

[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 200580005258.X

[51] Int. Cl.

C07D 213/02 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月28日

[11] 公开号 CN 1922143A

[22] 申请日 2005.2.17

[21] 申请号 200580005258.X

[30] 优先权

[32] 2004.2.18 [33] US [31] 60/545,850

[86] 国际申请 PCT/US2005/005130 2005.2.17

[87] 国际公布 WO2005/080340 英 2005.9.1

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.17

[71] 申请人 麦它波莱克斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 赵祖春 陈新 J·王 孙红斌

J·S·-C·梁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

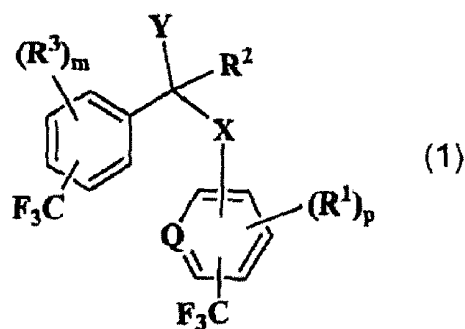
权利要求书 3 页 说明书 55 页

[54] 发明名称

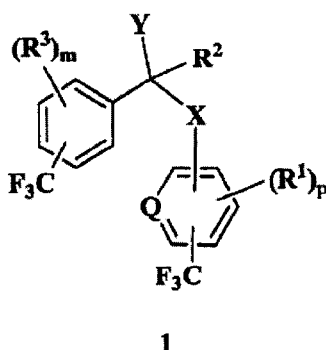
作为抗糖尿病药的 α - (三氟甲基 - 取代的芳氧基、芳基氨基、芳硫基或芳基甲基) - 三氟甲基 - 取代的苯乙酸和衍生物

[57] 摘要

提供了具有结构式(1)的化合物及其药学上可接受的盐或前药, 它可用于治疗代谢性疾病。



1. 具有以下结构式的化合物及其所有药学上可接受的盐和前药:



式中,

X 选自: O、S、SO、SO₂、CHR 和 NR, 其中 R 是 H、(C₁-C₈)烷基、COR^a、COOR^a 和 CONR^aR^b, 其中 R^a 和 R^b 各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基;

Y 选自: CH₂OR^c、CO₂R^c、四唑、CHO、CONR^cR^m、CH(=NR^c)和 CH(=NOR^c), 其中 R^c 选自: H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)烯基、(C₃-C₈)炔基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、芳基、芳基(C₁-C₈)烷基和(C₁-C₈)亚烷基-Z, 其中 Z 选自 COR^d、COOR^d、NR^dR^e、NR^dCONR^eR^f、NR^dCOR^e、NR^dCOOR^e 和 CONR^dR^e, 其中 R^d、R^e 和 R^f 各自独立选自 H、(C₁-C₈)烷基和苯基, 或当 R^d、R^e 和 R^f 中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环; 和其中 R^m 选自 H、(C₁-C₈)烷基、芳基和 OH, R^m 和 R^c 任选与它们每个连接的氮原子结合, 形成五-或六-元环;

R¹ 和 R³ 各自独立选自: 卤素、羟基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₂-C₅)杂环基、杂取代的(C₃-C₇)环烷基、杂烷基取代的(C₃-C₇)环烷基、O(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、氰基、苯基、O-苯基、NR^j-苯基、S(O)_r-苯基、COR^j、COOR^j、NR^jR^k、S(O)_rR^j、SO₂NR^jR^k、NR^jCONR^kR^l、NR^jCOR^k、NR^jCOOR^k 和 CONR^jR^k, 其中, 苯环可任选取代, R^j、R^k 和 R^l 各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基, 或当 R^j、R^k 和 R^l 中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环, 下标 r 是 0-2 的整数;

R² 选自 H 和(C₁-C₈)烷基;

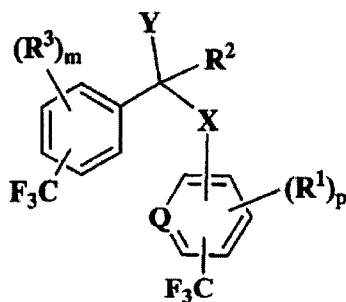
Q 是 CH 或 N,

下标 m 是 0-3 的整数; 和

下标 p 是 0-2 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, Q 是 CH。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, X 选自 O、S 和 NR。
4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, Y 是 CO_2R^c 。
5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于, 下标 m 是 0-2, 下标 p 是 0-1。
6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, 各 R^3 选自卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 卤代烷氧基。
7. 如权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, 各 R^1 选自卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 卤代烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 卤代烷氧基。
8. 如权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, R^c 选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 亚烷基-Z。
9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其特征在于, R^2 是 H 或 CH_3 。
10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, Q 是 CH; X 选自 O 和 NR; Y 选自 CH_2OR^c 和 CO_2R^c ; 下标 m 是 0-2, 下标 p 是 0-1; 各 R^1 选自卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基; 各 R^3 选自卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷氧基; R^2 是 H 或 CH_3 。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, X 是 O, 和 Y 是 CO_2R^c 。
12. 如权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, X 是 O, 和 Y 是 CH_2OR^c 。
13. 如权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, X 是 NH, 和 Y 是 CO_2R^c 。
14. 如权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, X 是 NH, 和 Y 是 CH_2OR^c 。
15. 一种含有药学上可接受的赋形剂和具有以下结构式的化合物及其所有药学上可接受的盐和前药的组合物:



1

式中,

X 选自: O、S、SO、 SO_2 、CHR 和 NR, 其中 R 是 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基、 COR^a 、 COOR^a 和 CONR^aR^b , 其中 R^a 和 R^b 各自独立选自 H 和 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基;

Y 选自: CH_2OR^c 、 CO_2R^c 、四唑、CHO、 CONR^cR^m 、 $\text{CH}(=\text{NR}^c)$ 和 $\text{CH}(=\text{NOR}^c)$,

其中 R^c 选自: H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)烯基、(C₃-C₈)炔基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、芳基、芳基(C₁-C₈)烷基和(C₁-C₈)亚烷基-Z, 其中 Z 选自 COR^d、COOR^d、NR^dR^e、NR^dCONR^eR^f、NR^dCOR^e、NR^dCOOR^e和 CONR^dR^e, 其中 R^d、R^e和 R^f各自独立选自 H、(C₁-C₈)烷基和苯基, 或当 R^d、R^e和 R^f中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环; 和其中 R^m选自 H、(C₁-C₈)烷基、芳基和 OH, R^m和 R^c任选与它们每个连接的氮原子结合, 形成五-或六-元环;

R¹和 R³各自独立选自: 卤素、羟基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₂-C₅)杂环基、杂取代的(C₃-C₇)环烷基、杂烷基取代的(C₃-C₇)环烷基、O(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、氰基、苯基、O-苯基、NR^j-苯基、S(O)_r-苯基、COR^j、COOR^j、NR^jR^k、S(O)_rR^j、SO₂NR^jR^k、NR^jCONR^kR^l、NR^jCOR^k、NR^jCOOR^k和 CONR^jR^k, 其中, 苯环可任选取代, R^j、R^k和 R^l各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基, 或当 R^j、R^k和 R^l中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环, 下标 r 是 0-2 的整数;

R²选自 H 和(C₁-C₈)烷基;

Q 是 CH 或 N,

下标 m 是 0-3 的整数; 和

下标 p 是 0-2 的整数。

16. 一种治疗炎症或选自 II 型糖尿病、高脂血症、高尿酸血症和与胰岛素抵抗力有关的疾病的代谢性疾病的方法, 所述方法包括给予需要这种治疗的对象权利要求 1 所述的化合物。

17. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于, 所述代谢性疾病是 II 型糖尿病。

18. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于, 所述代谢性疾病是高脂血症。

19. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于, 所述代谢性疾病是与胰岛素抵抗力有关的疾病。

20. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于, 所述化合物与用于治疗代谢性疾病的第二种药物联合给予。

21. 如权利要求 16 所述的方法, 其特征在于, 所述化合物被给予炎性症状患者。

作为抗糖尿病药的 α -(三氟甲基-取代的芳氧基、芳基氨基、芳硫基或芳基甲基)-三氟甲基-取代的苯乙酸和衍生物

相关申请的交叉参考

本申请要求于 2004 年 2 月 18 日提交的美国临时申请 60/545,850 的权益，此申请内容在此引用作为参考。

在联邦资助的研究和开发安排下完成的发明的权属声明

无

关于压缩盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序表附录

无

发明背景

糖尿病(diabetes mellitus)通常称作糖尿病(diabetes)，指由多种病因引发的一种疾病过程，其特点是称作高血糖的血糖水平升高。可参见如 LeRoith, D.等(编)，《糖尿病》(DIABETES MELLITUS) (Lippincott-Raven Publishers, 费城, 宾西法尼亚州, 美国, 1996), 和在此列出的所有参考文献。根据美国糖尿病协会的资料，糖尿病患者占世界人口的约 6%。增加的早期死亡与未加控制的高血糖相关，这是因为增加了大血管以及微血管疾病的危险，包括肾病、神经病、视网膜病、高血压病、脑血管病和冠心病。因此，葡萄糖体内平衡的控制是治疗糖尿病是一种十分重要的方法。

有两种主要类型的糖尿病: 1 型糖尿病(以前称作胰岛素依赖性糖尿病或 IDDM); 和 2 型糖尿病(以前称作非胰岛素依赖性糖尿病或 NIDDM)。

1 型糖尿病是胰岛素这一调节葡萄糖利用的激素绝对缺乏的结果。这种胰岛素缺乏的特点一般是胰腺的胰岛内的 β -细胞被破坏，通常会导致胰岛素绝对缺乏。1 型糖尿病有两种形式: 免疫介导的糖尿病，是胰腺的 β 细胞的被细胞介导的自身免疫破坏的结果; 特发性糖尿病，指病因未知的疾病类型。

2 型糖尿病的特征是胰岛素抵抗力，伴随相对性而不是绝对性胰岛素缺乏。2 型

糖尿病范围从带有相对胰岛素缺乏的胰岛素抵抗力占优势到带有一定胰岛素抵抗力的胰岛素缺乏占优势。胰岛素抵抗力是胰岛素在很宽的浓度范围内发挥生物作用的能力下降。在耐受胰岛素的个体中，机体分泌异常高数量的胰岛素，以补偿这种缺陷。当胰岛素的量不足以补偿胰岛素抵抗力和充分控制葡萄糖时，形成受损的葡萄糖耐受状态。在相当多的个体中，胰岛素分泌进一步下降，血糖水平上升，导致糖尿病的临床状态。2型糖尿病可能是由于胰岛素在主要对胰岛素敏感的组织(肌肉、肝脏和脂肪组织)中对葡萄糖和脂类代谢的刺激性调节作用的明显耐受性。这种对胰岛素反应的耐受性导致在肌肉中葡萄糖摄入、氧化和储存的胰岛素活化作用不足，以及脂肪组织中脂类分解和肝脏中葡萄糖产生和分泌的胰岛素抑制作用不足。2型糖尿病中，在肥胖和某些不肥胖的病人中游离脂肪酸水平常升高，脂肪氧化增加。

动脉粥样硬化的早期发展以及心血管和周围血管疾病比例增加是糖尿病患者的特征，高脂血症是这些疾病的一个重要诱发因子。

高脂血症的一般特征是血液中血清脂类异常增加，如上所述，它是形成动脉粥样硬化和心脏疾病的一个重要的危险因素。脂类代谢紊乱的综述，可参见如，Wilson, J.等(编)，《脂类代谢紊乱》(*Disorders of Lipid Metabolism*)，第23章，《内分泌学》(*Textbook of Endocrinology*)，第9版，(W.B. Sanders Company, 费城，宾西法尼亚州，美国，1998；此文献和在其中列出的所有文献在此引用参考)。血清脂蛋白是循环中脂类的载体。可根据其密度进行分类：乳糜微粒；极低密度脂蛋白(VLDL)；中密度脂蛋白(IDL)；低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。高脂血症通常分类为原发性或继发性高脂血症。原发性高脂血症一般是由遗传缺陷引起的，而继发性高脂血症一般是由其他因素引起，如各种疾病状态，药物，和饮食因素。或者，高脂血症是高脂血症的原发性和继发性原因的组合结果。高水平胆固醇与许多病症相关，包括冠状动脉病、心绞痛、颈动脉病、中风、动脉硬化和黄色瘤。

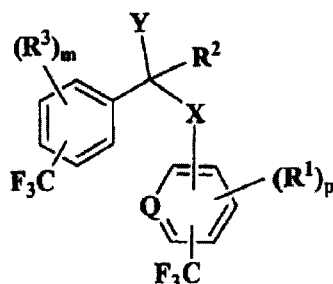
糖尿病人中经常发生血脂障碍或血浆中不正常的脂蛋白水平，这已证明是糖尿病患者冠状动脉事件以及死亡发生率增加的一个主要因素(参见，如，Joslin, E. *Ann. Chim. Med.* (1927) 5: 1061-1079)。流行病学研究已经肯定这种关联，并显示与非糖尿病人相比，糖尿病人中冠心病的死亡增加数倍(参见，如，Garcia, M. J.等，*Diabetes* (1974) 23: 105-11(1974)；和 Laakso, M.和 Lehto, S., *Diabetes Reviews* (1997) 5(4): 294-315)。在糖尿病人中已描述了一些脂蛋白异常(Howard B.等，*Artherosclerosis* (1978) 30: 153-162)。

本领域需要对治疗胰岛素抵抗力、2型糖尿病、高脂血症和高尿酸血症有用的新

的化合物和方法。本发明通过提供缓解胰岛素抵抗力、2型糖尿病、高脂血症和高尿酸血症的化合物、组合物和方法，实现了这一要求和其他要求。

发明简述

一方面，本发明提供了具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐或前药：



1

式中，字母 X 选自：O、S、SO、SO₂、CHR 和 NR，其中 R 是 H、(C₁-C₈)烷基、COR^a、COOR^a 和 CONR^aR^b，其中 R^a 和 R^b 各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基；字母 Y 选自：CH₂OR^c、CO₂R^c、四唑、CHO、CONR^cR^m、CH(=NR^c)和 CH(=NOR^c)，其中 R^c 选自：H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)烯基、(C₃-C₈)炔基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、芳基、芳基(C₁-C₈)烷基和(C₁-C₈)亚烷基-Z，其中 Z 选自 COR^d、COOR^d、NR^dR^e、NR^dCONR^eR^f、NR^dCOR^e、NR^dCOOR^e 和 CONR^dR^e，其中 R^d、R^e 和 R^f 各自独立选自 H、(C₁-C₈)烷基和苯基，或当 R^d、R^e 和 R^f 中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环；和其中 R^m 选自 H、(C₁-C₈)烷基、芳基和 OH，R^m 和 R^c 任选与它们每个连接的氮原子结合，形成五-或六-元环；R¹ 和 R³ 各自独立选自：卤素、羟基、(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₂-C₅)杂环基、杂取代的(C₃-C₇)环烷基、杂烷基取代的(C₃-C₇)环烷基、O(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、氰基、苯基、O-苯基、NR^j-苯基、S(O)_r-苯基、COR^j、COOR^j、NR^jR^k、S(O)_rR^j、SO₂NR^jR^k、NR^jCONR^kR^l、NR^jCOR^k、NR^jCOOR^k 和 CONR^jR^k，其中，苯环可任选取代，R^j、R^k 和 R^l 各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基，包括(C₁-C₈)卤代烷基，或当 R^j、R^k 和 R^l 中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环，下标 r 是 0-2 的整数；R² 选自 H 和(C₁-C₈)烷基；Q 是 CH 或 N，下标 m 是 0-3 的整数；和下标 p 是 0-2 的整数。

另一方面，本发明提供了含有一种或多种上述化合物的药物组合物以及用一种或多种上面提供的化合物治疗各种代谢性疾病和症状的方法。

附图简述

无。

发明详述

缩写和定义

在此使用的缩写是常规的，除非特别规定。

除非特别指出，说明书和权利要求书中使用的术语具有下面的含义：

"烷基"指直链饱和单价烃基或支链饱和单价烃基，前缀标出碳原子数。例如，(C₁-C₆)烷基意味着包括：甲基、乙基、正丙基、2-丙基、叔丁基、戊基等。对在此的各定义(如，烷基、烯基、烷氧基、芳烷氧基)，当没有前缀来标出烷基部分的主链碳原子数时，其基团或部分有6个或更少的主链碳原子。

"亚烷基"指直链饱和二价烃基或支链饱和二价烃基，前缀标出碳原子数。例如，C₁-C₆亚烷基意味着包括：亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

"烯基"指含至少一个双键但不超过三个双键的直链单价烃基或支链单价烃基，前缀标出碳原子数。例如，(C₂-C₆)烯基意味着包括：乙烯基、丙烯基、1,3-丁二烯基等。

"炔基"指含至少一个三键的直链单价烃基或支链单价烃基，前缀标出碳原子数。术语"炔基"还意味着包括具有一个三键和一个双键的那些烷基。例如，(C₂-C₆)炔基意味着包括乙炔基、丙炔基等。

"烷氧基"、"芳氧基"、"芳烷氧基"或"杂芳烷氧基"指-OR基，其中，如在此定义，R分别是烷基、芳基、芳烷基或杂芳烷基，如，甲氧基，苯氧基、苄氧基、吡啶-2-基甲氧基等。

"芳基"指含6-10个环原子的单价单环或二环芳族烃基，可独立地被1-4个取代基、优选被一个、两个或三个选自下列的取代基取代：烷基、环烷基、环烷基-烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、COR(其中，R是H、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R'')_n-COOR(其中，n是0-5的整数，R'和R''各自独立地是氢或烷基，R是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R'')_n-CONR^xR^y(其中，n是0-5的整数，R'和R''各自独立地是氢或烷基，R^x和R^y各自独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)。更具体的，术语芳基包括但不限于：苯基、联苯基、1-萘基和2-萘基，和其取代形式。

"芳烷基"指-R^xR^y基，其中R^x是亚烷基(有6个或更少的主链碳原子)，R^y是如上

定义的芳基。因此，“芳烷基”指，例如，苄基、苯基乙基、3-(4-硝基苯基)-2-甲基丁基等。同样，“芳烯基”指- R^xR^y 基，其中， R^x 是亚烯基(有一个或两个双键的亚烷基)， R^y 是如上定义的芳基，如苯乙烯基，3-苯基-2-丙烯基等。

“芳基杂烷基”指- R^xR^y 基，其中 R^x 是杂亚烷基， R^y 是如上定义的芳基，例如，2-羟基-2-苯基-乙基、2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基等。

“环烷基”指 3-7 个环碳原子的单价环烷基。环烷基可以有一个双键，也可以任选被一个、两个或三个独立地选自下列的取代基取代：烷基、任选取代的苯基或 -C(O) R^z (其中， R^z 是氢、烷基、卤代烷基、氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、羟基、烷氧基或任选取代的苯基)。更具体的，术语环烷基包括，例如环丙基、环己基、环己烯基、苯基环己基、4-羧基环己基、2-酰胺基环己烯基、2-二甲氨基羰基-环己基等。

“环烷基-烷基”指- R^xR^y 基，其中， R^x 是亚烷基， R^y 是如上定义的环境基，如环丙基甲基、环己烯基丙基、3-环己基-2-甲基丙基等。标示碳原子数的前缀(如 C₄-C₁₀)指环烷基部分和烷基部分的碳原子总数。

“卤代烷基”指被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基，如-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃等，还包括其中所有氢被氟原子取代的那些烷基，如全氟烷基。描述取代基的前缀“卤代”和术语“卤素”指-F、-Cl、-Br 和-I。

“杂烷基”指有一个、两个或三个独立地选自下列基团的取代基的烷基(如上定义)：氰基、-OR^w、-NR^xR^y、和-S(O)_nR^z(其中，n 是 0-2 的整数)，应理解，杂烷基的连接点是通过杂烷基上的碳原子。 R^w 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、酰胺基或单-或二-烷基氨基甲酰基。 R^x 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基或芳烷基。 R^y 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、酰胺基、单-或二-烷基氨基甲酰基或烷基磺酰基。 R^z 是氢(条件是 n 是 0)、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或羟基烷基。代表性例子包括，例如，2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基、2-甲氧基乙基、苄氧基甲基、2-氰基乙基和 2-甲基磺酰基-乙基。对上述各基团， R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 可再被下列基团取代：氨基、氟、烷基氨基、二-烷基氨基、OH 或烷氧基。此外，标示碳原子数的前缀(如，C₁-C₁₀)指杂烷基部分的碳原子总数，但不包括氰基、-OR^w、-NR^xR^y 或-S(O)_nR^z 部分。

“杂芳基”指有至少一个含至少一个、两个、三个选自 N、O 或 S 的环杂原子的芳环的 5-12 个环原子的单价单环或二环基团，环的其余原子是 C，应理解，杂芳基连接点在芳环上。杂芳基环可任选独立地被选自下列的 1-4 个，优选是 1 或 2 个取代基

取代：烷基、环烷基、环烷基-烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、-COR(其中 R 是氢、烷基、苯基或苯基烷基、-(CR'R'')_n-COOR(其中 n 是 0-5 的整数，R' 和 R'' 独立地是氢或烷基，R 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)或 -(CR'R'')_n-CONR^xR^y(其中 n 是 0-5 的整数，R' 和 R'' 独立地是氢或烷基，R^x 和 R^y 彼此独立地是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)。更具体的，术语杂芳基包括但不限于：吡啶基、咪唑基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡咯基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、四氢苯并咪唑基、异苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并三唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基或苯并噁吩基，以及它们的衍生物。

"杂芳烷基"指-R^xR^y基，其中 R^x 是亚烷基，R^y 是如上定义的杂芳基，例如，吡啶-3-基甲基、3-(苯并咪唑-2-基)丙基等。

"杂芳烯基"指-R^xR^y基，其中 R^x 是乙烯基，R^y 是如上定义的杂芳基，例如，3-(吡啶-3-基)丙烯-2-基等。

"杂环基"或"环杂烷基"指 3-8 个环原子的饱和或不饱和非芳环基团，其中一个或两个环原子是选自下列的杂原子：O、NR(其中，R 独立地是氢或烷基)或 S(O)_n(其中，n 是 0-2 的整数)，其余环原子是 C，其中一个或两个 C 原子可任选被羰基取代。杂环基环可任选独立地被一个，两个或三个选自下列的取代基取代：烷基、环烷基、环烷基-烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、-COR(其中，R 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R'')_n-COOR(n 是 0-5 的整数，R' 和 R'' 独立地是氢或烷基，R 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R'')_n-CONR^xR^y(其中 n 是 0-5 的整数，R' 和 R'' 独立地是氢或烷基，R^x 和 R^y 彼此独立地是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基)。更具体的，术语杂环基包括但不限于：四氢吡喃基、哌啶基、N-甲基哌啶-3-基、哌嗪基、N-甲基吡咯烷-3-基、3-吡咯烷基基(3-pyrrolidino)、2-吡咯烷酮-1-基、吗啉代、硫代吗啉代、硫代吗啉代-1-氧化物、硫代吗啉代-1,1-二氧化物、吡咯烷基、以及它们的衍生物。指出碳原子数的前缀(如，C₃-C₁₀)指环杂烷基或杂环基部分的碳原子总数，但不包括杂原子数。

"杂环基烷基"或"环杂烷基-烷基"指-R^xR^y基，其中 R^x 是亚烷基，R^y 是如上定义的杂环基，如四氢吡喃-2-基甲基、4-甲基哌嗪-1-基乙基、3-哌啶基甲基等。

"杂亚烷基"指含有 1-6 个碳原子的直链饱和二价烃基或含有 3-6 个碳原子的支链饱和烃基, 具有一个、两个或三个独立选自以下的取代基: $-OR^w$ 、 $-NR^xR^y$ 和 $-S(O)_nR^z$ (其中 n 是 0-2 的整数), 其中, R^w 、 R^x 、 R^y 和 R^z 如文中对杂烷基的定义。例子包括 2-羟基乙-1,2-二基, 2-羟基丙-1,3-二基等。

"杂取代的环烷基"指其中一个、两个或三个氢原子独立地被选自下列的基团取代的环烷基: 氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或 $-SO_nR$ (其中, n 是 0-2 的整数, 且当 n 是 0 时, R 是氢或烷基, n 是 1 或 2 时, R 是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基或羟基烷基)。例子有 4-羟基环己基, 2-氨基环己基等。

"杂烷基取代的环烷基"指其中一个、两个或三个氢原子独立地被杂烷基取代的环烷基, 应理解, 杂烷基通过碳-碳键连接到环烷基上。例子有 1-羟基甲基-环戊-1-基、2-羟基甲基-环己-2-基等。

"杂烷基取代的杂环基"指其中一个、两个或三个氢原子独立地被杂烷基取代的杂环基, 应理解, 杂烷基通过碳-碳键连接到杂环基上。例子有 4-羟基甲基-哌啶-1-基等。

"任选取代的苯基"指独立地被 1-4 个取代基, 较好是一个或两个取代基任选取代的苯环, 取代基选自: 烷基、环烷基、环烷基-烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、 $-COR$ (其中 R 是氢、烷基、苯基或苯基烷基、 $-(CR'R'')_n-COOR$ (其中 n 是 0-5 的整数, R' 和 R'' 独立地是氢或烷基, R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)或 $-(CR'R'')_n-CONR^xR^y$ (其中, n 是 0-5 的整数, R' 和 R'' 独立地是氢或烷基, R^x 和 R^y 彼此独立地是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)。

对上述各定义, 术语"二-烷基氨基"指氨基部分上有两个可相同或不同的烷基的氨基。

如在此使用的, 术语"羧酸代用物"指可用作羧酸部分代用物的那些部分。这样的基团为本领域技术人员已知(参见, 例如, 《药物活性实践》(THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY); Wermuth, C.G.编, Academic Press, 纽约, 1996, 第 203 页)。合适的等排物(isosteres)或代用物包括: $-C(O)_nHSO_2R$, 其中, R 可以是烷基、卤代烷基、杂烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、烷基氨基、卤代烷基氨基、二烷基氨基、二卤代烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、芳烷基氨基、二芳烷基氨基或能提供该部分以整体酸的特征的其他基团; 磺酸; 亚磺酸; 膦酸; 亚膦酸, 活化的磺酰胺(如 $-SO_2NHX$, 其中, X 相对于烷基是吸

电子基, 如酰基或芳基; 活化酰胺类(如 $-C(O)_nHCN$); 异羟肟酸($-C(O)_nHOH$); 酸性杂环或取代的杂环(如, 四唑类, 三唑类, 羟基吡唑类, 羟基咪唑类, 羟基噻二唑类); 酸性醇(如, $-C(CF_3)_2OH$ 或 $-CH(CF_3)OH$)。

分子式相同但其原子结合的性质或顺序或者在空间的排列不同的化合物称作“异构体”。原子在空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。彼此不能成镜像的立体异构体称作“非对映异构体”, 彼此是不能叠合的镜像的那些称作“对映体”。当一个化合物具有不对称中心时, 例如, 它连接到四个不同的基团, 可能有一对对映体。对映体的特征是其不对称中心的绝对构型, 并由 Cahn 和 Prelog 的 R-和 S-次序规则描述, 或由分子使偏振光平面旋转的方式描述, 并设定为右旋或左旋(即, 分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物或以各对映体存在或以它们的混合物存在。含等比例对映体的混合物称作为“外消旋混合物”。

本发明化合物如果具有一个或多个不对称中心或有不对称取代基的双键, 可以立体异构体形式存在, 因此, 它们可以其各自的立体异构体或其混合物制备。除非特别指出, 描述的意思是包括各个立体异构体以及它们的混合物。确定立体异构体的立体化学的方法及其分离方法为本领域熟知(参见《高级有机化学》(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY)第4章中的论述, 第四版, J. March, John Wiley and Sons, 纽约, 1992)。

化合物的“药学上可接受的盐”指为药学上可接受并具有母体化合物所要求的药物活性的盐。这样的盐包括:

(1)酸加成盐, 由无机酸形成, 如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 由有机酸形成如、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等; 或

(2)母体化合物中存在的酸质子被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子取代, 或与有机碱配位形成的盐, 有机碱有乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡糖胺等。

“前药”指给予哺乳动物对象这样的前药时, 在体内释放式 1 的活性母体药物的任何化合物。式 1 化合物的前药的制备方法为, 以体内可裂解修饰基团而释放母体化

合物的方式，修饰式 1 的化合物中的官能团来制备。前药包括式 1 的化合物，其中，式 1 化合物中的羟基，氨基，或巯基连接到在体内可裂解而分别产生游离的羟基，氨基或巯基的任何基团。前药的例子包括但不限于：式 1 化合物的羟基官能团的酯(如，乙酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯衍生物)、酰胺、氨基甲酸酯(如，N,N-二甲氨基羰基)等。

“保护基”指连接到一个分子的反应活性基团时掩蔽，降低或阻止其反应性的原子的基团。可在 T.W. Greene 和 P.G. Wuts, 《有机化学保护基》(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY), (Wiley, 第二版, 1991)和 HARRISON 和 HARRISON 等, 《有机合成法概要》(COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS), 第 1-8 卷 (John Wiley and Sons. 1971-1996)中找到保护基的例子。代表性的氨基保护基包括：甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(CBZ)、叔丁氧基羰基(Boc)、三甲基甲硅烷基(TMS)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基(FMOC)、硝基-二甲氧苄基氧羰基(NVOC)等。代表性的羟基保护基包括使羟基被酰基化或烷基化的那些基团，如苄基和三苯甲基醚以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

下面回到本发明的组合物，术语“药学上可接受的载体或赋形剂”指对制备药物组合物有用的载体或赋形剂，它们一般是安全的，无毒性的，在生物学上和其他方面都合乎要求的，包括对兽医以及人类药用可接受的载体或赋形剂。说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的载体或赋形剂”包括一种或多种载体或赋形剂。

关于本发明的方法，使用具有所说明意义的下列术语：

术语对一种疾病的“治疗”包括：

(1)防止疾病，即使可能暴露于或易感染一种疾病但未经历或显示该疾病症状的哺乳动物不出现该疾病的临床症状，

(2)抑制疾病，即，停止或减轻疾病或其临床症状的发展，或

(3)减轻疾病，即，使疾病或其临床症状减退。

术语“治疗有效量”指主题化合物引起组织、系统、动物或人的生物或医学反应的量，是研究者，兽医，医生或其他临床医生所寻求的。“治疗有效量”包括给予哺乳动物以治疗疾病时的化合物量，它是足以进行对这种疾病的治疗的量。“治疗有效量”会依据化合物，需要治疗的哺乳动物的疾病以及疾病的严重程度，年龄，体重等变化。

术语“哺乳动物”包括但不限于：人，宠物(如，狗或猫)，家畜(牛，马或猪)，猴，

兔，小鼠和实验室动物。

术语“胰岛素抵抗力”一般定义为糖代谢紊乱。更具体的，胰岛素抵抗力定义为胰岛素在较宽浓度范围内发挥其生物活性的能力下降而产生低于预期的生物作用。(参见，如，Reaven, G. M., *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9: 387-406 和 Flier, J. *Ann Rev. Med.* (1983) 34: 145-60)。出现胰岛素抵抗力的个体彻底代谢葡萄糖的能力下降，如果这样，对胰岛素治疗的反应就差。胰岛素抵抗力临床表现包括对肌肉中葡萄糖的摄取、氧化和储存，胰岛素活性不足，对脂肪组织中脂类分解以及对肝脏中葡萄糖的产生和分泌，胰岛素抑制不足。胰岛素抵抗力可引起或导致多囊卵巢综合征，受损的葡萄糖耐量(IGT)，妊娠期糖尿病，高血压病，肥胖，动脉粥样硬化和各种其他疾病。最终，有胰岛素抵抗力的个体可发展至达到糖尿病状态。胰岛素抵抗力与葡萄糖耐量受损，血浆中甘油三酯增加，高密度脂蛋白胆固醇浓度下降，高血压，高尿酸血症，小而致密的低密度脂蛋白颗粒和较高循环水平的纤溶酶原激活物抑制剂-1，称作“X 综合征”(参见，如，Reaven, G. M., *Physiol. Rev.* (1995) 75: 473-486)。

术语“糖尿病”指通常以葡萄糖生成和利用中的代谢缺陷，导致不能保持体内适当的血糖水平为特征的疾病和病症。这些缺陷的结果是升高血中葡萄糖，称作“高血糖”。糖尿病的两种主要类型是 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。如上所述，1 型糖尿病通常是胰岛素这种调节葡萄糖利用的激素的绝对缺乏的结果。2 型糖尿病常出现于胰岛素水平正常甚至升高者，且可能是组织不能对胰岛素适当反应的结果。大多数 2 型糖尿病患者有胰岛素抵抗力并且有相对的胰岛素缺乏，因为胰岛素分泌不能补偿外周组织对胰岛素反应的耐受性。此外，许多 2 型糖尿病为肥胖者。葡萄糖体内平衡障碍的其他类型包括受损的葡萄糖耐量，它是正常葡萄糖体内平衡和糖尿病之间的代谢中间阶段，以及妊娠期糖尿病，它是没有 1 型或 2 型糖尿病病史的妇女在妊娠期中的葡萄糖耐量下降。

术语“继发性糖尿病”是其他可鉴别的病因引起的糖尿病，包括： β 细胞功能的遗传缺陷(如，成年期发病的青年糖尿病，称作“MODY”，是早发病型的 2 型糖尿病，具有常染色体遗传，参见，如 Fajans S.等, *Diabet. Med.* (1996)(9, 增刊 6): S90-5 和 Bell, G 等, *Annu. Rev. Physiol.* (1996) 58: 171-86；胰岛素作用的遗传缺陷；胰腺外分泌疾病(如，血色素沉着病、胰腺炎和囊性纤维化)；过量激素干扰胰岛素作用的某些内分泌疾病(如，肢端肥大症中的生长激素和库欣综合征中的皮质醇)；一些抑制胰岛素分泌的药物(如，苯妥因)或抑制胰岛素作用的药物(如，雌激素和糖皮质激素)和感染引

起的糖尿病(如, 风疹、柯萨奇病毒和 CMV); 以及其他遗传性综合征。

美国糖尿病协会制定了诊断 2 型糖尿病, 葡萄糖耐量受损和妊娠期糖尿病的准则(参见, 如糖尿病诊断和分类专家委员会(The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus)的 *Diabetes Care*, (1999) 第 2 卷 (增刊 1): S5-19)。

术语“血胰岛素过多症”指的是血液中存在异常高水平的胰岛素。同样, 术语“高尿酸血症”指血液中的异常高水平的尿酸。术语“高脂血症”指血液中存在异常高水平的脂肪。高脂血症表现至少三种形式: (1)血胆固醇过多症, 即胆固醇水平升高; (2) 血甘油三酯过多症, 即甘油三酯水平升高; 和(3)复合高脂血症, 即血胆固醇过多症和血甘油三酯过多症的组合。

术语“促分泌剂”指能刺激分泌的物质或化合物。例如, 胰岛素促分泌剂是刺激胰岛素分泌的物质或化合物。

术语“血红蛋白”或“Hb”指存在于红血球中的呼吸色素, 它主要负责氧的传输。血红蛋白分子包含四个多肽亚单位(分别是两个 α 链体系和两个 β 链体系)。每一亚单位是由一个珠蛋白蛋白质和一个为铁-原卟啉配合物的血红素分子缔合形成的。在正常成人溶血产物中发现的一类主要的血红蛋白是成人血红蛋白(称作“HbA”; 也称作 HbA₀, 以区别于糖化(glycated)血红蛋白, 后者被称作“HbA₁”), 具有 $\alpha_2\beta_2$ 亚单位。在正常成人溶血产物中还发现了痕量组分如 HbA₂($\alpha_2\delta_2$)。

成人血红蛋白 HbA 中, 有一种糖基化血红蛋白(称作“HbA₁”或“糖基化的血红蛋白”), 用离子交换树脂分离可进一步分成 HbA_{1a1}、HbA_{1a2}、HbA_{1b} 和 HbA_{1c}。所有这些亚类具有相同的一级结构, 可通过由正常血红蛋白 HbA 的 β 亚单位链中的 N-端缬氨酸的氨基和葡萄糖(或, 葡萄糖-6-磷酸酯或果糖)形成醛亚胺(Schiff 碱), 随后通过 Amadori 重排形成酮胺来稳定。

术语“糖基化的血红蛋白”(也称作“HbA_{1c}”、“GHb”、“血红蛋白-糖基化的”、“糖尿病控制指数”和“糖血红蛋白”; 下面称作“血红蛋白 A_{1c}”)指血红蛋白 β -链被血糖非酶催糖基化的稳定产物。血红蛋白 A_{1c} 包括血中糖基化血红蛋白的主要部分。糖基化的血红蛋白的比例与血液葡萄糖水平成比例。因此, 形成血红蛋白 A_{1c} 的速率直接随血糖水平增加而提高。由于糖基化在血红球 120 天寿命期间以恒定速度发生, 糖基化的血红蛋白水平的测定反映了此前 2-3 个月期间个体的平均血糖水平。所以, 测定糖基化的血红蛋白 HbA_{1c} 的量是对碳水化合物代谢控制的良好指数。因此, 在 HbA_{1c} 与总血红蛋白 Hb 比例的基础上可估算最近两个月的血糖水平。血液中血红蛋白 A_{1c} 的分析可用作长期控制血糖水平的能力的测定(参见, 如, Jain, S.等, *Diabetes* (1989)

38: 1539-1543; Peters A.等, *JAMA* (1996) 276: 1246-1252)。

在此使用的术语糖尿病的“症状”包括但不限于多尿症、烦渴和多食,体现了其常规用法。例如,“多尿症”指在给定时间内有大量尿排出;“烦渴”指慢性,过分口渴;“多食”指过量饮食。糖尿病的其他症状包括,如,对一些感染(尤其真菌和葡萄球菌感染)易感性增加、恶心和酮症酸中毒(血液中酮体的产生增加)。

术语糖尿病的“并发症”包括但不限于,微血管并发症和大血管并发症。微血管并发症是一般导致小血管损伤的那些并发症。这些并发症包括,如视网膜病(由于眼内血管损伤而视力受损或丧失);神经病(由于神经系统的血管损伤导致的神经损伤和足部问题);以及肾病(由于肾脏中血管受损导致的肾脏疾病)。大血管并发症是一般由于大血管受损引起的那些并发症。这些并发症包括,如,心血管疾病和外周血管疾病。心血管疾病指心脏血管的疾病。参见,如, Kaplan, R. M.等,《健康和人类行为》(HEALTH AND HUMAN BEHAVIOR) (McGraw-Hill, 纽约, 1993)一书中第206-242页的“心血管疾病”。心血管疾病一般是多种形式的一种,包括,如,高血压病(也称作高血压)、冠心病、中风和风湿性心脏病。外周血管疾病指在心脏外的任何血管的疾病。经常是输送血液至腿部和手臂肌肉的血管变狭窄。

术语“动脉粥样硬化”包括在相关医学领域的医学人员认识 and 理解的血管疾病和症状。动脉粥样硬化心血管疾病,冠心病(也称作冠状动脉疾病或缺血性心脏病),脑血管疾病和外周相关疾病都是动脉粥样硬化的临床表现,因此术语“动脉粥样硬化”和“动脉粥样硬化疾病”涵盖这些。

术语“抗高血脂药”指降低血液中过高的脂质浓度至要求水平。同样,术语“抗高尿酸血症药”指降低血液中过高的尿酸浓度至要求水平。

术语“调节”指治疗,防止,抑制,增强或诱导功能或症状。例如,本发明化合物能通过降低人的胆固醇来调节高脂血症,从而抑制高脂血症。

在此所用术语“甘油三酯”(“TG”)包括其常规用法。TG 由酯化甘油分子的三个脂肪酸分子组成,用来储存被肌肉细胞用于产生能量的脂肪酸,或使之被脂肪组织摄取储存。

由于胆固醇和 TG 是不溶于水的,它们必须包裹在特定的分子复合物(称作“脂蛋白”)中,以在血浆中传输。脂蛋白会由于过度产生和/或除去不足而积累在血浆中。至少有五种在大小、组成、密度和功能方面有差异的不同脂蛋白。在小肠细胞中,食物脂肪包裹在大的脂蛋白复合物中,称作“乳糜微粒”,它具有高 TG 和低-胆固醇含量。在肝脏中,TG 和胆固醇酯以称作极低密度脂蛋白的富含 TG 的脂蛋白(“VLDL”)

包裹并释放到血浆，其主要功能是内源性输送在肝脏中形成或由脂肪组织释放的 TG。通过酶催作用，VLDL 可减少并被肝脏摄取，或转变为中密度脂蛋白(“IDL”)。而 IDL 可以被肝脏摄取，或进一步修饰，形成低密度脂蛋白(“LDL”)。LDL 可被肝摄取并分解，或被肝外组织摄取。高密度脂蛋白(“HDL”)有助于在所谓逆向的胆固醇转运过程中从外周组织除去胆固醇。

术语“血脂障碍”指血浆中脂蛋白水平异常，包括脂蛋白水平的下降和/或上升(如，LDL、VLDL 水平上升，HDL 水平下降)。

原发性高脂血症的例子包括但不限于下面这些：

(1)家族性血乳糜微粒过多症，一种罕见的遗传疾病，可引起酶即 LP 脂肪酶缺乏，它们能分解脂肪分子。LP 脂肪酶缺乏会引起大量脂肪或脂蛋白在血液中积累；

(2)家族性血胆固醇过多症，一种相对常见的遗传疾病，基础缺陷是一系列的 LDL 受体基因的突变，这种基因突变导致 LDL 受体机能基础和/或 LDL 受体不存在。这将引起 LDL 受体对 LDL 不能有效清除，导致血浆中 LDL 和总胆固醇水平升高；

(3)家族性复合高脂血症，也称作多发性脂蛋白型高脂血症；一种遗传疾病，患者和其受影响的近亲可在不同时间出现高胆固醇和高甘油三酯。HDL 胆固醇水平可适度地降低；

(4)家族性载脂蛋白 B-100 缺陷是一种相对常见的常染色体显性遗传异常。这种缺陷是由单核苷酸突变引起的，它造成谷氨酰胺取代精氨酸，引起 LDL 颗粒对 LDL 受体的亲和力下降。结果，这会引引起高的血浆 LDL 和总胆固醇水平；

(5)家族性血 β 脂蛋白异常症，也称作 III 型高脂蛋白血症，是一种罕见的遗传疾病，导致具有异常载脂蛋白 E 功能的血清 TG 和胆固醇水平中等至严重升高；

(6)家族性血甘油三酯过多症，是一种常见的遗传疾病，其血浆 VLDL 浓度上升。这会引引起轻至中度甘油三酯水平升高(而通常胆固醇水平不升高)，并常常与低血浆 HDL 水平有关。

例举的继发性高脂血症的危险因素包括但不限于下列因素：(1)疾病危险因素，如 1 型糖尿病、2 型糖尿病、库欣综合征、甲状腺功能减退症(hypothyroidism)和某些类型肾衰竭的病史；(2)药物危险因素，包括口服避孕药；激素，如雌激素和皮质激素；一些利尿药和各种 β 阻滞剂；(3)饮食危险因素，包括饮食中脂肪摄入占总热量 40%以上；饱和脂肪摄入占总热量 10%以上；每天胆固醇摄入大于 300mg；习惯性和过量酒精；和肥胖。

术语“肥胖”指，按照世界卫生组织，体重指数(BMI)对男子大于 27.8 kg/m²，对女

子大于 27.3 kg/m^2 (BMI 等于体重(kg)/身高(m^2))。肥胖与各种医学症状相关, 包括糖尿病和高脂血症。肥胖也是已知的患 2 型糖尿病的危险因素 (参见, 如, Barrett-Conner, E., *Epidemol. Rev.* (1989) 11: 172-181; 和 Knowler 等, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551)。

在说明书中使用的术语"任选的"或"任选地"指随后描述的事件或情况可能但并不是必须发生的, 这些描述包括发生这些事件或情形或不发生的情形。例如, "任选被烷基单取代或二取代的杂环"指烷基可能存在, 但不一定存在, 该描述包括杂环基被烷基单取代或二取代的情形, 和杂环基未被烷基取代的情形。

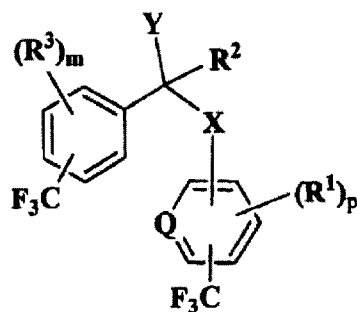
一般说明

本发明源自这一发现, 即在各个芳环上有三氟甲基取代基的(苯氧基)苯乙酸和(吡啶氧基)苯乙酸及它们的类似物对于治疗 II 型糖尿病和有关代谢性疾病特别有效。

实施方案的描述

化合物

一方面, 本发明提供了具有以下结构式的化合物或其药学上可接受的盐:



1

式中, 字母 X 选自: O、S、SO、SO₂、CHR 和 NR, 其中 R 是 H、(C₁-C₈)烷基、COR^a、COOR^a 和 CONR^aR^b, 其中 R^a 和 R^b 各自独立选自 H 和 (C₁-C₈)烷基; 字母 Y 选自: CH₂OR^c、CO₂R^c、四唑、CHO、CONR^cR^m、CH(=NR^c)和 CH(=NOR^c), 其中 R^c 选自: H、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₈)烯基、(C₃-C₈)炔基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、芳基、芳基(C₁-C₈)烷基和(C₁-C₈)亚烷基-Z, 其中 Z 选自 COR^d、COOR^d、NR^dR^e、NR^dCONR^eR^f、NR^dCOR^e、NR^dCOOR^e 和 CONR^dR^e, 其中 R^d、R^e 和 R^f 各自独立选自 H、(C₁-C₈)烷基和苯基, 或当 R^d、R^e 和 R^f 中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环; 和其中 R^m 选自 H、(C₁-C₈)烷基、芳基和 OH, R^m 和 R^c 任选与它们每个连接的氮原子结合, 形成五-或六-元环; R¹ 和 R³ 各自独立选自: 卤素、羟基、(C₁-C₈)

烷基、(C₂-C₈)烯基、(C₂-C₈)炔基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₁-C₈)杂烷基、(C₂-C₅)杂环基、杂取代的(C₃-C₇)环烷基、杂烷基取代的(C₃-C₇)环烷基、O(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、氰基、苯基、O-苯基、NR^j-苯基、S(O)_r-苯基、COR^j、COOR^j、NR^jR^k、S(O)_rR^j、SO₂NR^jR^k、NR^jCONR^kR^l、NR^jCOR^k、NR^jCOOR^k和 CONR^jR^k，其中，苯环可任选取代，R^j、R^k和 R^l各自独立选自 H 和(C₁-C₈)烷基，包括(C₁-C₈)卤代烷基，或当 R^j、R^k和 R^l中任选两个连接到同一氮原子时结合形成五-或六-元环，下标 r 是 0-2 的整数；R² 选自 H 和(C₁-C₈)烷基；Q 是 CH 或 N，下标 m 是 0-3 的整数；和下标 p 是 0-2 的整数。

首先来看结构式 1 中的 X，其优选的基团是 O、S 和 NR。在一组实施方案中，X 是 O。在另一种实施方案中，X 是 NR，优选地，其中 R 是 H 或(C₁-C₄)烷基。

Y 的优选基团包括 CH₂OR^c、CO₂R^c、四唑、CHO 和 CONR^cR^m；更加优选 CH₂OR^c、CO₂R^c和四唑。最优选的实施方案中，Y 是 CH₂OR^c或 CO₂R^c。

R¹和 R³的优选基团是卤素、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₈)环烷基-烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、O(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、苯基、O-苯基、NR^j-苯基、NR^jCOR^k、S(O)_r-苯基和 S(O)_rR^j。R¹和 R³特别优选的基团是卤素、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、硝基、O-苯基、NR^jCOR^k和 S(O)_rR^j。R¹和 R³更优选 F、Cl、(C₁-C₄)烷基、CF₃、NHCOCF₃、NO₂、SCH₃和 OC₆H₄CF₃。

取代基 R² 优选为 H 或(C₁-C₄)烷基，更优选 H 或 CH₃。在最优选的实施方案中，R² 是 H。

字母 Q 优选 CH。

下标 m 优选 0-2。在一组实施方案中，m 是 0。在另一种实施方案中，m 是 1。再在另一组实施方案中，m 是 2。

下标 p 是 0-2。在一组实施方案中，p 是 0。在另一种实施方案中，p 是 1。再在另一组实施方案中，p 是 2。

在上述实施方案的基团内，某些组合也是优选的。首先来看 Q 是 CH 的情况，X 优选是 O、S 或 NR。更优选的是 Y 是 CO₂R^c。再优选的是 m 是 0-2 和 p 是 0-1。当 Q 是 CH，X 是 O、S 或 NR，Y 是 CO₂R^c，m 是 0-2 和 p 是 0-1 时，符号 R¹ 将优选表示卤素、硝基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基或(C₁-C₈)卤代烷基。当 Q 是 CH，X 是 O、S 或 NR，Y 是 CO₂R^c，m 是 0-2 和 p 是 0-1 时，符号 R³ 将优选表示卤素、硝基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基或(C₁-C₈)卤代烷基。当存在两个 R³ 基团时，应理解每个 R³ 基团对选自上面提供的列表。对于这些具体基团中的每一个，包括那些其中 R¹ 和

R^3 具有上述结构式 I 全部范围的基团, 符号 R^c 优选 H、 (C_1-C_8) 烷基或 (C_1-C_8) 亚烷基 Z。更优选的是其中 R^2 是 H 或 CH_3 的实施方案。

在一组特别优选的实施方案中, Q 是 CH; X 选自 O 和 NR; Y 选自 CH_2OR^c 和 CO_2R^c ; 下标 m 是 0-2, 下标 p 是 0-1; 各 R^1 选自卤素、硝基、 (C_1-C_8) 烷基和 (C_1-C_8) 烷氧基; 各 R^3 选自卤素、硝基、 (C_1-C_8) 烷基和 (C_1-C_8) 烷氧基; R^2 是 H 或 CH_3 。选择的上述范围内的实施例的基团是, 其中(i)X 是 O 和 Y 是 CO_2R^c ; (ii)X 是 O 和 Y 是 CH_2OR^c ; (iii)X 是 NH 和 Y 是 CO_2R^c ; (iv)X 是 NH 和 Y 是 CH_2OR^c 。再更优选的实施方案中, 这些基团各自为, 其中 R^1 和 R^3 选自 F、Cl、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 、 $NHCOCF_3$ 、 NO_2 、 SCH_3 和 $OC_6H_4-CF_3$ 。

化合物的制备

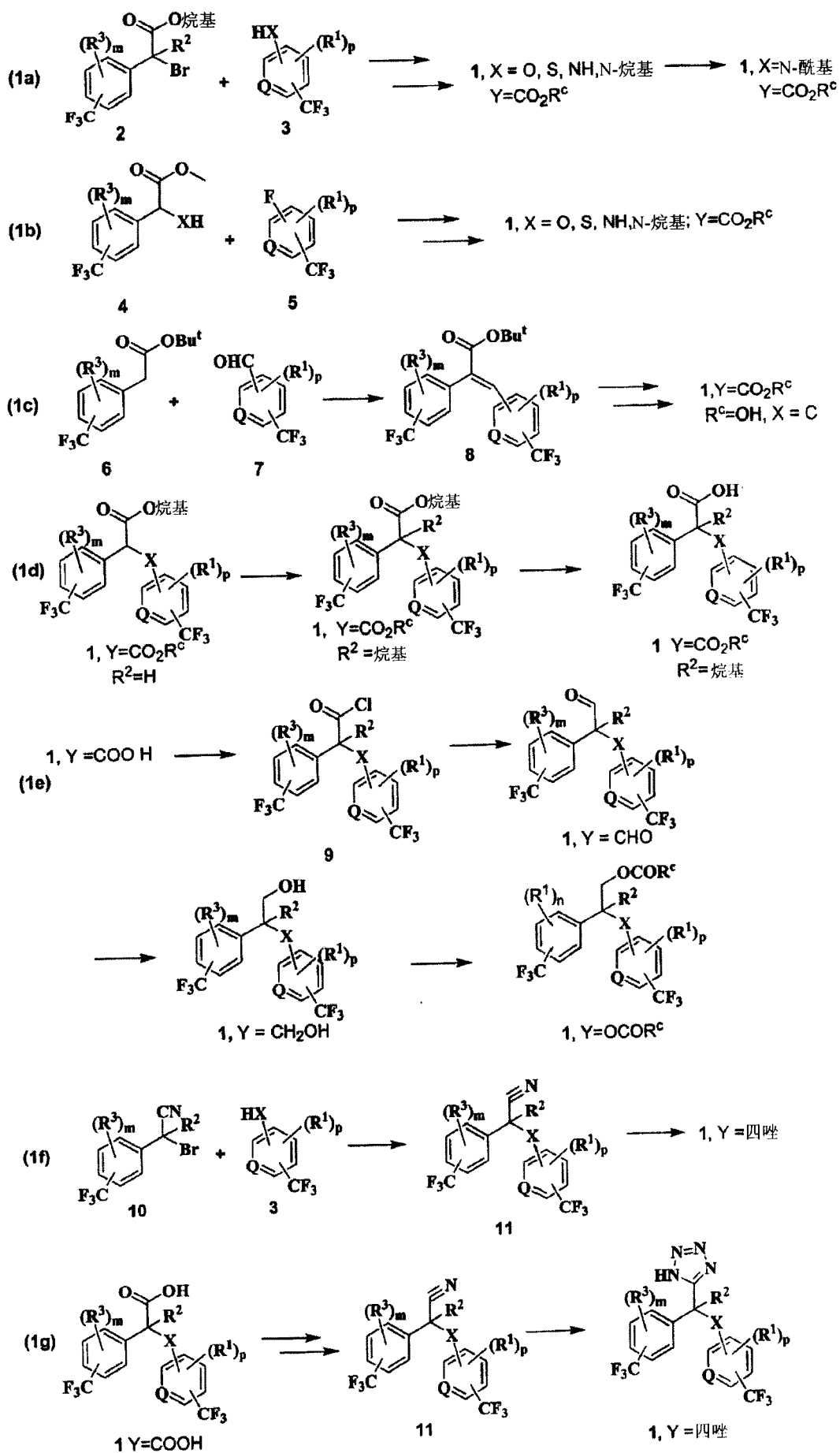
其中优选 Y 是 CO_2R^c 和 X 是 O、S 或 NH 的化合物 1 中示于方案 1a 和 1b。其中 X 是 C 的化合物 1 示于方案 1c。

另一种引入取代基 R^1 的方法示于方案 1d, 制备醛(1, $Y=CHO$)、甲醇(1, $Y=CH_2OH$)和甲酯(1, $Y=CH_2OCOR^c$)的途径示于方案 1e。

其中 Y 是四唑的化合物 1 的制备示于方案 1f、1g。

用常规的酯化过程, 例如 R.B.Wagner 和 H.D.Zook 的《有机化学制备》(Preparative Organic Chemistry), Wiley, 第 479 页中所述的过程, 可将其中 $Y=COOR^c$ 和 R^c 是 H 的化合物 1 转化成其中 R^c 是烷基或芳烷基的化合物 1。

方案1—化合物1的制备



用亲核试剂置换苄型溴化物

如方案 1a 所示, 使溴酯 2 与酚、胺或硫醇 3 反应得到产物 1。该反应在存在碱如二氮杂二环壬烯或者优选碳酸钾时, 在非质子极性溶剂如四氢呋喃或者优选二甲基甲酰胺中进行。可通过常规的酰化反应, 例如在碱性溶剂如吡啶中与酰氯或酸酐反应, 将其中 X 是 NH 的产物 1 转化成其中 N 被酰化的产物。

用苯基乙酸酯亲核试剂置换氟取代基

方案 1b 例举了通过氟置换反应合成产物 1。使甲醇、硫醇或胺 4, X=O、S、NH 或 N-烷基, 与氟取代的苯或吡啶部分 5 反应。该反应中, 首先用碱如氢氧化钠或六甲基二硅叠氮化钠(sodium hexamethyldisilazide)处理将物质 4 转化成碱金属盐。该反应在非质子极性溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中进行。然后加入芳基氟化物 5, 继续反应得到产物, X=O、S、NH 或 N 烷基。

醛 7 和苯基乙酸酯 6 的缩合反应

方案 1c 例举了其中 X 是 C 的化合物 1 的合成。该过程中, 首先在非质子溶剂如二甲基甲酰胺中使叔丁酯 6 与碱如氢氧化钠反应。使产生的阴离子与醛 7 反应。脱水后得到不饱和产物 8。通过催化氢化, 采用例如 5%碳载钯作为催化剂, 将这些化合物转化成产物 1, X=C。

烷基化反应以引入取代基 R²

方案 1d 例举了通过烷基化反应引入烷基取代基 R²。该过程中, 首先在非质子溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中使酯 1 与碱如氢氧化钠或六甲基二硅叠氮化钠反应。然后加入烷基化试剂 R²Br 或 R²I, 继续反应得到酯产物 1, 其中 Y 是羧基酯和 R² 是烷基。进行碱性水解, 例如在四氢呋喃水溶液中使用氢氧化锂, 得到羧酸 1, 其中 R² 是烷基。

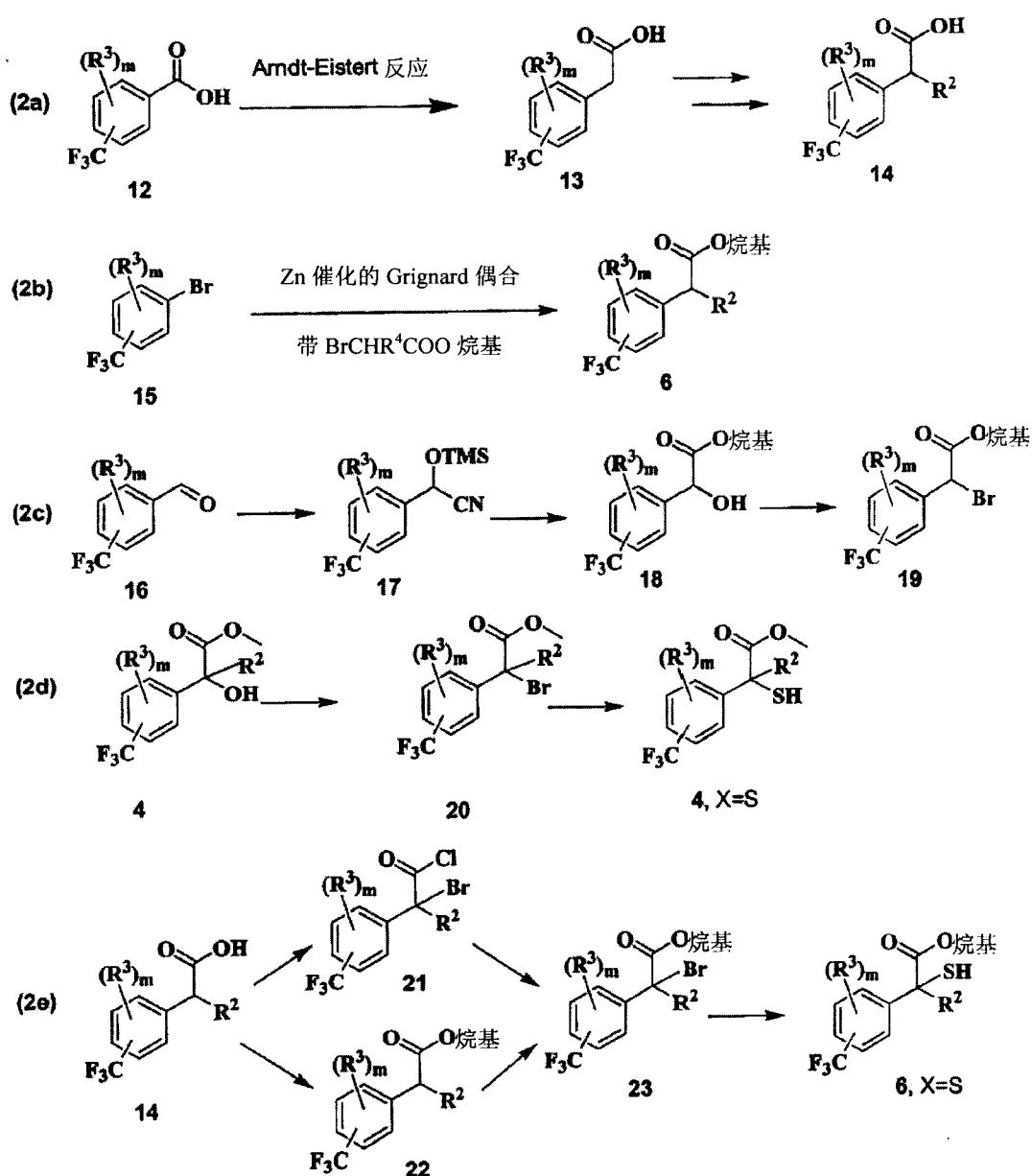
醛和甲醇衍生物 1 的制备

方案 1e 例举了制备其中 Y 是 CHO、CH₂OH 和 CH₂OCO 烷基的化合物 1 的方法。通过与草酰氯或者优选亚硫酰氯反应首先将化合物 1(Y=COOH), 转化成酰基氯 9。然后按照 *Journal of the American Chemical Society*, 108:2608 (1986)的描述, 在存在 5%钯-碳酸钡催化剂时将酰基氯 9 氢化得到醛 1(Y=CHO)。或者, 可按照 *Journal of the American Society*, 79:252 (1956)的描述, 采用三叔丁基氢化铝锂通过还原将酰基氯 9 转化成相应的醛。后者通过还原反应, 例如在乙醇或异丙醇中用硼氢化钠处理, 将化合物转化成相应的甲醇 1(Y=CH₂OH)。通过酰化反应, 例如在碱性溶剂如吡啶中与乙酰氯反应, 产物 1(Y=CH₂OH)被转化成酯 1(Y=CH₂OCO 烷基)。

四唑衍生物 1 的制备

方案 1f 例举了制备其中 Y 是四唑的化合物 1 的方法。使溴腈 10 与酚、胺或硫醇 3 反应得到中间体 11。该反应在存在碱如二氮杂二环壬烯或者优选碳酸钾时在非质子极性溶剂如四氢呋喃或者优选二甲基甲酰胺中进行。然后用叠氮化物或者优选三甲基叠氮化物将中间体 11 转化成四唑。或者，可通过首先将酸转化成酰胺然后脱水(方案 1g)从化合物 1(Y=COOH)制备中间体 11。

方案 2—苯基乙酸中间体的制备



制备化合物 1 的苯基乙酸和苯基乙腈原料

许多不同取代的苯乙酸及其前体可通过商业获得并在文献中描述。此外，可采用

许多合成方法来制备以前未报道过的化合物。方案 2 显示了一些合成取代的苯乙酸及其衍生物的途径。

方案 2a 例举了如 *Journal of the American Chemical Society*, 72:5163 (1950)所述的 Arndt-Eistert 反应, 从而可将不同取代的苯甲酸转化成相应的苯乙酸。该过程中, 首先用草酰氯或亚硫酰氯处理将苯甲酸转化成酰基氯。然后使酰基氯与过量重氮甲烷反应, 所得重氮甲酮在醇如甲醇中回流用银盐例如苯甲酸银处理使其重排, 得到产物 13 的相应的酯。然后可通过碱水解得到游离酸 13。

或者, 13 的酯可被烷基化, 例如用强碱如二异丙基氨基化锂处理, 然后与卤化物 R^2X 反应, 碱水解或得到烷基化的苯乙酸 14。

方案 2b 例举了将各种溴苯转化成相应的苯基乙酸、苯基丙酸等。该过程中, 首先在醚性溶剂如四氢呋喃中使取代的溴苯 15 与镁反应形成格氏试剂。然后加入等当量无水氯化锌, 之后加入溴乙酸乙酯, 碱水解后得到适当取代的苯乙酸 6 ($R^2=H$)。其中 R^2 是甲基、乙基等的化合物 6 可用 2-溴丙酸乙酯或 2-溴丁酸乙酯等代替溴乙酸乙酯获得。

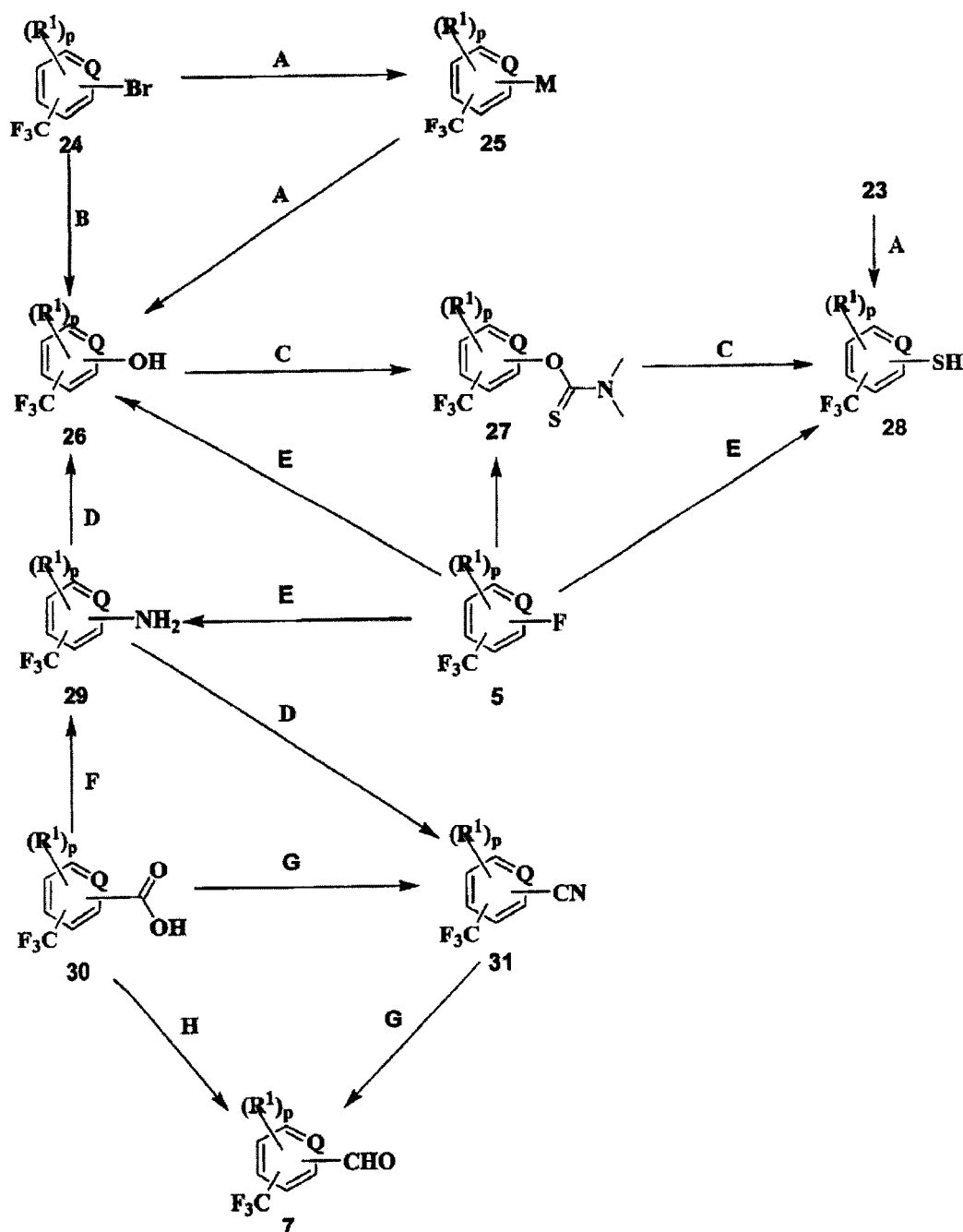
方案 2c 例举了不同取代的苯甲醛到 α -溴苯乙酸酯的转化。该过程描述于 *Synthetic Communications*, 12:763 (1982), 其中, 首先在存在氰化钾和冠醚时使苯甲醛与氰化三甲基硅烷反应得到相应取代的 α -(三甲基甲硅氧基)苯基乙腈 17。然后在酸性催化剂存在时用醇处理这些产物得到 α -羟基苯基乙酸酯 18。如 *Tetrahedron Letters*, 28:3225 (1987)所述, 使后一种化合物与溴化剂如三苯基磷/四溴化碳反应得到溴酯 19。

方案 2d 例举了不同取代的 α -羟基苯基乙酸酯到相应的 α -溴和 α -巯基苯基乙酸酯 20 和 4($X=S$)的转化。该过程中, 如上所述, α -羟基苯基乙酸酯 4 首先被转化成相应的 α -溴酯。溴酯 20 然后与硫亲核试剂如硫羟乙酸钠反应得到相应的 α -巯基苯基乙酸酯 4($X=S$)。

方案 2e 例举了另一种从相应的苯乙酸 14 制备 α -溴和 α -巯基苯基乙酸酯 23 和 4 ($X=S$)的方法。该过程中, 酸 14 首先用溴和亚硫酰氯处理得到 α -溴酰基氯 21。用醇处理后这些化合物被转化成 α -溴苯基乙酸酯 23。或者, 首先用常规的酯化方法将苯乙酸 14 转化成酯 22。然后使酯 22 与溴化剂如溴或 N-溴琥珀酰亚胺反应得到 α -溴苯基乙酸酯 23。如上所述, 这些化合物可被转化成 α -巯基苯基乙酸酯 4($X=S$)。

通过标准转化可将所有的苯基乙酸转化成相应的苯基乙腈(见方案 1g)。

方案3—酚、胺、硫醇和醛的制备及相互转换



制备化合物1的酚、硫醇、胺和醛原料

制备本发明的化合物所需的许多酚、硫醇、胺和醛可通过商业获得或者已经在文献中描述。此外，可采用许多合成途径来制备以前未制得的化合物。方案3显示了化合物的一些合成途径及它们之间的相互转换。

途径A表示从相应的溴化合物24合成酚。该途径中，溴化合物首先分别与烷基锂如正丁基锂或与镁金属反应转化成有机锂或有机镁衍生物25。然后如 *Journal of Organic Chemistry*, 42:1479 (1979)所述，采用例如五氧化钼通过直接氧化，或者如

Journal of Organic Chemistry, 24:1141 (1959)所述, 首先与三烷基硼酸盐反应然后用过氧化氢氧化, 将化合物 **25** 转化成酚 **26**。

途径 **B** 表示从溴化合物 **24** 直接转化成酚 **26** 或苯硫酚 **28**。该反应在特定的反应性溴化合物例如 2-或 4-溴吡啶(24, Y=N)的情况下进行。如 *Rec. Trav. Chim.*, 59:202 (1940)所述, 用酸或碱的水溶液处理溴吡啶可实现该反应。如 *Rec. Trav. Chim.*, 64:102 (1945)所述, 在醇溶剂如乙醇中使反应性溴化物与硫化钠反应可制得与 **26** 相对应的硫醇。

途径 **C** 表示酚 **26** 到相应的硫醇 **27** 的转化。该过程描述于 *Journal of Organic Chemistry*, 81:3980 (1966), 其中, 首先使酚与二甲氨基硫羰基氯化物反应得到中间体硫代氨基甲酸酯 **28**, 将其热重排和碱水解, 得到硫醇 **29**。

途径 **D** 表示通过重氮化过程从相应的胺制备酚 **26** 和氰基化合物 **31**, 如 *Organic Syntheses*, 合订卷 3, 130, 1955 所述。在该反应中, 使胺与硝酸反应得到重氮盐, 将其酸性水解得到酚 **26**。或者, 如 *Organic Functional Group Preparations*, S. R. Sandler 和 W. Karo, Academic press, 纽约, p 463 所述, 重氮盐可与氰化亚铜或氰化镍反应得到氰基化合物 **31**。氰基化合物可用于制备相应的醛 **7**。

途径 **E** 表示氟化合物 **5** 到酚 **26**、硫醇 **28** 或胺 **29** 的转化。该过程中, 氟化合物与例如甲醇钠反应得到相应的甲氧基-取代的产物。甲氧基然后用例如三溴化硼或氯化铝除去得到酚 **26**。或者, 氟化合物 **5** 与氮亲核试剂如叠氮化钠反应得到相应的叠氮苯(azidobenzene)。例如用氢化铝锂还原叠氮基得到氨基化合物 **29**。将氟化合物 **5** 与硫亲核试剂例如与硫化乙醇钠反应得到硫醇 **28**。

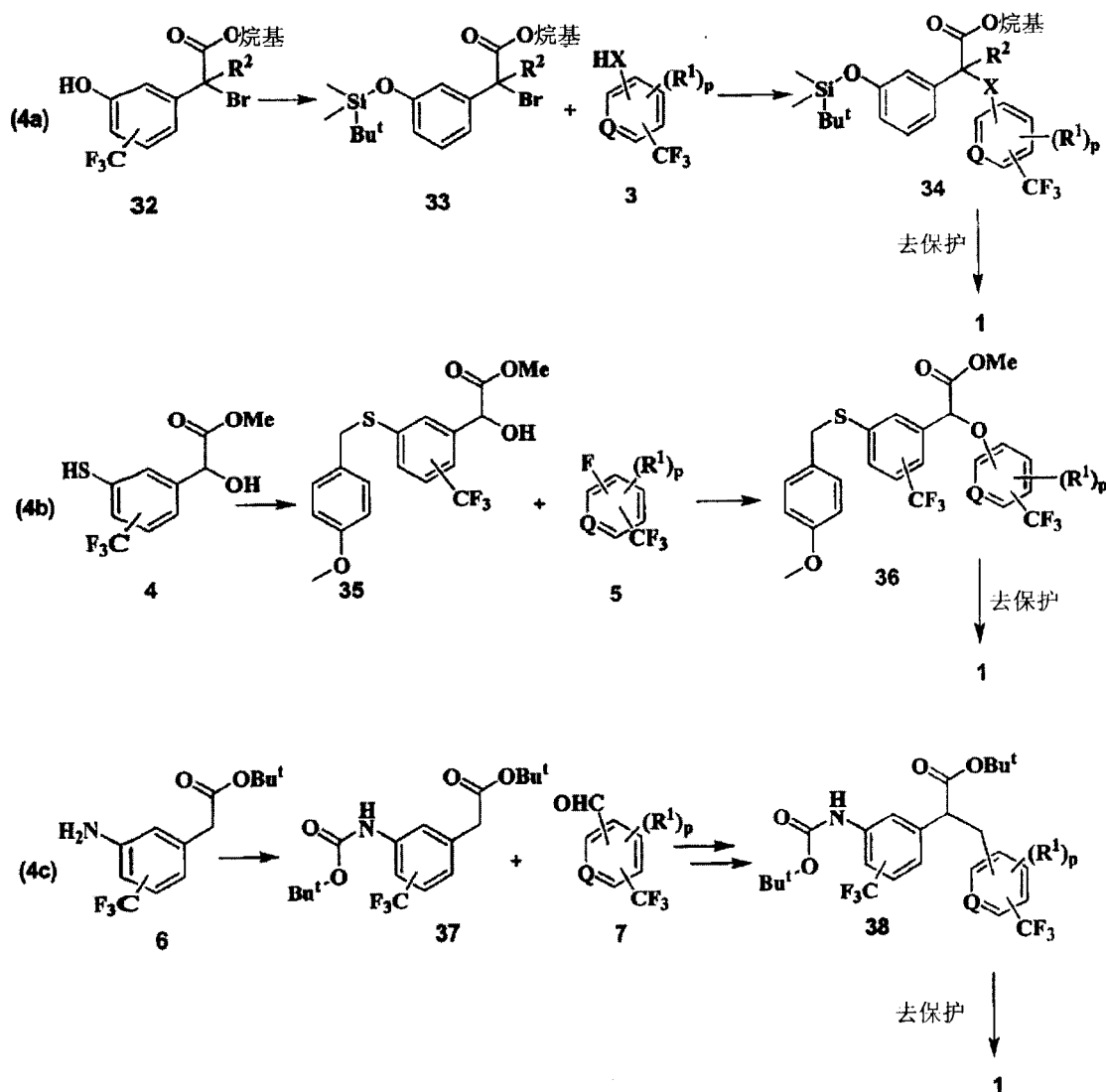
途径 **F** 表示羧酸 **30** 通过 Curtius 重排转化成胺 **29**, 如 *Organic Syntheses*, 合订卷 4, 819, 1963 所述。该过程中, 羧酸首先与亚硫酸氯反应转化成酰基氯。用叠氮化钠处理酰基氯得到酰基叠氮, 在水溶液中使其热重排得到胺 **29**。

途径 **G** 表示羧酸 **30** 经由相应的腈 **31** 转化成醛 **7**。如 *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, VCH Publishers, 1989, p 963ff 所述, 可用许多方法将羧酸 **30** 转化成腈 **31**。例如, 可将羧酸首先转化成酰基氯, 然后使后者与氨水反应得到相应的酰胺。例如在吡啶中用对-甲苯磺酰氯处理酰胺然后得到腈 **31**。然后可将腈还原得到醛 **7**, 例如采用二异丁基氢化铝, 如 *Journal of the American Chemical Society*, 107:7524 (1985)所述。

途径 **H** 表示羧酸 **30** 到相应的醛 **7** 的转化。该转化可用许多方法实现, 如 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers, 1989, p 619ff

所述。例如，如上所述，可首先将羧酸转化成酰基氯。如 *Journal of the American Chemical Society*, 108:2608 (1986)所述，可用钨-碳酸钡催化剂将酰基氯氢化，或者如 *Journal of the American Chemical Society*, 79:252 (1956)所述，用三-叔丁氧基氢化铝锂将酰基氯还原，得到醛 7。

方案 4—保护和去保护的例子



合成中反应性基团的保护和去保护

苯乙酸衍生物 2、4 和 6 可含有在合成过程中可能会发生不需要的反应的反应性基团如 OH、SH 和 NH₂。根据精通本领域的技术人员的判断，这种基团在某一合成步骤之前可能需要保护并在该合成步骤之后去保护。方案 4 显示了保护和去保护的例子。保护基的选择、连接和除去描述在，例如，《有机合成保护基》(保护基 S IN ORGANIC SYNTHESIS), T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley, 1991。

方案 4a 例举了羟基取代的苯乙酸衍生物 32 的保护。在存在咪唑时使化合物与叔丁基氯二甲基硅烷反应得到甲硅烷基醚 33。如上所述，与中间体 3 反应后得到保护的产物 34，用四丁基氟化铵处理除去保护基得到最终产物。甲硅烷基化/脱甲硅烷基化过程描述在《有机合成保护基》，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, p 145。

方案 4b 例举了巯基-取代的苯乙酸衍生物 4 的保护。使化合物与 4-甲氧基苄基氯反应得到硫醚 35。如上所述，使该化合物与中间体 5 反应得到偶联产物 36。在三氟乙酸中用乙酸汞去保护然后得到最终产物 1。苄基化/脱苄基化过程描述在《有机合成保护基》，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, p 281。

方案 4c 例举了氨基-取代的苯乙酸衍生物 6 的保护。化合物与叔丁氧基羰基氯反应得到氨基甲酸酯 37。如上所述，与醛 7 缩合和随后的脱水/氢化步骤后得到中间体 36。然后用三氟乙酸去保护得到最终产物 1。

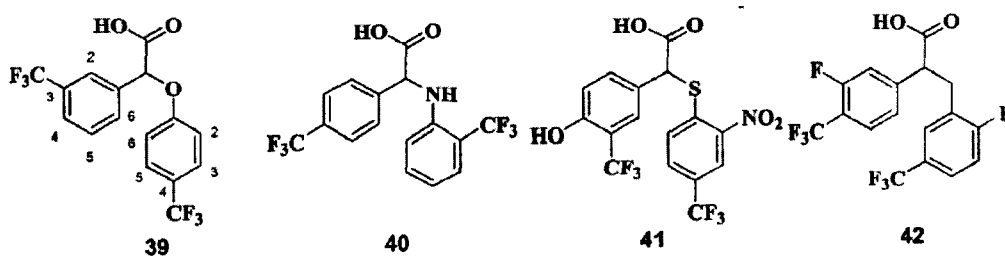
甲硅烷基化/脱甲硅烷基化过程描述在《有机合成保护基》，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley, 1991, p 327。

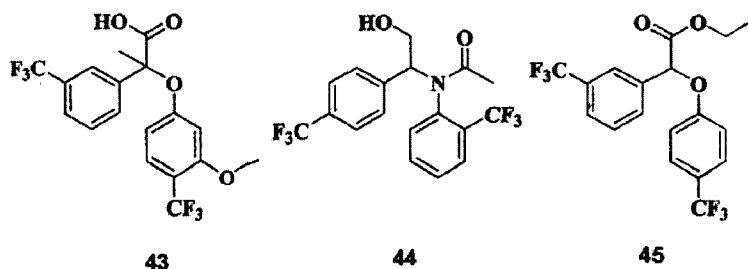
化合物 1 各对映体的制备

化合物 1 的各对映体可用多种精通本领域的技术人员熟知的方法分离。例如，可用手性胺如奎宁、辛可尼定等将外消旋羧酸 1 转化成盐。将所得盐部分环化，然后释放拆分的酸得到手性化合物 1。或者，可用手性胺例如(R)或(S)-1-苯乙胺将手性羧酸转化成酰胺。所得非对映酰胺然后可通过层析法分离并通过水解再生手性酸。或者，可通过手性 HPLC 将外消旋化合物 1 分离成单独的对映体。

此外，可在形成化合物 1 之前用例如上述方法将化合物 1 的外消旋苯乙酸前体分离成单独的对映体。

方案 5—命名法





命名法

本发明的化合物被命名为苯乙酸的衍生物。其中 X 是 O、S 或 NH 的化合物 1 分别被命名为苯氧基、苯基硫烷基(sulfanyl)或苯基氨基苯乙酸。其中 X 是 C 的化合物被命名为苯基丙酸。方案 5 显示了本发明的典型化合物。取代基的编号系统示于化合物 39。

方案 5 的典型结构的命名如下: **39** (4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸; **40** (4-三氟甲基-苯基)-(2-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸; **41** (4-羟基-3-三氟甲基-苯基)-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基硫烷基)-乙酸; **42** 2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-3-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-丙酸; **43** 2-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸; **44** N-[2-羟基-1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-N-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺; **45** (4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯。名称由 Autonom 生成。

药物组合物和治疗疾病及症状的方法

根据本发明, 治疗有效量的式 1 化合物可用于制备一种药物组合物, 用于治疗糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、肥胖、降低甘油三酯水平、胆固醇水平、升高高密度脂蛋白的血浆水平, 并用于治疗、防止或降低出现动脉粥样硬化的危险。

本发明组合物包含式 1 化合物, 其药学上可接受的盐, 或其可水解的前体。一般, 化合物以治疗有效量与合适的载体或赋形剂混合。“治疗有效剂量”、“治疗有效量”, 或换成“药学上可接受剂量”或“药学上可接受量”, 意指存在足够量的本发明化合物和药学上可接受的载体, 以得到想要的结果, 如减轻 2 型糖尿病症状或并发症。

本发明方法中使用的式 1 化合物可加入到各种用于治疗给药的配方中。更具体的, 式 Ia 或 Ib 化合物通过与合适的药学上可接受的载体或稀释剂组合, 配制成药物组合物, 并配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂, 例如, 片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒、糖衣丸、凝胶、糖浆、软膏、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。这样, 可以各种方式完成化合物的给药, 包括口服、口腔含服、直肠、非肠道、腹膜内、皮内、经皮、气管内给药。化合物还可以局部而不是全身方式, 以贮库或

持续释放制剂给药, 此外, 化合物可以以脂质体给药。

式 1 化合物可用常规赋形剂, 稀释剂或载体配制, 并压成片剂, 或配制为方便口服的配剂或溶液剂, 或通过肌肉或静脉途径给药。化合物可以经皮给药, 并可配制为持续释放的剂型等。式 1 化合物可单独给药, 彼此组合给药, 或与其他已知化合物组合给药(参见下面的联合治疗)。

《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Mack Publishing Company (1985) 费城, 宾西法尼亚州, 第 17 版)中有用于本发明的合适制剂, 该文献包括在此供参考。而药物传递方法的简单综述, 可参见 Langer, *Science*(1990) 249:1527-1533, 该文献包括在此供参考。在此所述的药物组合物可以本领域技术人员已知的方式制备, 即, 通过常规混合、溶解、造粒、制糖衣、研磨、乳化、制成胶囊、包埋或冻干过程制备。下列方法和赋形剂仅是举例, 不构成限制。

为进行注射, 化合物通过溶解, 悬浮或乳化在水性或非水性溶剂中, 如植物油或其他类似的油, 合成脂肪酸甘油酯, 高级脂肪酸酯或丙二醇, 配制成制剂; 如果需要, 可以加入常规添加剂如增溶剂等渗剂, 悬浮剂, 乳化剂, 稳定剂和防腐剂。较好的是, 本发明化合物可配制成水溶液, 较好在生理上相容的缓冲剂中, 如 Hanks 溶液、林格溶液或生理盐水缓冲液。为经粘膜给药, 在制剂中使用适于通过渗透屏障的渗透剂。这类渗透剂一般为本领域已知。

为口服给药, 式 1 化合物可通过与本领域已知的药学上可接受的载体组合而方便地配制。对由待治疗的病人经口摄取者, 这类载体能将化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、乳剂、亲脂性和亲水性悬浮剂、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮剂等。口服用药物制剂可通过将化合物与固体赋形剂混合, 任选粉碎生成的混合物, 加工该混合物为颗粒, 如果需要在加入适当的助剂后, 获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂具体是, 填充剂如糖, 包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇; 纤维素制品如, 例如, 玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、土豆淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要, 可加入崩解剂, 如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐如藻酸钠。

糖衣丸芯备有合适的包衣。为此目的, 可使用浓的糖溶液, 可任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙烯凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、喷漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。在片剂或糖衣丸包衣中可加入染料或颜料, 以鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

口服用的药物制剂包括由明胶制成的推入契合(push-fit)胶囊, 以及由明胶和增塑

剂如甘油或山梨糖醇制成的软的封闭的胶囊。推入契合胶囊在混合物中可含有活性组分，混合物包含填充剂如乳糖，粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁，以及任选的稳定剂。软胶囊剂中，活性化合物可溶解或悬浮于合适液体，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外，可加入稳定剂。所有口服给药的制剂应为适合于这样给药的剂量。

对含服给药，组合物可采用常规方法配制的片剂或锭剂形式。

对吸入给药，使用合适的推进剂，如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体从加压包装或喷雾器，或由无推进剂的干粉吸入器，将本发明使用的化合物以气溶胶喷雾形式方便地传递。加压气溶胶的情况下，剂型单位可由提供的传递规定量的阀决定。用于吸入器或吹入器的胶囊和例如明胶的药筒，可配制成包含该化合物的粉末混合物以及合适的粉末基质如乳糖或淀粉。

化合物可配方用于通过注射非肠道给药，如通过推注注射或连续输注。注射用配方可以是单位剂型如在安瓿中或在多剂量容器中，加有防腐剂。组合物可采用诸如悬浮剂、溶液或者油性或水性赋形剂中的乳剂的形式，可含有添加剂，如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

用于非肠道给药的药物制剂包括水溶形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的悬浮液可配制成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或赋形剂包括脂肪油如芝麻油，合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯，或者脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选的，悬浮液还可含有合适的稳定剂或能提高化合物溶解度的试剂，以制备高浓度的溶液。或者，活性组分可为粉末形式，在使用前用合适的赋形剂如灭菌的无热原的水配制。

化合物还可以配制为直肠给药的组合物，如栓剂或保留灌肠剂，如含有常规的栓剂基质，如可可脂、聚乙二醇(carbowaxes)、聚乙二醇或其他甘油酯，它们都能在体温下融化，但在室温仍是固体。

除了前面描述的制剂外，化合物还可配制成长效(depot)制剂。这种长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射来给药。因此，例如，化合物可以与合适的聚合物或疏水性物质(例如在可接受的油中的乳浊或离子交换树脂配方，或作为微溶的衍生物，例如，作为微溶的盐配方。

或者，可采用其他用于疏水性药用化合物的传递系统。脂质体和乳浊液是传递疏水性药物的赋形剂的名例子。目前较好的实施方案中，可采用长循环即隐蔽的

(stealth)脂质体。这类脂质体描述于 Woodle 等, 美国专利 No. 5,013,556。本发明化合物还可通过控释手段和/或传递装置给药, 例如在美国专利 No. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 和 4,008,719 中描述的。

还可使用一些有机溶剂, 如二甲基亚砜(DMSO), 尽管它的毒性较大。此外, 采用持续释放体系来传递化合物, 如含治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性骨架。本领域技术人员已经制备并已知各种类型的持续释放的材料。持续释放的胶囊, 根据其化学性质, 能在数小时至 100 天内释放化合物。

药物组合物还包含合适的固体或凝胶状载体或赋形剂。这样的载体或赋形剂的例子包括, 但不限于: 碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶以及聚合物如聚乙二醇类。

适用于本发明的药物组合物包括包含治疗有效量活性组分的组合物。当然, 给予的组合物量取决于治疗的对象、体重、以及疾病严重程度、给药方式和处方医生的判断。确定有效量是在本领域人员能力范围内的, 尤其按照在此的详细描述。

对本发明方法中使用的任一化合物, 治疗有效剂量最初由细胞培养试验或动物模型估算。

而且, 在此所述化合物的毒性和治疗效果可通过细胞培养或动物实验的标准药学方法来确定, 如, 通过测定 LD_{50} (使 50% 群体致死的剂量)和 ED_{50} (对 50% 群体治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果间的剂量比是治疗指数, 可表示为 LD_{50} 和 ED_{50} 间的比例。优选具有高治疗指数的化合物。由细胞培养试验和动物研究获得的数据可用于制定对人类无毒性的剂量范围的处方。这类化合物的剂量宜在这样的循环浓度范围内, 它包含无毒性或毒性很小的 ED_{50} 。该剂量可依据采用的剂型以及给药途径在此范围内变化。确切的配方、给药途径和剂量由个别医生根据病人的情况来选择。(参见, 例如, Fingl 等, 1975, 《治疗的药理学基础》(The Pharmacological Basis of Therapeutics), 第 1 章)。

可与载体组合制备一种剂型的活性化合物的量将根据治疗的疾病、哺乳动物种类和给药的具体方式来变化。然而, 作为通用规则, 本发明化合物的合适单位剂量, 例如, 较好为包含 100 mg 至约 3000 mg 活性化合物。优选的单位剂量为 500 mg 至约 1500 mg。更好的单位剂量约为 500-1000 mg。这样的单位剂量一天可给药一次以上, 例如, 每天 2、3、4、5 或 6 次, 但较好为每天 1 或 2 次, 因此, 对 70kg 的成年人, 每日总剂量约在 0.1-250 mg/kg 给药对象体重。优选的剂量约为 5-250 mg/kg 给药对象体重, 这样的治疗可延续数周或数月, 有些情况下可数年。然而, 应理解,

对任一病人的特定剂量取决于许多因素，包括使用的特定化合物的活性；治疗的各病人的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间和途径；排泄途径；以前已给予的其他药物；进行治疗的具体疾病的严重程度，这是本领域人员所理解的。

典型剂量可以是一天一次摄取约 10-1500 mg 的一片，或一天多次，或一日摄取一次持续释放的胶囊或片剂，它含有成比例的更高含量的活性组分。由在不同 pH 值溶解的胶囊材料，由通过渗透压缓慢释放的胶囊，或通过任何其他控制释放的手段，得到持续释放效应。

本领域人员了解在有些情况需要使用这些范围之外的剂量。而且，应指出，临床或治疗的医生会了解，结合各病人的反应应如何和何时中断，调整或终止治疗。

联合治疗

如上所述，有些情况下，本发明化合物可与其他治疗药剂组合使用，产生要求的效果。另一些药剂的选择很大程度上取决于要求的治疗目标(参见，如，Turner, N. 等, *Prog. Drug Res.* (1998) 51: 33-94; Haffner, S. *Diabetes Care*(1998) 21: 160-178; 和 DeFronzo, R.等(编), *Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5 No. 4)。许多研究考察了口服药联合治疗的益处(参见，如，Mahler, R., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84: 1165-71; 英国预期糖尿病研究小组(United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, UKPDS) 28, *Diabetes Care*(1998) 21: 87-92; Bardin, C. W.(编), 《内分泌学和代谢的现有疗法》(CURRENT THERAPY IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM), 第6版(Mosby -Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson, J.等, *Ann. Intern. Med.* (1994) 121: 928-935; Coniff, R.等, *Clin. Ther.* (1997) 19: 16-26; Coniff, R.等, *Am. J. Med.* (1995) 98: 443-451; 和 Iwamoto, Y.等, *Diabet. Med.* (1996) 13 365-370; Kwiterovich, P. *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A): 3U-17U)。这些研究指出糖尿病和高脂血症的调节通过治疗方案中加入第二个药剂可达到进一步改善。联合治疗包括给予单一药物剂型，其含有通式 1 的化合物以及一条或多条另外的活性药物，以及给予式 1 化合物具每一活性药物以各自独立的剂型给予。例如，式 1 化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以一个口服剂型组合物一起给予人对象，例如，一片药片或一个胶囊，或各药以分开的口服剂型给予。采用分开的剂型时，式 1 化合物以及一种或多种另外的活性药物可以在基本相同的时间给予(即同时)，或以分开错开的时间给药(即顺序)。应理解，联合治疗包括所有这些用药方案。

调节(防止相关症状或并发症的发作)动脉粥样硬化的联合治疗的一个例子，其中，式 Ia 或 Ib 化合物与一条或多条下列活性药物组合给药：抗高血脂药；血浆 HDL 升

高剂；抗高胆固醇血症药，如胆固醇生物合成抑制剂，如羟甲基戊二酰(HMG) CoA 还原酶抑制剂(也称作他汀类，如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀)，HMG-CoA 合成酶抑制剂，角鲨烯环氧酶抑制剂或角鲨烯合成酶抑制剂；酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂，如亚油甲苄胺；普罗布考；烟酸及其盐和烟酰胺；胆固醇吸收抑制剂，如 β -谷甾醇；胆汁酸螯合剂阴离子交换树脂，如考来烯胺，考来替泊或交联右旋糖酐的二烷基氨基烷基衍生物；LDL(低密度脂蛋白)受体诱导剂；贝特类，如氟贝丁酯、苯扎贝特、非诺贝特和吉非贝齐；维生素 B₆ 和其药学上可接受的盐，如盐酸盐；维生素 B₁₂(也称作氰钴胺)；维生素 B₃(也称作烟酸和烟酰胺，如前述)；抗氧化维生素，如维生素 C 和 E 和 β 胡萝卜素； β -阻滞剂；血管紧张素 II 拮抗剂；血管紧张素转化酶抑制剂；和血小板凝聚抑制剂，如纤维蛋白原受体拮抗剂(即，糖蛋白 IIb/IIIa 纤维蛋白原受体拮抗剂)和阿斯匹林。如上所述，式 1 化合物可与一种以上另外的活性药物组合给药，例如，式 1 化合物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂(如洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀)和阿斯匹林的组合，或式 1 化合物与 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 β 阻滞剂组合。

联合治疗的另一个例子可见于治疗肥胖或与肥胖相关的疾病，其中，式 1 化合物可与下列药物有效地组合使用：例如，苯丙醇胺、芬特明、安非拉酮、马吲哚；芬氟拉明、右芬氟拉明、phentiramine、 β_3 肾上腺素受体激动剂；西布曲明，胃肠脂肪酶抑制剂(如奥利司他)，和用于治疗肥胖或与肥胖相关的疾病的其他药剂，其中，式 1 化合物可与例如下列药物有效组合使用：神经肽 Y、抑肠肽、缩胆囊肽、韩蛙皮素、糊精、组胺 H₃ 受体、多巴胺 D₂ 受体、促黑素细胞激素、促肾上腺皮质激素释放因子、甘丙肽和 γ 氨基丁酸(GABA)。

联合治疗的又一个例子可见于调节糖尿病(或治疗糖尿病和其相关症状，并发症和障碍)，其中，式 1 化合物可与例如下列药物有效地组合使用：磺酰脲类(如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、醋酸己脲、妥拉磺脲、格列本脲、格列齐特、格列本脲(glynase)、格列美脲和格列吡嗪)，双胍类(如二甲双胍)，噻唑烷酮类(如环格列酮、吡格列酮、曲格列酮和罗格列酮)；脱氢表雄(甾)酮(也称作 DHEA 或其硫酸酯结合物 DHEA-SO₄)；抗糖皮质激素；TNF α 抑制剂； α -葡糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖)，普兰林肽，人激素糊精的合成类似物，其他胰岛素促分泌剂(如瑞格列奈、格列喹酮和那格列胺)，胰岛素，以及上述用于治疗动脉粥样硬化的活性药物。

联合治疗的还有一个例子可见于调节高脂血症(治疗高脂血症和其相关并发症)，其中，式 1 化合物可与例如下列药物有效组合使用：他汀类(如氟伐他汀、洛伐他汀、

普伐他汀或辛伐他汀)、胆汁酸结合树脂(如考来替泊或考来烯胺)、烟酸、普罗布考、 β 胡萝卜素、维生素 E 或维生素 C。

此外,有效量的式 1 化合物和治疗有效量的选自下列的一种或多种活性药物一起使用,制备对上述治疗有用的药物组合物:抗高血脂药;血浆 HDL-上升剂;抗高胆固醇血症药,如胆固醇生物合成抑制剂,例如, HMG-CoA 还原酶抑制剂, HMG-CoA 合成酶抑制剂,角鲨烯环氧酶抑制剂或角鲨烯合成酶抑制剂;酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶抑制剂;普罗布考;烟酸及其盐;烟酰胺;胆固醇吸收抑制剂;胆汁酸螯合剂阴离子交换树脂;低密度脂蛋白受体诱导剂;氯贝胺,非诺贝特和吉非贝齐;维生素 B₆及其药学上可接受的盐;维生素 B₁₂;抗氧化维生素; β -阻滞剂;血管紧张素 II 拮抗剂;血管紧张素转化酶抑制剂;血小板凝聚抑制剂;纤维蛋白原受体拮抗剂;阿斯匹林; phentiramine, β_3 肾上腺素受体激动剂;磺酰脲类,双胍类, α -葡萄糖苷酶抑制剂,其他胰岛素促分泌剂和胰岛素。

药盒

此外,本发明为药盒提供了单位剂型的式 1 化合物,可为口服或注射剂型。除了包含单位剂型的容器,还有一张包装说明书,描述了药物在减轻与 2 型糖尿病相关的症状和/或并发症,以及在减轻高脂血症和高尿酸血症,或在减轻与 PPAR 有关的症状上的使用和可得到的益处。优选的化合物和单位剂型是上面描述的那些。

对上述组合物、方法和药盒,本领域的技术人员会理解使用的各优选化合物是上述优选的那些化合物,尤其是下面的实施例中提供的那些化合物。

实施例

试验部分

通用方法:所有涉及对水分和/或对氧敏感物质的操作在预先干燥的玻璃仪器中于干燥氮气中进行。除非特别指出,各材料可从商业来源获得,并且无需进一步纯化就可使用。

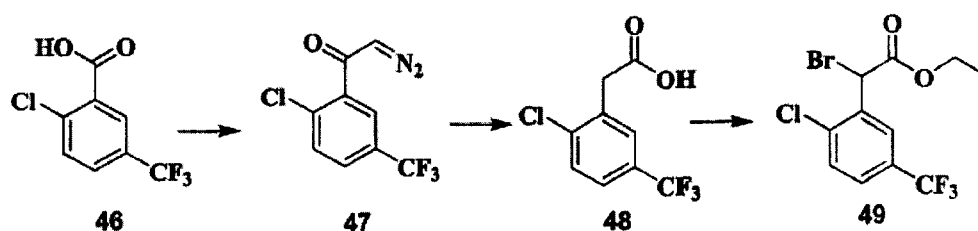
按照 Still、Kahn 和 Mitra (*J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923)的方法用 E. Merck 硅胶 60(240-400 目)进行快速层析操作。使用 E. Merck 销售的预铺板(硅胶 60 PF₂₅₄, 0.25 mm)进行薄层层析操作,用长波紫外光,随后用合适的着色剂观察斑点。

在 Varian Inova-400 共振谱仪上记录核磁共振(NMR)谱。¹H NMR 使用 TMS 或残余溶剂信号(CHCl₃ = δ 7.24, DMSO = δ 2.50)作为内标,在四甲基硅烷(TMS)的低磁场中,以百万分之一(δ)给出化学位移。¹H NMR 信息以下面格式列表:质子数,多重

性(s, 单峰; d, 二峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰), 偶合常数(J)(赫兹), 有选择的情况下, 排出位置的归属。有时应用前缀 *app* 表示信号无法分辨真正的多重性 *br* 表示该信号变宽。

由 Robertson Microlit Laboratories, Inc. (麦迪逊, 纽约, 美国)进行燃烧分析, 用 Perkin-Elmer 241 MC 旋光仪测定旋光, 并记为 $[\alpha]_{\lambda}^T$ ($c = (\text{g}/100 \text{ mL})$, 溶剂)。熔点在 Fisher-Johns 12-144 设备上测量, 未校正。

制备 1. 溴-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯 49



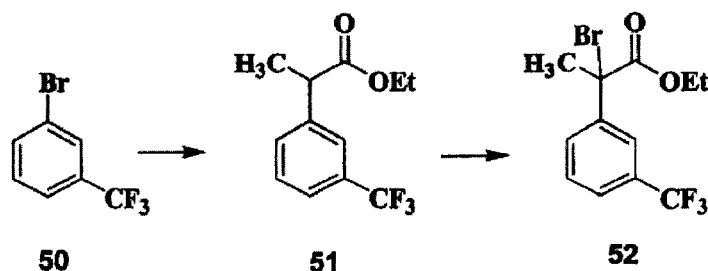
将 2-氯-5-三氟甲基苯甲酸 46(0.1 mol)溶于二氯甲烷(100 mL)。然后在其中加入亚硫酸氯(0.2 mol)和二甲基甲酰胺(0.1 mL)。1 小时后在真空下除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯并加入醚性重氮甲烷(0.2 mol)。1 小时后减压除去溶剂得到重氮酮 47。将该化合物(0.05 mol)溶于乙醇(100 mL)。将溶液回流并加入苯甲酸银(0.02 mol)的三乙胺(5 mL)溶液。10 分钟后将溶液冷却、过滤并将滤液浓缩得到残余物。将残余物层析得到(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-乙酸。将上述化合物(0.02 mol)溶于甲醇(20 mL)并加入一水氢氧化锂(0.02 mol)的水(20 mL)溶液。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时, 用稀盐酸酸化混合物并用乙醚萃取。将萃取液干燥并浓缩得到(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-乙酸 48。

采用上述过程可将不同的苯甲酸转化成相应的苯乙酸。

将酸 48(0.01 mol)溶于 1,2-二氯乙烷(50 mL)。加入亚硫酸氯(0.011 mol), 并将混合物在 55°C 加热 1 小时。加入溴(0.01 mol)。再 18 小时后将混合物冷却至 0°C 并加入乙醇(50 mL)。2 小时后将混合物加入水中并用乙醚萃取。将萃取液干燥并浓缩得到标题化合物 49。

采用上述过程可将不同的苯乙酸转化成类似于 49 的相应的溴酯。

制备 2. 2-溴-2-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸乙酯 52



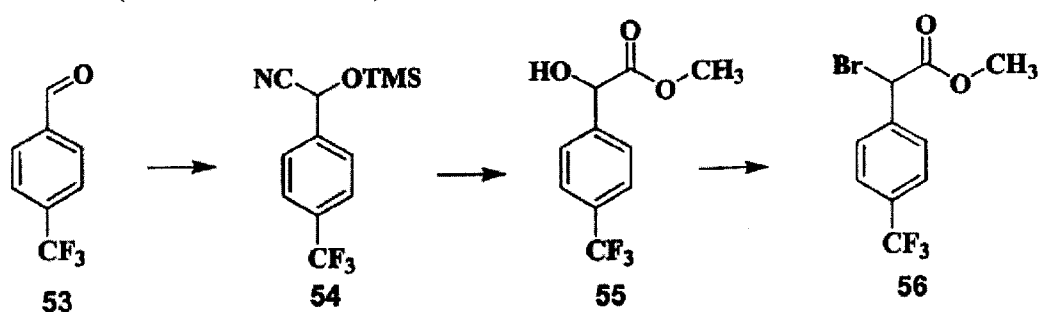
将 3-三氟甲基溴苯 50(0.2 mol)溶于无水四氢呋喃(100 mL)。加入少量金属镁并温和混合物直到反应结束。再加入镁(0.2 mol)。使混合物保持回流直到镁被消耗。加入无水氯化锌(0.2 mol)的四氢呋喃(50 mL)溶液。将混合物在 55°C 保持 2 小时, 然后加入 2-溴丙酸乙酯(0.2 mol)。混合物维持在 55°C 并通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时将混合物冷却并加入到水和乙醚中。干燥并浓缩有机层, 将残余物层析得到 2-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸乙酯 51。

采用上述过程, 但用不同取代的溴三氟甲基苯代替 50 并用不同的溴酯代替 2-溴丙酸乙酯, 可获得类似于 51 的相应的化合物。

将酯 51(0.05 mol)溶于四氯化碳(75 mL)并加入 N-溴琥珀酰亚胺(0.05 mol)。将混合物加热至回流并通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时冷却混合物并过滤。将溶液浓缩得到标题化合物 52。

采用上述过程, 但用不同的酯代替 51, 按上述方法制备, 可获得类似于 52 的不同的溴酯。

制备 3. 溴-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯 56



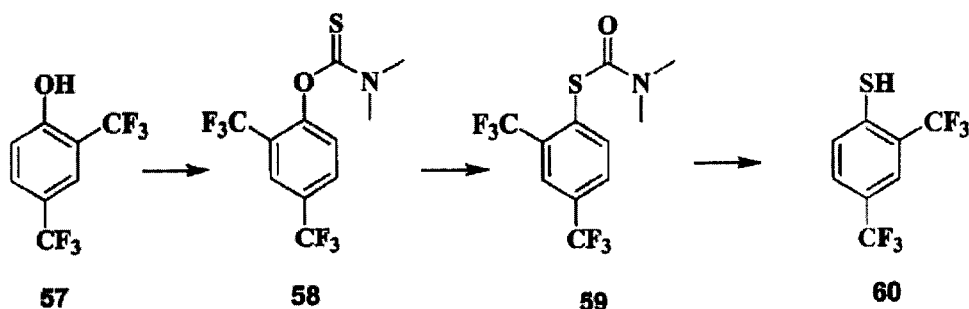
将 4-三氟甲基苯甲醛 53(0.1 mol)溶于二氯甲烷(150 mL)并加入催化量的氰化钾和 18-冠-6。用冰冷却混合物并加入氰化三甲基硅烷(0.1 mol)。25°C 放置 16 小时后用碳酸氢钠水溶液洗涤溶液、干燥并浓缩, 得到甲硅烷基羟腈 54。将该物质溶于甲醇(100 mL)并在 0°C 在溶液中鼓入数分钟氯化氢。25°C 放置 16 小时后, 混合物用氢氧化钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取。干燥并浓缩萃取液, 将残余物层析得到羟基-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯, 55。

采用上述过程可将不同取代的三氟甲基苯甲醛转化成相应的羟基酯。

0℃下将酯 55(0.05 mol)和三苯基膦(0.05 mol)溶于二氯甲烷(250 mL)并加入四溴化碳(0.05 mol)。25℃放置 16 小时后除去溶剂并加入 2:3 己烷:乙酸乙酯(300 mL)。通过过滤除去沉淀并在真空下除去溶剂。将残余物层析得到标题化合物 56。

采用上述过程, 可将按上面 B 的描述制备的不同的羟基酯转化成相应的溴酯。

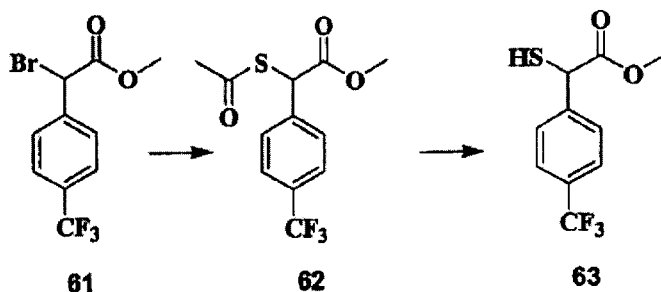
制备 4. 2,4-二-三氟甲基-苯硫酚 60



将 2,4-二(三氟甲基)酚 57(0.1 mol)溶于吡啶(50 mL)并加入二甲氨基氨基硫羰基氯化物(0.1 mol)。混合物在 60℃加热 12 小时, 然后冷却并加入到水中。水溶液用乙醚萃取, 萃取液用稀盐酸洗涤, 然后干燥并浓缩得到二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2,4-二-三氟甲基-苯基)酯 58。将该化合物溶于 N-甲基吡咯烷酮(N-methyl pyrrolidinone)(50 mL)并将溶液加热至回流。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时将冷却到溶液加入到水中并用乙醚萃取。干燥并浓缩萃取液, 将残余物层析得到二甲基-硫代氨基甲酸 S-(2,4-二-三氟甲基-苯基)酯 59。该化合物(0.05 mol)溶于甲醇, 并加入 1N 氢氧化钠水溶液(0.05 mol)。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时, 将溶液加入到稀盐酸并用乙醚萃取。将萃取液干燥并浓缩得到标题化合物 60。

采用上述过程, 但用不同的三氟甲基取代的酚, 可获得相应的苯硫酚。

制备 5. 巯基-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯 63

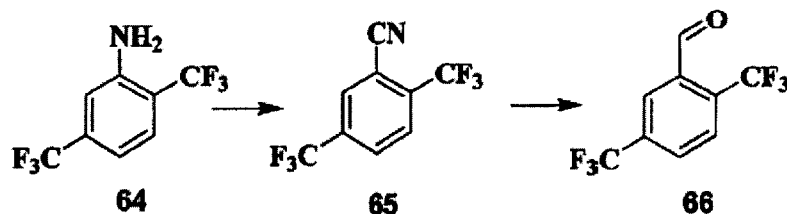


将溴-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯 61(0.05 mol)溶于四氢呋喃(25 mL)并加入巯基乙酸钠(0.05 mol)的水(5 mL)溶液。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时, 将溶液加入到稀盐酸并用乙醚萃取。将萃取液干燥并浓缩得到化合物 62。将残余物 62 溶于甲醇并加入 5%氨水(10 mL)。2 小时后用稀盐酸酸化混合物并用乙醚萃取。干燥并浓

缩有机相，将残余物层析得到标题化合物 63。

采用上述过程，但使用不同的溴酯，可获得相应的巯基酯。

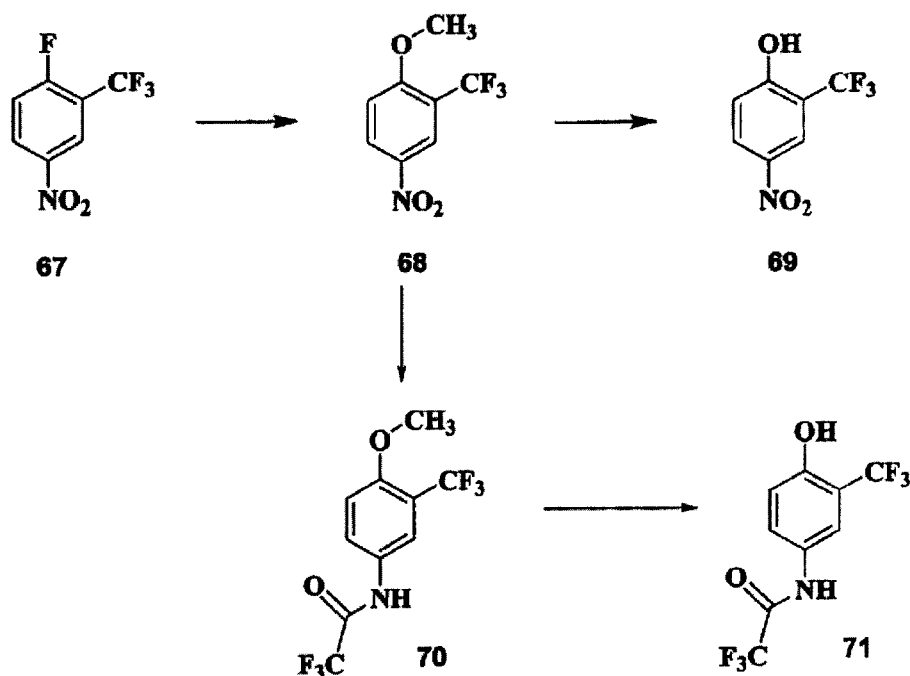
制备 6. 2,5-二-三氟甲基-苯甲醛 66



将 2,5-二(三氟甲基)苯胺 64(0.1 mol)溶于浓盐酸(20 mL)和水(150 mL)。将溶液冷却至 0℃，并剧烈搅拌边加入亚硝酸钠(0.1 mol)的水(50 mL)溶液。10 分钟后，在 0℃下将上述溶液加入到氰化镍(0.1 mol)的水(100 mL)中。2 小时后，混合物在 60℃加热 30 分钟，然后冷却并用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥并浓缩，将残余物层析得到 2,5-二-三氟甲基苯腈 65。将该化合物(0.05 mol)溶于甲苯(50 mL)。将溶液冷却至-80℃并加入 1.5M 的二异丁基氢化铝(0.05 mol)的甲苯溶液。2 小时后，混合物在 50℃温热 1 小时。加水，干燥并浓缩有机相。将残余物层析得到标题化合物 66。

采用上述过程可将不同的三氟甲基-取代的苯胺转化成相应的苯甲醛。

制备 7. 2-三氟甲基-4-硝基酚 69 和 2-三氟甲基-4-三氟甲基乙酰氨基-酚 71



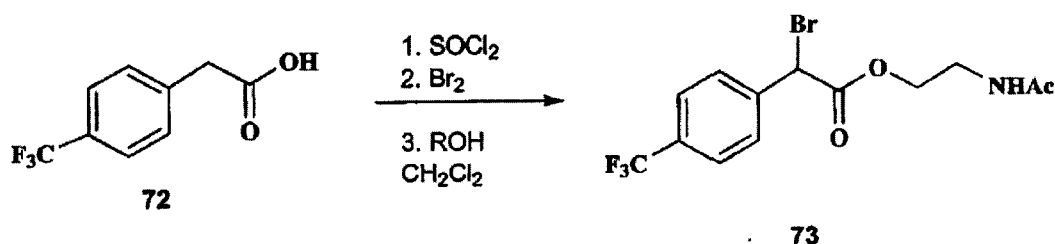
将 1-氟-4-硝基-2-三氟甲基苯 67(0.1 mol)溶于四氢呋喃(100 mL)。将溶液冷却至 0℃并加入甲醇钠(0.1 mol)。反应物温热至室温 2 小时以上。加入水和乙酸乙酯。干燥并浓缩有机相得到 1-甲氧基-4-硝基-2-三氟甲基苯 68。将该物质溶于亚甲基氯(100

mL)并将溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(0.1 mol)。将混合物温热至室温。加水，干燥并浓缩有机相。层析然后得到标题化合物 69。

在 EtOAc 中混合 1-甲氧基-4-硝基-2-三氟甲基苯 68(0.1 mol)和 SnCl₂(1 mol)。混合物在室温搅拌 2 小时，然后回流 3 小时直到 TLC 指示反应结束。冷却反应混合物并用 NaHCO₃ 水溶液淬灭。固体通过硅藻土垫过滤并用 EtOAc 洗涤。收集滤液的有机层，干燥并浓缩得到相应的苯胺。0℃下，在亚甲基氯(200 mL)中的苯胺(0.05 mol)在加入 Et₃N 和(CF₃CO)₂O。边搅拌边使反应物温热至 25℃。然后将反应物在 EtOAc 和水之间分配。干燥并浓缩有机层。残余物在硅胶柱上纯化得到 70。将该物质溶于亚甲基氯(100 mL)并将溶液冷却至-78℃。加入三溴化硼(0.1 mol)。混合物温热至室温。加水，干燥并浓缩有机相。层析得到标题化合物 71。

采用上述过程，但使用不同取代的氟苯，得到了相应的取代的酚。

制备 8-(2-乙酰胺基乙基)-4-三氟甲基苯基溴乙酸乙酯 73

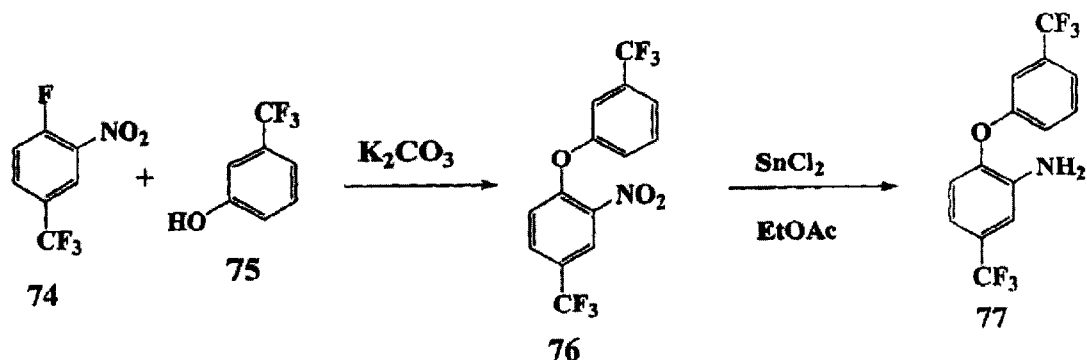


在一 250 mL 的三颈圆底烧瓶上装上连接到酸洗涤器的高效冷凝器、磁力搅拌棒，并至于氩气下。在其中加入 4-三氟甲基苯基乙酸 72(0.25 摩尔)，然后加入亚硫酸氯(0.34 摩尔)。冷凝器用 4℃的水冷却。将混合物加热至内部温度达到 55-60℃。观察到有气体生成，同时当内部温度升至 55-60℃时固体溶解。然后将混合物在 55-60℃搅拌 45 分钟。加入溴(33.0 mL, 0.33 摩尔)并将混合物在 55-60℃维持 18 小时。然后在 1.5 小时内使内部温度升至 80-85℃并继续加热 18 小时。将混合物冷却至 20-25℃并加入无水二氯甲烷(250 mL)。在氩气下在一个分离的烧瓶中加入 2-乙酰胺基乙醇胺(1.03 摩尔)和无水二氯甲烷(250 mL)并将混合物冷却至 2-8℃。在其中加入酰卤溶液，加入速度为使内部温度保持低于 21℃。完全加入后将混合物搅拌 0.5 小时。将此混合物小心加入含有碳酸氢钠(0.9 摩尔)的水(0.75 L)中，加入速度为使气泡中等。分次加入硫代硫酸钠(0.06 摩尔)，观察到有气体生成。各层然后在分液漏斗中分配(用 100 mL 二氯甲烷来转移)，有机相用 125 mL 水萃取，用硫酸镁(10 g)干燥，并过滤。滤饼用二氯甲烷(150 mL)洗涤。旋转蒸发并在高真空下抽吸得到一种油状物，用 100 mL 己烷:乙酸乙酯(70:30)使该油状物变成浆液。在加入己烷(150 mL)直到两相混合物的

顶层变成白色。剧烈搅拌得到固体，将其从上清液中滤出，得到(2-乙酰胺基乙基)-4-三氟甲基苯基溴乙酸乙酯。

采用上述过程，但使用不同取代的苯乙酸，得到相应的 α -溴-苯基乙酸酯。

制备 9. 5-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯胺 77



25℃下将酚 75(0.5 mol)和 K_2CO_3 在 DMF 中搅拌 2 小时。然后将混合物冷却至 0℃，然后在其中缓慢加入溶于 DMF 的 74。搅拌反应混合物并使其温热至 25℃。TLC 指示反应完成之后将反应物在水和 EtOAc 之间分配。干燥并浓缩有机层得到化合物 76。

室温下将化合物 76(10 g)和 $SnCl_2 \cdot H_2O$ (321g)的混合物在 EtOAc(1000 mL)中搅拌过夜。加入 KOH 水溶液碱化反应混合物。有机层用盐水洗涤、干燥并浓缩，得到淡黄色油状的化合物 77，该物质无需纯化即可用于下面的反应。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49-6.90(m,7H), 4.06(s, 2H)。

采用上述过程，但使用不同取代的硝基氟苯和酚，获得了相应的苯胺。

制备 10. α -溴-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯 79



0℃下，在无水乙醇(1.0 L)中的(α, α, α -三氟-间-甲基)乙酸 78(202.36 g, 0.99 mol)溶液中加入亚硫酸氯(79 mL, 1.05 mol)，然后将所得溶液回流 3 小时。真空浓缩得到残余物，将残余物在 EtOAc 和水之间分配。有机层用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩得到 220.1 克乙酯，其为淡黄色液体。

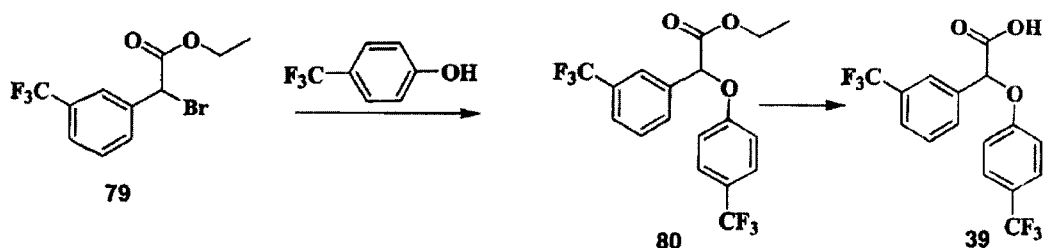
在 CCl_4 (1.0 L)中的粗制乙酯(119.15 g, 0.51 mol)和 NBS(100.48 g, 0.56 mol)的混合物中加入过氧化苯甲酰(1.0 g)。所得混合物在 75℃加热 20 分钟，然后在 90℃回流过夜(14 小时)，直到棕色混合物转变成较淡的颜色并出现白色沉淀。将混合物冷却

至 0℃，通过硅藻土垫过滤，真空浓缩得到 151.27 g(95%)溴化物 79，其为淡棕色液体。该产物足够纯，可直接用于随后的取代反应。该产物也可通过在存在 SOCl_2 时回流(α,α,α -三氟-间-甲苯基)乙酸 78 和溴，然后用 EtOH 淬灭来制备。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80(1H, s), 7.77(1H, d), 7.61(1H, d), 7.51(1H, t), 5.35(1H, s), 4.26(2H, q), 1.30(3H, t) ppm。

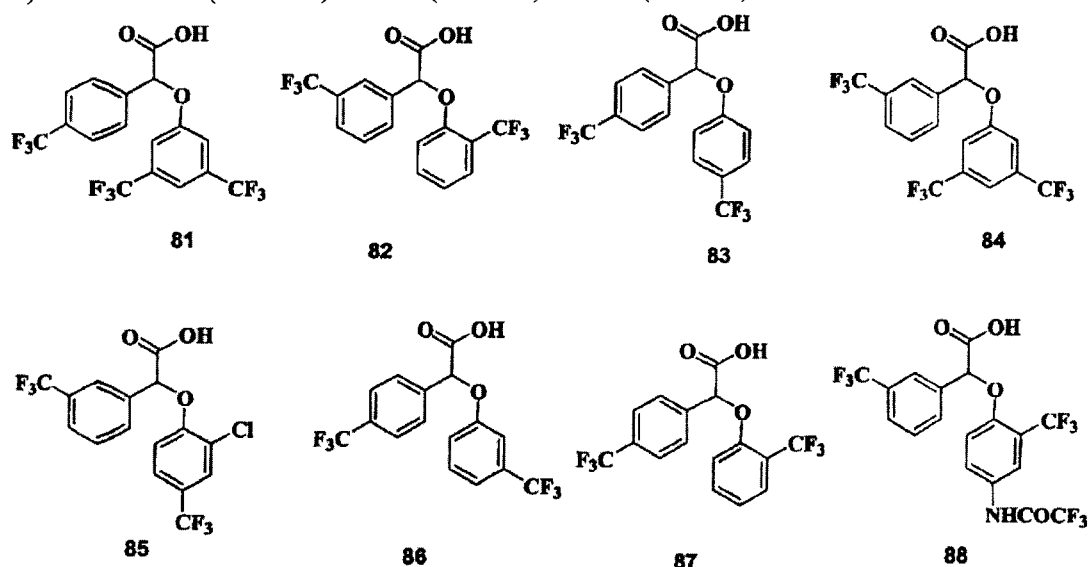
采用上述过程，但使用不同取代的苯乙酸，得到了相应的 α -溴-苯基乙酸酯。

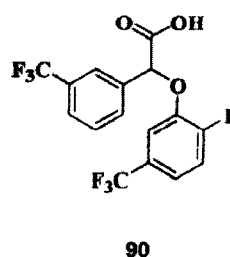
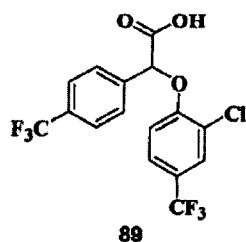
实施例 1

制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 39



将 4-三氟甲基酚(43.8g, 0.27 mol)、溴-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯 79(70 g, 0.225 mol)和碳酸钾(56 g, 0.405 mol)在二甲基甲酰胺(200 mL)中搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯和盐水，干燥并浓缩有机相。将残余物层析得到油状的(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯 80。将该物质溶于四氢呋喃/甲醇(400 mL/300 mL)并加入 1N 氢氧化锂(300 mL)。1 小时后加入 1N 盐酸(300 mL)。混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取液干燥并浓缩得到标题化合物 39，其为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.62-7.55(m, 4H), 7.09(d, 2H), 5.52(s, 1H)。

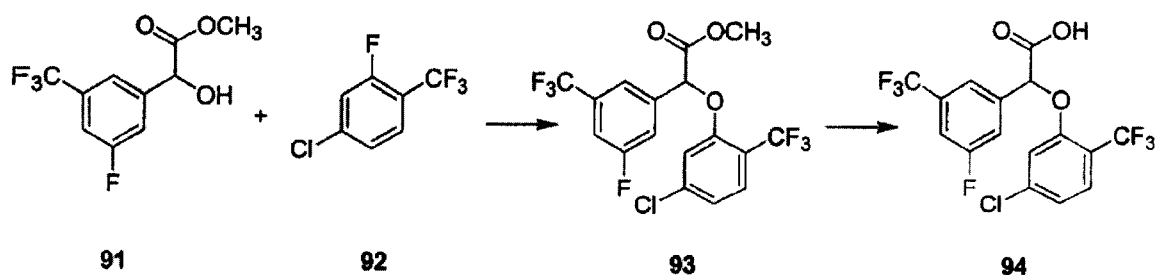




采用上述过程，但用合适的酚和溴酯代替 79，得到了以下化合物：(2-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸，82， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.94(1H, s), 7.85(1H, d), 7.72(1H, d), 7.65(1H, d), 7.64(1H, d), 7.59(1H, t), 7.14(1H, d), 7.10(1H, t), 6.01(1H, s) ppm; (4-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸，83， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.80-7.15(m, 8H), 6.16(s, 1H); (3,5-二-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸，84， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.80(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.73-7.69(m, 4H), 6.49(s, 1H); (2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸，85， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.60(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(d, 1H), 7.68-7.66(m, 2H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.44-7.42(m, 1H), 6.91(d, 1H), 5.79(s, 1H); (3-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸，86， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.80-7.30(m, 8H), 6.25(s, 1H); (2-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸，87， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.90-7.20(m, 8H), 6.28(s, 1H); [2-三氟甲基-4-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯氧基]-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸，88， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.40(s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.92-7.85(m, 3H), 7.77(d, 1H), 7.72(m, 1H), 7.25(d, 1H), 6.30(s, 1H); (2-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸，89， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.88-7.80(m, 5H), 7.71(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 6.34(s, 1H); 和(2-氟-5-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸，90， $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.85(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.58(m, 1H), 7.32-7.23(m, 3H), 5.78(s, 1H)。

实施例 2

制备(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯氧基)-乙酸 94

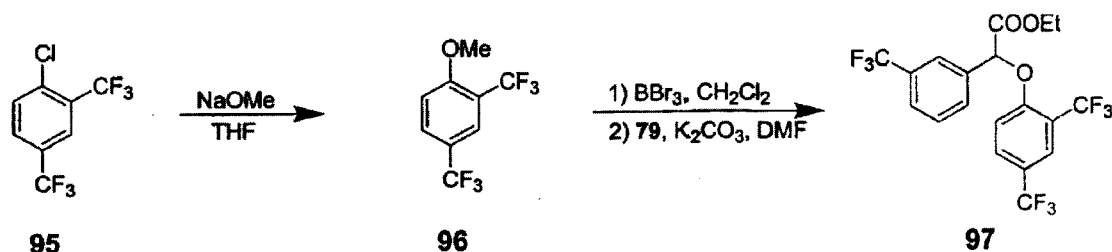


将(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-羟基-乙酸甲酯 91(0.1 mol)溶于二甲基甲酰胺(100 mL)并加入氢氧化钠(0.1 mol)。当停止生成氢气时加入 2-氟-4-氯-1-三氟甲基-苯 92(0.1 mol)的二甲基甲酰胺(25 mL)溶液。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时加入水和乙酸乙酯。干燥并浓缩有机相,将残余物层析得到(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-(5-氯-2-三氟甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 93。按实施例 1 的描述碱水解该化合物,然后得到标题化合物 94。

采用上述过程,但使用不同的羟基酯和氟苯,可得到类似于 94 的相应的化合物。

实施例 3

制备(2,4-二-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯 97

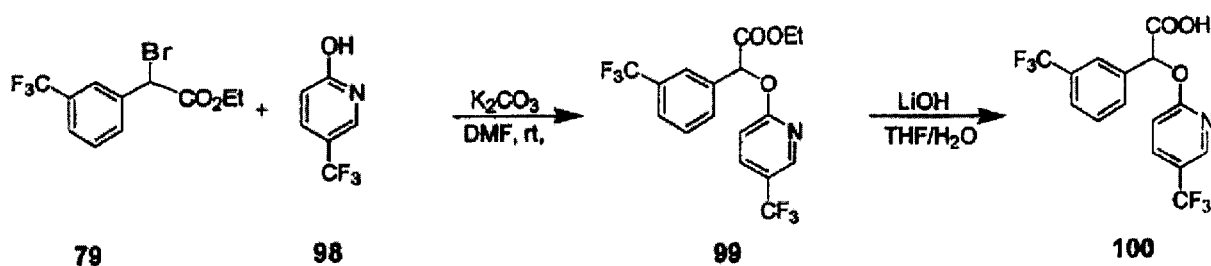


0℃下,在 95(25.0 g, 0.10 mol)的无水 THF(150 mL)溶液中加入 NaOCH₃(7.0 g, 0.13 mol)。然后将混合物在 50℃加热 6 小时。冷却至 25℃后反应混合物用饱和 NH₄Cl 淬灭,用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,并真空浓缩得到粗制的甲基醚 96(17.93 g, 73%),其为无色液体。该产物足够纯,可直接用于随后的反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83(1H, s), 7.77(1H, d, J=8.4 Hz), 7.09(1H, d, J=8.4 Hz), 3.97(3H, s) ppm。将甲基醚 96(9.98 g, 0.04 mol)的无水 CH₂Cl₂(150 mL)溶液冷却至-78℃并用 BBr₃(6.0 mL, 0.063 mol)处理。所得棕色混合物在-78℃搅拌 1 小时,然后在 4 小时内升温至 25℃,然后用水淬灭。分离有机层并用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,在 0℃以下真空浓缩至约 13 mL,将其直接用于下面的取代反应。取该溶液(约 1.15 mL)用 DMF(8 mL)稀释,然后用 K₂CO₃(1.27 g)和溴化物 79(1.72 g)处理。所得混合物在室温搅拌 1 小时,用 EtOAc 稀释,用水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。残余

物在通过硅胶快速层析(5:95 EtOAc/己烷)纯化, 然后用 10% EtOAc/己烷重结晶得到醇的酯 97, 其为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60(1H, d, J=2.2 Hz), 8.17(1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.96(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.6 Hz), 7.84(1H, d, J=8.2 Hz), 7.74(1H, t, J=7.8 Hz), 7.38(1H, d, J=9.0 Hz), 6.40(1H, s), 4.19(2H, m), 1.11(3H, t, J=7.2 Hz) ppm。

实施例 4

制备(3-三氟甲基-苯基)-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙酸 100

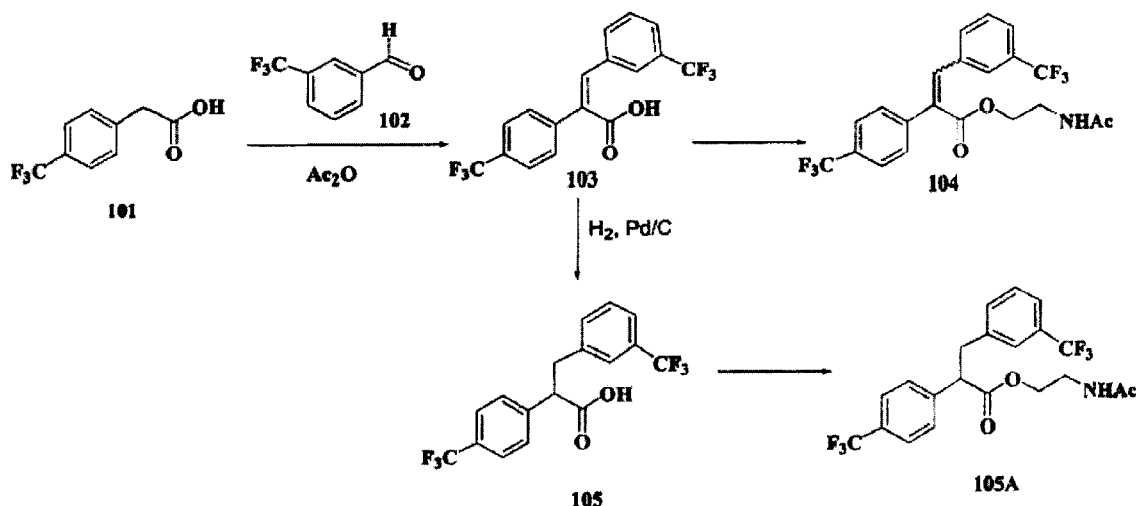


在 DMF(20 mL)中的 5-(三氟甲基)-2-吡啶醇(pyridinol)98(2.11 g, 12.9 mmol)溶液中加入 K₂CO₃(2.68 g, 19.4 mmol), 然后加入溴化物 79(4.68 g, 15.0 mol)。所得混合物在室温搅拌过夜, 用 EtOAc 稀释并用水洗涤。有机层用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶快速层析(5:95 EtOAc/己烷)纯化得到酯 99(0.61 g, 12%), 其为淡黄色液体。室温下, 在酯 99(0.61 g, 1.55 mmol)的 THF/H₂O(10 mL/3 mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(0.31 g, 7.39 mmol)。所得溶液在室温搅拌 2 小时。反应物用 1N HCl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取混合物。有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩得到酸 100(0.53 g, 94%), 其为棕色液体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55(1H, s), 8.08(1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.89(1H, s), 7.86(1H, d, J=8.0 Hz), 7.71(1H, d, J=8.0 Hz), 7.61(1H, d, J=7.6 Hz), 7.14(1H, d, J=8.0 Hz), 6.19(1H, s) ppm。

采用上述过程, 但使用不同的溴-苯基乙酸酯和吡啶醇, 可得到类似于 100 的化合物。

实施例 5

制备 2-(4-三氟甲基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酸 104 和 2-(4-三氟甲基-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸 105



在单颈圆底烧瓶上装上克莱森转接器、温度探头、水冷凝器和氮气管道。用氮气吹扫该设备。边搅拌边在系统中加入乙酸钾(1.52 g, 15.5 mmol)、乙酸酐(69 mL)、(α,α,α -三氟-对-甲苯基)乙酸(2.97 g, 14.5 mmol)和 α,α,α -三氟-间-甲苯甲醛(2 mL, 2.6 g, 14.9 mmol)。加热溶液, 所有固体在约 75°C 溶解, 溶液变为清澈的黄色。混合物在 106°C 加热 18.5 小时。停止加热后通过 TLC 检测反应转化率。在反应烧瓶中加入去离子水(16 mL), 加入速度为使溶液温度保持在 70-80°C。在溶液冷却至室温后再加入 20 mL 去离子水, 这使得晶体开始沉淀。最后再加入 20 mL 去离子并将溶液在室温搅拌过夜。室温下真空过滤溶液, 晶体用 20 mL 去离子水洗涤两次。晶体在高真空下干燥, 得到顺-3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙烯酸(3.542 g, 9.8 mmol)104 的米色粉末。

在装备有加料漏斗(装有 3Å 分子筛)、水冷凝器、油浴和氮气管道的 100 mL 单颈圆底烧瓶内加入 Z-3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙烯酸(1.2 g, 3.33 mmol)、N-乙酰基乙醇胺(7 mL)、无水二甲氧基乙烷(36 mL)和浓硫酸(0.05 mL)。将反应混合物加热回流 16.5 小时。溶液冷却至室温后将其在 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水之间分配。分离各层, 有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥并通过旋转蒸发(rotovap)和高真空浓缩, 得到 1.55 克粘稠的棕色油状物。产物通过快速层析纯化, 采用氯仿配制的 5% 乙酸作为溶剂系统。合并含有产物的组分并用水(2×100 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 通过旋转蒸发浓缩得到 2-乙酰胺基乙醇-Z-3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙烯酸酯 104(855 mg, 1.9 mmol)。

用日光灯使顺式-羧酸异构化可合成反式加合物。

在装备有冷凝器、温度计、氮气管道和磁力搅拌棒的 1 升的三颈圆底烧瓶内加入 Z-3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙烯酸(103, 2.28 g, 6.3 mmol)、乙醇(104

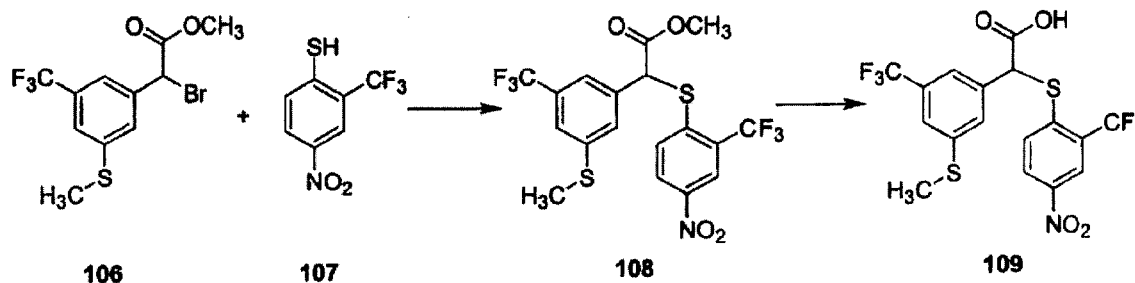
mL)、钯黑(101.1 mg)和甲酸铵(1.608 g, 25.5 mmol)。反应混合物在 80°C 加热 4 小时。取出一份进行 TLC(溶剂系统为用己烷配制的 20% 乙酸乙酯, 带有乙酸的峰信号), 显示不存在原料。溶液冷却至室温并用烧结玻璃漏斗真空过滤。通过旋转蒸发和高真空浓缩溶液得到 3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙酸(2.83 g)105。

于室温将 3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)-丙酸(105, 2.43 g, 粗制)溶于无水 THF(6 mL)。在 CDI(1.64 g, 10.1 mmol)中加入固体, 然后用 EtOAc(4 mL)冲洗小瓶。加料期间维持内部温度在 20-21°C 之间。加入 N-乙酰基乙醇胺(3.6 mL, 39 mmol), 这使温度升至 24.5°C。将混合物在 23-24°C 搅拌过夜(16 小时), 然后旋转蒸发得到粘稠残余物。残余物用硅胶层析, 使用 EtOAc:己烷(70:30 v/v)(Rf=0.35-0.40), 得到 2-乙酰氨基乙基-3-(3-三氟甲基苯基)-2-(4-三氟甲基苯基)丙酸酯 105A(1.85 g)。

采用上述过程, 但使用不同的苯基乙酸酯和苯甲醛, 可得到类似于 104、105 和 105A 的化合物。

实施例 6

制备(3-甲基硫烷基-5-三氟甲基-苯基)-(4-硝基-2-三氟甲基-苯基硫烷基)-乙酸 109

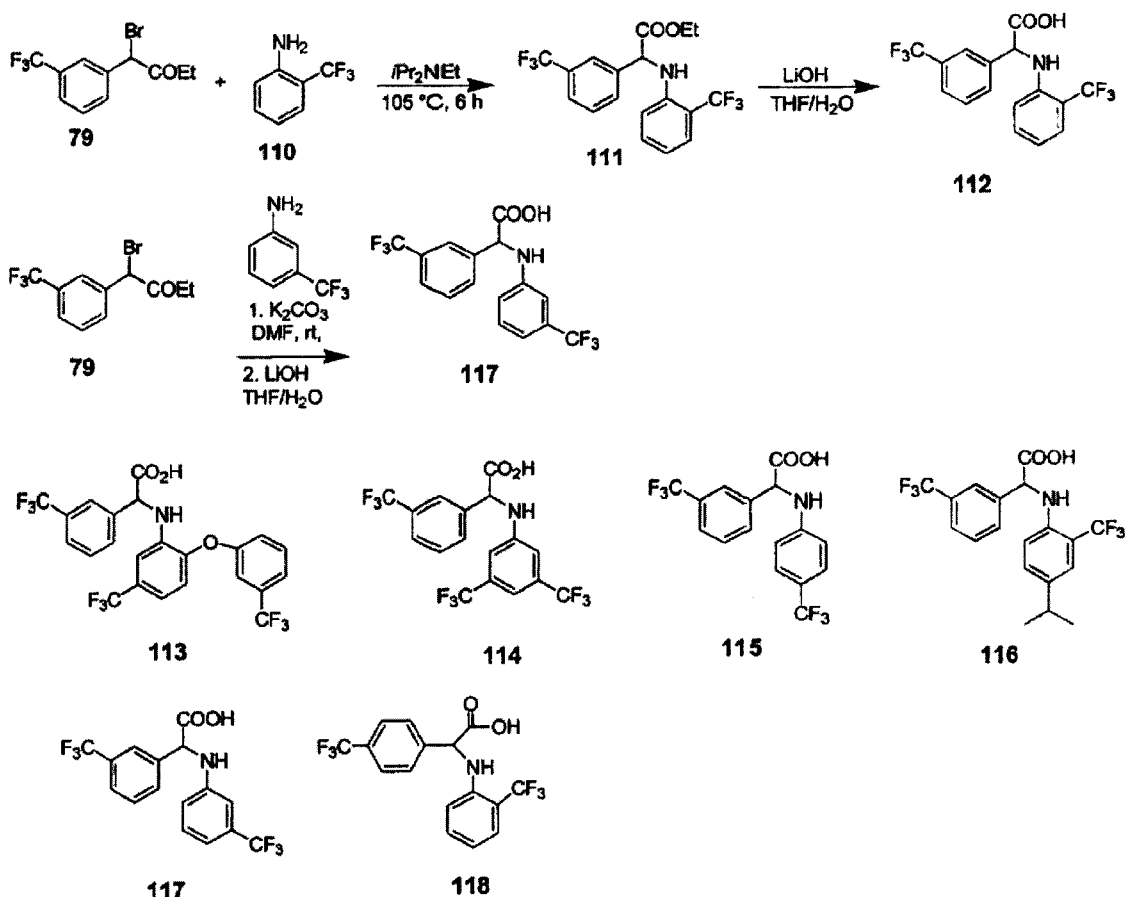


用实施例 1 的过程, 将按制备 7 的描述制备的溴-(3-甲基硫烷基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸甲酯 106 和 4-硝基-2-三氟甲基-苯硫酚 107 合并形成(3-甲基硫烷基-5-三氟甲基-苯基)-(4-硝基-2-三氟甲基-苯基硫烷基)-乙酸甲酯 108, 然后在碱性条件下将其水解得到标题化合物 109。

采用上述过程, 使不同的溴酯和硫醇一起反应可得到相应的其中 X 是 S 的化合物 1。

实施例 7

制备(3-三氟甲基-苯基)-(2-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸 112



(3-三氟甲基-苯基)-(2-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸: 将邻-三氟甲基苯胺(1.63 g, 10.1 mmol)、溴化物 79(1.11 g, 3.57 mmol)和二异丙基乙胺(1.56 g, 12.1 mmol)的无水混合物在加盖烧瓶中与 105°C 搅拌 6 小时。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用水洗涤。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶快速层析纯化(5:95 EtOAc/己烷)得到纯的酯 111(0.19 g, 14%), 其为无色液体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.86(1H, s), 7.76(1H, d), 7.69(1H, d), 7.63(1H, t), 7.49(1H, dd), 7.33(1H, t), 6.77(1H, t), 6.66(1H, d), 5.88(1H, d), 5.73(1H, d), 4.18(2H, m), 1.11(3H, t) ppm。室温下在酯 111(0.19 g, 0.49 mmol)的 THF/H₂O(4 mL/1.5 mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(0.10 g, 2.38 mmol)。所得溶液在室温搅拌 1 小时, 用 1N HCl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩得到酸 112(0.13 g, 99%), 其为米白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.84(1H, br, COOH), 7.84(1H, s), 7.75(1H, d), 7.68(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62(1H, t), 7.48(1H, dd), 7.30(1H, t), 6.74(1H, t), 6.59(1H, d), 5.96(1H, d), 5.56(1H, d) ppm。

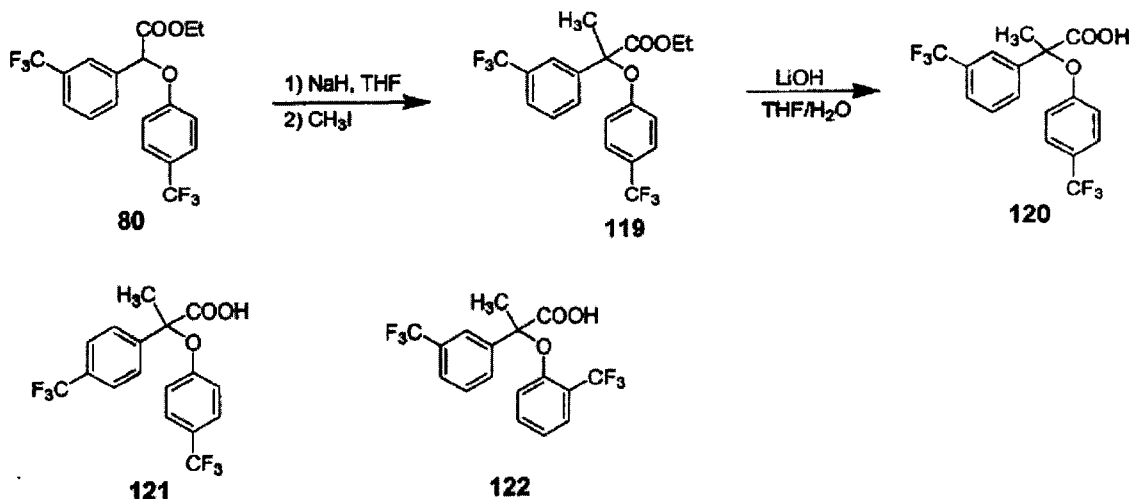
(3-三氟甲基-苯基)-(3-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸 117: 在 3-三氟甲基苯胺(1.62 g, 0.010 mol)的 DMF(30 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (2.10 g, 0.015 mol), 然后加入溴化物 79(3.41 g, 0.011 mol)。所得混合物在 55°C 搅拌 3 小时。反应混合物冷却至室温, 用

EtOAc 稀释, 并用水洗涤。有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶快速层析纯化(5:95 EtOAc/己烷)得到酯(0.87 g, 22%), 其为黄色液体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21(1H, s), 8.14(1H, d), 8.05(1H, d), 7.84(1H, t), 7.65(1H, d), 7.28(1H, s), 7.27(1H, d), 4.16(2H, m), 0.91(3H, t) ppm。室温下, 在上述酯(0.82 g, 2.10 mmol)的 THF/ H_2O (15 mL/5 mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(0.53 g, 12.6 mmol)。所得溶液在室温搅拌 2 小时, 用 1N HCl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩得到固体的酸 117(0.69 g, 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21(1H, s), 8.14(1H, d), 8.05(1H, d), 7.84(1H, t), 7.65(1H, t), 7.58(1H, d), 7.28(1H, s), 7.27(1H, d)。

采用上述过程, 但用合适的苯胺和溴酯代替 79 和 110, 得到了以下化合物: (3-三氟甲基-苯基)-[5-三氟甲基-2-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基氨基]-乙酸 113 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.46(s, 1H), 7.38-7.28(m, 4H), 7.11(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.85(d, 1H), 6.66(d, 1H), 6.52(s, 1H); (3,5-二-三氟甲基-苯基氨基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 114, ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.78(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.20(s, 1H), 6.89(s, 1H), 5.22(s, 1H); (3-三氟甲基-苯基)-(4-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸 115, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.87(1H, s), 7.79(1H, d), 7.66(1H, d), 7.60(1H, t), 7.34(2H, d), 7.10(1H, d), 6.78(2H, d), 5.39(1H, d) ppm; (4-异丙基-2-三氟甲基-苯基氨基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 116, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.17(1H, d), 8.15(1H, s), 8.04(1H, d), 7.79(1H, t), 7.17(1H, d), 7.14(1H, s), 6.77(1H, d), 2.77(1H, m), 1.13(6H, d) ppm; (4-三氟甲基-苯基)-(2-三氟甲基-苯基氨基)-乙酸 118, ^1H -NMR (DMSO , 400 MHz): δ 7.80-6.50(m, 8H), 5.98(d, 1H), 5.52(d, 1H)。

实施例 8

制备 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸

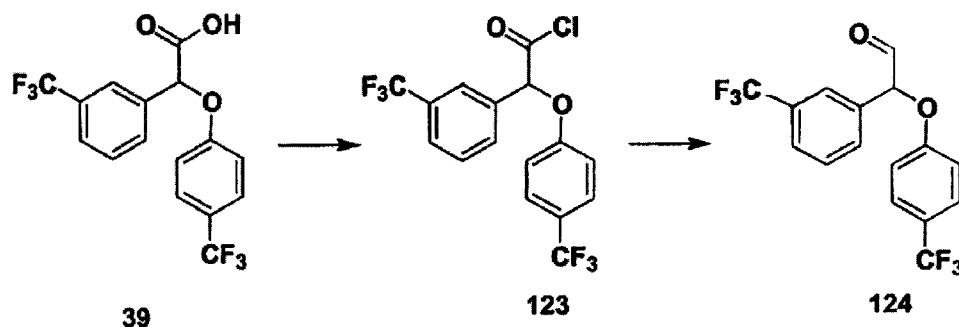


在酯 80(3.01 g, 7.69 mmol)的无水 THF(30 mL)溶液中加入 NaH(60%, 在油中, 0.80 g, 0.020 mol)。将所得溶液在室温搅拌 2 小时后加入碘代甲烷(2.5 mL, 0.040 mol)。所得混合物在室温搅拌过夜。反应物用饱和 NH_4Cl 淬灭, 用 EtOAc 稀释, 用稀释的 HCl 水溶液和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶快速层析纯化(5:95 EtOAc/己烷)得到酯 119(3.18 g, 87%), 其为无色液体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91(1H, s), 7.88(1H, d), 7.7(1H, d), 7.69(1H, d), 7.65(2H, d), 7.02(1H, d), 4.16(2H, q), 2.48(3H, s), 1.03(3H, t) ppm。室温下, 在酯 119(1.03 g, 2.17 mmol)的 THF/ H_2O (15 mL/5 mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(0.95 g, 0.022 mol)。所得溶液室温回流 1 小时, 冷却至室温, 用 1N HCl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩得到酸 120(0.93 g, 96%), 其为淡黄色液体。

采用上述过程, 但用合适的 α -苯氧基苯基乙酸酯代替 80, 得到以下化合物: 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸, 121; 2-(2-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-丙酸, 122, ^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 13.85(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70-7.66(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.89(d, 1H), 1.89(s, 3H)。

实施例 9

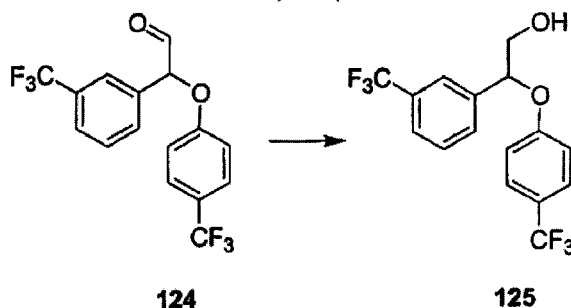
制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙醛, 124



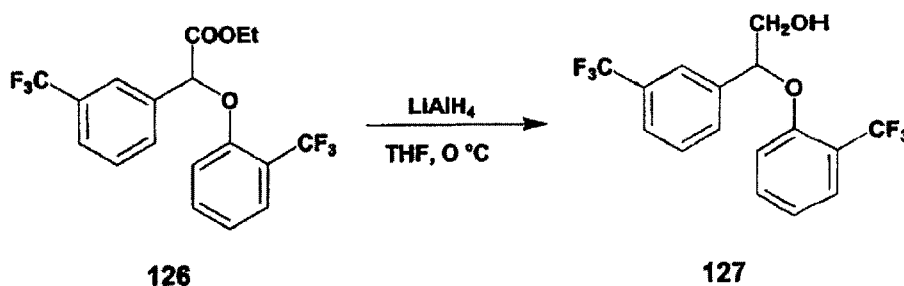
将(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 39(0.05 mol)溶于二氯甲烷(50 mL)并加入亚硫酸氯(5 mL)和二甲基甲酰胺(0.1 mL)。2 小时后,在真空下除去溶剂得到(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰氯 123。将该化合物(0.01 mol)溶于乙醚(25 mL),将溶液冷却至 -80°C 并加入三-叔丁氧基氢化铝锂(0.01 mol)。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时将混合物温热至室温并加水。干燥并浓缩有机相和将残余物层析得到标题化合物 124。

实施例 10

制备 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇 125



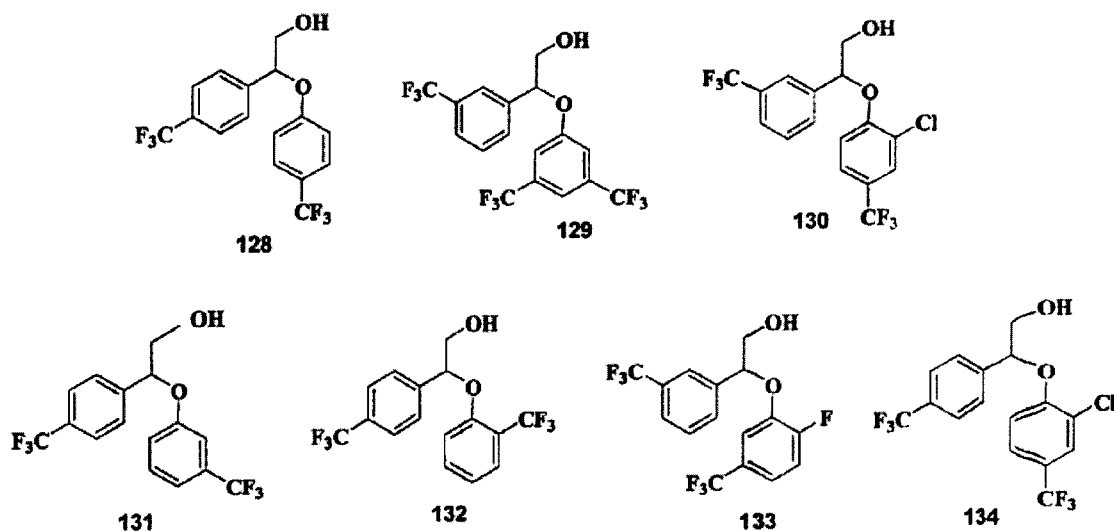
将(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙醛 124(0.02 mol)溶于异丙醇(20 mL)并加入硼氢化钠(0.02 mol)。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时加入水和乙醚。干燥并浓缩有机相,层析残余物得到标题化合物 125。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7.75-7.24(m, 8H), 5.59(μs , 1H), 5.22(m, 1H), 3.70(m, 2H)。



0°C 下,在酯 126(1.04 g, 2.65 mol, 按对 80 的描述制备)的无水 THF(15 mL)溶液中加入 LiAlH_4 (0.10 g, 2.64 mmol)。 0°C 搅拌 0.5 小时后用,反应混合物用 15% NaOH

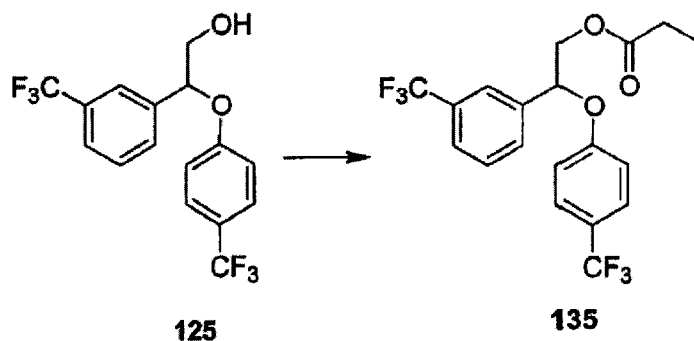
水溶液(0.15 mL)淬灭, 通过硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 冲洗, 真空浓缩, 残余物在硅胶上层析(2:8 EtOAc/己烷)得到 127(0.71 g, 81%), 其为无色液体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.79(1H, s), 7.71(1H, d), 7.65(1H, d), 7.58-7.62(2H, m), 7.50(1H, t), 7.22(1H, d), 7.03(1H, t), 5.71(1H, t), 5.14(1H, t), 3.80-7.85(1H, m), 3.77-3.72(1H, m) ppm。

采用上述过程, 但用不同的醛和酯代替 124 和 126, 得到了甲醇 128-134。



实施例 11

制备丙酸 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酯 135

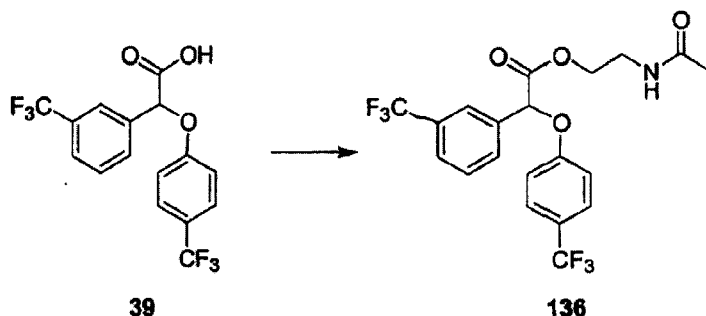


将 2-(4-三氟甲基-苯氧基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇 125(0.01 mol)溶于吡啶(20 mL)并将溶液冷却至 0°C。加入丙酰氯(0.015 mol)。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时加入水和乙醚。有机相用稀盐酸洗涤, 干燥并浓缩。将残余物层析得到标题化合物 135。

采用上述过程, 但使用不同的甲醇和/或不同的酰氯, 可得到类似于 111 的相应的酯。

实施例 12

制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 2-乙酰基氨基-乙酯 136

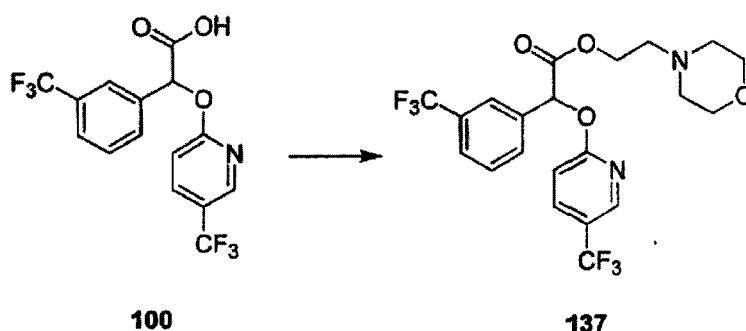


在无水 1,2-二氯乙烷(380 mL)中的酸 39(25.8 g, 0.071 mol)的浆液中加入亚硫酸酐(16.0 mL, 0.21 mol), 然后使所得混合物回流 2 小时。将混合物冷却至室温, 用无水 THF(150 mL)稀释直到絮状混合物变得澄清, 然后加入 N-乙酰基乙醇胺(39.12 g, 0.38 mol)。所得溶液在室温搅拌过夜。反应物用饱和 NaHCO_3 小心淬灭, 用 EtOAc 稀释, 并用水洗涤。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 残余物从 iPrOH/己烷(11 mL/31.5 mL)重结晶得到纯的产物 136(22.78 g, 71%), 其为米白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89(1H, s), 7.80(1H, d), 7.69(1H, d), 7.57-7.61(3H, t), 7.06(2H, t), 5.78(1H, s), 5.27(1H, br), 4.24(2H, m), 3.45(2H, dd), 1.81(3H, s) ppm。

采用上述过程, 但使用不同的羧酸和/或不同的醇, 得到了类似于 136 的相应的酯。

实施例 13

制备(3-三氟甲基-苯基)-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氧基)-乙酸 2-吗啉-4-基-乙酯, 137

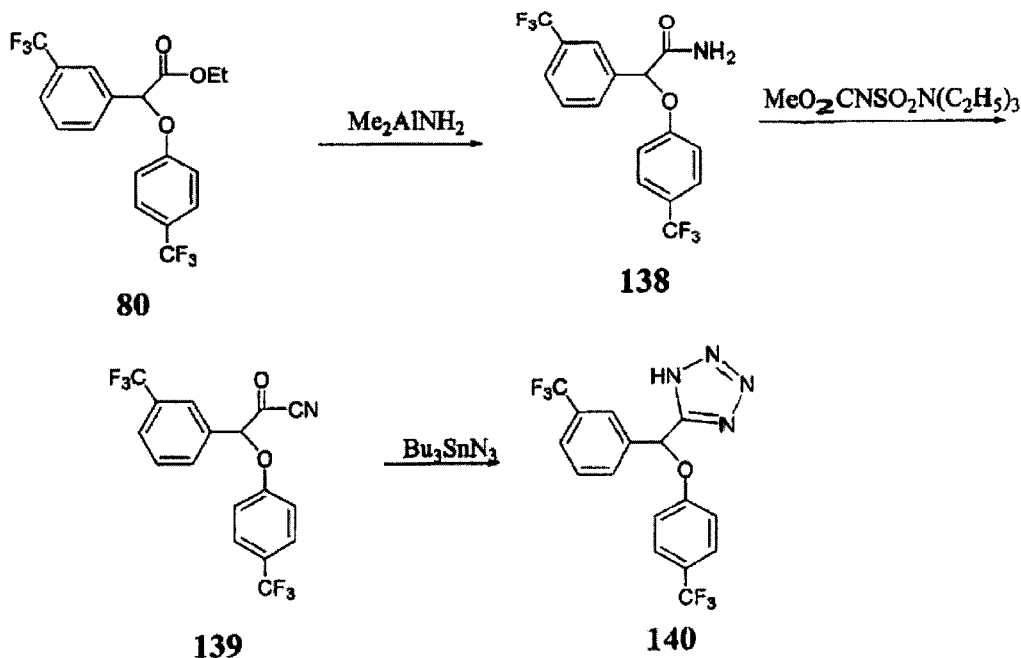


用实施例 6 的过程将按实施例 4 的描述制备的(3-三氟甲基-苯基)-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-乙酸 100(0.05 mol)转化成酰基氯。将酰基氯(0.01 mol)溶于四氢呋喃(25 mL)并加入 N,N-二甲基苯胺(2 mL)和吗啉代乙醇(2 mL)。通过 TLC 监测反应过程。当反应完成时加入水和乙醚。有机相用稀盐酸洗涤, 干燥并浓缩。将残余物层析得到标题化合物 137。

采用上述过程, 但使用不同的羧酸和/或不同的醇, 可得到类似于 137 的相应的酯。

实施例 14

制备(5-[(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-甲基]-1H-四唑) 140



将无水甲苯 (60 mL) 加入氯化铵 (2.14 g) 制得二甲基酰胺铝 (dimethylaluminumamide)。将混合物冷却至 0°C 并逐滴加入甲苯 (2.0 M, 20 mL) 中的三甲基胺。反应物在 0°C 搅拌 15 分钟, 然后回复室温并再搅拌 2 小时。在新鲜制备的二甲基酰胺铝中加入酯 80 (6.0 g) 的甲苯 (20 mL) 溶液。然后将反应物加热至 100°C 并搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 并再搅拌 1 小时。过滤, 之后浓缩溶液得到黄色液体。用快速柱层析 (己烷/乙酸乙酯 1:4) 纯化得到酰胺 138 (2.7 g, 49%), 其为黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.81-7.51(m, 6H), 7.02(d, 2H), 6.60(br. ^1H), 5.78(br. ^1H), 5.63(s, 1H)。

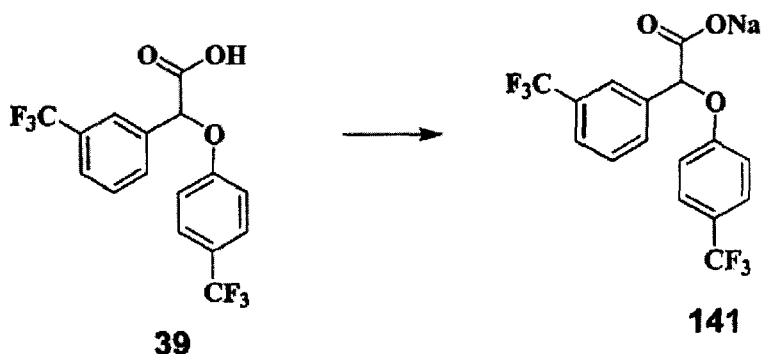
将酰胺 138 (2.7 g) 溶于二氯甲烷, 然后加入 (甲氧基羰基氨基磺酰) 三乙基氢氧化铵内盐 (1.3 g)。所得混合物搅拌过夜并浓缩。用快速柱层析 (己烷/乙酸乙酯 5:1) 纯化得到腈 139, 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.87-7.64(m, 6H), 7.19(d, 2H), 5.96(s, 1H)。

将腈 139 (1.05 g) 溶于无水 THF (40 mL)。然后加入三甲基锡叠氮化物 (1.3 mL)。反应混合物回流过夜。然后使溶液冷却至室温, 用 HCl (0.5 N) 稀释并用乙酸乙酯萃取。有机溶液用硫酸钠干燥并浓缩。用快速柱层析 (乙酸乙酯) 纯化得到 1.15 克四唑 140 (98%) 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.85-7.51(m, 6H), 7.04(d, 2H), 6.85(s, 1H)。

采用上述过程，但使用不同的羧酸，可得到类似于 140 的相应的四唑。

实施例 15

制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸钠 141

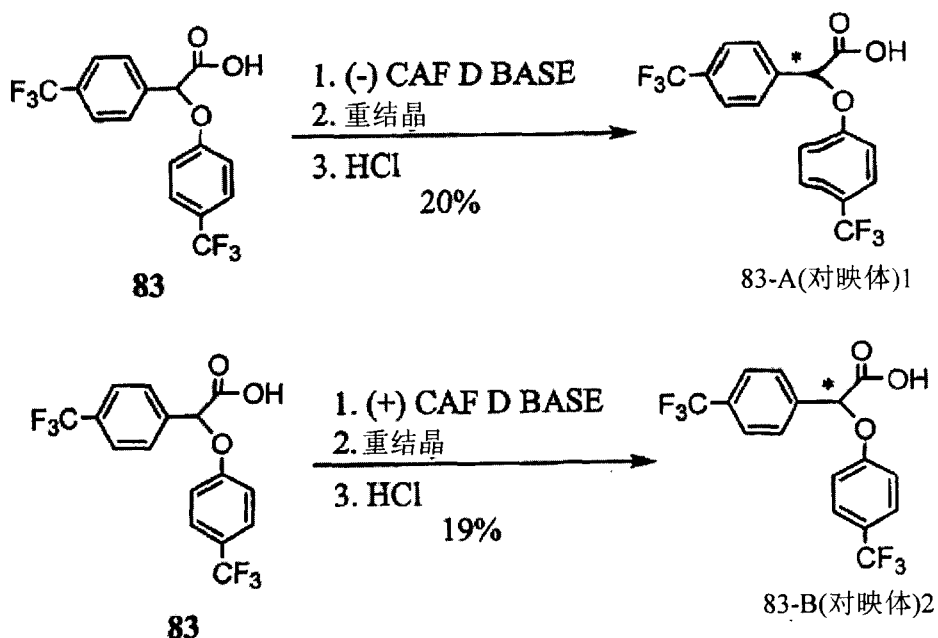


用 1 当量 1N NaOH 处理酸 39 的 EtOAc 溶液，所得产物从 EtOAc/己烷重结晶得到钠盐 141，其为白色固体。

采用上述过程，但使用不同的羧酸，可得到类似于 141 的相应的盐。

实施例 16

制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(4-三氟甲基-苯基)-乙酸 83 的对映体



在 75°C 下加热 30 分钟使外消旋酸 83(7.97 g)和(1R,2R)-(-)-2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇(CAF D BASE)(2.56 g, 0.55 当量)的混合物溶于 70 mL 2-丙醇。使溶液缓慢冷却至室温，然后在 4°C 过夜。通过过滤收集固体(3.4 g)。在 80°C 下将固体溶于 50 mL 2-丙醇。将溶液缓慢冷却至室温。通过过滤收集晶体(2.4 g)。将晶体与 1N

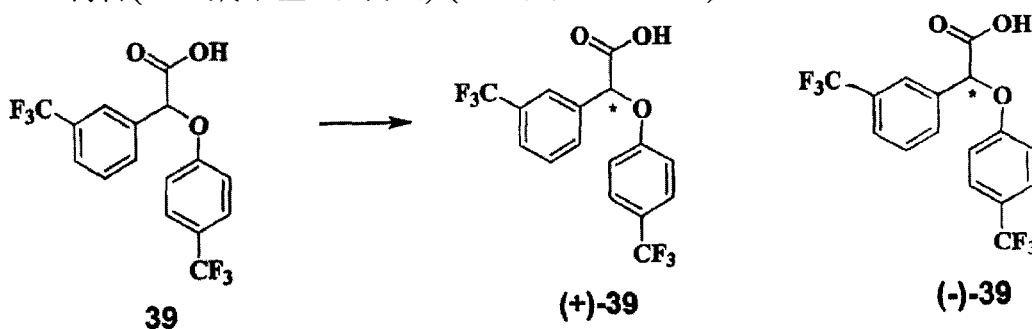
HCl(50 mL)混合,用乙酸乙酯萃取。有机溶液用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂得到 1.6 克富含某种对映体的 83-A(20%), 其为白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 7.80-7.18(m, 8H), 6.20(s, 1H)。

采用上述相同的方法,用(1S,2S)-(+)-2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇作为手性碱可获得 83-B。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 7.80-7.18(m, 8H), 6.20(s, 1H)。

采用上述过程,但使用不同的羧酸和手性碱,可得到类似于 83 的相应的对映体。

实施例 17

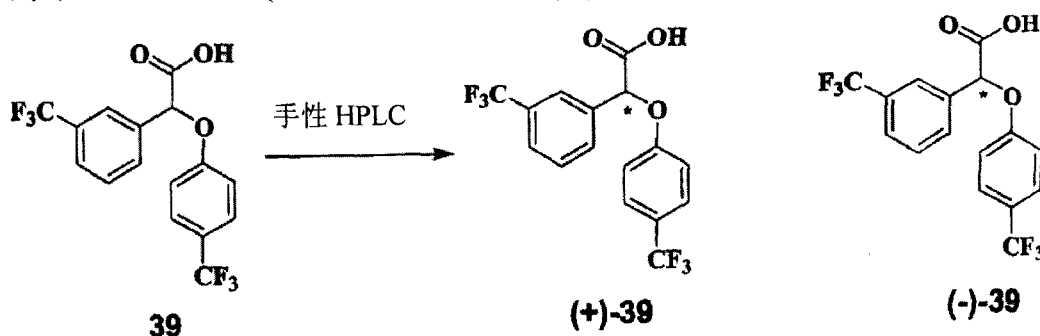
制备(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 39 的对映体



通过在 75°C 至室温下在 EtOAc/己烷中用(1R,2R)-(-)-2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇(0.55 当量)连续重结晶外消旋酸 39 的盐的经典拆分获得光学纯的(-)-39 盐。在 EtOAc 中用 1N HCl 酸化这两种盐之后可分别获得白色固体状的光学纯的(-)-39 和 (+)-39。(+) -39, $[\alpha]^{25}_D = +74.6(c=0.55, \text{CH}_3\text{OH})$, 和(-)-39 $[\alpha]^{25}_D = -74.8(c=0.89, \text{CH}_3\text{OH})$ 。将 $10\mu\text{L}$ 约 0.5 mg/mL 的溶于流动相的样品溶液加样到 $25\text{cm}\times 4.6\text{mm}$ 的 Regis Technologies (R,R) Whelk-O $15 \mu\text{m}$ 柱上, iPrOH/己烷/TFA(1.5/98.5/0.05)的流速为 1.5 mL/min , 在 $\lambda=220 \text{ nm}$ 下对对映体进行手性 HPLC 分析。在这些条件下, (+)-对映体在 6.6 分钟洗脱, (-)-对映体在 8.8 分钟洗脱(近似保留时间)。

实施例 18

通过手性 HPLC 分离(4-三氟甲基-苯氧基)-(3-三氟甲基-苯基)-乙酸 39 的对映体

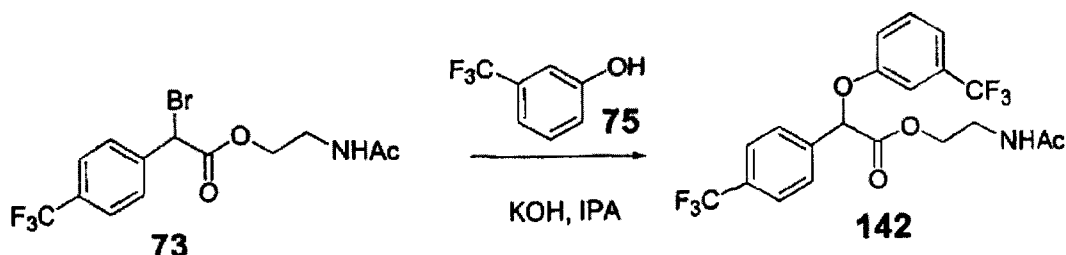


用手性 HPLC 将外消旋 39 拆分成对映体。在室温使用 25cm×2.1mm 的 Regis Technologies 的(R,R) WHELK-O 210/100 柱。注射样品含有 5.0 mL 溶于异丙醇:己烷(2:3)的 12 mg/mL 的外消旋 39。柱用异丙醇:己烷:三氟乙酸 2:98:0.1 洗脱,并在 220 nm 检测。收集分别洗脱的对映体并浓缩各组分得到单独的对映体(+)-39 和(-)-39。

上述过程可用于本发明的其它外消旋酸以得到它们的分离对映体。

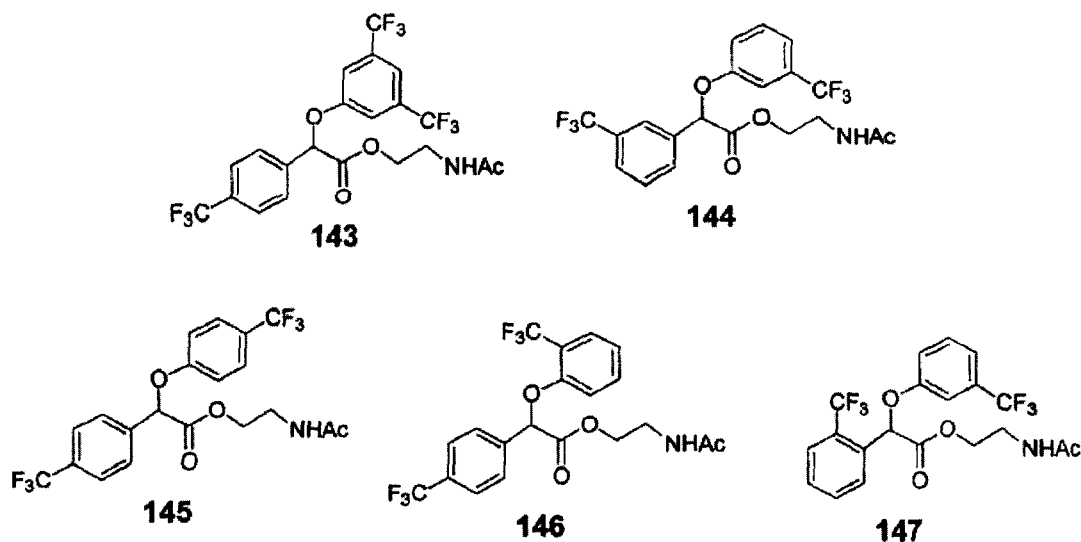
实施例 19

制备酯化的化合物



氩气下加热至 50-60℃使氢氧化钾(2.6 g, 0.046 摩尔)溶于异丙醇(40 mL)。用冰浴将溶液冷却至 0-10℃。在其中加入 3-三氟甲基酚(6.5 mL(8.7 g), 0.053 摩尔), 使内部温度升至 10-20℃。将(2-乙酰氨基乙基)-4-三氟甲基苯基溴乙酸乙酯 73(16.2 g, 0.044 摩尔)溶于 12 mL 异丙醇并冷却至 0-10℃。然后将此酚盐溶液加入到溴酯中, 使内部温度升至 5-15℃。所得混合物在冷水浴中搅拌 4 小时。将柠檬酸(1.6 g, 0.0084 摩尔)加入到 12 mL 水中。过滤混合物以除去白色的溴化钾沉淀, 滤饼用异丙醇(20 mL)洗涤。旋转蒸发去异丙醇, 将残余物溶于乙酸乙酯(72 mL)并用水(24 mL)萃取。乙酸乙酯相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。旋转蒸发后可获得粗制产物。将其溶于乙醚:己烷(1:1)并用己烷稀释, 从而有一些油性物质析出。用冰浴将混合物冷却至 2-5℃立即有白色固体形成, 将其过滤并用乙醚:己烷(1:1)洗涤, 真空干燥后得到 142。

采用上述过程, 但用合适的酚和溴酯代替 73, 可得到以下化合物: 143-147。



实施例 20

体内活性

以 C57BL/6j ob/ob 小鼠模型评价化合物的抗糖尿病活性。

A. 材料和方法

7-9 周龄的雄性 C57BL/6J ob/ob 小鼠购自 Jackson 实验室(Bar Harbor, ME, USA)。动物在标准实验室条件下饲养(4-5 只小鼠/笼), 温度为 $22 \pm 3^\circ\text{C}$, 相对湿度为 $50 \pm 20\%$, 并以 Purina 啮齿动物食料为食物, 让其任意饮水。治疗之前, 从各动物的尾静脉采集血液。采用非空腹的血糖水平在 250-500 mg/dl 之间的小鼠。每一治疗组包括 8-10 只小鼠, 其分配应使研究开始时各组的平均葡萄糖水平相当。通过每天一次管饲, 小鼠口服赋形剂和一种或多种剂量的试验化合物 1-4 天, 剂量范围为 5-125 mg/kg。以液体制剂给予化合物, 该制剂包含 5% (v/v) 二甲基亚砜(DMSO)、1% (v/v) 吐温 80®和 0.9% (w/v) 甲基纤维素。管饲体积为 10 ml/kg。每次给药后 6 小时采取血样, 并分析血糖。每天测定食物摄入和体重。使用商业上的葡萄糖氧化酶法(Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA)比色测定血糖浓度。采用 Student 不成对的 t-检验评价组间的显著差异(比较药物治疗和赋形剂治疗小鼠)。

B. 结果

表 1 提供了一些选出的本发明化合物的相对效力。对剂量 ≤ 125 mg/kg 能有效降低葡萄糖的化合物评价其效力为 ++; 通常在多剂量或 > 125 mg/kg 的升高剂量才显示活性的化合物对于降低葡萄糖的效力较差, 其效力评价为 +。

表 1. 本发明化合物的效力

编号	化合物编号	效力	与赋形剂相比的 胰岛素水平
1	39	++	低
2	81	++	低
3	83	++	低
4	85	++	低
5	86	++	低
6	89	++	低
7	100	++	低
8	120	++	低
9	121	++	低
10	128	++	低
11	136	++	低
12	(-)-39	++	低
13	(+)-39	++	低
14	142	++	低
15	143	++	低
16	144	++	低
17	145	++	低
18	146	+	低
19	147	+	低

应理解，在此描述的实施例和实施方案仅用于举例说明，本领域技术人员可提出它们的各种修改和变动，针被包含在本申请和权利要求书的精神和范围之内在此列出的所有出版物、专利以及专利申请全文被引证包括在这里。