

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C309/66

A61K 31/192

A61P 5/48

A61P 3/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00816381.2

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1206212C

[22] 申请日 2000.11.29 [21] 申请号 00816381.2

[30] 优先权

[32] 1999.12.3 [33] SE [31] 9904421-6

[86] 国际申请 PCT/SE2000/002385 2000.11.29

[87] 国际公布 WO2001/040172 英 2001.6.7

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.28

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M·博杰 J·费格哈格

E·-L·林德斯特德塔斯特马克

B·奥尔森

审查员 谢 蓉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

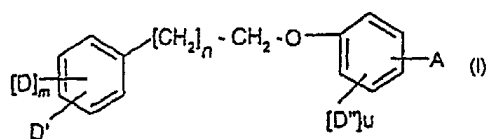
代理人 钟守期 刘 冬

权利要求书 2 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 新的三-取代的苯基衍生物和类似物

[57] 摘要

本发明涉及某些式(I)的三-取代的苯基衍生物和类似物,涉及制备这样的化合物的方法,这些化合物具有在与胰岛素抗性有关的临床疾病中的用途,涉及它们的治疗应用的方法和涉及含有它们的药用组合物。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种选自以下的化合物、其立体异构体、旋光异构体、外消旋体，或它们的药学上可接受的盐：

5 3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

 3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

10 3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸异丙酯；

 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

 (2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

15 (2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

20 (2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

 (2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

 3-[3-叔丁基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

25 3-[3-叔丁基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯；

 3-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸；

3-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯;

2-乙氧基-3-{4-[2-(4-羟基苯基)乙氧基]-3-甲基苯基}丙酸;

2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯;

3-[3-苄基-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸;

3-[3-苄基-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯;

2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸; 和

2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸。

2. 一种药用制剂, 它包含权利要求 1 的化合物和药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体。

3. 一种权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防与患有对胰岛素的敏感性降低的患者相关的疾病的药物中的用途。

新的三-取代的苯基衍生物和类似物

5 发明领域

本发明涉及某些三-取代的苯基衍生物和类似物，涉及制备这样的化合物的方法，这些化合物具有在与胰岛素抗性有关的临床疾病中的用途，涉及它们的治疗应用的方法和涉及含有它们的药用组合物。

10

发明背景

15

胰岛素抗性，定义为在整个身体或单个组织如骨骼肌、心肌、脂肪和肝中对胰岛素作用的敏感性的降低，在许多患有或无糖尿病的个体中是普遍的。胰岛素抗性综合征，IRS，指一组临床表现，包括胰岛素抗性，伴随有血胰岛素过多、可能的 II 型糖尿病、动脉高血压、向心性(内脏)肥胖、如在紊乱的脂蛋白水平中所观察到的异常脂血症，其特征通常是 VLDL (极低密度脂蛋白)浓度升高和 HDL (高密度脂蛋白)浓度降低、小的致密 LDL (低密度脂蛋白)颗粒的存在以及纤维蛋白溶解作用降低。

20

最近的流行病学研究证实，患有胰岛素抗性的个体冒着心血管疾病(特别是罹患心肌梗塞和中风)的发病率和死亡率大大升高的危险。在非-胰岛素依赖性糖尿病中，这些与动脉粥样硬化相关的疾病引起全部死亡的最高可达 80%。

25

在临床医学中，目前对在 IRS 中增加胰岛素敏感性，并由此改善异常脂血症的需求方面仅有有限的认识，这种异常脂血症被认为引起了动脉粥样硬化的加速发展。

此外，目前尚无足以改善与 IRS 有关的代谢性疾病的可以利用的药物疗法。迄今为止，II 型糖尿病的治疗还集中在与该病有关的碳水化合物代谢的失控的改善上。通过促分泌素，如磺酰脲刺激内源

性胰岛素分泌, 以及(如果必要)给予外源性胰岛素为经常用于使血糖水平正常化的方法, 但这将进一步增加胰岛素抗性(如果有的话)且不能改善 IRS 的其它临床表现, 也不能降低心血管疾病的发病率和死亡率。此外, 这样的治疗涉及与低血糖有关的并发症的严重危险。

5 其它的治疗方法集中在葡萄糖的代谢或吸收的异常上, 包括双胍类如二甲双胍, 或葡糖苷酶抑制剂如阿卡波糖。尽管这些药物在某种程度上一直是有效的, 但它们受到限制的临床作用与副作用有关。

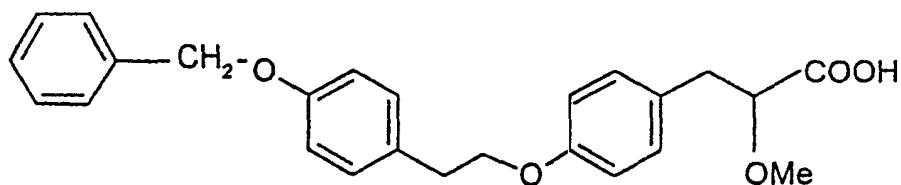
10 一种新的治疗方法涉及胰岛素敏化剂, 如噻唑烷二酮的使用, 所述药物至少通过对核受体的激动作用部分介导它们的作用。环格列酮为此类药物的原型。在 IRS 动物模型中, 这些化合物似乎通过改善胰岛素敏感性来改善胰岛素抗性和相关的高甘油三酯血症和高胰岛素血症以及糖尿病中的高血糖, 胰岛素的敏感性主要是通过脂肪细胞中对脂质转运和加工的作用来改善的, 结果增强了在骨骼
15 肌、肝和脂肪组织中的胰岛素作用。

据报道, 由于不能接受的毒性, 或者因为不充分的效果, 环格列酮以及随后描述的噻唑烷二酮在临床应用方面的开发已经中止。因此, 存在着一种对具有胰岛素敏化特性的、新的和更好的化合物的需求。

20

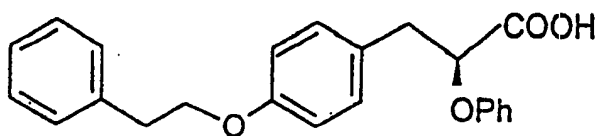
先有技术

US 5306726 和 WO 91/19702 公开的下式化合物



25

和



- 5 及其某些衍生物被认为是有用的降血糖药和降血胆固醇药，而在 US 5232945 中认为在高血压的治疗中是有用的。

AU 650429 公开了结构相关的化合物，但声称具有不同的性质：利尿、抗高血压、抗血小板聚集和抗-脂氧化酶性质。

- 10 EP 139421 公开了具有降低血脂和血糖水平能力的化合物。在这些化合物中有曲格列酮，一种已经上市用于治疗 NIDDM 或降低葡萄糖耐量的化合物。

WO 97/31907 公开了要求保护的显示出好的降血糖活性，因而具有治疗和/或预防高血糖、异常脂血症的用途，并且在 II 型糖尿病的治疗中具有特殊用途的化合物。

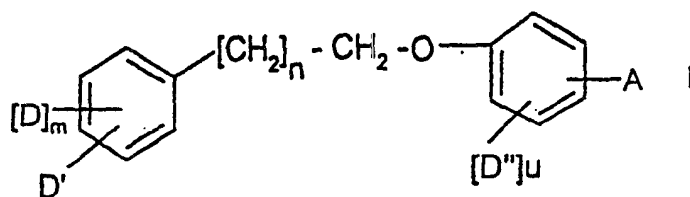
- 15 据说这些化合物也用于治疗 and/或预防其它疾病包括 I 型糖尿病、高甘油三酯血症、X 综合征、胰岛素抗性、心力衰竭、糖尿病性异常脂血症、高脂血症、高胆固醇血症、高血压和心血管疾病，特别是动脉粥样硬化。

- 20 EP0428423 公开了某些用作抗高血压或抗血小板聚集药物的取代的 1-苯基-2-苯氧基乙烷化合物。

WO93/25521 公开了某些用作 12-脂氧化酶抑制剂的 1-取代的-4-(苯基甲氧基甲基)苯化合物。

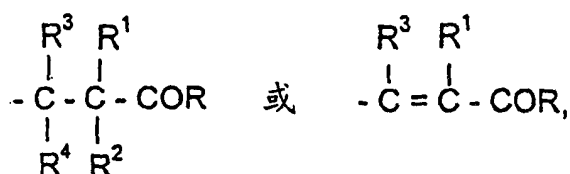
本发明的描述

- 25 本发明涉及通式(I)的化合物



及其立体异构体和旋光异构体和外消旋体，以及它们的药学上可接受的盐、溶剂合物和前药形式，在该式中 A 位于邻位、间位或对位并表示

5



其中

R 为氢；

-OR^a，其中 R^a表示氢、烷基、芳基或烷基芳基；

-NR^aR^b，其中 R^a和 R^b可以相同或不同，R^a如上定义和 R^b表示氢、烷基、芳基、烷基芳基、氰基、-OH、-O 烷基、-O 芳基、O 烷基芳基、-COR^c或-SO₂R^d，其中 R^c表示氢、烷基、芳基或烷基芳基和 R^d表示烷基、芳基或烷基芳基；

R¹为烷基、芳基、链烯基(alkene)、链炔基(alkyne)、氰基；

-OR^e，其中 R^e为烷基、酰基、芳基或烷基芳基；

-O-[CH₂]_p-OR^f，其中 R^f表示氢、烷基、酰基、芳基或烷基芳基，p 表示整数 1-8；

-OCONR^aR^c，其中 R^a和 R^c如上定义；

-SR^d，其中 R^d如上定义；

-SO₂NR^aR^f，其中 R^f和 R^a如上定义；

-SO₂OR^a，其中 R^a如上定义；

- COOR^d, 其中 R^d如上定义;
 R²为氢、卤素、烷基、芳基或烷基芳基;
 R³和 R⁴相同或不同并各表示氢、烷基、芳基、烷基芳基或卤素;
 m 为整数 0-1, 优选 m 为 1;
 5 n 为整数 1-6;
 D 位于邻位、间位或对位并表示
 -OSO₂R^d, 其中 R^d如上定义;
 -OCONR^fR^a, 其中 R^f和 R^a如上定义;
 -NR^cCOOR^d, 其中 R^c和 R^d如上定义;
 10 -NR^cCOR^a, 其中 R^c和 R^a如上定义;
 -NR^cR^d, 其中 R^c和 R^d如上定义;
 -NR^cSO₂R^d, 其中 R^c和 R^d如上定义;
 -NR^cCONR^aR^k, 其中 R^a、R^c和 R^k为相同或不同的, 且各自表示
 氢、烷基、芳基或烷基芳基;
 15 -NR^cCSNR^aR^k, 其中 R^a、R^c和 R^k为相同或不同的, 且各自表示
 氢、烷基、芳基或烷基芳基;
 -SO₂R^d, 其中 R^d如上定义;
 -SOR^d, 其中 R^d如上定义;
 -SR^c, 其中 R^c如上定义;
 20 -SO₂NR^aR^f, 其中 R^f和 R^a如上定义;
 -SO₂OR^a, 其中 R^a如上定义;
 -CN;
 -CONR^cR^a, 其中 R^c和 R^a如上定义;
 或者 D 为 -OR^a, 其中 R^a如上定义;
 25 D' 位于邻位、间位或对位并表示
 氢、烷基、酰基、芳基、烷基芳基、卤素、-CN、-NO₂、-NR^fR^b,
 其中 R^f和 R^b如上定义;
 -OR^f, 其中 R^f如上定义;

-OSO₂R^d, 其中 R^d如上定义; 或者 D'可以表示环烷基、CF₃, 或由 R^f取代的芳基;

D''位于邻位、间位或对位(优选 D''在邻位)

每个 D''独立表示烷基、酰基、芳基、烷基芳基、卤素、-CN、

5 -NR^fR^b, 其中 R^f和 R^b如上定义;

-OR^f, 其中 R^f如上定义; 和

-OSO₂R^d, 其中 R^d如上定义; 和

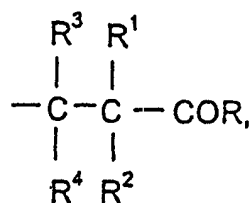
u 为整数 1 或 2。

10 为易于参照, 以上式 I 的定义此后认为是如同 A 类所定义。除非另外说明, 贯穿本申请的各种取代基的定义如同在 A 类下的定义。

为避免疑问, D'在相对于连接于苯环的-O-的邻位、间位或对位取代。

式 I 化合物在治疗与胰岛素抗性有关的疾病中具有惊奇的效果。

15 A2 类: 本发明的优选化合物为这样的式 I 化合物, 其中 A 位于间位或对位并表示



其中

20 R 为氢;

-OR^a, 其中 R^a如在 A 类中所定义;

-NR^aR^b, 其中 R^a和 R^b为相同的或不同的, 且 R^a如在 A 类中所定义, R^b表示氢、烷基、芳基、烷基芳基、氰基、-OH、-O 烷基或-O 烷基芳基;

R^1 为氰基;

$-OR^d$, 其中 R^d 如在 A 类中所定义;

$-O-[CH_2]_p-OR^a$, 其中 p 和 R^a 如在 A 类中所定义;

R^2 为氢或烷基;

5 R^3 为氢或烷基

R^4 为氢;

n 为整数 1-3;

u 为整数 1 或 2;

m 为整数 0-1, 优选 m 为 1;

10 D 位于邻位、间位或对位并表示

$-OSO_2R^d$, 其中 R^d 如在 A 类中所定义;

$-OCONR^aR^c$, 其中 R^a 和 R^c 如在 A 类中所定义;

$-NR^cCOOR^d$, 其中 R^c 和 R^d 如在 A 类中所定义;

$-NR^cCOR^a$, 其中 R^c 和 R^a 如在 A 类中所定义;

15 $-NR^cR^d$, 其中 R^c 和 R^d 如在 A 类中所定义;

$-NR^cSO_2R^d$, 其中 R^c 和 R^d 如在 A 类中所定义;

$-NR^cCONR^kR^c$, 其中 R^a 、 R^c 和 R^k 如在 A 类中所定义;

$-NR^cCSNR^aR^k$, 其中 R^a 、 R^c 和 R^k 如在 A 类中所定义;

$-SO_2R^d$, 其中 R^d 如在 A 类中所定义;

20 $-CN$;

$-CONR^aR^c$, 其中 R^a 和 R^c 如在 A 类中所定义;

或者 D 为 $-OR^a$, 其中 R^a 如在 A 类中所定义;

D' 位于邻位、间位或对位并表示

氢、烷基、烷基芳基、卤素、 $-CN$ 或 $-NO_2$;

25 $-OR^h$, 其中 R^h 为氢或烷基;

D'' 位于邻位或间位(优选 D'' 在邻位)并表示烷基、烷基芳基、
卤素或 $-CN$;

$-OR^h$, 其中 R^h 如上定义。

A3 类：本发明的更优选的化合物为那些在 A2 类范围内的化合物，其中

A 位于间位或对位；

R 为 $-OR^a$ ，其中 R^a 为氢、烷基或烷基芳基；

5 $-NHR^b$ ，其中 R^b 为氢、烷基、烷基芳基、氰基、 $-O$ 烷基或 $-O$ 烷基芳基；

R^1 为 $-O$ 烷基；

R^2 为氢或烷基；

R^3 为氢或烷基

10 R^4 为氢；

n 为整数 1-3；

u 为整数 1 或 2；

D 位于邻位、间位或对位并表示

$-NR^cCOOR^d$ ，其中 R^c 和 R^d 如在 A 类中所定义；

15 $-OSO_2R^d$ ，其中 R^d 如在 A 类中所定义；

D' 为氢；

D'' 位于邻位或间位(优选 D'' 在邻位)并表示烷基、烷基芳基、卤素或 $-CN$ 。

A4 类：本发明的更优选的化合物为那些在 A3 类范围内的化合物，其中

20 A 位于对位；

A 位于对位；

R 为 $-OH$ 、 $-O$ 烷基或 $-O$ 烷基芳基；

$-NH_2$ 、 $-NHO$ 烷基芳基或 $-NHCN$ ；

R^1 为 $-O$ 烷基，优选为 $-O$ 低级烷基；

25 R^2 为氢；

R^3 为氢

m 为整数 1；

n 为整数 1；

u 为整数 1;

D''位于邻位, 并表示烷基、烷基芳基、卤素或-CN。

A5 类: 本发明的更优选的化合物为那些在 A4 类范围内的化合物, 其中

5 D''位于邻位, 并表示烷基或烷基芳基。

A6 类: 本发明的更优选的化合物为那些在 A5 类范围内的化合物, 其中 D''位于邻位, 并表示烷基芳基。

A7 类: 本发明的更优选的化合物为这样的化合物, 它们为可能的对映体中的一个。

10

“药学上可接受的盐”, 当这样的盐有可能存在时, 包括药学上可接受的酸加成盐和碱加成盐。式 I 化合物的一种合适的药学上可接受的盐为, 例如, 具有足够碱性的式 I 化合物的酸加成盐, 例如与无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸所成的酸加成盐; 或例如具有足够酸性的式 I 化合物的盐, 例如, 15 碱金属或碱土金属盐如钠盐、钙盐或镁盐, 或铵盐, 或与有机碱如甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺所成的盐。

式 I 化合物的在体内可水解的酯正好为母体分子的前药的一种类型。设计了母体分子的其它前药, 例如酰胺前药, 并可通过本领域技术人员的能力范围内熟知的常规方法制备。式 I 化合物的前药在 20 本发明的范围内。各种前药是本领域已知的。对于这样的前药衍生物的实例, 参见:

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 编辑, (Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology. 42: 309-396, K. Widder 等编辑(Academic Press, 1985);
- 25 b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编辑, 第 5 章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard 编辑, 113-191 页(1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

- d) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988);
及
e) N. Kakeya 等, Chem Pharm Bull, 32:692 (1984).

5 前药的优选的实例包括式 I 化合物的在体内可水解的酯。对于羧基的合适的药学上可接受的酯包括 C₁₋₈ 烷基酯、C₅₋₈ 环烷基酯、环胺酯、C₁₋₆ 烷氧基甲酯例如甲氧基甲酯、C₁₋₆ 链烷酰氧基甲酯如新戊酰氧基甲酯、2-苯并[c]呋喃酮基酯、C₃₋₈ 环烷氧基羰基氧基 C₁₋₆ 烷基酯如 1-环己基羰基氧基乙酯; 1,3-二氧杂环戊烯(dioxolen)-2-酮基甲酯如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯; 和 C₁₋₆ 烷氧基羰基氧基乙酯如 1-甲氧基羰基氧基乙酯, 其中烷基、环烷基和环氨基任选由例如苯基、杂环基、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基、烷氧基、芳氧基或苄氧基取代, 并且可以在本发明化合物的任何羧基上形成。

10 还应该理解, 本发明的某些化合物可以以溶剂合物、例如水合物以及非溶剂合物的形式存在。应该理解, 本发明包括所有这样的溶剂合物的形式。

当取代基 OR^a 表示烷基芳基时, 优选的烷基芳基为苄基。

20 贯穿说明书和所附的权利要求书全文, 给定的化学式或化学名称将包括其所有的立体异构体、旋光异构体和外消旋体, 以及分开的对映体的不同比例的混合物(当这样的异构体和对映体存在时), 及其药学上可接受的盐和其溶剂合物如水合物。采用常规技术, 例如层析或分级结晶可以分离异构体。通过分离外消旋体, 例如通过分
25 级结晶、拆分或 HPLC, 可以分离对映体。通过分离异构体的混合物, 例如通过分级结晶、HPLC 或快速层析, 可以分离非对映体。或者, 通过手性合成, 在不会引起外消旋化或差向异构化的条件下, 可以从手性原料制备立体异构体, 或者通过使用手性试剂衍生化制备立

体异构体。所有的立体异构体均包括在本发明范围内。

下列定义将适用于本说明书和所附权利要求书全文。

除非另外说明或指明，术语“烷基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基或者具有 3-6 个碳原子的环烷基，所述烷基为取代的或未取代的。术语“低级烷基”指具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基或者具有 3 个碳原子的环烷基，所述烷基为取代的或未取代的。所述烷基和低级烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基及直链和支链戊基和己基，以及环丙基、环丁基、环戊基和环己基。优选的烷基为具有 1-3 个碳原子的取代的或未取代的、直链或支链烷基。优选的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

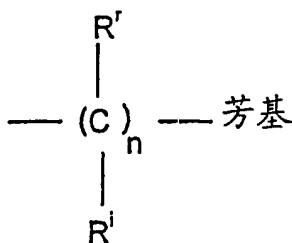
除非另外说明或指明，术语“烷氧基”指基团 O-烷基，其中烷基如上定义。

除非另外说明或指明，术语“卤素”应指氟、氯、溴或碘，优选氟。

除非另外说明或指明，术语“芳基”指取代的或未取代的苯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，或任何这些基团的稠合的环系，如萘基。

除非另外说明或指明，术语“取代的”指由一个或一个以上的烷基、烷氧基、卤素、氨基、巯基、硝基、羟基、酰基、芳基或氰基取代的如上定义的烷基或芳基。

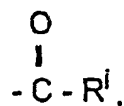
除非另外说明或指明，术语“烷基芳基”指



其中 n 为整数 1-6，Rⁱ 和 Rⁱ 为相同的或不同的，且每个表示氢或如上

定义的烷基或芳基。

除非另外说明或指明，术语“酰基”指基团



其中 R^i 为氢、如上定义的烷基、烷氧基、芳基和烷基芳基。

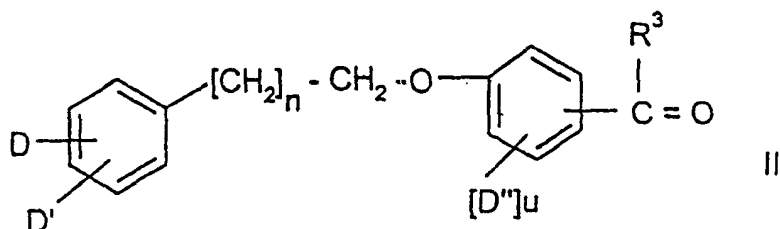
- 5 除非另外说明或指明，术语“链烯基”和“链炔基”指具有一个或一个以上双键或三键并具有最多 6 个碳原子，优选 3 个碳原子的直链或支链的、取代的或未取代的、不饱和烃基。

- 10 除非另外说明或指明，术语“保护基团” (R^p) 指如在由 Greene 和 Wuts 编辑的标准教科书“Protecting groups in Organic Synthesis”，第二版(1991)中描述的保护基团。保护基团也可以是聚合物树脂，如 Wang 树脂或 2-氯代三苯甲基氯树脂。

制备方法

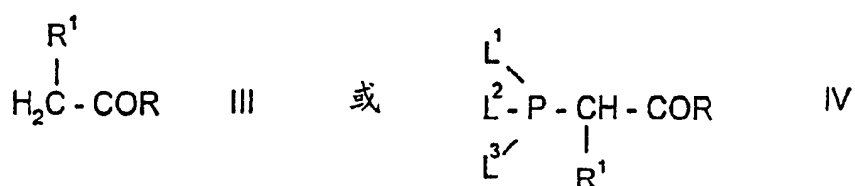
- 15 本发明的化合物可以如以下方法 A-J 中的任一种中所述制备。然而，本发明并不限于这些方法，所述化合物也可如先有技术中对结构相关的化合物的描述制备。

A. 其中 R^2 和 R^4 为氢的本发明的式 I 化合物可通过式 II 的羰基化合物



20

与式 III 或 IV 的化合物



5 的缩合反应，例如，Knoevenagel 或 Wittig 型反应制备，在以上各式中 D、D'、D''、u、n、R、R¹和 R³如在 A 类中定义而 L¹=L²=L³为苯基或 L¹=L²为 OR^d(其中 R^d如在 A 类中定义)而 L³为=O，并且如果需要，接着还原获得的双键并除去保护基团。

10 A1. 在缩合步骤中，在碱如乙酸钠吡啶乙酸盐、LDA 或叔丁醇钾的存在下，将约等摩尔量的反应剂混合，得到其中 A 为未取代的部分的式 I 化合物。该步骤可以在惰性溶剂的存在下进行，或在无溶剂的情况下进行，在后一情况下，温度应足够高，以引起该反应混合物的至少部分熔化，这样的温度优选在 100℃-250℃范围内。

有时，为获得双键的形成，加入脱水剂如对-甲苯磺酸是必要的。

15 在典型的此类反应中，将醛或酮原料与式 III 化合物在约等摩尔量和摩尔过量，优选 1-5 倍的无水乙酸钠中混合，加热该混合物，直至其熔化(如果必要在真空下)。然后通过与水 and 丙酮混合，接着过滤形成的沉淀，可以分离其中 A 为不饱和部分的式 I 化合物。如果需要，粗产物可例如通过重结晶或通过标准层析方法纯化。

20 该反应也可方便地在溶剂如甲苯中，在吡啶乙酸盐的存在下进行。将该反应混合物在 Dean-Stark 装置中回流以除去水。然后冷却该溶液，并通过标准方法分离和纯化烯烃产物。

该反应也可通过使醛或酮与式 III 化合物在无水四氢呋喃中混合进行，于-20℃缓慢加入叔丁醇钾并用乙酸猝灭该反应。分离粗产物，然后溶于甲苯中并与对-甲苯磺酸在 Dean-Stark 装置中回流以除去水。然后通过标准方法分离和纯化产物。

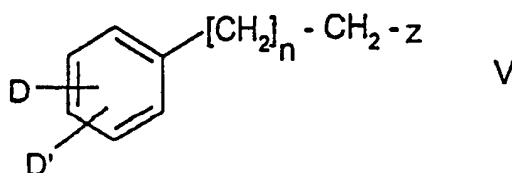
25 A2. 该反应也可在氯化钛(IV)和吡啶存在下，在惰性溶剂如氯仿中

进行。

A3. 所述缩合步骤也可作为 Wittig-型反应(参考 Comprehensive Organic Synthesis 第 1 卷, 755-781 页 Pergamon Press)或如在实验部分中所述进行。

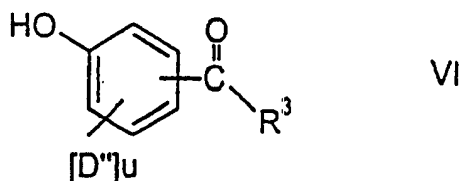
- 5 在 1-5 倍摩尔过量的碱如碳酸四甲基胍或碳酸钾存在下, 使约等摩尔量的反应剂 II 和 IV 混合。该反应可在惰性溶剂如二氯甲烷或异丙醇存在下, 在合适的温度(-10°C-+60°C)下进行足够长的时间。

通过使式 V 化合物



10

在例如烷基化条件下与式 VI 化合物偶合,



- 15 在以上各式中 D、D'、D''、u、n 和 R³ 如在 A 类中定义, 或者通过 Mitsunobu 反应(Tsunoda, Tetr. Lett. 34, 1639-42 (1993)), 必要时接着修饰 D-基团, 可制备式 II 化合物。

基团 Z 可以是 -OH 或离去基团, 如卤素、磺酸根或三氟甲磺酸根。

- 20 式 III、IV、V 或 VI 化合物或者是可市售获得的, 或者可通过本领域的任一技术人员已知的标准方法, 由可市售获得的原料制备。

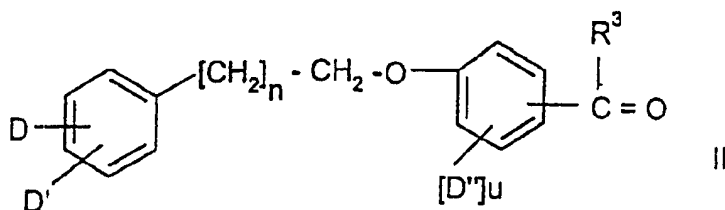
通过使用各种已知的还原碳-碳双键的还原方法, 例如在低级醇如甲醇中, 在合适的催化剂, 镁汞齐或钠汞齐存在下催化氢化, 或

用氢转移试剂如 2,5-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二乙酯, 可进行所述烯烃的还原。

5 催化氢化可在醇、溶剂、质子极性有机溶剂、醚、低级脂族酸, 具体是甲醇、乙醇、甲氧基乙醇、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环、二甲氧基乙烷、乙酸乙酯或乙酸中进行, 这些溶剂可单独或以混合物的形式使用。所用的催化剂的实例包括钨黑、载于活性炭上的钨、氧化钨或 Wilkinson's 催化剂。根据目的反应的反应性, 该反应可在不同的温度和压力下进行。

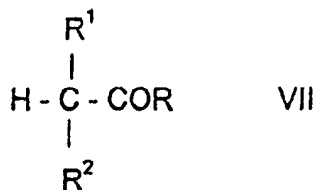
10 在采用 2,5-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸二乙酯的氢转移反应中, 使等摩尔量的反应剂混合, 并在惰性气氛或真空下, 将该混合物温热至熔化(140°C-250°C)。

B. 通过使式 II 的羰基化合物



15

与式 VII 化合物反应



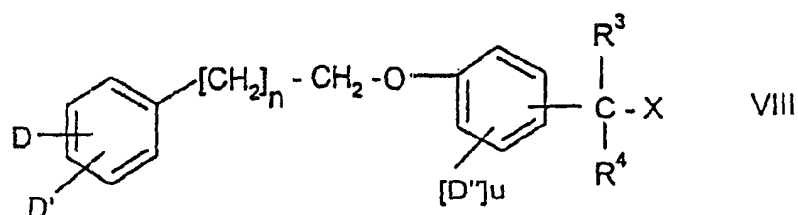
20 在以上式中 D、D'、D''、u、n、R¹ 和 R³ 如在 A 类中定义, R² 为烷基、芳基或烷基芳基, 接着脱羟基并且如必要除去保护基团, 可以制备本发明的式 I 化合物, 其中 A = -CR³R⁴-CR¹R²-COR, 其中 R⁴ 为

氢。

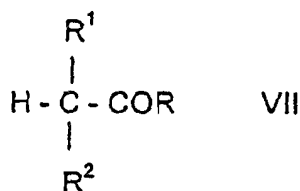
在该反应中，在强碱如 LDA 存在下，使式 II 化合物与式 VII 化合物在惰性溶剂中反应，接着加入脱羟基剂如。合适的反应条件和试剂描述于 Synthetic Communications Smonou I 等, (1988) 18, 833, 及
 5 Synthesis Olag G.等, (1991) 407, 及 J. Heterocyclic Chemistry Georgiadis, M.P. Etal. , (1991) 28(3), 599-604, 及 Synth. Commun. Majeticj. G 等, (1993), 23 (16), 2331-2335, 及 Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8(2), 175-178 中。该反应可如在实验部分中所述或通过本领域技术人员已知的标准方法进行。

10 式 VII 化合物或者是可市售获得的或可通过标准方法制备。

C. 通过用式 VIII 化合物



15 其中 X 为离去基团，如卤素、磺酸根或三氟甲磺酸根，在式 VII 化合物上进行烷基化反应



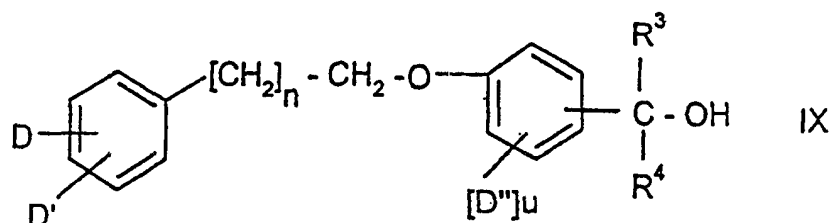
在以上式中 D、D'、D''、m、n、R、R¹、R²、R³和 R⁴如在 A 类中定

义, 如果需要, 接着除去保护基团, 可以制备式 I 的本发明化合物, 其中 $A=CR^3R^4-CR^1R^2-COR$.

5 在烷基化的步骤中, 在一种或一种以上的碱如碳酸钾、氯化三乙基苄基铵、氢氧化钠、LDA、丁基锂或 LHMDs 存在下, 在惰性溶剂如乙腈、DMF 或二氯甲烷中, 在合适的温度下, 使式 VII 化合物与式 VIII 化合物反应合适的时间。

该反应可如在实施例中所述或通过文献中已知的标准方法进行 (Synth. Comm. 19(788) 1167-1175 (1989)).

式 VIII 化合物可以采用标准方法, 由式 IX 的醇制备

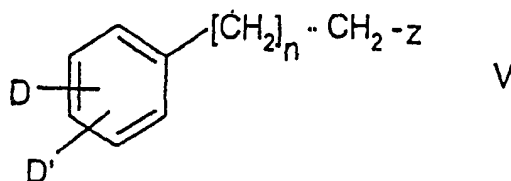


10

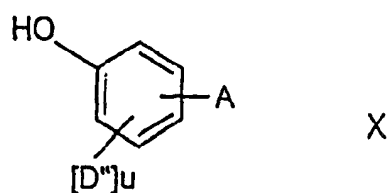
其中 D、D'、D''、u、n、R³ 和 R⁴ 如在 A 类中定义。

式 IX 化合物可以通过用已知可将羰基转化为羟基的还原剂, 如硼氢化锂或硼氢化钠, 或者通过标准方法, 与有机金属化合物如有机锂或 Grignard 试剂反应, 由式 II 化合物制备。

15 D. 式 I 的本发明化合物可以通过使式 V 化合物



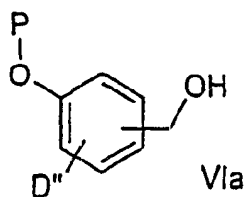
与式 X 化合物反应,



在以上式中 D、D'、D''、u、n 和 A 如在 A 类中定义，Z 为 -OH 或离去基团，如卤素、磺酸根或三氟甲磺酸根，或者通过烷基化反应或 Mitsunobu 反应制备，必要时，接着除去保护基团。

根据在 A 中描述的方法，由式 III 化合物，其中羟基被保护(例如由苄基保护基团保护)，和式 VI 化合物(其中 R³ 为氢)反应，接着除去保护基团，可以制备式 X 化合物。

通过氧化式 VIa 化合物



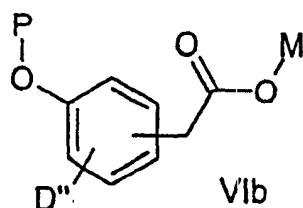
10

在以上式中 D'' 如在 A 类中定义和 P 为合适的保护基团，可以制备式 VI 化合物，其中 R³ 为氢。可以使用任何用于将醇转化为醛的合适的氧化剂，例如氯铬酸吡啶鎓。

通过将式 VIb 的酯化合物还原为醇 VIa

15

20



其中 M 为适合于酯形成醇的任何基团，可以形成式 VIa 化合物。可以使用任何合适的还原剂，例如氢化铝锂，以将酯转化为它的醇。

式 VIb 化合物可以由已知的原料和文献例如 J. Amer. Chem. Soc. (1974), 96, 2121-2129 描述的途径制备。

- 5 D1. 在烷基化反应中，离去基团 R^1 可以是磺酸根例如甲磺酸根、nosylate、对甲苯磺酸根或卤素，例如溴或碘。在碱如碳酸钾或碳酸铯的存在下，将式 V 和式 X 化合物(以大约等摩尔量或所述化合物之一过量)在惰性溶剂如异丙醇或乙腈中加热至回流。

10 使该混合物回流必要的时间，通常为 0.5 小时-24 小时，后处理的步骤通常包括过滤(以除去固体盐)、蒸发和用水和有机溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚提取。

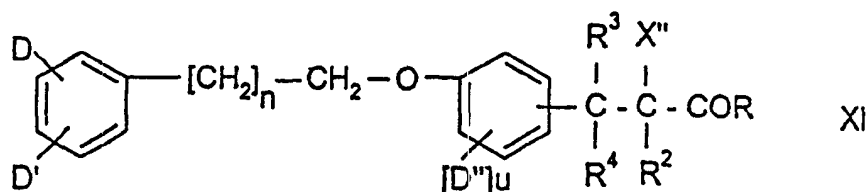
如果需要，例如通过重结晶或通过标准层析法纯化粗产物。

- D2. 根据标准方法可进行 Mitsunobu 反应。

15 在典型的 Mitsunobu 反应中，使式 V 化合物，其中基团 R^1 为羟基，与式 X 化合物(以大约等摩尔量或所述化合物之一过量)在惰性溶剂如氯仿、二氯甲烷或四氢呋喃中混合。加入稍摩尔过量的偶氮二羧酸酯、(1-4 当量)如 DEAD 或 ADDP 和膦(1-4 当量)，如三丁基膦或三苯膦，于足够高的温度，例如室温下，搅拌该反应混合物足够长的时间(1-24 小时)，以获得粗产物，这可根据标准的文献方法进行后处理并且，如果必要，通过标准层析法纯化。

20

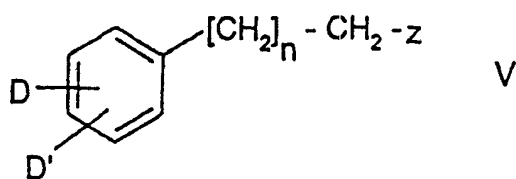
- E. 通过转化式 XI 化合物



其中 D、D'、D''、u、n、R、R²、R³ 和 R⁴ 如在 A 类中定义，X'' 为 -OH，
 接着，如果必要，除去保护基团，可以制备本发明的式 I 化合物，其
 5 中 A 为 -CR³R⁴-CR¹R²-COR，其中 R、R²、R³ 和 R⁴ 如在 A 类中定义
 和 R¹ 为 -OR^e，其中 R^e 如在 A 类中定义，
 -O-[CH₂]_m-OR^f，其中 m 和 R^f 如在 A 类中定义，
 -OCONR^aR^c，其中 R^a 和 R^c 如在 A 类中定义。

该反应可以作为烷基化反应、Mitsunobu 反应、酯化反应或通过
 10 与异氰酸酯反应进行。所述烷基化反应可采用各种烷基化剂，如烷
 基卤进行。所述酯化反应可以采用各种酰化剂如 Cl-CO-R^d (其中 R^d
 如在 A 类中定义) 进行，Mitsunobu 反应可采用醇如苯酚进行。该反
 应可根据本领域技术人员已知的方法进行。

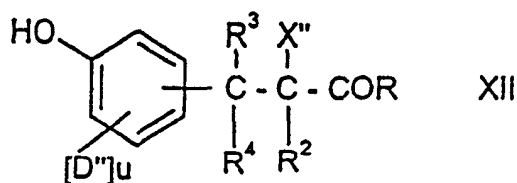
通过使式 V 化合物



15

与式 XII 化合物反应

20

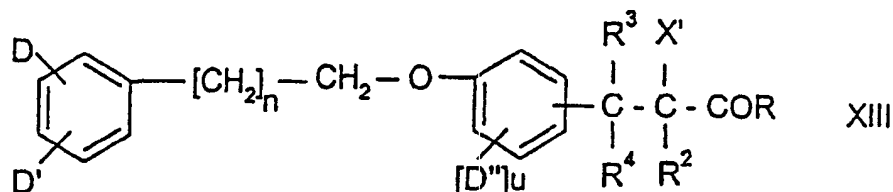


其中 D、D'、D''、u、n、R、R²、R³和 R⁴如在 A 类中定义，Z 为 -OH 或离去基团如卤素、磺酸根或三氟甲磺酸根和 X'' 为 -OH，接着，如果必要，除去保护基团，可以制备式 XI 化合物。

- 5 该反应可如上述或通过本领域任何技术人员已知的标准方法进行。

式 XII 化合物可根据文献方法，由可市售获得的起始原料制备。

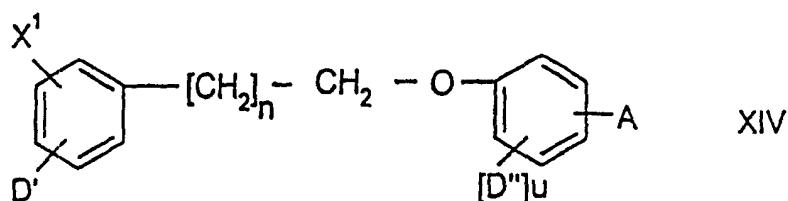
F. 通过使式 XIII 化合物在取代反应中与硫醇反应



- 10 其中 D、D'、D''、u、n、R、R²、R³和 R⁴如在 A 类中定义，X' 为卤素，可以制备式 I 化合物，其中 A 为 -CR³R⁴-CR¹R²-COR，且 R、R²、R³和 R⁴如在 A 类中定义和 R¹为 -SR^d，其中 R^d如在 A 类中定义。该反应可根据本领域技术人员已知的方法进行。

- 15 式 XIII 化合物可根据方法 D，或者由可市售获得的原料，或者由通过标准方法从可市售获得的原料制备的原料制备。

G. 在惰性溶剂如二氯甲烷或甲苯中，必要时在碱如三乙胺或吡啶存在下，通过使式 XIV 化合物



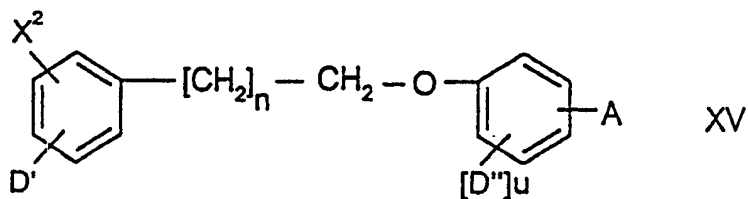
其中 D'、D''、u、n 和 A 如在 A 类中定义，X¹ 为 -OH、-SH 或 -NR^cH，与合适的试剂，如磺酰卤、异氰酸酯、酰卤、氯代甲酸酯、酸酐或烷基卤反应，最后除去保护基团，可以制备本发明的式 I 化合物，其中 D 为 -OSO₂R^d、-SR^c、-OCONR^fR^a、-NR^cCOOR^d、-NR^cCOR^a、-NR^cR^d、-NR^cCONR^aR^k、-NR^cSO₂R^d 和 -NR^cCSNR^aR^k，其中 R^a、R^c、R^d、R^f 和 R^k 如在 A 类中定义。

该反应可根据本领域技术人员已知的方法或如在实施例中描述的方法进行。

H. 其中 R 为 -OH 的本发明的式 I 化合物可以由式 I 化合物，其中 R 为 -OR^p (其中 R^p 为保护基团如烷基、芳基、烷基芳基或聚合物树脂如 Wang 树脂或 2-氯代三苯甲基氯树脂)，通过水解除去保护基团制备。所述水解可根据标准方法，在碱性或酸性条件下进行。

I. 根据本领域技术人员已知的或如在实施例中所述的方法，在肽偶合体系(如 EDC、DCC、HBTU、TBTU 或 PyBop 或草酰氯在 DMF 中)、合适的碱(如吡啶、DMAP、TEA 或 DIPEA)和合适的有机溶剂(如二氯甲烷、乙腈或 DMF)的存在下，通过使式 I 化合物(当 R 为 -OH 时)与式 HNR^aR^b 的化合物反应，可以制备其中 R 为 -NR^aR^b 的本发明的式 I 化合物。

J. 在惰性溶剂如二氯甲烷中，通过用氧化剂如间-氯过苯甲酸或过氧化氢氧化式 XV 的化合物



其中 D'、D''、u、n 和 A 如在 A 类中定义和 X² 为 -SOR^d 或 -SR^d (其中 R^d 如在 A 类中定义), 最后除去保护基团, 可以制备本发明的式 I 化合物, 其中 D 为 -SO₂R^d 或 -SOR^d, 其中 R^d 如在 A 类中定义。该反应可根据标准方法进行。

采用常规技术, 可将本发明的化合物从它们的反应混合物中分离出来。

本领域技术人员应该理解, 为了以替代的方式和在某些场合下, 以更方便的方式获得本发明化合物, 前述的各个反应步骤可以以不同的顺序进行, 和/或各个反应可以在总的路线的不同阶段进行(即化学转化可根据此前与具体反应有关的中间体不同的中间体进行)。

在制备 A-J 的任何前述方法中, 必要时, 羟基、氨基或其它反应性基团可用保护基团, 如在由 Greene 和 Wuts 编辑的标准教科书 “Protective groups in Organic Synthesis”, 第二版(1991)中描述的 R^p 加以保护。保护基团 R^p 也可以是树脂, 如 Wang 树脂或 2-氯代三苯甲基氯树脂。官能团的保护和去保护可以在上述的任何反应步骤之前或之后发生。根据本领域技术人员熟知的技术可以除去保护基团。

术语“惰性溶剂”指不以对所需产物的得率有不利影响的方式与原料、试剂、中间体或产物反应的溶剂。

药物制剂

本发明的化合物通常通过口服、胃肠外、静脉内、肌肉、皮下或以其它注射的方式、口腔、直肠、阴道、经皮和/或鼻腔途径和/或通过吸入, 以含有活性成分(或者作为游离酸, 或者药学上可接受的

有机碱或无机碱的加成盐)的药物制剂形式,以药学上可接受的剂型给予。根据所述疾病和待治疗的患者以及给药途径,可以以不同的剂量给予组合物。本发明的化合物也可以与其它用于治疗与动脉粥样硬化的发展有关的疾病,如高血压、高脂血症、异常脂血症、糖尿病和肥胖症的治疗剂联合给予。本发明化合物治疗性治疗人的合适的日剂量为约 0.001-10mg/kg 体重,优选为 0.01-1mg/kg 体重。

因而,根据本发明的另一方面,提供包含与药学上可接受的辅助剂、稀释剂和/或载体混合的任何本发明化合物或其药学上可接受的衍生物的药物制剂。

10

药理学特性

本发明的式(I)化合物用于预防和/或治疗与对胰岛素的敏感性降低(胰岛素抗性)有关的和与代谢性疾病有关的临床病症。这些临床病症包括,但不限于,腹部脂肪过多、动脉高血压、高胰岛素血症、高血糖症、II型糖尿病、特征为出现胰岛素抗性的异常脂血症。这种异常脂血症,也称为致动脉粥样硬化的脂蛋白分布,表型B,其特征在于中度升高的非-酯化的脂肪酸、升高的富含极低密度脂蛋白(VLDL)甘油三酯的颗粒、降低的高密度脂蛋白(HDL)颗粒水平胆固醇和小的、致密的低密度脂蛋白(LDL)颗粒的存在。期望用本发明的化合物治疗可降低与动脉粥样硬化有关的心血管疾病的发病率和死亡率。这些心血管疾病包括大血管病(macro-angiopathies)引起的心肌梗塞、脑血管疾病和下肢外周动脉功能不全。由于式I化合物的胰岛素敏化作用,也期望它们可预防或延缓II型糖尿病的发展,因而减缓与I型糖尿病的慢性高血糖有关的临床病症,如微血管病(micro-angiopathies)引起的肾病、视网膜损害和下肢的外周血管疾病的发展。此外,所述化合物可用于治疗与胰岛素抗性有关的心血管系统外的各种疾病,如多囊卵巢综合征。

20

25

工作实施例

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 的测量在 VARINA MERCURY 300 或 Varian UNITY 加 400、500 或 600 分光计上, 分别在 300、400、500 和 600 MHz 的 ^1H 频率和分别在 75、100、125 和 150 MHz 的 ^{13}C 频率下进行。

5 以 delta (δ) 标度进行测量。

除非另外说明, 用溶剂作为内标, 以 ppm 给出化学位移。

IRS	胰岛素抗性综合征
LDA	二异丙基氨基化锂
LHMDS	六甲基二硅胺化锂
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	二甲基氨基吡啶
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
ADDP	偶氮二羧基二哌啶
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
DCC	二环己基碳二亚胺
HBTU	六氟磷酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓 (uronium)
TBTU	四氟硼酸 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
PyBop	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-磷
TEA	三乙胺
DIPEA	二异丙基乙胺
TLC	薄层层析
THF	四氢呋喃
Pd/C	披钯木炭
HOBtxH ₂ O	1-羟基苯并三唑-水合物
DIBAH	氢化二异丁基铝

实施例 1

3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

将 3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.48g)、氢氧化锂(0.024g)、THF (10ml)、乙醇(2ml)和水(2ml)加入到反应烧瓶中。于室温下搅拌该溶液 4 小时。将 1M 硫酸氢钾(2ml)水溶液加入该反应烧瓶中。蒸发溶剂。用乙酸乙酯提取残留物两次。经硫酸镁干燥有机相并过滤。蒸发溶剂并分离产物(0.4g)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): 15.0, 35.2, 35.7, 37.2, 38.7, 65.8, 66.7, 68.2, 112.6, 121.6, 121.8, 125.7, 128.1, 128.2, 128.8, 130.3, 130.5, 136.2, 138.1, 140.9, 147.7, 156.1, 175.5。

10

实施例 2

3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

将 3-(4-苄基-3-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.68g)、碳酸钾(0.43g)、PEG 400 (0.40g)和 2-丁酮(25ml)加入到反应烧瓶中。回流下，用 4 小时将甲磺酸 2-(4-甲磺酰基氧基苯基)乙基酯(1.1g)分小份加入该反应混合物中。蒸发溶剂。使残留物在乙醚和水之间分配。用水洗涤有机相，蒸发溶剂。粗产物经快速层析，用乙醚-石油醚的混合物的 25-75 至 50-50 的梯度液洗脱，从其中分离出产物(0.5g, 收率 46%)。 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 4H)。

20

25 起始原料(a)甲磺酸 2-(4-甲磺酰基氧基苯基)乙酯

使 4-羟基苯乙醇(15g, 0.108mol)溶于二氯甲烷。加入三乙胺(27.3g, 0.27mol)，接着于 0℃加入甲磺酰氯(27.2g, 0.239mol)的二氯甲烷溶液。使该反应混合物达到室温，然后于室温下搅拌，接着经 TLC。过滤该反应混合物。用水洗涤滤液，分离各相，用硫酸钠干燥有机

相并真空浓缩, 得到 28g (收率 88%) 的所需产物。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.85 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.2 (dm, 2H), 7.25 (dm, 2H)。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 34.8, 37.3, 69.6, 122.2, 130.5, 135.8, 148.1。

实施例 3

3-[4-苄基-3-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸异丙酯

将 3-(4-苄基-3-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸异丙酯(0.37g)、PEG 400 (0.25g) 和 2-丁酮(5ml) 加入到反应容器中。回流下, 用 5 小时将甲磺酸 2-(4-甲磺酰基氧基苯基)乙酯(0.7g) 和碳酸钾(0.44g) 分小份加入该反应混合物中。于回流下搅拌该反应混合物另外 1 小时。使该溶液在水和乙醚之间分配。用硫酸钠干燥有机相并过滤。蒸发溶剂。从乙醚-石油醚中层析。以 0.34g 的量分离产物, 收率 58%。

起始原料 3-(4-苄基-3-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

将(Z)-3-[4-苄基-3-(苄氧基)苯基]-2-乙氧基-2-丙酸乙酯(2.1g)、披钼木炭(0.1g) 和乙酸乙酯(100ml) 加入到反应烧瓶中。于室温、1 个大气压下, 使氢化反应进行过夜。过滤粗产物并蒸发溶剂。粗品物质从乙醚和石油醚中层析, 从 5-95 至 20-80 的梯度洗脱, 得到两个部分。部分 1 含有 0.37g 3-(4-苄基-3-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸异丙酯。部分 2 含有 0.67g 的量的产物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H)。

(a) (Z)-3-[4-苄基-3-(苄氧基)苯基]-2-乙氧基-2-丙酸乙酯

将化合物(b) (2.0g)、氯化(1,2-二乙氧基-2-氧代乙基)(三苯基)磷

(3.4g)、碳酸钾(1.37g)和异丙醇(60ml)加入到反应容器中。在氮气氛下回流该混合物。滤除固体物质并蒸发溶剂。使粗产物溶于乙醚中并用硫酸氢钾(1M)洗涤两次。经硫酸钠干燥醚溶液，蒸发溶剂。从乙醚和石油醚中层析，得到含有几种根据 HPLC 和 $^1\text{H-NMR}$ 的物质的分离产物。它为顺式和反式异构体以及还有某些异丙酯化合物的混合物。在该反应中，与溶剂异丙醇发生酯基转移作用。粗产物(2.1g)可原样用于下一反应步骤，将其氢化 - 参见以上实施例 4。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.37 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 4.01 (q, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H), 7.61 (s, 1H)。

(b) 4-苄基-3-(苄氧基)苯甲醛

使氯铬酸吡啶鎓(5.3g)溶于二氯甲烷(300ml)。将化合物(c) (5.0g)在二氯甲烷(25ml)中的溶液滴加到该反应物中。于室温下搅拌该溶液3小时。加入乙醚，滤去形成的沉淀。蒸发溶剂，层析粗产物，用乙醚和石油醚(20-80)洗脱，以 5.0g 的量(得率 89%)分离得到产物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.11 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.48 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。

(c) [4-苄基-3-(苄氧基)苯基]甲醇

使氢化铝锂(1.56g)溶于乙醚(100ml)。于室温下将化合物(d) (6.2g)在乙醚(25ml)中的溶液滴加到反应容器中并搅拌 1 小时。用 30 分钟加入水(1.5ml)、氢氧化钠(10%, 1.5ml)和水(4.5ml)以猝灭该反应。将该反应容器搅拌另外 1 小时。过滤除去固体物质，蒸发溶剂。分离出产物 5.07g, 得率 89%。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.04 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.18-7.42 (m, 10H)。

(d) 4-苄基-3-(苄氧基)苯甲酸甲酯

将 4-苄基-3-羟基苯甲酸甲酯(3.95g)、苄基溴(3.35g)、N-乙基-N,N-二异丙基胺(3.2g)、碘化四丁基铵(0.6g)和乙腈(100ml)加入到反应烧瓶中。在氮气气氛下,将该溶液回流过夜。反应未完成,所以加入更多的苄基溴(1.0g)和二异丙基胺(1.0g)并在氮气气氛下再次回流过夜。蒸发该溶液,使残留物在乙醚和水之间分配。经硫酸钠干燥有机层,过滤并蒸发溶剂,得到产物(5.2g, 得率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.94 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.28-7.44 (m, 8H), 7.62-7.66 (m, 2H)。

根据文献方法(Erin Campbell, John J Martin 和 Edward F. Kleinman, J. Org. Chem, 61, 4806 (1996))制备化合物 4-苄基-3-羟基苯甲酸甲酯。所用的石油醚具有 40-60℃的沸点。

实施例 4 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

使 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯 - 实施例 5 (0.23g, 0.42mmol)溶于 THF 和水(2:1)中,加入氢氧化锂(0.014g, 0.59mmol),将该反应混合物搅拌过夜。加入水,蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水,用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。蒸发得到 0.15g (得率 70%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 4.03 (q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.70-7.11 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 9H), 9.36 (bs, -COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 71.6, 80.0, 111.5, 122.4, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8。

实施例 4a (2S 或 2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

使 (2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.044g, 0.084mmol)溶于 THF 和水(2:1)中, 加入 1M 氢氧化锂(1ml), 将该反应混合物搅拌过夜。加入水, 蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。

5 蒸发得到 0.047g (得率 98%)产物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.14 (t, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.02 (q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 7.24-7.32 (m, 4H)

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.6, 36.3, 37.5, 38.1, 67.1, 68.6, 80.0, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.0, 129.1, 129.8, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8。

15 实施例 4b (2S 或 2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

使 (2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.047g, 0.090mmol)溶于 THF 和水(2:1)中, 加入 1M 氢氧化锂(1ml), 将该反应混合物搅拌过夜。加入水, 蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。

20 蒸发得到 0.039g (得率 83%)产物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (t, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 4.03 (q, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 7.25-7.33 (m, 4H)

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 15.3, 35.8, 36.3, 37.5, 38.2, 67.0, 68.7, 80.1, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.2, 129.7, 130.9, 132.1, 138.5, 141.3, 148.1, 155.6, 176.8。

30 实施例 5 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使 3-(3-苄基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.50g, 3.73mmol)和甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(2.20g, 7.46mmol)溶于 2-丁酮(20ml)中。将聚乙二醇 400 (0.20g)和无水碳酸钾(0.78g, 5.59mmol)加入该混合物中。回流下搅拌 16 小时后, 用 HPLC 检查是否所有的起始原料均已消耗。用水洗涤该混合物, 用硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 10 μ m, 50x500mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(60-80%)作为流动相, 得到 0.71g (得率 36%)的所需产物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 9H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 53.8, 61.0, 66.4, 68.7, 71.3, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8。

起始原料 (a) 3-(3-苄基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

用 Pd/C (5%)作为催化剂, 将化合物(b) (0.88g, 2.11mmol)在甲醇(50ml)中, 在一个大气压下氢化。通过硅藻土过滤该混合物并真空蒸发, 得到所需产物 0.61g (得率 86%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.97 (d, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.03 (t, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 5.93 (bs, -OH), 6.70 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 5H)。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.5, 15.3, 36.3, 38.8, 61.3, 66.5, 80.8, 115.8, 126.3, 127.4, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 132.1, 140.9, 153.1, 173.3。

(b) (E)-3-[3-苄基-4-(苄氧基)苯基]-2-乙氧基-2-丙烯酸乙酯

将化合物(c)和氯化(1,2-二乙氧基-2-氧代乙基)(三苯基)磷(2.89g, 6.74mmol)溶于异丙醇(100ml)中, 加入无水碳酸钾(1.24g, 9.00mmol), 将该混合物回流过夜。滤除沉淀物, 真空蒸发溶剂。粗产物经制备性 HPLC (Kromasil C8, 10 μ m, 50x500mm)纯化, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(50-70%)作为流动相, 得到 0.88g (得率 46%)的所需产物。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.93 (q, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.18-7.41 (m, 10H), 7.62-7.66 (m, 2H)

10 (c) 3-苄基-4-(苄氧基)苯甲醛

将化合物(d) (2.27g, 7.46mmol)加入到氯铬酸吡啶鎓(2.41g, 11.19mmol)在二氯甲烷(100ml)的混合物中。将该反应混合物搅拌 1 小时, 此后用乙醚猝灭之。滤除沉淀物并真空蒸发溶剂。层析, 用二氯甲烷作为洗脱剂, 得到 2.1g (84%)的所需产物。

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.07 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.18-7.42 (m, 7H), 7.71 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 9.87 (s, 1H)。

(d) [3-苄基-4-(苄氧基)苯基]甲醇

20 将溶于乙醚(20ml)中的化合物(e) (2.25, 6.08mmol)滴加到氯化铝锂(0.75g, 19.87mmol)在乙醚(100ml)中的混合物中。将该反应混合物搅拌 1 小时。此后用 5M 氢氧化钠(2ml)和水(1ml)猝灭之。使该混合物回流 10 分钟, 此后滤除沉淀物, 经硫酸镁干燥该溶剂并真空蒸发, 得到所需产物 1.67g (得率 81%)。

25 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (bs, -OH), 4.06 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.15-7.40 (m, 12H)。

(e) 3-苄基-4-(苄氧基)苯甲酸甲酯

将 3-苄基-4-羟基苯甲酸甲酯(根据 J. Amer. Chem. Soc. (1974) 96, 2 2120-2129 制备)溶于乙腈(10ml)和苄基溴(1.22g, 7.12mmol)中, 加入

无水碳酸钾(1.34g, 9.70mmol)。搅拌该混合物过夜, 滤除沉淀物并真空蒸发溶剂。使残留物溶于乙酸乙酯中。经硫酸镁干燥有机相。蒸发得到 2.25g (得率 94%)的所需产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.12 (s, 2H),
5 6.94 (d, 1H), 7.17-7.39 (m, 10H), 7.88-7.95 (m, 2H)。

实施例 5a (2S 或 2R)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

采用手性制备性 HPLC (Chiralpak AD 250x50mm), 用异己烷、
10 异丙醇和甲醇 92:6:2 作为流动相, 分离 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯的外消旋体(0.40g, 0.76mmol), 得到 0.11g (得率 28%)对映体纯(97% ee)的产物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H),
15 3.88-4.00 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 9H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.1, 66.4, 68.7, 80.7, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8。

20

实施例 5b (2R 或 2S)-3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

采用手性制备性 HPLC (Chiralpak AD 250x50mm), 用异己烷、
异丙醇和甲醇 92:6:2 作为流动相, 分离 3-[3-苄基-4-({4-[(甲磺酰基)
25 氧基]苯乙基}氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯的外消旋体(0.40g, 0.76mmol), 得到 0.11g (得率 30%)对映体纯(99% ee)的产物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06-

7.11 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 7.24-7.33 (m, 4H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 35.6, 36.3, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.7, 80.6, 111.5, 122.2, 126.1, 128.5, 128.6, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 132.0, 138.5, 141.4, 148.1, 155.5, 172.8。

5

实施例 6 3-[3-叔丁基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

使 3-[3-叔丁基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.025g, 0.050mmol)溶于 THF 和水(2:1)中, 加入 0.1M 氢氧化锂(2ml), 将该反应混合物搅拌过夜。加入水, 蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。蒸发得到 0.019g (得率 80%)产物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 3H), 1.31 (s, 9H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.24 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.38 (d, 2H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 15.4, 30.0, 35.0, 35.7, 37.5, 38.4, 67.1, 68.6, 80.2, 112.0, 122.3, 128.0, 128.4, 128.6, 130.9, 138.4, 148.2, 156.6, 173.0。

20

实施例 7 3-[3-叔丁基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使 3-(3-叔丁基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.15g, 0.44mmol)和甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(0.26g, 0.89mmol)溶于 2-丁酮(4ml)中。将聚乙二醇 400 (0.05g)和无水碳酸钾(0.092g, 0.67mmol)加入该混合物中。回流下搅拌 16 小时后, 用 HPLC 检查是否所有的起始原料均已消耗。用水洗涤该混合物, 用硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7μm, 50x250mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(40-80%)作为流动相, 得到 0.048g (得率 22%)

的所需产物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 9H),
2.94 (d, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.56-3.67 (m,
1H), 3.97 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H),
5 7.15 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.6, 15.5, 30.1, 35.1, 35.8, 37.5, 39.1,
61.1, 66.5, 68.8, 80.8, 111.9, 122.2, 127.7, 128.3, 129.1, 130.8, 137.8,
138.4, 148.1, 156.4, 172.9

10 起始原料 3-(3-叔丁基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯

用 Pd/C (5%)作为催化剂, 将(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-叔丁基苯基]-2-
乙氧基丙烯酸乙酯(0.24g, 0.56mmol)在乙酸乙酯(10ml)中, 在一个大
气压下氢化。通过硅藻土过滤该混合物并真空蒸发, 得到 0.15g (得
率 81%)所需产物。

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.41 (s, 9H),
2.95 (d, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 4.11-4.22
(m, 2H), 5.30 (-OH), 6.59 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H)

(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-叔丁基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

20 使 4-(苄氧基)-2-叔丁基苯甲醛(0.66g; 2.44mmol)和乙氧基乙酸乙
酯(0.39g; 2.93mmol)溶于无水四氢呋喃(10ml)中并冷却至-20℃。缓慢
加入溶于无水四氢呋喃(1ml)中的叔丁醇钾(0.33g; 2.93mmol), 于-20
℃将该反应物搅拌过夜。用乙酸(0.19g; 3.18mmol)猝灭该反应。分离
粗产物, 使其再溶于甲苯中并与对-甲苯磺酸(0.05g, 0.25mmol)一起在
25 Dean-Stark 装置中回流过夜, 以分离水。冷却该溶液, 用碳酸氢钠洗
涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7μm,
50x250mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(50-100%)
作为流动相, 得到 0.26g (得率 25%)的(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-叔丁基苯
基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.01 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.66 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H)

5 实施例 8 3-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

使 3-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.036g, 0.100mmol)溶于 THF 和水(2:1)中, 加入 0.1M 氢氧化锂(1ml), 将该反应混合物搅拌过夜。加入水, 10 蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。蒸发得到 0.012g (得率 52%)产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H), 1.55 (s, 9H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 4.08 (q, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.92 (s, 15 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.99 (-NH)

实施例 9 3-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使 3-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯 (0.16g, 0.44mmol)和甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(0.26g, 0.88mmol)溶于 2-丁酮(10ml)中。将聚乙二醇 400 (0.05g)和无水碳酸钾(0.092g, 0.66mmol)加入该混合物中。回流下搅拌 16 小时后, 用 HPLC 检查是否所有的起始原料均已消耗。用水洗涤该混合物, 用硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7μm, 50x250mm)纯化粗 20 产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(60-80%)作为流动相, 得到 0.052g (得率 21%)的所需产物。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 4.12-4.20 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07-

7.11 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 9H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 15.4, 28.7, 35.4, 37.6, 39.2, 61.1, 66.4, 69.1, 80.5, 80.6, 111.1, 119.2, 122.5, 123.7, 128.3, 130.5, 130.8, 137.9, 145.4, 148.3, 152.9, 172.8

5

起始原料 3-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-4-羟基苯基}-2-乙氧基丙酸乙酯

使 3-(3-氨基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.25g, 0.92mmol)溶于 THF (10ml)中并冷却至 0℃。加入二碳酸二叔丁酯(0.22g, 1.01mmol), 使该反应混合物达到室温, 然后于室温下搅拌过夜。加入水, 蒸发 THF, 用乙酸乙酯提取水相。经硫酸镁干燥有机相。层析粗产物, 用甲醇和二氯甲烷的 0-4%梯度洗脱液洗脱, 得到 0.16g (得率 46%)产物。

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.57 (s, 9H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.20 (q, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.85-6.95 (dd, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.07 (-NH)

15

3-(3-氨基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯

用 Pd/C (5%)作为催化剂, 将(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯(0.83g, 1.57mmol)在乙酸乙酯(10ml)中, 在一个大气压下氢化。通过硅藻土过滤该混合物并真空蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7 μm , 50x250mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(0-60%)作为流动相, 得到 0.052g (得率 13%)的所需产物。

20

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (t, 3H), 2.87 (d, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.53-3.66 (m, 1H), 4.00 (t, 1H), 4.10-4.22 (m, 1H), 4.58 (-NH₂), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.56-6.68 (m, 2H)

25

(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

使 4-(苄氧基)-3-硝基苯甲醛(4.12g; 14.4mmol)和乙氧基乙酸乙酯(2.29g; 17.3mmol)溶于无水四氢呋喃(20ml)中并冷却至-20℃。缓慢加入溶于无水四氢呋喃(10ml)中的叔丁醇钾(1.94g; 17.3mmol), 于-20℃

30

将该反应物搅拌过夜。用乙酸(1.3g; 21.7mmol)猝灭该反应。分离粗产物, 使其再溶于甲苯中并与对-甲苯磺酸(0.25g, 1.44mmol)一起在 Dean-Stark 装置中回流过夜, 以分离水。冷却该溶液, 用碳酸氢钠洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。层析粗品物质, 用二氯甲烷洗脱, 得到 0.85g (得率 11%)的(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-硝基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 8.31 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H)

10 实施例 10 2-乙氧基-3-{4-[2-(4-羟基苯基)乙氧基]-3-甲基苯基}丙酸
使 2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯(0.150g; 0.330mmol)溶于 THF 中。加入 5M 氢氧化钠(10 当量), 将该反应混合物搅拌过夜。加入水, 蒸发 THF。用稀盐酸酸化残留的水, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7μm, 50x250mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(20-100%)作为流动相, 得到 0.012g (得率 8%)的所需产物。
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 4.08 (q, 1H), 4.13 (t, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.16-7.20 (d, 2H)

实施例 11 2-乙氧基-3-[3-甲基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

25 使 2-乙氧基-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙酸乙酯(0.27g, 1.05mmol)和甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(0.62g, 2.11mmol)溶于 2-丁酮(10ml)中。将聚乙二醇 400 (0.20g)和无水碳酸钾(0.22g, 1.58mmol)加入该混合物中。回流下搅拌 16 小时后, 用 HPLC 检查是否所有的起始原料均已消耗。用水洗涤该混合物, 用硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 7μm, 50x250mm)纯化粗产物, 用在乙酸

铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(60-80%)作为流动相, 得到 0.28g (得率 54%) 的所需产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 3.08-3.14 (m, 5H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.98 (t, 3H), 4.10-4.21 (m, 4H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.5, 15.4, 16.5, 35.6, 37.5, 38.8, 61.0, 66.4, 68.5, 80.7, 111.0, 122.1, 126.7, 127.8, 129.3, 130.9, 132.1, 138.6, 148.2, 155.8, 172.9

起始原料 2-乙氧基-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙酸乙酯

用 Pd/C (5%)作为催化剂, 将(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯(0.83g, 2.40mmol)在甲醇(25ml)中, 在一个大气压下氢化。通过硅藻土过滤该混合物并真空蒸发, 得到 0.54g (得率 88%) 所需产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.93 (d, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 4.18 (q, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H)

(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯

使 4-(苄氧基)-3-甲基苯甲醛(2.36g; 10.2mmol)和乙氧基乙酸乙酯(1.62g; 12.3mmol)溶于无水 THF (10ml)中并冷却至-20℃。缓慢加入溶于无水四氢呋喃(1ml)中的叔丁醇钾(1.38g; 12.3mmol), 于-20℃将该反应物搅拌过夜。用乙酸(0.80g; 13.3mmol)猝灭该反应。分离粗产物, 使其再溶于甲苯中并与对-甲苯磺酸(0.18g, 1.0mmol)一起在 Dean-Stark 装置中回流过夜, 以分离水。冷却该溶液, 用碳酸氢钠洗涤, 经硫酸镁干燥并蒸发。用制备性 HPLC (Kromasil C8, 10μm, 50x500mm)纯化粗产物, 用在乙酸铵缓冲液(pH 7)中的乙腈(50-100%)作为流动相, 得到 0.86g (得率 25%)的(2Z)-3-[4-(苄氧基)-3-甲基苯

基]-2-乙氧基丙烯酸乙酯。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.03 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.36-7.52 (m, 5H), 7.66-7.71 (m, 2H)

5

实施例 12 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸

将 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯(0.3g, 0.5mmol)和氢氧化锂(0.015g, 0.6mmol)加入到 THF (10ml)、乙醇(2ml)和水(2ml)的混合物中。于室温下搅拌 5 小时后, 用饱和硫酸氢钾将该混合物酸化至 pH 3。加入水, 用乙酸乙酯提取该混合物。分离有机层并蒸发。使用异辛烷/乙酸乙酯/甲醇 (10:10:1), 经硅胶纯化残留物。得到 70mg (0.1mmol)的标题产物。

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.9 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 6.58 (bs, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.13-7.31 (m, 9H)

15

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 15.2, 28.6, 35.5, 36.2, 38.1, 67.0, 69.1, 80.1, 125.9, 128.4, 128.8, 129.1, 129.7, 129.9, 131.8, 133.5, 136.9, 141.3, 175.5

20

实施例 13 3-[3-苄基-4-(2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙氧基)苯基]-2-乙氧基丙酸乙酯

使 3-(3-苄基-4-羟基苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(2g, 6mmol)、4-甲基苯磺酸 2-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯基}乙酯(3.6g, 9mmol)溶于 2-丁酮(30ml)中。加入 PEG-400 (0.8g)和碳酸钾(2.6g, 19mmol), 将该混合物回流 8 小时。加入水, 分离有机层并蒸发。使用异辛烷/乙酸乙酯 (2:1), 经硅胶纯化残留物。得到 0.38g (0.7mmol)的标题产物。

25

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, H), 3.31 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.9 (m, 3H), 4.09 (m,

30

3H), 4.26 (m, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.14-7.32 (m, 9H)

¹³C-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 14.4, 15.3, 25.7, 28.6, 30.3, 34.6, 35.5, 36.2, 38.7, 61.0, 66.4, 69.1, 80.6, 111.4, 118.9, 125.9, 127.4, 128.4, 129.1, 129.3, 129.6, 129.7, 131.8, 133.4, 136.9, 141.4, 155.5, 172.8

实施例 14 2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸

使 2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯(0.483g, 1.04mmol)溶于在圆底烧瓶中的 THF (5.0ml) 中。使氢氧化锂(0.027g, 1.14mmol)溶于水(2.0ml)中, 于 0℃将该溶液滴加到所述烧瓶中。于室温下搅拌 24 小时后, 酸化(2M HCl, 3ml)反应混合物, 分离各层, 用乙酸乙酯(3x 30ml)提取水层。干燥(硫酸镁)合并的有机提取物, 过滤并减压浓缩, 得到无色油状物(0.286g)。使该油状物溶于乙酸乙酯中, 加入碳酸氢钠(饱和水溶液)(30ml), 分离各层, 酸化(2M HCl, 20ml)水层, 用乙酸乙酯(3x 30ml)提取。为使产物进入有机层, 加入二氯甲烷, 减压浓缩水层, 加入甲醇(20ml), 浓缩, 加入二氯甲烷(20ml), 加入水(10ml)和二氯甲烷(20ml)。分离各层, 减压浓缩有机层, 得到浅棕灰色油状物(0.217g)。NMR 显示有产物和二甲磺酸酯不纯物。使该油状物溶于少量乙酸乙酯(5ml)中。加入碳酸氢钠(10ml), 分离各层, 酸化(2M HCl, 15ml)水层, 用乙酸乙酯(3x 20ml)提取。干燥(硫酸镁)合并的有机提取物, 过滤并减压浓缩, 得到为淡黄色油状物的产物(0.046g, 10%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.78-6.83 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H)

起始原料 2-乙氧基-3-[4-甲氧基-3-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)

基)苯基]丙酸乙酯

于 60℃、氩气氛下, 将碳酸钾(0.352g, 2.55mmol)加入到甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(0.625g, 2.12mmol)的乙腈(2ml)溶液中。滴加溶于乙腈(0.5ml)中的 2-乙氧基-3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯(0.570g, 2.12 mmol)。于 60℃、氩气氛下, 将反应混合物搅拌 26 小时。过滤橙红色淤浆, 减压浓缩得到红色粗品油(0.896g)。在冰箱中贮存 3 天后, 使该油状物溶于极少量的二氯甲烷中, 用快速层析(庚烷/乙酸乙酯, 1:0-1:1)纯化。得到 0.517g 不纯产物, 剩下一些甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 4H), 6.81 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

实施例 15 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

使得自合成 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯的粗品物质(0.365g, 0.78mmol)溶于 THF (3.5ml)中, 于 0℃滴加氢氧化锂(0.021g, 0.86mmol)的水溶液(1.5ml)。于室温下搅拌 24 小时后, 加入碳酸氢钠(饱和水溶液)(5ml), 分离两相, 用乙酸乙酯(3x 30ml)洗涤水层, 酸化(2M HCl, 5ml), 用乙酸乙酯(3x 30ml)提取。干燥(硫酸镁)合并的有机相, 过滤并减压浓缩, 得到无色油状物(0.306, 89%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.19 (t, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.07 (dd, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.36 (d, 2H)。

起始原料 2-乙氧基-3-[3-甲氧基-4-(2-{4-[(甲磺酰基)氧基]苯基}乙氧基)苯基]丙酸乙酯

于 60℃、氩气氛下，将碳酸钾(0.352g, 2.55mmol)加入到甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯(0.625g, 2.12mmol)的乙腈(2ml)溶液中。滴加溶于乙腈(0.5ml)中的 2-乙氧基-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙酸乙酯(0.570g, 2.12 mmol)。于 60℃、氩气氛下，将反应混合物搅拌 26 小时。过滤淡黄色淤浆，减压浓缩得到黄色粗品油(1.008g)。在冰箱中贮存 3 天后，使该油状物溶于极少量的二氯甲烷中，用快速层析(庚烷/乙酸乙酯, 1:0-1:1)纯化。分离出无色油状物(0.363g)，剩下一些甲磺酸 4-{2-[(甲磺酰基)氧基]乙基}苯基酯。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.16 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)。