[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 233/60 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680006767.9

[43] 公开日 2008 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 101141957A

[22] 申请日 2006.2.3
[21] 申请号 200680006767.9
[30] 优先权
[32] 2005. 2. 3 [33] US [31] 60/649,962
[86] 国际申请 PCT/US2006/003924 2006.2.3
[87] 国际公布 WO2006/084176 英 2006.8.10
[85] 进入国家阶段日期 2007.8.31
[71] 申请人 IRM 责任有限公司
地址 百慕大群岛（英）哈密尔顿
[72] 发明人 C·考 R·埃普勒 王 兴
谢永平 H·M·塞德尔
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良
权利要求书 9 页 说明书 49 页

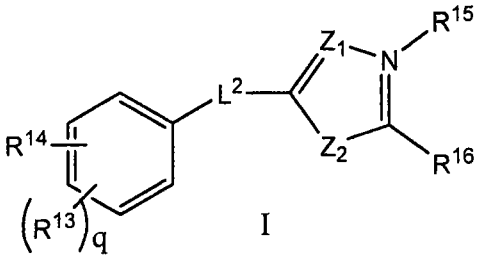
[54] 发明名称

作为 PPAR 调节剂的化合物和组合物

[57] 摘要

本发明提供了化合物、包含该化合物的药物组合物以及应用该化合物治疗或预防与过氧化物增殖物激活受体(PPAR)家族的活性、特别是 PPARδ 的活性有关的疾病或障碍的方法。

1. 式 I 化合物及其可药用盐、水合物、溶剂化物、异构体和前药：



I

其中：

q 是选自 0 至 3 的整数；

Z^1 和 Z^2 独立地选自 CH 和 N；

L^2 选自-XOX-、$-XS(O)_{0-2}X-$和$-XS(O)_{0-2}XO-$；其中 X 独立地选自键和 C_{1-4} 亚烷基；其中 L^2 的任意亚烷基可以任选被 1 至 3 个选自下列的基团取代：卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基；

R^{13} 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{5-10} 杂芳基、C_{3-12} 环烷基和 C_{3-8} 杂环烷基；其中 R^{13} 的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基；

R^{14} 选自$-XOXC(O)OR^{17}$和$-XC(O)OR^{17}$；其中 X 是键或 C_{1-4} 亚烷基；并且 R^{17} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自$-R^{18}$和$-YR^{18}$；其中 Y 选自 C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚链烯基、C_{2-6} 亚炔基、$-C(O)NR^{17}-$和-OX-；X 是键或 C_{1-4} 亚烷基；R^{17} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；并且 R^{18} 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-8} 杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 C_{5-13} 杂芳基；或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成稠合的二环或三环 C_{5-14} 杂芳基；

其中 R^{18} 的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 的组合任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-8} 杂环烷基、C_{6-10} 芳基、C_{5-13} 杂芳基、$-XS(O)_{0-2}R^{17}$、

$-XS(O)_{0-2}XR^{19}$、$-XNR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{17}$、$-XC(O)NR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{19}$、$-XC(O)NR^{17}R^{19}$、$-XC(O)R^{19}$、$-XNR^{17}XR^{19}$和$-XOXR^{19}$；其中任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基取代基进一步任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、羟基-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基；其中X是键或C_{1-4}亚烷基；R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；并且R^{19}选自C_{3-12}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{5-10}杂芳基；其中R^{19}的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基。

2. 权利要求1的化合物，其中：

q是选自0至3的整数；

L^2选自$-XOX-$、$-XS(O)_{0-2}X-$和$-XS(O)_{0-2}XO-$；其中X独立地选自键和C_{1-4}亚烷基；其中L^2的任意亚烷基可以任选被1至3个选自下列的基团取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基；

R^{13}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤素；并且

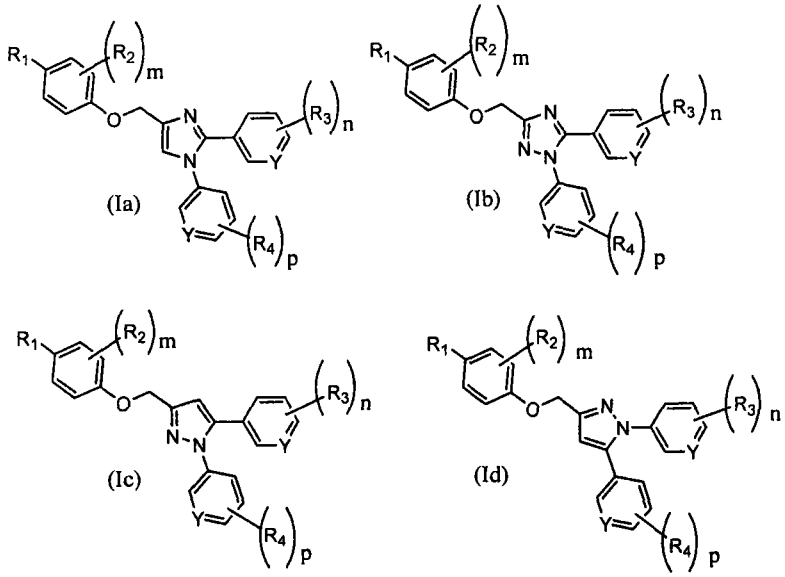
R^{14}选自$-XOXC(O)OR^{17}$和$-XC(O)OR^{17}$；其中X是键或C_{1-4}亚烷基；并且R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；

R^{15}和R^{16}独立地选自$-R^{18}$和$-YR^{18}$；其中Y选自C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚链烯基、$-C(O)NR^{17}-$和$-OX-$；X是键或C_{1-4}亚烷基；R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；并且R^{18}选自C_{6-10}芳基、C_{3-12}环烷基和C_{5-13}杂芳基；或R^{15}和R^{16}与它们所连接的原子一起形成稠合的二环或三环C_{5-14}杂芳基；

其中R^{18}的任意芳基、杂芳基和环烷基，或R^{15}和R^{16}的组合任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、羟基-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、任选被C_{1-6}烷氧基取代的C_{6-10}芳基、C_{5-13}杂芳基、$-XS(O)_{0-2}R^{17}$、$-XS(O)_{0-2}XR^{19}$、$-XNR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{17}$、$-XC(O)NR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{19}$、$-XC(O)NR^{17}R^{19}$、$-XC(O)R^{19}$、$-XNR^{17}XR^{19}$和$-XOXR^{19}$；其中X是键或$C_{1-4}$亚烷基；$R^{17}$选

自氢和 C_{1-6} 烷基；并且 R^{19} 选自 C_{6-10} 芳基、C_{5-10} 杂芳基、C_{3-8} 杂环烷基和 C_{3-12} 环烷基；其中 R^{19} 的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基。

3. 权利要求 2 的化合物，其选自式 Ia、Ib、Ic 和 Id:



其中：

m、n 和 p 独立地选自 0、1、2 和 3;

每个 Y 独立地选自 CH 和 N;

R_1 选自 $XOXC(O)OR_5$ 和 $XC(O)OR_5$；其中 X 选自键、C_{1-6} 亚烷基和 C_{2-6} 亚链烯基；并且 R_5 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

R_2 是 C_{1-6} 烷基;

R_3 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基和卤代-C_{1-6} 烷硫基;

R_4 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷硫基和 C_{3-8} 杂环烷基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中：

m、n 和 p 独立地选自 0、1 和 2;

Y 选自 CH 和 N;

R_1 是 $XOXC(O)OR_5$；其中 X 选自键、C_{1-6} 亚烷基和 C_{2-6} 亚链烯基；并且 R_5 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

R_2选自C_{1-6}烷基；

R_3选自C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基；并且

R_4选自C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷氧基和C_{3-8}杂环烷基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中：m、n 和 p 是 1；R_1是-$OCH_2C(O)OH$；并且R_2是甲基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R_3选自甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基和吗啉代。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R_4选自三氟甲基、甲氧基、异丙氧基和三氟甲氧基。

8. 权利要求 7 的化合物，其选自{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,2-二-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,5-二-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-

苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,5-二-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-喹啉-3-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-萘-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-叔丁基-苯基)-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧

基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-丙基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-对甲苯基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-甲基硫烷基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；和{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸。

9. 药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物以及可药用赋形剂。

10. 治疗动物疾病或障碍的方法，在所述疾病或障碍中 PPAR 活性的调节可以防止、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学，该方法包括给动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

11. 权利要求 10 的方法，其中 PPAR 活性是选自 PPARα、PPARδ和 PPARγ中的至少一种 PPAR。

12. 权利要求 11 的方法，其中 PPAR 活性是 PPARα和 PPARδ两者。

13. 权利要求 10 的方法，其中疾病或障碍选自血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、恶病质、炎症、关节炎、癌症、食欲缺乏、神经性食欲缺乏、食欲过盛、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、应激性肠病、溃疡性结肠炎、克隆病、1 型糖尿病、2 型糖尿病和 X 综合征的治疗或预防。

14. 权利要求 10 的方法，其中疾病或障碍选自 HIV 消耗性综合征、长期危重疾病、肌肉质量和/或肌肉强度降低、瘦体重下降、老年人的肌肉强度和功能的维持、肌肉耐力和肌肉功能下降以及老年人的虚弱。

15. 权利要求 1 至 9 中任意一项的化合物在制备用于治疗动物疾病的药物中的用途，在所述疾病中 PPAR 活性对疾病的病理学和/或症状学有作用。

16. 权利要求 15 的用途，其中 PPAR 活性是选自 PPARα、PPARδ和

PPARγ中的至少一种 PPAR。

17. 权利要求 16 的用途，其中 PPAR 活性是 PPARα和 PPARδ两者。

18. 药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 9 中任意一项的化合物以及一种或多种可药用赋形剂。

20. 药物组合，特别是药物组合物，包含: 1)权利要求 1 至 5 中任意一项的化合物或其可药用盐；和 2)至少一种选自下列的活性成分或其在各种情况中的可药用盐以及任选的可药用载体:

a) 抗糖尿病剂，例如胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌剂，例如磺脲类，例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺脲受体配体，例如氯茴苯酸类，例如那格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂，例如 PTP-112；GSK3(糖原合酶激酶-3)抑制剂，例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445；RXR 配体，例如 GW-0791 和 AGN-194204；钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂，例如 T-1095；糖原磷酸化酶 A 抑制剂，例如 BAY R3401；双胍类，例如二甲双胍；α-葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物例如 Exendin-4 和 GLP-1 模拟物；二肽基肽酶 IV 抑制剂，例如 DPP728、维格列汀、MK-0431、saxagliptin、GSK23A；AGE 断裂剂；噻唑烷酮衍生物(格列酮)，例如吡格列酮、罗格列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸，非格列酮型 PPARγ激动剂，例如 GI-262570;

b) 降血脂剂，例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和利伐他汀；角鲨烯合成酶抑制剂；FXR(法尼醇 X 受体)和 LXR(肝 X 受体)配体；考来烯胺；贝特类；烟酸和阿司匹林;

c) 抗肥胖剂或食欲调节剂，例如芬特明、来普汀、溴隐亭、右苯丙胺、苯丙胺、芬氟拉明、右芬氟拉明、西布曲明、奥利司他、右芬氟拉明、马吲哚、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非

拉酮、芐非他明、苯丙醇胺或依考匹泮、麻黄碱、伪麻黄碱或大麻素受体拮抗剂；

d) 抗高血压剂，例如髓袢利尿剂，例如依他尼酸、呋塞米和托塞米；利尿剂，例如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利；血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂，例如地高辛；中性内肽酶(NEP)抑制剂，例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072；ECE 抑制剂，例如 SLV306；ACE/NEP 抑制剂，例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管紧张素 II 拮抗剂，例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦，特别是缬沙坦；肾素抑制剂，例如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、RO 66-1132、RO 66-1168；β-肾上腺素能受体阻断剂，例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；影响收缩力的物质，例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农；钙通道阻断剂，例如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫䓬、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；醛固酮受体拮抗剂；以及醛固酮合成酶抑制剂；

e) 增加 HDL 的化合物；

f) 胆固醇吸收调节剂，例如 Zetia®和 KT6-971；

g) Apo-A1 类似物和模拟物；

h) 凝血酶抑制剂，例如希美加群；

i) 醛固酮抑制剂，例如阿那曲唑、法倔唑、依普利酮；

j) 血小板聚集抑制剂，例如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐；

k) 雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂；

l) 化疗剂，例如芳香酶抑制剂，例如弗隆，抗雌激素剂，拓扑异构酶 I 抑制剂，拓扑异构酶 II 抑制剂，微管活化剂，烷化剂，抗肿瘤抗代谢物，铂化合物，降低蛋白激酶活性的化合物，例如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，优选伊马替尼或 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯

基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺；和

m) 与5-HT_3受体相互作用的药物和/或与5-HT_4受体相互作用的药物，例如替加色罗、替加色罗马来酸氢盐、西沙必利、西兰司琼。

21. 权利要求19的药物组合物或权利要求20的组合，其用于治疗或预防以下疾病：血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、炎性肠病、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎、克隆病，其中涉及葡萄糖耐量降低、高血糖症和胰岛素抗性的病症，例如1型和2型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)、禁食葡萄糖降低(IFG)和X综合征。

22. 权利要求1至9中任意一项的化合物或权利要求20的药物组合物或权利要求21的组合，其用作药物。

23. 权利要求1至9中任意一项的化合物或权利要求20的药物组合物或权利要求21的组合在制备用于治疗或预防下列疾病的药物中的用途：血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、炎性肠病、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎、克隆病，其中涉及葡萄糖耐量降低、高血糖症和胰岛素抗性的病症，例如1型和2型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)、禁食葡萄糖降低(IFG)和X综合征。

作为 PPAR 调节剂的化合物和组合物

相关申请的交叉参考

本申请要求 2005 年 2 月 3 日提交的美国临时专利申请号 60/649,962 的优先权权益。该申请的全部公开内容以整体并入本文作为参考并用于所有目的。

发明背景

发明领域

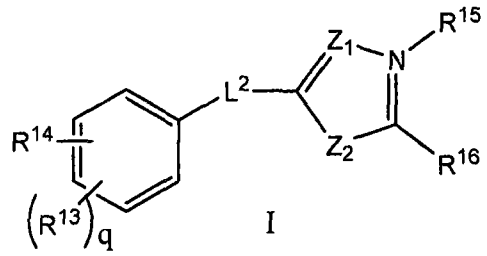
本发明提供了化合物、包含该化合物的药物组合物以及应用该化合物治疗或预防与过氧化物增殖物激活受体(PPAR)家族的活性、特别是PPARδ的活性有关的疾病或障碍的方法。

背景

过氧化物增殖物激活受体(PPAR)是核激素受体超家族的成员，其是调节基因表达的配体-活化转录因子。某些 PPAR 与大量疾病状态有关，所述的疾病状态包括血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎和克隆病。因此，调节 PPAR、特别是 PPARδ的活性的分子在治疗这些疾病中可用作治疗剂。

发明概述

一方面，本发明提供了式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单一异构体和异构体混合物以及该化合物的可药用盐和溶剂化物(例如水合物):



I

其中：

q 是选自 0 至 3 的整数；

Z^1 和 Z^2 独立地选自 CH 和 N；

L^2 选自-XOX-、$-XS(O)_{0-2}X-$和$-XS(O)_{0-2}XO-$；其中 X 独立地选自键和 C_{1-4} 亚烷基；其中 L^2 的任意亚烷基可以任选被 1 至 3 个选自下列的基团取代：卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基；

R^{13} 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、C_{6-10} 芳基、C_{5-10} 杂芳基、C_{3-12} 环烷基和 C_{3-8} 杂环烷基；其中 R^{13} 的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基；

R^{14} 选自$-XOXC(O)OR^{17}$和$-XC(O)OR^{17}$；其中 X 是键或 C_{1-4} 亚烷基；并且 R^{17} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自$-R^{18}$和$-YR^{18}$；其中 Y 选自 C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚链烯基、C_{2-6} 亚炔基、$-C(O)NR^{17}-$和-OX-；X 是键或 C_{1-4} 亚烷基；R^{17} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；并且 R^{18} 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-8} 杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 C_{5-13} 杂芳基；或者 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成稠合的二环或三环 C_{5-14} 杂芳基；

其中 R^{18} 的任意芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 的组合任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-8} 杂环烷基、C_{6-10} 芳基、C_{5-13} 杂芳基、$-XS(O)_{0-2}R^{17}$、$-XS(O)_{0-2}XR^{19}$、$-XNR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{17}$、$-XC(O)NR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{19}$、$-XC(O)NR^{17}R^{19}$、$-XC(O)R^{19}$、$-XNR^{17}XR^{19}$和$-XOXR^{19}$；其中任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基取代基进一步任

选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、羟基-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基；其中X是键或C_{1-4}亚烷基；R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；并且R^{19}选自C_{3-12}环烷基、C_{3-8}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{5-10}杂芳基；其中R^{19}的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基。

第二方面，本发明提供了药物组合物，该药物组合物包含式I化合物或其N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物或其可药用盐，与一种或多种适宜的赋形剂混合。

第三方面，本发明提供了治疗动物疾病的方法，在所述疾病中PPAR活性、特别是PPARδ的调节可以防止、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学，该方法包括给动物施用治疗有效量的式I化合物或其N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物或其可药用盐。

第四方面，本发明提供了式I化合物在制备用于治疗动物疾病的药物中的用途，在所述疾病中PPAR活性、特别是PPARδ活性对疾病的病理学和/或症状学有作用。

第五方面，本发明提供了制备式I化合物及其N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单一异构体和异构体混合物以及其可药用盐的方法。

发明详述

定义

“烷基”作为基团以及作为其它基团(例如卤代-烷基和烷氧基)的结构元素，可以是直链或支链的。C_{1-6}烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。卤代-烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

“芳基”表示含有6至10个环碳原子的单环或稠合二环的芳族集合环。例如，芳基可以是苯基或萘基，优选苯基。“亚芳基”表示衍生自芳基的二价基团。

“杂芳基”如芳基所定义，其中一个或多个环成员是杂原子。例如，杂芳基包括吡啶基、吲哚基、吲唑基、喹喔啉基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。“C_{6-10}芳基C_{0-4}烷基”表示通过亚烷基连接的如上所述的芳基。例如，C_{6-10}芳基C_{0-4}烷基包括苯乙基、苄基等。

“环烷基”表示含有指定数目的环原子的饱和或部分不饱和的单环、稠合二环或桥连多环的集合环。例如，C_{3-10}环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

“杂环烷基”表示如本申请所定义的环烷基，条件是一个或多个指定的环碳被选自下列的基团代替：-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$，其中R是氢、C_{1-4}烷基或氮保护基。例如，在本申请中用于描述本发明化合物的C_{3-8}杂环烷基包括吗啉代、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基等。

“卤素”优选代表氯或氟，但是还可以是溴或碘。

“治疗”指的是缓和或减轻疾病和/或其伴随症状的方法。

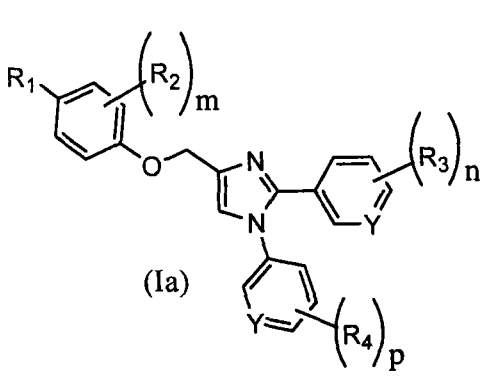
优选实施方案的描述

本发明提供了化合物、组合物和治疗疾病的方法，其中PPARδ活性的调节能够防止、抑制或改善疾病的病理学和/或症状学，该方法包括给动物施用治疗有效量的式I化合物。

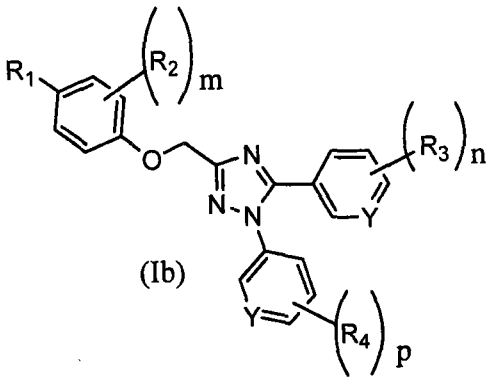
在一个实施方案中，对于式I化合物，q是选自0至3的整数；L^2选自-XOX-、$-XS(O)_{0-2}X-$和$-XS(O)_{0-2}XO-$；其中X独立地选自键和C_{1-4}亚烷基；其中L^2的任意亚烷基可以任选被1至3个选自下列的基团取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷基和卤代-C_{1-6}烷氧基；R^{13}是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤素；R^{14}选自$-XOXC(O)OR^{17}$和$-XC(O)OR^{17}$；其中X是键或C_{1-4}亚烷基；并且R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；R^{15}和R^{16}独立地选自$-R^{18}$和$-YR^{18}$；其中Y选自C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚链烯基、$-C(O)NR^{17}-$和-OX-；X是键或C_{1-4}亚烷基；R^{17}选自氢和C_{1-6}烷基；并且R^{18}选自C_{6-10}芳基、C_{3-12}环烷基和C_{5-13}杂芳基；或R^{15}和R^{16}与它们所连接的原子一起形成稠合的

二环或三环 C_{5-14} 杂芳基；其中 R^{18} 的任意芳基、杂芳基和环烷基，或 R^{15} 和 R^{16} 的组合任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、羟基-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-8} 杂环烷基、任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{6-10} 芳基、C_{5-13} 杂芳基、$-XS(O)_{0-2}R^{17}$、$-XS(O)_{0-2}XR^{19}$、$-XNR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}S(O)_{0-2}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{17}$、$-XC(O)NR^{17}R^{17}$、$-XNR^{17}C(O)R^{19}$、$-XC(O)NR^{17}R^{19}$、$-XC(O)R^{19}$、$-XNR^{17}XR^{19}$ 和 $-XOXR^{19}$；其中 X 是键或 C_{1-4} 亚烷基；R^{17} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；并且 R^{19} 选自 C_{6-10} 芳基、C_{5-10} 杂芳基、C_{3-8} 杂环烷基和 C_{3-12} 环烷基；其中 R^{19} 的任意芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、硝基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基。

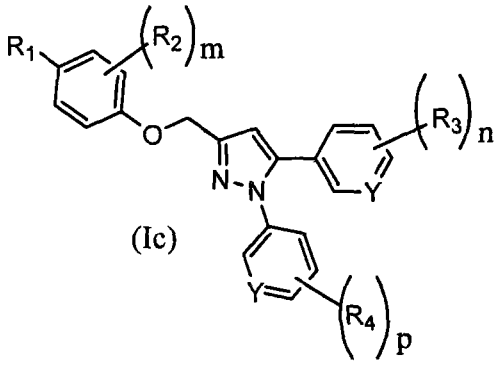
在另一个实施方案中，化合物选自式 Ia、Ib、Ic 和 Id:



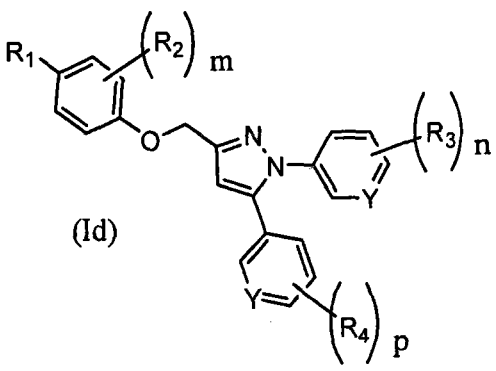
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

其中：m、n 和 p 独立地选自 0、1、2 和 3；每个 Y 独立地选自 CH 和 N；R_1 选自 $XOXC(O)OR_5$ 和 $XC(O)OR_5$；其中 X 选自键、C_{1-6} 亚烷基和 C_{2-6} 亚链烯基；并且 R_5 选自氢和 C_{1-6} 烷基；R_2 是 C_{1-6} 烷基；R_3 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基和卤代-C_{1-6} 烷硫基；

并且 R_4 选自 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷硫基和 C_{3-8} 杂环烷基。

在另一个实施方案中，m、n 和 p 独立地选自 0、1 和 2；Y 选自 CH 和 N；R_1 是 XOXC(O)OR_5；其中 X 选自键、C_{1-6} 亚烷基和 C_{2-6} 亚链烯基；并且 R_5 选自氢和 C_{1-6} 烷基；R_2 选自 C_{1-6} 烷基；R_3 选自 C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基和卤代-C_{1-6} 烷氧基；并且 R_4 选自 C_{1-6} 烷氧基、卤代-C_{1-6} 烷基、卤代-C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-8} 杂环烷基。

在另一个实施方案中，m、n 和 p 是 1；R_1 是-$OCH_2C(O)OH$；并且 R_2 是甲基。

在另一个实施方案中，R_3 选自甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基和吗啉代。

在另一个实施方案中，R_4 选自三氟甲基、甲氧基、异丙氧基和三氟甲氧基。

优选的本发明化合物选自：{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,2-二-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲

基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,5-二-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1,5-二-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-甲氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-喹啉-3-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧

基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-[1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基]-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-萘-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[5-(4-叔丁基-苯基)-1-(4-异丙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-丙基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-对甲苯基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；{2-甲基-4-[1-(4-甲基硫烷基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸；和{2-甲基-4-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-苯氧基}-乙酸。

这些式I化合物在下文的实施例和表1中详细描述。

药理学和用途

本发明化合物调节PPAR的活性并且因此用于治疗疾病或障碍，在所述疾病或障碍中PPAR对疾病的病理学和/或症状学有作用。本发明进一步提供了本发明化合物在制备用于治疗疾病或障碍的药物中的用途，在所述疾病或障碍中PPAR、特别是PPARδ对疾病的病理学和/或症状学有作用。

因此，这类化合物可以用于治疗或预防血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心力衰竭、高胆固醇血症、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、恶病质、HIV消耗性(wasting)综合征、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、食欲缺乏、神经性食欲缺乏、食欲过盛、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎和克隆病。优选用于治疗或预防血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、动脉粥样化形成、高甘油三酯血症、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、癌症、皮肤障碍、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎和克隆病。

本发明化合物还可以用于治疗长期危重疾病，增加肌肉质量和/或肌肉强度，增加瘦体重，维持老年人的肌肉强度和功能，增强肌肉耐力和肌肉

功能以及逆转或预防老年人的虚弱。

另外，本发明化合物可以在哺乳动物中用作降血糖剂，用于治疗和预防其中涉及葡萄糖耐量降低、高血糖症和胰岛素抗性的病症，例如 1 型和 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)、禁食葡萄糖降低(IFG)和 X 综合征。优选 1 型和 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)和禁食葡萄糖降低(IFG)。

根据以上所述，本发明进一步提供了在需要该治疗的个体中预防或治疗任意上述疾病或障碍的方法，该方法包含给所述个体施用治疗有效量(参见下文“施用和药物组合物”)的本发明化合物或其可药用盐。对于任意上述用途而言，所需剂量将取决于施用方式、待治疗的特别病症和所需效果而不同。本发明还涉及：i)本发明化合物或其可药用盐，其用作药物；以及 ii)本发明化合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗任意上述疾病或障碍的药物中的用途。

施用和药物组合物

通常，本发明化合物将以治疗有效量通过本领域已知的任意常用的和可接受的方式单独或者与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量可以取决于疾病严重程度、个体的年龄和相对健康、所用化合物的效力以及其它因素而不同。通常，以日剂量约 0.03 至 2.5 mg/kg 体重全身施用被指定获得令人满意的结果。大型哺乳动物、例如人类的指定的日剂量范围为约 0.5 mg 至约 100 mg，方便地例如以每天至多四次的分剂量或者以缓释形式施用。适于口服施用的单位剂型包含约 1 至 50 mg 活性成分。

本发明化合物可以作为药物组合物通过任意常规途径、特别是肠道(例如口服，例如以片剂或胶囊剂的形式)或者非肠道(例如以注射溶液剂或混悬剂的形式)、局部(例如以洗剂、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂)，或者以鼻用或栓剂的形式施用。通过混合、制粒或包衣的方法，可以按照常规方法制备包含游离形式或可药用盐形式的本发明化合物以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。例如，口服组合物可以是片剂或明胶胶囊剂，所述的片剂或明胶胶囊剂包含活性成分以及 a)稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；b)润滑剂，例如二氧化硅、

滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇；就片剂而言，还包含 c)粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话还包含 d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或海藻酸钠或泡腾混合物；和/或 e)吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物可以是等渗水溶液或混悬液，栓剂可以由脂肪乳液或混悬液制备。组合物可以被灭菌和/或包含助剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外，它们还可以包含其它有治疗价值的物质。适于透皮应用的制剂包括有效量的本发明化合物和载体。载体可以包括可吸收的药理学可接受的溶剂，以帮助穿过宿主的皮肤。例如，透皮装置是绷带的形式，该绷带包含背衬膜、含有化合物和任选的载体的贮库、任选的速率控制屏障(历经延长的时间周期以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤)和固定该装置于皮肤的方法。还可以应用基质透皮制剂。适于局部应用、例如用于皮肤和眼的制剂优选本领域众所周知的水溶液剂、软膏剂、乳膏剂或凝胶剂。这类制剂可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

本发明还涉及药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的本文所述的化合物以及一种或多种可药用载体。

本发明化合物可以以治疗有效量与一种或多种治疗剂组合施用(药物组合)。

因而，本发明还涉及药物组合，例如组合制剂或药物组合物(固定组合)，包含：1)如上定义的本发明化合物或其可药用盐；和 2)至少一种选自下列的活性成分或其在各种情况中的可药用盐以及任选的可药用载体：

a) 抗糖尿病剂，例如胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物(mimetic)；胰岛素促分泌剂，例如磺脲类，例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺脲受体配体，例如氯茴苯酸类，例如那格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂，例如 PTP-112；GSK3(糖原合酶激酶-3)抑制剂，例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445；RXR 配体，例如 GW-0791 和 AGN-194204；钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂，例如 T-1095；糖原磷酸化酶 A 抑制

剂，例如 BAY R3401；双胍类，例如二甲双胍；α-葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物(例如 Exendin-4)和 GLP-1 模拟物；DPPIV(二肽基肽酶 IV)抑制剂，例如 DPP728、LAF237(维格列汀(vildagliptin)-WO 00/34241 的实施例 1)、MK-0431、saxagliptin、GSK23A；AGE 断裂剂(breaker)；噻唑烷酮衍生物(格列酮)，例如吡格列酮、罗格列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸(在专利申请 WO 03/043985 中被描述为实施例 4 的化合物 19)，非格列酮型 PPARγ激动剂，例如 GI-262570；

b) 降血脂剂，例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀(velostatin)、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和利伐他汀(rivastatin)；角鲨烯合成酶抑制剂；FXR(法尼醇 X 受体)和 LXR(肝 X 受体)配体；考来烯胺；贝特类；烟酸和阿司匹林；

c) 抗肥胖剂或食欲调节剂，例如芬特明、来普汀、溴隐亭、右苯丙胺、苯丙胺、芬氟拉明、右芬氟拉明、西布曲明、奥利司他、右芬氟拉明、马吲哚、芬特明、苯甲曲秦、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯丙醇胺或依考匹泮、麻黄碱、伪麻黄碱或大麻素受体拮抗剂；

d) 抗高血压剂，例如髓袢利尿剂，例如依他尼酸、呋塞米和托塞米；利尿剂，例如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利；血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂，例如地高辛；中性内肽酶(NEP)抑制剂，例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072；ECE 抑制剂，例如 SLV306；ACE/NEP 抑制剂，例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管紧张素 II 拮抗剂，例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦，特别是缬沙坦；肾素抑制剂，例如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、RO 66-1132、RO 66-1168；β-肾上腺素能受体阻断剂，例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；

影响收缩力的物质，例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农；钙通道阻断剂，例如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫䓬、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米；醛固酮受体拮抗剂；以及醛固酮合成酶抑制剂；

e) 增加 HDL 的化合物；

f) 胆固醇吸收调节剂，例如 Zetia®和 KT6-971；

g) Apo-A1 类似物和模拟物；

h) 凝血酶抑制剂，例如希美加群(Ximelagatran)；

i) 醛固酮抑制剂，例如阿那曲唑、法倔唑、依普利酮；

j) 血小板聚集抑制剂，例如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐；

k) 雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂；

l) 化疗剂，例如芳香酶抑制剂，例如弗隆，抗雌激素剂，拓扑异构酶 I 抑制剂，拓扑异构酶 II 抑制剂，微管活化剂，烷化剂，抗肿瘤抗代谢物，铂化合物，降低蛋白激酶活性的化合物，例如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，优选伊马替尼({N-{5-[4-(4-甲基-哌嗪子基-甲基)-苯甲酰氨基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺})，其在欧洲专利申请 EP-A-0 564 409 中被描述为实施例 21，或者 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺，其在专利申请 WO 04/005281 中被描述为实施例 92；和

m) 与 5-HT_3受体相互作用的药物和/或与 5-HT_4受体相互作用的药物，例如替加色罗(在美国专利 No. 5510353 中被描述为实施例 13)、替加色罗马来酸氢盐、西沙必利、西兰司琼。

最优选的组合伴侣是替加色罗、伊马替尼、vildagliptin、二甲双胍、噻唑烷酮衍生物(格列酮)(例如吡格列酮、罗格列酮或(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吲哚-2-甲酸)、磺脲受体配体、阿利吉仑、缬沙坦、奥利司他或他汀类(例如匹伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀或普伐他汀)。

优选药物组合包含治疗有效量的如上定义的本发明化合物以及治疗有

效量的上述其它治疗剂，例如各自采用如本领域中报道的有效治疗剂量。组合伴侣(1)和(2)可以在一个组合单位剂型中或在两个分开的单位剂型中一起、依次或分别施用。单位剂型也可以是固定组合。

由通用名或商品名确定的活性剂的结构可从标准著作“The Merck Index”或 the Physician's Desk Reference 的现行版本或者从数据库(例如 Patents International (例如 IMS World Publications)或 Current Drugs)中获知。其相应内容并入本文作为参考。任何本领域技术人员完全能够确定活性剂，并且基于这些参考文献，同样能够制备并且在体外和体内标准试验模型中试验药物的适应症和性质。

在另一优选的方面，本发明涉及药物组合物(固定组合)，该药物组合物包含治疗有效量的本文所述化合物以及治疗有效量的至少一种选自上述 a)至 m)的活性成分或在各种情况中的可药用盐。

本文所述的药物组合物或组合用于制备治疗下列疾病的药物：血脂异常症、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高甘油三酯血症、心力衰竭、心肌梗死、血管疾病、心血管疾病、高血压、肥胖症、炎症、关节炎、癌症、阿尔茨海默病、皮肤障碍、呼吸疾病、眼部障碍、炎性肠病、IBD(应激性肠病)、溃疡性结肠炎、克隆病，以及其中涉及葡萄糖耐量降低、高血糖症和胰岛素抗性的病症，例如 1 型和 2 型糖尿病、葡萄糖代谢降低(IGM)、葡萄糖耐量降低(IGT)、禁食葡萄糖降低(IFG)和 X 综合征。

这类治疗剂包括雌激素、睾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂、胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌剂，例如磺脲类，例如格列吡嗪和亚莫利阿玛尔；促胰岛素磺脲受体配体，例如氯茴苯酸类，例如那格列奈和瑞格列奈；胰岛素敏化剂，例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂；GSK3(糖原合成酶激酶-3)抑制剂或 RXR 配体；双胍类，例如二甲双胍；α-葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物(例如 Exendin-4)和 GLP-1 模拟物；DPPIV(二肽基肽酶 IV)抑制剂，例如异亮氨酸-噻唑烷(isoleucin-thiazolidide)；DPP728 和 LAF237；降血脂剂，例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂，例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐

他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、fluindostatin 和利伐他汀；角鲨烯合成酶抑制剂或FXR(肝 X 受体)和 LXR(法尼醇 X 受体)配体；考来烯胺；贝特类；烟酸和阿司匹林。本发明化合物可以与其它活性成分同时、在其它活性成分之前或之后通过相同或不同的施用途径分别施用或者在同一药物制剂中一起施用。

本发明还提供了药物组合，例如药盒，包含：a)第一种药物，其为本文公开的游离形式或可药用盐形式的本发明化合物，和 b)至少一种共同药物。药盒可以包含其施用说明书。

本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等指的是包括给单一患者施用所选择的治疗剂，并且还旨在包括其中药物不必通过相同施用途径或者同时施用的治疗方案。

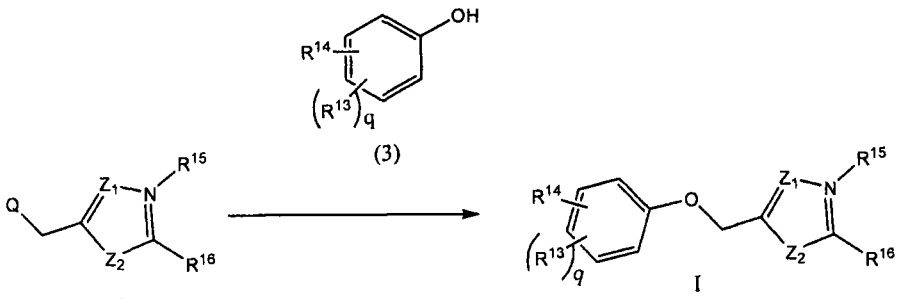
本文所用的术语“药物组合”指的是将一种以上活性成分混合或组合而得到的产品并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”指的是将活性成分、例如式 I 化合物和共同药物以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”指的是将活性成分、例如式 I 化合物和共同药物作为分开的实体同时、共同或依次施用于患者，没有特别的时间限制，其中这类施用在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还应用于鸡尾酒疗法，例如三种或三种以上活性成分的施用。

制备本发明化合物的方法

本发明还包括制备本发明化合物的方法。在所述反应中，可能有必要保护反应官能团，例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基(其中它们在终产物中是需要的)以避免它们不被希望地参与反应。根据标准实践可以使用常规保护基，例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991。

式 I 化合物可以通过以下反应流程图 1 进行制备：

反应流程图 1



其中 q、Z_1、Z_2、R^{13}、R^{14}、R^{15}和 R^{16}如发明概述中定义并且 Q 是离去基团，例如卤素、$-OS(O)_2R_{30}$等(其中 R_{30}是例如甲基)。式 I 化合物通过将式 2 化合物与式 3 化合物在适宜碱(例如碳酸铯等)和适宜溶剂(例如甲基氰、DMF、DMSO、THF、二噁烷等)的存在下反应来制备。如果需要的话，可以在反应之后对任意 R^{14}羧酸酯进行皂化反应得到相应的酸。该反应在约 0℃至约 60℃的温度范围内进行并且进行约 10 小时完成。

式 Ia、Ib、Ic 和 Id 化合物的合成的详细描述在下文实施例中详述。

其它制备本发明化合物的方法

将游离碱形式的化合物与可药用无机或有机酸反应可以将本发明化合物制备为可药用酸加成盐。或者，将游离酸形式的化合物与可药用无机或有机碱反应可以将本发明化合物制备为可药用碱加成盐。

或者，应用原料或中间体的盐可以制备本发明化合物的盐形式。

从相应的碱加成盐或酸加成盐形式可以分别制备本发明化合物的游离酸或游离碱形式。例如，通过用适宜的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理可以将本发明化合物的酸加成盐形式转化为相应的游离碱。通过用适宜的酸(例如盐酸等)处理可以将本发明化合物的碱加成盐形式转化为相应的游离酸。

通过在适宜的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、含水二噁烷等)中，在 0 至 80℃下，用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷等)处理可以从本发明化合物的 N-氧化物制备本发明化合物的未氧化形式。

通过本领域普通技术人员已知的方法可以制备本发明化合物的前药衍生物(例如，关于进一步细节参见 Saulnier 等人, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 第 4 卷, 第 1985 页)。例如，将未衍生化的

本发明化合物与适宜的甲氨酰化剂(例如 1,1-酰氧基烷基碳酰氯(carbanochloridate)、碳酸对硝基苯基酯等)反应可以制备适当的前药。

通过本领域普通技术人员已知的方法可以制备本发明化合物的保护的衍生物。可用于产生和除去保护基的技术的详细描述可以参见 T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第 3 版, John Wiley and Sons, Inc., 1999。

本发明化合物可以方便地在本发明的过程中制成或者形成溶剂化物(例如水合物)。应用有机溶剂如二氧芑、四氢呋喃或甲醇，从水/有机溶剂混合物中重结晶，可以方便地制备本发明化合物的水合物。

通过将化合物的外消旋混合物与旋光活性拆分剂反应形成一对非对映异构化合物，分离非对映异构体并且回收旋光纯的对映异构体，可以将本发明化合物制成它们的单一立体异构体。尽管应用本发明化合物的共价非对映异构体衍生物可以进行对映异构体的拆分，但是可离解的络合物是优选的(例如结晶的非对映异构体盐)。非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且利用这些不同可以容易地分离。非对映异构体可以通过色谱法分离，或者优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。然后通过任意不引起外消旋化的实用方法回收旋光纯的对映异构体以及拆分剂。可用于从它们的外消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更详细描述可以参见 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981。

总而言之，式 I 化合物可以通过以下方法制备，包括:

(a) 反应流程 1 的方法；以及

(b) 任选将本发明化合物转化为可药用盐；

(c) 任选将本发明化合物的盐形式转化为非盐形式；

(d) 任选将本发明化合物的未氧化形式转化为可药用的 N-氧化物；

(e) 任选将本发明化合物的 N-氧化物形式转化为其未氧化形式；

(f) 任选从异构体混合物中拆分出本发明化合物的单一异构体；

(g) 任选将未衍生化的本发明化合物转化为可药用的前药衍生物；以

及

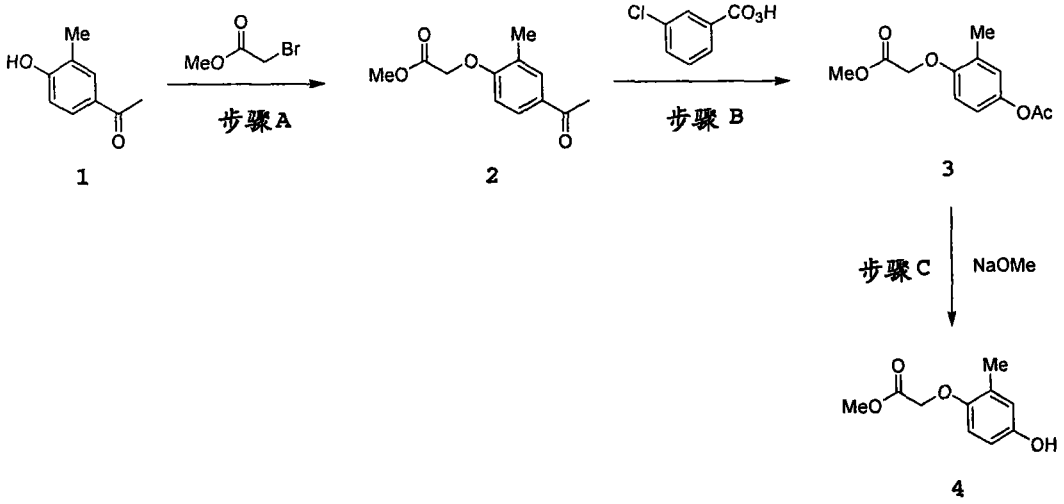
(h) 任选将本发明化合物的前药衍生物转化为其未衍生化的形式。

如果没有特别描述原料的制备，那么这些化合物是已知的或者可以类似于本领域已知的方法或如在下文实施例中公开的方法进行制备。

本领域技术人员将意识到以上转化仅仅是制备本发明化合物的方法的代表并且其它众所周知的方法可以类似地应用。

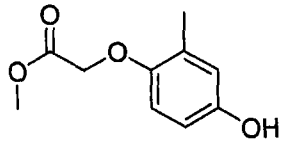
实施例

通过以下中间体和实施例进一步举例说明本发明，但不构成限制，所述的中间体和实施例说明了本发明的式 I 化合物的制备。



1 2 3 4

中间体 4: 4-羟基-(2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯

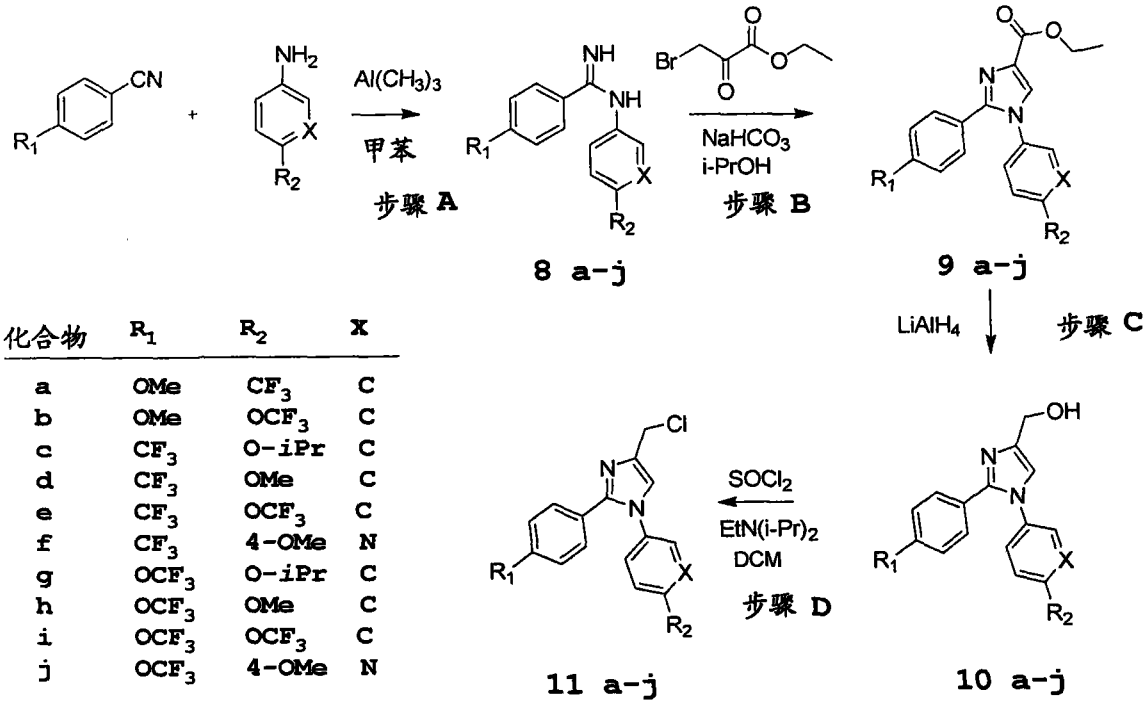


步骤 A: 将 4'-羟基-3'-甲基苯乙酮 1(25 g，166.4 mmol)和溴乙酸甲酯(25.5 g，166.4 mmol)溶于 MeCN(600 mL)中。加入 Cs_2CO_3(117.8 g，332.9 mmol)并且将混合物在室温下搅拌过夜。将不溶性盐过滤并且用 MeCN 洗涤后，除去溶剂并且将剩余物溶于 EtOAc 中并且依次用 1 M HCl(3×500 mL)和 H_2O(2×500 mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩，得到 2(35.9 g，161.4 mmol)，为白色固体。

步骤 B: 将在 DCM(650 mL)中的(4-乙酰基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 2(33 g，151.3 mmol)、77%mCPBA(54.9 g，264.8mmol)和 p-TsOH(2.9 g，15.1 mmol)在回流下加热 48 小时。然后将反应混合物用 1 M KI(2×500 mL)

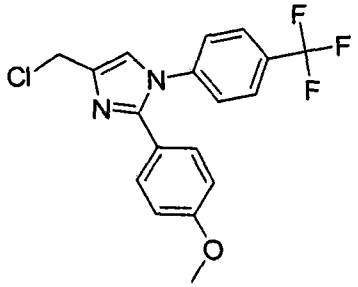
和 $NaHSO_3$(2×500 mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩，得到 3(28.8 g，121.0 mmol)，为棕色浆状物。

步骤 C：将(4-乙酰氧基-2-甲基-苯氧基)-乙酸甲酯 3(25 g，105.0 mmol)的干燥 MeOH(400 mL)溶液与 0.5 M NaOMe 的 MeOH 溶液(210 mL，105.0 mmol)合并并且在室温下搅拌 1 小时。溶液用 1 M HCl 中和并且用 H_2O(2×500 mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩，得到 4(17.5 g，89.3 mmol)，为棕色固体：^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ=6.65-6.51 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)；MS $C_{10}H_{13}O_4$ ($M+H^+$)计算值 197.1，实测值 197.2。



化合物	R_1	R_2	X
a	OMe	CF_3	C
b	OMe	OCF_3	C
c	CF_3	O-*i*Pr	C
d	CF_3	OMe	C
e	CF_3	OCF_3	C
f	CF_3	4-OMe	N
g	OCF_3	O-*i*Pr	C
h	OCF_3	OMe	C
i	OCF_3	OCF_3	C
j	OCF_3	4-OMe	N

中间体 11a: 4-氯甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑



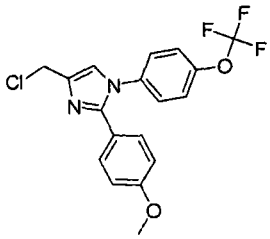
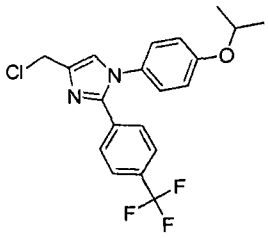
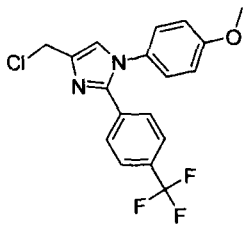
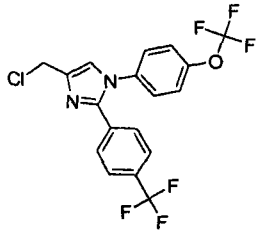
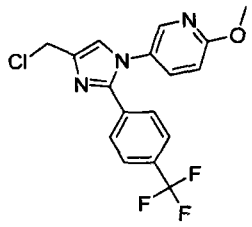
步骤 A：将 4-三氟苯胺(1.0 g，6.2 mmol)溶于无水甲苯(50 mL)中并且冷却至 0℃。缓慢加入三甲基-铝(4.3 mL，2.0 N 在甲苯中，8.7 mmol)并且

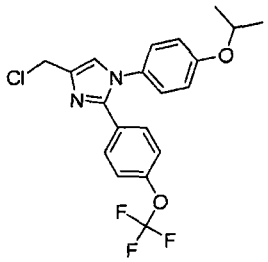
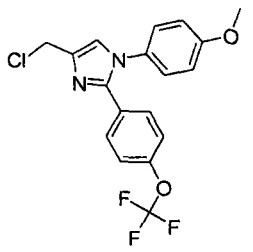
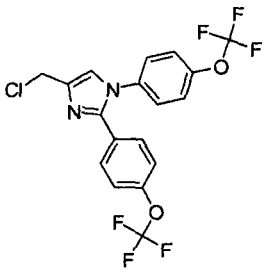
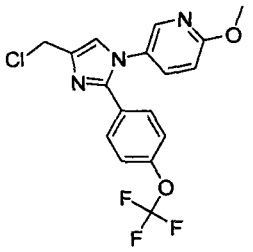
将混合物在0℃下搅拌3小时。加入4-甲氧基苄腈(1.0 g，7.8 mmol)的无水甲苯(20 mL)溶液，将混合物在70℃下加热16小时。将溶液冷却，通过硅胶填料过滤，用乙酸乙酯(200 mL)洗涤并且浓缩得到粗品8a，其无需进一步纯化即可在步骤B中应用：MS $C_{15}H_{14}F_3N_2O$ ($M+H^+$)计算值294.1，实测值294.1。

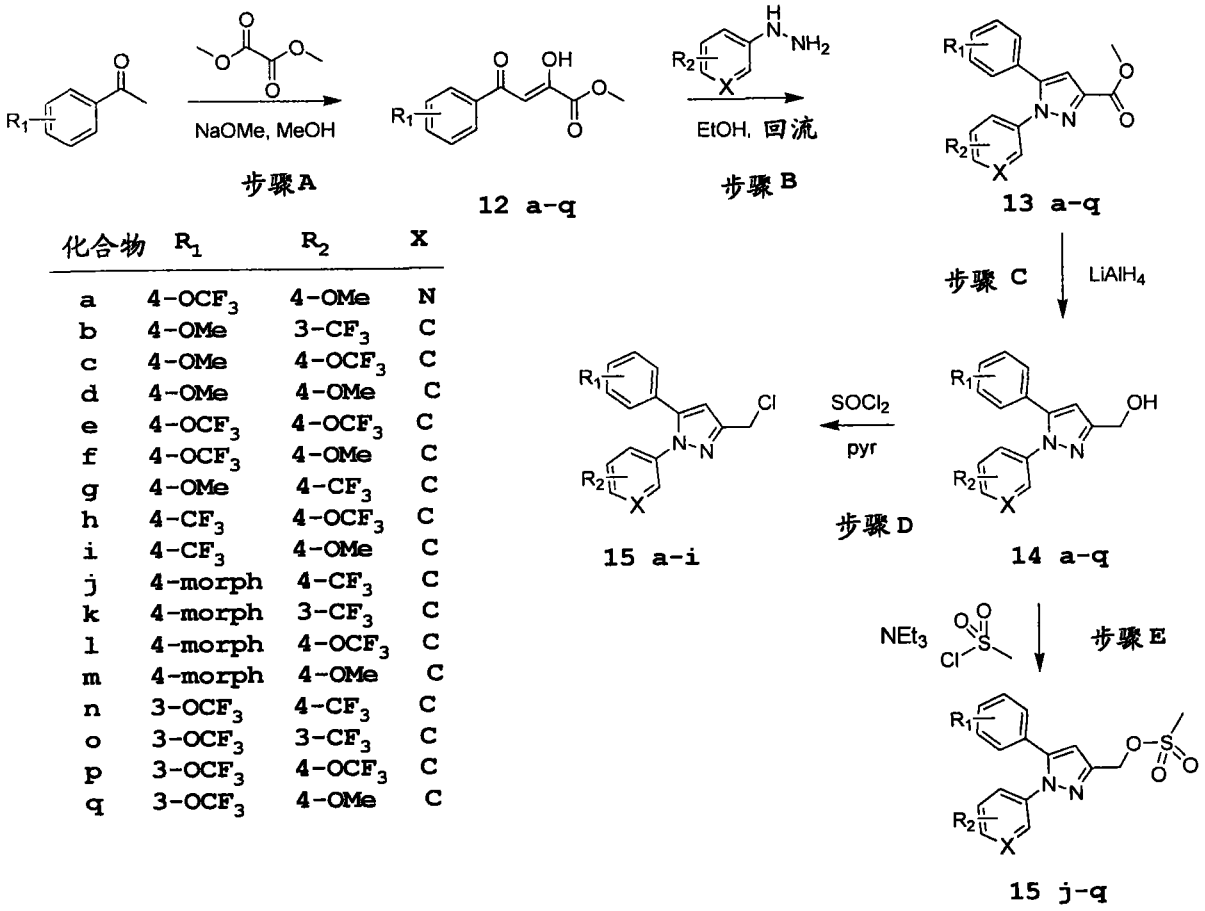
步骤B：将4-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苄脒8a和碳酸氢钠(1.0 g，12.4 mmol)在异丙醇(40 mL)中混合(制成浆液)并且加热至40℃。滴加溴丙酮酸乙酯(1.1 mL，8.7 mmol)并且将混合物在70℃下加热48小时，然后冷却并且用1 N HCl(30 mL)酸化。将反应混合物用EtOAc(2×40 mL)萃取，分离有机层，干燥($MgSO_4$)并且浓缩。进行硅胶色谱法(0%至40%在己烷中的乙酸乙酯)得到9a(0.80 g，2.03 mmol)，为白色粉末：MS $C_{20}H_{18}F_3N_2O_3$ ($M+H^+$)计算值391.1，实测值391.1。

步骤C：将2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯9a(0.80 g，2.03 mmol)溶于无水THF(10 mL)中，然后加入$LiAlH_4$(3.1 mL，1.0 N在THF中，3.1 mmol)并且将混合物在室温下搅拌1小时。通过缓慢加入1 N HCl(5 mL)将混合物酸化，萃取至乙酸乙酯(2×10 mL)中，干燥($MgSO_4$)，通过硅胶填料并且用EtOAc(40 mL)洗涤。真空浓缩得到粗品10a(0.21 g，0.59 mmol)，其无需进一步纯化即可用于下一步骤：MS $C_{18}H_{16}F_3N_2O_2$ ($M+H^+$)计算值348.1，实测值348.1。

步骤D：将[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇10a(0.1 g，0.28 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中。加入二异丙基乙基胺(0.072 mL，0.44 mmol)，随后加入亚硫酰氯(0.030 mL，0.40 mmol)并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用1 N HCl(5 mL)稀释并且萃取至二氯甲烷(2×5 mL)中，干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩得到11a，其直接用于下一步骤：MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ ($M+H^+$)计算值367.1，实测值367.1。

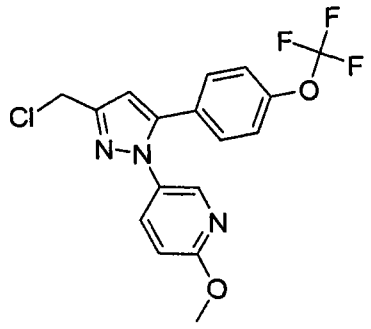
化合物	结构	物理数据
11b		MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O_2$ ($M+H^+$)计算值 383.1，实测值 383.1。
11c		MS $C_{20}H_{19}ClF_3N_2O$ ($M+H^+$)计算值 395.1，实测值 395.1。
11d		^1H nmr (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ ($M+H^+$)计算值 367.1，实测值 367.1。
11e		MS $C_{18}H_{12}ClF_6N_2O$ ($M+H^+$)计算值 421.1，实测值 421.1。
11f		^1H nmr (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O$ ($M+H^+$)计算值 368.1，实测值 368.1。

11g		^{1}H nmr (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。MS $C_{20}H_{19}ClF_3N_2O_2$ ($M+H^+$)计算值 411.1，实测值 411.1。
11h		^{1}H nmr (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O_2$ ($M+H^+$)计算值 383.1，实测值 383.1。
11i		MS $C_{18}H_{12}ClF_6N_2O_2$ ($M+H^+$)计算值 437.0，实测值 437.1。
11j		MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O_2$ ($M+H^+$)计算值 384.1，实测值 384.1。



化合物	R_1	R_2	X
a	4-OCF_3	4-OMe	N
b	4-OMe	3-CF_3	C
c	4-OMe	4-OCF_3	C
d	4-OMe	4-OMe	C
e	4-OCF_3	4-OCF_3	C
f	4-OCF_3	4-OMe	C
g	4-OMe	4-CF_3	C
h	4-CF_3	4-OCF_3	C
i	4-CF_3	4-OMe	C
j	4-morph	4-CF_3	C
k	4-morph	3-CF_3	C
l	4-morph	4-OCF_3	C
m	4-morph	4-OMe	C
n	3-OCF_3	4-CF_3	C
o	3-OCF_3	3-CF_3	C
p	3-OCF_3	4-OCF_3	C
q	3-OCF_3	4-OMe	C

中间体 15a: 5-[3-氯甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲氧基-吡啶



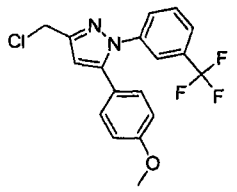
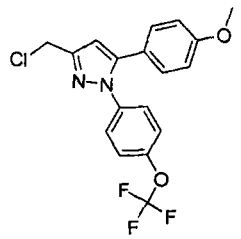
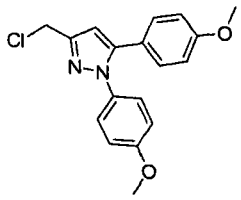
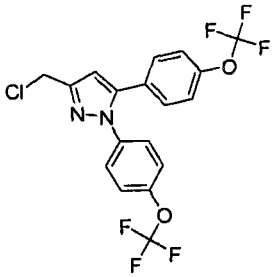
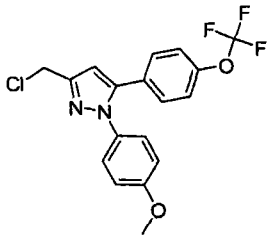
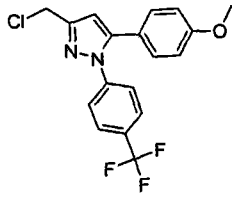
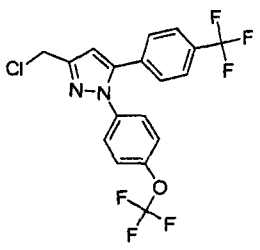
步骤 A: 将 4'-三氟甲氧基苯乙酮(9.3 g, 45.4 mmol)溶于无水 THF(200 mL)中。加入氢化钠(3.0 g, 60%油分散液, 75 mmol)并且将混合物在 40℃下加热 3 小时。将草酸二甲酯(10.75 g, 91 mmol)溶于无水 THF(100 mL)中, 加入至混合物中并且在 40℃下搅拌 1 小时。将混合物冷却, 用 1 N HCl(100 mL)酸化并且萃取至乙酸乙酯(2×300 mL)中。将有机层合并并且用 1 N HCl(100 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤并且浓缩, 将残留物用己烷研磨并且过滤得到 12a, 为浅黄色晶体: ^{1}H-NMR (400MHz,

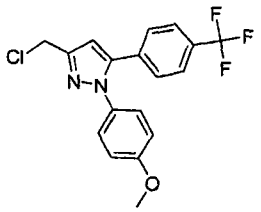
$CDCl_3$) δ=7.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); MS $C_{12}H_{10}F_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 291.0，实测值 291.0。

步骤 B: 将 2-羟基-4-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸甲酯 12a(7.5 g，25.8 mmol)和(6-甲氧基-吡啶-3-基)-肼盐酸盐(5.43 g，31.0 mmol)溶于甲醇(100 mL)中并且在回流下加热 3 小时。将混合物蒸发并且通过硅胶色谱纯化(0%至 40%在己烷中的乙酸乙酯)得到 13a(4.70 g，11.9 mmol)，为白色粉末: ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ=8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H); MS $C_{18}H_{15}F_3N_3O_4$ ($M+H^+$)计算值 394.1，实测值 394.1。

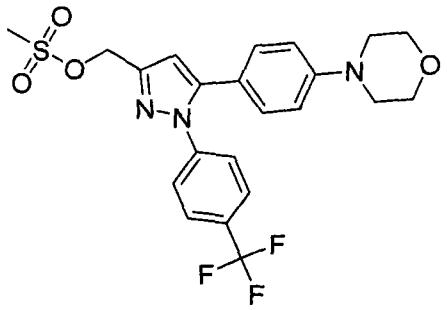
步骤 C: 将 1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 13a(4.7 g，11.95 mmol)溶于无水 THF(10 mL)中并且冷却至 0℃，然后加入 $LiAlH_4$(17.9 mL，1.0 N 在 THF 中，17.9 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过缓慢加入 1 N HCl(150 mL)将混合物酸化，萃取至 EtOAc(2×200 mL)中，干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩得到 14a，其无需进一步纯化即可用于下一步骤: ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ=8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS $C_{17}H_{15}F_3N_3O_3$ ($M+H^+$)计算值 366.1，实测值 366.1。

步骤 D: 将[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇 14a(3.68 g，10.1 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中并且冷却至 0℃。加入二异丙基乙基胺(2.63 mL，15.1 mmol)，随后加入亚硫酰氯(1.1 mL，15.1 mmol)并且将混合物在 0℃下搅拌 2 小时。将混合物倾倒入饱和的 $NaHCO_3$ 溶液(100 mL)中，萃取至二氯甲烷(2×100 mL)中，干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩。进行硅胶色谱(0%至 40%在己烷中的乙酸乙酯)得到 15a: ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ=7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O_2$ ($M+H^+$)计算值 384.1，实测值 384.1。

化合物	结构	物理数据
15b		MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ $(M+H^+)$计算值 367.1，实测值 367.1。
15c		MS $C_{18}H_{14}ClF_3N_2O_2$ $(M+H^+)$计算值 383.1，实测值 383.1。
15d		MS $C_{18}H_{18}ClN_2O_2$ $(M+H^+)$计算值 329.1，实测值 329.1。
15e		MS $C_{18}H_{12}ClF_6N_2O_2$ $(M+H^+)$计算值 437.0，实测值 437.1。
15f		MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O_2$ $(M+H^+)$计算值 383.0，实测值 383.1。
15g		MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ $(M+H^+)$计算值 367.1，实测值 367.1。
15h		MS $C_{18}H_{12}ClF_6N_2O$ $(M+H^+)$计算值 421.1，实测值 421.1。

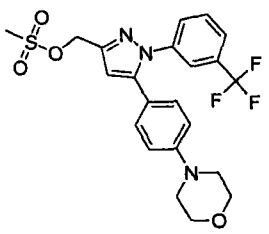
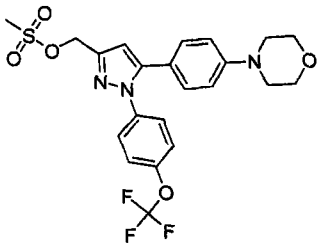
15i		MS $C_{18}H_{15}ClF_3N_2O$ $(M+H^+)$计算值 367.1，实测值 367.1。

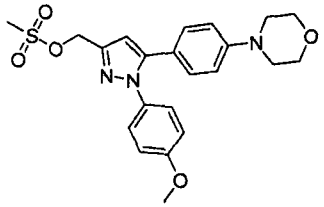
中间体 15j: 甲磺酸 5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲酯



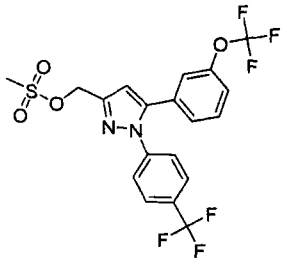
按照中间体 15a 的方法，除了在步骤 A 中用 4'-吗啉代-苯乙酮代替 4-甲氧基苯乙酮，并且通过步骤 E 生成替代氯化物的甲磺酸酯:

步骤 E: 将醇 14e(0.47 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)和三乙胺(232 μL，1.65 mmol)的混合物中，然后加入甲磺酰氯(47 μL，0.6 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物倾倒入 1 N HCl(10 mL)中，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取，干燥($MgSO_4$)，过滤并且浓缩得到 15e，其无需纯化即可用于下一步: MS $C_{22}H_{23}F_3N_3O_4S$ $(M+H^+)$计算值 482.1，实测值 482.1。

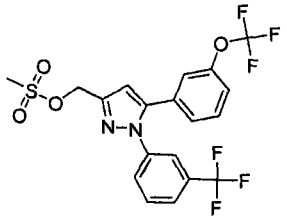
化合物	结构	物理数据
15k		MS $C_{22}H_{23}F_3N_3O_4S$ $(M+H^+)$计算值 482.1，实测值 482.1。
15l		MS $C_{22}H_{22}F_3N_3O_5S$ $(M+H^+)$计算值 498.1，实测值 498.1。

15m 

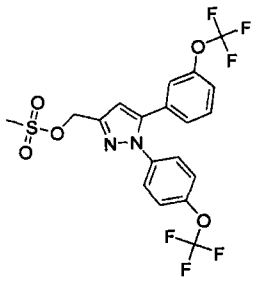
MS $C_{22}H_{26}N_3O_5S$ $(M+H^+)$计算值444.2，实测值444.1。

15n 

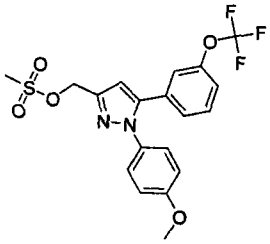
MS $C_{19}H_{15}F_6N_2O_4S$ $(M+H^+)$计算值481.1，实测值481.1。

15o 

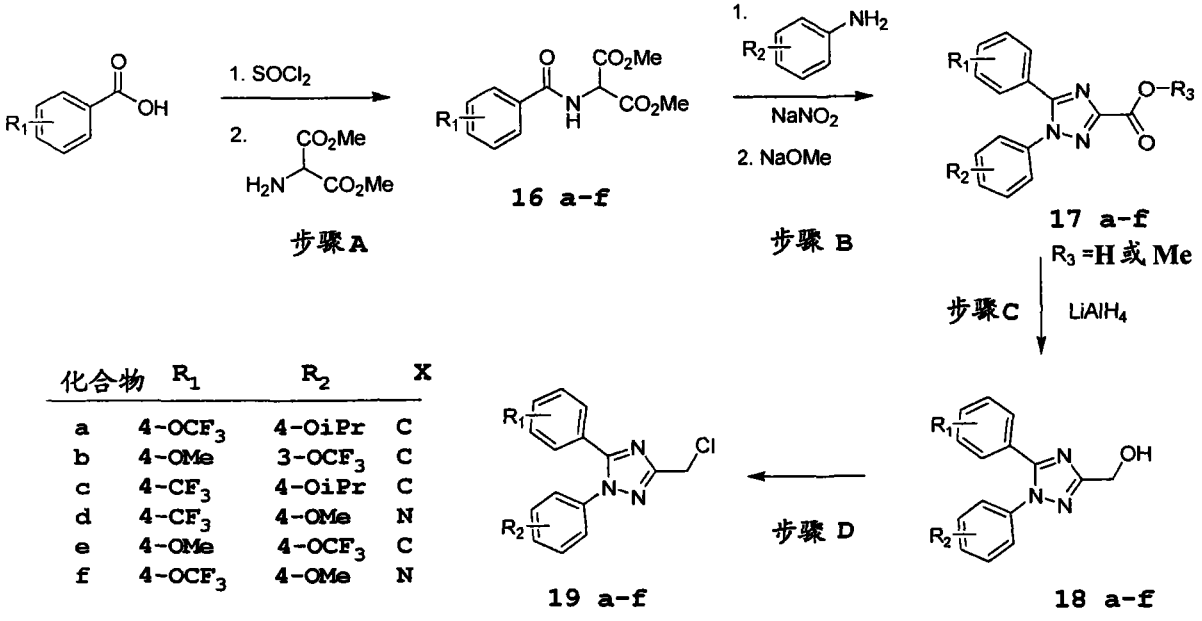
MS $C_{19}H_{15}F_6N_2O_4S$ $(M+H^+)$计算值481.1，实测值481.1。

15p 

MS $C_{19}H_{15}F_6N_2O_5S$ $(M+H^+)$计算值497.0，实测值497.1。

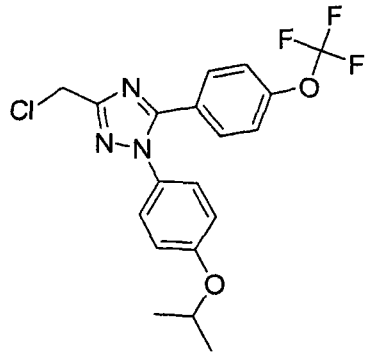
15q 

MS $C_{19}H_{18}F_3N_2O_5S$ $(M+H^+)$计算值443.1，实测值443.1。



化合物	R_1	R_2	X
a	4-OCF_3	4-OiPr	C
b	4-OMe	3-OCF_3	C
c	4-CF_3	4-OiPr	C
d	4-CF_3	4-OMe	N
e	4-OMe	4-OCF_3	C
f	4-OCF_3	4-OMe	N

中间体 19a：3-氯甲基-1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑



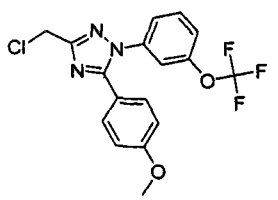
步骤 A：在回流下，将 4-(三氟甲氧基)-苯甲酸(8 g，38.8 mmol)在亚硫酰氯(50 mL)中加热 1 小时。将残留物真空浓缩并且用二氯甲烷(2×50 mL)洗涤并且蒸发。将残留物重溶于二氯甲烷(100 mL)中，加入氨基丙二酸二甲酯(8.55 g，46.6 mmol)并且将混合物在 40℃下加热 24 小时。将混合物倾倒入饱和的 $NaHCO_3$ 溶液(20 mL)中，用二氯甲烷(2×10 mL)萃取，用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤，干燥($MgSO_4$)，过滤并且蒸发得到 16a，为结晶物质，其无需进一步纯化即可用于下一步：^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ=7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H)；MS $C_{13}H_{13}F_3NO_6$ ($M+H^+$)计算值 336.1，实测值 336.0。

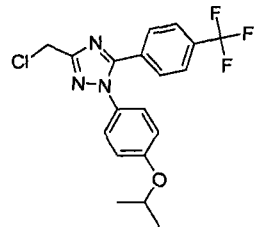
步骤 B：将 4-异丙氧基苯胺(7.04 g，46.6 mmol)溶于乙酸(50 mL)和浓 HCl(10 mL)的混合物中，然后在 0℃下滴加亚硝酸钠(3.35 g，48.5 mmol)的水(20 mL)溶液并且搅拌 15 分钟。将混合物冷却至-10℃，然后滴加 2-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基氨基)-丙二酸二甲酯 16a(13 g，38.8 mmol)的丙酮(100 mL)溶液，随后加入碳酸钾(52 g，380 mmol)的水(150 mL)溶液。将产生的溶液在 0℃下搅拌 1 小时，然后用 EtOAc(2×300 mL)萃取，干燥($MgSO_4$)，过滤并且真空浓缩。将残留物溶于无水 MeOH(100 mL)中，然后加入甲醇钠(155 mL，0.5 N 在 MeOH 中，77.6 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应物倾倒入 1 N HCl(200 mL)中，萃取至 EtOAc(2×300 mL)中，干燥($MgSO_4$)，过滤并且蒸发得到酸和酯的混合物 17a，大部分产物无需进一步纯化即可用于步骤 C。少部分样品在反相 HPLC(H_2O/MeCN 梯度)上

纯化得到酸，为黄色油状物：^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ=7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); MS $C_{19}H_{17}F_3N_3O_4$ ($M+H^+$)计算值 408.1，实测值 408.0。

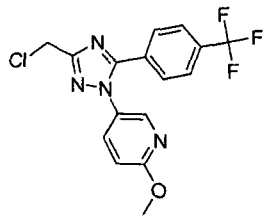
步骤 C: 将粗品 1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 17a(38.8 mmol)溶于无水 THF(100 mL)中，然后加入 $LiAlH_4$(58.2 mL，1.0 N 在 THF 中，58.2 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 1 小时。通过缓慢加入 1 N HCl(50 mL)将混合物酸化，萃取至乙酸乙酯(3×100 mL)中，干燥($MgSO_4$)，通过硅胶填料过滤并且用 EtOAc(100 mL)洗涤。真空浓缩得到 18a，大部分产物无需进一步纯化直接用于下一步骤。少部分样品在反相 HPLC(H_2O/MeCN 梯度)上纯化得到酸，为黄色油状物：^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ= 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS $C_{19}H_{19}F_3N_3O_3$ ($M+H^+$)计算值 394.1，实测值 394.1。

步骤 D: 将[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-甲醇 18a(38 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)中并且冷却至 0℃。加入二异丙基乙基胺(10 mL，57 mmol)，随后加入亚硫酰氯(4.2 mL，57 mmol)并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物用 1 N HCl(50 mL)稀释并且萃取至二氯甲烷(2×100 mL)中，干燥($MgSO_4$)并且过滤。进行硅胶色谱(0%至 40%在己烷中的乙酸乙酯)得到 19a，为黄色油状物：^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ= 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); MS $C_{19}H_{18}ClF_3N_3O_2$ ($M+H^+$)计算值 412.1，实测值 412.1。

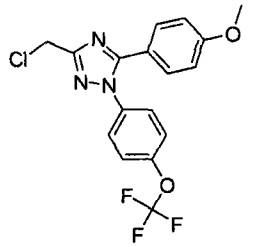
化合物	结构	物理数据
19b		MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O_2$ ($M+H^+$)计算值 384.1，实测值 384.1。

19c 

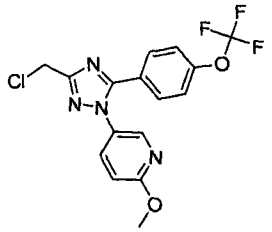
MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O_2$ $(M+H^+)$计算值 384.1，实测值 384.1。

19d 

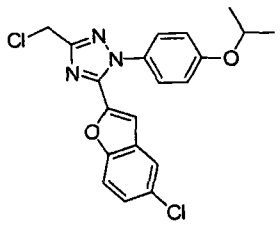
MS $C_{16}H_{13}ClF_3N_4O$ $(M+H^+)$计算值 369.1，实测值 369.1。

19e 

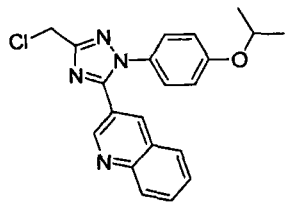
MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O_2$ $(M+H^+)$计算值 384.1，实测值 384.0。

19f 

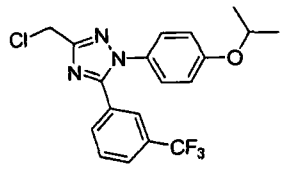
MS $C_{16}H_{13}ClF_3N_4O_2$ $(M+H^+)$计算值 385.1，实测值 385.1。

19g 

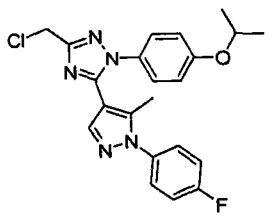
MS $C_{20}H_{18}Cl_2N_3O_2$ $(M+H^+)$计算值 402.0，实测值 402.1。

19h 

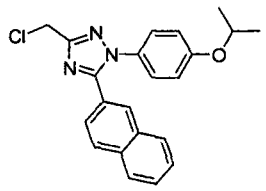
MS $C_{21}H_{20}ClN_4O$ $(M+H^+)$计算值 379.1，实测值 379.2。

19i 

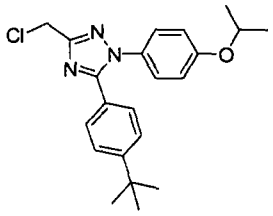
MS $C_{19}H_{18}ClF_3N_3O$ $(M+H^+)$计算值 396.1，实测值 396.1。

19j 

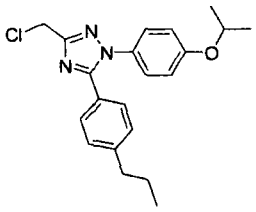
MS $C_{22}H_{22}ClFN_5O$ $(M+H^+)$计算值 426.1，实测值 426.2。

19k 

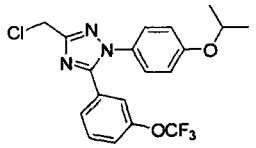
MS $C_{22}H_{21}ClN_3O$ $(M+H^+)$ 计算值 378.1，实测值 378.1。

19l 

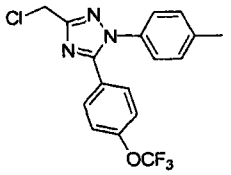
MS $C_{22}H_{27}ClN_3O$ $(M+H^+)$ 计算值 384.2，实测值 384.1。

19m 

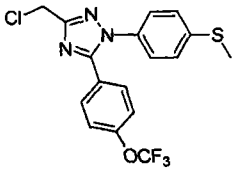
MS $C_{21}H_{25}ClN_3O$ $(M+H^+)$ 计算值 370.2，实测值 370.2。

19n 

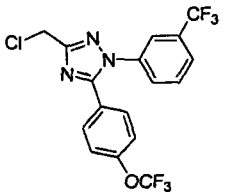
MS $C_{19}H_{18}ClF_3N_3O_2$ $(M+H^+)$计算值 412.1，实测值 412.1。

19o 

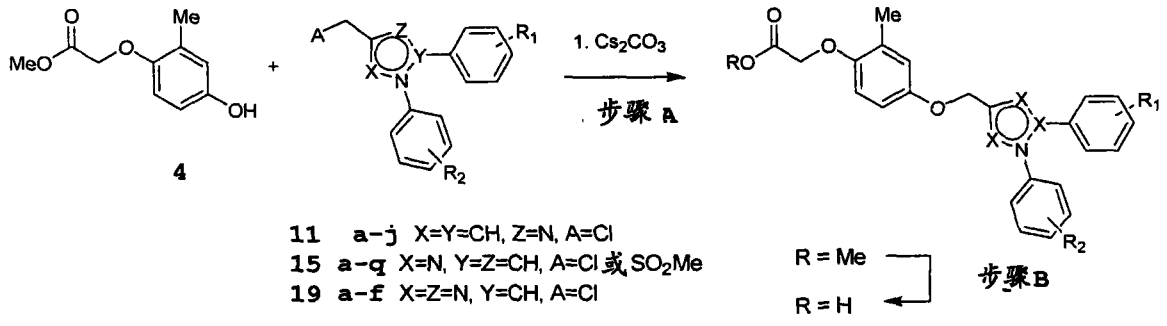
MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3O$ $(M+H^+)$计算值 368.1，实测值 368.1。

19p 

MS $C_{17}H_{14}ClF_3N_3OS$ $(M+H^+)$计算值 400.0，实测值 400.0。

19q 

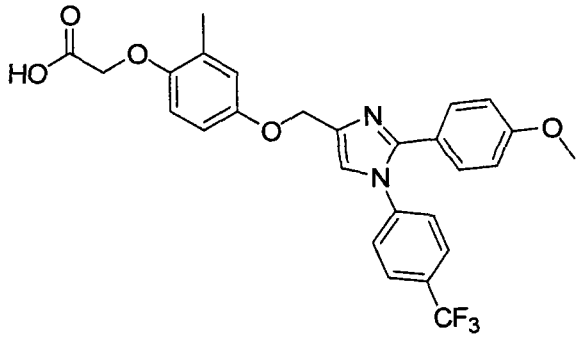
MS $C_{17}H_{11}ClF_6N_3O$ $(M+H^+)$计算值 422.0，实测值 422.0。



11 a-j X=Y=CH, Z=N, A=Cl
15 a-q X=N, Y=Z=CH, A=Cl 或 SO_2Me
19 a-f X=Z=N, Y=CH, A=Cl

实施例 1-33

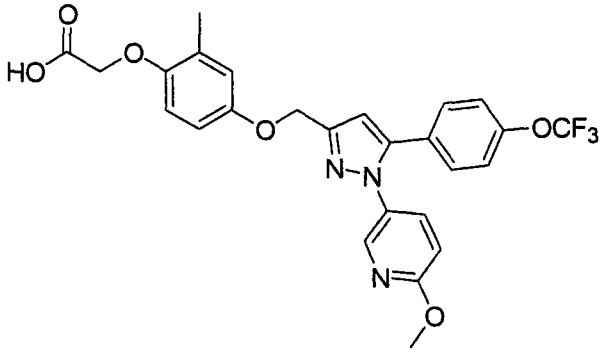
实施例 1: {4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



步骤 A: 将 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸甲酯 4(54 mg，0.27 mmol)和 Cs_2CO_3(269 mg，0.825 mmol)加入至中间体 11a(92 mg，0.25 mmol)的 MeCN(5 mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物过滤后，浓缩有机溶液得到粗品{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸甲酯，其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

步骤 B: 将 THF(2 mL)和 1 N LiOH(0.5 mL)加入至步骤 B 的粗产物中。将混合物在 70℃下加热并且搅拌 2 小时，然后用 1 N HCl(1 mL)酸化。将反应混合物用 EtOAc(3 mL)萃取，将有机层分离并且真空浓缩。将残留物溶于 DMSO(1 mL)中并且在反相 HPLC(H_2O/MeCN 梯度)上纯化得到标题化合物 1(36 mg, 0.07 mmol, 28%)，为白色固体: ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)； MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 512.2，实测值 512.1。

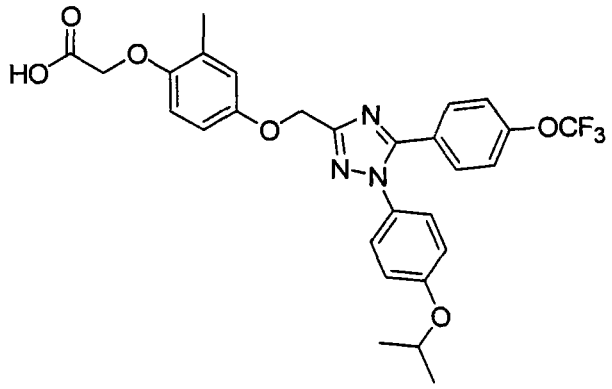
实施例 2: {4-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



步骤 A：将 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸甲酯 4(273 mg，1.39 mmol)和 Cs_2CO_3(828 mg，2.54 mmol)加入至中间体 15a(485 mg，1.27 mmol)的 MeCN(40 mL)溶液中。将混合物在回流下加热 3 小时。

步骤 B: 将 1 N LiOH(5 mL)直接加入至步骤 A 的反应混合物中并且将混合物在 80℃下加热 2 小时，然后冷却并且用 1 N HCl(30 mL)酸化。将反应混合物用 EtOAc(2×50 mL)萃取，合并有机层并且真空浓缩。将残留物溶于 DMSO(6 mL)中并且在反相 HPLC(H_2O/MeCN 梯度)上纯化得到标题化合物 2，为白色固体：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)； MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_6$ ($M+H^+$)计算值 530.2，实测值 530.1。

实施例 3：{4-[1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯氧基}-乙酸



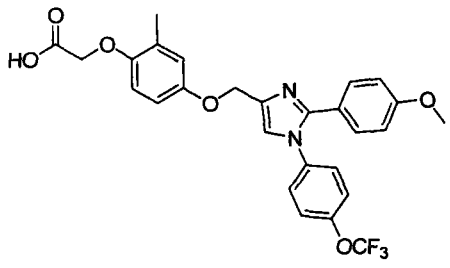
步骤 A：将 2-(4-羟基-苯氧基)-丙酸甲酯 4(477 mg，2.43 mmol)和 Cs_2CO_3(1.6 g，4.86 mmol)加入至中间体 19a(1 g，2.43 mmol)的 MeCN(50

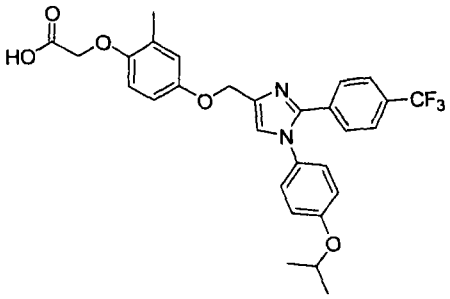
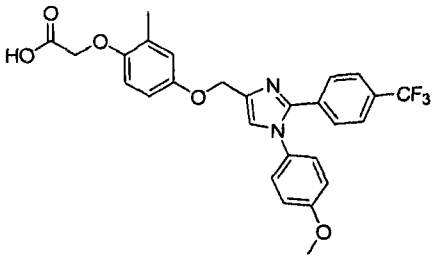
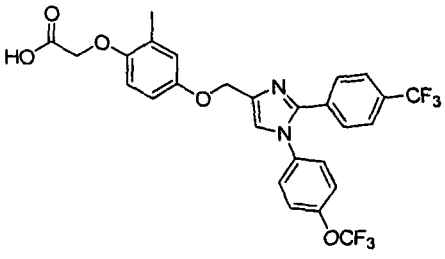
mL)溶液中。将混合物在回流下加热 3 小时。

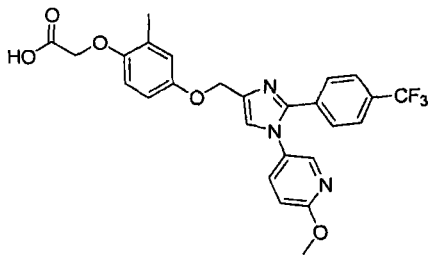
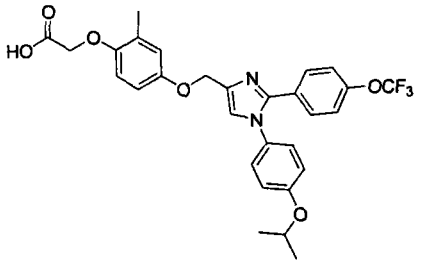
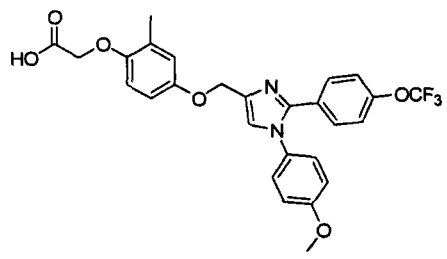
步骤 B：将 1 N LiOH(10 mL)直接加入至步骤 A 的反应混合物中并且将混合物在 80℃下加热 2 小时，然后冷却并且用 1 N HCl(50 mL)酸化。将反应混合物用 EtOAc(2×100 mL)萃取，合并有机层并且真空浓缩。将残留物溶于 DMSO(6 mL)中并且在反相 HPLC(H_2O/MeCN 梯度)上纯化得到标题化合物，为白色固体：^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ= 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)；MS $C_{28}H_{27}F_3N_3O_6$ ($M+H^+$)计算值 558.2，实测值 558.2。

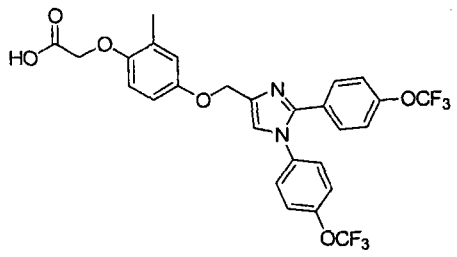
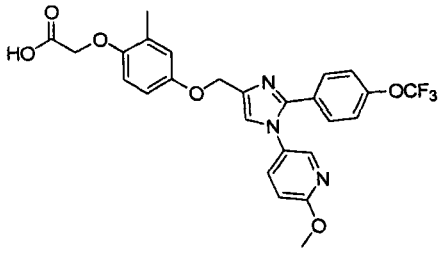
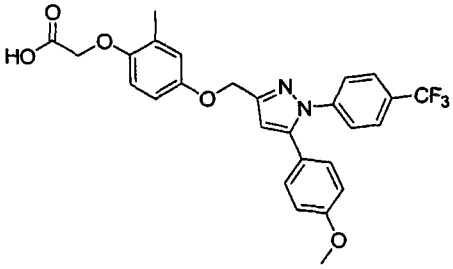
通过重复以上实施例中描述的方法，应用适宜的原料，获得表 1 中所示的以下式 I 化合物。

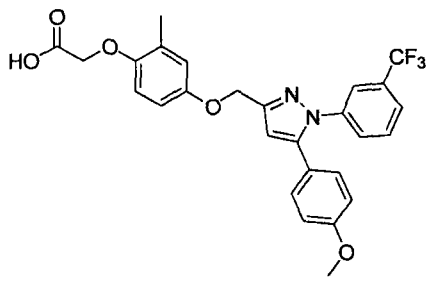
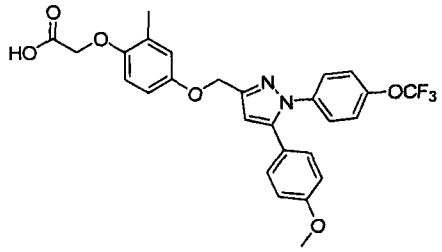
表 1

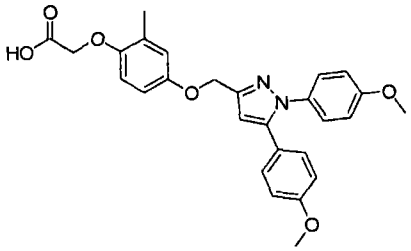
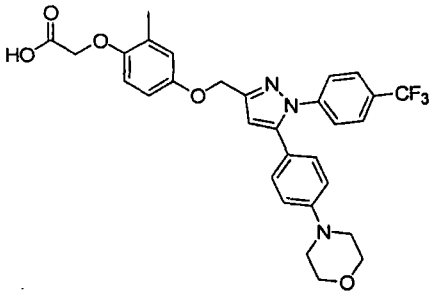
化合物编号	化合物结构	物理数据 ^{1}H NMR 400 MHz (DMSO-d_6)和/或 MS (m/z)
4		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 529.2，实测值 529.1。

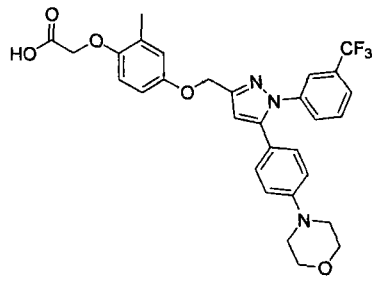
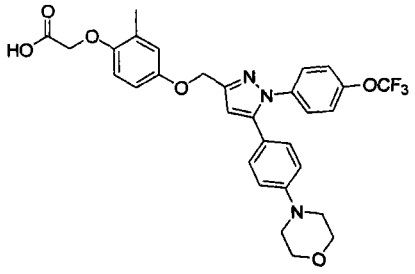
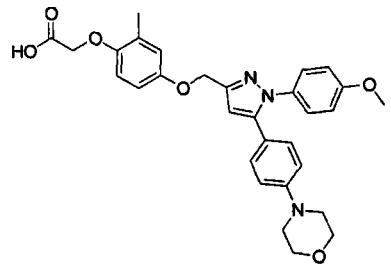
5		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。MS $C_{29}H_{28}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$) 计算值 541.2，实测值 541.1。
6		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{25}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 513.2，实测值 513.1。
7		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_5$ ($M+H^+$) 计算值 567.1，实测值 567.1。

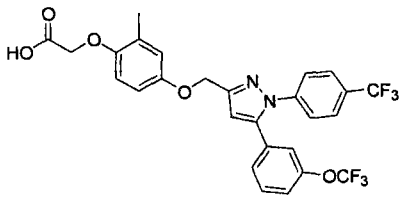
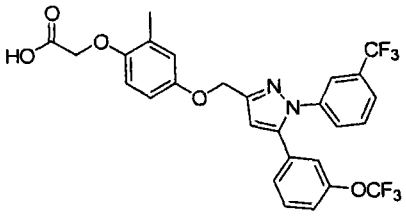
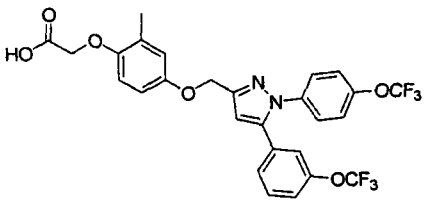
8		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 513.2，实测值 513.2。
9		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。MS $C_{29}H_{28}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 557.2，实测值 557.2。
10		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 529.2，实测值 529.1。

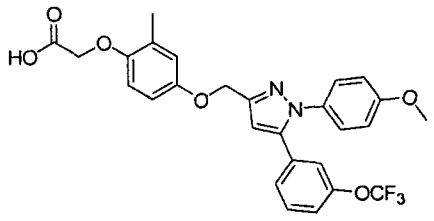
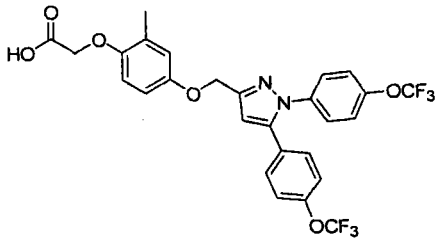
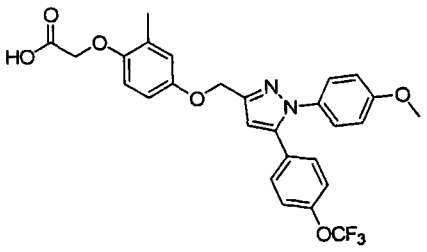
11		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 583.1，实测值 583.1。
12		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_6$ ($M+H^+$)计算值 530.2，实测值 530.1。
13		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 513.2，实测值 513.1。

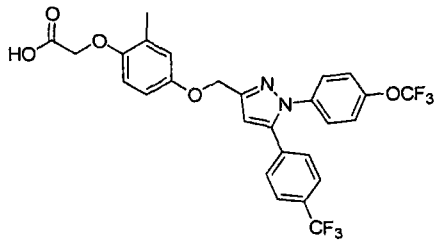
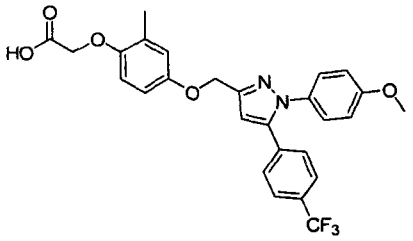
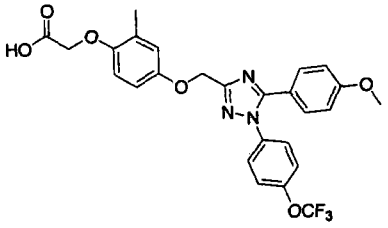
14		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 513.2，实测值 513.1。
15		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 529.2，实测值 529.1。

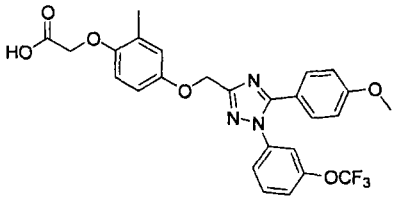
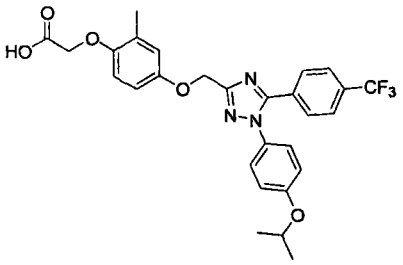
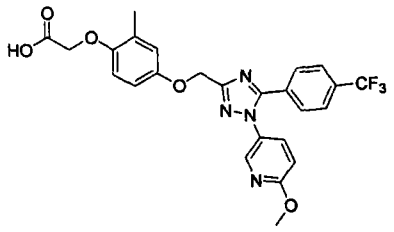
16		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{27}N_2O_6$ ($M+H^+$) 计算值 475.2，实测值 475.1。
17		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{30}H_{29}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$) 计算值 568.2，实测值 568.2。

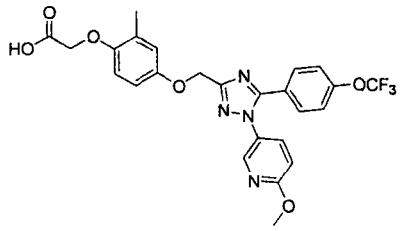
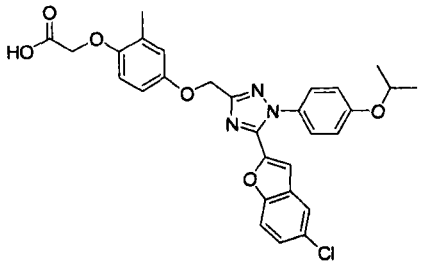
18		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{30}H_{29}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 568.2，实测值 568.2。
19		^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (m, 3H), 6.61 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。MS $C_{30}H_{29}F_3N_3O_6$ 计算值($M+H^+$) 584.2，实测值 584.2。
20		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)。MS $C_{30}H_{32}N_3O_6$ ($M+H^+$)计算值 530.2，实测值 530.2。

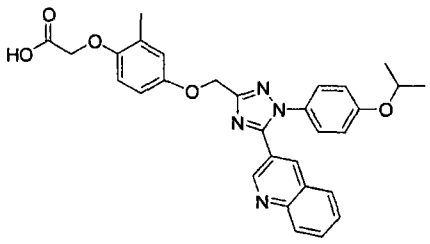
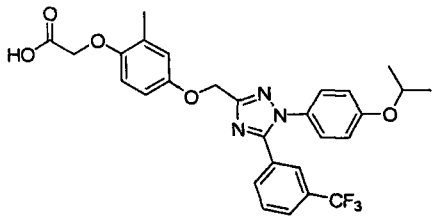
21		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 567.1，实测值 567.1。
22		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 567.1，实测值 567.1。
23		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{20}F_6N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 583.1，实测值 583.1。

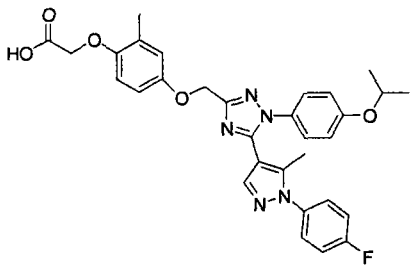
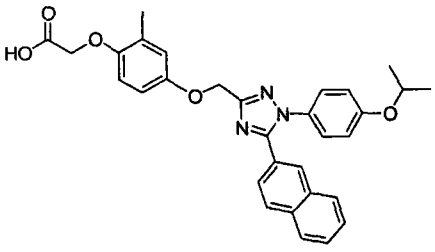
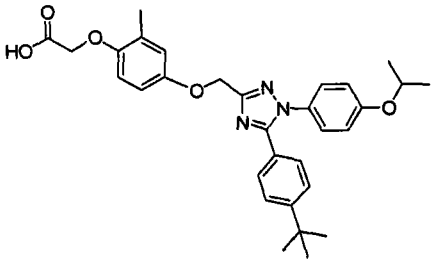
24		^{1}H-NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 529.2，实测值 529.1。
25		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_6$ ($M+H^+$) 计算值 583.1，实测值 583.2。
26		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{24}F_3N_2O_6$ ($M+H^+$)计算值 529.2，实测值 529.2。

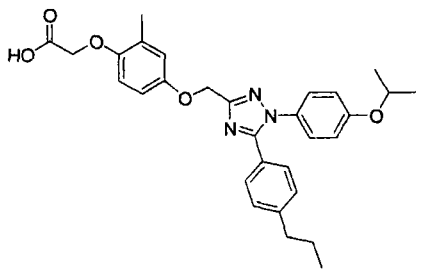
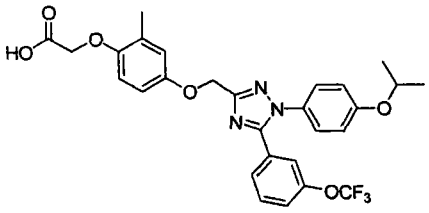
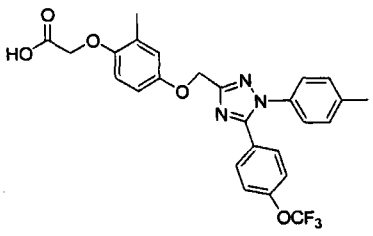
27		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{21}F_6N_2O_5$ ($M+H^+$) 计算值 567.1，实测值 567.1。
28		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{27}H_{23}F_3N_2O_5$ ($M+H^+$)计算值 513.2，实测值 513.2。
29		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 (m, 4H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.89 (m, 3H), 6.74 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_6$ ($M+H^+$) 计算值 530.2，实测值 530.1。

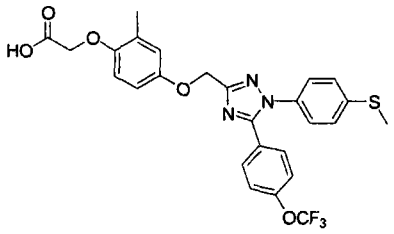
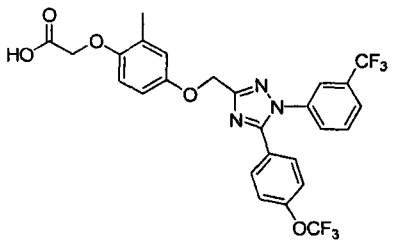
30		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_6$计算值 ($M+H^+$) 530.2，实测值 530.2。
31		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.59 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。MS $C_{28}H_{27}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 542.2，实测值 542.2。
32		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 4H), 7.59 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{25}H_{21}F_3N_4O_5$ ($M+H^+$) 计算值 515.2，实测值 515.1。

33		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS $C_{25}H_{22}F_3N_4O_6$ ($M+H^+$) 计算值 531.1，实测值 531.1。
34		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。MS $C_{29}H_{27}ClN_3O_6$ ($M+H^+$) 计算值 548.2，实测值 548.2。

35		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。MS $C_{30}H_{29}N_4O_5$ ($M+H^+$) 计算值 525.2，实测值 525.3。
36		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.80 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。MS $C_{28}H_{27}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$) 计算值 542.2，实测值 542.2。

37		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。MS $C_{31}H_{31}FN_5O_5$ ($M+H^+$)计算值 572.2，实测值 572.3。
38		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.51 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。MS $C_{31}H_{30}N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 524.2，实测值 524.3。
39		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.77 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。MS $C_{31}H_{36}N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 530.3，实测值 530.3。

40		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。MS $C_{30}H_{34}N_3O_5$ ($M+H^+$) 计算值 516.2，实测值 516.3。
41		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.52 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。MS $C_{28}H_{27}F_3N_3O_6$ ($M+H^+$) 计算值 558.2，实测值 558.2。
42		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (m, 6H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_5$ ($M+H^+$)计算值 514.2，实测值 514.2。

43		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{23}F_3N_3O_5S$ ($M+H^+$) 计算值 546.1，实测值 546.2。
44		^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。MS $C_{26}H_{20}F_6N_3O_5$ ($M+H^+$) 计算值 568.1，实测值 568.2。

转录试验

应用转染试验评估本发明化合物调节 PPAR 转录活性的能力。简而言之，通过瞬时转染向哺乳动物细胞引入嵌合蛋白的表达载体以及报道基因质粒(其中荧光素酶基因处于 GAL4 结合位点的控制之下)，所述嵌合蛋白含有与 PPARδ、PPARα或 PPARγ的配体结合结构域(LBD)融合的酵母 GAL4 的 DNA 结合结构域。一旦暴露于 PPAR 调节剂，PPAR 转录活性改变并且通过荧光素酶水平的改变可以监测这一点。如果转染细胞暴露于 PPAR 激动剂，则 PPAR-依赖性转录活性增加并且荧光素酶水平上升。

在实验开始前一天，将 293T 人胚胎肾细胞(8×10^6)接种于 175 cm^2 烧瓶中的 10% FBS、1%青霉素/链霉素/两性霉素、DMEM 培养基中。通过用 PBS (30 mL)洗涤、然后用胰蛋白酶(0.05%，3 mL)分离来收获细胞。加入

试验培养基(DMEM，CA-葡聚糖胎牛血清(5%))，使胰蛋白酶失活。将细胞旋转沉淀并且重新悬浮至 170,000 个细胞/mL。制备 GAL4-PPAR LBD 表达质粒(1 μg)、UAS-荧光素酶报道质粒(1 μg)、Fugene(3:1 比率，6 μL)和无血清培养基(200 μL)的转染混合物并且在室温下培养 15-40 分钟。将转染混合物加入至细胞中，得到 0.16 M 细胞/mL，然后将细胞(50 μL/孔)平板接种到 384 孔白色实底的经过 TC-处理的平板中。将细胞在 37℃和 5.0%CO_2 下进一步培养 5-7 小时。制备每种试验化合物在 DMSO 中的 12 点系列稀释液(3 倍系列稀释)，起始化合物浓度为 10 μM。向试验平板中的每孔细胞中加入试验化合物(500 nL)并且将细胞在37℃和5.0%CO_2下培养 18-24 小时。向每孔加入细胞裂解物/荧光素酶测定缓冲液 Bright-Glo™(25%，25 μL，Promega)。进一步在室温下培养 5 分钟后，测量荧光素酶活性。

通过将原始荧光值除以各平板上的 DMSO 对照值对其进行标准化。分析标准化数据并且应用 Prizm 图形拟合程序拟合剂量-响应曲线。EC_{50} 被定义为化合物引起最大与最小值之间的半数响应的浓度。通过将由化合物引起的响应与参比 PPAR 调节剂所得最大值进行比较，计算相对功效(或功效百分比)。

游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物表现出有价值的药理学性质，例如本申请所述的体外试验所示。

应当理解的是，本文所述的实施例和实施方案仅为了说明目的，各种根据实施例和实施方案的修改和变化将对本领域技术人员有所启示并且包括在本申请的宗旨和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请以所有目的并入本文作为参考。