[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/42 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580017194.5

[43] 公开日 2007 年 11 月 21 日

[11] 公开号 CN 101076334A

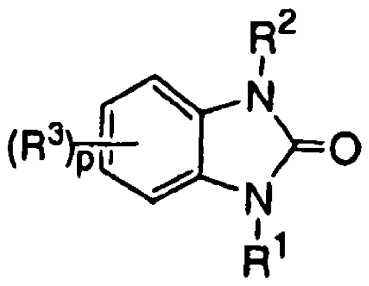
[22] 申请日 2005.5.26
[21] 申请号 200580017194.5
[30] 优先权
[32] 2004. 5.28 [33] US [31] 60/575,144
[86] 国际申请 PCT/US2005/018721 2005.5.26
[87] 国际公布 WO2006/022954 英 2006.3.2
[85] 进入国家阶段日期 2006.11.27
[71] 申请人 默克公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 刘卫国 H·B·伍德 刘蔚瑜
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 李连涛
权利要求书 9 页 说明书 39 页

[54] 发明名称

具有抗糖尿病活性的苯并脲类化合物

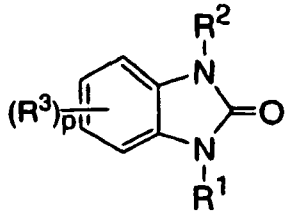
[57] 摘要

在苯并脲环的一个 N 原子上具有芳基 $-(CH_2)_x-$ 噁唑烷二酮或芳基 $-(CH_2)_x-$ 噻唑烷二酮取代基的，其中 x 是 0 或 1 的式 I 苯并脲化合物，是 PPAR γ 激动剂或部分激动剂，并且用于治疗和控制 2 型糖尿病，包括通常与 2 型糖尿病相关的高血糖症和其它症状例如异常脂肪血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和肥胖症。



(I)

1. 式 I 的化合物:



I

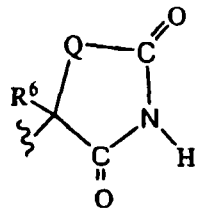
或其可药用盐，其中

R^1 是-X-芳基-Y-Z，并且芳基任选被 1-3 个独立地选自 A 的基团取代;

芳基是苯基或萘基;

X 和 Y 分别独立地选自键和-CR^4R^5-;

Z 是



;

Q 选自 S 和 O;

A 选自 C_1-C_4 烷基、C_2-C_4 链烯基、-OC_1-C_4 烷基和卤素，其中所述烷基、链烯基和-O 烷基分别任选被 1-5 个卤素取代;

R^2 选自:

（a）苯并异噁唑基，

（b）芳基，

（c）-（CH_2）芳基，

（d）-（C=O）芳基，和

（e）苯并噻唑基，其中

R^2 任选被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基，其中所述 C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基任选被 1-5 个卤

素取代;

R^3选自卤素、C_1-C_3烷基和-OC_1-C_3烷基，其中 C_1-C_3烷基和-OC_1-C_3烷基任选被 1-5 个卤素取代;

R^4和 R^5分别独立地选自氢、卤素、C_1-C_3烷基和-OC_1-C_3烷基，其中 C_1-C_3烷基和-OC_1-C_3烷基任选被 1-5 个卤素取代;

R^6选自 H、C_1-C_3烷基和卤素，其中 C_1-C_3烷基任选被 1-3 个 F 取代; 且

P 是 0-4 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1是-X-苯基-YZ.

3. 权利要求 1 的化合物，其中 X 和 Y 分别独立地选自键和-CH_2-。

4. 权利要求 1 的化合物，其中芳基任选被 1-2 个独立地选自下列的基团取代: 卤素、-CF_3、-OCF_3、-CH_3和-OCH_3。

5. 权利要求 1 的化合物，其中

R^3选自-CH_3、-OCH_3、-OCF_3和-CF_3;

R^6选自 H、CH_3和 CF_3;

p 是 0 或 1。

6. 权利要求 1 的化合物，其中

R^1是-X-苯基-YZ，其中苯基任选被 1-2 个独立地选自 A 的基团取代;

X 和 Y 分别独立地选自键和-CH_2-;

A 选自卤素、-CF_3、-OCF_3、-CH_3和-OCH_3;

R^3选自-CF_3、-OCF_3、-CH_3和-OCH_3;

R^6选自 H、-CH_3和-CF_3; 且

p 是 0 或 1。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 R^2是 3-苯并异噁唑基，其任选被 1-2 独立地选自卤素、-OCH_3、-OCF_3、CH_3和 CF_3的基团取代。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 O，X 是键，Y 是-CH_2-。

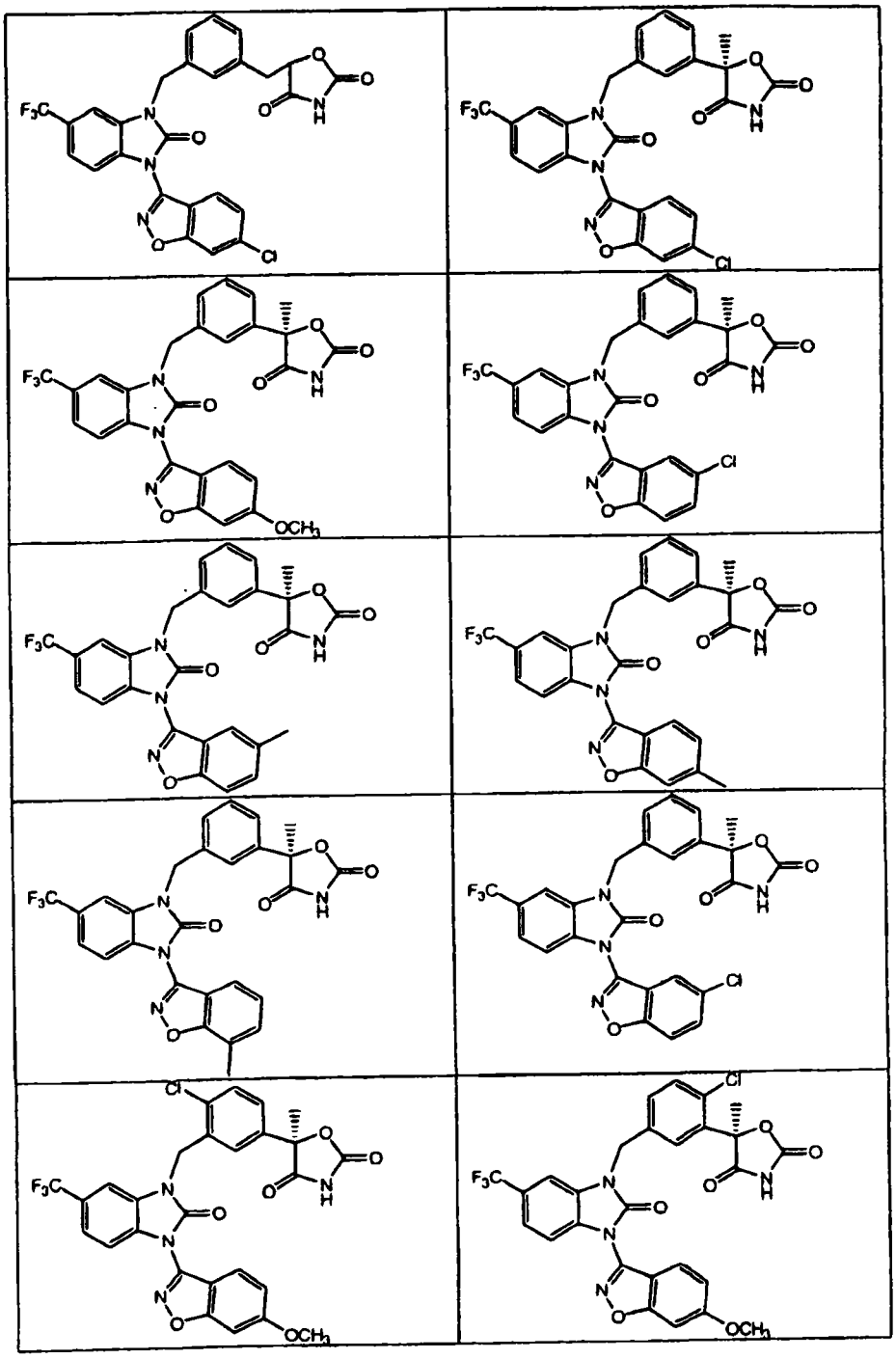
9. 利要求 1 的化合物，其中 Q 是 O，X 是-CH_2-，且 Y 是键。

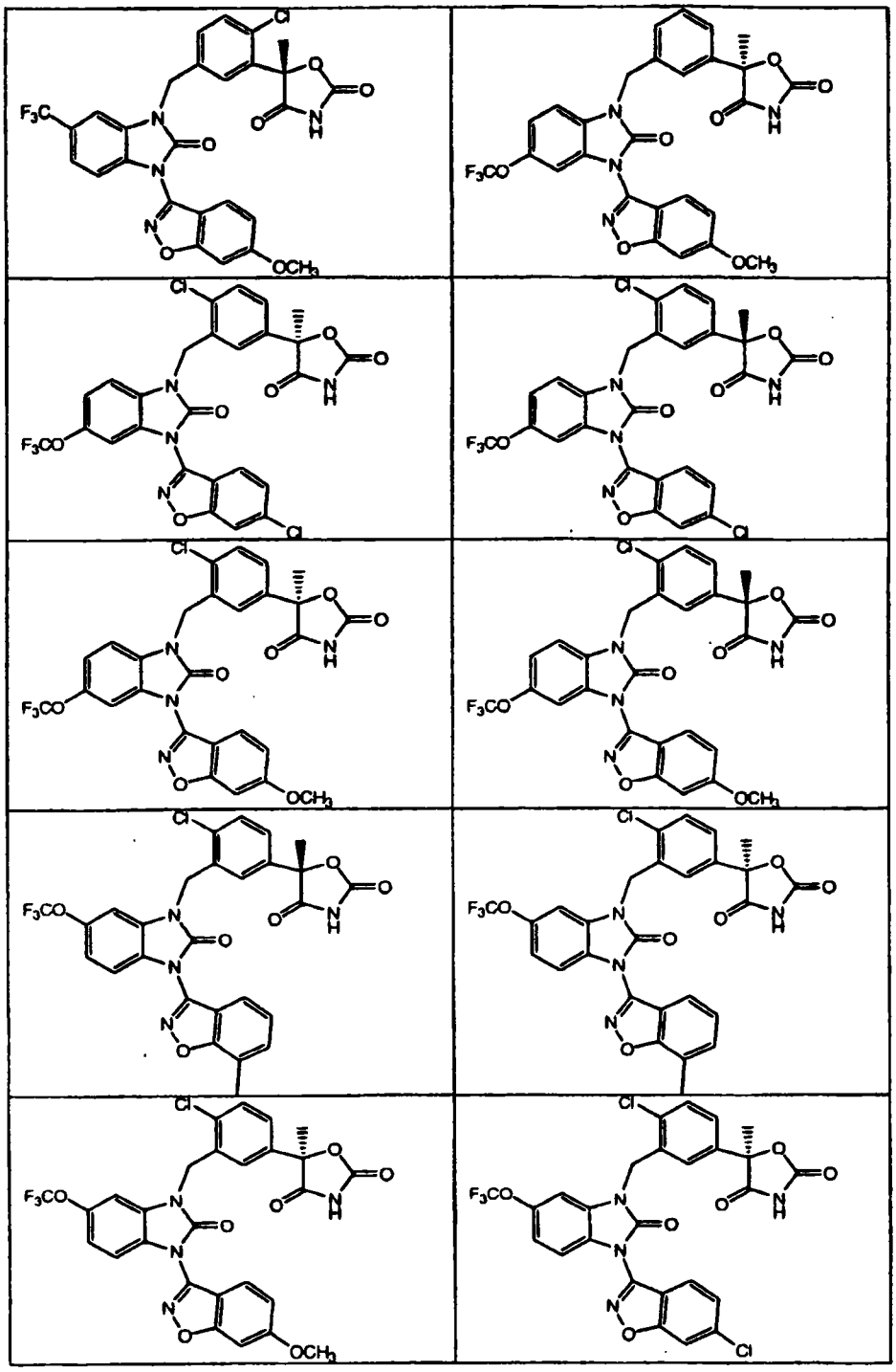
10. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 O，且 X 和 Y 分别是-CH_2-。

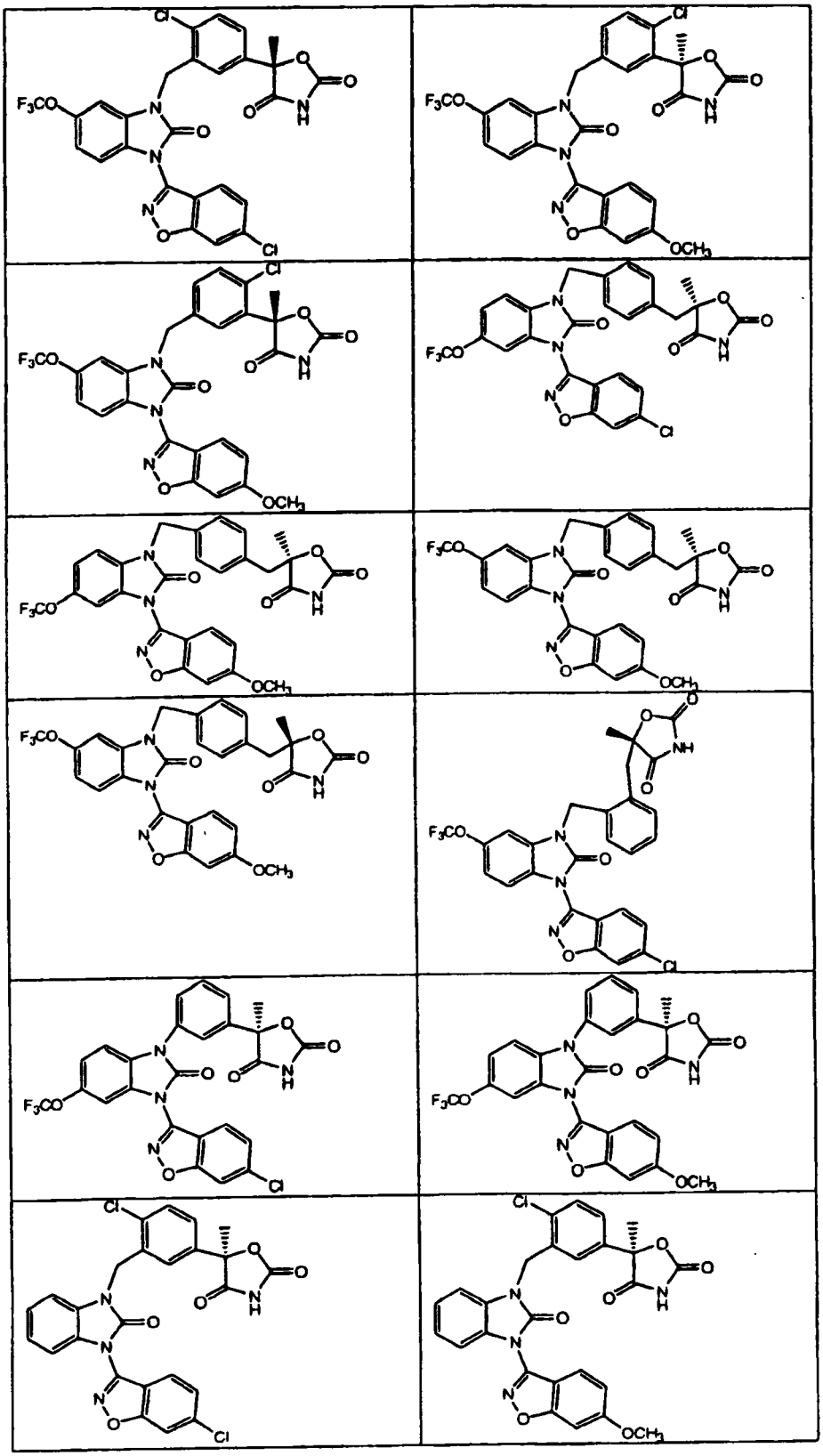
11. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 O，且 X 和 Y 分别是键。

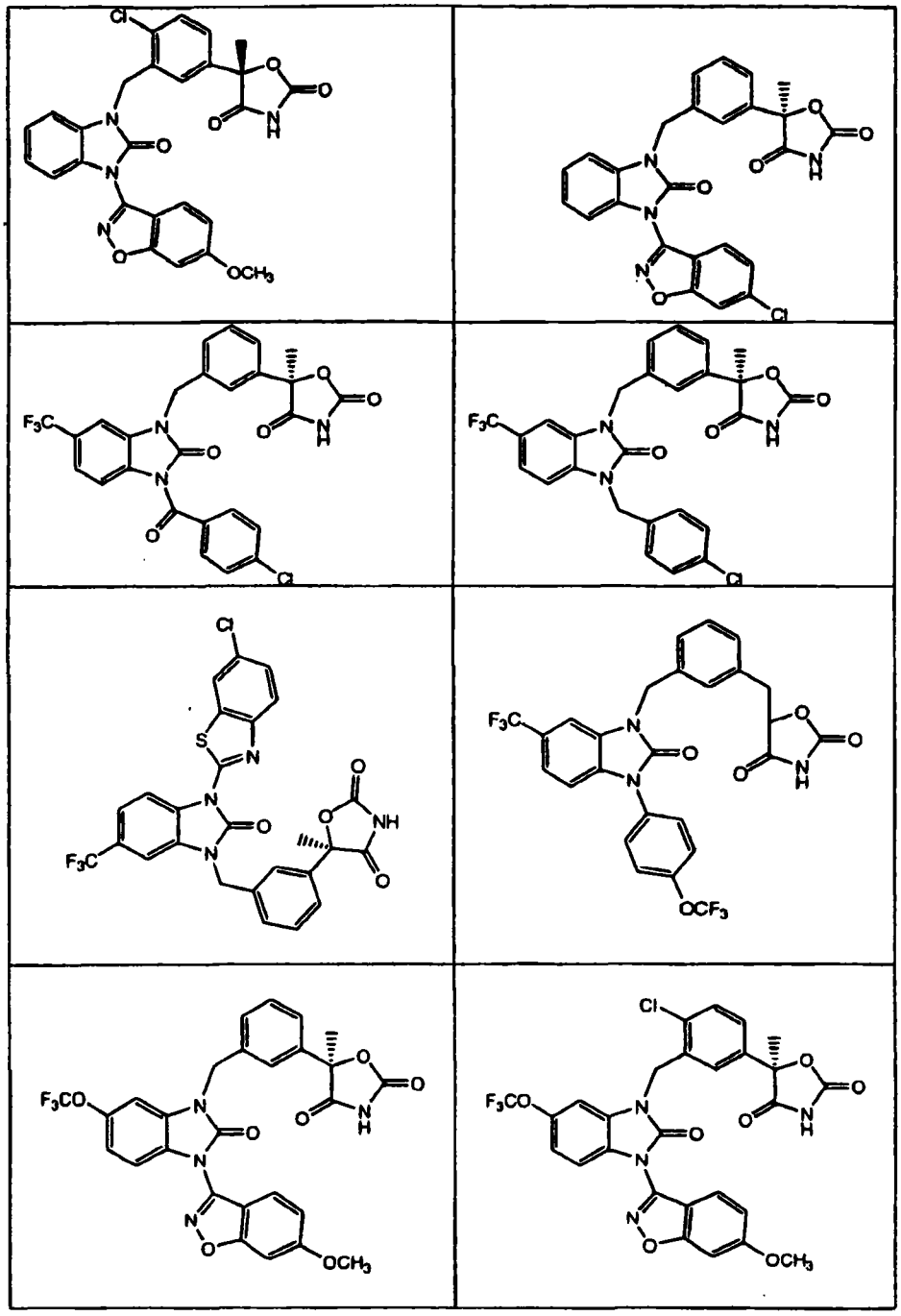
12. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是 S。

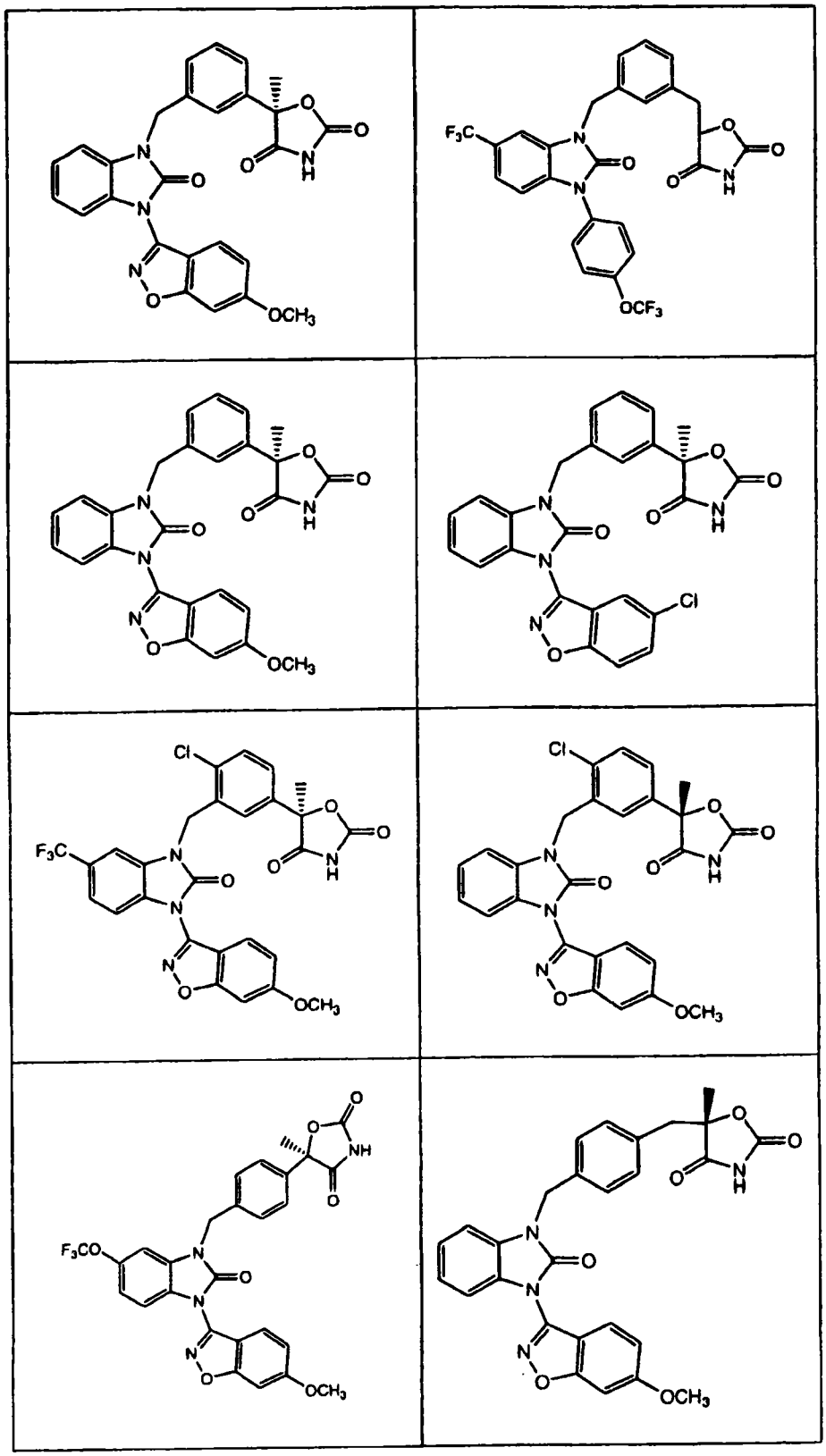
13. 具有选自下述结构的权利要求 1 的化合物，或其可药用盐:











14. 可药用组合物，所述可药用组合物包含权利要求 1 的化合物或其可药用盐，以及可药用载体。

15. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于制备治疗 2 型糖尿病的

药物的应用。

16. 治疗一种或多种选自下列的疾病、病症或疾病状态的方法：（1）非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），（2）高血糖症，（3）低葡糖耐受性，（4）胰岛素抗性，（5）肥胖症，（6）脂质病症，（7）异常脂肪血症，（8）高脂血症，（9）高甘油三酯血症，（10）高胆固醇血症，（11）低 HDL 水平，（12）高 LDL 水平，（13）动脉粥样硬化及其后遗症，（14）血管再狭窄，（15）肠易激综合征，（16）炎性肠病，（17）克罗恩氏病，（18）溃疡性结肠炎，（19）腹部肥胖，（20）视网膜病，（21）牛皮癣，（22）高血压，（23）代谢综合征，（24）卵巢雄激素过多症（多囊卵巢综合征），以及其中胰岛素抗性作为一部分的其它疾病、病症或疾病状态，所述方法包括给药有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

17. 在需要这样治疗的患者中治疗非胰岛素依赖型（2 型）糖尿病的方法，该方法包括向所述患者给药有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

18. 在需要这样治疗的患者中治疗糖尿病性异常脂肪血症的方法，该方法包括向所述患者给药有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

19. 药物组合物，所述药物组合物包含：

（1）权利要求 1 的化合物或其可药用盐；

（2）一种或多种选自下列的化合物：

（a）PPARγ 激动剂和部分激动剂；

（b）双胍类；

（c）蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B（PTP-1B）抑制剂；

（d）二肽基肽酶 IV（DP-IV）抑制剂；

（e）胰岛素或类胰岛素；

（f）磺酰脲类；

（g）α-糖苷酶抑制剂；

（h）选自下列的药物：（i）HMG-CoA 还原酶抑制剂，（ii）胆汁酸多价螯合剂，（iii）烟醇、烟酸或其盐，（iv）烟酸受体激动剂；（v）PPARα 激动剂，（vi）胆固醇吸收抑制剂，（vii）酰基 CoA：胆固醇酰基转移酶（ACAT）抑制剂，（viii）CETP 抑制剂，和（ix）

酚类抗氧剂；

（i）PPARα/γ双重激动剂；

（j）PPARδ激动剂；

（k）抗肥胖化合物；

（l）回肠胆汁酸转运抑制剂；

（m）抗炎性药物；

（n）胰高血糖素受体拮抗剂；

（o）GLP-1；

（p）GDP-1；和

（q）GLP-1类似物；以及

（3）可药用载体。

具有抗糖尿病活性的苯并脒类化合物

发明领域

本发明涉及苯并脒类化合物及其可药用盐和前药，所述化合物可用作治疗化合物，特别是用于治疗 2 型糖尿病以及经常与 2 型糖尿病有关的病症，包括肥胖和脂质病症。

发明背景

糖尿病是由多重因素导致的，其特征是，在禁食状态或者在口服葡萄糖耐量试验期间，在施用葡萄糖之后，血浆葡萄糖水平增加（高血糖）。通常有两种公认形式的糖尿病。在 1 型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病（IDDM）中，患者产生很少的胰岛素或不产生胰岛素，而胰岛素是调控葡萄糖利用的激素。在 2 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）中，在体内仍然产生胰岛素。2 型糖尿病患者经常具有高胰岛素血症（增高的血浆胰岛素水平）；然而，这些患者是胰岛素抗性的，也就是说，他们对于胰岛素在主要胰岛素敏感性组织，即肌肉、肝脏和脂肪组织中的刺激葡萄糖和脂质代谢的作用具有抗性。是胰岛素抗性但不是糖尿病的患者通过分泌更多的胰岛素来补偿胰岛素抗性，这样血清葡萄糖水平没有高到足以满足 2 型糖尿病标准的程度。在 2 型糖尿病患者中，即使增高的血浆胰岛素水平也不足以克服显著的胰岛素抗性。

与糖尿病一起发生的持续或失控的高血糖与增加的和过早的发病率和死亡率有关。异常的葡萄糖稳态经常与肥胖、高血压，和脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢改变，以及其它代谢和血液动力学疾病直接和间接相关。2 型糖尿病患大血管和微血管并发症，包括动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病的危险性显著增加。因此，治疗控制葡萄糖稳态、脂质代谢、肥胖和高血压对于糖尿病的临床控制和治疗是极其重要的。

患有胰岛素抗性或 2 型糖尿病的很多患者经常具有几种症状，这几种症状一起称为综合征 X 或代谢综合征。具有这种综合征的患者的特征是具有三种或更多种选自下列五种症状的症状：（1）腹部肥胖；

（2）高甘油三酯血症；（3）低水平的高密度脂蛋白胆固醇（HDL）；（4）高血压；和（5）增高的空腹血糖，如果患者也患糖尿病，则这也在2型糖尿病的特征范围内。每一这些症状都是在最近发表的Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection，Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults（Adult Treatment Panelm，or ATPIn），National Institutes of Health，2001，NIH Publication No. 01-3670中定义的。具有代谢综合征的患者，不论他们是否具有或发展成明显的糖尿病，其发展成上述与2型糖尿病一起发生的大血管和微血管并发症例如动脉粥样硬化和冠心病的危险性都增加。

胰岛素抗性不是主要由于胰岛素受体数目减少引起的，而是主要由于尚未完全弄清楚的胰岛素后受体结合缺陷引起的。缺乏对胰岛素的反应导致不足的胰岛素介导的肌肉中葡萄糖摄取、氧化和贮藏的激活，以及不充分的胰岛素介导的抑制脂肪组织中脂肪分解和肝脏中葡萄糖产生和分泌。

对于2型糖尿病，目前有几种可采用的治疗，每一种治疗都具有其自身的局限性和潜在的危险。锻炼身体和降低饮食摄取卡路里经常能显著改善糖尿病病症，并且是2型糖尿病的最佳第一线治疗。这种治疗对于并发症效果非常不佳，这是由于非常难以改变的久坐生活方式和过量食物摄取，尤其是高脂肪含量的食物所致。广泛使用的药物治疗包括施用美格列奈或磺酰脲类（例如甲苯磺丁脲或格列吡嗪），它们是胰岛素促分泌剂。这些药物通过刺激胰腺β-细胞分泌更多的胰岛素来提高胰岛素的血浆水平。当施用磺酰脲类或美格列奈变得无效时，体内胰岛素的量可通过注射胰岛素来补充，这样胰岛素浓度足够高，甚至能刺激胰岛素抗性非常强的组织。然而，施用胰岛素和/或胰岛素促分泌剂有可能导致危险的低的血浆葡萄糖水平，并且由于更高的血浆胰岛素水平，有可能发生增高水平的胰岛素抗性。

双胍类是另一类广泛使用的治疗2型糖尿病的药物。两种最有名的双胍类药物苯乙双胍和二甲双胍引起一定程度的高血糖恢复正常，没有引起低血糖的危险性。双胍类可以与胰岛素或胰岛素促分泌剂一起使用，而不会增加低血糖的危险性。然而，苯乙双胍和二甲双胍可诱导乳酸性酸中毒和恶心/腹泻。二甲双胍的副作用危险性低于苯乙双

脉，因此被广泛开处方用于治疗 2 型糖尿病。

格列酮类药物（glitazones）（即 5-苄基噻唑烷-2,4-二酮类药物）是新近出现的一类化合物，它们可改善高血糖和 2 型糖尿病的其它症状。在几种 2 型糖尿病动物模型中，这些药物显著提高肌肉、肝脏和脂肪组织中的胰岛素敏感性，导致增高的血浆葡萄糖水平部分或完全恢复正常，而不发生低血糖。目前市售的格列酮类药物（罗格列酮和吡格列酮）是过氧化物酶体增殖剂激活受体（PPAR）γ亚型的激动剂。通常据信，PPAR-γ激动作用是所观察到的格列酮类药物改善胰岛素增敏的原因。PPAR 激动剂目前正在被开发用于治疗 2 型糖尿病和/或异常脂肪血症。多种新近出现 PPAR 化合物是一种或多种 PPARα、γ和δ亚型的激动剂。既是 PPARα又是 PPARγ亚型的激动剂的化合物（PPARα/γ双重激动剂）是有前途的，因为它们降低了高血糖并且还改善了脂质代谢。

PPAR 激动剂，特别是格列酮类药物已具有一些缺点，迄今为止这些缺点已降低了其吸引力。某些化合物，尤其是曲格列酮已表现出肝脏毒性。曲格列酮由于肝脏毒性而最终被从市场中撤出。目前市售的 PPAR 激动剂的另一个缺点是，2 型糖尿病的单药治疗仅产生弱的效力—平均血浆葡萄糖降低了约 20%，血红蛋白 A1C 从约 9.0%降至约 8.0%。目前采用的这些化合物还不能显著改善脂质代谢，并且实际上可在脂质方面有负面影响。这些缺点已促使人们去开发经由类似作用机制起作用，用于治疗 2 型糖尿病的更好的胰岛素增敏剂。

最近报道了作为 PPARγ激动剂或部分激动剂的化合物。WO 01/30343 描述了一种具体化合物，该化合物是 PPAR 部分激动剂/拮抗剂，可用于治疗肥胖和 2 型糖尿病。WO 02/08188、WO 2004/020408、WO 2004/020409 和 WO 2004/019869 公开了一类 PPAR 激动剂和部分激动剂，它们是吲哚衍生物，并且可用于治疗 2 型糖尿病，在体重和心脏重量增加方面的副作用很低。具有抗糖尿病活性的苯并脲类化合物没有公开过。

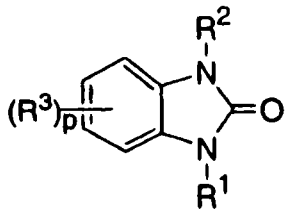
发明概述

本文中描述的这类化合物是一类新的 PPAR-γ激动剂和部分激动剂。本发明化合物是 PPARγ核受体的有效配体。这类化合物包括是

PPARγ部分激动剂的多种化合物，但是还可以包括 PPARγ完全激动剂和/或 PPARγ拮抗剂。除了 PPARγ活性以外，某些化合物还可以具有 PPARα活性。本发明化合物可用于治疗和控制高血糖和胰岛素抗性。预计本发明化合物能有效地治疗人和其它哺乳动物患者中的非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），特别是治疗高血糖和治疗与 NIDDM 有关的病症，包括高脂血症、异常脂肪血症、肥胖、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、血管再狭窄、炎性病症以及其它 PPAR 介导的疾病、障碍和病症。

本发明化合物还可用于治疗一种或多种脂质病症，包括混合型或糖尿病型异常脂肪血症、可表现为 LDL-C 和/或非-HDL-C 增高的单一性高胆固醇血症、高载脂蛋白 B 血症、高甘油三酯血症、富含甘油三酯的脂蛋白增加以及低的 HDL 胆固醇浓度。本发明化合物也可用于治疗或改善动脉粥样硬化、肥胖、血管再狭窄、炎性病症、牛皮癣、多囊卵巢综合征以及其它 PPAR 介导的疾病、障碍和病症。

本发明涉及式 I 化合物:



I

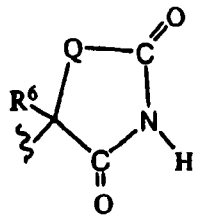
及其可药用盐和前药，其中

R^1 是-X-芳基-Y-Z，并且芳基任选被 1-3 个独立地选自 A 的基团取代;

芳基是苯基或萘基;

X 和 Y 分别独立地选自键和-CR^4R^5-;

Z 是



；

Q 选自 S 和 O；

A 选自 C_1-C_4 烷基、C_2-C_4 链烯基、-OC_1-C_4 烷基和卤素，其中所述烷基、链烯基和-O 烷基分别任选被 1-5 个卤素取代；

R^2 选自：

（a）苯并异噁唑基，

（b）芳基，

（C）-（CH_2）芳基，

（d）-（C=O）芳基，和

（e）苯并噻唑基，

其中 R^2 任选被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基，其中所述 C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基任选被 1-5 个卤素取代；

R^3、R^4 和 R^5 分别独立地选自氢、卤素、C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基，其中所述 C_1-C_3 烷基和-OC_1-C_3 烷基任选被 1-5 个卤素取代；

R^6 选自 H、C_1-C_3 烷基和卤素，其中 C_1-C_3 烷基任选被 1-3 个 F 取代；且

p 是 0-4 的整数。

在上述定义和随后的定义中，除非另有说明，所述烷基可以是直链或支链的。

发明详述

本发明具有很多如下所述实施方案。所有实施方案也包括所定义的化合物的可药用盐。

一个实施方案包括式 I 化合物，其中 R^1 是-X-苯基-YZ。

在式 I 化合物的其它实施方案中，X 和 Y 可分别独立地为键或-CH_2-。

在式 I 化合物的其它实施方案中，芳基任选被 1-2 个基团 A 取代，

其中每个基团 A 可以为卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-CH_3$或$-OCH_3$。

在式 I 化合物的其它实施方案中，R^3是$-CH_3$、$-OCH_3$、$-OCF_3$或$-CF_3$。

在其它实施方案中，R^6是 H、CH_3或 CF_3。

在其它实施方案中，p 是 0 或 1。

在式 I 化合物的其它实施方案中，R^2是 3-苯并异噁唑基，所述 3-苯并异噁唑基任选被 1-2 个独立地选自下列的基团取代：卤素、$-OCH_3$、$-OCF_3$、CH_3和 CF_3。

在式 I 化合物的其它实施方案中，R^2是 2-苯并噻唑基，所述 2-苯并噻唑基任选被 1-2 个独立地选自下列的基团取代：卤素、$-OCH_3$、$-OCF_3$、CH_3和 CF_3。

在式 I 化合物的其它实施方案中，

R^1是-X-苯基-YZ，其中苯基任选被 1-2 个独立地选自 A 的基团取代；X 和 Y 分别独立地选自键和$-CH_2-$；

A 选自卤素、$-CF_3$、$-OCF_3$，$-CH_3$和$-OCH_3$；

R^3选自$-CF_3$、$-OCF_3$、$-CH_3$和$-OCH_3$；

R^6选自 H、$-CH_3$和$-CF_3$；且

p 是 0 或 1。

一小组式 I 化合物或上述任何实施方案包括定义如下的化合物，其中 Q 是 O，X 是键，且 Y 是$-CH_2-$。

另一小组式 I 化合物或上述任何实施方案包括定义如下的化合物，其中 Q 是 O，X 是$-CH_2-$，且 Y 是键。

另一小组式 I 化合物或上述任何实施方案包括定义如下的化合物，其中 Q 是 O，且 X 和 Y 分别是$-CH_2-$。

另一小组式 I 化合物或上述任何实施方案包括定义如下的化合物，其中 Q 是 O，且 X 和 Y 分别是键。

其它小组式 I 化合物或上述任何实施方案包括其中 Q 是 S 的化合物。

本发明包括式 I 化合物，包括这些化合物的可药用盐，这些化合物的前药，以及包含这些化合物和可药用载体的药物组合物。

具体化合物的结构公开在实施例和表 1 中。下文在实施例中也提供了具体化合物的合成。

本发明化合物可以在包含化合物或其可药用盐与可药用载体的药物组合物中使用。本发明化合物还可以在其中式I化合物或其可药用盐是唯一活性组分的药物组合物中使用。

本发明化合物及其可药用盐可用来制备用于在人或其它哺乳动物患者中治疗 2 型糖尿病的药物，以及用来制备用于本文描述的可通过本发明化合物治疗的其它疾病的药物。

上文定义的化合物可用于任何下列方法中：在哺乳动物患者，尤其是人中，用于治疗或控制疾病的方法，以及用于治疗下面未列出的其它疾病的方法，包括给患者施用治疗有效量的式I化合物：

（1）非胰岛素依赖型糖尿病（2型糖尿病）；

（2）高血糖；

（3）代谢综合征；

（4）肥胖症；

（5）高胆固醇血症；

（6）高甘油三酯血症；和/或

（7）一种或多种脂质病症，包括控制混合型或糖尿病型异常脂血症、低 HDL 胆固醇、高 LDL 胆固醇、高脂血症、高胆固醇血症和高甘油三酯血症。

本发明化合物还可用于在需要此类治疗的人类或其它哺乳动物患者中，降低发生有害的、与代谢综合征有关的后遗症的风险的方法中，所述方法包括给患者施用治疗有效量的式I化合物。

本发明化合物还可用于在需要此类治疗或存在发生动脉硬化或动脉硬化后遗症的风险的人类或其它哺乳动物患者中，治疗动脉硬化症，降低发生动脉硬化的风险、延缓动脉硬化发作、和/或降低发生动脉硬化后遗症的风险的方法，所述方法包括给患者施用治疗有效量的式I化合物。动脉硬化后遗症包括例如心绞痛、跛行、心脏病发作、中风等。

通过给需要治疗的患者施用治疗有效量的化合物，该化合物特别适合于治疗下述疾病：

（1）2型糖尿病，和尤其是由2型糖尿病导致的高血糖；

（2）代谢综合征；

（3）肥胖症；和

（4）高胆固醇血症。

定义

“Ac”是乙酰基，为 CH_3C（O）-。

“烷基”是指饱和碳链，其可以是直链或支链或其组合，除非对碳链有另外的定义。其它具有前缀“烷”的基团，如烷氧基和烷酰基，也可以是直链或支链或其组合，除非对碳链有另外的定义。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等等。

“链烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的碳链，并且可以是直链或支链或其组合。链烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等等。

“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的碳链，并且可以是直链或支链的或其组合。炔基的实例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等等。

“环烷基”是指单环或双环饱和或部分不饱和碳环，每个环含有3-10 个碳原子，除非另外说明。该术语还包括与芳基稠合的单环。环烷基的实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等等。

亚环烷基是二价环烷烃基团，其中两个连接都在同一个碳上。例如，1,1-二甲基环丙烷的环丙基是亚环丙基。

当用来描述结构中的取代基或基团时，“芳基”（和“亚芳基”）指的是所有环均为芳族环、且仅含有碳环原子的单环或双环化合物。术语“芳基”也可以指与环烷基或杂环稠合的芳基。“杂环基”、“杂环”和“杂环的”指的是含有 1-4 个独立地选自 N、S 和 O 的杂原子的、完全或部分饱和的单环或双环环系，每个所述的环具有 3-8 个原子。芳基取代基的实例包括苯基和萘基。与环烷基稠合的芳环可为茚满基、茚基、四氢萘基。与杂环稠合的芳基实例可为 2,3-二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基等等。杂环的实例包括四氢呋喃、哌嗪、哌啶和吗啉。优选的芳基为苯基和萘基。苯基通常是最优选的。

“杂芳基”（和“亚杂芳基”）是指含有 1-4 个选自 N、O 和 S（包括 SO 和 SO_2）的杂原子的单环或双环芳族环系，每一个环含有 5-6 个原子。杂芳基的实例包括吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四

唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基（包括 S-氧化物和二氧化物）、呋喃并（2,3-b）吡啶基、噻吩基、吲哚基、异噻吩基等等。优选的杂芳基包括吡啶基（2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基）和噻吩基。

“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

“Me”代表甲基。

在药物组合物中的术语“组合物”包括含有活性组分和构成载体的惰性组分的产品，以及直接或间接地通过任何两种或多种组分合并、配合或聚集而得到的任何产品，或通过一种或多种组分的分解而得到的任何产品，或通过一种或多种组分的其它类型反应而得到的任何产品。因此，本发明的药物组合物包括通过将本发明化合物与可药用载体混合而制得的任何组合物。

取代基“四唑”是指 2H-四唑-5-基取代基和其互变异构体。

旋光异构体-非对映体-几何异构体-互变异构体

式 I 化合物可含有一个或多个不对称中心，因此可以以外消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物以及单一非对映体的形式存在。本发明意欲包括所有这样的异构形式的式 I 化合物。

某些本文描述的化合物可含有烯式双键，并且除非另有说明，是包括 E 和 Z 几何异构体。

某些本文描述的化合物可具有不同的氢连接点，其称为互变异构体。一个实例是酮及其烯醇形式，称为酮基-烯醇互变异构体。各单独的互变异构体及其混合物都包括在式 I 化合物范围内。

可通过本领域众所周知的方法将具有一个或多个不对称中心的式 I 化合物分离成非对映体、对映体等。

或者，可使用具有已知构型的旋光纯的原料和/或试剂，通过立体有择合成来合成对映体和具有手性中心的其它化合物。

盐

术语“可药用盐”是指由可药用无毒的碱或酸（包括无机或有机碱和无机或有机酸）制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、亚铁盐、铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。固态

的盐可以以多于一种的晶体结构存在，并且还可以水合物的形式存在。衍生自可药用无毒有机碱的盐包括下述碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代的胺，环状胺和碱性离子交换树脂，如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺（hydrabamine）、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

当本发明化合物是碱性的时，可由可药用无毒的酸（包括无机酸和有机酸）制备盐。这样的酸包括醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。特别优选的可药用酸包括柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

应当理解，当在本文中使用时，式I化合物还包括可药用盐。

应用

本发明化合物是对一种或多种过氧化酶增殖体激活受体亚型，特别是PPARγ，具有激动剂、部分激动剂或拮抗活性的有效配体。某些化合物也可以是PPARα亚型和PPARγ亚型的激动剂、部分激动剂或拮抗剂，导致混合的PPARα/PPARγ激动。某些化合物（一般很少优选）也可以是PPARδ的配体，并且除了它们的其它PPAR活性外还具有PPARδ活性。本发明化合物可用于治疗和控制通过单独的PPAR亚型（如γ或α）或PPAR亚型的组合（如α/γ）的一种或多种配体所介导的疾病、紊乱和病症。本发明一方面提供了一种治疗和控制可通过施用PPAR激动剂或部分激动剂，特别是PPARγ激动剂或部分激动剂所介导的疾病，如2型糖尿病的方法。本发明一方面提供了治疗和控制哺乳动物中此类疾病、紊乱和病症的方法，包括给这样的哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物。本发明化合物可用于治疗或控制很多由PPAR介导的疾病、紊乱和病症，包括但不限于：（1）糖尿病，尤其是非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），（2）高血糖症，（3）低葡糖耐量，（4）胰岛素抗性，（5）肥胖症，（6）脂质病症，（7）异常脂血症，（8）高脂血症，（9）高甘油三酯血症，（10）高胆固醇血

症，（11）低 HDL 水平，（12）高 LDL 水平，（13）动脉粥样硬化及其后遗症，（14）血管再狭窄，（15）肠易激综合征，（16）炎性肠病，包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎，（17）其它炎症，（18）胰腺炎，（19）腹部肥胖，（20）神经变性疾病，（21）视网膜病，（22）牛皮癣，（23）代谢综合征，（24）卵巢雄激素过多症（多囊卵巢综合征），其中胰岛素抗性是一部分的其它病症。本发明化合物还可用于治疗高血压，肿瘤病，脂肪细胞瘤，脂肪细胞癌如脂肪肉瘤，前列腺癌和其它癌症，包括胃癌、乳腺癌、膀胱癌和结肠癌，血管生成和阿耳茨海默氏病。

本发明化合物可用于在患有葡萄糖耐量异常和/或糖尿病前病症的非糖尿病患者中降低葡萄糖、脂质和胰岛素。

本发明化合物可用于在需要此治疗的患者中治疗肥胖症，包括给所述患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

本发明化合物可用于在需要此治疗的患者中治疗动脉粥样硬化或降低发展成动脉粥样硬化的危险性，包括给所述患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

本发明化合物可用于在需要此治疗的糖尿病患者中治疗或减轻高血糖，包括给所述患者施用治疗有效量的式 I 化合物。

本发明化合物可用于治疗骨质疏松症。本发明化合物通过延缓或停止患有骨质疏松症或有发生骨质疏松症危险的患者的骨密度丧失来治疗骨质疏松症或降低发生骨质疏松症的风险。本发明化合物还可以逆转已经开始丧失骨质量的患者的骨质量的丧失。

本发明一方面提供了一种治疗和控制混合型或糖尿病型异常脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症和/或高甘油三酯血症的方法，包括给需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 I 化合物。该化合物可以单独使用，或有利地与胆固醇生物合成抑制剂一起施用，特别优选与 HMG-CoA 还原酶抑制剂例如洛伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、伊伐他汀（itavastatin）或 ZD-4522 一起使用。有利地，还可将该化合物与其它的降脂类药物例如胆固醇吸收抑制剂（如 stanol 酯、甾醇苷如替奎安和氮杂环丁烷酮类例如依泽替米贝）、ACAT 抑制剂（如阿伐麦布）、CEPT 抑制剂、烟酸、胆汁酸多价螯合剂、微粒

体甘油三酸酯输送抑制剂和胆汁酸再吸收抑制剂一起使用。这些联合疗法对于治疗或控制一种或多种选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高脂血症、高甘油三酯血症、异常脂血症、高 LDL 和低 HDL 相关病症也有效。

本发明另一方面提供了治疗炎性病症，包括炎性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎的方法，包括给需要治疗的患者施用治疗有效量的本发明化合物。可以用本发明治疗的其它炎症包括痛风、风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化、哮喘、ARDS、牛皮癣、脉管炎、缺血/再灌注损伤、冻伤以及相关疾病。

给药和剂量范围

可采用任意合适的给药途径来给哺乳动物，尤其是人提供有效剂量的本发明化合物。例如，可采用口服、直肠、局部、胃肠外、经眼、肺、经鼻等途径。剂型包括片剂、药片、分散体、悬浮液、溶液、胶囊剂、霜剂、膏剂、气雾剂等。式 I 化合物优选通过口服给药。

所用的活性组分的有效剂量可根据所用的特别化合物、给药方式、所治疗的病症和所治疗病症的严重程度而变。这样的剂量可由本领域技术人员容易地确定。

当治疗或控制糖尿病和/或高血糖或高甘油三酯血症或作为式 I 化合物适应症的其它疾病时，以约 0.01 毫克-约 100 毫克/千克动物体重的日剂量施用本发明化合物时通常可获得令人满意的结果，优选作为单次日剂量给予，或将剂量每天分 2-6 次给予，或在缓释形式中给予。对于大多数的大型哺乳动物，包括人（例如 70kg 的成人），总的日剂量为约 0.1 毫克-约 1000 毫克，可能为约 0.5 毫克-约 350 毫克，通常为约 1 毫克-约 50 毫克。对于特别有效的化合物，成人的剂量可以低至 0.1 mg。对于 70kg 成人，日剂量的实例为每天 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、350 mg 和 500 mg。剂量方案可以在该范围内调整，或者甚至可在该范围外来提供最佳治疗反应。

口服给药通常使用片剂来进行。可以每天给药一次或一次以上（例如每天 2 次、3 次或（较少地）4 次或更多次）的片剂中的剂量的实例是 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、350 mg 和 500 mg。类似剂量还可以在其它

口服剂型（例如胶囊剂或悬浮液）中使用。

药物组合物

本发明的另一个方面提供了包含式 I 化合物和可药用载体的药物组合物。本发明药物组合物包含式I化合物或其可药用盐作为活性组分和可药用载体以及任选其它治疗组分。术语“可药用盐”是指由可药用无毒的碱或酸（包括无机或有机碱和无机或有机酸）制备的盐。如果给予前药，药物组合物还可以包含前药或前药的可药用盐。

组合物包括适于口服、直肠、局部、胃肠外（包括皮下、肌内和静脉内）、经眼（眼睛）、肺（经鼻或颊吸入）或经鼻给药的组合物，在任何给定情况下，最合适的途径将取决于所治疗病症的性质和严重程度以及活性组分的性质。它们可方便地以单位剂型提供，并且可通过制药领域众所周知的任何方法制得。通常，适于口服给药的组合物是优选的。

在实际应用中，可依据常规混合技术将式I化合物作为活性组分与药物载体充分混合。根据给药例如口服或胃肠外给药（包括静脉内给药）所需的制剂形式，载体可呈多种形式。在制备口服剂型组合物时，可采用任何常用的药物介质，对于口服液体制剂例如悬浮液、酏剂和溶液，药物介质是例如水、二醇、油、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等；或对于口服固体制剂例如粉剂、硬和软胶囊以及片剂，可采用载体例如淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等，固体口服制剂相对于液体制剂是优选的。

由于其易于给药，片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型，其中采用了固体药物载体。如果需要的话，可通过标准水或非水技术将片剂包衣。这样的组合物和制剂应当含有至少 0.1%的活性化合物。活性化合物在这些组合物中的百分比当然是可以改变的，并且可以方便地为单位剂型重量的约 2%-约 60%。活性化合物在这样的治疗用组合物中的量是能获得有效剂量的量。活性化合物还可以鼻内给药，例如作为液体滴剂或喷雾剂给药。

片剂、丸剂、胶囊剂等还可以含有粘合剂例如黄芪树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂例如磷酸二钙；崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸；润滑剂例如硬脂酸镁；和甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精。当单位剂型是胶囊剂时，除了上述类型的材料以外，其还可

以含有液体载体例如脂肪油。

可提供多种其它材料来作为包衣或者用于改变单位剂型的物理形式。例如，可用虫胶、糖或者二者一起将片剂包衣。除活性组分以外，糖浆剂或酏剂可含有蔗糖作为甜味剂，对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂，染料和矫味剂例如樱桃或橙香料。

式I化合物还可以胃肠外给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液可以在与表面活性剂例如羟丙基纤维素适当混合的水中制得。分散体还可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制得。在常规贮藏和使用条件下，这些制剂含有防腐剂来防止微生物生长。

适于注射应用的药物形式包括无菌水溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下，剂型必须是无菌的，并且其流动性必须达到易于注射的程度。其在生产和贮藏条件下必须是稳定的，并且必须防止受到微生物例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂含有例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其合适的混合物以及植物油。

联合治疗

可以将式I化合物与也可以用于治疗或改善式I化合物用于治疗的疾病或病症的其它药物联合使用。这些其它药物可以通过常用途径、按常用剂量与式I化合物同时或顺序施用。当式I化合物与一种或多种其它药物同时使用时，优选包含这些其它药物和式I化合物的单位剂型的药物组合物。然而，联合治疗也包括将式I化合物与一种或多种其它药物按不同的重叠的时间表来施用。还可以预期，当与一种或多种其它活性成分联合使用时，本发明化合物和其它的活性成分可按比它们各自单独使用时更低的剂量来使用。因此，本发明的药物组合物除了包含式I化合物外，还含有一种或多种其它的活性成分。

可与式I化合物联合施用的其它活性成分（单独施用或在同一组合物中共同施用）的实例包括但不限于：

（a）其它的PPARγ激动剂和部分激动剂，例如格列酮类（如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗格列酮、balaglitazone、萘格列酮等），和不具有格列酮结构的PPARγ激动剂和部分激动剂；

（b）双胍类如二甲双胍和苯乙双胍；

（c）蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B（PTP-1B）抑制剂；

（d）二肽基肽酶 IV（DP-IV）抑制剂，例如 MK-0431、LAF-237、BMS-477118、PSN-9301 和 GSK-823093;

（e）胰岛素或类胰岛素;

（f）磺酰脲类例如甲苯磺丁脲和格列吡嗪、或有关物质;

（g）α-糖苷酶抑制剂（如阿卡波糖）;

（h）改善患者脂类状况的治疗剂，如（i）HMG-CoA 还原酶抑制剂（洛伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522 和其它他汀类药物），（ii）胆汁酸多价螯合剂（消胆胺、考来替泊和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物），（iii）烟酵、烟酸或其盐，（iv）烟酸受体激动剂;（v）PPARα激动剂如非诺贝酸衍生物（吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特），（vi）胆固醇吸收抑制剂，如依泽替米贝，（vii）酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶（ACAT）抑制剂，如阿伐麦布，（viii）CETP 抑制剂，和（viii）酚类抗氧剂如普罗布考;

（i）PPARα/γ 双重激动剂，如 KRP-297、muraglitazar、tesaglitazar、LY-818 等;

（j）PPARδ激动剂，如 WO97/28149 中公开的那些;

（k）抗肥胖化合物如氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、phentiramine、subitramine、奥利司他、神经肽 Y5 抑制剂、Mc4r 激动剂、大麻醇受体 1（CB-1）拮抗剂/反转激动剂和 β_3 肾上腺素受体激动剂;

（l）回肠胆汁酸转运抑制剂;

（m）用于炎性病症治疗的治疗剂如阿司匹林、非甾类抗炎药物、肾上腺皮质激素、柳氮磺吡啶和环氧酶 2 选择抑制剂;

（n）胰高血糖素受体拮抗剂;

（o）GLP-1;

（p）GIP-1; 和

（q）GLP-1 类似物例如 exendins。

上述组合不仅包括本发明化合物与一种其他活性化合物的联合，而且包括本发明化合物与两种或两种以上其它活性化合物的联合。非限定性的实例包括具有式 I 的化合物与两种或两种以上选自双胍类、磺酰脲类、HMG-CoA 还原酶抑制剂、其它：PPAR 激动剂、PTP-1B 抑制剂、DP-IV 抑制剂和抗肥胖化合物的活性化合物的组合。

本发明化合物（即式I化合物）可用于治疗一种或多种选自下列的疾病或病症：高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、低HDL水平、高LDL水平、高脂血症、高甘油三酯血症和异常脂血症，包括给需要此治疗的患者联合施用治疗有效量的权利要求1的化合物与HMG-CoA还原酶抑制剂。他汀类药物是优选用于该联合治疗的HMG-CoA还原酶抑制剂。优选的他汀类药物包括洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、ZD-4522、伊伐他汀和罗苏伐他汀。该联合治疗可特别用于治疗动脉粥样硬化或者降低发展成动脉粥样硬化的危险性。

生物测定

A）PPAR结合测定

为了制备重组人PPARγ、PPARδ和PPARα，将人PPARγ2、人PEARδ和人PPARα作为gst-融合蛋白在大肠杆菌中表达．将PPARγ2的全长人cDNA亚克隆到pGEX-2T表达载体（Pharmacia）内．将PPARδ和PPARα的全长人cDNA亚克隆到pGEX-KT表达载体（Pharmacia）内．将含有各自质粒的大肠杆菌繁殖，诱导并通过离心收获。将重悬的离心沉淀在French压力机中打碎，通过以12,000×g离心来除去碎屑．通过在谷胱甘肽琼脂糖上的亲和色谱来纯化重组的人PPAR受体。施加到柱上并洗涤一次之后，用谷胱甘肽洗脱受体。加入甘油（10%）以稳定受体，并将等份试样在-80℃贮存。

为了与PPARγ结合，按照Berger等人（新的过氧化物酶体增殖剂激活受体（PPARγ）和PPARδ配体产生不同的生物作用．J. Biol. Chem.（1999），274:6718-6725，将等份试样的受体在含有0.1%脱脂奶粉和10 nM: [$^3H_2$]AD5075（21 Ci/mmol）±受试化合物的TEGM（10 mM Tris，pH 7.2，1 mM EDTA，10%甘油，7 μL/100 mL β-巯基乙醇，10 mM钼酸钠，1 mM二硫苏糖醇，5 μg/mL抑肽酶，2 μg/mL亮抑蛋白酶肽，2 μg/mL苄脒和0.5 mM PMSF）中培养。将测定物以150 μL的最终体积于4℃培养约16小时。通过与100 μL葡聚糖/明胶包被的木炭一起在冰上培养约10分钟来除去未结合的配体。以3000 rpm于4℃离心10分钟后，将50 μL上清液级分在Topcount中计数。

为了与PPARδ结合，按照Berger等人（新的过氧化物酶体增殖剂激活受体（PPARγ）和PPARδ配体产生不同的生物作用．J. Biol. Chem.

（1999），274:6718-6725，将等份试样的受体在含有 0.1%脱脂奶粉和 2.5 nM: [$^3H_2$]L-783483（17 Ci/mmol）±受试化合物的 TEGM（10 mM Tris，pH 7.2，1 mM EDTA，10%甘油，7 μL/100 mL β-巯基乙醇，10 mM 钼酸钠，1 mM 二硫苏糖醇，5 μg/mL 抑肽酶，2 μg/mL 亮抑蛋白酶肽，2 μg/mL 苄脒和 0.5 mM PMSF）中培养。（L-783483 是 3-氯-4-（3-（7-丙基-3-三氟甲基-6-苯并[4,5]-异噁唑氧基）丙硫基）苯基乙酸，WO 97/28137 中的实施例 20）。将测定物以 150 μL 的最终体积于 4℃培养约 16 小时。通过与 100 μL 葡聚糖/明胶包被的木炭一起在冰上培养约 10 分钟来除去未结合的配体。以 3000 rpm 于 4℃离心 10 分钟后，将 50 μL 上清液级分在 Topcount 中计数。

为了与 PPARα结合，将等份试样的受体在含有 0.1%脱脂奶粉和 5.0 nM: [$^3H_2$]L-797773（34 Ci/mmol）±受试化合物的 TEGM（10 mM Tris，pH 7.2，1 mM EDTA，10%甘油，7 μL/100 mL β-巯基乙醇，10 mM 钼酸钠，1 mM 二硫苏糖醇，5 μg/mL 抑肽酶，2 μg/mL 亮抑蛋白酶肽，2 μg/mL 苄脒和 0.5 mM PMSF）中培养。（L-797733 是（3-（4-（3-苯基-7-丙基-6-苯并[4,5]-异噁唑氧基）丁氧基））苯基乙酸，WO 97/28137 中的实施例 62）。将测定物以 150 μL 的最终体积于 4℃培养约 16 小时。通过与 100 μL 葡聚糖/明胶包被的木炭一起在冰上培养约 10 分钟来除去未结合的配体。以 3000 rpm 于 4℃离心 10 分钟后，将 50 μL 上清液级分在 Topcount 中计数。

B）Gal-4 hPPAR 反式激活测定

嵌合受体表达构建物，pcDNA3-hPPARγ/GAL4、pcDNA3-hPPARδ/GAL4、pcDNA3-hPPARα/GAL4 是通过将酵母 GAL4 转录因子分别插到 hPPARγ、hPPARδ、hPPARα的配体结合域（LBD）相邻处而制备的。报道基因构建物 pUAS（5X）-tk-luc 是通过插入 5 份拷贝的疱疹病毒最小胸苷激酶启动子和荧光素酶报道基因的下游 GAL4 反应元件而制备的。pCMV-lacZ 含有在巨细胞病毒启动子调控下的半乳糖苷酶 Z 基因。在 37℃于湿润的 10%CO_2 气氛下，在含有 10%木炭剥离的胎牛血清（Gemini Bio-Products，Calabasas，CA）、非必需氨基酸、100 单位/ml 青霉素 G 和 100 mg/ml 硫酸链霉素的高葡萄糖 Dulbecco 的改良的 Eagle 培养基（DMEM）中，将 COS-1 细胞以 12×10^3 个细胞/孔的量接种到 96 孔细胞培养板中。24 小时后，根据生产商的说明

用 Lipofectamine（GIBCO BRL，Gaithersburg，MD）进行转染。简言之，对于每个孔，转染混合物含有 0.48 μl Lipofectamine、0.00075 μg pcDNA3-PPAR/GAL4 表达载体、0.045 μg pUAS（5X）-tk-luc 报道基因载体和 0.0002 μg pCMV-lacZ 作为反式激活激活效力的内部对照。在 37℃于湿润的 10%CO_2 气氛下，将细胞在转染混合物中培养 5 小时。然后将细胞在含有 5%木炭剥离的胎牛血清、非必需氨基酸、100 单位/ml 青霉素 G 和 100 mg/ml 硫酸链霉素±浓度不断增加的受试化合物的高葡萄糖 DMEM 中培养约 48 小时。因为化合物在 DMSO 中溶解，所以将对照细胞与相等浓度的 DMSO 一起培养；最终的 DMSO 浓度≤0.1%，经表明该浓度不影响反式激活活性。根据生产商的说明，使用报道基因裂解缓冲液（Reporter Lysis Buffer）（Promega，Madison，WI）产生细胞溶胞产物。在 ML3000 光度计（Dynatech Laboratories，Chantilly，VA）中，使用荧光素酶测定缓冲液（Luciferase Assay Buffer）（Promega，Madison，WI）测定细胞提取物中的荧光素酶活性。使用β-D-吡喃半乳糖苷（Calbiochem，San Diego，CA）测定β-D-半乳糖苷酶活性。

通过将最大反式激活活性与完全 PPAR 激动剂例如罗格列酮进行比较来确定激动作用。通常情况下，如果反式激活的最大刺激小于所观测到的完全激动剂的作用的 50%，则将该化合物指定为部分激动剂。如果反式激活的最大刺激大于所观测到的完全激动剂的作用的 50%，则将该化合物指定为完全激动剂。本发明化合物通常具有 1 nM-3000 nM 的 EC_{50} 值。

C）体内试验

将雄性 db/db 小鼠（10-11 周龄的 C57B1/KFJ，Jackson Labs，Bar Harbor，ME）以 5 只/笼子饲养，并让其随意得到磨碎的 Purina 啮齿动物食物和水。将动物及其食物每两天称重一次，每天通过管饲法给予指定剂量的载体（0.5%羧甲基纤维素）±受试化合物。在试验期间，以 3-5 天的间隔通过尾部取血来获得血液，由此测定血浆葡萄糖和甘油三酯浓度。葡萄糖和甘油三酯测定是在 Boehringer Mannheim Hitachi 911 自动分析仪（Boehringer Mannheim，Indianapolis，IN）上使用用标准盐水进行 1:6（v/v）稀释的肝素化血浆进行的。瘦的动物是以相同方式保持的年龄匹配的杂合小鼠。

实施例

提供下列反应式实施例来举例说明本发明，不应解释为以任何方式限制本发明。本发明的范围由权利要求书限定。

表 1 中的结构式进一步举例说明了使用本文公开的方法制得或者可使用本文公开的方法制得的化合物。

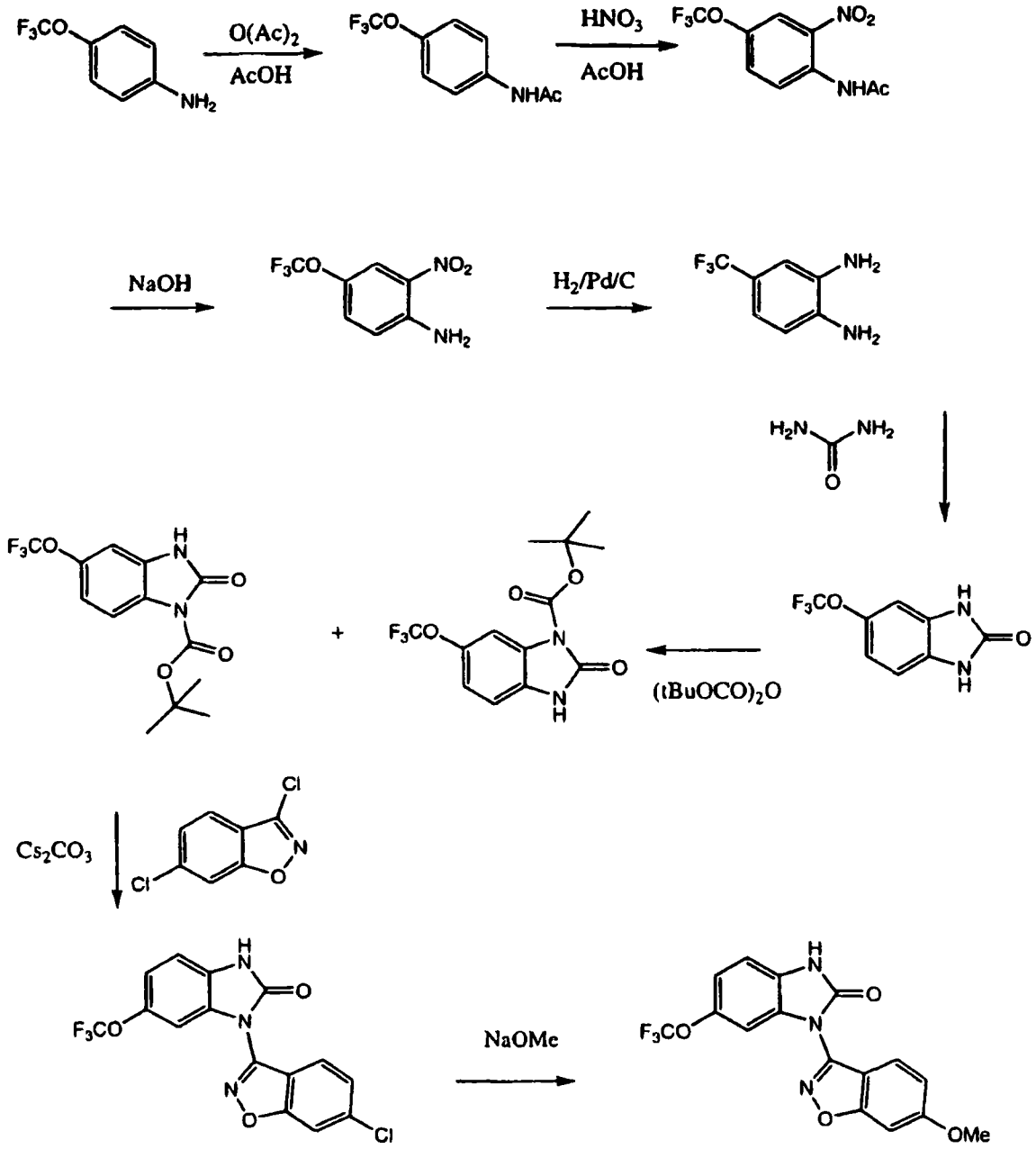
所合成的表 1 中的化合物是通过高压液相色谱-质谱联用仪（LC-MS）和/或质子 NMR 分析的。LC-MS 样本是使用与 Waters Micromass ZQ 质谱仪偶联的 Agilent 1100 Series 高压液相色谱分析的。所用的柱是 Waters Xterra，并且使用梯度洗脱程序（10%B 至 100%B，在 4.5 分钟内）以 2.5mL/分钟的流速洗脱化合物。溶剂 A：含有 0.06%三氟乙酸的水。溶剂 B：含有 0.05%三氟乙酸的乙腈。保留时间以分钟为单位给出。

方法 A：XTerra MS-C18，4.5 × 50 mm，10-100%B，在 4.5 分钟内，流速 2.5 ml/分钟。

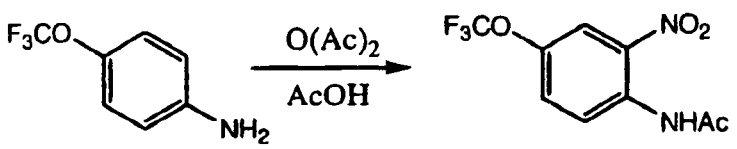
方法 B：XTerra C18，3 × 50 mm，10-98%，在 3.75 分钟内，然后 98%进行 1 分钟，流速 1 ml/分钟。

下面总结用于制备本发明化合物与合成中间体的一般和具体方法。本文要求保护的其它化合物可容易地由医药和/或化学领域技术人员，通过根据具体化合物来调整本文公开的方法来制得。

反应方案 1



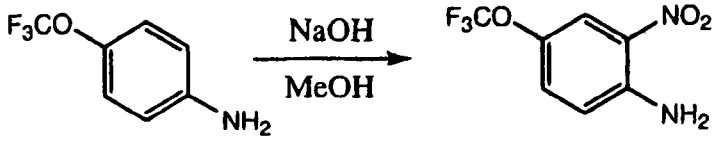
实验方法:



2-硝基-4-三氟甲氧基乙酰基苯胺:

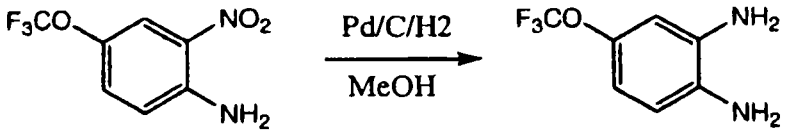
在 0-10℃，向 4-三氟甲氧基苯胺（35 g，200 mmol）在乙酸（35 mL）

内的溶液中加入乙酸酐（75 mL）。将该反应混合物在 10-30℃搅拌 30 分钟。在冰浴中冷却下，加入 H_2SO_4（96%，1.5 mL，26 mmol），然后加入 HNO_3（90%，9.4 mL，200 mmol）。将该混合物在室温搅拌 1 小时，用水（300 ml）稀释。把所得浆液在冰浴中搅拌 30 分钟，并过滤。将固体用水洗涤，并风干，获得了黄色固体。LC-MS ^1H NMR（$CDCl_3$，500 MHz）



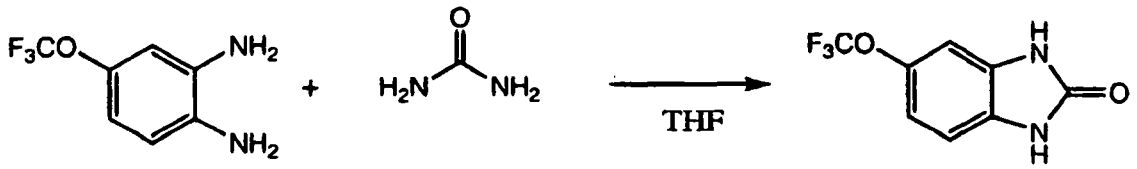
2-硝基-4-三氟甲氧基苯胺:

在 0-10℃，向 2-硝基-4-三氟甲氧基乙酰基苯胺（45 g，170 mmol）在甲醇（200 mL）内的溶液中加入氢氧化钠溶液（NaOH，8.5g，220 mmol，在 45 mL 水中）。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时，用 300 mL 水稀释。把浆液在冰浴中搅拌 2 小时，并过滤。将黄色固体用 50 mL 甲醇:水（1:2）洗涤，并真空干燥，获得了黄色固体。



1,2-二氨基-4-三氟甲氧基苯:

向 2-硝基-4-三氟甲氧基苯胺（40g，180 mmol）在甲醇（250 ml）内的溶液中加入 10%披钯碳（Pd/C，10% wt/wt，500 mg）。将该悬浮液在帕尔瓶中于 45 psi 氢气下摇动 4 小时，然后经由硅藻土过滤。将滤液浓缩至干，获得了浅灰色固体。

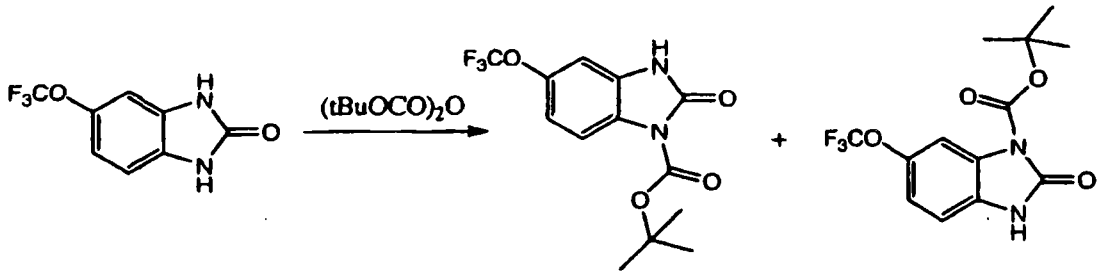


5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮:

向 1,2-二氨基-4-三氟甲氧基苯（35g，180 mmol）在四氢呋喃（350

ml）内的溶液中加入脲（32 g，180 mmol）。将该溶液在70℃回流过夜，真空浓缩至约100 mL的体积，用水（500 mL）稀释。将该悬浮液在室温搅拌过夜，并过滤。将固体用水洗涤，并真空干燥，获得了白色固体结晶。

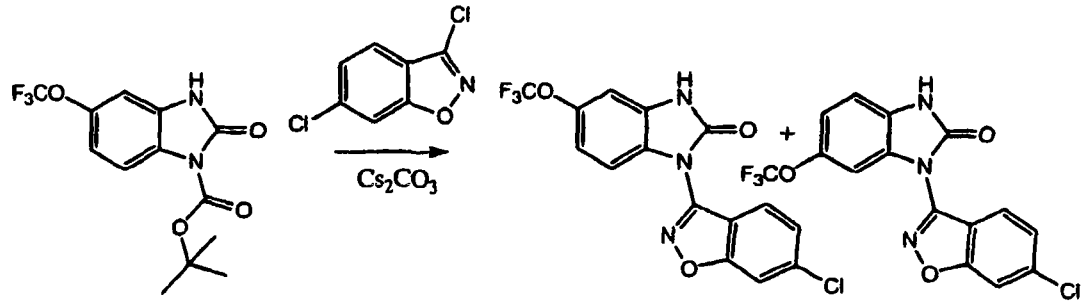
LC-MS: m/e (M+1) = 219. ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 10.85 (d, J=8Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (d, J=11Hz, 2H).



1-叔丁氧羰基-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮和1-叔丁氧羰基-6-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮：

5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮（35 g，160 mmol）在DMF（150 mL）内的溶液中，加入NaH（95%，4.9 g，190 mmol）。将该反应混合物在室温搅拌2小时，继之加入二碳酸二叔丁酯（35 g，160 mmol）。把混合物在室温搅拌过夜，用水（400 ml）稀释，并用乙酸乙酯（2×150 ml）萃取。将有机萃取液用水（2×100ml）和盐水（100 ml）洗涤，用无水硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯（3:1）作为溶剂系统进行洗脱，获得作为较早洗脱产物的1-叔丁氧羰基-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮。将含有较后洗脱产物的级分合并，并浓缩至干，获得1-叔丁氧羰基-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮。

LC-MS (M+1) = 319. ^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 11.21 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, J=7Hz, 1H), 7.03 (d, J=7Hz, 1H),) 1.57 (s, 9H).



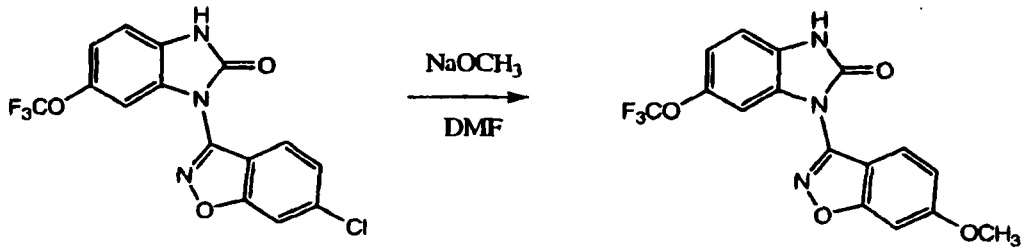
1-[(6-氯)-苯并异噁唑-3-基]-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮和 1-[(6-氯)-苯并异噁唑-3-基]-6-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮:

向 1-叔丁氧羰基-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮(5 g, 15.7 mmol)在 DMF(20 ml)内的溶液中加入 3,6-二氯苯并异噁唑(3.0 g, 15.7 mmol)和 Cs_2CO_3(11 g, 31.4 mmol)。把悬浮液在油浴中加热至 150 ℃并搅拌过夜。然后把混合物冷却至室温,用水(30 ml)稀释并用乙酸乙酯(2 × 20 ml)萃取。将有机萃取液合并,用无水 Mg_2SO_4 干燥,并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯(4:1)作为溶剂系统进行洗脱。将含有较早洗脱产物的级分合并,然后浓缩,获得了 1-[3-(6-氯)-苯并异噁唑基]-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮,为白色固体。

^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5, 1H), 7.14 (d, J=8.5, 1H), 7.13 (s, 1H).

将含有较后洗脱产物的级分合并,然后浓缩,获得了 1-[3-(6-氯)-苯并异噁唑基]-6-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮,为白色固体。

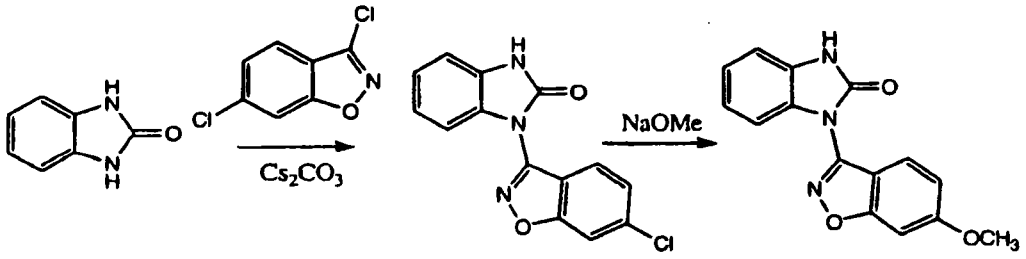
^{1}H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 8.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.54 (d, J=8.5, 1H), 7.13 (brs, 1H).



1-[(6-甲氧基)-苯并异噁唑-3-基]-6-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮:

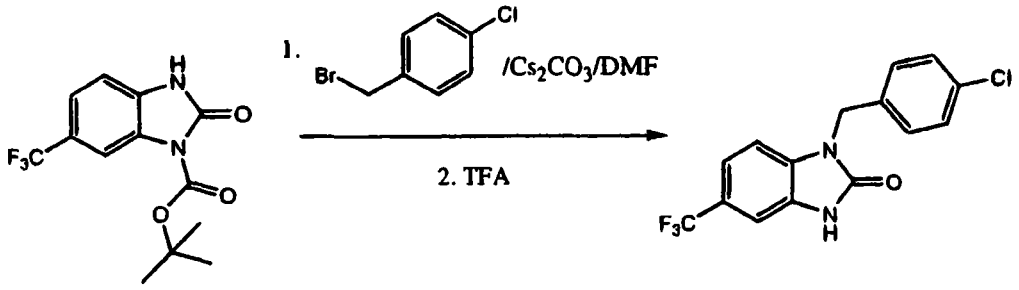
向 1-[3-(6-氯)-苯并异噁唑基]-6-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮(1.2 g,

3.25 mmol）在 DMF（5 ml）内的溶液中加入 NaOMe 在甲醇中的溶液（30% wt/wt，20 ml）。将混合物在真空下加热至 80℃以除去残余甲醇，然后在氮气氛下于 110℃搅拌过夜。然后把混合物冷却至室温，用水（50 ml）稀释，用 10% HCl 水溶液调整至 pH 6。把所得悬浮液在冰浴中搅拌 2 小时并过滤。将固体用水洗涤并在烘箱中（90℃）干燥 2 小时，然后在高度真空下于室温干燥 3 小时，获得淡黄色固体。LC-MS m/e: （M+1）=366。



1-（6-氯苯并异噁唑-3-基）苯并咪唑-2-酮和 1-（6-甲氧基苯并异噁唑-3 基）苯并咪唑-2-酮:

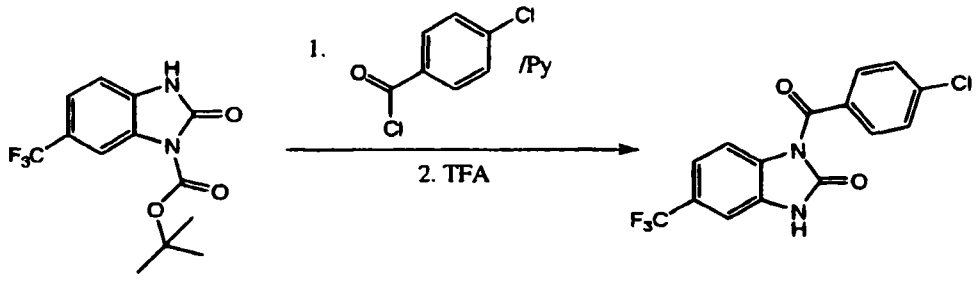
向苯并咪唑-2-酮（Aldrich，1.1 g，7.5 mmol）在 DMF（20 ml）内的溶液中加入 3,6-二氯苯并异噁唑（1.5 g，7.5 mmol）和 Cs_2CO_3（4.8 g，15 mmol）。把悬浮液在油浴中加热至 150℃并搅拌过夜。然后并把混合物冷却至室温，用水（30 ml）稀释并在冰浴中搅拌 2 小时。然后把混合物过滤。将固体用水洗涤并在高真空下干燥，获得了 2.0 g（93%）黄色固体，为 1-（6-氯苯并异噁唑-3-基）苯并咪唑-2-酮。向上述产物（1.0 g，3.5 mmol）在 DMF（15 ml）内的溶液中加入 NaOMe 在甲醇（30% wt/wt，10 ml）中的溶液。把混合物在真空下加热至 80℃以除去残余甲醇，然后在 110℃氮气氛下搅拌过夜。然后把混合物冷却至室温，用水（50 ml）稀释，用 10% HCl 水溶液调整至 pH 6。把所得悬浮液在冰浴中搅拌 2 小时并过滤。将固体用水洗涤，在烘箱中（90℃）干燥 2 小时，然后在高真空下于室温干燥 3 小时，获得淡黄色固体。LC-MS m/e: （M+1）=282



1-（4-氯苄基）-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮:

向 1-叔丁氧羰基-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮（100 mg，0.33 mmol）在 DMF（2ml）内的溶液中加入 4-氯苄基溴（81 mg，0.39 mmol）和 Cs_2CO_3（300 mg，0.92 mmol）。将该混合物在室温搅拌 2 小时，用水（4 ml）稀释，并用乙酸乙酯（2 × 3ml）萃取。把有机萃取物合并，然后浓缩，获得固体。把该固体溶解于 TFA（1.5 ml），在室温搅拌 2 小时，并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯（4: 1）作为溶剂系统进行洗脱，获得了白色固体。

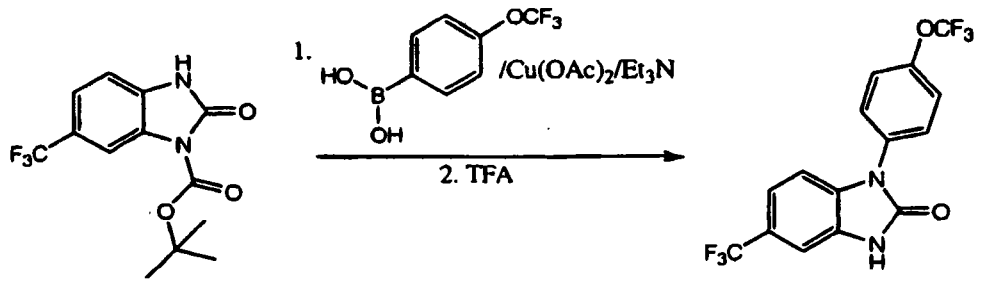
^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 9.35 (brs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.10 (s. 2H).



1-（4-氯苯甲酰基）-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮:

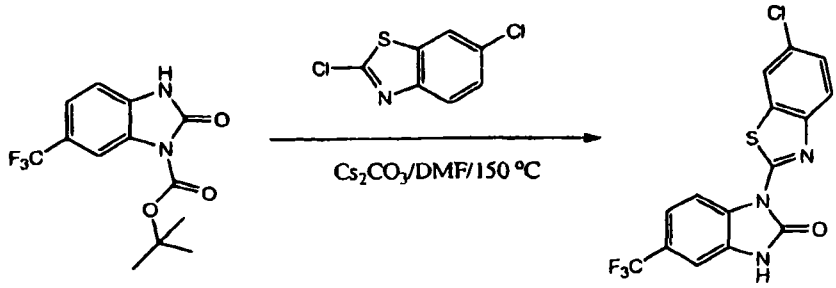
向 1-叔丁氧羰基-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮（200 mg，0.66 mmol）在无水吡啶（4 ml）内的溶液中加入 4-氯苯甲酰基氯（115 mg，0.66 mmol）。把混合物在室温搅拌过夜并浓缩至干。把残余物溶解于 TFA（2 ml）中，并在室温搅拌 2 小时。把混合物浓缩至干，并通过硅胶柱色谱法纯化，获得固体。

^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 7.92 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (brs, 1H).



1-（4-三氟甲氧基苯基）-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮:

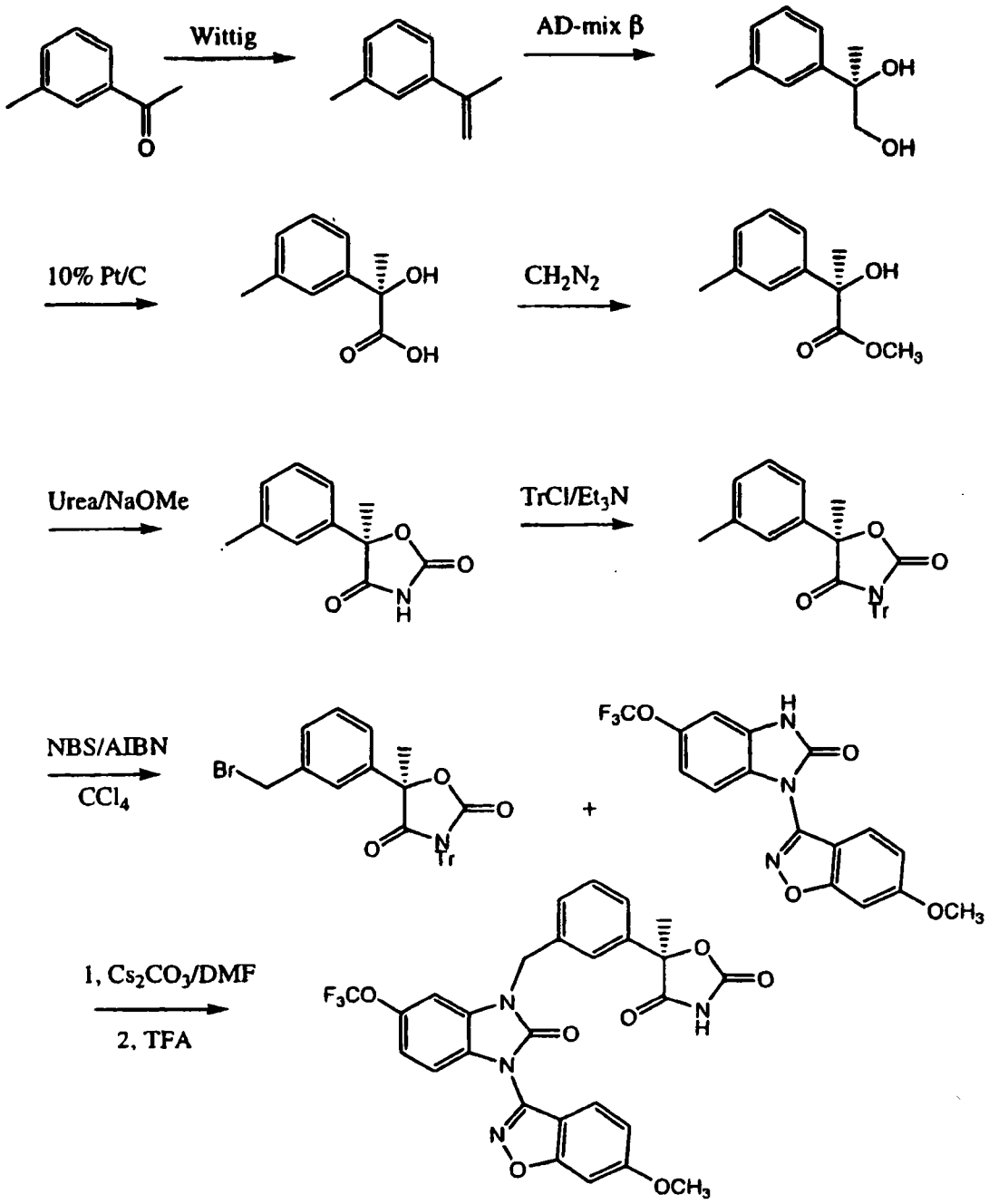
向 1-叔丁氧羰基-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮（870 mg，2.88 mmol）在二氯甲烷（100 ml）内的溶液中加入 $Cu(OAc)_2$（521 mg，2.88 mmol）、三乙胺（0.94 ml，14 mmol）和分子筛（200 mg）。将混合物在室温置于空气下搅拌过夜，并过滤。将滤液浓缩至干。把残余物溶解于 TFA（5 ml），在室温搅拌 3 小时并浓缩至干。把残余物溶解于乙酸乙酯（5 ml）中，通过硅胶垫，并用己烷/乙酸乙酯（3:1）（100 ml）洗涤。将滤液浓缩，获得固体。LC-MS m/e（M+1）= 363。



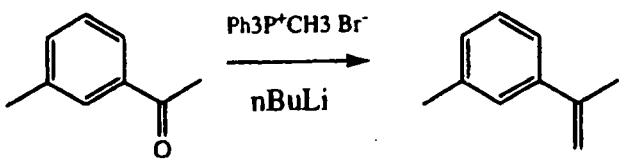
1-[（6-氯）苯并噻唑-2-基]-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮:

向 1-叔丁氧羰基-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮（500 mg，1.65 mmol）在 DMF（5 ml）内的溶液中加入 2,6-二氯苯并噻唑（336 mg，1.65 mmol）和 Cs_2CO_3（1.2 g，3.68 mmol）。将混合物在油浴中加热至 150℃，并搅拌过夜。然后把反应混合物冷却至室温，用水（50 ml）稀释，并用乙酸乙酯（2 × 20 ml）萃取。把有机萃取液合并，浓缩至干，并通过硅胶柱色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯（3:1）作为溶剂系统进行洗脱，获得白色粉末。LC-MS m/e（M+1）= 372。

反应方案 2

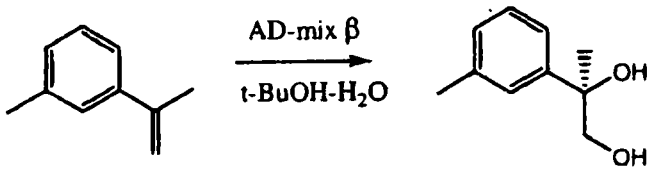


试验方法:



2-(3-甲基苯基)丙烯:

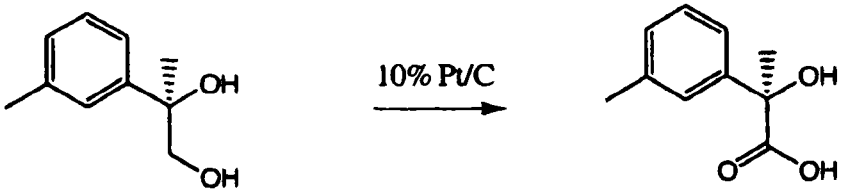
于室温向溴化甲基三苯基鏻(33.2 g, 92.9 mmol)在乙醚(200 mL)中的悬浮液中缓慢加入 nBuLi(2.5 M 在己烷中的溶液, 37 mL)。将所得黄色溶液搅拌 30 分钟,然后加入 3-甲基苯乙酮(12 mL,90 mmol)。将反应在室温搅拌过夜。过滤除去沉淀物。真空中除去溶剂。通过快速色谱法纯化,获得 2-(3-甲基苯基)丙烯产物。



2(R)-(3-甲基苯基)-1,2-丙-二醇:

在 0℃向 AD-mix-β (7 g)在 H_2O/tBuOH (25 mL/25 mL)内的溶液中加入 2-(3-甲基苯基)丙烯 (0.66 g, 5 mmol)。将该反应混合物 0℃搅拌过夜。加入 Na_2SO_3 (7.5 g)。在室温放置 1 小时后,将混合物用 EtOAc (3 ×)萃取。把合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过快速色谱法纯化,获得 2(R)-(3-甲基苯基)-1,2-丙-二醇。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (重叠信号 , 2H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.2 Hz), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

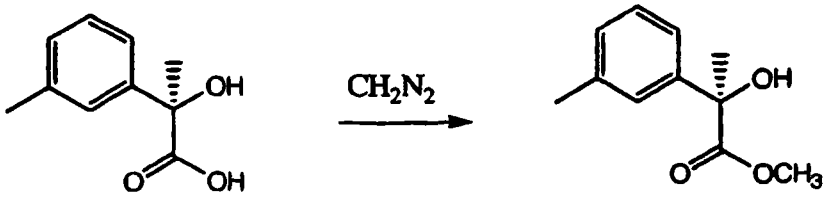


2(R)-(3-甲基苯基)乳酸:

向 2(R)-(3-甲基苯基)-1,2-丙-二醇 (0.7 g)在水 (50 mL)内的溶液中加入 $NaHCO_3$ (0.4 g)和 10% Pt/C (0.7 g)。在 70℃用空气分配器向溶液中通入空气过夜。把反应冷却至室温,然后经由硅藻土过滤。将滤液用 H_2SO_4 水溶液 (1.0 N)酸化至 pH 2,然后用 EtOAc 萃取 (3 ×)。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,获得了酸。

^{1}HNMR (600 MHz, DMSO)

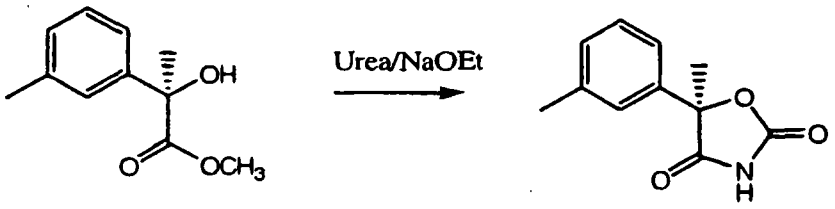
δ(ppm): 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).



2（R）-（3-甲基苯基）乳酸甲酯:

向2（R）-（3-甲基苯基）乳酸（3.64 g，20.2 mmol）在无水乙醚（100 ml）内的溶液中加入重氮甲烷乙醚溶液（按照 Aldrich Technical Bulletin AL-180freshly 中的方法新制备的），直到明亮的黄色产生或不再逸出气泡为止。然后把溶液浓缩至干，获得白色固体。

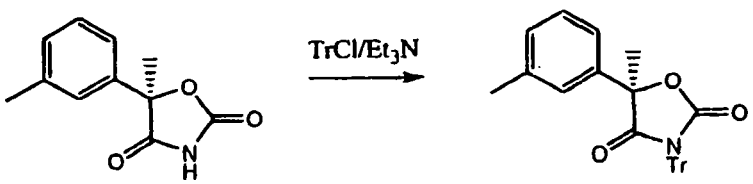
^{1}HNMR (600 MHz, CDCl3) δ(ppm): 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).



（R）-5-甲基-5-（3-甲基苯基）噁唑烷二酮:

向2（R）-（3-甲基苯基）乳酸甲酯（3.9 g，20.1 mmol）在无水乙醇（50 ml）内的溶液中，加入 NaOEt 在乙醇（21% wt/wt，9.8 ml，30 mmol）中的溶液和脲（1.5 g，24.2 mmol）。把混合物加热至95℃并回流过夜。然后将溶液冷却至室温，用 1N HCl 酸化，浓缩至小体积，并用水稀释（100 ml）。将含水混合物用乙酸乙酯萃取（3 × 50ml）。把有机萃取液合并，用盐水洗涤，用无水 Mg_2SO_4 干燥，并浓缩至干，获得了油状物，将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 宽 , 1H), 7.4 – 7.2 (重叠信号 , 4H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

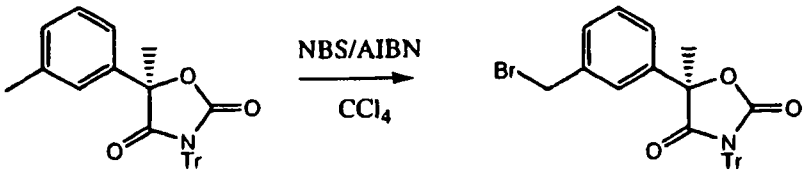


（R）-5-甲基-5-（3-甲基苯基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮:

向（R）-5-甲基-5-（3-甲基苯基）噁唑烷二酮（4.3 g，20.9 mmol）

在无水二氯甲烷（50 ml）内的溶液中加入三乙胺（2.1 g，23 mmol）和三苯甲基氯（6.4 g，23 mmol）。将混合物在氮气氛下于室温搅拌 1 小时，用水（20 ml）、盐水（20 ml）洗涤，用无水 Mg_2SO_4 干燥，并浓缩至干，获得了固体。

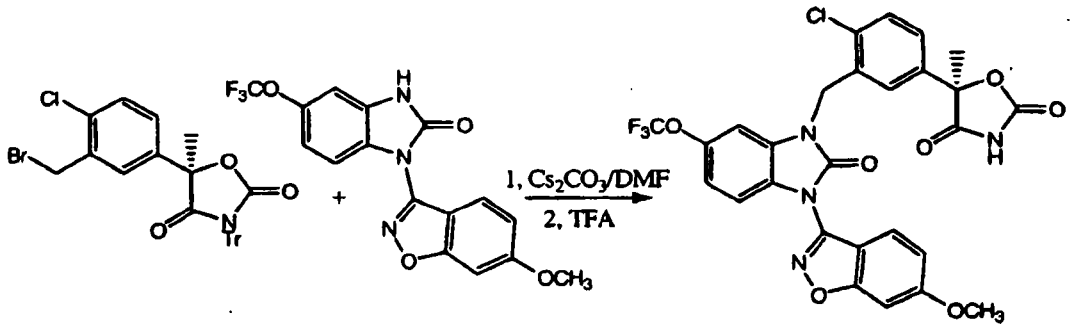
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.20（多个重叠峰，19H), 2.40 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).



（R）-5-溴甲基-5-（3-甲基苯基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮：

向（R）-5-甲基-5-（3-甲基苯基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮（3.0 g，6.7 mmol）在四氯化碳（100 ml）内的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺（1.1 g，6.7 mmol）和 AIBN（催化剂）。把混合物加热至 80℃并回流过夜。然后把溶液冷却至室温，用饱和 $NaHCO_3$ 溶液（20 ml），水（20 ml）和盐水（20 ml）洗涤，并浓缩至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物，用己烷/乙酸乙酯（9: 10）为溶剂进行洗脱，获得了白色固体。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.5-7.2（多个重叠峰，19H), 4.56 (s, 2HH), 1.76 (s, 3H).

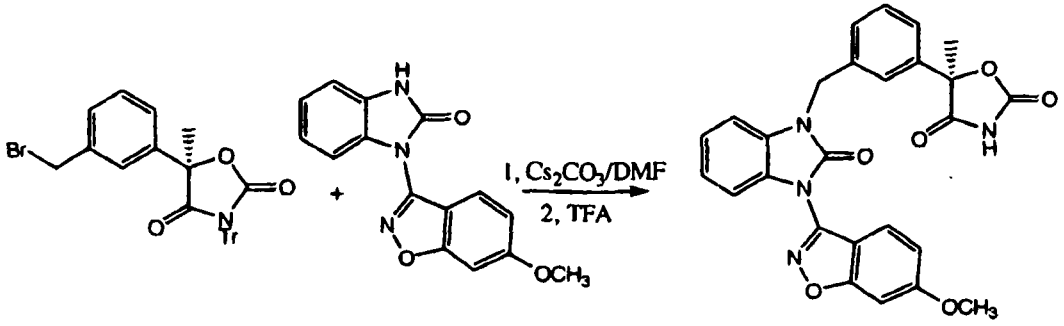


（5R）-5-（4-氯-3-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-6-（三氟甲氧基）-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮：

向 1-[3-（6-甲氧基）-苯并异噁唑基]-5-三氟甲氧基苯并咪唑-2-酮（700 mg，1.92 mmol）在 DMF（20ml）内的溶液中加入（R）-5-甲基-5-（3-溴甲基-4-氯苯基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮（1.1 g，1.93 mmol）

和 Cs_2CO_3（1.25 g，3.8 mmol）。将混合物在室温搅拌过夜，用水（30 ml）稀释并用乙酸乙酯（2 × 30 ml）萃取。把有机萃取液合并，用无水 Mg_2SO_4 干燥并浓缩，获得了 1.5 g（92%）固体。把该固体溶解于纯净的三氟甲磺酸（5 ml）中，并在室温搅拌 6 小时。然后在真空下把混合物浓缩至干，通过硅胶柱色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯/TFA（3/1/0.01）作为溶剂系统进行洗脱，获得了白色固体。

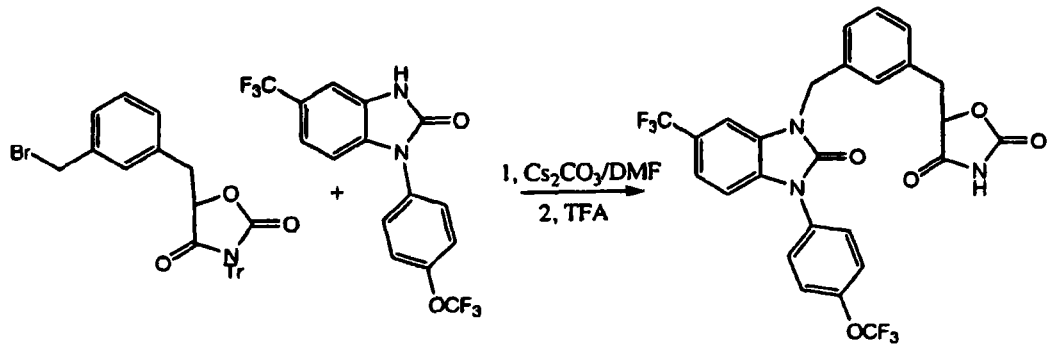
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (brs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.91(s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).



（5R）-5-（3-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并噁唑-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并噁唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮：

向 1-[3-（6-甲氧基）-苯并异噁唑基]苯并咪唑-2-酮（266 mg，0.95 mmol）在 DMF（3 ml）内的溶液中加入（R）-5-甲基-5-（3-溴甲基苯基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮（500 mg，0.95 mmol）和 Cs_2CO_3（620 mg，1.9 mmol）。把混合物在室温搅拌过夜，用水（10 ml）稀释，并用乙酸乙酯（2 × 10 ml）萃取。把有机萃取物合并，用无水 Mg_2SO_4 干燥并浓缩，获得了固体。把固体溶解于纯净的三氟甲磺酸（5 ml）中，并在室温搅拌 6 小时。然后把混合物在真空下浓缩至干，并通过硅胶柱色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯/TFA（3/1/0.01）作为溶剂系统进行洗脱，获得了白色固体。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.43 (brs, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.28 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

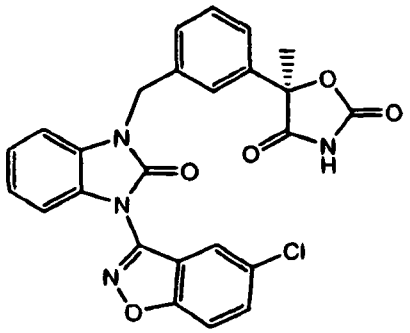


5-（3-{[2-氧代-3-[4-（三氟甲氧基）苯基]-6-（三氟甲基）-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苄基）-1,3-噁唑烷-2,4-二酮:

向 1-（4-三氟甲氧基苯基）-5-三氟甲基苯并咪唑-2-酮（362 mg，1 mmol）在 DMF（4 ml）内的溶液中加入 5-（3-溴甲基苄基）-N-三苯甲基噁唑烷二酮（525 mg，1.0 mmol）和 Cs_2CO_3（620 mg，1.9 mmol）。将混合物在室温搅拌过夜，用水（10 ml）稀释并用乙酸乙酯（2 × 10 ml）萃取。把有机萃取液合并，用无水 Mg_2SO_4 干燥，并浓缩，获得了固体。把该固体溶解于纯净的三氟甲磺酸（2 ml）中，并在室温搅拌 4 小时。然后在真空下把混合物浓缩至干，并通过硅胶柱色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯/TFA（3/ 1/0.01）作为溶剂系统进行洗脱，获得了白色固体。LC-MS m/e: （M+1）= 565。

实施例

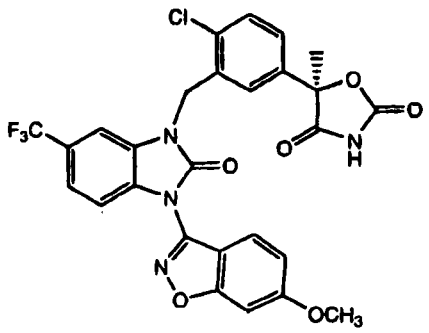
实施例 1



（5R）-5-（3-{ [3-（5-氯-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.33 (brs, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.02(d, 1H), 5.23 (dd, 2H), 1.99 (s, 3H).

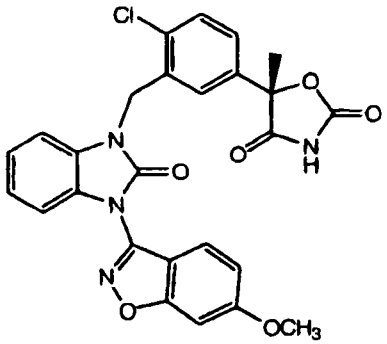
实施例 2



（5R）-5-（4-氯-3-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-6-（三氟甲基）-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

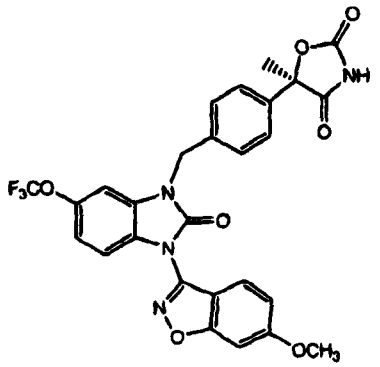
实施例 3



（5S）-5-（4-氯-3-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮:

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (brs, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

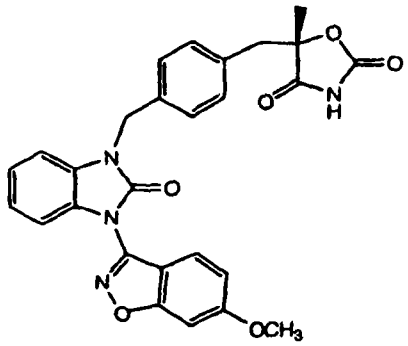
实施例 4



（5R）-5-（4-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-6-（三氟甲氧基）-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮：

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

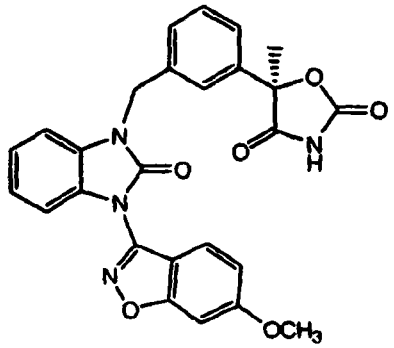
实施例 5



（5S）-5-（4-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苄基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮：

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.19 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (dd, 2H), 1.64 (s, 3H).

实施例 6

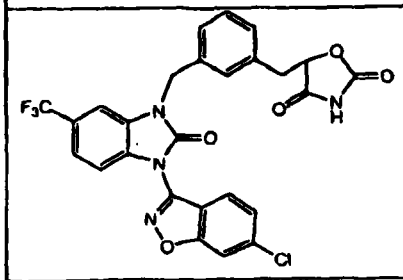
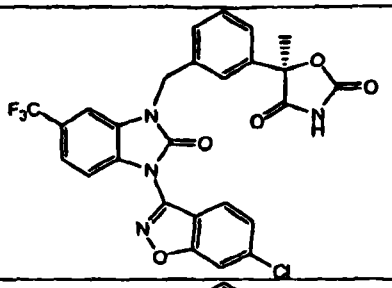
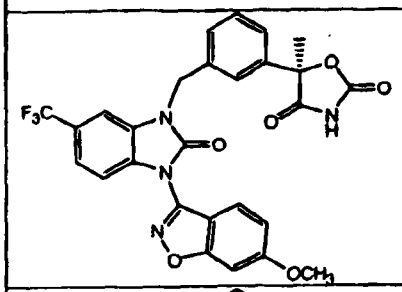
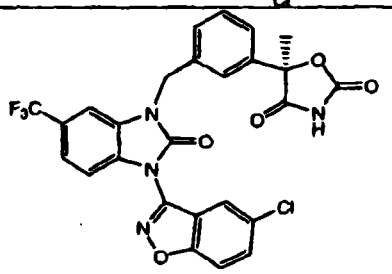
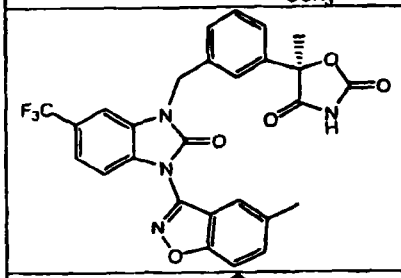
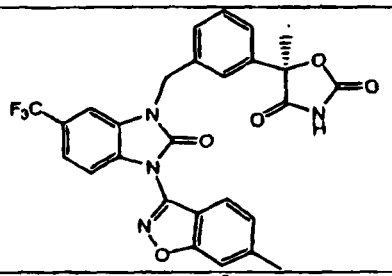
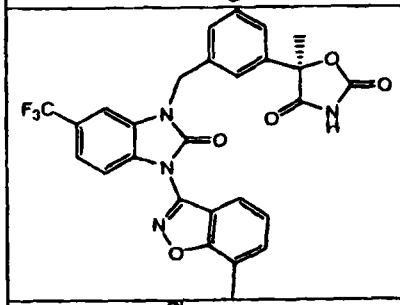
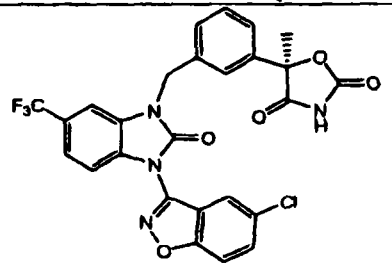
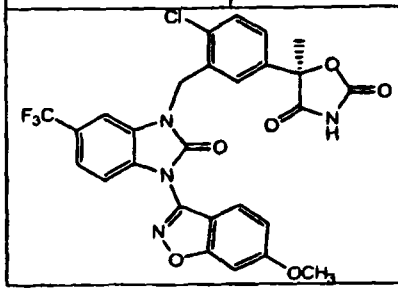
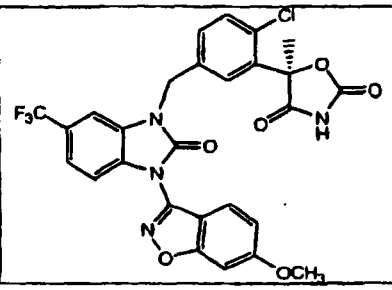


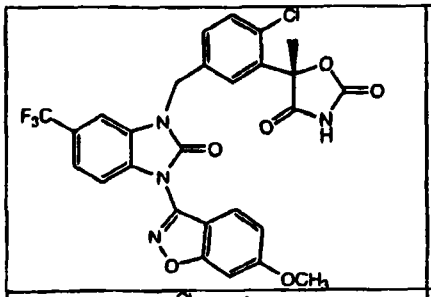
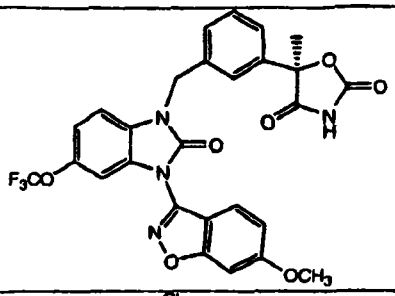
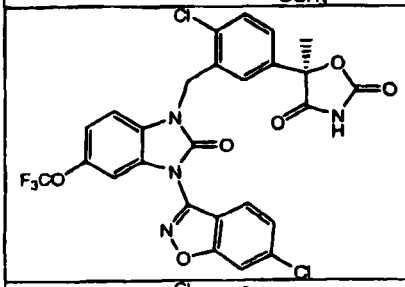
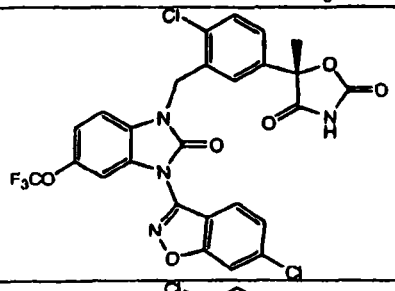
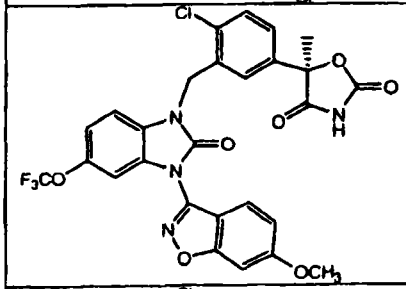
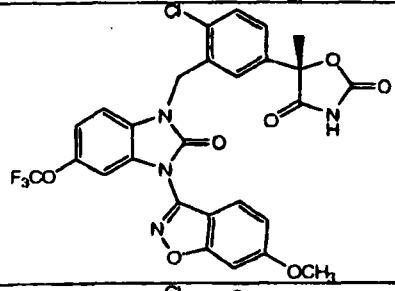
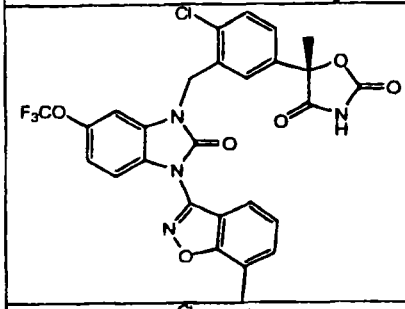
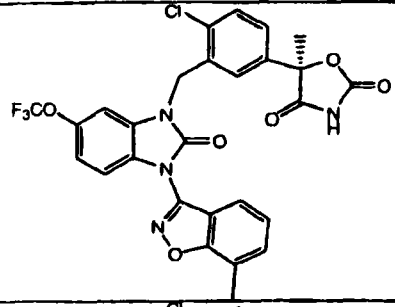
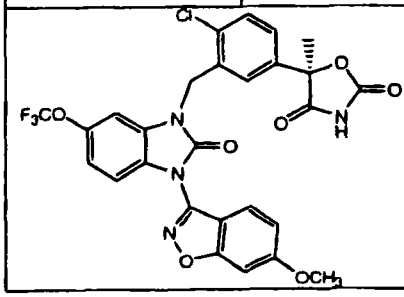
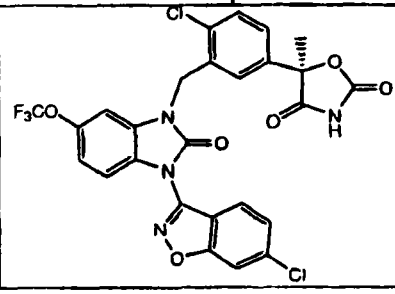
（5R）-5-（3-{[3-（6-甲氧基-1,2-苯并异噁唑-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基}苯基）-5-甲基-1,3-噁唑烷-2,4-二酮：

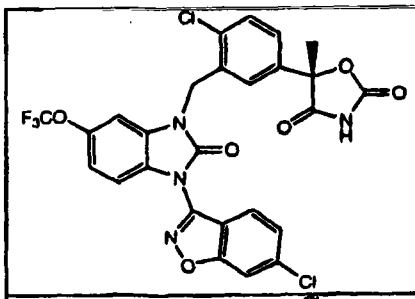
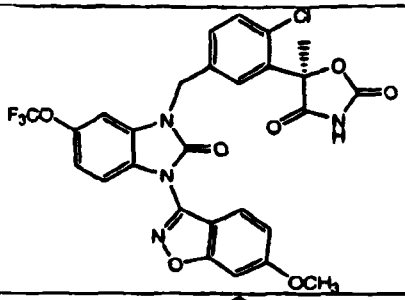
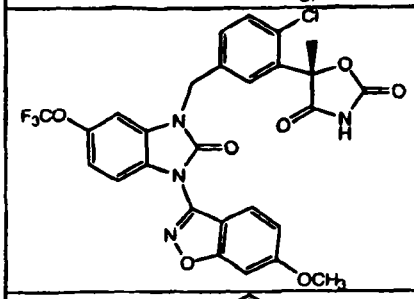
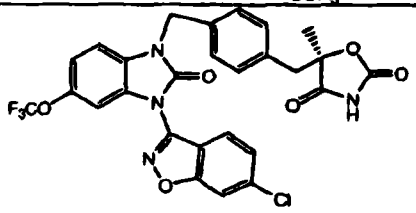
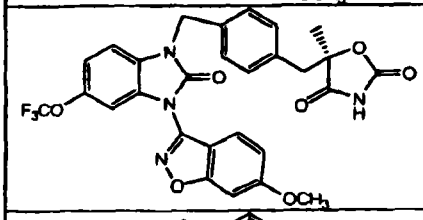
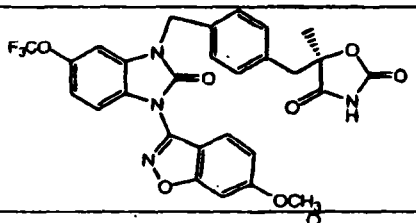
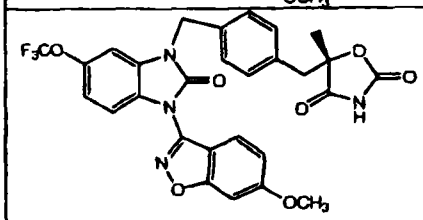
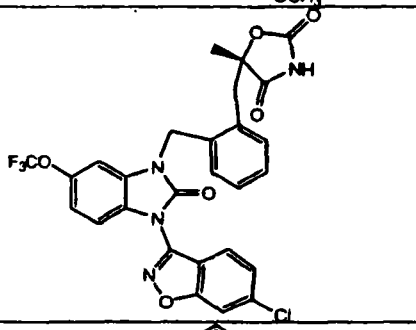
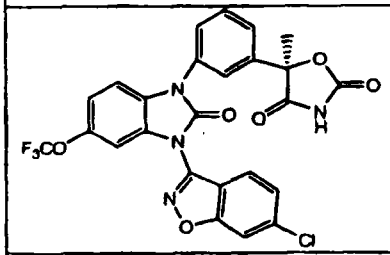
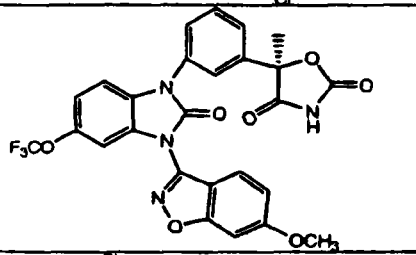
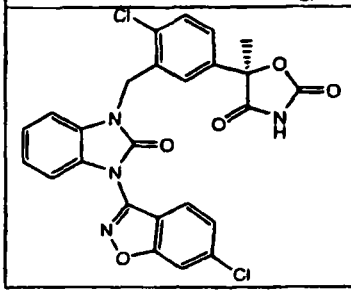
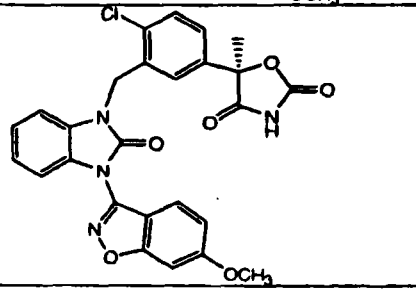
1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.18 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.43 (brs, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 5.28 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

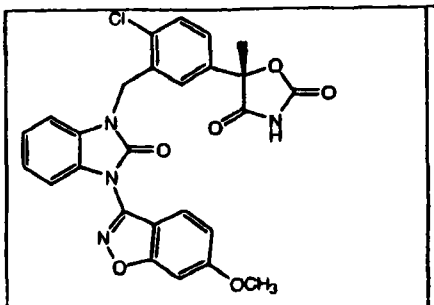
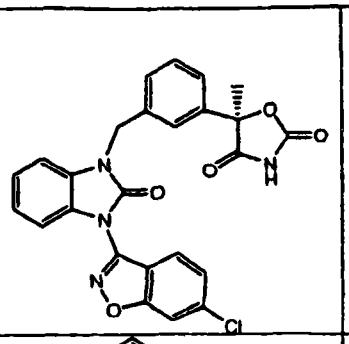
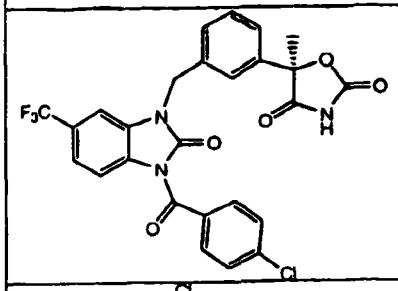
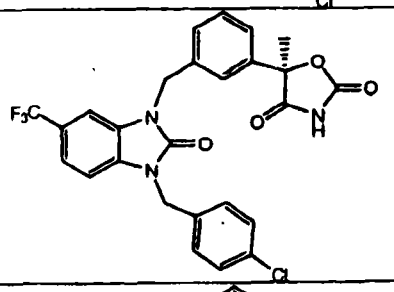
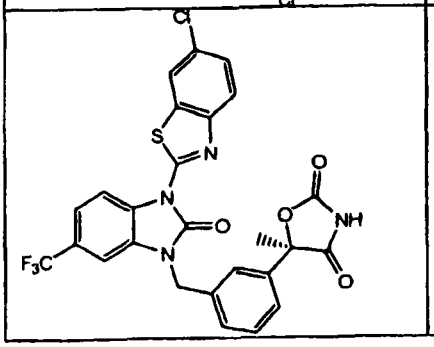
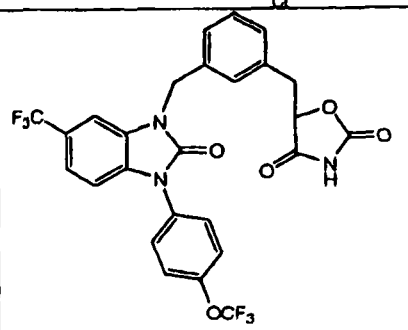
本发明化合物的其它实例显示于表1。这些化合物曾经或能够用本文公开的方法制备。

表 1

结构	LC-MS (M+1)		LC-MS (M+1)
	557		557
	553		557
	537		537
	537		557
	587		587

	587		569
	607		607
	603		603
	587		587
	603		607

	607		603
	603		587
	583		583
	583		587
	559		555
	523		519

	519		489
			
			566