

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 217/26 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810964.3

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1242994C

[22] 申请日 2002.5.27 [21] 申请号 02810964.3

[30] 优先权

[32] 2001. 5.29 [33] JP [31] 161489/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/005097 2002.5.27

[87] 国际公布 WO2002/096880 日 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.28

[71] 专利权人 京都药品工业株式会社

地址 日本国京都府

[72] 发明人 松井博 小林英夫 小豆泽智

笠井正恭 吉见彰久 白波濂弘明

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

代理人 刘激扬

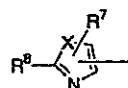
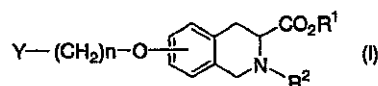
权利要求书 14 页 说明书 104 页

[54] 发明名称

杂环化合物及其医疗用途

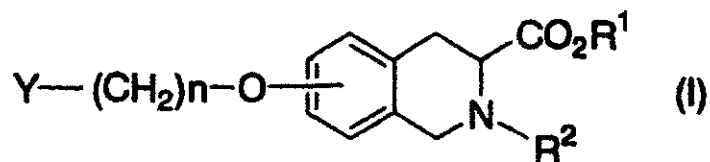
[57] 摘要

本发明涉及一种新颖的杂环化合物，是由通式 (I) 表示的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，[式中， R^1 是 H 或 C_{1-6} 烷基， R^2 是 H、 $-CO-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ (式中 R^4 是 H 或 C_{1-4} 烷基， R^5 是 C_{4-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基等) 等、Y 表示下记基团 [式中 X 表示 O、S， R^7 与 R^4 同义， R^8 是 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 与 R^4 同义， R^{10} 是 C_{3-6} 烷基等) 等， R^{14} 与 R^4 同义， R^{15} 是芳基等]， $Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 6 位或 7 位结合，n 表示 1-4 的整数]。本发明的化合物 (I) 可以用作抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR 媒介疾患的预防和治疗剂以及 X 症候群的预防和治疗剂。



1. 一种通式(I)表示的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,

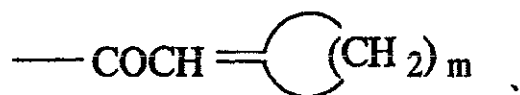
通式(I)



式中,

R^1 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^2 表示氢原子、 $-\text{CO}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ 、



苯基 C_{1-3} 烷基、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基;

其中,

R^3 表示可以被卤素取代的 C_{2-6} 烷基;

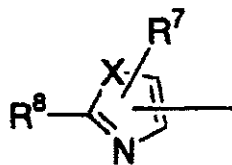
R^4 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^5 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或苯基;

R^6 表示 C_{1-8} 烷基;

m 表示 2-7 的整数;

Y 表示

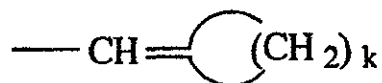


或 $\text{R}^{15}-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}-\text{O}-$,

其中,

R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^8 表示 C_{3-8} 烷基、 C_{4-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基、 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $R^{12}-CO-N(R^{11})-$ 、 $R^{13}-Z-$ 或



式中, k 表示 2-7 的整数;

X 表示氧原子或硫原子,

其中,

R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 表示可以被卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、苯基、苯硫基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基或被 $(R^9)_2N-$ 取代的 C_{1-6} 烷基, 其中, R^9 具有与上述相同的含义;

R^{11} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或苯基;

R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或苯基;

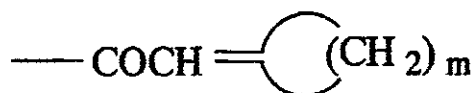
Z 表示氧原子或硫原子;

R^{14} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{15} 表示苯基,

$Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 6 位或 7 位结合, n 表示 1-4 的整数。

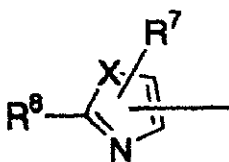
2. 按照权利要求 1 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 是苯基 C_{1-3} 烷基、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基或



式中, m 是 2-7 的整数。

3. 按照权利要求 1 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许

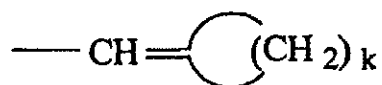
的盐，其中在通式(I)中，Y表示



式中，

R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^8 表示 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基、 $R^{10}-C(R^9)=C(R^5)-$ 或



其中

R^9 可以相同或不同，表示氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 表示可以被卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基或被 $(R^9)_2N-$ 取代的 C_{1-6} 烷基，其中， R^9 具有与上述相同的含义；

k 表示 2-7 的整数，

X 表示氧原子或硫原子。

4.按照权利要求 1 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，其中在通式(I)中，

R^2 表示氢原子、 $-\text{CO}-R^3$ 、 $-\text{COC}(R^4)=C(R^4)-R^5$ 或 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-R^6$ ；

其中，

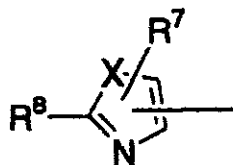
R^3 表示可以被卤素取代的 C_{2-6} 烷基；

R^4 可以相同或不同，表示氢原子或 C_{1-4} 烷基；

R^5 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或苯基；

R^6 表示 C_{1-8} 烷基，

Y表示



或 $R^{15}-C(R^{14})=N-O-$,

其中,

R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^8 表示 C_{5-8} 烷基、 C_{4-8} 环烷基、 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $R^{12}-CO-N(R^{11})-$ 或 $R^{13}-Z-$;

其中,

R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、苯基或苯硫基;

R^{11} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或苯基;

R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或苯基;

Z 表示氧原子或硫原子;

R^{14} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

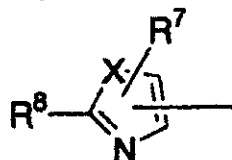
R^{15} 表示苯基,

X 表示氧原子或硫原子。

5.按照权利要求 2 或 3 所述的的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, $Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 7 位结合, n 为 2。

6.按照权利要求 4 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, $Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 7 位结合, n 为 2。

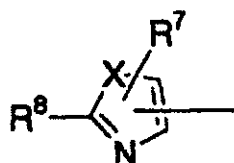
7.按照权利要求 6 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基; R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$,

其中, R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基; R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或苯基。

8. 按照权利要求 6 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



式中,

R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

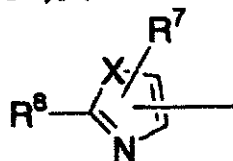
R^8 表示 R^{13} -Z-,

其中,

R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或苯基;

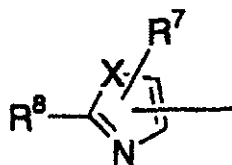
Z 表示硫原子。

9. 按照权利要求 6 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基; R^8 表示 C_{5-8} 烷基或 C_{4-8} 环烷基。

10. 按照权利要求 5 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示

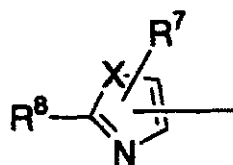


式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基; R^8 表示 R^{10} - $C(R^9)=C(R^9)$ -, 其中, R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基; R^{10} 表示 C_{3-8} 环烷基。

11.按照权利要求 7~10 中任何一项所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 表示 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$, 其中, R^4 表示氢原子, R^5 表示 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基。

12.按照权利要求 7~10 中任何一项所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 表示 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$, 其中, R^6 表示 C_{1-8} 烷基。

13.按照权利要求 6 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



式中,

R^7 表示 C_{1-4} 烷基;

R^8 表示 $\text{R}^{10}-\text{C}(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9)-$,

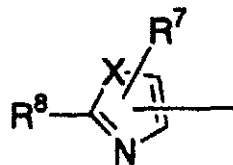
其中,

R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基,

X 表示氧原子。

14.按照权利要求 6 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



式中,

R^7 表示 C_{1-4} 烷基;

R^8 表示 $\text{R}^{10}-\text{C}(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9)-$,

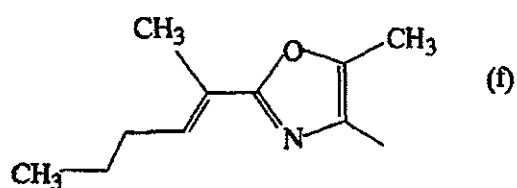
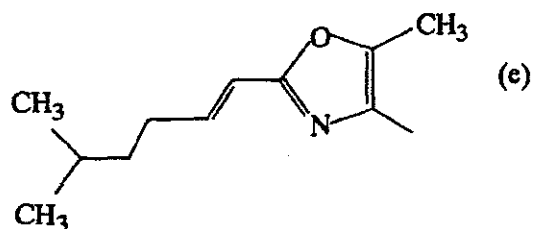
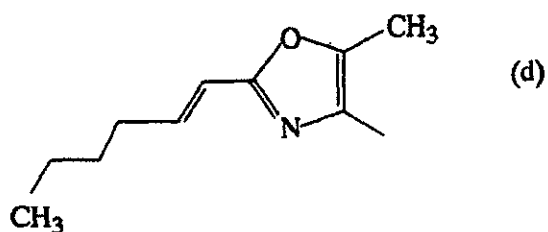
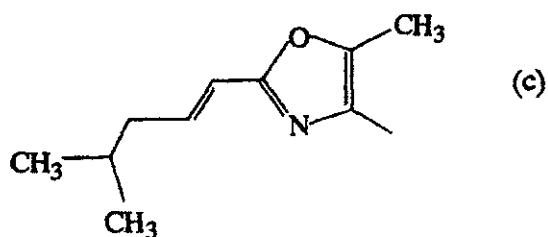
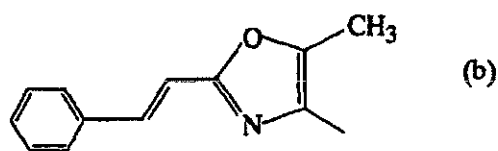
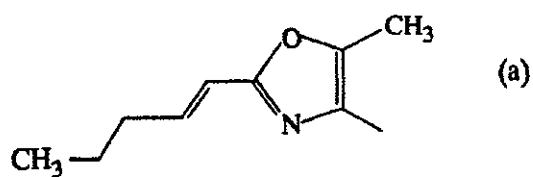
其中,

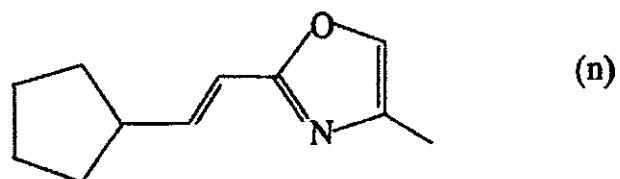
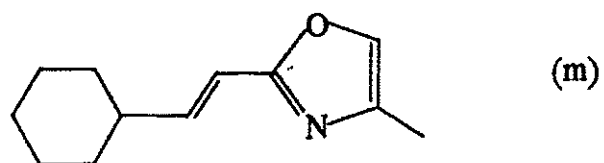
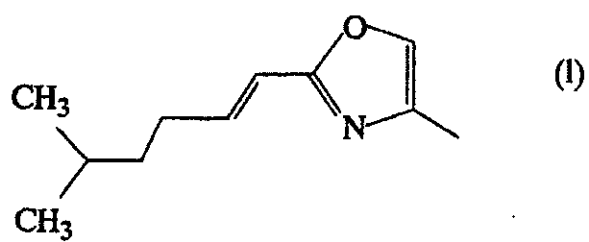
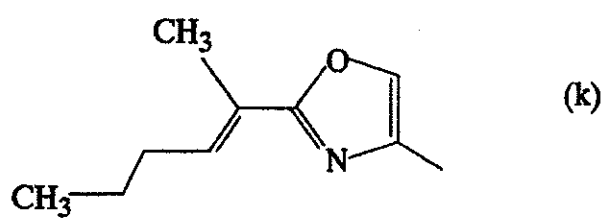
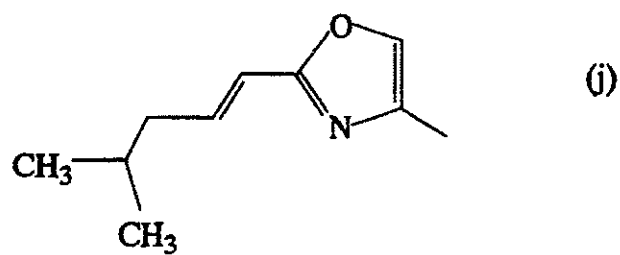
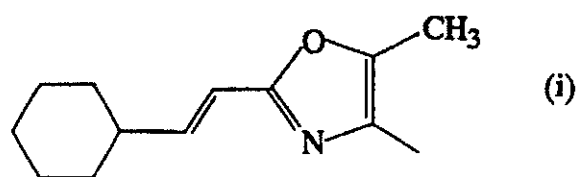
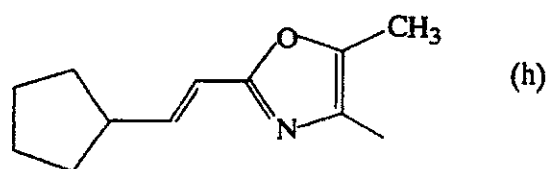
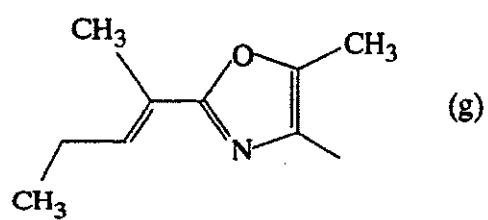
R^9 表示氢原子;

R^{10} 表示苯基,

X 表示氧原子。

15. 按照权利要求 4 或 5 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)中, Y 是由以下(a)~(n)中选出的任何一种原子团。





16.按照权利要求 1 所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)的化合物是以下(1)~(16)中任何一种化合物:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1,3-戊二烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-戊基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11)7-[2-(2-环戊基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12)7-[2-(2-环己基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)7-[2-(2-苯甲酰氧基噁唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰

基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-[2-(2-丁酰胺基噻唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(1-苯基乙叉氨基氧代)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

17.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)~(3)中任何一种化合物:

(1)7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噻唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

18.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)~(17)中任何一种化合物:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-己烯-1-基)-5-甲基噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-1-己烯-1-基)噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)7-{2-[5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)7-{2-[2-(4,4-二甲基-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11)2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-(1-甲基环己酰-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12)7-{2-[2-(3,3-二甲基-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-{2-[2-(2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)7-{2-[2-(2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(17)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

19.按照权利要求1所述新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)~(8)中任何一种化合物:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁

唑-4-基)乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

20.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)~(6)中任何一种化合物:

(1)7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(4,4-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环己酰基-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]

乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-反式-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

21.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)或(2)的化合物:

(1)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

22.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)或(2)的化合物:

(1)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

23.按照权利要求1所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其中通式(I)的化合物是以下(1)~(9)中任何一种化合物:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

24.一种医药组合物,其中含有权利要求1~23中任何一项所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐。

25.一种医药,其中含有权利要求1~23中任何一项所述的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,所述医药选自抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和治疗剂或X症候群的预防和治疗剂。

26.按照权利要求1~23中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐的用途,其是用于治疗或预防高血糖症、高脂血症、胰岛素抗性引起的疾病、糖尿病、糖尿病并发症、耐糖功能不全症、动脉硬化症、肥胖症、炎症、PPAR媒介疾患或X症候群用医药组合物的制造。

杂环化合物及其医疗用途

技术领域

本发明涉及具有血糖降低作用、血脂降低作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR(过氧化物酶体增殖剂应答性受体)活化作用的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐。而且本发明还涉及含有上記新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐组成的药物组合物。此外本发明也涉及含有上記新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐组成的抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和治疗剂以及X症候群的预防和治疗剂。

背景技术

作为糖尿病的治疗剂，可以使用以对肠道吸收糖和肝脏释放糖起抑制作用为主要作用的双缩脲系化合物，以及以促进胰岛素分泌作用为主要作用的磺酰脲系化合物和胰岛素等。然而，由于双缩脲系化合物引起乳酸酸中毒，磺酰脲系化合物具有血糖的强力降低作用，往往会引起重度低血糖，所以使用时必须注意。近年来，广泛就没有这些缺点的糖尿病治疗剂进行了广泛的研究和开发，逐渐发现了具有胰岛素抗性改善作用的各种化合物。

胰岛素抗性与胰岛素分泌少一起，作为胰岛素非依赖型糖尿病(NIDDM)的病因之一起着重要作用。作为改善这种胰岛素抗性的药剂，已知有各种噻唑烷系化合物。作为这种化合物，例如记

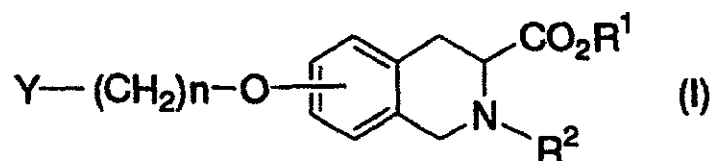
载在日本发明专利公告公报第31079/1990号(US4572912、EP0139421, B1)上的5-[4-[(6-羟基-2,5,7,8-四甲基色满-2-基)甲氧基]苄基]-2,4-噻唑烷二酮(一般名称为トログリタゾン), 记载在日本发明专利公告公报第66956/1993号(US4687777、EP0193256, B1)上的5-[[4-[2-[N-乙基-N-吡啶-2-基]氨基]乙氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(一般名称为ピオグリタゾン), 记载在日本发明专利公开公报第131169/1989号(US5002953、EP0306228, B1)上的5-[[4-[2-[N-甲基-N-(吡啶-2-基)氨基]乙氧基]苄基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮(一般名称为ロジグリタゾン)。但是, 这些改善胰岛素抗性用的药剂, 也往往有肝脏障碍、体液贮留、浮肿、心脏肥大、肥胖等副作用, 人们还希望开发出对NIDDM有效而且安全性更高的胰岛素抗性改善药剂。

发明的公开

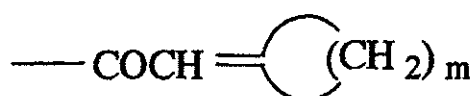
本发明目的在于通过提供一种迄今为止结构完全不同的, 具有降低血糖作用、降低血脂作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR活化作用, 而且安全性高的化合物, 使抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和治疗剂以及X症候群的预防和治疗剂具有多样性的, 扩展药剂的选择范围。

本发明人等为解决上記课题进行了深入研究, 结果发现具有新颖结构的由通式(I)表示的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 具有降低血糖作用、降低血脂作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR活化作用, 因而完成了本发明。

通式(I)

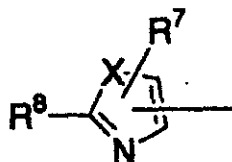


{式中, R¹表示氢原子或 C₁₋₆ 烷基, R²表示氢原子、-CO-R³(式中 R³表示可以被卤素取代的 C₂₋₆ 烷基)、-CO-C(R⁴)=C(R⁴)-R⁵(式中 R⁴可以相同或不同, 表示氢原子或 C₁₋₄ 烷基, R⁵表示 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、芳基或芳香族杂环)、-CO-C≡C-R⁶(式中 R⁶表示 C₁₋₈ 烷基)、

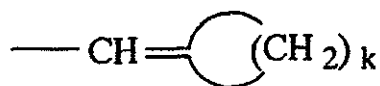


(式中 m 表示 2-7 的整数)、芳基、可以被取代的芳基 C₁₋₃ 烷基、可以被卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₃ 烷基,

Y 表示



[式中 R⁷表示氢原子或 C₁₋₄ 烷基, R⁸表示 C₅₋₈ 烷基、C₄₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷基硫代 C₁₋₆ 烷基, R¹⁰-C(R⁹)=C(R⁵)-(式中 R⁹可以相同或不同, 表示氢原子或 C₁₋₄ 烷基, R¹⁰表示可以被卤原子取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、芳基或芳香族杂环基团、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基硫代 C₁₋₆ 烷基或被(R⁹)₂N-(式中 R⁹可以相同或不同, 表示氢原子或 C₁₋₄ 烷基)取代的 C₁₋₆ 烷基)、R¹²-CO-N(R¹¹)-(式中 R¹¹表示氢原子或 C₁₋₄ 烷基, R¹²表示 C₁₋₆ 烷基或芳基)、R¹³-Z-(式中 R¹³表示 C₁₋₈ 烷基或芳基, Z 表示氧原子或硫原子)、或者表示



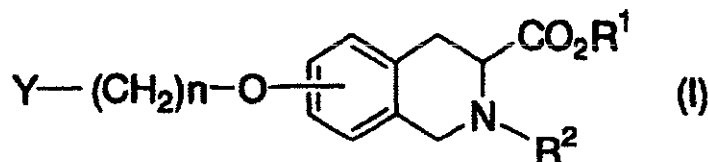
(式中, k 表示 2-7 的整数) X 表示氧原子或硫原子]或者表示 $\text{R}^{15}-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}-\text{O}-$ (式中 R^{14} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{15} 表示芳基或芳香族化合物杂环基团),

$\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 与四氢异喹啉骨架的 6 位或 7 位结合, n 表示 1-4 的整数。}

也就是说, 本发明如下:

[1]通式(I)表示的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,

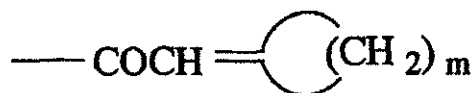
通式(I)



{式中, R^1 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^2 表示氢原子、 $-\text{CO}-\text{R}^3$ (R^3 表示可以被卤素取代的 C_{2-6} 烷基),

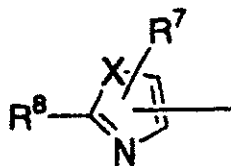
$-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中 R^4 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^5 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、芳基或芳香族杂环),

$-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ (式中 R^6 表示 C_{1-8} 烷基),

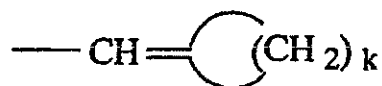


(式中 m 表示 2-7 的整数)、芳基、可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基,

Y 表示



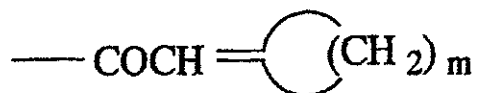
[式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 C_{5-8} 烷基、 C_{4-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基, $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示可以被卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、芳基、芳香族杂环基团、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基或被 $(R^9)_2N-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基)、 $R^{12}-CO-N(R^{11})-$ (式中 R^{11} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或芳基)、 $R^{13}-Z-$ (式中 R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或芳基, Z 表示氧原子或硫原子)、或者表示



(式中, k 表示 2-7 的整数), X 表示氧原子或硫原子]或者表示 $R^{15}-C(R^{14})=N-O-$ (式中 R^{14} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{15} 表示芳基或芳香族化合物杂环基团),

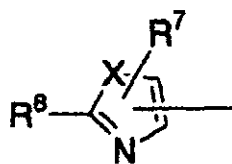
$Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 6 位或 7 位结合, n 表示 1-4 的整数。}

[2] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 是可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、或者

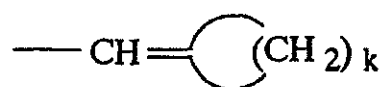


(式中, m 是 2-7 的整数)。

[3] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中所说的通式(I)中, Y 表示

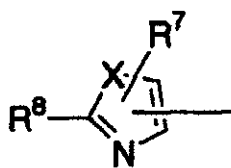


[式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基, $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示可以被卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基、或被 $(R^9)_2N-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基)、或者表示



(式中, k 表示 2-7 的整数), X 表示氧原子或硫原子]。

[4] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中所说的通式(I)中, R^2 表示氢原子、 $-CO-R^3$ (R^3 表示可以被卤素取代的 C_{2-6} 烷基)、 $-COCR^4=C(R^4)-R^5$ (式中 R^4 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^5 表示 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、芳基或芳香族杂环)、 $-CO-C\equiv C-R^6$ (式中 R^6 表示 C_{1-8} 烷基)、或者表示芳基, Y 表示



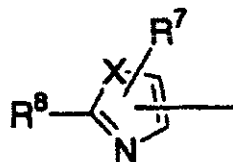
[式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 C_{5-8} 烷基、 C_{4-8} 环烷基、 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、芳基或芳香族化合物杂环基团)、 $R^{12}-CO-N(R^{11})-$ (式中 R^{11} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或芳基)、或者 $R^{13}-Z-$ (式中 R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或芳基,

Z 表示氧原子或硫原子), X 表示氧原子或硫原子]或者 $R^{15}-C(R^{14})=N-O-$ (式中, R^{14} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{15} 表示芳基或芳香族杂环)。

[5] 上記(2)或(3)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)中, $Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 7 位结合, n 为 2。

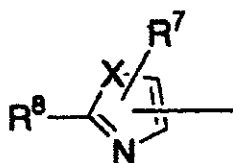
[6] 上記(4)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)中, $Y-(CH_2)_n-O-$ 与四氢异喹啉骨架的 7 位结合, n 为 2。

[7] 上記(6)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



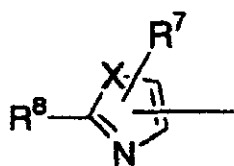
(式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或芳基)。

[8] 上記(6)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



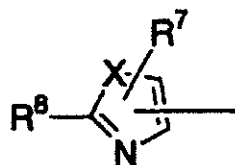
(式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{13}-Z-$ (式中 R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或芳基, Z 表示硫原子)。

[9] 上記(6)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



(式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 C_{5-8} 烷基或 C_{4-8} 环烷基)。

[10] 上記(5)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



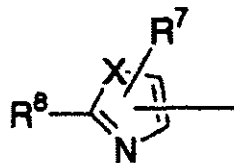
[式中, R^7 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基,

R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{3-8} 环烷基)]。

[11] 上記(7)~(10)中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 表示 $-\text{CO}-C(R^4)=C(R^4)-R^5$ (式中 R^4 表示氢原子, R^5 表示 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基)。

[12] 上記(7)~(10)中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, R^2 表示 $-\text{CO}-C\equiv C-R^6$ (式中 R^6 表示 C_{1-8} 烷基)。

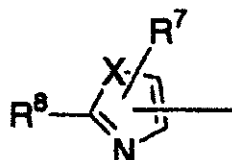
[13] 上記(6)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示



[式中, R^7 表示 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9

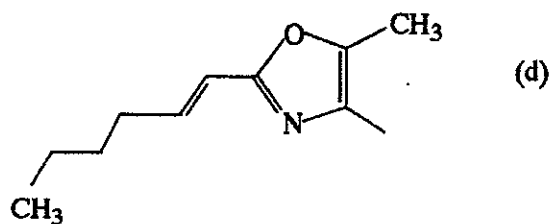
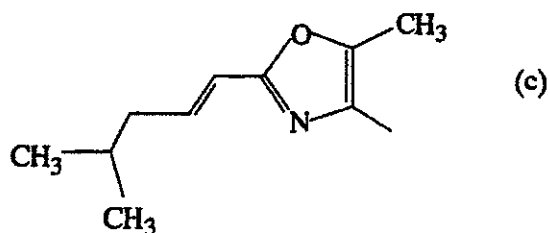
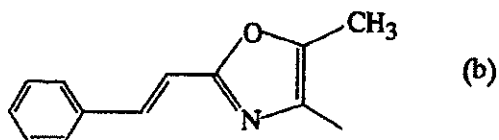
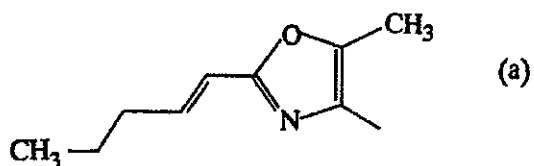
可以相同或不同,表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基), X 表示氧原子]。

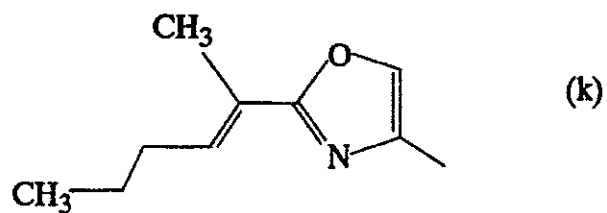
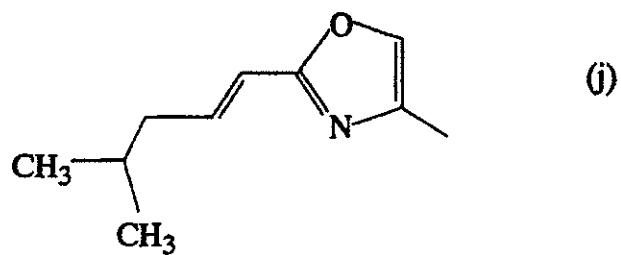
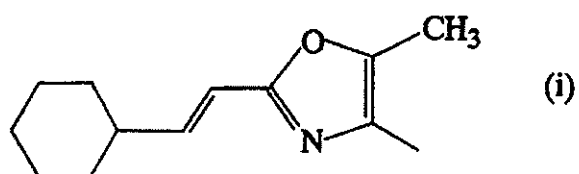
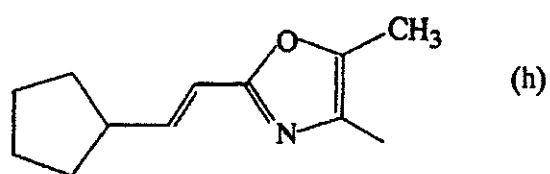
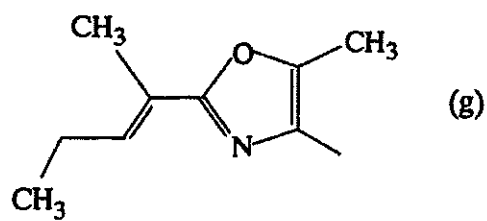
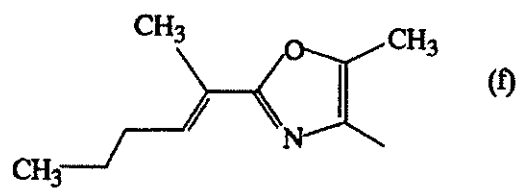
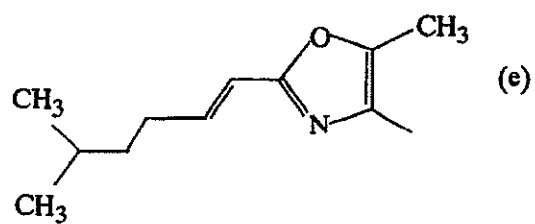
[14] 上记(6)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中在通式(I)中, Y 表示

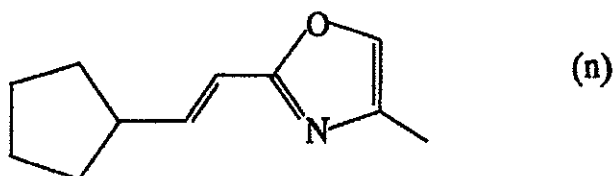
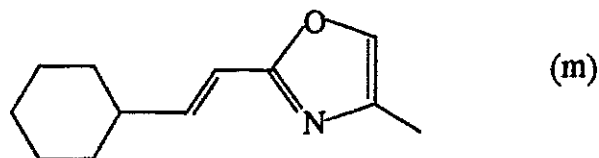
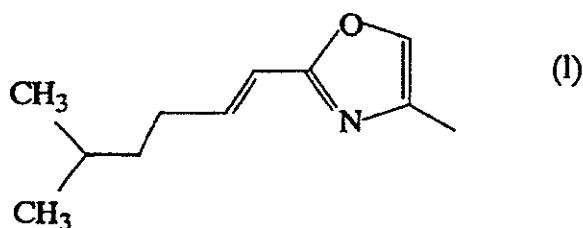


[式中, R^7 表示 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示芳基), X 表示氧原子]。

[15] 上记(4)或(5)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)中的 Y 是由以下(a)~(n)中选出的任何一种原子团。







[16] 上记(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，其中通式(I)的化合物是以下(1)~(16)中任何一种化合物：

(1) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙炔基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2) 2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙炔基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3) 2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙炔基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4) 7-[2-(5-甲基-2-苯乙炔基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5) 2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙炔基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7) 2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1,3-戊二烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-戊基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11)7-[2-(2-环戊基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12)7-[2-(2-环己基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)7-[2-(2-苯甲酰氨基噁唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-[2-(2-丁酰胺基噁唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(4-甲基-2-苯硫基噁唑-5-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(1-苯基乙叉氨基氧代)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[17] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，其中通式(I)的化合物是以下(1)~(3)中任何一种化合物：

(1)7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[18] 上記(1)に記載の新穎の雜環化合物或其藥學上容許の鹽、其中通式(I)の化合物は以下(1)~(17)中任何一种化合物:

(1) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2) 2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7) 2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8) 7-{2-[5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9) 7-{2-[2-(4,4-二甲基-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11) 2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-(1-甲基环己酰-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12) 7-{2-[2-(3,3-二甲基-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-{2-[2-(2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)7-{2-[2-(2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(17)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[19] 上记(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，其中通式(I)的化合物是以下(1)~(8)中任何一种化合物：

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[20] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)的化合物是以下(1)~(6)中任何一种化合物:

(1)7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(4,4-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环己酰基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-反式-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[21] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)的化合物是以下(1)或(2)的化合物:

(1)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[22] 上記(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐, 其中通式(I)的化合物是以下(1)或(2)的化合物:

(1)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[23] 上记(1)中记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，其中通式(I)的化合物是以下(1)~(9)中任何一种化合物：

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

[24] 一种医药组合物，其中含有上记(1)~(23)中任何一项记载的种新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐。

[25] 一种医药，其中含有从抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能

不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和治疗剂以及X症候群的预防治疗剂中选出的，上记(1)~(23)中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐。

[26]一种高血糖症、高脂血症、起因于胰岛素抗性的疾病、糖尿病、糖尿病并发症、耐糖功能不全症、动脉硬化症、肥胖症、炎症、PPAR媒介疾患的预防和治疗以及X症候群的预防和治疗方案，其中包括给患者给药医疗有效量的上记(1)~(23)中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐。

[27]上记(1)~(23)中任何一项记载的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐，在制造治疗和预防高血糖症、高脂血症、胰岛素抗性引起的疾病、糖尿病、糖尿病并发症、耐糖功能不全症、动脉硬化症、肥胖症、炎症、PPAR媒介疾患和X症候群用医药组合物的制备中的应用。

发明的详细说明

以下说明本说明书中使用的各种符号。

R^4 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{14} 中的 C_{1-4} 烷基，是1~4个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔-丁基等，优选甲基、乙基、丙基、异丙基。

R^1 、 R^{10} 和 R^{12} 中的 C_{1-6} 烷基，是1~6个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等，优选甲基、乙基、丙基、叔-丁基、丁基、异丁基、异戊基等。

R^5 、 R^6 和 R^{13} 中的 C_{1-8} 烷基，是1~8个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、

仲丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等，优选甲基、乙基、丙基、叔-丁基、丁基、戊基、己基等。

R^8 中的 C_{5-8} 烷基，是5~8个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以举出戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等，优选戊基、新戊基、己基等。

R^3 中可以被卤原子取代的 C_{2-6} 烷基中，卤原子是氟原子、氯原子、溴原子、碘原子， C_{2-6} 烷基是2~6个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以举出乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、新戊基、己基等。被卤原子取代场合下的 C_{2-6} 烷基，例如可以举出2-氟乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2-氯乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基、6,6,6-三氟己基等，其中优选2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基。

R^2 、 R^{10} 中可以被卤原子取代的 C_{1-6} 烷基中，卤原子是氟原子、氯原子、溴原子、碘原子， C_{1-6} 烷基是1~6个碳原子的直链或支链烷氧基，具体可以举出上述的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、新戊基、己基等。被卤原子取代场合下的 C_{1-6} 烷基，例如可以举出氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯代甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴代甲基、二溴甲基、三溴甲基、2-氟乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2-氯乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、3-氟代丙基、3,3-二氟丙基、3,3,3,2,2-五氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基、6,6,6-三氟己基等，其中优选3-氟代丙基、3,3-二氟丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3,2,2-五氟丙基等。

R^2 、 R^{10} 中的 C_{3-8} 环烷基，是3~8个碳原子的环烷基，例如可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等，其中优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

R^8 中的 C_{4-8} 环烷基，是4~8个碳原子的环烷基，例如可以举出环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等，其中优选环戊基、环己基。

R^5 和 R^{10} 中 C_{2-8} 链烯基，是2~8个碳原子的直链或支链链烯基，例如可以举出乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基等。优选1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基。

R^2 中 C_{2-6} 链烯基，是2~6个碳原子的直链或支链链烯基，例如可以举出乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。优选3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基。

R^2 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{15} 中的芳基，例如可以举出苯基、萘基等，优选苯基。

R^5 、 R^{10} 和 R^{15} 中的芳香族杂环，优选的可以举出至少含有一个从氧原子、氮原子和硫原子中选出的杂原子的单杂环或稠合杂环。本发明中的稠合杂环是双环系杂环，也包括两个环上都含有杂原子的情况。优选的单杂环可以举出五元或六元杂环。构成优选稠合杂环的杂环，可以举出五元或六元环的杂环。构成优选的稠合

杂环的没有杂原子的环可以举出五元或六元环。作为芳香族杂环可以举出例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基等单环杂环；吡啶基、异吡啶基、吡啶满基、异吡啶满基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、萘啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等稠合杂环，优选呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶满基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基。

R^2 和 R^{10} 中 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基，是环烷基部分有3~8个碳原子，其烷基部分有1~3个碳原子的直链或支链烷基，例如可以举出环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环庚基甲基、环辛基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环庚基乙基、环辛基乙基、环丙基丙基、环丁基丙基、环戊基丙基、环己基丙基、环庚基丙基、环辛基丙基、1-甲基环戊-1-基、1-甲基环己-1-基等，优选环丙基甲基、环丙基乙基、1-甲基环戊-1-基、1-甲基环己-1-基、环戊基甲基、环己基甲基等。

R^{10} 中的 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，是指其烷氧基部分有1~4个碳原子，其烷基部分有1~6个碳原子的直链或支链烷基，例如可以举出甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、丙氧基乙基、丁氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、丁氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、丙氧基丁基、丁氧基丁基、甲氧基戊基、乙氧基戊基、丙氧基戊基、丁氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基己基、丙氧基己基、丁氧基己基等。其中优选甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙

氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、乙氧基乙基等。

R^2 中的可以取代的芳基 C_{1-3} 烷基,是至少被一个1~3个碳原子的直链或支链烷基取代的芳基,可以举出芳基部分例如是苯基、萘基等,烷基部分是1~3个碳原子的直链或支链烷基。未被上记取代基取代的场合下,例如可以举出苄基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2-苯基乙基、2-(1-萘基乙基)、2-(2-萘基乙基)、3-苯基丙基、3-(1-萘基丙基)、3-(2-萘基丙基)、1-苯基乙基、2-丙基丙基、1-(1-萘基)乙基、1-(2-萘基)乙基、1-(1-萘基)丙基、1-(2-萘基)丙基、2-(1-萘基)丙基、2-(2-萘基)丙基等,优选的是苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基。作为所说的取代基,可以举出 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、卤原子(例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、硝基、氨基等。取代数优选1或2。

R^8 和 R^{10} 中的 C_{1-4} 烷基硫代 C_{1-6} 烷基,是指其烷硫基部分的烷基是1~4个碳原子的直链或支链烷基,而烷基部分是1~6个碳原子的直链或支链烷基。例如可以举出甲硫基甲基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、甲硫基丁基、甲硫基戊基、甲硫基己基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、乙硫基丙基、乙硫基丁基、乙硫基戊基、乙硫基己基、丙硫基甲基、丙硫基乙基、丙硫基丙基、丙硫基丁基、丙硫基戊基、丙硫基己基、异丙硫基甲基、丁硫基甲基、丁硫基乙基、丁硫基丙基、丁硫基丁基、丁硫基戊基、丁硫基己基等,优选的是甲硫基甲基、甲硫基乙基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、异丙硫基甲基、甲硫基丙基。

R^{10} 中的被 $(R^9)_2N$ -(式中 R^9 可以相同或不同,表示氢原子或 C_{1-4} 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基)取代的 C_{1-6} 烷基,是1~6个碳原子烷基的烷基部分被上记 $(R^9)_2N$ -取代的。被这种 $(R^9)_2N$ -取代的 C_{1-6} 烷基,可举出氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、氨基乙基、甲

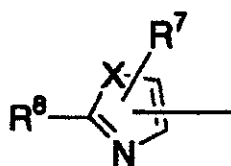
基氨基乙基、二甲基氨基乙基、氨基丙基、二甲基氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基、氨基己基、二乙基氨基甲基、二乙基氨基乙基、乙基氨基乙基等, 其中优选氨基甲基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基、氨基丙基、二甲基氨基丙基。

R^1 优选氢原子。

优选的 R^2 可以举出 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中 R^4 表示氢原子, R^5 表示 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基或芳基)、 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ (式中 R^6 表示 C_{1-8} 烷基)、 C_{2-6} 链烯基。

通式(I)中, $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 优选与四氢异喹啉骨架7位结合的。而且在 $\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 中, 优选 n 表示2。

Y 优选由下式表示的基团,



(式中各符号的定义与上记同义)。

而且更优选的 Y 可以举出上式中,

① R^7 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 而且 R^8 表示 $\text{R}^{10}-\text{C}-(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9)-$ (式中, R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 链烯基或芳基) 的情况、

② R^7 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 而且 R^8 表示 $\text{R}^{13}-\text{Z}-$ (式中, R^{13} 表示 C_{1-8} 烷基或芳基, Z 表示硫原子) 的情况、

③ R^7 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 而且 R^8 表示 R^{13} 表示 C_{5-8} 烷基或 C_{4-8} 环烷基的情况、和

④ R^7 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 而且 R^8 表示 $\text{R}^{10}-\text{C}-(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9)-$ (式

中, R^9 表示氢原子, R^{10} 表示 C_{3-8} 环烷基)的情况。

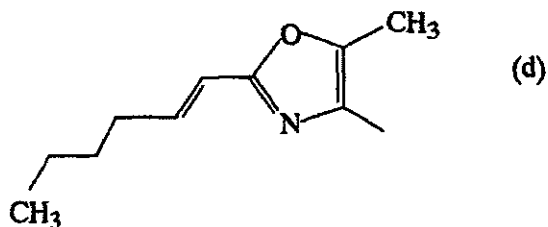
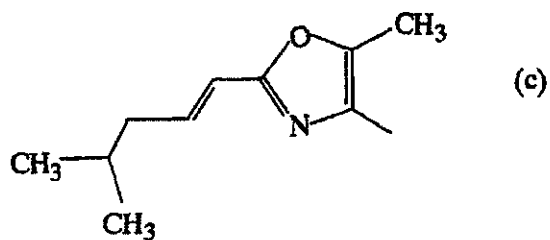
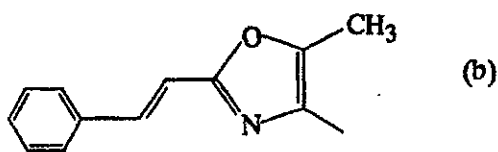
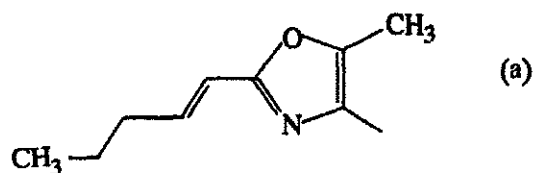
特别优选的Y, 可以举出上式中,

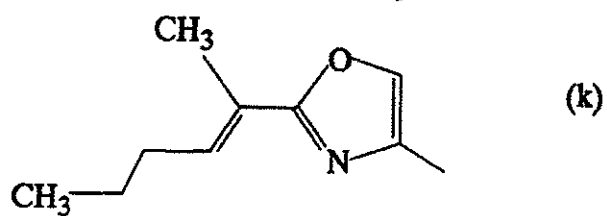
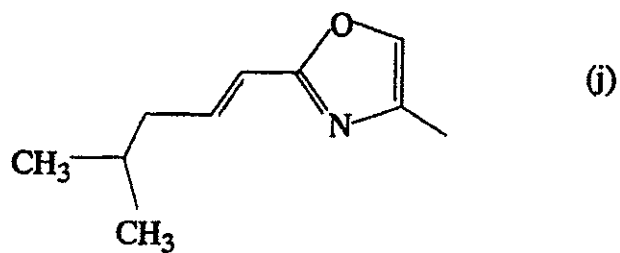
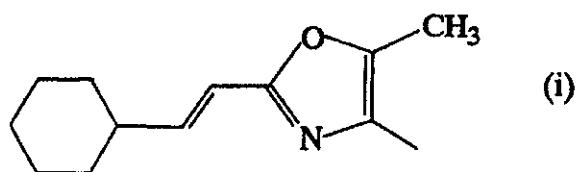
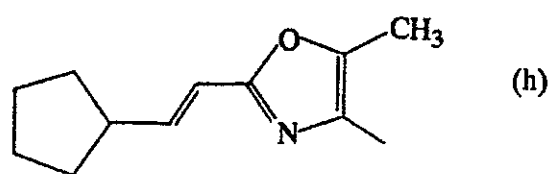
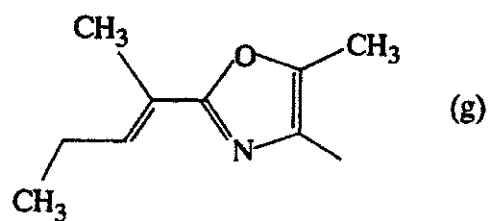
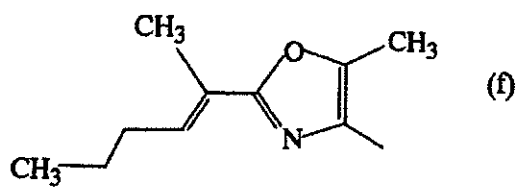
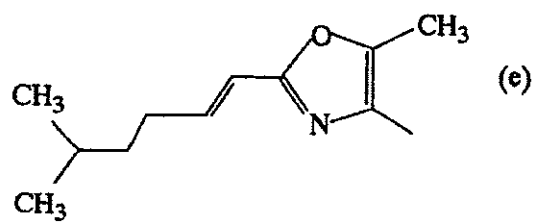
⑤ R^7 表示 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中, R^9 可以相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基), 而且X表示氧原子的情况、

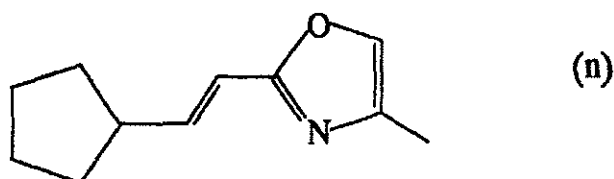
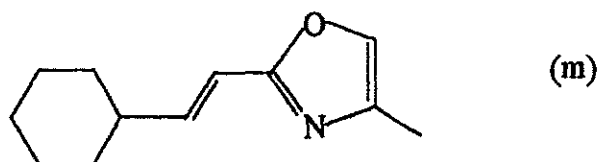
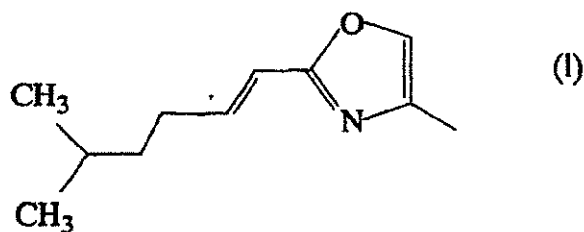
⑥ R^7 表示 C_{1-4} 烷基, R^8 表示 $R^{10}-C(R^9)=C(R^9)-$ (式中, R^9 表示氢原子, R^{10} 表示芳基), 而且X表示氧原子的情况。

而且Y中的X优选氧原子。

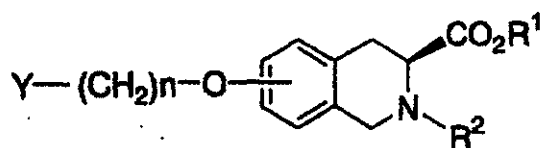
特别优选的Y可以举出从以下(a)~(n)中选出的基团。







此外，杂环化合物(I)，因1,2,3,4-四氢异噁唑环3位上的碳原子是不对称碳原子而存在立体异构体。最优选的配置是



(式中， R^1 、 R^2 、Y和n与上记同义)。

此外，通式(I)中， R^2 是 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中， R^4 和 R^5 与上记同义)、 R^8 是 $\text{R}^{10}-\text{C}-(\text{R}^9)=\text{C}(\text{R}^9)-$ (式中， R^9 和 R^{10} 与上记同义)或Y为 $\text{R}^{15}-\text{C}(\text{R}^{14})=\text{N}-\text{O}-$ (式中 R^{14} 和 R^{15} 与上记同义)的场合下，在双键部分或脂肪部分存在立体异构体(Z体和E体)，但是这两种异构体均包括在本发明中。

本发明的化合物(I)也可以形成药学上容许的盐。

化合物(I)具有碱性基团的场合下，可形成酸加成盐，而作为形成这种酸加成盐用的酸，只要能与碱性部分形成盐而且是药学上容许的酸就无特别限制。作为这种酸可以举出盐酸、硫酸、磷酸和硝酸等无机酸，以及草酸、富马酸、马来酸、枸橼酸、酒石酸、

甲磺酸、甲苯磺酸等有机酸。

而且当化合物(I)具有羧基等酸性基团的情况下,可以形成例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐)、硷土金属盐(例如钙盐、镁盐)、有机碱的盐(例如叔-丁胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、乙醇胺盐、吡啶盐等)等。

作为通式(I)的新颖的杂环化合物或其药学上容许的盐,其适用的实例可以举出以下酸及其药学上容许的盐:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)7-[2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1,3-戊二烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-戊基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11)7-[2-(2-环戊基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12)7-[2-(2-环己基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)7-[2-(2-苯甲酰氨基噻唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-[2-(2-丁酰胺基噻唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(1-苯基乙叉氨基氧代)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

上述(1)~(16)的具体实例中,从显示优良的血糖降低作用、血脂降低作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR(过氧化物酶体增殖剂应答性受体)活化作用来看,特别优选以下(1)~(3)的化合物及其药学上容许的盐。

(1)7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

而且以下(1)~(17)的化合物,也可以作为本发明的新颖的杂环

衍生物或其药学上容许的盐的适用实例举出。

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)7-{2-[5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)7-{2-[2-(4,4-二甲基-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(10)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(11)2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-(1-甲基环己酰-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(12)7-{2-[2-(3,3-二甲基-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(13)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(14)7-{2-[2-(2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(15)7-{2-[2-(2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(16)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(17)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

此外以下(1)~(8)的化合物及其药学上容许的盐,也可以作为优选的具体实例举出:

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯

-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

此外还优选以下(1)~(6)的任一化合物及其药学上容许的盐:

(1)7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(4,4-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环己酰基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-反式-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

作为优选的具体实例,还可以举出以下(1)或(2)的化合物及其药学上容许的盐:

(1)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

不仅如此,作为优选的具体实例,还可以举出以下(1)或(2)的化合物及其药学上容许的盐:

(1)2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁

唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

另外，以下(1)~(9)中任何一种化合物及其药学上容许的盐也优选：

(1)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(2)7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(3)7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(4)2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(5)2-(2-己烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(6)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

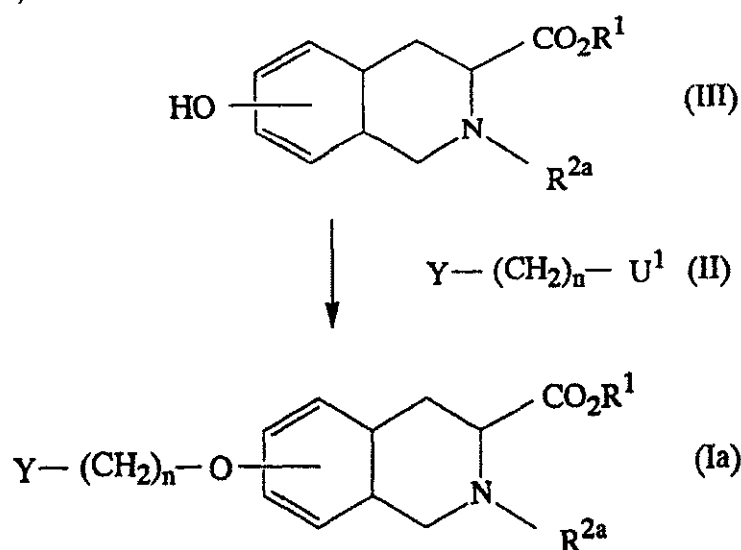
(7)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(8)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸、

(9)2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

本发明的化合物(I)及其药学上容许的盐，可以采用以下制法中任何方法制造。

(制法1)



[式中, R^1 、Y和n含义同前, R^{2a} 表示 $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中 R^3 与上记同义)、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中 R^4 和 R^5 与上记同义)、 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ (R^6 与上记同义)、芳基、可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-8} 环烷基、或者 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基, U^1 表示羟基和/或卤原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)或链烷磺酰氧基(例如甲烷磺酰氧基、乙烷磺酰氧基、丙烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等)、芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基等)离去基团。]

制法1是通过具有通式(II)的化合物(化合物(II))与具有通式(III)的化合物(化合物(III))反应, 制造具有通式(Ia)的化合物(化合物(Ia))的方法。

制法1-a: 当 U^1 是羟基的情况下, 制法1可以通过光延反应(Fieser&Fieser著《有机合成试剂》第6卷645页)等例示的那种脱水反应进行。反应通常在溶剂存在下用偶氮化合物类和膈类进行。作为偶氮化合物, 可以使用例如偶氮二羧酸二 C_{1-4} 烷基酯(例如偶

氮二羧酸二甲酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯等)、偶氮二甲酰胺(例如1,1'-偶氮双(N,N-二甲基甲酰胺)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶等)等。膦类可以使用三芳基膦(例如三苯膦等)、三(C₁₋₈烷基)膦(例如三正丁基膦、三正己基膦、三正辛基膦等)。

制法1-a中使用的溶剂,只要是不妨碍反应的溶剂就无特别限制,例如二氧六圆、乙腈、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等及其混合物。

制法1-a中化合物(II)的使用量并无特别限制,相对于1摩尔化合物(III)而言通常为1~5摩尔,优选1~3摩尔;偶氮化合物类和膦类的使用量,相对于1摩尔化合物(III)而言,通常分别为1~3摩尔,优选1~1.5摩尔。

制法1-a中反应温度和反应时间等反应条件虽然因所用的反应试剂和反应溶剂等而异,但是通常为-30~50℃,30分钟~十多小时。

制法1-b: 当U¹是卤原子或链烷磺酰氧基(例如甲烷磺酰氧基、乙烷磺酰氧基、丙烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等)、芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基等)等离去基团的场合下,制法1-b在与制法1-a同样的溶剂中在碱存在下进行。

制法1-b中使用的碱没有特别限制,例如可以举出碱金属碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾等)、金属氢化物(例如氢化钠、氢化钾、氢化钙等)等无机碱,以及碱金属醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、叔-丁醇钾等)、胺类(例如三乙胺、二异丙基乙基胺等)等有机碱。

制法1-b中化合物(II)的使用量并无特别限制,相对于1摩尔化

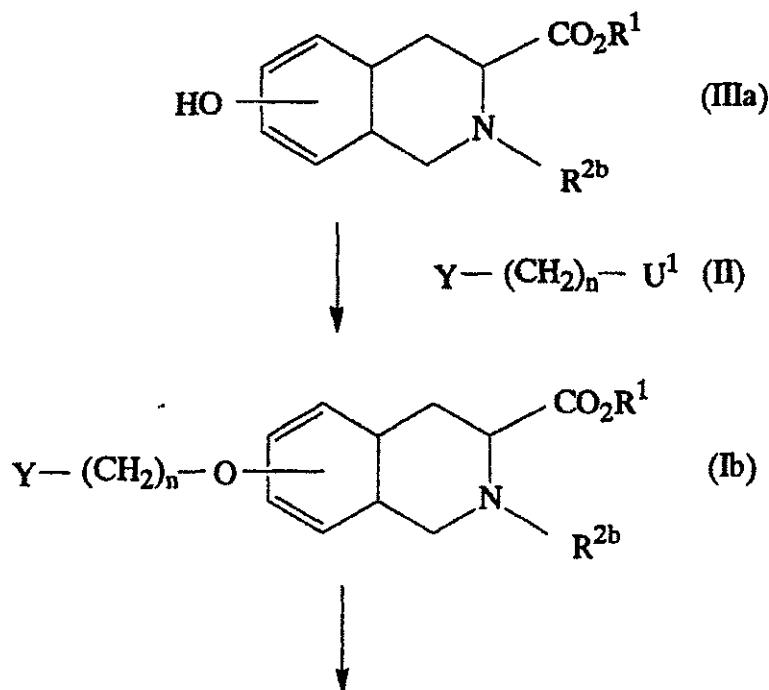
合物(III)通常为1~5摩尔, 优选1~3摩尔; 碱的用量相对于1摩尔化合物(III)通常为1~5摩尔, 优选1~3摩尔。

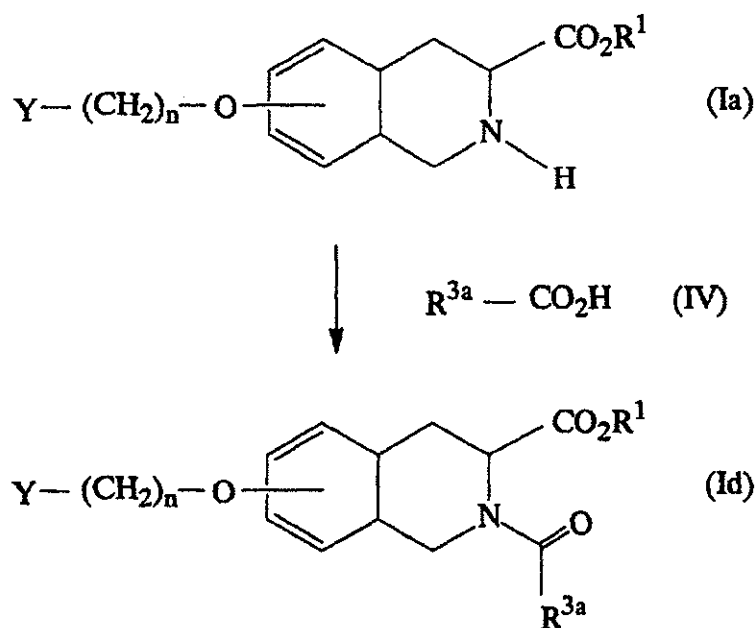
而且在制法1-b中, 在溶剂中和碱存在下也可以使用催化剂。优选的溶剂是甲苯, 作为催化剂可以举出例如四甲基溴化铵、四乙基溴化铵、四丁基溴化铵、四乙基氯化铵、四乙基氟化铵、苄基三甲基溴化铵等季胺盐或三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺等。优选四乙基氟化铵和三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺。催化剂的用量, 相对于1摩尔化合物(III)通常为0.1~1摩尔, 优选0.1~0.5摩尔。

制法1-b中的反应温度和反应时间等反应条件, 虽然因所用的反应试剂和反应溶剂等而异, 但是通常为-30~150℃, 30分钟~十多小时。

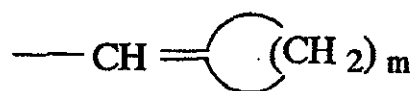
制法1-a和制法1-b中, 化合物(III)中 R^1 优选为 C_{1-6} 烷基, 这种场合下虽然可以得到 R^1 是 C_{1-6} 烷基的化合物(Ia), 但是可以通过本身公知的方法水解, 能够导入 R^1 是氢原子的化合物(Ia)。

(制法2)





[式中, R^1 、 Y 、 n 和 U^1 含义同前, R^{2b} 表示氨基保护基, R^{3a} 表示可以被卤素取代的 C_{2-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中 R^4 和 R^5 与上记同义)、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ (R^6 与上记同义)或者



(式中, m 表示2-7的整数)]。

R^{2b} 中的氨基保护基, 例如可以举出甲酰基、一氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、二苯基甲基氧代羰基、甲氧基甲基羰基、甲氧基甲基氧代羰基、三甲基甲硅烷基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-甲基磺酰基乙基氧代羰基、叔-丁氧羰基(以下也叫作Boc)和三苯甲基等。

制法2是, 利用本身公知的方法使具有通式(Ib)的化合物(化合物(Ib))的氨基保护基离去, 得到具有通式(Ic)的化合物(化合物(Ic)), 使具有通式(IV)的化合物(化合物(IV))与化合物(Ic)反应, 制

造具有通式(Id)的化合物(化合物(Id))的方法。其中化合物(Ib)可以采用与制法1中的化合物(II)与化合物(III)反应同样的反应方式和反应条件,使化合物(II)与化合物(IIIa)反应的方法制造。

制法2中,化合物(IV)不仅可以以游离酸的形态,而且还可以以盐(例如钠盐、钾盐、钙盐、三乙胺盐、吡啶盐等的盐)和反应性衍生物(例如酰氯、酰溴等酰卤,酸酐,二烷基磷酸等取代的磷酸,与单乙基碳酸等烷基碳酸等的混合酸酐,本身是与咪唑等酰胺的活性酰胺,氨基甲基酯、4-硝基苯基酯等酯类)的形态等供给该反应。

而且在制法2中,以游离酸或盐的形态使用化合物(IV)的场合下,优选在缩合剂存在下进行反应。作为缩合剂,例如可以使用N,N'-二环己基碳化二亚胺、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺、N-环己基-N'-吗啉子基乙基碳化二亚胺、N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳化二亚胺等碳化二亚胺化合物,N,N'-羰基二咪唑、N,N'-噻唑基二咪唑等アゾリイド化合物等脱水剂等。使用这些缩合剂的场合下,据认为反应经过化合物(IV)的活性衍生物进行反应。

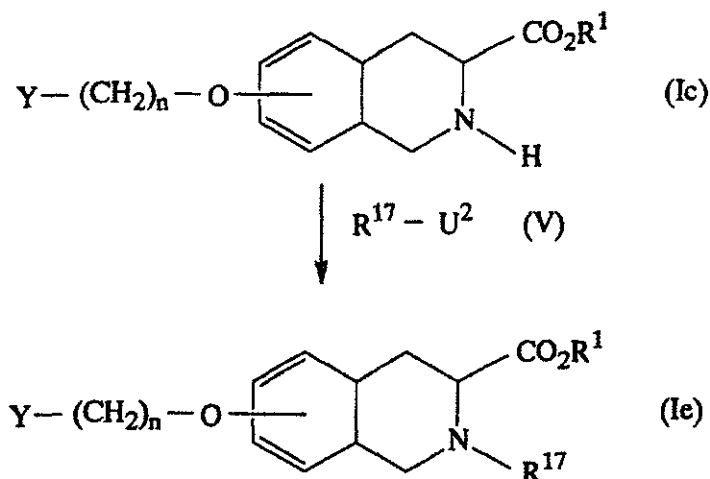
制法2中,化合物(Ic)与化合物(IV)的反应,通常在惰性溶剂中进行。作为惰性溶剂,可以具体举出丙酮、二氧六环、乙腈、氯仿、苯、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、醋酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、吡啶、水等或其混合物。而且也能使用三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、碳酸钾等碱。使用这种碱的场合下,相对于1摩尔化合物(Ic)通常可以使用1~5摩尔,优选1~3摩尔碱。

制法2中化合物(IV)的用量,相对于1摩尔化合物(Ic)通常为1~5摩尔,优选1~3摩尔。

制法2的化合物(Ic)与化合物(IV)反应中的反应温度和反应时

间等反应条件，因所用的反应试剂和反应溶剂等而异，但是通常为-30~150℃，30分钟~十多小时。

(制法3)



[式中， R^1 、 Y 和 n 含义同前， R^{17} 表示可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基、和可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基， U^2 表示卤原子、或者甲烷磺酰氧基、乙烷磺酰氧基、丙烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等链烷磺酰氧基，苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基等芳基磺酰氧基等离去基团。]

制法3是使具有通式(V)的化合物(化合物(V))与化合物(Ic)反应，制造具有通式(Ie)的化合物(化合物(Ie))的方法。

使化合物(V)与化合物(Ic)反应，制造化合物(Ie)的反应，在不妨碍反应的溶剂中，例如在二氧六圈、乙腈、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等及其混合物中，在碱存在下进行。

化合物(Ic)与化合物(V)的使用比例没有特别限制，相对于1摩尔化合物(Ic)而言优选1-5摩尔，更优选1-3摩尔的化合物(V)。

可以在本反应中使用的碱并无特别限制，例如可以举出碳酸

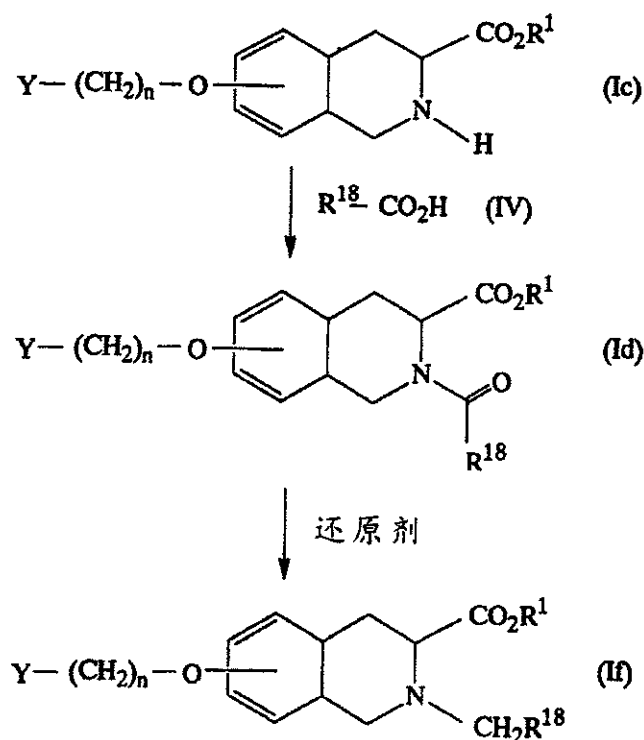
钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸氢钾等碱金属碳酸盐，氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物等无机碱，以及甲醇钠、乙醇钠、叔-丁醇钾等碱金属醇盐，氯化钠、氯化钾、氯化钙等金属氯化物或三乙胺、二异丙基乙基胺等有机碱。

化合物(Ic)与碱的使用摩尔比，没有特别限制，相对于1摩尔化合物(Ic)而言优选1~5摩尔，更优选1~3摩尔的碱。

反应温度和反应时间等反应条件，因所用的反应试剂和反应溶剂等而异，但是通常为-30~150℃，30分钟~十多小时。

本制法中，化合物(Ic)的 R^1 优选为烷基，这种场合下可以得到 R^1 是烷基化合物(Ie)，但是通过本身公知的方法水解，也能导出 R^1 是氢原子的化合物(Ie)。

(制法4)



[式中, R^1 、Y和n含义同前, R^{18} 式: $-\text{CH}_2R^{18}$ 表示可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基和可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基。]

制法4是, 利用适当还原剂将化合物(Ic)与化合物(IV)反应得到的化合物(Id)还原, 制造化合物(If)的方法。

R^{18} 中的“可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基”、“ C_{3-8} 环烷基”、“ C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基”和“可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基”的定义, 与 R^2 中的这些基团的定义相同。

制法4中, 使化合物(Ic)与化合物(IV)反应得到化合物(Id)的反应, 可以在与制法2中的化合物(Ic)与化合物(IV)反应同样的反应方式和反应条件下进行。

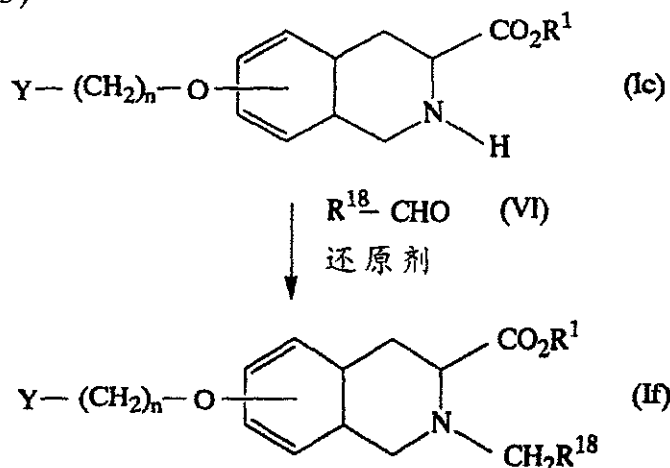
制法4中, 使化合物(Id)与还原剂反应, 得到化合物(If)的反应用溶剂, 只要是不妨碍反应的溶剂就无特别限制, 例如可以举出水、甲醇、乙醇、二氧六圆、乙腈、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等及其混合物。

可以在本反应中使用的还原剂没有特别限制, 可以举出氢化锂铝、氟基硼氢化钠和硼氢化钠等金属络合物或硼烷。

化合物(Id)与还原剂的使用摩尔比没有特别限制, 相对于1摩尔化合物(Id)优选使用1-5摩尔, 更优选使用1-3摩尔还原剂。

反应温度和反应时间等反应条件, 因所用的反应试剂和反应溶剂等而异, 但是通常为 $-30\sim 150^\circ\text{C}$, 30分钟~十多小时。

(制法5)

(式中, R^1 、 Y 、 n 和 R^{18} 与上记含义相同。)

制法5是在适当的还原剂存在下使化合物(VI)与化合物(Ic)反应制造化合物(If)的方法。

制法5中, 使化合物(Ic)与化合物(VI)反应, 得到化合物(If)的反应, 可以在不妨碍反应的溶剂中, 例如水、甲醇、乙醇、二氧六圆、乙腈、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、醋酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等及其混合物中, 在适当还原剂存在下使之缩合的方式进行。

可以本反应中使用的还原剂并无特别限制, 例如可以举出氢化锂铝、氨基硼氢化钠和硼氢化钠等金属络合物或硼烷。

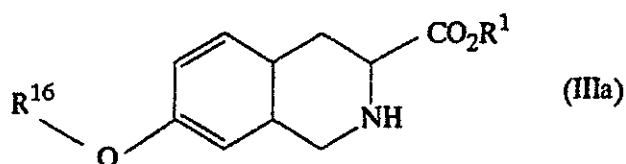
化合物(Ic)与化合物(VI)的使用摩尔比没有特别限制, 相对于1摩尔化合物(Ic)优选使用1~5摩尔化合物(VI), 更优选使用1~3摩尔化合物(VI)。

化合物(Ic)与还原剂的使用摩尔比没有特别限制, 相对于1摩尔化合物(Ic)优选使用1~5摩尔, 更优选使用1~3摩尔还原剂。

反应温度和反应时间等反应条件, 因所用的反应试剂和反应

溶剂等而异,但是通常为-30~150°C,30分钟~十多小时。

此外,制法1中使用的化合物(III),当通式(III)中 R^{2a} 为 $-\text{CO}-R^3$ (式中 R^3 与上记同义)、 $-\text{CO}-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)-\text{R}^5$ (式中 R^4 和 R^5 与上记同义)、 $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^6$ (式中 R^6 与上记同义)、可以被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-3} 烷基和可以被取代的芳基 C_{1-3} 烷基的情况下,可以以具有通式(IIIa)的化合物(化合物(IIIa))为原料,



(式中, R^1 与上记同义, R^{16} 表示氢原子或羟基保护基),与制法2中的化合物(Ic)与化合物(IV)的反应、制法3中化合物(Ic)与化合物(V)的反应或制法4中从化合物(Ic)得到化合物(If)的反应同样的反应方式和反应条件下可进行制法1的反应。

而且通式(III)中当 R^{2a} 为氨基保护基的场合下,利用本身已知的方法导入氨基保护基后,能够制造 R^{2a} 为氨基保护基的化合物(III)。

可以在本制造方法中使用的氨基保护基,例如可以举出甲基醚、异丙基醚、叔-丁基醚、苄基醚、烯丙基醚、甲氧基甲基醚、四氢吡咯基醚、对溴代苯甲酰基甲基醚、三甲基甲硅烷基醚等醚类和乙酰类,甲酰基、乙酰基、一氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄酰基、甲磺酰基、苯磺酰基、对甲苯磺酰基等酯类。

化合物(III)的制造中,化合物(IIIa)的 R^{16} 优选为羟基保护基的

情况。羟基保护基能够采用本身已知的方法离去，容易制成化合物(III)。

上記制法1-5中得到的杂环化合物(I)，可以用常法分离，必要时可以用常法，例如重结晶法、分取用色谱法、柱色谱法等精制。

杂环化合物(I)可以用本身已知的方法制成其药学上容许的盐。

含有本发明的杂环化合物(I)或其药学上容许的盐组成的医药组合物中，可以配入添加剂等。所说的添加剂，例如可以举出赋形剂(例如淀粉、乳糖、砂糖、碳酸钙、磷酸钙等)、结合剂(例如淀粉、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、结晶纤维素等)、润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石等)、崩解剂(例如羧甲基纤维素钙、滑石等)等。

混合上記诸成分后，按照本身公知的手段将混合物制成例如胶囊剂、锭剂、细粒剂、颗粒剂、无水糖浆等口服制剂，或者注射剂、栓剂等非经口用制剂。

杂环化合物(I)或其药学上容许的盐的给药量，因给药对象、症状和其他因素而异，就糖尿病、糖尿病合并症或高脂血症患者而言，成人经口给药的情况下，可以一日1~3次，每次给药1~500毫克。

本发明的杂环化合物(I)或其药学上容许的盐，对于哺乳动物(人、马、牛、狗、猫、大白鼠、小鼠、仓鼠等)来说，显示出优良的降低血糖作用、降低血脂作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR活化作用，可以用作抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和

治疗剂以及X症侯群的预防和治疗剂。也就是说,本发明的杂环化合物(I)或其药学上容许的盐,可以用于预防和治疗糖尿病、糖尿病并发症、高脂血症、动脉硬化症、高血糖症、胰岛素抗性耐糖功能不全引起的疾病、胰岛素抗性引起的疾病、肥胖症、炎症、PPAR媒介疾患和X症侯群。

以下列举实施例和参考例详细说明本发明,但是本发明并不受这些实例的丝毫限制。

实施例

实施例1

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸钠盐

(1)将500毫克2-(2-庚烯酰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯和650毫克2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯溶解在15毫升甲苯中,加入650毫克碳酸钾和100毫克四乙基氟化铵水合物,在80℃下搅拌10小时。向反应液中加入50毫升乙酸乙酯,接着相继用30毫升水和30毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了620毫克2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (6H, br-t), 1.15-1.75 (6H, m), 2.00-2.45 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.50-5.70 (3H, m), 6.18 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.35-7.20 (5H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

(2)将200毫克上记(1)中得到的化合物溶解在四氢呋喃-甲醇混合液(3:1)5毫升的混液中,加入1.2毫升1M氢氧化锂水溶液,50℃下搅拌30分钟。用10%枸橼酸水制成酸性,减压浓缩溶液。用20毫升乙酸乙酯萃取析出的树胶状物质,乙酸乙酯层用10毫升饱和食盐水洗涤、干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了170毫克2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。将其溶解在2毫升甲醇中后,加入0.62毫升0.586M的氢氧化钠甲醇溶液,减压蒸馏除去甲醇。得到的残渣溶解在1毫升水中后,冷冻干燥,得到了170毫克标题化合物。

IR ν (KBr) cm^{-1} ; 1653, 1595, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.89 (6H, br-t), 1.10-1.75 (6H, m), 1.90-2.20 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.79 (2H, br-t), 3.00-3.30 (2H, br), 4.07 (2H, br-t), 4.20-5.15 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 6.30-6.80 (5H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

实施例2

2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

(1)将0.5克2-叔-丁氧羰基-7-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯和0.67克2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯溶解在5毫升甲苯中,加入0.68克碳酸钾和0.12克四乙基氟化铵水合物,80℃下搅拌18小时。向反应液中加入20毫升乙酸乙酯,接着相继用20毫升水和20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了0.57克2-叔-丁氧羰基-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1746, 1698, 1615, 1533, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.80 (11H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-4.90 (2H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J=16.1, 6.8\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2)将0.55克上记(1)中得到的化合物溶解在3毫升羧酸中,冰冷下加入0.39毫升8.78M的氯化氢2-丙醇溶液,室温下搅拌30分钟。向反应液中加入20毫升乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水中和后,分离两层。得到的乙酸乙酯层用10毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了0.39克7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1743, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 2.00-2.40 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.50-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.60-3.90 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (1H, m), 6.54 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

(3)将0.36克上记(2)中得到的化合物溶解在5毫升二氯甲烷中,加入0.13克山梨酰氯和0.17毫升三乙胺,室温下搅拌30分钟。加入30毫升乙酸乙酯,依次用15毫升10%枸橼酸水、15毫升饱和食盐水洗涤、干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了0.4克2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1740, 1655, 1628, 1605, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.85 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.00-2.40 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.50-5.65 (3H, m), 6.00-6.90 (7H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m).

(4)将0.37克上记(3)中得到的化合物溶解在9.4毫升四氢呋喃-甲醇(3:1)混合液中, 加入2.35毫升1M氢氧化锂水溶液, 50°C 下搅拌30分钟。用10%枸橼酸水制成酸性, 减压浓缩溶液。用50毫升乙酸乙酯萃取析出的树脂状物质, 乙酸乙酯层用30毫升饱和食盐水洗涤、干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后, 得到了0.28克标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1728, 1651, 1616, 1531, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.92 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.75 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.14 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.65 (2H, br-t), 2.80-3.50 (2H, m), 3.95 (2H, br-t), 4.60-5.10 (3H, m), 5.40-5.65 (1H, m), 6.00-6.80 (5H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m), 9.80-10.50 (1H, br).

实施例3

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

将210毫克实施例2(2)的化合物溶解在2.1毫升二氯甲烷中, 加入105毫克2-庚酸和160毫克1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙醇)碳化二亚胺盐酸盐, 室温下搅拌1小时。加入30毫升乙酸乙酯, 先后用15毫升10%枸橼酸水、15毫升饱和食盐水洗涤、干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,

得到了200毫克2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ 数据与实施例1(1)的化合物一致。

按照实施例1~3合成了实施例4~15的化合物。

实施例4

2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2237, 1717, 1684, 1616, 1576, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.85-1.20 (6H, m), 1.25-1.90 (4H, m), 2.00-2.50 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-3.50 (4H, m), 3.80-4.10 (2H, m), 4.35-5.20 (2H, m), 5.30-5.65 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) 6.45-6.85 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.80-9.40 (1H, br).

实施例5

2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1729, 1652, 1615, 1575.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.83 (3H, br-d), 2.28 (3H, s), 2.82 (2H, br-t), 2.90-3.50 (2H, m), 4.03 (2H, br-t), 4.60-5.10 (3H, m), 5.40-5.65 (1H, m), 6.00-6.80 (5H, m), 6.84 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.65 (7H, m), 9.40-10.20 (1H, br).

实施例6

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1740, 1653, 1612, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.70-1.00 (3H, br), 1.10-1.75 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, br), 2.29 (3H, s), 2.60-3.40 (4H, m), 3.75-4.20 (2H, m), 4.55-5.10 (2H, m), 5.40-5.70 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.55-7.25 (5H, m), 7.30-7.70 (6H, m), 8.00-8.80 (1H, br).

实施例7

2-(2-己炔酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2235, 1734, 1630, 1580, 1528, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.96, 1.04 (3H, t, t, $J=6.7\text{Hz}$), 1.35-1.80 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.70-3.50 (4H, m), 3.80-4.15 (2H, m), 4.55-5.20 (2H, m), 5.30-5.60 (2H, m), 6.45-6.70 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.25-7.65 (6H, m), 7.90-8.60 (1H, br).

实施例8

7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-2-五氟丙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1680, 1647, 1614, 1578, 1531, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm); 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10-3.30 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 6.50-6.90 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.90-7.25 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m).

实施例9

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1657, 1614, 1585, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.05 (3H, br), 1.10-1.75 (4H, br), 2.00-2.50 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-3.40 (4H, m), 3.90-4.30 (2H, m), 4.50-5.10 (2H, m), 5.35-5.70 (1H, m), 6.10-7.70 (13H, m).

实施例10

2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-(1,3-戊二烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1730, 1648, 1616, 1456, 1377, 990.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 1.83 (6H, br-s), 2.27 (3H, s), 2.6-3.4 (4H, m), 4.12 (2H, br-t), 4.2-5.0 (2H, m), 5.18 (1H, br-t), 5.9-7.4 (11H, m).

实施例11

2-(2,4-己二烯酰基)-7-[2-(5-甲基-2-戊基噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1728, 1653, 1616, 1574, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (3H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.10-1.40 (4H, m), 1.45-1.80 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.73 (2H, br-t), 3.93 (2H, br-t), 4.40-5.10 (3H, m), 5.45-5.70 (1H, m), 6.10-6.80 (5H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.50 (1H, m), 9.10-10.00 (1H, br).

实施例12

7-[2-(2-环戊基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1733, 1652, 1615, 1568.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.0-2.0 (11H, m), 2.20 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.8-3.4 (3H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.6-5.0 (2H, m), 5.54 (1H, br-t), 6.0-6.8 (5H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.1-7.6 (1H, m), 8.8-9.6 (1H, br).

实施例13

7-[2-(2-环己基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1733, 1652, 1616, 1456, 1377, 1260, 999.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 1.0-2.0 (13H, m), 2.20 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.8-3.4 (3H, m), 4.09 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.2-5.0 (2H, m), 5.17 (1H, br-t), 5.9-7.3 (7H, m).

实施例14

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(1-苯基乙氧基氧代)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1716, 1651, 1574, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.05 (3H, m), 1.10-1.70 (4H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.40-5.10 (4H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 6.15-7.15 (6H, m), 7.25-7.50 (3H, m), 7.60-7.80 (2H, m).

实施例15

2-(2-庚烯酰基)-7-[2-(4-甲基-2-苯硫基噁唑-5-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1726, 1612, 1582, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.70-1.10 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.90-3.60 (5H, m), 4.04 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.35-4.95 (2H, m), 5.00-5.30 (1H, m), 6.35-6.90 (4H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35-7.70 (5H, m).

实施例16

7-[2-(2-苯甲酰氨基噁唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

(1)将2.43克2-(2-氨基噁唑-5-基)乙基甲烷磺酸酯和2.17克2-叔-丁氧羰基-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯溶解在50毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入5.20克碳酸铯,55℃下搅拌15小时。向反应液中加入200毫升水,用100毫升乙酸乙酯萃取三次。乙酸乙酯用100毫升水洗涤两次,用100毫升饱和食盐水洗涤、干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了2.20克7-(2-氨基噁唑-5-基)乙氧基-2-叔-丁氧羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.46, 1.51 (9H, s, s), 2.80-3.30 (4H, m), 3.61 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-4.90 (4H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 6.55-6.90 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2)将500毫克上记(1)中得到的化合物溶解在5.0毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入0.25毫升三乙胺和0.16毫升苯甲酰氯,55℃下搅拌15小时。向反应液中加入20毫升水,用10毫升乙酸乙酯萃取三次。乙酸乙酯层用20毫升水洗涤两次,然后用20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了535毫克7-(2-苯甲酰氨基噁唑-5-基)乙氧基-2-叔-丁氧羰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

$\text{IR } \nu$ (nujol) cm^{-1} ; 1746, 1684, 1605, 1582, 1555, 1535, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.46, 1.51 (9H, s, s), 2.90-3.30 (5H, m), 3.61 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.20-4.90 (2H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 6.55-6.90 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.70 (3H, m), 7.90-8.20 (2H, m).

(3)将535毫克上记(2)得到的化合物溶解在2.0毫升羧酸中,冰冷下加入0.30毫升8.78M氯化氢2-丙醇溶液,同温下搅拌15分钟。反应液用饱和碳酸氢钠水中和后,用30毫升氯仿萃取。干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去氯仿,得到了401毫克7-(2-苯甲酰基氨基噻唑-5-基)乙氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3161, 1744, 1659, 1603, 1582, 1558, 1535, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.90-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.60-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.30 (4H, m), 6.58 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 6.95-7.10 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(4)将400毫克上记(3)中得到的化合物溶解在5.0毫升二氯甲烷中,冰冷下加入0.19毫升2-庚烯酸和265毫克1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐,室温下搅拌1小时。依次用10毫升10%枸橼酸水和30毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了495毫克7-(2-苯甲酰氨基噻唑-5-基)乙氧基-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3165, 1740, 1661, 1616, 1558, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.80-1.10 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 2.00-2.50 (2H, m), 3.00-3.45 (4H, m), 3.60 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.50-5.00 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.65-7.20 (4H, m), 7.35-7.70 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(5)将490毫克上记(4)中得到的化合物溶解在20毫升四氢呋喃-甲醇(3:1)混合液中,加入3.0毫升1M氢氧化锂水溶液,50℃下搅

拌30分钟。用10%枸橼酸水制成酸性，减压蒸馏除去溶剂。过滤析出的结晶，得到了342毫克标题化合物。

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1734, 1655, 1603, 1560, 1541, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.80-1.10 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 2.00-2.50 (2H, m), 2.80-3.40 (4H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.50-5.05 (2H, m), 5.50-5.80 (1H, m), 6.05-7.20 (6H, m), 7.30-7.70 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m), 9.60-11.20 (1H, br).

按照实施例16合成了实施例17的化合物。

实施例17

7-[2-(2-丁酰胺基噻唑-5-基)乙氧基]-2-(2-庚烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3172, 1734, 1692, 1655, 1612, 1562, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.90 (6H, m), 2.10-2.60 (2H, m), 2.80-3.50 (4H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 4.40-5.10 (2H, m), 5.55-5.80 (1H, m), 6.10-7.30 (6H, m), 9.60-11.20 (2H, br).

实施例18

7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3RS)-羧酸甲酯

(1)将1.0克2-叔-丁氧羰基-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯和1.4克2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噻唑-4-基]乙基甲磺酸酯溶解在30毫升甲苯中，加入1.35克碳酸钾和0.2克四乙基氟化铵水合物，在80°C下搅拌13小时。向反应液中加入50毫升乙酸乙酯，依次用50毫升水和30毫升饱和食盐水洗涤，干燥(用硫酸钠)后，减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制

后, 得到了1.6克2-叔-丁氧羰基-7-[2-(5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2928, 2872, 1746, 1701, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94(6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.46, 1.50 (9H, s, s), 1.50-2.00 (1H, m), 2.11(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.45-5.25 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.45-6.80 (3H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

(2)将1.6克上记(1)中得到的化合物溶解在8毫升甲酸中, 冰冷下加入1.1毫升8.78M氯化氢2-丙醇溶液, 室温下搅拌15分钟。反应液中加入乙酸乙酯和水各50毫升, 用碳酸氢钠中和后分离两层。得到的乙酸乙酯层用30毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经硅胶柱色谱精制后, 得到了1.17克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3344, 2955, 2926, 2870, 1738, 1661, 1641, 1612, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.50-1.95 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.12 (1H, br-s), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (2H, m), 3.55-3.90 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

实施例19

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

(1)将实施例18中得到的1.15克化合物溶解在20毫升二氯甲烷

中, 加入0.45克山梨酰氯和0.6毫升三乙胺, 室温下搅拌15分钟。加入30毫升二氯甲烷, 加入水和饱和食盐水各30毫升洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣经硅胶柱色谱精制后, 得到了1.36克2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1740, 1655, 1628, 1533, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-1.95 (4H, m), 2.11 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50-5.15 (2H, m), 5.40-5.70 (1H, m), 6.00-6.90 (7H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15-7.55 (1H, m).

(2)将上记(1)中得到的1.36克化合物溶解在16毫升四氢呋喃-甲醇混合液(3:1)中, 加入8.3毫升1M氢氧化锂水溶液, 室温下搅拌30分钟。用10%枸橼酸水制成酸性, 减压浓缩溶液。用50毫升乙酸乙酯萃取析出的树脂状物质, 乙酸乙酯层用30毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)。减压蒸馏除去乙酸乙酯, 得到了1.26克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2959, 2930, 2872, 1738, 1651, 1620, 1583, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.92 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.45-2.00 (1H, m), 1.84 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.09 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.95-3.40 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.30-5.65 (3H, m), 5.95-7.55 (9H, m).

实施例20

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

将实施例19中得到的1.25克化合物溶解在7.0毫升甲醇中，滴加0.55毫升叔-丁胺后，加入70毫升二异丁基醚，室温下搅拌30分钟。过滤析出的结晶后，得到了1.15克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2741, 2633, 2544, 1653, 1628, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30-5.25 (3H, m), 6.00-7.50 (12H, m).

实施例21

7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

(1)将2.93克2-叔-丁氧羰基-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯和4.29克2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯溶解在90毫升甲苯中，加入3.95克碳酸钾和0.75克四乙基氯化铵水合物，在90℃下搅拌16小时。向反应液中加入30毫升乙酸乙酯，依次用50毫升水和50毫升饱和食盐水洗涤，干燥(用硫酸钠)后，减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后，得到了3.9克2-叔-丁氧羰基-7-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]噁唑-4-基乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3RS)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2955, 2970, 1742, 1699, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.20-2.00 (17H, m), 2.27 (3H, s), 2.34-2.74 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.99-3.20 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.24-5.20 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=16.1, 7.5\text{ Hz}$), 6.53-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

(2)将3.89克上记(1)中得到的化合物溶解在9.7毫升甲酸中,冰冷下加入2.28毫升10M溶液,室温下搅拌35分钟。冰冷下将反应液注入200毫升二异丙基醚-己烷(1:1)混合液中,倾泻分离生成的油状物质。将得到的油状物质溶解在100毫升乙酸乙酯中,加入100毫升水,用碳酸氢钠中和后分离两层。乙酸乙酯层依次各用50毫升水和50毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到了3.07克标题化合物。

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3344, 2951, 2870, 2777, 2740, 1659, 1643, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.20-1.97 (8H, m), 1.99 (1H, s), 2.27 (3H, s), 2.30-2.77 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.80-3.10 (2H, m), 3.60-3.83 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.95-4.34 (4H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.41-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

实施例22

7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

(1)将3.05克由实施例21得到的化合物溶解在30毫升二氯乙烷中,冰冷下加入1.12克山梨酰氯和1.35毫升三乙胺,同温下搅拌20分钟。用10%枸橼酸水和饱和食盐水各20毫升洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了2.49克7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3464, 2953, 2870, 1740, 1657, 1628, 1605, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.20-1.97 (8H, m), 1.85 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.40-2.75 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.00-3.22 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.36-5.00 (2H, m), 5.40-5.60 (1H, m), 6.07-6.80 (5H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=16.1, 7.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.13-7.50 (1H, m).

(2)将2.48克上记(1)中得到的化合物溶解在60毫升四氢呋喃-甲醇(3:1)混合液中, 加入14.7毫升1M氢氧化锂水溶液, 室温下搅拌50分钟。用6M盐酸调节成酸性, 减压浓缩溶液。用30毫升乙酸乙酯萃取析出的树胶状物质, 用30毫升饱和食盐水洗涤乙酸乙酯层, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去乙酸乙酯。将得到的残渣溶解在2.4毫升甲醇中, 滴下1.0毫升叔-丁胺后, 加入30毫升二异丙基醚, 冰冷下搅拌20分钟。过滤析出的晶体, 得到了2.41克标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2731, 2631, 2544, 1653, 1626, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.99 (9H, s), 1.20-2.05 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.38-2.73 (1H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.26-5.20 (3H, m), 5.86-7.38 (12H, m).

实施例23

2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2955, 2928, 2872, 1740, 1661, 1622, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-2.15 (3H, m), 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.20-2.00 (5H, m), 2.20-2.45 (2H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.325 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.60 (3H, m), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.35-7.20 (6H, m).

实施例24

2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1661, 1616, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-2.20 (3H, m), 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02 (9H, s), 1.20-1.60 (4H, m), 1.60-1.95 (1H, m), 1.95-2.30 (2H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.20 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.10-7.20 (9H, m).

实施例25

7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3346, 2955, 2928, 2872, 1742, 1661, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.72-1.06 (3H, m), 1.06-1.65 (4H, m), 1.96-2.40 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-3.02 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.57-3.74 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.91-4.10 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.39-6.79 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$).

实施例26

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3468, 3020, 2957, 2930, 2872, 1740, 1657, 1629, 1605, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.75-1.07 (3H, m), 1.20-1.60 (4H, m), 1.85 (3H, d, $J=5.0$ Hz), 2.08-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.35-5.10 (2H, m), 5.52 (1H, br-t), 5.96-6.84 (7H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15-7.50 (1H, m).

实施例27

2-(2, 4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 2745, 2637, 2548, 2220, 1651, 1626, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.75-1.16 (3H, m), 0.98 (9H, s), 1.20-1.60 (4H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 2.07-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.88-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-7.40 (12H, m).

实施例28

7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3346, 2953, 2926, 2870, 2849, 1742, 1641, 1612, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm); 0.90 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 1.15-1.73 (3H, m), 1.86 (1H, br-s), 2.04-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.90-3.06 (2H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.90-4.10 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 6.17

(1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.39-6.81 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

实施例29

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3462, 2955, 2928, 2870, 1740, 1653, 1630, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.14-1.72 (3H, m), 1.86 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.05-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.39-5.20 (2H, m), 5.42-5.65 (1H, m), 6.00-6.87 (7H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18-7.51 (1H, m).

实施例30

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 2735, 2635, 2550, 1657, 1634, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.97 (9H, s), 1.20-1.70 (3H, m), 1.70-1.98 (3H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.90-3.25 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.72-7.38 (12H, m).

实施例31

7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3344, 2957, 2930, 2872, 1742, 1647, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.72 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.03-2.30 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (2H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.30-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

实施例32

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3462, 2957, 2930, 2872, 1740, 1655, 1628, 1612, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.75 (2H, m), 1.86 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.00-2.30 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.02-3.25 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.36-5.00 (2H, m), 5.50 (1H, br-t), 5.92-6.85 (6H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.15-7.53 (1H, m).

实施例33

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2748, 2637, 2544, 2220, 1651, 1624, 1600, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.80-1.08 (3H, m), 0.97 (9H, s), 1.11-1.70 (2H, m), 1.70-1.93 (3H, m), 1.93-2.35 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.24-5.20 (3H, m), 5.92-7.38 (11H, m).

实施例34

7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2956, 2932, 2875, 1739, 1646, 1611, 1582, 1533, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.10-2.45 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.55-3.90 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.25-6.85 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

实施例35

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2961, 2933, 2875, 1739, 1652, 1627, 1606, 1534, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.85 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.00-3.40 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.30-5.65 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.90-7.60 (7H, m).

实施例36

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2733, 2635, 2550, 1657, 1634, 1611, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.99 (9H, s), 1.05 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.95 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-8.30 (12H, m).

实施例37

7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2725, 2509, 1917, 1732, 1682, 1614, 1589, 1531.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 2.00-2.38 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.59-2.87 (2H, m), 2.91-3.52 (2H, m), 3.64-4.00 (2H, m), 4.21-5.03 (2H, m), 5.03-5.47 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.42-6.85 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14-7.68 (1H, br).

实施例38

7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2926, 2851, 1740, 1641, 1612, 1582, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.80-2.45 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55-3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

实施例39

7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1745, 1614, 1531, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.85-2.45 (14H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.35 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30-5.65 (3H, m), 6.00-7.55 (7H, m), 6.50 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

实施例40

7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2739, 2635, 2548, 1655, 1630, 1560, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.98 (9H, s), 1.00-2.40 (14H, m), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.20 (3H, m), 5.80-7.45 (12H, m).

实施例41

2-肉桂酰基-7-[2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙氧基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1728, 1647, 1612, 1578, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.65-2.95 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.60-5.80 (1H, br), 3.95-4.35 (2H, m), 4.40-5.60 (3H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.33-6.90 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.95 (7H, m).

实施例42

7-{2-[2-(3-乙基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2735, 2633, 2544, 1653, 1624, 1599, 1551, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.96 (9H, s), 1.20-1.63 (4H, m), 1.63-2.10 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.30 (3H, m), 5.80-7.60 (12H, m).

实施例43

7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3568, 2745, 2637, 2216, 1653, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (18H, s), 1.60-2.00 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.90-3.35 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.28-5.20 (3H, m), 5.90-7.48 (12H, m).

实施例44

7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 2745, 2635, 2544, 2220, 1651, 1622, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (9H, s), 1.05 (6H, s), 1.41 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.63-1.94 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.37 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.23-5.20 (3H, m), 6.09 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.00-7.39 (11H, m).

实施例45

7-{2-[2-(4,4-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2733, 2635, 2550, 1657, 1634, 1611, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (9H, s), 1.01 (9H, s), 1.65-1.95 (3H, m), 2.09 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.90-7.35 (12H, m).

实施例46

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(3-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2741, 2633, 2544, 1651, 1622, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.01 (9H, s), 1.08 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.65-1.95 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.35-2.70 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.85-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.85-8.00 (12H, m).

实施例47

2-(5-甲基-2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 2741, 2635, 2548, 1661, 1614, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.70-1.14 (18H, m), 1.14-2.20 (7H, m), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, br-t), 2.90-3.40 (2H, m), 4.10 (2H, br-t), 4.40-5.20 (3H, m), 5.80-7.10 (10H, m).

实施例48

2-(4,4-二甲基-2-戊烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2741, 2633, 1622, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.05 (9H, s), 1.10 (9H, s), 1.20-1.70 (2H, m), 2.05-2.45 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.95-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-5.20 (3H, m), 5.00-6.00 (3H, br), 6.00-7.20 (7H, m).

实施例49

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(反式-2-苯硫-2-基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3420, 2737, 2633, 2548, 1651, 1622, 1558, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.83 (3H, br-d), 2.31 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.90-3.23 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-5.20 (3H, m), 6.00-6.78 (10H, m), 6.85-7.37 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J=16.4\text{Hz}$).

实施例50

2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-苯硫基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2571, 1732, 1657, 1614, 1583, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.90-2.40 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.95-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.65 (3H, m), 6.32 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.50-6.85 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.20-7.65 (5H, m).

实施例51

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-戊烯-1-基)-5-丙基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2731, 2633, 2546, 1630, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96 (9H, s), 1.25-2.00 (7H, m), 2.20 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

实施例52

2-(2,2-二氟丁酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2745, 2638, 2552, 1661, 1614, 1564, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-2.20 (6H, m), 1.25-1.70 (2H, m), 1.85-2.45 (4H, m), 0.93 (9H, s), 1.26-2.70 (11H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95-3.25 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.30-5.15 (3H, m), 6.17 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 6.35-7.50 (7H, m).

实施例53

2-(4,4-二氟戊酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 2745, 2637, 2550, 1645, 1556.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.99 (3H, s), 1.26-2.70 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, br-t), 3.00-3.41 (2H, m), 4.11 (2H, br-t), 4.36-4.70 (2H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 5.57-6.14 (3H, br), 6.16 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 6.41-6.80 (3H, m), 6.83-7.08 (1H, m).

实施例54

7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(3,3,3-三氟丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2723, 2621, 1732, 1661, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-1.75 (2H, m), 2.23 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.94 (2H, br-t), 3.00-3.60 (4H, m), 4.09 (2H, br-t), 4.30-5.50 (3H, m), 6.36 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.50-6.95 (3H, m), 8.93 (1H, br-s).

实施例55

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(2-甲硫基乙基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2745, 2637, 2548, 1651, 1624, 1601, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.65-2.00 (3H, m), 2.11 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70-5.40 (6H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (12H, m).

实施例56

2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环己烯-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2739, 2631, 2548, 1651, 1622, 1599, 1585, 1547, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.97 (9H, s), 1.05 (3H, s), 1.15-2.00 (13H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.85-7.50 (12H, m).

实施例57

2-(2,4-己二烯酰基)-7-(2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环戊烯-1-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 2739, 2633, 2544, 1634, 1549, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.99 (9H, s), 1.14 (3H, s), 1.30-2.05 (11H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.45 (12H, m).

实施例58

7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

(1)将1.0克7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯溶解在10毫升N,N-二甲基甲酰胺中,加入1.4毫升三乙胺和1.2毫升5-溴代戊烯-1-戊烯,室温下搅拌40小时后,加入1.05毫升三乙胺和0.89毫升5-溴代戊烯-1,再搅拌26小时。加入20毫升乙酸乙酯,用50毫升水洗涤两次,然后各用10毫升10%枸橼酸水和饱和食盐水依次洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经硅胶柱色谱精制,得到了0.89克7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(4-戊烯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯油状物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3449, 2953, 2928, 2870, 1738, 1641, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.40-1.90 (3H, m), 1.90-2.33 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.50-3.17 (6H, m), 3.65 (3H, s), 3.70-4.25 (5H, m), 4.80-5.13 (2H, m), 5.45-6.00 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.36-6.79 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(2)将0.8克上记(1)得到的化合物溶解在23毫升四氢呋喃-甲醇(3:1)的混合液中,加入5.66毫升1M氢氧化锂水溶液,室温下搅拌40分钟。用10%枸橼酸水调节成酸性,减压浓缩溶液。用20毫升乙酸乙酯萃取析出的树胶状物质,乙酸乙酯层用20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。在残渣中加入正己烷,过滤析出的结晶,得到了0.74克标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 3057, 2725, 2664, 2565, 2494, 1626, 1551, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.48-2.30 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-3.33 (6H, m), 3.72 (1H, br-t), 3.82-4.46 (4H, m), 4.80-5.20 (2H, m), 5.42-5.97 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.40-6.90 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.55-9.05 (1H, br).

实施例59

2-苄基-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

(1)将483毫克2-苯甲醇-7-羧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯和700毫克2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯溶解在15毫升N甲苯中,加入674毫克碳酸钾和100毫克四乙基氟化铵水合物, 90°C 下搅拌18小时。向反应液中加入10毫升乙酸乙酯,用20毫升水、20毫升饱和食盐水依次洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣经硅胶柱色谱精制,得到了590毫克2-苄基-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3443, 3027, 2953, 2926, 2871, 2841, 1739, 1613, 1534, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.48-2.00 (1H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.08 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.70-4.30 (5H, m), 3.90 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.38-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.16-7.50 (5H, m).

(2)将570毫克上记(1)中得到的化合物溶解在14毫升四氢呋喃

-甲醇(3:1)混合液中, 加入3.5毫升1M氢氧化锂水溶液, 40℃下搅拌1.5小时。用6M盐酸调节成酸性, 减压浓缩溶液。用15毫升乙酸乙酯萃取析出的树脂状物质, 乙酸乙酯层用10毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)、减压蒸馏除去乙酸乙酯。在残渣中加入正己烷, 冰冷下搅拌30分钟后过滤析出的结晶, 得到了445毫克标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3385, 3047, 1718, 1636, 1585, 1549, 1533, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.46-1.99 (1H, m), 2.10 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.19 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.63-4.40 (5H, m), 4.03 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.36-6.85 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20-7.60 (5H, m), 9.37 (1H, br-s).

实施例60

2-苄基-7-{2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3420, 1680, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 1.07 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.80-3.10 (2H, m), 3.20-4.60 (8H, m), 6.07 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.40-6.80 (2H, m), 7.01 (1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32 (5H, br-s).

实施例61

2-(2,2-二甲基丙基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 2746, 2637, 2554, 1641, 1612, 1543.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (9H, s), 0.93 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.02 (9H, s), 1.48-2.00 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.48 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 2.60-3.20 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.30-3.53 (1H, m), 4.00 (2H, dd, $J=16.6\text{Hz}$, 52.7Hz), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.37-7.00 (6H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

实施例62

7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1697, 1610, 1529, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.70 (2H, m), 1.95-2.25 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.00-4.40 (1H, br), 2.79 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.30-4.40 (7H, m), 6.19 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.33-6.90 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

实施例63

7-{2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1616, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.30-1.75 (2H, m), 2.10-2.70 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-3.40 (6H, m), 3.60-4.20 (5H, m), 5.80-8.00 (1H, br), 6.10-6.80 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

实施例64

2-(3-丁烯基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3385, 3080, 2725, 2583, 1717, 1614, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.48-1.99 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.35-2.62 (2H, m), 2.70-3.35 (6H, m), 3.76 (1H, br-t), 3.85-4.46 (4H, m), 4.90-5.25 (2H, m), 5.45-5.98 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.40-6.86 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.60-9.00 (1H, br).

实施例65

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(3-甲氧基-1-反式-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2737, 1652, 1624, 1599, 1555, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.00 (9H, s), 1.85-2.00 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.25 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.30-5.20 (3H, m), 5.90-8.40 (12H, m).

实施例66

7-{2-[2-(5-氟代-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2735, 2631, 2544, 2432, 2365, 2212, 1651, 1624, 1599, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.99 (9H, s), 1.50-2.10 (5H, m), 2.15-2.55 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.80-3.40 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.47 (2H, dt, $J=47.0, 5.7\text{Hz}$), 4.50-5.20 (3H, m), 5.80-6.80 (9H, m), 6.85-7.25 (2H, m).

实施例67

7-[2-(2-环戊叉甲基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2737, 2631, 2544, 1653, 1624, 1587, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.96 (9H, s), 1.50-2.05 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.25-2.55 (2H, m), 2.55-3.30 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m).

实施例68

7-[2-(2-环己叉甲基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基]-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2739, 2631, 2542, 1653, 1624, 1549, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.01 (9H, s), 1.40-2.00 (9H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.65-3.40 (6H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20 (3H, m), 5.80-7.40 (11H, m), 5.93 (1H, s).

实施例69

2-环戊叉乙酰基-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2745, 2638, 2554, 1655, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (9H, s), 1.43-2.00 (5H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.30-2.8 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.20 (3H, m), 5.93-6.28 (1H, m), 6.40-6.80 (3H, m), 6.80-7.20 (4H, m).

实施例70

2-环己叉乙酰基-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2743, 2637, 2554, 2216, 1636, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02 (9H, s), 1.33-1.80 (7H, m), 2.00-2.50 (6H, m), 2.28 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.95-3.42 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.27-5.20 (3H, m), 5.64 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 6.80-7.30 (4H, m).

实施例71

7-{2-[2-(5-叔-丁硫基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2928, 2864, 1740, 1638, 1612, 1578, 1533, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (9H, s), 1.60-2.00 (2H, m), 1.98 (1H, br-s), 2.15-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.80-3.05 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.55-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, br-s), 4.16 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.40-6.80 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

实施例72

7-{2-[2-(5-叔-丁硫基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2926, 2862, 1740, 1655, 1612, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.32(9H, s), 1.60-2.00(5H, m), 2.15-2.40(2H, m), 2.28(3H, s), 2.57(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.00-3.25(2H, m), 3.59(3H, s), 4.15(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.35-5.60(3H, m), 5.90-6.85(7H, m), 7.04(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15-7.50(1H, m).

实施例73

7-{2-[2-(5-叔-丁硫基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 2743, 2635, 2548, 1742, 1655, 1628, 1601, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.00(9H, s), 1.32(9H, s), 1.60-2.00(5H, m), 2.15-2.40(2H, m), 2.28(3H, s), 2.56(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.90-3.35(2H, m), 4.11(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.30-5.15(3H, m), 5.90-7.35(12H, m).

实施例74

7-{2-[2-(5-二甲基氨基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3404, 2949, 2860, 2818, 2770, 1743, 1655, 1626, 1603, 1533, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.40-1.95(5H, m), 2.10-2.40(4H, m), 2.23(6H, s), 2.28(3H, s), 2.87(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05-3.25(2H, m), 3.59(3H, m), 4.14(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.60-5.00(2H, m), 5.40-5.70(1H, m), 6.00-6.80(7H, m), 6.90-7.35(2H, m).

实施例75

7-{2-[2-(5-二甲基氨基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸钠盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3381, 2766, 2725, 1651, 1595, 1535, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.40-1.95(5H, m), 2.05-2.60(4H, m), 2.25(9H, s), 2.65-3.10(4H, m), 3.90-4.10(2H, m), 4.40-4.80(2H, m) 5.05-5.55(1H, m), 5.80-6.75(7H, m), 6.80-7.25(2H, m).

实施例76

2-(2-己烯酰基)-7-{2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1661, 1616, 1558, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-2.20(3H, m), 0.93(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02(9H, s), 1.20-1.60(2H, m), 1.60-1.95(1H, m), 1.95-2.30(4H, m), 2.10(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27(3H, s), 2.86(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.40(2H, m), 4.10(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.20(3H, m), 6.15(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.10-7.20(9H, m).

实施例77

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3435, 2729, 2633, 2548, 2214, 1657, 1630, 1551, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97(9H, s), 1.60-1.90(4H, m), 2.13(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.80-3.20(2H, m), 3.03(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.25-5.20(3H, m), 6.00-7.30(12H, m), 7.38(1H, s).

实施例78

7-{2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.99(9H, s), 1.20-2.05(11H, m), 2.38-2.73(1H, m), 2.90-3.40(2H, m), 2.94(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.26-5.20(3H, m), 5.86-7.38(12H, m), 7.50(1H, s).

实施例79

7-{2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)噁唑-4-基]乙氧基}-2-(2,4-己二烯酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.98(9H, s), 1.00-2.40(14H, m), 2.90-3.30(2H, m), 2.94(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.20-5.20(3H, m), 5.80-7.47(12H, m), 7.49(1H, s).

实施例80

2-(2-庚烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.75-2.20(3H, m), 0.93(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.02(9H, s), 1.20-1.60(4H, m), 1.60-1.95(1H, m), 1.95-2.30(2H, m), 2.10(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.00-3.40(2H, m), 4.15(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.40-5.20(3H, m), 6.15(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.10-7.20(9H, m), 7.48(1H, s).

实施例81

2-(2-己烯酰基)-7-{2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$\text{IR } \nu$ (nujol) cm^{-1} ; 3435, 2729, 2633, 2548, 2214, 1661, 1622, 1553, 1504.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm); 0.80-1.00(3H, m), 0.90(6H, d, J

=6.2Hz), 1.14(9H, s), 1.20-1.90(6H, m), 1.95-2.25(2H, m), 2.70-3.40(3H, m), 4.10-5.20(8H, m), 6.10-6.85(6H, m), 7.00(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, s).

实施例82

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.75-1.16(3H, m), 0.98(9H, s), 1.20-1.60(4H, m), 1.70-2.00(3H, m), 2.07-2.40(2H, m), 2.88-3.30(2H, m), 2.95(2H, t, J=6.5Hz), 4.16(2H, t, J=6.5Hz), 4.25-5.20(3H, m), 5.90-7.40(12H, m), 7.49(1H, s).

实施例83

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.80-1.08(3H, m), 0.97(9H, s), 1.11-1.70(2H, m), 1.70-1.93(3H, m), 1.93-2.35(2H, m), 2.01(3H, s), 2.90-3.40(2H, m), 2.96(2H, t, J=6.7Hz), 4.14(2H, t, J=6.7Hz), 4.24-5.20(3H, m), 5.92-7.38(11H, m), 7.50(1H, s).

实施例84

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.99(9H, s), 1.05(3H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.95(3H, m), 2.01(3H, s), 2.05-2.45(2H, m), 2.90-3.30(2H, m), 2.96(2H, t, J=6.7Hz), 4.15(2H, t, J=6.7Hz), 4.25-5.20(3H, m), 5.90-8.30(13H, m).

实施例85

2-(2,4-己二烯酰基)-7-{2-[(5-甲基-反式-1-己烯-1-基)噁唑-4-

基]乙氧基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸叔-丁胺盐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 0.90(6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 0.97(9H, s),
1.20-1.70(3H, m), 1.70-1.98(3H, m), 2.06-2.40(2H, m), 2.90-3.
25(2H, m), 2.95(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.25-5.
20(3H, m), 5.72-7.38(12H, m), 7.50(1H, s).

参照例1

2-叔-丁氧羰基-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸乙酯

(1)将25克3,5-二碘代-L-酪氨酸二水合物悬浮在250毫升浓盐酸中,依次加入18毫升1,2-二甲氧基乙烷和20毫升37%的福尔马林。在30分钟内升温至 75°C 。再向反应液中加入120毫升浓盐酸、9毫升1,2-二甲氧基乙烷和10毫升37%的福尔马林, 75°C 下搅拌18小时。过滤析出的结晶,用20毫升1,2-二甲氧基乙烷洗涤,得到了12.8克7-羟基-6,8-二碘代-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸盐盐酸盐。

$\text{IR } \nu$ (nujol) cm^{-1} ; 1751, 1599, 1578.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s),
4.30 (1H, dd, $J=5.9, 9.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, s).

(2)将12.8克上述(1)中得到的化合物悬浮在500毫升乙醇中,加入浓盐酸10毫升回流15小时。减压蒸馏除去乙醇,加入300毫升乙酸乙酯后,依次用100毫升碳酸氢钠水和100毫升饱和食盐水洗涤。干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯,得到了11.11克7-羟基-6,8-二碘代-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm); 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80-3.00
(2H, m), 3.30-4.10 (5H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.46 (1H,
s).

(3)将350毫克10%披钨木炭悬浮在60毫升乙醇中,加入2.0毫升三乙胺和2.8克(2)的化合物,在室温和3.0千克力/平方厘米压力

下加氢接触3小时。过滤披钨木炭，减压蒸馏除去甲醇，在得到的残渣中加入100毫升乙酸乙酯，用100毫升饱和食盐水洗涤。干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯，得到了1.14克7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸乙酯。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(4)将1.13克上述(3)中得到的化合物溶解在20毫升四氢呋喃中，加入1.5克二叔-丁基二碳酸酯，室温下搅拌1小时。向反应液中加入30毫升乙酸乙酯，用20毫升饱和食盐水洗涤。干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯，得到的残渣用柱色谱法精制，得到了1.51克标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 5.00-6.00 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

参考例2

2-叔-丁氧羰基-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

用与参考例1同样方法得到了标题化合物。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

参考例3

2-(2,4-己二烯酰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

将1.24克7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯溶解在25毫升二氯甲烷中,加入5.0毫升三乙胺,冰冷下滴加2.1毫升山梨酰氯。同温下将其搅拌15分钟后,相继用20毫升10%枸橼酸水、20毫升饱和碳酸氢钠水和20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制。将得到的1.04克油状物溶解在20毫升甲醇中,室温下在1小时内分次添加3.0毫升1M的氢氧化锂水溶液。用10%枸橼酸水调节成酸洗液后,用50毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了0.65克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3184, 1734, 1576, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.84 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.80-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.30-5.10 (2H, m), 5.30-5.60 (1H, m), 5.70-6.50 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.15-7.50 (1H, m).

参考例4

2-(2-庚烯酰基)-7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯

将0.9克7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-(3S)-羧酸甲酯溶解在10毫升二氯甲烷中,加入1.39克2-庚烯和2.08克1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐,室温下搅拌30分钟。加入20毫升二氯甲烷,相继用20毫升10%枸橼酸水和20毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣用硅胶柱色谱法精制后,得到了1.15克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3265, 1740, 1655, 1593, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 1.90-2.40 (2H, m), 3.00-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.35-5.65 (4H, m), 6.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.55-6.80 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.80-7.20 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

参考例5

2-(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙醇

(1)将20克L-天冬氨酸 β -甲酯悬浮在400毫升二氯甲烷中, 加入18.14克肉桂酰氯, -5°C 下滴加53毫升三乙胺, 同温下搅拌1.5小时。反应液用300毫升水萃取五次, 水层用6M盐酸调整成酸性, 用500毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用300毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯。将得到的13.3克残渣溶解在100毫升甲苯中, 加入22.6毫升乙醚、21.1毫升N-甲基吗啉和4-二甲基氨基吡啶, 65°C 下搅拌5小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水中和, 分离两层。甲苯层用100毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去甲苯。将得到的9.1克残渣溶解在90毫升甲苯中, 加入9.2毫升氧氯化磷, 回流6小时。向反应液中注入冰水, 用碳酸钾中和后, 分离两层。甲苯层用100毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去甲苯, 得到的残渣用柱色谱精制, 得到了1.31克(5-甲基-2-苯乙基噁唑-4-基)乙醇。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1742, 1641.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.33 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.15-7.60 (6H, m).

(2)将1.31克上记(1)中得到的化合物溶解在25毫升乙醚中, 0°C 下分次添加0.23克锂铝水合物, 同温下搅拌20分钟。加入5毫升水, 过滤不溶物, 分离两层。用15毫升饱和食盐水洗涤乙醚层, 干燥(用

硫酸钠)后, 减压蒸馏除去乙醚, 得到的残渣用柱色谱法精制, 得到了0.55克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.20-3.50 (1H, br), 3.84 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.20-7.60 (6H, m).

参考例6

(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙酸甲酯

将0.5克肉桂酰胺和0.71克4-溴代-3-戊酮酸甲酯溶解在2.5毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 100°C 下搅拌15小时。加入50毫升乙酸乙酯, 先后用100毫升水和100毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用柱色谱法精制, 得到了0.1克标题化合物。

IR和 $^1\text{H-NMR}$ 与参考例5(1)一致。

按照参考例5和6合成了以下化合物。

参考例7

2-(5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基)乙醇

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3350, 1664, 1654, 1641, 1534.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.80 (2H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.70-3.20 (1H, br), 3.86 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dt, $J=6.6, 8.0\text{Hz}$).

参考例8

2-(5-甲基-2-戊基噁唑-4-基)乙醇

IR ν (neat) cm^{-1} ; 3341, 1576.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (3H, br-t), 1.20-1.50 (4H, m), 1.50-1.95 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 3.09 (1H, br-s), 3.85 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

参考例9

2-(2-环戊基-5-甲基噁唑-4-基)乙醇

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3341, 1572.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.40-2.30 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.95-3.30 (1H, m), 3.36 (1H, br-s), 3.84 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

参考例10

2-(2-环己基-5-甲基噁唑-4-基)乙醇

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3360, 1742, 1570, 1450.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.10-2.40 (11H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-3.00 (1H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.09 (1H, br-s), 3.84 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$).

参考例11

2-[5-甲基-2-(反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

将1.03克2-[5-甲基-2-(1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙醇溶解在10毫升二氯甲烷中, 加入1.03毫升三乙胺, 0°C 下滴加0.41毫升甲磺酰氯后, 室温下搅拌30分钟。加入100毫升乙酸乙酯, 依次用100毫升10%枸橼酸水和100毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去溶剂, 得到了1.1克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1654, 1643, 1551, 1534.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20-1.80 (2H, m), 2.00-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.69 (1H, dt, $J=16.0, 6.6\text{Hz}$).

参考例12

2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙基甲磺酸酯

(1)将3.27克肉桂酰胺溶解在33毫升四氢呋喃中, 加入4.94克

ロ-ソン试剂，回流3小时后，加入6.97克4-溴代-3-戊酮酸甲酯，再回流11小时。减压蒸馏除去四氢呋喃，向得到的残渣中加入300毫升乙酸乙酯，然后依次用200毫升水和200毫升饱和食盐水洗涤，干燥(用硫酸钠)后，减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣用柱色谱精制，得到了2.9克(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙酸甲酯。

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1595, 1573, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.41 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.75 (2H, s), 7.15-7.60 (7H, m).

(2)将2.85克上记(1)中得到的化合物溶解在16.7毫升甲苯中， -10°C 下滴加16.7毫升1.5M二异丁基铝水合物的甲苯溶液，同温下搅拌1小时。加入5毫升水，过滤不溶物，分离两层。甲苯层用10毫升饱和食盐水洗涤，干燥(用硫酸钠)后，减压蒸馏除去甲苯。将得到的2.8克粗2-(5-甲基-2-苯乙烯基噁唑-4-基)乙醇溶解在30毫升二氯甲烷中，加入1.89毫升三乙胺， 0°C 下滴加0.97毫升甲磺酰氯后，室温下搅拌20分钟。加入200毫升乙酸乙酯，依次用200毫升10%枸橼酸水和100毫升饱和食盐水洗涤，干燥(用硫酸钠)后，减压蒸馏除去溶剂。得到的残渣用柱色谱法精制，得到了1.1克标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.42 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.57 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.00-7.65 (7H, m).

参考例13

2-[(1-苯基乙叉)氨基氧代]乙醇

将1.00克苯乙酮肟和3.09克2-(2-溴代乙氧基)四氢吡喃溶解在30毫升N,N-二甲基甲酰胺中，加入7.16克碳酸钾， 80°C 下搅拌19小时。放置冷却后，向反应液中加入100毫升水，用50毫升乙酸乙酯萃取两次。合并乙酸乙酯层，依次用50毫升水和50毫升饱和食

盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经柱色谱精制,得到了2.01克无色油状物。将得到的1.99克油状物溶解在30毫升甲醇中,加入1.73克对甲苯磺酸一水合物,室温下搅拌1小时。减压下蒸馏除去甲醇后,加入30毫升饱和碳酸氢钠水,用30毫升乙酸乙酯萃取两次,合并乙酸乙酯层,依次用50毫升饱和碳酸氢钠水和50毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经柱色谱精制后,得到了1.09克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3700-3100, 1445, 1369, 1315, 1043, 762, 694, 559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.27 (3H, s), 3.8-4.1 (2H, m), 4.2-4.5 (2H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.5-7.8 (2H, m).

按照参考例11合成了以下化合物。

参考例14

2-[(1-苯基乙醇胺)氨基氧代]乙基甲磺酸酯

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1354, 1177, 1069, 1018, 924, 804, 764, 696, 529.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.26 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.3-4.7 (4H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.5-7.8 (2H, m).

参考例15

2-(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙基甲磺酸酯

(1)将1.90毫升噻吩溶解在10毫升N,N-二甲基甲酰胺中,冰冷下分次添加740毫克氢化钠(60%的油悬浮液),室温下搅拌15分钟。然后滴下10毫升3.05克2-氯代-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液,同温下再搅拌20分钟。向反应液中加入50毫升水,用50毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用50毫升水洗涤两次

后,用30毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经柱色谱精制后,得到了3.85克4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基羧酸乙酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1713, 1531.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40-7.80 (5H, m).

(2)将3.85克上记(1)中得到的化合物溶解在80毫升四氢呋喃中,分次添加630毫克锂铝水合物,同温下搅拌15分钟。加入20毫升水和50毫升乙酸乙酯,过滤不溶物,分离两层。用20毫升饱和食盐水洗净乙酸乙酯层,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去乙酸乙酯,得到的残渣经柱色谱精制后,得到了3.25克4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基甲醇。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3265, 1582, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.31 (3H, s), 2.50 (1H, s), 4.65 (2H, s), 7.30-7.70 (5H, m).

(3)将7.30克上记(2)中得到的化合物溶解在100毫升二氯甲烷中,加入6.40毫升三乙胺,冰冷下滴加2.90毫升甲磺酰氯后,室温下搅拌30分钟。用20毫升冷水洗涤,干燥(用硫酸钠)后,减压蒸馏除去二氯甲烷。将得到的残渣溶解在100毫升乙腈中,加入2.26克氯化钠和1.50克18-冠醚-6, 60°C 下搅拌2小时。减压蒸馏除去乙腈,向得到的残渣中加入100毫升乙酸乙酯,用50毫升水洗涤两次后,用30毫升饱和食盐水洗涤,干燥(用硫酸钠)。减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到的残渣经柱色谱精制后,得到了2.80克(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙腈。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2254, 1582, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.36 (3H, s), 3.68 (2H, s), 7.40-7.70 (5H, m).

(4)将2.80克上记(3)中得到的化合物溶解在5.6毫升浓盐酸中, 100℃下搅拌20分钟。然后向反应液中加入120毫升甲醇, 回流1小时。减压蒸馏除去甲醇, 向得到的残渣中加入50毫升乙酸乙酯, 依次用50毫升水、30毫升饱和碳酸氢钠水和30毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)。减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到了2.77克(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1740.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.33 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.30-6.70 (5H, m).

(5)将2.77克上记(4)中得到的化合物溶解在55毫升四氢呋喃中, 冰冷下分次添加376毫克锂铝水合物, 同温下搅拌15分钟。加入20毫升水和50毫升乙酸乙酯, 过滤不溶物, 分离两层。乙酸乙酯层用20毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯, 得到的残渣经柱色谱精制后, 得到了2.49克2-(4-甲基-2-苯硫基噻唑-5-基)乙醇。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3302.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.60-2.00 (1H, br), 2.33 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.30-7.70 (5H, m).

(6)将2.49克上记(5)中得到的化合物溶解在25毫升二氯甲烷中, 加入2.0毫升三乙胺, 冰冷下滴加0.93毫升甲磺酰氯后, 同温下搅拌30分钟。先后用20毫升10%枸橼酸水、20毫升饱和碳酸氢钠水和20毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣经柱色谱精制后, 得到了1.82克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 1582, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.34 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.30-7.80 (5H, m).

参考例16

2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙酸甲酯

将5.7克5-甲基-反式-2-己烯酰胺悬浮在35毫升甲苯中, 加入14.0克4-溴代丙酰基乙酸甲酯, 回流14小时。加入50毫升乙酸乙酯, 依次用50毫升水和50毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 蒸馏除去溶剂。得到的残渣用柱色谱精制, 得到了3.36克标题化合物。

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2928, 2870, 1746, 1643, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.50-2.10 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.17 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dt, $J=6.9\text{Hz}$, 16.0Hz).

参考例17

2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙酸甲酯

(1)将44.68克L-天冬氨酸- β -甲酯溶解在220毫升水中, 加入42.54克碳酸钠。加入110毫升四氢呋喃, 滴加42.8克5-甲基-反式-2-己烯酰氯, 室温下搅拌15小时。加入220毫升水, 用110毫升乙酸乙酯洗涤, 水层用浓盐酸调整到 $\text{pH}=2$, 用400毫升乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用水和饱和食盐水各150毫升洗涤, 干燥(用硫酸钠)后减压蒸馏除去乙酸乙酯。得到59.7克油状物。将得到的油状物溶解在220毫升甲苯中, 加入60毫升乙醚、52毫升吡啶和5.2克4-二甲基氨基吡啶, 65°C 下搅拌5小时。向反应液中加入300毫升水, 用500毫升1M盐酸洗涤。在甲苯层中加入300毫升水, 用碳酸氢钠水中和, 分离两层。甲苯层用200毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(硫酸钠)后减压蒸馏除去甲苯。在得到的残渣中加入正己烷, 过滤析出的结晶, 得到了27.42克3-(5-甲基-反式-2-己烯酰胺基)-4-戊酮酸甲酯。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3329, 1747, 1720, 1666, 1626, 1531.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.00 (1H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.78, 3.06 (2H, ABq, $J=4.4, 17.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 4.70-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.45-7.00 (1H, br), 6.88 (1H, dt, $J=7.2\text{Hz}$, 15.1Hz).

(2)将0.8克上记(1)中得到的化合物溶解在5.6毫升甲苯中, 加入0.58毫升氧氯化磷, 回流1小时。将反应液注入10毫升冰水中, 用碳酸氢钠中和后, 分离两层。用10毫升饱和食盐水洗涤甲苯层, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去甲苯, 得到的残渣用柱色谱法精制, 得到了0.9克标题化合物。

IR和 $^1\text{H-NMR}$ 与参考例16相同。

参考例18

2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙醇

将3.34克参考例16的化合物溶解在30毫升甲苯中, -70°C 下低滴加37.5毫升1.5M的二异丁基铝的甲苯溶液, $-70\sim-40^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。向反应液中加入100毫升水, 过滤不溶物后, 分离两层。甲苯层用50毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去甲苯。得到的残渣经柱色谱精制后, 得到了1.75克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3346, 2957, 2926, 2870, 1661, 1641, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.10 (1H, m), 2.11 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.71 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81 (1H, br-s), 3.86 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dt, $J=7.0, 16.0\text{Hz}$).

参考例19

2-[5-甲基-2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

将1.73克参考例18的化合物溶解在20毫升二氯甲烷中, 加入2.3毫升三乙胺, 0℃下滴加0.77毫升甲磺酰氯后, 室温下搅拌20分钟。加入30毫升二氯甲烷, 先后用30毫升10%枸橼酸水和30毫升饱和食盐水洗涤, 干燥(用硫酸钠)后, 减压蒸馏除去二氯甲烷。得到的残渣经柱色谱精制后, 得到了2.21克标题化合物。

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2959, 2928, 2870, 1643, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.94 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.10 (1H, m), 2.12 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.15 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.62 (1H, dt, $J=7.0, 15.8\text{Hz}$).

按照参考例19合成了以下化合物。

参考例20

2-[2-(反式-2-环己基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2926, 2853, 1736, 1643, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.85-2.50 (11H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.46 (1H, dd, $J=6.6, 16.1\text{Hz}$).

参考例21

2-[2-(反式-1-庚烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3628, 3420, 2959, 2930, 2860, 1738, 1643, 1576, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.75-1.10 (3H, m), 1.10-1.67 (4H, m), 2.04-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dt, $J=16.0\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$).

参考例22

2-[2-(5-甲基-反式-2-己烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸

酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3632, 3410, 2957, 2928, 2870, 1661, 1643, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.91 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.13-1.90 (3H, m), 2.00-2.22 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, dt, $J=15.7, 6.2\text{Hz}$).

参考例23

2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-丁烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸

酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2966, 2934, 2876, 1647, 1572, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.07 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.05-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.45 (1H, br-t).

参考例24

2-[5-甲基-2-(1-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸

酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3393, 2961, 2932, 2872, 1647, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.96 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20-1.73 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.00-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, dt, $J=1.4, 7.0\text{Hz}$).

参考例25

2-[2-(反式-2-环戊基乙烯基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2955, 2870, 1736, 1645, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.20-2.00 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.36-2.78 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=15.8, 7.5\text{Hz}$).

参考例26

2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环己基)乙烯基]噁唑-4-基}乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2928, 2853, 1645, 1531, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.06 (3H, s), 1.20-1.80 (10H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$).

参考例27

2-{5-甲基-2-[2-反式-(1-甲基环戊基)乙烯基]噁唑-4-基}乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2872, 1645, 1551, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.15 (3H, s), 1.40-1.90 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.13 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$).

参考例28

2-[5-甲基-2-(2-甲基氨基磺酰基乙基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2922, 1651, 1576.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.43 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$).

参考例29

2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲

磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2962, 2907, 2869, 1660, 1645, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.11 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$).

参考例30

2-[2-(4,4-二甲基-反式-1-丁烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2907, 2868, 1661, 1643, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95 (9H, s), 2.10 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.15 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, dt, $J=7.5, 16.0\text{Hz}$).

参考例31

2-[2-(3-乙基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2963, 2928, 2876, 1643, 1578, 1551, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.86 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.70 (4H, m), 1.70-2.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.12 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$).

参考例32

2-[2-(3,3-二甲基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3034, 3005, 1643, 1545.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.06 (6H, s), 1.43 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$).

参考例33

2-{5-甲基-2-[(反式-2-苯硫-2-基)乙烯基]噁唑-4-基}乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 3628, 3420, 3107, 3020, 2924, 1734, 1636, 1547.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.31 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.95 (3H, s), 4.78 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=4.6, 3.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$).

参考例34

2-(5-甲基-2-苯硫基噁唑-4-基)乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2928, 1507.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.25 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.90 (3H, s), 4.44 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 7.30-7.75 (5H, m).

参考例35

2-[2-(3-甲氧基-反式-1-丙烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2930, 1354.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.94 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.30-6.80 (2H, m).

参考例36

2-[2-(5-氟代-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2964, 2928, 2860, 1663, 1643, 1578, 1535.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.60-2.15 (2H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.49 (2H, dt, $J=5.8, 47.2\text{Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, dt, $J=16.0, 6.4\text{Hz}$).

参考例37

2-[2-(2-环己叉甲基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (nujol) cm^{-1} ; 1651, 1545, 1506. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.45-1.85(6H, br), 2.10-2.45(2H, br), 2.26(3H, s), 2.65-3.00(2H, br), 2.86(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.93(3H, s), 4.46(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.92(1H, s).

参考例38

2-[2-(2-环戊叉甲基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2957, 2870, 1659, 1645, 1576, 1545, 1526. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.50-2.00(4H, m), 2.27(3H, s), 2.30-3.00(4H, m), 2.87(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.93(3H, s), 4.46(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.10-6.25(1H, m).

参考例39

2-[2-(5-叔-丁硫基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2961, 2928, 2862, 1641, 1578, 1535. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (9H, s), 1.55-1.95 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.27(3H, s), 2.57(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.86(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 4.44(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.18(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.61(1H, dt, $J=16.0, 6.4\text{Hz}$)

参考例40

2-[2-(5-二甲基氨基-反式-1-戊烯-1-基)-5-甲基噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

I R ν (neat) cm^{-1} ; 2941, 2862, 2818, 2775, 1643, 1533. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.40-1.90(2H, m), 2.10-2.50(4H, m), 2.22(6H, s), 2.27(3H, s), 2.86(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.94(3H, s), 4.45(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.18(1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.63(1H, dt, $J=16.1, 6.4\text{Hz}$).

参考例41

2-[2-(4-甲基-反式-1-戊烯-1-基)噁唑-4-基]乙基甲磺酸酯

IR ν (neat) cm^{-1} ; 2959, 2930, 2872, 1661, 1597, 1549.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.95(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-2.00 (1H, m), 2.14(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.96(3H, s), 2.96(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.48(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.21(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.70(1H, dt, $J=16.0, 7.2\text{Hz}$), 7.40(1H, s).

试验例1

采用因胰岛素抗性引发了糖尿病, 显示出高血糖、高甘油三酯血症和高胰岛素血症的自发性糖尿病模型的雄性KKAy小鼠, 试验了被试验化合物的药理作用。

(试验方法)

非绝食下从KKAy小鼠的尾动脉采血, 使用市售的测定成套药品(葡萄糖CII-试验级和甘油三酯G-试验级, 和光纯药制造), 测定了血浆中的葡萄糖值和甘油三酯值。一组五只, 使各组的体重、血浆中的葡萄糖和甘油三酯的平均值与标准偏差大体相等, 将对照组和被试化合物组分开。从第二天开始, 将各被试化合物(实施例1、2、4、8、20、22、24、27、30、33、36、37、40、45、47、52、56、58和64的化合物)悬浮在5%的阿拉伯树胶溶液中, 连续四天给被试化合物组经口给药(10毫克/千克/天)。对照组经口给药5%阿拉伯树胶溶液。最终给药24小时后, 在非绝食下从尾静脉采血, 测定了血浆中的葡萄糖值和甘油三酯值。用下式求出血浆中的葡萄糖和甘油三酯的降低率。结果示于表1之中。

降低率(%)=[(对照组平均值-被试化合物给药组平均值)

/对照组的平均值] $\times 100$

(结果)

表1

被试化合物	葡萄糖降低率(%)	甘油三酯降低率(%)
实施例1	46.1	45.3
实施例2	40.3	40.5
实施例4	40.3	40.5
实施例8	57.2	71.1
实施例20	57.7	65.6
实施例22	45.3	51.4
实施例24	52.8	50.7
实施例27	53.4	36.5
实施例30	55.4	57.0
实施例33	58.2	68.3
实施例36	39.8	27.5
实施例37	53.2	50.1
实施例40	54.3	37.0
实施例45	38.7	32.6
实施例47	29.9	10.9
实施例52	26.6	19.1
实施例56	21.0	11.9
实施例58	25.1	23.2
实施例64	29.4	25.1

试验例2

使用显示遗传性高血糖、高甘油三酯血症、胰岛素抗性和肥胖症的db/db小鼠，研究了实施例1、2和20中化合物的药理作用。

(试验方法)

非绝食下从雄性db/db小鼠尾动脉采血,用市售的测定成套药品(葡萄糖CII-试验级和甘油三酯G-试验级,和光纯药制造),测定了血浆中的葡萄糖值和甘油三酯值。一组六只,使各组的体重、血浆中的葡萄糖和甘油三酯的平均值与标准偏差大体相等,分别将对照组和被试化合物(实施例1、2和20中的化合物)组的3毫克/千克/天给药组分开。从第二天开始,将被试化合物悬浮在0.5%的甲基纤维素溶液中,连续两周经口给药。对照组经口给药0.5%甲基纤维素溶液。最终给药24小时后,在非绝食下从尾静脉采血,测定了血浆中的葡萄糖值和甘油三酯值。用下式求出血浆中的葡萄糖和甘油三酯的降低率。结果示于表2之中。

$$\text{降低率(\%)} = \frac{[(\text{对照组平均值} - \text{被试化合物给药组平均值}) / \text{对照组平均值}] \times 100}{(\text{结果})}$$

表2

被试化合物	葡萄糖降低率(%)	甘油三酯降低率(%)
实施例1	21.3	62.7
实施例2	57.2	78.1
实施例20	54.0	72.0

试验例3

使用七周龄的雄性ICR小鼠研究了反复给药毒性

(试验方法)

取一组七只,使小鼠的体重平均值和标准偏差大体相等,将对照组和试验化合物(实施例2和20的化合物)组的30毫克/千克/天给药组和100毫克/千克/天给药组分开。从第二天开始,将被试化合物(实施例2和20的化合物)悬浮在0.5%的甲基纤维素溶液中,连

续两周经口给药。对照组经口给药0.5%甲基纤维素溶液。最终给药24小时后,向尾静脉中给药100微克Evans blue/只小鼠,5分钟后在乙醚麻醉下从眼窝静脉采血。用加入EDTA的血液测定血细胞比容值和红血球数目,利用血浆测定了Evans blue,计算出了血浆量。而且摘出了肝脏和心脏,测定了湿重。

(结果)

未能发现被试化合物(实施例2和20的化合物)30毫克/千克/天给药组和100毫克/千克/天给药组在体重、血细胞比容值、红血球数目、血浆量、肝脏和心脏重量上,与对照组之间存在显著性差异。

试验例4

使用六周龄的雌性Wistar大鼠研究了反复给药毒性

(试验方法)

取一组六只使大鼠的体重平均值和标准偏差大体相等,将对照组和被试化合物(实施例2和20的化合物)的30毫克/千克/天给药组和100毫克/千克/天给药组分开。从第二天开始,将被试化合物悬浮在0.5%的甲基纤维素溶液中,连续两周经口给药。对照组经口给药0.5%甲基纤维素溶液。从最终给药日开始绝食16小时,最终给药24小时后,在腹腔内给药50毫克/千克戊巴比妥钠pentobarbital sodium进行麻醉,采血。用加入EDTA的血液测定血细胞比容值和红血球数目,利用血清测定了AST(GOT)和ALT(GPT)。而且摘出肝脏、心脏和子宫周围的白色脂肪,测定了湿重。

(结果)

未能发现被试验化合物(实施例2和20的化合物)的30毫克/千克/天给药组和100毫克/千克/天给药组在血细胞比容值、红血球数目、肝脏、心脏和子宫周围白色脂肪的重量、以及AST(GOT)和ALT(GPT)上,与对照组之间存在显著性差异。

试验例5

为了确认本发明化合物的水溶性，求出了在水中的溶解度。

(试验方法)

向pH7.0的缓冲液中加入25毫克粉碎的被试化合物(实施例2、20、22、24、27、30、40和65的化合物)，25℃下振荡1小时后，用过滤膜过滤，用高速液相色谱装置测定了滤液中被试化合物浓度。结果示于表3之中。

表3

被试化合物	溶解度(毫克/毫升)
实施例2	10.0
实施例20	25以上
实施例22	25以上
实施例24	18.7
实施例27	25以上
实施例30	17.3
实施例40	18.7
实施例65	20.5

产业上利用的可能性

由上记通式(I)表示的本发明的新颖的杂环化合物及其药学上容许的盐，具有降低血糖作用、降低血脂作用、胰岛素抗性改善作用和PPAR活化作用，可以用作抗高血糖剂、抗高脂血症剂、胰岛素抗性改善剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、耐糖功能不全改善剂、抗动脉硬化症剂、抗肥胖症剂、消炎剂、PPAR媒介疾患的预防和治疗剂以及X症候群的预防治疗剂。

本申请以日本第161489/2001号发明专利申请为基础，其内容被全部包含在本说明书之中。