[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D265/22
C07D239/90 C07D279/08
A61K 31/535 A61K 31/505
C07C235/48 C07C327/48
C07C323/62

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98811663.4

[43]公开日 2001年1月17日

[11]公开号 CN 1280574A

[22]申请日 1998.10.26 [21]申请号 98811663.4

[86]国际申请 PCT/US98/22569 1998.10.26

[87]国际公布 WO99/16758 英 1999.4.8

[85]进入国家阶段日期 2000.5.29

[71]申请人 雷迪研究基金会

地址 印度安得拉邦

共同申请人 雷迪和切米诺公司

[72]发明人 V·B·劳瑞 B·B·劳瑞
R·B·帕拉塞里 R·拉玛纽占姆
R·查克拉巴提

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

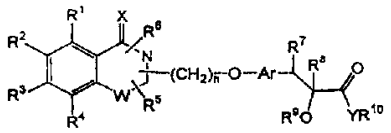
代理人 李 瑛

权利要求书40页 说明书70页 附图页数0页

[54]发明名称 新的杂环化合物及其在医药中的应用、它们的制备方法和含有它们的药物组合物

[57]摘要

本发明涉及新的抗肥胖和促血胆固醇减少的化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用 溶剂化物、和含有它们的可药用组合物。更具体来说，本发明涉及通 式(Ⅰ)新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变 异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物、和 含有它们的可药用组合物。



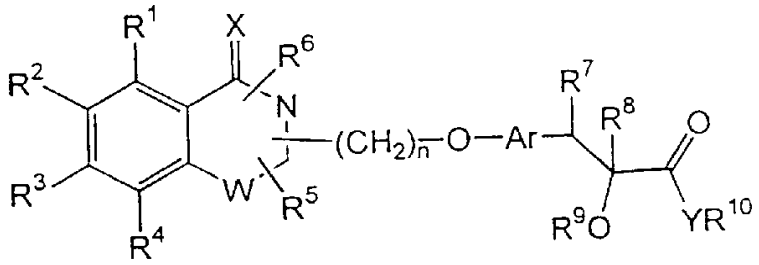
(I)

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权　利　要　求　书

1.　通式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物：



(I)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、

羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧或 NR^{12}，其中 R^{12} 代表氢、或未取代或取代的烷基、芳基、羟基烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 和 R^{12} 可一起形成含有碳原子的取代或未取代的 5 元或 6 元环，所述环可未取代或被取代，并可含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；式 $-(CH_2)_n-O-$ 所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

2. 权利要求 1 的式（I）化合物，其中 R^1-R^4、和当连在碳原子上时的 R^5 和 R^6 所代表的基团被取代，并且取代基可选自卤素、羟基、硝基、或者选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、芳基氨基、氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物。

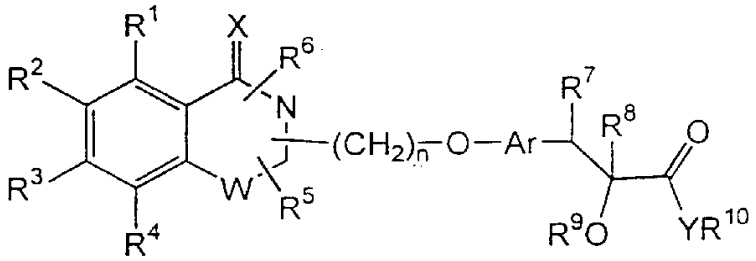
3. 权利要求 1 或 2 的式（I）化合物，其中当连在氮原子上时 R^5 和 R^6 被取代，并且取代基选自卤素例如氟、氯；羟基、酰基、酰氧基、或氨基。

4. 权利要求 1、2 或 3 的式（I）化合物，其中 Ar 包括选自下述基团的取代或未取代的基团：二价亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、茚基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基、或吡唑基。

5. 权利要求 1、2、3 或 4 的式（I）化合物，其中 R^9 上的取代基选

自卤素、羟基、甲酰基或硝基，或者选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、芳基氨基、氨基烷基、芳氧基、烷氧基羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。

6. 制备通式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物的方法：

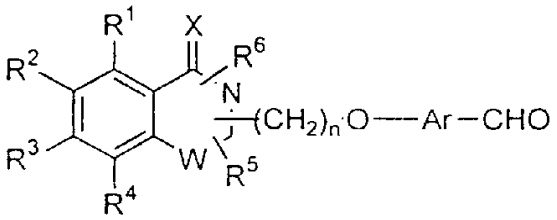


(I)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二

烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 与 R^8 形成一个键；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接，所述方法包括：

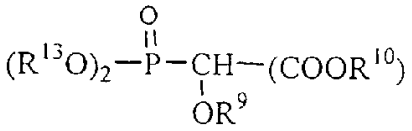
a）将式（IIIa）化合物



(IIIa)

其中所有符号定义同上，

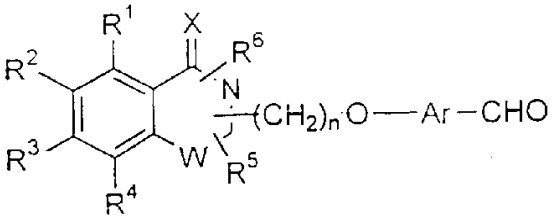
与式（IIIb）化合物反应以生成上述式（I）化合物



(IIIb)

其中 R^9、R^{10} 除了不是氢原子之外定义同上、且 R^{13} 代表 (C_1-C_6) 烷基；

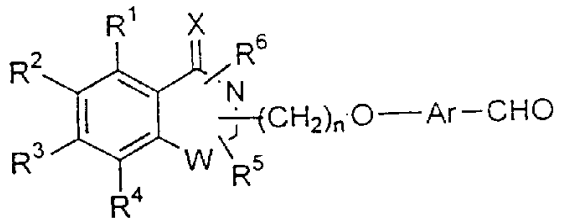
b）将式（IIIa）化合物与 Wittig 试剂反应



(IIIa)

其中所有符号定义同上;

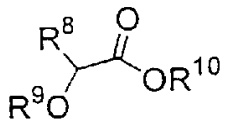
c）将式（IIIa）化合物



(IIIa)

其中所有其它符号定义同上，

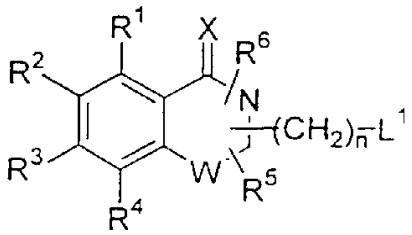
与式（IIIc）化合物反应，以脱水后生成上述式（I）化合物



(IIIc)

其中 R^8 是氢、且所有其它符号定义同上;

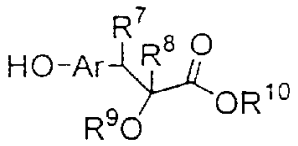
d）将式（IIIe）化合物



(IIIe)

其中所有符号定义同上，并且 L^1 代表离去基团，

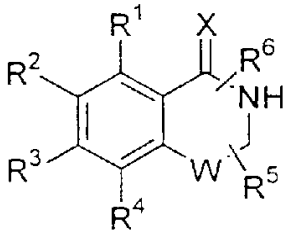
与式（IIId）化合物反应以生成其中所有符号定义同上的式（I）化合物



(IIId)

其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、并且所有其它符号定义同上;

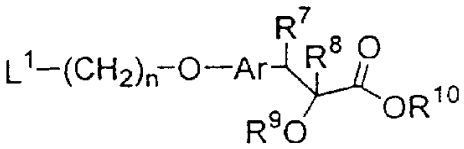
e）将式（IIIf）化合物



(IIIf)

其中所有符号定义同上，

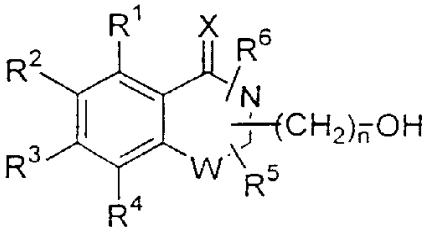
与式（IIIg）化合物反应以生成其中连接基团 $-(CH_2)_n-O-$ 是通过氮原子挂接的上述式（I）化合物



(IIIg)

其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键，L^1 是离去基团;

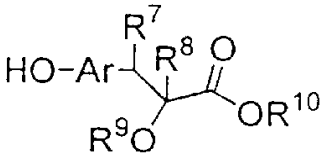
f）将式（IIIh）化合物



(IIIh)

其中所有符号定义同上，

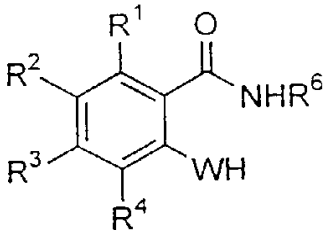
与式（IIId）化合物反应以生成其中所有符号定义同上的式（I）化合物



(IIId)

其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键，并且所有其它符号定义同上；

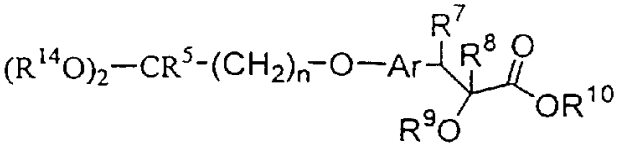
g）将式（IIIi）化合物



(IIIi)

其中所有符号定义同上，

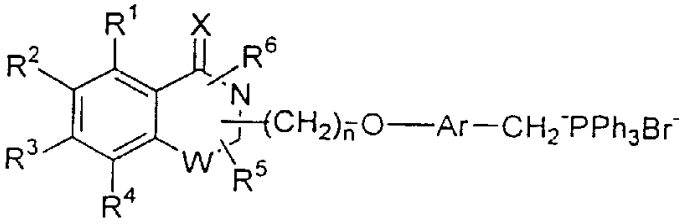
与式（IIIj）化合物反应以生成其中连接基团 $-(CH_2)_n-O-$ 是通过碳原子挂接的上述式（I）化合物



(IIIj)

其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、R^{14} 代表低级烷基、并且所有其它符号定义同上；

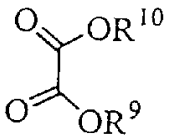
h）将式（IIIk）化合物



(IIIk)

其中所有符号定义同上，

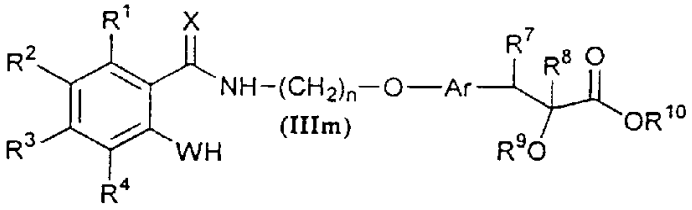
与式（IIIl）化合物反应以生成式（I）化合物



(IIIl)

其中 $R^9 = R^{10}$，并且除了不是氢之外定义同上；

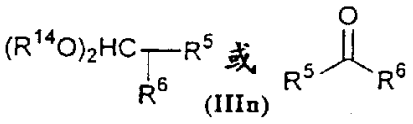
i）将式（IIIm）化合物



(IIIm)

其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键，并且所有其它符号定义同上，

与式（IIIn）化合物反应以生成其中连接基团 $-(CH_2)_n-O-$ 是通过氮原子挂接的上述式（I）化合物

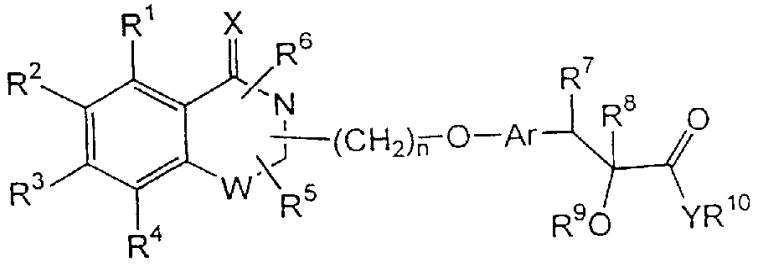


(IIIn)

其中 R^{14} 是低级烷基，并且所有其它符号定义同上；和

j）选择性地将在任一上述方法中制得的式（I）化合物转化成其可药用盐或可药用溶剂化物。

7. 制备式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物的方法：

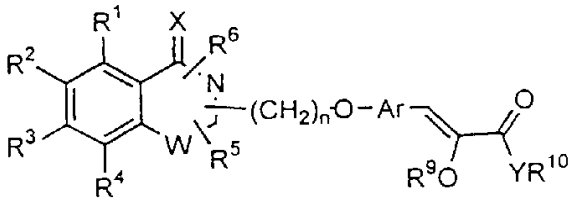


(I)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4

的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧；式-$(CH_2)_n$-O-所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接，所述方法包括：

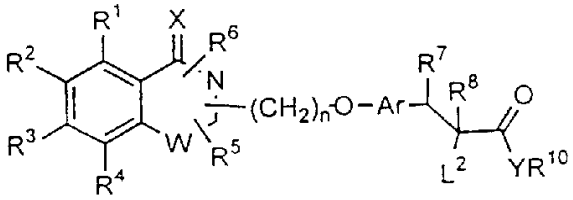
a）将式（IVa）化合物还原，以生成其中 R^7 和 R^8 分别代表氢原子、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物



(IVa)

其中式（IVa）化合物代表其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、Y 代表氧原子并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物；

b）将式（IVb）化合物



(IVb)

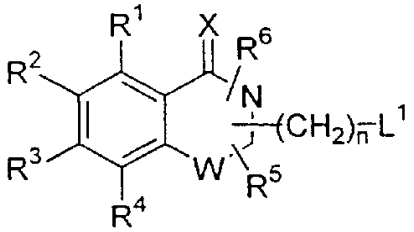
其中所有符号定义同上并且 L^2 代表离去基团，

与式（IVc）化合物反应

R^9-OH (IVc)

其中 R^9 代表选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；

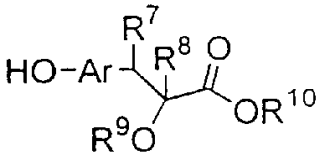
c）将式（IIIe）化合物



(IIIe)

其中所有符号定义同上并且 L^1 代表离去基团，

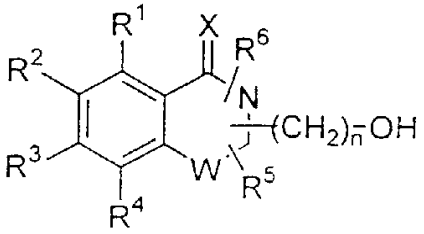
与式（IIId）化合物反应，以生成上述式（I）化合物



(IIId)

其中所有符号定义同上；

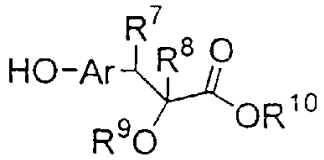
d）将式（IIIh）化合物



(IIIh)

其中所有符号定义同上，

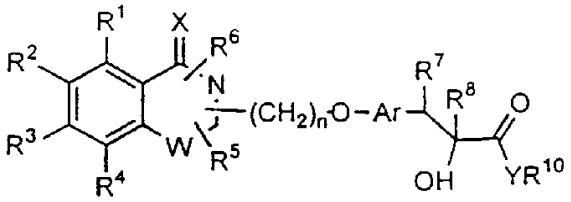
与式（IIId）化合物反应，以生成上述式（I）化合物



(IIId)

其中所有符号定义同上；

e）将代表其中 R^9 代表氢并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物的式（IVd）化合物



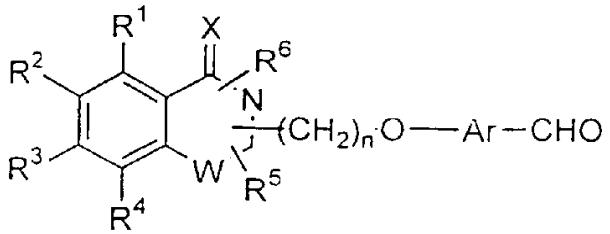
(IVd)

与式（IVe）化合物反应，以生成上述式（I）化合物

$$R^9—L^2 \qquad \text{(IVe)}$$

其中 R^9 代表选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；并且 L^2 是卤素原子；

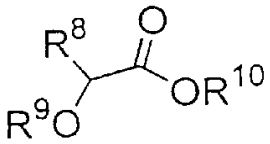
f）将式（IIIa）化合物



(IIIa)

其中所有符号定义同上，

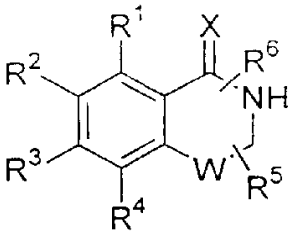
与式（IIIc）化合物反应，以脱羟基后生成上述式（I）化合物



(IIIc)

其中 R^8 是氢，并且所有其它符号定义同上；

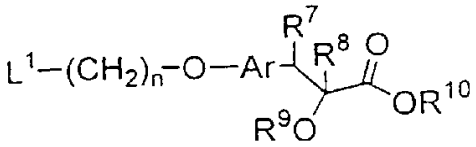
g）将式（IIIf）化合物



(IIIf)

其中所有符号定义同上，

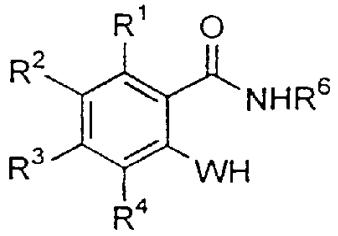
与式（IIIg）化合物反应，以生成其中连接基团 $-(CH_2)_n-O-$ 是通过氮原子挂接的上述式（I）化合物



(IIIg)

其中 L^1 是离去基团，并且所有其它符号定义同上；

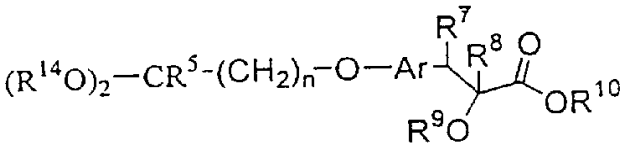
h）将式（IIIi）化合物



(IIIi)

其中所有符号定义同上，

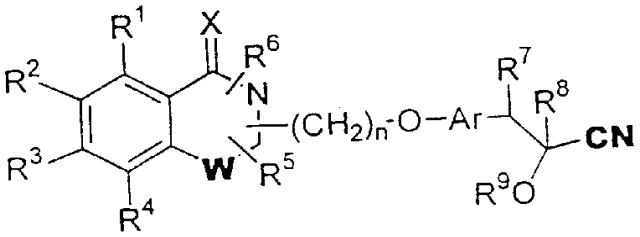
与式（IIIj）化合物反应，以生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过碳原子挂接的上述式（I）化合物



(IIIj)

其中 R^{14} 代表低级烷基，并且所有其它符号定义同上；

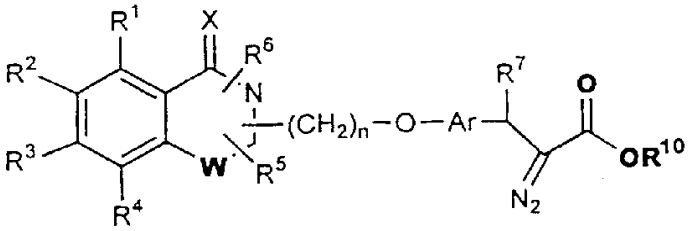
i）将式（IVf）化合物转化成上述式（I）化合物



(IVf)

其中所有符号定义同上；

j）将式（IVg）化合物



(IVg)

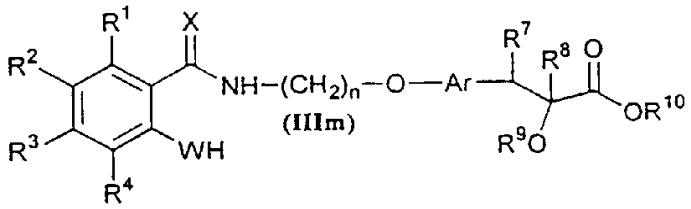
其中所有符号定义同上，

与式（IVc）化合物反应，以生成式（I）化合物

$$R^9—OH \qquad (IVc)$$

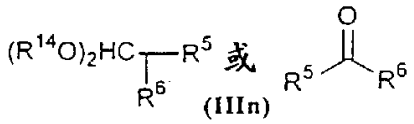
其中 R^9 的定义同上；

k）将式（IIIm）化合物



其中所有符号定义同上，

与式（IIIn）化合物反应，以生成其中连接基团 $-(CH_2)_n-O-$ 是通过氮原子挂接的上述式（I）化合物



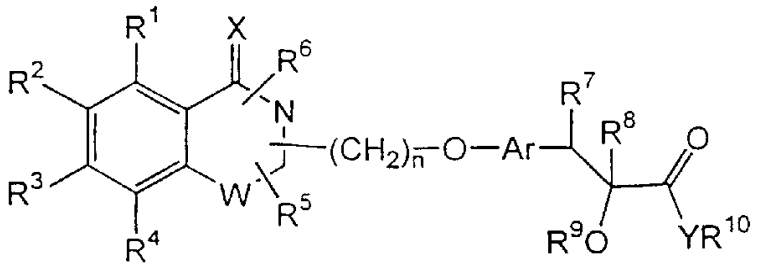
其中 R^{14} 代表低级烷基，并且所有其它符号定义同上；

l）将在任一上述方法中制得的式（I）化合物拆分成其立体异构体；和

m）选择性地将在任一上述方法中制得的式（I）化合物或其立体异构体转化成其可药用盐或可药用溶剂化物。

8. 制备式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体

异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物的方法:

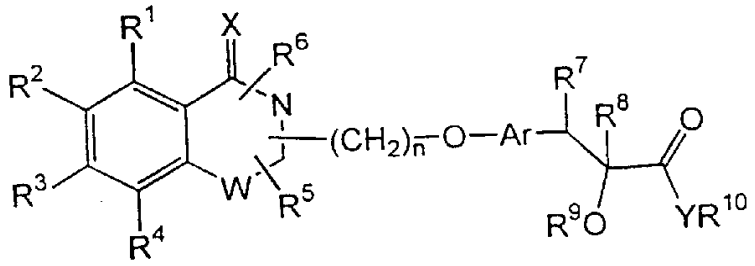


(I)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物; W 代表 O、S 或 NR^{11}; R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物; n 是 1－4 的整数; Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基; R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键; R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键; R^9 代表

氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧或 NR^{12}，其中 R^{12} 代表氢、或未取代或取代的烷基、芳基、羟基烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 和 R^{12} 可一起形成含有碳原子的取代或未取代的 5 元或 6 元环，所述环可未取代或被取代，并可含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；式 $-(CH_2)_n-O-$ 所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接，所述方法包括：

a）将式（I）化合物与其中 R^{10} 和 R^{12} 定义同上的式 $NHR^{10}R^{12}$ 适当胺反应



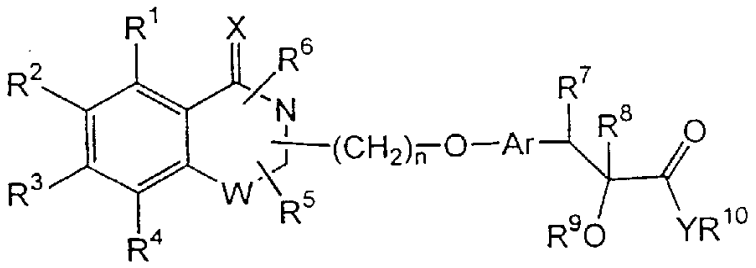
(I)

其中所有符号定义同上，Y 代表氧，并且 R^{10} 代表氢或低级烷基，或者 YR^{10} 代表卤素原子，或 $COYR^{10}$ 代表混合酸酐基；

b）将上述获得的式（I）化合物拆分成其立体异构体；和

c）选择性地将上述获得的式（I）化合物转化成其可药用盐或可药用溶剂化物。

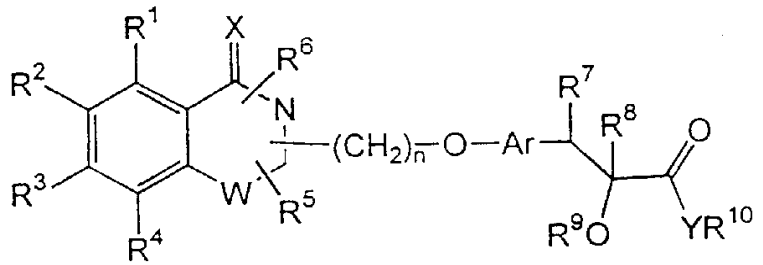
9. 根据权利要求 6 的方法制得的式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物：



(I)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物; W 代表 O、S 或 NR^{11}; R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物; n 是 1－4 的整数; Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基; R^7 与 R^8 形成一个键; R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基; R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基; Y 代表氧; 式－$(CH_2)_n$－O－所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

10. 根据权利要求 7 的方法制得的式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物的方法:

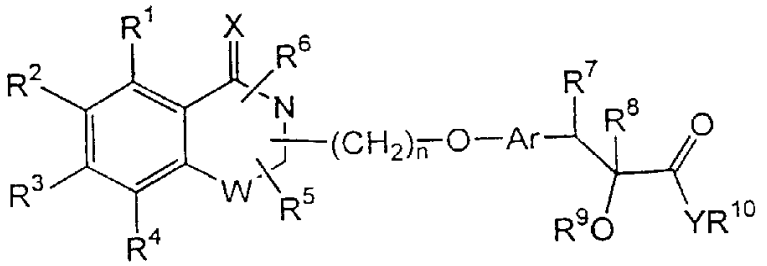


(I)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物; W 代表 O、S 或 NR^{11}; R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物; n 是 1－4 的整数; Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基; R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基; R^8 代表

氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧；式-$(CH_2)_n$-O-所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

11. 根据权利要求 8 制备的式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物：

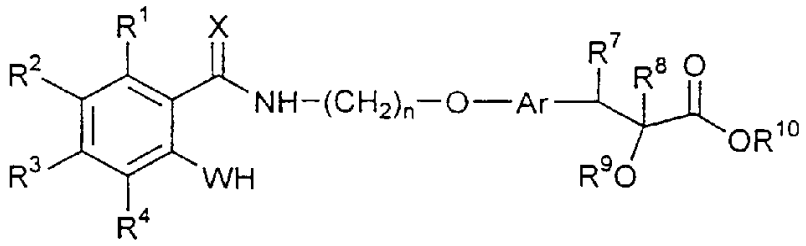


(I)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、

酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧或 NR^{12}，其中 R^{12} 代表氢、或未取代或取代的烷基、芳基、羟基烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 和 R^{12} 可一起形成含有碳原子的取代或未取代的 5 元或 6 元环，所述环可未取代或被取代，并可含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

12. 式（IIIm）中间体：

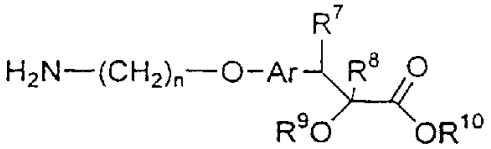


(IIIm)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3 和 R^4 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧

基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O 或 S；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 可以是氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

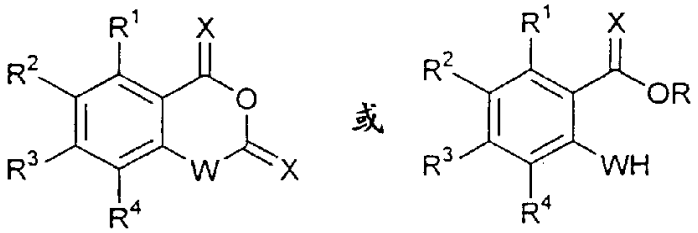
13. 制备如权利要求 12 所述的式（IIIm）化合物的方法，包括将式（IVn）化合物



(IVn)

其中所有符号定义同上

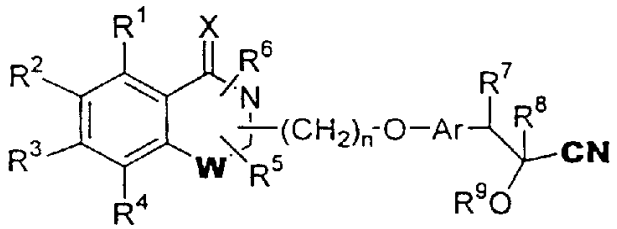
与式（IVo）化合物反应



(IVo)

其中所有符号定义同上。

14. 式（IVf）中间体:



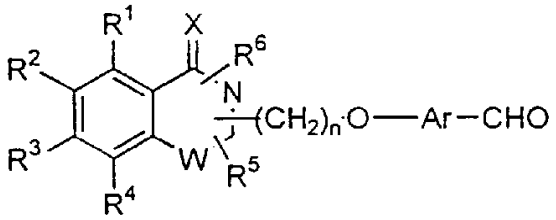
(IVf)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基；或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8

形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；式 $-(CH_2)_n-O-$ 所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

15. 制备如权利要求 14 所述的式（IVf）化合物的方法，其中 R^7 和 R^8 代表氢原子、并且所有其它符号的定义同权利要求 14 所述，所述方法包括：

a）将式（IIIa）化合物



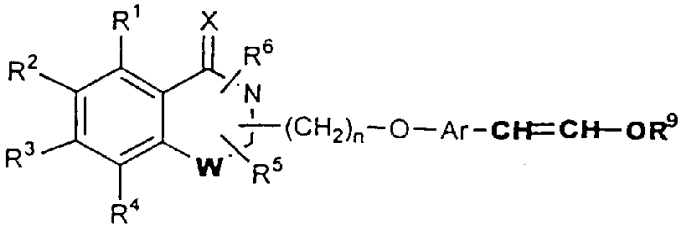
(IIIa)

其中所有符号定义同上，

与式（IVi）化合物反应，以生成上述式（IVj）化合物

$$R^9OCH_2P^+PPh_3^-Hal \qquad \text{(IVi)}$$

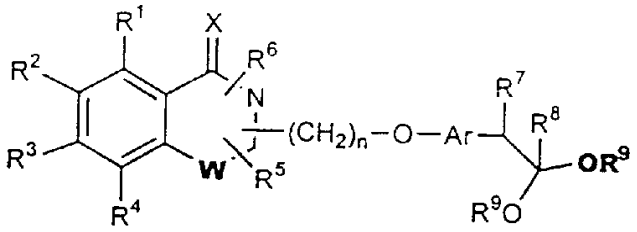
其中 R^9 代表选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基，并且 Hal 代表卤素原子，



(IVj

其中所有符号定义同上，

b）将式（IVj）化合物与其中 R^9 定义同上的式 R^9OH 化合物反应，以生成式（IVk）化合物，

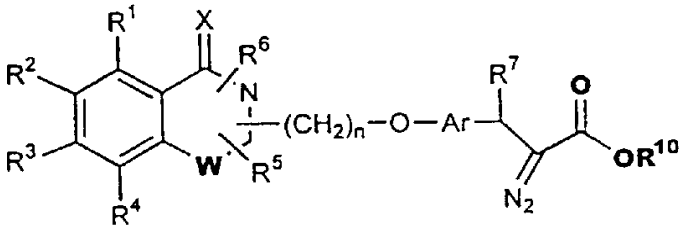


(IVk

其中所有符号定义同上，和

c）将其中所有符号定义同上的上述获得的式（IVj）化合物与三烷基硅烷基氰化物反应，以生成其中所有符号定义同上的式（IVf）化合物。

16. 式（IVg）中间体:

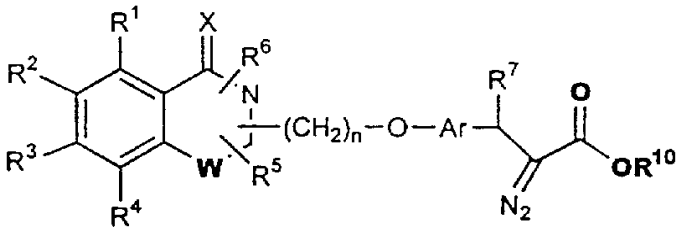


(IVg)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基；或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、

芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基；R^{10} 代表氢原子，或选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基的未取代或取代的基团；式－$(CH_2)_n$－O－所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

17. 制备式（IVg）化合物的方法：

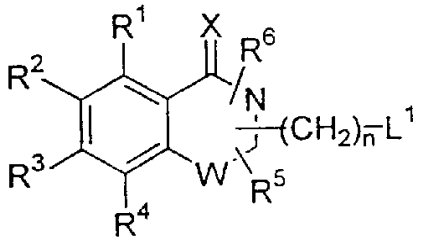


(IVg)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基；或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、

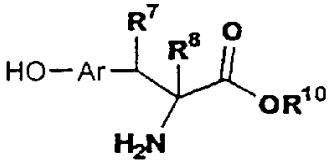
芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基；R^{10} 代表氢原子，或选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基的未取代或取代的基团；式－$(CH_2)_n$－O－所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接，所述方法包括：

a）将式（IIIe）化合物



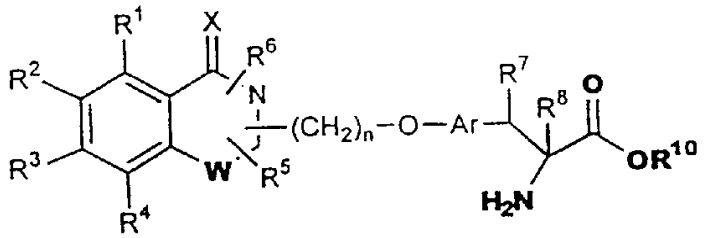
(IIIe)

其中 L^1 是离去基团，并且所有其它符号的定义同权利要求 14 所述，与式（IVm）化合物反应，以生成式（IV1）化合物



(IVm

其中 R^8 是氢，并且所有其它符号的定义同权利要求 14 所述，



(IVl)

其中 R^8 是氢，并且所有其它符号定义同上，和

b）将上述获得的式（IV1）化合物与适当的重氮化试剂反应。

18. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯；

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐；

[2R, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺；

[2S, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺；

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐；

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐；

(±)-2-苯氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯；

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯

基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;

(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉

基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

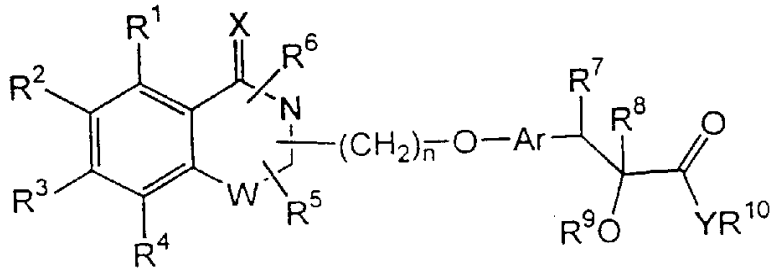
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐; 和

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐。

19. 药物组合物，其中含有如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物



(I)

和可药用载体、稀释剂、赋形剂或溶剂化物。

20. 权利要求 19 的药物组合物，其中所述药物组合物的剂型是片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂、溶液剂或悬浮剂。

21. 预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的方法，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物对需要治疗的患者给药。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆症的认知功能、治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述方法是用于治疗或预防涉及综合征 X 的疾病，包括将式（I）PPARα激动剂、PPARγ激动剂或它们的混合物给药。

24. 降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL、或游离脂肪酸水平的方法，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物对需要治疗的患者给药。

25. 预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的方法，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物与

HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚对需要治疗的患者联合/伴随给药。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述方法是用于治疗或预防有关综合征 X 的疾病，包括将式（I）化合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚联合给药，它们可一起给药或在一定时间内依次给药以协同作用。

28. 降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL、或游离脂肪酸水平的方法，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚联合/伴随给药，它们可一起给药或在一定时间内依次给药以协同作用。

29. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物在预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病中的应用。

30. 权利要求 29 的应用，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、涉及综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征

（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于改良痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

31. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物在降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL、或游离脂肪酸水平中的应用。

32. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的药物中的应用。

33. 权利要求 32 的应用，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

34. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物在制备用于降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL、或游离脂肪酸水平的药物中的应用。

35. 用于预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的药物，包括将有效量的如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物对需要治疗的患者给药。

36. 权利要求 35 的药物，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网

膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

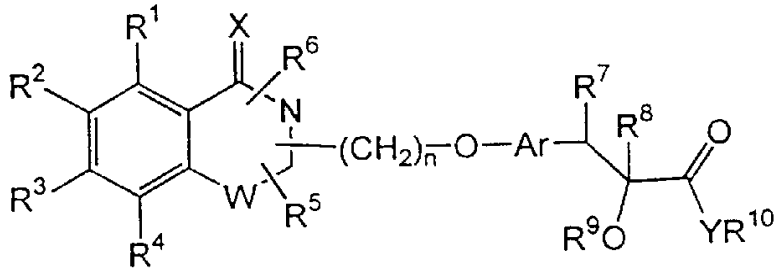
37. 权利要求 27 的方法，其中所述方法是用于治疗或预防有关综合征 X 的疾病，包括将式（I）PPARα激动剂、PPARγ激动剂或它们的混合物给药。

38. 用于降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL、或游离脂肪酸水平的药物，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物对需要治疗的患者给药。

39. 用于预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的药物，包括将如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚联合/伴随给药，它们可一起给药或在一定时间内依次给药以协同作用于需要治疗的患者。

40. 权利要求 39 的药物，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

41. 制备式（I）化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、或可药用溶剂化物的方法:



(I)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物; W 代表 O、S 或 NR^{11}; R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物; n 是 1－4 的整数; Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基; R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基; R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基; R^9 代表氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基; R^{10} 代表氢; Y 代表氧; 式－$(CH_2)_n$－O－所示连接基团可通过

氮原子或碳原子挂接，所述方法包括：通过常规方法，将其中 R^{10} 代表选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基的未取代或取代的基团、并且所有其它符号定义同上的如权利要求 6 或 7 所述的式（I）化合物水解。

42. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚在预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病中的应用。

43. 权利要求 42 的应用，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、涉及综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认识功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

44. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚在降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和游离脂肪酸水平中的应用。

45. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的式（I）化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物在制备用于与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚联合使用以预防或治疗高血脂、血胆固醇过多、高血糖、骨质疏松、肥胖、葡萄糖不耐症、勒帕茄碱抗性、胰岛素抗性、或其中胰岛素抗性是基础病生理机制的疾病的药物中的应用。

46. 权利要求 45 的应用，其中所述疾病是 II 型糖尿病、葡萄糖耐量

异常、脂质代谢障碍、涉及综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、动脉粥样硬化、高血脂、冠心病和其它心血管疾病，一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、肾病，与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS），用作醛糖还原酶抑制剂，用于提高痴呆的认知功能和治疗糖尿病并发症、骨质疏松、炎性肠病、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤或癌症。

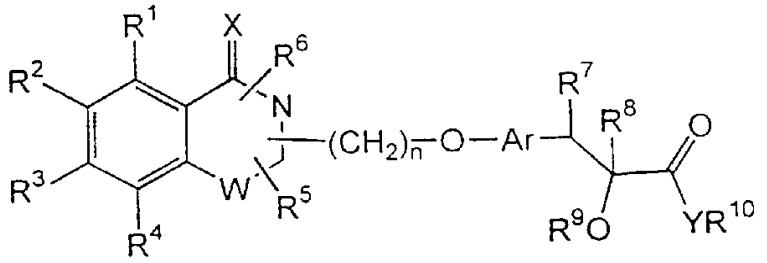
47. 如权利要求 1－5、9－11 或 18 任一项所述的化合物或如权利要求 19 或 20 所述的药物组合物在制备用于与 HMG CoA 还原酶抑制剂、纤维酸酯（fibrate）、烟酸、考来烯胺、降胆宁或丙丁酚联合使用以降低血浆中葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL 和游离脂肪酸水平的药物中的应用。

说　明　书

新的杂环化合物及其在医药中的应用、它们的制备方法和含有它们的药物组合物

技术领域

本发明涉及新的抗肥胖和促血胆固醇减少化合物、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物、和含有它们的可药用组合物。更具体来说，本发明涉及通式（I）新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物、和含有它们的可药用组合物。



(I)

本发明还涉及制备上述新化合物、其类似物、衍生物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物、新中间体、和含有它们的药物组合物的方法。

本发明化合物能降低总胆固醇（TC）、增加高密度脂蛋白（HDL）、以及降低低密度脂蛋白（LDL），这对冠心病和动脉粥样硬化有有益作用。

通式（I）的化合物可用于减轻体重，和治疗和/或预防疾病例如高血压、冠心病、动脉粥样硬化、中风、外周血管性疾病和有关疾病。这些化合物可用于治疗家族性血胆固醇过多、血甘油三酯过多、降低致动脉粥样化的脂蛋白、极低密度脂蛋白（VLDL）和 LDL。本发明化合物可用于治疗一些肾疾病，包括肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾病性综合征、高血压性肾硬化、视网膜病、和肾病。通式（I）的化合

物还可用于治疗/预防胰岛素抗性（II 型糖尿病）、勒帕茄碱(leptin)抗性、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、涉及综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、胰岛素抗性、冠心病、和其它心血管疾病。这些化合物还可用作醛糖还原酶抑制剂，以改善痴呆患者的认识能力，治疗糖尿病并发症、与内皮细胞活化有关的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS）、炎性肠病、骨质疏松症、肌强直性营养不良、胰腺炎、动脉硬化、黄瘤和癌症。本发明化合物可以与一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂或促血清脂质减少/促血清脂蛋白减少剂例如纤维酸衍生物、烟酸、考来烯胺、降胆宁、丙丁酚联合/伴行使用来治疗和/或预防上述疾病。

背景技术

动脉粥样硬化和其它外周血管性疾病是影响成千上万的人们的生命质量的主要疾病。因此，人们的主要注意力已经集中在了解血胆固醇过多和血脂过多的病因学和开发有效治疗策略上。

血胆固醇过多已被定义为超过称为“正常”水平的任意定义值的血浆胆固醇水平。近来，人们已经接受，“理想的”血浆胆固醇水平要比一般人中的“正常”胆固醇水平低很多，并且当胆固醇水平超出“最适的”（或“理想的”）值时，患冠状动脉疾病（CAD）的危险性就增加了。在血胆固醇过多和 CAD 之间明显有确切的因果关系，尤其对于有多重危险因素的个体更是如此。大多数胆固醇是以与多种脂蛋白例如低密度脂蛋白（LDL）、中间密度脂蛋白（IDL）、高密度脂蛋白（HDL）和部分极低密度脂蛋白（VLDL）的酯化形式存在的。研究清楚地指出，CAD 和动脉粥样硬化与血清 HDL-胆固醇浓度之间有反比关系。（Stampfer 等人，《新英格兰医学杂志》(N. Engl. J. Med.)，325 (1991)，373-381）并且 CAD 的危险性随着 LDL 和 VLDL 水平的增加而增加。

在 CAD 中，通常在颈动脉、冠状动脉和脑动脉中发现了主要是游离和酯化的胆固醇的“脂肪条纹”。Miller 等人（《英国医学杂志》(Br. Med. J.)，282 (1981)，1741-1744）已指出，HDL-颗粒的增多

可减少人冠状动脉中狭窄位点的数目，高水平的 HDL-胆固醇可保护防止发展成动脉粥样硬化。Picardo 等人（《动脉硬化》6（1986）434-441）通过体外实验表明，HDL 能从细胞中除去胆固醇。他们提出，HDL 可耗尽组织中过量的游离胆固醇，并把它们转移到肝脏中（Macikinnon 等人，《生物化学杂志》261（1986），2548-2552）。因此，能增加 HDL 胆固醇的活性剂对于治疗血胆固醇过多和冠心病（CHD）有治疗价值。

在富足社会和发展中世界，肥胖是高度流行的疾病，并且是引发疾病和死亡的主要原因。肥胖是体内脂肪过量累积。肥胖的原因尚不清楚。据信肥胖是遗传所致，或者是由遗传型与环境的相互作用而引起的。无论原因如何，结果都是由于能量摄取与能量消耗之间的失衡而导致的脂肪沉积。饮食、运动和抑制食欲已成为肥胖治疗的部分措施。因为肥胖可引发冠心病、糖尿病、中风、高血脂、痛风、骨关节炎、生育力下降以及其它许多心理和社会问题，所以需要与肥胖作斗争的有效治疗手段。

在当今世界上，糖尿病和胰岛素抗性是严重影响大量人口生命质量的的另一疾病。在胰岛素抗性中，胰岛素发挥其生物作用的能力在很宽的浓度范围内都下降了。在胰岛素抗性中，体内分泌异常大量的胰岛素以补偿其在生物作用能力下降方面缺陷；然后，血浆葡萄糖浓度就不可避免地升高并发展成糖尿病。在发达国家中，糖尿病很普遍，并与包括肥胖、高血压、高血脂（《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.)，(1985) 75: 809-817;《新英格兰医学杂志》(N. Engl. J. Med.)，(1987)，317: 350-357;《临床内分泌学与新陈代谢杂志》(J. Clin. Endocrinol. Metab.)，(1988)，66: 580-583;《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.)，(1975) 68: 957-969）和其它肾脏并发症（参见专利申请 WO 95/21608）在内的各种异常有关。现在正不断认识到，胰岛素抗性和相关的高胰岛素血在肥胖、高血压、动脉粥样硬化和 II 型糖尿病中起病源性作用。胰岛素抗性与肥胖、高血压和绞痛的关系已经同中枢病源性连接-综合征-X 一样作为具有胰岛素抗性的综合征被描述过。

高血脂是心血管疾病（CVD）和其它外周相关疾病的首要病因。高

度的CVD危险性与在高血脂中发现的较高的LDL(低密度脂蛋白)和VLDL（极低密度脂蛋白）有关。除了高血脂之外，葡萄糖耐量/胰岛素抗性患者还有较高的 CVD 危险性。在过去，很多研究已表明，降低血浆甘油三酯和总胆固醇、尤其是LDL和VLDL以及增加HDL胆固醇有助于预防心血管疾病。

过氧物酶体增殖激活受体（PPAR）属于核受体超家族的成员。PPAR的γ同工型（PPARγ）已被认为参与调节脂肪细胞的分化（《内分泌学》(Endocrinology)，(1994) 135: 798-800）和能量内环境稳定（《细胞》(Cell)，(1995) 83: 803-812），而 PPAR 的α同工型（PPARα）介导脂肪酸氧化（《内分泌学与新陈代谢进展》(Trend. Endocrin. Metab.)，(1993) 4: 291-296），因此导致血浆中循环的游离脂肪酸减少（《现代生物学》(Current Biol.)，(1995) 5: 618-621）。已经发现PPARα激动剂可用于治疗肥胖（WO 97/36579）。最近有人公开，当分子既具有 PPARα激动活性也具有 PPARγ激动活性时，能加强血脂过少的作用，因此能用于治疗综合征 X（WO 97/25042）。已经发现了胰岛素致敏剂（PPARγ激动剂）与 HMG CoA 还原酶抑制剂之间的协同作用，这种协同作用可用来治疗动脉粥样硬化和黄瘤（EP 0753298）。

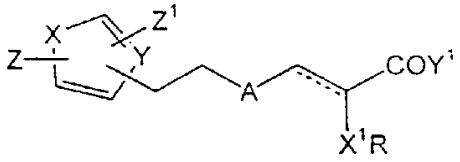
已知PPARγ在脂肪细胞分化中起重要作用(《细胞》(Cell)，(1996) 87: 377-389）。活化 PPAR 的配体足以引起包括细胞循环中止在内的完全终末分化（《细胞》(Cell)，(1994) 79: 1147-1156）。PPARγ在一些细胞中持续表达，用 PPARγ激动剂激活该核受体可刺激脂肪细胞前体的终末分化，并引起作为更多分化、更少嗜性状态特征的形态学和分子改变，（《分子细胞》(Molecular Cell)，(1998) 465-470；《癌发生》(Carcinogenesis)，(1998) 1949-53；《美国国家科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci.)，(1997) 94: 237-241），和抑制前列腺癌组织的癌表达（《癌症研究》(Cancer Research)，(1998) 58: 3344-3352）。这可用于治疗一些类型的癌症，其表达 PPARγ并可导致相当无毒的化疗。

勒帕茄碱抗性是其中靶细胞不能对勒帕茄碱信号起反应的疾病。

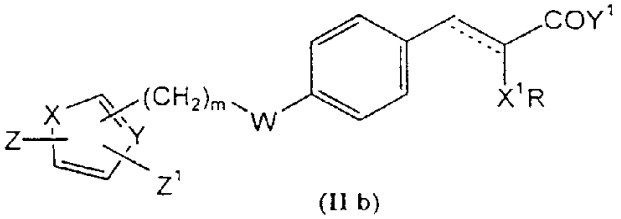
勒帕茄碱抗性可导致由于过量摄取食物和降低能量消耗而产生的肥胖，并可引起降低葡萄糖耐量、II 型糖尿病、心血管疾病和其它这类相关并发症。Kallen 等人(《美国国家科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci.)，(1996) 93: 5793-5796）报道，胰岛素致敏剂由于其 PPAR 激动剂作用可能降低血浆勒帕茄碱浓度。然而，最近有人公开，具有胰岛素致敏特性的化合物也具有勒帕茄碱致敏活性。它们通过改善靶细胞对勒帕茄碱的应答而降低循环血浆勒帕茄碱浓度（WO 98/02159）。

有人报道，β-芳基-α-羟基丙酸、其衍生物、及其类似物能用于治疗高血糖和血胆固醇过多。现有技术中描述的一些这类化合物如下:

i）US 5306726 和 WO 91/19702 公开了用作促血清脂质减少和促血糖减少剂的通式（IIa）和（IIb）的几个 3-芳基-2-羟基丙酸的衍生物:

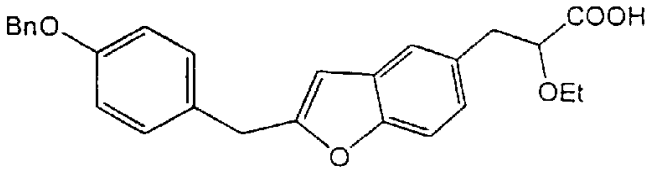


(II a)

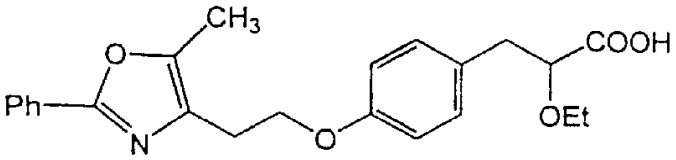


(II b)

这些化合物的实例如式（IIc）和（IId）所示:

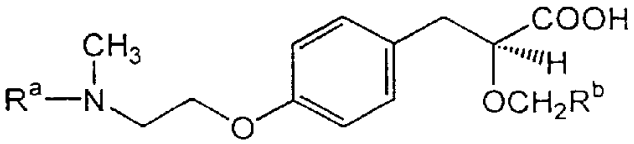


(II c)



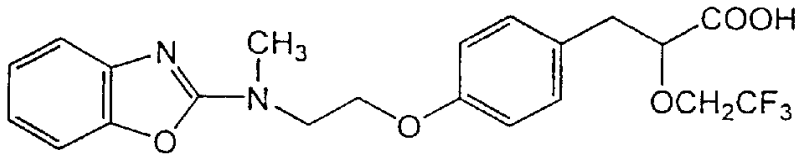
(II d)

ii）国际专利申请 WO 95/03038 和 WO 96/04260 公开了式（IIe）化合物:



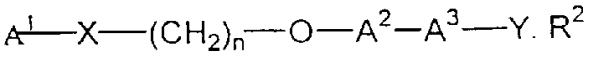
(II e)

其中 R^a 代表 2-苯并噁唑基或 2-吡啶基，且 R^b 代表 CF_3、CH_2OCH_3 或 CH_3。其典型实例是(S)-3-[4-[2-[N-(2-苯并噁唑基)-N-甲基氨基]乙氧基]苯基]-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸（IIf）：



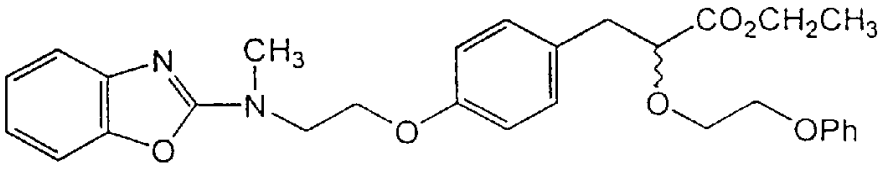
(II f)

iii）国际专利申请 WO 94/13650、WO 94/01420 和 WO 95/17394 公开了通式（IIg）的化合物：



(II g)

其中 A^1 代表芳香杂环，A^2 代表取代的苯环，且 A^3 代表式 $(CH_2)_m$-CH-(OR^1) 部分，其中 R^1 代表烷基，m 是 1－5 的整数；X 代表取代的或未取代的 N；且 Y 代表 C=O 或 C=S，R^2 代表 OR^3，其中 R^3 可以是氢、烷基、芳烷基、或芳基；且 n 代表 2－6 的整数。这些化合物的实例如式（IIh）所示：



(II h)

<u>发明简述</u>

为了开发出用于降低胆固醇和减轻体重、并且在治疗和/或预防有关脂质水平增加的疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、综合征-X、

葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性、导致 II 型糖尿病和其糖尿病并发症的胰岛素抗性中有良好效果、用于治疗其中胰岛素抗性是病理生理学机制的疾病、用于以更好的效力、效能和更低的毒性治疗和/或预防勒帕茄碱抗性及其并发症、高血压、动脉粥样硬化和冠状动脉疾病的新化合物，我们开发出了能有效治疗上述疾病的新化合物。我们开发出了具有通式（I）的化合物。

因此，本发明的主要目的是提供新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物、和含有它们的药物组合物，或它们的混合物。

本发明的另一目的是提供可具有抗 PPARα和/或 PPARγ的激动活性、和/或除了抗 PPARα和/或 PPARγ的激动活性之外还具有 HMG CoA 还原酶抑制活性的新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、其盐、其溶剂化物、和含有它们的药物组合物，或它们的混合物。

本发明的另一目的是提供具有增强活性、没有毒性作用或毒性作用降低的新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、其盐、其溶剂化物、和含有它们的药物组合物，或它们的混合物。

本发明的另一目的是提供制备上述式（I）新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐和可药用溶剂化物的方法。

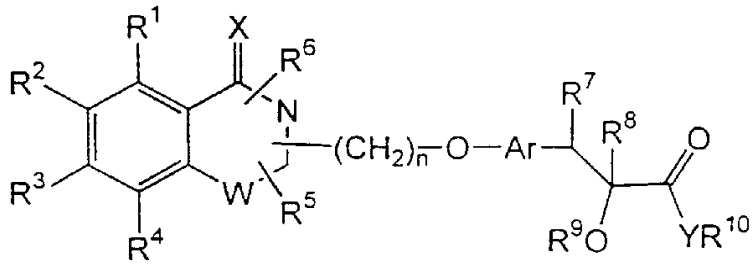
本发明的另一目的是提供含有通式（I）化合物、其衍生物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物或它们的混合物与适当载体、溶剂、稀释剂和其它制备药物组合物的其它常用介质的药物组合物。

本发明的另一目的是提供新中间体、它们的制备方法、和所述中间体在制备式（I）新的β-芳基-α-氧取代的烷基羧酸、其衍生物、类似物、互变异构形式、立体异构体、多晶型物、盐和可药用溶剂化物

中的应用。

发明详述

本发明α-氧取代的丙酸、其衍生物、和类似物具有通式（Ⅰ）所示结构:



(I)

其中 X 代表 O 或 S; R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷氨基的烷氨基、芳氨基、酰氨基、芳烷氨基、氨烷基、羟烷基、烷氧烷基、芳氧烷基、芳烷氧烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}; R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳氨基、芳烷氨基、氨基烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7

一起形成一个键；R^9 可以是氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 可以是氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；Y 代表氧或 NR^{12}，其中 R^{12} 代表氢、或未取代或取代的烷基、芳基、羟烷基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 和 R^{12} 可一起形成含有碳原子的取代或未取代的 5 元或 6 元环，所述环可未取代或被取代，并可含有一个或多个选自氧、硫或氮的杂原子；式 $-(CH_2)_n-O-$ 所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 所代表的适当基团可选自氢，卤素原子例如氟、氯、溴、或碘；羟基、氰基、硝基、甲酰基；取代或未取代的 (C_1-C_{12}) 烷基，尤其是直链或支链 (C_1-C_6) 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等；环 (C_3-C_6) 烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，所述环烷基可以被取代；环 (C_3-C_6) 烷氧基，例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等，所述环烷氧基可以被取代；芳基例如苯基或萘基，所述芳基可以被取代；芳烷基例如苄基或苯乙基、$C_6H_5CH_2CH_2CH_2$、萘甲基等，所述芳烷基可以被取代，取代的芳烷基有例如 $CH_3C_6H_4CH_2$、卤代-$C_6H_4CH_2$、$CH_3OC_6H_4CH_2$、$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 等；杂芳基例如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、苯并吡喃基、苯并呋喃基等，所述杂芳基可以被取代；杂环基例如吖丙啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等，所述杂环基可以被取代；芳烷氧基例如苄氧基、苯乙氧基、萘基甲氧基、苯基丙氧基等，所述芳烷氧基可以被取代；杂芳烷基例如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等，所述杂芳烷基可以被取代；芳烷基氨基例如 $C_6H_5CH_2NH$、$C_6H_5CH_2CH_2NH$、$C_6H_5CH_2NCH_3$ 等，所述芳烷基氨基可以被取代；烷氧基羰基例如甲氧基羰基或乙氧基羰基，所述烷氧基羰基可以被取代；芳氧基羰基例如未取代或取代的苯氧基羰基、

萘氧基羰基等；芳烷氧基羰基例如苄氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘基甲氧基羰基等，所述芳烷氧基羰基可以被取代；一烷基氨基例如 $NHCH_3$、NHC_2H_5、NHC_3H_7、NHC_6H_{13} 等，所述一烷基氨基可以被取代，二烷基氨基例如 $N(CH_3)_2$、$NCH_3(C_2H_5)$ 等，所述二烷基氨基可以被取代；烷氧基烷基例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基等，所述烷氧基烷基可以被取代；芳氧基烷基例如 $C_6H_5OCH_2$、$C_6H_5OCH_2CH_2$、萘氧基甲基等，所述芳氧基烷基可以被取代；芳烷氧基烷基例如 $C_6H_5CH_2OCH_2$、$C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 等，所述芳烷氧基烷基可以被取代；杂芳氧基和杂芳烷氧基，其中杂芳基和杂芳烷基部分如上所述并且可以被取代；芳氧基例如苯氧基、萘氧基，所述芳氧基可以被取代；芳基氨基例如 HNC_6H_5、$NCH_3(C_6H_5)$、$NHC_6H_4CH_3$、卤代-C_6H_4NH 等，所述芳基氨基可以被取代；可以被取代的氨基；可以被取代的氨基 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的羟基 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的 (C_1-C_6) 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基等；可以被取代的硫代 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的 (C_1-C_6) 烷硫基；酰基例如乙酰基、丙酰基或苯甲酰基，所述酰基可以被取代；酰基氨基例如 $NHCOCH_3$、$NHCOC_2H_5$、$NHCOC_3H_7$、$NHCOC_6H_5$，所述酰基氨基可以被取代；芳烷氧基羰基氨基例如 $NHCOOCH_2C_6H_5$、$NHCOOCH_2CH_2C_6H_5$、$N(CH_3)COOCH_2C_6H_5$、$N(C_2H_5)COOCH_2C_6H_5$、$NHCOOCH_2C_6H_4CH_3$、$NHCOOCH_2C_6H_4OCH_3$ 等，所述芳烷氧基羰基氨基可以被取代；芳氧基羰基氨基例如 $NHCOOC_6H_5$、$NCH_3COOC_6H_5$、$NC_2H_5COOC_6H_5$、$NHCOOC_6H_4CH_3$、$NHCOOC_6H_4OCH_3$ 等，所述芳氧基羰基氨基可以被取代；烷氧基羰基氨基例如 $NHCOOC_2H_5$、$NHCOOCH_3$ 等，所述烷氧基羰基氨基可以被取代；羧酸或其衍生物例如酰胺如 $CONH_2$、CONHMe、$CONMe_2$、CONHEt、$COEt_2$、CONHPh 等，所述羧酸衍生物可以被取代；酰氧基例如 OCOMe、OCOEt、OCOPh 等，所述酰氧基可以被取代；或者磺酸或其衍生物例如 SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、SO_2NHCF_3 等，所述磺酸衍生物可以被取代。

当 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和 R^6 所代表的基团被取代时，取代基可选自卤素、羟基、硝基、或者选自下述基团的未取代或取代的基团：烷

基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、芳基氨基、氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物。取代基的定义同上。

R^1-R^6 上的取代基优选为卤素原子例如氟、氯、或溴，羟基；或者未取代或取代的卤代烷基，其中烷基选自基团例如甲基、乙基、异丙基、正丙基、或正丁基；环烷基例如环丙基；芳基例如苯基；芳烷基例如苄基；(C_1-C_3)烷氧基；苄氧基、酰基或酰氧基。

适当的 R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 基团可选自氢、羟基、甲酰基；取代或未取代的(C_1-C_{12})烷基，尤其是直链或支链(C_1-C_6)烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等；环(C_3-C_6)烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，所述环烷基可以被取代；环(C_3-C_6)烷氧基，例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等，所述环烷氧基可以被取代；芳基例如苯基或萘基，所述芳基可以被取代；芳烷基例如苄基或苯乙基、$C_6H_5CH_2CH_2CH_2$、萘基甲基等，所述芳烷基可以被取代，取代的芳烷基有例如 $CH_3C_6H_4CH_2$、卤代$-C_6H_4CH_2$、$CH_3OC_6H_4CH_2$、$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$ 等；杂芳基例如吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、苯并吡喃基、苯并呋喃基等，所述杂芳基可以被取代；杂环基例如吖丙啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等，所述杂环基可以被取代；芳烷氧基例如苄氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、苯丙氧基等，所述芳烷氧基可以被取代；杂芳烷基例如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等，所述杂芳烷基可以被取代；芳烷基氨基例如 $C_6H_5CH_2NH$、$C_6H_5CH_2CH_2NH$、$C_6H_5CH_2NCH_3$ 等，所述芳烷基氨基可以被取代；烷氧基羰基例如甲氧基羰基或乙氧基羰基，所述烷氧基羰基可以被取代；芳氧基羰基例如未取代或取代的苯氧基羰基、萘氧基羰基等；芳烷氧基羰基例如苄氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘基甲氧基羰基等，所述芳烷氧基羰基可以被取代；一烷基氨基例如 $NHCH_3$、NHC_2H_5、

NHC_3H_7、NHC_6H_{13} 等，所述一烷基氨基可以被取代，二烷基氨基例如 $N(CH_3)_2$、$NCH_3(C_2H_5)$ 等，所述二烷基氨基可以被取代；烷氧基烷基例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基等，所述烷氧基烷基可以被取代；芳氧基烷基例如 $C_6H_5OCH_2$、$C_6H_5OCH_2CH_2$、萘氧基甲基等，所述芳氧基烷基可以被取代；芳烷氧基烷基例如 $C_6H_5CH_2OCH_2$、$C_6H_5CH_2OCH_2CH_2$ 等，所述芳烷氧基烷基可以被取代；杂芳基氧基和杂芳烷氧基，其中杂芳基和杂芳烷基部分如上所述并且可以被取代；芳氧基例如苯氧基、萘氧基，所述芳氧基可以被取代；芳基氨基例如 HNC_6H_5、$NCH_3(C_6H_5)$、$NHC_6H_4CH_3$、卤代-C_6H_4NH 等，所述芳基氨基可以被取代；可以被取代的氨基；可以被取代的氨基 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的羟基 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的 (C_1-C_6) 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基等；可以被取代的硫代 (C_1-C_6) 烷基；可以被取代的 (C_1-C_6) 烷硫基；酰基例如乙酰基、丙酰基或苯甲酰基，所述酰基可以被取代；酰基氨基例如 $NHCOCH_3$、$NHCOC_2H_5$、$NHCOC_3H_7$、$NHCOC_6H_5$，所述酰基氨基可以被取代；羧酸衍生物例如酰胺如 $CONH_2$、CONHMe、$CONMe_2$、CONHEt、$CONEt_2$、CONHPh 等，所述羧酸衍生物可以被取代；酰氧基例如 OCOMe、OCOEt、OCOPh 等，所述酰氧基可以未被取代或被取代；或者磺酸衍生物例如 SO_2NH_2、SO_2NHMe、SO_2NMe_2、SO_2NHCF_3 等，所述磺酸衍生物可以被取代。

当 R^{11} 和连在氮原子上的 R^5 与 R^6 被取代时，优选的取代基可选自卤素例如氟、氯、羟基、酰基、酰氧基、或氨基。

当 R^{11} 和 R^5 及 R^6 连在氮原子上时，R^1 - R^4 的定义同上。

Ar 所代表的基团包括选自下述基团的取代或未取代的基团：二价亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、茚基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基、吡唑基等。Ar 上的取代基包括直链或支链、未取代或取代的卤代 (C_1-C_6) 烷基，或未取代或取代的卤代 (C_1-C_3) 烷氧基、卤素、酰基、氨基、酰基氨基、硫、羧酸和磺酸及它们的衍生物。这些取代基的定义同 R^1 - R^4 的取代基。

Ar 更优选代表取代或未取代的二价亚苯基、亚萘基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、喹啉基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、苯并噻唑基或苯并噁唑基。

Ar 更优选代表未取代或被甲基、卤代甲基、甲氧基或卤代甲氧基取代的二价亚苯基或亚萘基。

合适的 R^7 包括氢、低级烷基例如甲基、乙基或丙基；羟基、(C_1-C_3)烷氧基；卤素原子例如氟、氯、溴、或碘；芳烷基例如苄基或苯乙基，所述芳烷基可以未取代或者被卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、乙酰基、乙酰氧基取代，优选被羟基、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基取代，或者 R^7 与 R^8 一起代表一个键。

合适的 R^8 可以是氢、低级烷基例如甲基、乙基或丙基；羟基、(C_1-C_3)烷氧基；卤素原子例如氟、氯、溴、或碘；酰基例如直链或支链(C_2-C_{10})酰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基等；芳烷基例如苄基或苯乙基，所述芳烷基可以未取代或者被卤素、羟基、(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3)烷氧基、苄氧基、乙酰基、乙酰氧基取代，优选被羟基、卤素、(C_1-C_3)烷基或(C_1-C_3)烷氧基取代，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键。

R^7 和 R^8 优选代表氢原子，或者 R^7 和 R^8 优选一起代表一个键。

合适的 R^9 可选自氢，直链或支链(C_1-C_{16})烷基、优选(C_1-C_{12})烷基例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、辛基等，所述烷基可以被取代；(C_3-C_7)环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，所述环烷基可以被取代；芳基例如苯基、萘基，所述芳基可以被取代；杂芳基例如吡啶基、噻吩基、呋喃基等，所述杂芳基可以被取代；杂芳烷基例如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等，所述杂芳烷基可以被取代；芳烷基，其中芳基部分的定义同上，烷基部分可含有 1－6 个碳原子，例如苄基、苯乙基等，所述芳烷基可以被取代；杂环基例如吖丙啶基、吡咯烷基、哌啶基等，所述杂环基可以被取代；(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基，例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基丙基等，所述烷氧基烷基可以被取

代；芳氧基烷基例如 $C_6H_5OCH_2$、$C_6H_5OCH_2CH_2$、萘氧基甲基、萘氧基乙基等，所述芳氧基烷基可以被取代；直链或支链(C_2-C_{16})酰基例如乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、苯甲酰基、辛酰基、癸酰基等，所述酰基可以被取代；(C_1-C_6)烷氧基羰基，其中烷基可以被取代；芳氧基羰基例如苯氧基羰基、萘氧基羰基，其中芳基可以被取代；(C_1-C_6)烷基氨基羰基，其中烷基基团可以被取代；和芳基氨基羰基例如 PhNHCO、萘基氨基羰基，其中芳基部分可以被取代。取代基可以选自卤素、羟基、甲酰基或硝基，或者选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰氨基、芳基氨基、氨基烷基、芳氧基、烷氧羰基、烷基氨基、烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸或其衍生物、或者磺酸或其衍生物。这些基团的定义同上。

合适的 R^{10} 可选自氢，取代或未取代的直链或支链(C_1-C_{16})烷基，优选(C_1-C_{12})烷基例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、戊基、己基、辛基等；(C_3-C_7)环烷基例如环丙基、环戊基、环己基等，所述环烷基可以被取代；芳基例如苯基、萘基，所述芳基可以被取代；杂芳基例如吡啶基、噻吩基、呋喃基等，所述杂芳基可以被取代；杂芳烷基例如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑乙基等，所述杂芳烷基可以被取代；芳烷基例如苄基和苯乙基，所述芳烷基可以被取代；杂环基例如吖丙啶基、吡咯烷基、哌啶基等，所述杂环基可以被取代。R^{10} 上的取代基可选自与 R^1 - R^4 上的取代基相同的基团，并且其定义同上。

合适的 R^{12} 基团可选自氢，取代或未取代的直链或支链(C_1-C_{16})烷基，优选(C_1-C_{12})烷基；可被取代的羟基(C_1-C_6)烷基；芳基例如苯基、萘基等，所述芳基可以被取代；芳烷基例如苄基和苯乙基等，所述芳烷基可以被取代；杂环基例如吖丙啶基、吡咯烷基、哌啶基等，所述杂环基可以被取代；杂芳基例如吡啶基、噻吩基、呋喃基等，所述杂芳基可以被取代；和杂芳烷基例如呋喃甲基、吡啶甲基、噁唑甲基、噁唑

乙基等，所述杂芳烷基可以被取代。

R^{10} 和 R^{12} 形成的环状结构可以是含有碳原子的取代或未取代的 5 元或 6 元环状结构，其中所述环状结构可未取代或被取代，并可含有 1 个或 2 个选自氧、氮和硫的杂原子。

R^{10} 和 R^{12} 一起形成的适当环状结构可选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、噁唑啉基、二氮杂环戊烷基等。

R^{10} 和 R^{12} 形成的环状结构上的适当取代基可选自卤素、羟基、烷基、氧代、芳烷基等。

适当的 n 是 1－4 的整数，n 优选代表 1 或 2。

作为本发明一部分的可药用盐包括羧酸部分的盐，例如碱金属盐如锂盐、钠盐、和钾盐；碱土金属盐例如钙盐和镁盐；有机碱的盐例如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱、氨基三丁醇等的盐；铵盐或取代的铵盐，和铝盐。盐可包括适当的酸加成盐，例如硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、棕榈酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、羟基萘甲酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等。可药用溶剂化物可以是水合物，或包含其它结晶的溶剂如醇。

特别有用的本发明化合物包括：

2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯；

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯；

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐；

[2R, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;
[2S, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧

基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲

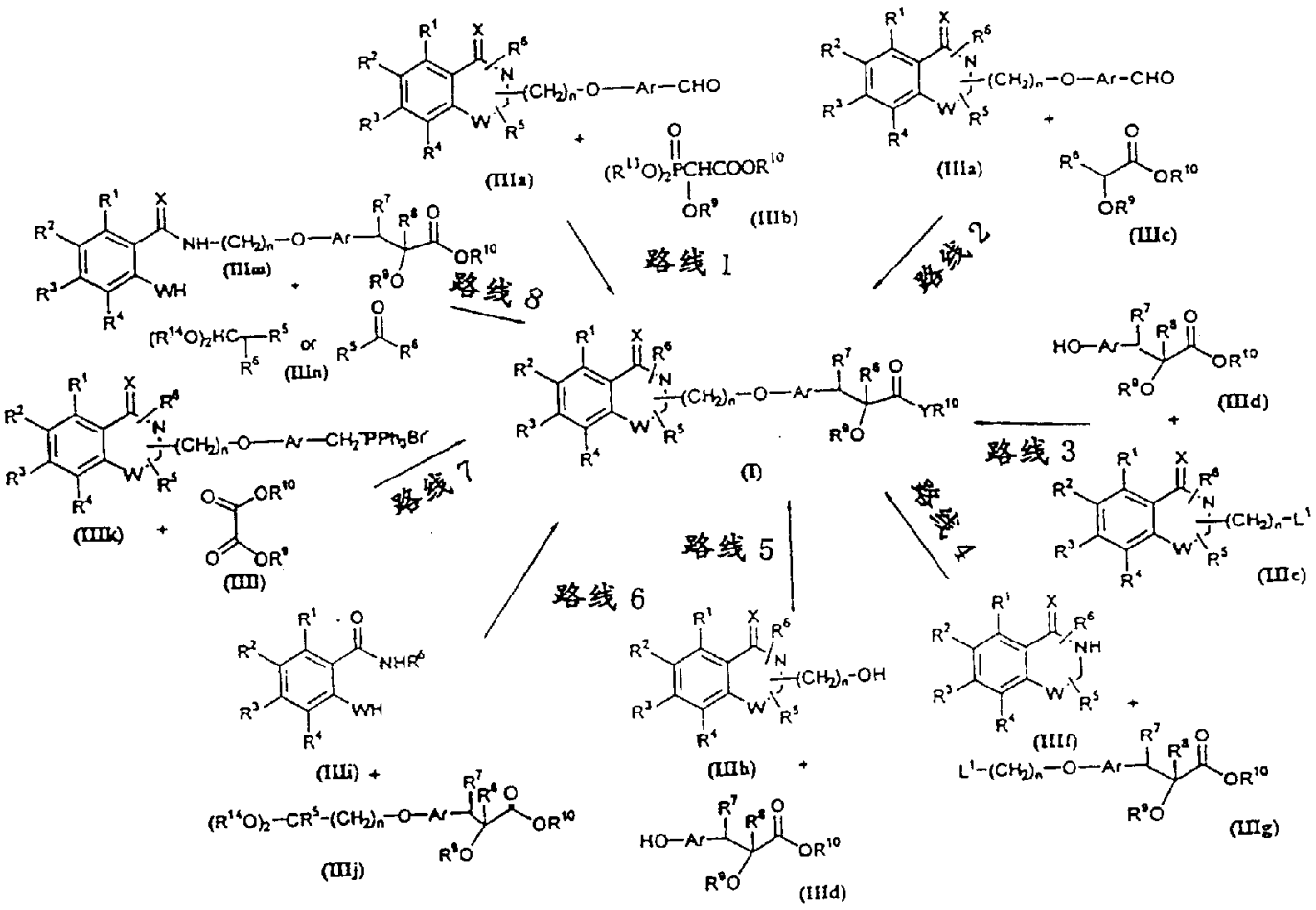
氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;

(-)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯;
(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯;
(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;
(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-

3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸及其盐;

依据本发明的技术特征，其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、Y 代表氧原子、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、X、W、R^9、R^{10}、n 和 Ar 的定义同上的式（I）化合物可通过下述反应方案 I 中所示的任一路线制得:



反应方案-I

路线（1）：其中所有其它符号的定义同上的通式（IIIa）化合物与其中 R^9、R^{10} 除了不是氢原子之外定义同上、且 R^{13} 代表 (C_1-C_6) 烷基的式（IIIb）化合物生成上述通式（I）化合物的反应可在碱存在下进行，所述碱有例如碱金属氢化物例如 NaH、KH 或有机锂化合物例如 CH_3Li、BuLi 等，或醇化物例如 NaOMe、NaOEt、BuO^-K^+或它们的混合物。该反应可在溶剂存在下进行，所述溶剂有例如 THF、二氧杂环己烷、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物。HMPA 可用作共溶剂。反应温度可以为-

78℃ - 50℃，优选为-10℃ - 30℃。通式（IIIb）化合物可通过 Arbuzov 反应制得。

其中 W 代表氮原子、且连接基团-$(CH_2)_n$是通过碳原子挂接的式（IIIa）中间体及其制备方法公开在同样未结案的、申请号为 08/982911 的申请中。

或者，式（I）化合物可通过在类似上述反应条件下、将其中所有符号的定义同上的式（IIIa）化合物与 Wittig 试剂例如 $Hal^-Ph_3P^+CH-(OR^9)CO_2R^{10}$反应而制得。

路线（2）：其中所有其它符号的定义同上的通式（IIIa）化合物与其中 R^8 代表氢原子并且所有其它符号的定义同上的式（IIIc）化合物生成上述式（I）化合物的反应可在碱存在下进行。碱的性质并不关键。可以使用在醇醛缩合反应中常用的所有碱，可使用碱例如金属氢化物如 NaH 或 KH；金属醇化物例如 NaOMe、K^+BuO^-、或 NaOEt；金属氨化物例如 $LiNH_2$、或 $LiN(iPr)_2$。可使用非质子传递溶剂例如 THF、乙醚、或二氧杂环己烷。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行，并且反应在无水条件下效率更高。可采用-80℃ - 35℃的反应温度。可在常规脱水条件下将起初生成的β-羟基产物脱水，例如在溶剂如苯或甲苯中用 PTSA 处理。溶剂和脱水剂的性质并不关键。可采用的温度为 20℃ - 所用溶剂的回流温度，优选在溶剂的回流温度下、通过用迪安-斯达克分水器将水不断除去来进行该反应。

路线（3）：其中所有符号的定义同上并且 L^1 代表离去基团例如卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等的式（IIIe）化合物与其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键并且所有其它符号的定义同上的式（IIId）化合物生成上述式（I）化合物的反应可在非质子传递溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱例如 K_2CO_3、Na_2CO_3、NaH 或它们的混合物存在下来影响该反应。当使用 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 作为碱时，丙酮可用作溶剂。反应温度可以为 0

℃－120℃，优选为 30℃－100℃。反应时间可以为 1－24 小时，优选为 2－12 小时。式（IIId）化合物可依据已知方法，通过羟基保护的芳醛例如苄氧基芳醛与式（IIIb）的 Wittig Homer 反应、然后进行脱保护而制得。

路线（4）：其中所有符号的定义同上的式（IIIf）化合物与其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、所有其它符号的定义同上、并且 L^1 代表离去基团例如卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等、优选代表卤素原子的式（IIIg）化合物生成其中连接基团－$(CH_2)_n$－O－是连接于氮原子的上述式（I）化合物的反应可在溶剂例如 DMSO、DMF、DME、THF、二氧杂环己烷、乙醚等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱存在下来影响该反应，所述碱有例如强碱如氢氧化钠或氢氧化钾，碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾；碱金属氢化物例如氢化钠或氢化钾；有机金属碱例如正丁基锂，碱金属氨化物例如氨基钠，或它们的混合物。按式（IIIf）化合物的量计，碱的用量可以为 1－5 当量，优选为 1－3 当量。可加入相转移催化剂例如卤化四烷基铵或氢氧化四烷基铵。反应温度可以为 0℃－150℃，优选为 15℃－100℃。反应时间可以为 0.25－48 小时，优选为 0.25－12 小时。

路线（5）：其中所有符号的定义同上的式（IIIh）化合物与其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键并且所有其它符号的定义同上的通式（IIId）化合物生成上述式（I）化合物的反应可用适当偶合剂例如二环己基脲、三芳基膦/重氮二羧酸二烷基酯例如 PPh_3/DEAD 等存在下进行。该反应可在溶剂例如 THF、DME、CH_2Cl_2、$CHCl_3$、甲苯、乙腈、四氯化碳等存在下进行。可通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持惰性气氛。可在 DMAP、HOBT 存在下来影响反应，并且它们的用量可以为 0.05－2 当量，优选为 0.25－1 当量。反应温度可以为 0℃－100℃，优选为 20℃－80℃。反应时间可以为 0.5－24 小时，优选为 6－12 小时。

路线（6）：其中所有符号定义同上的通式（IIIi）化合物与其中 R^{14} 代表低级烷基、R^7 和 R^8 一起代表一个键、并且所有其它符号定义同

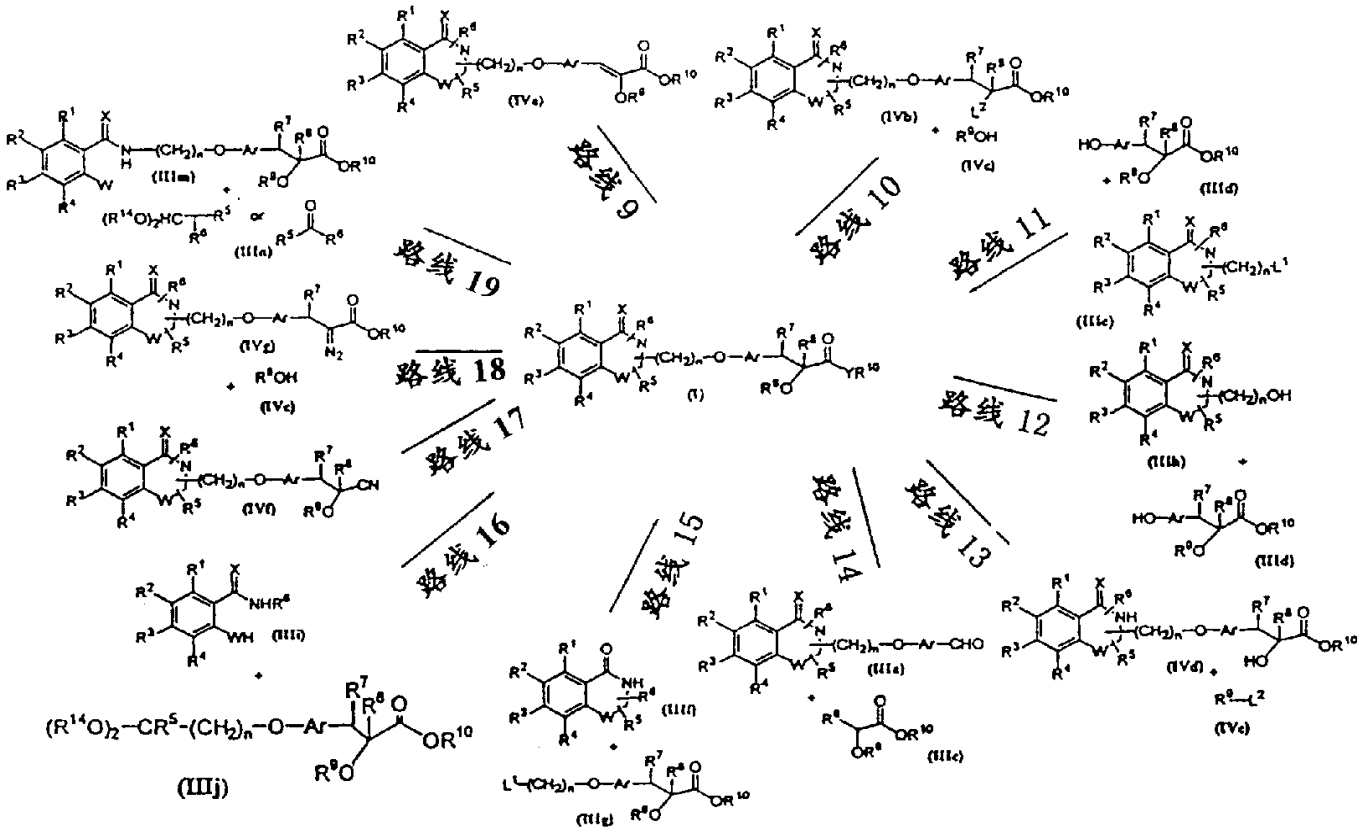
上的式（IIIj）化合物生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过碳原子挂接的式（I）化合物的反应可不使用溶剂进行，或者在溶剂例如 THF、$CHCl_3$、苯、甲苯、己烷、二氧杂环己烷等或它们的混合物存在下进行。反应温度可以为 0℃－250℃，优选为 10℃－150℃。该反应可在酸或碱存在下进行。对酸或碱的选择并不关键。所用酸的实例包括 H_2SO_4、HCl、pTsOH、PPE（多膦酸乙酯）等。所用碱的实例包括吡咯烷、二甲基吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、哌啶等。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应时间可以为 0.25－24 小时，优选为 1－12 小时。

路线（7）：其中所有符号定义同上的式（IIIk）化合物与其中 R^9 和 R^{10} 相同、并且除了不是氢原子以外定义同上的式（IIIl）化合物生成其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键的式（I）化合物的反应可在碱存在下不使用溶剂来进行，所述碱有例如碱金属氢化物如 NaH 或 KH，或有机锂如 CH_3Li、BuLi 等，或醇化物如 NaOMe、NaOEt、K^+BuO^-等，或它们的混合物。该反应可在非质子传递溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物。可使用 HMPA 作为助溶剂。反应温度可以为-78℃－100℃，优选为-10℃－50℃。

路线（8）：其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键并且所有其它符号定义同上的通式（IIIm）化合物与其中 R^{14} 代表低级烷基并且所有符号定义同上的通式（IIIn）化合物生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过氮原子挂接、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物的反应可不使用溶剂进行，或者在溶剂例如二甲苯、甲苯、THF、二氧杂环己烷、乙酸、DMF、DMSO 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应温度可以为 50℃－200℃，优选为 60℃－180℃。可在碱或酸存在下或不存在下来影响反应。碱或酸的性质并不关键。所用碱的实例包括有机碱例如吡啶、二甲基砒啶、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属碳酸盐例如碳酸钾和碳酸钠。酸的实例包括有机酸例如 AcOH、C_2H_5COOH、丁酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、苯磺酸等，无机酸例如 HCl、HBr 等。反应时间可以为 0.25

－48 小时，优选为 0.50－18 小时。

在本发明另一实施方案中，其中所有符号定义同上，R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基、或酰基；并且 Y 代表氧原子的通式（I）化合物可通过下面反应方案 II 中所示的一种或多种方法制得：



反应方案 II

路线（9）：将代表如反应方案 I 所述制得的、其中 R^7 和 R^8 一起代表一个键、Y 代表氧原子并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物的式（IVa）化合物还原，以生成其中 R^7 和 R^8 分别代表氢原子、并且所有其它符号定义同上的通式（I）化合物的反应可在氢气和催化剂例如 Pd/C、Rh/C、Pt/C 等存在下进行。可使用催化剂的混合物。该反应也可在溶剂例如二氧杂环己烷、乙酸、乙酸乙酯等存在下进行。可采用大气压－80 psi 之间的压力。催化剂优选为 5－10% Pd/C，并且

催化剂用量可以为 50－300%（重量比）。还可通过采用金属溶剂还原来进行该反应，例如使用乙醇中的镁或乙醇中的汞齐，所述醇优选为甲醇。氢化反应可在含有手性配体的金属催化剂存在下进行，以获得旋光活性形式的通式(I)的化合物。金属催化剂可含有铑、钌、铱等。手性配体优选为手性膦，例如 2,3-二(二苯基膦基)丁烷、1,2-二(二苯基膦基)乙烷、1,2-二(2-甲氧基苯基膦基)乙烷、2,3-异亚丙基-2,3-二羟基-1,4-二(二苯基膦基)丁烷、2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘等。可使用所有能给出所需光学纯度的式（I）产物的适当手性催化剂（参见：手性合成原理，Tet. Org. Chem. Series Vol 14, pp311-316, Ed. Baldwin J. E.）。

路线（10）：其中 R^{10} 除了不是氢原子之外定义同上、并且所有其它符号定义同上的式（IVb）化合物与其中 R^9 除了不是氢原子之外定义同上的通式（IVc）的化合物生成式（I）化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱例如 KOH、NaOH、NaOMe、NaOEt、K^+BuO^-或 NaH 或它们的混合物存在下来影响该反应。可使用相转移催化剂例如卤化四烷基铵或氢氧化四烷基铵。反应温度可以为 20℃－120℃，优选为 30℃－100℃。反应时间可以为 1－12 小时，优选为 2－6 小时。其中连接基团$-(CH_2)_n-O-$是通过碳原子挂接的通式（IVb）化合物及其制备已经公开在同样未结案的、申请号为 08/982911 的美国申请中。

路线（11）：上述式（IIIe）化合物与其中所有符号定义同上的式（IIId）化合物生成式（I）化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱例如碳酸钾、碳酸钠或氢化钠或它们的混合物存在下来影响该反应。当使用碳酸钾或碳酸钠作为碱时，可使用丙酮作为溶剂。反应温度可以为 20℃－120℃，优选为 30℃－80℃。反应时间可以为 1－24 小时，优选为 2－12 小时。式（IIId）化合物可通过保护的羟基芳醛与式（IIIb）化合物

之间的 Wittig Homer 反应、然后将双键还原并脱保护来制得。或者，式（IIId）化合物可依据 WO 94/01420 中公开的方法来制得。

路线（12）：上述通式（IIIh）化合物与其中所有符号定义同上的通式（IIId）化合物生成其中所有符号定义同上的式（I）化合物的反应可用偶合剂例如二环己基脲、三芳基膦/重氮二羧酸二烷基酯例如 PPh_3/DEAD 等存在下进行。该反应可在溶剂例如 THF、DME、CH_2Cl_2、$CHCl_3$、甲苯、乙腈、四氯化碳等存在下进行。可通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持惰性气氛。可在 DMAP、HOBT 存在下来影响反应，并且它们的用量可以为 0.05－2 当量，优选为 0.25－1 当量。反应温度可以为 0℃－100℃，优选为 20℃－80℃。反应时间可以为 0.5－24 小时，优选为 6－12 小时。

路线（13）：其中所有其它符号定义同上的式（IVd）化合物与其中 R^9 除了不是氢原子以外定义同上、并且 L^2 是离去基团例如卤素原子的式（IVe）化合物生成式（I）化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱例如 KOH、NaOH、NaOMe、K^+BuO^-、NaH 等存在下来影响该反应。可使用相转移催化剂例如卤化四烷基铵或氢氧化四烷基铵。反应温度可以为 20℃－150℃，优选为 30℃－100℃。反应时间可以为 1－24 小时，优选为 2－6 小时。

式（IVd）代表其中 R^9 是氢原子、Y 是氧原子、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物。

通过在水存在下与甲酰胺反应，通式（IVd）化合物也可由在同样未结案的、申请号为 08/982911 的美国申请中所述的、其中 L^2 是卤素原子的式（IVb）化合物制得。或者，通式（IVd）化合物可通过将（IVa）与碱水溶液加热至 20℃－100℃，然后将该水解酸再酯化来制得。

路线（14）：上述通式（IIIa）化合物与其中 R^8 是氢、并且所有其它符号定义同上的式（IIIc）化合物生成式（I）化合物的反应可在常规条件下进行。碱并不关键。可使用醇醛缩合反应中的任何常用碱，金属氢化物例如 NaH、或 KH，金属醇化物例如 NaOMe、KOtBu、或 NaOEt；

金属氨化物例如 $LiNH_2$、或 $LiN(iPr)_2$。可使用非质子传递溶剂例如 THF。可在惰性气氛下例如氩气氛下进行反应，并且在无水条件下反应最有效。温度范围为-80℃-25℃。可用常规方法将该β-羟基醛产物脱羟基，采用离子交换技术是适宜的，例如在酸如三氟乙酸存在下用三烷基硅烷处理。可使用溶剂例如 CH_2Cl_2。反应在 25℃进行是有利的。如果反应很慢的话，可采用较高温度。

路线（15）：其中所有符号定义同上的通式（IIIf）化合物与其中所有符号定义同上、并且 L^1 是离去基团例如卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等、优选为卤素原子的通式（IIIg）化合物生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过氮原子挂接的通式（I）化合物的反应可在溶剂例如 DMSO、DMF、DME、THF、二氧杂环己烷、乙醚等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。可在碱存在下来影响该反应，所述碱有例如强碱如氢氧化钠或氢氧化钾；碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾；碱金属氢化物例如氢化钠或氢化钾；有机金属碱例如正丁基锂；碱金属氨化物例如氨基钠，或它们的混合物。按式（IIIf）化合物的量计，碱的用量可以为 1－5 当量，优选为 1－3 当量。反应温度可以为 0℃－150℃，优选为 15℃－100℃。反应时间可以为 0.25－24 小时，优选为 0.25－6 小时。

路线（16）：其中所有符号定义同上的通式（IIIi）化合物与其中 R^{14} 代表低级烷基、并且所有其它符号定义同上的式（IIIj）化合物生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过碳原子挂接、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物的反应可不使用溶剂进行，或者在溶剂例如 THF、$CHCl_3$、苯、甲苯、己烷、二氧杂环己烷等或它们的混合物存在下进行。反应温度可以为 0℃－250℃，优选为 10℃－150℃。该反应可在酸或碱存在下进行。对酸或碱的选择并不关键。所用酸的实例包括 H_2SO_4、HCl、pTsOH、PPE（多膦酸乙酯）等。所用碱的实例包括吡咯烷、哌啶等。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应时间可以为 0.25－24 小时，优选为 1－12

小时。

其中所有符号定义同上的通式（IIIj）化合物可通过下述方法制得，所述方法包括将通式（IVh）化合物

$(R^{14}O)_2CR^5-(CH)_n-L^1$ （IVh）

其中 R^{14} 是低级烷基，并且所有其它符号的定义同上，

与其中 R^7、R^8、R^9、R^{10} 和 Ar 的定义同上的通式（IIId）化合物反应。

式（IVh）化合物与式（IIId）化合物生成式（IIIj）化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。反应可在利用惰性气体如 N_2，Ar 或 He 维持的惰性气氛下进行。可在碱例如碳酸钾、碳酸钠或氢化钠或他们的混合物的存在下来影响该反应。反应温度可以为 20℃－120℃，优选为 30℃－80℃。反应时间可以为 1－12 小时，优选为 2－6 小时。

路线（17）：将其中所有符号定义同上的式（IVf）化合物转化成式（I）化合物的反应既可在碱也可在酸存在下进行，并且对碱或酸的选择并不关键。可使用通常用于将腈水解成酸的所有碱；可使用在含水溶剂中的金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾，或常用于将腈水解成酯的所有酸，例如在过量醇如甲醇、乙醇、丙醇等中的无水 HCl。反应温度可以为 0℃－所用溶剂的回流温度，优选为 25℃－所用溶剂的回流温度。反应时间可以为 0.25 小时－48 小时。

路线（18）：其中 R^{10} 除了不是氢原子之外定义同上、并且所有其它符号定义同上的式（IVg）化合物与其中 R^9 除了不是氢原子之外定义同上的式（IVc）化合物生成式（I）化合物的反应（通过钯卡宾体介导的插入反应）可在钯(II)盐例如乙酸钯(II)存在下进行。可在溶剂例如苯、甲苯、二氧杂环己烷、乙醚、THF 等或它们的混合物存在下，或者当可行时在作为溶剂的 R^9OH 存在下，在能提供形成所需产物的适当速度的任意温度下进行该反应。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应时间可以为 0.5－24 小时，优选为 0.5－6 小时。

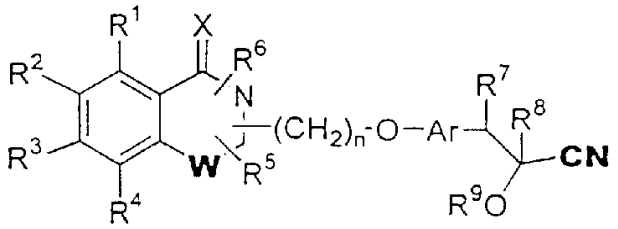
路线（19）：其中 R^7 和 R^8 的定义同上、并且所有其它符号定义同

上的通式（IIIm）化合物与其中 R 代表低级烷基、并且所有其它符号定义同上的通式（IIIn）化合物生成其中连接基团-$(CH_2)_n$-O-是通过氮原子挂接、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物的反应可不使用溶剂进行，或者在溶剂例如二甲苯、甲苯、THF、二氧杂环己烷、乙酸、DMF、DMSO 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应温度可以为 50℃－200℃，优选为 60℃－180℃。可在碱或酸存在下或不存在下来影响反应。碱或酸的性质并不关键。所用碱的实例包括有机碱例如吡啶、二甲基砒啶、三乙胺、二异丙基乙胺等，金属碳酸盐例如碳酸钾和碳酸钠。酸的实例包括有机酸例如 AcOH、C_2H_5COOH、丁酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、苯磺酸等，无机酸例如 HCl、HBr 等。反应时间可以为 0.25－48 小时，优选为 0.50－18 小时。

使用常规方法，通过将其中 R^{10} 除了不是氢原子以外定义同上的式（I）化合物水解，可制得其中 R^{10} 代表氢原子的通式（I）化合物。水解可在碱例如碳酸钠和适当溶剂例如甲醇、乙醇等或它们的混合物存在下进行。该反应可在 20－40℃、优选 25－30℃温度下进行。反应时间可以为 2－12 小时，优选为 4－8 小时。

通过与其中 R^{10} 和 R^{12} 定义同上的式 $NHR^{10}R^{12}$ 的适当胺反应，可将其中 Y 代表氧并且 R^{10} 代表氢或低级烷基的通式（I）化合物转化成其中 Y 代表 NR^{12} 的式（I）化合物。适应地，其中 YR^{10} 代表 OH 的式（I）化合物通过与适当反应物例如草酰氯、亚硫酰氯等反应可转化成酰卤，优选地其中 YR^{10}=Cl，然后再用其中 R^{10} 和 R^{12} 定义同上的式 $NHR^{10}R^{12}$ 适当胺处理。或者，通过与酰卤例如乙酰氯、乙酰溴、新戊酰氯、二氯苯甲酰氯等反应，可由其中 YR^{10} 代表 OH、并且所有其它符号定义同上的式（I）化合物制得混合酸酐。该反应可在适当碱例如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等存在下进行。可使用溶剂例如卤代烃如 $CHCl_3$、或 CH_2Cl_2；烃例如苯、甲苯、二甲苯等。反应温度可以为-40℃－40℃，优选为 0℃－20℃。由此制得的酰卤或混合酸酐可进一步用其中 R^{10} 和 R^{12} 定义同上的式 $NHR^{10}R^{12}$ 适当胺处理。

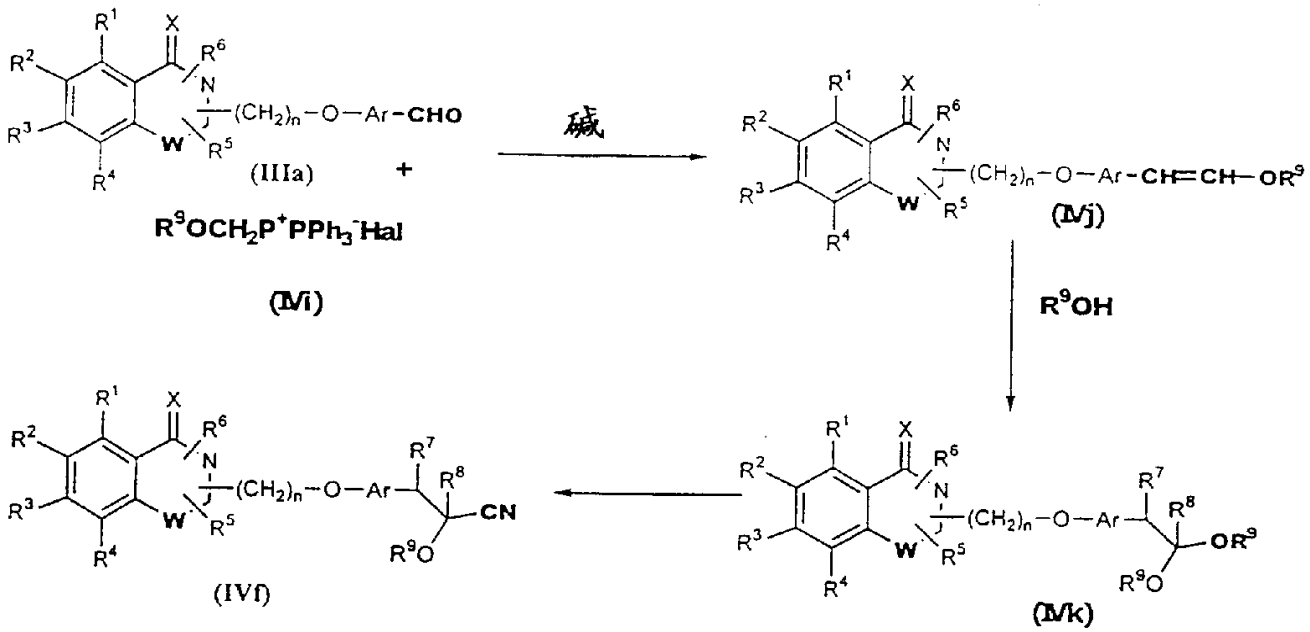
在本发明另一实施方案中，本发明提供了式（IVf）新中间体、其制备方法、及其在制备β-芳基-α-取代的羟基链烷酸中的应用（反应方案III）：



(IVf)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基；或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 可以是氢或

选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基团可通过氮原子或碳原子桂接。



反应方案 III

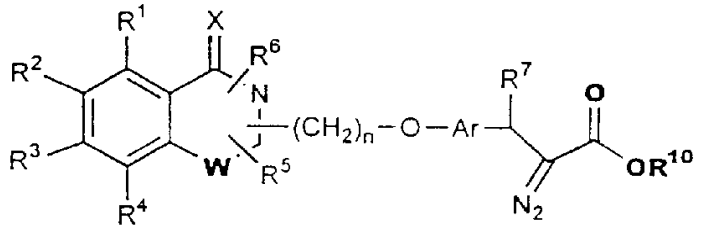
其中所有符号定义同上的式（IIIa）化合物与其中 R^9 除了不是氢之外定义同上、并且 Hal 代表卤素原子例如 Cl、Br、或 I 的式（IVi）化合物的反应可在常规条件下、在碱存在下进行。碱并不是决定性的。可使用常用于 Wittig 反应的所有碱，例如金属氢化物如 NaH 或 KH；金属醇化物例如 NaOMe 或 K^+BuO^-或 NaOEt；或金属氨化物例如 $LiNH_2$、或 $LiN(iPr)_2$。可使用非质子传递溶剂例如 THF、DMSO、二氧杂环己烷、DME 等。也可使用溶剂的混合物。HMPA 可用作助溶剂。可采用惰性气氛例如氩气，并且在无水条件下反应更有效。反应温度可以为-80℃－100℃。

在无水条件下、在无水强酸例如对甲苯磺酸存在下、通过用醇处理，可将其中所有符号定义同上的式（IVj）化合物转化成其中 R^7 和 R^8

代表氢原子、并且所有其它符号定义同上的式（IVk）化合物。

用三烷基硅烷基氰化物处理上述式（IVk）化合物可生成其中 R^7 和 R^8 代表氢原子并且所有其它符号定义同上的式（IVf）化合物。

在本发明另一实施方案中，本发明提供了式（IVg）新中间体、其制备方法、及其在制备β-芳基-α-取代的羟基链烷酸中的应用：

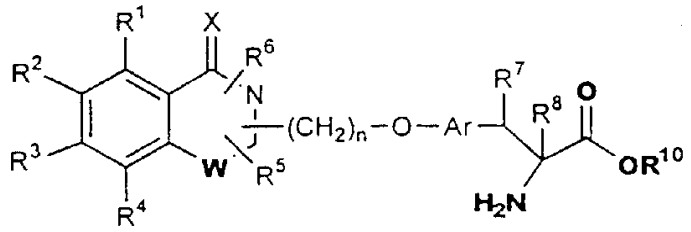


(IVg)

其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3、R^4 和当连在碳原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基；或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O、S 或 NR^{11}；R^{11} 和当连在氮原子上时的 R^5 与 R^6 可相同或不同，并代表氢、羟基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、烷硫基、硫代烷基、羧酸衍生物、或磺酸衍生物；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、

羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基；R^{10}代表氢原子，或选自烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基的未取代或取代的基团；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基团可通过氮原子或碳原子挂接。

其中所有其它符号定义同上的式（IVg）化合物可通过将式（IVl）化合物与适当重氮化试剂反应来制得：

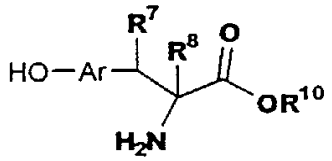


(IVl)

其中R^8是氢原子，并且所有其它符号定义同上。

该重氮化反应可在常规条件下进行。合适的重氮化试剂是烷基腈例如异戊基腈。该反应可在溶剂例如 THF、二氧杂环己烷、乙醚、苯等或它们的混合物存在下进行。反应温度可以为-50℃－80℃。该反应可在通过使用惰性气体例如N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应时间可以为 1－24 小时，优选为 1－12 小时。

式（IVl）化合物可通过将其中所有符号定义同上的式（IIIe）化合物与式（IVm）化合物反应来制得：



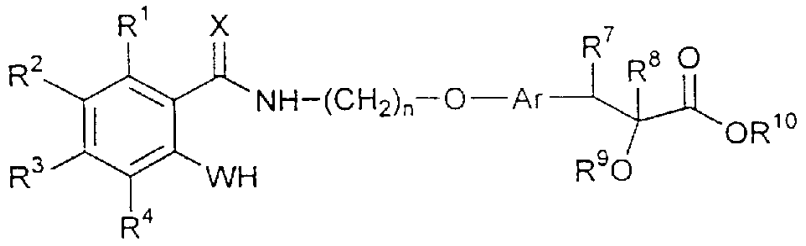
(IVm)

其中R^8是氢原子，并且所有其它符号定义同上。

其中所有符号定义同上的式（IIIe）化合物与其中所有符号定义同上的式（IVm）化合物的反应可在溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物存在下进行。该反应可在通过使用惰性气体例如N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。该反应可在碱例如碳酸钾、碳酸

钠或氢化钠或它们的混合物存在下进行。当使用碳酸钾或碳酸钠作为碱时，可使用丙酮作为溶剂。反应温度可以为 20℃－120℃，优选为 30℃－80℃。反应时间可以为 1－24 小时，优选为 2－12 小时。

在本发明另一实施方案中，本发明提供了式（IIIm）新中间体、其制备方法、及其在制备β-芳基-α-取代的羟基链烷酸中的应用：

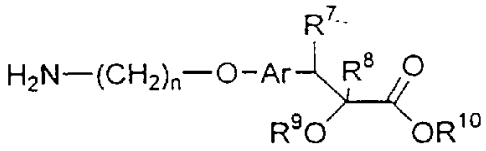


(IIIm)

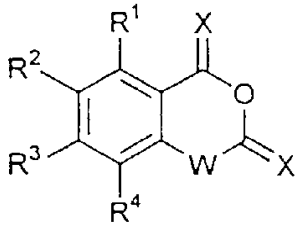
其中 X 代表 O 或 S；R^1、R^2、R^3 和 R^4 可相同或不同，并代表氢、卤素、羟基、氰基、硝基、甲酰基，或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、氨基、可以是一烷基氨基或二烷基氨基的烷基氨基、芳基氨基、酰基氨基、芳烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、芳烷氧基烷基、硫代烷基、烷硫基、烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、羧酸或其衍生物、或磺酸或其衍生物；W 代表 O 或 S；n 是 1－4 的整数；Ar 代表未取代或取代的二价芳基或杂环基；R^7 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、或未取代或取代的芳烷基，或者与 R^8 形成一个键；R^8 代表氢原子、羟基、烷氧基、卤素、低级烷基、酰基、或未取代或取代的芳烷基，或者 R^8 与 R^7 一起形成一个键；R^9 可以是氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、酰基、杂环基、杂芳基、或杂芳烷基；R^{10} 可以是氢或选自下述基团的未取代或取代的基团：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基、杂芳烷基；式$-(CH_2)_n-O-$所示连接基

团可通过氮原子或碳原子挂接。

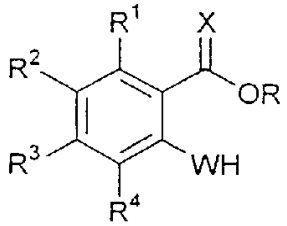
其中所有符号定义同上的式（IIIm）化合物可通过将其中所有符号定义同上的式（IVn）化合物与式（IVo）化合物反应制得，



(IVn)



或



(IVo)

其中所有符号定义同上的式（IVn）化合物与其中 R^1、R^2、R^3、R^4、W 和 X 定义同上的式（IVo）化合物生成上述式（IIIm）化合物的反应可不用溶剂进行，或者可在溶剂例如二甲苯、甲苯、二氧杂环己烷、THF、DMF、DMSO、DME 等或它们的混合物中进行。该反应可在通过使用惰性气体例如 N_2、Ar、或 He 来维持的惰性气氛下进行。反应温度可以为 0℃－150℃，优选为 0℃－120℃。反应时间可以为 0.5－12 小时，优选为 0.5－6 小时。

式（IVn）化合物及其制备已经公开在本申请人同样未结案的申请 Attorney Docket No. U 011904-5 中。

通过将适当的式（I）化合物与 1－4 当量的碱在溶剂中反应可制得可药用盐，所述碱有例如氢氧化钠、甲醇钠、氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁等，所述溶剂有例如乙醚、THF、甲醇、叔丁醇、二氧杂环己烷、异丙醇、乙醇等。可使用溶剂的混合物。还可使用有机碱例如赖氨酸、精氨酸、二乙醇胺、胆碱、氨基三丁醇、胍以及它们的衍生物等。或者，通过用酸在溶剂中处理可制得适当的酸加成盐，所述酸有例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、柠檬酸、马来酸、水杨酸、羟基萘甲酸、抗坏血酸、棕榈酸、琥珀酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸等，所述溶剂有例

如乙酸乙酯、乙醚、乙醇、丙酮、THF、二氧杂环己烷等。可使用溶剂的混合物。

作为本发明一部分的本发明化合物的立体异构体可通过在可能的方法中使用呈其单个对映体形式的反应物来制得，或者通过在呈其单个对映体形式的反应物或催化剂存在下进行反应来制得，或者通过用常规方法将立体异构体混合物拆分来制得。其中一些优选的方法包括采用微生物拆分，将与适当的手性酸例如苦杏仁酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等或与手性碱例如马钱子碱、金鸡纳树皮生物碱及它们的衍生物等形成的非对映盐拆分。Jaques 等人在“对映体、消旋体和拆分”(Wiley Interscience, 1981)中汇编了常用方法。更具体地说，通过用旋光胺、氨基酸、衍生自氨基酸的氨基醇处理，可将其中 YR^{10} 代表 OH 的式（I）化合物转化成 1:1 的非对映酰胺混合物；可采用常规反应条件将酸转化成酰胺；可通过分步结晶或色谱法将非对映异构体分离，并且通过将纯的酰胺非对映体水解可制得式（I）化合物的立体异构体。

作为本发明一部分的通式（I）化合物的多晶型物可通过在不同条件下将式（I）化合物结晶来制得。例如，使用不同的常用溶剂或溶剂混合物进行重结晶；在不同温度进行结晶；在结晶过程中，采用从非常快冷却到非常慢冷却的不同冷却方式。多晶型物还可通过将化合物加热或熔化、然后逐步或迅速冷却而制得。可通过固体探头 NMR 光谱法、IR 光谱法、差示扫描量热法、粉末 X-射线衍射或其它技术来测定存在的多晶型物。

通式(I)化合物可用于治疗和/或预防胰岛素抗性(II 型糖尿病)、勒帕茄碱抗性、葡萄糖耐量异常、脂质代谢障碍、有关综合征 X 的疾病例如高血压、肥胖、胰岛素抗性、冠心病、和其它心血管疾病。本发明化合物还可用作醛糖还原酶抑制剂，以在痴呆症中改善认知能力，治疗糖尿病并发症、与内皮细胞活化有关的病症、牛皮癣、多囊卵巢综合征（PCOS）、炎性肠病、骨质疏松症、以及治疗癌症。本发明化合物可以与一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂和/或促血清脂质减少/

促血清脂蛋白减少剂例如纤维酸衍生物、烟酸、考来烯胺、降胆宁、或丙丁酚联合使用来治疗和/或预防动脉硬化和/或黄瘤。本发明化合物与 HMG CoA 还原酶抑制剂、促血清脂质减少/促血清脂蛋白减少剂可一起给药或者在一定时间内顺序给药以协同作用。HMG CoA 还原酶抑制剂可选自用于治疗或预防高血脂的 HMG CoA 还原酶抑制，例如洛伐他丁、provastatin、辛伐他丁、氟伐他丁、atorvastatin、cerivastatin 及它们的类似物。合适的纤维酸衍生物可以是吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特、西普洛贝特、苯扎贝特及它们的衍生物。

本发明还提供了药物组合物，其中含有上述通式（I）化合物、其互变异构形式、衍生物、类似物、立体异构体、多晶型物、可药用盐、可药用溶剂化物和药物中常用的载体、稀释剂等。

本发明药物组合物可以呈常用剂型，例如片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂、溶液剂、悬浮剂等，其中可含有调味剂、甜味剂等，可配制在适当的固体或液体载体或稀释剂、或用于形成注射液或注射悬浮液的适当无菌介质中。本发明组合物通常含有 1－20%、优选 1－10% 重量的活性化合物，组合物其余组分可以是可药用载体、稀释剂或溶剂。

在临床上可通过口服或非胃肠道给药途径将上述式（I）化合物对包括人在内的哺乳动物给药。口服给药是优选的，这样更方便并且可避免注射所可能带来的疼痛与刺激。然而，当患者不能吞咽药物时，或者当口服给药后药物的吸收被例如疾病或其它反常情况破坏时，就必须将药物非胃肠道给药。在通过口服途径或非胃肠道途径给药时，剂量可以为约 0.01－约 100 mg/kg 患者体重/天，优选为约 0.01－约 30 mg/kg 患者体重/天，可一次给药或分成均分剂量给药。然而，对于具体患者，最佳剂量应当由负责治疗的人确定，最初通常给以较小剂量，之后逐渐增大剂量以确定出最适剂量。

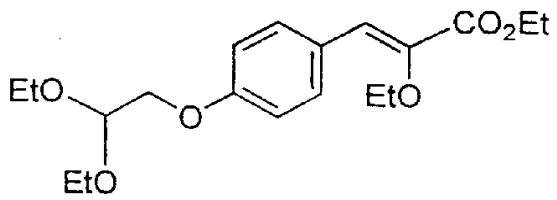
合适的可药用载体包括固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或有机溶液。活性化合物在药物组合物中的含量为足以提供上述范围的所需剂量的量。因此，对于口服给药，可将化合物与适当固体或液体载体或稀释剂混合，以形成胶囊、片剂、粉剂、糖浆剂、溶液剂、悬浮

剂等。如果需要的话，这种口服药物组合物可含有其它组分例如调味剂、甜味剂、赋形剂等。对于非胃肠道给药，可将化合物与无菌水介质或有机介质混合以形成注射液或注射用悬浮液。例如，可使用在芝麻油、花生油、含水丙二醇等中的溶液，以及本发明化合物水溶性可药用酸加成盐或碱加成盐的水溶液。由此制得的注射液可静脉内、腹膜内、皮下、或肌内给药，对于人，优选肌内给药。

下面用实施例更详细地解释本发明，提供这些实施例仅是为了举例说明，不应当理解为对本发明范围的限制。

制备 1

2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯

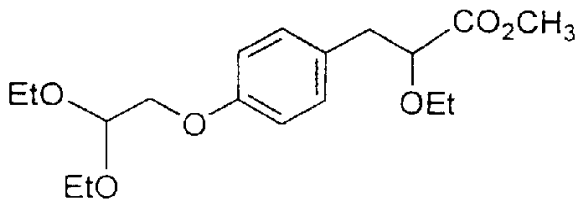


在 0－5℃、搅拌下，将(二乙基膦酰基)乙氧基乙酸乙酯（6.20 g，23.1 mmol）的 THF（20 ml）溶液滴加到氢化钠（756 mg，32 mmol，95%）的无水 THF（60 ml）悬浮液中，并在 5－25℃搅拌 30 分钟。在 25℃，将 4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯甲醛（5.0 g，21.0 mmol）的 THF（10 ml）溶液加到该反应混合物中，并再搅拌 30 分钟。反应完全后（TLC 监测），将 THF 除去，把所得残余物用水（100 ml）稀释，并用乙酸乙酯萃取（3×25 ml）。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩，获得了本标题化合物（6.5 g，88%），为 E/Z 异构体的混合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.75 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.12 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 4H), 3.90 - 3.55 (m, 4H), 1.37 (t, J = 7.10 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 7.03 Hz, 6H).

制备 2

2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

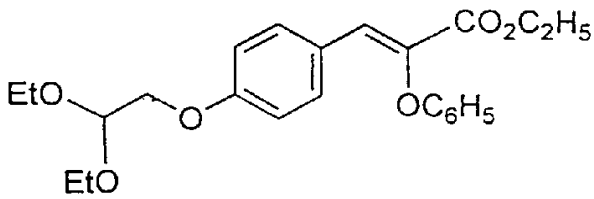


在 45－50℃，将制备 1 所得 2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯（500 mg，1.42 mmol）和镁削片（340 mg，14.2 mmol）在甲醇（15 ml）中的混合物搅拌直至开始反应（证据为有氢气放出）。在反应开始时，将该混合物在 25℃再搅拌 2 小时。把该反应混合物加到冰水（15 ml）中，用 10% 盐酸将 pH 调至 7.5－8.0，用乙酸乙酯（3×50 ml）萃取该溶液。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯含量为 5－15% 的乙酸乙酯:乙醚进行梯度洗脱，获得了本标题化合物（436 mg，87%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.14 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 5.15 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.15 Hz, 2H), 3.85 - 3.50 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.03 Hz, 6H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

制备 3

2-苯氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯



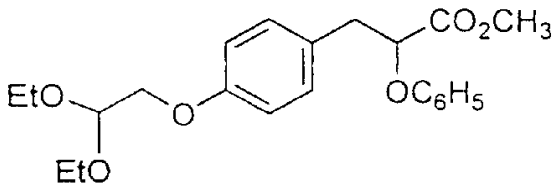
采用与制备 1 类似的方法，用 4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯甲醛

（2.05 g，8.63 mmol）、(二乙基膦酰基)苯氧基乙酸乙酯（3.0 g，9.49 mmol）和 NaH（310 mg，12.94 mmol，95%）制得了本标题化合物（2.25 g，65%），为 E/Z 异构体的混合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.50 - 7.20 (m, 5H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 6.95 - 6.70 (m, 3H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.90 - 3.50 (m, 4H), 1.30 - 1.10 (m, 9H).

制备 4

2-苯氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

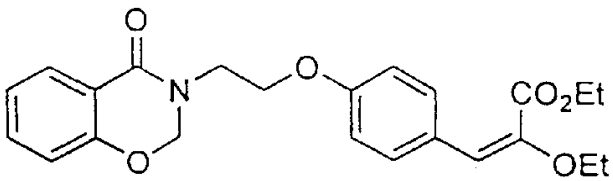


采用与制备 2 类似的方法，用制备 3 中所得的 2-苯氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯（2.05 g，5.1 mmol）和镁削片（1.23 g，51 mmol）制得了本标题化合物（1.36 g，66%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.35 - 7.15 (m, 5H), 7.0 - 6.8 (m, 4H), 4.76 (t, J = 5.20 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.8 - 3.5 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (d, J = 6.96 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.01 Hz, 6H).

实施例 1

2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯

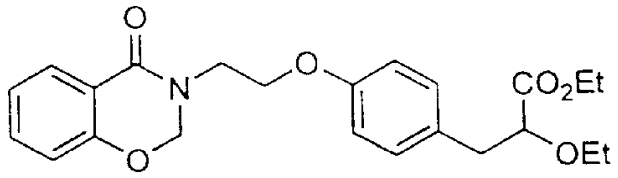


采用与制备 1 类似的方法，用 4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯甲醛（4.5 g，15.15 mmol）、(二乙基膦酰基)乙氧基乙酸乙酯（4.9 g，18.18 mmol）和 NaH（545 mg，22.73 mmol）制得了本标题化合物（4.7 g，76%），为白色固体，熔点为 81－83 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.95 (d, J = 6.64 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 6.86 Hz, 1H), 7.20 - 7.00 (m, 2H), 7.02 - 6.80 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 4.40 - 4.05 (m, 4H), 4.05 - 3.80 (m, 4H), 1.50 - 1.20 (m, 6H).

实施例 2

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯

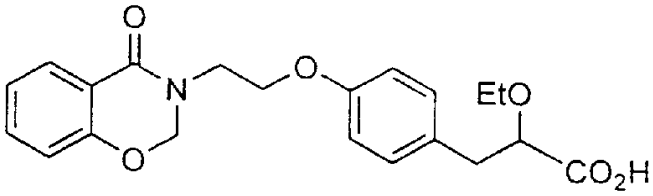


在 10%披钯碳（450 mg）存在下，用氢气将实施例 1 所得 2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯（4.5 g，10.5 mmol）的 1,4-二氧杂环己烷（50 ml）溶液在 50－60 psi 还原 12 小时。将该反应混合物通过硅藻土滤床过滤，用 1,4-二氧杂环己烷将该硅藻土滤床洗涤。将滤液减压蒸发至干，获得了本标题化合物（3.5 g，78%），熔点为 78－80℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.05 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 3.98 - 3.92 (m, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.55 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 3

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸

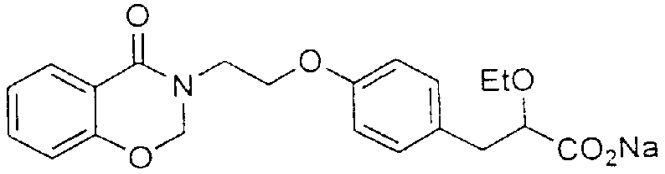


在搅拌下，将碳酸钠（4.5 g，42.5 mmol）水（25 ml）溶液加到实施例 2 所得-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（3.5 g，8.5 mmol）的甲醇（25 ml）溶液中，并在 25－30℃搅拌 5 小时。将甲醇减压除去，用乙酸乙酯洗涤水层。用 2 N 盐酸将水层酸化至 pH 为 2.0。将白色固体沉淀过滤，干燥，获得了本标题化合物（3.04 g，93%），熔点为 103－105℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 (d, J = 6.70 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 5.46 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 4.11-3.90 (m, 1H), 4.05 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.10 和 4.27 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.20 和 7.50 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.07 Hz, 3H).

实施例 4

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸钠



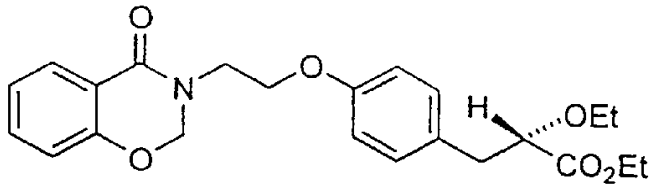
在 30℃、搅拌下，将甲醇钠（54 mg，1.0 mmol）的甲醇（1 ml）

溶液滴加到实施例 3 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸(100 mg, 0.26 mmol)的甲醇(3 ml)悬浮液中。将该反应混合物搅拌 1 小时。加入乙醚(5 ml),将白色固体沉淀过滤,干燥,获得了本标题化合物(85 mg, 80%),熔点为 186-188℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.83 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.39 Hz, 2H), 5.43 (s, 2 H), 4.13 (t, J = 5.19 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.02 Hz, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.12 (t, J = 4.36 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14.12 和 3.32 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.12 和 9.04 Hz, 1H), 0.98 (t, J = 7.01 Hz, 3H).

实施例 5

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯



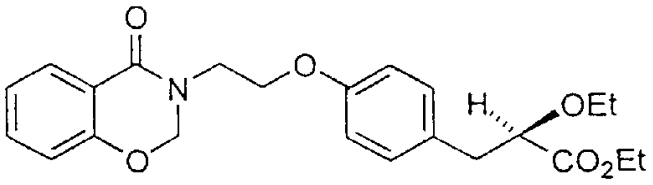
在 25℃、搅拌下,将(+)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯(400 mg, 1.68 mmol)溶液加到 3-(2-羟基乙基)-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪(325 mg, 1.68 mmol)和三苯基膦(660 mg, 2.52 mmol)在甲苯(10 ml)内的混合物中,并搅拌 10 分钟。在 25-30℃,将重氮二甲酸二异丙酯(0.5 ml, 2.52 mmol)加到该反应混合物中,并搅拌 40 小时。把水加到该反应混合物中,用乙酸乙酯(3×10 ml)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯含量为 5-15%的乙酸乙酯:乙醚进行梯度洗脱,获得了本标题化合物(527 mg, 76%),熔点为 76-78℃。

$[\alpha]_D^{25}$ 12.2 (C=0.5, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.72 Hz, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 6H), 6.79 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 3H), 3.95 (t, J = 4.61 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.64 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.06 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 6

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯



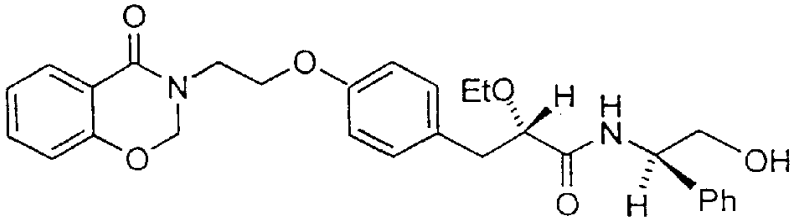
采用与实施例 5 类似的方法，用 3-(2-羟基乙基)-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪（364 mg，1.89 mmol）、(-)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯（450 mg，1.89 mmol）、三苯基膦（745 mg，2.84 mmol）和重氮二甲酸二异丙酯（575 mg，2.84 mmol）制得了本标题化合物（500 mg，64%），熔点为 76 - 78℃。

$[\alpha]_D^{25}$ = -11.96 (C=0.51, MeOH)

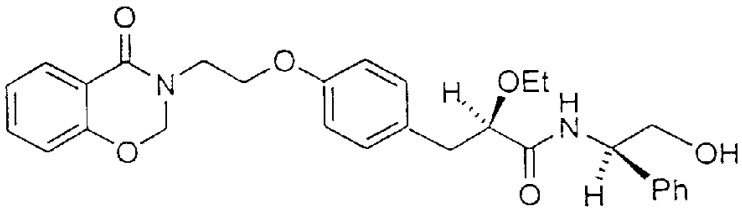
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.95 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.63 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 4H), 4.05 - 3.86 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.20 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.59 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 7

[2R, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（7a）



[2S, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（7b）



在 0℃，将三乙胺（0.45 μl，3.24 mmol）加到实施例 3 所得 2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸（500 mg，1.30 mmol）的无水二氯甲烷（6 ml）溶液中，然后加入新戊酰氯（180 mg，1.5 mmol），并在同一温度下搅拌 30 分钟。将含有三乙胺（0.37 ml，2.6 mmol）的(S)(+)-2-苯基甘氨醇的二氯甲烷（2 ml）溶液加到该反应混合物中。搅拌 1 小时后，加入二氯甲烷（10 ml），把该混合物依次用水和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并蒸发。将残余物进行硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯含量为 10－50%的乙酸乙酯:乙醚进行梯度洗脱，首先获得了非对映异构体[2R, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（7a），随后获得了[2S, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（7b）。

7a 的光谱数据:

$[\alpha]_D^{25}$ = 43.8 (C=0.5, MeOH). mp: 64-68°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.94 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.38 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.10 (m, 4H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.07 - 4.90 (m, 1H), 4.20 (t, J = 4.63 Hz, 2H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.48 (q, J = 7.00 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.10 和 3.74 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.10 和 6.23 Hz, 1H), 1.14(t, J = 7.00 Hz, 3H).

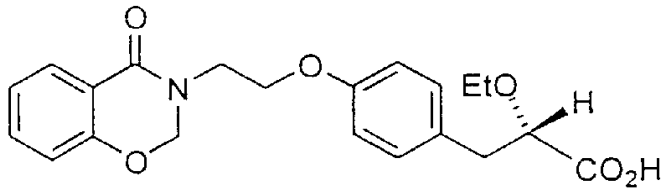
7b 的光谱数据:

$[\alpha]_D^{25}$ = 5.20 (C=0.5, MeOH). mp: 88-92°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.30 - 6.95 (m, 7H), 6.73 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 4.16 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.54 (q, J = 6.75 Hz, 2H); 3.10 (dd, J=14.10 和 3.74 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.10 和 6.73 Hz, 1H), 1.19(t, J = 7.01 Hz, 3H).

实施例 8

(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸



方法 A

在 100℃，将实施例 7a 所得[2R, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（1.60 g，3.17 mmol）在 1 M 硫酸（40 ml）和二氧杂环己烷/水（1:1，144 ml）的混合物中的溶液加热 16 小时。将该反应混合物冷却至 25℃，把二氧杂环己烷减压除去。用乙酸乙酯（3×50 ml）萃取剩余水层。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩，获得了本标题化合物（950 mg，78%）。

方法 B

通过与实施例 3 类似的方法，用实施例 5 所得(+)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（150 mg，0.36 mmol）、和碳酸钠（192 mg，1.8 mmol）制得了

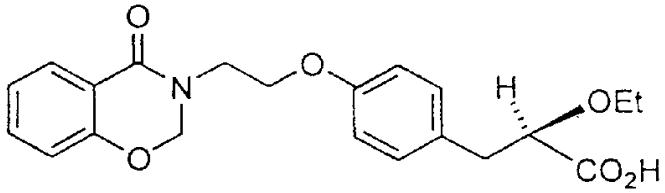
本标题化合物（116 mg，83%），熔点为 88－90℃。

$[\alpha]_D^{25}$ = 18.0 (C=0.5, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 7.35 和 4.35 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 4.70 Hz, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.11 和 4.35 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.11 和 7.35 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 9

(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸



方法 A

通过与实施例 8 方法 A 类似的方法，由实施例 7b 所得[2S, N(1S)]2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-N-(2-羟基-1-苯基乙基)丙酰胺（1.03 g，2.5 mmol）制得了本标题化合物（780 mg，81%）。

方法 B

通过与实施例 3 类似的方法，用实施例 6 所得(-)-2-乙氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（149 mg，0.36 mmol）、和碳酸钠（384 mg，1.8 mmol）制得了本标题化合物（130 mg，94%），熔点为 91－93℃。

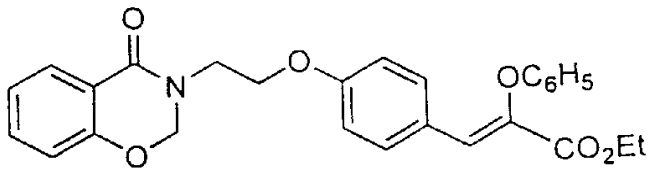
$[\alpha]_D^{25}$ = -19.8 (C=0.5, MeOH).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.96 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.40 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.45 Hz, 2H),

5.38 (s, 2H), 4.19 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 7.35 和 4.40 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.11 和 4.40 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 14.11 和 7.35 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.01 Hz, 3H).

实施例 10

(±)-2-苯氧基-3-[4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]-2-丙烯酸乙酯

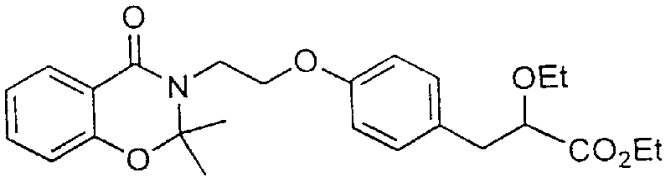


采用与制备 1 类似的方法，用 4-[2-[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯甲醛（594 mg，2.0 mmol）、(二乙基膦酰基)苯氧基乙酸乙酯(695 mg, 2.2 mmol)(《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), 1983, 48, 3407）和 NaH（75 mg，3.0 mmol，95%）制得了本标题化合物（520 mg，56%），为 E/Z 异构体的混合物，熔点为 104 - 106℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.60 - 7.20 (m, 5H), 7.20 - 6.95 (m, 4H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.39 和 5.35 (s, 2H), 4.40 - 4.08 (m, 4H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 1.20 和 1.07 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 11

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯

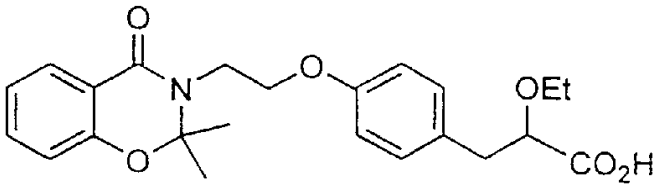


在搅拌下，将碳酸钾（0.47 g，3.39 mmol）加到 2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪（0.3 g，1.69 mmol）的 DMF（3 ml）溶液中，并搅拌 30 分钟。将 2-乙氧基-3-[4-(2-溴乙氧基)苯基]丙酸乙酯（0.70 g，2.03 mmol）（公开在申请号为 09/012,585 的美国专利申请中）的 DMF（1 ml）溶液加到该反应混合物中，并在 60－70℃搅拌 24 小时。将该反应混合物用水稀释，并用乙酸乙酯（3×10 ml）萃取。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯含量为 5－15%的乙酸乙酯：乙醚进行梯度洗脱，获得了本标题化合物（0.34 g，45%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 4.28 - 4.05 (m, 4H), 4.05 - 3.80 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.50 - 3.22 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.65 Hz, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 12

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸



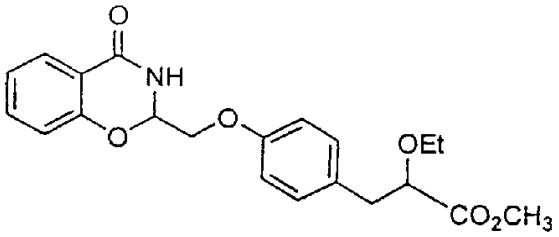
采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 11 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[2,2-二甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（150 mg，0.34 mmol）和碳酸钠（180 mg，1.7 mmol）制得了本标题化合物（105 mg，75%），熔点为 80－82℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.30 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 7.25 和 4.25 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.30 Hz, 2H), 3.70-

3.35 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 14.11 和 4.25 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.11 和 7.25 Hz, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.17 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 13

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

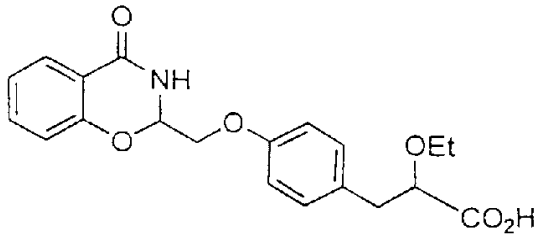


在 25-30℃、搅拌下，将水杨酰胺（548 mg，4.0 mmol）加到多膦酸乙酯（PPE）（3.46 g，8.0 mmol）的氯仿（10 ml）溶液中，然后滴加制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（1.28 g，4.4 mmol）的氯仿（10 ml）溶液。将该反应混合物浸入 70℃的预热油浴，并回流 12 小时。将该反应混合物冷却至室温，把氯仿减压除去。用饱和碳酸氢钠水溶液将所得残余物中和（pH=7），并用乙酸乙酯（3×20 ml）萃取。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并浓缩。将所得粗产物进行硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯含量为 5-25%的乙酸乙酯:乙醚进行梯度洗脱，获得了本标题化合物（1.15 g，72%），为浅黄色液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.50 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 5.69 (t, J = 4.95 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.64, 4.19Hz, 1H), 4.30 - 3.90 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.21 (m, 1H), 2.97 (d, J = 6.96 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 14

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

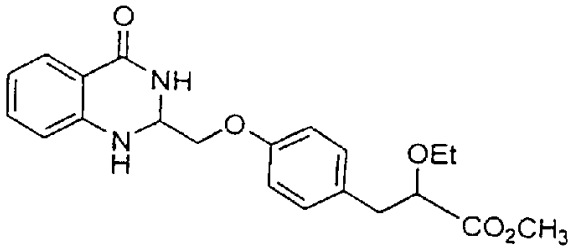


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 13 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]乙氧基]苯基]丙酸甲酯（432 mg，1.08 mmol）、和碳酸钠（318 mg，3.0 mmol）制得了本标题化合物（300 mg，75%），熔点为 126－128℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.96 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 5.65 (t, J = 5.35 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.90 和 4.25 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.60 和 6.60 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 15

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

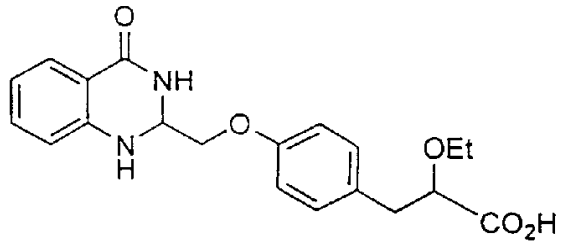


采用与实施例 13 类似的方法，用邻氨基苯甲酰胺（500 mg，3.67 mmol）、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（1.43 g，4.0 mmol）和多膦酸乙酯（3.18 g，7.35 mmol）制得了本标题化合物（900 mg，62%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 5.23 (t, J = 5.00Hz, 1H), 4.40 - 4.10 (m, 2H), 4.10 - 3.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 3.48 - 3.22 (m, 1H), 2.99 (d, J = 6.22 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 16

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸

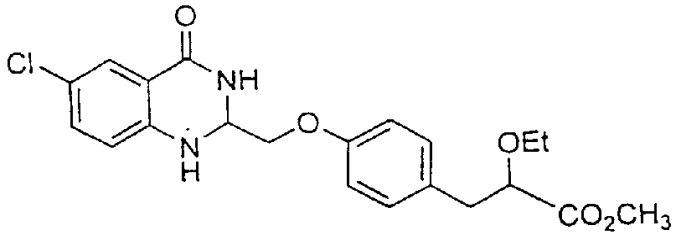


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 15 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（560 mg，1.4 mmol）、和碳酸钠（750 mg，7.0 mmol）制得了本标题化合物（360 mg，69%），熔点为 173℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$+DMSO): δ 7.79 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 7.27 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 4H), 5.87 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 5.12 (t, J = 5.10Hz, 1H), 4.20 - 3.95 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 7.80, 4.89 Hz, 1H), 3.72 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 2.80 (m, 2H), 1.14 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 17

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

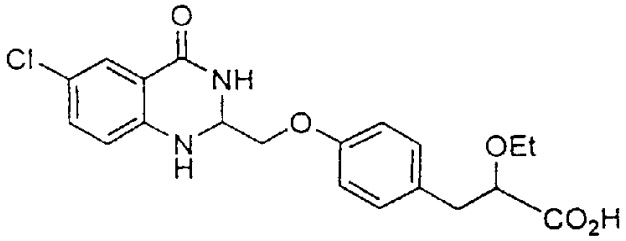


采用与实施例 13 类似的方法，用 5-氯邻氨基苯甲酰胺（500 mg，2.93 mmol）、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（1.41 g，3.22 mmol）和多膦酸乙酯（2.53 g，5.86 mmol）制得了本标题化合物（640 mg，50%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.83 (d, J = 2.26 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.60 Hz ,1H), 7.13 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 4.70 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 4.11 (t, J = 6.60, 1H), 3.99 (q, J = 4.70 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 18

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸

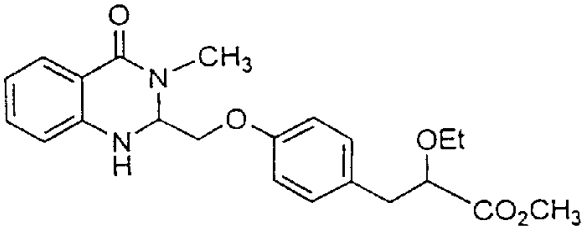


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 17 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（200 mg，0.46 mmol）、和碳酸钠（245 mg，2.31 mmol）制得了本标题化合物（140 mg，73%），熔点为 156 - 158℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.19 (s, 1H), 7.25 - 7.05 (m,1H), 7.13 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.03 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 5.02 (t, J = 4.90 Hz, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 3H), 3.70 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.20 (m, 1H), 3.0 - 2.70 (m, 2H), 1.08 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 19

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

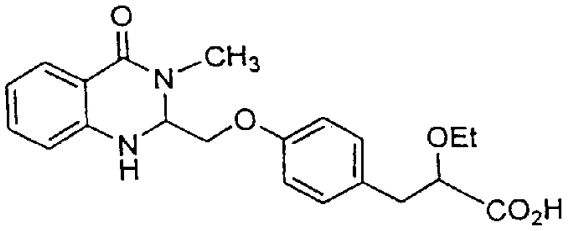


采用与实施例 13 类似的方法，用 N-甲基邻氨基苯甲酰胺（765 mg，5.1 mmol）、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（2.0 g，5.6 mmol）和多膦酸乙酯（4.40 g，10.2 mmol）制得了本标题化合物（870 mg，41%），熔点为 138 - 140℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.60 Hz ,1H), 7.13 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 8.50 和 3.25 Hz, 1H), 4.82 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 4.11 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.94 (d, J = 6.13 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.01 Hz, 3H).

实施例 20

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸

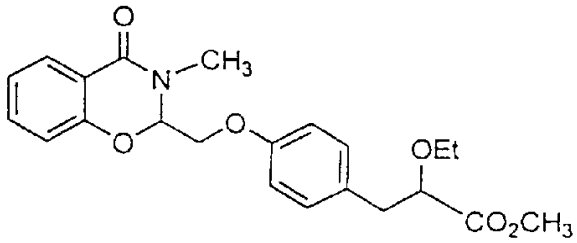


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 19 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（100 mg，0.23 mmol）、和碳酸钠（124 mg，1.16 mmol）制得了本标题化合物（64 mg，72%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.50 Hz ,1H), 7.14 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 8.65 和 3.85 Hz, 1H), 4.20 - 3.90 (m, 3H), 3.75 - 3.35 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.15 - 2.80 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例 21

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

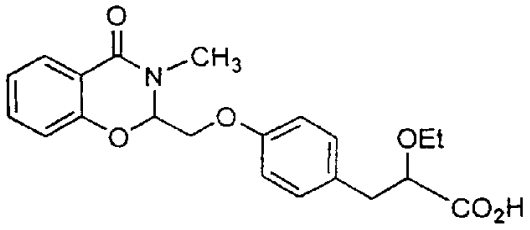


采用与实施例 13 类似的方法，用 N-甲基水杨酰胺（450 mg，3.0 mmol）、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（1.16 g，3.3 mmol）和多膦酸乙酯（2.59 g，6.0 mmol）制得了本标题化合物（735 mg，60%），为树胶状物质。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.93 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.62 (t, J = 5.50 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.25 和 6.25 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.25 和 5.25 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.50 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.15 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.50 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.05 Hz, 3H).

实施例 22

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸

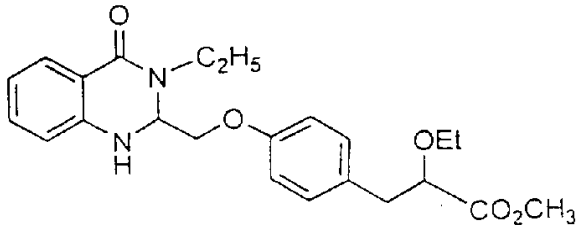


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 21 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-甲基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-2-基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（472 mg，1.18 mmol）、和碳酸钠（362 mg，3.42 mmol）制得了本标题化合物（325 mg，75%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.50 Hz ,1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 5.50 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.75, 5.95 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.75 和 4.95 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.40 Hz,1H), 3.72 - 3.52 (m, 1H), 3.42 - 3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 2H,), 1.15 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 23

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

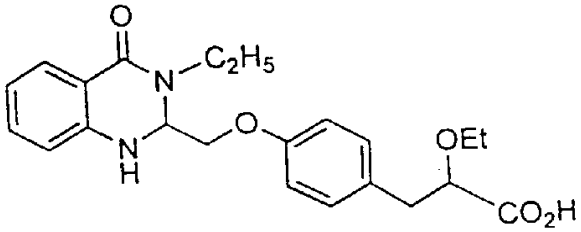


采用与实施例 13 类似的方法，用 N-乙基邻氨基苯甲酰胺（840 mg，5.1 mmol）、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（2.0 g，5.6 mmol）和多膦酸乙酯（4.40 g，10.2 mmol）制得了本标题化合物（1.18 g，54%），为无色液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.89 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.50 Hz ,1H), 7.11 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.83 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 8.72 和 3.32 Hz, 1H), 4.40 - 3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 1H,), 2.93 (d, J = 6.22 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 6.95 Hz, 3H).

实施例 24

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸

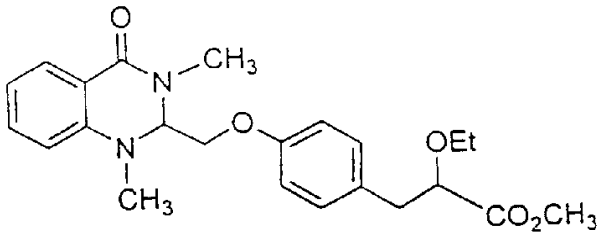


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 23 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[[3-乙基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（520 mg，1.22 mmol）、和碳酸钠（647 mg，6.1 mmol）制得了本标题化合物（324 mg，81%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.85 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.50 Hz ,1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 8.50 和 3.25 Hz, 1H), 4.40 - 3.80 (m, 4H), 3.70 - 3.40 (m, 1H), 3.40 -3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 1H), 2.90 (d, J = 6.20 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.00 Hz, 3H).

实施例 25

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯

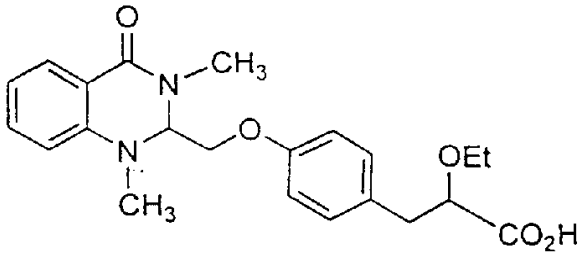


采用与实施例 13 类似的方法，用 N,N'-二甲基邻氨基苯甲酰胺(295 mg, 1.79 mmol)、制备 2 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(700 mg, 1.97 mmol)和多膦酸乙酯(1.54 g, 3.58 mmol)制得了本标题化合物(400 mg, 54%)，为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.92 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.30 Hz ,1H), 7.08 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 4.29 - 3.90 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.90 (d, J = 6.55 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 6.97 Hz, 3H).

实施例 26

(±)-2-乙氧基-3-[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸



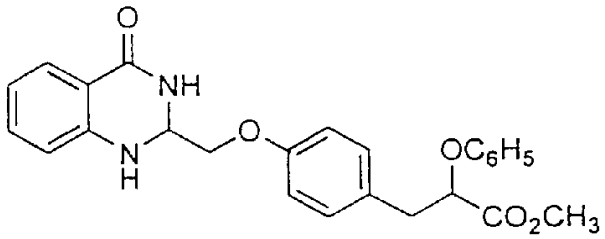
采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 25 所得(±)-2-乙氧基-3-

[4-[[1,3-二甲基-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（150 mg，0.36 mmol）、和碳酸钠（192 mg，1.81 mmol）制得了本标题化合物（103 mg，72%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.30 Hz , 1H), 7.05 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.30 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.80 Hz, 1H), 4.30 - 3.90 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.10 (s, 3H,), 2.90 (d, J = 6.50 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例 27

(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯



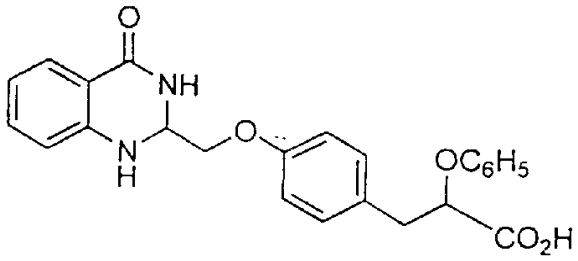
采用与实施例 13 类似的方法，用邻氨基苯甲酰胺（200 mg，1.47 mmol）、制备 4 所得(±)-2-苯氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(650 mg，1.61 mmol)和多膦酸乙酯(1.27 g，2.94 mmol)制得了本标题化合物（395 mg，41%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.90 (d, J = 7.75 Hz. 1H), 7.34 (t, J = 7.75 Hz ,1H), 7.35 - 7.15 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 6.55 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 5.20 (t, J = 6.50 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 4.65 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 4.20 (dd, J = 8.90 和 7.15 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.90 和 5.15 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (d, J = 6.40 Hz, 2H).

实施例 28

(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]

苯基]丙酸

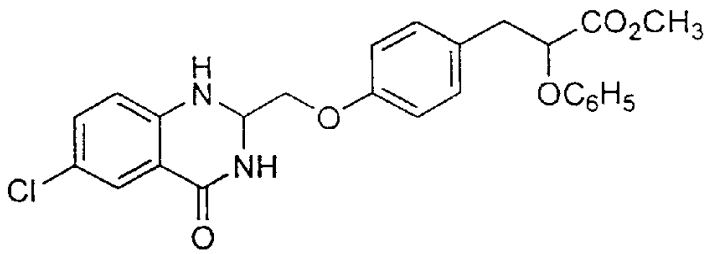


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 27 所得(±)-2-苯氧基-3-[4-[[4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯(611 mg，1.14 mmol)、和碳酸钠(726 mg，6.84 mmol)制得了本标题化合物(488 mg，86%)，熔点为 78－80℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.94 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 7.83 (d, J = 7.38 Hz ,1H), 7.40 - 7.15 (m, 5H), 6.98 (t, J = 7.38 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.10 Hz, 1H), 4.89 (t, J= 5.30 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.90 和 7.15 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 8.90 和 4.05 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 5.30 Hz, 2H).

实施例 29

(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯



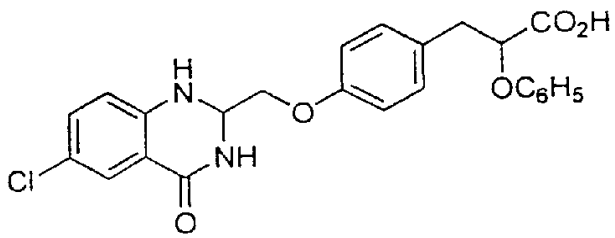
采用与实施例 13 类似的方法，用 5-氯邻氨基苯甲酰胺(368 mg，

2.15 mmol）、制备 4 所得(±)-2-苯氧基-3-[4-[(2,2-二乙氧基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯（954 mg，2.37 mmol）和多膦酸乙酯（1.864 mg，4.3 mmol）制得了本标题化合物（488 mg，47%），为液体。

DH NMR ($CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 5.16 (bs, 1H), 4.75 (t, J = 6.22 Hz, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (d, J = 6.55 Hz, 2H).

实施例 30

(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸

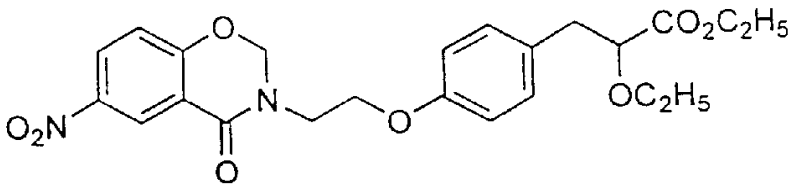


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 29 所得(±)-2-苯氧基-3-[4-[[6-氯-4-氧代-1,2,3,4-四氢-2-喹唑啉基]甲氧基]苯基]丙酸甲酯（488 mg，1.01 mmol）、和碳酸钠（530 mg，5.08 mmol）制得了本标题化合物（300 mg，65%），熔点为 54－56℃。

DH NMR ($CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 6.99 (d, J = 7.47 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.02 (bs, 1H), 4.89 (t, J = 4.98 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.25 (d, J = 5.30 Hz, 2H).

实施例 31

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯

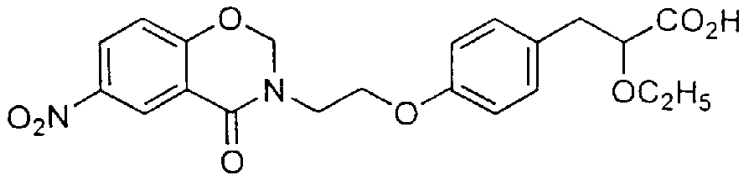


采用与实施例 5 类似的方法，用 3-(2-羟基乙基)-6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪（200 mg，0.84 mmol）、(±)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯（200 mg，0.84 mmol）、三苯基膦酸（330 mg，1.26 mmol）和重氮二甲酸二异丙酯（255 mg，1.26 mmol）制得了本标题化合物（160 mg，41.5%），为液体。

DH NMR ($CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 5H), 3.96 (t, J = 4.77 Hz, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.22 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.55 Hz, 2H), 1.35 - 1.09 (m, 6H).

实施例 32

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸

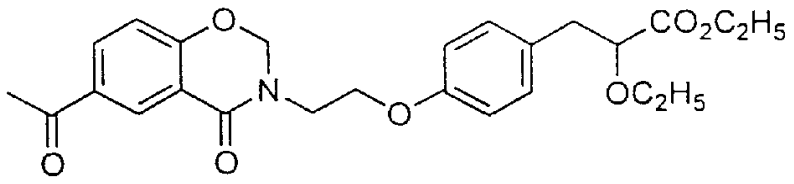


采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 31 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-硝基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（339 mg，0.74 mmol）、和碳酸钠（392 mg，3.70 mmol）制得了本标题化合物（226 mg，63%），熔点为 110℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.87 (s, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.21 (t, J = 4.56 Hz, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.70 - 3.39 (m, 2H), 3.16 - 2.90 (m, 2H), 1.19 (t, J = 6.98 Hz, 3H).

实施例 33

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯

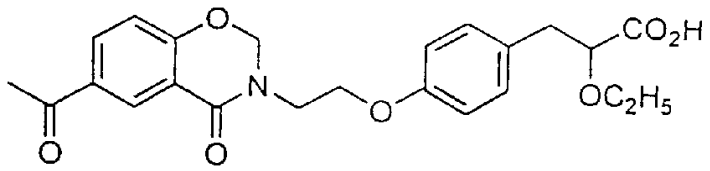


采用与实施例 5 类似的方法，用 3-(2-羟基乙基)-6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪（200 mg，0.85 mmol）、(±)-2-乙氧基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯（202 mg，0.85 mmol）、三苯基膦酸（334 mg，1.27 mmol）和重氮二甲酸二异丙酯（258 mg，1.27 mmol）制得了本标题化合物（168 mg，43.4%），为液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 5H), 3.93 (t, J = 4.86 Hz, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 1H), 2.92 (d, J=6.64 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 - 1.10 (m, 6H).

实施例 34

(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸



采用与实施例 3 类似的方法，用实施例 33 所得(±)-2-乙氧基-3-[4-[2-[6-乙酰基-4-氧代-3,4-二氢-1,3-苯并噁嗪-3-基]乙氧基]苯基]丙酸乙酯（152 mg，0.33 mmol）、和碳酸钠（177 mg，1.67 mmol）制得了本标题化合物（120 mg，84%），为液体。

DH NMR ($CDCl_3$): δ 8.53 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.50 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.16 (t, J = 4.31 Hz, 2H), 3.91 - 4.04 (m, 3H), 3.70 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.16 (t, J = 6.84 Hz, 3H).

本发明化合物能降低任意的血糖水平、甘油三酯、总胆固醇、LDL、VLDL，以及增加 HDL。这是通过体外和体内动物实验证实的。

证实本发明化合物的效力

A）体外

a）确定 hPPARα活性

在真核生物表达载体中，将 hPPARα的配体结合域融合到酵母转录因子 GAL4 的 DNA 结合域中。用 superfect（Qiagen, Germany）作为转染试剂，用该质粒和含有通过 GAL4 特异性启动子来驱动的荧光素酶基因的报道质粒将 HEK-293 细胞转染。转染 42 小时后，加入不同浓度的化合物，并培养过夜。在 Top Count（Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. Gene. 1992, 118: 137-141; Superfect 转染试剂手册，1997 年 2 月. Qiagen, Germany）上用 Packard Luclite 试剂盒（Packard, USA）测定作为 PPARα的化合物结合/激活能力的函数的荧光素酶活性。

b）确定 hPPARγ活性

在真核生物表达载体中，将 hPPARγ1 的配体结合域融合到酵母转录因子 GAL4 的 DNA 结合域中。用脂转染胺（Gibco BRL, USA）作为转染试剂，用该质粒和含有通过 GAL4 特异性启动子来驱动的荧光素酶基因的报道质粒将 HEK-293 细胞转染。转染 48 小时后，将化合物以 1 μM

的浓度加入，并培养过夜。在 Packard Top Count（Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. 基因. 1992, 118: 137-141; 用阳离子脂质试剂进行真核生物转染的指南，生命技术，GIBCO BRL, USA）上用 Packard Luclite 试剂盒（Packard, USA）测定作为 PPARγ1 的药物结合/激活能力的函数的荧光素酶活性。

实施例序号	浓度	PPARα	浓度	PPARγ
实施例 3	50 μM	7	1 μM	11

a）确定 HMG CoA 还原酶抑制活性

从在中-夜周期喂以 2% 考来烯胺的大鼠中制备肝脏微粒体结合还原酶。在 100 mM K_2HPO_4、4 mM DTT、0.2 mM NADPH、0.3 mM HMG CoA 和 125 μg 肝脏微粒体酶中进行分光光度分析。总反应混合物体积保持为 1 ml。通过加入 HMG CoA 来起始反应。将反应混合物在 37℃ 培养 30 分钟，在 340 nm 记录下吸收度的下降。不含底物的反应混合物用作空白（Goldstein, J, L 和 Brown, M. S. LDL 受体和 HMG CoA 还原酶-两种调节血浆胆固醇的膜蛋白的研究进展脂质研究杂志, 1984, 25:1450-1461）。测试化合物抑制了 HMG CoA 还原酶。

B）体内

a）在遗传模型中的效力

实验室用动物的群体突变和对规定食谱的不同敏感性已经使得能开发出患有非胰岛素依赖性糖尿病和与肥胖及胰岛素抗性有关的高血脂的动物模型。已有多个实验室开发出了遗传模型例如 db/db 和 ob/ob（《糖尿病》(Diabetes), (1982) 31 (1):1-6）小鼠和 Zncker fa/fa 大鼠，以了解疾病的病生理和测定新抗糖尿病化合物的效力（《糖尿病》(Diabetes), (1983) 32:830-838; 《Sakyo 实验室研究报告年评》(Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.) (1994). 46:1-57）。Jackson 实验室, US 开发出的纯合动物 - C57 BL/KsJ-db/db 小鼠是肥胖、高血糖、高胰岛素血以及胰岛素抗性（《临床研究杂志》(J. Clin. Invest.), (1990) 85:962-967），而杂合型是瘦、和血糖量正常。在 db/db 模型中，小鼠随着年龄增长逐渐发展成胰岛素分泌减少，这是当血糖水

平控制的不充分时，在人 II 型糖尿病的后期所通常观察到的特征。胰腺状况及其病程随模型的不同而不同。因为该模型与 II 型糖尿病模型相似，因此可用其测试本发明化合物降低血糖和甘油三酯的活性。

在本实验中使用体重为 35－60 克、在 Dr. Reddy's Research Foundation（DRF）动物房中饲养的、年龄为 8－14 周的雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠。给小鼠提供可随意摄取的标准食物（全国营养学会(NIN), Hyderabad, India)和酸化水。使用血糖水平在 350 mg/dl 以上的小鼠进行测试。每组中有 4 只小鼠。

将测试化合物悬浮在 0.25% 羧甲基纤维素中，并通过口服管饲法以 0.001 mg－30 mg/kg 的剂量对测试组给药 6 天。对照组接受载体（剂量为 10 ml/kg）。在第 6 天，测试化合物/载体给药 1 小时后采集血样，以测定生物活性。

用肝素化毛细管从眼眶静脉窦把血样（100 μl）采集到含有 EDTA 的试管中，离心以获得血浆，以测定随机血糖和甘油三酯水平。分别通过葡萄糖氧化酶和甘油-3-PO_4 氧化酶/过氧化酶（Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India）方法进行血浆葡萄糖和甘油三酯水平的光谱测定。

依据下述公式计算测试化合物降低血糖和甘油三酯的活性。

在上述测试中，对于所提及的所有本发明化合物，都没有观察到任何副作用。

化合物	剂量（mg/kg）	血糖水平的下降（100%）	甘油三酯的下降（100%）
实施例 14	3	55	46
实施例 16	3	18	13
实施例 19	3	31	62

ob/ob 小鼠是在 5 周大小时从 Bomholtgard, Demark 获得的，并在 8 周大小时使用。Zucker fa/fa 肥胖大鼠是在 10 周大小时从 IffaCredo, France 获得的，并在 13 周大小时使用。将这些动物保持在 25±1℃的 12 小时光亮-黑暗循环中。给动物提供可随意摄取的标

准实验室用食物（NIN, Hyderabad, India）和水（Fujiwara, T., Yoshioka, T., Ushiyama, I 和 Horikoshi, H.新的口服抗糖尿病剂 CS-045 的特征。在 KK 和 ob/ob 小鼠以及 Zucker 肥胖小鼠中进行的研究。《糖尿病》(Diabetes), 1982, 37:1549-1558）。

将测试化合物以 0.1－30 mg/kg/天的剂量给药 9 天。对照动物经由口服管饲法接受载体（0.25%羧甲基纤维素，剂量为 10 ml/kg）。

在治疗的第 0－9 天，给药 1 小时后在进食状态采集血样。用肝素化毛细管从眼眶后静脉窦把血样采集到含有 EDTA 的试管中。离心后，分离血浆样本以测定甘油三酯、葡萄糖、游离脂肪酸、总胆固醇和胰岛素。用市售试剂盒（Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division, Hyderabad, India）测定血浆甘油三酯、葡萄糖、总胆固醇。用购自 Boehringer Mannheim, Germany 的市售试剂盒测定血浆游离脂肪酸。用 RIA 试剂盒（BARC, India）测定血浆胰岛素。依据公式计算所测定的各种参数的减少。

在 ob/ob 小鼠中，治疗 9 天后进行口服葡萄糖耐量测试。将小鼠禁食 5 小时，并口服 3 mg/kg 葡萄糖以进行攻击。在第 0、15、30、60 和 120 分钟收集血样以测定血浆葡萄糖水平。

从 db/db 小鼠、ob/ob 小鼠、Zucker fa/fa 大鼠中获得的实验结果表明，本发明化合物对于预防或常规治疗糖尿病、肥胖、心血管疾病例如高血压、高血脂等其它疾病也有医疗价值；因为从文献中可知这些疾病是彼此相关的。

当剂量大于 10 mg/kg 时，血糖水平和甘油三酯水平也被降低了。降低量通常是剂量依赖性的，并且在一定剂量有峰值。

b）<u>在血胆固醇过多大鼠模型中降低胆固醇的活性</u>

在 DRF 动物房中饲养雄性 Sprague Dawley 大鼠（NIN 饲养）。将这些动物保持在 25±1℃的 12 小时光亮-黑暗循环中。本实验使用体重为 180－200 克的大鼠。通过喂养 6 天与标准实验室用食物（全国营养学会(NIN), Hyderabad, India）混合的 2%胆固醇和 1%胆酸钠来使动物患上血胆固醇过多。在整个实验期间，给大鼠提供相同饮食

（Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C 和 Infante, R.在正常血脂和高血脂大鼠中环丙贝特对肝脏脂质和脂蛋白合成的影响。《动脉粥样硬化》(Atherosclerosis), 1988, 74:215-225）。

将测试化合物以 0.1－30 mg/kg/天的剂量口服给药 3 天。对照组仅用载体（0.25%羧甲基纤维素，剂量为 10 ml/kg）治疗。

在用化合物治疗的第 0 和 3 天，给药 1 小时后在进食状态采集血样。用肝素化毛细管从眼眶后静脉窦把血样采集到含有 EDTA 的试管中。离心后，分离血浆样本以测定总胆固醇、HDL 和甘油三酯。用市售试剂盒（Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division , India）测定血浆甘油三酯、总胆固醇和 HDL。由获得的总胆固醇、HDL 和甘油三酯的数据计算 LDL 和 VLDL 胆固醇。依据下述公式计算所测定的各种参数的减少。

化合物	剂量 mg/kg	甘油三酯（%）↓	总胆固醇（%）↓	HDL↑（%）	LDL↓（%）	VLDL↓（%）
实施例 4	3	61	64	256	76	67
实施例 3	0.3	62	64	110	74	50

c）在瑞士小白鼠和豚鼠中降低血浆甘油三酯和总胆固醇的活性

从 DIN 获得雄性瑞士小白鼠（SAM）和雄性豚鼠，并在 DRF 动物房中饲养。将所有这些动物保持在 25±1℃的 12 小时光亮-黑暗循环中。给动物提供可随意摄取的标准实验室用食物（NIN, Hyderabad, India）和水。使用体重为 20－25 g 的 SAM 和体重为 500－700 g 的豚鼠（Oliver, P., Plancke, M. O., Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J 和 Fruchart, J. C. 在正常血脂和高血脂大鼠中非诺贝特、吉非贝齐和烟酸对血浆脂蛋白水平的影响。《动脉粥样硬化》(Atherosclerosis), 1988, 70:107-114）。

将测试化合物以 0.3－30 mg/kg/天的剂量对瑞士小白鼠口服给药 6 天。对照组用载体（0.25%羧甲基纤维素，剂量为 10 ml/kg）处理。将测试化合物以 0.3－30 mg/kg/天的剂量对豚鼠口服给药 6 天。对照组用载体（0.25%羧甲基纤维素，剂量为 5 ml/kg）处理。

在治疗的第 0 和 6 天，给药 1 小时后在进食状态采集血样。用肝素化毛细管从眼眶后静脉窦把血样采集到含有 EDTA 的试管中。离心后，分离血浆样本以测定甘油三酯和总胆固醇（Wieland, O.酶分析方法，Bergermeyer, H. O., Ed., 1963. 211-224; Trinder, P. 《临床生物化学年评》(Ann. Clin. Biochem.), 1969, 6:24-27）。用市售试剂盒（Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division, Hyderabad, India）测定血浆甘油三酯、总胆固醇和 HDL。

化合物	剂量（mg/kg）	甘油三酯（%）↓
实施例 7	3	61
实施例 18	3	63
实施例 19	3	51

计算公式:

1. 血糖/甘油三酯/总胆固醇下降的百分比是依据下式计算的:

下降百分比（%）= [1-(TT/OT)/(TC/OC)] × 100

OC = 第 0 天对照组的值

OT = 第 0 天治疗组的值

TC = 测试天对照组的值

TT = 测试天治疗组的值

2. LDL 和 VLDL 是依据下式计算的:

LDL 胆固醇（mg/dl）= [总胆固醇 - HDL 胆固醇 - 甘油三酯/5]mg/dl

VLDL 胆固醇（mg/dl）= [总胆固醇 - HDL 胆固醇 - LDL 胆固醇] mg/dl