药物组合物,其中构成部分(i)和(ii)是彼此独立的单位形式。

[0437] 同样,本发明提供如上定义的方法,包括联合施用,如同时或顺序施用治疗有效量的游离的或可药用盐形式的式(I)化合物和第二种药物,所述第二种药物是抗糖尿病药、减肥药、降压药、影响肌肉收缩力的药物或降血脂药,例如上面所示的那些。

[0438] 本发明化合物优选对需要这种治疗的哺乳动物进行给药。

[0439] 本发明化合物优选用于治疗对于调节PPAR活性,尤其是PPAR α 活性有响应的疾病。

[0440] 与PPAR活性有关的疾病优选选自血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心衰、心肌梗塞、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默氏病、皮肤疾病、呼吸性疾病、眼科疾病、IBD、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、以及与葡萄糖耐受不良、高血糖症和胰岛素耐受有关的疾病,如I型和II型糖尿病,及X综合症。

[0441] 最后,本发明涉及一种方法或应用,其包括联合施用式(I)化合物和治疗有效量的抗糖尿病药、减肥药、降压药、影响肌肉收缩力的药物或降血脂药。

[0442] 最后,本发明还提供一种方法或应用,其包括以本文所述的药物组合物的形式施用式(I)化合物。

[0443] 该说明书全文和权利要求书中通篇使用的术语“治疗”包括相关领域的技术人员已知的所有不同形式或方式的治疗,尤其包括预防性、治疗性、延迟发展性和缓解性治疗。

[0444] 上述特性可以以体外和体内试验进行证实,有利地是使用哺乳动物,如小鼠、大鼠、狗、猴子或分离的器官、组织及其制备物进行。所述化合物可以以溶液形式,例如优选水溶液应用于体外,以经肠、非胃肠、有利地是注射方式,例如以混悬液或水溶液形式应用于体内。体外的剂量可以在约 10^{-5} 摩尔浓度- 10^{-10} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量可根据给药途径在约1-500mg/kg,优选约5-100mg/kg的范围变化。

[0445] 本发明化合物的活性可以通过下列方法或者本领域众所周知的方法进行评价:

[0446] 如下测定与PPAR α 、PPAR δ 和PPAR γ 受体的体外功能性结合:

[0447] 对PPAR α 、PPAR δ 和PPAR γ 受体的功能性结合测定方法是改进形式的共活化剂依赖性受体配体测定法(CARLA)(参见Krey等,“通过共活化剂依赖性受体配体测定法以过氧化物酶体增殖物激活受体配体的形式鉴定的脂肪酸、类二十烷酸和降血脂药”,*Molecular Endocrinology*, Vol. 11, pp. 779-791(1997))。本发明的CARLA测定法采用先前综述的TR-FRET测定方法(参见Hemmila,“LANCE:HTS的均相测定平台”,*J. Biomol. Screening*, Vol. 4, pp. 303-307(1999);Mathis,“HTRF技术”,*J. Biomol. Screening*, Vol. 4, pp. 309-313(1999))。所有测定都包括3nM hPPAR α 配体结合域(LBD)(氨基酸167-468)(GST-hPPAR α LBD)、GST-hPPAR δ LBD(氨基酸139-442)或GST-hPPAR γ LBD(氨基酸175-476)的谷胱甘肽-S-转移酶(GST)融合蛋白;3nM Eu-标记的抗-GST抗体

(Wallac); 30nM 生物素化的甾类受体共活化剂 -1 (SRC-1) 肽 (一种 N- 末端生物素化肽, CPSSSHSLTERHKILHRLQLQEGSPS, 得自 SRC-1 的氨基酸 676-700); 以及 10nM 抗生蛋白链菌素 - 标记的别藻蓝素 (APC; Prozyme)。配体与 PPAR LBD 的结合改变了 LBD 的构象并允许生物素基化的 SRC-1 肽结合。这致使 Eu- 标记的抗 -GST 抗体和抗生蛋白链菌素 - 标记的 APC 十分接近, 由此促进荧光能量转移。生物素化 SRC-1 肽通过标准的固相肽合成方法制备。GST-PPAR LBD 以 pGEX 载体 (Amersham Pharmacia) 在大肠杆菌 (E. coli) 菌株 BL21 (DE3) 中使用标准表达条件于 18°C 进行表达。在某些情况下, GST-PPAR LBD 与 groESL 共表达。GST 融合蛋白经谷胱甘肽琼脂糖凝胶亲和柱 (Amersham Pharmacia) 采用制造商所述的方法纯化。测定缓冲液包含 50mM Tris pH7.4、50mM KCl、0.1% BSA 和 1mM DTT (二硫苏糖醇)。测定在黑色的半区域 96 孔培养板中进行, 总体积为 25 μ L。混合所有成分后, 将反应混合物在室温下放置 3 小时, 然后在 Wallac Victor 2 平板阅读器上读取 TR-FRET (时间分辨的荧光共振能量转移) 信号 (测定 665nm 和 620nm 的信号比)。使用 Excel 附加程序 XLFit (ID Business Solutions, Guildford, Surrey, UK), 利用 4 参数逻辑方程式估算 EC_{50} 值。

[0448] 可如下评价体内葡萄糖和胰岛素降低的活性:

[0449] 将 11 周龄成年雄性 C57BL ob/ob 小鼠 (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) 饲养在光照循环颠倒的室内 (光照从下午 6:00 至早上 6:00) 并允许其随意接近 Purina 啮齿类动物食物和水。在第一天早上 8:00 采取尾部血样并测定血浆葡萄糖水平。将动物随机分为对照组和化合物组。各组的平均血浆葡萄糖值相匹配。然后给动物经口施以载体 (含 0.2% 土温 80 的 0.5% 羧甲基纤维素) 或含化合物 (30mg/kg) 的载体。对小鼠每日给药, 共给药三天。第四天, 采取基础血样。用 YSI2700 双通道生化分析仪 (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) 分析血浆样品的葡萄糖浓度并采用 ELISA 测定法分析其胰岛素浓度。

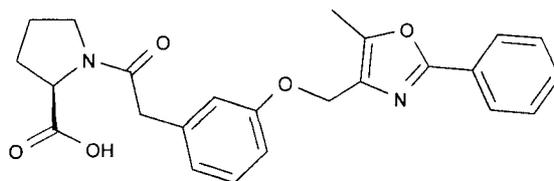
[0450] 例如, 本发明实施例 9 的化合物在 PPAR α 受体结合测定中显示其 EC_{50} 为约 3nM, 在 PPAR γ 受体结合测定中显示其 EC_{50} 为约 1800nM。

[0451] 下列实施例旨在举例说明本发明, 而非对本发明进行限制。其中给出的温度是摄氏度。如果没有其他说明, 所有蒸发均在减压下, 优选在约 10-100mmHg 下进行。终产物、中间体和原料的结构式都通过标准的分析方法, 如微量分析和光谱特征, 例如 MS、IR 和 NMR 进行证实。使用的缩略语是本领域常用的那些。

[0452] 实施例 1

[0453] (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸

[0454]



[0455] A. (R)-1-[2-(3-羟基-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0456] 向 3-羟基苯乙酸 (1.52g, 10.0mmol) 在 10mL DCM 中的悬浮液中加入 L-脯氨酸甲酯盐酸盐 (1.80g, 10.0mmol), 然后加入 TEA (1.67mL, 12mmol)、1-羟基苯并三唑 (HOBt,

1. 17g, 10mmol) 和 EDCI (1.92g, 10mmol)。将该混合物在室温搅拌 4 天。加入乙酸乙酯和水, 分离有机层并用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。混合物粗品经快速色谱 (硅胶) 纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (1 : 2) 洗脱, 得到油状 (R)-1-[2-(3-羟基-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0457] B. (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0458] 向标题 A 的化合物 (R)-1-[2-(3-羟基-苯基)-乙酰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.0g, 3.61mmol) 在 10mL DMF 中的溶液中加入碳酸钾 (0.60g, 4.33mmol), 然后加入 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑 (0.75g, 3.61mmol)。将该混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。分离有机层并用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥、浓缩并经快速色谱 (硅胶) 纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (3 : 7) 洗脱, 得到 (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0459] C. (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸

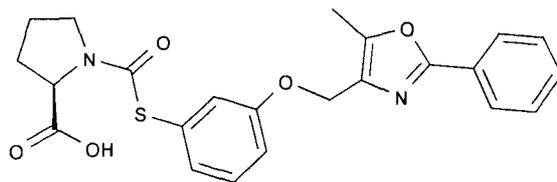
[0460] 室温下, 向标题 B 的化合物 (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.3g, 2.9mmol) 在 25mL 甲醇中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (8.7mL)。该混合物搅拌 20 小时后用乙酸乙酯洗涤。水层用 1N 盐酸水溶液 (HCl) 酸化, 用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到油。粗产物经快速色谱 (硅胶) 纯化, 用乙酸乙酯→乙酸乙酯: 乙酸 (2 : 1) 洗脱, 得到泡沫状 (R)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸: MS m/z 419.1 $[M-1]^-$ 。

[0461]

实施例 2

[0462] (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸

[0463]



[0464] A. (R)-1-氯羰基-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0465] 在 0 °C 下, 向搅拌的 (R)-吡咯烷-2-甲酸乙酯盐酸盐 (4.0g, 22.3mmol) 和 TEA (9.02g, 89.2mmol) 的 DCM (40mL) 溶液中加入三光气 (8.0g, 26.8mmol)。使该反应混合物逐渐温热到室温并搅拌 3 小时。该反应混合物用 DCM 稀释, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化, 用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到透明油状的 (R)-1-氯羰基-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0466] B. (R)-1-[3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0467] 室温下, 向搅拌的氢化钠 (0.25g, 6.3mmol) 的无水 THF (20mL) 溶液中加入 3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯硫酚 (1.3g, 5.22mmol)。10 分钟后, 加入标题 A 的化合物

(R)-1-氯羰基-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.1g, 5.22mmol) 并将反应物搅拌 24 小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到透明油状的 (R)-1-[3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0468] C. (R)-1-(3-羟基-苯硫基羰基)-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0469] 室温下,向烧瓶中的标题 B 的化合物 (R)-1-[3-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-苯硫基-羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.5g, 3.66mmol) 中加入 1M 四正丁基氟化铵 (14.6mL, 14.6mmol) 的 THF 溶液并将该反应物搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并浓缩。粗品 (R)-1-(3-羟基-苯硫基羰基)-吡咯烷-2-甲酸乙酯无需纯化即可用于下一步反应。

[0470] D. (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯

[0471] 室温下,向搅拌中的标题 C 的化合物 1-(3-羟基-苯硫基羰基)-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.1g, 3.73mmol) 和碳酸钾 (0.78g, 5.59mmol) 的 DMF (25mL) 溶液中加入 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑 (0.78g, 3.73mmol)。将该反应混合物搅拌 16 小时。使搅拌在 40°C 下再继续 3 小时。使反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 25% 乙酸乙酯己烷溶液洗脱,得到透明粘稠油状的 (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0472] E. (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸

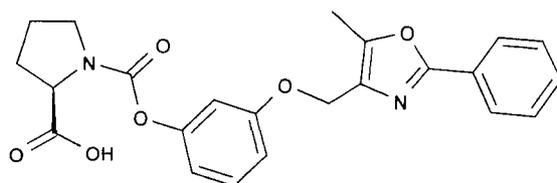
[0473] 室温下,向搅拌的标题 D 的化合物 (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.5g, 3.22mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入氢氧化钠 (0.26g, 6.44mmol) 的水 (10mL) 溶液。将该反应混合物搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,倾入水中,分离水层,用乙酸乙酯洗涤两次,用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的乙酸乙酯萃取物浓缩并用 1 : 1 甲基叔丁基醚-己烷研制,得到白色固体状的 (R)-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯硫基羰基]-吡咯烷-2-甲酸。

[0474]

实施例 3

[0475] (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯

[0476]



[0477] A. 乙酸 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基酯

[0478] 室温下,向搅拌中的乙酸 3-羟基苯基酯 (5.0g, 32.86mmol) 和碳酸钾 (6.8g, 49.3mmol) 的 DMF (40mL) 溶液中加入 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑 (6.8g, 32.86mmol)。反应混合物在室温搅拌 3 小时后,在 70°C 下搅拌 24 小时。使反应混合物冷却至室温,用

乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到透明油状的乙酸 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基酯。

[0479] B. 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯酚

[0480] 室温下,向搅拌中的标题 A 的化合物乙酸 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基酯 (3.92g, 12.14mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入氢氧化钠 (0.97g, 24.27mmol) 的水 (15mL) 溶液。将反应混合物搅拌 4 小时。反应混合物减压浓缩,倾入水中,分离水层,用乙酸乙酯洗涤两次,用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次。合并的乙酸乙酯萃取液用无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到白色固体状的 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯酚。

[0481] C. (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-2-乙基酯-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯

[0482] 室温下,向搅拌中的氢化钠 (0.24g, 5.83mmol) 的无水 THF (25mL) 悬浮液中加入标题 B 的化合物 3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯酚 (1.4g, 4.87mmol)。10 分钟后,加入实施例 2 的标题 A 化合物 (R)-1-氯羰基-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (1.0g, 4.87mmol) 并将反应物搅拌 5 小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到透明油状的 (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-2-乙基酯-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯。

[0483] D. (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯

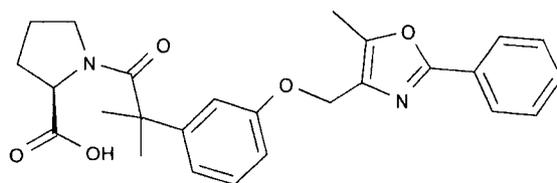
[0484] 室温下,向搅拌中的标题 C 化合物 (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸-2-乙基酯-1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯 (1.4g, 3.11mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入氢氧化钠 (0.25g, 6.22mmol) 的水 (5mL) 溶液。该反应混合物搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,倾入水中,分离水层,用乙酸乙酯洗涤两次,用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的乙酸乙酯萃取液浓缩并用 1:1 甲基叔丁基醚-己烷研制,得到白色固体状的 (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]酯。

[0485]

实施例 4

[0486] (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸

[0487]



[0488] A. [3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸甲酯

[0489] 室温下,向搅拌中的 (3-羟基-苯基)-乙酸甲酯 (4.26g, 25.66mmol) 和碳酸钾 (7.1g, 51.33mmol) 的 DMF (60mL) 溶液中加入 4-氯甲基-5-甲基-2-苯基-噁唑 (5.33g, 25.66mmol)。该反应混合物在 40℃ 搅拌 16 小时后在 60℃ 搅拌 16 小时。使反应混合物

冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到白色固体状的 [3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸甲酯。

[0490] B. 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

[0491] 室温下,向搅拌中的氢化钠 (2.2g, 54.75mmol) 的无水四氢呋喃 (40mL) 悬浮液中滴加标题 A 的化合物 [3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酸甲酯 (6.15g, 18.25mmol) 的 THF (20mL) 溶液。1 小时后,滴加碘甲烷 (6.0g, 41.97mmol) 并将反应物搅拌 16 小时。然后该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到透明油状的 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯。

[0492] C. 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸

[0493] 室温下,向搅拌中的标题 B 化合物 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯 (3.45g, 9.45mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中加入氢氧化钠 (1.51g, 37.81mmol) 的水 (10mL) 溶液。该反应混合物在 70°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩,倾入水中,分离水层,用乙酸乙酯洗涤两次,用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的乙酸乙酯萃取液用无水硫酸镁干燥并浓缩,得到白色固体状的 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸。

[0494] D. (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯

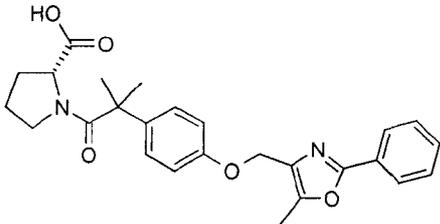
[0495] 室温下,向搅拌中的 (R)-吡咯烷-2-甲酸乙酯盐酸盐 (1.7g, 9.4mmol)、TEA (1.0g, 10.3mmol) 和标题 C 的化合物 2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸 (3.0g, 8.55mmol) 的 DCM (50mL) 溶液中加入 EDCI (2.0g, 10.3mmol) 和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt, 1.2g, 8.55mmol)。将反应混合物搅拌 48 小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 2N 盐酸水溶液、水、2N 氢氧化钠水溶液、水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经 Biotage 40M 柱纯化,用 35% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到透明油状的 (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯。

[0496] E. (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸

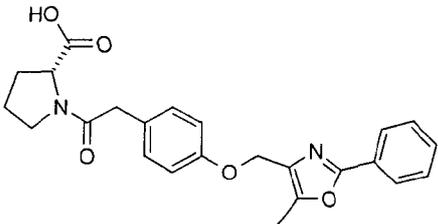
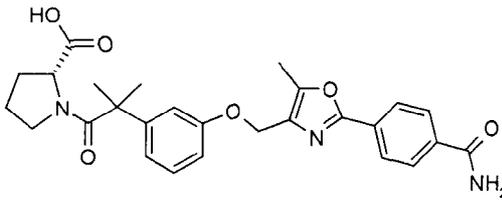
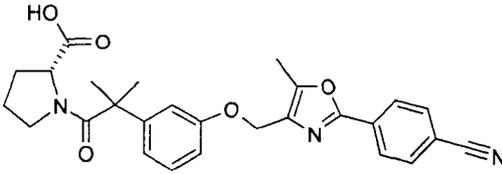
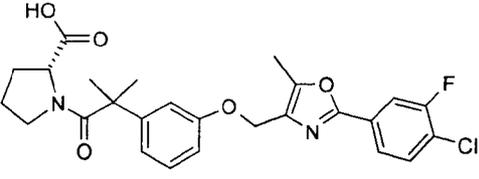
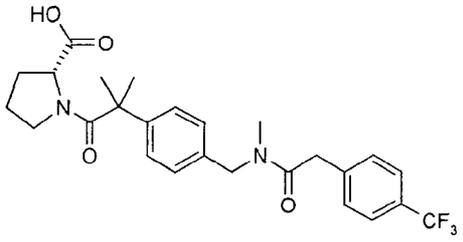
[0497] 室温下,向搅拌中的标题 D 的化合物 (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸乙酯 (0.47g, 0.99mmol) 的甲醇 (25mL) 溶液中加入氢氧化钠 (0.16g, 3.95mmol) 的水 (5mL) 溶液。将该反应混合物搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩,倾入水中,分离水层,用乙酸乙酯洗涤两次,用浓盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的乙酸乙酯萃取液干燥并浓缩,得到白色固体状的 (R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-吡咯烷-2-甲酸:MS m/z 447.3[M-1]⁻。

[0498] 如上所示制备下列化合物。

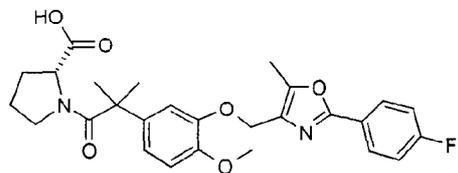
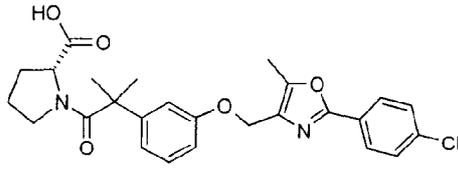
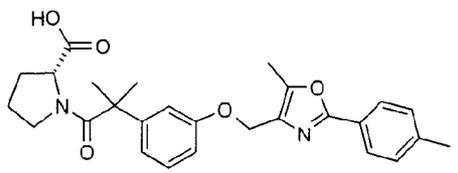
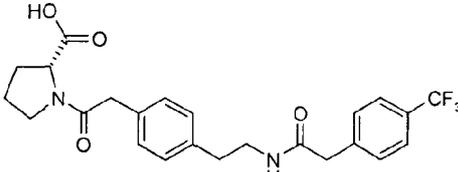
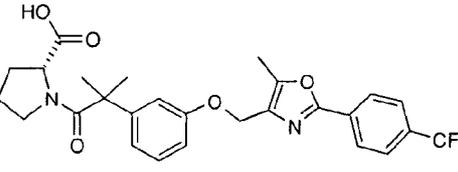
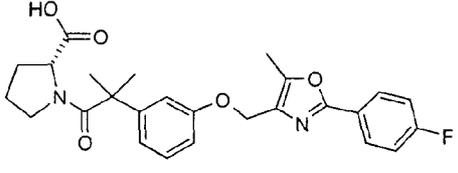
[0499]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
5		(R)-1-{2-[4-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 447.2

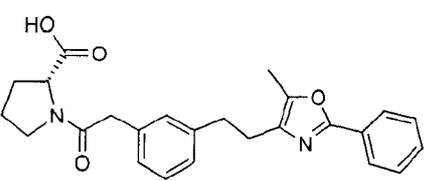
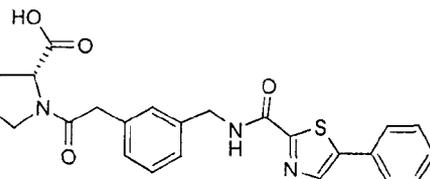
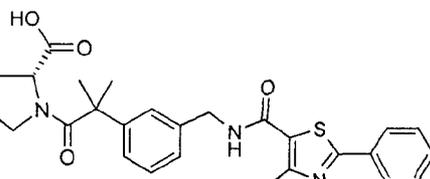
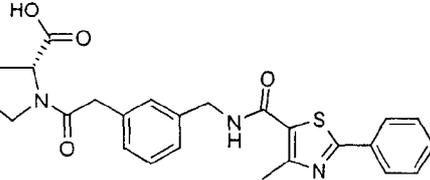
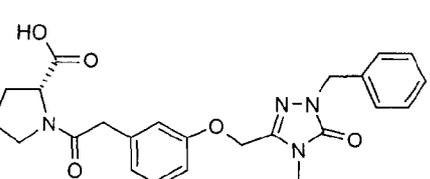
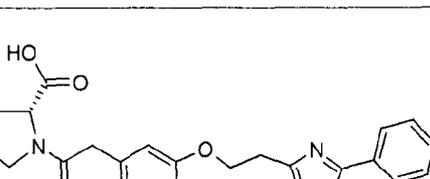
[0500]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
6		(R)-1-(2-[4-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 419.1
7		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基乙酰基苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 490.1
8		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 472.1
9		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基-甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 499.0
10		(R)-1-(2-甲基-2-[4-({甲基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基]-氨基}-甲基)-苯基]-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] ⁻ 489.2

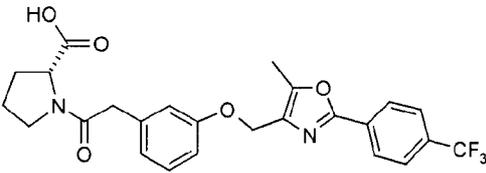
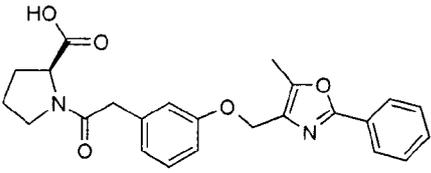
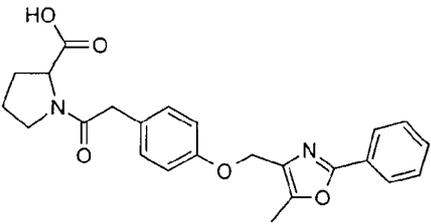
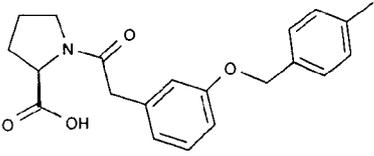
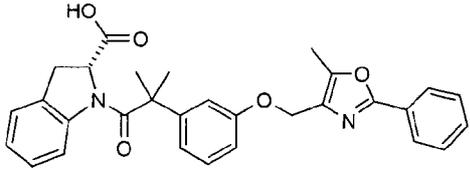
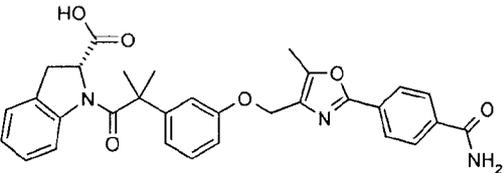
[0501]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
11		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 495.3
12		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 481.2
13		(R)-1-(2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 461.3
14		(R)-1-[2-(4-{2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-乙酰基氨基}-乙基)-苯基]-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 461.2
15		(R)-1-(2-甲基-2-[3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基]-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 515.3
16		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 467.3

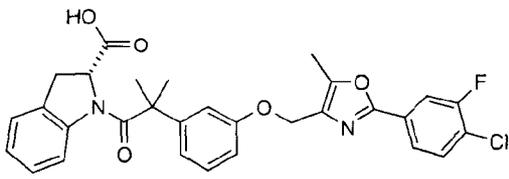
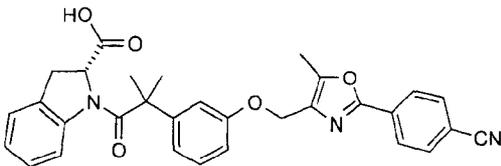
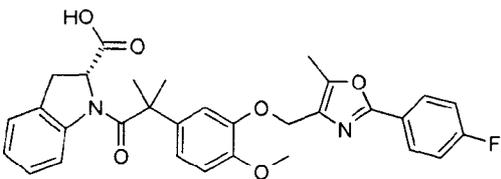
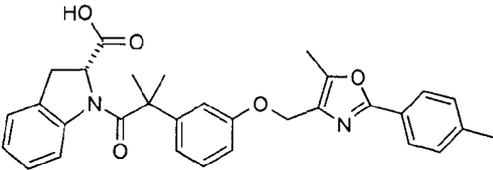
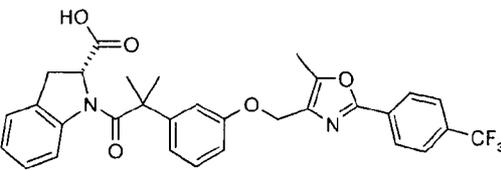
[0502]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
17		(R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙基]-苯基}-乙基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 417.2
18		(R)-1-[2-(3-[(4-甲基-5-苯基-咪唑-2-基)-氨基]-甲基)-苯基]-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 462.2
19		(R)-1-[2-(3-[(4-甲基-2-苯基-咪唑-5-基)-氨基]-甲基)-丙酰基]-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 490.2
20		(R)-1-[2-(3-[(4-甲基-2-苯基-咪唑-5-基)-氨基]-甲基)-苯基]-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 462.1
21		(R)-1-[2-[3-(1-苯基-4-乙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-[1,2,4]三唑-3-基)氧基]-甲基]-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 463.2
22		(R)-1-(2-{3-[2-(5-甲基-2-苯基-咪唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-乙基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 433.2

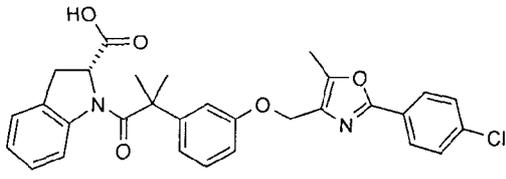
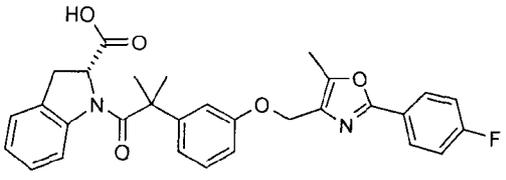
[0503]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
23		(R)-1-(2-{3-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-乙酰基)-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 487.1
24		(S)-1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 419.2
25		1-{2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 419.2
26		(R)-1-{2-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯基]-乙酰基}-吡咯烷-2-甲酸	[M-1] 352.2
27		(R)-1-{2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸	[M-1] 495.1
28		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氨基甲酰基-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸	[M-1] 538.1

[0504]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
29		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基-咪唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 547.2
30		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氰基-苯基)-5-甲基-咪唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 520.2
31		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-咪唑-4-基甲氧基]-4-甲氧基-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 543.4
32		(R)-1-(2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-对甲苯基-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 509.4
33		(R)-1-(2-甲基-2-[3-(5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 563.4

[0505]

实施例	结构式	化学名称	MS, m/z
34		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氯-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 529.3
35		(R)-1-(2-{3-[2-(4-氟-苯基)-5-甲基-噁唑-4-基甲氧基]-苯基}-2-甲基-丙酰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸	[M-1] 513.3