

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480035512.6

[51] Int. Cl.

C07C 235/20 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 27 日

[11] 公开号 CN 1886364A

[22] 申请日 2004.12.8

[21] 申请号 200480035512.6

[30] 优先权

[32] 2003.12.15 [33] EP [31] 03380288.5

[32] 2004.3.5 [33] US [31] 60/550,636

[86] 国际申请 PCT/US2004/038232 2004.12.8

[87] 国际公布 WO2005/061441 英 2005.7.7

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.31

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 R·菲利托-克里斯博

M·D·马丁-奥特伽芬格尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

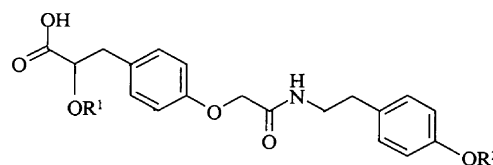
权利要求书 4 页 说明书 33 页

[54] 发明名称

选择性过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂

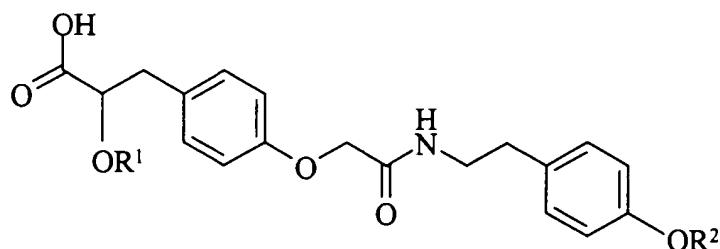
[57] 摘要

本发明涉及具有结构式 I 的新化合物或其可药用盐、溶剂化物、水合物或立体异构体，含有它们的组合物及其用途，用于治疗或预防由过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 介导的疾病，如 X 综合征、II 型糖尿病、高血糖症、高脂血症、肥胖症、凝血病、高血压、动脉硬化和其它与 X 综合征和心血管疾病有关的疾病。



I

1、具有结构式 I 的化合物或其可药用盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,

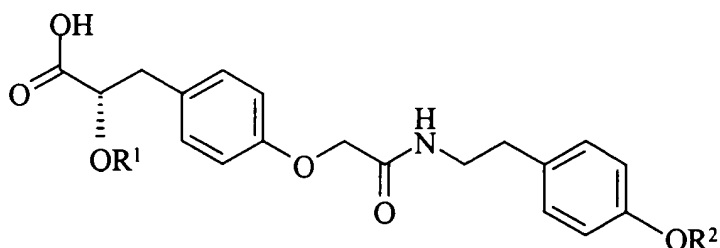


I

其中:

R^1 和 R^2 彼此独立地为甲基或乙基。

2、权利要求 1 的化合物, 其中化合物或其可药用的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体具有结构式 II,

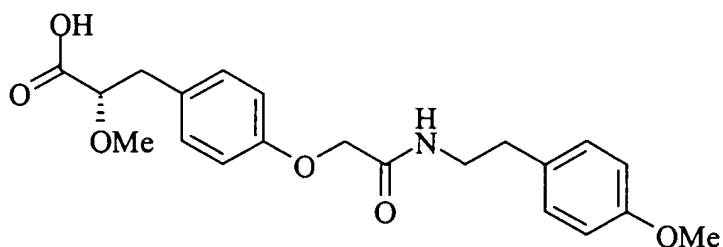


II

其中:

R^1 和 R^2 彼此独立地为甲基或乙基。

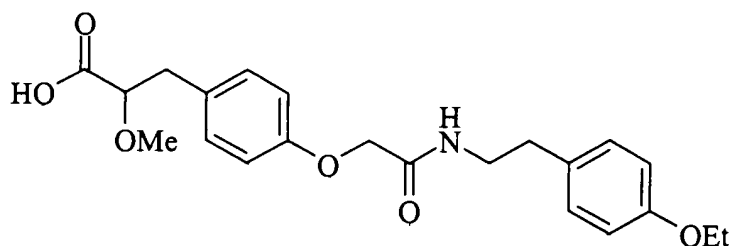
3、权利要求 2 的化合物, 其中化合物为具有结构式 III 的 (2S)-3-(4-{[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸,



III

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

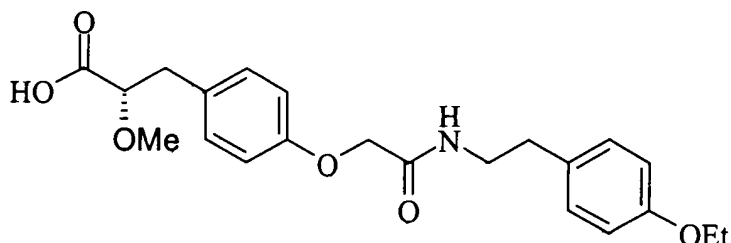
4、权利要求 1 的化合物，其中化合物为具有结构式 IV 的 3-(4-[[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸，



IV

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

5、权利要求的化合物 4，其中化合物为具有结构式 V 的(S)-3-(4-[[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基]-苯基)-2-甲氧基-丙酸，



V

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

6、一种药物组合物，该药物组合物包含可药用载体和权利要求 1-5 的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

7、一种药物组合物，该药物组合物包含：

(1) 权利要求 1-5 的化合物或其可药用盐、溶剂化物、水合物或立体异构体；

(2) 选自以下的第二种治疗剂：胰岛素增敏剂、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素、抗高血脂药、血浆 HDL 升高药、HMG-CoA 还原酶抑制剂、他汀类、酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗肥胖化合物、抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素和司匹林；和

(3) 任意的可药用载体。

8、一种调节过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的方法，该方法包括将所述受体与权利要求 1-5 的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合

物接触的步骤。

9、权利要求8的方法，其中 PPAR 为 α -受体。

10、权利要求8的方法，其中 PPAR 为 γ -受体。

11、权利要求8的方法，其中 PPAR 为 α/γ -受体。

12、一种治疗哺乳动物由 PPAR γ 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

13、一种治疗哺乳动物由 PPAR α 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

14、一种治疗哺乳动物由 PPAR α/γ 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

15、一种治疗哺乳动物由 PPAR γ 部分激动剂介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

16、一种降低哺乳动物血糖的方法，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

17、一种治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述疾病或病症选自高血糖症、异常脂血症、II型糖尿病、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和胰岛素抗性是因素之一的其它疾病，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

18、一种治疗哺乳动物糖尿病的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求1-5的化合物的步骤。

19、一种治疗哺乳动物心血管疾病的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求1-5的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物的步骤。

20、一种治疗哺乳动物X综合征的方法，该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的权利要求1-5的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物的步骤。

21、一种治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述疾病或病症选自高血

糖症、异常脂血症、II型糖尿病、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和胰岛素抗性是因素之一的其它疾病，该方法包括给予有效量的权利要求1-5的化合物和有效量的第二种治疗剂的步骤，所述第二种治疗剂选自胰岛素增敏剂、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素、抗高血脂药、血浆HDL升高药、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、酰基CoA:胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗肥胖化合物、抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素和阿司匹林。

22、权利要求1-5的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物在制备用于治疗由PPAR介导的疾病的药物中的用途。

23、权利要求1-5的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

选择性过氧化物酶体增植物激活受体调节剂

发明领域

本发明涉及选择性过氧化物酶体增植物激活受体调节剂(SPPARM)化合物,更具体而言,涉及 PPAR γ 部分激动剂化合物,所述化合物可以用于治疗和/或预防由 PPAR 调节的疾病。

发明背景

过氧化物酶体增植物激活受体(PPARs)是可被脂肪酸和脂肪酸代谢物激活的核受体基因家族的成员。PPARs 属于核受体亚型,与 9-顺视黄酸受体(RXR)的杂二聚体形式发挥作用。在从非洲爪蟾属到人的各个种属中发现了三种受体亚型,分别称为 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 。

PPAR α 是肝脏中的主要亚型,促进了对过氧化物酶体增植物发挥其多效性作用的机理的分析。PPAR α 可被许多中等链长的和长链的脂肪酸所激活,并且其与脂肪酸的 β -氧化刺激有关。在啮齿动物和 humans 中,PPAR α 还与贝特类和脂肪酸的活性有关。苯氧酸(fibric acid)衍生物例如氟贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特、苄氟贝特和依托贝特以及吉非贝齐使血浆甘油三酯大量减少和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇的中度减少,因此它们特别适合用于治疗高甘油三酯血症。

PPAR γ 是脂肪组织中的主要亚型,与脂肪细胞分化程序的激活有关。PPAR γ 不参与刺激肝脏中过氧化物酶体的增殖。PPAR γ 有两种异构体: PPAR γ 1 和 PPAR γ 2, 它们的不同仅仅在于 PPAR γ 2 在氨基末端存在另外 28 个氨基酸。PPAR γ 受体的 DNA 序列在 Elbrecht 等的 BBRC 224; 431-437(1996)中有描述。尽管包括贝特类和脂肪酸在内的过氧化物酶体增植物激活 PPAR 的转录活性,但只有前列腺素 J₂ 衍生物已经被鉴定为 PPAR γ 的天然配体,其还可以与抗糖尿病药噻唑烷二酮类高亲和性结合。在确定 PPAR α 和 PPAR γ 分别是贝特类和格列酮类药物的受体后,它们在

脂类和碳水化合物代谢中的生理学功能即被揭示。

在糖尿病、心血管疾病、肥胖症和胃肠疾病例如炎性肠疾病以及其它与炎症有关的疾病中均涉及 PPAR α 和 PPAR γ 受体。所述的与炎症有关的疾病包括但不限于阿尔茨海默病、局限性回肠炎、类风湿性关节炎、银屑病和缺血再灌注损伤。不同的是,据报道 PPAR δ (也称为 PPAR β 和 NUC1) 并不是任何已知类药物分子的受体,其在哺乳动物生理学中的作用还不确定。人核受体基因 PPAR δ (hPPAR δ) 已经从骨肉瘤细胞 cDNA 库中克隆出来,并由 A. Schmidt 等在 *molecular Endocrinology*, 6: 1634-1641(1992) 中有详细描述。

糖尿病是这样一种疾病,在该疾病中哺乳动物调节血糖水平的能力受损,原因是哺乳动物将葡萄糖转化为糖原储存在肌肉和肝脏细胞中的能力降低。在 I 型糖尿病中,这种葡萄糖储存能力的降低是由于胰岛素产生减少导致的。“II 型糖尿病”或“非胰岛素依赖型糖尿病”(NIDDM)是糖尿病的一种形式,其是由在主要胰岛素敏感组织、肌肉、肝脏和脂肪组织中对胰岛素刺激或葡萄糖和脂类代谢调节作用的极度抗性引起的。这种对胰岛素应答的抗性导致胰岛素不能充分激活葡萄糖在肌肉中的摄取、氧化和储存并且不能充分遏制脂肪组织中的脂解作用以及肝脏中的葡萄糖产生和分泌。当这些细胞变得对胰岛素不敏感时,机体尽力通过生成异常高水平的胰岛素来补偿,结果导致高胰岛素血症。高胰岛素血症伴随有高血压和体重增加。由于胰岛素促进胰岛素敏感细胞从血液中摄取葡萄糖、氨基酸和甘油三酯,所以胰岛素不敏感可以导致甘油三酯和 LDL(已知是“坏的”胆固醇)水平升高,它们是心血管疾病的危险因素。包括高胰岛素血症以及高血压、体重增加、甘油三酯升高和 LDL 升高的症状群被称为 X 综合征。

高脂血症是以血清脂类例如胆固醇、甘油三酯和磷脂异常升高为特征的疾病。这些脂类在血浆溶液中不能自由地循环,而是与蛋白质结合,以被称为脂蛋白的大分子复合物形式被转运。高脂血症的一种形式是高胆固醇血症,其特征是存在 LDL 胆固醇水平升高。高胆固醇血症的最初治疗通常是采用低脂肪和低胆固醇饮食结合适宜的体育锻炼。如果单独通过饮食和锻炼未达到 LDL 降低的目标,那么就开始药物干预。所希望的是降低升

高的 LDL 胆固醇水平并升高 HDL 胆固醇水平。一般而言,已经发现 HDL 水平升高与冠心病(CHD)危险降低有关。参见 Gordon 等, *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer 等, *N. England J. Med.*, 325, 373-381 (1991)和 Kannel 等, *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979)。升高 HDL 的药物的实例是烟酸,但获得 HDL 升高所需的量会引起不希望的作用,例如潮红。

目前有数种可用于治疗糖尿病的疗法,但是这些疗法仍不能令人满意并存在一些限制。尽管体育锻炼和减少卡路里的饮食摄入可改善糖尿病性病征,但由于久坐的生活方式和过量的食物消耗、尤其是含高脂肪的食物的消耗导致该方法的依从性差。因此当疾病处于恶化中时,用降血糖药例如磺酰脲类(如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲和醋磺己脲)和双胍类(如苯乙双胍和二甲双胍)治疗通常是必需的。当疾病处于恶化中时,磺酰脲类刺激胰腺的 β 细胞分泌更多的胰岛素。但是, β 细胞的响应最终衰退,因此需要用胰岛素注射进行治疗。另外,磺酰脲治疗和胰岛素注射都有低血糖性昏迷的危及生命的副作用,因此使用这些治疗的患者必须小心地控制剂量。

已经充分证明患有糖尿病(I 型和 II 型)的患者的改善的血糖控制伴随有减少的微血管并发症(DCCT 和 UKPDS)。由于对 II 型糖尿病患者长期保持充分的血糖控制很困难,因此在 II 型糖尿病的治疗中正在越来越多地使用胰岛素增敏剂。还有越来越多的证据表明 PPAR γ 激动剂、胰岛素增敏剂在 II 型糖尿病的治疗中可能还具有改善血糖控制以外的益处。

在最近的十年中,出现了一类被称为噻唑烷二酮类(TZD)的化合物(如美国专利 US 5,089,514; 4,342,771; 4,367,234; 4,340,605; 和 5,306,726),其是有效的抗糖尿病药,已经证明其可增加胰岛素敏感组织例如骨骼肌、肝脏和脂肪组织对胰岛素的敏感性。增加胰岛素的敏感性而不是增加血液中胰岛素的量减少了低血糖性昏迷的可能性。尽管已经证明噻唑烷二酮类通过与 PPAR γ 受体结合而增加胰岛素敏感性,但这种治疗也产生不希望的副作用例如体重增加和水肿,对于曲格列酮,产生肝毒性。

PPAR γ 部分激动剂活性可能变得具有截然不同的优势,因为许多研究表明 PPAR γ 部分激动剂包括选择性 PPAR 调节剂(SPPARMs)与完全

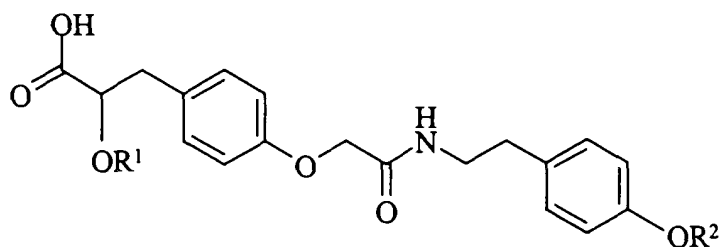
激动剂相比副作用特别是体重增加和水肿有所改善。见Rocchi S等人, *molecular Cell*, 8: 737-747 (2001); Berger JP等人, *mol Endocrinol* 17: 662-676 (2003); Shimaya A等人, *Metabolism* 49: 411-417 (2000); Chakrabarti R等人, *Diabetes* 52 (增刊1) p601 (摘要) (2003); Kawai T, 等人, *Metabolism*, 48: 1102-1107 (1999); 和 Wulff E等人, *Diabetes* 52 (增刊1) p 594 (摘要) (2003)。

也有报道, 不是 TZDs 的化合物用作 PPAR 调节剂。Adams 等人 (WO 97/28115, WO 97/28135 和美国专利 5,895,051) 公开了用于治疗肥胖和抗糖尿病的化合物——乙酰苯酚。Leibowitz 等人 (WO 97/28149) 公开了是 PPAR δ 激动剂的用于治疗心血管疾病及其相关疾病的化合物。Brooks 等人 (WO 02/100813) 公开了用于治疗 II 型糖尿病和其它 PPAR 介导的疾病和病症的 PPAR 调节剂化合物。Ferritto Crespo 等人 (WO 2004/000789) 公开了酰胺连接剂 PPAR 调节剂化合物。

考虑到以上所述, 本发明的目的是提供新的调节 PPAR 受体以预防、治疗和/或减轻这些疾病或病症同时减轻与现行治疗相关的一种或多种不需要的副作用的新药物。

发明概述

本发明的一个实施方案是具有结构式 I 的选择性过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂 (SPPARM) 化合物或具有 PPAR γ 部分激动剂活性的化合物,



I

及其可药用的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体, 其中:

R¹ 和 R² 彼此独立地为甲基或乙基。

本发明的化合物可用于治疗和/或预防疾病或病症, 包括高血糖症、异

常脂血症(dyslipidemia)、II型糖尿病、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和胰岛素抗性是因素之一的其它疾病。

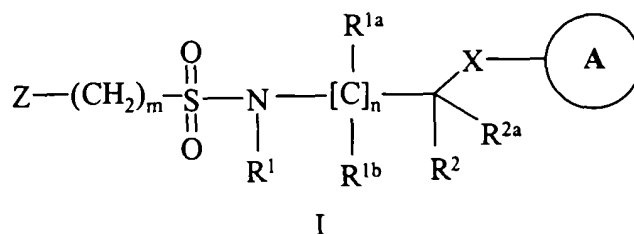
在一个实施方案中,本发明还涉及包含本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物、水合物以及可药用载体的药物组合物。在本发明的范围内还包括含有其它治疗剂、本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物、水合物以及任选的可药用载体的药物组合物。

在另一个实施方案,本发明涉及通过使所述受体与本发明的化合物及其可药用的盐、溶剂化物和/或水合物接触来调节PPAR的方法。

发明详述

本发明涉及过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动剂,更具体而言,本发明涉及选择性氧化物酶体增殖物激活受体调节剂(SPPARM)化合物或具有PPAR γ 部分激动剂活性的化合物,可以用于治疗和/或预防由PPAR调节的病症,如II型糖尿病、高血糖症、异常脂血症、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和其它相关性疾病。

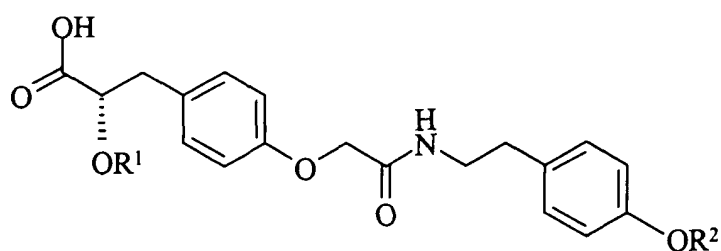
本发明的一个实施方案是具有结构式I的选择性过氧化物酶体增殖物激活受体调节剂(SPPARM)化合物或具有PPAR γ 部分激动剂活性的化合物,



或其可药用的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体,其中:

R^1 和 R^2 彼此独立地为甲基或乙基。

本发明优选的一个实施方案是具有结构式II的化合物,



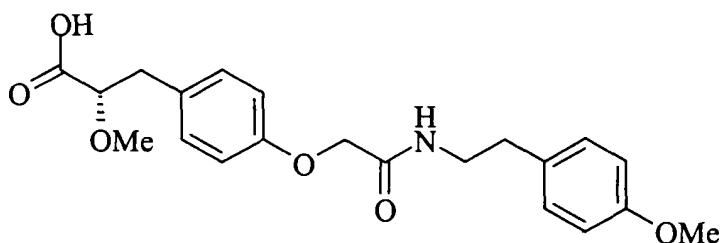
II

或其可药用的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体，其中：

R^1 和 R^2 彼此独立地为甲基或乙基。

本发明另一优选的实施方案是具有结构式 III 的化合物

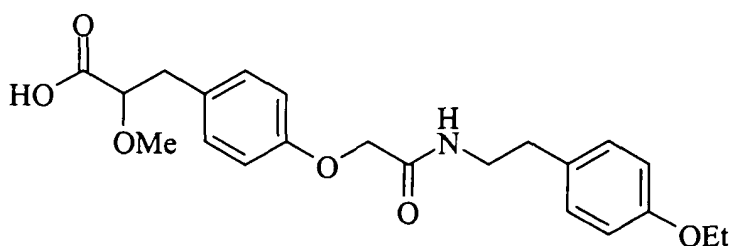
(2S)-3-(4-{[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸，



III

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

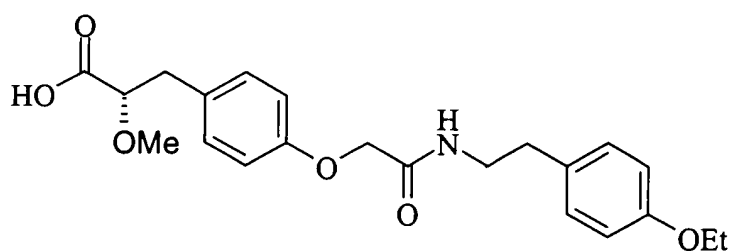
本发明更优选的实施方案是具有结构式 IV 的化合物 3-(4-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸，



IV

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

本发明更优选的实施方案是具有结构式 V 的化合物 (S)-3-(4-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸，



V

或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

本发明还包括药物组合物，该药物组合物包含可药用载体和本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物。

本发明还包括药物组合物，该药物组合物包含：

(1)本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体；

(2)选自以下的第二种治疗剂：胰岛素增敏剂、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素、抗高血脂药、血浆 HDL 升高药、HMG-CoA 还原酶抑制剂、他汀类、酰基 CoA：胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗肥胖化合物、抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素和阿司匹林；和

(3)任选的可药用载体。

本发明还包括调节过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的方法，该方法包括使所述受体与本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物相接触的步骤。

本发明还包括如上所述的方法，其中 PPAR 是 α -受体。

本发明还包括如上所述的方法，其中 PPAR 是 γ -受体。

本发明还包括如上所述的方法，其中 PPAR 是 α/γ -受体。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物由 PPAR- γ 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物由 PPAR- α 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物由 PPAR- α/γ 介导的疾病或病症的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物由 PPAR- γ 部分激动剂介导的疾病

或病症的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括降低哺乳动物血糖的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物选自以下的疾病或病症的方法：高血糖症、异常脂血症、II型糖尿病、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和胰岛素抗性是因素之一的其它疾病，该方法包括给予有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物糖尿病的方法，该方法包括对哺乳动物给予治疗有效量的本发明的化合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物心血管疾病的方法，该方法包括对哺乳动物给予治疗有效量的本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物X综合征的方法，该方法包括对哺乳动物给予治疗有效量的本发明的化合物或其可药用的盐、溶剂化物或水合物的步骤。

本发明还包括治疗或预防哺乳动物选自以下的疾病或病症的方法：高血糖症、异常脂血症、II型糖尿病、I型糖尿病、高甘油三酯血症、X综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压、肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛、神经性食欲缺乏、心血管疾病和胰岛素抗性是因素之一的其它疾病，该方法包括给予有效量的本发明的化合物和有效量的第二种治疗剂的步骤，所述的第二种治疗剂选自胰岛素增敏剂、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、胰岛素、抗高血脂药、血浆HDL升高药、HMG-CoA还原酶抑制剂、他汀类、酰基CoA：胆固醇酰基转移酶抑制剂、抗肥胖化合物、抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素和阿司匹林。

本发明还包括本发明的化合物和其可药用的盐、溶剂化物或水合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗由PPAR调节的病症。

本发明还包括本发明的化合物和其可药用的盐、溶剂化物或水合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗糖尿病。

除非另外指出，否则用于描述本发明的术语具有以下含义。

术语“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

术语“活性成分”意指被式I概括描述的化合物和这些化合物的盐、溶剂化物和前药。

术语“可药用的”意指载体、稀释剂、赋形剂和盐必须与组合物的其它成分相容并且对其接受者无害。本发明的药物组合物可以用众所周知的和易于获得的成分通过本领域公知的方法制备。

“预防”意指减少接受者遭遇或发生本文中所述的任何病理学病症的可能性。

“治疗”意指调节疾病或病症，并防止或减轻其进一步的发展或改善与所述疾病或病症相关的症状。

“药有效量”意指本发明的化合物或其盐、溶剂化物、水合物或前药的可引起组织、系统或哺乳动物生物学或医学反应的量。这样的量可以预防性地给予于被认为易于发生疾病或病症的患者。当预防性地给予于患者时，这样的量还可以有效地预防或减轻所调节病症的严重程度。这样的量旨在包括足以调节 PPAR 受体例如 PPAR α 、PPAR γ 或 PPAR α/γ 受体以调节疾病或病症的量。PPAR 受体介导的病症包括例如糖尿病、心血管疾病、X 综合征、肥胖症和胃肠疾病。与 PPAR 受体调节相关的其它病症包括与炎症有关的病症，其包括例如 IBD(炎症性肠病)、类风湿性关节炎、银屑病、阿尔茨海默病、局限性回肠炎和缺血再灌注损伤(中风和心肌梗死)。

“哺乳动物”是指分类学上哺乳类成员的各种动物。哺乳类包括人、猴、黑猩猩、大猩猩、牛、猪、马、羊、犬、猫、小鼠、大鼠等。

对人的给予是最优选的。被给予本发明化合物和组合物的人患有疾病或病症，在这些疾病或病症中没有医药干预就无法充分控制血糖水平，但患者的血液中存在内源性胰岛素。非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)是一种慢性疾病或病症，其特征是血液中存在胰岛素，甚至存在高于正常水平的

胰岛素，但是组织对胰岛素的作用有抗性或缺乏敏感性。

本领域技术人员可认识到本发明化合物中存在立构中心。因此，本发明包括本文要求保护化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体，包括外消旋化合物和光学活性异构体。

本发明化合物含有一个或多个手性中心，存在不同的光学活性形式。当本发明化合物含有一个手性中心时，化合物存在两种对映体形式，本发明包括两种对映体和对映体的混合物，例如外消旋混合物。终产物、中间体或起始原料的拆分可以通过本领域已知的任何适宜的方法来实现，例如通过形成可以通过结晶分离的非对映异构体盐；形成可以通过结晶或气相-液相或液相色谱分离的非对映异构体衍生物或复合物；使一种对映体与对映体特异性试剂进行选择反应例如酶促酯化；和在手性环境例如在手性载体(例如结合有手性配体的二氧化硅或在手性溶剂存在下)上进行气相-液相或液相色谱法。还参见 E.L. Eliel 的 *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Mcgraw Hill, 1962) 和 S.H. Wilen 的 *Tables of Resolving Agents*。应当理解的是，当通过上述分离方法之一将所需对映体转化为另一种化学实体时，需要进行其它步骤以释放出所需的对映体形式。或者，可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成或通过用不对称转化将一种对映体转化为另一种对映体来合成特异性对映体。

当本发明化合物具有多于一个手性取代基时，其可以存在非对映异构体形式。非对映异构体对可以通过本领域技术人员已知的方法分离，例如色谱法或结晶法，每对中的单个对映异构体可以按照上述方法分离。本发明包括式 I 化合物的每种非对映异构体及其混合物。

本发明某些化合物可以存在不同的稳定的构象形式，其是可以分离的。由绕不对称单键的旋转受限(例如由于立体位阻或环张力)造成的扭转不对称使得可以分离不同的构象异构体。本发明包括式 I 化合物的每种构象异构体及其混合物。

本发明某些化合物可以以两性离子形式存在，本发明包括式 I 化合物的每种两性离子形式及其混合物。

本发明某些化合物及其盐可以以一种以上的晶形存在。式 I 化合物的

多晶型物构成本发明的一部分，可以通过将式 I 化合物在不同条件下结晶来制备，例如使用不同的溶剂或不同的溶剂混合物来重结晶；在不同的温度下结晶；在结晶期间使用从非常快至非常慢的不同的冷却方式。多晶型物还可以通过加热或熔化式 I 化合物、然后逐渐或快速冷却来制备。多晶型物的存在可以通过固体探针 NMR 光谱法、IR 光谱法、差示扫描量热法、粉末 X-射线衍射法或其它可用的技术来确定。

本发明某些化合物及其盐可以以一种以上的晶形存在，本发明包括每种晶形和其混合物。

某些本发明化合物及其盐还可以以溶剂化物形式存在，例如水合物，本发明包括每种溶剂化物和其混合物。

“可药用的盐”意指对哺乳动物基本上无毒的式 I 化合物的盐。典型的可药用盐包括那些通过使本发明的化合物与无机酸或有机酸、有机碱或无机碱反应制备的盐。这样的盐分别被称为碱加成盐。应当认识到形成本发明任何盐的一部分的具体配对离子不是至关重要的性质，只要该盐作为一个整体是可药用的且配对离子对整个盐不产生不希望的性质即可。

凭借其酸性部分，本发明化合物可以与可药用的碱形成盐。碱加成盐的一些例子包括金属盐例如铝盐；碱金属盐例如锂盐、钠盐或钾盐；和碱土金属盐例如钙盐、镁盐；铵盐或取代的铵盐。取代的铵盐的例子包括，例如与低级烷基胺例如三甲胺和三乙胺的盐；与羟基烷基胺例如 2-羟基乙胺、二-(2-羟基乙基)-胺或三-(2-羟基乙基)-胺的盐；与环烷基胺例如二环己基胺或二苄基哌啶、N-苄基-β-苯乙胺、脱氢枞胺、N,N'-二脱氢-枞胺、葡萄糖胺、N-哌嗪甲基葡萄糖胺的盐；与吡啶类碱例如吡啶、可力丁、奎宁或喹啉的盐；以及碱性氨基酸例如赖氨酸和精氨酸的盐。

无机碱的例子包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。

被碱性基团取代的本发明化合物可以以与可药用酸的盐形式存在。本发明包括这样的盐。这样的盐的例子包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐[如 (+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物]、琥珀酸盐、

苯甲酸盐和与氨基酸例如谷氨酸的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

本发明某些化合物及其盐还可以以溶剂化物的形式,例如水合物存在,本发明包括每种溶剂化物和其混合物。

本发明的化合物结合并激活 PPAR,降低葡萄糖、胰岛素、甘油三酯、脂肪酸和/或胆固醇中的一种或多种,因此可用于治疗和/或预防高血糖症、异常脂血症,特别是II型糖尿病,以及其它疾病,包括 X 综合征、I型糖尿病、高甘油三酯血症、胰岛素抗性、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、心力衰竭、凝血病、高血压和心血管疾病,尤其是动脉硬化。另外,还表明这些化合物在患有病症例如肥胖症、食欲缺乏、食欲过盛和神经性食欲缺乏的患者中可用于调节食欲和食物摄入。

本发明的化合物和组合物还可用于治疗急性或短暂性胰岛素敏感性病症,这些病症有时在手术、外伤、心肌梗塞等之后发生。本发明的化合物和组合物还可用于降低血清甘油三酯水平。不管是由遗传因素还是由高脂肪饮食引起的升高的甘油三酯水平是发生心脏病、中风和循环系统病症和疾病的危险因素。普通内科医生知道如何鉴定能从给予本发明的化合物和组合物中受益的人。

本发明还提供了治疗和/或预防人或非人哺乳动物高血糖症的方法,该方法包括给予有此需要的高血糖人或非人哺乳动物有效、无毒量的式I化合物或其互变异构形式和/或其可药用的盐和/或其可药用的溶剂化物。

本发明的化合物可用作治疗物质,用于预防或治疗人或非人哺乳动物 X 综合征、糖尿病和相关的内分泌和心血管病症和疾病。

本发明还涉及如上所述利用式 I 化合物来制备用于治疗哺乳动物由 PPAR α 、PPAR γ 、PPAR γ 部分激动剂或 PPAR α/γ 双重激动剂介导的病症或疾病的药物。

治疗有效量的本发明化合物可用于制备药物,所述药物可用于治疗哺乳动物、尤其是人 X 综合征、糖尿病,治疗肥胖症,降低甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白的血浆水平,用于治疗、预防或减轻发生动脉硬化的危险,用于预防或减轻患原发性或继发性动脉粥样硬化疾病的风险。

另外，有效量的本发明化合物和治疗有效量的一种或多种选自抗高血脂药、血浆 HDL 升高药、抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素、阿司匹林、胰岛素促分泌剂、胰岛素等的活性剂可一起用于制备可用于上述治疗的药物。

有利的是，含有本发明化合物或其盐的组合物可以以剂量单位形式提供，优选每个剂量单位含有约 1 至约 500mg。应当理解的是，将给予的本发明化合物的量由内科医生考虑所有相关的因素来确定。

X 综合征包括糖尿病前胰岛素抗性综合征(pre-diabetes insulin resistance syndrome)和由其引起的并发症、胰岛素抗性、非胰岛素依赖型糖尿病、异常脂血症、高血糖性肥胖症、凝血病、高血压和其它与糖尿病相关的并发症。本文中所提及的方法和治疗包括上述的那些，并包括下述任何一种或任何组合的治疗和/或预防：糖尿病前胰岛素抗性综合征、由其引起的并发症、胰岛素抗性、II 型或非胰岛素依赖型糖尿病、异常脂血症、高血糖症、肥胖症和与糖尿病相关的并发症，包括心血管疾病，尤其是动脉硬化。

本发明的化合物可以被有效地单独使用或者根据所需的目标治疗与一种或多种其它活性剂联合使用。组合疗法包括给予含有本发明化合物和一种或多种其它活性剂的单个药物剂量组合物以及给予独立药物剂量形式的本发明化合物和每种活性剂。例如，本发明化合物或其盐和胰岛素促分泌剂例如双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、磺酰脲类、胰岛素或 α -葡萄糖苷酶抑制剂可以以单个口服剂量组合物如片剂或胶囊剂形式被一起给予患者或者以独立口服剂量形式给予每种药物。当使用独立的剂量时，本发明化合物和一种或多种其它活性剂可以基本上在相同的时间(即同时给予)或在分别交错的时间(即相继给予)；组合疗法应理解为包括所有这些给药方案。

组合治疗或预防动脉硬化的例子可包括给予本发明化合物或其盐以及与之组合的一种或多种第二种活性治疗剂：抗高血脂药；血浆 HDL 升高药；抗高胆固醇血症药、贝特类、维生素、阿司匹林等。如上所述，本发明化合物可以与一种以上的其它活性剂组合给予。

组合疗法的另一个例子可以在治疗糖尿病和相关病症中发现，其中本发明化合物或其盐可以有效地与第二种活性治疗剂组合使用，所述的第二种活性治疗剂例如磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、其它胰岛素促分泌剂、胰岛素以及上述用于治疗动脉硬化的活性剂。

第二种治疗剂的例子有胰岛素增敏剂、PPAR γ 激动剂、格列酮类、曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、BRL 49653、双胍类、二甲双胍、苯乙双胍、胰岛素、胰岛素模拟物(minetics)、磺酰脲类、甲苯磺丁脲、格列吡嗪、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、阿卡波糖、降胆固醇药、HMG-CoA 还原酶抑制剂、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、利伐他汀(rivastatin)、其它他汀类、螯合剂类(sequestrates)、考来烯胺、考来替泊、交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物、烟醇、烟酸：烟酸盐、PPAR α 激动剂、非诺贝酸衍生物、吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、胆固醇吸收抑制剂、 β -谷甾醇、酰基 CoA：胆固醇酰基转移酶抑制剂、甲亚油酰胺、普罗布考、PPAR δ 激动剂、抗肥胖化合物、芬氟拉明、右旋芬氟拉明、phentiramine、sulbitramine、奥利司他、神经肽 Y5 抑制剂、 β_3 肾上腺素能受体激动剂和回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂。

本发明的化合物和其可药用的盐、溶剂化物和水合物具有有价值的药理学性质，可以被用于含有治疗有效量的本发明的化合物或其可药用的盐、酯或前药以及与之组合的一种或多种可药用赋形剂的药物组合物中。赋形剂为惰性物质，例如但不限于载体、稀释剂、填充剂、矫味剂、甜味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、湿润剂、粘合剂、崩解剂、包囊材料和其它常规辅料。适合的赋形剂取决于所选择的给予途径。药物组合物通常含有约1%至约99%重量的活性成分，所述活性成分是本发明的化合物。

优选地，药物剂型为单位剂量形式。“单位剂量形式”为物理上离散的单位，其含有适于给予人类个体或其它哺乳动物的单位剂量。例如，单位剂量形式可以是胶囊剂或片剂或多个胶囊剂或片剂。“单位剂量”为与一种或多种可药用的赋形剂组合的本发明活性化合物的预定量，该量被预测可产生所希望的治疗效果。单位剂量中活性成分的量可以根据所涉及的具体

治疗进行变化或调整，从约 0.1 至约 1000mg 或更多不等。

使用本发明化合物的给药方案由医学或兽医学领域的普通技术人员考虑各种因素来选择，所述的因素包括例如但不限于接受者的种属、年龄、体重、性别、医疗状况、所治疗病症的严重性、给予途径、接受者的代谢和排泄功能水平、所采用的剂量形式、所采用的具体化合物和其盐等。

优选地，本发明的化合物以单个日剂量给予，或者总的日剂量可以被分成每天两次、三次或更多次的分剂量给予。当给药是通过透皮形式进行时，给予是连续的。

本发明的药物组合物的适宜的给予途径包括例如口服、滴眼、直肠、经粘膜、局部或经肠给予；胃肠外给药(快速浓注(bolus)或输注)，包括肌肉内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。本发明的化合物还可以以靶向药物释放系统给予，例如以内皮细胞特异性抗体包被的脂质体给予。

对于口服给予，本发明的化合物可通过将活性化合物与本领域公知的可药用载体混合而容易地配制。这样的载体可使本发明的化合物能被配制为片剂、丸剂、散剂、香囊剂、颗粒剂、糖衣丸、胶囊剂、液体制剂、酏剂、酞剂、凝胶剂、乳剂、糖浆剂、膏剂(slurry)、混悬剂等，用于受治疗患者口服摄入。用于口服使用的药物制剂可以通过以下方法获得：将活性化合物与固体赋形剂混合，任选地将得到的混合物粉碎，如果需要，在加入适宜的辅剂后制成颗粒混合物以得到片剂或糖衣丸的芯。

对于片剂或胶囊剂形式的口服给予，活性成分可以与口服、无毒、可药用的载体，例如但不限于乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、碳酸钠、甘露醇、山梨醇等；任选地与崩解剂，例如但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶、海藻酸或其盐如藻酸钠等；任选地与粘合剂，例如但不限于明胶、阿拉伯胶、天然蔗糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的树胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等；任选地与润滑剂，例如但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、滑石粉等组合。当剂量单位形式为胶囊剂时，除上

述类型的物质以外，其还可以含有液体载体例如脂肪油。

固体形式包括散剂、片剂和胶囊剂。固体载体可以是一种或多种物质，其还可以用作矫味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和包囊材料。

在散剂中，载体为精细粉碎的固体，其与精细粉碎的活性成分相混合。在片剂中，活性成分以合适的比例与具有必需粘合性质的载体相混合并被压制成所需的形状和大小。

各种其它物质可以以包衣形式存在或者存在的目的是改变剂量单位的物理形式。例如，片剂可以用虫胶、蔗糖或这两者包衣。除活性成分外，糖浆剂或酏剂还可以含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的 p -羟基苯甲酸甲酯和 p -羟基苯甲酸丙酯、染料和矫味剂例如樱桃味或橙味矫味剂。

无菌液体包括混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。活性成分可以被溶解或混悬在可药用载体例如无菌水、无菌有机溶剂或无菌水和无菌有机溶剂的混合物中。

活性成分还可以被溶解在适宜的有机溶剂例如含水丙二醇中。其它组合物可以通过将精细粉碎的活性成分分散在淀粉或羧甲基纤维素钠的水溶液或适宜的油中来制备。

糖衣丸芯可以具有适宜的包衣。对于此目的，可以使用浓糖溶液，其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、膜溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可以加至片剂或糖丸剂的包衣中，以鉴别或表示不同的活性化合物剂量组合。

可口服使用的药物制剂包括明胶制成的配合插入式(push-fit)胶囊，以及明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制成的密封软胶囊。配合插入式胶囊可以含有活性成分以及与之混合的填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂。在软胶囊中，活性化合物可以被溶解或混悬在适宜的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外，可以加入稳定剂。

所有用于口服给予的制剂应当具有适于这种给予的剂量。用于口服给予特别适合的组合物是单位剂量形式例如片剂和胶囊剂。

对于胃肠外给予，本发明的化合物或其盐可以与无菌水性介质或有机介质混合以形成可注射的溶液或混悬液。用于注射的制剂可以是单位剂量形式，例如在安瓿中或在加入了防腐剂的多个剂量容器中。组合物可以采用的形式是例如在油性或水性介质中的混悬剂、溶液剂或乳剂，可以含有制剂物质例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散物和用于即时制备无菌注射溶液或分散物的无菌粉末。在所有情况下，制剂必须是无菌的，其流动性必须适合每种可用的注射器。在制备和储存条件下其必须是稳定的，并且必须被进行防腐处理以对抗任何污染。载体可以是溶剂或分散介质，包括例如水、优选生理相容性缓冲液例如 Hank 氏溶液、Ringer 氏溶液或生理盐水缓冲液、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的适宜的混合物和植物油。在普通储存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

然后，以此方式制备的可注射的溶液可以被静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内给予，对于人优选肌肉内给予。

对于经粘膜给予，在制剂中可以使用有助于穿透屏障的渗透剂。这类渗透剂一般是本领域中所公知的。活性化合物还可以以例如液体滴剂或喷雾剂形式被鼻内给予。

对于口腔给予，组合物可以采用以常规方法配制的片剂或锭剂形式。

对于吸入给予，本发明所用的化合物可以方便地以干粉吸入剂形式或以气雾喷雾形式由加压包装或喷雾器中递送，使用适宜的抛射剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气雾剂的情况下，剂量单位可以通过提供一个用于递送计量量的阀门来确定。以吸入剂和吹入剂形式使用的由明胶制成的胶囊剂和药筒可以被配制成含有化合物和适宜粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

本发明的药物组合物可以以本身已知的方法制备，例如通过常规的混合、溶解、制粒、制备糖衣丸、研磨、乳化、包封、包埋或冷冻干燥方法来制备。

在制备本发明的组合物时，活性成分通常与载体混合或被载体稀释或

被包在载体内,其可以是胶囊剂、囊剂、纸或其它容器形式。当载体用作稀释剂时,其可以是固体、冷冻干燥的固体或糊状物、半固体或用作溶媒的液体物质,或者可以是片剂、丸剂、散剂、锭剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(固体形式或在液体介质中)或软膏剂形式,其含有例如高达10%重量的活性化合物。本发明的化合物优选给予前配制。

生物学测定

竞争性置换结合的分析

利用闪烁亲近测定法(SPA)技术、PPAR受体和相应的放射性标记的配位体进行结合分析。利用杆状病毒表达系统来产生PPAR α 和PPAR γ 与其杂二聚体对,类维生素X受体 α 。含有PPAR反应元素(PPREs)的生物素化低聚核苷酸用于将相应的受体二聚体与硅酸钇抗生物素蛋白链菌素-涂层的SPA珠结合。将PPAR γ 和PPAR α -特异性配体用氘标记并用于适宜的对应分析中。扣除非特异性结合(在10 μ M未标记配体存在下测定)后计算各竞争化合物的IC₅₀值(引起50%抑制作用时化合物的浓度)。利用在0.169 nM-10 μ M浓度范围的11点剂量反应曲线来评价化合物。所报道的值代表1-7各独立试验的平均值。

共转染(CTF)分析

使用含有巨细胞病毒启动子的质粒组成性地表达PPAR γ 和PPAR α 。PPAR γ CTF分析的报道质粒含有来自下列基因的PPREs: 乙酰辅酶A氧化酶(AOX); 载脂蛋白A1(ApoA1); 脂蛋白脂肪酶(LPL); 或烯酰-CoA水合酶/3-羟基酰基-CoA脱氢酶(HD)加上萤光素酶报道cDNA上游的胸苷激酶(TK)启动子。也使用PPAR γ 细菌半乳糖苷酶(GAL4)嵌合系统。对于PPAR α 来说, GAL4嵌合系统是标准的CTF分析。所有分析在CV-1细胞中进行。化合物以0.1 nM-10 μ M全对数稀释以一式双份进行测试。与参比分子相比较来测定效力百分数,所述参比分子具有在CTF分析中获得的反映各化合物激动剂活性最大量的效力值。通过用计算机拟合成浓度-反应曲线确定平均有效浓度(EC₅₀)。如果化合物的效力<20%,不计算EC₅₀值。所报道的值代表2-9个独立试验的平均值。

辅助因子补充分析

CTF形式中的哺乳动物-2-杂交分析系统在CV-1细胞中进行。使用下列质粒：编码GAL4 DNA 结合区与PPAR γ 配体结合区的哺乳动物表达启动子；编码VP16反式激活区和各辅助激活物核受体相互作用区的哺乳动物表达启动子：CREB-结合蛋白(CBP)，过氧化物酶体增殖物-激活受体 γ 辅助激活物-1 (PGC-1)，激活信号共合体-2 (ASC-2)，甲状腺素受体-激活的蛋白复合物(TRAP220)和肽C33；和报道质粒(多聚化GAL4 结合部位/最小的TK启动子驱动的荧光素酶cDNA)。将细胞成批转染并用化合物(从0.1 nM到10 μ M全对数稀释)或溶媒处理 24小时。随后，将细胞溶解并测定荧光素酶活性。荧光素酶活性作为判断辅助激活剂和受体之间相互作用的终点。数据用相对PPAR γ 全部激动剂的效力百分数表示，并且代表4-6个独立试验的平均值。

在糖尿病小鼠中进行的葡萄糖、甘油三酯和血细胞比容水平和体重评价

将5周龄的雄性糖尿病(db/db)小鼠(Harlan 实验室，印第安纳波利斯，IN) 圈养在塑料笼(n=6只/笼；笼子大小大约为10"×20"×8"，带有白杨木屑垫料)内，可自由饮水(吸浆管系统—城市自来水)和进食(Purina 5001)。在2周的驯化期之后，将动物(7周)在第0天，在1000-1200h(光照0600h)时放血并基于葡萄糖值确定治疗组(n=5或6天)。在大约0730h时，每天通过灌胃给予化合物或仅给予溶媒治疗。在研究的开始(第0天)和结束(第7或第14天)测体重。在给予最后一个剂量后2-3小时，用肝素化试管采集非禁食动物尾部的血液，然后测定血细胞比容、葡萄糖和甘油三酯水平。葡萄糖和甘油三酯的报道值代表与同窝出生的瘦型小鼠(设定为100%)比较或与葡萄糖标准(基于标准葡萄糖水平为250 mg/dl 计算)比较的标准百分数。利用双侧t-检验评定试验组之间的统计学显著性。

下表显示具有结构式 III 的本发明化合物(2S)-3-(4-{[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸的体外数据，

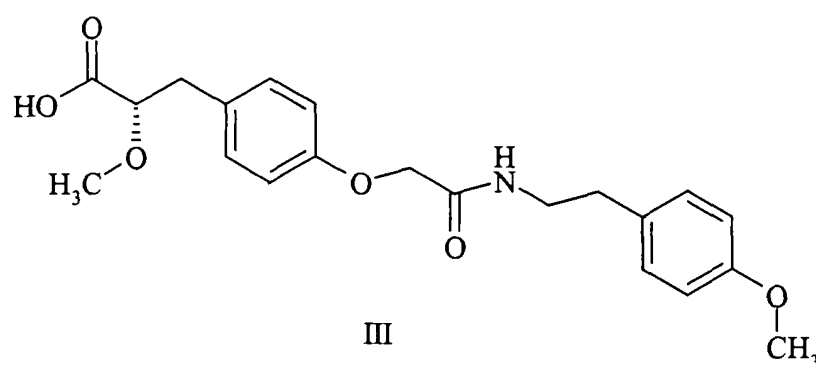


表 1: 结合和 CTF 分析

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Eff (α)	EC ₅₀ (α)	Eff (γ)	EC ₅₀ (γ)
113	52	43	1305	60	1893

表 2: 辅助因子补充分析

CBP Eff	CBP EC ₅₀	PGC1 Eff	PGC1 EC ₅₀	TRAP220 Eff	TRAP220 EC ₅₀	ASC2 Eff	ASC2 EC ₅₀	C33 Eff	C33 EC ₅₀
15	1917	24	2065	7	Eff<20	15	1378	13	3013

表 3: 反应元素分析

Gla4 Eff	Gla4 EC ₅₀	HD Eff	HD EC ₅₀	LPL Eff	LPL EC ₅₀
30	1977	54	1136	86	1419

IC₅₀ 和 EC₅₀ 以 nM 为单位; CTF (Eff)以%效力表示。

如上表所示, 式III化合物是具有PPARα活性的高度亲和力的 PPARγ 部分激动剂。如表1所见, 该化合物与PPARγ结合具有高亲和力(IC₅₀ = 52 nM)并且与PPARα结合具有相对低的亲和力(IC₅₀ = 113)。如共转染和辅助因子补充分析中所证明的, 式III化合物具有PPARγ 部分激动剂活性。如表1和3所见, 所获得的该化合物的PPARγ 效力 (与设定为100%的PPARγ 完全激动剂比较的% 效力)范围为30-86%。另外, 与PPARγ完全激动剂(设定为100%补充: 表2)比较, 该化合物为PPARγ补充辅助因子的能力为7-24%。因此使得式III化合物成为PPARγ 部分激动剂。该化合物也证明具有如表1所示的 PPARα激动剂活性(43% 效力, 1305 nM EC₅₀)。

为了理解式 III 化合物的抗糖尿病效力和副作用, 通过灌胃的方法,

每天以 1、3、10 和 30 mg/kg/天的剂量给予糖尿病 (db/db)小鼠式 III 化合物, 共给予 14 天。在研究开始前(第 0 天)和研究结束(第 14 天), 除体重外, 还测定血浆葡萄糖和血细胞比容水平。式 III 化合物在所有测定剂量下减少血浆葡萄糖水平, 因此显示极好的抗糖尿病效力(标准的 42.7、68.3、96.1 和 109.3 %)。意外地, 在给予式 III 化合物后, 未见代表血浆体积膨胀的血细胞比容水平的剂量依赖性减少。因为抗糖尿病效能与血浆体积膨胀的倾向性是 PPAR γ 完全激动剂共同的特征[Armstrong 和 King (2004), Mudaliar 等人(2003), Nesto 等人(2004)], 申请人的数据提示, 与当前市售的 PPAR γ 激动剂相比, 式 III 化合物可能是改进的治疗 2 型糖尿病的治疗剂。

下表数据显示的是具有结构式 V 的本发明化合物, (S)-3-(4-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸的体外数据,

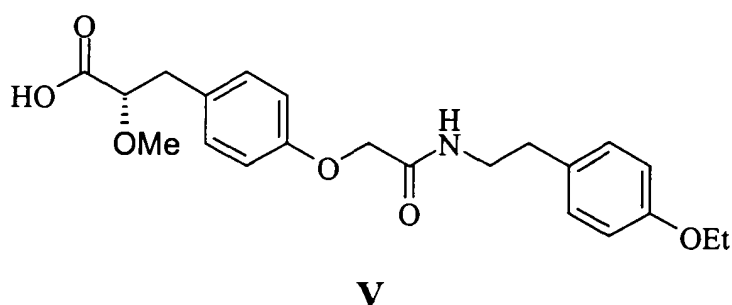


表 1: 结合和 CTF 分析

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Eff (α)	EC ₅₀ (α)	Eff (γ)	EC ₅₀ (γ)
360	30	39	1814	60	1012

表 2: 辅助因子补充分析

CBP Eff	CBP EC ₅₀	PGC1 Eff	PGC1 EC ₅₀	TRAP220 Eff	TRAP220 EC ₅₀	ASC2 Eff	ASC2 EC ₅₀	C33 Eff	C33 EC ₅₀
18	2638	24	2597	16	3063	33	2868	43	2893

表 3: 反应元素分析

Gla4 Eff	Gla4 EC ₅₀	HD Eff	HD EC ₅₀	LPL Eff	LPL EC ₅₀	ApoA1 Eff	ApoA1 EC ₅₀
39	1907	58	1041	80	466	39	335

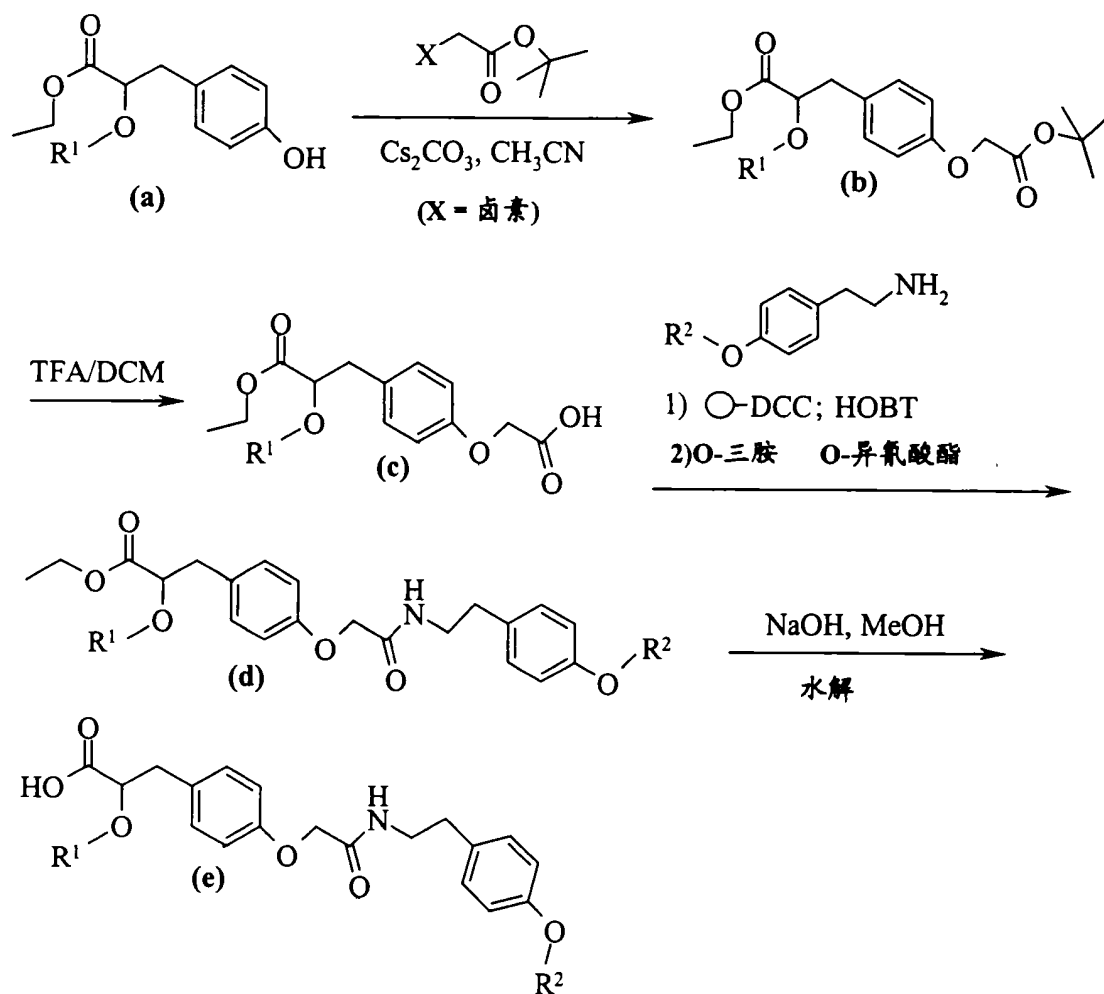
IC₅₀ 和 EC₅₀ 以 nM 为单位; CTF (Eff)以% 效力表示。

如上表所示, 式V化合物是高度亲和力的 PPAR γ 部分激动剂。如表1 所见, 该化合物与PPAR γ 结合具有高亲和力(IC₅₀ = 30 nM)并且与PPAR α 结合具有相对低的亲和力 (IC₅₀ = 360)。式V化合物具有如共转染和辅助因子补充分析中所证明的PPAR γ 部分激动剂活性。如表1和3所见, 所获得的该化合物的PPAR γ 效力(与设定为100%的PPAR γ 完全激动剂比较的% 效力)范围为39-80%。另外, 与PPAR γ 完全激动剂(设定为100%补充: 表2) 比较, 该化合物为PPAR γ 补充辅助因子的能力为 16-43%, 因此使得式V化合物成为PPAR γ 部分激动剂。该化合物也证明具有如表1所示的 PPAR α 激动剂活性(39% 效力, 1814 nM EC₅₀)。

为了理解式 V 化合物的抗糖尿病效力和副作用, 通过灌胃的方法, 每天以 3、10、30 和 100mg/kg/天的剂量给予糖尿病 (db/db)小鼠及其同窝出生的瘦型小鼠(db?/+)式 V 化合物, 共给予 7 天。在研究开始前(第 0 天)和研究结束(第 7 天), 除体重外, 还测定血浆葡萄糖、甘油三酯和血细胞比容水平。式 V 化合物在所有测定剂量下明显减少血浆葡萄糖和甘油三酯水平, 因此显示极好的抗糖尿病效力(葡萄糖: 标准的 61.2、 87.5、 105.6、 110.3%; 甘油三酯: 标准的 108.1、 108.1、 121.1、 130.6%)。意外地, 用式 V 化合物治疗显示, 在任一给予剂量下, 体重增加或血细胞比容水平没有统计学上显著的改变。因为已知 PPAR γ 完全激动剂的抗糖尿病效力伴随明显的体重增加和血浆体积膨胀。本文数据表明, 与当前市售的 PPAR γ 激动剂相比, 式 V 化合物可能是改进的治疗 2 型糖尿病的治疗剂。

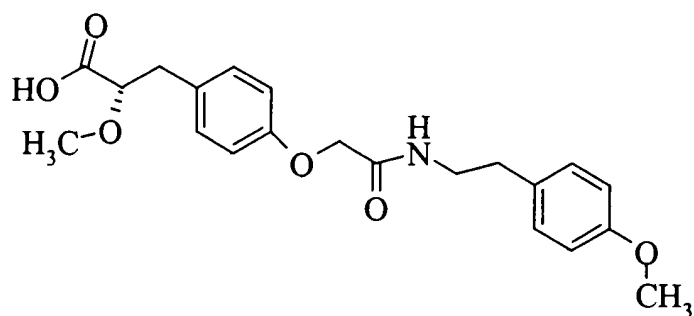
下文所显示的反应方案通常用于举例说明制备本发明化合物的合成途径。下文提供详细的实施例。

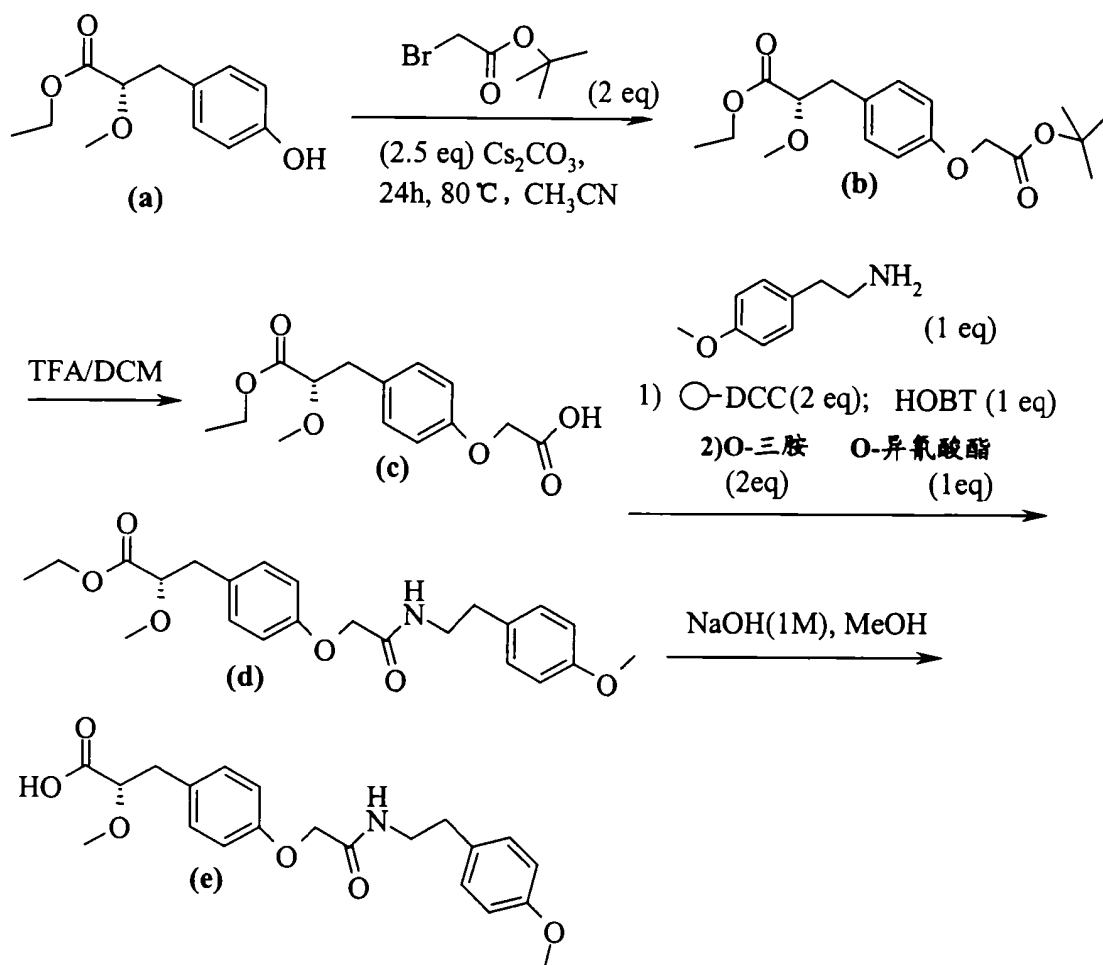
通用反应方案



实施例 1

(2S)-3-(4-{[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



反应方案**步骤 1: 合成化合物(b)**

将化合物(a)溶解在乙腈 (0.1M)中并用 2 当量 2-溴-2-甲基-丙酸叔丁基酯和 2.5 当量碳酸铯处理。将反应物在 80°C 下搅拌大约 24 小时, 过滤, 并浓缩。粗品通过硅胶柱色谱层析纯化(10%乙酸乙酯/己烷)。

步骤 2: 合成化合物(c)

将步骤 1 得到的化合物(b)溶解在三氟乙酸(TFA)和 CH_2Cl_2 (1:1; 0.5M) 中。将反应物搅拌大约 2 小时并浓缩。粗品用于下一步中。

步骤 3: 合成化合物(d)

将步骤 2 得到的化合物(c)溶解在二氯甲烷(DCM) 中并用 2 当量 PS-碳化二亚胺和 1 当量 HOBT 处理, 然后用 1.1 当量 2-(4-乙氧基-苯基)-乙胺处理。将反应物利用轨道搅拌在室温下搅拌大约 10 小时。过滤载体上的试剂并用 DCM 洗涤两次。粗品溶解在 DCM 中, 并加入 PS-三胺

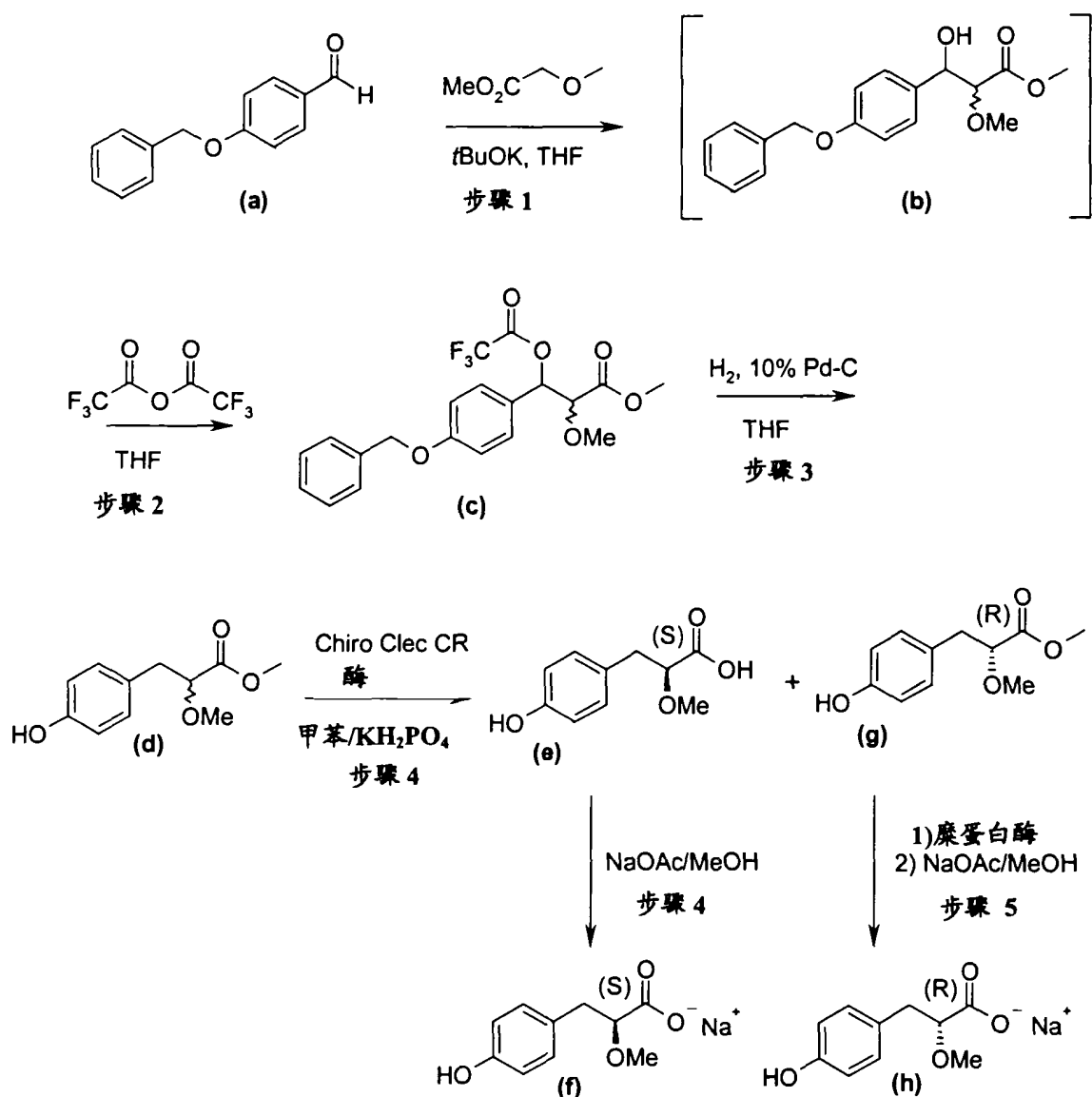
(PS-trisamine 2eq)和 PS-异氰酸酯(1eq)。将反应物利用轨道搅拌在室温下搅拌 2 小时。过滤载体上的清除剂并用 DCM 洗涤两次。除去溶剂, 粗品用于水解步骤中。

步骤 4: 合成化合物(e)

将步骤 3 得到的化合物(d)溶解在 MeOH 中并用 10 当量 1M NaOH 水溶液处理。将反应物在室温下搅拌至通过 HPLC 分析水解结束。加入 1M HCl (1M 水溶液) (直至 pH=3), 并真空除去溶剂。残渣稀释在 CH₂Cl₂/H₂O 中并通过 ChemElute 滤筒过滤。浓缩洗脱液并通过 HPLC-MS 纯化, 得到标题化合物的白色固体。MS (ES) C₂₁H₂₅NO₆ [M-H]⁺: 386; 熔点 97-98°C。

实施例2

(*R*)和(*S*)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐



步骤 1、2 和 3: 合成化合物(d)

(+/-)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯

将叔丁醇钾(1.6 M 的四氢呋喃溶液, 1163mL, 1.86moles)在氮环境下, 在干冰/丙酮浴中冷却至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。在 30-60min 内加入 4-苄氧基苯甲醛 (358.9g, 1.69mole)和甲基甲氧基乙酸酯(184.3mL, 1.86mole)在四氢呋喃 (1076mL)中的混合物。将反应物在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌大约 1-2 h 得到中间体 (b)。在 25min 内, 向中间体(b)中缓慢地加入三氟乙酸酐(710.3g, 3.38mole)的四氢呋喃(1600mL)溶液, 并让反应物温热至不高于 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。将反应物搅拌过夜得到化合物(c)。

将披钨炭(5%, 125.4g)悬浮在四氢呋喃(500mL)中.加入含有化合物(c)的反应混合物(大约 4500mL)并用四氢呋喃(1000mL)冲洗.在室温下,将反应物放置在 25 psig 氢气压的 Parr 振荡器上.反应物在大约 19-32 °C 下氢化 26 h.混合物在 Hyflo Supercel® 上过滤, Parr 振荡器用四氢呋喃(2000mL)冲洗.真空浓缩有机溶液至最低的可能的体积.加入甲苯(2500mL),溶液小心地用 10% NaHCO₃ 溶液(280g 在 2800mL 水中)洗涤.分离两层,有机相用水(2800mL)洗涤.真空浓缩有机相,得到大约 271.8g (76%)化合物(d), (+/-)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯的油状物.

步骤4: 合成化合物(f)

(S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐

将 0.75 M KH₂PO₄ 的溶液用 5 M NaOH 调至 pH = 7.4-7.8. 在适度搅拌下加入 Chiro CLEC CR 酶, 然后加入化合物(d) (10.0g, 47.6mmol)的甲苯(100mL)溶液. 在室温下进行酶水解, 并加入 1 M NaOH, 因为需要保持 pH>6.5. 依赖于酶的活性, 一般在大约 4-36 h 内, 当水层的浓缩液表明转化率为 35-42%时, 停止水解(见下文 HPLC 条件). 将酶从溶液中过滤出来并用 KH₂PO₄ 缓冲溶液 (1-2mL)冲洗. 分离有机相和水相. 将含水部分用 4 M HCl 调至 pH = 1.9-2.1 同时保持温度在 20-25 °C. 含水部分用乙酸异丙酯萃取. 分离两层. 测定乙酸异丙酯部分的体积, 计算化合物(e)的浓度. 将乙酸异丙酯相真空浓缩至 70-80 mg/ml. 测定体积, 在结晶前, 计算化合物(e)的摩尔数. 在室温下和在适度搅拌下, 将溶解在甲醇中的乙酸钠(11% wt/vol)加入化合物(e)的乙酸异丙酯溶液中, 这样获得的乙酸钠与化合物(e)的摩尔比为 1.3. 在 5-10min 内观察到溶液混浊和结晶形成. 如果未观察到, 那么将溶液中加入化合物(f)晶种. 当混浊和结晶形成明显时, 减慢搅拌速度并在室温下连续搅拌 12 h. 过滤结晶并在室温下用乙酸异丙酯(15mL)洗涤, 在 45 °C 下真空干燥, 得到化合物(f) (3.1-3.6g), (S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐. 如果手性 ee 分析表明 ee < 97%, 那么将该物质用 15 份体积的 99%vol/vol 异丙醇/水溶液在回流下再制浆/重结晶.

HPLC 条件: 柱子: Zorbax RX C-8, 4.6 mm × 25 cm; 流动相: 70% 0.1% H₃PO₄ / 30% 乙腈; 流速: 1mL/min; 波长: 230 nm; 温度: 室温;

保留时间：化合物(e) = 4.3-4.6min， 化合物(d) = 9.3-9.7min， 乙酸异丙酯 = 9.9-10.3， 甲苯： 大约 50min。

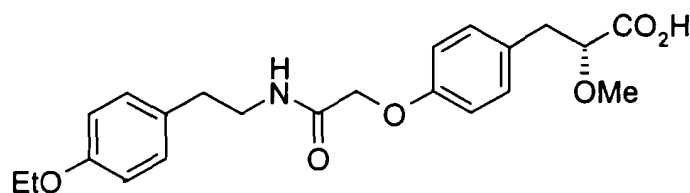
步骤5: 合成化合物(h)

(R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐

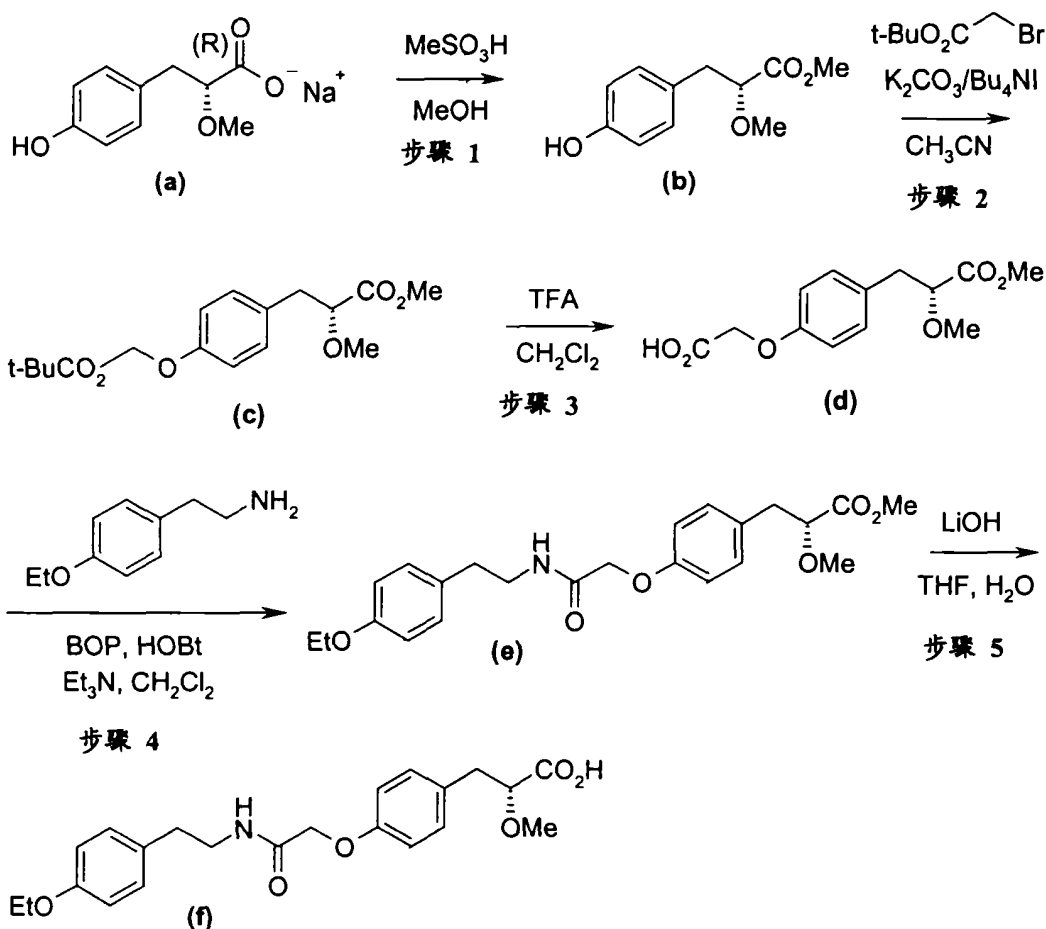
将含有化合物(g)的酶水解(步骤 4)的有机层浓缩至油状物。通过 HPLC 测定油状物中所包含的 (R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯的浓度为 0.40g/g，并计算物质的总量。将含有(R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯 (1399g, 6.65mol, 浓度换算)的油状物通过已用 5 N NaOH 调至 pH 7.5 的叔丁基甲醚(11520mL, 8.2vol)、水(5120mL, 3.6vol)和 0.75 M KH_2PO_4 缓冲液(2560mL, 1.8vol)的组合洗涤。所得到的有机层通过加入已用 5 N NaOH 调至 pH 7.5 的 0.75 M KH_2PO_4 缓冲液(11560mL, 8.3vol)和糜蛋白酶(25.6g, 1.8 wt%)进行水解反应。然后在快速搅拌同时不允许搅拌器的桨片与烧瓶的瓶壁有任何接触以减少酶破坏的情况下，将反应混合物在 20-25 °C 下搅拌 49 h。产品溶液通过 Hyflo Supercel® 过滤，助滤剂滤饼用已用 5 N NaOH 调至 pH 7.5 的 0.75 M KH_2PO_4 缓冲液(1280mL, 0.9vol)洗涤。产品溶液中再加入另外的叔丁基甲醚(1280mL, 0.9vol)使有机相和水相之间分层更明显。从有机相中分离出水相，然后用 4 N HCl (3000mL, 2.1vol)调至 pH = 2.0。通过 Hyflo Supercel® 过滤含水部分以便从酶中除去不溶性微粒，助滤剂滤饼用已用 5 N NaOH 调至 pH 7.5 的 0.75 M KH_2PO_4 缓冲液(1280mL, 0.9vol)洗涤。用乙酸异丙酯(46800mL, 33.4vol)萃取含水部分中的产品，乙酸异丙酯的体积通过真空蒸馏(45 °C/25" Hg)浓缩至 4.65vol (6500mL)。将乙酸钠 (258.5g, 3.1mol)在甲醇(2176mL, 1.6vol)中的混合物在 15min 内，在 20-25°C 下加入产品溶液中。该浑浊的溶液加入化合物(h)晶种，在 20-25°C 下搅拌 9-10 h 并过滤。该固体用乙酸异丙酯 (1280mL, 0.9vol)洗涤，收集并在 45°C 下真空干燥过夜，得到化合物(h) (521.69g), (R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐的白色固体，ee = 97.8%。

实施例3

(R)-3-(4-{{2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基}-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



反应方案



步骤 1: 合成化合物(b)

(R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯

将化合物(a), (R)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐, (实施例2, 步骤5) (5.00g, 22.9mmol)溶解在甲醇(125mL)中并用甲磺酸(7.44mL, 114.6mmol)处理。将反应物在室温下搅拌 1 h。真空浓缩反应物, 所得到的残渣溶解在乙醚中。有机部分用水(2x)和饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到 4.00g (83%)灰白色固体。该物质不必进

一步纯化即可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dd, *J* = 2.2, 6.4 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 2.2, 6.4 Hz, 2H), 5.38 (bd s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.3, 7.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (m, 2H); MS (电喷射), 209.2 (ES⁻).

步骤 2: 合成化合物(c)

(*R*)-3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯

将步骤 1 得到的化合物(b) (5.4g, 25.69mmol)溶解在乙腈(50mL)中, 用溴乙酸叔丁酯(5.01g, 25.69mmol)、K₂CO₃ (7.10g, 51.37mmol)和碘化叔丁基铵(0.95g, 2.57mmol)处理并加热至 70 °C 同时快速搅拌 3 h。过滤反应物, 用乙腈冲洗并真空浓缩。所得到的残渣溶解在乙酸乙酯中并相继用水、饱和 NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤。有机相干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到 8.5g 不必进一步纯化即可使用的产品。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

步骤 3: 合成化合物(d)

(*R*)-3-(4-羧基甲氧基-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯

将步骤 2 得到的化合物(c) (8.5g, 26.20mmol)溶解在二氯甲烷(190mL)/三氟乙酸(45mL)中并在室温下搅拌 4 h。真空浓缩反应物, 所得到的残渣溶解在乙酸乙酯中。有机相用水(3×)洗涤。将产品用饱和 NaHCO₃ 溶液(3×)萃取。分离两层, 含水部分小心地用 5 N HCl 酸化至大约 pH 3-4。水相用乙酸乙酯(3×)萃取, 保证水层的 pH 仍然在大约 3-4, 需要时, 再加入 5 N HCl。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 6.75g (96%) 白色固体, 不必进一步纯化即可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.5 (bd s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (m, 2H); MS (电喷射), 267.2 (ES⁻).

步骤 4: 合成化合物(e)

(*R*)-3-(4-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸甲酯

方法 1: 将步骤 3 得到的化合物(d) (6.4g, 23.85mmol)溶解在二氯甲烷

(150mL)中并用苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)六氟磷酸磷(BOP) (15.83g, 35.78mmol)、羟基苯并三唑(4.84g, 35.78mmol)和三乙胺 (6.66mL, 47.71mmol)处理。将反应物在冰浴中冷却并加入 2-(4-甲氧基苯基)乙胺 (4.34g, 26.24mmol)。除去冰浴, 并将反应混合物在室温下搅拌大约 18 h。将反应物用二氯甲烷稀释并相继用水(2×)、1 N HCl (2×)、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。有机部分干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到 17g 橙色油状物。通过硅胶柱色谱层析纯化粗品, 用 1: 1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 9.0g (91%)白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 2H), 6.80 (m, 4H), 6.60 (bd s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

方法 2: 将化合物(d) (1.0eq)在氮环境下溶解在乙酸乙酯中。加入 1,1'-羰基二咪唑(1.27eq), 并将反应物在室温下搅拌 1 h。将反应物在冰浴中冷却并缓慢地加入 2-(4-甲氧基苯基)乙胺 (1.21eq)。让反应物逐渐升温至室温同时搅拌过夜。反应物相继用 1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤。真空浓缩有机部分。所得到的残渣再溶解在四氢呋喃溶液中。真空浓缩溶液除去乙酸乙酯, 得到固体(93%)。需要时, 将物质如方法 1 所述纯化。

步骤 5: 合成化合物(f)

(R)-3-(4-([2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基)-苯基)-2-甲氧基-丙酸

将步骤 4 得到的化合物(e) (14.0g, 33.70mmol)溶解在四氢呋喃 (240mL)中并在冰浴中冷却。加入氢氧化锂(1.61g, 67.39mmol)的水(95mL)溶液并将反应物在室温下搅拌大约 2 h。真空除去四氢呋喃, 加入乙醚并萃取含水部分。分离两层, 水层用更多的乙醚萃取。分离水层并小心地用 1 N HCl 酸化。过滤所得到的白色沉淀物并溶解在二氯甲烷中。将溶液干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到 12.4g (92%)。

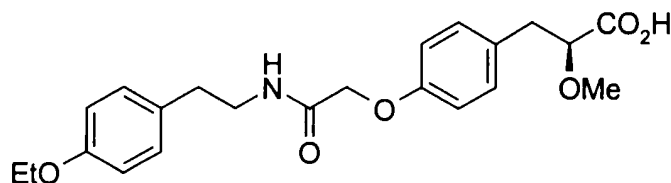
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.66 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.04 (bd t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). LCMS-100%纯度。离子质量 400.6 (ES-)和 402.5 (ES+).

ee = 97.8%, 保留时间 = 6.71min, 通过在下列条件下进行手性 HPLC 来测定: 柱子: 46×15 cm Chiralpak AD-H; 洗脱剂: 50: 50: 0.1 异丙醇/庚烷/三氟乙酸; 流速: 0.6mL/min; UV: 270 nm.

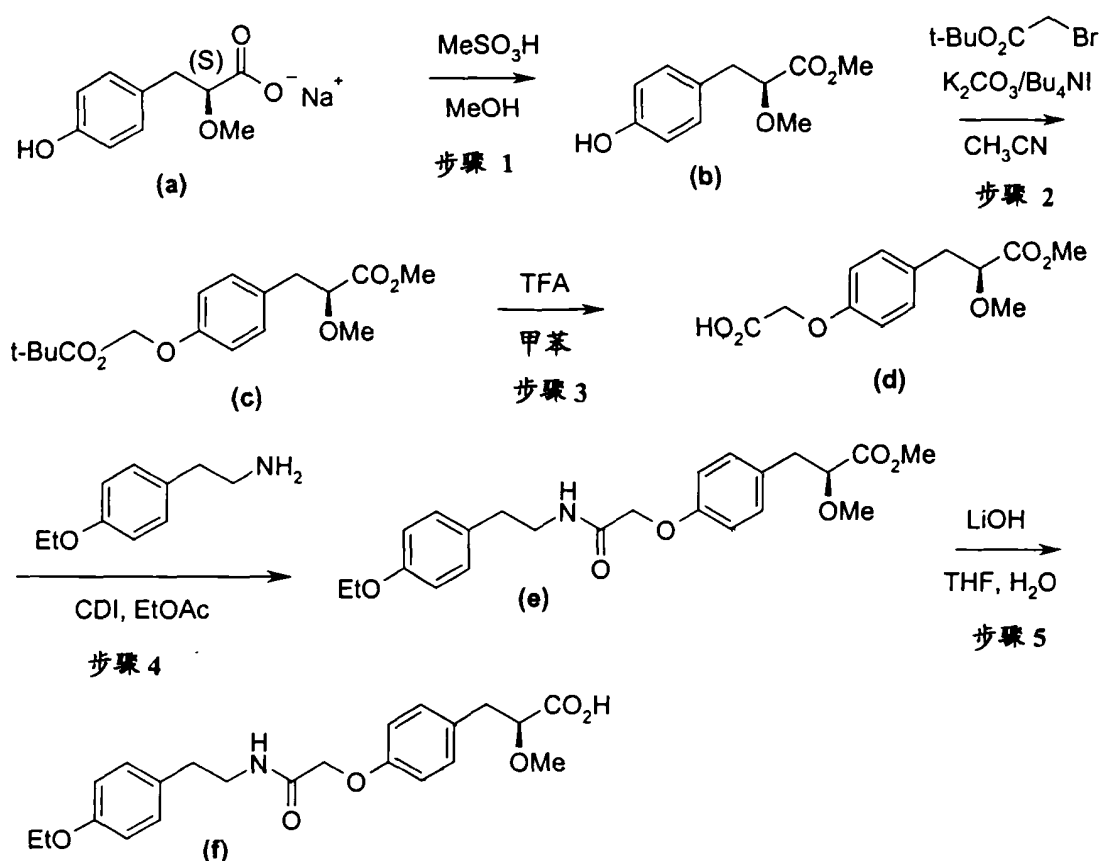
实施例4

(S)-3-(4-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基氨基甲酰基]-甲氧基}-苯基)-2-甲氧基-丙酸



基本上按照实施例3所描述的方法, 由(S)-3-(4-羟基-苯基)-2-甲氧基-丙酸钠盐制备标题化合物。如下反应方案所述进行下列改变: 在步骤3中使用甲苯, 在步骤4中使用方法2(实施例3, 步骤4)和在乙酸乙酯中的1,1'-羰基-二咪唑。

反应方案



ee = 98.0%, 保留时间 = 5.59min, 通过在下述条件下进行手性 HPLC 测定: 柱子: 46 × 15 cm Chiralpak AD-H; 洗脱剂: 50: 50: 0.1 异丙醇/庚烷/三氟乙酸; 流速: 0.6mL/min; UV: 270 nm.

离子质量 400.5 (ES-) 和 402.4 (ES+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.79 (m, 4H), 6.61 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.55 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (dd, $J=14.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=14.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).