

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日  
2007年8月2日 (02.08.2007)

PCT

(10) 国际公布号  
WO 2007/085136 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2006/000373

(22) 国际申请日: 2006年3月13日 (13.03.2006)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200610002081.4  
2006年1月24日 (24.01.2006) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所(INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 李松(LI, Song) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。康建磊(KANG, Jianlei) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。郑志兵(ZHENG, Zhibing) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。王莉莉(WANG, Lili) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。覃丹(QIN, Dan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。肖军海(XIAO, Junhai) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

钟武(ZHONG, Wu) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。崔浩(CUI, Hao) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

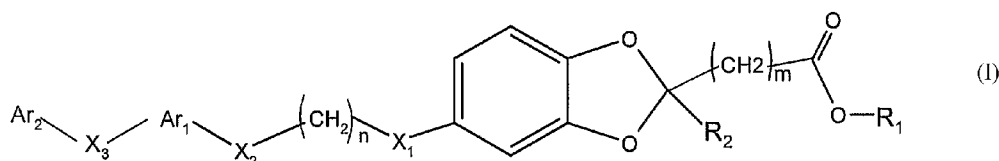
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: 1,3-BENZODIOXOLECYCLOPENTENE DERIVATES, PREPARATION PROCESS AND MEDICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 苯并间二氧杂环戊烯衍生物及其制备方法和医药用途



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the general formula (I), racemates, or optical isomers, pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, as well as pharmaceutical compositions containing them, in which, each substituent group of general formula (I) is as defined in claims, and also relates to process for their manufacture and to the use of the compounds in preparing medicines to treat and/or prevent various diseases and danger factors associated with human peroxisome proliferate activated receptors(hPPAR).

[见续页]

WO 2007/085136 A1



---

(57) 摘要:

本发明涉及通式 I 化合物，其消旋体或旋光异构体或其可药用盐或溶剂化物，含有所述化合物的药物组合物，通式 I 中各取代基的定义如权利要求书中所述，本发明还涉及通式 I 化合物的制备方法以及这些化合物用于制备治疗和/或预防与人类过氧化物酶体增殖因子活化受体(简称 hPPAR)相关的各种疾病和危险因子的药物的用途。

## 苯并间二氧杂环戊烯衍生物及其 制备方法和医药用途

### 技术领域

本发明涉及新颖的能激活人类过氧化物酶体增殖因子活化受体(简称 hPPAR)的苯并间二氧杂环戊烯衍生物, 这些化合物的制备方法, 包含上述化合物的药物组合物, 以及所述化合物用于制备治疗和/或预防 hPPAR 介导的疾病或病症的药物的用途。

### 背景技术

过氧化物酶体增殖因子活化受体(简称为 PPAR)是与糖皮质激素受体、维甲酸受体和甲状腺素受体等同属于核受体超家族的配体依赖型转录因子。迄今为止, 已发现 PPARs 存在三种亚型:  $\alpha$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  (也称  $\beta$ ), 它们被不同的基因编码。而且, PPAR  $\gamma$  由于启动子和拼接方式不同分为两种同工型:  $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ , 两者仅 N 端序列不同 (Vidal-Puig, J. Clin. Invest., 97: 2553-2561, 1996)。当被特定小分子激活后, PPARs 能与靶基因启动子区域的 PPARs 反应元件 (PPRE) 相互作用, 从而调节该基因的表达。PPARs 是体内葡萄糖、脂类、胆固醇代谢的重要转录调节因子。

PPAR $\alpha$  主要在对脂类有极高分解代谢活性的组织如棕色脂肪组织和肝脏中表达, 其次是在肾、心脏、骨骼肌中 (Endocrinology, 1995, 137, 354)。它能正控制或负控制与脂肪酸代谢和胞内输送有关的基因 (例如酰基 CoA 合成酶、脂肪酸结合蛋白质和脂蛋白脂肪酶) 以及与胆固醇和中性脂质的代谢有关的载脂蛋白 (AI, AII, CIII) 基因的表达。PPAR $\gamma$  主要存在于脂肪组织中, 也少量存在于骨骼肌、肝脏、结肠、视网膜、免疫系统中。最近研究结果也提示, 其高度表达于巨噬细胞, 包括动脉粥样硬化的泡沫细胞中。其

中, PPAR $\gamma_2$ 主要是在脂肪组织中专一性表达的, 而 PPAR $\gamma_1$ 则在各种组织中均有发现, 在肾、肠和心脏表达最高。PPAR $\gamma$  主要调节涉及脂肪细胞分化和胰岛素敏感性基因的表达(J. Lipid. Res., 1996, 37, 907)。PPAR $\delta$  分布广泛, 在许多组织中均有表达, 其中肠、肾、心脏中表达最高。已经证明, PPAR $\delta$  的激活可以引起 HDL 水平的增加、LDL 和 VLDL 水平的降低。

噻唑烷二酮类药物如曲格列酮、罗格列酮在临床上显示可增强 II 型糖尿病患者的胰岛素作用, 降低血清葡萄糖。已报道噻唑烷二酮为 PPAR $\gamma$  的有效和选择性的激活剂, 并直接结合到 PPAR $\gamma$  受体(J. M. Lehmann 等, J. Biol. Chem. 12953-12956, 270(1995))。

贝特类(fibrates)药物一向被广泛用作高脂血症的治疗药, 可降低血清甘油三酯(20-50%)、LDLc(10-15%), 并增加 HDLc(10-15%)。实验表明, fibrates 对血清脂质的作用是通过 PPAR $\alpha$  的激活作用介导的, 参见例如 B. Staels 等, Curr. Pharm. Des., 1-14, 3(1), (1997)。PPAR $\alpha$  的激活引起增加脂肪酸分解代谢和降低肝脏中脂肪酸再次合成(引起甘油三酯合成和 VLDL 产生/分泌减少)的酶的转录。此外, PPAR $\alpha$  激活降低 apoC-III 的产生。apoC-III(LPL 活性的抑制剂)产生的减少增加了 VLDL 的清除(J. Auwerx 等, Atherosclerosis, J59-S37, 124(Suppl), (1996))。

PPAR 涉及到许多生物过程和疾病状态, 包括高胆固醇血症、血脂异常和糖尿病等, 而目前的药物由于毒副作用等原因, 作用并不是很理想, 因此需要一种安全有效的 PPAR 激动药物, 它可选择性的激活一个亚型, 或同时激活多个亚型。

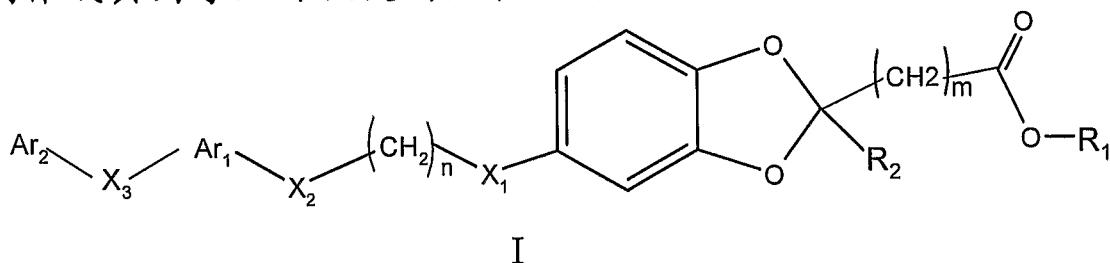
## 发明内容

本发明的目的是寻找并开发具有 PPAR 激动活性的小分子化

合物，用来治疗 hPPAR 介导的疾病、危险因子或病症，如血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血糖、I 型糖尿病、II 型糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病并发症、耐糖功能不全、X 综合征、心力衰竭、心血管症、患有如肥胖症、厌食症、贪食症和神经性厌食症患者的食欲和食物吸收的调节。

本发明已经发现通式 I 的化合物可以用于治疗或预防 hPPAR 介导的多种疾病、危险因子或病症。

因此，一方面，本发明提供通式 I 化合物，其消旋体或旋光异构体或其药学上可接受的盐和溶剂化物：



其中：

$R_1$  选自 H,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基，任选在苯环上被一或多取代的苄基，所述的取代基选自  $C_1-C_6$  的直链或支链烷氧基、 $C_1-C_6$  的直链或支链烷基、 $C_2-C_6$  直链或支链的烯基、 $C_3-C_6$  的环烷基、卤素、腈基、三氟甲基、三氟甲氧基；

$R_2$  选自 H, 卤素,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_3-C_6$  环烷基, 5-6 元的芳香碳环或芳香杂环, 所述芳香杂环包含 1-3 个选自 O, S, N 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $C_1-C_6$  直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_2-C_4$  烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

$m$  和  $n$  各自独立地选自 0, 1, 2, 3, 4, 5 和 6;

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  各自独立地不存在或为 O、S、 $NR_3$ 、 $NR_4C(=O)$ 、 $SO$ 、 $S(O)_2$ 、CO、 $C(=N-OR_5)$ 、 $CH(OR_6)$ 、 $(CH_2)_Y$ 、 $C=C$ 、 $C\equiv C$ ，其中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢原子或  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基，Y 选自 1，2 和 3；

$Ar_1$  为芳香碳环或芳香杂环，其中的环可以是单环、双环或三环；每个环由 5-6 个原子组成，所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子，并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1-C_6$  直链或支链烷基， $C_2-C_6$  直链或支链烯基， $C_1-C_4$  烷氧基， $C_2-C_4$  烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基；

$Ar_2$  选自 H 原子、芳香碳环或芳香杂环，其中的环可以是单环、双环或三环；每个环由 5-6 个原子组成，所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子，并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1-C_6$  直链或支链烷基， $C_2-C_6$  直链或支链烯基， $C_1-C_4$  烷氧基， $C_2-C_4$  烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基。

另一方面，本发明提供包含本发明通式 (I) 化合物的药用组合物，其含有至少一种通式 I 化合物、其消旋体或旋光异构体或其可药用盐、溶剂化物，以及一种或多种药用载体或赋形剂。

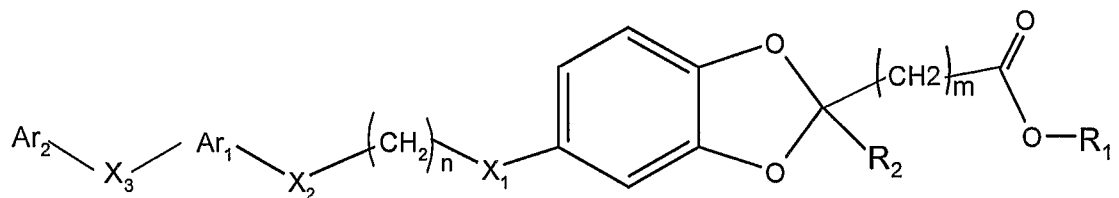
另一方面，本发明还涉及制备通式 I 化合物或者其可药用盐或溶剂化物的方法。

在又一方面，本发明涉及通式 I 化合物用于制备治疗和/或预防 hPPAR 介导的疾病或病症的药物的用途。

在又一方面，本发明提供了治疗和/或预防 hPPAR 介导的疾病、危险因子或病症的方法，包括给予有此需要的对象治疗和/或预防有效量的本发明化合物。

本发明中所述的 hPPAR 介导的疾病、危险因子或病症包括血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血糖、I 型糖尿病、II 型糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病并发症、耐糖功能不全、X 综合征、心力衰竭、心血管症、患有如肥胖症、厌食症、贪食症和神经性厌食症患者的食欲和食物吸收的调节。

在本发明的一个实施方式中，本发明提供了通式 I 化合物、其消旋体或旋光异构体、其可药用盐或溶剂化物：



I

其中：

$R_1$  选自 H,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基, 任选在苯环上被一或多取代的苄基, 所述的取代基选自  $C_1-C_6$  的直链或支链烷氧基、 $C_1-C_6$  的直链或支链烷基、 $C_2-C_6$  直链或支链的烯基、 $C_3-C_6$  的环烷基、卤素、腈基、三氟甲基、三氟甲氧基；

$R_2$  选自 H, 卤素,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_3-C_6$  环烷基, 5-6 元的芳香碳环或芳香杂环, 所述芳香杂环包含 1-3 个选自 O, S, N 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $C_1-C_6$  直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_2-C_4$  烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基；

$m$  和  $n$  各自独立地选自 0, 1, 2, 3, 4, 5 和 6；

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  各自独立地不存在或为 O、S、 $NR_3$ 、 $NR_4C(=O)$ 、

SO、S(O)<sub>2</sub>、CO、C(=N-OR<sub>5</sub>)、CH(OR<sub>6</sub>)、(CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub>、C=C、C≡C, 其中, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和 R<sub>6</sub>各自独立地选自氢原子或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的直链或支链烷基, Y 选自 1, 2 和 3;

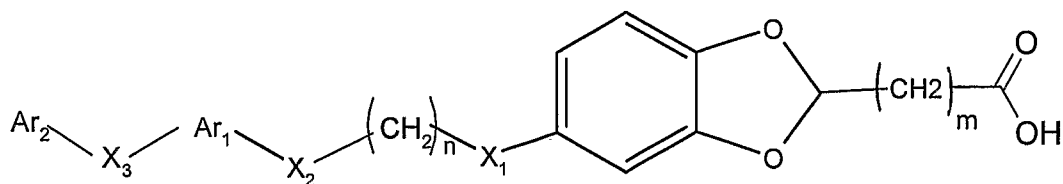
Ar<sub>1</sub>为芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双环或三环; 每个环由 5-6 个原子组成, 所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

Ar<sub>2</sub>选自 H 原子、芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双环或三环; 每个环由 5-6 个原子组成, 所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>直链或支链烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基。

根据本发明, 术语“芳香碳环”的实例包括但不限于苯、萘、蒽、菲、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、茚、茛、茈。

根据本发明, 术语“芳香杂环”的实例包括但不限于吡啶、吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、苯并呋喃、苯并咪唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、嘌呤、吩噻嗪、吩噁嗪。

在本发明的一个优选实施方式中, 本发明提供了通式 II 所代表的化合物, 包括其消旋体或旋光异构体或其可药用盐或溶剂化物:



II

其中:

$m$ 、 $n$  独立的选自 0, 1, 2, 3, 4, 5 和 6;

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  各自独立地不存在或为 O、S、 $\text{NR}_3$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{C}(=\text{N}-\text{OR}_5)$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_6)$ 、 $(\text{CH}_2)_Y$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ , 其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢原子或  $\text{C}_1-\text{C}_6$  的直链或支链烷基,  $Y$  选自 1, 2 和 3;

$\text{Ar}_1$  为芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双环或三环; 每个环由 5-6 个原子组成, 所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  直链或支链烷基,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  直链或支链烯基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基,  $\text{C}_2-\text{C}_4$  烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

$\text{Ar}_2$  选自 H 原子、芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双环或三环; 每个环由 5-6 个原子组成, 所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  直链或支链烷基,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  直链或支链烯基,  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基,  $\text{C}_2-\text{C}_4$  烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基。

本发明优选的化合物包括:

2-[5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

2-(5-[[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫

基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-溴苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-氟苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(3, 5-二甲氧基苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(2, 4-二氯苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-叔丁基苯基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(噻吩-2-基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(噻吩-3-基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(萘-2-基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1, 3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-[5-(2-{4-[(4-乙基)苯基]苯氧基}乙硫基)-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

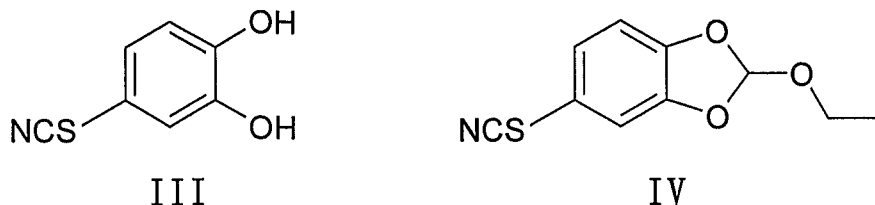
2-[5-[2-(吡唑-9-基)乙硫基]-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

2-[5-[2-(吩噻嗪-10-基)乙硫基]-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

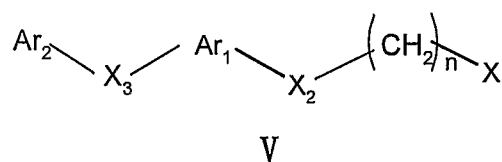
或其可药用盐或溶剂化物。

根据本发明,上述通式 I 和/或通式 II 化合物或其可药用盐或溶剂化物可用以下方法制备,其包括以下步骤:

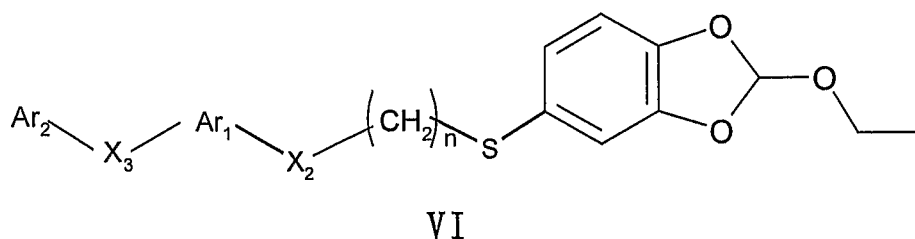
1) 在溴素和溴化钠存在下,将邻苯二酚与硫氰酸钠反应得到式 III 的化合物,将式 III 的化合物与原甲酸三乙酯反应,得到式 IV 的化合物;



2) 将式 IV 的化合物先用硼氢化钠还原,接着与式 V 的中间体在碱、例如氢氧化钠、碳酸铯、碳酸钾存在下反应;

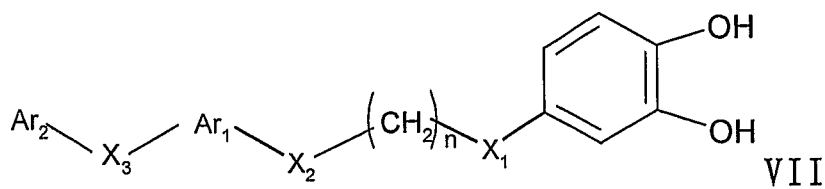


其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$  的定义同通式 I 所述,  $X$  为卤素,得到式 VI 的化合物,

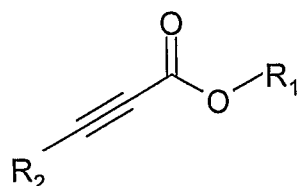


其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$  的定义同通式 I 所述;

3) 使式 VI 的化合物在对甲苯磺酸存在下脱保护,得到  $X_1$  是 S 的式 VII 化合物。

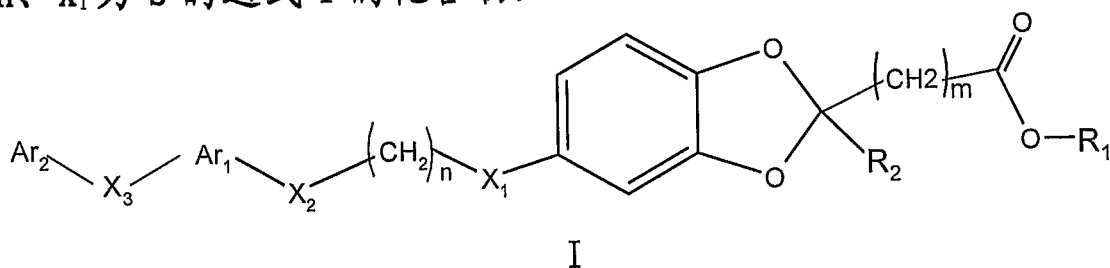


4) 使式 VII 的化合物与式 VIII 的化合物反应:



VIII

其中,  $R_1$  和  $R_2$  如通式 I 所定义, 但  $R_1$  不为 H, 得到其中  $m=1$ 、 $R_1$  不为 H、 $X_1$  为 S 的通式 I 的化合物:

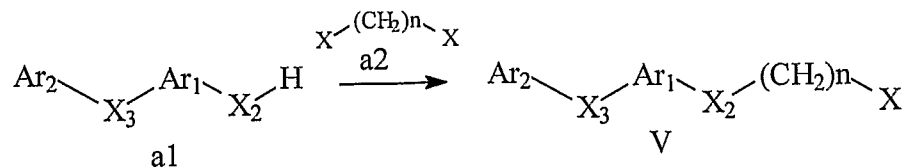


其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$  的定义同通式 I。

上述反应路线中用到的式 VIII 化合物的合成可参照: Tetrahedron Letters 1989, 30(34), 4525-4526 中所述。

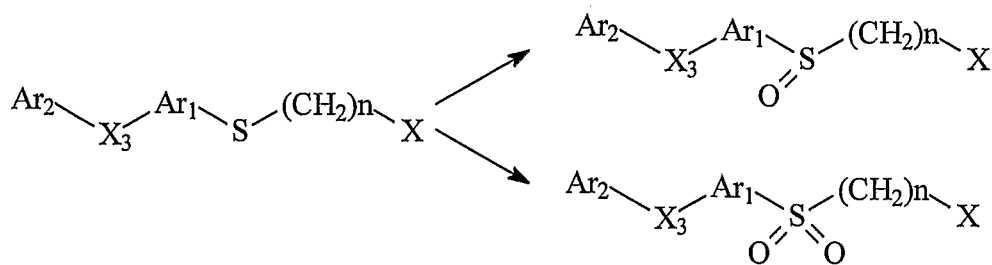
反应路线中用到的式 V 中间体可按下列方法制备:

a) 当  $X_2$  为 O, S,  $NR_3$ ,  $(O)=CNR_4-$  时, 可按下述方法制备式 V 中间体



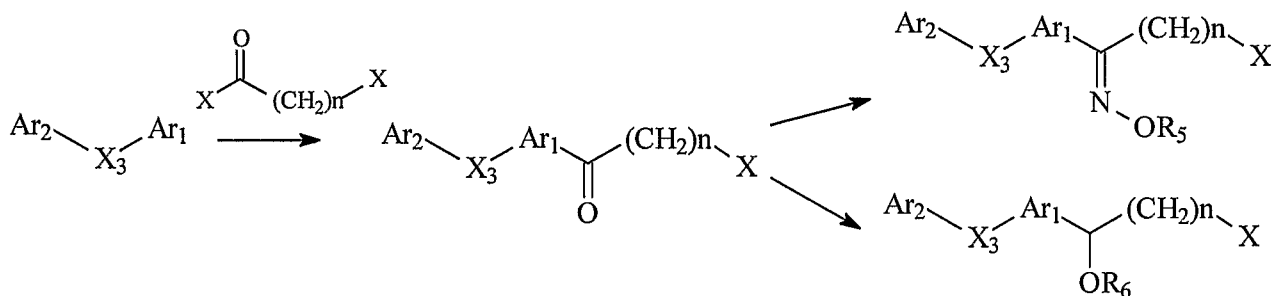
其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_3$ ,  $n$  的定义同通式 I,  $X$  为卤素。用二卤代烷烃 a2 对原料 a1 中  $X_2$  杂原子进行烃代反应即得式 V 中间体。

b) 当  $X_2$  为  $SO, SO_2$  时, 利用方法 a) 中得到的硫醚氧化即得式 V 中间体

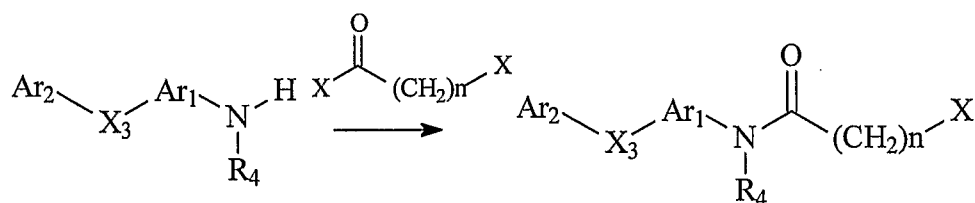


其中,  $Ar_1, Ar_2, X_3, n$  的定义同通式 I,  $X$  为卤素。

c) 当  $X_2$  为  $CO, C(=N-OR_5), CH(OR_6)$  或  $-R_4NC(=O)$  时, 可按下述方法制备



利用酰卤对芳香环  $Ar_1$  进行酰化反应, 接着对酮羰基进行相应的官能团转换即可得  $X_2$  为  $CO, C(=N-OR_5), CH(OR_6)$  的式 V 中间体; 或者

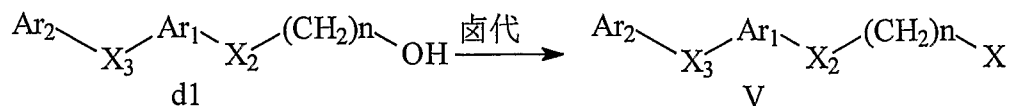


利用酰卤对芳香环  $Ar_1$  上的胺基进行酰化即可得  $X_2$  为  $-R_4NC(=O)$  的式 V 中间体。

其中,  $Ar_1, Ar_2, X_3, n, R_4, R_5, R_6$  的定义同通式 I,  $X$  为卤素。

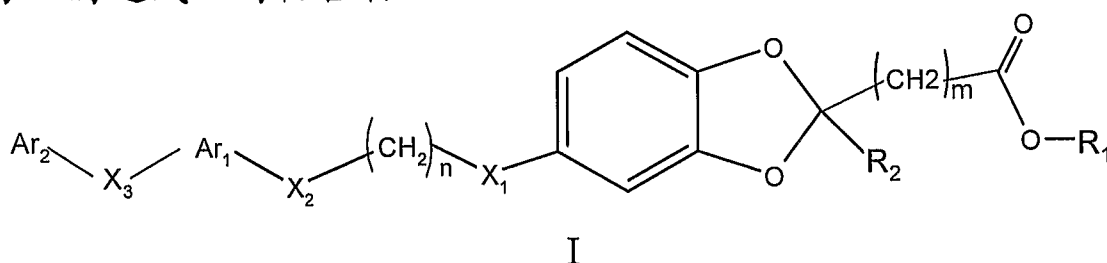
d) 当  $X_2$  不存在或为  $(CH_2)_Y, C=C, C\equiv C$  时, 则可根据实际情况选用合适原料先合成 d1 化合物, 再对 d1 化合物中的羟基卤代即可

得式 V 中间体。



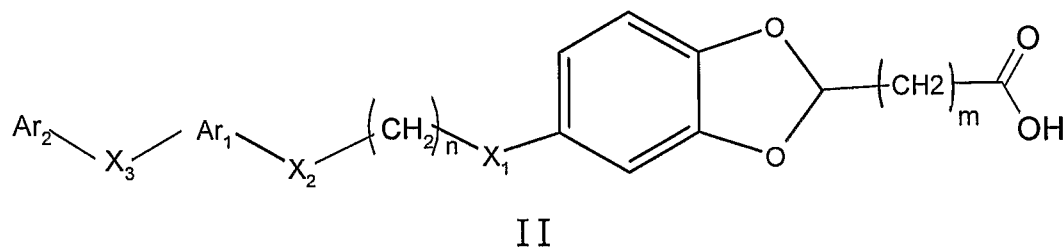
其中，Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, n 的定义同通式 I，X 为卤素。

进一步地，可将上述得到的通式 I 的化合物与碱金属氢氧化物反应或与稀盐酸、三氟醋酸等酸反应，经水解得到 m=1、X<sub>1</sub> 为 S、R<sub>1</sub> 为 H 的通式 I 的化合物：



其中，Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, n 和 R<sub>2</sub> 的定义同通式 I 所述。

上述水解产物中，当 R<sub>2</sub> 为 H 时，即是 m=1、X<sub>1</sub> 为 S 的通式 II 的化合物



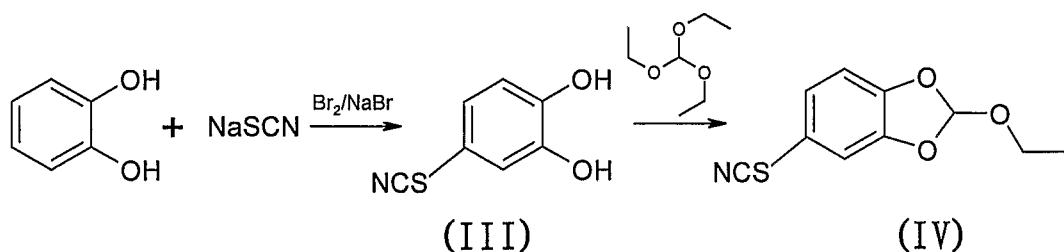
其中，Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, n 的定义同通式 II 所述。

以上是 X<sub>1</sub> 是 S 的通式 I 和 II 化合物的制备方法，当 X<sub>1</sub> 是 O、NR<sub>3</sub>、NR<sub>4</sub>C(=O) (R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 的定义同通式 I) 时仍可按上述方法制备通式 I 和 II 化合物，只需将步骤一中的起始原料 III 改为相应 4-取代基的邻苯二酚；将中间体 VI 中的硫醚氧化成砜或亚砜后再按上述方法即可制备 X<sub>1</sub> 是 S(=O)、S(=O)<sub>2</sub> 的通式 I 和 II 化合物；对于 X<sub>1</sub> 是 C(=O)、C(=N-OR<sub>5</sub>)、CH(OR<sub>6</sub>)、(CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub>、C=C、C≡C 的通式

I 和 II 化合物 ( $R_5$ 、 $R_6$  和  $Y$  的定义同通式 I) 的制备则只需先制备式 VII 化合物, 此后合成路线同上。

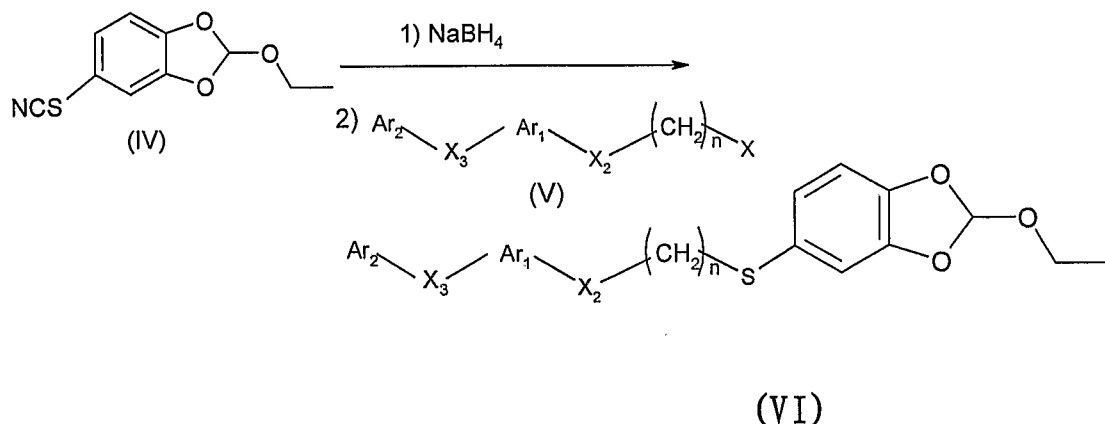
具体而言, 通式 I 化合物的合成反应方案详见下列反应路线:

反应步骤一:



将  $Br_2/NaBr$  的甲醇溶液缓慢滴加到邻苯二酚和硫氰酸钠的  $0^\circ C$  的甲醇反应液中,  $0^\circ C$  反应 3-4 小时后, 用水终止反应, 饱和  $NaHCO_3$  水调至近中性, 乙酸乙酯提取, 干燥。过滤, 浓缩后柱分离 (洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯/乙酸系统), 得白色固体的式 III 化合物。将式 III 化合物、原甲酸三乙酯, 酸性离子交换树脂,  $4\text{\AA}$  分子筛在无水苯中回流 72-96 小时, 过滤, 浓缩, 柱分离 (硅胶为常规柱层析用硅胶, 颗粒度  $10 - 40\mu m$ ; 洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯系统), 得到浅黄色油状的式 IV 化合物。

反应步骤二:

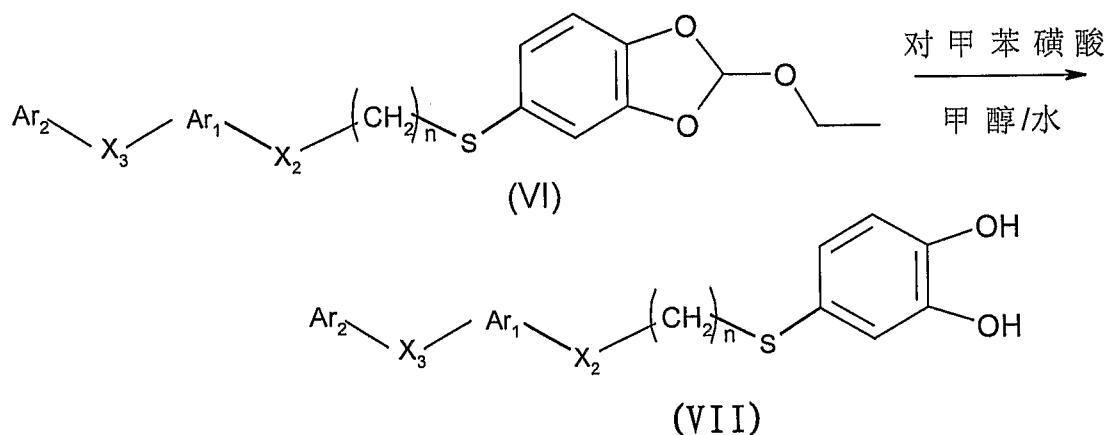


其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$  的定义同通式 I,  $X$  为卤素, 优选

Br、Cl。

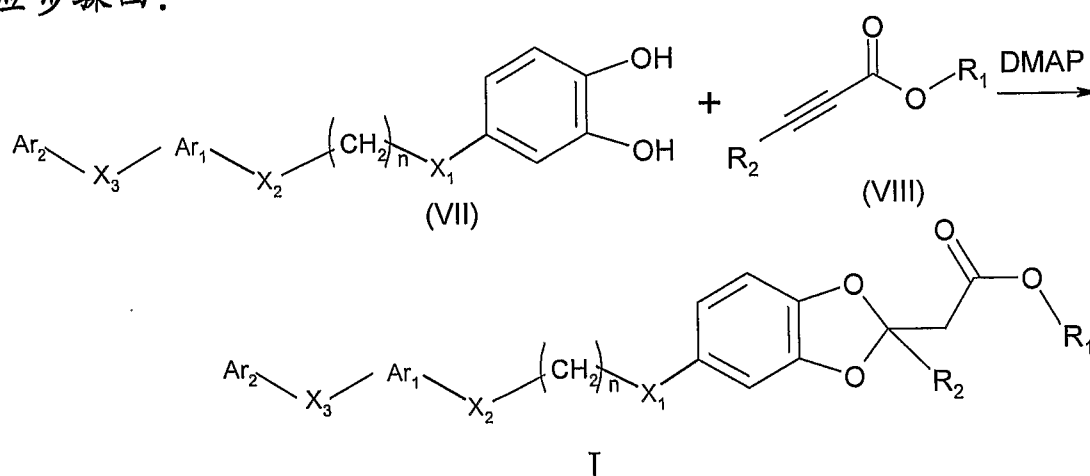
将式 IV 的化合物和硼氢化钠在乙醇中回流 10-15 分钟后，冷却，加入碱（碳酸铯、碳酸钾或氢氧化钠）后滴加式 V 的化合物，室温反应过夜或回溜 3-8 小时，过滤，浓缩，柱分离（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯系统），得到黄色油状的式 VI 化合物。

反应步骤三：



将式 VI 的化合物在甲醇/水反应体系中，用对甲苯磺酸脱保护，室温反应 12-24 小时后，浓缩，柱分离（洗脱剂：氯仿/甲醇系统），得到白色至黄色的式 VII 化合物。

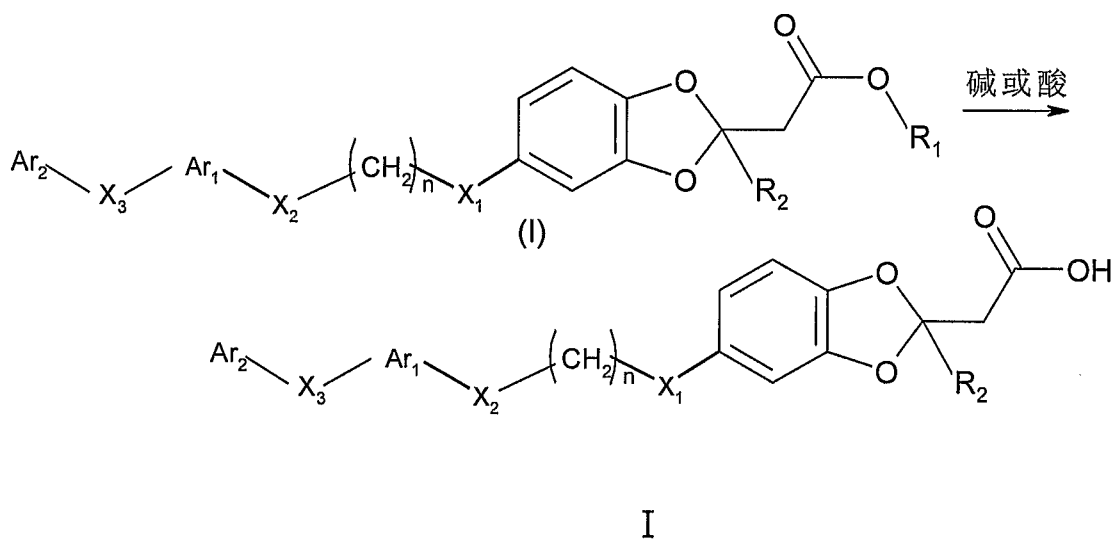
反应步骤四：



以 4-(N,N-二甲基胺基)吡啶 (DMAP) 为催化剂，使式 VII

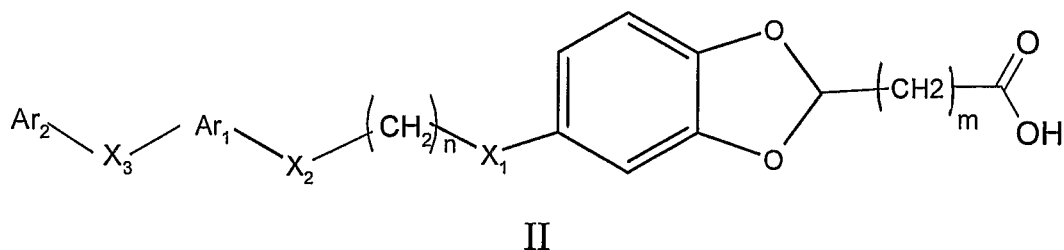
化合物与式 VIII 化合物在无水乙腈或丙酮中室温反应 2-5 小时，浓缩后柱分离（洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯系统），得到浅黄色至黄色的油状通式 I 的化合物，其中， $m=1$ 、 $R_1$  不为 H、 $X_1$  为 S 原子， $Ar_1$ ， $Ar_2$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $R_2$  和  $n$  的定义同通式 I。

进一步地，可将上述  $m=1$ 、 $R_1$  不为 H、 $X_1$  为 S 原子的通式 I 的化合物与碱金属氢氧化物反应或与稀盐酸、三氟醋酸等酸反应 2-6 小时，经水解得到  $m=1$ 、 $X_1$  为 S、 $R_1$  为 H 原子的通式 I 的化合物。



其中， $Ar_1$ ， $Ar_2$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $n$  和  $R_3$  的定义同通式 I。

上述水解产物中，当  $R_2$  为 H 时，即为  $m=1$ 、 $X_1$  为 S 的通式 II 化合物



其中， $Ar_1$ ， $Ar_2$ ， $X_2$ ， $X_3$ ， $n$  的定义同通式 II。

本领域技术人员应该认识到式 I 或式 II 化合物存在立体中

心。当需要式 I 或式 II 化合物为单一的对映体时，可以使用在所有可能的步骤中均处于单一对映异构体形式的反应物来制备，或者在单一对映异构体形式的试剂或催化剂的存在下进行反应来制备，或者通过常规方法拆分立体异构体混合物来制备。一些优选的方法包括使用微生物进行拆分，拆分与手性酸如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等任何可使用的酸形成的非对映异构体的盐，或者拆分与手性碱如番木鳖碱(bracine)、金鸡纳树生物碱及其衍生物等形成的非对映异构体的盐。常用的方法见 Jaques 等人编辑的“Enantiomers, Racemates and Resolution”(Wiley Interscience, 1981)。

本领域技术人员应该意识到，本发明化合物也可以以其可药用盐或溶剂化物的形式使用。式 I 化合物的可药用盐包括与药学上可接受的无机酸或有机酸或者无机碱或有机碱形成的常规的盐以及季铵的酸加成盐。合适的酸盐的具体的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、鞣酸等的盐。其它的酸，如草酸，虽然其本身并非药学上可接受的，但可以用于制备用作中间体的盐，以获得本发明化合物或其可药用盐。合适的碱盐的具体的例子包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因盐。此后涉及到本发明的化合物时，包括式 I 化合物及其可药用盐和溶剂化物。

本发明还包括本发明化合物的前药，该前药一经给药，即通过代谢过程进行化学转化，之后变成具有活性的药物。通常，这类前药是本发明化合物的功能性衍生物，其在体内容易转化成所

需的式(I)的化合物。例如,在“Design Of Prodrugs”, H Bund Saard, Elsevier 编辑, 1985 中描述了选择和制备适宜前药衍生物的常规方法。

本发明也包括本发明化合物的活性代谢物。

本发明化合物可激活 hPPAR 受体, 优选地, 本发明化合物选择性激活 hPPAR $\delta$  受体。本发明的化合物对 PPAR 的激动作用可以采用下述方法进行测定。

对化合物在 293-T 细胞中瞬时转染的功能效应进行筛选, 以测定它们激活 PPAR 亚型的能力。采用预先建立嵌合受体系统比较受体亚型对相同的靶基因转录活性的影响, 以 Rluc 作为内标减少内源性影响。将人 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  和 PPAR $\delta$  配体结合域各自与酵母转录因子 GAL4DNA 结合域融合。再连接到哺乳动物的表达载体 pM 上, 构建 pM-hPPAR $\alpha$ /GAL4、pM-PPAR $\gamma$ /GAL4 和 pM-PPAR $\delta$ /GAL4 三种质粒。把 GAL4DNA 结合区与 pB4-tk-luc 连接, 构成 pB4-RES-tk-luc (一个含有 GAL4DNA 结合位点的萤火虫荧光素酶的报告基因)。以 pRL-CMV-Rluc 作为内标校正转染效率以及内源性影响。

具体而言, 将 293-T 细胞接种入 48 孔板, 细胞密度为  $2-4 \times 10^4$  个/孔, 培养液为 10% 脱脂胎牛血清 (FCS) 的无酚红无抗生素的 1640 培养基。48 小时后, 将培养液更换为 5% 脱脂 FCS 的无酚红无抗生素的 1640 培养基, 然后分别把三种亚型的 pM-hPPAR/GAL4、pB4-RES-tk-luc 和 pRL-CMV-Rluc 三种质粒共转染到 293-T 细胞中, 24 小时后给药。然后, 在给药后 24 小时检测荧光素酶的强度。结果表明, 本发明化合物对 PPAR 各亚型都有很强的激动作用, 对 PPAR $\delta$  的激动作用尤为强。

本发明的药物组合物包括有效剂量的本发明式 I 化合物或其可药用盐或水合物和一种或多种适宜的可药用载体。其可用于体

内治疗并具有生物相容性。所述药物组合物可以根据不同给药途径的需要制备成各种剂型。

所述的药用载体包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血白蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，羊毛脂。

本发明化合物的药物组合物可以以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，局部用药，非肠道用药，如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。

当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂、胶囊、水溶液或水悬浮液。其中，片剂使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂使用的稀释剂一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。

当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时，可根据不同的患面或器官将本发明化合物制成不同的局部用药制剂形式，具体说明如下：

当眼部局部施用时，本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基乙醇盐。对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苜醇和水。

本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

另外需要指出，本发明化合物的使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100mg/kg 体重/天，其中最优剂量在 5mg/kg-10mg/kg 体重/天。

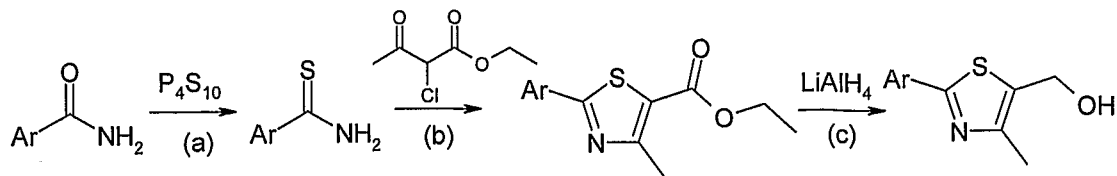
### 具体实施方式

下述的实施例将进一步说明本发明，但这些实施例不构成对本发明的任何限制。

化合物熔点由 YRT-3 型熔点仪测定，温度未经校正。<sup>1</sup>H-NMR 光谱由 Bruker ARX 400 型核磁仪测定。FAB 质谱由 Zabspect 高分辨磁质谱仪测定。

### 中间体的制备

由芳香甲酰胺制备 2-芳香基-4-甲基-5-羟甲基噻唑的一般操作 A

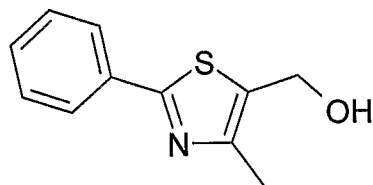


(a) 在 100ml 干甲苯中加入 2mmol  $P_4S_{10}$ , 20mmol  $NaHCO_3$ , 加热回流 30 分钟, 加入 10mmol 酰胺, 1-2h 后反应完全, 过滤, 浓缩柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯) 得固体的硫代芳香甲酰胺。

(b) 在 100ml 乙醇中加入 10mmol 取代的硫代芳香甲酰胺、11mmol 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (购自 ACROS), 加热回流 12-24 小时, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯) 得 (2-取代芳香基-4-甲基噻唑-5-基) 甲酸乙酯。

(c) 将 10mmol (2-取代芳香基-4-甲基噻唑-5-基) 甲酸乙酯的 100ml 干燥四氢呋喃溶液滴加到  $0^\circ C$  的 11mmol 四氢铝锂的 30ml 干燥四氢呋喃反应液中, 滴加完毕, 室温反应 2-4 小时后, 滴加少许水、15% 氢氧化钠水溶液、水终止反应, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸干即得产品 2-芳香基-4-甲基-5-羟甲基噻唑。

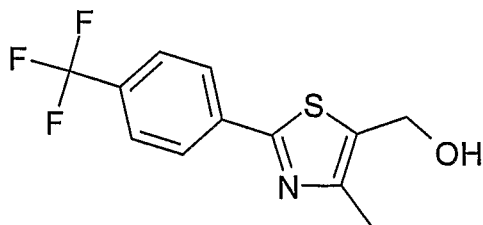
### 中间体 1



标题化合物以苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备, 得白色固体。

MS  $[M]^+ = 205.2$  m/e;  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 5.55 (t, 1H), 4.64 (d, 2H), 2.35 (s, 3H)。

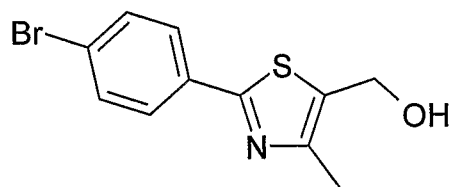
### 中间体 2



标题化合物以对三氟甲基苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得白色固体。mp: 120.5 - 122°C

MS [M]<sup>+</sup>=273.1 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 8.10 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 5.66 (t, 1H), 4.67 (d, 2H), 2.37 (s, 3H)。

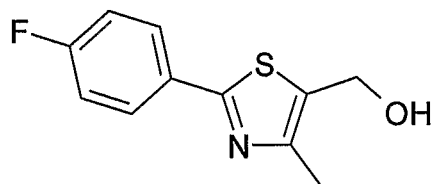
#### 中间体 3



标题化合物以对溴苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。

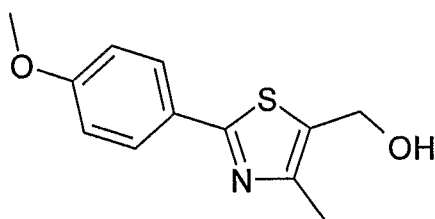
MS [M]<sup>+</sup>=284.1 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 7.82 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 5.58 (t, 1H), 4.63 (d, 2H), 2.34 (s, 3H)。

#### 中间体 4



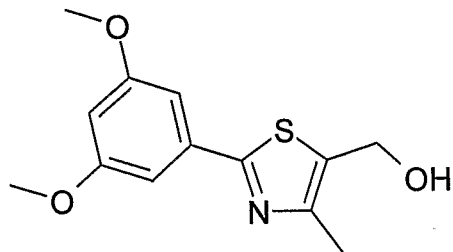
标题化合物以对氟苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得白色固体。MS [M]<sup>+</sup>=223.3 m/e

#### 中间体 5



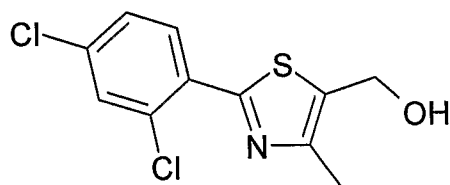
标题化合物以对甲氧基苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=235.3 m/e

中间体 6



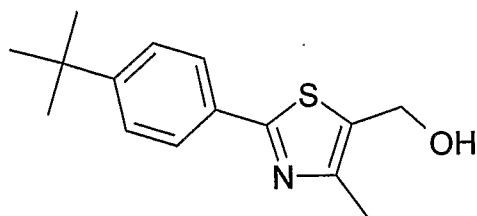
标题化合物以 2,4-二甲氧基苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=265.3 m/e

中间体 7



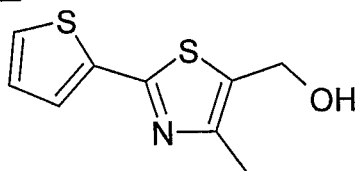
标题化合物以 2,4-二氯苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=274.2 m/e

中间体 8



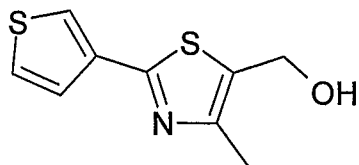
标题化合物以对叔丁基苯甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=261.4 m/e

中间体 9



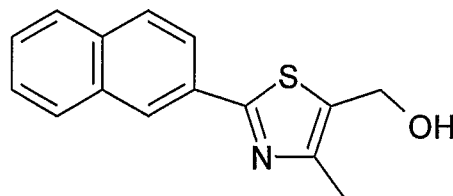
标题化合物以 2-噻吩甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=211.3 m/e

中间体 10



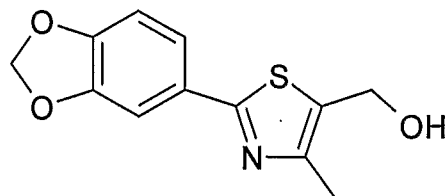
标题化合物以 3-噻吩甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=211.3 m/e

中间体 11



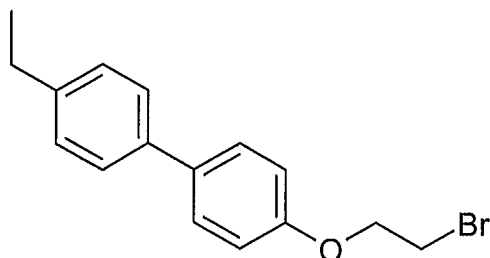
标题化合物以 2-萘甲酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=255.3 m/e

中间体 12



标题化合物以胡椒基酰胺为原料如一般操作 A 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=249.2 m/e

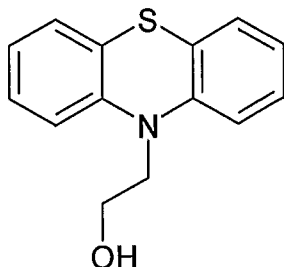
中间体 13



在 2.42g (10mmol) 4-对乙基苯基苯酚的 50ml 干燥丙酮溶液中

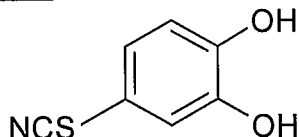
加入 15mmol 的 KOH 后, 缓慢滴加 1.88g (10mmol) 1,2-二溴乙烷, 50°C 反应 8 小时后过滤, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯), 得油状上述中间体 13, 收率 45%。MS [M]<sup>+</sup>=305.2 m/e

中间体 14



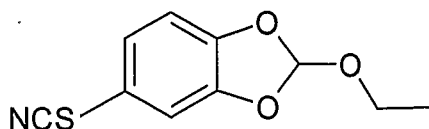
1.99g (10mmol) 的吩噻嗪溶于 50ml 无水丁酮, 加入 0.94g (16.7mmol) 氢氧化钾粉末, 冷却, 保持 0°C 左右 2 小时加入溶有 0.79g (18mmol) 环氧乙烷的 15ml 无水丁酮, 0°C 反应 2 小时后升温至 50-60°C 反应 2 小时, 冷后, 过滤, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯) 得 1.85g 产品, 收率 76%。MS [M]<sup>+</sup>=243.3 m/e

中间体 15



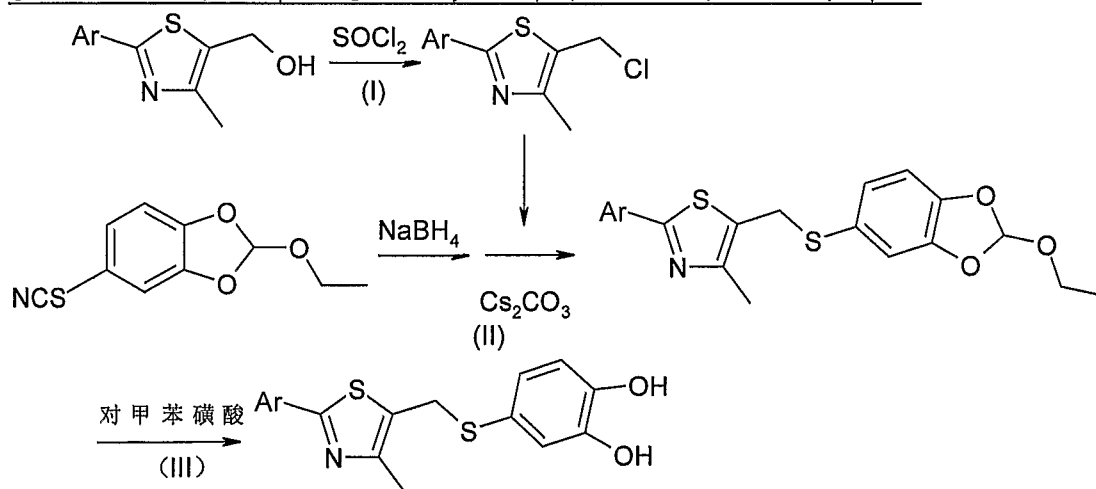
8.8g (80mmol) 邻苯二酚和 20.8g (256mmol) 硫氰酸钠的 100ml 甲醇溶液降至 0°C 后, 缓慢滴加 4.4ml 溴素 (80mmol) 和 8.24g (480mmol) 溴化钠的 100ml 甲醇溶液, 保持 0°C 反应 3 小时后, 加入 300ml 水终止反应, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液调至近中性, 乙酸乙酯提取, 干燥, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯/乙酸), 得白色固体产品 12.73g, 收率 95.3%, mp: 133.0-134.5°C。MS [M]<sup>+</sup>=167.1 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 9.66 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H)。

中间体 16



在 150ml 圆底瓶中加入 4-硫脒基邻苯二酚 (中间体 15) 7.5g (44.9mmol), 原甲酸三乙酯 9.98g (67.4mmol), 酸性离子交换树脂 0.5g, 4Å 分子筛 0.8g, 100ml 无水苯, 回流 72-96 小时, 过滤, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯=25:1), 得 7.24g 浅黄油状产品, 收率 72.3%。MS [M]<sup>+</sup>=223.2 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 3.73 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)。

由 2-芳香基-4-甲基-5-羟甲基噻唑制备 4-[(2-芳香基-4-甲基噻唑-5-基)甲硫基]-1,2-邻苯二酚的一般操作 B



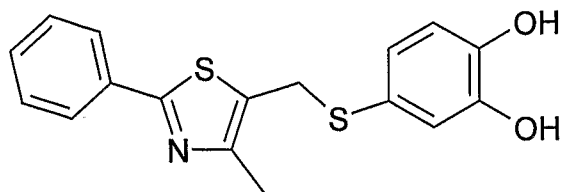
(I) 将 2-芳香基-4-甲基-5-羟甲基噻唑 (5mmol) 溶于 20ml 干燥氯仿中, 滴加 5ml SOCl<sub>2</sub>, 回溜 3-5h 后蒸馏, 减压蒸干, 产品待用。

(II) 在 100ml 圆底瓶中加入原甲酸三乙酯保护的 6mmol 4-氰硫基邻苯二酚 (中间体 16), 35ml 绝对乙醇, N<sub>2</sub> 保护, 缓慢加入 NaBH<sub>4</sub> (6.6mmol), 回流 10-15 分钟后降至室温, 加入碳酸铯后, 滴加 (I) 的反应产物, 室温、N<sub>2</sub> 反应过夜, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯), 得黄色油状产物。

(III) 将 (II) 的反应产物溶于 40ml 90% 甲醇水溶液中, 加入

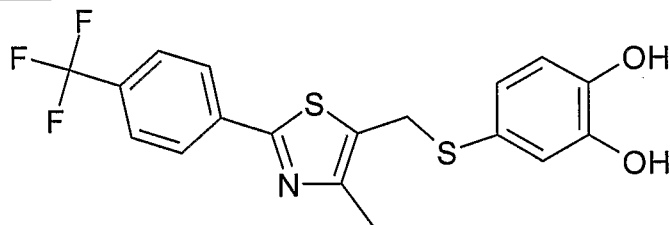
500mg 对甲苯磺酸后室温反应 12-24 小时，浓缩，柱分离（洗脱体系：氯仿/甲醇），得浅黄至黄色的 4-[(2-芳香基-4-甲基噻唑-5-基)甲硫基]-1,2-邻苯二酚。

#### 中间体 17



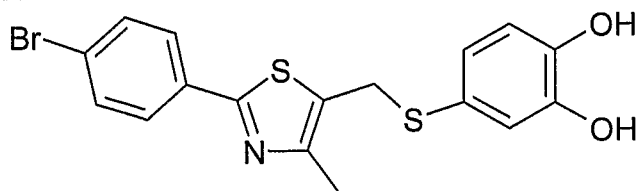
标题化合物以中间体 1 为原料如一般操作 B 所述制备，得浅黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=329.4 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 9.10 (d, 2H), δ 7.84 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

#### 中间体 18



标题化合物以中间体 2 为原料如一般操作 B 所述制备，得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=397.3 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 9.11 (d, 2H), δ 8.05 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

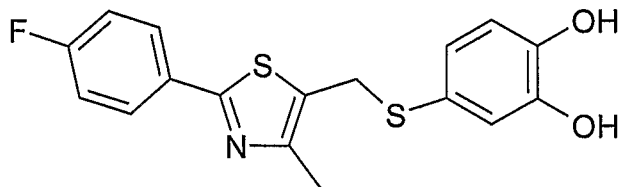
#### 中间体 19



标题化合物以中间体 3 为原料如一般操作 B 所述制备，得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=408.3 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO) δ 9.11 (d,

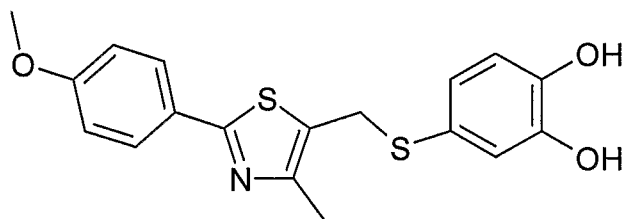
2H),  $\delta$  7.77 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

#### 中间体 20



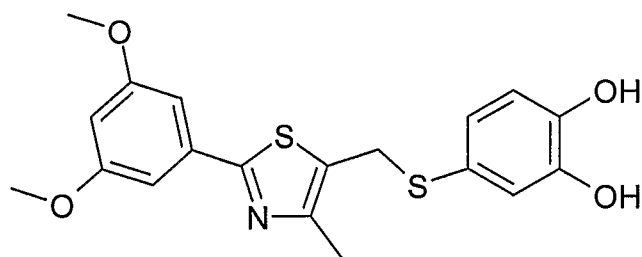
标题化合物以中间体 4 为原料如一般操作 B 所述制备, 得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=347.4 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.11 (d, 2H),  $\delta$  7.88 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12 (s, 3H)。

#### 中间体 21



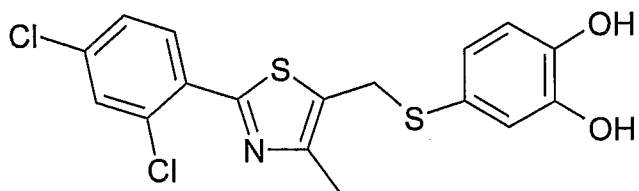
标题化合物以中间体 5 为原料如一般操作 B 所述制备, 得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=359.5 m/e

#### 中间体 22



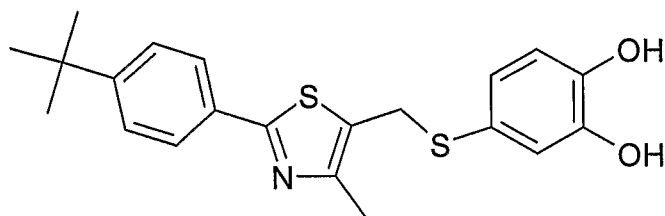
标题化合物以中间体 6 为原料如一般操作 B 所述制备, 得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=389.3 m/e

#### 中间体 23



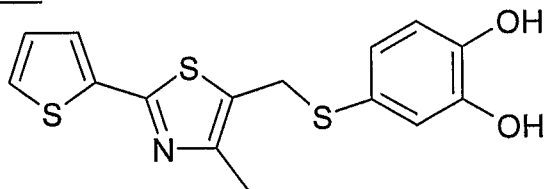
标题化合物以中间体 7 为原料如一般操作 B 所述制备，得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=398.3 m/e

#### 中间体 24



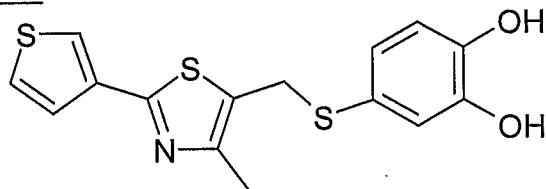
标题化合物以中间体 8 为原料如一般操作 B 所述制备，得白色固体。MS [M]<sup>+</sup>=385.5 m/e

#### 中间体 25



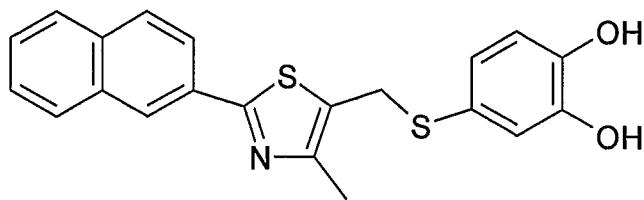
标题化合物以中间体 9 为原料如一般操作 B 所述制备，得白色固体。MS [M]<sup>+</sup>=335.4 m/e

#### 中间体 26



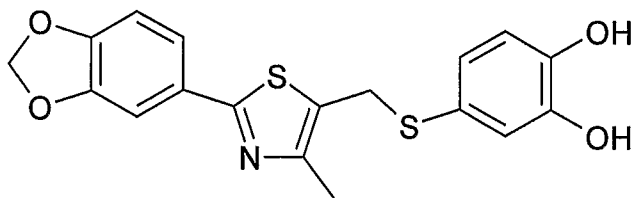
标题化合物以中间体 10 为原料如一般操作 B 所述制备，得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=335.4 m/e

#### 中间体 27



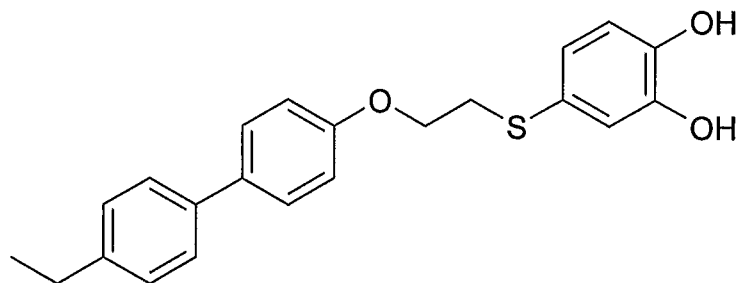
标题化合物以中间体 11 为原料如一般操作 B 所述制备, 得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=379.5 m/e

#### 中间体 28

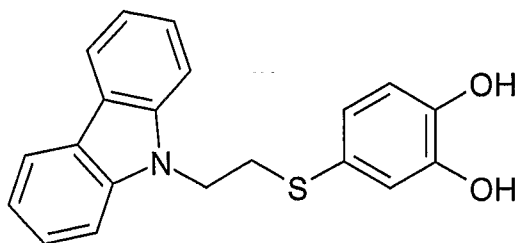


标题化合物以中间体 12 为原料如一般操作 B 所述制备, 得淡黄色固体。MS [M]<sup>+</sup>=373.4 m/e

#### 中间体 29



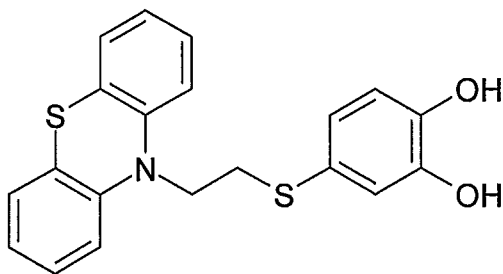
在 100ml 圆底瓶中加入原甲酸三乙酯保护的 1.34g (6mmol) 4-氰硫基邻苯二酚(中间体 16), 35ml 绝对乙醇, N<sub>2</sub> 保护, 缓慢加入 NaBH<sub>4</sub>(0.24g, 6.6mmol), 回流 10 分钟后降至室温, 加入 0.55g (9.9mmol) KOH 后, 滴加 1.52g (5mmol) 中间体 13 的氯仿溶液, N<sub>2</sub> 保护回流 8 反应小时后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 浓缩, 柱分离(洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯), 得黄色油状产物(即原甲酸三乙酯保护得中间体 29)。将此油状物溶于 40ml 的 90% 甲醇水溶液, 加入 500mg 对甲苯磺酸, 室温 24 小时后, 浓缩, 柱分离(洗脱体系: 氯仿/甲醇), 得淡黄色固体 0.712g。MS [M]<sup>+</sup>=366.3 m/e

中间体 30

将 2-(吡唑-9-基)乙醇(购自 ACROS) (1.06g, 5mmol) 溶于 20ml 干燥氯仿中, 滴加 5ml  $\text{SOCl}_2$ , 回流 4h 后蒸馏, 减压蒸干, 产品待用。

在 100ml 圆底瓶中加入原甲酸三乙酯保护的 1.34g (6mmol) 4-氰硫基邻苯二酚(中间体 16), 35ml 绝对乙醇,  $\text{N}_2$  保护, 缓慢加入  $\text{NaBH}_4$  (0.24g, 6.6mmol), 回流 10 分钟后降至室温, 加入 0.55g (9.9mmol)  $\text{KOH}$  和 50mg  $\text{KI}$  后, 滴加上述得到的氯代产物,  $\text{N}_2$  保护回流 6 小时, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 浓缩, 柱分离(洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯), 得黄色油状产物(即原甲酸三乙酯保护的中间体 30)。

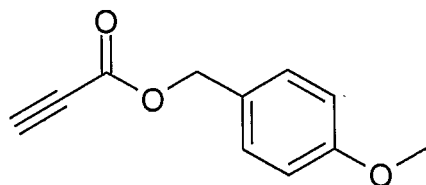
将上述得到的黄色产物溶于 40ml 90% 甲醇水溶液中, 加入 500mg 对甲苯磺酸后室温反应 24 小时, 浓缩, 柱分离(洗脱体系: 氯仿/甲醇), 得黄色的 4-[2-(吡唑-9-基)乙硫基]-1,2-邻苯二酚 0.605g。MS  $[\text{M}]^+ = 335.4 \text{ m/e}$

中间体 31

以中间体 14 为原料按中间体 30 的制备方法操作, 得黄色固体 4-[2-(吩噻嗪-10-基)乙硫基]-1,2-邻苯二酚。

MS [M]<sup>+</sup>=367.5 m/e

中间体 32



2.8g (40mmol) 丙炔酸和 6.9g (50mmol) 对甲氧基苄醇溶于 40ml 干燥二氯甲烷中，降温至 -20℃ 后，缓慢滴加 9.28g (45mmol) DCC 和 0.37g (3mmol) DMAP (4-N,N-二甲基氨基吡啶) 的 100ml 干燥二氯甲烷溶液，30 分钟后，升至室温反应 12 小时，过滤，浓缩，柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯)，得浅黄色油状物 4.95g，收率 65.1%。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (s, 1H)。

实施例

实施例 1: 2-[5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸

将 0.4g (1.22mmol) 中间体 17 和 0.223g (1.83mmol) DMAP (4-N,N-二甲基氨基吡啶) 溶于 20ml 干燥乙腈中，缓慢滴加 0.254g (1.34mmol) 丙炔酸对甲氧基苄酯 (中间体 32) 的 5ml 干燥乙腈溶液，室温反应 2h 后，浓缩，柱分离 (洗脱体系: 正己烷/乙酸乙酯)，得 0.573g 油状的 2-[5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸对甲氧基苄酯，收率 90.2%。

将 0.573g (1.1mmol) 2-[5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸对甲氧基苄酯溶于 16ml 二氯甲烷中，加入 0.82ml (11mmol) 三氟醋酸后，室温反应

4.5h, 浓缩, 柱分离 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇), 得浅黄色无定形固体的 2-[5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸 0.325g, 收率 74.0%。

MS [M]<sup>+</sup> = 400.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.79 (brs, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.20 (s, 3H)

实施例 2: 2-(5-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 18, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup> = 468.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.77 (brs, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.23 (s, 3H)

实施例 3: 2-(5-{[4-甲基-2-(4-溴苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 19, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{[4-甲基-2-(4-溴苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup> = 478.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)

实施例 4: 2-(5-{[4-甲基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 20, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{[4-甲基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 418.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.67 (brs, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.19 (s, 3H)

实施例 5: 2-(5-{[4-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 21, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{[4-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 430.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.77 (d, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)

实施例 6: 2-(5-{[4-甲基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 22, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{[4-甲基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 460.1m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)

实施例 7: 2-(5-{[4-甲基-2-(2,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-5-基]-

甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 23, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{{[4-甲基-2-(2,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 468.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.17 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

实施例 8: 2-(5-{{[4-甲基-2-(4-叔丁基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 24, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{{[4-甲基-2-(4-叔丁基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 456.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.75 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.83~6.77 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)

实施例 9: 2-(5-{{[4-甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 25, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-{{[4-甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 406.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.66 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.13 (s, 3H)

实施例 10: 2-(5-[[4-甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 26, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-[[4-甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 406.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.03 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)

实施例 11: 2-(5-[[4-甲基-2-(萘-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 27, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-[[4-甲基-2-(萘-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 450.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.43 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.52 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.97 (d, 2H), 2.24 (s, 3H)

实施例 12: 2-(5-[[4-甲基-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 28, 得浅黄色无定形固体的 2-(5-[[4-甲基-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 444.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.77 (brs, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.84 (s, 2H),

6.52 (t, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.16 (s, 3H)

实施例 13: 2-[5-(2-{4-[(4-乙基)苯基]苯氧基}乙硫基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 29, 得浅黄色无定形固体的 2-[5-(2-{4-[(4-乙基)苯基]苯氧基}乙硫基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 437.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.44-7.36 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)

实施例 14: 2-{5-[2-(咪唑-9-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯}-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 30, 得浅黄色无定形固体的 2-{5-[2-(咪唑-9-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯}-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup>= 406.0m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.07 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.70 (s, 2H)

实施例 15: 2-{5-[2-(吩噻嗪-10-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯}-乙酸

采用实施例 1 的制备方法, 将其中的中间体 17 改为中间体 31, 得浅黄色无定形固体的 2-{5-[2-(吩噻嗪-10-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯}-乙酸。

MS [M]<sup>+</sup> = 438.0 m/e; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.03 (m, 8H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.72 (s, 2H)。

#### 实施例 16: 部分本发明化合物对 PPAR 的激动作用

将 293-T 细胞接种入 48 孔板, 细胞密度为  $2-4 \times 10^4$  个/孔, 培养液为 10% 脱脂胎牛血清 (FCS) 的无酚红无抗生素的 1640 培养基。48 小时后, 将培养液更换为 5% 脱脂 FCS 的无酚红无抗生素的 1640 培养基, 然后分别把三种亚型的 pM-hPPAR/GAL4、pB4-RES-tk-luc 和 pRL-CMV-Rluc 三种质粒共转染到 293-T 细胞中, 24 小时后给药, 以双重激动剂 GW409544 作为  $\alpha$  和  $\gamma$  亚型的阳性对照药, 以 GW501516 作为  $\delta$  亚型的阳性对照药。给药后 24 小时检测荧光素酶的强度, 结果以 PPAR 活化能 (相对于对照药物 (100%) 的值) 以及对 PPAR $\delta$  的 EC<sub>50</sub> 值表示, 分别见表 1 和表 2。

表 1. 部分本发明化合物对 PPAR 的激动作用

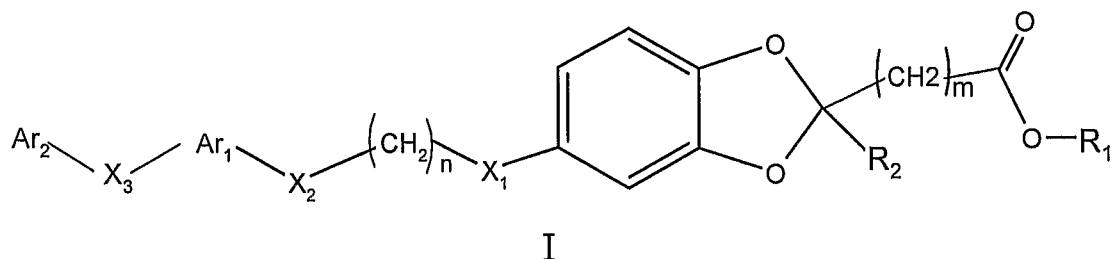
化合物	浓度 (uM)	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
GW409544	1	100	100	
GW501516	1			100
实施例 1	1	5.4	26.0	17.7
	10	19.3	29.6	60.7
实施例 2	1	5.3	26.9	63.4
	10	16.8	41.0	24.6
实施例 3	1	22.2	50.8	76.4
	10	47.4	43.5	81.9
实施例 4	1	4.9	32.0	51.2
	10	21.6	50.6	66.1
实施例 5	1	34.4	54.2	78.2
	10	66.1	77.4	84.3
实施例 6	1	56.6	73.4	52.2
	10	61.4	61.6	58.3
实施例 7	1	44.5	45.2	72.1
	10	51.5	32.8	65.8
实施例 8	1	28.8	35.6	32.4
	10	12.0	9.6	13.8
实施例 9	1	18.7	63.8	32.0
	10	49.4	46.3	71.9
实施例 10	1	22.7	62.7	33.4
	10	41.3	63.3	70.1
实施例 11	1	28.0	45.8	95.9
	10	32.3	26.6	60.7
实施例 12	1	7.5	35.0	37.0
	10	45.3	71.2	72.1

表 2. 部分本发明化合物对 PPAR $\delta$  的 EC<sub>50</sub> 值

化合物	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
EC <sub>50</sub> (uM)	0.396	0.084	0.092	0.416	0.149
化合物	实施例 7	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
EC <sub>50</sub> (uM)	0.147	1.042	0.684	0.117	0.454

## 权利要求

1. 通式 I 化合物，其消旋体或旋光异构体或其可药用盐或溶剂化物，



其中：

$R_1$  选自 H,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基, 任选在苯环上被一或多取代的苄基, 所述的取代基选自  $C_1-C_6$  的直链或支链烷氧基、 $C_1-C_6$  的直链或支链烷基、 $C_2-C_6$  直链或支链的烯基、 $C_3-C_6$  的环烷基、卤素、腈基、三氟甲基、三氟甲氧基；

$R_2$  选自 H, 卤素,  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_3-C_6$  环烷基, 5-6 元的芳香碳环或芳香杂环, 所述芳香杂环包含 1-3 个选自 O, S, N 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $C_1-C_6$  直链或支链烷基,  $C_2-C_6$  直链或支链烯基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_2-C_4$  烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基；

$m$  和  $n$  各自独立地选自 0, 1, 2, 3, 4, 5 和 6；

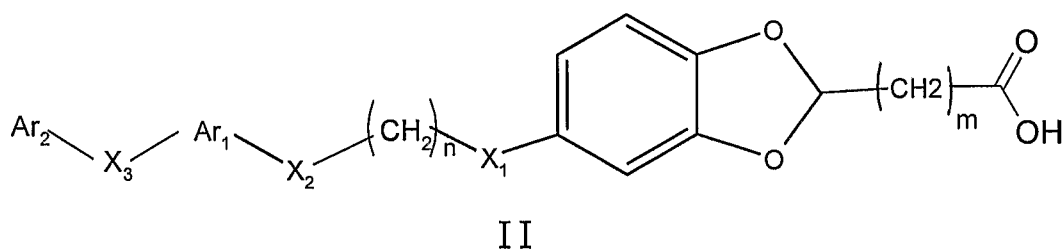
$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  各自独立地不存在或为 O、S、 $NR_3$ 、 $NR_4C(=O)$ 、 $SO$ 、 $S(O)_2$ 、 $CO$ 、 $C(=N-OR_5)$ 、 $CH(OR_6)$ 、 $(CH_2)_Y$ 、 $C=C$ 、 $C\equiv C$ , 其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢原子或  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基,  $Y$  选自 1, 2 和 3；

$Ar_1$  为芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双

环或三环；每个环由 5-6 个原子组成，所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子，并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1-C_6$  直链或支链烷基， $C_2-C_6$  直链或支链烯基， $C_1-C_4$  烷氧基， $C_2-C_4$  烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基；

$Ar_2$  选自 H 原子、芳香碳环或芳香杂环，其中的环可以是单环、双环或三环；每个环由 5-6 个原子组成，所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子，并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1-C_6$  直链或支链烷基， $C_2-C_6$  直链或支链烯基， $C_1-C_4$  烷氧基， $C_2-C_4$  烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基。

2. 权利要求 1 的化合物，其具有以下通式 II：



其中：

$m$ 、 $n$  独立的选自 0, 1, 2, 3, 4, 5 和 6；

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  各自独立地不存在或为 O、S、 $NR_3$ 、 $NR_4C(=O)$ 、 $SO$ 、 $S(O)_2$ 、 $CO$ 、 $C(=N-OR_5)$ 、 $CH(OR_6)$ 、 $(CH_2)_Y$ 、 $C=C$ 、 $C\equiv C$ ，其中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地选自氢原子或  $C_1-C_6$  的直链或支链烷基， $Y$  选自 1, 2 和 3；

$Ar_1$  为芳香碳环或芳香杂环，其中的环可以是单环、双环或三环；每个环由 5-6 个原子组成，所述芳香杂环中包括 1-4 个选

自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基;

Ar<sub>2</sub> 选自 H 原子、芳香碳环或芳香杂环, 其中的环可以是单环、双环或三环; 每个环由 5-6 个原子组成, 所述芳香杂环中包括 1-4 个选自 O、N、S 的杂原子, 并且所述芳香碳环或芳香杂环可任选被 1-5 个选自下面的取代基取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其选自:

2-{5-[(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)-甲硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯}-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-溴苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-氟苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(2,4-二氯苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(4-叔丁基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(萘-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-(5-{[4-甲基-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1,3-噻唑-5-基]-甲硫基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯)-乙酸;

2-[5-(2-{4-[(4-乙基)苯基]苯氧基}乙硫基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

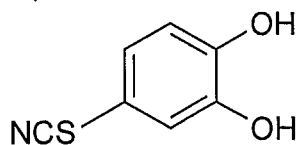
2-[5-[2-(咪唑-9-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸; 和

2-[5-[2-(吩噻嗪-10-基)乙硫基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯]-乙酸;

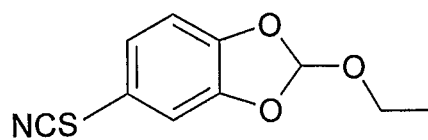
或其可药用盐或溶剂化物。

4. 制备权利要求 1-3 任一项所述化合物的方法, 其包括以下步骤:

1) 在溴素和溴化钠存在下, 将邻苯二酚与硫氰酸钠反应得到式 III 的化合物, 将式 III 的化合物与原甲酸三乙酯反应, 得到式 IV 的化合物;



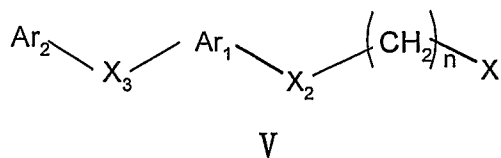
III



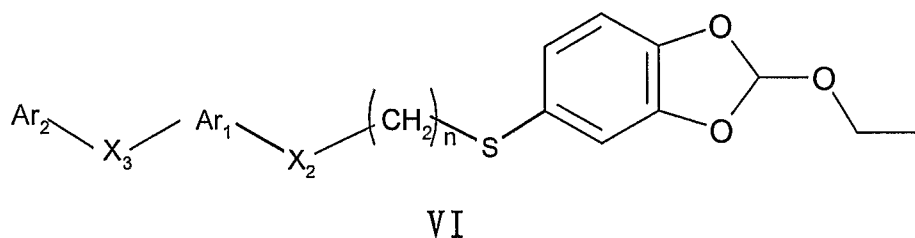
IV

2) 将式 IV 的化合物先用硼氢化钠还原, 接着与式 V 的中间

体在碱、例如氢氧化钠、碳酸铯、碳酸钾存在下反应，

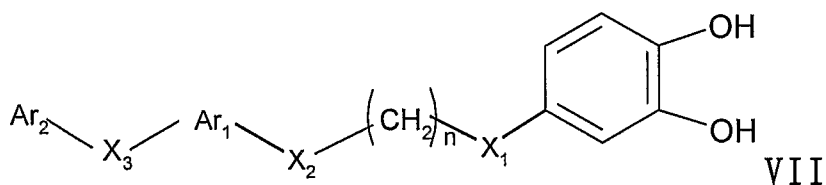


其中，Ar<sub>1</sub>，Ar<sub>2</sub>，X<sub>2</sub>，X<sub>3</sub>，n的定义同权利要求1，X为卤素，得到式VI的化合物，

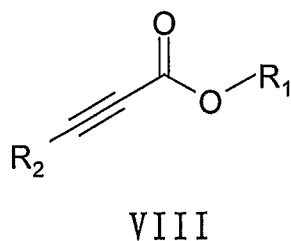


其中，Ar<sub>1</sub>，Ar<sub>2</sub>，X<sub>2</sub>，X<sub>3</sub>，n的定义同权利要求1；

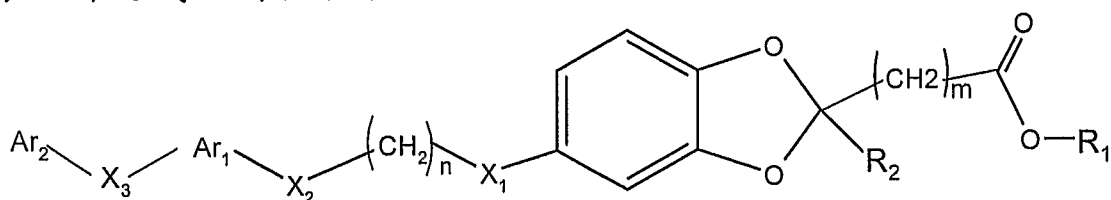
3)使式VI的化合物在对甲苯磺酸存在下脱保护，得到X<sub>1</sub>是S的式VII化合物。



4)使式VII的化合物与式VIII的化合物反应：

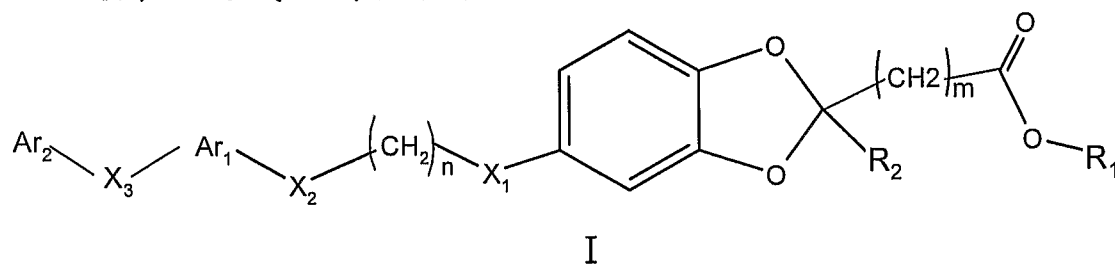


其中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>同权利要求1所定义，但R<sub>1</sub>不为H，得到其中m=1、X<sub>1</sub>为S的通式I的化合物：



其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$ ,  $R_1$  和  $R_2$  的定义同权利要求 1, 但  $R_1$  不为 H;

任选地, 将上述得到  $R_1$  不为 H 的通式 I 的化合物与碱金属氢氧化物反应或与稀盐酸、三氟醋酸等酸反应, 经水解得到  $m=1$ 、 $X_1$  为 S、 $R_1$  为 H 通式 I 的化合物:



其中,  $Ar_1$ ,  $Ar_2$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $n$ ,  $R_2$  的定义同权利要求 1。

5. 药用组合物, 其含有权利要求 1 - 3 中任一项的化合物, 其消旋体或旋光异构体或其可药用盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物用于制备治疗和/或预防 hPPAR 介导的疾病、危险因子或病症的药物的用途。

7. 权利要求 6 的用途, 其中所述疾病、危险因子或病症为血脂异常、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血糖、I 型糖尿病、II 型糖尿病、胰岛素抗性、糖尿病并发症、耐糖功能不全、X 综合征、心力衰竭、心血管症、肥胖症、厌食 - 贪食症和神经性贪食症。

8. 权利要求 1 - 3 中任一项的化合物用于制备激活 hPPAR 的药物的用途。

9. 治疗或预防 hPPAR 介导的疾病、危险因子或病症的方法，包括给予有此需要的对象治疗有效量的权利要求 1-3 中任一项的本发明化合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2006/000373

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>8</sup> C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CPRS benzodioxol?, PPAR, peroxisome

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP0107622A1 (CIBA GEIGY AG) 2.May 1984 (02.05.1984) the whole document	1-8
A	JP62-39583 A (YAMANOUCHI PHARM CO LT) 20.Feb 1987 (20.02.1987) the whole document	1-8
A	US6924276B2 (WARNER LAMBERT CO et al.) 02.Aug 2005 (02.08.2005) the whole document	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20.Jun 2006(20.06.2006)

0

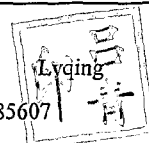
Date of mailing of the international search report

3 · AUG 2006 (0 3 · 0 8 · 2 0 0 6)

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Telephone No. 86-10-62085607



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/000373

C07D417/12 (2006.01)i

C07D417/14 (2006.01)i

A61K31/427 (2006.01)i

A61K31/422 (2006.01)i

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/000373

### Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:9  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT.
2.  Claims Nos.: 1,2,4-8(in part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Present Claims 1-2, 4-8 relate to an extremely large number of possible compounds, preparation methods ,  
pharmaceutical compositions and uses thereof. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds, compositions or uses thereof claimed. In present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds in which X<sub>1</sub> represents O or S, preparation methods, pharmaceutical compositions and uses thereof .
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2006/000373

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP0107622A1	02.05.1984	AU2048983 A	03.05. 1984
		NO8303857 A	14.05.1984
		JP59095284 A	01.06.1984
		DK8304855 A	04.06.1984
		FI8303819 A	29.06.1984
		ZA8307811 A	04.07.1984
		PT77539 A	20.12.1984
		ES8601959 A	01.03. 1986
		ES8603860 A	16.05.1986
		ES8703449 A	01.05.1987
		ES8703450 A	01.05.1987
		CA1223874 A	07.07.1987
		EP0107622 B	11.11.1987
		DE3374408G	17.12.1987
JP62-39583 A	20.02.1987	none	
US6924276B2	02.08.2005	EP1291345 A1	12.03.2003
		BR200203644 A	03.06.2003
		CA2401358 A1	10.03. 2003
		JP2003128672 A	08.05.2003
		US2003087924 A1	08.05.2003

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2006/000373

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC<sup>8</sup> C07D, A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CPRS 苯并, 二氧杂, PPAR, 过氧化物酶, benzodioxol?, PPAR, peroxisome

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	EP0107622A1 (CIBA GEIGY AG) 02.5 月 1984 (02.05.1984) 全文	1-8
A	JP62-39583 A (YAMANOUCHI PHARM CO LT) 20.2 月 1987 (20.02.1987) 全文	1-8
A	US6924276B2 (WARNER LAMBERT CO 等) 02.8 月 2005 (02.08.2005) 全文	1-8


其余文件在 C 栏的续页中列出。  见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:  
 "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件  
 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利  
 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件  
 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件  
 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件  
 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件  
 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性  
 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性  
 "&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期  
20.6 月 2006(20.06.2006)

国际检索报告邮寄日期  
03.8月 2006 (03.08.2006)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088  
传真号: (86-10)62019451

授权官员  
  
 电话号码: (86-10)62085607

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/000373

C07D417/12 (2006.01)i

C07D417/14 (2006.01)i

A61K31/427 (2006.01)i

A61K31/422 (2006.01)i

**第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)**

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求: 9

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:

权利要求 9 涉及人体的治疗方法, 不符合专利合作条约细则 67 条第 1 款(iv)的规定。

2.  权利要求: 1, 2, 4-8 (部分)

因为它们涉及到国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:

权利要求 1-2, 4-8 涉及大量可能的化合物及其制备方法, 组合物和用途。但是仅有少量的化合物、制备方法、组合物和用途满足专利合作条约第 6 条和第 5 条的规定。因此在本申请中, 权利要求书没有得到说明书的支持, 且说明书没有充分公开, 使得对整个权利要求书做有意义的检索是不可能的。因此, 仅对那些得到说明书支持的权利要求进行检索, 即涉及  $X_1$  为 O 或 S 的化合物及其制备方法, 组合物和用途进行检索。

3.  权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

**第III栏 关于缺乏发明单一性时的意见(接第1页第3项)**

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。

2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。

3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4.  申请人未按时缴纳被要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明:  申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2006/000373

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP0107622A1	02.05.1984	AU2048983 A	03.05.1984
		NO8303857 A	14.05.1984
		JP59095284 A	01.06.1984
		DK8304855 A	04.06.1984
		FI8303819 A	29.06.1984
		ZA8307811 A	04.07.1984
		PT77539 A	20.12.1984
		ES8601959 A	01.03.1986
		ES8603860 A	16.05.1986
		ES8703449 A	01.05.1987
		ES8703450 A	01.05.1987
		CA1223874 A	07.07.1987
		EP0107622 B	11.11.1987
		DE3374408G	17.12.1987
JP62-39583 A	20.02.1987	无	
US6924276B2	02.08.2005	EP1291345 A1	12.03.2003
		BR200203644 A	03.06.2003
		CA2401358 A1	10.03.2003
		JP2003128672 A	08.05.2003
		US2003087924 A1	08.05.2003