

苯并含氧杂环类化合物及其医药应用

5 技术领域

本发明涉及一种新型苯并含氧杂环类化合物、尤其是苯并五元含氧杂环类化合物，所述化合物可作为 GPR40 靶点的激动剂，通过刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素来降低血糖水平，安全有效地治疗 II 型糖尿病等疾病。

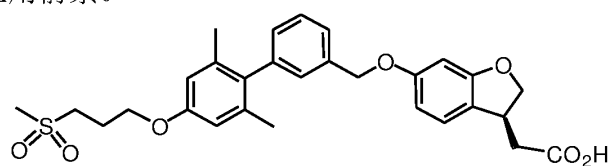
10 背景技术

糖尿病是一种以胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗或两者并存所致的高血糖为特征的慢性内分泌和代谢性疾病。糖尿病会严重损害身体各主要器官系统，造成心脏病、中风、神经损伤、肾功能衰竭、失明以及可能导致截肢的感染，该病并发症多发，致残率和死亡率较高。

15 II 型糖尿病占糖尿病病例总数的 90%左右，患者通常自己能够产生胰岛素，但不能产生足够的胰岛素或无法妥善利用。临床上常用的治疗糖尿病的药物有促胰岛素分泌剂是目前一线降糖药，这类药物有磺脲类如格列吡嗪等以及非磺脲类如二甲双胍等。降糖药共同的主要副作用为胃肠道不适、水肿、低血糖等，有些患者有可能会因为低血糖的副作用出现强烈空腹感、出冷汗、全身无力、心悸、手脚发抖、眼睛发花、头疼、发呆等现象，严重时会发生昏迷。
20 因此研发安全性高、没有低血糖副作用、口服方便有效的新型抗 II 型糖尿病的药物仍是科学家努力探索的方向。

25 近期研究发现游离脂肪酸受体 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到关键作用。当餐后血中葡萄糖和脂肪酸升高时，GPR40 激动剂通过刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素来降低血糖水平。因此能激活 GPR40 的药物可以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。此类药物的特点是仅在血糖浓度较高时，才会促进胰岛素的分泌，因此大大降低了产生低血糖的风险。此类药物的代表由日本武田公司研发的 TAK-875,它是一种选择性 GPR40 激动剂，曾经进入 III 期临床，

研究结果显示当血糖水平正常时，TAK-875 对胰岛素分泌无任何作用，临床上，采用 50mg 给药剂量，每天一次，病人疗效较好、耐受性也良好，并且其引起低血糖的风险明显低于对照组的磺酰脲类药物，验证了 TAK-875 诱导的胰岛素分泌是血糖依赖性的。虽然 TAK-875 表现出良好的疗效，但是由于其药物产生的肝毒性问题，日本武田公司在 2013 年终止其临床研究。值得一提的是 TAK-875 肝毒性问题研究显示与该药的作用机理无关，主要是其分子结构设计不够安全造成的问题。因此，该 GPR40 靶点仍然是一个很好的开发思路，具有非常重要的应用前景。



10 化合物 TAK-875 的结构

目前公开了一系列的 GPR40 激动剂的专利申请，其中包括 W02005087710、W02007106469A1、W02004106276A1、W02010143733A1、CN103030646A1、W02013104257A1、W02015062486A1 等。

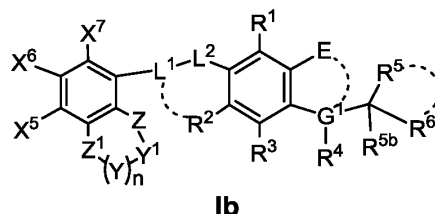
因此，尽管在该领域中已经取得了一些进步，本领域中仍然极其需要能特异性激活 GPR40 靶点的治疗糖尿病和相关代谢性疾病的 GPR40 激动剂以及相关组合物和疾病治疗方法。本发明致力于满足该需求，并提供其它相关的优点。

发明内容

20 本发明涉及激活 GPR40 靶点的化合物，以及所述化合物的顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物。本发明还涉及包含所述化合物的药学上可接受的组合物，以及相关的方法，以用于治疗能从激活 GPR40 靶点中获得有益效果的病症，例如糖尿病和相关代谢性疾病。

25 本发明提供了一种与现有结构不同的苯并含氧杂环类化合物。本发明的苯并五元含氧杂环类化合物对 II 型糖尿病具有更好的抑制活性，可以更有效地用于治疗 II 型糖尿病患者，并且具有较好的安全性。

本发明的第一方面提供一种式 **1b** 所示的化合物，其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物；



5

其中，

$n = 0, 1$ 或 2 ;

$n = 0$ 时, Y 不存在, Y^1 与 Y 邻位的 Z^1 直接单键连接成五元杂环;

E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时, E 选自: 氢、氘(D)、卤素、三氟甲
基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH_2)、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、
烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、或杂环
芳基; G^1 为 CH 、或 $C(R^b)$; 其中, R^b 为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、
炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、**烷基胺基**、**环烷基胺基**、烷基胺基
羰基、**环烷基胺基羰基**、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基,
或 R^b 和 R^4 之间可以互相连接成环烷基、或杂环基团;

E 与 G^1 连接成环状化合物时, G^1 为 $-C-$; E 为 $-O-$ 、 $-C(R^cR^d)-$ 、 $-OC(R^cR^d)-$ 、
 $-C(R^cR^d)O-$ 、或 $-NRe-$; 其中, R^c 和 R^d 分别为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯
基、炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺
基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基,
 R^c 和 R^d 之间可以互相连接成环烷基、或杂环基团; Re 为氢、氘(D)、烷基、
环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烷基胺基羰基、环烷基胺基
羰基、烷基磺酰基、或芳基磺酰基;

L^1 和 L^2 各自独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、
 $-OC(R_fR_g)-$ 、 $-C(R_fR_g)O-$ 、 $-N(Re)-$ 、 $-N(R^c)C(R_fR_g)-$ 、或 $-C(R_fR_g)N(Re)-$; 其中,
 R_f 和 R_g 分别为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、
烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、

芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基，Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、
5 烷基羰基胺基、芳基、芳氧基、或杂环芳基；其中，式 **Ib** 中 R^2 与 L^1 之间可以相互连接成 4-8 元的杂环化合物， L^1 为 $-CH-$ ；

R^4 、 R^5 和 R^{5b} 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、羟基、氨基、腈基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、
10 烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、芳基、芳氧基、或杂环芳基；其中， R^5 和 R^{5b} 之间可以相互连接成为环烷基、杂环基、或杂环芳基；

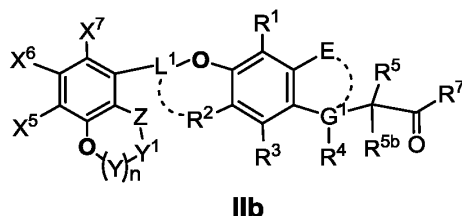
R^6 为羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、烷基磺酰胺基羰基、环烷基磺酰胺基羰基、杂环基、或杂环芳基；或 R^6 与邻位的取代基 R^5 之间可以相互连接成为杂环基、或杂环芳基；

X^5 、 X^6 和 X^7 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、杂环烷基、烷氧基、杂原子取代的烷氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、杂原子取代的烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、
15 烷基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、芳氧基、芳基胺基羰基、芳基羰基胺基、芳氧基羰基胺基、杂环芳基、杂环芳基氧基、或杂环芳基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、氘(D)、烷基、杂环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、芳氧基羰基、芳基胺基羰基、杂环芳基，或 R_i 和 R_j 相互连接成含 1-3 个杂原子的 3-8 元杂环；

Y 和 Y^1 各自独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CCl_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、
25 或 $-N(Re)-$ ；其中， R_f 和 R_g 的定义分别与上述 L^1 中的 R_f 和 R_g 所述相同，Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同；

Z 和 Z^1 各自独立地选自： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、 $-N(Re)-$ 、
或 $-C(O)-$ ；其中， R_f 和 R_g 的定义分别与上述 L^1 中的 R_f 和 R_g 所述相同，Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同。

本发明的第二方面提供一种式 **IIb** 的化合物：



其中，

- 5 n 、 E 、 G^1 、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5b} 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 Y 、 Y^1 、 Z 的定义与权利要求 1 中 n 、 E 、 G^1 、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5b} 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 Y 、 Y^1 、 Z 的定义相同；

- R^7 为羟基、烷氧基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环氨基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳氧基、杂环芳氧基、芳基氨基、或杂环芳基氨基；或 R^7 与邻位的取代基 R^5 之间可以相互连接成为杂环。
- 10

在一些优选的实施方式中， $n = 0$ 或 1；

$n = 0$ 时， Y 不存在， Y^1 与 Y 邻位的氧直接单键连接成五元杂环；

$n = 1$ 时， Y 为 $-CH_2-$ ；

- E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时， E 为氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、或烷氧基； G^1 为 $-CH-$ 、或 $-C(R^b)-$ ；其中， R^b 为氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、烷氧基、或 R^b 和 R^4 之间互相连接成含氧的杂环基团； R^4 为氢、烷基、烷氧基、任选取代的炔基，或 R^4 和 R^b 之间互相连接成含氧的杂环基团；
- 15

- E 与 G^1 直接连接成环状化合物时， E 为 $-OC(R^cR^d)-$ ， G^1 为 $-C-$ ， R^4 为氢，其中 R^c 和 R^d 各自独立地为氢；
- 20

L^1 为 $-CH_2-$ ，或当式 **IIb** 中 R^2 与 L^1 之间相互连接成 5-6 元的杂环化合物时， L^1 为 $-OCH-$ ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素、烷基或烷氧基；

R^5 为氢、卤素、羟基、氨基、烷基氨基、烷基或烷氧基；

- 25 R^{5b} 为氢、卤素、烷基或烷氧基；

R^7 为烷氧基、羟基、烷基磺酰胺基、或环烷基磺酰胺基；

X^5 为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、或芳氧基羰基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、或环烷氧基羰基；

X^6 和 X^7 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、 C_1 - C_8 烷基胺基或 C_1 - C_8 烷氧基羰基胺基；

Y^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、或 $-C(CH_3)_2-$ ；

Z 为 $-O-$ 、或 $-CH_2-$ 。

10 在一些更优选的实施方式中， $n = 0$ ， Y 不存在；

E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时， E 为氢、或卤素； G^1 为 $-CH-$ 、或 $-C(Rb)-$ ，其中， Rb 为烷基、烯基、炔基或烷氧基； R^4 为氢、烷基或烷氧基；

E 与 G^1 直接连接成环状化合物， E 为 $-OC(RcRd)-$ ， G^1 为 $-C-$ ， R^4 为氢，其中 Rc 和 Rd 各自独立地为氢；

15 L^1 为 $-CH_2-$ ，或当式 **IIb** 中 R^2 与 L^1 之间相互连接成 5-6 元的杂环化合物时， L^1 为 $-OCH-$ ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素、或烷氧基；

R^5 为氢、卤素、羟基、氨基、烷基或烷氧基；

R^{5b} 为氢、卤素、烷基或烷氧基；

20 R^7 选自：烷氧基、羟基、烷基磺酰胺基、或环烷基磺酰胺基；

X^5 为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、或芳氧基羰基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、或环烷氧基羰基；

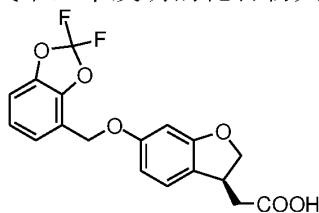
X^6 为氢、氘(D)、卤素、 C_1 - C_8 烷基胺基或 C_1 - C_8 烷氧基羰基胺基；

X^7 为氢；

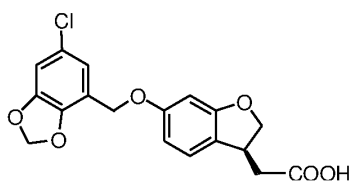
Y^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、或 $-C(CH_3)_2-$ ；

Z 为 $-O-$ 。

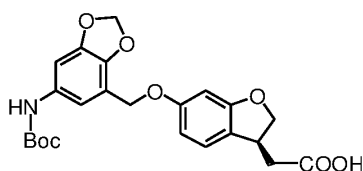
在一些具体的实施方式中，本发明的化合物具有选自下组的结构：



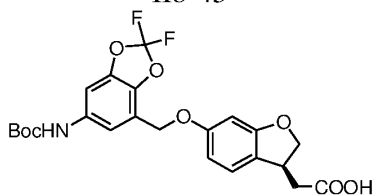
IIb-18



IIb-25



IIb-43



IIb-46。

本发明的另一方面提供了一种组合物，其包含(i) 治疗有效量的至少一种式 Ib 或 IIb 的化合物，其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物；以及

(ii) 药学上可接受的稀释剂和/或赋形剂。

本发明还涉及所述的化合物或组合物在制备用作 GPR40 激动剂的药物中的用途。

本发明还提供了治疗或预防糖尿病或相关代谢综合症的方法，包括向患者施用治疗有效量的所述化合物或组合物。

本发明还涉及所述的化合物或组合物在制备用于治疗或预防糖尿病或相

关代谢综合症的药物中的用途。

在优选的实施方式中，本发明的化合物或组合物尤其适用于 II 型糖尿病的治疗。本发明的化合物仅在 II 型糖尿病患者的血糖浓度较高时，才会促进胰岛素的分泌，因此可以有效降低患者产生低血糖的风险。同时，相对于市售药物而言，本发明的化合物具有更好的 GPR40 靶点选择性和安全性。

在下面的详细描述中，本发明的上述实施方式和其他方面是显而易见的。为此，本文阐述了各种参考文献，其更详细地描述了某些背景信息，过程，化合物和/或组合物，并且各自通过引用整体并入本文。

10 发明详述

在以下描述中，为了提供对本发明各实施方式的透彻理解，陈述了一些具体的细节。然而，本领域技术人员应理解，可以在不要求这些细节的情况下实施本发明。除非上下文中另有说明，贯穿本发明说明书和权利要求书，词语“包含”及其变化形式，例如，“包含”和“包括”理解为开放、可兼形式(即，“包括(包含)但不限于”)。

说明书中提及的“一个实施方式”或“一种实施方式”表示连同实施方式描述的具体特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方式中。因此，在说明书中各处出现的短语“在一个实施方式中”或“在一种实施方式中”不一定全部都涉及同一个实施方式。而且，具体的特征、结构、或性质可以任何合适的方式组合在一个或多个实施方式中。

I. 定义

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基”，意指包括 1~20 个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，其仅由碳和氢原子组成。在优选的实施方式中，所述烷基具有一至十二个碳原子(C1-C12 烷基)、一至八个碳原子(C1-C8 烷基)或一至六个碳原子(C1-C6 烷基)，并且其通过单键与分子的剩余部分相连。示例性的烷基基团包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基，及它们的各种异构体等。所述烷基可任选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟

基、吡咯基、四氢喹啉。另外，“杂环芳基”还应当理解为包括任何含氮杂环芳基的季铵盐或 N-氧化物衍生物。所述杂环芳基可任选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基胺基、环烷基胺基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、芳基、芳氧基、杂环芳基、稠环芳基、稠环烷基、稠环烷基、稠环氧基、未取代或含 1~4 个上述任选取代基的苯或联苯基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环芳基”表示每个环可包含最高达 7 个原子的稳定二环或者三环，其中至少一个环是芳香环。所述稠环芳基可任选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基胺基、环烷基胺基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、芳基、芳氧基、杂环芳基、稠环芳基、稠环烷基、稠环烷基、稠环氧基、未取代或含 1~4 个上述任选取代基的苯或联苯基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环杂环芳基”表示每个环可包含最高达 7 个原子的稳定二环或者三环，其中至少一个环是芳香环并且含有 1-4 个选自 O、N、和/或 S 的杂原子。所述稠环杂环芳基可任选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基胺基、环烷基胺基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、芳基、芳氧基、杂环芳基、稠环芳基、稠环烷基、稠环烷基、稠环氧基、未取代或含 1~4 个上述任选取代基的苯或联苯基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷氧基”表示烷基与氧原子连接后的生成基团，即“ $R-O-\text{---}$ ”，R 为烷基，其定义与上述烷基所述相同。烷氧基基团的示例包括但不限于：-O-甲基(甲氧基)，-O-乙基(乙氧基)，-O-丙基(丙氧基)，-O-异丙基(异丙氧基)，-O-叔丁基(叔丁氧基)等。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烯基”，意指包括 2~20 个碳原子的支链和直链的含 1~3 个“碳碳双键”的不饱和脂族烯基，优选 2~10 个碳

原子(C₂-C₁₀ 烯基),更优选 2~8 个碳原子(C₂-C₈ 烯基)或 2~6 个碳原子(C₂-C₆ 烯基),及它们的各种异构体等,其通过单键与分子的剩余部分相连。烯基的示例包括但不限于:乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基等。所述烯基可任选地被选自下组的基团取代:氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基氨基、环烷基氨基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、烷基脲基、芳基、杂环芳基、稠环芳基、稠环杂环芳基、芳基脲基、或杂环芳基脲基。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“炔基”,意指包括 2~20 个碳原子的支链和直链的含 1~2 个“碳碳三键”的不饱和脂族炔基,优选 2~10 个碳原子(C₂-C₁₀ 炔基),更优选 2~8 个碳原子(C₂-C₈ 炔基)或 2~6 个碳原子(C₂-C₆ 炔基),及它们的各种异构体等,其通过单键与分子的剩余部分相连。炔基的示例包括但不限于:乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基,己炔基等。所述炔基可任选地被选自下组的基团取代:氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基羰基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基氨基、环烷基氨基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、烷基脲基、芳基、杂环芳基、稠环芳基、稠环杂环芳基、芳基脲基、或杂环芳基脲基。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“烷硫基”表示烷基与硫原子连接后的生成基团,即“ $R-S-\frac{1}{2}$ ”,R 为烷基,其定义与上述烷基所述相同。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“芳氧基”表示芳基与氧原子连接后的生成基团,即“ $Ar-O-$ ”,Ar 为芳基,其定义与上述芳基所述相同。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“芳胺基”是指“NH₃”中的一个氢被芳基取代后的胺基,其中芳基的定义与上述芳基所述相同。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“杂环芳胺基”是指“NH₃”中的一个氢被杂环芳基取代后的胺基,其中杂环芳基的定义与上述杂环芳基所述相同。

本发明中,没有特别指定的时候,所述的“环烷基”指全碳单环或多环基团,其中每个环不含有双键或三键。优选具有 3-20 个碳原子,具有 3 至 15 个碳原

子，优选具有 3 至 10 个碳原子，3 至 8 个碳原子，3 至 6 个碳原子，3 至 5 个碳原子，具有 4 个碳原子的环，或具有 3 个碳原子的环。环烷基的示例包括例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。所述环烷基可任
5 选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、
羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷
基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基氨基、
环烷基氨基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、烷基脲基、芳基、芳氧基、杂环
芳基、杂环芳基氧基、稠环芳基、稠环杂环芳基、稠环氧基、稠环芳氧基、稠
环杂环芳氧基、芳基脲基、或杂环芳基脲基，其中芳基的定义与上述芳基所述
10 相同。

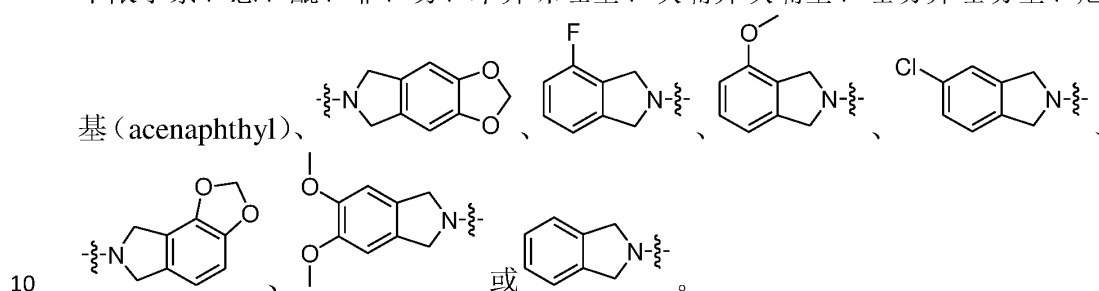
本发明中，没有特别指定的时候，所述的“环烯基”指全碳单环或多环基团，
其中一个环或每个环可以含有一个或多个“碳碳双键”。优选具有 3-20 个碳原
子，具有 3 至 15 个碳原子，优选具有 3 至 10 个碳原子，3 至 8 个碳原子，3
至 6 个碳原子，3 至 5 个碳原子，具有 4 个碳原子的环，或具有 3 个碳原子的
15 环。环烯基的示例包括例如：环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环
庚烯基、环辛烯基。所述环烯基可任选地被选自下组的基团取代：氘(D)、卤
素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH₂)、氨基羰基(H₂NCO)、
烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基氨基、烷基氨基羰基、环烷基、环烷氧
基、环烷氧基羰基、环烷基氨基、环烷基氨基羰基、环烯基、环醚基、杂环基、
20 烷基脲基、芳基、芳氧基、杂环芳基、杂环芳基氧基、稠环芳基、稠环杂环芳
基、稠环氧基、稠环芳氧基、稠环杂环芳氧基、芳基脲基、或杂环芳基脲基。
当环烯基的取代基取代在碳碳双键上且使双键达到饱和时，可以形成环烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“环醚基”是指环上带有醚基的环
烷基。

25 本发明中，没有特别指定的时候，所述的“杂环基”为含有选自 O、N 和 S
的杂原子中的一个或多个的芳香或者非芳香杂环，并且包括二环基团。因此，
“杂环基”包括上述杂环芳基以及其二氢或者四氢类似物，并且包含但不限于以
下“杂环基”：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻唑
基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、异苯并呋喃基、吡啶并吡啶基，杂环基可以通

过碳原子或者杂原子与其它有机小分子基团进行连接成新的有药用效果的化合物。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环芳基”指两个或两个以上的芳基和/或杂环芳基，通过稠环形成的多环有机化合物，所述的稠环芳基也可以被本发明中定义的烷基、烷氧基、烷硫基、芳氧基、芳胺基、杂环基、环烷基、环烷氧基、环烷氧基羰基、环烷基胺基、环烷基胺基羰基、环烯基、环醚基、芳基、卤素、羰基、羟基、杂环芳基等基团以合理的方式取代-；其中-包括但不限于萘、蒽、醌、菲、芴、苯并咪唑基、呋喃并呋喃基、噻吩并噻吩基、茚



本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环烷基”表示稠环芳基中的一个或多个双键被还原后生成的非芳香多环体系，其中碳数为“C₁₀₋₂₀”。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环烷基芳基”表示芳基中碳上的氢被稠环烷基取代后生成的基团，其中碳数为“C₁₅₋₂₀”。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“稠环氧基”表示稠环芳基或者稠环烷基与氧连接形成的基团，即“Ar-O-”，Ar 为 C₁₀₋₂₀ 稠环芳基或者稠环烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷氧基羰基”表示烷氧基与羰基连接后的生成基团，即“R-O-C(=O)-”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“芳氧基羰基”表示芳氧基与羰基连接后的生成基团，即“Ar-O-C(=O)-”，Ar 为 C₆₋₂₀ 芳基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“杂环氧基”表示杂环基与氧连接后的生成基团，即“R-O-”，R 为 C₂₋₂₀ 杂环基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基胺基”表示烷基与胺基连接

后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{R}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基胺基羰基”表示烷基胺基与

羰基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“芳胺基”表示芳基与胺基连接后

5 的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{Ar}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，Ar 为 C₆₋₂₀ 芳基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“杂环胺基”表示杂环基与胺基连

接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{R}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₂₋₂₀ 杂环基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“芳胺基磺酰基”表示芳胺基与磺

酰基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{Ar}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，Ar 为 C₆₋₂₀ 芳基。

10 本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基胺基磺酰基”表示烷基胺基

与磺酰基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“杂环胺基磺酰基”表示杂环胺基

与磺酰基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₂₋₂₀ 杂环基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基磺酰胺基”表示烷基与磺酰

15 胺基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{S}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“杂环磺酰胺基”表示杂环基与磺

酰胺基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{S}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₂₋₂₀ 杂环基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“芳基磺酰胺基”表示芳基与磺酰

胺基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{Ar}-\text{S}-\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ ”，Ar 为 C₆₋₂₀ 芳基。

20 本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基胺基磺酰胺基”表示烷基胺

基与磺酰胺基连接后的生成基团，即“ $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}-\text{N}-\text{S}-\text{N} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ ”，R 为 C₁₋₂₀ 烷基。

本发明中，没有特别指定的时候，所述的“烷基羰基胺基”表示烷基与羰基

连接后再与胺基相连生成的基团, 即“ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$ ”, R 为 C_{1-20} 烷基。

本发明中, 没有特别指定的时候, 所述的“烷基脲基”表示烷基与脲基连接

后生成的基团, 即“ $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{N}-$ ”, R 为 C_{1-20} 烷基。

本发明中, 没有特别指定的时候, 所述的“芳基脲基”表示芳基与脲基连接

5 后生成的基团, 即“ $\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{N}-$ ”, Ar 为 C_{6-20} 芳基。

本发明中, 没有特别指定的时候, 所述的“烷基硫脲基”表示烷基与硫脲基

连接后生成的基团, 即“ $\text{R}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{N}-\text{N}-$ ”, R 为 C_{1-20} 烷基。

本发明中, 所述的术语“卤素”表示为“氟、氯、溴、或碘原子”。

本发明中, 所述的术语“羟基”表示为 $-\text{OH}$ 。

10 本发明中, 所述的术语“胺基”表示为 $-\text{NH}_2$ 。

本发明中, 所述的术语“氰基”表示为 $-\text{CN}$ 。

本发明中, 所述的术语“羧基”表示为 $-\text{COOH}$ 。

本发明中, 所述的术语“磺酰基”表示为 $-\text{SO}_2-$ 。

本发明中, 所述的术语“磺酰胺基”表示为 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 。

15 本发明中, 所述的术语“羰基”表示为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

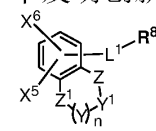
本发明中, 所述的“脲基”表示为 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{NH}-$ 。

本发明中, 所述的“硫脲基”表示为 $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\parallel}-\text{NH}-$ 。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

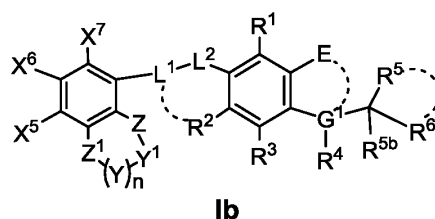
20 II. 本发明的化合物

本发明创新性地设计引入了下列一种含新型苯并含氧杂环类的杂环功能

团:  (其中, R^8 为卤素、羟基、氨基、羧基、烷基磺酰氧基、芳基

磺酰氧基、或可以被取代的离去基团), 并且合成出了一类能够有效治疗 II 型糖尿病的新型 GPR40 靶点激动剂的苯并五元含氧杂环类化合物。

本发明一般涉及由式 Ib 涵盖的化合物, 其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物:



对于式 Ib 的化合物, n 、 E 、 G^1 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^i 、 R^j 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 Y 、 Y^1 、 Z 和 Z^1 如说明书中所定义。

下文还描述了式 Ib 化合物的具体实施方式。

在一个实施方式中, $n = 0$, Y 不存在, Y^1 与 Z^1 直接单键连接。

在一个实施方式中, E 与 G^1 连接成环状化合物。在一个优选的实施方式中, E 与 G^1 连接成五元环状化合物。在一个优选的实施方式中, G^1 为 $-C-$, E 为 $-O-$ 、 $-C(R^cR^d)-$ 、 $-OC(R^cR^d)-$ 或 $-C(R^cR^d)O-$ 。在一个实施方式中, R^c 和 R^d 独立地选自: 氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基。在另一个实施方式中, R^c 和 R^d 之间可以互相连接成环烷基或杂环基团。在优选的实施方式中, G^1 为 $-C-$, E 为 $-OC(R^cR^d)-$ 或 $-C(R^cR^d)O-$, 其中 R^c 和 R^d 独立地选自: 氢、氘(D)、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_8 环烷氧基、 C_1 - C_8 烷氧基羰基、 C_1 - C_8 烷基胺基、 C_3 - C_8 环烷基胺基、 C_1 - C_8 烷基胺基羰基、 C_3 - C_8 环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基。在更优选的实施方式中, G^1 为 $-C-$, E 为 $-OC(R^cR^d)-$ 或 $-C(R^cR^d)O-$, 其中 R^c 和 R^d 分别为氢。

在一个实施方式中, L^1 和 L^2 各自独立地选自: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、

-CH₂-, -C(R_fR_g)-, -OC(R_fR_g)-, -C(R_fR_g)O-, -N(Re)-, -N(Rc)C(R_fR_g)-, 或 -C(R_fR_g)N(Re)-。在一个优选的实施方式中, L¹ 和 L² 中的一个为-CH₂-, 另一个为-O-。在另一个优选的实施方式中, 式 **Ib** 中 R² 与 L¹ 之间相互连接成 5-6 元的杂环化合物, L¹ 和 L² 中至少一个为-OCH-。

5 在一个实施方式中, R¹、R² 和 R³ 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、氨基羰基(H₂NCO)、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氧基羰基、C₁-C₈ 烷基胺基羰基、C₁-C₈ 烷基羰基胺基、芳基、芳氧基、或杂环芳基。在优选的实施方式中, R¹、R² 和 R³ 各自独立地为氢、卤素、或 C₁-C₈ 烷氧基。

10 在一个实施方式中, R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自: 氢、卤素、羟基、氨基、或烷氧基。在优选的实施方式中, R⁴ 和 R⁵ 各自独立地为氢、卤素、或 C₁-C₈ 烷氧基。

在一个实施方式中, R⁶ 为-COR⁷。在一个优选的实施方式中, R⁷ 为-OH、烷氧基、烷基胺基、环烷基胺基、杂环胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、
15 芳氧基、杂环芳氧基、芳基胺基、或杂环芳基胺基; 或 R⁷ 与邻位的取代基 R⁵ 之间可以相互连接成为杂环。在一个优选的实施方式中, R⁷ 为 C₁-C₈ 烷氧基、羟基、C₁-C₈ 烷基磺酰胺基、或 C₃-C₈ 环烷基磺酰胺基。

在一个实施方式中, Y¹ 选自: -氧-、-硫-、-CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CCl₂-, -C(R_fR_g)-, 或-N(Re)-。在优选的实施方式中, Y¹ 选自: CH₂-, -CHF-, CF₂-, 或
20 C(CH₃)₂。

在一个实施方式中, Z 和 Z¹ 独立地选自: -O-, -S-, -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -C(R_fR_g)-, -N(Re)-, 或-C(O)-; 其中, R_f 和 R_g 的定义分别与上述 L¹ 中的 R_f 和 R_g 所述相同, Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同。在一个更优选的实施方式中, Z 和 Z¹ 中至少一个为-O-。在一个更优选的实施方式中, Z 和 Z¹ 均为
25 -O-。

在一个实施方式中, Z 为-O-。

在一个实施方式中, Z¹ 为-O-。

在一个实施方式中, X⁵、X⁶ 和 X⁷ 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基羰基(H₂NCO)、烷基、杂环烷基、烷氧基、

杂原子取代的烷基氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、杂原子取代的烷基胺基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、芳氧基、芳基胺基羰基、芳基羰基胺基、芳氧基羰基胺基、杂环芳基、杂环芳基氧基、或杂环芳基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、氘(D)、烷基、杂环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烷基胺基羰基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、芳氧基羰基、芳基胺基羰基、杂环芳基，或 R_i 和 R_j 相互连接成含 1-3 个杂原子的 3-8 元杂环。

在一个实施方式中， X^5 选自：氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基(NH_2)、三氟甲基、三氟甲氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基羰基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基胺基羰基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基羰基胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基羰基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基磺酰胺基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基磺酰胺基、芳基、或芳氧基羰基胺基。在优选的实施方式中， X^5 选自：氢、氘(D)、卤素、腈基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基羰基胺基。

在一个实施方式中， X^6 和 X^7 各自独立地选自：氢、氘(D)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基羰基胺基。在优选的实施方式中， X^6 选自：氢、氘(D)、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基胺基或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基羰基胺基， X^7 选自：氢。

本发明化合物可以多种异构形式，以及一种或多种互变异构形式存在，包括两种单一互变异构体，和互变异构体的混合物。术语“异构体”意在涵盖本发明化合物的全部异构形式，包括所述化合物的互变异构形式。

本文所述的一些化合物可具有不对称中心，并因此以不同的对映和非对映异构形式存在。本发明化合物可以是光学异构体或非对映异构体的形式。因此，本发明涵盖本发明的化合物和它们如本文所述的以其光学异构体、非对映异构体及其混合物，包括外消旋混合物的形式的应用。本发明化合物的光学异构体可通过已知技术获得，例如不对称合成、手性色谱法，或通过利用光学活性拆分剂对立体异构体进行化学分离。

除非另有指示，“立体异构体”指，化合物的一种立体异构体，其基本不含该化合物的其它立体异构体。因此，具有一个手性中心的立体异构纯的化合物基本不含该化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的

化合物基本不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约 80 重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约 20 重量%的该化合物的其它立体异构体,例如,大于约 90 重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约 10 重量%的该化合物的其它立体异构体,或大于约 95 重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约 5 重量%的该化合物的其它立体异构体,或大于约 97 重量%的该化合物的一种立体异构体和小于约 3 重量%的该化合物的其它立体异构体。

如果在描述的结构和对该结构给定的名称之间存在差异,则以描述的结构为准。此外,若结构或结构的部分的立体化学未用例如粗或虚线指示,则该结构或结构的部分应被理解为涵盖其全部立体异构体。然而,在其中存在多于一个手性中心的一些情况中,结构和名称可以单一对映异构体的形式表示,以助于描述相关的立体化学。有机合成领域的技术人员应知晓用制备所述化合物的单一对映异构体的方法制备它们的情况。

本说明书中,"药学上可接受的盐"是本发明化合物的药学上可接受的、有机或无机酸或碱盐。典型的药物上可接受的盐例如包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性盐和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基苄-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸基阿散酸盐、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘酸盐、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲磺酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1, 1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐, 双羟基萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。药学上可接受的盐可在其结构中具有超过一个的带电原子。在该情况中,该

药上可接受的盐可具有多个抗衡离子。因此，药上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

本发明的化合物可以是其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子代替的同位素标记的。可被纳入式 Ib 或 IIb 化合物的同位素的示例包括：氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯或碘的同位素。此类同位素的示例分别是：²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I 和 ¹²⁵I。这些带有放射性标记的化合物可用于检测生物分布、组织浓度，和从生物组织，包括给予该带标记的化合物的对象，运输和排出的动力学。带标记的化合物还用于确定治疗效果、作用位点或模式，以及候选治疗物对药理学上重要的靶标的结合亲和性。因此，式 Ib 或 IIb 的某些放射性物质标记的化合物可用于药物和/或组织分布研究。放射性同位素氚，即 ³H，和碳-14，即 ¹⁴C，特别有用于该目的，因为它们易于纳入并且检测手段现成。

用重同位素如氘即 ²H 取代能提供因代谢稳定性较高（例如含氘化合物的体内半衰期延长）而产生的某些治疗优势。用氘取代氢能减小获得疗效所需的剂量，并因此可优选用于发现或临床环境。

正电子发射型同位素(例如 ¹¹C、¹⁸F、¹⁵O 和 ¹³N)的取代能提供本发明化合物的经标记的类似物，其有用于正电子成像术(PET)研究，例如，用于检测物质受体占用率。同位素标记的式 Ib 或 IIb 的化合物可一般地通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文所述的制备和实施例部分中描述的那些类似的方式，采用合适的同位素标记试剂来制备。

本文所述的本发明实施方式还意在涵盖式 Ib 或 IIb 化合物的体内代谢产物。这些产物可源自，例如，主要归因于本发明化合物给予后的酶促活性的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等过程。因此，本发明包括这样的化合物，它们在将本发明化合物给予哺乳动物足以产生代谢产物的一段时间之后，以基于对本发明化合物发挥酶促或非酶促活性的副产物的形式产生。代谢产物，尤其是具有药物活性的代谢物，通常通过如下方式鉴定：向对象，例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人类给予可检测剂量的放射性标记的本发明化合物，其持续在此过程中发生代谢的一段足够的时间，和，从获自接受所述放射性标记的化合物的对象的尿液、血液或其它生物样品分离所述代谢产物。

本发明还提供式 Ib 或 IIb 化合物的药学上可接受的盐形式。本发明范围涵盖酸加成盐和碱加成盐，其通过使药学上合适的酸或药学上合适的碱与本发明化合物接触来形成。

“药学上可接受的酸加成盐”指：保留生物有效性和游离碱的性质的那些盐，它们不是在生物或其它方面中不希望的，并且它们的形成采用无机酸，例如但不限于，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，以及有机酸，例如但不限于，乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

“药学上可接受的碱加成盐”指：保留生物有效性和游离酸的性质的那些盐，它们不是生物学或其它方面中不希望的。这些盐通过向游离酸添加无机碱或有机碱来制备。源自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐是铵、钠、钾、钙、和镁盐。源自有机碱的盐包括但不限于，如下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺，包括天然产生的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、腺嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙基胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

结晶化通常产生本发明化合物的溶剂合物。本文中所用术语“溶剂合物”

指：包含本发明化合物的一个或多个分子与溶剂的一个分子或多个分子的聚集体。溶剂可以是水，此时溶剂合物可以是水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可以水合物形式存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及对应的溶剂合物形式。本发明化合物可以是真溶剂合物，而在其它情况中，本发明化合物可以仅保留不定水或是水加上一些不定溶剂的混合物。

“立体异构体”指：一种化合物，其通过由相同键键连的相同原子组成，但具有不同的三维结构，它们是不可互换的。 本发明设想各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，其指：两个立体异构体的分子不可重叠地彼此互成镜像。

本发明化合物，或其药学上可接受的盐，可包含一个或多个不对称中心，由此产生对映异构体、非对映异构体，和就绝对立体化学而言可确定的其它立体异构形式，例如(R)-或(S)-，或者，对于氨基酸而言如(D)-或(L)-。本发明意在包括所有这些可能的异构体，以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分，例如色谱和分级结晶。用于制备/分离个体对映体的传统技术包括从合适的光学纯前体手性合成或采用例如手性高压液相色谱法(HPLC)来拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所述的化合物包含烯双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，其意在表示该化合物包括 E 和 Z 几何异构体。同样，还意在包括全部互变异构形式。

III. 药物组合物

在一个实施方式中，式 Ib 或 IIb 的化合物，以药学上可接受的组合物的形式配制，所述组合物包含一定量的式 Ib 或 IIb 化合物，在给予所述药物组合物至哺乳动物后，该量有效于治疗感兴趣的特定疾病或病症。本发明的药物组合物可包含式 Ib 或 IIb 化合物，其与药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂相组合。

就此而言，“药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何佐剂、运载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风

味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂，或乳化剂，其均被美国食品和药物管理局批准为是人类或家畜可接受的。

此外，“哺乳动物”包括人和家畜，例如，实验动物和家养宠物(例如，猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)，和非家畜，例如，野生动物等。

5 本发明的药物组合物可通过将本发明化合物与合适的药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂联合来制备，并且可制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，例如，片剂、胶囊、粉末、颗粒、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶、微球，和气溶胶。给予此类药物组合物的典型途径包括但不限于，口服、局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、颊、直肠、阴道，和鼻内。本文所用术语肠胃外包括，皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。本发
10 明的药物组合物配制为允许其中含有的活性成分在将组合物给予患者后是生物可利用的。将给予对象或患者的组合物可使用一种或多种剂量单位的形式，例如片剂可以是单个剂量单位，且气溶胶形式的本发明的化合物的容器可含有多个剂量单位。制备这种剂型的实际方法是已知的，或是本领域技术人员所明
15 白的；例如参见《雷明顿：药物科学和实践》(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*)，第 20 版(费城药物与科学学院(*Philadelphia College of Pharmacy and Science*), 2000)。在任何情况下待给予的组合物含有治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐，以根据本发明的教导治疗感兴趣的疾病或病症。

本发明的药物组合物可以是固体或液体形式。一方面，运载体是颗粒，从
20 而组合物是，例如，片剂或粉末形式。运载体可以是液体，其中，所述组合物是，例如，口服型糖浆、可注射的液体，或气溶胶，其可用于，例如，吸入式给予。意图用于经口给予时，所述药物组合物优选是固体或液体形式，其中，半固体、半液体、悬液和凝胶形式包括在本文考虑的固体或液体形式中。

作为用于经口给予的固体组合物，该药物组合物可配制成粉末、颗粒、压
25 缩片剂、丸剂、胶囊、咀嚼胶、薄片等形式。此类固体组合物将通常包含一种或多种惰性稀释剂或可食用运载体。此外，可存在一种或多种如下物质：粘合剂，如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，如淀粉、乳糖或糊精，崩解剂，如藻酸、藻酸钠、普利莫尔(*Primogel*)、玉米淀粉等；润滑剂，如硬脂酸镁或斯泰特(*Sterotex*)；助流剂，如胶体二氧化硅；甜

味剂，如蔗糖或糖精；调味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂；和着色剂。

若该药物组合物是胶囊(例如，明胶胶囊)形式，除了上述类型的物质之外，其可包含液体运载体，例如，聚乙二醇或油。

5 该药物组合物可以是液体形式，例如酏剂、糖浆、溶液、乳液或悬浮液。作为两个示例，该液体可以是用于口服给药或用于通过注射递送。若旨在进行经口给药，除了本发明化合物之外，优选的组合物可含有一种或多种甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和风味增强剂。对于旨在通过注射给药的组合物，可包含表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、缓冲剂、稳定剂和等张剂中
10 的一种或多种。

 本发明的液体药物组合物，无论它们是溶液、悬液还是其它类似形式，可包括一种或多种如下佐剂：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液，优选生理盐水、林格氏溶液、等渗氯化钠；不挥发油，例如可用作溶剂或悬浮介质的合成甘油单酯或甘油二酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂；抗菌剂，如苄醇
15 或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，和用于调节张力的试剂，如氯化钠或葡萄糖。胃肠道外制剂可封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。生理盐水是优选的佐剂。可注射的药物组合物优选是无菌的。

20 本发明的药物组合物可通过药学领域中熟知的任何方法制备。例如，意图通过注射给予的药物组合物可通过将本发明化合物与无菌、蒸馏水组合以形成溶液来制备。可添加表面活性剂来促进形成均一溶液或悬液。表面活性剂是与本发明化合物非共价相互作用的化合物，从而促进所述化合物在水性递送系统中的溶解或均匀悬浮。

25

IV. 治疗应用

 给予治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐，所述治疗有效量根据各种因素而变化，包括所用特定化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给予方式和时间、

排泄速率、联合用药、具体疾病或病症的严重程度和接受治疗的对象。

“有效量”或“治疗有效量”指：本发明化合物的一定量，其(当给予哺乳动物，优选人类时)足以提供对于该哺乳动物(优选人类)中 **Mnk** 相关病症或疾病的有效治疗，如下所述。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、病症及其严重性、给予方式，以及待治疗的哺乳动物的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据其所掌握的知识和本发明内容来常规地确定。

本发明的化合物，或其药学上可接受的盐，也可在一种或多种其它治疗剂的给予之前、同时或之后给予。此类联合治疗包括给予单一药物剂量制剂，其包含本发明化合物和一种或多种其它活性物质，以及在分开的药物剂量制剂中给予本发明化合物和各活性物质。例如，本发明化合物和其它活性物质可在单一口服剂量组合物(例如片剂或胶囊)中一起给予患者，或各物质在分开的口服剂量制剂中给予。使用单独的剂量制剂时，本发明的化合物和一种或多种其他活性剂可在基本相同时间(即同时)给予，或在单独的交错时间(即依次)给予；应理解组合疗法包括所有这些方案。

本发明还通过构效关系(SAR)进一步研究优化了 **GPR40** 靶点激动剂化合物式 **Ib-IIb** 的结构，并且能有效降低产生低血糖的风险，更加安全有效地治疗 II 型糖尿病。

本发明的苯并含氧杂环类化合物能通过激活 **GPR40** 靶点刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素来降低血糖水平，并且此类式 **Ib-IIb** 化合物的特点是仅在 II 型糖尿病患者的血糖浓度较高时，才会促进胰岛素的分泌，因此可以有效降低患者产生低血糖的风险，并且具有更好的 **GPR40** 靶点选择性和安全性。

具体实施方式：

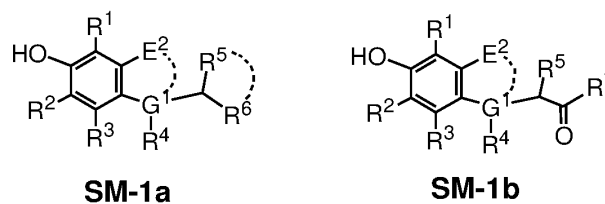
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之内。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规熟知的的方法和条件，或按照商品说明书选择实施完成。

本发明合成新型苯并含氧杂环化合物过程中的化学试剂和溶剂的英文缩写注释全部汇总列在实施例中仪器及原料说明部分。

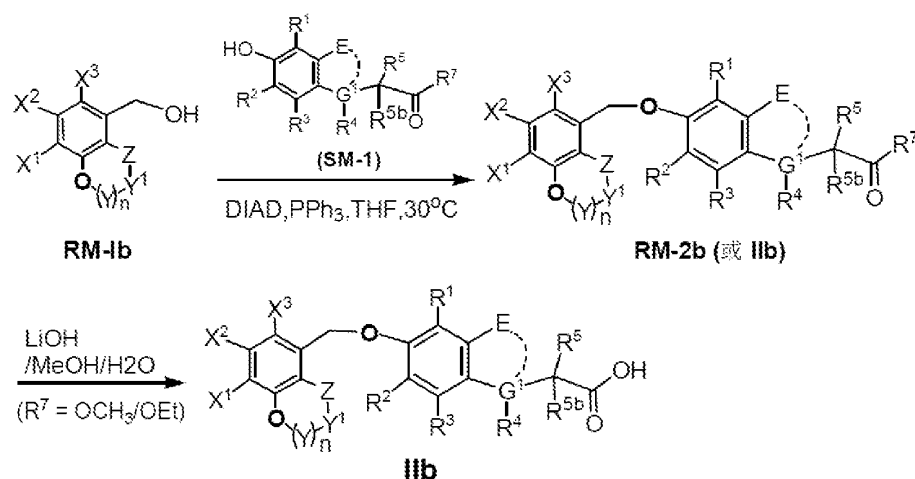
本发明的关键创新点是按下列方案 1 和 2 中所示的合成反应路线 1 或 2，

首先通过原料 **RM-1b** 分别与原料 **SM-1**(如下列 **SM-1a** 或 **SM-1b** 结构的试剂) 反应分别制备目标产物 **Ib-IIb** 或中间体 **RM-2b**; 当 R^7 为烷氧基(如: $R^7 = \text{OCH}_3$ 或 OEt)时, 可以通过 LiOH 水解反应合成出本发明式 **IIb** 中 R^7 为羟基的各个目标产物。

5



上述的合成反应路线 **1b** 如下:



10

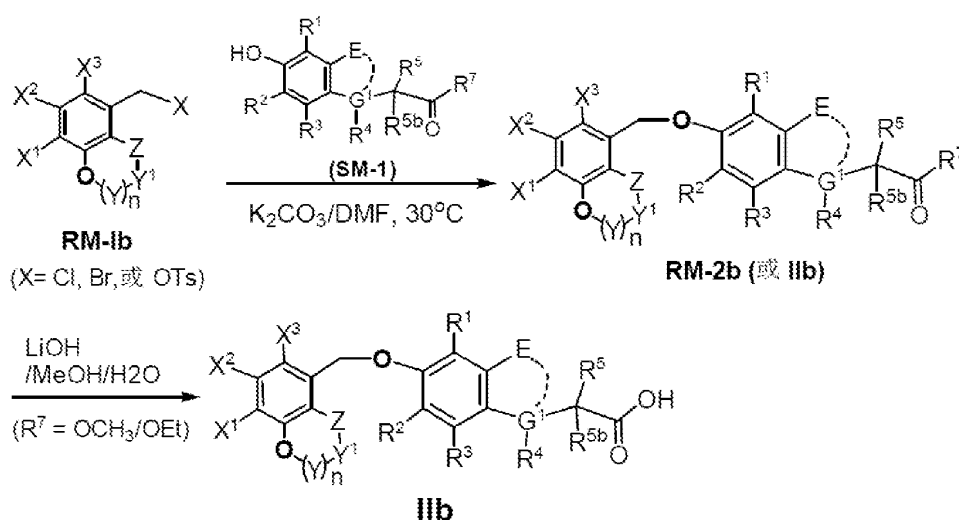
方案 1: 式 **Ib-IIb** 化合物的合成反应

在上述合成反应路线 **1b** 中操作如下:

1、**RM-2b** 的合成: 在圆底反应瓶中将原料 **RM-1b** (1.0eq)、**SM-1b** (1.0eq),
 15 和 DIAD 与 PPh_3 (1.2eq) 分别加到 THF (5x) 中, 氮气置换并保护, 反应通过 TLC
 和/或 HPLC 跟踪检测至反应结束, 经后处理等常规操作后得到 **RM-2b**(或
RM-IIb);

2、目标产物 **Ib-IIb** 的合成: 在圆底反应瓶中分别将 **RM-Ib** (或 **RM-IIb**, 1eq) 在 LiOH 的 MeOH-H₂O 混合溶液(1:1, 10X) 中水解, TLC 和/或 HPLC 检测至反应结束后, 经后处理和纯化等常规操作后得到目标产物 **Ib-IIb**。

5 合成反应路线 2b 如下:



方案 2: 式 **Ib-IIb** 化合物的合成反应

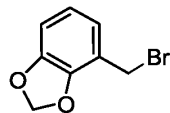
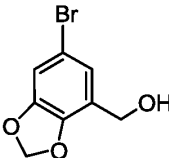
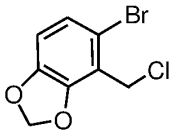
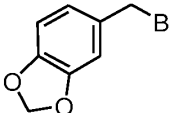
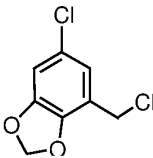
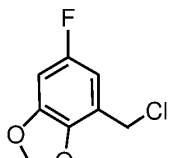
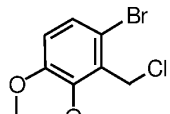
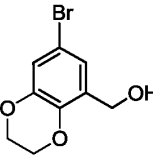
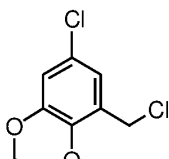
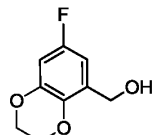
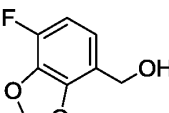
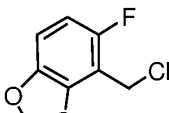
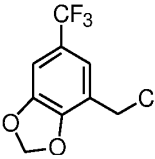
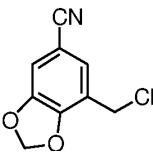
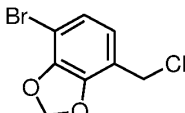
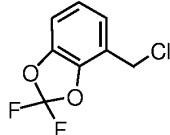
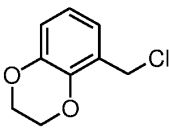
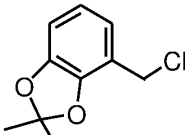
10 在上述合成反应路线 2 中操作如下:

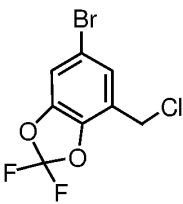
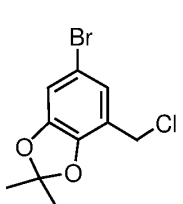
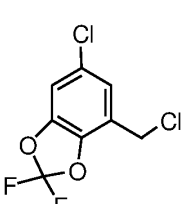
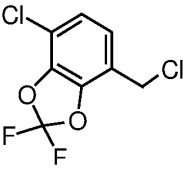
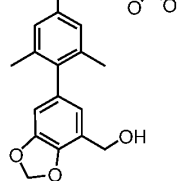
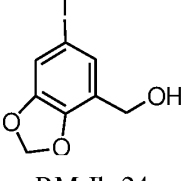
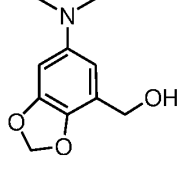
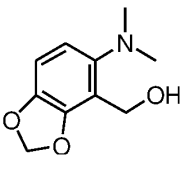
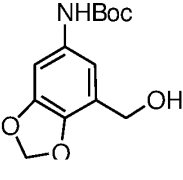
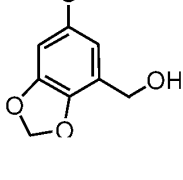
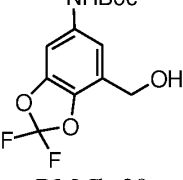
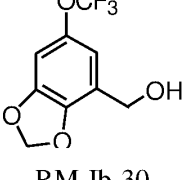
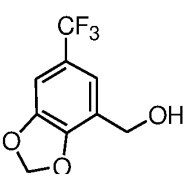
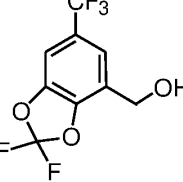
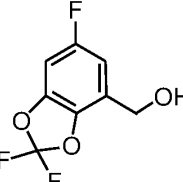
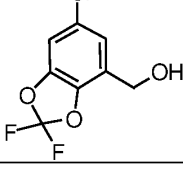
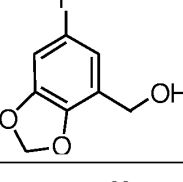
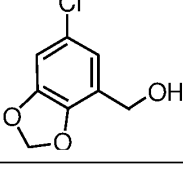
1、**RM-2b** 的合成: 在圆底反应瓶中将原料 **RM-Ib**(1.0eq)、**SM-1b** (1.0eq), 和碱性试剂(如: 磷酸钾或碳酸钾, 2-3eq) 分别加到 DMF(5x)中, 氮气置换并保护反应进行, TLC 和/或 HPLC 跟踪检测至反应结束, 搅拌下将反应液缓慢倒入至 40X 冰水中, 经后处理和纯化等常规操作后得到 **RM-Ib** (或 **RM-IIb**)。

15 2、目标产物 **IIb** 的合成: 在圆底反应瓶中分别将 **RM-Ib** (或 **RM-IIb**)在 LiOH 的 MeOH-H₂O 混合溶液(1:1, 10X)中水解, TLC 和/或 HPLC 检测至反应结束后, 经后处理和纯化等常规操作后得到目标产物 **Ib-IIb**。

上述合成的式 **Ib-IIb** 化合物, 其中的 n、L¹、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5b}、R⁷、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、X⁵、X⁶、Y、Y¹、和 Z 分别与本发明权利要求 1-4 中的 n、L¹、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5b}、R⁷、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、X⁵、X⁶、Y、

Y^1 、和 Z 定义相同。本发明式 **Ib-Ib** 中化合物的合成反应实例分别如下 **3** 所示，具体每个不同结构化合物的制备过程中分别采用下列表 1 中的苯并含氧杂环原料 **RM-1b** 以及表 2 中的原料 **SM-1** 顺利合成得到：

 RM-Ib-1	 RM-Ib-2	 RM-Ib-3
 RM-Ib-4	 RM-Ib-5	 RM-Ib-6
 RM-Ib-7	 RM-Ib-8	 RM-Ib-9
 RM-Ib-10	 RM-Ib-11	 RM-Ib-12
 RM-Ib-13	 RM-Ib-14	 RM-Ib-15
 RM-Ib-16	 RM-Ib-17	 RM-Ib-18

 RM-Ib-19	 RM-Ib-20	RM-Ib-18  RM-Ib-21
 RM-Ib-22	 RM-Ib-23	 RM-Ib-24
 RM-Ib-25	 RM-Ib-26	 RM-Ib-27
 RM-Ib-28	 RM-Ib-29	 RM-Ib-30
 RM-Ib-31	 RM-Ib-32	 RM-Ib-33
		

RM-Ib-34	RM-Ib-35	RM-Ib-36
----------	----------	----------

表 1: 本发明中所用的原料 SM-Ib-01 至 SM-Ib-30 及其结构

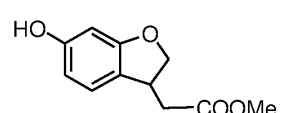
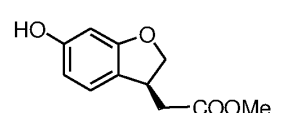
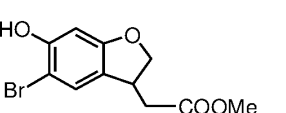
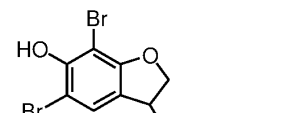
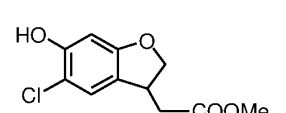
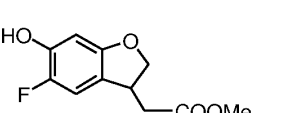
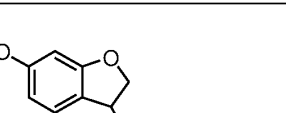
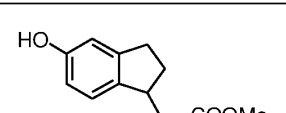
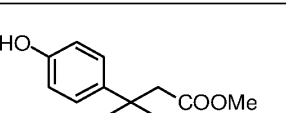
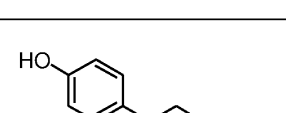
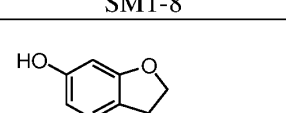
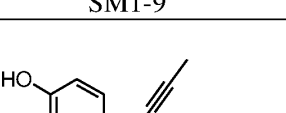
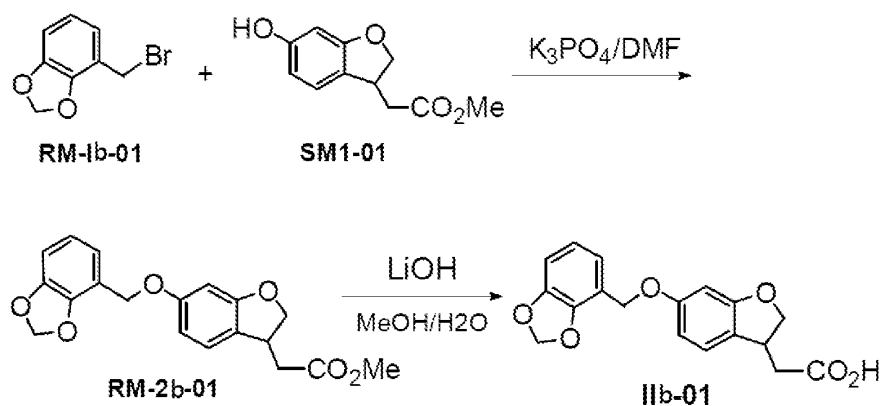
 SM1-1	 SM1-2	 SM1-3
 SM1-4	 SM1-5	 SM1-6
 SM1-7	 SM1-8	 SM1-9
 SM1-10	 SM1-11	 SM1-12

表 2: 本发明中所用的原料 SM1-01 至 SM1-15 及其结构

- 5 采用上述的原料 **RM-1b** 和 **SM1**, 然后通过下列方案 3 中合成反应路线制备中间体 **RM-2b**, 最终通过水解反应分别合成出式 **Ib-IIb** 的各个具体化合物。具体反应实例分别如下:



方案 3: 式 **Ib-IIb** 化合物的合成反应实例

在上述方案 3 合成反应实例中:

- 5 第一步反应: 首先通过原料 **RM-Ib-01** 与另一原料 **SM1-01** 在无机碱(如: K_3PO_4)的作用下在溶剂(如: DMSO 或 DMF)中先得到关键的中间体化合物 (**RM-Ib-01**);

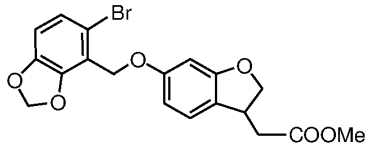
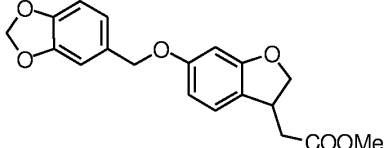
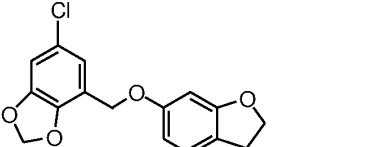
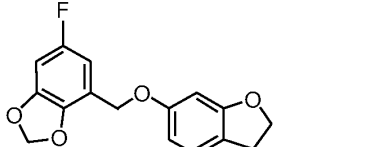
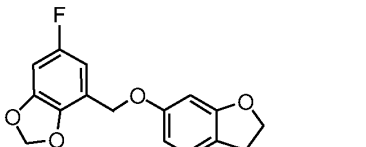
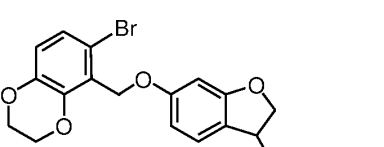
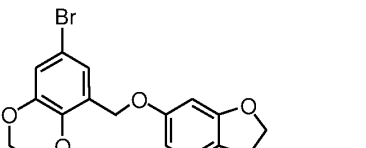
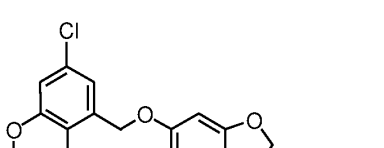
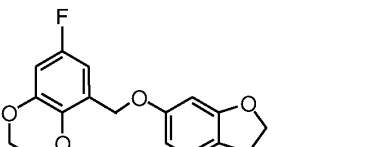
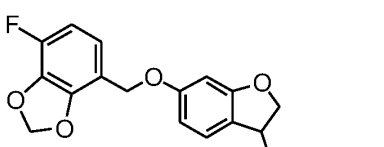
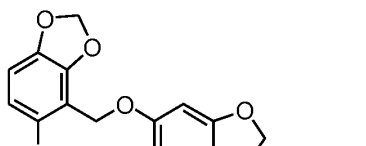
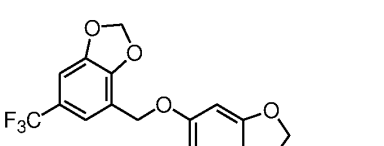
 第二步反应: 然后将中间体(**RM-2b-01**)在无机碱(如: LiOH)的作用下在溶剂(如: MeOH 或甲醇和水的混合溶剂)中水解反应得到目标产物 **Ib-01**。

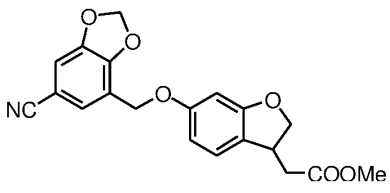
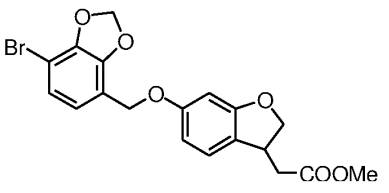
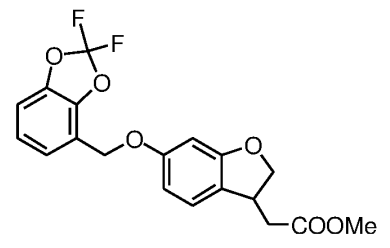
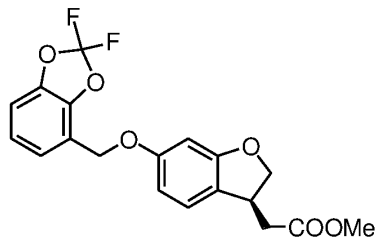
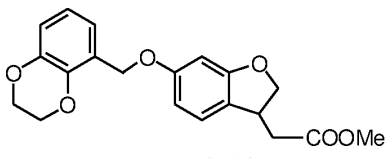
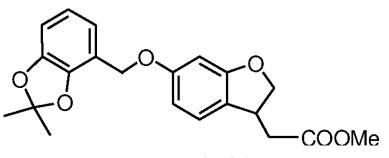
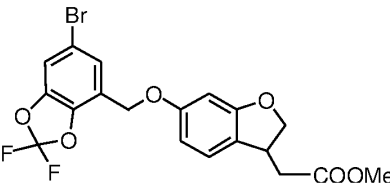
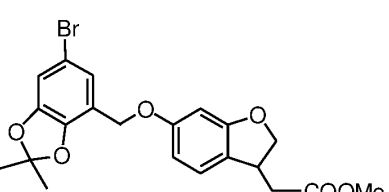
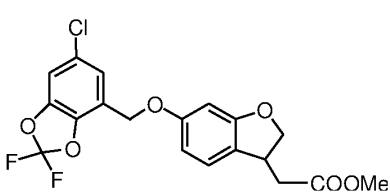
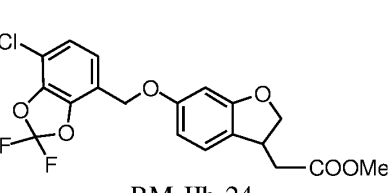
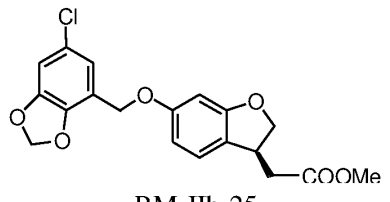
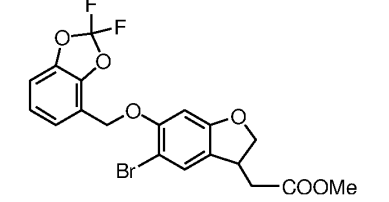
10

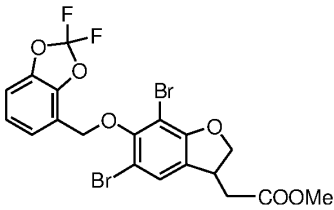
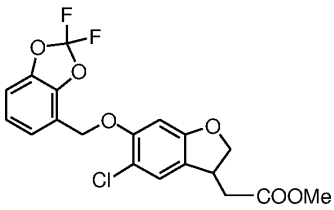
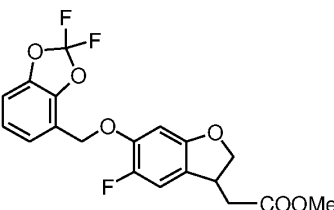
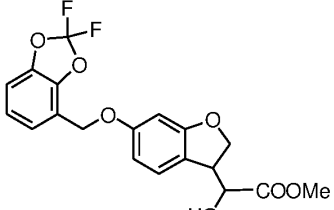
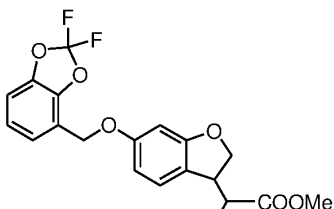
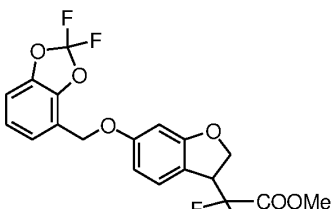
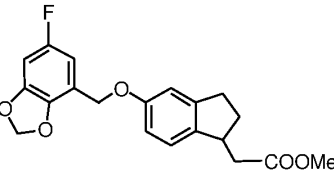
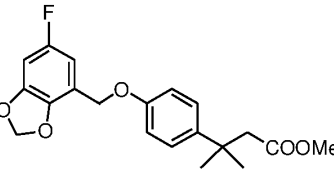
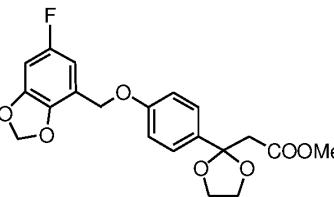
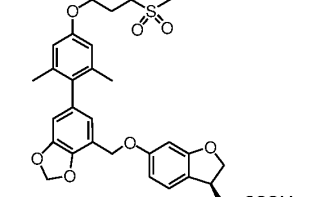
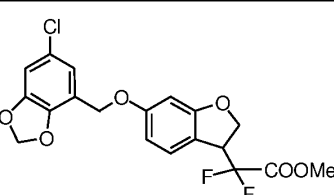
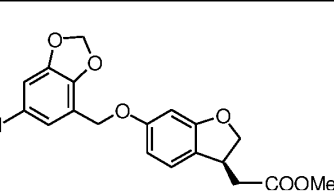
 通过上述方案 1、2、3 中合成反应路线的第一步反应分别得到的中间体化合物 **RM-2b** 的中间体结构分别如下列 **RM-2b** 结构式系列所示; 以及第二步水解反应分别得到式 **IIb** 目标产物, 其结构分别如下列式 **IIb** 结构式系列所示:

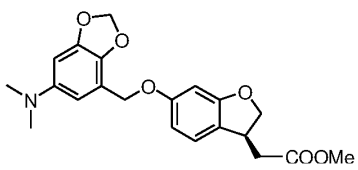
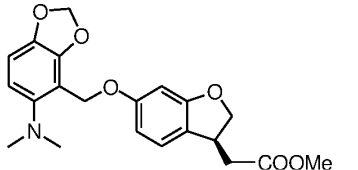
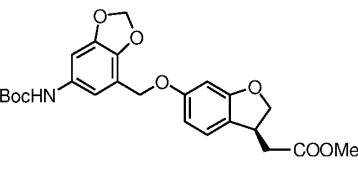
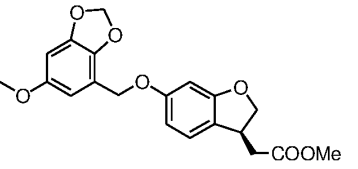
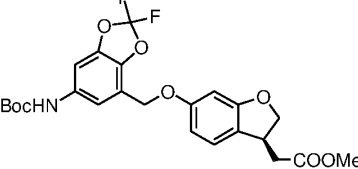
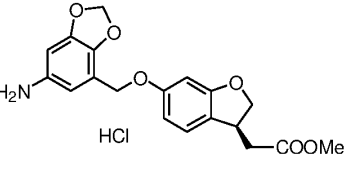
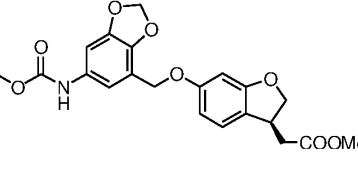
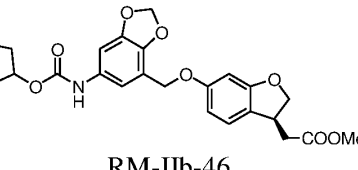
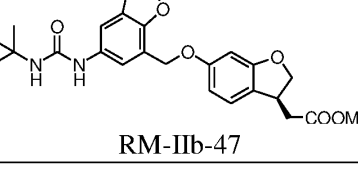
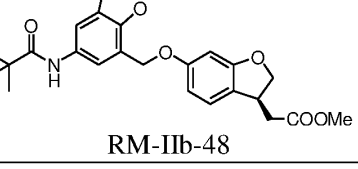
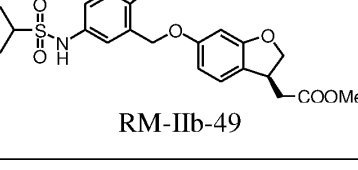
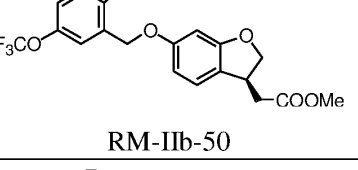
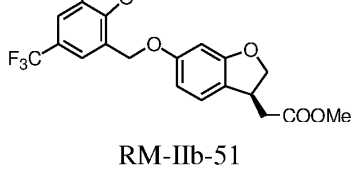
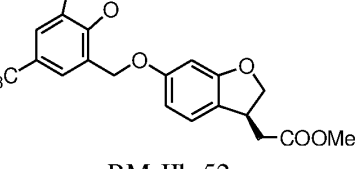
15 **RM-2b** 结构式系列:

1	RM-IIb-1	2	RM-IIb-2
---	------------------------	---	------------------------

3	 RM-IIb-3	4	 RM-IIb-4
5	 RM-IIb-5	6	 RM-IIb-6
7	 RM-IIb-7	8	 RM-IIb-8
9	 RM-IIb-9	10	 RM-IIb-10
11	 RM-IIb-11	12	 RM-IIb-12
13	 RM-IIb-13	14	 RM-IIb-14

15	 RM-IIb-15	16	 RM-IIb-16
17	 RM-IIb-17	18	 RM-IIb-18
19	 RM-IIb-19	20	 RM-IIb-20
21	 RM-IIb-21	22	 RM-IIb-22
23	 RM-IIb-23	24	 RM-IIb-24
25	 RM-IIb-25	26	 RM-IIb-26

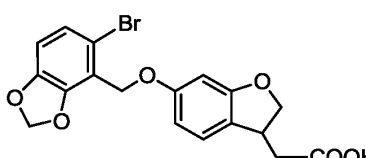
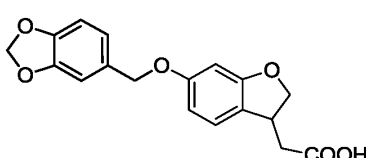
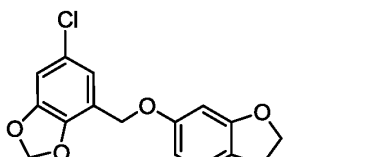
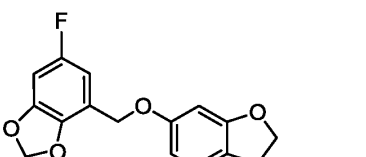
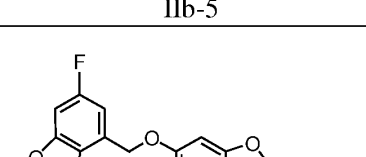
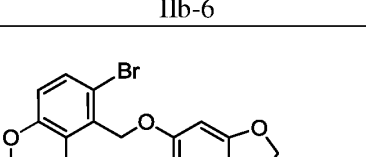
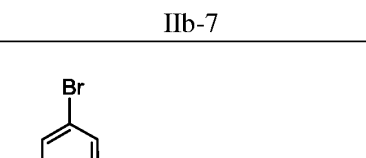
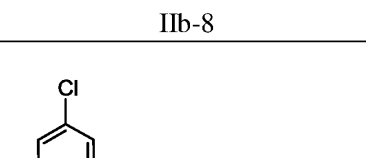
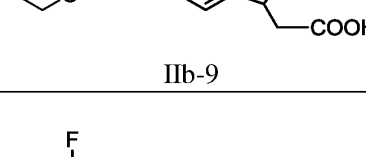
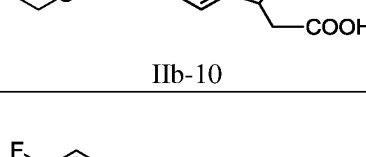
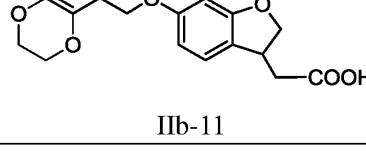
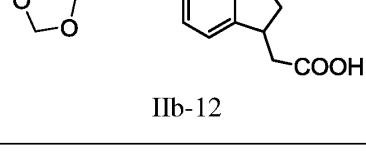
27	 RM-IIb-27	28	 RM-IIb-28
29	 RM-IIb-29	30	 RM-IIb-30
31	 RM-IIb-31	32	 RM-IIb-32
33	 RM-IIb-33	34	 RM-IIb-34
35	 RM-IIb-35	36	 RM-IIb-36
37	 RM-IIb-37	38	 RM-IIb-38

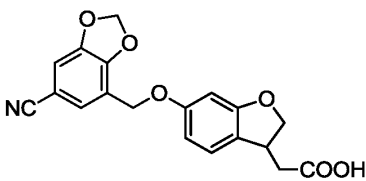
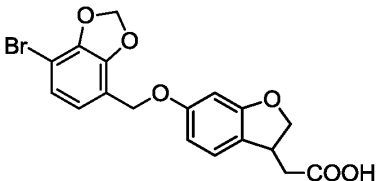
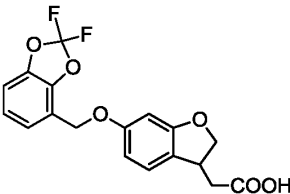
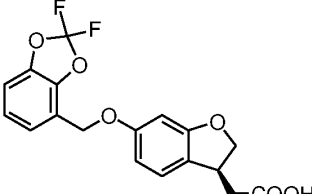
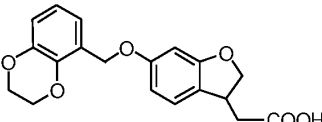
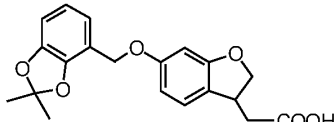
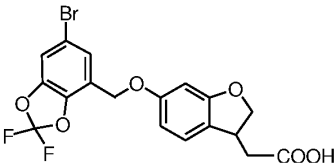
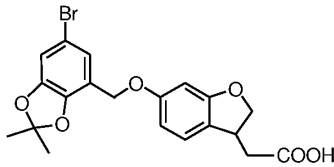
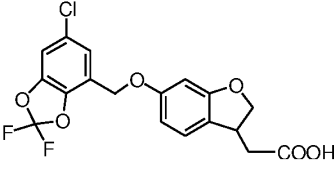
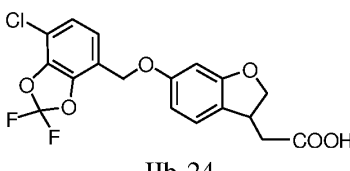
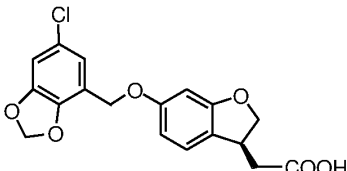
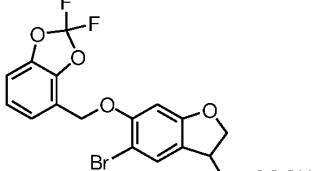
39	 RM-IIb-39	40	 RM-IIb-40
41	 RM-IIb-41	42	 RM-IIb-42
43	 RM-IIb-43	44	 HCl RM-IIb-44
45	 RM-IIb-45	46	 RM-IIb-46
47	 RM-IIb-47	48	 RM-IIb-48
49	 RM-IIb-49	50	 RM-IIb-50
51	 RM-IIb-51	52	 RM-IIb-52

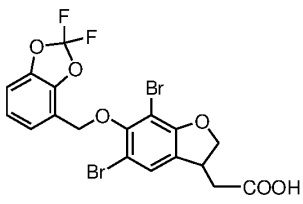
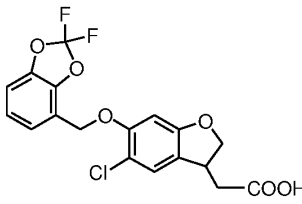
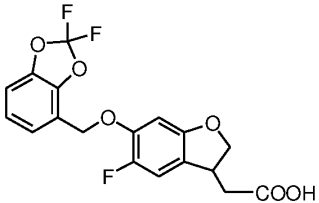
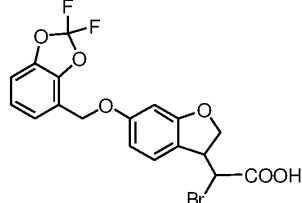
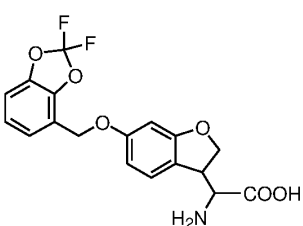
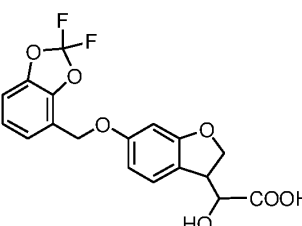
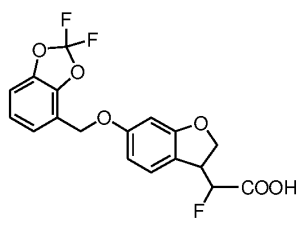
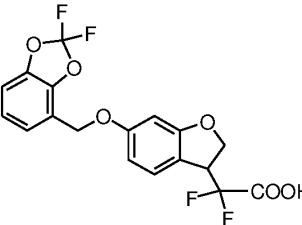
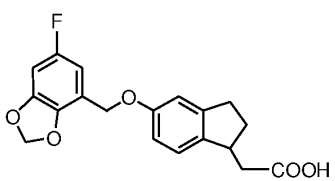
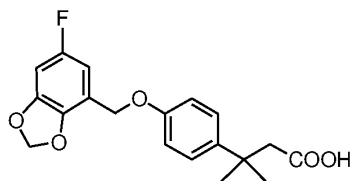
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

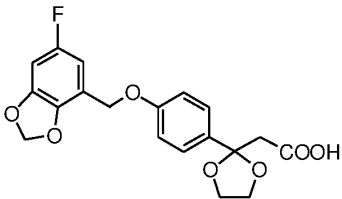
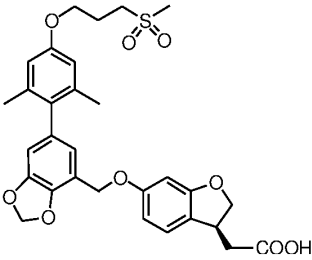
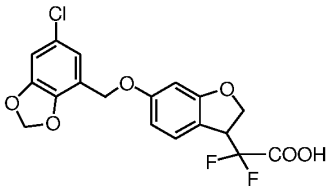
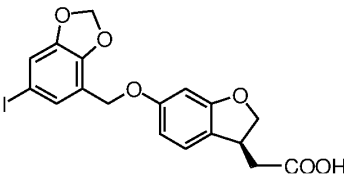
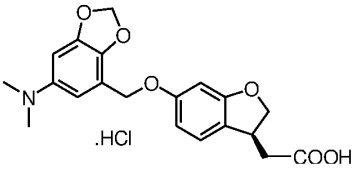
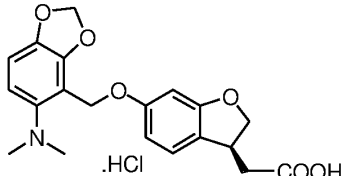
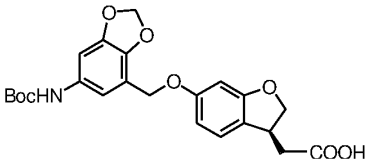
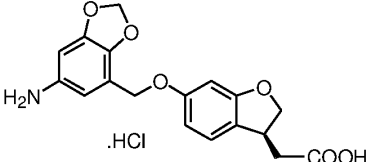
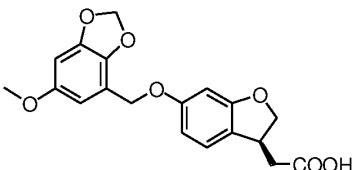
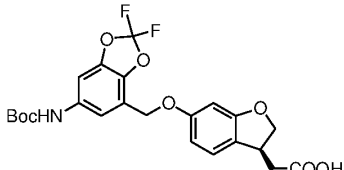
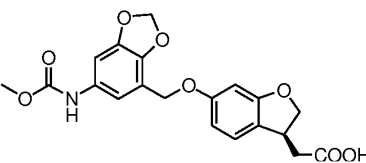
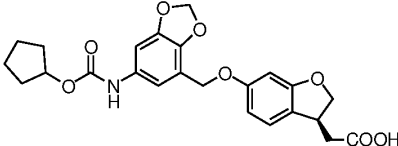
式 IIb 结构式系列

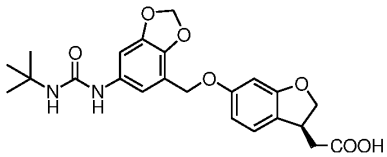
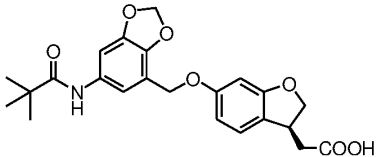
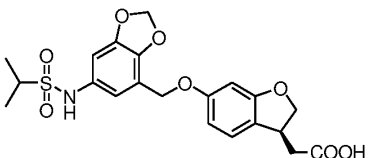
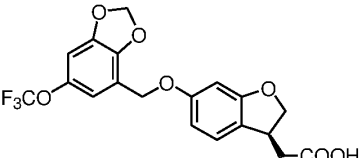
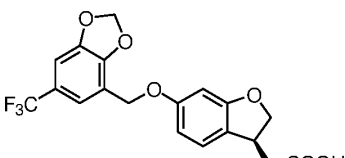
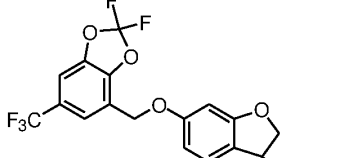
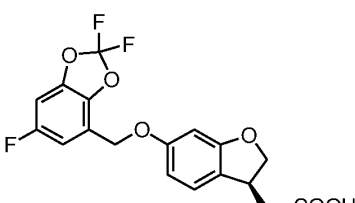
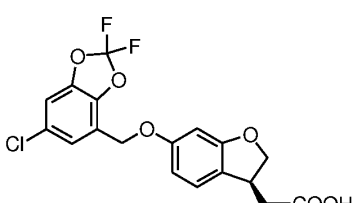
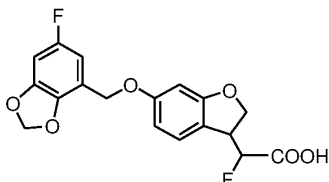
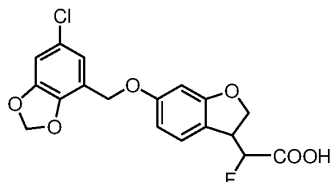
1		2	
---	--	---	--

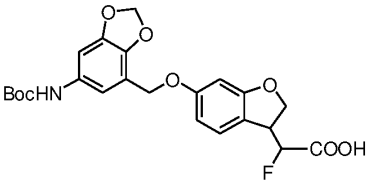
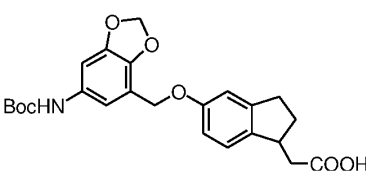
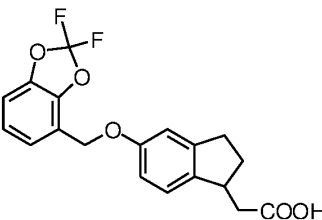
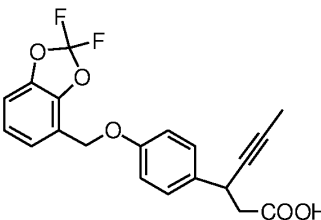
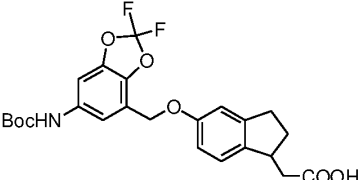
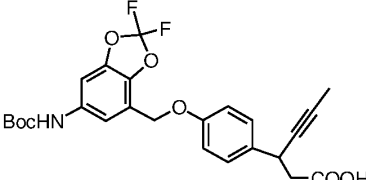
	IIb-1		IIb-2
3	 IIb-3	4	 IIb-4
5	 IIb-5	6	 IIb-6
7	 IIb-7	8	 IIb-8
9	 IIb-9	10	 IIb-10
11	 IIb-11	12	 IIb-12
13	 IIb-13	14	 IIb-14

15	 IIb-15	16	 IIb-16
17	 IIb-17	18	 IIb-18
19	 IIb-19	20	 IIb-20
21	 IIb-21	22	 IIb-22
23	 IIb-23	24	 IIb-24
25	 IIb-25	26	 IIb-26

27	 IIb-27	28	 IIb-28
29	 IIb-29	30	 IIb-30
31	 IIb-31	32	 IIb-32
33	 IIb-33	34	 IIb-34
35	 IIb-35	36	 IIb-36

37	 IIb-37	38	 IIb-38
39	 IIb-39	40	 IIb-40
41	 IIb-41	42	 IIb-42
43	 IIb-43	44	 IIb-44
45	 IIb-45	46	 IIb-46
47	 IIb-47	48	 IIb-48

	IIb-47		
49	 IIb-49	50	 IIb-50
51	 IIb-51	52	 IIb-52
53	 IIb-53	54	 IIb-54
55	 IIb-55	56	 IIb-56
57	 IIb-57	58	 IIb-58

59		60	
	IIb-59		IIb-60
61		62	
	IIb-61		IIb-62
63		64	
	IIb-63		IIb-64

具体每一步反应的实验条件和产品分析结果分别列于实施例。

具体有关上述每个式 **Ib-IIb** 新型结构化合物的合成和分析结果, 详见本发明最后的实施例, 每个化合物的化学及其手性不对称纯度通过手性色谱柱
5 HPLC 测定, 相应的化学结构表征分别由 LC-MS 和/或氢谱核磁共振(¹H-NMR) 分析确定。

以下通过实施例说明本发明各类中间体和化合物的合成和效果。

实施例中涉及到的仪器及原料说明如下:

10 红外光谱数据是采用赛莫尼克莱公司 (Thermo Nicolet) 公司的 Fourier Transform AVATAR™ 360 E.S.P™ 红外仪分析得到, 以 cm⁻¹ 为单位来表示。

核磁共振氢谱是 Varian Mercury Plus 400 (400MHz) 核磁仪分析得到。化学位移以四甲基硅烷为内标来记录, 以 ppm 为单位来表示 (CHCl₃: δ= 7.26 ppm)。记录的数据信息如下: 化学位移及其裂分和偶合常数 (s: 单重峰; d: 双

重峰; t: 三重峰; q: 四重峰; br: 宽峰; m: 多重峰)。

质谱数据除其他需要，都采用菲尼根高级 LCQ 公司 (Finnigan LCQ Advantage) 的液质联用仪进行分析。本发明中式 **Ib-IIb** 有机羧酸(-COOH)化合物的分子量主要为阴离子模式 ESI-MS $[(M-H)^-]$ ，但式 **RM-IIb** 的酯类中间体化合物和 **Ib-IIb** 中有些含胺基等化合物的分子量为阳离子模式 ESI-MS $[(M+H)^+]$ 。

本发明中涉及的特殊原料和中间体由赞南科技有限公司等订制加工提供，其他所有化学试剂从上海试剂公司、阿尔得里奇公司 (Aldrich)、阿克罗公司 (Acros) 等试剂供应商购买。如合成过程中反应所需的中间体或产物不够下一步等试验，则重复多次合成至足够数量为止。本发明所制备化合物的 GPR40 活性测试以及药理、毒理等试验由上海和北京等地的 CRO 服务单位完成。

本发明及其实施例中涉及的有关化学原料、试剂和溶剂的英文缩写注释如下：

AIBN: 偶氮二异丁腈
Boc: 叔丁氧基羰基
(Boc)₂O: 二碳酸二叔丁酯
CDI: N,N'-羰基二咪唑
DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
Et: 乙基
EDCI: N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯
NBS: N-溴代丁二酰亚胺
SOCl₂: 氯化亚砷
Pd/C: 钯炭
DMAP: 4-二甲氨基吡啶
HMTA: 六亚甲基四胺
DIEA: N,N-二异丙基乙胺
Py: 吡啶
HBr: 氢溴酸

HCl: 盐酸

HOAc: 冰乙酸

TFA: 三氟乙酸

TsOH: 对甲苯磺酸

5 NaOH: 氢氧化钠

LiOH: 氢氧化锂

ACN: 乙腈

DCM: 二氯甲烷

DCE: 二氯乙烷

10 DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲亚砜

Et₂O: 二乙醚

EA: 乙酸乙酯

PE: 石油醚

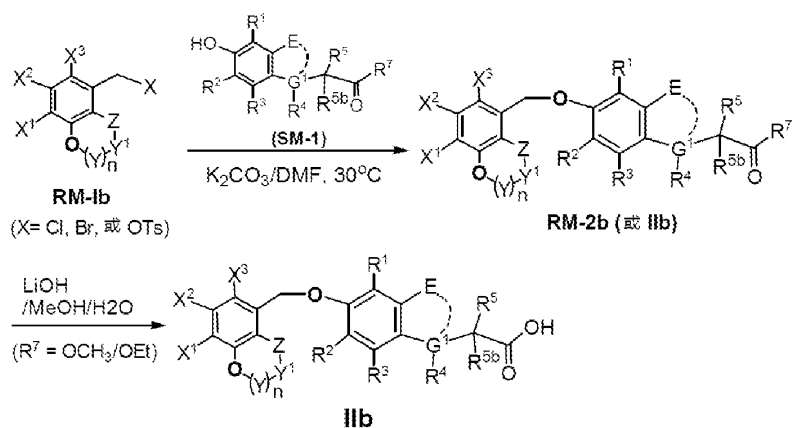
15 THF: 四氢呋喃

TBME: 甲基叔丁基醚

实施例 1

化合物 **IIb-1** 的合成

20 合成反应如下列通式一:



第一步:

将原料 **RM-IIb-1** (0.051g, 0.24mmol)和 **SM1-1** (0.050g, 0.24mmol, 1.0eq.)溶于 2mL 的 DMF 中, 搅拌下加入碳酸钾(0.050g, 0.36mmol, 1.5eq.), 氮气保护下, 加热到 90 度, 反应过夜, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液冷却到室温, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 浓缩得中间体 **RM-IIb-1** (0.1g)。

经质谱分析确证, **RM-IIb-1** 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z 理论值 343.1, 实测值 343.0。

第二步:

向中间体 **RM-IIb-1** 中依次加入 MeOH (2mL), THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL), 室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N)中和到 pH 约为 4, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到浅黄色固体产物 **IIb-1** (0.040g), 两步收率: 50.7%。

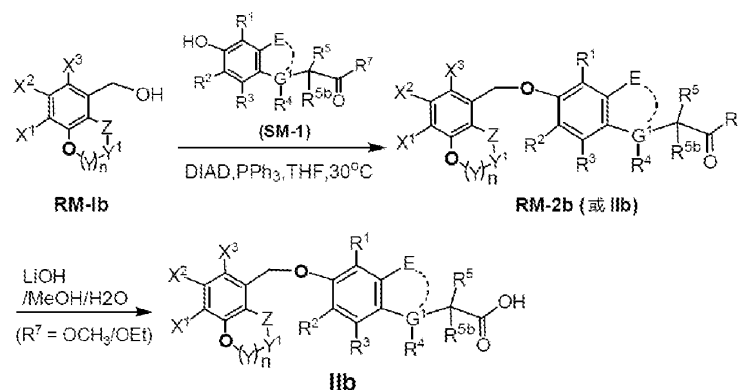
经检测, 产物 **IIb-1** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.05 (m, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.52-6.49 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证, **IIb-1** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 327.1, 实测值 327.0。

实施例 2

化合物 **IIb-2** 的合成

合成反应如下列通式二:



第一步:

将原料 **RM-Ib-2** (0.043g, 0.19mmol), **SM1-1** (0.039g, 0.19mmol, 1.0eq.) 和 PPh_3 (0.146g, 0.56mmol, 3eq.)溶于 4mL 的 THF 中, 氮气保护, 冰水浴冷
 却下, 搅拌中加入 DIAD (0.113g, 0.56mmol, 3eq.), 加完后冰水浴搅拌 1h,
 20-30 度, 反应过夜, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液冷却到室温,
 加水, 加入 DCM 萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 浓缩得粗品; 将
 粗品用 TLC 刮板分离得中间体 **RM-IIb-2**。

经质谱分析确证, **RM-IIb-2** 的 ESI-MS $[(\text{M}+\text{H})^+]$: m/z 理论值 421.0, 实测
 值 421.1。

第二步:

向中间体 **RM-IIb-2** 中加入 MeOH (2mL), THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL), 室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中
 和到 pH 约为 4, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后
 干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到浅黄色固体产物 **IIb-2**(0.025g), 两步收率:
 33%。

经检测, 产物 **IIb-2** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09-7.05 (m, 2H), 6.92
 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.31-4.28
 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证, **IIb-2** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 405.0, 实测值
 405.2。

实施例 3

化合物 **IIb-3** 的合成

制备化合物 **IIb-3** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-3**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-3** (0.48mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-3**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-3** (0.039g)，两步收率: 20%。

经质谱分析确证，**IIb-3** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 405.0，实测值 404.8。

10

实施例 4

化合物 **IIb-4** 的合成

制备化合物 **IIb-4** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-4**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-4** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**，得到中间体 **RM-IIb-4**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-4** (0.060g)，两步收率: 76%。

经检测，产物 **IIb-4** 的 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07-7.05 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H)。

20

质谱分析确证，**IIb-4** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 327.1，实测值 327.0。

实施例 5

化合物 **IIb-5** 的合成

制备化合物 **IIb-5** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-5**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-5** (0.54mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-5**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-5** (0.068g)，两步产率: 34.8%。

25

经检测, 产物 **Ib-5** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08-7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证, **Ib-5** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 361.1, 实测值
5 360.9。

实施例 6

化合物 **Ib-6** 的合成

制备化合物 **Ib-6** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **Ib-6**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-6** (0.41mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-Ib-6**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **Ib-6** (0.090g), 两步
10 产率: 63.6%。

经检测, 产物 **Ib-6** 的 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.10-7.09 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.71-2.65 (m,
15 1H), 2.48-2.43 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -120.47。

质谱分析确证, **Ib-6** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 345.1, 实测值 345.0。

实施例 7

化合物 **Ib-7** 的合成

制备化合物 **Ib-7** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **Ib-7**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-6** (0.35mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-2** (0.35mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-Ib-7**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **Ib-7** (0.085g), 两步产率: 70.8%。
20

经检测, 产物 **Ib-7** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.05 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.49-6.46 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -119.95。
25

经质谱分析确证, **Ib-7** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 345.1, 实测值 345.2。

实施例 8

化合物 **IIb-8** 的合成

制备化合物 **IIb-8** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-8**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-7** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-8**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-8** (0.059g)，两步收率: 65.5%。

经检测，产物 **IIb-8** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09-7.07 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 5H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证，**IIb-8** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 419.0, 实测值 418.9。

实施例 9

化合物 **IIb-9** 的合成

制备化合物 **IIb-9** 的合成方法与实施例 2 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-9**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-8** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-2** 得到中间体 **RM-IIb-9**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-9** (0.035g)，两步收率: 45%。

经质谱分析确证，**IIb-9** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 419.0, 实测值 418.8。

20 实施例 10

化合物 **IIb-10** 的合成

制备化合物 **IIb-10** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-10**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-9** (0.65mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-10**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-10** (0.196g)，两步收率: 53.2%。

经检测，产物 **IIb-10** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 5H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H)。

质谱分析确证，**IIb-10** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 375.1, 实测值

374.9。

实施例 11

化合物 **IIb-11** 的合成

制备化合物 **IIb-11** 的合成方法与实施例 2 相同,经醚化和水解反应得产物 **IIb-11**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-10** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-2** 得到中间体 **RM-IIb-11**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-11** (0.033g), 两步收率:37%。

经质谱分析确证, **IIb-11** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 359.1, 实测值 359.0。

10 实施例 12

化合物 **IIb-12** 的合成

制备化合物 **IIb-12** 的合成方法与实施例 2 相同,经醚化和水解反应得产物 **IIb-12**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-11** (0.63mmol)代替化合物 **RM-Ib-2** 得到中间体 **RM-IIb-12**, 由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-12** (0.028g), 15 两步收率: 12.8%。

经质谱分析确证, **IIb-12** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 345.1, 实测值 344.9。

实施例 13

化合物 **IIb-13** 的合成

制备化合物 **IIb-13** 的合成方法与实施例 1 相同,经醚化和水解反应得产物 **IIb-13**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-12** (0.43mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-13**, 由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-13** (0.060g), 20 两步收率: 40%。

经检测, 产物 **IIb-13** 的 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ6.92-6.90 (m, 1H), 25 6.65-6.62 (m, 1H), 6.49-6.39 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.87-2.57 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 1H)。

质谱分析确证, **IIb-13** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 345.0, 实测值 345.0。

实施例 14

化合物 **IIb-14** 的合成

制备化合物 **IIb-14** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-14**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-13** (0.22mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-14**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-14** (0.045g)，
5 两步收率: 51.3%。

经检测，产物 **IIb-14** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证，**IIb-14** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 395.1，实测值
10 395.0。

实施例 15

化合物 **IIb-15** 的合成

制备化合物 **IIb-15** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-15**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-14** (0.42mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-15**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-15** (0.072g)，
15 两步收率: 54%。

经检测，产物 **IIb-15** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48-6.43 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H)。

质谱分析确证，**IIb-15** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 352.1，实测值
20 352.0。

实施例 16

化合物 **IIb-16** 的合成

制备化合物 **IIb-16** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-16**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-15** (0.39mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-16**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-16** (0.032g)，
25 两步收率: 19.7%。

经检测，产物 **IIb-16** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.48 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.78-4.74 (m,

1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H)。

质谱分析确证, **IIb-16** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 405.0, 实测值 404.8。

实施例 17

5 化合物 **IIb-17** 的合成

制备化合物 **IIb-17** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-17**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.28mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-17**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-17** (0.020g), 两步收率: 15.8%。

10 经检测, 产物 **IIb-17** 的 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.18 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H)。
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -49.74。

15 质谱分析确证, **IIb-17** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 363.1, 实测值 362.9。

实施例 18

化合物 **IIb-18** 的合成

制备化合物 **IIb-18** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-18**。其中, 在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.22mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 和化合物 **SM1-2** (0.22mmol) 代替化合物 **SM1-1** 反应得到中间体 **RM-IIb-18**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-18** (0.009g), 两步收率: 11.4%。

25 经检测, 产物 **IIb-18** 的 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.18 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -49.63。

经质谱分析确证, **IIb-18** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 363.1, 实测值 363.1。

实施例 19

化合物 **IIb-19** 的合成

制备化合物 **IIb-19** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-19**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-17** (0.91mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-19**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-19** (0.231g)，
5 两步收率: 72.8%。

经检测，产物 **IIb-19** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06-7.04 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.84-6.83 (m, 2H), 6.53-6.48 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 5H), 3.83-3.77 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H)。

质谱分析确证，**IIb-19** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 341.1，实测值
10 341.0。

实施例 20

化合物 **IIb-20** 的合成

制备化合物 **IIb-20** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-20**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-18** (0.64mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-20**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-20** (0.166g)，
15 两步收率: 71.2%。

经检测，产物 **IIb-20** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05-7.03 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.52-6.49 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H),
20 2.62-2.55 (m, 1H), 1.69 (s, 6H)。

质谱分析确证，**IIb-20** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 355.1，实测值 355.0。

实施例 21

化合物 **IIb-21** 的合成

制备化合物 **IIb-21** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-21**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-19** (0.57mmol)代替化合物 **RM-Ib-1** 得到中间体 **RM-IIb-21**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-21** (0.072g)，
25 两步收率: 28.4%。

经质谱分析确证，**IIb-21** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 441.0，实测值

440.8。

实施例 22

化合物 **IIb-22** 的合成

制备化合物 **IIb-22** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产
5 物 **IIb-22**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-20** (0.43mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**
得到中间体 **RM-IIb-22**，由中间体经水解得到浅黄色油状物 **IIb-22** (0.150g)，
两步收率: 80%。

经质谱分析确证，**IIb-22** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 435.0，实测值
434.9。

10 实施例 23

化合物 **IIb-23** 的合成

制备化合物 **IIb-23** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产
物 **IIb-23**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-21** (0.13mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**
得到中间体 **RM-IIb-23**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-23** (0.0033g)，
15 两步收率: 6.2%。

经质谱分析确证，**IIb-23** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 397.0，实测值
397.3。

实施例 24

化合物 **IIb-24** 的合成

制备化合物 **IIb-24** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产
20 物 **IIb-24**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-22** (0.38mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**
得到中间体 **RM-IIb-24**，由中间体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-24** (0.028g)，
两步收率: 18.8%。

经质谱分析确证，**IIb-24** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 397.0，实测值
25 397.4。

实施例 25

化合物 **IIb-25** 的合成

制备化合物 **IIb-25** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产
物 **IIb-25**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-5** (0.54mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**，

化合物 **SM1-2** (0.54mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-25**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **Iib-25** (0.085g), 两步产率: 44%。

经检测, 产物 **Iib-25** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.05 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H)。

经质谱分析确证, **Iib-25** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 361.0, 实测值 361.0。

实施例 26

10 化合物 **Iib-26** 的合成

制备化合物 **Iib-26** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **Iib-26**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.22mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-3** (0.22mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-26**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **Iib-26** (0.045g), 两步收率: 21%。

15 经检测, 产物 **Iib-26** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.845-3.81 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H)。

20 质谱分析确证, **Iib-26** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 441.0, 实测值 441.0。

实施例 27

化合物 **Iib-27** 的合成

制备化合物 **Iib-27** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **Iib-27**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.22mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-4** (0.22mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-27**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **Iib-27** (0.070g), 两步收率: 28%。

25 经检测, 产物 **Iib-27** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.41 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H); ^{19}F

NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -49.68。

质谱分析确证, **IIb-27** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 520.9, 实测值 520.9。

实施例 28

5 化合物 **IIb-28** 的合成

制备化合物 **IIb-28** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-28**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.48mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-5** (0.48mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-28**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-28** (0.070g), 两步收率: 36%。

10 经检测, 产物 **IIb-28** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H)。

15 质谱分析确证, **IIb-28** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 397.0, 实测值 397.0。

实施例 29

化合物 **IIb-29** 的合成

制备化合物 **IIb-29** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-29**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (1.0mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 20 化合物 **SM1-6** (1.0mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-29**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-29** (0.070g), 两步收率: 18%。

质谱分析确证, **IIb-29** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 381.1, 实测值 381.0。

实施例 30

25 化合物 **IIb-30** 的合成

将原料 **IIb-17** (0.188g, 0.52mmol) 溶于 1mL 的 THF 和 1mL 的 MTBE 中, 氮气保护下, 干冰丙酮浴冷却到 -78 度, 滴加 LiHMDS (1M, 1.4mL, 1.4mmol), 搅拌 0.5h, 滴加入 TMSCl (0.14g, 1.3mmol), 搅拌 0.5h, 加入 NBS (0.11g, 0.62mmol), 缓慢升到室温, 反应 5h, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反

应液加水，加盐酸（1N）中和到 pH 约为 2，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤后干燥，最后柱层析分离纯化，得到浅黄色固体产物 **IIb-30** (0.055g)，一步收率: 24%。

经质谱分析确证，**IIb-30** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 441.0，实测值
5 440.9。

实施例 31

化合物 **IIb-31** 的合成

将原料 **IIb-30**(0.035g, 0.08mmol)加入浓氨水(3mL)，在 100 度油浴加热反
10 应 2.5h 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液减压浓缩干燥得到浅黄色固
体产物 **IIb-31** (0.025g)，一步收率: 83%。

经质谱分析确证，**IIb-31** 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z 理论值 380.1，实测值
380.0。

15 实施例 32

化合物 **IIb-32** 的合成

第一步:

将原料 **RM-IIb-17** (0.29g, 0.78mmol) 溶于 2mL 的 THF 中，氮气保护下，
干冰丙酮浴冷却到-70 度，滴加 LiHMDS (1M, 0.8mL, 0.8mmol) ，搅拌 0.5h，
20 滴加入(PhSO₂)NF/THF (0.29g, 0.93mmol) 溶液，缓慢升到室温，反应 2h，反
应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液加水，加盐酸（1N）中和到 pH 约为
2，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤后干燥，最后柱层析分
离纯化，得到中间体 **RM-IIb-30** (0.043g)。

第二步:

25 向中间体 **RM-IIb-30** 中依次加入 MeOH (2mL) ，THF (1mL)和 LiOH 水溶
液（1N, 1mL），室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸（1N）
中和到 pH 约为 4，加水，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤
后干燥，最后柱层析分离纯化，得到白色固体产物 **IIb-32** (0.018g)，两步收
率:6%。

经质谱分析确证，**IIb-32** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 379.1, 实测值 379.0。

实施例 33

5 化合物 **IIb-33** 的合成

第一步:

将原料 **RM-IIb-17** (0.24g, 0.65mmol) 溶于 2mL 的 THF 中, 氮气保护下, 干冰丙酮浴冷却到 -70 度, 滴加 LiHMDS (1M, 0.8mL, 0.8mmol), 搅拌 0.5h, 滴加入 (PhSO₂)NF/THF (0.24g, 0.78mmol) 溶液, 缓慢升到室温, 反应 2h, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液加水, 加盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 2, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到中间体 **RM-IIb-31** 和 **RM-IIb-32** (0.045g)。

第二步:

向中间体 **RM-IIb-31** 和 **RM-IIb-32** 中依次加入 MeOH (2mL), THF (1mL) 和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL), 室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到浅黄色固体产物 **IIb-33** 和 **IIb-34** (0.030g), 两步收率: 12%。

经质谱分析确证, **IIb-33** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 381.1, 实测值 381.0。

实施例 34

化合物 **IIb-34** 的合成

制备化合物 **IIb-34** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-34**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.36mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-7** (0.36mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-32**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-34** (0.021g), 两步收率: 14%。

经质谱分析确证, **IIb-34** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 399.0, 实测值 399.0。

实施例 35

化合物 **IIb-35** 的合成

制备化合物 **IIb-35** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-35**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-6** (0.27mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-8** (0.27mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-33**, 由中间
5 体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-35** (0.056g), 两步收率: 60%。

经检测, 产物 **IIb-35** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.12-7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 3H), 2.51-2.41 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H)。

10 质谱分析确证, **IIb-35** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 343.1, 实测值 343.0。

实施例 36

化合物 **IIb-36** 的合成

制备化合物 **IIb-36** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-36**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-6** (0.27mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-9** (0.27mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-34**, 由中间
15 体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-36** (0.072g), 两步收率: 75%。

经检测, 产物 **IIb-36** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.26 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.69-6.68 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.64
20 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)。

质谱分析确证, **IIb-36** 的 ESI-MS $[(\text{M}-\text{H})^+]$: m/z 理论值 345.1, 实测值 345.0。

实施例 37

化合物 **IIb-37** 的合成

25 制备化合物 **IIb-37** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-37**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-6** (0.27mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-10** (0.27mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-35**, 由中间
体经水解得到浅黄色固体产物 **IIb-37** (0.055g), 两步收率: 53%。

经检测, 产物 **IIb-37** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.39 (m, 2H),

6.95-6.92 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 6.03-6.01 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H), 2.98 (s, 2H)。

质谱分析确证, **IIb-37** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 375.1, 实测值 374.9。

5 实施例 38

化合物 **IIb-38** 的合成

制备化合物 **IIb-38** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-38**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-23** (0.16mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.16mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-36**,
10 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-38** (0.040g), 两步收率:44%。

经质谱分析确证, **IIb-38** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 567.2, 实测值 567.0。

实施例 39

化合物 **IIb-39** 的合成

15 制备化合物 **IIb-39** 的合成方法与实施例 1 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-39**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-5** (0.35mmol) 代替化合物 **RM-Ib-1**, 化合物 **SM1-7** (0.35mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-37**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-39** (0.021g), 两步收率:15%。

经质谱分析确证, **IIb-39** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 397.0, 实测值
20 397.0。

实施例 40

化合物 **IIb-40** 的合成

制备化合物 **IIb-40** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-40**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-24** (0.31mmol) 代替化合物
25 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.31mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-38**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-40** (0.067g), 两步收率:47%。

经质谱分析确证, **IIb-40** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 453.0, 实测值 453.0。

实施例 41

化合物 **IIb-41** 的合成

制备化合物 **IIb-41** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-41**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-25** (0.10mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.10mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-39**,
5 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-41** (0.014g), 两步收率:36%。

经质谱分析确证, **IIb-41** 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z 理论值 372.1, 实测值 372.1。

实施例 42

化合物 **IIb-42** 的合成

10 制备化合物 **IIb-42** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-42**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-26** (0.13mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.13mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-40**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-42** (0.029g), 两步收率:58%。

经质谱分析确证, **IIb-42** 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z 理论值 372.1, 实测值
15 372.1。

实施例 43

化合物 **IIb-43** 的合成

制备化合物 **IIb-43** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-43**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-27** (0.09mmol) 代替化合物
20 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.09mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-41**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-43** (0.012g), 两步收率: 31%。

经检测, 产物 **IIb-43** 的 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06-7.03 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.49-6.46 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

25 经质谱分析确证, **IIb-43** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 442.1, 实测值 442.2。

实施例 44

化合物 **IIb-44** 的合成

将化合物 **IIb-43** (0.017g, 0.04mmol) 加入 HCl/MeOH (6N, 2mL) 中, 室温搅拌

1h, 检测反应完, 浓缩得到白色固体产物 **IIb-44** (0.015g), 一步收率:91%。

经质谱分析确证, **IIb-44** 的 ESI-MS $[(M+H)^+]$: m/z 理论值 344.1, 实测值 344.1。

5 实施例 45

化合物 **IIb-45** 的合成

制备化合物 **IIb-45** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-45**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-28** (0.14mmol)代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.14mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-42**,
10 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-45** (0.035g), 两步收率:66%。

经质谱分析确证, **IIb-45** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 357.3, 实测值 357.2。

实施例 46

15 化合物 **IIb-46** 的合成

制备化合物 **IIb-46** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-46**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-29** (0.12mmol)代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.12mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-43**,
由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-46** (0.030g), 两步收率:52%。

20 经质谱分析确证, **IIb-46** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 478.4, 实测值 478.3。

实施例 47

化合物 **IIb-47** 的合成

第一步:

25 将化合物 **RM-IIb-41** (0.6g, 1.31mmol)加入 HCl/MeOH(6N, 12mL)中, 室温搅拌过夜, 检测反应完, 浓缩得到白色固体中间产物 **RM-IIb-44** (0.5g)。

第二步:

将原料 **RM-IIb-44** (0.050g, 0.13mmol) 溶于 2mL 的 DCM 中, 加入 DMAP(0.039g, 0.32mmol), 冰水浴冷却下, 加入氯甲酸甲酯(0.015g, 0.15mmol),

室温搅拌反应过夜，反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化，得到中间体 **RM-IIb-45** (0.049g)。

第三步：

向中间体 **RM-IIb-45** 中依次加入 MeOH (2mL) , THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL)，室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4，加水，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤后干燥，最后柱层析分离纯化，得到白色固体产物 **IIb-47**(0.047g)，两步收率:92%。

经质谱分析确证，**IIb-47** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 400.4，实测值 400.3。

实施例 48

化合物 **IIb-48** 的合成

第一步：

将原料 **RM-IIb-44** (0.050g, 0.13mmol) 溶于 2mL 的 DCM 中，加入 DMAP(0.039g, 0.32mmol)，冰水浴冷却下，加入氯甲酸环戊酯(0.023g, 0.15mmol)，室温搅拌反应过夜，反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化，得到中间体 **RM-IIb-46** (0.050g)。

第二步：

向中间体 **RM-IIb-46** 中依次加入 MeOH (2mL) , THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL)，室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4，加水，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤后干燥，最后柱层析分离纯化，得到白色固体产物 **IIb-48**(0.040g)，两步收率:70%。

经质谱分析确证，**IIb-48** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 454.5，实测值 454.5。

实施例 49

化合物 **IIb-49** 的合成

第一步：

将原料 **RM-IIb-44** (0.050g, 0.13mmol) 溶于 2mL 的 DCM 中，加入

DMAP(0.039g, 0.32mmol), 冰水浴冷却下, 加入氯甲酸苯酯(0.024g, 0.15mmol), 室温搅拌反应过夜, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化, 得到中间体(0.050g)。

第二步:

- 5 将中间体再溶于 2mL 的 DMF 中, 加入 DMAP(0.025g, 0.2mmol)和叔丁胺(0.015g, 0.2mmol), 室温搅拌反应 3h, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化, 得到中间体 **RM-IIb-47** (0.040g)。

第三步:

- 10 向中间体 **RM-IIb-47** 中依次加入 MeOH (2mL) , THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL), 室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到白色固体产物 **IIb-49**(0.020g), 三步收率:35%。

- 15 经质谱分析确证, **IIb-49** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 441.5, 实测值 441.4。

实施例 50

化合物 **IIb-50** 的合成

第一步:

- 20 将原料 **RM-IIb-44** (0.050g, 0.13mmol) 溶于 2mL 的 DCM 中, 加入 DMAP(0.039g, 0.32mmol), 冰水浴冷却下, 加入氯甲酸环戊酯(0.023g, 0.15mmol), 室温搅拌反应过夜, 反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化, 得到中间体 **RM-IIb-48** (0.045g)。

第二步:

- 25 向中间体 **RM-IIb-48** 中依次加入 MeOH (2mL) , THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL), 室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4, 加水, 加入乙酸乙酯萃取, 再合并有机相, 用食盐水洗涤后干燥, 最后柱层析分离纯化, 得到白色固体产物 **IIb-50**(0.020g), 两步收率:46%。

经质谱分析确证, **IIb-50** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 426.7, 实测值

426.4。

实施例 51

化合物 **IIb-51** 的合成

第一步：

- 5 将原料 **RM-IIb-44** (0.050g, 0.13mmol) 溶于 2mL 的 DCM 中，加入 DMAP(0.039g, 0.32mmol)，冰水浴冷却下，加入异丙磺酰氯(0.022g, 0.15mmol)，室温搅拌反应过夜，反应完成。HPLC 显示反应结束后将反应液后处理柱层析分离纯化，得到中间体 **RM-IIb-49** (0.015g)。

第二步：

- 10 向中间体 **RM-IIb-49** 中依次加入 MeOH (2mL) , THF (1mL)和 LiOH 水溶液 (1N, 1mL)，室温搅拌 1h, HPLC 显示反应结束后将反应液用盐酸 (1N) 中和到 pH 约为 4，加水，加入乙酸乙酯萃取，再合并有机相，用食盐水洗涤后干燥，最后柱层析分离纯化，得到白色固体产物 **IIb-51**(0.009g)，两步收率:16%。

- 15 经质谱分析确证，**IIb-51** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 448.5，实测值 448.3。

实施例 52

化合物 **IIb-52** 的合成

- 20 制备化合物 **IIb-52** 的合成方法与实施例 2 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-52**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-30** (0.06mmol)代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.06mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-50**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-52** (0.004g)，两步收率:15%。

经质谱分析确证，**IIb-52** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 411.1，实测值 411.2。

- 25 实施例 53

化合物 **IIb-53** 的合成

制备化合物 **IIb-53** 的合成方法与实施例 2 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-53**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-31** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.24mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-51**,

由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-53** (0.018g), 两步收率:19%。

经质谱分析确证, **IIb-53** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 395.1, 实测值 395.2。

实施例 54

5 化合物 **IIb-54** 的合成

制备化合物 **IIb-54** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-54**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-32** (0.24mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.24mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-52**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-54** (0.028g), 两步收率:27%。

10 经质谱分析确证, **IIb-54** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 431.0, 实测值 431.1。

实施例 55

化合物 **IIb-55** 的合成

制备化合物 **IIb-55** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-55**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-33** (0.24mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.24mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-53**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-55** (0.020g), 两步收率:22%。

经质谱分析确证, **IIb-55** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 381.1, 实测值 381.2。

20 实施例 56

化合物 **IIb-56** 的合成

制备化合物 **IIb-56** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **IIb-56**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-34** (0.24mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-2** (0.24mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-54**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-56** (0.028g), 两步收率:30%。

25 经质谱分析确证, **IIb-56** 的 ESI-MS $[(M-H)^+]$: m/z 理论值 397.0, 实测值 397.1。

实施例 57

化合物 **IIb-57** 的合成

制备化合物 **I Ib-57** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **I Ib-57**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-35** (0.23mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-11** (0.23mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-I Ib-55**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **I Ib-57**(0.018g), 两步收率:21%。

5 经质谱分析确证, **I Ib-57** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 363.1, 实测值 363.2。

实施例 58

化合物 **I Ib-58** 的合成

制备化合物 **I Ib-58** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **I Ib-58**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-36** (0.23mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-11** (0.23mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-I Ib-56**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **I Ib-58**(0.026g), 两步收率:30%。

经质谱分析确证, **I Ib-58** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 379.0, 实测值 379.1。

15 实施例 59

化合物 **I Ib-59** 的合成

制备化合物 **I Ib-59** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **I Ib-59**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-27** (0.23mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-11** (0.23mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-I Ib-57**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **I Ib-59**(0.016g), 两步收率:30%。

经质谱分析确证, **I Ib-59** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 460.1, 实测值 460.2。

实施例 60

化合物 **I Ib-60** 的合成

25 制备化合物 **I Ib-60** 的合成方法与实施例 2 相同, 经醚化和水解反应得产物 **I Ib-60**, 其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-27** (0.24mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**, 化合物 **SM1-8** (0.24mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-I Ib-58**, 由中间体经水解得到白色固体产物 **I Ib-60**(0.021g), 两步收率:20%。

经质谱分析确证, **I Ib-60** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 442.2, 实测值

442.1。

实施例 61

化合物 **IIb-61** 的合成

制备化合物 **IIb-61** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-61**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**，化合物 **SM1-8** (0.24mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-59**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-61** (0.026g)，两步收率: 30%。

经质谱分析确证，**IIb-61** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 361.1，实测值 361.2。

10 实施例 62

化合物 **IIb-62** 的合成

制备化合物 **IIb-62** 的合成方法与实施例 1 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-62**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-16** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-1**，化合物 **SM1-12** (0.24mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-60**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-62** (0.015g)，两步收率: 16%。

经质谱分析确证，**IIb-62** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 373.1，实测值 373.1。

实施例 63

20 化合物 **IIb-63** 的合成

制备化合物 **IIb-63** 的合成方法与实施例 2 相同，经醚化和水解反应得产物 **IIb-63**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-29** (0.24mmol)代替化合物 **RM-Ib-2**，化合物 **SM1-8** (0.24mmol)代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-61**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-63** (0.020g)，两步收率: 17%。

25 经质谱分析确证，**IIb-63** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 476.2，实测值 476.2。

实施例 64

化合物 **IIb-64** 的合成

制备化合物 **IIb-64** 的合成方法与实施例 2 相同，经醚化和水解反应得产

物 **IIb-64**，其中在反应中采用化合物 **RM-Ib-29** (0.24mmol) 代替化合物 **RM-Ib-2**，化合物 **SM1-12** (0.24mmol) 代替化合物 **SM1-1** 得到中间体 **RM-IIb-62**，由中间体经水解得到白色固体产物 **IIb-64** (0.015g)，两步收率：13%。

- 5 经质谱分析确证，**IIb-64** 的 ESI-MS [(M-H)⁺]: m/z 理论值 488.2，实测值 488.3。

实施例 65

化合物的 GPR40 活性检测方法：

- 10 本发明所制备的化合物可藉由下列临床前体外抑制活性测试实验初步测定筛选其对 GPR40 的效果，然后藉由临床试验进一步加以确认疗效和安全性。其它方法对本领域中具一般技术之人员而言亦是显而易见的。日本武田公司之前研发的 GPR40 激动剂 TAK-875 在临床前和临床试验结果研究表明，离体试验的结果与相关体内活性试验结果具有一致性。

- 15 本发明化合物、或其立体异构物、互变异构物、酯化或酰胺化的前体药物、或其药学上可接受的盐及其混合物，通过化合物 **IIb-01 至 IIb-64** 和一个参照化合物 **Ref-1(TAK-875)** 对 GPR40 活性的评价实验测试，测试结果对比发现有许多化合物的抑制活性(EC₅₀)优于参照化合物。

- 20 在 384 孔板中接种 CHO-K1/GPR40 细胞，接种密度为 10000 个/孔。细胞在 37℃，5% CO₂ 培养箱条件下培养 24 小时。实验后，弃去细胞培养液，迅速在每孔中加入 30μl 含 2.5 mM Probenecid 的 1X FLIPR® Calcium 6 染料，并在 37℃ 避光孵育 2 小时。测定时，在孔中加入不同浓度药物（15μl/孔）并读取荧光值。荧光激发波长为 494nm，发射波长为 516nm。FLIPR 仪器数据，根据公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{EC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$ 得出 EC₅₀。

- 25 每个式 **IIb** 新型结构化合物的 GPR40 激动剂活性测试结果列于以下表 3 和表 2；其中，本发明中化合物的 GPR40 激动剂的活性效果范围(EC₅₀) 在 <10nM 标示为“A”；活性范围在 10-100nM 标示为“B”；活性范围 >100nM 标示为“C”。

表 3： 式 **IIb** 化合物的 GPR40 激动剂活性检测结果

编号	化合物	GPR40 活性	编号	化合物	GPR40 活性
----	-----	----------	----	-----	----------

1	IIb-01	C	2	IIb-02	C
3	IIb-03	C	4	IIb-04	B
5	IIb-05	B	6	IIb-06	B
7	IIb-07	B	8	IIb-08	C
9	IIb-09	C	10	IIb-10	C
11	IIb-11	C	12	IIb-12	C
13	IIb-13	C	14	IIb-14	B
15	IIb-15	B	16	IIb-16	C
17	IIb-17	B	18	IIb-18	A
19	IIb-19	C	20	IIb-20	B
21	IIb-21	B	22	IIb-22	C
23	IIb-23	B	24	IIb-24	C
25	IIb-25	A	26	IIb-26	C
27	IIb-27	C	28	IIb-28	C
29	IIb-29	C	30	IIb-30	C
31	IIb-31	C	32	IIb-32	C
33	IIb-33	B	34	IIb-34	C
35	IIb-35	B	36	IIb-36	C
37	IIb-37	C	38	IIb-38	B
39	IIb-39	C	40	IIb-40	B
41	IIb-41	C	42	IIb-42	C
43	IIb-43	A	44	IIb-44	C
45	IIb-45	C	46	IIb-46	A
47	IIb-47	C	48	IIb-48	B
49	IIb-49	C	50	IIb-50	C
51	IIb-51	C	52	IIb-52	C
53	IIb-53	B	54	IIb-54	B
55	IIb-55	B	56	IIb-56	B

57	IIb-57	B	58	IIb-58	B
59	IIb-59	B	60	Ref-1	B
61	IIb-61	B	62	IIb-62	B
63	IIb-63	B	64	IIb-64	B
65	Ref-1	B			

实施例 66

化合物毒性筛选试验

为了测试新化合物(**IIb-01 至 IIb-64**) 中一些活性较高($EC_{50} < 10nM$)化合物

5 (**IIb-18**、**IIb-25** 和 **IIb-43**)的毒性, 本发明采用 18-22g 的健康小鼠, 均采用单一剂量 600mg/kg, 1 次灌服给药, 在连续 5 天内观察实验动物所产生的毒性反应来评估受试物对机体的毒性大小, 进行急性毒性(Acute Toxicity Study, MTD)试验, 结果表明该类化合物的总体毒性很小($LD_{50}: > 600$), 小鼠给药后存活率为 100%, 服药和 5 天恢复期间体重和体内外观察无任何异常发生, 解剖结果也

10 未发现体内心、肝、肺、肾、肠等各种脏器有任何变化异常, 一般认定所测试的化合物在适当剂量以内为安全无毒。为此, 本发明的几个高活性化合物经体外实验测定, 不仅对 2 型糖尿病有较好的疗效, 而且安全可靠。

实施例 67

15 化合物的 BSEP(Bile Salt Export Pump) 胆盐转运效果检测方法:

本实验通过应用 LC/MS/MS 检测 BSEP 胆盐转运体对底物牛磺胆酸 (Taurocholic Acid,以下简称 TCA)吸收能力的方法, 对候选化合物在 BSEP 转运体转运过程是否具有抑制作用进行初步研究。具有反向吸收能力的 BSEP 蛋白微膜囊经由 Hi5 细胞转染 BSEP 基因所得到, 此微膜囊能够进行牛磺胆酸 TCA

20 吸收及摄取。本实验原理即在能量 ATP 与底物牛磺胆酸 TCA 以及待测候选化合物同时存在条件下, 进行 BSEP 蛋白微膜囊的底物吸收实验, 在一定转运作用时间后, 完全洗去微膜囊外剩余能量、底物与候选化合物后, 对微膜囊进行裂解释放所吸收的底物牛磺胆酸 TCA, 进而使用 LC/MS/MS 检测牛磺胆酸 TCA 以确定候选化合物是否抑制了 TCA 转运过程。

样品处理：

1. 将化合物分别使用 100% DMSO 溶解至 100mM，存贮在-20 度冰箱，所有化合物完全溶解。

2. 样品起始浓度 100mM，用 Bravo 仪器 2 倍梯度稀释，共 11 个浓度梯度；最低点浓度为 97.65 μ M。

3. 对照化合物(Glyburide)起始浓度 20mM，用 Bravo 仪器 2 倍梯度稀释，共 11 个浓度梯度；最低点浓度为 19.53 μ M。

4. 用 ECHO 自动加样仪转移 300nl 化合物到中间板。

5. 阳性对照（HPE）孔及阴性对照（ZPE）孔也各转 300nl DMSO。

10 实验操作步骤：

1. 分别加入 ATP 缓冲液 14.7 μ l 到化合物及 ZPE 相应的孔中。

2. 分别加入 AMP 缓冲液 14.7 μ l 到 HPE 相应的孔中。

3. 25 摄氏度 振板 10 分钟。

4. 分别向所有孔中加入 BSEP-Hi5-VT Vesicle 溶液 15 μ l 并于 25 摄氏度振板 40 分钟。

5. 立即向所有孔中加入 5 μ l 0.5M EDTA 溶液，再加入 65 μ l 缓冲液 B，全部反应结束。

6. 使用加样仪器从反应结束的化合物板转移 95 μ l 液体至过滤板。

7. 在过滤板下放置液体接收板后，使用离心机离去液体，并将接收板中接收的液体弃去。

8. 在过滤板中加入 90 μ l 缓冲液 B，重复步骤 7，重复步骤 7 和 8，共将过滤板洗三次。

9. 过滤板晾干过夜。

10. 第二天加入 81 μ l 80% 甲醇/水溶液至过滤板。

11. 过滤板贴膜后振板 15 分钟。

12. 在过滤板下放置新的液体接收板，并离心 5 分钟，将过滤板中所有液体过滤至接收板中。

13. 在液体接收板中每个孔加入 13.5 μ l 内标溶液，用封膜封板。

14. 使用 LC/MS/MS，检测接收板中牛磺胆酸的含量。

表 4: 优化的 GPR40 激动剂活性及其潜在副作用的对比

编号	化合物	GPR40 活性 (hEC50, nM)	潜在的抑制副作用 BSEP (IC50, μM)
1	IIb-18	7.9	161.7
2	IIb-25	9.2	57.7
3	IIb-43	6.8	66.8
4	Ref-1 (TAK-875)	13.7	7.1

注: 表 4 中显示的化合物对 BSEP 的抑制结果(IC50)低于 25uM 时[如: **Ref-1** (TAK-875)的值为 7.1, 明显低于 25], 则该化合物的 BSEP 抑制副作用将有可能导致体内肝脏受损的潜在风险。

上述表 3 和表 4 中活性检测结果表明: (1)本发明的各类新型苯并杂环化合物中含 1-2 个氧原子的五元杂环化合物的活性(EC50)明显优于同类结构含 1-2 个氧原子的六元杂环化合物; (2)本发明的式 **IIb** 化合物中 Z¹ 为“氧(O)”时的苯并含氧五元杂环化合物的活性优于同类结构中 Z¹ 为“CH₂”时相应化合物的活性; (3)本发明的苯并含氧五元杂环化合物 **IIb-18**、**IIb-25**、**IIb-43** 和 **IIb-46** 对 GPR40 靶点显示了很好的活性 (EC₅₀: <10nM), 优于同类对照的化合物 TAK-875, 是目前该研究领域活性比较好、在活性和安全性等具有成药优势的新型 GPR40 激动剂。

上述表 4 中所列的 3 个苯并含氧五元杂环化合物不仅显示较好的活性, 而且可能导致肝脏受损的 BSEP 副作用结果均大于 25, 明显优于日本武田公司因为肝脏毒性问题终止临床三期试验的 TAK-875 新药, 并且完成的急性毒性 (Acute Toxicity Study, MTD)试验结果表明表 4 中所列的 3 个高活性化合物 **IIb-18**、**IIb-25** 和 **IIb-43** 的安全性较好, 小鼠灌服剂量 600mg/kg 的新化合物 5 天后存活率为 100%, 服药和 5 天恢复期间无异常发生, 解剖结果也无发现任何异常。故本发明设计合成的新型苯并含氧五元杂环化合物 **IIb** 中有几个高活

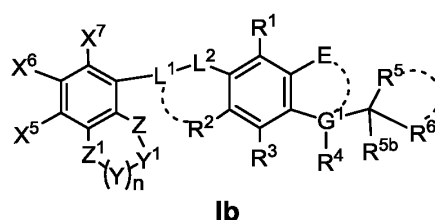
性化合物具有进一步进行动物和临床试验和推广应用的价值。

由此可见，本发明在 GPR40 靶点激动剂的创新研究中发现了几个活性效果更好的化合物(如：IIb-18、IIb-25 和 IIb-43)，并且 TMD 高剂量(600mg/kg/天) 急毒试验的毒性很低，BSEP(>25uM)、hERG(>30uM)和 Ames 等检测结果
5 显示没有相关的副作用，有关结果均优于目前已知的参照化合物 TAK-875，为发明一个具有较好 GPR40 靶点选择性、能安全高效治疗 II 型糖尿病患者的 GPR40 靶点激动剂新药填定了基础。

根据上述详细说明可对实施方式进行这些和其他改变。总体而言，权利要
10 求中所用的术语应不被认为是将权利要求限制到本说明书和权利要求中公开的具体的实施方式，而应认为是包括遵循与所列权利要求等同的完全范围的所有可能的实施方式。因此，权利要求并不受本公开内容限制。

权利要求书

1. 一种式 **Ib** 所示的化合物，其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物；



其中，

$n = 0, 1$ 或 2 ;

- 10 $n = 0$ 时, Y 不存在, Y^1 与 Y 邻位的 Z^1 直接单键连接成五元杂环;

- E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时, E 选自: 氢、氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、羧基、氨基(NH_2)、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、或杂环芳基; G^1 为 CH 、或 $C(Rb)$; 其中, Rb 为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基, 或 Rb 和 R^4 之间可以互相连接成环烷基、或杂环基团;

- E 与 G^1 连接成环状化合物时, G^1 为 $-C-$; E 为 $-O-$ 、 $-C(RcRd)-$ 、 $-OC(RcRd)-$ 、 $-C(RcRd)O-$ 、或 $-NRe-$; 其中, Rc 和 Rd 分别为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基, Rc 和 Rd 之间可以互相连接成环烷基、或杂环基团; Re 为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基胺基、环烷基胺基、烷基胺基羰基、环烷基胺基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基;

- 25 L^1 和 L^2 各自独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、 $-OC(R_fR_g)-$ 、 $-C(R_fR_g)O-$ 、 $-N(Re)-$ 、 $-N(Rc)C(R_fR_g)-$ 、或 $-C(R_fR_g)N(Re)-$; 其中,

R_f 和 R_g 分别为氢、氘(D)、烷基、环烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基、环烷基氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、芳基、芳氧基、杂环基、杂环芳基、或杂环芳氧基， Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同；

- 5 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、腈基、羟基、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、芳基、芳氧基、或杂环芳基；其中，式 **Ib** 中 R^2 与 L^1 之间可以相互连接成 4-8 元的杂环化合物， L^1 为 $-CH-$ ；

- R^4 、 R^5 和 R^{5b} 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、羟基、氨基、腈基、烷基、
10 烷氧基、环烷基、杂环烷基、环烷氧基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、芳基、芳氧基、或杂环芳基；其中， R^5 和 R^{5b} 之间可以相互连接成为环烷基、杂环基、或杂环芳基；

- R^6 为羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、
15 烷基磺酰胺基羰基、环烷基磺酰胺基羰基、杂环基、或杂环芳基；或 R^6 与邻位的取代基 R^5 之间可以相互连接成为杂环基、或杂环芳基；

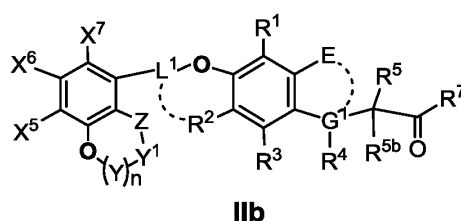
- X^5 、 X^6 和 X^7 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三
氟甲氧基、氨基羰基(H_2NCO)、烷基、杂环烷基、烷氧基、杂原子取代的烷基
氧基、烷基氨基(NR_iR_j)、杂原子取代的烷基氨基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、
20 烷基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、环烷氧基羰基氨基、烷基磺酰胺基、环烷基
磺酰胺基、芳基、芳氧基、芳基氨基羰基、芳基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、
杂环芳基、杂环芳基氧基、或杂环芳基氨基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、
氘(D)、烷基、杂环烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烷基氨基
羰基、烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基、芳氧基羰基、芳基氨基羰基、杂环
25 芳基，或 R_i 和 R_j 相互连接成含 1-3 个杂原子的 3-8 元杂环；

Y 和 Y^1 各自独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CCl_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、
或 $-N(Re)-$ ；其中， R_f 和 R_g 的定义分别与上述 L^1 中的 R_f 和 R_g 所述相同， Re 的
定义与上述 E 中的 Re 所述相同；

Z 和 Z^1 各自独立地选自： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_fR_g)-$ 、 $-N(Re)-$ 、

或-C(O)-; 其中, R_f 和 R_g 的定义分别与上述 L^1 中的 R_f 和 R_g 所述相同, Re 的定义与上述 E 中的 Re 所述相同。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、互变异构体、溶剂合物、水合物、或药学上可接受的盐或它们的混合物, 其中, 所述化合物具有 **IIb** 的结构:



其中,

- 10 n 、E、 G^1 、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5b} 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、Y、 Y^1 、Z 的定义与权利要求 1 中 n 、E、 G^1 、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5b} 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、Y、 Y^1 、Z 的定义相同;

- R^7 为羟基、烷氧基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环氨基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳氧基、杂环芳氧基、芳基氨基、或杂环芳基氨基; 或 R^7 与邻位的取代基 R^5 之间可以相互连接成为杂环。
- 15

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于,

$n = 0$ 或 1;

$n = 0$ 时, Y 不存在, Y^1 与 Y 邻位的氧直接单键连接成五元杂环;

- 20 $n = 1$ 时, Y 为-CH₂-;

- E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时, E 为氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、或烷氧基; G^1 为-CH-、或-C(Rb)-; 其中, Rb 为氢、烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、烷氧基、或 Rb 和 R^4 之间互相连接成含氧的杂环基团; R^4 为氢、烷基、烷氧基、任选取代的炔基, 或 R^4 和 Rb 之间互相连接成含氧的杂环基团;
- 25

E 与 G^1 直接连接成环状化合物时, E 为-OC(RcRd)-, G^1 为-C-, R^4 为氢,

其中 Rc 和 Rd 各自独立地为氢；

L^1 为 $-CH_2-$ ，或当式 **IIb** 中 R^2 与 L^1 之间相互连接成 5-6 元的杂环化合物时， L^1 为 $-OCH-$ ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素、烷基或烷氧基；

5 R^5 为氢、卤素、羟基、氨基、烷基氨基、烷基或烷氧基；

R^{5b} 为氢、卤素、烷基或烷氧基；

R^7 为烷氧基、羟基、烷基磺酰胺基、或环烷基磺酰胺基；

X^5 为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、
10 环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、或芳氧基羰基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、或环烷氧基羰基；

X^6 和 X^7 各自独立地为氢、氘(D)、卤素、 C_1-C_8 烷基胺基或 C_1-C_8 烷氧基羰基胺基；

15 Y 为 $-CH_2-$ 、或 $n = 0$ 时， Y 不存在；

Y^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、或 $-C(CH_3)_2-$ ；

Z 为 $-O-$ 、或 $-CH_2-$ 。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，

20 $n = 0$ ， Y 不存在；

E 不与 G^1 直接连接成环状化合物时， E 为氢、或卤素； G^1 为 $-CH-$ 、或 $-C(Rb)-$ ，其中， Rb 为烷基、烯基、炔基或烷氧基； R^4 为氢、烷基或烷氧基；

E 与 G^1 直接连接成环状化合物， E 为 $-OC(RcRd)-$ ， G^1 为 $-C-$ ， R^4 为氢，其中 Rc 和 Rd 各自独立地为氢；

25 L^1 为 $-CH_2-$ ，或当式 **IIb** 中 R^2 与 L^1 之间相互连接成 5-6 元的杂环化合物时， L^1 为 $-OCH-$ ；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、卤素、或烷氧基；

R^5 为氢、卤素、羟基、氨基、烷基或烷氧基；

R^{5b} 为氢、卤素、烷基或烷氧基；

R^7 选自：烷氧基、羟基、烷基磺酰胺基、或环烷基磺酰胺基；

X^5 为氢、氘(D)、卤素、腈基、氨基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、烷基胺基(NR_iR_j)、烷基羰基胺基、烷基胺基羰基胺基、烷氧基羰基胺基、环烷氧基羰基胺基、烷基磺酰胺基、环烷基磺酰胺基、芳基、或芳氧基羰基胺基；其中， R_i 和 R_j 各自独立地为氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、或环烷氧基羰基；

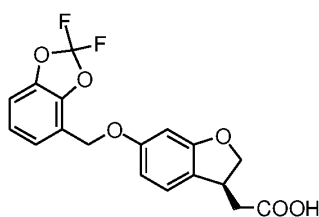
X^6 为氢、氘(D)、卤素、 C_1 - C_8 烷基胺基或 C_1 - C_8 烷氧基羰基胺基；

X^7 为氢；

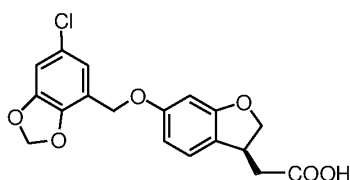
Y^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ 、或 $-C(CH_3)_2-$ ；

10 Z 为 $-O-$ 。

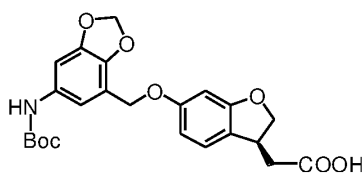
5. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有选自下组的结构：



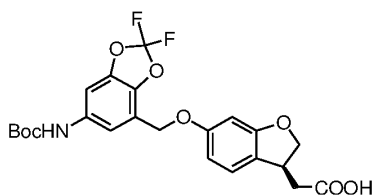
IIb-18



IIb-25



IIb-43



IIb-46。

6. 一种组合物,其包含如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上
5 可以接受的盐以及药学上可接受的稀释剂和/或赋形剂。

7. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或权利要求 6 所述的组合物在制备用作 GPR40 激动剂的药物中的用途。

10 8. 一种治疗或预防糖尿病或相关代谢综合症的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或权利要求 6 所述的组合物。

9. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或权利要求 6 所述的组合物在制备用于治疗或预防糖尿病或相关代谢综合症的药物中的用途。
15

10. 如权利要求 9 所述的用途,所述糖尿病是 II 型糖尿病。