



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104250239 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201410109434.5

A61K 31/343(2006.01)

(22)申请日 2014.03.21

A61K 31/427(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/433(2006.01)

申请公布号 CN 104250239 A

A61P 3/10(2006.01)

(43)申请公布日 2014.12.31

审查员 徐建国

(66)本国优先权数据

201310270568.0 2013.06.29 CN

201310754020.3 2013.12.31 CN

(73)专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 250101 山东省济南市高新开发区天

辰大街2518号

(72)发明人 吴永谦

(51)Int.Cl.

C07D 307/79(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

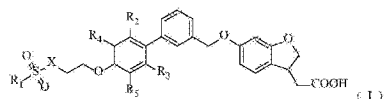
权利要求书2页 说明书34页

(54)发明名称

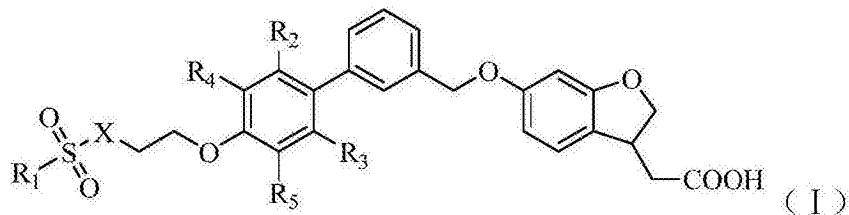
芳香多环羧酸衍生物

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的芳香多环羧酸衍生物类GPR40受体激动剂、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和X如说明书中所定义;本发明还涉及这些化合物的制备方法,药物制剂及药物组合物,以及所述化合物和药物组合物在制备作为GPR40受体激动剂用于预防和/或治疗糖尿病的药物中的应用。



1. 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体:



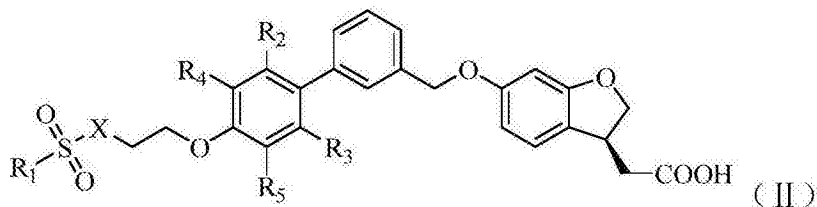
其中,

R<sub>1</sub>为甲氨基、二甲氨基、环丁基、环戊基或环己基;

X为-NH-, 或R<sub>1</sub>和X与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷基、1,1-二氧化-1,2,3-噁二唑烷基或1,1-二氧化-1,2,4-噁二唑烷基, 所述取代基选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、三氟甲基或甲氧基;

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>为甲基; R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>为氢原子。

2. 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 具有如下通式(II)所示结构:



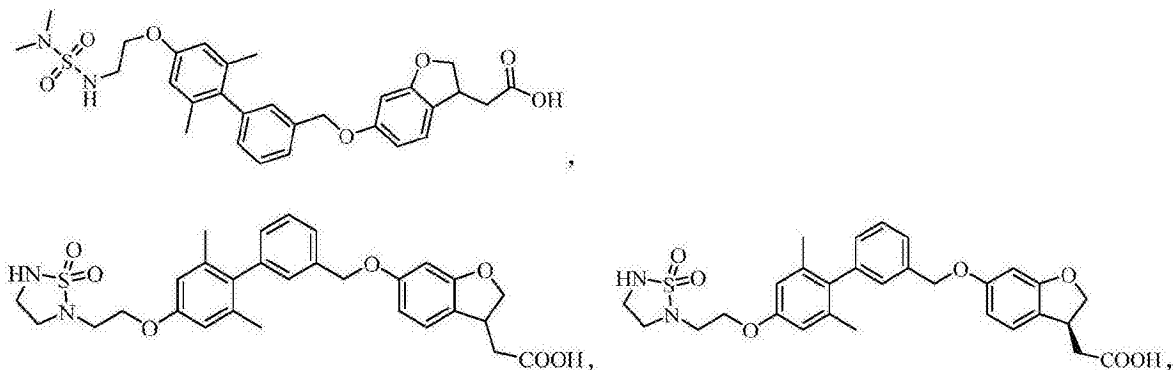
其中

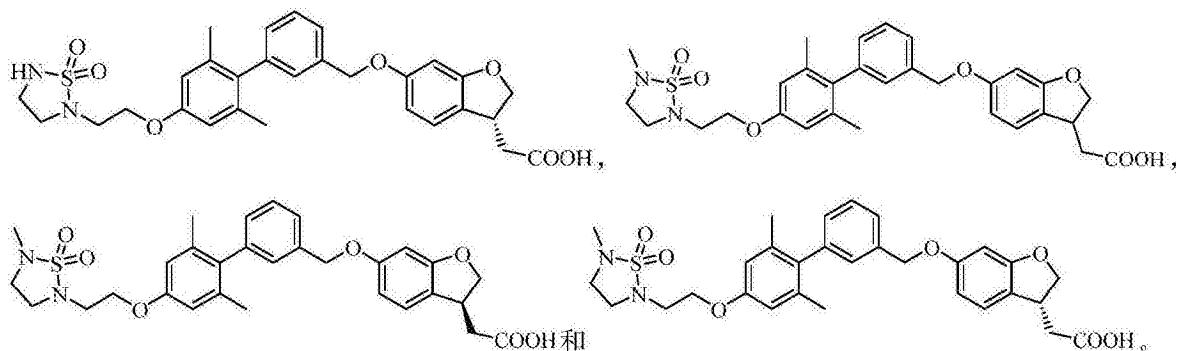
R<sub>1</sub>为甲氨基、二甲氨基、环丁基、环戊基或环己基;

X为-NH-, 或R<sub>1</sub>和X与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的1,1-二氧化-1,2,5-噁二唑烷基、1,1-二氧化-1,2,3-噁二唑烷基或1,1-二氧化-1,2,4-噁二唑烷基, 所述取代基选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、三氟甲基或甲氧基;

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>为甲基; R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>为氢原子。

3. 权利要求1中所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 所述化合物选自:





## 芳香多环羧酸衍生物

### [0001] 1、技术领域

[0002] 本发明属于医药技术领域,具体涉及芳香多环羧酸衍生物类GPR40受体激动剂、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体,这些化合物的制备方法、药物制剂及药物组合物,以及这些化合物作为GPR40受体激动剂用于制备预防和/或治疗糖尿病的药物中的应用。

### [0003] 2、背景技术

[0004] 最新研究表明,GPR40受体激动剂类化合物是治疗II型糖尿病的一种新药物,其改善血糖控制效果与格列美脲相似,但引起低血糖的风险明显低于后者。

[0005] II型糖尿病是最常见的糖尿病类型。目前美国约有1.5亿人患有糖尿病,其中90%是II型糖尿病。对人群总体健康的危害程度已居慢性非传染性疾病的第3位。随着我国经济的快速发展及人民物质生活的改善,我国已成为糖尿病患者人数最高的国家之一。糖尿病及其并发症已成为21世纪全球重大的公共卫生问题,根据2007~2008年全国糖尿病流行病学调查结果,在年龄 $\geq 20$ 岁的中国人群中,糖尿病和糖尿病前期患病率分别为9.7%和15.5%,以此推算目前中国约有9240万成年人患有糖尿病,为2003年的4倍。

[0006] 该病主要是由于机体对胰岛素的反应降低,从而导致血糖升高和各种慢性疾病。II型糖尿病患者中大约只有1/2能将血糖控制在理想水平。

[0007] 游离脂肪酸受体1(FFAR1),或称为G蛋白偶联受体40(GPR40)在刺激和调节胰岛素生成过程中起关键作用。游离脂肪酸(FFA)经由GPR40引起细胞内钙离子浓度升高的机制:葡萄糖浓度升高加速细胞内葡萄糖的代谢,引起胞液中ATP/ADP水平上升,关闭ATP依赖的钾离子通道,引起细胞膜去极化,激活L型钙离子通道打开。然后FFA刺激细胞膜上七次跨膜受体GPR40,循磷脂酰肌醇信息转到途径,刺激内质网上释放钙离子,并进一步打开L型钙离子通道,引起细胞外钙离子内流,大大升高细胞内钙离子浓度,从而导致胰岛素分泌。当餐后血中葡萄糖和脂肪酸升高时,FFAR1通过刺激胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素来降低血糖水平。因此能激活FFAR1的药物,通过帮助糖尿病患者释放更多的胰岛素进而有效地控制血糖水平。

[0008] GPR40受体激动剂,是以葡萄糖依赖方式来增强胰岛素分泌的新型口服药物,通过刺激胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素而发挥作用,但只有在患者最需要的时候才起作用,如餐后血中葡萄糖和脂肪酸上升时,即当血糖水平正常时,该激动剂对胰岛素分泌无任何作用。因此,GPR40受体激动剂既可以有效控制血糖升高,又可以使低血糖的发生风险最小化。

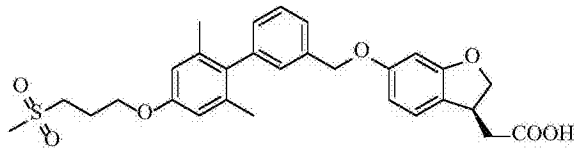
[0009] 考虑到很多药物(例如格列美脲等)治疗后频发低血糖,而GPR40受体激动剂治疗后低血糖风险较低。这表明以FFAR1为靶点治疗II型糖尿病有明显的优势。

[0010] 长期临床实验的安全性和有效性也将证明GPR40受体激动剂可以在II型糖尿病中的药物治疗中占有一席之地。

[0011] 通过使用GPR40受体激动剂,可有效地治疗具有相同发病机制的糖尿病,迄今为止,还没有以GPR40为靶标的正式上市新药。WO2008001931(公开日2008.01.03)中公开了由Takeda公司开发的处于临床实验III期的药物TAK-875消旋体,用于治疗糖尿病,已经取得了明确的疗效。因此,研发具有更强的药理活性,更高的安全性,更好的选择性的GPR40激动

剂,对于治疗II型糖尿病具有重要的意义,且市场巨大。

[0012]



TAK-875

[0013] 由于GPR40受体激动剂类化合物在人体内参与多种生理过程,还可能与其他多种疾病有密切的相关。所以研究GPR40的高效低毒的激动剂,对于治疗糖尿病(尤其是II型糖尿病)以及相关适应症例如肥胖、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、Alzheimer症、帕金森症、中风和某些癌症(如乳腺癌)等,均具有重要的意义。

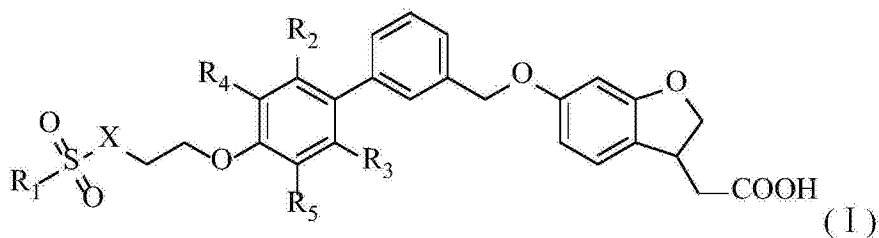
[0014] 3、发明内容

[0015] 本发明要解决的技术问题是,提供一种芳香多环羧酸衍生物类GPR40受体激动剂,用于制备预防和/或治疗糖尿病等药物中的应用。

[0016] 本发明的技术方案如下:

[0017] 通式(I)所示的化合物,其药学上可接受的盐、酯及其立体异构体:

[0018]



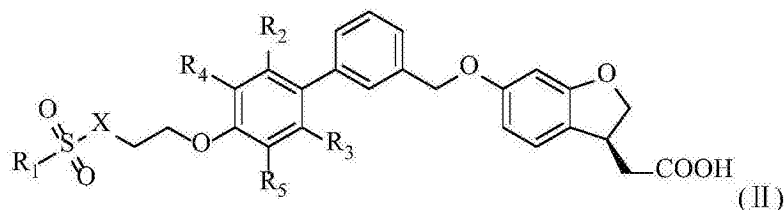
[0019] 其中,R<sub>1</sub>为氢原子,任选被取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、氨基或3-14元环烷基,所述取代基选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤素原子、羟基、氨基或卤代C<sub>1-6</sub>烷基;

[0020] X为键或-NH-,或R<sub>1</sub>和X与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的3-14元环状结构,所述取代基选自卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷基羰基;

[0021] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>分别独立地选自氢原子、卤素原子、羟基或任选被取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,所述取代基选自卤素原子、羟基、氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基或C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基。

[0022] 通式(I)所示的化合物,其药学上可接受的盐、酯及其立体异构体的优选技术方案,具有如下通式(II)所示结构:

[0023]



[0024] 其中,R<sub>1</sub>为氢原子,任选被取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、氨基或3-14元环烷基,所述取代基选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤素原子、羟基、氨基或卤代C<sub>1-6</sub>烷基;

[0025] X为键或-NH-,或R<sub>1</sub>和X与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的3-14元环状结构,所述取代基选自卤素原子、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷

基羰基；

[0026]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 分别独立地选自氢原子、卤素原子、羟基或任选被取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基，所述取代基选自卤素原子、羟基、氨基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基羰基或 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基。

[0027] 通式(I)所示的化合物，其药学上可接受的盐、酯及其立体异构体的优选技术方案为：

[0028] 其中， $R_1$ 为任选被取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、氨基或3-7元环烷基，所述取代基选自 $C_{1-4}$ 烷基、氟原子、氯原子、羟基、氨基或卤代 $C_{1-4}$ 烷基；

[0029]  $X$ 为-NH-，或 $R_1$ 和 $X$ 与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的5-8元环状结构，所述取代基选自卤素原子、羟基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基、卤代 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{1-4}$ 烷氧基；

[0030]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 分别独立地选自氢原子、卤素原子或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0031] 通式(I)所示的化合物，其药学上可接受的盐、酯及其立体异构体的优选技术方案为：

[0032] 其中， $R_1$ 为任选被取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、氨基或3-7元环烷基，所述取代基选自甲基、乙基、氟原子、氯原子、羟基或氨基；

[0033]  $X$ 为-NH-，或 $R_1$ 和 $X$ 与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的5-6元环状结构，所述取代基选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、羟基、氨基、三氟甲基、甲氧基或乙氧基；

[0034]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 分别独立地选自氢原子或 $C_{1-4}$ 烷基。

[0035] 通式(I)所示的化合物，其药学上可接受的盐、酯及其立体异构体的优选技术方案为：

[0036] 其中， $R_1$ 为甲基、乙基、甲氨基、二甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0037]  $X$ 为-NH-，或 $R_1$ 和 $X$ 与它们所连接的-S(O)<sub>2</sub>-形成任选被取代基取代的1,1-二氧化异噻唑烷、1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷、1,1-二氧化-1,2,3-噻二唑烷或1,1-二氧化-1,2,4-噻二唑烷，所述取代基选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、三氟甲基或甲氧基；

[0038]  $R_2$ 、 $R_3$ 为甲基； $R_4$ 、 $R_5$ 为氢原子。

[0039] 特别优选的化合物包括：

[0040]

化合物	结构式	化合物	结构式
1		2	
3		4	
5		6	
7		7-1	
7-2		8	
8-1		8-2	

[0041] 本发明所述“卤代”是指被“卤素原子”取代，“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

[0042] 本发明所述“C<sub>1-6</sub>烷基”表示直链或支链的含有1-6个碳原子的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本发明所述的“C<sub>1-4</sub>烷基”指上述实例中的含有1-4个碳原子的具体实例。

[0043] 本发明所述的“卤代C<sub>1-6</sub>烷基”指一至多个“卤素原子”取代“C<sub>1-6</sub>烷基”上的一个或多个氢原子所衍生的基团，所述“卤素原子”和“C<sub>1-6</sub>烷基”如前文所定义。本发明所述的“卤代C<sub>1-4</sub>烷基”指上述实例中的含有1-4个碳原子的具体实例。

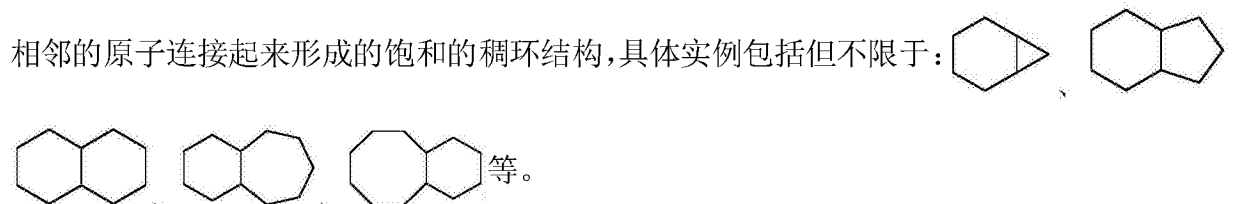
[0044] 本发明所述的“C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基”是指以C<sub>1-6</sub>烷基-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(=O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-方式连接的基团，其中“C<sub>1-6</sub>烷基”如前文所定义。本发明所述的“C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基”指上述实例中的含有1-4个碳原子的具体实例。

[0045] 本发明所述的“3-14元环烷基”是指环原子全部为碳原子的3-14元环状基团，包括3-8元环烷基和8-14元稠环烷基；本发明所述的“3-7元环烷基”是指“3-14元环烷基”中含有3-7个环原子的具体实例；

[0046] 3-8元环烷基，是指含有3-8个碳原子的饱和的环状烷基，具体实例包括但不限于：

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、1-戊基环丙基、1,2-二乙基环丁基、1-甲基环丁基、1-丁基环丁基、1,3-二甲基环丁基、1-甲基环戊基、1-丁基环戊基、1-甲基环己基、1-乙基环戊基等。

[0047] 8-14元稠环烷基,是指含有8-14个环原子由两个或两个以上环状结构彼此共用两个



[0048] 本发明所述的“3-14元环状结构”是指含有3-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)环状基团,所述的杂原子有氮、氧和硫等,同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代,包括3-8元杂环基、6-14元稠杂环基、5-8元杂芳基、6-14元稠杂芳基。本发明所述的“5-8元环状结构”是指“3-14元环状结构”中含有5-8个环原子的具体实例。本发明所述的“5-6元环状结构”是指“3-14元环状结构”中含有5-6个环原子的具体实例。

[0049] 3-8元杂环基是指含有3-8个环原子(其中至少含有一个杂原子)的环状基团,具体实例包括但不限于氮杂环丙烷、二氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、1,2-二氮杂环丁烷、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、环氧乙烷、二氧杂环丙烷、环硫乙烷、氧杂环丁烷、1,2-二氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烷、四氢吡喃、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、1,3-氧硫杂环己烷、氧氮杂环丙烷、四氢噁唑、四氢异噁唑、四氢噻唑、异噻唑烷、1,2,3-噻二唑烷、1,2,4-噻二唑烷、1,2,5-噻二唑烷、吗啉、2H-氮杂环丙烷、3H-二氮杂环丙烷、氮杂环丁二烯、1,2-二氮杂环丁烯、二氢吡咯、4,5-二氢咪唑、4,5-二氢吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、2-吡啶酮、4-吡啶酮、1,2-二氮杂环庚三烯、1,3-二氮杂环庚三烯、1,4-二氮杂环庚三烯、1,4-二氢-1,4-二氮杂环辛三烯、1,2-二硫杂环丁烯、2,5-二氢噻吩、1,2-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烯、2H-吡喃、2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-吡喃、4H-吡喃、4H-吡喃-4-酮、4,5-二氢噁唑、4,5-二氢异噁唑、2,3-二氢异噁唑、4,5-二氢噻唑、2H-1,2-噁嗪、4H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、2H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪、2H-1,3-噻嗪、4H-1,3-噻嗪、6H-1,3-噻嗪、2H-1,4-噻嗪、4H-1,4-噻嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪等。

[0050] 6-14元稠杂环基是指含有6-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的稠环结构,同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代,具体实例包括但不限于八氢-苯并[d]咪唑、十氢喹啉基、八氢苯并噻吩、八氢苯并呋喃、六氢噻吩并咪唑、六氢呋喃并咪唑、4H-1,3-苯并噁嗪、4,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑、4,6-二氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑、4,6-二氢-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑等。

[0051] 5-8元杂芳基是指含有5-8个环原子(其中至少含有一个杂原子)的具有芳香性环状基团,具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、1,4-二氧杂环己二烯基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、



4H-1,4-噁嗪基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3,4-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。

[0052] 6-14元稠杂芳基是指含有6-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的不饱和的具有芳香性的稠环结构,具体实例包括但不限于:苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、酚嗪基、喋啶基、嘌呤基、茶啶基等。

[0053] 本发明上述化合物可以采用下述流程中描述的方法和/或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成,但不仅限于以下方法:

[0054] 本发明中缩写词所代表的含义如下:

[0055] THF为四氢呋喃,

[0056] ADDP为偶氮二甲酰基二哌啶,

[0057] PE为石油醚,

[0058] EA为乙酸乙酯,

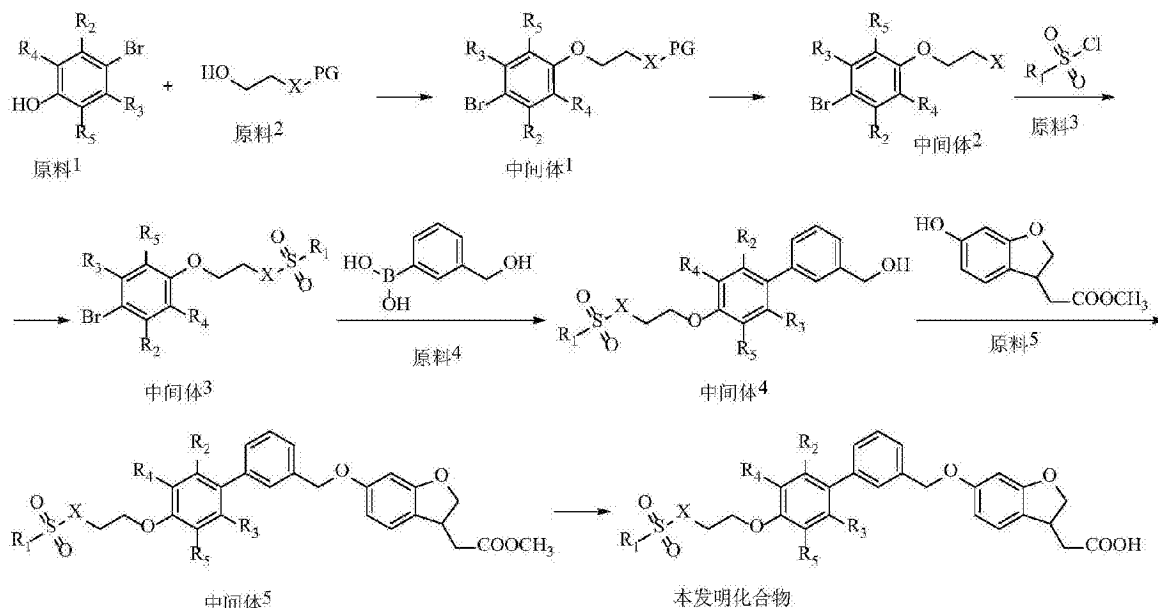
[0059] DCM为二氯甲烷,

[0060] Boc为叔丁氧羰基,

[0061] TFA为三氟乙酸。

[0062] 反应方程式:

[0063]



[0064] 反应步骤:

[0065] 步骤1:中间体1的合成

[0066] 将原料1和等当量的原料2及1.5当量的ADDP加入到适量的四氢呋喃中,在冰浴下加入1.5当量三正丁基磷,滴加完毕,升至室温,并继续反应一段时间后,分离提纯得中间体1。

[0067] 步骤2:中间体2的合成

[0068] 将中间体1溶于适当溶剂中,脱去保护基,得中间体2。

[0069] 步骤3:中间体3的合成

[0070] 将中间体2溶于适当溶剂中,加入过量三乙胺,冰浴下滴加1.1当量原料3,短时间内滴完,升至室温,持续反应一段时间后。分离提纯得中间体3。

[0071] 步骤4:中间体4的合成

[0072] 将中间体3,等当量的原料4,醋酸钨,三苯基磷,四丁基溴化铵,过量的磷酸钾,加入到适量四氢呋喃中,氮气保护下,回流反应一段时间后。分离提纯得中间体4。

[0073] 步骤5:中间体5的合成

[0074] 将中间体4和原料5与ADDP加入到适量溶剂中,在冰浴下加入三正丁基磷,滴加完毕,升至室温。持续反应一段时间后,分离提纯得中间体5。

[0075] 步骤6:通式(I)所示化合物的合成

[0076] 将中间体5溶于适量THF/MeOH混合溶剂中,缓慢加入碱性化合物的水溶液,在一定温度条件下,搅拌一段时间后。分离提纯得到本发明化合物。

[0077] 其中,上述反应方程式中的 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和X如前文所定义。

[0078] 本发明要求保护式(I)化合物的“药学上可接受的盐”,包括碱金属盐、碱土金属盐、无机碱盐、有机碱盐、无机酸盐、有机酸盐、氨基酸盐等。

[0079] 本发明通式(I)所示化合物的“酯”表示当式(I)所示化合物存在羧基时,可与醇发生酯化反应而形成的酯,当式(I)所示化合物存在羟基时,可与有机酸、无机酸、有机酸盐等发生酯化反应而形成的酯。酯在酸或者碱存在的条件下,可发生水解反应生成相应的酸或醇。

[0080] 作为通式(I)所示表示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体的溶剂化物,可以例举水合物等,但不限于此。

[0081] 本发明通式(I)所示化合物的“立体异构体”分为构象异构体和构型异构体,而构型异构体还分为顺反异构体和旋光异构体。“立体异构体”,指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心,这类不对称中心各自会独立地产生两个光学异构体,本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物若含有烯烃双键,除非特别说明,本发明包括顺式异构体和反式异构体。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在,其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如,酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。

[0082] 本发明的化合物可与一种或多种其他药物进行组合使用,所述其他药物可以是治疗糖尿病的药物、治疗糖尿病并发症的药物、治疗高脂血症的药物、抗高血压药物、抗肥胖药物、利尿药、化疗药物、免疫治疗药物、抗炎药物、抗血栓药物、用于骨质疏松的治疗药物、纤维素类、抗痴呆药物、用于尿频或尿失禁的治疗药物、用于排尿困难的治疗药物等。

[0083] 本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体可以与两种或两种以上的化合物组成的药物活性成分或者与一种或多种药用载体组成的药物组合物。所述药物组合物可以制成临床上使用的常规药物制剂,可以口服或肠胃外给药等方式用于需要这种治疗的患者。如片剂、颗粒、胶囊、粉末、注射剂、吸入剂、舌下给药制剂、糖浆、凝胶、油膏、栓剂、洗剂、鼻腔滴剂、喷雾剂、透皮制剂等。这些制剂可以通过常规方法,添加药

用载体如赋形剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、增稠剂等制备而成。所述赋形剂如乳糖、蔗糖、D-甘露醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质二氧化硅等。

[0084] 本发明通式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯以及它们的立体异构体,可以经口服、肠胃外(静脉内、肌肉内、皮下或直肠等)、经肺、局部等给药方式施用于哺乳动物,例如人。药物制剂中本发明的化合物的含量为相对于真个制剂为0.01至约100%的重量。剂量根据给药对象、给药途径、疾病、病症等而变化,例如本发明的化合物(作为活性成分)可以以下列剂量口服给药于糖尿病病人(体重约60kg):约0.01~30mg/kg体重每天,优选约0.1~20mg/kg体重每天,更优选约1~20mg/kg体重每天。该剂量可以一天一次给予或者分成几次给予。

[0085] 本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体在哺乳动物中显示优异的GPR40受体功能调节作用,作为涉及GPR40受体的生理功能的调节剂是有用的,或者作为预防和/或治疗GPR40受体的病理或疾病的预防和/或治疗药物是有用的。

[0086] 具体地,本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体作为胰岛素分泌调节剂(优选胰岛素促分泌素),低血糖症的药物和胰岛β细胞保护剂是有用的。

[0087] 尤其,本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体基于其GPR40受体激动剂活性,作为依赖于血糖水平的胰岛素促分泌素是有用的。这与磺酰脲类不同,本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体作为不引起低血糖的胰岛素促分泌素是有用的。

[0088] 本发明式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体可以作为预防和/或治疗糖尿病及相关疾病的药物,所述相关疾病包括糖耐量受损、酮病、酸中毒、糖尿病并发症(例如,糖尿病性神经病、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病、大血管病变、糖尿病性坏疽)、黄斑水肿、高脂血症、肥胖症、低血糖、高血压、水肿、胰岛素抵抗、不稳定型糖尿病、脂性萎缩胰岛素变应性、胰岛素瘤、脂毒性、高胰岛素血症、代谢综合征、免疫性疾病、炎性疾病、多发性硬化症、急性肾衰等。此外,糖尿病包括I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病和肥胖性糖尿病。高脂血症包括高甘油三酸酯血症、高胆固醇血症、低-高密度脂蛋白血症、餐后高脂血症等。

[0089] 根据ADA(美国糖尿病协会American Diabetes Association)、WHO以及日本糖尿病协会报道的糖尿病的新的诊断标准,本发明式(I)化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体可以用于预防和/或治疗糖尿病、边缘型、受损的葡萄糖耐量、IFG(受损的禁食葡萄糖、Impaired Fasting Glucose)和IFG(受损的禁食血糖过多)的药物。此外,本发明式(I)化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体能够预防边缘型、受损的葡萄糖耐量、IFG(受损的禁食葡萄糖、Impaired Fasting Glucose)和IFG(受损的禁食血糖过多)发展成为糖尿病。

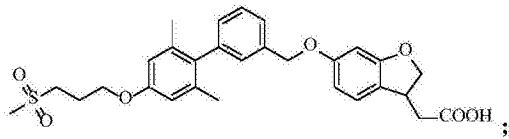
[0090] 以下通过实验进一步阐述本发明化合物的有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0091] 实验例1 本发明化合物对GPR40转染细胞株的钙流检测实验

[0092] 实验目的:利用稳定表达人hGPR40的HEK293细胞系,使用FLIPR仪器检测本发明化合物引起的钙流信号,评价本发明化合物以及LA(亚油酸)对hGPR40的激活效力。

[0093] 供试品:本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

[0094] 对照品:对照物LA(亚油酸);对照物TAK-875消旋体,其结构式为



对照物TAK-875,其结构式如前文所述,按照专利

W02008001931(公开日2008.01.03)方法制备。

[0095] 实验试剂:

[0096]

试剂名称	生产厂家	货号
hGPR40/HEK293 细胞系	Bioduro	—
Calcium 4 assay kit	Molecular Device	R8143
HEK293 细胞培养基	Life technologies	11995-065
胎牛血清	Life technologies	10099-141
FLIPR384 孔检测板	Corning	3683
FLIPR384 孔枪头	Molecular Device	9000-0764
HBSS	Life technologies	14175
HEPES (1M)	Life technologies	15630
DMSO	Sigma	D5879-1L

[0097] 实验步骤:

[0098] (1)细胞培养

[0099] 钙流检测前一天,将低代数的hGPR40细胞铺在384孔检测板上,细胞密度为8000个/孔,50  $\mu$ L/孔。在37  $^{\circ}$ C,5%  $\text{CO}_2$ 培养箱中培养过夜。

[0100] (2)化合物梯度稀释

[0101] 稀释缓冲液配制:

[0102] 缓冲液1:25 mL HBSS(含20 mM HEPES)+ 250  $\mu$ L 10% BSA,配制0.1% BSA缓冲液

[0103] 缓冲液2:19.7 mL Buffer1+0.3 mL DMSO,配制1.5% DMSO缓冲液。

[0104] 化合物稀释:

[0105] 1)准确称取供试品适量、对照品TAK-875消旋体(3.01 mg),用DMSO溶解配制成浓度为10 mM的样品。

[0106] 2)将10 mM的供试品和对照品TAK-875消旋体用DMSO稀释至3 mM。

[0107] 3)从3 mM的供试品移取2.5  $\mu$ L,加入148  $\mu$ L缓冲液稀释,配制成母液,移取40  $\mu$ L母液,加入80  $\mu$ L缓冲液2,依次按1:3梯度稀释,共10个浓度点,最高浓度50  $\mu$ M。先在96孔板中稀释,随后转入384孔板中,双复孔。

[0108] 4)10  $\mu$ L LA加入22 $\mu$ L DMSO配成浓度为1 mol/L的溶液,取10  $\mu$ L溶液加入20  $\mu$ L DMSO稀释成300 mM的溶液,取1  $\mu$ L 300 Mm LA/DMSO溶液加入100  $\mu$ L DMSO稀释成3 mM的溶液,取2.5  $\mu$ L 3 mM LA/DMSO溶液,加入148  $\mu$ L缓冲液1溶液,配制成母液,移取40  $\mu$ L母液,加入80  $\mu$ L缓冲液2,依次按1:3梯度稀释,共10个浓度点,最高浓度50  $\mu$ M。先在96孔板中稀释,随后转入384孔板中,双复孔。

[0109] (3)FLIPR钙流检测

[0110] 钙染料的配制:10 mL HBSS(20 mM HEPES)+ 1 tube 钙染料 +100  $\mu$ L 10% BSA。

[0111] 钙染料负载到细胞中：

[0112] 1)把铺有细胞的384孔板从培养箱中取出,弃去培养基。

[0113] 2)384孔板中加入钙染料,40  $\mu\text{L}$ /孔。

[0114] 3)将384孔板放回到培养箱中,孵育1 h。

[0115] FLIPR检测：

[0116] 1)将铺有细胞的384孔板以及放有化合物的384孔板置于FLIPR上方机箱中相应的位置。

[0117] 2)设定FLIPR实验程序,使得每孔细胞中加入的化合物体积为10  $\mu\text{L}$ ,这样化合物的最高终浓度为10  $\mu\text{M}$ ,DMSO终浓度为0.3 %。

[0118] High control:10  $\mu\text{M}$  TAK-875对照。

[0119] Low control:不加化合物的对照。

[0120] 3)运行仪器,得到钙流检测曲线。

[0121] 数据处理及结果

[0122] 原始数据用Xlfit进行拟合,得到每个化合物和对照品的 $\text{EC}_{50}$ 及efficacy值。其中 $\text{EC}_{50}$ 值由拟合曲线给出,efficacy=化合物拟合所得的最大值/(High control -Low control) $\times 100\%$ 。结果如表1-3。

[0123]  $\text{EC}_{50}$ 值:半最大效应浓度,即引起50 %最大效应的浓度。

[0124] 表1本发明化合物1钙流检测结果

化合物	$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	相对活性值
TAK-875 消旋体	0.03	103.5
化合物 1	0.07	103.8
LA	30.70	72.6

[0125]

表2 本发明化合物2 钙流检测结果

化合物	$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	相对活性值
-----	------------------------------------	-------

TAK-875 消旋体	0.03	90.3
化合物 2	0.06	103.9
LA	10.90	93.0

表 3 本发明化合物 3 和 4 钙流检测结果

化合物	EC <sub>50</sub> (μM)	相对活性值
TAK-875 消旋体	0.03	95.2
化合物 3	0.12	92.9
化合物 4	0.08	89.7
LA	11.00	85.1

[0126]

表 4 本发明化合物 5 和 6 钙流检测结果

化合物	EC <sub>50</sub> (μM)	相对活性值
TAK-875	0.06	108.2
化合物 5	0.06	103.4
LA	33.50	115.2

表 5 本发明化合物 7 和 8 钙流检测结果

化合物	EC <sub>50</sub> (μM)	相对活性值
TAK-875	0.02	108.7
化合物 7	0.04	114.6
化合物 8	0.05	116.0
LA	25.82	111.8

[0127] LA是GPR40的天然配体之一,在体外起作用的EC<sub>50</sub>浓度较高,本发明化合物作用于GPR40,进入体内后与LA竞争,通过与LA的相对活性值比较,体现其与GPR40的结合能力大小。相对活性值>80,为完全激动剂,相对活性值<80,为部分激动剂。

[0128] 实验结论:由表1、2、3、4和5中的数据可知,本发明化合物EC<sub>50</sub>值与TAK-875消旋体相当,相对活性值与TAK-875消旋体相当,本发明化合物为完全激动剂,表明本发明化合物对GPR40的激动作用明显。

[0129] 实验例2本发明化合物对GPR40转染细胞株的GTPγS binding能力检测实验

[0130] 供试品:本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

[0131] 对照品:对照物TAK-875,其结构式如前文所述,按照专利W02008001931(公开日2008.01.03)方法制备。

[0132] 实验试剂:

[0133]

试剂名称	生产厂家	货号
hGPR40/HEK293 细胞系	Bioduro	自己构建
[ <sup>35</sup> S] GTPγS	Perkin Elmer	NEG030H250UC
HEK293 细胞培养基	Life technologies	11995-065
胎牛血清	Life technologies	10099-141
unlabelled GTPγS	Sigma	G8634

[0134]

Microscint 40 scintillation fluid	Perkin Elmer	—
GDP	Sigma	G7127
96-孔 U 底板	Corning	3605
96-孔 V 底板	Greiner	651201

[0135] 实验步骤:

[0136] (1)提取细胞膜

[0137] 1.收集100皿细胞,用PBS-EDTA消化。

[0138] 2.用5倍TE(Tris-EDTA)溶液重悬细胞。1000g,4℃离心10min,上清液26000g,4℃离心30min。

[0139] 3.弃去上清液,用5倍TE重悬,26000g,4℃离心30min。

[0140] 4.弃去上清液,重悬并用5倍TE稀释至30mL。

[0141] 5.用Bradford方法测定蛋白浓度并稀释至1mg/mL,分装到1-2mL离心管中,-80℃储存。

[0142] (2)化合物稀释

[0143] 化合物用DMSO进行5倍梯度稀释成化合物母液。

[0144] (3)细胞膜稀释(1mg/mL到0.035mg/mL)

[0145] 1.准备检测溶液:23mL缓冲液(50mM Hepes,160mM NaCl,10mMMgCl<sub>2</sub>,1mM EDTA)+230μL10%BSA(不含游离脂肪酸)+4.6μL saponin(50mg/mL)+11.5μLGDP(5mM)置于冰水中。

[0146] 2.取浓度为1mg/mL的细胞膜溶液0.8mL,加入检测溶液23mL稀释至浓度为0.035mg/mL的溶液。

[0147] 3.往上述2.0的细胞膜溶液中加入23μL100nM<sup>35</sup>S-GTPgS,终浓度为0.1nM。

[0148] (4)结合反应

[0149] 1.取两块Corning96孔U底板(catalog#3605),标为reaction plate1, reaction plate2.

[0150] 2.取梯度稀释的化合物母液1μL到reaction plate1和reaction plate2相应的孔(化合物的终浓度分别为10、2、0.4、0.08、0.016、0.003、0.0006、0.0001、0.00003、0.00001 μM)

[0151] 3.加入1μL10mM Unlabeled GTPgS到reaction plate1and reaction plate2相应的孔。

[0152] 4.加入99μL的3.3中的细胞膜稀释溶液(0.035mg/mL膜,0.1nM<sup>35</sup>S-GTPgS)到reaction plate 1and reaction plate2的相对应的孔中。

[0153] 5.将反应板用topseal封膜。

[0154] 6.1000转离心1分钟,振荡2分钟。

[0155] 7.4℃反应1.5h,室温反应1h。

[0156] (5)反应终止

[0157] 通过仪器Cell Harvester(Perkin Elmer),用GF/B板收集细胞膜,然后用缓冲液将GF/B板清洗10次,GF/B板用电吹风机吹干(10分钟)。

[0158] (6)检测

[0159] 1.将板底部封膜,并加入50 $\mu$ L/孔的Microscint40scintillation fluid溶液,孵育2h。

[0160] 2.将板置于TopCount-NXT读数。

[0161] 数据处理:

[0162] IC<sub>50</sub>用XLfit拟合, $Y=(A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ ,Y是同位素的读数(cpm),X是化合物浓度的对数值,A是曲线最低值,B是曲线最高值,C是IC<sub>50</sub>值,D是hillslope。

[0163] 数据处理及结果:

[0164] 表5本发明化合物5、6的binding能力检测结果

	化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Efficacy (%)
[0165]	TAK-875	0.03	115
	化合物 5	0.01	113
	化合物 6	0.04	97

[0166] 结论:

[0167] 本发明化合物与人GPR40的结合效力实验表明化合物5的结合能力优于对照化合物TAK-875,化合物6的结合能力与对照化合物TAK-875相当。

[0168] 实验例3本发明化合物的体内药代动力学测定

[0169] 1.实验设计

[0170]

动物数量	性别	体重(g)	给药途径	给药剂量(mg/kg)	给药体积(mL/kg)	采血时间点	生物样品类型
3	雄	220-240	灌胃给药(PO)	3	6	0.17 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	血浆
3	雄		静推给药(IV)	1	2	0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	

[0171] 2.供试品

[0172] 本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

[0173] 溶解方案:化合物1-4用20%DMF+20%PEG400+60%灭菌注射用水溶解;

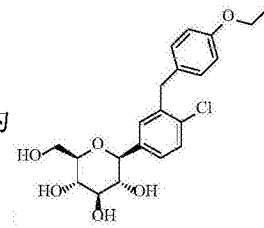
[0174] 化合物5IV用2%DMSO+20%(40%HP- $\beta$ -CD)+78%灭菌注射用水PO用2%kluce1 LF+0.1% Tween;

[0175] 化合物6IV用5%DMSO+20%(40%HP- $\beta$ -CD)+75%灭菌注射用水PO用2%kluce1 LF+0.1% Tween。

[0176] 配制浓度:0.5 mg/mL(IV:溶液;PO:混悬液化合物1、2、3、4为溶液,化合物5、6为混悬液)



[0177] 化合物1所用的内标1:达格列净(Dapagliflozin),结构为



按

照专利W003099836A1(公开日2003.12.04)中的方法制备,用MTBE溶解。

[0178] 化合物2、3、4、5、6所用的内标2:TAK-875消旋体,按照专利W02008001931(公开日2008.01.03)中的方法制备。化合物2、3、4所用的内标用MTBE溶解;化合物5、6所用的内标用乙酸乙酯溶解。

[0179] 3. 设备

[0180] 仪器设备:化合物1、2、3、4用API4000 LC-MS/MS;化合物5、6用API3000 LC-MS/MS

[0181] 色谱柱:Waters XBridge™ C18 (2.10×50 mm, 5 μm)

[0182] 4. 血液采集

[0183] 大鼠血液采集:固定动物,每个时间点前10 min用水浴锅加热尾部,通过尾静脉采集100μL左右的全血,血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在4 °C条件下8000 rpm离心6 min得到血浆样品,血浆必须在血液采集后的30 min内制备。血浆测试前存放在-80 °C冰箱内。

[0184] 5. 实验方法

[0185] (1)从冰箱中取出待测样品(-80 °C),室温自然融化后涡旋5 min;

[0186] (2)精密移取20 μL样品至1.5mL EP管中;

[0187] (3)加入600 μL内标溶液(含内标TAK-875消旋体 25ng/mL);

[0188] (4)1500转/分钟涡旋10 min后,离心5 min(12000转/分钟);

[0189] (5)精密移取400 μL上清液至96孔板中,N<sub>2</sub>吹干,加入200 μL复溶液(乙腈:水=1:1),涡旋混匀,LC-MS/MS分析。

[0190] 6. 数据处理方法

[0191] 受试物(血浆样品)浓度使用AB公司的Analyst 1.5.1输出结果。Microsoft Excel计算均值、标准差、变异系数等参数(Analyst 1.5.1直接输出的不用计算),PK参数采用Pharsight Phoenix 6.2软件计算。计算公式: $F\% = \frac{AUC_{inf-po} * Dose_{iv}}{AUC_{inf-iv} * Dose_{po}}$ 。

[0192] 表6 化合物静推给药后检测化合物的大鼠PK评价结果

[0193]

测试物	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	Cl <sub>obs</sub> (L/h/kg)	V <sub>SS_obs</sub> (L/kg)
TAK-875 消旋体	5.52	12765	0.08	0.42
化合物 1	3.96	6984	0.14	0.58
化合物 2	3.44	9494	0.10	0.38
化合物 3	2.71	6091	0.16	0.46
化合物 4	7.23	11410	0.08	0.67

[0195] 表7化合物灌胃给药后检测化合物的大鼠PK评价结果

[0196]

测试物	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	F%
TAK-875 消旋体	3.60	31358	4310	2.0	80
化合物 1	3.62	17691	3323	0.5	84
化合物 2	2.91	23834	3680	2.0	83
化合物 3	2.82	19799	3950	1.0	108
化合物 4	4.71	32998	4437	0.5	90

[0197] 表8化合物静推给药后检测化合物的大鼠PK评价结果

[0198]

测试物	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	Cl <sub>obs</sub> (L/h/kg)	V <sub>ss_obs</sub> (L/kg)
TAK-875	5.45	21518	0.05	0.24
化合物 5	6.68	9835	0.09	0.83
化合物 6	4.70	7108	0.14	0.86

[0199] 表9化合物灌胃给药后检测化合物的大鼠PK评价结果

[0200]

测试物	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	F%
TAK-875	4.34	23672	3230	1.0	36
化合物 5	5.31	13952	1177	2.0	46

[0201] 其中,T<sub>1/2</sub>代表半衰期;AUC<sub>last</sub>代表药时曲线下面积<sub>0-t</sub>;CL代表清除率;V<sub>ss</sub>代表表观分布容积;C<sub>max</sub>代表血药峰浓度;T<sub>max</sub>代表血药达峰时间;F%代表绝对生物利用度。

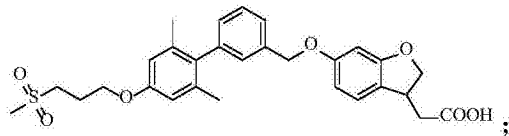
[0202] 7. 实验结论

[0203] 由表6、7、8和9可见,在大鼠体内通过IV和PO的方式测定的本发明化合物的PK参数与TAK-875消旋体或TAK-875相比,IV给药的暴露量(AUC)相当,其中化合物1、3、4的分布体积(V<sub>ss</sub>)优于TAK-875消旋体;化合物5、6的半衰期优于TAK-875、清除率(CL)相当;PO给药的峰值浓度(C<sub>max</sub>)和暴露量(AUC)与TAK-875消旋体或TAK-875相当,其中化合物5的生物利用度优于TAK-875,可以用于糖尿病等疾病的治疗,且本发明化合物口服生物利用度比TAK-875较好,具有更好的临床应用前景。

[0204] 实验例4本发明化合物对HepG2细胞凋亡作用研究

[0205] 供试品:本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

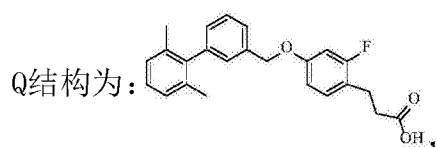
[0206] 对照品:阳性对照物星孢菌素(市购);对照物TAK-875消旋体,其结构式为



对照物TAK-875,其结构式如前文所述,按照专利W0200800

1931(公开日2008.01.03)方法制备;AMG-837,结构式为:

化合物



按照期刊文献Journal of Medicinal Chemistry (2012),

55(8), 3756-3776中的方法制备。

[0207] 细胞系:

[0208]

细胞系	来源	培养基
HepG2	ATCC	MEM + 0.5%FBS

[0209] 实验试剂:

[0210]

试剂名称	生产厂家	货号
Caspase-Glo 3/7 试剂盒	Promega	G8092
MEM 培养基	Invitrogen	11095-080
PBS 缓冲液	Hyclone	SH30256-01B
Trypsin /EDTA	Invitrogen	25200-056
FBS(胎牛血清)	Hyclone	SH30084.03
Penicillin-Streptomycin liquid(青链霉素)	Invitrogen	15140-122
384-well white plate(384 白板)	Geiner	781080

[0211] 仪器:

[0212] 酶标仪:Perkin Elmer -Envision Multilabel Reader

[0213] 实验步骤:

[0214] (1)37℃, 5% CO<sub>2</sub>条件下用含10%FBS, 100U/mL青霉素, 100 mg/mL链霉素的含L-谷氨酰胺MEM培养基培养HepG2细胞, 至细胞间达到80%的融合度。

[0215] (2)用胰酶消化细胞, 1000rpm离心4分钟, 用含0.5%FBS的新鲜培养基重悬细胞, 调整细胞浓度接种至384板子。每孔22.5μL共1000个细胞, 3复孔。

[0216] (3)细胞培养24h, 配制10倍化合物溶液, 每孔加2.5μL 10倍化合物溶液(总体积25μL), 化合物的终浓度为30μM, 每个化合物做1个浓度, 3复孔。

[0217] a) 溶剂对照: 加0.3% DMSO的细胞。

[0218] b) 培养基对照: 不加化合物的细胞。

[0219] c) 空白对照: 不加细胞用于仪器调零。

[0220] (4)37℃, 5% CO<sub>2</sub>条件下药物处理细胞24h。

[0221] (5)每孔加25μL Caspase-GloR 3/7试剂, 微孔板振荡器轻轻的混匀。

[0222] (6)板子用封膜封口, 避光, 室温孵育30min。

[0223] (7)用酶标仪测定光吸收值。

[0224] 计算公式:

[0225]  $\text{caspase activity} = (\text{化合物吸光值平均值} - \text{空白对照平均平均值}) / (\text{培养基对照平均值} - \text{空白对照平均平均值})$

[0226] 统计分析:p值代表medium组与化合物组间T检验的差异。

[0227] 表10 本发明化合物对HepG2细胞凋亡的实验结果

[0228]

组别	Caspase activity(fold induction)
媒介(培养基)	1.00
星孢菌素	27.59
TAK-875 消旋体	1.09
化合物 Q	30.82
AMG-837	15.17
化合物 1(XZP-3231)	1.58
化合物 2(XZP-3249)	1.20
化合物 3(XZP-3250)	1.26
化合物 4(XZP-3251)	1.21
TAK-875	1.07

[0229] 表10-1 本发明化合物5、6对HepG2细胞凋亡的实验结果

[0230]

组别	Caspase activity(fold induction)
媒介(培养基)	1.00
星孢菌素	22.36
TAK-875 消旋体	1.02
化合物 Q	29.71
化合物 5	1.22
化合物 6	1.19
TAK-875	0.97

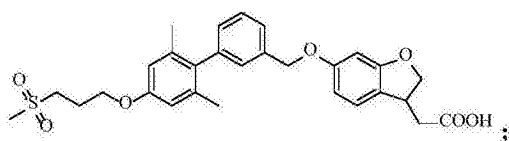
[0231] 结论:文献报道的GPR40系列阳性对照化合物Q其结构未修饰,有细胞毒性。

[0232] 本发明化合物1、2、3、4对HepG2细胞凋亡的作用强弱与已上市药物TAK-875消旋体或TAK-875相当,对肝细胞的毒性作用相当。

[0233] 实验例5 本发明化合物对HepG2 细胞增殖作用影响

[0234] 供试品:本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

[0235] 对照品:阳性对照物索拉菲尼(市购);对照物TAK-875消旋体,其结构式为



对照物TAK-875,其结构式如前文所述,按照专利W020080

01931(公开日2008.01.03)方法制备;AMG-837,结构式为:

物Q结构为:

按照期刊文献Journal of Medicinal Chemistry

(2012), 55(8), 3756-3776中的方法制备。

[0236] 细胞系

[0237]

细胞系	来源	培养基
HepG2	ATCC	MEM + 0.5%FBS

[0238] 实验试剂:

[0239]

试剂名称	生产厂家	货号
CTG 试剂盒	Promega	G7572
MEM 培养基	Invitrogen	11095-080
PBS 缓冲液	Hyclone	SH30256-01B
Trypsin /EDTA	Invitrogen	25200-056
FBS(胎牛血清)	Hyclone	SH30084.03
Penicillin-Streptomycin liquid(青链霉素)	Invitrogen	15140-122
96-well opaque plate	Costar	3917

[0240] 仪器:

[0241] 酶标仪:EnVision 2104 Multilable Reader

[0242] 实验步骤:

[0243] (1)37℃,5% CO<sub>2</sub>条件下用含10%FBS,100U/mL青霉素,100 mg/mL链霉素的含L-谷氨酰胺MEM培养基培养HepG2细胞,至细胞间达到80%的融合度。

[0244] (2)用胰酶消化细胞,1000rpm离心4分钟,用含0.5% FBS的新鲜培养基重悬细胞,调整细胞浓度接种至96孔板。每孔90uL共2500个细胞,3复孔。

[0245] (3)细胞培养24h,配制10倍化合物溶液,每孔加10μL 10倍化合物溶液(总体积100 μL);最终化合物的终浓度为30μM,索拉菲尼的终浓度为5μM。

[0246] a) 溶剂对照:加0.3% DMSO的细胞。

[0247] b) 培养基对照:不加化合物的细胞。

[0248] c) 空白对照:不加细胞用于仪器调零。

[0249] (4)37℃,5% CO<sub>2</sub>条件下药物处理细胞72h。

[0250] (5)然后将板子放置室温平衡30min。

[0251] (6)每孔加100μL CellTiter-Glo<sup>®</sup> Reagent。

[0252] (7)振荡器震荡混匀2min,使细胞充分溶解。

[0253] (8)室温平衡板子10min使信号稳定。

[0254] (9)用EnVision2104多功能酶标仪测定光吸收值。

[0255] 计算公式:

[0256] 细胞活力=(化合物光吸收值平均值-空白对照平均平均值)/(培养基对照平均值-空白对照平均平均值)\*100

[0257] 表11本发明化合物对HepG2细胞增殖实验的结果

[0258]

组别	Cell viability(%) 细胞活力(%)
媒介(培养基)	100.00
索拉菲尼	1.05
TAK-875 消旋体	58.11
化合物 Q	-0.22
AMG-837	0.18
化合物 1(XZP-3231)	57.09
化合物 2(XZP-3249)	44.45
化合物 3(XZP-3250)	44.20
化合物 4(XZP-3251)	49.39
TAK-875	57.46

[0259] 表11-1本发明化合物5、6对HepG2细胞增殖实验的结果

[0260]

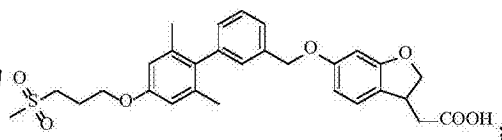
组别	Cell viability(%) 细胞活力(%)
媒介(培养基)	100.00
索拉菲尼	0.28
TAK-875 消旋体	78.45
化合物 Q	0.06
化合物 5	71.36
化合物 6	71.69
TAK-875	76.82

[0261] 结论:本发明化合物1、2、3、4在对HepG2细胞增殖实验中对细胞活力作用强弱与TAK-875消旋体相当,本发明化合物5、6对细胞活力作用强弱与TAK-875相当,对肝细胞的毒性作用相当。

[0262] 实验例6本发明化合物腹腔注射葡萄糖耐量试验

[0263] 供试品:本发明部分化合物,分别按照本发明实施例中的方法制备;

[0264] 对照品:对照物TAK-875消旋体,其结构式为



对照物TAK-875,其结构式如前文所述,按照专利W02008001931(公开日2008.01.03)方法制备。

[0265] 实验方法:

[0266] 准确称取供试品,溶剂0.5%甲基纤维素溶液。均配制为3mg/mL的溶液。

[0267] 2.750g葡萄糖用注射用水定容至25mL,4份。

[0268] 雄性SD大鼠,经检疫1周后,禁食不禁水过夜,称重后,按体重随机分为正常对照组,溶剂对照组,供试品组,对照品组,剂量均为30mg/kg,共6组,每组5只大鼠,见下表。灌胃口服化合物溶液或溶剂1小时后,腹腔注射1g/kg葡萄糖溶液,给药体积10mL/kg,分别在给药前(-60min),给葡萄糖前(0min)、给葡萄糖后10、20、30、60、120min用一次性注射器刺破尾静脉取血,移液器取血3μL,滴在血糖测定仪的试纸上,测定血糖浓度,记录读数。

[0269] 分组及给药剂量

[0270]

组别	动物数(只)	给药剂量(mg/kg)	药后 60 min IPGTT
正常对照组	5	注射用水(10 mL/kg)	注射用水
溶剂对照组	5	溶剂(10 mL/kg)	葡萄糖(1 g/kg)
TAK-875 消旋体	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
化合物 1	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
化合物 2	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
化合物 3	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
化合物 4	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
化合物 5	5	30	葡萄糖(1 g/kg)
TAK-875	5	30	葡萄糖(1 g/kg)

[0271] 每只动物的个体血糖值用Excel做散点图。采用WinNonLin软件NCA模型计算AUC，根据 $\Delta$ AUC计算血糖抑制率，用SPSS13.0软件进行One-Way ANOVA检验，对 $\Delta$ AUC进行组间统计学分析， $P < 0.05$ 认为有显著性差异。

[0272] 计算公式：

[0273] 血糖抑制率 = (溶剂对照组AUC平均值 - 给药组AUC平均值) / (溶剂对照组AUC平均值 - 正常对照组AUC平均值) \* 100%。

[0274] 实验结果：

[0275] 表12化合物对大鼠血糖的抑制作用

[0276]

组别	给药剂量 (mg/kg)	$\Delta$ AUC 平均值 (hr*mmol/L)	血糖抑制率(%)	P 值
正常对照组	/	/	/	/
溶剂对照组	/	6.12	/	
TAK-875 消旋体	30	2.07	66.2	<0.001
化合物 1	30	3.15	52.4	0.001

[0277] P值为与溶剂对照组比较， $P < 0.05$ 有统计学意义。

[0278] 表13化合物对大鼠血糖的抑制作用

[0279]

组别	给药剂量 (mg/kg)	$\Delta$ AUC 平均值 (hr*mmol/L)	血糖抑制率(%)	P 值
正常对照组	/	/	/	/
溶剂对照组	/	3.97		
TAK-875 消旋体	30	2.16	45.5	0.003

[0280]

化合物 3	30	1.92	51.7	0.001
化合物 4	30	1.62	59.1	<0.001

[0281] 表14化合物对大鼠血糖的抑制作用

[0282]

组别	给药剂量 (mg/kg)	$\Delta$ AUC 平均值 (hr*mmol/L)	血糖抑制率(%)	P 值
正常对照组	/	/	/	/
溶剂对照组	/	5.52	/	/
TAK-875	30	3.28	40.7	0.001
化合物 5	30	3.12	43.6	0.001

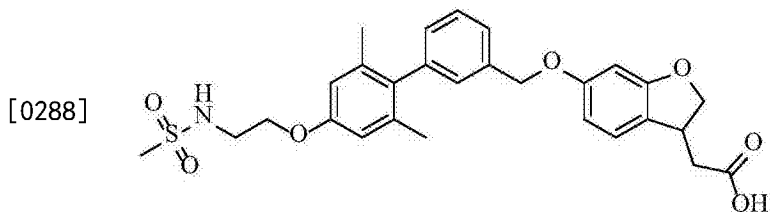
[0283] P值为与溶剂对照组比较,  $P < 0.05$  有统计学意义。

[0284] 结论: 本发明化合物3和4的降糖水平优于TAK-875消旋体, 化合物1的降糖水平与TAK-875消旋体相当, 化合物5的降糖水平优于TAK-875, 本发明化合物降低血糖的作用显著。

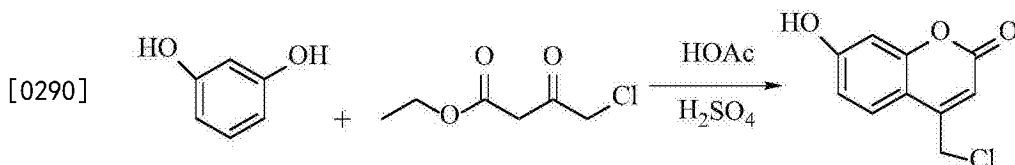
[0285] 4、具体实施方式

[0286] 以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

[0287] 实施例12-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的合成(化合物1)的制备

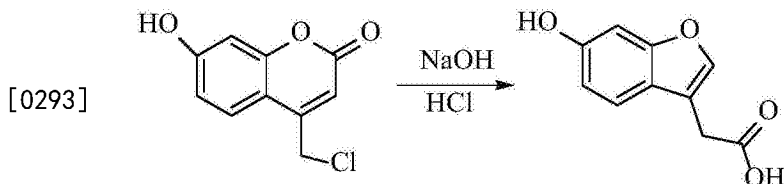


[0289] (1)4-(氯甲基)-7-羟基-2H-苯并吡喃-2-酮的制备



[0291] 间二苯酚(27.5g, 250mmol)置于醋酸(60mL)加热至50℃溶解待用, 4-氯乙酰乙酸乙酯(20.5g, 125mmol)溶于醋酸(20mL)冰水浴冷却, 缓慢加入浓硫酸(10mL), 然后保持冰水浴加入间二苯酚的醋酸溶液, 室温下搅拌1h, 然后再60℃下反应3小时。反应完毕, 加入水(300mL), 在室温下搅拌1h, 减压抽滤, 所得白色固体用水(100mL)洗涤三次, 干燥后得产物(17.6g, 产率67%)。

[0292] (2)2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

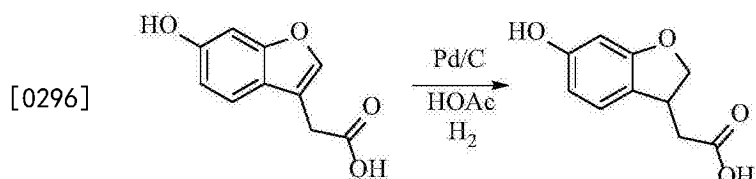


[0294] 将氢氧化钠(1.35g, 34mmol)溶于水(8mL)中, 在冰浴下慢慢加入溶有4-(氯甲基)-7-羟基-2H-苯并吡喃-2-酮(2.5g, 12mmol)水溶液(6mL), 室温搅拌1小时, 然后在60℃下反应4小时。在35℃下加入浓盐酸(2.8mL, 34mmol), 保持温度1小时, 再在室温下搅拌1小时。所



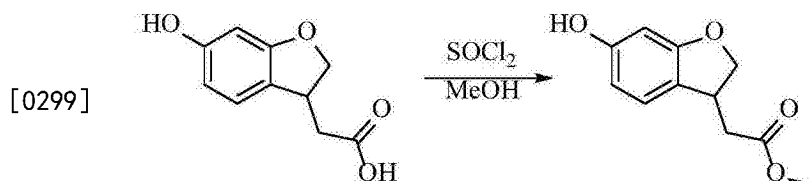
得固体抽滤,并用水洗涤三次。固体干燥后得到白色固体产物(1.2g,产率52%)。

[0295] (3)2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备



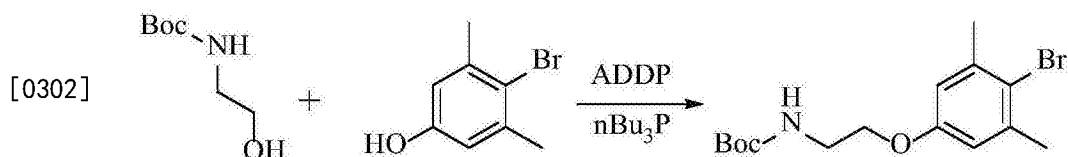
[0297] 将2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸(1.2g,6.3mmol)加入到HOAc(20mL)中,加入Pd/C(0.12g),40℃下通入氢气反应24小时。硅藻土减压抽滤,滤饼用甲醇洗涤,滤液旋蒸除去溶剂后得白色固体产物(1.1g,产率90%)。

[0298] (4)2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备



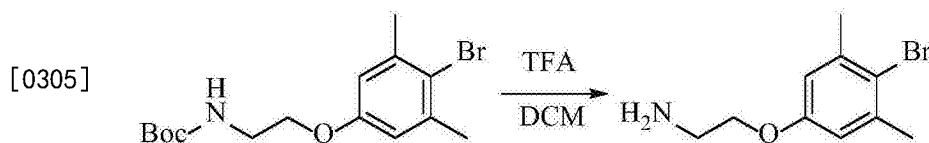
[0300] 将2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(1.1g,5.7mmol)溶于甲醇(20mL)中,冰浴下滴加二氯亚砷(0.67g,5.7mmol),10分钟内滴加完毕。室温搅拌2小时。旋蒸除去溶剂,再加入甲苯旋蒸除去多余的二氯亚砷,得到褐色固体产物(1.1g,产率93%)。

[0301] (5)(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基氧)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



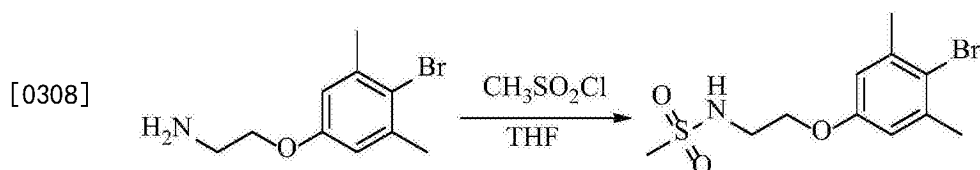
[0303] 将N-Boc乙醇胺(2.1g,10.4mmol),对溴二甲基苯酚(2.08g,10.4mmol),与偶氮二甲酰基二哌啶(3.9g,15.5mmol)加入到THF(100mL),在冰浴下加入三正丁基磷(3.1g,15.5mmol),滴加完毕,升至室温,并继续反应4小时,加入石油醚(100mL),搅拌20min,然后抽滤,滤液旋干后柱层析分离,洗脱剂(PE/EA=20:1),得到油状产物(2.7g,产率75%)。

[0304] (6)2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺的制备



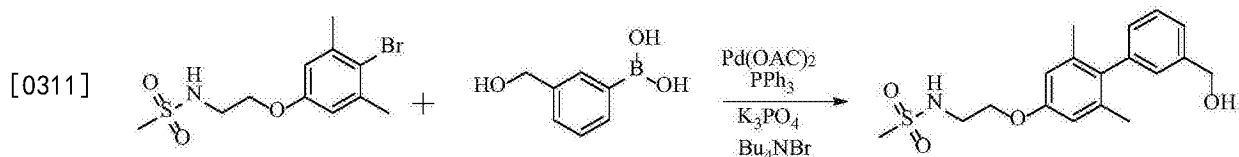
[0306] 将(2-(4-溴-3,5-二甲基苯基氧)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.7g,7.8mmol)溶于DCM(15mL)中,加入TFA(10mL),室温搅拌2小时。旋蒸除去溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,加入二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏得油状产物(1.8g,产率94%)。

[0307] (7)N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)甲磺酰胺的制备



[0309] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺(1.8g, 7.4mmol)溶于THF(40mL)中,加入三乙胺(1.5g),冰浴下滴加甲磺酰氯(1.0g, 8.9mmol),10分钟内滴加完毕,升至室温,持续反应3小时。加水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,旋干后柱层析分离,洗脱剂(石油醚/乙酸乙酯=5:1),得油状产物(2.3g,产率96%)。

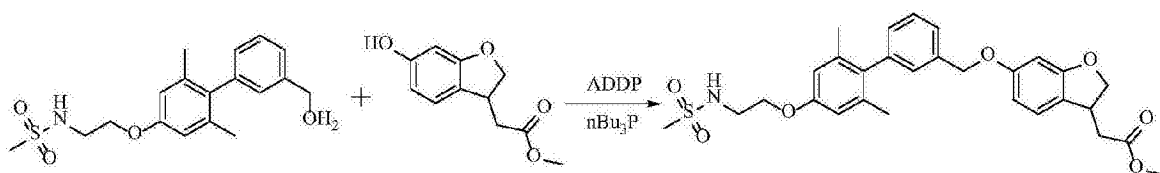
[0310] (8)N-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧)乙基)甲磺酰胺的制备



[0312] 将N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)甲磺酰胺(1.2g, 3.7mmol),间羟甲基苯硼酸(0.57g, 3.8mmol),醋酸钡(25mg, 0.1mmol),三苯基磷(77mg, 0.3mmol),四丁基溴化铵(120mg, 0.3mmol),磷酸钾(3.0g, 11.3mmol),加入到THF(40mL)中,氮气保护下,回流反应12h。体系旋干进行柱层析,洗脱剂(石油醚/乙酸乙酯=3:1),得到油状产物(410mg,产率32%)。

[0313] (9)2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

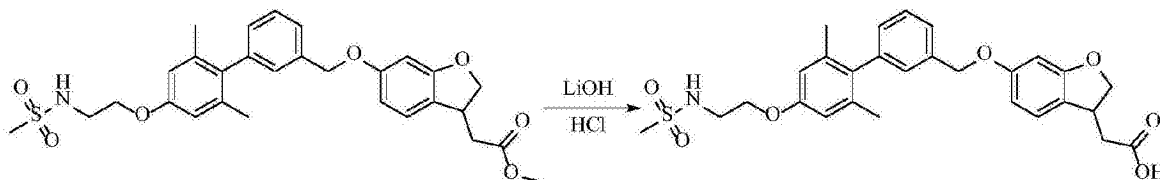
[0314]



[0315] 将N-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧)乙基)甲磺酰胺(410mg, 1.2mmol),2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(245mg, 1.2mmol),与ADDP(454mg, 1.8mmol)加入到THF(40mL),在冰浴下加入三正丁基磷(364mg, 1.8mmol),滴加完毕,升至室温。持续反应4小时,加入石油醚(40mL),搅拌20min,然后抽滤,滤液旋干后柱层析分离,洗脱剂(石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到油状产物(410mg,产率63%)。

[0316] (10)2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物1)的制备

[0317]



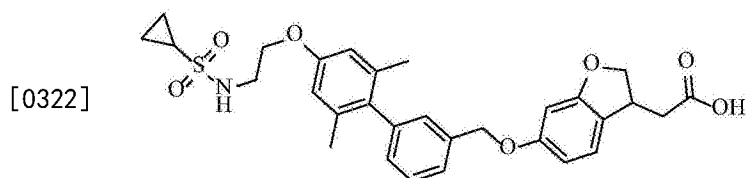
[0318] 将2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(甲磺酰氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(410mg, 0.76mmol)溶于THF/MeO H=1:1(10mL)中,并慢慢加入氢氧化锂一水化合物(96mg, 2.3mmol)的水(5mL)溶液,在30℃搅拌2小时。旋干有机溶剂,乙酸乙酯萃取,水相中加入盐酸水溶液,调节pH=3。乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,旋干溶剂后柱层析分离,洗脱剂(石油醚/乙酸乙酯=1:1),得粗品(100mg),

用异丙醇重结晶,得到白色固体产物化合物1(18mg)。

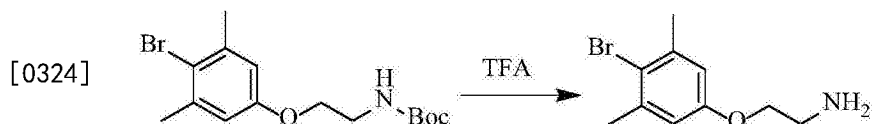
[0319] 分子式: $C_{28}H_{31}NO_7S$  分子量:525.6 质谱(m/z):526.2(M+1)

[0320]  $^1H$ -NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :7.40-7.48(m, 1H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.27(t, J=5.9Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.06(dd, J=16.3, 7.8Hz, 2H), 6.70(s, 2H), 6.40-6.49(m, 2H), 5.08(s, 2H), 4.66(t, J=9.0Hz, 1H), 4.17(dd, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 4.02(t, J=5.5Hz, 2H), 3.59-3.71(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.63-2.74(m, 1H), 2.41-2.46(m, 1H), 1.90(s, 6H)。

[0321] 实施例22-(6-((4'-(2-(环丙基磺酰氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物2)的制备

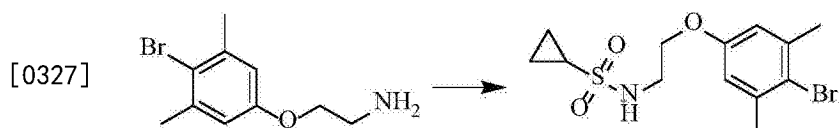


[0323] (1)2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺的制备



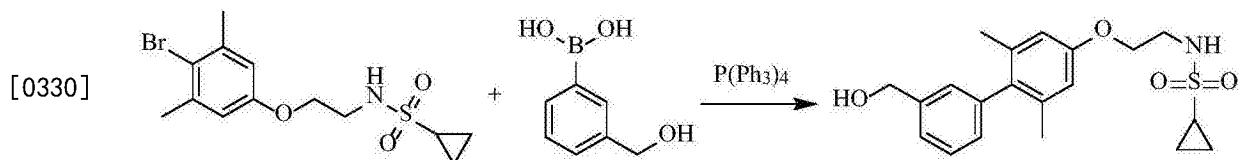
[0325] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 5.8mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入三氟乙酸(10mL),室温搅拌2h。减压蒸馏除去溶剂,加入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯萃取(100mL $\times$ 3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂得油状产物(1.36g, 产率96%)。

[0326] (2)N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)环丙基磺酰胺的制备



[0328] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺(1.36g, 5.6mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,加入三乙胺(1.69g, 16.7mmol),冰浴下滴加环丙基磺酰氯(1.1g, 7.8mmol),滴加完毕后升至室温反应16h。加水(100mL),乙酸乙酯萃取(100mL $\times$ 3),有机相合并,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/5)得到产物(1.5g, 产率77%)。

[0329] (3)N-(2-(3'-((羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)环丙基磺酰胺的制备

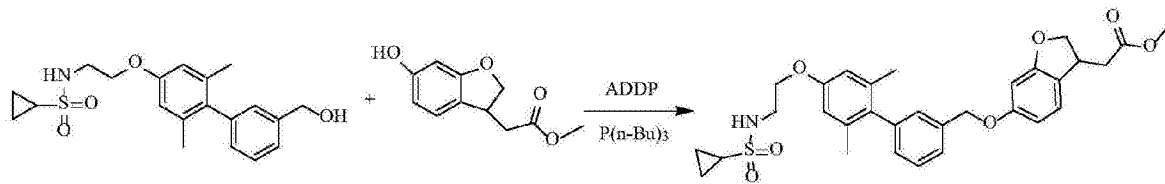


[0331] 将N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)环丙基磺酰胺(1.5g, 4.3mmol),间羟甲基苯硼酸(851mg, 5.6mmol)和四(三苯基磷)钯(150mg, 0.13mmol)加入到二氧六环(50mL)中,加入碳酸钾(1.19g, 8.6mmol)水溶液(10mL),氮气保护下,回流反应12h。冷却至室温,浓缩,加100mL水,乙酸乙酯萃取(100mL $\times$ 3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/3)分离得到产物(1.2g, 产率

74%)。

[0332] (4)-2-(6-((4'-(2-(环丙基磺酰氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

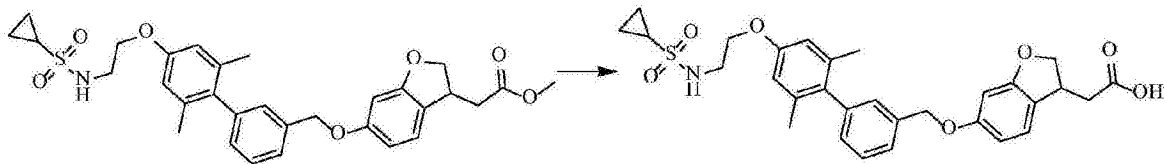
[0333]



[0334] 将N-(2-(3'-((羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)环丙基磺酰胺(1.2g, 3.2mmol), 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(874mg, 4.2mmol)和偶氮二甲酰基二哌啶(1.21g, 4.8mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中, 在冰浴下加入三正丁基磷(970mg, 4.8mmol), 滴加完毕后升至室温, 反应16h, 加入石油醚(50mL), 抽滤, 所得滤液旋干, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/2)分离得到无色油状产物(1.3g, 产率72%)。

[0335] (5)-2-(6-((4'-(2-(环丙基磺酰氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物2)的制备

[0336]

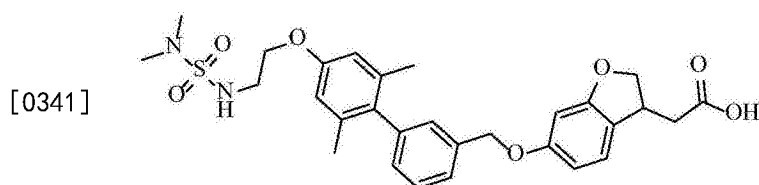


[0337] 将2-(6-((4'-(2-(环丙基磺酰氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.3g, 2.3mmol)溶于四氢呋喃(30mL)和甲醇(30mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(290mg, 6.9mmol)的水溶液(30mL), 室温下反应4h. 浓缩至约30mL, 加水(100mL), 用1mol/L稀盐酸调节pH=3, 乙酸乙酯萃取(150mL×3), 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/1)分离得到产物化合物2(1.0g, 产率26%)。

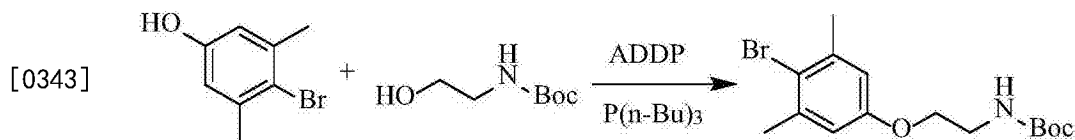
[0338] 分子式:  $C_{30}H_{33}NO_7S$  分子量: 551.6 质谱(m/z): 552.2(M+1)

[0339]  $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3-d)$   $\delta$ : 7.36-7.47(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.02-7.09(m, 2H), 6.65(s, 2H), 6.44-6.53(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.82(m, 1H), 4.76(t, J=9.0Hz, 1H), 4.29(dd, J=9.2, 6.1Hz, 1H), 4.14(t, J=5.0Hz, 2H), 3.75-3.86(m, 1H), 3.58(q, J=5.4Hz, 2H), 2.81(dd, J=16.9, 5.4Hz, 1H), 2.62(dd, J=16.8, 9.3Hz, 1H), 2.44-2.53(m, 1H), 2.00(s, 6H), 1.19-1.25(m, 2H), 1.00-1.07(m, 2H).

[0340] 实施例32-(6-((4'-(2-(N,N-二甲氨基磺酰基)氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物3)的制备

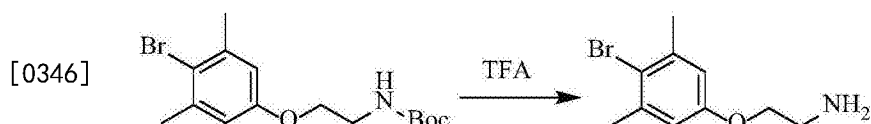


[0342] (1)2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯的制备



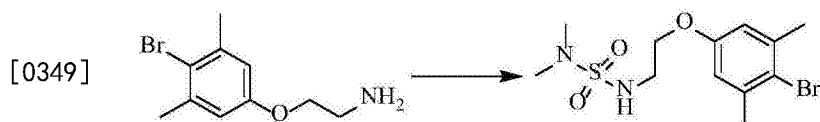
[0344] 将N-Boc乙醇胺(5.8g,36mmol),4-溴-3,5-二甲基苯酚(6.03g,30mmol),与偶氮二甲酰基二吡啶(11.34g,45mmol)溶于四氢呋喃(300mL)中,在冰浴下加入三正丁基磷(9.1g,45mmol),滴加完毕后升至室温,反应16h,加入石油醚(200mL),抽滤,滤液旋干,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/20)分离得到无色油状产物(8.0g,产率77%)。

[0345] (2)2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺的制备



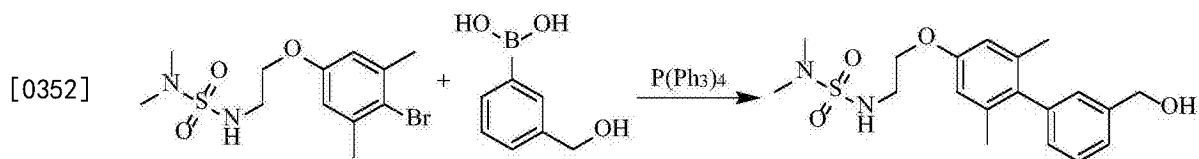
[0347] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(2.5g,7.8mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入三氟乙酸(10mL),室温搅拌2h。减压蒸馏除去溶剂,加入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂得油状产物(1.7g,产率89%)。

[0348] (3)N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)二甲氨基磺酰胺的制备



[0350] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺(1.7g,7.0mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,加入三乙胺(2.1g,21mmol),冰浴下滴加二甲氨基磺酰氯(1.44g,10mmol),滴加完毕后升至室温反应16h。加水(100mL),乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/5)分离得到产物(1.6g,产率65%)。

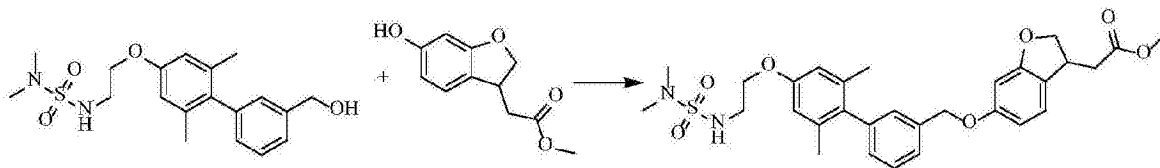
[0351] (4)N-(2-(3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-氧基)乙基)二甲氨基磺酰胺的制备



[0353] 将N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)二甲氨基磺酰胺(1.6g,4.5mmol),间羟甲基苯硼酸(900mg,5.9mmol),四(三苯基磷)钯(160mg,0.14mmol),碳酸钾(1.25g,9.0mmol)加入到二氧六环(40mL)和水(6mL)中,氮气保护下,回流反应12h。冷却至室温,浓缩,加水(100mL),乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/3)分离得到产物(1.2g,产率70%)。

[0354] (5)2-(6-((4'-(2-((N,N-二甲氨基磺酰)氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

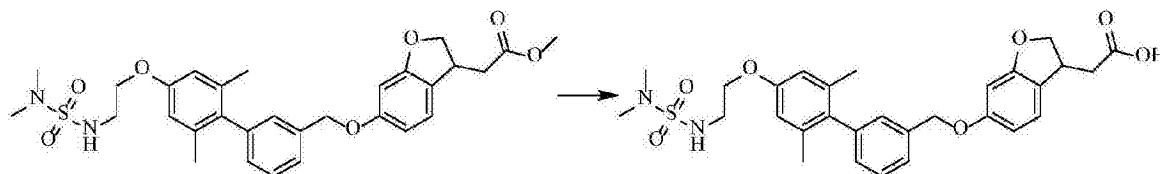
[0355]



[0356] 将N-(2-(3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-氧基)乙基)二甲氨基磺酰胺(1.2g, 3.2mmol), 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(858mg, 4.1mmol), 和偶氮二甲酰基二哌啶(1.29g, 5.1mmol)溶于四氢呋喃(80mL)中, 在冰浴下加入三正丁基磷(1.0g, 5.1mmol), 滴加完毕后升至室温, 反应16h, 加入石油醚(50mL), 抽滤, 滤液旋干, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/2)分离得到无色油状产物(600mg, 产率33%)。

[0357] (6)2-(6-((4'-(2-((N,N-二甲氨基磺酰)氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物3)的制备

[0358]



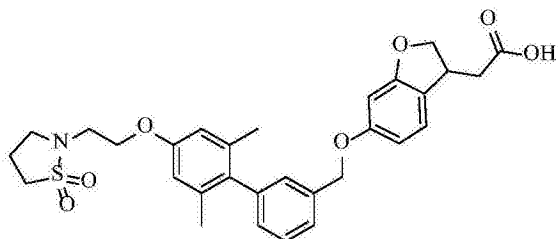
[0359] 将2-(6-((4'-(2-((N,N-二甲氨基磺酰)氨基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(600mg, 1.05mmol)溶于四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(130mg, 3.1mmol)的水溶液(10mL), 室温下反应4h. 浓缩至约10mL, 用1mol/L稀盐酸调节pH=3, 加水(100mL), 乙酸乙酯萃取(100mL×3), 有机相合并, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/1)分离得到产物化合物3(100mg, 产率17%)。

[0360] 分子式:  $C_{29}H_{34}N_2O_7S$  分子量: 554.6 质谱(m/z): 555.2(M+1)

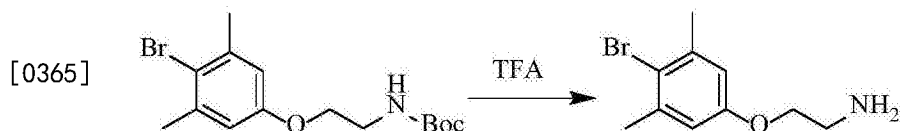
[0361]  $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3-d)$   $\delta$ : 7.37-7.47(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.06(t, J=8.7Hz, 2H), 6.65(s, 2H), 6.42-6.54(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.76(t, J=9.0Hz, 1H), 4.69(br. s., 1H), 4.23-4.39(m, 1H), 4.06-4.19(m, 2H), 3.69-3.87(m, 1H), 3.47(q, J=5.3Hz, 2H), 2.75-2.90(m, 7H), 2.61(dd, J=16.8, 9.3Hz, 1H), 1.99(s, 6H).

[0362] 实施例42-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物4)的制备

[0363]

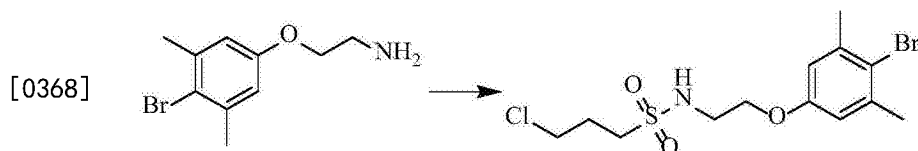


[0364] (1)2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺的制备



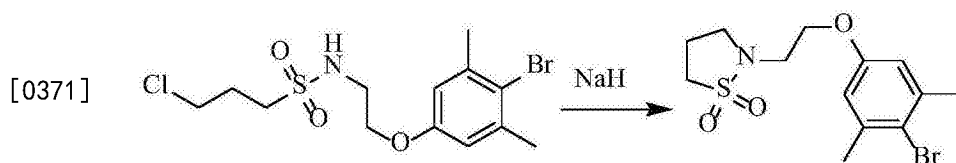
[0366] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 7.8mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入三氟乙酸(10mL),室温搅拌2h。减压蒸馏除去溶剂,加入饱和碳酸氢钠,乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂得油状产物(1.7g,产率89%)。

[0367] (2)N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)-3-氯丙基-1-磺酰胺的制备



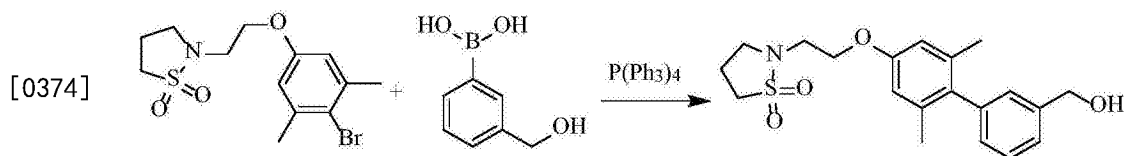
[0369] 将2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙胺(1.7g, 7.0mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,加入三乙胺(2.1g, 21mmol),冰浴下滴加3-氯丙基-1-磺酰氯(1.77g, 10mmol),滴完后后升至室温反应16h。加水(100mL),乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/5)分离得到产物(2.0g,产率74%)。

[0370] (3)2-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物的制备



[0372] 将N-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)-3-氯丙基-1-磺酰胺(2.0g, 5.2mmol)溶于DMF(100mL)中,冰浴下加入氢化钠(310mg, 7.8mmol),加完后冰浴下反应1h,升至室温反应2h。倒入冰水(500mL)中,乙酸乙酯萃取(200mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/4)分离得到产物(1.6g,产率88%)。

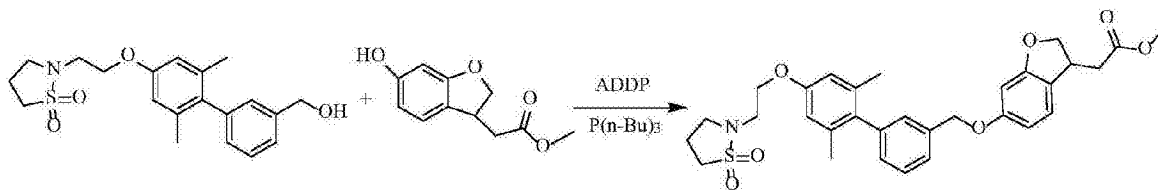
[0373] (4)2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物的制备



[0375] 将2-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)异噻唑啉1,1-二氧化物(1.6g, 4.6mmol),间羟甲基苯硼酸(908mg, 6.0mmol)和四(三苯基磷)钼(160mg, 0.14mmol)加入到二氧六环(50mL)中,加入碳酸钾(1.27g, 9.2mmol)水溶液(10mL),氮气保护下,回流反应12h。冷却至室温,浓缩,加水(100mL),乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/3)分离得到产物(1.5g,产率86%)。

[0376] (5)2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-

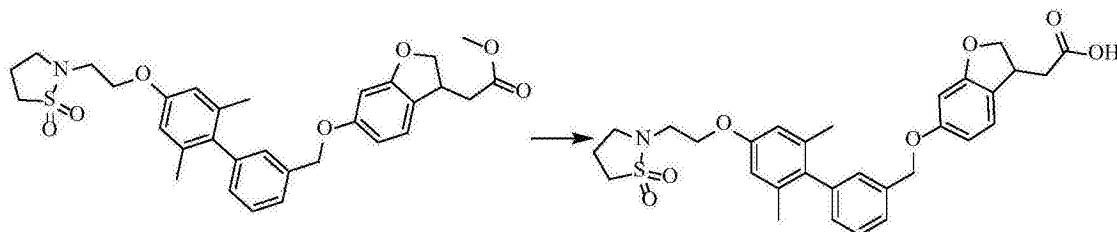
联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备  
[0377]



[0378] 将2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(1.5g,4.0mmol),2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.08g,5.2mmol),和偶氮二甲酰基二哌啶(1.51g,6.0mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中,在冰浴下加入三正丁基磷(1.21g,6.0mmol),滴加完毕后升至室温,反应16h,加入石油醚(50mL),抽滤,滤液旋干,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/2)分离得到无色油状产物(1.6g,产率71%)。

[0379] 6)2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

[0380]



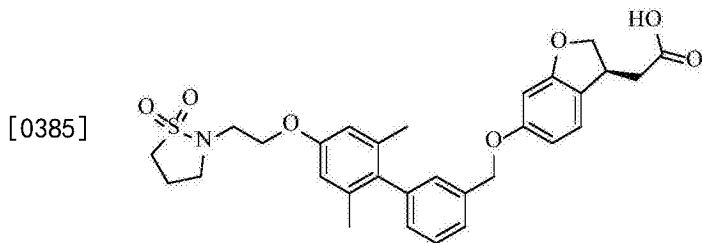
[0381] 将2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.6g,2.8mmol)溶于四氢呋喃(30mL)和甲醇(30mL)中,加入氢氧化锂一水合物(353mg,8.4mmol)的水溶液(30mL),室温下反应4h.浓缩至约30mL,加水(100mL),用1mol/L稀盐酸调节pH=3,乙酸乙酯萃取(150mL×3),有机相合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/1)分离得到产物(1.2g,产率78%)。

[0382] 分子式:C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>0</sub>S 分子量:551.6 质谱(m/z):552.2(M+1)

[0383] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>-d)δ:7.37-7.41(m,2H),7.16(s,1H),7.07(t,J=8.4Hz,2H),6.66(s,2H),6.46-6.51(m,2H),5.06(s,2H),4.76(t,J=9.0Hz,1H),4.29(dd,J=9.3,6.0Hz,1H),4.20(t,J=5.1Hz,2H),3.77-3.87(m,1H),3.43-3.56(m,4H),3.16(t,J=7.7Hz,2H),2.81(dd,J=16.8,5.3Hz,1H),2.62(dd,J=16.8,9.3Hz,1H),2.38(quin,J=7.3Hz,2H),1.99(s,6H).

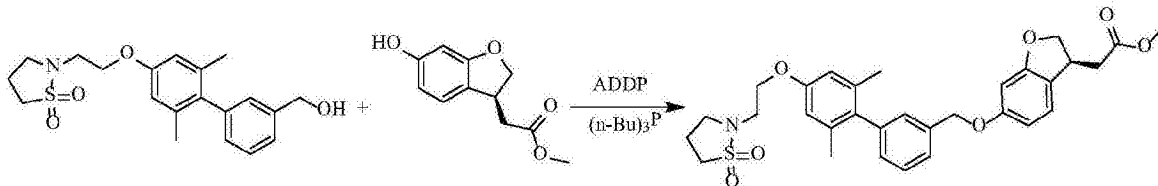
[0384] 实施例5(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物5)的制备





[0386] (1)(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

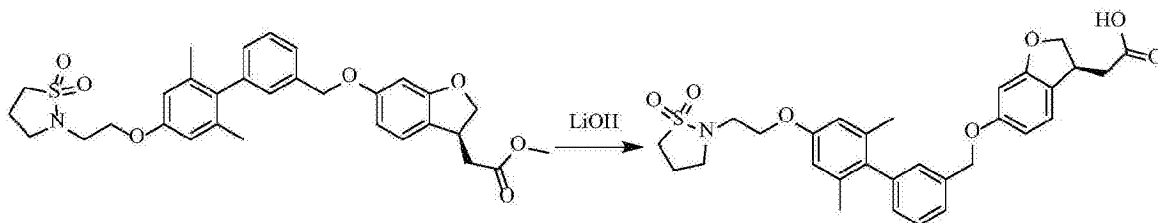
[0387]



[0388] 将2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(2.20g,5.87mmol),(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(1.34g,6.45mmol),和偶氮二甲酰基二哌啶(2.37g,9.39mmol)溶于四氢呋喃(150mL)中,在冰浴下加入三正丁基膦(1.90g,9.39mmol),滴加完毕后升至室温反应16h,加入石油醚(100mL),抽滤,所得滤液减压浓缩,粗品硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/2),得到无色油状标题化合物(2.8g,产率84%)。

[0389] (2)(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

[0390]



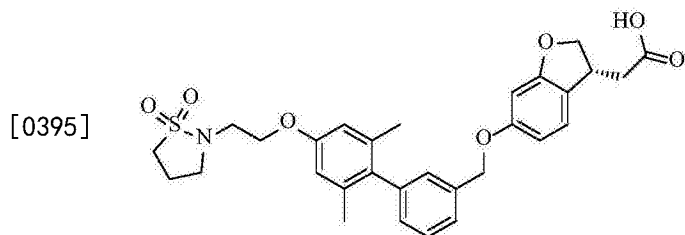
[0391] 将(S)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.8g,4.9mmol)溶于四氢呋喃(30mL)和甲醇(30mL)中,加入LiOH·H<sub>2</sub>O(617mg,14.7mmol)的水溶液(30mL),室温下反应4h.浓缩至约30mL,加水(100mL),用1mol/L稀盐酸调节pH到3,乙酸乙酯萃取(150mL×3),有机相合并,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷=0~1/15)得到白色固体状标题化合物(2.2g,产率81%)。

[0392] 分子式:C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>S 分子量:551.65 LC-MS(m/z):552.3(M+1)

[0393] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDC<sub>3</sub>-d)δ:7.35-7.45(m,2H),7.16(s,1H),7.04-7.09(m,2H),6.66(s,2H),6.46-6.51(m,2H),5.06(s,2H),4.74-4.79(m,1H),4.27-4.31(m,1H),4.18-4.21(m,2H),3.79-3.84(m,1H),3.47-3.53(m,4H),3.14-3.18(m,2H),2.79-2.84(m,1H),2.59-2.65(m,1H),2.34-2.42(m,2H),1.99(s,6H).

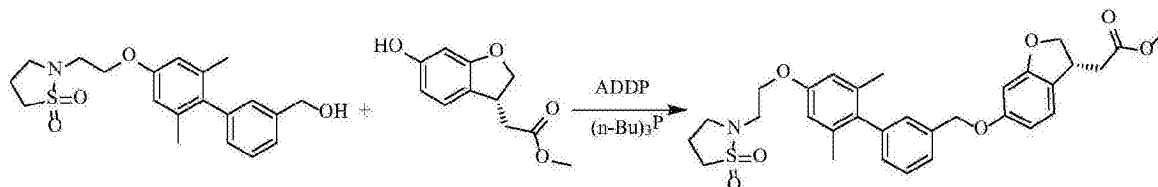
[0394] 实施例6(R)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲

基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物6)的制备



[0396] (1)(R)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

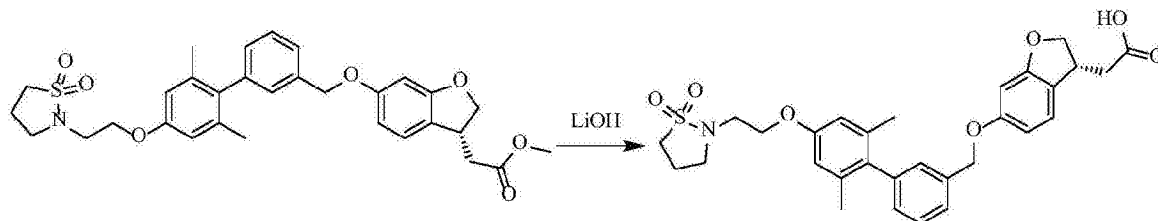
[0397]



[0398] 将2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)异噻唑烷1,1-二氧化物(1.79g,4.77mmol),(R)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(990mg,4.76mmol),和偶氮二甲酰基二哌啶(1.92g,7.62mmol)溶于四氢呋喃(150mL)中,在冰浴下加入三正丁基膦(1.54g,7.62mmol),滴加完毕后升至室温反应16h,加入石油醚(100mL),抽滤,所得滤液减压浓缩,粗品硅胶柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0~1/2),得到无色油状标题化合物(2.4g,产率89%)。

[0399] (2)(R)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

[0400]

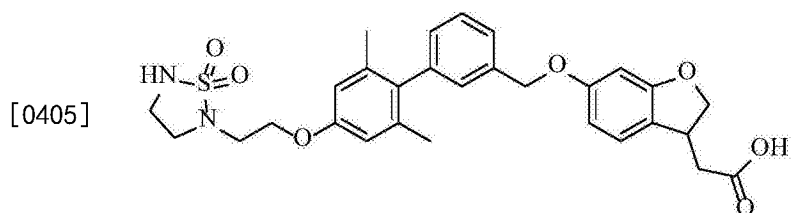


[0401] 将(R)-2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化代异噻唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.4g,4.2mmol)溶于四氢呋喃(30mL)和甲醇(30mL)中,加入LiOH·H<sub>2</sub>O(529mg,12.6mmol)的水溶液(30mL),室温下反应4h.浓缩至约30mL,加水(100mL),用1mol/L稀盐酸调节pH=3,乙酸乙酯萃取(150mL×3),有机相合并,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,粗品经硅胶柱层析(甲醇/二氯甲烷=0~1/15)得到白色固体状标题化合物(1.9g,产率81%)。

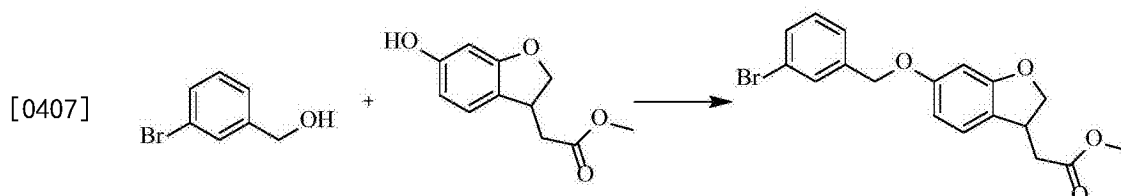
[0402] 分子式:C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>S 分子量:551.65 LC-MS(m/z):552.3(M+1)

[0403] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDC<sub>3</sub>-d) $\delta$ :7.37-7.45(m,2H),7.16(s,1H),7.05-7.09(m,2H),6.66(s,2H),6.47-6.52(m,2H),5.07(s,2H),4.74-4.79(m,1H),4.27-4.31(m,1H),4.19-4.21(m,2H),3.79-3.84(m,1H),3.47-3.53(m,4H),3.14-3.18(m,2H),2.79-2.85(m,1H),2.59-2.66(m,1H),2.38-2.42(m,2H),1.99(s,6H).

[0404] 实施例72-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物7)的制备

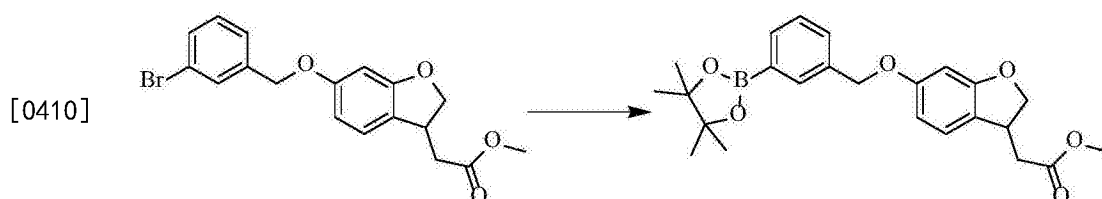


[0406] (1)2-(6-((3-溴苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备



[0408] 将3-溴苯甲醇(694mg,3.71mmol)溶于四氢呋喃(6mL)中,加入2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(772mg,3.71mmol),三丁基膦(1.5g,7.42mmol)和偶氮二甲酰二哌啶(1.87g,7.42mmol),室温搅拌过夜,减压除去多余溶剂,加入水(10mL),乙酸乙酯(10mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)分离纯化得到标题化合物(960mg,产率68.5%)。

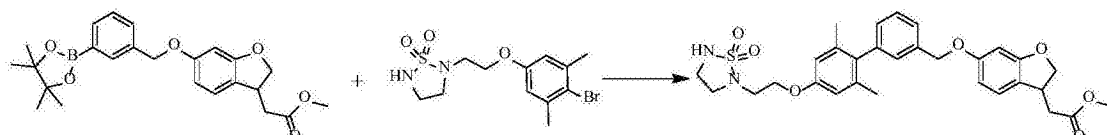
[0409] (2)2-(6-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备



[0411] 将2-(6-((3-溴苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(0.5g,1.33mmol)溶于二甲基亚砜(5mL)中,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.41g,1.6mmol),[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(97mg,0.133mmol)和乙酸钾(0.39g,3.99mmol),氮气保护下80℃搅拌过夜,冷却至室温,加入水(5mL),乙酸乙酯(10mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后得到标题化合物(0.45g,产率80%)。

[0412] (3)2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

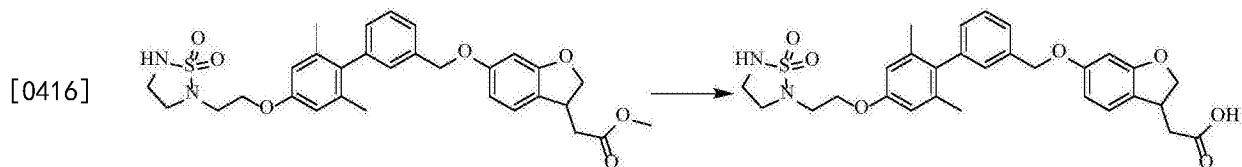
[0413]



[0414] 将2-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(100mg,0.286mmol)溶于二氧六环/水(6mL,5:1)中,加入2-(6-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(146mg,0.344mmol),四(三苯基膦)钯(33mg,0.0286mmol)和碳酸钾(118mg,0.86mmol),回流搅拌过夜,减压除去

多余溶剂,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)分离纯化得到标题化合物(102mg,产率63%)。

[0415] (4)2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备

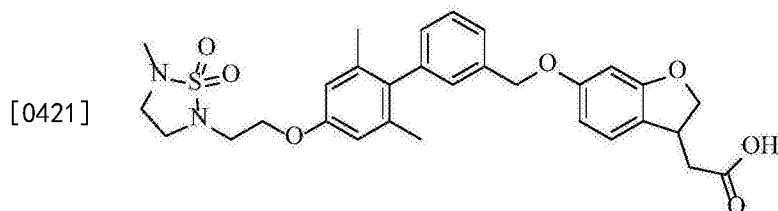


[0417] 将2-(6-((4'-(2-(1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-2',6'-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(100mg,0.17mmol)溶于甲醇(1mL)、四氢呋喃(1mL)和水(1mL)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(22mg,0.51mmol),室温下搅拌3h。减压除去多余溶剂,加入水(5mL),稀盐酸调至pH=3,乙酸乙酯(5mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)分离纯化得到标题化合物(32mg,产率34%)。

[0418] 分子式: $C_{29}H_{32}N_2O_7S$  分子量:552.6 LC-MS(m/z):553.3(M+1)

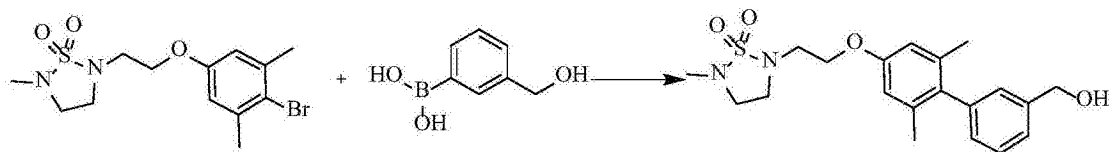
[0419]  $^1H$ -NMR(400MHz,MeOD- $d_4$ ) $\delta$ :7.36-7.44(m,2H),7.12(s,1H),7.02-7.07(m,2H),6.68(s,2H),6.47(m,1H),6.40(d,J=2Hz,1H),5.06(s,2H),4.68(m,1H),4.16-4.23(m,3H),3.71-3.75(m,1H),3.54-3.58(m,2H),3.31-3.43(m,4H),2.67-2.73(m,1H),2.47-2.53(m,1H),1.94(s,6H).

[0420] 实施例82-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(5-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物8)的制备



[0422] (1)2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物的制备

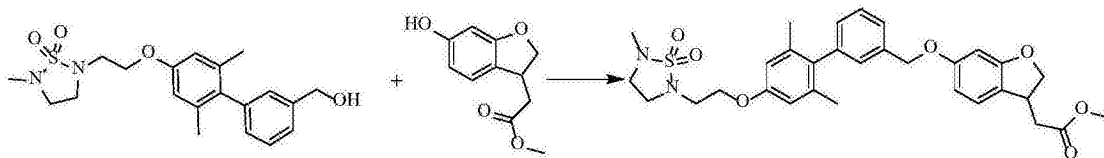
[0423]



[0424] 将2-(2-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)乙基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(61mg,0.168mmol)溶于二氧六环/水(6mL,5:1)中,加入(3-(羟甲基)苯基)硼酸(51mg,0.336mmol),四(三苯基膦)钯(19mg,0.0168mmol)和碳酸钾(58mg,0.42mmol),回流搅拌过夜,减压除去多余溶剂,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到标题化合物(60mg,产率91%)。

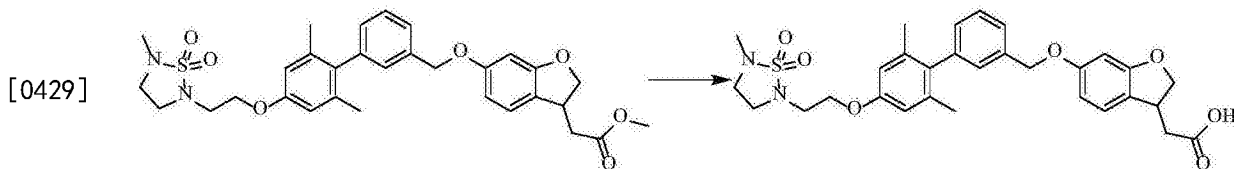
[0425] (2)2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(5-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的制备

[0426]



[0427] 将2-(2-((3'-(羟甲基)-2,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物(60mg,0.154mmol)溶于四氢呋喃(1mL)中,加入2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(38mg,0.185mmol),三丁基膦(62mg,0.308mmol)和偶氮二甲酰二哌啶(78mg,0.308mmol),室温搅拌过夜,减压除去多余溶剂,加入水(5mL),乙酸乙酯(10mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到标题化合物(62mg,产率70%)。

[0428] (3)2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(5-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的制备



[0430] 将2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(2-(5-甲基-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)乙氧基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(60mg,0.1mmol)溶于甲醇(1mL)、四氢呋喃(1mL)和水(1mL)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(13mg,0.3mmol),室温下搅拌3h。减压除去多余溶剂,加入水(5mL),稀盐酸调至pH=3,乙酸乙酯(5mL×3)萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩柱层析(二氯甲烷:甲醇=15:1)分离纯化得到标题化合物(37mg,产率65%)。

[0431] 分子式: $C_{30}H_{34}N_2O_7S$  分子量:566.7 LC-MS(m/z):567.3(M+1)

[0432]  $^1H$ -NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.37-7.42(m, 2H), 7.12(s, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 6.69(s, 2H), 6.47(m, 1H), 6.40(d, J=2Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 4.69(m, 1H), 4.16-4.23(m, 3H), 3.71-3.75(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.41-3.44(m, 2H), 3.31-3.33(m, 2H), 2.68-2.73(m, 4H), 2.47-2.53(m, 1H), 1.94(s, 6H).