



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104250238 B

(45)授权公告日 2017.12.26

(21)申请号 201310257153.X

(22)申请日 2013.06.25

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104250238 A

(43)申请公布日 2014.12.31

(73)专利权人 南京圣和药业股份有限公司

地址 210038 江苏省南京市经济技术开发区惠中路9号

(72)发明人 王勇 纪剑峰 张景忠 王小伟

张仓 徐信 张迪

(51)Int.Cl.

C07D 307/79(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61K 31/416(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56)对比文件

CN 101616913 A,2009.12.30,说明书摘要、说明书第80-81页实施例9-10、权利要求13和17.

WO 2008001931 A2,2008.01.03,权利要求13和17、说明书摘要、说明书实施例9-10.

CN 1922165 A,2007.02.28,全文.

Elisabeth Christiansen,等.Discovery of Potent and Selective Agonists for the Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40),

a Potential Target for the Treatment of Type II Diabetes.《Journal of Medicinal Chemistry》.2008,第51卷(第22期),7061-7064.

Elisabeth Christiansen,等.Discovery of TUG-770: A Highly Potent Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40) Agonist for Treatment of Type 2 Diabetes.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2013,第4卷(第5期),441-445.

Elisabeth Christiansen,等 .Identification of a Potent and Selective Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40) Agonist with Favorable Physicochemical and in Vitro ADME Properties.《Journal of Medicinal Chemistry》.2011,第54卷(第19期),6691-6703.

Elisabeth Christiansen,等.Discovery of a Potent and Selective Free Fatty Acid Receptor 1 Agonist with Low Lipophilicity and High Oral Bioavailability.《Journal of Medicinal Chemistry》.2013,第56卷(第3期),982-992.

郑玲容,等.G-蛋白偶联受体40激动剂和拮抗剂的研究进展.《福建医科大学学报》.2012,第46卷(第5期),371-374.

审查员 赵冬梅

权利要求书5页 说明书22页

(54)发明名称

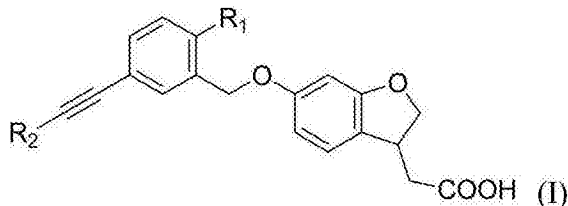
GPR40激动剂及其应用

的作用。

(57)摘要

本发明提供用于调节GPR40功能,尤其是用于预防或治疗糖尿病的新的苯炔类化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶。本发明还提供制备本发明的化合物的有用中间体,本发明化合物的制备方法,含有本发明的化合物、其立体异构体、盐、水合物或结晶的药物组合物,以及本发明的化合物和组合物用于预防或治疗糖尿病的应用。本发明的化合物具有好的预防或治疗糖尿病

1. 以下通式 (I) 的苯炔类化合物或其盐,



其中,

R₁选自氢和卤素;和

R₂选自氢、C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基、苯基、吡唑基、CH₃SO₂-C₁₋₁₀烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基,其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟C₁₋₆烷基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基取代。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中R₁选自氢和氟。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其盐,其中R₂选自氢、C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基、苯基、吡唑基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基,其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟甲基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-C₁₋₆烷基取代。

4. 根据权利要求3的化合物或其盐,其中R₂选自氢、甲基-0-CH₂-、苯基、吡唑基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-0-C₁₋₄烷基,其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟甲基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-0-CH₂取代。

5. 以下化合物或其盐:

2-(6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-(苄基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-((3-(羟甲基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-(苄基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-((4-氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-((4-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((3-((4-乙酰氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

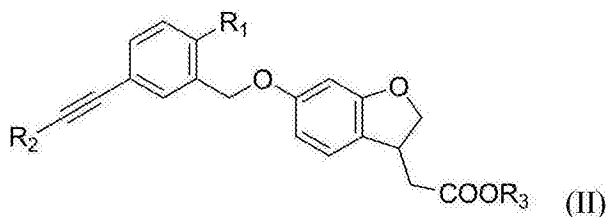
2-(6-((3-((4-乙酰氧基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

- 2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- 2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸。
6. 以下通式 (II) 的苯炔类化合物或其盐, 其为制备权利要求 1-5 之任一项的化合物或其盐的中间体



其中,

R₁选自氢和卤素;

R₂选自氢、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、苯基、吡唑基、CH₃SO₂-C₁₋₁₀烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基, 其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟C₁₋₆烷基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基取代; 和

R₃选自C₁₋₆烷基。

7. 根据权利要求 6 的化合物或其盐, 其中

R₁选自氢和卤素; 和

R₂选自氢、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、苯基、吡唑基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基, 其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟甲基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基取代; 和

R₃选自C₁₋₆烷基。

8. 根据权利要求 7 的化合物或其盐, 其中

R₁选自氢和氟;

R₂选自氢、甲基-O-CH₂-、苯基、吡啶基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基,其中所述的苯基可以被一个或多个氨基、羟基、羟甲基、乙酰氨基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-CH₂取代;和

R₃为甲基。

9. 以下的化合物或其盐:

- 2-(6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((3-(羟甲基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((1H-吡啶-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((4-氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((4-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((4-乙酰氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((4-乙酰氧基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((3-氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((5-((3-氨基苄基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
 2-(6-((3-((2-氨基苄基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

2-(6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

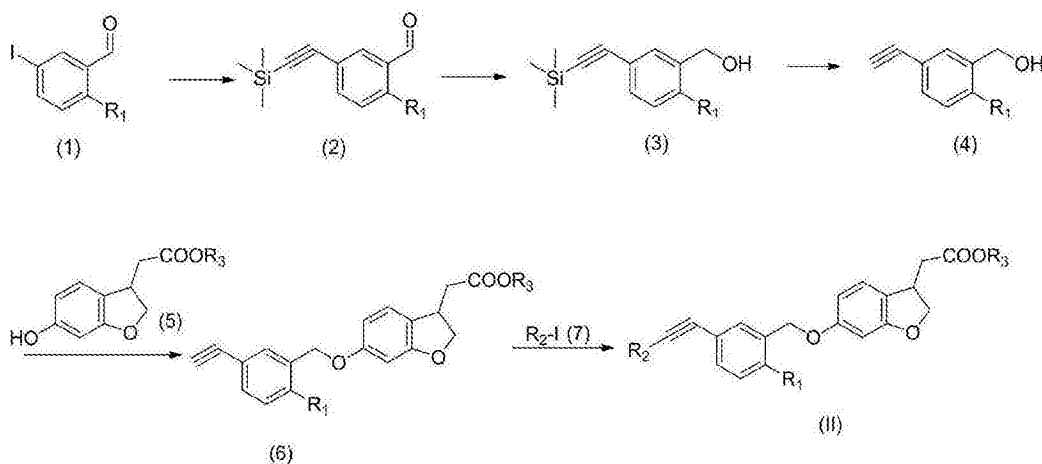
2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

10. 制备权利要求1-5之任一项的化合物或其盐的方法,所述方法包括:

(i) 通过以下步骤制备通式(II)的中间体:



1) 以式(1)的化合物为原料,在钯催化剂及CuI的作用下,与三甲基硅乙炔反应制得式(2)的化合物;

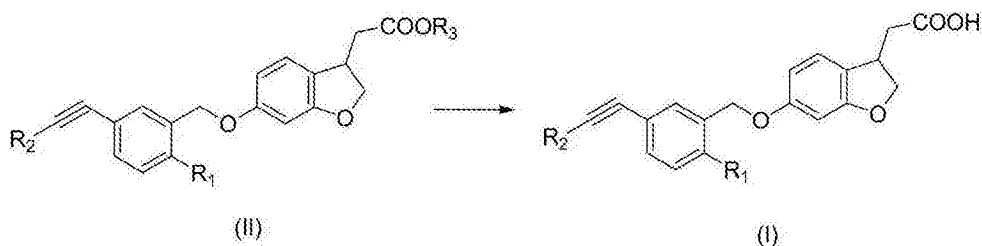
2) 在硼氢化钠的作用下,还原式(2)的化合物制得式(3)的化合物;

3) 将式(3)的化合物在碱性醇溶剂中脱去硅基保护基,制得式(4)的化合物;

4) 在三苯膦、偶氮二甲酸二乙酯的作用下,式(4)的化合物与式(5)的化合物反应,制得式(6)的化合物;

5) 以式(6)的化合物和式(7)的化合物为原料,在钯催化剂及CuI的作用下,惰性气体保护下偶联制得通式(II)的化合物;和

(ii) 通过以下步骤制备通式(I)的化合物:



1) 以(i)中制得的通式(II)的化合物为原料,在碱性醇溶剂中水解制得通式(I)的化合物;

其中,R₁、R₂、R₃具有权利要求1或6中的通式(I)或(II)中所述的定义。

11. 药物组合物,其包含权利要求1-5之任一项的化合物或其盐和药学可接受的载体。
12. 权利要求1-5之任一项的化合物或其盐或权利要求11的组合物在制备调节GPR40功能的药物中的用途。
13. 权利要求1-5之任一项的化合物或其盐或权利要求11的组合物在制备预防或治疗糖尿病的药物中的用途。

GPR40激动剂及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药化学领域,具体涉及一类GTP结合蛋白偶联受体40(G protein coupled receptor40,GPR40)激动剂、含有其的组合物及其在制备治疗或预防糖尿病及相关疾病药物中的用途。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种由多种病因引起以慢性高血糖为特征的常见内分泌代谢紊乱疾病,伴有因胰岛素分泌或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢异常。该病在临床上的主要病征为“三多一少”,即多饮、多食、多尿、体重减轻。糖尿病分为胰岛素依赖性糖尿病(I型糖尿病)和非胰岛素依赖性糖尿病(II型糖尿病)两种,I型糖尿病患者体内胰腺产生胰岛素的细胞已经损坏,失去了产生胰岛素的功能,依赖胰岛素治疗;II型糖尿病患者以胰岛素抵抗为主,伴胰岛素分泌不足,不需要依靠胰岛素,可以使用口服降糖药物来进行治疗。

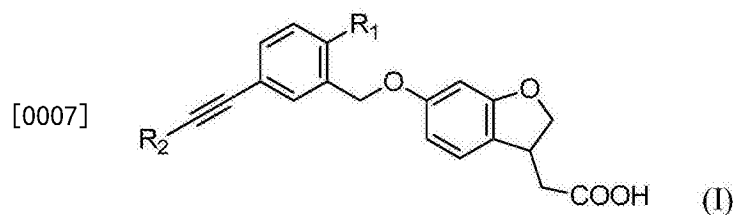
[0003] 迄今,临床上应用胰岛素促泌剂治疗糖尿病长达30年,常用的磺脲类药物的降糖机制不依赖外周血糖变化,因此,此类患者治疗期间承担着潜在低血糖的风险。但研究发现,G蛋白偶联受体40(GPR40)介导游离脂肪酸作用的胰岛素分泌具有葡萄糖依赖性,当外周血糖低于一定程度时,其降糖作用消失,从而减少低血糖发生率。

[0004] G蛋白偶联受体40是G蛋白偶联受体超家族的一员,中、长链游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)是其特异性配体,主要分布于胰岛β细胞中。研究发现,中、长链游离脂肪酸能通过刺激胰岛β细胞膜上的GPR40,引起细胞内Ca²⁺浓度升高,激活胰岛β细胞内信号转导途径,调节胰岛素分泌。已有大量研究表明,中、长链游离脂肪酸受体GPR40在脂肪酸诱导的胰岛素急性分泌反应中具有重要作用,可以增强胰岛β细胞的胰岛素分泌功能,对治疗或预防因胰岛素分泌能力不足导致血糖偏高的患者具有重要作用。

[0005] GPR40激动剂作为一类可口服、高效活化GPR40的药物,仅在血糖升高时刺激胰岛素分泌而对胰高血糖素无影响的特性,让我们有理由期待开发GPR40激动剂,可以为某些胰岛素分泌能力不足的患者带来新型的抗糖尿病药物。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供通式(I)所示的一类新型的具有GPR40激动作用的苯炔类化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶:



[0008] 其中:

[0009] R₁选自氢、C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基;和

[0010] R₂选自氢、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₁₀烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、酰胺基、酯基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基取代。

[0011] 在本发明的实施方案中,

[0012] 优选地,R₁选自氢、C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基;

[0013] 更优选地,R₁选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、氟、氯、三氟甲基、三氟乙基、三氯甲基;

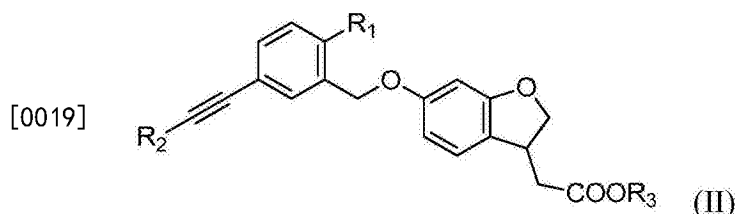
[0014] 进一步优选地,R₁选自氢、甲基、氟;

[0015] 优选地,R₂选自氢、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₁₀烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、羟基、羟烷基、酰胺基、酯基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基取代;

[0016] 更优选地,R₂选自氢、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、羟基、羟甲基、酰胺基、酯基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基取代;

[0017] 进一步优选地,R₂选自氢、甲基-O-CH₂-、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、羟基、羟甲基、甲酰氨基、乙酰氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-CH₂取代。

[0018] 本发明的另一个目的是提供通式 (II) 所示的一类制备本发明通式 (I) 的苯炔类化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶的关键中间体:



[0020] 其中,

[0021] R₁、R₂具有上述通式 (I) 中所定义;和

[0022] R₃选自C₁₋₆烷基。

[0023] 在优选的实施方案中,本发明提供通式 (II) 的化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶,其中R₁选自氢、C₁₋₆烷基、卤素、卤代C₁₋₆烷基;R₂选自氢、C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、羟基、羟甲基、酰胺基、酯基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基取代;和R₃选自C₁₋₆烷基。

[0024] 在进一步优选的实施方案中,本发明提供通式 (II) 的化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶,其中R₁选自氢、甲基、氟;R₂选自氢、甲基-O-CH₂-、苯基、杂芳基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基,其中所述的苯基、杂芳基可以被一个或多个卤素、氨基、羟基、羟甲基、甲酰氨基、乙酰氨基、甲酰氧基、乙酰氧基、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-、CH₃SO₂-C₁₋₆烷基-O-CH₂取代;和R₃为甲基。

- [0025] 在本发明的实施方案中,优选地,R₃选自甲基、乙基、丙基、异丙基,更优选地,R₃为甲基。
- [0026] 本发明提供了以下具体化合物:
- [0027] 2-(6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0028] 2-(6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0029] 2-(6-((3-(苄基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0030] 2-(6-((3-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0031] 2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0032] 2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0033] 2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0034] 2-(6-((2-氟-5-(苄基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0035] 2-(6-((3-((4-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0036] 2-(6-((3-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0037] 2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0038] 2-(6-((3-((4-乙酰胺基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0039] 2-(6-((3-((4-乙酰氧基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0040] 2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0041] 2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0042] 2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0043] 2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0044] 2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0045] 2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0046] 2-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0047] 2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0048] 2-(6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0049] 2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,

- [0050] 2-(6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0051] 2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0052] 2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸,
- [0053] 2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸。
- [0054] 本发明还提供了以下制备本发明的通式(I)的苯炔类化合物的关键中间体:
- [0055] 2-(6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0056] 2-(6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0057] 2-(6-((3-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0058] 2-(6-((3-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0059] 2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0060] 2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0061] 2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0062] 2-(6-((2-氟-5-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0063] 2-(6-((3-((4-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0064] 2-(6-((3-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0065] 2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0066] 2-(6-((3-((4-乙酰胺基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0067] 2-(6-((3-((4-乙酰氧基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0068] 2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0069] 2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0070] 2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,
- [0071] 2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0072] 2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0073] 2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0074] 2-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0075] 2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0076] 2-(6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0077] 2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0078] 2-(6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0079] 2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

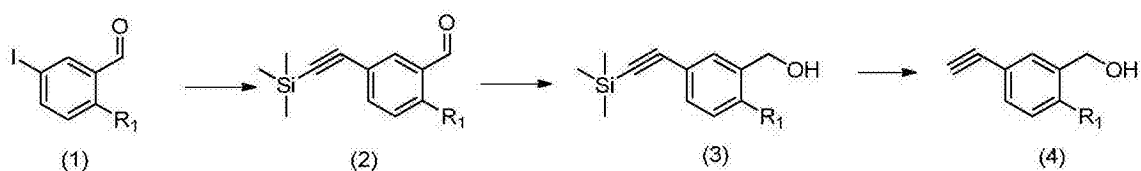
[0080] 2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯,

[0081] 2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

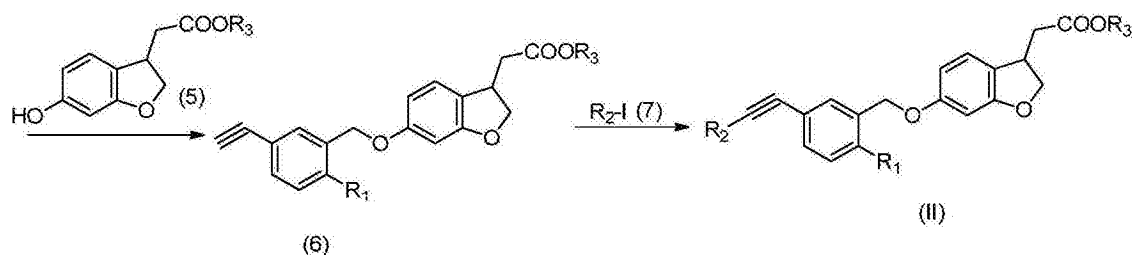
[0082] 本发明的再一个目的是提供制备本发明的通式(I)的苯炔类化合物及其立体异构体、盐、水合物或结晶的方法,

[0083] (一)通式(II)的关键中间体的制备路线和方法:

[0084]



[0085]



[0086] 路线1

[0087] 反应步骤:

[0088] 1) 以式(1)的化合物为原料,在钯催化剂及CuI的作用下,与三甲基硅乙炔反应制得式(2)的化合物,钯催化剂优选三苯基磷二氯化钯((Ph₃P)₂PdCl₂);

[0089] 2) 在硼氢化钠的作用下,还原式(2)的化合物制得式(3)的化合物;

[0090] 3) 将式 (3) 的化合物在碱性醇溶剂中脱去硅基保护基, 制得式 (4) 的化合物;

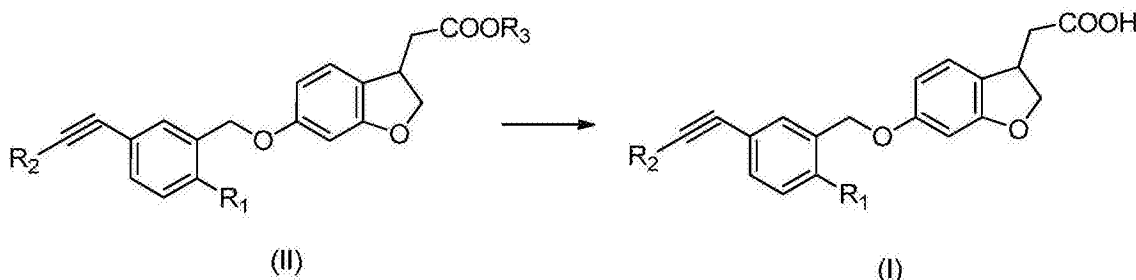
[0091] 4) 在三苯膦、偶氮二甲酸二乙酯的作用下, 式 (4) 的化合物与式 (5) 的化合物反应, 制得式 (6) 的化合物;

[0092] 5) 以式 (6) 的化合物和式 (7) 的化合物为原料, 在钯催化剂及 CuI 的作用下, 惰性气体保护下偶联制得通式 (II) 的化合物, 钯催化剂优选三苯基磷二氯化钯 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$;

[0093] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 具有通式 (I) 和 (II) 中所述的定义;

[0094] (二) 通式 (I) 的化合物的制备路线和方法:

[0095]



[0096] 路线2

[0097] 反应步骤:

[0098] 1) 以制得的通式 (II) 的化合物为原料, 碱性醇溶剂中水解制得通式 (I) 的化合物;

[0099] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 具有通式 (I) 和 (II) 中所述的定义。

[0100] 本发明的再一个目的是提供包含本发明的通式 (I) 的苯炔类化合物及其盐、水合物或结晶和药效可接受的载体的药物组合物, 以及包含本发明的通式 (I) 的苯炔类化合物及其盐、水合物或结晶和另一种 GPR40 激动剂的药物组合物。

[0101] 在一些实施方案中, 本发明提供药物组合物, 其包含通式 (I) 所示化合物及其盐、水合物、溶剂合物或结晶, 还包含, 但不限于下列一种或多种另外的 GPR40 激动剂: TAK-875、AMG-837、TUG-469、GW-9508、TUG-424、TUG-499 等。

[0102] 可以将本发明的通式 (I) 所示化合物及其盐、水合物、溶剂合物或结晶与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂, 以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括, 但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用, 例如通过输注或推注, 通过经上皮或皮肤粘膜 (例如口腔粘膜或直肠等) 吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型, 具体而言, 包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备, 且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0103] 本发明的还一个目的是提供本发明的通式 (I) 的苯炔类化合物及其盐、水合物或结晶治疗和/或预防糖尿病的方法以及本发明的通式 (I) 的苯炔类化合物及其盐、水合物或结晶在制备用于治疗 and/或预防糖尿病的药物中的应用。

[0104] 术语定义

[0105] 除非另外定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0106] 术语“盐”是指本发明所述的化合物与碱形成的药学上可接受的盐, 所述的盐可以是: 钠盐、钾盐、钙盐、铵盐。

[0107] 术语“溶剂合物”是指通过与溶剂分子配位形成固态或液态的配合物的本发明化合物的形式。水合物是溶剂合物的特殊形式，其中与水发生配位。在本发明范围内，溶剂合物优选是水合物。

[0108] 术语“结晶”是指本发明所述的化合物形成的各种固体形态，包括晶型、无定形。

[0109] 术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和烃基，优选6个碳原子以下的烃基。烷基的实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环己基、正己基、异己基、2,2-甲基丁基和2,3-二甲基丁基。术语“C₁₋₆烷基”是指含有1-6个碳原子的直链、支链或环状的饱和烃基。术语“C₁₋₄烷基”是指含有1-4个碳原子的直链、支链或环状的饱和烃基。

[0110] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0111] 术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

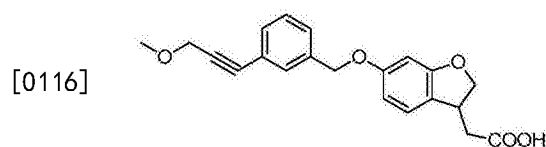
[0112] 术语“卤代烷基”是指至少被一个卤素原子取代的烷基。

[0113] 术语“杂芳基”是指至少含有一个杂原子的芳基基团，其中杂原子为N、O或S，包括单杂芳基和稠杂芳基。其中单杂芳基包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、1,2,3-三氮唑、1,2,4-三氮唑、1,2,3-噁二唑、噁唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪等。稠杂芳基包括但不限于喹啉、异喹啉、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、嘌呤、吡啶等。

具体实施方式

[0114] 下面结合实施例对本发明作进一步详细阐述，但本发明不限于这些实施例。本发明使用的试剂和原料均为商购所得或本领域常规方法制得。

[0115] 实施例1: 2-(6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0117] 步骤13-(三甲基硅乙-1-炔-1-基)苯甲醛的制备

[0118] 将3-碘代苯甲醛(4.0g, 0.017mol)溶于三乙胺(TEA, 50ml)中，加入双三苯基磷二氯化钯((Ph₃P)₂PdCl₂, 0.6g, 0.05eq)、三甲基硅乙炔(6.8g, 4.0eq)，室温搅拌，反应结束后，加水淬灭，乙酸乙酯(EA)萃取，干燥，浓缩，柱分离得标题化合物。

[0119] 步骤23-(三甲基硅乙-1-炔-1-基)苯甲醇的制备

[0120] 将步骤1所得物(3.5g, 0.017mol)溶于甲醇(35ml)中，加入硼氢化钠(0.5g, 0.013mol)，室温搅拌，反应结束后，加水淬灭，乙酸乙酯(EA)萃取，干燥，浓缩，柱分离得标题化合物。

[0121] 步骤33-乙炔基苯甲醇的制备

[0122] 将步骤2(1.9g, 0.009mol)所得物溶于MeOH(20ml)中，加入NaOH(72mg, 2.0eq)，室温搅拌，反应结束后，加水淬灭，乙酸乙酯(EA)萃取，干燥，浓缩，柱分离得标题化合物。

[0123] 步骤42-(6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

[0124] 将步骤3(1.58g, 0.012mol)所得物溶于四氢呋喃(20ml)中，加入2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.49g, 0.012mol)、三苯膦(9.42g, 0.036mol)，滴加偶氮二

甲酸二乙酯 (DEAD, 6.27g, 0.036mol), 回流搅拌, 反应结束后, 加水淬灭, 乙酸乙酯 (EA) 萃取, 干燥, 浓缩, 柱分离得标题化合物。

[0125] 步骤52- (6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

[0126] 将化合物碘甲基甲基醚 (0.22g, 1.0eq)、(Ph₃P)₂PdCl₂ (46mg, 0.05eq)、CuI 加入三乙胺 (TEA) (5ml) 中, Ar₂ 保护下, 滴加步骤4所得物 (6.42g, 0.001mol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶液, 室温反应至完全后, 萃取, 浓缩得标题化合物。

[0127] ESI-MS m/z: 367.1 [m+H]⁺。

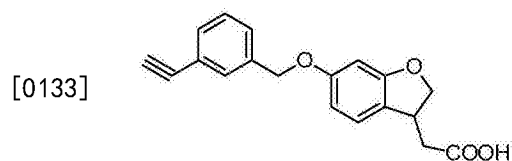
[0128] 步骤62- (6-((3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0129] 将步骤5所得物 (1.8g, 0.005mol) 加入乙醇 (15ml) 中, 室温条件下加入 NaOH (0.2g, 10eq) 的水溶液, 反应完全后, 分离制得目标化合物。

[0130] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.45~7.51 (m, 7H, 7×ArH); 4.99 (s, 2H, ArCH₂O); 4.28~4.78 (m, 2H, ArOCH₂); 4.32 (s, 2H, CH₃OCH₂); 3.81 (m, 1H, ArCH); 3.45 (s, 3H, CH₃OCH₂); 2.60~2.83 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0131] ESI-MS m/z: 353.1 [m+H]⁺。

[0132] 实施例2: 2- (6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0134] 步骤1: 同实施例步骤1、步骤2、步骤3和步骤4的方法, 制得2- (6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

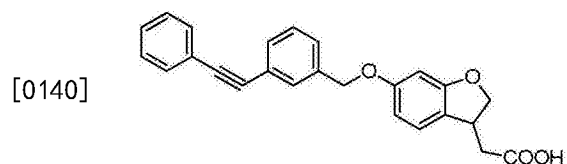
[0135] ESI-MS m/z: 323.1 [m+H]⁺。

[0136] 步骤2: 以2- (6-((3-乙炔基苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料, 同实施例1步骤6的方法, 制得目标化合物。

[0137] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.45~7.55 (m, 7H, 7×ArH); 4.99 (s, 2H, ArCH₂O); 4.28~4.78 (m, 2H, ArOCH₂); 3.81 (m, 1H, ArCH); 3.08 (s, 1H, CCH); 2.60~2.83 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0138] ESI-MS m/z: 309.1 [m+H]⁺。

[0139] 实施例3: 2- (6-((3-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0141] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法, 制得2- (6-((3-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0142] ESI-MS m/z: 399.1 [m+H]⁺。

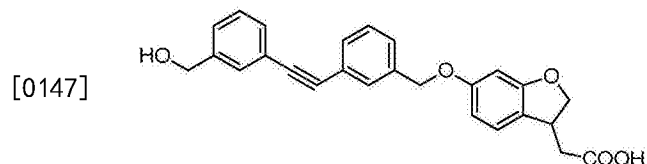
[0143] 以制得的2- (6-((3-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲

酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.47~7.49 (m, 12H, $12 \times \text{ArH}$) ; 5.02 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.28~4.78 (m, 2H, ArOCH_2) ; 3.82 (m, 1H, ArCH) ; 2.60~2.83 (m, 2H, CH_2COOH) 。

[0145] ESI-MS m/z : 385.1 [$m+H$] $^+$ 。

[0146] 实施例4: 2-(6-((3-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0148] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法制得2-(6-((3-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

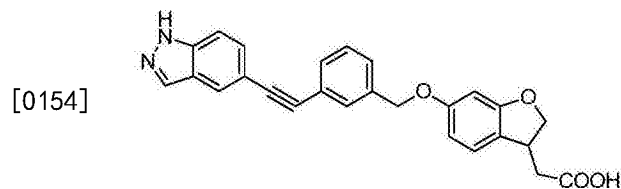
[0149] ESI-MS m/z : 429.2 [$m+H$] $^+$ 。

[0150] 以制得的2-(6-((3-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.47~7.59 (m, 11H, $11 \times \text{ArH}$) ; 5.02 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.28~4.78 (m, 2H, ArOCH_2) ; 4.71 (s, 2H, ArCH_2O) ; 3.82 (m, 1H, ArCH) ; 2.60~2.83 (m, 2H, CH_2COOH) 。

[0152] ESI-MS m/z : 415.3 [$m+H$] $^+$ 。

[0153] 实施例5: 2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0155] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

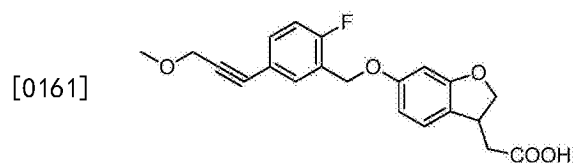
[0156] ESI-MS m/z : 439.1 [$m+H$] $^+$ 。

[0157] 以制得的2-(6-((3-((1H-吡唑-5-基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.46~8.18 (m, 11H, $11 \times \text{ArH}$) ; 5.08 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.18~4.71 (m, 2H, ArOCH_2) ; 3.68 (m, 1H, ArCH) ; 2.50~2.72 (m, 2H, CH_2COOH) 。

[0159] ESI-MS m/z : 425.1 [$m+H$] $^+$ 。

[0160] 实施例6: 2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0162] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

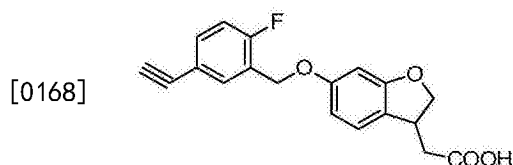
[0163] ESI-MS m/z :385.2[m+H]⁺。

[0164] 以制得的2-(6-((2-氟-5-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0165] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.46~7.60 (m, 6H, 6×ArH); 5.04 (s, 2H, ArCH₂O); 4.28~4.79 (m, 2H, ArOCH₂); 4.29 (s, 2H, CH₃OCH₂); 3.82 (m, 1H, ArCH); 3.44 (s, 3H, CH₃OCH₂); 2.60~2.84 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0166] ESI-MS m/z :371.1[m+H]⁺。

[0167] 实施例7:2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0169] 同实施例2步骤1的方法,制得2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

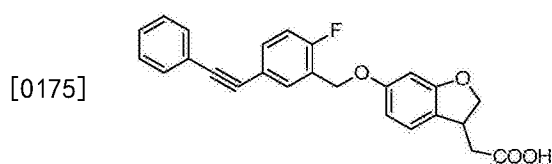
[0170] ESI-MS m/z :341.1[m+H]⁺。

[0171] 以制得的2-(6-((5-乙炔基-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例2步骤2的方法制得目标化合物。

[0172] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.46~7.63 (m, 6H, 6×ArH); 5.05 (s, 2H, ArCH₂O); 4.16~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 4.18 (s, 1H, CCH); 3.67 (m, 1H, ArCH); 2.43~2.78 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0173] ESI-MS m/z :327.0[m+H]⁺。

[0174] 实施例8:2-(6-((2-氟-5-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0176] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0177] ESI-MS m/z :417.0[m+H]⁺。

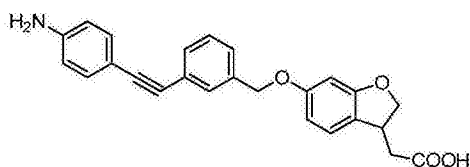
[0178] 以制得的2-(6-((2-氟-5-(苯基乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0179] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.50~7.74 (m, 11H, 11×ArH); 5.10 (s, 2H, ArCH₂O); 4.18~4.73 (m, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 2.45~2.74 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0180] ESI-MS m/z :403.1[m+H]⁺。

[0181] 实施例9:2-(6-((3-((4-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0182]



[0183] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0184] ESI-MS m/z :414.1 [m+H]⁺。

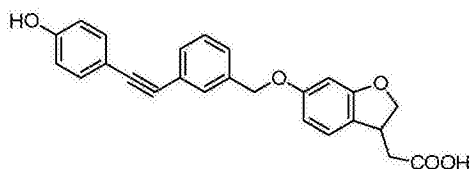
[0185] 以制得的2-(6-((3-((4-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0186] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.46~7.64 (m, 11H, 11×ArH); 5.06 (s, 2H, ArCH₂O); 4.18~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0187] ESI-MS m/z :400.1 [m+H]⁺。

[0188] 实施例10:2-(6-((3-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0189]



[0190] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0191] ESI-MS m/z :415.4 [m+H]⁺。

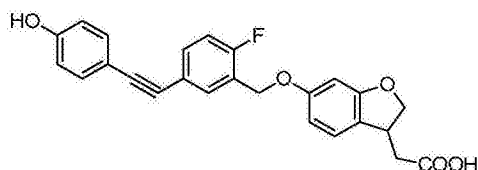
[0192] 以制得的2-(6-((3-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0193] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.46~7.54 (m, 11H, 11×ArH); 5.07 (s, 2H, ArCH₂O); 4.17~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0194] ESI-MS m/z :401.4 [m+H]⁺。

[0195] 实施例11:2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0196]



[0197] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

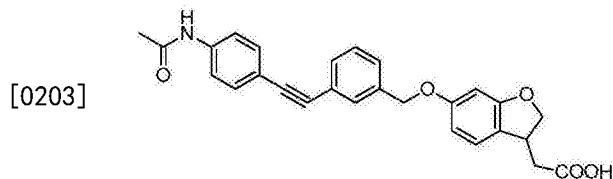
[0198] ESI-MS m/z :433.4 [m+H]⁺。

[0199] 以制得的2-(6-((2-氟-5-((4-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0200] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.41~7.67 (m, 10H, 10×ArH); 5.11 (s, 2H, ArCH₂O); 4.20~4.72 (m, 2H, ArOCH₂); 3.70 (m, 1H, ArCH); 2.51~2.73 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0201] ESI-MS m/z : 419.4 $[m+H]^+$ 。

[0202] 实施例12: 2-(6-((3-((4-乙酰胺基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0204] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-乙酰胺基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

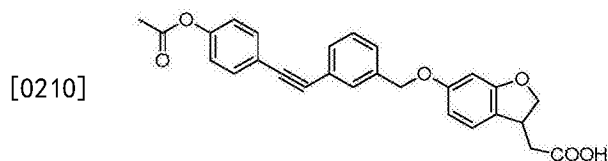
[0205] ESI-MS m/z : 456.5 $[m+H]^+$ 。

[0206] 以制得的2-(6-((3-((4-乙酰胺基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0207] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.44~8.02 (m, 11H, $11 \times \text{ArH}$); 5.07 (s, 2H, ArCH_2O); 4.19~4.70 (m, 2H, ArOCH_2); 3.71 (m, 1H, ArCH); 2.42~2.79 (m, 2H, CH_2COOH); 2.10 (s, 3H, CH_3CO)。

[0208] ESI-MS m/z : 440.5 $[m-H]^-$ 。

[0209] 实施例13: 2-(6-((3-((4-乙酰氧基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0211] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-乙酰氧基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

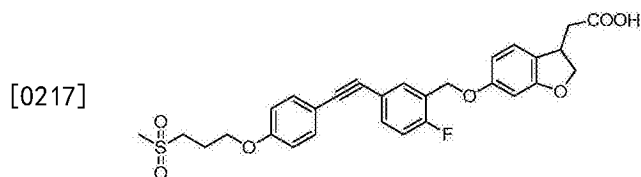
[0212] ESI-MS m/z : 457.3 $[m+H]^+$ 。

[0213] 以制得的2-(6-((3-((4-乙酰氧基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.47~7.62 (m, 11H, $11 \times \text{ArH}$); 5.08 (s, 2H, ArCH_2O); 4.16~4.72 (m, 2H, ArOCH_2); 3.68 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH_2COOH); 2.29 (s, 3H, CH_3CO)。

[0215] ESI-MS m/z : 443.3 $[m+H]^+$ 。

[0216] 实施例14: 2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0218] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

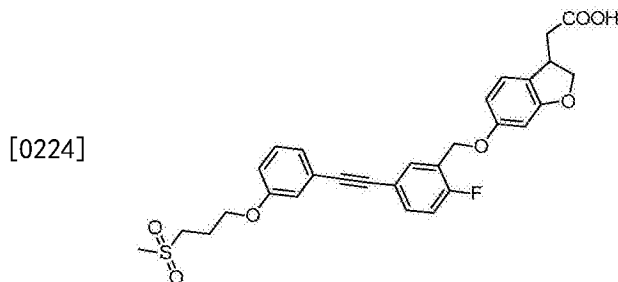
[0219] ESI-MS m/z : 553.1 $[m+H]^+$ 。

[0220] 以制得的2-(6-((2-氟-5-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.49~7.69 (m, 10H, $10 \times \text{ArH}$); 5.09 (s, 2H, ArCH_2O); 4.29~4.72 (m, 2H, ArOCH_2); 4.14 (t, 2H, ArOCH_2); 3.68 (m, 1H, ArCH); 3.26 (m, 2H, SCH_2); 3.02 (s, 3H, SCH_3); 2.51~2.73 (m, 2H, CH_2COOH); 2.16 (m, 2H, SCH_2CH_2)。

[0222] ESI-MS m/z : 561.1 $(M+\text{Na})^+$ 。

[0223] 实施例15: 2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0225] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

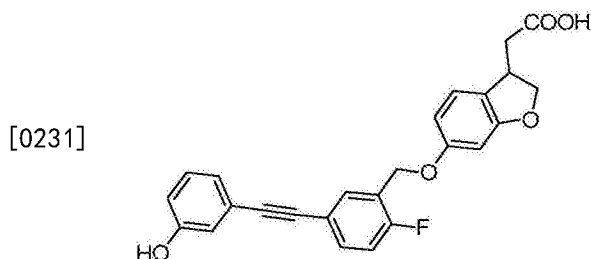
[0226] ESI-MS m/z : 553.1 $[m+H]^+$ 。

[0227] 以制得的2-(6-((2-氟-5-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0228] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.50~7.75 (m, 10H, $10 \times \text{ArH}$); 5.10 (s, 2H, ArCH_2O); 4.20~4.73 (m, 2H, ArOCH_2); 4.18 (t, 2H, ArOCH_2); 3.68 (m, 1H, ArCH); 3.26 (m, 2H, SCH_2); 3.03 (s, 3H, SCH_3); 2.51~2.73 (m, 2H, CH_2COOH); 2.15 (m, 2H, SCH_2CH_2)。

[0229] ESI-MS m/z : 560.9 $(M+\text{Na})^+$ 。

[0230] 实施例16: 2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0232] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0233] ESI-MS m/z : 433.1 $[m+H]^+$ 。

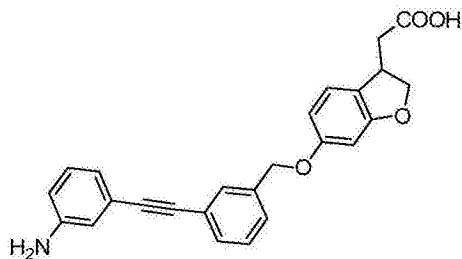
[0234] 以制得的2-(6-((2-氟-5-((3-羟基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.50~7.71 (m, 10H, $10 \times \text{ArH}$); 5.09 (s, 2H, ArCH_2O); 4.18~4.71 (m, 2H, ArOCH_2); 3.69 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH_2COOH)。

[0236] ESI-MS m/z : 437.1 (M+H₂O)⁺。

[0237] 实施例17: 2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0238]



[0239] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0240] ESI-MS m/z : 414.1 [m+H]⁺。

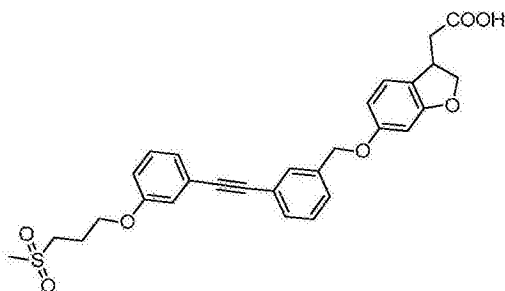
[0241] 以制得的2-(6-((3-((3-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0242] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.47~7.54 (m, 11H, 10×ArH); 5.07 (s, 2H, ArCH₂O); 4.18~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0243] ESI-MS m/z : 397.9 [m-H]⁻。

[0244] 实施例18: 2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0245]



[0246] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0247] ESI-MS m/z : 535.6 [m+H]⁺。

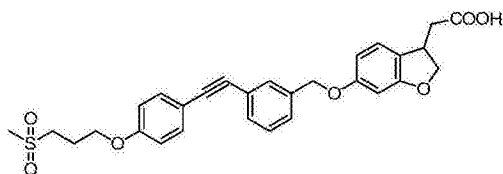
[0248] 以制得的2-(6-((3-((3-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0249] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.47~7.60 (m, 11H, 11×ArH); 5.08 (s, 2H, ArCH₂O); 4.19~4.71 (m, 2H, ArOCH₂); 4.16 (t, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 3.25 (m, 2H, SCH₂); 3.02 (s, 3H, SCH₃); 2.50~2.73 (m, 2H, CH₂COOH); 2.16 (m, 2H, SCH₂CH₂)。

[0250] ESI-MS m/z : 543.0 (M+Na)⁺。

[0251] 实施例19: 2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0252]



[0253] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0254] ESI-MS m/z :535.1 [m+H]⁺。

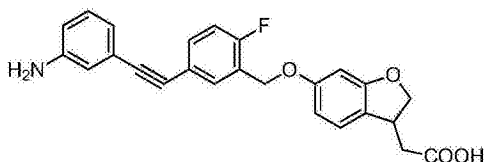
[0255] 以制得的2-(6-((3-((4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0256] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.47~7.56 (m, 11H, 11×ArH); 5.07 (s, 2H, ArCH₂O); 4.18~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 4.15 (t, 2H, ArOCH₂); 3.68 (m, 1H, ArCH); 3.28 (m, 2H, SCH₂); 3.02 (s, 3H, SCH₃); 2.50~2.73 (m, 2H, CH₂COOH); 2.15 (m, 2H, SCH₂CH₂)。

[0257] ESI-MS m/z :543.1 (M+Na)⁺。

[0258] 实施例202-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0259]



[0260] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0261] ESI-MS m/z :532.2 [m+H]⁺。

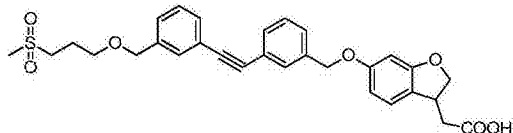
[0262] 以制得的2-(6-((5-((3-氨基苯基)乙炔基)-2-氟苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0263] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.34~7.67 (m, 10H, 10×ArH); 5.07 (s, 2H, ArCH₂O); 4.16~4.70 (m, 2H, ArOCH₂); 3.67 (m, 1H, ArCH); 2.50~2.72 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0264] ESI-MS m/z :418.2 [m+H]⁺。

[0265] 实施例212-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0266]



[0267] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0268] ESI-MS m/z :549.3 [m+H]⁺。

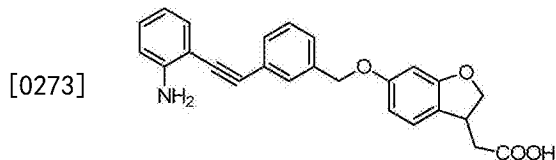
[0269] 以制得的2-(6-((3-((3-((3-(甲磺酰基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0270] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.44~7.60 (m, 11H, 11×ArH); 5.07 (s, 2H, ArCH₂O); 4.16~4.73 (m, 2H, ArOCH₂); 4.50 (s, 2H, ArCH₂O); 3.67 (m, 1H, ArCH); 3.54~3.58

(m, 2H, OCH₂CH₂) ; 3.15~3.20 (m, 2H, SCH₂CH₂) ; 2.98 (s, 3H, SCH₃) ; 2.19~2.63 (m, 2H, CH₂COOH) ; 1.96~2.01 (m, 2H, SCH₂CH₂) 。

[0271] ESI-MS m/z: 533.3 [m-H]⁻。

[0272] 实施例222- (6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0274] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

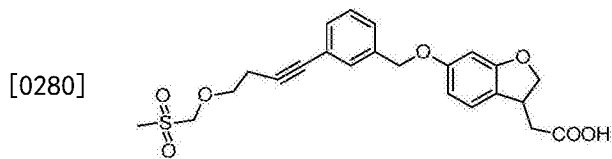
[0275] ESI-MS m/z: 414.2 [m+H]⁺。

[0276] 以制得的2-(6-((3-((2-氨基苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0277] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.51~7.93 (m, 11H, 11×ArH) ; 5.11 (s, 2H, ArCH₂O) ; 4.16~4.72 (m, 2H, ArOCH₂) ; 3.67 (m, 1H, ArCH) ; 2.50~2.72 (m, 2H, CH₂COOH) 。

[0278] ESI-MS m/z: 400.2 [m+H]⁺。

[0279] 实施例232- (6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0281] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

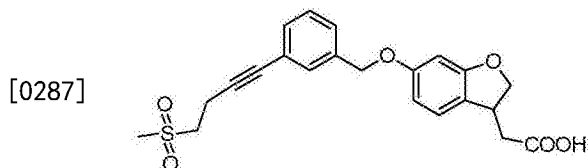
[0282] ESI-MS m/z: 459.5 [m+H]⁺。

[0283] 以制得的2-(6-((3-(4-((甲磺酰基)甲氧基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0284] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.45~7.46 (m, 7H, 7×ArH) ; 4.98 (s, 2H, ArCH₂O) ; 4.27~4.79 (m, 2H, ArOCH₂) ; 4.53 (s, 2H, SCH₂) ; 4.10 (t, 2H, OCH₂) ; 3.83 (m, 1H, ArCH) ; 2.93 (t, 3H, CH₃S) ; 2.58~2.79 (m, 2H, CH₂COOH) ; 2.70~2.80 (m, 2H, CH₂CC) 。

[0285] ESI-MS m/z: 445.6 [m+H]⁺。

[0286] 实施例242- (6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



[0288] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-(4-(甲磺酰基

基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0289] ESI-MS m/z :429.5 $[m+H]^+$ 。

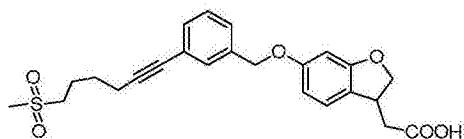
[0290] 以制得的2-(6-((3-(4-(甲磺酰基)丁-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :6.46~7.46 (m, 7H, $7 \times \text{ArH}$) ; 5.00 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.29~4.81 (m, 2H, CH_2O) ; 3.80~3.86 (m, 1H, ArCH) ; 3.28~3.33 (t, 2H, CH_2S) ; 3.06 (s, 3H, CH_3S) ; 3.00~3.06 (m, 2H, CH_2S) ; 2.60~2.86 (m, 2H, CH_2COOH) 。

[0292] ESI-MS m/z :415.5 $[m+H]^+$ 。

[0293] 实施例252-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0294]



[0295] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0296] ESI-MS m/z :457.5 $[m+H]^+$ 。

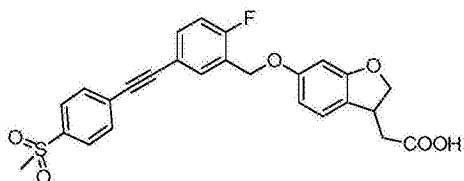
[0297] 以制得的2-(6-((3-(6-(甲磺酰基)己-1-炔基-1-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :6.44~7.46 (m, 7H, $7 \times \text{ArH}$) ; 4.98 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.27~4.79 (m, 2H, CH_2O) ; 3.78~3.84 (m, 1H, ArCH) ; 3.06~3.11 (t, 2H, CH_2S) ; 2.91 (s, 3H, CH_3S) ; 2.58~2.84 (m, 2H, CH_2COOH) ; 2.48~2.52 (m, 2H, CH_2CC) ; 2.01~2.11 (m, 2H, SCH_2CH_2) ; 1.74~1.83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CC}$) 。

[0299] ESI-MS m/z :443.4 $[m+H]^+$ 。

[0300] 实施例26:2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0301]



[0302] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0303] ESI-MS m/z :495.5 $[m+H]^+$ 。

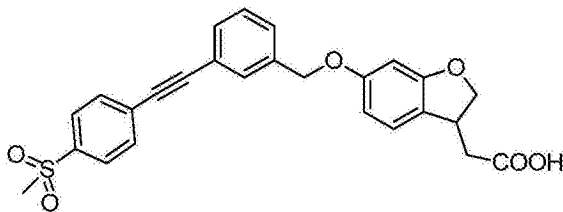
[0304] 以制得的2-(6-((2-氟-5-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :6.49~7.98 (m, 10H, $10 \times \text{ArH}$) ; 5.10 (s, 2H, ArCH_2O) ; 4.17~4.73 (m, 2H, ArOCH_2) ; 3.68 (m, 1H, ArCH) ; 3.27 (s, 3H, SCH_3) ; 2.50~2.72 (m, 2H, CH_2COOH) 。

[0306] ESI-MS m/z :481.2 $[m+H]^+$ 。

[0307] 实施例27:2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

[0308]



[0309] 同实施例1步骤1、步骤2、步骤3、步骤4和步骤5的方法,制得2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

[0310] ESI-MS m/z :477.5[m+H]⁺。

[0311] 以制得的2-(6-((3-((4-(甲磺酰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯为原料,同实施例1步骤6的方法制得目标化合物。

[0312] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):6.48~7.98 (m, 11H, 11×ArH);5.10 (s, 2H, ArCH₂O);4.17~4.72 (m, 2H, ArOCH₂);3.68 (m, 1H, ArCH);3.26 (s, 3H, SCH₃);2.50~2.74 (m, 2H, CH₂COOH)。

[0313] ESI-MS m/z :463.2[m+H]⁺。

[0314] 实验例1对于来源于人的GPR40的受体功能调节作用(激动作用)

[0315] 采用稳定表达来源于人的GPR40的CHO细胞株,测定所述激动活性。

[0316] (1)实验材料:

[0317] 以下给出部分实验材料的来源:

[0318] 二甲基亚砷(DMSO):国药集团化学试剂有限公司,中国

[0319] Fluo-4AM:Invitrogen公司,美国

[0320] 丙磺舒(Probenecid):Invitrogen公司,美国

[0321] 潮霉素B(Hygromycin B):Sigma公司,美国

[0322] Hanks'平衡盐溶液(Hanks' Balanced Salt Solution, HBSS):Beyotime公司,中国

[0323] F12:Gibco公司,美国

[0324] 亚油酸(Linolenic acid, LA),又称亚麻油酸,化学名为(9Z,12Z)-9,12-十八碳二烯酸,其为GPR40的天然激动剂,购于美国sigma公司。

[0325] (2)仪器

[0326] FlexStation3酶标仪:Molecular Devices,美国

[0327] (3)细胞

[0328] hGPR40-CHO为稳定表达人GPR40受体的中国仓鼠卵巢细胞株,由中国科学院上海药物研究所实验室提供,具体制备参见CN200910046727.2。用含10%的胎牛血清(Fatal Bovine serum, FBS)的F12培养基(含100 μ g/ml的潮霉素B),37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的细胞培养箱培养。

[0329] (4)实验方法

[0330] 1)化合物准备:将实施例1-27的化合物以及亚油酸用DMSO配成100mM的母液储存;化合物设8个浓度梯度,测试时的终浓度为10 μ M起始、3倍稀释(10 μ M-3nM);亚油酸设置三复孔作为阳性对照,终浓度为10 μ M,同时设置含DMSO.3%的加样对照孔,所有浓度均设置三复孔;

[0331] 2) 细胞铺板:细胞以 3×10^4 /孔的密度接种至96孔板,置于37°C、5%CO₂的细胞培养箱过夜培养;

[0332] 3) 弃去培养基,每孔加入100 μ l HBSS清洗后,每孔加入100 μ l含丙磺舒的Fluo-4AM染料溶液37°C孵育90min;

[0333] 4) 孵育结束后,吸出Fluo-4染料溶液,加入100 μ l HBSS缓冲液,洗去染料;

[0334] 5) 每孔加入100 μ l含丙磺舒的HBSS,37°C孵育10min;

[0335] 6) 准备化合物板:96孔板中每孔加入至少150 μ l浓度为3 \times 工作浓度的化合物,HBSS配制;

[0336] 7) 按照参数设置表用FlexStation3读数,参数设置见表1。

[0337] 表1FlexStation3参数设置表(96孔板)

[0338]

参数	
Excitation wavelength (nm)	485
Emission wavelength (nm)	525
Emission cut-off (nm)	515
Dye loading volume (ul)	100
Addition volume (ul)	50
Pipet Height (ul)	100

[0339] 8) 实验结果:实验数据采用GraphPad Prism5软件作图并计算EC₅₀值,实验结果见表2。

[0340] 表2

[0341]

实施例	EC ₅₀ (nM)	实施例	EC ₅₀ (nM)
LA	7000	实施例14	20
实施例1	55	实施例15	28
实施例2	41	实施例16	67
实施例3	53	实施例17	91
实施例4	76	实施例18	82

[0342]

实施例5	101	实施例19	30
实施例6	77	实施例20	37
实施例7	46	实施例21	107
实施例8	59	实施例22	94
实施例9	52	实施例23	40
实施例10	35	实施例24	102
实施例11	79	实施例25	90
实施例12	95	实施例26	110
实施例13	64	实施例27	38

[0343] 从表2的实验结果可见,本发明实施例1、2、3、4、7、8、9、10、13、14、15、16、19、20、

23、27的化合物对hGPR40-CHO细胞株的GPR40有明显的激动活性,内源性配体LA的EC₅₀值高于该类化合物得EC₅₀值100倍以上。

[0344] 以上结果表明,本发明的化合物具有优异的GPR40受体功能调节作用,作为预防或治疗糖尿病药物具有好的前景。

[0345] 实验例2小鼠口服耐糖量(OGTT)测定

[0346] 利用小鼠口服葡萄糖耐量模型(Oral Glucose Tolerance Test,OGTT),示例性地测定本专利实施例4的化合物对禁食小鼠口服葡萄糖造成的高血糖后血浆中葡萄糖水平的变化,显示本发明的化合物的降糖作用。

[0347] 使用雄性ICR级小鼠(购于青龙山动物园)进行实验。

[0348] 1.实验试剂

[0349] 葡萄糖:2g/kg,配制方法为4g葡萄糖加于20ml生理盐水中,浓度为0.2g/ml;

[0350] 甲基纤维素(MC):0.5%;

[0351] 生理盐水;

[0352] 受试药物配制处方:0.1%吐温,0.5%MC配制均一混悬液;

[0353] 血糖仪:罗氏卓越性血糖仪;

[0354] 血糖试纸:罗氏卓越型金锐型试纸。

[0355] 2.实验方法

[0356] 实验前小鼠有水禁食12h(过夜),测定基础血糖后,按照血糖水平分为正常对照组和本发明实施例4的化合物组(2.5mg/kg,5mg/kg,10mg/kg),按照剂量给以小鼠受试物,在给药后30min取血测定0min血糖。每只动物给以葡萄糖(2g/kg),给葡萄糖后的10min,30min,1h,2h,分别取血使用血糖仪测定血糖。

[0357] 3.实验结果

[0358] 本发明化合物的小鼠葡萄糖耐量实验数据见表3。

[0359] 表3本发明化合物对小鼠葡萄糖耐量的影响(n=14,X±SD)

[0360]

	正常组	实施例4 (2.5mg/kg) (mg/dl)	显著性 差异	实施例4 (5mg/kg) (mg/dl)	显著性 差异	实施例4 (10mg/kg) (mg/dl)	显著性 差异
0	73.17±9.77	77.71±17.19	-	74.8±12.84	-	75.83±9.27	-
10min	77.8±15.2	89.77±16.49	-	82.28±25.27	-	89.03±16.42	-
30min	83.21±8.89	85.69±5.68	-	68.81±27.33	-	74.94±22.9	-
给葡萄糖 10min	230.23±36.25	215.05±15.2	*	188.57±12.28	*	170.15±21.46	**
给葡萄糖 30min	186.46±9.56	145.6±23.27	*	130.65±20.89	*	123.83±16.65	**
给葡萄糖 1h	103.08±15.81	107.66±18.86	*	99.39±33.1	-	101.57±25.09	-
给葡萄糖 2h	100.26±14.14	86.61±14.46	-	82.01±23.25	-	86.76±12.89	-

[0361] *表示P<0.05(与正常组对比),**表示P<0.01(与正常组对比),***表示P<0.005

(与正常组对比)。

[0362] 实验结果表明,本发明的化合物在小鼠葡萄糖耐量试验中能呈剂量依赖性地显著降低小鼠灌服葡萄糖后血糖峰浓度,增加小鼠糖耐量能力,显示出良好的降糖和增加胰岛素敏感性的作用。

[0363] 实验例3.SD大鼠绝对生物利用度测定

[0364] 1.实验方法

[0365] 1)实验动物

[0366] SD大鼠,购于上海斯莱克实验动物有限公司,24只,雄,体重为220-240g,饲养期间自由进食进水,给药前至少禁食12h,给药后1h自由饮水。

[0367] 2)药物配药及给药

[0368] 给药当天给药前半小时配制

[0369] 静注组:5mg药物+0.5ml N,N-二甲基乙酰胺(DMA)溶解,10%-聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯(Solutol HS15)进行定容到10ml,获得澄清透明溶液,给药剂量为1mg/kg。

[0370] 混悬灌胃组:6mg药物+20ml 0.5%甲基纤维素(MC),混匀超声5min,给药前混匀,给药剂量为3mg/kg。

[0371] 给药后取样当天测定药物配制实际浓度,给药剂量按照实际浓度校正计算。

[0372] 3)实验观察与记录

[0373] 给药及样品采集过程中观察并记录动物异常反应。

[0374] 4)样品收集及处理

[0375] 给药后大约5min,10min,20min,40min,1,2,4,6,8,10和24h各采集血样约0.4mL至肝素化Eppendorf管中,并于碎冰中暂存至离心。全血经离心后收集血浆,转移血浆至96孔板中,于-20℃保存至LC-MS/MS检测。

[0376] 2.实验结果:本发明化合物的绝对生物利用度测定数据见表4。

[0377] 表4

[0378]

NO	实施例 2	实施例 10	实施例 14	实施例 15	实施例 19
参数					
F (绝对生物利用度)	87%	60%	100%	82%	81%
$T_{1/2_z}$ (hr)	3.00	2.25	10.03	4.54	12.50
T_{max}	1.00	0.33	2.67	4.00	4.67
C_{max} (ng/ml)	12157.17 ±3325.99	1927.66 ± 1114.27	5823.44 ±1300.13	7332.24± 1424.79	9202.94 ±390.55
AUC (hr*ng/ml)	71598.93 ±3959.37	2760.22± 292.08	79490.00± 16953.45	35016.67 ±4519.79	161812.18± 12775.62
Cl (ml/hr/kg)	36.43±2.67	859.57± 90.86	25.30 ±1.00	46.17 ±7.38	16.07 ±1.25
V_z_obs (ml/kg)	162.96± 21.15	2686.95 ± 685.65	254.49 ±28.19	322.13± 34.87	178.16± 2.37

[0379] 从表4的实验结果可见,本发明的实施例2、10、14、15、19的口服生物利用度均在50%以上,具有较高的血浆暴露量和较低的清除率和表观分布容积,表明本发明以上化合物

具有良好的药代动力学特性。

[0380] 尽管以上已经对本发明作了详细描述,但是本领域技术人员理解,在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述,而应归属于权利要求书。