

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2006 年 3 月 23 日 (23.03.2006)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2006/029575 A1

(51) 国际专利分类号⁷: **C07D 209/04**, 471/04

(21) 国际申请号: PCT/CN2005/001483

(22) 国际申请日: 2005 年 9 月 16 日 (16.09.2005)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200410074489.3
2004 年 9 月 17 日 (17.09.2004) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国医学科学院药物研究所 (INSTITUTE OF MATARIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 郭宗儒 (GUO, Zongru) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。冯君 (FENG, Jun) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。褚凤鸣 (CHU, Fengming) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。郭彦伸 (GUO, Yanshen) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。陆颖 (LU, Ying) [CN/CN]; 中国北京市宣武区先农坛街 1 号, Beijing 100050 (CN)。孙飘扬 (SUN, Piaoyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。周云曙 (ZHOU, Yunshu) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。

港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。袁开红 (YUAN, Kaihong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。陈永江 (CHEN, Yongjiang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。

(74) 代理人: 北京三高永信知识产权代理有限公司 (BEIJING SAN GAO YONG XIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD); 中国北京市海淀区学院路蓟门东里 12 号 1 单元 201 室, Beijing 100088 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

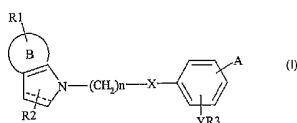
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT 公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: NOVEL α -ALKYLOXY PROPIONIC ACIDS, THEIR PREPARATION METHODS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM, AND THEIR USES

(54) 发明名称: 新的 α -烷氧丙酸类化合物及其制法和其药物组合物与用途



(57) Abstract: The present invention provides novel α -alkyloxy propionic acids of the formula: (I), stereo-, optical isomers and racemates thereof, as well as physiologically acceptable salts, solvates and crystalline forms thereof, their preparation methods, pharmaceutical compositions containing them, and the uses of the compounds in treating clinical conditions associated with insulin resistance.

[见续页]

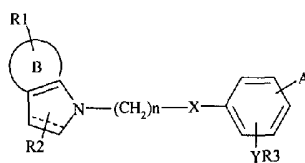


WO 2006/029575 A1



(57) 摘要:

本发明公开了式 I 化合物所示新的 α -烷氧丙酸类化合物，其立体异构体、旋光异构体和外消旋体，和其生理上可接受的盐，溶剂化物以及结晶形式，所述化合物的制备方法，含有所述化合物的药物制剂，以及所述化合物在治疗与胰岛素抗性有关的临床中的应用。



新的 α -烷氧丙酸类化合物及其制法和其药物组合物与用途

技术领域

本发明涉及通式 I 的新的 α -烷氧丙酸类化合物，以及它们的互变异构体、对映体、非对映体和生理上可接受的盐。这些化合物在与糖尿病的治疗过程中的用途，还涉及其用于治疗的方法，以及含有所述化合物的药物组合物。

背景技术

糖尿病的发病率在全球范围内呈上升趋势，各种糖尿病患者的人数约占世界总人口的 2.3%，并以 4-5% 的增长率逐年增长，糖尿病的病死率居高不下，对人类的生命健康构成了严重的威胁 (John M. Nuss et al. ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 2000, Vol. 35, 211-218)。糖尿病通常分为两类：I 型糖尿病及 II 型糖尿病。I 型糖尿病 (胰岛素依赖型糖尿病, IDDM) 是因缺乏胰腺 β -细胞功能的一种免疫性疾病，胰岛素分泌细胞受损，致使血浆中胰岛素水平低于正常。II 型糖尿病 (非胰岛素依赖型糖尿病, NIDDM) 是外周胰岛素耐受引起的疾病，需通过提高机体对胰岛素敏感性的药物进行治疗。1990 年 Issemann 和 Green 报道了过氧化物酶体增殖因子活化受体 (PPAR) 的发现 (Issemann, I., Green, S. Nature, 1990, 347, 645-650)，并将其分为 α , γ , δ 三种类型 (David, J. et al., Cell, 1995, Vol. 83, 835-839)。分子药理学研究显示，PPAR γ 是治疗 II 型糖尿病药物的重要靶点。研究发现噻唑烷二酮类化合物 (TZDs) 对 PPAR γ 有高亲和力，进入体内后通过激活 PPAR γ 起作用 (Shao D et al. J Biol Chem, 1997, 272, 21473)。PPAR 处于细胞核内，是核受体超家族的一员，TZDS 类化合物进入细胞核后，结合于 PPAR γ C 末端的配体结合区域 (Ligand Binding Domain, LBD)，激活 PPAR γ ，序列末端的活化因子 II (activating function-2, AF-2) 构象发生改变，活化的 PPAR γ 和活化的 RXR (维甲酸 X 受体) 结合形成异源二聚体，然后发挥其识别过氧化物酶体增殖因子反应元件 (PPRE) 的功能，利用其 DNA 结合区域 (DNA Binding Domain, DBD) 和靶基因特定的 DNA 序列 (AGGACT) 结合，从而使靶基因活化，调节靶基因的转录，控制蛋白质的合成，产生不同的生物效应。最先上市的噻唑烷二酮类抗 II 型糖尿病的药物是三共公司于 1996 年上市的曲格列酮 (troglitazone)。武田公司的吡格列酮 (pioglitazone) 和史克公司的罗格列酮 (rosiglitazone) 也于 1999 年先后上市，除了发现曲格列酮有严重的肝毒性，被停止销售外，其他两个药物一经上市就位于世界畅销药物的前列。针对这个靶点，各国科学家又研制出新型的 PPAR γ 激动剂，并对配体-受体复合物的晶体结构进行解析。噻唑烷二酮类化合物、异噻唑-3,5-二酮类化合物、1,3-二羧酸化合物、 α -取代羧酸类化合物、L-酪氨酸类化合物等均发现对 PPAR 有很好的结合作用。

随着进一步的研究，人们对 PPAR 受体配基有了更新的认识。临床应用显示罗格列酮和吡格列酮等选择性 PPAR γ 激动剂在治疗糖尿病、降低血糖的同时，有引起肥胖、导致心血管疾病的副作用；而降脂药物如氯贝特 (clofibrate) 的作用机理是由于激动 PPAR α 受体，降低血脂和减少肥胖作用。因此，能同时激动 PPAR γ 和 PPAR α 物质应是产生较少副作用的新一代 II 型糖尿病的治疗药。典型的双重激动剂如 AZ242，它是 α -取代苯丙酸类化合物，与 PPAR 和 PPAR γ 结合的 EC_{50} 分别为 1.0 μ M 和 0.2 μ M，促进基因转录的 ED_{50} 分别为 1.2 μ M 和 1.3 μ M。它在治疗糖尿病的时候，能有效的降血脂和减肥，现已进入了临床 III 期研究。

本发明旨在设计合成 PPAR γ 和 α 的双重激动剂。根据 PPAR 受体结构, 利用计算机模拟, 用虚拟合成的方法构建一个虚拟化合物库, 经计算机 DOCK 虚拟筛选, 从虚拟数据库中筛选出在理论上强效结合的化合物, 并对这些化合物进行合成, 评价其活性。

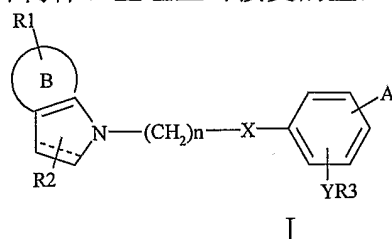
发明内容

本发明的目的是在于提供一种式 I 所示的新型 α -烷氧丙酸类化合物。

本发明的另一目的在于提供一种制备式 I 所示的 α -烷氧丙酸类化合物及其类似物的方法。

本发明的又一目的在于提供式 I 所示的化合物在激动过氧化物酶体增殖因子活化受体(PPAR)中的用途, 以及治疗与 PPAR 有关的疾病的药物中的用途。

为了完成本发明的目的, 本发明采用如下技术方案: 具体而言, 本发明的涉及式 I 所示的化合物及其外消旋体、对映异构体、生理上可接受的盐, 溶剂化物和结晶形式,



式中:

B 选自含有 5 个或 6 个碳原子的碳环、杂原子个数 1-4 的杂环 (其中杂原子可以相同或不同, 并且杂原子选自为氧、氮或硫),

优选的 B 选自 6 个碳原子的碳环、含有一个杂原子的杂环,

更优选的 B 选自苯环、含有一个氮原子的杂环;

n 选自 1~4 的整数,

优选的 n 选自 2 或 3,

更优选的 n 选自 2;

X 选自 O、S、NH、CH₂、CH(OH)、CO 或 -CH=CH-,

优选的 X 选自 O、S、NH、CO

更优选的 X 选自 O;

R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、羧基、烷氧羰基、R₇NHCO- (R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基)、CF₃,

优选的 R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羧基、R₇NHCO- (R₇ 选自 C₁₋₄ 烷基)、

更优选的 R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羧基、

最优的 R1 选自氢、溴、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、羧基、

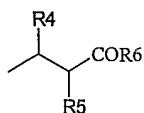
R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、CF₃、

优选的 R2 选自氢、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、
最优选的 R2 选自氢、甲基、C₁₋₃ 烷基、

YR3 位于邻位、间位或对位，并且和 A 不同的位置，
其中 Y 选自 O、S、C₁₋₆ 烷基，
Y 选自 O、S、C₁₋₃ 烷基，
更优选的 Y 选自 O、S，
最优选 Y 的选自 O；

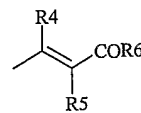
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基
优选的 R3 选自氢、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基
更优选的 R3 选自氢、甲基、甲氧基；

A 选自



II

或



III

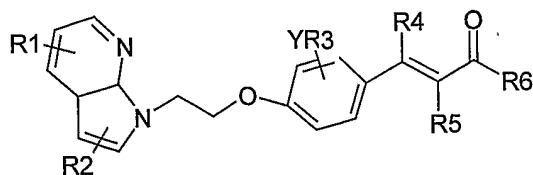
位于邻位、间位或对位，
优选位于间位或对位，
其中，

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基，优选的 R4 选自 H；

R5 选自 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 环烷氧基、卤素取代的烷氧基或环烷氧基、或各种取代不同以及位置不同的芳氧基或芳杂氧基，
优选的 R5 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 环烷氧基、
更优选的 R5 选自甲氧基、乙氧基、苯氧基、萘氧基、四氢萘氧基、甲苯氧基、甲氧苯基、CF₃、

R6 选自氢、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基、NH₂、NHR₇、NR₈R₉、NHOH、NHOR₁₀ (R₇₋₁₀ 选自 C₁₋₄ 烷基)，
优选的 R6 选自羟基、NHOH、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基、
更优选的 R6 选自羟基、NHOH、

为完成本发明的目的，优选的化合物包括但不限于如通式 IA 示的化合物



IA

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

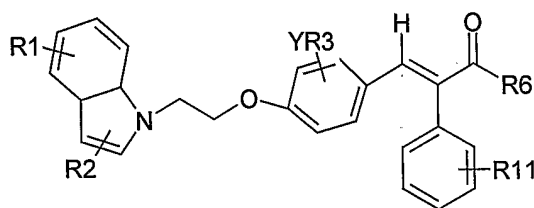
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羟基、NHOH、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的, 更优选的化合物包括但不限于如通式 IAA 所示的化合物:



IAA

其中,

R1 选自氢、甲基、甲氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、甲基;

Y 选自 S、O;

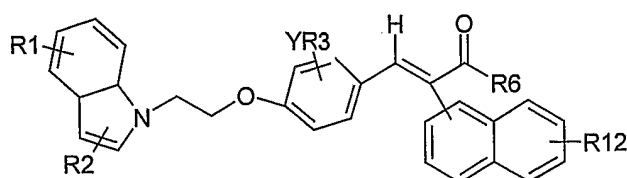
R3 选自氢、甲氧基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、NHOH;

R11 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

为完成本发明的目的, 更优选的化合物包括但不限于如通式 IAB 所示的化合物:



IAB

其中,

R1 选自氢、甲基、甲氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、甲基;

Y 选自 S、O;

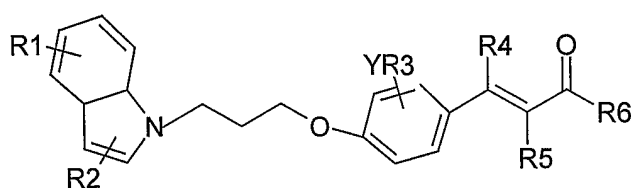
R3 选自氢、甲氧基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基 (苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、NHOH;

R11 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

为完成本发明的目的, 优选的化合物包括但不限于如通式 IB 所示的化合物



IB

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

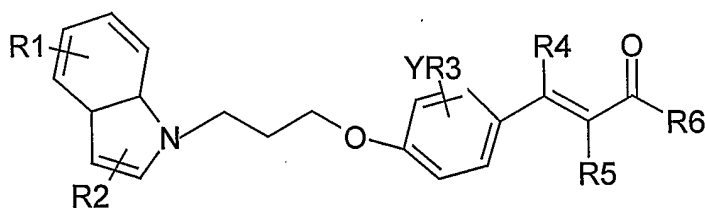
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基 (苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的, 优选的化合物包括但不限于如通式 IC 所示的化合物



IC

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

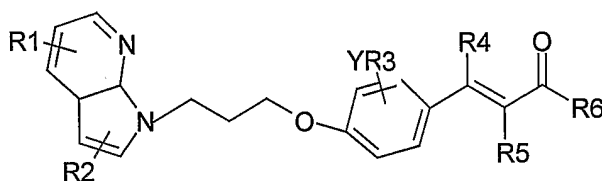
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的, 优选的化合物包括但不限于如通式 ID 所示的化合物



ID

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

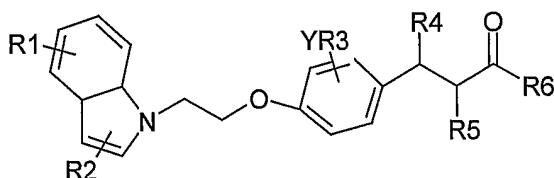
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的, 优选的化合物包括但不限于如通式 IE 所示的化合物



IE

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

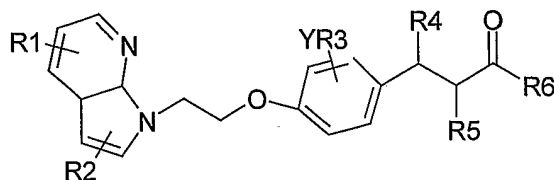
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的，优选的化合物包括但不限于如通式 IF 所示的化合物



IF

其中，R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

Y 选自 S、O

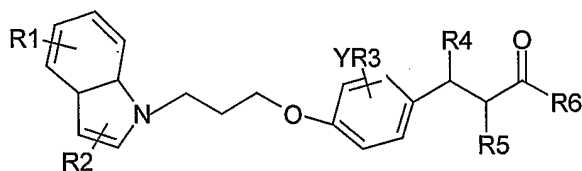
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的，优选的化合物包括但不限于如通式IG所示的化合物：



IG

其中，R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

Y 选自 S、O

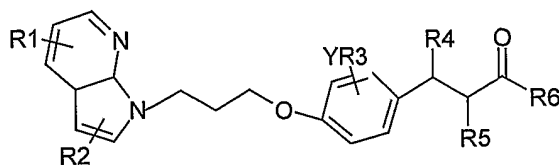
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

为完成本发明的目的, 优选的化合物包括但不限于如通式IH所示的化合物:



IH

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

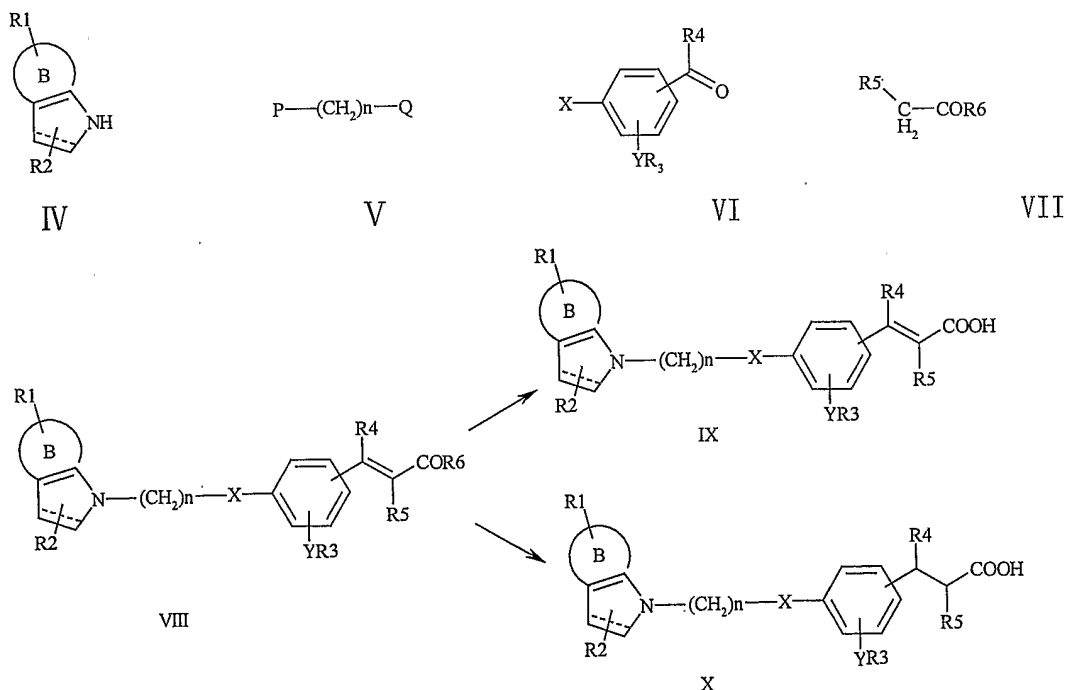
R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基 (苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

本发明中所述的卤素是氟、氯和溴。

本发明还提供了制备本发明化合物的方法, 将式IV化合物与式V化合物、式VI化合物反应生成的产物, 和式VII化合物缩合, 生成式VIII化合物, 随后VIII通过水解、还原等反应生成通式IX或X化合物; 或式VI化合物和式VII化合物先缩合, 再连接式IV化合物与式V化合物, 生成式VIII化合物, 随后VIII通过水解、还原等反应生成通式IX或X化合物。



式中 A、B、X、Y、R1、R2、R3、R4、R5、R6、n 的定义同权利要求书 1 所述, 且 P、Q 表示

离去基团；

所述的 P、Q 选自 -OH、卤素。

V 和 VI 的缩合是四丁基溴化氨作为催化剂，碱的作用下进行。

IV 和 (V + VI) 的缩合是在碱的作用进行。

(IV + V + VI) 和 VII 的缩合是在叔丁醇钾存在的条件下进行。

羟肟酸衍生物的制备是将相应的酸在三乙胺存在的条件下和氯甲酸异丁酯反应，再加入羟胺甲醇溶液。

所述的还原反应是使用 Pd/C 氢化。

可使用外消旋无拆分或在合成中使用旋光活性的起始原料来制备式 I 化合物的光学纯的异构体。

本发明因此还涉及含有作为活性成份的本发明化合物和常规药物赋形剂或辅剂的药物组合物。通常本发明药物组合物含有 0.1-95 重量%的本发明化合物。

本发明化合物的药物组合物可根据本领域公知的方法制备。用于此目的时，如果需要，可将本发明化合物与一种或多种固体或液体药物赋形剂和/或辅剂结合，制成可作为人药或兽药使用的适当的施用形式或剂量形式。

本发明化合物或含有它的药物组合物可以单位剂量形式给药，给药途径可为肠道或非肠道，如口服、肌肉、皮下、鼻腔、口腔粘膜、皮肤、腹膜或直肠等。

本发明化合物或含有它的药物组合物的给药途径可为注射给药。注射包括静脉注射、肌肉注射、皮下注射、皮内注射和穴位注射等。

给药剂型可以是液体剂型、固体剂型。如液体剂型可以是真溶液类、胶体类、微粒剂型、乳剂剂型、混悬剂型。其他剂型例如片剂、胶囊、滴丸、气雾剂、丸剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、栓剂、冻干粉针剂等。

本发明化合物可以制成普通制剂、也可以是缓释制剂、控释制剂、靶向制剂及各种微粒给药系统。

为了将单位给药剂型制成片剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如淀粉、糊精、硫酸钙、乳糖、甘露醇、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、碳酸钙、白陶土、微晶纤维素、硅酸铝等；湿润剂与粘合剂，如水、甘油、聚乙二醇、乙醇、丙醇、淀粉浆、糊精、糖浆、蜂蜜、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶浆、羧甲基纤维素钠、紫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，例如干燥淀粉、海藻酸盐、琼脂粉、褐藻淀

粉、碳酸氢钠与枸橼酸、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等；崩解抑制剂，例如蔗糖、三硬脂酸甘油酯、可可脂、氢化油等；吸收促进剂，例如季铵盐、十二烷基硫酸钠等；润滑剂，例如滑石粉、二氧化硅、玉米淀粉、硬脂酸盐、硼酸、液体石蜡、聚乙二醇等。还可以将片剂进一步制成包衣片，例如糖包衣片、薄膜包衣片、肠溶包衣片，或双层片和多层片。

例如为了将给药单元制成丸剂，可以广泛使用本领域公知的各种载体。关于载体的例子是，例如稀释剂与吸收剂，如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、Gelucire、高岭土、滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、乙醇、蜂蜜、液糖、米糊或面糊等；崩解剂，如琼脂粉、干燥淀粉、海藻酸盐、十二烷基磺酸钠、甲基纤维素、乙基纤维素等。

例如为了将给药单元制成胶囊，将有效成分本发明化合物与上述的各种载体混合，并将由此得到的混合物置于硬的明胶胶囊或软胶囊中。也可将有效成分本发明化合物制成微囊剂，混悬于水性介质中形成混悬剂，亦可装入硬胶囊中或制成注射剂应用。

例如，将本发明化合物制成注射用制剂，如溶液剂、混悬剂溶液剂、乳剂、冻干粉针剂，这种制剂可以是含水或非水的，可含一种和 / 或多种药效学上可接受的载体、稀释剂、粘合剂、润滑剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。如稀释剂可选自水、乙醇、聚乙二醇、1, 3-丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯等。另外，为了制备等渗注射液，可以向注射用制剂中添加适量的氯化钠、葡萄糖或甘油，此外，还可以添加常规的助溶剂、缓冲剂、pH调节剂等。这些辅料是本领域常用的

此外，如需要，也可以向药物制剂中添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂、甜味剂或其它材料。

为达到用药目的，增强治疗效果，本发明的药物或药物组合物可用任何公知的给药方法给药。

本发明化合物药物组合物的给药剂量取决于许多因素，例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度，患者或动物的性别、年龄、体重、性格及个体反应，给药途径、给药次数、治疗目的，因此本发明的治疗剂量可以有大范围的变化。一般来讲，本发明中药学成分的使用剂量是本领域技术人员公知的。可以根据本发明化合物组合物中最后的制剂中所含有的实际药物数量，加以适当的调整，以达到其治疗有效量的要求，完成本发明的预防或治疗目的。本发明化合物的每天的合适剂量范围本发明的化合物的用量为0.001—150mg/Kg体重，优选为0.1—100mg/Kg体重，更优选为1—60mg/Kg体重，最优选为2—30mg/Kg体重。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个，例如

二、三或四个剂量形式给药这受限于给药医生的临床经验以及包括运用其它治疗手段的给药方案。

每一种治疗所需总剂量可分成多次或按一次剂量给药。本发明的化合物或组合物可单独服用，或与其他治疗药物或对症药物合并使用并调整剂量。

药理学研究表明，本发明的通式 I 化合物具有激活 PPAR 的活性，对于因胰岛素耐受引起的 II 型糖尿病，该化合物可以提高机体对胰岛素敏感性，从而达到治疗的目的。

此外，随着进一步的研究，发现 PPAR 激动剂对高血压、高血脂、动脉粥样硬化、炎症、肿瘤等许多疾病都有作用，PPAR 激动剂可以治疗与其有关的疾病。

具体实施方式

以下结合实施例对发明作进一步的说明，但这些实施例并不限制本发明的范围。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)或高分辨质谱(HRMS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。m.p.是以 $^{\circ}\text{C}$ 给出的熔点，温度未加校正。柱层析一般使用 200~300 目硅胶为载体。NMR 测定是用 INOVA-500，测定溶剂为 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ，内标为 TMS，化学位移是以 ppm 作为单位给出。MS 的测定用 VG-ZAB-2F 200C 质谱仪。

缩写：

TLC：薄层色谱；

DMSO：二甲基亚砷；

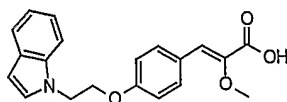
CDCl_3 ：氘代氯仿；

DMF：N,N'-二甲基甲酰胺；

min：分钟；h：小时。

实施例 1：

2-甲氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 甲氧乙酸乙酯

将甲氧乙酸(38.4ml, 0.5mol)溶于 200ml 的乙醇中，加入 2%(以甲氧乙酸计算)的结晶硫酸铁 4g 及 0.5ml 的浓硫酸，加热至回流 20 小时，TLC 监测反应至终。停止反应，浓缩除去大部分的

乙醇，减压蒸馏，制得无色液体 32g，产率为 54%。(Acros:44-45.4°C/9mmHg)

b) 4-(2-溴乙氧基)苯甲醛

将对羟基苯甲醛(97.696g, 0.9mol)、1,2-二溴乙烷(156ml, 1.8mol)和催化量的四丁基溴化铵混合，置于 500ml 的三口瓶中，通入氮气，油浴加热至 100°C，滴加预先配制的 10%的氢氧化钠水溶液(42g, 1.05mol)，加完后持续反应 7 小时，TLC 监测反应完全。将反应物倾入水中，用乙醚萃取，饱和食盐水洗，将有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得粗产物，通过硅胶色谱法将其纯化，流动相为石油醚:乙酸乙酯=7:1，得白色固体 105 克，产率为 57.3%。

c) 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛

将吡啶(2.67g, 22.8mmol)和粉状氢氧化钾(1.919g, 34.2mmol)溶解于 20ml 的二甲基亚砜，10 分钟后加入 4-(2-溴乙氧基)苯甲醛(5.74g, 25mmol)，在室温下反应 3 小时，TLC 监测反应至终。将反应液倾入水中，乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得粗产物，通过硅胶色谱法将其纯化，流动相为石油醚:乙酸乙酯=4:1，得白色固体 3.326g，产率为 55%，m. p.: 92.8~93.6°C。

¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.863(s, 1H, CHO), 7.791(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.641(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.413(d, 1H, J=8.1Hz, ArH), 7.256(d, 1H, J=7.2Hz, ArH), 7.207(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.128(d, 1H, J=7.2Hz, ArH), 6.935(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.528(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.572(t, 2H, J=8.4Hz, -OCH₂-), 4.359(t, 2H, J=8.4Hz, -NCH₂-)

d) 2-甲氧基-3{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

将 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(2.122g, 8mmol)和甲氧乙酸乙酯(0.945g, 8mmol)溶于 20 ml 的干燥 DMF 中，于冰浴下慢慢滴加叔丁醇钾的叔丁醇溶液 8ml(浓度为 1mol/L)，室温下搅拌 4 小时，结束反应，用冰醋酸调反应液 pH=7，倾入水中，乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得粗产物，通过硅胶色谱法将其纯化，流动相为石油醚:乙酸乙酯=6:1，得白色固体 1.536 g，产率为 52.6 %。

取该化合物 0.8g 溶于 30ml 的乙醇中，加入 20ml 10%的氢氧化钠的水溶液，加热回流 3 小时，蒸除溶剂，盐酸调节 pH=1，倾入水中，乙酸乙酯萃取，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用乙酸乙酯/石油醚重结晶，得本标题化合物，为米黄色细针状固体 553mg，产率为 74.9%，m.p.: 140-143°C。

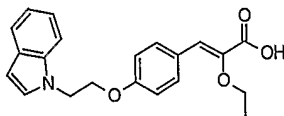
¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.671(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.562-7.512(t, 2H, ArH), 7.415(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.132(t, 1H, J=7.5Hz, ArH), 7.006 (t, 1H, J=7.5Hz, ArH), 6.904(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.853(s, 1H, =CH-), 6.430(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.586(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.316(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.647(s, 3H, OCH₃)

MS (FAB): 338(M+1), 337(M), 144,130

HRMS (FAB): $C_{20}H_{19}NO_4$ (M), 实测值: 337.132339(M), 计算值: 337.131408(M)

实施例 2:

2-乙氧基-3-{4-[2-(1-吡咯基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 乙氧乙酸乙酯

将乙氧乙酸(28.3ml, 0.3mol)溶于 200ml 的乙醇中, 按照实施例 1a)项所述方法, 制得乙氧乙酸乙酯, 为无色液体 28g, 产率为 70.6%。(Acros:156°C)

b) 2-乙氧基-3-{4-[2-(1-吡咯基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-吡咯基)乙氧基]苯甲醛(1.592g, 6mmol)和乙氧乙酸乙酯(0.872g, 6.6 mmol)制得本标题化合物, 为白色结晶 391mg, 缩合、水解两步产率为 40.3%, m.p.: 134-147°C。

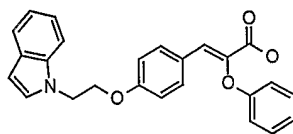
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.705(d, 2H, $J=8.7$ Hz, ArH), 7.560-7.510(t, 2H, ArH), 7.453(d, 1H, $J=3.3$ Hz, ArH), 7.130(t, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.005(t, 1H, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.900(d, 2H, $J=8.7$ Hz, ArH), 6.858(s, 1H, =CH-), 6.428(d, 1H, $J=3.3$ Hz, ArH), 4.568(t, 2H, $J=5.1$ Hz, -OCH₂-), 4.314(t, 2H, $J=5.1$ Hz, -NCH₂-), 3.902(q, 2H, $J=7.2$ Hz, OCH₂-), 1.231(t, 3H, $J=7.2$ Hz, -CH₃)

MS (FAB): 352(M+1), 351(M), 144,130

HRMS (FAB): $C_{21}H_{21}NO_4$ (M), 实测值: 351.144875(M), 计算值: 351.147058(M)

实施例 3:

2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡咯基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 苯氧乙酸乙酯

将苯酚(9.882g, 105mmol)、无水碳酸钾(20.73g, 150mmol)溶于 50ml 的丙酮中, 于室温下慢慢滴加氯乙酸乙酯(10.75ml, 100ml), 并在室温下持续反应 8 小时, TLC 监测反应完全。将反应混合物过滤, 滤液蒸除溶剂, 减压蒸馏, 得无色液体 11.417g, 产率为 63.4%。(136°C/19mmHg)

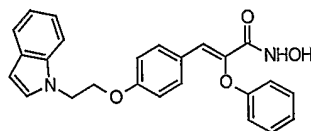
b) 2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(366mg, 1.38mmol)和苯氧乙酸乙酯(249mg, 1.38mmol)制得本标题化合物, 为白色结晶 107mg, 缩合、水解两步产率为 25%, m.p.: 147.2-149.7°C。

¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.617(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.414-7.213(m, 6H, ArH), 7.173(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.103(t, 1H, J=7.5Hz, ArH), 7.052(s, 1H, =CH-), 7.001(t, 1H, J=7.5Hz, ArH), 6.783(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.495(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.508(t, 2H, J=5.7Hz, -OCH₂-), 4.263(t, 2H, J=5.7Hz, -NCH₂-)

MS (EI): 399(M), 144, 130

实施例 4:

2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯羟肟酸

a) 羟胺甲醇溶液

将羟胺盐酸盐(139mg, 2mmol)溶于 5ml 无水甲醇, 加入等当量的氢氧化钾固体, 于室温搅拌 10 分钟以后, 滤除析出的固体, 滤液备用。

b) 2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯羟肟酸

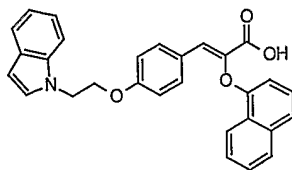
将 2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸(200mg, 0.5mmol)及三乙胺(55mg, 0.5mmol)溶于 10ml 四氢呋喃, 慢慢滴加氯甲酸异丁酯(68mg, 0.5mmol), 持续搅拌 10 分钟, 滤除析出的固体, 而后往滤液中一次性加入预制的羟胺甲醇溶液, TLC 监测反应完全, 常规后处理, 减压柱分离, 得白色固体 69mg, 产率为 33%, m.p.: 104-108°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.975(s, 1H, -OH), 8.982(s, 1H, -OH), 7.533-7.493(dd, 4H, ArH), 7.377(d, 1H, ArH), 7.295(t, 2H, ArH), 7.105(t, 1H, ArH), 7.029-6.939(m, 5H, ArH, =CH-), 6.838(d, 2H, J=9.0Hz, ArH), 6.404(d, 1H, ArH), 4.527(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-), 4.263(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-).

MS (ESI): 415(M+1), 102

实施例 5:

2-(α-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) α-萘氧乙酸乙酯

按照实施例 3a)所述方法, 用 α-萘酚(14.417g, 100mmol)制得浅棕色固体 α-萘氧乙酸乙酯 15.324g, 产率为 66.6%。

b) 2-(α-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸

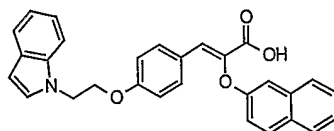
按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯甲醛(1.592g, 6mmol)和 α-萘氧乙酸乙酯(1.52g, 6.6mmol)制得本标题化合物, 为白色结晶 543mg, 缩合、水解两步产率为 20.1%, m.p.: 115-117°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.312-8.280(m, 1H, ArH), 7.912-7.880(m, 1H, ArH), 7.569-7.459(m, 7H, ArH), 7.338(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.280(t, 1H, ArH), 7.222(s, 1H, =CH-), 7.104(t, 1H, ArH), 6.968(t, 1H, ArH), 6.778(d, 2H, ArH), 6.690(d, 1H, ArH), 6.378(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.484(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-), 4.218(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-).

MS (FAB): 450(M+1), 144, 130

实施例 6:

2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) β-萘氧乙酸乙酯

按照实施例 3a)所述方法, 用 β-萘酚(47.58g, 330mmol)白色固体 β-萘氧乙酸乙酯 54g, 产率为 71.1%。

b) 2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯甲醛(2.918g, 11mmol)和 β-萘氧乙酸乙酯(2.763g, 12mmol)得 2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯, 同时得另一白色固体 57mg, 产率为 1.0%, m.p.: 119.7-121.9°C, 该化合物为 2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸叔丁醇酯, ¹HNMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.819-7.789(m, 2H, ArH), 7.666-7.591(m, 4H, ArH), 7.412-7.088(m, 9H, ArH, -CH=), 6.767(d, 2H, ArH), 6.481(d, 1H, ArH), 4.491(t, 2H, -CH₂), 4.247(t, 2H, -CH₂), 1.316(s, 9H, 3×-CH₃). MS (EI): 505(M).

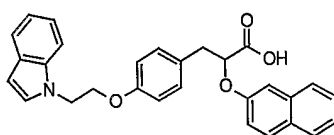
将 2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯水解制得本标题化合物, 为白色结晶 2.613g, 缩合、水解两步产率为 52.8%, m.p.: 200-210°C。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.829-7.767(t, 2H, ArH), 7.646(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.613-7.063(m, 11H, ArH), 6.770(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.478(d, 1H, ArH), 4.491(t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.249(t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$)

MS (FAB): 450($M+1$), 449(M), 144, 130

实施例 7:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸



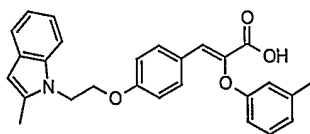
将 6b) 中所得的 2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯 1g 溶于 50ml 的无水乙醇中, 并加入 1 小勺 10%Pd/C(100mg), 中压氢化处理(压力为 3.5bar), 用加热套加热至 70°C, 持续反应 2 天, 常压柱层析分离(PE:EA=4:1), 得产物 2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸乙酯 580mg, 产率为 58%, m.p.: 76-81°C. 取该化合物 280mg 直接进行水解, 将其溶于 50ml 的乙醇中, 加入 20ml 10% 的氢氧化钠的水溶液, 加热回流 3 小时, 蒸除溶剂, 盐酸溶液调 pH 值为 1, 倾入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 制得本标题化合物, 为米黄色固体 176mg, 产率为 62.5%, m.p.: 102-104°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.727(t, 2H, ArH), 7.631(d, 1H, ArH), 7.506(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.377(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 7.350(d, 1H, ArH), 7.260(t, 1H, ArH), 7.193(d, 2H, ArH), 7.128-6.959(m, 4H, ArH), 6.747(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.403(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 4.726-4.698(m, 1H, $-\text{OCH}-$), 4.505(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.198(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$), 3.144-2.979(m, 2H; ArCH_2-)

MS (FAB): 452($M+1$), 451(M), 185, 144, 130, 93

实施例 8:

2-(3-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法, 用 2-甲基吡啶(13.12g, 100mmol)制得 4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛, 无色针状固体 7.534g, 产率为 27%。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.825(s, 1H, CHO), 7.803(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.460(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.396(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.034(t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.034(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.958(t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 6.194(s, 1H, ArH), 4.544(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.362(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$), 2.468(s, 3H, $-\text{CH}_3$)

b) 2-(3-甲基苯氧)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(0.978g, 3.5mmol)和 3-甲基苯氧乙酸乙酯(1.2g, 6mmol)制得本标题化合物, 为白色结晶 147mg, 缩合、水解两步产率为 37.7%, m.p.: 148-150°C。

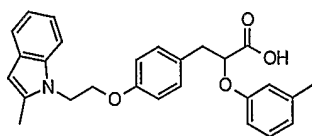
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz) δ ppm: 12.937(s, 1H, $-\text{COOH}$), 7.598(d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$, ArH), 7.410(d, 1H, ArH), 7.380(d, 1H, ArH), 7.303(s, 1H, ArH), 7.158(t, 1H, ArH), 7.023(t, 1H, ArH), 6.935(s, 1H, ArH), 6.849(d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$, ArH), 6.819(d, 1H, ArH), 6.740(s, 1H, $=\text{CH}-$), 6.691(dd, 1H, ArH), 6.166(s, 1H, ArH), 4.483(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.240(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$), 2.425(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.243(s, 3H, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI): 428(M+1), 326, 308(100), 250, 203

HRMS (FAB): $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (M), 实测值: 427.176712(M), 计算值: 427.178359(M)

实施例 9:

2-(3-甲基苯氧)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



按照实施例 7 所述方法, 用 8b)中所得 2-(3-甲基苯氧)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯制得本标题化合物, 为粉色固体 212mg, 还原、水解两步产率为 47.7%, m.p.: 76-78°C。

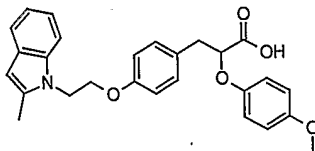
$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.440-7.357(m, 2H, ArH), 7.170(d, 1H, ArH), 7.110-7.007(m, 3H, ArH), 6.944(t, 1H, ArH), 6.779-6.562(m, 5H, ArH), 6.179(s, 1H, ArH), 4.782-4.765(m, 1H, $-\text{OCH}-$), 4.482(t, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 4.187(t, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 3.042-3.015(m, 2H, ArCH_2-), 2.407(s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.203(s, 3H, $-\text{CH}_3$)

MS (ESI): 430(M+1), 368, 326(100), 308

HRMS (FAB): $C_{27}H_{27}NO_4$ (M), 实测值: 429.192307(M), 计算值: 429.194009(M)

实施例 10:

2-(4-甲氧基苯氧)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸



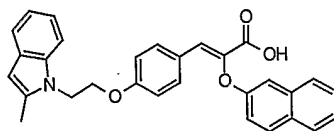
按照实施例 8, 9 所述方法, 用 4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(2.235g, 8mmol)和 4-甲氧基苯氧乙酸乙酯(1.85g, 8.8mmol)制得本标题化合物, 为粉色固体 161mg, 缩合, 还原, 水解三步产率为 7.4%, m.p.: 109-111°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.428(d, 1H, ArH), 7.387(d, 1H, ArH), 7.168(d, 2H, ArH), 7.033(t, 1H, ArH), 6.944(t, 1H, ArH), 6.798-6.704(m, 6H, ArH), 6.178(s, 1H, ArH), 4.709-4.666(m, 1H, -OCH₂-), 4.482(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.188(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.643(s, 3H, -OCH₃), 3.084-2.948(m, 2H, ArCH₂-), 2.447(s, 3H, -CH₃)

MS (FAB): 446 (M+1), 445(M), 207, 158, 144, 115, 93

实施例 11:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



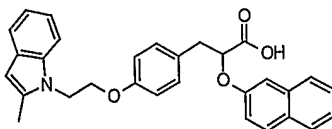
按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(2.79g, 10mmol)和 β -萘氧乙酸乙酯(2.532g, 11mmol)制得本标题化合物, 为棕色固体 192mg, 缩合、水解两步产率为 40.7%, m.p.: 112-115°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.864-7.810(m, 2H, ArH), 7.713(d, 1H, ArH), 7.556(d, 1H, ArH), 7.457-7.302(m, 4H, ArH, 1 $\times$ =CH-), 7.252(dd, 1H, ArH), 7.177-7.145(m, 2H, ArH), 7.004(t, 1H, ArH), 6.919(t, 1H, ArH), 6.795(d, 2H, ArH), 6.144(s, 1H, ArH), 4.453(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.197(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 2.402(s, 3H, -CH₃)

MS (FAB): 464 (M+1), 463(M), 158, 144

实施例 12:

2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



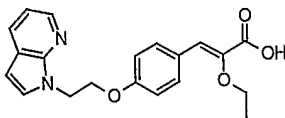
按照实施例 7 所述方法, 用 11 中所得 2-(β-萘氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯制得本标题化合物, 为白色细针状晶体 102mg, 还原、水解两步产率为 21.5%, m.p.: 102-105°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.757-7.697(m, 2H, ArH), 7.641(d, 1H, ArH), 7.424-7.344(m, 3H, ArH), 7.264(t, 1H, ArH), 7.186(d, 2H, J=8.4Hz, ArH), 7.061-6.994(m, 3H, ArH), 6.930(t, 1H, ArH), 6.734(d, 2H, J=8.4Hz, ArH), 6.163(s, 1H, ArH), 4.689-4.670(m, 1H, -OCH-), 4.458(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.160(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.134-2.941(m, 2H, ArCH₂-), 2.427(s, 3H, -CH₃).

MS (FAB): 466 (M+1), 465(M), 158, 144

实施例 13:

2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吡啶基)乙氧基)苯基]丙烯酸



a) 4-[2-(1-(7-氮杂吡啶基))乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法, 用 7-氮杂吡啶(2.363g, 20mmol)制得 4-[2-(1-(7-氮杂吡啶基))乙氧基]苯甲醛, 白色固体 4.057g, 产率为 76.2%, m.p.: 68-70°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.833(s, 1H, CHO), 8.245(d, 2H, ArH), 7.961(d, 1H, ArH), 7.814(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.625(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.097(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.082(d, 1H, ArH), 6.476(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.675(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.473(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-)

b) 2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吡啶基)乙氧基)苯基]丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(7-氮杂吡啶基))乙氧基]苯甲醛(1.622g, 6mmol)和乙氧乙酸乙酯(0.872g, 6.6mmol)制得本标题化合物, 白色固体 147mg, 缩合、水解两步产率为 11.6%, m.p.: 135-139°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.246(d, 1H, J=4.8Hz, ArH), 7.962(d, 1H, J=7.8Hz, ArH), 7.705(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.608(d, 1H, J=3.6Hz, ArH), 7.088(dd, 1H, J=7.8Hz, J=4.8Hz, ArH), 6.926(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.857(s, 1H, =CH-), 6.472(d, 1H, J=3.6Hz, ArH), 4.642(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-),

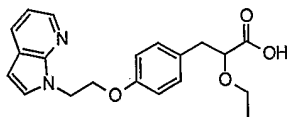
4.379(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-), 3.905(q, 2H, J=6.9Hz, -OCH₂-), 1.233(t, 3H, -CH₃).

MS (FAB): 353 (M+1), 352(M), 145, 93

HRMS (FAB): C₂₀H₂₁N₂O₄(M+1), 实测值: 353.152184(M+1), 计算值: 353.150132(M+1)

实施例 14:

2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基)乙氧基)苯基]丙基}丙烯酸



按照实施例 7 所述方法, 用 13 中所得 2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基)乙氧基)苯基]丙基}丙烯酸酯制得本标题化合物, 白色细针状固体 187mg, 产率为 66.9%, m.p.: 124-126°C。

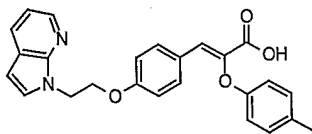
¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.246(dd, 1H, J=5.1Hz, J=1.5Hz, ArH), 7.959(dd, 1H, J=7.5Hz, J=1.5Hz, ArH), 7.606(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.090(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.076(d, 1H, J=7.5Hz, ArH), 6.805(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.470(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.620(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-), 4.300(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-), 3.927-3.883(q, 1H, -OCH-), 3.502-3.209(m, 2H, ArCH₂-), 2.878-2.721(m, 2H, -OCH₂-), 1.008(t, 3H, -CH₃).

MS (FAB): 355 (M+1), 246, 185, 137, 93

HRMS (FAB): C₂₀H₂₃N₂O₄ (M+1), 实测值: 355.165161(M+1), 计算值: 355.165782(M+1)

实施例 15:

2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基)乙氧基)苯基]丙基}丙烯酸



按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基))乙氧基]苯甲醛(0.932g, 3.5mmol)和 4-甲基苯氧乙酸乙酯(1.02g, 5.25mmol)制得本标题化合物, 白色固体 138mg, 缩合、水解两步产率为 30.5%, m.p.: 187-190°C。

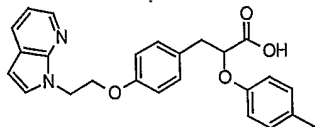
¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.225(d, 1H, ArH), 7.942(dd, 1H, ArH), 7.609(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.577(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.304(s, 1H, =CH-), 7.102-7.052(m, 3H, ArH), 6.905(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.806(d, 2H, ArH), 6.449(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.613(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-), 4.354(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-), 2.216(s, 3H, -CH₃)

MS (ESI): 415(M+1), 397, 353(100), 326, 203

HRMS (FAB): $C_{25}H_{23}N_2O_4$ (M+1), 实测值: 415.165710(M+1), 计算值: 415.165782(M+1)

实施例 16:

2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基)乙氧基)苯基]丙酸



按照实施例 7 所述方法, 用 15 中所得 2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(1-(7-氮杂吲哚基)乙氧基)苯基]丙烯酸乙酯制得本标题化合物, 白色细针状固体 174mg, 还原、水解两步产率为 37%, m.p.: 109-115°C。

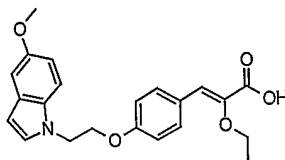
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.240(d, 1H, ArH), 7.953(d, 1H, ArH), 7.593(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 7.177(d, 2H, ArH), 7.087(d, 1H, ArH), 7.071(d, 1H, ArH), 7.014(d, 1H, ArH), 6.837-6.794(m, 2H, ArH), 6.689(d, 2H, ArH), 6.459(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 4.780-4.738(m, 1H, -OCH-), 4.612(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, -OCH₂-), 4.300(t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, -NCH₂-), 3.058-3.021(m, 2H, ArCH₂-), 2.176(s, 3H, -CH₃)

MS (ESI): 417(M+1, 100), 385, 353, 311

HRMS (FAB): $C_{25}H_{25}N_2O_4$ (M+1), 实测值: 417.180962(M+1), 计算值: 417.181433(M+1)

实施例 17:

2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 4-[2-(1-(5-甲氧基吲哚))乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法, 用 5-甲氧基吲哚(4.415g, 30mmol)制得 4-[2-(1-(5-甲氧基吲哚))乙氧基]苯甲醛, 白色固体 2.412g, 产率为 33.9 %, m. p.: 96-98°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.833(s, 1H, CHO), 7.819(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.449(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.367(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 7.059(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.023(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, ArH), 6.773(dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, ArH), 6.338(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 4.551(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, -OCH₂-), 4.378(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, -NCH₂-), 3.727(s, 3H, -OCH₃)

b) 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(5-甲氧基吡啶)乙氧基)苯甲醛(590mg, 2mmol)和乙氧乙酸乙酯(396mg, 3mmol)得 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯 316mg, 产率为 38.6%。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.720(d, 2H, ArH), 7.440(d, 1H, ArH), 7.358(d, 1H, ArH), 7.023(d, 1H, ArH), 6.905(d, 2H, ArH), 6.872(s, 1H, -CH=), 6.772(dd, 1H, ArH), 6.332(d, 1H, ArH), 4.519(t, 2H, -CH₂), 4.292(t, 2H, -CH₂), 4.190(q, 2H, -CH₂), 3.895(q, 2H, -CH₂), 3.729(s, 3H, -CH₃), 1.277-1.218(m, 6H, 2 $\times$ -CH₃).

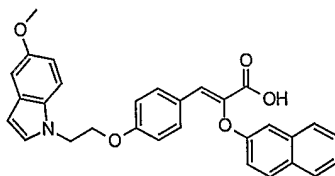
将 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸乙酯水解制得本标题化合物, 白色固体 146mg, 产率为 78.4%, m.p.: 167-170°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.707(d, 2H, ArH), 7.440(d, 1H, ArH), 7.358(d, 1H, ArH), 7.023(d, 1H, ArH), 6.896(d, 2H, ArH), 6.856(s, 1H, -CH=), 6.772(dd, 1H, ArH), 6.332(d, 1H, ArH), 4.517(t, 2H, -CH₂), 4.288(t, 2H, -CH₂), 3.907(q, 2H, -CH₂), 3.729(s, 3H, -OCH₃), 1.233(t, 3H, -CH₃)

HRMS (FAB): C₂₂H₂₃NO₅ (M), 实测值: 381.159950(M), 计算值: 381.157623(M)

实施例 18:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(5-甲氧基吡啶)乙氧基)苯甲醛(1.181g, 4mmol)和 β -萘氧乙酸乙酯(1.013g, 4.4mmol)制得本标题化合物, 浅黄色固体 431mg, 缩合、水解两步产率为 22.4%, m.p.: 102-104°C。

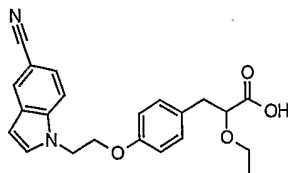
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.926(d, 1H, ArH), 7.873(d, 1H, ArH), 7.795(d, 1H, ArH), 7.673(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.472-7.243(m, 6H, ArH), 7.001(d, 1H, J=2.4Hz, ArH), 6.878(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.739(dd, 1H, J=9Hz, J=2.4Hz, ArH), 6.300(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.471(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.245(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.708(s, 3H, OCH₃).

MS (FAB): 480(M+1), 479(M), 185, 174, 160, 93

HRMS (FAB): C₃₀H₂₆NO(M+1), 实测值: 480.181594(M+1), 计算值: 480.181098(M+1)

实施例 19:

2-乙氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸



a) 5-氰基-1-吲哚-乙醇

在 250ml 茄型瓶中, 将 5-氰基吲哚(14.2g, 100mmol)及氢氧化钾(8.4g, 150mmol)溶于 40ml DMSO 中, 搅拌 10 分钟后, 往其中加入 2-溴乙醇, 并升温至 40℃持续反应 6 小时, 将反应液倾入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残液用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得白色固体 10.292g, 产率为 55%, m.p.: 76-77℃。

b) 5-氰基-1-吲哚-乙醇甲磺酸酯

在 100ml 茄型瓶中, 将 5-氰基-1-吲哚-乙醇(1.368g, 7.3mmol)、三乙胺(1.336g, 13.2mmol)溶于 20ml 二氯甲烷, 并往其中滴加甲磺酰氯(1.515g, 13.2mmol), 于室温持续搅拌 4 小时, 结束反应, 将二氯甲烷蒸除, 将滤液倾入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机层干燥, 浓缩, 用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得橙黄色固体 1.367g, 产率为 70.4%, m.p.: 106-108℃。

c) 2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯

按照实施例 10 所述方法, 用 4-苄氧苯甲醛(10.61g, 50mmol)与乙氧乙酸乙酯(6.872g, 52mmol)制得 2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯, 无色液体 3.575g, 缩合、还原两步产率为 30.2%。

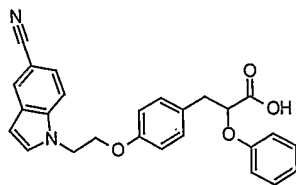
d) 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙酸

在 100ml 茄型瓶中加入原料 5-氰基-1-吲哚-乙醇甲磺酸酯(529mg, 2mmol)、2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(477mg, 2mmol), 碳酸钾(829mg, 6mmol)及硫酸镁(144mg, 1.2mmol), 而后加入 20ml 无水乙腈使溶解, 加热回流 10 小时, TLC 监测反应完全。结束反应, 过滤, 滤液浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机层浓缩, 残余物经减压柱分离得无色液体 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吲哚基)乙氧基]苯基}丙酸乙酯 730mg, 产率为 89.8%, 将该化合物溶于乙醇/10%氢氧化钠溶液中水解, 制得本标题化合物, 白色固体 378mg, 产率为 56%。m.p.: 133-139℃。

¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.063(s, 1H, ArH), 7.741(d, 1H, ArH), 7.624(d, 1H, ArH), 7.476(d, 1H, ArH), 7.073(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.738(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.597(d, 1H, ArH), 4.610(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.241(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.904-3.863(m, 1H, CH), 3.514-3.188(m, 2H, -CH₂-), 2.866-2.705(m, 2H, -CH₂-), 0.990(t, 3H, -CH₃)。

MS (ESI): 377(M-1, 100), 331

实施例 20:

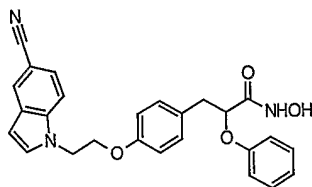
2-苯氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸

按照实施例 19 所述方法, 用 5-氰基-1-吡啶-乙醇甲磺酸酯 (463mg, 1.75mmol) 和 2-苯氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(500mg, 1.75mmol)制得本标题化合物, 白色细针状固体 425mg, 缩合、水解两步产率为 56.6%, m.p.: 133-135°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.058(s, 1H, ArH), 7.736(d, 1H, ArH), 7.620(d, 1H, ArH), 7.473(d, 1H, ArH), 7.167-7.125(m, 4H, ArH), 6.803(t, 1H, ArH), 6.733(d, 4H, ArH), 6.590(d, 1H, ArH), 4.599(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.512(d, 1H, -CH), 4.235(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.063-2.872(m, 2H, CH₂)

MS (FAB): 425(M-1, 100), 396, 331, 143

实施例 21:

2-苯氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙羟肟酸

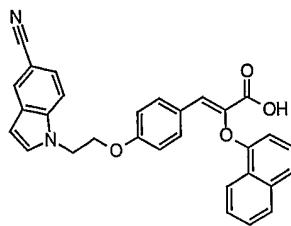
按照实施例 4 所述方法, 用 2-苯氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸(250mg, 0.586mmol)制得本标题化合物, 白色细针状固体 425mg, 缩合、水解两步产率为 56.6%, m.p.: 136-140°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 10.795(s, 1H, -OH), 8.963(s, 1H, -OH), 8.066(s, 1H, ArH), 7.739(d, 1H, ArH), 7.623(d, 1H, ArH), 7.469(dd, 1H, ArH), 7.219(t, 2H, ArH), 7.134(d, 2H, ArH), 6.897(t, 1H, ArH), 6.824(d, 2H, ArH), 6.762(d, 2H, ArH), 6.595(d, 1H, ArH), 4.627-4.575(m, 3H, -OCH₂-, -CH), 4.248(t, 2H, -NCH₂-), 2.980(d, 2H, CH₂)

MS (FAB): 442(M+1, 95), 441(M), 315, 93(100)

实施例 22:

2-(α-萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



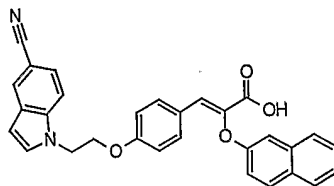
按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(5-氰基-1-吡啶基))乙氧基]苯甲醛(2.903g, 10mmol)和 α -萘氧乙酸乙酯(2.418g, 10.5mmol)制得本标题化合物, 白色固体 177mg, 缩合、水解两步产率为 18.2%, m.p.: 114-118°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.314-8.282(m, 1H, ArH), 8.034(d, 1H, ArH), 7.955-7.924(m, 1H, ArH), 7.709-6.725(m, 13H, ArH), 6.560(d, 1H, ArH), 4.597(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.265(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$).

MS (FAB): 474(M+1), 473(M), 457(M+1-OH), 169

实施例 23:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(1-(5-氰基-1-吡啶基))乙氧基]苯甲醛(4.355g, 15mmol)和 β -萘氧乙酸乙酯(3.569g, 15.5 mmol)制得本标题化合物, 白色固体 300mg, 缩合、水解两步产率为 37.1%, m.p.: 124-126°C。

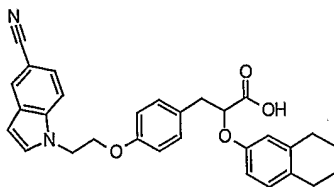
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.034(s, 1H, ArH), 7.911(d, 1H, ArH), 7.857(d, 1H, ArH), 7.777(d, 1H, ArH), 7.712(d, 1H, ArH), 7.650(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.583(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 7.461-7.225(m, 6H, ArH), 6.848(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.566(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$, ArH), 4.596(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 4.285(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-$).

MS (FAB): 474(M+1), 473(M), 457(M+1-OH), 274, 212

HRMS (FAB): $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (M), 实测值: 474.158081(M), 计算值: 474.157957(M)

实施例 24:

2-(β -5,6,7,8-四氢萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸



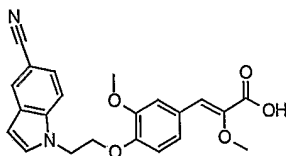
按照实施例 19 所述方法, 用 5-氰基-1-吡啶-乙醇甲磺酸酯(793mg, 3mmol)和 2-(β-5,6,7,8-四氢萘氧基)-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(1100mg, 3.3mmol), 得无色液体 2-(β-5,6,7,8-四氢萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸乙酯 1010mg, 产率为 66.7%, 将其直接水解, 制得本标题化合物, 白色细针状固体 613mg, 产率为 64%, m.p.: 76-81。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.062(s, 1H, ArH), 7.732(d, 1H, ArH), 7.623(d, 1H, ArH), 7.460(d, 1H, ArH), 7.156(d, 2H, ArH), 6.854(d, 1H, ArH), 6.757(d, 2H, ArH), 6.595(d, 1H, ArH), 6.497(d, 1H, ArH), 6.450(s, 1H, ArH), 4.658(m, 1H, -CH), 4.608(t, 2H, -OCH₂-), 4.249(t, 2H, -NCH₂-), 3.028-2.971(m, 2H, -CH₂), 2.564(s, 4H, -CH₂), 1.640(s, 4H, -CH₂)

MS (FAB): 481(M+1), 480(M), 435, 169(100),

实施例 25:

2-甲氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸



a) 4-(2-溴乙氧基)-3-甲氧基苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法, 用香草醛(22.82g, 0.15mol)制得 4-(2-溴乙氧基)-3-甲氧基苯甲醛, 白色固体 16.702 克, 产率为 43%, m.p.: 61.7-63.6℃。

b) 3-甲氧基-4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法, 用 5-氰基吡啶(4.265g, 30mmol)和 4-(2-溴乙氧基)-3-甲氧基苯甲醛(8.550g, 33mmol), 制得 3-甲氧基-4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛, 黄色固体 7.532g, 产率为 78.4%, m.p.: 139-141℃。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.803(s, 1H, CHO), 8.064(d, 1H, ArH), 7.806(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.630(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.518-7.463(m, 2H, ArH), 7.351(d, 1H, ArH), 7.112(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 6.611(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.682(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.402(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.776(s, 3H, -OCH₃)

c) 2-甲氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸

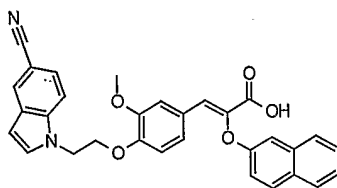
按照实施例 1d)所述方法, 用 3-甲氧基-4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(3.20g, 10mmol)和甲氧乙酸乙酯(1.299g, 11mmol)制得本标题化合物, 白色固体 71mg, 缩合、水解两步产率为 47.5%, m.p.: 161-166°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.069(s, 1H, ArH), 7.795(t, 1H, ArH), 7.633(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.492(d, 1H, ArH), 7.395 (s, 1H, ArH), 7.258(d, 2H, ArH), 6.911(d, 1H, ArH), 6.855(s, 1H, =CH-), 6.610(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.642(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.310(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.698(s, 3H, OCH₃), 3.661(t, 3H, OCH₃).

MS (FAB): 393(M+1), 392(M), 375(M-OH), 347(M-COOH), 169, 158, 155

HRMS (FAB): C₂₂H₂₀N₂O₅ (M), 实测值: 392.137398(M), 计算值: 392.137222(M)

实施例 26:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 3-甲氧基-4-[2-(5-氰基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(3.20g, 10mmol)和 β -萘氧乙酸乙酯(2.533g, 11mmol)制得本标题化合物, 白色固体 257mg, 缩合、水解两步产率为 28.8%, m.p.: 126-130°C。

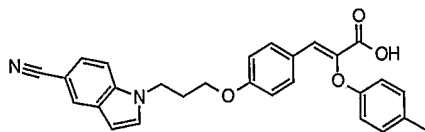
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.037(s, 1H, ArH), 8.037-6.563(m, 15H, ArH, 1 $\times$ =CH-), 4.574(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.222(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.532(s, 3H, -OCH₃).

MS (FAB): 504(M+1), 503(M), 185, 169, 93

HRMS (FAB): C₃₁H₂₄N₂O₅ (M), 实测值: 504.166855(M), 计算值: 504.168522(M)

实施例 27:

2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



a) 4-(3-溴丙氧基)苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法,用对羟基苯甲醛(18.318g, 0.15mol)、1,3-二溴丙烷(30.6ml, 0.3mol), 得 4-(3-溴丙氧基)苯甲醛, 白色固体 20.417 克, 产率为 56%。

b) 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法,用 5-氰基吡啶(14.216g, 100mmol)和 4-(3-溴丙氧基)苯甲醛(26.741g, 110mmol), 制得 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛, 得黄色固体 21.648g, 产率为 71.1%, m.p.: 94-96°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.848(s, 1H, CHO), 8.078(d, 1H, ArH), 7.834(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.683(d, 1H, J=8.4Hz, ArH), 7.596(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.429(dd, 1H, J=8.4Hz, J=1.5Hz, ArH), 7.063(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.598(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.429(t, 2H, J=6.6Hz, -OCH₂-), 3.992(t, 2H, J=6.6Hz, -NCH₂-), 2.38(m, 2H, -CH₂-)

c) 2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸

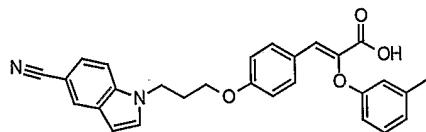
按照实施例 1d)所述方法, 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛(4.565g, 15mmol)和 4-甲基苯氧乙酸乙酯(3.011g, 15.5mmol)制得本标题化合物, 白色固体 267mg, 缩合、水解两步产率为 26.8%, m.p.: 147-151°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.059(s, 1H, ArH), 7.657-7.608(m, 4H, ArH), 7.555(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.404(d, 1H, ArH), 7.321(s, 1H, =CH-), 7.099(d, 2H, ArH), 6.876(d, 2H, ArH), 6.820(d, 2H, ArH), 6.578(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.378(t, 2H, J=6.3Hz, -OCH₂-), 3.874(t, 2H, J=6.3Hz, -NCH₂-), 2.224(s, 3H, -CH₃), 2.175(t, 2H, -CH₂-).

MS (FAB): 453 (M+1), 452(M), 436(M+1-OH), 435(M-OH), 185, 183, 155, 93

实施例 28:

2-(3-甲基苯氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



按照实施例 1d)所述方法, 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛(3.348g, 11mmol)和 3-甲基苯氧乙酸乙酯(2.331g, 12mmol)制得本标题化合物, 白色固体 53mg, 产率为 22.5%, m.p.: 101-107°C。

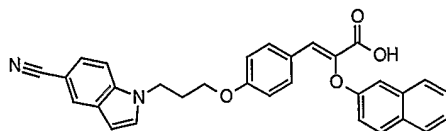
¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.063(s, 1H, ArH), 7.609(d, 1H, ArH), 7.528(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.380(dd, 1H, ArH), 7.330(s, 1H, ArH), 7.261-7.216(m, 3H, ArH), 7.157(t, 1H, ArH), 6.897-6.858(m, 1H, ArH), 6.813(d, 1H, ArH), 6.750(s, 1H, =CH-), 6.700(dd, 1H, ArH), 6.576(d, 1H, J=3.3Hz, ArH),

4.352(t, 2H, J=6.3Hz, -OCH₂-), 3.789(t, 2H, J=6.3Hz, -NCH₂-), 2.227(s, 3H, -CH₃), 2.143(t, 2H, -CH₂-).

MS (FAB): 453 (M+1), 452(M), 435(M-OH), 183, 155, 115

实施例 29:

2-(β-萘氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



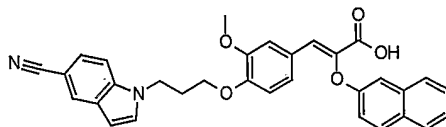
按照实施例 1d)所述方法, 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛(4.565g, 15mmol)和 β-萘氧乙酸乙酯(3.569g, 15.5mmol)制得本标题化合物, 白色固体 113mg, 缩合、水解两步产率为 18.1%, m.p.: 111-113°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.046(d, 1H, ArH), 7.924(d, 1H, ArH), 7.866(d, 1H, ArH), 7.793(d, 1H, ArH), 7.675(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.629(d, 1H, ArH), 7.536(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.541-7.250(m, 6H, ArH, 1×=CH-), 6.874(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.560(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.358(t, 2H, J=6.3Hz, -OCH₂-), 3.859(t, 2H, J=6.3Hz, -NCH₂-), 2.157(t, 2H, J=6.3Hz, -CH₂-).

MS (FAB): 489 (M+1), 488(M), 472(M+1-OH), 471(M-OH), 274

实施例 30:

2-(β-萘氧基)-3-{3-甲氧基 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



a) 3-甲氧基-4-(3-溴丙氧基)苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法, 用香草醛(22.82g, 0.15mol)、1,3-二溴丙烷(30.6ml, 0.3mol), 得白色固体 23.346 克, 产率为 57%, m.p.: 51.2-52.4°C。

b) 3-甲氧基-4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛

按照实施例 1c)所述方法, 用 5-氰基吡啶(4.265g, 30mmol)和 3-甲氧基-4-(3-溴丙氧基)苯甲醛(9.013g, 33mmol) 制得 3-甲氧基-4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛, 黄色固体 8.9g, 产率为 88.7%, m.p.: 87-89°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.821(s, 1H, CHO), 8.067(d, 1H, ArH), 7.672(d, 1H, ArH), 7.584(d,

1H, ArH), 7.501-7.436(m, 2H, ArH), 7.410(d, 1H, ArH), 7.062(d, 1H, ArH), 6.600(d, 1H, ArH), 4.406(t, 2H, J=6.6Hz, -OCH₂-), 3.966(t, 2H, J=6.6Hz, -NCH₂-), 3.875(s, 3H, -OCH₃), 2.247(m, 2H, -CH₂-)

c) 2-(β -萘氧基)-3-{3-甲氧基 4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸

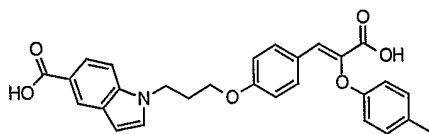
按照实施例 1d)所述方法,用 3-甲氧基-4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛(3.344g, 10mmol)和 β -萘氧乙酸乙酯(2.533g, 11mmol)制得本标题化合物,褐色固体 136mg, 缩合、水解两步产率为 28.7%, m.p.: 151-153°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.044(s, 1H, ArH), 7.926(d, 1H, ArH), 7.865(d, 1H, ArH), 7.793(d, 1H, ArH), 7.630(d, 1H, ArH), 7.535(d, 1H, ArH), 7.467-7.243(m, 8H, ArH, 1 $\times$ =CH-), 6.857(d, 1H, ArH), 6.557(d, 1H, ArH), 4.340(t, 2H, J=6.0Hz, -OCH₂-), 3.837(t, 2H, J=6.0Hz, -NCH₂-), 3.817(s, 3H, -OCH₃), 2.152(t, 2H, -CH₂-).

MS (FAB): 519 (M+1), 518(M), 502(M+1-OH), 501(M-OH), 376, 183, 155

实施例 31:

2-(4-甲氧基)-3-{4-[3-(5-羧基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



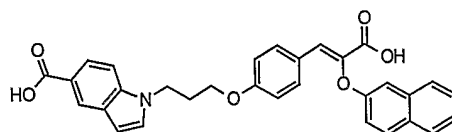
在 100ml 茄型瓶中加入 2-(4-甲氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸乙酯 (400mg), 于氢氧化钠溶液中回流一天, TLC 监测反应完全, 制得本标题化合物, 白色固体 183mg, 产率为 46.6%。m.p.: 208-216°C。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.200(s, 1H, ArH), 7.674(d, 1H, ArH), 7.628(d, 2H, ArH), 7.503(d, 1H, ArH), 7.443(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.321(s, 1H, =CH-), 7.097(d, 2H, ArH), 6.897(d, 2H, ArH), 6.820(d, 2H, ArH), 6.563(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.351(t, 2H, J=6.3Hz, -OCH₂-), 3.885(t, 2H, J=6.3Hz, -NCH₂-), 2.221(s, 3H, -CH₃), 2.178(t, 2H, J=6.3Hz, -CH₂-).

MS (FAB): 472 (M+1), 471(M), 455(M+1-OH), 454(M-OH), 436, 173, 130

实施例 32:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[3-(5-羧基-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



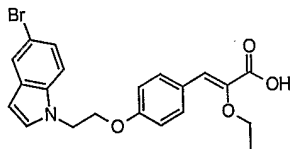
按照实施例 30 所述方法, 用 2-(β -萘氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸乙酯(200mg)制得本标题化合物, 得白色固体 108mg, 产率为 55%, m.p.: 203-207°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.194(d, 1H, ArH), 7.933(d, 1H, ArH), 7.875(d, 1H, ArH), 7.804(d, 1H, ArH), 7.706-7.661(m, 3H, ArH), 7.502(d, 1H, ArH), 7.453-7.259(m, 6H, ArH, 1 $\times$ =CH-), 6.906(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.556(d, 1H, ArH), 4.341(t, 2H, J=6.0Hz, -OCH₂-), 3.871(t, 2H, J=6.0Hz, -NCH₂-), 2.169(t, 2H, J=6.0Hz, -CH₂-).

MS (FAB): 508 (M+1), 507(M), 491(M+1-OH), 490(M-OH), 472, 174, 130

实施例 33:

2-乙氧基-3-{4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法, 用 5-溴咪唑(5.328g, 27mmol)和 4-(2-溴乙氧基)苯甲醛(6.54g, 28.5mmol), 制得 4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯甲醛, 白色固体 5.62g(产率为 59.9%), m. p.: 70-72°C。

^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.831(s, 1H, CHO), 7.811(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.715(d, 1H, J=1.5Hz, ArH), 7.560(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.488(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.247(dd, 1H, J=8.7Hz, J=1.5Hz, ArH), 7.049(d, 2H, J=8.4Hz, ArH), 6.434(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.544(t, 2H, J=4.8Hz, -OCH₂-), 4.396(t, 2H, J=4.8Hz, -NCH₂-)

b) 2-乙氧基-3-{4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯甲醛(1.721g, 5mmol)和乙氧乙酸乙酯(0.661g, 5mmol)制得本标题化合物, 白色鳞状结晶 326mg, 缩合、水解两步产率为 15.2%, m.p.: 164-166°C。

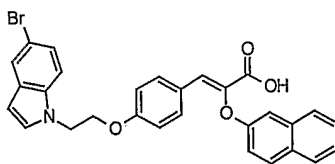
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.700(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.700(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.547(d, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.474(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.240(dd, 1H, J=8.7Hz, J=1.8Hz, ArH), 6.883(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 6.852(s, 1H, =CH-), 6.432(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.569(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.304(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-), 3.904(q, 2H, J=6.9Hz, OCH₂-), 1.231(t, 3H, J=7.2Hz, -CH₃).

MS (FAB): 432(M'+1), 431(M'), 430(M+1), 429(M), 247, 143

HRMS (FAB): $C_{21}H_{20}BrNO_4(M)$, 实测值: 429.059204(M), 计算值: 429.057569(M)

实施例 34:

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-溴-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[2-(5-溴-1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(1.377g, 4mmol)和 β -氧乙酸乙酯(0.921g, 4mmol)制得本标题化合物, 得白色固体 100mg, 缩合、水解两步产率为 15.04%, m.p.: 124-126°C。

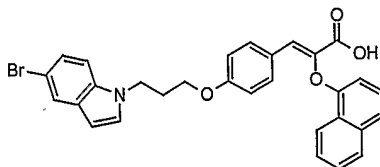
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.909(d, 1H, ArH), 7.857(d, 1H, ArH), 7.775(d, 1H, ArH), 7.680(d, 1H, ArH), 7.651(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.511-7.182(m, 4H, ArH, 1 $\times$ =CH-), 6.390(d, 1H, ArH), 4.520(t, 2H, J=5.1Hz, -OCH₂-), 4.258(t, 2H, J=5.1Hz, -NCH₂-).

MS (FAB): 530(M'+1), 529(M'), 528(M+1), 527(M), 247, 143

HRMS (FAB): $C_{29}H_{22}BrNO_4(M)$, 实测值: 527.073547(M), 计算值: 527.073220(M)

实施例 35:

2-(α -萘氧基)-3-{4-[3-(5-溴-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸



a) 4-[3-(5-溴-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法, 用 5-溴吡啶(5.77g, 29.4mmol)和 4-(3-溴丙氧基)苯甲醛(7.7g, 31.7mmol), 制得 4-[3-(5-溴-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛, 黄色油状物 5.46g, 产率为 51.8%。

b) 2-(α -萘氧基)-3-{4-[3-(5-溴-1-吡啶基)丙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 4-[3-(5-溴-1-吡啶基)丙氧基]苯甲醛(1.79g, 5mmol)和 α -氧乙酸乙酯(1.151g, 5mmol)制得本标题化合物, 得白色粒状晶体 250mg, 缩合、水解两步产率为 8.11%, m.p.: 144-148°C。

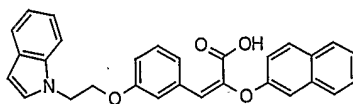
^1H NMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 8.322-8.290(m, 1H, ArH), 7.893-7.860(m, 1H, ArH), 7.683(d, 1H, ArH), 7.548-7.389(m, 6H, ArH), 7.360(d, 1H, J=3.0Hz, ArH), 7.277(t, 1H, ArH), 7.151(dd, 1H, ArH),

7.028(s, 1H, =CH-), 6.770(d, 2H, ArH), 6.669(d, 1H, ArH), 6.375(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.273(t, 2H, J=6.3Hz, -OCH₂-), 3.798(t, 2H, J=6.3Hz, -NCH₂-), 2.105(t, 2H, J=6.3Hz, -CH₂-).

MS (FAB): 544(M'+1), 543(M'), 542(M+1), 541(M), 157, 115

实施例 36:

2-(β-萘氧基)-3-{3-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸



a) 3-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛

按照实施例 1b)所述方法, 用吡啶(4.686g, 40mmol)和 3-(2-溴乙氧基)苯甲醛(10.078g, 44mmol), 制得 3-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛, 无色液体 3g (产率为 28.3%)。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 9.917(s, 1H, CHO), 7.563(d, 1H, ArH), 7.524(d, 1H, J=7.5Hz, ArH), 7.481-7.464(d, 2H, ArH), 7.432(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 7.359(d, 1H, J=2.4Hz, ArH), 7.225-7.185(m, 1H, ArH), 7.136(t, 1H, J=7.2Hz, ArH), 7.007(t, 1H, J=7.5Hz, ArH), 6.431(d, 1H, J=3.3Hz, ArH), 4.594(t, 2H, J=5.4Hz, -OCH₂-), 4.370(t, 2H, J=5.4Hz, -NCH₂-)

c) 2-(β-萘氧基)-3-{3-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

按照实施例 1d)所述方法, 用 3-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲醛(1.061g, 4mmol)和 β-萘氧乙酸乙酯(1.658g, 7.2mmol)制得本标题化合物, 白色固体 224mg, 缩合、水解两步产率为 12.5%。

¹HNMR(DMSO, 300MHz) δ ppm: 7.890(t, 2H, ArH), 7.790(d, 1H, ArH), 7.495-7.364(m, 5H, ArH), 7.323-7.195(m, 6H, ArH, -CH=), 7.036(t, 1H, ArH), 6.955(t, 1H, ArH), 6.859(d, 1H, ArH), 6.346(d, 1H, ArH), 4.483(t, 2H, -CH₂-), 4.176(t, 2H, -CH₂-)

药理实验

实验例 1: 体外受体-配体结合实验

将所得的新化合物用 Biacore 3000 仪器(Biacore AB, Rapsgatan 7, S-754 50 Uppsala, Sweden), 利用表面等离子体谐振 (SPR, Surface Plasmon Resonance) 的分析方法测定化合物与人 PPAR α、PPAR γ 配体结合区域的结合常数 K_d (表 1)。

SPR 技术: 如附图 1 所示:

它的检测原理是:

表面等离子体谐振 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 生化分析仪是一种基于物理光学原理——表面等离子体共振现象的新型生化分析系统。SPR 的吸收峰的位置随芯片上金属表面液体相的折射率的改变而改变, 而折射率的变化与结合在芯片表面的生物分子的质量与特性有关。通过监测 SPR 吸收峰峰值位置 (特征值) 的变化, 可以对金属表面发生的生物反应进行实时监测。具有可在无须标记的情况下快速、实时地检测金属膜表面的结合和解析反应的特性。

用以上的方法对本发明的部分化合物进行与 PPAR γ 结合率的测定, 其结果如下表所示:

化合物	Kd	化合物	Kd
实施例 1	7.53×10^{-4}	实施例 19	ND
实施例 2	1.94×10^{-4}	实施例 20	ND
实施例 3	1.28×10^{-8}	实施例 21	ND
实施例 4	ND	实施例 22	3.56×10^{-6}
实施例 5	3.9×10^{-5}	实施例 23	1.77×10^{-6}
实施例 6	6.39×10^{-7}	实施例 24	ND
实施例 7	5.7×10^{-6}	实施例 25	NA
实施例 8	ND	实施例 26	4.8×10^{-6}
实施例 9	ND	实施例 27	2.16×10^{-6}
实施例 10	2.0×10^{-4}	实施例 28	3.8×10^{-6}
实施例 11	3.2×10^{-6}	实施例 29	6.98×10^{-7}
实施例 12	4.8×10^{-5}	实施例 30	1.5×10^{-5}
实施例 13	8.5×10^{-4}	实施例 31	2.4×10^{-4}
实施例 14	NA	实施例 32	5.87×10^{-6}
实施例 15	ND	实施例 33	6.98×10^{-5}
实施例 16	ND	实施例 34	8.37×10^{-7}
实施例 17	ND	实施例 35	1.19×10^{-6}
实施例 18	7.2×10^{-6}	实施例 36	ND

NA: No Activity ND: No Detection

实验例 2: 体外活细胞筛选

将所得化合物对激活 PPAR γ 受体的活性进行初筛。

1) 筛选模型的原理:

采用报告基因的方法, 利用 PPAR γ 活化后能激活它下游基因转录的原理设计了一种活细胞内筛选 PPAR γ 激活剂的筛选模型。首先构建一个报告基因质粒, 将 PPAR γ 受体的 DNA 结合序列 (PPRE) 插到荧光素酶基因的上游, 使荧光素酶基因的表达受到 PPAR γ 受体的调控。将该报告基因质粒与 PPAR γ 受体同时转入一种细胞内, 当细胞培养基中存在 PPAR γ 激活剂的时候, PPAR γ 受体将被激活, 激活后的受体能诱导荧光素酶基因的表达, 而荧光素酶的产量可通过其发光底物检测到。这样,

通过观察发光的强度可以得知化合物对 PPAR γ 受体的激活强度。为了校正转染效率、细胞接种数量及化合物毒性等因素造成的试验误差,还同时共转染了 GFP 质粒作为内参,在实验结果分析时所有试验孔的发光值都用 GFP 值进行了校正。试验中的阳性对照选用国际抗 2 型糖尿病“标杆”药物罗格列酮。试验结果用相对激活倍数表示,溶剂对照的值为 1,值越大激活能力越高。

2) 筛选模型的实验流程

第一天种细胞和转染:

肝癌细胞系: 20000 个/孔 100ul 体系。

用 FUGENE6 将质粒转到细胞中。

第二天加药

将原有的 100ul 培养液吸去, 换上 190ul 新鲜的培养液。

药物浓度 (M) 10
1ul 加入



培养液体积 (ul) 49



混匀后加入细胞中量 (ul) 10



对应终浓度 (M) 10

第三天检测 Luciferase 强度和 GFP 强度 (校正转染效率的内参)

2) 实验结果:

化合物	诱导倍数	化合物	诱导倍数
实施例 1	4.861	实施例 19	2.6302
实施例 2	5.176	实施例 20	ND
实施例 3	2.9438	实施例 21	ND
实施例 4	ND	实施例 22	2.2781
实施例 5	2.3018	实施例 23	4.8491
实施例 6	4.3018	实施例 24	ND
实施例 7	1.2308	实施例 25	3.1953
实施例 8	5.8817	实施例 26	3.6805
实施例 9	2.6953	实施例 27	2.3255
实施例 10	1.8284	实施例 28	1.6095
实施例 11	5.8699	实施例 29	2.2929
实施例 12	1.3373	实施例 30	2.8758
实施例 13	7.4586	实施例 31	1.2249
实施例 14	5.5267	实施例 32	1.0799
实施例 15	5.4675	实施例 33	6.6686

实施例 16	5.0947	实施例 34	5.0414
实施例 17	ND	实施例 35	2.3906
实施例 18	5.1066	实施例 36	ND
		罗格列酮	7.3003

NA: No Activity ND: No Detection

实验结果显示, 在统一的 10 μ mol/L 的浓度条件下, 所测 30 个化合物中有 24 个化合物对 PPAR γ 受体有两倍以上的激活, 其中有 2 个化合物对 PPAR γ 受体的激活能力与罗格列酮相当。

实验例 3:

PPAR 激动剂对高血压、高血脂、动脉粥样硬化、炎症、肿瘤等许多疾病都有作用, 挑选本发明的部分化合物筛选抗癌活性。

体外用 MTT 法测定药物对癌细胞杀伤作用的选择。MTT 分析法以代谢还原 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) 为基础。此实验选取 PPAR 高表达的人结肠癌细胞、人纤维肉瘤细胞、人前列腺癌细胞、人乳腺癌细胞等。实验发现实施例 4 对人结肠癌细胞、人纤维肉瘤细胞、人前列腺癌细胞均有较好的抑制作用。

选取人结肠癌细胞 HT29 做体内实验。

实施例 6 对体内 HT29 的生长有抑制作用:

Group		Control	CTX(喜树碱类化合物)	实施例 4
Dose	(mg/kg*day)		100*2	1000*12
B.W.(g)	Beginning	17.0#3.2	15.8#2.2	16.2#3.1
	End	18.6#3.5	17.5#3.0	18.0#1.4
T.W.	(g)	0.71#0.16	0.15#0.17	0.34#0.12
L.R.(%)			78.9	52.1
P VALUE			<0.01	<0.05
T.V.(mm ³)		708.29#208.77	122.16#142.81	269.35#160.66
L.R.(%)			82.75	61.97

实验例 4: 体外活细胞筛选

从实验例 2 中选择活性较好的 23 个化合物测定了转染 PPAR α/γ 基因的多浓度水平的转录激活实验, 根据不同浓度下的相对激活倍数, 计算得出 EC₅₀。半有效浓度 (EC₅₀) 是衡量化合物药理作用的重要指标之一。本次模型筛选中, 观察了样品在 6 种不同浓度条件下对受体的激活情况, 能较全面地反应化合物的药理特性, 并且根据下面公式进行迭代计算拟合出化合物作用的浓

$$f(x) = a + \frac{b}{c + e^{-\beta(x-\alpha)}}$$

同时, 分别以阳性药物的最大激活倍数为 100%, 计算出各样品相对的最大激活强度。样品的 EC_{50} 及最大激活强度见下表。

测定结果见表, 其活性用 EC_{50} 表示, 单位为 10^{-6} mol/L。

1、化合物对 PPAR γ 模型的转录激活实验

方法同上所述。

2、化合物对 PPAR α 模型的转录激活实验

采用报告基因的方法, 利用 PPAR α 与配体结合后能激活它下游基因转录的原理设计了一种活细胞内筛选 PPAR α 激活剂的筛选模型。将 PPAR α 受体的配体结合结构域 (LBD) 与 GAL4 蛋白的 DNA 结合结构域 (DBD) 连在一起构建成一个融合质粒, 该质粒表达的融合蛋白在有 PPAR α 配体存在下可以激活 GAL4 DNA 结合序列下游基因的表达。将该杂合受体质粒与含 GAL4 DNA 结合序列的报告基因质粒同时转入细胞内时, 激活后的受体能诱导荧光素酶基因的表达, 而荧光素酶的产量可通过其发光底物检测到。这样, 通过观察发光的强度可以得知化合物对 PPAR α 受体的激活强度。为了校正转染效率、细胞接种数量及化合物毒性等因素造成的试验误差, 还同时共转染了 GFP 质粒作为内参, 在实验结果分析时所有试验孔的发光值都用 GFP 值进行了校正。试验中的阳性对照选用国际通用对照药物 WY14643。试验结果用相对激活倍数表示, 溶剂对照的值为 1, 值越大激活能力越高。

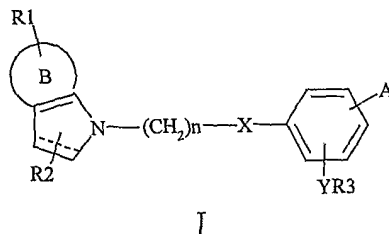
No.	PPAR γ		PPAR α	
	EC_{50} (μ M)	% MAX	EC_{50} (μ M)	% MAX
rosiglitazone	0.06	100	3.63	19
WY-14643	ND	ND	20	100
实施例 1	6.31	64	10	26
实施例 2	1.48	73	6.16	42
实施例 3	ND	ND	ND	ND
实施例 4	ND	ND	ND	ND
实施例 5	ND	ND	ND	ND
实施例 6	3.55	62	7.41	9
实施例 7	ND	ND	ND	ND
实施例 8	2	66	5.24	8
实施例 9	6.03	14	5.24	11
实施例 10	ND	ND	ND	ND
实施例 11	2.24	84	4.07	14

实施例 12	ND	ND	ND	ND
实施例 13	0.6	129	3.63	65
实施例 14	0.11	109	0.75	65
实施例 15	0.81	66	3.46	37
实施例 16	5.37	47	2.57	37
实施例 17	4.9	66	3.89	38
实施例 18	1.91	78	10	18
实施例 19	ND	ND	ND	ND
实施例 20	ND	ND	ND	ND
实施例 21	ND	ND	ND	ND
实施例 22	ND	ND	ND	ND
实施例 23	4.47	65	ia	ia
实施例 24	ND	ND	ND	ND
实施例 25	6.61	38	4.26	11
实施例 26	6.03	28	ia	ia
实施例 27	ND	ND	ND	ND
实施例 28	ND	ND	ND	ND
实施例 29	ND	ND	ND	ND
实施例 30	5.5	47	ia	ia
实施例 31	5.5	47	ia	ia
实施例 32	5.5	47	ia	ia
实施例 33	1.2	74	2.57	66
实施例 34	2.95	55	4.16	9
实施例 35	ND	ND	ND	ND
实施例 36	ND	ND	ND	ND
实施例 1'	4.9	69	ia	ia
实施例 7'	2.75	136	5.75	81
实施例 17'	5.01	43	6.6	9

注：表中灰色部分表示该值的 EC_{50} 小于 $1\mu M$ 或最大激活强度大于阳性药物的 50%。

权 利 要 求

1、如式 I 的化合物及其外消旋体、对映异构体、生理上可接受的盐，溶剂化物和结晶形式，



式中：

B 选自含有 5 个或 6 个碳原子的碳环、杂原子个数 1-4 的杂环（其中杂原子可以相同或不同，并且杂原子选自为氧、氮或硫），

n 选自 1~4 的整数，

X 选自 O、S、NH、CH₂、CH(OH)、CO 或 -CH=CH-，

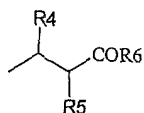
R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、羧基、烷氧羰基、R₇NHCO-（R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基）、CF₃，

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基，CF₃，

Y 选自 O、S、C₁₋₆ 烷基，

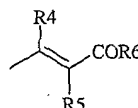
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基，

A 位于邻位，间位或对位，并选自



II

或



III

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基，

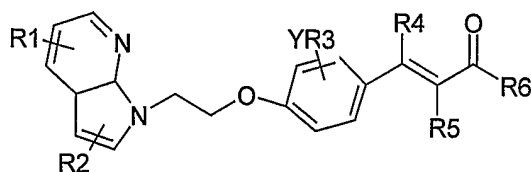
R5 选自 H、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₁₂ 环烷氧基、卤素取代的烷氧基或环烷氧基、或各种取代不同以及位置不同的芳氧基或芳杂氧基，

R6 选自氢、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基、NH₂、NHR₇、NR₈R₉、NHOH、NHOR₁₀（R₇₋₁₀ 选自 C₁₋₆ 烷基）。

2、根据权利要求 1 的化合物，其特征在于，B 选自 6 个碳原子的碳环、含有一个杂原子的杂环。

3、根据权利要求 2 的化合物，其特征在于，B 选自苯环、含有一个氮原子的杂环。

- 4、根据权利要求1的化合物，其特征在于，n 选自2或3。
- 5、根据权利要求4的化合物，其特征在于，n 选自2。
- 6、根据权利要求1的化合物，其特征在于，优选的X 选自O、S、NH、CO。
- 7、根据权利要求6的化合物，其特征在于，X 选自O。
- 8、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羧基、R₇NHCO-（R₇选自C₁₋₄烷基）。
- 9、根据权利要求8的化合物，其特征在于，R1 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羧基。
- 10、根据权利要求9的化合物，其特征在于，R1 选自氢、溴、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、羧基。
- 11、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R2 选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。
- 12、根据权利要求11的化合物，其特征在于，R2 选自氢、甲基、C₁₋₃烷基。
- 13、根据权利要求12的化合物，其特征在于，Y 选自O、S、C₁₋₃烷基。
- 14、根据权利要求13的化合物，其特征在于，Y 选自O、S。
- 15、根据权利要求14的化合物，其特征在于，Y 的选自O。
- 16、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R3 选自氢、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基。
- 17、根据权利要求16的化合物，其特征在于，R3 选自氢、甲基、甲氧基。
- 18、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R4 选自H。
- 19、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R5 选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C₃₋₁₂环烷氧基、CF₃。
- 20、根据权利要求19的化合物，其特征在于，R5 选自甲氧基、乙氧基、苯氧基、萘氧基、四氢萘氧基、甲苯氧基、甲氧苯基、CF₃。
- 21、根据权利要求1的化合物，其特征在于，R6 选自羟基、NHOH、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₈环烷氧基。
- 22、根据权利要求21的化合物，其特征在于，R6 选自羟基、NHOH。
- 23、根据权利要求1的化合物，其特征在于，片段A 位于间位或对位。
- 24、权利要求1的化合物，其特征在于，所述的卤素是氟、氯和溴。
- 25、权利要求1的化合物，其特征在于，所述的化合物如IA 所示



IA

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

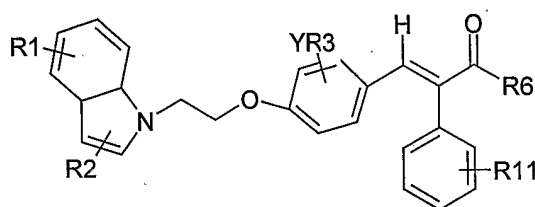
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羟基、NHOH、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

26、权利要求 25 的化合物, 其特征在于, 所述的化合物如 IAA 所示



IAA

其中,

R1 选自氢、甲基、甲氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、甲基;

Y 选自 S、O;

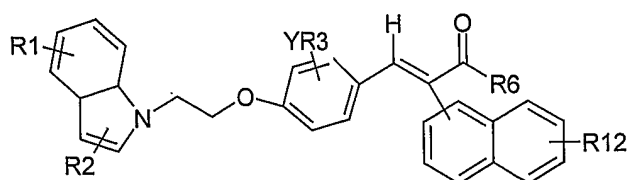
R3 选自氢、甲氧基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基(苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、NHOH;

R11 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

27、权利要求 26 的化合物, 其特征在于, 所述的化合物如 IAB 所示



IAB

其中,

R1 选自氢、甲基、甲氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、甲基；

Y 选自 S、O；

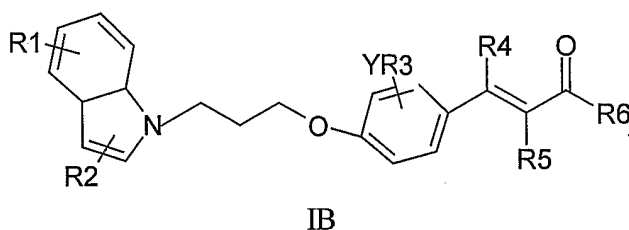
R3 选自氢、甲氧基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、NHOH；

R11 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基。

28、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物如 IB 所示



其中，R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

Y 选自 S、O

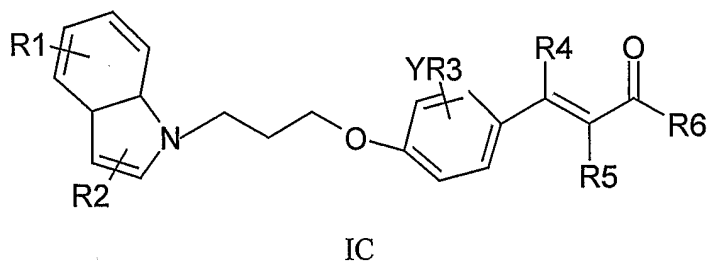
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

29、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物如 IC 所示



其中，R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

Y 选自 S、O

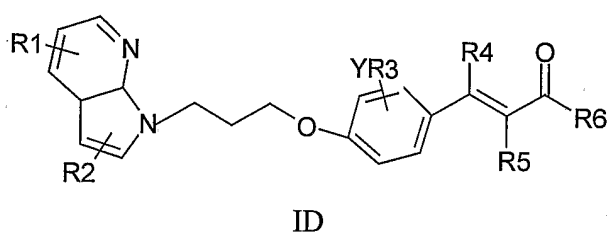
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

30、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物如 ID 所示



其中，R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

Y 选自 S、O

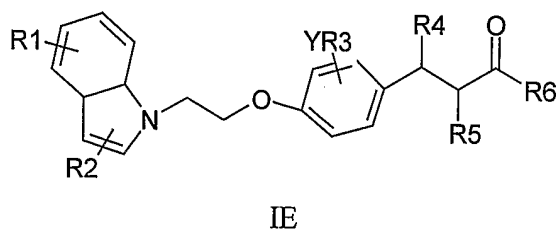
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基；

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

31、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物如 IE 所示



其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

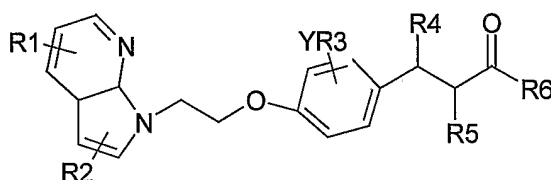
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基 (苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

32、权利要求 1 的化合物, 其特征在于, 所述的化合物如 IF 所示



IF

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

Y 选自 S、O

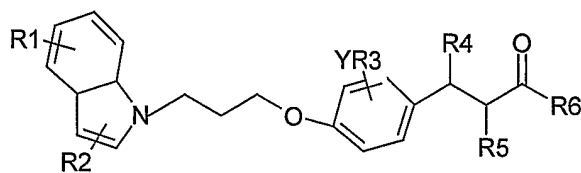
R3 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基;

R4 选自 H、C₁₋₆ 烷基;

R5 选自 C₁₋₆ 烷氧基、取代或非取代的苯氧基 (苯环上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基)、萘氧基、四氢萘氧基;

R6 选自羟基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷氧基。

33、权利要求 1 的化合物, 其特征在于, 所述的化合物如 IG 所示



IG

其中, R1 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、羧基、卤素;

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；

Y 选自 S、O

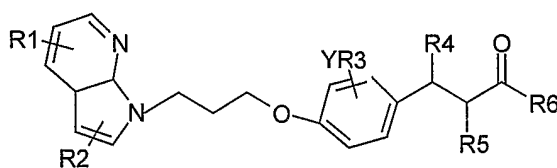
R3 选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆烷基；

R5 选自 C₁₋₆烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷氧基。

34、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物如 IH 所示



IH

其中，R1 选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、羧基、卤素；

R2 选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；

Y 选自 S、O

R3 选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基；

R4 选自 H、C₁₋₆烷基；

R5 选自 C₁₋₆烷氧基、取代或非取代的苯氧基（苯环上的取代基选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基）、萘氧基、四氢萘氧基；

R6 选自羟基、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷氧基。

35、权利要求 1 的化合物，其特征在于，所述的化合物包括：

2-甲氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

2-乙氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

2-苯氧基-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯羟肟酸

2-(α -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

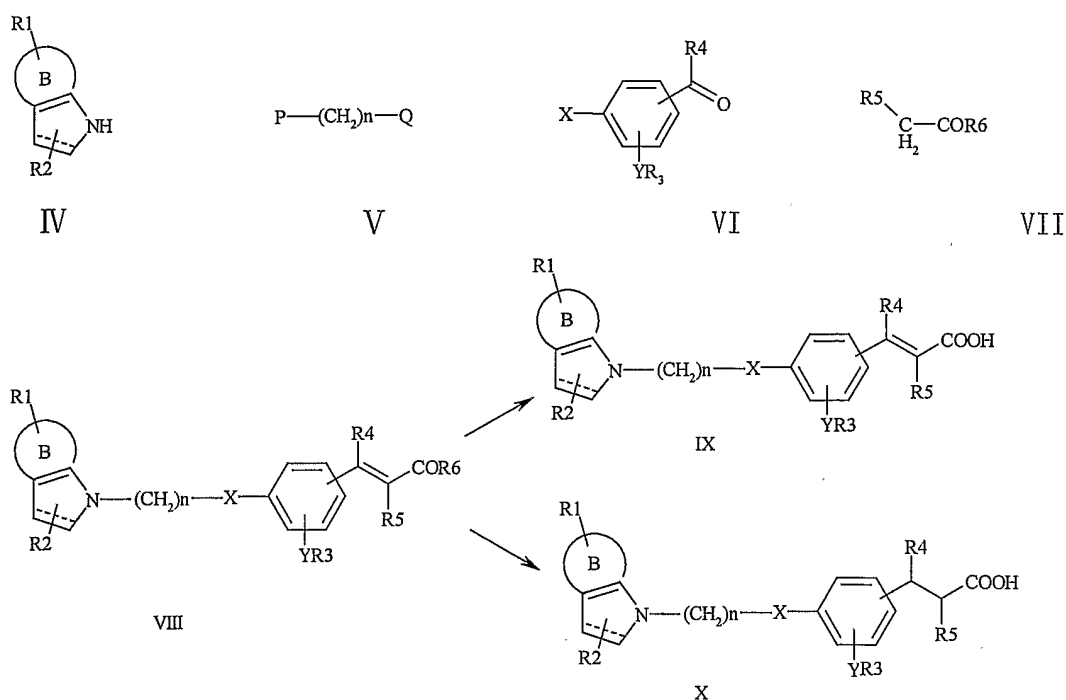
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙酸

2-(3-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯基}丙烯酸

2-(3-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-(4-甲氧基苯氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(2-甲基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂咪唑基)乙氧基)苯基]丙烯酸
2-乙氧基-3-{4-[2-(1-(7-氮杂咪唑基)乙氧基)苯基]丙酸
2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(1-(7-氮杂咪唑基)乙氧基)苯基]丙烯酸
2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[2-(1-(7-氮杂咪唑基)乙氧基)苯基]丙酸
2-乙氧基-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-甲氧基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-乙氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-苯氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-苯氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙羟肟酸
2-(α -萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -5,6,7,8-四氢萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙酸
2-甲氧基-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-氰基-1-咪唑基)乙氧基]-3-甲氧基苯基}丙烯酸
2-(4-甲基苯氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(3-甲基苯氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[3-(5-氰基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{3-甲氧基 4-[3-(5-氰基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(4-甲苯氧基)-3-{4-[3-(5-羧基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[3-(5-羧基-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-乙氧基-3-{4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{4-[2-(5-溴-1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸
2-(α -萘氧基)-3-{4-[3-(5-溴-1-咪唑基)丙氧基]苯基}丙烯酸
2-(β -萘氧基)-3-{3-[2-(1-咪唑基)乙氧基]苯基}丙烯酸。

36、制备权利要求 1-35 化合物的方法，其特征在于，



式中 A、B、X、Y、R1、R2、R3、R4、R5、R6、n 的定义同权利要求书 1 所述，且 P、Q 表示离去基团；

将式 IV 化合物与式 V 化合物、式 VI 化合物反应生成的产物，和式 VII 化合物缩合，生成式 VIII 化合物，随后 VIII 通过水解、还原等反应生成通式 IX 或 X 化合物；

或

式 VI 化合物和式 VII 化合物先缩合，再连接式 IV 化合物与式 V 化合物，生成式 VIII 化合物，随后 VIII 通过水解、还原等反应生成通式 IX 或 X 化合物。

37、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，所述的 P、Q 选自 -OH、卤素。

38、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，V 和 VI 的缩合是四丁基溴化氨作为催化剂，碱的作用下进行。

39、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，IV 和 (V+VI) 的缩合是在碱的作用进行。

40、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，(IV+V+VI) 和 VII 的缩合是在叔丁醇钾存在的条件下进行。

41、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，羧酸衍生物的制备是将相应的酸在三乙胺存在的条件下和氯甲酸异丁酯反应，再加入羟胺甲醇溶液。

42、根据的权利要求 36 的制备方法，其特征在于，所述的还原反应是使用 Pd/C 氢化。

43、一种药物组合物，其特征在于，含有权利要求 1-35 中任一化合物及药用载体。

- 44、如权利要求 1-35 的化合物在制备治疗糖尿病药物的应用。
- 45、如权利要求 1-35 的化合物在制备治疗癌症药物的应用。
- 46、如权利要求 1-35 的化合物用于治疗糖尿病。
- 47、如权利要求 1-35 的化合物用于治疗癌症。

1 / 1

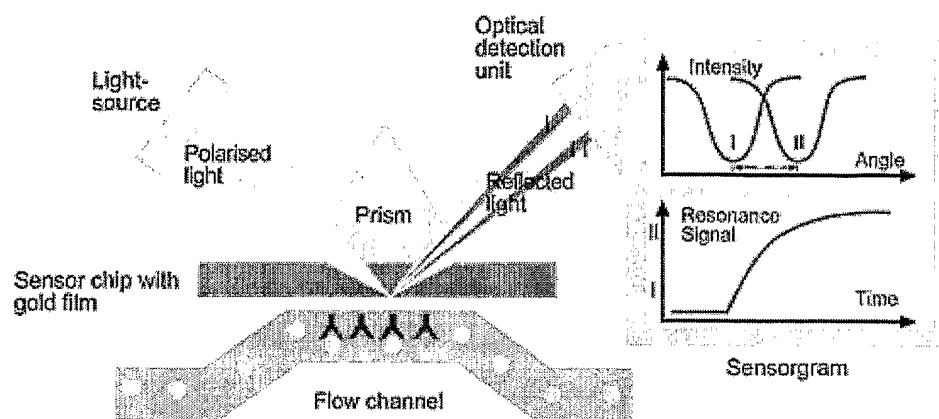


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001483

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07D209/04, C07D 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07D209/04, 209/02, 471/04, 471/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

IPC⁷ C07D

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN, WPI, EPODOC, PAJ, CPRS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Feng Jun et al: "Design, Virtual Screening and Synthesis of PPAR Agonist", ACTA CHIMICA SINICA, Vol .62, No. 16, 28.Aug 2004(28.08.2004) (pages 1544, 1548-1549)	1-24,31,35,43,44
Y		36-40,42
Y	CN 1312795A1 (AstraZeneca AB), 9. Dec 2001(12.09.2001) (pages 18-19 of description)	36-40,42
A	WO03059864A2(Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.) 24.Jul 2003 (see the whole document)	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09.Dec 2005 (09.12.2005)

Date of mailing of the international search report
29 · DEC 2005 (29 · 12 · 2005)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. (86-10) 62085607



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001483

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 46-47
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 46-47 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT.
consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims
(Art. 34(4)(a)(i) PCT)
2. ☒ Claims Nos.: 1-24 (in part) , 36-45 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see further Information sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2005/001483

Continuation of BoxII.2

Present Claims 1-24, 36-45 relate to an extremely large number of possible compounds, preparation methods , pharmaceutical compositions and uses thereof. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, compositions or uses thereof claimed. In present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is Impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claims 25-35 and preparation methods, pharmaceutical compositions and uses thereof .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2005/001483

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1312795 A	12-09-2001	RU2243214 C2	27-12-2004
		WO9962871A1	09-12-1999
		AU4667299 A	20-12-1999
		NO200006116 A	02-02-2001
		EP1084102 A1	21-03-2001
		BR9910921 A	06-03-2001
		CZ200004482 A3	16-05-2001
		SK200001769 A3	10-05-2001
		KR2001052529 A	25-06-2001
		HU200103226 A2	28-01-2002
		JP2002516899T	11-06-2002
		AU752262 B	12-09-2002
		NZ508453 A	27-06-2003
		EP1084102 B1	01-10-2003
		US6630600 B1	07-10-2003
		DE69911770E	06-11-2003
		US2004229949 A1	18-11-2004
WO03059864A2	24-07-2003	JP2005514452T	19-05-2005
		AU2003209676 A1	30-07-2003
		EP1465858 A2	13-10-2004
		KR2004081107 A	20-09-2004
		BR200306880 A	21-12-2004
		US2005032787 A1	10-02-2005

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2005/001483

A. 主题的分类

IPC⁷ C07D209/04, C07D 471/04

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC⁷ C07D209/04, 209/02, 471/04, 471/02

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

IPC⁷ C07D

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

STN, WPI, EPODOC, PAJ, CPRS

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	冯君等: “PPAR 激动剂的定向设计、虚拟筛选及合成” 化学学报 Vol.62, No.16, 28.8 月 2004 (28.08.2004) 1544, 1548—1549 页	1—24,31,35,43,44
Y		36-40,42
Y	CN1312795A1(阿斯特拉曾尼卡有限公司) 12.9 月 2001 (12.09.2001) 说明书 18—19 页	36-40,42
A	WO03059864A2 (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.) 24.7 月 2003 (24.07.2003) 全文	1-45

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

09.12 月 2005 (09.12.2005)

国际检索报告邮寄日期

29 · 12月 2005 (29 12 · 2005)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

电话号码: (86-10)62085607

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. ☒ 权利要求: 46-47

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 46 和 47 涉及人体的治疗方法, 不符合专利合作条约细则 67 条第 1 款(iv)的规定。

2. ☒ 权利要求: 1-24 (部分), 36-45 (部分)

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,
具体地说:

参见表 PCT/ISA/210 的附页

3. ☐ 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: ☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

续第 II.2 栏

权利要求 1—24, 36—45 涉及大量可能的化合物及其制备方法, 组合物和用途。但是仅有少量的化合物、制备方法、组合物和用途满足专利合作条约第 6 条和第 5 条的规定。因此在本申请中, 权利要求书没有得到说明书的支持, 且说明书没有充分公开, 使得对整个权利要求书做有意义的检索是不可能的。因此, 仅针对那些得到说明书支持的权利要求进行检索, 即涉及权利要求 25—35 的化合物及其制备方法, 组合物和用途进行检索。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2005/001483

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1312795 A	12-09-2001	RU2243214 C2	27-12-2004
		WO9962871A1	09-12-1999
		AU4667299 A	20-12-1999
		NO200006116 A	02-02-2001
		EP1084102 A1	21-03-2001
		BR9910921 A	06-03-2001
		CZ200004482 A3	16-05-2001
		SK200001769 A3	10-05-2001
		KR2001052529 A	25-06-2001
		HU200103226 A2	28-01-2002
		JP2002516899T	11-06-2002
		AU752262 B	12-09-2002
		NZ508453 A	27-06-2003
		EP1084102 B1	01-10-2003
		US6630600 B1	07-10-2003
		DE69911770E	06-11-2003
		US2004229949 A1	18-11-2004
WO03059864A2	24-07-2003	JP2005514452T	19-05-2005
		AU2003209676 A1	30-07-2003
		EP1465858 A2	13-10-2004
		KR2004081107 A	20-09-2004
		BR200306880 A	21-12-2004
		US2005032787 A1	10-02-2005