

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02820242.2

[51] Int. Cl.

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1293076C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.10.9 [21] 申请号 02820242.2

[30] 优先权

[32] 2001.10.12 [33] JP [31] 315694/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/010472 2002.10.9

[87] 国际公布 WO2003/033493 日 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.12

[73] 专利权人 日本化学医药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 佐久间诏悟 山川富雄 神田贵史
增井诚一郎

[56] 参考文献

W00179197A 2001.10.25 C07D405/14

W00023442A 2000.4.27 C07D405/02

W09620925A 1996.7.11 C07D209/08

审查员 娄 宁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭 煜 孟凡宏

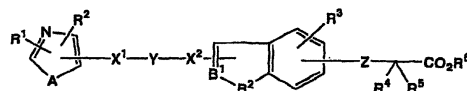
权利要求书 3 页 说明书 69 页

[54] 发明名称

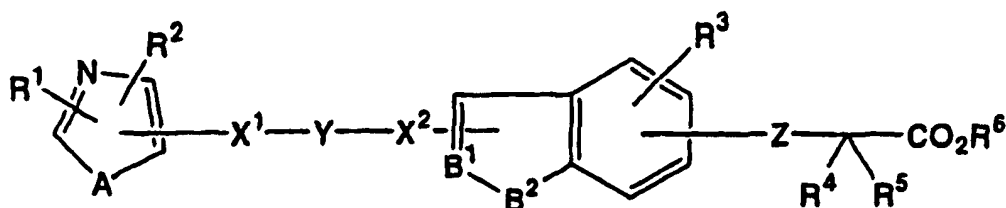
过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)表示的化合物或其盐以及含有其作为有效成分的 PPAR δ 活化剂。(式中, A 表示 O 或 S 等, B¹ 表示 N 等, B² 表示 O 等, X¹ 和 X² 表示 O、S 或化学键等, Y 表示碳原子数 1~8 的亚烷基链, Z 表示 O 或 S, R¹ 表示可以具有取代基的芳基等, R² 表示碳原子数 2~8 的烷基等, R³ 表示碳原子数 1~8 的烷基或碳原子数 2~8 的烯基等, R⁴ 和 R⁵ 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基等, 且 R⁶ 表示氢原子等。其中, Z 和 R³ 与苯环结合, X² 不与苯环结合。)



1、下述通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐



式中, A 表示 O、S 或 NR^1 ,

其中, R^1 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

B^1 表示 CW 或 N,

其中, W 表示氢原子或化学键,

B^2 表示 O、S 或 NR^1 ,

其中, R^1 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

X^1 和 X^2 表示 O、S、NH、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^9)$ 、 $\text{CH}(\text{OR}^{10})$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 或化学键,

其中, R^9 和 R^{10} 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

Y 表示可以具有碳原子数 1~8 的烷基或 1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基作为取代基的碳原子数 1~8 的亚烷基链,

Z 表示 NH、O 或 S,

R^1 表示可以具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基的芳基, 或者由作为成环原子的 1~3 个从氮原子、氧原子或硫原子中选择的杂原子以及剩余的碳原子构成的 5~8 元的杂环基团, 而且, 该杂环上可以缩合苯环,

R^2 表示碳原子数 2~8 的烷基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 3~7 的环烷基、碳原子数 2~8 的烯基或碳原子数 2~8 的炔基, 或者可以具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基

的芳基取代的碳原子数为 1~4 的烷基或者 5~8 元的杂环取代的烷基, 所述杂环由作为成环原子的 1~3 个从氮原子、氧原子或硫原子中选择的杂原子以及剩余的碳原子构成, 且烷基部分的碳原子数为 1~4,

R^3 表示卤素原子、三氟甲基、碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 2~8 的烯基或碳原子数 2~8 的炔基,

R^4 和 R^5 表示氢原子、碳原子数 1~8 的烷基、或 1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基,

而且, R^6 表示氢原子、氨基取代的碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷基、或碱金属,

其中, Z 和 R^3 与苯环结合, X^2 不与苯环结合。

2、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^1 结合在噁唑环、噻唑环或咪唑环的 2 位。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, B^1 为 N, B^2 为 O。

4、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^6 为氢原子。

5、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, X^2 为化学键。

6、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, X^1 为化学键。

7、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^1 为具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基的芳基。

8、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^2 为碳原子数 2~8 的烷基。

9、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^3 为碳原子数 1~8 的烷基或碳原子数 2~8 的烯基。

10、一种过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂, 含有权利要求 1~2, 4~9 中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

11、一种过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂，含有权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分。

过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂

技术领域

本发明涉及过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂。

背景技术

过氧化物酶体 (peroxisome) 是动植物的细胞中可见的小器官, 其基质中含有以过氧化氢酶为首的各种酶。过氧化物酶体增殖剂 (peroxisome proliferator) 是诱发该过氧化物酶体增殖的物质, 已知有抗血脂药 (fibrate 类)、除草剂、邻苯二甲酸盐增塑剂等多种化合物组。

Isseman 等鉴定了通过该过氧化物酶体增殖剂活化的核内受体, 并命名为过氧化物酶体增殖剂应答性受体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR)。(Nature, 347, p645-650, 1990)

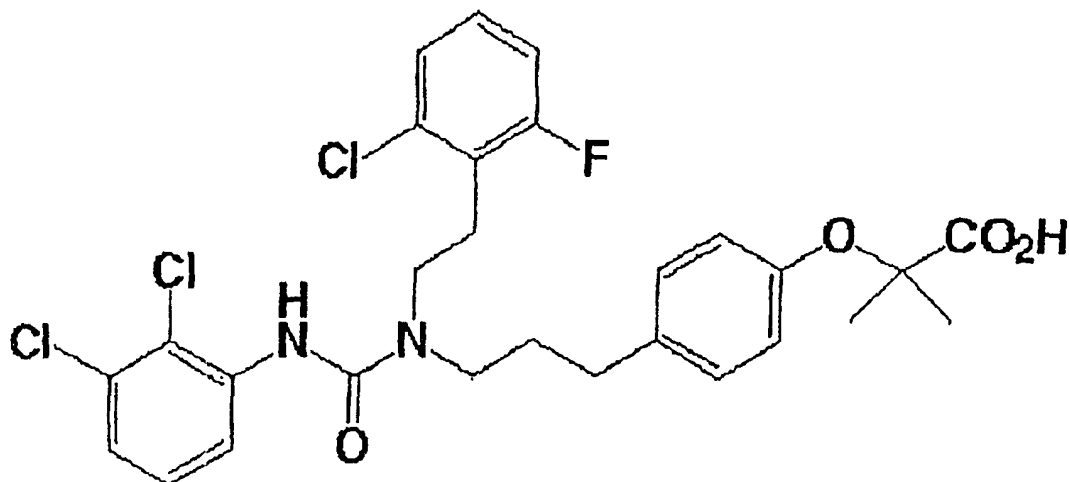
迄今为止确认 PPAR 存在 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ 3 种亚型。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994)

已经确认上述 fibrate 类药物对其中的 PPAR α 具有配体效果, 在临床上有较强的血清 TG (甘油三酯) 降低作用。

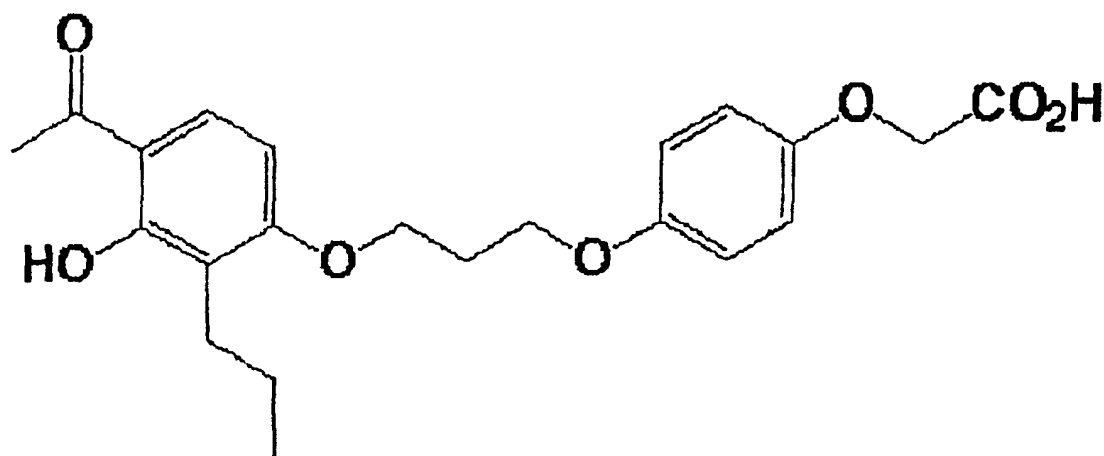
另外, 属于糖尿病治疗药的噻唑烷二酮类化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) 作为 PPAR γ 的配体是已知的。

作为具有 PPAR δ 活化作用的药物, 已知下述化合物:

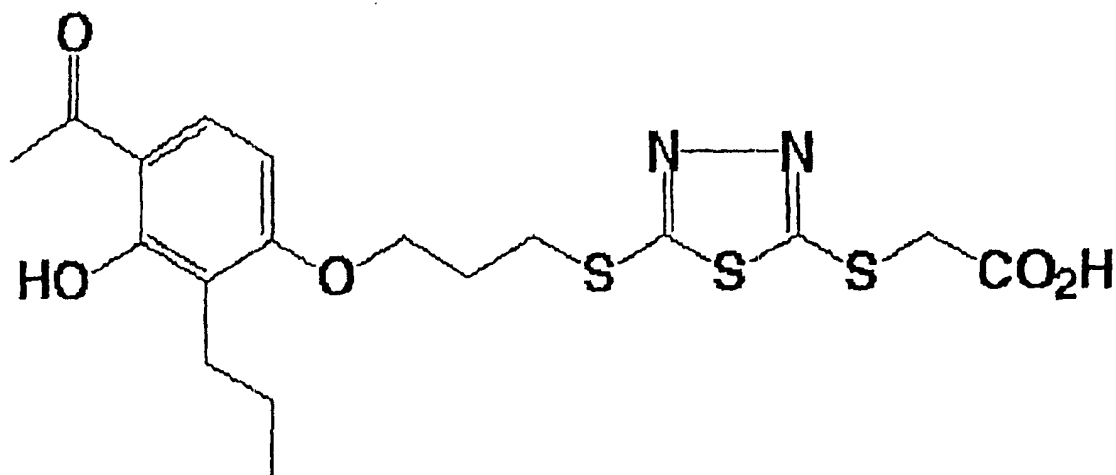
下式表示的 GW-2433 (Glaxo Wellcome)、



下式表示的 L-165041 (Merck)、



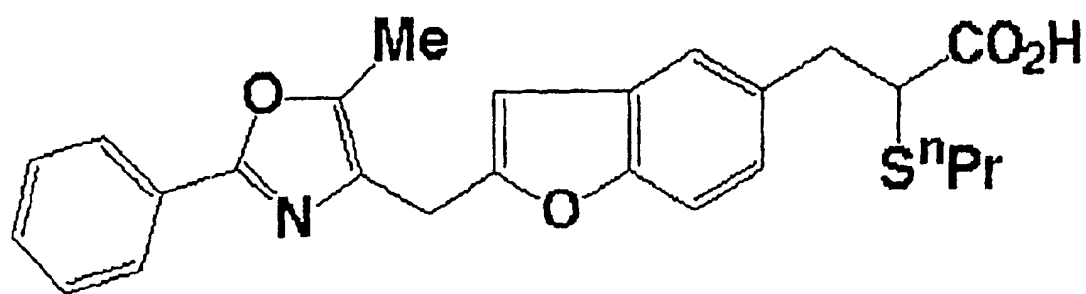
或者下式表示的 YM-16638 (山之内制药) 等。



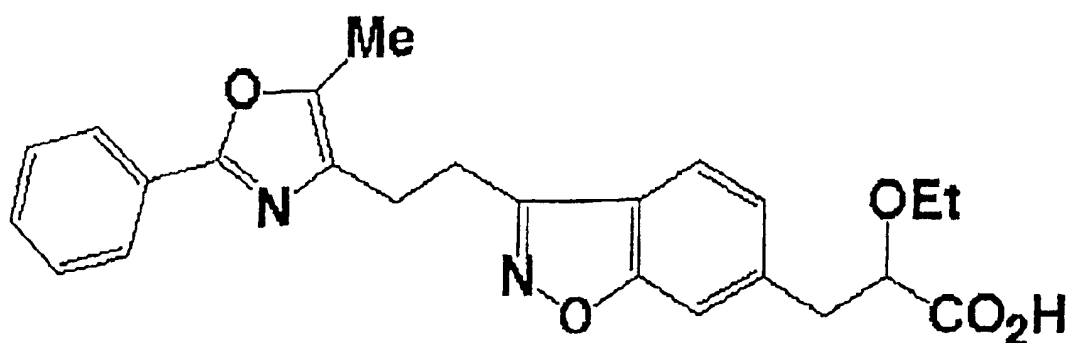
GW-2433 作为动脉硬化症的预防和治疗药的用途记载于 W092/10468 中, L-165041 作为糖尿病治疗药和抗肥胖药的用途记载于 W097/28115 中, 而且, 关于 YM-16638, 在 W099/04815 中记载了具有血清胆固醇降低作用、LDL-胆固醇降低作用的主旨。

而且, 最近报道 PPAR δ 的配体有望作为抗癌剂和抗炎剂应用。(JBC, 272(6), p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999)。

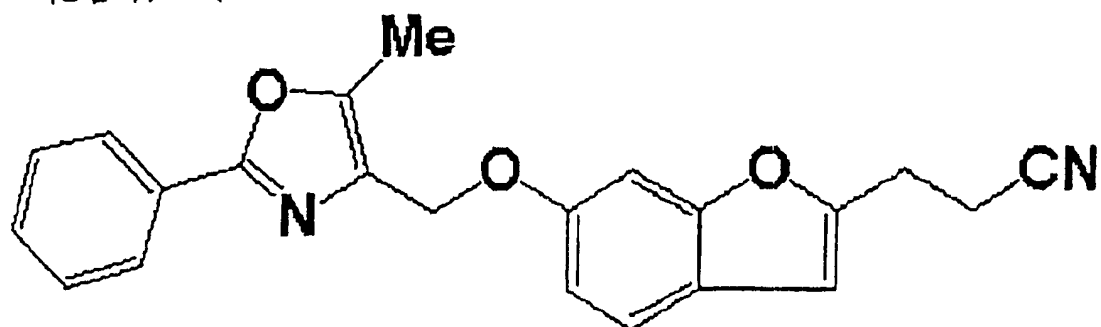
另一方面, 作为具有与本发明化合物的下述通式 (I) 所示苯并异噁唑衍生物类似结构的化合物, 已知下述化合物。



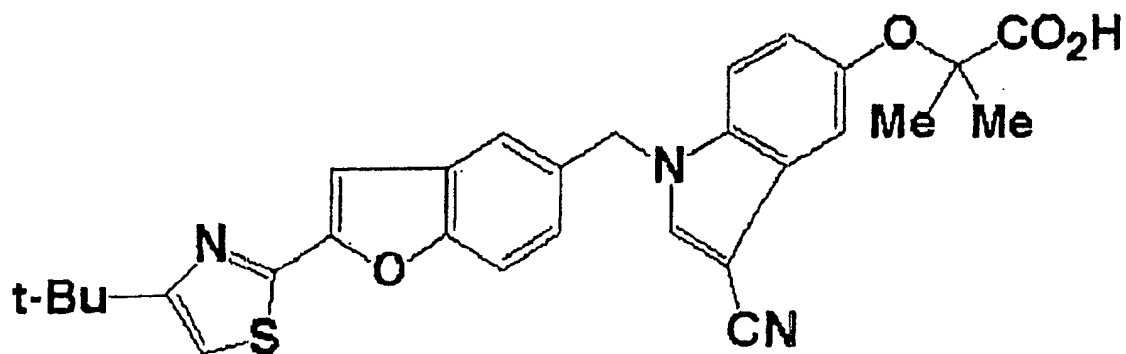
化合物 A (特许 2581523 号) 、



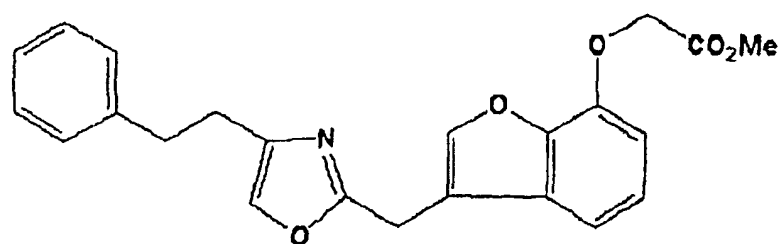
化合物 B (W098/28254) 、



化合物 C (特开平 8 - 311065 号公报) 、



化合物 D (W097/27190) 、 以及



化合物 E (W09620935)

上述化合物 A、B 和 C 均在苯并异噁唑环或苯并呋喃环的右侧通过亚烷基键结合有羧基、氰基，或者在 α 位乙氧基或丙硫基取代的羧基。

另一方面，本发明化合物是苯并异噁唑环的 5~7 位通过醚键或硫醚键结合的乙酸或 2-烷基丙酸类，与上述 A、B 和 C 具有结构上的差别。

另外，已报道了上述化合物 A、B 和 C 记载的化合物具有胰岛素抗性改善作用、降血糖作用等，但是没有关于这些化合物作为 PPAR δ 的配体有用的详细记载。

另外，上述化合物 D 是吡啶环的 1 位与苯并呋喃环通过亚烷基链结合，与噁唑环或噁唑环通过亚烷基链结合在苯并异噁唑环的 3 位上的本发明化合物在结构上不同，而且在 W097/27190 中记载了具有 ACAT（酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶）抑制作用的内容，但是没有关于作为 PPAR δ 的配体有用的详细记载。

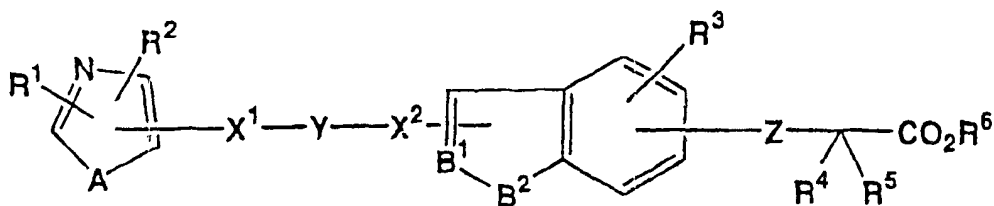
另一方面，化合物 E 仅用苯乙基取代了噁唑环的 4 位，同样苯并呋喃环的苯环部分仅具有甲氧基羧基甲氧基，而本发明化合物在噁唑环（噁唑环）上具有取代苯基和异丙基等 2 个取代基，而且在苯并呋喃环（苯并异噁唑环）的苯环部分，除羧基取代烷氧基以外，还具有丙基或丙稀基等取代基，在结构上不同。另外，W09620935 中记载了化合物 E 具有 TXA₂ 受体拮抗作用，但是没有记载作为 PPAR δ 的配体有用。

另外，作为关于苯并异噁唑衍生物的专利申请，本发明人等申请了 W00179197，该专利的实施例化合物在其苯并异噁唑环上不存在取代基。相对于此，本发明化合物在苯并异噁唑环上具有至少 1 个取代基。

本发明的目的在于提供具有过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化作用的下述通式 (I) 表示的化合物。

发明公开

即, 本发明涉及下述通式 (I) 表示的化合物或其盐。



(式中, A 表示 O、S 或 NR^7 ,

其中, R^7 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

B^1 表示 CW 或 N,

其中, W 表示氢原子或化学键,

B^2 表示 O、S 或 NR^8 ,

其中, R^8 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

X^1 和 X^2 表示 O、S、NH、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^9)$ 、 $\text{CH}(\text{OR}^{10})$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 或化学键,

其中, R^9 和 R^{10} 表示氢原子或碳原子数 1~8 的烷基,

Y 表示可以具有碳原子数 1~8 的烷基或 1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基作为取代基的碳原子数 1~8 的亚烷基链,

Z 表示 NH、O 或 S,

R^1 表示可以具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基的芳基, 或者由作为成环原子的 1~3 个从氮原子、氧原子或硫原子中选择的杂原子以及剩余的碳原子构成的 5~8 元的杂环基团 (而且, 该杂环上可以缩合苯环),

R^2 表示碳原子数 2~8 的烷基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 3~7 的环烷基、碳原子数 2~8 的烯基或碳原子数 2~8 的炔基, 或者可以具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基的芳基取代的烷基 (烷基部分的碳原子数为 1~4) 或者 5~8 元的杂环取代的烷基 (杂环由作为成环原子的 1~3 个从氮原子、氧原子或硫原子中选择的杂原子以及剩余的碳原子构成, 且烷基部分的碳原子数为

1~4),

R^3 表示卤素原子、三氟甲基、碳原子数1~8的烷基、碳原子数2~8的烯基或碳原子数2~8的炔基,

R^4 和 R^5 表示氢原子、碳原子数1~8的烷基、或1~3个卤素原子取代的碳原子数1~8的烷基,

而且, R^6 表示氢原子、氨基取代的碳原子数1~8的烷基、碳原子数1~8的烷基、或碱金属。

其中,Z和 R^3 与苯环结合, X^2 不与苯环结合。)

另外,本发明还涉及含有上述通式(I)表示的化合物或其盐作为有效成分的过氧化物酶体增殖剂应答性受体 δ 的活化剂。

下面,详细说明本发明。

在上述通式(I)中,作为 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 、以及Y的亚烷基链可以具有的取代基、 R^1 的芳基和杂环基团可以具有的取代基、及 R^2 的被芳基取代的烷基和被杂环取代的烷基可以具有的取代基中的碳原子数1~8的烷基,可以例举甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基。

作为 R^2 的碳原子数2~8的烷基,可以例举乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基。

作为 R^2 、 R^4 和 R^5 、以及Y的亚烷基链可以具有的取代基、 R^1 的芳基和杂环基团可以具有的取代基、及 R^2 的被芳基取代的烷基和被杂环取代的烷基可以具有的取代基中的1~3个卤素原子取代的碳原子数1~8的烷基,可以例举1~3个氟原子、氯原子或溴原子等卤素原子取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基,优选三氟甲基、氯甲基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-氟乙基等。

作为 R^2 和 R^3 的碳原子数2~8的烯基,可以例举乙烯基、烯丙基。

作为 R^2 和 R^3 的碳原子数2~8的炔基,可以例举丙炔基。

作为 R^3 的卤素原子,可以例举氟原子、氯原子或溴原子等。

作为 R^2 的碳原子数3~7的环烷基,可以例举环丙基、环戊基或环己基等。

作为 R^1 的芳基和杂环基团可以具有的取代基、以及 R^2 的被芳基取代的烷基和被杂环取代的烷基可以具有的取代基中的碳原子数1~8的烷氧基,可以例举甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异

丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基等。

作为 R^1 的芳基和 R^2 的被芳基取代的烷基的芳基部分，可以例举苯基或萘基。

作为 R^1 的 5~8 元的杂环基团以及 R^2 的被 5~8 元杂环取代的烷基的杂环部分，可以例举吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、喹啉基等。

而且， R^1 的作为成环原子的 1~3 个从氮原子、氧原子或硫原子中选择的杂原子与剩余的碳原子构成的 5~8 元的杂环基团与苯环缩合而成的杂环基团，可以例举喹啉环或苯并噻吩基环。

作为 Y 的碳原子数 1~8 的亚烷基链，可以例举亚甲基、亚乙基。

R^3 可以是 1~3 个相同或不同的基团。

另外，作为 R^6 的氨基取代的碳原子数 1~8 的烷基，可以例举哌啶子基、吡咯烷基、二甲基氨基或二乙基氨基等氨基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基或己基等。

①作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物中， R^1 结合在噁唑环、噻唑环或咪唑环的 2 位的化合物或其盐。

②作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①中， B^1 为 N， B^2 为 O 的化合物或其盐。

③作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①、②中， R^6 为氢原子的化合物或其盐。

④作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①~③中， X^2 为化学键的化合物或其盐。

⑤作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①~④中， X^1 为化学键的化合物或其盐。

⑥作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①~⑤中， R^1 为具有从碳原子数 1~8 的烷基、碳原子数 1~8 的烷氧基、1~3 个卤素原子取代的碳原子数 1~8 的烷基、羟基、硝基、氨基、苯基、吡啶基或卤素原子中选择的基团或原子作为取代基的芳基的化合物或其盐。

⑦作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①~⑥中， R^2 为碳原子数 2~8 的烷基的化合物或其盐。

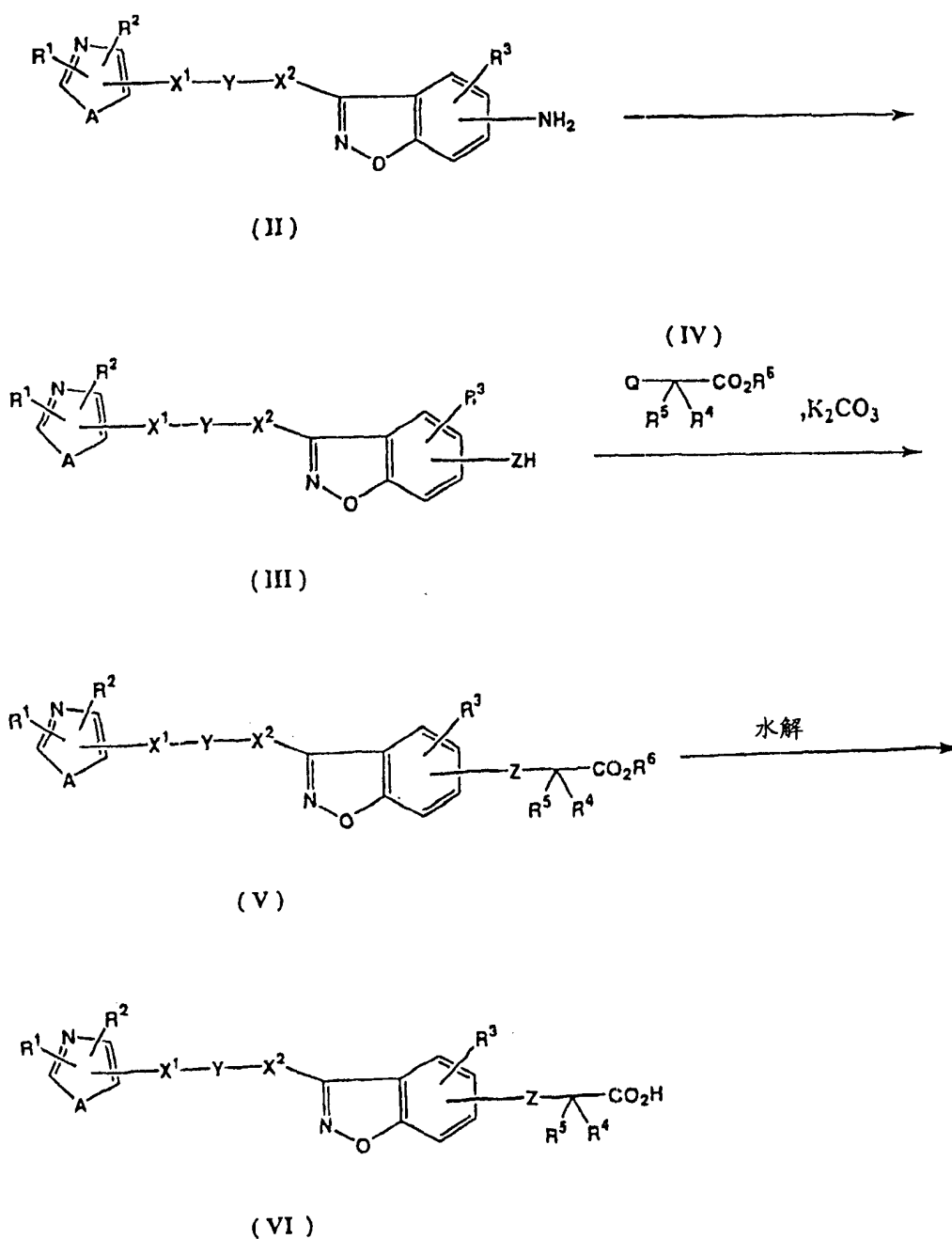
⑧作为本发明化合物，优选上述通式 (I) 的化合物或上述①~⑦中， R^3 为碳原子数 1~8 的烷基或碳原子数 2~8 的烯基的化合物或其

盐。

上述通式 (I) 表示的化合物可以是药理学上允许的盐, R^6 可以列举钠、钾、锂等的碱金属盐。

上述通式 (I) 表示的化合物中, 苯并异噁唑衍生物的合成方案如下所示。

(合成方法 1)



(反应式中, R 表示甲基、乙基等碳原子数 1~6 的烷基, Q 表示氯原

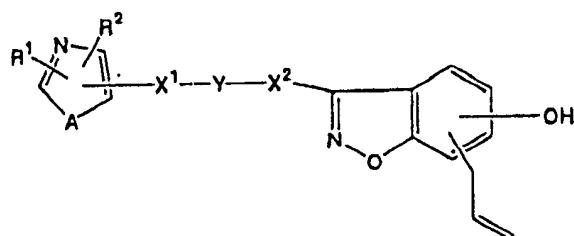
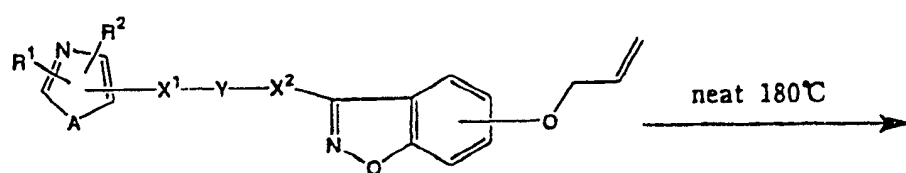
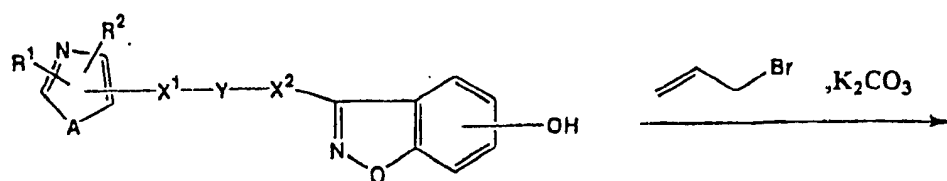
子、溴原子等离去基团，而且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 X^1 、 Y 、 X^2 和 Z 与上述相同。)

通式 (III) 表示的羟基 (或巯基) 苯并异噻唑衍生物可以通过在冰冷条件下，用亚硝酸钠、矿物酸 (硫酸) 将通式 (II) 表示的氨基苯并异噻唑衍生物重氮化后， Z 为氧原子的场合用硫酸等分解， Z 为硫原子的场合使乙基黄原酸钾等作用后加热得到。

通式 (V) 表示的本发明的苯并异噻唑衍生物可以通过在碳酸钾等碱的存在下，使通式 (IV) 表示的乙酸酯衍生物对上述通式 (III) 表示的化合物作用得到。

而且，通式 (VI) 表示的本发明的苯并异噻唑衍生物可以通过在氢氧化锂、氢氧化钾等的存在下，使上述通式 (V) 表示的本发明的苯并异噻唑衍生物进行水解反应得到。

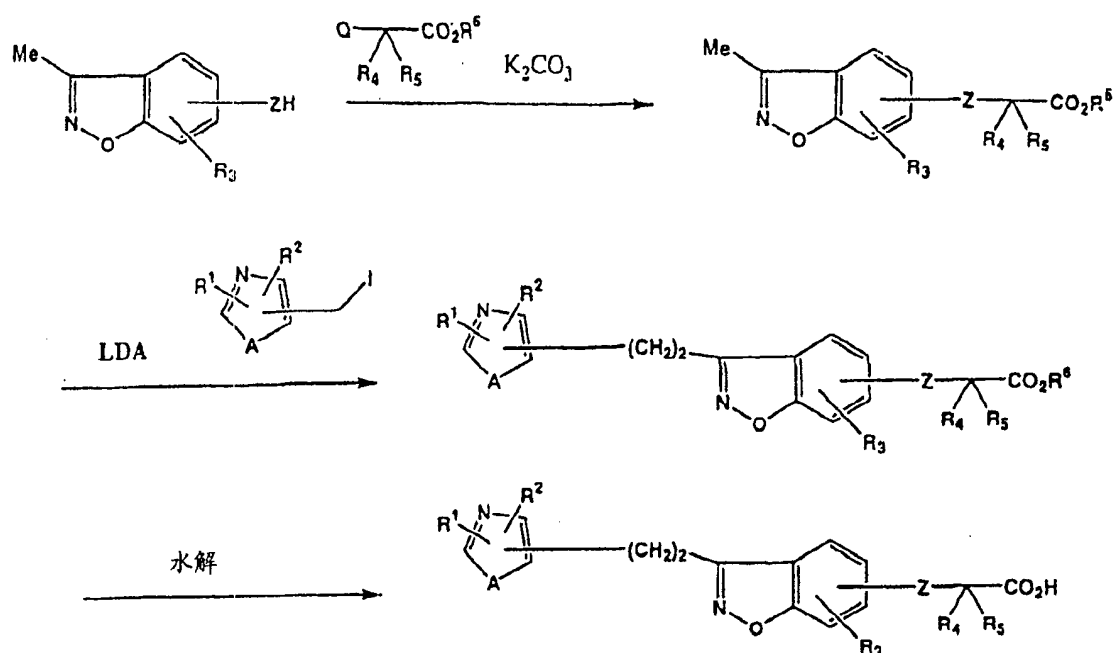
另外， R^3 = 烯丙基的场合，作为原料的上述通式 (III) 表示的化合物可以通过以下的反应方案合成。



(反应式中, A 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 和 Y 与上述相同。)

(合成方法 2)

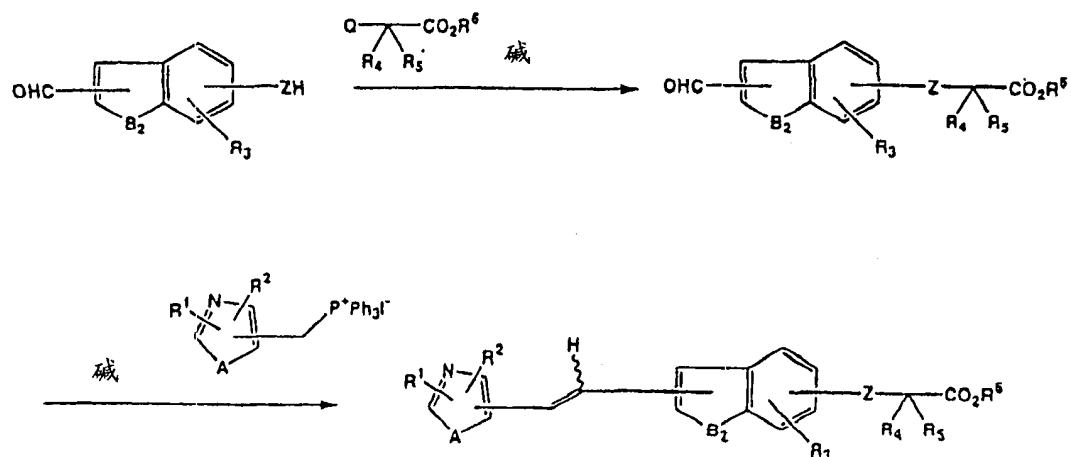
另外, 本发明的苯并异噁唑衍生物也可以通过下述反应方案得到。

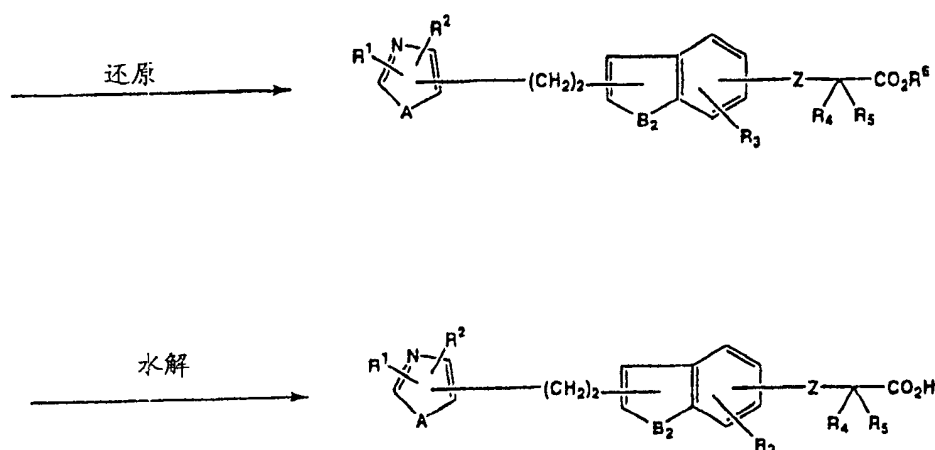


(反应式中, A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 Q 和 R 与上述相同。)

(合成方法 3)

另外, 本发明化合物也可以通过下述反应方案得到。



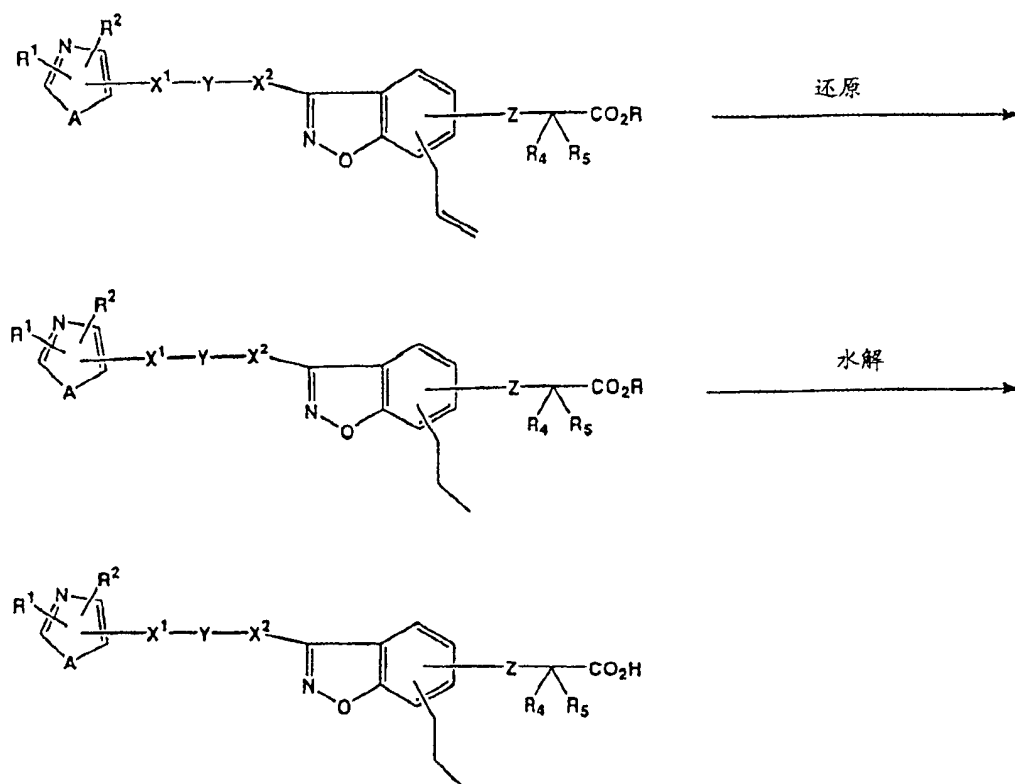


(反应式中, R 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 B^2 、 A 和 Z 与上述相同。)

上述反应方案中的原料羟基吡啶醛和羟基苯并噻吩醛可以采用例如 W096/35688、EP505322 记载的方法等得到。

(合成方法 4)

R^3 = 丙基的本发明化合物可以按照以下的合成方案制备。



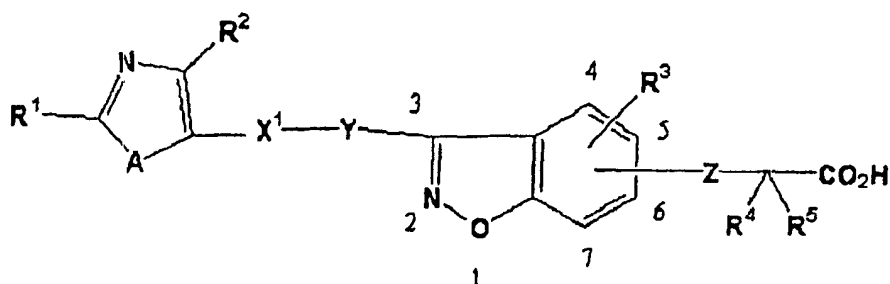
(反应式中, A 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y 、 Z 和 R 与上述相同。)

其他上述通式 (I) 表示的化合物也可以通过同样的方法得到。

这样得到的本发明化合物实例如表 1~20 所示。

(代表化合物 1)

本发明化合物中, $X^2 = \text{化学键}$ 、 $B^1 = \text{N}$ 、 $B^2 = \text{O}$ 、 $R^6 = \text{H}$ 的下述化合物实例如表 1~5 所示。(R^1 、 R^2 分别取代咪唑环、噁唑环、噻唑环的 2 位和 4 位)



【表 1】

R^1	R^2	R^3 (取代位置)	R^4	R^5	A	X^1	Y	Z (取代位置)
(4- CF_3) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH_2CH_2	O (6)
(4-Cl) 苯基	异丙基	甲基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O (6)
(4-tBu) 苯基	异丙基	甲基 (5, 7)	甲基	甲基	O	化学键	CH_2CH_2	O (6)
(3, 4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH_2CH_2 CH_2	O (6)
(3, 4-Me) 苯基	异丙基	丁基 (7)	甲基	乙基	S	化学键	CH_2CH_2	S (6)
(2, 4-F) 苯基	异丙基	己基 (7)	甲基	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O (6)
(2, 3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (7)	甲基	乙基	O	NHCO	CH_2CH_2	O (6)
(4-OMe) 苯基	异丙基	2-丙烯基 (7)	氢	氢	NH	化学键	CH_2CH_2	O (6)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基 (7)	氢	氢	NMe	化学键	CH_2CH_2	O (6)

【表 2】

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z (取代位置)
4-环己基苯基	异丙基	2-戊烯基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
(4-NO ₂) 苯基	异丙基	异丁基 (5)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O (6)
(4-NH ₂) 苯基	异丙基	叔丁基 (5)	甲基	甲基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O (6)
(4-NMe ₂) 苯基	异丙基	烯丙基 (5)	氢	氢	S	CONH	CH ₂ CH ₂	O (6)
(3, 4, 5-Me) 苯基	异丙基	甲基 (5)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O (6)
(3, 5-Me, 4-OH) 苯基	异丙基	甲基 (5, 7)	甲基	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
3-吡啶基	异丙基	丙基 (7)	甲基	乙基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O (6)
2-吡啶基	异丙基	丁基 (7)	氢	氢	NH	CH (OH)	CH ₂ CH ₂	O (6)
3-吡啶基	异丙基	己基 (7)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O (6)

【表 3】

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z (取代 位置)
2-萘基	异丙基	异丙基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
1-萘基	异丙基	2-丙稀基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
2-喹啉基	异丙基	2-丁烯基 (7)	甲基	甲基	0	C0	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-CF ₃) 苯基	丙基	2-戊烯基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-C1) 苯基	己基	异丁基 (5)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-tBu) 苯基	丁基	叔丁基 (5)	甲基	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(3, 4-C1) 苯基	异丁基	烯丙基 (7)	甲基	乙基	0	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
(3, 4-Me) 苯基	乙基	甲基 (7)	氢	氢	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(2, 4-F) 苯基	丙基	甲基 (5, 7)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂ C H ₂	0 (6)

【表 4】

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z (取代位置)
(2, 3-F) 苯基	己基	丙基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-OMe) 苯基	丁基	丁基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-乙酰基) 苯基	异丁基	己基 (7)	甲基	甲基	0	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
4-环己基苯基	乙基	异丙基 (7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-NO ₂) 苯基	丙基	2-丙烯基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-NH ₂) 苯基	己基	2-丁烯基 (7)	甲基	氢	S	N (Me)	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(4-NMe ₂) 苯基	丁基	2-戊烯基 (7)	甲基	乙基	0	化学键	CH ₂ CH ₂	0 (6)
(3, 4, 5-Me) 苯基	异丁基	异丁基 (5)	氢	氢	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	S (6)
(3, 5-Me, 4-OH) 苯基	乙基	叔丁基 (5)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂ C H ₂	0 (6)

【表 5】

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z (取代位置)
(3, 4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (4)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O (5)
(3, 4-Me) 苯基	三氟甲基	丁基 (4)	甲基	甲基	S	NHCH ₂	CH ₂ CH ₂	S (5)
(2, 4-F) 苯基	异丙基	己基 (4)	甲基	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O (5)
(2, 3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (4)	甲基	乙基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O (5)
(4-OMe) 苯基	苯甲基	2-丙烯基 (4)	氢	氢	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O (5)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基 (4)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O (5)
4-环己基苯基	异丙基	2-戊烯基 (4)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S (5)

(代表化合物 2)

在本发明化合物中, X² = 化学键、B¹ = N、B² = O、R⁶ = H 的下述化合物实例如表 6~10 所示。(R¹、R² 分别取代咪唑环、噁唑环、噻唑环的 2 位和 4 位)

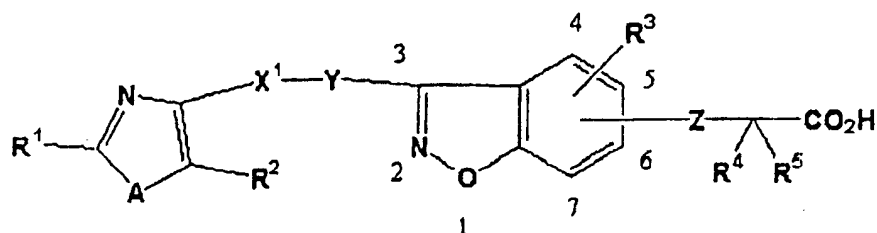


表6

R^1	R^2	R^3 (取代位置)	R^4	R^5	A	X^1	Y	Z(取代位置)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基(7)	氢	氢	O	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基(7)	甲基	甲基	O	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基(7)	氢	氢	O	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(2-OH,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基(7)	氢	氢	S	CH(OH)	CH_2CH_2	O(6)
(3,4-Me) 苯基	异丙基	甲基(5,7)	甲基	甲基	S	化学键	CH_2CH_2	S(6)
(2,4-Me) 苯基	异丙基	己基(7)	甲基	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基(7)	甲基	乙基	O	CO	CH_2CH_2	O(6)
(4-OMe) 苯基	异丙基	2-丙烯基(7)	氢	氢	NH	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基(7)	氢	氢	NMe	化学键	CH_2CH_2	O(6)

表7

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z(取代 位置)
4-环己基苯基	异丙基	2-戊烯基 (7)	甲基	甲基	S	NHCO	CH ₂ CH ₂	S(6)
(4-NO ₂) 苯基	异丙基	异丁基	氢	氢	S	CONH	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NH ₂) 苯基	异丙基	叔丁基	甲基	甲基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	异丙基	烯丙基(7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丙基	甲基(7)	甲基	甲基	S	CO	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	异丙基	甲基	甲基	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
3-吡啶基	异丙基	丙基(7)	甲基	乙基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
2-吡啶基	异丙基	丁基(7)	氢	氢	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
3-吡啶基	异丙基	己基(7)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表8

R^1	R^2	R^3 (取代 位置)	R^4	R^5	A	X^1	Y	Z(取代 位置)
2-萘基	异丙基	异丙基(7)	甲基	甲基	S	化学键	CH_2CH_2	O(6)
1-萘基	异丙基	2-丙烯基(7)	氢	氢	S	化学键	CH_2CH_2	S(6)
2-喹啉基	异丙基	2-丁烯基(7)	甲基	甲基	O	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(4- CF_3)苯基	丙基	2-戊烯基(7)	氢	氢	S	NH	$CH_2CH_2CH_2$	O(6)
(4-Cl)苯基	己基	异丁基(5)	甲基	甲基	S	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(4-t Bu)苯基	丁基	叔丁基(5)	甲基	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(3,4-Cl)苯基	异丁基	甲基(5,7)	甲基	乙基	O	化学键	CH_2CH_2	S(6)
(3,4-Me)苯基	乙基	甲基(7)	氢	氢	NH	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(2,4-F)苯基	丙基	甲基(5,7)	氢	氢	NMe	化学键	CH_2CH_2	O(6)

表9

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	X ¹	Y	Z(取代 位置)
(2,3-F) 苯基	己基	丙基(7)	甲基	甲基	S	CH=CH	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-OMe) 苯基	丁基	丁基(7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丁基	己基(7)	甲基	甲基	O	NMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂	S(6)
4-环己基 苯基	乙基	异丙基(7)	氢	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NO ₂) 苯基	丙基	2-丙烯基 (7)	甲基	甲基	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NH ₂) 苯基	己基	2-丁烯基 (7)	甲基	氢	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	丁基	2-戊烯基 (7)	甲基	乙基	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丁基	异丁基(5)	氢	氢	NH	CH(OH)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	S(6)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	乙基	叔丁基(5)	氢	氢	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表10

R^1	R^2	R^3 (取代位置)	R^4	R^5	A	X^1	Y	Z(取代位置)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基(4)	氢	氢	O	化学键	CH_2CH_2	O(5)
(2,4-Cl) 苯基	三氟甲基	烯丙基(4)	甲基	甲基	O	化学键	CH_2CH_2	O(5)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基(4)	氢	氢	O	化学键	CH_2CH_2	O(5)
(2-OH,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基(4)	氢	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O(5)
(3,4-Me) 苯基	苯甲基	甲基(4)	甲基	甲基	S	化学键	CH_2CH_2	S(5)
(2,4-Me) 苯基	异丙基	己基(4)	甲基	氢	S	化学键	CH_2CH_2	O(5)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基(4)	甲基	乙基	O	化学键	CH_2CH_2	O(5)

(代表化合物3)

在本发明化合物中, $X^2 = \text{化学键}$ 、 $R^6 = H$ 的下述化合物实例如表11~15所示。(R^1 、 R^2 分别取代咪唑环、噁唑环、噻唑环的2位和4位)

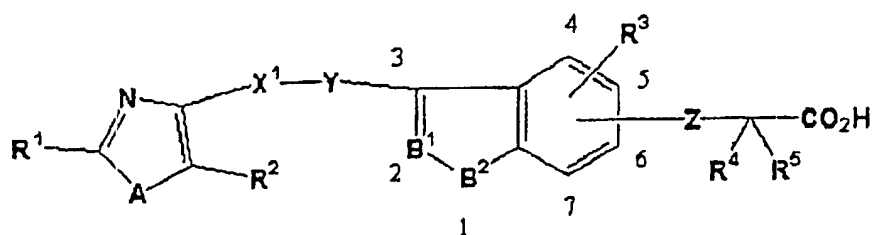


表11

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z (取代 位置)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	氢	氢	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	甲基	甲基	O	CH	O	CO	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (7)	氢	氢	O	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2-OH,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (7)	氢	氢	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Me) 苯基	异丙基	甲基 (5,7)	甲基	甲基	S	N	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(2,4-Me) 苯基	异丙基	己基 (7)	甲基	氢	S	CH	NMe	CONH	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (7)	甲基	乙基	O	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-OMe) 苯基	异丙基	2-丙烯基 (7)	氢	氢	NH	CH	O	CH(OH)	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基 (7)	氢	氢	NMe	CH	O	化学键	CH=CH	O(6)

表12

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
4-环己基 苯基	异丙基	2-戊烯基 (7)	甲基	甲基	S	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(4-NO ₂) 苯基	异丙基	异丁基 (5)	氢	氢	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NH ₂) 苯基	异丙基	叔丁基 (5)	甲基	甲基	O	N	S	NHCO	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	氢	氢	S	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丙基	甲基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	异丙基	甲基 (5,7)	甲基	氢	S	CH	O	CH(OH)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	S(6)
3-吡啶基	异丙基	丙基 (7)	甲基	乙基	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
2-吡啶基	异丙基	丁基 (7)	氢	氢	NH	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
3-吡啶基	异丙基	己基 (7)	氢	氢	NMe	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表13

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
2-萘基	异丙基	异丙基(7)	甲基	甲基	S	N	S	CONH	CH ₂ CH ₂	O(6)
1-萘基	异丙基	2-丙烯基 (7)	氢	氢	S	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
2-喹啉基	异丙基	2-丁烯基 (7)	甲基	甲基	O	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	丙基	2-戊烯基 (7)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-Cl) 苯基	己基	异丁基(7)	甲基	甲基	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-t Bu) 苯基	丁基	叔丁基 (7)	甲基	氢	S	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Cl) 苯基	异丁基	甲基 (5,7)	甲基	乙基	O	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(3,4-Me) 苯基	乙基	甲基(7)	氢	氢	NH	N	S	化学键	CH=CH	O(6)
(2,4-F) 苯基	丙基	甲基 (6,7)	氢	氢	NMe	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表14

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
(2,3-F) 苯基	己基	丙基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-OMe) 苯基	丁基	丁基 (7)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丁基	己基 (7)	甲基	甲基	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
4-环己基 苯基	乙基	异丙基 (7)	氢	氢	S	CH	S	CH(OH)	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NO ₂) 苯基	丙基	2-丙烯基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NH ₂) 苯基	己基	2-丁烯基 (7)	甲基	氢	S	N	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	丁基	2-戊烯基 (7)	甲基	乙基	O	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丁基	异丁基 (7)	氢	氢	NH	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)

表15

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z (取代位置)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	乙基	叔丁基 (5)	氢	氢	NMe	CH	O	NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	异丙基	烯丙基 (5)	氢	氢	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	三氟乙基	烯丙基 (5)	甲基	甲基	O	CH	S	N(Me)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,4-Cl) 苯基	苯甲基	丙基 (5)	氢	氢	O	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2-OH,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (5)	氢	氢	S	N	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Me) 苯基	异丙基	甲基 (5)	甲基	甲基	S	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(2,4-Me) 苯基	异丙基	己基 (5)	甲基	氢	S	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (5)	甲基	乙基	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

(代表化合物4)

在本发明化合物中, X² = 化学键、R⁶ = H 的下述化合物实例如表16~20 所示。(R¹、R² 分别取代咪唑环、噁唑环、噻唑环的 2 位和 4 位)

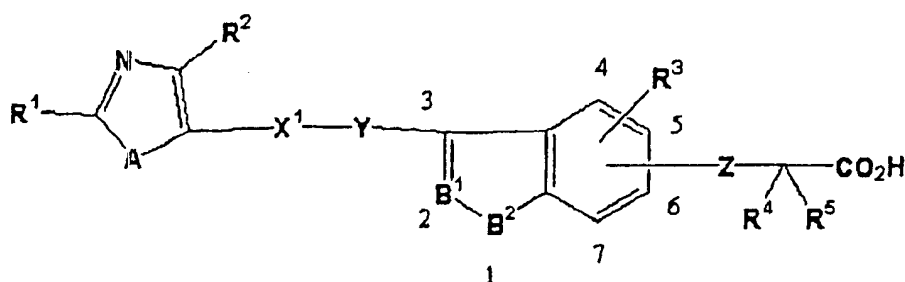


表16

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	甲基	甲基	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-Cl) 苯基	异丙基	甲基 (7)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-t Bu) 苯基	异丙基	甲基 (5,7)	甲基	甲基	O	CH	S	CH(OH)	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (7)	氢	氢	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Me) 苯基	异丙基	丁基 (7)	甲基	乙基	S	N	S	化学键	CH=CH	S(6)
(2,4-F) 苯基	异丙基	己基 (7)	甲基	氢	S	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (7)	甲基	乙基	O	CH	NPr	CO	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-OMe) 苯基	异丙基	2-丙烯基 (7)	氢	氢	NH	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基 (7)	氢	氢	NMe	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表17

R^1	R^2	R^3 (取代 位置)	R^4	R^5	A	B^1	B^2	X^1	Y	Z(取代 位置)
4-环己基苯基	异丙基	2-戊烯基 (7)	甲基	甲基	S	CH	S	化学键	CH_2CH_2	S(6)
(4- NO_2) 苯基	异丙基	异丁基 (5)	氢	氢	S	CH	NH	CONH	CH_2CH_2	O(6)
(4- NH_2) 苯基	异丙基	叔丁基 (5)	甲基	甲基	O	N	S	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	异丙基	烯丙基 (7)	氢	氢	S	CH	NMe	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丙基	甲基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NPr	化学键	CH_2CH_2	O(6)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	异丙基	甲基 (5,7)	甲基	氢	S	CH	O	CO	$CH_2CH_2CH_2$	S(6)
3-吡啶基	异丙基	丙基 (7)	甲基	乙基	O	CH	O	化学键	CH_2CH_2	O(6)
2-吡啶基	异丙基	丁基 (7)	氢	氢	NH	CH	S	CO	$CH=CHCH_2CH_2$	O(6)

表18

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
3-吡啶基	异丙基	己基 (7)	氢	氢	NMe	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
2-萘基	异丙基	异丙基 (7)	甲基	甲基	S	N	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
1-萘基	异丙基	2-丙烯基 (7)	氢	氢	S	CH	NMe	NH	CH ₂ CH ₂ CH ₂	S(6)
2-喹啉基	异丙基	2-丁烯基 (7)	甲基	甲基	O	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	丙基	2-戊烯基 (7)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-Cl)フ 苯基	己基	异丁基 (7)	甲基	甲基	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-t Bu) 苯基	丁基	叔丁基 (7)	甲基	氢	S	CH	S	NMe	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Cl) 苯基	异丁基	烯丙基 (7)	甲基	乙基	O	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(3,4-Me) 苯基	乙基	甲基 (7)	氢	氢	NH	N	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)

表19

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
(2,4-F) 苯基	丙基	甲基 (6,7)	氢	氢	NMe	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,3-F) 苯基	己基	丙基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-OMe) 苯基	丁基	丁基 (7)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丁基	己基 (7)	甲基	甲基	O	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
4-环己基 苯基	乙基	异丙基(7)	氢	氢	S	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NO ₂) 苯基	丙基	2-丙烯基 (7)	甲基	甲基	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NH ₂) 苯基	己基	2-丁烯基 (7)	甲基	氢	S	N	S	CH(OH)	CH ₂ CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-NMe ₂) 苯基	丁基	2-戊烯基 (7)	甲基	乙基	O	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4,5-Me) 苯基	异丙基	异丁基 (5)	氢	氢	NH	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)

表20

R ¹	R ²	R ³ (取代 位置)	R ⁴	R ⁵	A	B ¹	B ²	X ¹	Y	Z(取代 位置)
(3,5-Me,4-OH) 苯基	乙基	叔丁基 (5)	氢	氢	NMe	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Cl) 苯基	异丙基	丙基 (5)	氢	氢	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(3,4-Me) 苯基	三氟甲基	丁基 (5)	甲基	甲基	S	CH	S	化学键	CH ₂ CH ₂	S(6)
(2,4-F) 苯基	苯甲基	己基 (5)	甲基	氢	S	CH	NH	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(2,3-F) 苯基	异丙基	异丙基 (5)	甲基	乙基	O	N	S	化学键	CH=CH	O(6)
(4-OMe) 苯基	异丙基	2-丙烯基 (5)	氢	氢	NH	CH	NMe	化学键	CH ₂ CH ₂	O(6)
(4-乙酰基) 苯基	异丙基	2-丁烯基 (4)	氢	氢	NMe	CH	NPr	化学键	CH ₂ CH ₂	O(5)
4-环己基 苯基	异丙基	2-戊烯基 (4)	甲基	甲基	S	CH	O	化学键	CH ₂ CH ₂	S(5)

(代表化合物5)

通式(I)中, A = S、X¹ = 化学键、X² = 化学键、Y = CH₂CH₂、B¹ = N、B² = O, R¹的取代位置为2位, R²的取代位置为4位(因此, Y结合在5位)时的本发明化合物, 如表21和22所示。

表21

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	Z (取代位置)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	氢	氢	NH(6)
(4-OCF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	氢	氢	O(6)
(4-OCF ₃) 苯基	异丙基	甲基 (5)	甲基	甲基	O(6)
(4-Cl) 苯基	异丙基	甲基 (5)	氢	氢	O(6)
(4-Cl) 苯基	异丙基	甲基 (5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	Cl(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	Cl(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	F(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	F(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	烯丙基 (5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	烯丙基 (5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	乙基 (5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃) 苯基	异丙基	乙基 (5)	甲基	甲基	S(6)

表 22

R ¹	R ²	R ³ (取代位置)	R ⁴	R ⁵	Z (取代位置)
4-吡啶基	异丙基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
4-吡啶基	异丙基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-Me)苯基	异丙基	甲基(5)	氢	氢	S(6)
(4-Me)苯基	异丙基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-Me)苯基	己基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(4-Me)苯基	己基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	己基	甲基(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃)苯基	己基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	(4-CF ₃)苯基乙基	甲基(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃)苯基	(4-CF ₃)苯基乙基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	sec 丁基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃)苯基	sec 丁基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	丁基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃)苯基	丁基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	乙基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃)苯基	甲基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)

(代表化合物 6)

通式 (I) 中, A = O、R² = 异丙基、X¹ = 化学键、X² = 化学键、Y = CH₂CH₂、B¹ = N、B² = O, R¹ 的取代位置为 2 位, R² 的取代位置为 5 位 (因此, Y 结合在 4 位) 的本发明化合物, 如表 23 所示。

表23

R^1	R^3 (取代位置)	R^4	R^5	Z(取代位置)
(2,4-Cl)苯基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(2,4-Cl)苯基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(2,4-Cl)苯基	甲基(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃)苯基	甲基(5)	氢	氢	NH(6)
(4-OCF ₃)苯基	甲基(5)	氢	氢	O(6)
(4-OCF ₃)苯基	甲基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	Cl(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃)苯基	Cl(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	F(5)	氢	氢	S(6)
(4-CF ₃)苯基	F(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	烯丙基(5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃)苯基	烯丙基(5)	甲基	甲基	O(6)
(4-CF ₃)苯基	乙基(5)	氢	氢	O(6)
(4-CF ₃)苯基	乙基(5)	甲基	甲基	S(6)

(代表化合物7)

通式(I)中, R^3 为甲基, 其取代位置为5位, X^1 =化学键、 X^2 =化学键、 $Y=CH_2CH_2$ 、 $B^1=N$ 、 $B^2=O$, R^1 的取代位置为2位, R^2 的取代位置为5位(因此, Y结合在4位)的本发明化合物, 如表24所示。

表24

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	A	Z(取代位置)
4-吡啶基	异丙基	氢	氢	O	O(6)
4-吡啶基	异丙基	甲基	甲基	O	O(6)
(4-Me)苯基	异丙基	氢	氢	O	S(6)
(4-Me)苯基	异丙基	甲基	甲基	O	O(6)
(4-Me)苯基	己基	氢	氢	O	O(6)
(4-Me)苯基	己基	甲基	甲基	O	O(6)
(4-CF ₃)苯基	己基	氢	氢	O	S(6)
(4-CF ₃)苯基	己基	甲基	甲基	O	O(6)
(4-CF ₃)苯基	(4-CF ₃)苯基乙基	氢	氢	NH	S(6)
(4-CF ₃)苯基	(4-CF ₃)苯基乙基	甲基	甲基	NMe	O(6)
(2-OH,4-Cl)苯基	异丙基	氢	氢	O	O(6)
(2-OH,4-Cl)苯基	异丙基	甲基	甲基	O	O(6)

以下叙述本发明的药理效果。

本发明化合物的 PPAR δ 活化作用通过下述方法求出, 通过 DMRIE-C 将受体质粒 (GAL4-hPPAR δ LBD)、虫荧光素酶表达质粒 (UASx4-TK-LUC) 和 β -半乳糖苷酶 (β -GAL) 表达质粒基因导入 CV-1 细胞后, 在本发明化合物存在下培养 40 小时后, 测定溶解细胞的虫荧光素酶活性和 β -GAL 活性。

另外, 虫荧光素酶活性用 β -GAL 活性补正, 以用 L-165041 处理的细胞的虫荧光素酶活性作为 100%, 计算出相对的配体活性。(下述实施例 11 和 12)

由表 25、26 可以看出, 本发明化合物 (实施例 1、2、5~10) 显示选择性的强效的 PPAR δ 活化作用。

另外, 从表 27 可以确认, 实施例 6 得到的化合物具有优良的 HDL 胆固醇增加作用。(实施例 13)

因此, 本发明的通式 (I) 表示的化合物具有优良的 PPAR δ 活化作用, 因而可以期待成为降血糖剂、降脂质剂、肥胖、X 综合症、高胆固醇

醇血症、高脂蛋白血症等代谢异常疾病、高脂血症、动脉硬化症、循环系统疾病、过食症、缺血性疾病、肺癌、乳腺癌、结肠癌、大肠癌、卵巢癌等恶性肿瘤、阿耳茨海默氏病、炎症性疾病、骨质疏松(Mano H. 等, (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、突眼性甲状腺肿、肾上腺皮质营养障碍等的预防或治疗剂。

本发明化合物对于人可以通过一般的口服给药或非口服给药等适当的给药方法给药。

为了制成制剂, 可以按照制剂技术领域的常规方法制成片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、悬浊剂、注射剂、栓剂等剂型。

配制这些剂型时, 可以使用常规的赋型剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、色素、稀释剂等。其中, 作为赋型剂, 可以例举乳糖、D-甘露醇、结晶纤维素、葡萄糖等, 作为崩解剂, 可以例举淀粉、羧甲基纤维素钙(CMC-Ca)等, 作为润滑剂, 可以例举硬脂酸镁、滑石等, 作为粘合剂, 可以例举羟丙基纤维素(HPC)、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。

给药量通常对于成人, 按照有效成分的本发明化合物计, 注射剂の場合为1日约0.1mg~100mg, 口服给药の場合为1日1mg~2000mg, 可以根据年龄、症状等增减。

以下, 结合实施例更详细地说明本发明, 但是本发明并不受这些实施例的限定。

实施例

实施例 1

[[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸

(1) 6-乙酰氨基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑

将 6-乙酰氨基-3-甲基-1,2-苯并异噁唑(571mg, 3.00mmol) 溶解于干燥 THF (18mL) 后, 在氮气环境下, 在 -78℃, 用 10 分钟滴加 2M 的 LDA (3.1mL, 6.2mmol)。接着, 用 7 分钟滴加 4-碘代甲基-5-异丙基-2-(2,4-二氯苯基)噁唑(1.19g, 3.00mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液。滴加后, 在相同条件下搅拌 1 小时后, 恢复到室温, 加入饱和的氯化铵水溶液和乙酸乙酯。分离收集有

机层后，用水、食盐水洗涤后，用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去乙酸乙酯后，用硅胶柱色谱法（氯仿/甲醇 = 80/1）精制残渣，得到上述标题化合物，为微黄色油状物（904mg）。（收率 70%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 10 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$) ;
2. 22 (s, 3H) ,
2. 93 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz) ,
3. 06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ,
3. 34 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ,
7. 12 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz)
7. 32 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz)
7. 37 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$) ,
7. 43 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$) ,
7. 51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$) ,
7. 89 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$) ,
8. 05 (s, 1H) .

(2) 6-羟基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑

将上述 6-乙酰氨基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑（900mg, 1.96mmol）悬浊于 3N 盐酸（45mL）后，将反应温度提高到 100℃，加热 4 小时。确认反应结束后，恢复到室温，加入饱和的碳酸氢钠水溶液进行中和。加入乙酸乙酯，分离收集有机层后，用食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，减压蒸馏除去溶剂，在残渣中得到 6-氨基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑（770mg），为褐色油状物。将该氨基体（770mg, 1.85mmol）悬浊于 25% 硫酸（9.3mL）后，用冰冷却。接着，用 5 分钟滴加亚硝酸钠水溶液（166mg, 2.41mmol/1.3mL）后，在相同条件下搅拌 45 分钟。将该反应溶液用 5 分钟滴加到加热回流中的 75% 硫酸水溶液（7.4mL）中，再在相同条件下加热回流 4 小时。放冷后，用乙醚萃取，用饱和的氯

化铵水溶液和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去乙醚后，用硅胶柱色谱法（己烷/乙酸乙酯 = 3/1）精制残渣，得到上述标题化合物，为微黄色油状物（138mg）。（2步收率 17%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 23 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
2. 93 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),
3. 06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3. 32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
5. 36 (s, 1H),
6. 75 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz)
6. 92 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$)
7. 30 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz),
7. 35 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
7. 51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
7. 89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(3) 6-烯丙氧基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑

将上述 6-羟基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑（500mg, 1.20mmol）、碳酸钾（249mg, 1.80mmol）悬浊于丙酮（30mL）后，在冰冷条件下用 1 分钟滴加烯丙基溴（217mg, 1.80mmol）。恢复到室温，搅拌 20 小时后，过滤不溶物，再用丙酮洗涤，蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（己烷/乙酸乙酯 = 4/1）精制该残渣，得到上述标题化合物，为无色油状物（420mg）。（收率 77%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 11 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 92 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),
- 3. 06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 4. 5-4. 6 (m, 2H),
- 5. 3-5. 5 (m, 2H),
- 6. 0-6. 1 (m, 1H),
- 6. 86 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz),
- 6. 96 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 32 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz),
- 7. 36 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
- 7. 51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 90 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(4) 7-烯丙基-6-羟基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑

将 6-烯丙氧基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑 (70mg, 0.153mmol) 在 180°C 下加热 4 小时。恢复到室温, 直接用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 精制反应混合物, 得到上述标题化合物, 为白色粉末 (47mg)。(收率 67%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 11 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 92 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),
- 3. 05 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 65-3. 70 (m, 2H),
- 5. 15-5. 25 (m, 2H),
- 5. 41 (s, 1H),
- 6. 0-6. 1 (m, 1H),
- 6. 76 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
- 7. 25 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)
- 7. 32 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$),
- 7. 51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(5) [[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸乙酯

将上述 7-烯丙基-6-羟基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑 (45mg, 0.098mmol)、碳酸钾 (20mg, 0.147mmol) 悬浊于丙酮 (5.0mL) 后, 在冰冷条件下加入溴代乙酸乙酯 (25mg, 0.147mmol) 的丙酮溶液。恢复到室温, 搅拌 20 小时后, 过滤不溶物, 再用丙酮洗涤后, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 精制该残渣, 得到上述标题化合物, 为无色油状物 (43mg)。(收率 80%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 11 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
1. 28 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
2. 91 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),
3. 05 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3. 32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3. 65-3. 70 (m, 2H),
4. 25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$)
4. 70 (s, 2H)
4. 95-5. 15 (m, 2H),
6. 0-6. 1 (m, 1H),
6. 74 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
7. 30 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$)
7. 32 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz),
7. 51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
7. 89 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$).

(6) [[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸

将上述酯体(40mg, 0.074mmol)溶解于乙醇-水(3.0mL-1.5mL)的混合溶剂后,加入氢氧化锂的一水合物(8mg),搅拌20小时。在反应溶液中加入冰,接着加入3N盐酸进行中和。过滤收集析出的晶体后,用水洗涤,然后风干一夜,再减压干燥,得到标题化合物(25mg)。(收率66%)

白色粉末

mp 80-85°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

1. 13 (d, 6H, J=7Hz),
2. 94 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz),
3. 06 (t, 2H, J=7Hz),
3. 31 (t, 2H, J=7Hz),
3. 65-3. 75 (m, 2H),
4. 73 (s, 2H)
5. 0-5. 2 (m, 2H),
5. 9-6. 1 (m, 1H),
6. 76 (d, 1H, J=9Hz),
7. 32 (d, 1H, J=9Hz)
7. 32 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
7. 51 (d, 1H, J=2Hz),
7. 89 (d, 1H, J=9Hz).

实施例 2

2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]-2-甲基丙酸

(1) 2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]-2-甲基丙酸乙酯

将上述 7-烯丙基-6-羟基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑 (92mg, 0.20mmol)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (196mg, 1.00mmol)、碳酸钾 (138mg, 1.00mmol) 悬浊于甲乙酮 (5.0mL) 后, 加热回流 20 小时。恢复到室温后, 过滤不溶物, 再用甲乙酮洗涤, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=5/1) 精制残渣, 得到上述标题化合物, 为无色油状物 (100mg)。(定量收率)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.09 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.60 (s, 6H),

2.90 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),

3.04 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.65-3.70 (m, 2H),

4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),

4.95-5.15 (m, 2H),

6.0-6.1 (m, 1H),

6.65 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.19 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.32 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),

7.51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.89 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$).

(2) 2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]-2-甲基-丙酸

按照与实施例1之(6)同样的方法,得到标题化合物。(收率73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1.10 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 1.63 (s, 6H),
- 2.92 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),
- 3.06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.65-3.70 (m, 2H),
- 5.00-5.15 (m, 2H),
- 5.9-6.1 (m, 1H),
- 6.80 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
- 7.21 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
- 7.30 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz),
- 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7.85 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 3

[[7-丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸

(1) [[7-丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸乙酯

将[[7-烯丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸乙酯 (65mg, 0.12mmol) 溶解于乙醇 (7.0mL) 后, 加入 10% Pd-C (6mg)。在氢气环境下 (常压) 搅拌 3 小时后, 过滤不溶物。浓缩滤液, 在残渣中得到上述标题化合物, 为无色油状物 (63mg)。(收率 97%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.97 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
1.09 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
1.26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
1.7-1.8 (m, 2H),
2.9-3.0 (m, 3H),
3.05 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3.32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
4.25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
4.70 (s, 2H),
6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
7.25 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
7.33 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
7.51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
7.89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) [[7-丙基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]乙酸

按照与实施例1之(6)同样的方法, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.96 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
 1.12 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
 1.7-1.8 (m, 2H),
 2.9-3.0 (m, 3H),
 3.06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
 3.30 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
 4.25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
 4.74 (s, 2H),
 6.74 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),
 7.26 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
 7.33 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
 7.51 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
 7.87 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 4

2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]-2-甲基丙酸

下述(1)~(5)按照与实施例1同样的方法合成,另外(6)和(7)按照与实施例2同样的方法合成。

(1) 6-乙酰氨基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑

微黄色油状物

收率 20%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

- 1. 24 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 2. 23 (s, 3H),
- 3. 03 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3. 25-3. 40 (m, 4H),
- 7. 20 (dd, 1H, $J=2$, 9 Hz),
- 7. 36 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 44 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 65 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7. 99 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 8. 07 (s, 1H).

(2) 6-氨基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1, 2-苯并异噁唑

微黄色油状物

收率 93%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

- 1. 25 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 04 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3. 15-3. 40 (m, 4H),
- 4. 0-4. 05 (br, 2H),
- 6. 61 (dd, 1H, $J=2$, 9 Hz),
- 6. 73 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 27 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 65 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 8. 00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

(3) 6-羟基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1, 2-苯并异噁唑

微黄色油状物

收率 32%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

- 1. 24 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 03 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3. 2-3. 4 (m, 4H),
- 5. 95-6. 00 (br, 1H),
- 6. 83 (dd, 1H, $J=2$, 9 Hz),
- 6. 79 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 38 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 7. 99 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

(4) 6-烯丙氧基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1, 2-苯并异噁唑

微黄色油状物

收率 49%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

- 1. 24 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 04 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3. 2-3. 4 (m, 4H),
- 4. 60-4. 65 (m, 2H),
- 5. 30-5. 50 (m, 2H),
- 6. 00-6. 15 (m, 1H),
- 6. 93 (dd, 1H, $J=2$, 9 Hz),
- 7. 00 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 40 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 65 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 8. 00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(5) 7-烯丙氧基-6-羟基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1, 2-苯并异噁唑

白色粉末

收率 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

- 1.24 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3.03 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz),
- 3.2-3.4 (m, 4H),
- 3.65-3.75 (m, 2H),
- 5.15-5.30 (m, 2H),
- 5.56 (s, 1H),
- 6.00-6.10 (m, 1H),
- 6.84 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7.28 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7.65 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

(6) 2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧]-2-甲基丙酸乙酯

微黄色油状物

收率 48%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.23 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1.62 (s, 6H),

3.02 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),

3.2-3.4 (m, 4H),

3.65-3.75 (m, 2H),

4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),

5.0-5.15 (m, 2H),

5.95-6.10 (m, 1H),

6.71 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.22 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.65 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),

7.99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),

(7) 2-[[7-烯丙基-3-[2-[2-[(4-三氟甲基)苯基]-4-异丙基-5-噻唑基]乙基]-1,2-苯并异噻唑-6-基]氧]-2-甲基丙酸

无色油状物

收率 81%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.23 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1.65 (s, 6H),

3.01 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz),

3.2-3.4 (m, 4H),

3.65-3.75 (m, 2H),

5.0-5.15 (m, 2H),

5.95-6.10 (m, 1H),

6.85 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$);

7.27 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.65 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),

7.99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),

实施例 5

[3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]-乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸

(1) 6-乙酰氨基-3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

将 6-乙酰氨基-3,5-二甲基-1,2-苯并异噁唑 (9.18g, 45.0mmol) 溶解于干燥 THF (315mL) 后, 在氮气环境下, 在 -78°C 用 40 分钟滴加 2M 的 LDA (53mL, 106.0mmol)。接着, 在相同条件 (-78°C) 下搅拌 15 分钟后, 用 45 分钟滴加 4-异丙基-5-碘代甲基-2-(4-三氟甲基)苯基-噻唑 (18.51g, 45.0mmol) 的 THF 溶液 (100mL)。在相同条件 (-78°C) 下搅拌 1 小时后, 恢复到室温, 加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯。分离收集乙酸乙酯层后, 用水、食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸馏除去乙酸乙酯后, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 1/1) 精制残渣, 得到上述标题化合物, 为微黄色晶体 (7.40g)。(收率 34%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 25 (d, 6 H, $J=7$ Hz),
2. 26 (bs, 3 H),
2. 32 (s, 3 H),
3. 04 (m, 1 H),
3. 26 (dd, 2 H, $J=6, 8$ Hz),
3. 37 (dd, 2 H, $J=6, 8$ Hz),
7. 12 (bs, 1 H),
7. 65 (d, 2 H, $J=8$ Hz),
7. 99 (d, 2 H, $J=8$ Hz),
8. 40 (bs, 1 H).

(2) 6-氨基-3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

将上述酰胺体 (18.0g, 36.9mmol) 悬浊于 4M 盐酸 (360mL)、乙酸 (180mL) 后, 加热回流 24 小时。确认反应结束后, 恢复到室温, 注入到冰冷的水中, 加入 10N 氢氧化钠水溶液进行中和。加入乙酸乙酯, 分离收集有机层后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸馏除去溶剂后, 过滤收集残渣的粗晶体, 用己烷洗涤, 得到标题化合物, 为微褐色晶体 (16.8g)。(收率 94%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 25 (d, 6 H, $J=7$ Hz),
2. 21 (s, 3 H),
3. 05 (m, 1 H),
3. 21 (dd, 2 H, $J=6, 9$ Hz),
3. 35 (dd, 2 H, $J=6, 9$ Hz),

- 4.01 (bs, 2 H),
 6.75 (s, 1 H),
 7.14 (s, 1 H),
 7.64 (d, 2 H, J=8 Hz),
 8.00 (d, 2 H, J=8 Hz).

(3) 6-羟基-3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

将上述苯胺体(15.4g, 34.6mmol)悬浊于25%硫酸(170ml)后,在冰冷条件下,加入亚硝酸钠水溶液(3.10g, 45mmol)。在相同条件下搅拌20分钟后,用20分钟滴加到加热至130℃的75%硫酸中。在相同条件下加热回流3小时后,恢复到室温,倒入冰冷的水中。加入乙酸乙酯,分离收集有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤。蒸馏除去溶剂后,过滤收集残渣的粗晶体,用己烷洗涤,得到标题化合物,为微褐色晶体(8.36g)。(收率54%)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ:

- 1.24(d, 6H, J=7Hz),
 2.30(s, 3H),
 3.04(m, 1H),
 3.2-3.4(m, 4H),
 5.31(s, 1H),
 6.93(s, 1H),
 7.22(s, 1H),
 7.65(d, 2H, J=9Hz),
 8.00(d, 2H, J=9Hz).

(4) [3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸乙酯

按照与实施例1之(5)同样的方法,得到标题化合物。

微黄色油状物 收率65%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta :$

- 1. 25(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 1. 31(t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 33(s, 3H),
- 3. 04(m, 1H),
- 3. 2-3. 4(m, 4H),
- 4. 12(q, 2H, $J=7\text{Hz}$)
- 4. 71(s, 2H),
- 6. 83(s, 1H),
- 7. 25(s, 1H),
- 7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
- 8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(5) [3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸

按照与实施例1之(6)同样的方法,得到标题化合物。

白色粉末 收率 71%

mp (dec) 180-190°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta :$

- 1. 24(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 33(s, 3H),
- 3. 03(m, 1H),
- 3. 2-3. 4(m, 4H),
- 4. 77(s, 2H),
- 6. 87(s, 1H),
- 7. 26(s, 1H),
- 7. 64(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
- 7. 99(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

IR(KBr) cm^{-1} : 2960, 2930, 1740, 1620, 1520, 1450, 1420, 1320, 1280, 1250, 1160, 1120, 1060, 840.

实施例 6

2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基)苯基 - 5 - 噻唑基]乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 6 - 基]氧] - 2 - 甲基丙

(1) 2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基)苯基 - 5 - 噻唑基]乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 6 - 基]氧] - 2 - 甲基丙
酸乙酯

按照与实施例 2 之 (1) 同样的方法, 得到标题化合物。

微黄色油状物 收率 85 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 23(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1. 24(t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1. 67(s, 6H)

2. 26(s, 3H),

3. 02(m, 1H),

3. 2-3. 4(m, 4H),

4. 25(q, 2H, $J=7\text{Hz}$)

6. 77(s, 1H),

7. 25(s, 1H),

7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),

8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(2) 2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基)苯基 - 5 - 噻唑基]乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 6 - 基]氧] - 2 - 甲基丙
酸

按照与实施例 2 之 (2) 同样的方法, 得到标题化合物。

白色晶体 收率 94 %

mp (dec) 166–168°C

^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 23(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1. 72(s, 6H)

2. 28(s, 3H),

3. 02(m, 1H),

3. 2–3. 4(m, 4H),

6. 93(s, 1H),

7. 25(s, 1H),

7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),

8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

IR(KBr) cm^{-1} :3000, 1720, 1620, 1520, 1450, 1370, 1320, 1280, 1160,
1120, 1060, 850, 820.

实施例 7

[3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1, 2-苯并异噁唑-6-基]硫代乙酸

(1) 3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]-乙基]-6-巯基-5-甲基-1, 2-苯并异噁唑

将 6-氨基-3-[2-[异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1, 2-苯并异噁唑 (475mg, 1.07mmol) 溶解于乙醇 (3.3mL) 中。在冰冷条件下 (外部温度为 0°C), 加入浓盐酸 (1.68mL) 后, 加入亚硝酸钠 (81mg, 1.17mmol)。30 分钟后, 用 5 分钟滴加黄原酸钾 (430mg, 2.68mmol) 的水溶液, 然后使反应温度为 45°C, 搅拌 18 小时。放冷后, 将反应溶液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 分离收集有机层, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸馏除去溶剂后, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 5/1) 精制残渣, 得到二硫代碳酸酯体的粗产物 (131mg)。接着, 将该二硫代碳酸酯体溶解于乙醇后, 在室温下加入氢氧化钾 (36mg) 的水溶液, 加热回流 3 小时。确认原料消失后, 将反应溶液倒入冰冷的水中, 加入 1N 盐酸进行中和。加入乙酸乙酯, 分离收集有机层后, 用饱和食盐水洗涤, 用

无水硫酸钠干燥，过滤。蒸馏除去溶剂后，用硅胶柱色谱法（己烷乙酸乙酯/乙酸乙酯 = 5/1）精制残渣，得到标题化合物（65mg）。（收率 7 %）（2 步收率）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 23(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
2. 38(s, 3H),
3. 04(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
3. 60(s, 1H),
7. 26(s, 1H),
7. 49(s, 1H)
7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(2) [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基) 苯基 - 5 - 噻唑基] 乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 6 - 基] 硫] 乙酸乙酯

按照与实施例 1 之 (5) 同样的方法，得到目的物。

微黄色油状物 收率 69 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 25(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
1. 27(t, 3H, $J=7\text{Hz}$);
2. 41(s, 3H),
3. 03(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
3. 76(s, 2H),
4. 22(q, 2H, $J=7\text{Hz}$)
7. 27(s, 1H),
7. 45(s, 1H),
7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),
7. 99(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(3) [3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]硫代乙酸

按照与实施例1之(6)同样的方法,得到目的物。

微黄白色粉末 收率 73%

mp (dec) 170°C

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ:

1. 24(d, 6H, J=7Hz),

2. 42(s, 3H),

3. 03(m, 1H),

3. 2-3. 4(m, 4H),

3. 81(s, 2H),

7. 28(s, 1H),

7. 46(s, 1H),

7. 65(d, 2H, J=9Hz),

8. 00(d, 2H, J=9Hz).

实施例 8

[3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氨基乙酸

(1) [3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氨基乙酸乙酯

将 6-氨基-3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑 (445mg, 1.00mmol)、溴代乙酸乙酯 (154mg, 1.20mmol)、二异丙基乙胺 (142mg, 1.10mmol) 溶解于 DMF (10mL) 中。加热回流 18 小时后, 将反应溶液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。分离收集有机层后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。蒸馏除去溶剂后, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 精制残渣, 得到茶褐色粉末状的标题化合物 (160mg)。(收率 30%)

^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 25(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1. 34(t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

2. 25(s, 3H),

3. 05(m, 1H),

3. 2-3. 3(m, 4H),

3. 97(d, 2H, $J=3\text{Hz}$)

4. 6-4. 7(br, 1H)

4. 12(q, 2H, $J=7\text{Hz}$)

6. 51(s, 1H),

7. 15(s, 1H),

7. 64(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),

8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(2) [3-[2-[4-异丙基 2-(4-三氟甲基)苯基-5-噻唑基]乙基]-5-甲基-1, 2-苯并异噻唑-6-基]氨基乙酸

按照与实施例1之(6)同样的方法, 得到标题化合物。

微褐色晶体 收率 73 %

mp(dec) 180-185°C

^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 25(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

2. 25(s, 3H),

3. 04(m, 1H),

3. 2-3. 3(m, 4H),

4. 07(s, 2H),

6. 54(s, 1H),

7.15(s, 1H),
 7.64(d, 2H, J=9Hz),
 7.99(d, 2H, J=9Hz).

IR(KBr)cm⁻¹:3425, 2950, 2925, 1740, 1620, 1520, 1440, 1380, 1370,
 1320, 1220, 1160, 1060, 840.

实施例 9

[3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸

(1) 6-乙酰氨基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

按照与实施例 5 之 (1) 同样的方法, 得到标题化合物。

褐色油状物 收率 34 %

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ:

1.10 (d, 6 H, J=7 Hz),
 2.24 (bs, 3 H),
 2.26 (s, 3 H),
 2.92 (m, 1 H),
 3.05 (t, 2 H, J=7 Hz),
 3.33 (t, 2 H, J=7 Hz),
 7.16 (bs, 1 H),
 7.28 (s, 1 H),
 7.32 (dd, 1 H, J=2, 9 Hz),
 7.51 (d, 1 H, J =2 Hz),
 7.91 (d, 1 H, J=9 Hz),
 8.34 (bs, 1 H).

(2) 6-氨基-3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

按照与实施例 5 之 (2) 同样的方法, 得到标题化合物。

收率 42 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

- 1.10 (d, 6 H, $J=7$ Hz),
- 2.14 (s, 3 H),
- 2.92 (m, 1 H),
- 3.03 (t, 2 H, $J=7$ Hz),
- 3.27 (t, 2 H, $J=7$ Hz),
- 3.97 (bs, 2 H),
- 6.72 (s, 1 H),
- 7.13 (s, 1 H),
- 7.32 (dd, 1 H, $J=2, 8$ Hz),
- 7.51 (d, 1 H, $J=2$ Hz),
- 7.92 (d, 1 H, $J=8$ Hz).

(3) 3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]
乙基]-6-羟基-5-甲基-1,2-苯并异噁唑

按照与实施例5之(3)同样的方法,得到标题化合物。

淡黄色晶体 收率 44 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

- 1.11 (d, 6 H, $J=7$ Hz),
- 2.22 (s, 3 H),
- 2.92 (m, 1 H),
- 3.05 (t, 2 H, $J=7$ Hz),
- 3.29 (t, 2 H, $J=7$ Hz),
- 6.15 (bs, 1 H),
- 6.88 (s, 1 H),
- 7.19 (s, 1 H),
- 7.32 (dd, 1 H, $J=2, 9$ Hz);
- 7.51 (d, 1 H, $J=2$ Hz),
- 7.90 (d, 1 H, $J=9$ Hz).

(4) [[3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸乙酯

按照与实施例5之(4)同样的方法,得到标题化合物。

收率 97 %

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1.11 (d, 6 H, $J=7$ Hz),

1.30 (t, 3 H, $J=7$ Hz),

2.23 (s, 3 H),

2.91 (m, 1 H),

3.04 (t, 2 H, $J=7$ Hz),

3.31 (t, 2 H, $J=7$ Hz),

4.28 (q, 2 H, $J=7$ Hz),

4.69 (s, 2 H),

6.80 (s, 1 H),

7.24 (s, 1 H),

7.33 (dd, 1 H, $J=2, 8$ Hz),

7.51 (d, 1 H, $J=2$ Hz),

7.91 (d, 1 H, $J=8$ Hz).

(5) [3-[2-[2-(2,4-二氯苯基)-5-异丙基-4-噁唑基]-乙基]-5-甲基-1,2-苯并异噁唑-6-基]氧代乙酸

按照与实施例5之(5)同样的方法,得到标题化合物。

收率 88 %

淡黄色晶体

mp(dec) 180–184°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

1. 11(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),
2. 26(s, 3H),
2. 93(m, 1H),
3. 04(t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ,
3. 30(t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
4. 76(s, 2H)
6. 84(s, 1H),
7. 23(s, 1H),
7. 33(dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$),
7. 64(d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
7. 99(d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

IR(KBr) cm^{-1} :1749, 1718, 1625, 1562, 1521, 1457, 1446, 1429, 1388,
1361, 1317, 1284, 1251, 1162, 1103, 1087, 1041, 898,
863, 831, 817, 775, 732, 674, 667, 611.

实施例 10

2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基)苯基 - 5 - 噻唑基]乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 6 - 基]氧] - 2 - 甲基丙酸 2 - 哌啶子基乙酯盐酸盐

将 2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基)苯基 - 5 - 噻唑基]乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噁唑 - 6 - 基]氧] - 2 - 甲基丙酸 (247mg, 0.463mmol) 溶解于二氯甲烷 (10.0mL) 后, 在冰冷条件下, 加入草酰氯 (0.053mL, 0.60mmol)、DMF (1-drop)。恢复到室温, 在氮气环境下搅拌 3 小时后, 减压蒸馏。将残渣的酰氯体溶解于二氯甲烷 (10.0mL) 后, 加入哌啶 2 - 乙醇 (90mg, 0.70mmol)、三乙胺 (71mg, 0.70mmol)、4 - 二甲氨基吡啶 (3mg)。在室温下搅拌 20 小时后, 注入到冰冷的水中。加入乙酸乙酯, 分离收集有机层后, 依次用饱和食盐水、水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。在减压条件下蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯 = 3/1) 精制残渣,

得到无色油状的 2 - [[3 - [2 - [4 - 异丙基 2 - (4 - 三氟甲基) 苯基 - 5 - 噻唑基] - 乙基] - 5 - 甲基 - 1, 2 - 苯并异噻唑 - 6 - 基] 氧] - 2 - 甲基丙酸 2 - 吡啶子基乙酯(190mg)。将该酯体溶解于乙醚(4.0mL)后, 加入氯化氢 - 乙醚溶液。过滤收集析出的晶体, 得到标题化合物 160mg。(收率 51%)

白色晶体

mp 75-80°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: (フリー体)

1. 24(d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1. 3-1. 4(m, 2H),

1. 5-1. 6(m, 4H)

1. 68(s, 6H),

2. 26(s, 3H),

2. 3-2. 4(m, 4H),

2. 55(t, 2H, $J=6\text{Hz}$),

3. 04(m, 1H),

3. 23(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),

3. 34(t, 2H, $J=8\text{Hz}$),

4. 31(t, 2H, $J=6\text{Hz}$),

6. 86(s, 1H),

7. 23(s, 1H),

7. 65(d, 2H, $J=9\text{Hz}$),

8. 00(d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

实施例 11 药理试验 1

PPAR α 、 γ 、 δ 活化能力的测定 (1)

如下所述测定试验化合物(实施例 1~4)的 PPAR α 、 γ 和 δ 活化能力。

I. 测定方法

1) 材料

非洲绿猴(アフリカミドリサル)肾成纤维细胞(CV-1 细胞)由

东北大学加龄医学研究所医用细胞资源中心购得。所有试验化合物均溶解于二甲基亚砷 (DMSO)，最终以 DMSO 浓度 0.1% 用于试验。

2) 质粒

受体表达质粒 (GAL4 - hPPAR α LBD、GAL4 - hPPAR γ LBD、GAL4 - hPPAR δ LBD)、报道质粒 (UASx4 - TK - LUC)、 β -半乳糖苷酶表达质粒 (β GAL) 使用与 Klierer, S. A. 等, (1992) Nature, 358: 771 - 774) 同样的质粒。

3) 转染

将 CV-1 细胞以每 1 孔 2×10^5 个的细胞浓度接种在 24 孔培养皿中, 用添加了 4% 胎牛血清 (FCS) 的 OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500 μ l/well 培养 24 小时。然后, 用未添加血清的 OPTI-MEM 洗涤细胞, 添加含 DNA 溶液 [每 1 孔 (250 μ l 添加溶液) 含有以下成分的溶液; 0.03 μ g 的 GAL4 - hPPAR δ LBD、0.25 μ g 的 UASx4 - TK - LUC、0.35 μ g 的 β GAL、2 μ l 的 lipofection 试剂 DMR1E - C (Life Technologies), 将这些物质溶解于 OPTI-MEM 中, 在室温下静置 30 分钟得到的溶液], 在 37 $^{\circ}$ C 下培养 5 小时。

4) 添加试验化合物进行的细胞处理

除去含 DNA 溶液, 新更换为含有试验化合物 (溶解于 100% DMSO 中使终浓度达到 10^{-6} M 的溶液) 的 4% FCS - OPTI-MEM 500 μ l, 再在 37 $^{\circ}$ C 下培养 40 小时。

5) 报道基因表达水平的测定

除去培养基, 用 PBS 洗涤 2 次后, 进行 1 次冷冻融解, 每 1 孔添加虫荧光素酶活性测定用溶解缓冲液 (25mM Tris-PO $_4$ (pH7.8)、15% v/v Glycerol、2% CHAPS、1% Lecithin、1% BSA、4mM EGTA (pH8.0)、8mM MgCl $_2$ 、1mM DTT) 100 μ l, 在室温下放置 10 分钟。分别取其中 20 μ l 到 96 孔测定用板上, 添加虫荧光素酶基质溶液 100 μ l (Piccagene, Nippon Gene 公司制), 使用 MLR-100 型 microluminoreader (Corona 电气公司制), 求出 1 秒内的发光量 (虫荧光素活性)。测定添加虫荧光素基因的同时加入的 β GAL 的细胞内导入引起的活性表达量, 用导入基因的转染效率补正添加化合物引起的虫荧光素酶活性的变化。 β -半乳糖苷酶活性的测定方法是, 分别取 50 μ l 的溶解试样到另一 96 孔板上, 添加 ONPG (2-硝基苯基- β -D

- 吡喃半乳糖苷) 溶液 100 μ l, 在室温下温育 5 分钟。加入反应停止液 (1M 碳酸钠溶液) 50 μ l, 测定 414nm 处的吸光度。以仅用作为溶剂使用的 DMSO (0.1% 浓度) 处理后的细胞的虫荧光素酶活性值 (对照值) 为 0%, 以用对照药 (PPAR α : 10⁻⁴M WY-165041, PPAR γ : 10⁻⁴M Rosiglitazone、PPAR δ 10⁻⁴M L-165041) 处理后的细胞的虫荧光素酶活性值为 100%, 计算出相对的 PPAR 活化能力。

II. 试验结果

试验结果如表 25 所示。

表25

	α	γ	δ
实施例1	0.1	9.4	76.9
实施例2	8.0	3.2	67.8
实施例4	85.0	9.5	59.9

由表 25 可以看出, 实施例化合物显示优良的 PPAR 活化作用。特别是实施例 1 和 2 得到的化合物显示选择性的 PPAR δ 活化作用。

实施例 12 药理试验 2

PPAR α 、 γ 、 δ 活化能力的测定 (2)

关于实施例 5~10 的化合物, 按照与实施例 11 同样的方法, 测定 PPAR α 、 γ 、 δ 活化能力, 其结果如表 26 所示。

表26

试验化合物	α	γ	δ
实施例5	0	0	75
实施例6	0	0	54
实施例7	0	0	63
实施例8	0	0	61
实施例9	0	0	86
实施例10	3	2	75
GW-2433	64	7	52
GW-501516	0	1	90

PPAR 活化能力：以对照药为 100% 时的相对值

PPAR α 、 γ 、 δ 活化能力的测定是试验化合物浓度为 10^{-7} M 的值，其中仅实施例 5、6、7 的 δ 活性为 10^{-8} M 的值

对照药：

α WY-14643 10^{-4} M

γ rosiglitazone 10^{-5} M

δ L-165041 10^{-4} M

由表 26 可以看出，实施例 6~10 得到的化合物显示优良的选择性 PPAR δ 活化作用。

实施例 13 药理试验 3

HDL 胆固醇增加作用的测定

(试验方法)

使用遗传性肥胖小鼠 db/db 小鼠研究 HDL 胆固醇增加作用。以血清中 HDL 胆固醇量为标准将 db/db 小鼠 (10 周龄) 分组，将悬浊于 1% 甲基纤维素溶液中的本发明化合物 (后期的各实施例合成的化合物) 和 GW-501516 口服给药，1 日 2 次，给药 1 周。对照组 (非药物给药组) 同样口服给予 1% 甲基纤维素溶液。最终给药 16 小时后取血，测定血清中 HDL 胆固醇量。测定如下进行，使用 Chol/Trig Combo (株式会社 Helena 研究所) 按照琼脂糖电泳法求出アポ蛋白胆固醇比率，将其代入按照使用 Pure Auto TCHO (第一化学药品) 的酶法用自动分

析装置（7060E型，株式会社日立制作所制）求出的总胆固醇量，计算得到。

（结果）

求出各化合物给药组的血清中 HDL 胆固醇量，计算出该值相对于对照的比例（百分比），其结果如表 27 所示。

【表 27】 HDL 胆固醇增加作用

试验化合物	给药量 (mg/kg/b. i. d)	HDL 胆固醇增加率 (相对于对照的 %)
实施例 6	10	164
GW-501516	10	149

由表 27 可以看出，实施例 6 得到的化合物显示优良的 HDL 胆固醇增加作用。