

(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
2014 年 9 月 25 日 (25.09.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/146604 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 307/79 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/665 (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/073852
- (22) 国际申请日: 2014 年 3 月 21 日 (21.03.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201310096531.0 2013 年 3 月 22 日 (22.03.2013) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号, Jiangsu 222006 (CN)。北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。
- (72) 发明人: 刘希杰 (LIU, Xijie); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。校登明 (XIAO, Dengming); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。胡远东 (HU, Yundong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。王树龙 (WANG, Shulong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。刘志华 (LIU, Zhihua); 中国北京市海淀区

闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。沈宇 (SHEN, Yu); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。彭勇 (PENG, Yong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。王欢 (WANG, Huan); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。罗鸿 (LUO, Hong); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。孔凡胜 (KONG, Fan-sheng); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。韩永信 (HAN, Yongxin); 中国北京市海淀区闵庄路 3 号 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: FUSED RING COMPOUND HAVING GPR40 RECEPTOR FUNCTION REGULATING ACTION

(54) 发明名称: 具有 GPR40 受体功能调节作用的稠环化合物

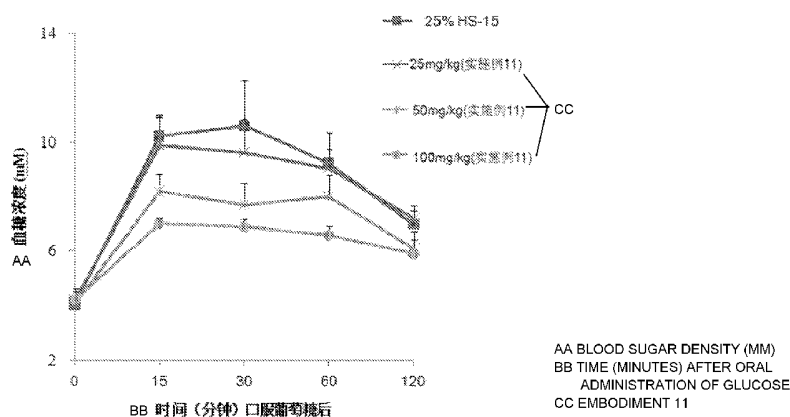


图 1 / FIG. 1

(57) Abstract: Provided is a fused ring compound having GPR40 receptor function regulating action, and preparation method and pharmaceutical compositions thereof, and the use thereof in drugs for the treatment and/or prevention of diseases associated with GPR40, especially diabetes.

(57) 摘要: 提供了具有 GPR40 受体功能调节作用的稠环化合物、其制备方法、其药物组合物及其用于治疗 and / 或预防与 GPR40 相关的疾病尤其是糖尿病的药物中的用途。



(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

具有 GPR40 受体功能调节作用的稠环化合物

技术领域

本发明涉及新的具有 GPR40 受体功能调节作用的稠环化合物、其制备方法、其药物组合物及其医药用途。

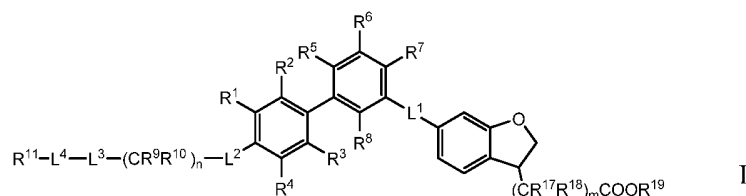
背景技术

GPR40是G蛋白偶联受体超家族的一员,可以被中、长链脂肪酸激活,因此又被称为游离脂肪酸受体1 (Free fat acid receptor 1, FFAR1)。研究证明,激活GPR40受体,可以降低血糖,而且几乎不引起低血糖反应。GPR40激动剂治疗2型糖尿病的作用机制与磺脲类药物(如Amaryl®)不同,以依赖于血糖的方式刺激胰岛素分泌,大大降低了低血糖风险。

因此,以GPR40 作为治疗糖尿病的靶标,设计作用于GPR40 的药物,对于调节胰腺的胰岛素分泌功能,治疗糖尿病,具有非常重要的研究价值和应用前景。

发明的详细说明

本发明一方面提供了通式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:



其中,

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-NHCO-烷基、-NHCO-环烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-N(烷基)-SO₂-烷基、-N(烷基)-SO₂-环烷基、-N(烷基)-SO₂-芳基、-N(烷基)-SO₂-杂芳基、-NHCO₂-烷基、-NHCO₂-环烷基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-杂芳基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-烷基、-SO₂N-(烷基)₂、-CO-烷基、-COO-烷基、-CONH-烷基、-CON-(烷基)₂、-CONH₂;

L^1 为 -CH₂O-、-CH₂NH- 或 $\text{—}\equiv\text{—}$;

L^2 为 -O- 或 -NR¹²-;

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢、卤素、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氰基;

n 为 0、1、2、3、4 或 5;

L^3 为键或 -NR¹³-;

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 以及它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的杂环烷基;

L^4 为 -P(O)(R¹⁴)- 或 -SO₂-;

R^{11} 为 -NR¹⁵R¹⁶、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基, 或者 R^{11} 和 R^{13} 以及它们所连接的原子一起形成含有 -P(O)(R¹⁴)- 或 -SO₂- 及至少一个氮原子的杂环烷基;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

R^{19} 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

前提条件是: 当 L^1 为 -CH₂O- 或 -CH₂NH-、 L^2 为 O 或 -NH-、 R^9 和 R^{10} 为氢、 n 为 2 或 3、 L^3 为键、 L^4 为 -SO₂-、 R^{11} 为甲基或乙基以及 R^{17} 和 R^{18} 为氢时, R^{19} 选自环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、

氰基、羟基、烷基、烷氧基、氨基；在一些实施方案中， R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢， R^2 和 R^3 为甲基。

在一些实施方案中， L^1 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在一些实施方案中， L^1 为 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。在一些实施方案中， L^1 为 $\text{—}\equiv\text{—}$ 。

在一些实施方案中， R^9 和 R^{10} 选自氢。

在一些实施方案中， R^{17} 和 R^{18} 为氢。在一些实施方案中， m 为 1。

在一些实施方案中， L^2 为 $-\text{O}-$ 。

在一些实施方案中， L^2 为 $-\text{NR}^{12}-$ 。

在一些实施方案中， R^{12} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基；在一些优选的实施方案中， R^{12} 选自氢、烷基；在一些更优选的实施方案中， R^{12} 选自氢、 C_{1-6} 烷基；在一些最优选的实施方案中， R^{12} 选自氢。

在一些实施方案中，当 L^2 为 $-\text{NR}^{12}-$ 以及 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的杂环烷基；在一些优选的实施方案中，当 L^2 为 $-\text{NR}^{12}-$ 以及 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的 5 或 6 元杂环烷基；在一些更优选的实施方案中，当 L^2 为 $-\text{NR}^{12}-$ 以及 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有两个 N 原子的 6 元杂环烷基；在一些最优选的实施方案中，当 L^2 为 $-\text{NR}^{12}-$ 以及 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成哌嗪基。

在一些实施方案中， n 为 2 或 3。在一些实施方案中， n 为 2。在一些实施方案中， n 为 3。

在一些实施方案中， R^{19} 选自氢、烷基、环烷基；优选地， R^{19} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；更优选地， R^{19} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环己基；最优选的， R^{19} 为氢。

在一些实施方案中， L^4 为 $-\text{SO}_2-$ 。

在一些实施方案中，当 L^3 为键时， L^4 为 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{14})-$ ，其中 R^{14} 为氢或烷基；优选地， R^{14} 为烷基；更优选地， R^{14} 为 C_{1-6} 烷基；甚至更优选地， R^{14} 为 C_{1-4} 烷基；最优选地， R^{14} 为甲基。

在一些实施方案中，当 L^3 为键时， L^4 为 $-\text{SO}_2-$ 。

在一些实施方案中， L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ ，其中 R^{13} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基；优选地， R^{13} 选自氢、烷基；更优选地， R^{13} 选自氢、 C_{1-6} 烷基；甚至更优选地， R^{13} 选自氢。

在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、环丙基。

在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{14})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{14})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 及至少一个氮原子的 3-12 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{14})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 及至少一个氮原子的 3、4、5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{14})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 SO_2- 及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-\text{NR}^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-\text{SO}_2-$ 及一个氮原子的 5 元杂环烷基。

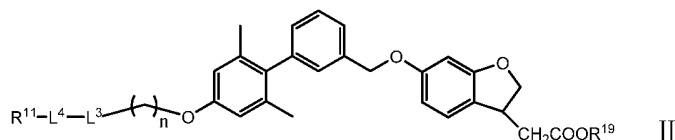
在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2 或 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2 或 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 。

在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 1、2、3 或 4, L^3 为 $-NR^{13}-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基, 或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2 或 3, L^3 为 $-NR^{13}-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基, 或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 3-12 元杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2 或 3, L^3 为 $-NR^{13}-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 3、4、5 或 6 元杂环烷基, 或者 R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2 或 3, L^3 为 $-NR^{13}-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2, L^3 为 $-NR^{13}-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-SO_2-$ 及一个氮原子的 5 元杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2, L^3 为 $-NH-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为烷基、环烷基。在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 2, L^3 为 $-NH-$, L^4 为 $-SO_2-$, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 1、2、3 或 4, L^3 为键, L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$, R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-P(O)(\text{烷基})-$, R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})-$, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 O, n 为 3, L^3 为键, L^4 为 $-P(O)(CH_3)-$, R^{11} 为甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2-$ 环丙基、环丙基。

在一些实施方案中, L^2 为 $-NR^{12}-$ 、 L^3 为 $-NR^{13}-$ 和 L^4 为 $-SO_2-$, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 $-NR^{12}-$ 、 L^3 为 $-NR^{13}-$ 和 L^4 为 $-SO_2-$, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的 5 或 6 元杂环烷基; 在一些实施方案中, L^2 为 $-NR^{12}-$ 、 L^3 为 $-NR^{13}-$ 和 L^4 为 $-SO_2-$, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成哌嗪基。

本发明一方面提供了通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:



其中,

n 为 0、1、2、3、4 或 5;

L^3 为键或 $-NR^{13}-$;

R^{13} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基;

L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$;

R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

R^{19} 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

前提条件是：当 $n=2$ 或 3 、 L^3 为键、 L^4 为 $-SO_2-$ 以及 R^{11} 为甲基或乙基时， R^{19} 选自环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。

在一些实施方案中， n 为 2 或 3 。在一些实施方案中， n 为 2 。在一些实施方案中， n 为 3 。

在一些实施方案中， R^{19} 选自氢、烷基、环烷基；优选地， R^{19} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；更优选地， R^{19} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环己基；最优选地， R^{19} 为氢。

在一些实施方案中， L^4 为 $-SO_2-$ 。

在一些实施方案中，当 L^3 为键时， L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$ ，其中 R^{14} 为氢或烷基；优选地， R^{14} 为烷基；更优选地， R^{14} 为 C_{1-6} 烷基；甚至更优选地， R^{14} 为 C_{1-4} 烷基；最优选地， R^{14} 为甲基。

在一些实施方案中，当 L^3 为键时， L^4 为 $-SO_2-$ 。

在一些实施方案中， L^3 为 $-NR^{13}-$ ，其中 R^{13} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基；优选地， R^{13} 选自氢、烷基；更优选地， R^{13} 选自氢、 C_{1-6} 烷基；更优选地， R^{13} 选自氢。

在一些实施方案中， R^{11} 选自 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 选自 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 选自 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $3-6$ 元杂环烷基、苯基、 5 或 6 元杂芳基。在一些实施方案中， R^{11} 选自 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， R^{11} 为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、环丙基。

在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 $3-12$ 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 3 、 4 、 5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基。在一些实施方案中，当 L^3 为 $-NR^{13}-$ 时， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-SO_2-$ 及一个氮原子的 5 元杂环烷基。

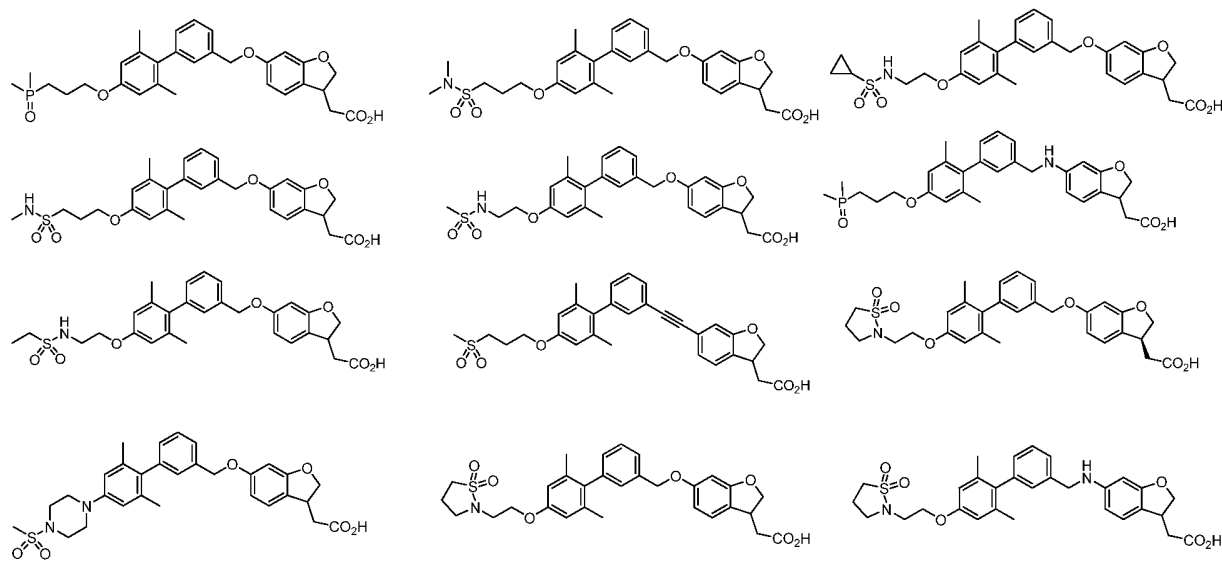
在一些实施方案中， n 为 2 或 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基；在一些实施方案中， n 为 2 或 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-NHC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；在一些实施方案中， n 为 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基；在一些实施方案中， n 为 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、烷基；在一些实施方案中， n 为 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 C_{1-6} 烷基；在一些实施方案中， n 为 3 ， L^3 为键， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_3$ 。

在一些实施方案中， n 为 1 、 2 、 3 或 4 ， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 2 或 3 ， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基，或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 $3-12$ 元杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 2 或 3 ， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 3 、 4 、 5 或 6 元杂环烷基，或者 R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 2 或 3 ， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原

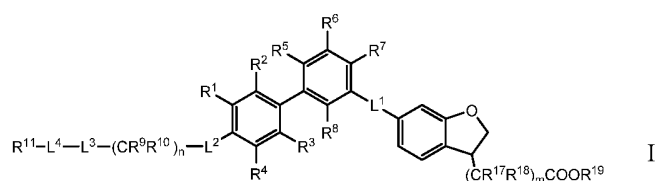
子的 5 或 6 元杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 2， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 5 元杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 2， L^3 为 $-NR^{13}-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-SO_2-$ 及一个氮原子的 5 元杂环烷基。在一些实施方案中， n 为 2， L^3 为 $-NH-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为烷基、环烷基。在一些实施方案中， n 为 2， L^3 为 $-NH-$ ， L^4 为 $-SO_2-$ ， R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

在一些实施方案中， n 为 1、2、3 或 4， L^3 为键， L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$ ， R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；在一些实施方案中， n 为 3， L^3 为键， L^4 为 $-P(O)(\text{烷基})-$ ， R^{11} 为烷基、环烷基、杂环烷基；在一些实施方案中， n 为 3， L^3 为键， L^4 为 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ ， R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；在一些实施方案中， n 为 3， L^3 为键， L^4 为 $-P(O)(CH_3)-$ ， R^{11} 为甲基、乙基、异丙基、 $-CH_2-$ 环丙基、环丙基。

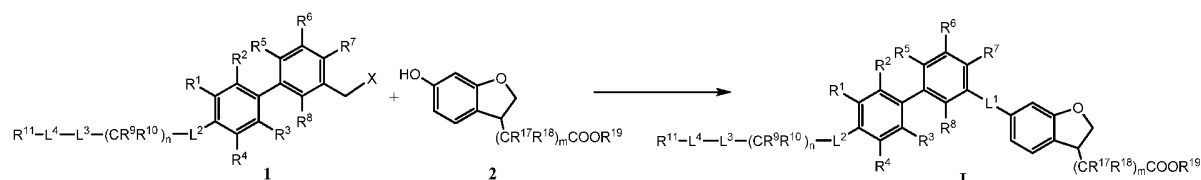
本发明的另一方面，涉及下式的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体。



本发明的另一方面还涉及通式 I 化合物或其盐或其立体异构体的制备方法，其中， L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 m 、 n 与上文中通式 I 化合物的定义相同，包括范围最宽的定义以及所有优选的定义。



当 L^1 为 $-CH_2O-$ 时，通式 I 化合物或其盐或其立体异构体可通过以下方法的制备：

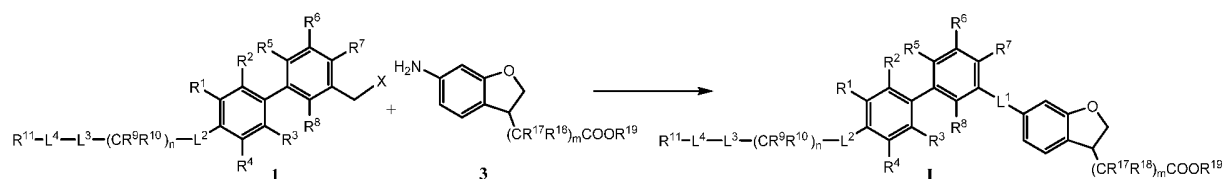


当 X 为羟基时，通式化合物 I 可以通过式 1 的化合物和式 2 的化合物进行 Mitsunobu 反应来制备。在 Mitsunobu 反应中，化合物 1 和化合物 2 在偶氮二羧基化合物（例如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶）和有机磷化合物（例如三苯基膦，三丁基膦）的存在下反应；

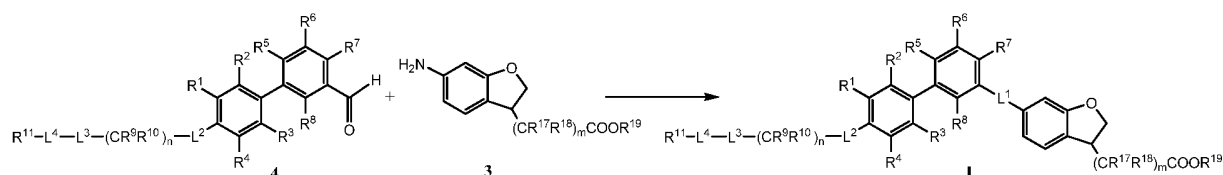
当 X 为离去基团时，通式化合物 I 可以通过式 1 的化合物和式 2 的化合物在碱存在下反应而制备。所述的离去基团，可以是卤原子、任选地被氯取代的烷基磺酰基氧基。所采

用的碱可以是碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐类或有机碱。

当 L^1 为 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 时, 通式 I 化合物或其盐或其立体异构体可通过以下方法的制备:

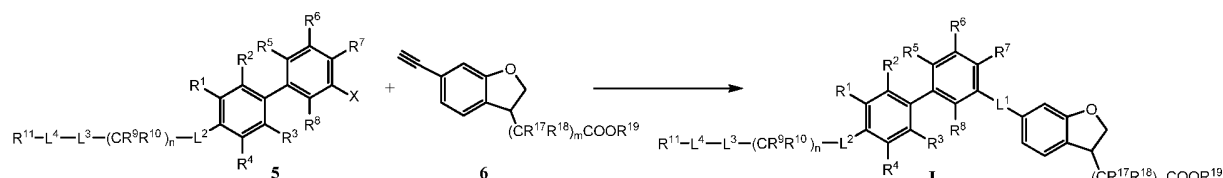


或者



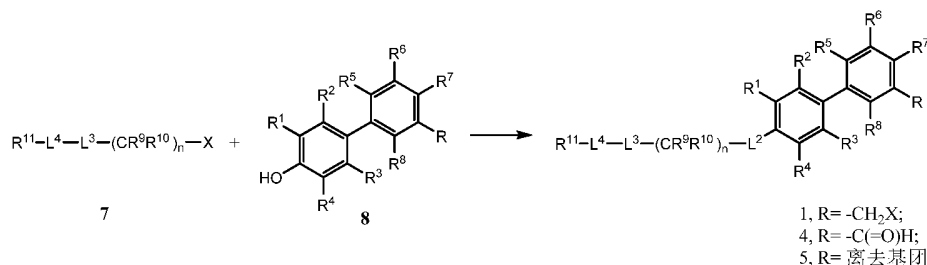
X 为离去基团, 通式化合物 I 可以通过式 1 表示的化合物和式 3 表示的化合物在碱存在下反应而制备。也可以通过式 4 化合物和式 3 化合物反应生成 Schiff 碱, 然后再通过还原剂还原制备化合物 I。

当 L^1 为 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 时, 通式 I 化合物或其盐或其立体异构体可通过以下方法的制备:



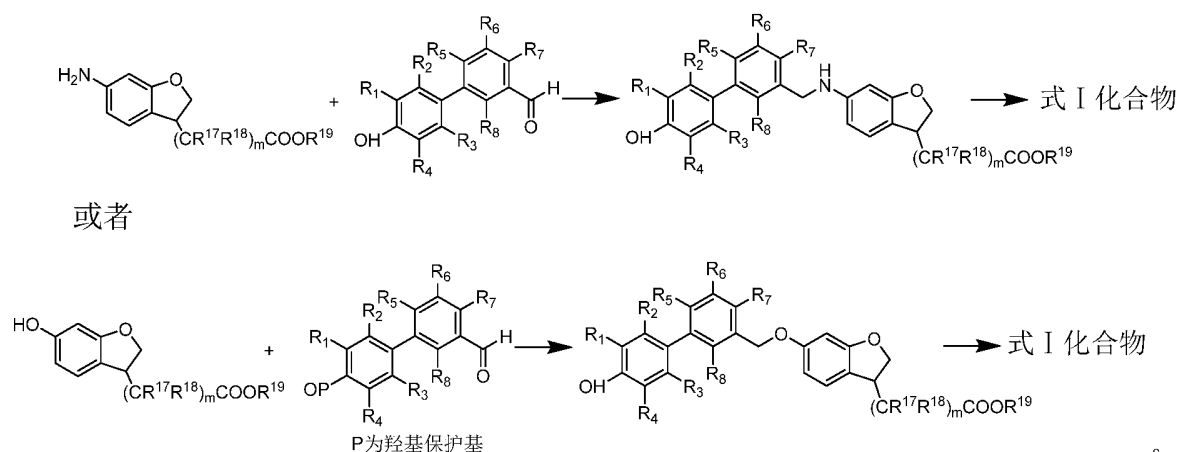
X 为离去基团, 通式化合物 I 可以通过式 5 表示的化合物和式 6 表示的化合物在钯金属催化剂存在下, 通过偶合反应而制备。

式 1、4 和 5 表示的化合物可通过以下方法制备:



当 X 为离去基团时, 式 1、4 和 5 表示的化合物可以通过式 7 表示的化合物和式 8 表示的化合物在碱存在下反应而制备。

本发明的部分通式 I 化合物或其盐或其立体异构体也可以通过下述方法制备得到:



上述合成方法只是示例性地列举了本发明中部分化合物的制备方法，按照本领域的公知技术，本领域技术人员在上述合成方案的基础上，采用类似的方法也可以合成本发明的化合物。

本发明化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个手性中心，因此具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有的立体异构体形式都包括在内，如对映异构体和非对映异构体。本发明的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋混合物形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物中拆分出，也可以通过使用手性原料或手性试剂合成。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐，例如钠盐、钾盐等；碱土金属的盐，例如钙盐、镁盐、钡盐等；铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

本发明的另一方面还涉及药物组合物，其包含治疗有效量的本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体和药学上可接受的载体。

本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物或其盐或其立体异构体与适宜的药学上可接受的载体组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本发明的化合物或其药物可接受的盐或其立体异构体或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。优选的给药途径是口服给药。

本发明的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等等。

在优选的实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体混合来配制该药物组合物。这些载体能使本发明的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体赋形剂混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅剂，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。如微晶纤维素、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊；滑石、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸；乳糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇或磷酸二钙；二氧化硅；交联羧甲基纤维素钠、预交联淀粉、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等。可以根据通常药物实践中公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣，尤其使用肠溶包衣。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的赋形剂，例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

本发明的另一方面还涉及本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立

体异构体或其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面还涉及本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防糖尿病的药物中的用途。

本发明的另一方面还涉及用于治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体。

本发明的另一方面还涉及用于治疗 and/或预防糖尿病的本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体。

本发明的另一方面还涉及治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的方法，其中将治疗有效量的本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体对有需要的哺乳动物给药。

本发明的另一方面还涉及治疗 and/或预防糖尿病的方法，其中将治疗有效量的本发明的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐、其立体异构体对有需要的哺乳动物给药。

本文所述的通式 I 或 II 的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体的所有给药方法中，每天给药的剂量优选为 0.01 到 200mg/Kg 体重。

关于本发明的通式 I 或 II 化合物或其盐或其立体异构体的 GPR40 激动活性，优选 EC_{50} 小于 1000 nM，更优选 EC_{50} 小于 100 nM，最优选 EC_{50} 小于 10 nM。

除非另有说明，本文中所用的术语具有如下含义：

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

术语“羟基”指-OH 基团，其中的氢原子可以被取代基取代。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“硝基”指-NO₂ 基团。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。例如所述烷基可具有 1-20 个碳原子，优选具有 1-8 个碳原子，更优选具有 1-6 个碳原子，最优选 1-4 个碳原子。所述的烷基可以是未取代或是被取代基取代的。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-甲基己基、-CH₂-环丙基等。

术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基的定义与上文的烷基定义相同。优选含有 1-4 个碳原子的烷氧基。所述的烷氧基可以是未取代或是被取代基取代的。烷氧基的非限制性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔-丁氧基、正-戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、正己氧基、2-甲基己氧基等。

术语“环烷基”是指由碳原子和氢原子组成的饱和的或不饱和的非芳香性的环状烃基，优选包含 1、2 或 3 个环，每个环具有 3-7 个环碳原子，更优选共包含 3-12 个环碳原子的饱和环烷基，最优选共包含 3-6 个环碳原子的饱和环烷基。所述的环烷基可以是未取代或是被取代基取代的。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基，优选含有 2-4 个碳原子的直链或支链的烯基。所述的烯基可以是未取代或是被取代基取代的。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基，优选含有 2-4 个碳原子的直链或支链的炔基。所述的炔基可以是未取代或是被取代基取代的。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基。

术语“氨基”指-NH₂ 基团，其中的氢原子可以被取代基取代。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团，优选具有 6-14 个碳原子，更优选具有 6-10 个碳原子。所述的芳基可以是未取代或是被取代基取代的。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

术语“杂芳基”是指具有 5-14 个环原子的单环或稠合多环体系，其中含有 1-6 个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。所述杂芳基优选具有 5 或 6 元环，更优选为 5 元环。所述的杂芳基可以是未取代或是被取代基取代的。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基。

术语“杂环烷基”是指具有 3-18 个环原子的无芳香性的单环或稠合多环体系基团，其中 1-6 个环原子是选自 N、O、S(O)_n（其中 n 为 0、1 或 2）的杂原子，其余环原子为 C。这样的环可以是饱和的或不饱和的（例如具有一个或多个双键），但是不具有完全共轭的 π -电子体系。所述的杂环烷基可以是未取代或是被取代基取代的。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的实例包括但不限于吡丁烷基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基、吡咯啉基、二氢呋喃基、二氢噻吩基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,2-、1,4-二噻烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、二氢噻喃基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的杂环烷基。

除非另有说明，术语“被取代基取代”意味着该基团被一个或多个取代基所取代，该取代基的非限制性实例包括但不限于卤素、烷基、卤素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素取代的烷氧基、环烷基、羟基、巯基、烷基巯基、硝基、氰基、 $=O$ 、烷基酰基、羧基、烷基酰氧基、烷基酰氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基、氨基甲酰基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

术语“治疗有效量”是指当对哺乳动物，优选对人给药时，本发明的通式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体足以有效地治疗哺乳动物的（优选人的）与 GPR40 相关的疾病（特别是糖尿病相关的疾病）的量。构成“治疗有效量”的本发明的通式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体的量取决于化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本发明公开内容而确定。

术语“治疗”意为将本发明所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；
- (ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“药物组合物”是指一种或多种本发明的通式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体与在本领域中通常接受的用于将生物活性化合物输送至有机体(例如人)的载体、赋形剂和/或介质的制剂。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本发明的通式 I 或 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体。

术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体和稀释剂。“药学上可接受的载体”包括但不限于被国家食品药品监督管理局许可为可接受的用于人或家畜动物的任何载体、赋形剂、介质、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述赋形剂的非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等。

附图说明

图 1、葡萄糖耐受试验（血糖浓度-时间）

图 2、葡萄糖耐受试验（血糖 AUC-剂量）

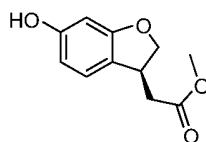
具体实施方式

下面的具体实施例，其目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本发明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制，而只是本发明的示例性说明和典型代表。本领域技术人员应该理解：还有形成本发明化合物的其它合成途径，下面提供的是非限制性的实施例。

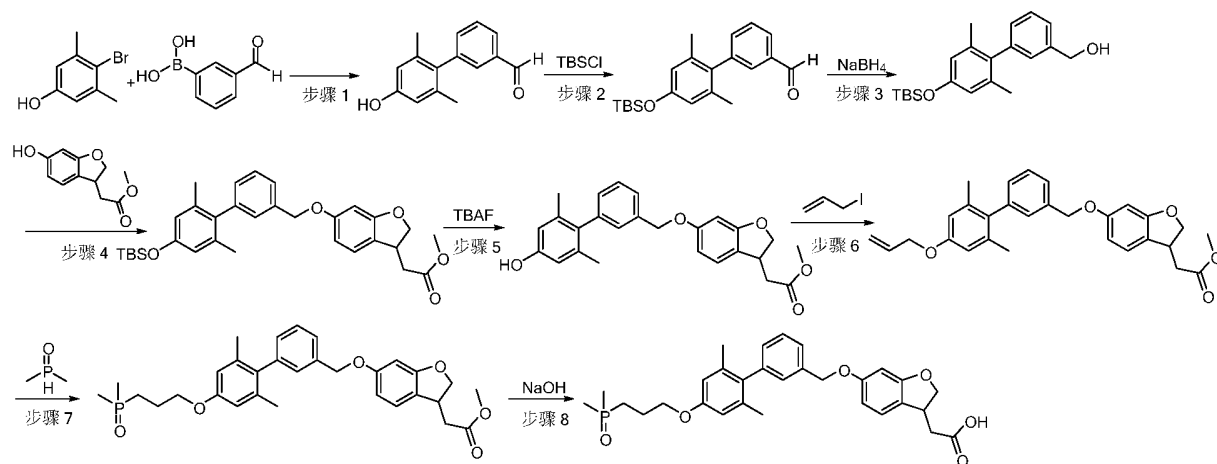
凡涉及易氧化或易水解的原料的所有操作都在氮气保护下进行。本发明使用的原料可以是市场上直接购买，未经进一步纯化直接使用的，或者按照现有文献采用类似方法制备得到。

柱色谱采用青岛化工有限公司生产的硅胶（200-300目）。薄层色谱采用E. Merck公司生产的预制板（硅胶 60 PF254, 0.25 毫米）。核磁共振色谱(NMR)使用Varian VNMRS-400核磁共振仪测定；液质联用(LC/MS)使用FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, Agilent LC 1200 series（柱子：Waters Symmetry C18, $\Phi 4.6 \times 50$ 毫米，5微米，35 °C），采用ESI(+)离子模式。

中间体 1: (S)-6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯



实施例 1: 2-(6-((4'-(3-(二甲基磷酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛的合成

把 3,5-二甲基-4-溴苯酚(10.0 g, 49.7 mmol)，3-甲酰基苯硼酸(8.9 g, 59.7 mmol)，碳酸铯(24.3 g, 74.6 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(1.8 g, 2.5 mmol)加到 1,4-二氧六环中(250 mL)。将该混合物加热回流 8 小时后冷却到室温。反应混合物通过硅藻土过滤，用乙酯乙酯洗涤，滤液经浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(8.4 g, 收率 75.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 10.05 (2H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.64 (2H, s), 1.97 (6H, s)。

步骤 2: 4'-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛的合成

在冰水浴冷却下，向 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(2.0 g, 8.8 mmol)和咪唑(1.2 g, 17.6 mmol)的二氯甲烷溶液中(50 mL)滴加叔丁基二甲基氯硅烷(2.0 g, 13.2 mmol)的二氯甲

烷溶液(50 mL)。滴加完毕后,反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。过滤反应液,滤液浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 4'-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(2.6 g, 收率 86.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 10.05 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.60 (2H, s), 1.96 (6H, s), 1.01 (9H, s), 0.24 (6H, s)。

步骤 3: (4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇的合成

在冰水浴冷却下,向 4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(3.0 g, 8.8 mmol)四氢呋喃(40 mL)和甲醇(20 mL)的溶液中,少量多次地加入硼氢化钠(0.67 g, 17.6 mmol)。加完后,反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。反应液浓缩后向其中加入水(200 mL),混合物用乙酸乙酯萃取(250 mL × 3),合并有机相并用无水硫酸钠干燥,浓缩得到(4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇(2.6 g, 收率 86.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.58 (2H, s), 4.73 (2H, s), 1.97 (6H, s), 1.00 (9H, s), 0.23 (6H, s)。

步骤 4: 2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

在冰水浴冷却下,向(4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇(2.0 g, 5.8 mmol), 6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(1.5 g, 7.2 mmol)和三苯基膦(2.4 g, 9.0 mmol)的四氢呋喃溶液(150 mL)滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.8 g, 9.0 mmol)。滴加完毕后,反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。反应液经浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.1 g, 收率 67.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (2H, s), 6.45-6.51 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.75 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.4 Hz), 3.76-3.85 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.2 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.2 Hz), 1.96 (6H, s), 1.02 (9H, s), 0.24 (6H, s)。

步骤 5: 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

在冰水浴冷却下,向 2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.1 g, 2.1 mmol)的四氢呋喃溶液(50 mL)加入四丁基氟化铵(1.3 g, 5.0 mmol)。加入完毕后,反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液终止反应,混合物用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3),合并有机相并用无水硫酸钠干燥,浓缩得到 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.75 g, 收率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.42 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.60 (2H, s), 6.45-6.50 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.75 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.4 Hz), 3.75-3.87 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.6 Hz), 2.55 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.6 Hz), 1.97 (6H, s)。

步骤 6: 2-(6-((4'-(烯丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

把碳酸钾(3.3 g, 23.9 mmol)加入 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(5.0 g, 11.9 mmol)和烯丙基碘(4.0 g, 23.8 mmol)的乙腈(100 mL)溶液中。将该混合物室温搅拌过夜,过滤,将滤液浓缩后的残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(烯丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(4.1 g, 收率 74.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.66 (2H, s), 6.43-6.48 (2H, m), 6.02-6.12 (1H, m), 5.42 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.27 (1H, d, J = 10.4 Hz), 5.04

(2H, s), 4.73 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 2.0 Hz), 3.75-3.82 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.6 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 9.2 Hz), 1.97 (6H, s)。

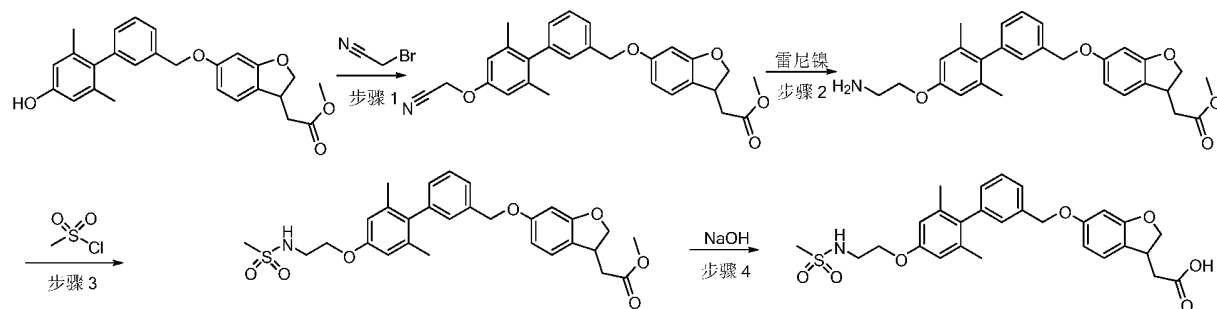
步骤 7: 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

把二甲基氧化膦(1.0 g, 12.8 mmol)加到 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(4.1 g, 9.0 mmol)的甲醇溶液中(100 mL)。该反应液室温搅拌 10 分钟后, 把二乙基甲氧基硼烷(1.3 g, 13.0 mmol)加入其中。将该反应混合液加热到 80 °C 反应过夜。将反应液冷却到室温, 浓缩, 残留物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(3.0 g, 收率 62.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.41 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.64 (2H, s), 6.44-6.48 (2H, m), 5.05 (2H, s), 4.73 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.76-3.82 (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.2 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 9.2 Hz), 2.04-2.16 (2H, m), 1.98 (6H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 1.53 (6H, d, J = 12.4 Hz)。

步骤 8: 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

向 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(3.0 g, 5.6 mmol)甲醇(50 mL)和四氢呋喃(100 mL)的混合溶剂的溶液中, 滴加 2 M 氢氧化钠水溶液(8 mL), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 10% 柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取(150 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(2.3 g, 收率 78.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.19-12.38 (1H, brs), 7.41 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.66 (2H, s), 6.41-6.45 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.64 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.8 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.59-3.67 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.6 Hz), 2.40-2.43 (1H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.36 (6H, d, J = 12.8 Hz)。

实施例 2: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

把碳酸钾(2.0 g, 14.5 mmol)加入 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(3.0 g, 7.2 mmol)和溴乙腈(1.8 g, 15.0 mmol) 的乙腈(100 mL)溶液中。将该混合物室温搅拌过夜, 过滤, 滤液浓缩后的残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.2 g, 收率 66.7%)。MS m/z[ESI]⁺: 458.0[M+1]。

步骤 2: 2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙

酸甲酯的合成

把 2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.2 g, 4.8 mmol), 雷尼镍(5.0 g)和甲醇(100 mL)的混合物在氢气气氛下(1 大气压)室温搅拌过夜。反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到 2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.1 g, 收率 95.0%)。MS m/z [ESI]⁺: 462.0 [M+1]。

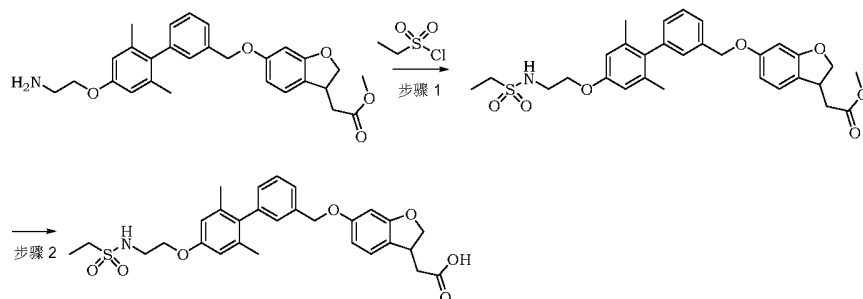
步骤 3: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

向 2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.5 g, 1.1 mmol)的二氯甲烷溶液中(50 mL)依次加入甲磺酰氯(0.19 g, 1.6 mmol)和三乙胺(0.22 g, 2.2 mmol)。将该反应混合液室温搅拌过夜。将反应倒入水中(50 mL), 用二氯甲烷萃取(100 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.44 g, 收率 75.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.66 (2H, s), 6.47-6.52 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.77-4.79 (2H, m), 4.28 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.58 (2H, q, J = 5.6 Hz), 3.06 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.2 Hz), 2.57 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.6 Hz), 2.01 (6H, s)。

步骤 4: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

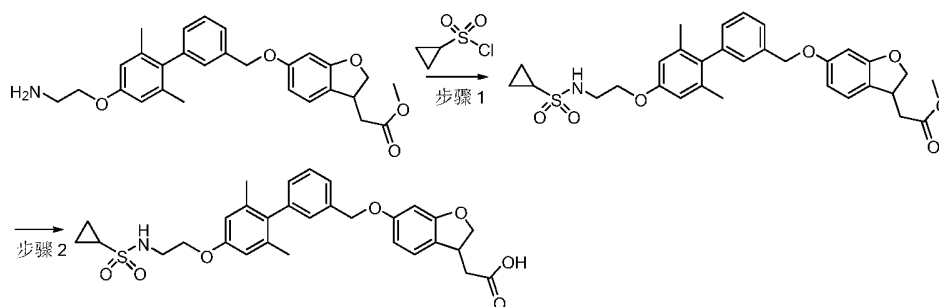
向 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.44 g, 0.8 mmol)甲醇(25 mL)和四氢呋喃(50 mL)的混合溶液的溶液中, 滴加 2 M 氢氧化钠水溶液(2 mL), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 10% 柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(0.28 g, 收率 65.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.70 (2H, s), 6.43-6.47 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 6.8 Hz), 4.02 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.58-3.70 (1H, m), 3.32-3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.6 Hz), 2.43-2.45 (1H, m), 1.90 (6H, s)。

实施例 3: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(乙基磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



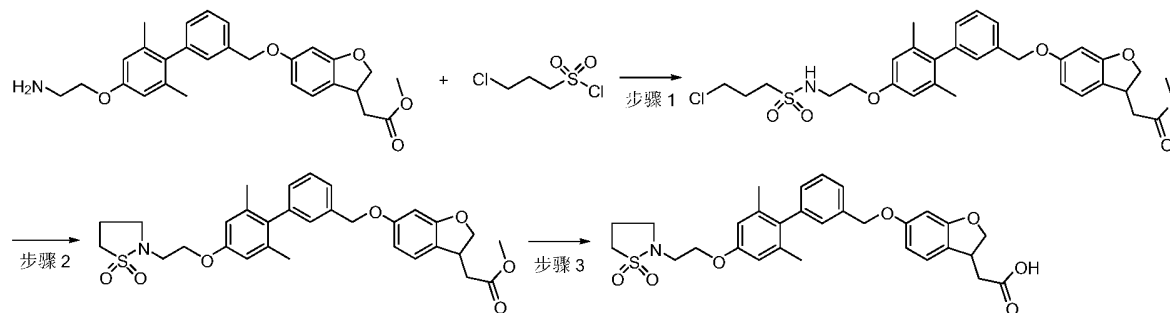
按照实施例 2 的方法, 用乙基磺酰氯代替甲基磺酰氯, 制备得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.69 (2H, s), 6.43-6.47 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.6 Hz, 6.8 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.61-3.69 (1H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.05 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 6.0 Hz), 2.42-2.45 (1H, m), 1.90 (6H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

实施例 4: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(环丙基磺酰基氨基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



按照实施例 2 的方法, 用环丙基磺酰氯代替甲基磺酰氯, 制备得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 6.63 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.04 (2H, s), 4.71-4.79 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 3.55 (2H, q, J = 6.0 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.2 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.2 Hz), 2.40-2.51 (1H, m), 1.97 (6H, s), 1.18-1.22 (2H, m), 0.98-1.03 (2H, m)。

实施例 5: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

向 2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.66 g, 1.4 mmol)的二氯甲烷溶液中(50 mL)依次加入 3-氯-1-丙基磺酰氯(0.38 g, 2.1 mmol)和三乙胺(0.29 g, 2.9 mmol)。将该反应混合液室温搅拌过夜。将反应倒入水中(50 mL), 用二氯甲烷萃取(100 mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.64 g, 收率 75.0%)。MS m/z[ESI]⁺: 602.0[M+1]。

步骤 2: 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

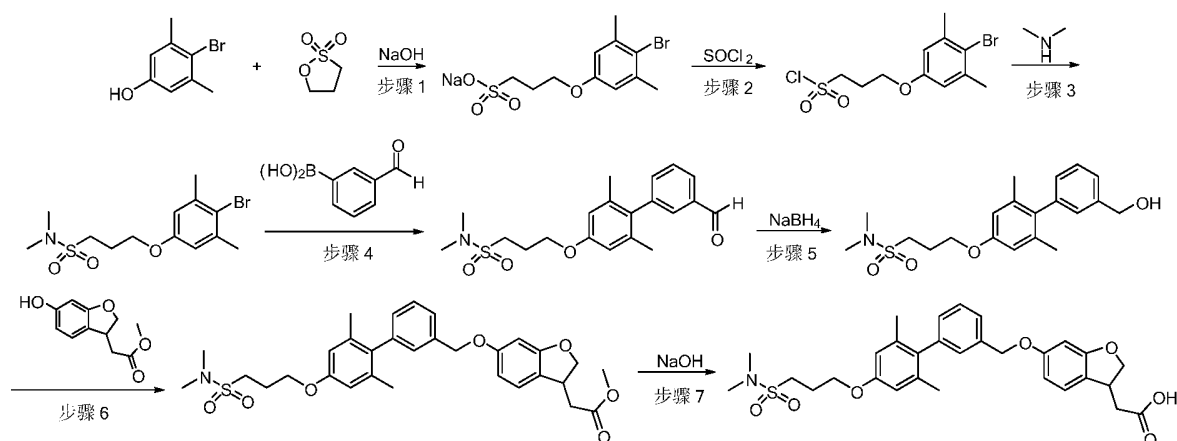
向 2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(60.0 mg, 0.1 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中(10 mL)加入碳酸钾(28.0 mg, 0.2 mmol)。将该反应混合液 80 °C 搅拌过夜。将反应倒入水中(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(100 mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法纯化得到 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(50.0 mg, 收率 88.8%)。MS m/z[ESI]⁺: 566.0[M+1]。

步骤 3: 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

向 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(50.0 mg, 0.09 mmol)甲醇(10 mL)和四氢呋喃(20 mL)的混合溶

剂的溶液中,滴加 2 M 氢氧化钠水溶液(1 mL),滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用 10%柠檬酸水溶液酸化,并用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩,残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(22.0 mg, 收率 45.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.43 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.07 (2H, s), 4.78 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.20 (2H, t, J = 4.2 Hz), 3.79-3.84 (1H, m), 3.48-3.53 (4H, m), 3.16 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17.2 Hz, 5.6 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.2 Hz), 2.37 (2H, quin, J = 6.8 Hz), 1.99 (6H, s)。

实施例 6: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酸钠的合成

向 4-溴-3,5-二甲基苯酚(20.2 g, 0.1 mol)和水(250 mL)的混合液中加入氢氧化钠(5.0 g, 0.12 mol)。将该反应混合液搅拌 1 小时。将 2,2-二氧代-1,2-氧杂硫代环戊烷(15.3 g, 0.12 mol)的 1,4-二氧六环溶液(200 mL)滴加到上述反应液中。反应液室温搅拌过夜后过滤收集所生成的固体,将固体干燥得 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酸钠(29.3 g, 收率 85.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 6.77 (2H, s), 3.92-4.05 (2H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m)。

步骤 2: 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰氯的合成

冰水浴冷却下,向 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酸钠(10.0 g, 29.0 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(150 mL)溶液中滴加二氯亚砷(15 mL)。滴加完毕后将该反应混合液室温搅拌 4 小时。将反应液倒入水中(500 mL),过滤收集所生成的固体,将固体干燥得 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰氯(7.5 g, 收率 75.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 6.62 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.46-2.50 (2H, m), 2.37 (3H, s)。

步骤 3: *N,N*-二甲基-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰胺的合成

向 3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰氯(4.0 g, 11.7 mmol)的四氢呋喃(150 mL)溶液中,滴加二甲胺水溶液(33.0%, 10 mL),滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将溶剂浓缩后,残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 *N,N*-二甲基-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰胺(4.0 g, 收率 97.6%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 6.65 (2H, s), 4.06 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.14-3.15 (2H, m), 2.91 (6H, s), 2.39 (6H, s), 2.26-2.39 (2H, m)。

步骤 4: 4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛的合成

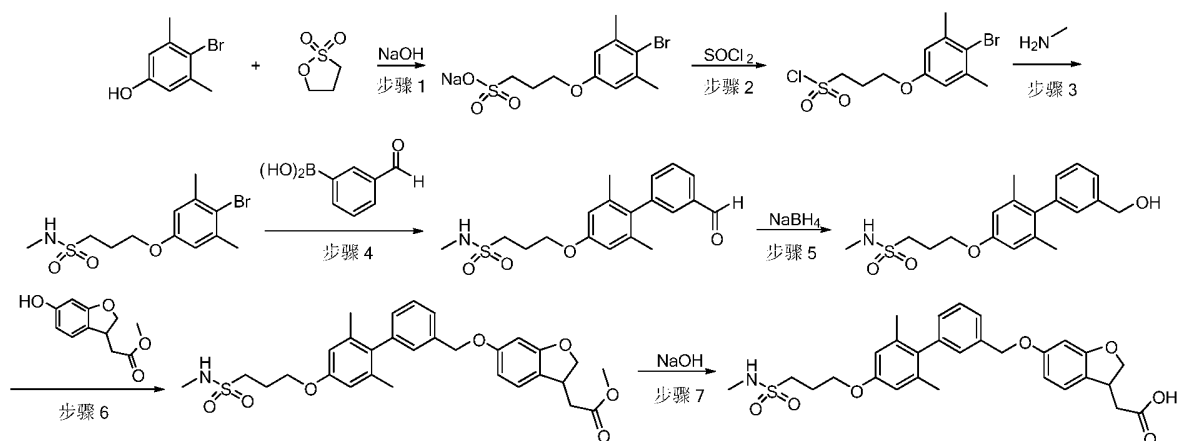
N,N-二甲基-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基-1-磺酰胺(4.0 g, 11.4 mmol), 3-甲酰基苯硼酸(2.1 g, 13.7 mmol), 碳酸铯(5.5 g, 17.1 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.4 g, 0.6 mmol)加到 1,4-二氧六环中(150 mL)。将该混合物加热回流 8 小时后冷却到室温。反应混合物通过硅藻土过滤,用乙酯乙酯洗涤,滤液经浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯

化得到 4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(2.75 g, 收率 64.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 10.05 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.59 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.67 (2H, s), 4.12 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.16 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.92 (6H, s), 2.28-2.37 (2H, m), 1.99 (6H, s)。

步骤 5-7: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

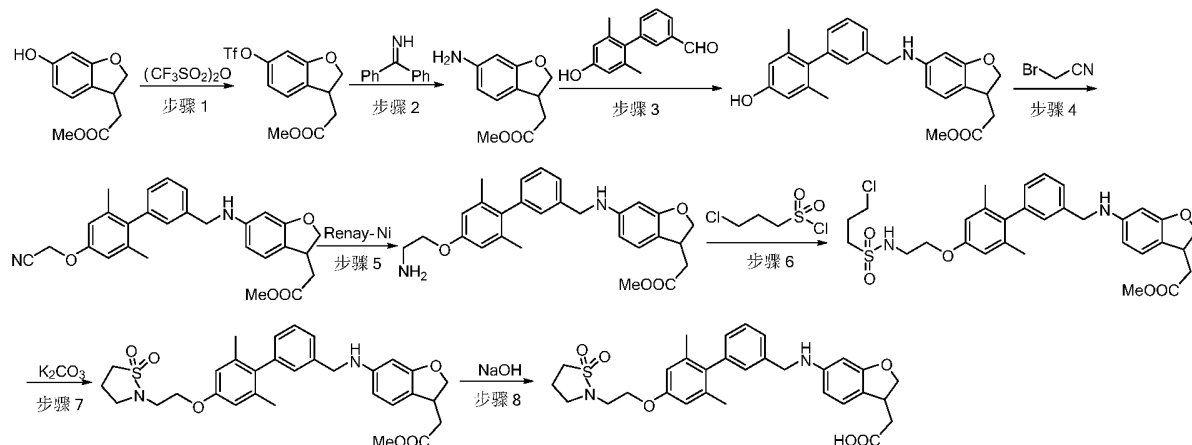
以步骤 4 所得到的 4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛为原料, 依次按照类似实施例 1 中步骤 3, 4 和 8 的方法制备得到 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(*N,N*-二甲基氨基磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d₃): 7.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (1H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 6.63 (2H, s), 6.47 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.44 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.04 (2H, s), 4.74 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.09 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.75-3.83 (1H, m), 3.14 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.90 (6H, s), 2.79 (1H, dd, *J* = 16.8 Hz, 5.2 Hz), 2.59 (1H, dd, *J* = 16.8 Hz, 9.2 Hz), 2.26-2.32 (2H, m), 1.97 (6H, s)。

实施例 7: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(*N*-甲基氨基磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



按照实施例 6 的方法, 用甲胺代替二甲胺, 制备得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.42 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (1H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 6.64 (2H, s), 6.49 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.06 (2H, s), 4.76 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 4.28 (1H, dd, *J* = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.07-4.12 (3H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.26 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.84 (3H, d, *J* = 5.6 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 16.8 Hz, 5.2 Hz), 2.60 (1H, dd, *J* = 16.8 Hz, 9.2 Hz), 2.24-2.33 (2H, m), 1.99 (6H, s)。

实施例 8: 2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 6-三氟甲磺酰氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯的合成

向 6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(2.08 g, 10.0 mmol)和三乙胺(2.02 g, 20.0 mmol)的混合物中加入二氯甲烷(50 mL), 将混合物冷却到零摄氏度, 向混合物中慢慢滴加三氟甲磺酸酐(3.4 g, 12.0 mmol)。混合物升到室温, 在室温搅拌 2 小时。将反应混合物减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 6-三氟甲磺酰氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(2.1 g, 收率 63.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.4 Hz), 3.82-3.94 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.78 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.6 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 8.4 Hz)。

步骤 2: 6-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯的合成

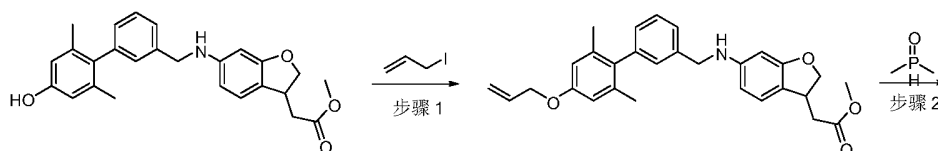
在氮气充分置换下, 向 6-三氟甲磺酰氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(2.1 g, 6.17 mmol), 二苯甲酮亚胺(1.5 g, 8.3 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0.56 g, 0.6 mmol), 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯(0.7 g, 1.5 mmol)和碳酸铯(4.0 g, 12.0 mmol)的混合物中加入四氢呋喃(50 mL), 将混合物加热回流过夜。反应混合物冷却到室温后, 过滤, 将滤液在减压下浓缩。向得到的残留物中加入四氢呋喃(50 mL), 然后加入 3M 的盐酸(10 mL), 混合物室温搅拌 2 个小时。将反应混合物减压浓缩后溶于水中(100 mL), 用氢氧化钠的水溶液将 pH 值调节到 8-9 之间, 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 自然过滤, 并在减压下浓缩。得到的残留物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 6-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(0.4 g, 收率 32.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.17 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz), 6.15 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.69 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.4 Hz), 3.71-3.77 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.51-3.70 (2H, brs), 2.70 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.6 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.2 Hz)。

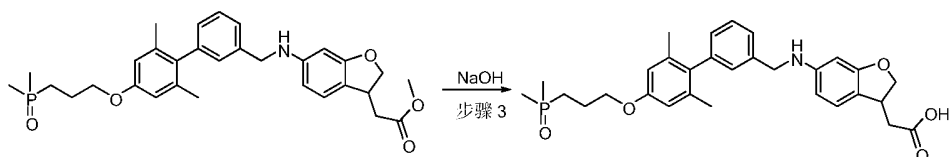
步骤 3: 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

向 6-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(0.41 g, 1.98 mmol)和 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(0.45 g, 1.98 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入醋酸(0.1 mL), 混合物室温搅拌 2 个小时。向反应混合物中加入三乙氧基硼氢化钠(0.84 g, 3.96 mmol)。反应混合物室温搅拌 3 个小时。将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯分液萃取。将有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。将滤液浓缩后得到的残留物用硅胶柱色谱法纯化, 得到产品 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.4 g, 收率 50.0%)。MS m/z[ESI]⁺: 418.0[M+1]。

步骤 4-8: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)乙氧基)联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

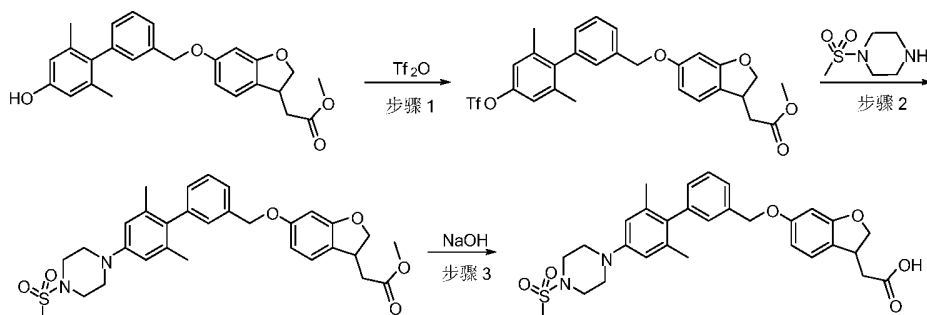
以 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料, 依次参照实施例 2 中的步骤 1、2 和实施例 5 中步骤 1、2 和 3 的方法制备得到目标化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.70 (2H, s), 6.42-6.47 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.66 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.09-4.18 (3H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.2-3.35 (4H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 17.2 Hz, 5.6 Hz), 2.42-2.49 (1H, m), 2.21 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 1.90 (6H, s)。

实施例 9: 2-(6-((4'-(3-(二甲基膦酰基)丙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



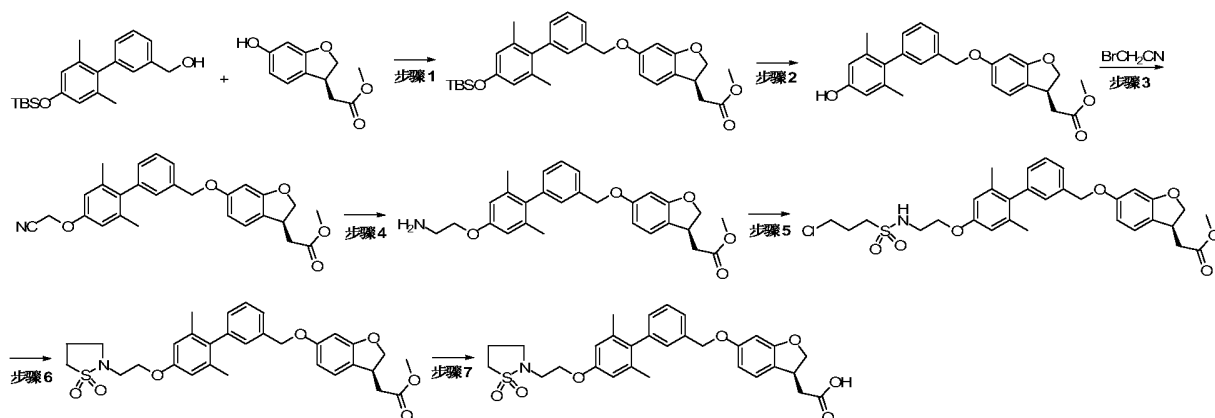
以 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料参照实施例 1 的方法制备得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 6.64 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.05 (2H, s), 4.74 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 6.0 Hz), 4.07 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 2.72 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.6 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.2 Hz), 2.09-2.16 (2H, m), 1.93-2.00 (8H, m), 1.56 (6H, d, J = 13.2 Hz)。

实施例 10: 2-(6-((4'-((4-甲磺酰基)哌嗪-1-基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



以 2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯和 1-甲磺酰基吡嗪为原料,其中步骤 1 参照实施例 8 中步骤 1 反应,步骤 2 参照实施例 8 中步骤 6 反应、步骤 3 参照实施例 8 中的步骤 8 的方法制备得到标题化合物。MS m/z [ESI]⁺: 551.0 [M+1]。

实施例 11: (S)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)乙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤1: (S)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

在冰水浴冷却下,向(4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇(2.0 g, 5.8 mmol), (S)-6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(1.5 g, 7.2 mmol)和三苯基膦(2.4 g, 9.0 mmol)的四氢呋喃溶液(150 mL)滴加偶氮二甲酸二异丙酯(1.8 g, 9.0 mmol)。滴加完毕后,反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。反应液经浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到(S)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.3 g, 收率 75.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz),

7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (2H, s), 6.47-6.51 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.76 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 6.0 Hz), 3.77-3.85 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 16.8$ Hz, 5.6 Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 16.8$ Hz, 9.6 Hz), 1.96 (6H, s), 1.02 (9H, s), 0.24 (6H, s)。

步骤 2: (S)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

在冰水浴冷却下, 向(S)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.1 g, 2.1 mmol)的四氢呋喃溶液(50 mL)加入四丁基氟化铵(1.3 g, 5.0 mmol)。加入完毕后, 反应液缓慢升到室温并搅拌过夜。加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液终止反应, 混合物用乙酸乙酯萃取(50 mL \times 3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到(S)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.82 g, 收率 95.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_3): 7.44 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.73 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.4 Hz), 6.47 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.75 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 6.0 Hz), 3.77-3.84 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 16.4$ Hz, 4.2 Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 16.4$ Hz, 9.2 Hz), 2.01 (6H, s)。

步骤 3: (S)-2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

把碳酸钾(2.0 g, 14.5 mmol)加入(S)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(3.0 g, 7.2 mmol)和溴乙腈(1.8 g, 15.0 mmol)的乙腈(100 mL)溶液中。将该混合物室温搅拌过夜, 过滤, 滤液浓缩后的残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到(S)-2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.4 g, 收率 72.5%)。MS m/z [ESI] $^+$: 458.0[M+1]。

步骤 4: (S)-2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

把(S)-2-(6-((4'-(氰基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.2 g, 4.8 mmol), 雷尼镍(5.0 g)和甲醇(100 mL)的混合物在氢气气氛下(1 大气压)室温搅拌过夜。反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到(S)-2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.2 g, 收率 100.0%)。MS m/z [ESI] $^+$: 462.0[M+1]。

步骤 5: (S)-2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

向(S)-2-(6-((4'-(2-氨基乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.66 g, 1.4 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL)依次加入 3-氯-1-丙基磺酰氯(0.38 g, 2.1 mmol)和三乙胺(0.29 g, 2.9 mmol)。将该反应混合液室温搅拌过夜。将反应倒入水中(50 mL), 用二氯甲烷萃取(100 mL \times 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到(S)-2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.73 g, 收率 85.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_3): 7.42 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.45 (2H, s), 6.45-6.50 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.75 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 6.0 Hz), 3.77-3.84 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.69 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.56 (2H, q, $J = 4.2$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74 (2H, dd, $J = 16.4$ Hz, 5.6 Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 16.4$ Hz, 9.2 Hz), 2.29-2.36 (2H, m), 1.99 (6H, s)。

步骤 6: (S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

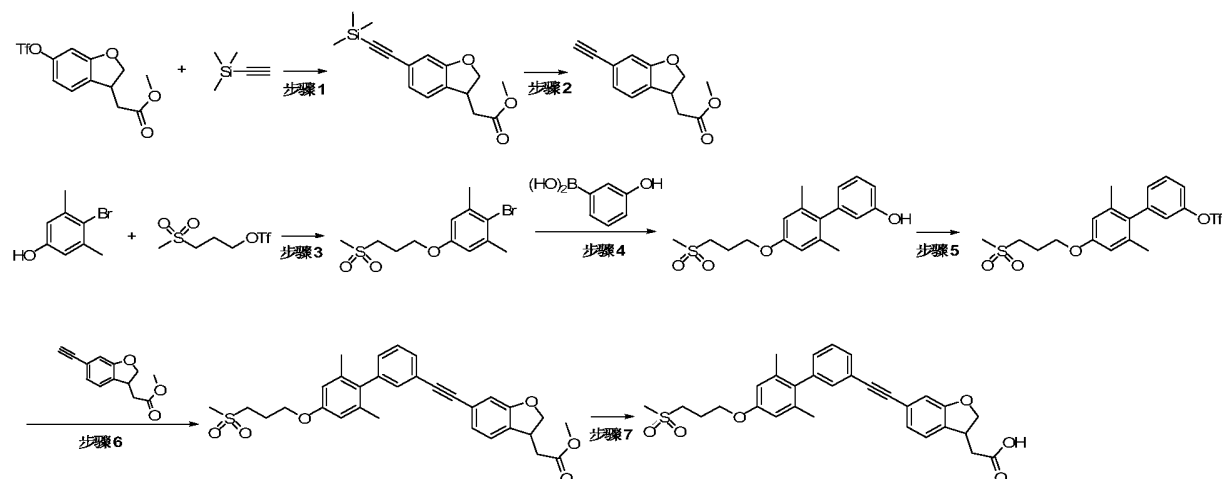
向(S)-2-(6-((4'-(2-(3-氯丙基磺酰基氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二

氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(60.0 mg, 0.1 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(10 mL)加入碳酸钾(28.0 mg, 0.2 mmol)。将该反应混合液 80 °C 搅拌过夜。将反应倒入水中(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残留物经硅胶柱色谱法分离纯化得到(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(50.0 mg, 收率 88.8%)。MS m/z [ESI]⁺: 566.0 [M+1]。

步骤 7: (S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

向(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(50.0 mg, 0.09 mmol)甲醇(10 mL)和四氢呋喃(20 mL)的混合溶剂的溶液中, 滴加 2 M 氢氧化钠水溶液(1 mL), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 10% 柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代-异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(36.7 mg, 收率 75.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.38-7.42 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 6.65 (2H, s), 6.39-6.55 (2H, m), 5.06 (2H, s), 4.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.24-4.39 (1H, m), 4.13-4.19 (2H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 3.38-3.58 (4H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 1.99 (6H, s)。

实施例 12: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成



步骤 1: 6-三甲基硅基乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯的合成

在氮气充分置换下, 向 6-三氟甲磺酰氧基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol), 三甲基硅基乙炔(0.43 g, 4.4 mmol), 四三苯基膦钾(0.16 g, 0.15 mmol), 碘化亚铜(0.03 g, 0.15 mmol)和三乙胺(0.59 g, 5.8 mmol)的混合物中加入 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL), 将混合物在 70 °C 反应 5 小时。反应混合物冷却到室温后, 过滤, 将滤液在减压下浓缩。将残留物倒入水中(100 mL), 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 自然过滤, 并在减压下浓缩。得到的残留物用硅胶柱色谱法分离纯化, 得到 6-三甲基硅基乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(0.55 g, 收率 65.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 6.86 (1H, s), 4.74 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 9.6 Hz, 6.4 Hz), 3.81-3.89 (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 5.6 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.6 Hz), 0.23 (9H, s)。

步骤 2: 6-乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯的合成

向 6-三甲基硅基乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(0.5 g, 1.7 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中加入碳酸钾(0.47 g, 3.4 mmol), 将混合物室温反应 2 小时。过滤, 将滤液在减压下浓缩得到 6-乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯的合成(0.33 g, 收率 89.0%)。¹H NMR (400

MHz, CDCl_3-d_3): 7.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz), 6.90 (1H, s), 4.76 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 6.4 Hz), 3.83-3.90 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 16.8$ Hz, 5.6 Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 16.8$ Hz, 9.6 Hz)。

步骤3: 2-溴-1,3-二甲基-5-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯的合成

0 °C下, 向3-甲巯基丙醇(57.14 g, 0.54 mol)和三乙胺(81.6 g, 0.81 mol)的二氯甲烷溶液中(250 mL), 滴加三氟甲磺酰氯(136.5 g, 0.81 mol), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 并用二氯甲烷萃取(150 mL \times 3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到1,1,1-三氟甲磺酸-3-甲巯基丙酯(126.0 g, 收率98.0%)。

0 °C下, 向1,1,1-三氟甲磺酸-3-甲巯基丙酯(23.8 g, 0.1 mol)的甲醇溶液中(250 mL), 滴加过硫酸氢钾(30 g, 0.2 mol)的水溶液(500 mL), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。把甲醇用旋转蒸发仪去除后, 残留物用乙酸乙酯萃取(250 mL \times 3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物用石油醚洗涤后得到1,1,1-三氟甲磺酸-3-甲磺酰基丙酯(26.5 g, 收率98.1%)。3,5-二甲基-4-溴苯酚(4.0 g, 19.9 mmol)和1,1,1-三氟甲磺酸-3-甲磺酰基丙酯(5.9 g, 21.9 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(150 mL)溶液中加入碳酸钾(4.1 g, 29.9 mmol), 将混合物在100 °C反应1小时。反应混合物倒入冰水中, 过滤, 将固体用水洗涤, 干燥后得到2-溴-1,3-二甲基-5-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯(6.0 g, 收率94.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 6.78 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.23 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.03-2.16 (2H, m)。

步骤4: 2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-联苯-3-酚的合成

2-溴-1,3-二甲基-5-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯(0.35 g, 1.1 mmol), 3-羟基苯硼酸(0.18 g, 1.3 mmol), 碳酸铯(0.54 g, 1.65 mmol)和四三苯基膦钯(0.13 g, 0.11 mmol)加到1,4-二氧六环中(150 mL)。将该混合物加热回流8小时后冷却到室温。反应混合物通过硅藻土过滤, 用乙酯乙酯洗涤, 滤液经浓缩后残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-联苯-3-酚(0.36 g, 收率99.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_3): 7.27 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.8 Hz), 6.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (2H, s), 6.60 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.97 (3H, s), 2.32-2.38 (2H, m), 2.02 (6H, s)。

步骤5: 2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-3-三氟甲磺酰氧基-联苯的合成

向2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-联苯-3-酚(0.36 g, 1.1 mmol)和三乙胺(0.22 g, 2.2 mmol)的混合物中加入二氯甲烷(50 mL), 将混合物冷却到零度, 向混合物中慢慢滴加三氟甲磺酸酐(0.46 g, 1.6 mmol)。混合物升到室温, 在室温搅拌2小时。将反应混合物减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-3-三氟甲磺酰氧基-联苯(0.43 g, 收率85.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d_3): 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 6.66 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.27 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.97 (3H, s), 2.33-2.39 (2H, m), 1.99 (6H, s)。

步骤6: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的合成

在氮气充分置换下, 向2',6'-二甲基-4'-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-3-三氟甲磺酰氧基-联苯(50 mg, 0.1 mmol), 6-乙炔基-2,3-二氢苯并呋喃-3-乙酸甲酯(30 mg, 0.12 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(10 mg, 0.01 mmol), 2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(10 mg, 0.2 mmol), 碘化亚铜(2.0 mg, 0.01 mmol)和碳酸铯(52 mg, 0.15 mmol)的混合物中加入N,N-二甲基甲酰胺(50 mL), 将混合物在130 °C反应5小时。反应混合物冷却到室温后, 过滤, 将滤液在减压下浓缩。将残留物倒入水中(100 mL), 用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 自然过滤, 并在减压下浓缩。得到的残留物用硅胶柱色谱法分离纯化, 得到2-(6-((2',6'-二

甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(30.0 mg, 收率 53.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.04-7.13 (3H, m), 6.94 (1H, s), 6.65 (2H, s), 4.78 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.97 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 5.2 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 16.4 Hz, 9.2 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.02 (6H, s)。

步骤 7: 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成

向 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(30.0 mg, 0.056 mmol)甲醇(10 mL)和四氢呋喃(20 mL)的混合溶剂的溶液中, 滴加 2 M 氢氧化钠水溶液(1 mL), 滴加完毕后混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 10%柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物通过硅胶柱色谱法分离纯化得到 2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺酰基)丙氧基)联苯-3-基)乙炔基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(21.7 mg, 收率 74.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₃): 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.65 (2H, s), 4.79 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.31 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.83-3.94 (1H, m), 3.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.97 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 4.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8 Hz, 9.6 Hz), 2.30-2.39 (2H, m), 2.02 (6 H, s)。

生物活性测定

GPR40 稳定表达细胞系的建立

1. 基因克隆: GPR40 全长基因来源于人非小细胞肺癌细胞株 A549 (序列: NCBI Reference Sequence: NT_077812.2)。提取 A549 细胞总 RNA, 通过反转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)方法将 GPR40 的全长基因克隆出来, 并且在设计引物时分别在 5'-端和 3'-端加上 BamHI 和 EcoRV 这两个 DNA 限制内切酶位点。

2. 表达质粒的构建: 载体质粒 pcDNA3.1 购自 Invitrogen®公司。利用 BamHI 和 EcoRV 这两个 DNA 限制内切酶位点, 将已经克隆好的 GPR40 全长基因通过 T4 DNA 链接酶连接到 pcDNA3.1 载体上, 然后转染到 DH5α 感受态细胞中, 并在加有抗生素 Ampicillin (1 μg/mL) 的 LB 琼脂培养基上选择成功转染的单克隆, 提取质粒并通过 DNA 测序方法确定基因序列。

3. 稳定表达细胞的建立: 提取高纯度的 pcDNA3.1-GPR40 质粒, 与 FugeneHD 试剂(Roche®)以 2 (μg): 6 (μL) 的比例混合, 转染到人胚肾上皮细胞 HEK293 中, 在补充有 10%胎牛血清的 DMEM 培养液中通过抗生素 G418 (终浓度为 400 μg/mL) 筛选出 GPR40 表达细胞, 在 96 孔细胞培养板中梯度稀释以挑取单克隆, 用 Western blot 方法确定 GPR40 蛋白的表达, 将稳定表达的单克隆细胞放大培养, 建立 GPR40 稳定表达细胞系。

GPR40 稳定表达细胞系的建立也可以参照现有文献公开的方法制备获得, 例如 Koener B, Hermans E. Inducible expression of G protein-coupled receptors in transfected cells. *Methods in Molecular Biology*. 2011(746):3-20 和 Schucht R, Lydford S, Andzinski L, Zauers J, Cooper J, Hauser H 等. Rapid Establishment of G-Protein-Coupled Receptor Expressing Cell Lines by Site-Specific Integration. *Journal of Biomolecular Screening*. 2011(16):3230-331 或 CN102421739A 说明书第 24-25/106 试验法 1: GPR40 激动活性测定中的方法来获得 GPR40 稳定表达细胞系。

GPR40 激动活性的测定

本发明采用钙流法, 测定化合物对 GPR40 稳定表达细胞内钙离子浓度的提升作用, 从而反映出对 GPR40 的激动作用。该激动活性采用 EC₅₀ 这一指标来表示, 即 GPR40 的活性被激发到最大值的 50%时所对应的化合物浓度。

材料和方法:

1、材料:

- 1)、96 孔黑色底透细胞培养板(Corning®, Cat.No.3603)
- 2)、96 孔 V 底透明反应板(Corning®, Cat.No.3897)
- 3)、Fluo-4 钙流试剂盒(Invitrogen®, Cat.No.F10471), 包括 FLuo-4 钙染料、Probenecid 和 Fluo-4 钙流反应缓冲液。

4)、多聚赖氨酸

5)、DMEM 细胞培养液(Gilbco®, Cat.No.C11995500B)

6)、胎牛血清(Hyclone®, Cat.No.SV30087)

7)、G418 sulfate(Merck®, Cat.No.345810)

8)、DMSO(Applichem®, Cat.No.A3672)

9)、本发明实施例化合物

2、按照以下操作顺序进行化合物激动活性的测定:

1)、用终浓度为 20 $\mu\text{g/mL}$ 的多聚赖氨酸包被 96 孔黑色底透细胞培养板中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育两小时, 移去液体, 风干, 以增强细胞的贴壁性。

2)、将 GPR40 稳定表达细胞铺到用多聚赖氨酸包被好的 96 孔黑色底透细胞培养板中, 密度为 2×10^4 细胞/孔, DMEM 培养液中补充加入 10%胎牛血清和 400 $\mu\text{g/mL}$ 的 G418 sulfate, 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%二氧化碳孵箱中过夜培养。

3)、移去细胞培养液, 换成 50 μL /孔无血清的 DMEM 培养液和 50 μL /孔添加 Probenecid 的 FLuo-4 钙染料, 避光 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 小时。

4)、所有待检测化合物均用 DMSO 溶解配制成 10 mM 的储存液。在 96 孔 V 底透明反应板中用 DMSO 进行梯度稀释, 第 8 个孔中填入 DMSO 作为空白对照。然后再统一用 Fluo-4 钙流反应缓冲液稀释 200 倍, 即反应终浓度的 5 倍, 待用。

5)、在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温条件下, 用 FlexStation 3(Molecular Device®)仪器, 从梯度稀释好的化合物板中吸取 25 μL /孔的待测化合物加入到细胞培养板中, 使 8 个孔中反应液所含化合物的终浓度依次为 0、1nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM、1000 nM。自加药起每隔两秒钟读取荧光信号值(495 nm 激发波长和 520 nm 发射波长)一次, 连续记录 150 秒, 得到各个时间点的荧光信号值。

6)、通过读取的每个样品孔最高(Max)和最低(Min)荧光信号值, 计算出这个孔的 $\Delta F/F$ 值, 即 $(\text{Max}-\text{Min})/\text{Min}$ 值, 通过 Prism® 5 统计软件绘制钙离子浓度变化曲线, 计算所测化合物的 EC_{50} 值。

表 1: 本发明实施例化合物对 GPR40 的激动活性

实施例	$\text{EC}_{50}(\text{nM})$	实施例	$\text{EC}_{50}(\text{nM})$
1	10.0	7	4.3
2	3.3	8	8.5
3	57.0	9	74.4
4	12.9	10	7.6
5	6.7	11	6.1
6	18.7	12	31.9

体内活性研究

本发明采用小鼠口服葡萄糖耐受实验(OGTT)的方法, 测定化合物的体内降糖效果。

1、材料: 7-8 周雄性 C57BL/6J 小鼠。

2、按照以下操作顺序进行小鼠血糖浓度的测定:

1)、小鼠禁食 16 小时后称重并测量空腹血糖值(G_0), 根据 G_0 进行随机分组, 5 只小鼠/组。

2)、灌胃法给小鼠服用不同浓度的待检测化合物，以 25%的聚乙二醇硬脂酸脂 (HS-15) 为溶剂，给空白对照小鼠服用 25%的 HS-15。

3)、给药 15 分钟后，按 2.0 g/kg 体重给小鼠灌胃口服葡萄糖水溶液。

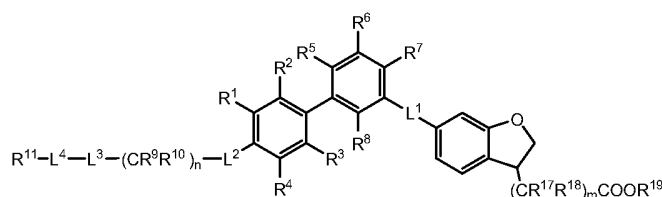
4)、通过取尾静脉血的方法，用血糖仪测定小鼠口服葡萄糖后 15 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟的血糖值，分别记为 G_{15} 、 G_{30} 、 G_{60} 和 G_{120} 。

5)、绘制小鼠血糖变化曲线，并通过公式 $AUC_{0-120}=7.5(G_0+2G_{15}+3G_{30}+6G_{60}+4G_{120})$ 计算小鼠血糖 AUC 值。

实验结果见图 1 和图 2，表明本发明的实施例 11 的化合物在正常 C57 小鼠体内具有显著的降血糖作用，本发明的实施例 11 的化合物在 30-50 mg/kg 时降糖效果有显著的优势。

权利要求书

- 1、 通式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体：



I

其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、硝基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-NHCO-烷基、-NHCO-环烷基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-N(烷基)-SO₂-烷基、-N(烷基)-SO₂-环烷基、-N(烷基)-SO₂-芳基、-N(烷基)-SO₂-杂芳基、-NHCO₂-烷基、-NHCO₂-环烷基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-杂芳基、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-烷基、-SO₂N(烷基)₂、-CO-烷基、-COO-烷基、-CONH-烷基、-CON(烷基)₂、-CONH₂；

L^1 为 -CH₂O-、-CH₂NH- 或 $\text{—}\equiv\text{—}$ ；

L^2 为 -O- 或 -NR¹²-；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢、卤素、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、氰基；

n 为 0、1、2、3、4 或 5；

L^3 为键或 -NR¹³-；

R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-CO-烷基、-CO-环烷基、-CO-芳基、-CO-杂芳基，或者 R^{12} 和 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的杂环烷基；

L^4 为 -P(O)(R¹⁴)- 或 -SO₂-；

R^{11} 为 -NR¹⁵R¹⁶、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，或者 R^{11} 和 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 -P(O)(R¹⁴)- 或 -SO₂- 及至少一个氮原子的杂环烷基；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

m 为 0、1、2、3、4 或 5；

R^{19} 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

前提条件是：当 L^1 为 -CH₂O- 或 -CH₂NH-， L^2 为 O 或 -NH-， R^9 和 R^{10} 均为氢， $n=2$ 或 3， L^3 为键， L^4 为 -SO₂-， R^{11} 为甲基或乙基，以及 R^{17} 和 R^{18} 为氢时， R^{19} 选自环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。

2、 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、烷基、烷氧基、氨基；优选地， R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢， R^2 和 R^3 为甲基。

3、 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 L^1 为 -CH₂NH- 或 -CH₂O-。

4、 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 L^1 为 $\text{—}\equiv\text{—}$ 。

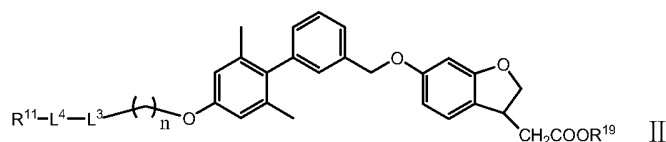
5、 权利要求 1-4 中任一项所述的化合物，其中 R^9 和 R^{10} 为氢和/或 R^{17} 和 R^{18} 为氢。

6、 权利要求 1-5 中任一项所述的化合物，其中 m 为 1 和/或 n 为 2 或 3。

7、 权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其中 L^2 为 -O-。

8、 权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其中 L^2 为 $-NR^{12}-$, R^{12} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基; 优选地, R^{12} 选自氢、烷基; 更优选地, R^{12} 选自氢、 C_{1-6} 烷基; 最优选地, R^{12} 选自氢; 或者, L^2 为 $-NR^{12}-$ 且 L^3 为 $-NR^{13}-$, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的杂环烷基; 优选地, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成至少含有两个 N 原子的 5 或 6 元杂环烷基; 更优选地, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有两个 N 原子的 6 元杂环烷基; 最优选地, R^{12} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成哌嗪基。

9、 通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:



其中,

n 为 0、1、2、3、4 或 5;

L^3 为键或 $-NR^{13}-$;

R^{13} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基;

L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$;

R^{11} 为 $-NR^{15}R^{16}$ 、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

R^{19} 选自氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

前提条件是: 当 $n=2$ 或 3, L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$ 以及 R^{11} 为甲基或乙基时, R^{19} 选自环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基。

10、 权利要求 1-9 任一项所述的化合物, 其中 n 为 2 或 3。

11、 权利要求 1-10 任一项所述的化合物, 其中 R^{19} 选自氢、烷基、环烷基; 优选地, R^{19} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 更优选地, R^{19} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环己基; 最优选地, R^{19} 为氢。

12、 权利要求 1-11 任一项所述的化合物, 其中 L^4 为 $-SO_2-$ 。

13、 权利要求 1-7 或 9-11 任一项所述的化合物, 其中 L^3 为键, L^4 为 $-P(O)(R^{14})-$ 。

14、 权利要求 13 所述的化合物, 其中 R^{14} 为氢或烷基; 优选地, R^{14} 为烷基; 更优选地, R^{14} 为 C_{1-6} 烷基; 甚至更优选地, R^{14} 为 C_{1-4} 烷基; 最优选地, R^{14} 为甲基。

15、 权利要求 1-7 或 9-11 任一项所述的化合物, 其中 L^3 为键, L^4 为 $-SO_2-$ 。

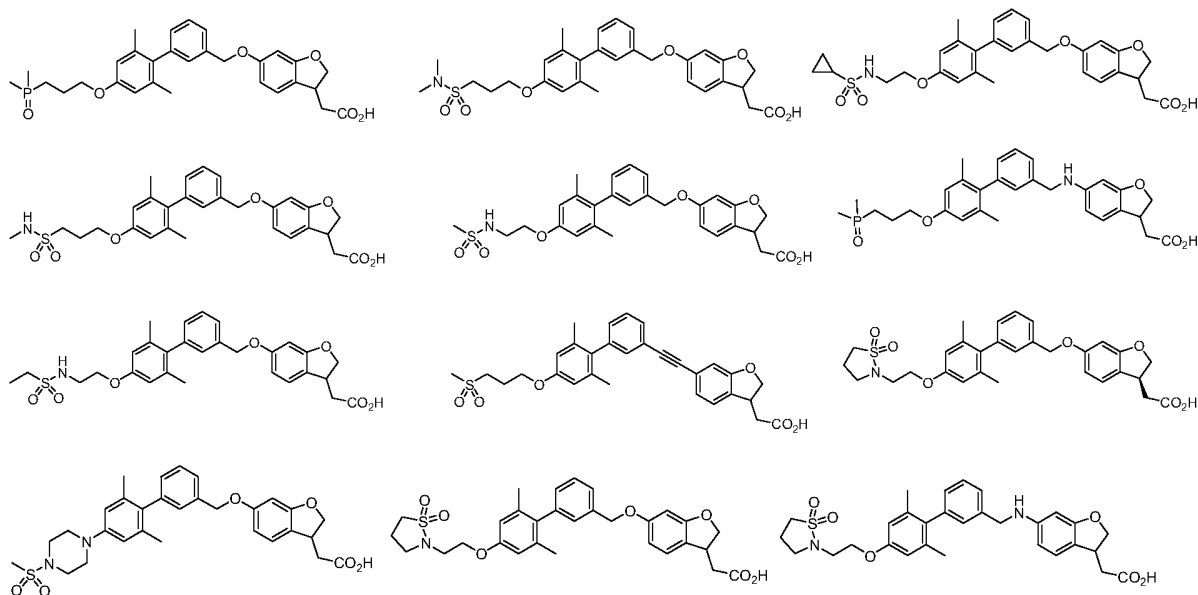
16、 权利要求 1-7 或 9-12 任一项所述的化合物, 其中 L^3 为 $-NR^{13}-$, R^{13} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基; 优选地, R^{13} 选自氢、烷基; 更优选地, R^{13} 选自氢、 C_{1-6} 烷基; 甚至更优选地, R^{13} 选自氢。

17、 权利要求 1-16 中任一项所述的化合物, 其中 R^{11} 选自 $-NR^{15}R^{16}$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基; 优选地, R^{11} 选自 $-N(烷基)_2$ 、 $-NH(烷基)$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 更优选地, R^{11} 选自 $-N(C_{1-6} 烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6} 烷基)$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基、5 或 6 元杂芳基; 更优选地, R^{11} 选自 $-N(C_{1-6} 烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6} 烷基)$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 甚至更优选地, R^{11} 为 $-N(C_{1-4} 烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-4} 烷基)$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基; 最优选地, R^{11} 为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、环丙基。

18、 权利要求 1-7 或 9-12 中任一项所述的化合物, 其中 L^3 为 $-NR^{13}-$ 且 R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的杂环烷基; 优选地, R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$ 或 $-SO_2-$ 及至少一个氮原子的 3-12 元杂环烷基; 优选地, R^{11} 与 R^{13} 以及与它们所连接的原子一起形成含有 $-P(O)(R^{14})-$

或-SO₂-及至少一个氮原子的 3、4、5 或 6 元杂环烷基；更优选地，R¹¹ 与 R¹³ 以及与它们所连接的原子一起形成含有-P(O)(R¹⁴)-或-SO₂-及至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基；甚至更优选地，R¹¹ 与 R¹³ 以及与它们所连接的原子一起形成含有-SO₂-及一个氮原子的 5 或 6 元杂环烷基；最优选地，R¹¹ 与 R¹³ 以及与它们所连接的原子一起形成含有-SO₂-及一个氮原子的 5 元杂环烷基。

19、 下列化合物及其药学上可接受的盐或其立体异构体：



20、 药物组合物，它包含权利要求 1-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体和药学上可接受的载体。

21、 权利要求 1-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备用于治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的药物中的用途。

22、 如权利要求 21 所述的用途，其中所述与 GPR40 相关的疾病是糖尿病。

23、 用于治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的权利要求 1-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体。

24、 如权利要求 23 所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，其中所述与 GPR40 相关的疾病是糖尿病。

25、 用于治疗 and/或预防与 GPR40 相关的疾病的方法，其中将治疗有效量的权利要求 1-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体对有需要的哺乳动物给药。

26、 如权利要求 25 所述的方法，其中所述与 GPR40 相关的疾病是糖尿病。

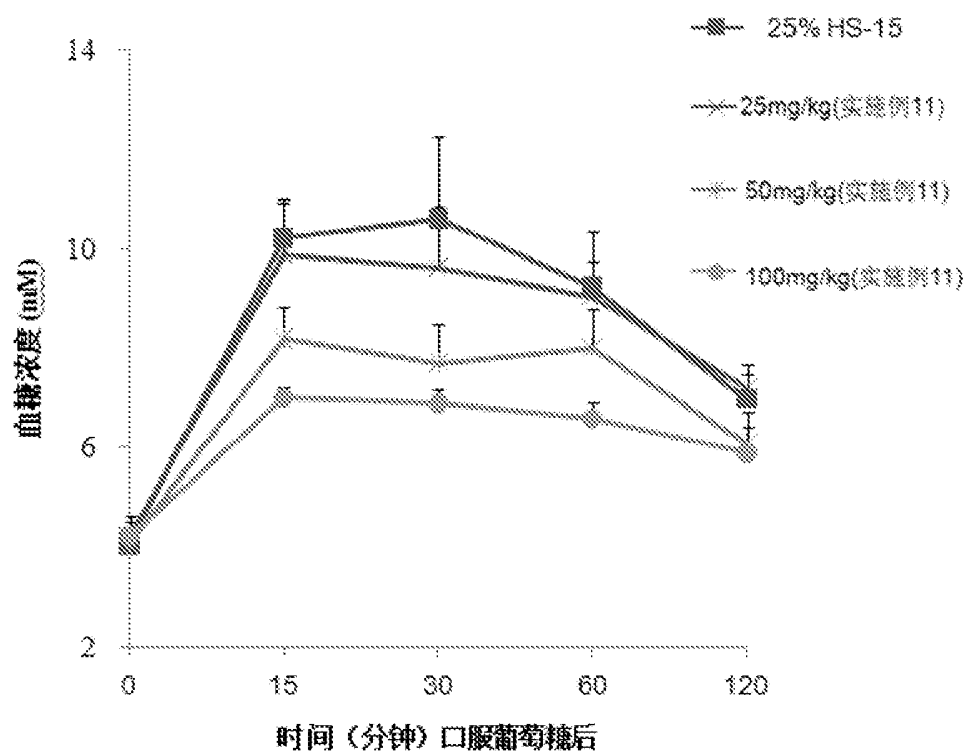


图 1

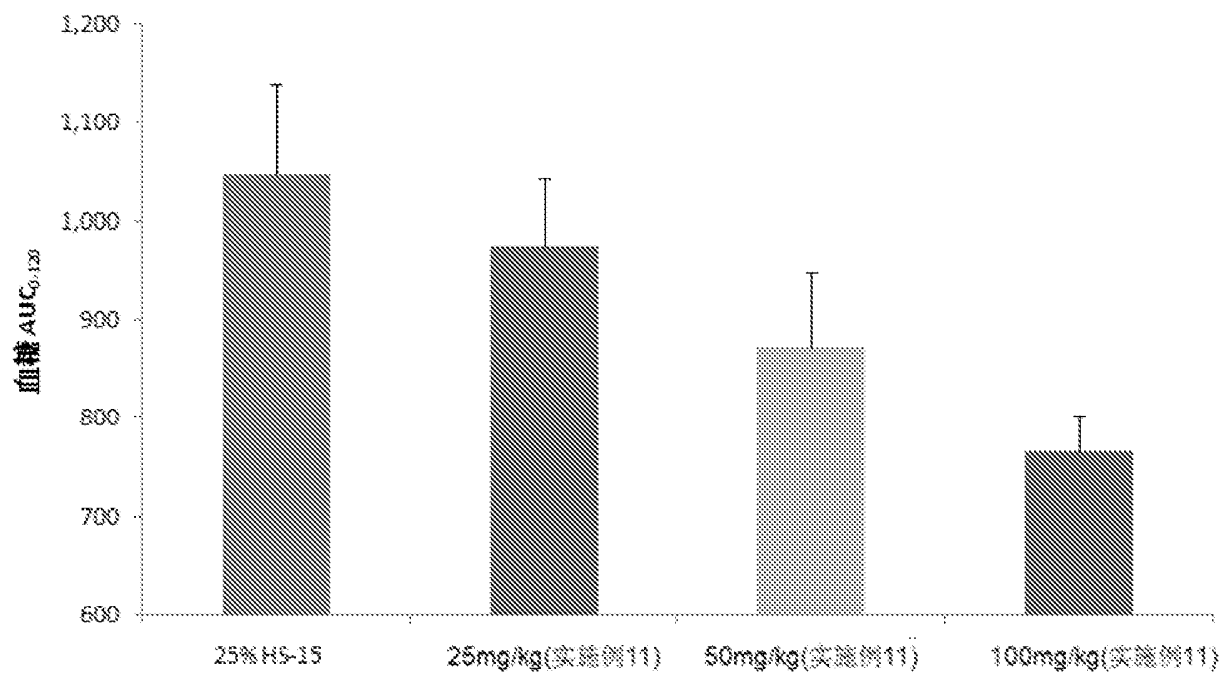


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/073852**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 307/79 (2006.01) i; C07D 417/12 (2006.01) i; C07F 9/655 (2006.01) i; A61K 31/343 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i; A61K 31/665 (2006.01) i; A61K 31/427 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) i
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)

C07D, A61K, A61P

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)

VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS): CHIA TAI TIANQING, CENTAURUS, G protein-coupled, free fat acid receptor 1, GPR40, free fat acid receptor, diabets, blood sugar, G protein-coupled receptor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOBUYUKI, N. et al., "Optimization of (2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl) Acetic Acids: Discovery of a Non-free Fatty Acid-like Highly Bioavailable G Protein-coupled Receptor 40/free Fatty Acid Receptor 1 Agonist as Glucose-dependent Insulinotropic Agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, volume 8, number 55, 10 April 2012 (10.04.2012), 3960-3974	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
10 April 2014 (10.04.2014)

Date of mailing of the international search report
01 July 2014 (01.07.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
WANG, Ying
Telephone No.: (86-10) **62086304**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/073852

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.: 25-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] set forth a method for treating diseases of a human body and/or an animal body (Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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).

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/073852

A. 主题的分类

C07D 307/79(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; C07F 9/655(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/665(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i

按照国际专利分类(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)

C07D, A61K, A61P

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))

VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS), 正大天晴, 赛林泰, G蛋白偶联, 游离脂肪酸受体1, GPR40, 糖尿病, 血糖, free fat acid receptor, diabets, blood sugar, G protein-coupled receptor

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
X	NOBUYUKI Negoro等. "Optimization of (2, 3-dihydro-1-benzofuran-3-yl) acetic acids:discovery of a non-free fatty acid-like highly bioavailable G protein-coupled receptor 40/free fatty acid receptor 1 agonist as glusose-dependent insulinotropic agent" Journal of Medicinal chemistry, 第8期卷, 第55卷期, 2012年 4月 10日 (2012 - 04 - 10), 第3960-3974	1-24

☐ 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(如具体说明的)

“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

2014年 4月 10日

国际检索报告邮寄日期

2014年 7月 01日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王颖

电话号码 (86-10)62086304

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 25-26
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 要求保护了人体和/或动物体的疾病的治疗方法（39.1(iv)条）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及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：
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。