



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102137836 B

(45) 授权公告日 2015.08.26

(21) 申请号 200980133756.0

*C07C 61/39*(2006.01)

(22) 申请日 2009.07.23

*C07C 309/73*(2006.01)

(30) 优先权数据

*A61P 3/10*(2006.01)

61/084,098 2008.07.28 US

*A61K 31/192*(2006.01)

*A61K 31/216*(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.03.01

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/059527 2009.07.23

CN 1914173 A, 2007.02.14,

US 2007066647 A1, 2007.03.22,

US 6284796 B1, 2001.09.04,

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/012650 EN 2010.02.04

US 6313107 B1, 2001.11.06,

US 2004072878 A1, 2004.04.15,

US 6518283 B1, 2003.02.11,

(73) 专利权人 赛丹思科大学

地址 丹麦欧登塞

CN 1265668 A, 2000.09.06,

Li Chen et al. N-Benzylpyroglutamyl

(72) 发明人 T·乌尔温 E·克里斯汀森

-L-phenylalanine Derivatives as VCAM/

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

VLA-4 Antagonists. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2000, 第10卷 729-733.

代理人 李华英

Oliver Müller et al. Identification

of Potent Ras Signaling Inhibitors

by Pathway-Selective Phenotype-Based

Screening. 《Angew. Chem. Int. Ed.》. 2004, 第43卷 450-454.

(51) Int. Cl.

*C07C 57/42*(2006.01)

*C07C 57/60*(2006.01)

*C07C 59/48*(2006.01)

*C07C 59/52*(2006.01)

*C07C 59/64*(2006.01)

*C07C 59/68*(2006.01)

*C07C 59/70*(2006.01)

*C07C 59/74*(2006.01)

*C07C 59/84*(2006.01)

*C07C 59/86*(2006.01)

Yue-Mei Zhang et al. Synthesis and SAR

of  $\alpha$ -sulfonycarboxylic acids as potent

matrix. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters》. 2006, 第16卷 3096-3100.

审查员 平大为

权利要求书5页 说明书70页

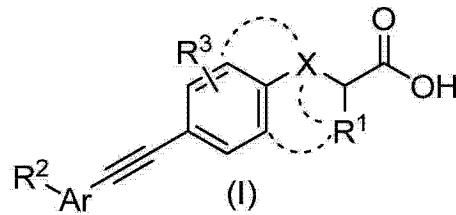
(54) 发明名称

用于治疗代谢疾病的化合物

(57) 摘要

提供了能够调节G蛋白偶联受体GPR40的新化合物、包含该化合物的组合物和它们用于控制体内胰岛素水平和治疗例如II型糖尿病、高血压、酮酸中毒、肥胖症、葡萄糖耐受不良和高胆固醇血症的病况和与不正常的高或低血浆脂蛋白、甘油三酯或葡萄糖水平相关的障碍的方法。

## 1. 式 (I) 的化合物



或其盐

其中

Ar 是任选地经取代的, 并且选自苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-萘基、3-萘基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基和 8-喹啉基;

X 是  $-C(R^4R^5)-$ ;

$R^1$  是氢或  $(C_1-C_3)$  烷基,

$R^2$  选自氢、任选地经取代的  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_1-C_{10})$  烷氧基、任选地经取代的  $(C_2-C_{10})$  杂烷基、卤素、 $(C_1-C_{10})$  卤代烷基、 $(C_1-C_{10})$  全卤代烷基、 $(C_3-C_{10})$ -炔氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基氧基- $(C_1-C_4)$  烷基、任选地经取代的苯基, 和任选地经取代的杂芳基, 其中所述杂芳基选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基和嘧啶基,

$R^3$  选自氢和卤素,

$R^4$  是氢;

$R^5$  选自氢和任选地经取代的  $(C_1-C_3)$  烷基;

——定义  $R^1$  可以任选地通过共价键连结至 X,

其中经取代的意指一个或多个取代基选自:  $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'-SO_2NR'R''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR'SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$  炔基、 $-(C_2-C_5)$  烯基和  $-NO_2$ , 所述  $R'$ 、 $R''$  和  $R'''$  各独立意指氢、未经取代的  $(C_1-C_6)$  烷基和  $(C_2-C_6)$  杂烷基、未经取代的苯基、经 1 至 3 个卤素取代的苯基、未经取代的  $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基或  $(C_1-C_4)$ -硫代烷氧基基团、卤代  $(C_1-C_4)$  烷基或苯基- $(C_1-C_4)$  烷基, 如果当  $R'$  和  $R''$  连结至相同的氮原子时, 它们可以与氮原子组合以形成 5-、6- 或 7- 员环;

条件是下列化合物从保护范围中排除:

2-[4-[2-(4-甲基苯基)乙炔基]苯氧基]-醋酸、

4-[2-(1-苊基)乙炔基]-苯丙酸、

4-[2-[4-(羧甲氧基)苯基]乙炔基]-2,6-吡啶二甲酸、

N,N'-[[4-[4-(羧甲氧基)苯基]乙炔基]-2,6-吡啶二基]双(亚甲基)]双[N-[2-(1,1-二甲基乙氧基)-2-氧代乙基]-甘氨酸、

N,N'-[[4-[4-(羧甲氧基)苯基]乙炔基]-2,6-吡啶二基]双(亚甲基)]双[N-[2-(1,1-二甲基乙氧基)-2-氧代乙基]-甘氨酸 1,1'-双(1,1-二甲基乙基)酯、

2-[4-(2-苯基乙炔基)苯氧基]-醋酸、

N-[4-[[5-[(2,4-二氨基-5-嘧啶基)甲基]-2,3-二甲氧基苯基]乙炔基]苯基]-N-[(三氟甲基)磺酰基]-甘氨酸、

4-[[6-氨基-9-(N-乙基-β-D-呋喃核糖酰氨基)-9H-嘌呤-2-基]乙炔基]-苯丙酸、

4-[2-[4-氨基-7-[2-脱氧-5-0-[羟基[[羟基(膦酰氧基)氧磷基]氧基]-氧磷基]-β-D-赤型-戊呋喃糖基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基]乙炔基]-L-苯丙氨酸、

4-[2-[6-氨基-9-[2-脱氧-5-0-[羟基[[羟基(膦酰氧基)氧磷基]氧基]-氧磷基]-β-D-赤型-戊呋喃糖基]-9H-嘌呤-8-基]乙炔基]-L-苯丙氨酸、

4-[2-[4-氨基-7-(2-脱氧-β-D-赤型-戊呋喃糖基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]乙炔基]-L-苯丙氨酸、

[2-[6-氨基-9-(2-脱氧-β-D-赤型-戊呋喃糖基)-9H-嘌呤-8-基]乙炔基]-L-苯丙氨酸和

2-[4-[2-(4-环丁基-2-噻唑基)乙炔基]-2-(2H-四唑-5-基)苯氧基]-醋酸。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 R<sup>2</sup>是任选地经取代的杂芳基,其中所述杂芳基选自 1-吡唑基、3-吡唑基、5-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基和 5-嘧啶基。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 R<sup>5</sup>是氢。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物,其中 Ar 是苯基。

5. 权利要求 1-3 任一项的化合物,其中 Ar 是 4-吡啶基。

6. 权利要求 4 的化合物,其中当 R<sup>2</sup>不是 H 时,相对于炔烃,R<sup>2</sup>取代在邻位或间位。

7. 权利要求 6 的化合物,其中 R<sup>2</sup>选自氢和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

8. 权利要求 1-3 中任一项的化合物,其中 R<sup>1</sup>为亚甲基,R<sup>1</sup>以共价键连结至 X。

9. 权利要求 1 的化合物,其选自:

3-(4-(苯基乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-(1-萘基乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-甲酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((2,3-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-氨基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-((3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

3-(4-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((7-氯喹啉-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-(氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
反式-2-(4-(苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
3-(4-((2-乙基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2,6-二氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
2-(4-((2,6-二氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
2-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
2-(4-(对甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
3-(4-((2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-(联苯-2-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-(异氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-(吡啶-4-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-邻甲苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-(噻唑-5-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-甲基噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-氯苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2,6-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)酸、  
3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-乙酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-(苄基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-(丙-2-炔基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((3-(烯丙氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
3-(4-((2-羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸和  
3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。

10. 药物组合物,所述组合物包含:药用可接受的载体、稀释剂或赋形剂和权利要求1-9任一项的化合物。

11. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制备用于治疗疾病或病况的药物中的用途, 其中所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。

12. 权利要求 11 的用途, 其中所述疾病或病况是 II 型糖尿病。

13. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制备用于治疗疾病或病况的药物中的用途, 其中所述疾病或病况是响应于 GPR40 的调节的疾病或病况。

14. 权利要求 13 的用途, 其中所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。

15. 权利要求 11-14 任一项的用途, 其中所述化合物经口服、肠胃外或局部给予。

16. 权利要求 15 的用途, 其中所述化合物与第二治疗剂组合给予。

17. 权利要求 16 的用途, 其中第二治疗剂是二甲双胍或噻唑烷二酮。

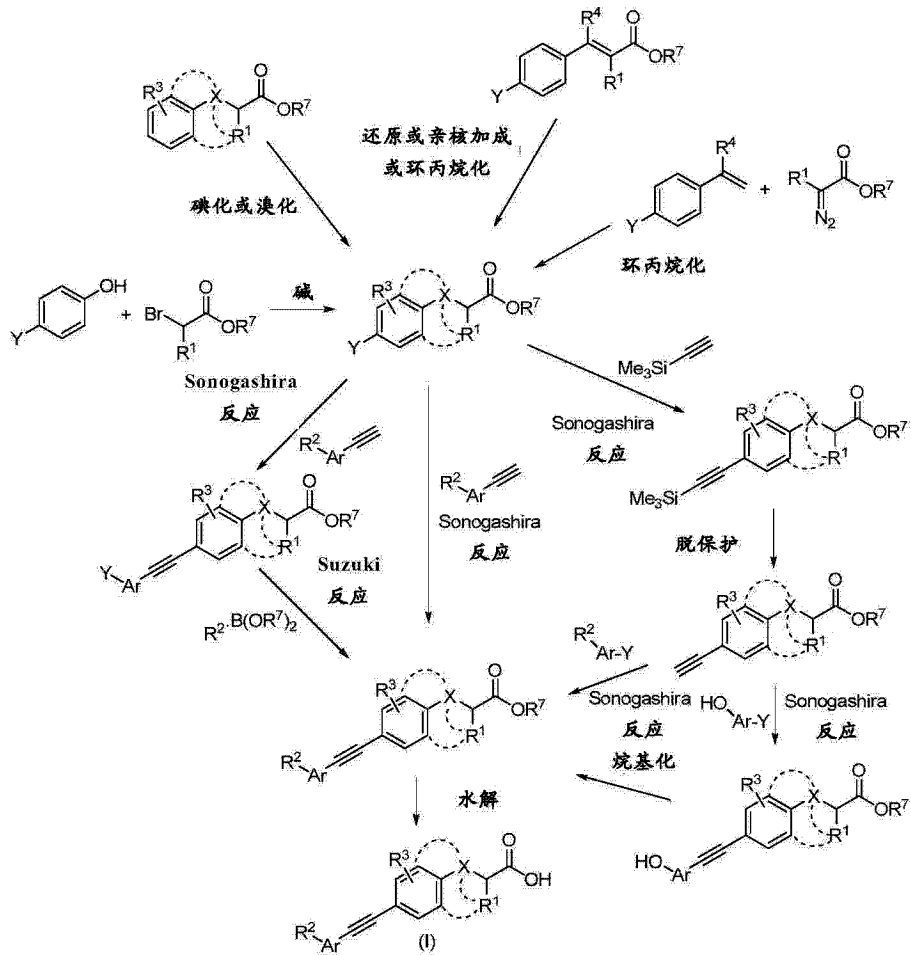
18. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制备用于调节细胞中 GPR40 功能的药物中的用途。

19. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制备用于调节 GPR40 功能的药物中的用途。

20. 权利要求 1-9 任一项的化合物在制备用于调节受试者中循环胰岛素浓度的药物中的用途。

21. 治疗组合物, 所述组合物包含: 权利要求 1-9 任一项的化合物和第二治疗剂, 其作为组合制剂用于同时、单独或依次用于由 GPR40 介导的疾病或病况的治疗。

22. 用于制备权利要求 1-9 任一项的化合物的方法, 所述方法包括可代替途径的 3 个或更多步骤的任何组合:



其中 R7 选自氢和 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基, Y 选自卤素和三氟甲基磺酸根。

## 用于治疗代谢疾病的化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及能够调节 G 蛋白偶联受体 GPR40 的新化合物、包含该化合物的组合物和它们用于控制体内胰岛素水平和治疗例如 II 型糖尿病、高血压、酮酸中毒、肥胖症、葡萄糖耐受不良和高胆固醇血症的病况和与不正常的高或低血浆脂蛋白、甘油三酯或葡萄糖水平相关的障碍的方法。

### 背景技术

[0002] 胰岛素的产生对于碳水化合物和脂质代谢的调节是重要的。胰岛素失调导致例如 II 型糖尿病的病况,所述病况是严重的代谢疾病,其目前在世界范围内危害约 2 亿 4 千 6 百万人,预期至 2025 年影响 3 亿 8 千万人。胰岛素响应于血浆葡萄糖的升高而从胰  $\beta$ - 细胞分泌,所述血浆葡萄糖由于脂肪酸的存在而增加。最近对 G 蛋白质偶联受体 GPR40 在胰岛素分泌的调节中的功能的认知提供了对在脊椎动物中碳水化合物和脂质代谢的调节的认知,还提供了用于例如肥胖症、糖尿病、心血管疾病和血脂异常的障碍的治疗剂的发展的靶标。

[0003] GPR40 是 G 蛋白质偶联受体 (GPCR) 或 7- 跨膜受体 (7TM 受体) 基因总科的成员。这些受体是表征为具有 7 个跨膜结构域的膜蛋白,且通过激活细胞内对生理学功能的多样性关键的信号传导途径,从而对多种分子应答。

[0004] 目前没有治愈糖尿病的方法,但是该疾病经常可以被满意地控制,且使用多种治疗方法以缓解该疾病。例如,已采用饮食手段以平衡蛋白、脂肪和碳水化合物在患者中的相对量。糖尿病教育和认知计划也已在若干国家实施。此外,中度或严重程度糖尿病病况通过胰岛素的给药治疗。并且,已采用例如噻唑烷二酮的处方药物在发生糖尿病的成年人中修复受损的胰岛素生产。使用其它药物以调节胰岛素的有效性。在任何实例中,对发生糖尿病的青少年或成年人的治疗仅仅实现部分成功。这是由于大多药剂靶向于改善  $\beta$ - 细胞功能或降低胰岛素抵抗,其效果随着疾病进行性的加重而变弱。因此患者(经常每日)需要使用控制疾病的药剂的组合。

[0005] 在 20 世纪 50 年代末期,可获得例如二甲双胍的双胍类,将其用于 2 型糖尿病的治疗,从此其成为有效的降血糖药剂 (Vigneri 和 Goldfine(1987)Diabetes Care 10, 118-122)。很少了解这些试剂的精确的分子原理。作为胰岛素敏化物,二甲双胍主要作用于肝脏,在此它抑制葡萄糖释放 (Goldfine(2001)Hospital Practice 36,26-36)。二甲双胍也显示抑制呼吸链的络合物 I 的酶促活性,由此修复线粒体的功能和细胞呼吸,因此减少激活 AMP- 激活的蛋白激酶 (AMPK) 的 ATP/ADP 的比率,导致短期分解代谢反应和长期胰岛素敏化 (Brunmair 等人, (2004)Diabetes 53,1052-1059 ;Tiikkainen 等人, (2004)Diabetes 53,2169-2176)。已证实该药物在单一治疗和与磺酰脲或胰岛素的组合治疗中有效 (Davidson 和 Peters(1997)American Journal of Medicine 102,99-110)。在年轻人中糖尿病是发病率增加的全球现象。在年轻人中糖尿病涉及某些对  $\beta$ - 细胞发展、分化和功能重要的关键转录因素。这些转录因素中的某些是目前的治疗剂的直接靶标。目前糖尿病药

物的花费是非常高的,更多可提供的可代替的治疗的发展将是优势。2型糖尿病的全球负担是巨大的,需要采取行动以提供可负担的糖尿病治疗以改善那些受影响的个体的生活质量。

[0006] 由于其生成脂肪的效果,在2型糖尿病患者中胰岛素具有不期望的促进肥胖症的效果。(Moller, D. E. (2001) Nature 414 :821-827)。不幸的是,包括二甲双胍的其它抗糖尿病药物,其目前在2型糖尿病患者中用于刺激葡萄糖转运,也具有生成脂肪的活性。因此尽管目前药物治疗可以降低血糖,其经常促进肥胖症。因此,需要用于治疗高血糖的新的组合物和方法。特别期望刺激葡萄糖吸收而不产生并发的生成脂肪的副作用和没有导致胰岛素过量分泌和由此引起低血糖的风险的组合物。

[0007] 最近发现7-跨膜受体 GPR40 或游离脂肪酸受体 1 (FFA<sub>1</sub>/FFAR1) 在胰 β-细胞上高度表达,并被生理学浓度的游离脂肪酸激活。GPR40 的激活增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (GSIS),但是不影响在低葡萄糖浓度的胰岛素分泌。已经证实了体内由 GPR40 引起的 GSIS 的增强。此外,GPR40 的两种单核苷酸多晶型显著与肥胖症和受损的胰岛素分泌相关,进一步证实受体和疾病之间的联系。

[0008] W008030618A1 (BENZO-FUSED COMPOUNDS FOR USE INTREATING METABOLIC DISORDERS) 公开了用于治疗例如 II 型糖尿病的代谢障碍的组合物。该文件特定地涉及能够调节 GPR40 的化合物。

[0009] W005086661A2 (COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR USE IN TREATING METABOLIC DISORDERS) 描述了能够调节 G 蛋白偶联受体 GPR40 的含有炔基的化合物、包含该化合物的组合物和它们在体内用于控制胰岛素水平和用于治疗例如 II 型糖尿病的病况的方法。

[0010] W008001931A2 (FUSED CYCLIC COMPOUNDS) 描述了新稠环化合物,所述化合物具有 GPR40 受体功能调节作用且其作为胰岛素分泌促进剂或用于预防或治疗糖尿病等的试剂。

[0011] US20080021069A1 (Receptor Function Regulating Agent) 也涉及包括稠合咪唑化合物的 GPR40 受体功能调节剂。根据申请文件,GPR40 受体功能调节剂用作用于肥胖症、高胰岛素血症、2 型糖尿病等的预防或治疗的药剂。

[0012] W008054675A2 (ANTIDIABETIC BICYCLIC COMPOUNDS) 主要涉及新类型的 GPR40 激动剂。该化合物适用于治疗通过 GPR40 激动剂调节的疾病,所述疾病包括可能与 2 型糖尿病或糖尿病前期胰岛素抵抗相关的 2 型糖尿病和高血糖。

[0013] W005051890A1 (AMINOPHENYLCYCLOPROPYL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES AS AGONISTS TO GPR40) 公开了用作 GPR40 激动剂的新治疗化合物。

[0014] Winzell 和 Ahrén (G-protein-coupled receptors and islet function-Implications for treatment of type 2 diabetes-Pharmacology & Therapeutics 116 (2007) 437-448) 证实已做了很多努力以制备小分子 GPR40 受体激动剂和拮抗剂以考察它们作为用于 2 型糖尿病的药物潜力。已提及在克隆 β 细胞中,通过添加 GPR40 激动剂,使胰岛素分泌成为可能,其暗示 GPR40 的急性激活可以用于刺激胰岛素分泌。但是,由于转基因 GPR40 过表达的小鼠模型显示受损的 β-细胞功能和 2 型糖尿病,受体的慢性激活可能导致有害的效果。因此,作者暗示 GPR40 拮抗剂可能是更有效的观点,因为 2 型糖尿病患者通常具有升高的循环游离脂肪酸。



[0015] Briscoe 等人 (Pharmacological regulation of insulin secretion in MIN6 cells through the fatty acid receptor GPR40: identification of agonist and antagonist small molecules—British Journal of Pharmacology (2006) 148, 619–628) 公开了新的 GPR40 的小分子激动剂连同 GPR40 的选择性拮抗剂的药理学。作者证实, 使用这些化合物, 通过脂肪酸的胰岛素分泌的增强表现为至少部分通过 GPR40 的介导, 且 GPR40 激动剂可以作为体外葡萄糖-敏感的分泌促进剂。

[0016] Garrido 等人 (Synthesis and activity of small molecule GPR40 agonists—Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006) 16, 1840–1845) 和 McKeown 等人 (Solid phase synthesis and SAR of small molecule agonists for the GPR40 receptor—Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17, 1584–1589) 关注于小分子 GPR40 受体激动剂和拮抗剂以考察它们作为用于 2 型糖尿病药物的潜力。在该工作中收集的数据暗示小分子 GPR40 配体可以帮助调节胰岛素分泌且就这一点而言 GPR40 作为 II 型糖尿病的潜在靶标。

[0017] Tan 等人 (Selective small-molecule agonists of G protein-coupled receptor 40 promote glucose-dependent insulin secretion and reduce blood glucose in mice—Diabetes (2008) 57, 2211–2219) 研究了在急性和慢性研究中在野生型和敲除 GPR40 的小鼠中的 3 种新的选择性 GPR40 激动剂, 推断 GPR40 不介导游离脂肪酸对胰岛功能的慢性毒性效果, 但是在急性和慢性给药之后均加强 GSIS, 且可能因此也对人类的 2 型糖尿病控制潜在有益。

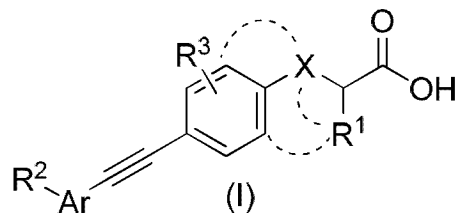
[0018] 但是, 没有文件公开了本发明的化合物。

[0019] 发明概述

[0020] 本文提供了化合物、药物组合物和适于治疗或预防病况或障碍的方法, 所述病况或障碍例如 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症或水肿。

[0021] 在一个方面, 本发明提供了式 (I) 的化合物

[0022]



[0023] 或其盐

[0024] 其中

[0025] Ar 是任选地经取代的单环或稠合芳族或杂芳族环系统;

[0026] X 是  $-C(R^4R^5)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$  或  $-S(O)_n-$ ;

[0027] n 是 0-2 的整数;

[0028]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立地选自氢、 $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_2-C_{10})$  烯基、 $(C_2-C_{10})$  炔基、 $(C_1-C_{10})$  亚烷基、 $(C_1-C_{10})$  烷氧基、 $(C_2-C_{10})$  二烷基氨基、 $(C_1-C_{10})$  烷硫基、 $(C_2-C_{10})$  杂烷基、 $(C_2-C_{10})$  亚

杂烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 亚环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 亚杂环烷基、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 卤代烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 全卤代烷基, 任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基和任选地经取代的芳基烷基;

[0029] R<sup>2</sup>可以进一步经 R<sup>6</sup>取代;

[0030] R<sup>5</sup>选自氢且任选地经取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;

[0031] ----- 定义 R<sup>1</sup>和 R<sup>4</sup>, 当其不选自卤素时, R<sup>1</sup>和 R<sup>4</sup>可以任选地通过共价键、-O- 或 -S(O)<sub>n</sub>- 连结至苯环上相对于 X、R<sup>3</sup>、X 或 R<sup>1</sup>和 R<sup>4</sup>中的任一个的邻位。

[0032] 优选 X 是 -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-。也优选 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>独立地选自氢和 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基。在本发明的另一个优选的实施方案中, R<sup>1</sup>为氢。也优选 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>是氢的化合物。优选 R<sup>3</sup>选自氢和卤素。

[0033] 涉及到 Ar, 其优选自任选地取代的苯、吡啶、噻吩、噻唑、呋喃、~~咪唑~~、吡咯、吡唑、嘧啶、三唑、四唑、萘、喹啉和吲哚。在一个特别优选的实施方案中, Ar 是苯或吡啶。

[0034] 优选 R<sup>2</sup>取代在相对于炔烃的邻位或间位。在一个特别优选的实施方案中 R<sup>2</sup>选自氢和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。

[0035] 由于现有技术下列化合物从保护范围中排除:

[0036] 2-[4-[2-(4- 甲基苯基) 乙炔基] 苯氧基]- 醋酸、

[0037] 4-[2-(1- 苊基) 乙炔基]- 苯丙酸、

[0038] 4-[2-[4-( 羧甲氧基) 苯基] 乙炔基]-2,6- 嘧啶二甲酸、

[0039] N, N'-[[4-[[4-( 羧甲氧基) 苯基] 乙炔基]-2,6- 吡啶二基] 双(亚甲基)] 双[N-[2-(1,1- 二甲基乙氧基)-2- 氧代乙基]- 甘氨酸、

[0040] N, N'-[[4-[[4-( 羧甲氧基) 苯基] 乙炔基]-2,6- 吡啶二基] 双(亚甲基)] 双[N-[2-(1,1- 二甲基乙氧基)-2- 氧代乙基]- 甘氨酸 1,1' - 双(1,1- 二甲基乙基) 酯、

[0041] 2-[4-(2- 苯基乙炔基) 苯氧基]- 醋酸、

[0042] N-[4-[[5-[(2,4- 二氨基 -5- 嘧啶基) 甲基]-2,3- 二甲氧基苯基] 乙炔基] 苯基]-N-[( 三氟甲基) 磺酰基]- 甘氨酸、

[0043] 4-[[6- 氨基 -9-(N- 乙基 -β-D- 呋喃核糖 酰 氨基 (ribofuranuronamidoyl))-9H- 嘌呤 -2- 基] 乙炔基]- 苯丙酸、

[0044] 4-[2-[4- 氨基 -7-[2- 脱氧 -5-0-[ 羟基 [[ 羟基 ( 膦酰氧基 (phosphonoxy)) 氧膦基] 氧基]- 氧膦基]-β-D- 赤型 - 戊呋喃糖基 (pentofuranosyl)]-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -5- 基] 乙炔基]-L- 苯丙氨酸、

[0045] 4-[2-[6- 氨基 -9-[2- 脱氧 -5-0-[ 羟基 [[ 羟基 ( 膦酰氧基) 氧膦基] 氧基]- 氧膦基]-β-D- 赤型 - 戊呋喃糖基]-9H- 嘌呤 -8- 基] 乙炔基]-L- 苯丙氨酸、

[0046] 4-[2-[4- 氨基 -7-(2- 脱氧 -β-D- 赤型 - 戊呋喃糖基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 基] 乙炔基]-L- 苯丙氨酸、

[0047] [2-[6- 氨基 -9-(2- 脱氧 -β-D- 赤型 - 戊呋喃糖基)-9H- 嘌呤 -8- 基] 乙炔基]-L- 苯丙氨酸和

[0048] 2-[4-[2-(4- 环丁基 -2- 噻唑基) 乙炔基]-2-(2H- 四唑 -5- 基) 苯氧基]- 醋酸。

[0049] 优选的本发明的化合物是:

[0050] 2-(4-( 苯基乙炔基) 苯氧基) 醋酸、

- [0051] 2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯氧基)醋酸、  
[0052] 2-(4-(间甲苯基乙炔基)苯氧基)醋酸、  
[0053] 3-(4-(苯基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0054] 3-(4-(1-萘基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0055] 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0056] 3-(4-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0057] 3-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0058] 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0059] 3-(4-((3-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0060] 3-(4-((3-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0061] 3-(4-((3-甲酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0062] 3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0063] 3-(4-((3,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0064] 3-(4-((2,3-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0065] 3-(4-((3-氨基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0066] 3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0067] 3-(4-((3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0068] 3-(4-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0069] 3-(4-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0070] 3-(4-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0071] 3-(4-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0072] 2-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸、  
[0073] 2-(4-((4-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸、  
[0074] 2-(4-((4-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸、  
[0075] 3-(4-((7-氯喹啉-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0076] 3-(4-((2-(氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0077] 反式-2-(4-(苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
[0078] 3-(4-((2-乙基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0079] 3-(4-((2,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0080] 3-(4-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0081] 3-(4-((2,6-二氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0082] 3-(4-((3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0083] 2-(4-((2,6-二氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
[0084] 2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
[0085] 2-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
[0086] 2-(4-(对甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸、  
[0087] 3-(4-((2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸、  
[0088] 3-(4-(联苯-2-基乙炔基)苯基)丙酸、  
[0089] 3-(4-((1-氧代-2,3-二氢-1H-茚-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、

- [0090] 3-(4-((3-(异氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0091] 3-(4-(吡啶-4-基乙炔基)苯基)丙酸、
- [0092] 3-(4-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0093] 3-(4-((2-邻甲苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0094] 3-(4-(噻唑-5-基乙炔基)苯基)丙酸、
- [0095] 3-(4-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙酸、
- [0096] 3-(4-((3-甲基噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0097] 3-(4-((2-氯苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0098] 3-(4-((2,6-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0099] 3-(4-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)酸、
- [0100] 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0101] 3-(4-((2-乙酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0102] 3-(4-((3-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0103] 3-(4-((3-(苄基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0104] 3-(4-((3-(丙-2-炔基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0105] 3-(4-((3-(烯丙氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0106] 3-(4-((2-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸、
- [0107] 3-(4-((2-羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸和
- [0108] 3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸、

[0109] 在某些实施方案中,本发明的化合物含有立体异构纯 S-对映体。在其它的实施方案中,该化合物包含立体异构纯 R-对映体。在其它的实施方案中,该化合物包含 S-和 R-对映体的混合物。

[0110] 在另一个方面,本发明提供包含药用可接受的载体、稀释剂或赋形剂和本发明的任意实施方案的化合物的药物组合物。根据优选的实施方案,提供了用作药物的本发明化合物。

[0111] 在另一个方面,本发明提供用于治疗或预防疾病或病况的方法,所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、高血压、癌症和水肿。该方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的任意实施方案的化合物。在某些这类实施方案中,该疾病或病况是 II 型糖尿病。

[0112] 在某些实施方案中,任意实施方案的化合物与第二治疗剂组合给予。在某些这类实施方案中,第二治疗剂是二甲双胍或噻唑烷二酮。第二治疗剂可以在给予任意实施方案的化合物之前、期间或之后给予。

[0113] 在另一个方面,本发明提供用于治疗或预防疾病或病况的方法,所述疾病或病况响应于 GPR40 的调节。这种方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的任意实施方案的化合物。

[0114] 在另一个方面,本发明提供用于治疗或预防受胰  $\beta$ -细胞介导、调节或影响的疾

病或病况的方法。这种方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的任意实施方案的化合物。

[0115] 在另一个方面,本发明提供调节细胞中 GPR40 功能的方法。这种方法包括使细胞与任何实施方案的结构式的化合物接触。

[0116] 在另一个方面,本发明提供调节 GPR40 功能的方法。这种方法包括使 GPR40 与任意实施方案的化合物接触。

[0117] 在另一个方面,本发明提供了在受试者中调节循环胰岛素浓度的方法。这种方法包括将任意实施方案的化合物给予受试者。在某些这类实施方案中,在受试者中在给药之后的循环胰岛素浓度是增加的,而在其它这类实施方案中,在受试者中在给药之后的循环胰岛素浓度是降低的。

[0118] 在另一个方面,本发明提供任意实施方案的化合物用于治疗疾病或病况或用于制备用于治疗疾病或病况的药物的用途,其中所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。在某些这类实施方案中,疾病或病况是 II 型糖尿病。本发明的化合物也可以用于制备包含例如二甲双胍或噻唑烷二酮的第二治疗剂的药物。

[0119] 在另一个方面,本发明提供任意实施方案的化合物用于调节 GPR40 或用于制备调节 GPR40 的药物的用途。

[0120] 在另一个方面,本发明提供包含任意实施方案的化合物和例如那些本文描述的例如二甲双胍或噻唑烷二酮的第二治疗剂的治疗组合物,其作为组合制剂同时、单独或依次用于由 GPR40 介导的疾病或病况的治疗中。在某些这类实施方案中,疾病或病况是 II 型糖尿病。在某些实施方案中,任意实施方案的化合物和第二治疗剂作为单个组合物而提供,而在其它实施方案中它们作为试剂盒的一部分而分别提供。

[0121] 发明详述

[0122] 本文使用的术语“治疗”、“医治”和“诊治”意欲包括减轻或消除病况或疾病和 / 或其伴随的症状。本文使用的术语“预防”、“防止”和“预防法”意指延迟或防止病况或疾病和 / 或其伴随的症状发生的方法,其阻碍受试者患上病况或疾病,或降低受试者患上病况或疾病的风险的方法。

[0123] 术语“治疗有效量”意指将引发所需的组织、系统或受试者生物学或医学应答的化合物的量。术语“治疗有效量”包括当给予化合物时,足以预防症状的发展或减轻症状至某种程度的化合物的量,所述症状意指在受试者中所治疗的病况或障碍的一个或多个症状。在受试者中的治疗有效量根据化合物、疾病和其严重性、被治疗的受试者的年龄、体重等而变化。

[0124] 本文的术语“受试者”定义为包括例如哺乳动物的动物,其包括,但是不限于,灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在优选的实施方案中,受试者是人。

[0125] 术语“调节”、“调整”等意指化合物直接地或间接地提高或降低 GPR40 的功能或活

性的能力。抑制剂是例如结合、部分或全部阻断刺激、减少、预防、延迟激活、灭活、脱敏化或下调信号转导的化合物，例如拮抗剂。激活剂是例如结合、刺激、增强、激活、促进、增强激活、敏化或上调信号转导的化合物，例如激动剂。调节可以发生于体外或体内。

[0126] 本文使用的短语“GPR40 介导的病况或障碍”、“由 GPR40 介导的疾病或病况”等意指表征为不适当的例如小于或大于通常的 GPR40 活性的病况或障碍。GPR40 介导的病况或障碍可以完全或部分由不适当的 GPR40 活性介导。

[0127] 但是，GPR40 介导的病况或障碍是一种 GPR40 的调节导致某些对潜在的病况或疾病的效果的病况或障碍（例如，至少在某些患者中 GPR40 调节剂导致患者健康的某些改善）。示例性的 GPR40 介导的病况和障碍包括癌症和代谢障碍，所述代谢障碍例如糖尿病、II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、酮酸中毒、低血糖症、血栓障碍、代谢综合征、X 综合征和例如心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良和水肿的相关障碍。

[0128] 除非另有说明，术语“烷基”自身或作为另一个取代基的一部分意指直链或支链或环状的烃残基或其组合，其是完全饱和的，具有特定的碳原子数（例如， $C_1-C_{10}$  意指 1 至 10 个碳）。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基、环丙基甲基和其同系物及异构体，所述同系物及异构体例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[0129] 术语“烯基”自身或作为另一个取代基的一部分意指直链或支链或环状的烃残基或其组合，其可以是单或多不饱和的，具有特定的碳原子数（即， $C_2-C_8$  意指 2 至 8 个碳）和一个或多个双键。烯基基团的实例包括乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基），2,4-戊二烯基、3-（1,4-戊二烯基）和其高级的同系物及异构体。

[0130] 术语“炔基”自身或作为另一个取代基的一部分意指直链或支链烃残基或其组合，其可以是单或多不饱和的，具有特定的碳原子数（即， $C_2-C_8$  意指 2 至 8 个碳）和一个或多个三键。炔基基团的实例包括乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基和其高级的同系物及异构体。

[0131] 术语“亚烷基”自身或作为另一个取代基的一部分意指从烷基衍生的二价残基，以  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  作举例说明。两个价键可以在链的任何碳原子上，包括在相同的碳上，形成通过双键连接的烷基。通常，烷基（或亚烷基）基团具有 1 至 24 个碳原子，其中在本发明中优选具有 12 个或更少的碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是更短的链烷基或亚烷基基团，所述基团通常具有 8 个或更少的碳原子。

[0132] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）按它们的常规意思使用，且分别意指那些通过氧原子、氨基基团或硫原子连结至分子的其余部分的烷基基团。类似地，术语二烷基氨基意指具有两个连接的烷基基团的氨基基团。二烷基氨基的烷基基团可以是相同的或不同的。

[0133] 除非另有说明，术语“杂烷基”自身或与另一个术语组合意指稳定的直链或支链或环状的烃残基或其组合，其由碳原子和 1 至 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子组成，其中氮和硫原子可以任选地是氧化的，且氮杂原子可以任选地是季铵化的。杂原子 O、N 和 S 可以放置在杂烷基基团的任何位置。实例包括  $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)$

$\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 和  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 。至多 2 个杂原子可以是连续的,例如  $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。当使用例如  $(\text{C}_2-\text{C}_8)$  的前缀意指杂烷基基团时,碳的数量(在本实例中为 2 至 8 个)意欲也包括杂原子。例如, $\text{C}_2$ -杂烷基基团意欲包括,例如, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (1 个碳原子和 1 个代替碳原子的杂原子)和  $-\text{CH}_2\text{SH}$ 。

[0134] 为进一步阐述杂烷基基团的定义,当杂原子是氧时,杂烷基基团是烷氧基基团。例如, $(\text{C}_2-\text{C}_8)$  烷氧基意欲包括,例如  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$ (具有 2 个碳原子和 1 个代替碳原子的氧原子的  $\text{C}_2$ -烷氧基基团)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  等。

[0135] 术语“亚杂烷基”自身或作为另一个取代基的一部分意指从杂烷基衍生的二价残基,以  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$  和  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$  作 举例说明。对于亚杂烷基基团,杂原子也可以占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,暗指所述连接基团是不定向的。例如甲氧基基团  $(-\text{CH}_2\text{O}-)$  的亚杂烷基基团可以是经取代的或未经取代的。在某些实施方案中,亚杂烷基基团可以用烷基基团取代。例如,在式  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$  的基团中,亚甲氧基的碳原可以用甲基基团取代。

[0136] 除非另有说明,术语“环烷基”和“杂环烷基”自身或与其它术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环的形式。因此,术语“环烷基”和“杂环烷基”意欲分别包括于术语“烷基”和“杂烷基”中。另外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环连结至分子的剩余部分的位置。环烷基的实例包括环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、4,5-二氢异噁唑-3-基等。术语“杂环烷基”包括例如哌啶的完全饱和的化合物和部分饱和的非芳族的化合物。这样的基团的实例包括,但是不限于,咪唑、噁唑或异噁唑,所述基团已经部分氢化以使其仅包含 1 个双键。

[0137] 除非另有说明,术语“亚环烷基”和“亚杂环烷基”自身或与其它术语组合,分别表示“亚烷基”和“亚杂烷基”的环的形式。因此,术语“亚环烷基”和“亚杂环烷基”意欲分别包括于术语“亚烷基”和“亚杂烷基”中。另外,对于亚杂环烷基,一个或多个杂原子可以占据杂环连结至分子的剩余部分的位置。通常,亚环烷基或亚杂环烷基具有 3 至 9 个原子形成的环,更通常地,4 至 7 个原子形成的环,甚至更通常地,5 或 6 个原子形成亚环烷基或亚杂环烷基环。

[0138] 除非另有说明,术语“卤代”或“卤素”自身或作为另一个取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语例如“卤代烷基”意欲包括经用卤素原子取代的烷基,所述卤素原子可以是相同的或不同的,其在 1 至  $(2m+1)$  的数量范围内,其中  $m$  是烷基基团中碳原子的总数。例如,术语“卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基”意欲包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴代丙基等。

[0139] 因此,术语“卤代烷基”包括单卤代烷基(用 1 个卤素原子取代的烷基)和多卤代烷基(用 2 至  $(2m+1)$  个数量范围内的卤素原子取代的烷基)。除非另有说明,术语“全卤代烷基”意指用  $(2m+1)$  个卤素原子取代的烷基,其中  $m$  是烷基基团中碳原子的总数。例如,术语“全卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基”意欲包括三氟甲基、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基等。

[0140] 除非另有说明,术语“芳基”意指多不饱和的通常是芳族的烃环。术语“杂芳基”意

指含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳基基团（或环），其中氮和硫原子是任选地氧化的，氮原子是任选地季铵化的。杂芳基基团可以通过杂原子连结至分子的剩余部分。芳基和杂芳基基团的非限制的实例包括苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、3-吡唑基、5-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基和 4-哒嗪基。

[0141] 除非另有说明，术语“稠合芳基”意指与另一个环状芳族的或非芳族的环稠合的芳基。除非另有说明，术语“稠合杂芳基”意指与另一个环状芳族的或非芳族的环稠合的杂芳基。稠合芳基和稠合杂芳基基团的实例包括 1-萘基、2-萘基、4-联苯基、二苯并呋喃基、5-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、苯并噁二唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1H-吲哚基、咔唑基、咔啉基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基和 8-喹啉基。

[0142] 优选地，术语“芳基”意指未经取代的或经取代的苯基基团。优选地，术语“杂芳基”意指经取代的或未经取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基（噻吩基）、吡啶基或嘧啶基。优选地，术语“稠合芳基”意指萘基、茛满基、茛基或喹啉基。优选地，术语“稠合杂芳基”意指未取代的或经取代的喹啉基、苯并噁唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、三唑基、四唑基或喹啉基基团。

[0143] 除非另有说明，上述每个术语（例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”）意欲包括指明的残基的经取代的和未经取代的形式。下文提供了各类型的残基的优选的取代基。

[0144] 术语“取代基”，其可以在烷基或杂烷基残基以及那些称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的基团上存在或在其它用“任选地经取代的”指明的基团上存在，其可以是多种基团，所述基团选自： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''-SO_2NR''R'''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR''C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR''$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-(C_2-C_5)$  炔基、 $-(C_2-C_5)$  烯基和  $-NO_2$ ，其在 0 至 3 个数量范围中，其中特别优选那些具有 0、1 或 2 个取代基的基团。其它适合的取代基包括芳基和杂芳基基团。 $R'$ 、 $R''$  和  $R'''$  各独立地意指氢、未经取代的  $(C_1-C_6)$  烷基和  $(C_2-C_6)$  杂烷基、未经取代的芳基、用 1 至 3 个卤素取代的芳基、未经取代的  $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基或  $(C_1-C_4)$ -硫代烷氧基基团、卤代  $(C_1-C_4)$  烷基或芳基  $-(C_1-C_4)$  烷基基团。当  $R'$  和  $R''$  连结至相同的氮原子时，它们可以与氮原子组合以形成 5-、6- 或 7- 员环。例如， $-NR'R''$  意欲包括 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。

[0145] 通常，烷基或杂烷基基团具有 0 至 3 个取代基，其中本发明优选那些具有 2 个或更少的取代基的基团。更优选地，烷基或杂烷基残基是未经取代的或单取代的。最优选地，烷基或杂烷基残基是未经取代的。根据取代基的上述讨论，本领域技术人员将理解术语“烷基”意欲包括例如三卤代烷基（例如  $-CF_3$  和  $-CH_2CF_3$ ）的基团。

[0146] 对于烷基和杂烷基残基，优选的取代基选自： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)$



R'、-NR''CO<sub>2</sub>R'、-NR''SO<sub>2</sub>NR''R''、-S(O)R'、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR''SO<sub>2</sub>R、-CN、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)炔基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)烯基和-NO<sub>2</sub>,其中R'和R''如上述所定义。其它优选的取代基选自:-OR'、=O、-NR'R''、卤素、-OC(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'CO<sub>2</sub>R''、-NR' -SO<sub>2</sub>NR''R''、-SO<sub>2</sub>R'、-SO<sub>2</sub>NR'R''、-NR''SO<sub>2</sub>R、-CN、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)炔基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)烯基,和-NO<sub>2</sub>。

[0147] 类似地,对于芳基和杂芳基基团,取代基是不同的且选自:-卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)<sub>2</sub>R'、-NR' -C(O)NR''R''、-NH-C(NH<sub>2</sub>) = NH、-NR' C(NH<sub>2</sub>) = NH、-NHC(NH<sub>2</sub>) = NR'、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、-N<sub>3</sub>、-CH(Ph)<sub>2</sub>、全氟代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基和全氟代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,其在0至在芳族的环系统中开放化合价的总数的数量范围中;其中R'、R''和R'''独立地选自氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和杂烷基、未经取代的芳基和杂芳基、(未经取代的芳基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(未经取代的芳基)氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)炔基和-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)烯基。

[0148] 本文使用的术语“苯并-稠合环烷烃环”意欲包括双环的结构,其中苯与环烷烃(或环杂烷烃)稠合。

[0149] 本文使用的术语“杂苯并-稠合(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃环”具有与“苯并-稠合(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃环”相同的含意,除了苯并-稠合(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃环的苯用包括1或2个氮(N)原子的6-员杂芳基环代替。苯并-稠合(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃环和杂苯并-稠合(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃环的(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷烃可以仅仅包括碳原子,但是也可以包括一个或多个杂原子。这种杂原子通常选自O、N或S。

[0150] 本文使用的术语“杂原子”意欲包括氧(O)、氮(N)和硫(S)。

[0151] 术语“药用可接受的盐”意欲包括活性化合物的盐,所述盐用相对无毒性的酸或碱制备,其取决于本文描述的化合物上存在的特定的取代基。当本发明化合物包含相对酸性官能团时,通过不使用溶剂(neat)或在适合的惰性溶剂中使这类化合物的中性形式与充足量的期望的碱接触,可以得到碱加成盐。药用可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机的氨基盐、镁盐或类似盐。当本发明化合物包含相对碱性的官能团时,通过不使用溶剂或在适合的惰性溶剂中使这类化合物的中性形式与充足量的期望的酸接触,可以得到酸加成盐。药用可接受的酸加成盐的实例包括那些从无机酸衍生的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸或亚磷酸等,以及从相对无毒性的有机酸衍生的盐,所述有机酸例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。也包括例如精氨酸等氨基酸的盐,和例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见,例如, Berge 等人, (1977) J. Pharm. Sci. 66 :1-19)。本发明某些特定的化合物含有碱性和酸性官能团,这允许化合物转化为碱或酸加成盐。

[0152] 通过使盐与碱或酸接触和用常规方式分离母体化合物可以再生化合物的中性形式。在特定物理性质方面,化合物的母体形式不同多种盐的形式,所述物理性质例如在极性溶剂中的溶解度,但是另外,盐与根据本发明的目的的化合物的母体形式等效。

[0153] 除了盐的形式,本发明提供了在前药形式中的化合物。本文描述的化合物的前药是那些在生理状况下易于经历化学变化以提供本发明化合物的化合物。另外,在活体外环境中,通过化学或生化方法,前药可转化成本发明的化合物。例如,当与适合的酶或化学试剂放置在透皮贴剂储存器中时,前药可以缓慢转化为本发明的化合物。前药经常是适用的,

因为,在某些情况下,它们可以比母体药物更易于给药。例如,通过口服给药,它们可以是生物可利用的,而母体药物不能。

[0154] 与母体药物相比,前药也可以改善药物组合物的溶解度。多种前药衍生物是本领域已知的,例如那些依赖于水解裂解或氧化激活前药的衍生物。前药非限制性的实例是作为酯(“前药”)给予的本发明的化合物,但然后水解代谢为羧酸、活性实体。附加的实例包括化合物的肽基衍生物。

[0155] 除非另有说明,本文使用的术语“立体异构体”或“立体异构纯”意指化合物的 1 种立体异构体,其基本上不含该化合物的其它立体异构体。例如,具有 1 个手性中心的立体异构纯的化合物基本上不含化合物相反的对映体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物基本上不含化合物的其它非对映异构体。通常立体异构纯的化合物包含大于约 80% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 20% 重量的该化合物的其它立体异构体,更优选大于约 90% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 10% 重量的该化合物的其它立体异构体,甚至更优选大于约 95% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 5% 重量的该化合物的其它立体异构体,最优选大于约 97% 重量的该化合物的一种立体异构体和小于约 3% 重量的该化合物的其它立体异构体。如果结构或结构部分的立体化学未用例如黑线或虚线指明,说明结构或结构部分包括其所有立体异构体。用波浪线画的键表明包括两种立体异构体。

[0156] 本发明的多种化合物包含一个或多个手性中心,且可作为对映异构体的外消旋混合物、非对映异构体或对映异构体或光学纯的化合物的混合物而存在。本发明包括这类化合物的立体异构纯的形式的使用,以及那些形式的混合物的使用。例如,包括本发明的特定化合物的等量或不等量的对映异构体的混合物可以用于本发明的方法和组合物中。可以使用例如手性柱或手性拆分试剂的标准技术不对称合成或拆分这些异构体。参见,例如, Jacques, J. 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. 等人, (1997) *Tetrahedron* 33 :2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0157] 一方面,本文描述了调节 GPR40 的一类化合物。根据生物学环境(例如,细胞类型、受试者的病理病况等),这些化合物可以调节,例如,激活或抑制 GPR40 的作用。通过调节 GPR40,发现化合物用作治疗剂能够在受试者中调节胰岛素水平。

[0158] 发现化合物用作治疗剂以调节响应于 GPR40 的调节的和/或由 GPR40 介导的和/或由胰  $\beta$ -细胞介导的疾病和病况。如上所述,该疾病和病况的实例包括糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、癌症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、酮酸中毒、低血糖症、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、肾病、血栓障碍、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、皮肤病、消化不良和水肿。

[0159] 此外,化合物适于治疗和/或预防这些疾病和障碍的并发症(例如,II 型糖尿病、性功能障碍、消化不良和如此等等)。

[0160] 尽管认为本发明的化合物通过与 GPR40 相互作用发挥它们的效果,化合物作用的

作用原理不是本发明的限制的实施方案。

[0161] 本发明考虑的化合物包括,但是不限于,本文提供的示例性化合物。

[0162] 在另一个方面,本发明提供适于药用的包含一个或多个本发明化合物和药用可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0163] 本文使用的术语“组合物”意欲包括包含特定成分(如果指明,以特定量)的产品,以及直接地或间接地由特定量的特定成分组合而产生的任何产品。

[0164] “药用可接受的”意指与制剂的其它成分相容且对其接受者无害的载体、赋形剂或稀释剂。

[0165] 组合物制剂可以改善本发明的化合物(本文称为活性成分)的一种或多种药物动力学性质(例如,口服生物利用度、膜通透性)。

[0166] 用于本发明的化合物给药的药物组合物可以方便地存在于单位剂型中,且可以通过本领域任何众所周知的方法制备。所有方法包括将活性成分与载体结合的步骤,所述载体由一种或多种附加成分组成。一般而言,制备药物组合物通过均匀和紧密地将活性成分与液体载体或细粉碎的固体载体或两者缔合,然后,如果需要,将产物塑形为所期望的制剂。在药物组合物中,活性目的化合物以足以对疾病的过程或病况产生所期望的效果的量被引入。

[0167] 含有活性成分的药物组合物可以呈适于口服使用的形式,例如,片剂、药片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。可以根据任何本领域已知的制备药物组合物的方法制备意欲口服使用的组合物。这种组合物可以包含一种或多种试剂以提供药用的精致和可口的制剂,所述试剂选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂。

[0168] 片剂含有活性成分,所述成分与适于片剂制备的其它非毒性药用可接受的赋形剂混合。这些赋形剂可以是,例如,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠的惰性稀释剂;例如玉米淀粉或海藻酸的成粒剂和崩解剂;例如淀粉、明胶或阿拉伯胶的黏合剂,以及例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石的润滑剂。片剂可以不包衣,或它们可以通过已知技术包衣,以延迟崩解和在胃肠道中的吸收,由此提供更长时期的持续作用。例如,可以使用例如甘油基单硬脂酸酯或甘油基二硬脂酸酯的时间延迟物质。它们也可以通过描述于 U. S. 专利 Nos. 4, 256, 108, 4, 160, 452 和 4, 265, 874 的技术包衣以形成用于控释的渗透治疗片剂。

[0169] 用于口服的制剂也可以以硬明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,所述稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或白陶土,或以软明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与水或油介质混合,所述油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0170] 水性悬浮液含有活性物质,所述活性物质与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合。这种赋形剂是例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、海藻酸、聚维酮、黄蓍树胶和金合欢树胶的悬浮剂;分散剂或润湿剂可以是例如卵磷脂的天然存在的磷脂,或例如聚氧乙烯硬脂酸酯的氧化烯与脂肪酸的缩聚产物,或例如十七亚乙基氧基十六醇的长链脂肪醇类与环氧乙烷的缩聚产物,或环氧乙烷与从脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯类的缩聚产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与从脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯类的缩聚产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液也可以包含一种或多种例如乙基或正丙基或对羟基苯甲酸盐的防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一

种或多种例如蔗糖或糖精的甜味剂。

[0171] 可以通过将活性成分悬浮在例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油的植物油中,或悬浮在例如液体石蜡的矿物油中配制油性悬浮液。油性悬浮液可以含有例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡基醇的增稠剂。

[0172] 可以加入例如那些上述举出的甜味剂和矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过添加例如抗坏血酸的抗氧化剂而保存。

[0173] 适于通过添加水以制备水性悬浮液的可分散的粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、抗沉降剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。通过上述已经提及的那些举例说明适合的分散剂或润湿剂和抗沉降剂。也可以存在附加的赋形剂。所述赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0174] 本发明的药物组合物也可以以水包油乳液的形式存在。油相可以是例如橄榄油或花生油的植物油,或例如液体石蜡的矿物油,或这些的混合物。适合的乳化剂可以是天然存在的胶质,所述胶质例如金合欢树胶或黄耆树胶,天然存在的磷脂,所述磷脂例如大豆磷脂、卵磷脂,以及从脂肪酸和己糖醇酸酐衍生的酯类或偏酯类,所述酯类例如失水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯类与环氧乙烷的缩聚产物,所述缩聚产物例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳液也可以含有甜味剂和矫味剂。

[0175] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制,所述甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这种制剂也可以含有润湿剂、防腐剂和矫味剂和着色剂。

[0176] 药物组合物可以以无菌可注射的水性或油性悬浮液的形式存在。可以根据已知技术,使用上述已提及的那些适合的分散剂或润湿剂和抗沉降剂,配制该悬浮液。无菌可注射的制剂也可以是在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的赋形剂和溶剂中,可以使用的是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,常规使用无菌、非挥发油作为溶剂或悬浮介质。

[0177] 为此,可以采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和的非挥发油。此外,发现例如油酸的脂肪酸用于可注射的制剂中。

[0178] 药物组合物也可以以用于药物直肠给药的栓剂的形式给予。可以通过药物与适合的非刺激性赋形剂混合制备这些组合物,所述赋形剂在常温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因此将在直肠中熔解以释放药物。这种物质包括,例如,可可黄油和聚乙二醇。

[0179] 对于局部使用,采用含有本发明化合物的乳膏、软膏、凝胶剂、溶液或悬浮液等。本文使用的局部应用也意欲包括漱口剂和漱口水的用途。

[0180] 本发明的药物组合物和方法还可以包含其它治疗活性的化合物,如本文所提及,其适于治疗 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。

[0181] 在另一个方面,本发明提供治疗或预防疾病或病况的方法,所述疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视

网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿,所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[0182] 在一个实施方案中,疾病或病况是 II 型糖尿病。

[0183] 在另一个方面,本发明提供用于治疗响应于 GPR40 的调节的疾病或病况的方法,所述方法包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或组合物。

[0184] 在某些实施方案中,疾病或病况选自 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。

[0185] 在某些实施方案中,可以使所接触的细胞表达或过表达 GPR40,例如,通过由诱导进细胞的异源核苷酸表达 GPR40,或又例如,通过上调源自细胞的内源性核苷酸的 GPR40 表达。

[0186] 根据被治疗的疾病和受试者的病况,本发明的化合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或移植)、吸入、鼻、阴道、直肠、舌下或局部(例如,透皮、局部)的给药途径给予,且可以单独配制,或在适合的剂量单位制剂中共同配制,所述制剂含有常规的非毒性药用可接受的载体、助剂和赋形剂,其适于各种给药途径。

[0187] 本发明也构思了本发明的化合物在贮藏制剂(depot formulation)中的给药,其中活性成分在限定的时间段释放。

[0188] 在治疗或预防 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿或其它与 GPR40 相关的病况或障碍中,适当的剂量水平通常是每千克患者体重每天约 0.001 至 100mg,其可以以单剂量或多剂量给予。优选地,剂量水平是每天约 0.01 至约 25mg/kg;更优选每天约 0.05 至约 10mg/kg。适合的剂量水平可以是每天约 0.01 至 25mg/kg,每天约 0.05 至 10mg/kg 或每天约 0.1 至 5mg/kg。在该范围之内,剂量可以是每天 0.005 至 0.05、0.05 至 0.5 或 0.5 至 5.0mg/kg。

[0189] 但是,将理解,对于任何具体的患者,特定剂量水平和给药的频率可以是不同的,且将取决于多种因素,所述因素包括所使用的特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和活性期限、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药的方式和时间、排泄的速率、药物组合、特定病况的严重性和患者正经历的治疗。

[0190] 本发明的化合物可以组合或与其它试剂组合使用,所述试剂适于治疗、预防、抑制或改善本发明的化合物适用的疾病或病况,所述疾病或病况包括 II 型糖尿病、肥胖症、高血糖、葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高血压、高脂蛋白血症、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、代谢综合征、X 综合征、心血管疾病、动脉粥样硬化、肾脏疾病、酮酸中毒、血栓障碍、肾病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病变、性功能障碍、皮肤病、消化不良、低血糖症、癌症和水肿。因此通过通常使用的途径和量,可以将这种其它

试剂或药物与本发明的化合物同时或依次给予。当本发明的化合物同时与一种或多种其它药物使用时,优选除本发明的化合物外还含有上述其它药物的药物组合物。因此,本发明的药物组合物包含除本发明的化合物外也包含一种或多种其它活性成分或治疗剂的那些药物组合物。

[0191] 本发明化合物可以与例如那些本文描述的第二治疗剂组合使用。因此,在某些实施方案中,提供了治疗组合物,其包括本发明的化合物和第二治疗剂,其作为组合制剂用于同时、单独或依次用于由 GPR40 介导的疾病或病况的受试者的治疗中。在某些实施方案中,提供了治疗组合物,其包括本发明的化合物和第二治疗剂,其作为组合制剂同时、单独或依次用于处于由 GPR40 介导的疾病或病况的风险中的受试者的预防性治疗。在某些这类实施方案中,成分作为单独的组合物提供。在其它实施方案中,化合物和第二治疗剂分别作为试剂盒的一部分提供。

[0192] 可以与本发明的化合物组合、单独给予或在相同的药物组合物中给予的其它治疗剂的实例,包括,但是不限于:(a) 降低胆固醇的药剂,所述药剂例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如,洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类)、胆酸螯合剂(例如,考来烯胺和考来替泊)、维生素 B<sub>3</sub>(也已知作为烟酸或尼克酸)、维生素 B<sub>6</sub>(吡哆醇)、维生素 B<sub>12</sub>(氰钴维他命)、纤维酸衍生物(例如,吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)、普罗布考、硝酸甘油、胆固醇吸收抑制剂(例如,例如甲亚油酰胺的  $\beta$ -谷甾醇和酰基 CoA-胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂)、HMG-CoA 合酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂和角鲨烯合成酶抑制剂;(b) 抗血栓药,所述药剂例如溶血栓剂(例如,链激酸、阿替普酶、阿尼普酶和瑞替普酶)、肝素、水蛭素和华法林衍生物、 $\beta$ -阻断剂(例如,阿替洛尔)、 $\beta$ -肾上腺素能激动剂(例如异丙肾上腺素)、ACE 抑制剂和血管舒张剂(例如,硝普钠、尼卡地平盐酸盐、硝酸甘油和依那普利拉);和(c) 抗糖尿病药,例如胰岛素和胰岛素模拟物、磺酰脲(例如,格列本脲、美格列奈 (meglinatide))、双胍例如二甲双胍 (**GLUCOPHAGE®**)、葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)、胰岛素敏化物(例如噻唑烷酮化合物,罗格列酮(文迪雅)、曲格列酮(瑞泽林)、环格列酮、吡格列酮 (**ACTOS®**) 和恩格列酮)、DPP-IV 抑制剂(例如,维格列汀 (**Galvus®**)、西格列汀 (Januvia)), 和 GLP-I 类似物(例如艾塞那肽(倍他))。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与 DPP-IV 抑制剂或 GLP-I 类似物一同给予。

[0193] 本发明的化合物与第二活性成分的重量比可以不同,且将取决于各成分的有效剂量。通常,将使用有各效剂量。本发明的化合物和其它活性成分的组合通常也在前述范围之内,但是在各情况中,应使用各活性成分的有效剂量。

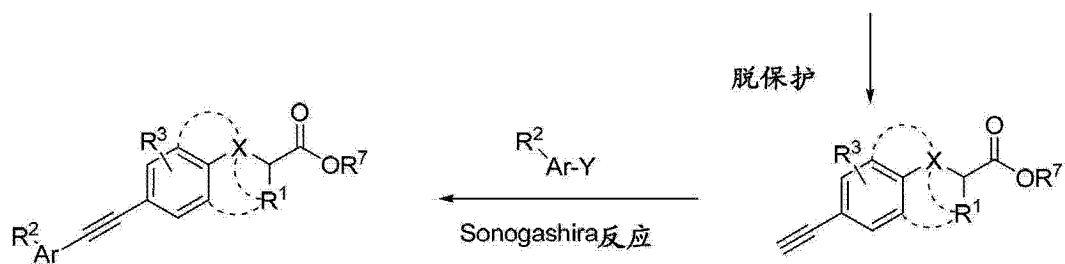
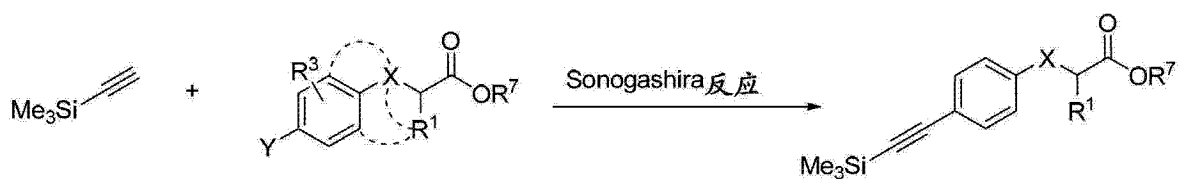
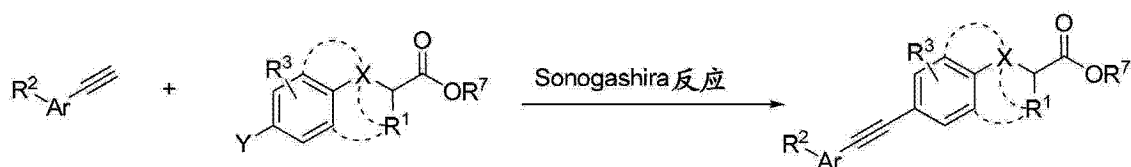
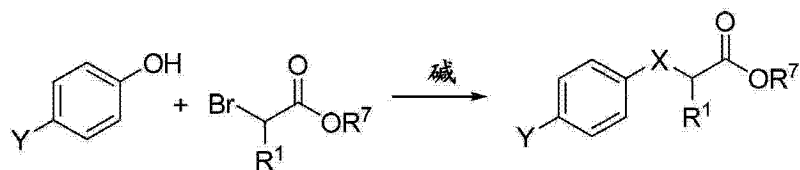
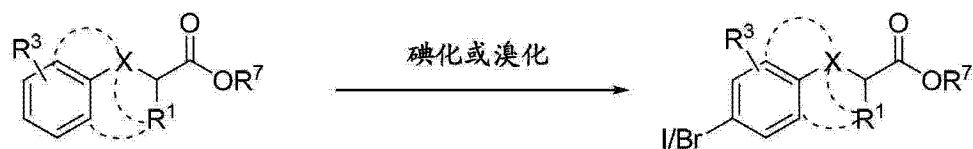
[0194] 在另一个方面,本发明提供了用于调节受试者中循环胰岛素浓度的方法,所述方法包括给予本发明的化合物或组合物。

[0195] 实施例

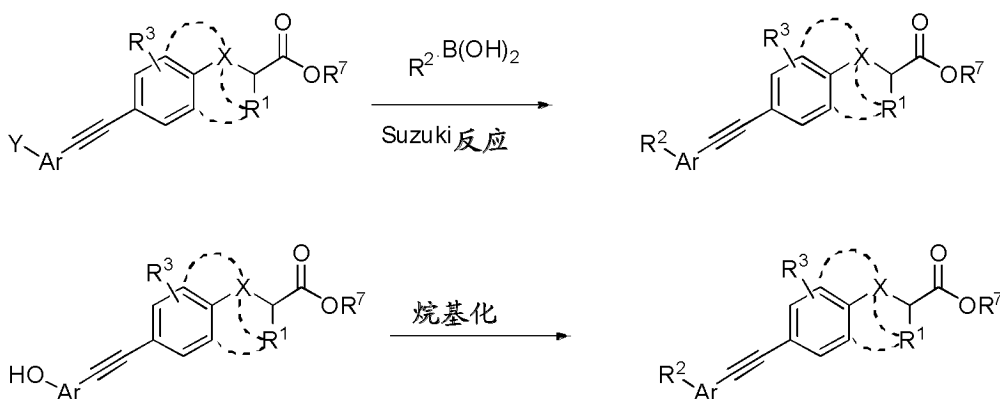
[0196] 有多种合成化合物 (I) 的合成策略,其中的所有对于有机合成领域的技术人员都是已知的。概述了某些适用的一般方法。

[0197] 在下文概述的一般合成方法中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和——,如上文所定义,典型的 R<sup>7</sup>是甲基、乙基、叔丁基或氢,且典型的 Y 是碘、溴、氯或三氟甲基磺酸根(triflate)。

[0198]



[0199]



[0200] Sonogashira 反应的一般方法 IA

[0201] 在惰性气氛下将  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.01 当量) 加入至装有溶解在 DMF ( $\sim 10\text{mL/g}$  芳基卤) 中的芳基卤 (1 当量)、 $\text{CuI}$  (0.02 当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 当量) 的干燥的 Schlenk 烧瓶中。将反应加热至  $70^\circ\text{C}$ , 在温度升高至  $90^\circ\text{C}$  之前加入炔烃 (1.1-2 当量)。在原料消耗之后, 将反应冷却至室温, 加入水并用  $\text{EtOAc}$  萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空下浓缩, 如果需要, 通过快速色谱法纯化。

[0202] Sonogashira 反应的一般方法 IB

[0203] 在惰性气氛下将  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.01 当量) 加入至装有在 DMF ( $\sim 10\text{mL/g}$  芳基卤) 中的 3-(4-乙炔基苯基) 丙酸酯 (1 当量)、芳基卤 (1.1 当量)、 $\text{CuI}$  (0.02 当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 当量) 的干燥的 Schlenk 烧瓶中。将反应加热至  $90^\circ\text{C}$ , 搅拌直到 TLC 指示原料耗尽。将反应混合物冷却至室温, 加入水, 用  $\text{EtOAc}$  萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空下浓缩之后, 通过快速色谱法纯化。

[0204] Sonogashira 反应的一般方法 IC

[0205] 在惰性气氛下将  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.01 当量) 加入至装有在 DMF ( $\sim 10\text{mL/g}$  芳基卤) 中的苯基乙炔 (1 当量)、芳基卤 (1.1 当量)、 $\text{CuI}$  (0.02 当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.4 当量) 的干燥 Schlenk 烧瓶中。将反应加热至  $50^\circ\text{C}$ , 搅拌直到 TLC 指示原料耗尽。将反应冷却至室温, 加入水, 用  $\text{EtOAc}$  萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空下浓缩之后, 通过快速色谱法纯化。

[0206] Sonogashira 反应的一般方法 ID

[0207] 在惰性气氛下将  $\text{CuI}$  (0.5 当量) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 当量) 加入至装有在 DMF ( $\sim 10\text{mL/g}$  芳基卤) 中的苯基乙炔 (1 当量)、芳基碘化物 (1.5 当量) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 当量) 的干燥 Schlenk 烧瓶中。将烧瓶抽成真空, 用氮气填充, 将反应混合物在室温搅拌直到 TLC 指示原料耗尽。将反应用饱和的氯化铵中和, 加入水, 用  $\text{EtOAc}$  萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空下浓缩之后, 通过快速色谱法纯化。

[0208] Sonogashira 反应的一般方法 IE

[0209] 在惰性气氛下将  $\text{CuI}$  (0.25 当量) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 当量) 加入装有在 DMF ( $\sim 10\text{mL/g}$  芳基卤) 中的苯基乙炔 (1 当量)、芳基碘化物 (1 当量) 和 DIPEA (2 当量) 的干燥 Schlenk 烧瓶中。将烧瓶抽成真空, 用氮气填充, 将反应混合物在室温搅拌直到 TLC 指示原料耗尽。反应用饱和的氯化铵中和, 加入水, 用  $\text{EtOAc}$  萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空下浓缩之后, 通过快速色谱法纯化。

[0210] Sonogashira 反应的一般方法 IF



[0211] 将  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  (1mol % )、2-(二-叔丁基膦基)-1-苯基吡啶 (2mol % )、 $\text{CuI}$  (2mol % )、3-(4-乙炔基苯基) 丙酸甲酯 (1 当量)、四甲基乙二胺 (2mL/mmole) 和芳基卤 (1.1-1.5 当量) 装入干燥的 Schlenk 烧瓶中。将混合物抽成真空,用 Ar (3x) 填充,加热至  $80^\circ\text{C}$ 。在原料消耗之后,将反应混合物冷却至室温,用水淬灭,用 EtOAc (3x) 萃取。用盐水洗涤合并的提取物,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,在真空下浓缩,通过快速色谱法纯化残余物。

[0212] 一般方法 II :酯水解

[0213] 将  $\text{LiOH} \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (2-3 当量) 在  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) 中的溶液加入至酯 (1 当量) 在二噁烷或 THF (4mL) 中的溶液。将反应在室温搅拌直到通常在 1-12 小时之后根据 TLC 指示原料完全消耗。将水加入反应体系中,用 3% HCl 酸化直到  $\text{pH} < 1$ ,用 EtOAc 萃取。合并有机相,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥之后,浓缩为相应的乙炔丙酸。

[0214] Suzuki 反应的一般方法 III

[0215] 将装有甲苯 (2mL) 和 3-(4-((2-溴代苯基) 乙炔基) 苯基) 丙酸甲酯或 (1 当量, 0.20-0.27mmol) 的干燥 Schlenk 烧瓶抽成真空并用氩填充之后,加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1mol % )、SPhos (2mol % )、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 当量) 和苯基二羟基甲硼酸 (1.5 当量)。将反应抽成真空,用氩气填充,加热至  $100^\circ\text{C}$ ,搅拌直到 TLC 指示原料耗尽,将反应冷却至室温之后,加入  $\text{H}_2\text{O}$ ,用 EtOAc 萃取。合并有机相,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,在真空下浓缩之后,通过快速色谱法纯化。

[0216] 醚合成的一般方法 IV

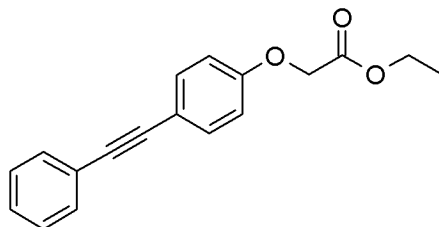
[0217] 将芳基卤 (~ 1 当量) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 当量) 加入至在丙酮 (~ 1mL/10mg) 中的苯酚 (1 当量) 中,将反应在室温搅拌直到 TLC 监测原料耗尽。将  $\text{H}_2\text{O}$  加入至反应物中,用 EtOAc 萃取之后,合并有机相,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,在真空下浓缩,得到纯的化合物或接着通过快速色谱法纯化。

[0218] HPLC 方法 I

[0219] Dionex UltiMate 3000 系统,Dionex Accalim 120 C18 柱 ( $5\mu$ ,  $4.6 \times 150\text{mm}$ ) ;流量 :1mL/min ;在水中 10% 的乙腈 (0-1min),在水中 10-100% 的乙腈 (1-10min),100% 乙腈 (11-15min),两种溶剂均含有 0.05% TFA 作为调节物 ;在 256nm 下 UV 检测。

[0220] 实施例 E1

[0221]

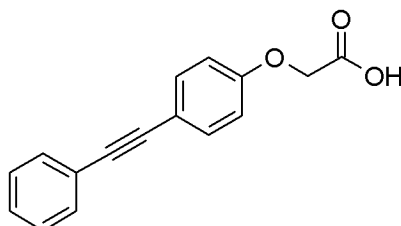


[0222] 2-(4-(苯基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。根据一般方法 IE,从 2-(4-碘代苯氧基)乙酸乙酯 (550mg, 1.80mmol) 和苯基乙炔 (0.17mL, 1.80mmol) 制备标题化合物,在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后,得到 390mg (78%) 的桔黄色固体。  $R_f$ : 0.26 (EtOAc : 己烷, 1 : 5) ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.45 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.32-4.23 (dq, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$ ), 1.35-1.24 (tt, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 157.8, 133.1, 131.5, 128.3, 128.0, 123.4, 116.6,

114. 7, 89. 0, 88. 4, 65. 4, 61. 5, 14. 1 ;EI-MSm/z 280 ( $M^+$ )。

[0223] 实施例 A1

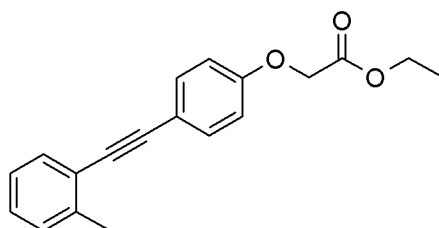
[0224]



[0225] 2-(4-(苯基乙炔基)苯氧基)醋酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(苯基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯 (54mg, 0.19mmol) 制备标题化合物得到 42mg (87%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.14 ([含 5% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1) ; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-7.39 (m, 5H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.73 (s, 2H) ; <sup>13</sup>CNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169.8, 158.3, 132.8, 131.1, 128.6, 128.3, 114.8, 114.6, 89.2, 88.0, 64.4 ;MALDI-HRMS C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 :275.0679, 实测值 :275.0684。

[0226] 实施例 E2

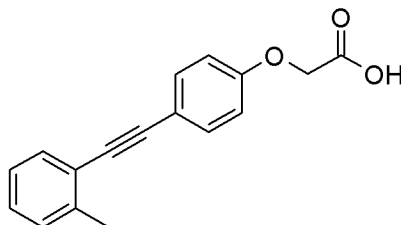
[0227]



[0228] 2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。根据一般方法 ID 从 (4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯 (42mg, 0.21mmol) 和碘代-3-甲基苯 (0.03mL, 0.20mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 10) 纯化之后, 得到 43mg (72%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>:0.22 (EtOAc : 己烷, 1 : 10) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.46 (m, 3H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.30-4.27 (dq, 2H, J = 7.2Hz, 2.1Hz), 2.50 (s, 3H), 1.33-1.28 (tt, 3H, J = 7.2Hz, 1.5Hz) ; <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 168.6, 157.7, 140.0, 133.0, 131.7, 129.4, 128.1, 125.5, 123.2, 116.9, 114.7, 93.0, 87.4, 65.4, 61.5, 20.7, 14.1 ;EI-MSm/z 294 ( $M^+$ )。

[0229] 实施例 A2

[0230]

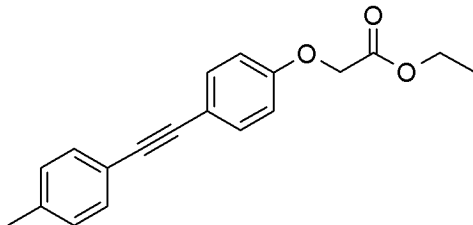


[0231] 2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯氧基)醋酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(邻甲苯基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯 (40mg, 0.14mmol) 制备标题化合物, 得到 22mg (60%) 的作为白色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.13 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1) ; <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.50-7.45 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 4.73 (s, 2H),

2.45 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.9, 158.0, 139.4, 132.8, 131.3, 129.6, 128.4, 125.9, 122.4, 114.9, 93.3, 86.9, 64.5, 20.3; MALDI-HRMS  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 计算值: 266.0938, 实测值: 266.0939。

[0232] 实施例 E3

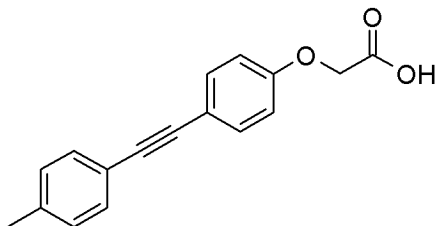
[0233]



[0234] 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。根据一般方法 ID 从 (4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯 (41mg, 0.20mmol) 和碘代-4-甲基苯 (46mg, 0.21mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1:10) 纯化之后, 得到 47mg (79%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.14 (EtOAc:己烷, 1:10);  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49-7.37 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.29-4.26 (dq, 2H, J = 7.2Hz, 2.1Hz), 2.36 (s, 3H), 1.32-1.27 (tt, 3H, J = 7.2Hz, 1.5Hz);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 157.6, 138.1, 133.0, 131.4, 129.1, 120.3, 116.8, 114.7, 88.6, 88.3, 65.4, 61.5, 21.5, 14.1; EI-MSm/z 294 ( $\text{M}^+$ )。

[0235] 实施例 A3

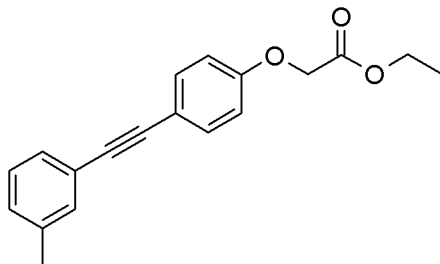
[0236]



[0237] 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯氧基)醋酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯 (44mg, 0.15mmol) 制备标题化合物, 得到 25mg (63%) 作为白色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.14 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc]:己烷, 1:1);  $^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.48-7.40 (m, 4H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.9, 157.9, 138.2, 132.8, 131.1, 129.3, 119.6, 144.9, 88.7, 88.2, 64.5, 21.0; MALDI-HRMS ( $\text{M}^+$ )  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 计算值: 266.0938, 实测值: 266.0936。

[0238] 实施例 E4

[0239]

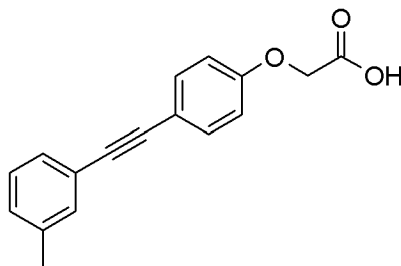


[0240] 2-(4-(间甲基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。根据一般方法 ID 从 (4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯 (42mg, 0.21mmol) 和碘代-3-甲基苯 (0.04mL, 0.31mmol) 制备标题化合

物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷,1 : 10)纯化之后得到 56mg(93%)的桔黄色油状物。 $R_f$ :0.44(EtOAc : 己烷,1 : 5);  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.61-7.56(m, 2H), 7.51-7.31(m, 4H), 7.03-6.88(m, 2H), 4.75(s, 2H), 4.43-4.36(dq, 2H,  $J = 7.2\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$ ), 2.47(s, 3H), 1.44-1.38(tt, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$ );  $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  168.6, 157.7, 138.0, 133.1, 132.0, 128.9, 128.5, 128.2, 123.2, 116.2, 114.7, 88.6, 88.6, 65.4, 61.5, 21.2, 14.1; EI-MSm/z 294( $M^+$ )。

[0241] 实施例 A4

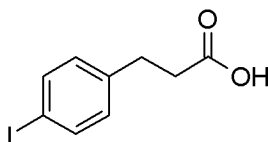
[0242]



[0243] 2-(4-(间甲基乙炔基)苯氧基)醋酸。根据一般方法 II,从 2-(4-(间甲基乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯(40mg, 0.14mmol)制备标题化合物,得到 15mg(41%)作为白色固体的纯的标题化合物。 $R_f$ :0.14([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷,1 : 1);  $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  7.49-7.46(m, 2H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.31-7.29(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 6.97-6.94(m, 2H), 4.73(s, 2H), 2.32(s, 3H);  $^{13}\text{CNMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  158.0, 138.0, 132.8, 131.6, 129.2, 128.6, 122.5, 114.9, 114.8, 89.0, 88.2, 20.7; MALDI-HRMS  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3(M^+)$  计算值:266.0938, 实测值:266.0939。

[0244] 中间体 -1

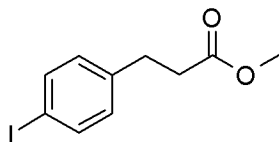
[0245]



[0246] 3-(4-碘代苯基)丙酸。将 3-苯基丙酸(3.00g, 20.0mmol)、碘(1.40g, 5.5mmol)和  $\text{KIO}_3$ (0.98g, 4.6mmol)加入至在 250mL 烧瓶中的  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.25mL)、水(12.5mL)和 AcOH(25mL)的混合物中。将反应加热回流,随着反应的颜色从紫色退为桔黄色,将碘(1.40g, 5.5mmol)在 AcOH(25mL)中的溶液分次加入,每次 5mL。在 3 小时之后,当没有进一步的颜色变化出现时,将反应冷却至室温之后,用 1M  $\text{NaHSO}_3$ 淬灭。将水加入至反应物,用 EtOAc 萃取。合并有机相,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$ 干燥,在真空下浓缩。含有原料和邻位碘代产物的微量杂质的产物(4.15g, 75%)从 PE 中重结晶得到 1.83g(33%)的纯的白色晶体产物。 $R_f$ :0.10(EtOAc : 己烷,1 : 4);  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.62-7.59(m, 2H), 6.97-6.95(m, 2H), 2.92-2.87(t, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.68-2.63(t, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ );  $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  178.5, 139.7, 137.6, 130.4, 91.6, 35.2, 30.0。

[0247] 中间体 -2

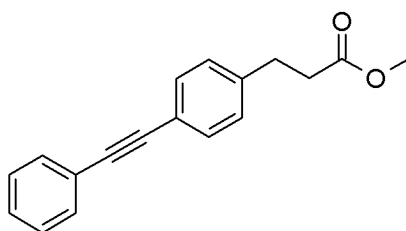
[0248]



[0249] 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯。将 AcCl (0.4mL, 5.63mmol) 加入至在氮气下在 0℃ 的甲醇 (5mL) 中。将反应搅拌 10min 之后, 缓慢加入 3-(4-碘代苯基)丙酸 (498mg, 1.80mmol)。将反应再在室温搅拌 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 小时之后, 将混合物在真空下浓缩, 再溶解于 MeOH 中, 浓缩得到 512mg (98%) 的纯的白色固体。R<sub>f</sub>: 0.39 (EtOAc : 己烷, 1 : 4); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.92-2.87 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.63-2.58 (t, 2H, J = 7.5Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 140.1, 137.5, 130.4, 91.4, 51.7, 35.4, 30.4; EI-MSm/z 290.0 (MH<sup>+</sup>)。

[0250] 实施例 E5

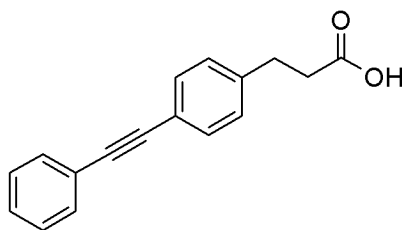
[0251]



[0252] 3-(4-(苯基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IA 从 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和苯基乙炔 (0.04mL, 0.36mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 10) 纯化之后, 得到 66mg (72%) 的棕色油状物。R<sub>f</sub>: 0.31 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.98-2.93 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.5Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 140.8, 131.7, 131.5, 128.3, 128.3, 128.1, 123.3, 121.2, 89.3, 89.1, 51.6, 35.4, 30.8; ESI-MSm/z 287.1 (MNa<sup>+</sup>)。

[0253] 实施例 A5

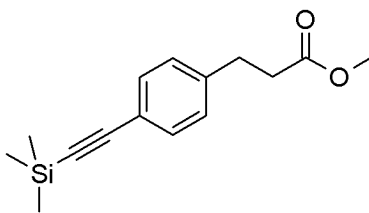
[0254]



[0255] 3-(4-(苯基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-(苯基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (52mg, 0.20mmol) 制备标题化合物, 得到 41mg (78%) 的纯的作为黄色固体的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.35 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54-7.45 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 3.00-2.95 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.72-2.66 (t, 2H, J = 7.5Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 178.7, 140.4, 131.8, 131.6, 128.3, 128.3, 128.2, 123.3, 121.3, 89.2, 89.2, 35.2, 30.4; MALDI-HRMS C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 : 273.0887, 实测值 : 273.0883。

[0256] 中间体 -3

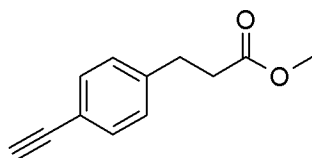
[0257]



[0258] 3-(4-((三甲硅基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IA 从 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯 (250mg, 0.86mmol) 和三甲基甲硅烷基乙炔 (0.22mL, 1.70mmol) 制备标题化合物。在通过 Celite 过滤之后, 得到作为棕色油状物的产物, 其没有纯化用于下一步骤中。R<sub>f</sub>: 0.38 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.37 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.96-2.91 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.63-2.58 (t, 2H, J = 7.8Hz), 0.24 (s, 9H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 141.1, 132.1, 128.2, 121.1, 105.0, 93.8, 51.6, 35.6, 30.8, 0.0。

[0259] 中间体 -4

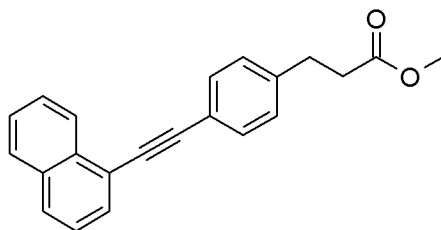
[0260]



[0261] 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯。将 3-(4-((三甲硅基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (225mg, 0.86mmol) 和碳酸钾 (234mg, 1.69mmol) 溶解在 MeOH (9mL) 中, 在室温剧烈搅拌 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 小时。将水加入至反应物中, 用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥之后, 在真空下浓缩得到 138mg (90%) 的棕色油状产物。R<sub>f</sub>: 0.31 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.40 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.97-2.92 (t, 2H, J = 7.7Hz), 2.65-2.59 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 141.4, 132.3, 128.3, 120.2, 83.5, 76.8, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MSm/z 287.1 (MNa<sup>+</sup>)。

[0262] 实施例 E6

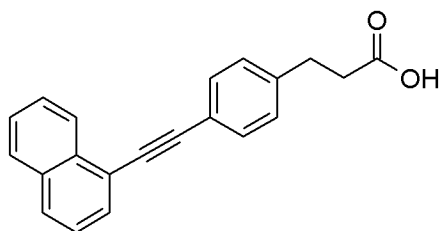
[0263]



[0264] 3-(4-(1-萘基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IB, 从 3-(4-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (80mg, 0.27mmol) 和 1-溴代萘 (53 μL, 0.38mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 30 → 1 : 10) 纯化之后, 得到 26mg (24%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.25 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44-8.41 (m, 1H), 7.87-7.73 (m, 3H), 7.58-7.44 (m, 5H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.00-2.96 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.68-2.63 (t, 2H, J = 7.5Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 141.0, 133.2, 133.2, 131.8, 130.3, 128.7, 128.4, 128.3, 126.7, 126.4, 126.2, 125.3, 121.3, 121.0, 94.2, 87.2, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MSm/z 314.1 (M<sup>+</sup>)。

[0265] 实施例 A6

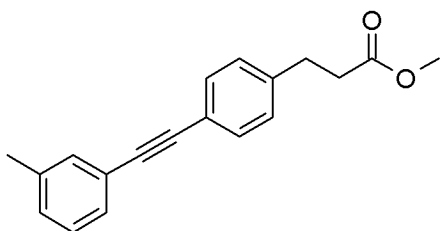
[0266]



[0267] 3-(4-(1-萘基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II, 从 3-(4-(1-萘基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (24mg, 0.08mmol) 制备标题化合物, 得到 18mg (80%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.32 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1); <sup>1</sup>HNMR((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) δ 10.60-10.30 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 5H), 7.35-7.33 (m, 2H), 2.97-2.92 (t, 2H, J = 7.5Hz), 2.67-2.61 (t, 2H, J = 7.5Hz); <sup>13</sup>CNMR((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) δ 173.6, 142.9, 134.1, 133.8, 132.3, 131.0, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 127.3, 126.6, 126.2, 121.6, 121.5, 95.1, 87.5, 35.4, 31.2; MALDI-HRMS C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 计算值: 300.1145, 实测值: 300.1137。

[0268] 实施例 E7

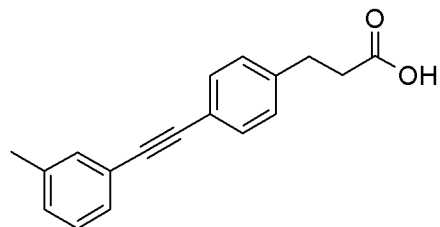
[0269]



[0270] 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IB, 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (90mg, 0.48mmol) 和碘代-3-甲基苯 (0.07mL, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 30 → 1 : 10) 纯化之后, 得到 42mg (36%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.29 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.43 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.93 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.35 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 140.8, 138.0, 132.1, 131.7, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 123.1, 121.3, 89.3, 88.9, 51.6, 35.4, 30.8, 21.2; ESI-MSm/z 301.1 (MNa<sup>+</sup>)。

[0271] 实施例 A7

[0272]

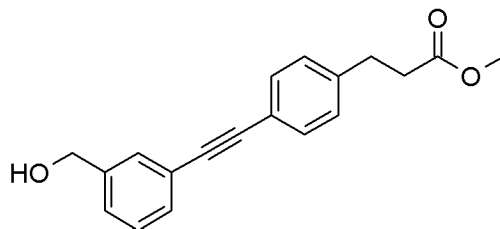


[0273] 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II, 从 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (39mg, 0.14mmol) 制备标题化合物, 得到 35mg (95%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.11 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 4); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  7.47-7.44(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.25-7.14(m, 4H), 2.99-2.94(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.71-2.66(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.34(s, 3H);  $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  178.6, 140.4, 138.0, 132.1, 131.8, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 123.1, 121.4, 89.4, 88.9, 35.2, 30.5, 21.2; MALDI-HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{M}^+)$  计算值: 264.1145, 实测值: 264.1145。

[0274] 实施例 E8

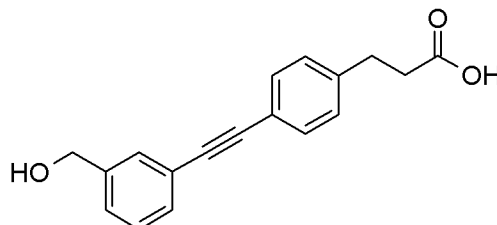
[0275]



[0276] 3-(4-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IB 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (90mg, 0.48mmol) 和 (3-碘代苯基) 甲醇 (0.07mL, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1:30  $\rightarrow$  1:10) 纯化之后, 得到 40mg (32%) 的桔黄色油状物。 $R_f$ : 0.24 (EtOAc:己烷, 1:5);  $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.53(s, 1H), 7.46-7.43(m, 3H), 7.34-7.32(m, 2H), 7.19-7.16(m, 2H), 4.69(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.66-2.61(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 1.83(s, 1H);  $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.1, 141.1, 140.9, 131.7, 130.7, 130.0, 128.6, 128.3, 126.7, 123.6, 121.1, 89.4, 88.9, 64.9, 51.6, 35.4, 30.8; ESI-MSm/z 317.1 ( $\text{MNa}^+$ )。

[0277] 实施例 A8

[0278]

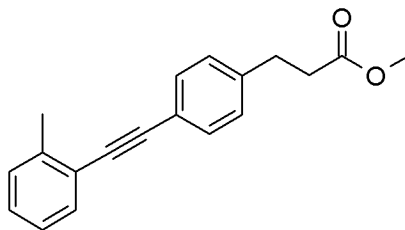


[0279] 3-(4-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (38mg, 0.13mmol) 制备标题化合物, 得到 34mg (93%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。 $R_f$ : 0.29 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc]:己烷, 1:1);  $^1\text{HNMR}((\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6)$   $\delta$  13.15-10.20(s, 1H), 7.53-7.30(m, 8H), 4.65(s, 2H), 2.97-2.92(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.66-2.61(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{CNMR}((\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6)$   $\delta$  132.3, 130.6, 130.3, 130.2, 129.5, 129.5, 129.3, 127.4, 89.8, 64.1, 35.5, 31.4; MALDI-HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3(\text{MNa}^+)$  计算值: 303.0992, 实测值: 303.0986。

[0280] 实施例 E9

[0281]

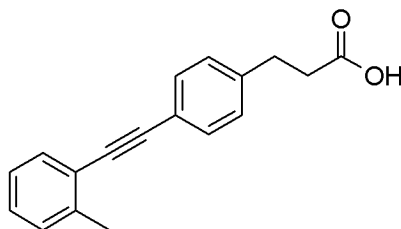




[0282] 3-(4-(0- 甲苯基乙炔基) 苯基) 丙酸甲酯。根据一般方法 IB 从甲基 3-(4- 乙炔基苯基) 丙酸酯 (90mg, 0.48mmol) 和碘代-2- 甲苯 (0.07mL, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ 己烷, 1 : 30  $\rightarrow$  1 : 10) 纯化之后, 得到 36mg (31%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.27 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.49-7.44 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.1, 140.8, 140.1, 131.8, 131.6, 129.4, 128.3, 128.2, 125.5, 123.1, 121.5, 93.2, 88.1, 51.6, 35.4, 30.8, 20.7; ESI-MSm/z 301.1 (MNa<sup>+</sup>)。

[0283] 实施例 A9

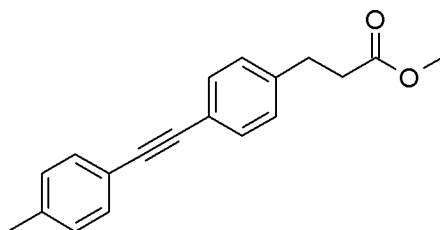
[0284]



[0285] 3-(4-(0- 甲苯基乙炔基) 苯基) 丙酸。根据一般方法 II, 从甲基 3-(4-(0- 甲苯基乙炔基) 苯基) 丙酸酯 (31mg, 0.11mmol) 制备标题化合物, 得到 28mg (96%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.08 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 4); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.75-10.30 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 5H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.71-2.66 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.9, 140.4, 140.1, 131.8, 131.7, 129.4, 128.3, 128.2, 125.6, 123.0, 121.6, 93.2, 88.1, 35.3, 30.4, 20.7; MALDI-HRMS C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 : 287.1043, 实测值 : 287.1047。

[0286] 实施例 E10

[0287]

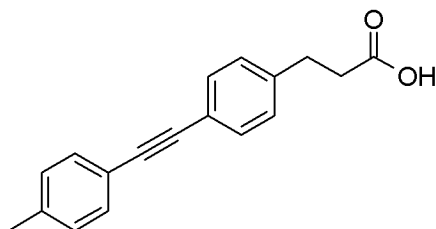


[0288] 3-(4-(对- 甲苯基乙炔基) 苯基) 丙酸甲酯。根据一般方法 IB 从甲基 3-(4- 乙炔基苯基) 丙酸酯 (90mg, 0.48mmol) 和碘代-4- 甲苯 (0.07mL, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/ 己烷, 1 : 30  $\rightarrow$  1 : 10) 纯化之后, 得到 18mg (15%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.42 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45-7.39 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.98-2.93 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.60 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.1, 140.6, 138.3, 131.7, 131.4, 129.1, 128.3, 121.4, 120.2, 89.3,

88. 6, 51. 6, 35. 4, 30. 8, 21. 5 ;EI-MSm/z 278 ( $M^+$ )。

[0289] 实施例 A10

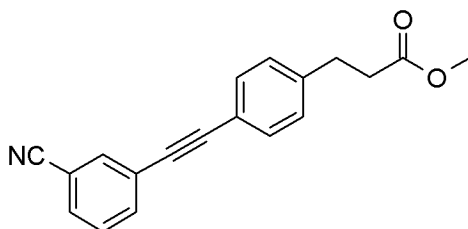
[0290]



[0291] 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-(间甲苯基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (16mg, 0.06mmol) 制备标题化合物, 得到 12mg (80%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.35 [含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1 ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.10-10.10 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.20-7.13 (m, 4H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.71-2.66 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.36 (s, 3H) ; <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 178.3, 140.4, 138.5, 131.9, 131.6, 129.3, 128.5, 121.7, 120.4, 89.5, 88.7, 35.3, 30.6, 21.7 ; MALDI-HRMS C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> ( $M^+$ ) 计算值 : 264.1145, 实测值 : 264.1141。

[0292] 实施例 E11

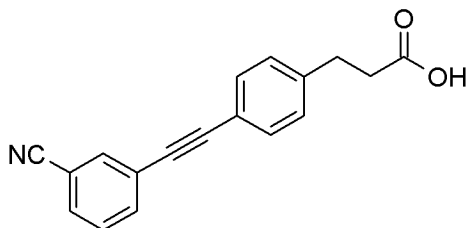
[0293]



[0294] 3-(4-((3-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC, 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (103mg, 0.55mmol) 和 3-碘代苯甲氰 (134mg, 0.59mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后, 得到 68mg (58%) 的黄棕色固体。R<sub>f</sub>: 0.26 (EtOAc : 己烷, 1 : 5) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79-7.78 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.95 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.62 (t, 2H, J = 7.8Hz) ; <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 141.7, 135.5, 134.8, 131.9, 131.3, 129.2, 128.5, 125.0, 120.2, 118.1, 116.7, 112.8, 91.7, 86.6, 51.7, 35.3, 30.8 ; EI-MSm/z 289 ( $M^+$ )。

[0295] 实施例 A11

[0296]

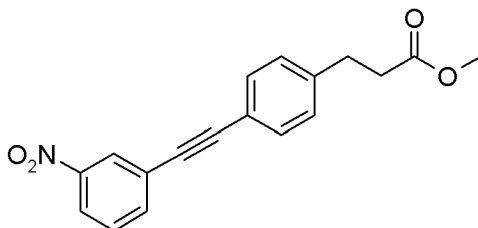


[0297] 3-(4-((3-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((3-氰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (58mg, 0.20mmol) 制备标题化合物, 得到 53mg (96%) 作

为浅棕色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.35([含1.25% AcOH的EtOAc]:己烷,1:1);<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.30-12.10(s,1H),8.07-8.03(m,1H),7.91-7.85(m,2H),7.70-7.60(m,1H),7.53-7.48(m,2H),7.33-7.29(m,2H),2.89-2.84(t,2H,J=7.8 Hz),2.59-2.54(t,2H,J=7.8Hz);<sup>13</sup>CNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.5,142.5,135.8,134.5,132.0,131.4,131.3,130.0,128.7,128.7,123.7,119.1,112.1,91.3,86.8,34.7,30.1;ESI-MS C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>(MNa<sup>+</sup>) 计算值:298.0839,实测值:298.0852。

[0298] 实施例 E12

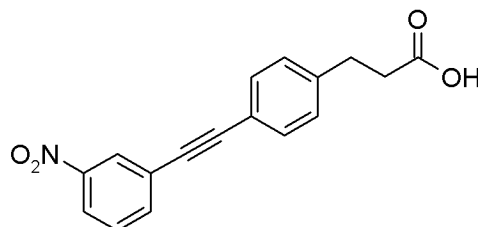
[0299]



[0300] 3-(4-((3-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯(102mg,0.54mmol)和1-碘代-3-硝基苯(146mg,0.58mmol)制备标题化合物,在通过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,EtOAc/己烷,1:5)纯化之后,得到113mg(67%)的灰黄色固体。R<sub>f</sub>:0.30(EtOAc:己烷,1:5);<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-8.35(m,1H),8.18-8.14(m,1H),7.82-7.79(m,1H),7.55-7.46(m,3H),7.23-7.20(m,2H),3.68(s,3H),3.01-2.96(t,2H,J=7.8Hz),2.68-2.62(t,2H,J=7.8Hz);<sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0,148.2,141.8,137.1,131.9,129.3,128.5,126.3,125.2,122.8,120.1,91.9,86.6,51.7,35.3,30.8;EI-MSm/z309(M<sup>+</sup>)。

[0301] 实施例 A12

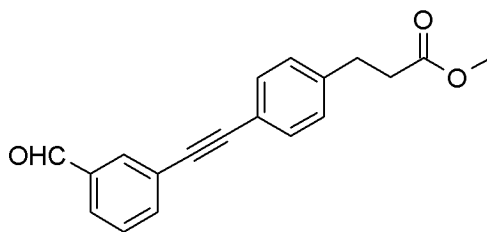
[0302]



[0303] 3-(4-((3-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((3-硝基苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯(84mg,0.27mmol)制备标题化合物,得到74mg(92%)作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.15(EtOAc:己烷,1:1);<sup>1</sup>HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.17(s,1H),8.32-8.31(m,1H),8.26-8.22(m,1H),8.00-7.96(m,1H),7.75-7.69(m,1H),7.55-7.52(m,2H),7.34-7.31(m,2H),3.00-2.85(t,2H,J=7.8Hz),2.60-2.55(t,2H,J=7.8Hz);<sup>13</sup>CNMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.5,147.8,142.6,137.4,131.5,130.3,128.7,125.7,123.9,123.3,119.0,91.5,86.6,34.7,30.2;MALDI-HRMS C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>(MNa<sup>+</sup>) 计算值:318.0737,实测值:318.0731。

[0304] 实施例 E13

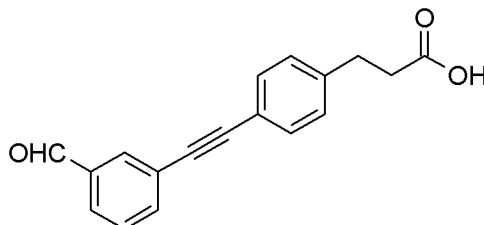
[0305]



[0306] 3-(4-((3-甲酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (102mg, 0.54mmol) 和 3-溴代苯甲醛 (0.09mL, 0.62mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1 : 3) 纯化之后, 得到 93mg (59%) 的桔黄色固体。R<sub>f</sub>: 0.16 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.95 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.62 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 191.6, 173.0, 141.4, 137.0, 136.5, 132.9, 131.8, 129.1, 128.8, 128.4, 124.6, 120.6, 90.9, 87.6, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MSm/z 292 (M<sup>+</sup>)。

[0307] 实施例 A13

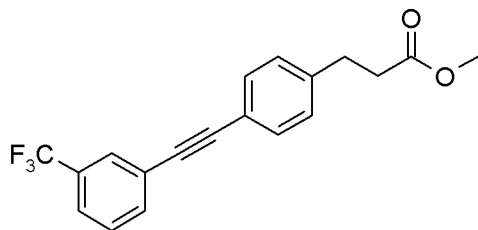
[0308]



[0309] 3-(4-((3-甲酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((3-甲酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (70mg, 0.24mmol) 制备标题化合物, 得到 57mg (85%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.13 (EtOAc : 己烷, 1 : 1); <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.28 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 2.90-2.85 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.60-2.55 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 192.6, 173.5, 142.2, 136.7, 136.4, 132.4, 131.4, 129.6, 128.8, 128.7, 123.3, 119.3, 90.6, 87.5, 34.7, 30.1; MALDI-HRMS C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 : 301.0836, 实测值 : 301.0842。

[0310] 实施例 E14

[0311]

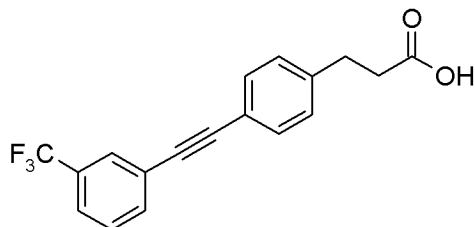


[0312] 3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (101mg, 0.54mmol) 和 1-碘代-3-(三氟甲基)苯 (0.09mL, 0.62mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后, 得到 119mg (67%) 的黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.58 (EtOAc : 己烷, 2 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H),

7.68-7.66 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.0, 141.4, 134.6, 131.8, 128.8, 128.4, 128.3, 128.3, 124.7, 124.6, 124.6, 124.3, 120.5, 90.8, 87.5, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MSm/z 355.1 (MNa<sup>+</sup>).

[0313] 实施例 A14

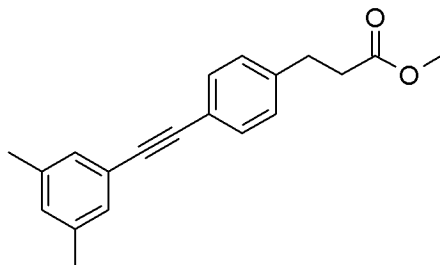
[0314]



[0315] 3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (101mg, 0.30mmol) 制备标题化合物, 得到 84mg (87%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.24 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1);  $^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.80-9.40 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.01-2.96 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.72-2.67 (t, 2H, J = 7.8Hz);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.7, 141.0, 134.6, 131.9, 128.8, 128.4, 128.4, 128.3, 124.7, 124.7, 124.3, 120.7, 90.8, 87.6, 35.2, 30.4; MALDI-HRMS C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值: 341.0761, 实测值: 341.0754。

[0316] 实施例 E15

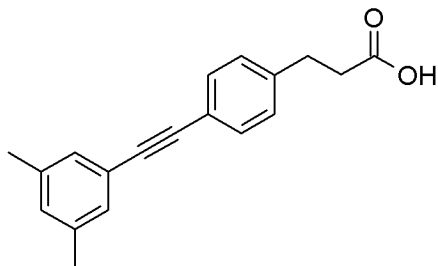
[0317]



[0318] 3-(4-((3,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (99mg, 0.53mmol) 和 1-碘代-3,5-二甲苯 (0.08mL, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后, 得到 128mg (83%) 的桔黄色固体。R<sub>f</sub>: 0.59 (EtOAc : 己烷, 2 : 5);  $^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21-7.19 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 2H), 6.78-6.77 (m, 1H), 2.72-2.67 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.42-2.37 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.1, 140.7, 137.8, 131.7, 130.1, 129.2, 128.3, 122.9, 121.4, 89.4, 88.6, 51.6, 35.4, 30.8, 21.1; ESI-MSm/z 315.1 (MNa<sup>+</sup>).

[0319] 实施例 A15

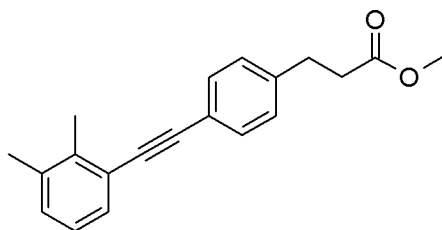
[0320]



[0321] 3-(4-((3,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 制备标题化合物, 得到 67mg (70%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.24 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1) ; <sup>1</sup>HNMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) δ 12.00-9.50 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 2.72-2.67 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.42-2.37 (t, 2H, J = 7.8Hz) ; <sup>13</sup>CNMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) δ 173.7, 142.7, 138.9, 132.3, 131.0, 129.9, 129.5, 123.9, 121.9, 90.0, 89.4, 35.5, 31.4, 21.1 ; MALDI-HRMS C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 : 301.1200, 实测值 : 301.1196。

[0322] 实施例 E16

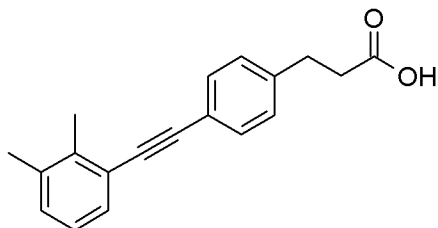
[0323]



[0324] 3-(4-((2,3-二甲基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (99mg, 0.53mmol) 和 1-溴-2,3-二甲苯 (0.08mL, 0.59mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后得到 22mg (14%) 的桔黄色油状物。R<sub>f</sub>: 0.42 (EtOAc : 己烷, 2 : 5) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.44 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H) ; <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.7, 142.7, 137.8, 132.2, 130.8, 130.5, 129.6, 126.4, 124.0, 122.1, 93.5, 89.2, 35.6, 31.4, 20.3, 17.6 ; ESI-MSm/z 315.1 (MNa<sup>+</sup>)。

[0325] 实施例 A16

[0326]

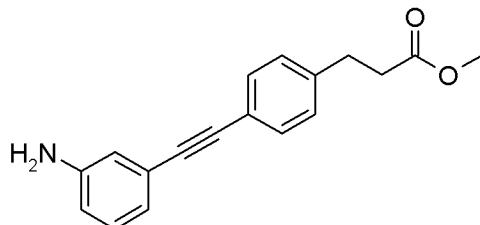


[0327] 3-(4-((2,3-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((2,3-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (22mg, 0.07mmol) 制备标题化合物, 得到 14mg (67%) 作为桔黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.24 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 1) ; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11.00-9.90 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.04-6.96 (m,

2H), 2.84-2.79(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.54-2.49(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.8, 142.7, 137.8, 132.2, 130.8, 130.5, 129.6, 126.4, 124.0, 122.1, 93.5, 89.2, 35.6, 31.4, 20.3, 17.6; MALDI-HRMS  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2(\text{MNa}^+)$  计算值: 301.1200, 实测值: 301.1193。

[0328] 实施例 E17

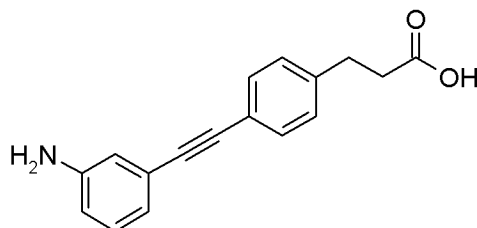
[0329]



[0330] 3-(4-((3-氨基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 3-乙炔基苯胺 (0.04mL, 0.38mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1:3) 纯化之后, 得到 89mg (93%) 的桔黄色固体。  $R_f$ : 0.35 (EtOAc:己烷, 1:1);  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.44-7.42(m, 2H), 7.18-7.09(m, 3H), 6.93-6.91(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.66-6.63(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.98-2.93(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.65-2.60(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.1, 146.3, 140.7, 131.7, 129.2, 128.3, 124.0, 122.0, 121.3, 117.7, 115.2, 89.3, 88.6, 51.6, 35.4, 30.8; EI-MS  $m/z$  279 ( $\text{M}^+$ )。

[0331] 实施例 A17

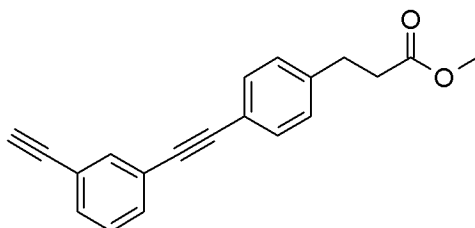
[0332]



[0333] 3-(4-((3-氨基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-氨基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (19mg, 0.07mmol) 制备标题化合物, 得到 13mg (73%) 作为棕色固体的纯的标题化合物。  $R_f$ : 0.09 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc]:己烷, 1:2);  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.10-11.20(s, 1H), 7.50-7.42(m, 2H), 7.38-7.28(m, 3H), 7.24-7.05(m, 1H), 6.87-6.68(m, 2H), 2.97-2.92(m, 2H), 2.66-2.62(m, 2H); ESI-HRMS  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2(\text{MH}^+)$  计算值: 266.1176, 实测值: 266.1163。

[0334] 实施例 E18

[0335]

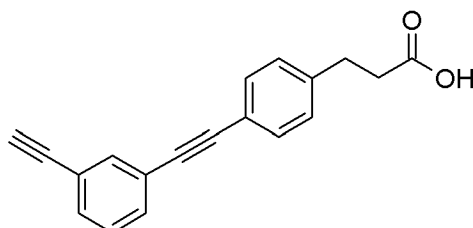


[0336] 3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-碘代苯基)丙酸酯 (120mg, 0.41mmol) 和 1,3-二乙炔基苯 (0.06mL, 0.45mmol) 制备

标题化合物,除了反应是在室温进行,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1 : 3)纯化之后,得到 52mg (43%) 的黄棕色粘性油状物。R<sub>f</sub>:0.41 (EtOAc : 己烷, 1 : 2); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 6.31-7.29 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.99-2.93 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 141.1, 135.0, 131.8, 131.7, 128.4, 123.7, 122.4, 120.8, 90.0, 88.0, 82.8, 77.7, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MSm/z288 (M<sup>+</sup>)。

[0337] 实施例 A18

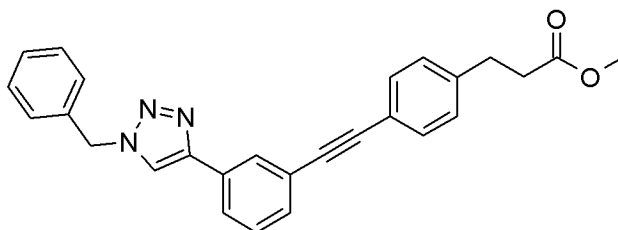
[0338]



[0339] 3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (52mg, 0.18mmol) 制备标题化合物,得到 38mg (76%) 作为黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.16 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : 己烷, 1 : 2); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 12.10-9.00 (s, 1H), 7.62-7.31 (m, 8H), 3.72 (s, 1H), 2.97-2.93 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.62 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 143.1, 135.3, 132.6, 132.5, 130.1, 129.9, 129.6, 124.7, 123.7, 121.3, 90.9, 88.4, 83.2, 80.0, 35.5, 31.4; ESI-HRMS C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值 :297.0887, 实测值 :297.0878。

[0340] 实施例 E19

[0341]

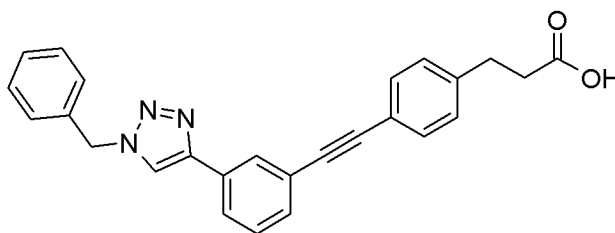


[0342] 3-(4-((3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。将 H<sub>2</sub>O (1mL)、NaN<sub>3</sub> (52mg, 0.80mmol)、抗坏血酸钠 (11mg, 0.05mmol) 和 CuSO<sub>4</sub> (3mg, 0.02mmol) 加入至 10mL 圆底烧瓶中,搅拌至溶解之后,加入 DMF (1mL),接着加入苄基溴化物 (0.03mL, 0.25mmol) 和 3-(4-((3-乙炔基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (76mg, 0.26mmol)。将反应加热至 70℃ 一天,冷却至室温之后,在 DCM 和 H<sub>2</sub>O 之间分离。进一步用 DCM 萃取水相 2 次。合并有机相,用 H<sub>2</sub>O 洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,在真空下浓缩之后,通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/己烷, 1 : 3 → 1 : 1) 纯化得 58mg (53%) 的灰黄色固体。R<sub>f</sub>:0.22 (EtOAc : 己烷, 1 : 2); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-7.92 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 9H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.93 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.60 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.1, 147.4, 141.0, 134.5, 131.7, 131.1, 130.8, 129.2, 128.8, 128.3, 128.1, 125.4, 123.9, 121.0, 119.7, 89.7, 88.7, 54.3, 51.6, 35.3, 30.8; EI-MSm/z421 (M<sup>+</sup>)。



[0343] 实施例 A19

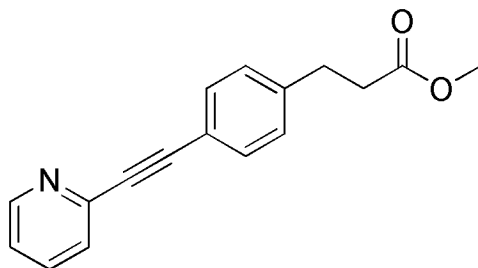
[0344]



[0345] 3-(4-((3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((3-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (52mg, 0.12mmol) 制备标题化合物, 得到 50mg (100%) 作为白色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.70 (MeOH); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.91 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 9H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.00-2.95 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.71-2.66 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 177.7, 147.4, 140.7, 134.5, 131.8, 131.1, 130.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 125.4, 123.9, 121.1, 119.7, 89.7, 88.8, 54.3, 35.2, 30.5; ESI-MS C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值: 430.1527, 实测值: 430.1517。

[0346] 实施例 E20

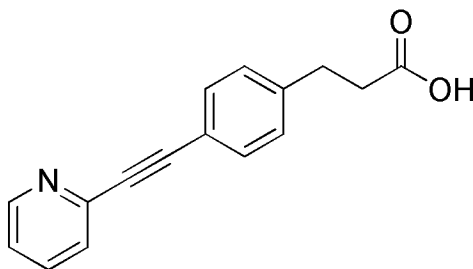
[0347]



[0348] 3-(4-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (99mg, 0.52mmol) 和 2-碘代吡啶 (0.07mL, 0.66mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1:3) 纯化之后, 得到 69mg (50%) 的灰黄色固体。R<sub>f</sub>: 0.09 (EtOAc:己烷, 1:5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62-8.60 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.99-2.94 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.61 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 150.0, 143.5, 141.6, 136.1, 132.2, 128.4, 127.1, 122.6, 120.2, 89.2, 88.4, 51.6, 35.2, 30.8; EI-MS C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 计算值: 265, 实测值: 265。

[0349] 实施例 A20

[0350]

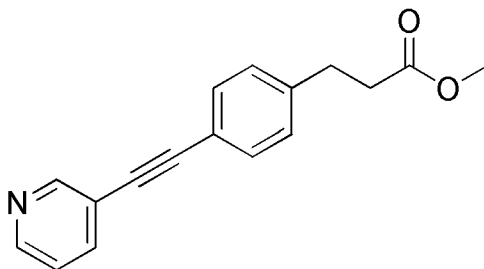


[0351] 3-(4-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-(吡

啶-2-基乙炔基)苯基)丙酸酯(54mg,0.20mmol)制备标题化合物,得到39mg(77%)作为黄色固体的纯的标题化合物。 $R_f$ :0.16([含1.25% AcOH的EtOAc]:己烷,1:1);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.64-8.63(m,1H),7.74-7.68(m,1H),7.63-7.49(m,3H),7.29-7.21(m,3H),3.02-2.97(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ ),2.73-2.68(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  177.0,149.4,142.9,141.9,136.8,132.2,128.4,127.2,122.9,119.9,90.3,87.6,35.2,30.9,30.6; MALDI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2(\text{M}^+)$  计算值:252.1019,实测值:252.1008。

[0352] 实施例 E21

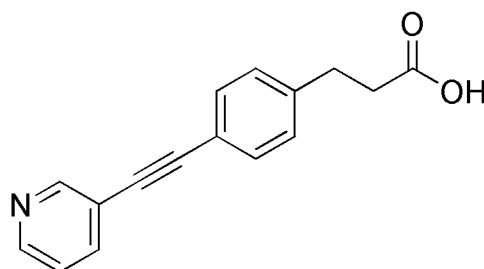
[0353]



[0354] 3-(4-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯(102mg,0.54mmol)和 3-碘代吡啶(122mg,0.60mmol)制备标题化合物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ ,EtOAc/己烷,1:3)纯化之后得到27mg(43% b. r. s. m.)的桔黄色棕色固体。 $R_f$ :0.09(EtOAc:己烷,1:5);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.76-7.75(m,1H),7.54-7.52(m,1H),7.81-7.77(m,1H),7.48-7.45(m,2H),7.29-7.25(m,1H),7.22-7.19(m,2H),3.67(s,3H),3.00-2.95(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ ),2.67-2.62(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.0,152.2,148.4,141.5,138.3,131.8,128.4,123.0,120.5,120.4,92.5,85.7,51.6,35.3,30.8; EI-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2(\text{M}^+)$  计算值:265,实测值:265。

[0355] 实施例 A21

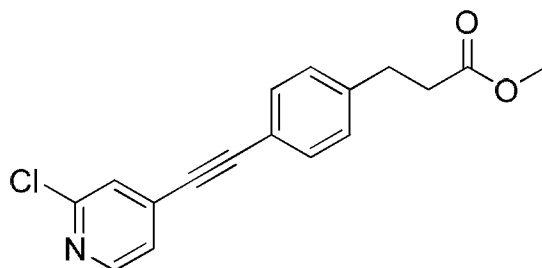
[0356]



[0357] 3-(4-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-(吡啶-3-基乙炔基)苯基)丙酸酯(24mg,0.09mmol)制备标题化合物,得到18mg(79%)作为桔黄色固体的纯的标题化合物。 $R_f$ :0.16([含1.25% AcOH的EtOAc]:己烷,1:1);  $^1\text{H NMR}((\text{CD}_3)_2\text{CO})$   $\delta$  12.60-10.70(s,1H),8.73-8.72(m,1H),8.57-8.55(m,1H),7.93-7.89(m,1H),7.52-7.49(m,2H),7.44-7.40(m,1H),7.36-7.33(m,2H),2.98-2.93(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ ),2.67-2.62(t,2H, $J=7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}((\text{CD}_3)_2\text{CO})$   $\delta$  173.8,152.6,149.6,143.4,139.1,132.5,129.6,124.3,121.0,93.2,86.3,35.5,31.4; MALDI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2(\text{M}^+)$  计算值:252.1019,实测值:252.1015。

[0358] 实施例 E22

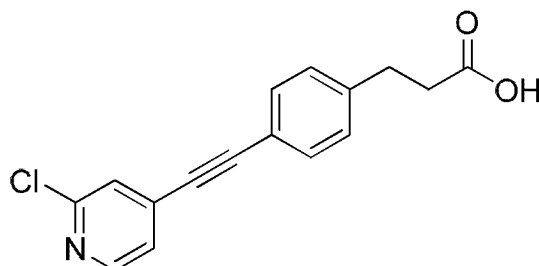
[0359]



[0360] 3-(4-((2-氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (104mg, 0.55mmol) 和 2-氯-4-碘代吡啶 (141mg, 0.59mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 5) 纯化之后, 得到 96mg (58%) 的灰黄色固体。R<sub>f</sub>: 0.22 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36-8.35 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.01-2.96 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.67-2.62 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 151.7, 149.5, 142.4, 134.4, 132.1, 128.6, 125.9, 124.1, 95.4, 85.3, 51.8, 35.2, 30.8; EI-MS C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 计算值 : 299, 实测值 : 299。

[0361] 实施例 A22

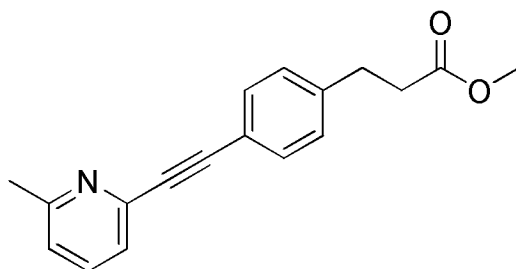
[0362]



[0363] 3-(4-((2-氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (73mg, 0.24mmol) 制备标题化合物, 得到 62mg (90%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>: 0.09 (EtOAc : 己烷, 1 : 1); <sup>1</sup>HNMR (DMSO) δ 14.50-13.20 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 2.90-2.85 (t, 2H, J = 7.8Hz), 2.60-2.55 (t, 2H, J = 7.8Hz); <sup>13</sup>CNMR (DMSO) δ 173.5, 150.6, 150.2, 143.3, 133.6, 131.8, 128.8, 125.4, 124.6, 95.3, 85.1, 34.6, 30.2; MALDI-MS C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 计算值 : 286.0629, 实测值 : 286.0626。

[0364] 实施例 E23

[0365]

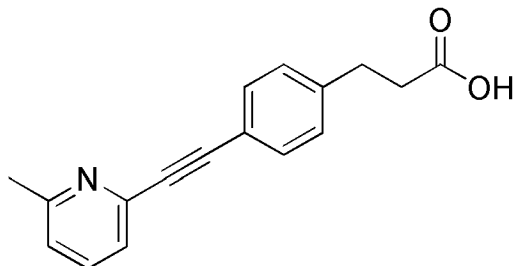


[0366] 3-(4-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (99mg, 0.53mmol) 和 2-溴-4-甲基吡啶 (0.07mL, 0.61mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/己烷, 1 : 3) 纯化之后, 得到 61mg (41%)

的淡棕色固体。R<sub>f</sub>:0.07(EtOAc : 己烷, 1 : 5) ; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58-7.51(m, 3H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8Hz), 2.58(s, 3H) ; <sup>13</sup>CNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 158.9, 142.8, 141.5, 136.3, 132.2, 128.3, 124.3, 122.4, 120.3, 88.7, 88.7, 51.6, 35.2, 30.8, 24.6 ; EI-MS C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>) 计算值 : 279, 实测值 : 279。

[0367] 实施例 A23

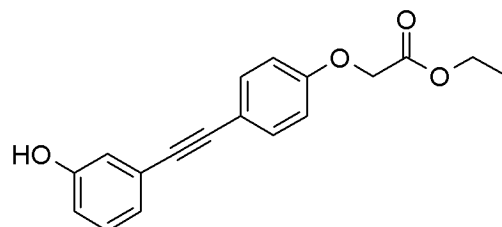
[0368]



[0369] 3-(4-((6-甲基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((4-甲基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (51mg, 0.18mmol) 制备标题化合物, 得到 22mg (45%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物。R<sub>f</sub>:0.06(EtOAc : 己烷, 1 : 1) ; <sup>1</sup>HNMR(DMSO) δ 7.58-7.51(m, 3H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.20-7.17(m, 2H), 7.11-7.08(m, 1H), 3.67(s, 3H), 2.99-2.94(t, 2H, J = 7.8Hz), 2.66-2.61(t, 2H, J = 7.8Hz), 2.58(s, 3H) ; <sup>13</sup>CNMR(DMSO) δ 173.0, 158.9, 142.8, 141.5, 136.3, 132.2, 128.3, 124.3, 122.4, 120.3, 88.7, 88.7, 51.6, 35.2, 30.8, 24.6 ; MALDI-MS C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>) 计算值 : 266.1176, 实测值 : 266.1168。

[0370] 实施例 E24

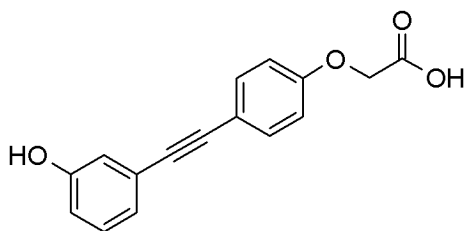
[0371]



[0372] 2-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (17.3mg, 0.015mmol)、CuI (6.6mg, 0.035mmol)、2-(4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯 (60.6mg, 0.294mmol) 和 3-碘代苯酚 (78.4mg, 0.352mmol) 加入至用氮气填充的干燥 Schlenk 烧瓶中。将烧瓶抽真空, 装上隔板 (septum), 用氮气填充。将 DMF (5mL) 和 DIPEA (0.1mL, 0.6mmol) 通过隔板加入。将反应搅拌过夜, 用饱和的氯化铵 (5mL) 水溶液中和。加入水 (5mL), 将混合物用 EtOAc 萃取 (3×10mL)。用盐水洗涤合并的 EtOAc 相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在减压下浓缩。将产物在干燥硅石柱 (EtOAc : 己烷 1 : 90 → 90 : 1v/v) 上纯化。终产物是黄色 / 桔黄色的固体 (52mg, 60%)。R<sub>f</sub> = 0.46 (EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 1.22(t, 3H, J = 7.7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4.18(q, 2H, J = 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4.84(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 6.9(m, 5H, Ph) ; 7.20(t, 1H, J = 8.0Hz, Ph) ; 7.49(m, 2H, Ph) ; 9.67(s, 1H, OH)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 14.0(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 60.7(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 64.7(OCH<sub>2</sub>) ; 88.3(CC) ; 88.6(CC) ; 115.0, 116.0, 117.6, 122.1, 123.4, 128.4, 129.8, 132.9, 157.3, 157.8(Ph) ; 168.5(COO)。

[0373] 实施例 A24

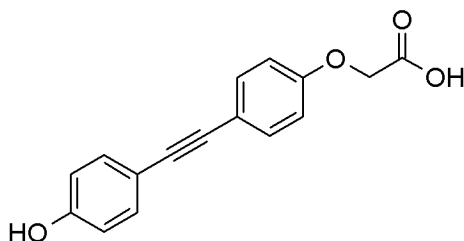
[0374]



[0375] 2-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸。将 2-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯 (48.0mg, 0.162mmol) 溶解在 THF (1mL) 中, 加入在水 (1mL) 中的 LiOH·H<sub>2</sub>O (20.4mg, 0.486mmol)。将混合物搅拌过夜。加入 14% HCl (0.2mL) 直到 pH < 1。加入水 (10mL), 将混合物用 EtOAc 萃取 (3×10mL)。用盐水洗涤 (10mL) 合并的 EtOAc 相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在减压下浓缩。产物是白色 / 黄色固体 (39.5mg, 92%)。R<sub>f</sub> = 0.02 (EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH) ; 7.1 (m, 8H, Ph) ; 9.71 (s, 1H, OH) ; 12.94 (s, 1H, COOH)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 64.5 (OCH<sub>2</sub>) ; 88.2 (CC) ; 88.7 (CC) ; 114.7, 114.9, 116.0, 117.6, 122.0, 123.5, 129.8, 132.9, 157.3, 158.0 (Ph) ; 169.9 (COO)。EI-MS : m/z C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 计算值 268 ; [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 209 ; [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 152, 实测值 268, 207, 152。

[0376] 实施例 E25

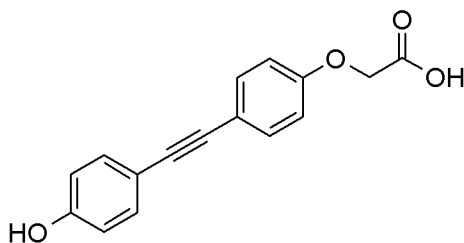
[0377]



[0378] 2-(4-((4-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (56.5mg, 0.049mmol)、CuI (14.2mg, 0.075mmol)、2-(4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯 (150.0mg, 0.734mmol) 和 4-碘代苯酚 (195.3mg, 0.888mmol) 加入至用氮气填充的干燥的 Schlenk 烧瓶中。将烧瓶抽成真空, 配备隔板, 用氮气填充。通过隔板加入 DMF (10mL) 和 DIPEA (0.26mL, 1.5mmol)。将反应搅拌 3 天, 用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (5mL) 中和。加入水 (5mL), 将混合物用 EtOAc 萃取 (3×10mL)。将合并的 EtOAc 相用盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在减压下浓缩。产物用干燥柱真空色谱法 (EtOAc : 己烷 1 : 90 → 90 : 1v/v) 纯化。终产物是白色固体 (129.6mg, 60%)。R<sub>f</sub> = 0.48 (EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 1.21 (t, 3H, J = 7.2Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4.17 (q, 2H, J = 7.1Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4.82 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 6.78 (d, 2H, J = 8.7Hz, Ph) ; 6.95 (d, 2H, J = 9.0Hz, Ph) ; 7.34 (d, 2H, J = 8.7Hz, Ph) ; 7.43 (d, 2H, J = 8.7Hz, Ph) ; 9.67 (s, 1H, OH)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 60.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 64.7 (OCH<sub>2</sub>) ; 87.1 (CC) ; 88.6 (CC) ; 112.8, 114.9, 115.6, 115.7, 132.6, 132.8, 157.5, 157.8 (Ph) ; 168.5 (COO)。MALDI-MS : m/z C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 计算值 296.1043, 实测值 296.1046。

[0379] 实施例 A25

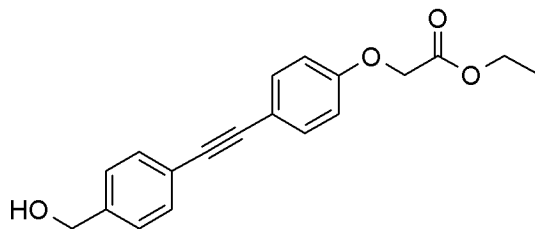
[0380]



[0381] 2-(4-((4-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸。将2-(4-((4-羟基苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯(39.9mg, 0.135mmol)溶解在THF(1.5mL)中,加入在水(1mL)中的LiOH·H<sub>2</sub>O(17.0mg, 0.405mmol)。将混合物搅拌2小时。加入14% HCl(0.2mL)直到pH < 1。加入水(10mL),将混合物用EtOAc萃取(3×10mL)。用盐水(10mL)洗涤合并的EtOAc相,用MgSO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩。产物是白色/黄色固体(35.7mg, 97%)。R<sub>f</sub> = 0.01(EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.71(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 6.78(d, 2H, J = 8.7Hz, Ph) ; 6.93(d, 2H, J = 8.7Hz, Ph) ; 7.33(d, 2H, J = 8.1Hz, Ph) ; 7.43(d, 2H, J = 8.4Hz, Ph) ; 9.87(s, 1H, OH) ; 13.00(s, 1H, COOH)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 64.5(OCH<sub>2</sub>) ; 87.2(CC) ; 88.6(CC) ; 112.8, 114.8, 115.4, 115.7, 132.5, 132.8, 157.6, 157.8(Ph) ; 170.0(COO)。MALDI-MS : m/z C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>[M]<sup>+</sup>计算值 268.0730, 实测值 268.0739。

[0382] 实施例 E26

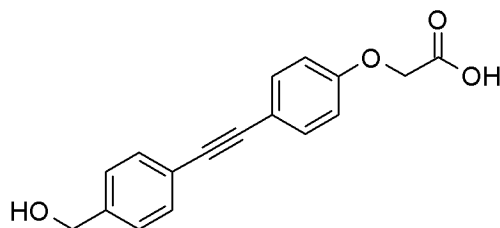
[0383]



[0384] 2-(4-((4-(羟基甲基)苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯。将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(19.6mg, 0.017mmol)、CuI(4.6mg, 0.024mmol)、2-(4-乙炔基苯氧基)乙酸乙酯(49.6mg, 1.50mmol)和(4-碘代苯基)甲醇(68.2mg, 0.291mmol)加入至用氮气填充的干燥的Schlenk烧瓶中。将烧瓶抽成真空,配备隔板,用氮气填充。通过隔板加入DMF(5mL)和DIPEA(0.1mL, 0.486mmol)。将反应搅拌过夜,用饱和的氯化铵水溶液(5mL)中和。加入水(5mL),将混合物用EtOAc萃取(3×15mL)。用盐水洗涤合并的EtOAc相,用MgSO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩。在干燥硅石柱(EtOAc : 己烷 1 : 90 → 90 : 1v/v)上纯化产物。终产物是白色/黄色固体(58.0mg, 77%)。R<sub>f</sub> = 0.36(EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : □ 1.29(t, 3H, J = 7.2Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 1.80(m, 1H, OH) ; 4.27(q, 2H, J = 7.2Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4.63(s, 2H, OCH<sub>2</sub>) ; 4.69(d, 2H, J = 5.4Hz, CH<sub>2</sub>OH) ; 6.82(m, 2H, Ph) ; 7.40(m, 7H, Ph, OH)。<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : □ 14.1(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 61.5(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 65.0(CH<sub>2</sub>OH) ; 65.3(OCH<sub>2</sub>) ; 88.2(CC) ; 89.1(CC) ; 114.7, 116.5, 122.7, 126.8, 131.6, 133.1, 140.8, 157.8(Ph) ; 168.6(COO)。

[0385] 实施例 A26

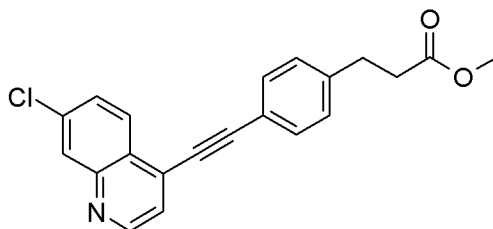
[0386]



[0387] 2-(4-((4-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸。将2-(4-((4-(羟甲基)苯基)乙炔基)苯氧基)乙酸乙酯(54.0mg,0.174mmol)溶解在THF(1mL)中,加入在水(0.5mL)中的LiOH·H<sub>2</sub>O(10.9mg,0.261mmol)。将混合物搅拌1.5小时。加入3% HCl(0.5mL)直到pH < 1。加入水(10mL),将混合物用EtOAc萃取(3×10mL)。用盐水洗涤(10mL)合并的EtOAc相,用MgSO<sub>4</sub>干燥,在减压下浓缩。产物是白色/黄色固体(48.0mg,98%)。R<sub>f</sub> = 0.04(EtOAc : 己烷 1 : 1v/v)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 4.52(s,2H,CH<sub>2</sub>OH);4.73(s,2H,OCH<sub>2</sub>);5.26(s,1H,CH<sub>2</sub>OH);6.95(d,2H,J = 8.7Hz,Ph);7.35(d,2H,J = 7.8Hz,Ph);7.48(m,4H,Ph);12.99(s,1H,COOH)。<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : □ 62.0(CH<sub>2</sub>OH);64.0(OCH<sub>2</sub>);87.7(CC);88.3(CC);114.3,114.4,120.3,126.1,130.5,132.3,142.6,157.5(Ph);169.4(COO)。EI-MS :m/z 计算值 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>282; [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>223; [C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>152,实测值 282,223,152。

[0388] 实施例 E27

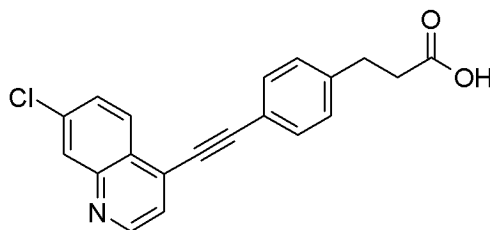
[0389]



[0390] 3-(4-((7-氯代喹啉-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯(54mg,0.29mmol)和 7-氯-4-碘代喹啉 e(93mg,0.32mmol)制备标题化合物,在通过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,EtOAc : PE,1 : 4)纯化之后,得到 54mg(54%)的淡棕色固体。R<sub>f</sub> = 0.06(EtOAc : PE,1 : 4);<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88(d,J = 4.8Hz,1H),8.27(d,J = 9.0Hz,1H),8.11(m,1H),7.59-7.52(m,4H),7.28-7.25(m,2H),3.69(s,3H),3.01(t,J = 7.8Hz,2H),2.67(t,J = 7.8Hz,2H);<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9,150.8,148.5,142.4,135.8,132.1,129.9,128.8,128.6,128.1,127.4,126.1,123.5,119.9,99.2,84.4,51.7,35.2,30.9;ESI-MSm/z372.1(M+Na<sup>+</sup>)。

[0391] 实施例 A27

[0392]

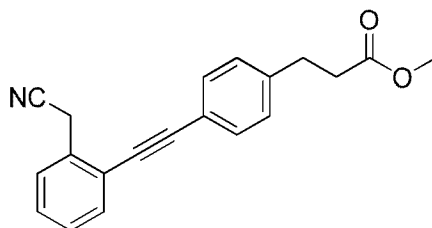


[0393] 3-(4-((7-氯代喹啉-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((7-氯代喹啉-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯(50mg,0.14mmol)制备标题化合

物,得到 43mg(90%) 作为淡棕色固体的纯的标题化合物: $R_f=0.12$ ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc]: PE, 1:2);  $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.20(br s, OH), 8.96(d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.37(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.15-8.14(m, 1H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.68(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.39(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.91(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.60(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 151.5, 147.9, 143.4, 134.8, 132.0, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 127.8, 125.4, 124.0, 118.6, 99.3, 84.0, 34.7, 30.3; ESI-MS  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 336.0786, 实测值 336.0785。

[0394] 实施例 E28

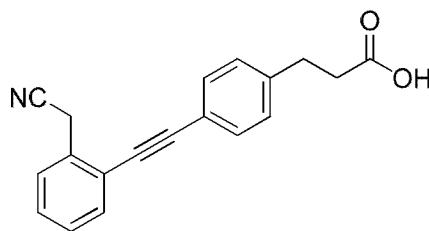
[0395]



[0396] 3-(4-((2-(氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯(74mg, 0.39mmol) 和 2-(2-碘代苯基)乙腈(60  $\mu\text{L}$ , 0.43mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc: PE, 1:4) 纯化之后, 得到 74mg(62%) 的桔黄色固体。 $R_f=0.08$ (EtOAc: PE, 1:4);  $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.46(m, 4H), 7.37-7.34(m, 2H), 7.21(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.96(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.97(t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.64(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 141.6, 132.3, 131.7, 131.6, 128.9, 128.5, 128.1, 122.9, 120.4, 117.4, 95.6, 85.7, 51.7, 35.3, 30.8, 22.7; ESI-MS  $m/z$  326.1( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0397] 实施例 A28

[0398]

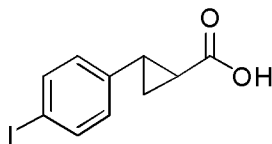


[0399] 3-(4-((2-(氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-(氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯(66mg, 0.22mmol) 制备标题化合物, 得到 48mg(76%) 作为棕色固体的纯的标题化合物: $R_f=0.28$ ( $\text{SiO}_2$ , [含 1.25% AcOH 的 EtOAc]: PE, 1:1);  $^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.87(br s, OH), 7.31-7.21(m, 4H), 7.16-7.12(m, 2H), 7.03-7.00(m, 2H), 3.87(s, 2H), 2.57(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.27(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 142.3, 132.8, 132.0, 131.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 122.2, 119.6, 118.4, 95.3, 85.9, 34.8, 30.3, 22.1; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 312.0995, 实测值 312.1002。

[0400] 中间体 -5

[0401]

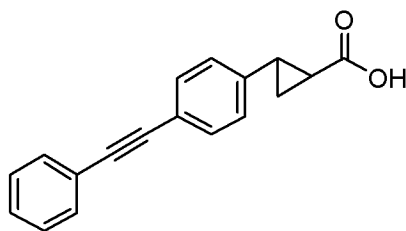




[0402] 反式-2-(4-碘代苯基)环丙烷羧酸。将反式-2-苯基环丙烷羧酸(200mg, 1.23mmol)、碘(173mg, 0.68mmol)和 $\text{KIO}_3$ (61mg, 0.28mmol)加入至在25mL烧瓶中 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (0.1mL)在水(1mL)和AcOH(4mL)中的溶液中。将反应混合物加热至回流,分次加入AcOH(6mL),每次2mL,以将碘从冷凝器冲去。在4小时之后,当没有出现进一步的颜色变化时,将反应冷却至室温,用1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 淬灭,加入水。将混合物用EtOAc萃取(3x),用盐水洗涤合并的提取物,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,在真空下浓缩。将含有原料和邻碘代产物的微量杂质的粗产物从PE重结晶以得到作为纯的和白色晶体的157mg(44%)反式-2-(4-碘代苯基)环丙烷羧酸。产物: $R_t = 11.33\text{min}$ (HPLC方法I); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  7.62-7.58(m, 2H), 6.87-6.84(m, 2H), 2.56-2.51(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.69-1.64(m, 1H), 1.39-1.34(m, 1H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  179.3, 139.2, 137.6, 128.3, 91.7, 26.5, 23.9, 17.4;ESI-MS  $m/z$  311.0( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0403] 实施例 A29

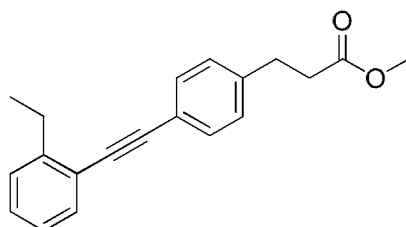
[0404]



[0405] 反式-2-(4-(苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸。根据一般方法IC从乙炔基苯(0.05mL, 0.46mmol)和反式-2-(4-碘代苯基)环丙烷羧酸(100mg, 0.35mmol)制备标题化合物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 2  $\rightarrow$  1 : 0)纯化之后,得到47mg(53%)的白色固体: $R_t = 12.54\text{min}$ (HPLC方法I); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  7.53-7.51(m, 2H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.09-7.07(m, 2H), 2.63-2.58(m, 1H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.72-1.67(m, 1H), 1.44-1.39(m, 1H); $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  179.5, 140.0, 131.9, 131.7, 128.5, 128.4, 126.4, 123.4, 121.8, 89.7, 89.2, 27.1, 24.3, 17.8;ESI-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )计算值285.0887,实测值285.0894。

[0406] 实施例 E30

[0407]

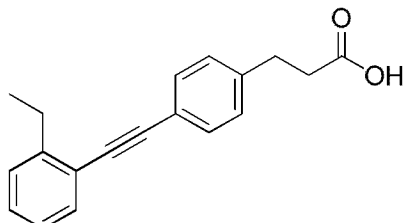


[0408] 3-(4-((2-乙基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法IF从甲基3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯(95mg, 0.51mmol)和1-溴-2-乙基苯(0.10mL, 0.73mmol)制备标题化合物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 7)纯化之后,得到130mg(87%)的清澈

油状物： $R_f = 0.28$  (EtOAc : PE, 1 : 4)； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.48 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H)； $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 146.3, 140.9, 132.2, 131.8, 128.6, 128.5, 128.1, 125.8, 122.5, 121.7, 92.9, 88.0, 51.8, 35.6, 31.0, 27.9, 14.9；ESI-MS  $m/z$  315.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0409] 实施例 A30

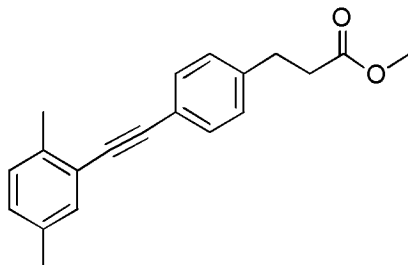
[0410]



[0411] 3-(4-((2-乙基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-乙基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (73mg, 0.25mmol) 制备标题化合物, 得到 59mg (84%) 作为白色固体的纯的标题化合物： $R_f = 0.49$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1)； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.45 (m, 3H), 7.27-7.14 (m, 5H), 2.97 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)； $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.8, 146.4, 140.5, 132.3, 131.8, 128.6, 128.5, 128.1, 125.8, 122.5, 121.9, 92.8, 88.1, 35.4, 30.6, 28.0, 14.9；ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 301.1200, 实测值 301.1196。

[0412] 实施例 E31

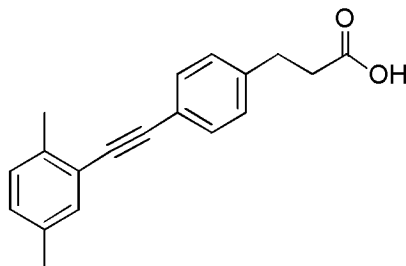
[0413]



[0414] 3-(4-((2,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (95mg, 0.50mmol) 和 2-溴-1,4-二甲苯 (0.08mL, 0.60mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 8) 纯化之后, 得到 123mg (84%) 的清澈油状物： $R_f = 0.21$  (EtOAc : PE, 1 : 8)； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.43 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)； $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 140.8, 137.2, 135.2, 132.4, 131.8, 129.5, 129.3, 128.5, 123.0, 121.7, 93.0, 88.4, 51.8, 35.6, 31.0, 20.9, 20.3；ESI-MS  $m/z$  315.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0415] 实施例 A31

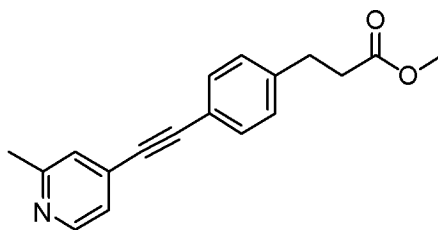
[0416]



[0417] 3-(4-((2,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2,5-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (65mg, 0.22mmol) 制备标题化合物, 得到 58mg (95%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.49$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.47-7.44 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 2.97 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  178.8, 140.4, 137.2, 135.2, 132.4, 131.8, 129.5, 129.3, 128.5, 123.0, 121.9, 92.9, 88.5, 35.4, 30.6, 20.9, 30.4; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 301.1200, 实测值 301.1210。

[0418] 实施例 E32

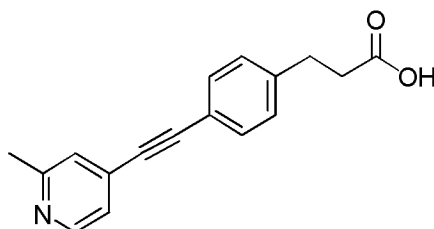
[0419]



[0420] 3-(4-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (95mg, 0.50mmol) 和 4-碘代-2-甲基吡啶 (0.07mL, 0.59mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 62mg (44%) 的灰黄色固体:  $R_f = 0.50$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.48-8.46 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.1, 158.6, 149.3, 142.0, 132.1, 131.8, 128.6, 125.1, 122.7, 120.3, 93.4, 86.9, 51.8, 35.4, 31.0, 24.5; ESI-MS  $m/z$  302.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0421] 实施例 A32

[0422]

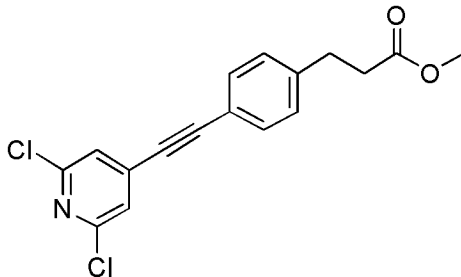


[0423] 3-(4-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((2-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (55mg, 0.20mmol) 制备标题化合物, 得到 58mg (70%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.25$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.74 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (s,

3H), 2.58 (t, J = 7.6Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.4, 154.0, 144.3, 141.5, 138.3, 132.2, 129.1, 128.7, 125.5, 117.7, 100.2, 85.5, 34.6, 30.3, 19.3; ESI-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 288.0996, 实测值 288.0989。

[0424] 实施例 E33

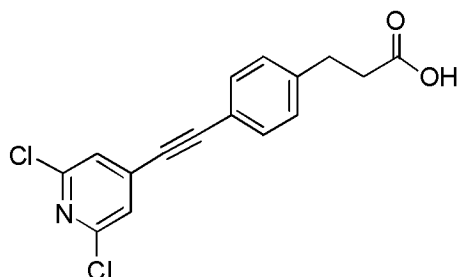
[0425]



[0426] 3-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (98mg, 0.52mmol) 和 2,6-二氯-4-碘代吡啶 (152mg, 0.56mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 7) 纯化之后, 得到 95mg (55%) 的灰黄色固体:  $R_f = 0.11$  (EtOAc : PE, 1 : 7);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.7Hz, 2H)。;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 150.7, 142.0, 132.7, 132.3, 128.7, 128.5, 124.4, 119.8, 81.4, 73.8, 51.7, 35.2, 30.9; ESI-MS  $m/z$  356.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0427] 实施例 A33

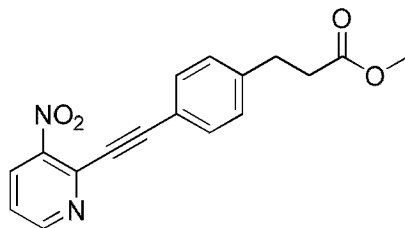
[0428]



[0429] 3-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (9mg, 0.03mmol) 制备标题化合物, 得到 7mg (76%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.54$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.45 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 150.7, 142.4, 136.5, 132.3, 128.7, 124.4, 119.3, 96.8, 84.5, 34.9, 30.5; ESI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 342.0060, 实测值 342.0067。

[0430] 实施例 E34

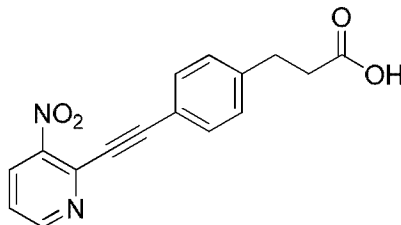
[0431]



[0432] 3-(4-((3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (95mg, 0.51mmol) 和 2-溴-3-硝基吡啶 (113mg, 0.56mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 8) 纯化之后, 得到 84mg (53%) 的红色固体 :  $R_f = 0.16$  (EtOAc : PE, 1 : 4) ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (dd,  $J = 4.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (dd,  $J = 8.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.3, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 153.5, 146.8, 143.0, 137.6, 132.8, 132.5, 128.6, 122.5, 119.3, 98.0, 85.0, 51.7, 35.2, 30.9 ; ESI-MS  $m/z$  333.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0433] 实施例 A34

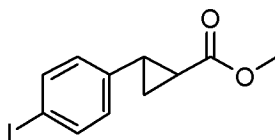
[0434]



[0435] 3-(4-((3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((3-硝基吡啶-2-基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (73mg, 0.24mmol) 制备标题化合物, 得到 67mg (95%) 作为深桔黄色固体的纯的标题化合物 :  $R_f = 0.34$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1) ;  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (dd,  $J = 4.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (dd,  $J = 8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.4, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.86 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.54 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 154.6, 148.3, 144.8, 137.4, 133.4, 133.1, 129.9, 124.4, 120.1, 97.0, 85.7, 35.4, 31.5 ; ESI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 319.0690, 实测值 319.0677。

[0436] 中间体 -6

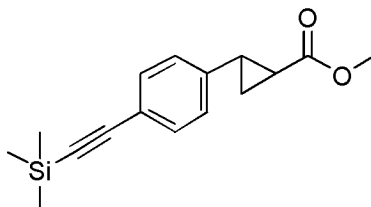
[0437]



[0438] 2-(4-碘代苯基)环丙烷羧酸甲酯。将 AcCl (1.3mL, 18.3mmol) 加入至在氩气下在 0°C 的甲醇 (16mL) 中。将反应搅拌 10min 之后, 缓慢加入 2-苯基环丙烷羧酸 (1.65g, 5.74mmol)。将反应再在室温搅拌 3 小时之后, 将混合物在真空下浓缩, 再溶解在 MeOH 中, 浓缩得到 1.68g (97%) 的纯的白色固体 :  $R_t$ : 13.24min (HPLC 方法 I)。

[0439] 中间体 -7

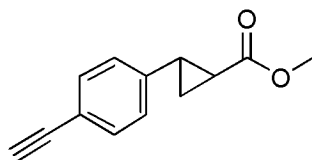
[0440]



[0441] 2-(4-((三甲硅基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯。根据一般方法制备标题化合物。干燥的 Schlenk 烧瓶装有 2-(4-碘代苯基)环丙烷羧酸甲酯 (1.66g, 5.49mmol)、 $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  (18mg, 0.06mmol)、2-(二-叔丁基膦基)-1-苯基吡啶 (37mg, 0.11mmol)、CuI (21mg, 0.11mmol) 和四甲基乙二胺 (10mL)。将混合物抽成真空,用 Ar (3x) 填充,加热至 70℃ 之后,通过隔板加入三甲基甲硅烷基乙炔 (1.4mL, 10.8mmol),将温度升高至 80℃。在根据 HPLC 指示原料耗尽之后,将反应混合物冷却至室温,用水淬灭,用 EtOAc 萃取 (3x)。用盐水洗涤合并的提取物,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,在真空下浓缩,在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 8) 纯化之后,将残余物的级分通过快速色谱法纯化得到 580mg (40%) :  $R_f$ : 14.56min (HPLC 方法 I)。

[0442] 中间体 -8

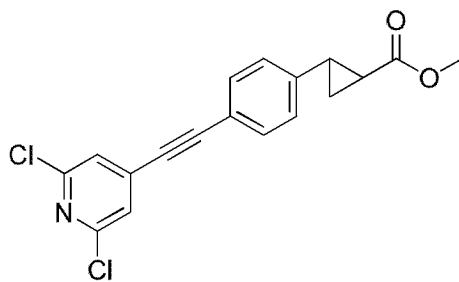
[0443]



[0444] 2-(4-乙炔基苯基)环丙烷羧酸甲酯。将 3-(4-((三甲硅基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯 (580mg, 2.19mmol) 和碳酸钾 (614mg, 4.44mmol) 溶解在 MeOH (22mL) 中,在室温搅拌剧烈 4 小时。将水加入至反应物中,用 EtOAc 萃取。合并有机相,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥之后,在真空下浓缩得到 419mg (95%) 的灰黄色固体 :  $R_f$ : 0.60 (EtOAc : 己烷, 1 : 1)。

[0445] 实施例 E35

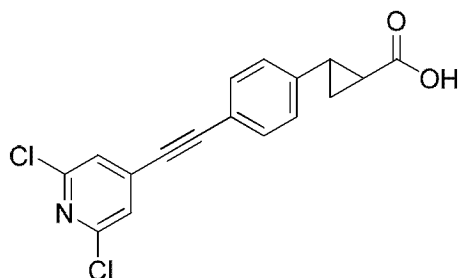
[0446]



[0447] 2-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯。根据一般方法 IF 从 2-(4-乙炔基苯基)环丙烷羧酸甲酯 (80mg, 0.40mmol) 和 2,6-二氯-4-碘代吡啶 (121mg, 0.44mmol) 制备标题化合物,在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 10) 纯化之后,得到 19mg (23%) 的白色固体 :  $R_f$  = 0.36 (EtOAc : PE, 1 : 4) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 8.2Hz, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.2Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.67 (dt,  $J$  = 10.0, 5.1Hz, 1H), 1.35 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.4, 4.8Hz, 1H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 150.7, 142.5, 136.5, 132.2, 126.4, 124.4, 119.2, 96.7, 84.7, 52.1, 26.1, 24.4, 17.3 ; ESI-MS  $m/z$  368.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0448] 实施例 A35

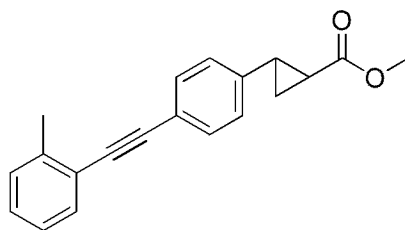
[0449]



[0450] 2-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸。根据一般方法 II 从 2-(4-((2,6-二氯代吡啶-4-基)乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯 (16mg, 0.05mmol) 制备标题化合物, 得到 14mg (88%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.37$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.47-7.40 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.84 (ddd,  $J = 9.3, 5.2, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 1.44 (dt,  $J = 9.6, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 1.35-1.29 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.9, 151.2, 144.2, 137.7, 133.1, 127.4, 125.4, 119.9, 97.5, 85.3, 26.5, 25.0, 17.7; ESI-MS  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 354.0060, 实测值 354.0055。

[0451] 实施例 E36

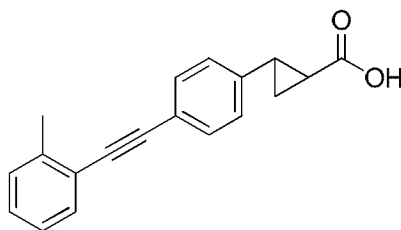
[0452]



[0453] 2-(4-(o-甲苯基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯。根据一般方法 IF 从 2-(4-乙炔基苯基)环丙烷羧酸甲酯 (80mg, 0.40mmol) 和 1-碘代-2-甲苯 (113mg, 0.56mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 10) 纯化之后, 得到 45mg (39%) 的灰黄色固体:  $R_f = 0.41$  (EtOAc : PE, 1 : 4);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.41 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.72 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.92 (ddd,  $J = 8.5, 5.3, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 1.63 (dt,  $J = 9.2, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 1.33 (ddd,  $J = 8.4, 6.5, 4.7\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 140.3, 140.2, 131.8, 131.6, 129.5, 128.3, 126.2, 125.6, 123.0, 121.7, 93.1, 88.5, 52.0, 26.2, 24.2, 20.8, 17.2; ESI-MS  $m/z$  313.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0454] 实施例 A36

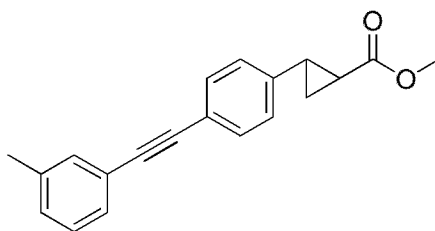
[0455]



[0456] 2-(4-(0-甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(0-甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯 (42mg, 0.14mmol) 制备标题化合物, 得到 39mg (98%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.37$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.35-7.29 (m, 3H), 7.15-7.01 (m, 5H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.39 (dt,  $J = 9.6, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (ddd,  $J = 8.4, 6.4, 4.5\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  174.0, 142.1, 140.7, 132.5, 132.4, 130.4, 129.4, 127.2, 126.7, 123.8, 122.2, 94.1, 88.9, 67.6, 26.5, 24.8, 20.8, 17.5; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 299.1043, 实测值 299.1042。

[0457] 实施例 E37

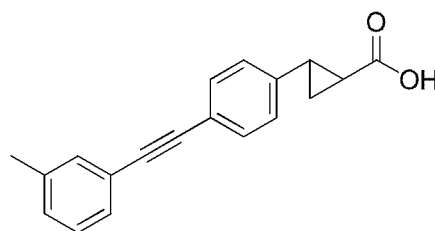
[0458]



[0459] 2-(4-(间甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯。根据一般方法 IF 从 2-(4-乙炔基苯基)环丙烷羧酸甲酯 (80mg, 0.40mmol) 和 1-碘代-3-甲苯 (60  $\mu\text{L}$ , 0.47mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 9) 纯化之后, 得到 42mg (36%) 的灰黄色固体:  $R_f = 0.43$  (EtOAc : PE, 1 : 4);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.72 (s, 3H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (ddd,  $J = 8.5, 5.3, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 1.63 (dt,  $J = 9.9, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 1.33 (ddd,  $J = 8.4, 6.5, 4.7\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 140.3, 138.0, 132.2, 131.7, 129.1, 128.6, 128.2, 126.2, 123.1, 121.5, 89.7, 88.8, 52.0, 26.2, 24.2, 21.2, 17.2; ESI-MS  $m/z$  313.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0460] 实施例 A37

[0461]

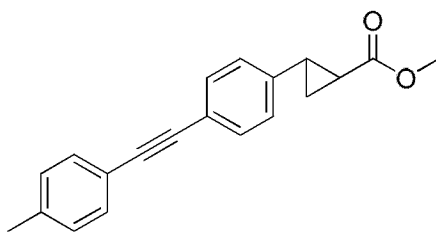


[0462] 2-(4-(间甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(间甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯 (37mg, 0.13mmol) 制备标题化合物, 得到 35mg (99%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.33$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.05 (m, 6H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (dt,  $J = 9.2, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 1.42 (dt,  $J = 9.4, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 1.28 (ddd,  $J = 8.3, 6.4, 4.6\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  174.0, 142.1, 139.1, 132.8, 132.4, 130.1, 129.4, 127.2, 124.0, 122.0, 90.2, 89.6, 26.5, 24.8, 21.2, 17.5; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 299.1043, 实测值 299.1057。



[0463] 实施例 E38

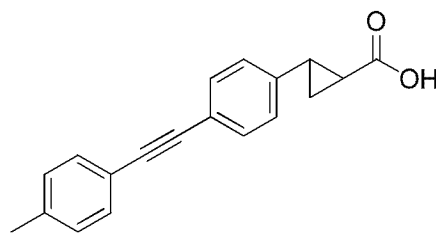
[0464]



[0465] 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯。根据一般方法 IF 从 2-(4-乙炔基苯基)环丙烷羧酸甲酯 (80mg, 0.40mmol) 和 1-碘代-3-甲苯 (97mg, 0.44mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 9) 纯化之后, 得到 57mg (49%) 的白色物:  $R_f = 0.43$  (EtOAc : PE, 1 : 4);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.38 (m, 4H), 7.14 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.72 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.92 (ddd,  $J = 8.5, 5.3, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 1.63 (dt,  $J = 9.9, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 1.33 (ddd,  $J = 8.4, 6.5, 4.7\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 140.2, 138.4, 131.6, 131.5, 129.1, 126.1, 121.6, 120.2, 89.6, 88.5, 52.0, 26.2, 24.2, 21.5, 17.2; ESI-MS  $m/z$  313.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0466] 实施例 A38

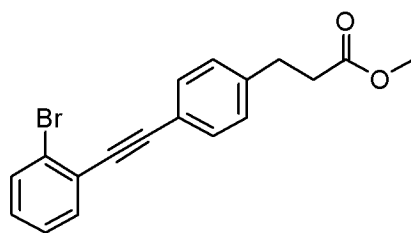
[0467]



[0468] 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸。根据一般方法 II 从 2-(4-(对-甲基乙炔基)苯基)环丙烷羧酸甲酯 (53mg, 0.18mmol) 制备标题化合物, 得到 49mg (97%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.33$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.35 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.2, 3.1\text{Hz}$ , 4H), 7.29-7.18 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.47 (dt,  $J = 9.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 1.39-1.35 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.6, 141.1, 138.4, 131.2, 131.1, 129.3, 126.2, 120.1, 119.3, 89.3, 88.6, 26.2, 25.1, 24.4, 20.9, 16.8; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 299.1043, 实测值 299.1056。

[0469] 实施例 E39

[0470]

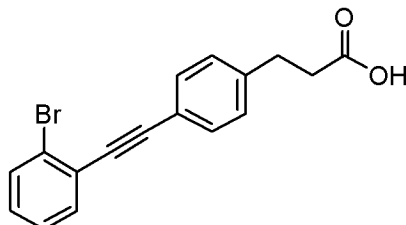


[0471] 3-(4-(2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 ID 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (300mg, 1.59mmol) 和 1-溴-2-碘代苯 (0.3mL, 2.34mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 340mg (62%)

的黄色油状产物。 $R_f = 0.27$  (EtOAc : PE, 1 : 5) ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (dd,  $J = 8.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.28 (td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 141.3, 133.2, 132.4, 131.8, 129.3, 128.4, 127.0, 125.6, 125.5, 120.9, 93.9, 87.8, 51.7, 35.4, 30.9 ; ESI-MS  $m/z$  365.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0472] 实施例 A39

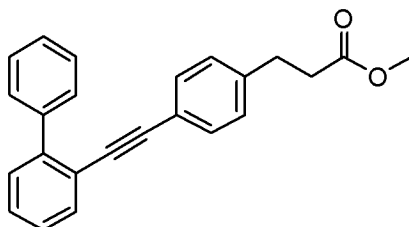
[0473]



[0474] 3-(4-((2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (71mg, 0.21mmol) 制备标题化合物, 得到 64mg (92%) 作为白色固体的纯的标题化合物 :  $R_f = 0.20$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 2) ;  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 8.1, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 2.78 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.48 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 143.4, 134.2, 133.4, 132.4, 130.8, 129.7, 128.5, 126.2, 125.8, 121.3, 94.8, 88.2, 35.5, 31.4 ; ESI-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 350.9992, 实测值 350.9976。

[0475] 实施例 E40

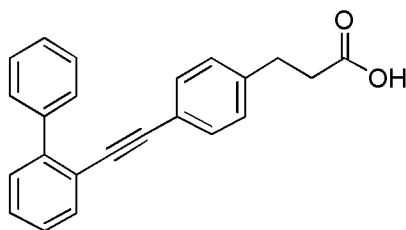
[0476]



[0477] 3-(4-(联苯-2-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 III 从 3-(4-((2-溴代苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (67mg, 0.20mmol) 和酸 (36mg, 0.29mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 8) 纯化之后, 得到 50mg (74%) 的黄色固体 :  $R_f = 0.40$  (EtOAc : PE, 1 : 4) ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68-7.60 (m, 3H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.14-7.08 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (s, 3H), 2.92 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 143.9, 140.7, 140.6, 132.8, 131.5, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 127.0, 121.7, 121.4, 92.1, 89.1, 51.7, 35.4, 30.8 ; ESI-MS  $m/z$  363.2 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0478] 实施例 A40

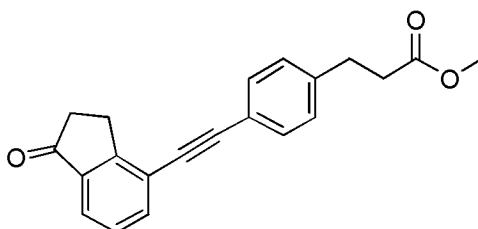
[0479]



[0480] 3-(4-(联苯-2-基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-(联苯-2-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (41mg, 0.12mmol) 制备标题化合物, 得到 37mg (94%) 作为黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.35$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.58-7.49 (m, 3H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.17-7.09 (m, 4H), 2.78 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.48 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 144.6, 142.7, 141.4, 133.6, 132.1, 130.4, 130.1, 129.6, 129.5, 128.9, 128.4, 128.2, 122.3, 121.9, 92.9, 89.6, 35.5, 31.4; ESI-MS  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 349.1200, 实测值 349.1199。

[0481] 实施例 E41

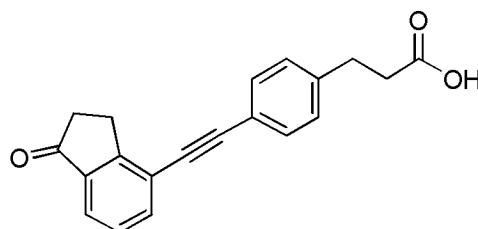
[0482]



[0483] 3-(4-((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (94mg, 0.50mmol) 和 4-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (116mg, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 110mg (69%) 的黄色固体:  $R_f = 0.34$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.68 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (s, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.98 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 3H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.6, 173.0, 157.1, 141.5, 137.3, 136.8, 131.8, 128.5, 127.5, 123.3, 122.3, 120.7, 94.8, 85.3, 51.7, 36.1, 35.3, 30.8, 25.5; ESI-MS  $m/z$  341.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0484] 实施例 A41

[0485]

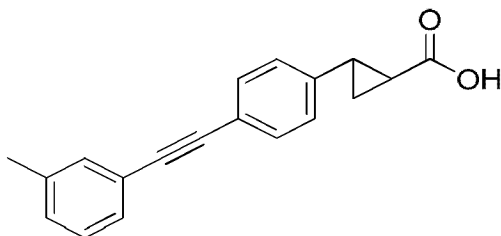


[0486] 3-(4-((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 制备标题化合物, 得到 40mg (85%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.14$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 7.5$ ,

1.1Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.62-2.48 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 157.9, 143.4, 138.4, 137.3, 132.5, 129.7, 128.5, 123.7, 123.1, 121.4, 95.6, 86.0, 36.5, 35.5, 31.4, 26.2。

[0487] 实施例 E42

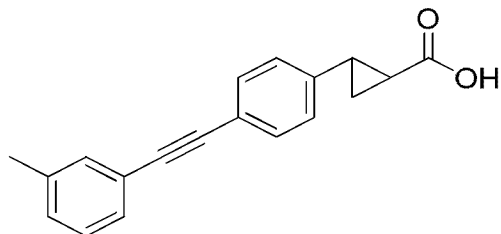
[0488]



[0489] 3-(4-((3-(异氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (95mg, 0.50mmol) 和 1-溴-3-(异氰基甲基)苯 (117mg, 0.60mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 109mg (71%) 的灰黄色油状产物。  $R_f = 0.27$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.44 (m, 4H), 7.36 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.73 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 141.2, 131.8, 131.2, 131.0, 130.2, 129.2, 128.4, 127.6, 124.5, 120.8, 117.5, 90.3, 88.1, 51.7, 35.4, 30.8, 23.4; ESI-MSm/z 326.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0490] 实施例 A42

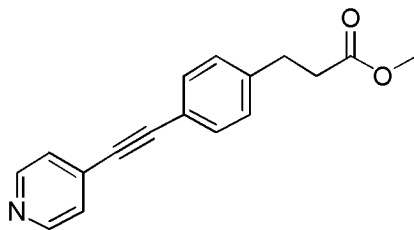
[0491]



[0492] 3-(4-((3-(异氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(异氰基甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (90mg, 0.30mmol) 制备标题化合物, 得到 82mg (95%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.13$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 2);  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.45-7.42 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.82 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.52 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 143.1, 133.0, 132.5, 131.8, 131.5, 130.2, 129.6, 129.0, 124.9, 121.5, 118.9, 90.8, 88.9, 35.5, 31.4, 23.2; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 312.0996, 实测值 312.0998。

[0493] 实施例 E43

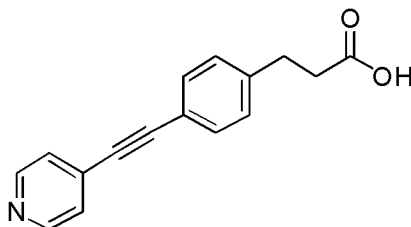
[0494]



[0495] 3-(4-(吡啶-4-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (94mg, 0.50mmol) 和 4-溴代吡啶盐酸盐 (108mg, 0.55mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 72mg (54%) 的白色固体。  $R_f = 0.26$  (EtOAc : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (dd,  $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 4.5, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (s, 3H), 2.90 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 148.8, 141.0, 131.0, 130.5, 127.5, 124.5, 119.0, 92.9, 85.5, 50.7, 34.3, 29.8; ESI-MS  $m/z$  288.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0496] 实施例 A43

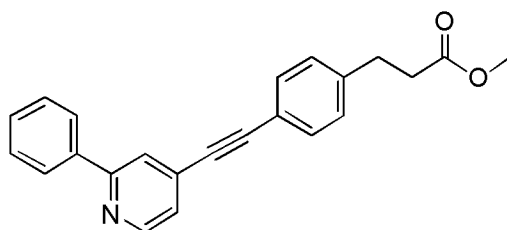
[0497]



[0498] 3-(4-(吡啶-4-基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-(吡啶-4-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (63mg, 0.24mmol) 制备标题化合物, 得到 18mg (30%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.04$  (EtOAc : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.15 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.6, 1.3\text{Hz}$ , 2H), 7.58-7.46 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.6, 149.9, 142.9, 131.7, 130.3, 128.8, 125.3, 118.8, 93.7, 86.3, 34.7, 30.2; ESI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 计算值 252.1019, 实测值 252.1016。

[0499] 实施例 E44

[0500]

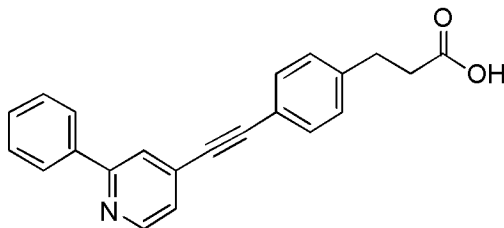


[0501] 3-(4-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 III 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (80mg, 0.27mmol) 和苯基二羟基甲硼酸 (49mg, 0.40mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 56mg (62%) 的灰黄色固体:  $R_f = 0.16$  (EtOAc : PE, 1 : 4);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (dd,  $J = 5.1, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 5.8, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (s, 3H), 2.91 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.58 (dd,  $J = 10.2, 5.2\text{Hz}$ ,

2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 156.6, 148.6, 141.0, 137.8, 131.2, 131.1, 128.2, 127.8, 127.5, 125.9, 122.7, 121.5, 119.1, 92.7, 85.8, 50.7, 34.6, 29.8。

[0502] 实施例 A44

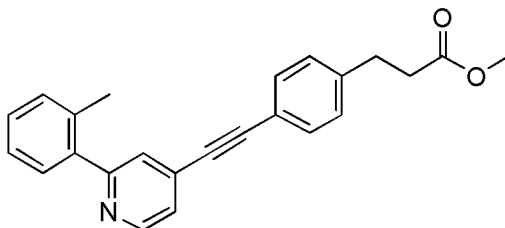
[0503]



[0504] 3-(4-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (35mg, 0.10mmol) 制备标题化合物, 得到 33mg (99%) 作为白色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.53$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.17 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 6H), 7.35 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.58 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.6, 156.4, 149.9, 142.9, 137.9, 131.7, 131.4, 129.4, 128.8, 128.8, 126.6, 123.9, 121.7, 118.9, 93.7, 86.7, 34.7, 30.2。

[0505] 实施例 E45

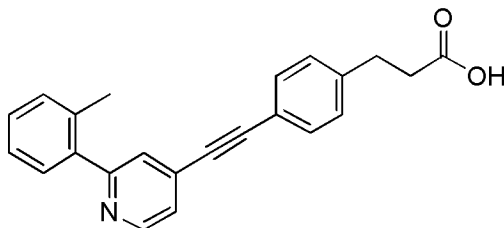
[0506]



[0507] 3-(4-((2-0-甲基苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 III 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (80mg, 0.27mmol) 和 0-甲基苯基二羟基甲硼酸 (56mg, 0.41mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 30mg (32%) 的苍白色油状化合物:  $R_f = 0.17$  (EtOAc : PE, 1 : 5);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.15 (m, 3H), 7.12-6.98 (m, 5H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.94 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.62 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.08 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 151.6, 149.6, 149.3, 148.8, 148.4, 142.7, 140.9, 136.8, 136.1, 132.2, 130.7, 129.8, 129.7, 128.6, 128.5, 128.2, 125.8, 124.2, 122.5, 51.6, 35.5, 30.7, 20.4。

[0508] 实施例 A45

[0509]

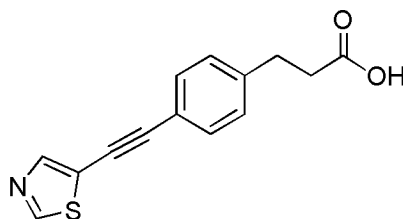


[0510] 3-(4-((2-0-甲基苯基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从

3-(4-(2-O-甲基吡啶-4-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (15mg, 0.04mmol) 制备标题化合物, 得到 14mg (94%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.53$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.04 (m, 5H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 2.81 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.49 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.97 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (甲醇- $d_4$ )  $\delta$  176.6, 152.3, 151.0, 150.8, 150.1, 144.1, 142.9, 138.3, 137.3, 131.7, 130.9, 130.9, 129.8, 129.3, 126.9, 126.8, 125.6, 124.2, 36.6, 31.8, 20.6。

[0511] 实施例 A46

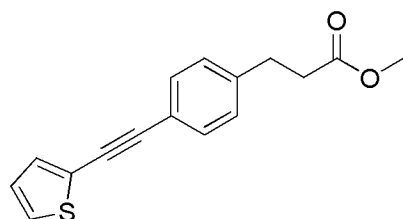
[0512]



[0513] 3-(4-(噻唑-5-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (95mg, 0.50mmol) 和 5-溴代噻唑 (50  $\mu\text{L}$ , 0.56mmol) 制备标题化合物。在浓缩之后, 根据一般方法 II, 将残余物水解, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc [含 1.25% AcOH] : PE, 1 : 2) 纯化之后, 得到 28mg (21%) 的白色固体:  $R_f = 0.12$  ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.14 (s, 1H), 9.16 (d,  $J = 0.6\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J = 0.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 3H), 7.31 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 3H), 2.86 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  173.5, 155.7, 147.2, 142.6, 131.2, 128.7, 118.8, 118.0, 96.0, 78.4, 34.6, 30.1; ESI-MS  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 计算值 280.0403, 实测值 280.0400。

[0514] 实施例 E47

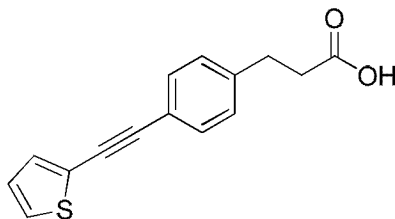
[0515]



[0516] 3-(4-(噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (95mg, 0.50mmol) 和 2-溴代噻吩 (60  $\mu\text{L}$ , 0.62mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后得到 97mg (71%) 的白色固体:  $R_f = 0.44$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.39 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (dd,  $J = 5.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 141.1, 131.8, 131.6, 128.4, 127.1, 127.1, 123.4, 120.9, 92.9, 82.3, 51.6, 35.3, 30.8; ESI-MS  $m/z$  293.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0517] 实施例 A47

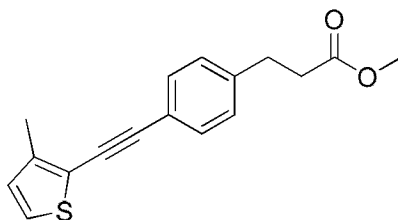
[0518]



[0519] 3-(4-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-(噻吩-2-基乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (61mg, 0.22mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 1) 纯化之后, 得到 18mg (73%) 的白色固体 :  $R_f = 0.16$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.39 (dd,  $J = 5.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.96 (dd,  $J = 5.2, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.51 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.78, 143.1, 132.9, 132.2, 129.6, 128.7, 128.3, 123.9, 121.3, 93.6, 82.7, 35.5, 31.4; ESI-MS  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}(\text{M}+\text{Na}^+)$  计算值 279.0451, 实测值 279.0451。

[0520] 实施例 E48

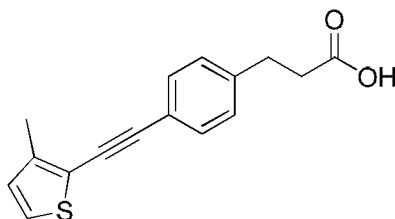
[0521]



[0522] 3-(4-((3-甲基噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 1F 从甲基 3-(4-乙炔基苯基)丙酸酯 (95mg, 0.50mmol) 和 2-溴-3-甲基噻吩 (70  $\mu\text{L}$ , 0.62mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 75mg (53%) 的灰黄色固体 :  $R_f = 0.57$  (EtOAc : PE, 1 : 2);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47-7.40 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.4, 6.7\text{Hz}$ , 3H), 6.85 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 142.4, 140.8, 131.5, 129.2, 128.3, 125.7, 121.2, 118.7, 95.2, 82.0, 51.6, 35.4, 30.8, 15.0; ESI-MS  $m/z$  307.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0523] 实施例 A48

[0524]

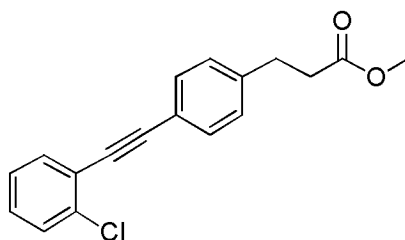


[0525] 3-(4-((3-甲基噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-甲基噻吩-2-基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (55mg, 0.19mmol) 制备标题化合物, 得到 49mg (95%) 作为白色固体的纯的标题化合物 :  $R_f = 0.45$  (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  7.37-7.30 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.51 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (丙酮- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 143.3, 142.9, 132.1, 130.4, 129.6, 127.2, 121.7, 119.1, 96.1, 82.4, 35.5, 31.4, 15.0; ESI-MS  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}(\text{M}+\text{Na}^+)$  计算值 293.0607, 实测值 293.0594。



[0526] 实施例 E49

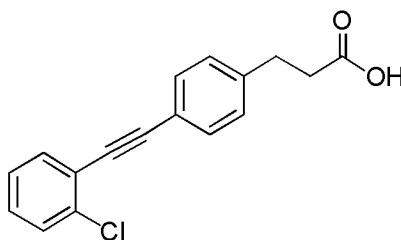
[0527]



[0528] 3-(4-((2-氯代苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基)苯基)丙酸酯 (93mg, 0.49mmol) 和 1-氯-2-碘代苯 (117mg, 0.49mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 8mg (6%) 的黄色固体:  $R_f = 0.38$  (EtOAc : PE, 1 : 5);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.47 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.98-2.96 (t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 2.66-2.63 (t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 141.4, 135.9, 133.3, 131.9, 129.4, 129.3, 128.5, 126.3, 123.4, 120.9, 96.6, 86.0, 51.7, 35.5, 30.9。

[0529] 实施例 A49

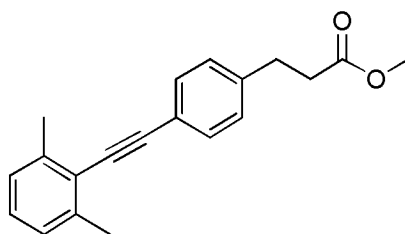
[0530]



[0531] 3-(4-((2-氯代苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-氯代苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (8mg, 0.03mmol) 制备标题化合物, 得到 7mg (95%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.56$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.49 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 5H), 2.98-2.96 (t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 2.70-2.68 (t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.3, 141.0, 135.9, 133.2, 131.9, 129.3, 129.3, 129.0, 128.5, 126.5, 123.3, 121.0, 94.4, 86.0, 35.0, 30.6。

[0532] 实施例 E50

[0533]

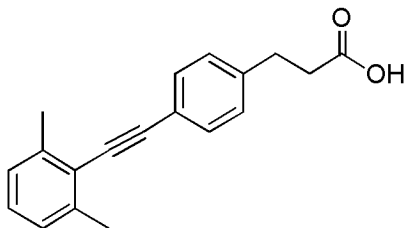


[0534] 3-(4-((2,6-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-乙炔基)苯基)丙酸酯 (80mg, 0.43mmol) 和 2-碘代-1,3-二甲苯 (99mg, 0.43mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 5) 纯化之后, 得到 33mg (27%) 的黄色固体:  $R_f = 0.31$  (EtOAc : PE, 1 : 5);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.48-7.45 (dd, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.09-7.03 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.98-2.96 (t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ),

2.66-2.63(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  173.3, 140.8, 140.3, 131.7, 128.5, 127.8, 126.8, 121.9, 97.9, 86.9, 51.8, 35.7, 30.9, 21.3。

[0535] 实施例 A50

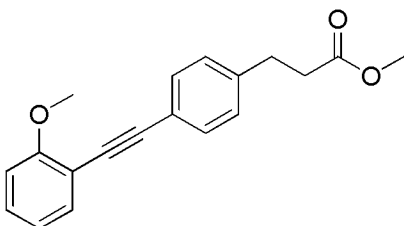
[0536]



[0537] 3-(4-((2,6-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2,6-二甲苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (33mg, 0.12mmol) 制备标题化合物, 得到 34mg (100%) 作为灰黄色固体的纯的标题化合物:  $R_f = 0.59$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc) ;  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.49-7.47(m, 2H), 7.22-7.22(m, 3H), 7.10-7.08(m, 2H), 2.98(t, 2H,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 2.70(t, 2H,  $J = 7.8\text{Hz}$ ) ;  $^{13}\text{C}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  178.8, 140.4, 131.6, 128.4, 126.8, 123.0, 121.9, 97.7, 86.9, 35.4, 30.5, 21.1。

[0538] 实施例 E51

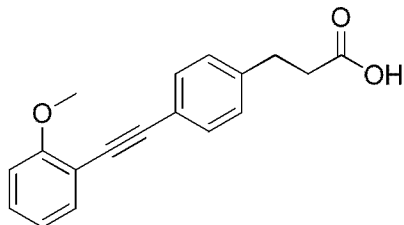
[0539]



[0540] 3-(4-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯 (90mg, 0.31mmol) 和 1-乙炔基-2-甲氧基苯 (40  $\mu\text{L}$ , 0.31mmol) 制备标题化合物, 得到 86mg (94%) 的纯的黄棕色油状物。  $R_f = 0.44$  (EtOAc : PE ; 1 : 2) ;  $^1\text{H}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.48(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 3H) 7.29-7.22(m, 1H) 7.16(d,  $J = 8.2$ , 2H) 6.95-6.88(m, 2H) 3.90(s, 3H) 3.66(s, 3H) 2.95(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H) 2.63(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H) ;  $^{13}\text{C}\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  173.3, 160.1, 140.8, 133.7, 132.0, 129.8, 128.4, 121.7, 120.6, 112.7, 110.9, 93.5, 85.6, 56.0, 51.8, 35.6, 31.0 ; ESI-MSm/z 317.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0541] 实施例 A51

[0542]

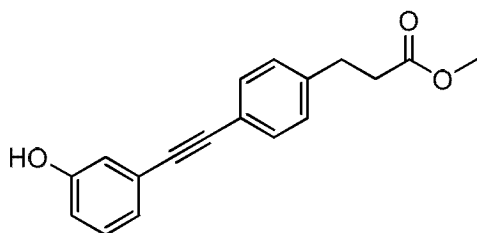


[0543] 3-(4-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (82mg, 0.28mmol) 制备标题化合物, 得到棕色固体。  $R_f = 0.08$  (EtOAc : PE) ;  $^1\text{H}\text{NMR}((\text{CD}_3)_2\text{CO})$  :  $\delta$  7.48-7.44(m, 3H) 7.36-7.30(m, 3H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.96-6.95(m, 1H), 3.90(s, 3H), 2.95(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.65(t,  $J$

= 7.8Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  173.8, 161.0, 142.5, 134.0, 132.2, 131.9, 130.8, 129.5, 122.3, 121.2, 112.0, 93.8, 86.4, 56.1, 35.6, 31.4; ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M+Na $^+$ ) 计算值。

[0544] 实施例 E52

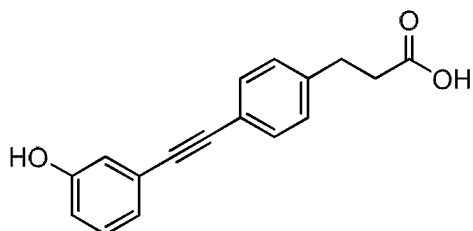
[0545]



[0546] 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IC 从 3-(4-碘代苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 3-乙炔基苯酚 (0.025mL, 0.38mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 6  $\rightarrow$  1 : 0) 纯化之后, 得到 66mg (69%) 的浅棕色固体。R $_f$  = 0.24 (EtOAc : PE; 1 : 2);  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.50 (br, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.64 (t, J = 8.1Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 155.7, 141.0, 132.0, 129.8, 128.5, 124.7, 124.4, 121.3, 118.4, 115.9, 89.4, 89.0, 52.0, 35.6, 31.0; ESI-MSm/z 303.0 (M+Na $^+$ )。

[0547] 实施例 A52

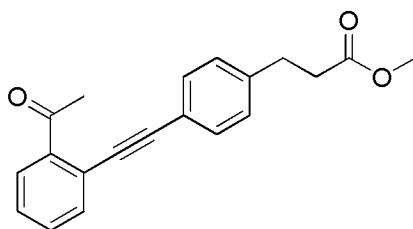
[0548]



[0549] 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (54mg, 0.19mmol) 制备标题化合物, 得到白色固体。R $_f$  = 0.02 (EtOAc : PE);  $^1\text{H}$  NMR( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  7.45 (d, J = 7.4Hz, 2H) 7.31 (d, J = 7.6Hz, 2H) 7.25-7.20 (m, 1H) 7.00 (s, 2H) 6.89-6.86 (m, 1H) 2.95 (t, J = 7.7Hz, 2H) 2.64 (t, J = 7.3Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  173.8, 158.3, 142.8, 132.4, 130.6, 129.5, 125.1, 123.7, 121.8, 118.8, 116.8, 89.7, 89.6, 35.5, 31.4。

[0550] 实施例 E53

[0551]

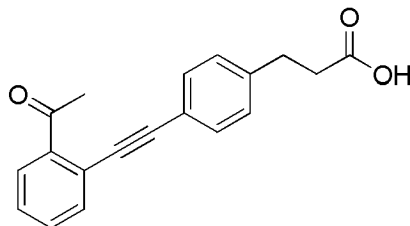


[0552] 3-(4-((2-乙酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.53mmol) 和 1-(2-碘代苯基)乙酮 (144mg, 0.58mmol) 制

备标题化合物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 8  $\rightarrow$  1 : 2)纯化之后,得到 42mg (26%) 的棕色油状物。 $R_f = 0.45$  (EtOAc : PE, 1 : 1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75 (dd,  $J = 7.8\text{Hz}, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.62 (dd,  $J = 7.8\text{Hz}, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.48 (t,  $J = 2.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39 (td,  $J = 7.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.21 (d,  $J = 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.67 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.79 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.3, 173.0, 141.5, 140.7, 133.8, 131.7, 131.3, 128.6, 128.5, 128.2, 121.8, 120.8, 95.0, 88.2, 51.6, 35.3, 30.8, 30.0; ESI-MS  $m/z$  329.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0553] 实施例 A53

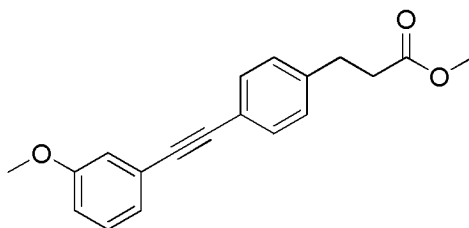
[0554]



[0555] 3-(4-((2-乙酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-乙酰基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (33mg, 0.11mmol) 制备标题化合物,在通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 4  $\rightarrow$  含 1.25% AcOH 的 EtOAc) 纯化之后,得到 7mg (21%) 的黄色固体。 $R_f = 0.50$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H NMR}$  (丙酮- $d_6$ ):  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 7.8\text{Hz}, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.67 (dd,  $J = 7.8\text{Hz}, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.57 (td,  $J = 7.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.35 (d,  $J = 8.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.73 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 6.9\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{CNMR}$  (丙酮- $d_6$ ):  $\delta$  199.8, 173.7, 143.3, 142.0, 134.5, 132.4, 132.2, 129.6, 129.5, 129.3, 122.2, 121.6, 95.3, 88.9, 35.5, 31.4, 30.3; ESI-MS  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ) 计算值 : 315.0992, 实测值 : 315.0984。

[0556] 实施例 E54

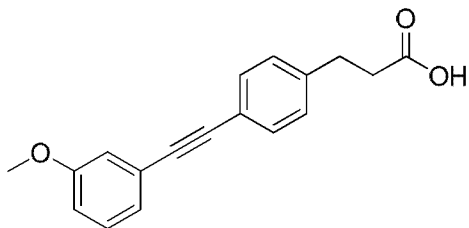
[0557]



[0558] 3-(4-((3-甲氧基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IV 从 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (41mg, 0.20mmol) 和碘代甲烷 (60  $\mu\text{L}$ , 0.97mmol) 制备标题化合物,得到 38mg (69%) 的纯的黄色油状物。 $R_f = 0.37$  (EtOAc : PE, 1 : 3);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (dt,  $J = 8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.12 (dt,  $J = 7.5\text{Hz}, 1.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.05 (dd,  $J = 2.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.88 (ddd,  $J = 8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}, 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.63 (t,  $J = 7.8\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1, 159.3, 140.9, 131.8, 129.4, 128.3, 124.3, 124.1, 121.1, 116.3, 114.8, 89.1, 89.0, 55.3, 51.6, 35.4, 30.8。

[0559] 实施例 A54

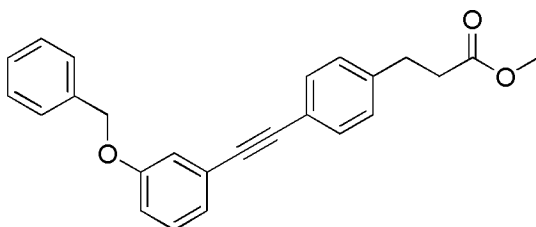
[0560]



[0561] 3-(4-((3-甲氧苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-甲氧苯基)乙炔基)苯基)-丙酸甲酯 (38mg, 0.13mmol) 制备标题化合物, 得到 34mg (94%) 的纯的白色固体。R<sub>f</sub> = 0.53 (含 1.25% AcOH 的 EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.99 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.5Hz, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 8.3Hz, 2.5Hz, 0.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 173.9, 159.2, 142.0, 131.3, 129.9, 128.7, 123.7, 123.5, 119.8, 116.0, 115.2, 89.2, 88.8, 55.2, 34.9, 30.2; ESI-MS C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值: 303.0992, 实测值: 303.0992。

[0562] 实施例 E55

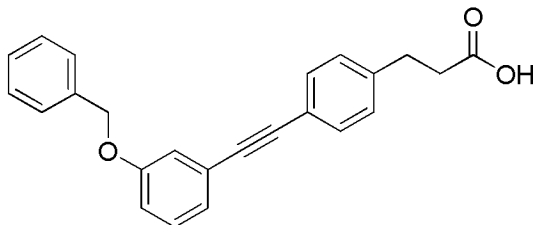
[0563]



[0564] 3-(4-((3-(苯氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IV 从 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (98mg, 0.45mmol) 和 (溴代甲基)苯 (142mg, 1.03mmol) 制备标题化合物, 得到 112mg (68%) 的纯的灰黄色固体。R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc : PE, 1 : 1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.32 (m, 7H), 7.46-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.95 (ddd, J = 8.3Hz, 2.8Hz, 1.0Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.8Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 173.8, 158.6, 140.9, 136.7, 131.8, 129.4, 128.6, 128.3, 128.0, 127.5, 124.4, 124.4, 121.1, 117.3, 115.6, 89.2, 89.0, 70.0, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MSm/z 393.4 (M+Na<sup>+</sup>)。

[0565] 实施例 A55

[0566]

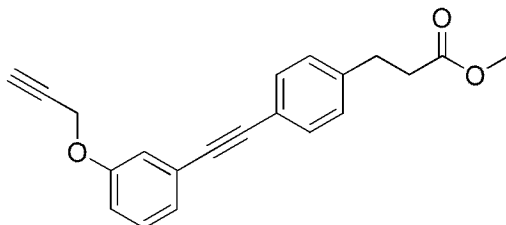


[0567] 3-(4-((3-(苄氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(苄氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (85mg, 0.23mmol) 制备标题化合物, 得到 74mg (90%) 的纯的灰黄色固体。R<sub>f</sub> = 0.56 (含 1.25% AcOH 的 EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.15 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.12 (dt, J = 7.8Hz, 1.0Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.3Hz, 2.5Hz, 1.0Hz, 1H), 5.15 (s, 2H),

2.85 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  173.7, 158.3, 142.0, 136.9, 131.4, 129.9, 128.7, 128.4, 127.9, 127.7, 124.0, 123.5, 119.8, 116.9, 116.0, 89.3, 88.8, 69.3, 34.8, 30.2; ESI-MS  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ) 计算值: 379.1305, 实测值: 379.1291。

[0568] 实施例 E56

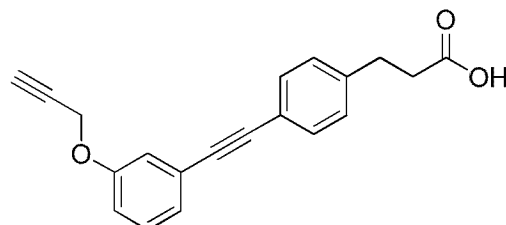
[0569]



[0570] 3-(4-((3-(丙-2-炔基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IV 从 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.45mmol) 和 3-溴代丙-1-炔 (129mg, 0.93mmol) 制备标题化合物, 得到 105mg (72%) 的纯的浅棕色油状产物。  $R_f = 0.56$  (EtOAc : PE, 1 : 1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (dt,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1.8Hz, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.19, 7.15 (m, 3H), 7.12 (dd,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1.3Hz, 1H), 6.96 (ddd,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2.8Hz, 1.0Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.54 (t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1, 157.3, 141.0, 131.8, 129.4, 128.3, 125.0, 124.4, 121.0, 117.4, 115.6, 89.3, 88.8, 78.3, 75.7, 55.9, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MS  $m/z$  341.4 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0571] 实施例 A56

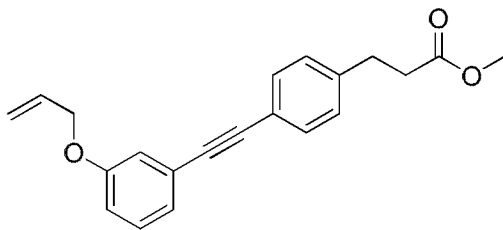
[0572]



[0573] 3-(4-((3-(丙-2-炔基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(丙-2-炔基氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (71mg, 0.22mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 环己烷: [含 1.25% AcOH 的 EtOAc], 1 : 1) 纯化之后, 得到 49mg (73%) 的白色固体。  $R_f = 0.61$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (丙酮- $d_6$ ):  $\delta$  10.56 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.13 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.04 (ddd,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2.8Hz, 1.0Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 2H), 3.11 (t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 2.95 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (丙酮- $d_6$ ):  $\delta$  173.8, 158.6, 42.9, 132.4, 132.4, 130.6, 129.6, 125.5, 125.2, 121.6, 118.1, 116.6, 90.1, 89.4, 79.5, 77.3, 56.4, 35.5, 31.4; ESI-MS  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ) 计算值: 327.0993, 实测值: 327.0986。

[0574] 实施例 E57

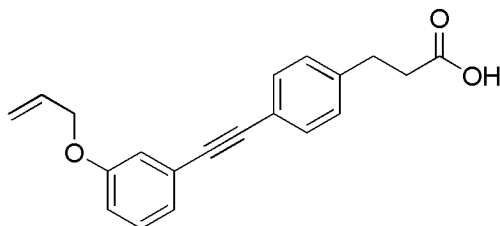
[0575]



[0576] 3-(4-((3-(烯丙氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IV 从 3-(4-((3-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (100mg, 0.45mmol) 和 3-溴代丙-1-烯 (133mg, 0.96mmol) 制备标题化合物, 得到 101mg (70%) 的灰黄色油状产物。R<sub>f</sub> = 0.55 (EtOAc : PE, 1 : 1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.24 (t, J = 1.3Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.06 (t, J = 1.9Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3Hz, 2.5Hz, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 17.3Hz, 1.5Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 10.5Hz, 1.3Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 5.3Hz, 1.3Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.8Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 173.1, 158.3, 140.9, 133.0, 131.7, 129.4, 128.3, 124.3, 124.3, 121.1, 117.7, 117.2, 115.6, 89.1, 89.0, 68.8, 51.6, 35.4, 30.8; MALDI-MSm/z 343.4 (M+Na<sup>+</sup>)。

[0577] 实施例 A57

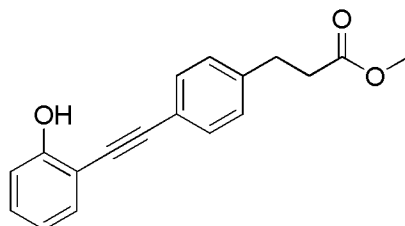
[0578]



[0579] 3-(4-((3-(烯丙氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((3-(烯丙氧基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (72mg, 0.23mmol) 制备标题化合物, 得到 49mg (73%) 的纯的白色固体。R<sub>f</sub> = 0.70 (含 1.25% AcOH 的 EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.12 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 8.3Hz, 2.8Hz, 1.0Hz, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.40 (dq, J = 17.1Hz, 1.7Hz, 1H), 5.27 (dq, J = 10.5Hz, 1.5Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 5.3Hz, 1.5Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.5Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 173.7, 158.1, 142.0, 133.5, 131.4, 129.9, 128.7, 123.9, 123.5, 119.8, 117.5, 116.8, 115.9, 89.2, 88.8, 68.2, 34.8, 30.2; ESI-MS C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (MNa<sup>+</sup>) 计算值: 329.1149, 实测值: 329.1157。

[0580] 实施例 E58

[0581]

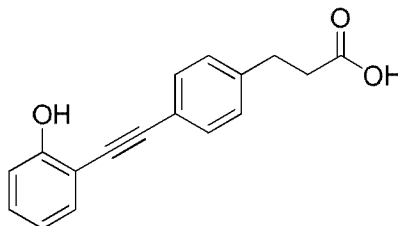


[0582] 3-(4-((2-羟基苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔

基苯基) 丙酸甲酯 (102mg, 0.53mmol) 和 2-碘代苯酚 (130mg, 0.58mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 10) 纯化之后, 得到 19mg (13%) 的白色固体。  $R_f = 0.28$  (EtOAc : PE, 1 : 5);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.79 (dt,  $J = 8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.56 (d,  $J = 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.50 (d,  $J = 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.98 (d,  $J = 1.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 3.68 (s, 3H), 2.99 (t,  $J = 7.8\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.60 (t,  $J = 7.8\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  173.2, 155.9, 154.8, 141.1, 129.3, 128.7, 128.8, 125.1, 124.1, 122.9, 120.9, 111.1, 100.9, 51.6, 35.5, 30.7; ESI-MS  $m/z$  303.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )。

[0583] 实施例 A58

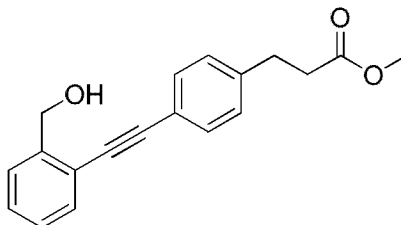
[0584]



[0585] 3-(4-((2-羟基苯基) 乙炔基) 苯基) 丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-羟基苯基) 乙炔基) 苯基) 丙酸甲酯 (18mg, 0.07mmol) 制备标题化合物, 得到 15mg (83%) 的纯的白色固体。  $R_f = 0.60$  (含 1.25% AcOH 的 EtOAc);  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  :  $\delta$  7.83 (d,  $J = 8.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.0\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 7.33-7.23 (m, 2H), 2.88 (t,  $J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.58 (t,  $J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{C NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  :  $\delta$  173.8, 155.3, 154.1, 141.9, 129.0, 128.9, 127.6, 124.7, 124.4, 123.2, 121.0, 111.1, 101.4, 35.0, 30.2; ESI-MS  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$  ( $\text{MNa}^+$ ) 计算值: 289.0836, 实测值: 289.0843。

[0586] 实施例 E59

[0587]

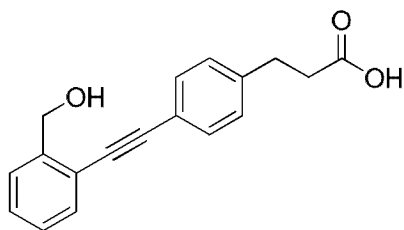


[0588] 3-(4-((2-羟甲基) 苯基) 乙炔基) 苯基) 丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔基苯基) 丙酸甲酯 (100mg, 0.53mmol) 和 2-碘代苯甲醇 (187mg, 0.80mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc : PE, 1 : 3) 纯化之后, 得到 27mg (19%) 的深桔黄色油状物。  $R_f = 0.25$  (EtOAc : PE, 1 : 3);  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  7.52 (dd,  $J = 5.7\text{Hz}, 0.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.35 (td,  $J = 5.7\text{Hz}, 0.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.29 (dd,  $J = 5.7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (t,  $J = 6.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.64 (t,  $J = 5.7\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  173.1, 142.6, 141.3, 132.1, 131.7, 128.7, 128.5, 127.5, 127.3, 121.4, 120.9, 94.2, 86.5, 64.0, 51.7, 35.4, 30.9。

[0589] 实施例 A59

[0590]

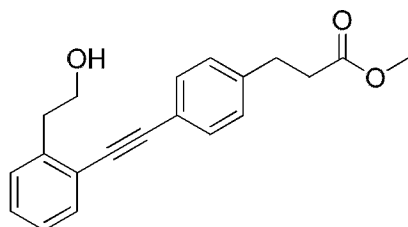




[0591] 3-(4-((2-羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从甲基 3-(4-((2-羟甲基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸酯 (26mg, 0.08mmol) 制备标题化合物, 在 PE 中重结晶之后, 得到 21mg (83%) 的纯的白色固体。R<sub>f</sub> = 0.60 (EtOAc : PE, 2 : 1); <sup>1</sup>HNMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) : δ 7.50 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.0Hz, 3H), 7.27 (t, J = 5.4Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.15 (t, J = 5.4Hz, 1H), 2.82 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.52 (t, J = 5.7Hz, 2H); <sup>13</sup>CNMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) : δ 173.7, 145.0, 142.9, 132.4, 132.3, 129.6, 129.4, 127.5, 127.2, 121.8, 94.8, 87.2, 62.9, 35.6, 31.4。

[0592] 实施例 E60

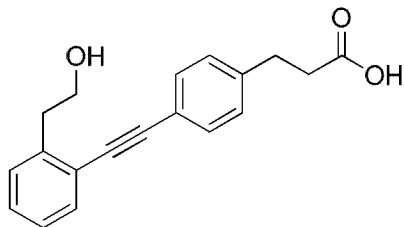
[0593]



[0594] 3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。根据一般方法 IF 从 3-(4-乙炔基苯基)丙酸甲酯 (107mg, 0.57mmol) 和 2-溴代苯乙醇 (100 μL, 0.74mmol) 制备标题化合物, 在通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : PE, 1 : 1) 纯化之后, 得到 83mg (47%) 的深桔黄色油状物。R<sub>f</sub> = 0.19 (EtOAc : PE, 1 : 1); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.46-7.44 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.06 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.4Hz, 2H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 173.1, 141.1, 140.4, 132.4, 131.7, 131.7, 129.7, 128.5, 126.6, 123.2, 121.2, 93.2, 87.6, 62.9, 51.7, 38.1, 35.4, 30.9。

[0595] 实施例 A60

[0596]

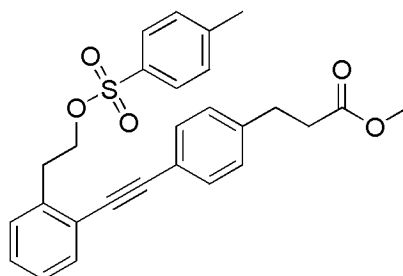


[0597] 3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (66mg, 0.21mmol) 制备标题化合物, 在 PE 中重结晶之后, 得到 50mg (79%) 的纯的白色固体。R<sub>f</sub>: 0.44 ([含 1.25% AcOH 的 EtOAc] : PE, 2 : 1); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.53-7.51 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 3.96 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.1Hz, 2H),

2.96 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.7Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.1, 140.7, 140.3, 132.4, 131.7, 129.7, 128.5, 128.4, 126.6, 123.2, 121.3, 93.287.6, 62.9, 38.0, 35.2, 30.5。

[0598] 实施例 E61

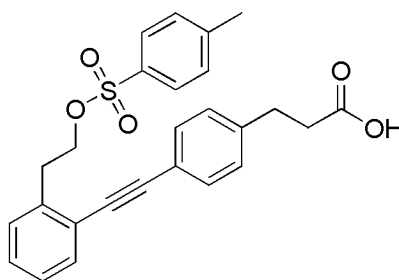
[0599]



[0600] 3-(4-((2-(2-(4-甲苯磺酰基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯。将对-甲苯磺酰氯 (136mg, 0.71mmol) 加入至在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的 3-(4-((2-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (200mg, 0.65mmol) 中。将混合物冷却至 10℃, 逐滴地加入在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中的 NEt<sub>3</sub> (72mg, 0.71mmol)。将反应达到室温并反应过夜。将 1M HCl (0.5mL)、水 (10mL) 加入至反应物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合并有机相, 用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩, 通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc : PE, 1 : 3) 纯化得到 153mg (51%) : R<sub>f</sub> = 0.20 (EtOAc : PE, 1 : 3);  $^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 6H), 4.32 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.65 (t, J = 5.4Hz, 2H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.1, 144.5, 141.2, 137.8, 133.0, 132.3, 131.7, 129.9, 129.7, 128.5, 128.5, 127.8, 127.0, 123.1, 120.9, 93.6, 86.8, 51.7, 35.4, 34.4, 30.9, 21.6。

[0601] 实施例 A61

[0602]



[0603] 3-(4-((2-(2-(4-甲苯磺酰基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸。根据一般方法 II 从 3-(4-((2-(2-(4-甲苯磺酰基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯基)丙酸甲酯 (52mg, 0.11mmol) 制备标题化合物, 在 PE 中重结晶之后, 得到 40mg (82%) 的白色固体。R<sub>f</sub> = 0.66 (EtOAc : PE, 2 : 1);  $^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.66 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 7H), 4.32 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.4Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.38 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.3, 144.5, 140.8, 137.8, 133.0, 131.8, 129.9, 129.8, 128.5, 128.5, 127.8, 127.0, 123.1, 121.1, 93.6, 86.9, 69.6, 35.2, 34.4, 30.5, 21.6。

[0604] 生物学测试

[0605] 材料。组织培养基和试剂购自 Invitrogen (Karlsruhe, 德国)。检传感微量培养

板 (Sensor microplates) 和化合物来源 (source) 板购自 Corning (Corning, NY)。除非明确指定, 所有其它试验试剂均购自 Sigma-Aldrich (Taufkirchen, 德国)。

[0606] 细胞培养和转染。用人 GPR40 稳定转染的 1321N1 细胞由 Euroscreen (Gosselies, 比利时) 馈赠。hGPR40-1321N1 细胞生长于 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基中, 所述培养基补充有 10% (v/v) 加热灭活的胎牛血清、1% 丙酮酸钠、100U/ml 青霉素、100  $\mu$ g/ml 链霉素和 400  $\mu$ g/ml G418。1321N1, HEK293 细胞生长于 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基中, 所述培养基补充有 10% (v/v) 加热灭活的胎牛血清、1% 丙酮酸钠、100U/ml 青霉素和 100  $\mu$ g/ml 链霉素。所有细胞均保存于 37°C 5% CO<sub>2</sub> 的气氛中。

[0607] 为了转染, 将 4.3x10<sup>6</sup> HEK293 细胞种于 60cm<sup>2</sup> 的碟中, 在 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 中温育过夜。通过使用磷酸钙-DNA 共沉淀方法实施转染。因此将 20  $\mu$ g 受体质粒 DNA 稀释于 480  $\mu$ l CaCl<sub>2</sub> 溶液 (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 7.5-8.0 和 250mM CaCl<sub>2</sub>) 中, 逐滴地加入至 500  $\mu$ l 的 2-倍 HEPES-缓冲盐 (2x HBS : 280mM NaCl, 50mM HEPES 和 1.5mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; pH 7.1-7.2) 中。在室温温育 45min 之后, 将沉淀逐滴加入至 10ml 新鲜培养基中的细胞中。在实施功能测试之前允许细胞表达受体 48 小时。

[0608] 钙动用 (mobilization) 测试。使用具有内置吸液管的 NOVO **star**<sup>®</sup> 微型板读板器 (BMG LabTech, Offenburg, 德国) 实施钙的测量。以每孔 30,000 细胞的密度将细胞种于 96 孔组织培养板中。在第二天, 将细胞用 Krebs-HEPES 缓冲剂 (KHP : 118.6mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 4.2mM NaHCO<sub>3</sub>, 11.7mM D-葡萄糖、10mM HEPES (游离酸)、1.3mM CaCl<sub>2</sub> 和 1.2mM MgSO<sub>4</sub>, pH 7.4) 洗涤两次, 装入 1.5  $\mu$ M Oregon Green 488BAPTA-1/AM (分子探针, Eugene, OR) 和 0.03% 聚氧丙烯 F-127 (Invitrogen, Karlsruhe, 德国) 1 小时 (37°C, 5% CO<sub>2</sub>)。在加入 KHP 缓冲剂之后, 将细胞直接转移至 Novostar, 避光保存在 37°C 下 15min 直到开始测量。为测定激动剂, 将 20  $\mu$ l 10 倍浓缩的待测化合物溶液连续注入各孔中, 每 0.4 秒 50 个间隔时间测定 520nm (带宽 25nm) 的荧光。激发波长是 485nm (带宽 25nm)。通过在 37°C 在注射激动剂之前, 将细胞与化合物预温育 30min, 得到在待测化合物的存在下的浓度-抑制曲线。

[0609] 表 1. 在钙动用测试中实施例的化合物对 GPR40 的激动剂活性

[0610]

实施例	GPR40 激动剂活性 (pEC <sub>50</sub> )
A1	5,88
A2	5,44
A3	4,53
A4	6,25
A5	7,02
A6	7,07
A7	7,36
A8	6,05
A9	7,49
A10	6,97
A11	7,04
A12	7,24
A13	6,45
A14	7,05
A15	7,13
A16	7,06
A17	5,96
A18	6,81
A19	5,72
A20	5,09
A21	5,56
A22	6,94
A23	5,42
A24	5,32
A25	3,88
A26	3,95

实施例	GPR40 激动剂活 性(pEC <sub>50</sub> )
A27	7,10
A28	7,43
A29	6,84
A30	7,05
A31	6,91
A32	5,95
A33	7,25
A34	4,96
A35	7,37
A36	6,86
A37	7,03
A38	6,51
A40	6,00
A49	6,82
A50	6,38
A51	6,66
A52	6,35
A53	6,73
A54	7,15
A55	6,28
A56	7,11
A57	6,84
A58	4,79
A59	6,24
A60	5,69
A61	6,50