



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103012343 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 201210351802. 8

(22) 申请日 2012. 09. 19

(66) 本国优先权数据

201110305774. 1 2011. 09. 26 CN

(73) 专利权人 上海恒瑞医药有限公司

地址 200245 上海市闵行区文井路 279 号

专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

(72) 发明人 杨方龙 范江 董正 董庆

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 李媛

(51) Int. Cl.

C07D 307/93(2006. 01)

A61K 31/343(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 3/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101111486 A, 2008. 01. 23, 说明书全文.

WO 2007136572 A2, 2007. 11. 29, 对比文件 1 说明书第 5 页第 6 行至第 7 页第 6 行, 第 15 页第 31 行, 第 16 页第 1-5 行, 第 17 页第 21-22 行, 第 50 页路线 6, 第 51 页实施例 29.

CN 101616913 A, 2009. 12. 30, 说明书全文.

WO 2005051890 A1, 2005. 06. 09, 说明书全文.

EP 1630152 A1, 2006. 03. 01, 说明书全文.

朱锋等. 脂肪酸受体 GPR40 研究进展. 《中华内分泌代谢杂志》. 2005, 第 21 卷 (第 5 期), 第 487-488 页.

审查员 袁腊梅

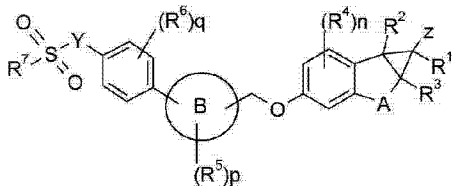
权利要求书1页 说明书25页

(54) 发明名称

稠合环类生物、其制备方法及其在医药上的应用

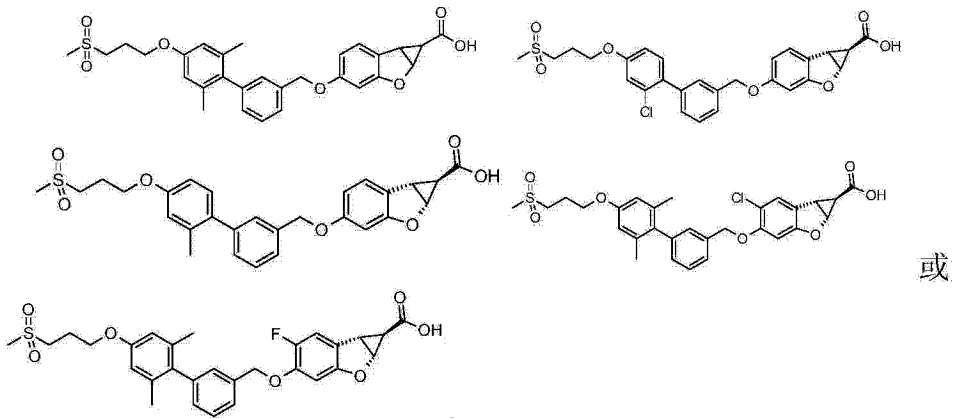
(57) 摘要

本发明涉及稠合环类生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本发明涉及一种通式 (I) 所示的新的稠合环类生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂,特别是作为 GPR40 激动剂和制备治疗糖尿病和代谢性病症等疾病的药物中的用途,其中通式 (I) 的各取代基同说明书中的定义相同。

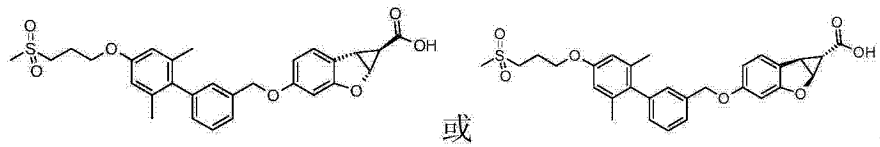


(I)

1. 如下所示的化合物或其可药用的盐：



2. 如下所示的化合物或其可药用的盐：



3. 一种药物组合物,所述药物组合物含有治疗有效剂量的根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐及可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐,或根据权利要求 3 所述的药物组合物在制备 GPR40 激动剂中的用途。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐,或根据权利要求 3 所述的药物组合物在制备治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物中的用途。

6. 根据权利要求 5 所述的用途,其中所述的糖尿病为 II 型糖尿病。

## 稠合环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的稠合环类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 GPR40 激动剂和制备治疗糖尿病和代谢性疾病等疾病的药物的用途。

### 背景技术

[0002] II 型糖尿病又称非胰岛素依赖型糖尿病或成年型糖尿病,主要表现为病患体内胰岛素分泌量太少或者机体不能有效地利用胰岛素(胰岛素抵抗)。目前全球已有糖尿病患者 1.85 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 6% 的增长率继续上升。2010 年我国 20 岁以上的人群中,II 型糖尿病总体患病率已达 9.7%。

[0003] 目前,II 型糖尿病的治疗方法包括:胰岛素促分泌剂如磺酰脲类,促使胰腺  $\beta$  细胞生成更多胰岛素;降糖剂如二甲双胍类,减少肝脏中葡萄糖的形成;氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 激活剂如噻唑烷二酮类,提高胰岛素敏感性,增强胰岛素的生物效用; $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,干扰肠道内葡萄糖的生产。但是,目前现行的治疗方法都有一定的缺陷。例如磺酰脲类和胰岛素注射剂,可能伴有低血糖发作和体重增加。此外,久而久之患者机体往往对磺酰脲类药物失去应答,产生耐受。二甲双胍类和  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂常常会导致胃肠道问题,PPAR- $\gamma$  激动剂易引起体重增加和水肿。

[0004] 针对多个领域的研究正在进行中,以期为市场带来更有效的新型降糖药物。例如,目前发明者正在探索减少肝脏葡萄糖生产过多,增强胰岛素引起葡萄糖吸收这一信号通路的传导,提高胰腺  $\beta$  细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (GSIS),针对肥胖和脂肪代谢、累积异常等方面的研究。

[0005] 游离脂肪酸 (FFA) 在新陈代谢的多个方面发挥关键作用,包括在禁食状态下作为胰腺  $\beta$  细胞增强胰岛素对葡萄糖应答的“导火索”,并作为脂质合成的起点。最初,GPR40 是先以一个孤儿受体的形式从人类基因组中发现的。GPR40 在胰腺  $\beta$  细胞和分泌胰岛素的细胞系中高表达。GPR40 又称脂肪酸受体 1 (FFAR1),是 G 蛋白偶联受体 (“GPCRs”) 基因超家族的一员。GPCRs 是一类具有七次跨膜结构域的膜蛋白,能对多种分子产生应答,从而激活细胞内的信号转导通路的,对实现多种的生理机能至关重要。GPR40 的激活关系到调节胞内信号蛋白 Gq 家族,并伴着随诱导钙离子水平升高。GPR40 是所识别的第一个脂肪酸细胞表面受体,能结合如软脂酸,油酸,硬脂酸,亚油酸和亚麻酸等血浆中最为普遍的脂肪酸。GPR40 也可以认为是一个“营养传感”受体,发挥多个组织依赖作用,其间可能影响总葡萄糖利用和 / 或脂质代谢。例如,长链游离脂肪酸通过 GPR40 活化,放大胰腺  $\beta$  细胞中 GSIS。

[0006] GPR40 调制剂发挥肠促胰岛素作用来促进 GSIS,此外也可多种治疗糖尿病药物联合使用。基于以上,GPR40 激动剂可治疗糖尿病以及相关适应症,尤其是 II 型糖尿病,肥胖,葡萄糖耐受不良,胰岛素抵抗,代谢综合征 X,高血脂,高胆固醇血症,动脉粥样硬化,神经退行性疾病 (如阿尔茨海默氏症),及其他适应症如中风。以 GPR40 为潜在的治疗靶点,发现和改造 GPR40 的化合物具有非常重要的研究价值和应用前景。

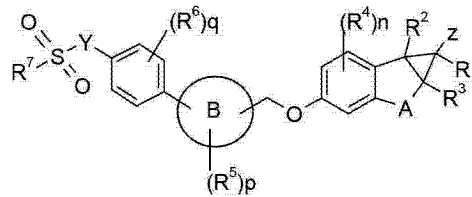
[0007] 目前公开了一系列的 GPR40 激动剂的专利申请,其中包括 W02005087710、W02005051890、W02004106276 和 W02008001931 等。

[0008] 尽管目前已公开了一系列的治疗糖尿病和代谢性疾病等疾病的 GPR40 激动剂,但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物,经过不断努力,本发明设计具有通式 (I) 所示的结构的化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

### 发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种通式 (I) 所示的化合物,以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和可药用的盐,以及代谢产物和代谢前体或前药。

[0010]



(I)

[0011] 其中：

[0012] A 选自 -O-、-S-、-NR<sup>a</sup>-、-C(=O)-、-CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>- 或 -CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>-；

[0013] Y 选自一个键, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>- 或亚环烷基,其中任意的一个 -CH<sub>2</sub>- 任选进一步被一个或多个 O、N 或 S 所代替,或任意的一个 -CH<sub>2</sub>- 任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基或烷氧基的取代基所取代；

[0014] Z 选自 -C(O)OR<sup>8</sup>或 5- 四唑基；

[0015] 环 B 选自芳基或杂芳基；

[0016] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>各自独立选自氢原子、卤素、烷基或烷氧基,其中所述的烷基或烷氧基任选进一步被一个或多个卤素所取代；

[0017] R<sup>4</sup>各自独立选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-NHC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>,其中所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-NHC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>的基团所取代；

[0018] R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>各自独立选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-NHC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>,其中所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-NHC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>的基团所取代；

[0019] R<sup>7</sup>选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-NHC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-OC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NHC(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 -S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>的取代基所取代；

[0020]  $R^8$ 选自氢原子或烷基；

[0021]  $R^9$ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

[0022]  $R^{10}$ 或  $R^{11}$ 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

[0023]  $R^a$ 选自氢原子或烷基；

[0024]  $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 和  $R^e$ 各自独立的选自氢原子、卤素、羟基或烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代；

[0025]  $m$ 为 0、1 或 2；

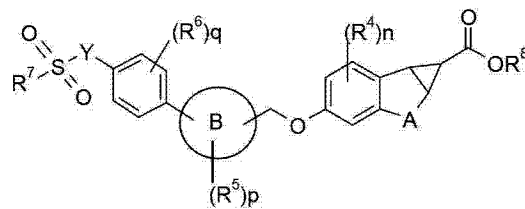
[0026]  $n$ 为 0、1、2 或 3；

[0027]  $p$ 为 0、1、2、3 或 4；且

[0028]  $q$ 为 0、1、2、3 或 4。

[0029] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其是通式 (II) 所示的化合物或其可药用的盐：

[0030]

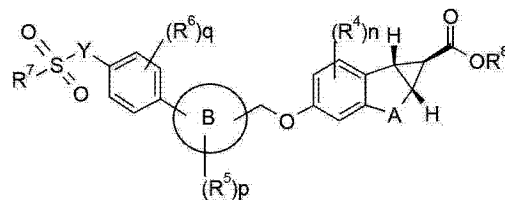


(II)

[0031] 其中：环 B、A、Y、 $R^4 \sim R^8$ 、 $n$ 、 $p$  和  $q$  的定义如通式 (I) 中所述。

[0032] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其是通式 (III) 所示的化合物或其可药用的盐：

[0033]



(III)

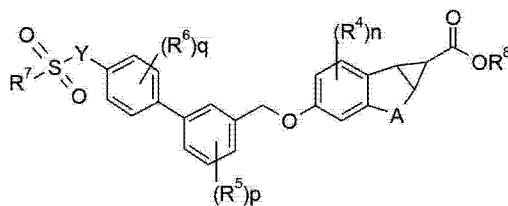
[0034] 其中：环 B、A、Y、 $R^4 \sim R^8$ 、 $n$ 、 $p$  和  $q$  的定义如通式 (I) 中所述。

[0035] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 B 为芳基，优选为苯基。

[0036] 进一步，本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消

旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其是通式 (IV) 所示的化合物或其可药用的盐：

[0037]

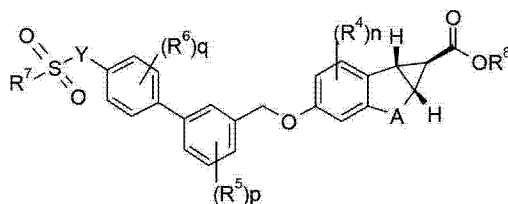


(IV)

[0038] 其中 :A、Y、 $R^4 \sim R^8$ 、n、p 和 q 的定义如通式 (I) 中所述。

[0039] 进一步，本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其是通式 (V) 所示的化合物或其可药用的盐：

[0040]



(V)

[0041] 其中 :A、Y、 $R^4 \sim R^8$ 、n、p 和 q 的定义如通式 (I) 中所述。

[0042] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 Y 为  $-(CH_2)_3-O-$ 。

[0043] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 Z 为  $-C(O)OR^8$ ， $R^8$  为氢原子或烷基，进一步  $R^8$  优选为氢原子。

[0044] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 n 为 0。

[0045] 本发明的优选方案，一种 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 p 为 0。

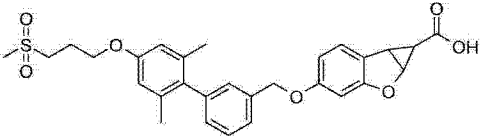
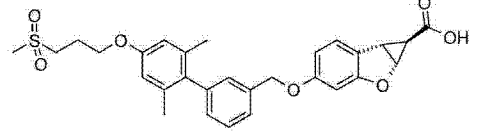
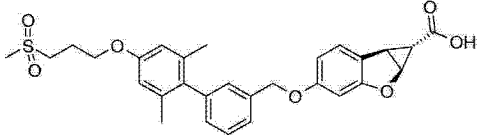
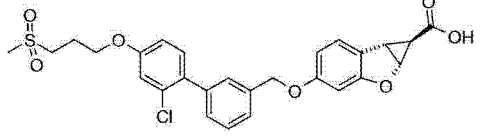
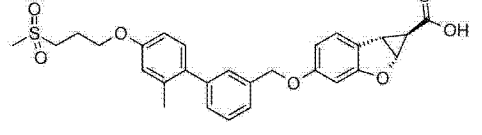
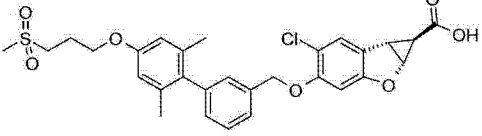
[0046] 本发明的优选方案，一种 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中  $R^6$  为烷基、卤素。

[0047] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其或其可药用的盐，其中  $R^7$  为烷基。

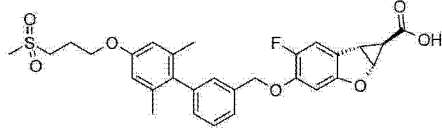
[0048] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 A 为  $-O-$ 。

[0049] 本发明的优选方案，一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  为氢原子。

[0050] 本发明的典型化合物包括,但不限于:

实施例编号	化合物结构与命名
1	 <p>4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a,6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸</p>
2	 <p>4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸</p>
3	 <p>4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aS,6aS-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1S-甲酸</p>
4	 <p>4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸</p>
5	 <p>4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸</p>
6	 <p>3-氯-4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸</p>

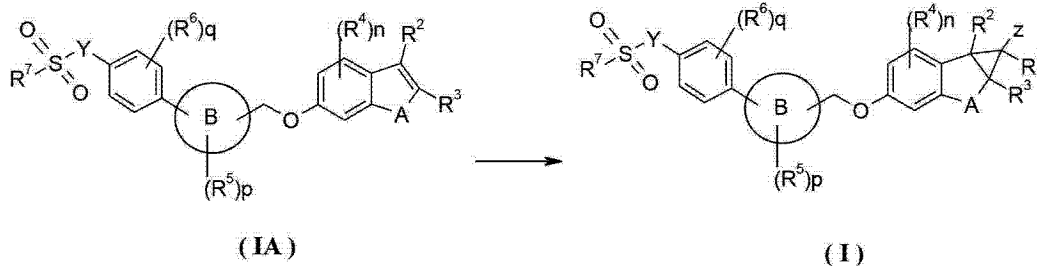
[0051]

[0052]	7	
		<p>3-氟-4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸</p>

[0053] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

[0054] 本发明涉及一种制备通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用盐的方法，该方法包括：

[0055]



[0056] 化合物 (IA) 与重氮乙酸酯在催化条件下进行反应，任选进一步在碱性条件下进行酯水解，得到化合物 (I)，提供碱性的试剂为碱金属氢氧化物，优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

[0057] 其中：环 B、A、Y、 $R^1 \sim R^7$ 、n、z、p 和 q 的定义如通式 (I) 中所述。

[0058] 本发明的另一方面涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐在制备 GPR40 激动剂中的用途。

[0059] 本发明的另一方面涉及作为 GPR40 激动剂的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

[0060] 本发明的另一方面涉及一种激动 GPR40 的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用盐。

[0061] 本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐在制备治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物中的用途，其中所述的糖尿病优选为 II 型糖尿病。

[0062] 进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的本发明化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐及其可药用的载体、稀释剂或赋形剂。该药物组合物用作 GPR40 激动剂。该药物组合物在制备 GPR40 激动剂中的用途。

[0063] 本发明的另一方面涉及一种治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其中所述的糖尿病优选为 II 型糖尿病。



[0064] 本发明的另一方面涉及作为治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐,其中所述的糖尿病优选为 II 型糖尿病。

[0065] 本发明的另一方面涉及一种调节胰岛素的方法,该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

[0066] 本发明的另一方面涉及作为调节胰岛素的药物的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐。

#### [0067] 发明的详细说明

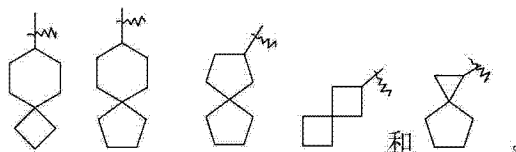
[0068] 除非有相反陈述,否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

[0069] “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基,较优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基,更优选含有 1 至 3 个碳原子的烷基,最优选为甲基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羧基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$  或  $-S(O)_mR^9$ 。

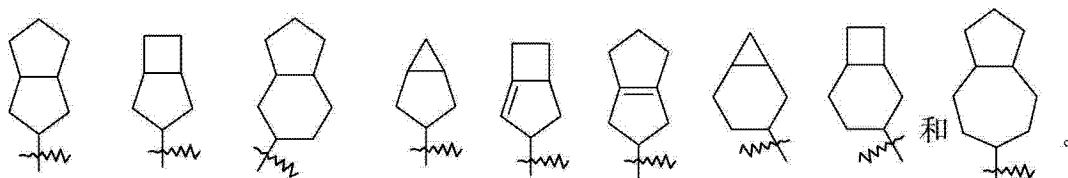
[0070] “环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括 3 至 20 个碳原子,优选包括 3 至 12 个碳原子,更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0071] “螺环烷基”指 5 至 20 元,单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14

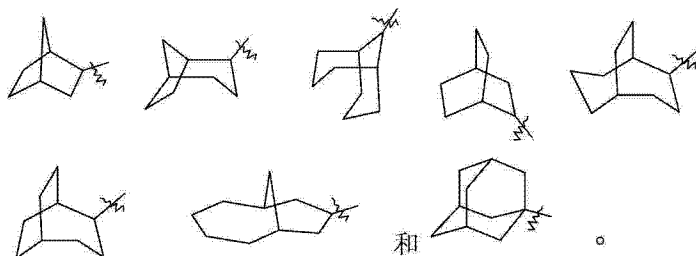
元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含 [0072]



[0073] “稠环烷基”指 5 至 20 元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含 [0074]



[0075] “桥环烷基”指 5 至 20 元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含 [0076]



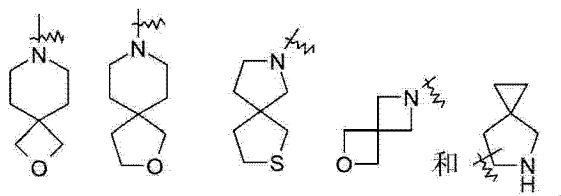
[0077] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ 或  $-S(O)_mR^9$ 。

[0078] “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括 3 至 20 个环原子,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子,但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分,其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子,其中 1~4 个是杂原子,更优选环烷基环包含 3 至 10 个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和

桥环的杂环基。

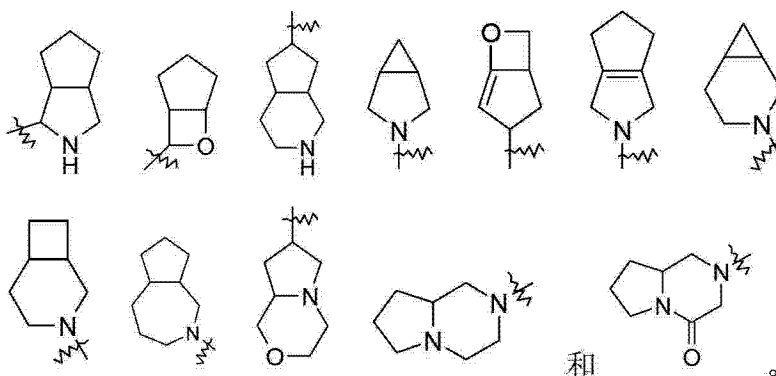
[0079] “螺杂环基”指 5 至 20 元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$ (其中  $m$  是整数 0 至 2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实施例包含

[0080]



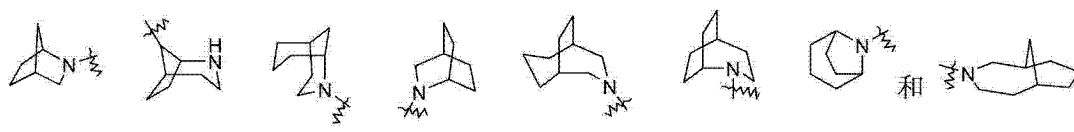
[0081] “稠杂环基”指 5 至 20 元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$ (其中  $m$  是整数 0 至 2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基,优选为双环或三环,更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

[0082]



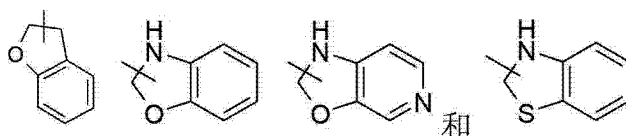
[0083] “桥杂环基”指 5 至 14 元,任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统,其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$ (其中  $m$  是整数 0 至 2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实施例包含:

[0084]



[0085] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,非限制性实施例包含:

[0086]

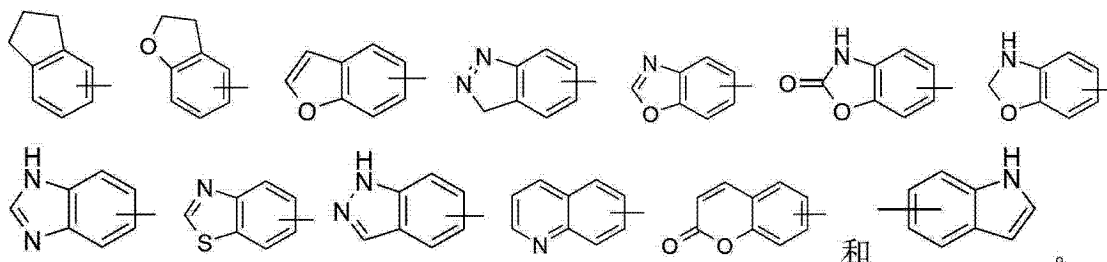


[0087] 等。杂环基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-S(O)_mR^9$ 。

[0088] “亚环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃从形式上消除两个氢原子所形成的基团,其包括3至20个碳原子,优选包括3至12个碳原子,更优选单环亚环烷基环包含3至10个碳原子。单环亚环烷基的非限制性实施例包含亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环辛基、1,2-亚环丙基、1,3-亚环丁基、1,4-亚环己基等。多环亚环烷基包括亚螺环、亚稠环和亚桥环的亚环烷基。

[0089] “芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实施例包含:

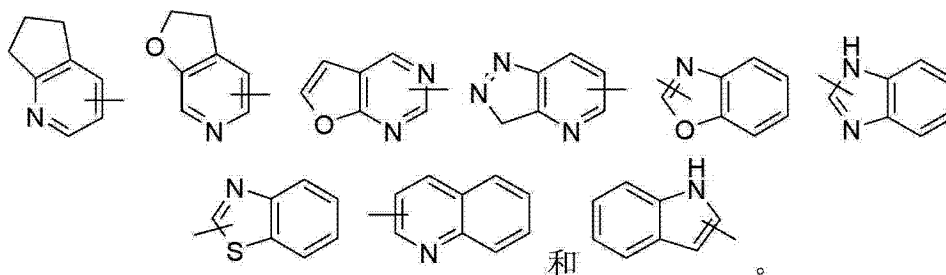
[0090]



[0091] 芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-S(O)_mR^9$ 。

[0092] “杂芳基”指包含1至4个杂原子,5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为5至10元。杂芳基优选为是5元或6元,例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包含:

[0093]



[0094] 杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-S(O)_mR^9$ 。

[0095] “烷氧基”指 $-O-$ (烷基)和 $-O-$ (未取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHC(O)NR^{10}R^{11}$ 或 $-S(O)_mR^9$ 。

[0096] “卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基的定义如上所述。

[0097] “羟基”指 $-OH$ 基团。

[0098] “卤素”指氟、氯、溴或碘,优选氯。

[0099] “氨基”指 $-NH_2$ 。

[0100] “氰基”指 $-CN$ 。

[0101] “硝基”指 $-NO_2$ 。

[0102] “苄基”指 $-CH_2-$ 苯基。

[0103] “氧代”指 $=O$ 。

[0104] “羧酸基”指 $-C(O)OH$ 。

[0105] “羧酸酯基”指 $-C(O)O$ (烷基)或(环烷基),其中烷基的定义如上所述。

[0106] “任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0107] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0108] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

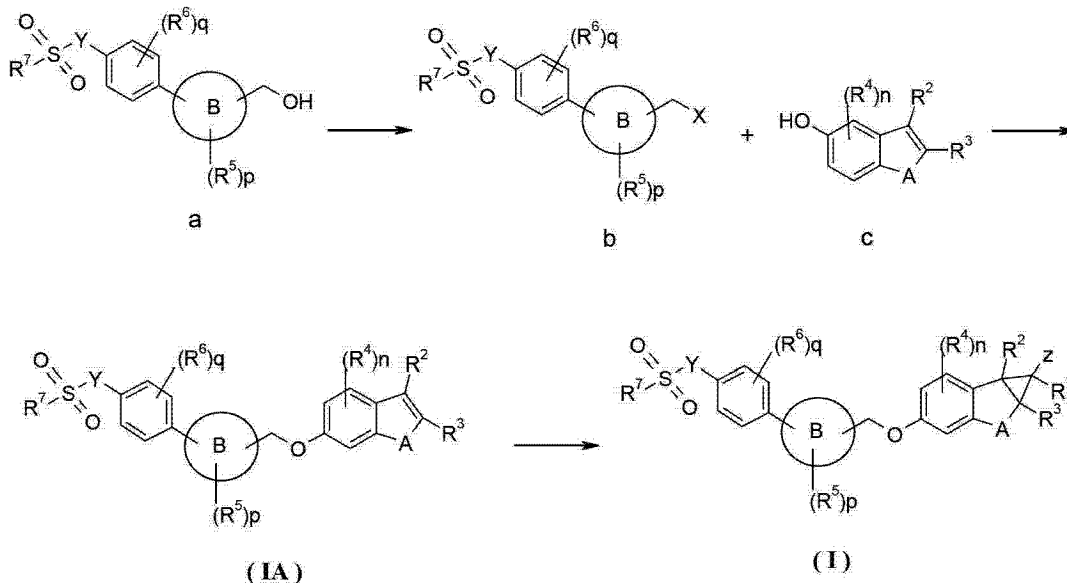
[0109]  $m$ 和 $R^9 \sim R^{11}$ 的定义如通式(I)化合物中所述。

[0110] 本发明化合物的合成方法

[0111] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0112] 本发明通式 (I) 所述的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:

[0113]



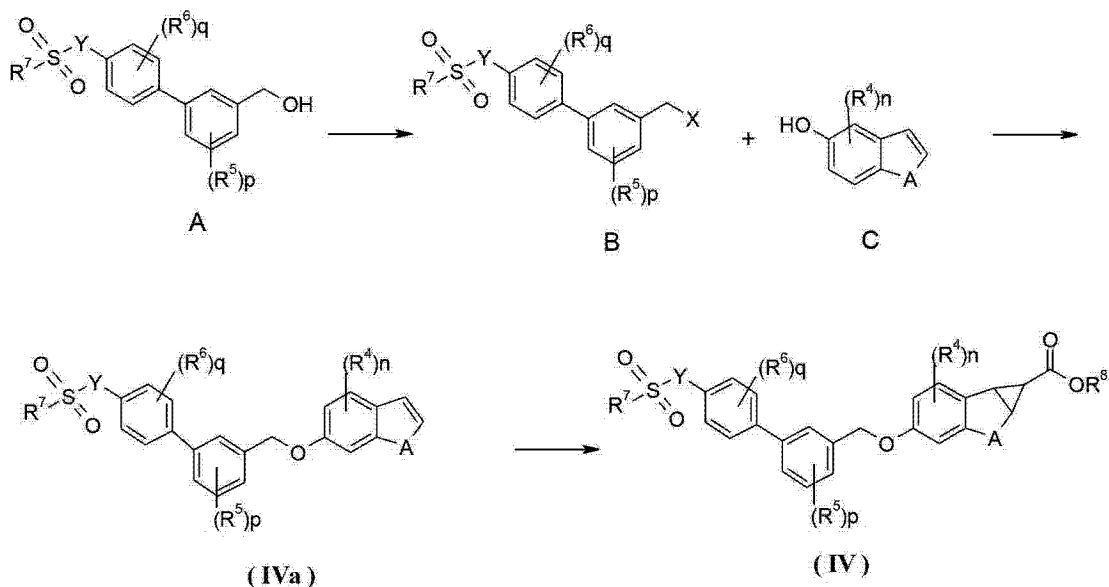
[0114] 将化合物 a 在溶剂中与磺酰氯在碱性条件下反应,得到卤代化合物 b;卤代化合物 b 与化合物 c 在溶剂中,碱性条件下发生缩合反应,得到化合物 (IA),;化合物 (IA) 与重氮乙酸酯在催化剂催化下进行反应,任选进一步在碱性条件下进行酯水解,得到化合物 (I)。

[0115] 其中, X 为卤素;

[0116] 环 B、A、Y、Z、 $R^1 \sim R^7$ 、n、p 和 q 的定义如通式 (I) 中所述。

[0117] 进一步本发明通式 (IV) 所述的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:

[0118]



[0119] 将化合物 A 在溶剂中与磺酰氯在碱性条件下反应,得到卤代化合物 B;卤代化合物 B 与化合物 C 在溶剂中,碱性条件下发生缩合反应,得到化合物 (IVa),化合物 (IVa) 与重氮乙酸酯在催化剂催化下进行反应,任选进一步在碱性条件下进行酯水解,得到化合物 (IV)。

[0120] 碱性的条件包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、叔丁醇钾,四丁基溴化铵,优选为三乙胺;所述的无机碱类

包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯，优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0121] 催化剂包括但不限于醋酸铯、四-三苯基膦铯、二氯化铯、醋酸铯、1,1'-双(二苄基磷)二氯二戊铁铯、三(二亚苄基丙酮)二铯、铯/碳、兰尼镍，优选为醋酸铯。

[0122] 所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或N,N-二甲基甲酰胺。

[0123] 其中：

[0124] X为卤素；

[0125] A, Y, R<sup>4</sup>~R<sup>8</sup>, n, p和q的定义如通式(I)中所述。

### 具体实施方式

[0126] 以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

#### [0127] 实施例

[0128] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR的测定是用BrukerAVANCE-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d<sub>6</sub>)、氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)、氘代甲醇(CD<sub>3</sub>OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)，化学位移是以10<sup>-6</sup>(ppm)作为单位给出。

[0129] MS的测定用FINNIGAN LCQAd(ESI)质谱仪(生产商:Thermo, 型号:Finnigan LCQ advantage MAX)。

[0130] HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18150×4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C 18150×4.6mm色谱柱)。

[0131] 激酶平均抑制率及IC<sub>50</sub>值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0132] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm硅胶板。

[0133] 柱层析一般使用烟台黄海200~300目硅胶为载体。

[0134] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自ABCR GmbH&Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0135] 实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

[0136] 氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0137] 氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0138] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0139] 氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作3次。

[0140] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

[0141] 实施例中如无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

[0142] 实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是20℃~30℃。

[0143] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系

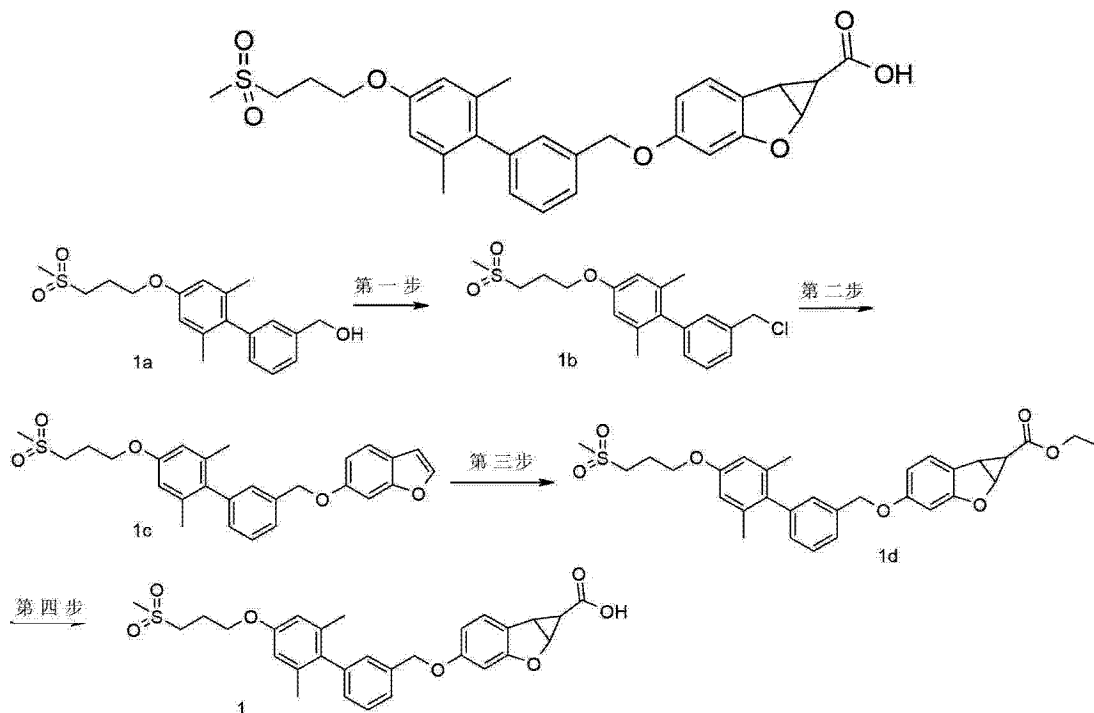
有:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:石油醚和乙酸乙酯体系,D:丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

[0144] 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括:A:二氯甲烷和甲醇体系,B:正己烷和乙酸乙酯体系,C:正己烷和丙酮体系,D:正己烷,E:乙酸乙酯,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

[0145] 实施例 1

[0146] 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a,6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸

[0147]



[0148] 第一步

[0149] 3'-(氯甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯

[0150] 冰浴下,将(2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 1a(348mg,1mmol,采用公知的方法“专利 CN101616913”制备而得)溶解于 10mL 二氯甲烷中,加入三乙胺(303mg,3mmol)和甲磺酰氯(172mg,1.50mmol),升至室温,搅拌反应 2 小时。加入 100mL 水,用二氯甲烷萃取(100mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(100mL),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到标题产物 3'-(氯甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯 1b(223mg,白色固体),产率:52.3%。

[0151] MS m/z (ESI):384.3[M+18]

[0152] 第二步

[0153] 6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃

[0154] 将 3'-(氯甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯 1b(220mg,0.60mmol)溶解于 20mL 乙腈中,加入 6-羟基-苯并呋喃(97mg,0.72mmol,采用公知的方法



“专利 US2007011369”制备而得)和碳酸钾(250mg, 1.80mmol), 加热回流反应 3 小时。加入 50mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50mL×4), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-((2', 6'-二甲基-4'-(3-(甲氧基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 1c(198mg, 白色油状物), 产率: 71.2%。

[0155] MS m/z (ESI): 482.2 [M+18]

[0156] 第三步

[0157] 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a, 6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯

[0158] 冰浴下, 将 6-((2', 6'-二甲基-4'-(3-(甲氧基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 1c(180mg, 0.39mmol) 溶解于 50mL 二氯甲烷中, 加入醋酸铯(17mg, 0.04mmol) 和 50mL 重氮乙酸乙酯(221mg, 1.94mmol) 的二氯甲烷溶液, 升至室温, 搅拌反应 2 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a, 6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯 1d(33mg, 无色粘稠液), 产率: 15.7%。

[0159] MS m/z (ESI): 551.2 [M+1]

[0160] 第四步

[0161] 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a, 6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸

[0162] 将 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a, 6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸乙酯 1d(30mg, 0.05mmol) 溶解于 3mL 四氢呋喃和甲醇(V/V=2:1) 混合溶剂中, 加入 2M 氢氧化钠溶液(1mL, 2mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 10mL 水, 滴加 1M 盐酸至反应液 pH 为 3, 用乙酸乙酯萃取(30mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a, 6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸 1(17mg, 淡黄色固体), 产率: 60.7%。

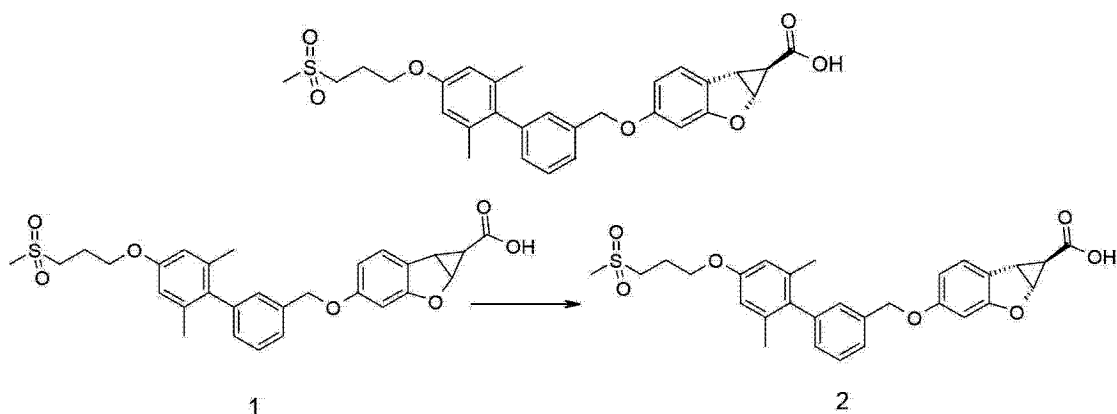
[0163] MS m/z (ESI): 523.3 [M+1]

[0164] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H), 6.96(s, 2H), 6.59-6.63(m, 2H), 5.16-5.19(m, 1H), 5.10(s, 2H), 4.16-4.18(t, 2H), 3.30-3.35(m, 3H), 3.01(s, 3H), 2.36-2.43(m, 2H), 2.02(s, 6H), 1.25(m, 1H)

[0165] 实施例 2

[0166] 4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0167]



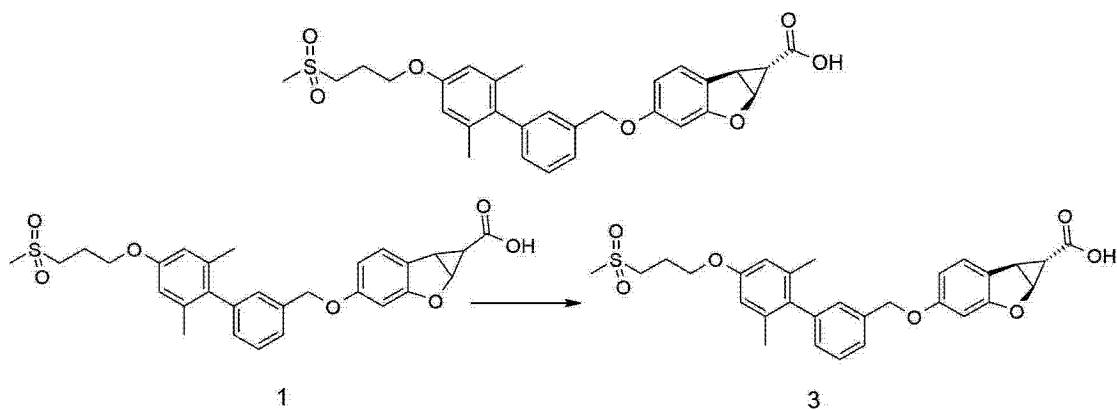
[0168] 将4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a,6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸1(0.11g,0.21mmol)进行手性拆分,采用HPLC法,用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离(分离条件:手性柱AD-H Chiralpak 4.6,流动相:(乙醇:乙酸=1000:1),流速:0.5mL/分钟),收集其相应组分,旋转蒸发除去溶剂,得到标题产物4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸2(38.90mg,白色固体)。

[0169]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.35(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.65-6.59(m, 2H), 6.57-6.55(m, 2H), 5.12(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.14(t, 2H), 3.31-3.26(m, 3H), 2.97(s, 6H), 2.40-2.34(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.25(m, 1H)。

[0170] 实施例3

[0171] 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aS,6aS-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1S-甲酸

[0172]



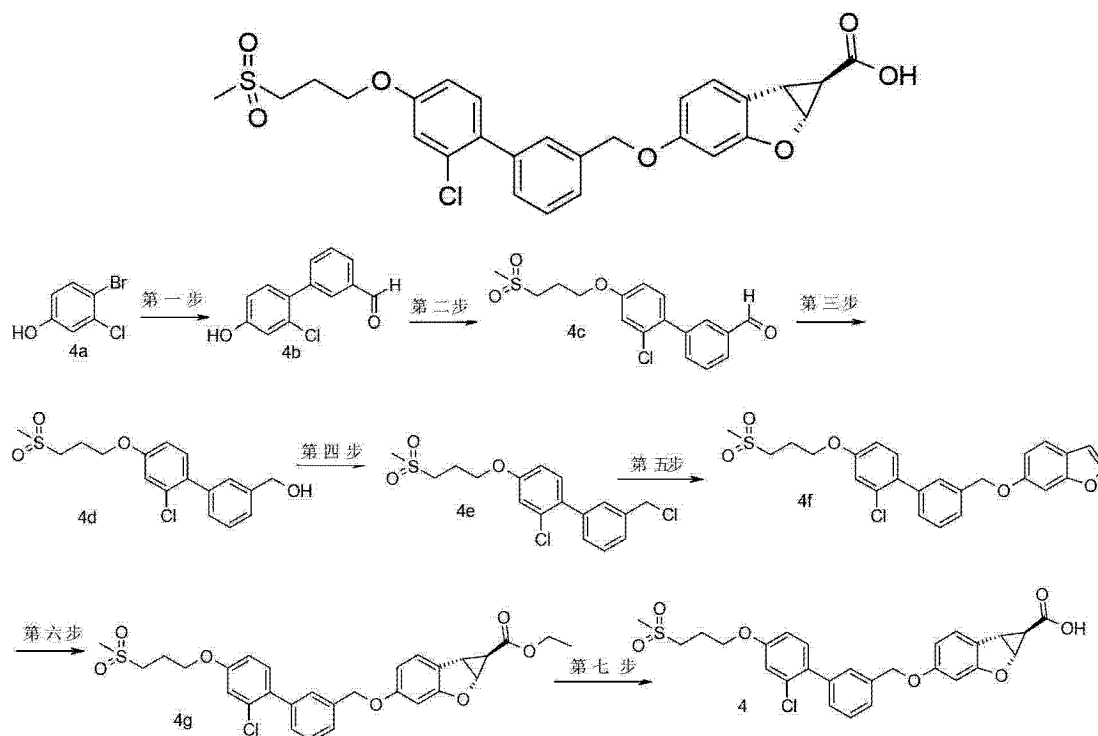
[0173] 将4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1a,6a-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1-甲酸1(0.11g,0.21mmol)进行手性拆分,采用HPLC法,用制备设备和手性柱对手性异构体进行分离(分离条件:手性柱AD-H Chiralpak 4.6,流动相:(乙醇:乙酸=1000:1),流速:0.5mL/分钟),收集其相应组分,旋转蒸发除去溶剂,得到标题产物4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aS,6aS-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1S-甲酸3(44.50mg,白色固体)。

[0174]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43-7.35(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.65-6.59(m, 2H), 6.57-6.55(m, 2H), 5.12(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.14(t, 2H), 3.31-3.26(m, 3H), 2.97(s, 6H), 2.40-2.34(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.25(m, 1H)。

[0175] 实施例 4

[0176] 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙 [b] 苯并呋喃-1R-甲酸

[0177]



[0178] 第一步

[0179] 2'-氯-4'-羟基联苯基-3-甲醛

[0180] 将 2-氯-3-溴-苯酚 4a(1g, 5mmol), 3-甲酰基苯硼酸 (787mg, 5.25mmol), 碳酸铯 (3.26g, 10mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (183mg, 0.25mmol) 溶解于 20mL 二氧六环中, 升温至 95℃, 搅拌反应 4 小时。冷却, 加入 40mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 依次用水 (40mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2'-氯-4'-羟基联苯基-3-甲醛 4b(1g, 白色固体), 产率: 86.2%。

[0181] MS m/z (ESI): 231.1 [M-1]

[0182] 第二步

[0183] 2'-氯-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯基-3-甲醛

[0184] 将 2'-氯-4'-羟基联苯基-3-甲醛 4b(1.10g, 4.70mmol), 3-(甲磺基)丙氧基 4-甲基苯磺酸酯 (1.45g, 4.96mmol, 采用公知的方法“文献 ACS Medicinal chemistry Letters, 1(6), 290-294, 2010”制备而得) 和碳酸钾 (1.90g, 14.10mmol) 溶解于 20mL 二甲基甲酰胺中, 升温至 90℃, 搅拌反应 12 小时。冷却, 加入 20mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 合并有机相, 依次用水 (30mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 2'-氯-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯基-3-甲醛 4c(1.25g, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0185] MS m/z (ESI): 370.2 [M+18]

[0186] 第三步

[0187] (2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇

[0188] 将粗品 2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯基-3-甲醛 4c(1.20g, 3.40mmol) 溶解于 20mL 甲醇中, 冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (154mg, 4.10mmol), 搅拌反应 1 小时。加入 5mL 丙酮淬灭反应, 减压浓缩反应液, 加入 20mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (40mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 (2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 4d(1.20g, 无色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0189] 第四步

[0190] 3'-(氯甲基)-2-氯-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯

[0191] 将粗品 (2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 4d(1.20g, 3.40mmol) 溶解于 10mL 甲苯中, 加入二氯亚砒 (0.80g, 6.80mmol), 升温至 70°C, 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 3'-(氯甲基)-2-氯-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯 4e(1.30g, 无色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0192] 第五步

[0193] 6-((2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃

[0194] 将粗品 3'-(氯甲基)-2-氯-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯 4e(1.27g, 3.40mmol), 6-羟基-苯并呋喃 (456mg, 3.40mmol) 和碳酸钾 (1.40g, 10.20mmol) 溶解于 20mL 二甲基甲酰胺中, 升温至 90°C, 搅拌反应 5 小时。冷却, 加入 30mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 依次用水 (30mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-((2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 4f(900mg, 无色油状物), 产率: 56.3%。

[0195] MS m/z (ESI): 488.2 [M+18]

[0196] 第六步

[0197] 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙 [b] 苯并呋喃-1R-甲酸乙酯

[0198] 将 (CuOTf)<sub>2</sub>·TOL(16mg, 0.03mmol) 和 (S,S)-2,2'-异丙亚基双(4-苯基-2-恶唑啉) (26mg, 0.08mmol) 溶解于 10mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时, 加入 2mL 6-((2'-氯-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 4f(470mg, 1mmol) 的二氯甲烷溶液, 搅拌反应 0.5 小时, 降温至 0°C, 缓慢滴加入 5mL 重氮乙酸乙酯 (604mg, 5mmol) 的二氯甲烷溶液, 升至室温, 搅拌反应 12 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙 [b] 苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 4e(125mg, 无色油状物), 产率: 22.5%。

[0199] MS m/z (ESI): 557.3 [M+1]

[0200] 第七步

[0201] 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙 [b] 苯并呋喃-1R-甲酸

[0202] 将 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二

氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 4e(125mg, 0.23mmol) 溶解于 4mL 四氢呋喃和甲醇 (V/V=1:1) 混合溶剂中, 加入 1M 氢氧化钠溶液 (1mL, 1mmol), 搅拌反应 3 小时, 加入 30mL 水和 20mL 乙酸乙酯, 萃取, 滴加 1M 盐酸至水相 pH 为 3, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-氯-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸 (100mg, 白色固体), 产率: 84.7%。

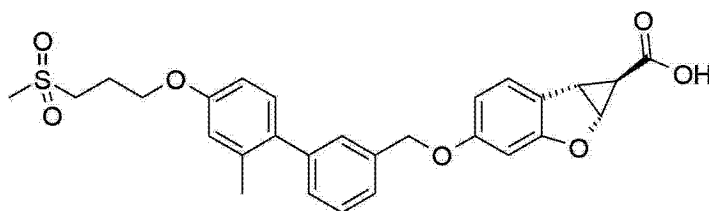
[0203] MS m/z (ESI): 527.3 [M-1]

[0204] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.35 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.30-3.24 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.26 (m, 1H).

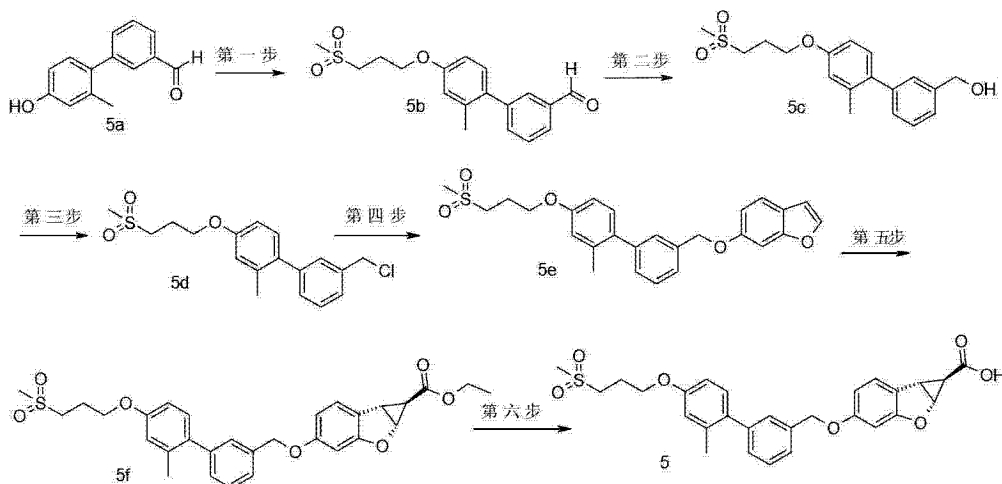
[0205] 实施例 5

[0206] 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0207]



[0208]



[0209] 第一步

[0210] 2'-甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基联苯基)-3-甲醛

[0211] 将 2'-甲基-4'-羟基联苯基-3-甲醛 5a(1.10g, 5.20mmol, 采用“专利 W02009054390”公开的方法制备而得), 3-(甲磺基)丙氧基 4-甲基苯磺酸酯 (1.50g, 5.20mmol, 采用公知的方法“文献 ACS Medicinal chemistry Letters, 1(6), 290-294, 2010”制备而得) 和碳酸钾 (2.10g, 15.60mmol) 溶解于 20mL N,N-二甲基甲酰胺中, 升温至 90℃, 搅拌反应 12 小时。冷却, 加入 20mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 合并有机相, 依次用水 (30mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 2'-甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基联

苯基-3-甲醛 5b(1.50g, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0212] 第二步

[0213] (2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇

[0214] 将粗品 2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 5b(1.50g, 4.50mmol) 溶解于 20mL 甲醇中, 冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (260mg, 6.70mmol), 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 20mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (40mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 (2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 5c(1.50g, 无色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0215] 第三步

[0216] 3'-(氯甲基)-2-甲基-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯

[0217] 将粗品 (2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲醇 5c(1.50g, 4.50mmol) 溶解于 10mL 甲苯中, 加入二氯亚砷 (0.5mL, 6.80mmol), 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 3'-(氯甲基)-2-甲基-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯 5d(1.50g, 无色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

[0218] 第四步

[0219] 6-((2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃

[0220] 将粗品 3'-(氯甲基)-2-甲基-4-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯 5d(1.50g, 4.30mmol), 6-羟基-苯并呋喃 (560mg, 4.30mmol) 和碳酸钾 (1.80g, 12.90mmol) 溶解于 20mL 二甲基甲酰胺中, 升温至 75°C, 搅拌反应 12 小时。加入 30mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 依次用水 (30mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-((2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 5e(1.50g, 淡黄色油状物), 产率: 79.0%。

[0221] 第五步

[0222] 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯

[0223] 将 (CuOTf)<sub>2</sub>·TOL (16mg, 0.03mmol) 和 (S,S)-2,2'-异丙亚基双(4-苯基-2-恶唑啉) (26mg, 0.08mmol) 溶解于 10mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时, 加入 2mL 6-((2'-甲基-4'-(3-(甲砒基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)苯并呋喃 5e (470mg, 1.06mmol) 的二氯甲烷溶液, 搅拌反应 0.5 小时, 降温至 0°C, 缓慢滴加入 5mL 重氮乙酸乙酯 (640mg, 5.30mmol) 的二氯甲烷溶液, 升至室温, 搅拌反应 5 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 5f (130mg, 无色油状物), 产率: 22.9%。

[0224] MS m/z (ESI): 554.4 [M+18]

[0225] 第六步

[0226] 4-[4'-(3-甲砒基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0227] 将 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 5f (130mg, 0.23mmol) 溶解于 10mL 四氢呋喃和甲醇 (V/V=1:1) 混合溶剂中, 加入 1M 氢氧化钠溶液 (2mL, 2mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 30mL 水和 20mL 乙酸乙酯, 萃取, 滴加 1M 盐酸至水相 pH 为 3, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2'-甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸 5 (116mg, 白色固体), 产率: 100%。

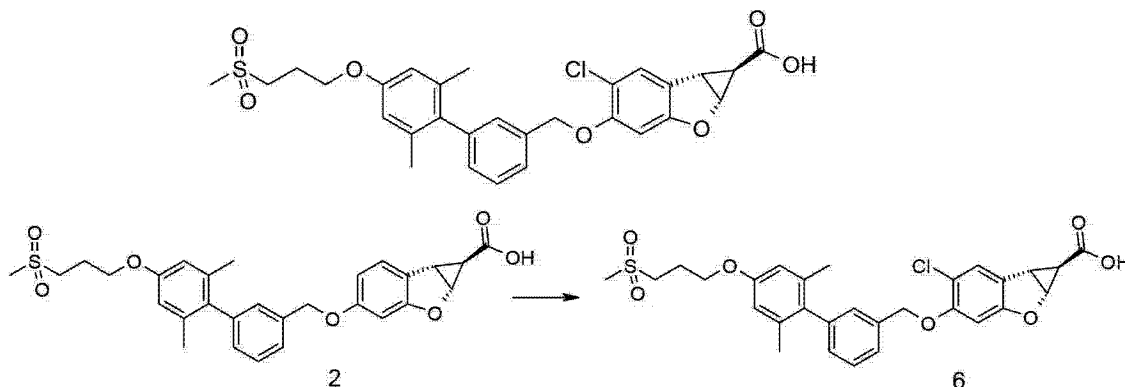
[0228] MS m/z (ESI): 507.3 [M-1]

[0229] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.35 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.31-3.26 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (m, 1H).

[0230] 实施例 6

[0231] 3-氯-4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0232]



[0233] 将 4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸 2 (100mg, 0.19mmol) 溶解于 5mL 氯仿中, 加入 N-氯代丁二酰胺 (28mg, 0.20mmol), 升温至 50°C, 搅拌反应 12 小时。加入 10mL 二氯甲烷, 用水洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用 HPLC 制备色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-氯-4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸 6 (8mg, 白色固体), 产率: 7.5%。

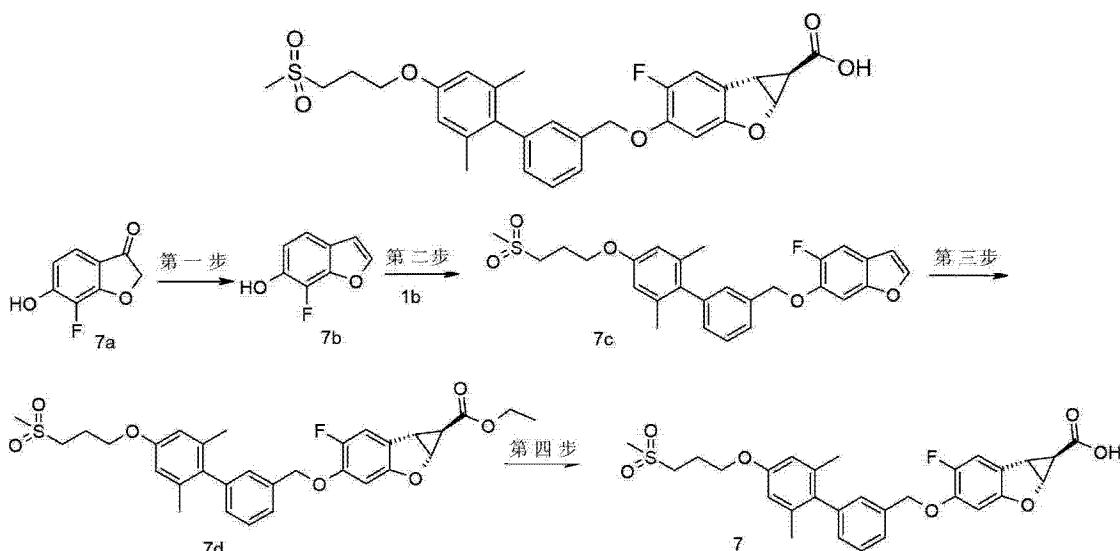
[0234] MS m/z (ESI): 574.4 [M+18]

[0235] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 6.57-6.55 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.31-3.26 (m, 3H), 2.97 (s, 6H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (m, 1H).

[0236] 实施例 7

[0237] 3-氟-4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2', 6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0238]



[0239] 第一步

[0240] 7-氟-6-羟基-苯并呋喃

[0241] 将硼氢化钠 (333mg, 8.80mmol) 加入溶解于 20mL 四氢呋喃中, 冷却至 0℃, 加入醋酸 (0.8mL, 13.20mmol), 搅拌反应 5 小时, 加入 7-氟-6-羟基-苯并呋喃-3(2H)-酮 7a (740mg, 4.40mmol, 采用“专利 US20100061982”公开的方法制备而得), 搅拌反应 12 小时。加入 10mL 水, 滴加 6M 盐酸至反应液 pH 为 2~3, 搅拌 30 分钟, 分液, 用乙酸乙酯萃取 (30mL) 水相, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-氟-6-羟基-苯并呋喃 7b (470mg, 粉红色固体), 产率: 70.1%。

[0242] MS m/z (ESI): 151.0 [M-1]

[0243] 第二步

[0244] 6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-5-氟-苯并呋喃

[0245] 将 3'-(氯甲基)-2,6-二甲基-4-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯 1b (367mg, 1mmol) 和 7-氟-6-羟基-苯并呋喃 7b (367mg, 1mmol) 溶解于 20mL 乙腈中, 加入碳酸钾 (276mg, 2mmol), 加热至 80℃, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-5-氟-苯并呋喃 7c (400mg, 白色油状物), 产率: 82.9%。

[0246] MS m/z (ESI): 541.3 [M+18]

[0247] 第三步

[0248] 3-氟-4-[4'-(3-甲磺基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR, 6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯

[0249] 将 (CuOTf)<sub>2</sub>·TOL (9mg, 0.02mmol) 和 (S,S)-2,2'-异丙亚基双(4-苯基-2-恶唑啉) (14mg, 0.04mmol) 溶解于 5mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时, 加入 2mL 6-((2',6'-二甲基-4'-(3-(甲磺基)丙氧基)联苯-3-基)甲氧基)-5-氟-苯并呋喃 7c (400mg, 0.83mmol) 的二氯甲烷溶液, 降温至 0℃, 搅拌反应 0.5 小时, 再加入 3mL 重氮乙酸乙酯 (302mg, 2.50mmol) 的二氯甲烷溶液, 升至室温, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅



胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到标题产物 3-氟-4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 7d(340mg,黄色油状物),产率:72.0%。

[0250] MS m/z (ESI): 586.4 [M+18]

[0251] 第四步

[0252] 3-氟-4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸

[0253] 将 3-氟-4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸乙酯 7d(340mg,0.60mmol) 溶解于 6mL 四氢呋喃和甲醇 (V/V=2:1) 混合溶剂中,加入 2M 氢氧化钠溶液 (1mL,2mmol),搅拌反应 3 小时。滴加 1M 盐酸至反应液 pH 为 3,用乙酸乙酯萃取 (30mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物,得到标题产物 3-氟-4-[4'-(3-甲氧基丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯-3-基-甲氧基]-1aR,6aR-二氢-1H-环丙[b]苯并呋喃-1R-甲酸 7(230mg,白色固体),产率:71.0%。

[0254] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.35(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.15(d, 1H), 6.65-6.59(m, 2H), 6.57-6.55(m, 1H), 5.12(d, 1H), 5.05(s, 2H), 4.14(t, 2H), 3.31-3.26(m, 3H), 2.97(s, 6H), 2.40-2.34(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.25(m, 1H)。

[0255] 测试例:

[0256] 生物学评价

[0257] 以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

[0258] 本发明测试例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规试剂。

[0259] 测试例 1 本发明化合物对 CHO-K1/GPR40 细胞的激动活性

[0260] 以下方法用来测定本发明化合物对 GPR40 的激动活性。实验方法简述如下:

[0261] 在 96 孔板中接种 CHO-K1/GPR40 细胞,接种密度为 25000 个/孔。细胞在 37°C,5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 24 小时。实验时,弃去细胞培养液,将细胞用缓冲液 (1×HBSS+20mM HEPES pH 7.4) 洗一次后,迅速在每孔中加入 100 μL Fluo-4 钙离子染料,并在 37°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 μL/孔),继续读取荧光值。荧光激发波长为 494nm,发射波长为 516nm。荧光强度的增加与细胞内的钙离子水平成正比。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。

[0262]

化合物编号	EC <sub>50</sub> (CHO-K1/GPR40)/(nM)
实施例 1	18
实施例 2	26

实施例 3	99
实施例 4	59
实施例 5	50
实施例 6	27
实施例 7	54

[0263] 结论：本发明化合物对 GPR40 具有明显的激动活性。

[0264] 药效学测试

[0265] 1. 研究目的

[0266] 以高脂饲料喂养的 ICR 小鼠为受试动物，观察本发明待测实施例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。

[0267] 2. 受试化合物

[0268] 实施例化合物 1 和实施例化合物 2。

[0269] 3. 试验动物

[0270] 健康 ICR 小鼠，雄性，购自上海西普尔 - 必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

[0271] 4. 药物配制

[0272] 以含 5%DMSO-生理盐水溶液配制成相应浓度的混悬液，并超声助悬。

[0273] 5. 试验方法

[0274] 5.1 分组

[0275] 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、2 个本发明待测化合物为 2 个组。

[0276] 5.2 剂量设置

[0277] 给药剂量为 20mg/kg，Blank 组给与 5%DMSO-生理盐水。

[0278] 5.3 给药方法

[0279] 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）。

[0280] 5.4 血糖值的测定

[0281] 按剂量给药，测定血糖值（-15 分钟）。

[0282] 给药 15 分钟后按 2g/kg 给予 20% 的葡萄糖溶液，并在 0、15、30、45、60 和 120 分钟时使用罗氏罗康全血糖测定仪测定各小鼠的血糖值。

[0283] 5.5 数据统计

[0284] 使用 Excel 统计软件：平均值以 avg 计算；SD 值以 STDEV 计算；组间差异 P 值以 TTEST 计算。

[0285] AUC 计算公式：

[0286] 
$$AUC = (t_{15min} + t_{0min}) \times 0.25/2 + (t_{30min} + t_{15min}) \times 0.25/2 + (t_{45min} + t_{30min}) \times 0.25/2 + (t_{60min} + t_{45min}) \times 0.25/2 + (t_{120min} + t_{60min}) \times 1/2$$

[0287] 其中  $t_{0min}$ ,  $t_{15min}$ ,  $t_{30min}$ ,  $t_{45min}$ ,  $t_{60min}$ ,  $t_{120min}$  为不同时间点测得的血糖值。

[0288] 6. 试验结果

[0289]

实施例编号	Auc 下降率 %
1	19.27
2	30.3%

[0290] 结论 : 本发明优选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。