



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105001212 B

(45)授权公告日 2018.01.16

(21)申请号 201410152162.7

A61K 31/404(2006.01)

(22)申请日 2014.04.16

A61K 31/4184(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/343(2006.01)

申请公布号 CN 105001212 A

A61P 3/10(2006.01)

(43)申请公布日 2015.10.28

(56)对比文件

(73)专利权人 江苏柯菲平医药股份有限公司  
地址 210016 江苏省南京市中山东路323号  
之2(前半山园12号1幢1层)

WO 2012/072691 A1,2012.06.07,

CN 101616913 A,2009.12.30,

WO 2010/045258 A3,2010.04.22,

WO 2010/091176 A1,2010.08.12,

专利权人 南京柯菲平盛辉制药有限公司  
南京柯菲平制药有限公司

Sandip B Bharate et al..Progress in the discovery and development of small-molecule modulators of G-protein-coupled receptor 40 (GPR40/FFA1/FFAR1): an emerging target for type 2 diabetes.

《Expert Opin. Ther. Patents》.2009,第19卷(第2期),第237-264页.

(72)发明人 秦引林 王伟

审查员 杜姣

(51)Int.Cl.

C07D 407/04(2006.01)

C07D 405/04(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

C07D 307/79(2006.01)

A61K 31/353(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

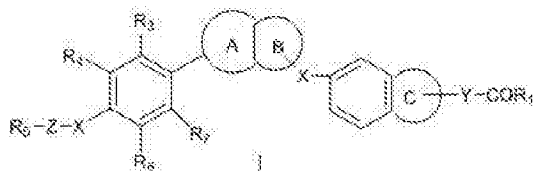
权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

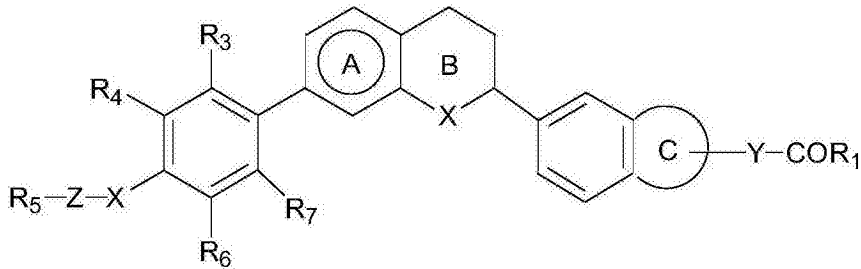
稠环化合物及其制备方法和应用

(57)摘要

本发明涉及一种通式(I)所示的一系列结构新颖的稠环化合物及其可药用的盐、前药或含有其的药物组合物,及其制备方法,其中各符号如说明书中所定义。所述化合物或其盐、前药具有GPR40受体调节功能,并且作为胰岛素促分泌剂,预防或治疗糖尿病等的药物是有用的。



1. 下式所示的化合物或其药学上可接受的盐, 以及光学异构体



式中:

$R_5$ 是 $R_8-SO_2-$ , 其中 $R_8$ 为氢或甲基, 并且该甲基可被卤素所取代; 或3个碳原子的环烷烃, 并且该环烷烃可被卤素所取代; 或2个碳原子的直链或支链烯烃, 并且该烯烃可被卤素所取代; 或2个碳原子的直链或支链炔烃, 并且该炔烃可被卤素所取代; 或羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基、环戊烷甲氧基、环戊烷乙氧基、环己烷甲氧基、环己烷乙氧基、环庚烷甲氧基、环庚烷乙氧基、苄氧基、苯乙基氧基;

Z为键或二价烃基;

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 为相同或不同, 并且各自独立为氢原子、卤原子、甲基, 并且该烷烃可被卤素所取代; 或3个碳原子的环烷烃, 并且该环烷烃可被卤素所取代; 或2个碳原子的直链或支链烯烃, 并且该烯烃可被卤素所取代; 或2个碳原子的直链或支链炔烃, 并且该炔烃可被卤素所取代; 或羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基、环戊烷甲氧基、环戊烷乙氧基、环己烷甲氧基、环己烷乙氧基、环庚烷甲氧基、环庚烷乙氧基、苄氧基、苯乙基氧基;

环C为5至7元环; Y为键或1-6碳的烃基;

$R_1$ 为羟基或甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基;

环B为6元饱和环烷烃或杂环烷烃, 所含杂原子为X, X为氧、硫、氮原子。

2. 如权利要求1所述,  $R_8$ 为C1-C5的烷基。

3. 如权利要求1所述化合物或其盐, 以及光学异构体, 选自下列化合物:

编号	结构	化学名
1		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
2		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉基-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸

4. 包含权利要求1-3中任一项所述的化合物或其盐的制剂。

5. 包含权利要求1-3中任一项所述的化合物或其盐在制备用于预防或治疗糖尿病的药物中的用途。

6. 如权利要求4所述的制剂, 其为预防或治疗糖尿病的药物。

7. 如权利要求4所述的制剂在制备GPR40靶点产生的治疗2型糖尿病制剂药物中的应用。

## 稠环化合物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及GPR40靶点的一系列结构新颖的稠环化合物及其制备方法和应用,它们是可用于治疗2型糖尿病和代谢性病症等GPR40相关性疾病。

### [0002] 发明背景

[0003] 目前全球已有糖尿病患者3.71亿左右,其中II型糖尿病患者约占糖尿病患者总数的90~95%,同时以高于6%的增长率继续上升。目前中国糖尿病患者已达1.14亿,占中国成年人口的11.6%,总患者数约占全球糖尿病人总数的三分之一,并成快速上升势头。中国糖尿病发病率属于亚洲最高的国家之一,绝对数是全世界最大。其中II型糖尿病患者占整个糖尿病人群的90%以上,其主要表现为胰岛素抵抗(靶器官对胰岛素的敏感性下降)和胰岛素分泌量不足。口服或注射药物是目前糖尿病治疗最有效的方式。用于II型糖尿病治疗的药物主要有:降糖类,如二甲双胍,降低肝糖原的分解;促进胰岛素分泌类,如磺酰脲,DPP-4抑制剂及GLP-1类似物等,增加胰腺β细胞胰岛素的分泌量;α-葡萄糖苷酶抑制剂,抑制肠道内葡萄糖的产生;过氧化物酶体增殖物激活受体γ (PPAR-γ) 激活剂,提高机体对胰岛素的敏感性。不过,这些药物都存在一定的副作用,例如引起低血糖、体重增加、胃肠道不良反应、药物耐受等。

[0004] GPR40受体(G蛋白偶联受体40)是典型的七次跨膜受体,为一种表达于胰岛细胞的G-蛋白偶联受体(GPCR)。研究显示,该受体与多种疾病,尤其是糖尿病密切相关。游离脂肪酸作为胰岛素分泌过程中一种重要的信号分子,其促胰岛素分泌作用依赖于葡萄糖且由GPR40受体介导,其能起到放大葡萄糖刺激的胰岛素分泌效应,故而GPR40可成为糖尿病治疗的新型潜在靶点。另外,GPR40还被认为和一些神经类疾病以及某些癌症有关。

[0005] GPR40对胰岛素分泌的促进作用具有葡萄糖依赖性:即在低浓度葡萄糖时,GPR40对胰岛素分泌的促进作用很小,从而不会导致血糖浓度继续降低;而在高浓度时,对胰岛素分泌的促进作用较强,可以有效的降低血糖浓度。因此,GPR40激动剂在治疗II型糖尿病的同时,可以防止低血糖的风险。基于以上特点,GPR40激动剂可以用来治疗II型糖尿病以及相关适应症,例如肥胖,代谢综合征,动脉粥样硬化,高血脂等。因此,发现和改造以GPR40为靶点的激动剂,对于科学研究和临床应用都有非常重要的价值。

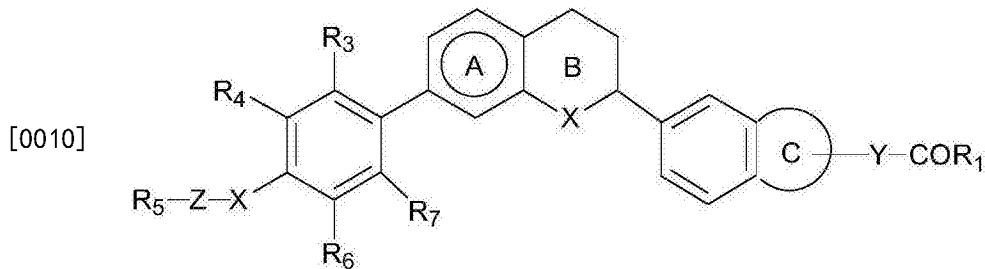
[0006] 目前公开了一系列的GPR40激动剂的专利申请,其中包括W02005086661、W02008001931、W02010045258、W02012072691、W02012011125、W02012004269、W02011161030、US2011313008、US2011312995、US2012004234和US2012035196等。

[0007] 尽管目前已公开了一系列的治疗糖尿病和代谢性疾病等的GPR40激动剂,但目前尚未有相应上市药物。因此仍需不断研究,开发新的具有更好药效的化合物。经过不断努力,本发明设计具有通式(I)所示结构的化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的GPR40激动效果和作用。

### 发明内容

[0008] 本发明提供了一类作为GPR40激动剂的新化合物及其用途。

[0009] 本发明涉及下式所示的化合物,或其药学上可接受的盐,以及光学异构体



[0011] 其中R<sub>5</sub>是R<sub>8</sub>-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>,其中R<sub>8</sub>为氢或任选被取代的烃基,或任选被取代的羟基,或任选被取代的氨基,或任选被取代的巯基;

[0012] Z为键或二价烃基;

[0013] R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>为相同或不同,并且各自独立为氢原子、卤原子、任选被取代的烃基,或任选被取代的羟基,或任选被取代的氨基,或任选被取代的巯基;

[0014] 环C为5至7元环;Y为键或1-6碳的烃基;

[0015] R<sub>1</sub>为任选被取代的羟基;

[0016] 环A为5至7元芳香环或芳香杂环;

[0017] 环B为5至7元环;

[0018] 环A和环B的耦合键可为芳香环A或芳香杂环A的任一键;

[0019] 其中X为键或氧、硫、氮、碳等原子;

[0020] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的烃基”,提及例如,1到多个碳原子的直链或支链烷烃,并且该烷烃可被卤素,氧、氮、硫等原子基团所取代;或3到多个碳原子的环烷烃,并且该环烷烃可被卤素,氧、氮、硫等原子基团所取代;或2到多个碳原子的直链或支链烯烃,并且该烯烃可被卤素,氧、氮、硫等原子基团所取代;或2到多个碳原子的直链或支链炔烃,并且该炔烃可被卤素,氧、氮、硫等杂原子基团所取代;或C<sub>7-16</sub>的芳烷基,并且该芳烷基可被卤素,氧、氮、硫等杂原子基团所取代;或C<sub>7-16</sub>的芳杂烷基,并且该芳杂烷基可被卤素,氧、氮、硫等杂原子基团所取代;

[0021] 除非另有说明,作为本说明书中“芳烷基”,提及例如,苯甲烷,苯乙烷,苯丙烷等苯烷基,其中苯环可被被卤素,烷烃或任选被取代的氧、氮、硫等杂原子基团所取代;

[0022] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的烃基”包括烷基基,可以提及例如,甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基,异戊基等,优选甲基、乙基;

[0023] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的烃基”包括烯烃基,所述烯烃基可以提及例如,乙烯基、丙烯基、异丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

[0024] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的烃基”包括炔烃基,所述炔烃基可以提及例如,2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

[0025] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的羟基”,可以提及例如,“羟基”、“任选被取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基”、“任选被取代的环烷氧基”、“任选被取代的C<sub>7-14</sub>芳烷氧基”等;

[0026] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的羟基”,包括“任选被取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基”,可以提及例如,甲氧基,乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基,戊氧基,异戊氧基等,优选甲氧基、乙氧基;

[0027] 除非另有说明,作为本说明书中“任选被取代的羟基”,包括“任选被取代的环烷基

氧基”，可以提及例如，环戊烷甲氧基、环戊烷乙氧基、环己烷甲氧基、环己烷乙氧基、环庚烷甲氧基、环庚烷乙氧基等。

[0028] 除非另有说明，作为本说明书中的“C7-14芳烷氧基”，可以提及例如，苄氧基、苯乙基氧基等。

[0029] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被取代的氨基，任选被取代的硫基”，与说明书所述“任选被取代的羟基”的含义基本一致，其中氨基可被两个任选被取代的烃基所取代；

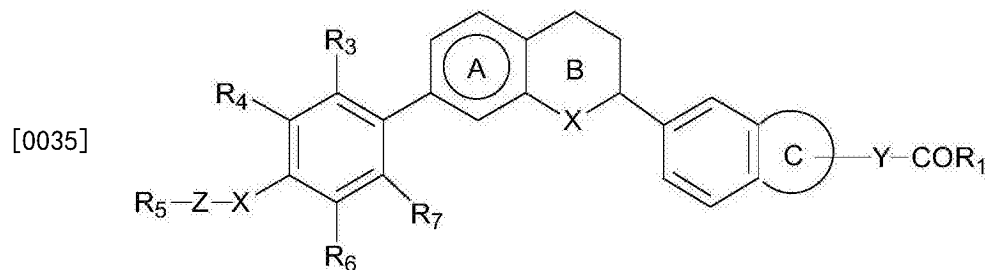
[0030] 除非另有说明，作为本说明书中的“卤素”，可以提及例如，氟、氯、溴、碘等；

[0031] 除非另有说明，作为本说明书中的“1-6碳的烃基”，包括但不限于C<sub>1-6</sub>的直链烷烃、烯烃、炔烃，C<sub>1-6</sub>的支链烷烃、烯烃、炔烃，C<sub>3-6</sub>的环烷烃等；

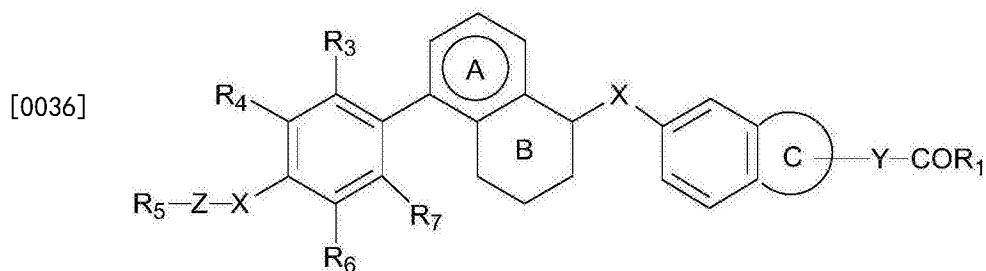
[0032] 除非另有说明，作为本说明书中的“5至7元环”，可以提及任选被取代的C<sub>5-7</sub>环烷烃，包括环戊烷、环己烷、环庚烷；任选被取代的C<sub>5-7</sub>环杂烷烃，包括四氢呋喃环，四氢吡喃环，氧杂环庚烷，四氢吡咯环，哌啶环，氮杂环庚烷，四氢噻吩环，四氢噻喃环，硫杂环庚烷等；任选被取代的C<sub>5-7</sub>的芳香环，包括环戊-1,3-二烯，苯环等；任选被取代的C<sub>5-7</sub>的芳杂环，比如噻吩基（例如，2-噻吩基、3-噻吩基）、呋喃基（例如，2-呋喃基、3-呋喃基）、吡啶基（例如，2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、噻唑基（例如，2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、噁唑基（例如，2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、吡嗪基、嘧啶基（例如，2-嘧啶基、4-嘧啶基）、吡咯基（例如，1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、咪唑基（例如，1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基）、吡唑基（例如，1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基）、三唑基（例如，1-三唑基、2-三唑基）、四唑基、哒嗪基（例如，3-哒嗪基、4-哒嗪基）、异噻唑基（例如，3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基）、异噁唑基（例如，3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基）、吡啶基（例如，1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基）；

[0033] 除非另有说明，作为本说明书中的“芳香环或芳香杂环”，包括但不限于芳香烷基，含1个或多个O、N、S等杂原子的芳香杂环；所述芳香烷基及芳香杂环的具体结构实例如此前所述结构实例基本一致；

[0034] 除非另有说明，作为本说明书中的“环A和环B的稠合键可为芳香或芳香杂环A的任一键”；包含但不限于以下多种稠合方式：



或



[0037] 本发明所述的化合物,可通过适当的制备途径而得到,具体参见实施例。

[0038] 作为化合物(I)的盐,例如,可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的优选实例包括碱金属盐比如钠盐、钾盐等;碱土金属盐比如钙盐、镁盐、钡盐、铝盐等。

[0039] 与有机碱形成的盐的优选实例,包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。

[0040] 作为与无机酸形成的盐的优选实例,包括与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硫氢酸、硝酸、磷酸、磷氢酸等形成的盐。

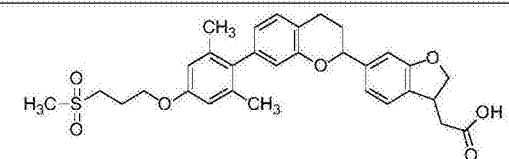
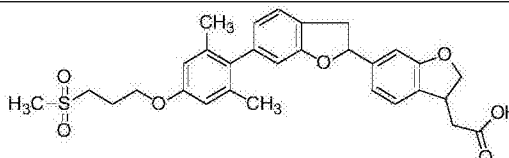
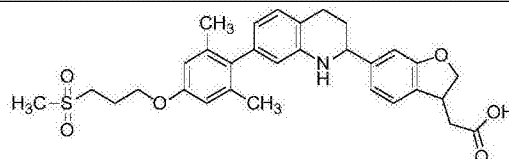
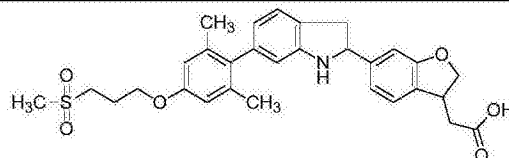
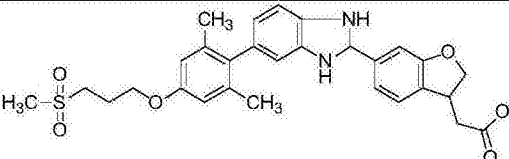
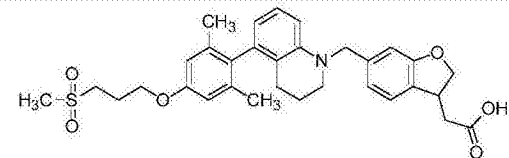
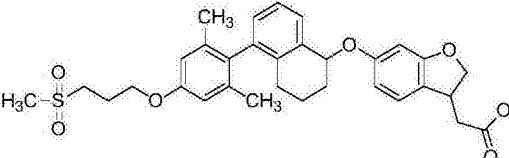
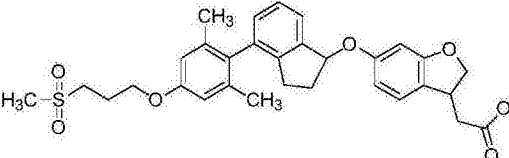
[0041] 作为与有机酸形成的盐的优选实例,包括与乙酸盐、丙酸、丙烯酸、丙二酸、丁酸、草酸、乳酸、柠檬酸、酸式柠檬酸、酒石酸、氢酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、肉桂酸、香草酸、苹果酸、葡糖糖酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸等形成的盐

[0042] 作为与碱性氨基酸形成的盐的优选实例,包括与赖氨酸、精氨酸、组氨酸等形成的盐。

[0043] 作为与酸性氨基酸形成的盐的优选实例,包括与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0044] 上述盐中,优选药理学可接受的盐。

[0045] 本发明可取至下列化合物:

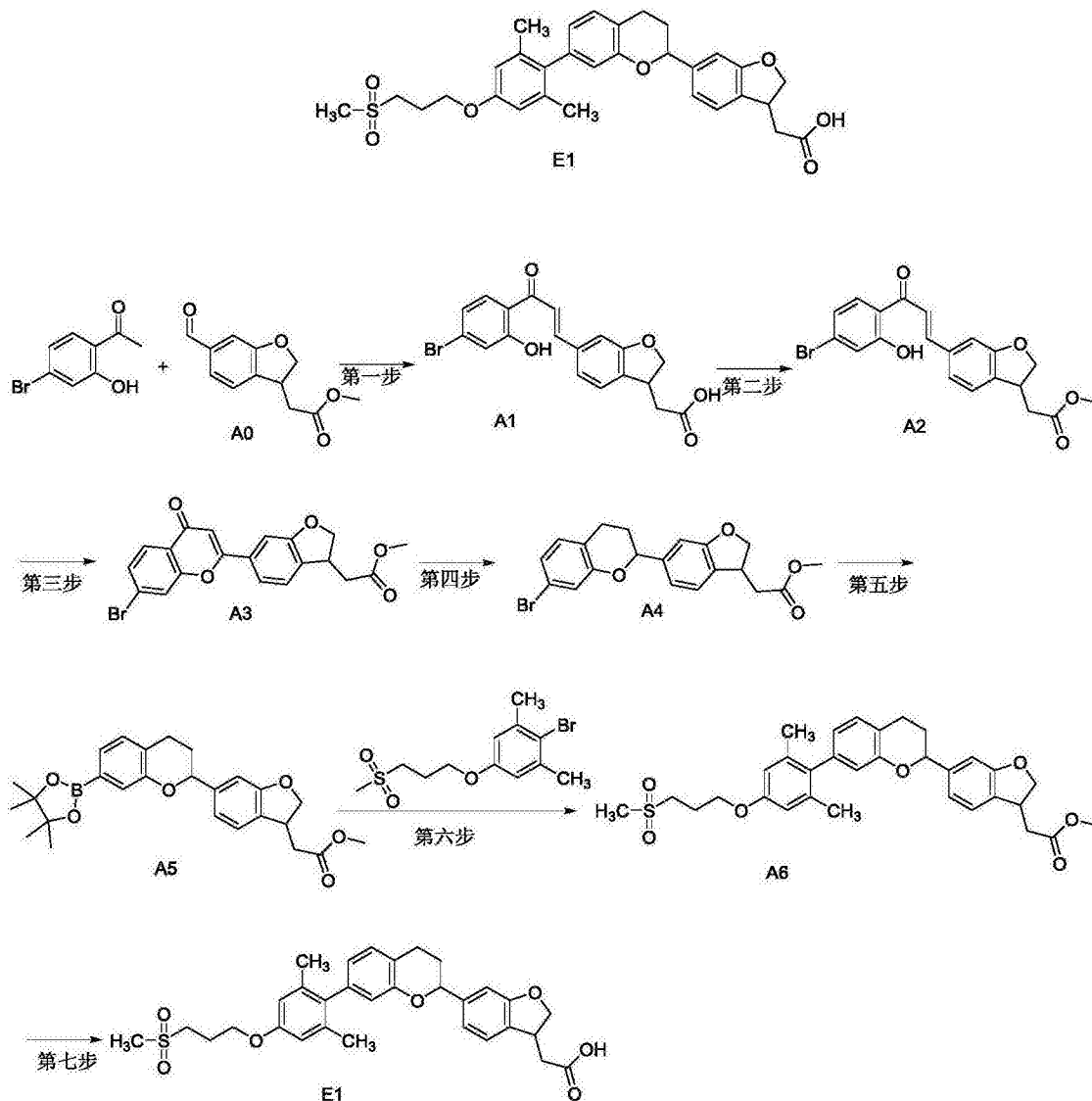
编号	结构	化学名
1		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
2		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-基-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
3		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉基-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
4		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢咪唑-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
5		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并咪唑-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
6		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉基-1-基}甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
7		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-苯并环己烷基-1-基}氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸
8		[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-苯并环戊烷基-1-基}氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸

[0046]

### 具体实施例

[0047] 实施例1: [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸 (E1) 的合成

[0048]



[0049] 实验过程:

[0050] 1) 第一步: (E)-2-(6-(3-(4-溴-2-羟基苯基)-3-氧代丙烯-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(A1)的合成

[0051] 将4-溴-2-羟基苯乙酮(2.6g, 12mmol)、2-(6-甲酰基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.2g, 10mmol)、八水合氢氧化钡(7.6g, 24mmol)、无水甲醇500mL置于1L茄型瓶中。搅拌,加热至回流,反应24h。反应结束后,浓缩除去有机溶剂,6N盐酸溶液酸化至pH=1~2,析出大量固体。过滤,滤饼干燥后得2.8g类白色固体,收率:69%。 $[M-H]^-$ :402.2。

[0052] 2) 第二步: (E)-2-(6-(3-(4-溴-2-羟基苯基)-3-氧代丙烯-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A2)的合成

[0053] 将(E)-2-(6-(3-(4-溴-2-羟基苯基)-3-氧代丙烯-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(A1)(2.02g, 5mmol),浓硫酸5d,无水甲醇150mL加至250mL茄型瓶中,搅拌加热至回流,TLC检测(二氯甲烷:甲醇=20:1)至无原料A1。浓缩除去甲醇,饱和NaHCO<sub>3</sub>碱化至pH=7~8。乙酸乙酯(100mL\*3)萃取,有机相经无水硫酸钠干燥后,浓缩得类白色固体1.98g,收率:95%。 $[M+2H]^+$ :419.5。



[0054] 3) 第三步:2-(6-(7-溴-4-氧代-苯并- $\gamma$ -吡喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A3)的合成

[0055] 将(E)-2-(6-(3-(4-溴-2-羟基苯基)-3-氧代丙烯-1-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A2) (1.66g, 4mmol), 碘(0.76g, 6mmol)加至15mL DMSO中, 搅拌加热至回流, 反应6h. 反应结束后, 反应液冷却至室温, 倒入冰水中, 乙酸乙酯(100mL\*3)萃取, 有机相经无水硫酸镁干燥后柱层析分离得固体1.25g, 产率75%。 $[M+2H]^+$ : 417.3;  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 7.57 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

[0056] 4) 第四步:2-(6-(7-溴色烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A4)的合成

[0057] 将2-(6-(7-溴-4-氧代-苯并- $\gamma$ -吡喃-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A3) (1.25g, 3mmol), 二氧化铂(0.34g, 1.5mmol)加至50mL无水四氢呋喃中, 氢气氛围室温反应2h. 反应液过滤, 滤液经柱层析提纯得固体0.72g, 产率:60%。

[0058] 5) 第五步:2-(6-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)色烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A5)的合成

[0059] 将2-(6-(7-溴色烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A4) (0.60g, 1.5mmol), 联硼酸频那醇酯(0.38g, 1.5mmol), 醋酸钨(0.07g, 0.3mmol), X-phos(0.17g, 0.36mmol), 醋酸钾(0.29g, 3mmol)加到15mL无水二氧六环中, 氮气保护, 搅拌升温至100 $^{\circ}C$ , 反应2h. 反应液经柱层析得化合物A5 0.20g, 产率:30%。 $[M+H]^+$ : 451.3.

[0060] 6) 第六步:[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基})-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(A6)的合成

[0061] 将[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨(0.07g, 0.1mmol), 碳酸钾(0.12g, 0.9mmol), 2-(6-(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)色烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(A5) (0.20g, 0.45mmol)加至10mL无水二氧六环中, 氮气保护, 搅拌升温至100 $^{\circ}C$ , 反应2h. 反应液经柱层析得化合物0.20g, 收率:80%。 $[M+H]^+$ : 566.1.

[0062] 7) 第七步:[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基})-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(E1)的合成

[0063] 将[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并吡喃-2-基})-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(A6) (0.20g, 0.035mmol), 甲醇1mL加至1N NaOH 5mL中, 室温搅拌24h. 6N盐酸酸化至pH=1~2, 过滤, 滤饼真空干燥后得目标化合物E 0.17g, 收率90%。 $[M+H]^+$ : 551.7;  $^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  (ppm): 7.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.51 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.47 (m, 6H), 2.08 (s, 6H)。

[0064] 通过与实施例1类似的制备方法, 可制备实施例2-5标题化合物:

[0065] 实施例2

[0066] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-基-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基})-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸(E2)

[0067] 实施例3

[0068] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹

啉基-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸 (E3)

[0069] 实施例4

[0070] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢吡啶-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸 (E4)

[0071] 实施例5

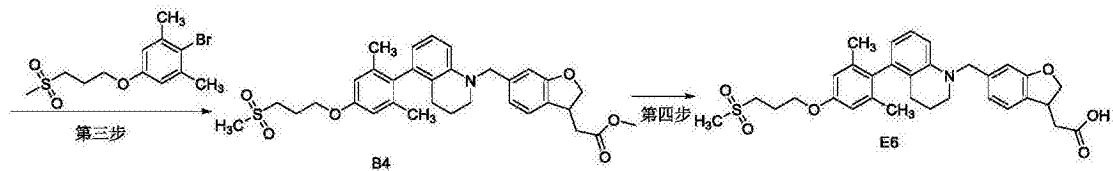
[0072] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-7-基-苯基-2,3-二氢苯并咪唑-2-基}-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸 (E5)

[0073] 实施例6:

[0074] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉基-1-基}甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸的合成



[0075]



[0076] 实验过程:

[0077] 第一步:2-(6-((5-溴-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸甲酯 (B2) 的合成

[0078] 将5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉 (2.12g, 10mmol)、2-(6-(溴甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸甲酯 (2.86g, 10mmol)、碳酸钾 (6.91g, 50mmol) 加到200mL无水DMF中,氮气保护,搅拌升温至80℃反应12h。反应结束后,反应液经柱层析分析得B2 2.91g,收率:70%。第二~第四步:参照实施例1第五~第七步。得到目标化合物[6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-1,2,3,4-四氢喹啉基-1-基}甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸。[M+H]<sup>+</sup>:564.7;

[0079] <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm): 7.35 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.08 (s, 6H)。

[0080] 通过与实施例6类似的制备方法,可制备实施例7-8标题化合物:

[0081] 实施例7

[0082] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-苯并环己烷基-1-基}氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸

[0083] 实施例8

[0084] [6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-5-基-苯基-苯并环戊烷基-1-基}氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基乙酸

[0085] 实施例9测试例

[0086] 用体外CHO-K1/GPR40细胞来考察本发明的化合物对GPR40的激动作用。

[0087] 在96孔板中接种密度为25000个/孔的CHO-K1/GPR40细胞。37℃, 5% CO<sub>2</sub>培养24小

时。弃去细胞培养液,将细胞用缓冲液洗一次后,在每孔中加入100 $\mu$ L Fluo-4钙离子染料,并在37 $^{\circ}$ C避光孵育30分钟,然后在室温继续孵育30分钟。测定时,先读取每孔基线值,然后在孔中加入不同浓度药物(50 $\mu$ L/孔),继续读取荧光值。求出每孔细胞响应率=(最大荧光值-最小荧光值)/最小荧光值,计算化合物EC<sub>50</sub>值。结果如下:

[0088]

化合物编号	EC50 (CHO-K1/GPR40) / (nM)
实施例1	8
实施例2	12
实施例3	108
实施例4	93
实施例5	55
实施例6	27
实施例7	69
实施例8	18

[0089] 实施例10药效学检测

[0090] 以高脂饲料喂养的ICR小鼠为受试动物,观察本发明化合物单次单剂量口服给药对糖负荷小鼠口服葡萄糖耐量(OGTT)的影响。

[0091] 高脂饲料喂养的雄鼠,过夜禁食16小时。称重后测定基础血糖值,根据血糖高低随机分组为Blank组、本发明化合物组。

[0092] 给药剂量为20mg/kg,Blank组给与5%DMSO-生理盐水。灌胃给药,给药15分钟后给予20%的葡萄糖溶液(每只小鼠给予0.4mL)。测定血糖值(-15分钟)。并在0、15、30、45、60和120分钟时使用血糖测定仪测定各小鼠的血糖值。

[0093] AUC计算公式:

$$[0094] \quad AUC = (t_{15min} + t_{0min}) \times 0.25/2 + (t_{30min} + t_{15min}) \times 0.25/2 + (t_{45min} + t_{30min}) \times 0.25/2 + (t_{60min} + t_{45min}) \times 0.25/2 + (t_{120min} + t_{60min}) \times 1/2$$

[0095] 其中t<sub>0min</sub>、t<sub>15min</sub>、t<sub>30min</sub>、t<sub>45min</sub>、t<sub>60min</sub>、t<sub>120min</sub>为不同时间点测得的血糖值。

[0096] 试验结果

[0097]

化合物编号	剂量	AUC下降率(%)
实施例1	20mg/kg	42.3
实施例2	20mg/kg	36.4
实施例3	20mg/kg	22.3
实施例4	20mg/kg	31.4
实施例5	20mg/kg	48.3
实施例6	20mg/kg	22.5
实施例7	20mg/kg	34.8
实施例8	20mg/kg	16.7

[0098] 结论:本发明化合物口服给药剂量为20mg/kg下对小鼠具有明显的降血糖作用。