[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480030239.8

[51] Int. Cl.
C07C 323/09 (2006.01)
C07C 69/708 (2006.01)
C07C 67/14 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 22 日

[11] 公开号 CN 1867546A

[22] 申请日 2004.1.29
[21] 申请号 200480030239.8
[30] 优先权
[32] 2003.10.28 [33] IB [31] PCT/IB03/04741
[86] 国际申请 PCT/IB2004/000208 2004.1.29
[87] 国际公布 WO2005/040104 英 2005.5.6
[85] 进入国家阶段日期 2006.4.14
[71] 申请人 雷迪实验室有限公司
地址 印度海得拉巴
[72] 发明人 R·M·古拉姆 D·布胡尼亚
S·K·达斯 R·查克拉巴蒂
J·伊科巴尔 S·K·沙尔玛

[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 顾颂迺

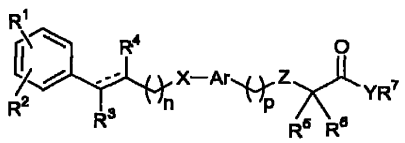
权利要求书 36 页 说明书 81 页

[54] 发明名称

新颖化合物及其在药物中的用途、其制备方法以及含有它们的药物组合物

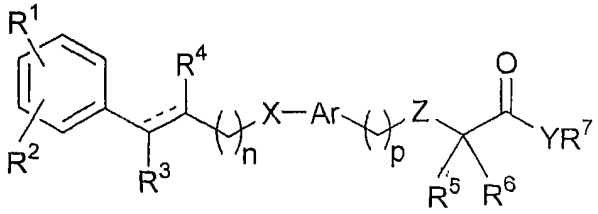
[57] 摘要

本发明涉及新颖的降血脂、抗肥胖、降血胆固醇和抗糖尿病化合物。更具体地说，本发明涉及通式(I)的新烷基羧酸、其立体异构体、可药用盐以及含有它们的药物组合物，其中各符号如说明书中定义。



(I)

1. 式(I)的化合物、其立体异构体、可药用盐以及含有它们的药物组合物



(I)

其中：

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、杂芳基羰基、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、芴基甲氧羰基(Fmoc)、芴基甲氧羰基氨基(N-Fmoc)、$-OSO_2R^8$、$-OCONR^8R^9$、NR^8COOR^9、$-NR^8COR^9$、$-NR^8R^9$、$-NR^8SO_2R^9$、$-NR^8CONR^9R^{10}$、$-NR^8CSNR^8R^9$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-SR^8$、$-SO_2NR^8R^9$、$-SO_2OR^8$、$-CONR^8R^9$、$-COOR^9$或$-COR^9$的基团，其中R^8、R^9和R^{10}可以相同或不同，且独立地表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基或杂芳基的基团；或者R^1和R^2一起表示单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其任选含有1-3个选自N、S或O的杂原子并且可以是未被取代的或者具有1-4个相同或不同的取代基；

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、芳烷基或芳烷酰基的基团，‘n’和‘p’独立地表示0-6；

X表示O、S、NR，其中R表示氢或任选被取代的选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基的基团；

Ar表示任选被取代的单独或稠合的芳香、杂芳香或杂环基团，

Z表示O、S、NR，其中R的定义同上；

R^5、R^6和R^7相同或不同，且独立地表示氢、羟基、卤素或任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳烷基的基团。R^5和R^6可以一起形成可以含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 元环；

Y 表示 O 或 NR^{11}，其中 R^{11}表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂环基或杂芳基的基团；

R^7和R^{11}还可以一起形成可以含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 中的杂原子的 5 或 6 元环；

‘----’表示键或无键；

当由 R^1和 R^2形成的稠环被取代时，所述取代基选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代；

当 R^1和 R^2表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氧代、硫氧代、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷硫基、烷基磺酰氧基、烷基亚磺酰氧基或烷硫基氧基的基团，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基或烷基；

当 R、R^3、R^4和R^{11}表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、硝基、氨基、羟基、烷基、氧代或芳烷基；

当 R^5、R^6和R^7表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基或氨基；

当由 R^5和 R^6形成的环被取代时，所述取代基选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代；

R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}和R^{11}所指代基团未被取代，或具有 1-4 个相同或不同的取代基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中所述立体异构体是对映异构体和/或几何异构体。

3. 权利要求 1 的化合物，其中‘Ar’为任选被取代的选自亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、吡唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基的基团，‘Ar’所表示的基团上的取代基选自直链或支链的任选被卤代的(C_1-C_{10})烷基、任选被卤代的(C_1-C_{10})烷氧基、卤素、酰基、氨基、酰基氨基、硫代或羧酸或磺酸及其衍生物，它们任选被取代。

4. 权利要求 1 的化合物，其中‘Ar’为任选被取代的亚苯基、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。

5. 权利要求 1 的化合物，其中‘Ar’为亚苯基、亚萘基或苯并呋喃基，它们未被取代或者被烷基、卤代烷基、甲氧基或卤代烷氧基取代。

6. 权利要求 1 的化合物，其中：

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳烷氧基、$-OSO_2R^8$、$-SO_2R^8$或$-NR^8R^9$的基团；

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基或芳烷基的基团；

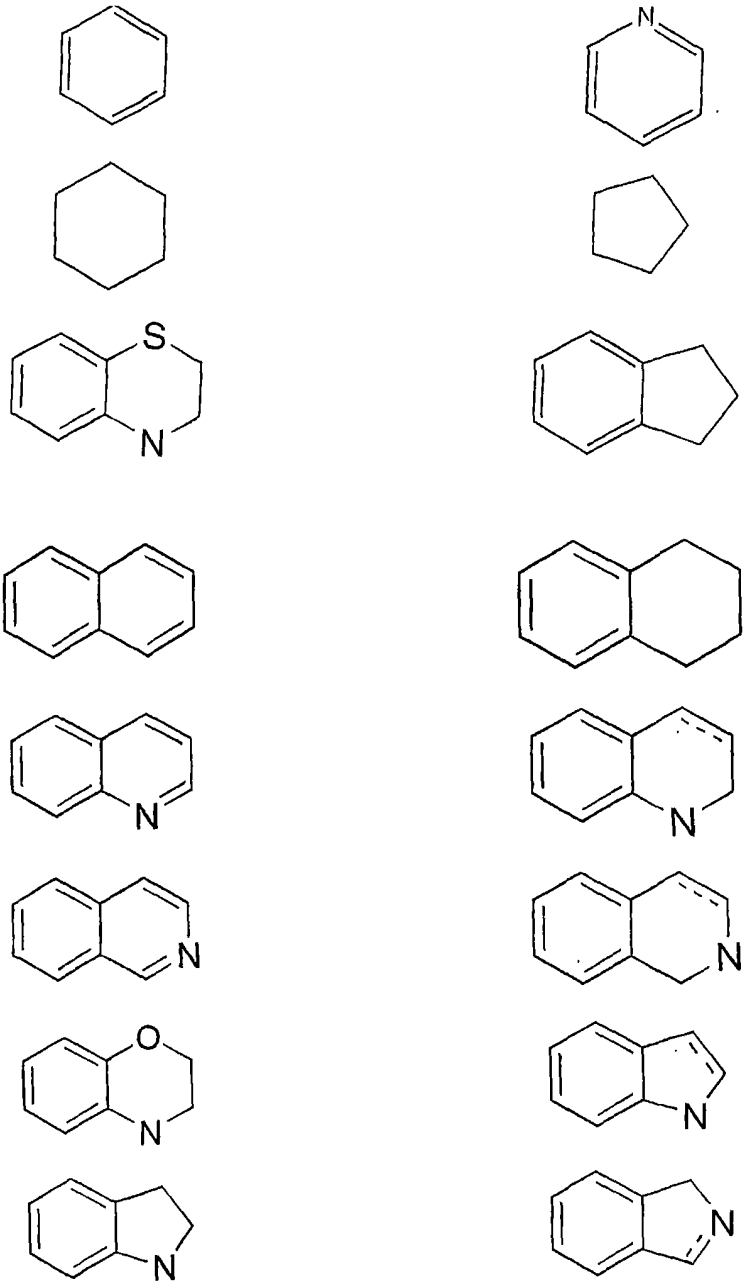
R^5和R^6相同或不同，且独立地表示氢、羟基、任选被取代的烷基、环烷基、芳基，或者R^5和R^6一起表示任选含有 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 元芳香或非芳香环系；

R^7和R^{11}可以形成选自吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、哌嗪基、噁唑啉基、diazolinyl 等的环系。

7. 权利要求 1 的化合物，其中：

R^1和R^2一起表示任选被取代的单环或多环芳香或非芳香环或者与

非芳香环稠合的芳香环，其选自：



。

8. 权利要求 1 的化合物，其中：

R^1和R^2相同或不同，且独立表示氢、卤素、硝基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳烷氧

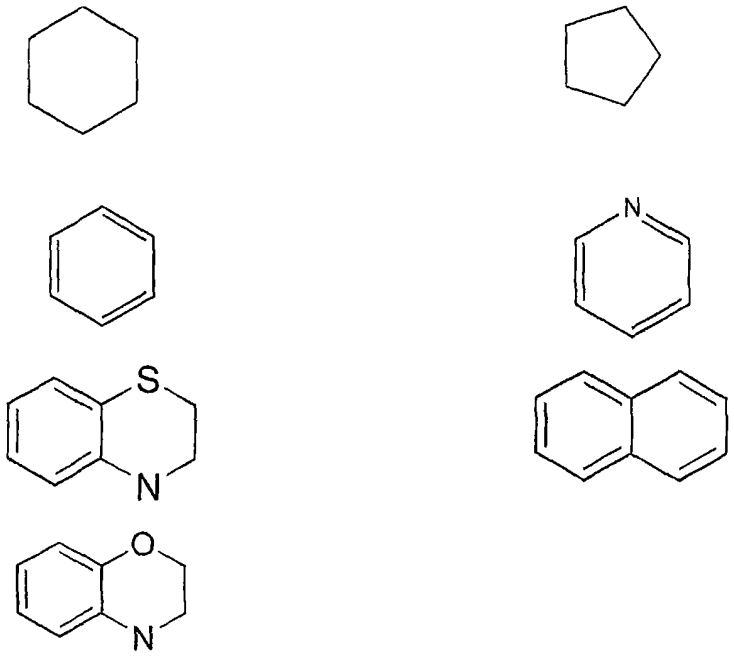
基或$-OSO_2R^8$的基团；

R^3和R^4相同或不同，且独立表示氢或任选被取代的烷基；

R^5和R^6相同或不同，且独立表示氢、任选被取代的选自烷基、环烷基、芳基，或者R^5和R^6一起表示任选被取代的5或6元饱和环系。

9. 权利要求1的化合物，其中：

R^1和R^2一起表示任选被取代的单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其选自：



R^3和R^4相同或不同，且独立表示氢或任选被取代的烷基；

R^5和R^6相同或不同，且独立表示氢、任选被取代的选自烷基、环烷基、芳基的基团，或者R^5和R^6一起表示5或6元饱和环系。

10. 权利要求1的化合物，其中：

R^1选自$-OSO_2CH_3$、卤素、烷基、任选被取代的苯基，其中所述取代基选自烷基或卤素；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7相同或不同，且独立地表示氢、甲基、乙基

或丙基;

'Ar' 表示任选被取代的苯基，其中所述取代基是烷基;

X、Y 和 Z 独立地表示氧;

n 和 p 独立地表示 0 或 1。

11. 权利要求 1 的化合物，其中:

R^1选自任选被取代的苯基，其中所述取代基选自卤素;

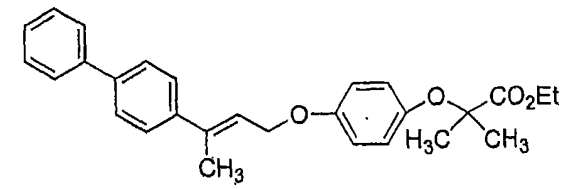
R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和 R^7相同或不同，且独立地表示氢、甲基、乙基或丙基;

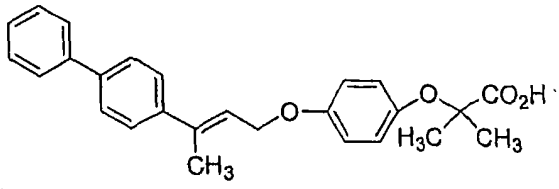
'Ar' 表示任选被取代的苯基，其中所述取代基是烷基;

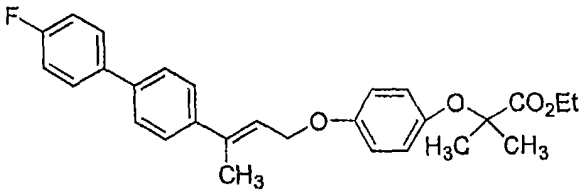
X、Y 和 Z 独立地表示氧;

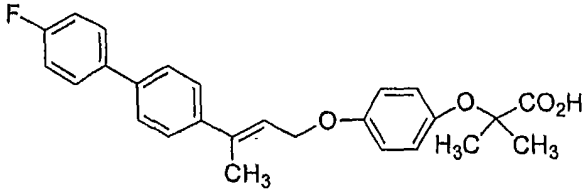
n 和 p 独立地表示 0 或 1。

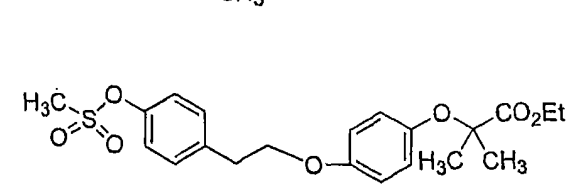
12. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自:

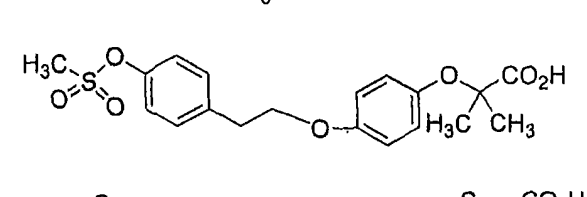


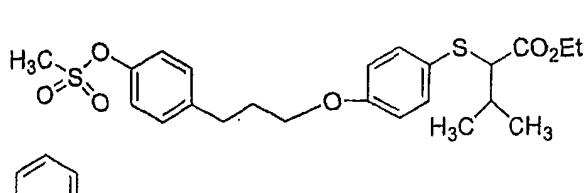


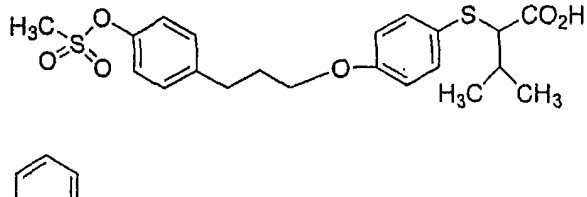


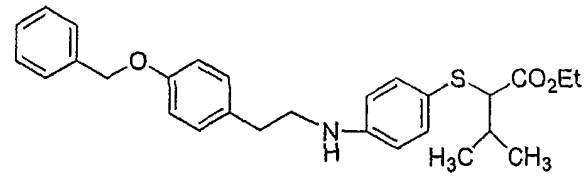


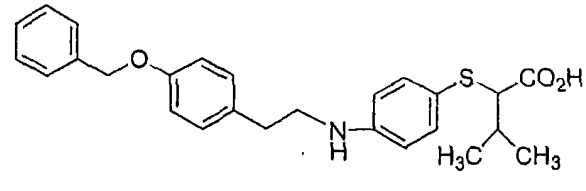


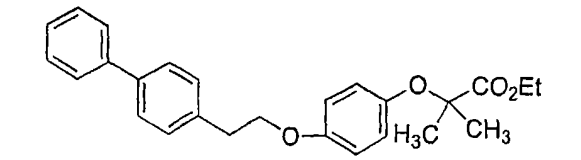
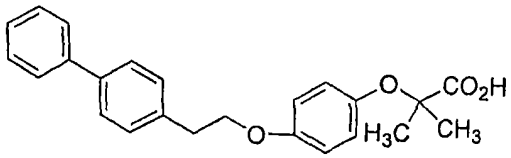
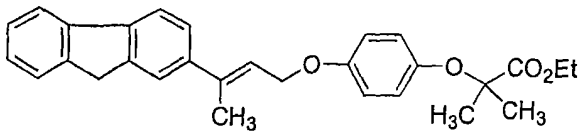
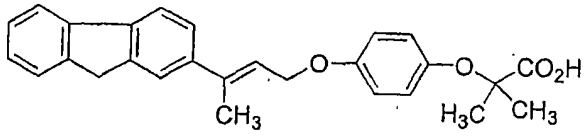
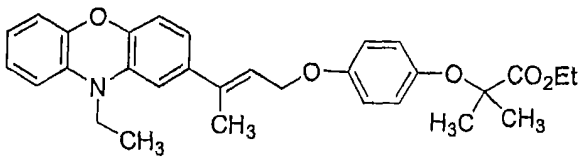
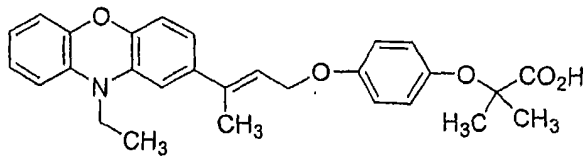
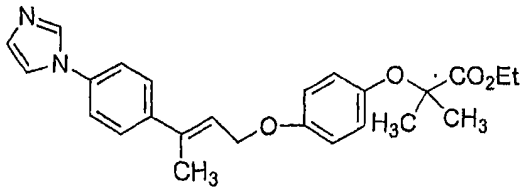
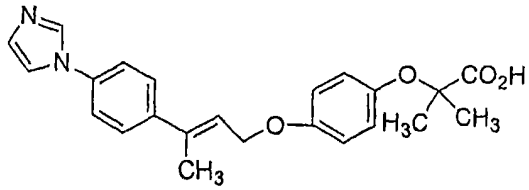
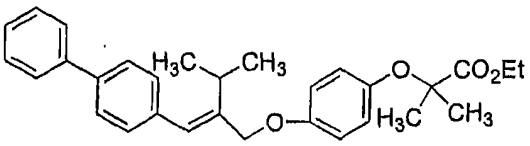
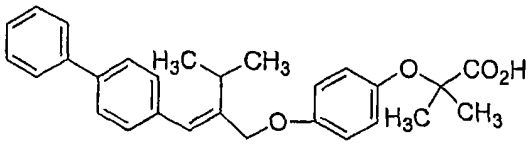
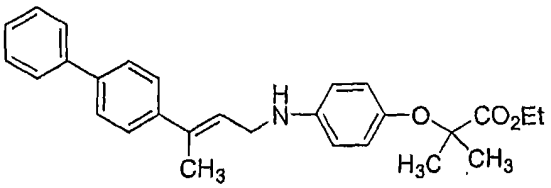
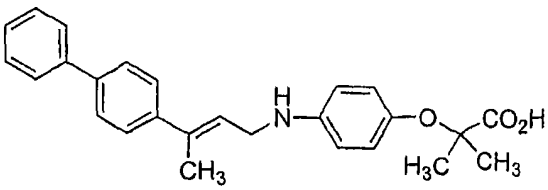
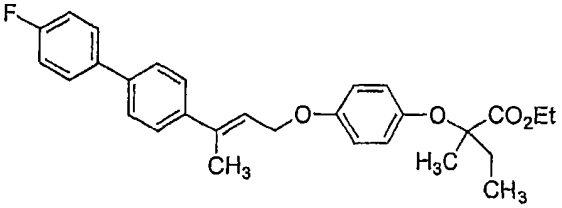
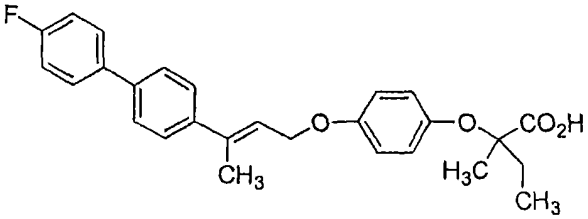
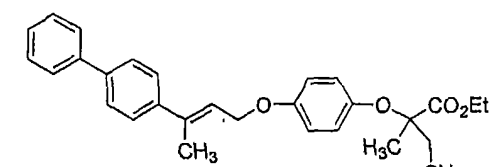
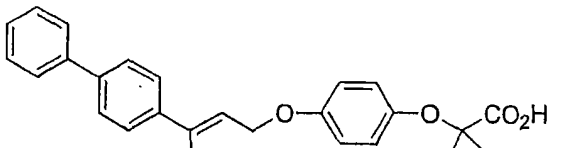
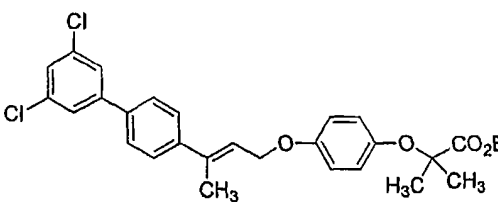
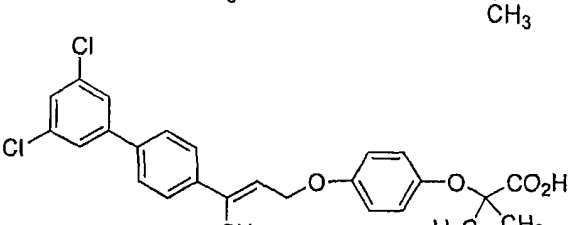


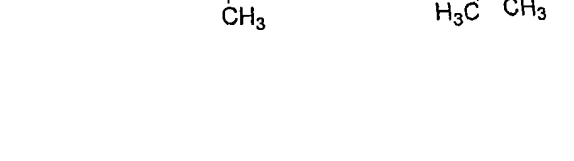


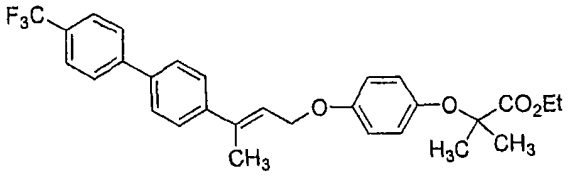
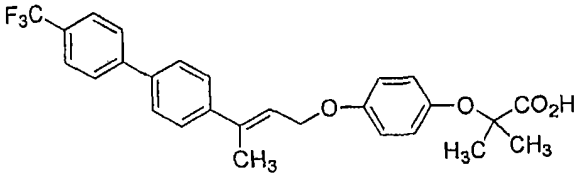
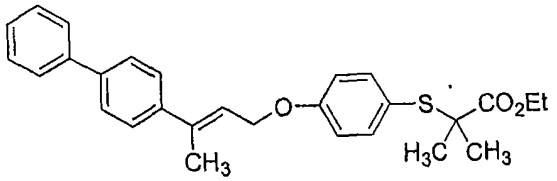
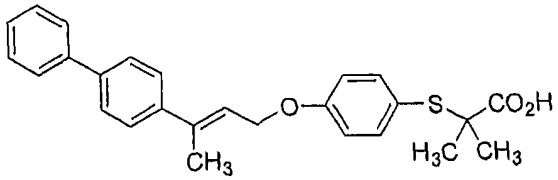
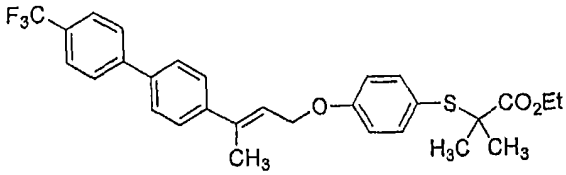
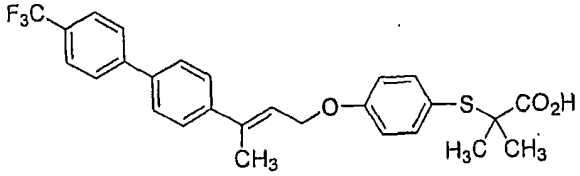
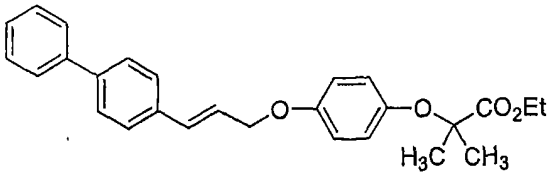
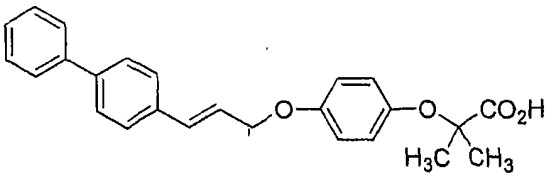
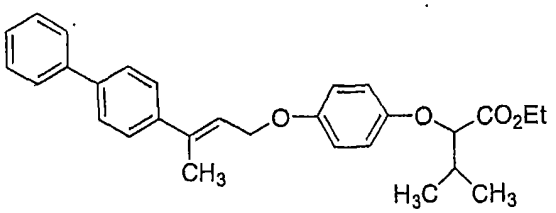
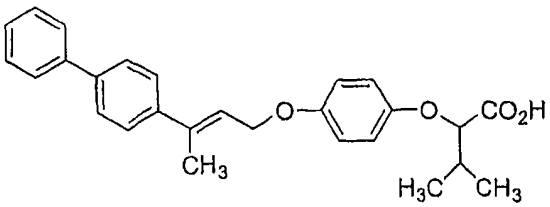
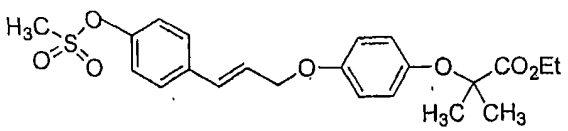
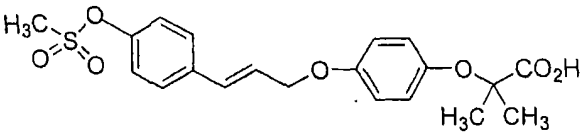
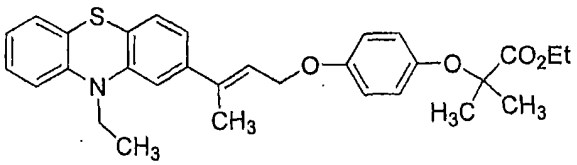
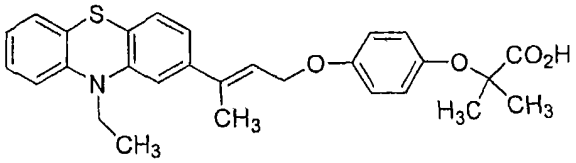
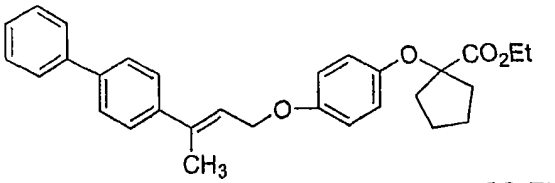
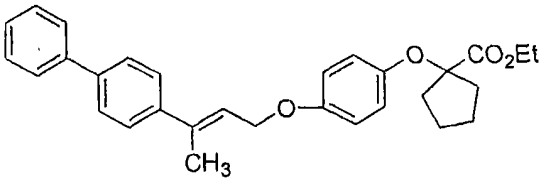
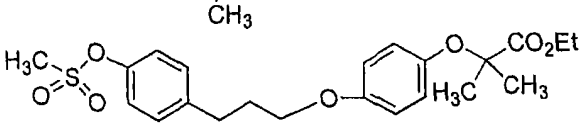
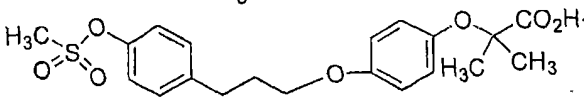
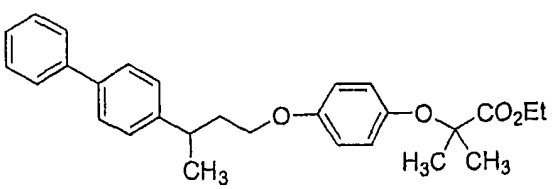
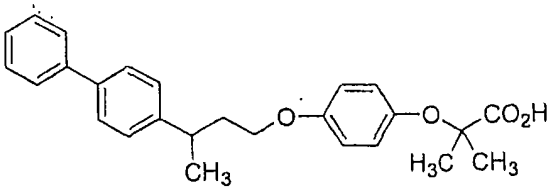




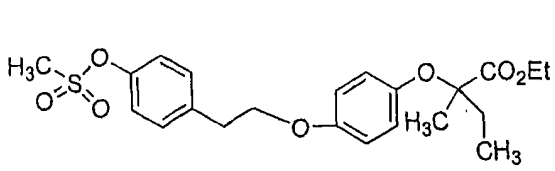


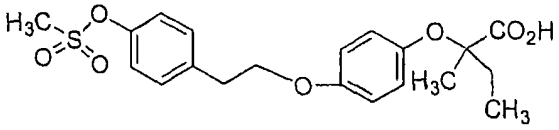



















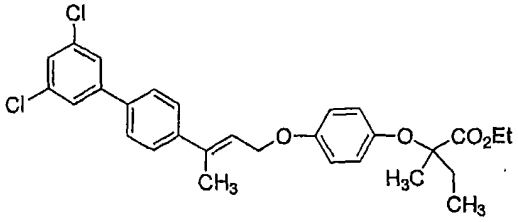


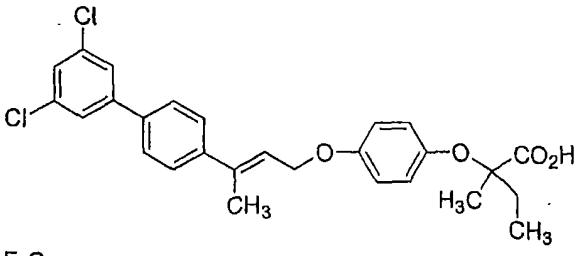





















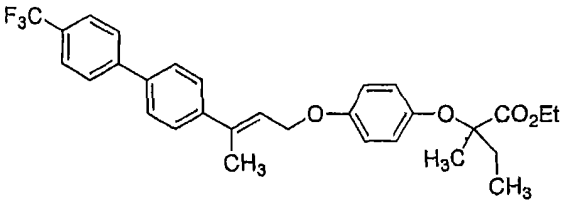
13. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

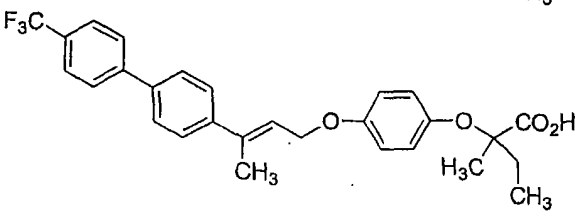


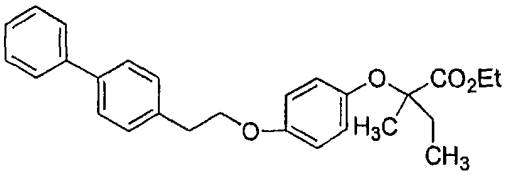


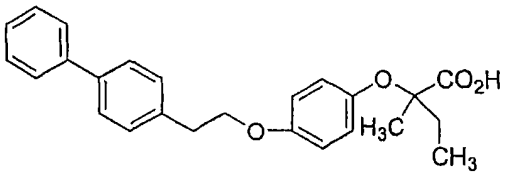


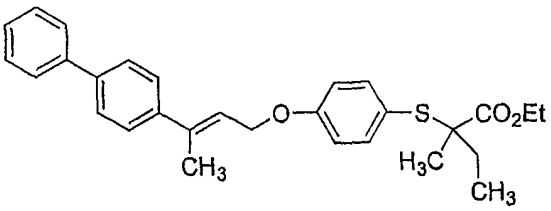


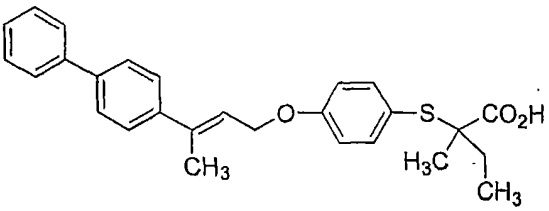


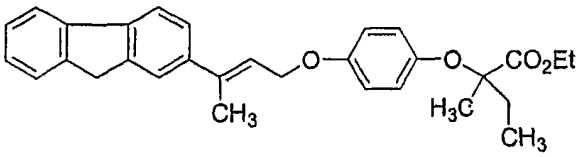


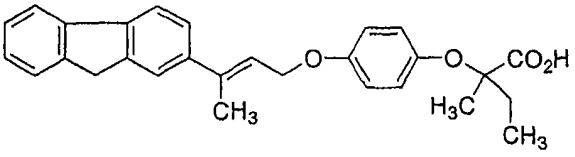


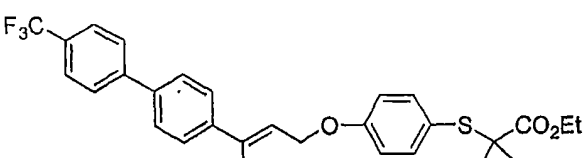


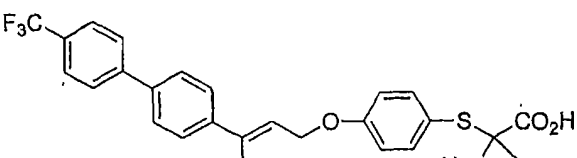






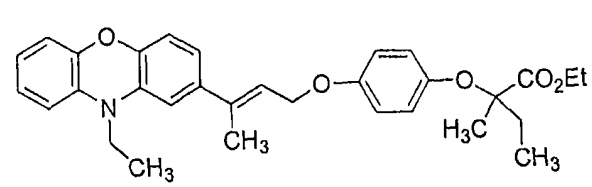
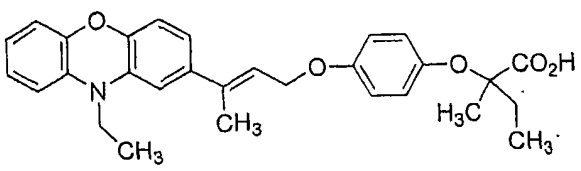
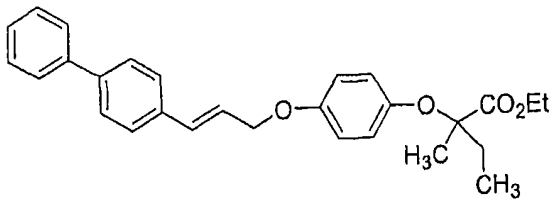
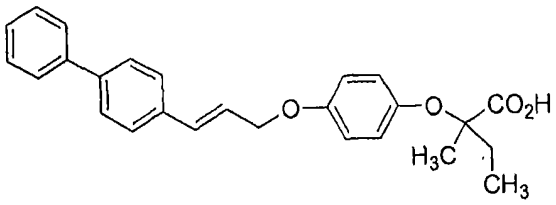
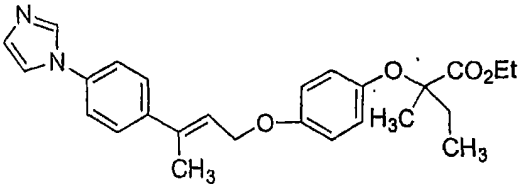
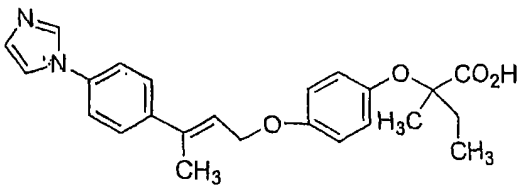
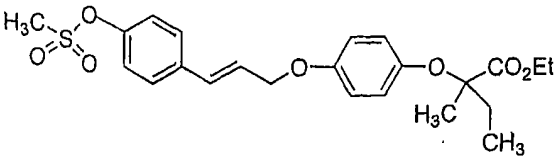
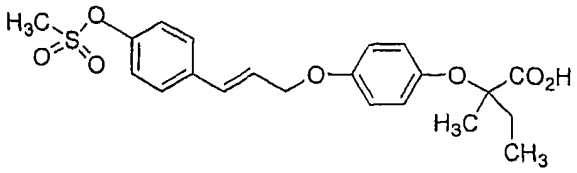
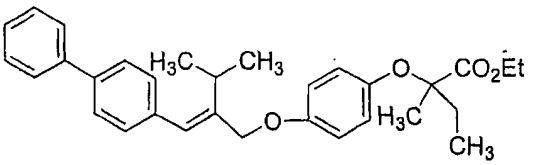
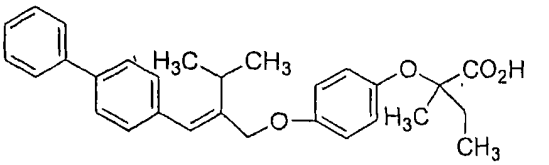
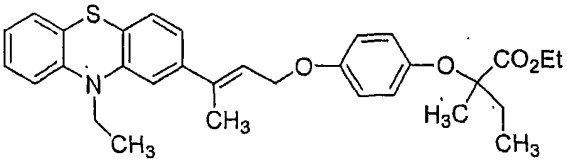
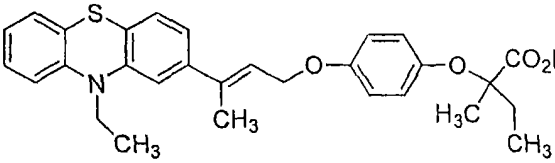
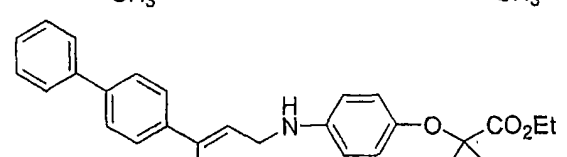
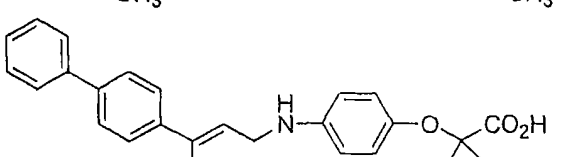


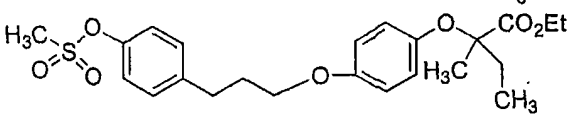
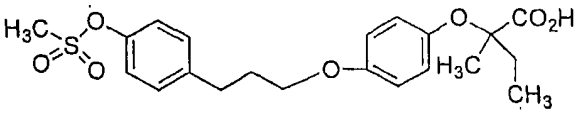




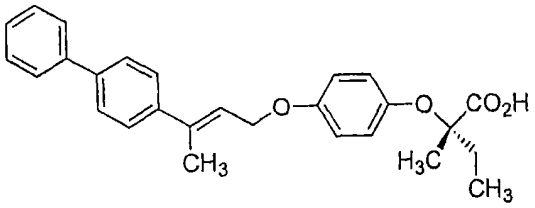
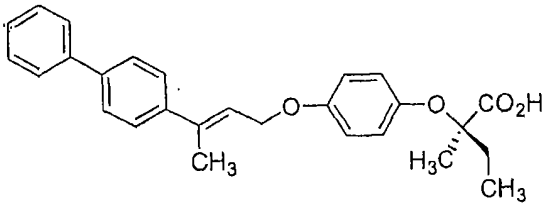
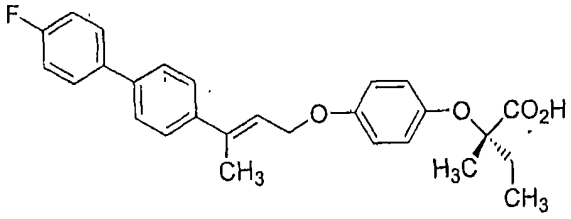
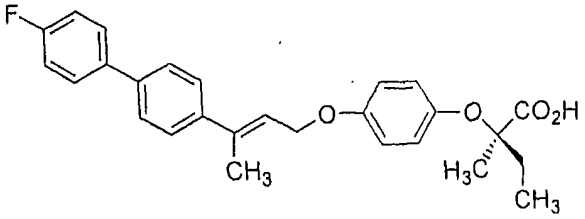
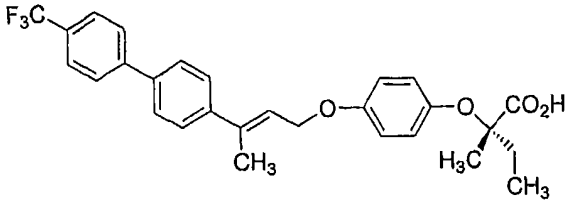
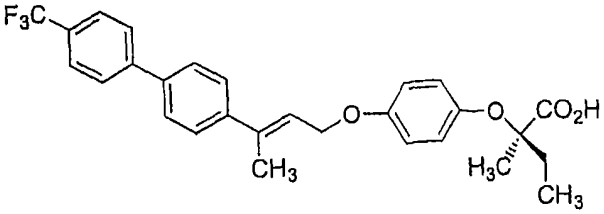
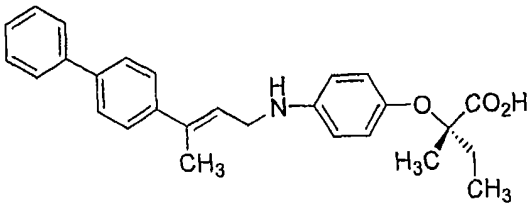
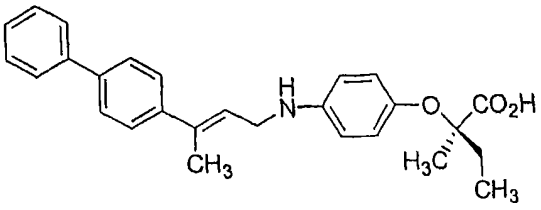
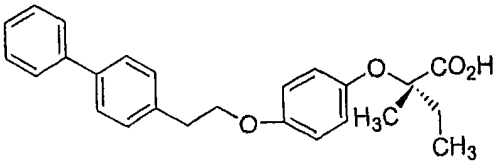
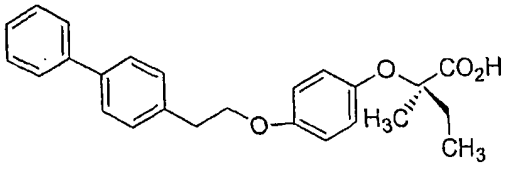
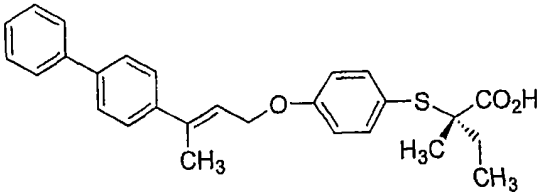
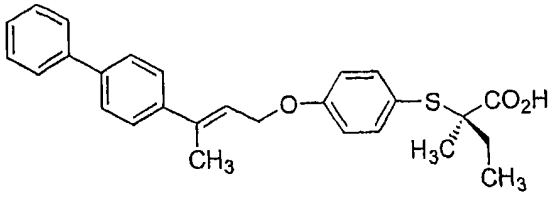
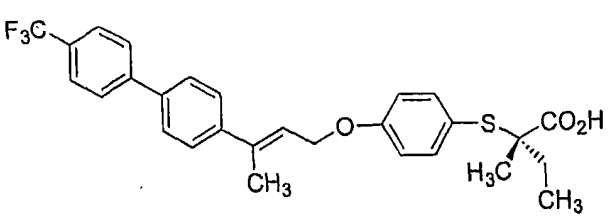
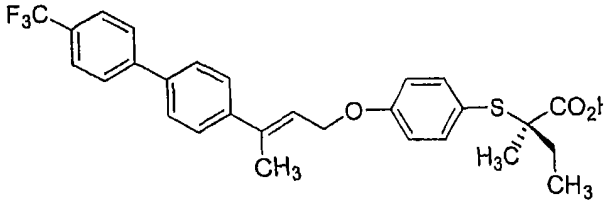


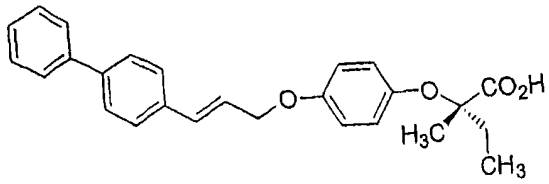


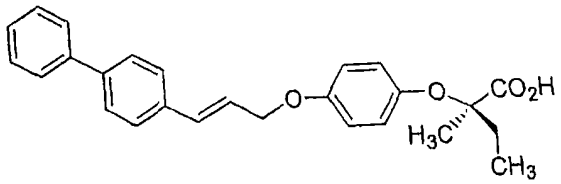















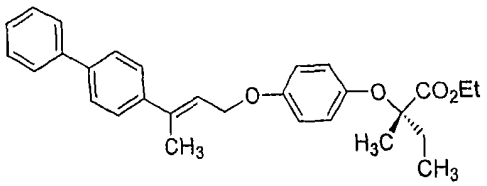
14. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

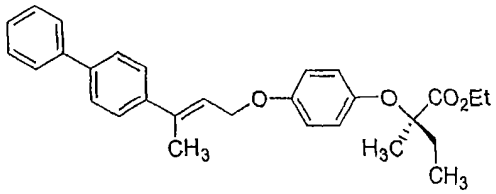















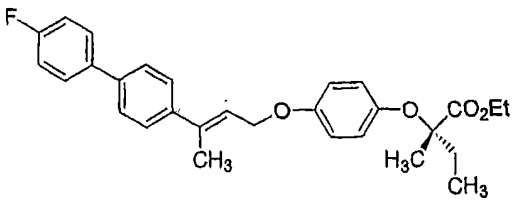


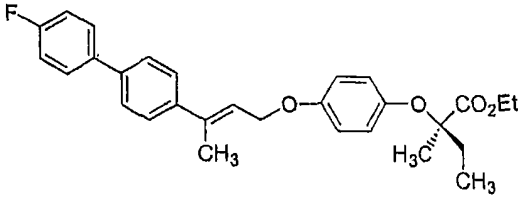


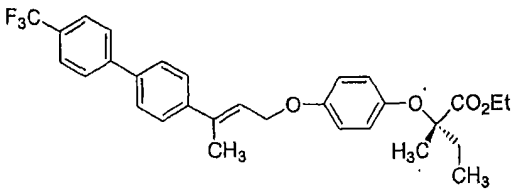
15. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

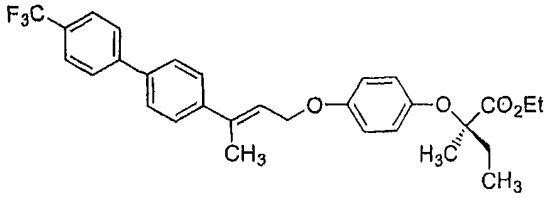


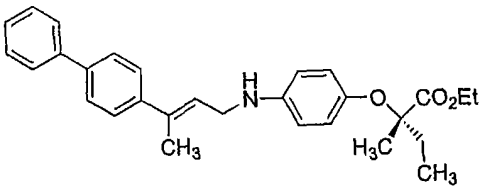


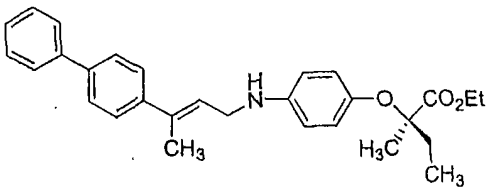


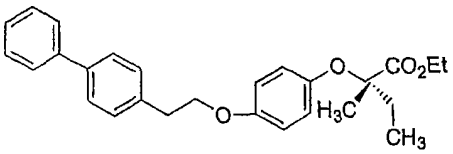


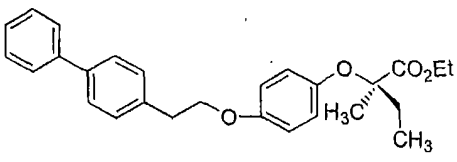


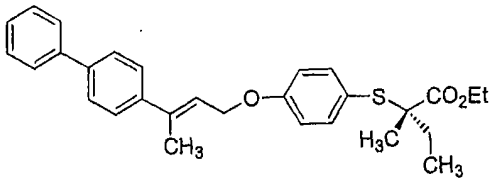


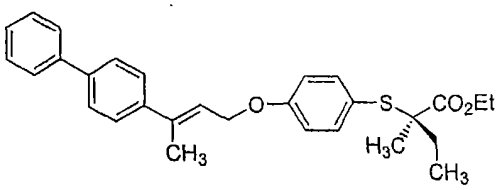


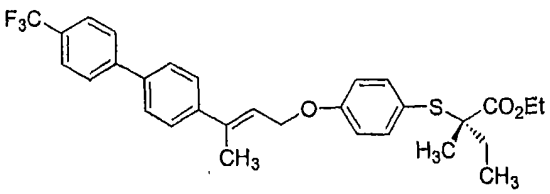


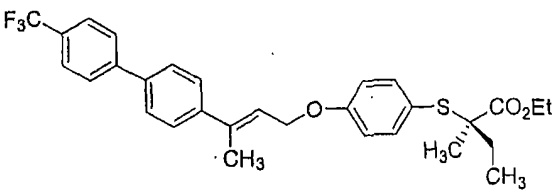


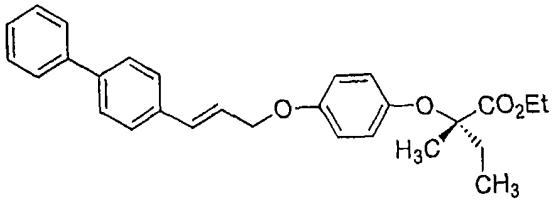


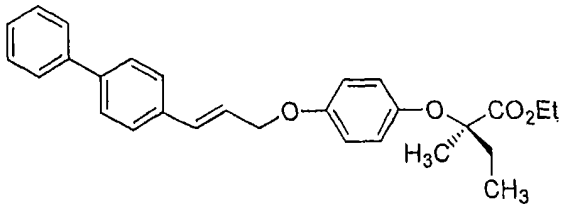






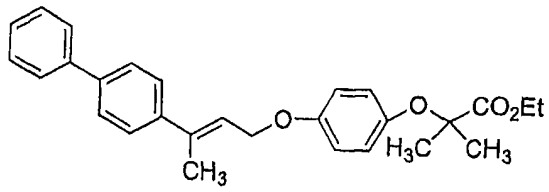


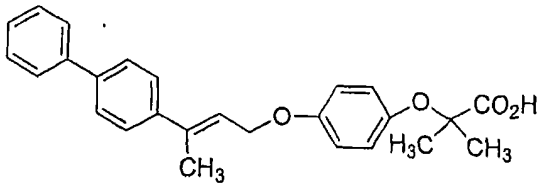


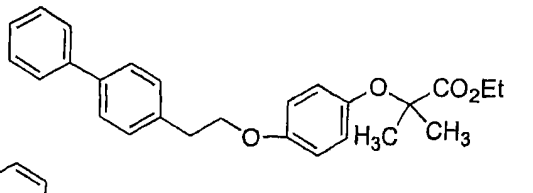


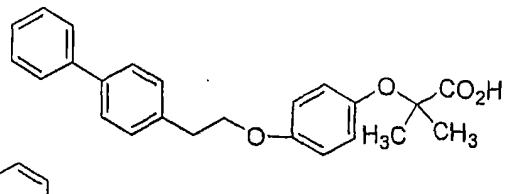
。

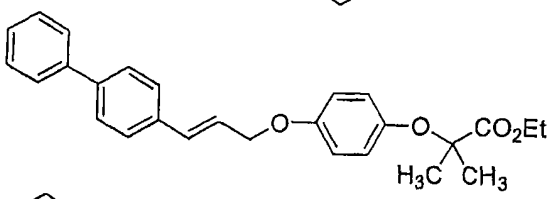
16. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

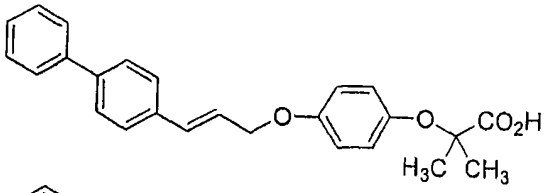


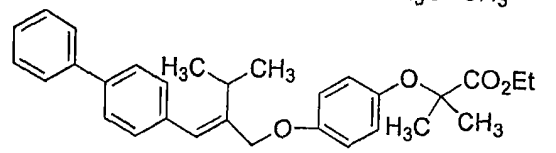


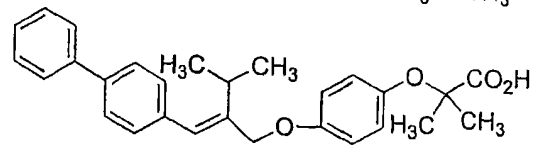


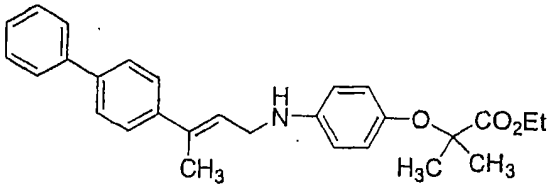


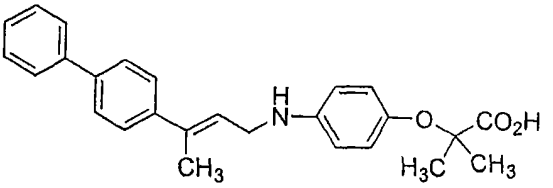


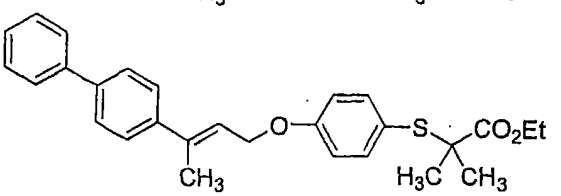


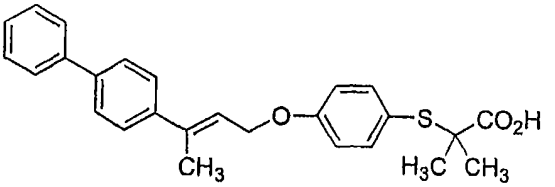


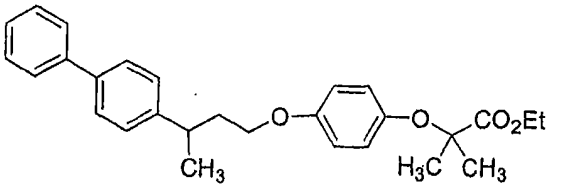


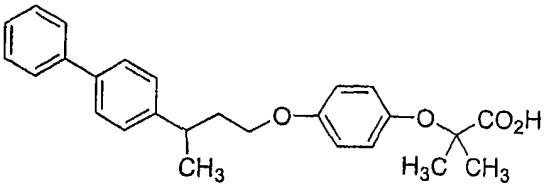






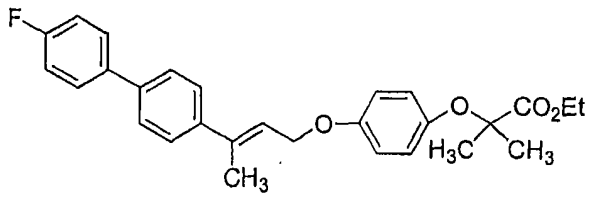
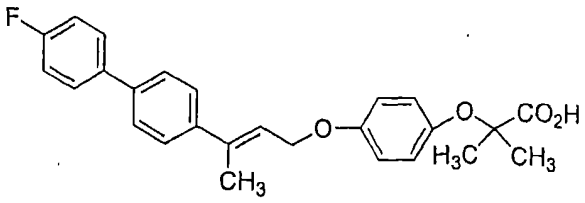
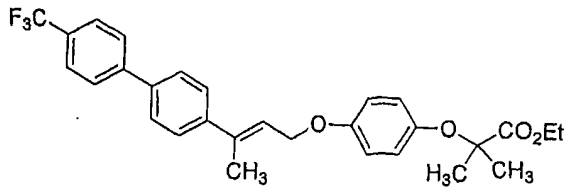
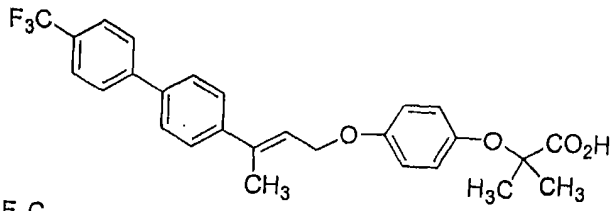
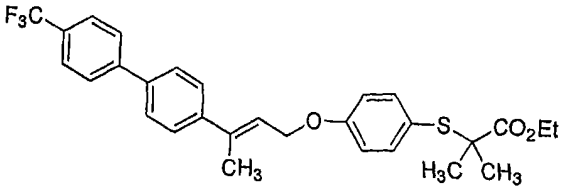
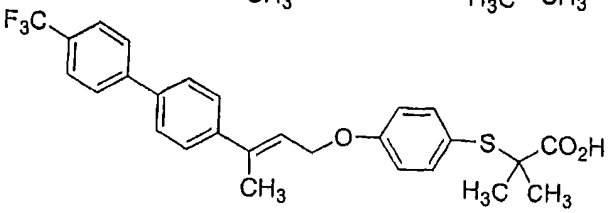




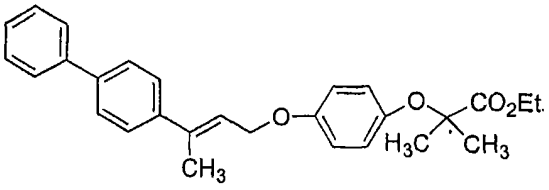
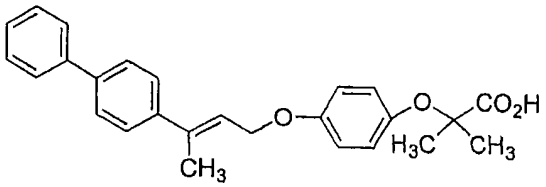
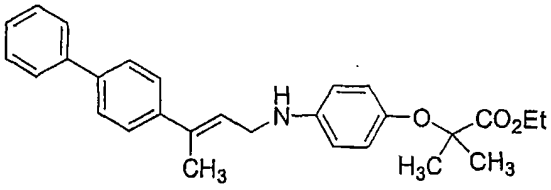
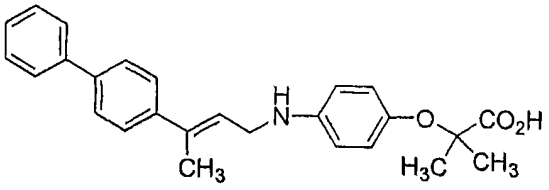
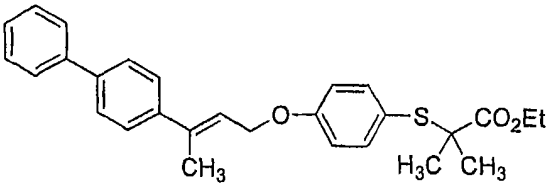
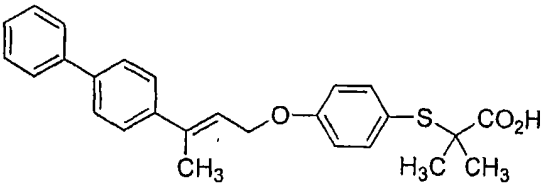
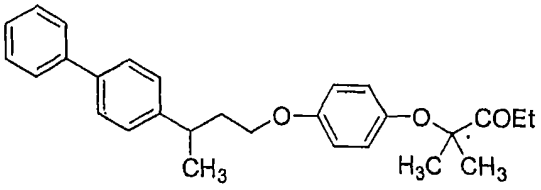
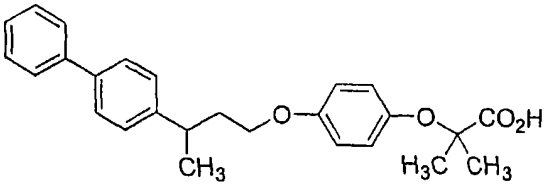


。

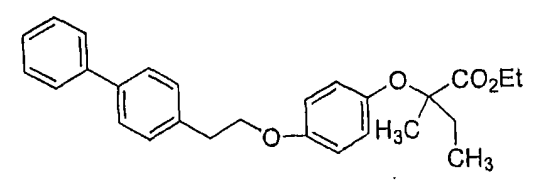
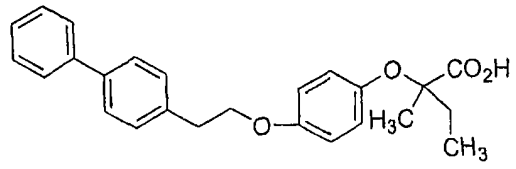
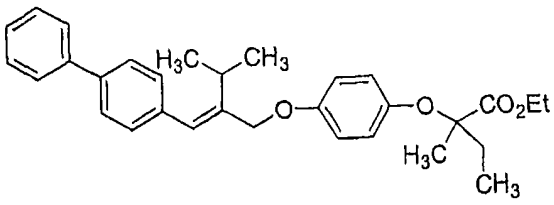
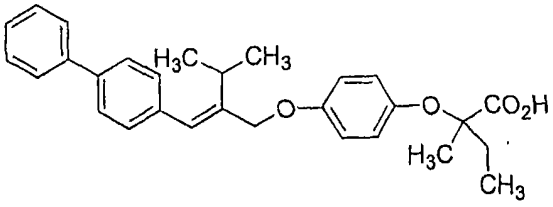
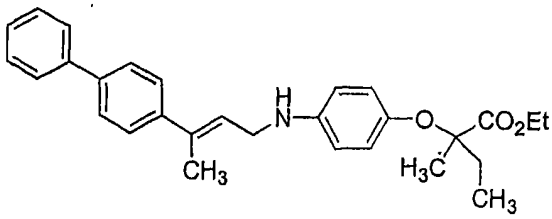
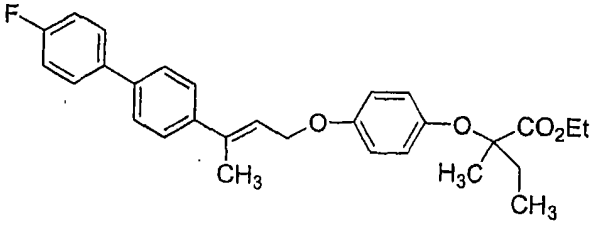
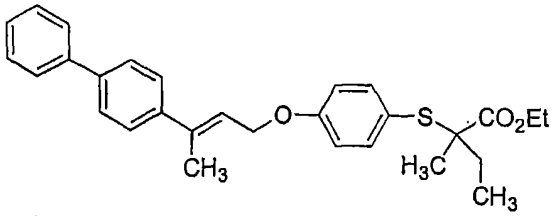
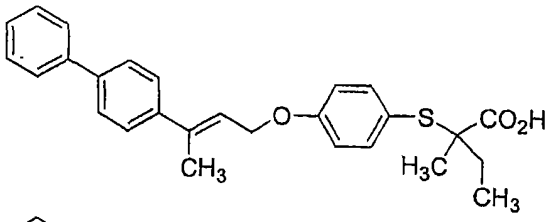
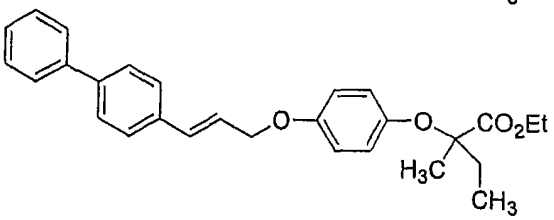
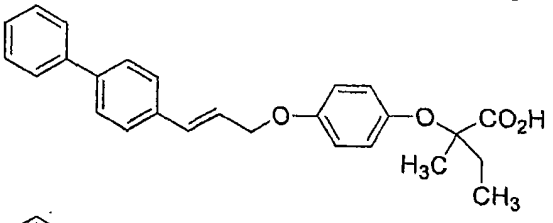
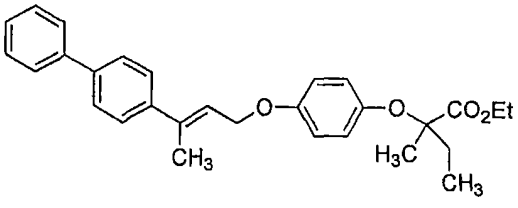
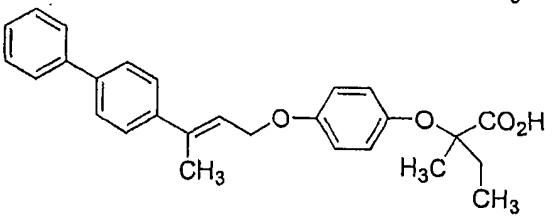
17. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

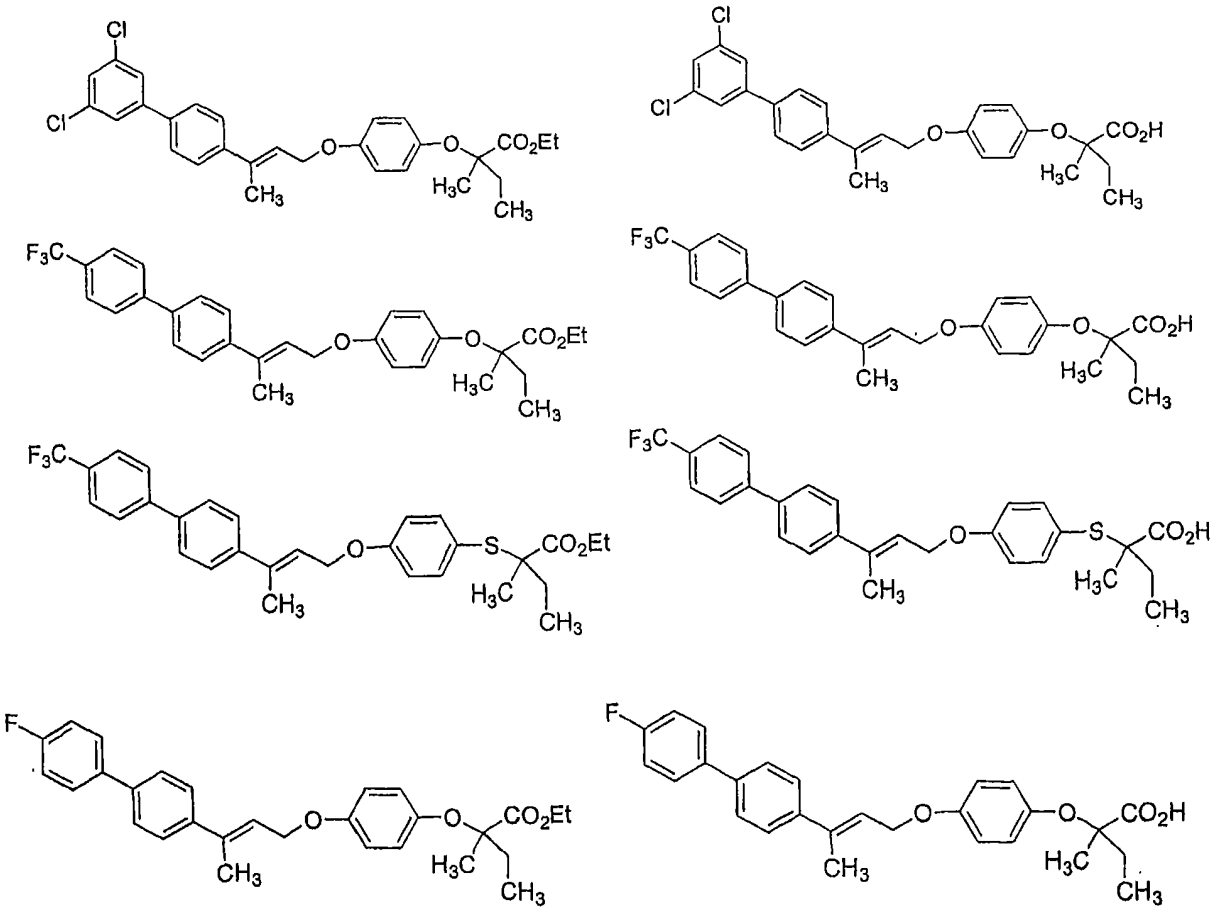
18. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

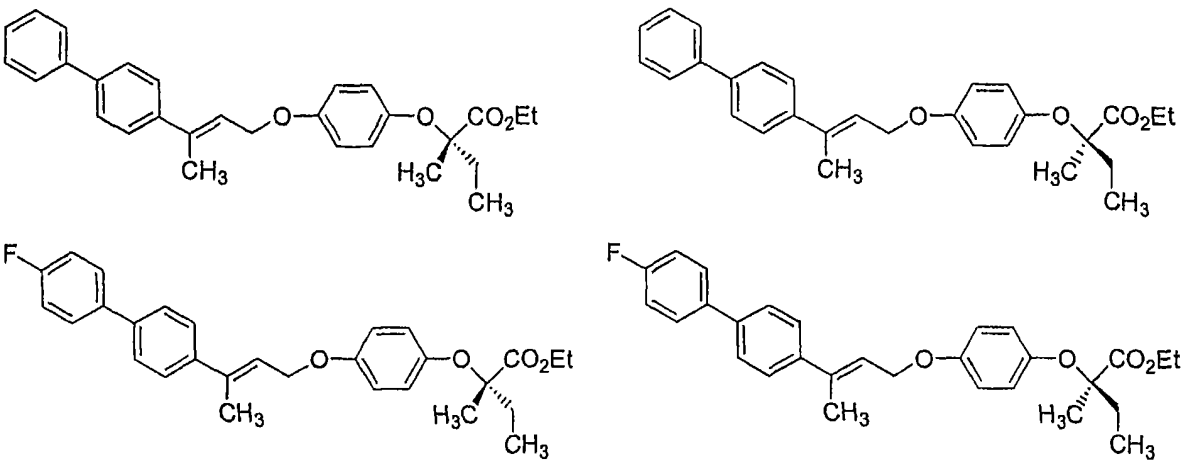
19. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

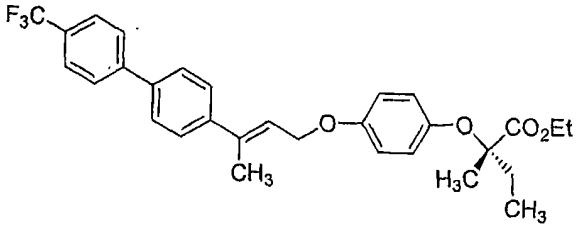













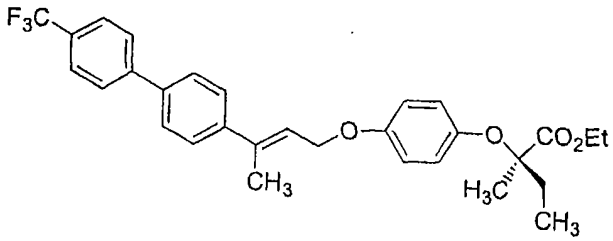
20. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：



21. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

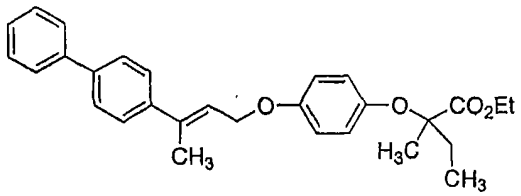


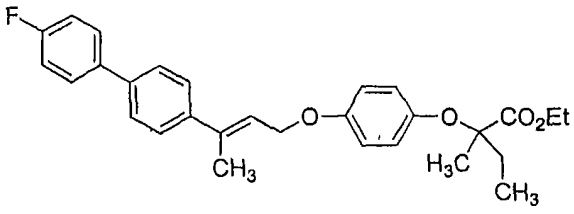


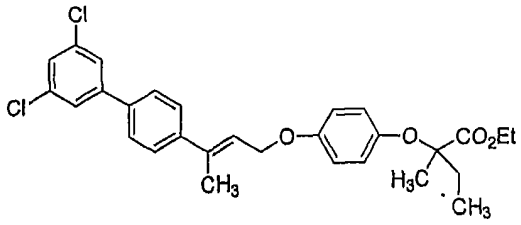


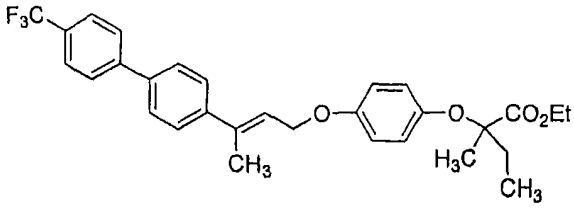
。

22. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：



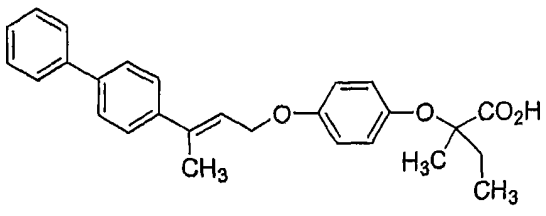


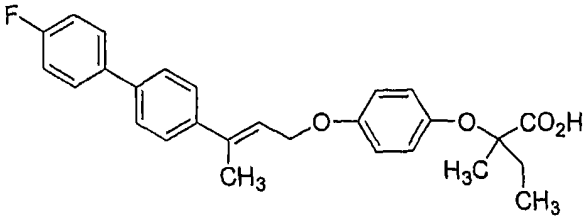


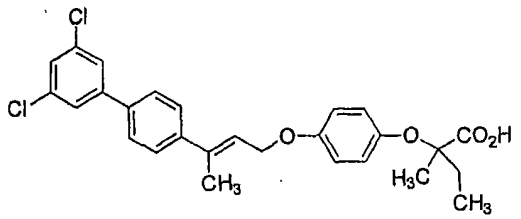


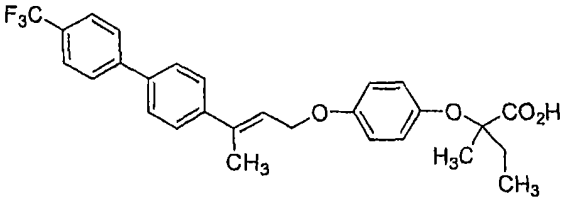
。

23. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：



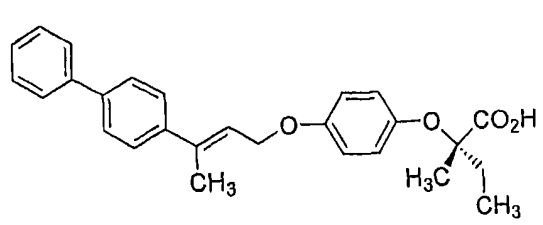
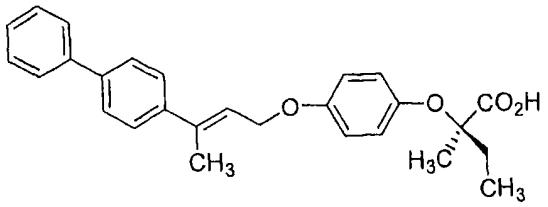
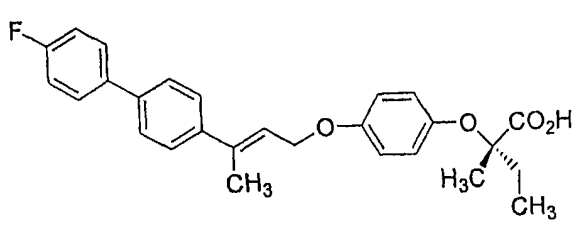
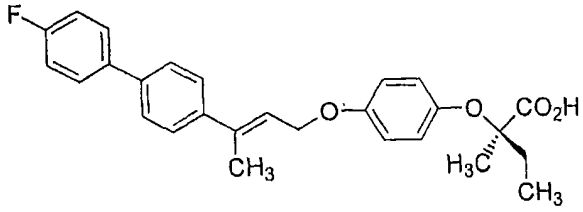






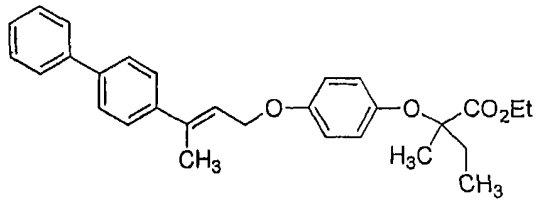
。

24. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，选自：

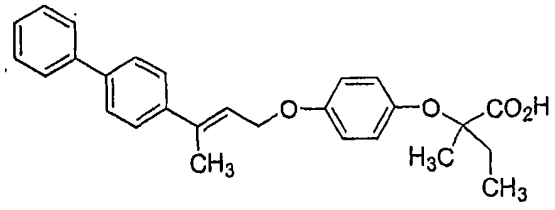
。

25. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是：



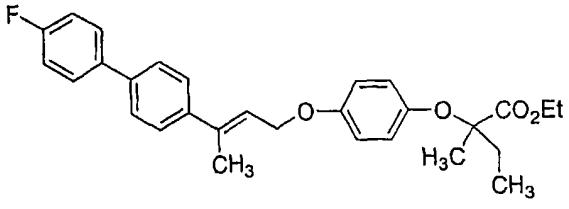
。

26. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是：

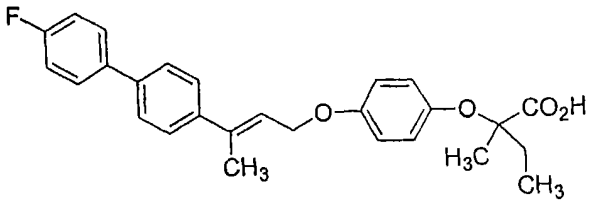


。

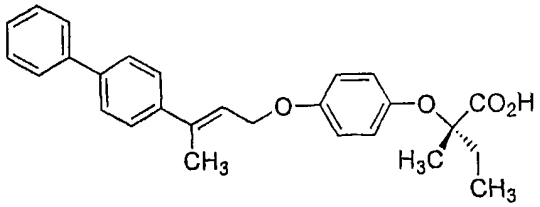
27. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是：



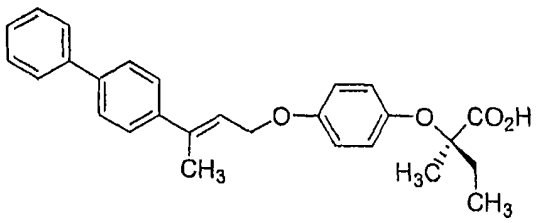
28. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



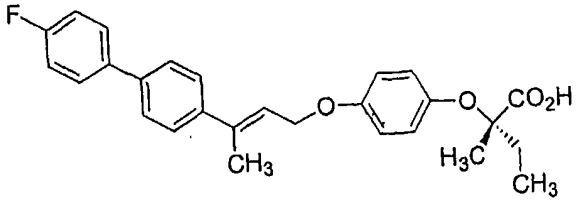
29. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



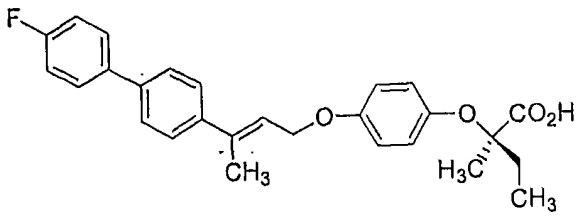
30. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



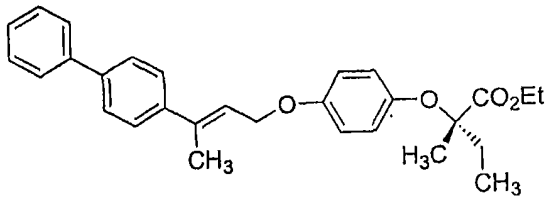
31. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



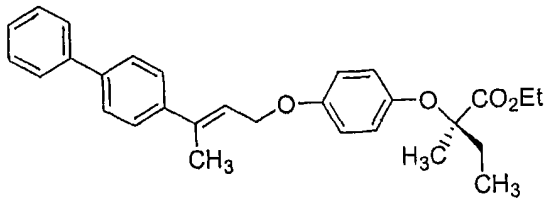
32. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



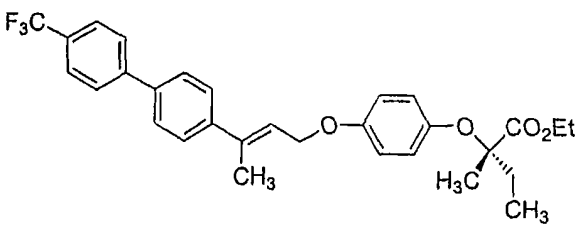
33. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



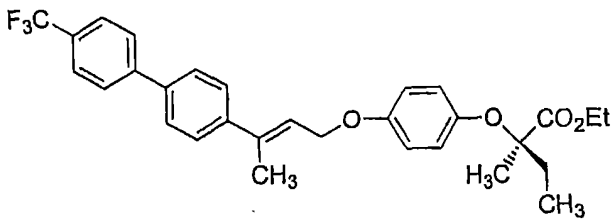
34. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



35. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:

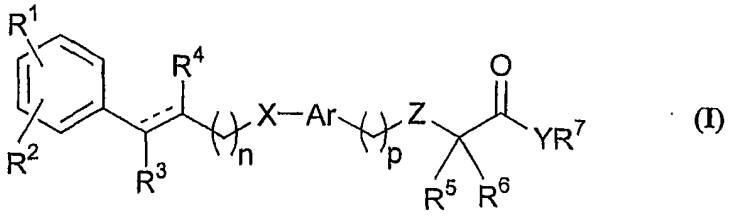


36. 如权利要求 1 中所述的式(I)化合物，它是:



。

37. 制备式(I)化合物的方法，



(I)

其中:

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、杂芳基羰基、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、芴基甲氧羰基(Fmoc)、芴基甲氧羰基氨基(N-Fmoc)、$-OSO_2R^8$、$-OCONR^8R^9$、NR^8COOR^9、$-NR^8COR^9$、$-NR^8R^9$、$-NR^8SO_2R^9$、$-NR^8CONR^9R^{10}$、$-NR^8CSNR^8R^9$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-SR^8$、$-SO_2NR^8R^9$、$-SO_2OR^8$、$-CONR^8R^9$、$-COOR^9$或$-COR^9$的基团，其中R^8、R^9和R^{10}可以相同或不同，且独立地表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基或杂芳基的基团；或者R^1和R^2一起表示单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其可以任选含有 1-3 个选自 N、S 或 O 的杂原子并且是未被取代的或者具有至多 1-4 个相同或不同的取代基;

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、芳烷基或芳烷酰基的基团，‘n’和‘p’独立地表示 0-6;

X 表示 O、S、NR，其中 R 表示氢或任选被取代的选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基的基团；

Ar 表示任选被取代的单独或稠合的芳香、杂芳香或杂环基团；

Z 表示 O、S、NR，其中 R 的定义同上；

R^5、R^6和 R^7可以相同或不同，且独立地表示氢、羟基、卤素或任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳烷基的基团，R^5和 R^6可以一起形成可以含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 元环；

Y 表示 O 或 NR^{11}，其中 R^{11}表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂环基或杂芳基的基团；

R^7和 R^{11}还可以一起形成可以含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 元环；

‘----’ 表示键或无键；

当由 R^1和 R^2形成的稠环被取代时，所述取代基选自 (C_1-C_{10})烷基、卤素、羟基、卤代 (C_1-C_{10})烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代；

当 R^1和 R^2表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氧代、硫氧代、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷硫基、烷基磺酰氧基、烷基亚磺酰氧基或烷硫基氧基的基团，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基或烷基；

当 R、R^3、R^4、R^7和 R^{11}表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、硝基、氨基、羟基、烷基、氧代或芳烷基；

当 R^5、R^6和 R^7表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基或氨基；

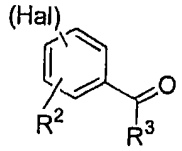
当由 R^5和 R^6形成的环被取代时，所述取代基选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代；

R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}和 R^{11}所指代基团可以未被取代，或具有 1-4 个相同或不同的取代基，

它包括下述方法:

方法(a):

(i) 将式(Ia)化合物

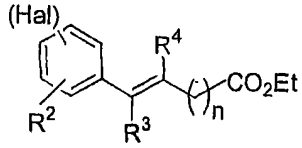


(Ia)

其中'Hal'表示选自溴或碘中的卤素原子，R^2是氢且 R^3如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

按照 Witting-Horner 反应方式，使用选自三乙基膦酰基乙酸酯、三甲基膦酰基乙酸酯或 $Ph_3P^+-CH_2^--CO_2Et$ 的膦酰基乙酸酯化合物，在选自氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钾、甲醇钠或乙醇钠的碱的存在下反应，用于该反应中的溶剂选自从甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇中选择的醇或者是四氢呋喃、醚、二噁烷、二甲氧乙烷或其混合物，反应温度为 0-10℃，反应持续时间为 10-24 小时，

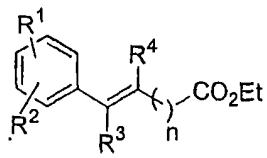
得到式(Ib)化合物



(Ib)

其中'Hal'表示选自溴或碘的卤素原子，R^2是氢且 R^3和 R^4如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

(ii)按照 Suzuki 偶联反应方式，使用芳基硼酸与钯催化剂如 $Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2$、$Pd(dba)_2$将式(Ib)化合物转化为式(Ic)化合物

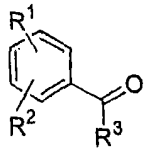


(Ic)

其中 R^1表示芳基，R^2表示氢原子且 R^3和 R^4如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

所使用的溶剂选自四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二甲醚、二乙醚、二甲基甲酰胺或其混合物，在所用溶剂的回流温度下进行反应持续 15-28 小时；

或者，由式(Ia′)化合物制备式(Ic)化合物

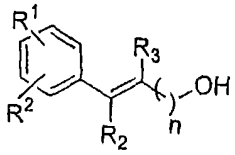


(Ia')

其中 R^1、R^2和 R^3如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

其中使用选自三乙基膦酰基乙酸酯、三甲基膦酰基乙酸酯或 $Ph_3P^+-CH_2^--CO_2Et$ 的被取代的膦酰基乙酸酯化合物；

(iii) 将式(Ic)化合物还原为式(Id)化合物

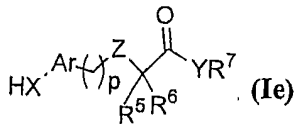


(Id)

其中 R^1表示芳基，R^2表示氢原子且 R^3和 R^4如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

该还原反应在选自二异丁基氢化铝(DIBAL-H)、氢化铝(AlH_3)或氢化铝锂(LAH)的还原剂存在下进行，用于该反应的溶剂选自甲苯、四氢呋喃、醚、二噁烷、二甲氧乙烷或其混合物，反应温度为-90 至-25℃，反应持续时间为 0.5 小时至 2 小时，反应温度和持续时间在 AlH_3存在下可以降低和减少；

(iv) 使用 PPh_3、DIAD 或 DEAD 将式(Id)化合物与式(Ie)化合物偶联



(Ie)

其中 p 表示 1、Y 表示 O 或 S、R^5和 R^6如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，R^7 为除氢之外的如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的基团，

得到式(I)化合物，其中 p 表示 1、Y 表示 O 或 S、R^7为除氢原子之外的如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的基团，并且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，用于该反应的溶剂选自四氢呋喃、甲苯、苯或其混合物，反应温度为 20-40℃，反应持续时间为 40-80 小时；

(v) 在选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾或碳酸钠的碱存在下，其中 R^7表示氢、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的通式(I)化合物由其中 R^7为除氢之外的如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的全部基团、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式(I)化合物水解得到，所用溶剂选自从甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或其混合物中选择的醇类、水、四氢呋喃、二噁烷、醚或其混合物，反应温度为 30-80℃，反应持续时间为 2-24 小时；

(vi) 将其中 Z 表示 O 或 S、p 表示 1 且 R^7表示氢或烷基的通式(I)化合物通过与其中 R^7和 R^{11}如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式 NHR^7R^{11}的胺反应转化为其中 Y 表示 NR^{11}的式(I)化合物，得到式(I)化合物，其中 Y 表示 NR^{11}且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义；

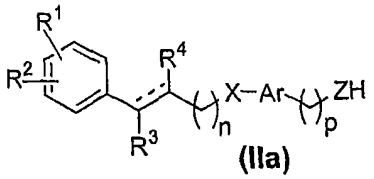
或者，将其中 YR^7表示 OH 的式(I)化合物通过与选自草酰氯或亚硫酰氯的试剂反应，接着再用其中 R^7 和 R^{11} 如本项权利要求前述对式(I)

化合物的说明中所定义的式 NHR^7R^{11} 的胺处理，转化为酰基卤，优选其中 YR^7=Cl；

或者，由其中 YR^7 表示 OH 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式(I)化合物通过用选自乙酰氯、乙酰溴、新戊酰氯或二氯苯甲酰氯的酰基卤处理制备得到混合酸酐，该反应可以在吡啶、三乙胺或二异丙基乙胺存在下进行，可以使用选自 DCC/DMAP、DCC/HOBt、EDCI/HOBt、DIC/HOBt、氯代甲酸乙酯、氯代甲酸异丁酯的偶联剂来活化酸，所使用的溶剂选自卤代烃如 $CHCl_3$ 或 CH_2Cl_2；烃如苯、甲苯、二甲苯或其混合物，反应温度为-40 至 40℃，通过上述偶联剂得到的酰基卤或混合酸酐或活化酸可以进一步用其中 R^7 和 R^{11} 如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式 NHR^7R^{11} 的胺处理，得到其中 Y 表示 NR^{11} 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式(I)化合物；

方法(b)：

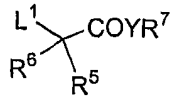
将式(IIa)化合物



(IIa)

其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

与式(IIb)化合物反应



(IIb)

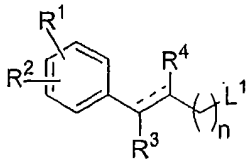
其中 L^1 为选自羟基、卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯的离去基团、且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

该反应在选自 THF、DMF、DMSO、DME、甲苯、苯、二甲苯或其混合

物的溶剂存在下，在选自 K_2CO_3、Na_2CO_3、$NaNH_2$、正丁基锂、NaH、KH、三乙胺、可力丁、二甲基吡啶或其混合物的碱存在下，同时任选在氮气、氩气或氦气的惰性气氛中，在 0-120℃的温度下进行 1-72 小时；

方法(c)：

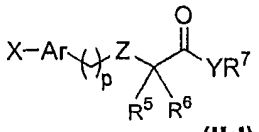
将式(IIc)化合物



(IIc)

其中 L^1 表示选自羟基、卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯的离去基团、且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

与式(IId)化合物反应



(IId)

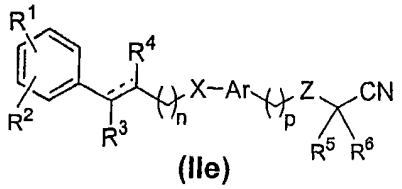
其中所有符号如本项该权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

该反应在选自 THF、DMF、DMSO、DME 或其混合物的溶剂存在下，同时任选在氮气、氩气或氦气的惰性气氛中，在选自 K_2CO_3、Na_2CO_3 或 NaH、KH、三乙胺或其混合物的碱存在下，在 0-120℃的温度下进行 1-72 小时；

或者

方法(d)：

在碱或酸存在下，将式(IIe)化合物



(IIe)

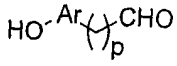
其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

转化为其中 YR^7 表示 OH 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式(I)化合物，

其中酸或碱的选择并不关键，可以使用通常用于将腈水解为酸的任何碱，可以使用在含水溶剂中的选自 NaOH 或 KOH 的金属氢氧化物或者通常用于将腈水解为酯的任何酸，其选自在过量醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或其混合物中的干燥 HCl，在 0℃-150℃的温度下持续 0.25-48 小时；

方法(e)：

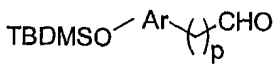
(i) 将式(IIIa)化合物



(IIIa)

其中 'p' 和 'Ar' 如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

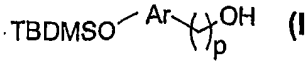
通过与其中'Hal'表示卤素原子的 TBDMS-Hal、$(CH_3)_3Si$-Hal 或 Ph_3C-Hal 反应转化为式(IIIb)化合物



(IIIb)

该转化在选自三乙胺、Na_2CO_3、K_2CO_3 的碱和选自二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、二甲醚、二乙醚、二噁烷、苯、甲苯或其混合物的溶剂存在下，在 0℃至室温的温度下反应进行 8-20 小时；

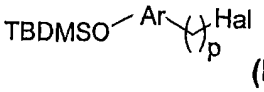
(ii) 将式(IIIb)化合物通过使用 $NaBH_4$ 转化为式(IIIc)化合物



(IIIc)

该转化在作为溶剂的选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或其混合物的醇存在下进行，在室温下持续 1-4 小时；

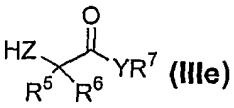
(iii) 将式(IIIc)化合物在其中'Hal'表示卤素原子的 $C(Hal)_4$ 存在下转化为式(IIId)化合物



(IIId)

该反应在 PPh_3 和选自二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、二甲醚、二乙醚、二噁烷、苯、甲苯或其混合物的溶剂存在下，在室温下进行 0.5-2 小时；

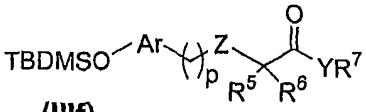
(iv) 将式(IIId)化合物与式(IIIe)化合物反应



(IIIe)

其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

得到式(IIIf)化合物

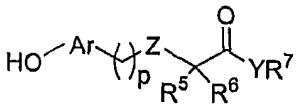


(IIIf)

其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

该反应在选自 NaH、KH、氨基钠或叔丁醇钾的碱和选自 DMSO、THF、甲苯、苯或其混合物的溶剂存在下，在 50-90℃的温度下进行 8-15 小时；

(v) 将式(IIIf)化合物脱保护得到式(IIIg)化合物

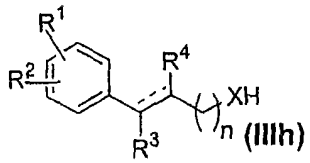


(IIIg)

其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

该脱保护使用四丁基氟化铵(TBAF)在选自水、THF、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇或其混合物的溶剂存在下进行，在 20-40℃的温度范围下持续 1-6 小时；

(vi) 将式(IIIg)化合物与式(IIIh)化合物反应



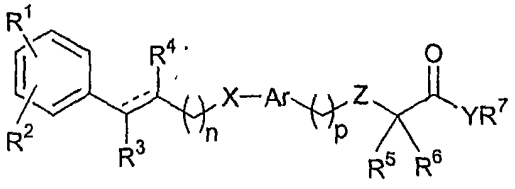
(IIIh)

其中所有符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义，

得到式(I)化合物，其中 Y 表示 O 或 S、R^7为除氢之外的如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的全部基团，该反应使用 PPh_3、二异丙基氮杂二羧酸酯(DIAD)或二乙基氮杂二羧酸酯(DEAD)，在选自四氢呋喃、甲苯、苯或其混合物的溶剂的存在下，在 20-40℃的温度下进行 40-80 小时；

(vii) 其中 R^7表示氢原子、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的通式(I)化合物由其中 R^7为除氢之外的如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的基团、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其它符号如本项权利要求前述对式(I)化合物的说明中所定义的式(I)化合物通过采用常规方法水解得到，该反应在选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾或碳酸钠的碱和选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇或其混合物的醇、水、四氢呋喃、二噁烷、醚或其混合物的溶剂存在下，在 30-80℃的温度下进行 2-24 小时。

38. 拆分式(I)化合物得到基本上纯的式（Ii）和（Iii）化合物的方法



(I)

其中

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、杂芳基羰基、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、芴基甲氧羰基(Fmoc)、芴基甲氧羰基氨基(N-Fmoc)、$-OSO_2R^8$、$-OCONR^8R^9$、NR^8COOR^9、$-NR^8COR^9$、$-NR^8R^9$、$-NR^8SO_2R^9$、$-NR^8CONR^9R^{10}$、$-NR^8CSNR^8R^9$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-SR^8$、$-SO_2NR^8R^9$、$-SO_2OR^8$、$-CONR^8R^9$、$-COOR^9$或$-COR^9$的基团，其中R^8、R^9和R^{10}可以相同或不同，且独立地表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基或杂芳基的基团；或者R^1和R^2一起表示单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其可以任选含有1-3个选自N、S或O的杂原子并且是未被取代的或者具有至多1-4个相同或不同的取代基；

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、芳烷基或芳烷酰基的基团；‘n’和‘p’独立地表示0-6；

X表示O、S、NR，其中R表示氢或任选被取代的选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基的基团；

Ar表示任选被取代的单独或稠合的芳香、杂芳香或杂环基团；

Z表示O、S、NR，其中R的定义同上；

R^5、R^6和R^7相同或不同，且独立地表示氢、羟基、卤素或任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳烷基的基团，R^5和R^6可以一起形成可以含1或2个选自O、S或N的杂原子的5或6元环；

Y表示O或NR^{11}，其中R^{11}表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂环基或杂芳基的基团；

R^7和R^{11}还可以一起形成可以含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 或 6 元环;

'----' 表示键或无键;

当由R^1和R^2形成的稠环被取代时，所述取代基选自(C_1-C_{10})烷基、卤素、羟基、卤代(C_1-C_{10})烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代;

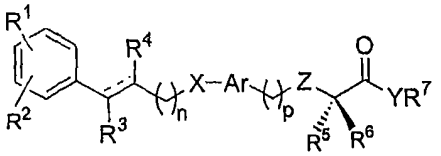
当R^1和R^2表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氧代、硫氧代、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷硫基、烷基磺酰氧基、烷基亚磺酰氧基或烷硫基氧基的基团，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基或烷基;

当 R、R^3、R^4、R^7和R^{11}表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、硝基、氨基、羟基、烷基、氧代或芳烷基;

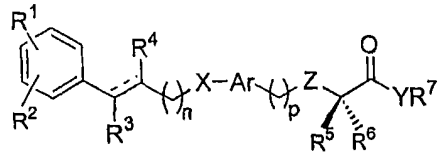
当R^5、R^6和R^7表示的基团被取代时，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基或氨基;

当由R^5和R^6形成的环被取代时，所述取代基选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代;

R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}和R^{11}所指代基团可以未被取代，或具有 1-4 个相同或不同的取代基，



(Ii)



(Iii)

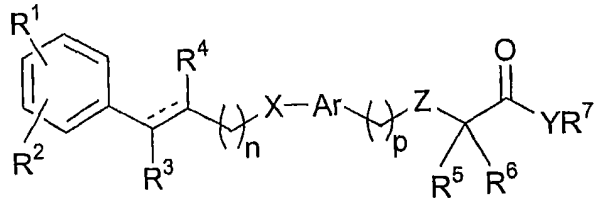
其中全部符号定义同上，

所述方法使用选自 S(+)-α-甲基苄基胺、R(-)-α-甲基苄基胺、

S(+)-赖氨酸、R(-)-赖氨酸、S(+)-N-甲基-D-葡糖胺、R(-)-N-甲基-D-葡糖胺、R(-)-苯基甘氨醇、S(+)-苯基甘氨醇、S(+)-马钱子碱、R(-)-马钱子碱、金鸡纳生物碱及其衍生物的手性碱。

39. 权利要求 38 所述的方法，其中所述手性碱选自 S(+)-苯基甘氨醇、R(-)-苯基甘氨醇。

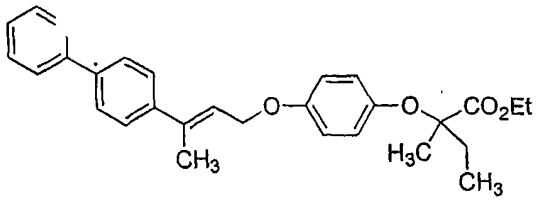
40. 药物组合物，它含有如权利要求 1 中定义的式(I)化合物



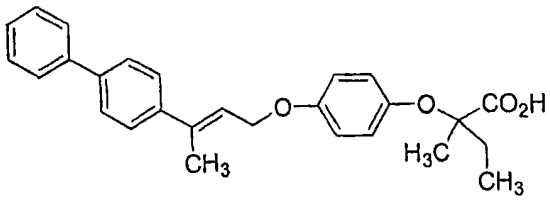
(I)

和可药用载体、稀释剂、赋形剂或溶剂化物。

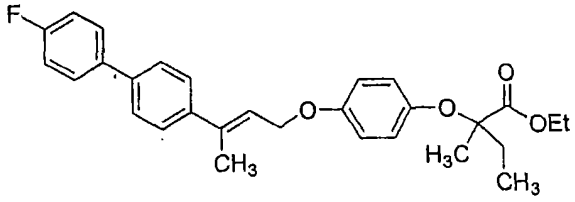
41. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



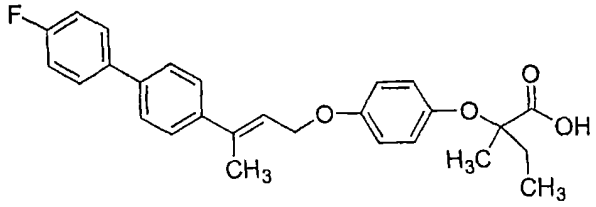
42. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



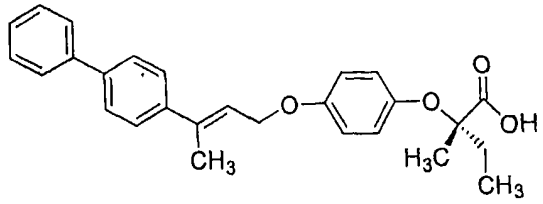
43. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



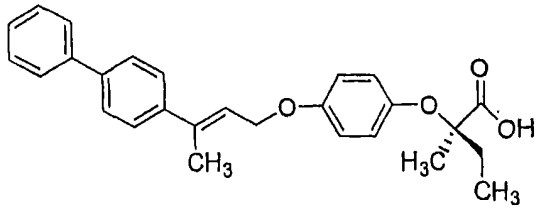
44. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



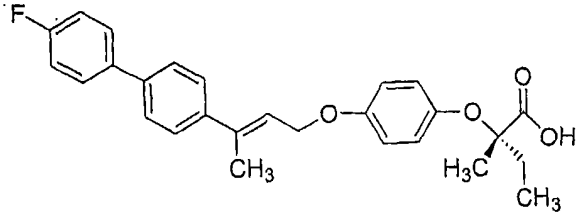
45. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



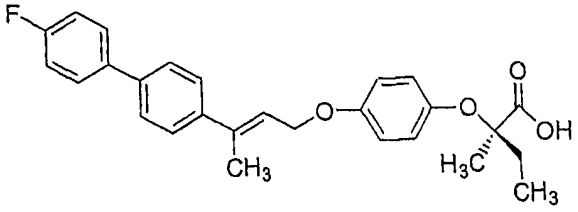
46. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



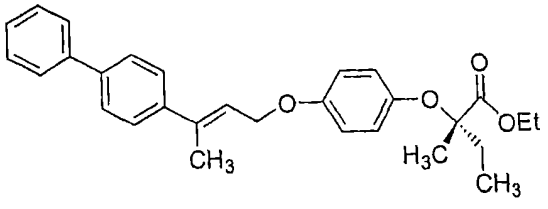
47. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



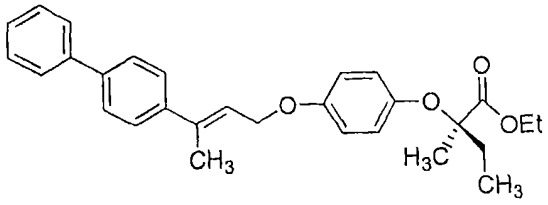
48. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



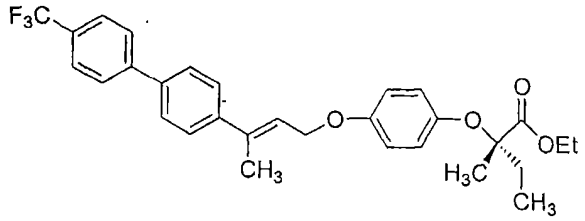
49. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



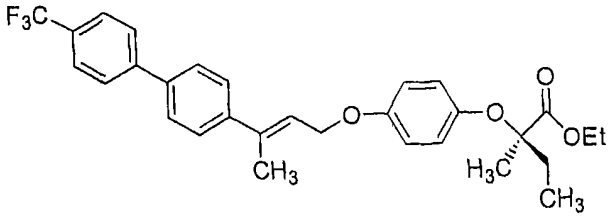
50. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



51. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



52. 权利要求 40 的药物组合物，其中该化合物是



53. 如权利要求 40 所述的药物组合物，其为片剂、胶囊剂、粉末剂、糖浆剂、溶液剂或混悬剂的形式。

54. 治疗和/或预防血脂障碍的方法，所述方法包括向需要该治疗的患者施用如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物。

55. 治疗和/或预防由胰岛素抗性或葡萄糖耐量降低引起的糖尿病的方法，所述方法包括向需要该治疗的患者施用如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物。

56. 如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物用于治疗和/或预防血脂障碍的用途。

57. 如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物用于治疗和/或预防由胰岛素抗性或葡萄糖耐量降低引起的糖尿病的用途。

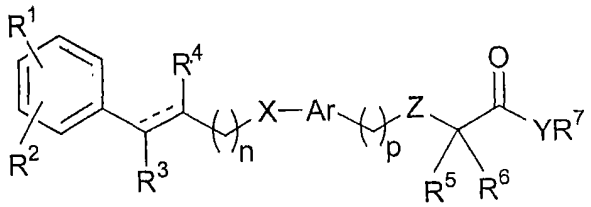
58. 用于治疗和/或预防由血脂障碍引起的糖尿病的医术，它包括向需要该治疗的患者施用如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物。

59. 用于治疗和/或预防由胰岛素抗性或葡萄糖耐量降低引起的糖尿病的医术，它包括向需要该治疗的患者施用如权利要求 1 中定义的式(I)化合物或者权利要求 40 的药物组合物。

新颖化合物及其在药物中的用途、其制备方法以及含有它们的药物组合物

发明领域

本发明涉及新颖的降血脂、抗肥胖、降血胆固醇和抗糖尿病化合物。更具体地说，本发明涉及通式(I)的新颖烷基羧酸、其立体异构体、可药用盐以及含有它们的药物组合物。



(I)

其中，

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、杂芳基羰基、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、芴基甲氧羰基(Fmoc)、芴基甲氧羰基氨基(N-Fmoc)、$-OSO_2R^8$、$-OCONR^8R^9$、NR^8COOR^9、$-NR^8COR^9$、$-NR^8R^9$、$-NR^8SO_2R^9$、$-NR^8CONR^9R^{10}$、$-NR^8CSNR^8R^9$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-SR^8$、$-SO_2NR^8R^9$、$-SO_2OR^8$、$-CONR^8R^9$、$-COOR^9$或$-COR^9$的基团，其中R^8、R^9和R^{10}可以相同或不同，且独立地表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基或杂芳基的基团；或者R^1和R^2一起表示单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其任选含有 1-3 个选自 N、S 或 O 的杂原子并且可以是未被取代的或者具有 1-4 个相同或不同的取代基。

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、芳烷基或芳烷酰基的基团。

‘n’和‘p’独立地表示0-6。

X表示O、S、NR，其中R表示氢或任选被取代的选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基的基团。

Ar表示任选被取代的单独或稠合的芳香、杂芳香或杂环基团。

Z表示O、S、NR，其中R的定义同上。

R^5、R^6和R^7相同或不同，且独立地表示氢、羟基、卤素或任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳烷基的基团。R^5和R^6可以一起形成可以含1或2个选自O、S或N的杂原子的5或6元环。

Y表示O或NR^{11}，其中R^{11}表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂环基或杂芳基的基团。

R^7和R^{11}还可以一起形成可以含1或2个选自O、S或N中的杂原子的5或6元环。

‘----’表示键或无键。

本发明还涉及制备上述化合物的方法。

本发明化合物可增加高密度脂蛋白(HDL)，降低低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯，降低总胆固醇(TC)、以及降低血浆葡萄糖，这对冠心病和动脉粥样硬化具有有益效果。

通式(I)化合物可用于降低体重，并用于治疗和/或预防例如动脉粥样硬化、中风、外周血管疾病以及相关障碍的疾病。这些化合物可用于治疗高脂血症、高血糖症、高胆固醇血症，降低致动脉粥样硬化的脂蛋白、VLDL(极低密度脂蛋白)和LDL。本发明化合物可用于治疗肾脏疾病，包括肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压性肾硬化和肾病。通式(I)化合物还可用于治疗和/或预防苗条蛋白抗性(leptin resistance)、葡萄糖耐量降低、涉及X综合征的障碍，例如高血压、肥胖、胰岛素抗性、冠心病以及其它心血管障碍。这些化合物还可以用作醛糖还原酶抑制剂，用于改善痴呆中的认知功能，治疗

糖尿病并发症、涉及内皮细胞活化的障碍、牛皮癣、多囊卵巢综合征(PCOS)、炎性肠病、骨质疏松、强直性肌营养不良、胰腺炎、动脉硬化、视网膜病、黄色瘤、进食障碍、炎症，以及用于治疗癌症。本发明化合物在用于治疗和/或预防上述疾病时，还可以联合/伴随一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂；胆固醇吸收抑制剂；抗肥胖药物；脂蛋白障碍治疗药物；降血糖药物；胰岛素；双胍；磺酰脲；噻唑烷二酮；双重 PPARα和γ激动剂或其混合物。

发明背景

动脉粥样硬化和其它外周血管疾病影响着数百万人的生活质量。因此，了解高胆固醇血症和高脂血症的病原学从而发展有效的治疗策略已经吸引了相当多的关注。

他汀类和贝特类药物是治疗高脂血症广泛使用的药物。他汀类药物通过 HMG CoA 还原酶作用于胆固醇生物合成。他汀类药物的主要活性在于降低 LDL 胆固醇(LDL-C)的水平。贝特类药物作为另一类高脂血症化合物，已知是过氧化物酶体增殖子活化受体(PPAR)-α亚型的弱激动剂。过氧化物酶体增殖子活化受体(PPARs)是细胞核受体亚族中的成员。PPAR 的γ同种型(PPARγ)牵涉到脂肪细胞分化(Endocrinology, 135 (1994) 798-800)和能量内稳态(Cell, 83 (1995) 803-812)的调节，而 PPAR 的α同种型(PPARα)介导脂肪酸氧化作用(Trend. Endocrin. Metab., 4 (1993) 291-296)，从而导致血浆中的循环游离脂肪酸减少(Current Biol. 5 (1995) 618-621)。已经发现 PPARα激动剂可用于治疗肥胖(WO 97/36579)。已有大量信息关于贝特类药物作为 PPAR-α激动剂影响心血管风险曲线的资料存在。这些化合物对致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症进行纠正。几个血管造影介入试验表明心血管事件发生几率降低(Trends in Pharmaceutical Sciences 2001, 22 (9), 441-443)。最近公开了同时作为 PPARα和 PPARγ激动剂的化合物被建议可用于治疗 X 综合征(WO 97/25042)。在胰岛素致敏剂(PPARγ激动剂)和 HMG CoA 还原酶抑制剂之间观察到类

似活性，它们也可用于治疗动脉粥样硬化和黄色瘤(EP 0 753 298)。

已知 PPARγ在脂肪细胞分化中扮演重要角色(Cell, 87 (1996) 377-389)。PPAR的配体活化足以引起终末分化的完成(Cell, 79 (1994) 1147-1156)，包括细胞周期的停止。PPARγ始终在某些细胞中表达，并且利用 PPARγ激动剂活化这种细胞核受体会刺激脂肪细胞前体的终末分化，并引起更多分化且少恶性状态的形态学和分子变化特征(Molecular Cell, (1998), 465-470; Carcinogenesis, (1998), 1949-53; Proc. Natl. Acad. Sci., 94 (1997) 237-241)，同时抑制前列腺癌组织的表达(Cancer Research 58 (1998) 3344-3352)。其可用来治疗某些表达 PPARγ的类型的癌症，从而导致完全无毒的化学治疗。

高胆固醇血症被定义为血浆胆固醇水平超过称作“正常”水平的任意限定值。最近已经接受，“理想的”血浆胆固醇水平远远低于一般人群中胆固醇的“正常”水平，并且出现冠状动脉疾病(CAD)的风险随着胆固醇水平升高超过“最佳”(或“理想”)值而增加。在高胆固醇血症和 CAD 之间清楚地存在着确定的因果关系，特别是就具有多种危险因素的个体而言。大多数胆固醇以带有各种脂蛋白的酯化形式存在，例如低密度脂蛋白(LDL)、中密度脂蛋白(IDL)、高密度脂蛋白(HDL)以及部分的极低密度脂蛋白(VLDL)。有研究清楚表明，CAD 和动脉粥样硬化与血清 HDL-胆固醇浓度之前存在逆相关关系(Stampfer 等人, N. Engl. J. Med., 325 (1991), 373-381)。出现 CAD 的风险随着 LDL 和 VLDL 水平的升高而增加。

动脉粥样硬化冠状动脉疾病迅速成为发展中国家和发达国家死亡率的主要原因。已经证实，胆固醇水平异常对发病率和死亡率具有主要作用，干预性的治疗可以挽救生命。临床试验证实，胆固醇降低对于减少 CHD 患者中心肌梗塞和降低尚未确认为冠状疾病的患者中心脏事件几率具有令人信服的益处 (JAMA 2001, 285 (19), 2508-2509)。

在 CAD 中，通常可以在颈动脉、冠状动脉和大脑动脉中见到“脂肪纹”，它们主要是游离的和酯化胆固醇。Miller 等人(Br. Med. J.,

282 (1981), 1741-1744)已经显示，HDL-颗粒增加可以减少人类冠状动脉狭窄部位的数目，并且高水平的 HDL-胆固醇可以阻碍动脉粥样硬化的进展。Picardo 等人, Arteriosclerosis 6 (1986) 434-441 通过体外试验已经显示，HDL 能够除去细胞中的胆固醇。他们提出，HDL 可以耗尽组织中的过量游离胆固醇，并将其转移至肝脏，这被称作逆向胆固醇转运(Macikinnon 等人, J. Biol. chem. 261 (1986), 2548-2552)。因此，增加 HDL 胆固醇的药物对于高胆固醇血症和冠心病(CHD)的治疗将具有治疗学意义。

肥胖是一种在富裕社会和发展中世界中非常普遍的疾病，是发病率和死亡率的主要原因。它是一种机体脂肪蓄积过量的状态。肥胖的原因尚不清楚。据信它是遗传引起的或者受到基因型和环境之间的相互作用促进。不管原因如何，其结果是能量摄取和能量消耗之间失衡导致脂肪沉积。饮食、锻炼和节制食欲已经成为肥胖治疗中的一部分。需要采取有效的治疗以对抗这种疾病，这是因为它可能道导致冠心病、糖尿病、中风、高脂血症、痛风、骨关节炎、生育力下降以及很多其它的心理和社会问题。

糖尿病和/胰岛素抗性是另一种严重影响世界大量人口生活质量的疾病。胰岛素抗性是指胰岛素在宽范围的浓度下发挥出其生物作用的能力降低。在胰岛素抗性中，机体异常地分泌出大量胰岛素以补偿上述缺陷；如果失败的话，血浆葡萄糖浓度必然升高，从而发展成为糖尿病。在发达国家中，糖尿病是一种常见疾病，其与各种异常有关，包括肥胖、高血压、高脂血症(J. Clin. Invest., 75 (1985) 809-817; N. Engl. J. Med 317 (1987) 350-357; J. Clin. Endocrinol. Metab., 66 (1988) 580-583; J. Clin. Invest., 68 (1975) 957-969)以及其它的肾并发症(专利公开号 WO 95/21608)。目前越来越认识到，胰岛素抗性和相对性高胰岛素血症在肥胖、高血压、动脉粥样硬化和 2 型糖尿病中扮演中重要角色。胰岛素抗性与肥胖、高血压和心绞痛之间的联系被描述为一种以胰岛素抗性为中心致病环节的综合征—X 综合征。

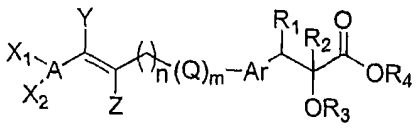
高脂血症是引起心血管疾病(CVD)和其它外周血管疾病的主要原因。CVD的高风险与高脂血症中见到的较高的LDL（低密度脂蛋白)和VLDL(极低密度脂蛋白)有关。除了高脂血症之外，还患有葡萄糖耐受不良/胰岛素抗性的患者具有更高的CVD风险。过去大量研究表明，降低血浆甘油三酯和总胆固醇特别是LDL和VLDL，同时增加HDL胆固醇有助于预防心血管疾病。

苗条蛋白耐受性是一种其中靶细胞不能对苗条蛋白信号作出反应的病症。食物摄取过量和能量消耗减少可能会引起肥胖，并引起葡萄糖耐量降低、2型糖尿病、心血管疾病以及相关的其它并发症。Kallen等人(Proc. Natl. Acad. Sci. (1996) 93, 5793-5796)已经报道，胰岛素致敏剂可能由于PPAR激动剂的表达而降低血浆中苗条蛋白的浓度。然而，最近有人公开具有胰岛素致敏性质的化合物也具有苗条蛋白致敏活性。它们通过提高靶细胞对苗条蛋白的响应而降低循环中的血浆苗条蛋白浓度(WO 98/02159)。

贝特类药物是这样一类药物，它可以降低血清甘油三酸酯、降低LDL-C、使LDL粒径从更多致动脉粥样硬化的小密度位移至正常密度的LDL-C并增加HDL-C。试验证据表明，贝特类药物对血清脂质的影响通过活化PPAR-α来介导(Curr. Pharm. Des., 1-14, 3 (1), 1997)。PPAR-α的活化使得提高脂肪酸代谢和降低肝脏中新生脂肪酸合成的酶的转录，从而导致肝脏中的甘油三酸酯合成和VLDL-C生成减少。PPAR-α配体可用于治疗血脂障碍和心血管疾病(Curr. Opin. Lipido, 1999, 10, 245-257)。

现有技术中描述过的一些相关化合物概括如下:

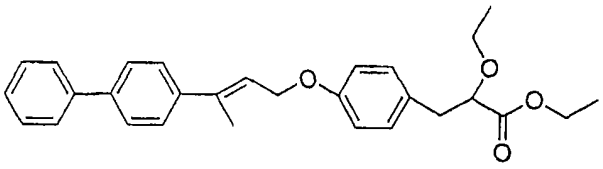
(i) 国际公开号WO 01/55085 A1公开了通式(IV)的化合物



(IV)

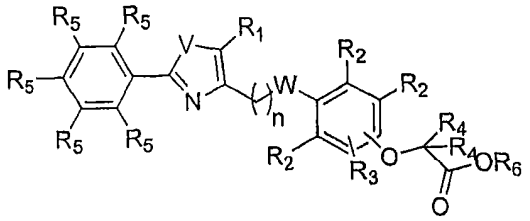
其中全部符号如该PCT公开文本中定义。

上述化合物的实例如式(IVb)所示



(IVa)

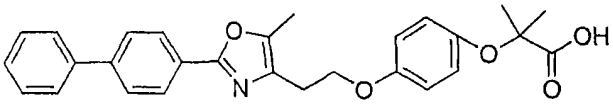
(ii) 国际公开号 WO 01/16120 A1 公开了通式(V)的化合物



(V)

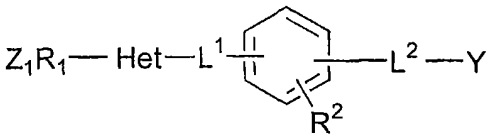
其中全部符号如该 PCT 公开文本中定义。

上述化合物的实例如式(Va)所示



(Va)

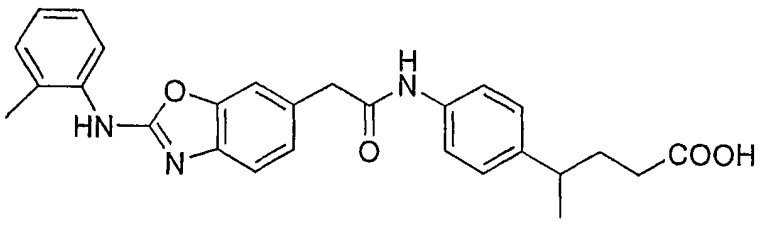
(iii) 国际公开号 WO 00/49005 公开了通式(VI)的化合物



(VI)

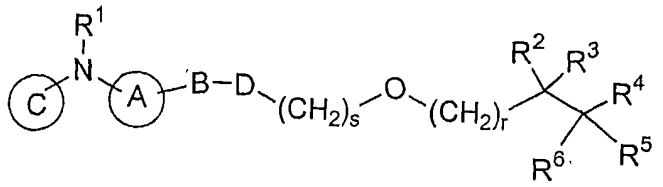
其中全部符号如该 PCT 公开文本中定义。

上述化合物的实例如式(VIa)所示



(VIa)

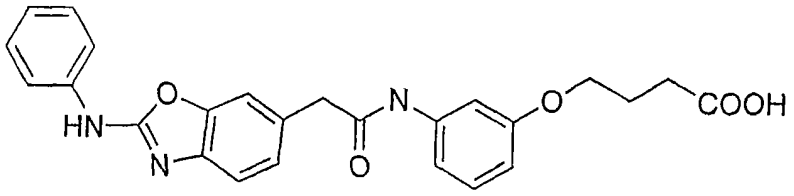
(iv) 国际公开号 WO 00/05223 公开了通式(X)的化合物



(X)

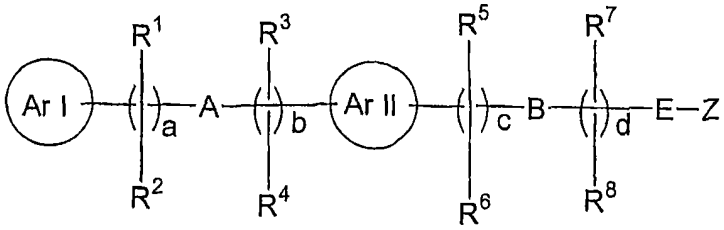
其中全部符号定义同前。

这些化合物的实例如式(Xa)所示



(Xa)

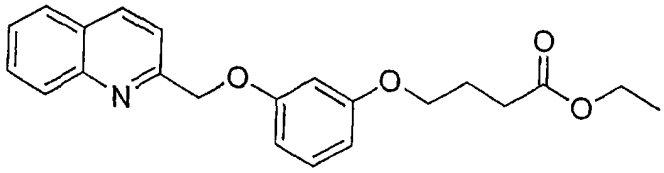
(v) 国际公开号 WO 00/64888 公开了通式(XI)的化合物



(XI)

其中全部符号定义同前。

这些化合物的实例如式(XIa)所示



(XIa)

已报道指出很多化合物可用于治疗高血糖症、高脂血症和高胆固醇血症(PCT 公开号 WO 99/16758、WO 99/19313、WO 99/08501、WO

97/36579、WO 97/25042、WO 95/17394、WO 96/04260、WO 95/03038、WO 94/13650、WO 94/01420 等)。

发明概述

本发明一方面在于提供一种具有 PPAR 激动剂活性的上述通式(I)的新化合物。

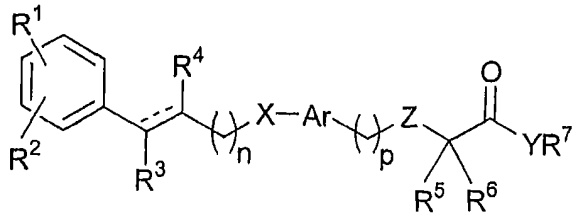
本发明另一方面在于提供一种通式(I)化合物、其立体异构体、其可药用盐和药物组合物。

本发明又一方面在于提供一种制备上述定义的式(I)化合物的方法。

本发明又一方面涉及一种从式(I)化合物的(R)和(S)异构体的混合物中分离(R)-异构体和(S)-异构体的方法。

本发明又一方面在于提供一种药物组合物，所述药物组合物含有上述定义的通式(I)化合物和一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂；胆固醇吸收抑制剂；抗肥胖药物；脂蛋白障碍治疗药物；降血糖药物；胰岛素；双胍类；磺酰脲类；噻唑烷二酮类；双重 PPARα和γ激动剂或其混合物以及常用的可药用载体、稀释剂等。

因此，本发明提供了式(I)的新化合物、其立体异构体、可药用盐及其药物组合物



(I)

其中

R^1和R^2相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、芳基、芳烷基、烷基羰基、烷氧羰基、芳基羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、杂芳基羰基、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基、烷氧羰基氨基、芳氧

羰基氨基、芳烷氧基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、芴基甲氧羰基(Fmoc)、芴基甲氧羰基氨基(N-Fmoc)、$-OSO_2R^8$、$-OCONR^8R^9$、NR^8COOR^9、$-NR^8COR^9$、$-NR^8R^9$、$-NR^8SO_2R^9$、$-NR^8CONR^9R^{10}$、$-NR^8CSNR^8R^9$、$-SO_2R^8$、$-SOR^8$、$-SR^8$、$-SO_2NR^8R^9$、$-SO_2OR^8$、$-CONR^8R^9$、$-COOR^9$或$-COR^9$的基团，其中R^8、R^9和R^{10}可以相同或不同，且独立地表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳氧基或杂芳基的基团；或者R^1和R^2一起表示单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其可以任选含有1-3个选自N、S或O的杂原子并且可以是未被取代的或者具有1-4个相同或不同的取代基。

R^3和R^4相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基、环烷基、烷酰基、芳基、芳酰基、芳烷基或芳烷酰基的基团。

‘n’和‘p’独立地表示0-6。

X表示O、S、NR，其中R表示氢或任选被取代的选自烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷酰基或芳酰基的基团。

Ar表示任选被取代的单独或稠合的芳香、杂芳香或杂环基团。

Z表示O、S、NR，其中R的定义同上。

R^5、R^6和R^7相同或不同，且独立地表示氢、羟基、卤素或任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基或杂芳烷基的基团。R^5和R^6可以一起形成可以含1或2个选自O、S或N中的杂原子的5或6元环。

Y表示O或NR^{11}，其中R^{11}表示氢、任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、烷酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂环基或杂芳基的基团。

R^7和R^{11}还可以一起形成可以含1或2个选自O、S或N中的杂原子的5或6元环。

‘----’表示键或无键。

由R^1和R^2形成的稠环上的取代基可以选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代。

R^1和R^2上的取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氧代、硫氧代、

任选被取代的选自烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基(sulinyl)、烷硫基(alkylsulfanyl)、烷基磺酰氧基、烷基亚磺酰氧基或烷硫基氧基的基团，所述取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基、氰基或烷基。

R、R^3、R^4和 R^{11}上的取代基可以选自卤素、硝基、氨基、羟基、烷基、氧代或芳烷基。

由R^5和R^6形成的环状环上的取代基被取代基，所述取代基选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、硝基、氨基、氰基、氧代或硫氧代。

R^5、R^6和 R^7上的取代基可以选自卤素、羟基、硝基、烷基、环烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基烷基、杂环基、杂芳基或氨基。

R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}和 R^{11}所指代基团未被取代，或具有 1-4 个相同或不同的取代基。

发明和实施方案详述

R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}所指代基团以及取代基所指代基团定义如下:

‘卤素’表示氯、氟、溴或碘。

‘烷基’为直链或支链(C_1-C_{10})烷基。示例性的烷基包括甲基、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、庚基、辛基等，它们任选被取代。

‘卤代烷基’是卤素-(C_1-C_{10})烷基，其中卤素和(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的基团包括氯甲基、二氯甲基、三氟甲基等。

‘环烷基’为(C_3-C_{10})环烷基。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，它们任选被取代。

‘环烷基烷基’为(C_3-C_{10})环烷基(C_1-C_{10})烷基，其中环烷基和烷基定义同上。示例性的环烷基烷基包括环丙基-甲基、环丁基-甲基、环戊基-甲基、环己基-甲基等，它们任选被取代。

‘烷氧基’为(C_1-C_{10})烷基-O-，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丙氧基等，它

们任选被取代。

‘环烷氧基’为(C_3-C_{10})环烷氧基。示例性的环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等，它们任选被取代。

‘烷酰基’为 H-CO-或(C_1-C_{10})烷基-CO-，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的酰基包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基等，它们任选被取代。

‘芳烷酰基’为芳基-烷酰基，其中芳基和烷酰基定义同上。示例性的芳烷酰基包括苯基丙酰基、苯基丁酰基、苯基戊酰基等，它们任选被取代。

‘芳基’为具有 6-14 个碳原子的单环或多环环系。示例性的基团包括苯基、萘基等，它们任选被取代。

‘芳氧基’为芳基-O-基团，其中芳基定义同上。示例性的芳氧基包括苯氧基、萘氧基等，它们任选被取代。

‘芳酰基’为芳基-CO-基团。示例性的芳酰基包括苯甲酰基、1-萘甲酰基等，它们任选被取代。

‘芳烷基’为苄基、2-苯乙基等，它们任选被取代。

‘芳烷氧基’为芳烷基-O-基团，其中所述芳烷基定义同上。示例性的芳烷氧基包括苄氧基、2-苯乙氧基等，它们任选被取代。

‘杂环基’为具有大约 5 至大约 10 个碳原子、至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的非芳香性饱和单环或多环环系。示例性的杂环基包括吖啶基(aziridinyl)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基等，它们任选被取代。

‘杂芳烷氧基’为杂芳烷基-O-，其中杂芳烷基定义同上。示例性的杂芳烷氧基包括吡嗪氧基、异噻唑氧基、噁唑氧基、吡唑氧基、哒嗪氧基、2,3-二氮杂萘氧基、吲哚氧基、喹唑啉氧基、吡啶氧基、噻吩氧基等，它们任选被取代。

‘杂芳基’为具有大约 5 至大约 10 个碳原子、至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的芳香性单环或多环环系。示例性的杂芳基包括例如吡嗪基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯基、哒嗪基、噻吩并嘧啶基、呋喃基、吲哚基、异吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、1,3-benzoxathiole、喹唑啉基、吡啶基、噻吩基等，它们任选被取代。

‘杂芳烷基’为杂芳基-(C_1-C_{10})烷基，其中杂芳基和(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的杂芳烷基包括噻吩甲基、吡啶甲基、咪唑甲基等，它们任选被取代。

‘烷基羰基’为(C_1-C_{10})烷基-CO-，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基羰基包括甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基等，它们任选被取代。

‘烷基羰氧基’为(C_1-C_{10})烷基-CO-O，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基羰氧基包括甲基羰氧基、乙基羰氧基、丙基羰氧基等，它们任选被取代。

‘烷氧羰基’为(C_1-C_{10})烷基-O-CO-，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷氧羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等，它们任选被取代。

‘烷氧羰基氨基’为(C_1-C_{10})烷基-O-CO-氨基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷氧羰基氨基包括甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基等，它们任选被取代。

‘芳基羰基’为芳基-CO-，其中芳基定义同上。示例性的芳基羰基包括苯基羰基、萘基羰基等，它们任选被取代。

‘芳氧基羰基’为芳基-O-CO-，其中芳基定义同上。示例性的芳氧基羰基包括苯氧基羰基、萘氧基羰基等，它们任选被取代。

‘烷基磺酰基’为(C_1-C_{10})烷基磺酰基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基磺酰基包括甲磺酰基、乙磺酰基等。

‘烷基亚磺酰基’为(C_1-C_{10})烷基亚磺酰基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基亚磺酰基包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等。

‘烷硫基’为(C_1-C_{10})烷基硫基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示

例性的烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

‘烷基磺酰氧基’为(C_1-C_{10})烷基磺酰氧基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基磺酰氧基包括甲磺酰氧基、乙磺酰氧基等。

‘烷硫基氧基’为(C_1-C_{10})烷硫基氧基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷硫基氧基包括甲硫基氧基、乙硫基氧基等。

‘烷基亚磺酰氧基’为(C_1-C_{10})烷基亚磺酰氧基，其中(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的烷基亚磺酰氧基包括甲基亚磺酰氧基、乙基亚磺酰氧基等。

‘芳氧羰基氨基’为芳基-O-CO-氨基，其中芳基定义同上。示例性的芳氧羰基氨基包括苯氧羰基氨基、萘氧羰基氨基等，它们任选被取代。

‘芳烷氧基羰基’为芳烷氧基-CO-，其中芳烷氧基定义同上。示例性的芳烷氧基羰基包括苄氧基羰基、2-苯乙氧基羰基等，它们任选被取代。

‘芳烷氧基烷基’为芳烷氧基-(C_1-C_{10})烷基，其中芳烷氧基和(C_1-C_{10})烷基定义同上。示例性的芳烷氧基烷基包括苄氧基甲基、苄氧基乙基、2-苯乙氧基乙基等，它们任选被取代。

‘芳烷氧基羰基氨基’为芳烷氧基-CO-氨基，其中芳烷氧基定义同上。示例性的芳烷氧基羰基氨基包括苄氧基羰基氨基、2-苯乙氧基羰基氨基等，它们任选被取代。

‘杂芳基羰基’为杂芳基-CO-，其中杂芳基定义同上。示例性的杂芳基羰基包括吡嗪基羰基、异噻唑基羰基、噁唑基羰基、吡唑基羰基、吡咯基羰基、哒嗪基羰基、吲哚基羰基等，它们任选被取代。

‘杂芳基羰基氨基’为杂芳基-CO-氨基，其中杂芳基定义同上。示例性的杂芳基羰基氨基包括吡嗪基羰基氨基、异噻唑基羰基氨基、噁唑基羰基氨基、吡唑基羰基氨基、吡咯基羰基氨基、哒嗪基羰基氨基、吲哚基羰基氨基等，它们任选被取代。

‘Ar’可以选自任选被取代的选自亚苯基、亚萘基、吡啶基、喹啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、二氢苯并吡喃基、

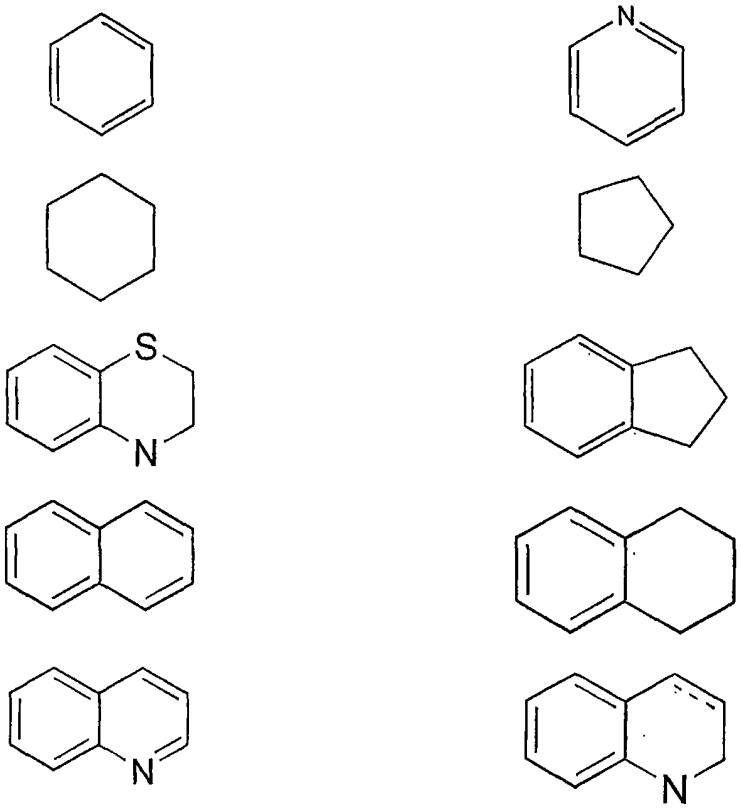
吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、吡唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基等的基团。Ar 所表示基团上的取代基可以选自直链或支链的任选被卤代的(C_1-C_{10})烷基、任选被卤代的(C_1-C_{10})烷氧基、卤素、酰基、氨基、酰基氨基、硫代或羧酸或磺酸及其衍生物，它们任选被取代。

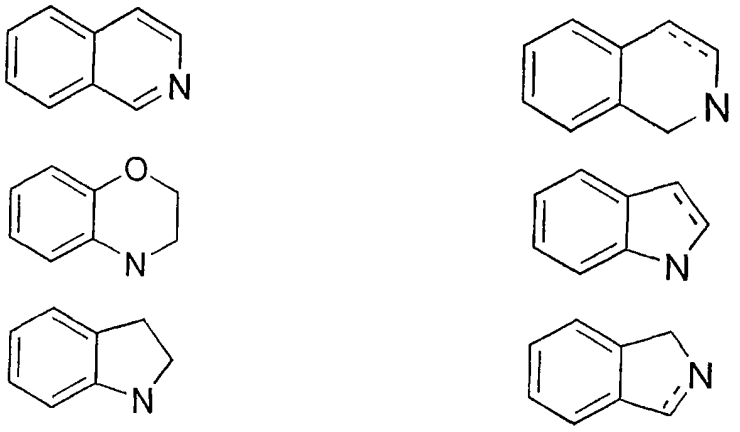
更优选的是，‘Ar’表示任选被取代的亚苯基、亚萘基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、喹啉基、氮杂吲哚基、氮杂二氢吲哚基、苯并噻唑基或苯并噁唑基。

更优选的是，‘Ar’表示亚苯基、亚萘基或苯并呋喃基，它们可以未被取代或者被烷基、卤代烷基、甲氧基或卤代烷氧基取代。

由 R^5和 R^6一起形成的环可以形成任选被取代的 5 或 6 元环，其选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基等；吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、哌嗪基等。

R^1和 R^2一起表示任选被取代的单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其选自：





等。

除非另有定义，本文中使用的所有科技术语具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的相同含义。尽管与本文所述方法、装置和材料相类似或等价的任何方法、装置和材料也可用于本发明的应用和测试中，优选的方法、装置和材料描述如下。

根据本发明的一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1和R^2可以相同或不同，且独立地表示氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基或者任选被取代的选自烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳烷氧基、$-OSO_2R^8$、$-SO_2R^8$或$-NR^8R^9$的基团；

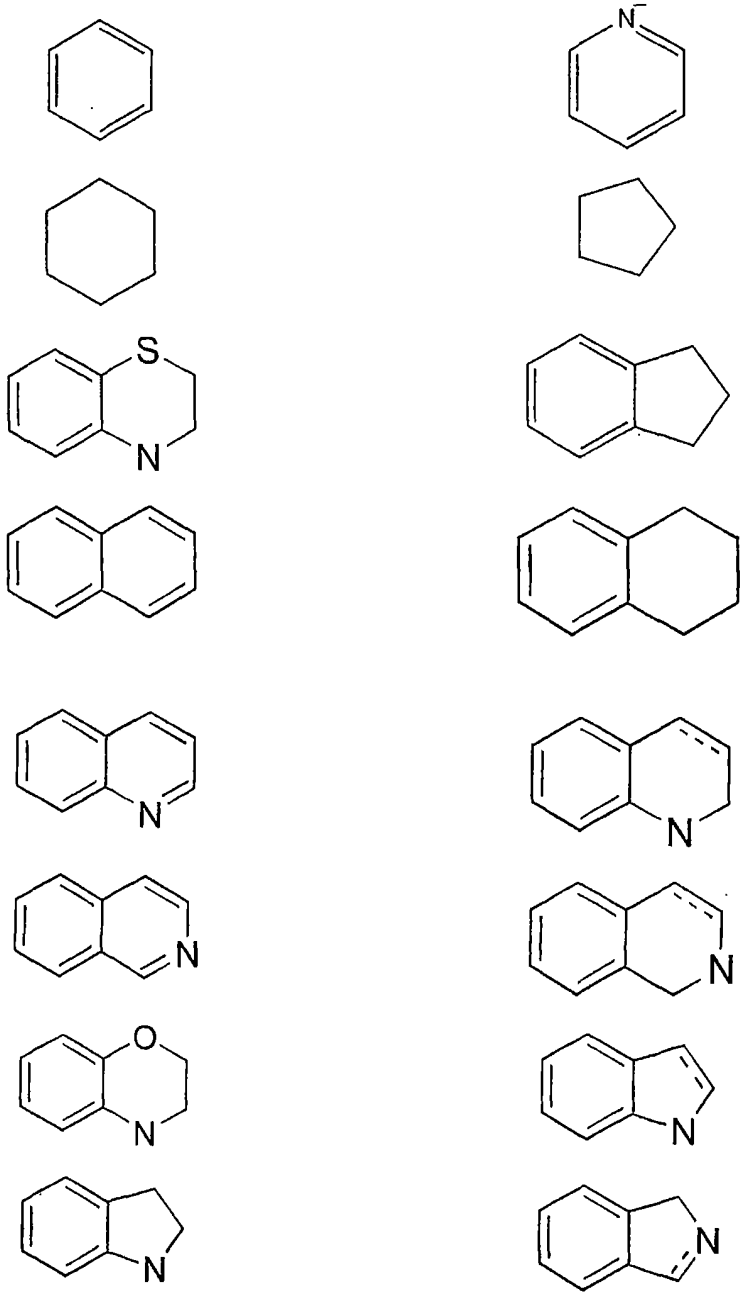
R^3和R^4可以相同或不同，且独立地表示氢、卤素、任选被取代的选自烷基或芳烷基的基团；

R^5、R^6和R^7可以相同或不同，且独立地表示氢、羟基、任选被取代的选自烷基、环烷基、芳基的基团，或者R^5和R^6一起表示任选含有1或2个选自O、S或N的杂原子的5或6元芳香或非芳香环系；

R^7和R^{11}可以形成选自吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代基、哌嗪基、噁唑啉基、diazolinyl等的环系。

根据本发明另一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1和 R^2一起表示任选被取代的单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其选自：



根据本发明又一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1和 R^2可以相同或不同，且独立表示氢、卤素、硝基、氨基、羟

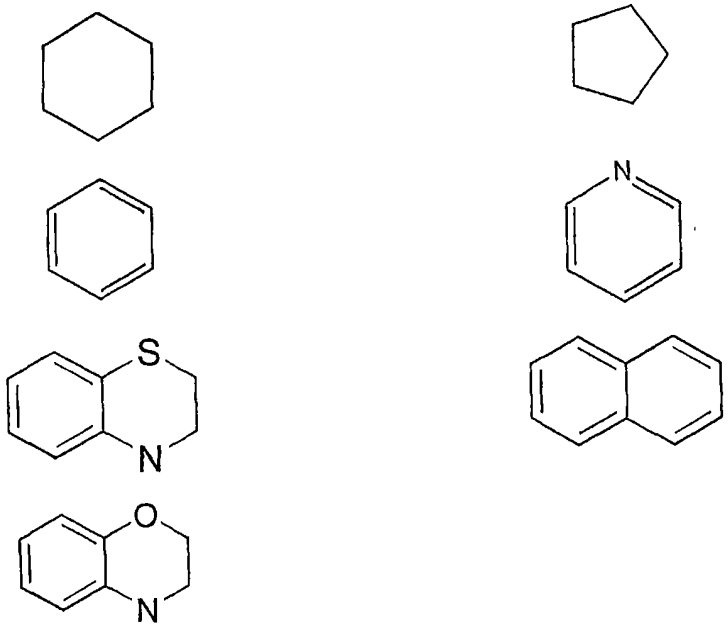
基或者任选被取代的选自烷基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳烷氧基或$-OSO_2R^8$的基团；

R^3和R^4可以相同或不同，且独立表示氢或任选被取代的烷基；

R^5、R^6和R^7可以相同或不同，且独立表示氢、任选被取代的选自烷基、环烷基、芳基的基团，或者R^5和R^6一起表示5或6元饱和环系；

根据本发明再一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1和R^2一起表示任选被取代的单环或多环芳香或非芳香环或者与非芳香环稠合的芳香环，其选自：



R^3和R^4可以相同或不同，且独立表示氢或任选被取代的烷基；

R^5、R^6和R^7可以相同或不同，且独立表示氢、任选被取代的选自烷基、环烷基、芳基的基团，或者R^5和R^6一起表示5或6元饱和环系；

根据本发明又一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1选自$-OSO_2CH_3$、卤素、烷基、任选被取代的苯基，其中所述取代基选自烷基或卤素；

R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7可以相同或不同，且独立地表示氢、甲基、乙基或丙基；

'Ar'表示任选被取代的苯基，其中所述取代基是烷基；

X、Y和Z独立地表示氧；

n和p独立地表示0或1。

根据本发明再一个实施方案，提供了式(I)化合物、其可药用盐、其立体异构体及其药物组合物，其中：

R^1选自任选被取代的苯基，其中所述取代基选自卤素；

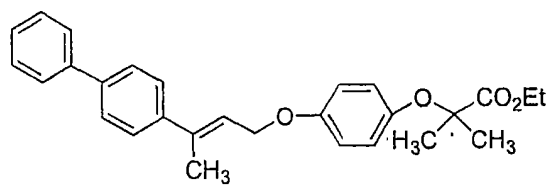
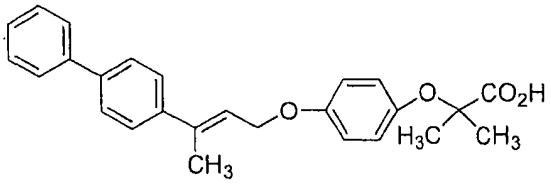
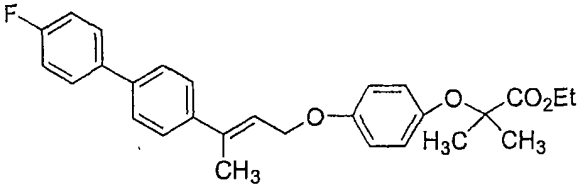
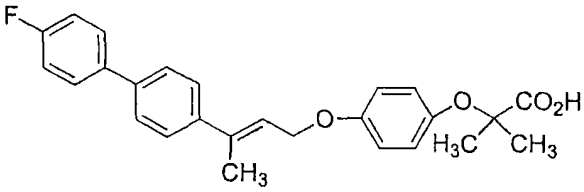
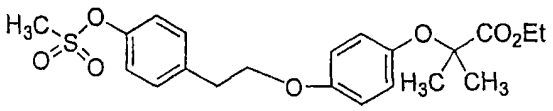
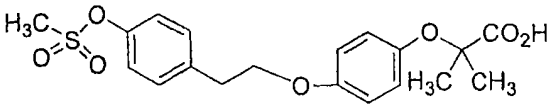
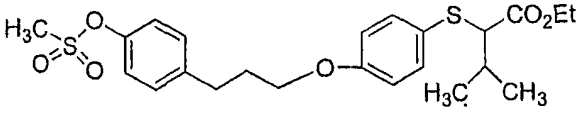
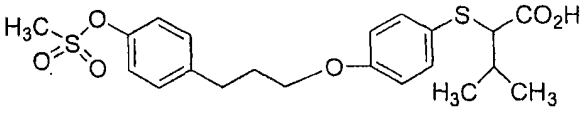
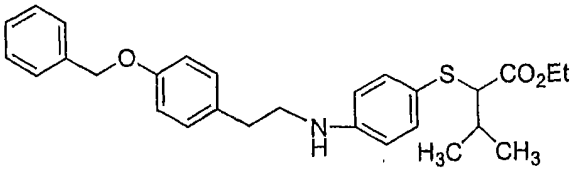
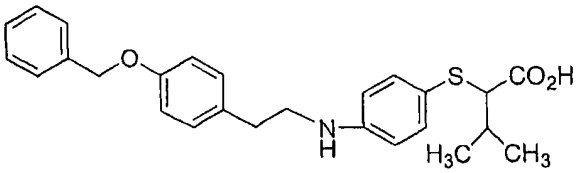
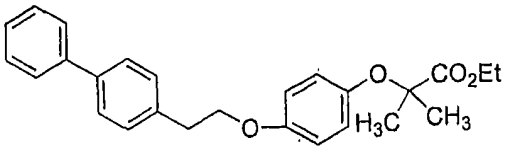
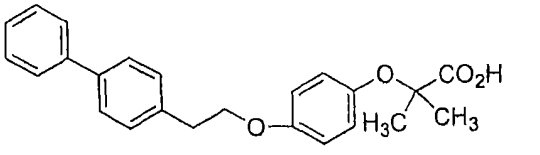
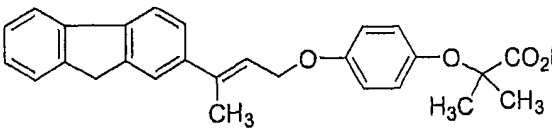
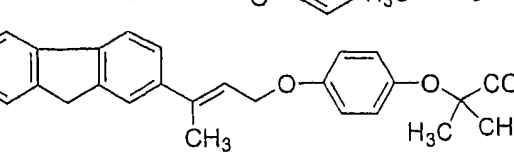
R^2、R^3、R^4、R^5、R^6和R^7可以相同或不同，且独立地表示氢、甲基、乙基或丙基；

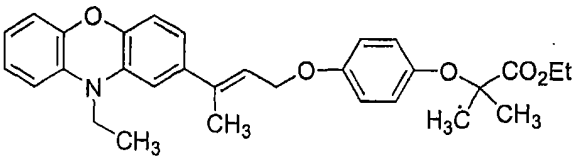
'Ar'表示任选被取代的苯基，其中所述取代基是烷基；

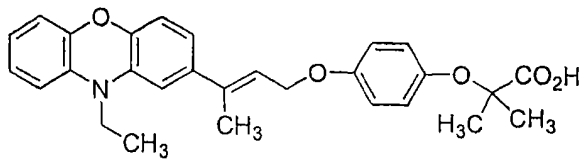
X、Y和Z独立地表示氧；

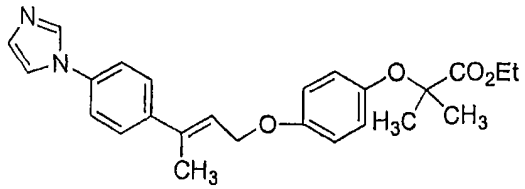
n和p独立地表示0或1。

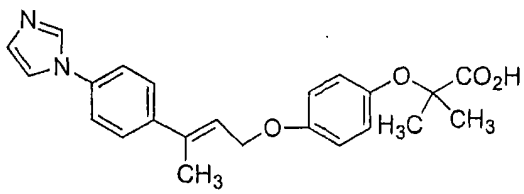
一组优选的式(I)化合物是：

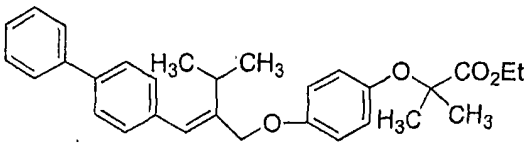















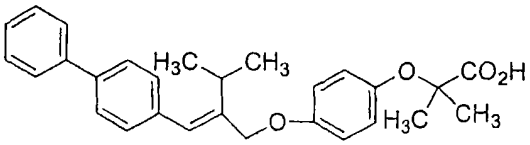


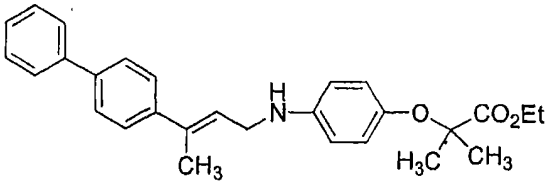


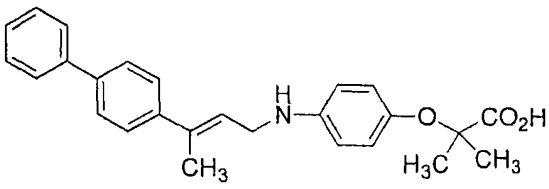


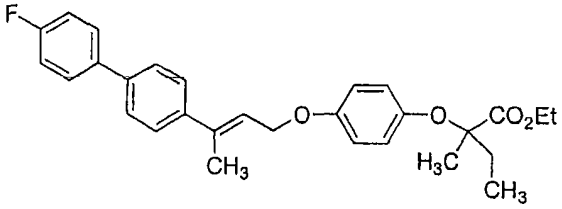


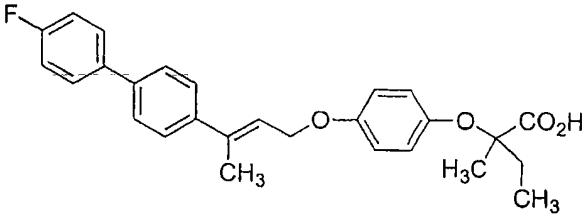


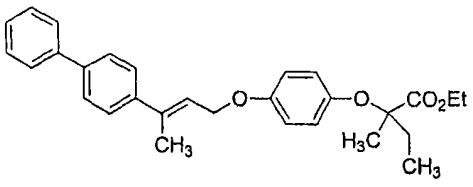


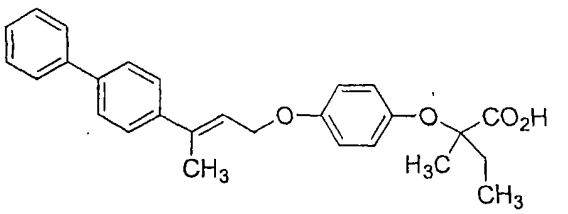


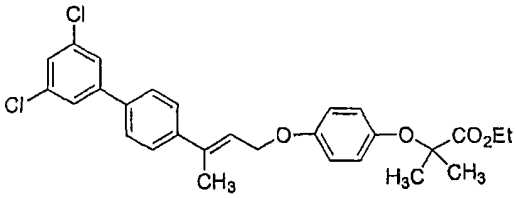


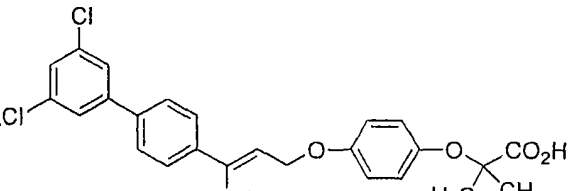


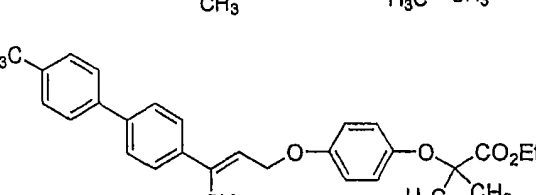


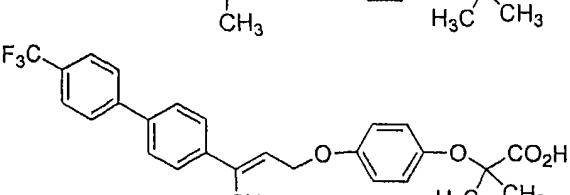


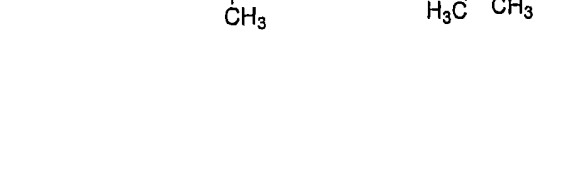


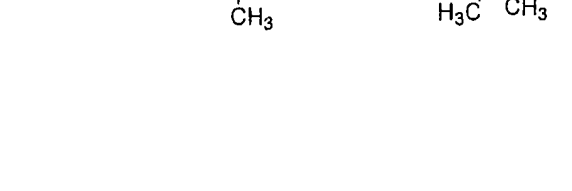


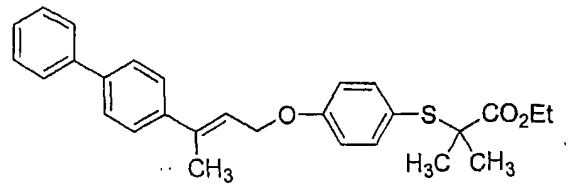
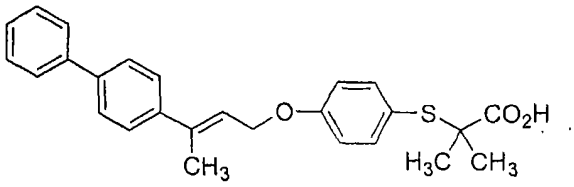
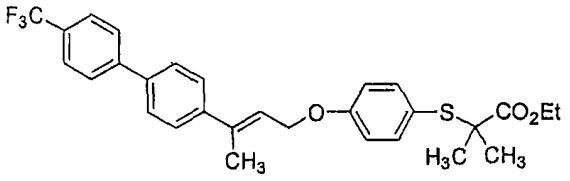
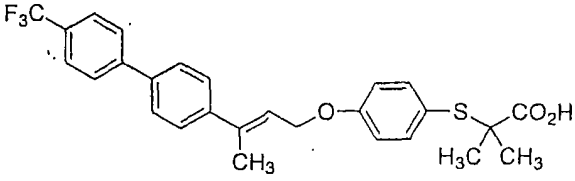
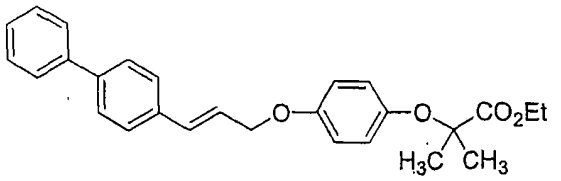
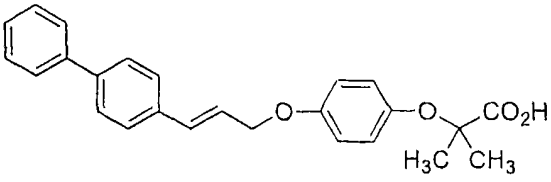
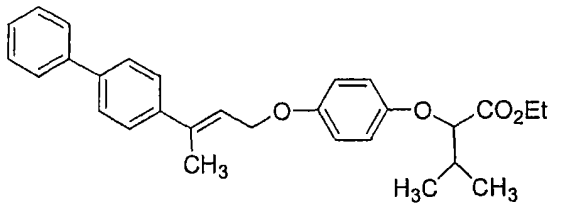
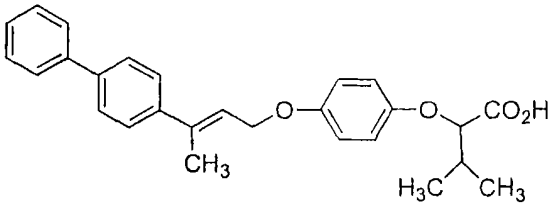
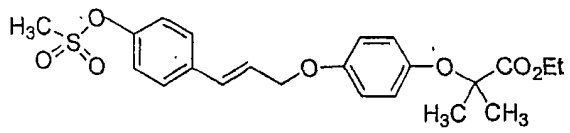
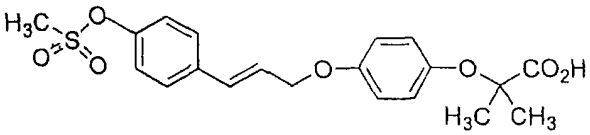
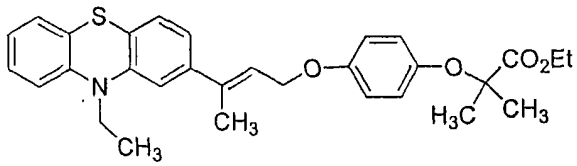
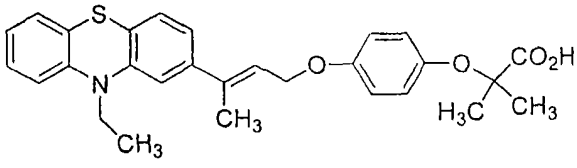
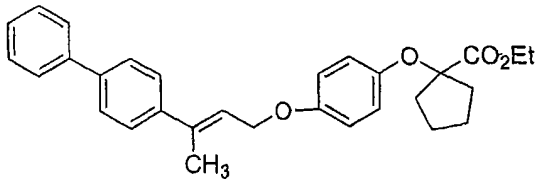
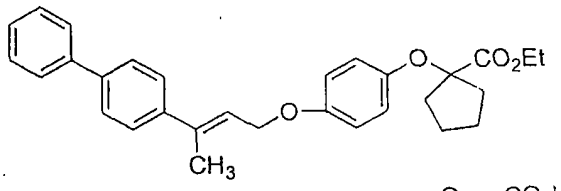
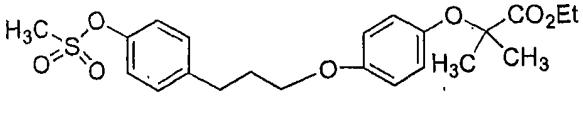
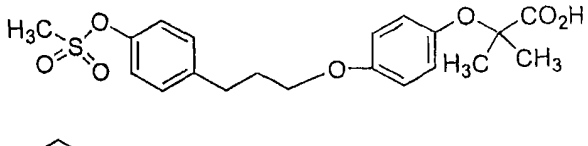
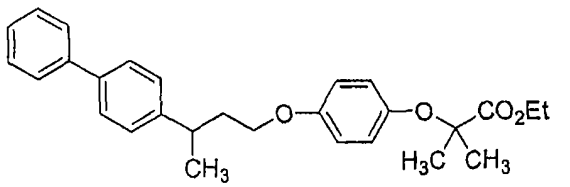
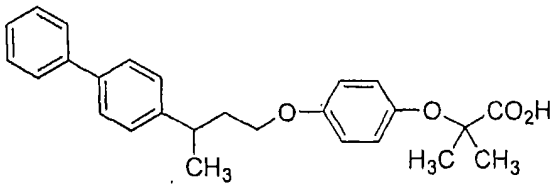




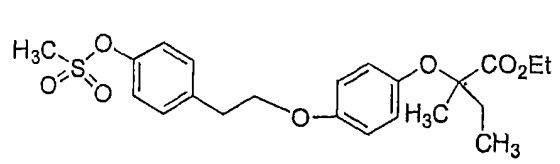
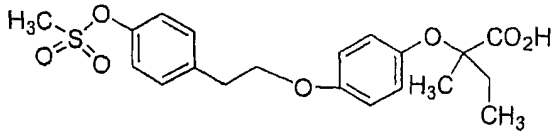
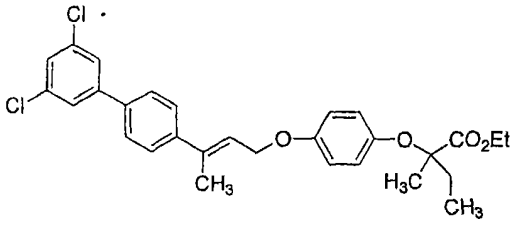
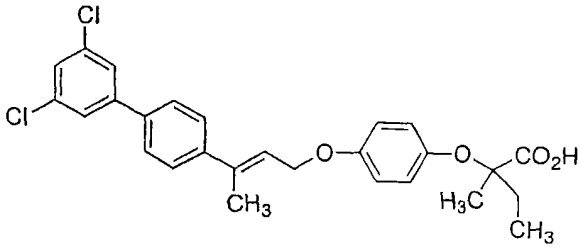
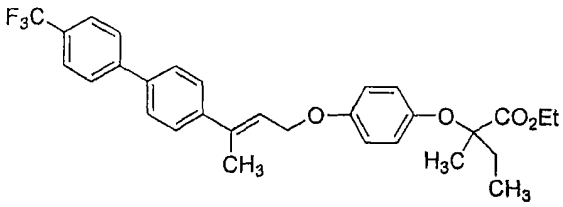
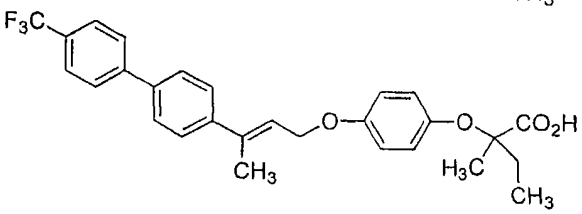
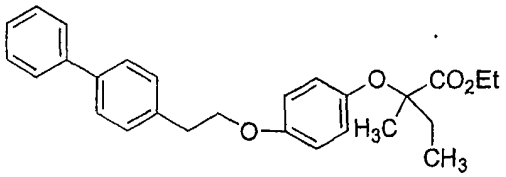
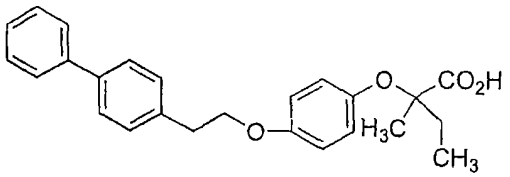
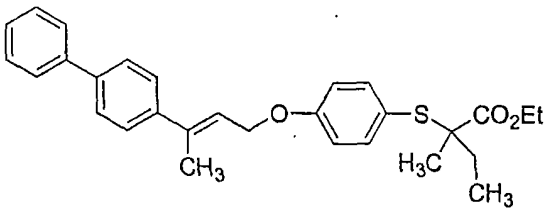
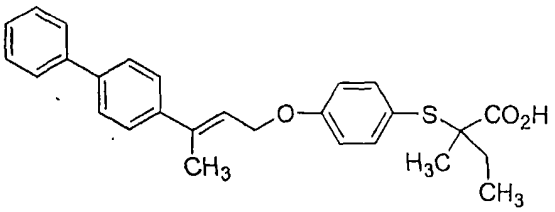
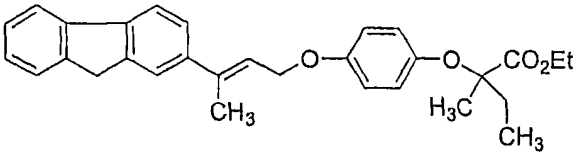
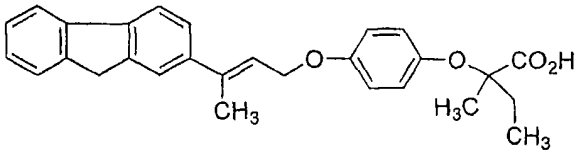
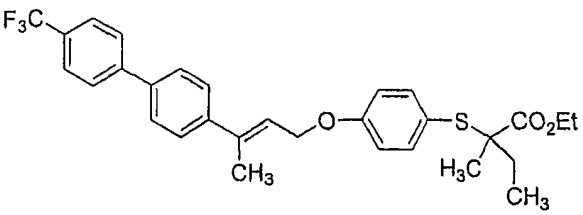
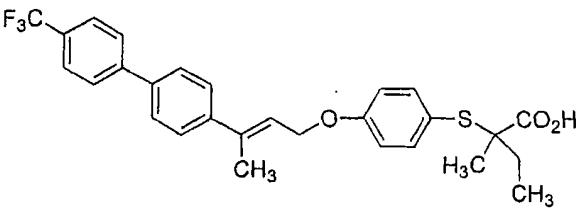
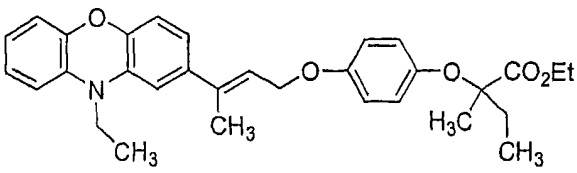
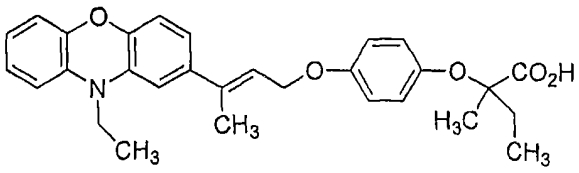


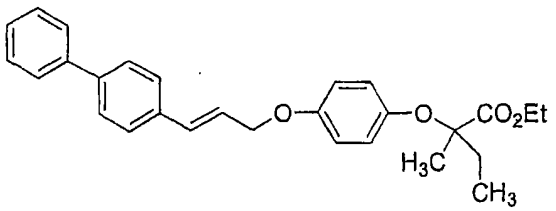
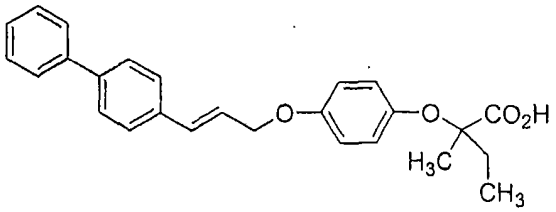
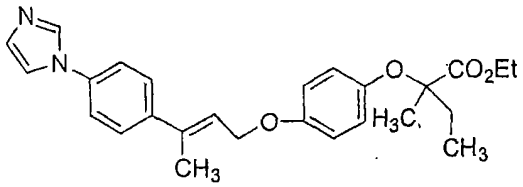
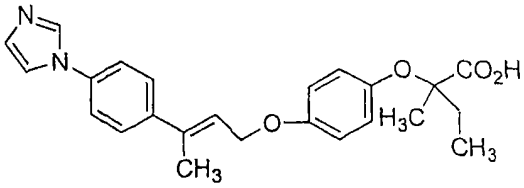
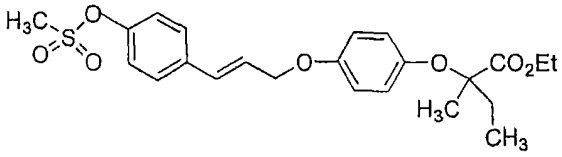
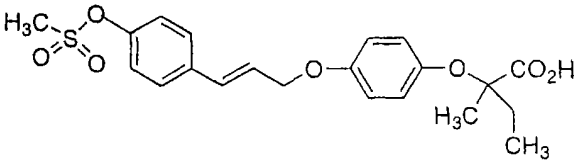
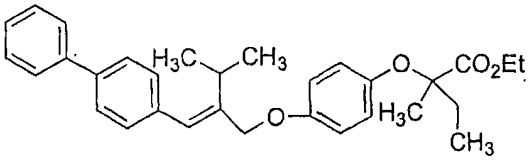
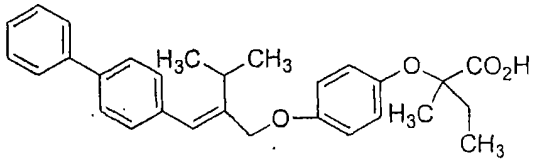
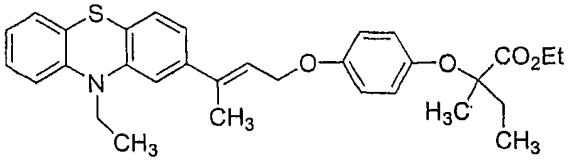
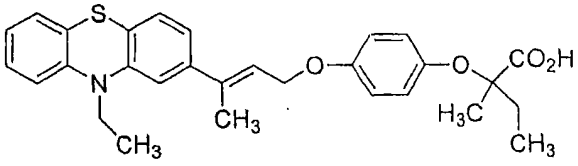
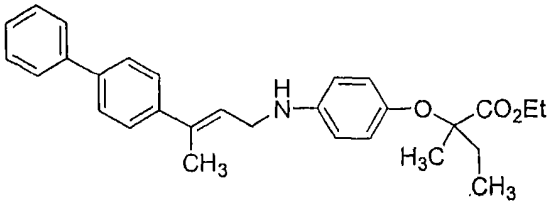
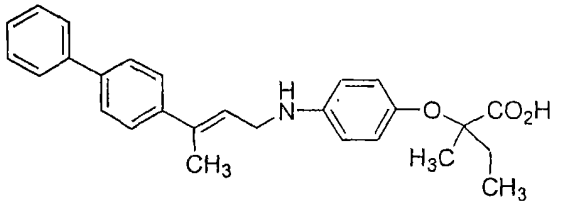
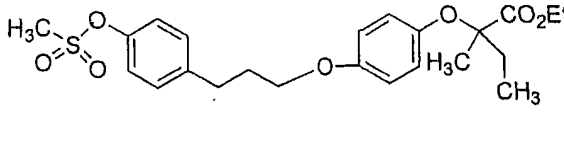
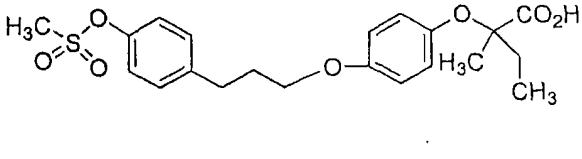




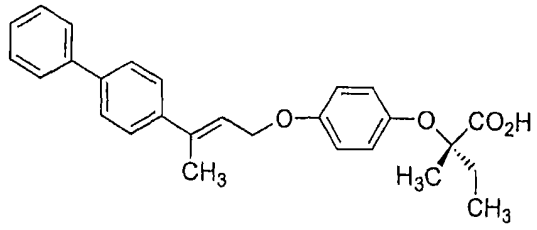



















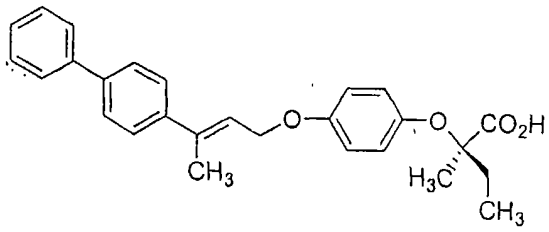
另一组优选的式(I)化合物是:

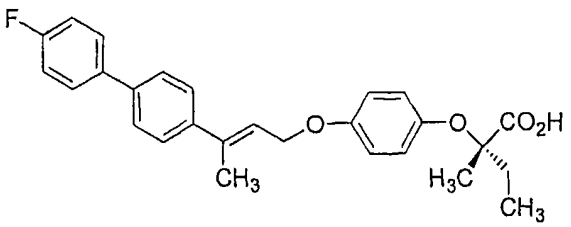

















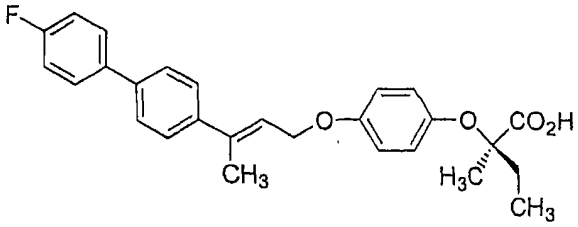















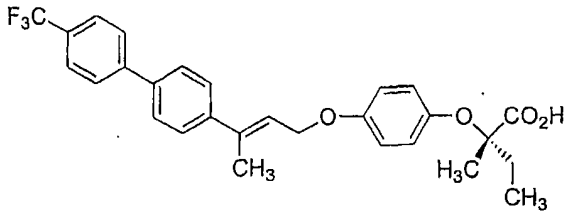
又一组优选的式(I)化合物是:

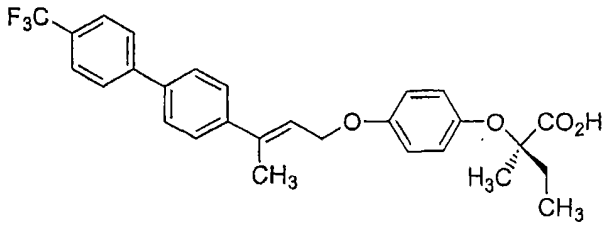


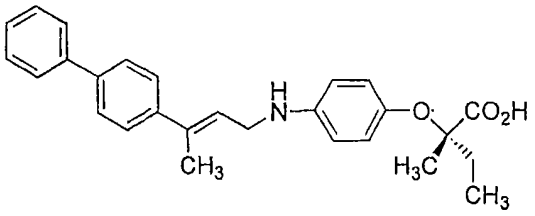


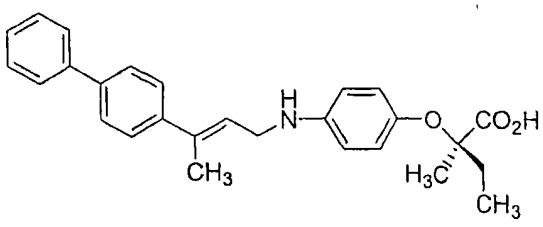


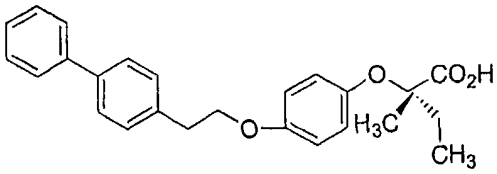


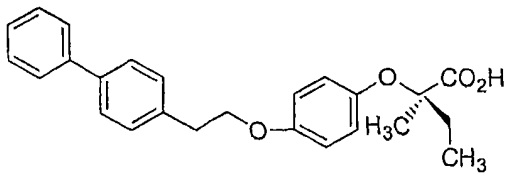


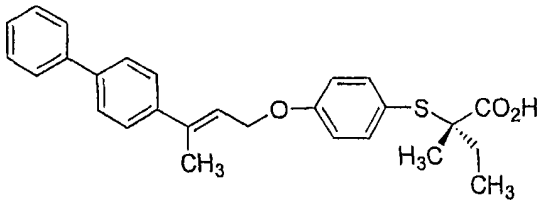


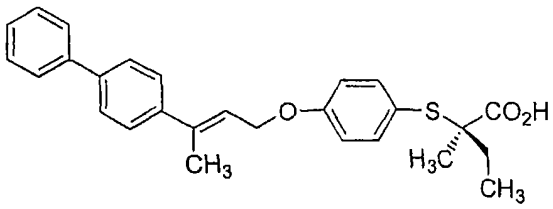


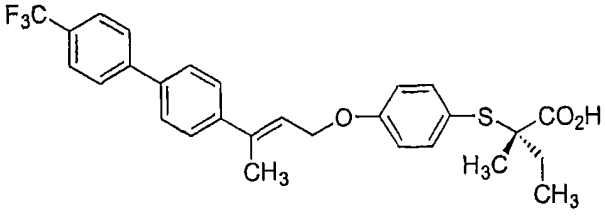


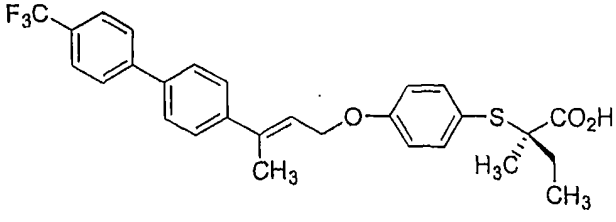


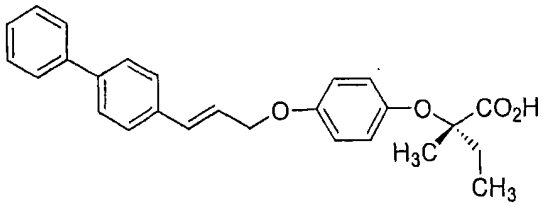


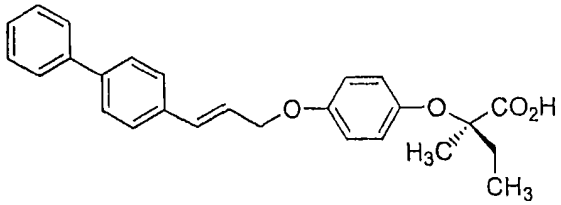




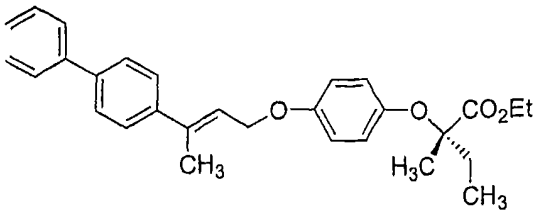


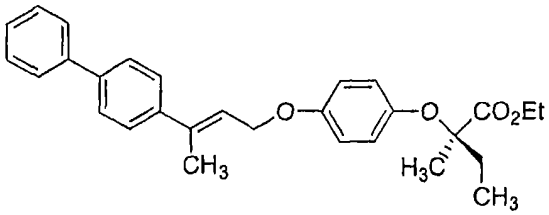


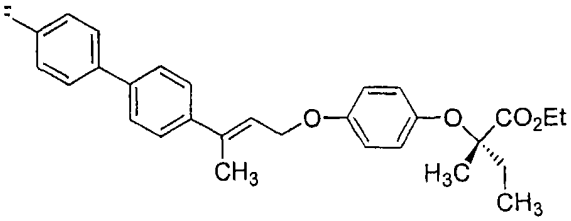


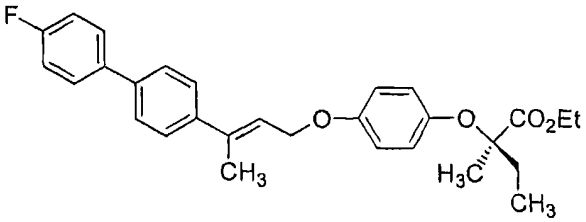


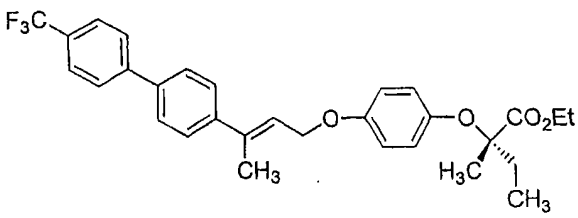
更优选的式(I)化合物是:

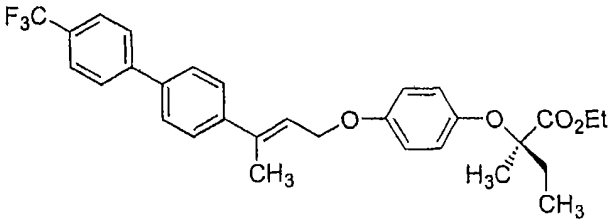


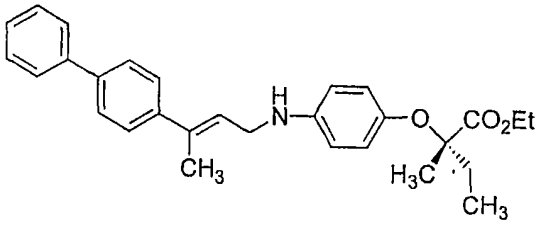


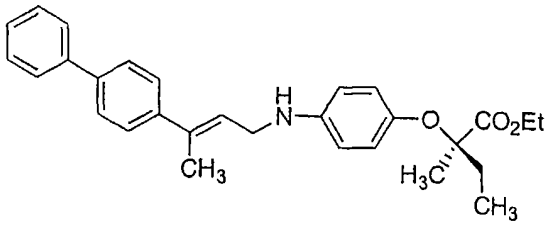


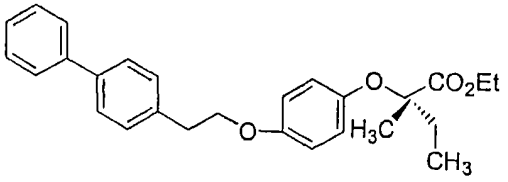


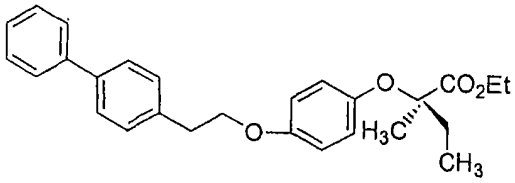


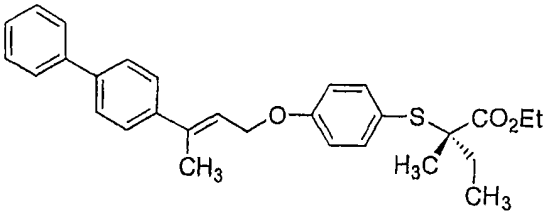


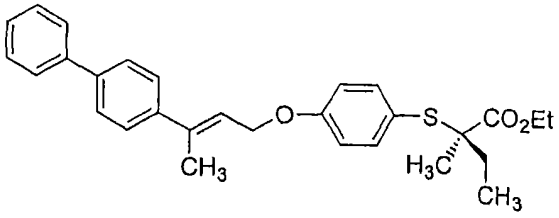


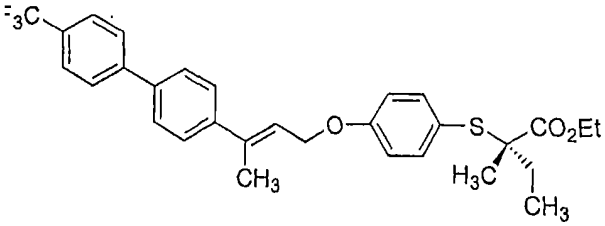


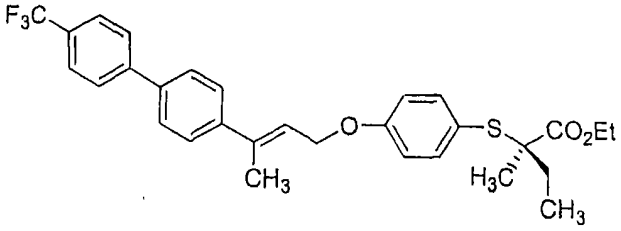


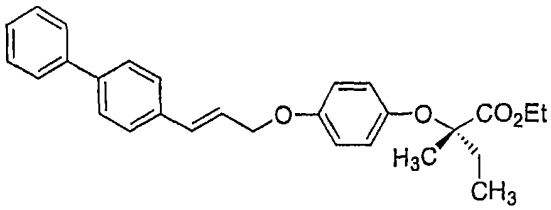


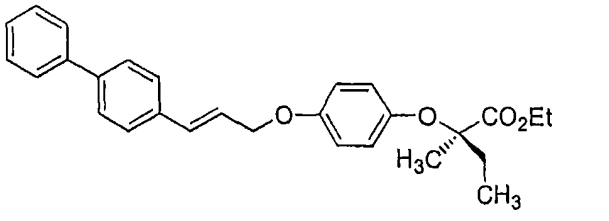




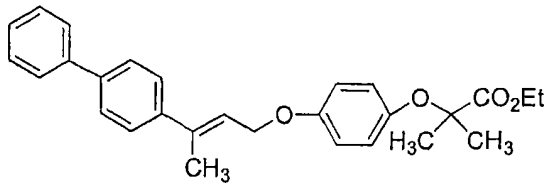
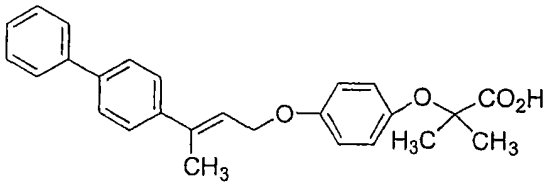
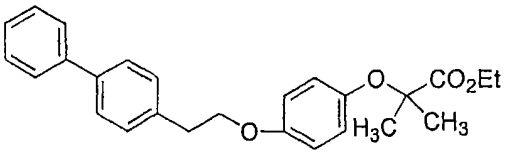
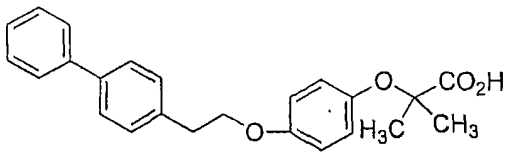
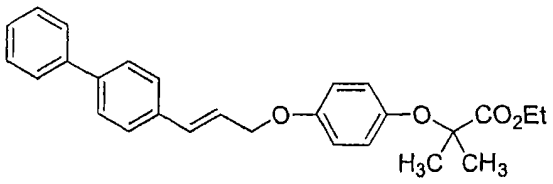
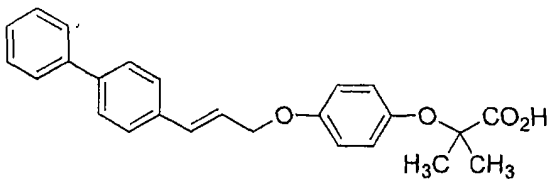
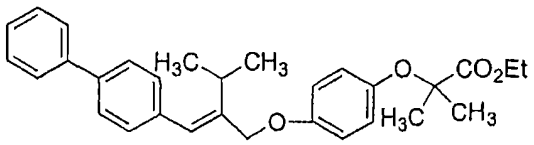
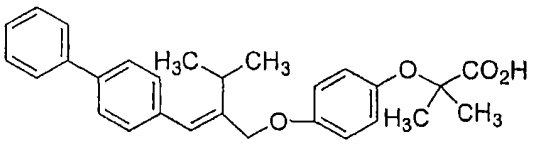
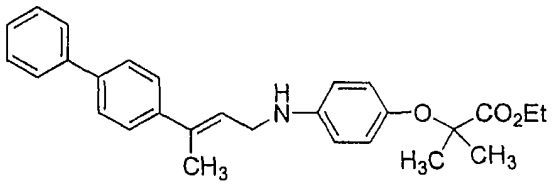
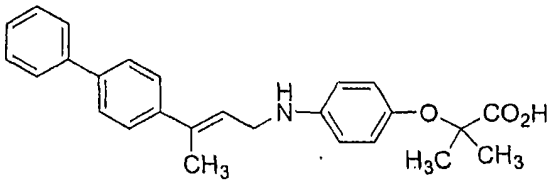
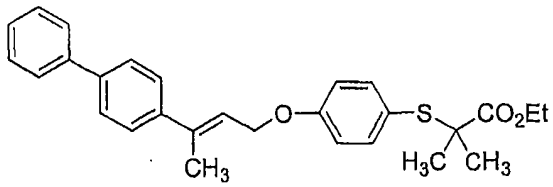
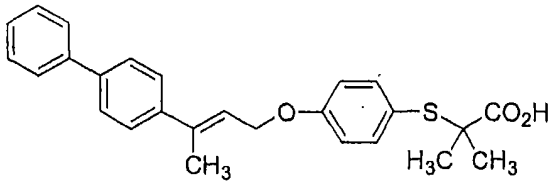
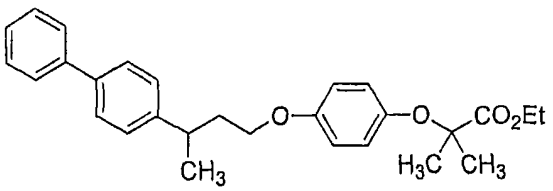
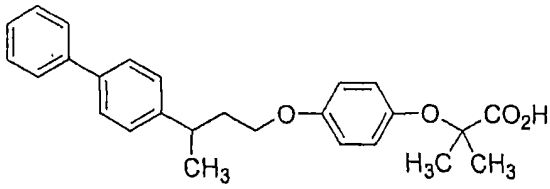




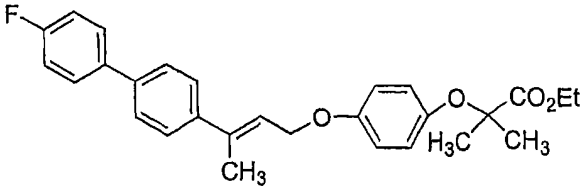
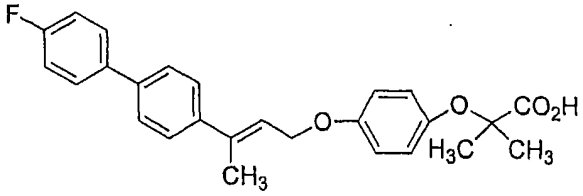


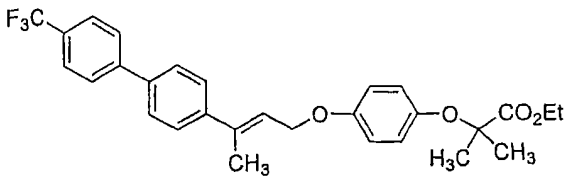
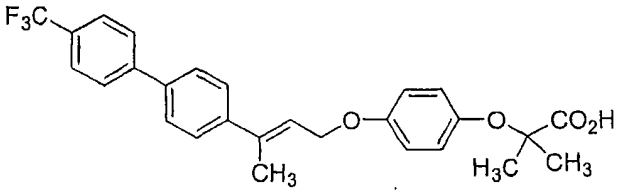
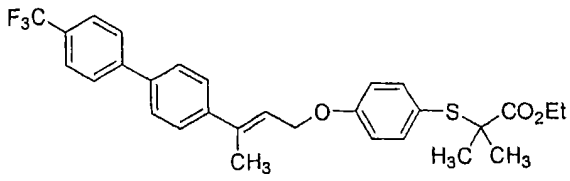
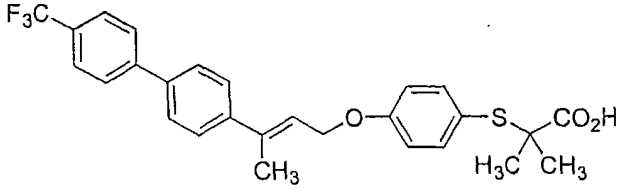


进一步更优选的式(I)化合物是:

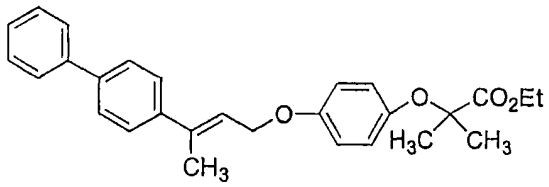
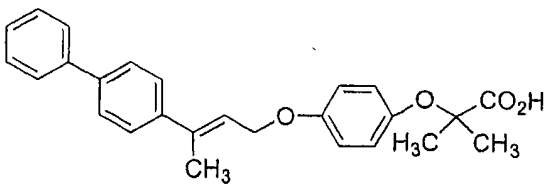
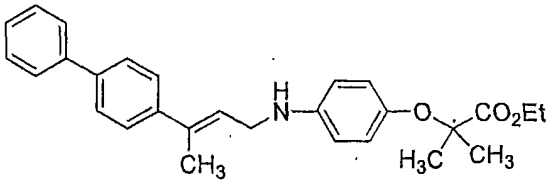
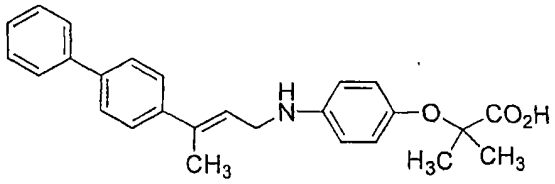
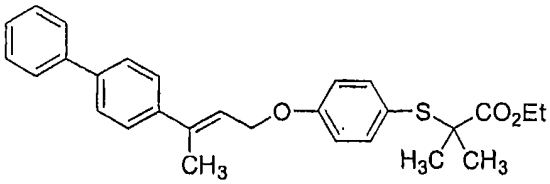
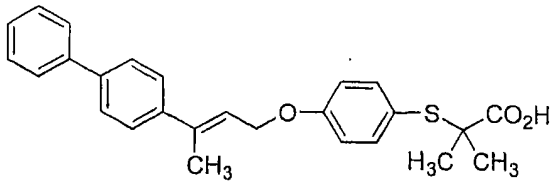
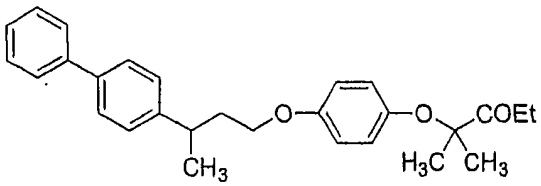
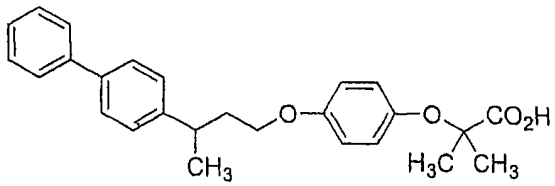















进一步更优选的式(I)化合物是:

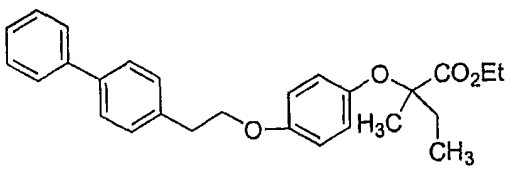
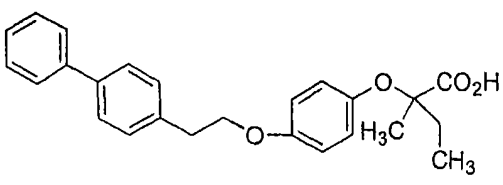



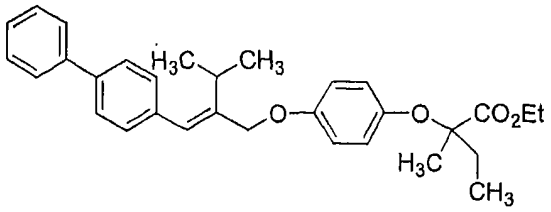
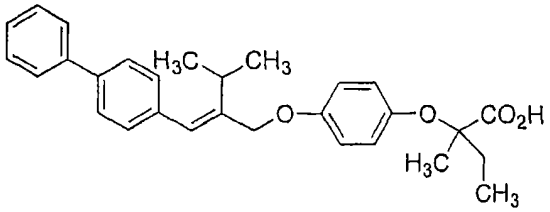
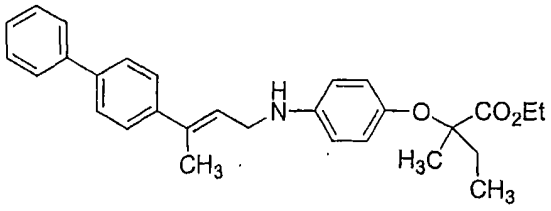
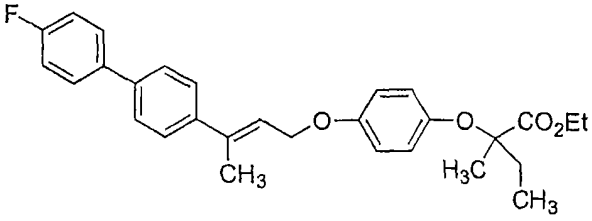
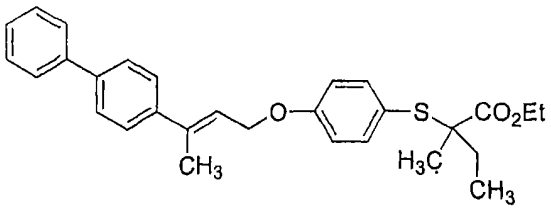
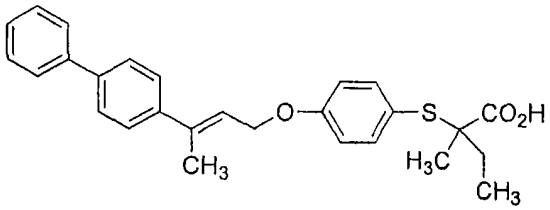
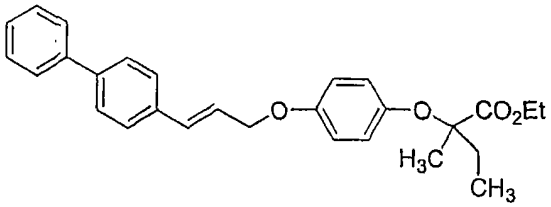
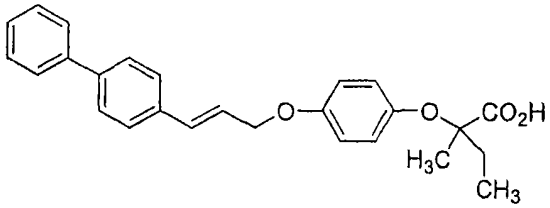
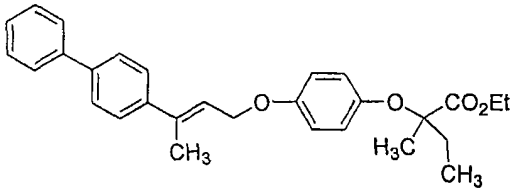
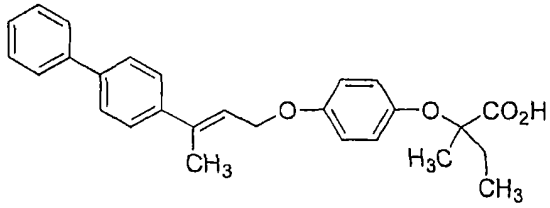





进一步更优选的式(I)化合物是:

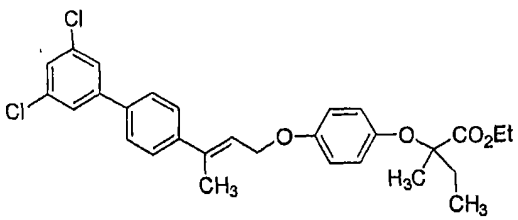
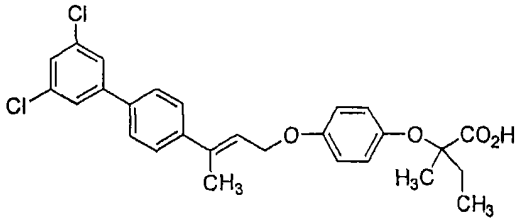









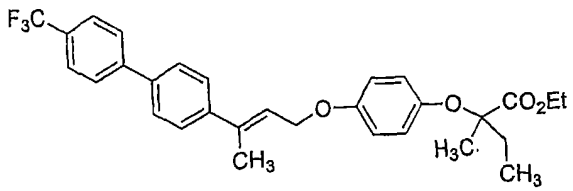
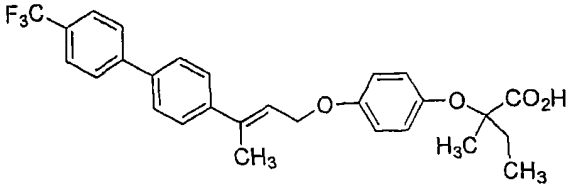
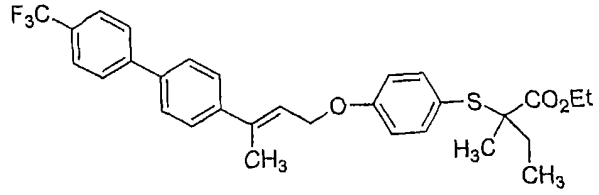
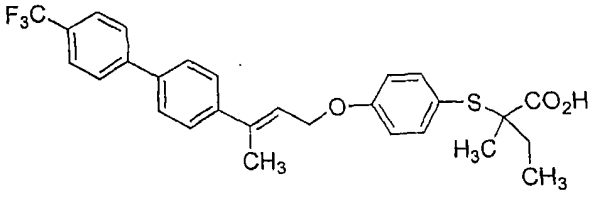
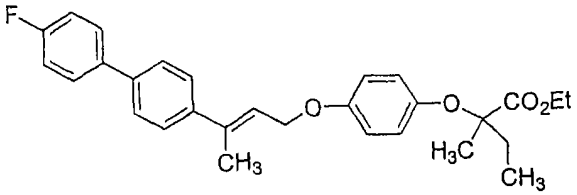
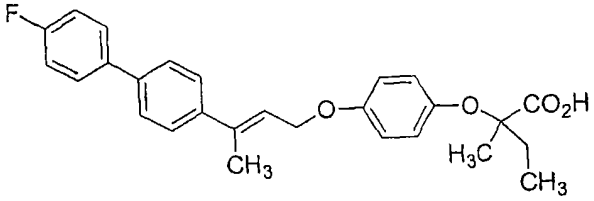
进一步更优选的式(I)化合物是:

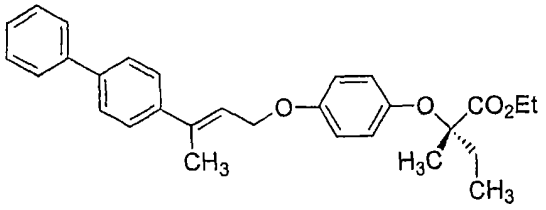
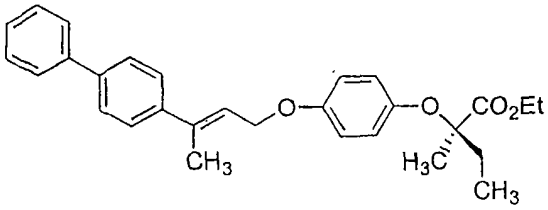
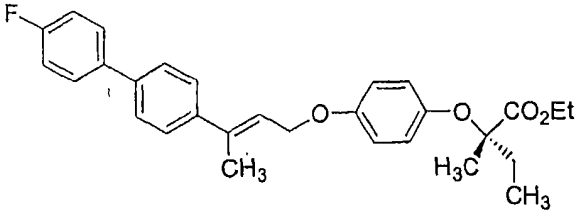
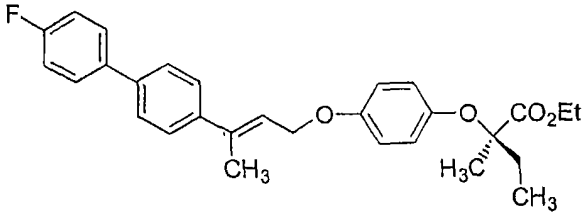
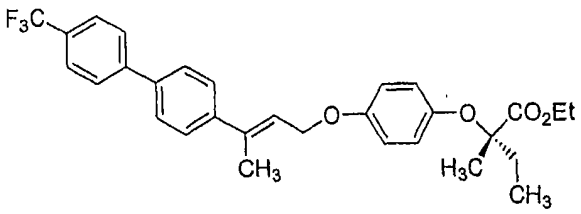
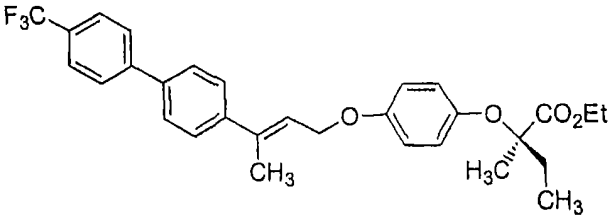











进一步更优选的式(I)化合物是:

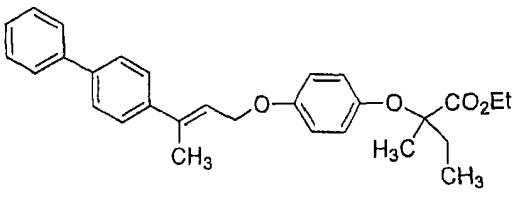
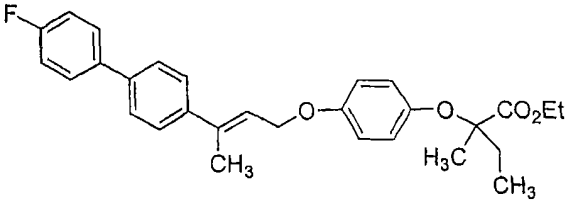
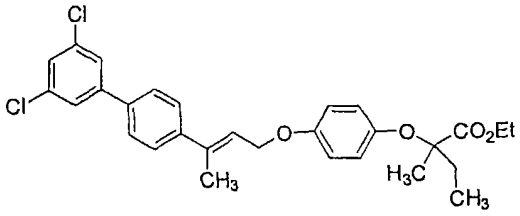
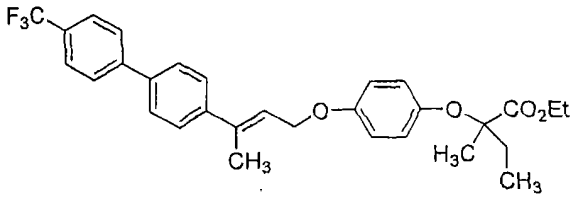



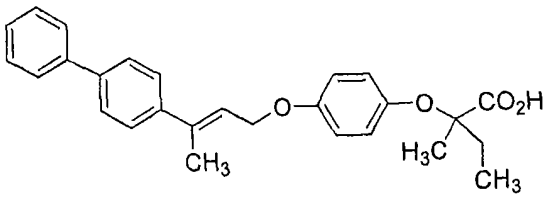
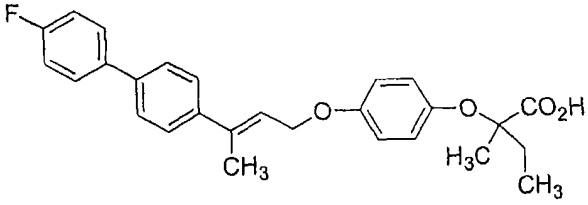
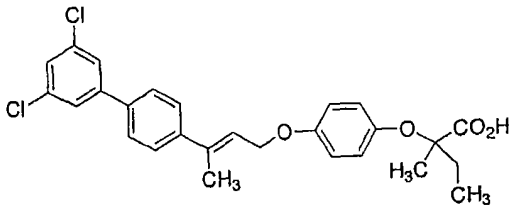
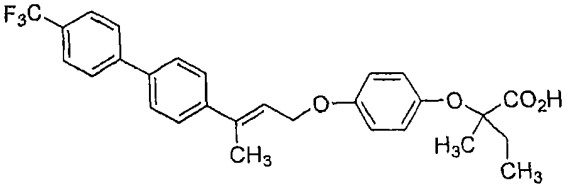
进一步更优选的式(I)化合物是:

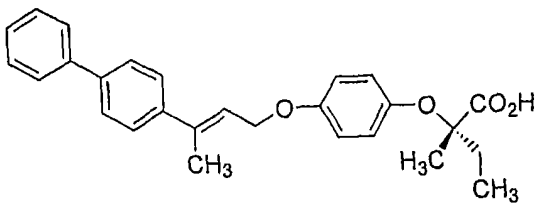
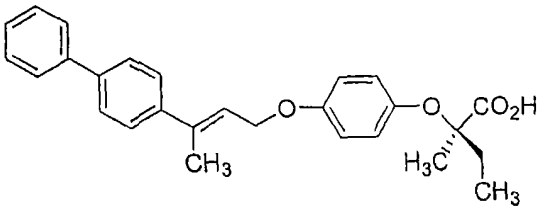
进一步更优选的式(I)化合物是:

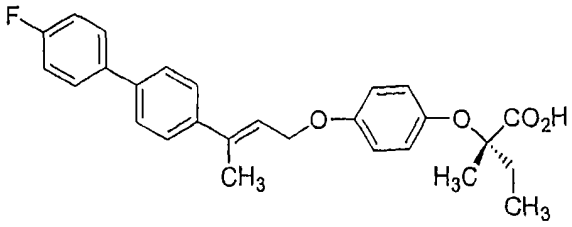





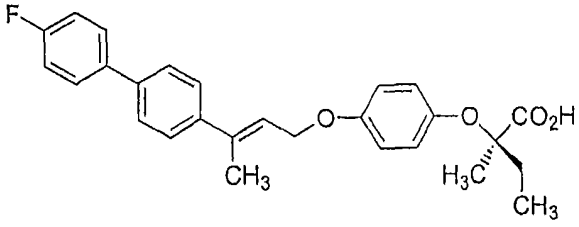
进一步更优选的式(I)化合物是:

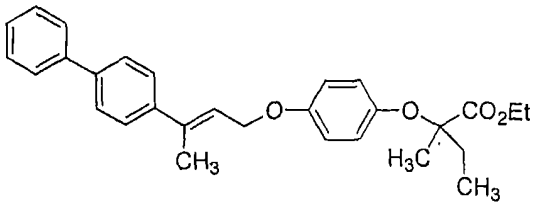
进一步更优选的式(I)化合物是:

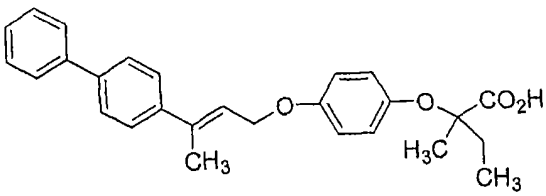




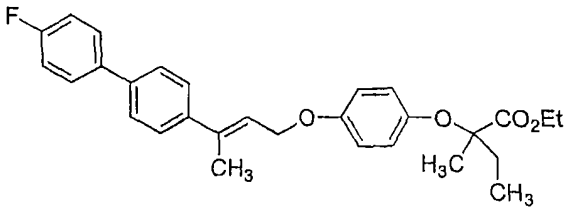
主要优选的本发明化合物是



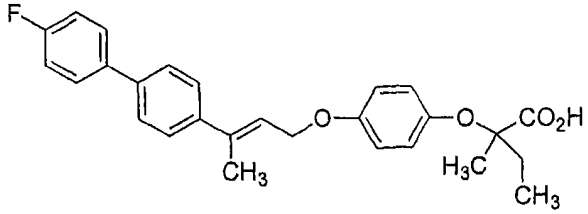
另一主要优选的本发明化合物是



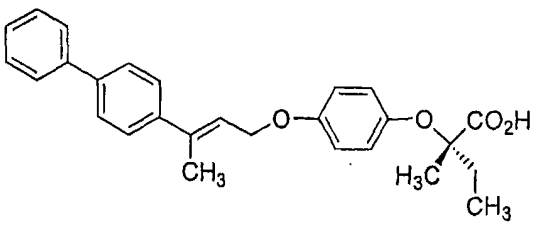
另一主要优选的本发明化合物是



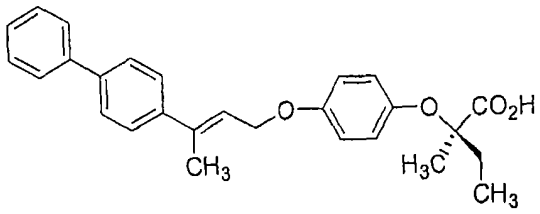
另一主要优选的本发明化合物是



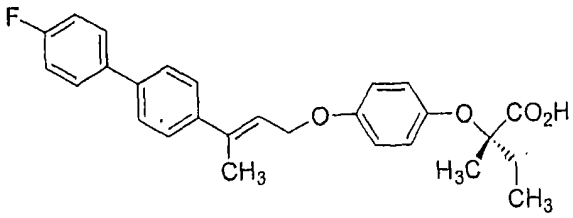
另一主要优选的本发明化合物是



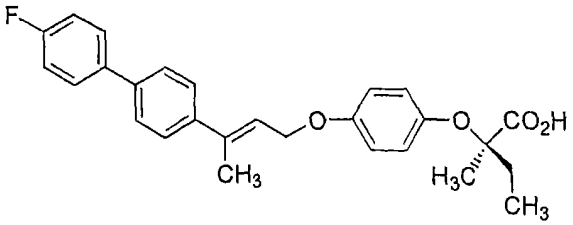
另一主要优选的本发明化合物是



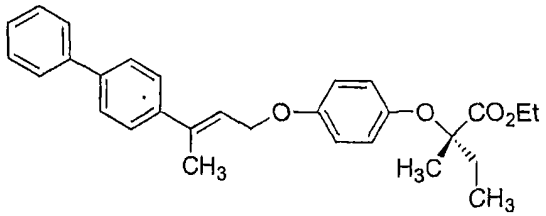
另一主要优选的本发明化合物是



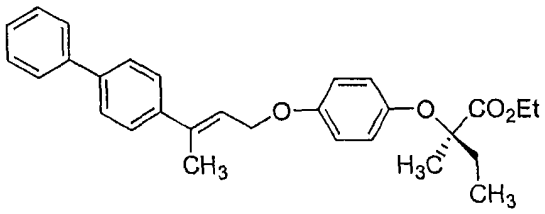
另一主要优选的本发明化合物是



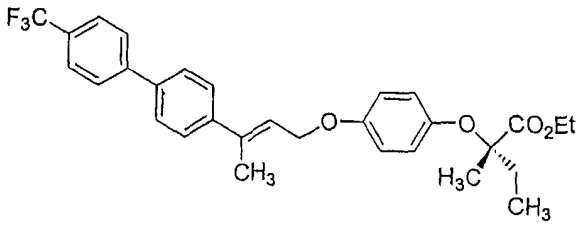
另一主要优选的本发明化合物是



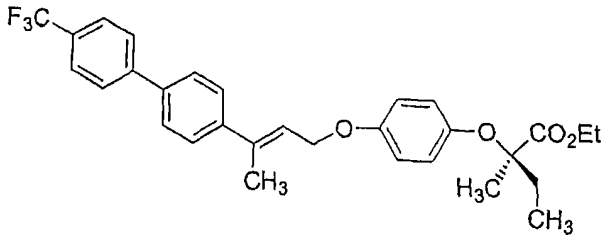
再一主要优选的本发明化合物是



再一主要优选的本发明化合物是



再一主要优选的本发明化合物是



上述通式(I)的新化合物具有 PPAR 激动剂活性，可用于降低脂质水平、降低胆固醇和减轻体重以及降低血糖，在治疗和/或预防与脂质水平升高的疾病、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、X 综合征、葡萄糖耐量降低、胰岛素抗性、胰岛素抗性引起的 2 型糖尿病及其并发症中具有有益效果。

在需要接受这类治疗的情形中，例如在预防或治疗糖尿病、高血压、冠心病、动脉粥样硬化、中风、外周血管疾病、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、视网膜病、动脉硬化、黄色瘤以及相关疾病中，本发明的化合物可以按照足以有效激动过氧化物酶体增殖子活化受体的剂量施用。对于在药物中的应用，本发明化合物的盐是指无毒性的“可药用盐”。当然，其它的盐也可用于制备本发明的化合物或其可药用盐。

落入术语“可药用盐”范围之内的盐是指本发明化合物的无毒性盐，其通常通过将游离酸与适宜的有机或无机碱进行反应而制备得到。代表性的盐包括下述盐：Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Mn；N,N′-二乙酰基乙二胺、甜菜碱、咖啡因、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、泛影葡胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、

三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇、二乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、N,N′-二苯基乙二胺、N,N′-二苄基乙二胺、N-苄基苯乙胺、胆碱、胆碱氢氧化物、二环己基胺、二甲双胍、苄胺、苯乙胺、二烷基胺、三烷基胺、硫胺、氨基嘧啶、氨基吡啶、嘌呤、亚精胺；烷基苯胺、甘氨醇(glycinol)、苯基甘氨醇；甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、色氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸；非天然氨基酸；D-异构体或被取代的氨基酸；胍、被取代的胍，其中所述取代基选自硝基、氨基、烷基、链烯基、链炔基、铵或被取代的铵盐和铝盐；硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、palmoates、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、羟萘酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐或酮戊二酸盐。

本发明化合物可能具有手性中心，因而可能以外消旋物、外消旋混合物以及单独的非对映异构体或对映异构体形式出现。

本发明包括落入其范围内的本发明化合物的前药。通常，这类前药应当是本发明化合物在体内可方便地转化为所需化合物的功能性衍生物。因此，在本发明的治疗方法中，术语“施用”应当包括描述的使用所具体公开的化合物或者可能并没具体公开、但在向患者施用后在体内可转化为该具体化合物的化合物治疗的各种病症。选择和制备适宜的前药衍生物的常规方法描述在例如"Design of Prodrugs", H. Bundgaard 编辑, Elsevier, 1985 中。这些化合物的代谢物包括在将本发明化合物引入至生物环境之后产生的活性物种。

本发明的立体异构体包括对映异构体和/或几何异构体，例如(R)、(S)、含有(R)和(S)的混合物、(E)、(Z)或含有(E)和(Z)的混合物或者它们的混合形式例如(S)(E)、(S)(Z)、(R)(E)、(R)(Z)等。单独的光学异构体或所需的异构体可以使用各种试剂按照获得单个异构形式可利用的方法而制备得到，或者将在试剂或催化剂的单个对映异构形式的存在下进行上述反应而制备得到。某些拆分外消旋化合物的优选方

法包括使用微生物拆分法、拆分由例如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等可利用的手性酸或者例如马钱子碱、金鸡纳生物碱及其衍生物等的手性碱形成的非对映异构体盐。常用方法由 Jaques 等人汇编于 "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981)中。如果适合的话，可以将式(I)化合物通过用手性胺、氨基酸、由氨基酸衍生得到的氨基醇处理进行拆分；可以使用常规的反应条件以将酸转化为酰胺;非对映异构体可以通过分步结晶法或色谱法分离，式(I)化合物的非对映异构体可以通过水解纯的非对映异构的酰胺而制备得到。

术语“个体”、“对象”、“宿主”以及“患者”是指任何需要接受诊断、处理或治疗的对象。在一个实施方案中，所述个体、对象、宿主或患者是人。其它对象可以包括但不限于动物，包括但不限于牛、羊、马、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、灵长类动物、负鼠和小鼠。其它对象包括细菌、噬菌体、细胞培养物、病毒、植物和其它真核生物、原核生物和无类别的有机体。

本文中所使用的术语“治疗”通常是指获得所需的药理和/或生理效应。这种效应在预防疾病或其症状方面可以是预防性的，和/或在部分或完全稳定或治愈疾病和/或逆转由该疾病引起的不利效应方面也可以是治疗性的。本文所使用的术语“治疗”包括所有用于治疗对象特别是人的疾病的任何处理，包括：(a) 预防疾病或症状在患者身上表现出来，该患者可能易感染该疾病或症状但是尚未确诊具有这种疾病或症状；(b) 抑制该疾病症状，即阻止其发展；或者(c) 缓解该疾病症状，即使该疾病或症状消退。

术语“治疗有效量”是指能够使给予处理的组织、系统或患者出现生理或医学响应的药物或治疗药剂的用量。

应该理解的是，本发明并不限于本文所述的各种具体方法、草案、细胞系、构造和试剂，这些均可以有所改变。另外还应该理解的是，本文所采用的术语仅仅是出于描述具体实施方案的目的，并不意味着对本发明范围构成限制，而后者仅仅受附录权利要求书的限制。

药物组合物可以为常用的形式，例如片剂、胶囊剂、粉末剂、糖浆剂、溶液剂、混悬剂等，同时在适宜的固体或液体载体或稀释剂、或者适宜的无菌介质中可以含有芳香剂、甜味剂等以形成可注射溶液剂或混悬剂。这类组合物通常含有 0.1-50 重量%、优选 1-20 重量%的活性化合物，而组合物的其余部分为可药用载体、稀释剂或溶剂。

适宜的可药用载体包括固体填充剂或稀释剂以及无菌含水或有机溶液。活性成分可以足以提供上述所需剂量范围的用量存在于这类药物组合物中。因此，对于口服给药，可以将活性成分与适宜的固体或液体载体、或稀释剂混合形成胶囊剂、片剂、粉末剂、糖浆剂、溶液剂、混悬剂等。如果需要的话，药物组合物可以含有其它组分，例如芳香剂、甜味剂、赋型剂等。对于非肠道给药，可以将活性成分与无菌含水或有机介质混合形成可注射溶液剂或混悬剂。例如，可以使用在芝麻油或花生油、含水丙二醇等中的溶液剂、以及水溶性可药用酸加成盐或者与该化合物的碱形成的盐的含水溶液。带有溶解于多羟基蓖麻油中的活性成分的水溶液还可用于可注射溶液剂。然后，按照这种方法制备得到的可注射溶液剂可以通过静脉内、腹膜内、皮下或肌内给药，对于人而言优选肌内给药。

对于鼻内给药，该制剂可以含有溶解或悬浮于液体载体、特别是用于气雾剂应用的液体载体中的本发明活性成分。该载体可以含有各种添加剂，例如增溶剂如丙二醇、表面活性剂、吸收增强剂如卵磷脂(磷脂酰胆碱)或环糊精或者防腐剂如对羟基苯甲酸酯。

含有滑石和/或携糖粘合剂或诸如此类的片剂、糖锭剂或胶囊剂尤其适合用于任何形式的口服给药。优选用于片剂、糖锭剂或胶囊剂的载体包括乳糖、玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。在使用增甜赋形剂的情形中，可以使用糖浆剂或酏剂。

本发明化合物的给药方案可以根据各种因素进行选择，包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和身体条件；待治疗病症的严重程度；给药途径；患者的肾脏和肝脏功能；所应用的具体化合物或其盐。普通医生、兽医或临床医生可以方便地确定和估计为预防、对抗或阻

止病症的发展所需的药物的有效量。

当用于指定效果时，本发明的口服剂量通常为大约 0.01 mg/kg 体重/天(mg/kg/天)至大约 500 mg/kg/天、优选为 0.01-10 mg/kg/天、最优选为 0.1-5.0 mg/kg/天。对于口服给药，为了针对症状调节给予待治疗患者的剂量，组合物优选以含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500 毫克活性成分的片剂形式提供。药物通常含有大约 0.01 mg 至大约 500 mg 活性成分、优选含有大约 1 mg 至大约 100 mg 活性成分。

在恒速输注过程中，静脉给药最优选的剂量为大约 0.1 至大约 10 mg/kg/分钟。有利的是，本发明的化合物可以单独的日剂量形式给药，或者也可以将总的日剂量分成两次、三次或四次/天给药。另外，可以将本发明优选的化合物通过局部使用合适的鼻内载体、或者使用本领域普通技术人员熟知的经皮贴剂通过经皮途径以鼻内形式进行给药。为了以经皮递送系统给药，该给药剂型当然应当是连续而不是间断的给药方案。

在本发明方法中，本文所详细描述的化合物可以构成活性成分，并且它们通常是以与适宜的药学稀释剂、赋型剂或载体(此处统称为“载体”物质)的混合物形式给药，根据所想要的给药形式即口服片剂、胶囊剂、酏剂、糖浆剂等适当地选择上述“载体”材料，同时还应当符合常规药学实践。

例如，对于片剂或胶囊剂形式的口服给药，可以将活性药物组分与口服无毒性可药用的惰性载体例如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等混合；对于液体形式的口服给药，可以将口服药物组分与任意的口服无毒性可药用惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。此外，如果需要或必要的话，还可以向混合物中加入适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类例如葡萄糖和β-乳糖、玉米甜料、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、石蜡等。可用于上述剂型中的润滑剂包括油酸钠、

硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

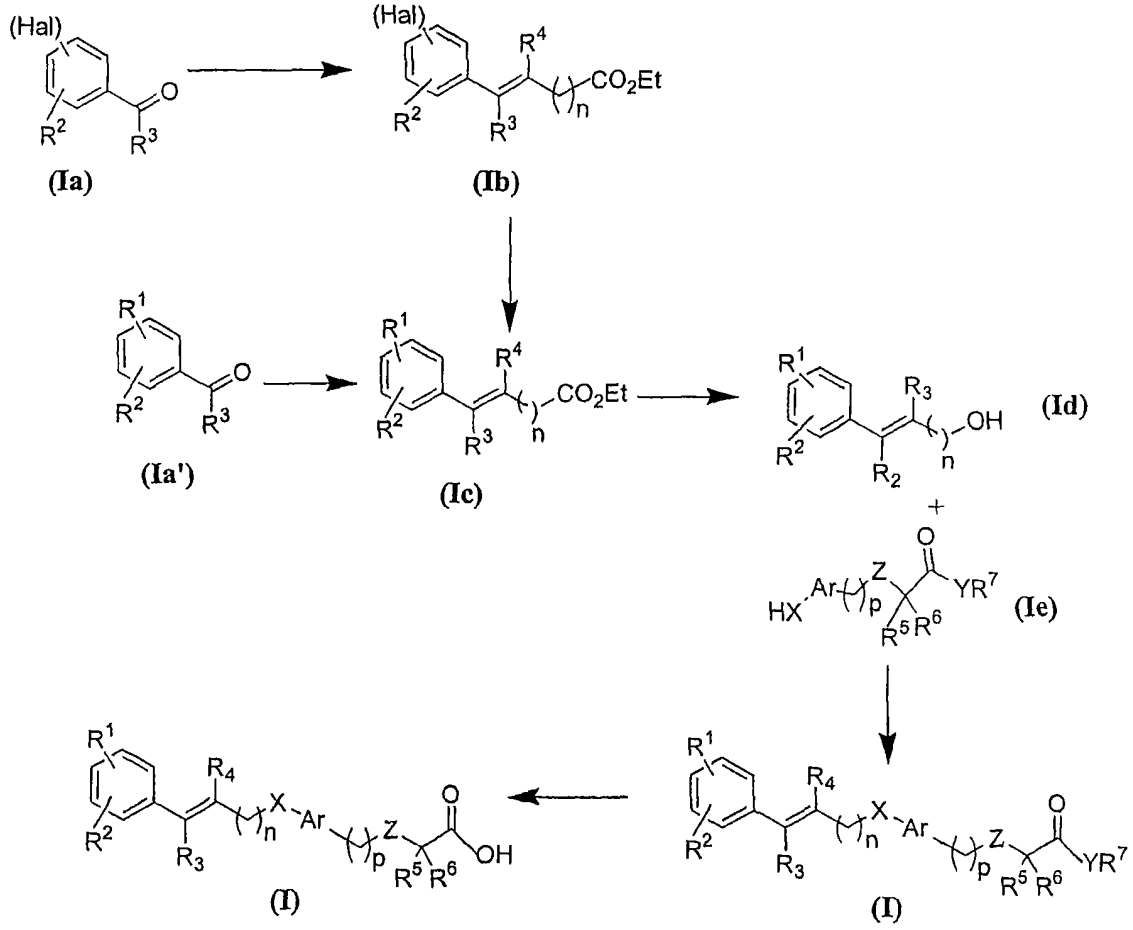
本发明化合物还可以以脂质体递送系统给药，例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱制成。

本发明化合物还可以通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的单独载体进行递送。本发明化合物还可以与作为可定向药物载体的可溶性聚合物偶联。这类聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺-苯酚或聚氧化乙烯-棕榈酰残基取代的聚赖氨酸。另外，本发明化合物还可以与一类用于实现药物控制释出的生物可降解聚合物偶联，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、多正酯类（polyorthoesters）、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

式(I)化合物通常可以采取例如会聚合成法通过将两个或更多个由式(I)逆合成（retrosynthetically）衍生的片段进行连接制得。在式Ⅰ化合物的制备中，通常需要在合成过程中临时将可能在合成步骤中导致不希望的反应或副反应的功能基团通过适合合成问题且本领域技术人员所已知的保护基团进行阻断。片段偶联的方法并不局限于下面的实施例，而是普遍适用于式(I)化合物的合成。

根据下面的流程图和实施例，使用适当的原料制备得到本发明的新化合物，同时通过下面的具体实施例进一步加以示例性说明。本发明最优选的化合物为这些实施例所具体指定的任一或者所有化合物。然而，并不能将这些化合物解释为构成本发明的唯一类型，这些化合物或它们的部分的任何组合自身均可以构成一种类型。下面的实施例进一步对制备本发明化合物的各种细节进行描述。本领域技术人员应该很容易理解，针对下述制备过程中的条件和方法所进行的各种已知变型均可用于制备这些化合物。除非另有说明，所有的温度单位均是摄氏度。

下面的流程图和实施例对制备本发明代表性化合物的步骤进行了描述。此外，利用这些被详细描述的步骤，本领域普通技术人员可以方便地制备得到本发明所要求保护的其它化合物。流程图 1：其中 p 表示 1、所有其它符号定义同前的通式(I)化合物可以通过如下述流程图 1 所示的方法制备：



流程图-1

按照 Witting-Horner 反应方式，使用选自被取代的膦酰基乙酸酯化合物例如三乙基膦酰基乙酸酯、三甲基膦酰基乙酸酯、$Ph_3P^+-CH_2^--CO_2Et$ 等的膦酰基乙酸酯化合物，将式(Ia)化合物转化为式(Ib)化合物，其中'Hal'表示卤素原子例如溴或碘，且 R^2 表示氢原子。用于该反应中的碱可以选自氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠等。用于该反应中的溶剂选自从甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等

及其混合物中选择的醇、四氢呋喃、醚（ether）、二噁烷、二甲氧乙烷等。反应温度保持在 0-10℃，优选 0℃。反应持续时间保持在 10-24 小时，优选为 12-18 小时。

按照 Suzuki 偶联反应方式，使用芳基硼酸与钯催化剂如 $Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2$、$Pd(dba)_2$ (dba: 二苯并[a,h]蒽)等，将其中'Hal'表示卤素原子例如溴或碘、且 R^2 表示氢原子的式(Ib)化合物转化为其中 R^1 表示芳基且 R^2 表示氢原子的式(Ic)化合物。用于该反应中的溶剂选自四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二甲醚、二乙醚、二甲基甲酰胺等。该反应可以在所用溶剂的回流温度下进行。反应的持续时间可以为 15-28 小时，优选为 15-24 小时。

式(Ic)化合物由其中 R^1 和 R^2 定义同式(I)的式(Ia')化合物制备得到，使用选自三乙基膦酰基乙酸酯、三甲基膦酰基乙酸酯、$Ph_3P^+-CH_2^--CO_2Et$ 等的被取代的膦酰基乙酸酯化合物。

将式(Ic)化合物还原为式(Id)化合物的反应可以在选自 DIBAL-H、AlH_3、氢化铝锂(LAH)等的还原剂存在下进行。用于该反应中的溶剂可以选自四氢呋喃(THF)、醚、二噁烷、二甲氧乙烷等。反应温度可以为-90 至-25℃，优选为-80 至-60℃。反应的持续时间可以为 0.5 小时至 2 小时，优选为 0.5-1 小时。反应温度和持续时间在 AlH_3 存在下可以降低和减少。

使用 PPh_3、氮杂二羧酸二异丙基酯(DIAD)、氮杂二羧酸二乙基酯(DEAD)等，将式(Id)化合物与其中 p 表示 1、Y 表示 O 或 S 的式(Ie)化合物偶联(Mitsinobu 反应)得到其中 p 表示 1、Y 表示 O 或 S、R^7 表示除氢原子之外的前述定义的全部基团并且所有其余符号定义同前定义的式(I)化合物。用于该反应中的溶剂可以选自四氢呋喃、甲苯、苯等。反应温度可以为 20-40℃，优选为室温。反应持续时间可以为 40-80 小时，优选为 40-72 小时。

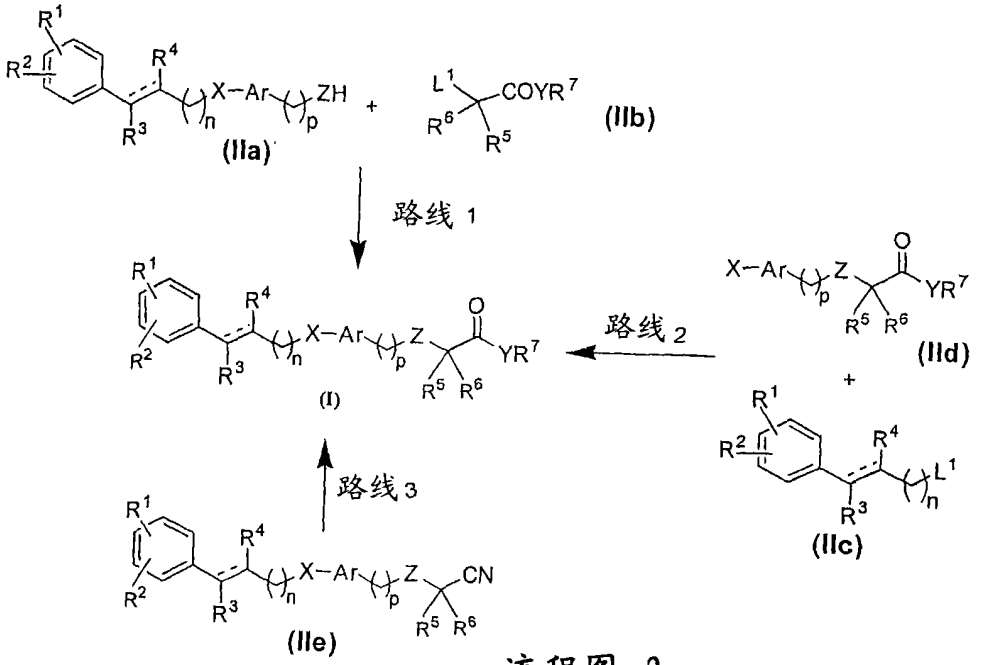
其中 R^7 表示氢、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其余符号定义同前的通式(I)化合物可以由其中 R^7 表示除氢之外的前述定义的全部基团、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其余符号定义同前定义的式(I)化合物

使用常规方法进行水解制备得到。该反应可以在例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠等的碱存在下进行。所用溶剂可以选自从例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等或其混合物中选择的醇类、水、四氢呋喃、二噁烷、乙醚等或其混合物。反应温度可以为 30-80℃，优选为室温。反应持续时间可以为 2-24 小时，优选为 2-12 小时。

可以将其中 Z 表示 O 或 S、p 表示 1 且 R^7 表示氢或低级烷基的通式(I)化合物通过与其中 R^7 和 R^{11} 定义同前的式 NHR^7R^{11} 的适宜胺反应转化为其中 Y 表示 NR^{11} 的式(I)化合物，得到式(I)化合物，其中 Y 表示 NR^{11} 且所有其余符号定义同前。或者，其中 YR^7 表示 OH 的式(I)化合物可以通过与适宜的试剂例如草酰氯、亚硫酰氯等反应，接着再用其中 R^7 和 R^{11} 定义同前的式 NHR^7R^{11} 的胺处理而转化为酰基卤，优选 YR^7 = Cl。或者，可以由其中 YR^7 表示 OH 且所有其余符号定义同前的式(I)化合物通过用酰基卤例如乙酰氯、乙酰溴、新戊酰氯、二氯苯甲酰氯等处理制备得到混合酸酐。该反应可以在吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等存在下进行。还可以使用偶联剂例如二环己基碳二亚胺/4-二甲氨基吡啶(DCC/DMAP)、二环己基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑(DCC/HOBt)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺/1-羟基苯并三唑(EDCI/HOBt)、2-二甲氨基异丙基氯盐酸盐/1-羟基苯并三唑(DIC/HOBt)、氯代甲酸乙酯、氯代甲酸异丁酯来活化酸。该反应可以在例如卤代烃如氯仿($CHCl_3$)或二氯甲烷(CH_2Cl_2)；烃例如苯、甲苯、二甲苯等的溶剂存在下进行。反应可以在-40 至 40℃的温度、优选 0-20℃的温度下进行。通过上述偶联剂得到的酰基卤或混合酸酐或活化酸可以进一步用其中 R^7 和 R^{11} 定义同前的式 NHR^7R^{11} 的适宜胺处理，得到其中 Y 表示 NR^{11} 且所有其余符号定义同前的式(I)化合物。

流程图 2：其中 p 表示 1 且所有其余符号定义同前的通式(I)化合物可以通过如流程图-2 所示的方法制备：

EMI42.1，有文字见原文。



流程图-2

路线 1：式(IIa)化合物与其中 L^1 为例如羟基、卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等离去基团、且其中所有符号定义同前的式(IIb)化合物的反应可以在非质子溶剂例如四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙二醇二甲醚(DME)、甲苯、苯、二甲苯等或其混合物的存在下进行。该反应可以在有机碱例如三乙胺、可力丁、二甲基吡啶等或其混合物的存在下进行。该反应可以在使用惰性气体例如氮气、氦气或氩气维持的惰性气氛下进行。该反应可以在碱例如碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)、氨基钠($NaNH_2$)、正丁基锂、氢化钠(NaH)、氢化钾(KH)等的存在下完成。反应温度可以为 0-120℃，优选为 25-100℃。反应的持续时间可以为 1-72 小时，优选为 2-24 小时。

路线 2：式(IIc)化合物与其中 L^1 表示例如羟基、卤素原子、对甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯等离去基团、且所有其余符号定义同前的式(IId)化合物的反应可以在非质子溶剂例如 THF、DMF、DMSO、DME 等或其混合物的存在下进行。该反应可以在使用惰性气体例如氮气、氩气、氦气等维持的惰性气氛下进行。该反应可以在碱例如碳酸钾(K_2CO_3)、碳酸钠(Na_2CO_3)或氢化钠(NaH)、氢化钾(KH)、三乙胺等或其混合物的存在下完成。反应温度可以为 0-120℃，优选为

25-100℃。反应的持续时间可以为 1-72 小时，优选为 2-24 小时。

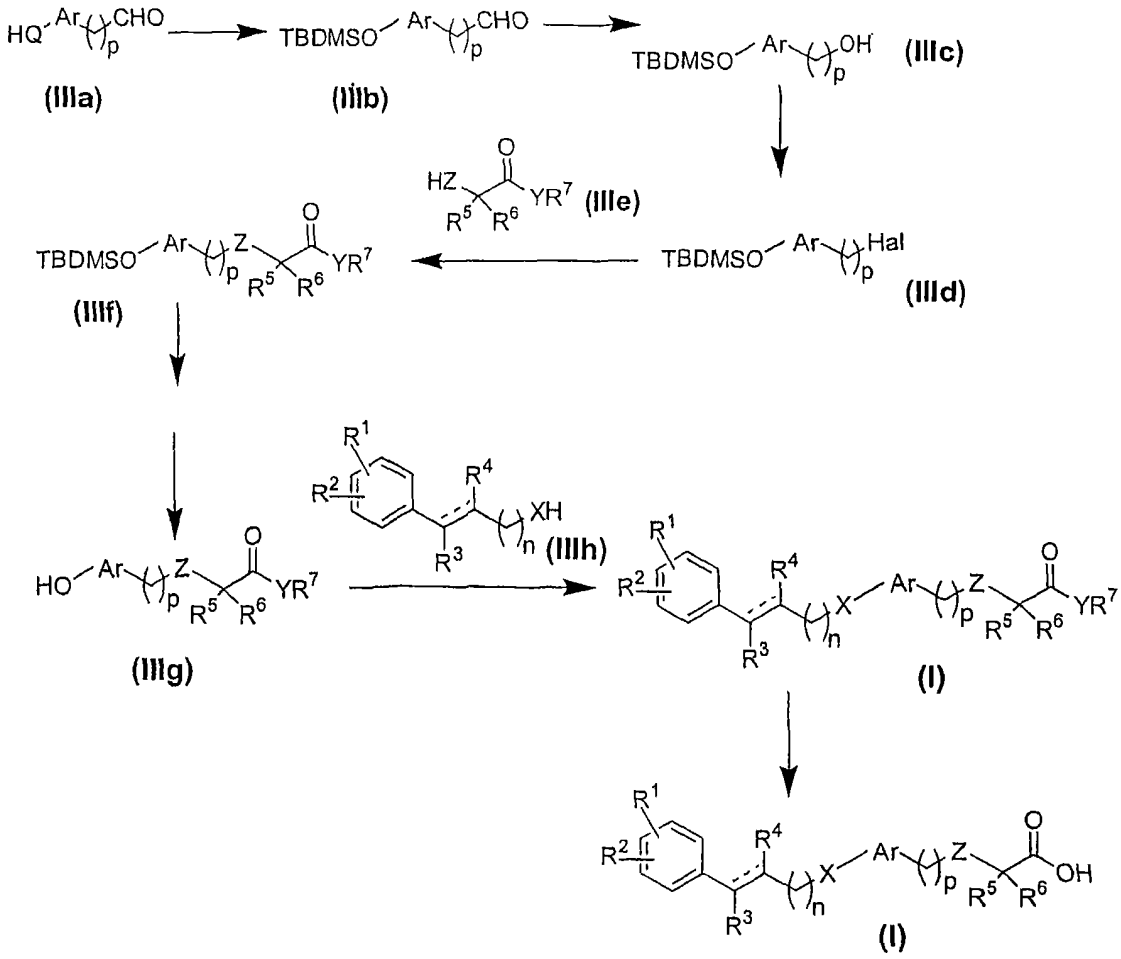
路线 3：式(IIe)化合物向其中所有符号定义同前的式(I)化合物的转化可以在碱或酸存在下进行，其中酸或碱的选择并不关键。可以使用通常用于将腈水解为酸的任何碱，可以使用在水溶剂中的金属氢氧化物例如氢氧化钠(NaOH)或氢氧化钾(KOH)，或者通常用于将腈水解为酯的任何酸，例如在过量醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等中的干燥 HCl。该反应可以在 0℃至所用溶剂的回流温度、优选为 25℃至所用溶剂的回流温度的温度范围下进行。反应的持续时间可以为 0.25-48 小时。

其中 R^7 表示氢原子的通式(I)化合物可以使用常规方法水解其中 R^7 表示除氢之外的在前面定义的全部基团的式(I)化合物制备得到。该水解反应可以在碱例如 Na_2CO_3、K_2CO_3、NaOH、KOH、氢氧化锂(LiOH)等和适宜溶剂例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、水等或其混合物的存在下进行。该反应可以在 20-120℃的温度范围下进行。该反应时间可以为 2-48 小时，优选为 2-12 小时。

可以将其中 Z 表示氧且 R^7 表示氢或低级烷基的通式(I)化合物通过与其中 R^7 和 R^{11} 定义同前的式 NHR^7R^{11} 的适宜胺反应转化为其中 Y 表示 NR^{11} 的式(I)化合物，得到其中 Y 表示 NR^{11} 且所有其余符号定义同前的式(I)化合物。或者，可以将其中 YR^7 表示 OH 的式(I)化合物通过与适宜的试剂例如草酰氯、亚硫酰氯等反应，接着再用其中 R^7 和 R^{11} 定义同前的式 NHR^7R^{11} 的胺处理，而转化为酰基卤，优选 YR^7 = Cl。或者，可以由其中 YR^7 表示 OH 且所有其余符号定义同前的式(I)化合物通过用酰基卤例如乙酰氯、乙酰溴、新戊酰氯、二氯苯甲酰氯等处理制备得到混合酸酐。该反应可以在吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等存在下进行。还可以使用偶联剂例如 DCC/DMAP、DCC/HOBt、EDCI/HOBt、DIC/HOBt、氯代甲酸乙酯、氯代甲酸异丁酯来活化酸。该反应可以在例如卤代烃如 $CHCl_3$ 或 CH_2Cl_2；烃例如苯、甲苯、二甲苯等的溶剂存在下进行。反应可以在-40 至 40℃的温度、优选 0-20℃的温度下进行。通过上述偶联剂得到的酰基卤或混合酸酐或活化酸可以进一步用其中

R^7和R^{11}定义同前的式NHR^7R^{11}的适宜胺处理，得到其中 Y 表示NR^{11}且所有其余符号定义同前的式(I)化合物。

流程图 3：其中 p 表示 2-6 且所有其余符号定义同前的通式(I)化合物可以按照如下述流程图-3 所示的方法制备得到：



流程图 3

将式(IIIa)化合物通过与其中'Hal'表示卤素原子的 TBDMS-Hal 反应转化为式(IIIb)化合物。还可以使用$(CH_3)_3Si$-Hal、Ph_3C-Hal。用于该反应中的碱可以选自三乙胺、Na_2CO_3、K_2CO_3等。用于该反应中的溶剂可以选自二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、二甲醚、二乙醚、二噁烷、苯、甲苯或其混合物。反应温度可以为 0℃至室温。反应持续时间可以为 8-20 小时，优选为 8-12 小时。

将式(IIIb)化合物通过使用硼氢化钠($NaBH_4$)转化为式(IIIc)化合物。该反应可以在醇例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等存在下进行。

该反应可以在室温下持续进行 1-4 小时，优选 1-2 小时。

将式(IIIc)化合物在其中'Hal'表示卤素原子的 $C(Hal)_4$ 存在下转化为式(IIId)化合物。该反应可以在 PPh_3 存在下进行。用于该反应中的溶剂可以选自二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿、二甲醚、二乙醚、二噁烷、苯、甲苯或其混合物。该反应可以在室温下进行。反应持续时间可以为 0.5-2 小时，优选为 0.5-1 小时。

式(IIId)化合物与式(IIIe)化合物反应得到式(IIIf)化合物。该反应可以在碱例如 NaH、KH、氨基钠、叔丁醇钾等存在下进行。用于该反应中的溶剂可以选自 DMSO、THF、甲苯、苯等或其混合物。反应温度可以为 50-90℃，优选为 60-80℃。反应持续时间可以为 8-15 小时，优选为 8-12 小时。

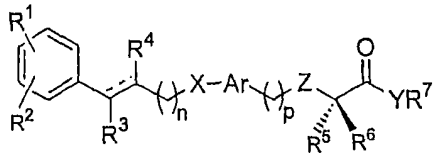
式(IIIf)化合物脱保护得到式(IIIg)化合物可以通过使用四丁基氟化铵(TBAF)完成。该反应可以在适宜溶剂例如水、THF、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇等或其混合物存在下进行。该反应可以在 20-40℃的温度范围下、优选在室温下进行。反应时间可以为 1-6 小时，优选为 1-4 小时。

将式(IIIg)化合物转化为其中 Y 表示 O 或 S、R^7 表示除氢之外的前述任何基团的式(I)化合物。该反应可以使用三苯基膦(PPh_3)、DIAD、DEAD 等完成。用于该反应中的溶剂选自四氢呋喃、甲苯、苯等。反应温度可以为 20-40℃，优选为室温。反应持续时间可以为 40-80 小时，优选为 40-72 小时。

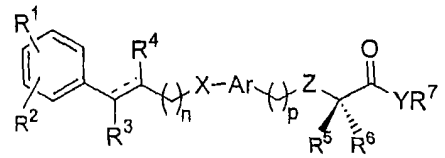
其中 R^7 表示氢原子、Y 表示 O 或 S、p 表示 1 且所有其余符号定义同前的通式(I)化合物可以由其中 R^7 表示除氢之外的前述任何基团的式(I)化合物通过采用常规方法水解得到。该反应可以在碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠等存在下进行。所使用的溶剂可以选自醇类例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等或其混合物、水、四氢呋喃、二噁烷、醚等或其混合物。反应温度可以为 30-80℃，优选为室温。反应持续时间可以为 2-24 小时，优选为 2-12 小时。

通过在适用的方法中以可获得单一的异构体形式的方式使用试

剂，或者通过在其单一对映异构形式的试剂或催化剂存在下进行反应，可以将式(I)化合物进一步拆分为(Ii)和(Iii)，



(Ii)



(Iii)

其中所有符号如第 1-2 页式(I)化合物说明中定义。单个对映体可以通过按照常规方法拆分外消旋混合物制备得到。某些优选的方法包括使用微生物拆分、拆分与手性碱例如 S(+)-α-甲基苄基胺、R(-)-α-甲基苄基胺、S(+)-赖氨酸、R(-)-赖氨酸、S(+)-N-甲基-D-葡糖胺、R(-)-N-甲基-D-葡糖胺、R(-)-苯基甘氨醇(glycinol)、S(+)-苯基甘氨醇、S(+)-马钱子碱、R(-)-马钱子碱、金鸡纳生物碱及其衍生物等所形成的非对映异构盐，获得式(I)化合物基本上纯的立体异构体的常用方法由 Jaques 等人汇编在"Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981)中。基本上纯是指含有至少 95%、优选 98%、更优选 99%的式(I)化合物的物质。

应该理解的是，在上述任意一个反应中，底物分子中的所有反应基团均可以按照常规的化学方法进行保护。上述反应的适宜保护基是叔丁基二甲基甲硅烷基、甲氧甲基、三苯基甲基、苄氧羰基、四氢呋喃(THP)等，它们用于保护羟基或酚羟基；N-叔丁氧羰基(N-Boc)、苄氧羰基(N-Cbz)、N-9-芴基甲氧羰基(-N-FMOC)、苯并苯酮亚胺（benzophenoneimine）、炔丙氧基羰基(POC)等，它们用于保护氨基或苯胺基；乙缩醛用于保护醛；缩酮用于保护酮等。形成和除去这类保护基的方法可以为那些适合被保护分子的常规方法。

本发明化合物可用于治疗某些肾脏疾病，包括肾小球肾炎、肾小

球硬化症、肾病综合征、高血压性肾硬化、肾病。通式(I)化合物还可用于治疗/预防胰岛素抗性(II 型糖尿病)、苗条蛋白抗性、葡萄糖耐量降低、血脂障碍、与 X 综合征相关的疾病例如高血压、肥胖、胰岛素抗性、冠心病以及其它心血管疾病。

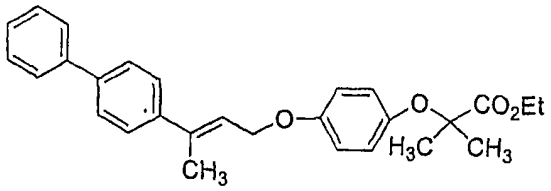
本发明化合物还可用作醛糖还原酶抑制剂，用于改善痴呆患者的认知功能，用作抗炎剂，治疗糖尿病并发症、涉及内皮细胞活化的疾病、牛皮癣、多囊卵巢综合征(PCOS)、炎性肠病、骨质疏松、肌强直性营养不良、胰腺炎、视网膜病、动脉硬化、黄色瘤以及用于治疗癌症。

本发明化合物可以联合/伴随一种或多种 HMG CoA 还原酶抑制剂；胆固醇吸收抑制剂；抗肥胖药物；脂蛋白障碍治疗药物；降血糖药物；胰岛素；双胍类；磺酰脲类；噻唑烷二酮类；双重 PPARα和γ激动剂或其混合物用于治疗和/或预防上述疾病。与 HMG CoA 还原酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、抗肥胖药物、降血糖药物联合的本发明化合物它们可以一起或者在获得协同作用的期间内一起给药。

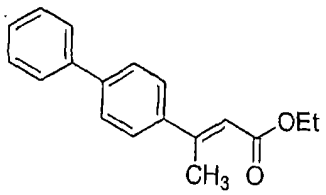
在下面所给出的实施例中对本发明进行详细描述，这些实施例仅仅是用于示例性说明，因此不能将其理解为构成对本发明范围的限制。

实施例 1:

2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯



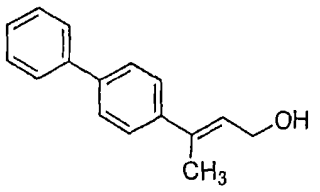
步骤(i): 3-联苯-4-基-丁-2-烯酸乙酯的制备



在0℃下，向悬浮于THF (50 mL)中的60% NaH (3.06克，0.127 mol)中滴加三乙基膦酰基乙酸酯(12.69 mL，0.637 mol)的无水 THF (50 mL)溶液，同时在氮气氛下搅拌，所得到的溶液在室温下搅拌 30 分钟，然后在室温下滴加 4-乙酰基联苯(10克，0.051 mol)的 THF (50 mL)溶液，混合物在室温下搅拌 18 小时，用 2 N HCl 中和，EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤，硫酸钠干燥并蒸发。所得粗产物 3-联苯-4-基-丁-2-烯酸乙酯在硅胶柱上纯化，用 5% EtOAc:石油醚洗脱得到为白色固体的反式产物(8克，59%)。Mp. 77-79℃。

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.70-7.30 (m, 9H), 6.21 (s, 1H), 4.23 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.25 Hz, 3H)。

步骤(ii): 3-联苯-4-基-丁-2-烯-1-醇的制备



将步骤(i)中得到的 3-联苯-4-基-丁-2-烯酸乙酯(8 克)用 AlH_3 (由 4.22 克 $AlCl_3$和 3.61 g $LiAlH_4$制备得到)的 200 mL 无水 THF 溶液在-5℃下还原 30 分钟。反应混合物用饱和 Na_2SO_4溶液猝灭，过滤后用 EtOAc 洗涤，合并的滤液蒸发得到为白色低熔点固体 3-联苯-4-基-丁-2-烯-1-醇(收率: 95%)。Mp. 117-119℃。

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.65-7.25 (m, 9H), 6.05 (t, J=6.72 Hz, 1H), 4.40 (d, J=6.72 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H)。

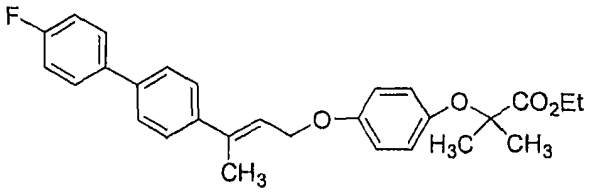
步骤(iii): 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸酯的制备

将步骤(ii)中得到的 3-联苯-4-基-丁-2-烯-1-醇(0.455 g)与 4-羟基苯氧基-2-甲基-丙酸乙酯(参见: J. Med. Chem. 2001, 44, 2061)(0.350 g)通过 Mitsinobu 反应，用偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD) (0.41 g)和 PPh_3 (0.532 g)的 THF (10 mL)在 25℃下偶联 48 小时。反应用更多的 EtOAc 稀释，用 $KHSO_4$ 水溶液洗涤，再用水洗涤。干燥后的溶剂蒸发除去，通过柱色谱法纯化，用 10% EtOAc 和石油醚洗脱得到为稠油状的 52%的 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基] -2-甲基-丙酸乙酯。

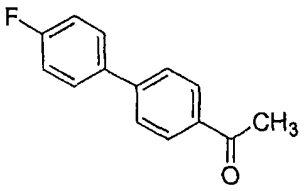
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.25 (m, 9H), 6.83 (s, 4H), 6.10 (t, J=6.35 Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.35 Hz, 2H), 4.23 (q, J=6.84 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.27 (t, J=6.84 Hz, 3H)。

实施例 2

2-[4-(3-(4′-氟-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯



步骤(i): 4-乙酰基-4′-氟联苯的制备

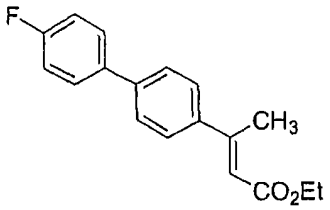


向含有 4-氟溴苯(1 克, 5.71 mmol)的 40 mL 二甲氧基乙烷和四钯(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (56 mg, 0.03 mmol)的混合物中加入 Na_2CO_3 水溶液(3.6 克的 16 mL 水溶液)，同时在室温下搅拌 15 分钟，然后加入 4-乙酰基

硼酸(1.4 g, 8.56 mmol)，回流 18 小时。反应混合物用 1N HCl 酸化，EtOAc 萃取。有机层用水洗涤后，再用盐水洗涤，Na_2SO_4干燥，蒸发后粗产物在硅胶柱上纯化，用 15% EtOAc+石油醚洗脱得到乳状固体 4-乙酰基-4′-氟联苯(0.98 克, 75%)。

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 8.20-7.40 (m, 4H), 7.13 (d, J=8.60 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.60 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。

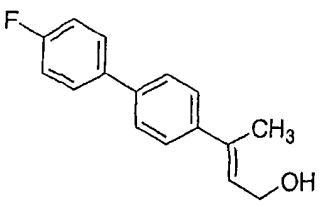
步骤(ii): 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯酸乙酯的制备



0℃下向 NaH (0.476 g, 5.91 mmol)的无水 THF (5 mL)溶液中加入三乙基膦酰基乙酸酯(1.2 mL, 5.91 mmol)，在室温下搅拌 30 分钟，然后加入步骤(i)中得到的 4-乙酰基-4′-氟联苯(0.9 克, 3.94 mmol)的 10 mL THF 溶液，混合物在室温下搅拌 16 小时，用冰水猝灭，用 1N HCl 中和，EtOAc 萃取，用水洗涤，干燥后蒸发得到粗产物，将其在硅胶柱上纯化，得到为乳状固体 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯酸乙酸酯的 E-异构体(0.44 克, 48%)。

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.70-7.50 (m, 4H), 7.26 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.59 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.23 (q, J=6.99 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.99 Hz, 3H)。

步骤(iii): 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯-1-醇的制备



将步骤(ii)中得到的 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯酸乙酸酯

(0.44 g, 1.54 mmol)用 AlH_3 (由 LAH (0.176 克)和 $AlCl_3$ (0.206 克制备得到)的无水 THF (10 mL)溶液在-5℃下还原 30 分钟。反应用饱和 Na_2SO_4溶液猝灭，过滤后用 EtOAc 洗涤，合并的滤液蒸发得到为白色低熔点固体 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯-1-醇(收率: 0.35 g, 95%)。

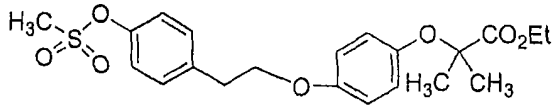
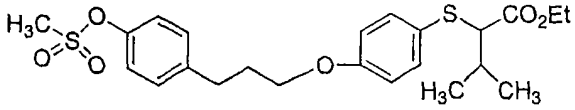
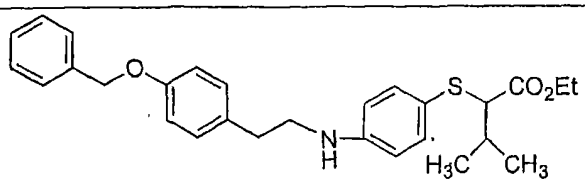
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.65 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.59 Hz, 2H), 6.06 (t, J=6.98 Hz, 1H), 4.41 (d, J=6.98 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H)。

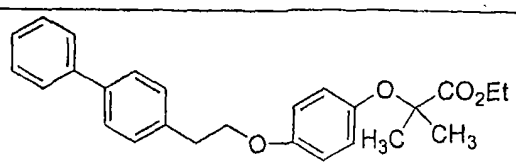
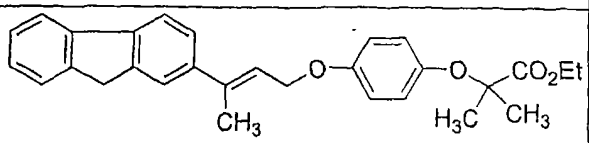
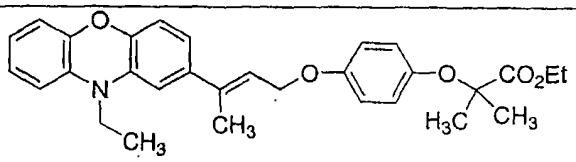
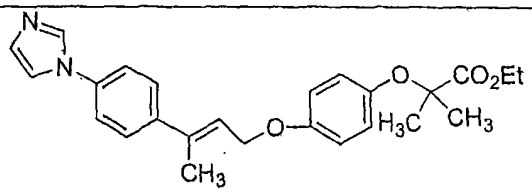
步骤(iv): 2-[4-[3-(4′-氟-联苯-4-基)-丁-2-烯氧基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯的制备

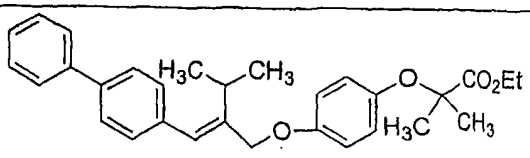
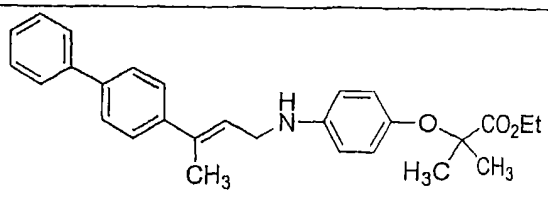
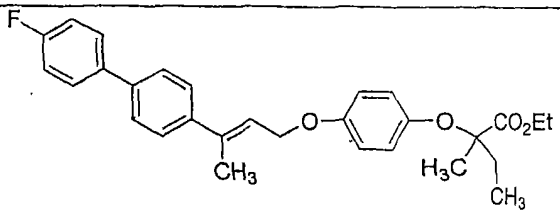
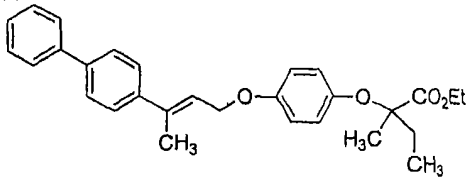
将步骤(iii)中得到的 3-(4′-氟-联苯-4-基)丁-2-烯-1-醇(0.350 克)与 4-羟基苯氧基-2-甲基-丙酸乙酯(参见: JMC, 2001, 44, 2061) (0.323 克)通过 Mitsinobu 反应，用 DIAD (0.436 克)和 PPh_3 (0.572 克)的 THF (10 mL)溶液在 25℃下偶联 48 小时。反应用更多的 EtOAc 稀释，$KHSO_4$水溶液洗涤后再用水洗涤，蒸发除去干燥后的溶剂，通过柱色谱法纯化，用 10% EtOAc 和石油醚洗脱得到 27% (0.17 克)稠油状的 2-[4-[3-(4′-氟-联苯-4-基)-丁-2-烯基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯。

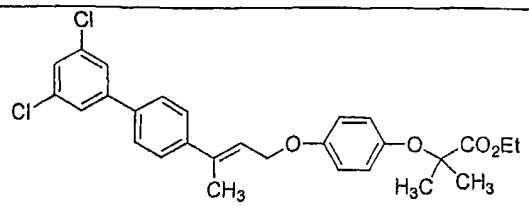
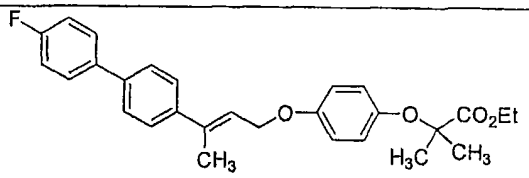
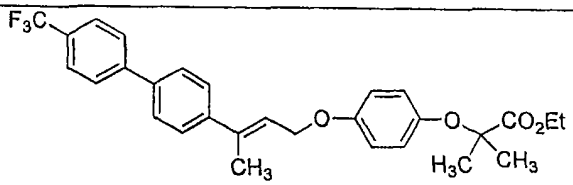
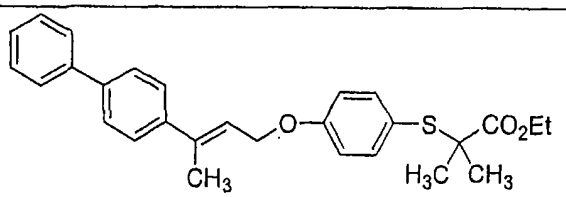
^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.50 (m, 8H), 7.14 (d, J=8.59 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.59 Hz, 2H), 6.10 (t, J=6.45 Hz, 1H), 4.71 (d, J=6.45 Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.28 (t, J=7.25 Hz, 3H)。

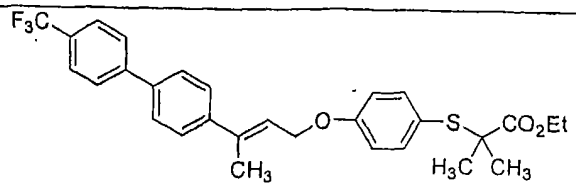
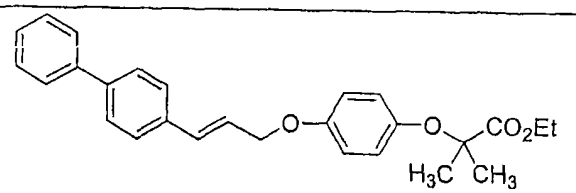
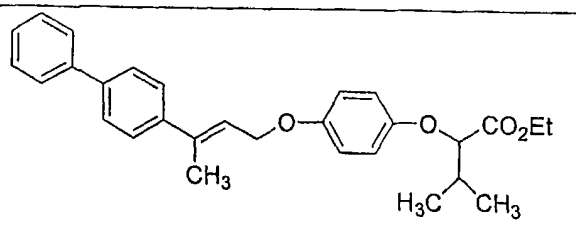
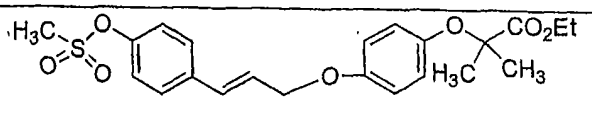
落入通式(I)范围的下述化合物也已经通过实施例 1 和 2 中描述的方法制备得到。

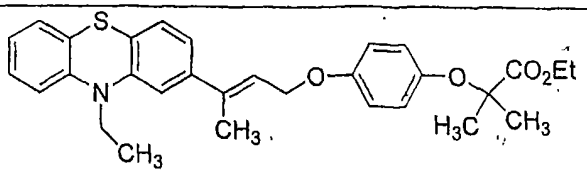
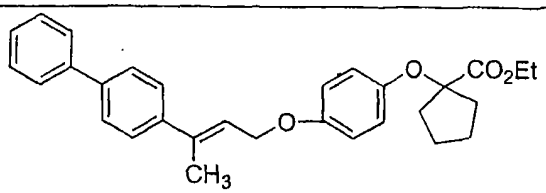
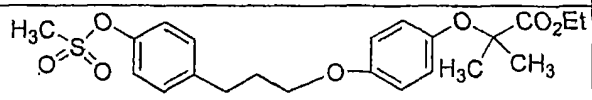
实施例号	结构	分析数据
3		^{1}H NMR (δ; $CDCl_3$, 200MHz): 7.34-7.23(m, 4H), 6.85-6.72(m, 4H), 4.22(q, J=7.03Hz, 2H), 4.10(t, J=6.70Hz, 2H), 3.12(s, 3H), 3.07(t, J=6.70Hz, 2H), 1.52(s, 6H), 1.27(t, J=7.03Hz, 3H). 性质：液体
4		^{1}H NMR (δ, CD_3OD, 200MHz): 7.40(d, J=8.59Hz, 2H), 7.30-7.15(m, 4H), 6.81(d, J=8.59Hz, 2H), 4.10(q, J=6.99 Hz, 2H), 3.94(t, J=5.91Hz, 2H), 3.25(d, J=9.13Hz, 1H), 3.13(s, 3H), 2.82(t, J=8.06Hz, 2H), 2.10-1.95(m, 3H), 1.25(t, J=6.99Hz, 3H), 1.17(d, 6.35Hz, 3H), 1.03(d, J=6.35Hz, 3H). 性质：液体
5		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.42-7.20(m, 7H), 7.11(d, J=8.30Hz, 2H), 6.92(d, J=8.30Hz, 2H), 6.65(d, J=8.30Hz, 2H), 5.05(s, 2H), 4.09(q, J=7.33Hz, 2H),3.35(t, J=6.84Hz, 2H), 3.21(d, J=9.28Hz, 1H), 2.88(t, J=6.84Hz, 2H), 2.20-2.00(m, 1H), 1.22(t, J=7.33Hz, 3H), 1.14(d, J=6.83Hz, 3H) 1.02(d,

		J=6.83Hz, 3H). 性质：液体
6		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.12 (m, 9H), 6.80-6.86 (m, 4H), 4.12-4.29(m, 4H), 3.11(t, J=6.80Hz, 2H), 1.53(s, 6H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H). 性质：液体
7		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz):7.80-7.20(m, 7H), 6.94(d, J=9.67Hz, 2H), 6.88(d, J=9.67Hz, 2H), 6.11(t, J=6.18Hz, 1H), 4.74(d, J=6.18Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.54(s, 6H). M.P: 155-158^{0}C.
8		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 6.92-6.60(m, 11H), 5.96(m, 1H), 4,67(d, J=6.10Hz, 2H), 4.15(q, J=7.10Hz, 2H), 3.71-3.68(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.45(s, 6H), 1.28-1.10(m, 6H). 性质：液体
9		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 8.40(s, 1H), 7.61(d, J=6.83Hz, 2H), 7.60-7.39(m, 4H), 6.88(d, J=9.27Hz, 2H), 6.85(d, J=9.27Hz, 2H), 6.13(t, J=4.88Hz, 1H), 4.73(d, J=4.88Hz, 2H), 4.27(q, J=7.31Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 1.58(s, 6H), 1.32(t, J=7.31Hz, 3H).

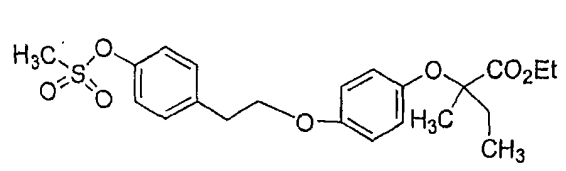
10		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.20(m, 9H), 6.83(d, J=9.14Hz, 2H), 6.78(d, J=9.14Hz, 2H), 6.64(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.23(q, J=7.25Hz, 2H), 2.80-2.60(m, 1H), 1.56(s, 6H), 1.54(d, J=6.34Hz, 3H), 1.22(t, J=7.25Hz, 3H), 1.19(d, J=6.34Hz, 3H). 性质：粘性液体
11		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.61-7.30(m, 9H), 6.80(d, J=8.50Hz, 2H), 6.55(d, J=8.50Hz, 2H), 6.00-5.97(m, 1H), 4.23(q, J=7.00Hz, 2H), 3.90(d, J=6.40Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 1.52(s, 6H), 1.28(t, J=7.00Hz, 3H). 性质：液体
12		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.44-7.20(M, 8H), 6.93(d, J=2.44Hz, 2H), 6.92(d, J=2.44 Hz, 2H), 6.04(t, J=6.45Hz, 1H), 4.69(d, J=6.45Hz, 2H), 4.25(q, J=6.98Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95(q, J=7.52Hz, 2H), 1.43(s, 3H), 0.99(t, J=7.52 Hz, 3H), 0.88(t, J=6.98Hz, 3H). 性质：液体.
13		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.63-7.30(m,9H); 6.85(d, J= 9.40Hz,2H);6.78(d, J=9.40Hz, 2H); 6.11(t, J=6.50Hz, 1H);

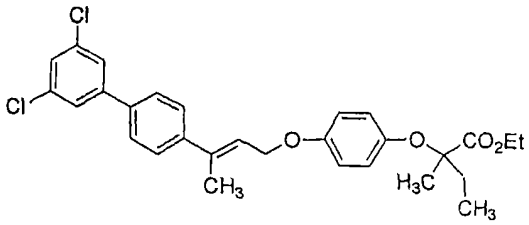
		4.71(d, J=6.50Hz,2H); 4.25(q, J=7.10Hz, 2H); 2.16(s, 3H); 1.95(q, J=7.52Hz,2H); 1.44 (s,3H); 1.29(t, J=7.10Hz, 3H); 0.99(t, J=7.52Hz, 3H). 性质: 粘性液体
14		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.25(m, 7H); 6.86(s, 4H); 6.13(t, J=5.86Hz, 1H); 4.72(d, J=5.86Hz, 2H); 4,25(q, J=7.32Hz, 2H); 2.16(s, 3H); 1.56(s,6H); 1.29(t, J=7.32Hz, 3H). 性质: 液体
15		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.00(m,8H); 6.91(d, J= 5.86Hz,2H);6.89(d, J=5.86Hz) ;6.09(t, J=6.18Hz,1H); 4.73 (d, J=6.18Hz, 2H); 2.17(s,3H) ;1.54(s, 6H).
16		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.20(m, 8H); 6.90(d, J= 6.85Hz, 2H);6.88(d, J=6.85Hz, 2H); 6.11(t, J=6.11 Hz,1H); 4.76 (d, J=6.11Hz, 2H); 4.12(q, J=7.01Hz, 2H), 2.18(s,3H) ;1.46(s, 6H), 1.23(t, J=7.01Hz, 3H). 性质: 液体
17		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.63-7.33(m,11H); 6.91(d, J=8.30Hz,2H); 6.12 (t, J= 8.40Hz,1H); 4.77(d, J=6.40

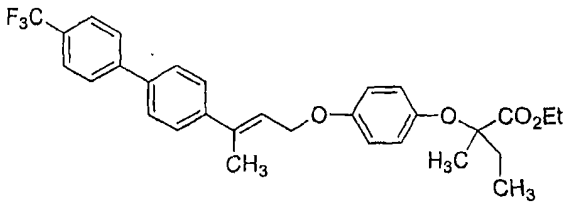
		Hz,2H); 4.12(q, J=7.20Hz, 2H); 2.19(s,3H);1.40(s,6H); 1.23(t, J=7.20Hz, 3H). 性质：液体
18		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.78-7.50(m,8H); 7.40(d, J= 8.50Hz,2H); 6.92(d, J=8.50Hz, 2H) ; 6.11(t, J=6.15 Hz,1H); 4.76(d, J=6.15Hz, 2H); 4.12(q, J=7.0Hz, 2H); 2.18(s,3H); 1.46(s,6H); 1.23(t, J=7.0Hz, 3H).
19		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.70-7.20(m, 9H); 6.84 (s, 4H); 6.75(t, J=8.08Hz, 1H); 6.50-6.40(m, 1H); 4.66 (d, J=5.91Hz,2H); 4.24(q, J=7.25Hz, 2H); 1.54(s,6H); 1.26(t, J=7.52Hz, 3H). 性质：液体
20		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.64-7.32(m,9H); 6.88 (s, 4H); 6.13(t, J=5.86Hz,1H); 4.72(d, J=5.86Hz,2H); 4.24(q, J=7.33Hz,2H); 2.40-2.20 (m, 1H), 2.18 (s, 3H); 1.27 (t, J=7.33Hz, 3H); 1.10 (d, J=4.88 Hz, 6H)
21		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.445(d, J=8.33Hz,2H); 7.23(d, J=8.33Hz,2H); 6.83(d, J=9.28 Hz,2H); 6.78(d, J=9.28Hz,2H), 6.69(d, J=16.12Hz,1H); 6.45-6.31(m, 1H); 4.65(d, J=5.37 Hz,

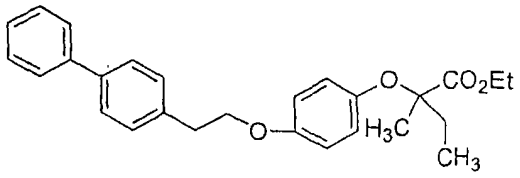
		2H); 4.22(q, J=7.25Hz, 2H), 3.14 (s,3H); 1.54(s,6H); 1.31-1.28(t, J=7.25Hz, 3H). 性质: 树胶状固体
22		^{1}H NMR (δ, DMSO-d^6, 200MHz): 7.20-6.76(m,11H); 6.01(t, J= 7.33Hz,1H); 4.67(d, J=5.60 Hz ,2H); 4.15 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.96(q, J=6.72Hz, 2H) ;2.07(s,3H); 1.45 (s,6H); 1.33-1.15(m, 3H); 0.99(t, J=7.0Hz, 3H).
23		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.63-7.31(m, 9H), 6.89(d, J=9.28Hz, 2H), 6.78(d, J=9.28Hz, 2H), 6.11(t, J=5.86Hz, 1H), 4.71(d, J=5.86Hz, 2H), 4.22(q, J=7.33Hz, 2H), 2.40-2.00(m, 7H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.21(t, J=7.33Hz, 3H). M.P. 112-114^{0}C
24		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.26(d, J=6.17Hz, 2H), 7.20(d, J=6.17Hz, 2H), 6.83(d, J=6.72Hz, 2H), 6.75(d, J=6.72Hz, 2H), 4.24(q, J=6.98Hz,2H), 3.90(t, J=5.91Hz, 2H)3.13(s, 3H), 2.81(t,J=7.25Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.53(s, 6H), 1.28(t, J=6.98Hz, 3H).

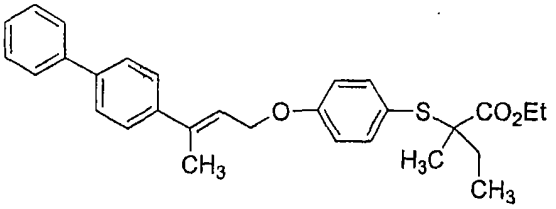
根据实施例 1 中描述的步骤，本领域普通技术人员可以制备得到如下所示的式(I)化合物的更多实施例：

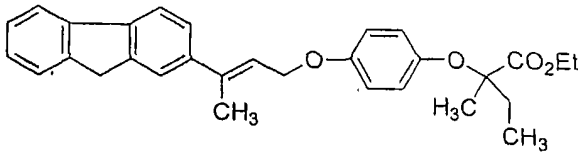


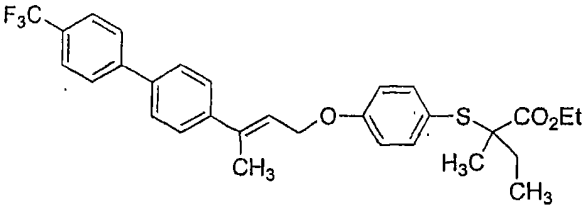


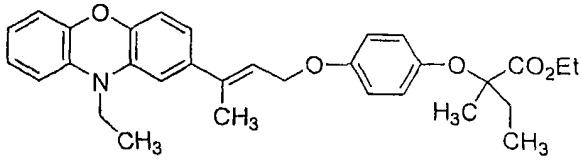


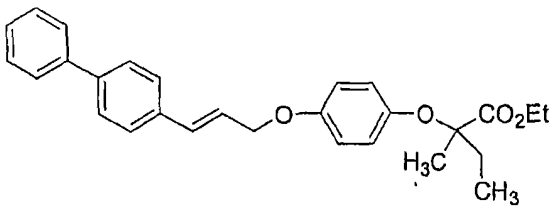


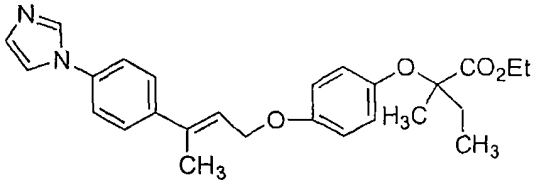


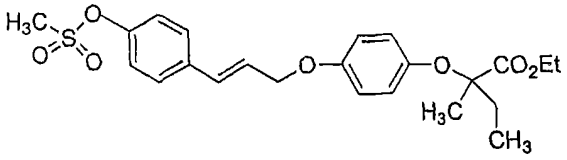


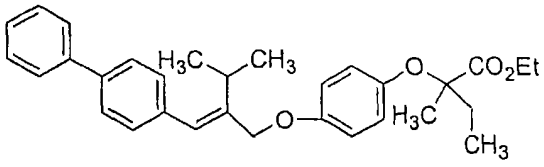


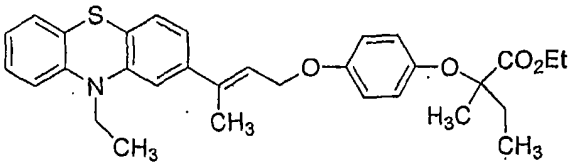


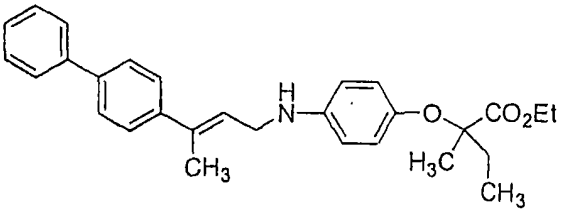


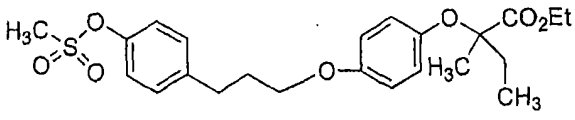






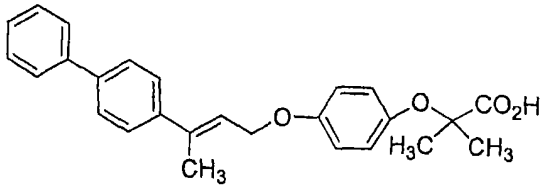






实施例 25:

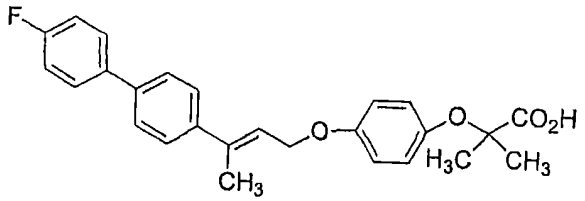
2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)苯氧基]-2-甲基丙酸



将实施例 1 中得到的 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯(0.35 克)用 LiOH (0.35 克的 2 mL 水溶液)水溶液在 25℃的甲醇和 THF 混合物(3 mL+2 mL)中水解 12 小时。反应完成后，蒸发除去溶剂，水层用乙醚洗涤一次，水层用 2 N HCl 酸化至 pH 为 2，用 EtOAc 萃取，有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压蒸发得到为白色固体的标题化合物，收率为 90 %。Mp.148-150℃。

^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.25 (m, 9H), 6.88 (s, 4H), 6.08 (t, J=6.35 Hz, 1H), 4.72 (d, J=6.35 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。

实施例 26: 2-[4-(3-(4′-氟-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸

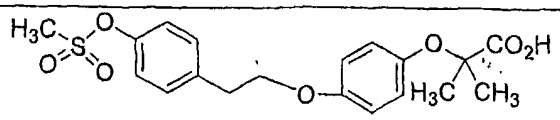
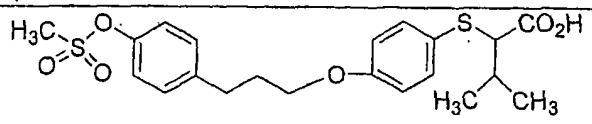
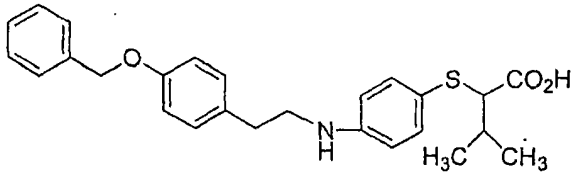


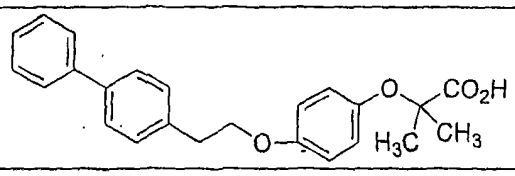
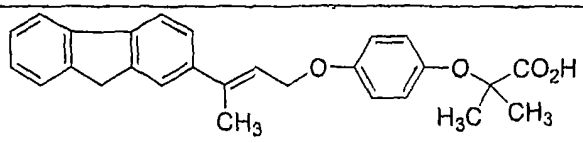
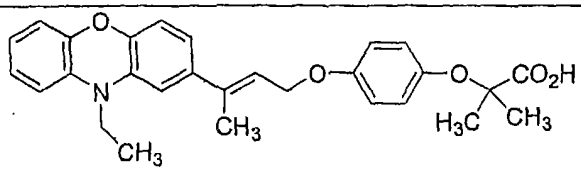
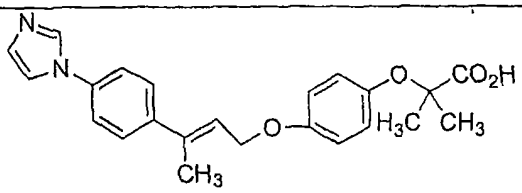
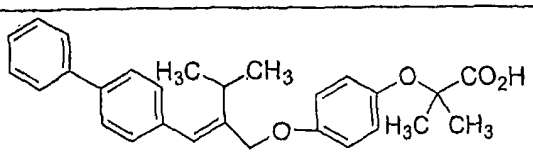
将实施例 2 中得到的 2-[4-[3-(4′-氟-联苯-4-基)-丁-2-烯氧基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯(0.17 克)用 LiOH (0.79 克的 1 mL 水溶液)水溶液在 25℃的甲醇:THF 混合物(3 mL+2 mL)中水解 12 小时。反应完成后，蒸发除去溶剂，水层用乙醚洗涤一次，水层再用 2 N HCl 酸化至 pH 为 2，用 EtOAc 萃取，有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发得到为白色固体的标题化合物(收率: 59%, 0.10 克)。Mp. 148-150℃。

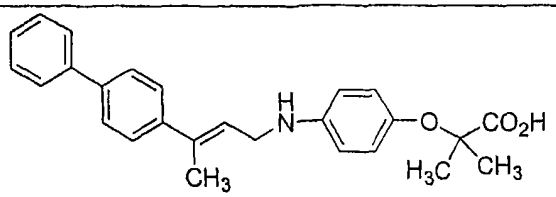
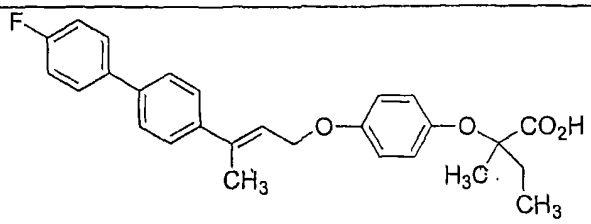
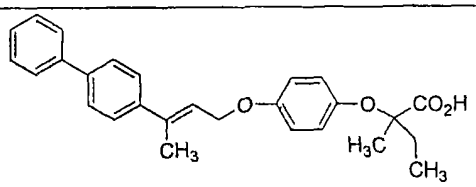
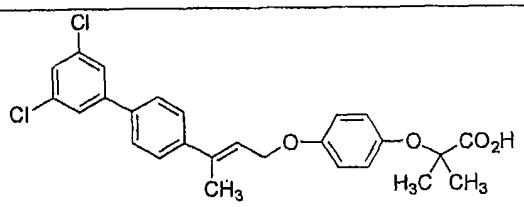
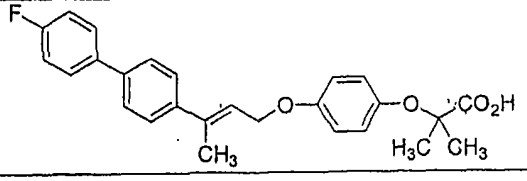
^{1}H NMR (200MHz): δ 7.60-7.00 (m, 8H), 6.91 (d, J= 5.86 Hz,

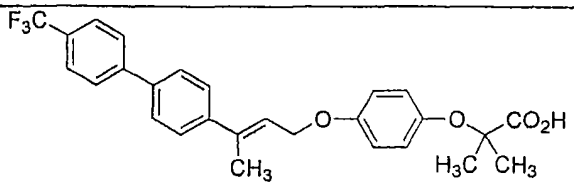
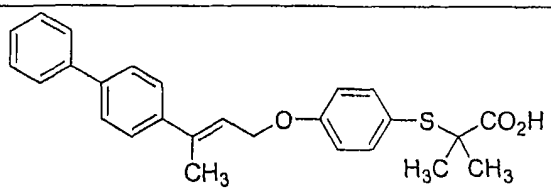
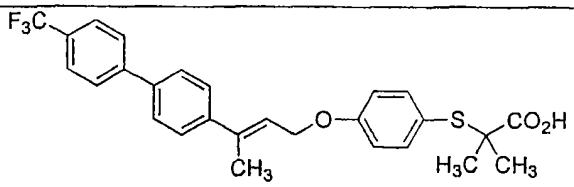
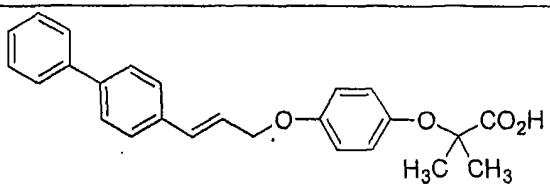
2H), 6.89 (d, J=5.86 Hz, 2H), 6.09 (t, J=6.18 Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.18 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

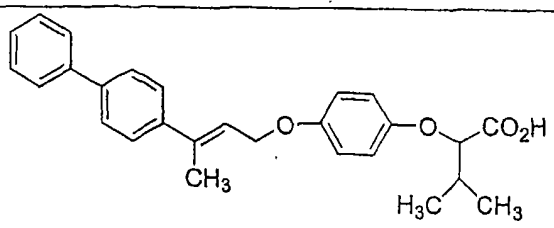
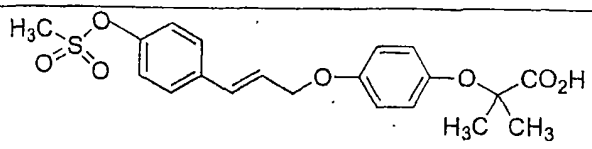
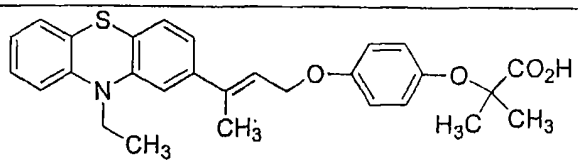
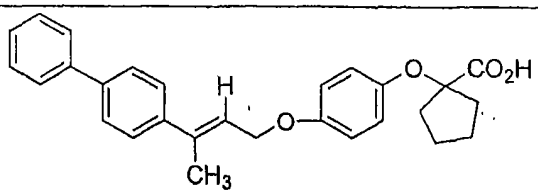
落入通式(I)范围的下述化合物也已经通过实施例25和26中描述的方法制备得到。

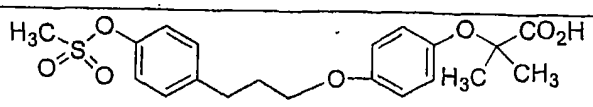
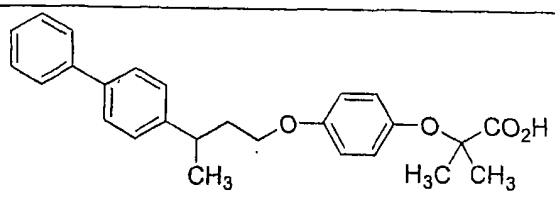
实施例号	结构	分析数据
27		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.35-7.25(m, 4H), 6.90(d, J=9.10Hz, 2H), 6.79(d, J=9.10Hz, 2H), 4.13(t, J=6.7Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 3.07(t, J=6.7Hz, 2H), 1.53(s, 6H). 性质: 液体
28		^{1}H NMR (δ, CD_3OD, 200MHz): 7.41(d, J=8.79Hz, 2H), 7.02(d, J=8.30Hz, 2H), 6.86(d, J=8.79Hz, 2H), 6.69(d, J=8.30Hz, 2H), 3.94(t, J=6.34Hz, 2H), 3.32(s, 3H), 3.22(d, J=9.28Hz, 1H), 2.70(t, J=8.31Hz, 2H), 2.10-1.95(m, 3H), 1.16(d, 6.35Hz, 3H), 1.04(d, J=6.35Hz, 3H). M.P: 115-118^{0}C
29		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.43-7.10(m, 9H), 6.90(d, J=8.60Hz, 2H), 6.52(d, J=8.60Hz, 2H), 5.04(s, 2H), 3.25(t, J=7.5Hz, 2H), 3.11(d, J=8.8Hz, 1H), 2.78(t, J=7.5Hz, 2H), 2.0-1.90(m, 1H), 1.08(d, J=6.7Hz, 3H), 1.02(d, J=6.7Hz, 3H). 性质: 液体

30		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.66-7.58 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 5H), 6.83-6.77(m, 4H), 4.15(t, J=6.6Hz, 2H), 3.02(t, J= 6.6Hz, 2H), 1.42(s, 6H). M.P:138-140^{0}C.
31		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz):7.80-7.20(m, 7H), 6.94(d, J=9.67Hz, 2H), 6.88(d, J=9.67Hz, 2H), 6.11(t, J=6.18Hz, 1H), 4.74(d, J=6.18Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.54(s, 6H). M.P: 155-158^{0}C.
32		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 6.81(m, 11H), 5.95(m, 1H), 4,62(d, J=5.8Hz, 2H), 3.69(q, J=6.30Hz, 2H), 2.02(s, 3H), 1.35(s, 6H), 1.12(t, J=6.30Hz, 3H). M.P: 114-116^{0}C
33		^{1}H NMR (δ, DMSO-d^6, 200MHz): 8.24(s, 1H), 7.73(bs, 1H), 7.60(d, J=6.83Hz, 2H), 7.57(d, J=6.83Hz, 2H), 7.09(bs, 1H), 6.88(d, J=8.77Hz, 2H), 6.08(t, J=5.85Hz, 1H), 4.70(d, 5.85 Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.43(s, 6H).
34		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.20(m, 9H), 6.65(s, 1H), 4.60(s, 2H), 2.80-2.60(m, 1H), 1.53(s, 6H), 1.24(d, J=6.34Hz, 3H), 1.19(d, J=6.34Hz, 3H). 性质：粘性液体

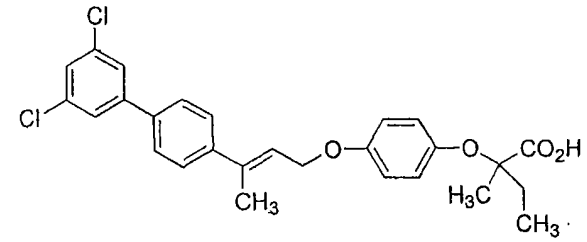
35		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.65-7.53(m, 3H), 7.49-7.35(m, 6H), 6.71(d, J=8.60Hz, 2H), 6.50(d, J=8.60Hz, 2H), 5.96(m,1H), 3.81(d, J=5.90Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.37(s, 6H) M.P:184-188^{0}C
36		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.44-7.20(M, 8H), 6.93(d, J=2.44Hz, 2H), 6.92(d, J=2.44 Hz, 2H), 6.02(t, J=6.35Hz, 1H), 4.71(d, J=6.35Hz, 2H), 2.14(s, 3H), 2.0-1.80(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.06(t, J=7.32Hz, 3H). M.p: 122-125^{0}C.
37		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.70-7.30 (m, 9H), 6.96 (d, J= 9.40 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.40 Hz, 2H), 6.12 (t, J=6.18 Hz, 1H), 4.75 (d, J=6.18 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (q, J=7.52 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (t, J=7.52 Hz, 3H). Mp: 114-117 °C
38		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.60-7.25 (m, 7H), 6.93 (d, J= 5.37Hz, 2H), 6.87 (d, J=5.37 Hz, 2H), 6.13 (t, J=5.86 Hz, 1H), 4.75 (d, J=5.86 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (s, 6H). Mp: 52-54 °C
39		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.60-7.40(m, 6H), 7.30-7.00(m, 2H), 6.91(d, J=9.20Hz, 2H),

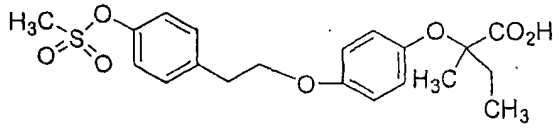
		6.89(d, J=9.20Hz, 2H), 6.09(t, J=6.18Hz, 1H), 4.73(d, J=6.18Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.54(s, 6H). M.P. 148-150^{0}C
40		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.60-7.20 (m, 8H), 6.91 (d, J= 6.86 Hz, 2H), 6.89 (d, J=6.86 Hz, 2H), 6.09 (t, J=6.48 Hz, 1H), 4.73 (d, J=6.48 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.49 (s, 6H). Mp: 150-154 °C
41		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.70-7.25 (m, 11H), 6.92 (d, J=8.59 Hz, 2H), 6.10 (t, J= 6.17 Hz, 1H), 4.76 (d, J=6.17 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H),1.49 (s, 6H) Mp: 162-165 °C
42		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.78-7.50 (m, 8H), 7.46 (d, J= 8.86 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.86 Hz, 2H), 6.11(t, J=6.45 Hz, 1H), 4.77 (d, J=6.45 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (s, 6H). Mp: 142-146 °C
43		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.80-7.25 (m, 9H), 6.92 (d, J= 8.86 Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.86 Hz, 2H), 6.64 (d, J=9.27 Hz, 1H), 6.62-6.40 (m, 1H), 4.68 (d, J=5.37 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H) Mp: 172-174 °C

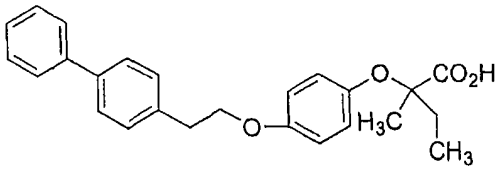
44		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.80-7.30 (m, 9H), 6.92 (d, J= 9.13 Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.13 Hz, 2H), 6.09 (t, J=6.18 Hz, 1H), 4.72 (d, J=6.18 Hz, 2H), 4.34 (d, J=5.11 Hz, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.02 (d, J=5.72 Hz, 3H), 0.99 (d, J=5.72 Hz, 3H). Mp: 136-140 °C
45		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.45 (d, J=8.79 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.79 Hz, 2H), 6.92 (d, J=9.28 Hz, 2H), 6.84 (d, J=9.28 Hz, 2H), 6.71 (d, J=16.11 Hz, 1H), 6.50-6.30 (m, 1H), 4.65 (d, J=5.37 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.54 (s, 6H) Mp: 112-114 °C
46		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.20-6.78 (m, 11H), 6.01 (t, J= 7.33 Hz, 1H), 4.67 (d, J=7.33 Hz , 2H), 3.95 (q, J=6.82 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.29 (t, J=6.82 Hz, 3H).
47		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.70-7.30 (m, 9H), 6.87 (d, J=9.28 Hz, 2H), 6.79 (d, J+9.28 Hz, 2H), 6.10 (t, J=5.86 Hz, 1H), 4.71 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.35-2.18 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 4H) Mp: 142-144 °C

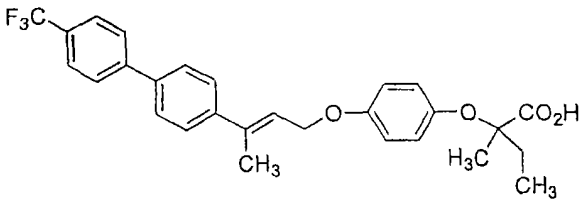
48		^{1}H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.34 (d, J=8.30Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.30Hz, 2H), 6.82 (s, 4H), 3.91 (t, J=6.35Hz, 2H), 2.75 (t, J=7.33Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 6H). M.P: 64 - 66^{0}C
49		^{1}H NMR (200MHz): δ 7.65-7.20(m, 9H), 6.85 (d, J=8.79 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.79 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.20-3.0 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 3.33 (d, J=6.86 Hz, 3H). Mp: 120-122 °C

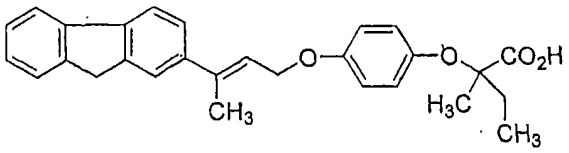
根据实施例 25 和 26 中描述的步骤，本领域普通技术人员可以制备得到如下所示的式(I)化合物的更多实施例：

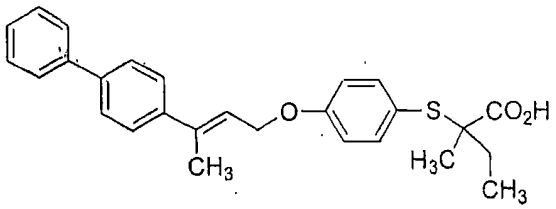


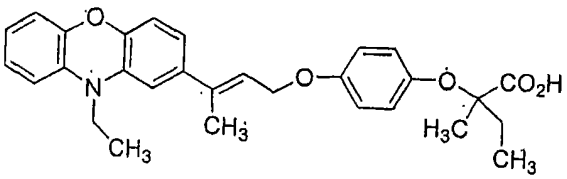


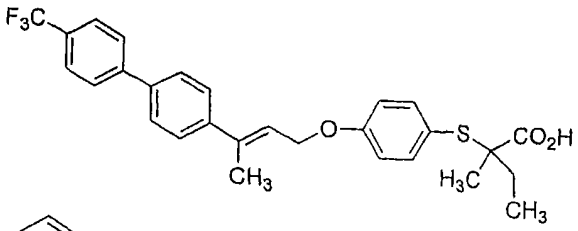


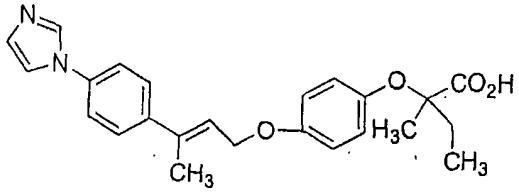


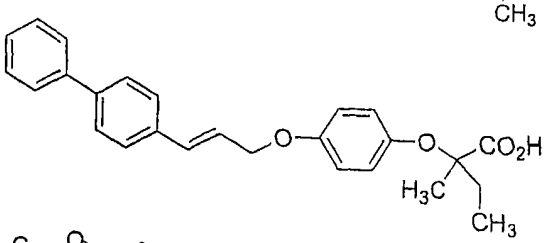


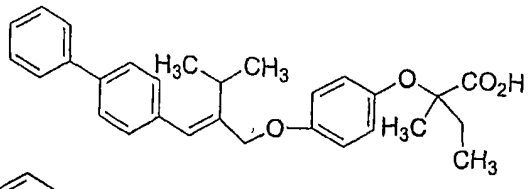


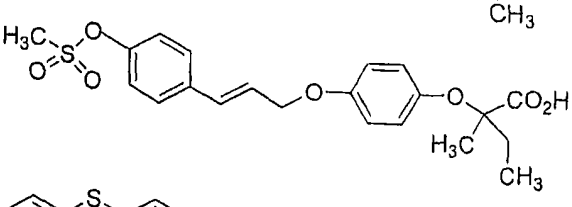


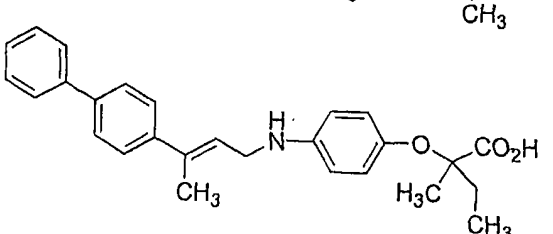


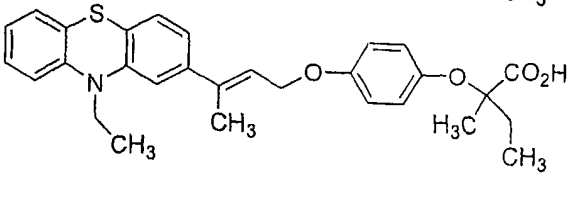


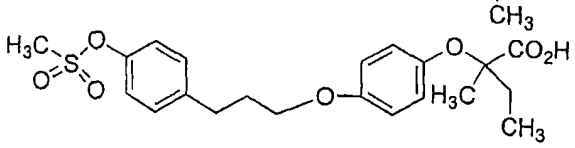








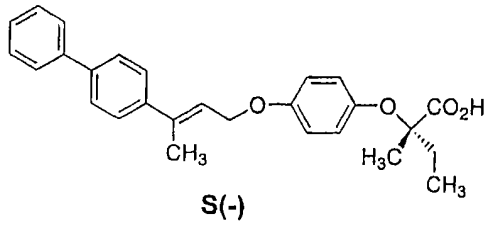




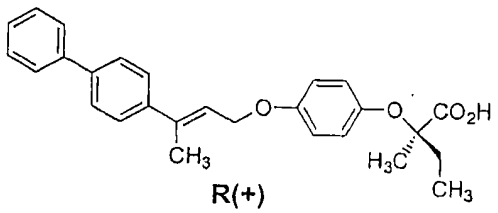
实施例 50:

S(-)-2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)苯氧基]2-甲基丁酸 &

R(+)-2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)苯氧基]2-甲基丁酸

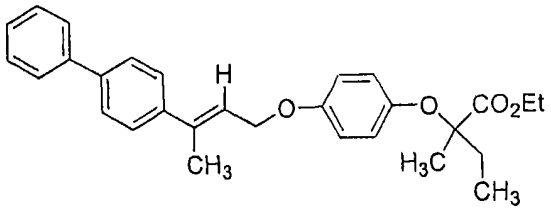


S(-)



R(+)

步骤(i): 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基丁酸乙酯的制备

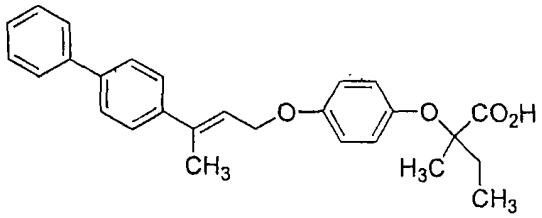


将实施例 1 步骤(ii)中得到的 3-联苯-4-基-丁-2-烯-1-醇(0.455 克)与 4-羟基苯氧基-2-甲基丁酸乙酯(参见: J. Med. Chem. 2001, 44, 2061) (0.350 克)通过 Mitsinobu 反应,用偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD) (0.41 克)和 PPh_3 (0.532 克)的 THF (10 mL)溶液在 25℃偶联 48 小时。反应用更多的 EtOAc 稀释, 用 $KHSO_4$ 水溶液洗涤, 再用水洗涤。蒸发除去干燥后的无水溶剂, 通过柱色谱法纯化, 用 10% EtOAc 和石油醚洗脱得到为稠油状的 52%的 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯。

^1H NMR (δ, $CDCl_3$, 200MHz): 7.63-7.30 (m, 9H); 6.85 (d, J=9.40Hz, 2H); 6.78 (d, J=9.40Hz, 2H); 6.11 (t, J=6.50Hz, 1H) ; 4.71 (d, J=6.50Hz, 2H); 4.25 (q, J=7.10Hz, 2H), 2.16 (s, 3H); 1.95 (q, J=7.52Hz, 2H); 1.44 (s, 3H); 1.29 (t, J=7.10Hz, 3H); 0.99 (t, J=7.52Hz, 3H)。

步骤(ii): 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基

丁酸的制备



将前面步骤(i)中得到的 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基丁酸乙酯(0.17 克)用 LiOH (0.79 克的 1 mL 水溶液)水溶液在 25℃的甲醇:THF 混合物(3 mL + 2 mL)中水解 12 小时。反应完成后，蒸发除去溶剂，水层用乙醚洗涤，水层再用 2 N HCl 酸化至 pH 为 2，用 EtOAc 萃取，有机层用 Na_2SO_4 减压干燥，得到为白色固体的标题化合物(收率: 63%, 0.10 克)。

Mp: 114-117℃

^{1}H NMR (200MHz): δ 7.70-7.30 (m, 9H), 6.96 (d, J= 9.40 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.40 Hz, 2H), 6.12 (t, J=6.18 Hz, 1H), 4.75 (d, J=6.18 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (q, J=7.52 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (t, J=7.52 Hz, 3H)。

步骤(iii) 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基丁酸的拆分

向前面步骤(ii)中得到的 2-[4-(3-联苯-4-基-丁-2-烯氧基)-苯氧基]-2-甲基-丁酸(±) (外消旋混合物) (11.2 克, 26.92 mmol)的甲醇(100 mL; 如果需要的话轻微温热以使化合物溶解，然后冷却)溶液中加入 R(-)苯基甘氨醇(glycenol)，混合物在室温下搅拌 12 小时，在低压下蒸发除去甲醇，真空干燥得到 14.7 克为乳状固体盐。R (-)苯基甘氨醇盐的 M.P: 144-148℃; M.P: 150-155℃。类似地，在另一试验中，向外消旋酸(11.2 克, 26.92 mmol)中加入 S (+)苯基甘氨醇(3.69 克, 26.92 mmol)，重复上述反应得到 S (+)苯基甘氨醇盐; M.P: 178-180℃。

将上述'R'或'S'苯基甘氨醇盐(14.7 g)用 3:1 的叔丁基甲基醚

(TBME):乙酸乙酯(200 mL)洗涤，所得盐真空干燥后，由乙酸乙酯重结晶 10 次，分别由 S (+)苯基甘氨醇和 R (-)苯基甘氨醇盐得到纯 S (-)或 R (+)非对映异构盐。将其用 2 N HCl (50 mL)在室温下处理(搅拌)1 小时，然后通过布氏漏斗过滤除去该盐中的游离酸，沉淀用 DM-水洗涤，在 50℃下真空干燥 12 小时，得到白色的纯 S (-)和 R (+)对映异构体(分别 1.2 g)。R (+)对映异构体: M.P: 128-130; $[\alpha]^{25}$ (EtOAc, C=0.5%) = +10.8 度; 手性纯度=95.3 (通过 HPLC 测量); S (-)对映异构体: M.P. 118-120℃; $[\alpha]^{25}$ (MeOH, C=0.5%) = -6.0 度。

R(+): ^{1}H NMR (CD_3OD, 200MHz): 7.70-7.29 (m, 14H); 6.91 (d, J=8.79Hz, 2H); 6.83 (d, J=8.79Hz, 2H); 6.08 (t, J=6.35Hz, 1H); 4.71 (d, J=6.35Hz, 2H); 4.29 (dd, 4.40Hz, 8.31Hz, 1H); 3.85 (dd, J=4.40Hz, 11.23Hz, 1H); 3.76 (dd, J=8.31Hz, 11.72Hz, 1H); 2.14 (s, 3H); 1.92-1.85 (m, 2H); 1.36 (s, 3H); 0.98 (t, J=7.32Hz, 3H)。IR (Cm^{-1}): 3443, 1567, 1505。质量(电子喷雾): 554.8 (M^+ + 1)。

S(-): ^{1}H NMR (CD_3OD, 200MHz): 7.70-7.29 (m, 14H); 6.91 (d, J=8.79Hz, 2H); 6.83 (d, J=8.79Hz, 2H); 6.08 (t, J=6. 35Hz, 1H); 4.71 (d, J=6.35Hz, 2H); 4.29 (dd, 4.40Hz, 8.31Hz, 1H); 3.85 (dd, J=4.40Hz, 11.23Hz, 1H); 3.76 (dd, J=8.31Hz, 11.72Hz, 1H); 2.14 (s, 3H); 1.92-1.85 (m, 2H); 1.36 (s, 3H); 0.98 (t, J=7.32Hz, 3H)。IR (Cm^{-1}): 3443, 1567, 1505。质量(电子喷雾): 554.8 (M^+ + 1)。

实施例 50 的 R (+)-异构体的固态结构

通过单晶研究测量了实施例 50 的 R (+)-异构体的绝对立体化学。适合 X-射线衍射的单晶由含有甲醇和乙酸乙酯的混合物生成。该化合物在单斜晶系空间群 P21 (#4)中结晶，细胞尺寸 a = 12.14 (8), b = 6.35 (2), c = 19.71 (6)Å, β=91.01 (2)°, 且 V = 1519.4(11) Å3, 并且 Z=2。计算密度为 1.21 g/cm^3。

在使用基于 CCD 区域检测器的 Mo Kα辐射(λ = 0.7107)的 Rigaku AFC-7S 单晶衍射计上收集得到密度数据。通过直接方法(SIR92)

获得结构，然后使用晶体结构软件的最小二乘法步骤优化。这里的 R 因子为：R (RW) = 0.036 (0.041)。在 19982 经处理的反射中有 3904 独特反射。所有的键参数均是正常的。相对(R)-2-苯基甘氨醇的构型而言，测得实施例 50 的 R (+)-异构体的绝对立体化学为'R'。

ORTEP 图表如图 1 所示。原子间距和原子间角的数值分别如表 1 和 2 所示。

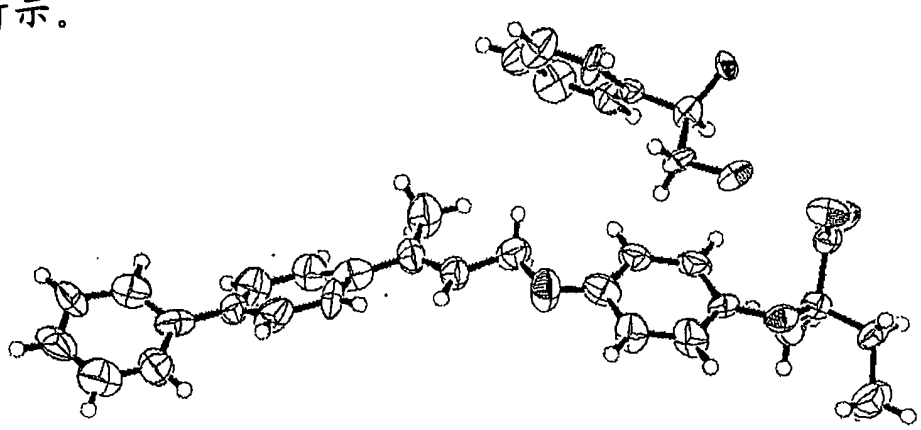


图 1

表 1. 原子间距 (Å)

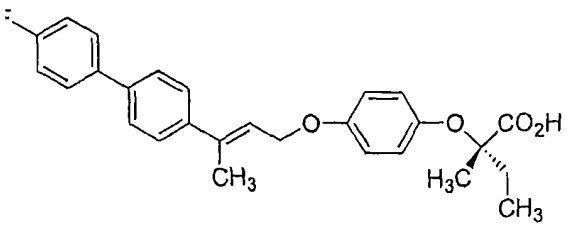
原子-原子	距离(Å)	原子-原子	距离 (Å)
O(1)-C(16)	1.43(1)	O(1)C(17)	1.33(2)
O(2)-C(20)	1.36(1)	O(2)-C(23)	1.43(1)
O(3)-C(24)	1.25(1)	O(4)-C(24)	1.26(1)
O(5)-C(28)	1.41(1)	N(1)-C(29)	1.50(1)
C(1)-C(2)	1.41(2)	C(1)-C(6)	1.37(2)
C(2)-C(3)	1.37(2)	C(3)-C(4)	1.38(2)
C(4)-C(5)	1.34(2)	C(5)-C(6)	1.39(1)
C(6)-C(7)	1.47(2)	C(7)-C(8)	1.37(1)
C(7)-C(12)	1.36(1)	C(8)-C(9)	1.39(2)
C(9)-C(10)	1.37(2)	C(10)-C(11)	1.40(1)
C(10)-C(13)	1.45(2)	C(11)-C(12)	1.43(2)
C(13)-C(14)	1.50(1)	C(13)-C(15)	1.35(2)
C(15)-C(16)	1.48(1)	C(17)-C(18)	1.40(1)
C(17)-C(22)	1.46(1)	C(18)-C(19)	1.37(1)
C(19)-C(20)	1.40(1)	C(20)-C(21)	1.34(1)
C(21)-C(22)	1.37(2)	C(23)-C(24)	1.54(1)
C(23)-C(25)	1.51(1)	C(23)-C(26)	1.49(1)

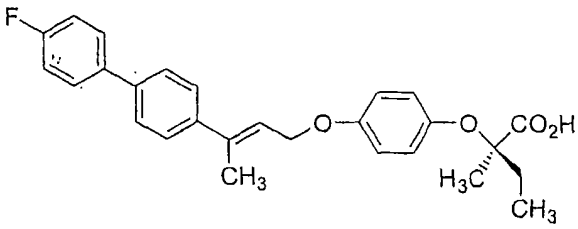
C(26)-C(27)	1.50(2)	C(28)-C(29)	1.55(1)
C(29)-C(30)	1.49(1)	C(30)-C(31)	1.43(2)
C(30)-C(35)	1.38(1)	C(31)-C(32)	1.38(2)
C(32)-C(33)	1.35(2)	C(33)-C(34)	1.34(2)
C(34)-C(35)	1.38(2)		

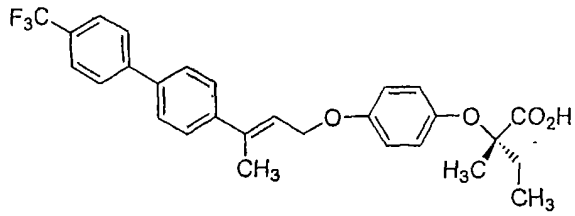
表 2. 原子间角 (°))

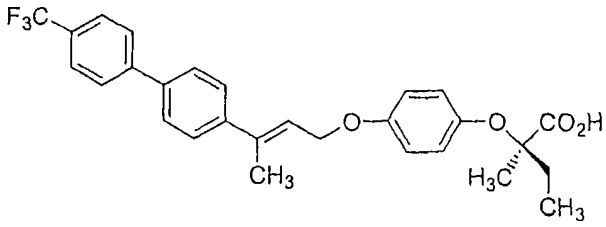
原子-原子-原子	角度 (°))	原子-原子-原子	角度 (°)
C(16)-O(1)-C(17)	116.0(7)	C(20)-O(2)-C(23)	123.7(6)
C(2)-C(1)-C(6)	124(1)	C(3)-C(2)-C(1)	118(1)
C(4)-C(3)-C(2)	118(1)	C(5)-C(4)-C(3)	118(1)
C(6)-C(5)-C(4)	127(1)	C(7)-C(6)-C(1)	121.2(9)
C(7)-C(6)-C(5)	126(1)	C(1)-C(6)-C(5)	111(1)
C(8)-C(7)-C(12)	116(1)	C(8)-C(7)-C(6)	122.8(9)
C(12)-C(7)-C(6)	120.3(8)	C(9)-C(8)-C(7)	122(1)
C(10)-C(9)-C(8)	123(1)	C(11)-C(10)-C(13)	122(1)
C(11)-C(10)-C(9)	113(1)	C(13)-C(10)-C(9)	124.7(9)
C(12)-C(11)-C(10)	123(1)	C(7)-C(12)-C(11)	120.4(9)
C(14)-C(13)-C(15)	119(1)	C(14)-C(13)-C(10)	117.3(9)
C(15)-C(13)-C(10)	123.3(9)	C(16)-C(15)-C(13)	125.5(9)
O(1)-C(16)-C(15)	105.6(7)	C(18)-C(17)-C(22)	116(1)
C(18)-C(17)-O(1)	129.4(9)	C(22)-C(17)-O(1)	114.0(8)
C(19)-C(18)-C(17)	122.0(9)	C(20)-C(19)-C(18)	121.5(9)
C(21)-C(20)-O(2)	119.0(8)	C(21)-C(20)-C(19)	116.5(9)
O(2)-C(20)-C(19)	124.5(7)	C(22)-C(21)-C(20)	126.6(9)
C(17)-C(22)-C(21)	116.7(9)	C(24)-C(23)-C(25)	111.5(7)
C(24)-C(23)-C(26)	106.5(7)	C(24)-C(23)-O(2)	110.5(7)
C(25)-C(23)-C(26)	111.9(8)	C(25)-C(23)-O(2)	111.5(7)
C(26)-C(23)-O(2)	104.6(6)	O(3)-C(24)-O(4)	125.0(9)
O(3)-C(24)-C(23)	115.7(8)	O(4)-C(24)-C(23)	119.2(8)
C(27)-C(26)-C(23)	114.4(9)	C(29)-C(28)-O(5)	112.3(8)
C(30)-C(29)-N(1)	113.0(7)	C(30)-C(29)-C(28)	111.9(8)
N(1)-C(29)-C(28)	110.5(7)	C(31)-C(30)-C(35)	115.2(9)
C(31)-C(30)-C(29)	119.2(8)	C(35)-C(30)-C(29)	125.4(9)
C(32)-C(31)-C(30)	119.8(9)	C(33)-C(32)-C(31)	120(1)
C(34)-C(33)-C(32)	122(1)	C(35)-C(34)-C(33)	117(1)
C(30)-C(35)-C(34)	124(1)		

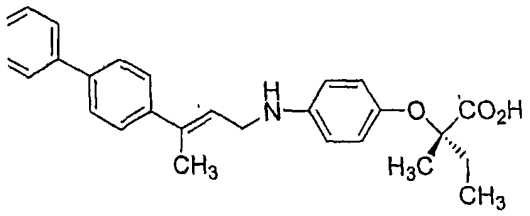
下面是落入式(I)范围内的部分代表性实施例，它们可以由本领域技术人员根据实施例 50 中描述的步骤制备得到：

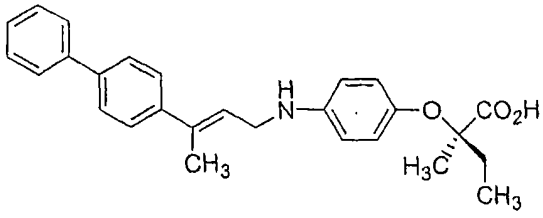


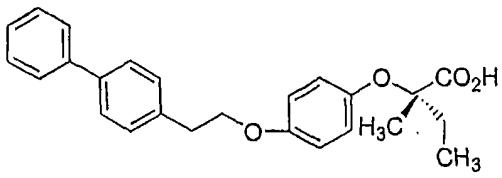


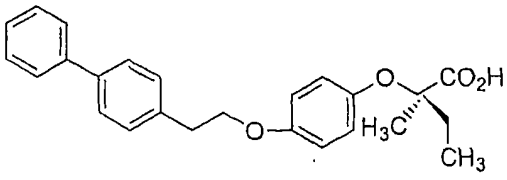


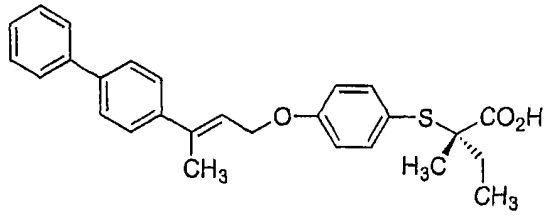


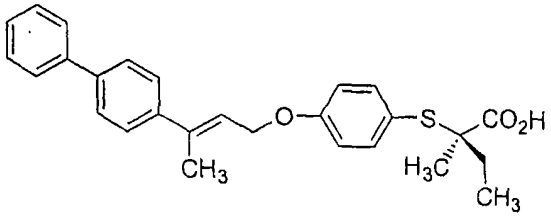


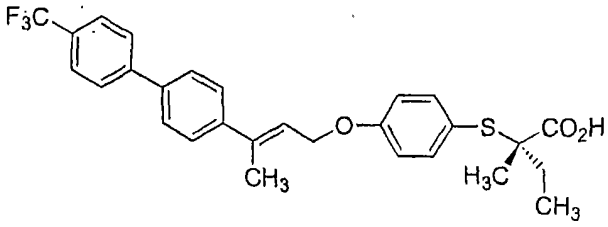


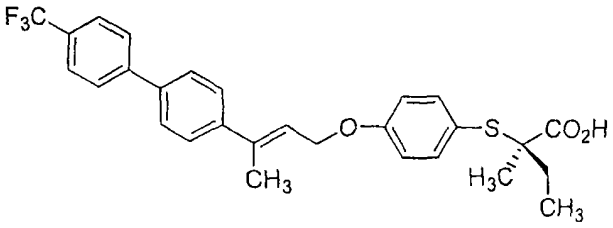


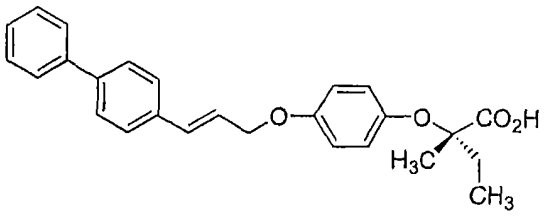


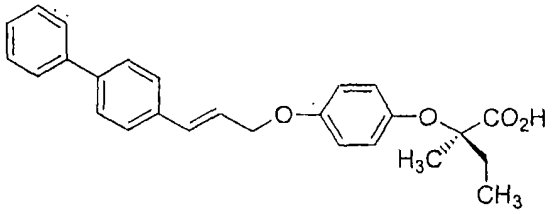


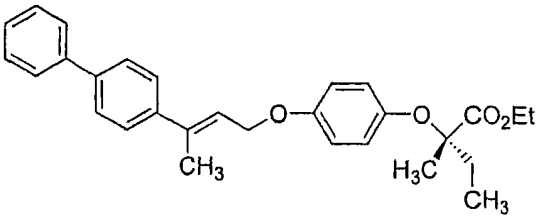


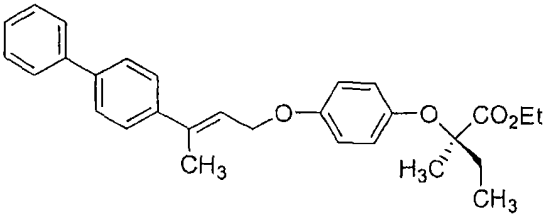


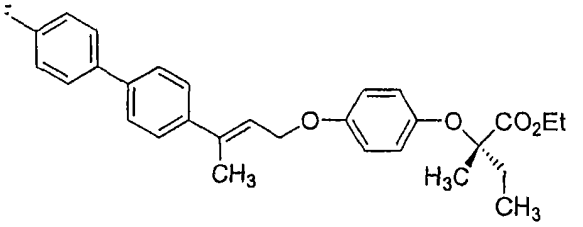


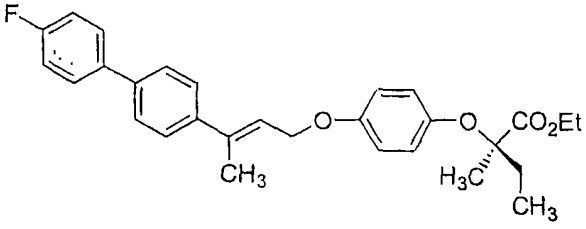


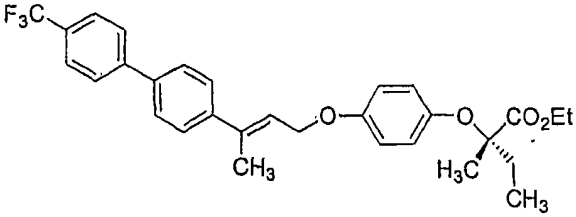


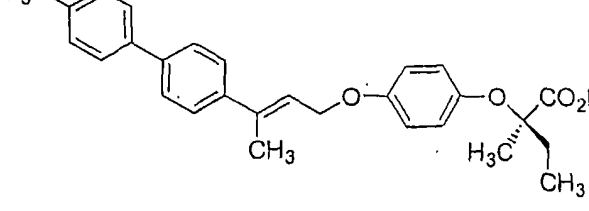


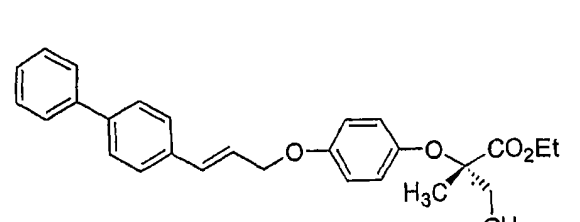


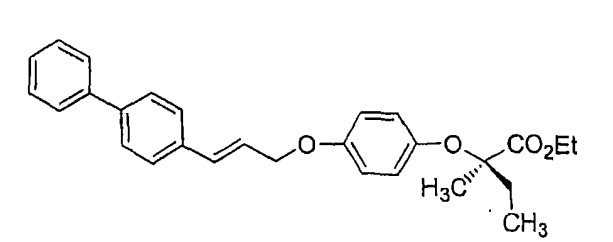














本发明化合物通过激动机理可以降低甘油三酸脂、总胆固醇、LDL、VLDL、随机血糖水平和提高 HDL。这可以通过体外和体内动物试验加以证实。

(A) 体外:

(a) hPPARα活性的测定:

在真核生物表达载体中使 hPPARα的配体结合域与酵母转录因子 Gal 4 的 DNA 结合域融合。使用 superfect (Qiagen, Germany)作为转染试剂，将 HEK-293 细胞用这种质粒和一种报道质粒转染，该报道质粒隐匿了受 GAL4 特异性启动子驱动的荧光素酶基因。可以在转染 42 小时后加入不同浓度的化合物，温育过夜。在 Top Count 中利用 Packard Luclite 试剂盒(Packard, USA)测量荧光素酶活性，作为化合物的 PPARα结合/活化能力的函数(Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February 1997. Qiagen, Germany)。

(b) hPPARγ活性的测定:

在真核生物表达载体中使 hPPARγ的配体结合域与酵母转录因子 Gal 4 的 DNA 结合域融合。使用脂质转染胺（lipofectamine）(Gibco BRL, USA)作为转染试剂，将 HEK-293 细胞用这种质粒和一种报道质粒转染，该报道质粒隐匿了受 GAL4 特异性启动子驱动的荧光素酶基因。可以在转染 48 小时后加入 1 μM 浓度的化合物，温育过夜。在 Packard Top Count 中利用 Packard Luclite 试剂盒(Packard, USA)测量荧光素酶活性，作为药物的 PPARγ1 结合/活化能力的函数(Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag 和 Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118: 137-141; Guide to Kukaryotic Transfection with Cationic Lipid Reagent. Life Technologies, GIBCO BRL, USA)。

实施例号	浓度(μM)	PPARα	浓度(μM)	PPARγ
实施例 37	50	12.2	1	2.8
实施例 40	50	12.6	1	1.3

(c) HMG CoA 还原酶抑制活性的测定

从用 2%考来烯胺喂养的中暗周期(mid-dark cycle)大鼠制备得到与肝微粒体结合的还原酶。在 100 mM KH_2PO_4、4 mM DTT、0.2 mM NADPH、0.3 mM HMG CoA 和 125 μg 肝微粒体酶中进行分光光度测定。总反应体积保持为 1 ml。加入 HMG CoA 引发反应。将反应混合物在 37℃下温育 30 分钟，记录在 340 nm 下的吸光度减少。使用没有底物的反应混合物作为空白(Goldstein, J. L 和 Brown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res. 1984, 25: 1450-1461)。测试化合物可以抑制 HMG CoA 还原酶。

(B) 体内

(a) 在遗传模型中的功效

利用实验室动物群落的突变和对饮食方案的不同敏感性开发了可能与肥胖和胰岛素抗性有关的非胰岛素依赖型糖尿病和高血脂动物模型。已有多个实验室开发出各种遗传模型，例如 db/db 与 ob/ob (Diabetes, (1982) 31(1): 1-6)小鼠和 zucker fa/fa 大鼠，用于理解疾病的病理生理学以及测试新的抗糖尿病化合物的功效(Diabetes, (1983) 32: 830-838; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46: 1-57)。由 Jackson Laboratory, US 开发的纯合型动物 C57 BL/KsJ-db/db 小鼠是肥胖、高血糖、高胰岛素血和胰岛素抗性的(J. Clin. Invest., (1990) 85: 962-967)，而杂合型是瘦且血糖正常的。在 db/db 模型中，小鼠随着年龄逐渐发展为胰岛素分泌减少，这是当

血糖水平控制不足时普遍见于人 II 型糖尿病晚期的特征。胰腺的状态及其过程因模型而异。由于这种模型类似于 II 型糖尿病，将可用于测试本发明化合物对血糖和甘油三酸酯的降低活性。

在实验室中使用 8-14 周龄的雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠，体重 35-60 克，喂养在 Dr. Reddy's Research Foundation (DRF)动物笼中。为小鼠提供可随意摄取的标准饲料(National Institute of Nutrition(NIN), Hyderabad, India)和酸化水。血糖超过 350 mg/dl 的动物用于测试。每组动物的数目为 4。

将测试化合物悬浮于 0.25%羧甲基纤维素中，通过口服管饲法每日对试验组给药，剂量为 0.1 mg 至 30 mg/kg，历时 6 天。对照组服用载体(剂量 10 ml/kg)。在第 6 天，在测试化合物/载体给药后 1 小时采集血样用于评估生物学活性。

为了测量随机血糖和甘油三酸酯水平，可以利用肝素化毛细管通过眶静脉窦将血液(100 μL)采集在含有 EDTA 的试管中，离心得到血浆。分别借助葡萄糖氧化酶和甘油-3-PO_4氧化酶/过氧化物酶法，通过光谱法测量血浆葡萄糖和甘油三酸酯水平(Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India)。

按照公式计算测试化合物的血糖和甘油三酸酯的降低活性。

化合物	剂量(mg/kg)	甘油三酸酯的降低(%)
实施例 37	1	52

(b) 在高胆固醇血症大鼠模型中的血浆甘油三酸酯和胆固醇降低活性

在 DRF 动物笼中喂养雄性 Sprague Dawley 大鼠(NIN 库存)。将动物保持在 12 小时明暗周期和 25±1℃下。体重 180-200 克的大鼠用于实验。用含有 2%胆固醇和 1%胆酸钠的标准实验室饲料[National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India]喂养 6 天，导致动物出现高胆固醇血症。在整个实验期间，按照相同的饮食供养动物(Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C 和 Infante, R. Effects of

ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo-and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988. 74: 215-225)。

将测试化合物按 0.1-30 mg/kg/天的剂量口服给药 3 天。将对照组单独用载体(0.25%羧甲基纤维素; 剂量 10 ml/kg)处理。

在化合物治疗的第 0 天和第 3 天，在药物给药后 1 小时的饱食状态下采集血样。通过肝素化毛细管从眶静脉窦将血液采集在含有 EDTA 的试管中。离心后分离血浆，用于评估总胆固醇、HDL 和甘油三酸酯。利用商购试剂盒(Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India)测量血浆甘油三酸酯、总胆固醇和 HDL。从总胆固醇、HDL 和甘油三酸酯所得数据计算 LDL 和 VLDL 胆固醇。按照公式计算得到所检查的各种参数的降低。

化合物	剂 量 (mg/kg)	总胆固醇降低(%)	甘油三酸酯降低(%)	高密度脂蛋白增加(%)	低密度脂蛋白降低(%)
实施例 37	1	60	55	70	64

(c) 瑞士白化病小鼠中的血浆甘油三酸酯和总胆固醇降低活性

从 NIN 获得雄性瑞士白化病小鼠(SAM)，喂养在 DRF 动物笼中。将所有这些动物保持在 12 小时明暗周期和 25±1℃下。对动物提供随意摄取的标准实验室饲料(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. Effects of fenofibrate, gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988. 70: 107-114)。

将测试化合物按照 0.3-30 mg/kg/天的剂量对瑞士白化病小鼠口服给药 6 天。对照小鼠用载体(0.25%羧甲基纤维素; 剂量 10 ml/kg)治疗。测试化合物按照 0.3-30 mg/kg/天的剂量对豚鼠口服给药 6 天。对照动物用载体(0.25%羧甲基纤维素; 剂量 5 ml/kg)处理。

在治疗的第 0 天和第 6 天，在药物给药后 1 小时的饱食状态下采集血样。通过肝素化毛细管从眶静脉窦将血液采集在含有 EDTA 的试管中。离心后分离血浆，用于评估甘油三酸酯(Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H. O., Ed., 1963.211-214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969.6: 24-27)。利用商购试剂盒(Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India)测量血浆甘油三酸酯。

化合物	剂量(mg/kg)	甘油三酸酯降低(%)
实施例 37	3	71

(d) 胆固醇喂养仓鼠的体重降低效果

雄性叙利亚仓鼠产自 NIN, Hyderabad, India。在 DRF 动物室中，将动物寄养在 12 小时明暗周期和 25±1℃下，同时让其可随意获得食物和水。从处理当天开始，动物保持给予含有 1%胆固醇的标准实验室饲料(NIN)。

将测试化合物按照 1-30 mg/kg/天的剂量口服给药 15 天。对照组动物用载体(Mill Q 水，剂量 10 ml/kg/天)处理。每隔三天测量一次体重。

化合物	剂量(mg/kg)	总胆固醇降低(%)	甘油三酸酯降低(%)	体重降低(%)
实施例 25	3	55	45	22

计算公式:

1. 按照下式计算血糖/甘油三酸酯/总胆固醇的降低百分比:

$$\text{降低百分比}(\%) - [1 - \frac{TT/OT}{TC/OC}] \times 100$$

OC = 第零天对照组值

OT = 第零天处理组值

TC = 测试当天对照组值

TT = 测试当天处理组值

2. 按照下式计算 LDL 和 VLDL 胆固醇水平:

$$\text{LDL 胆固醇(mg/dl)} = [\text{总胆固醇-HDL 胆固醇-} \frac{\text{甘油三酸酯}}{5}]\text{mg/dl}$$

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