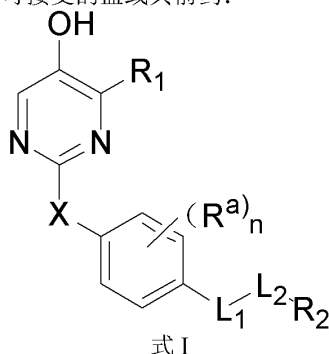


权利要求书

1. 一种式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其前药：



其中，

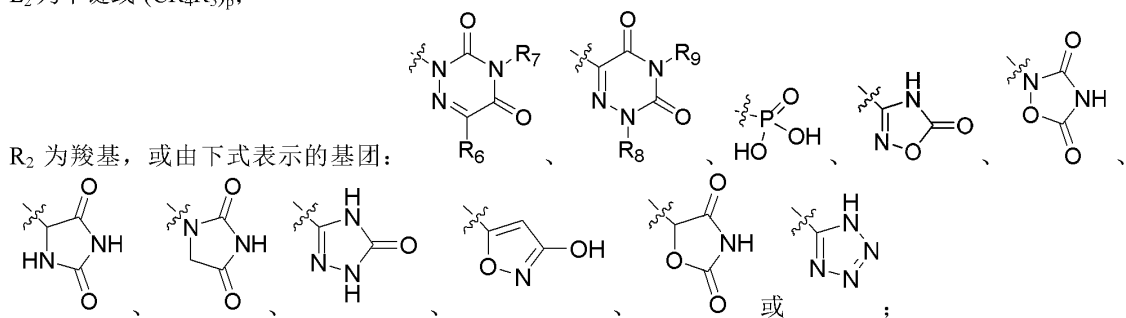
R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、任选取代的氨基、任选取代的氨基甲酰基或 $-COR_{10}$ ；

X 为任选取代的亚甲基、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$ ；

R^a 选自氢、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基；或者两个相邻的 R^a 键合以形成碳环或杂环；

L_1 为单键、亚甲基、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-CH_2NR_3-$ 或 $-S-$ ；

L_2 为单键或 $-(CR_4R_5)_p$ ；



R_3 为氢或任选取代的烷基；

R_4 、 R_5 各自独立地选自氢、卤素或任选取代的烷基，或 R_4 、 R_5 键合以形成环烷基；

R_6 为氢、氰基、氨基、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 卤代环烷基；

R_8 为氢、氰基、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 卤代环烷基；

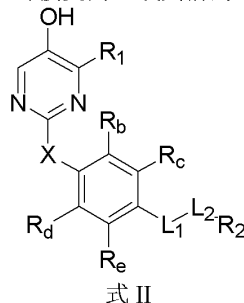
R_7 、 R_9 为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

R_{10} 为任选取代的烷基、氨基、羟基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基；

n 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1 或 2。

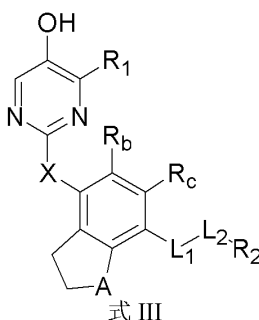
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中，所述式 I 化合物为式 II 所示：



其中， R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基；或者 R_b 、 R_c 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-元非芳香性杂环；或者 R_d 、 R_e 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-

元非芳香性杂环。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中，所述式 I 化合物为式 III 化合物所示：



其中，

R_b 、 R_c 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基；

A 为 O 或亚甲基。

4. 根据前述权利要求任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中， R_1 选自：

- 1) 任选取代的 C_{1-6} 直链、支链烷基；
- 2) 任选取代的 C_{3-8} 环烷基；
- 3) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{3-8} 非芳香性杂环基；
- 4) 任选取代的苯基；或
- 5) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{5-6} 杂芳基。

5. 根据前述权利要求任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中， R_1 选自 $-(CR_{11}R_{12})_mR_{13}$ ；

R_{11} 、 R_{12} 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基或任选取代的 C_{1-4} 烷基； R_{13} 选自：

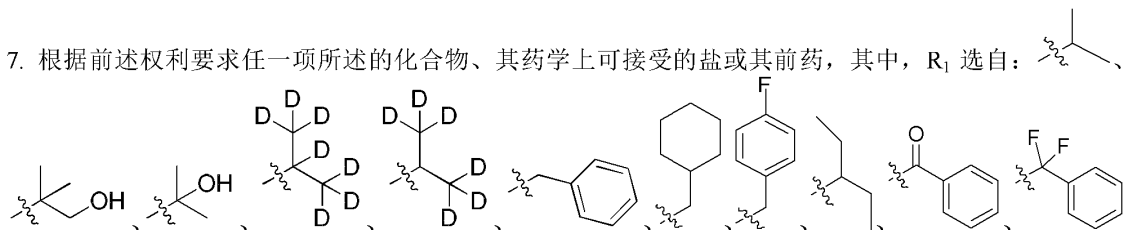
- 1) 氢或氘；
- 2) 卤素；
- 3) 羟基；
- 4) 氨基；
- 5) 羧基；
- 6) 任选取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
- 7) 任选取代的 C_{3-8} 环烷基；
- 8) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{3-8} 非芳香性杂环基；
- 9) 任选取代的苯基；或
- 10) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{5-6} 杂芳基；

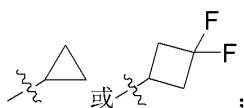
m 为 0、1、2 或 3。

6. 根据前述权利要求任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中， R_1 选自 $-COR_{10}$ ， R_{10} 选自：

- 1) 氨基；
- 2) 羟基；
- 3) 任选取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
- 4) 任选取代的 C_{3-8} 环烷基；
- 5) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{3-8} 非芳香性杂环基；
- 6) 任选取代的苯基；或
- 7) 任选取代的包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子 C_{5-6} 杂芳基。

7. 根据前述权利要求任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中， R_1 选自：

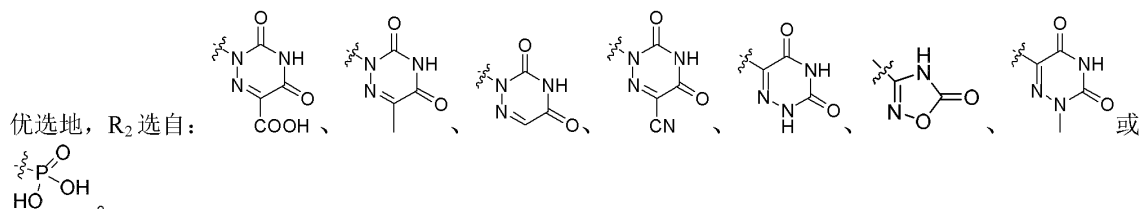




优选地, R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 选自氢、氘或卤素;

优选地, L_1 选自单键、-O-、-NH-、-NHCO-;

优选地, L_2 选自单键或亚甲基;



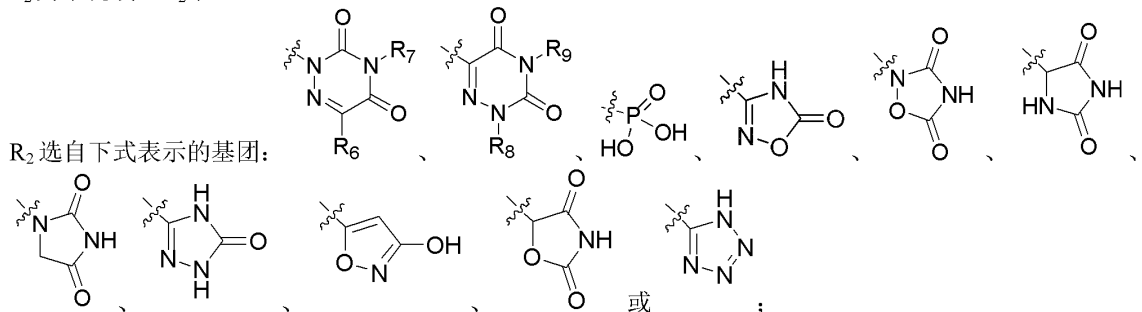
8. 根据权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药, 其中, R_1 为任选取代的 C_{1-6} 的直链、支链烷基或 C_{3-8} 环烷基;

X 为 O、S 或 $-CH_2-$;

R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基, 或者 R_b 、 R_c 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-元非芳香性杂环; 或者 R_d 、 R_e 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-元非芳香性杂环;

L_1 为单键、-NR₃-、-O 或 -S-;

L_2 为单键或 $-CH_2-$;



R_3 为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R_6 为氢、氰基、氨基、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 卤代环烷基;

R_8 为氢、氰基、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 卤代环烷基;

R_7 、 R_9 为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

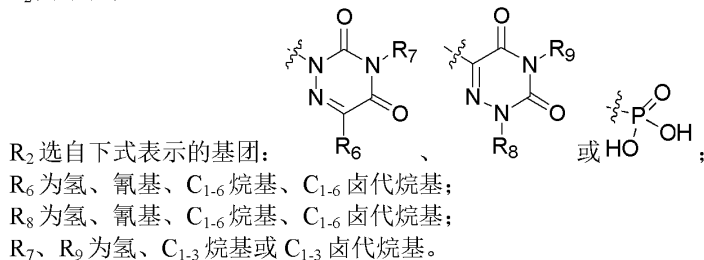
9. 根据权利要求 2 或 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药, 其中, R_1 为任选取代的 C_{1-6} 的直链、支链烷基;

R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基, 或者 R_b 、 R_c 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-元非芳香性杂环; 或者 R_d 、 R_e 键合以形成 5-或 6-元环烷基或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1 个或 2 个杂原子的 5-或 6-元非芳香性杂环;

X 为 O、S 或 $-CH_2-$;

L_1 为单键、-O-、-S-或 -NH-;

L_2 为单键;



R_6 为氢、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基;

R_8 为氢、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基;

R_7 、 R_9 为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

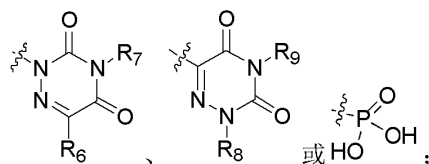
10. 根据权利要求 2 和 8-9 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药, 其中, R_1 为任选被氢、氘、氚、 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、CN 取代的 C_{1-6} 的直链或支链烷基、苄基或 C_{5-6} 环烷基亚甲基, 进一步优选为异丙基或苄基;

R_b 和 R_d 为卤素, R_c 和 R_e 为氢, R_b 和 R_d 进一步优选为氯;

X 为 O、S 或 $-CH_2-$;

L_1 为单键、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$;

L_2 为单键或 $-CH_2-$;



R_2 选自下式表示的基团:

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 为氢或 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

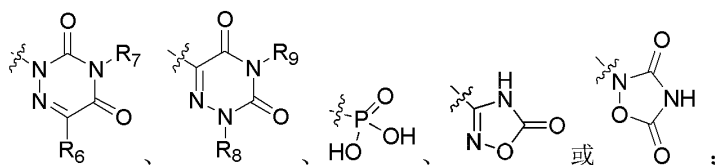
11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药, 其中, R^1 为氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂环基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂芳基、氨基或 $-COR_{10}$, 所述 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂环基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂芳基、或氨基是未被取代的, 或者可被氘、氚、 C_{1-6} 烷基、羟基、卤素、CN 取代;

X 为亚甲基、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

R^a 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 的直链、支链烷基或环烷基; 或者两个相邻的 R^a 键合以形成 5-10 元碳环, 或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂环;

L_1 为单键、亚甲基、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-CH_2NR_3-$ 或 $-S-$;

L_2 为单键或 C_{1-6} 烷基;



R_2 为羧基, 或由下式表示的基团:

R_3 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R_6 为氢、氰基、氨基、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_8 为氢、氰基、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_7 、 R_9 为氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基;

R_{10} 为 C_{3-10} 环烷基、 C_{5-10} 芳基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂环基、包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-3 个杂原子的 5-10 元杂芳基;

n 为 0、1、2、3 或 4;

优选地,

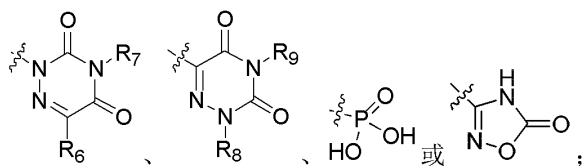
R^1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丙烷甲基、环丁烷甲基、环戊烷甲基、环己烷甲基、苄基、苄基或 $-COR_{10}$, 所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丙烷甲基、环丁烷甲基、环戊烷甲基、环己烷甲基、苄基、苄基是未被取代的, 或者可被氘、 C_{1-3} 烷基、羟基、卤素、CN 取代;

X 为亚甲基、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

R^a 为卤素; 或者两个相邻的 R^a 键合以形成 5 元碳环, 或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-2 个杂原子的 5 元杂环;

L_1 为单键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2NH-$ 或 $-S-$;

L_2 为单键、甲基、乙基或丙基;



R_2 为羧基, 或由下式表示的基团:

R_6 为氢、氰基、 $COOH$ 、甲基、乙基或丙基;

R_8 为氢、甲基、乙基或丙基;

R₇、R₉为氢或甲基；

R₁₀为苯基；

n 为 2 或 3。

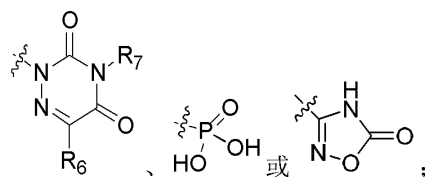
12. 根据权利要求 11 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，其中，R¹为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丙烷甲基、环丁烷甲基、环戊烷甲基、环己烷甲基、苯基或苄基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丙烷甲基、环丁烷甲基、环戊烷甲基、环己烷甲基、苯基、苄基是未被取代的，或者可被氘、C₁₋₃烷基、羟基、F、Cl、Br、CN 取代；

X 为亚甲基、-O-或-S-；

R^a为 F、Cl、Br；或者两个相邻的 R^a键合以形成 5 元碳环，或包含选自氮原子、氧原子和硫原子中的 1-2 个杂原子的 5 元杂环；

L₁为单键、-O-、-NH-或-NHCO-；

L₂为单键、甲基、乙基或丙基；



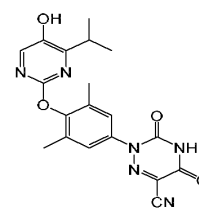
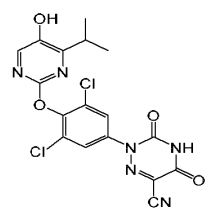
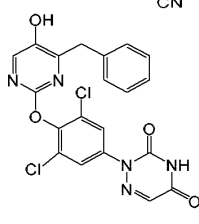
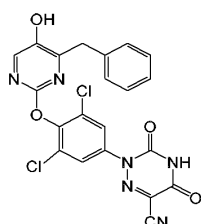
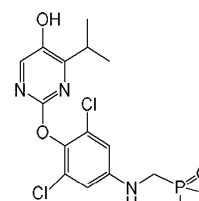
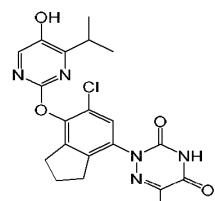
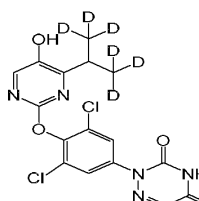
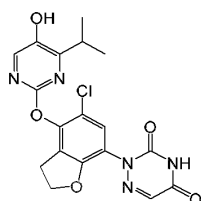
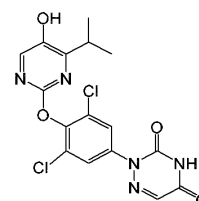
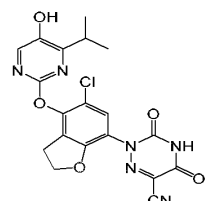
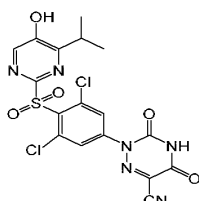
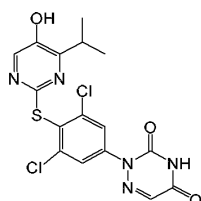
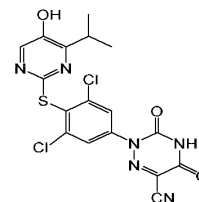
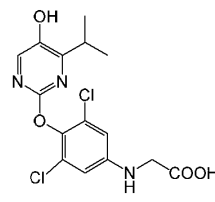
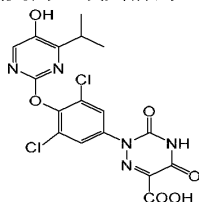
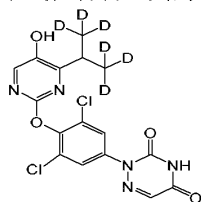
R₂为羧基，或由下式表示的基团：

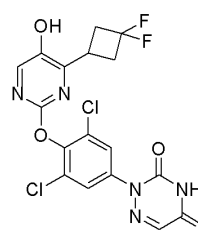
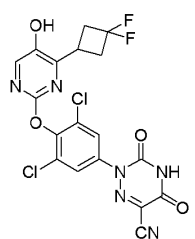
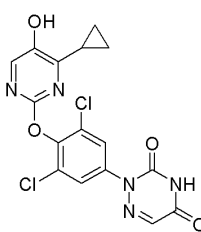
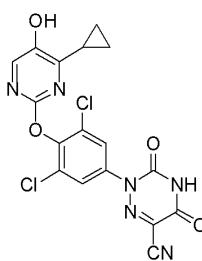
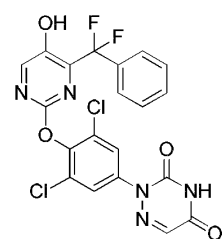
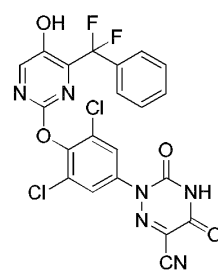
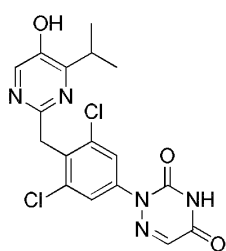
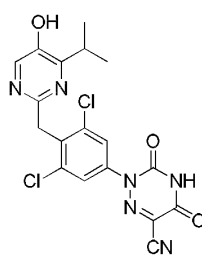
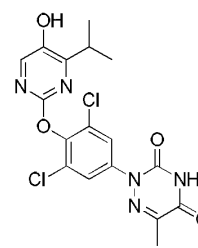
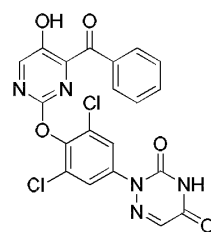
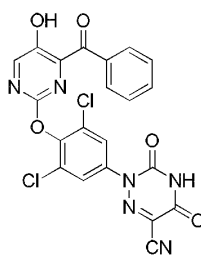
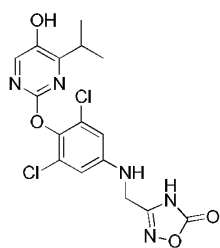
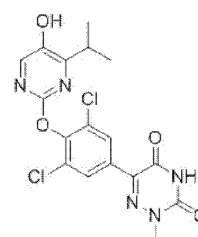
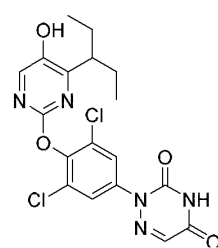
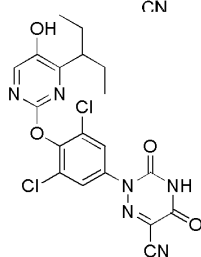
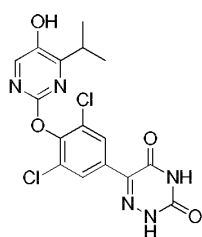
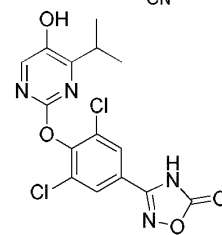
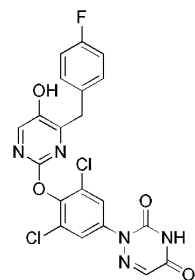
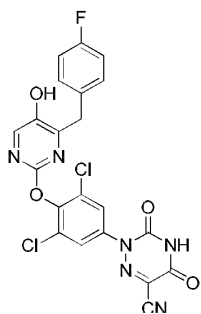
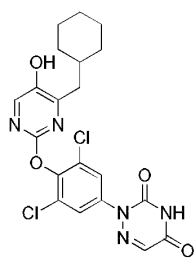
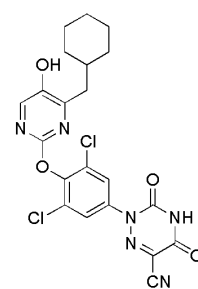
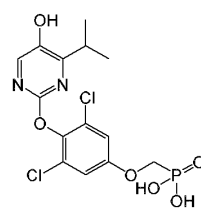
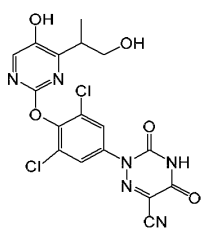
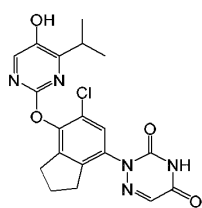
R₆为氢、氰基或甲基；

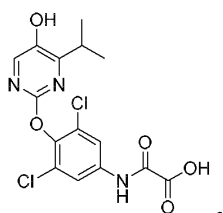
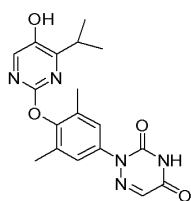
R₇为氢；

n 为 2 或 3。

13. 下式化合物、其药学上可接受的盐或其前药：







14. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药，和一种或多种药学上可接受的载体。

15. 用于预防或治疗 β 受体激动剂作用有关的疾病中的权利要求 1-13 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其前药或者权利要求 14 所述的药物组合物；优选地，所述 β 受体激动剂作用有关的疾病为肥胖、高血脂、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、甲状腺癌、代谢综合症、心血管疾病、冠状动脉疾病、心肌梗死、心室功能不全、心功能衰竭、脂肪肝、肝硬化、糖尿病、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病、动脉粥样硬化、或甲状腺功能减退疾病或病症。