

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480018416.0

[51] Int. Cl.

C07D 307/80 (2006.01)
C07D 307/91 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07C 69/616 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 2 日

[11] 公开号 CN 1812977A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 277/66 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07C 53/136 (2006.01)
C07D 307/92 (2006.01)
C07C 229/18 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)

[22] 申请日 2004.4.14

[21] 申请号 200480018416.0

[30] 优先权

[32] 2003.4.30 [33] US [31] 60/467,057

[86] 国际申请 PCT/US2004/011371 2004.4.14

[87] 国际公布 WO2004/099168 英 2004.11.18

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.28

[71] 申请人 药物研发有限责任公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 M·C·万赞特 D·怀特豪斯

K·库姆斯 S·胡

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 沙捷 彭益群

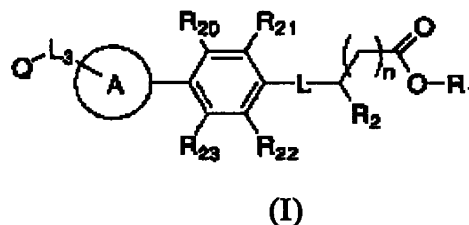
权利要求书 17 页 说明书 59 页 序列表 1 页

[54] 发明名称

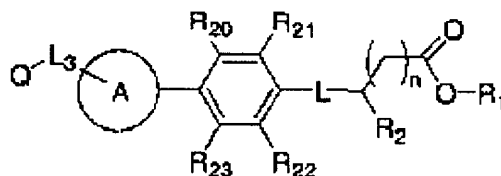
取代羧酸

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐:其可用于治疗胰岛素抵抗或高血糖相关的代谢紊乱症。这些化合物包括蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP-1B)的抑制剂,其可用于治疗糖尿病和其它PTB-1B介导的疾病。本发明的化合物也可用于治疗上述疾病的药学组合物和方法中。



1. 一种下式的化合物:



5 及其制药用盐, 其中,

n 是 0、1、2、3 或 4;

R_1 是 H、 C_1 - C_6 烷基、苯基 (C_1 - C_6) 烷基或 C_3 - C_6 链烯基;

R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基、 C_1 - C_6 烷基、- (C_1 - C_4) 烷基-C (O) NH_2 、- (C_1 - C_4) 烷基-C (O) NH (C_1 - C_4) 烷基、- (C_1 - C_4) 烷基-C (O) N (C_1 - C_4) 烷基 (C_1 - C_4) 烷基、- (C_1 - C_4) 烷基-S (O)_b- (C_1 - C_4) 烷基、(C_1 - C_4) 羟烷基、- (C_1 - C_4) 烷基-杂环烷基, 其中所述杂环烷基基团任选稠合到苯基环上, 并且其中所述杂环烷基部分和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、- SO_2 - (C_1 - C_4) 烷基、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代;

15 其中 b 是 0、1 或 2;

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地为 H、芳基烷氧基、芳基烷基、卤素、烷基、卤代烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 NH (C_1 - C_6) 烷基、 N (C_1 - C_6 烷基) (C_1 - C_6 烷基)、NH-芳基、NHC (O) - (C_1 - C_4 烷基) -芳基、 N (C_1 - C_4 烷基) C (O) - (C_1 - C_4) 烷基-芳基、 N (C_1 - C_4) 烷基-芳基、 $-NHSO_2$ -芳基或- N (C_1 - C_4 烷基) SO_2 芳基, 其中上述每个芳基基团均任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、卤代烷基、卤代烷氧基的基团取代;

L 是- SO_2NH -、- SO_2N (C_1 - C_4) 烷基-、- $NHSO_2$ -、- N (C_1 - C_4 烷基) SO_2 -、O、-C (O) NH -、-C (O) N (C_1 - C_4) 烷基-、- SO_2 -、-C (O) - (C_1 - C_4) 烷基-、- (C_1 - C_4) 烷基-C (O) -、- NH -、- (C_1 - C_6 烷基) -O- $N=$ 或- N (C_1 - C_4 烷基) -, 其中所述烷基基团任选被苯基取代, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代;

L_3 是一条键、不存在、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-NHC(O)-$;

A-环是选自苯基、萘基和茚基的芳基基团, 或杂芳基, 每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)$ 烷基
5 (C_1-C_6) 烷基的基团取代;

Q 是 H、芳基、杂芳基、-杂芳基-烷基、-芳基-杂芳基、芳基- $C(O)$ -芳基、芳基- (C_1-C_4) 烷基)-芳基、杂芳基- (C_1-C_4) 烷基)-芳基、-杂芳基-芳基, 其中所述芳基基团为苯基、萘基或茚基, 每个都任选被 1、
10 2、3 或 4 个独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 NR_6R_7 或苯基的基团取代;

其中,

R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、芳基 (C_1-C_6) 烷基、烷酰基、芳基烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基、
15 杂环烷基羰基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N(C_1-C_6)$ 烷基 (C_1-C_6) 烷基或 $-SO_2$ -芳基, 其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)$ 烷基 (C_1-C_6) 烷基、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代。

20

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

R_2 是苯基、苯基 (C_1-C_4) 烷基、 C_1-C_6 烷基 (C_1-C_4) 烷基- $C(O)NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)N(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_4) 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $S(O)_b$ - (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 羟烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-哌啶基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-吡咯烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-吗啉基, 其中所述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上, 并且其中所述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基、
25 C_1-C_4 烷氧基、 $-SO_2$ - (C_1-C_4) 烷基 (C_1-C_4) 卤代烷基或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基的基团取代;

30

其中 b 是 0、1 或 2;

并且

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、异吡啶基、中氮茛基、咪唑并[1,2-a]吡啶、-苯基-C(O)-苯基、苯基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-吡啶基-苯基、-茛基、-茛基-吡啶基、-茛基-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-苯并咪唑基-(C₁-C₄)烷基-苯基、苯并噁唑基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-苯基-苯并噁唑基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻吩基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取代;

其中,

R₆和 R₇独立地为 H、C₁-C₆烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、苯基(C₁-C₄)烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、哌啶基、吡咯烷基羰基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-C(O)N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基或-SO₂-苯基, 其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或 OCF₃的基团取代。

20

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中,

所述 A-环选自苯基、蔡基、吡啶基、噻唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、呋喃基、异吡啶基或吡啶基, 其中每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基或 N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基的基团取代; 并且

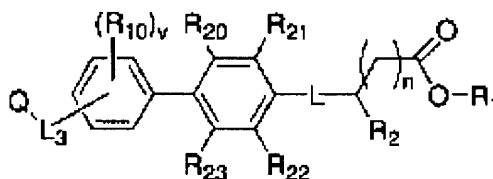
R₂₀、R₂₁、R₂₂和 R₂₃独立地为 H、苯基烷氧基、苯基烷基、卤素、烷基、CF₃、OH、烷氧基、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、NH-苯基、NHC(O)-(C₁-C₄)烷基-苯基、N(C₁-C₄烷基)C(O)-(C₁-C₄)烷基-苯基、N(C₁-C₄)烷基-苯基、-NHSO₂-苯基或-N(C₁-C₄烷基)SO₂苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4

个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、 C_1 - C_2 卤代烷基或 C_1 - C_2 卤代烷氧基的基团取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其中,

- 5 L 是 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-NHSO_2-$ 、O、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4)$ 烷基-, 其中所述烷基基团任选被苯基取代, 该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基的基团取代。
- 10 代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其符合下式:



- 15 其中,

R_1 是 H 或 C_1 - C_6 烷基;

- R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $S(O)_b-(C_1-C_4)$ 烷基或 (C_1 - C_4) 羟烷基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2-(C_1-C_4)$ 烷基、(C_1 - C_4) 卤代烷基或 (C_1 - C_4) 卤代烷氧基的基团取代;
- 20

v 是 0、1、2、3 或 4;

- R_{10} 在每种情况下都独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基 (C_1 - C_6) 烷基; 并且
- 25

L_3 是一条键、不存在或 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-或 $-C(O)-$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中,

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶、-苯基
-C(O)-苯基、-苯基-(C₁-C₄)烷基-苯基、苄基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)
烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-
苯基-苯并噁唑基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻
5 吩基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄
烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或
苯基的基团取代；其中，

R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、
苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、苯基 (C₁-C₄) 烷氧基羰基、吡啶
10 基羰基、吡啶基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基，其中所述环状基团任选
被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、
OH、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基、CF₃
或 OCF₃ 的基团取代。

15 7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中，

R₂ 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基或 C₁-C₆ 烷基，其中所述苯基基团
任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-SO₂-
(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代；且

R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、
20 NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆ 烷基) (C₁-C₆ 烷基)。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中，

L₃ 是一条键、-O- (C₁-C₄) 烷基、- (C₁-C₄) 烷基或-C(O)-；

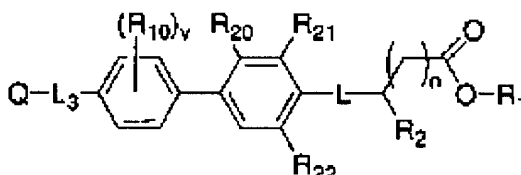
Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄) 烷基-
25 苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄) 烷基-苯基、苯并[b]
噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻吩基，其中每个都任选被
1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、
卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代；其中，

R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、
30 苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、吡咯烷基
羰基或-SO₂-苯基，其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为

卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

9. 根据权利要求8所述的化合物，其符合下式：

5



10. 根据权利要求9所述的化合物，其中，

L 是-SO₂NH-、-SO₂N(C₁-C₄烷基)-或-SO₂-，其中所述烷基基团
 10 任选被苯基取代，该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₄卤代烷基或 C₁-C₄卤代烷氧基的基团取代。

11. 根据权利要求10所述的化合物，其中，

15

R₁ 是 H；

R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆烷基或卤素；并且

R₂ 是苯基、苄基或(C₁-C₆)烷基，其中每个苯基基团都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或-SO₂-(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

20

12. 根据权利要求11所述的化合物，其中，

L₃ 是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-；

Q 是-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-二苯并[b, d]呋喃或二苯并噻吩基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个
 25 独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取代；其中

R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆烷基、苯基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基，其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为

卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

13. 根据权利要求9所述的化合物，其中，
5 L是-O-。

14. 根据权利要求13所述的化合物，其中
R₁是H；
R₂₁是H、NO₂、C₁-C₆烷基或卤素；并且
10 R₂是苯基、苯基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)烷基，其中每个苯基都
任选被1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或-SO₂-
(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

15. 根据权利要求14所述的化合物，其中，
15 L₃是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-；
Q是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-
苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基，其中每
个都任选被1、2、3或4个独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、
C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取
20 代；其中，

R₆和R₇独立地为H、C₁-C₆烷基、苯基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、
苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
苯基，其中所述环状基团任选被1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄
烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)
25 烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

16. 根据权利要求9所述的化合物，其中，
L是-C(O)NH-、-C(O)N(C₁-C₄)烷基-、-C(O)-(C₁-C₄)
烷基-、-NH-或-N(C₁-C₄)烷基-，其中所述烷基基团任选被苯基取代，
30 该苯基任选被1、2、3或4个独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤
素、OH、NO₂、C₁-C₂卤代烷基或C₁-C₂卤代烷氧基的基团取代。

17. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中,
L 是-C(O)NH-或-C(O)N(C₁-C₄)烷基-;
R₁ 是 H;
5 R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆ 烷基或卤素。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物, 其中,
R₂ 是苯基、苯基(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₆)烷基, 其中每个苯基基
团都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基
10 或-SO₂-(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物, 其中,
L₃ 是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-;
Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-
15 苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基, 其中每
个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、
C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取
代; 其中,

- R₆和R₇独立地为H、C₁-C₆烷基、苯基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、
20 苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
苯基, 其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄
烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)
烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

20. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中,
L 是-NH-或-N(C₁-C₄)烷基-。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物, 其中,
R₁ 是 H;
30 R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆ 烷基或卤素; 且
R₂ 是苯基、苯基(C₁-C₄)烷基、C₁-C₆烷基、-(C₁-C₄)烷基-C(O)

NH₂、-(C₁-C₄)烷基-S(O)_b-(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)羟烷基，其中所述苯基任选被1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

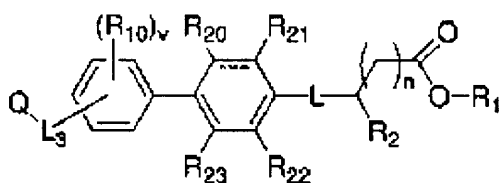
22. 根据权利要求21所述的化合物，其中，

L₃是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-；

Q是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基，其中每个都任选被1、2、3或4个独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取代；其中，

R₆和R₇独立地为H、C₁-C₆烷基、苯基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基，其中所述环状基团任选被1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

23. 根据权利要求2的化合物，其符合下式：



其中，

v是0、1、2、3或4；

R₁₀在每种情况下都独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基或N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基；并且

L是-C(O)-(C₁-C₄)烷基-、-(C₁-C₄)烷基-C(O)-，其中所述烷基基团任选被苯基取代，该苯基任选被1、2、3或4个独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₄卤代烷基或C₁-C₄

卤代烷氧基的基团取代。

24. 根据权利要求 23 所述的化合物, 其中,

R_1 是 H;

5 R_{20} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基) (C₁-C₆ 烷基);

R_{21} 是 H、 NO_2 、C₁-C₆ 烷基或卤素; 并且

R_2 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基、C₁-C₆ 烷基、-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄) 烷基-哌啶基、-(C₁-C₄) 烷基-吡咯烷基、
10 -(C₁-C₄) 烷基-吗啉基, 其中所述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上, 并且其中所述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基的基团取代; 其中 b 是 0、1 或 2。

15

25. 根据权利要求 21 所述的化合物, 其中,

L_3 是一条键、-O-(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基-;

Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄) 烷基-苯基、二苯并
20 [b, d]呋喃或二苯并噻吩基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 NR_6R_7 或苯基的基团取代; 其中,

R_6 和 R_7 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
25 苯基, 其中所述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)$ 烷基 (C₁-C₆) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物, 其中,

30 R_2 是-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄) 烷基-哌啶基、-(C₁-C₄) 烷基-吡咯烷基、-(C₁-C₄) 烷基-吗啉基, 其中所述苯邻二

甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上，并且其中所述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄)烷基 (C₁-C₄) 卤代烷基或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基的基团取代。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物，其中，

L₃ 是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-；

Q 是吡啶基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基或二苯并[b, d]呋喃，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

28. 一种药学组合物，其含有权利要求 1 所述的化合物和至少一种药学可接受的溶剂、载体、赋形剂或佐剂。

29. 一种对需要治疗的糖尿病患者进行治疗的方法，其包括施用权利要求 1 所述的化合物或权利要求 28 所述的药学组合物。

30. 根据权利要求 1 的化合物，其选自

({4'-[3-(苄氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸；

{[4'-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸；

({4'-[3-(丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸；

({4'-[(2-苯甲酰基苯氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸甲酯；

({4'-[(2-苄基苯氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸甲酯；

({4'-[(9H-芴-2-基氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸甲酯；

({4'-[(3-苯甲酰基苯氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸

甲酯;

({4'-[(3-苯甲酰基苯氧基) 甲基] 联苯-4-基} 氧基) (苯基) 乙酸;

({4'-[(2-苯甲酰基苯氧基) 甲基] 联苯-4-基} 氧基) (苯基) 乙酸;

2-{[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 氧基}-3-苯丙酸;

5 { [4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸;

[4- (1-苄基-1H-吡啶-6-基) 苯氧基] (苯基) 乙酸;

({4'-[10- (乙氧基羰基) 吡啶并[1,2-a]吡啶-3-基] 联苯-4-基} 氧基)
(苯基) 乙酸;

{[4'- (1-苯并呋喃-2-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸;

10 {[4'- (1H-吡啶-1-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸;

{[4'- (1-苄基-1H-吡啶-6-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸甲酯;

4- (4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基) -4-氧代-2- (3-三氟甲基-苄基)
-丁酸;

{[4'- (1-苄基-1H-吡啶-6-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸;

15 {[4'- (1-苄基-1H-吡啶-5-基) 联苯-4-基] 氧基} (苯基) 乙酸;

2-{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 氧基} 丙酸;

N-{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 磺酰基} 苯丙氨酸;

N-{[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 磺酰基} 苯丙氨酸;

N-苄基-N-{[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 磺酰基} 甘氨酸;

20 酸;

({[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 磺酰基} 氨基) (苯基)
乙酸;

(2R) -2-{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 氧基}-3-苯基丙酸;

(2S) -2-{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 氧基}-4-苯基丁酸;

25 ({4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 甲基] 联苯-4-基} 氧基) (苯基)
乙酸;

N-{[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 磺酰基}-N-甲基苯丙
氨酸乙酯;

30 N-{[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基] 磺酰基}-N-甲基苯丙
氨酸;

N-{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基] 羰基} 苯丙氨酸乙酯;

- N-{{4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基}羰基} 苯丙氨酸;
{{2''- (1,3-苯并噁唑-2-基) -1,1':4',1''-四苯基-4-基}氧基} (苯基)
乙酸;
({{4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 羰基]联苯-4-基}氧基} (苯基)
5 乙酸;
{{4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基}磺酰基} (苯基) 乙酸甲酯;
N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}羰基} 苯丙氨酸;
N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}羰基}-N-甲基苯丙氨
酸;
10 ([4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基]磺酰基) (苯基) 乙酸;
({{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}羰基}氨基) (苯基)
乙酸;
2-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}氧基}丙酸;
{{4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基}氨基} (苯基) 乙酸;
15 N- ({{4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 甲基]联苯-4-基}磺酰基) -N-
甲基苯丙氨酸;
N- ({{4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 甲基]联苯-4-基}羰基) -N-
甲基苯丙氨酸;
N- ({{4'-[2-苄基-1-苯并呋喃-3-基]联苯-4-基}羰基) -N-甲基缬氨酸;
20 2-苄基-4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]-4-氧代丁酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]苯丙氨酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N-甲基-左旋
苯丙氨酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N-甲基-右旋
25 苯丙氨酸;
N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-氟联苯-4-基}磺酰基} 苯丙氨
酸;
{{4'- (1-苯并噁吩-2-基) 联苯-4-基}氧基} (苯基) 乙酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N- (4-硝基苯
30 甲酰基) -左旋苯丙氨酸;
[(4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-氟联苯-4-基}磺酰基}-N-甲基
苯丙氨酸;

[(4''-丁基-1,1':4'1''-四苯基-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;

N²-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]谷氨酰胺;

5 4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]-2-[2- (1,3-二氧代-1,3-
二氢-2H-异氮杂茛-2-基) 乙基]-4-氧代丁酸;

({4'-[(2-苄基-7-氟-1-苯并呋喃-3-基) 羰基]联苯-4-基} 氧基) (苯
基) 乙酸;

N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]甲硫氨酸;

10 N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]丝氨酸;

N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]丙氨酸;

N-{4'-[(2-苄基-7-乙氧基-1-苯并呋喃-4-基) 甲基]-3-硝基联苯-4-
基}苯丙氨酸;

N-[4'- (2-苄基-4-氟-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]苯丙氨酸;

15 2-苄基-4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3,5-二甲基联苯-4-基]-4-
氧代丁酸;

2-苄基-4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-3-基]-4-氧代丁酸;

2-苄基-4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-2-基]-4-氧代丁酸;

20 N-{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-[(苯乙酰基) 氨基]联苯-4-
基}苯丙氨酸;

4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]-2-[4- (甲基磺酰基)
苄基]-4-氧代丁酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-4-氟苯丙氨
酸;

25 N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-4-氟-N-甲基
苯丙氨酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-3-氟苯丙氨
酸;

30 N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-3-氟-N-甲基
苯丙氨酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-N-乙基-4-

氟苯丙氨酸;

N-{{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}亮氨酸;

N-{{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}丙氨酸;

2-({[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}氨基)丁
5 酸;

4-(4-二苯并呋喃-4-基-苯基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)-丁
酸;

N-{{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-N-[3-(三氟
甲基)苄基]亮氨酸;

10 2-{{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}[3-(三氟甲
基)苄基]氨基}丁酸;

4-(4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基)-4-氧代-2-[3-(三氟甲基)
苄基]丁酸甲酯;

15 [(4'-{[(9-氧代-9H-芴-1-基)氧基]甲基}联苯-4-基)氧基](苯基)
乙酸;

{[4'-(1-苯并呋喃-2-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸甲酯;

(({4'-[3-(丁基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氨基)(苯
基)乙酸;

{[4'-(1-苯并噻吩-3-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;

20 {[4'-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸甲酯;

(({4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}氨基)(苯基)
乙酸乙酯;

2-(4-苯并[b]蔡并[2,3-d]呋喃-11-基苯氧基)丙酸甲酯;

3-({[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]羰基}氨基)丁酸;

25 N-{{[4'-(5-甲基-1H-吡啶-1-基)联苯-4-基]羰基}苯丙氨酸;

N-{{[4'-(1H-吡啶-1-基)联苯-4-基]羰基}-左旋苯丙氨酸;

N-(3'-氟-3-硝基-1,1':4',1''-四苯基-4-基)苯丙氨酸;

2-苄基-4-[4'-(1H-吡啶-1-基)联苯-4-基]-4-氧代丁酸;

2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-3-硝基-联苯-4-基氨基]-3-苯基-丙
30 酸;

4-(4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基)-4-氧代-2-[3-(三氟甲基)

苄基]丁酸;

[(4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基联苯-4-基) 氧基] (苄基) 乙酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3-氟-联苯-4-磺酰基氨基]-3-苄基-丙酸;

5 2-{[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3-氟-联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3-苄基-丙酸;

4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-基]-2-[2- (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基) -乙基]-4-氧代-丁酸;

2-苄基-4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3,5-二甲基-联苯-4-基]-4-氧代-丁酸;

2-苄基-4- (4'-吲哚-1-基-联苯-4-基) -4-氧代-丁酸;

2-苄基-4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-3-基]-4-氧代-丁酸;

2-苄基-4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-2-基]-4-氧代-丁酸;

4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-基]-2- (4-甲基磺酰基-苄基) -4-氧代-丁酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基氨基]-3- (4-氟-苄基) -丙酸;

2-{[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3- (4-氟-苄基) -丙酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基氨基]-3- (3-氟-苄基) -丙酸;

2-{[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3- (3-氟-苄基) -丙酸;

2-{[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基]-乙基-氨基}-3- (4-氟-苄基) -丙酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基氨基]-4-甲基-戊酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基氨基]-丙酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-磺酰基氨基]-丁酸;

2- (4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-磺酰基氨基) -3-苄基-丙酸;

(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-磺酰基氨基) -苄基-乙酸;

2-{[4- (2-二苯并呋喃-4-基-噻唑-4-基) -苯磺酰基]-乙基-氨基}-3-

苯基-丙酸;

(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基甲氧基亚氨基)-苯基-乙酸;

3-(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基甲氧基亚氨基)-3-苯基-丙酸;

[4'-(5-氯-吡啶-1-基)-联苯-4-基氧基]-苯基-乙酸;

5 (3-氯-4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基氧基)-苯基-乙酸;

(4'-二苯并呋喃-4-基-2-甲基-联苯-4-基氧基)-苯基-乙酸;

(4'-二苯并呋喃-4-基-3-氟-联苯-4-基氧基)-苯基-乙酸;

(2-氯-4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基氧基)-苯基-乙酸; 以及

(4'-二苯并呋喃-4-基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基)-苯基-乙酸。

10

取代羧酸

技术领域

- 5 本发明涉及取代羧酸，更具体地，涉及可用于治疗糖尿病的化合物。更具体地，本发明涉及能够抑制蛋白酪氨酸磷酸酶-1B（PTP-1B）的化合物，其是胰岛素信号通路的负调节剂，可增强对胰岛素的敏感性。

10 背景技术

- 蛋白酪氨酸磷酸酶是使各种调节过程中的底物脱磷酸的一大类跨膜酶或胞内酶（Fischer 等人，1991，*Science* 253: 401-406）。蛋白酪氨酸磷酸酶-1B（PTP-1B）是大约 50kd 的胞内蛋白质，其大量存在于各种人体组织中（Charbonneau 等人，1989，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 15 5252-5256；Goldstein，1993，*Receptor* 3: 1-15）。

- 测定哪种蛋白质是 PTP-1B 的底物具有相当重要的意义。尤其受到关注的一种底物是胰岛素受体。胰岛素与其受体的结合导致胰岛素结构的自体磷酸化。这导致胰岛素受体酪氨酸激酶的活化，其使各种胰岛素受体底物（IRS）蛋白质磷酸化，从而使胰岛素信号进一步扩增至下游，介导胰岛素的各种生物效应。

- Seely 等人，1996，*Diabetes* 45: 1379-1385（“Seely”）在体外研究了 PTP-1B 和胰岛素受体的关系。Seely 构建了 PTP-1B 的一种谷胱甘肽 S-转移酶（GST）融合蛋白，其在 PTP-1B 催化结构域中有一个点突变。尽管没有催化活性，但这种融合蛋白能够与胰岛素受体结合，如其能够使胰岛素受体从纯化的受体制剂中，和从表达胰岛素受体的细胞的细胞裂解物中沉淀出来所证实的那样。

- Ahmad 等人，1995，*J. Biol. Chem.* 270: 20503-20508 利用渗透荷载（osmotic loading）来将 PTP-1B 中和抗体引入大鼠 KRC-7 肝癌细胞中。细胞中抗体的存在导致胰岛素激发的 DNA 合成和磷脂酰基肌醇（phosphatidyinositol）3'激酶活性分别提高 42%和 38%。在加有抗体的细胞中，胰岛素受体自体磷酸化和胰岛素受体底物-1 酪氨酸磷酸化

分别提高了 2.2 和 2.0 倍。在针对外源肽底物的胰岛素激发的胰岛素受体激酶活性方面，内有抗体的细胞还表现出提高了 57%。

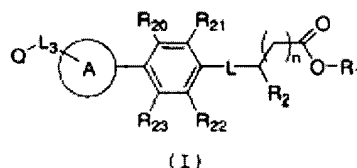
Kennedy 等人，1999， Science 283: 1544-1548 指出，蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP-1B 是胰岛素信号通路的负调节剂，这意味着该酶的抑制剂有利于 2 型糖尿病的治疗，这种糖尿病似乎涉及胰岛素信号转导早期过程中的缺陷，而不是胰岛素受体自身的结构缺陷。(J. M. Olefsky, W. T. Garvey, R. R. Henry, D. Brillion, S. Matthai 和 G. R. Freidenberg, G. R. (1988))。非胰岛素依赖型 (II 型) 糖尿病中的胰岛素抵抗的细胞机制 (Am. J. Med. 85: Suppl. 5A, 86-105)。增强胰岛素敏感性的药物具有
5 优于使用磺酰脲类的 NIDDM 传统疗法的一些优点，其不是减轻胰岛素抵抗，而是通过提高胰岛素的分泌来进行补偿。

因此，PTP-1B 的抑制剂可用于控制或治疗 2 型糖尿病、改善葡萄糖耐量，并提高需要这种治疗的患者体内的胰岛素敏感性。这些化合物还可用于治疗或控制其它以 PTP-1B 介导的疾病，例如，治疗癌症、
15 神经退行性疾病和类似疾病。

发明内容

从广义上说，本发明包括下式 (1) 的化合物、含有这些化合物的药学组合物，和在治疗糖尿病中使用这些化合物或组合物的方法。

20 一方面，本发明包括式 I 的化合物：



及其药学上可接受的盐，其中，

n 是 0、1、2、3 或 4；

R₁ 是 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基或 C₃-C₆ 链烯基；

25 R₂ 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基、C₁-C₆ 烷基、-(C₁-C₄) 烷基-C(O)NH₂、-(C₁-C₄) 烷基-C(O)NH(C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基-C(O)N(C₁-C₄) 烷基 (C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基-S(O)_b-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 羟烷基、-(C₁-C₄) 烷基-杂环烷基，其中上述杂环烷基任选稠合到苯基环上，并且其中上述杂环烷基部分和/或苯基部分任选被

总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2$ -
(C_1 - C_4) 烷基、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代；

其中 b 是 0、1 或 2；

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、芳基烷氧基、芳基烷基、卤素、
5 烷基、卤代烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)$
烷基) (C_1-C_6 烷基)、NH-芳基、 $NHC(O)-(C_1-C_4)$ 烷基-芳基、 N
(C_1-C_4 烷基) $C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基-芳基、 $N(C_1-C_4)$ 烷基-芳基、
- $NHSO_2$ -芳基、- $N(C_1-C_4)$ 烷基) SO_2 芳基，其中上述芳基任选被 1、2、
3 或 4 个独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、卤代
10 烷基、卤代烷氧基的基团取代；

L 是 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-NHSO_2-$ 、 $-N(C_1-C_4)$ 烷基)
 SO_2- 、O、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$
(C_1-C_4) 烷基-、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基)- $O=N=$
或 $-N(C_1-C_4)$ 烷基)-，其中上述烷基任选被苯基取代，其中该苯基任选
15 被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、OH、 NO_2 、
卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代；

L_3 是一条键、不存在、 $-(C_1-C_4)$ 烷基-O-、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基-、
(C_1-C_4) 烷基-、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-C(O)N(C_1-C_4)$ 烷基-；

A-环是选自苯基、萘基和茚基的芳基或杂芳基，每个都任选被 1、
20 2 或 3 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、
 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $N(C_1-C_6)$ 烷基(C_1-C_6)
烷基的基团取代；

Q 是 H、芳基、杂芳基、-杂芳基-烷基、-芳基-杂芳基、芳基- $C(O)$
-芳基、芳基- (C_1-C_4) 烷基)-芳基、杂芳基- (C_1-C_4) 烷基)-芳基、-杂
25 芳基-芳基，其中上述芳基基团为苯基、萘基或茚基，每个都任选被 1、
2、3 或 4 个独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、
卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 NR_6R_7 或苯基的基团取代；

其中

R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、芳基(C_1-C_6) 烷基、烷酰基、
30 芳基烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基、
杂环烷基羰基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N$

(C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基或-SO₂-芳基, 其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代。

5

式 I 的化合物与 PTP-1B 结合。优选地, 该相互作用对酶产生抑制。

本发明还包括可用于制备本发明的化合物的中间体。

本发明还提供了含有式 I 的化合物或其盐和至少一种药学上可接受的载体、溶剂、佐剂或稀释剂的药学组合物。

10

本发明进一步提供了对需要这种治疗的患者的疾病治疗方法, 包括施用式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或含有式 I 的化合物或其盐的药学组合物。

另一方面, 本发明提供了抑制蛋白酪氨酸磷酸酶的方法, 包括施用治疗有效量的式 I 的化合物。

15

另一方面, 本发明提供了治疗有关胰岛素抵抗或高血糖的代谢紊乱症的方法, 包括施用治疗有效量的式 I 的化合物。

本发明还提供了式 I 的化合物或其盐在制备药剂中的用途。

本发明还提供了制备本发明的化合物和这些方法中所用的中间体的方法。

20

本发明还提供了联合治疗 I 型和 II 型糖尿病的方法和组合物。在这些实施方式中, 本发明提供了用式 I 的 PTPase 抑制剂和下文更详细公开的其它化合物和药物治疗 I 型和 II 型糖尿病的制剂、药学组合物以及治疗方法。在这些实施方式中, 本发明的方法可以包括治疗 I 型和 II 型糖尿病的方法, 其中式 I 的 PTPase 抑制剂与治疗有效量的上述其它化合物和药物一起配制。在其它实施方式中, 本发明的治疗 I 型和 II 型糖尿病的方法包括与治疗有效量的上述其它化合物和药物同时或一起施用本文公开的本发明的式 I 的 PTPase 抑制剂。

25

具体实施方式

30

优选的一类式 I 的化合物是式 I-a 的化合物, 其中,

R₂ 是苯基、苄基 (C₁-C₄) 烷基 (例如苄基或苄乙基)、C₁-C₆ 烷基

(例如甲基、乙基、异丙基、异丙基或戊基)、-(C₁-C₄)烷基-C(O)NH₂、-(C₁-C₄)烷基-C(O)NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-C(O)N(C₁-C₄)烷基(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-S(O)_b-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)羟烷基、-(C₁-C₄)烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄)烷基-哌啶基、-(C₁-C₄)烷基-吡咯烷基、-(C₁-C₄)烷基-吗啉基，其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上，并且其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基或(C₁-C₄)卤代烷氧基的基团取代；

其中 b 是 0、1 或 2；

且

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、异吡啶基、中氮茛基、咪唑并[1,2-a]吡啶、-苯基-C(O)-苯基、苯基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-吡啶基-苯基、茛基、-茛基-吡啶基、-茛基-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-苯并咪唑基-(C₁-C₄)烷基-苯基、苯并噁唑基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基、-苯基-苯并噁唑基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻吩基，其中每个都任选被1、2、3或4个独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇或苯基的基团取代；

其中，

R₆和R₇独立地为H、C₁-C₆烷基、芳基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、苯基(C₁-C₄)烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、哌啶基、吡咯烷基羰基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-C(O)N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基或-SO₂-苯基，其中上述环状基团任选被1、2、3或4个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)烷基(C₁-C₆)烷基、CF₃或OCF₃的基团取代。

特别优选的式I的化合物是其中R₁为H的化合物。R₁基团是C₁-C₆

烷基、苄基和烯丙基的式 I 的化合物优选作为中间体。

优选的一类式 I-a 的化合物是式 I-b 的化合物，其中，

A-环选自苯基、萘基、吡啶基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、呋喃基、异吲哚基或吲哚基，其中每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代；并且

R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地选自 H、苯基烷氧基、苯基烷基、卤素、烷基、OH、烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基、NH-苯基、NHC (O) - (C₁-C₄) 烷基-苯基、N (C₁-C₄ 烷基) C (O) - (C₁-C₄) 烷基-苯基、N (C₁-C₄) 烷基-苯基、-NHSO₂-苯基或-N (C₁-C₄ 烷基) SO₂ 苯基，其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₂ 卤代烷基或 C₁-C₂ 卤代烷氧基的基团取代。

优选的一类式 I-b 的化合物是式 I-c 的化合物，其中，

L 是-SO₂NH-、-SO₂N (C₁-C₄ 烷基)-、-NHSO₂-、O、-C (O) NH-、-C (O) N (C₁-C₄) 烷基-、-SO₂-、-C (O) - (C₁-C₄) 烷基-、- (C₁-C₄) 烷基-C (O) -、-NH-、-N (C₁-C₄ 烷基)-，其中上述烷基基团任选被苯基取代，该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₄ 卤代烷基或 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团取代。

优选的一类式 I-c 的化合物是式 I-d 的化合物，其中，

A-环选自萘基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、异吲哚基或吲哚基，其中每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代。

优选的一类式 I-d 的化合物是式 I-e 的化合物，其中，

A-环是苯并呋喃基、二苯并呋喃基或吲哚基,其中每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代。

5

优选的一类式 I-e 的化合物是式 I-f 的化合物,其中,

A-环是吲哚基,其任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、CF₃、OCF₃、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代。

10

优选的一类式 I-c 的化合物是式 I-g 的化合物,其中,

A-环选自吡啶基、吡咯基或呋喃基,其中每个都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代。

15

优选的一类式 I-d、I-e、I-f 或 I-g 的化合物是式 I-h 的化合物,其中,

L₃ 是一条键、不存在、- (C₁-C₄) 烷基-O-、-O- (C₁-C₄) 烷基、- (C₁-C₄) 烷基-或-C (O) -; 并且

20

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吲哚基、吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶、-苯基-C (O) -苯基、-苯基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、苄基、-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吲哚基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、-苯基-苯并噁唑基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻吩基,其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代。

25

优选的一类式 I-h 的化合物是式 I-i 的化合物,其中,

30

L₃ 是一条键、-O- (C₁-C₄) 烷基或- (C₁-C₄) 烷基-; 并且

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吲哚基、吲哚基、-苯基-C (O) -苯基、-苯

并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基或苯并呋喃基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代。

5 优选的一类式 I-i 的化合物是式 I-j 的化合物, 其中,

R₂ 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基 (例如苄基或苯乙基)、C₁-C₆ 烷基 (甲基、乙基、异丙基、异丙基、异丁基或戊基)、- (C₁-C₄) 烷基-C (O) NH₂、- (C₁-C₄) 烷基-S (O)_b- (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 羟烷基, 其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、

10 C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂- (C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 I-j 的化合物是式 I-k 的化合物, 其中,

R₁ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基; 并且

R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、
15 NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆ 烷基) (C₁-C₆ 烷基)、NH-苯基或 NHC (O) - (C₁-C₄) 烷基-苯基, 其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

20 优选的一类式 I-k 的化合物是式 I-l 的化合物, 其中,

n 是 0 或 1;

R₁ 是 H;

R₂₂ 和 R₂₃ 都是氢; 并且

R₂₀ 和 R₂₁ 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、NO₂、NH₂、
25 NH (C₁-C₆) 烷基或 N (C₁-C₆ 烷基) (C₁-C₆ 烷基)。

优选的一类式 I-l 的化合物是式 I-m 的化合物, 其中,

R₆ 是氢, 且

R₇ 是 H、C₁-C₆ 烷基、苄基、苯乙基、C₂-C₆ 烷酰基、苯基 (C₁-C₄)
30 烷酰基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、苯基 (C₁-C₄) 烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、哌啶基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基, 其中上述环状基团任选

被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、 NH (C_1 - C_6) 烷基、 N (C_1 - C_6) 烷基 (C_1 - C_6) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

5 优选的一类式 I-m 的化合物是式 I-n 的化合物，其中，

R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基 (例如苄基或苯乙基) 或 C_1 - C_6 烷基 (例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基或戊基)，其中上述苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2-$ (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

10

优选的一类式 I-n 的化合物是式 I-o 的化合物，其中，

R_2 是苯基，其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2-$ (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

15

优选的一类式 I-o 的化合物是式 I-p 的化合物，其中，

R_2 是苯基 (C_1 - C_4) 烷基 (例如苄基或苯乙基)，其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2-$ (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。在另一方面，苯基 (C_1 - C_4) 烷基是苄基或苯乙基。

20

优选的一类式 I-n 的化合物是式 I-q 的化合物，其中，

R_2 是 C_1 - C_6 烷基 (甲基、乙基、异丙基、异丁基或戊基)。

在另一方面， C_1 - C_6 烷基是甲基、乙基、异丙基或异丁基。

25

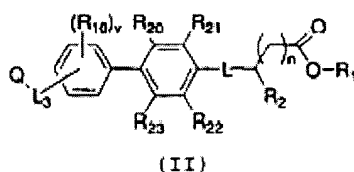
优选的一类式 I-m 的化合物是式 I-r 的化合物，其中，

R_2 是 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $S(O)_b-$ (C_1-C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 羟烷基，其中，

b 是 0、1 或 2。

30

优选的一类式 I-c 的化合物包括式 II 的化合物：



其中,

R_1 是 H 或 C_1 - C_6 烷基 (优选 R_1 是 H);

R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基 (例如苄基或苯乙基)、 C_1 - C_6 烷基
5 (例如甲基、乙基、异丙基、异丁基或戊基)、- (C_1 - C_4) 烷基-C (O)
NH₂、- (C_1 - C_4) 烷基-S (O)_b- (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 羟烷基, 其
中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4
烷氧基、-SO₂- (C_1 - C_4) 烷基、(C_1 - C_4) 卤代烷基 (例如 CF₃) 或 (C_1 - C_4)
卤代烷氧基 (例如 OCF₃) 的基团取代;

10 v 是 0、1、2、3 或 4;

R_{10} 在每种情况下都独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4
卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C_1 - C_6) 烷基或 N (C_1 - C_6)
烷基 (C_1 - C_6) 烷基; 并且

15 L_3 是一条键、不存在、-O- (C_1 - C_4) 烷基、- (C_1 - C_4) 烷基-或-C
(O) -。

优选的一类式 II 的化合物包括式 II-a 的化合物, 其中,

Q 是 H、吡啶并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶、-苯基
-C (O) -苯基、-苯基- (C_1 - C_4) 烷基-苯基、苄基、-苯并呋喃基- (C_1 - C_4)
20 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基- (C_1 - C_4) 烷基-苯基、-
苯基-苯并噁唑基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻
吩基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4
烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或
苯基的基团取代; 其中,

25 R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1 - C_6 烷基、芳基 (C_1 - C_6) 烷基、烷酰基、
苯基 (C_1 - C_4) 烷酰基、烷氧基羰基、苯基 (C_1 - C_4) 烷氧基羰基、吡啶
基羰基、吡啶基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基, 其中上述环状基团任选
被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、NO₂、
OH、NH₂、NH (C_1 - C_6) 烷基、N (C_1 - C_6) 烷基 (C_1 - C_6) 烷基、CF₃

或 OCF_3 的基团取代。

优选的一类式 II-a 的化合物包括式 II-b 的化合物，其中，

R_2 是苯基、苯基 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基 (例如苄基或苯乙基) 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或 $\text{-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代；

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NH (C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$ 或 $\text{N (C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)。

10 优选的一类式 II-b 的化合物包括式 II-c 的化合物，其中，
 R_{22} 和 R_{23} 都是氢。

优选的一类式 II-c 的化合物包括式 II-d 的化合物，其中，

R_1 和 R_6 都是氢；并且

15 v 是 0 或 1。

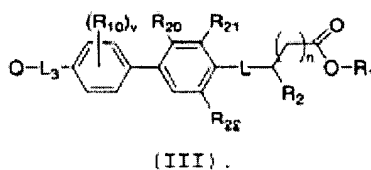
优选的一类式 II-b 的化合物包括式 II-e 的化合物，其中，

L_3 是一条键、 $\text{-O- (C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基-}$ 或 -C (O) - ；

Q 是吡啶基、-苯基- C (O) - 苯基、-苯并呋喃基- ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基- ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基-苯基、苯并[b]噻吩基、二苯并[b, d]呋喃、苯基或二苯并噻吩基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 NR_6R_7 或苯基的基团取代；其中，

R_6 和 R_7 独立地为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、烷酰基、25 苯基 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、吡咯烷基羰基或 $\text{-SO}_2\text{-}$ 苯基，其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $\text{NH (C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$ 、 $\text{N (C}_1\text{-C}_6\text{) 烷基}$ ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

30 优选的一类式 II-e 的化合物包括式 III 的化合物



优选的一类式 III 的化合物包括式 III-a 的化合物, 其中,

L 是-SO₂NH-、-SO₂N(C₁-C₄)烷基-或-SO₂-, 其中上述烷基基团
 任选被苯基取代, 该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、
 5 C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₄ 卤代烷基或 C₁-C₄ 卤代烷氧基
 的基团取代。

优选的一类式 III-a 的化合物包括式 III-b 的化合物, 其中,

R₁ 是 H;

10 R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆ 烷基或卤素; 并且

R₂ 是苯基、苄基或 (C₁-C₆) 烷基, 其中每个苯基都任选被 1、2、
 3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-SO₂-(C₁-C₄) 烷
 基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

15 优选的一类式 III-b 的化合物包括式 III-c 的化合物, 其中,

L 是-SO₂NH-或-SO₂N(C₁-C₄)烷基-, 其中上述烷基基团任选被苯
 基取代, 该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷
 氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₄ 卤代烷基或 C₁-C₄ 卤代烷氧基的基团取
 代。

20

优选的一类式 III-c 的化合物包括式 III-d 的化合物, 其中,

L 是-SO₂N(C₁-C₄烷基)-。

优选的一类式 III-c 的化合物包括式 III-e 的化合物, 其中,

25 L 是-SO₂N(C₁-C₄)烷基-, 其中上述烷基任选被苯基取代, 该苯
 基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、
 OH、NO₂、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 III-c 的化合物包括式 III-f 的化合物, 其中,

L 是-SO₂NH-。

优选的一类符合式 III-b、III-c、III-d 或 III-e 任一项的化合物，包括式 III-g 的化合物，其中，

- 5 R₂ 是苯基或苄基，其中每个都在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、CF₃ 或 OCF₃ 取代。

优选的一类符合式 III-b、III-c、III-d 或 III-e 任一项的化合物，包括式 III-h 的化合物，其中，

- 10 R₂ 是 C₁-C₆ 烷基。

优选的一类式 III-b 的化合物包括式 III-i 的化合物，其中，

L₃ 是一条键、-O- (C₁-C₄) 烷基或- (C₁-C₄) 烷基-；

- 15 Q 是-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-二苯并[b, d]呋喃或二苯并噻吩基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代；其中，

- 20 R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡啶基、吡咯烷基羰基或-SO₂-苯基，其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 III-i 的化合物包括式 III-j 的化合物，其中，

- 25 Q 是-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-二苯并[b, d]呋喃或二苯并噻吩基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代。

- 30 优选的一类式 III 的化合物包括式 III-k 的化合物，其中，

L 是-O-。

优选的一类式 III-k 的化合物包括式 III-l 的化合物, 其中

R_1 是 H;

R_{21} 是 H、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或卤素; 并且

R_2 是苯基、苄基 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基或 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基, 其中每个苯基都
5 任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基或 $-\text{SO}_2\text{-}$
($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-m 的化合物, 其中,

R_2 是苯基或苄基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤
10 素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{-}$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的
基团取代。

优选的一类式 III-m 的化合物包括式 III-n 的化合物, 其中,

R_2 是苯基或苄基, 其中每个都在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、
15 CF_3 或 OCF_3 取代。

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-o 的化合物, 其中,

R_2 是在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、 CF_3 或 OCF_3 取代的苯
基。

20

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-p 的化合物, 其中,

R_2 是在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、 CF_3 或 OCF_3 取代的苄
基。

25 优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-q 的化合物, 其中,

R_2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-r 的化合物, 其中,

L_3 是一条键、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基或 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-;

30 Q 是吡啶基、-苯基- $\text{C}(\text{O})$ -苯基、-苯并呋喃基- ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基-
苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基- ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基-苯基, 其中每
个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基羰基、

C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代；其中，

- R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
5 苯基，其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 III-r 的化合物包括式 III-s 的化合物，其中，

- 10 Q 是吡啶基、-苯基-C (O) -苯基、-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基- (C₁-C₄) 烷基-苯基。

优选的一类式 III 的化合物包括式 III-t 的化合物，其中，

- L 是-C (O) NH-、-C (O) N (C₁-C₄) 烷基-、-C (O) - (C₁-C₄)
15 烷基-、-NH-、-N (C₁-C₄) 烷基-，其中上述烷基基团任选被苯基取代，该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、C₁-C₂ 卤代烷基或 C₁-C₂ 卤代烷氧基的基团取代。

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-u 的化合物，其中，

- 20 L 是-C (O) NH-或-C (O) N (C₁-C₄) 烷基-；
R₁ 是 H；
R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆ 烷基或卤素。

优选的一类式 III-u 的化合物包括式 III-v 的化合物，其中，

- 25 R₂ 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₆) 烷基，其中每个苯基都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-SO₂- (C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 III-v 的化合物包括式 III-w 的化合物，其中，

- 30 R₂ 是苯基或苄基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂- (C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的

基团取代。

优选的一类式 III-m 的化合物包括式 III-x 的化合物，其中，
R₂ 是苯基或苄基，其中每个都在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、
5 CF₃ 或 OCF₃ 取代。

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-y 的化合物，其中，
R₂ 是在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、CF₃ 或 OCF₃ 取代的苯
基。

10

优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-z 的化合物，其中，
R₂ 是在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、CF₃ 或 OCF₃ 取代的苄
基。

15 优选的一类式 III-l 的化合物包括式 III-aa 的化合物，其中，
R₂ 是 C₁-C₆ 烷基。

优选的一类式 III-v 的化合物包括式 III-bb 的化合物，其中，
L₃ 是一条键、-O- (C₁-C₄) 烷基或- (C₁-C₄) 烷基-；
20 Q 是吡啶基、-苯基-C (O) -苯基、-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-
苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基- (C₁-C₄) 烷基-苯基，其中每
个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、
C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取
代；其中，

25 R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、
苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
苯基，其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄
烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆)
烷基 (C₁-C₆) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

30

优选的一类式 III-bb 的化合物包括式 III-cc 的化合物，其中，
L₃ 是一条键或- (C₁-C₄) 烷基-；并且

Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基或苯并呋喃基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代。

5

优选的一类式 III-cc 的化合物包括式 III-dd 的化合物，其中，
Q 是-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基或苯并呋喃基。

优选的一类式 II 的化合物包括式 II-f 的化合物，其中，
10 L 是-NH-或-N(C₁-C₄)烷基-。

优选的一类式 II-f 的化合物包括式 II-g 的化合物，其中，
R₁ 是 H；

R₂₁ 是 H、NO₂、C₁-C₆ 烷基或卤素；并且

15 R₂ 是苯基、苯基(C₁-C₄)烷基(例如苄基或苯乙基)或(C₁-C₆)烷基(例如甲基、乙基、异丙基)、-(C₁-C₄)烷基-C(O)NH₂、-(C₁-C₄)烷基-S(O)_b-(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)羟烷基，其中上述苯基基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄)烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

20

优选的一类式 II-g 的化合物包括式 II-h 的化合物，其中，

L₃ 是一条键、-O-(C₁-C₄)烷基或-(C₁-C₄)烷基-；

Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄)烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基-(C₁-C₄)烷基-苯基，其中每个
25 都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、NR₆R₇ 或苯基的基团取代；其中，

R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基(C₁-C₆)烷基、烷酰基、苯基(C₁-C₄)烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或-SO₂-
30 苯基，其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、NO₂、OH、NH₂、NH(C₁-C₆)烷基、N(C₁-C₆)

烷基 (C_1 - C_6) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

优选的一类式 II-h 的化合物包括式 II-i 的化合物，其中，

L_3 是一条键或- (C_1 - C_4) 烷基-；并且

- 5 Q 是吡啶基、-苯并呋喃基- (C_1 - C_4) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基或-吡啶基- (C_1 - C_4) 烷基-苯基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

- 10 优选的一类式 II-i 的化合物包括式 II-j 的化合物，其中，

R_2 是- (C_1 - C_4) 烷基- $C(O)NH_2$ 、- (C_1 - C_4) 烷基- $S(O)_b$ - (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_4) 羟烷基。

优选的一类式 II-i 的化合物包括式 II-k 的化合物，其中，

- 15 R_2 是- (C_1 - C_4) 烷基- $C(O)NH_2$ 。

优选的一类式 II-i 的化合物包括式 II-l 的化合物，其中，

R_2 是- (C_1 - C_4) 烷基- $S(O)_b$ - (C_1 - C_4) 烷基。

- 20 优选的一类式 II-i 的化合物包括式 II-m 的化合物，其中，

R_2 是 (C_1 - C_4) 羟烷基。

优选的一类式 II-h、II-i、II-j、II-k、II-l 或 II-m 的化合物包括式 II-n 的化合物，

- 25 其中 R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基或 (C_1 - C_6) 烷基，其中每个苯基都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或- SO_2 - (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

优选的一类式 II-n 的化合物包括式 II-o 的化合物，其中，

- 30 R_2 是苯基或苄基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、- SO_2 - (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

另一类优选的式 II-o 的化合物包括式 II-p 的化合物, 其中,

R_2 是苯基或苄基, 其中每个都在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、 CF_3 或 OCF_3 取代。

5

优选的一类式 II-p 的化合物包括式 II-q 的化合物, 其中,

R_2 是在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、 CF_3 或 OCF_3 取代的苯基。

10

优选的一类式 II-o 的化合物包括式 II-r 的化合物, 其中,

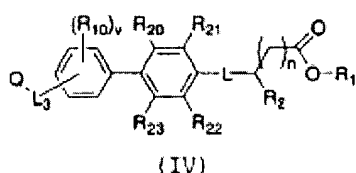
R_2 是在 R_2 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、 CF_3 或 OCF_3 取代的苄基。

优选的一类式 II-n 的化合物包括式 II-s 的化合物, 其中,

15

R_2 是 C_1 - C_6 烷基。

另一类优选的式 I-a 的化合物包括式 IV 的化合物, 其中,



20

其中,

v 是 0、1、2、3 或 4;

R_{10} 在每种情况下都独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基 (C_1 - C_6) 烷基; 并且

25

L 是 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基-、 $-(C_1-C_4)$ 烷基- $C(O)-$, 其中上述烷基任选被苯基取代, 该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 OH 、 NO_2 、 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 卤代烷氧基的基团取代。

优选的一类式 IV 的化合物包括式 IV-a 的化合物, 其中,

R_1 是 H;

R_{20} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基) (C₁-C₆ 烷基);

5 R_{21} 是 H、 NO_2 、C₁-C₆ 烷基或卤素; 并且

R_2 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基 (例如苄基或苯乙基)、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、异丁基)、-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄) 烷基-哌啶基、-(C₁-C₄) 烷基-吡咯烷基、-(C₁-C₄) 烷基-吗啉基, 其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上, 并且其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、 $-\text{SO}_2-$ (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基的基团取代; 其中 b 是 0、1 或 2。

15 优选的一类式 IV-a 的化合物包括式 IV-b 的化合物, 其中,

L_3 是一条键、 $-\text{O}-$ (C₁-C₄) 烷基、-(C₁-C₄) 烷基;

Q 是吡啶基、-苯基-C(O)-苯基、-苯并呋喃基-(C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并呋喃基、-吡啶基-(C₁-C₄) 烷基-苯基、二苯并 [b, d] 呋喃或二苯并噻吩基, 其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 NR_6R_7 或苯基的基团取代; 其中,

R_6 和 R_7 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基、烷酰基、苯基 (C₁-C₄) 烷酰基、烷氧基羰基、吡啶基羰基、吡咯烷基羰基或 $-\text{SO}_2-$ 苯基, 其中上述环状基团任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 (C₁-C₆) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。

优选的一类式 IV-b 的化合物包括式 IV-c 的化合物, 其中,

R_2 是-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄) 烷基-哌啶基、
30 -(C₁-C₄) 烷基-吡咯烷基、-(C₁-C₄) 烷基-吗啉基, 其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上, 并且

其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤代烷基或 (C₁-C₄) 卤代烷氧基的基团取代。

5

优选的一类式 IV-c 的化合物包括式 IV-d 的化合物，其中，

R₂ 是-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基、-(C₁-C₄) 烷基-哌啶基或-(C₁-C₄) 烷基-吡咯烷基，其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基任选稠合到苯基环上，并且其中上述苯邻二甲酰亚胺基、哌啶基或吡咯烷基和/或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

15 优选的一类式 IV-d 的化合物包括式 IV-e 的化合物，其中，

R₂ 是-(C₁-C₄) 烷基-苯邻二甲酰亚胺基，其任选稠合到苯基环上，并且其中上述苯邻二甲酰亚胺基或苯基部分任选被总共 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

20 优选的一类式 IV-c 的化合物包括式 IV-f 的化合物，其中，

R₂ 是苯基、苯基 (C₁-C₄) 烷基或 C₁-C₆ 烷基，其中每个苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

25 优选的一类式 IV-f 的化合物包括式 IV-g 的化合物，其中，

R₂ 是苯基或苄基，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或-SO₂-(C₁-C₄) 烷基、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

30 优选的一类式 IV-g 的化合物包括式 IV-h 的化合物，其中，

R₂ 是苯基或苄基，其中每个都在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、

CF₃ 或 OCF₃ 取代。

优选的一类式 IV-h 的化合物包括式 IV-i 的化合物，其中，
R₂ 是在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、CF₃ 或 OCF₃ 取代的苯
5 基。

优选的一类式 IV-h 的化合物包括式 IV-j 的化合物，其中
R₂ 是在 R₂ 苯基环的 3 位或 4 位上被卤素、CF₃ 或 OCF₃ 取代的苄
基。

10

优选的一类式 IV-c 的化合物包括式 IV-k 的化合物，其中，
L₃ 是一条键、-O- (C₁-C₄) 烷基或- (C₁-C₄) 烷基-；
Q 是吲哚基、-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、中氮茛基、苯并
呋喃基、-吲哚基- (C₁-C₄) 烷基-苯基或二苯并[b, d]呋喃，其中每个都
15 任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆
烷氧基、卤素、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

优选的一类式 IV-k 的化合物包括式 IV-l 的化合物，其中，
Q 是-苯并呋喃基- (C₁-C₄) 烷基-苯基、苯并呋喃基或二苯并[b, d]
20 呋喃，其中每个都任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄
烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、CF₃ 或 OCF₃ 的基团取代。

另一方面，本发明提供了含有式 1 的化合物和至少一种药学上可接
受的溶剂、载体、赋形剂或佐剂的药学组合物。

25 另一方面，本发明提供了一种对需要这种治疗的糖尿病患者进行
治疗的方法，包括施用式 1 的化合物或含有式 1 的化合物的药学组合物。

另一方面，本发明提供了式 V 的化合物及其药学上可接受的盐，
即式 I 的化合物，其中，

n 是 0、1 或 2；
30 R₁ 是 H、C₁-C₆ 烷基、苯基 (C₁-C₆) 烷基；
R₂ 是 C₁-C₆ 烷基、- (C₁-C₄) 烷基-C (O) NH₂、 (C₁-C₄) 羟烷基、

苯基或苯基 (C₁-C₄) 烷基, 其中每个苯基任选被 1 或 2 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂- (C₁-C₄) 烷基、卤代烷基或卤代烷氧基的基团取代;

R₂₀、R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地选自 H、芳基烷氧基、芳基烷基、卤素、
5 烷基、OH、烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基、N (C₁-C₆ 烷基)
(C₁-C₆ 烷基)、NH-芳基、NHC (O) - (C₁-C₄) 烷基-芳基、N (C₁-C₄
烷基) C (O) - (C₁-C₄) 烷基-芳基、N (C₁-C₄) 烷基-芳基、-NHSO₂-
芳基或-N (C₁-C₄ 烷基) SO₂ 芳基, 其中上述芳基基团任选被 1、2、3
10 或 4 个独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、卤代烷
基或卤代烷氧基的基团取代;

L 是-SO₂N (C₁-C₄) 烷基-、-SO₂NH-、-C (O) N (C₁-C₄) 烷基-、
-C (O) - (C₁-C₄) 烷基-、-O-、-NH-或-N (C₁-C₄ 烷基) -, 其中每个
烷基任选被苯基取代, 该苯基任选被 1、2、3 或 4 个独立地为 C₁-C₆
15 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、OH、NO₂、卤代烷基或卤代烷氧基的基团
取代;

L₃ 是一条键、- (C₁-C₄) 烷基-O-、-O- (C₁-C₄) 烷基-或- (C₁-C₄)
烷基-;

A-环是

(a) 被苯并呋喃基或二苯并呋喃基取代的苯基, 其中,

20 苯基任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、
C₁-C₄ 卤代烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基、NO₂、NH₂、NH (C₁-C₆) 烷基或
N (C₁-C₆) 烷基 (C₁-C₆) 烷基的基团取代, 并且

二苯并呋喃基和苯并呋喃基任选被 1、2 或 3 个独立地为 C₁-C₆ 烷
基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基
25 或 NR₆R₇ 的基团取代; 其中,

R₆ 和 R₇ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烷酰基、C₁-C₆ 烷氧基羰
基、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁-C₆) 烷基或-C (O) N (C₁-C₆) 烷
基 (C₁-C₆) 烷基; 或

(b) 苯并呋喃基或二苯并呋喃基, 各自任选被 1、2 或 3 个独立
30 地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤代烷基、
卤代烷氧基或 NR₆R₇ 的基团取代。

另一方面，本发明提供了式 V-1 的化合物，也就是 R_1 为 H 的式 V 的化合物。

5 另一方面，本发明提供了式 V-2 的化合物，也就是式 V-1 的化合物，其中，

n 是 0 或 1；

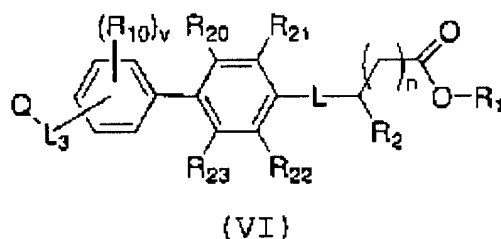
R_{22} 和 R_{23} 都是氢；并且

R_{20} 和 R_{21} 独立地选自 H、卤素、 C_1 - C_4 烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、
10 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基) (C_1-C_6 烷基)。

另一方面，本发明提供了式 V-3 的化合物，也就是式 V-2 的化合物，其中 R_2 是任选被 1 或 2 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-SO_2-$ (C_1 - C_4) 烷基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代的苯基 (C_1 - C_3) 烷基。
15 另一种情形下， R_2 是如上被任选取代的苄基或苯乙基。另一种情形下， R_2 是如上被任选取代的苄基。另一种情形下， R_2 是如上被任选取代的苯乙基。另一种情形下， R_2 基团未被取代或被单基取代。

另一方面，本发明提供了式 V-4 的化合物，也就是式 V-3 的化合物，
20 其中 R_2 是未取代或单基取代的苄基。

另一方面，优选的式 V 的化合物包括式 VI 的化合物



其中，

25 R_1 是 H 或 C_1 - C_2 烷基；

R_2 是苯基、苯基 (C_1 - C_4) 烷基 (例如，苄基、苯乙基或- (CH_2)₄-苯基))，其中每个苯基都任选被 1、2 或 3 个独立地为卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、(C_1 - C_4) 卤代烷基或 (C_1 - C_4) 卤代烷氧基

的基团取代；

v 是 0、1 或 2；

每个 R_{10} 独立地为羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基（ C_1 - C_6 ）烷基；并且

L_3 是一条键、 $-O-$ （ C_1 - C_2 ）烷基或-（ C_1 - C_2 ）烷基；

Q 是苯并呋喃基或二苯并呋喃基，它们各自任选被 1、2 或 3 个独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 卤代烷氧基、 NO_2 或 NR_6R_7 的基团取代；其中，

10 R_6 和 R_7 独立地为 H 或 C_1 - C_6 烷基。

一方面，本发明提供了式 VI-1 的化合物，也就是式 VI 的化合物，其中，

15 R_2 是苯基、苄基或苯乙基，其中每个的苯基部分任选被 1 或 2 个独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代；并且

R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自 H、卤素、烷基、OH、烷氧基、 NO_2 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6)$ 烷基或 $N(C_1-C_6)$ 烷基（ C_1 - C_6 烷基）。

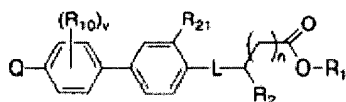
20 另一方面，本发明提供了式 VI-2 的化合物，也就是 R_{22} 和 R_{23} 都为氢的式 VI-1 的化合物。

另一方面，本发明提供了式 VI-3 的化合物，也就是 R_1 和 R_6 为氢，且 v 为 0 或 1 的式 VI-2 的化合物。

25

另一方面，本发明提供了式 VI-4 的化合物，也就是 L_3 为一条键的式 VI-1、VA-2 或 VI-3 的化合物。

30 另一方面，本发明提供了式 VII 的化合物，也就是具有下列结构的式 VI-4 的化合物：



另一方面, 本发明提供了式 VII-1 的化合物, 也就是 R_1 为 H 且 R_{21} 为 H、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 (另一种情形下是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基) 或卤素的式 VII 的化合物。

5

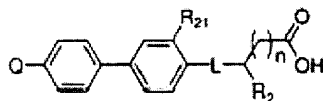
另一方面, 本发明提供了式 VII-2 的化合物, 也就是 L 为 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基-的式 VII-1 的化合物。

10 另一方面, 本发明提供了式 VII-3 的化合物, 也就是式 VII-2 的化合物, 其中 Q 是苯并呋喃基或二苯并呋喃基, 它们各自任选被 1 或 2 个独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基 (一种情形下是 CF_3) 的基团取代。

15 另一方面, 本发明提供了式 VII-4 的化合物, 也就是按照式 VII、VII-1、VII-2、VII-3 任一项的化合物, 其中 R_2 是苯基、苣基或苯乙基 (更优选为苯基或苣基), 其中各自的苯基部分任选被 1 或 2 个独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 (一种情形下是甲基或乙基)、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基 (一种情形下是甲氧基或乙氧基)、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。在不同的情形下, R_2 未被取代。在另一种情形下, R_2 在 3 或 4 位被单基取代。

20

另一方面, 本发明提供了式 VIII 的化合物, 也就是具有下列结构的式 VI 的化合物:



其中 n 是 0 或 1。

25

另一方面, 本发明提供了式 VIII-1 的化合物, 也就是 R_{21} 为 H、 NO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或卤素的式 VIII 的化合物。

另一方面, 本发明提供了式 VIII-2 的化合物, 也就是式 VIII-1 或

式 VIII 的化合物, 其中 Q 是苯并呋喃基或二苯并呋喃基, 它们各自任选被 1 或 2 个独立地为 C_1-C_4 烷基、卤素或 C_1-C_3 卤代烷基 (一种情形下是 CF_3) 的基团取代。

- 5 另一方面, 本发明提供了式 VIII-3 的化合物, 也就是式 VIII、VIII-1 或 VIII-2 的化合物, 其中 R_2 是苯基、苄基或苯乙基 (更优选是苯基或苄基), 其中各自的苯基部分任选被 1 或 2 个独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基 (一种情形下是甲基或乙基)、 C_1-C_4 烷氧基 (一种情形下是甲氧基或乙氧基)、 CF_3 或 OCF_3 的基团取代。在不同的情形下, R_2 未被取代。
- 10 在另一种情形下, R_2 在 3 或 4 位被单基取代。

另一方面, 本发明提供了式 VIII-4 的化合物, 也就是 L 为 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基-的式 VIII、VIII-1、VIII-2 或 VIII-3 的化合物。

- 15 另一方面, 本发明提供了式 VIII-5 的化合物, 也就是 L 为 $-O-$ 的式 VIII、VIII-1、VIII-2 或 VIII-3 的化合物。

另一方面, 本发明提供了式 VIII-6 的化合物, 也就是 L 为 $-NH-$ 或 $N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 的式 VIII、VIII-1、VIII-2 或 VIII-3 的化合物。

20

另一方面, 本发明提供了式 VIII-7 的化合物, 也就是 L 为 $-SO_2NH-$ 或 $-NH-SO_2-$ 的式 VIII、VIII-1、VIII-2 或 VIII-3 的化合物。

- 25 另一方面, 本发明提供了式 VIII-8 的化合物, 也就是 L 为 $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 的式 VIII、VIII-1、VIII-2 或 VIII-3 的化合物。

另一方面, 本发明提供了式 VIII-9 的化合物, 也就是 n 为 0 的式 VIII-4、VIII-5、VIII-6、VIII-7 或 VIII-8 的化合物。

- 30 另一方面, 本发明提供了式 VIII-10 的化合物, 也就是 n 为 1 的式 VIII-4、VIII-5、VIII-6、VIII-7 或 VIII-8 的化合物。

另一方面，本发明提供了式 VIII-11 的化合物，也就是 R_2 为苯基的式 VIII-9 的化合物。

5 另一方面，本发明提供了式 VIII-12 的化合物，也就是 R_2 为苯基的式 VIII-10 的化合物。

另一方面，本发明提供了式 VIII-13 的化合物，也就是 R_2 为苄基的式 VIII-9 的化合物。

10 另一方面，本发明提供了式 VIII-14 的化合物，也就是 R_2 为苄基的式 VIII-10 的化合物。

另一方面，本发明提供了一种治疗糖尿病的方法，包括对需要这种治疗的患者施用药学上可接受量的式 I 或任何上式的化合物。

15 另一方面，本发明包括一种治疗糖尿病的方法，包括对需要这种治疗的患者施用药学上可接受量的式 I 的化合物或其盐或含有式 I 或任何上式的化合物或其盐的药学组合物。

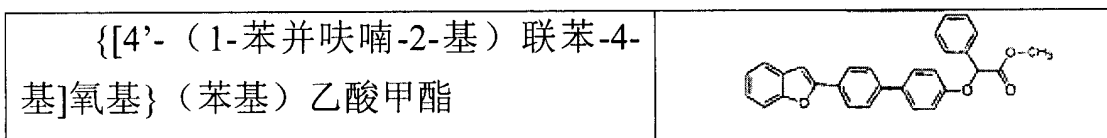
另一方面，本发明包括一种抑制 TPT-1B 的方法，包括对需要这种治疗的患者施用药学上可接受量的式 I 或任何上式的化合物或其盐，或含有式 I 或任何上式的化合物或其盐的药学组合物。

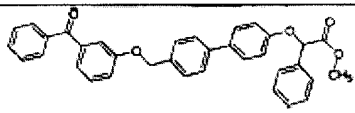
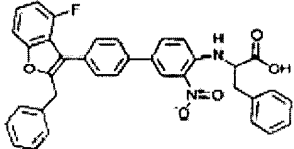
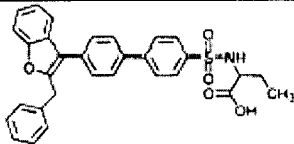
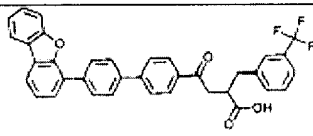
20

另一方面，本发明包括一种治疗癌症或神经退行性疾病的方法，包括对需要治疗的患者施用药学上可接受量的式 I 或任何上式的化合物或其盐，或含有式 I 或任何上式的化合物或其盐的药学组合物。

本发明的示例性化合物包括下列化合物，它们是使用在 Cambridge, MA 的 Cambridgesoft.com 出售的 ChemDraw 6.02 版，或使用来自 Advanced Chemical Development, Inc., 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9，加拿大的 Name Pro IUPAC Naming Software 命名的。

25



({4'-[(3-苯甲酰基苯氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸甲酯	
N-[4'-(2-苄基-4-氟-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]苯基丙氨酸	
2-({[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}氨基)丁酸	
4-(4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基)-4-氧代-2-[3-(三氟甲基)苄基]丁酸	

如上所述，本发明的化合物与 PTP-1B 结合并优选抑制 PTP-1B。因此，其可用于治疗各种疾病，包括控制或治疗 2 型糖尿病、提高需要这种治疗的患者体内的葡萄糖耐量并增强胰岛素敏感性。这些化合物还可用于治疗和控制其它以 PTP-1B 介导的疾病，例如治疗癌症、神经退行性疾病和类似病症。

术语“烷氧基”表示有指定数目碳原子的烷基，通过氧桥连接到母体分子部分。烷氧基的例子包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

此处所用的术语“烷基”包括含有预定碳原子数的烷基。烷基可以是直链的或分支的。“烷基”的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、和类似基团。

术语“芳基”是指含有至少一个芳环的芳烃环体系。该芳环可以任选被稠合或通过其它方式连接到其它芳烃环或非芳族烃环上。芳基的例子包括，例如，苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘和联苯基。芳基的优选例子包括苯基、萘基和蒽基。更优选的芳基是苯基和萘基。最优选的是苯基。

术语“环烷基”是指 C₃-C₈ 环状烃。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

术语“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴和碘。

术语“杂环烷基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环或环体系，其中上述杂原子在非芳环上。杂环烷基环任选稠合或通过其它方式连接到其它杂环烷基环和/或非芳族烃环和/或苯基环上。优选的杂环烷基是 3 至 7 元环。杂环烷基的例子包括，例如，1,2,3,4-四氢异喹啉基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、吡咯烷基、pyridinonyl 和吡唑烷基。优选的杂环烷基包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、pyridinonyl、二氢吡咯烷基和吡咯烷酮基 (pyrrolidinonyl)。

术语“杂芳基”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的芳环体系。杂芳基环可以稠合或通过其它方式连接到一个或多个杂芳基环、芳族或非芳族烃环或杂环烷基环上。杂芳基的例子包括，例如，吡啶、呋喃、噻吩基、5,6,7,8-四氢异喹啉和嘧啶。杂芳基的优选例子包括噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、三唑基、吡咯基、吡唑基、和苯并吡唑基。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，使得这些化合物可以存在不同的立体异构形式。这些化合物可以是，例如，外消旋物、手性非外消旋物或非对映体。在这些情况下，可以通过不对称合成或通过外消旋物的拆解获得单对映体，即光学活性形式。外消旋物的拆解可以通过传统方法实现，例如在存在拆解试剂的情况下进行结晶；使用例如手性 HPLC 柱进行的色谱法；或用拆解试剂处理外消旋混合物以产生非对映体，通过色谱法分离非对映体，并去除拆解试剂以产生对映体富集形式的原始化合物。可以重复任何上述程序以提高化合物的对映体纯度。

当本文所述的化合物含有烯烃双键或其它几何非对称的中心时，除非另行说明，这些化合物是要包括顺式、反式、Z-和 E-结构。类似地，要包括所有互变异构形式。

通式 I 的化合物可以在含有传统的无毒药学可接受的载体、佐剂和赋形剂的剂量单位制剂中，口服、局部给药、肠道外给药、通过吸入或喷雾或直肠给药。本文所用的术语肠道外包括经皮、皮下、血管内

(例如静脉的)、肌肉或鞘内注射或输注技术和类似技术。此外, 提供了含有通式 I 的化合物和药学可接受载体的药物制剂。一种或多种通式 I 的化合物可以与一种或多种无毒药学可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂一起存在, 如果需要还可以存在其它活性组分。含有通式 I 的化合物的药学组合物可以是适合口服的形式, 例如, 作为片剂、锭剂 (troches、lozenges)、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或糖浆或酏剂。

口服用组合物可以按照本领域任何已知的制造药学组合物的方法制备, 而且这些组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、增香剂、着色剂和防腐剂的试剂, 以提供制药上精致美味的制剂。药片含有与无毒的药学可接受的赋形剂混合的活性组分, 该赋形剂适合制造药片。这些赋形剂可以是, 例如, 惰性稀释剂, 例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠; 成粒剂和崩解剂, 例如玉米淀粉或藻酸; 粘合剂, 例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶; 和润滑剂, 例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。药片可以是未涂布的, 或者它们可以通过已知技术涂布。在某些情况下, 可以通过已知技术制备涂层以延缓胃肠道中的崩解和吸收, 并由此提供更长时间的持续作用。例如, 可以使用单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之类的延时材料。

口服用制剂也可以存在于硬明胶胶囊中, 其中活性组分与惰性固体稀释剂混合, 该惰性固体稀释剂是, 例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土, 或者口服用制剂存在于软明胶胶囊, 其中活性组分与水或油介质混合, 该油介质是, 例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

口服用制剂也可以存在于锭剂中。

水性悬浮液含有与适合制造水性悬浮液的赋形剂混合的活性材料。这些赋形剂是悬浮剂, 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基-甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶; 分散剂或润湿剂可以是天然形成的磷脂, 例如卵磷脂, 或烯化氧与脂肪酸的缩合产物, 例如聚氧乙烯硬脂酸酯, 或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物, 例如十七烷基乙烯氧鲸醇 (heptadecaethyleneoxycetanol), 或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇生成的偏酯的缩合产物, 例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯, 或环氧乙烷与

由脂肪酸和己糖醇酐生成的偏酯的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一种或多种着色剂，一种或多种增香剂，和一种或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

5 可以通过使活性组分悬浮在例如花生油、橄榄油、麻油或椰子油的植物油中，或例如液体石蜡的矿物油中来配制油性悬浮液。油性悬浮液可以含有增稠剂，例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂和增香剂以提供美味的口服制剂。可以通过加入抗坏血酸之类的抗氧化剂来保存这些组合物。

10 适合通过加入水来制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒，提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性组分。合适的分散剂或润湿剂或悬浮剂的例子如上所述。也可以存在其它赋形剂，例如甜味剂、增香剂和着色剂。

 本发明的药学组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油或矿物油或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然形成的树胶，
15 例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶，天然形成的磷脂，例如大豆、卵磷脂，和由脂肪酸和己糖醇、酐生成的酯或偏酯，例如山梨糖醇酐单油酸酯，和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和增香剂。

20 可以用甜味剂，例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖，来配制糖浆和酏剂。这些制剂还可以含有缓和剂、防腐剂以及增香剂和着色剂。药学组合物还可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以使用上述合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂，按照已知技术配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒亲本可接受的稀释剂或溶
25 剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇的溶液中。可以使用的可接受载体和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，传统上使用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和固定油，包括合成的甘油一酸酯或甘油二酯。此外，油酸之类的脂肪酸可用于制备可注射药。

30 通式 I 的化合物也可以作为栓剂的形式给药，例如用于药物直肠给药的栓剂。可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备组合

物，该赋形剂在常温下为固体而在直肠温度下为液体，并因此在直肠中熔化以释放出药物。这样的材料包括可可脂和聚乙二醇。

通式 I 的化合物可以在无菌介质中不经肠道给药。根据所用的载体和浓度，药物可以悬浮或溶解在载体中。有利地，可以在载体中溶解
5 局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂之类的佐剂。

对于眼部或例如口腔和皮肤的其它外部组织的疾病，这些制剂优选含有总量为，例如 0.075 至 30% w/w，优选 0.2 至 20% w/w，最优选 0.4 至 15% w/w 的活性组分，作为局部凝胶、喷雾、软膏或乳膏或作为栓剂给药。当配制在软膏中时，活性组分可以与石蜡或水混溶性软膏
10 基一起使用。

或者，活性组分可以与水包油乳膏基一起配制在乳膏中。如果需要，乳膏基的水相可以包括，例如至少 30% w/w 的多元醇，例如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇和它们的混合物。局部制剂最好包括提高活性组分透过皮肤或其它染病区域吸收或
15 渗透的化合物。这样的皮肤渗透增强剂的例子包括二甲亚砷和相关类似物。本发明的化合物还可以通过透皮方法 (transdermal device) 施用。优选地，可以使用贮器 (reservoir) 和多孔膜型胶布 (patch) 或具有不同固体基质的胶布实现局部给药。在各种情况下，活性剂连续从贮器或微胶囊中透过膜进入活性剂可渗透的粘合剂中，后者与接受者的皮肤或粘膜接触。如果活性剂通过皮肤吸收，对接受者施用受控和预定的活性剂流。在微胶囊的情况下，封装剂也可以起到膜的作用。透皮胶布可以包括在合适的溶剂体系与粘合剂体系中的化合物，该粘合剂系统是，例如丙烯酸乳剂，和聚酯胶布。本发明的乳剂的油相可以由
20 已知组分以已知方式构成。尽管该相可以仅含一种乳化剂，但它可以含有至少一种乳化剂与脂肪或油，或与脂肪和油两者的混合物。优选地，包含亲水性乳化剂和用作稳定剂的亲脂性乳化剂。同样优选的是既含油又含脂肪。含或不含稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡，与油和脂肪一起的蜡构成所谓的乳化软膏基，其形成乳膏制剂的油性分散相。适合在本发明的制剂中使用的乳化剂和乳化稳定剂包括 Tween 60、
25 Span 80、十六醇十八醇混合醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、和十二烷基硫酸钠。对于该制剂，合适的油或脂肪的选择是基于实现所需的

美观性能，因为活性化合物在制药乳化制剂中可能使用的多数油中的
溶度非常低。因此，乳膏应该优选是非油腻的、不会染污的和可洗的
产品，其具有合适的稠度以避免从管或其它容器中渗漏。可以使用直
链或支链、一元或二元烷基酯，例如二异己二酸酯、硬脂酸异十六烷
5 酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸
异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己酯或支链酯的掺合物。这些可
以根据所需性质单独或结合使用。或者，可以使用高熔点脂质，例如
白色软石蜡和/或液体石蜡或使用其它矿物油。

适合局部用于眼睛的制剂还包括滴眼剂，其中活性组分溶解或悬
10 浮在合适的载体中，尤其是活性组分用的水溶剂中。抗炎活性组分优
选在这些制剂中的存在浓度为 0.5 至 20%，有利地为 0.5 至 10%，特别
是大约 1.5% w/w。为了治疗用途，本发明的活性化合物通常与一种或
多种适合于指定的给药途径的佐剂合并。如果口服，化合物可以与乳
糖、蔗糖、淀粉、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、
15 硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、
藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、和/或聚乙烯基醇混合，然后制成药片或
胶囊以利于服用。这些胶囊或药片可以含有控释配方，如活性化合物
在羟丙甲基纤维素中的分散体所提供的那样。肠道外给药的制剂可以
是水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮
20 液可以由含有一种或多种如前所述用于口服制剂的载体或稀释剂的无
菌粉末或颗粒制备。这些化合物可以溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙
醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿醇、氯化钠、和/或各种缓
冲剂。其它佐剂和给药模式是制药领域中普遍公知的。

每天每公斤体重大约 0.1 毫克至大约 140 毫克的剂量级可以有效地
25 治疗上述病症（每天每位患者大约 0.5 毫克至大约 7 克）。可以与载体
材料结合以制造单一剂型的活性组分的量，根据被治疗受体和特定给
药模式的不同而不同。单位剂型通常含有大约 1 毫克至大约 500 毫克
活性组分。日剂量可以是每天施用 1 至 4 剂。在皮肤病的情况下，优
选每天对染病区域施用 2 到 4 次本发明的化合物的局部制剂。

30 要理解的是，对于任何特定患者，具体剂量级取决于多种因素，
包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮

食、给药时间、给药途径、和排泄速度、联合用药情况和进行治疗的特定疾病的严重程度。

对于向非人类的动物给药，该组合物也可以加入动物饲料或饮水中。方便的是，配制动物饲料和饮用水组合物从而使动物与其饮食一起摄入治疗上适量的组合物。将该组合物制成添加到饲料或饮用水中的预混合料也是方便的。优选的非人类的动物包括家养动物。

如上所述，本发明还提供了综合治疗 I 型和 II 型糖尿病的方法和组合物。在一方面，本发明提供了将式 I 的化合物与一种或多种血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂结合使用，来改善患有或承受 X 综合征或 II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）的患者体内，优选人类 II 型糖尿病患者体内心血管危险状况的方法。这些方法的特征还在于降低了 II 型糖尿病患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。

这些方法包括降低患有或承受 X 综合征或 II 型糖尿病的患者中的高脂血症。这些方法包括降低低密度脂蛋白（LDL）血浓度并提高高密度脂蛋白（HDL）血浓度的方法。此处这些方法进一步的特征可能在于可用于抑制、预防或降低 II 型糖尿病患者的动脉粥样硬化，或降低其危险系数。

这些方法还包括降低 II 型糖尿病患者的游离脂肪酸血浓度和甘油三酸酯浓度。

可以与本文所述的发明一起使用的 ACE 抑制剂是喹拉普利（quinapril）、雷米普利（ramipril）、维拉帕米（verapamil）、卡托普利（captopril）、地尔硫卓（diltiazem）、可乐定（clonidine）、氢氯噻嗪（hydrochlorthiazide）、贝那普利（benazepril）、哌唑嗪（prazosin）、福辛普利（fosinopril）、赖诺普利（lisinopril）、阿替洛尔（atenolol）、依那普利（enalapril）、perindopril、perindopril 叔丁胺、群多普利（trandolapril）和莫昔普利（moexipril），或一种或多种这些化合物的药学可接受的盐形式。

本发明还提供了使用式 I 的 PTPase 抑制剂来改善患有或承受 II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）的患者体内，优选人类 II 型糖尿病患者体内，或患有或承受 X 综合征的患者体内，心血管或脑血管危险状况的方法。这些方法的特征可能还在于降低了 II 型糖尿病患者或患

有或承受 X 综合征的患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。

本发明还提供了使用一种或多种 PTPase 抑制剂、一种或多种双胍试剂、和任选地使用一种或多种磺酰脲试剂的药理学组合，来治疗需要这种治疗的患者体内的 II 型糖尿病或 X 综合征的方法。还提供了使用这些试剂治疗或抑制需要治疗的患者体内以胰岛素抵抗或高血糖介导的代谢紊乱症的方法。本发明进一步包括了调节需要治疗的患者体内血糖浓度的方法。

这些方法中每一种都包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的：

- a) 式 I 的 PTPase 抑制剂；和
- 10 b) 双胍试剂；和
- c) 任选地，磺酰脲试剂。

本发明中可用的双胍试剂包括二甲双胍及其药学可接受的盐形式。本发明的方法和组合物中可用的磺酰脲试剂可以选自优降糖、格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride)、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲或甲磺氮草脲，或这些试剂的药学可接受的盐形式。

本发明还提供了将式 I 的 PTPase 抑制剂与例如米格列醇 (miglitol) 或阿卡波糖 (acarbose) 的一种或多种 α -葡萄糖苷酶抑制剂结合使用，来改善患有或承受 X 综合征或 II 型糖尿病 (非胰岛素依赖型糖尿病) 的患者体内，优选人类 II 型糖尿病患者体内，心血管危险状况的药学组合物和方法。这些方法的特征还可能在于降低了有此需要的患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。

这些方法包括降低 II 型糖尿病患者中的高脂血症，包括在 II 型糖尿病患者中降低低密度脂蛋白 (LDL) 血浓度并提高高密度脂蛋白 (HDL) 血浓度的方法。本文的方法进一步的特征在于可用于抑制、预防或降低 II 型糖尿病患者或患有或承受 X 综合征的患者的动脉粥样硬化或其危险系数。

这些方法还包括降低 II 型糖尿病患者体内，或患有或承受 X 综合征的患者体内游离脂肪酸血浓度和甘油三酸酯浓度。

可以与本文所述的发明一起使用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂是米格列醇或阿卡波糖，或一种或多种这些化合物的药学可接受的盐形式。

本发明进一步提供了使用本发明的 PTPase 抑制剂和磺酰脲试剂，

治疗 X 综合征或 2 型糖尿病，并改善患有或承受这些疾病的患者体内的心血管危险状况的方法。这些方法的特征还可能在于降低了 II 型糖尿病患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。这些方法包括降低患有或承受 X 综合征或 II 型糖尿病患者体内的高脂血症，并包括降低低密度脂蛋白（LDL）血浓度、高密度脂蛋白（HDL）血浓度和总血脂蛋白浓度的方法。本文的方法进一步的特征可能在于抑制、预防或降低患有或承受 X 综合征或 II 型糖尿病的患者体内的动脉粥样硬化，或其危险系数。这些方法进一步包括降低这些患者体内的游离脂肪酸血浓度和甘油三酸酯浓度。

10 代表性的磺酰脲试剂包括格列吡嗪、优降糖（格列本脲（glibenclamide））、氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、甲磺氮草脲和格列美脲，或它们的药学可接受的盐形式。

此外，本发明提供了本发明的 PTPase 抑制剂与至少一种噻唑烷二酮试剂的组合。这些组合物可用于治疗、抑制或养护需要这种治疗的患者的 X 综合征或 II 型糖尿病。相应地，本发明提供了使用这种组合物的方法。由此，本发明提供了使用这些试剂治疗或抑制有需要的患者体内以胰岛素抵抗或高血糖介导的代谢紊乱症的方法。本发明进一步包括了调节有需要的患者体内血糖浓度的方法。

这些方法的每一种都包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的：

20 a) 噻唑烷二酮试剂，例如选自 pioglitazone 和罗格列酮（rosiglitazone），或这些试剂的药学可接受的盐形式；和

b) 式 I 的化合物。

本发明还提供了将 PTPase 抑制剂与一种或多种降血脂剂结合使用的药学组合物和方法。这种方法和组合物可用于改善患有或承受 II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）的患者体内，优选 II 型糖尿病患者或 X 综合征患者体内的心血管危险状况。这些方法还包括降低 II 型糖尿病患者或患有或承受 X 综合征的患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。这些方法进一步包括降低 II 型糖尿病患者体内的高脂血症，包括在 II 型糖尿病患者体内降低低密度脂蛋白（LDL）血浓度并提高高密度脂蛋白（HDL）血浓度的方法。这些组合物和方法还可用于抑制、预防或降低 II 型糖尿病患者或患有或承受 X 综合征的患者体内的

动脉粥样硬化或其危险系数。在此方面，这些组合物和方法可用于降低 II 型糖尿病患者或患有或承受 X 综合征的患者体内的游离脂肪酸血浓度和甘油三酸酯浓度。

适用于本发明的代表性的降血脂剂，也称作抗高血脂剂，是胆汁酸多价螯合剂、苯氧酸衍生物、HMG-CoA 还原酶抑制剂和烟酸化合物。可用于本发明的胆汁酸多价螯合剂包括考来替泊 (colestipol) 和考来维仑 (colesevelam)，和它们的药学可接受的盐形式。可用于本发明的苯氧酸衍生物包括 clifofibrate、吉非罗齐 (gemfibrozil) 和非诺贝特 (fenofibrate)。可用于本发明的 HMG-CoA 还原酶抑制剂，也称作他汀 (statin)，包括西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、普伐他汀 (pravastatin) 和辛伐他汀 (simvastatin) 或它们的药学可接受的盐形式。烟酸 (niacin) 是本发明的方法中可以使用的烟酸化合物的一个例子。同样可用的是脂酶抑制剂，例如奥利司他 (orlistat)。

本发明还提供了作为式 I 的化合物和醛糖还原酶抑制剂 (ARI) 的结合物的药学组合物。这种组合物可用于治疗、抑制或预防 II 型糖尿病或其相关症状、失调或疾病的方法。这些方法包括对需要该治疗的患者施用药物有效量的该组合物，该组合物含有药物有效量的式 I 的化合物和 ARI 的结合物。这些组合物和方法可用于治疗、预防或抑制糖尿病神经病变、糖尿病肾病、视网膜病、角膜病、糖尿病葡萄膜炎、白内障。

美国专利第 6,420,426 号和第 6,214,991 号公开了代表性的合适 ARI。

式 I 的化合物和 ARI 的组合物还可用于抑制或降低 II 型糖尿病患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。因此，在此方面，本发明可用于降低 II 型糖尿病患者体内的高脂血和/或低密度脂蛋白 (LDL) 血浓度。此方面还包括抑制、预防或降低 II 型糖尿病患者的动脉粥样硬化或其危险系数的方法。此方面包括降低游离脂肪酸血浓度和甘油三酸酯浓度。

本发明还提供了使用式 I 的化合物和胰岛素处理 I 型或 II 型糖尿病的方法。相应地，本发明提供了综合治疗，也就是式 I 的化合物与胰岛

素结合施用。这种综合治疗包括同时或相继施用式 I 的化合物和胰岛素。在此可用的胰岛素包括天然形成的和合成的胰岛素。

用于本发明的方法和组合物的胰岛素包括速效型胰岛素、中效型胰岛素、长效型胰岛素和中效型与速效型胰岛素的组合。

5 市售的速效型胰岛素产品包括 HUMALOG[®]牌赖脯胰岛素注射液 (rDNA 来源); HUMULIN[®]常规人体注射液, USP (rDNA 来源); HUMULIN[®]常规 U-500 浓缩人体注射液, USP (rDNA 来源); 来自 Eli Lilly and Co.的 REGULAR ILETIN[®] II (胰岛素注射液, USP, 猪单组分(purified pork)); 和 NOVALIN[®]人胰岛素注射液和 VENOSULIN[®] BR
10 缓冲的常规人体注射液, 均来自 Novo Nordisk Pharmaceuticals。

可用于本发明的市售中效型胰岛素包括, 但不限于, 来自 Eli Lilly and Company 的 HUMULIN[®] L 牌 LENTE[®]人胰岛素 (rDNA 来源) 锌悬浮液, HUMULIN[®] N NPH 人胰岛素 (rDNA 来源) 低精蛋白锌 (isophane) 悬浮液, LENTE[®] ILETIN.RTM. II 胰岛素锌悬浮液, USP,
15 猪单组分, 和 NPH ILETIN[®] II 低精蛋白锌胰岛素悬浮液, USP, 猪单组分, 来自 Aventis Pharmaceuticals 的 LANTUS[®]甘精胰岛素 (insulin glargine)[rDNA 来源]注射液, 和来自 Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc, Princeton N.J.的 NOVOLIN L Lente[®]人胰岛素锌悬浮液 (重组 DNA 来源), 和 NOVOLIN[®] N NPH 人胰岛素低精蛋白锌悬浮液 (重组 DNA
20 来源) 产品。

本发明的方法和制剂中还可以使用中效型和速效型胰岛素的组合, 例如 HUMALOG[®] Mix 75/25 (75%胰岛素赖脯鱼精蛋白悬浮液和 25%赖脯胰岛素注射液)、HUMULIN[®] 50/50 (50%人胰岛素低精蛋白锌悬浮液和 50%人胰岛素注射液) 和 HUMULIN[®] 70/30 (70%人胰岛素低精蛋白锌悬浮液和 30%人胰岛素注射液), 均来自 Eli Lilly and
25 Company。同样可用的是来自 Novo Nordisk Pharmaceuticals 的 NOVALIN[®] 70/30 (70%NPH, 人胰岛素低精蛋白锌悬浮液和 30%常规人胰岛素注射液) 系列组合产品。

可用于本发明的市售长效型胰岛素是来自 Eli Lilly and Company
30 的 HUMULIN[®] U Ultralente[®] 人胰岛素[rDNA 来源]持续 (extended) 锌悬浮液。

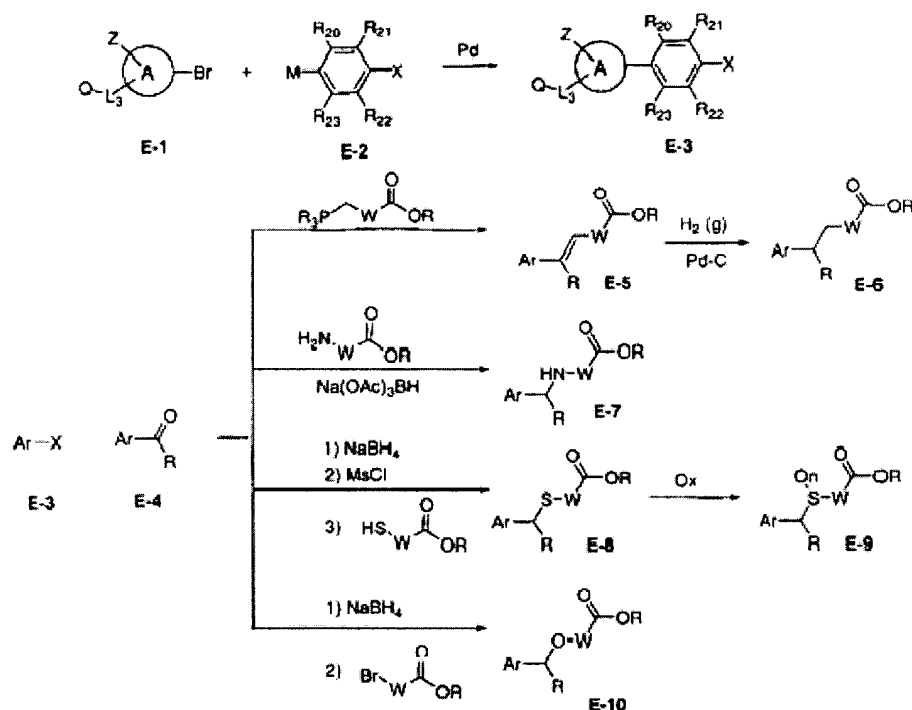
本发明的方法中同样可用的是吸入胰岛素产品，例如 Pfizer INC. 和 Aventis SA 开发的 EXUBERA[®]吸入胰岛素产品。

这些胰岛素产品中的每一种都可以依医学职业人员所指示，使用本领域已知的给药方法、剂量和服法来施用，例如 Montvale N.J.在
5 Medical Economics Company, Inc.出版的 Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001 中，对每一产品所公开的那些，其相关章节引入本文以供参考。在这方面，本发明包括，例如，改善患有或承受 I 型或 II 型糖尿病（非胰岛素依赖型糖尿病）患者体内，优选人类 II 型糖尿病患者体内的心血管和脑血管危险状况的方法。这些方法的特征还可能在于
10 抑制或降低 II 型糖尿病患者心脏病、中风或心脏病发作的危险系数。

本发明的化合物可以使用已知化学反应和程序进行制备。下面给出合成本发明化合物的代表性方法。要理解的是，预期的目标化合物所需的取代基的性质，通常决定了优选的合成方法。如果下面没有专门指明，那么这些方法中所有的可变基团都如一般性描述中所述的那样。
15

制备方法

可以使用总反应方案 I 中所述的化学方法制备带有各种 L 连接基团的化合物（式 I）。此处芳基或杂芳基溴 E-1 偶联到含有官能团 X 的
20 中间体 E-2 上，该官能团 X 可以被改性成提供所需的 L-CO₂R 取代基。中间体 E-1 和 E-2 之间的最初偶联反应通常可以使用过渡金属偶联反应进行。一些这种类型的最有用的反应包括 Suzuki、Stille 和 Negishi 反应。或者，在某些实施例中，更方便的是将偶联官能团反转，以使金属-M 在 E-1 中间体上而卤素（优选 Br 或 I）在 E-2 中间体上。可以
25 使用多种 X 取代基制备带有特定 L₁-CO₂R 基团的化合物。一些有用的 X 取代基包括氨磺酰类、酸类、酯类、醛类、酮类、酰胺类、硝基、苯胺基、羟基、硫化物和卤化物。反应方案 E 阐述了由带有等于醛或酮的 X 的中间体 E-3 制得的目标化合物的一些例子。

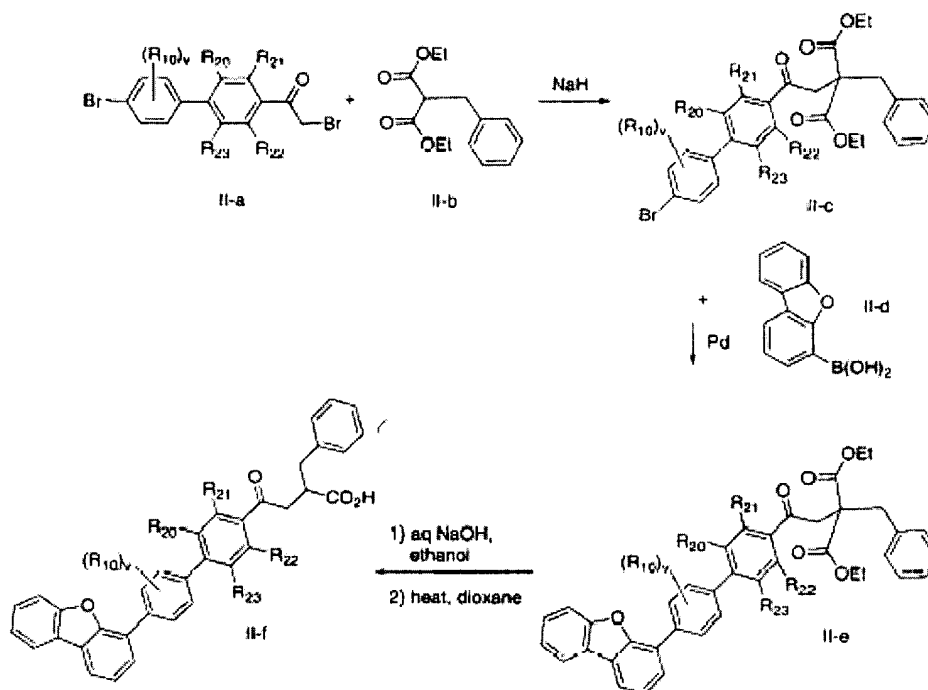


反应方案 I

用 Witting 型试剂处理羰基化合物 E-4，产生不饱和衍生物 E-5。如果需要饱和化合物 E-6，可以用例如载钯碳进行简单氢化。在某些情况下，羧酸部分 (R=H) 可能需要作为酯受到保护，以利于该反应方案中的反应。还可以在还原性氨基化反应中使用类似三乙酰氧基氢硼化钠的还原剂使羰基化合物 E-4 与胺衍生物偶联，以产生相应的胺 E-7。用氢硼化钠使醛或酮 E-4 还原，产生相应的醇。随后将该醇转化成甲磺酸盐或卤化物之类的离去基团，然后用硫醇之类的亲核体置换，产生硫化物 E-8，如果需要，将其氧化形成亚砷或砷。类似地，相同的甲磺酸盐或卤素离去基团可以被类似胺或醇的其它亲核体置换，以产生相应的胺和醚连接基团。也可以分别使用简单烷基化或 Mitsunobu 条件将氢硼化钠还原产物直接偶联到烷基卤上或取代酚上。

反应方案 II 公开了 L 是 -C(O)-烷基-的化合物的制备方法。在该反应方案中，使丙二酸盐 II-b 与卤化物 II-a 反应以形成偶联产物 II-c，其随后通过以过渡金属介导的反应偶联到 II-d 上。本领域技术人员会认识到可用于进行 II-a 与 II-b 的偶联的各种碱以及 II-b 中的苯基可以被各种基团取代。此外，II-d 的结构不限于二苯并呋喃，II-d 上的官能团也不限于硼衍生物；还可以使用卤化物和各种磺酸盐。类似地，还

可以使用其它偶联反应，例如 Heck 或 Stille 反应来进行 II-c 与 II-d 的偶联。然后将 II-e 水解以形成二酸，随后使用本领域已知的方法将其脱羧基以产生最终产物。



5

反应方案 II

本领域技术人员会认识到，如下列实施例所示，可以改变原材料和反应条件，改变反应次序和所用的额外步骤来制造本发明包含的化合物。在某些情况下，为了实现某些上述转化，必须对某些反应性官能团进行保护。一般而言，对这种保护基的需要以及连接和去除这些基团所必需的条件，对有机合成领域的技术人员来说是显而易见的。

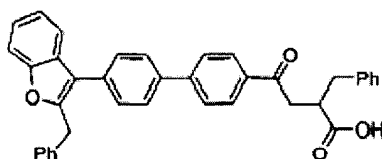
本申请中提到的包括专利在内的所有文章和参考文献的全部公开内容都引入本文以供参考。

通过下列实施例进一步阐明本发明的化合物的制备，这些实施例不能被视为将本发明的范围或宗旨局限在它们所述的特定程序和化合物上。

实施例 1

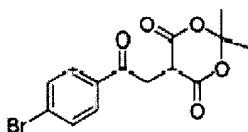
2-苄基-4-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-4-氧代-丁酸的制备

20



步骤 1: 5-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮的制备

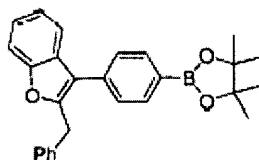
5



将 Meldrum's 酸 (5.0 克, 35 毫摩尔) 的无水 THF (25 毫升) 溶液小心地加入到氢化钠 (95%, 960 毫克, 38 毫摩尔) 的无水 THF (25 毫升) 搅拌悬浮液中。将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。逐滴加入 2,4'-二溴苯乙酮 (11.6 克, 42 毫摩尔) 的无水 THF (25 毫升) 溶液, 并将所得溶液在室温下搅拌 16-24 小时 (TLC 控制)。将反应混合物倒入水 (50 毫升) 中, 用 0.5N 盐酸酸化至 pH 2-3, 并用乙酸乙酯萃取 (3 × 50 毫升)。将合并的萃取物用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。从 MeOH 中研制并过滤, 得到白色固体状的题述化合物 (6.56 克)。

15

步骤 2: 2-苄基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]-苯并呋喃的制备



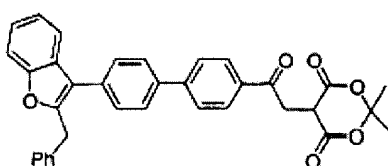
20

将双戊酰二硼 (bis-(pinacolato) diboron) (2.64 克, 10.41 毫摩尔) 的无水 DMSO (20 毫升) 溶液加入三氟甲烷磺酸-4-(2-苄基苯并呋喃-3-基) 苯基酯 (4.09 克, 9.47 毫摩尔) 和乙酸钾 (3.71 克, 37.9 毫摩尔) 的无水 DMSO (20 毫升) 搅拌悬浮液中。加入固体状的 [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯 (II) -DCM 络合物 (770 毫克, 0.95 毫摩

25

尔), 并将所得悬浮液加热至 80°C 达 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙醚 (150 毫升) 稀释, 用水 (2×50 毫升)、饱和 NaCl 水溶液 (3×50 毫升) 洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。使用 10% 乙酸乙酯/己烷作洗脱液, 通过快速柱色谱法提纯产物, 得到白色
5 固体状的题述化合物 (2.96 克)。

步骤 3: 5-{2-[4'-(2-苄基苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-2-氧代乙基}-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮的制备

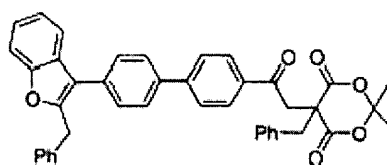


10

将 2-苄基-3-[4'-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基]-苯并呋喃 (500 毫克, 1.22 毫摩尔) 的无水 DMSO (5 毫升) 溶液加入 5-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮 (436 毫克, 1.22 毫摩尔) 和磷酸三钾 (1.04 克, 4.88 毫摩尔) 的无
15 水 DMSO (5 毫升) 搅拌悬浮液中。加入固体状的 [1,1'-二(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯化钯 (II) -DCM 络合物 (100 毫克, 0.12 毫摩尔), 并将所得悬浮液加热至 80°C 达 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙醚 (150 毫升) 稀释, 用水 (2×50 毫升)、饱和 NaCl 水溶液 (3×50 毫升) 洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过快速柱
20 色谱法 (庚烷中的 50-60% 乙酸乙酯) 提纯, 得到米色固体状的题述化合物 (502 毫克)。

25

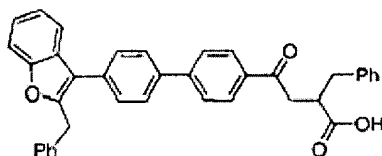
步骤 4: 5-苄基-5-{2-[4'-(2-苄基苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-2-氧代乙基}-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮的制备



在室温下将 5-{2-[4'-(2-苄基苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-2-氧代

乙基}-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮 (200 毫克, 0.37 毫摩尔) 的 THF/DMF (5 : 1; 6 毫升) 溶液逐滴加入氢化钠 (95%, 10.2 毫克, 0.40 毫摩尔) 的无水 THF (5 毫升) 搅拌悬浮液中。将该清澈溶液在室温下搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入苄基溴 (76 毫克, 0.44 毫摩尔) 的 THF (5 毫升) 溶液, 然后加入固体状的碘化四-正丁基铵 (5 毫克)。使反应混合物升温至 60°C 达 4 小时 (TLC 控制), 冷却至室温, 然后小心地加入水 (10 毫升)。用乙醚 (3×15 毫升) 萃取反应混合物。将合并的有机萃取物依次用水 (2×10 毫升)、饱和 NaCl 水溶液 (3×10 毫升) 洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。从 MeOH 中研制并过滤, 由此将产物提纯, 得到浅黄色固体状的题述化合物 (210 毫克)。

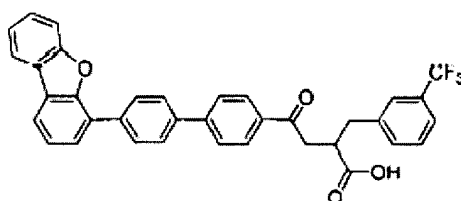
步骤 5: 2-苄基-4-[4'-(2-苄基苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]-4-氧代丁酸的制备



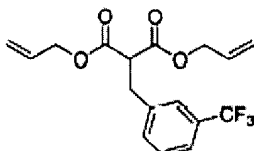
将 2N 盐酸 (1 毫升) 加入 5-苄基-5-{2-[4'-(2-苄基苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-2-氧代乙基}-2,2-二甲基-[1,3]-二噁烷-4,6-二酮 (200 毫克) 的 THF (5 毫升) 搅拌溶液中, 并将所得溶液在 70°C 加热 6 小时, 然后冷却至室温并在真空中浓缩。将所得固体再溶于 DMSO (5 毫升), 并加热至 150°C 达 3 小时, 然后冷却至室温, 并用水 (20 毫升) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×20 毫升) 萃取。将合并的萃取物用水 (2×10 毫升)、饱和 NaCl 水溶液 (3×10 毫升) 洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。从 MeOH 中研制并过滤, 由此将产物提纯, 得到浅黄色固体状的题述化合物 (65 毫克)。

实施例 2

4-(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)-丁酸的制备



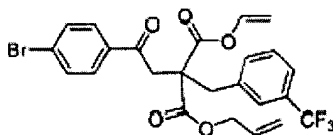
步骤 1: 二烯丙基-2-(3-三氟甲基苄基)丙二酸酯



5 在室温下将丙二酸二烯丙酯（1.2 克，6.52 毫摩尔）逐滴加入到氢氧化钠（95%，172 毫克，6.85 毫摩尔）的无水 THF（30 毫升）搅拌悬浮液中。将该清澈溶液在室温下搅拌 30 分钟，然后逐滴加入 3-三氟甲基苄基溴（1.7 克，7.18 毫摩尔）的 THF（10 毫升）溶液。使反应混合物升温至 50℃ 达 4 小时（TLC 控制），冷却至室温，然后小心地加入水（10 毫升）。将反应混合物用 2N 盐酸酸化至 pH 3，然后用乙酸乙酯（3×30 毫升）萃取。将合并的有机萃取物依次用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法（庚烷中的 10% 乙酸乙酯）提纯，得到无色油状题述化合物（1.03 克）。

15

步骤2：二烯丙基-2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-2-(3-三氟甲基苄基)丙二酸酯的制备

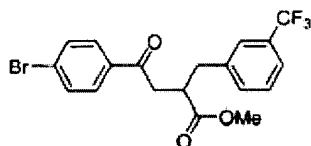


20 在室温下将的无水 THF (20 毫升) 中的二烯丙基-2-(3-三氟甲基苄基) 丙二酸酯 (1.03 克, 3.01 毫摩尔) 逐滴加入到氢化钠 (95%, 84 毫克, 3.31 毫摩尔) 的无水 THF (20 毫升) 搅拌悬浮液中。将该清澈溶液在室温下搅拌 30 分钟, 然后逐滴加入 2,4'-二溴苯乙酮 (1.0 克, 3.61 毫摩尔) 的 THF (10 毫升) 溶液。使反应混合物升温至 50°C 达 3

小时 (TLC 控制), 冷却至室温, 然后小心地加入水 (10 毫升)。将反应混合物用 2N 盐酸酸化至 pH 3, 然后用乙酸乙酯 (3×30 毫升) 萃取。将合并的萃取物用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法 (庚烷中的 10% 乙酸乙酯)

5 提纯, 得到无色油状题述化合物 (1.23 克)。

步骤 3: 甲基-4-(4-溴苯基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基苄基) 丁酸酯的制备



10

将 3N 氢氧化钠 (3 毫升) 逐滴加入二烯丙基-2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-2-(3-三氟甲基苄基) 丙二酸酯的 THF (20 毫升) 和 MeOH (3 毫升) 搅拌溶液中, 并在室温下搅拌反应物直至反应完全 (TLC 控制)。将反应混合物用乙醚 (2×10 毫升) 洗涤, 然后用 6N 盐酸酸化至 pH 2, 并用乙酸乙酯 (3×20 毫升) 萃取。将合并的有机萃取物

15 用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到浅黄色固体状的 2-[2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基]-2-(3-三氟甲基苄基) 丙二酸, 其不经进一步提纯直接使用。

将粗制丙二酸再溶于二噁烷 (25 毫升), 加入 6N 盐酸 (3 滴), 然后将溶液加热至回流达 16 小时, 然后冷却至室温并用乙酸乙酯 (50 毫升) 稀释。将有机相用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到白色固体状的 4-(4-溴苯基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基苄基) 丁酸 (790 毫克), 其不经进一步提纯直接使用。

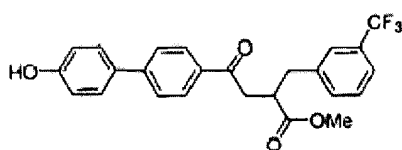
20

将上一步骤得到的粗制酸溶于无水 MeOH (10 毫升), 并冷却至 0 °C。逐滴加入亚硫酸二氯 (340 毫克, 220 微升, 2.85 毫摩尔)。将反应混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后升温至室温并搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冰水中。加入碳酸氢钠的饱和溶液, 将 pH 调节至 8-9, 然后用乙酸乙酯 (3×20 毫升) 萃取该溶液。将合并的有机萃取物用水、

25

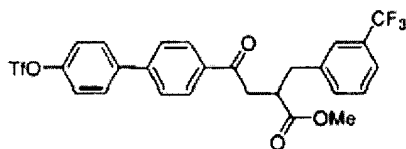
饱和 NaCl 水溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法（己烷中的 20% 乙酸乙酯）提纯，得到无色油状题述化合物（640 毫克）。

- 5 步骤 4: 甲基-4-(4'-羟基联苯-4-基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基苄基)丁酸酯的制备



- 10 将 4-羟基苯基硼酸（160 毫克，1.2 毫摩尔）的 MeOH（3 毫升）溶液加入甲基-4-(4-溴苯基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)丁酸酯（270 毫克，0.6 毫摩尔）的甲苯（10 毫升）悬浮液中。加入四-(三苯基磷)-钼(0)（21 毫克，4mol%）和 2N 碳酸钠（0.75 毫升，1.5 毫摩尔），然后将反应物加热至 90℃（油浴温度）4-5 小时直至反应完全（TLC 控制）。将该反应混合物冷却至室温，用 0.5N 盐酸酸化至 pH 3，并在水和乙酸乙酯之间分相。分离各相，将水相进一步用乙酸乙酯（2×20 毫升）萃取。将合并的有机萃取物用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。从 MeOH 中研制并过滤，得到白色固体状的题述化合物（200 毫克）。

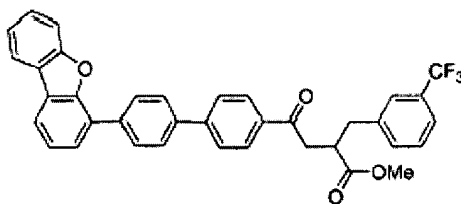
- 20 步骤 5: 甲基-4-氧代-4-(4'-三氟甲烷磺酰氧基-联苯-4-基)-2-(3-三氟甲基苄基)丁酸酯的制备



- 25 向甲基-4-(4'-羟基联苯-4-基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)丁酸酯（200 毫克，0.45 毫摩尔）的二氯甲烷（6 毫升）溶液中加入三乙胺（91 毫克，125 微升，0.9 毫摩尔）和 2-[N,N-二(三氟甲基磺酰基)-氨基]吡啶（179 毫克，0.48 毫摩尔）。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时（TLC 控制），用乙醚（30 毫升）稀释，用 1N 盐酸、水和饱和

NaCl 水溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过快速柱色谱法（庚烷中的 20-30% 乙酸乙酯）提纯，得到白色固体状的题述化合物（240 毫克）。

- 5 步骤 6：甲基-4-（4'-二苯并呋喃-4-基联苯-4-基）-4-氧代-2-（3-三氟甲基-苄基）丁酸酯的制备

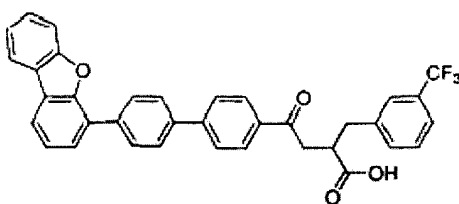


- 10 将二苯并呋喃-4-硼酸（133 毫克，0.63 毫摩尔）的甲醇（5 毫升）溶液加入到甲基-4-氧代-4-（4'-三氟甲烷磺酰氧基-联苯-4-基）-2-（3-三氟甲基-苄基）丁酸酯（240 毫克，0.42 毫摩尔）和四（三苯基磷）-钼（0）（25 毫克，5mol%）的 甲苯（20 毫升）搅拌溶液中。加入 2N 碳酸钠（0.5 毫升，1.0 毫摩尔），然后将反应物加热至 90℃（油浴温度）达 2-3 小时直至反应完全（TLC 控制）。

- 15 将反应混合物冷却至室温，并在水和乙酸乙酯之间分相。分离各相，将水相进一步用乙酸乙酯（2×20 毫升）萃取。将合并的萃取物用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机溶液经无水 MgSO_4 干燥，过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法（庚烷中的 20-30% 乙酸乙酯）提纯，得到白色固体状的题述化合物（230 毫克）。

20

步骤 7：4-（4'-二苯并呋喃-4-基联苯-4-基）-4-氧代-2-（3-三氟甲基苄基）丁酸的制备



- 25 将 2N 氢氧化钠溶液（1 毫升）逐滴加入甲基-4-（4'-二苯并呋喃-4-基联苯-4-基）-4-氧代-2-（3-三氟甲基-苄基）丁酸酯（220 毫克）在四

氢呋喃（5 毫升）和甲醇（2 毫升）搅拌溶液中。将该清澈的反应混合物在室温下搅拌直至反应完全（TLC 控制），然后用水（5 毫升）稀释，并用 2N 盐酸酸化至 pH 3。用乙酸乙酯（2×20 毫升）萃取该反应混合物。将合并的有机萃取物用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤，经无水 MgSO_4 干燥，过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法（二氯甲烷中的 5-10% 甲醇）提纯，得到白色固体状的题述化合物（190 毫克）。Rf: 0.60（10% 在二氯甲烷中的甲醇）； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.06 (4H, m, Ar-H), 7.96 (2H, m, Ar-H), 7.77 (4H, t, $J = 9\text{Hz}$, Ar-H), 7.62 (2H, t, $J = 9\text{Hz}$, Ar-H), 7.47 (6H, m, Ar-H), 7.37 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, Ar-H), 3.46 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 16, 7\text{Hz}$), 3.12 (1H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 16, 8\text{Hz}$); $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$ 的 ESI-LCMS m/z 计算值: 578.583, 实测值 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 601 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 3

基本按照上述反应方案和实施例 1 和 2 中所述的方法和程序制备下列化合物。

在另一方面，本发明提供一种式 1 的化合物，其选自：

（{4'-[3-（苄基氨基）咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸；

{[4'-（5-甲基-1H-吡啶-1-基）联苯-4-基]氧基}（苯基）乙酸；

（{4'-[3-（丁基氨基）咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸；

（{4'-[（2-苯甲酰基苯氧基）甲基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸甲酯；

（{4'-[（2-苄基苯氧基）甲基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸甲酯；

（{4'-[（9H-芴-2-基氧基）甲基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸甲酯；

（{4'-[（3-苯甲酰基苯氧基）甲基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸甲酯；

（{4'-[（3-苯甲酰基苯氧基）甲基]联苯-4-基}氧基）（苯基）乙酸；

- ({4'-[(2-苯甲酰基苯氧基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸;
2-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]氧基}-3-苯丙酸;
{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;
[4-(1-苄基-1H-吡啶-6-基)苯氧基](苯基)乙酸;
5 ({4'-[10-(乙氧基羰基)吡啶并[1,2-a]吡啶-3-基]联苯-4-基}氧基)
(苯基)乙酸;
{[4'-(1-苯并呋喃-2-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;
{[4'-(1H-吡啶-1-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;
{[4'-(1-苄基-1H-吡啶-6-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸甲酯;
10 4-(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)
-丁酸;
{[4'-(1-苄基-1H-吡啶-6-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;
{[4'-(1-苄基-1H-吡啶-5-基)联苯-4-基]氧基}(苯基)乙酸;
2-{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]氧基}丙酸;
15 N-{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]磺酰基}苯基丙氨酸;
N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}苯基丙氨酸;
N-苄基-N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}甘氨酸;
({[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}氨基)(苯基)
20 乙酸;
(2R)-2-{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]氧基}-3-苯基丙酸;
4-(4-二苯并呋喃-4-基-苯基)-4-氧代-2-(3-三氟甲基-苄基)-丁
酸;
(2S)-2-{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]氧基}-4-苯基丁酸;
25 ({4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基)甲基]联苯-4-基}氧基)(苯基)
乙酸;
N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-N-甲基苯基
丙氨酸乙酯;
N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-N-甲基苯基
30 丙氨酸;
N-{[4'-(1-丁基中氮茛-2-基)联苯-4-基]羰基}苯基丙氨酸乙酯;

- N- {[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基]羰基} 苯基丙氨酸;
{[2''- (1,3-苯并噁唑-2-基) -1,1':4',1''-四苯基-4-基]氧基} (苯基)
乙酸;
({4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 羰基]联苯-4-基} 氧基) (苯基)
5 乙酸;
{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基]磺酰基} (苯基) 乙酸甲酯;
N- {[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]羰基} 苯基丙氨酸;
N- {[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]羰基} -N-甲基苯基丙
氨酸;
10 ([4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基]磺酰基) (苯基) 乙酸;
({4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]羰基} 氨基) (苯基)
乙酸;
2- {[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]氧基} 丙酸;
{[4'- (1-丁基中氮茛-2-基) 联苯-4-基]氨基} (苯基) 乙酸;
15 N- ({4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 甲基]联苯-4-基} 磺酰基) -N-
甲基苯基丙氨酸;
N- ({4'-[(2-丁基-1-苯并呋喃-3-基) 甲基]联苯-4-基} 羰基) -N-
甲基苯基丙氨酸;
N- ({4'-[2-苄基-1-苯并呋喃-3-基]联苯-4-基} 羰基) -N-甲基缬氨酸;
20 2-苄基-4-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基]-4-氧代丁酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]苯基丙氨酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N-甲基-左旋
苯基丙氨酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N-甲基-右旋
25 苯基丙氨酸;
N- {[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-氟联苯-4-基]磺酰基} 苯基丙
氨酸;
{[4'- (1-苯并噁吩-2-基) 联苯-4-基]氧基} (苯基) 乙酸;
N-[4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) -3-硝基联苯-4-基]-N- (4-硝基苯
30 甲酰基) -左旋苯基丙氨酸;
[(4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;

N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-氟联苯-4-基]磺酰基}-N-甲基苯基丙氨酸;

[(4''-丁基-1,1':4'1''-四苯基-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;

N²-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]谷氨酰胺;

5 4-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]-2-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异氮杂茛-2-基)乙基]-4-氧代丁酸;

({4'-[(2-苄基-7-氟-1-苯并呋喃-3-基)羰基]联苯-4-基}氧基)(苯基)乙酸;

N-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]甲硫氨酸;

10 N-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]丝氨酸;

N-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]丙氨酸;

N-{4'-[(2-苄基-7-乙氧基-1-苯并呋喃-4-基)甲基]-3-硝基联苯-4-基}苯基丙氨酸;

15 N-[4'-(2-苄基-4-氟-1-苯并呋喃-3-基)-3-硝基联苯-4-基]苯基丙氨酸;

2-苄基-4-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3,5-二甲基联苯-4-基]-4-氧代丁酸;

2-苄基-4-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-3-基]-4-氧代丁酸;

2-苄基-4-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-2-基]-4-氧代丁酸;

20 N-{4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)-3-[(苯乙酰基)氨基]联苯-4-基}苯基丙氨酸;

4-[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]-2-[4-(甲基磺酰基)苄基]-4-氧代丁酸;

25 N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-4-氟苯基丙氨酸;

N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-4-氟-N-甲基苯基丙氨酸;

N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-3-氟苯基丙氨酸;

30 N-{[4'-(2-苄基-1-苯并呋喃-3-基)联苯-4-基]磺酰基}-3-氟-N-甲基苯基丙氨酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-N-乙基-4-氟苄基丙氨酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}亮氨酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}丙氨酸;

5 2- ({{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}氨基) 丁酸;

N-{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}-N-[3- (三氟甲基) 苄基]亮氨酸;

10 2-{{{{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}[3- (三氟甲基) 苄基]氨基}丁酸;

4- (4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基) -4-氧代-2-[3- (三氟甲基) 苄基]丁酸甲酯;

[(4'-{{ (9-氧代-9H-芴-1-基) 氧基}甲基}联苯-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;

15 {{4'- (1-苯并呋喃-2-基) 联苯-4-基}氧基} (苯基) 乙酸甲酯;

({{4'-[3- (丁基氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]联苯-4-基}氨基) (苯基) 乙酸;

{{4'- (1-苯并噻吩-3-基) 联苯-4-基}氧基} (苯基) 乙酸;

{{4'- (1-苄基-1H-吡啶-5-基) 联苯-4-基}氧基} (苯基) 乙酸甲酯;

20 ({{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}磺酰基}氨基) (苯基) 乙酸乙酯;

2- (4-苯并[b]蔡并[2,3-d]呋喃-11-基苯氧基) 丙酸甲酯;

3- ({{4'- (2-苄基-1-苯并呋喃-3-基) 联苯-4-基}羰基}氨基) 丁酸;

N-{{4'- (5-甲基-1H-吡啶-1-基) 联苯-4-基}羰基}苄基丙氨酸;

25 N-{{4'- (1H-吡啶-1-基) 联苯-4-基}羰基}-左旋苄基丙氨酸;

N- (3'-氟-3-硝基-1,1':4',1''-四苯基-4-基) 苄基丙氨酸;

2-苄基-4-[4'- (1H-吡啶-1-基) 联苯-4-基]-4-氧代丁酸;

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3-硝基-联苯-4-基氨基]-3-苄基-丙酸;

30 4- (4'-二苯并[b,d]呋喃-4-基联苯-4-基) -4-氧代-2-[3- (三氟甲基) 苄基]丁酸;

- [(4'-二苯并[b,d]噻吩-4-基联苯-4-基) 氧基] (苯基) 乙酸;
 (4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基甲氧基亚氨基) -苯基-乙酸;
 3- (4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基甲氧基亚氨基) -3-苯基-丙酸;
 [4'- (5-氯-吡啶-1-基) -联苯-4-基氧基]-苯基-乙酸;
 5 (3-氯-4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基氧基) -苯基-乙酸;
 (4'-二苯并呋喃-4-基-2-甲基-联苯-4-基氧基) -苯基-乙酸;
 (4'-二苯并呋喃-4-基-3-氟-联苯-4-基氧基) -苯基-乙酸;
 (2-氯-4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-基氧基) -苯基-乙酸; 以及
 (4'-二苯并呋喃-4-基-2-三氟甲基-联苯-4-基氧基) -苯基-乙酸。

10

在另一方面, 本发明提供了选自下面式1的化合物及其药学上可接受的盐:

2-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3-氟-联苯基-4-磺酰基氨基]-3-苯基-丙酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.32 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ¹ H NMR (CDCl ₃) 12.8 (br. s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 7.93-7.16 (m, 21H), 4.29 (s, 2H), 3.97 (m, 1H); 3.02-2.75 (m, 2H); C ₃₆ H ₂₈ FNO ₅ S 的 LCMS m/z 计算值: 605.68, 实测值 604.0 (M+1)。
2-{[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -3-氟-联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3-苯基-丙酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.36 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ¹ H NMR (CDCl ₃) 7.79 (tr, J=7.8Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.12 (14H), 4.94 (q, J=5.1Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.32 (dd, J=14.4, 5.7Hz, 1H), 3.07 (3H), 3.07-2.92 (1H)。
4-[4'- (2-苄基-苯并呋喃-3-基) -联苯-4-基]-2-[2- (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基) -乙基]-4-氧代-丁酸;	分离为浅褐色泡沫。R _f 0.39 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ¹ H NMR (CDCl ₃) 8.05 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.82-7.23 (m, 19H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.60 (dd, J=18.0, 7.6Hz, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H); C ₄₁ H ₃₁ NO ₆ 的 LCMS m/z 计算值: 633.69, 实测值 634.0 (M+1)。
2-苄基-4-[4'- (2-苄基-苯	亮黄色固体。R _f 0.43 (10%甲醇-90%二氯

并呋喃-3-基)-3,5-二甲基-联苯-4-基]-4-氧代-丁酸;	甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.79 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.62-7.16 (m, 18H), 4.26 (s, 2H), 3.11-2.76 (m, 5H), 2.13 (s, 6H); $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 的 LCMS m/z 计算值: 578.7, 实测值 579.0 ($M+1$)。
2-苄基-4-(4'-呋喃-1-基-联苯-4-基)-4-氧代-丁酸;	分离为白色固体。 R_f 0.44 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.2 (br.s, 1H), 8.03-7.62 (m, 11H), 7.29-7.13 (m, 7H), 6.72 (br s, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H); 3.16-2.81 (m, 4H); $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 的 LCMS m/z 计算值: 459.5, 实测值 460.3 ($M+1$)。
2-苄基-4-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-3-基]-4-氧代-丁酸;	分离为浅黄色泡沫。 R_f 0.33 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.21 (s, 8.21, 1H), 8.00-7.87 (m, 4H), 7.68-7.56 (m, 5H), 7.35-7.15 (m, 12H), 4.28 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 4H); $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 的 LCMS m/z 计算值: 550.6, 实测值 551.3 ($M+1$)。
2-苄基-4-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-2-基]-4-氧代-丁酸;	分离为黄色泡沫。 R_f 0.35 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (CDCl_3) 6.94-7.69 (m, 22H), 4.25 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.56 (dd, $J_1=13.5\text{Hz}$, $J_2=8.2\text{Hz}$, 1H), 2.49 (dd, $J_1=18.0\text{Hz}$, $J_2=4.6\text{Hz}$, 1H); $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 的 LCMS m/z 计算值: 550.6 实测值 551.3 ($M+1$)。
4-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-基]-2-(4-甲基磺酰基-苄基)-4-氧代-丁酸;	分离为深黄色固体。 R_f 0.41 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (CDCl_3) 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 4H), 7.63 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 7.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 7.36-7.20 (m, 7H), 4.26 (s, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 2H), 3.07 (s, 3H)。
2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基氨基]-3-(4-氟-苯基)-丙酸;	分离为白色泡沫。 R_f 0.41 (20%甲醇-80%乙酸乙酯); ^1H NMR (CDCl_3) 7.74-7.56 (m, 9H), 7.42 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.14 (m, 7H), 7.05 (dd, $J_1=8.6\text{Hz}$,

	$J_2=5.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (t, $J_1=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10-4.03 (s, 1H), 3.08 (dd, $J_1=5.0\text{Hz}$, $J_2=13.5\text{Hz}$, 1H), 2.91 (dd, $J_1=14.0\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H)。
2-{[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.52 (20%甲醇-80%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.35 (br s, 1H), 7.82-6.90 (m, 20H), 4.26 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。
2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基氨基]-3-(3-氟-苯基)-丙酸;	分离为白色固体。R _f 0.42 (20%甲醇-80%乙酸乙酯); ^1H NMR (DMSO- d_6) 8.66 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.80-7.66 (m, 6H), 7.46-7.28 (m, 8H), 7.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.08 ($J_1=13.7\text{Hz}$, $J_2=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H)。
2-{[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基]-甲基-氨基}-3-(3-氟-苯基)-丙酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.20 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.71-7.53 (m, 6H), 7.36-7.20 (8H), 7.09-6.98 (m, 3H), 4.83 (dd, $J_1=10.8\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.19 (dd, $J_1=14.1\text{Hz}$, $J_2=5.1\text{Hz}$, 1H), 2.95 (dd, $J_1=14.7\text{Hz}$, $J_2=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H)。
2-{[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基]-乙基-氨基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸;	分离为白色固体。R _f 0.38 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.94-7.54 (m, 10H), 7.38-7.00 (m, 11H), 4.69 (s, 2H), 3.33 (m, 2H 的积被 H ₂ O 遮蔽分), 2.93 (m, 1H), 1.07 (t, $J=9\text{Hz}$, 3H)。
2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基氨基]-4-甲基-戊酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.24 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ^1H NMR (DMSO- d_6) 12.61 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.56 (10H), 7.34-7.25 (m, 7H), 4.28 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 1.59-1.24 (m, 3H), 0.82 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 0.70 (d,

	J=6.6Hz, 3H)。
2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基氨基]-丙酸;	分离为浅褐色固体。R _f 0.43 (20%甲醇-80%二氯甲烷); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7.92-7.56 (m, 10H), 7.31-7.23 (m, 7H), 4.28 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.6Hz, 3H)。
2-[4'-(2-苄基-苯并呋喃-3-基)-联苯-4-磺酰基氨基]-丁酸;	分离为白色固体。R _f 0.20 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.6 (br s, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.95-7.84 (m, 7H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 7H), 4.29 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.79 (d, J=7.2Hz, 3H)。
2-(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-磺酰基氨基)-3-苄基-丙酸;	分离为灰白色固体。R _f 0.42 (10%甲醇-90%二氯甲烷); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.06 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.69-7.28 (m, 9H), 7.05-7.04 (m, 5H), 3.83 (m, 1H), 2.87 (dd, J ₁ =5.4Hz, J ₂ =13.8Hz, 1H), 2.64 (dd, J ₁ =9.6Hz, J ₂ =13.8Hz, 1H); C ₃₃ H ₂₅ NO ₅ S 的 LCMS m/z 计算值:547.62, 实测值 548.3 (M+1)。
(4'-二苯并呋喃-4-基-联苯-4-磺酰基氨基)-苄基-乙酸;	分离为白色固体。R _f 0.47 (20%甲醇-80%二氯甲烷); ¹ H NMR (DMSO-d ₆) 12.98 (br s, 1H), 8.79 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.18 (t, J=7.2Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.90-7.73 (m, 8H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 5H), 4.95 (d, J=9.3Hz, 1H)。
1-{4-[4-(4-氯-苯基)-5-(4-乙基-苯基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-苯磺酰基}-吡咯烷-2-羧酸;	R _f 0.08 (二氯甲烷中的 20% 甲醇)

实施例 4

测量 PTP-1B 活性的方法

在体外测定受试化合物对带有磷酸酪氨酰十二肽 TRDI (P)

5 YETD (P) Y (P) YRK [SEQ ID NO:1]的重组人类 PTP1B 的抑制活

性。这对应于 1142-1153 位的胰岛素受体激酶调节域，1146、1150 和 1151 位的酪氨酸残基被磷酸化；IR-三磷酸肽作为底物来源。通过用于磷酸肽的孔雀石绿-钼酸铵法所检测的无机磷酸盐的释放来监控酶的反应进程。

- 5 本发明优选的化合物表现出低于 10 μM 的 IC_{50} 值；本发明更优选的化合物表现出低于 1 μM 的 IC_{50} 值。本发明特别优选的化合物表现出低于 300 nM 的 IC_{50} 值。

- 10 本文以如此详尽、清楚、简洁和精确的方式描述了本发明，及其实施和利用本发明的方法和过程，使其所涉领域的任何普通技术人员都能够实施和利用本发明。当然，上面描述的是本发明的优选实施方式，在不背离权利要求书所列的本发明的宗旨或范围的条件下，可以对其进行修改。为了特别指出和明确地要求本发明的主题，本说明书用下列权利要求书进行归纳。

<110> M. C. 万赞特

<120> 取代羧酸

<130> 03-272-B

<140> tba

<141> 2004-04-14

<150> 60/467,057

<151> 2003-04-30

<160> 1

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> 磷酸酪氨酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> 磷酸酪氨酸

<400> 1

Thr Arg Asp Ile Tyr Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys
1 5 10