

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038300.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 271/10 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 7 日

[11] 公开号 CN 1909902A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.12.21

[21] 申请号 200480038300.3

[30] 优先权

[32] 2003.12.22 [33] US [31] 60/532,320

[32] 2004.7.9 [33] US [31] 60/586,563

[32] 2004.7.21 [33] EP [31] 04380159.6

[32] 2004.7.21 [33] EP [31] 04380158.8

[86] 国际申请 PCT/US2004/039775 2004.12.21

[87] 国际公布 WO2005/065683 英 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.21

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 N·B. 曼特洛 A·纳瓦罗

A·萨伊德 马天伟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

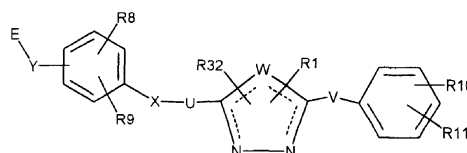
权利要求书 27 页 说明书 127 页

[54] 发明名称

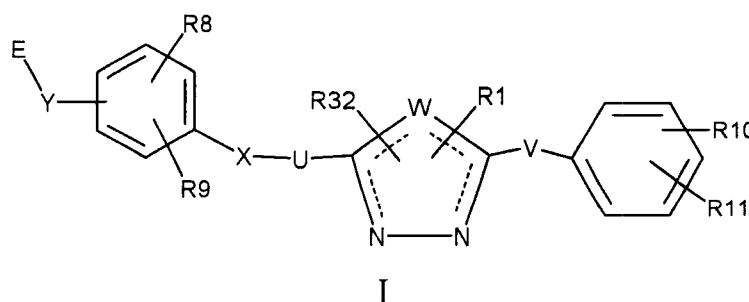
用于治疗糖尿病的作为 PPAR 调节剂的三唑、
噁二唑和噻二唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及以下结构式 I 表示的化合物, 其中
(a) X 选自单键、O、S、S(O)₂ 和 N; (b) U 为脂族
连接基; (c) Y 选自 O、C、S、NH 和单键; (d) W
为 N、O 或 S; (e) E 为 C(R₃)(R₄)A 或 A 且其中 A
选自羧基、四唑、C₁-C₆ 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺
和酰基磺酰胺。



1.一种式 I 的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物:



其中:

(a) R1 选自氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈杂烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基, 且其中所述 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代;

(b) R1', R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-COOR12、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳氧基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、S(O)₂R24 和 S(O)₂N(R25)₂; R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24 和 R25 各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

(c) V 选自 C₀-C₈烷基和 C₁₋₆-杂烷基;

(d) X 选自单键、O、S、S(O)₂ 和 N;

(e) U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R30 的取代基取代;

- (f)W 为 N、O 或 S;
- (g)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;
- (h)E 为 C(R3)(R4)A 或 A 且其中
- 5 (i)A 选自羧基、四唑、C₁-C₆ 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被一至两个独立选自 R7 的基团取代;
- (ii)各 R7 独立选自氢、C₁-C₆ 卤代烷基、芳基 C₀-C₄ 烷基和 C₁-C₆ 烷基;
- (iii)R3 选自氢、C₁-C₅ 烷基和 C₁-C₅ 烷氧基; 和
- 10 (iv)R4 选自 H、C₁-C₅ 烷基、C₁-C₅ 烷氧基、芳氧基、C₃-C₆ 环烷基和芳基 C₀-C₄ 烷基, 且 R3 和 R4 任选结合形成 C₃-C₄ 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R26 的取代基取代;
- (i)R8 选自氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烯基和卤素;
- 15 (j)R9 选自氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烯基、卤素、芳基-C₀-C₄ 烷基、杂芳基、C₁-C₆ 烯丙基和 OR29, 其中所述芳基-C₀-C₄ 烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R27 的取代基取代; R29 选自氢和 C₁-C₄ 烷基;
- (k)R10、R11 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代
- 20 基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 烷基-COOR12'', C₀-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳氧基、C(O)R13', COOR14', OC(O)R15', OS(O)₂R16', N(R17')₂, NR18'C(O)R19', NR20'SO₂R21', SR22', S(O)R23', S(O)₂R24' 和
- 25 S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和 C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R28 的取代基取代; 其中 R10 和 R11 任选与其连接的苯基结合形成 5-6 元稠合的双环;

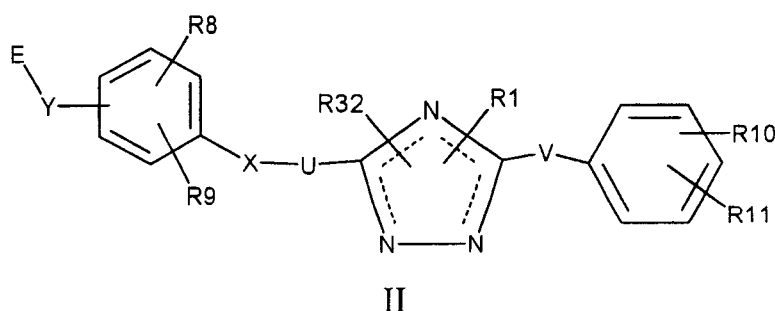
(l)R12'、R12''、R13'、R14'、R15'、R16'、R17'、R18'、R19'、R20'、R21'、R22'、R23'、R24'和R25'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基；

(m)R30选自C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基，且其中所述C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个各自独立选自R31的取代基取代；

(n)R32选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆氧代烷基；和

(o)---为任选的键，以在指示位置形成双键。

2.权利要求1的化合物，其中所述化合物为式Ia的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物：



其中：

(a)R1选自氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基，且其中所述C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个独立选自R1'的取代基取代；

(b)R1'、R26、R27、R28和R31各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-COOR12、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳氧基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、

$S(O)_2R_{24}$ 和 $S(O)_2N(R_{25})_2$; R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基和芳基;

(c)V 选自 C_0 - C_8 烷基和 C_{1-4} -杂烷基;

5 (d)X 选自单键、O、S、 $S(O)_2$ 和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R_{30} 的取代基取代;

(f)Y 选自 C、NH 和单键;

10 (g)E 为 $C(R_3)(R_4)A$ 或 A 且其中

(i)A 选自羧基、四唑、 C_1 - C_6 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被一至两个独立选自 R_7 的基团取代;

15 (ii)各 R_7 独立选自氢、 C_1 - C_6 卤代烷基、芳基 C_0 - C_4 烷基和 C_1 - C_6 烷基;

(iii) R_3 选自氢、 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷氧基; 和

(iv) R_4 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R_3 和 R_4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-
20 烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{26} 的取代基取代;

(h) R_8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基和卤素;

(i) R_9 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、卤素、芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基、 C_1 - C_6 烯丙基和 OR_{29} , 其中所述芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R_{27} 的取代基取代; R_{29} 选自氢和 C_1 - C_4 烷
25 基;

(j) R_{10} 、 R_{11} 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷基- $COOR_{12}''$ 、 C_0 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳

基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳氧基、 $C(O)R_{13}'$ 、 $COOR_{14}'$ 、 $OC(O)R_{15}'$ 、 $OS(O)_2R_{16}'$ 、 $N(R_{17}')_2$ 、 $NR_{18}'C(O)R_{19}'$ 、 $NR_{20}'SO_2R_{21}'$ 、 SR_{22}' 、 $S(O)R_{23}'$ 、 $S(O)_2R_{24}'$ 和 $S(O)_2N(R_{25}')_2$ ；其中所述芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R_{28} 的取代基取代；其中 R_{10} 和 R_{11} 任选与其连接的苯基结合形成 5-6 元稠合的双环；

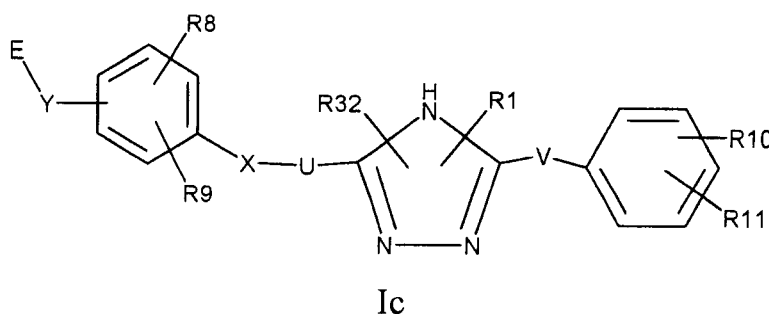
(k) R_{12}' 、 R_{12}'' 、 R_{13}' 、 R_{14}' 、 R_{15}' 、 R_{16}' 、 R_{17}' 、 R_{18}' 、 R_{19}' 、 R_{20}' 、 R_{21}' 、 R_{22}' 、 R_{23}' 、 R_{24}' 和 R_{25}' 各自独立选自氢、 C_1-C_6 烷基和芳基；

(l) R_{30} 选自 C_1-C_6 烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基，且其中所述 C_1-C_6 烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{31} 的取代基取代；

(m) R_{32} 选自键、氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 氧代烷基；和

(n)----为任选的键，以在指示位置形成双键。

3.权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为式 Ic 的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物：



其中：

(a) R_1 选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、 C_1-C_8 杂烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3-C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基，且其中所述 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烯基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -

杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代;

(b)R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-COOR12、C₁-C₆烷氧基、
5 C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳氧基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、S(O)₂R24 和 S(O)₂N(R25)₂; R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24 和 R25 各自独立选自氢、C₁-C₆烷
10 基和芳基;

(c)V 选自 C₀-C₈烷基和 C₁₋₄-杂烷基;

(d)X 选自单键、O、S、S(O)₂和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选
15 自 R30 的取代基取代;

(f)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;

(g)E 为 C(R3)(R4)A 或 A 且其中

(i)A 选自羧基、四唑、C₁-C₆烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被
20 一至两个独立选自 R7 的基团取代;

(ii)各 R7 独立选自氢、C₁-C₆卤代烷基、芳基 C₀-C₄烷基和 C₁-C₆烷基;

(iii)R3 选自氢、C₁-C₅烷基和 C₁-C₅烷氧基; 和

(iv)R4 选自 H、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、芳氧基、C₃-C₆环烷基和芳基 C₀-C₄烷基, 且 R3 和 R4 任选结合形成 C₃-C₄环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-
25 烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R26 的取代基取代;

(h)R8 选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基和卤素;

(i)R9 选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、卤素、芳基-C₀-C₄烷基、杂芳基、C₁-C₆烯丙基和 OR29, 其中所述芳基-C₀-C₄烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R27 的取代基取代; R29 选自氢和 C₁-C₄烷基;

- 5 (j)R10、R11 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-COOR12'', C₀-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基、芳氧基、C(O)R13', COOR14', OC(O)R15', OS(O)₂R16', N(R17')₂,
10 NR18'C(O)R19', NR20'SO₂R21', SR22', S(O)R23', S(O)₂R24'和 S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R28 的取代基取代; 其中 R10 和 R11 任选与其连接的苯基结合形成 5-6 元稠合的双环;

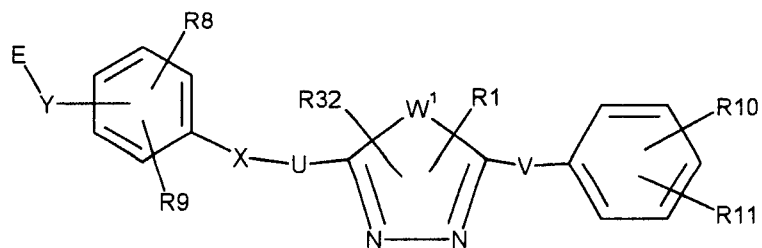
- 15 (k)R12', R12'', R13', R14', R15', R16', R17', R18', R19', R20', R21', R22', R23', R24'和 R25'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

- (l)R30 选自 C₁-C₆烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基, 且其中所述 C₁-C₆烷基、
20 芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R31 的取代基取代;

(m)R32 选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和 C₁-C₆氧代烷基; 和

(n)---为任选的键, 以在指示位置形成双键。

- 25 4. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物为式 Ib 的化合物:



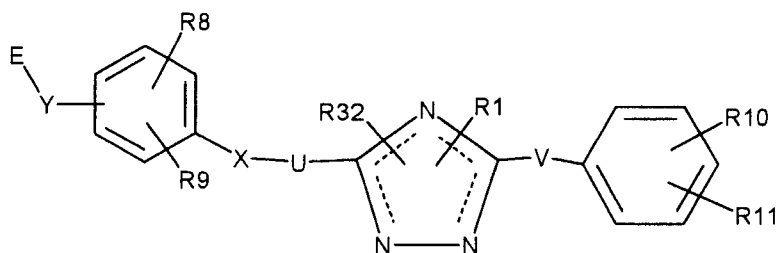
其中 W1 为 S 或 O。

5. 权利要求 5 的化合物，其中 W1 为 S。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 W1 为 O。

- 5 7. 权利要求 4、5 或 6 中任一项的化合物，其中当 Y 为 O 时，则 U 为 C₁-C₄ 脂族连接基，其中 C₁-C₄ 烷基的一个碳被 O 置换，并且其中所述脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R30 的取代基取代。

8. 权利要求 1、2、3 或 7 中任一项的化合物，其中所述化合物为式 III 的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物：



其中：

- (a) R1 选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、C₁-C₈ 杂烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆ 环烷基芳基-C_{0.2}-烷基，且其中所述 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代；

- (b) R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-COOR12、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、芳氧基、芳基-C_{0.4}-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、

$S(O)_2R_{24}$ 和 $S(O)_2N(R_{25})_2$; R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基和芳基;

(c)V 选自 C_0 - C_8 烷基和 C_{1-4} -杂烷基;

5 (d)X 选自单键、O、S、 $S(O)_2$ 和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R_{30} 的取代基取代;

(f)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;

10 (g)E 为 $C(R_3)(R_4)A$; 其中

(i) A 选自羧基、四唑、 C_1 - C_6 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被一至两个独立选自 R_7 的基团取代;

15 (ii)各 R_7 独立选自氢、 C_1 - C_6 卤代烷基、芳基 C_0 - C_4 烷基和 C_1 - C_6 烷基;

(iii) R_3 选自 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷氧基; 和

20 (iv) R_4 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R_3 和 R_4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{26} 的取代基取代;

条件是当 Y 为 O 时, R_4 选自 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R_3 和 R_4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R_{26} 的取代基取代;

25 (h) R_8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基和卤素;

(i) R_9 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、卤素、芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基、 C_1 - C_6 烯丙基和 OR_{29} , 其中所述芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R_{27} 的取代基取代; R_{29} 选自氢和 C_1 - C_4 烷

基;

(j)R10、R11各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-COOR12'', C₀-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳氧基、C(O)R13'、COOR14'、OC(O)R15'、OS(O)₂R16'、N(R17')₂、NR18'C(O)R19'、NR20'SO₂R21'、SR22'、S(O)R23'、S(O)₂R24'和S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个独立选自R28的取代基取代; 其中R10和R11任选与其连接的苯基结合形成5-6元稠合的双环;

(k)R12'、R12'', R13'、R14'、R15'、R16'、R17'、R18'、R19'、R20'、R21'、R22'、R23'、R24'和R25'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

(l)R30选自C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基, 且其中所述C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个各自独立选自R31的取代基取代;

(m)R32选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆氧代烷基; 和

(n)----为任选的键, 以在指示位置形成双键。

9.权利要求1-8中任一项的化合物, 其中X为O。

10.权利要求1-8中任一项的化合物, 其中X为S。

11.权利要求1-10中任一项的化合物, 其中Y为O。

12.权利要求1-10中任一项的化合物, 其中Y为C。

13.权利要求1-10中任一项的化合物, 其中Y为S。

14.权利要求1-13中任一项的化合物, 其中所述五元环中的两个“----”各自为键, 以在指示位置形成双键。

- 15.权利要求 1-14 中任一项的化合物, 其中 E 为 C(R3)(R4)A。
- 16.权利要求 1-15 中任一项的化合物, 其中 A 为 COOH。
- 17.权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中 R10 为卤代烷基。
- 18.权利要求 17 的化合物, 其中 R10 为 CF₃。
- 5 19.权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中 R10 为卤代烷氧基。
- 20.权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中 R10 和 R11 各自独立选自氢、卤素、氧代基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-COOR₁₂”、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基和 C₁-C₆ 卤代烷氧基。
21. 权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中 R10 和 R11 各自独立
10 选自 C₁-C₂ 烷基。
- 22.权利要求 1-16 中任一项的化合物, 其中 R10 选自 C₃-C₇ 环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基和芳氧基。
- 23.权利要求 1-22 中任一项的化合物, 其中 R1 为任选取代的 C₂-
15 C₃ 芳基烷基。
- 24.权利要求 1-23 中任一项的化合物, 其中 R8 和 R9 各自独立选自氢和 C₁-C₃ 烷基。
- 25.权利要求 1-22 和 24 中任一项的化合物, 其中 R1、V、R3 和 R4 各自独立选自 C₁-C₂ 烷基。
- 20 26.权利要求 1-22 和 24 中任一项的化合物, 其中 R1、R3 和 R4 各自独立选自氢和 C₁-C₂ 烷基。
27. 权利要求 1-24 或 26 中任一项的化合物, 其中 V 为键。
- 28.权利要求 1-24 中任一项的化合物, 其中 V 选自 C₀-C₁ 烷基。
- 29.权利要求 1-28 中任一项的化合物, 其中 U 为 C₁-C₃ 烷基。
- 25 30.权利要求 1-29 中任一项的化合物, 其中 U 为饱和的。
- 31.权利要求 1-22 或 24-30 中任一项的化合物, 其中 R1 为 C₁-C₆ 杂烷基。
- 32.权利要求 1-31 中任一项的化合物, 其中脂族连接基的一个碳

被 O 置换。

33.权利要求 1-31 中任一项的化合物, 其中 U 为一个碳被 N 置换的脂族连接基。

34.权利要求 1-31 中任一项的化合物, 其中 U 为一个碳被 S 置换的脂族连接基。

35.权利要求 1-34 中任一项的化合物, 其中所述脂族连接基被 1-3 个各自独立选自 R30 的取代基取代。

36.权利要求 35 的化合物, 其中所述脂族连接基被 1-2 个各自独立选自 R30 的取代基取代。

37.权利要求 1-36 中任一项的化合物, 其中 R30 各自独立选自 C₁-C₆ 烷基。

38.权利要求 1-37 中任一项的化合物, 其中 R30 各自独立选自 C₂-C₃ 烷基。

39.权利要求 1-36 中任一项的化合物, 其中 R30 独立选自芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和 C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基。

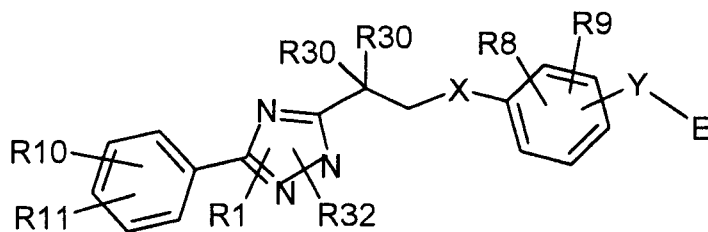
40.权利要求 39 的化合物, 其中 Y 为 O, E 为 -CH₂COOH。

41.权利要求 1-40 中任一项的化合物, 其中 U 被甲基取代。

42.权利要求 1-41 中任一项的化合物, 其中 U 为亚甲基。

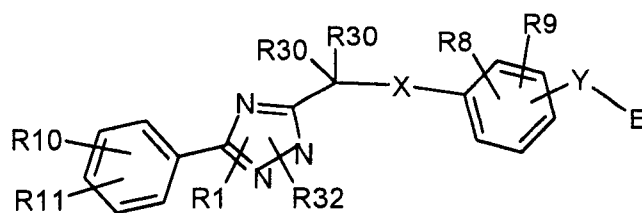
43.权利要求 1-16 和 22-42 中任一项的化合物, 其中 R10 和 R11 结合形成稠合的六元环。

44.权利要求 1-3、8-13、15-24、26 和 36-41 中任一项的化合物, 所述化合物用以下结构式 IV 表示:

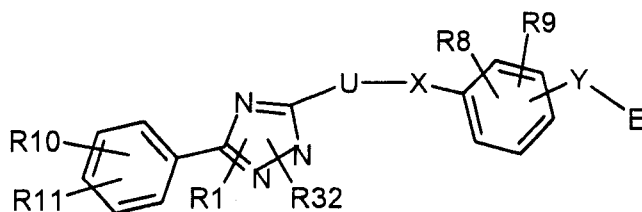


45.权利要求 1-3、8-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合物,

所述化合物用以下结构式 V 表示:

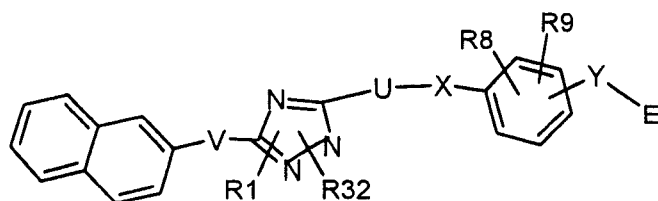


46. 权利要求 1-3、8-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合物，
所述化合物用以下结构式 VI 表示:

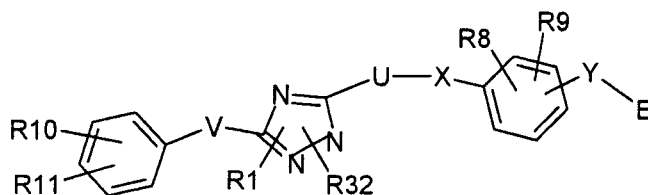


5

47. 权利要求 1-3、8-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合物，
所述化合物用以下结构式 VIII 表示:



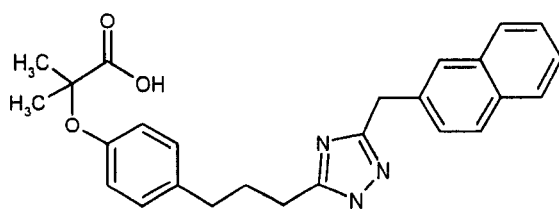
48. 权利要求 1-3、8-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合物，
10 所述化合物用以下结构式 IX 表示:



49. 权利要求 1-48 中任一项的化合物，其中 X 和 Y 取代于 1,4-位，
使得 X 和 Y 互为对位取代。

50. 权利要求 1-48 中任一项的化合物，其中 X 和 Y 取代于 1,3-位，
15 使得 X 和 Y 互为邻位取代。

51. 权利要求 1 中任一项的化合物，其中所述化合物为下式的化合物
或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物:



52.权利要求 1-50 中任一项的化合物，其中 X 为键。

53.权利要求 1 中任一项的化合物，所述化合物为 2-甲基-2-{4-[3-(5-萘-2-基甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基]丙酸}。

5 54.权利要求 1-53 中任一项的化合物，所述化合物为 S 构象。

55.权利要求 1-53 中任一项的化合物，所述化合物为 R 构象。

56.一种药物组合物，所述药物组合物包含作为活性成分的至少一种权利要求 1-55 中任一项的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

10 57.一种调节过氧化物增植物激活受体的方法，所述方法包括将所述受体与至少一种权利要求 1-55 中任一项的化合物接触的步骤。

58.一种用于治疗哺乳动物的糖尿病的方法，所述方法包括给予需要治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1-55 的化合物。

59.一种用于治疗哺乳动物的代谢疾病的方法，所述方法包括给予需要治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1-55 的化合物。

15 60.权利要求 59 的方法，其中所述需要治疗的哺乳动物经诊断患有代谢疾病。

61.一种用于选择性调节 PPAR δ 受体的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物权利要求 1-55 中任一项的化合物。

20 62.权利要求 1-55 中任一项的化合物在制造用于治疗 and/or 预防代谢疾病的药物中的用途。

63.一种用于治疗哺乳动物的动脉粥样硬化的方法，所述方法包括给予需要治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1-55 的化合物。

64.权利要求 1-55 中任一项的化合物，所述化合物用作药物。

25 65.一种用于治疗或预防需要治疗的哺乳动物的心血管疾病的发

展的方法,所述方法包括给予治疗有效量的至少一种权利要求 1-55 中任一项的化合物。

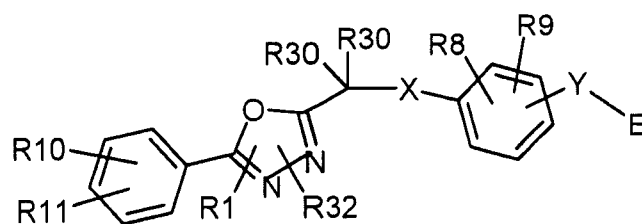
66.权利要求 65 的方法,其中所述哺乳动物经诊断为需要这类治疗。

5 67.权利要求 1-55 中任一项的化合物,其中所述化合物经放射性标记。

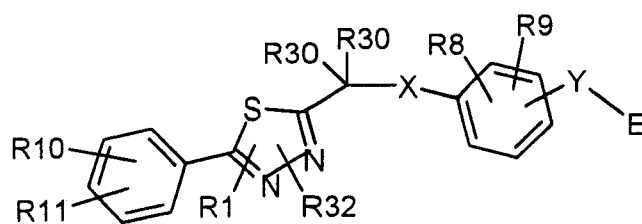
68.本发明说明书中任一实施例所公开的化合物。

69.本发明说明书中公开的所有制备结构式 I 表示的化合物的方法。

10 70.权利要求 1、4、5、6、9-13、15-24、26 或 36-41 中任一项的化合物,所述化合物用结构式 X 表示:

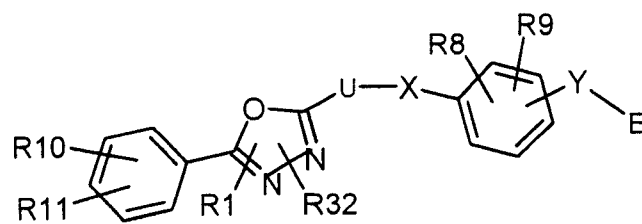


71.权利要求 1、5、7、9-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合物,所述化合物用结构式 XI 表示:



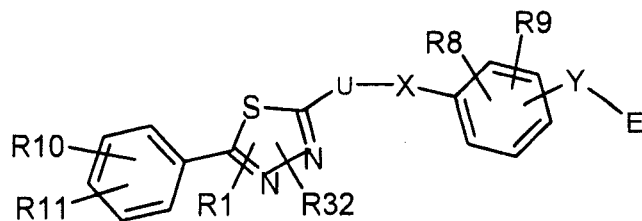
15

72.权利要求 1、4、5、6、9-13、15-24、26 或 36-41 中任一项的化合物,所述化合物用结构式 XII 表示:

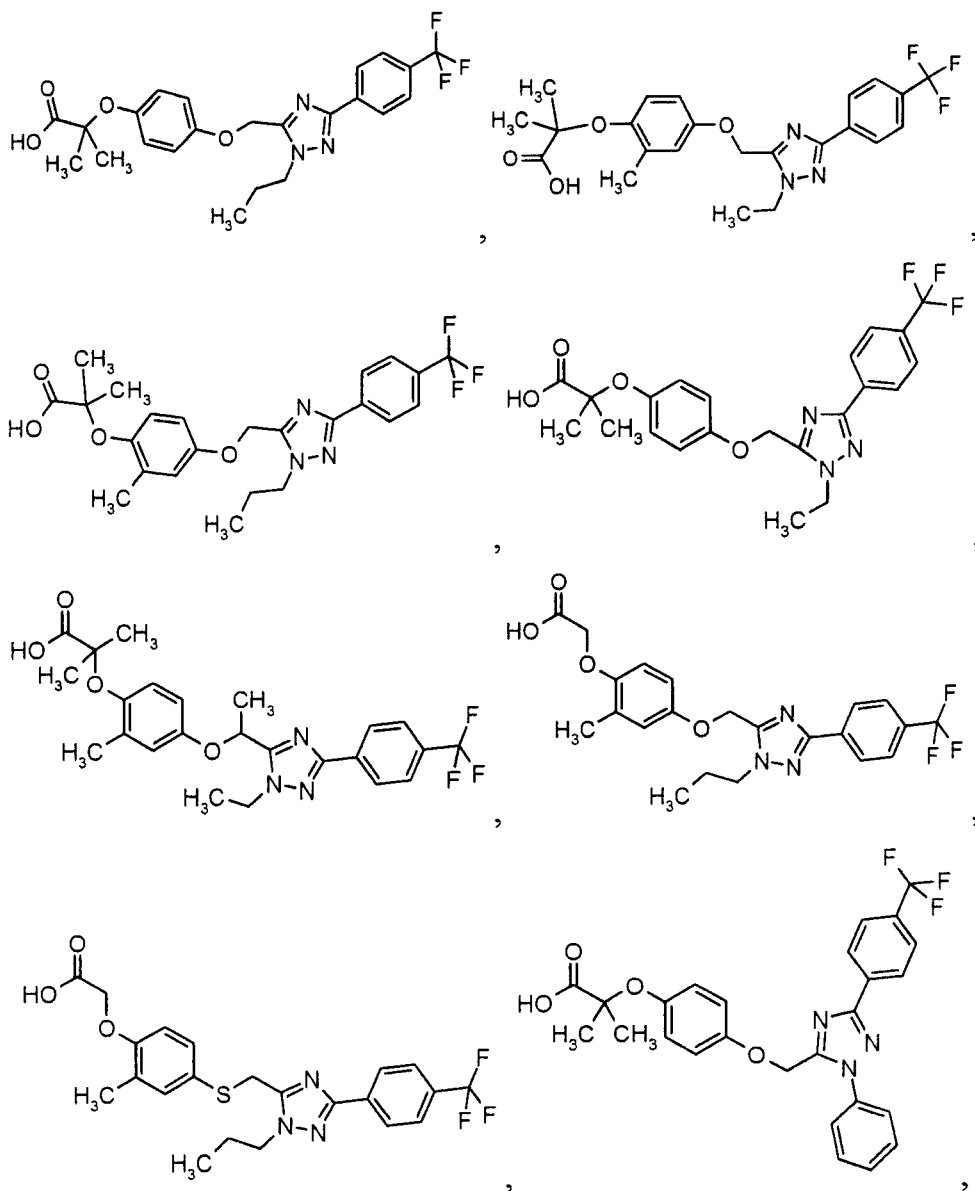


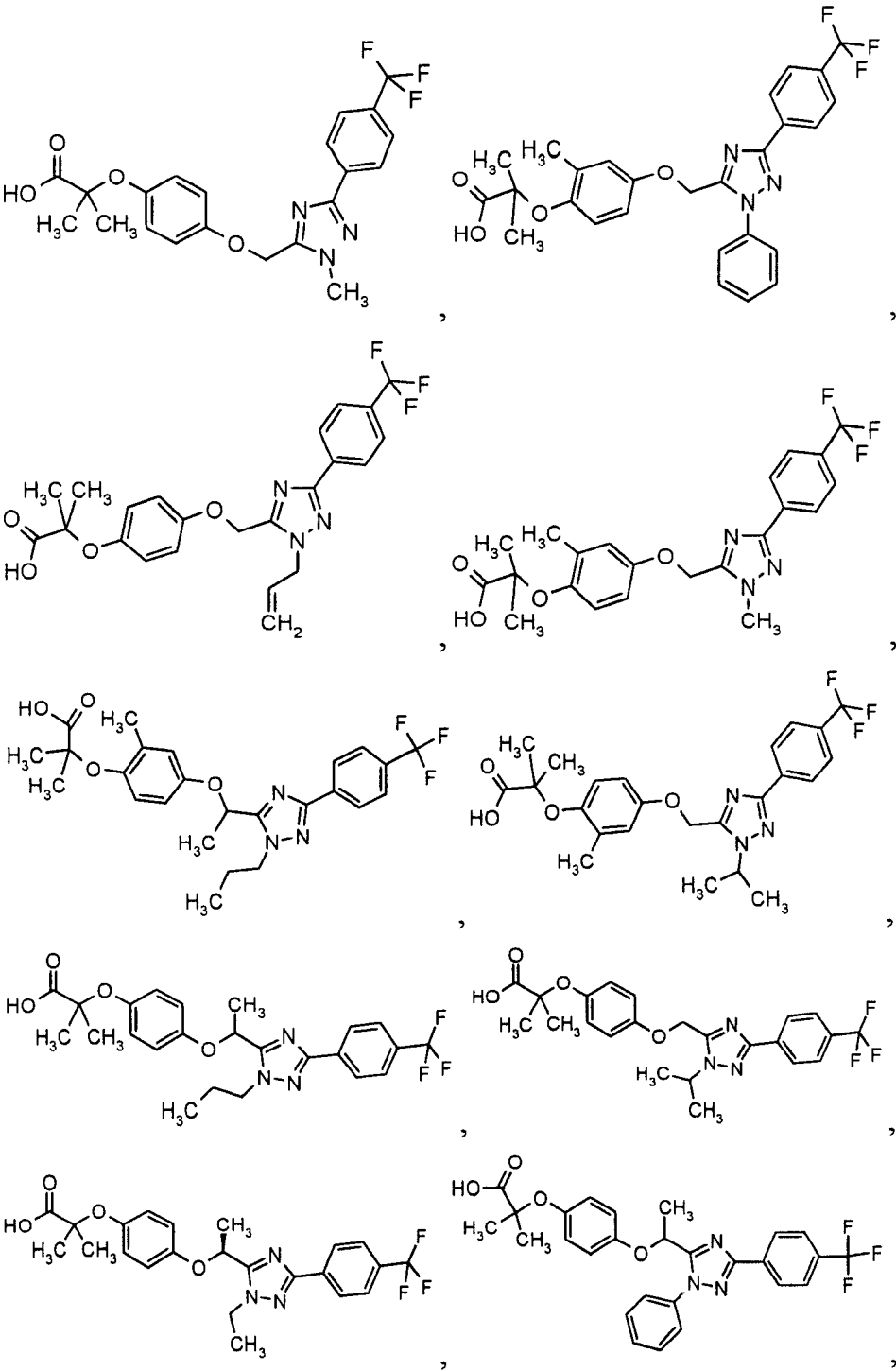
73.权利要求 1、5、7、9-13、15-24、26、36-41 中任一项的化合

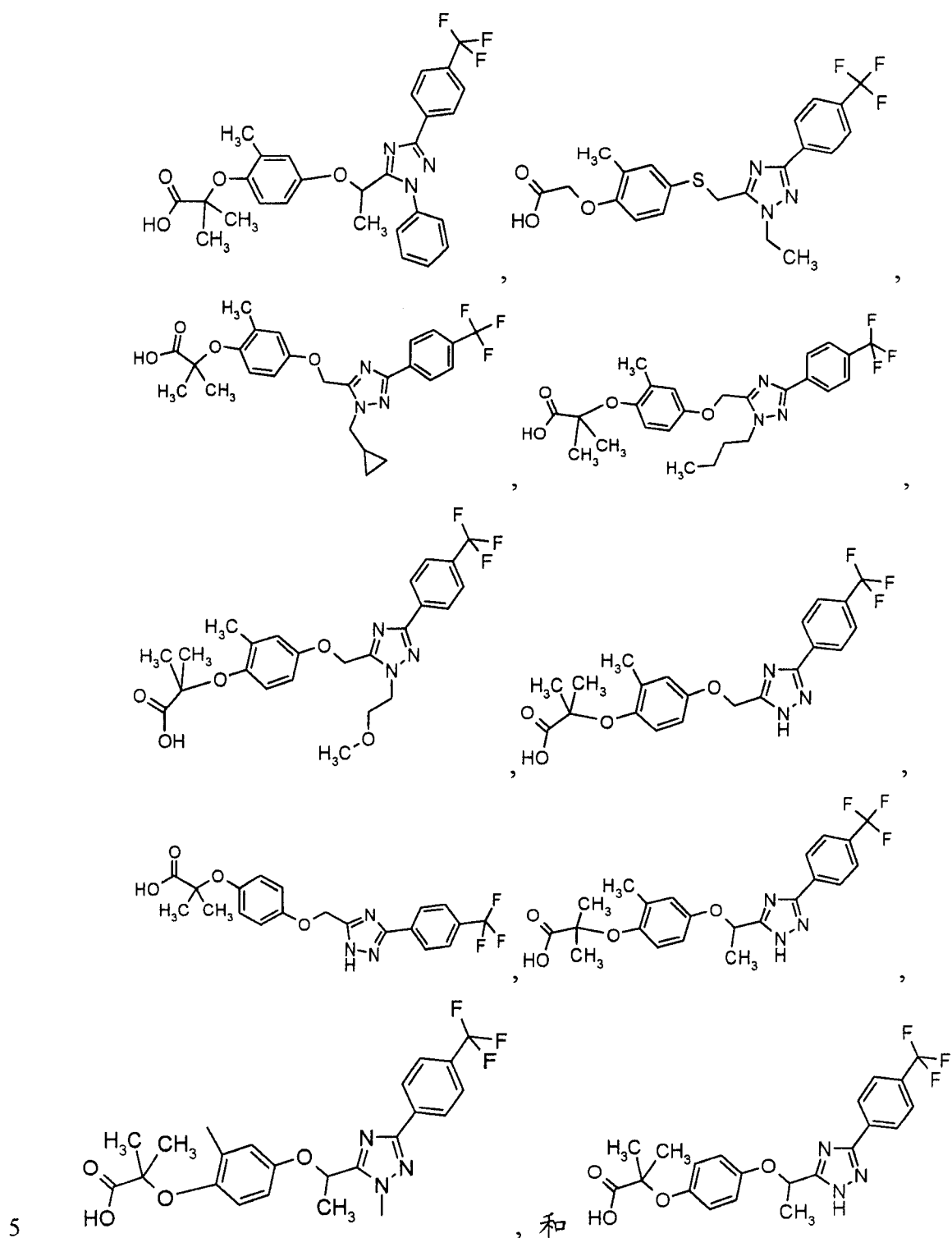
物, 所述化合物用结构式 XIII 表示:



74. 权利要求 45 的化合物, 其中所述化合物选自:

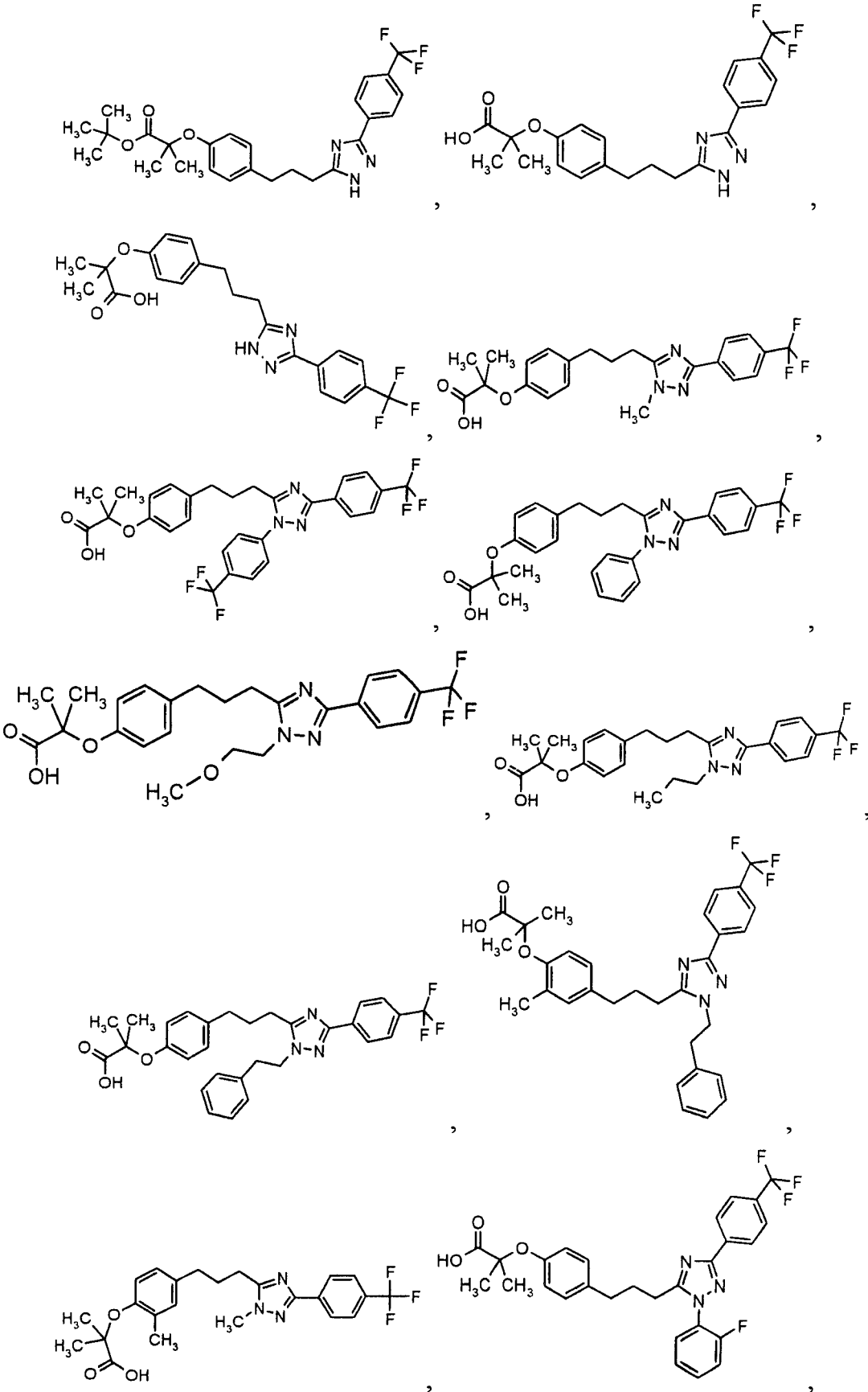




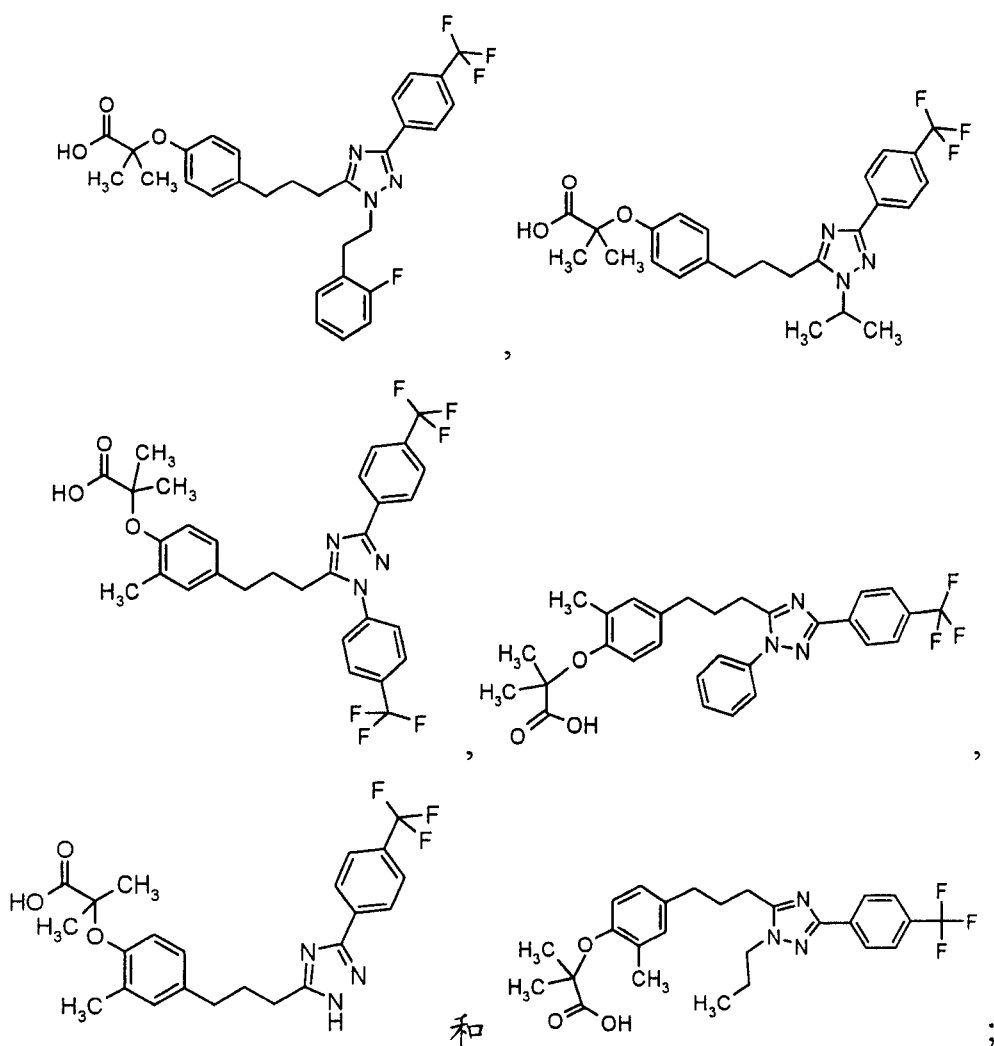


或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

75. 权利要求 46 的化合物，其中所述化合物选自：

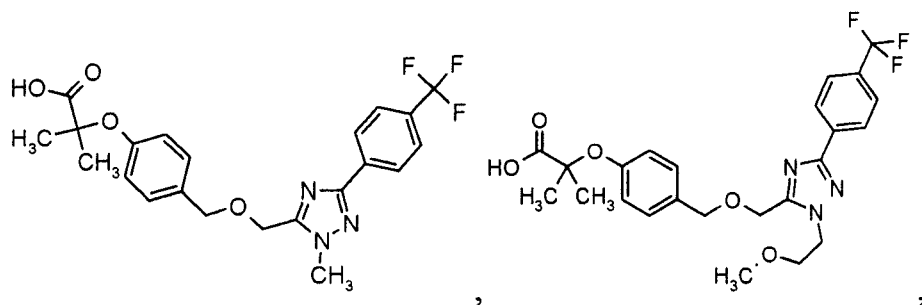


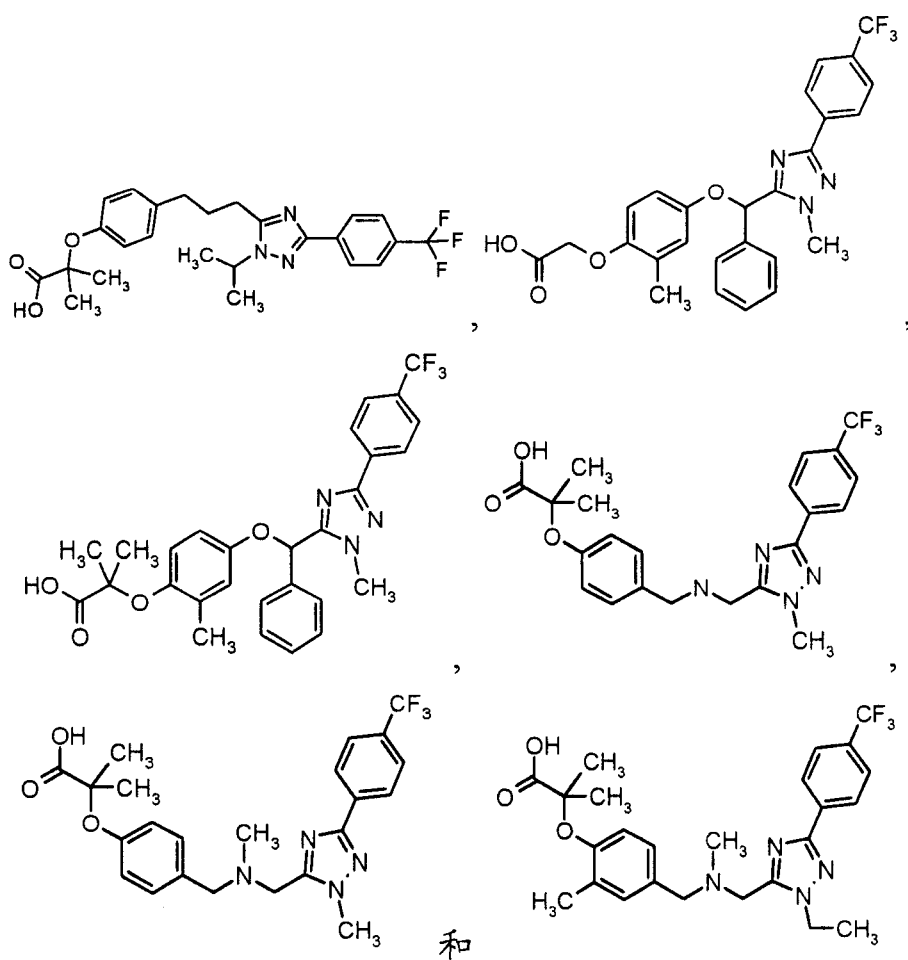
5



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

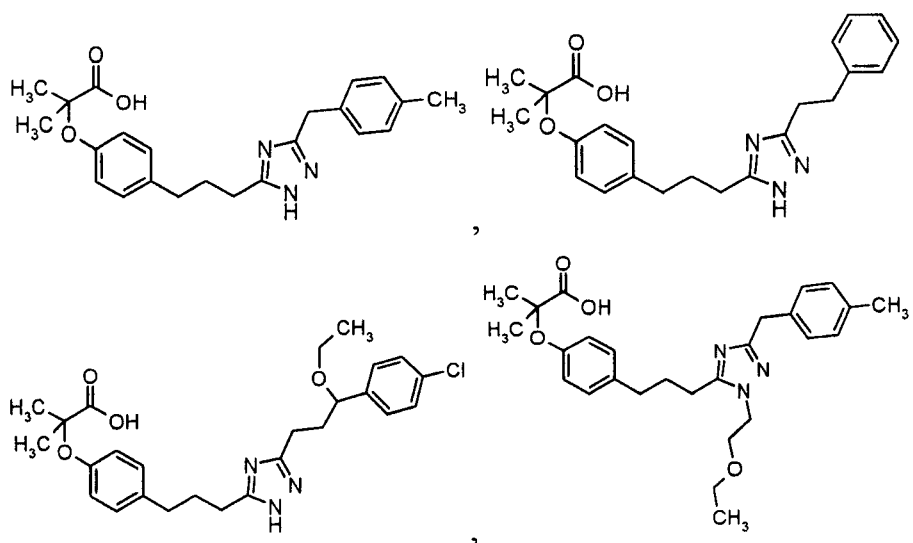
5 76. 权利要求 46 的化合物，其中所述化合物选自：

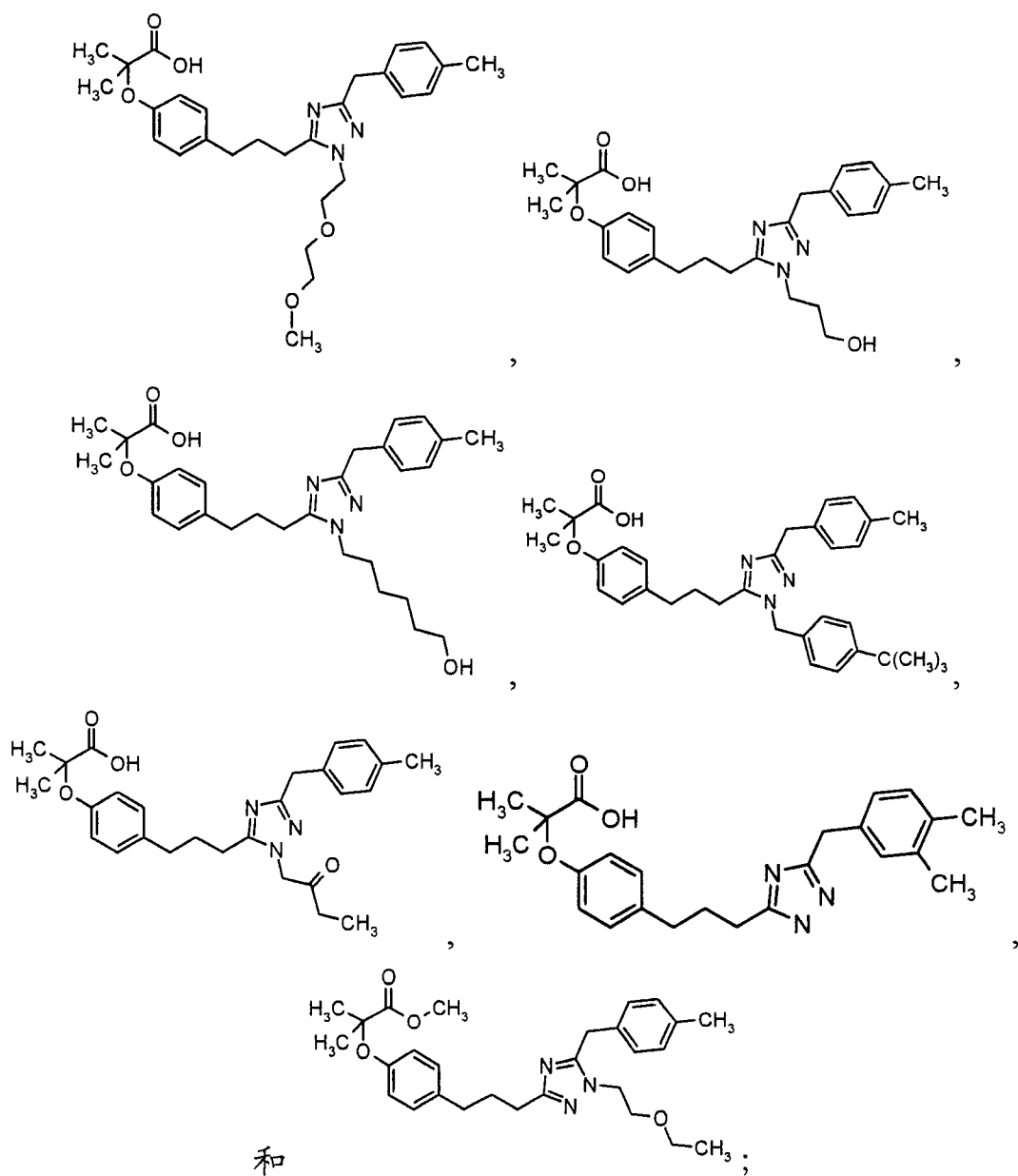




或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

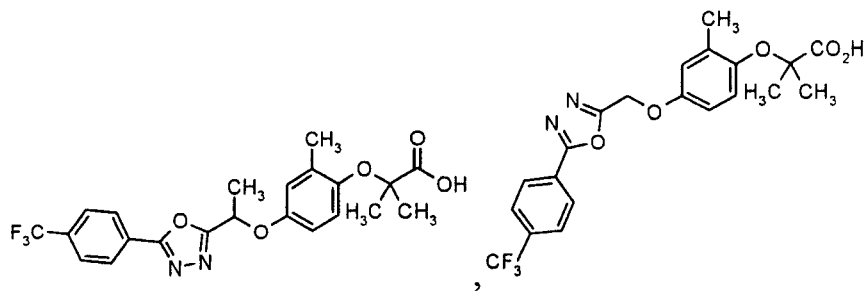
5 77. 权利要求 48 的化合物，其中所述化合物选自：

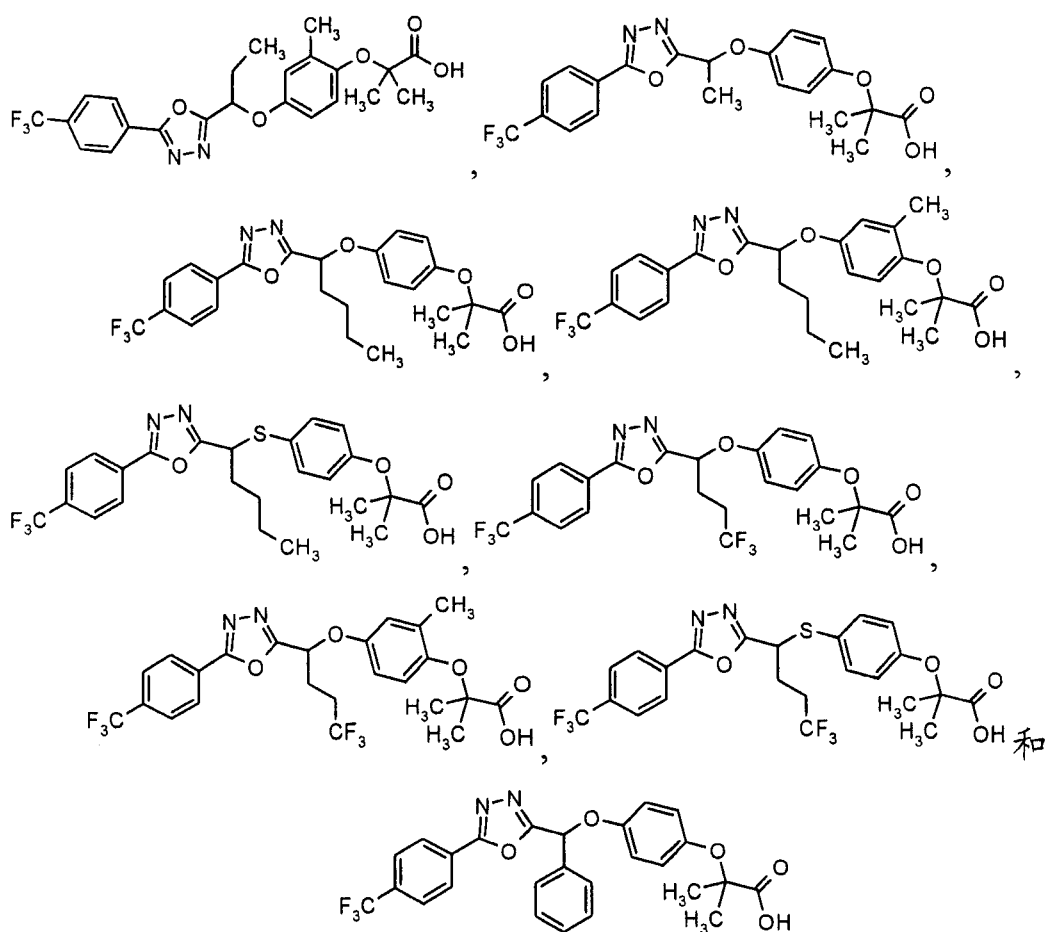




5 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

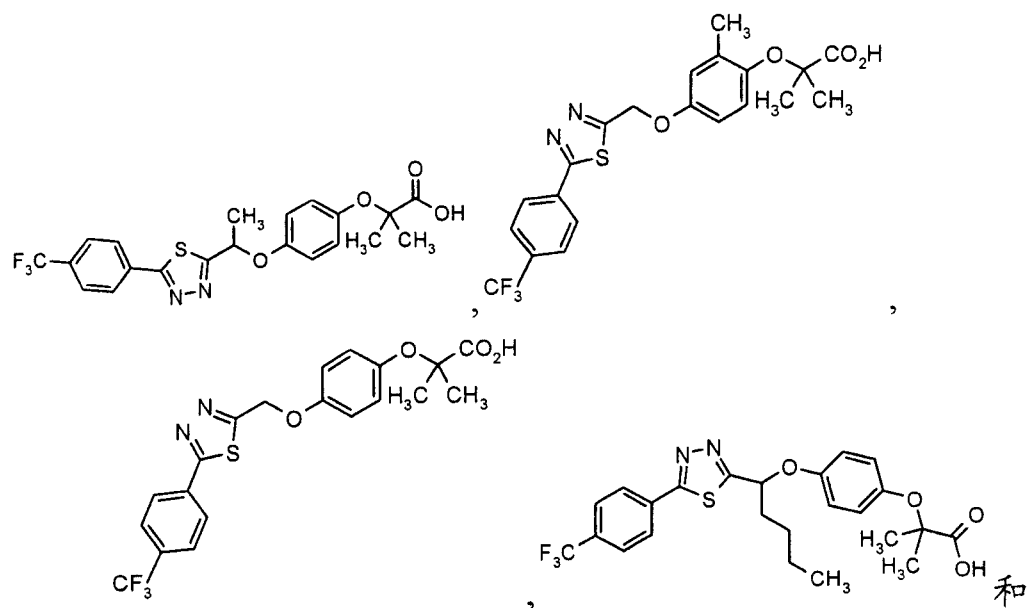
78. 权利要求 70 的化合物，其中所述化合物选自：

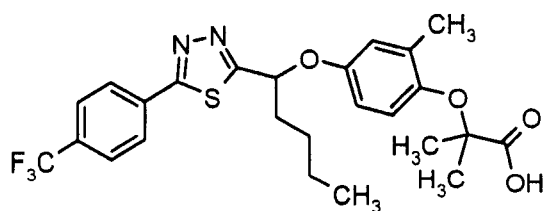




或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

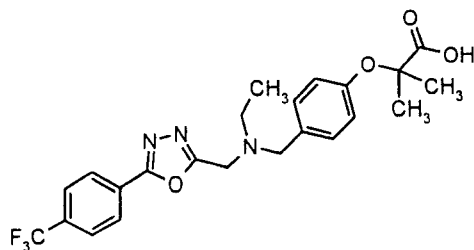
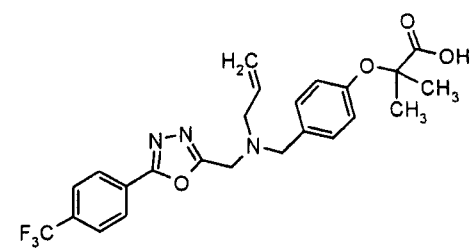
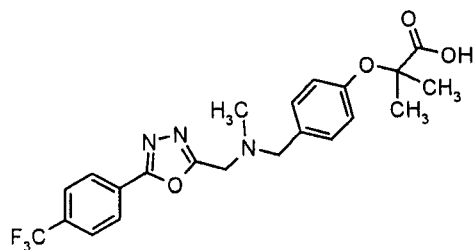
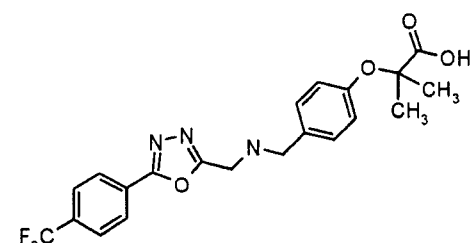
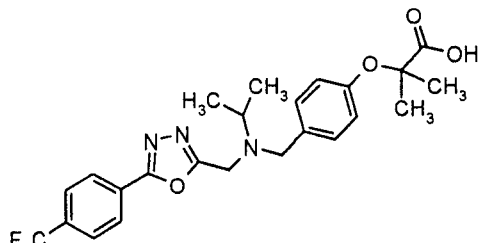
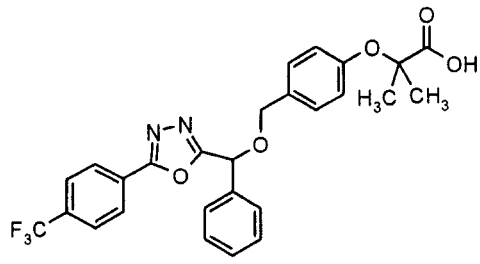
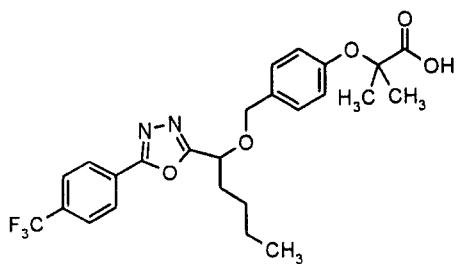
79. 权利要求 71 的化合物，其中所述化合物选自：





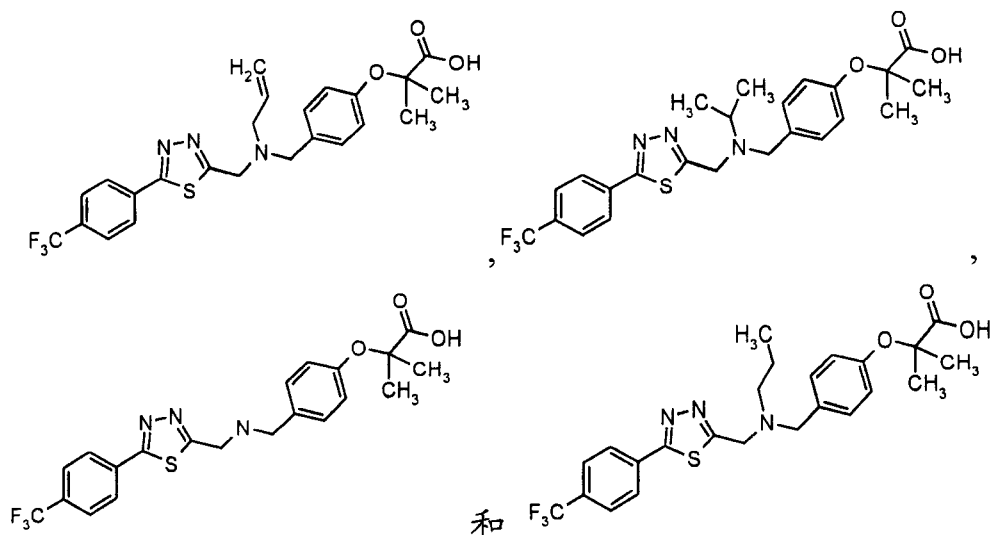
或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

80. 权利要求 72 的化合物, 其中所述化合物选自:



或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

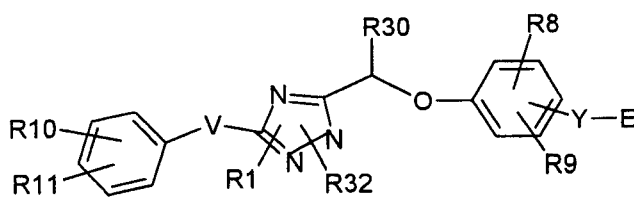
81. 权利要求 73 的化合物, 其中所述化合物选自:



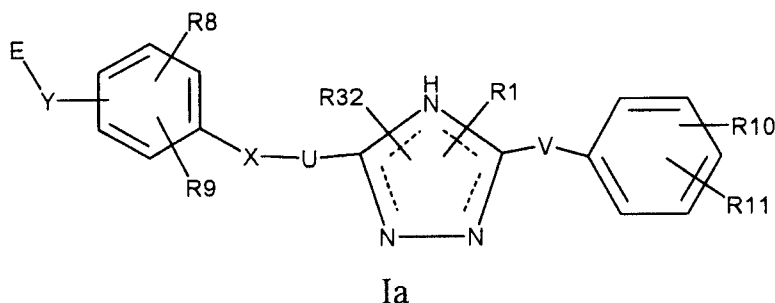
或其药学上可接受的盐、溶剂合物或水合物。

82. 一种药物制剂，所述药物制剂包含权利要求 1-55、70-81、83
5 或 84 中任一项的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

83. 权利要求 1、2、3、8、12-26、39、40 和 43 中任一项的化合物，所述化合物为下面结构式的化合物：



84. 权利要求 1 中任一项的化合物, 所述化合物为式 Ia 的化合物
10 及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物:



其中：

(a) R1 选自氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈杂烷基、芳基-C_{0.4}-
15 烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷
基，且其中所述 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-

杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代;

(b)R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-COOR12、C₁-C₆烷氧基、
5 C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳氧基、芳基-C₀₋₄-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、S(O)₂R24 和 S(O)₂N(R25)₂; R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24 和 R25 各自独立选自氢、C₁-C₆烷
10 基和芳基;

(c)V 选自 C₀-C₈烷基和 C₁₋₄-杂烷基;

(d)X 选自单键、O、S、S(O)₂和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基被 1-4 个各自独立选自
15 R30 的取代基取代;

(f)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;

(g)E 为 C(R3)(R4)A 或 A 且其中

(i)A 选自羧基、四唑、C₁-C₆烷基脒、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被
20 一至两个独立选自 R⁷ 的基团取代;

(ii)各 R7 独立选自氢、C₁-C₆卤代烷基、芳基 C₀-C₄烷基和 C₁-C₆烷基;

(iii)R3 选自氢、C₁-C₅烷基和 C₁-C₅烷氧基; 和

(iv)R4 选自 H、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、芳氧基、C₃-C₆环烷基和芳基 C₀-C₄烷基, 且 R3 和 R4 任选结合形成 C₃-C₄环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-
25 烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R26 的取代基取代;

(h)R8 选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基和卤素;

(i)R9 选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烯基、卤素、芳基-C₀-C₄烷基、杂芳基、C₁-C₆烯丙基和 OR₂₉，其中所述芳基-C₀-C₄烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R₂₇ 的取代基取代；R₂₉ 选自氢和 C₁-C₄烷基；

5 (j)R₁₀、R₁₁ 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-COOR₁₂'、C₀-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基、芳氧基、C(O)R₁₃'、COOR₁₄'、OC(O)R₁₅'、OS(O)₂R₁₆'、N(R₁₇')₂、
10 NR₁₈'C(O)R₁₉'、NR₂₀'SO₂R₂₁'、SR₂₂'、S(O)R₂₃'、S(O)₂R₂₄'和 S(O)₂N(R₂₅')₂；其中所述芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R₂₈ 的取代基取代；其中 R₁₀ 和 R₁₁ 任选与其连接的苯基结合形成 5-6 元稠合的双环；

15 (k)R₁₂'、R₁₂'、R₁₃'、R₁₄'、R₁₅'、R₁₆'、R₁₇'、R₁₈'、R₁₉'、R₂₀'、R₂₁'、R₂₂'、R₂₃'、R₂₄'和 R₂₅'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基；

(l)R₃₀ 选自 C₁-C₆烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基，且其中所述 C₁-C₆烷基、
20 芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R₃₁ 的取代基取代；

(m)R₃₂ 选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和 C₁-C₆氧代烷基；和

(n)----为任选的键，以在指示位置形成双键。

25

用于治疗糖尿病的作为 PPAR 调节剂的三唑、噁二唑和噻二唑衍生物

5

发明背景

过氧化物增殖物激活受体(PPARs)为核激素受体超家族的成员,为介导配体依赖型转录激活和阻遏的多种不同的蛋白质。PPAR 分为三种亚型: PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 。

10

各种同种型的表达概况明显互不相同,其中 PPAR α 主要表达于但不限于肝脏; PPAR γ 主要表达于动物脂肪组织, PPAR δ 其表达无处不在。对 PPAR 各同种型和配体的研究揭示了其对与胰岛素抗性和糖尿病以及脂类疾病(如高脂血症和血脂异常症)相关过程的调节作用。PPAR γ 激动剂(如吡格列酮)可用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病。这类 PPAR γ 激动剂与胰岛素敏化作用相关。

15

PPAR α 激动剂(如非诺贝特)可用于治疗高脂血症。尽管没有临床证据显示 PPAR δ 激动剂用于人类,许多临床前的研究表明 PPAR δ 激动剂可用于治疗糖尿病和脂类疾病。

20

包括代谢综合征(肥胖、胰岛素抗性、高脂血症、高血压和动脉粥样硬化)的疾病的流行继续呈现增长的势头。需要新型的药物来解决患者的临床需要。

25

已表明 PPAR δ 作为可能的治疗手段用于调节许多与代谢综合征和粥样动脉硬化相关的许多参数。例如对于肥胖的未患糖尿病的恒河猴, PPAR δ 激动剂降低了循环的甘油三酯和 LDL 的水平,减少了基础胰岛素的水平并且增加了 HDL 的水平(Oliver, W.R. 等, Proc Natl Acad Sci 98:5306-5311; 2001)。认为使用 PPAR δ 激动剂产生胰岛素敏化作用的原因部分归于减少了 myocellular 脂类(Dressel, U.等, Mol Endocrinol 17:2477-2493; 2003)。

此外,认为动脉粥样硬化是血脂异常导致的疾病并可并发炎症

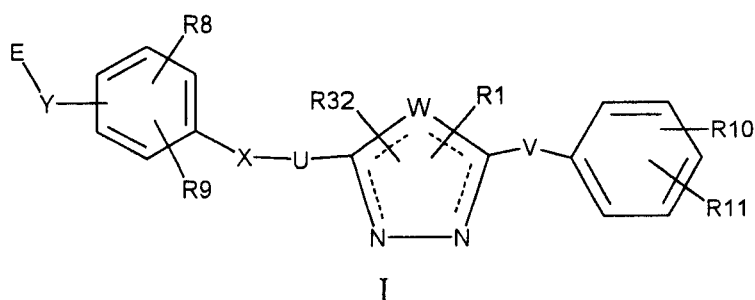
疾病。对于大多数炎症、感染和组织损伤，产生 C-反应蛋白(CRP)为急性期的部分反应。在诊断上其为轻度炎症的标志。血浆 CRP 水平高于 3 mg/L 预示着患冠状动脉疾病的高危险性(J. Clin. Invest 111: 1085-1812, 2003)。

- 5 人们认为 PPAR δ 激动剂介导消炎作用。实际上认为，用 PPAR δ 激动剂处理 LPS-刺激的巨噬细胞，结果发现降低了 iNOS、IL-12 和 IL-6 的表达(Welch, J.S.等，Proc Natl Acad Sci 100:6712-6717 2003)。

特别希望当活性药物选择性调节 PPAR 受体亚型时，提供特别需要的药理作用。在某些情况下，希望活性药物选择性调节多于一种 PPAR 受体亚型以得到所需的药理作用。

发明概述

本发明涉及以下结构式 I 表示的化合物及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物：



其中：

- (a) R1 选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、C₁-C₈ 杂烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和 C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基，且其中所述 C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烯基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆ 环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代；

- (b) R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-COOR12、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₇ 环烷基、芳氧基、芳

- 基- C_{0-4} -烷基、杂芳基、杂环烷基、 $C(O)R_{13}$ 、 $COOR_{14}$ 、 $OC(O)R_{15}$ 、 $OS(O)_2R_{16}$ 、 $N(R_{17})_2$ 、 $NR_{18}C(O)R_{19}$ 、 $NR_{20}SO_2R_{21}$ 、 SR_{22} 、 $S(O)R_{23}$ 、 $S(O)_2R_{24}$ 和 $S(O)_2N(R_{25})_2$; R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基和芳基;
- 5 (c)V 选自 C_0 - C_8 烷基和 C_{1-4} -杂烷基;
- (d)X 选自单键、O、S、 $S(O)_2$ 和 N;
- (e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立
- 10 选自 R_{30} 的取代基取代;
- (f)W 为 N、O 或 S;
- (g)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;
- (h)E 为 $C(R_3)(R_4)A$ 或 A 且其中
- (i)A 选自羧基、四唑、 C_1 - C_6 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和
- 15 酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自
- 任选被一至两个独立选自 R_7 的基团取代;
- (ii)各 R_7 独立选自氢、 C_1 - C_6 卤代烷基、芳基 C_0 - C_4 烷基
- 和 C_1 - C_6 烷基;
- (iii) R_3 选自氢、 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷氧基; 和
- 20 (iv) R_4 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6
- 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R_3 和 R_4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和
- 芳基-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{26} 的取代基
- 取代;
- 25 (i) R_8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基和卤素;
- (j) R_9 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、卤素、芳基- C_0 - C_4 烷基、
- 杂芳基、 C_1 - C_6 烯丙基和 OR_{29} , 其中所述芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基各
- 自任选被 1-3 个独立选自 R_{27} 的取代基取代; R_{29} 选自氢和 C_1 - C_4 烷

基;

(k)R10、R11各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-COOR12'', C₀-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳氧基、C(O)R13'、COOR14'、OC(O)R15'、OS(O)₂R16'、N(R17')₂、NR18'C(O)R19'、NR20'SO₂R21'、SR22'、S(O)R23'、S(O)₂R24'和S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个独立选自R28的取代基取代; 其中R10和R11任选与其连接的苯基结合形成5-6元稠合的双环;

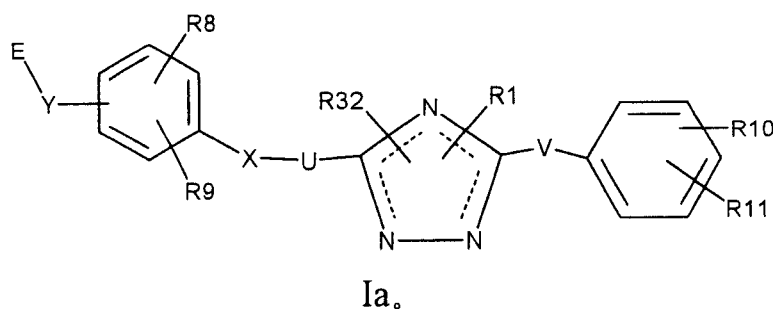
(l)R12'、R12'', R13'、R14'、R15'、R16'、R17'、R18'、R19'、R20'、R21'、R22'、R23'、R24'和R25'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

(m)R30选自C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基, 且其中所述C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个各自独立选自R31的取代基取代;

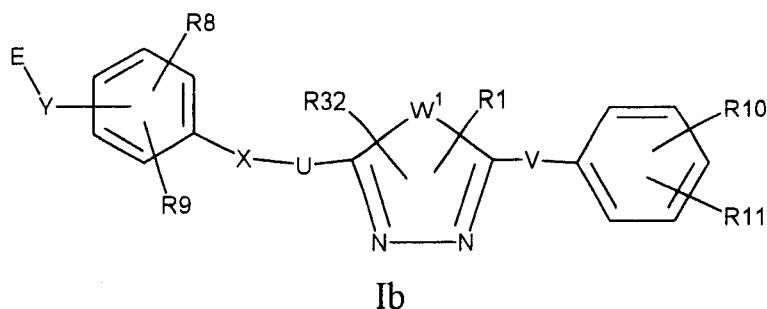
(n)R32选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆氧代烷基; 和

(o)----为任选的键, 以在指示位置形成双键。

本发明的另一个实施方案为式Ia的化合物:

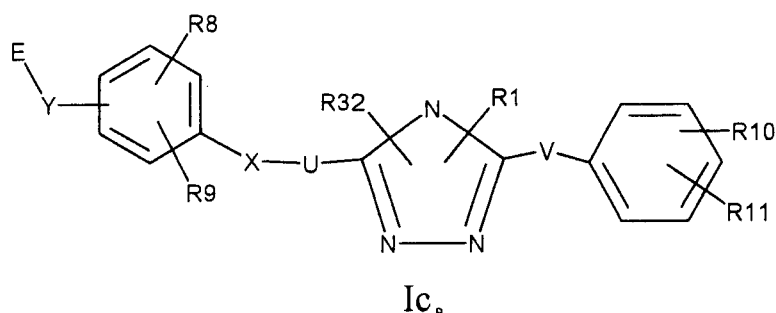


本发明的另一个实施方案为式 Ib 的化合物:

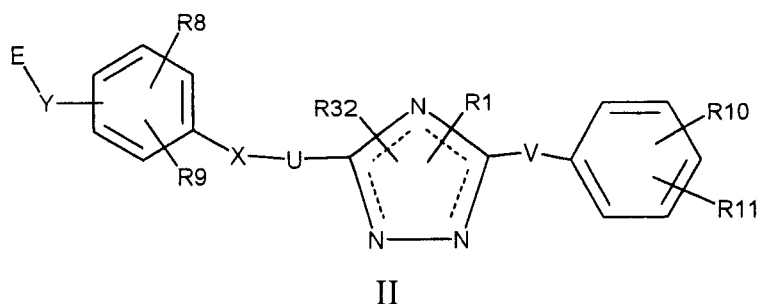


其中 W^1 为 O 或 S。

5 本发明的另一个实施方案为式 Ic 的化合物:



本发明的另一个实施方案为式 II 的化合物:



10 及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物，其中:

(a) R1 选自氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烯基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3 - C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基，且其中所述

15 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烯基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、 C_3 - C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代;

(b) R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-COOR12、 C_1 - C_6 烷氧

基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、芳氧基、芳基- C_{0-4} -烷基、杂芳基、杂环烷基、 $C(O)R_{13}$ 、 $COOR_{14}$ 、 $OC(O)R_{15}$ 、 $OS(O)_2R_{16}$ 、 $N(R_{17})_2$ 、 $NR_{18}C(O)R_{19}$ 、 $NR_{20}SO_2R_{21}$ 、 SR_{22} 、 $S(O)R_{23}$ 、 $S(O)_2R_{24}$ 和 $S(O)_2N(R_{25})_2$; R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 和 R_{25} 各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基和芳基;

(c)V 选自 C_0 - C_8 烷基和 C_{1-4} -杂烷基;

(d)X 选自单键、O、S、 $S(O)_2$ 和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基被 1-4 个各自独立选自 R_{30} 的取代基取代;

(f)Y 选自 C、O、S、NH 和单键;

(g)E 为 $C(R_3)(R_4)A$ 或 A 且其中

(i)A 选自羧基、四唑、 C_1 - C_6 烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被一至两个独立选自 R_7 的基团取代;

(ii)各 R_7 独立选自氢、 C_1 - C_6 卤代烷基、芳基 C_0 - C_4 烷基和 C_1 - C_6 烷基;

(iii) R_3 选自氢、 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷氧基; 和

(iv) R_4 选自 H、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R_3 和 R_4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{26} 的取代基取代;

(h) R_8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基和卤素;

(i) R_9 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、卤素、芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基、 C_1 - C_6 烯丙基和 OR_{29} , 其中所述芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R_{27} 的取代基取代; R_{29} 选自氢和 C_1 - C_4 烷

基;

(j)R10、R11各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆烷基-COOR12'', C₀-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基、芳氧基、C(O)R13'、COOR14'、OC(O)R15'、OS(O)₂R16'、N(R17')₂、NR18'C(O)R19'、NR20'SO₂R21'、SR22'、S(O)R23'、S(O)₂R24'和S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个独立选自R28的取代基取代; 其中R10和R11任选与其连接的苯基结合形成5-6元稠合的双环;

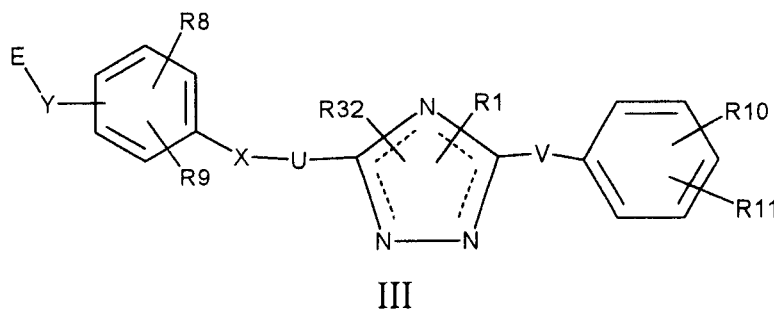
(k)R12'、R12'', R13'、R14'、R15'、R16'、R17'、R18'、R19'、R20'、R21'、R22'、R23'、R24'和R25'各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

(l)R30选自C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基, 且其中所述C₁-C₆烷基、芳基-C₀₋₄-烷基、芳基-C₁₋₄-杂烷基、杂芳基-C₀₋₄-烷基和C₃-C₆环烷基芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被1-3个各自独立选自R31的取代基取代;

(m)R32选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆氧代烷基; 和

(n)----为任选的键, 以在指示位置形成双键。

本发明的另一个实施方案为式III的化合物:



及其立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物和水合物,

其中:

(a)R1 选自氢、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈杂烷基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基和 C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基, 且其中所述 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烯基、芳基-C_{0.4}-烷基、芳基-C_{1.4}-杂烷基、杂芳基-C_{0.4}-烷基、C₃-C₆环烷基芳基-C_{0.2}-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R1' 的取代基取代;

(b)R1'、R26、R27、R28 和 R31 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基-COOR12、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₇环烷基、芳氧基、芳基-C_{0.4}-烷基、杂芳基、杂环烷基、C(O)R13、COOR14、OC(O)R15、OS(O)₂R16、N(R17)₂、NR18C(O)R19、NR20SO₂R21、SR22、S(O)R23、S(O)₂R24 和 S(O)₂N(R25)₂; R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24 和 R25 各自独立选自氢、C₁-C₆烷基和芳基;

(c)V 选自 C₀-C₈烷基和 C_{1.4}-杂烷基;

(d)X 选自单键、O、S、S(O)₂ 和 N;

(e)U 为脂族连接基, 其中所述脂族连接基的一个碳原子任选被 O、NH 或 S 置换, 并且其中这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R30 的取代基取代;

(f)Y 选自 O、S、NH、C 和单键;

(g)E 为 C(R3)(R4)A; 其中

(i)A 选自羧基、四唑、C₁-C₆烷基腈、甲酰胺、磺酰胺和酰基磺酰胺; 其中所述磺酰胺、酰基磺酰胺和四唑各自任选被一至两个独立选自 R7 的基团取代;

(ii)各 R7 独立选自氢、C₁-C₆卤代烷基、芳基 C₀-C₄烷基和 C₁-C₆烷基;

(iii)R3 选自 C₁-C₅烷基和 C₁-C₅烷氧基; 和

(iv)R4 选自 H、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、芳氧基、C₃-C₆

环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R3 和 R4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、芳氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R26 的取代基取代; 条件是当 Y 为 O 时, R4 选自 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、芳氧基、 C_3 - C_6 环烷基和芳基 C_0 - C_4 烷基, 且 R3 和 R4 任选结合形成 C_3 - C_4 环烷基, 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和芳基-烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R26 的取代基取代;

(h)R8 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基和卤素;

(i)R9 选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、卤素、芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基、 C_1 - C_6 烯丙基和 OR29, 其中所述芳基- C_0 - C_4 烷基、杂芳基各自任选被 1-3 个独立选自 R27 的取代基取代; R29 选自氢和 C_1 - C_4 烷基;

(j)R10、R11 各自独立选自氢、羟基、氰基、硝基、卤素、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷基-COOR12'', C_0 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基、 C_3 - C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基、芳氧基、C(O)R13', COOR14', OC(O)R15', OS(O)₂R16', N(R17')₂, NR18'C(O)R19', NR20'SO₂R21', SR22', S(O)R23', S(O)₂R24' 和 S(O)₂N(R25')₂; 其中所述芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3 - C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基各自任选被 1-3 个独立选自 R28 的取代基取代; 其中 R10 和 R11 任选与其连接的苯基结合形成 5-6 元稠合的双环;

(k)R12', R12'', R13', R14', R15', R16', R17', R18', R19', R20', R21', R22', R23', R24' 和 R25' 各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基和芳基;

(l)R30 选自 C_1 - C_6 烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3 - C_6 环烷基芳基- C_{0-2} -烷基, 且其中所述 C_1 - C_6 烷基、芳基- C_{0-4} -烷基、芳基- C_{1-4} -杂烷基、杂芳基- C_{0-4} -烷基和 C_3 - C_6 环烷基

芳基-C₀₋₂-烷基各自任选被 1-3 个各自独立选自 R31 的取代基取代;

(m)R32 选自键、氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和 C₁-C₆氧代烷基; 和

(n)----为任选的键, 以在指示位置形成双键。

5 在一个实施方案中, 本发明还涉及药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种本发明的混合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体以及药学上可接受的载体。

10 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种选择性调节 PPAR δ 受体的方法, 所述方法包括将所述受体与至少一种结构式 I 表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或立体异构体接触。

 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种调节 PPAR α 、 β 、 γ 和/或 δ 受体中的一种或多种的方法。

 在另一个实施方案中, 本发明涉及一种制备结构式 I 表示的化合物的方法。

15 认为本发明的化合物能够有效治疗和/或预防代谢疾病、II 型糖尿病、高血糖、高脂血、肥胖、coagaulopathy、高血压、动脉粥样硬化和其他与代谢疾病相关的疾病以及心血管疾病。本发明的化合物还可用于降低纤维蛋白原、提高 HDL 水平、治疗肾病、控制所需的体重、治疗 demyelinating 疾病、治疗特定的病毒感染以及治疗肝病。
20 此外, 与目前用于治疗这类病症的化合物相比, 本发明的化合物产生较少的临床副作用。

发明详述

用于描述本发明的术语具有如下含义。

25 本文所用的术语"脂族连接基"或"脂族基团"表示仅由碳和氢组成的非芳族基团并且可任选包含一个和多个不饱和单元, 如双和/或叁键(本文中也称作"烯基"和"炔基")。脂族或脂族基团可为直链、支链(这两种情况本文中也称作"烷基")或环状的(本文中也称作"环烷基")。当

脂族基团为直链或支链时，通常包含约 1-约 10 个碳原子，更通常的情况是包含约 1-约 6 个碳原子。当脂族基团为环状时，包含约 3-约 10 个碳原子，更通常的情况是包含约 3-约 7 个碳原子。脂族基团优选为 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基(即完全饱和的脂族基团)，更优选 C_1 - C_6 直链或支链烷基。实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。其他实例包括但不限于环丙基、环戊基、环己基、环戊基、环己基等。这类脂族连接基任选被 1-4 个各自独立选自 R30 的取代基取代。可优选所述脂族连接基被 0-2 个各自独立选自 R30 的取代基取代。此外，可优选所述脂族连接基的一个碳被 O、NH 或 S 置换。最后，可优选所述脂族连接基为纯粹的烷基，即没有碳原子被 O、NH 或 S 置换。

除非另有说明，否则术语"烷基"是指直链或支链饱和构型的指定碳原子数目的那些烷基。本文所用的" C_0 烷基"是指不存在碳，因而代表键。"烷基"的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、异戊基等。如上定义的烷基可任选被如上述实施方案中提到的指定数目的取代基取代。本文所用的术语"氧代烷基"是指被" $=O$ "取代基取代的指定碳原子数目的烷基。

术语"烯基"是指直链或支链构型的具有特定碳原子数目并且具有至少一个碳-碳双键的烃链，该碳-碳双键可存在于链上的任何位置，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、乙炔基、烯丙基(alkyl)、2-丁烯基等。如上定义的烯基可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"炔基"指直链或支链构型的具有特定碳原子数目并且具有至少一个碳-碳叁键的烃链，该碳-碳叁键可存在于链上的任何位置。炔基的实例有乙炔基。如上定义的炔基可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"杂烷基"是指具有特定碳原子数目的直链或支链的烃链，

其中至少一个碳原子被选自 O、N 和 S 的杂原子置换。

术语"环烷基"是指包含一个或多个 3-12 个碳原子(通常为 3-7 个碳原子)的环的饱和或部分饱和的碳环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。"环烷基芳基"是指与环烷基稠合的芳基, "环烷基芳基-烷基"是指环烷基芳基通过烷基与母体分子连接。如上定义的环境烷基可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘。

术语"卤代烷基"为被一个或多个选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代的 C_1-C_6 烷基。卤代烷基的实例为三氟甲基(CF_3)。

术语"烷氧基"表示通过桥氧连接的指定碳原子数的烷基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。如上定义的烷氧基可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"卤代烷氧基"表示通过桥氧连接 C_1-C_6 卤代烷基, 例如 OCF_3 。如上定义的卤代烷氧基可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"芳基"包括碳环芳环体系(例如苯基)、稠合的多环芳环体系(例如萘基和蒽基)以及与碳环非芳环体系稠合的芳环体系(例如 1,2,3,4-四氢萘基)。如上定义的"芳基"可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。

术语"芳基烷基"是指通过烷基与母体分子连接的芳基烷基, 该芳基烷基还可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。当芳基烷基为芳基 C_0 烷基时, 则所述芳基直接与母体分子连接。同样, 芳基杂烷基是指通过杂烷基与母体分子相连的芳基。

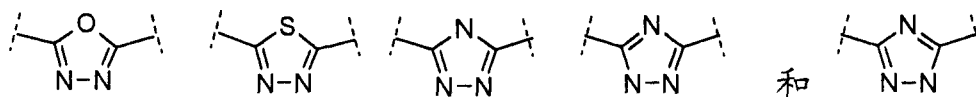
术语"酰基"是指烷基羰基、芳基羰基和杂芳基羰基类。

本文所用的术语"杂芳基"为具有至少一个杂原子如 N、S 或 O 的芳环体系, 包括含有一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-14 个

碳原子的单环、双环或三环芳环。如上定义的"杂芳基"可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基(isoxazolyl)、噁唑基、吡唑基、吡咯基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘌呤基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异噻唑基(isoxazolyl)、异喹啉基等。术语"杂芳基烷基"是指通过杂芳基烷基的烷基部分与母体分子连接的杂芳基。

术语"杂环烷基"是指包含一个或多个 O、N 或 S 的非芳环，包括含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-14 个碳原子的单环、双环或三环非芳环。如上定义的"杂环烷基"可任选被指定数目的如上述实施方案中提到的取代基取代。杂环烷基的实例包括但不限于吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基和硫代吗啉基。本文所用的烷基包括完全饱和的直链和直链的烃基。

当"----"作为任选的键在五元杂环中形成双键时，可能的杂环包括：



本文所用的短语"选择性调节"是指化合物对规定的 PPAR 受体的 EC_{50} 较其他 PPAR 受体亚型的 EC_{50} 至少低 10 倍。

已提议将 PPAR δ 与控制基础和应激产生的抗炎性作用的选择性协阻抑物(BCL-6)联合使用或分开使用(Lee, C-H.等, Science 302:453-4572003)。认为 PPAR δ 激动剂可用于缓和其他炎症如类风湿性关节炎发作时的关节和相关组织的炎症、相关的自身免疫性疾病、骨关节炎以及种种其他炎性疾病、克罗恩氏病和牛皮癣。

当结构式 I 表示的化合物具有多于一个手性取代基时，该化合物可以非对映异构形式存在。可通过本领域技术人员公知的方法将非对映异构对分离，例如色谱法或结晶法，各对映异构对中的单个

对映体可使用本领域技术人员熟悉的方法分离。本发明包括结构式 I 的化合物的各种非对映异构体及其混合物。

某些结构式 I 的化合物可以不同的可分离的稳定构象形式存在。由于围绕不对称单键的旋转受阻(如由于空间位阻或环张力引起)产生的扭曲不对称,使得可分离出不同的构象异构体。本发明包括结构式 I 的化合物的各构象异构体及其混合物。

某些结构式 I 的化合物可以两性离子的形式存在,因此本发明包括结构式 I 的化合物的各两性离子形式及其化合物。

"药学上可接受的盐"是指认为可用于临床和/或兽用的结构式 I 的化合物的盐。典型的药学上可接受的盐包括那些通过本发明的化合物与无机或有机酸或有机或无机碱反应制备的盐。这类盐分别被称作酸加成盐和碱加成盐。应当认识到,形成本发明任何盐的一部分的特定反荷离子并不关键,只要整体的盐是可药用的,并且反荷离子不给作为整体的盐带来不良性质即可。这些盐可通过本领域技术人员公知的方法制备。

术语“活性组分”是指结构式 I 化合物以及这些化合物的异构体、盐、溶剂合物和水合物。

术语“药学上可接受”是指载体、稀释剂、赋形剂和盐与组合物的其他组分在药学上相容。本发明药物组合物可通过本领域已知的方法使用众所周知且易于获得的组分制得。

“预防”是指降低接受者发生或发展任何本文所述病症的可能性。术语“预防”特别用于易患特定疾病的患者。

“治疗”是指调节疾病或病症,并防止或缓和其进一步发展或者改善与该疾病或病症有关的综合征。

“药物有效量”是指将在组织、系统或哺乳动物中引起生物或医疗反应的活性成分的量。这样的量可以出于预防目的给予认为易于发展成疾病或病症的患者。当出于预防目的对患者给药时,这样的量还可以有效地预防病症或减轻病症的严重程度。这样的

量包括足以调节选择的 PPAR 受体或预防或调节疾病或病症的量。通常，式 I 化合物的有效量为 0.02-5000mg/天。优选有效量为 1-1,500mg/天。优选剂量为 1-1,000mg/天。最优选的剂量为 1-100mg/天。

5 所需的剂量可为单剂量或以适当的间隔给药的分剂量形式。

“哺乳动物”是哺乳类动物个体。哺乳类动物包括人、猴子、黑猩猩、大猩猩、牛、猪、马、羊、狗、猫、小鼠和大鼠。

10 最优选对人给药。本发明化合物和组合物可用于治疗和/或预防心血管疾病、提高血清 HDL 胆固醇水平、降低血清甘油三酯水平和降低血清 LDL 胆固醇水平。高甘油三酯和 LDL 水平以及低 HDL 水平是发展成心脏病、中风和循环系统病症和疾病的危险因素。

15 此外，本发明的组合物和化合物可降低患者发生意外心脏疾病的可能性。医生将知道如何确定会受益于本发明化合物和组合物给药的人。

本发明化合物和组合物还可用于治疗 and/或预防肥胖症。

20 此外，本发明化合物和组合物可用于治疗和/或预防非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)，同时减轻患者的体重或不使其体重增加。另外，本发明化合物和组合物可用于治疗或预防急性或暂时性胰岛素敏感性病症例如在手术、创伤、心肌梗塞等后发生的这样的病症。医生将知道如何确定会受益于本发明化合物和组合物给药的人。

25 本发明还提供了治疗和/或预防人或非人哺乳动物中高血糖的方法，包括给予有此需要的患有高血糖的人或非人哺乳动物有效量的如上定义的活性成分。

本发明还涉及上述式 I 化合物在制备用于治疗 PPAR 受体介导的病症的药物中的应用。

治疗有效量的结构式 I 化合物可用于制备用于下述方面的药物：治疗哺乳动物，特别是人的代谢综合征、糖尿病，肥胖症，降低甘油三酯水平，降低血清 LDL 水平，提高血浆高密度脂蛋白水平，和治疗、预防或减小发展成动脉粥样硬化的危险性，以及预防或降低首次发生或后来发生动脉粥样硬化性疾病的危险性。一般情况下，治疗有效量的本发明化合物通常将患者的血清甘油三酯水平降低约 20%或更多，并提高患者血清 HDL 水平。HDL 水平优选被提高约 30%或更多。此外，用于预防或治疗 NIDDM 的治疗有效量的化合物通常将患者的血糖水平、更具体来说 HbA1c 降低约 0.7%或更多。

当在本文中使用时，代谢综合征包括前驱糖尿病性胰岛素抗性综合征及其所带来的并发症、胰岛素抗性、非胰岛素依赖性糖尿病、异常脂血症、高血糖肥胖症、凝血病、高血压以及与糖尿病有关的其他并发症。本文所述的方法和治疗包括治疗上述病症，并且还包括治疗和/或预防任一种或任意组合的下列病症：前驱糖尿病性胰岛素抗性综合征、其所带来的并发症、胰岛素抗性、II 型或非胰岛素依赖性糖尿病、异常脂血症、高血糖、肥胖症和与糖尿病有关的并发症，包括心血管疾病、尤其是动脉粥样硬化。此外，本文所述方法和治疗包括以上所述的这些，以及包括治疗和/或预防任一种或任意组合的下列病症：成人呼吸窘迫综合征、类风湿性关节炎、脱髓鞘疾病、Chrohne'疾病、哮喘、系统性红斑狼疮、牛皮癣和粘液囊炎。

按照与本文详述相同的一般方式配制和给予本发明组合物。根据所需的治疗目标，本发明化合物可以有效地单独使用或者与一种或多种另外的活性剂联合使用。联合治疗包括给予含有结构式 I 化合物、其立体异构体、盐、溶剂合物和/或水合物(“活性成分”)和一种或多种另外的活性剂的单一剂型药物组合物，以及将

活性成分与各种活性剂在分开的药物制剂中给予。例如，活性成分与胰岛素促分泌剂例如双胍类、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在单一口服剂型组合物例如片剂或胶囊中对患者给药，或者各药物在分开的口服制剂中给药。当使用分开的制剂时，活性成分与一种或多种另外的活性剂可基本上同时给药，即并行给药，或者在错开的时间给药，即顺序给药；应当理解，联合治疗包括所有这些方案。

联合治疗或预防动脉粥样硬化的一个实例可以是这样的，其中将活性成分与一种或多种下列活性剂联合给药：抗高脂血症剂；血浆 HDL 增高剂；抗高胆固醇血症剂、贝特类药物(fibrates)、维生素、阿司匹林等。如上所述，可将活性成分与一种以上的另外的活性剂联合给药。

联合治疗的另一实例是用于治疗糖尿病和相关病症，其中可将活性成分与例如磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、其他胰岛素促分泌剂、胰岛素以及上述用于治疗动脉粥样硬化的活性剂有效地联合使用。

本发明的活性成分具有有价值的药理性质，并且可用于包含治疗有效量的本发明的活性成分和一种或多种可药用赋形剂的药物组合物中。赋形剂是惰性物质，例如但不限于载体、稀释剂、填充剂、矫味剂、甜味剂、润滑剂、助溶剂、悬浮剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、包封材料和其他常规辅助剂。适当的制剂取决于所选的给药途径。药物制剂一般含有约 1-约 99%重量的本发明的活性组分。

药物制剂优选是单位剂型。“单位剂型”是含有适于对受治疗人或其他哺乳动物给药的单位剂量的物理不连续单位。例如，单位剂型可以是胶囊或片剂，或多个胶囊或片剂。“单位剂量”是预先确定的本发明活性化合物与一种或多种可药用赋形剂的

量，这样的剂量经计算确定能够产生所需疗效。根据所涉及的特定治疗，活性组分在单位剂型中的量可以在约 0.1-约 1500 毫克或更高的范围内改变或调节。可优选单位剂量为约 1mg-约 1000mg。

5 使用本发明化合物的给药方案由医疗或兽医领域技术人员根据多种因素选择，这些因素包括但不限于受治疗者的种类、年龄、体重、性别和身体状况、所治疗病症的严重程度、给药途径、受治疗者的代谢水平和排泄功能、所用的剂型、所用的特定化合物及其盐等。

10 含有结构式 I 化合物或其盐的组合物最好以单位剂型提供，优选给予包含约 1-约 500mg 的单位剂型，当然应当容易地理解到，实际给予的一种或多种结构式 I 的化合物的量由医生视所有的相关情况而定。

15 本发明化合物优选以单次日剂量给药，或者总的日剂量每天分两次、三次或更多次给药。当给药是经透皮形式进行时，给药当然是连续的。

20 本发明药物组合物的合适的给药途径包括例如经口、眼、直肠、粘膜、局部或肠给药；非胃肠道给药(推注或滴注)，包括肌肉、皮下、髓内，以及鞘内、直接的心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射给药。本发明化合物还可以在靶向给药系统中给药，例如在包被有内皮细胞特异性抗体的脂质体中给药。

固体形式的制剂包括粉剂、片剂和胶囊剂。

无菌液体制剂包括混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。

本发明的药物组合物可以本身已知的方法(例如常规的混合、溶解、成粒、包糖衣、磨细、乳化、包囊、包埋或冻干法)制备。

25 以下的药物制剂 1 和 2 仅用于举例说明，而不是以任何方式限制本发明的范围。

制剂 1

使用以下成分制备硬明胶胶囊:

	量 (mg/胶囊)
活性成分	250
干燥的淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	460 mg

制剂 2

5 使用以下成分制备片剂:

	量 (mg/片剂)
活性成分	250
微晶纤维素	400
热解法二氧化硅	10
硬脂酸	5
总计	665 mg

将各组分混合并压制成每片 665 mg 的片剂。

10 在本发明化合物的另一个实施方案中，所述化合物经放射性标记(例如用碳-14)或氘化。这样的放射标记或氘化的化合物可用作体外测定的参考标准以鉴定新的选择性 PPAR 受体激动剂。

15 本发明的化合物可用于调节胰岛素分泌并用作研究手段。优选本发明范围内的某些化合物和条件。以表格形式列出的以下条件、发明实施方案和化合物特征可独立组合以得到各种优选的化合物和方法条件。以下列出的本发明的实施方案并非以任何方式限制本发明的范围。

式 I 化合物的某些优选的特征为:

- (a)R3 为甲基;
- (b)R4 为氢;
- (c)R3 和 R4 均为氢;
- 5 (d)R3 和 R4 均为甲基;
- (e)A 为羧基;
- (f)X 为-O-;
- (g)X 为-S-;
- (h)X 为单键;
- 10 (i)U 为 CH(R30);
- (j)U 为 CH₂CH(R30);
- (k)U 为 CH₂CH(R30)CH₂;
- (l)U 为 CH₂N(R30)CH₂;
- (m)U 为 CH₂OCH₂;
- 15 (n)U 为 CH₂CH₂CH₂;
- (o)U 为 CH₂;
- (p)U 为 CH₂NHCH₂;
- (q)U 为 CH₂N(CH₃)CH₂;
- (r)U 为 CH₂N(CH(CH₃)₂)CH₂;
- 20 (s)U 为 CH₂N(CH₂CH₂CH₃)CH₂;
- (t)U 为 CH₂N(CH₂CH₃)CH₂;
- (u)W 为 N;
- (v)W 为 O;
- (w)W 为 S;
- 25 (x)R30 为 CH₃;
- (y)R30 为苯基;
- (z)R30 为 CH₂CH₂CH₂CH₃;
- (aa)R30 为 CH₂CH₂CF₃;

- (bb)R30 为 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
(cc)R30 为 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
(dd)R30 为 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
(ee)R30 为 CH_2CH_3 ;
5 (ff)R9 为 甲基;
(gg)R9 为 氢;
(hh)R9 为 C_1 - C_3 烷基;
(ii)R8 为 甲基;
(jj)R8 和 R9 均为 氢;
10 (kk)R10 为 CF_3 ;
(ll)R10 为 卤代烷基;
(mm)R10 为 卤代烷氧基;
(nn)R11 为 氢;
(oo)R10 和 R11 均为 氢;
15 (pp)R11 为 卤代烷基;
(qq)R10 和 R11 结合形成稠合的双环;
(rr)R10 和 R11 与其连接的苯基一起形成萘基取代基;
(ss)R1 为任选取代的 C_2 - C_3 芳基烷基;
(tt)R1 为取代的 C_2 芳基烷基;
20 (uu)R1 为 C_1 - C_8 杂烷基;
(vv)R1 为 杂烷基, 其中一个碳原子被氧置换;
(ww)R1 为 杂烷基, 其中两个碳原子被氧置换;
(xx)R1 被一个 $\text{R1}'$ 取代;
(yy)R1 为 C_1 - C_3 烯基;
25 (zz)R1 为 C_1 - C_4 氧代烷基;
(aaa)R1 为 C_1 - C_4 烷基;
(bbb)R32 为 氢;
(ccc)五元环中的----均在式 I 指示的位置形成双键;

(ddd)V 为键;

(eee)V 为 C_1-C_3 烷基;

(fff)V 为 CH_2 ;

(ggg)V 为 CH_2CH_2 ;

5 (hhh)V 为 $CH_2CH_2CH_2$;

(iii)Y 为 O;

(jjj)Y 为 S;

(kkk)Y 为 C;

(lll)Y 为 C、NH 或键;

10 (mmm)E 为 $C(R_3)(R_4)A$;

(nnn) R_3 为氢;

(ooo) R_3 为 C_1-C_2 烷基;

(ppp) R_4 为 C_1-C_2 烷基;

(qqq) R_3 和 R_4 均为氢;

15 (rrr) R_3 和 R_4 均为甲基;

(sss)A 为 $COOH$;

(ttt)脂族连接基为饱和的;

(uuu)脂族连接基被 C_1-C_3 烷基取代;

(vvv)脂族连接基被 1-3 个各自独立选自 R_{30} 的取代基取代;

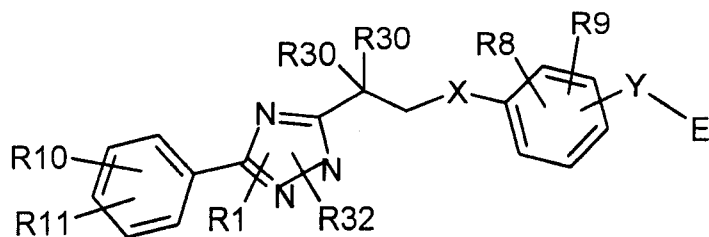
20 (www)脂族连接基被 1-2 个各自独立选自 R_{30} 的取代基取代;

(xxx)脂族连接基为 C_1-C_3 烷基;

(yyy)脂族连接基为 C_1-C_2 烷基;

(zzz)脂族连接基为 C_1-C_3 烷基且一个碳被 -O- 置换;

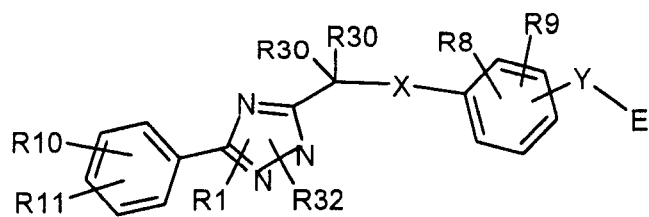
(aaaa)式 IV 的化合物:



25

IV;

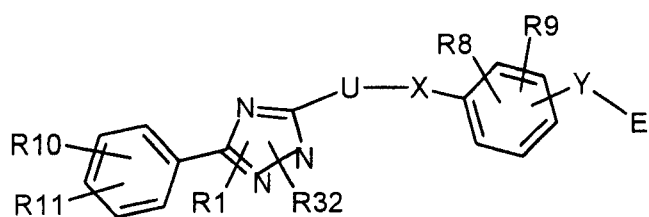
(bbbb)结构式 V 的化合物:



V;

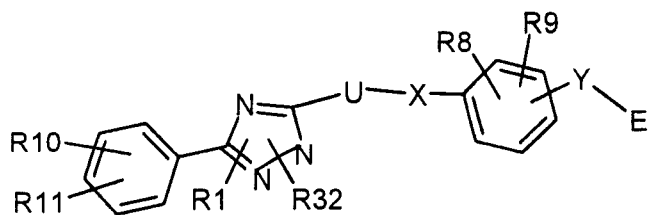
5

(cccc)结构式 VI 的化合物:



VI;

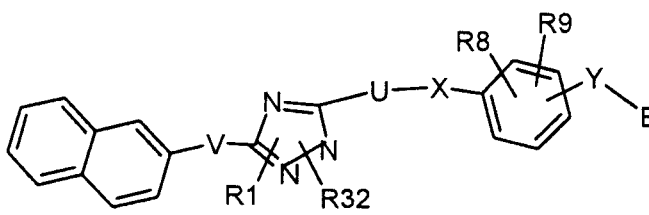
(dddd)结构式 VII 的化合物:



VII;

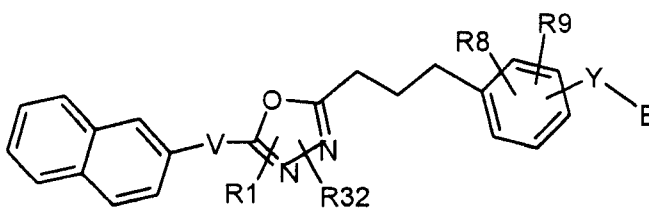
10

(eeee)结构式 VIII 的化合物:



VIII

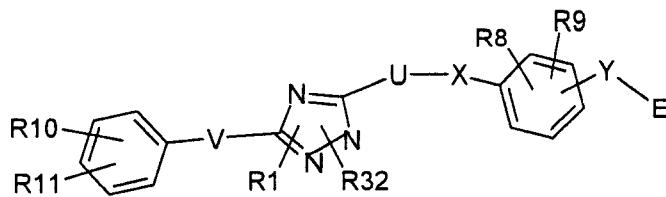
(ffff)结构式 VIIIa 的化合物:



15

VIIIa;

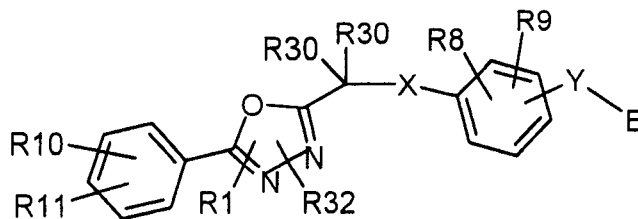
(gggg)结构式 IX 的化合物:



IX;

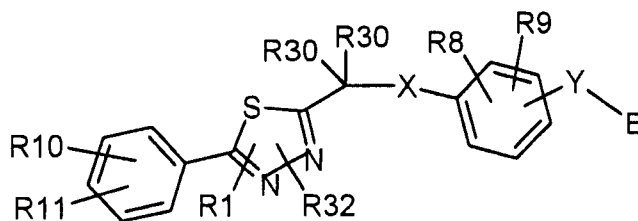
5

(hhhh)结构式 X 的化合物:



X;

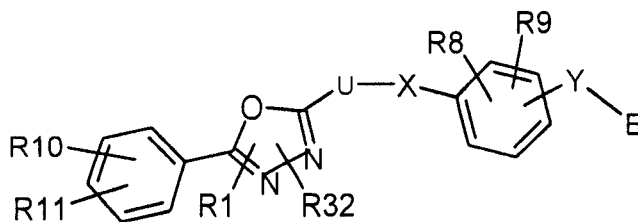
(iiii)结构式 XI 的化合物:



XI;

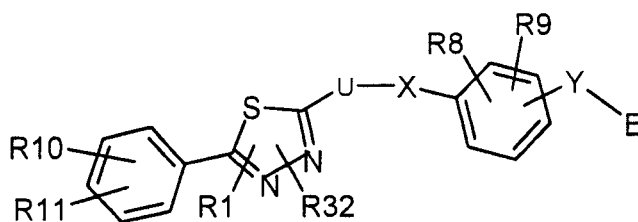
10

(jjjj)结构式 XII 的化合物:



XII;

(kkkk)结构式 XIII 的化合物:



15

XIII;

(llll)芳基为苯基;

(mmmm)芳基为萘基;

(nnnn)选择性调节 δ 受体的式 I 的化合物;

5 (oooo)一种如本文所述的为调节 γ 受体和 δ 受体的 PPAR 共激动剂
(coagonist)的活性成分;

(pppp)一种如本文所述的用于治疗心血管疾病的活性成分;

(qqqq)一种如本文所述的用于治疗代谢疾病的活性成分;

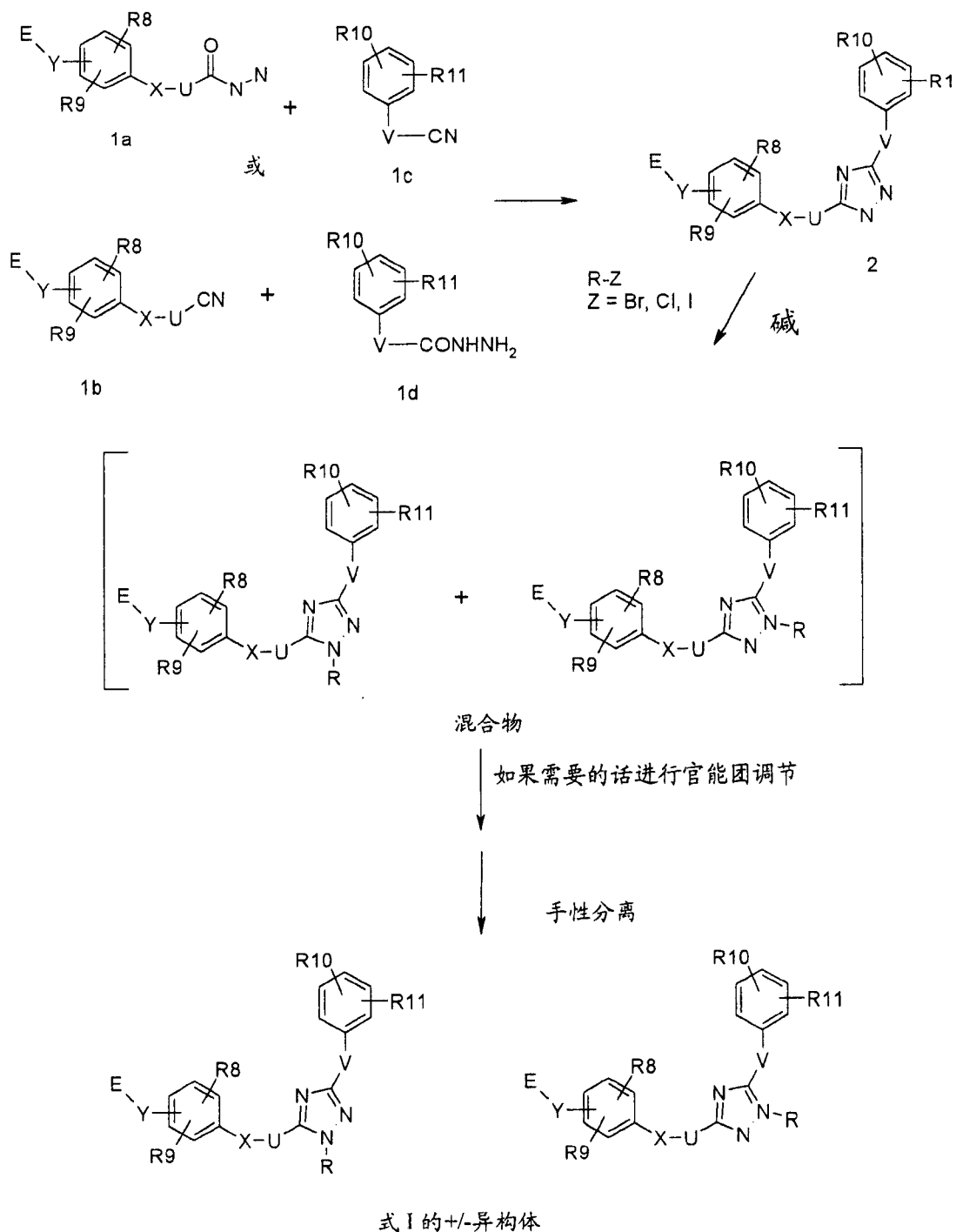
(rrrr)一种用于控制肥胖的活性成分;

10 (ssss)一种用于治疗糖尿病的活性成分;

(tttt)一种为 PPAR 受体激动剂的活性成分;

(uuuu)一种式 I 的化合物, 所述化合物选自 2-甲基-2-{4-[3-(5-萘-
2-基甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯氧基}丙酸。

流程 1



式 I 的化合物通过将碳酰肼(carbonyl hydrazide)1a 与腈 1b 反应或者通过碳酰肼与腈 1c 反应来得到中间体 2 来制备。形成三唑核 2 的反应在强碱(如钠、锂或钾的醇盐或者钠、锂或钾的氢氧化物)存在下、在介于室温和混合物的回流温度之间的反应温度下、在极性质子溶

剂如低分子量链烷醇(例如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)中进行。在碱(例如钠、锂或钾的碳酸氢盐或碳酸盐)存在下、在介于室温和混合物的回流温度之间的反应温度下、在极性质子惰性溶剂(例如乙腈、丙酮或 DMF)中用伯或仲烷基卤 R-Z 将化合物 2 烷基化, 其中 R 的定义包括 R32 和 R1 的定义。如果 Z 为 Cl 或 Br, 可加入催化性的 KI 将 R-Z 原位置换为活性更高的烷基化试剂 R-I, 从而有利于彻底烷基化。用 R 烷基化得到区域专一性的混合物并且从而得到式 I 的旋光异构体。

由于通过手性色谱将式 I 的外消旋化合物拆分并分离成纯的异构体, 因此有时需要对式 I 的外消旋混合物进行官能团调整, 以使该混合物在手性色谱过程中得到最佳分离。本发明预期并且为有机反应操作领域技术人员所理解的官能团调节包括在可行的条件下将羧酸衍生物转化为低分子量的酯(如甲酯或乙酯)或转化为具有空间位阻的酯(如叔丁酯)。或者如合成领域技术人员所理解, 在可行的情况下, 在极性质子溶剂(如甲醇或乙醇)中用钠、锂或钾的氢氧化物皂化低分子量的酯或者在弱极性质子惰性溶剂(二氯甲烷或二氯乙烷)中用 TFA 水解具有位阻的酯(叔丁酯)将酯官能团调整为游离羧酸。

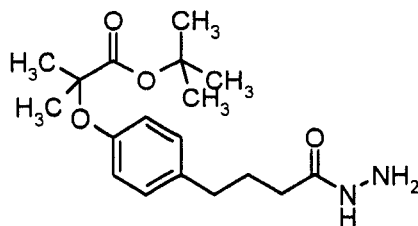
其他官能团处理包括在可行的情况下用低分子量的链烷二醇和强酸(例如 tosic acid 和硫酸)将酮或醛转化为缩酮和缩醛。或者用强酸和水合的低级链烷醇或用 BBr_3 的二氯甲烷或二氯乙烷溶液将缩醛和缩酮(如果存在)转化为相应的羰基化合物。

用于上述流程的原料通常可购自商品, 特别是腈化合物 1c 和 1b 可购自商品。其他式 1c 和 1b 的腈可按照有机合成领域公知的方法由以下原料制得: 1) 将市售或已知的羧酸转化为伯酰胺, 随后用 Vilsmeier 试剂脱水, 或 2) 将市售或已知的醛(carboxaldehyde)转化为肼, 随后用 Vilsmeier 试剂脱水。

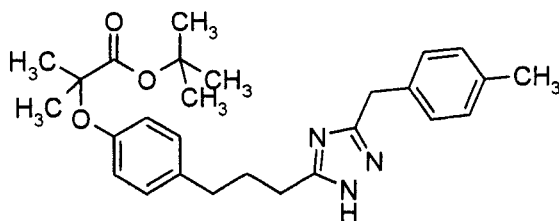
式 1a 和 1d 的胍在碱(如吡啶、三乙胺或钠、锂、钾的碳酸氢盐或碳酸盐)的存在下, 由相应的羧酸或酰氯和胍在二氯甲烷或二氯乙

烷中制备。制备式 1a 或 1d 的产物的特别有用的方法为 Xu, Yanping 等人在 J. Med. Chem. 46(24)(2003) 5121-5124 页中提出的方法，其中使用市售或已知的羧酸，按照类似的反应合成 1a 或 1d。

5 制备 1(化合物 1)



实施例 2A(化合物 2A)

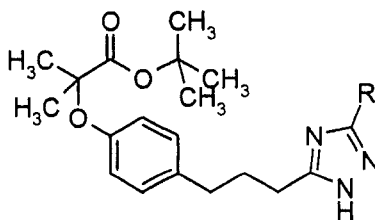


10 将化合物 1 或制备 1 的化合物[Xu 等人, Loc. Sit.(2003)](1.34 g, 4 mmol)溶于甲醇(30 ml)中。往该溶液中加入 4-甲基苄腈(1.04 g, 8 mmol)，随后加入甲醇钠(75 mg)。在搅拌下将反应物加热回流(约 80 °C)24 小时。用乙酸乙酯(50 ml)稀释。用水(3 x 60 ml)洗涤乙酸乙酯，
15 经硫酸钠干燥并用旋转蒸发器浓缩，得到油状的残余物。残余物通过硅胶柱纯化，得到油状的实施例 2A 的化合物(670 mg)。

m/z: M+1 450。

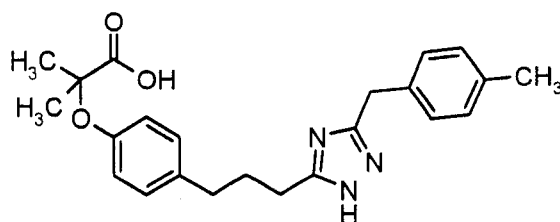
实施例 2B-2D

20 按照实施例 2A 的方法，使用下表所示的适合的腈，由制备 1 的化合物得到下表所示的合成实施例 2B-2D 的化合物。



实施例	R	使用的腈	(m/z) M+1
2B	苯乙基	2-苯基丙腈	450
2C	萘基甲基	2-萘基乙腈	486
2D	3-(4-氯苯基)-3-乙氧基丙基	4-(4-氯苯基)-4-乙氧基丁腈	542

实施例 3A



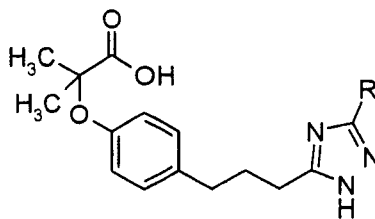
- 5 将实施例 2A 的化合物(120 mg)溶于 50% TFA-二氯甲烷(5 ml)。在室温下将该化合物搅拌 18 小时。用旋转蒸发器除去溶剂并在高真空下干燥残余物，得到油状物(101 mg)。

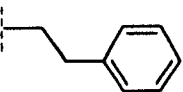
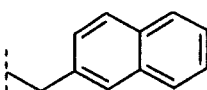
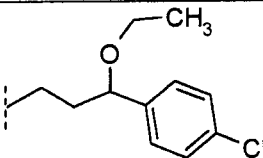
m/z: 394(M+1)。

10

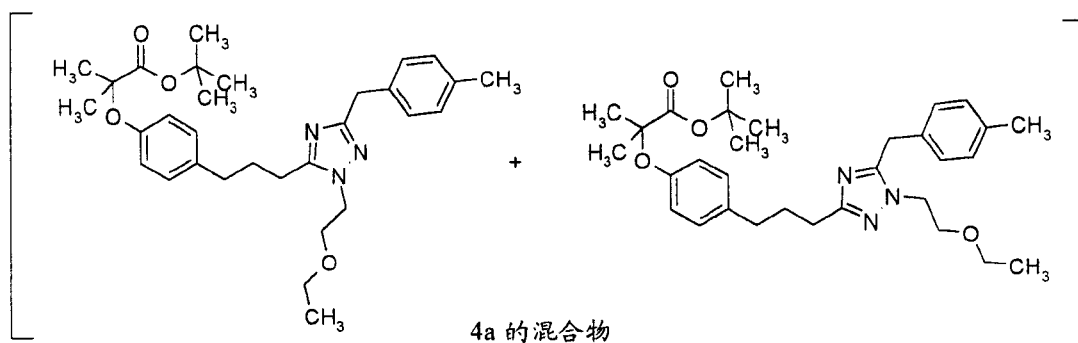
实施例 3B-3D

按照实施例 3A 的方法，使用适当的实施例 2B-2D 的叔丁酯进行 TFA 介导的水解得到下表所示的合成实施例 3B-3C 的化合物。



实施例	R	(m/z) M+1
3B		394
3C		430
3D		486

实施例 4A

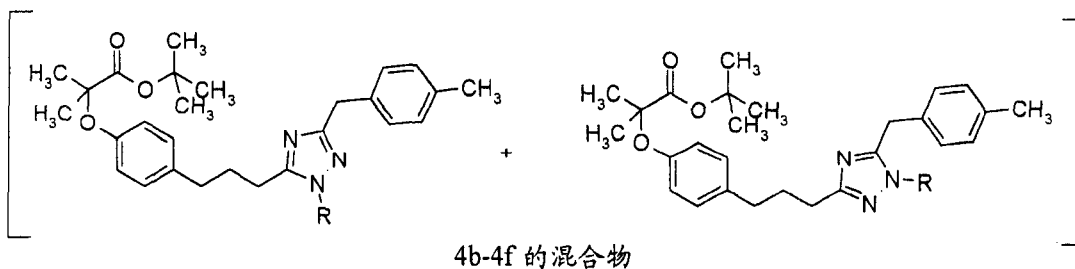


往实施例 2A 的化合物(70 mg)的无水 DMF(1.5 ml)溶液中加入 2-
 5 乙氧基乙基溴(0.1 ml), 随后加入无水粉末状碳酸钾。在 50℃下将反
 应混合物加热搅拌 18 小时。用乙酸乙酯(30 ml)稀释并用水(3 x 30 ml)
 洗涤乙酸乙酯。用硫酸钠干燥乙酸乙酯层, 并用旋转蒸发器浓缩,
 得到油状残余物。残余物通过硅胶柱纯化, 得到油状的约 40-60 实施
 例 4A 的区域异构混合物(62 mg)。

10 m/z: 522(M+1)。

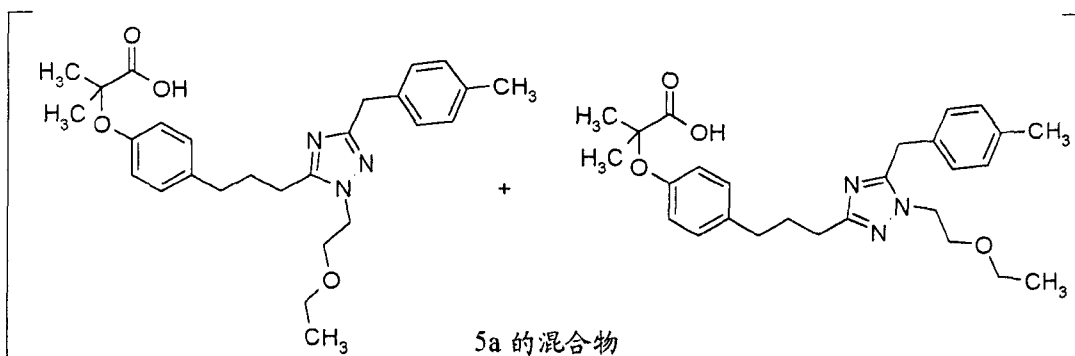
实施例 4B-4F

按照实施例 4A 的方法, 使用下表所示的适合的烷基溴, 由实施
 例 2A 的化合物得到下表所示的合成实施例 4B-4F 的化合物。



实施例	R	使用的烷基溴	(m/z) M+1
4B	2-(2-甲氧基)乙氧基乙基	2-(2-甲氧基)-乙氧基乙基溴	552
4C	3-四氢吡喃氧基丙基	3-四氢吡喃氧基丙基溴	592
4D	6-四氢吡喃氧基己基	6-四氢吡喃氧基己基溴	634
4E	4-叔丁基苄基	4-叔丁基苄基溴	596
4F	2-氧代丁基	1-溴丁烷-2-酮	520

实施例 5A



5

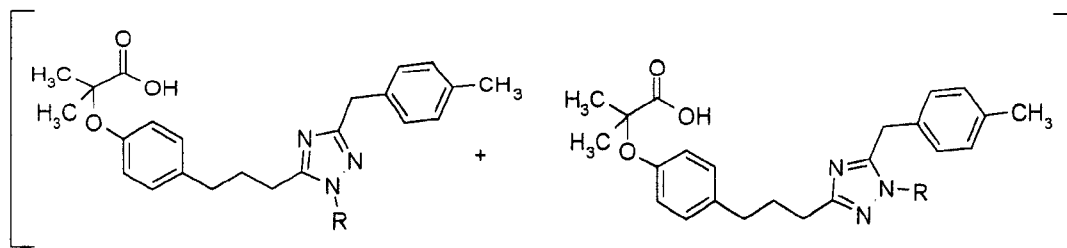
将实施例 4A 的三唑混合物 (61 mg) 溶于 50%TFA-二氯甲烷(4 ml)。将该混合物在室温下搅拌 4 小时。用旋转蒸发器除去溶剂并在高真空下干燥残余物, 得到油状的实施例 5A 的区域异构混合物(30 mg)。m/z: 466(M+1)。

10

实施例 5B-5F

按照实施例 5A 的方法, 使用实施例 4E-4C 的叔丁酯进行 TFA

介导的水解，得到下表所示的合成实施例 5B-5F 的化合物。



实施例 5B-5F 的混合物

实施例	R	(m/z)M +1
5B		496
5C		452
5D		494
5E		540
5F		464

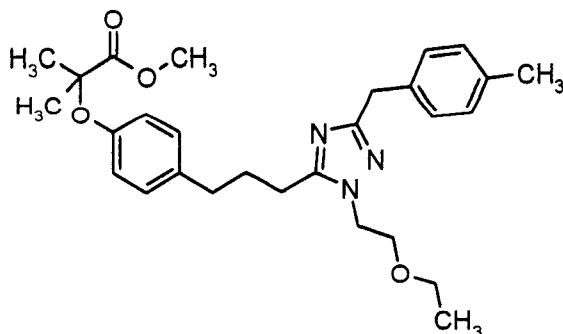
5

实施例 6 和 7

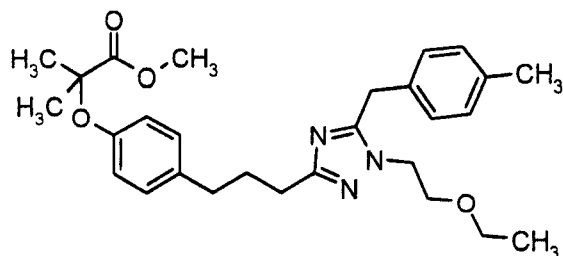
往实施例 5A 制得的混合物(70 mg)的甲醇(25 ml)溶液中加入浓硫酸。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。除去大部分溶剂并用乙酸乙酯(30 ml)稀释残余物。用水(3 x 30 ml)洗涤乙酸乙酯层，经硫酸钠干燥，用旋转蒸发器浓缩，得到油状残余物(71 mg)。所得残余物通过手性 HPLC 柱纯化，得到纯的实施例 6 和 7 的化合物。

10

实施例 6: (15 mg), m/z : 480(M+1)。

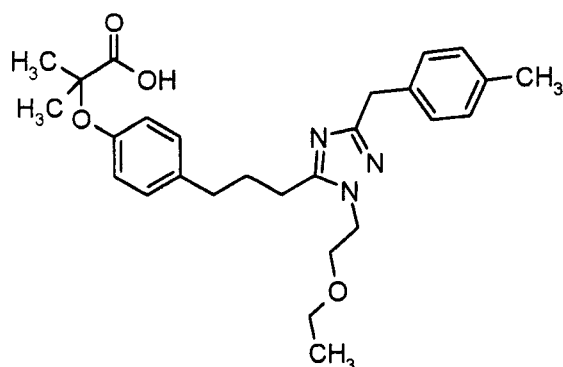


实施例 7: (19 mg), m/z : 480(M+1)。



5

实施例 8



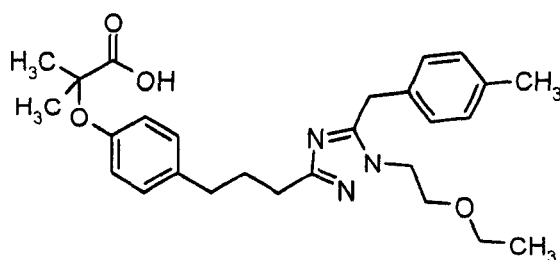
10

将实施例 6 的三唑酯(15 mg)溶于甲醇(2 ml)。往该溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液(1ml)。在室温下将该混合物搅拌 2 小时。用旋转蒸发器蒸发溶剂并将残余物溶解于水(5 ml)。用 0.1 M 盐酸将该溶液酸化至 pH 为约 3, 得到乳状溶液。用二氯甲烷(3 x 10 ml)萃取该混合物。用硫酸钠干燥合并的二氯甲烷层, 用旋转蒸发器浓缩, 随后真空干燥得到实施例 8 的产物(11 mg)。

m/z : 466(M+1)。

15

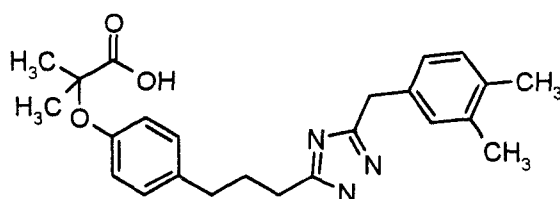
实施例 9



按照实施例 8 的方法，使用实施例 6 的酯进行氢氧化钠介导的水解，得到合成实施例 9 的化合物。m/z: 466(M+1)。

5

实施例 9a

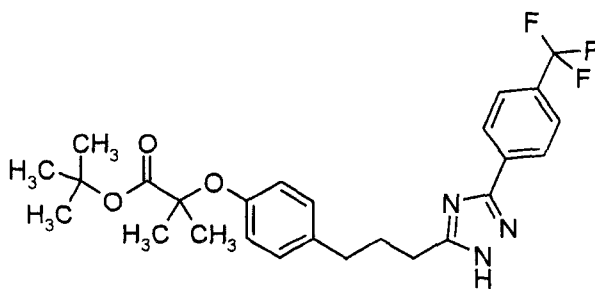


使用实施例 3A 和流程 I 的通用方法得到合成实施例 9a 的化合物。m/z: 436.3。

10

实施例 10

2-甲基-2-(4-{3-[5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]-丙基}-苯氧基)-丙酸叔丁酯



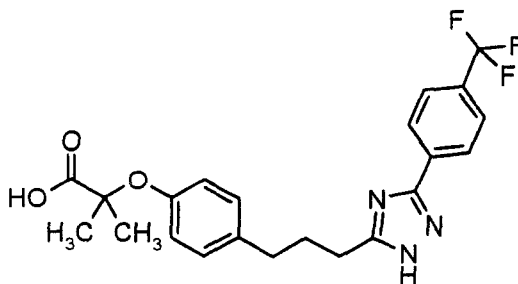
15

往 2-[4-(3-胍基羰基-丙基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸叔丁酯(0.5 g, 1.5 mmol)的甲醇(5 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(0.51 g, 3.0 mol)和叔丁醇钾(0.023 g, 0.21 mmol)。将该混合物在回流下搅拌过夜，加入另外的 0.2 当量的叔丁醇钾，将反应物搅拌 24 小时。用水猝灭粗产物，真空除去甲醇，用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到 0.32 g(44

%)浅黄色油状的实施例 10 的标题化合物。MS 数据(ES^+) m/z 490.6 [$\text{M} + \text{H}$]。

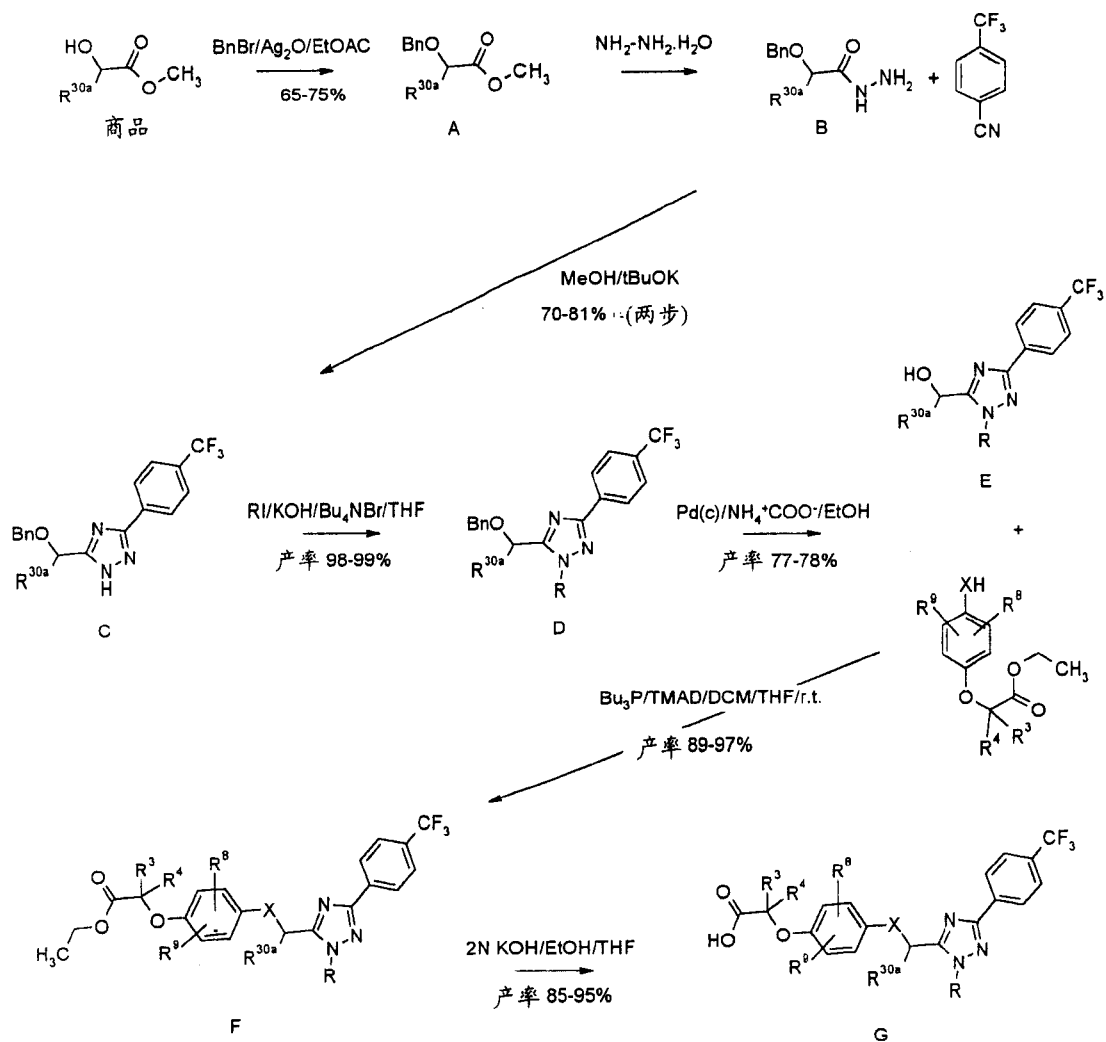
实施例 11

5 2-甲基-2-(4-{3-[5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]-丙基}-
苯氧基)-丙酸



10 往实施例 10 产物(0.65 g, 1.33 mmol)的二氯甲烷(6.5 ml)溶液中加入 TFA(0.31 ml, 3.98 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。通过 TLC 分析表明仍存在大量的原料。真空除去溶剂和残留的 TFA。通过快速柱层析(己烷/乙酸乙酯 2:1 和 1:1)纯化粗产物, 得到 0.16 g(28 %)白色固体状的实施例 10 的产物, 回收 0.4 g 原料。MS 数据(ES^+) m/z 434.3 [$\text{M} + \text{H}$]。

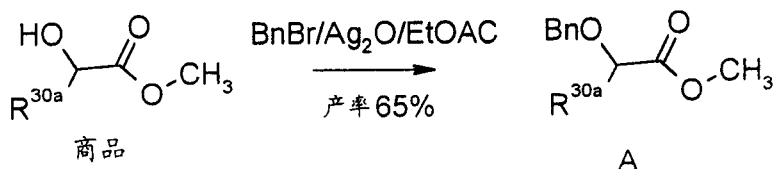
流程 2



R_{30a} 为 R₃₀ 或 H。

5

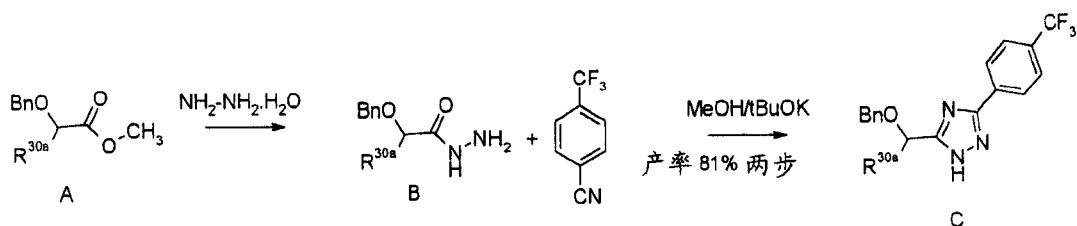
流程 2 的通用方法



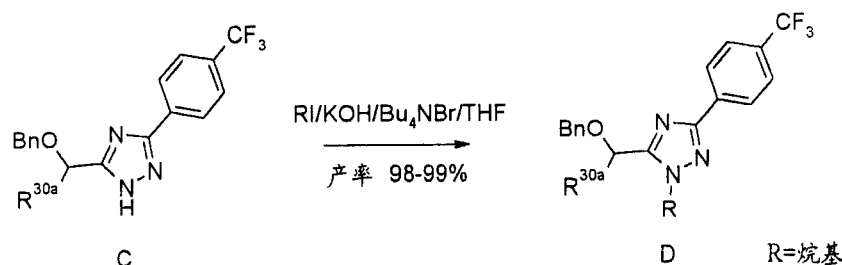
往上述市售原料(1.0 mmol)的乙酸乙酯(5 ml/mmol)溶液中加入 BnBr(1.1 mmol)和 Ag₂O(1.1 mmol)。将该反应物回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。通过快速层析(己烷和己烷/乙酸乙酯 20%)纯化粗产

10

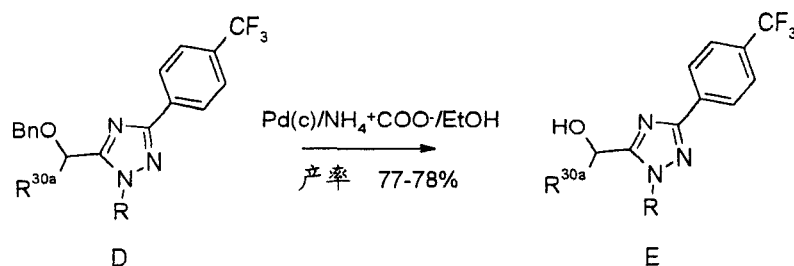
物, 得到流程 2 式 A 化合物。



将流程 2 式 A 的苄基衍生物(1.0 mmol)溶于乙醇(0.8 M)。随后加入一水合肼(3.0 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥并浓缩有机层。无需进一步纯化直接使用粗产物。往流程 2 式 B 的酰肼化合物(1.0 mmol)的甲醇(2.4 M)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(2.0 mol)和叔丁醇钾(0.6 mmol)。将该混合物回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物, 得到流程 2 式 C 化合物。

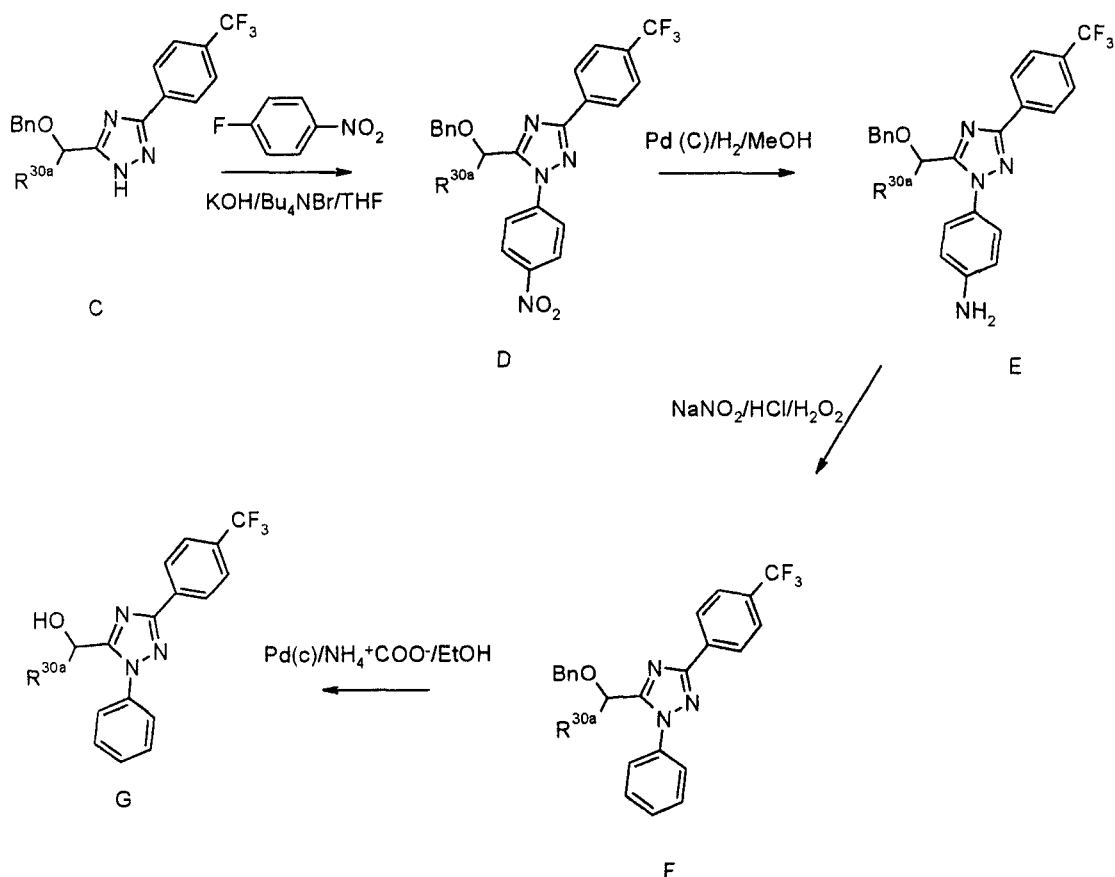


三唑烷基化: 往流程 2 的相应的三唑衍生物 C(1.0 mmol)的 THF(5 ml/mmol)溶液中加入粉状 KOH(2.2 mmol)、R-I(Br)(2.0 mmol)和 Bu₄NBr(0.2 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 7:1 和 4:1)纯化粗产物, 得到流程 2 式 D 化合物。



5 往流程 2 式 D 的三唑化合物(1.0 mmol)的乙醇(5 ml/mmol)溶液中加入 Pd(C)(10-20%重量)和 $\text{NH}_4^+\text{COO}^-$ (10-20 mmol)。在 80°C 下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 1:1)纯化粗产物, 得到流程 2 式 E 化合物。

流程 2A



10 往流程 2a 的相应的三唑衍生物(C)(1.0 mmol)的 DMSO(20 ml/mmol)溶液中加入碳酸钾(1.1 mmol)和 4-氟-硝基苯(1.0 mmol), 在

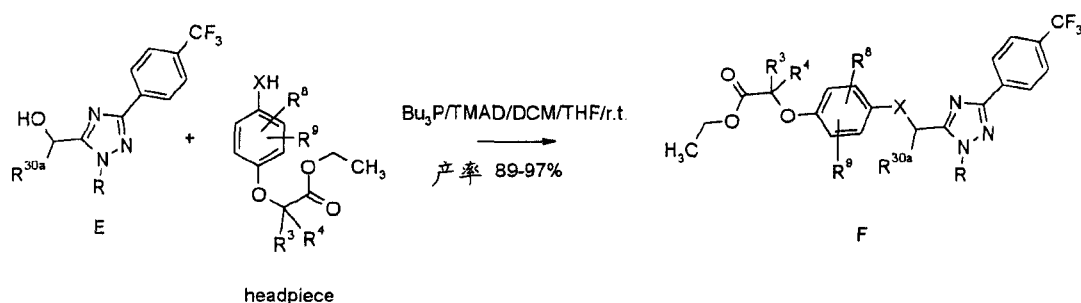
90℃下将混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用冰水猝灭反应混合物并加入 DCM。再用 20%的 DCM/甲醇萃取。合并有机层并经硫酸镁干燥,真空浓缩。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物,得到流程 2A 式 D 化合物。

5 往流程 2a 式 D 的三唑衍生物(1.0 mmol)的乙醇(5 ml/mmol)溶液中加入 Pd(C)(10%重量)。在氢气气氛下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。该溶液经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。该粗产物(流程 2A 式 E 的产物)无需进一步纯化直接使用。

10 在 0℃下往流程 2A 式 E 的相应的三唑衍生物(1.0 mmol)在混合溶剂(THF/CH₃COOH 8:1)(8 ml/mmol)的溶液中加入 2N HCl 溶液(10.0 mmol),在该温度下将该化合物搅拌 5 分钟。随后依次加入 NaNO₂(1.0 mmol)的水溶液(0.32 M)和 3% H₂O₂ 溶液。在 0℃下将该反应混合物搅拌 30 分钟,随后在室温下搅拌 1 小时。接着加入乙酸乙酯并用水萃取该混合物。有机层经硫酸镁干燥并真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物,得到流程 2A 式 F 化合物(产率 17%)。

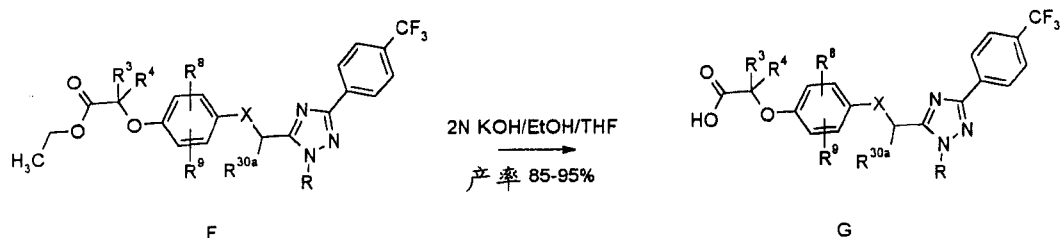
15 往流程 2A 式 F 化合物(1.0 mmol)的乙醇(5 ml/mmol)溶液中加入 Pd(C)(10-20%重量)和 NH₄⁺COO⁻(10-20 mmol)。在 80℃下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 1:1)纯化粗产物,得到

20 流程 2a 式 F 化合物。



Mitsunobu 反应: 往流程 2 的三唑衍生物 E(1.0 mmol)的 THF/DCM 混合物(1:1)(10 ml/mmol)溶液中加入 headpiece(2 mmol)、Bu₃P(2.0 mmol)和 TMAD(2.0 mmol)。在室温下将该混合物搅拌 10-20

分钟。用 TLC 监测反应进行情况。减压除去溶剂, 随后加入水和乙醚。分离有机层并与 2N NaOH 溶液搅拌 10 分钟。萃取该混合物, 用硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1) 纯化粗产物, 得到流程 2 式 F 化合物。



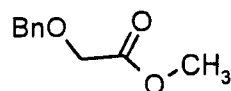
5

往流程 2 的三唑衍生物 F(1.0 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(10 ml/mmol)溶液中加入 2N KOH 溶液(10 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。减压除去溶剂, 随后加入水和乙酸乙酯。加入 1N HCl 溶液直到 pH 为 5-7。萃取该混合物, 用水洗涤有机层, 分离, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。得到流程 2 式 G 化合物。

10

实施例 13 的合成

制备 2

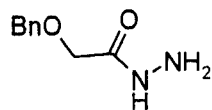


15

往羧乙酸甲酯(50 g, 0.56 mol)的乙酸乙酯(300 ml)溶液中加入 BnBr(72.7 ml, 0.61 mol, 1.1 当量)和 Ag_2O (141.6 g, 0.61 mol, 1.1 当量), 在搅拌下将该混合物回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。使油状物通过快速硅胶柱并吸附于其上, 在快速硅胶柱(500g)的顶部加入 20% 乙酸乙酯/己烷进行洗脱, 得到 75.8 g(75%产率)无色油状物。

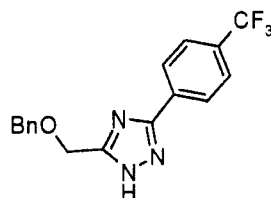
20

制备 3



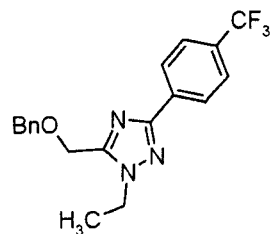
将制备 2 的产物(7.5 g, 41.6 mmol)溶于乙醇(100 ml)。随后加入一水合肼(6.05 ml, 124.9 mmol)，在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监视反应的进行情况。减压除去溶剂，将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩，粗产物无需纯化直接使用。

制备 4



往制备 3 得到的产物的甲醇(100 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(14.2 g, 83.2 mmol)和叔丁醇钾(2.8 g, 25 mmol)，将混合物搅拌回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物，真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取有机层。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到 11.2 g(产率 81%)白色固体状的制备 4 的产物。

制备 5

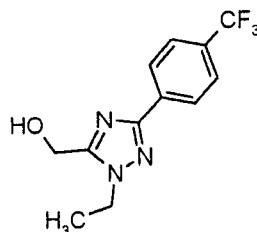


往制备 4 得到的产物(1.0 g, 3.0 mmol)的 THF(15 ml)溶液中加入粉末状 KOH(0.37 g, 6.6 mmol)、EtI(0.48 ml, 6.0 mmol)和 Bu₄NBr(0.19 g, 0.6 mmol)，将该混合物在室温下搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)

监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2次)。分离有机层,经硫酸镁干燥,真空浓缩。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物,得到 1.09 g(产率 99%)白色固体状的制备 5 的产物。

5

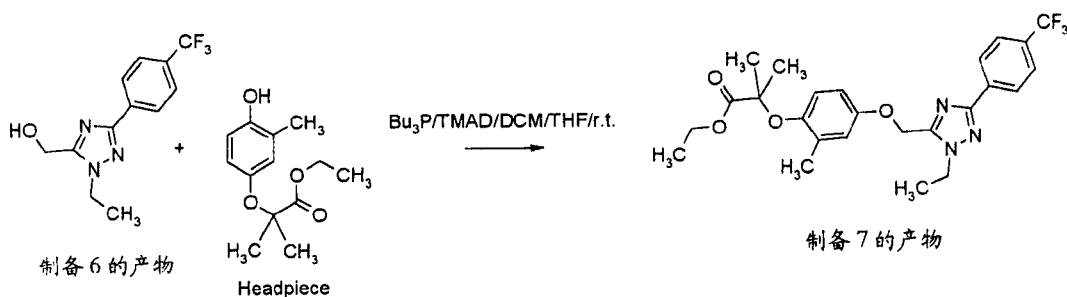
制备 6



10

往制备 5 得到的产物(1.05 g, 2.9 mmol)的乙醇(25 ml)溶液中加入 Pd(C)(20%重量)和 $\text{NH}_4^+\text{COO}^-$ (1.83 g, 10.0 mmol), 在 80℃下将该混合物搅拌 6 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并减压除去溶剂, 得到 0.88 g 白色固体状的制备 6 的产物, 无需进一步纯化直接使用。

制备 7



15

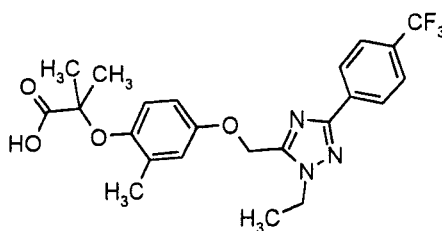
往制备 6 得到的产物(0.88 g, 2.9 mmol)的 THF/DCM 混合物(1:1)(15 + 15 ml)溶液中加入 headpiece(1.38 g, 5.8 mmol)、 Bu_3P (1.44 ml, 5.8 mmol)和 TMAD(0.99 g, 5.8 mmol), 将该混合物在室温下搅拌 1 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂, 随后加入水和乙醚。分离有机层并与 2N NaOH 溶液一起搅拌 10 分钟。萃取该混合物, 有机层经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage [40

20

+ S](己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到 0.99 g(产率 70%)白色固体状的制备 7 的产物。MS 数据(ES^+) m/z 492.3 $[M + H]$ 。残留 350 mg 含杂化合物(B 部分)。

5

实施例 13



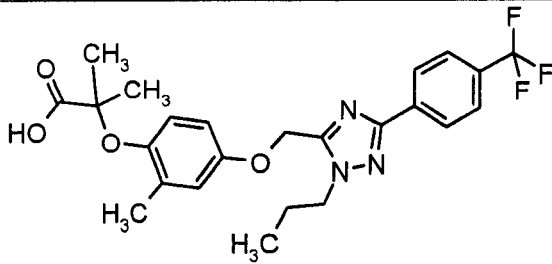
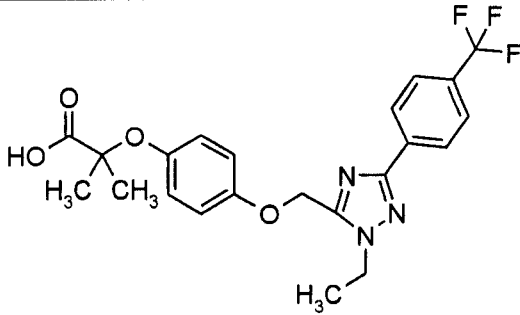
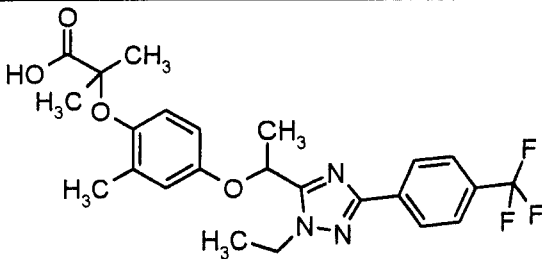
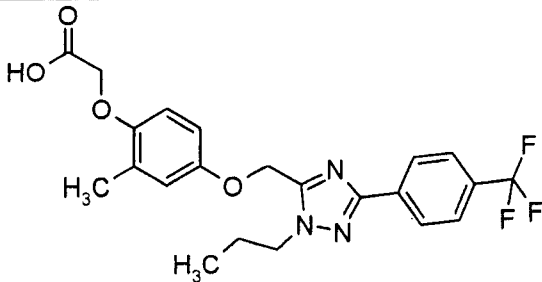
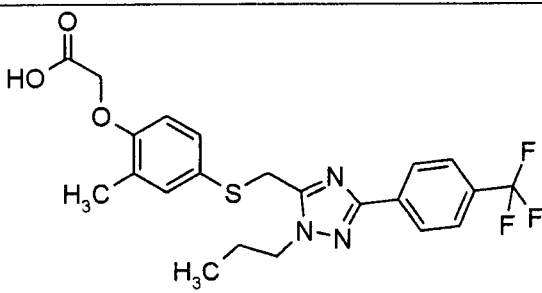
10

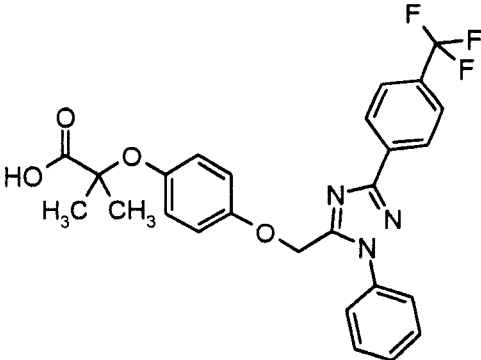
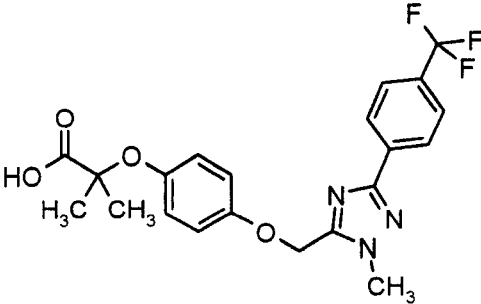
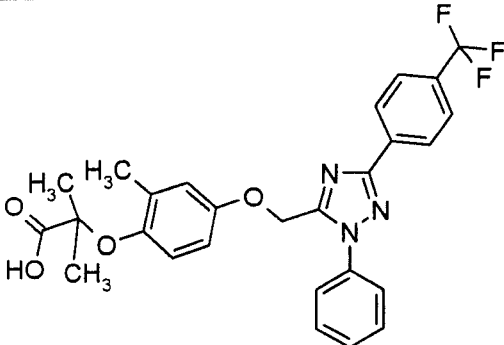
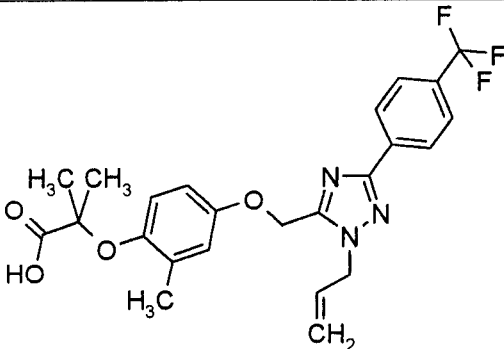
往制备 7 得到的产物(0.98 g, 1.99 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(10 + 10 ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(10 ml, 19.9 mmol), 将该混合物在室温下搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂, 随后加入水和乙醚, 将该化合物搅拌 2 分钟。分离有机层并在水相中加入 1N HCl 溶液直到 pH 为 5-7。滤出白色固体沉淀并用水洗涤。真空干燥, 得到 0.80 g(87%产率)实施例 13 的产物(纯度 97%)。MS 数据(ES^+) m/z 464.2 $[M + H]$ 。

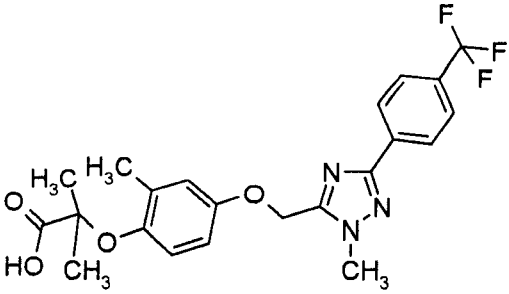
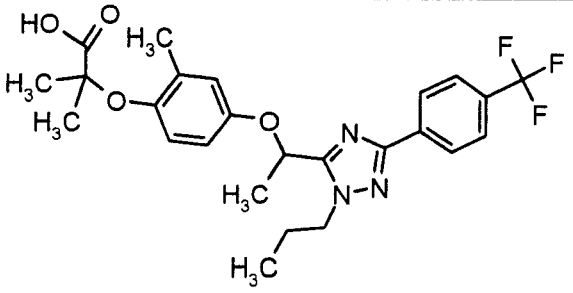
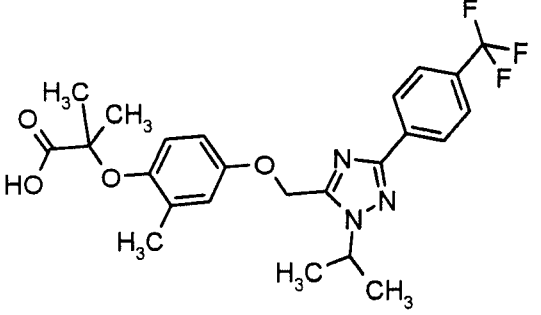
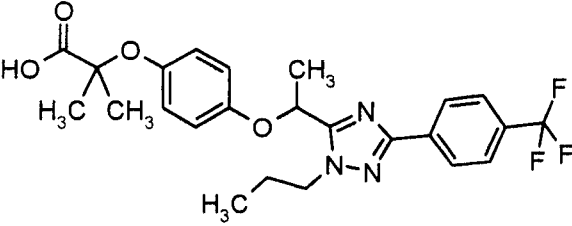
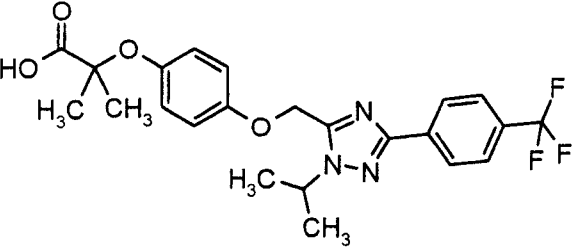
15

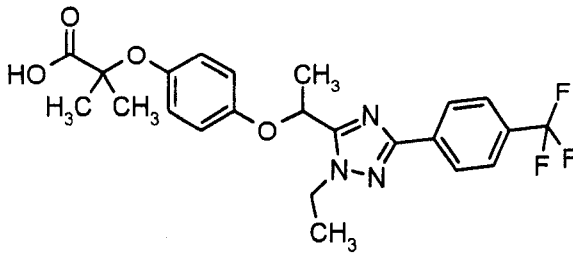
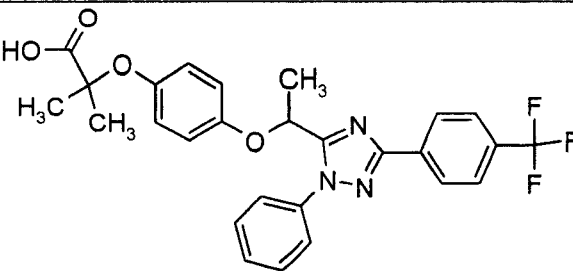
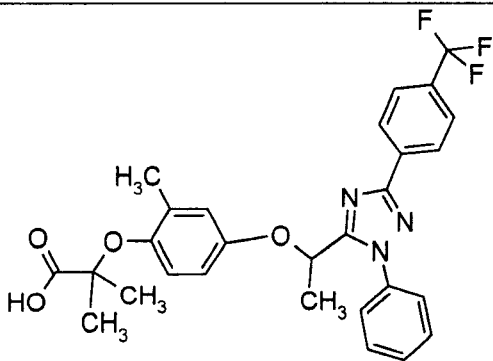
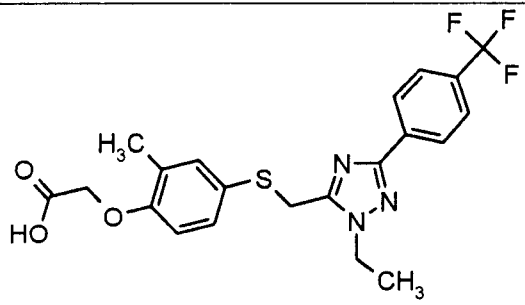
按照与制备实施例 13 产物的相同方法制备实施例 12 和 14-34 的产物。

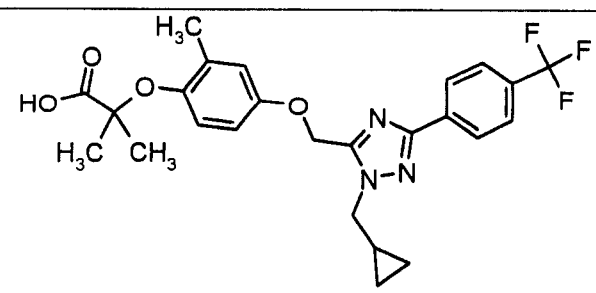
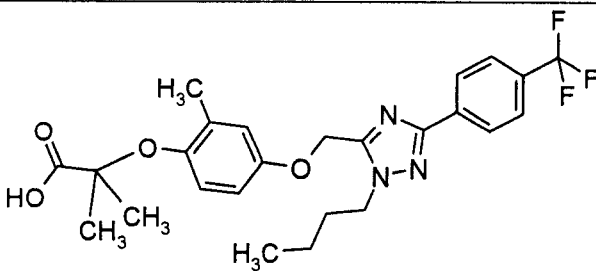
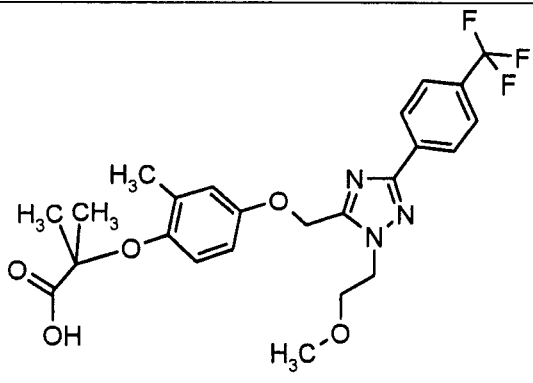
实施例	结构	LC/MS $[M + 1]$
12		464.4
13		464.2

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
14		478.1
15		450.4
16	 外消旋	478.3
17		450.0
18		466.0

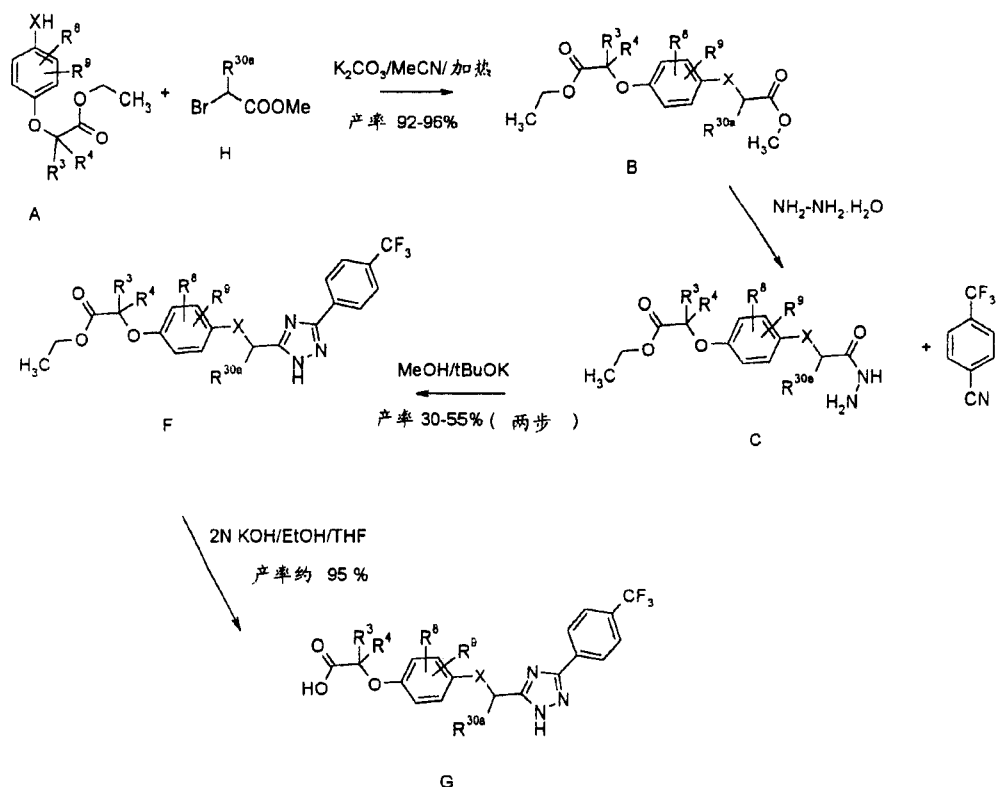
实施例	结构	LC/MS [M + 1]
19		498.0
20		436.1
21		511.9
22		475.9

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
23		450.1
24	 外消旋	492.3
25		478.3
26	 外消旋	478.1
27		464.2

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
28	 外消旋	464.2
29	 外消旋	512.2
30	 外消旋	526.2
31		452.2

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
32		490.1
33		492.3
34		494.2

流程 3



流程 3 的通用方法

往溴代酯衍生物(流程 3 式 H 化合物)(1.2 mmol)的 MeCN(5 ml/mmol)溶液中加入碳酸钾(3.0 mmol)和流程 3 式 A 化合物(1.0 mmol)。将该混合物搅拌回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。减压除去溶剂，随后加入水和乙酸乙酯。萃取该混合物，用硫酸镁干燥有机层，真空浓缩。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 6:1)纯化粗产物，得到流程 3 式 B 的化合物。

将流程 3 式 B 的酯化合物(1.0 mmol)溶于乙醇(0.8 M)。随后加入一水合肼(3.0 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩。粗产物无需纯化直接使用。往流程 C 式 3 的酰肼化合物(1.0 mmol)的乙醇溶液(2.4 M)中加入 4-(三氟甲基)苄腈(2.0 mol)和叔丁醇钾(0.6 mmol)。将该混合物搅拌回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝

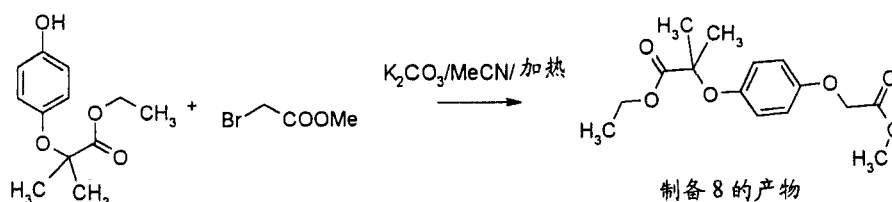
灭粗产物，真空除去甲醇，用乙酸乙酯萃取有机层。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 6:1)纯化粗产物，得到无色油状的流程 3 式 F 的化合物。

5 往流程 3 式 F 三唑衍生物(1.0 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(10 ml/mmol)溶液中加入 2N KOH 溶液(10 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。真空除去溶剂，随后加入水和乙酸乙酯。加入 1N HCl 溶液直到 pH 为 5-7。萃取该混合物，用水洗涤有机层，分离，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到白色固体状的流程 3 式 G 的化合物。

10

实施例 36 的合成

制备 8

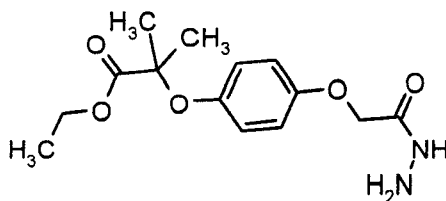


headpiece

15 往市售溴代酯衍生物(2.54 ml, 26.8 mmol)的 MeCN(100 ml)溶液中加入碳酸钾(9.23 g, 66.9 mmol)和 headpiece(5.0 g, 22.3 mmol)，将该混合物搅拌回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂，随后加入水和乙酸乙酯。萃取该混合物，用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 19:1)纯化粗产物，得到无色油状的制备 8 的产物(6.59 g)。

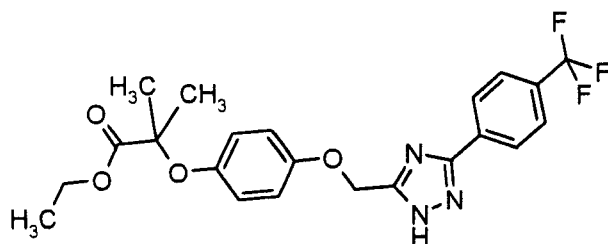
20

制备 9



将制备 8(6.59 g, 22.3 mmol)的产物溶于乙醇(30 ml)。随后加入一水合肼(4.32 ml, 89.2 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩。制备 9 的粗产物无需进一步纯化直接使用。

制备 10

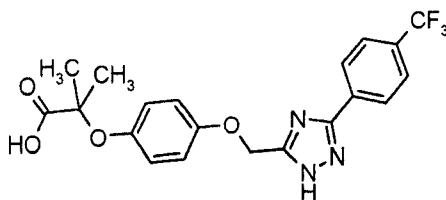


10

往制备 9 的酯肼(3.22 g, 10.9 mmol)的乙醇(50 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(4.72 g, 27.6 mmol)和叔丁醇钾(0.93 g, 8.3 mmol), 将该混合物搅拌回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取有机层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1 至 6:1)纯化粗产物, 得到白色固体状的制备 10 的产物(得到 2.28 g, 两个步骤的产率为 47%)。

15

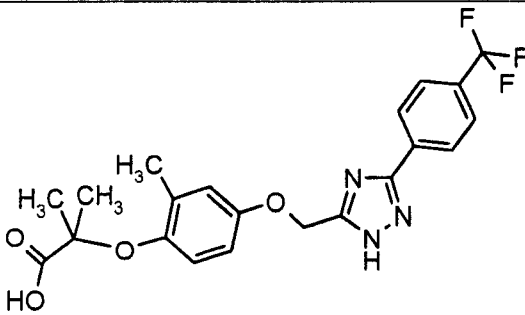
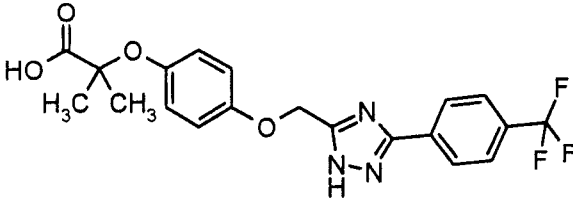
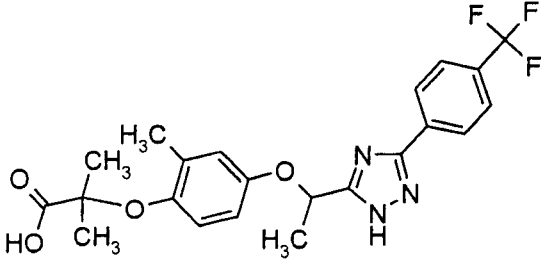
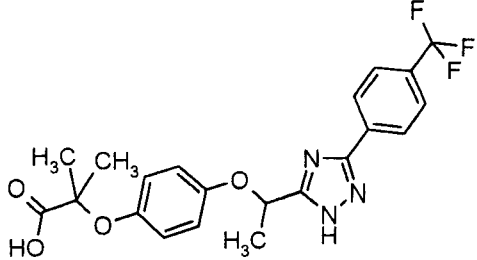
实施例 36



20

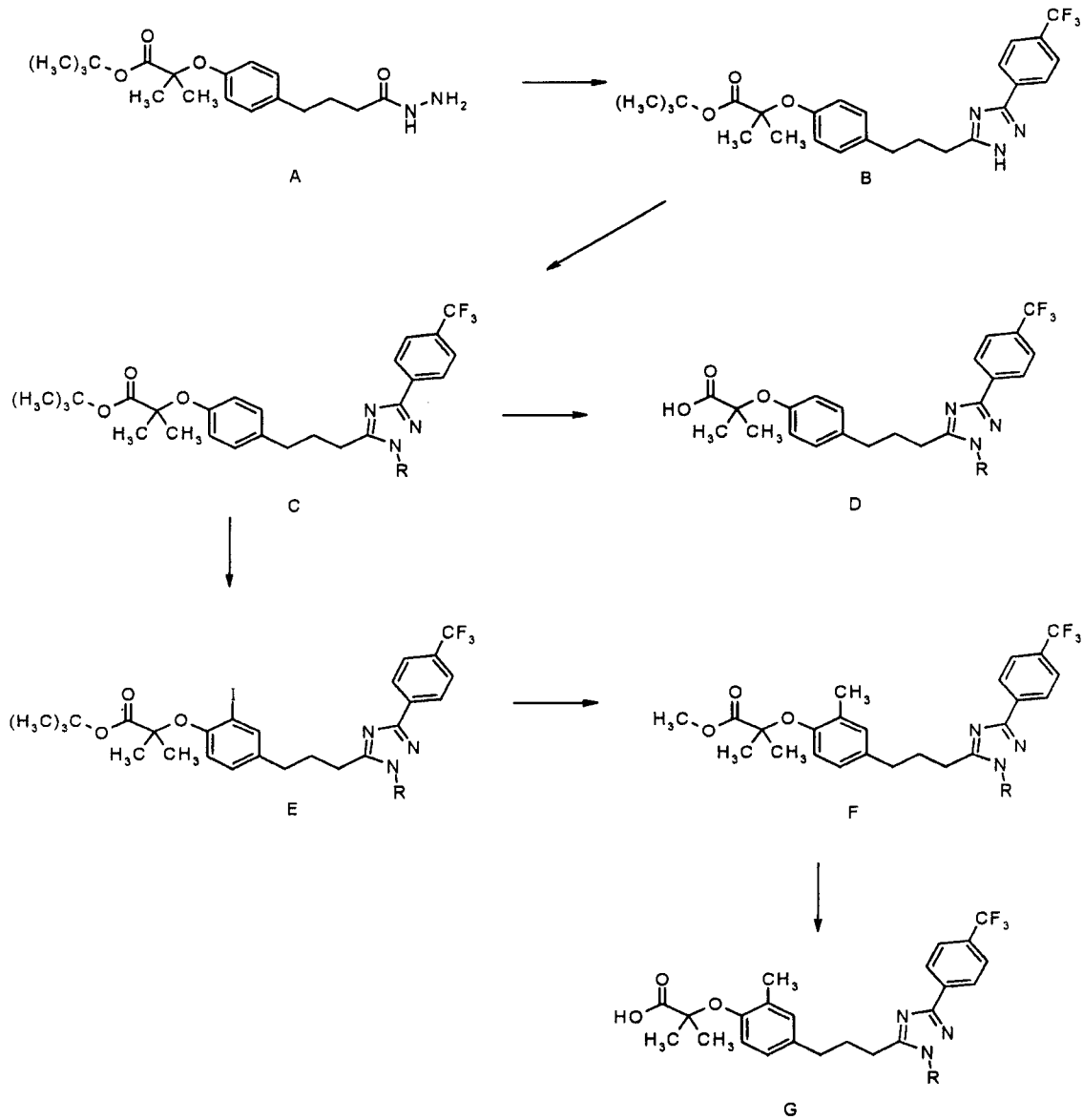
- 5 往制备 10 得到的产物(200 mg, 0.45 mmol)的乙醇/THF 混合物 (1:1)(8 ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(2.7 ml, 4.5 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。真空除去溶剂, 随后加入水和乙酸乙酯。加入 1N HCl 溶液直到 pH 为 5-7。萃取该混合物, 用水洗涤有机层, 分离, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。得到白色固体状的实施例 36 的产物(164 mg, 产率 87%)。

按照与制备实施例 36 产物的相同方法, 制备实施例 35、37 和 38 的化合物。

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
35		436.1
36		421.1
37	 外消旋	450.2
38	 外消旋	436.1

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
38a		

流程 4



流程 4 的通用方法

往流程 4 式 A 化合物(1.5 mmol)的甲醇(5 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(3.0 mol)和叔丁醇钾(0.21 mmol), 将该混合物搅拌回流过夜。加入另外的 0.2 当量的叔丁醇钾, 并将该反应物搅拌 24 小时。

5 用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物, 得到流程 4 式 B 化合物。

R = 烷基

三唑烷基化: 往流程 4 式 B 相应三唑化合物(1.0 mmol)的 THF(5 ml/mmol)溶液中加入粉状 KOH(2.2 mmol)、R-I(Br)(2.0 mmol)和

10 Bu₄NBr(0.2 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 7:1 和 4:1)纯化粗产物, 得到流程 4 式 C

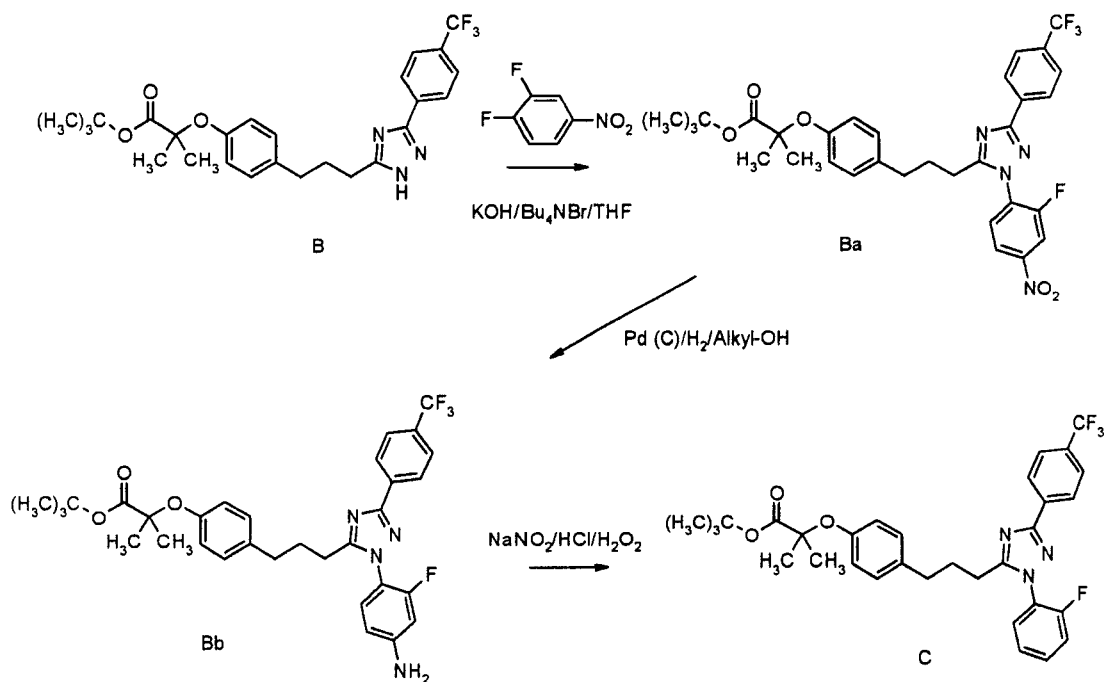
15 化合物。

R = 芳基(Ph 和 *p*-CF₃-Ph)

偶合反应: 在氮气气氛下, 往流程 4 式 B 相应三唑衍生物(1.2 mmol)的无水二噁烷溶液中加入芳基碘(1.0 mmol)、碳酸钾(2.0 mmol)、Cu(OAc)₂(0.01 mmol)和反式-1,2-二氨基环己烷(0.07 mmol)。

20 在 110℃ 下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。反应混合物经 Celite 硅藻土过滤, 用水萃取有机层。用乙酸乙酯萃取水层(2 次), 分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到流程 4 式 C 化合物。

流程 4a



R = 芳基(*o*-F-Ph)

5 往式 B 相应三唑化合物(1.0 mmol)的 DMSO(20 ml/mmol)溶液中加入碳酸钾(1.1 mmol)和 3,4-二氟-硝基苯(1.0 mmol), 在 90℃下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用冰水猝灭粗产物, 随后加入 DCM。用 20% DCM/甲醇进行第二次萃取。合并有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到流程 4a 式 Ba 化合物。

10 往三唑衍生物(1.0 mmol)的醇(5 ml/mmol)溶液中加入 Pd(C)(10%重量)。在氢气气氛下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。溶液混合物经 Celite 硅藻土过滤并减压除去溶剂, 粗产物可未经纯化直接使用。

15 在 0℃下往流程 4a 式 Bb 相应三唑化合物(1.0 mmol)的混合溶剂(THF/CH₃COOH 8:1)(8 ml/mmol)溶液中加入 2N HCl 溶液(10.0 mmol)。在该温度下将混合物搅拌 5 分钟, 加入 NaNO₂(1.0 mmol)的水溶液(0.32 M), 随后加入 3% H₂O₂ 溶液(0.56 ml)。在 0℃下将反应混合物搅拌 30 分钟, 随后在室温下搅拌 1 小时。接着加入乙酸乙酯

并用水萃取混合物。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到流程 4a 式 C 化合物。

5 往流程 4 式 C 化合物(1.0 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到流程 4 式 D 化合物。

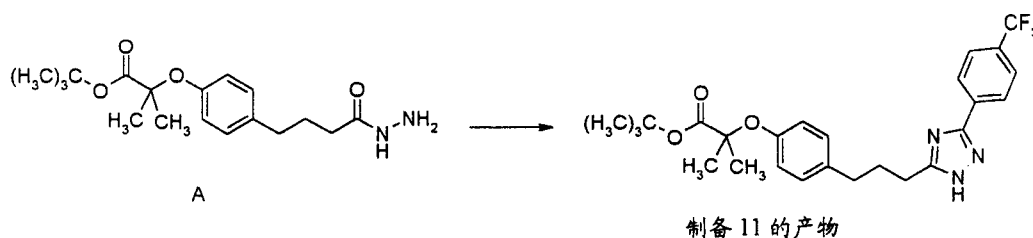
10 往流程 4 式 D 相应三唑化合物(1.0 mmol)的乙醇(8 ml/mmol)溶液中加入 I_2 (2.0 mmol)和 $AgSO_4$ (2.0 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 7:1 和 4:1)纯化粗产物, 得到流程 4 式 E 化合物。

15 在氮气气氛, 往流程 4 式 E 相应三唑化合物(1.0 mmol)的无水二噁烷溶液中(10 ml/mmol)加入 $MeB(OH)_2$ (3.0 mmol)、CsF(3.0 mmol)和 $PdCl_2(dppf)$ (0.16 mmol)。在 80℃ 下将混合物搅拌过夜。用 LC/MS 监测反应进行情况。冷却反应物, 经 Celite 硅藻土过滤, 随后真空除去溶剂。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 7:1 和 4:1 的混合物)纯化粗产物, 得到流程 4 式 F 化合物。

20 往流程 4 式 F 化合物(1.0 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到流程 4 式 G 化合物。

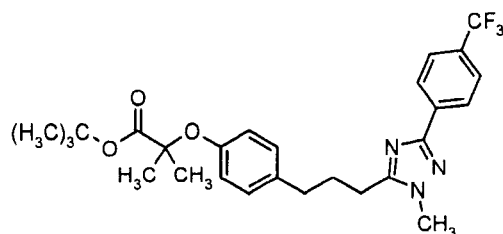
实施例 47 的合成

制备 11



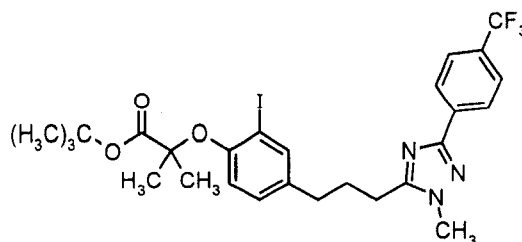
往上述 A(0.5 g, 1.5 mmol)的甲醇(5 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(0.51 g, 3.0 mol)和叔丁醇钾(0.023 g, 0.21 mmol)并将该混合物回流过夜。加入另外的 0.2 当量的叔丁醇钾，将反应物搅拌 24 小时。用水猝灭粗产物，真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取有机层。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到 0.32 g(44 %)浅黄色油状的制备 11 的产物。MS 数据 (ES⁺) m/z 490.6 [M + H]。

制备 12



往制备 11 得到的产物(0.75 g, 1.5 mmol)的 THF(5 ml)溶液中加入粉状 KOH(0.14 g, 2.45 mmol)、MeI(0.14 ml, 2.3 mmol)和 Bu₄NBr(0.05 g, 0.15 mmol)，在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物，得到 0.51 g(产率 66%)白色固体状的制备 12 的产物。

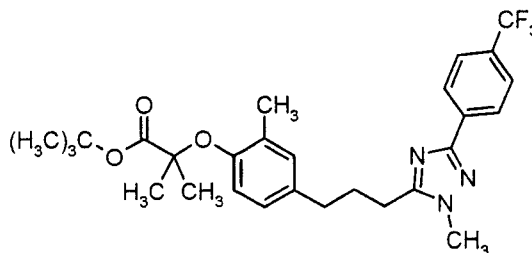
制备 13



往制备 12 得到的产物(0.25 g, 0.5 mmol)的乙醇(5 ml)溶液中加入
 I₂(0.2 g, 0.8 mmol)和 AgSO₄(0.25 g, 0.8 mmol), 在室温下将该混合物
 5 搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭
 粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层,
 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗
 产物, 得到 0.15 g(48%产率)白色固体状的制备 13 的产物。

10

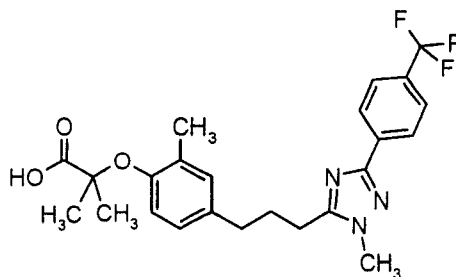
制备 14



15

在氮气气氛下, 往制备 13 的产物(0.15 g, 0.24 mmol)的无水二噁
 烷(2 ml)溶液中加入 MeB(OH)₂(0.04 g, 0.71 mmol)、CsF(0.11 g, 0.71
 mmol)和 PdCl₂(dppf)(0.03 g, 0.04 mmol), 将混合物在 80℃下搅拌过
 夜。用 LC/MS 监测反应进行情况。冷却反应物并随后通过 Celite 硅
 藻土过滤, 真空除去溶剂。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 4:1 混合物)
 纯化粗产物, 得到 0.09 g(72%产率)白色固体状的制备 14 的产物。

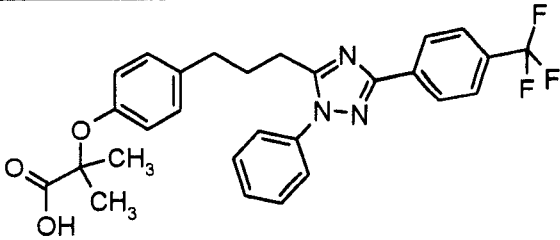
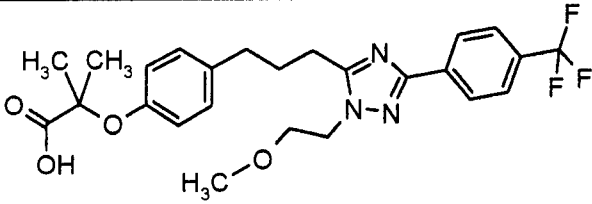
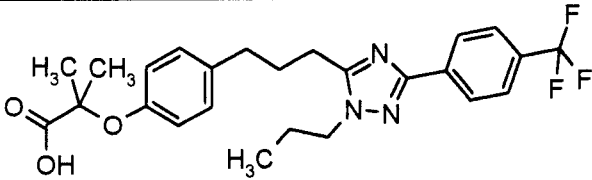
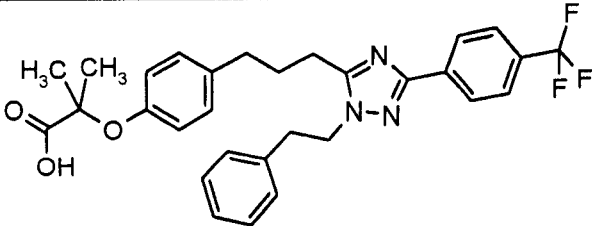
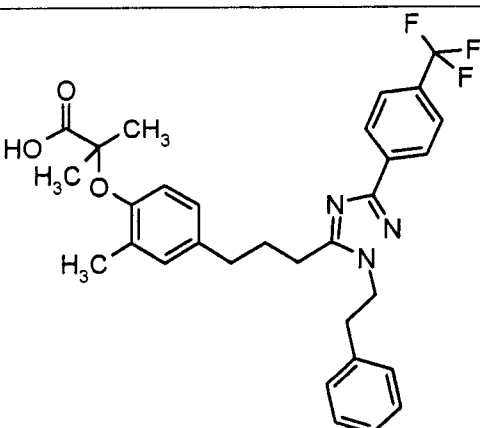
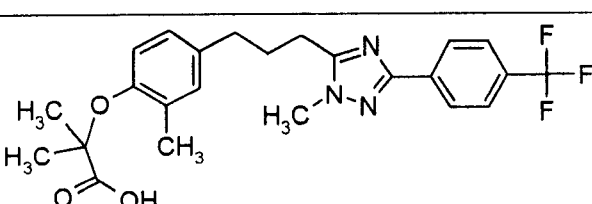
实施例 47



往制备 14 得到的产物(0.09 g, 0.17 mmol)在二氯甲烷(5 ml)中的溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到 0.05 g(92%产率)固体形式的实施例 47 的产物。

按照制备实施例 47 的类似方法, 制备实施例 39-46 和 48-52 的化合物。

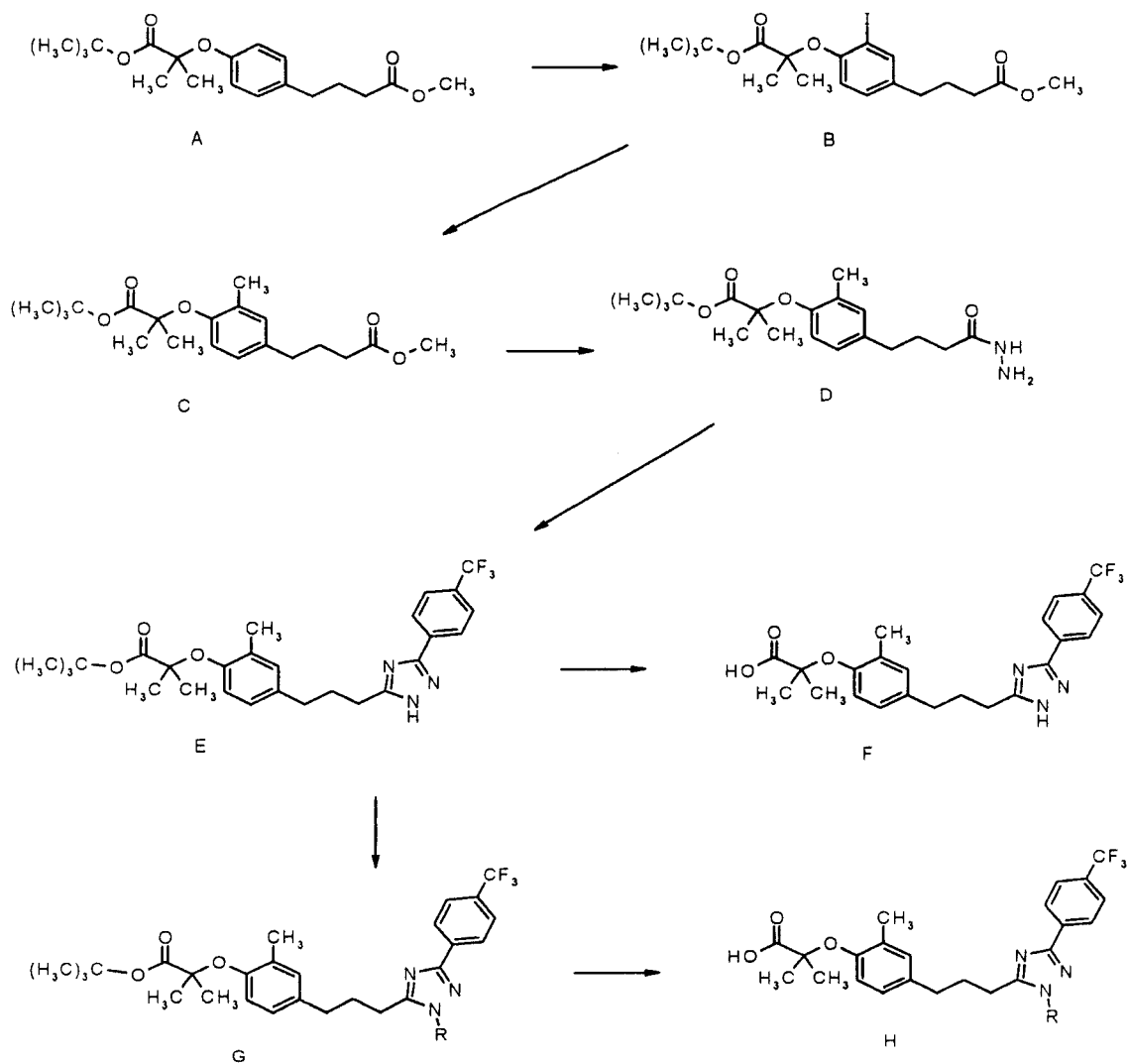
实施例	结构	LC/MS [M + 1]
39		434.3
40		448.1
41		578.2

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
42		经 ¹ H-NMR 证实
43		492.0
44		经 ¹ H-NMR 证实
45		经 ¹ H-NMR 证实
46		552.5
47		528.3

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
48		528.3
49		556.2
50		476.2
51		592.3

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
52		524.2

流程 5



5

流程 5 中的 R 为 R1 或 R32。

流程 5 的通用方法

往流程 5 式 A 化合物(1.0 mmol)的乙醇(8 ml/mmol)溶液中加入

I₂(1.1 mmol)和 AgSO₄(1.1 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到流程 5 式 B 化合物。

在氮气气氛下, 往流程 5 式 B 化合物(1.0 mmol)的无水二噁烷(10 ml/mmole)溶液中加入 MeB(OH)₂(3.0 mmol)、CsF(3.0 mmol)和 PdCl₂(dppf)(0.16 mmol), 将混合物在 80 °C 下搅拌过夜。用 LC/MS 监测反应进行情况。将反应物冷却并经 Celite 硅藻土过滤, 随后真空除去溶剂。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 19:1 混合物)纯化粗产物, 得到流程 5 式 C 化合物。

将流程 5 式 C 化合物(1.0 mmol)溶于乙醇(0.8 M)。随后加入一水合肼(3.0 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩, 随后粗产物无需进一步纯化直接使用。往流程 5 式 D 酰肼化合物(1.0 mmol)的甲醇(2.4 M)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(2.0 mol)和叔丁醇钾(0.6 mmol)。将该混合物回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取有机层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1 和 2:1)纯化粗产物, 得到流程 5 式 E 化合物。

往流程 5 式 E 化合物(1.0 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到纯净固体形式的流程 5 式 F 化合物。

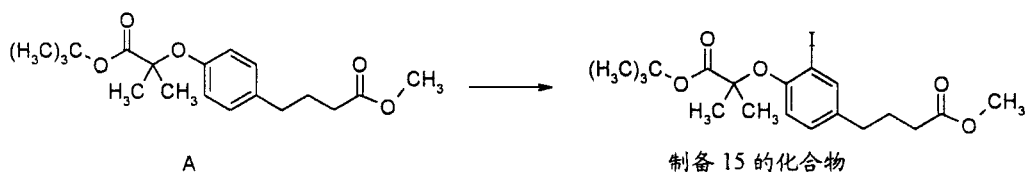
往流程 5 式 E 相应三唑衍生物(1.0 mmol)的 THF(5 ml/mmole)溶液中加入粉状 KOH(2.2 mmol)、R-I(Br)(2.0 mmol)和 Bu₄NBr(0.2

mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1) 监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次), 分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 7:1 和 4:1)纯化粗产物, 得到白色固体状的流程 5 式 G 化合物。

往流程 5 式 G 化合物(1.0 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1) 监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到固体形式的流程 5 式 H 化合物。

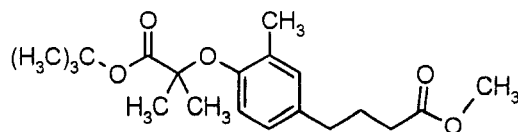
实施例 54 的合成

制备 15



往相应三唑衍生物(上述化合物 A)(20 g, 64.4 mmol)的乙醇(65 ml)溶液中加入 I_2 (18.2 g, 71.4 mmol)和 $AgSO_4$ (22.2 g, 71.4 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到白色固体状的制备 15 的产物($m=15.8$ g, 产率 56%)。

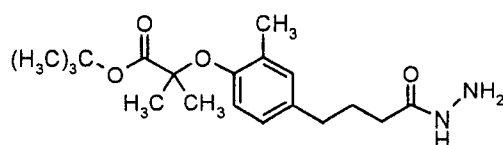
制备 16



在氮气气氛下, 往制备 15 得到的产物(15.8 g, 36.4 mmol)的无水

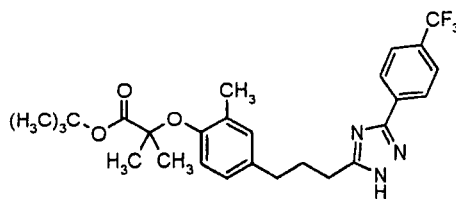
二噁烷(40 ml)溶液中加入 MeB(OH)_2 (3.48 g, 58.2 mmol)、 CsF (13.8 g, 91.0 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (4.75 g, 5.82 mmol), 将混合物在 80°C 下搅拌过夜。用 LC/MS 监测反应进行情况。冷却反应物并随后通过 Celite 硅藻土过滤, 真空除去溶剂。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 19:1 混合物)纯化粗产物, 得到 7.75 g(66%产率)白色固体状的制备 16 的产物。

制备 17



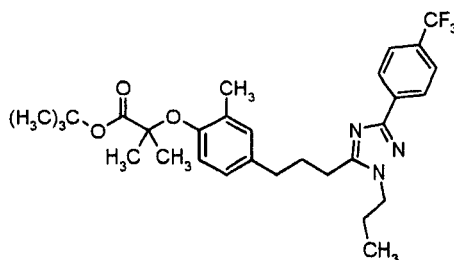
将制备 16 的产物(7.75 g, 24.04 mmol)溶于乙醇(50 ml)。随后加入一水合肼(4.66 ml, 96.2 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 9:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩。制备 17 的产物无需进一步纯化直接使用。

制备 18



往制备 17 得到的产物(24.04 mmol)的乙醇(50 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(8.2 g, 48.08 mmol)和叔丁醇钾(1.62 g, 14.42 mmol), 将该混合物搅拌回流 48 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 4:1 和 2:1)纯化粗产物, 得到 2.5 g(产率 22%)制备 18 的产物。

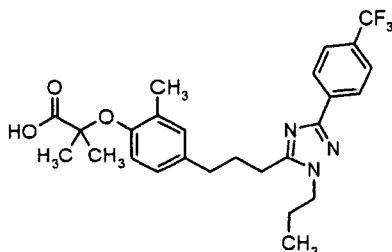
制备 19



往制备 18 得到的产物(0.25 g, 0.52 mmol)的 THF(5 ml)溶液中加入粉状 KOH(0.065 g, 1.16 mmol)、PrI(0.10 ml, 1.04 mmol)和
 5 Bu₄NBr(0.033 g, 0.10 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。用快速层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到 0.13 g(产率 48%)制备 19 的产物。

10

实施例 54

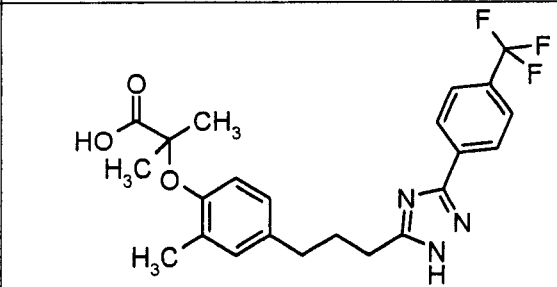
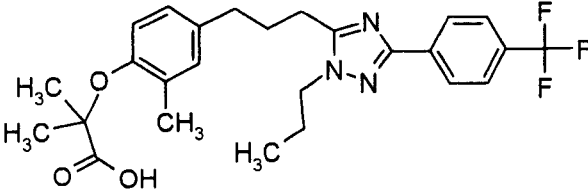


往制备 19 得到的产物(0.09 g, 0.17 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 TFA(过量), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂和残余的 TFA。将残余物溶于 DCM 并用碳酸氢钠饱和溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。得到 0.06 g(产率 72%)固体形式的实施例 54 的产物。

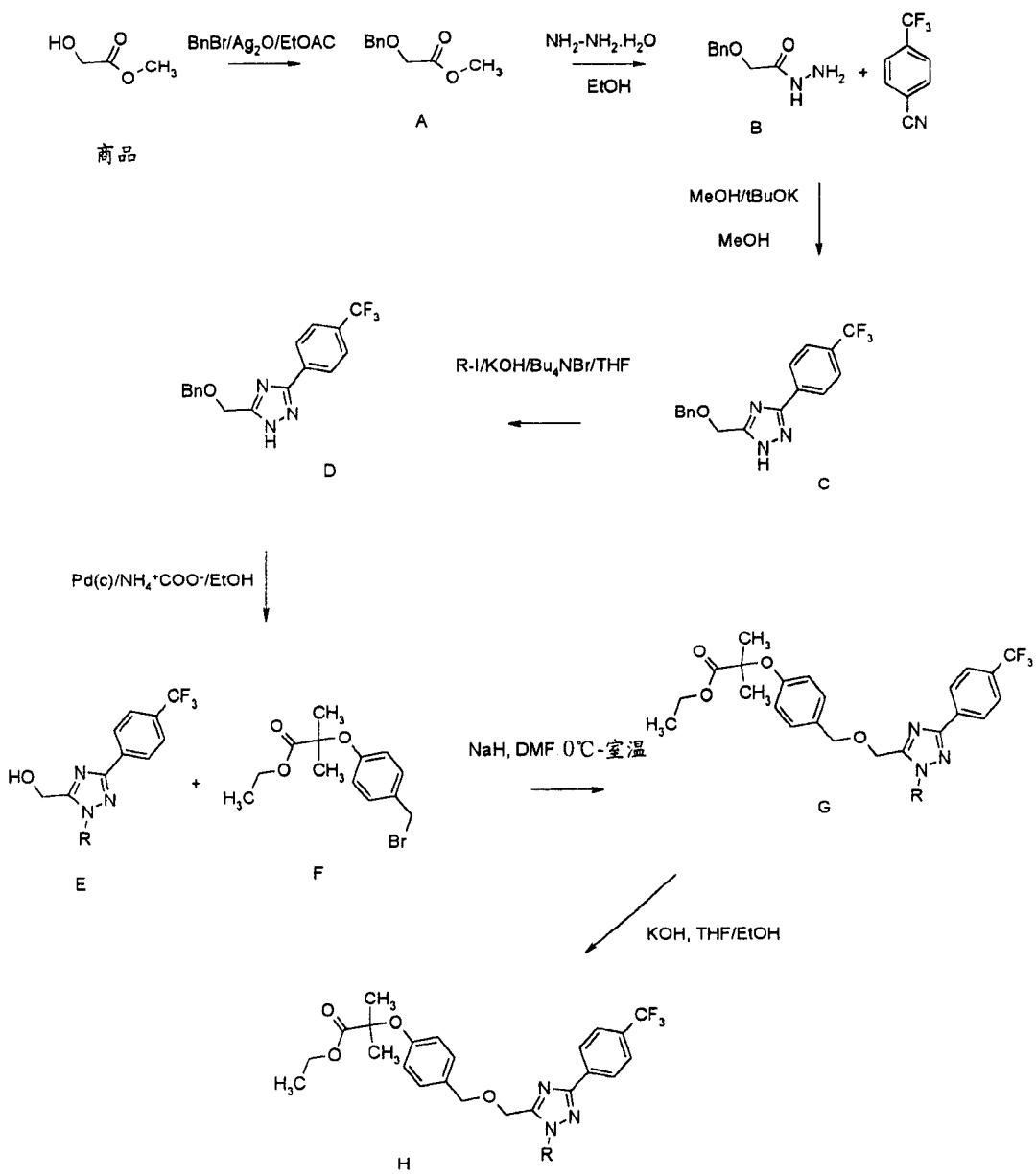
15

按照制备实施例 54 的类似方法, 制备实施例 53 的化合物。

20

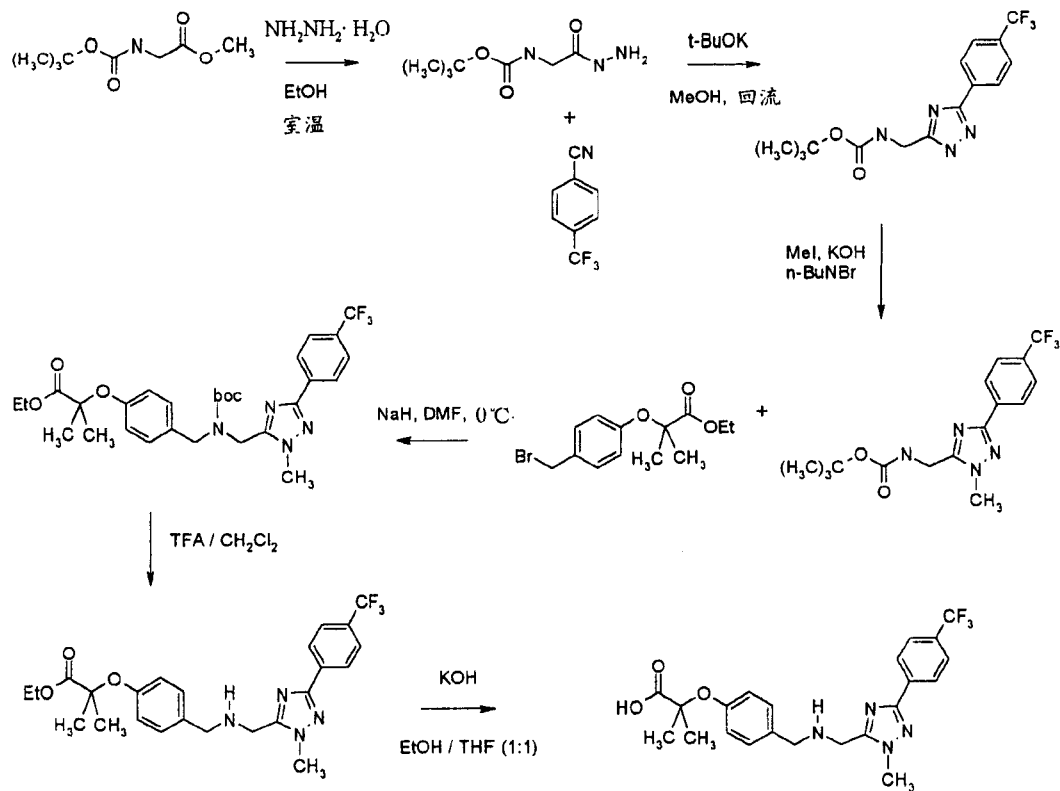
实施例	结构	LC/MS [M + 1]
53		448.4
54		490.3

流程 6

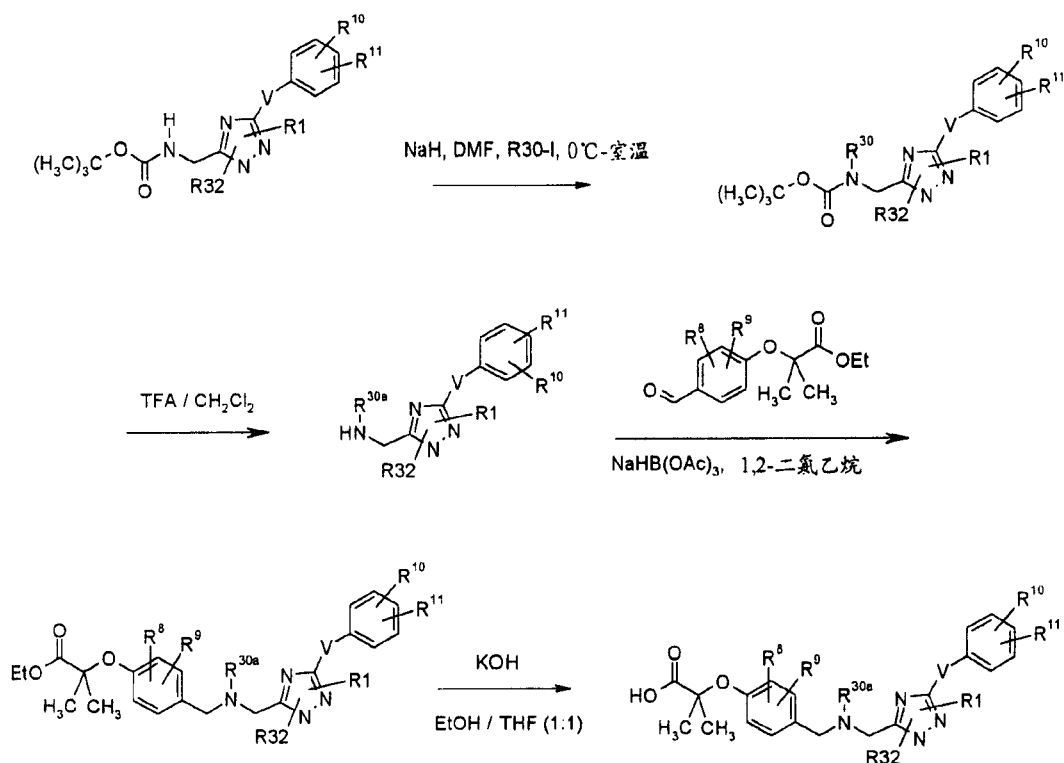


流程 6 中的 R 为 R1 或 R32。

流程 6a



流程
6b



流程 6 的通用方法

- 往羧酸甲酯(50 g, 0.56 mol)的乙酸乙酯(300 ml)溶液中加入
- 5 BnBr(72.7 ml, 0.61 mol, 1.1 当量)和 Ag_2O (141.6 g, 0.61 mol, 1.1 当量), 在搅拌下将该混合物回流过夜。用 TLC(己烷 / 乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。使油状物通过快速硅胶柱并吸附于其上, 在快速硅胶柱(500g)的顶部加入 20% 乙酸乙酯/己烷进行洗脱, 得到 75.8 g(产率 75%)流程 6 式 A 化合物。
- 10 将流程 6 式 A 苄基衍生物(1.0 mmol)溶于乙醇(0.8 M), 随后加入一水合肼(3.0 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩。粗产物无需纯化直接使用。
- 15 往流程 6 式 B 酰肼化合物(1.0 mmol)的甲醇溶液(2.4 M)中加入 4-(三氟甲基)苄腈(2.0 mol)和叔丁醇钾(0.6 mmol), 随后将该混合物回流 24 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭

粗产物，真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到流程 6 式 C 化合物。

R = Me 或 MeOCH₂CH₂

- 5 三唑烷基化：往流程 6 式 C 相应三唑化合物(1.0 mmol)的 THF(5 ml/mmol)溶液中加入粉状 KOH(2.2 mmol)、R-I(Br)(2.0 mmol)和 Bu₄NBr(0.2 mmol)，在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。
- 10 采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到流程 6 式 D 化合物。

- 往流程 6 式 D 三唑化合物(1.0 mmol)的乙醇(5 ml/mmol)溶液中加入 Pd(C)(10-20%重量)和 NH₄⁺COO⁻(10-20 mmol)，在 80℃下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 1:1)纯化粗产物，
- 15 得到流程 6 式 E 化合物。

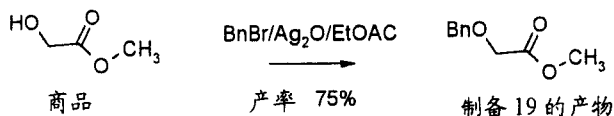
- 在 0℃下往流程 6 式 E 三唑衍生物(1.0 mmol)的无水 DMF(10 ml)溶液中加入 NaH(2.1 mmol, 60%)，将该混合物在室温下搅拌 15 分钟，冷却至 0℃，加入苄基溴(流程 6 化合物 F)(1.5 mmol)的无水 DMF(5 ml)
- 20 溶液。在室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟，加入甲醇，随后加入水。真空除去甲醇，用乙酸乙酯萃取水层。有机层用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物，得到流程 6 式 G 化合物。

- 往流程 6 式 G 三唑衍生物(1.0 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(10 ml/mmol)溶液中加入 2N KOH 溶液(10 mmol)，在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。减压除去溶剂，随后加入水和乙酸乙酯。加入 1N HCl 溶液直到 pH 为 5-7。萃取该混合物，用水洗涤有机层，分离，经硫酸镁干燥，真空浓缩。得到白色固体状的
- 25

流程 6 式 H 化合物产物。

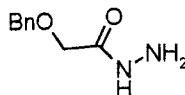
实施例 55 的合成

制备 19



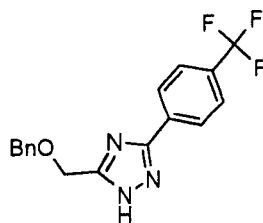
往羧乙酸甲酯(50 g, 0.56 mol)的乙酸乙酯(300 ml)溶液中加入 BnBr(72.7 ml, 0.61 mol, 1.1 当量)和 Ag₂O(141.6 g, 0.61 mol, 1.1 当量), 在搅拌下将该混合物回流过夜。用 TLC(己烷 / 乙酸乙酯 1:1)监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。将所得油状物通过快速硅胶柱并吸附于其上。在快速硅胶柱(500g)的顶部加入 20% 乙酸乙酯/己烷进行洗脱, 得到 75.8 g(产率 75%)无色油状的制备 19 的产物。

制备 20



将制备 19 的产物(7.5 g, 41.6 mmol)溶于乙醇(100 ml)。随后加入一水合肼(6.05 ml, 124.9 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。干燥有机层并浓缩。制备 20 的产物无需进一步纯化直接使用。

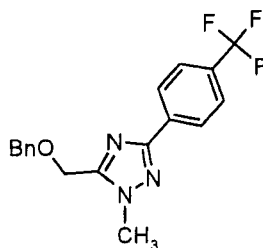
制备 21



往制备 20 得到的产物的甲醇(100 ml)溶液中加入 4-(三氟甲基)苄腈(14.2 g, 83.2 mmol)和叔丁醇钾(2.8 g, 25 mmol), 将该混合物回流 24
 5 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物, 真空除去甲醇。用乙酸乙酯萃取水层。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用快速层析(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物, 得到 11.2 g(81%产率)白色固体状的制备 21 的产物。

10

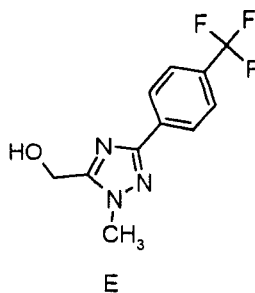
制备 22



15

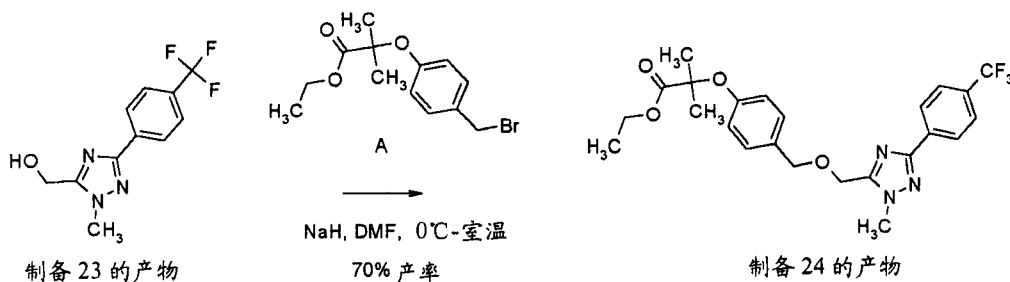
往制备 21 得到的产物(1.0 g, 3.0 mmol)的 THF(15 ml)溶液中加入粉状 KOH(0.27 g, 4.8 mmol)、MeI(0.28 ml, 4.5 mmol)和 Bu₄NBr(0.09 g, 0.3 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层(2 次)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物, 得到制备 22 的产物(1.04 g)。

制备 23



往制备 22 得到的产物(1.04 g, 3.0 mmol)的乙醇(15 ml)溶液中加入 Pd(C)(10-20%重量)和 $\text{NH}_4^+\text{COO}^-$ (1.89 g, 30 mmol), 在 80℃ 下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。反应物经 Celite 硅藻土过滤并真空除去溶剂。采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 1:1)纯化粗产物, 得到制备 23 的产物(0.59 g, 产率 76%)。

制备 24

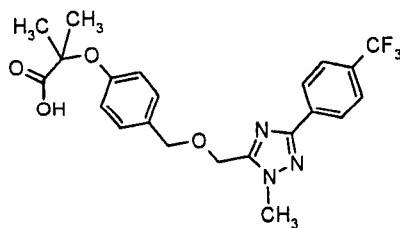


10

在 0℃ 下往制备 23 得到的产物(0.28 g, 1.09 mmol)的无水 DMF(10 ml)溶液中加入 NaH(0.091 g, 2.29 mmol, 60%), 将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。再次冷却至 0℃ 并加入在无水 DMF(5 ml)中的苄基溴化合物 A(0.68 g, 1.63 mmol), 在室温下将反应混合物搅拌 30 分钟。加入甲醇, 随后加入水。真空除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取水层。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化粗产物, 得到白色固体状的制备 24 的产物(0.39 g, 产率 70%)。

15

实施例 55

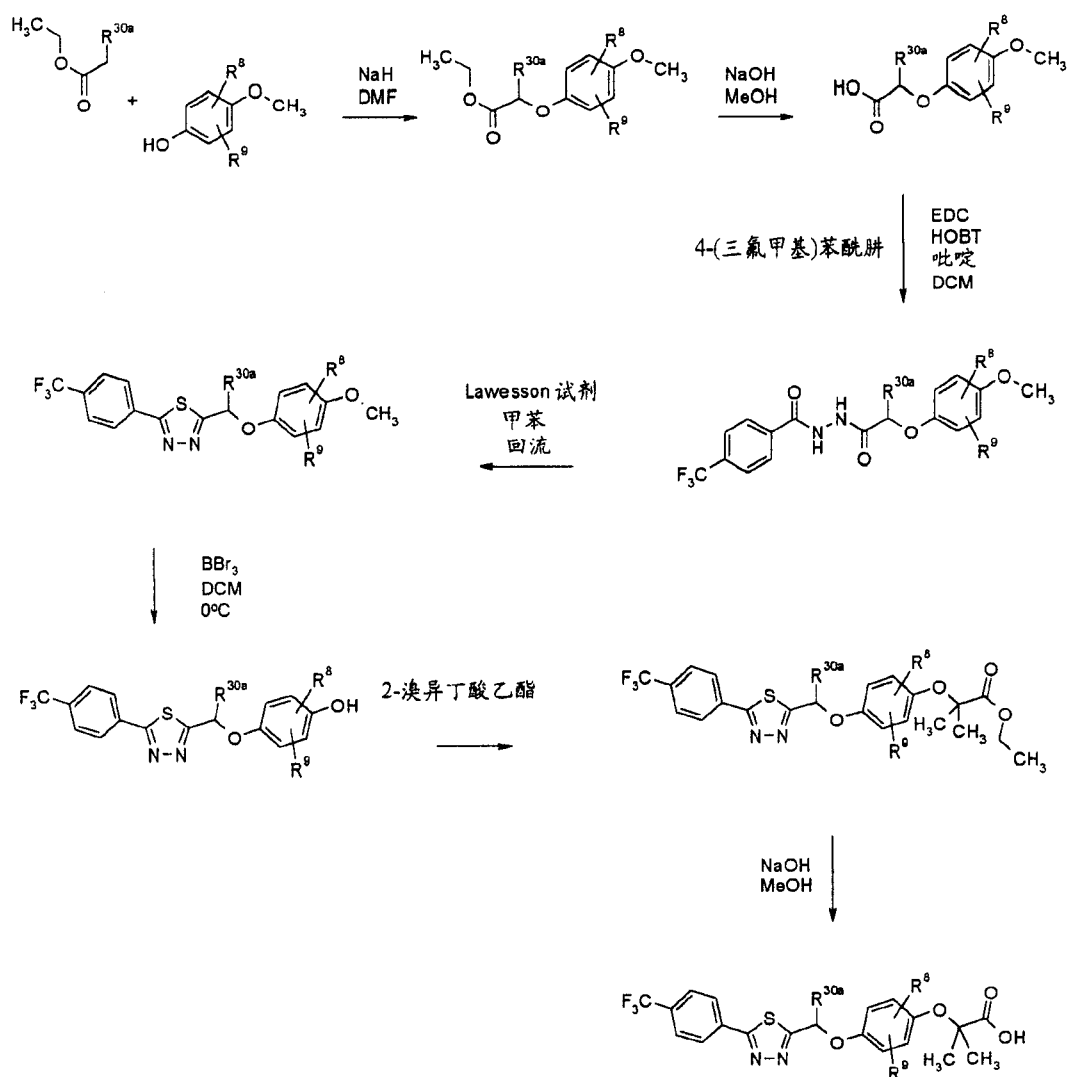


往制备 24 得到的产物(0.1 g, 0.21 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(2 ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.05 ml, 2.1 mmol), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。减压除去溶剂, 随后加入水和乙酸乙酯。加入 1N HCl 直到 pH 为 5-7。萃取该混合物, 用水洗涤有机层, 分离, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。得到白色固体状的实施例 55 的产物(65 mg, 产率 69%)。

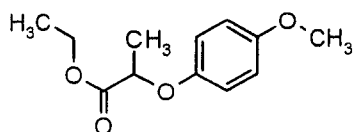
按照与制备实施例 55 类似的方法，制备实施例 56 的产物。

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
55		450.1
56		494.2

流程 7



制备 25



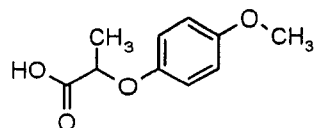
5

在 0°C 下将氢化钠(369mg, 9.2mmol)在 DMF (25ml)中制成浆状物, 随后一次性加入 4-甲氧基苯酚(1.15g, 9.2mmol)。搅拌 30 分钟后, 一次性加入 2-溴丙酸乙酯(1.391g, 7.7mmol), 将反应混合物在室温下静置过夜。用 1N HCl 猝灭该反应混合物, 随后用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 经硫酸镁干燥, 蒸发。采用硅胶层析纯化残余物(30%乙酸乙酯/己烷), 得到 983.1 mg 透明粘稠油状的制备 25 的化合物

10

(57.2%)。MS = 225(M+H⁺); 242(M+NH₄⁺)。

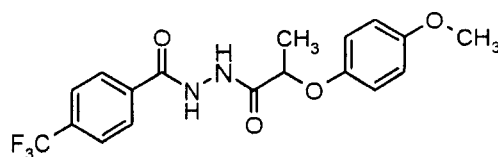
制备 26



5 将制备 26 的产物(983mg, 4.4mmol)溶于甲醇(10ml), 往该混合物中加入 1N NaOH(10ml)。在室温下搅拌 12 小时。随后蒸发溶剂, 将残余物溶解于 1N HCl(20 ml)并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 经硫酸镁干燥, 蒸发。无需进一步纯化直接使用该粗产物(767.5mg, 89%)。MS = 195(M-H⁻); 214(M+NH₄⁺)。

10

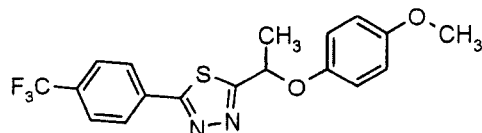
制备 27



15 将制备 26 的产物(100mg, 0.5mmol)溶于二氯甲烷(10ml)并加入 EDC(117mg, 0.6mmol), 随后加入 HOBT(83mg, 0.6mmol), 搅拌 5 分钟。接着一次性加入 4-(三氟甲基)苯甲酰肼(104mg, 0.5mmol), 随后加入吡啶(0.124ml, 1.5mmol), 在室温下搅拌过夜。随后用饱和碳酸氢钠溶液和 1N HCl 洗涤该反应混合物。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(50%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物, 得到 127.8 mg 白色固体状的制备 27 的产物(65.6%)。MS = 383(M+H⁺); 381(M-H⁻)。

20

制备 28

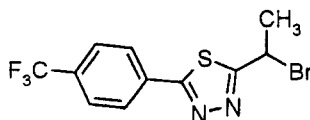


将制备 27 的产物(127mg, 0.33mmol)溶于甲苯(5ml)。往其中加入 Lawesson 试剂(134mg, 0.33mmol), 将反应混合物加热回流 2 小时。

随后冷却反应物并用 20ml 乙酸乙酯稀释。用饱和碳酸氢盐溶液洗涤，有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(15%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到 103.8mg 白色固体状的制备 28 的产物(82.2%)。MS = 381(M+H⁺)。

5

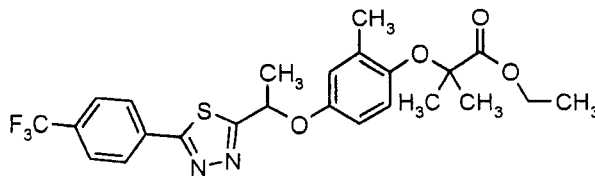
制备 29



将制备 28 的产物(100mg, 0.26mmol)溶于二氯甲烷(5ml)。随后将该混合物冷却至 0℃，加入三溴化硼(0.788ml, 0.79mmol)。2 小时后，用饱和碳酸氢盐猝灭该反应，用 20ml 乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。得到 87.2mg 灰白色固体状的制备 29 的产物(98.4%)。MS = 337 & 338(M+H⁺)。

10

制备 30

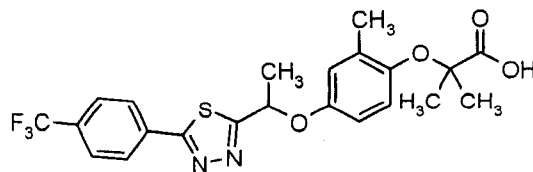


15

将 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(73.6mg, 0.31mmol)溶于 DMF。往该混合物中加入氢化钠(12.4mg, 0.31mmol)并在室温下搅拌 5 分钟。随后一次性加入制备 29 的产物(87mg, 0.26mmol)，将反应继续进行 2 小时。用饱和氯化铵猝灭该反应并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(15%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到 59.7mg 透明油状的制备 30 的产物(46.8%)。MS = 495(M+H⁺)。

20

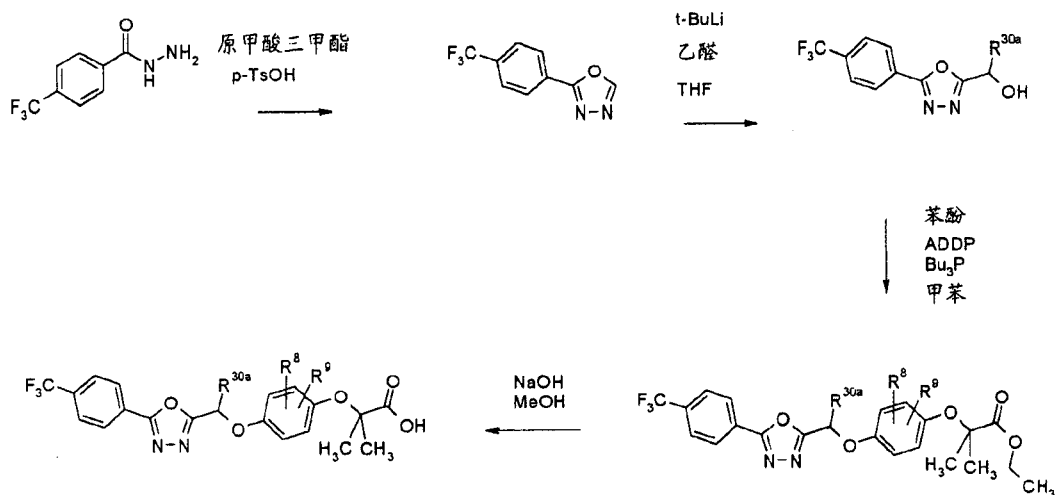
实施例 57



外消旋

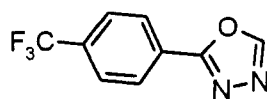
将制剂 30 的产物(59mg, 0.12mmol)溶于甲醇(2ml)。往该混合物
 5 中加入 1N NaOH 溶液(2ml)。12 小时后用 1N HCl 溶液使反应物 pH
 为 6 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。有机层经硫
 酸镁干燥并蒸发。先采用硅胶层析(50%乙酸乙酯/己烷)随后采用反相
 HPLC(40-90% 梯度 @ 140 ml/min 30 分钟, 柱 50 x 250mm, mm, C18
 Symmetry 柱)纯化该残余物, 得到 7.1mg 白色固体状的实施例 57 的
 10 产物(12.7%)。MS = 467(M+H⁺)。

流程 8



15

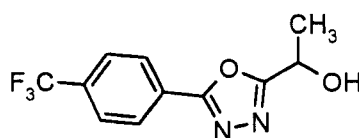
制备 31



在配有短径回流冷凝器的圆底烧瓶中加入 4-(三氟甲基)苯甲酰肼

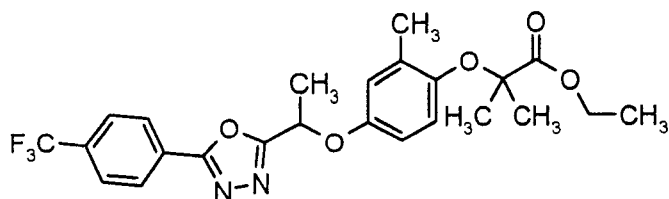
(5g, 24.5mmol), 往其中加入原甲酸三甲酯(4ml, 36.7mmol), 随后加入对甲苯磺酸(46.6mmg, 0.24mmol)。加热至 100℃并蒸除甲醇。2 小时后, 不再收集到甲醇, 将体系的压力降低至 300 微米以除去原甲酸三甲酯。将残余固体冷却并溶于乙酸乙酯。用饱和碳酸氢盐溶液
5 洗涤, 合并有机相, 经硫酸镁干燥, 蒸发。粗产物(5.2g, 99%)无需进一步纯化直接使用。MS = 215(M+H⁺)。

制备 32



10 将制剂 31(500mg, 2.3mmol)的产物溶于 THF 并冷却至-78℃。往该混合物中加入叔丁基锂(1.5ml, 1.7M 溶液)并搅拌 30 分钟。随后加入乙醛(0.157ml, 2.8mmol), 在 6 小时内让反应混合物缓慢升至室温。随后用饱和氯化铵溶液猝灭该反应并用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥合并的有机层并蒸发。采用硅胶层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化该
15 残余物, 得到 24 mg 白色固体状的制备 32 的产物(3.9%)。

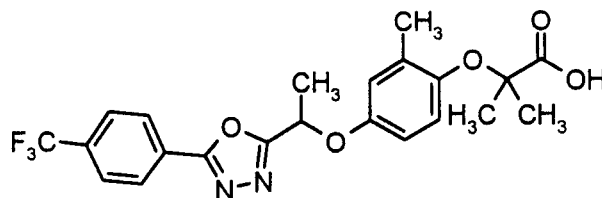
制备 33



20 将制剂 32 的产物(24mg, 0.09mmol)溶于甲苯(2ml)并加入 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(26.5mg, 0.11mmol)。用氮气往该混合物中鼓泡 15 分钟。随后加入 ADDP(35.1mg, 0.135mmol), 加入 Bu₃P(0.034ml, 0.135mmol), 在室温下将该反应混合物搅拌 18 小时。随后, 用 20 ml 乙酸乙酯稀释该反应混合物并用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化该残余

物, 得到 24.4mg 白色固体状的制备 33 的产物(54.9%)。MS = 479(M+H⁺)。

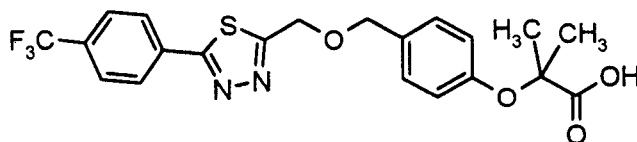
实施例 58



外消旋

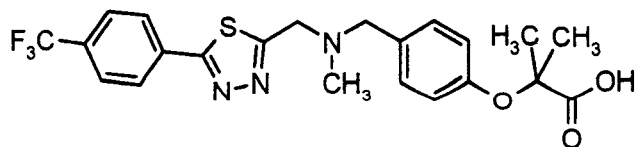
将制备 33 的产物(59mg, 0.12mmol)溶于甲醇(2ml)。往其中加入 1N NaOH 溶液(2ml)。12 小时后用 1N HCl 溶液使反应混合物的 pH=6 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。先采用硅胶层析 (50%乙酸乙酯/己烷)随后采用反相 HPLC(40-90% 梯度 @ 140 ml/分钟, 30 分钟, 50 x 250mm, mm, C18 Symmetry 柱上)纯化该残余物, 得到 8.6mg 白色固体状的实施例 58 的产物(9.5%)。MS = 451(M+H⁺)。

实施例 59



本领域普通技术人员按照与实施例 57 相同的方法, 使用 2-(4-羟基甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(162mg, 0.67mmol)作为亲核试剂, 2-溴甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噻二唑(200mg, 0.62mmol)作为亲电试剂(如制备 30 所述), 随后按照实施例 57 中描述的方法进行皂化, 可制备实施例 59 的化合物。采用硅胶层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化后, 得到粘稠油状的实施例 59 的产物 60.2mg(21.5%)。MS = 451(M-H⁻)。

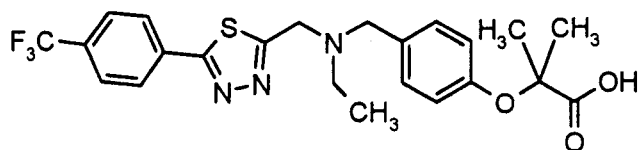
实施例 60



本领域普通技术人员按照与实施例 57 相同的方法，使用 2-甲基-2-(4-甲基氨基甲基-苯氧基)-丙酸乙酯(171mg, 0.67mmol)作为亲核试剂，2-溴甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噻二唑(200mg, 0.62mmol)作为亲电试剂(如制备 30 所述)，随后按照实施例 57 中描述的方法进行皂化，可得到实施例 60 的化合物。采用硅胶层析(10%甲醇/二氯甲烷)纯化后，得到 75.3mg(26.3%)粘稠油状的实施例 60 的产物。

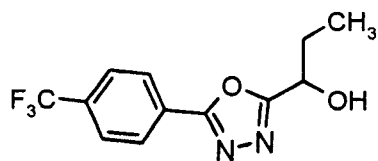
MS=464(M-H⁻)。

实施例 61



本领域普通技术人员按照与实施例 57 相同的方法，使用 2-(4-乙基氨基甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(180.6mg, 0.67mmol)作为亲核试剂，2-溴甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,4]噻二唑(200mg, 0.62mmol)作为亲电试剂(如制备 30 所述)，随后按照实施例 57 中描述的方法进行皂化，可得到实施例 61 的化合物。采用硅胶层析(10%甲醇/二氯甲烷)纯化后，得到 24.3mg(8.3%)粘稠油状的实施例 61 的产物。MS = 478(M-H⁻)。

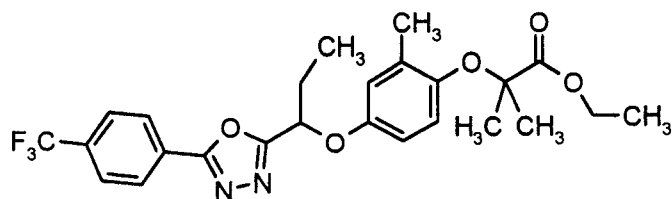
制备 34



将制剂 31 的产物(500mg, 2.3mmol)溶于 THF 并冷却至-78℃。往

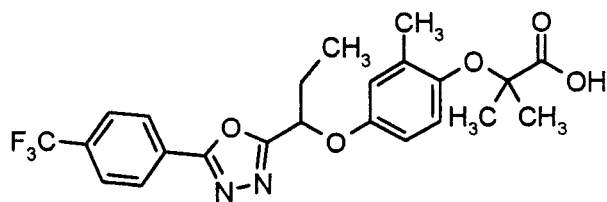
其中加入叔丁基锂(1.5ml, 1.7M 溶液)并搅拌 30 分钟。随后加入丙醛(0.202ml, 2.8mmol), 在 6 小时内让反应混合物缓慢升至室温。随后用饱和氯化铵溶液猝灭该反应, 再用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化该残余物, 得到白色固体状的 99.8mg 制备 34 的产物(15.7%)。

制备 35



将制剂 34 的产物(99mg, 0.36mmol)溶于甲苯(5ml)并加入 2-(4-羟基-2-甲基-苯氧基)-2-甲基-丙酸乙酯(105mg, 0.43mmol)。用氮气往该混合物中鼓泡 15 分钟。随后加入 ADDP(139mg, 0.54mmol), 再加入 Bu_3P (111.5mg, 0.54mmol), 在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。随后, 用 20 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物并用盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化该残余物, 得到 63.0mg 白色固体状的制备 35 的产物(34.8%)。MS = 493(M+H⁺)。

实施例 62



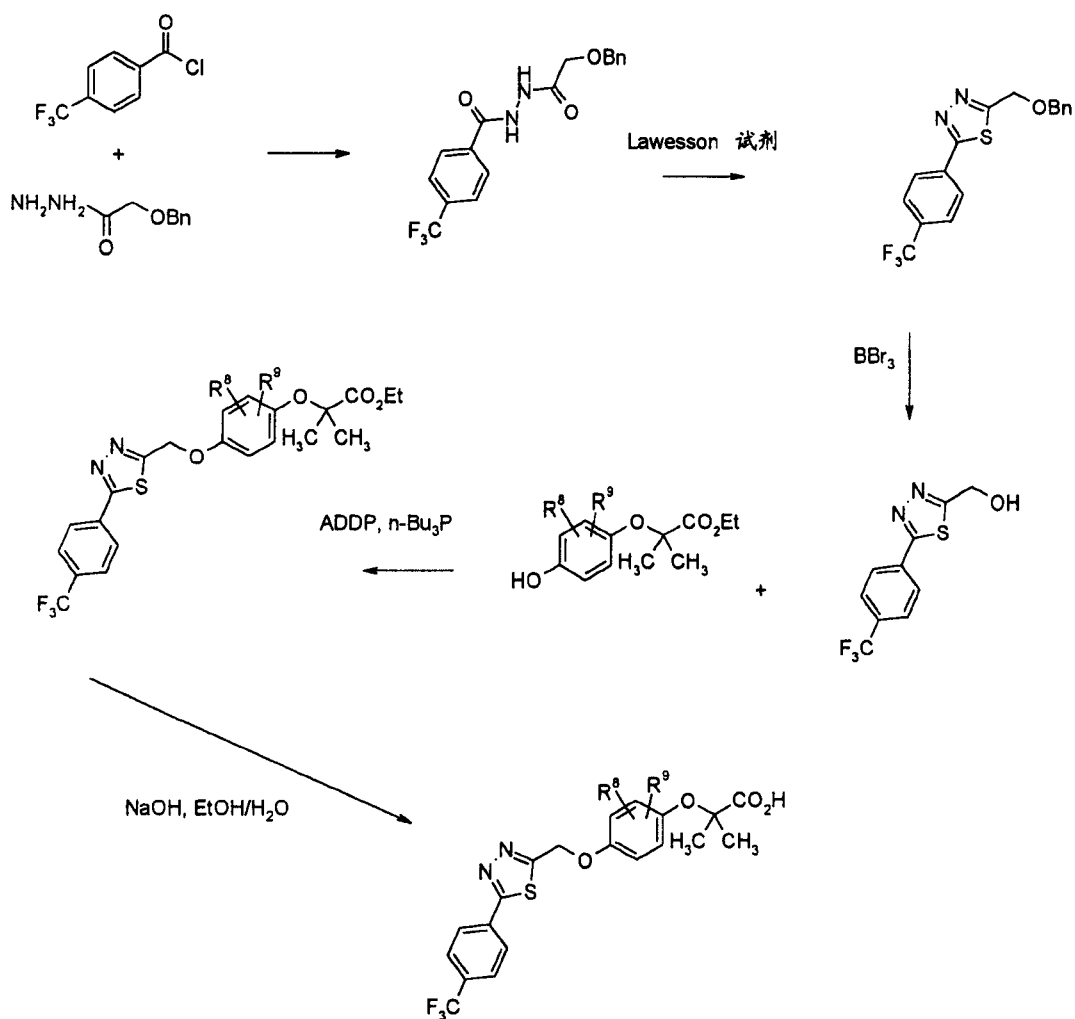
外消旋

将制备 35 的产物(63mg, 0.13mmol)溶于甲醇(2ml)。往该混合物中加入 1N NaOH 溶液(2ml)。12 小时后用 1N HCl 溶液使反应混合物的 pH=6 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用硅胶层析(50%乙酸乙酯/己烷)随后采用反相 HPLC(40-90% 梯度 @ 140

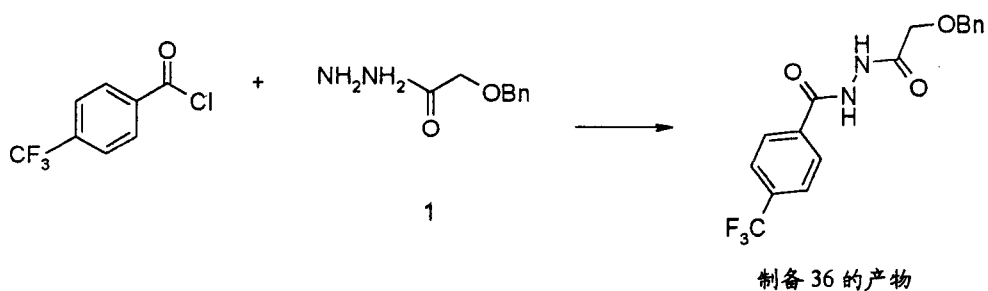
ml/分钟, 30 分钟, 50 x 250mm, mm, C18 Symmetry 柱)纯化该残余物, 得到 9.7mg 白色固体状的实施例 62 的化合物(16.3%)。MS = 465(M+H⁺)。

5

流程 9



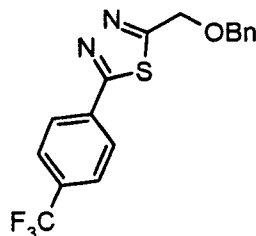
制备 36



在 15 分钟内往 0℃ 的酰肼(上述化合物 1)(13.7 g, 76 mmol)在二氯甲烷(200 ml)和吡啶(20 ml)中的溶液中加入对三氟甲基苯甲酰氯, 将反应物搅拌 30 分钟。随后倾入 5N HCl(200 ml)中。用乙醚(250 ml)和乙酸乙酯(250 ml)萃取该溶液。依次用 H₂O(200 ml)和盐水(200 ml)洗涤合并的萃取液, 经硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将粗制的半固体与 10% 乙醚/己烷一起研磨, 沉淀出所需的白色固体状的制备 36 的产物(23.4 g, 88%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.64(s, 1 H), 10.07(s, 1 H), 8.09(m, 2 H), 7.93(m, 2 H), 7.40(m, 5 H), 4.64(s, 2 H), 4.11(s, 2 H)。

10

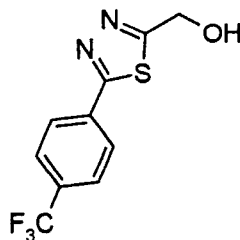
制备 37



将制备 36 的产物(12.0 g, 34.1 mmol)和 Lawesson 试剂(16.5 g, 40.9 mmol)的甲苯(200 ml)溶液加热回流 4 小时, 随后冷却至室温, 倾入水(400 ml)中。用乙醚(200 ml)和乙酸乙酯(400 ml)萃取该混合物。用盐水(250 ml)洗涤合并的有机萃取液、经硫酸钠干燥、过滤并浓缩。采用 MPLC(0%-10%-15%-20% 乙酸乙酯/己烷, 梯度洗脱)纯化粗产物, 得到透明油状的制备 37 的产物(11.2 g, 93%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.10(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.37(m, 5 H), 4.99(s, 2 H), 4.70(s, 2 H)。

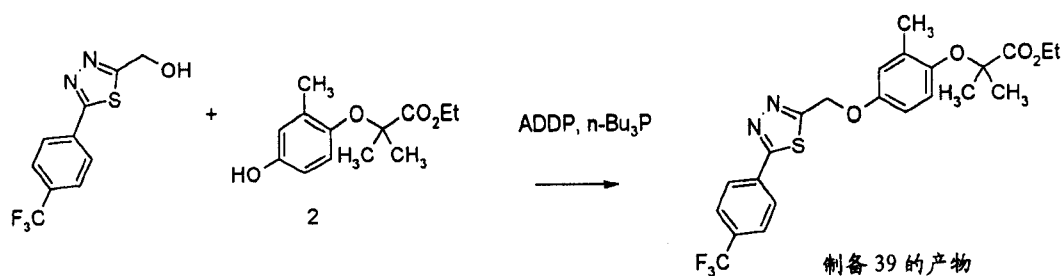
20

制备 38



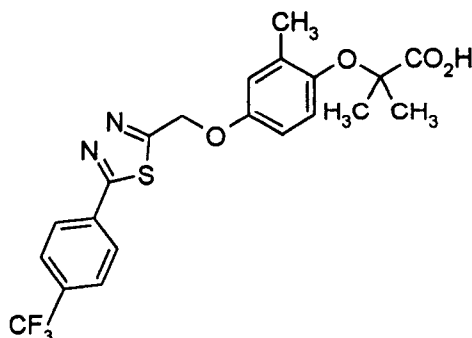
在 15 分钟内往 0℃ 的制备 37 的产物(9.8 g, 27.9 mmol)的二氯甲烷(120 ml)溶液中加入 BBr₃ 溶液(42 ml, 1 M 的二氯甲烷溶液, 42 mmol)。反应在 0℃ 下继续进行 15 分钟后, 将反应混合物倾入饱和的 NaHCO₃(500 ml)中。用乙醚(250 ml)和乙酸乙酯(300 ml)萃取混合物。用盐水(250 ml)洗涤合并的有机萃取液, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体。将粗产物与 10% 乙醚/己烷一起研磨, 沉淀出所需的白色固体状的制备 38 的产物(7.0 g, >95%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.09(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.16(s, 2 H), 2.40-2.60(br s, 1 H)。

制备 39



让氮气鼓泡通过制备 38 的产物(0.125 g, 0.48 mmol)与苯酚化合物 2(0.119 g, 0.50 mmol)在甲苯(5 ml)中的溶液, 历时 10 分钟。将该溶液冷却至 0℃, 加入三正丁基磷(0.180 ml, 0.72 mmol), 随后加入 (1,1')-偶氮二羰基-二哌啶(ADDP)(0.182 g, 0.72 mmol)。5 分钟后, 让该反应混合物升至室温并搅拌 16 小时。随后将该反应混合物倾入饱和 NaHCO₃(25 ml)中。用乙醚(25 ml)和乙酸乙酯(25 ml)萃取该混合物。用盐水(25 ml)洗涤合并的有机萃取液, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过 MPLC(0%-5%-8%-12% 乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物, 得到白色泡沫形式的制备 39 的产物(0.138 g, x%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.11(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.77(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.72(s, 1 H), 6.65(m, 1 H), 6.56(d, J = 3.2 Hz, 1 H), 5.48(s, 2 H), 4.27(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.19(s, 3 H), 1.55(s, 6 H), 1.32(t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

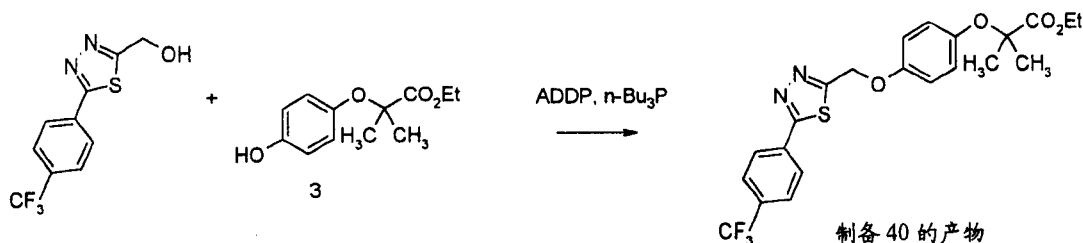
实施例 63



将制备 39 的产物(0.138 g, 0.29 mmol)在乙醇(5 ml)和 2 N NaOH(1 ml)中的溶液在 40℃下加热 1 小时。将该混合物倾入 1 N HCl(20 ml)并用乙醚(20 ml)和乙酸乙酯(2 x 20 ml)萃取。用盐水(25 ml)洗涤合并的有机萃取液, 经硫酸钠干燥过滤并浓缩。采用硅胶层析(35%乙酸乙酯/2% HOAc 的己烷溶液)纯化粗产物, 得到白色固体状的实施例 59 的产物(0.102 g, 77%)。LRMS 453.1(M+ + H)。

10

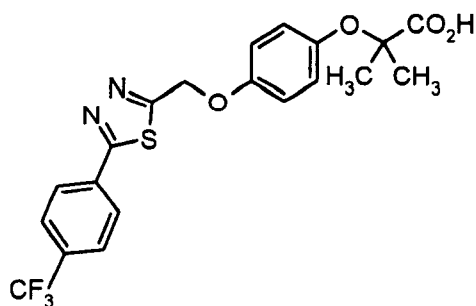
制备 40



15

按照制备 39 的方法进行该反应。将制备 38 的产物(0.125 g, 0.48 mmol)和苯酚化合物 3(如上所述)(0.112 g, 0.50 mmol)反应, 得到白色泡沫状的制备 40 的化合物(0.124 g, 55%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.08(d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.74(d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.89(m, 2 H), 6.75(m, 2 H), 5.47(s, 2 H), 4.23(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.52(s, 6 H), 1.27(t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

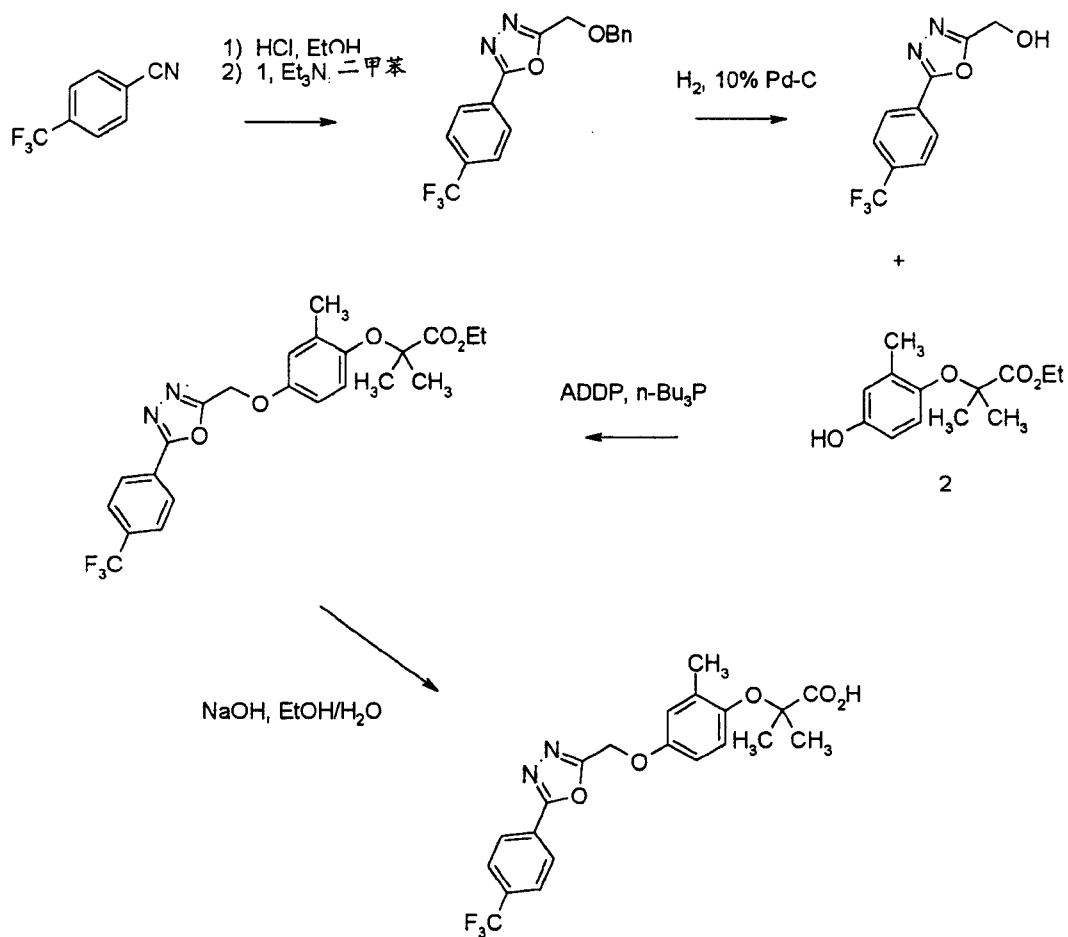
实施例 64



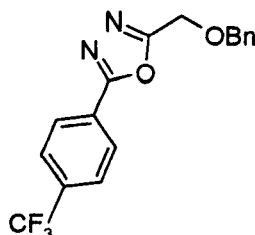
按照实施例 63 的方法进行该反应。将制备 40 的产物(0.124 g, 0.27 mmol)水解, 得到白色泡沫状的实施例 60 的产物(0.082 g, 69%)。LRMS 439.1(M⁺ + H)。

5

流程 10

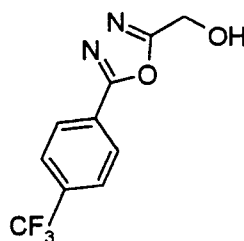


制备 41



将氯化氢气体鼓泡通过 0℃ 的对三氟甲基苄腈(5.50 g, 32.1 mmol) 在乙醇(9.4 ml, 161 mmol)和甲苯(50 ml)中的溶液, 历时 30 分钟。除
 5 去冷却浴, 将溶液在室温下搁置 16 小时。将该混合物浓缩, 得到中
 间体亚氨酸盐(imidate salt), 将该盐加至邻二甲苯(165 ml)中。加入酰
 肼化合物 1(制备 36 的方法)(5.78 g, 32.1 mmol)的邻二甲苯(10 ml)溶
 液, 在 30 分钟内滴加 Et₃N(4.47 ml, 32.1 mmol), 将溶液搅拌 2 小时,
 加热回流 2.5 小时, 冷却至室温并保持 16 小时。将该溶液倾入半饱
 10 和的 NaHCO₃(250 ml)中并用乙酸乙酯(2 x 200 ml)萃取。用盐水(250 ml)
 洗涤合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。采用硅胶层析
 (0%-15%-20%-25%-35%的乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物, 得到白色固体
 状的制备 41 的产物(0.53 g, 5%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.79(d, J = 8.0 Hz, 2
 15 H), 7.72(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.30-7.40(m, 5 H), 4.83(s, 2 H), 4.70(s, 2
 H)。

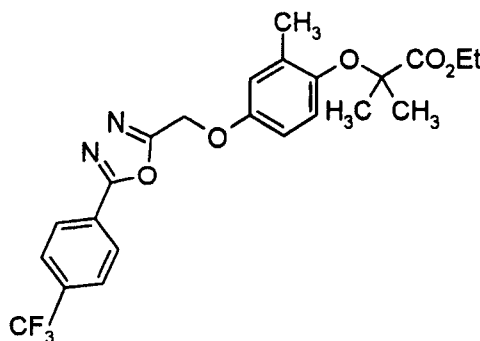
制备 42



将 40℃ 的制备 41 产物(0.53 g, 1.59 mmol)和 10% Pd-C(0.10 g)在
 20 甲醇(30 ml)和 THF(10 ml)中的溶液暴露于 40 psi 的 H₂(气体)中 24 小
 时。用 N₂(气体)冲洗该混合物, 随后经 Celite 硅藻土过滤, 得到的澄
 清溶液, 经浓缩, 得到白色固体状的制备 42 的产物(0.24 g, 62%)。¹H

NMR(CDCl₃) δ 8.18(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.70(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.00(s, 2 H)。

制备 43

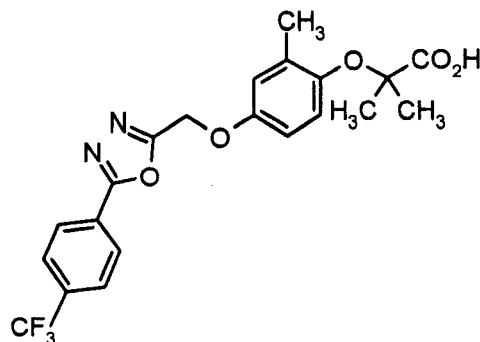


5

按照制备 39 的方法，由制备 42 的产物(0.050 g, 0.20 mmol)和酚 2(0.051 g, 0.21 mmol)制得制备 43 的产物，得到澄清油状的制备 43 的产物(0.072 g, 76%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.20(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.85(s, 1 H), 6.68(m, 2 H), 5.27(s, 2 H), 4.25(q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.22(s, 3 H), 1.54(s, 6 H), 1.28(t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

10

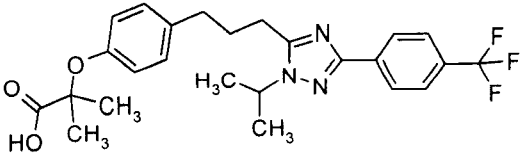
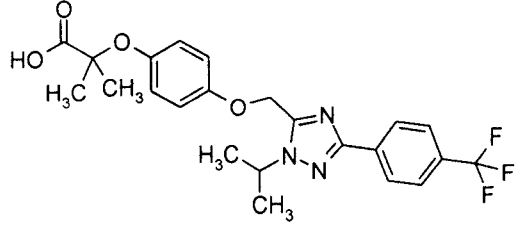
实施例 65



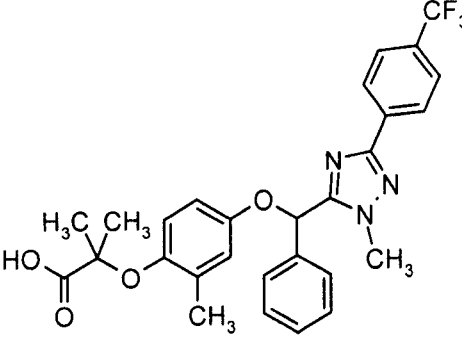
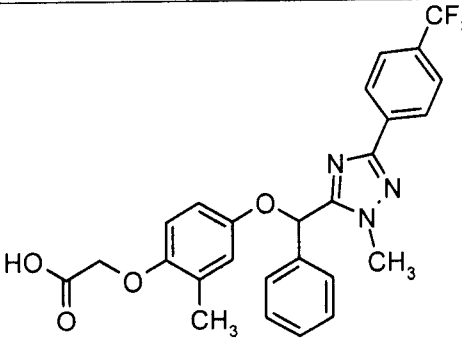
按照实施例 63 的方法，由制备 43 的产物制备实施例 65 的产物，得到白色固体状的实施例 65 的产物(0.070 g, >95%)。LRMS 455.1(M+ + H)。

15

按照流程 4 的方法制备实施例 66 的产物，按照流程 2 的方法制备实施例 67 的产物。

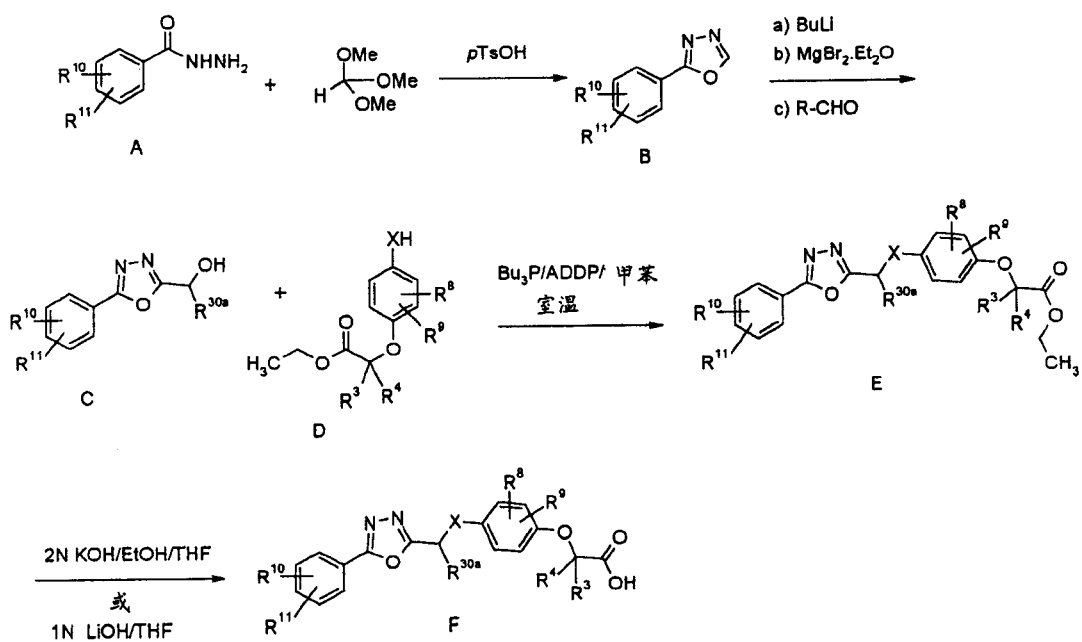
实施例	结构	LC/MS [M + 1]
66		476.2
67		478.3

按照流程 2 中描述的方法制备实施例 68-73 的产物, 按照流程 6a 和/或 6b 中描述的方法制备实施例 74-76 的产物。

实施例	结构	LC/MS[M + 1]
68	 外消旋	526.2
71	 外消旋	498.1

74		449.1
75		477.2
76		491.2

流程 11



流程 11 的通用方法

在装有标准蒸馏装置的圆底烧瓶中将酰肼化合物 A(100 mmol)悬浮于原甲酸三甲酯(150 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.5 mmol)中。加热至 90℃直到生成沉淀,随后加热至 120℃。蒸除甲醇。用 HPLC 和 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应进行的情况。将黄色油状物溶于乙酸乙酯中,并用水、盐水洗涤,经硫酸镁干燥并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1-7:3)纯化粗产物,得到流程 11 式 B 化合物。

在氮气气氛下往冷却的(-78℃)噁二唑化合物 B(10 mmol)的 THF(33 ml)溶液中滴加 nBuLi(1.6M 的己烷溶液, 10 mmol)。40 分钟后,加入 MgBr₂·乙醚(10 mmol),将冷却浴升至-45℃并在-45℃下将得到的浆状物再搅拌 1.5 小时。加入醛(9 mmol)的 THF(11 ml)溶液,将反应温度升至-20℃并在该温度下再搅拌 2.5 小时。用 HPLC 和 TLC(己烷/乙酸乙酯 8:2)监视反应的进行情况。用氯化铵溶液猝灭该粗产物并加入乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取两次。分离有机层,用水、盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化粗产物,得到流程 11 式 C 化合物。

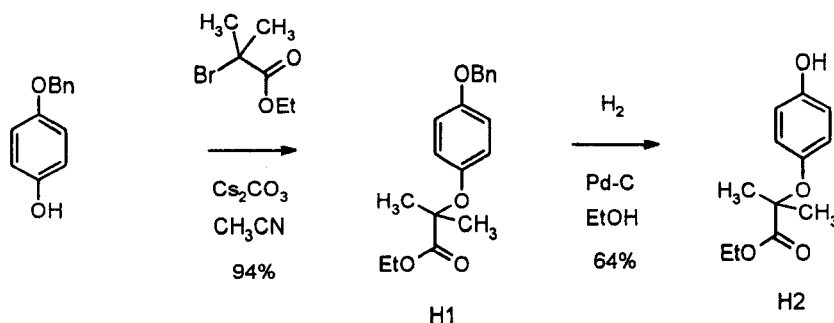
Mitsunobu 反应:在 0℃下往已经脱气数次的噁二唑 C(1.0 mmol)和酚(化合物 D)(2 mmol)的甲苯(20 ml)溶液中加入 Bu₃P(2.0 mmol)和 ADDP(2.0 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况。真空除去溶剂,与乙醚一起研磨,滤除得到的沉淀。用 2N NaOH 溶液、水和盐水洗涤滤液,经硫酸镁干燥并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化粗产物,得到流程 11 式 E 的化合物。

水解: 往噁二唑 C(1.0 mmol)在乙醇/THF 混合物(1:1)(40 ml)的溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml),在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)和 HPLC 监测反应进行情况。加入乙酸乙

酯和水, 加入 6N HCl 溶液将 pH 调整至 6。分离两相, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 用水、盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。用 ISCO(己烷-TFA 0.05%/丙酮 9:1-85:15)纯化粗产物, 得到流程 11 式 F 的酸化合物。

5

Head H2 的制备



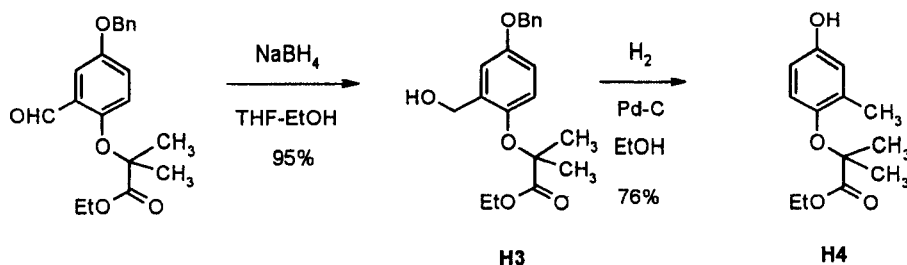
将对苄氧基苯酚(300 mmol)溶于甲腈(750 ml), 分次加入 Cs₂CO₃(360 mmol), 随后加入溴衍生物。得到的混合物回流过夜。冷却, 通过 Celite 硅藻土垫过滤, 真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 8:2)纯化, 得到化合物 H1, 产率为 94%。

10

往 H1(282 mmol)的乙醇(940 ml)溶液中加入 Pd-C(10%重量)。在室温、氮气气氛下搅拌该混合物。经 Celite 硅藻土垫过滤, 除去溶剂并采用 Biotage(己烷/乙酸乙酯 7:3)纯化, 得到化合物 H2, 产率为 64%。

15

Head H4 的制备



将原料醛(45 mmol)溶于 THF:乙醇(95:5 ml)中, 冷却至 0℃, 分次加入 NaBH₄, 直到通过 TLC 未检测到原料。在 0℃下用 1N HCl 猝灭该反应物并加入乙酸乙酯。将 pH 调整至 6。分离两相, 用乙酸乙

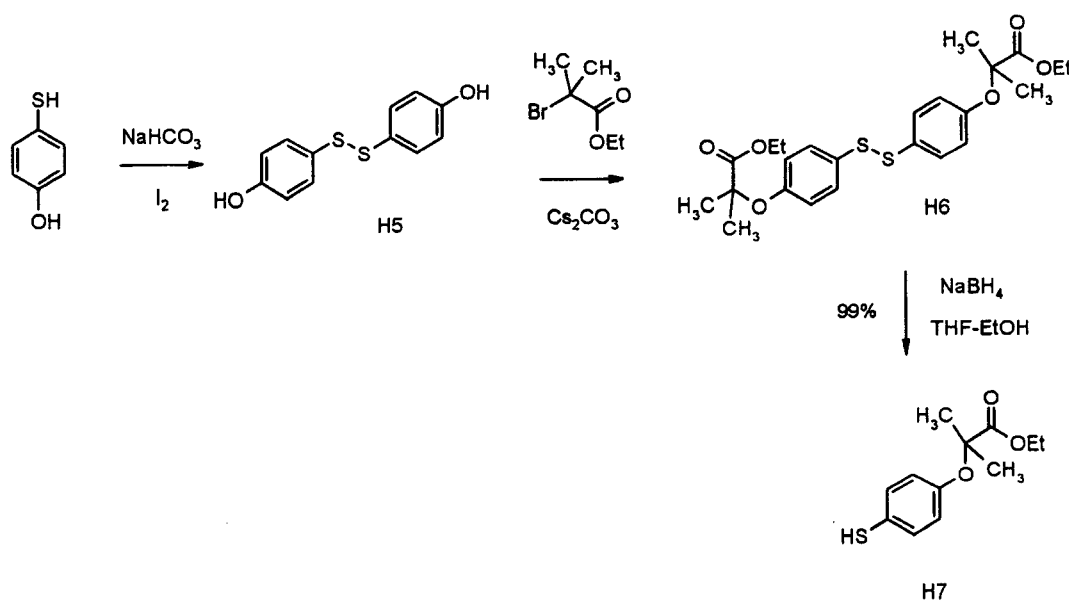
20

酯萃取两次。用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥、过滤并真空浓缩。

采用硅胶层析，得到醇 H3，产率为 95%。

往 H3(42.7 mmol)的乙醇(430 ml)溶液中加入 Pd-C(10%重量)。在室温、氮气气氛下将该混合物搅拌 6 小时。经 Celite 硅藻土垫过滤，除去溶剂并采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 7:3)纯化，得到化合物 H4，产率为 76%。

Head H7 的制备



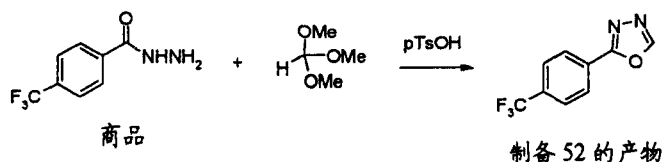
将硫醇(100 mmol)溶于甲醇(170 ml)，冷却至 0°C 并分批加入 I_2 (0.5 mmol)和 NaHCO_3 (2.8 mmol)。得到的混合物在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂，采用硅胶层析纯化残余物，得到化合物 H5，产率 83%。

将二硫化物 H5(70 mmol)溶于甲腈(110 ml)，加入 Cs_2CO_3 (3.5 mmol)，搅拌 10 分钟，随后加入溴衍生物(210 mmol)。回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 7:3)监测反应进行情况。冷却至室温，经 Celite 硅藻土垫过滤，真空浓缩，采用硅胶层析(己烷-己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化残余物，得到化合物 H6，产率为 51%。

将 H6(6 mmol)溶于 THF:乙醇(16:5 ml)，在 0°C 下分次加入 NaBH_4 直到未检出原料。在 0°C 下用 1N HCl 溶液猝灭反应物并加入乙酸乙酯。将 pH 调整至 4。分离两相，用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤，

经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。采用硅胶层析(己烷-己烷/乙酸乙酯 95:5)纯化, 得到 H7, 产率为 99%。

制备 52

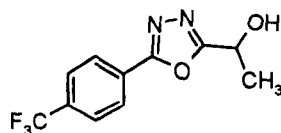


5

在装有标准蒸馏装置的圆底烧瓶中将酰肼(5g)悬浮于原甲酸三甲酯(4.0ml)和对甲苯磺酸一水合物(47mg)中。加热至 90℃ 直到观察到沉淀形成, 随后加热至 120℃。蒸除甲醇, 得到黄色油状物。将该黄色油状物溶于乙酸乙酯并用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。采用硅胶柱色谱纯化粗产物(己烷/乙酸乙酯 9:1-7:3), 得到白色固体状的制备 52 的产物(95%)。

10

制备 53

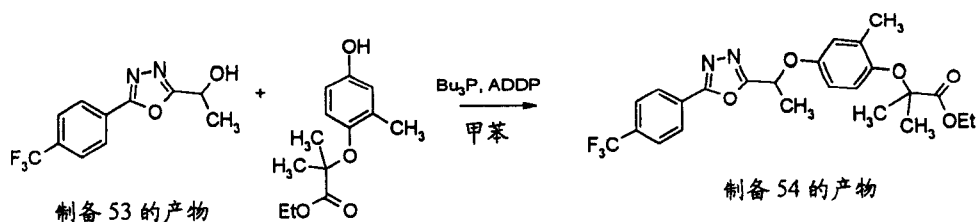


15

在氮气气氛下往冷却至 -78℃ 的制备 52 的产物(500mg)的 THF(20 ml)溶液中滴加 nBuLi(1.51ml, 1.7M 的戊烷溶液)。40 分钟后, 加入 MgBr₂·乙醚(10 mmol), 将冷却浴升温至 -45℃, 在 -45℃ 下将得到的浆状物再搅拌 1.5 小时, 加入乙醛(0.157ml)的 THF(10 ml)溶液, 将反应温度升至 -20℃ 并在该温度下再搅拌 2.5 小时。用氯化铵溶液猝灭粗物质并加入乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取两次。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化粗产物, 得到制备 53 的产物(22%)。

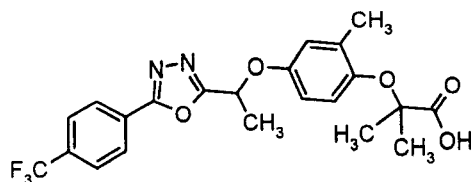
20

制备 54



Mitsunobu 反应：在 0℃ 下往已经脱气数次的制备 53 的产物 (24mg) 与酚 (26.5mg) 的甲苯 (2ml) 溶液中加入 Bu₃P (0.035ml) 和 ADDP (35mg)。在室温下将该混合物搅拌过夜。真空除去溶剂，残余物与乙醚一起研磨，滤除得到的沉淀。用 2N NaOH 溶液洗涤滤液，用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用硅胶层析 (己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15) 纯化粗产物，得到制备 54 的产物 (55%)。

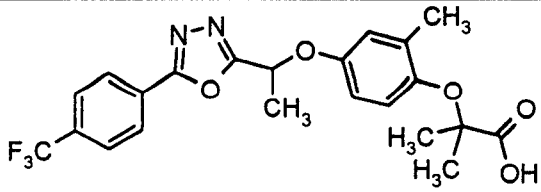
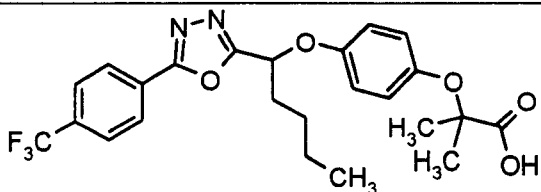
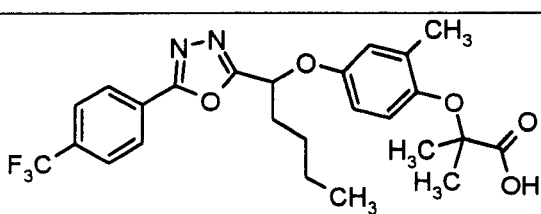
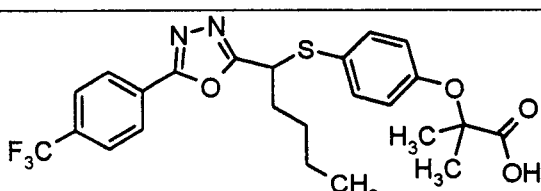
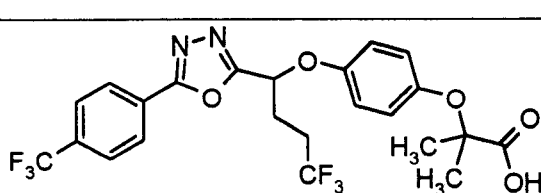
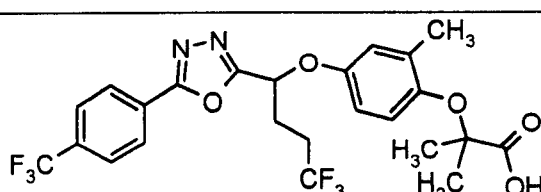
10 实施例 77

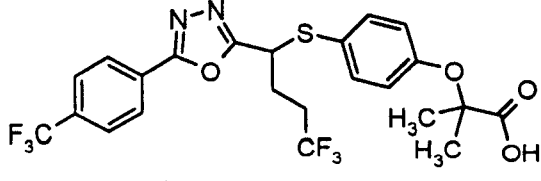
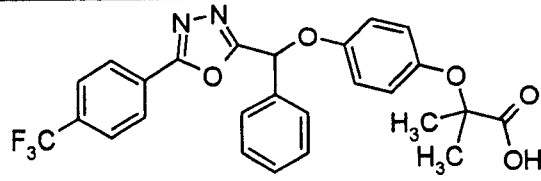


往制备 54 的产物 (24mg) 的乙醇/THF 混合物 (1:1) (4ml) 溶液加入 2N KOH 溶液 (1.5 ml)，在室温下将该混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水，加入 1N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相，水层用乙酸乙酯萃取两次，用水、盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。采用硅胶层析 (己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15) 纯化粗产物，得到实施例 77 的产物 (90%)。

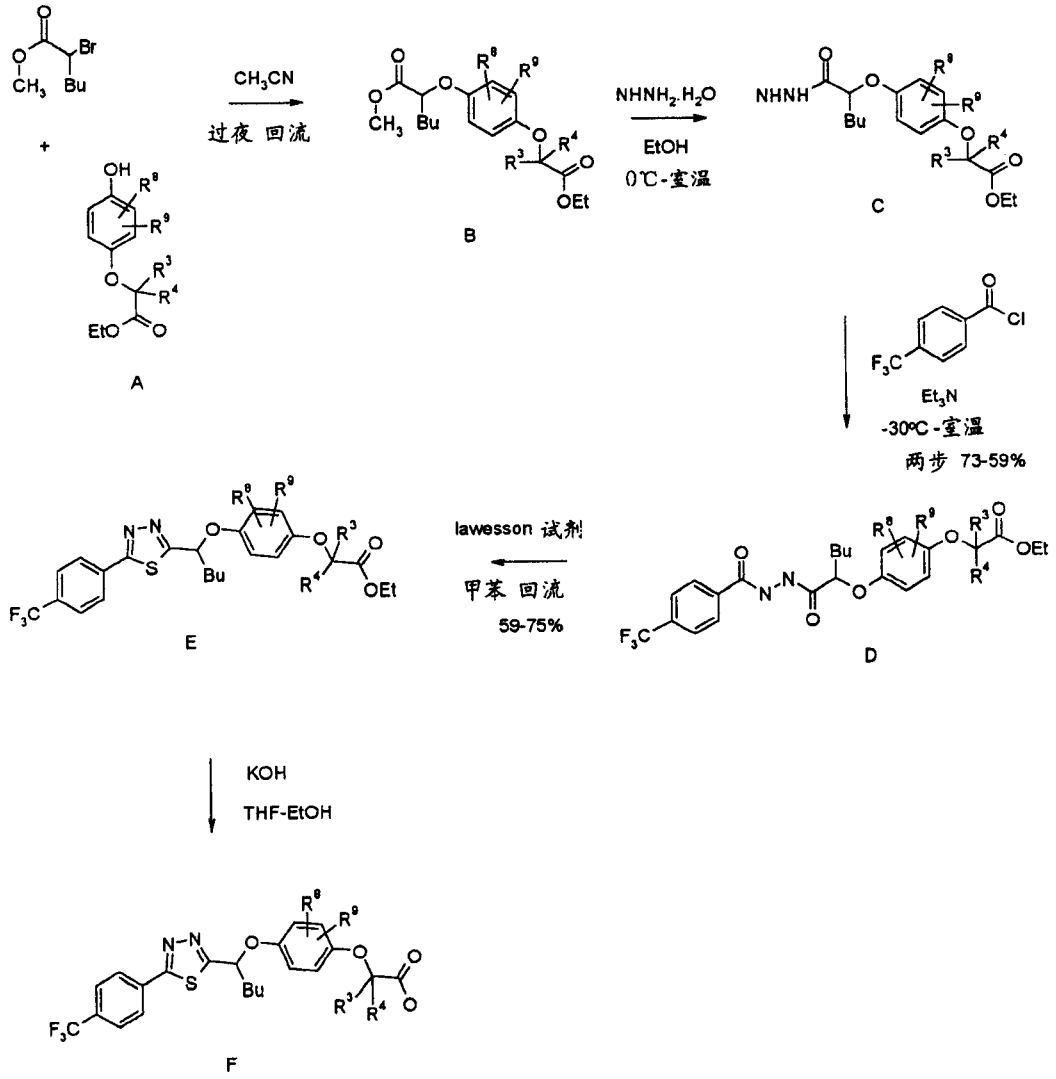
按照与制备实施例 77 类似的方法制备实施例 78、81、84、85 和 88-90 的产物。

20

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
77	 外消旋	451
78	 外消旋	478.5
81	 外消旋	492.5
84	 外消旋	494.5
85	 外消旋	518.4
88	 外消旋	532.4

89	 外消旋	534.5
90	 外消旋	512.5

流程 12



流程 12 的通用方法

往酚 A(10 mmol)与碳酸钾在甲腈(10 ml)中的悬浮液中加入市售的酯原料(10 mmol)。将混合物回流过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 9:1)监测反应进行情况。冷却、经 Celite 硅藻土垫过滤并真空除去溶剂。
5 采用硅胶层析(己烷-己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗产物, 得到流程 12 式 B 化合物。

将甲酯 B(10 mmol)溶于乙醇(12.5 ml)。随后加入一水合肼(40 mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC 监测反应进行情况(己烷/乙酸乙酯 9:1)。真空除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯并用水
10 洗涤。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。粗产物无需纯化直接使用。

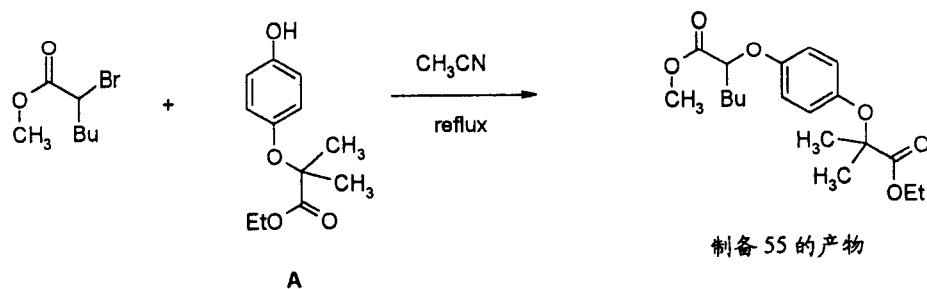
将酰肼 C(10 mmol)溶于 THF(25 ml)。随后在 0℃ 下加入三乙胺, 将所得溶液搅拌 5 分钟, 随后在 -30℃ 下滴加酰氯(11 mmol)。在该温度下搅拌混合物 45 分钟, 随后在室温下搅拌过夜。采用 HPLC 和 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监视反应的进行情况。用水猝灭该粗产物,
15 加入乙酸乙酯。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1-7.3)纯化粗产物, 得到流程 12 式 D 化合物。

将化合物 D(10 mmol)溶于甲苯(100 ml), 加入 Lawesson 试剂(20.0 mmol)。将混合物回流 4 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。真空除去溶剂。采用硅胶层析(己烷-己烷/乙酸乙酯 85:15)
20 纯化残余物, 得到流程 12 式 E 化合物。

往噻二唑 E(1.0 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(40 ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)和 HPLC 监测反应进行情况。加入乙酸乙酯和水, 加入 6N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相, 水层用乙酸乙酯萃取两次, 用水、盐水洗涤有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空干燥。
25 采用 ISCO(己烷-TFA 0.05%/丙酮 9:1-85:15)纯化粗产物, 得到流程 12 的酸 F。

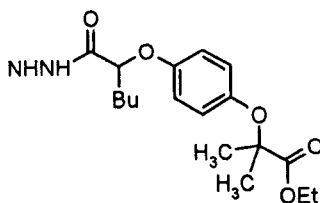
实施例 91 的实验方法

制备 55



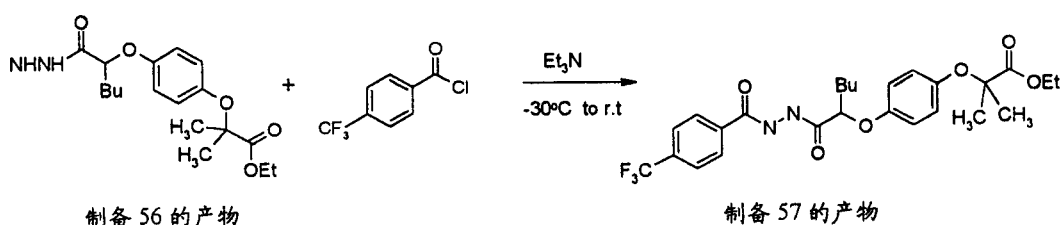
往酚 A(224mg)与碳酸钾在甲腈(10 ml)中的悬浮液中加入市售原料(167mg)。将混合物回流过夜。冷却，经 Celite 硅藻土垫过滤并真空除去溶剂。采用硅胶层析纯化粗产物(己烷-己烷/乙酸乙酯 9:1)，得到制备 55 的产物，产率 95%。

制备 56



将制备 55 的产物(300mg)溶于乙醇(12.5 ml)。随后加入一水合肼(190mg)。在室温下将该混合物搅拌过夜。真空除去溶剂，将残余物溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。粗产物无需进一步纯化直接使用。

制备 57

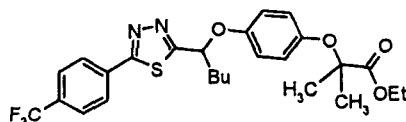


将制备 56 的产物(300mg)溶于 THF(25 ml)。在 0℃下加入三乙胺并将所得溶液搅拌 5 分钟，随后在 -30℃下滴加市售的酰氯

(160mg)。在该温度下将该混合物搅拌 45 分钟，随后在室温下搅拌过夜。用水猝灭粗产物并加入乙酸乙酯。分离有机层，经硫酸镁干燥，真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1-7.3)纯化粗产物，得到制备 57 的产物，两步的产率为 60%。

5

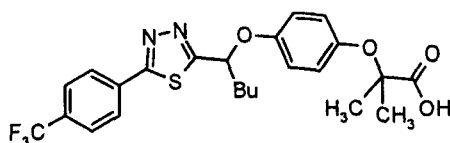
制备 58



将制备 57 的产物(127mg)溶于甲苯(5 ml)并加入 Lawesson 试剂(134mg)。将混合物回流 4 小时。减压除去溶剂，采用硅胶层析(己烷-己烷/乙酸乙酯 85:15)纯化残余物，得到制备 58 的产物，产率 60%。

10

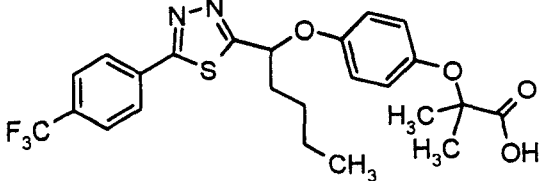
实施例 91

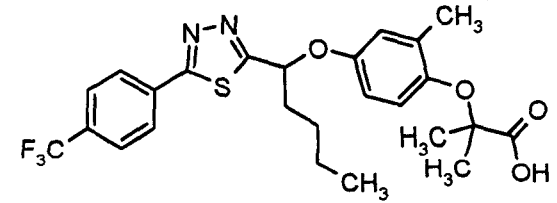


往制备 58 产物(24mg)的乙醇/THF 混合物(1:1)(4ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml)，在室温下将该混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水，加入 1N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相，用乙酸乙酯萃取水相两次，有机相用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空干燥。采用硅胶层析纯化粗产物，得到实施例 91 的产物(90%)。

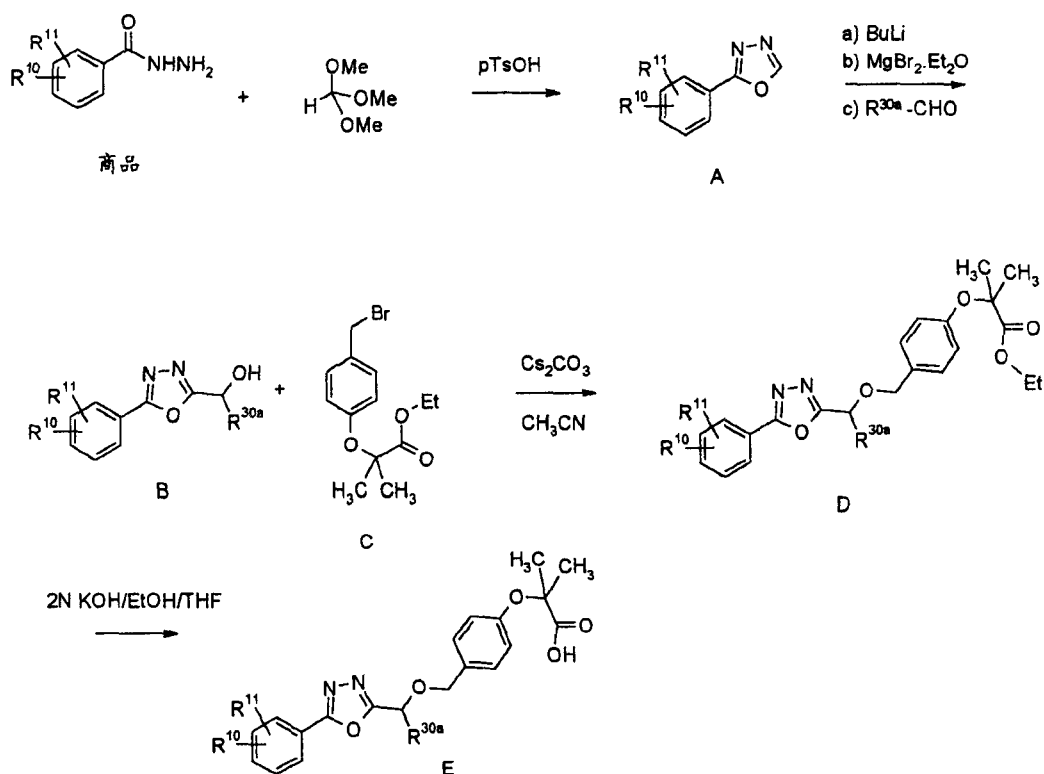
15

使用类似于制备实施例 91 的方法制备实施例 94 的产物。

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
91	 外消旋	494.5

94	 外消旋	508.6
----	---	-------

流程 13



5

流程 13 的实验方法

在装有标准蒸馏装置的圆底烧瓶中加入酰肼(100 mmol)、原甲酸三甲酯(150 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.5 mmol)。加热至 90℃ 直到得到沉淀,随后加热至 120℃。蒸除甲醇后得到油状物。采用 HPLC 和 THC(己烷/乙酸乙酯 1:1)监测反应的进行情况。将该油状物溶于乙酸乙酯,用水、盐水洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1-7:3)纯化粗产物,得到流程 13 式 A 的噁二唑化合物。

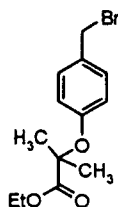
10

在氮气气氛下往冷却至-78℃的噁二唑(10 mmol)的 THF(33 ml)溶液中滴加 nBuLi(1.6M 的己烷溶液, 10 mmol). 40 分钟后, 加入 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{乙醚}$ (10 mmol), 将冷却浴升温至-45℃, 在-45℃下将得到的浆状物再搅拌 1.5 小时。加入醛(9 mmol)的 THF(11 ml)溶液, 将反应温度升至-20℃, 在该温度下再搅拌 2.5 小时。采用 HPLC 和 TLC(己烷/乙酸乙酯 8:2)监测反应的进行情况。用氯化铵溶液猝灭该粗产物并加入乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取两次。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空干燥。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5 -85:15)纯化粗产物, 得到流程 13 式 B 化合物。

往噁二唑 B(1.0 mmol)与溴衍生物 C(1.1 mmol)的甲腈(2.5 ml)溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.3 mmol), 在室温下将所得的混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。经 Celite 硅藻土垫过滤。真空除去溶剂。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化粗产物, 得到流程 13 式 D 化合物。

往噁二唑 D(1.0 mmol)的乙醇/THF 混合物(1:1)(40 ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml), 在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)和 HPLC 监测反应进行情况。加入乙酸乙酯和水, 加入 6N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相, 用乙酸乙酯萃取水相两次, 有机相用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空干燥。采用 ISCO(己烷-TFA 0.05%/丙酮 9:1-85:15)纯化粗产物, 得到流程 13 的酸 E。

溴衍生物的制备



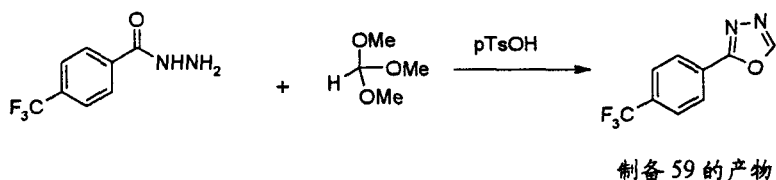
Head H9 的制备

将酚(154 mmol)溶于乙醇(513 ml), 加入碳酸钾(600 mmol)和硫酸镁, 随后加入溴衍生物(231 mmol)。将得到的混合物回流过夜。冷却, 经 Celite 硅藻土垫过滤, 真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 8:2)纯化, 得到化合物 H8, 产率 53%。

在 0℃ 下将 H8(13 mmol)溶于二氯甲烷(130 ml), 分批加入 CBr₄, 随后分批加入 PPh₃。在 0℃ 下将混合物搅拌 2 小时。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 4:1)监测反应进行情况。除去溶剂。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化, 得到 H9, 产率 95%。

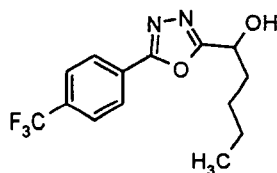
实施例 97 的实验方法

制备 59



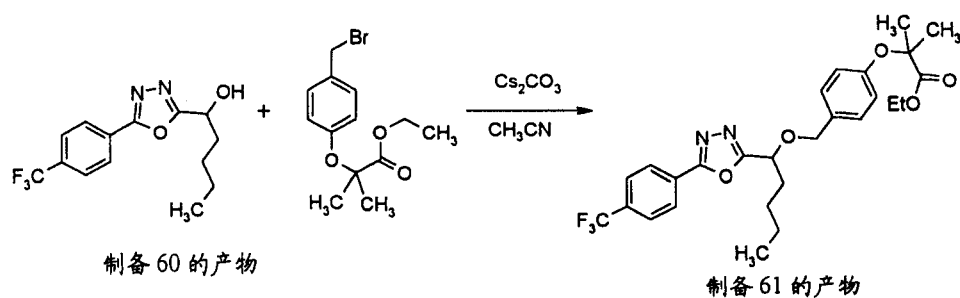
在装有标准蒸馏装置的圆底烧瓶中将酰肼(5g)悬浮于原甲酸三甲酯(4.0ml)和对甲苯磺酸一水合物(47mg)中。加热至 90℃ 直到观察到沉淀形成, 随后加热至 120℃。蒸除甲醇得到黄色油状物。将所述黄色油状物溶于乙酸乙酯并用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 9:1-7:3)纯化粗产物, 得到白色固体状的制备 59 的产物(95%)。

制备 60



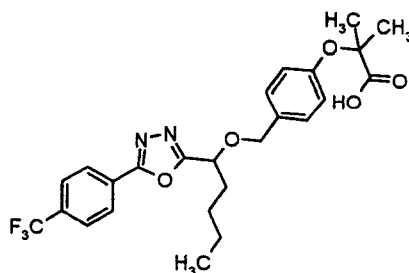
在氮气气氛下往冷却至 -78°C 的噁二唑(500mg)的 THF(20 ml)溶液中滴加 nBuLi(1.51ml, 1.7M 的戊烷溶液)。40 分钟后, 加入 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{乙醚}$ (10 mmol), 将冷却浴升温至 -45°C , 在 -45°C 下将所得的浆状物继续搅拌 1.5 小时。加入丁醛(0.157ml)的 THF(10 ml)溶液。将反应温度升至 -20°C 并在该温度下继续搅拌 2.5 小时。用氯化铵溶液猝灭该粗产物并加入乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取两次。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空干燥。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化粗产物, 得到制备 60 的产物(25%)。

制备 61



往制备 60 的产物(80mg)和溴衍生物(217mg)的甲腈(5 ml)溶液中加入 Cs_2CO_3 (213mg), 在室温下将得到的混合物搅拌过夜。经 Celite 硅藻土垫过滤。真空除去溶剂。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5-85:15)纯化, 得到制备 61 的产物, 产率 90%。

实施例 97

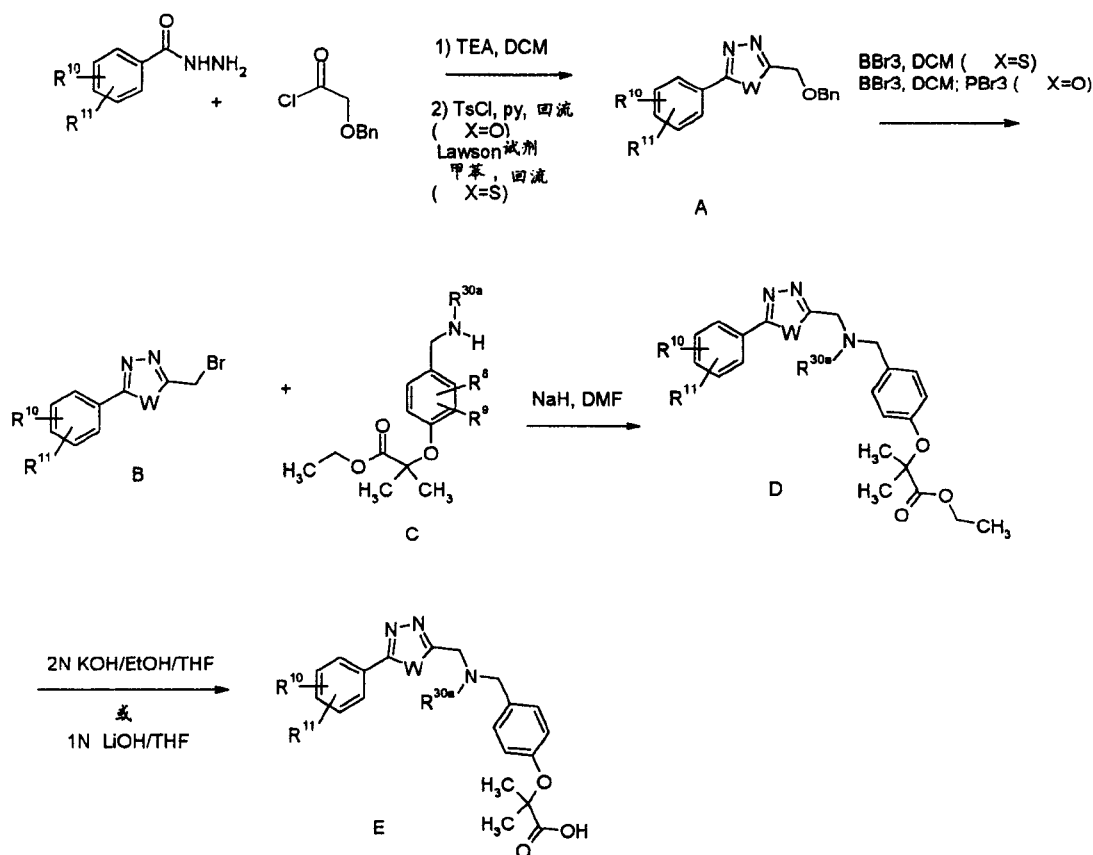


5 往制备 61 的产物(24mg)的乙醇/THF 混合物(1:1)(4ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml), 在室温下将该混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水, 加入 1N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相, 用乙酸乙酯萃取水相两次, 有机相用水、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空干燥。采用硅胶层析纯化粗产物, 得到实施例 97 的产物(85%)。

采用类似于制备实施例 97 的方法制备实施例 100 的产物。

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
97	外消旋	492.5
100	外消旋	512.5

流程 14



流程 14 的实验方法

5 对于 W = O:

市售可得的酰肼(1 当量)在 DCM 中制成浆状物, 随后依次加入酰氯(1.1 当量)和三乙胺(2 当量)。在氮气气氛和室温下搅拌 12 小时。随后用 1N HCl 猝灭反应并用 DCM 萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。用乙酸乙酯重结晶得到的固体。

10 将该物质溶于吡啶并加入甲苯磺酰氯(1.5 当量), 将混合物回流 18 小时。将反应物冷却, 用乙酸乙酯稀释并用 1N HCl、饱和碳酸氢盐和水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用柱色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物, 得到流程 14 式 A 化合物。

15 将该物质溶于 DCM 并冷却至 0℃, 在 10 分钟内加入 BBr₃(3 当量)。在 2 小时内让反应物升至室温。用乙酸乙酯稀释反应物, 用饱

和碳酸氢盐和 1N HCl 洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。

将所得固体溶于 DCM 中并加入 PBr₃(1.2 当量)。在室温下搅拌该混合物 2 小时,用水洗涤,有机层经硫酸镁干燥并蒸发,得到流程 14 式 B 化合物,该化合物无需纯化直接使用。

5 对于 W = S:

酰肼(1 当量)在 DCM 中制成浆状物,随后依次加入酰氯(1.1 当量)和三乙胺(2 当量)。在氮气气氛和室温下搅拌 12 小时。随后用 1N HCl 猝灭反应物并用 DCM 萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。在乙酸乙酯中重结晶该固体。

10 将该物质溶于吡啶并加入甲苯磺酰氯(1.5 当量),将混合物回流 18 小时。将反应物冷却,用乙酸乙酯稀释并用 1N HCl、饱和碳酸氢盐和水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用柱色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到流程 14 式 A 化合物。

15 将该物质溶于 DCM 并冷却至 0℃,在 10 分钟内加入 BBr₃(3 当量)。在 2 小时内让反应物升至室温。用乙酸乙酯稀释反应物,用饱和碳酸氢盐和 1N HCl 洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。

化合物 D 的合成:

20 将适合的胺 headpiece(式 C 的化合物)溶于 DMF 并冷却至 0℃。往其中加入 NaH(1 当量)并搅拌 30 分钟。加入化合物 B(0.9 当量)并让该反应物缓慢升至室温。在原料完全消耗后,用饱和氯化铵猝灭反应物并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用柱层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到流程 14 式 D 的化合物。

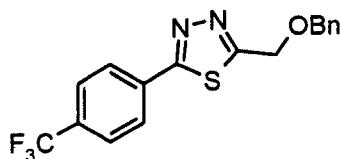
25 化合物 E 的合成:

往式 D 化合物(1.0 mmol)的甲醇/THF 混合物(1:1)(40 ml)溶液中加入 1N NaOH 溶液(1.5 ml),在室温下将该混合物搅拌过夜。用 TLC(己烷/乙酸乙酯 1:1)和 HPLC 监测反应进行情况。加入乙酸乙酯和水。

加入 1N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相，用乙酸乙酯萃取水相两次，有机相用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空干燥。采用柱层析(30%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到产物 E。

5 实施例 104 的实验方法

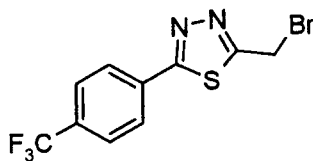
制备 62



4-三氟甲基苯甲酰肼(benzhydrazine)(1g)在 DCM(25ml)中制成浆状物，往该混合物中加入苄氧基乙酰氯(0.837ml)，随后加入三乙胺(1.37ml)。在氮气气氛室温下搅拌 12 小时。随后用 1N HCl 猝灭反应，用 DCM 萃取。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。在乙酸乙酯中重结晶固体(93%)。

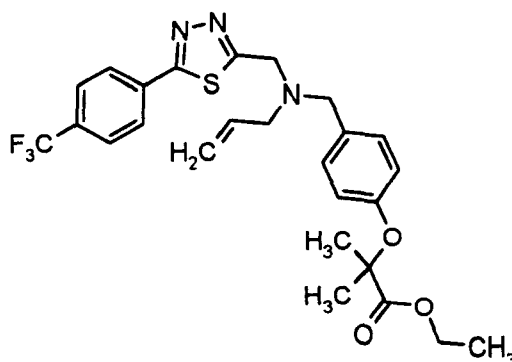
将该物质溶于甲苯并加入 Lawsen 试剂(3g)，将该混合物回流 18 小时。随后，冷却该反应并用乙酸乙酯稀释，用 1N HCl、饱和碳酸氢盐和水洗涤。有机层经硫酸镁干燥并蒸发。采用柱色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化该残余物，得到浅黄色固体状的制备 62 的产物(80%)。

制备 63



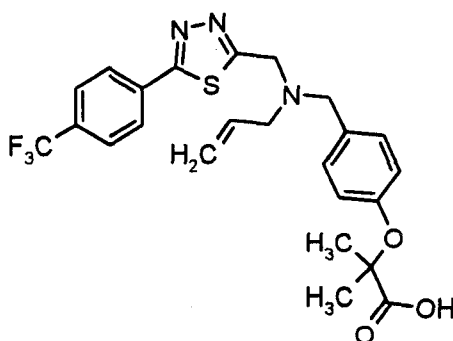
将制备 62 的产物(100mg)溶于 DCM(5ml)并冷却至 0℃。在 10 分钟内往混合物中加入 BBr₃(0.788ml)。在 2 小时内让反应物升至室温。用乙酸乙酯稀释反应物并用饱和碳酸氢盐和 1N HCl 洗涤。有机相经硫酸镁干燥并蒸发，得到灰白色固体状的制备 63 的产物(98%)。

制备 64



5 将 headpiece(429mg)溶于乙腈(20ml)并冷却至 0℃。往所得混合物中加入 CsCO₃(1g)和制备 63 的产物(500mg)，随后让反应物缓慢升至室温。原料完全消耗后，用饱和氯化铵猝灭反应物并用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥并蒸发。采用柱层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物，得到制备 64 的产物(62%)。

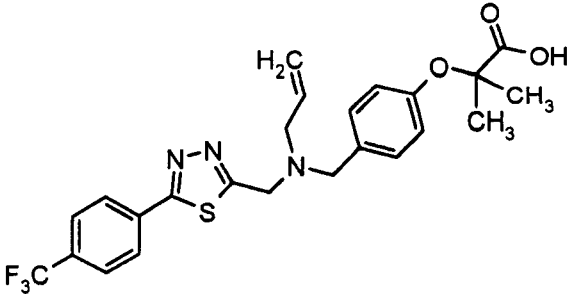
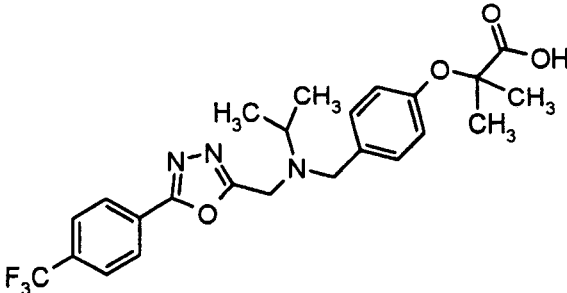
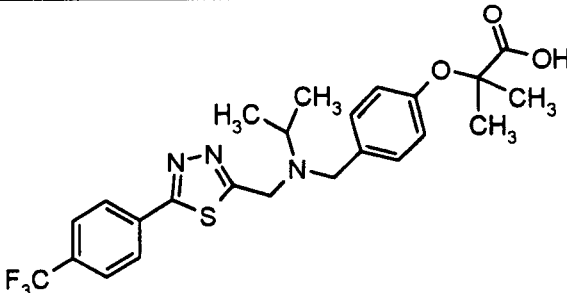
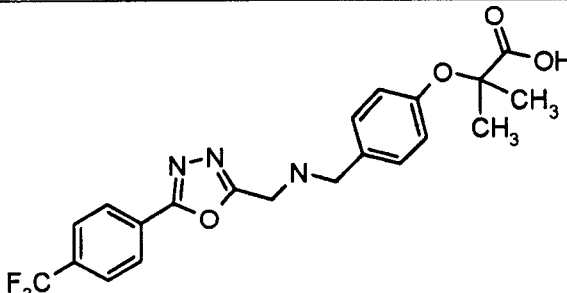
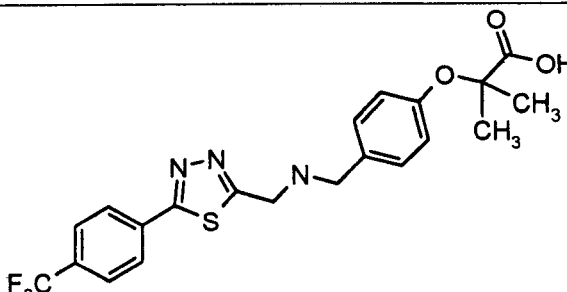
实施例 104

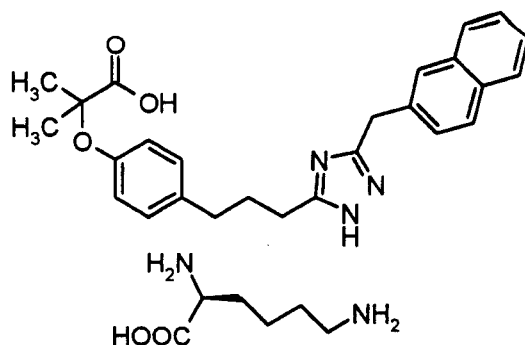


10

往制备 64 的产物(24mg)的乙醇/THF 混合物(1:1)(4ml)溶液中加入 2N KOH 溶液(1.5 ml)，在室温下将该混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水，加入 1N HCl 溶液将 pH 调节至 6。分离两相，用乙酸乙酯萃取水相两次，有机相用水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。采用硅胶层析(己烷/乙酸乙酯 95:5 -85:15)纯化粗产物，
15 得到实施例 104 的产物(80%)。

采用类似于制备实施例 104 的方法制备实施例 105-112 的产物。

实施例	结构	LC/MS [M + 1]
104		492
105		476
106		492
107		452
108		450

实施例 113**实施例 3C 化合物的赖氨酸盐**

往装有 203 mg 实施例 3c 的小瓶中加入 7 ml 甲醇，加热至约 60
 5 ℃。随后加入 0.5 ml L-赖氨酸(在水中，1 摩尔等量)。冷却至室温。
 在氮气气氛下蒸发至干。加入 7 ml 异丙醇后得到固体悬浮液。将小
 瓶加热至约 80℃，加入水直到溶解(总计 2 ml)。让小瓶冷却至室温
 过夜，真空过滤分离固体。熔点：起始温度(Thermal: Onset) 227.8
 °C

实施例 114

将实施例 3C 的化合物(2.00 g, 0.00455 m)在 20.0 ml IPA 中制成
 浆状物并加热至 70℃。将热的混浊/雾状溶液过滤并用 1.5 ml IPA 洗
 涤，将得到的滤液加热至 70℃。在另一个容器中，将 L-赖氨酸(681 mg,
 15 0.00466 m, 1.0 当量; Aldrich 97%)在水(2.00 ml)中制成浆状物，在 50
 °C 的水浴中短暂加热溶解为澄清的溶液。在 70℃、35 分钟内往游离
 酸溶液中滴加 L-赖氨酸溶液。在 70℃ 下将该粘稠、浆状物继续搅拌
 5 小时，随后停止加热，让其冷至室温 1 小时。得到的浆状物在冰浴
 中继续冷却 1 小时，过滤，用冷 IPA 清洗，真空/40℃干燥过夜，得
 20 到白色晶体状的实施例 3C 产物的 L-赖氨酸盐(2.44 g, 产率 91%重
 量)。熔点 227.6℃

实施例 115

将实施例 114 的产物(0.50 g, 0.00087 m)在甲醇(13 ml)和水(3.0 ml)中制成浆状物并加热至 60℃。真空浓缩该溶液, 除去约 6.0 g 溶剂。在 60℃下加热该溶液并在 10 分钟内滴加 IPA(10 ml), 在加入过程中保持温度为 60℃。再次浓缩溶液, 除去约 8.4 g 溶剂。随后在 60℃、10 分钟内滴加 IPA(10 ml)。真空浓缩该浆状物, 除去约 4.9 g 溶剂, 在 5 分钟内加入最后量的 IPA(5 ml)(热)。在 60℃下短暂加热浆状物, 让其冷却至室温, 随后在冰浴中冷却 1 小时。过滤, 用 IPA 清洗, 在 40℃下真空干燥过夜, 得到白色晶体产物(404 mg; HPLC: 以面积计算的产率为 97.4 %, 以重量计算的产率为 81%, HPLC: 以面积计算的校正产率为 86.6%)。熔点: 起始温度 220.19℃

实施例 116

将实施例 3C 的产物的盐酸盐(2.00 g, 0.0043 m)(可使用游离碱形式)在水(15 ml)、二氯甲烷(15 ml)和甲醇(5 ml)中制成浆状物。加入 5N NaOH(1.80 ml, 2.1 当量)直到 pH=11。分离各层, 用另外的二氯甲烷(15 ml)萃取水层。合并并丢弃有机层。往水相中加入新鲜的二氯甲烷(15 ml), 随后在剧烈搅拌下加入 1N HCl(15 ml)。分离各层, 用额外的二氯甲烷(15 ml)萃取水层并合并有机层。往混浊的有机层中加入乙酸乙酯(5 ml)和甲醇(5 ml)以防止盐酸盐过早结晶, 随后用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 清洗并真空浓缩, 得到 11 g 乳白色溶液。用原料作为晶种使该溶液结晶, 在室温下搅拌使得产物结晶。过滤并用二氯甲烷清洗, 随后真空/室温干燥过夜, 得到白色双折射固体(669 mg, 以重量计算的产率为 33%, 经 HPLC 校正的产率为 38%, HPLC: 以面积计算的纯度为 98.1%)。熔点: 起始温度 162.44℃

外消旋混合物的分离

实施例的外消旋混合物的各异构体通过 HPLC 分离。

外消旋 实施例	HPLC 条件	保留时间 (分钟) 异构体 1 实施例	保留时间 (分钟) 异构体 2 实施例
68	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/IPA(B) 梯度 -20 至 60% B, 15 分钟	6.7 实施例 69	9.0 实施例 70
71	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/IPA(B) 梯度 -20 至 60% B, 15 分钟	9.9 实施例 72	17.1 实施例 73
78	Chiralpak AD(250 x 20mm), 己烷(A)/ IPA(B) 70/30 等度模式	7.2 实施例 79	11.4 实施例 80
81	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/IPA(B) 75/25 等度模式	8.1 实施例 82	10.4 实施例 83
85	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/IPA(B) 75/25 等度模式	7.2 实施例 86	12.3 实施例 87
91	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/Ethanol(B) 75/25 梯度模式	11.5 实施例 92	18.1 实施例 93
94	Chiralpak AD(250 x 20mm), 己烷 (A)/IPA(B) 70/30 等度模式	10.5 实施例 95	15.5 实施例 96
97	Chiralpak AD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/ IPA(B) 95/5 等度模式	15.7 实施例 98	18.7 实施例 99
100	Chiralpak OD(250 x 4.6mm), 己烷- TFA(0.05%)(A)/ IPA(B) 75/25 等度模式	8.7 实施例 101	11.3 实施例 102

生物测定

结合与共转染实验

· 通过下述方法测定化合物调节 PPAR α 受体的体外效力。使用 SPA 技术，用 PPAR 受体进行 DNA-依赖性结合(ABCD 结合)。使用氚标记的 PPAR α 激动剂作为放射性配体以用本发明化合物产生置换曲线和得到 IC₅₀ 值。共转染测定是在 CV-1 细胞中进行的。报道质粒含有酰基 CoA 氧化酶(AOX) PPRE 和虫萤光素酶报道 cDNA 的上游 TK 促进子。使用含有 CMV 促进子的质粒组成性地表达合适的 PPAR。

对于 PPAR α ，CV-1 细胞中的内源性 PPAR γ 的干扰是个问题。为了消除这样的干扰，使用这样的 GAL4 嵌合系统，其中转染的 PPAR 的 DNA 结合域被 GAL4 的 DNA 结合域替代，并且使用 GAL4 应答元件来代替 AOX PPRE。测定相对于 PPAR α 激动剂参照分子的共转染效力。通过计算机拟合浓度-应答曲线，或者在某些情况下在一个高的激动剂浓度下(10 μ M)测定效力。

进行这些实验来评价本发明化合物结合和/或激活各种核转录因子，特别是 huPPAR α (“hu”是指“人”)的能力。这些实验提供了关于本发明化合物的效力和选择性的体外数据。此外，将本发明化合物的结合和共转染数据与作用 huPPAR α 的市售化合物的相应数据进行比较。

特别可用于调节 PPAR 受体的本发明化合物的结合和共转染效力值分别 ≤ 100 nM 和 $\geq 50\%$ 。

在 HuapoAI 转基因小鼠中评价甘油三酯减少和 HDL 胆固醇增加

研究了本发明化合物对人 apoAI 小鼠中的 HDL 和甘油三酯水平的作用。对于每种测试化合物，让 7-8 周龄的人 apoAI 转基因雄性小鼠(C57BL/6-tgn (apoal) lrb, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)在单独的笼子中适应新环境 2 周，期间给它们提供可自由摄取的标准食物(Purina 5001)和水。适应新环境后，称重小鼠和食物，按照体重随

机分配到测试组($n = 5$)中。使用 29 规格、1-1/2 英寸弯曲的进料针 (Popper & Sons)通过管饲法每日对小鼠给药, 给药 8 天。用于对照、测试化合物和阳性对照(非诺贝特 100mg/kg)的溶媒是含有 0.25%吐温 80 (w/v)的 1%羧甲基纤维素(w/v)。所有小鼠每天都是在早晨 6-8 点
5 给药, 给药体积是 0.2 ml。在结束之前, 称重动物和食物, 计算体重改变和食物摄取量。最后一次给药 3 小时后, 用二氧化碳将小鼠安乐死, 通过心脏穿刺取血(0.5-1.0 ml)。处死后, 将肝脏、心脏和附睾脂肪切下来, 并称重。让血样凝结, 通过离心从血液中分离出血清。

使用市售试剂(例如得自 Sigma #339-1000 和 Roche #450061, 分别用于测定甘油三酯和胆固醇), 通过比色法测定胆固醇和甘油三酯。
10 由公开文献(McGowan M. W.等人, Clin Chem 29:538-542,1983; Allain C. C.等人, Clin Chem 20:470-475,1974)对方法作些改进。使用 200 μ l 试剂以一式两份的方式测定甘油三酯和总胆固醇的市售标准样品、市售质量对照血浆和样本。将另一等分试样的样本加到含有 200 μ l
15 水的孔中, 以给每一样本提供空白对照。将培养板在平板震动器上于室温培养, 分别在 500 nm 和 540 nm 读取关于总胆固醇和甘油三酯的吸收度。阳性对照的值总是在预期范围内, 样本的变异系数低于 10%。为了将测定间变异减至最小, 实验的所有样本同时测定。

分离出血清脂蛋白, 通过偶联到在线检测系统上的快速蛋白液相色谱法(FPLC)定量测定胆固醇。将样本施加到 Superose 6 HR 尺寸排阻柱(Amersham Pharmacia Biotech)上, 用磷酸盐缓冲盐水-EDTA 以 0.5 ml/分钟的速度洗脱。将胆固醇试剂(Roche Diagnostics Chol/HP 704036)以 0.16 ml/分钟的速度与柱流出物经由 T-连接混合, 让该混
20 合物流经浸在 37°C 水浴的 15 m $\times$ 0.5 mm id 结合管道反应器。在液体
25 流中在 505 nm 监测在胆固醇存在下产生的有色产物, 并将监测器中的模拟电压转化成用于收集和分析的数字信号。将相应于胆固醇浓度改变的电压改变对时间绘图, 使用 Perkin Elmer Turbochrome 软件计算相应于极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂

蛋白(HDL)的洗脱的曲线下面积。

将施用本发明化合物的小鼠中的甘油三酯血清水平与接受溶媒的小鼠进行比较，以鉴定可用于降低甘油三酯的化合物。一般情况下，施用 30 mg/kg 的剂量后，与对照相比，甘油三酯下降大于或等于 30%(百分之三十)，表明化合物可特别用于降低甘油三酯水平。

将接受本发明化合物的小鼠中的 HDL 血清水平的增加百分比与接受溶媒的小鼠进行比较，以鉴定可特别用于提高 HDL 水平的本发明化合物。一般情况下，施用 30 mg/kg 的剂量后，HDL 水平增加大于或等于 25%(百分之二十五)，表明化合物可特别用于增加 HDL 水平。

选择既能降低甘油三酯水平，又能增加 HDL 水平的本发明化合物可是特别理想的。然而，能降低甘油三酯水平或增加 HDL 水平的化合物也符合要求。

15 评价 db/db 小鼠中的葡萄糖水平

测定给雄性 db/db 小鼠施用不同剂量水平的不同的本发明化合物和 PPAR γ 激动剂 rosiglitazone (BRL49653)或 PPAR α 激动剂非诺贝特和对照物对血糖的影响。

将 5 周龄雄性糖尿病(db/db)小鼠[例如 C57BlKs/j-m +/+ Lepr (db), Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME]或瘦的 littermates 以每个笼子 6 只的比例饲养，让它们一直能获得食物和水。适应新环境 2 周后，通过耳朵切迹标记确定小鼠的身份，称重，并经由尾静脉采血来测定初始葡萄糖水平。通过下述方法从未禁食的动物采集血液(100 μ l)：将每只小鼠包在手巾中，用解剖刀切开尾巴的末梢，将血液从尾巴挤到肝素化的毛细管中。用凝胶分离器将血液排放到肝素化的微容器内，并保持在冰上。在 4 $^{\circ}$ C 离心后获得了血浆，立即测定葡萄糖。当测定所有样本中的葡萄糖和甘油三酯时，将剩余血浆冷冻直至实验完成。根据初始葡萄糖水平和体重将动物分组。从接下来的第二

天早晨开始, 通过管饲法每天对动物给药, 给药 7 天。治疗是用测试化合物(30 mg/kg)、阳性对照剂(30 mg/kg)或溶媒[1%羧甲基纤维素(w/v)/0.25%吐温 80 (w/v); 0.3 ml/小鼠]进行的。在第 7 天, 给药 3 小时后, 将小鼠称重并采血(尾静脉)。第 7 次给药 24 小时后(即第 8 天), 再次对动物采血(尾静脉)。测定在第 0、7 和 8 天得自清醒动物的样本的葡萄糖。采血 24 小时后, 称重动物, 并进行最后一次给药。在第 8 天给药 3 小时后, 通过吸入异氟烷将动物麻醉, 并经由心脏穿刺获得血液(0.5-0.7 ml)。将全血转移到血清分离器管中, 用冰冷却并让其凝结。在 4℃离心后获得血清, 冷冻直至分析化合物水平。通过颈脱臼处死后, 切下肝脏、心脏和附睾脂肪块并称重。

使用市售试剂, 通过比色法测定葡萄糖。依据生产商的说明, 由公开的文献(McGowan, M. W., Artiss, J. D., Strandbergh, D. R. & Zak, B. Clin Chem, 20:470-5 (1974)和 Keston, A. 葡萄糖的特异性比色酶分析试剂. Abstract of papers 129th Meeting ACS, 31C (1956))对方法作些改进; 并且根据每摩尔被分析物所释放的过氧化氢的摩尔数, 与 Trinder 首先描述的显色反应结合起来(Trinder, P. 使用具有另一氧受体的葡萄糖氧化酶测定血液中的葡萄糖. Ann Clin Biochem, 6: 24 (1969))。所产生的染料的吸收度与样本中的被分析物线性相关。在我们的实验室中对该测定作进一步改变以用于 96 孔格式中。使用 200 μ l 试剂以一式两份的方式测定葡萄糖的市售标准样品、市售质量对照血浆和样本(2 或 5 μ l/孔)。将另一等分试样的样本吸移到第 3 个孔中, 在 200 μ l 水中稀释, 以给每一样本提供空白对照。将培养板在平板震动器(DPC Micormix 5)上于室温培养 18 分钟以测定葡萄糖, 在平板读数器上在 500 nm 读取吸收度。将样本吸收度与标准曲线作比较(对于葡萄糖是 100-800)。质量对照样本的值总是在预期范围内, 样本的变异系数低于 10%。为了将测定间变异减至最小, 实验的所有样本同时测定。

评价本发明化合物对 A^y 小鼠体重、脂肪质量、葡萄糖和胰岛素水平的影响

雌性 A^y 小鼠

将雌性 A^y 小鼠单独饲养, 保持在标准条件下(22℃, 12 小时光照: 黑暗循环), 在整个实验期间让其能自由摄取食物和水。在 20 周龄时, 根据体重和如通过 DEXA 扫描所估计的身体脂肪含量将小鼠随机分配到溶媒对照组和治疗组中(N=6)。然后在开始光照循环后 1 小时(例如早晨 7 点)通过管饲法给予小鼠溶媒或本发明化合物(50 mg/kg), 给药 18 天。在实验期间每天测定体重。在第 14 天, 将小鼠保持在单独的代谢室中, 以进行能量消耗和燃料利用的间接量热法评估。在第 18 天, 再次对小鼠进行 DEXA 扫描以测定治疗后的身体组成。

评价口服给药化合物 18 天后在体重、脂肪质量和瘦肉质量方面的结果, 并鉴定哪些本发明化合物可特别用于保持理想体重和/或提高所需的瘦肉与脂肪质量比例。

间接量热法测定表明, 在黑暗循环期间, 在治疗的动物中呼吸商(RQ)有显著下降[0.864 ± 0.013 (对照) vs. 0.803 ± 0.007 (治疗); $p < 0.001$]. RQ 下降是在动物活动(黑暗)循环期间脂肪利用增加的指示。此外, 治疗的动物表现出显著高于对照动物的能量消耗速度, 这表明本发明的化合物是特别符合要求。

雄性 KK/A^y 小鼠

将雄性 KK/A^y 小鼠单独饲养, 保持在标准条件下(22℃, 12 小时光照: 黑暗循环), 在整个实验期间让其能自由摄取食物和水。在 20 周龄时, 根据血浆葡萄糖水平将小鼠随机分配到溶媒对照组和治疗组中。然后在开始光照循环后 1 小时(早晨 7 点)通过管饲法给小鼠施用溶媒或本发明化合物(30 mg/kg), 给药 14 天。在第 14 天测定血浆葡萄糖、甘油三酯和胰岛素水平。

评价口服施用化合物 14 天在血浆葡萄糖、甘油三酯和胰岛素方

面的结果,以鉴定出可能特别理想的本发明化合物。

证明降低 LDL-胆固醇、总胆固醇和甘油三酯的作用的方法

在使用前,给重 80-120 g 的雄性叙利亚仓鼠(Harlan Sprague
5 Dawley)提供高脂肪的富含胆固醇的饮食 2-3 周。在实验期间让动物
自由摄取食物和水。在这些条件下,仓鼠变得血胆固醇过多,表现出
180-280 mg/dl 的血浆胆固醇水平(喂养正常食物的仓鼠的总血浆胆
固醇水平为 100-150 mg/dl)。使用 GroupOptimizeV211.xls 程序,根据
其总胆固醇水平将具有高血浆胆固醇(180 mg/dl 及以上)的仓鼠随
10 机分配到治疗组中。

将本发明化合物溶解在含水溶媒(含有 CMC 和吐温 80)中,这样
每只仓鼠每天通过管饲法接受一次约 1 ml 溶液,剂量为 3 和 30 mg/kg
体重。将非诺贝特(Sigma Chemical,在相同载体中制成悬浮液)作为已
知的 α -激动剂对照以 200 mg/kg 的剂量施用,空白对照是单独的溶
15 媒。给药每天在早晨进行,进行 14 天。

定量测定血浆脂质:

在测试的最后一天,给药 2 小时后,在异氟烷麻醉下,从仓鼠
的眶下静脉窦采血(400 μ l)。将血样收集到在冰浴中冷却的肝素化微
离心管中。通过短暂离心从血细胞中分离出血浆样本。通过按照生
20 产商的说明,在 Monarch 装置(Instrumentation Laboratory)上自动进行
的酶测定来确定总胆固醇和甘油三酯。通过下述方法分离出血浆脂
蛋白(VLDL、LDL 和 HDL):将 25 μ l 收集的血浆样本注射到 FPLC
系统中,用磷酸盐缓冲盐水以 0.5 ml/分钟的速度经由保持在室温的
25 Superose 6 HR 10/30 柱(Pharmacia)洗脱。通过将洗脱排放物与
Cholesterol/HP 试剂(例如 Roche Lab System;以 0.12 ml/分钟的速度输
注)在保持在 37 $^{\circ}$ C 的编结反应线圈中进行柱后培养来完成所分离的血
浆的检测和表征。所形成的颜色的强度与胆固醇浓度成比例,并在 505

nm 通过光度法测定。

研究了施用本发明化合物 14 天的作用，这种作用是用相对于载体组 LDL 水平的下降百分比表示的。特别需要的化合物的 LDL 降低效力显著强于非诺贝特。与溶媒相比，将 LDL 降低大于或等于 30%(百分之三十)的本发明化合物可能是特别希望的。

还研究了本发明化合物降低总胆固醇和甘油三酯的作用。将用本发明化合物治疗 14 天后关于总胆固醇和甘油三酯降低的数据与溶媒进行比较，以鉴定出特别理想的化合物。在相同实验条件下，已知对照化合物非诺贝特没有表现出显著效力。

证明 PPAR 调节剂减少血纤蛋白原的作用的方法

Zucker 肥胖大鼠模型：

研究本发明化合物降低血纤蛋白原的作用的活体阶段(Life Phase)是相同化合物抗糖尿病研究的活体阶段操作的一部分。在治疗的最后一天(第 14 天)，将动物置于手术麻醉下，通过心脏穿刺将 ~3ml 血液收集到含有柠檬酸盐缓冲液的注射器中。将血样冷却，在 4℃ 离心以分离出血浆，在进行血纤蛋白原测定之前于 -70℃ 贮藏。

定量测定大鼠血浆血纤蛋白原：

按照生产商的说明，使用由凝聚装置构成的市售测定系统定量测定大鼠血浆血纤蛋白原。大体来说，从每份标本中取 100 μl 血浆，用缓冲液进行 1/20 稀释。将稀释的血浆在 37℃ 培养 240 秒。然后加入 50 微升凝固试剂凝血酶溶液(由仪器生产商以标准浓度提供)。由仪器监测凝固时间——相对于标准样本定量测定的血纤蛋白原浓度的函数。降低血纤蛋白原水平的能力大于溶媒的化合物可能是特别理想的。

本发明化合物还在 Zucker 大鼠中也产生了降低胆固醇和甘油三酯的作用。

证明本发明化合物抗体重增加和抗食欲作用的方法

在 Zucker 肥胖大鼠¹或 ZDF 大鼠²模型中的 14 天实验:

在治疗之前,将年龄和体重差别不大的没有糖尿病的雄性 Zucker 肥胖大鼠(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)或雄性 ZDF 大鼠(Genetic Models, Inc, Indianapolis, IN)适应新环境 1 周。在实验期间,让大鼠能自由摄取标准食物和水。

将本发明的化合物溶解在含水溶媒中,这样每只大鼠每天通过管饲法接受一次约 1 ml 溶液,剂量为 0.1、0.3、1 和 3 mg/kg 体重。将非诺贝特(Sigma Chemical, 制成在同样载体中的悬浮液)——一种已知的 α -激动剂,以 300 mg/kg 的剂量施用,溶媒作为对照。给药在每天早晨进行,给药 14 天。在实验期间,监测体重和食物摄取量。使用该测定,确定本发明化合物使得体重显著下降。

说明 PPAR δ 受体体内活性的方法

该方法具体可用于测定本发明化合物的体内 PPAR δ 受体活化作用,以确定该化合物对于该受体同种型的体外活性明显高于 PPAT γ 同种型。

在使用前至少一周给 8-9 周龄的雄性 PPAR α 小鼠(129s4 SvJae-PPAR α <tm1Gonz> mice; Jackson Laboratories)提供可自由摄取的标准食物(Purina 5001)和水。在整个实验期间提供可自由摄取的食物和水。使用 GroupOptimizeV211.xls 程序,小鼠按照体重随机分配到五个测试组中。

将本发明的化合物悬浮于 1%(重量/体积)羧甲基纤维素和 0.25% Tween 80 的含水溶媒中,每天通过管饲法以每 kg 体重 0.2-20 mg 的量给予每只小鼠约 0.2 ml 的该溶液。每个实验的对照组的小鼠仅平行给予溶媒。每天早晨给予该剂量,共计 7 天。

给药的最后一天,用二氧化碳窒息 3 小时将小鼠安乐死。通过心脏抽取血液样品,置于含 EDTA 的微型离心管中并冷却于冰中。

通过尸体剖检收集肝脏，在液氮中快速冷冻并贮存在-80℃下。为了从肝脏中分离 RNA, 将 5-10mg 冷冻的肝脏置于 700 μl 1x Nucleic Acid Lysis 溶液中(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA), 使用手持组织浸渍器(Biospec Products Inc., Bartlesville, OK)均化。组织匀浆经 ABI Tissue 预滤器(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)过滤并收集在 ABI 6100 Nucleic Acid prep station(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)上的深孔板上。随后将经过滤的匀浆加载于 RNA 分离板上, 接着在 ABI 6100 上进行 RNA Tissue-Filter-DNA 方法。分离的 RNA 用 150 μl 无核糖核酸酶的水洗脱。为了进行定性分析, 将 9 μl 分离的 RNA 溶液加载在 1% TBE 琼脂糖凝胶上, 用溴化乙锭荧光剂显影。

使用 ABI High Capacity Archive Kit(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)合成互补 DNA(cDNA)。立刻按照生产商的方案(RT Buffer, dNTP, Random Primers, MultiScribe RT(50U/μl), 无核糖核酸酶的水)制备 2x 反转录酶 Master Mix。对于每个反应, 将 50 μl 2x RT Master Mix 加入温育在循环变温器中的 PCR 管中的 50 μl 分离的 RNA 中(在 25℃下 10 分钟, 随后在 37℃下 2 小时)。以 1:100 的比例将得到的 cDNA 制剂稀释在 dH₂O 中分析实时 PCR。cDNA 的标准曲线以 1:20、1:100、1:400、1:2000、1:10,000 的比例稀释用于最后的定量分析。

用于小鼠 Cyp4A1 基因表达的实时 PCR Master Mix 混合物中包含:

1X Taqman Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)

6 毫摩尔最终浓度的正向引物(Qiagen/Operon Technologies, Alameda, CA)

6 毫摩尔最终浓度的反向引物(Qiagen/Operon Technologies, Alameda, CA)

0.15 毫摩尔最终浓度的 Probe(5' 6-FAM 和 3' Tamra-Q; Qiagen/Operon Technologies, Alameda, CA);

无核糖核酸酶的水至 10 微升;

用于 18S 核糖体核糖核酸控制基因表达的实时 PCR Master Mix 混合物包含:

5 1X Taqman Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)

0.34 毫摩尔 Probe/Primer TaqMan® Ribosomal RNA Control Reagents #4308329 Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)

无核糖核酸酶的水至 10 微升;

10 对于实时 PCR 分析,分别将 6 ul Master Mix 溶液(Cyp4A1 或 18S)和 4 ul 稀释的 cDNA 或标准曲线样品加入 384 孔板的各孔中(对于标准样品 n = 2; 对于未知样品 n = 4)。使用 ABI 7900 HT 标准通用 RT-PCR 循环方案进行反应。使用 SDS 2.1(Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)分析数据。按照标准曲线值自动计算各个样品的平均值和标准偏差。使用 Microsoft Excel 2000 计算 5 只小鼠组成的各组的平均值。
15 值。用服用化合物组的平均值除以服用溶媒组的平均值。设定服用溶媒组的值为 1.0 来确定相对于服用溶媒组的诱导倍数(fold induction), 各组平均值倍数的变化表示为诱导倍数除以服用溶媒组的值(1.0)。数据使用 Jandel SigmaPlot 8.0 记录。

20 猴子研究

有效性研究

本发明的化合物可在脂血异常(dyslipidemic)的恒河猴模型中试验。肥胖、未患糖尿病的恒河猴口服 28 天后,测定各剂量下的 HDL-c 升高并于处理前的水平比较。同时测定各剂量下的 LDL 胆固醇水平。
25 测定 C-反应蛋白水平并与处理前比较。

在非洲绿猴模型中式 1 化合物也表现出可提高血浆 HDL-胆固醇水平,其作用方式类似于上述恒河猴模型。

对两组猴子进行逐渐加大剂量的研究,研究由以下步骤组成: 1 周基线测定, 9 周治疗(溶媒, 式 I 化合物)和 4 周洗出。在基线测定

期间，分成三组的猴子每日给予一次溶媒，共给予7天。每日给予一次在溶媒中的被测式I化合物，给予3周，随后以更高的浓度每日给予一次(剂量可为双倍)，给予3周，随后以更高的浓度每日给予一次(剂量可为最近剂量的双倍)，给予3周。治疗完后，每日一次给予两组猴子溶媒并继续监测6周。

使动物禁食一夜，随后给予镇静剂，在1(溶媒)、2、3、4、6、7、9、10、12和14周后测定体重和采集血液。

测定的各参数例如为：

体重

总血浆胆固醇

HDL

LDL

甘油三酯

胰岛素

葡萄糖

4、7和10周的PK参数(每种剂量的最后一周的血浆药物浓度)

ApoAI

ApoAII

ApoB

ApoCIII

肝酶(SGPT, SGOT, $\square$ GT)

完全血细胞计数

此外，在适当的情况下，还可进行其他测定，这些测定与上述研究设计一致。

等价物

虽然已经用优选的实施方案特别表明和描述了本发明，但是本领域技术人员应当理解，可在不背离由权利要求书所限定的本发明范围的情况下对其作不同形式和细节的改变。