

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97198837.4

C07D213/30  
C07D263/32 C07D413/04  
C07D413/12 A61K 31/42  
A61K 31/44

[43]公开日 1999 年 10 月 27 日

[11]公开号 CN 1233241A

[22]申请日 97.8.19 [21]申请号 97198837.4

[30]优先权

[32]96.8.19 [33]JP[31]217548/96

[86]国际申请 PCT/JP97/02873 97.8.19

[87]国际公布 WO98/07699 日 98.2.26

[85]进入国家阶段日期 99.4.15

[71]申请人 日本烟草产业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 新海久 紫田勉 大类谕

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

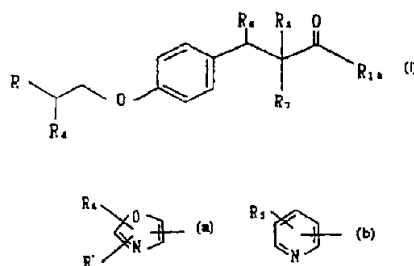
代理人 刘元金 杨厚昌

权利要求书 6 页 说明书 86 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 丙酸衍生物及其用途

[57]摘要

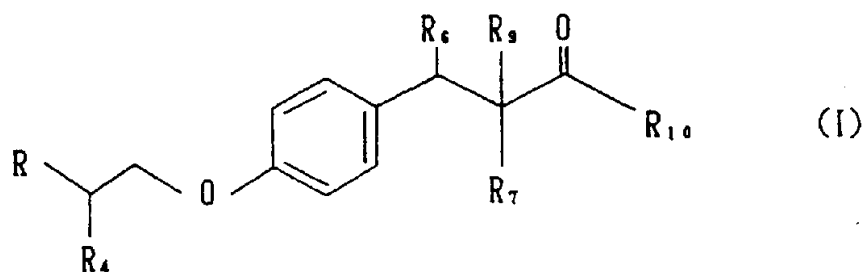
通式(I)代表的新型丙酸衍生物(式中 R 代表基团(a)或(b),且 R<sub>1</sub>~R<sub>10</sub>各自如权利要求 1 中所定义)或其药物上可接受的盐;和含有此类物质的药物组合物。这些衍生物和盐有优异的血糖降低作用,而且可以期待能使血脂水平降低,因而,有希望成为糖尿病及其并发症的治疗药和高脂血症等相关疾病的治疗药。



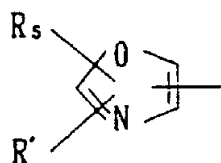
ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

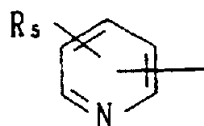
1. 通式 (I) 所示的新型丙酸衍生物及其药物上可接受的盐



10 [式中, R 是



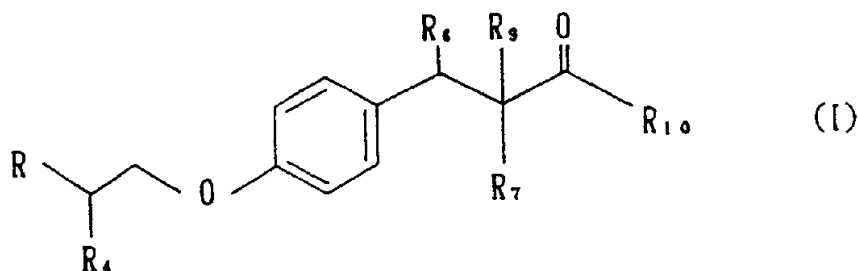
或



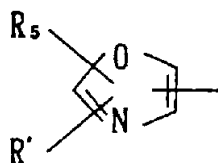
25 所示的基团 (式中, R' 是也可以有取代的芳香族烃基、也可以有取代的环式脂肪族烃基、也可以有取代的杂环基或也可以有取代的稠合杂环基, R<sub>5</sub> 是低级烷基), R<sub>4</sub> 是氢原子或低级烷基, R<sub>6</sub> 是氢原子或与 R<sub>9</sub> 一起形成双键, R<sub>7</sub> 是羧基、酰基、也可以有取代的烷氧羰基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的氨基甲酰基、也可以有取代的芳氧羰基、也可以有取代的芳烷氧羰基或通式 - Y - R<sub>8</sub> (式中 Y 是 - NH - 或氧原子, R<sub>8</sub> 是也可以有取代的酰基或也可以有取代的烷氧羰基) 所示的基团, R<sub>9</sub> 是氢原子、也可以有取代的低级烷基或也可以有取代的低级烷氧羰基, R<sub>10</sub> 是羟基、也可以有取代的氨基、也可以有取代的低级烷氧基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的芳氧基

或也可以有取代的芳烷氧基，但当  $R_7$  是烷氧羰基且  $R_9$  是氢原子时， $R_{10}$  不是低级烷氧基]。

2. 权利要求 1 记载的新型丙酸衍生物或其药物上可接受的盐，其中，通式 (I)



中的 R 是



所示的基团(式中， $R'$ 是芳香族烃基或稠合杂环基， $R_5$ 是低级烷基)，

$R_4$  是氢原子， $R_6$  是氢原子， $R_7$  是羧基、酰基、烷氧羰基、有烷氧羰基取代的低级烷基、低级烷基、氨基甲酰基、也可以有烷氧烷基或酰基取代的氨基甲酰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基或通式  $-Y-R_8$  (式中  $Y$  是  $-NH-$  或氧原子， $R_8$  是酰基或烷氧羰基) 表示的基团， $R_9$  是氢原子或也可以有烷氧羰基取代的低级烷基， $R_{10}$  是羟基、也可以有低级烷基取代的氨基、低级烷氧基、低级烷基、芳氧基或芳烷氧基，但当  $R_7$  是烷氧羰基且  $R_9$  是氢原子时， $R_{10}$  不是低级烷氧基。

3. 权利要求 1 或 2 记载的新型丙酸衍生物或其药物上可接受的盐，它选自下列组成的一组：

2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸，

2-氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯，

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸,

2 - 甲氧羰基氨基甲酰 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸甲酯,

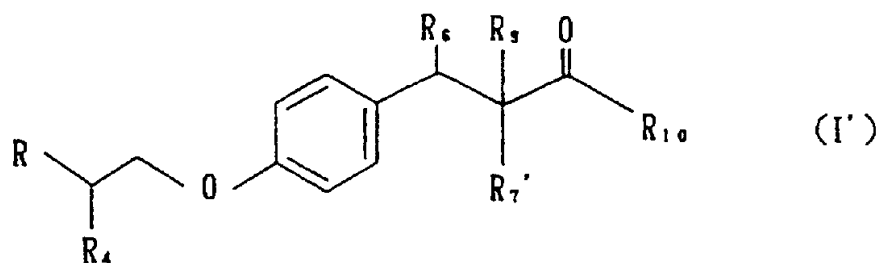
5 2 - 甲氧羰基 - 2 - 甲基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸,

2 - 氨基甲酰 - 2 - 甲基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸甲酯,

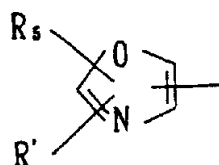
10 2 - 氨基甲酰 - 2 - 甲基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸, 和

2 - 苄氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸。

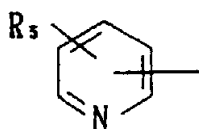
4. 药物组合物, 其中含有通式 (I') 所示的丙酸衍生物或其药物上可接受的盐



[ 式中, R 是

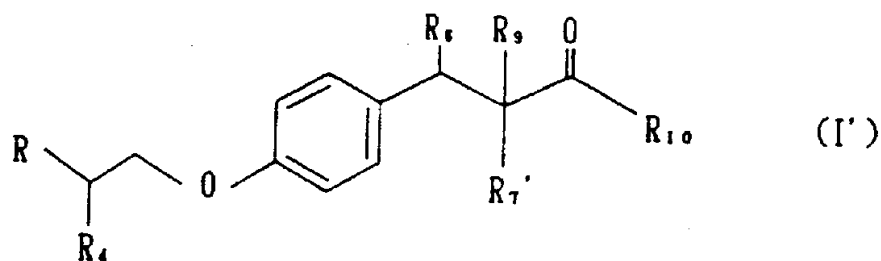


或

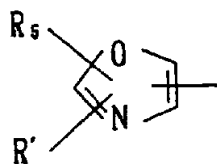


所示的基团（式中， $R'$ 是也可以有取代的芳香族烃基、也可以有取代的环式脂肪族烃基、也可以有取代的杂环基或也可以有取代的稠合杂环基， $R_5$ 是低级烷基）， $R_4$ 是氢原子或低级烷基， $R_6$ 是氢原子或与 $R_9$ 一起形成双键， $R_7$ 是氢原子、羟基、羧基、酰基、也可以有取代的烷氧羰基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的氨基甲酰基、也可以有取代的芳氧羰基、也可以有取代的芳烷氧羰基或通式 $-Y-R_8$ （式中， $Y$ 是 $-NH-$ 或氧原子， $R_8$ 是也可以有取代的酰基、也可以有取代的烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基）所示的基团， $R_9$ 是氢原子、也可以有取代的低级烷基或也可以有取代的低级烷氧羰基， $R_{10}$ 是羟基、也可以有取代的氨基、也可以有取代的低级烷氧基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的芳氧基或也可以有取代的芳烷氧基）。

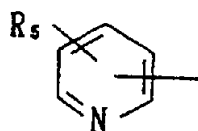
5. 药物组合物，含权利要求4记载的丙酸衍生物或其药物上可接受的盐，其中通式（I'）



中的  $R$  是



或



- 所示的基团(式中,  $R'$ 是芳香族烃基或稠合杂环基,  $R_5$ 是低级烷基),  
 $R_4$ 是氢原子,  $R_6$ 是氢原子,  $R'_7$ 是氢原子、羟基、羧基、酰基、烷氧  
 羰基、有烷氧羰基取代的低级烷基、低级烷基、氨基甲酰基、也可以  
 有烷氧烷基或酰基取代的氨基甲酰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基或通式  
 5  $-Y-R_8$  (式中,  $Y$ 是 $-NH-$ 或氧原子,  $R_8$ 是酰基、烷氧羰基、  
 芳氧羰基或芳烷氧羰基)表示的基团,  $R_9$ 是氢原子或也可以有烷氧羰  
 基取代的低级烷基,  $R_{10}$ 是羟基、低级烷基、氨基甲酰基、烷氧羰基、  
 也可以有酰基或低级烷硫羰基取代的氨基、低级烷氧基、芳氧基或芳  
 烷氧基。
- 10 6. 权利要求4或5记载的药物组合物, 其中含有丙酸衍生物或其  
 药物上可接受的盐, 它选自下列组成的一组:
- 2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁  
 唑基)乙氧基]苯基]丙酸,  
 2-氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁  
 15 唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,  
 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 苄基]丙二酸,  
 2-甲氧羰基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基  
 -4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,
- 20 N-[3-[4-[2-(2-(苯并噻吩-2-基)-5-甲基  
 -4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰]脲,  
 3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 苯基]丙酸甲酯,  
 3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 25 苯基]丙酰胺,  
 N-[3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙  
 氧基]苯基]丙酰]氨基甲酸甲酯,  
 S-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)  
 乙氧基]苯基]丙酰]硫代氨基甲酸酯,
- 30 2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯  
 基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸,  
 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]

亚苄基] 丙二酸叔丁酯甲酯,

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸叔丁酯甲酯, 和

5 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基丙二酸二乙酯。

7. 权利要求 4 ~ 6 中任何一项记载的药物组合物, 它是糖尿病治疗剂。

## 说明书

## 丙酸衍生物及其用途

## 技术领域

- 5 本发明涉及新型丙酸衍生物，更详细地说，涉及有血糖降低作用、也可期待血脂降低作用、可用来作为糖尿病及其并发症的治疗药和高脂血症等相关疾病的治疗药的新型丙酸衍生物，以及含有该衍生物的药物组合物。

## 背景技术

- 10 一般来说，非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）的治疗可以用食疗法、运动疗法、与胰岛素或经口活性的血糖降低剂给药的组合来进行。现在，作为这样的经口活性血糖降低剂，已知有甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、乙酰苯磺环己脲、优降糖和甲磺吡啶脲等磺酰脲药剂，或苯乙双胍（降糖灵）、丁双胍、二甲双胍等双胍类药剂。

- 15 然而，磺酰脲类药剂虽然有强力血糖降低作用，但会引起严重且长期性的低血糖，而且若慢性使用则会丧失其有效性。此外，双胍类药剂容易引起严重的乳酸酸中毒。也就是说，当使用这些药剂时，必须十分注意。

- 20 另一方面，特开昭 61 - 85372 号公报中记载了 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] - 2, 4 - 噁唑烷二酮等噁唑烷二酮衍生物有血糖降低作用。

- 特开平 3 - 170478 号公报中记载了 5 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - 苯基 - 5 - 甲基噁唑 - 4 - 基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] - 2, 4 - 噁唑烷二酮等噁唑烷二酮衍生物，特开平 7 - 165735 号公报中记载了 5 - [ 3 - [ 4 - [ ( 2 - 苯并 [ b ] 噁吩 - 2 - 基 - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 甲氧基 ] 苄基 ] 丙基 ] - 2, 4 - 噁唑烷二酮等噁唑烷二酮衍生物，这些都有血糖降低作用和胆甾醇降低作用。

- 30 特表平 5 - 507920 号公报中记载了  $\alpha$  - 甲氧基 - 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯丙酸和  $\alpha$  - 乙酰硫基 - 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯丙酸乙酯等 3 - 芳基 - 2 - 羟基丙酸衍生物有血糖降低作用。进而，同一公报中还记载了  $\alpha$  - 羟基 - 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁

基)乙氧基]苯丙酸乙酯可作为中间体化合物。而且特表平 5 - 508654 号公报中记载了 N - [(甲氧羰基)氧] - N - [[4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基)乙氧基]苯基]甲基]脲等羟基脲衍生物有血糖降低作用。

5 WO 95 / 18125 号公报中记载了 4 - [4 - [2 - (2 - 苯基 - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基)乙氧基]苄基] - 3, 5 - 异噁唑烷二酮等异噁唑烷二酮衍生物有血糖降低作用。

WO 94 / 13650 号公报中记载了 2 - [4 - [2 - [N - (2 - 苯并噁唑基) - N - 甲基氨基]乙氧基]苯基甲基]丙 - 1, 3 - 二酸二甲酯和 2 - [4 - [2 - [N - (2 - 苯并噁唑基) - N - 甲基氨基]乙氧基]苯基亚甲基]丙 - 1, 3 - 二酸二甲酯有血糖降低作用。

特开平 7 - 53555 号公报中记载了 4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基)乙氧基]肉桂酸乙酯可作为中间体化合物。

15 特开平 7 - 101945 号公报中记载了 (E) - 4 - [2 - (5 - 乙基 - 2 - 吡啶基)乙氧基]肉桂酸乙酯作为一种参考例化合物。

上述化合物并非在活性上一定会令人满意的,而且即使在毒性等副作用方面,其使用也会给人以悬念。此外,上述文献中也没有见到提出像本发明化合物这样的丙酸衍生物的记载。

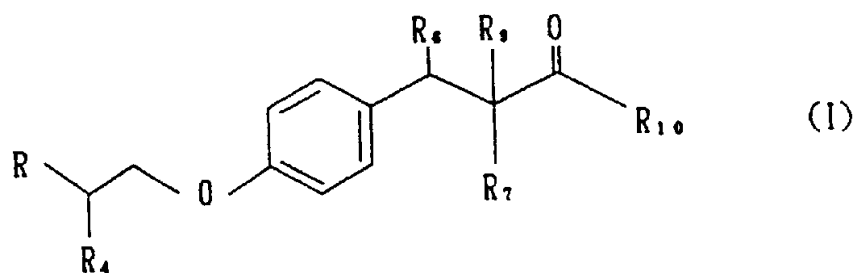
20 进而,WO 95 / 18125 号公报中记载了 4 - [2 - (2 - 苯基 - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基)乙氧基]亚苄基丙二酸二甲酯等丙二酸二酯类作为 4 - [4 - [2 - (2 - 苯基 - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基)乙氧基]苄基] - 3, 5 - 异噁唑烷二酮等异噁唑烷二酮衍生物的中间体。然而,没有记载这些丙二酸二酯类有血糖降低作用,况且也完全没有公开显示血糖降低作用的数据。

25 发明公开

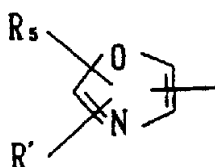
本发明者等人为提供对糖尿病及其并发症以及高脂血症治疗药有效的化合物而进行锐意探讨的结果,发现了有优异血糖降低作用和血脂降低作用且低毒性的新型丙酸衍生物,终于完成了本发明。

30 即,本发明涉及以下列(1)~(3)中所示的新型丙酸衍生物和(4)~(7)中所示的糖尿病治疗剂为首的药物组合物。

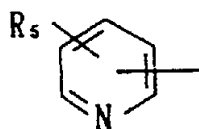
(1) 通式(I)所示的新型丙酸衍生物及其药物上可接受的盐



[式中，R 是

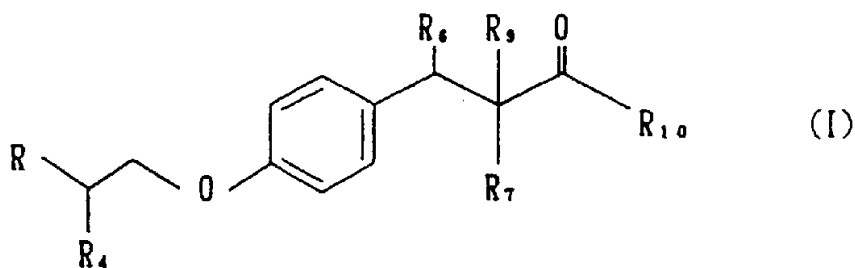


或

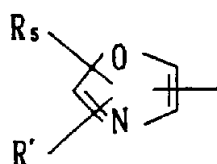


所示的基团（式中，R'是也可以有取代的芳香族烃基、也可以有取代的  
 20 环式脂肪族烃基、也可以有取代的杂环基或也可以有取代的稠合杂环  
 基，R<sub>5</sub>是低级烷基），R<sub>4</sub>是氢原子或低级烷基，R<sub>6</sub>是氢原子或与R<sub>9</sub>  
 一起形成双键，R<sub>7</sub>是羧基、酰基、也可以有取代的烷氧羰基、也可以  
 有取代的低级烷基、也可以有取代的氨基甲酰基、也可以有取代的芳  
 氧羰基、也可以有取代的芳烷氧羰基或通式-Y-R<sub>8</sub>（式中Y是-  
 25 NH-或氧原子，R<sub>8</sub>是也可以有取代的酰基或也可以有取代的烷氧羰  
 基）所示的基团，R<sub>9</sub>是氢原子、也可以有取代的低级烷基或也可以有  
 取代的低级烷氧羰基，R<sub>10</sub>是羟基、也可以有取代的氨基、也可以有取  
 代的低级烷氧基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的芳氧基  
 或也可以有取代的芳烷氧基，但当R<sub>7</sub>是烷氧羰基且R<sub>9</sub>是氢原子时，  
 30 R<sub>10</sub>不是低级烷氧基]。

（2）上述（1）记载的新型丙酸衍生物或其药物上可接受的盐，  
 其中，通式（I）



中的 R 是



所示的基团(式中, R'是芳香族烃基或稠合杂环基, R<sub>5</sub>是低级烷基),  
 15 R<sub>4</sub>是氢原子, R<sub>6</sub>是氢原子, R<sub>7</sub>是羧基、酰基、烷氧羰基、有烷氧羰基取代的低级烷基、低级烷基、氨基甲酰基、也可以有烷氧烷基或酰基取代的氨基甲酰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基或通式 - Y - R<sub>8</sub> (式中 Y 是 - NH - 或氧原子, R<sub>8</sub>是酰基或烷氧羰基)表示的基团, R<sub>9</sub>是氢原子或也可以有烷氧羰基取代的低级烷基, R<sub>10</sub>是羟基、也可以有低级  
 20 烷基取代的氨基、低级烷氧基、低级烷基、芳氧基或芳烷氧基, 但当 R<sub>7</sub>是烷氧羰基且 R<sub>9</sub>是氢原子时, R<sub>10</sub>不是低级烷氧基。

(3) 上述 (1) 或 (2) 记载的新型丙酸衍生物或其药物上可接受的盐, 它选自下列组成的一组:

25 2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸,

2-氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙二酸,

30 2-甲氧羰基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,

2-甲氧羰基-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯

基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸,

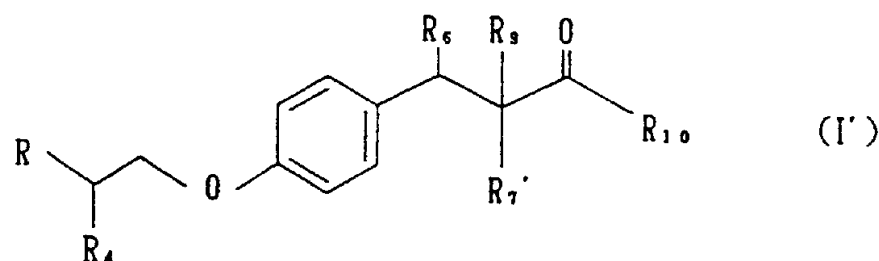
2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,

2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸, 和

2-苄氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸。

(4) 药物组合物, 其中含有通式 (I') 所示的丙酸衍生物或其药物上可接受的盐

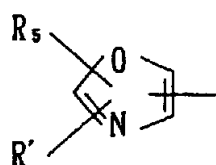
10



15

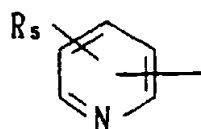
[式中, R 是

20



或

25

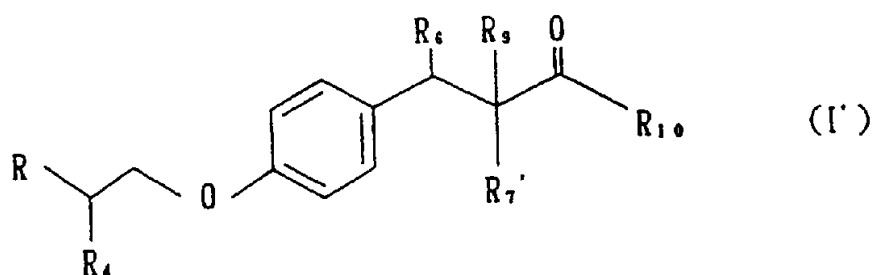


30

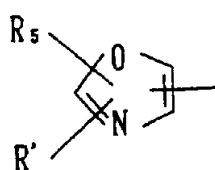
所示的基团 (式中, R' 是也可以有取代的芳香族烃基、也可以有取代的环式脂肪族烃基、也可以有取代的杂环基或也可以有取代的稠合杂环基, R5 是低级烷基), R4 是氢原子或低级烷基, R6 是氢原子或与 R9 一起形成双键, R7' 是氢原子、羟基、羧基、酰基、也可以有取代

的烷氧羰基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的氨基甲酰基、也可以有取代的芳氧羰基、也可以有取代的芳烷氧羰基或通式  $-Y-R_8$  (式中,  $Y$  是  $-NH-$  或氧原子,  $R_8$  是也可以有取代的酰基、也可以有取代的烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基) 所示的基团,  $R_9$  是氢原子、也可以有取代的低级烷基或也可以有取代的低级烷氧羰基,  $R_{10}$  是羟基、也可以有取代的氨基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的芳氧基或也可以有取代的芳烷氧基]。

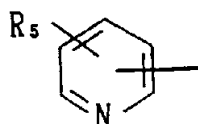
(5) 药物组合物, 含有上述 (4) 记载的丙酸衍生物或其药物上可接受的盐, 其中通式 (I')



中的  $R$  是



或



所示的基团(式中,  $R'$  是芳香族烃基或稠合杂环基,  $R_5$  是低级烷基),  $R_4$  是氢原子,  $R_6$  是氢原子,  $R_7$  是氢原子、羟基、羧基、酰基、烷氧羰基、有烷氧羰基取代的低级烷基、低级烷基、氨基甲酰基、也可以

有烷氧烷基或酰基取代的氨基甲酰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基或通式  
 $-Y-R_8$  (式中,  $Y$  是  $-NH-$  或氧原子,  $R_8$  是酰基、烷氧羰基、  
 芳氧羰基或芳烷氧羰基) 表示的基团,  $R_9$  是氢原子或也可以有烷氧羰  
 基取代的低级烷基,  $R_{10}$  是羟基、低级烷基、氨基甲酰基、烷氧羰基、  
 也可以有酰基或低级烷硫羰基取代的氨基、低级烷氧基、芳氧基或芳  
 烷氧基。

(6) 药物组合物, 含有上述 (4) 或 (5) 记载的丙酸衍生物  
 或其药物上可接受的盐, 它选自下列组成的一组:

2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁  
 10 唑基)乙氧基]苯基]丙酸,

2-氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁  
 唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 苄基]丙二酸,

2-甲氧羰基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基  
 -4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯,

N-[3-[4-[2-(2-(苯并噻吩-2-基)-5-甲基  
 -4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰]脲,

3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 20 苯基]丙酸甲酯,

3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 苯基]丙酰胺,

N-[3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙  
 氧基]苯基]丙酰]氨基甲酸甲酯,

S-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)  
 乙氧基]苯基]丙酰]硫代氨基甲酸酯,

2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯  
 基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸,

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 30 亚苄基]丙二酸叔丁酯甲酯,

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]  
 苄基]丙二酸叔丁酯甲酯, 和

4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基丙二酸二乙酯。

( 7 ) 上述 ( 4 ) ~ ( 6 ) 中任何一项记载的药物组合物, 它是糖尿病治疗剂。

5 以下说明本说明书中使用的各定义。

作为“芳香族烃基”, 可以列举苯基、联苯基、萘基、和苄基等芳烷基。较好的是苯基、苄基, 特别好的是苯基。

10 作为“环式脂肪族烃基”, 可以列举 3 ~ 7 个碳原子的环式脂肪族烃基, 具体地可以列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙烯基、环丁烯基、环丁二烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。较好的是环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

15 作为“杂环基”, 可以列举作为构成环的原子除碳原子外还含有从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1 ~ 3 个杂原子的 5 ~ 6 元杂环基或芳香族杂环基。具体地可以列举噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、二噻唑基、二噁茂烷基、二噻茂烷基、吡咯烷基、二噻二嗪基、噻二嗪基、吗啉基、噁嗪基、噻嗪基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、噻喃基等。较  
20 好的吡啶基、吡嗪基、嘧啶基。

作为“稠合杂环基”, 可以列举作为构成环的原子除碳原子外还含有从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1 ~ 3 个杂原子的 5 ~ 6 元杂环、芳香族杂环同类之间稠合的环, 或这些杂环与 4 ~ 6 元芳香族烃环稠合的环。具体地可以列举呋喃并异噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并异噻唑基、噻吩并噻唑基、咪唑并吡唑基、环戊烷并吡唑基、吡咯并吡咯基、环戊烷并噻吩基、噻吩并噻吩基、噁二唑并吡嗪基、苯并呋喃基、噻二唑并吡啶基、三唑并噻嗪基、三唑并嘧啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡啶基、苯并噁唑基、噻唑并哒嗪基、噻唑并嘧啶基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、吡唑并三嗪基、吡唑噻嗪基、咪唑并吡嗪基、嘌呤基、吡唑并哒嗪基、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡喃并吡唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并间氧硫杂环戊烯基 ( benzooxathioly )、苯并间二氧杂环戊烯基  
25  
30



的是碳原子数 2 ~ 5 个的烷氧羰基，具体地甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基。更好的是甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基，特别好的是甲氧羰基、乙氧羰基。

所谓“芳氧羰基”，具体地可以列举苯氧羰基、萘氧羰基、联苯氧羰基等。

所谓“芳烷氧羰基”，具体地可以列举苄氧羰基等。

所谓“也可以有取代”。系指也可以有 1 ~ 3 个取代基取代，且该取代基可以相同也可以不同。作为取代基的具体例，有甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基等低级烷基；甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等低级烷氧基；氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤原子；硝基；氰基；羟基；甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、苯甲酰基、萘甲酰基、甲苯甲酰基、水杨酰基等酰基；甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、苯甲酰氧基等酰氧基；苄氧基、苄乙氧基、苄丙氧基等芳烷氧基；巯基；甲巯基、乙巯基、丙巯基、丁巯基、异丁巯基、叔丁巯基等烷巯基；氨基；甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基等烷胺基；二甲基、二乙胺、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基等二烷胺基；氨基甲酰基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等烷氧羰基；甲硫羰基等烷硫羰基；酰胺基；三氟甲基；磷酰基；膦酰基；膦酰氧基；氨基磺酰基；甲膦酰胺基、乙膦酰胺基、丙膦酰胺基、异丙膦酰胺基等烷基膦酰胺基；亚甲二氧基；甲氧磷酰基、乙氧磷酰基、丙氧磷酰基、异丙氧磷酰基等烷氧磷酰基；甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、叔丁磺酰基等烷基磺酰基；甲磺酰氨基、乙磺酰氨基、丙磺酰氨基、丁磺酰氨基、叔丁磺酰氨基等烷基磺酰氨基等。

作为  $R_7$  中“也可以有取代”的取代基较好的是低级烷基、酰基、氨基甲酰基、烷氧羰基， $R'_7$  中“也可以有取代”的取代基较好的是低级烷基、酰基、氨基甲酰基、烷氧羰基， $R_9$  中“也可以有取代”的取代基较好的是烷氧羰基， $R_{10}$  中“也可以有取代”的取代基较好的是低级烷基、酰基、氨基甲酰基、烷氧羰基、烷硫羰基。

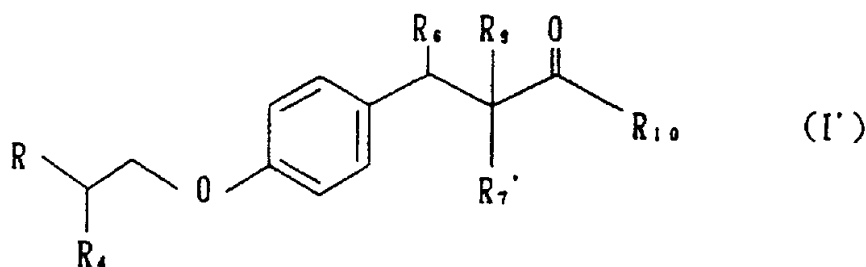
所谓“药物上可接受的盐”，只要是与上述通式 (I) 所示的新型丙酸衍生物生成无毒性的盐者，无论哪一种都可以。例如，可以列

举钠盐、钾盐等碱金属盐；镁盐、钙盐等碱土金属盐；铵盐；三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等有机碱盐；赖氨酸盐、精氨酸盐等氨基酸盐等。

通式 (I') 所示的衍生物 (以下称为衍生物 (I'))

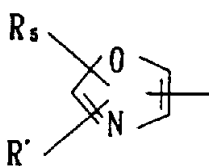
5

10



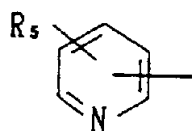
[式中, R 是

15



或

20



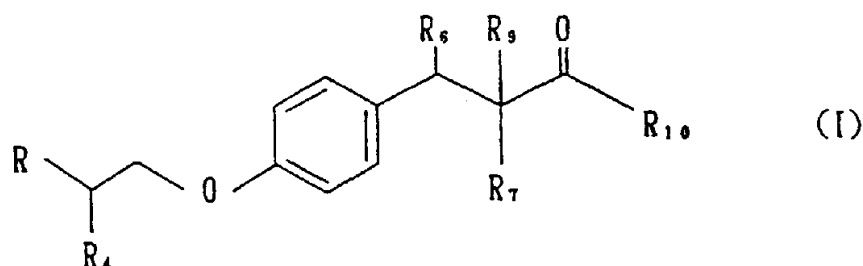
25

30

所示的基团 (式中, R' 是也可以有取代的芳香族烃基、也可以有取代的环式脂肪族烃基、也可以有取代的杂环基或也可以有取代的稠合杂环基, R<sub>5</sub> 是低级烷基), R<sub>4</sub> 是氢原子或低级烷基, R<sub>6</sub> 是氢原子或与 R<sub>9</sub> 一起形成双键, R<sub>7</sub>' 是氢原子、羟基、羧基、酰基、也可以有取代的烷氧羰基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的氨基甲酰、也可以有取代的芳氧羰基、也可以有取代的芳烷氧羰基或通式 - Y - R<sub>8</sub> (式中, Y 是 - NH - 或氧原子, R<sub>8</sub> 是也可以有取代的酰基、也可以有取代的烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基) 所示的基团, R<sub>9</sub> 是氢原子、也可以有取代的低级烷基或也可以有取代的低级烷氧羰基, R<sub>10</sub>

是羟基、也可以有取代的氨基、也可以有取代的低级烷氧基、也可以有取代的低级烷基、也可以有取代的芳氧基或也可以有取代的芳烷基基], 有优异的血糖降低作用、血脂降低作用, 不仅可以用来作为糖尿病和高脂血症的预防与治疗药, 而且也可以期待其作为动脉硬化预防药的用途。衍生物 (I') 或其药物上可接受的盐类, 当作为药物制剂使用时, 通常可以与本身已知的药理学上可接受的载体, 赋形剂、稀释剂、增充剂、崩解剂、稳定剂、防腐剂、缓冲剂、乳化剂、芳香剂、着色剂、增甜剂、增稠剂、矫臭矫味剂、增溶剂及其它添加剂, 具体的是水、植物油、乙醇或苄醇等醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、乳糖、淀粉等碳水化合物、硬脂酸镁、滑石、羊毛脂、凡士林等混合, 以片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、栓剂、注射剂、点眼剂、液剂、胶囊剂、锭剂、气雾剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、糖浆剂等剂型经口或非经口给药。给药量可以根据疾病种类与程度、给药的化合物和给药途径、患者的年龄、性别、体重等加以改变, 但在经口给药的情况下, 通常较好的是成人每 1 日给药衍生物 (I') 0.01 ~ 1000mg、尤其 0.05 ~ 100mg。

上述通式 (I) 所示衍生物 (以下称衍生物 (I))



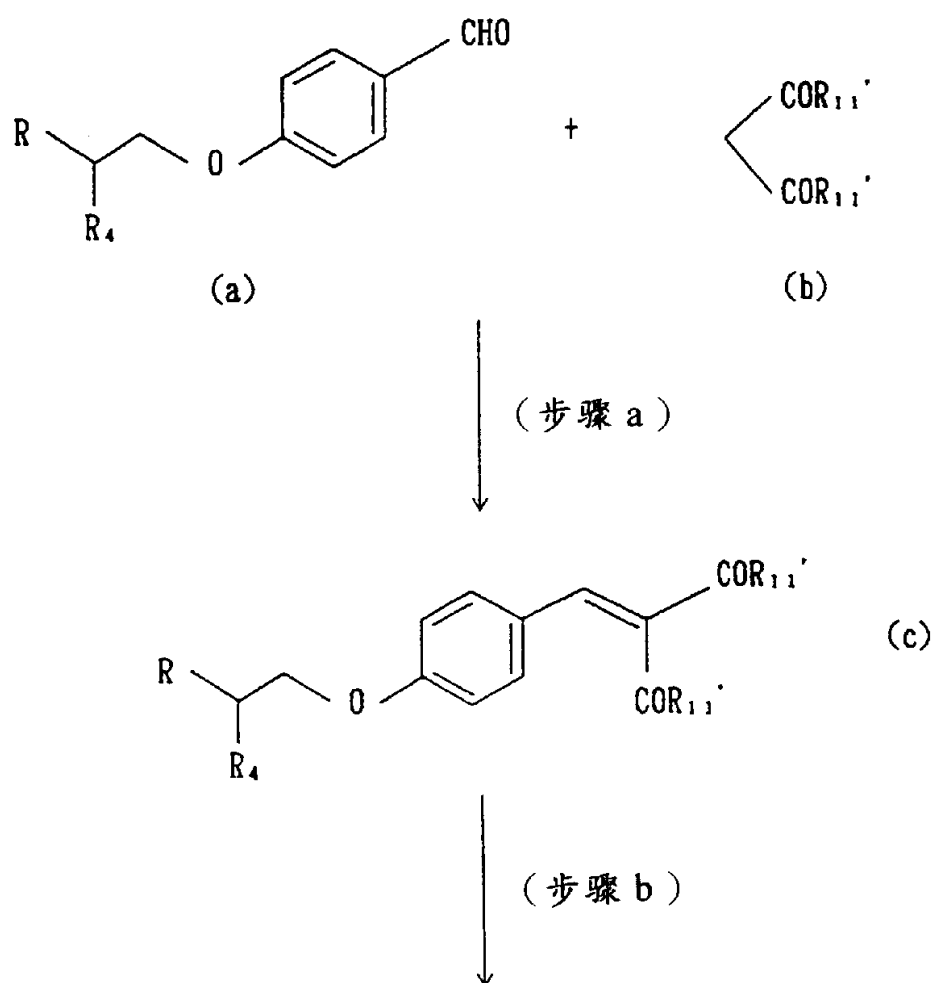
(式中, R、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>和 R<sub>10</sub> 的含义同上述, 但 R<sub>7</sub> 为烷氧羰基且 R<sub>9</sub> 为氢原子时, R<sub>10</sub> 不是低级烷氧基) 可以其水合物、其溶剂合物 (例如乙醇及其它药物上可接受的有机溶剂等)、其药物前体 (例如新戊酰甲酯、1 - (乙氧羰氧基) 乙酯等) 或其活性代谢物等形式存在, 这些当中任何一种均属于本发明的范围。而且, 衍生物 (I) 有 1 个或 2 个以上不对称碳, 当有 1 个时可以纯粹光学活性体、其任意比例的混合物或外消旋体的形式存在, 而当有 2 个以上时可以光学

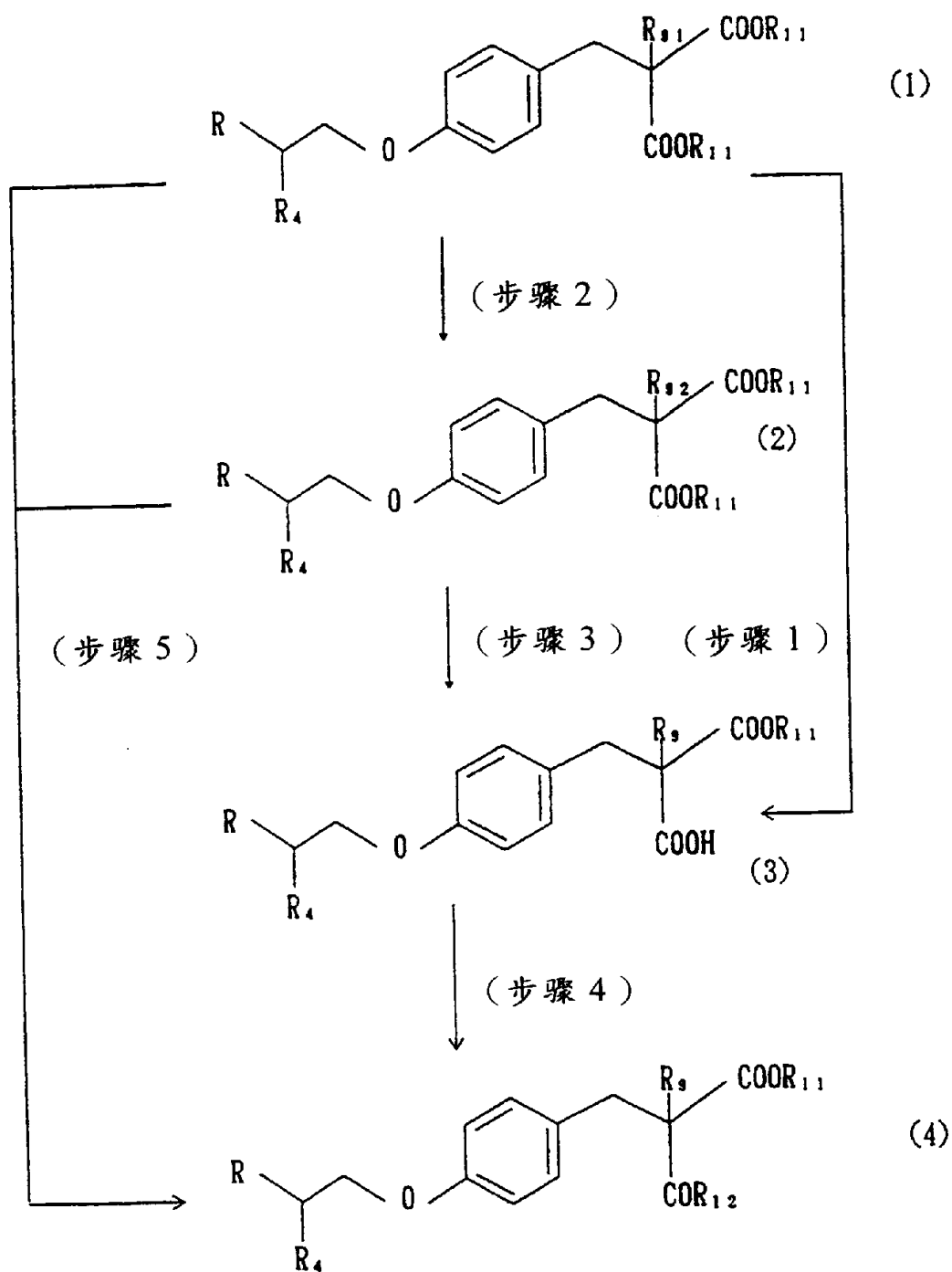
上纯粹的非对映异构体、其外消旋体、或这些的组合、以及比率任意的混合物形式存在，其中任何一种均属于本发明的范围。因情况而异，也可以是水合物。此外，衍生物（I），如同从其结构显而易见的，当然也能以酮-烯醇型互变异构体形式存在，其中任何一种均属于本  
5 发明的范围。

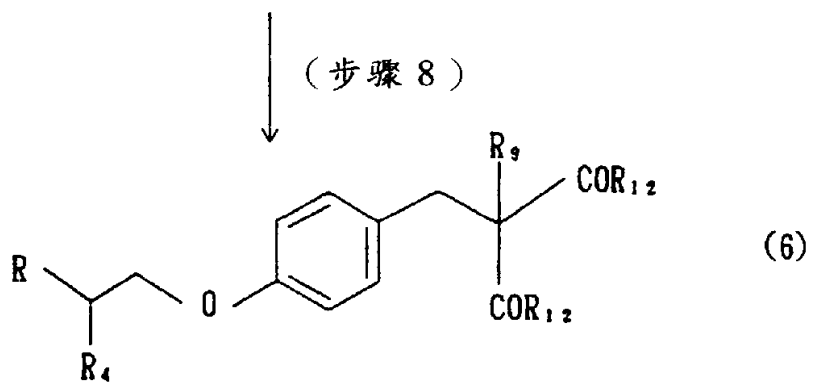
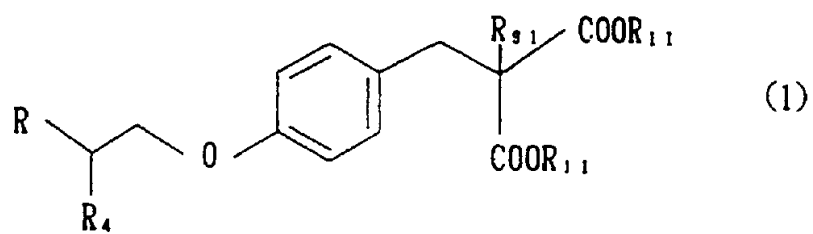
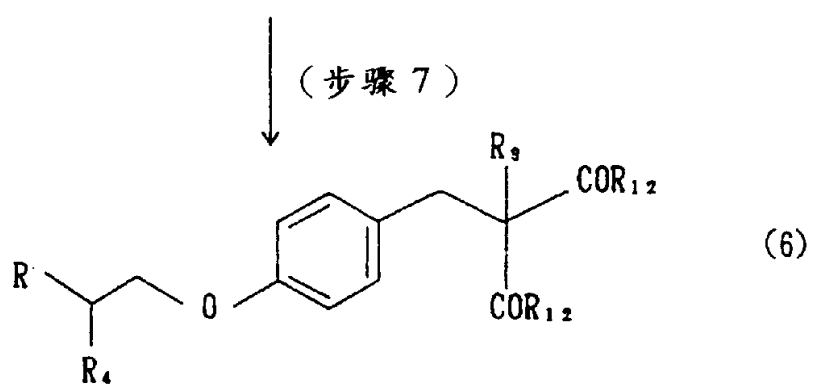
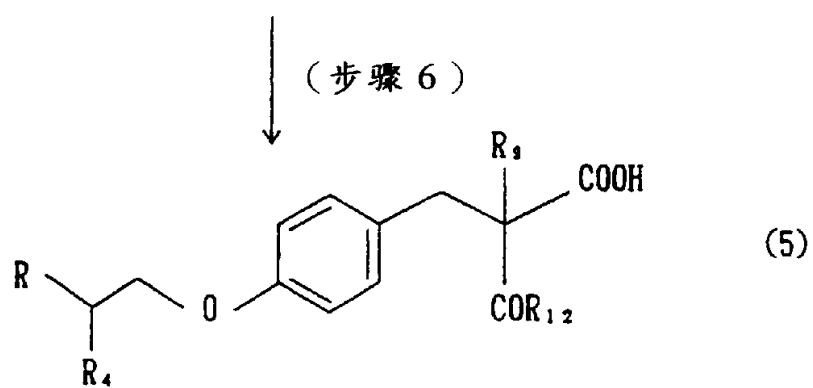
衍生物（I）可以用诸如以下所述方法合成，但本发明化合物的制造方法当然不限于这些。

#### 制法 A

当希望得到一种其  $R_7$  是羧基、也可以有取代的烷氧羰基或也可以  
10 有取代的氨基甲酰基的化合物时，可以通过以下步骤制造：







(式中,  $R_{11}$  系指低级烷基、苄基或苯基,  $R'_{11}$  系指低级烷基、苄基、苯基、低级烷氧基、苄氧基、苯氧基或也可以有取代的氨基,  $R_{12}$  系指也可以有取代的氨基、低级烷基、苄基或苯基,  $R_{91}$  系指氢原子,  $R_{92}$  系指低级烷基,  $R$ 、 $R_4$ 、和  $R_9$  均如以上所述)。

5 (步骤 a)

化合物 (c) 可以通过使按照特开昭 63 - 139182 号公报或 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的化合物 (a) 和化合物 (b), 利用从体系中乙酸和哌啶生成的乙酸哌啶鎓、乙酸乙二胺或乙酸铵等催化剂, 边使甲苯、苯等有机溶剂中的水脱除到体系外边加热回流来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所使用的原料、溶剂种类而异, 但通常在室温下~加温下、较好在加温下反应数十分钟~数小时。

(步骤 b)

15 化合物 (1) 可以通过使化合物 (c) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙酸等有机溶剂或这些的混合溶剂中, 用钨/炭、钨黑等催化剂, 在氢气氛围下, 在常温~加热下反应数小时来合成。

(步骤 1)

20 化合物 (3) 可以通过使化合物 (1) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类, 二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 丙酮、甲乙酮等酮类, 正己烷、环己烷等烃类, N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂, 水等无机溶剂或这些的混合物等溶剂中溶解, 添加氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡、碳酸钠、碳酸钾等碱 1 当量来合成。

30 反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异, 但通常在冰冷却下~加温下、较好在冰冷却下~室温下反应数分钟~数十小时。

(步骤 2)

化合物 (2) 可以通过使化合物 (1) 在甲醇、乙醇、丙醇、异

丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂或水、盐酸等无机溶剂等中溶解，添加二异丙胺锂、氢化钠、醇钠、碳酸钾等脱质子剂，然后与甲基碘、乙基碘等烷基卤或溴乙酸乙酯等卤代乙酸酯等反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在 $-80^{\circ}\text{C}$ ~加温下、较好在 $-80^{\circ}\text{C}$ ~室温下反应数分钟~数十小时。

### (步骤3)

化合物(3)可以通过使化合物(2)按照与制法A(步骤1)同样的方法反应来合成。

### (步骤4)

化合物(4)可以通过使化合物(3)在二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂中溶解，或者无溶剂而添加亚硫酸二氯、草酰氯、三氯化磷、五氯化磷等卤化剂之后，必要时添加二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂，与氨水、氨基甲酸甲酯、脲、烷基胺(例如甲胺水溶液、二甲胺等)、乙酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇等醇类或其它亲核试剂反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，

但通常在  $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下、较好在室温 ~ 加温下反应数分钟 ~ 数十小时。

此外，作为另一种方法，可以通过使化合物 (3) 在二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，  
5 苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂中溶解后，添加碳酸氢钠等碱，再添加甲基碘、乙基碘等烷基  
10 基卤，苄基碘等苄基卤，苯基碘等苯基卤来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下、较好在室温 ~ 加温下反应数分钟 ~ 数十小时。

进而，作为另一种方法，可以通过使化合物 (3) 在二乙醚、四  
15 氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，二氯甲烷、乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基  
20 磷三酰胺中，用 N,N'-二环己基碳化二亚胺或水溶性碳化二亚胺盐酸盐等作为缩合剂，必要时添加分子筛 4A 粉末等脱水剂，与 4-二甲胺基吡啶等碱以及苯酚、甲醇、乙醇等醇等亲核试剂反应来合成。

再者，本反应还可以通过使用羧酸的反应性衍生物，即对应的活性酯（例如 N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基苯并三唑酯等）、酰基  
25 叠氮或混合酸酐等，进行同样的反应。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下、较好在室温 ~ 加温下反应数分钟 ~ 数十小时。

#### (步骤 5)

30 化合物 (4) 可以通过使化合物 (1) 或 (2) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，含有氮的醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，

苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂或水中溶解，或不用溶剂，与氨水或烷基胺（例如，甲胺水溶液、二甲胺等）等胺或其它亲核试剂反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在 0℃~加温下、较好在室温下~加温下反应数分钟~数十小时。

#### (步骤 6)

化合物 (5) 可以通过使化合物 (4) 按照与制法 A (步骤 1) 同样的方法进行反应来合成。

此外，作为另一种方法，也可以通过使化合物 (4) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、环丁砜、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、甲酸、乙酸等有机酸等有机溶剂，水等无机溶剂，或这些的混合物等溶剂中溶解，用钨/炭、氧化铂、阮内镍等催化剂，在氢气氛围下反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在冰冷却下~加温下、较好在室温下~加温下反应数分钟~数十小时。

#### (步骤 7)

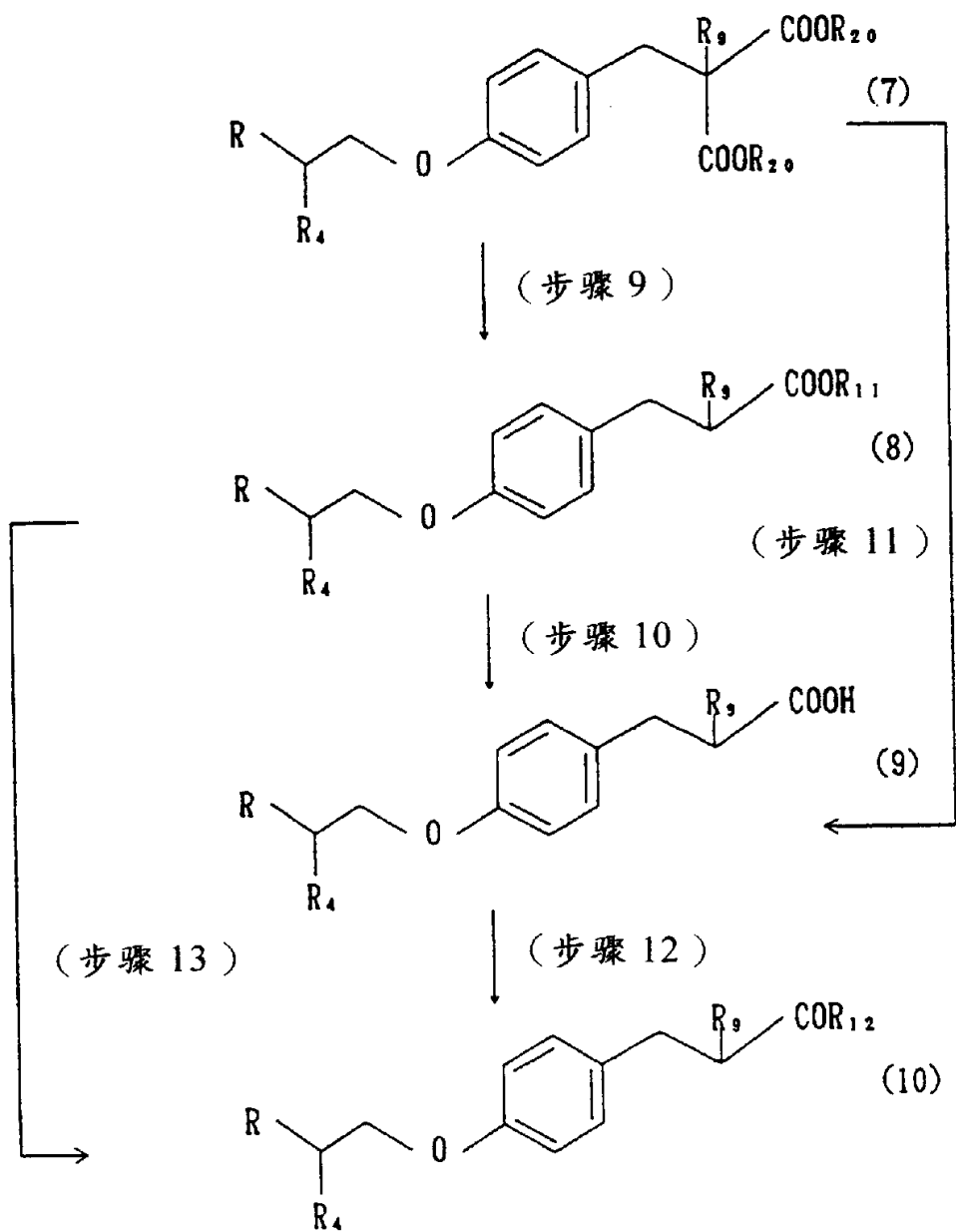
化合物 (6) 可以通过化合物 (5) 按照与制法 A (步骤 4) 同样的方法反应来合成。

#### (步骤 8)

化合物 (6) 也可以通过使化合物 (1) 按照与制法 A (步骤 5) 同样的方法反应来合成。

# 制法 B

当希望得到  $R_7$  为氢原子的化合物时，可以通过以下步骤制造。



(式中  $R_{20}$  可以相同也可以不同, 系指氢原子、低级烷基或苄基,  $R$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 、 $R_{11}$  和  $R_{12}$  均如以上所述)

(步骤 9)

化合物 (8) 可以通过使按照 WO 95/18125 号公报中记载的方法合成的化合物 (7) 在  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂、六甲基磷酸三酰胺等有机溶剂或水等无机溶剂中溶解, 或不用溶剂, 添加氯化锂、氯化钠、碘化钠等碱金属卤化物, 氰化钠、氰化钾等碱金属氰化物, 或乙酸钠、乙酸钾、乙酸四甲铵 ( $Me_4NOAc$ ) 等乙酸无机盐, 加热回流来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异, 但通常在室温下~加温下、较好在室温下~250℃反应数分钟~数小时。

(步骤 10)

化合物 (9) 可以通过使化合物 (8) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类, 二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 丙酮、甲乙酮等酮类, 正己烷、环己烷等烃类,  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲酸、乙酸等有机溶剂, 水、盐酸、硫酸、氢溴酸等无机溶剂, 或这些的混合物等溶剂中, 用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡、碳酸钠、碳酸钾等碱处理来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异, 但通常在 0℃~加温下、较好在室温下~加温下反应数分钟~数十小时。

(步骤 11)

化合物 (9) 可以通过使化合物 (7) 在四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类, 正己烷、环己烷等烃类,  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲

基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲酸、乙酸等有机溶剂，或者水、盐酸、硫酸、氢溴酸等无机溶剂中溶解，或者不用溶剂来合成。

5 反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在室温下～加温下、无溶剂时在加温下，反应数分钟～数小时。  
(步骤 12)

化合物 (10) 可以通过使化合物 (9) 按照与制法 A (步骤 4) 同样的方法反应来合成。

10 化合物 (10) 还可以通过使化合物 (9) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，正己烷、环己烷等烃类，吡啶等有机溶剂或者水等无机溶剂中溶解，或者无溶剂，在四氯化锡、四氯化钛等路易斯酸，  
15 甲酸、乙酸等羧酸或盐酸等酸的存在下，与异氰酸甲酯等氰酸烷酯或硫代异氰酸甲酯等硫代氰酸烷酯反应来合成。

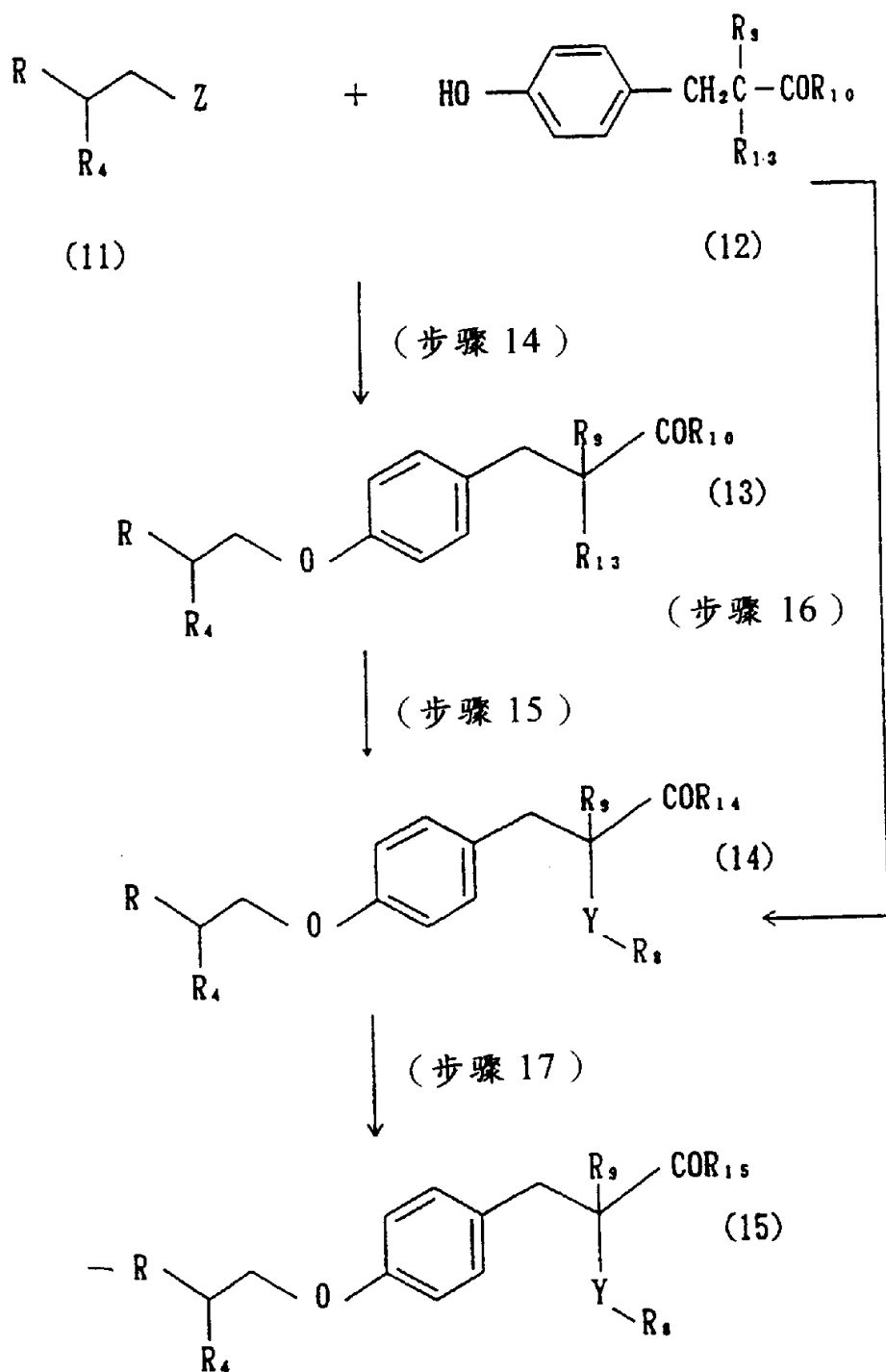
反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在冰冷却下～加温下、较好在室温下～加温下反应数分钟～数十小时。

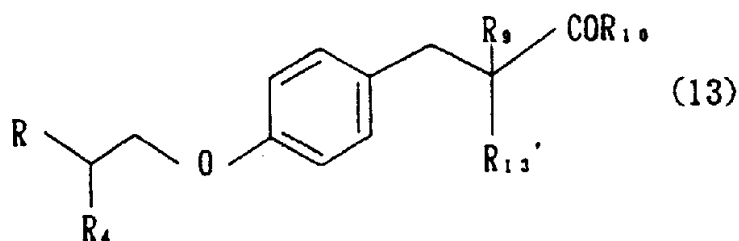
20 (步骤 13)

化合物 (10) 也可以通过使化合物 (8) 按照与制法 A (步骤 5) 同样的方法反应来合成。

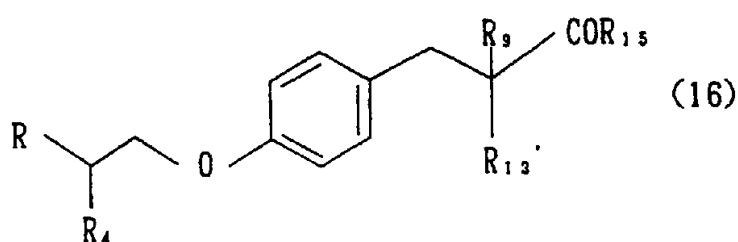
#### 制法 C

25 当希望得到  $R_7$  为  $-Y-R_8$  (式中  $Y$  和  $R_8$  均如以上所述) 所示的化合物时，可以通过以下步骤制造。

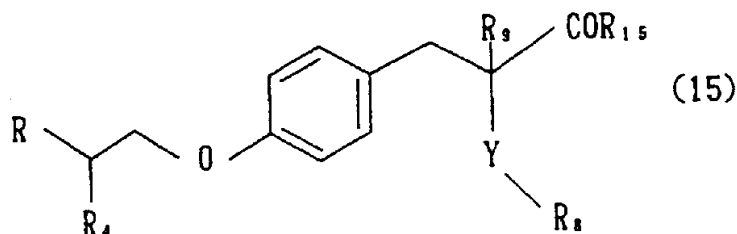




(步骤 18)



(步骤 19)



(式中，Z 是对甲苯磺酰氧基、苯磺酰氧基、甲磺酰氧基、卤原子等离去基团， $\text{R}_{13}$  是氢原子、羟基、氨基或通式  $-\text{Y}-\text{R}_8$  (式中 Y 和  $\text{R}_8$  均如以上所述)， $\text{R}_{13}'$  是氢原子、羟基或氨基， $\text{R}_{14}$  是也可以有取代的低级烷氧基， $\text{R}_{15}$  是也可以有取代的氨基，R、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_9$  和  $\text{R}_{10}$  均如以上所述。)

(步骤 14)

化合物 (13) 可以通过使化合物 (12) [式中  $\text{R}_{13}$  是氢原子、羟基或氨基，其它符号的含义同前] 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香

族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、环丁砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂等中溶解，在氢化钠、氢化钾等氢化碱金属或碱土金属，或甲醇钠、叔丁醇钾等碱金属醇盐，二异丙基胺化锂等烷基胺化锂等碱的存在下，与按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的化合物 (11) 反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $-80^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下反应数分钟 ~ 数小时。

#### 10 (步骤 15)

化合物 (14) 可以通过使化合物 (13) 在二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，二氯甲烷、乙腈、二甲基亚砷、环丁砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂或水等无机溶剂等中溶解，通常在吡啶、三乙胺等有机碱或氢氧化钠、碳酸钠等无机碱的存在下，与乙酰氯等酰卤、氯碳酸甲酯等卤碳酸酯、乙酸酐等酸酐反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $-80^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下、较好在  $-80^{\circ}\text{C}$  ~ 室温下反应数分钟 ~ 数十小时。

#### (步骤 16)

25 化合物 (14) 除用化合物 (12) [式中， $R_{13}$  是通式  $-Y-R_8$  (式中 Y 和  $R_8$  均如以上所述)，其它符号的含义同上述] 外，可以按照与制法 C (步骤 14) 同样的方法来合成。

#### (步骤 17)

30 化合物 (15) 可以通过使化合物 (14) 按照与制法 A (步骤 5) 同样的方法反应来合成。

#### (步骤 18)

化合物 (16) 可以通过使化合物 (13) 按照与制法 A (步骤 5)

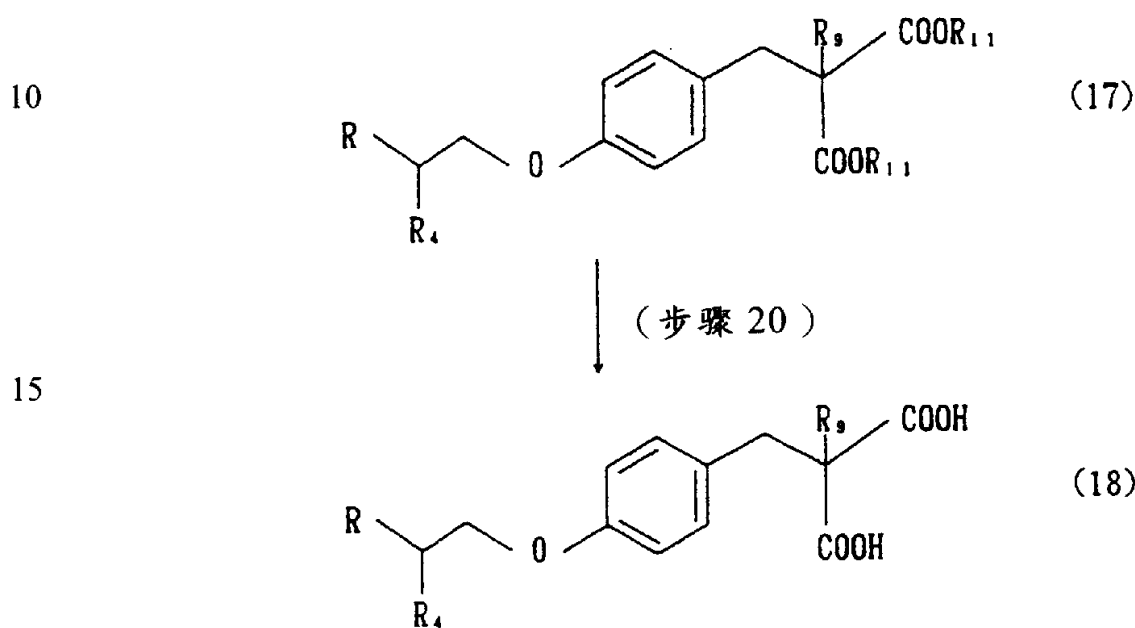
同样的方法反应来合成。

(步骤 19)

化合物 (15) 可以通过使化合物 (16) 按照与制法 B (步骤 15) 同样的方法反应来合成。

# 5 制法 D

当希望得到  $R_7$  为羧基、 $R_{10}$  为羟基的化合物时, 可以通过以下步骤制造。



20 (式中,  $R$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_9$  和  $R_{11}$  均如以上所述。)

(步骤 20)

化合物 (18) 可以通过使按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法合成的化合物 (17) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类, 二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 丙酮、甲乙酮等酮类, 正己烷、环己烷等烃类,  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂, 水等无机溶剂, 或这些的混合物等溶剂中溶解, 用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钡、碳酸钠、碳酸钾等碱处理来合成。

25

30

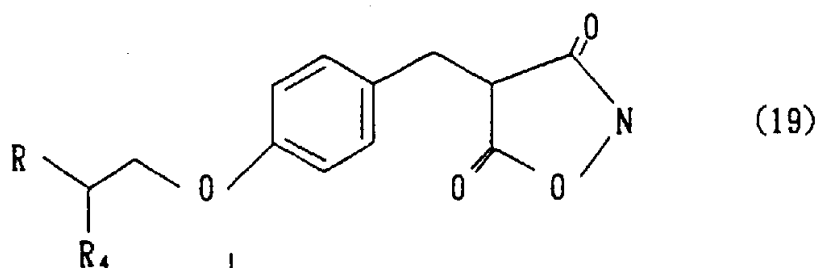
反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在 0℃～加温下、较好在室温下～加温下反应数分钟～数十小时。

此外，化合物 (18) [式中， $R_{11}$  是苄基，其它符号的含义同上述] 也可以通过使按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的化合物 (17) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、环丁砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、甲酸、乙酸等有机酸等有机溶剂，水等无机溶剂，或这些的混合物等溶剂中溶解，用钨/炭、氧化铂、阮内镍等催化剂，在氢气氛围下，在室温下反应来合成。

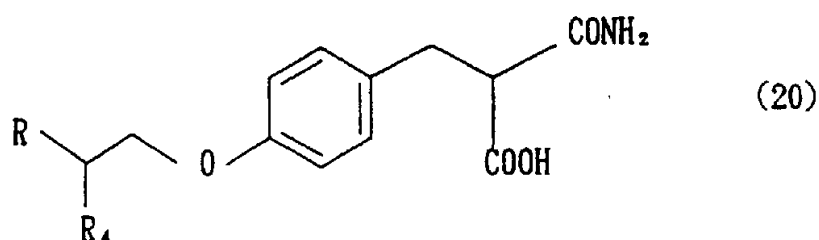
反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在冰冷却下～加温下、较好在室温下～加温下反应数分钟～数小时。

#### 制法 E

当希望得到  $R_7$  为羧基、 $R_{10}$  为氨基所示的化合物时，可以通过以下步骤制造。



(步骤 21)



(式中,  $R$ 、 $R_4$  和  $R_6$  均如以上所述。)

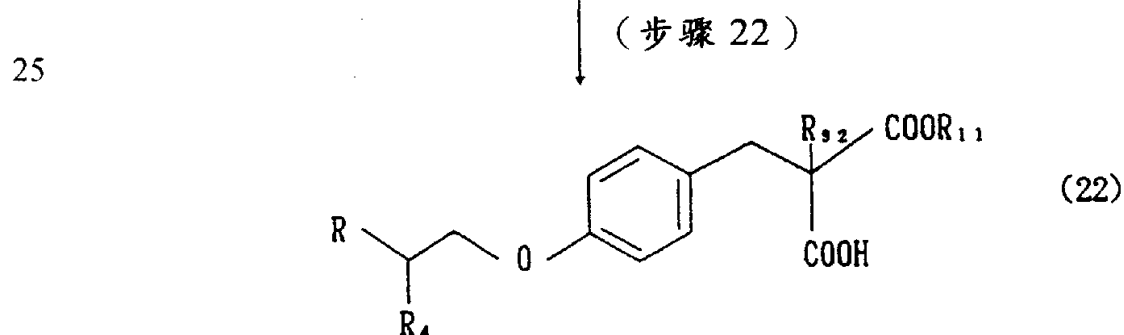
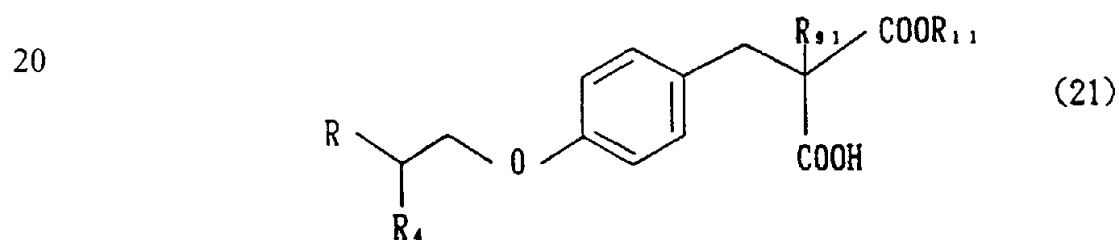
(步骤 21)

化合物 (20) 可以通过使按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法合成的化合物 (19) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类, 二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类, 丙酮、甲乙酮等酮类, 正己烷、环己烷等烃类,  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲基亚砷、环丁砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、甲酸、乙酸等有机酸等有机溶剂, 水等无机溶剂, 或这些的混合物等溶剂中溶解, 用钨/炭、氧化铂、阮内镍等催化剂, 在氢气氛围下, 在室温下反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异, 但通常在冰冷却下~加温下、较好在室温下~加温下反应数分钟~数小时。

制法 F

当希望得到  $R_7$  为羧基所示的化合物时, 可以通过以下步骤制造。



(式中,  $R$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{91}$  和  $R_{92}$  均如以上所述。)

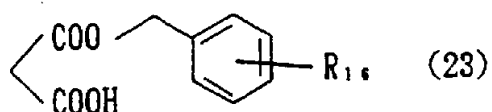
(步骤 22)

化合物 (22) 可以通过使按照制法 A (步骤 1) 合成的化合物 (21) 同制法 A (步骤 2) 一样进行来合成。

制法 G

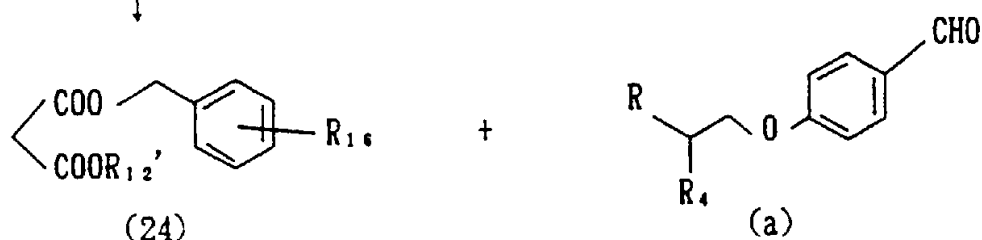
5 当希望得到  $R_7$  是也可以有取代的烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基所示的化合物时, 可以通过以下步骤制造。

10



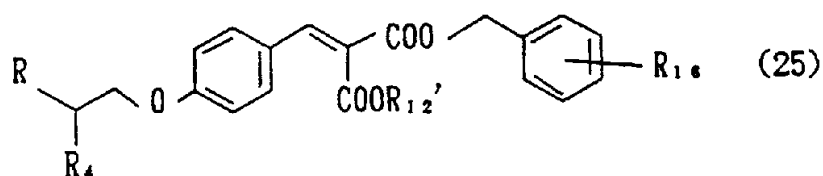
(步骤 23)

15



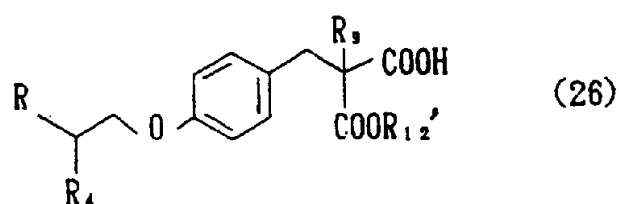
(步骤 24)

20



(步骤 25)

25



30

(式中,  $R_{16}$  系指氯原子、溴原子、碘原子等卤原子、羧基、氨基、低级烷基、硝基、低级烷氧基、烷氧羰基、酰基、苄基或苯基,  $R'_{12}$  系指低级烷基、苄基或苯基,  $R$ 、 $R_4$ 、 $R_6$  和  $R_9$  均如以上所述。)

(步骤 23)

- 5 化合物 (24) 可以通过使化合物 (23) 按照与制法 A (步骤 4) 同样的方法来合成。

(步骤 24)

化合物 (25) 可以通过使化合物 (24) 和化合物 (a) 按照与制法 A (步骤 a) 同样的方法反应来合成。

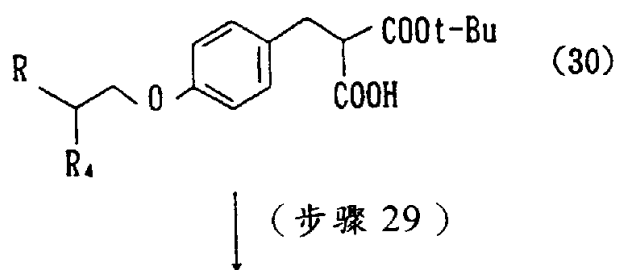
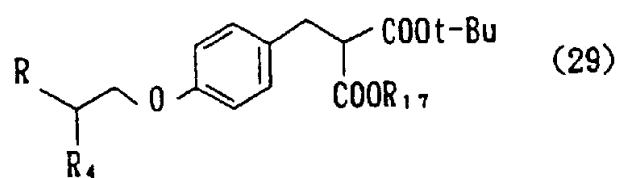
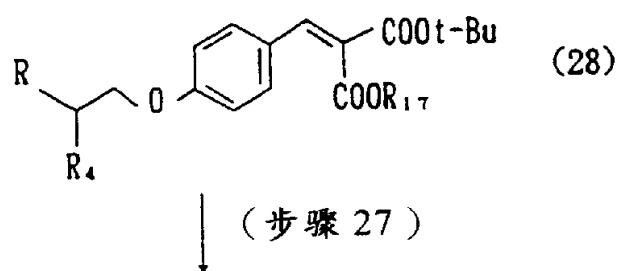
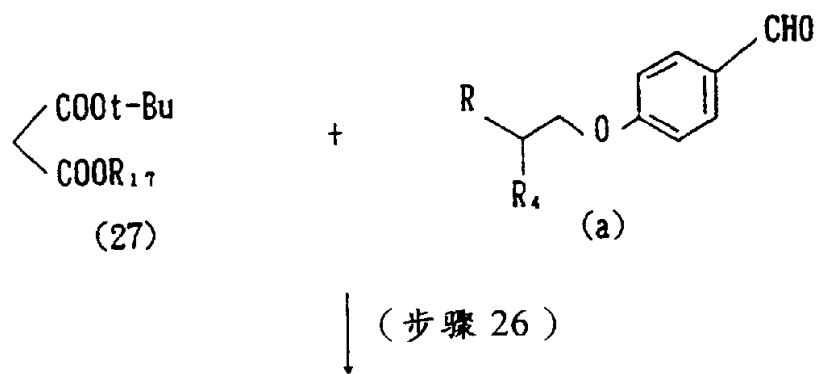
- 10 (步骤 25)

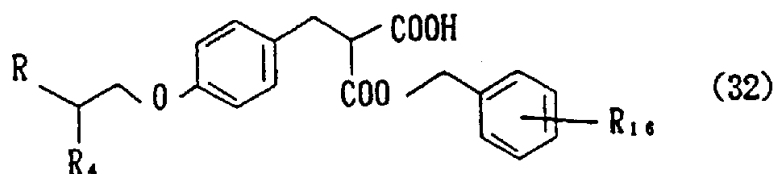
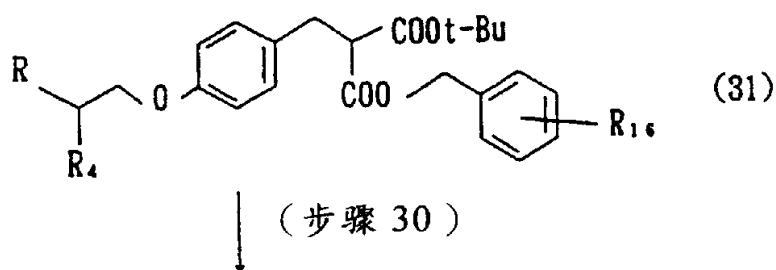
- 化合物 (26) 可以通过使化合物 (25) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类, 二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类, 苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类, 氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类, 乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类, 丙酮、甲乙酮等酮类, 正己烷、环己烷等烃类,  $N,N$ -二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂, 乙腈、二甲基亚砷、环丁砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺、甲酸、乙酸等有机酸等有机溶剂, 水等无机溶剂, 或这些的混合物等溶剂中溶解, 用钨/炭、氧化铂、阮内镍等催化剂, 在氢气氛围下, 在室
- 15 温下反应来合成。
- 20

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异, 但通常在冰冷却下~加温下、较好在室温下~加温下反应数分钟~数小时。

制法 H

- 25 当希望得到  $R_7$  是也可以有取代的芳烷氧羰基所示的化合物时, 可以通过以下步骤制造。





(式中， $R_{17}$ 系指低级烷基， $R$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_9$ 和 $R_{16}$ 均如以上所述。)

15 (步骤 26)

化合物 (28) 可以通过使化合物 (27) 和化合物 (a) 按照与制法 A (步骤 a) 同样的方法反应来合成。

(步骤 27)

20 化合物 (29) 可以通过使化合物 (28) 按照与制法 G (步骤 25) 一样的方法反应来合成。

(步骤 28)

化合物 (30) 可以通过使化合物 (29) 按照与制法 A (步骤 1) 一样的方法反应来合成。

(步骤 29)

25 化合物 (31) 可以通过使化合物 (30) 按照与制法 A (步骤 4) 一样的方法反应来合成。

(步骤 30)

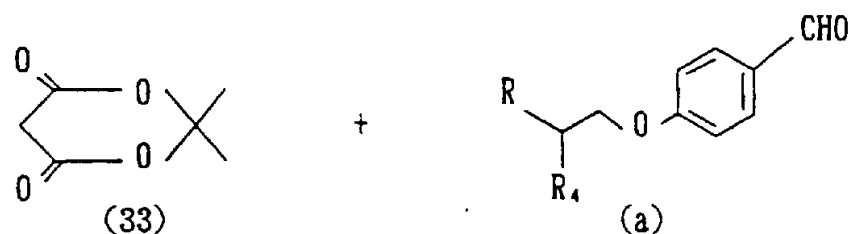
30 化合物 (32) 可以通过使化合物 (31) 在二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，二氯甲烷、乙腈等有机溶

剂，水、盐酸、硫酸、氢溴酸等无机溶剂，或这些的混合物等溶剂中溶解，添加甲酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸等酸，或者在对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲酸或乙酸中反应来合成。

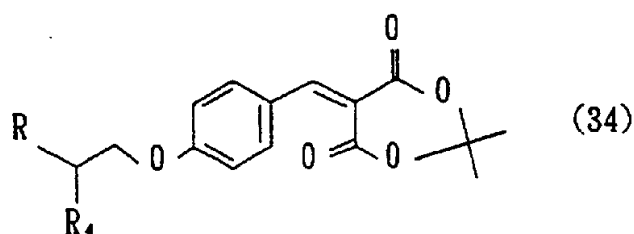
反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 加温下反应数分钟 ~ 数小时。

### 制法 I

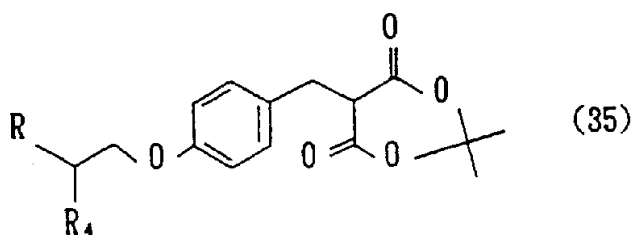
当希望得到  $\text{R}_7$  为羧基、 $\text{R}_{10}$  为低级烷氧基所示的化合物时，可以通过以下步骤制造。



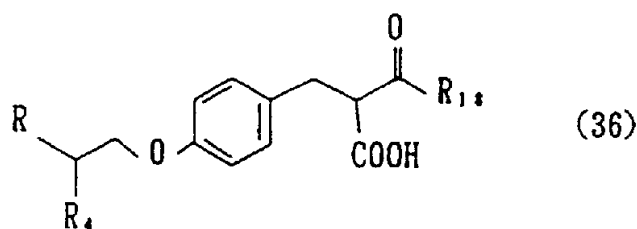
15  
↓ (步骤 31)



↓ (步骤 32)



30  
↓ (步骤 33)



(式中， $\text{R}_{18}$ 系指也可以有取代的低级烷氧基， $\text{R}$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_6$ 和 $\text{R}_9$ 均如以上所述。)

(步骤 31)

化合物 (34) 可以通过使化合物 (33) 与化合物 (a) 按照与制法 A (步骤 a) 同样的方法反应来合成。

(步骤 32)

化合物 (35) 可以通过使化合物 (34) 按照与制法 G (步骤 25) 同样的方法反应来合成。

(步骤 33)

化合物 (36) 可以通过使化合物 (35) 在甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇等醇类，二乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类，苯、甲苯、硝基苯、二甲苯等芳香族烃类，氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、四氯乙烷等卤代烃类，乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类，丙酮、甲乙酮等酮类，正己烷、环己烷等烃类，N,N-二甲基甲酰胺等非质子传递型极性溶剂，乙腈、二甲基亚砷、二硫化碳、吡啶、六甲基磷三酰胺等有机溶剂，水等无机溶剂，或这些的混合物等溶剂中，与醇类、胺类或这些的甲硅烷基化合物等亲核试剂反应来合成。

反应温度、反应时间等反应条件因所用的原料、溶剂种类而异，但通常在  $0^\circ\text{C}$  ~ 加温下反应数分钟 ~ 数十小时。

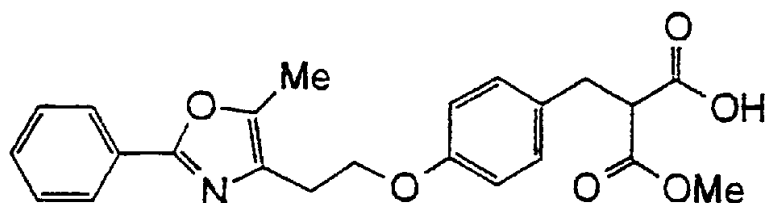
以上各步骤，如有必要，也可以进行过滤、萃取、洗涤、浓缩、干燥、精制等操作。

以下用实施例详细说明本发明。该实施例中，除非另有说明，否则 % 系指重量 %。要说明的是，本发明不限于下列实施例。

# 实施例 1

2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙二酸二甲酯 (8.46g, 20mmol) 溶解于甲醇 (80ml) 和四氢呋喃 (40ml) 的混合物中, 在 0℃ 添加 2N 氢氧化钠水溶液 (11ml, 22mmol)。然后, 在室温搅拌 1.5 小时后蒸出溶剂, 添加饱和碳酸氢钠水溶液 (5ml), 用乙酸乙酯洗涤水层。所得到的水层中添加氯化钠达到饱和后, 用 1N 盐酸调至酸性, 然后用乙酸乙酯 (50ml) 萃取 3 次。将萃取的有机层合并, 用食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥, 浓缩至干, 得到粗标题化合物 (8.2g, 收率 100%)。得到的粗化合物 (750mg) 用乙酸乙酯-己烷 (1:2) 混合溶剂重结晶精制, 得到白色固体状标题化合物 (540mg)。



mp : 126.0 - 127.1 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.5Hz), 3.19 (2H, d, J=7.5Hz),  
3.65 (1H, t, J=7.5Hz), 3.71 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=6.6Hz),  
6.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (3H, m),  
7.95 (2H, m)

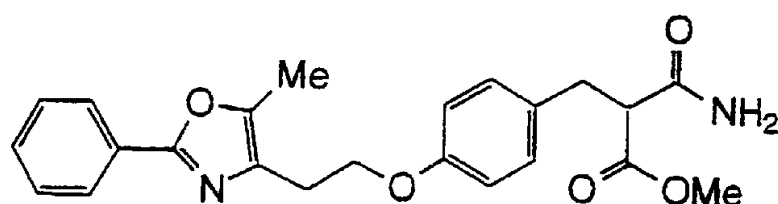
# 实施例 2

2-氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

实施例 1 得到的 2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸 (2.10g, 5.10mmol) 溶解

于苯（20ml）中，在室温滴加亚硫酸二氯（375 $\mu$ l, 6.12mmol）。该混合物加热回流 1.5 小时后蒸出溶剂。残渣溶解于丙酮（2ml）中，在室温加入 28 % 氨水（5ml）中，搅拌 30 分钟后蒸出溶剂。向残渣中添加乙酸乙酯（50ml），有机层用食盐水洗涤后，用硫酸钠干燥，浓缩至干，得到粗标题化合物（1.80g, 收率 86 %）。得到的化合物（1.50g）用乙酸乙酯-己烷（5 : 1）混合溶剂重结晶，得到白色粉末状标题化合物（700mg, 收率 40 %）。

10



mp : 154.8 - 155.4 °C

15

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.17 (2H, m),  
3.47 (1H, dd, J=6.7 and 8.2Hz), 3.65 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz),  
5.43 (1H, brs), 6.38 (1H, brs), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz),  
7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.42 (3H, m), 7.97 (2H, m)

20

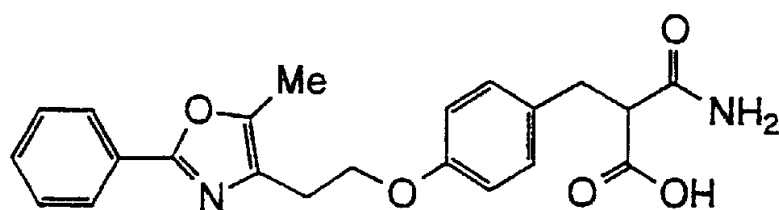
### 实施例 3

2-氨基甲酰-3-[[4-[[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯]苯基]丙酸

25

实施例 2 得到的 2-氨基甲酰-3-[[4-[[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯]（1.80g, 4.41mmol）溶解于甲醇（20ml）和四氢呋喃（20ml）中，在室温添加 2.5N 氢氧化钠水溶液（2.5ml, 6.16mmol），搅拌 1.5 小时后蒸出溶剂，向残渣中添加 10 % 氢氧化钠水溶液（50ml），用乙酸乙酯（30ml）洗涤 3 次。向水层中添加氯化钠达到饱和后，用 3N 盐酸调至酸性，将析出的白色固体滤出、水洗、干燥，得到标题化合物（1.70g, 收率 98 %）。

30



5

mp : 138.1 - 138.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.35 (3H, s), 2.92 (4H, m), 3.40 (1H, t, J=5.6Hz),

4.17 (2H, t, J=5.0Hz), 6.82 (2H, d, J=6.5Hz), 6.96 (1H, brs),

10

7.09 (2H, d, J=6.5Hz), 7.40 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.91 (2H, m),

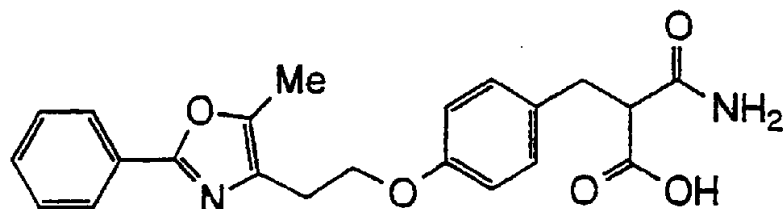
12.39 (1H, brs)

#### 实施例 4

2-氨基甲酰-3-〔4-〔2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基〕苯基〕丙酸

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4-〔4-〔2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基〕亚苄基〕-3,5-异噁唑烷二酮 (11.5g, 29.3mmol) 溶解于四氢呋喃 (220ml) 中, 添加 5% 钨/炭 (1.15g), 在室温, 在氢气氛围 (常压) 下激烈搅拌 13.5 小时。向反应混合物中添加甲醇 (150ml), 用硅藻土过滤除去催化剂, 蒸出溶剂。将残渣悬浮在 2.5N 氢氧化钠水溶液 (50ml) 中, 用乙酸乙酯洗涤。向水层中添加 0 °C 的 1 N 盐酸 (150ml), 将析出的白色固体滤出、水洗、干燥, 得到标题化合物 (5.10g, 收率 44%)。

25



mp : 138.1 - 138.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

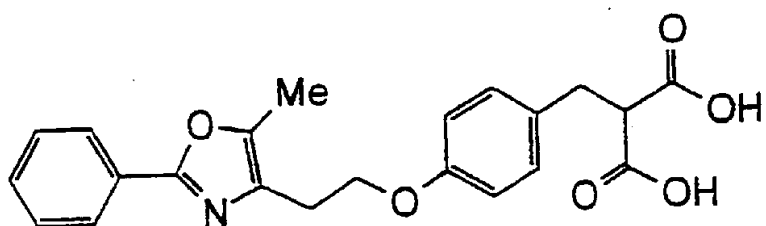
2.35 (3H, s), 2.92 (4H, m), 3.40 (1H, t, J=5.6Hz),

4.17 (2H. t. J=5.0Hz), 6.82 (2H. d. J=6.5Hz), 6.96 (1H. brs),  
7.09 (2H. d. J=6.5Hz), 7.40 (1H. brs), 7.49 (3H. m), 7.91 (2H. m),  
12.39 (1H. brs)

# 5 实施例 5

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二甲酯 ( 6.00g, 14.2mmol ) 溶解于甲醇 ( 60ml ) 和四氢呋喃 ( 30ml ) 中, 在室温添加 2N 氢氧化钠水溶液 ( 17.7ml, 35.5mmol ), 搅拌 68 小时后蒸出溶剂。向残渣中加水 ( 100ml ), 用 1 N 盐酸调至酸性后, 将析出的白色固体滤出、水洗, 用乙酸乙酯 - 己烷重结晶, 得到白色粉末状标题化合物 ( 3.00g, 收率 53 % ) 。



mp : 173.3 - 174.6 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.34 (3H. s), 2.90 (4H. m), 3.49 (1H. d. J=8.0Hz),  
4.16 (2H. t. J=6.8Hz), 6.83 (2H. d. J=8.4Hz),  
7.11 (2H. d. J=8.4Hz), 7.47 (3H. m), 7.89 (2H. m).

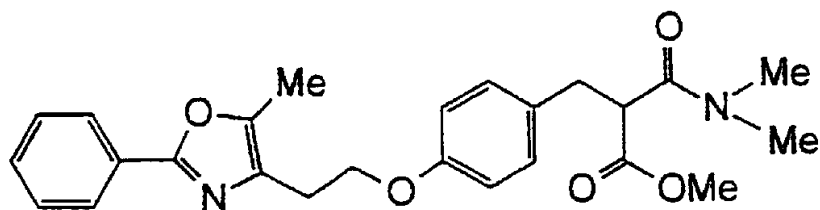
# 实施例 6

2 - 二甲基氨基甲酰 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸甲酯

用实施例 1 得到的 2 - 甲氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸 ( 5.00g, 12.2mmol ),

同实施例 2 一样进行，得到黄色油状标题化合物。向该油状物中添加己烷-二乙醚，使之固化，得到标题化合物（4.77g，收率 89 %）。

5



mp : 114.5 - 115.4 °C

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H. s), 2.82 (3H. s), 2.90 (3H. s), 2.96 (2H. t. J=6.6Hz),

3.17 (2H. d. J=7.8Hz), 3.69 (3H. s), 3.83 (2H. t. J=7.4Hz),

4.21 (2H. t. J=6.8Hz), 6.80 (2H. d. J=8.4Hz), 7.09 (2H. d. J=8.4Hz),

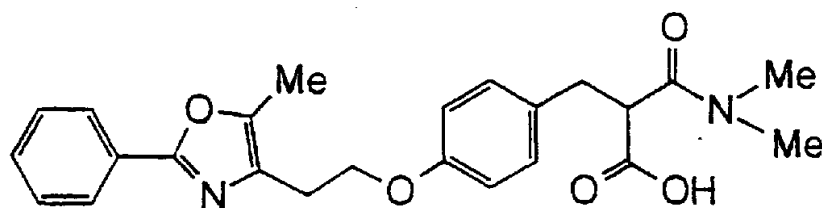
15 7.42 (3H. m), 7.97 (2H. m)

#### 实施例 7

2-二甲基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸

20 实施例 6 得到的 N,N-二甲基-2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰胺 (2.75g, 6.31mmol) 溶解在甲醇 (25ml) 中，在室温添加 2.5 N 氢氧化钠水溶液 (3.3ml, 7.57mmol)，搅拌 12 小时后蒸出溶剂。向残渣中加水，该水层用乙酸乙酯洗涤。向水层中添加氯化钠达到饱和后，用 1 N 盐酸调至酸性，用乙酸乙酯萃取 3 次。将得到的有机层合并，用硫酸钠干燥后浓缩至干，向其中添加二乙醚、使之固化、滤出，得到黄白色固体状标题化合物 (2.50g, 收率 94 %)。

30



mp : 48.5 - 49.7 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.89 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.8Hz),

5 3.10 (2H, dd, J=10.2 and 13.2Hz), 3.25 (2H, dd, J=4.8 and 13.2Hz),

3.78 (2H, dd, J=5.0 and 10.4Hz), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz),

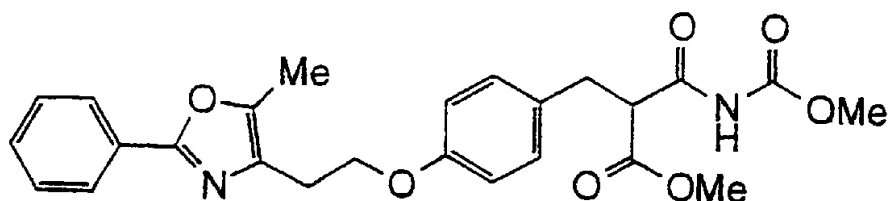
6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz), 7.43 (3H, m),

7.97 (2H, m)

# 10 实施例 8

2-甲氧羰基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

实施例 1 得到的 2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸 (2.00g, 4.89mmol) 溶解  
15 于苯 (15ml) 中, 在室温添加亚硫酸二氯 (392μl, 5.38mmol)。该  
混合物加热回流 1.5 小时后蒸出溶剂。残渣溶解甲苯 (6ml) 中, 在室  
温添加氨基甲酸甲酯 (440mg, 5.87mmol), 在 80~90 °C 搅拌 30 分  
钟后蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂氯仿: 甲醇 =  
30:1) 精制, 得到的白色固体进一步用甲醇重结晶, 得到标题化合物  
20 (1.40g, 收率 61%)。



mp : 119.5 - 120.2 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.19 (2H, m), 3.69 (3H, s),

3.74 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.7Hz), 4.32 (2H, t, J=7.9Hz),

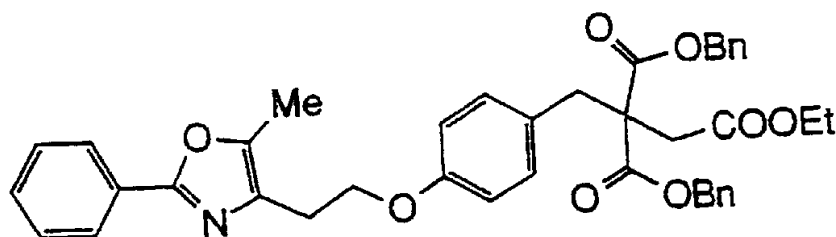
6.80 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m),  
7.92 (1H, brs), 7.97 (2H, m)

### 实施例 9

2-乙氧羰甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-  
5 噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二苄酯

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2-[4-[2-(5-  
-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二苄酯 (26.0g,  
45.2mmol) 溶解于四氢呋喃 (250ml) 中, 在 0℃ 添加 60% 氢化钠油  
10 状物 (2.2g, 54.2mmol), 在室温搅拌 30 分钟。在室温向反应溶液中  
添加溴乙酸乙酯 (15.3ml, 135.6mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液。  
搅拌 1 小时后, 进一步添加 60% 氢化钠油状物 (1.1g, 27.1mmol) 和  
溴乙酸乙酯 (5.1ml, 45.2mmol), 搅拌 1 小时后再添加 60% 氢化钠  
油状物 (2.2g, 54.2mmol), 再搅拌 1 小时。向反应溶液中添加水和 1  
N 硫酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯 (200ml) 萃取 3 次。将萃取的有机  
15 层合并, 用食盐水洗涤、用硫酸钠干燥后, 浓缩得到的残渣用硅胶柱  
色谱法 (洗脱溶剂己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 → 3:1) 精制, 得到油状  
标题化合物 (30.2g, 收率 100%)。

20



25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

30

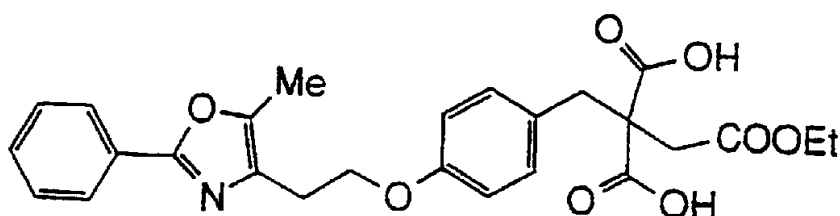
1.20 (3H, q, J=7.1Hz), 2.36 (3H, s), 2.85 (2H, s),  
2.95 (2H, t, J=6.7Hz), 3.33 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz),  
4.18 (2H, t, J=6.7Hz), 5.10 (1H, d, J=13.1Hz),  
5.12 (1H, d, J=13.1Hz), 6.69 (2H, d, J=8.7Hz),  
6.85 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20 - 7.33 (10H, m), 7.41 (3H, m),  
7.98 (2H, m)

# 实施例 10

2-乙氧羰甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸

实施例 9 得到的 2-乙氧羰甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二苄酯 (29.5g, 44.6mmol) 溶解于甲醇 (150ml) 和四氢呋喃 (150ml) 中, 添加 5% 钨/炭 (2.0g), 在室温在氢气氛围下 (3.3~3.4 大气压) 激烈搅拌 6 小时。搅拌后用硅藻土除去催化剂, 蒸出溶剂, 得到橙黄色固体状标题化合物 (21.0g, 收率 98%)。

10



15

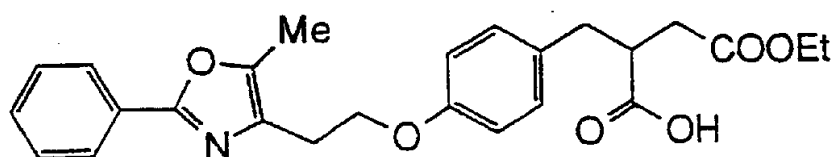
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz:

1.17 (3H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 3.03 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  
 3.14 (2H, s), 3.20 (2H, s), 4.07 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  
 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.77 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ),  
 7.07 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.45 (3H, m), 7.94 (2H, m), 8.03 (1H, brs)

# 实施例 11

2-乙氧羰甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙酸

实施例 10 得到的 2-乙氧羰甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸 (21.0g, 43.7mmol) 在 150℃ 加热 30 分钟。该反应混合物用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂氯仿: 甲醇 = 40:1 → 20:1) 精制, 得到黄褐色油状标题化合物 (15.0g, 收率 79%)。



5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.21 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.37 (3H, s),

10

2.38 (1H, dd,  $J=4.8$  and  $16.8\text{Hz}$ ), 2.55 - 2.78 (2H, m),

2.90 - 3.17 (4H, m), 4.09 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.44 (3H, m),

7.97 (2H, m)

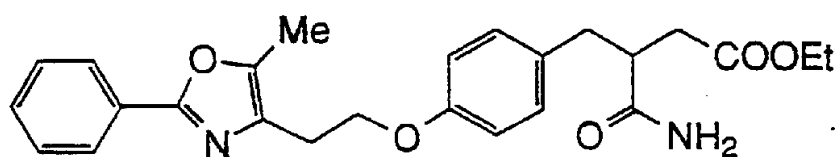
15

### 实施例 12

3-氨基甲酰-4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]酞酸乙酯

实施例 11 得到的 2-乙氧羰甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]丙酸 (4.5g, 10.3mmol) 中  
20 添加亚硫酸二氯 (30ml, 411.3mmol), 在  $40^\circ\text{C}$  加热搅拌 1 小时。然后, 向反应液浓缩得到的残渣中添加四氢呋喃 (25ml), 在  $0^\circ\text{C}$  添加 28% 氨水 (15ml), 搅拌 10 分钟后用 1N 硫酸氢钠调至酸性, 将析出的固体 (2.93g) 滤出, 其一部分 (1.30g) 用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物 (0.70g, 收率 35%)。

25



30

mp : 141.8 - 142.3 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

1.23 (3H, q, J=7.2Hz), 2.38 (3H, s),

2.42 (1H, dd, J=3.8 and 16.7Hz), 2.60 - 2.90 (4H, m),

2.97 (2H, t, J=6.5Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 5.20 (1H, brs),

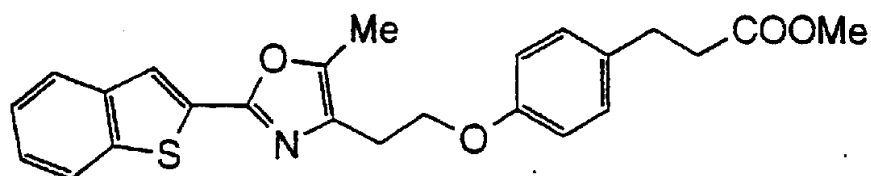
5.44 (1H, brs), 6.83 (2H, d, J=9.0Hz), 7.09 (2H, d, J=9.0Hz),

7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

### 实施例 13

3 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ( 苯并噻吩 - 2 - 基 ) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸甲酯

按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法合成的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二甲酯 ( 2.83g, 5.91mmol ) 溶解于二甲基亚砜 ( 25ml ) 中, 在室温添加氯化锂 ( 500mg, 11.82mmol ) 和水 ( 212μl, 11.82mmol ), 加热回流 45 分钟。使该反应混合物冷却至室温, 加水 ( 50ml ), 用乙酸乙酯 ( 50ml ) 萃取 3 次。将萃取的有机层合并、用硫酸钠干燥、浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 ) 精制, 得到标题化合物 ( 1.98g, 收率 80 % ) 。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.39 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8Hz),

2.97 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=6.6Hz),

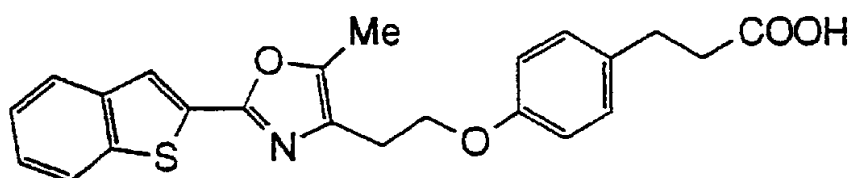
6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.09 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (2H, m),

7.75 - 7.87 (3H, m)

# 实施例 14

3 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ( 苯并噻吩 - 2 - 基 ) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸

实施例 13 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ( 苯并噻吩 - 2 - 基 ) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯 ( 1.90g, 4.51mmol ) 溶解于甲醇 ( 20ml ) 和四氢呋喃 ( 30ml ) 中, 在室温添加 2.5 N 氢氧化钠水溶液 ( 2.2ml, 5.5mmol ), 搅拌 13 小时。然后, 向蒸出溶剂得到的残渣中加水, 进一步添加 1 N 盐酸调至酸性, 将析出的白色固体滤出、水洗, 干燥后得到白色固体状标题化合物 ( 1.80g, 收率 98 % )。



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.46 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ),  
2.91 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.84 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),  
7.11 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, m), 7.85 - 8.05 (3H, m),  
12.07 (1H, brs)

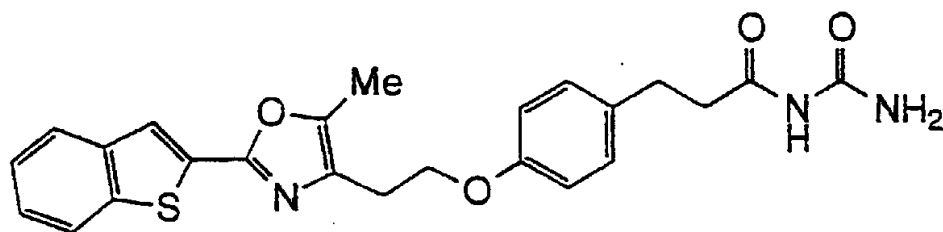
# 实施例 15

N - [ 3 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ( 苯并噻吩 - 2 - 基 ) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酰 ] 脲

实施例 14 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ( 苯并噻吩 - 2 - 基 ) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 850mg, 2.09mmol ) 中添加亚硫酸二氯 ( 2ml, 27.4mmol ), 在 60  $^{\circ}\text{C}$  加热搅拌 40 分钟。然后, 反应液浓缩, 向所得到的残渣中添加 N,N - 二甲基苯胺 ( 10ml ), 进一步添加脲 ( 250mg, 4.17mmol ), 在 150  $^{\circ}\text{C}$  加热搅拌 5 小时。然后, 进一步添加脲 ( 250mg, 4.17mmol ), 在 150  $^{\circ}\text{C}$  加热 10 小时。将反应混合物冷却到室温, 滤出所析出的固体 ( 458mg ), 其一部分

(260mg) 依次用水、乙酸乙酯-四氢呋喃 (9:1)、10% 氢氧化钠水溶液、1 N 盐酸、水和四氢呋喃依次洗涤，干燥后，得到灰白色固体状标题化合物 (110mg, 收率 21%)。

5



10 mp : 241.3 - 241.9 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.53 (2H, d, J=7.8Hz), 2.75 (2H, d, J=7.5Hz),  
2.91 (2H, d, J=6.6Hz), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 6.85 (2H, d, J=8.7Hz),  
7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 7.16 (1H, brs), 7.43 (2H, m), 7.72 (1H, brs),  
7.89 - 8.05 (3H, m), 10.11 (1H, brs)

15

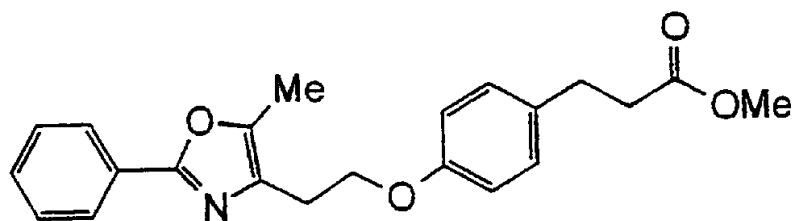
#### 实施例 16

3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯

20 60% 氢氧化钠油状物 (2.11g, 88.1mmol) 在氮气氛围下用正己烷 (10ml) 洗涤 2 次后悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中用冰冷却。用 15 分钟时间向该溶液中添加 3-(对羟基苯基)丙酸甲酯 (15.9g, 88.1mmol)。10 分钟后氢气发泡终止，然后添加 2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)对甲苯磺酸乙酯 (20.0g, 56.0mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 溶液。在室温搅拌 5 小时后添加乙酸乙酯 (500ml) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 (200ml)，分液。得到的有机层用 1 N 盐酸 (100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 和饱和食盐水 (100ml) 洗涤，用硫酸镁干燥后减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂正己烷 : 乙酸乙酯 = 85:15) 精制，得到白色固体状标题化合物 (14.0g, 收率 68%)。

25

30



mp : 50.2 - 51.7 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.65 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz),  
6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m),  
7.96 (2H, m)

元素分析

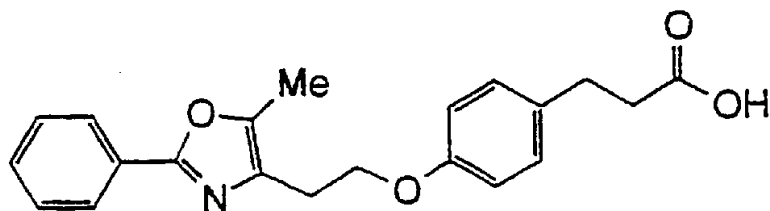
理论值(%) C:72.31, H:6.34, N:3.83

测定值(%) C:72.13, H:6.32, N:3.66

实施例 17

3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸

实施例 16 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯 ( 13.0g, 35.6mmol ) 溶解于甲醇 ( 400ml ) 中, 在搅拌下在室温添加 1 N 氢氧化钠水溶液 ( 50ml ), 搅拌 15 小时后减压蒸出溶剂。向得到的残渣中添加乙酸乙酯 ( 50ml ) 和水 ( 200ml ), 分液, 向水层中添加 1 N 盐酸调成酸性。将析出的固体滤出、用水 ( 50ml ) 洗涤、减压干燥, 得到白色固体状标题化合物 ( 12.0g, 收率 96 % )。



mp : 141.8 - 144.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5Hz),

5 2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz),

7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m), 7.96 (2H, m)

元素分析

理论值(%) C:71.05, H:6.08, N:3.95

测定值(%) C:71.22, H:5.83, N:3.63

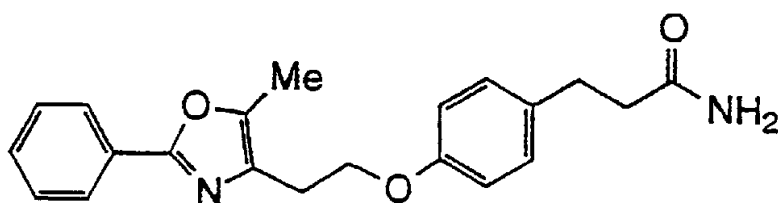
10

实施例 18

3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酰胺

15 实施例 16 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯 ( 600mg, 1.64mmol ) 添加到氨/甲醇 ( 50ml ) 中, 在室温搅拌 24 小时。在减压下蒸出溶剂, 向得到的残渣中添加乙酸乙酯 ( 50ml ) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 ( 50ml ), 分液。有机层用水 ( 50ml ) 和饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 ( 464mg, 收率 80 % ) 。

20



25

mp : 139.2 - 140.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz),

30 2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 5.20 (2H, brs),

6.82 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz), 7.41 (3H, m),

7.96 (2H, m)

# 元素分析

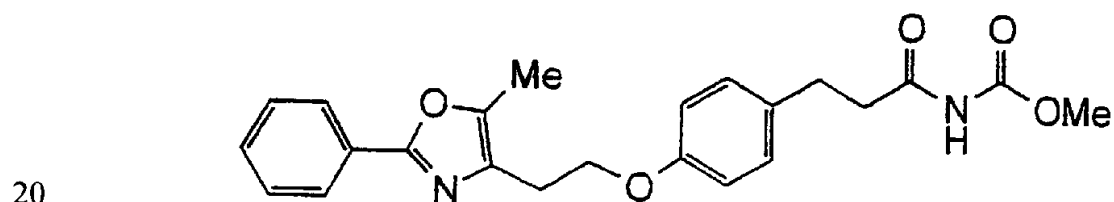
理论值 (%) C:71.98, H:6.33, N:7.99

测定值 (%) C:72.02, H:6.20, N:7.67

## 实施例 19

5 N - [ 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酰 ] 氨基甲酸甲酯

向实施例 17 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 1.00g, 2.85mmol ) 中添加亚硫酸二氯 ( 1.7ml ), 在 100 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过量的亚硫酸二氯, 得到的残渣溶解于苯 ( 2.3ml ) 中。向其中添加氨基甲酸甲酯 ( 214mg, 2.85mmol ), 在 80 °C 加热搅拌 5 小时。向反应液中加入水 ( 10ml ) 和乙酸乙酯 ( 50ml ), 分液。有机层用饱和食盐水 ( 20ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 1 ) 精制, 得到白色固体状标题化合物 ( 433mg, 15 收率 37 % )。



mp : 127.7 - 132.3 °C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.87 - 3.05 (6H, m), 3.74 (3H, s),

4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz),

7.40 (3H, m), 7.65 (1H, brs), 7.97 (2H, m)

## 元素分析

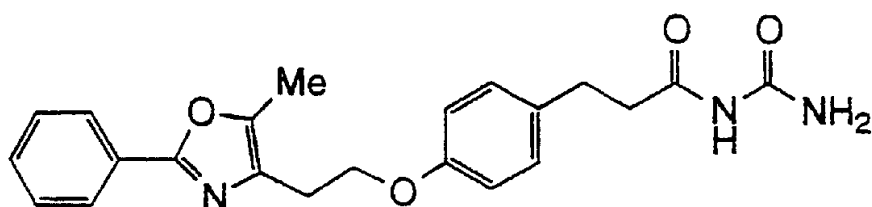
30 理论值 (%) C:67.63, H:5.92, N:6.86

测定值 (%) C:64.96, H:5.51, N:6.14

### 实施例 20

N - [ 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酰 ] 脲

向实施例 17 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 1.00g, 2.85mmol ) 中添加亚硫酸二氯 ( 1.7ml ), 在 100 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过量的亚硫酸二氯, 向得到的残渣中添加脲 ( 257mg, 4.28mmol ), 在 120 °C 加热搅拌 1 小时。该反应液用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1 ) 精制, 得到白色固体状标题化合物 ( 560mg, 收率 50 % )。



mp : 177.1 - 178.0 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.9Hz), 2.90 (2H, t, J=7.9Hz),  
2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 5.27 (1H, brs),  
6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (3H, m),  
7.96 (2H, m), 8.16 (1H, brs), 8.56 (1H, brs)

### 元素分析

理论值(%) C:67.16, H:5.89, N:10.68

测定值(%) C:64.79, H:5.18, N: 8.95

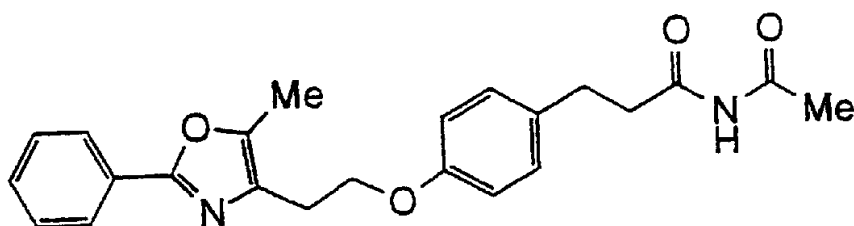
### 实施例 21

N - 乙酰 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酰胺

向实施例 17 得到的 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 1.50g, 4.27mmol ) 中添加亚硫酸二氯 ( 2.0ml ), 在 100 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过量的亚硫酸二氯,

向得到的残渣中添加乙酰胺（504mg, 8.54mmol），在 120℃ 加热搅拌 1 小时。向反应液中添加甲醇（5ml），搅拌 10 分钟，减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂正己烷：乙酸乙酯 = 1:1）精制，得到白色固体状标题化合物（541mg, 收率 32%）。

5



10

mp : 127.7 - 128.7 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=6.2Hz),

15

2.91 (2H, t, J=6.2Hz), 2.98 (2H, t, J=6.6Hz), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz),

6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (3H, m),

7.98 (2H, m)

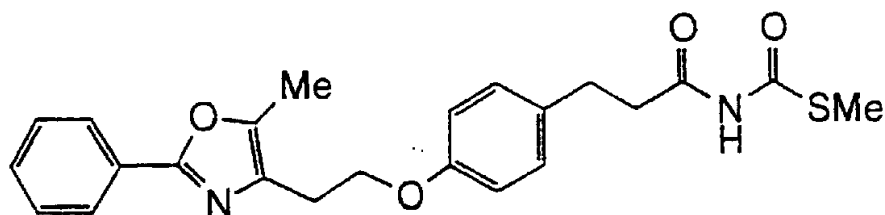
#### 实施例 22

20 S-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰]硫代氨基甲酸酯

向实施例 17 得到的 3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸（5.00g, 14.2mmol）中添加硫代异氰酸甲酯（1.56g, 21.4mmol）和三氟乙酸（5.5ml, 71.2mmol），在 60℃ 加热搅拌 3 天。向反应液中添加乙酸乙酯（150ml）和水（50ml），分液。有机层用 1N 氢氧化钠水溶液（100ml）和饱和食盐水（50ml）洗涤、用硫酸镁干燥后减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂二氯甲烷：甲醇 = 99:1）精制，进一步用乙酸乙酯（20ml）洗涤，得到白色固体状标题化合物（1.23g, 收率 20%）。

30

5



mp : 127.8 - 128.3 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

10      2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.95 (4H, m),  
          4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz),  
          7.40 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.09 (1H, brs)

元素分析

理论值(%) C:65.07, H:5.70, N:6.60

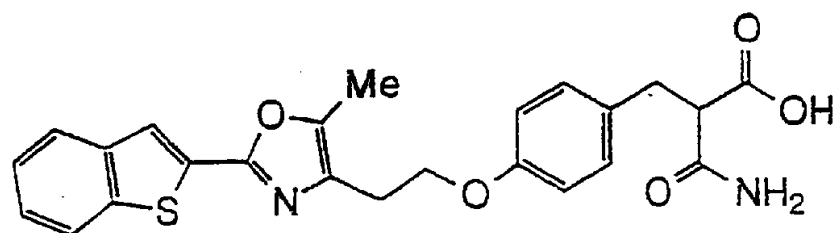
15      测定值(%) C:65.06, H:5.54, N:6.63

### 实施例 23

2-氨基甲酰-3-[4-[2-[2-(苯并噻吩-2-基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧基]苯基]丙酸

20      按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 5-[4-[2-[2-(苯并噻吩-2-基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧基]苄基]异噁唑烷-3,5-二酮 (1.80g, 4.01mmol) 溶解于四氢呋喃 (50ml) 中, 在 5% 钨/炭 (0.18g) 的存在下, 在室温加氢 (3.5atm)。4 小时后滤去催化剂, 在减压下将滤液浓缩, 得到的残渣用二乙醚 (20ml)  
 25      洗涤, 得到白色固体状标题化合物 (1.55g, 收率 86%)。

30



mp : 148.2 - 149.0 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.85 - 2.95 (4H, m), 3.39 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),

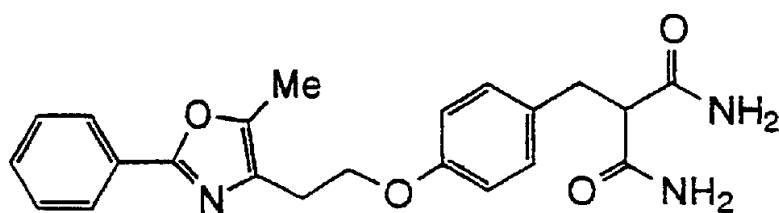
4.15 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, brs),

7.09 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40 - 7.45 (3H, m), 7.90 - 8.10 (3H, m)

#### 实施例 24

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酰胺

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二甲酯 ( 3.00g, 7.08mmol ) 溶解于甲醇 - 四氢呋喃 ( 1 : 1 , 100ml ) 中, 添加 28 % 氨水 ( 20ml ), 在室温搅拌 5 天。向其中添加 1 N 氢氧化钠水溶液 ( 30ml ), 进一步搅拌 1 小时后, 减压下蒸出溶剂, 向残渣中添加四氢呋喃 - 乙酸乙酯 ( 1 : 1 , 100ml ) 和水 ( 50ml ), 分液。有机层用饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 ( 2.50g, 收率 90 % )。



mp : 222.5 - 223.4 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.34 (3H, s), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.22 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),

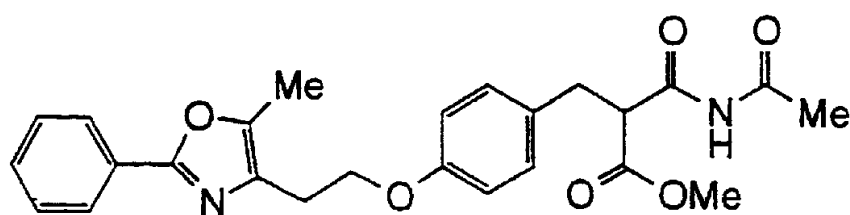
4.15 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, brs),

7.07 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, brs), 7.48 (3H, m), 7.90 (2H, m)

# 实施例 25

N - 乙酰 - 2 - 氨基甲酰 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯

向实施例 1 得到的 2 - 甲氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 2.63g, 6.43mmol ) 中添加亚硫酸二氯 ( 1.0ml ), 在 60 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过量的亚硫酸二氯, 向得到的残渣中添加乙酰胺 ( 504mg, 8.54mmol ), 在 120 °C 加热搅拌 30 分钟。向反应液中添加四氢呋喃 - 乙酸乙酯 ( 1 : 1, 100ml ) 和水 ( 50ml ), 分液。有机层用饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 精制, 得到白色固体状标题化合物 ( 1.08g, 收率 34 % ) 。



mp : 126.5 - 127.9 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),

3.16 (2H, d, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 3.78 (1H, t, J=7.2Hz),

4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.81 (2H, d, J=8.7Hz), 7.08 (2H, d, J=8.7Hz),

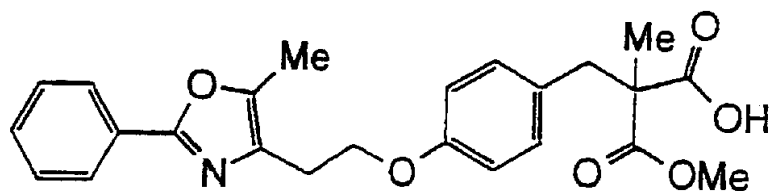
7.40 (3H, m), 7.97 (2H, m), 8.58 (1H, brs)

## 实施例 26

2 - 甲氧羰基 - 2 - 甲基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸

向实施例 1 得到的 2 - 甲氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸 ( 4.10g, 10.0mmol ) 的四氢呋喃 ( 50ml ) 溶液中, 在 - 78 °C 在氩气氛下, 滴加二异丙

基胺化锂（1.5M 环己烷溶液，15.0ml, 22.5mmol）。在同温度搅拌 1 小时后，滴加甲基碘（2.5ml, 40 mmol），在同温度进一步搅拌 2 小时后添加 10 % 氯化铵水溶液（20ml）。将有机层分离，水层用乙酸乙酯（50ml）萃取，将得到的有机层合并，用饱和食盐水（10ml）洗涤，  
5 用硫酸镁干燥后减压浓缩，得到标题化合物的粗生成物（4.78g）。

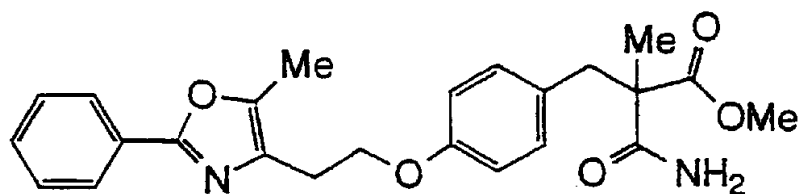


10

### 实施例 27

2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

15 向实施例 26 得到的粗 2-甲氧羰基-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]丙酸（4.60g）中添加亚硫酸二氯（1.0ml），在 60 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过量的亚硫酸二氯，得到的残渣溶解于丙酮（10ml）中，滴加到 28 % 氨水（20ml）中。在室温搅拌 30 分钟后，加乙酸乙酯（100ml），  
20 分液。有机层用饱和食盐水（50ml）洗涤，用硫酸镁干燥后减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂正己烷：乙酸乙酯 = 2:3）精制，得到白色固体状标题化合物（1.22g, 收率 28 %）。



25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

30 1.41 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.5Hz),

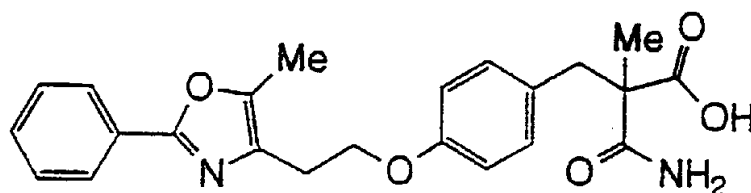
3.03 (1H, d, J=13.5Hz), 3.27 (1H, d, J=13.5Hz), 3.71 (3H, s),  
4.21 (2H, t, J=6.5Hz), 5.43 (1H, brs), 6.78 (2H, d, J=9.0Hz),  
6.86 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J=9.0Hz), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

### 实施例 28

5 2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸

10 实施例 27 得到的 2-氨基甲酰-2-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯 (1.17g, 2.77mmol) 溶解于甲醇-四氢呋喃 (1:1, 20ml) 中, 添加 1 N 氢氧化钠水溶液 (10ml), 在室温搅拌 1 小时。向反应液中加 1 N 盐酸调至酸性后, 加水 (50ml) 和乙酸乙酯 (150ml)、分液。有机层用饱和食盐水 (50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (1.02g, 收率 90%)。

15



20

mp : 150.5 - 151.5 °C (分解)

· <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

25

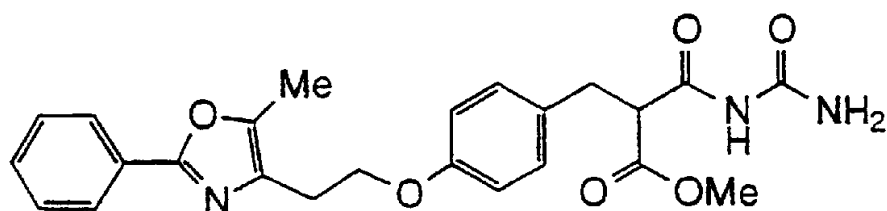
1.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.6Hz), 3.00 (2H, s)  
4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz),  
7.14 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.90 (2H, m),  
12.36 (1H, brs)

### 实施例 29

N-[2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰]脲

30 向实施例 1 得到的 2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸 (4.10g, 10.0mmol) 中添加亚硫酸二氯 (4.0ml), 在 60 °C 加热搅拌 1 小时。减压蒸出过

量的亚硫酸二氯，向得到的残渣中添加脲（900mg, 15.0mmol），在 100 °C 加热搅拌 45 分钟。向反应液中加氯仿（100ml）和水（50ml），分液。有机层用饱和食盐水（50ml）洗涤，用硫酸镁干燥后，减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂正己烷：乙酸乙酯 = 1:1）精制，得到白色固体状标题化合物（3.71g，收率 82 %）。



mp : 74.6 - 75.6 °C

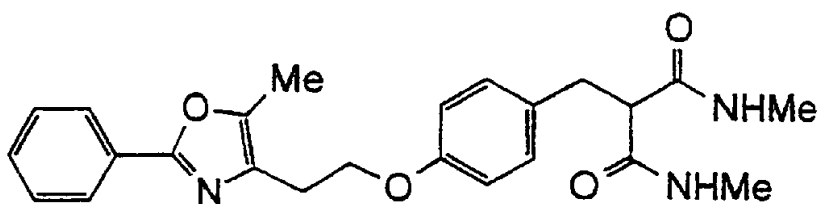
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=6.6Hz), 3.16 (2H, d, J=7.2Hz),  
3.55 (1H, t, J=7.2Hz), 3.68 (3H, s), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz),  
5.32 (1H, brs), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.06 (2H, d, J=8.4Hz),  
7.41 (3H, m), 7.96 (2H, m), 8.01 (1H, brs), 8.80 (1H, brs)

实施例 30

N, N'-二甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苄基]丙二酰胺

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二甲酯（3.00g, 7.08mmol）溶解于甲醇-四氢呋喃（1:1, 100ml）中后，加 40 % 甲胺水溶液（50ml），在室温搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，得到的残渣用甲醇（500ml）重结晶，得到白色固体状标题化合物（1.80g，收率 60 %）。



mp : 217.2 - 218.8 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.87 (4H, m),

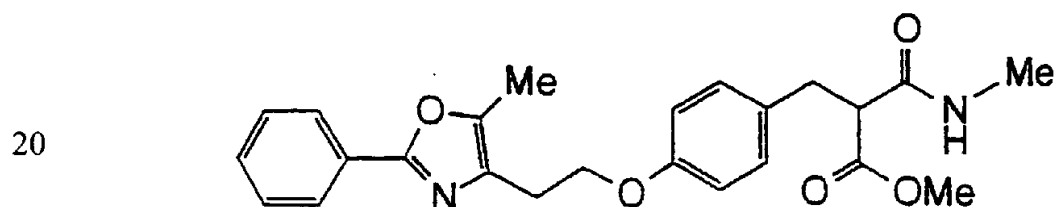
3.15 (1H, t, J=7.2Hz), 4.12 (2H, t, J=6.6Hz), 6.78 (2H, d, J=8.4Hz),

7.01 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (3H, m), 7.64 (2H, m), 7.87 (2H, m)

### 实施例 31

2-甲基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-  
-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 2-[4-[2-(5-  
-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙二酸二甲酯 (3.00g,  
7.08mmol) 溶解于甲醇-四氢呋喃 (1:1, 100ml) 中后, 加 40 %  
甲胺水溶液 (50ml), 在室温搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 得到  
的残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂正己烷: 乙酸乙酯 = 1:2) 精制,  
得到白色固体状标题化合物 (1.50g, 收率 50 %)。



mp : 151.2 - 151.8 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.5Hz), 2.96 (2H, d, J=6.6Hz),

3.16 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=6.0 and 7.8Hz), 3.63 (3H, s),

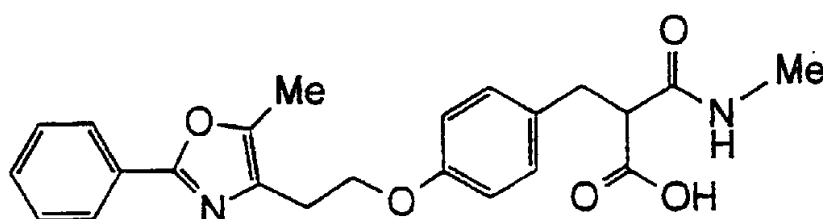
4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.35 (1H, brd), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz),

7.05 (2H, d, J=8.7Hz), 7.41 (3H, m), 7.98 (2H, m)

### 实施例 32

2-甲基氨基甲酰-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-  
-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸

实施例 31 得到的 2 - 甲基氨基甲酰 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸甲酯 ( 1.50g, 3.55mmol ) 溶解于甲醇 - 四氢呋喃 ( 1 : 1, 40ml ) 中之后, 添加 1 N 氢氧化钠水溶液 ( 20ml ), 在室温搅拌 1 小时。向反应液中添加 1N 盐酸调至酸性后加水 ( 50ml ) 和乙酸乙酯 ( 100ml ), 分液。有机层用饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 ( 1.40g, 收率 96 % ) 。



mp : 145.7 - 146.8 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.88 (4H, m),

3.35 (1H, dd, J=8.4 and 15.0Hz), 4.14 (2H, t, J=6.6Hz),

6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.4Hz), 7.46 (3H, m),

7.88 (3H, m), 12.40 (1H, brs)

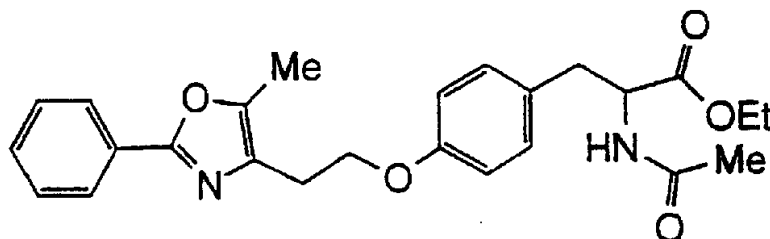
### 实施例 33

2 - 乙酰氨基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸乙酯

60 % 氢氧化钠油状物 ( 440mg, 11.0mmol ) 在氮气氛围下用正己烷 ( 5ml ) 洗涤 2 次后, 悬浮于 N, N - 二甲基甲酰胺 ( 50ml ) 中, 用冰冷却。用 15 分钟时间 向该悬浮液中添加 N - 乙酰 - L - 酪氨酸乙酯 ( 2.51g, 10.0mmol )。10 分钟后氢气发泡停止, 然后添加对甲苯磺酸 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙酯 ( 3.57g, 10.0mmol ) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 ( 50ml ) 溶液。在 80 °C 搅拌 3 小时后加水 ( 50ml ) 和乙酸乙酯 ( 100ml × 2 ), 分液。得到的有机层用饱和食盐水 ( 100ml ) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到的残渣用硅胶

柱色谱法（洗脱溶剂二氯甲烷：甲醇 = 98：2）精制，得到白色固体状标题化合物（1.63g，收率 37 %）。

5



10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz:

1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.97 (3H, s), 2.37 (3H, s),  
2.97 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, m), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ),  
4.21 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.81 (1H, m), 5.86 (1H, brd,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  
6.82 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

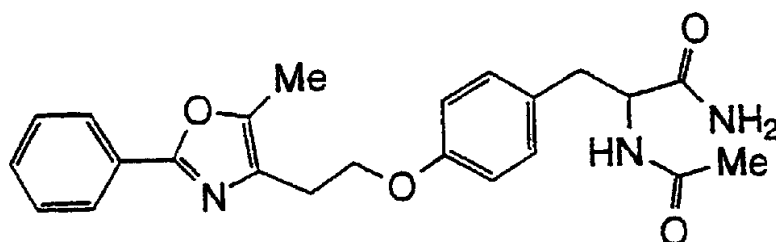
15

#### 实施例 34

2-乙酰氨基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]丙酰胺

20 实施例 33 得到的 2-乙酰氨基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-咪唑基)乙氧基]苯基]丙酸乙酯 (1.63g, 3.73mmol) 溶解于甲醇-四氢呋喃 (1:1, 50ml) 中后, 添加 28 % 氨水 (20ml), 在室温搅拌 2 天。向此反应液中加 1N 氢氧化钠水溶液 (30ml), 搅拌 1 小时后, 减压下蒸出溶剂, 得到的残渣用四氢呋喃-乙酸乙酯 (1:1, 100ml) 和水 (50ml) 分液。有机层用饱和食盐水 (50ml) 洗  
25 涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到的残渣 (1.00g) 用热甲醇洗涤, 得到白色固体状标题化合物 (560mg, 收率 36 %)。

30



mp : 223.9 - 225.7 °C

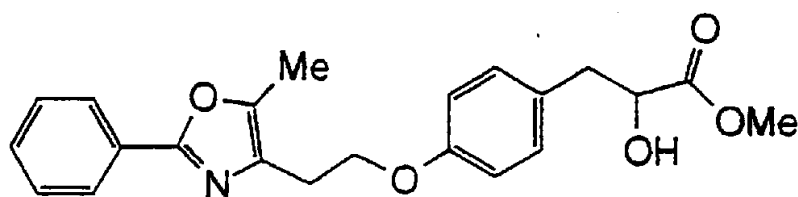
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300 MHz :

1.73 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J=8.4 and 12.9Hz),  
2.89 (3H, m), 4.15 (2H, t, J=6.6Hz), 4.32 (1H, m),  
6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 6.97 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.4Hz),  
7.37 (1H, brs), 7.48 (3H, m), 7.80 - 8.00 (3H, m)

### 实施例 35

2-羟基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

60 % 氢化钠油状物 (247mg, 6.17mmol) 在氮气氛围下用正己烷 (5ml) 洗涤 2 次后悬浮于 N, N - 二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 用冰冷却。用 15 分钟时间向该悬浮液中添加 3 - (4 - 羟基苯基) 乳酸甲酯 (1.10g, 5.61mmol)。10 分钟后氢气发泡停止, 然后添加甲磺酸 2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙酯 (1.74g, 6.17mmol) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (50ml) 溶液。在 80 °C 搅拌 3 小时后加水 (100ml) 和乙酸乙酯 (100ml × 2), 分液。得到的有机层用饱和食盐水 (100ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂正己烷 : 乙酸乙酯 = 7:3) 精制, 得到白色固体状标题化合物 (754mg, 收率 35 %)。



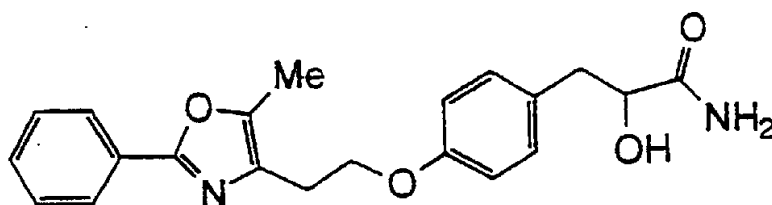
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.36 (3H, s), 2.66 (1H, d, J=6.3Hz), 2.87 - 3.08 (4H, m),  
3.76 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=6.7Hz), 4.41 (1H, m),  
6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.09 (2H, d, J=8.7Hz), 7.42 (3H, m),  
7.97 (2H, m)

### 实施例 36

2-羟基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰胺

实施例 35 得到的 2-羟基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯 (754mg, 1.98mmol) 溶解于甲醇-四氢呋喃 (1:1, 6ml) 中之后, 加 28% 氨水 (3ml), 在室温搅拌 2 天。向其中添加 1 N 氢氧化钠水溶液 (1ml), 搅拌 1 小时。反应液用四氢呋喃-乙酸乙酯 (1:1, 30ml) 和水 (10ml) 分液。有机层用饱和食盐水 (10ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (700mg, 收率 96%)。



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz:

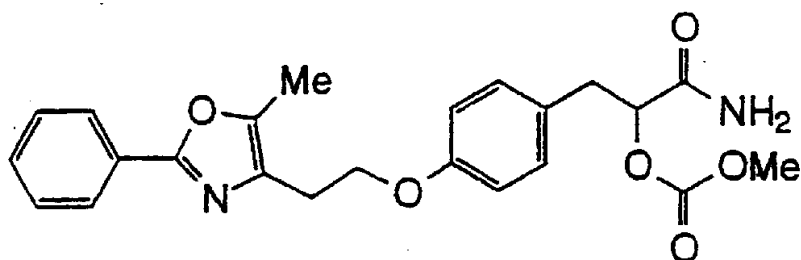
2.35 (3H, s), 2.61 (1H, dd,  $J=8.1$  and  $13.8\text{Hz}$ ),  
2.86 (1H, dd,  $J=3.6$  and  $13.8\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
3.92 (1H, m), 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.31 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  
6.82 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.06 - 7.13 (4H, m), 7.48 (3H, m),  
7.89 (2H, m)

### 实施例 37

2-甲氧羰氧基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰胺

实施例 36 得到的 2-羟基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酰胺 (550mg, 1.50mmol) 的二氯甲烷-四氢呋喃 (1:1, 50ml) 溶液中, 在冰冷却下, 添加等当量的氯甲酸甲酯和三乙胺直至反应结束。进一步搅拌 1 小时后, 反应液用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 依次用饱和食盐水、1 N 盐酸、饱和

碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤。用硫酸镁干燥后减压浓缩，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂二氯甲烷：甲醇 = 98：2）精制，得到白色固体状标题化合物（110mg，收率 17 %）。



mp : 171.3 - 173.6 °C

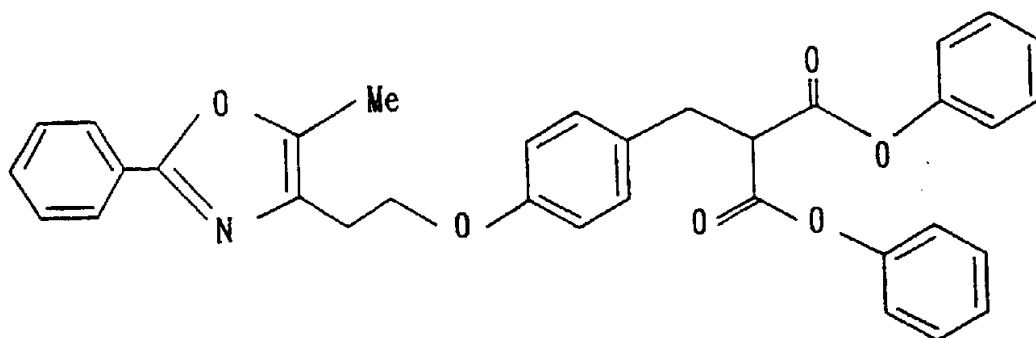
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),  
3.09 (1H, dd, J=6.6 and 14.5Hz), 3.20 (1H, dd, J=4.2 and 14.5Hz),  
3.76 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz),  
5.22 (1H, dd, J=4.2 and 6.6Hz), 5.36 (1H, brs), 5.91 (1H, brs),  
6.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41 (3H, m),  
7.97 (2H, m)

实施例 38

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二苯酯

按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法，得到标题化合物。

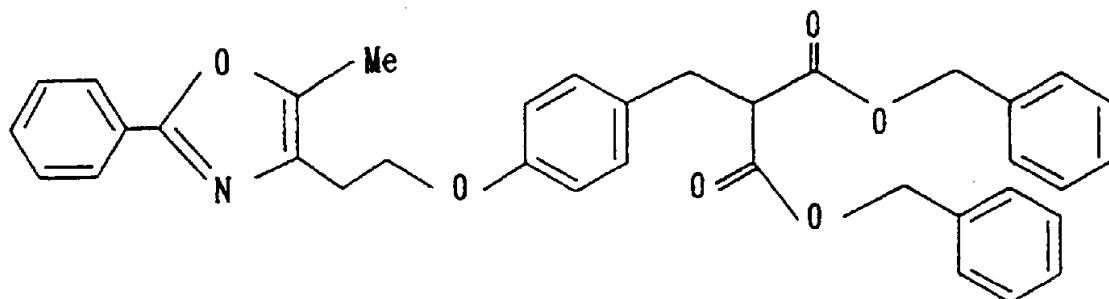


实施例 39

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二苯酯

苄基] 丙二酸二苄酯

按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法，得到标题化合物。



$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.38 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=6.7Hz), 3.20 (2H, d, J=7.9Hz),

3.74 (1H, t, J=8.6Hz), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz), 5.11 (4H, s),

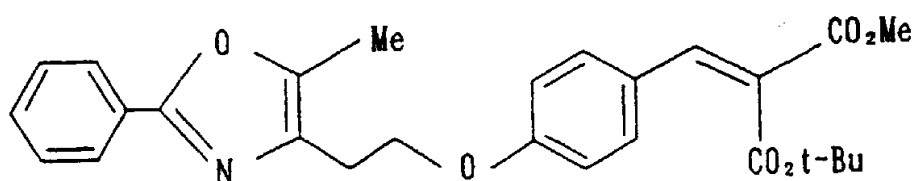
6.78 (2H, d, J=8.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.7Hz),

7.15 - 7.35 (10H, m), 7.42 (3H, m), 8.01 (2H, m)

#### 实施例 40

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 亚苄基 ] 丙二酸叔丁酯 · 甲酯

向 [ ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基噁唑 - 4 - 基 ) 乙氧基 ] 苯甲醛 ( 4.0g, 13.1mmol ) 的甲苯溶液中添加乙酸 ( 0.41ml, 6.5mmol )、吡啶 ( 0.64ml, 6.5mmol ) 和丙二酸叔丁酯 · 甲酯 ( 2.8ml, 15.6mmol )，用迪安-斯达克分馏管边蒸出生成的水，边加热回流搅拌 1.5 小时。反应结束后添加甲苯 ( 30ml )，用水 ( 20ml  $\times$  3 )、饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤，用硫酸钠干燥后减压浓缩。粗生成物用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂正己烷 : 乙酸乙酯 = 75 : 25 ) 精制，得到淡黄色油状标题化合物 ( 5.4g，收率 89 %，1 : 1 的几何异构体混合物 )。



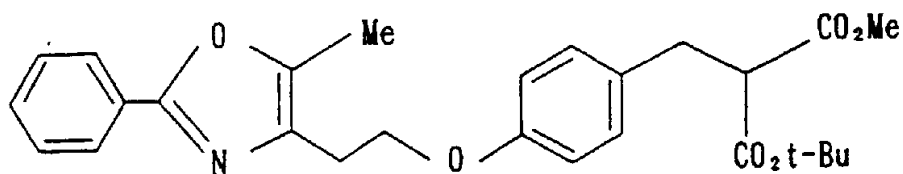
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.52, 1.54 (9H, 2s), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
3.82, 3.83 (3H, 2s), 4.27, 4.28 (2H, 2t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
6.88 (2H, 2d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34 - 7.48 (5H, m), 7.56, 7.57 (1H, 2s),  
7.98 (2H, m)

#### 实施例 41

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸叔丁酯 · 甲酯

向 10 % 钨/炭 ( 1.1g ) 的四氢呋喃 ( 4.0ml ) 悬浮液中添加实施例 40 得到的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸叔丁酯 · 甲酯的甲醇 - 四氢呋喃混合溶液 ( 2 : 1, 36.0ml ), 在氢气加压下 ( 3 个大气压 ) 在室温搅拌 14 小时。反应结束后用硅藻土滤出钨/炭催化剂, 滤液减压浓缩, 得到黄色油状标题化合物 ( 5.4g, 定量地 ) 。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

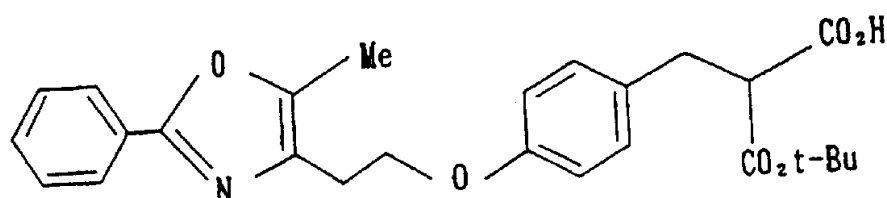
1.39 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.10 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  
3.51 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.68 (3H, s), 4.23 (2H, m),  
6.80 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.42 (3H, m),  
8.01 (2H, m)

#### 实施例 42

2 - 叔丁氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸

向实施例 41 得到的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸叔丁酯 · 甲酯 ( 5.4g, 11.5mmol ) 的甲醇 ( 30.0ml ) 溶液中添加 1 N 氢氧化钠水溶液 ( 13ml,

12.7mmol)，在室温搅拌 24 小时。在 0℃ 向反应混合物中添加 1 N 盐酸和水，用氯仿（20ml × 3）萃取。有机层用水（50ml）和饱和食盐水（50ml）洗涤，用硫酸镁干燥后减压浓缩。粗生成物用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂正己烷：乙酸乙酯 = 8：2 → 氯仿：甲醇 = 9：1）精制，得到无色无定形标题化合物（4.5g，收率 87 %）。



10

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

1.40 (9H, s), 2.36 (3H, m), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz),  
3.14 (2H, d, J=7.4Hz), 3.56 (1H, t, J=7.4Hz), 4.16 (2H, t, J=6.6Hz),  
6.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (3H, m),  
7.96 (2H, m)

15

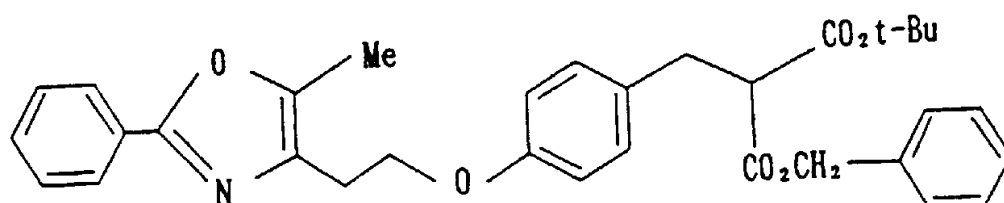
#### 实施例 43

2 - [4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苯基] 丙二酸苄酯·叔丁酯

20

向实施例 42 得到的 2 - 叔丁氧羰基 - 3 - [4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苯基] 丙酸（1.0g, 2.2mmol）的二甲基甲酰胺（8ml）溶液中添加碳酸氢钠（744mg, 8.9mmol）和苄基溴（0.29ml, 2.4mmol），在室温搅拌 3 天。向反应混合物中加乙酸乙酯（50ml），用水（15ml × 3）、饱和食盐水（20ml）洗涤，用硫酸钠干燥后减压浓缩。粗生成物用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂正己烷：乙酸乙酯 = 8：2）精制，得到无色结晶状标题化合物（1.1g，收率 93 %）。

25



30

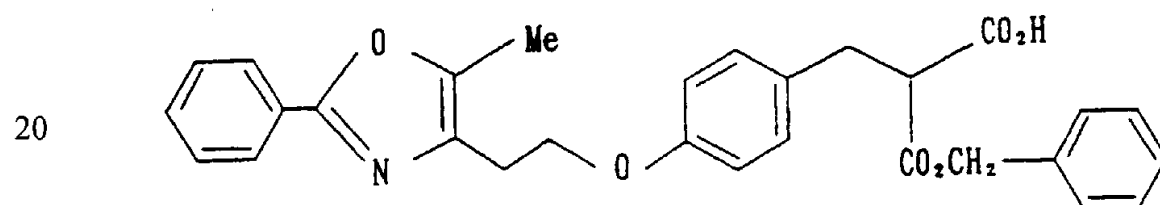
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.33 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
3.11 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.56 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ),  
5.07 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ),  
6.78 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.26 - 7.32 (5H, m),  
7.41 (3H, m), 7.97 (2H, m)

#### 实施例 44

2 - 苄氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯基 ] 丙酸

向实施例 43 得到的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸苄酯·叔丁酯 (2.5g, 4.7mmol) 的氯仿 (30ml) 溶液中添加 0℃ 的三氟乙酸 (21.5ml, 0.28mol), 在室温搅拌 2.5 小时。反应混合物减压浓缩, 加氯仿 (150ml), 用水 (30ml  $\times$  4)、饱和食盐水 (30ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩。粗生成物用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂正己烷 : 乙酸乙酯 = 8:2  $\rightarrow$  氯仿 : 甲醇 = 9:1) 精制, 得到无色无定形标题化合物 (2.1g, 收率 92%)。



25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.32 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ),  
3.67 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s),  
6.72 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19 - 7.25 (5H, m),  
7.36 (3H, m), 7.91 (2H, m)

#### 实施例 45

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ]

亚苄基] 丙二酸异丙酯 · 4 - 硝基苄酯

(步骤 1)

丙二酸 4 - 硝基苄酯 · 异丙酯

5 向丙二酸 4 - 硝基苄酯镁盐 ( 28g, 56mmol ) 中添加 1N 盐酸 ( 200ml ) 、乙酸乙酯 ( 200ml ) , 通过分液操作取有机层, 有机层用饱和食盐水 ( 50ml × 2 ) 洗涤后, 用硫酸镁干燥。蒸出乙酸乙酯, 得到白色固体 ( 23.2g, 收率 87 % ) 。

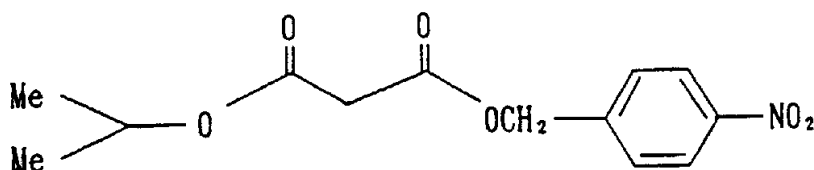
得到的固体 ( 13g, 55mmol ) 悬浮于二氯甲烷 ( 100ml ) 中, 添加二甲基甲酰胺 ( 1ml ) 后, 在冰冷却下徐徐添加草酰氯 ( 8.9g ) 。

10 在室温下搅拌 1.5 小时, 减压下蒸出溶剂, 得到黄色油状物 ( 15.5g ) 。

得到的油状物 ( 7.8g, 27.3mmol ) 溶解于二氯甲烷 ( 100ml ) 中, 在冰冷却下添加异丙醇 ( 100ml ) 、然后添加三乙胺 ( 7.6ml, 54.6mmol ) , 搅拌 1 小时。

15 减压蒸出溶解, 向残渣中添加乙酸乙酯 ( 100ml ) 、饱和食盐水 ( 100ml ) , 分液操作、取有机层, 有机层用饱和食盐水 ( 50ml ) 洗涤后, 用硫酸镁干燥。减压蒸出乙酸乙酯, 得到的茶色油状物用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂己烷 : 乙酸乙酯 = 75 : 25 ) 精制, 含有目的物的级分减压浓缩, 得到黄色油状标题化合物 ( 6.62g, 收率 86 % ) 。

20



25  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

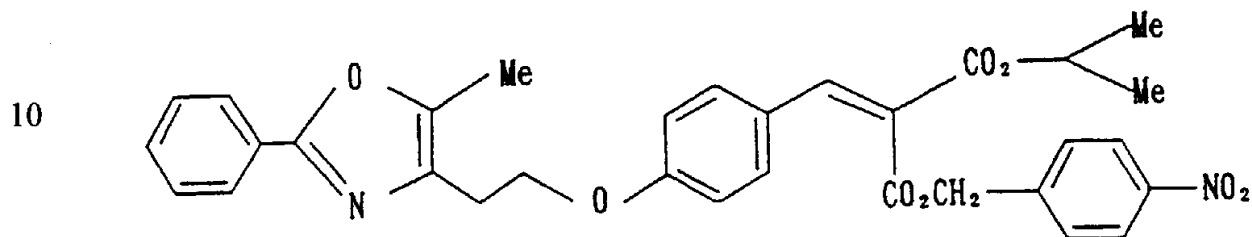
1.25 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, s), 5.01 - 5.11 (1H, m),  
5.28 (2H, s), 7.54 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.23 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

(步骤 2)

30 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苄基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 亚苄基 ] 丙二酸异丙酯 · 4 - 硝基苄酯

向按照 WO 95 / 18125 号公报记载的方法合成的 4 - [ 2 - ( 5 -

甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯甲醛 (3.59g, 11.7mmol) 的  
 甲苯 (40ml) 溶液中, 添加步骤 1 得到的丙二酸 4-硝基苄酯·异丙  
 酯 (4g, 14mmol)、乙酸 (351mg) 和哌啶 (498mg), 用迪安-斯  
 达克装置, 边将水蒸出体系外边加热回流。2 小时后, 减压下蒸出甲  
 5 苯, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂己烷: 乙酸乙酯 = 65:35)  
 精制, 含有目的物的级分减压浓缩, 得到黄色油状标题化合物  
 (5.24g, 收率 66%)。



15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz:

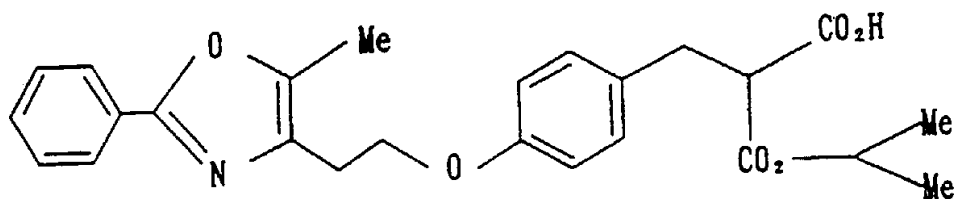
1.20 - 1.30 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.99 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 4.21 - 4.30 (2H, m), 5.11 - 5.29 (1H, m), 5.37 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ),  
 6.79 - 6.92 (2H, m), 7.28 - 7.57 (7H, m), 7.70 (1H, s),  
 7.93 - 8.00 (2H, m), 8.18 - 8.26 (2H, m)

#### 20 实施例 46

2-异丙氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙酸

25 实施例 45 得到的 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]亚苄基]丙二酸异丙酯·4-硝基苄酯 (5g, 8.77mmol) 溶解于甲醇-四氢呋喃 (40ml - 15ml) 混合溶剂中, 添加 5% 钨/炭 (1g), 在室温加压 ( $3\text{ kgf/cm}^2$ ) 下催化加氢。

4 小时后用硅藻土过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩。残渣用硅胶柱  
 30 色谱法 (洗脱溶剂氯仿: 甲醇 = 9:1 混合溶剂) 溶出, 含有目的物的  
 级分减压浓缩, 得到黄色油状粗精制物 (600mg)。向其中添加异丙  
 醚 (2ml), 滤取析出的结晶、干燥, 得到白色结晶状标题化合物  
 (469mg, 收率 12%)。



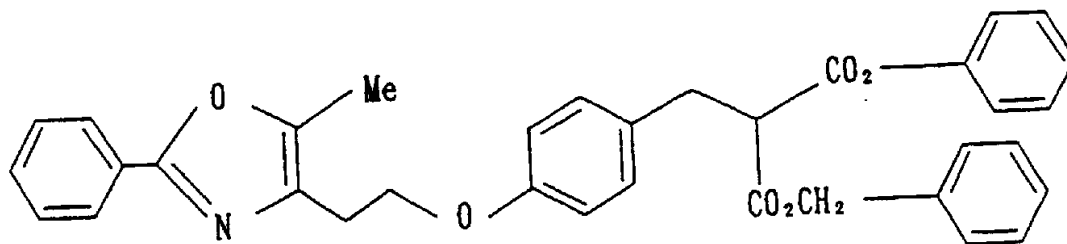
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.16 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.21 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s),  
 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.95 - 5.15 (1H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),  
 7.11 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.35 - 7.47 (3H, m), 7.94 - 8.01 (2H, m)

#### 实施例 47

2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸苄酯 · 苯酯

在室温下, 向二氯甲烷 ( 12ml ) 中添加实施例 44 得到的 2 - 苄氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸 ( 1g, 2.06mmol ) 、 苯酚 ( 194mg, 2.06mmol ) 、 水溶性碳化二亚胺盐酸盐 ( 474mg, 2.47mmol ) 、 二甲胺基吡啶 ( 52mg ) 和分子筛 4A 粉末 ( 1g ) , 在室温下搅拌 10 小时。反应混合液减压浓缩后, 用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂己烷 : 乙酸乙酯 = 75 : 25 ) 精制, 含有目的物的级分减压浓缩, 得到无色油状标题化合物 ( 1.1g, 收率 95 % ) 。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.28 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ),  
3.89 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.19 (2H, s),  
6.80 - 6.89 (4H, m), 7.10 - 7.45 (13H, m), 7.92 - 8.00 (2H, m)

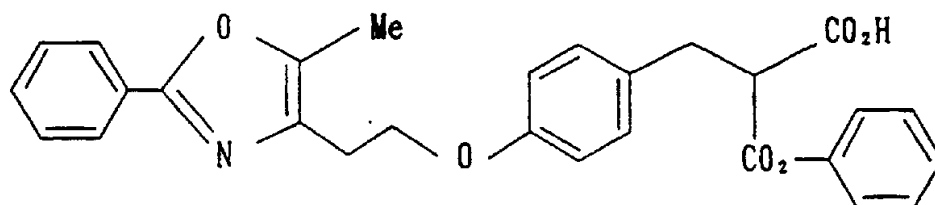
# 5 实施例 48

2-苯氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙酸

实施例 47 得到的 2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸苄酯·苯酯 (1g, 1.9mmol) 溶解于乙  
10 酸乙酯 (10ml) 中, 添加 5% 钨/炭 (100mg), 在室温、常压下催化加氢。

7 小时后用硅藻土过滤除去催化剂, 溶剂减压浓缩, 向残渣中加二  
乙醚 (4ml), 滤取析出的结晶、干燥, 得到白色结晶状标题化合物  
(680mg, 收率 74%)。

15



20

mp : 144.4 - 145.8 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

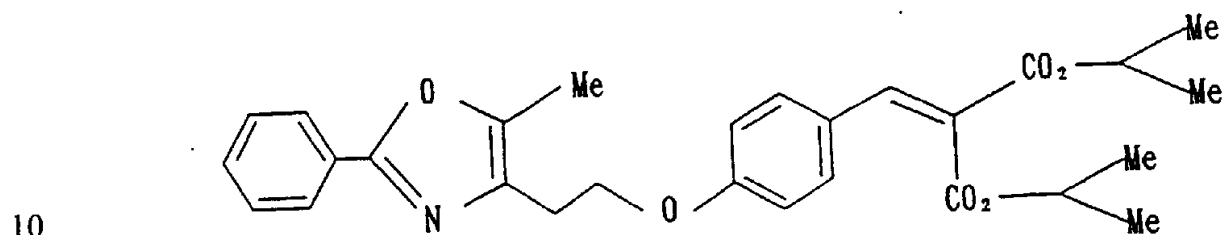
2.36 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.29 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
3.88 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
25 6.97 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.16 - 7.42 (8H, m), 7.94 - 8.00 (2H, m)

# 实施例 49

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二异丙酯  
30 亚苄基]丙二酸二异丙酯

向按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯甲醛 (3.07g, 10mmol) 的

甲苯（40ml）溶液中添加丙二酸二异丙酯（1.88g, 10mmol）、乙酸（300mg）和哌啶（425mg），用迪安·斯达克装置，边将水脱除到体系外边加热回流。8小时后，减压蒸出甲苯，得到的残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂己烷：乙酸乙酯 = 75:25）精制，含有目的物的级分减压浓缩，得到黄色油状标题化合物（4.2g, 收率 88 %）。



$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm, 300 MHz :

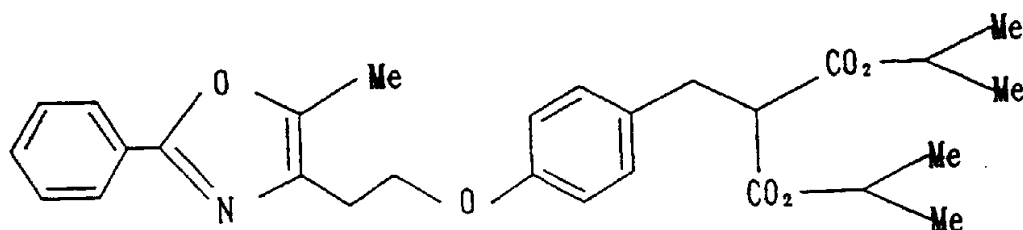
15  
1.29 (6H, d, J=6.0Hz), 1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 2.37 (3H, s),  
2.98 (2H, t, J=6.8Hz), 4.28 (2H, t, J=6.6Hz), 5.08 - 5.30 (2H, m),  
6.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.35 - 7.46 (5H, m), 7.60 (1H, s),  
7.93 - 8.00 (2H, m)

### 实施例 50

20 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 咪唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙二酸二异丙酯

25 实施例 49 得到的 2 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 咪唑基 ) 乙氧基 ] 亚苄基 ] 丙二酸二异丙酯 ( 4g, 8.4mmol ) 溶解于甲醇 ( 30ml ) 中，添加 5 % 钨/炭 ( 400mg )，在室温、加压 ( 3 kgf / cm<sup>2</sup> ) 下催化加氢。

8 小时后，用硅藻土过滤除去催化剂，滤液减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法（洗脱溶剂己烷：乙酸乙酯 = 8:2）精制，含有目的物的级分减压浓缩，得到淡黄色油状标题化合物（4g, 收率 99 %）。



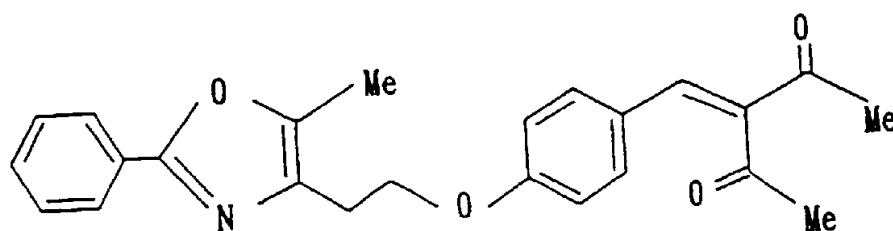
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.16 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.20 (6H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s),  
 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.52 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ),  
 4.20 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.93 - 5.05 (2H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),  
 7.10 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35 - 7.48 (3H, m), 7.93 - 8.01 (2H, m)

### 实施例 51

3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 亚苄基 ] 戊 - 2, 4 - 二酮

向按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯甲醛 ( 3.07g, 10mmol ) 的甲苯 ( 40ml ) 溶液中添加 2, 4 - 戊二酮 ( 1.2g, 12mmol ) 、 乙酸 ( 300mg ) 和哌啶 ( 425mg ) , 用迪安 · 斯达克装置, 边将水脱除到体系外边加热回流。 5 小时后, 减压蒸出甲苯, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂己烷 : 乙酸乙酯 = 1:1 ) 精制, 含有目的物的级分减压浓缩, 得到黄色油状标题化合物 ( 2.3g, 收率 60 % ) 。



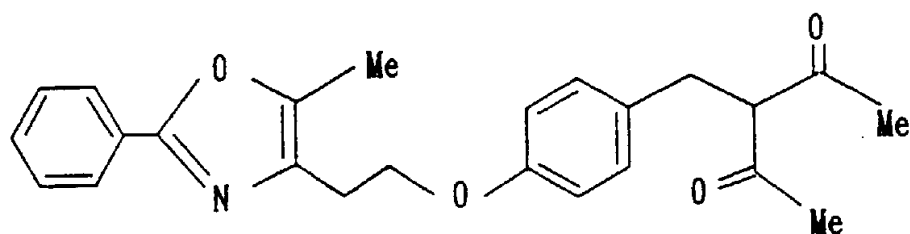
### 实施例 52

3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ]

苄基] 戊-2,4-二酮

实施例 51 得到的 3-[4-[2-(5-甲基-2-苄基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]戊-2,4-二酮 (2g, 5.1mmol) 溶解于甲醇 (30ml) 中, 添加 5% 钨/炭 (400mg), 在室温、加压 (3 kgf/cm<sup>2</sup>) 下催化加氢。

5 小时后, 用硅藻土过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂己烷: 乙酸乙酯 = 3:2) 精制, 含有目的物的级分减压浓缩, 得到淡黄色油状标题化合物 (1.74g, 收率 87%), 呈酮-烯醇互变异构体 (酮体: 烯醇体 = 37:63) 形式。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

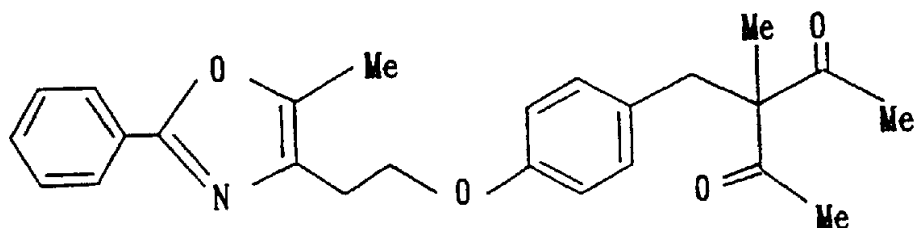
2.06 (3.78H, s), 2.11 (2.22H, s), 2.37 (3H, s), 2.92 - 3.03 (2H, m),  
3.08 (0.74H, d, J=7.8Hz), 3.57 (1.26H, s), 3.95 (0.37H, t, J=7.5Hz),  
4.18 - 4.26 (2H, m), 6.78 - 6.94 (2H, m), 6.99 - 7.08 (2H, m),  
7.37 - 7.50 (3H, m), 7.93 - 8.01 (2H, m)

实施例 53

3-甲基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苄基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]戊-2,4-二酮

实施例 52 得到的 3-[4-[2-(5-甲基-2-苄基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]戊-2,4-二酮 (750mg, 1.92mmol) 溶解于丙酮 (20ml) 中, 在室温下添加碳酸钾 (800mg) 和甲基碘 (5ml), 加热回流。

8 小时后滤去不溶物, 滤液减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂己烷: 乙酸乙酯 = 7:3) 精制, 含有目的物的组分减压浓缩, 得到淡黄色油状标题化合物 (670mg, 收率 86%)。



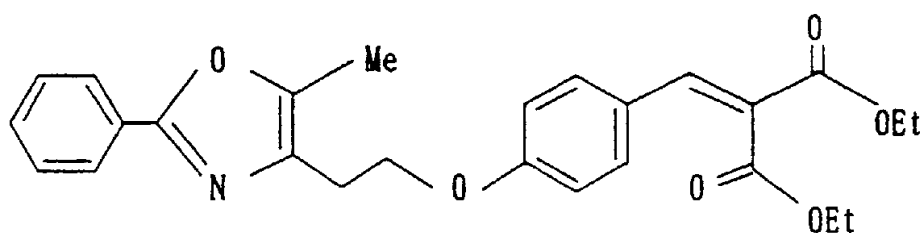
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.27 (3H, s), 2.09 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
3.10 (2H, s), 4.20 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.78 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
6.96 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.38 - 7.44 (3H, m), 7.94 - 8.00 (2H, m)

#### 实施例 54

4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 亚苄基  
丙二酸二乙酯

添加按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4 - [ 2 - ( 5 -  
- 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苯甲醛 ( 8.0g, 26.0mmol ) 、  
丙二酸二乙酯 ( 4.79g, 29.9mmol ) 、乙酸 1.04ml 和吡啶 1.03ml , 用  
迪安·斯达克装置, 边将水脱除到体系外边加热回流。3.5 小时后, 蒸  
出甲苯, 得到的残渣用乙酸乙酯 - 己烷重结晶, 得到淡茶白色结晶状  
标题化合物 ( 9.55g, 收率 82 % ) 。



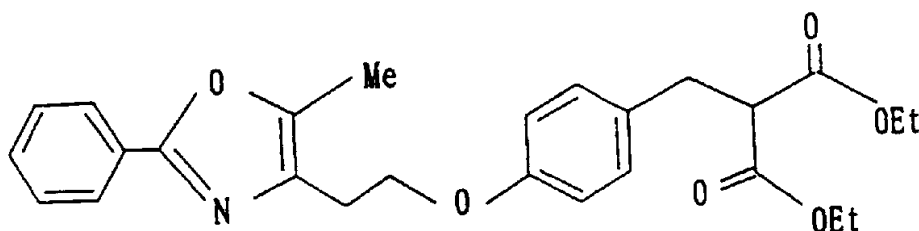
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.31 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
4.19 - 4.39 (6H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.32 - 7.50 (5H, m),  
7.65 (1H, s), 7.97 (2H, m)

# 实施例 55

4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基丙二酸二乙酯

实施例 54 得到的 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基丙二酸二乙酯 ( 9.55g, 21.3mmol ) 溶解在甲醇 ( 48ml ) 和四氢呋喃 ( 32ml ) 中, 添加 5 % 钨/炭 1g, 在氢气氛围 ( 3.1kgf/cm<sup>2</sup> ) 下常温激烈搅拌。1.5 小时后滤去催化剂后蒸出溶剂, 得到粗固体。用乙酸乙酯 - 己烷重结晶, 得到白色结晶状标题化合物 ( 5.23g, 收率 55 % )。



m p : 69.8 - 70.5 °C

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ p p m, 3 0 0 M H z :

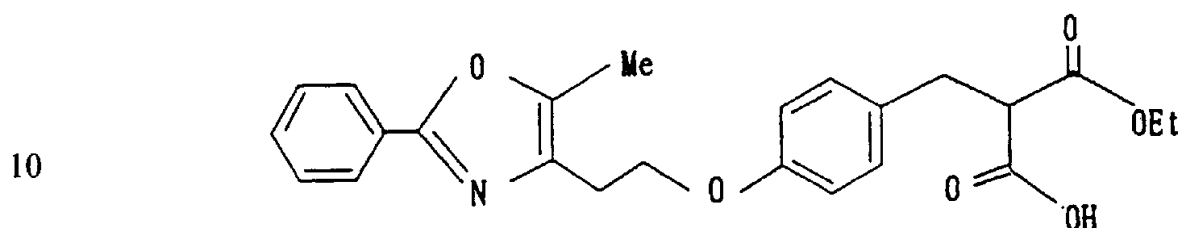
1.27 ( 6H, t, J=7.1Hz ), 2.43 ( 3H, s ), 3.02 ( 2H, t, J=6.7Hz ),  
3.20 ( 2H, d, J=7.8Hz ), 3.64 ( 1H, t, J=7.8Hz ), 4.20 ( 2H, q, J=7.1Hz ),  
4.21 ( 2H, q, J=7.1Hz ), 4.27 ( 2H, t, J=6.8Hz ), 6.87 ( 2H, d, J=8.6Hz ),  
7.16 ( 2H, d, J=8.6Hz ), 7.47 ( 3H, m ), 8.04 ( 2H, m )

# 实施例 56

2 - 乙氧羰基 - 3 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基 ] 丙酸

实施例 55 得到的 4 - [ 2 - ( 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基 ) 乙氧基 ] 苄基丙二酸二乙酯 ( 4.60g, 10.2mmol ) 溶解于乙醇 ( 50ml ) 和四氢呋喃 ( 25ml ) 的混合溶剂中, 在室温搅拌 18 小时后蒸出溶剂, 得到粗固体。加水 ( 20ml ) 和 1 N 氢氧化钠 ( 30ml ), 使粗固体溶解、在 0 °C 添加 1 N 盐酸后, 用乙酸乙酯 ( 30ml ) 萃取 3 次。萃取的有机层用食盐水洗涤后用硫酸钠干燥、浓缩至干, 得粗标题化合物

(4.7g)。此物用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂氯仿:甲醇=100:1→50:1)精制,浓缩,得到标题化合物。此物进一步溶解于1N氢氧化钠(10ml)中,用乙酸乙酯(30ml)洗涤2次后,向水层中添加1N盐酸(15ml),用乙酸乙酯(30ml)萃取3次。萃取的有机层用食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥,浓缩至干,得到白色结晶状标题化合物(2.91g,收率67%)。



mp: 95.1 - 96.0 °C

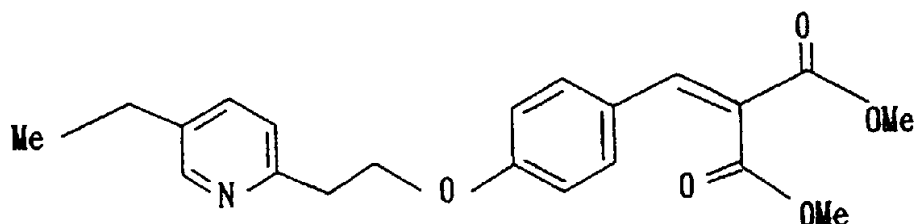
15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

1.15 (6H, t, J=7.1Hz), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=6.6Hz),  
3.12 (2H, d, J=7.6Hz), 3.58 (1H, t, J=7.6Hz), 4.07 - 4.14 (4H, m),  
6.74 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (3H, m),  
7.90 (2H, m)

### 20 实施例 57

5-[4-{2-[5-乙基-2-吡啶基]乙氧基}亚苄基]丙二酸二甲酯

25 添加按照特开昭 63-139182 号公报记载的方法合成的 5-[4-{2-[5-乙基-2-吡啶基]乙氧基}苯甲醛(8.0g, 31.4mmol)、丙二酸二甲酯(6.21g, 47.1mmol)、乙酸 1.0ml 和吡啶 1.0ml, 用迪安·斯达克装置, 边将水脱除到体系外边加热回流。40 分钟后, 蒸出甲苯, 得到的残渣用硅胶柱色谱法(洗脱溶剂己烷:乙酸乙酯=7:3→1:1→1:2)精制, 浓缩, 得到褐色油状标题化合物(6.31g, 收率 54%)。



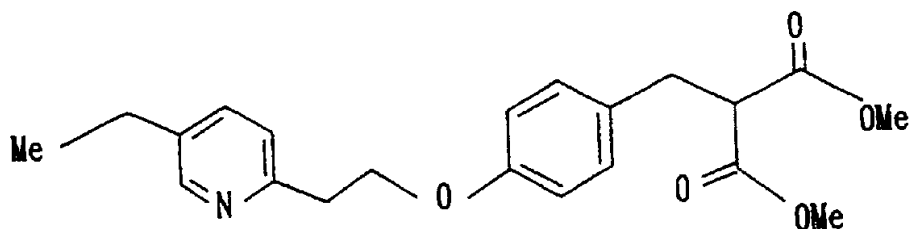
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.26 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.23 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.38 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  
 6.89 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ),  
 7.46 (1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ )

#### 实施例 58

5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 乙基 - 2 - 吡啶基 ) ] 乙氧基 ] 苄基丙二酸二甲酯

实施例 57 得到的 5 - [ 4 - [ 2 - ( 5 - 乙基 - 2 - 吡啶基 ) 乙氧基 ] 亚苄基 ] 丙二酸二甲酯 ( 6.3g, 17.1mmol ) 溶解于甲醇 ( 30ml ) 和二噁烷 ( 30ml ) 中, 加氢氧化钾 1g, 在氢气氛围 (  $3.5\text{kgf/cm}^2$  ), 在常温激烈搅拌。5.5 小时后, 滤去催化剂后蒸出溶剂, 得到粗固体。用硅胶柱色谱法 ( 洗脱溶剂己烷 : 乙酸乙酯 = 7 : 3 ) 精制、浓缩, 得到黄褐色油状标题化合物 ( 4.60g, 收率 73 % )。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

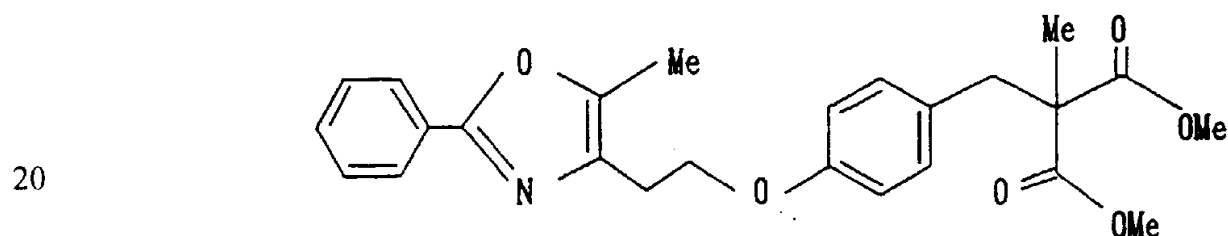
1.24 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
 3.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.69 (6H, s),

4.31 (2H, t, J=6.8Hz), 6.81 (2H, d, J=9.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.4Hz),  
7.18 (1H, d, J=8.1Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.1 and 7.8Hz),  
8.39 (1H, d, J=2.1Hz)

# 5 实施例 59

2-甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二甲酯

按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基丙二酸二甲酯 (4.24g, 10.0mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (40ml) 中, 在 0℃ 加 60% 氢化钠油状物 (480mg, 12.0mmol), 搅拌 2 小时。在室温下向反应溶液中添加甲基碘 (0.93ml, 15.0mmol)。2.5 小时后加 1 N 硫酸氢钠 (100ml), 用乙酸乙酯萃取 3 次。萃取的有机层用食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥、浓缩至干, 得到粗标题化合物。此物用硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂己烷: 乙酸乙酯 = 10:1 → 7:1 → 5:1) 精制, 浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (2.71g, 收率 62%)。



mp : 75.1 - 76.0 °C

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz :

1.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6Hz), 3.15 (2H, s),  
3.71 (6H, s), 4.21 (2H, t, J=6.3Hz), 6.79 (2H, d, J=6.6Hz),  
6.99 (2H, d, J=6.6Hz), 7.43 (3H, m), 7.97 (2H, m)

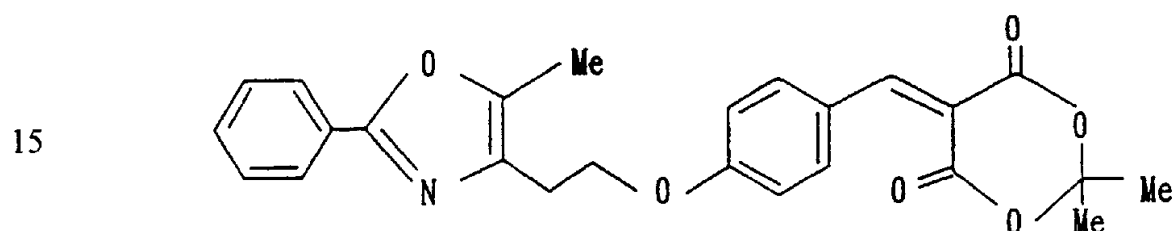
# 30 实施例 60

2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙酸

(步骤 1)

5 - [4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苄基] Meldrum 酸

向按照 WO 95/18125 号公报记载的方法合成的 4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苄基苯甲醛 (15.4g, 50mmol) 的甲苯 (200ml) 溶液中添加 Meldrum 酸 (6.49g, 45mmol)、乙酸 (1.5g)、吡啶 (2.1g) 和分子筛 3A 粉末 (10g), 在室温下搅拌。5 小时后, 滤去分子筛 3A 粉末, 滤液用 10 % 盐酸 (50ml)、饱和食盐水 (50ml × 3) 洗涤, 用硫酸镁干燥后减压浓缩。向残渣中添加二乙醚 (100ml), 滤取析出的结晶、干燥, 得到黄色结晶状标题化合物 (14.4g, 收率 67 %)。



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300 MHz:

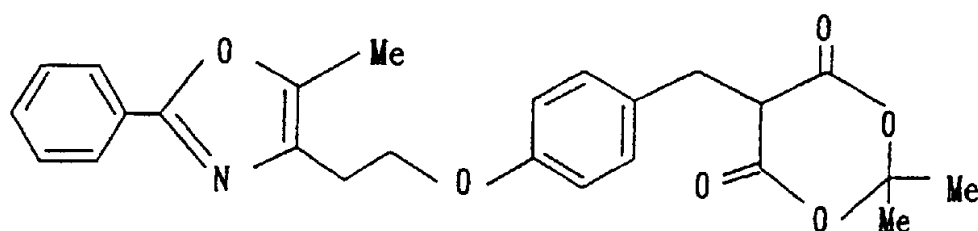
20 1.78 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.02 (2H, t, J=6.8Hz),  
4.37 (2H, t, J=6.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7Hz), 7.35 - 7.46 (3H, m),  
7.94 - 8.01 (2H, m), 8.21 (2H, d, J=9Hz), 8.36 (1H, s)

(步骤 2)

25 5 - [4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苄基] Meldrum 酸

步骤 1 得到的 5 - [4 - [2 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑基) 乙氧基] 苄基] Meldrum 酸 (14.4g, 33mmol) 溶解于二噁烷 - 甲醇 (100ml - 50ml) 中, 加 5 % 钨/炭 (3g), 在室温、加压下 (3kgf/cm<sup>2</sup>) 催化加氢。

4 小时后用硅藻土过滤除去催化剂、溶剂减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (14g, 收率 98 %)。



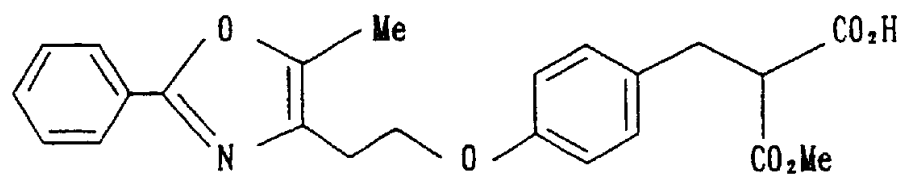
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300 MHz :

1.46 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 3.42 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.21 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ),  
 6.82 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.38 - 7.46 (3H, m),  
 7.93 - 8.00 (2H, m)

(步骤3)

2-甲氧羰基-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙酸

步骤2得到的5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基] Meldrum 酸 (14.0g, 34.2mmol) 溶解于甲醇 (300ml) 中, 在加热回流下搅拌17小时。反应液减压浓缩, 得到白色固体状标题化合物 (13.1g)。



参考例1

2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苄基]丙二酸二甲酯

按照 WO 95/18125 号公报记载的实施例 1', 得到标题化合物。

以下是关于化合物 (I') 的胰岛素敏感性亢进作用的试验。

# 试验例 1

用 3T3 - L1 细胞进行的胰岛素敏感性评价

3T3 - L1 细胞 (购自 American Type Culture Collection) 以  $n = x + 3$  继代购入, 至  $n = x + 8$  继代后用液氮冷冻保存, 然后解冻, 再进一步传至  $n = x + 11$  继代。

添加 0.05 % 胰蛋白酶 - 0.53mM 乙二胺四乙酸 (EDTA), 回收细胞, 悬浮于 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (DMEM) [含有 5 % 胎牛血清 (FBS), 5.6mM 葡萄糖] 后, 以  $0.5 \times 10^5$  细胞/孔的密度接种于 24 孔平底皿中, 培养。2 天后, 交换成添加了  $1\mu\text{M}$  氟美松和 0.5mM 异丁基甲基磺嘌呤的 DMEM [含有 5 % FBS, 5.6mM 葡萄糖], 再培养 2 天。

试验化合物溶解于二甲基亚砜中, 用添加了胰岛素 ( $10\text{ng/ml}$ ) 的 DMEM [含有 2 % FBS, 5.6mM 葡萄糖] 稀释 1000 倍, 配制成最终浓度为  $0\text{nM} \sim 10\mu\text{M}$ , 添加到细胞中, 培养 4 天。

培养结束后, 每 1 孔添加  $200\mu\text{l}$  异丙醇, 用探针型超声波发生器使细胞破碎。用甘油三酸酯测定试剂盒测定甘油三酸酯。

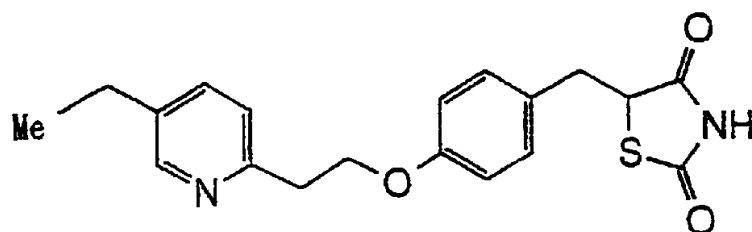
化合物的活性是先算出  $10\mu\text{M}$  Pioglitazone 引起的甘油三酸酯积累量达到 100 % 时各化合物的相对甘油三酸酯增加量, 用能使甘油三酸酯增加 50 % 的用量 ( $\text{EC}_{50}$ ) 表示。

试验化合物使用实施例 1 ~ 3、5、8、15、16、18、19、22、28 得到的化合物, 和参考例 1 得到的化合物。

此外, 作为对照化合物, 使用下式所示的已知化合物。

结果列于表 1 中。

对照化合物





周龄)。给药开始前在乙醚轻麻醉下，从眼窝静脉丛采集各约 100μl 的血液，用下述方法测定血清葡萄糖。以此值和体重为指标，按 1 组 6 只分组，使得各组之间不存在差异。

5 试验化合物使用实施例 1、5 和参考例 1 得到的化合物以及上述对照化合物。

10 这些试验化合物分别溶解于乙醇中得到的溶液（每种化合物配 3 种浓度）添加到粉末饲料（CRF - 1，Oriental 酵母公司）中，均匀地分散混合后让乙醇挥发。这种饲料给上述小鼠饲养 4 天，以经口摄取试验化合物（各 3 种用量）。对照组只饲养通常的粉末 CRF - 1 饲料。

15 第 4 天，按照与上述同样的方法各采集约 200μl 血液，分离血清（1200 转/分钟，5 分钟）用于测定。血清葡萄糖用己糖激酶法（LYQUITECH 葡萄糖·HK 试验，Boehlinger Mannheim 山之内）测定。作为测定仪，使用的是自动分析装置 COBAS FARA II（Roche 公司）。

从第 4 天的对照组与试验化合物给药组的血清葡萄糖值，按如下算出各组的百分率变化。

血清葡萄糖百分率（%）变化 =

$$20 \quad \frac{[(\text{各组的血清葡萄糖值}) - (\text{对照组的血清葡萄糖值})]}{(\text{对照组的血清葡萄糖值})} \times 100$$

25 进而，以血清葡萄糖百分率变化为纵座标、试验化合物的给药量（mg/kg/日）为横座标（对数）作图，读取相当于 - 50 % 变化的给药量，将此值定为各试验化合物的 ED<sub>50</sub>。

结果列于表 2 中。

表 2

| 试验化合物 | 血清葡萄糖<br>ED <sub>50</sub> (mg/kg/日) |
|-------|-------------------------------------|
| 实施例 1 | 0.12                                |
| 实施例 5 | 2.70                                |
| 参考例 1 | 0.17                                |
| 对照化合物 | 10.6                                |

如表 2 中所示，本发明化合物能显著降低糖尿病小鼠的血清葡萄糖值。

#### 产业上利用的可能性

本发明的化合物及其盐，与已知化合物或其它糖尿病治疗药相比，有极其强力且毒性小的血糖降低作用。而且，作为糖尿病的治疗药和高脂血症治疗药是非常有用的，进而，本发明的药物组合物，对糖尿病并发症、尤其动脉硬化的预防，也可期待其有用性。

本发明是以在日本申请的平成 8 年专利申请第 217,548 号为基础的，其内容全部包含在本说明书中。