

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 11 月 27 日 (27.11.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/187343 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 307/83 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07D 307/88 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/078156

(22) 国际申请日: 2014 年 5 月 22 日 (22.05.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201310192084.9 2013 年 5 月 22 日 (22.05.2013) CN

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN];
中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 张晨 (ZHANG, Chen); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan

611130 (CN)。王健民 (WANG, Jianmin); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。何平 (HE, Ping); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。雷鸣 (LEI, Ming); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。叶飞 (YE, Fei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。魏用刚 (WEI, Yonggang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。邓炳初 (TANG, Peng Cho); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技园区百利路 136 号, Sichuan 611130 (CN)。

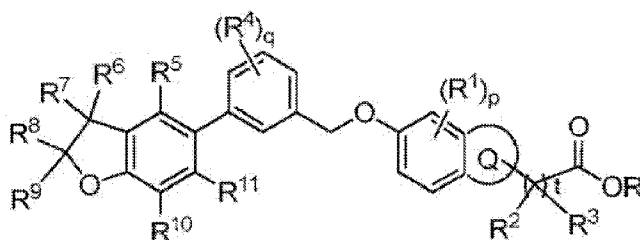
(74) 代理人: 北京三友知识产权代理有限公司 (BEIJING SANYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市金融街 35 号国际企业大厦 A 座 16 层, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

[见续页]

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 苯并呋喃衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a benzofuran derivative, a preparation method therefor, and a medical application thereof, specifically relating to a compound represented by general formula (I), a stereoisomer thereof, a hydrate thereof, a solvate thereof, an eutecticum thereof, a pharmaceutically accepted salt or prodrug thereof, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition comprising the benzofuran derivative, and a medical application of the compound or pharmaceutical composition, especially as a GPR40 receptor (G-protein coupled receptor) agonist, wherein definitions of substituent groups in general formula (I) are the same as definitions in the specification.

(57) 摘要: 公开了一种苯并呋喃衍生物、其制备方法及其在医药上的应用, 具体而言涉及通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、共晶体、药学上可接受的盐或者前药、其制备方法、包括其的药物组合物以及化合物或药物组合物在医药上的用途, 特别作为 GPR40 受体 (G 蛋白偶联受体) 激动剂的用途, 其中通式 (I) 中各取代基的定义与说明书的定义相同。



WO 2014/187343 A1



JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

苯并呋喃衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种苯并呋喃衍生物、其制备方法及其在医药上的应用，具体涉及一种具有 G 蛋白偶联受体 40(GPR40)受体功能调节作用的新颖的苯并呋喃衍生物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、共晶体、药学上可接受的盐或者前药、其制备方法及其包含其的药物组合物以及其在医药上的应用。

背景技术

糖尿病及其并发症严重影响了人们的生活质量，并成为导致死亡的重要原因之一，糖尿病中过高的血糖水平导致患者出现多尿、多饮和多食的典型症状，糖尿病的并发症如肾损伤、糖尿病酮酸中毒和心脏病等可危及生命。II 型糖尿病是最常见的一类糖尿病，主要发生在成年阶段，主要表现为胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗(即机体组织不能有效对内源性胰岛素做出反应)，遗传和环境等诸多因素均可导致胰岛素抵抗。

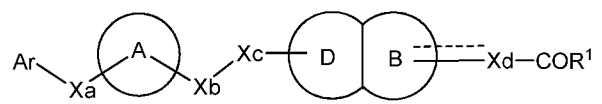
糖尿病患者如果通过饮食和锻炼不能有效控制血糖，则需注射激素类药物或口服降糖药。目前已批准上市的口服降糖药包括磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类(TZDs)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、糊精类似物、二肽基肽酶抑制剂(DPP-IV)、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂等类药物。然而，以上这些降糖药均有副作用，如低血糖、体重增加、心血管风险和泌尿生殖道感染等(Vinod S. Deshmukh 等(2013). International Journal of Basic & Clinical Pharmacology, 2, 4-11)，这些副作用进一步加重了糖尿病患者的负担，因此，需要开发具有新型作用机制的新一代降糖药。

G 蛋白偶联受体 40(GPR40)是一个具有降糖尿潜力的新靶点，在胰岛 β 细胞中高表达。GPR40 又称脂肪酸受体 1(FFAR1)，是一个属于同源 G 蛋白偶联受体超家族的膜受体，在多种物种中高度保守。G 蛋白偶联受体有 7 次跨膜结构，可感受胞外信号，激活胞内信号转导通路，并最终引起细胞应答，GPR40 可被中长链游离脂肪酸(FFAs)激活(Itoh Y 等(2003). Nature, 422, 173-176)。FFAs 除了作为能量来源外，也是一种重要的信号分子，可促进胰岛素分泌，该功能主要是通过 GPR40 实现的。FFAs 与 GPR40 相互作用后，可通过胰岛 β 细胞中的 PLC 或 L 型 Ca^{2+} 通道信号通路提高 Ca^{2+} 流量，进而引起细胞应答(Fujiwara 等(2005). Am J Physiol Endocrinol Metab, 289, E670-E677)。研究表明，在动物模型中，激动 GPR40 可有效降低血糖；临床试验中，患者短期和长期使用 GPR40 激动剂进行治疗均可促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌，并可提高葡萄糖耐量(K Nagasumi 等(2009). Diabetes, 58, 1067-1076)，且由于 GPR40 只有在高水平血糖的情况下才可促进胰岛素分泌，因此产生低血糖的风险低。

Fasiglifam hemihydrate(TAK-875)是目前已进入三期临床并被证明有效的 GPR40 激动剂。研究表明：在糖尿病动物模型中，fasiglifam hemihydrate (TAK-875)可促进胰岛素分泌并可有效控制血糖，而在正常大鼠中则不会促进胰岛素分泌(Tsujihata Y 等(2010). Diabetes, 59, A165); 在临床试验中，fasiglifam hemihydrate(TAK-875)也表现出明显的降糖效果，同时具有较低的低血糖风险(T. Araki 等(2012). Diabetes, Obesity and Metabolism14, 271-278)。其它一些 GPR40 激动剂也相继被开发，如 JTT-851、LY-2881835 等。

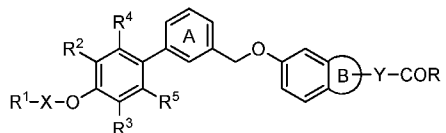
综上所述，GPR40 是一个安全可行的口服降糖药新靶点，GPR40 激动剂的开发具有十分重要的研究价值和应用前景。目前一些关于 GPR40 激动剂相关的研究文献相继公开。

(1) US2006258722 描述了可作为胰岛素分泌促进剂及糖尿病的预防和/或治疗药的 GPR40 受体调节剂，其结构式如下：



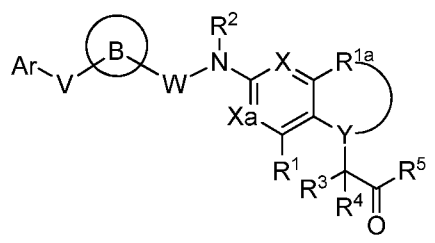
其中，Ar 任选取代基的环状基团，A 任选取代基的环状基团，且不被噻唑、噁唑、咪唑和吡唑所取代，Xa 和 Xb 各自独立选自键或包含 1-5 个原子的链，Xc 选自 O、S、SO 或 SO₂，Xd 选自键、CH 或 CH₂，D 选自苯环、噻吩或噻唑，B 选自 5 至 7 元的环，R¹ 选自羟基。不认为为此专利中具体描述是本发明的一部分。

(2) CN101616913 描述了可作为胰岛素分泌促进剂及糖尿病的预防和/或治疗药的 GPR40 受体功能调节作用的稠环化合物，其结构式如下：



其中，R¹ 选自-SO₂-R⁶，R⁶ 选自 C₁₋₆ 烷基或任选被取代的 1,1-二氧化四氢噻喃基，X 选自键或二价烃基；R² 和 R³ 选自 H、卤原子、被取代的羟基或被取代的羟基；R⁴ 和 R⁵ 选自被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；A 选自苯环，B 选自 5 至 7 元环，Y 选自键或 CH₂，R 选自羟基。不认为为此专利中具体描述是本发明的一部分。

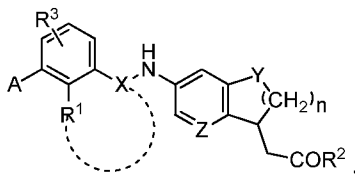
(3) US7786165 描述了 GPR40 受体功能调节剂，其结构式如下：



其中，Ar 任选取代基的环状基团，且不被 4-哌啶基取代，B 任选取代基的环状基团，且

不被噻唑或噁唑取代, V 选自键或含有 1-3 个原子的链, 且此链不为-N=N-基团, W 选自键或 C₁₋₆ 烷基, X、Xa 选自 CH 或 N, Y 选自 O 或 CR⁶R⁷, R¹ 和 R^{1a} 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, R² 选自 H、C₁₋₆ 烷基或任选取代的酰基, R³ 和 R⁴ 选自 H 或卤素, R⁵ 选自取代的羟基或取代的胺基, 不认为 US7786165 中具体描述的化合物是本发明的一部分。

- 5 (4) WO2010143733 描述了可作为胰岛素分泌促进剂及糖尿病的预防和/或治疗药的 GPR40 受体调节剂, 其结构式如下:

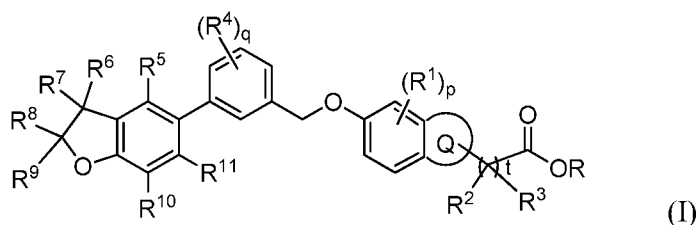


- 其中, R¹ 选自卤素、羟基、任选取代的 C₁₋₆ 烷基或任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基; R² 选自取代的羟基, R³ 选自 H、卤素或任选取代的 C₁₋₆ 烷基, X 是 CH₂, Y 选自 CH₂、NH 或 O, Z 选自 CH 或 N, A 选自卤素、任选取代的胺基或 4-13 元环。不认为 WO2010143733 中具体描述的化合物是本发明的一部分。

发明内容

- 本发明提供一类结构新颖如通式(I)所示的化合物, 经过研究表明, 本发明化合物作为 GPR40 激动剂显示出优异的药效活性。

本发明优选方案, 一种通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

- R 选自 H、C₁₋₈ 烷基或 PEG, 优选 H 或 C₁₋₆ 烷基, 更优选 H 或 C₁₋₄ 烷基, 进一步优选 H; 环 Q 选自 5 至 8 元碳环基或杂环基, 优选 5 至 6 元碳环基或杂环基, 更优选 5 元碳环基或杂环基, 进一步优选选 5 元杂环基, 所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团(其中当含有多个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团时, 各杂原子可相同或不同, 下文中类似的描述具有相同的含义, 不再赘述), 优选 1 至 3 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团, 更优选 1 至 2 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团, 所述的碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、

$-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^{12}$ 或者 $-NR^{13}R^{13a}$ 的取代基所取代(其中当具有多个取代基时, 各取代基可相同或不同, 下文中类似的描述具有相同的含义, 不再赘述), 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^{12}$ 或者 $-NR^{13}R^{13a}$, 更优选 0 至 3 个
 5 选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 F、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、氰基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基或
 10 C_{1-6} 烷氧基, 更优选 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 H、F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 H、F、Cl、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基, 进一步优选 H、F 或 Cl, 其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、
 15 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 或者 $-NR^{13}R^{13a}$ 的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基, 更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、
 20 氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)NR^{13}R^{13a}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)、
 25 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基), 优选 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 更优
 30 选 H、F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)、

$-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环基})$ 、 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元碳环基})$ 或者 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环基})$), 进一步优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元碳环基})$ 或者 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂环基})$), 进一步优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 4 \text{ 元碳环基})$ 或者 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 4 \text{ 元杂环基})$), 进一步优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$, 进一步优选 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基, 所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团, 优选 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 更优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)NR^{13}R^{13a}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元碳环基})$ 、 $-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元碳环基})$ 或者 $-O-(CH_2)_m-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$, 更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$ 或 $=CR^{12}R^{12b}$, 优选形成 $(=O)$;

作为选择, R^8 和 R^9 可以形成 $(=O)$ 或 $=CR^{12}R^{12b}$, 优选形成 $(=O)$;

25 作为选择, R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 8 元碳环或 3 至 8 元杂环, 优选形成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环, 更优选 R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环, 进一步优选 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环, 进一步优选 3 元碳环或 3 元杂环, 进一步优选 3 元碳环, 所述的杂环含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团, 优选 1 至 3 个选自 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团, 更优选 1 至 2 个选自 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团, 所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 R^{12a} 的取代基所取代(其中当具有多个 R^{12a} 时, 各 R^{12a} 可在所述范围内相同或不同), 优选 0 至 3 个选自 0 至 3 个 R^{12a} , 更优选 0 至 2 个 R^{12a} ;

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基-O- C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)NR^{13}R^{13a}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)，优选 F、Cl、Br、I、=O、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)，更优选 F、Cl、Br、I、=O、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ ，进一步优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ ，进一步优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基，进一步优选 F、=O、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基，优选 F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基，所述的杂环含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团，优选 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，更优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基-O- C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)NR^{13}R^{13a}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基) 的取代基所取代，优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ ，更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，进一步优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基，优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或这 C_{1-2} 烷氧基；

作为选择，当两个 R^{12a} 连接在同一个原子上时，可与它们相连的原子一起形成一个 3 至 8

元碳环或 3 至 8 元杂环, 优选 3 至 6 元的碳环或 3 至 6 元的杂环, 更优选 3 至 6 元的杂环, 所述的杂环含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团, 优选 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 更优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、
 5 C₁₋₈ 烷氧基、-C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、
 -(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、
 -O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-N(R^{12b})C(=O)NR¹³R^{13a}、-N(R^{12b})C(=O)R¹²、
 -N(R^{12b})C(=O)OR¹²、-(CH₂)_m-(3 至 10 元碳环基)、-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3 至
 10 元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、
 10 I、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或-C(=O)-C₁₋₄ 烷基, 更优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、
 羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基,
 进一步优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基;

R¹²、R^{12b}、R¹³ 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、巯基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、3 至 10 元碳环基或 3 至 10 元杂环基,
 15 优选 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 6 元碳环基或
 3 至 6 元杂环基, 更优选 H、F、Cl、Br、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3
 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 进一步优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3 至 6
 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 进一步优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3 至 5 元碳
 环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环
 20 基, 优选 C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团,
 优选 1 至 3 个选自 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团, 更优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S(=O)_n 原子
 或者基团, 所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、
 =O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、
 -C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、
 25 -(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、
 -O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-N(R^{12b})C(=O)NR¹³R^{13a}、-N(R^{12b})C(=O)R¹²、
 -N(R^{12b})C(=O)OR¹²、-(CH₂)_m-(3 至 10 元碳环基)、-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3 至
 10 元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、
 I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
 30 -C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、
 -(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、
 -O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-(CH₂)_mS(=O)_nR¹², 更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、

-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至3个选自F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至2个选自F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至1个选自F、Cl、Br、-CF₃、C₁₋₃烷基或者C₁₋₃烷氧基，优选0至1个选自F、C₁₋₂烷基或这C₁₋₂烷氧基；

- 5 作为选择，R¹²与R^{12b}、R¹³与R^{13a}可以形成3至8元碳环或3至8元杂环，优选3至6元的碳环或3至6元的杂环，更优选3至6元的杂环，所述的杂环含有1至4个N、O或S(=O)_n原子或者基团，优选1至3个选自N、O或S(=O)_n原子或者基团，更优选1至2个选自N、O或S(=O)_n原子或者基团，所述的碳环或杂环任选进一步被0至4个选自F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-N(R^{12b})C(=O)NR¹³R^{13a}、-N(R^{12b})C(=O)R¹²、-N(R^{12b})C(=O)OR¹²、-(CH₂)_m-(3至10元碳环基)、-(CH₂)_m-(3至10元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3至10元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3至10元杂环基)的取代基所取代，优选0至3个选自F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-O-C₁₋₆烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²，更优选0至3个选自F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至3个选自F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至2个选自F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，进一步优选0至1个选自F、Cl、Br、-CF₃、C₁₋₃烷基或者C₁₋₃烷氧基，优选0至1个选自F、C₁₋₂烷基或这C₁₋₂烷氧基；

p选自0、1、2或3，优选0、1或2，更优选0或1，进一步优选0；

q选自0、1、2、3或4，优选0、1或2，更优选0或1，进一步优选0；

- 25 t选自0、1或2，优选0或1，更优选1；

m选自0、1、2、3或4，优选0、1、2或3，更优选0、1或2；

n选自0、1或2。

本发明中，所述的“作为选择”是指“作为选择”之后的方案与“作为选择”之前的方案为并列选择关系，而非是在前述方案中的进一步选择。

- 30 本发明优选方案，包括通式(I)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R¹、R²、R³和R⁴各自独立任选自H、F、Cl、Br、I、氰基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆烷基

或 C₁₋₆ 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 H、F、
氰基、羟基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 H、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 H,
其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、
-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选
5 自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 更优选 0
至 2 个选自 F、Cl、-CF₃、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 F、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基,
进一步优选 C₁₋₂ 烷氧基;

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或
者 C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基, 优选 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 H、F、C₁₋₃
10 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 H 或 C₁₋₂ 烷基,
所述烷基、烷氧基各自独立地任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、
C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄
烷氧基的取代基所取代, 更优选 0 至 2 个选自 F、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 F、
C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 C₁₋₂ 烷氧基。

15 本发明优选方案, 包括通式 (I) 所示的化合物或所有其立体异构体、水合物、酯、溶剂化
物、药学上可接受的盐或者前药, 其中:

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基,
优选 H、F、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 更优选 H、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步
优选 H, 其中所述烷基或烷氧基各自独立地任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、
20 -CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、-CF₃、C₁₋₃
烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 更优选 F、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 C₁₋₂ 烷氧基;

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 优选 H、F、
C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 更优选 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 H 或 C₁₋₂ 烷基, 所
述烷基或者烷氧基各自独立地任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷
25 氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 更优选 F、C₁₋₂ 烷基或
者 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 C₁₋₂ 烷氧基。

本发明优选方案, 包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、
共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或者前药, 其中:

R¹、R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、
30 甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基或者乙氧基乙
基, 优选 H、F、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或者
乙氧基乙基, 更优选 H、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 进一步优选 H 或甲基。

本发明优选方案, 包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -炔基- R^{12} 、
 5 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-O-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元
 碳环基)或者 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 优选 H、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、
 羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -炔基- R^{12} 、
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-O-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 、
 10 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元
 碳环基)或者 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 更优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}
 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 、
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 进一步优选 H、F、Cl、Br、羟
 基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -炔基- R^{12} 、
 15 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 4 元碳环基)或者 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 4 元杂环基), 进一步优选
 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或者 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$,
 进一步优选 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基, 所述的杂环基含有 1 至 3 个
 选自 N、O 或 S 的杂原子, 优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、烯
 基、炔基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、
 20 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -
 炔基- R^{12} 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-O-R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{13a}$ 或者
 $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、
 氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、羟基、
 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2}
 25 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成 $(=\text{O})$;

作为选择, R^8 和 R^9 可以形成 $(=\text{O})$;

作为选择, R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形
 成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环, 优选 R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 6
 30 元碳环或 3 至 6 元杂环, 更优选 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环, 进一步优选 3 元碳环或 3 元杂
 环, 进一步优选 3 元碳环, 所述的杂环含有 1 至 3 个 N、O 或 S 原子, 优选 1 至 2 个选自 N、
 O 或 S 的杂原子, 所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 3 个 R^{12a} 的取代基所取代, 优选 0 至 2

个 R^{12a} ;

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、
 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ - $NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、
 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- $NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m$ -S(=O) $_nR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)
 5 或 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)的取代基所取代; 优选 F、Cl、Br、I、=O、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ - $NR^{13}R^{13a}$ 、
 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- $NR^{13}R^{13a}$ 或者 $-(CH_2)_m$ -S(=O) $_nR^{12}$, 更优
 选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_m$ -S(=O) $_nR^{12}$, 进一步
 优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基, 进一步
 10 优选 F、=O、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷基、
 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基, 所述的杂环含有 1 至 3 个 N、O 或 S 原子, 优选 1 至 2
 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步
 被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、
 羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、
 15 $-(CH_2)_m$ - $NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- $NR^{13}R^{13a}$ 、
 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 或者 $-(CH_2)_m$ -S(=O) $_nR^{12}$ 的取代基所取代, 优
 选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 3
 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自
 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、
 20 Br、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或这 C_{1-2} 烷氧基;

作为选择, 当两个 R^{12a} 连接在同一个原子上时, 可与它们相连的原子一起形成 3 至 6 元碳
 环或 3 至 6 元的杂环, 优选 3 至 6 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子,
 优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、
 Br、I、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或-C(=O)- C_{1-4} 烷基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个
 25 选自 F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 2 个选自 F、 C_{1-3} 烷基或
 者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 (3 至 6 元碳环基)或 3 至 6 元杂环基, 优选 H、F、Cl、Br、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷
 基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 更优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4}
 30 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 进一步优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷
 基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或
 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

m 选自 0、1、2、3 或 4，优选 0、1、2 或 3，更优选 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案，包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

- 5 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ ，优选 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基，更优选 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基，进一步优选 H、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基，进一步优选 H、 C_{1-2} 烷氧基或者 $-C_{1-2}$ 烷基-O- C_{1-2} 烷基，所述的烷基、烷氧基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氨基、硝基、羟基、羧基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基，更优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基；

作为选择， R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$ ；

作为选择， R^8 和 R^9 可以形成 $(=O)$ ；

- 15 作为选择， R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 中任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环，优选 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环，更优选 3 元碳环或 3 元杂环，进一步优选 3 元碳环，所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，优选 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且所形成的碳环或杂环可以任选进一步被 0 至 3 个 R^{12a} 的取代基所取代，优选 0 至 2 个 R^{12a} ；

- 20 R^{12a} 选自 F、Cl、Br、I、 $=O$ 、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ ，优选 F、Cl、Br、 $=O$ 、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基，更优选 F、 $=O$ 、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基，进一步优选 F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基，进一步优选 F、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基，所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或这 C_{1-2} 烷氧基；

m 选自 0、1、2、3 或 4，优选 0、1、2 或 3，更优选 0、1 或 2；

- 30 n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案，包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立选自 H、F、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基或者乙氧基乙基，优选 H、甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基乙基，更优选 H、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基或乙氧基甲基，进一步优选 H；

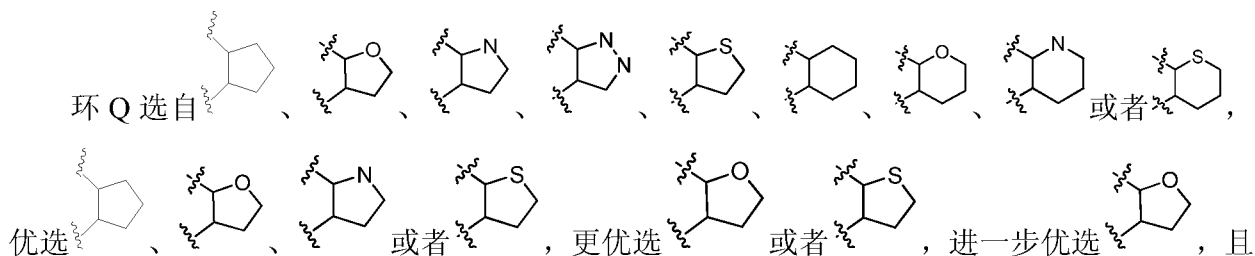
5 作为选择， R^6 和 R^7 可以形成(=O)；

作为选择， R^8 和 R^9 可以形成(=O)；

作为选择， R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 任一组可形成一个 3 至 4 元碳环或者 3 至 4 元杂环，优选 3 元碳环或 3 元杂环，更优选 3 元碳环，所述的杂环含有 1 至 3 个 O、N 或者 S 的杂原子，优选 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，并且所形成的碳环或杂环可以任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基或者乙氧基乙基的取代基所取代，优选 0 至 2 个选自 F、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或者乙氧基乙基，更优选 0 至 1 个选自 F、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或者乙氧基乙基，进一步优选甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基或者乙氧基甲基。

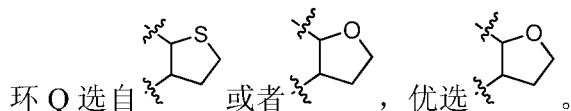
10 15

本发明优选方案，包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

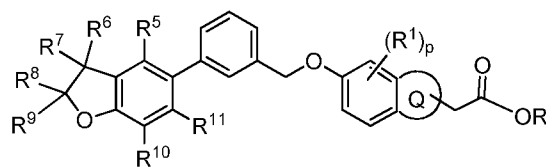


20 环 Q 可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、Cl、Br、I、=O、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代，优选 0 至 3 个任选自 F、Cl、=O、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，更优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，进一步优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基，进一步优选 0 至 2 个任选自 F、=O 或 C_{1-2} 烷氧基。

25 本发明优选方案，包括通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：



本发明优选方案，一种通式 (II) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



(II)

其中:

R 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基, 优选 H 或 C₁₋₄ 烷基, 更优选 H;

环 Q 选自 、、 或者 ，优选  或者 ，更优选 ，且环 Q 可

5 以进一步被 0 至 3 个任选自 F、Cl、Br、I、=O、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 3 个任选自 F、Cl、=O、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个任选自 F、=O 或 C₁₋₂ 烷氧基;

R¹ 选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 优选 H、F、
10 Cl、Br、氰基、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 H、F、Cl、Br、氰基、氨基、羟基、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 H, 其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 0 至 2
15 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、-CF₃、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基;

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或者 C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基, 优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选
20 H、F、C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基, 所述烷基或烷氧基各自独立地任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基;

25 R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-(CH₂)_m-(3 至 6 元碳环基)、-(CH₂)_m-(3 至 6 元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3 至 6 元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3 至 6 元杂环基), 优选 H、F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、

羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)、-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)，更优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} 、-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基)，进一步优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} 、-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 4 元碳环基)或者-O- $(CH_2)_m$ -(3 至 4 元杂环基)，进一步优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} ，进一步优选 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基，所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a} 或者 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} 的取代基所取代，优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基，更优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基，进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基；

作为选择， R^6 和 R^7 可以形成(=O)；

20 作为选择， R^8 和 R^9 可以形成(=O)；

作为选择， R^6 与 R^7 、 R^7 与 R^8 、 R^8 与 R^9 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环，优选 R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元杂环，更优选 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环，进一步优选 3 元碳环或 3 元杂环，进一步优选 3 元碳环，所述的杂环含有 1 至 3 个 N、O 或 S 原子，优选 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 3 个 R^{12a} 的取代基所取代，优选 0 至 2 个 R^{12a} ；

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、I、=O、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -NR¹³R^{13a}、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NR¹³R^{13a} 或者 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} 的取代基所取代；优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_m$ S(=O)_n R^{12} ，更优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基，进一步优选 F、=O、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基，进一步优选 F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷

氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基-O- C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、
 5 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0
 10 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或这 C_{1-2} 烷氧基;

作为选择, 当两个 R^{12a} 连接在同一个原子上时, 可以形成 3 至 6 元碳环或 3 至 6 元的杂环, 优选 3 至 6 元的杂环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述杂环或者碳环任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、 CF_3 、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 CF_3 、羟基、
 15 氰基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 2 个选自 F、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 优选 H、F、Cl、Br、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 更优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 进一步优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3
 20 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

p 选自 0、1 或 2, 优选 0 或 1, 更优选 0;

m 选自 0、1、2、3 或 4, 优选 0、1、2 或 3, 更优选 0、1 或 2;

25 n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 包括通式(II) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H;

环 Q 选自  或者 , 优选 , 且  或者  可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、

30 Cl、=O、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 更优选 0 至 2 个任选自 F、Cl、=O、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基, 进一步优选 0 至 2 个任选自 F、=O 或 C_{1-2} 烷氧基;

R¹选自H、F、Cl、Br、氰基、氨基、羟基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基,优选H、F、Cl、Br、
氰基、氨基、羟基、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基,更优选H、F、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,进一步优
选H,其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被0至3个选自F、Cl、Br、-CH₂F、
-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₄烷基或者C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,优选0至2个选
5 自F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、硝基、羟基、C₁₋₃烷基或者C₁₋₃烷氧基,更优选
0至2个选自F、-CF₃、C₁₋₂烷基或者C₁₋₂烷氧基;

R⁵、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基或者C₁₋₄烷氧基,优选H、F、Cl、
Br、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基,更优选H、F、Cl、Br、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,进一步优选H、
F、C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基,所述烷基或烷氧基各自独立地任选进一步被0至3个选自F、Cl、
10 Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或者C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,优选0至2个选自F、
Cl、Br、C₁₋₄烷基或者C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,更优选0至2个选自F、Cl、Br、C₁₋₃烷基
或者C₁₋₃烷氧基,进一步优选0至1个选自F、C₁₋₂烷基或者C₁₋₂烷氧基;

R⁶、R⁷、R⁸和R⁹各自独立地选自H、F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、羟基、
C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、
15 -(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、
-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-(CH₂)_m-(3至6元碳环基)、-(CH₂)_m-(3至6元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3至6元
碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3至6元杂环基),优选H、F、Cl、Br、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄
烷氧基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、
-O-(CH₂)_m-(3至6元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3至6元杂环基),更优选H、F、Cl、Br、羟基、
20 氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、
-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、-O-(CH₂)_m-(3至4元碳环基)或者-O-(CH₂)_m-(3至4元杂环基),进一步优选
H、F、Cl、Br、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基或者-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²,
进一步优选H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基,所述的杂环基含有1至3个
25 选自N、O或S的杂原子,优选1至2个选自N、O或S的杂原子,所述的烷基、烷氧基、烯
基、炔基、碳环基或杂环基各自独立地任选进一步被0至3个选自F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、
-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₄烷基或者C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,优选0至2个选自F、Cl、Br、
-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₃烷基或者C₁₋₃烷氧基,更优选0至1个选自F、Cl、氰基、羟基、C₁₋₂
烷基或者C₁₋₂烷氧基,进一步优选0至1个选自F、C₁₋₂烷基或者C₁₋₂烷氧基;

作为选择, R⁶和R⁷可以形成(=O);

30 作为选择, R⁸和R⁹可以形成(=O);

作为选择, R⁶与R⁷、R⁸与R⁹的任意一组可以形成一个3至6元碳环或3至6元杂环,优
选3至4元碳环或3至4元杂环,更优选3元碳环或3元杂环,进一步优选3元碳环,所述的

杂环含有 1 至 3 个 N、O 或 S 原子, 优选 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 3 个 R^{12a} 的取代基所取代, 优选 0 至 2 个 R^{12a} ;

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代, 优选 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基, 更优选 F、=O、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基;

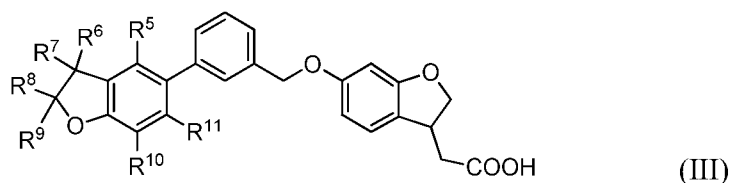
R^{12} 、 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 更优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

p 选自 0、1 或 2, 优选 0 或 1, 更优选 0;

m 选自 0、1、2、3 或 4, 优选 0、1、2 或 3, 更优选 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 包括通式(III) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 更优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基, 进一步优选 H、F、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基, 所述烷基或者烷氧基各自独立地任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 4 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 4 元杂环基), 更优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$, 进一步优选 H、 C_{1-4}

烷基、C₁₋₄ 烷氧基或者 -C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基, 进一步优选 H、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或者 -C₁₋₃ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷基或者 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂ 烷基或者 C₁₋₂ 烷氧基;

作为选择, R⁶ 和 R⁷ 可以形成(=O);

作为选择, R⁸ 和 R⁹ 可以形成(=O);

10 作为选择, R⁶ 与 R⁷、R⁸ 与 R⁹ 中任意一组可以形成一个 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环, 优选 3 元碳环或 3 元杂环, 更优选 3 元碳环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且所形成的碳环或杂环可以任选进一步被 0 至 2 个 R^{12a} 的取代基所取代;

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、=O、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或者 C₁₋₄ 烷基 O-C₁₋₄ 烷基, 优选 F、=O、羟基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或者 C₁₋₃ 烷基 O-C₁₋₃ 烷基, 更优选 F、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基或者 C₁₋₂ 烷基 O-C₁₋₂ 烷基, 进一步优选 F、C₁₋₂ 烷氧基或者 C₁₋₂ 烷基 O-C₁₋₂ 烷基; 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 更优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、-CF₃、C₁₋₃ 烷基或者 C₁₋₃ 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂ 烷基或这 C₁₋₂ 烷氧基;

R¹² 选自 H、F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 优选 H、F、Cl、Br、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 更优选 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C₁₋₂ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基;

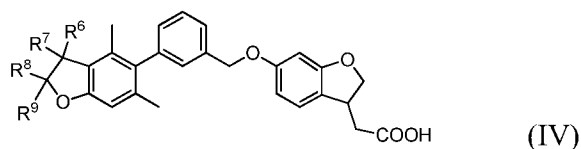
m 选自 0、1、2、3 或 4, 优选 0、1、2 或 3, 更优选 0、1 或 2;

25 n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 包括通式(III)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立选自 H、F、甲基或乙基。

30 本发明优选方案, 包括通式 (IV) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

- R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3 至 6 元杂环基), 优选 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或者 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$, 更优选 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基, 进一步优选 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 进一步优选 H、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 所述的杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 优选 1 至 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基或者 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或者 C_{1-2} 烷氧基;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成(=O);

作为选择, R^8 和 R^9 可以形成(=O);

- 作为选择, R^6 与 R^7 、 R^8 与 R^9 中任意一组可以形成一个 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环, 优选 3 元碳环或 3 元杂环, 更优选 3 元碳环, 所述杂环含有 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且所形成的碳环或杂环可以任选进一步被 0 至 3 个 R^{12a} 的取代基所取代;

- R^{12a} 选自 F、Cl、Br、=O、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 C_{1-4} 烷基 O- C_{1-4} 烷基, 优选 F、=O、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 C_{1-3} 烷基 O- C_{1-3} 烷基, 更优选 F、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基, 进一步优选 F、 C_{1-2} 烷氧基或者 C_{1-2} 烷基 O- C_{1-2} 烷基; 所述的烷基、烷氧基任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷基或者 C_{1-3} 烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、 C_{1-2} 烷基或这 C_{1-2} 烷氧基;

- R^{12} 选自 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 6 元碳环基或 3 至 6 元杂环基, 优选 H、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 更优选 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 进一步优选 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基;

m 选自 0、1、2、3 或 4, 优选 0、1、2 或 3, 更优选 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2。

- 本发明优选方案, 包括通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、

-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基或者-(CH₂)_mS(=O)_nR¹², 优选 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基, 更优选 H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或者-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 进一步优选 H、C₁₋₃烷氧基或者-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 进一步优选 H、C₁₋₂烷氧基或者-C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基, 所述的烷基或烷氧基各自独立任选进一步被 0 至 3 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₄烷基或者 C₁₋₄烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、-CF₃、氰基、羟基、C₁₋₃烷基或者 C₁₋₃烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、Cl、氰基、羟基、C₁₋₂烷基或者 C₁₋₂烷氧基, 进一步优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂烷基或者 C₁₋₂烷氧基;

作为选择, R⁶ 和 R⁷ 可以形成(=O);

作为选择, R⁸ 和 R⁹ 可以形成(=O);

10 作为选择, R⁶ 与 R⁷、R⁸ 与 R⁹ 中任意一组可以形成一个 3 至 4 元碳环或 3 至 4 元杂环, 优选 3 元碳环或 3 元杂环, 更优选 3 元碳环, 所述杂环含有 1 至 2 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 并且所形成的碳环或杂环可以任选进一步被 0 至 2 个 R^{12a} 的取代基所取代;

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、=O、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者 C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基, 优选 F、=O、羟基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或者 C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 更优选 F、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基或者 C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基, 进一步优选 F、C₁₋₂烷氧基或者 C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基; 所述的烷基或烷氧基任选进一步被 0 至 2 个选自 F、Cl、Br、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基的取代基所取代, 优选 0 至 1 个选自 F、Cl、Br、-CF₃、C₁₋₃烷基或者 C₁₋₃烷氧基, 更优选 0 至 1 个选自 F、C₁₋₂烷基或这 C₁₋₂烷氧基;

R¹² 选自 H、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 优选 C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、3 至 5 元碳环基或 3 至 5 元杂环基, 更优选 C₁₋₂烷基或 C₁₋₂烷氧基;

m 选自 0、1、2、3 或 4, 优选 0、1、2 或 3, 更优选 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 包括通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

25 R⁶、R⁷ 各自独立地选自 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基, 优选 H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或者-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 更优选 H、C₁₋₃烷氧基或者-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 进一步优选 H、C₁₋₂烷氧基或者-C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基, 进一步优选 H;

作为选择, R⁶ 和 R⁷ 可以形成(=O);

R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基, 优选 H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或者-C₁₋₃烷基-O-C₁₋₃烷基, 更优选 H、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基或者-C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基, 进一步优选 H、C₁₋₂烷氧基或者-C₁₋₂烷基-O-C₁₋₂烷基;

作为选择, R⁸ 与 R⁹ 可以形成一个 3 元碳环。

本发明优选方案, 包括通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 、 R^7 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 优选 H、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 更优选 H、 C_{1-2} 烷氧基或者 $-C_{1-2}$ 烷基-O- C_{1-2} 烷基, 进一步优

5 选 H;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成(=O);

R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-C_{1-3}$ 烷基-O- C_{1-3} 烷基, 优选 H、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基或者 $-C_{1-2}$ 烷基-O- C_{1-2} 烷基, 更优选 H、 C_{1-2} 烷氧基或者 $-C_{1-2}$ 烷基-O- C_{1-2} 烷基;

10 作为选择, R^8 与 R^9 可以形成一个 3 元碳环。

本发明优选方案, 包括通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 和 R^7 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基或乙氧基乙基, 优选 H、甲氧基或乙氧基, 更优选 H;

15 作为选择, R^6 和 R^7 可形成(=O);

R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基或甲氧基乙基, 优选 H、甲基、甲氧基甲基或乙氧基甲基, 更优选 H、甲氧基甲基或乙氧基甲基;

作为选择, R^8 和 R^9 可形成一个 3 元碳环。

本发明优选方案, 包括通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

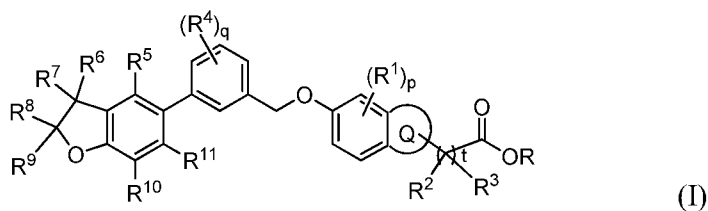
20 共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 和 R^7 选自 H; 或者, R^6 和 R^7 可形成一个=O;

R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、甲氧基甲基或乙氧基甲基; 或者, 作为选择, R^8 和 R^9 可形成一个 3 元碳环。

本发明优选方案, 提供如通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:

25 共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

R 选自 H 或 C_{1-8} 烷基;

环 Q 选自 5 至 8 元碳环基或杂环基, 所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团, 所述的碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰

30 者基团, 所述的碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰

基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^{12}$ 或者 $-NR^{13}R^{13a}$ 的取代基所取代；

R^1 和 R^4 各自独立任选自F、Cl、Br、I、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被0至4个选自F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-S(=O)_n-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 或者 $-NR^{13}R^{13a}$ 的取代基所取代；

R^2 和 R^3 各自独立任选自H、F、Cl、Br、I、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被0至4个选自F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基、 $-(CH_2)_m$ -烯基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m$ -炔基- R^{12} 、 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{13}R^{13a}$ 、 $-O-C(=O)-R^{12}$ 、 $-O-C(=O)-O-R^{12}$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)NR^{13}R^{13a}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)R^{12}$ 、 $-N(R^{12b})C(=O)OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_m$ -(3至10元碳环基)、 $-(CH_2)_m$ -(3至10元杂环基)、 $-O-(CH_2)_m$ -(3至10元碳环基)或者 $-O-(CH_2)_m$ -(3至10元杂环基)，所述的杂环基含有1至4个N、O或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被0至4个选自F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 $-C_{1-8}$ 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基的取代基所取代；

作为选择， R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$ 或 $=CR^{12}R^{12b}$ ；

作为选择， R^8 和 R^9 可以形成 $(=O)$ 或 $=CR^{12}R^{12b}$ ；

作为选择， R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个3至8元碳环或3至8元杂环，所述的杂环含有1至4个N、O或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的碳环或杂环任选进一步被0至4个 R^{12a} 的取代基所取代；

R^{12a} 选自F、Cl、Br、I、 $=O$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-8} 烷基- $O-C_{1-8}$ 烷基；

R^{12} 和 R^{12b} 选自H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、巯基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、3至10元碳环基或3至10元杂环基，所述的杂环基含有1至4个N、O或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基任选

进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基或 -C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基的取代基所取代；

R¹³ 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、巯基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、3 至 10 元碳环基或 3 至 10 元杂环基，所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基或 -(CH₂)_mS(=O)_nR¹² 的取代基所取代；

p 选自 0、1、2 或 3；

10 q 选自 0、1、2、3 或 4；

t 选自 0、1 或 2；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1 或 2。

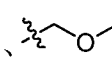
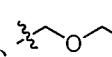
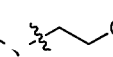
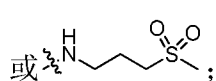
15 本发明优选方案，通式 (I) 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R¹ 和 R⁴ 各自独立任选自 F、Cl、Br 或 C₁₋₄ 烷基，优选 F 或 Cl；

R² 和 R³ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C₁₋₄ 烷基，优选 H；

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I 或 C₁₋₄ 烷基，优选 H、F 或甲基。

20 本发明优选方案，通式 (I) 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自 H、-CH₂OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基或 -(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}，优选 H、-CH₂OH、甲基、甲氧基、乙氧基、、、
或 ；

作为选择，R⁶ 和 R⁷ 可以形成(=O)；

25 作为选择，R⁸ 和 R⁹ 可以形成(=O)；

作为选择，R⁶ 与 R⁷、R⁶ 与 R⁸、R⁶ 与 R⁹、R⁷ 与 R⁸、R⁷ 与 R⁹、R⁸ 与 R⁹ 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环，优选 3 至 4 元碳环，更优选 3 元碳环；

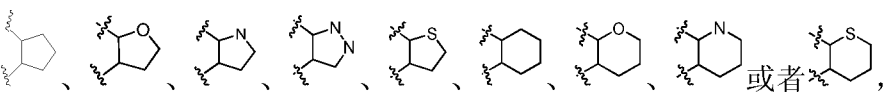
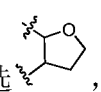
R¹³ 和 R^{13a} 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基，优选 H 或 C₁₋₄ 烷基，所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 -(CH₂)_mS(=O)_nR¹² 的取代基所取代；

30 R¹² 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基，优选 H 或甲基；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

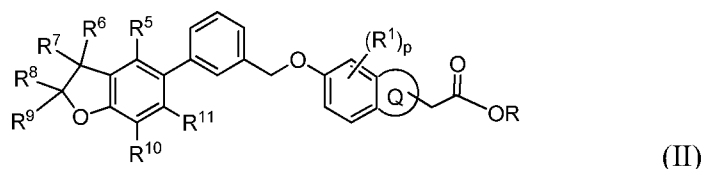
n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 通式 (I) 所述化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

环 Q 选自 , 优选 ,

且环 Q 可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、Cl、Br、I、=O、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代。

本发明优选方案, 通式 (I) 所述化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为下述通式 (II) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



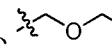
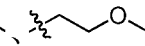
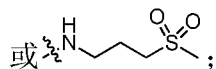
其中:

R 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基, 优选 H:

环 Q 为 , 且环 Q 可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、=O、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

R¹ 选自 F、Cl 或 Br, 优选 F 或 Cl;

R⁵、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C₁₋₄ 烷基, 优选 H、F 或甲基;

R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自 H、-CH₂OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₁₋₄ 烷基或 -(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}, 优选 H、-CH₂OH、甲基、甲氧基、乙氧基、、、或 ;

作为选择, R⁶ 和 R⁷ 可以形成 (=O);

作为选择, R⁶ 与 R⁷、R⁶ 与 R⁸、R⁶ 与 R⁹、R⁷ 与 R⁸、R⁷ 与 R⁹、R⁸ 与 R⁹ 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环, 优选 3 至 4 元碳环, 更优选 3 元碳环;

R¹³ 和 R^{13a} 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 -(CH₂)_mS(=O)_nR¹² 的取代基所取代;

R¹² 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基, 优选 H 或甲基;

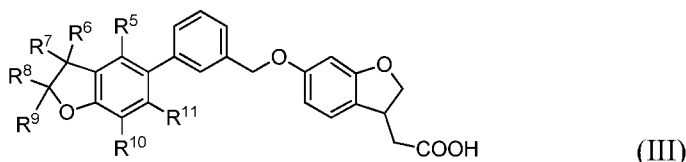
p 选自 0、1 或 2;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

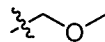
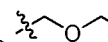
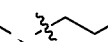
n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 通式 (I) 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶

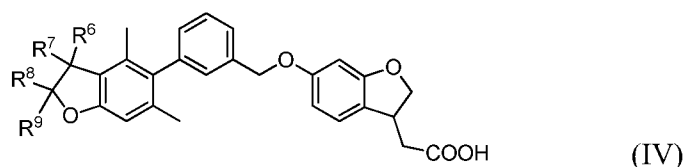
体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其为通式 (III) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药；

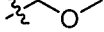
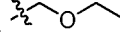
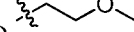
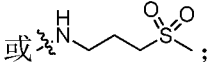


其中：

- 5 R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C_{1-4} 烷基，优选 H、F 或甲基；
- R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ ，优选 H、 $-CH_2OH$ 、甲基、甲氧基、乙氧基、、、或 ；
- 作为选择， R^6 和 R^7 可以形成(=O)；
- 10 作为选择， R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环；
- R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基，所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代；
- R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基，优选 H 或甲基；
- m 选自 0、1、2、3 或 4；
- 15 n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案，通式 (I) 所述化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其为通式 (IV) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



- 20 其中：
- R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$ ，优选 H、 $-CH_2OH$ 、甲基、甲氧基、乙氧基、、、或 ；
- 作为选择， R^6 和 R^7 可以形成(=O)；
- 25 作为选择， R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环；
- R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基，所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代；

R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H 或甲基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

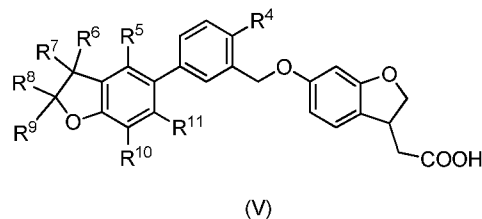
n 选自 0、1 或 2。

5 本发明优选方案, 通式 (IV) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^6 和 R^7 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $\text{--CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--NH--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{--}$;
作为选择, R^6 和 R^7 可以形成(=O);

R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、 $\text{--CH}_2\text{OH}$ 、甲基、 $\text{--CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--CH}_2\text{OCH}_2\text{--}$;
作为选择, R^8 和 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环。

10 本发明优选方案, 通式 (I) 所述化合物的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为通式 (V) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

15 R^4 选自 H、F 或 Cl, 优选 H 或 F;

R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H、F 或甲基;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $\text{--CH}_2\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 --C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基或 $\text{--(CH}_2\text{)}_m\text{--NR}^{13}\text{R}^{13a}$, 优选 H、 $\text{--CH}_2\text{OH}$ 、甲基、甲氧基、乙氧基、 $\text{--CH}_2\text{O--}$ 、 $\text{--CH}_2\text{OCH}_2\text{--}$ 、 $\text{--CH}_2\text{CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--NH--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{--}$;

20 作为选择, R^6 和 R^7 可以形成(=O);

作为选择, R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环;

R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $\text{--(CH}_2\text{)}_m\text{S(=O)}_n\text{R}^{12}$ 的取代基所取代;

R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选 H 或甲基;

25 m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1 或 2。

本发明优选方案, 通式 (V) 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^4 选自 H、F 或 Cl, 优选 H 或 F;

R^5 和 R^{11} 为甲基;

R^{10} 选自 H 或 F, 优选 H;

R^6 和 R^7 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $\text{--}\text{CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--}\text{NH--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{--}$, 或者 R^6 和 R^7 形成(=O), 优选 H 或者 R^6 和 R^7 形成(=O), 更优选 R^6 和 R^7 形成(=O);

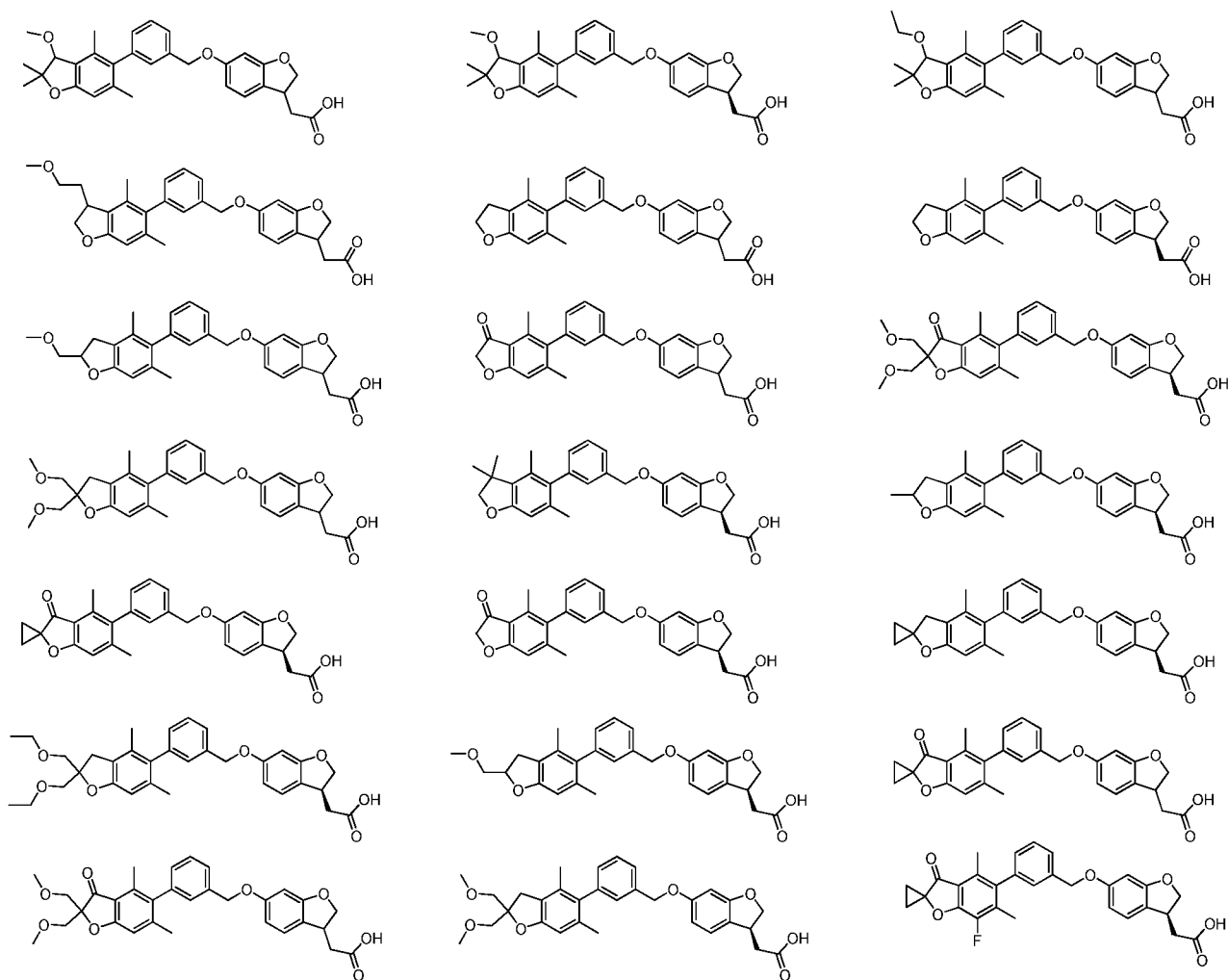
R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、 $\text{--CH}_2\text{OH}$ 、甲基、 $\text{--}\text{CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--}\text{OCH}_2\text{--}$, 或者 R^8 和 R^9 与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环, 优选 R^8 和 R^9 与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环;

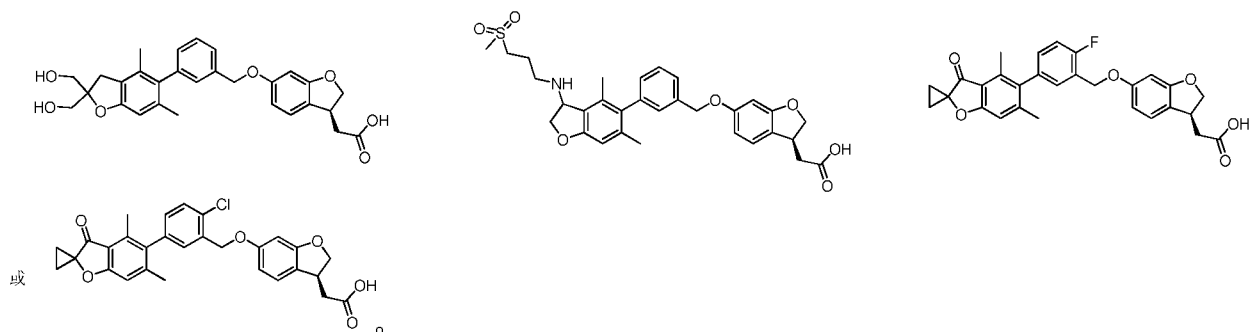
本发明优选方案, 通式 (V) 所述化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

10 R^6 和 R^7 为 H 或者 R^6 和 R^7 形成(=O), 优选 R^6 和 R^7 形成(=O);

R^8 和 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环。

本发明优选方案, 通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、药学上可接受的盐或前药, 其中化合物包括但不限于:

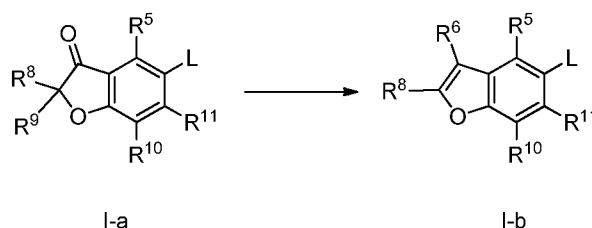




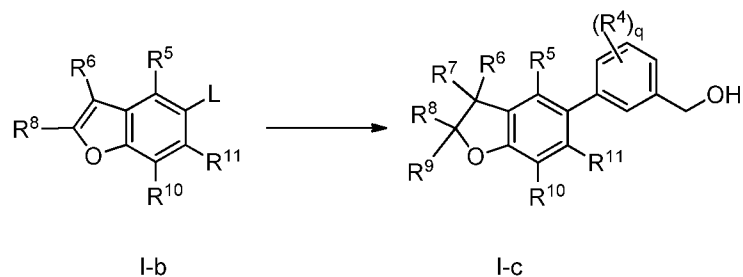
本发明涉及通式 (I) 所示化合物的合适的药学上可接受的盐包括, 但不限于钠盐、钾盐、铝盐、锂盐、锌盐、钙盐、镁盐、钡盐、铵盐、三甲胺盐、四甲基铵盐、二乙胺盐、三乙胺盐、异丙基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、环己胺盐、二环己基胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、2,6-二甲基吡啶盐、咖啡碱盐、普鲁卡因盐、胆碱盐、甜菜碱盐、可可碱盐、嘌呤盐、哌嗪盐、哌啶盐、N-乙基哌啶盐、聚胺树脂盐、苯明青霉素盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、羟乙酸盐、丙酸盐、2-羟基丙酸盐、丙二酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙烯磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、褐藻酸盐、氨基葡萄糖酸盐、樟脑酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、草酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、肉桂酸盐、它们的组合。优选钠盐、钾盐、铵盐、三乙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、三氟乙酸盐、乙酸盐、马来酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苹果酸盐或它们的组合。

本发明还涉及制备所述的通式 (I) 所示化合物的方法, 本领域技术人员知道本发明的化合物可以通过多种制备方法合成。优选的方法包括, 但不限于以下所描述的方法。本领域的技术人员能够理解在分子上表现出的功能性应当与所计划的转化一致。为了得到本发明的所需化合物, 有时需要一种判断以改变合成步骤的顺序或者选择一种特定的工艺方案。为了对本发明所描述的化合物中存在的反应性功能基团进行保护而选择合理的保护基团。具体而言, 本发明的通式(I)化合物的制备方法选自以下方法中的一种:

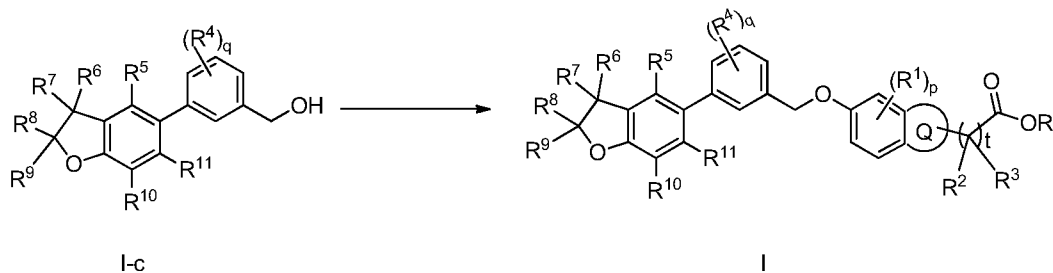
方法一:



通式(I-a)化合物依次通过 Horner–Wadsworth–Emmons 反应(或 Wittig 反应)、还原反应以及烷基化反应转化为通式(I-b)化合物; 或者通式(I-a)化合物通过还原消除反应转化为通式(I-b)化合物;

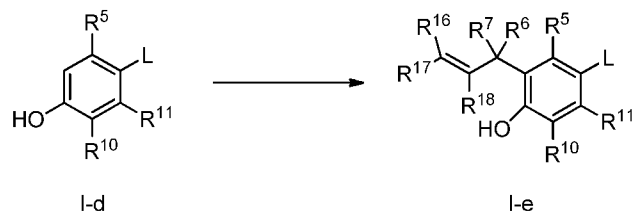


通式(I-b)化合物通过 Suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物；

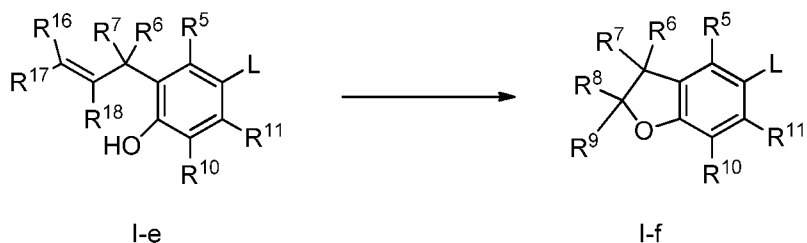


通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物；
5 通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物；

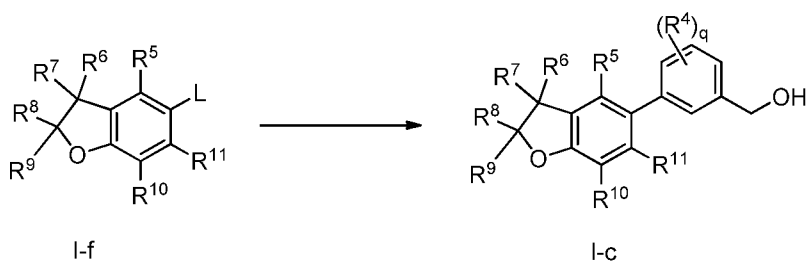
方法二：



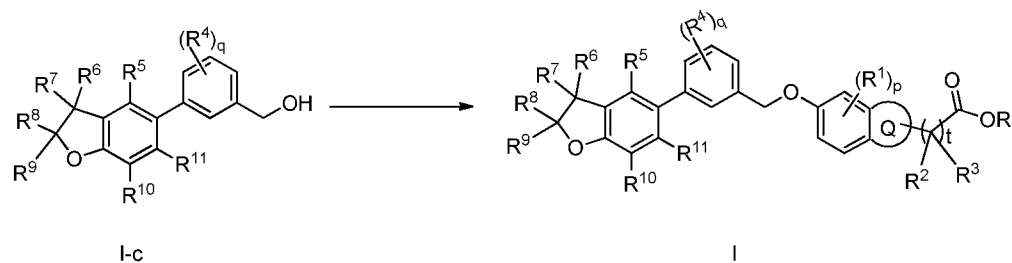
通式(I-d)化合物通过亲核取代反应以及克莱森重排反应转化为通式(I-e)化合物。



10 通式(I-e)化合物通过环氧化反应以及开环反应转化为通式(I-f)化合物；或者通式(I-e)化合物通过亲核取代反应转化为通式(I-f)化合物；

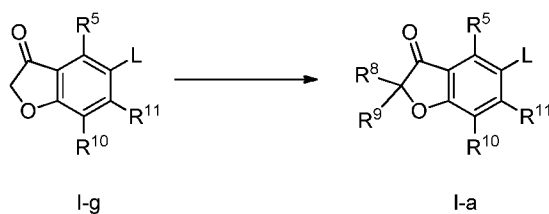


通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应通式(I-c)化合物；或者通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物；

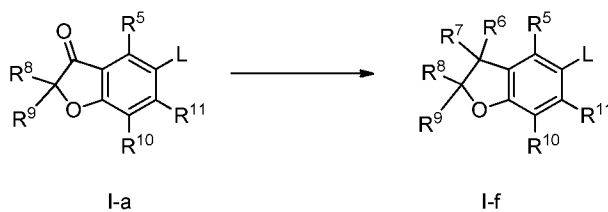


通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物；通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物；

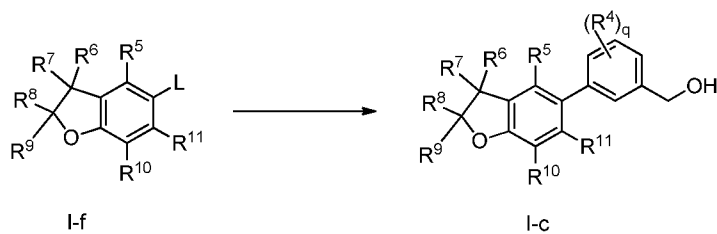
方法三：



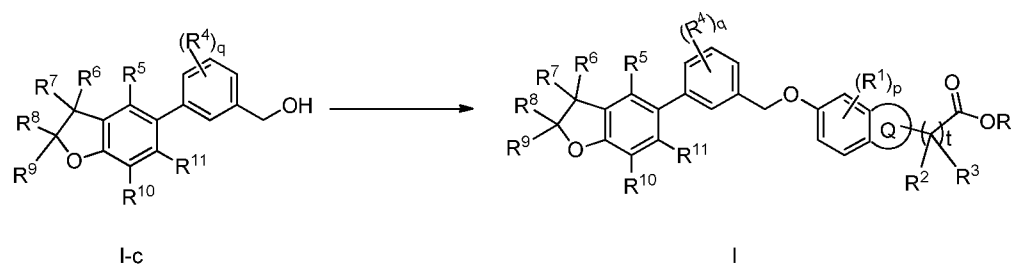
通式(I-g)化合物通过 Adol 反应转化为通式(I-a)化合物；或者通式(I-g)化合物通过亲核取代反应转化为通式(I-a)化合物；



通式(I-a)化合物通过还原反应转化为通式(I-f)化合物；或者通式(I-a)化合物通过还原反应以及脱羟基反应转化为通式(I-f)化合物；

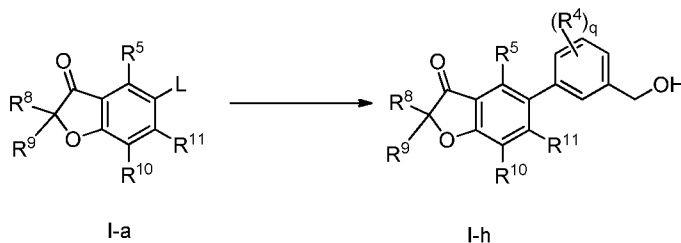


通式(I-f)化合物通过 suzuki 偶联反应通式(I-c)化合物；或者通式(I-f)化合物通过 suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物；

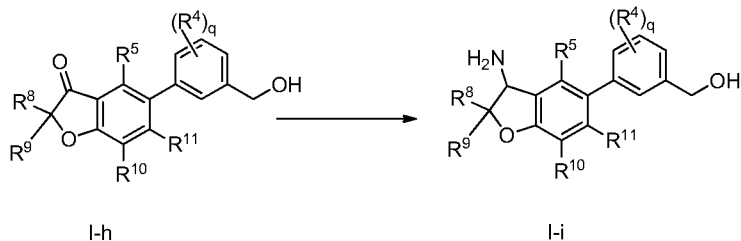


通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物；通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物；

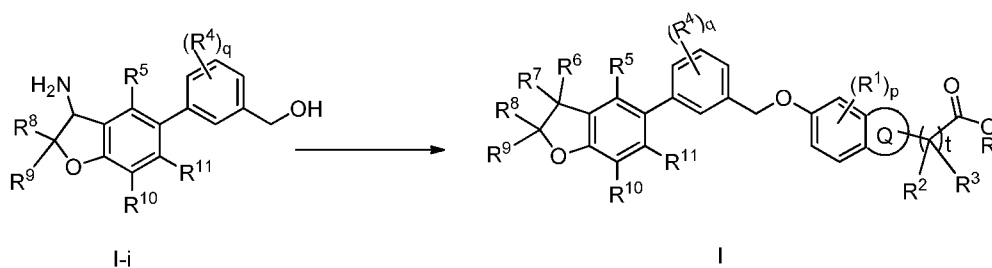
方法四:



通式 (I-a) 化合物通过 suzuki 偶联反应转化为通式(I-h)化合物; 或者通式(I-a)化合物通过 suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-h)化合物;



通式(I-h)化合物通过还原胺化转化为通式 (I-i) 化合物;



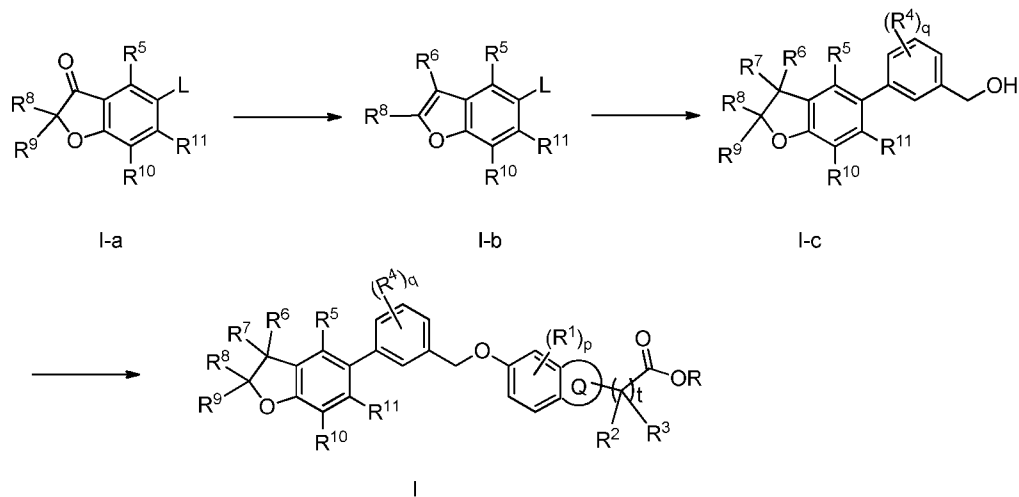
通式 (I-i) 化合物通过亲核取代反应、Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式 (I) 化合物, 或者通式 (I-i) 化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物; 其中:

L 选自 F、Cl、Br 或 I;

R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、Q、p、q 和 t 如同本发明中所定义;
R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 选自 H、羟基、甲基或乙基。

更具体而言, 本发明的通式(I)化合物的制备方法选自以下方法中的一种:

方法一:

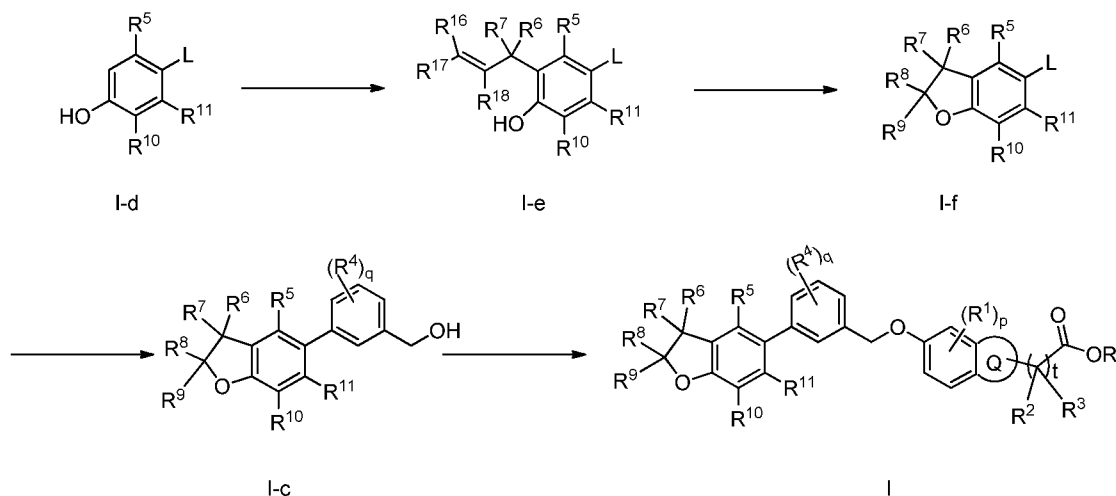


在碱性条件下, 以四氢呋喃为溶剂, 通式 (I-a) 化合物与二乙氧基膦甲基磷酸酯反应, 然后用二异丁基氢化铝将氰基还原为醛基, 再进一步与还原剂反应, 然后在碱性条件下, 进一步与烷基化试剂反应得到通式 (I-b) 化合物; 或者通式 (I-a) 化合物与还原剂反应, 再进一步在浓硫酸存在下, 发生消除反应得到通式 (I-b) 化合物; 其中所述的碱选自钠氢、氨基钠、叔丁醇钾、丁基锂或者二异丙基胺基锂; 还原剂选自硼氢化钠、硼氢化钾、氢化铝锂、硫代硼氢化钠或者三仲丁基硼氢化锂; 烷基化试剂选自碘甲烷、对甲苯磺酸甲酯、硫酸二甲酯、溴乙烷、对甲苯磺酸乙酯或者硫酸二乙酯;

以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-b) 化合物与 3-甲酰基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应, 然后在还原剂作用下, 加氢还原得到通式(I-c) 化合物; 其中所述的钯催化剂选自[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物、四(三苯基膦)钯、二氯化钯、醋酸钯或者双三苯基磷二氯化钯, 所述的还原剂如上所述;

以二氯甲烷或者四氢呋喃为溶剂, 三叔丁基膦条件下, 偶氮二甲酸二异丙酯或者 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶存在下, 通式 (I-c) 化合物与 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯发生 Mitsunobu 反应得到通式 (I) 化合物; 或者通式(I-c)化合物在上述条件下通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物;

方法二:



以乙腈、四氢呋喃、甲苯或者 1,2-二氯乙烷为溶剂, 碳酸钾存在下, 通式 (I-d)化合物与 3-溴丙烯反生亲核取代, 然后在 180°C 下, 通过克莱森重排得到通式 (I-e) 化合物;

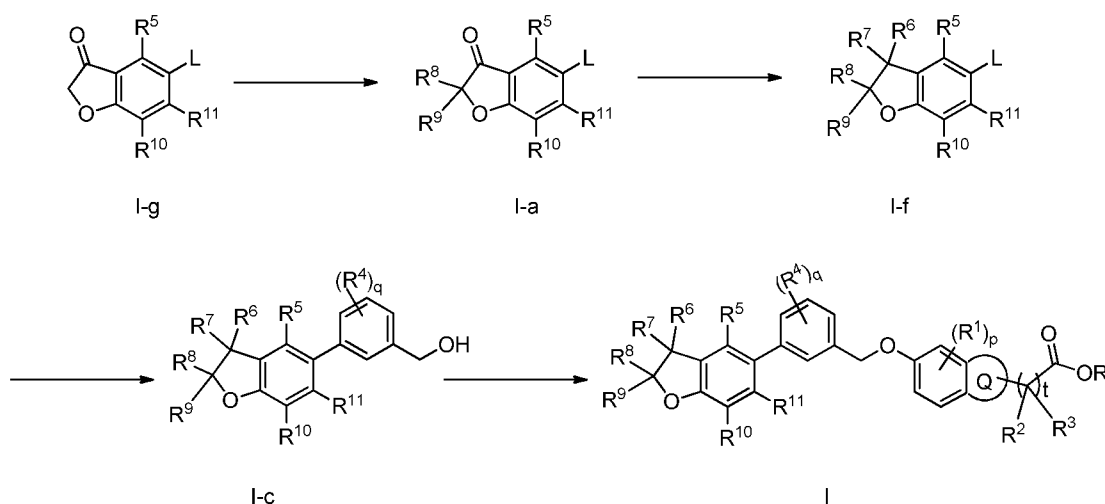
以二氯甲烷或者 1,2-二氯乙烷为溶剂, 通式 (I-e) 化合物与间氯过氧苯甲酸发生环氧化反应, 然后以 1,2-二氯乙烷为溶剂加热回流得到通式 (I-f) 化合物; 或者以二氯甲烷或者 1,2-二氯乙烷为溶剂, 在三氟甲磺酸存在下, 通式 (I-e) 化合物发生亲核取代反应得到通式 (I-f) 化合物;

以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者

磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-f) 化合物与 3-羟基甲基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应得到通式 (I-c) 化合物, 或者以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-f) 化合物与 3-甲酰基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应, 然后在还原剂作用下, 加氢还原得到通式(I-c) 化合物, 其中所述的钯催化剂和还原剂如上文定义;

以二氯甲烷或者四氢呋喃为溶剂, 三叔丁基膦条件下, 偶氮二甲酸二异丙酯或者 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶存在下, 通式 (I-c) 化合物与 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯发生 Mitsunobu 反应得到通式 (I) 化合物; 或者通式(I-c)化合物在上述条件下通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物;

10 方法三:



以甲醇和水为溶剂, 碳酸钾存在下, 通式 (I-g) 化合物与甲醛发生 Adol 反应得到通式 (I-a) 化合物; 或者以四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, 在钠氢存在下, 通式(I-g) 化合物与碘甲烷或 1,2-二溴乙烷发生亲核取代反应得到通式 (I-a) 化合物;

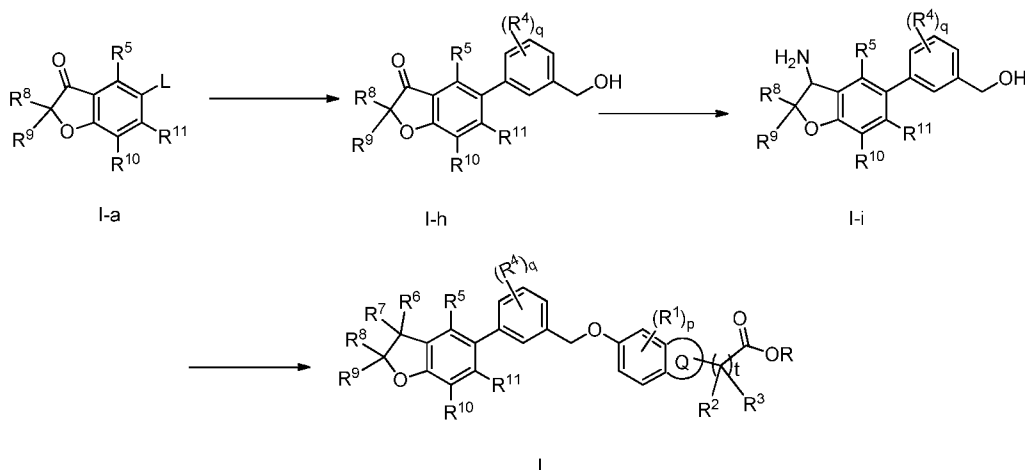
以四氢呋喃为溶剂, 三氯化铝存在下, 通式 (I-a) 化合物与四氢铝锂反应得到通式 (I-f) 化合物; 或者通式 (I-a) 化合物在还原剂作用下加氢还原, 再进一步脱去羟基得到通式 (I-f) 化合物, 其中脱羟基试剂选自三乙基硅烷、钯/炭、TMSCl/NaI 或者 CS₂/NaH, TMSCl 是指三甲基氯硅烷, 其中所述的还原剂如上述;

以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-f) 化合物与 3-羟基甲基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应得到通式 (I-c) 化合物, 或者以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-f) 化合物与 3-甲酰基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应, 然后在还原剂作用下, 加氢还原得到通式(I-c) 化合物, 其中所述的钯催化剂和还原剂如上文定义;

以二氯甲烷或者四氢呋喃为溶剂, 三叔丁基膦条件下, 偶氮二甲酸二异丙酯或者 1,1-(偶氮

二羰基)二哌啶存在下, 通式 (I-c) 化合物与 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯发生 Mitsunobu 反应得到通式 (I) 化合物; 或者通式(I-c)化合物在上述条件下通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物;

方法四:



5

以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-a) 化合物与 3-羟基甲基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应得到通式 (I-h) 化合物, 或者以甲苯/乙醇/水、乙腈/水、1,4-二氧六环/水或者四氢呋喃/水为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠或者磷酸钾存在条件下, 钯催化剂作用下, 通式 (I-a) 化合物与 3-甲酰基苯硼酸发生 suzuki 偶联反应, 然后在还原剂作用下, 加氢还原得到通式 (I-h) 化合物, 其中所述的钯催化剂和还原剂如上文定义;

10

以甲醇/水、乙醇/水、异丙醇/水为溶剂, 氢氧化钠、氢氧化钾或者氢氧化锂存在的条件下, 通式 (I-h) 与盐酸羟胺发生缩合, 然后在还原剂四氢铝锂、硼烷作用下或者在兰尼镍、钯碳作用下加氢还原得到通式 (I-i) 化合物。

15

以乙腈、N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, 碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺存在下, 通式 (I-i) 发生亲核取代反应, 然后以二氯甲烷或者四氢呋喃为溶剂, 三叔丁基磷条件下, 偶氮二甲酸二异丙酯或者 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶存在下, 与 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸乙酯发生 Mitsunobu 反应得到通式 (I) 化合物; 或者通式 (I-i) 化合物在上述条件下再进一步水解转化为通式 (I) 化合物。其中, L 选自 F、Cl、Br 或者 I;

20

R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、Q、p、q 和 t 的定义与本发明中所述定义一致; R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 选自 H、羟基、甲基或者乙基。

本发明还涉及一种药物组合物, 所述的组合物包括: 有效剂量的通式 (I) 所示化合物或其所有立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、药学上可接受的盐或前药, 及药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或赋形剂。所述的组合物还可进一步包括一种或多种其他

25

治疗剂。其中所述的其他治疗剂包括：

- (a) GPR40 激动剂或药学上可接受的盐，和/或
- (b) DPP-IV 抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- (c) SGLT-2 抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- 5 (d) PPAR_γ 激动剂和部分激动剂或药学上可接受的盐，和/或
- (e) PPAR_{α/γ} 双重激动剂或药学上可接受的盐，和/或
- (f) PPAR_δ 激动剂或药学上可接受的盐，和/或
- (g) 胰岛素或拟胰岛素或药学上可接受的盐，和/或
- (h) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- 10 (i) 磺酰脲类抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- (j) α-葡萄糖苷酶抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- (k) GLP-1、GLP-1 类似物、GIP-1、HSD-1 或药学上可接受的盐，和/或
- (l) 胰高血糖素受体拮抗剂或药学上可接受的盐，和/或
- (m) 抗炎药，和/或
- 15 (n) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂或药学上可接受的盐，和/或
- (o) 减肥药，和/或
- (p) 改善患者脂质分布的药物，所述药物选自 HMG-CoA 还原酶抑制剂、胆汁酸螯合剂、烟碱、烟酸或其盐、PPAR_α 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基 CoA(胆固醇酰基转移酶(ACAT)) 抑制剂、CETP 抑制剂或酚类抗氧化剂或药学上可接受的盐，和/或
- 20 (q) 双胍类、噻唑烷二酮类、列奈类或其药学上可接受的盐或前药，和/或
- (r) PARP 抑制剂。

本发明优选方案，所述的 GPR40 激动剂选自 fasiglifam hemihydrate 或其药学上可接受的盐或前药。所述的 DDPIV 抑制剂选自 linagliptin(利拉列汀)、omarigliptin (MK-3102)、sitagliptin(西他列汀)、vildagliptin(维达列汀)、alogliptin(阿格列汀)、saxagliptin(沙格列汀)、denagliptin(地格列汀)、Carmegliptin、Melogliptin(美罗利汀)、Dutogliptin、Teneligliptin(特力利汀)、Gemigliptin 或者 Trelagliptin。所述的 SGLT-2 抑制剂选自 dapagliflozin、propanediol、empagliflozin、ertugliflozin、ipragliflozin、tofogliflozin、canagliflozin 或 eogliflozin。所述的 PARP 抑制剂选自 bezafibrate、fenofibrate、pioglitazone、azelaic acid、rosiglitazone 或 saroglitazar。所述的双胍类治疗剂选自二甲双胍或者二乙双胍。所述的噻唑烷二酮类治疗剂选自环格列酮、吡咯列酮、罗格列酮、曲格列酮、法格列酮或者达格列酮。所述的磺酰脲类治疗剂选自格列美脲、Tolglybutamide、格列波脲、格列苯脲、格列喹酮、格列吡嗪、或格列齐特。所述的列奈类治疗剂选自那格列奈、瑞格列奈或者米格列奈。所述的 α-葡萄糖苷酶抑制剂选自阿卡波糖、

伏格列波糖或者米格列醇。所述的 GLP-1 类似物选自艾赛那肽或者利拉鲁肽。

本发明还涉及通式 (I) 所示化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、药学上可接受的盐或前药作为一种 G 蛋白偶联受体 40 激动剂在医学上的用途，还涉及所述包括通式 (I) 所示化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、
5 药学上可接受的盐或前药的药物组合物在医学上的用途，优选本发明的通式 (I) 所示化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、药学上可接受的盐或前药是作为一种 G 蛋白偶联受体 40 激动剂用于制备用于治疗 and/或预防代谢性疾病的药物制剂。所述的代谢性疾病例如可以是包括糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病并发症、高胆固醇血症、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酸酯血症、高血压、高脂蛋白血症、高 LDL 胆固醇、低 HDL 胆固醇、低血糖症、血脂异常、血栓性
10 疾病、心血管疾病、肾脏疾病、酮症酸中毒、脂肪酸或甘油的升高的水平、脂肪萎缩、脂肪毒性、肥胖症、代谢综合症、X 综合症、胰岛素抗性、胰岛素过敏症、葡萄糖耐受不良、皮肤病、动脉粥样硬化及其后遗症心绞痛、跛行、心脏病发作或中风中的一种或多种。进一步优选本发明的通式 (I) 所示化合物或其立体异构体、水合物、溶剂化物、酯、代谢产物、共晶体、药学上可接受的盐或前药是作为一种 G 蛋白偶联受体 40 激动剂用于制备用于治疗 and/或预防 II 型糖尿病的药物制剂。
15

本发明还涉及一种治疗和/或预防所述代谢疾病的方法，该方法包括给予受试者有效量的本发明所述的通式 (I) 所示化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，或者所述的包括其的药物组合物。

20 除非有相反的陈述，在本发明中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕 (H)、氘 (D，又叫重氢)、氚 (T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S
25 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“烷基”是指含 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、
30 2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、正庚基、正辛基及其各种支链异构体；所述的烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、羟基、巯基、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、

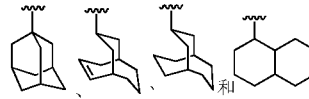
-S(=O)₂R¹⁴、硝基、氰基、异氰基、醛基、羧基、氨基、烷基胺基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、羧酸酯、羧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-NR¹³R^{13a}的取代基所取代，其中 R¹⁴ 选自 1 至 8 个碳原子的烷基、3 至 10 个碳原子的碳环基或者 3 至 10 个碳原子的杂环基，R¹²、R¹³ 和 R^{13a} 如同与权利要求 1 所定义，本文中出现的烷基，其定义如上所述。

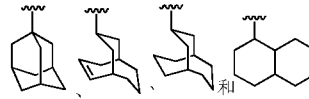
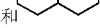
“烷氧基”是指-O-烷基，非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、1-丁氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-丁氧基、2-甲基-2-丙氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、2-甲基-2-丁氧基、3-甲基-2-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基和 2-甲基-1-丁氧基。所述的烷基可以任选进一步被 0 至 5 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羟基、巯基、-SR¹⁴、-S(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴、硝基、氰基、异氰基、醛基、羧基、氨基、烷基胺基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、羧酸酯、羧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-NR¹³R^{13a}的取代基所取代，其中 R¹⁴ 如上文定义，R¹²、R¹³ 和 R^{13a} 如同与权利要求 1 所定义。

“烯基”是指含有 1 至 3 个碳-碳双键，由 2-20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2-12 个碳原子的烯基，更优选 2-8 个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、直链烯基、直链炔基、氨基、硝基、氰基、巯基、酰胺基、碳环基或者杂环基的取代基所取代。

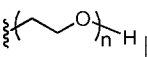
“炔基”是指含有 1 至 3 个碳-碳叁键，由 2-20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2-12 个碳原子的炔基，更优选 2-8 个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、烷基、烷氧基、直链烯基、直链炔基、氨基、硝基、氰基、巯基、酰胺基、碳环基或者杂环基的取代基所取代。

“碳环基”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，碳环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、苯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环



辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、和。所述的碳环基可以任选进一步被 0 至 8 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羟基、巯基、-SR¹⁴、-S(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴、硝基、氰基、异氰基、醛基、羧基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、羧酸酯、羧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-NR¹³R^{13a}的取代基所取代，其中 R¹⁴ 如上文定义，R¹²、R¹³ 和 R^{13a} 如同与权利要求 1 所定义。

“杂环基”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 3 至 8 元杂环基，杂环基的环中选择性取代的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡啶基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡啶基咪唑基、咪唑基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吡啶基噻吩基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的杂环基可以任选进一步被 0 至 8 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、羟基、巯基、-SR¹⁴、-S(=O)R¹⁴、-S(=O)₂R¹⁴、硝基、氰基、异氰基、醛基、羧基、氨基、烷基氨基、酰胺基、烯基、炔基、烷基、羟基烷基、烷氧基、碳环基、杂环基、羧酸酯、羧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²或者-NR¹³R^{13a}的取代基所取代，其中 R¹⁴ 如上文定义。

“PEG”是指含有的聚合物，其中 n 是 2~大约 1000 范围内的整数，优选 2~大约 500，更优选 2~大约 250，更优选 2~大约 125，更优选 2~大约 50，进一步优选 2~大约 25 范围内的整数。

“氨基”是指-NH₂。

“烷基胺基”是指具有一个或者两个烷基取代基的氨基基团。

“氰基”是指 $\text{C}\equiv\text{N}$ 。

“异氰基”是指 $\text{N}\equiv\text{C}$ 。

5 “硝基”是指-NO₂。

“羟基”是指-OH。

“巯基”是指-SH。

“醛基”是指-C(=O)H。

“羧基”是指-COOH。

10 “羧酸酯”是指-COOR¹⁵，其中 R¹⁵ 为烷基。

“酰胺基”是指-CONR¹³R^{13a}，R¹³ 和 R^{13a} 如同与权利要求 1 所定义。

“=O”为本领域通常习惯用法，是指以双键相连的氧原子，譬如羰基中与碳原子相连的双键氧原子。

“羟基烷基”是指被 1、2 或者 3 个羟基取代的烷基，所述的烷基优选为 C1-4 烷基。非限制
15 性实施例包括羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基丙基、1,3-二羟基丙基和 2,3-二羟基丙基。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。所述的无机碱的非限制性实施例包括钠、钾、铝、
20 锂、锌、钙、镁、钡；所述的有机碱的非限制性实施例包括氨、三甲胺、四甲基铵、二乙胺、三乙胺、异丙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、可可碱、嘌呤、腺嘌呤、N-乙基腺嘌呤、聚胺树脂、苯明青霉素盐；所述的无机酸和有机酸的非限制性实施例盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、羟乙酸、丙酸、2-羟基丙酸、丙二酸、三氟乙酸、甲磺酸、乙磺酸、
25 三氟甲磺酸、乙烯磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、褐藻酸、氨基甲酸、樟脑酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、苹果酸、草酸、水杨酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、天冬氨酸、谷氨酸、肉桂酸、

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

30 “赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物 (包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“佐剂”是非特异性免疫增强剂，当与抗原一起注射或预先注入机体时，可增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答类型。

“稀释剂”也叫“填充剂”。把原药加工成粉剂时，或为了使其便于喷施所加入的进行稀释的惰性物质。如：粘土、高岭土、陶土、滑石粉等。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的功能基团来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基、氨基或者巯基连接在任何集团上所形成的化合物，当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基或者游离的巯基。前药的例子包括但不限于，本发明化合物中的羟基或氨基功能基团与甲酸、乙酸或苯甲酸所形成的化合物。

“共晶”是指活性药物成分和共晶形成物在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中活性药物成分 (API) 和共晶形成物 (CCF) 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。非限定性实例共晶形成物包括丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、门冬氨酸、谷氨酸、焦谷氨酸、硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基萘酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟萘酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或三氟甲磺酸、氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、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、二环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶和 N-乙基哌啶。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其生理学/药理学上可接受的盐或前体药物的组合或/和一种或多种其它治疗剂以及药理学上可接受的赋形剂、佐

剂、稀释剂和载体。

“EC₅₀” 半数有效浓度，指达到最大药效一半时的浓度。

具体实施方式

5 以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果，旨在帮助阅读者更好地理解本发明的实质和特点，不作为对本案可实施范围的限定。

本发明中，化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10⁻⁶ (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d₆)，氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇
10 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5
15 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

20 氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

实施例若无特殊说明，反应在氮气氛下进行。

实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温。

25 室温为最适宜的反应温度，为 20℃ ~ 30℃。

本文所用的其他符号具有下列意义：

s:单峰

d: 二重峰

t: 三重峰

30 q: 四重峰

m: 多重峰

br: 宽峰

J: 耦合常数

Hz: 赫兹

Bn: 苄基

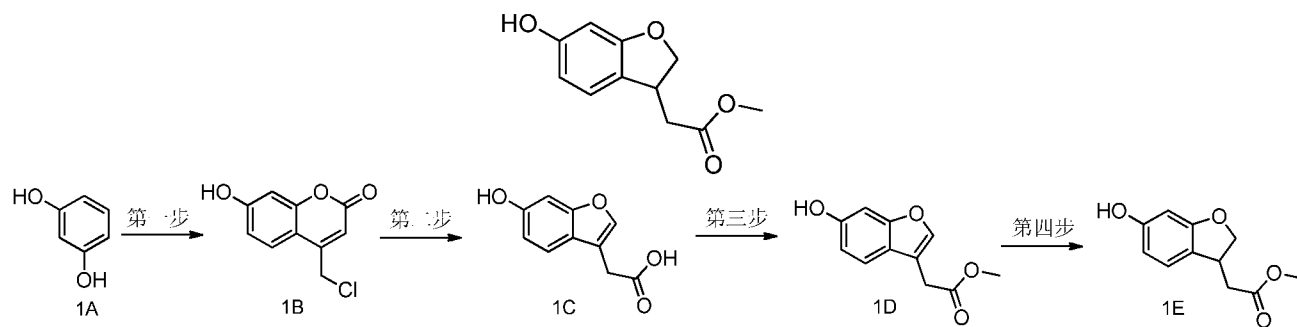
Me: 甲基

Et: 乙基

5 TBS: 叔丁基二甲基硅基

中间体 1: 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (1E)

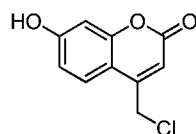
methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



10

第一步: 4-(氯甲基)-7-羟基-2H-苯并吡喃-2-酮 (1B)

4-(chloromethyl)-7-hydroxy-2H-chromen-2-one

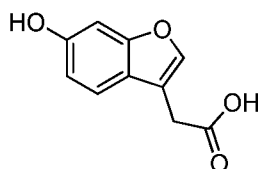


0℃下, 将间苯二酚 1A (17.62 g, 160.02 mmol) 分小份地加入溶有氯甲酰乙酸乙酯 (28.00 g, 170.12 mmol) 的浓硫酸 (60 mL) 中, 室温搅拌反应 2 小时。将反应液倒入冰水中, 将混合物

15 过滤, 滤饼用水 (100 mL × 3) 洗涤并干燥, 得到米色固体状的粗品, 直接用于下一步反应。

第二步: 2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸 (1C)

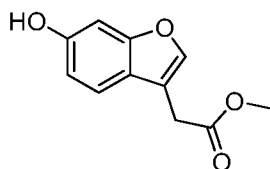
2-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)acetic acid



20 将 4-(氯甲基)-7-羟基-2H-苯并吡喃-2-酮 1B 粗品溶于氢氧化钠水溶液(1000 mL, 1M) 中, 加热回流反应 2 小时。反应结束, 用浓硫酸酸化反应液, 乙酸乙酯 (250 mL × 3) 萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤减压浓缩, 得到棕色固体状的化合物 1C (16.00 g, 产率 52%)。

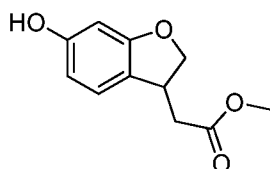
第三步: 2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (1D)

methyl 2-(6-hydroxybenzofuran-3-yl)acetate



将 2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸 1C (16.00 g, 83.26 mmol) 溶于甲醇 (75 mL) 中, 滴加浓硫酸 (8 mL), 将混合物加热回流反应 4 小时。反应结束, 将反应液浓缩旋干, 用二氯甲烷 (30 mL) 溶解, 依次用水 (100 mL × 3) 和饱和食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1), 得到淡黄色固体状的化合物 1D (8.37 g, 产率 48%)。

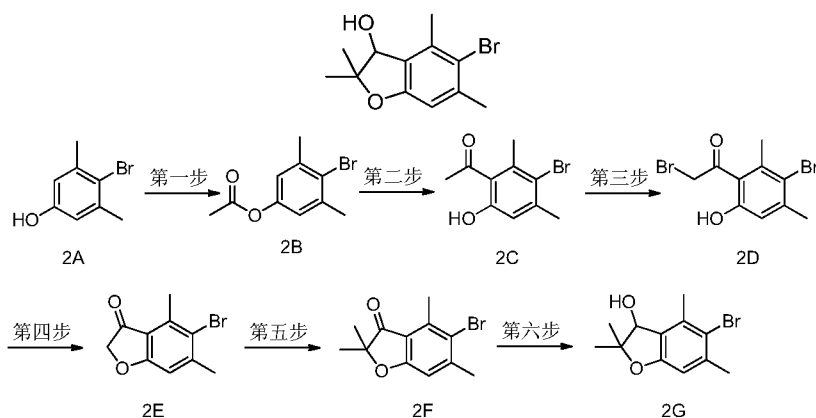
第四步: 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (1E)
methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



将钯碳 (1.38 g, 3.60 mmol, 10%) 加入 2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1D (7.38 g, 35.79 mmol) 的甲醇 (65 mL) 溶液中, 用氢气置换反应体系 3 次, 通入氢气, 搅拌反应 18 小时。将反应液过滤, 减压旋干。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到白色固体状的化合物 1E (4.50 g, 产率 60.4%)。

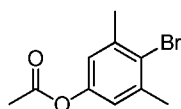
中间体 2: 5-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (2G)

5-bromo-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



第一步: 4-溴-3,5-二甲基苯基乙酸酯 (2B)

4-bromo-3,5-dimethylphenyl acetate

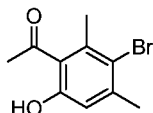


将醋酸酐 (12.10 g, 119 mmol), 三乙胺 (12.00 g, 119 mmol) 加入 4-溴-3,5-二甲酚 2A (20.00 g, 99 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中, 室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入冰水 (100

mL) 淬灭反应,用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取,合并有机相,饱和氯化钠溶液 (100 mL × 3) 洗涤,用无水硫酸钠干燥有机相,过滤,浓缩滤液得到棕色液体状的粗产品,直接用于下一步反应。

第二步: 1-(3-溴-6-羟基-2,4-二甲基苯)乙酮 (2C)

5 1-(3-bromo-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone



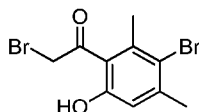
将 4-溴-3,5-二甲基苯基乙酸酯粗产品 2B 和三氯化铝 (19.7 g, 148.1 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (200 mL) 中,升温至回流,搅拌反应 2.5 小时,反应体系颜色变深。将混合物用冰水浴冷却至 0℃,缓慢滴加 1M HCl 终止反应,加入水 (100 mL) 稀释,用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃
10 取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液 (200 mL × 3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩。残留物用石油醚/二氯甲烷重结晶,得到白色絮状物 2C (16.0 g, 两步产率 66%)。

MS m/z(ESI): 241.0, 243.0 [M-1]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.99 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).

第三步: 2-溴-(3-溴-6-羟基-2,4-二甲基苯)乙酮 (2D)

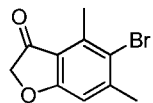
15 2-bromo-1-(3-bromo-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone



将 1-(3-溴-6-羟基-2,4-二甲基苯)乙酮 2C (10.0 g, 41.14 mmol)、溴化铜 (15.6 g, 69.85 mmol) 溶于氯仿 (100 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 混合溶剂中,加热回流搅拌反应 4 小时。反应结束,将反应液用冰水浴冷却至室温,过滤。滤液中加水 (100 mL) 稀释,用乙酸乙酯 (100 mL × 3)
20 萃取,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液 (200 mL × 1) 洗涤,无水硫酸钠干燥有机相,过滤,滤液减压浓缩,得到粗品,直接用于下一步反应。

第四步: 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 (2E)

5-bromo-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one



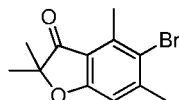
将醋酸钠 (10.1 g, 123.3 mmol) 加入上步产物 2-溴-(3-溴-6-羟基-2,4-二甲基苯)乙酮粗品 2D 的甲醇 (150 mL) 溶液中,室温下搅拌反应 2 小时。反应结束,向反应液中加水 (50 mL) 淬灭反应,将混合物减压浓缩除去部分甲醇,加水稀释至 100 mL,用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液 (200 mL × 1) 洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1),得到淡黄色固体状化合物 2E
30 (5.4 g, 两步产率 55%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.22 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.61 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.31, 172.98, 148.75, 139.18, 121.13, 118.19, 112.51, 75.11, 25.54, 17.64.

第五步: 5-溴-2,2,4,6-四甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 (2F)

5 5-bromo-2,2,4,6-tetramethylbenzofuran-3(2H)-one

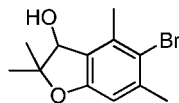


10 无水无氧氛围, 在 -30°C 下, 将氢化钠 (125 mg, 5.21 mmol) 加入到 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (500 mg, 2.07 mmol) 的干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中, 搅拌 20 分钟。向混合物中加入碘甲烷 (1.5 g, 10.57 mmol), 升至室温反应 3 小时。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到淡黄色固体状化合物 2F (482 mg, 产率 85%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

第六步: 5-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (2G)

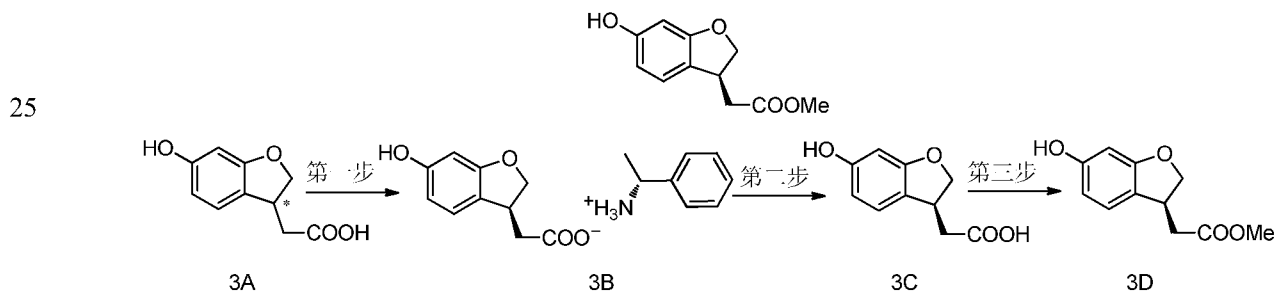
15 5-bromo-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



20 将 5-溴-2,2,4,6-四甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2F (482 mg, 1.79 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 和四氢呋喃 (16 mL) 混合溶剂中, 冰浴下, 分小份加入硼氢化钠 (339 mg, 8.96 mmol), 室温下搅拌反应 0.5 小时。反应结束, 向混合物中加水 (15 mL) 淬灭反应, 浓缩除去部分反应液, 加入盐酸 (10 mL, 1M) 酸化, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 = 2/1), 得到白色固体状化合物 2G (450 mg, 产率 92%)。

中间体 3: (S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (3D)

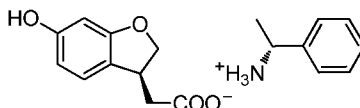
(S)-methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



第一步:

(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(R)苯乙胺盐(3B)

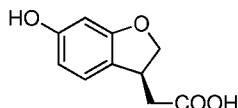
(R)-1-phenylethanaminium (S)-2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



- 5 将 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 3A (9.32 g, 48 mmol)溶于丙酮(80 mL)中, 加热至回流状态下, 将 R-苯乙胺的丙酮溶液(2.91 g, 24 mmol, 13 mL), 缓慢的滴入反应溶液中。滴加结束后, 关闭加热, 使其缓慢降至室温, 搅拌过夜。过滤, 沉淀用少量丙酮洗涤。再向其中加入 1N 稀盐酸, 调 PH < 2, 加乙酸乙酯萃取, 浓缩。再将浓缩物溶于丙酮(35 mL)中, 加热至回流状态下, 将 R-苯乙胺的丙酮溶液(1.53 g, 12.7 mmol), 缓慢的滴入反应溶液中。滴加结束后,
- 10 后, 关闭加热, 使其缓慢降至室温, 搅拌过夜。过滤, 沉淀用少量丙酮洗涤, 并将此沉淀溶于丙酮(25 mL), 重结晶得化合物 3B (600 mg, 60%)。

第二步: (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(3C)

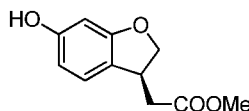
(S)-2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



- 15 将(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(R)苯乙胺盐 3B 溶于 1M 盐酸水溶液中, 加入乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得化合物 3C (370 mg, 99%),

第三步: (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(3D)

(S)-methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



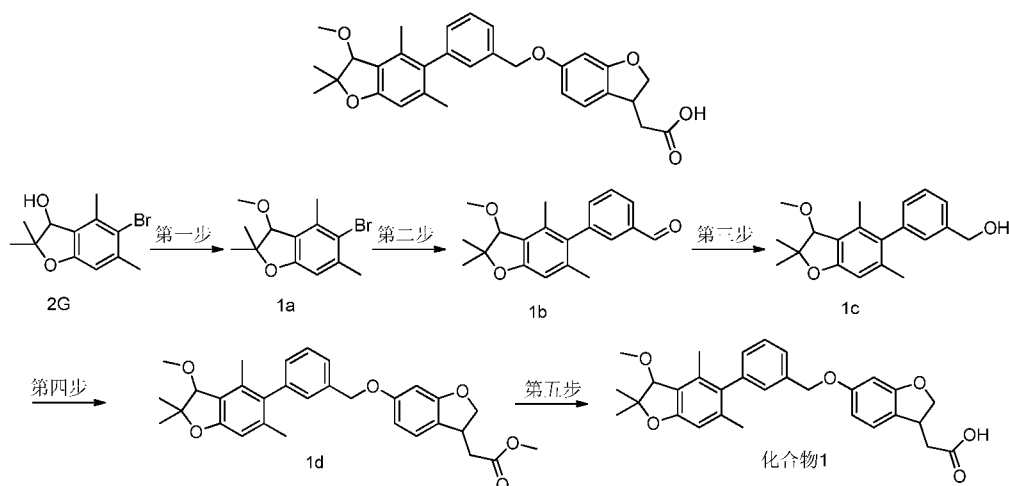
- 20 室温下, 将(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 3C 溶于甲醇中, 滴加浓硫酸 0.2 mL, 升温至 50°C 反应 2 小时后, 加饱和碳酸氢钠水溶液终止反应, 加乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离纯化(硅胶 6.0 g, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)洗脱, 得白色固体化合物 3D(317 mg, 80%, ee% = 99%)。

产品的绝对构型根据文献(ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1, 290–294)以及保留时间确定。

25 **实施例 1**

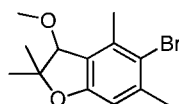
2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 1)

2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：5-溴-3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 (1a)

5-bromo-3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran



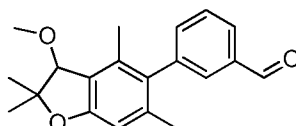
5

无水无氧氛围，在冰水浴下，将氢化钠 (48 mg, 1.99 mmol) 加入 5-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 2G (450 mg, 1.66 mmol) 的干燥四氢呋喃 (15 mL) 溶液中，搅拌 20 分钟。将碘甲烷 (471 mg, 3.32 mmol) 加入混合物中，升至室温反应 1 小时。反应结束，加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL) 淬灭反应，加水 (25 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)，得到淡黄色油状液体状的化合物 1a (360 mg, 产率 77%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.38 (d, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

第二步：3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (1b)

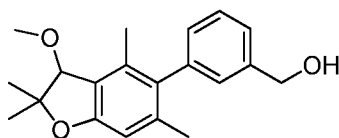
3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde



将 5-溴-3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 1a (350 mg, 1.30 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (210 mg, 1.40 mmol) 溶于碳酸钠水溶液 (10 mL, 1M) 中，加入甲苯 (15 mL) 及乙醇 (5 mL)。用氮气置换反应体系，加入四(三苯基膦)钯 (81 mg, 0.07 mmol)。保持氮气氛围，升温至 80℃ 反应 15 小时。反应结束，向反应液中加水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (40 mL)，用硅藻土过滤。滤液用饱和食盐水溶液 (20 mL × 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=14/1)，得到淡黄色油状液体的化合物 1b (335 mg, 产率 83%)。

第三步: (3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 (1c)

(3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol



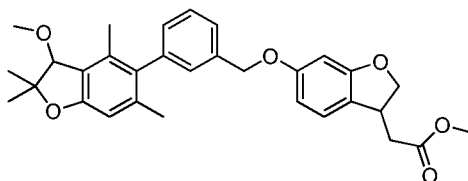
将 3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 1b (335 mg, 1.08 mmol) 溶于
5 甲醇(4mL)和四氢呋喃(16 mL)混合溶液中,冰浴下,分小份将硼氢化钠 (204 mg, 5.40 mmol) 加入混合物中,升至室温反应 1 小时。反应结束,向反应液中加水 (10 mL) 淬灭反应,减压浓缩除去部分反应液。向混合物中加盐酸(6 mL, 1M),用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1),得到淡黄色粘稠状固体 1c (322 mg, 产率 95%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.73 (d, 2H), 4.45 (d, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.41 (d, 3H), 1.98 (d, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

第四步: 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (1d)

methyl 2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) benzyl)oxy)-2,3-

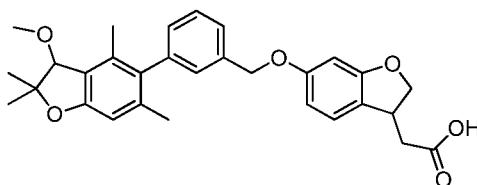
-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



将(3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 1c (130 mg, 0.4 mmol) 和
2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (100 mg, 0.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL)
中。氮气置换反应体系,将三丁基膦 (178 mg, 0.88 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (222 mg,
0.88 mmol)加入混合物中,室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷,过滤,将滤
液浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1),得到淡黄色粘稠状固体 1d
(165 mg, 产率 82.1%)。

第五步: 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 1)

2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(1 mL, 2M)加入 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1d (200 mg, 0.40 mmol) 在甲醇(2 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 稀释反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1), 得到白色固体状的化合物 1 (178 mg, 产率 91.3%)。

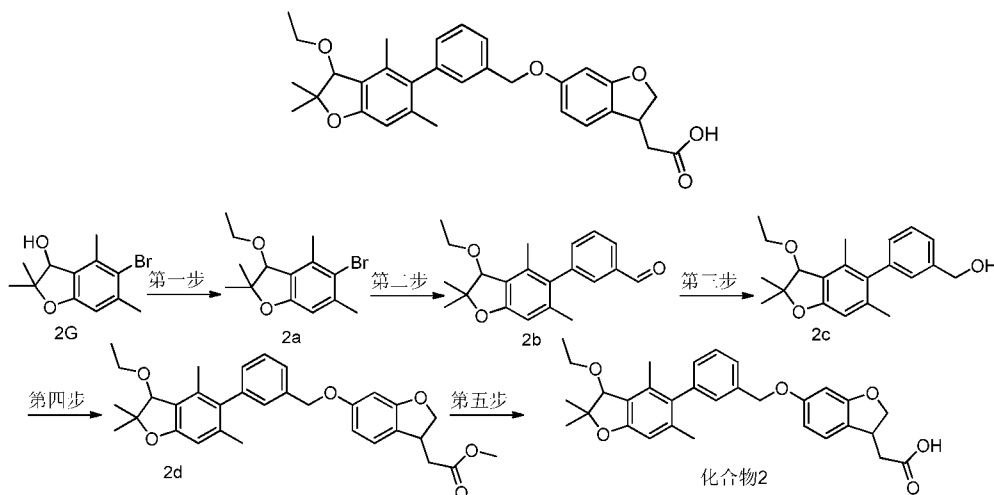
MS m/z(ESI): 487.0[M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.50 – 6.41 (m, 2H), 5.10 (d, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.46 (d, 1H), 1.90 (dd, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

实施例 2

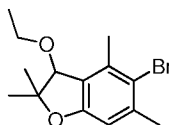
2-(6-((3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 2)

2-(6-((3-(3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: 5-溴-3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 (2a)

5-bromo-3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran



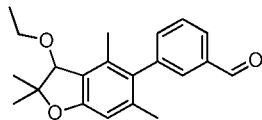
无水无氧氛围, 冰浴下, 将氢化钠 (80 mg, 3.32 mmol) 加入 5-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 2G (750 mg, 2.76 mmol) 的干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中, 搅拌反应 20 分钟。向混合物中加入碘乙烷 (0.45 mL, 3.52 mmol), 升至室温反应 5 小时, 加热回流继续反应 2 小时, 反应结束。加水 (20 mL) 稀释反应液, 加饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL

× 3) 萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)，得到淡黄色液体状的化合物 2a (532 mg, 产率 64.4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.55 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.56 (q, 2H), 2.37 (d, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

5 第二步: 3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (2b)

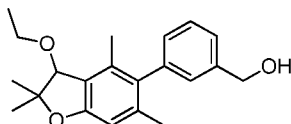
3-(3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde



10 将 5-溴-3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 2a (500 mg, 1.67 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (334 mg, 2.23 mmol) 溶于碳酸钠溶液 (11 mL, 1M)、甲苯 (15 mL) 及乙醇 (4 mL) 混合溶剂中。用氮气置换反应体系，将四(三苯基膦)钯 (127 mg, 0.11 mmol) 加入混合物中，保持氮气氛围，升温至 80℃ 搅拌反应 21 小时。反应结束，向反应液中加水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)，用硅藻土过滤。滤液用饱和食盐水溶液 (30 mL × 3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1)，得到淡黄色粘稠固体状化合物 2b (435 mg, 产率 80.1%)。

15 第三步: 3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇 (2c)

(3-(3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol



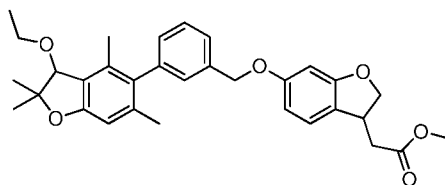
20 冰水下，分批将硼氢化钠 (254 mg, 6.70 mmol) 加入 3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 2b (435 mg, 1.34 mmol) 在甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 混合溶剂中，升至室温搅拌反应 0.5 小时。反应结束，向反应液中加水 (10 mL) 淬灭反应，减压浓缩除去部分反应液，加入饱和氯化铵溶液 (10 mL)。混合物用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1)，得到白色粘稠状固体 2c (400 mg, 产率 91.5%)。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (td, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.21 (dd, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.59 (tt, 2H), 1.91 (d, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

第四步: 2-(6-((3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (2d)

methyl 2-(6-((3-(3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-

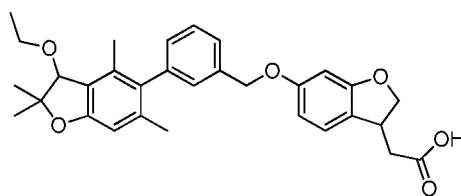
30 dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



将 3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇 2c (150 mg, 0.46 mmol) 和 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (115 mg, 0.55 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中。氮气置换反应体系, 将三丁基膦 (202 mg, 1.00 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (252 mg, 1.00 mmol) 加入混合物中, 室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1), 得到无色透明油状液体 2d (185 mg, 产率 77.9%)。

第五步: 2-(6-((3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 2)

2-(6-((3-(3-ethoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠水溶液(0.9 mL, 2M)加入 2-(6-((3-(3-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2d (185 mg, 0.36 mmol) 在甲醇(2 mL)和四氢呋喃(4 mL)混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束, 向反应液中加水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1M 盐酸水溶液酸化至 pH 为 1, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1.5/1), 得到白色固体状的化合物 2 (150 mg, 产率 83.4%)。

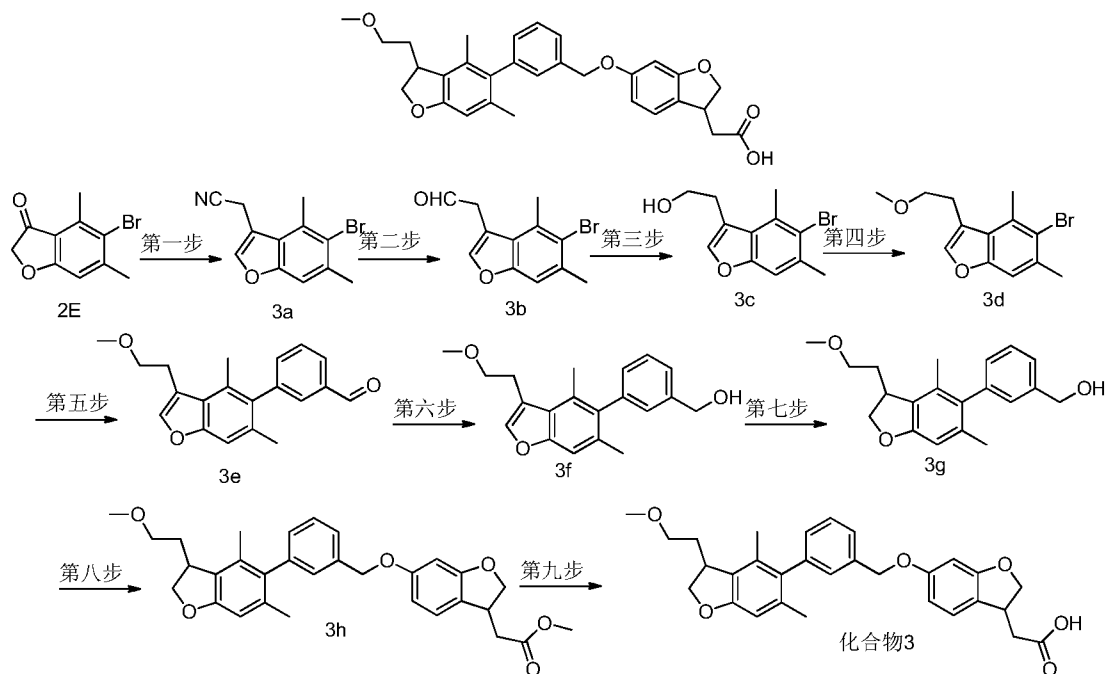
MS m/z(ESI): 501.2[M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dt, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.55 – 6.41 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.91 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 1.97 (dd, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

实施例 3

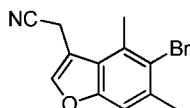
2-(6-((3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 3)

2-(6-((3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙腈 (3a)

2-(5-bromo-4,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetonitrile



5

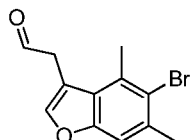
无水无氧氛围，0℃下，将二乙氧基膦甲基磷酸酯 (1.1 g, 6.22 mmol) 缓慢滴加至氢化钠 (149 mg, 6.22 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中，搅拌 10 分钟，将 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (1.0 g, 4.15 mmol) 的四氢呋喃溶液缓慢滴加到混合物中，升至 35℃ 继续搅拌反应 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 和水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃

10 取，合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，将滤液减压浓缩，用石油醚洗涤。残余物用乙酸乙酯重结晶，得到淡黄色固体状化合物 3a (870 mg, 产率 82.9%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

15 第二步：2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙醛 (3b)

2-(5-bromo-4,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetaldehyde



氮气氛围，0℃下，将二异丁基氢化铝 (434 mg, 3.05 mmol) 缓慢滴加至 2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙腈 3a (0.73 g, 2.78 mmol) 的甲苯 (30 mL) 溶液中，搅拌反应 1.5 小时。反应

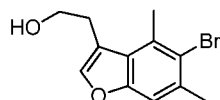
20 结束，向反应液中加入乙醚 (10 mL) 和水 (0.12 mL)，再加入氢氧化钠溶液 (0.12 mL, 15%)，

继续搅拌 15 分钟。再次加水 (3 mL), 继续搅拌 15 分钟。混合物用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 = 2/1), 得到淡红色粘稠状物 3b (400 mg, 产率 52.6%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.50 (s, 6H).

第三步: 2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙醇 (3c)

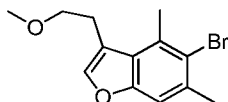
2-(5-bromo-4,6-dimethylbenzofuran-3-yl)ethanol



2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙醇 2b 溶于甲醇 (3 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 的混合溶剂中, 0℃下, 将硼氢化钠 (124 mg, 3.28 mmol) 加入混合物中, 搅拌反应 0.5 小时。反应结束, 向反应液中加水 (5 mL) 淬灭反应, 浓缩反应液除去部分有机溶剂。加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 9/1), 得到淡黄色固体 3c (251 mg, 产率 71.3%)。

第四步: 5-溴-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃 (3d)

5-bromo-3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethylbenzofuran

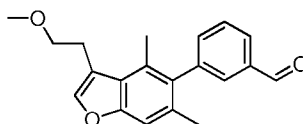


氮气氛围中, 将碘甲烷 (198mg, 1.40mmol) 加入 2-(5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3-基)乙醇 3c (251 mg, 0.93 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 搅拌 20 分钟。将氢化钠 (34 mg, 1.40 mmol) 加入混合溶液中, 升温至 40℃搅拌反应 5 小时, 加热至回流继续反应 2 小时。反应结束, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (5 mL) 和水 (10 mL), 用石油醚 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 = 3/1), 得到淡黄色固体状化合物 3d (260 mg, 产率 98%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

第五步: 3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (3e)

3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-5-yl)benzaldehyde



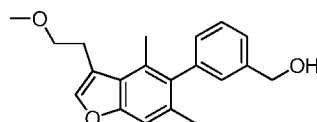
将 5-溴-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃 3d (260 mg, 0.92 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (151

mg, 1.01mmol) 溶于碳酸钠水溶液 (2.8 mL, 1M) 中, 加入甲苯 (5 mL) 及乙醇 (5 mL)。用氮气置换反应体系, 将四(三苯基膦)钯 (53 mg, 0.045 mmol) 加入混合物中。保持氮气氛围, 升温至 80℃ 搅拌反应 24 小时。反应结束, 向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (20 mL) 和水 (5 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥
 5 有机相, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 14/1), 得到无色粘稠状物状化合物 3e (170 mg, 产率 60%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

第六步: (3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 (3f)

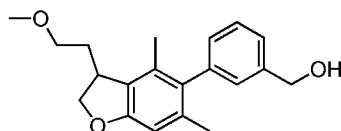
10 (3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-5-yl)phenyl)methanol



冰浴条件下, 将硼氢化钠 (42 mg, 1.10 mmol) 加入 3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯甲醛 3e (170 mg, 0.55 mmol) 在四氢呋喃 (5 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合溶剂中的溶液中, 搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (13 mL) 终止淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃
 15 取, 有机层用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到无色粘稠状化合物 3f (151 mg, 产率 88%)。

第七步: (3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 (3g)

(3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol



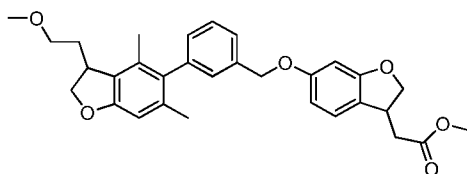
20 将(3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 3f (151 mg, 0.49 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 和四氢呋喃 (3 mL) 混合溶剂中, 将钯碳 (30 mg, 钯含量 w/w=10%) 加入到混合物中。氢气置换反应体系, 在室温下搅拌反应 1 小时, 升温至 55℃ 继续反应 7 小时。用乙酸乙酯 (15 mL) 稀释反应液, 硅藻土过滤, 滤液中加水 (10 mL)。用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取,
 25 有机层用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 = 1/1), 得到无色油状化合物 3g (91 mg, 产率 59%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.53 (dd, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

第八步: 2-(6-((3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (3h)

30

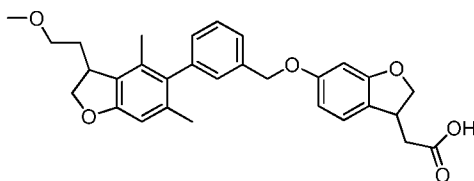
methyl 2-(6-((3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围，在 0℃下，(3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 3g (82 mg, 0.26 mmol)，2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (66 mg, 0.32 mmol)溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中，将三丁基膦 (115 mg, 0.57 mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (144 mg, 0.57 mmol) 加入混合物中，升至室温搅拌反应 6 小时，TLC 板跟踪反应结束。将反应液减压浓缩，残留物用硅胶柱层析法分析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)，得到无色油状物 3h (92 mg, 产率 70.2%)。

第九步: 2-(6-((3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 3)

2-(6-((3-(3-(2-methoxyethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



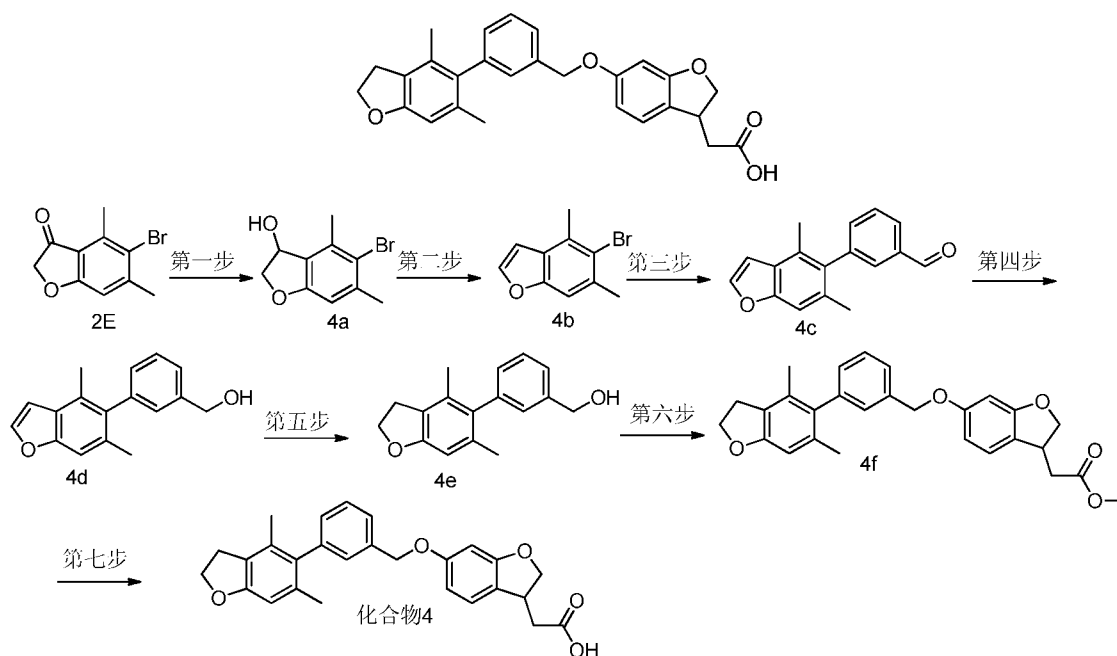
将氢氧化钠水溶液 (1 mL, 1M) 加入 2-(6-((3-(3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h (92 mg, 0.18 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中，室温下搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩除去部分溶剂，用 1M 盐酸溶液调节 pH ≤ 3，用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (10 mL × 1) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析法分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1)，得到白色固体状化合物 3 (71 mg, 产率 79%)。

ESIMS [M+H]⁺: 489.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.08 (dt, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (t, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.42 (d, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.46 (d, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).

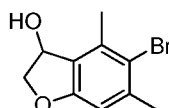
实施例 4

2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 4)
2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：5-溴-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (4a)

5-bromo-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



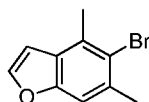
5

冰浴下,将硼氢化钠 (0.24g, 6.22 mmol) 分批次加入 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (0.50 g, 2.07 mmol) 在四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (2 mL) 混合溶剂中的混合溶液中, 升至室温搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1), 得到白色固体状化合物 4a (400 mg, 产率 79%)。

10

第二步：5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃 (4b)

5-bromo-4,6-dimethylbenzofuran



将对甲苯磺酸 (568 mg, 3.30 mmol) 加入 5-溴-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 4a (400 mg, 1.65 mmol) 的甲苯(20 mL) 溶液中, 加热回流搅拌反应 15 分钟, 反应结束。将反应液冷却至室温, 加水 (15 mL) 稀释, 用石油醚 (10 mL × 3) 萃取, 饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚), 得到无色液体状化合物 4b (363 mg, 产率 97%)。

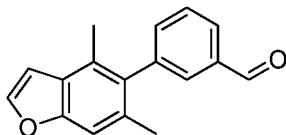
15

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

20

第三步：3-(4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (4c)

3-(4,6-dimethylbenzofuran-5-yl)benzaldehyde

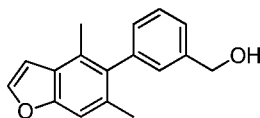


将甲苯 (10 mL) 及乙醇 (5 mL) 加入 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃 4b (363 mg, 1.61 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (266 mg, 1.77 mmol) 的碳酸钠溶液 (4.8 mL, 1M) 中。用氮气置换反应体系，将四(三苯基膦)钯 (93 mg, 0.08 mmol) 加入混合物中。保持氮气氛围，升温至 80℃ 搅拌反应 24 小时。反应结束，将混合物过滤，滤液加水 (10 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1)，得到无色油状物 4c (249 mg, 产率 61.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 7.94 (t, 2H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

第四步：(3-(4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 (4d)

(3-(4,6-dimethylbenzofuran-5-yl)phenyl)methanol

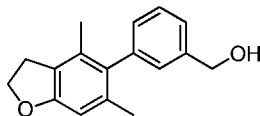


冰浴条件下，将硼氢化钠 (112 mg, 2.96 mmol) 加入 3-(4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯甲醛 4c (247 mg, 0.99 mmol) 在四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中，搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (15 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，有机层用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到无色油状物 4d (241 mg, 产率 96%)。

ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.1.

第五步：(3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 (4e)

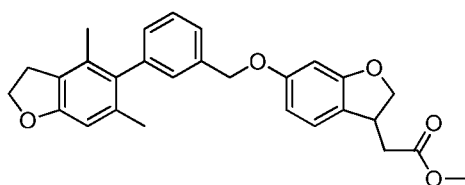
(3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol



(3-(4,6-二甲基苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 4d (241 mg, 0.96 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 混合溶剂中，将钯碳 (48 mg, 10%) 加入混合物中。用氢气置换反应体系，在 35℃ 下搅拌反应 24 小时，升温至 55℃ 继续反应 48 小时。用乙酸乙酯 (15 mL) 稀释反应液，硅藻土过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)，得到无色油状物 4e (190 mg, 产率 78%)。

第六步：2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (4f)

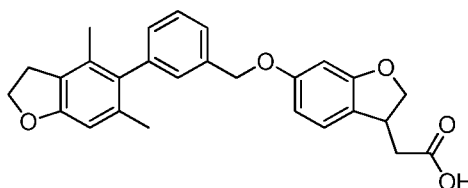
Methyl 2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围，在 0℃ 下，(3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 4e (130 mg, 0.51 mmol)，2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (128 mg, 0.61 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL) 中，将三丁基磷 (227 mg, 1.12 mmol)，1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (283 mg, 1.12 mmol) 加入混合物中，升至室温反应 2 小时。将反应液过滤除去不溶物，将滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱层析法分析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 7/1)，得到淡黄色油状物 4f (190 mg, 产率 84%)。

第七步：2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 4)

2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠水溶液 (5 mL, 2M) 加入 2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 4f (190 mg, 0.43 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中，室温搅拌反应过夜。用稀盐酸调节反应液的 pH ≤ 2，用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1.5/1)，得到白色固体状化合物 4 (170 mg, 产率 92.4%)。

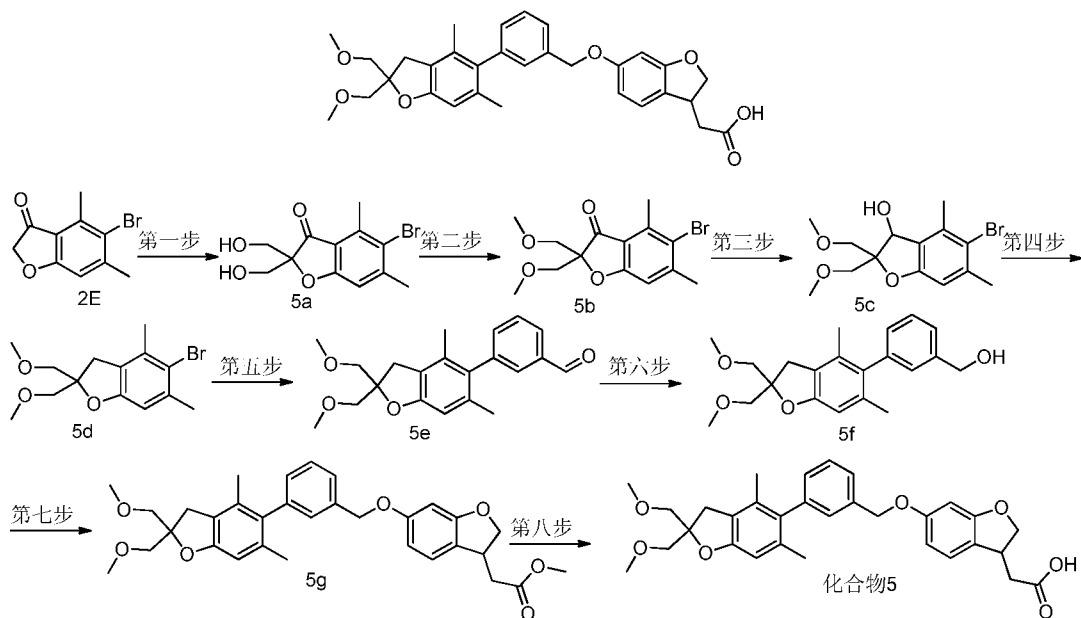
ESIMS [M-H]⁻: 429.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.09 (t, 2H), 2.69 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

实施例 5

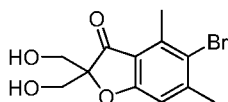
2-(6-((3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 5)

2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：5-溴-2,2-二(羟甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 (5a)

5-bromo-2,2-bis(hydroxymethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one



5

将碳酸钾 (1.2 g, 8.69 mmol)、甲醇 (20 mL) 和水 (20 mL) 加入到 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (1.0 g, 4.16 mmol) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中, 再将甲醛溶液 (0.85 g, 10.41 mmol, 37.6%) 加入混合物中, 室温下搅拌反应 0.5 小时。将反应液浓缩除去部分溶剂, 加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (60 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 并依次用饱和食盐水 (100 mL × 2) 和水 (100 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩旋干, 得到白色固体状化合物 5a (1.18g, 产率 94%)。

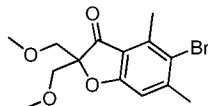
MS m/z (ESI):252.9,255.0[M-31]

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.15 (s, 1H), 5.08 (t, 2H), 3.67 (d, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

15 Tetra A.,2008,19,2497-2507

第二步：5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-苯并呋喃-3(2H)-酮 (5b)

5-bromo-2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one



无水无氧氛围, 冰浴下, 将氢化钠 (0.5 g, 12.45 mmol, 60%) 分批次加入 5-溴-2,2-二(羟甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 5a (1.59 g, 4.98 mmol) 的干燥四氢呋喃 (38 mL) 溶液中, 搅拌反应 20 分钟, 再将碘甲烷 (1.5 mL, 24.90 mmol) 加入混合物中。升至室温继续搅拌反应 3 小时, 反应结束。向反应液中加入水 (25 mL) 和饱和氯化铵溶液 (25 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL

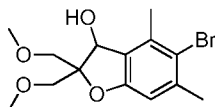
× 3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 14/1), 得到白色固体状化合物 5b (734 mg, 产率 46%)。

MS m/z(ESI):329.0,330.9[M+1]

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.18 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.17 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

第三步: 5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (5c)

5-bromo-2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol

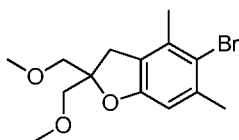


10 冰浴下, 将硼氢化钠 (328 mg, 8.66 mmol) 分小份加入 5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-苯并呋喃-3(2H)-酮 5b (570 mg, 1.73 mmol) 的甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 混合溶液中, 升至室温反应 0.5 小时。向反应体系中加入水 (10 mL) 淬灭反应, 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用水 (50 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将反应液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1), 得到无色透明

15 状液体 5c (572 mg, 产率 99%)。

第四步: 5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 (5d)

5-bromo-2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran

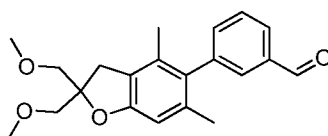


20 无水无氧氛围, 冰浴下, 将三乙基氢硅烷 (16.3 mL, 102.10 mmol) 加入 5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 5c (573 mg, 1.73 mmol) 的干燥二氯甲烷 (20 mL) 中, 再缓慢滴加三氟乙酸 (1.03 mL, 13.80 mmol), 搅拌反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 搅拌 10 分钟, 加入水 (10 mL), 分液。水层用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1), 得到白色固体 5d (480 mg, 产率 88%)。

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.61 (s, 1H), 3.46 (d, 4H), 3.28 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

第五步: 3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (5e)

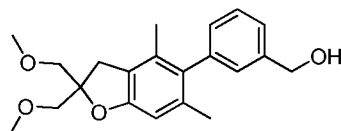
3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde



将 3-甲酰基苯硼酸 (247.4 mg, 1.65 mmol) 和碳酸钠溶液 (6.5 mL, 1M) 加入 5-溴-2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 5d (510 mg, 1.62 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液中, 再加入乙醇 (3 mL)。氮气氛围下, 将四(三苯基膦)钯 (93.6 mg, 0.08 mmol) 加入反应体系中, 升温至 80℃, 搅拌反应 18 小时。反应结束, 向反应液中加水 (10 mL) 稀释, 加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。用硅藻土过滤, 有机层用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 12/1), 得到无色透明油状液体 5e (410 mg, 产率 74%)。

第六步: (3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)苯甲醇 (5f)

(3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol

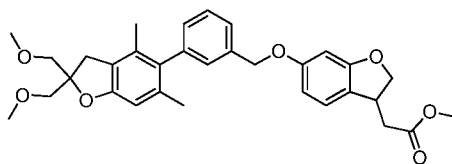


冰浴条件下, 将硼氢化钠 (228 mg, 6.03 mmol) 分批加入 3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 5e (410 mg, 1.20 mmol) 的四氢呋喃 (8 mL) 和甲醇 (4 mL) 混合溶剂中。室温搅拌反应 15 分钟。向反应液中加水 (10 mL) 淬灭反应, 除去部分溶剂, 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到无色透明油状液体 5f (380 mg, 产率 92%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.37 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.19 (t, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 2.95 (s, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

第七步: 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (5g)

Methyl 2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

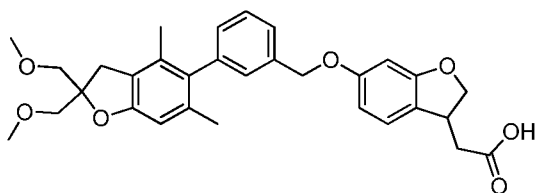


将 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (110 mg, 0.53 mmol) 加入(3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)苯甲醇 5f (150 mg, 0.44 mmol) 的干燥二氯甲烷 (15 mL) 溶液中, 氮气氛围下, 将三丁基膦 (0.24 mL, 0.97 mmol) 和偶氮二甲酰二哌啶 (245 mg, 0.97 mmol) 加入混合液中。室温下搅拌反应 2 小时, 向反应液中加入少量正己烷, 将混合物过滤, 滤液减压浓缩。快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)得到粗品且直接用于下一步反应。

Med.Chem.lett.,2010,1,290-294

第八步: 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 5)

2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



5 将氢氧化钠水溶液 (1.1 mL, 2M) 加入上步反应粗产物的甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。将反应液减压浓缩, 加水 (20 mL) 稀释, 用 1M 盐酸酸化至 pH 为 1, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 40/1), 得到白色固体化合物 5 (168 mg, 两步产率 73%)。

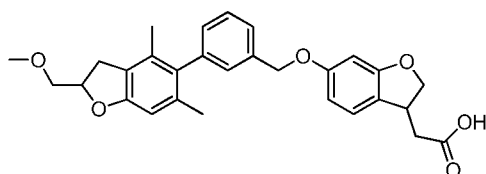
MS m/z(ESI):517.2[M-1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.53 – 6.42 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.81 (dt, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 3.44 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 1.91 (d, 6H).

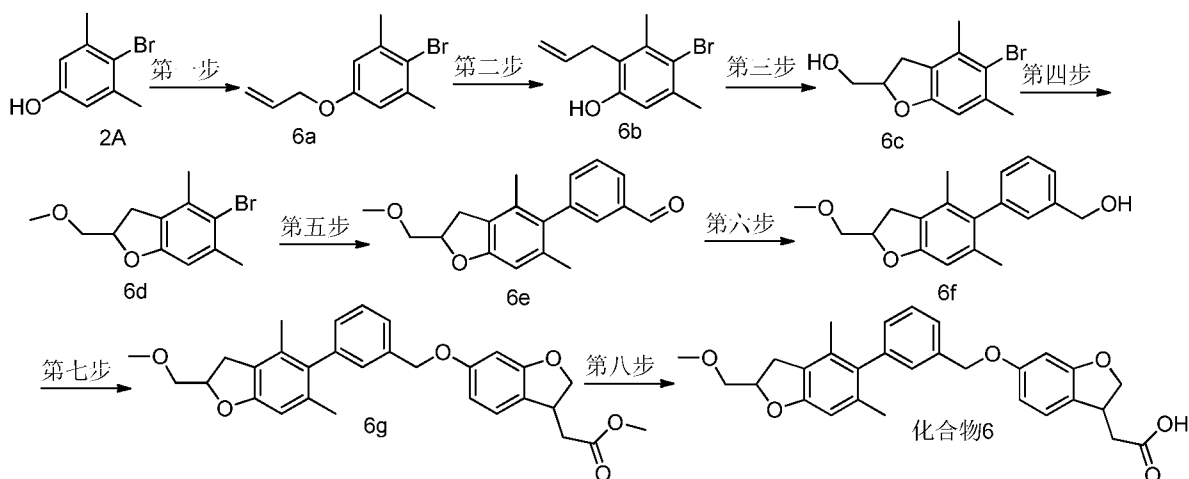
15 实施例 6

2-(6-(3-(2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 6)

2-(6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid

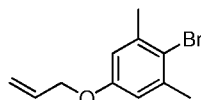


20



第一步: 5-烯丙氧基-2-溴-1,3-二甲基苯 (6a)

5-(allyloxy)-2-bromo-1,3-dimethylbenzene

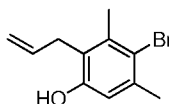


将碳酸钾 (20.6 g, 0.15 mol) 和 3-溴丙烯 (8.6 mL, 0.10 mol) 加入 4-溴-3,5-二甲酚 2A (10.0 g, 0.05 mol) 的乙腈 (200 mL) 溶液中, 加热回流搅拌反应 6 小时。反应结束, 将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1), 得到淡黄色油状液体 6a (10.9 g, 产率 90%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (s, 2H), 6.03 (ddd, 1H), 5.33 (dd, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.37 (s, 6H).

第二步: 2-烯丙基-4-溴-3,5-二甲基苯酚 (6b)

2-allyl-4-bromo-3,5-dimethylphenol

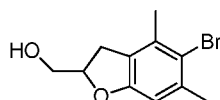


无水无氧氛围, 将 5-烯丙氧基-2-溴-1,3-二甲基苯 6a (7.5 g, 0.03 mol) 加热至 180°C 反应 6 小时。将反应体系冷却至室温, 加入二氯甲烷 (50 mL), 将溶液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1), 得到灰黄色固体状化合物 6b (1.94 g, 产率 25%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.82 (dt, 1H), 5.00 – 4.79 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

第三步: (5-溴-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲醇 (6c)

(5-bromo-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)methanol

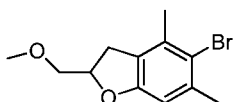


将间氯过氧苯甲酸 (538 mg, 3.11 mol) 加入 2-烯丙基-4-溴-3,5-二甲基苯酚 6b (500 mg, 2.07 mol) 的 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 溶液中, 加热至 70°C 搅拌反应 4 小时。反应结束, 将反应液冷却至室温, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 (10 mL), 搅拌 15 分钟。向混合液中加入饱和碳酸钠溶液 (30 mL), 继续搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯 (40 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和碳酸钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1-6/1), 得到白色固体状化合物 6c (286 mg, 产率 53%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.61 (s, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.84 – 4.73 (m, 1H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

第四步: 5-溴-2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 (6d)

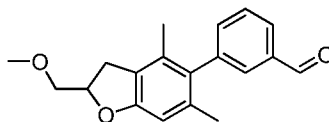
5-bromo-2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran



无水无氧氛围，冰浴下，将氢化钠 (40 mg, 1.67 mmol) 分批加入(5-溴-4,6-二甲基-2,3 二氢苯并呋喃-2-基)甲醇 6c (286 mg, 1.11 mmol) 的干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中，搅拌 20 分钟。将碘甲烷 (788 mg, 5.55 mmol) 加入混合液中，升至室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加水 (10 mL) 淬灭反应，加饱和氯化铵溶液 (15 mL)，用乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)，得到无色透明油状液体 6d (270 mg, 产率 89%)。

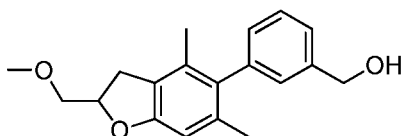
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.62 (s, 1H), 4.93 (ddt, 1H), 3.50 (dd, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

- 10 第五步：3-(2-(甲基甲氧基)-4,6-二甲基-2,3 二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 (6e)
3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde



- 15 将碳酸钠溶液 (4.8 mL, 1M) 和乙醇 (2.5 mL) 加入 5-溴-2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3 二氢苯并呋喃 6d (260 mg, 0.96 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (159 mg, 1.06 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中，用氮气在混合液中鼓泡 30 分钟并保持氮气氛围，将四(三苯基膦)钯 (58 mg, 0.05 mmol) 加入混合物中。将反应液加热至 80℃，搅拌反应 18 小时，冷却至室温。向混合物中加水 (8 mL) 和乙酸乙酯 (40 mL)，用硅藻土过滤，滤液分层，有机层用饱和食盐水 (30 mL × 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯为 = 14/1)，得到淡黄色油状液体 6e (260 mg, 产率 91%)。

- 20 第六步：3-(2-(甲基甲氧基)-4,6-二甲基-2,3 二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇 (6f)
(3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol

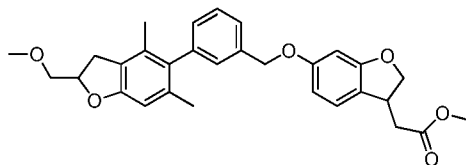


- 25 冰浴条件下，将硼氢化钠 (134 mg, 3.55 mmol) 分批加入 3-(2-(甲基甲氧基)-4,6-二甲基-2,3 二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 6e (260 mg, 0.71 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 和甲醇 (3 mL) 混合溶剂中，升至室温搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (5 mL) 淬灭反应，除去部分溶剂，加入饱和氯化铵溶液 (15 mL)。用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯为 = 5/1)，得到无色透明油状液体 6f (255 mg, 产率 97%)。

第七步：2-(6-((3-(2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃

喃-3-基)乙酸甲酯 (6g)

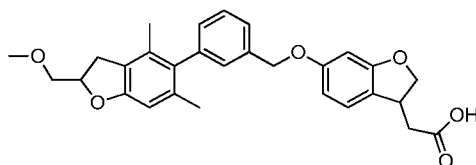
methyl 2-(6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



5 氮气氛围, 将三丁基膦 (0.13 mL, 0.52 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶 (130.9 mg, 0.52 mmol) 加入(3-(2-(甲基甲氧基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (58.9 mg, 0.28 mmol) 的干燥二氯甲烷 (8 mL) 溶液中。将反应液升至室温, 搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。残留物用硅胶柱层析法分析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1), 得到白色固体状化合物 6g (90mg, 产率 78%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.44 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.98 – 4.89 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).

15 第八步: 2-(6-((3-(2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 6)
2-(6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



20 将氢氧化钠溶液 (0.87mL, 2M) 加入 2-(6-((3-(2-(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 6g (170 mg, 0.35 mmol) 的甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 混合溶剂中。室温下搅拌反应 1.5 小时, 向反应液中加水 (20 mL), 用 1M 盐酸调 pH 为 1。用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩旋干。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 50/1), 得到白色固体状化合物 6 (155 mg, 产率 93%)。

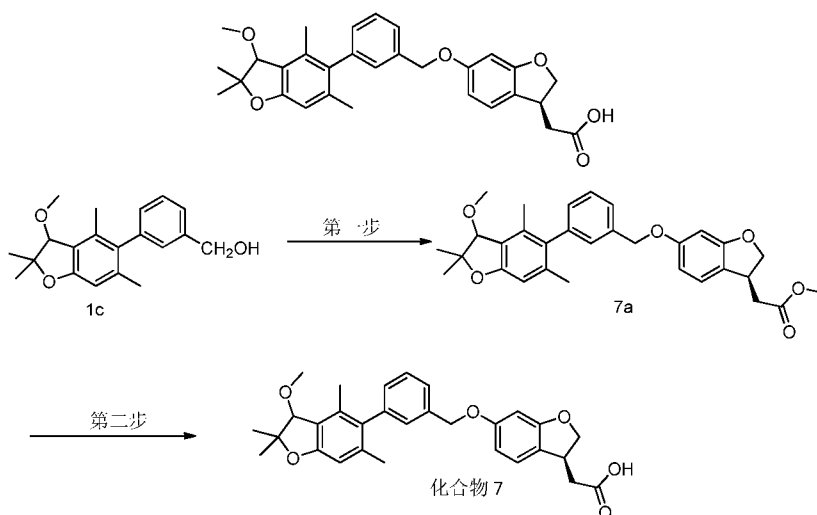
MS m/z(ESI):473.2[M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.53 – 6.43 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.81 (td, 1H), 3.63 (ddd, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

实施例 7

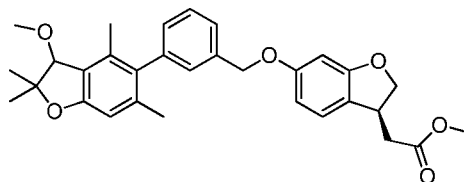
(3S) 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 7)

(3S) 2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: (3S) 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

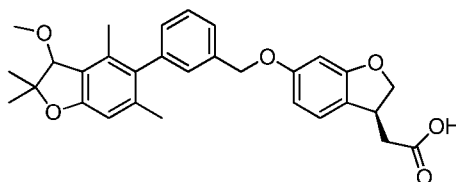
(3S) methyl 2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate (7a)



将 (3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 1c (100 mg, 0.32 mmol) 和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(80 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中。氮气置换反应体系, 将三丁基膦 (142 mg, 0.70 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (178 mg, 0.70 mmol) 加入混合物中, 室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 8/1), 得到无色透明油状液体粗品。

第二步: (3S) 2-(6-((3-(3-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 7)

(3S) 2-(6-((3-(3-methoxy-2,2,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(0.8mL, 2M)加入上步反应的粗品的甲醇(2 mL) 和四氢呋喃(4 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 稀释反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 70/1), 得到白色固体状的化合物 7 (130 mg, 两步产率 83.3%)。

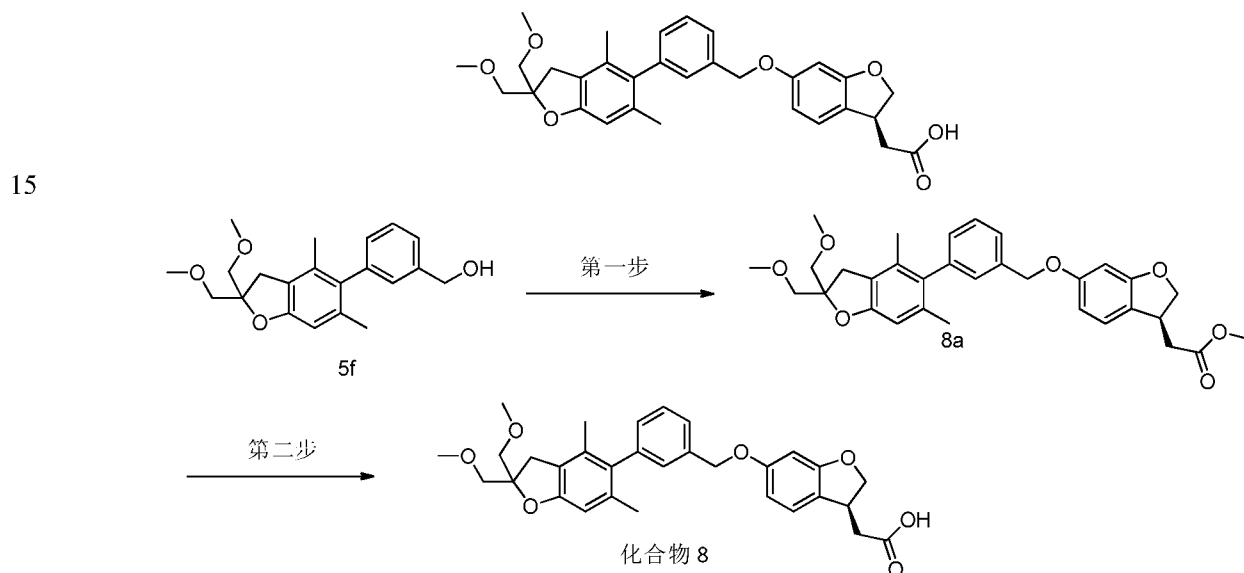
MS m/z(ESI):487.2[M-1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.51 – 6.40 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 1.96 (dt, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

10 实施例 8

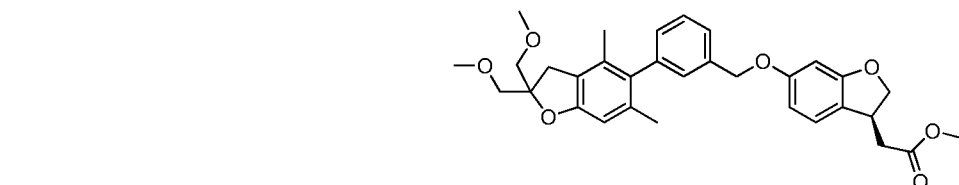
(S) 2-(6-(3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 8)

(S)-2-(6-(3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: (S) 2-(6-(3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8a

(S)-methyl 2-(6-(3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

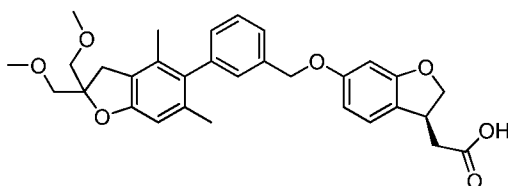


将(3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇 5f (120 mg, 0.35 mmol) 和 (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(87 mg, 0.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (10

mL) 中。氮气置换反应体系, 将三丁基膦 (156 mg, 0.77 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (192 mg, 0.77 mmol) 加入混合物中, 室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1), 得到无色透明油状液体粗品, 直接用于下一步。

- 5 第二步: (S) 2-(6-(3-(2,2-二(甲氧甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 8)

(S)-2-(6-(3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenethyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



- 10 将氢氧化钠溶液(0.9 mL, 2M)加入上步粗品的甲醇(2 mL) 和四氢呋喃(4 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 60/1), 得到白色泡状固体的化合物 8 (140 mg, 两步产率 77.6%)。

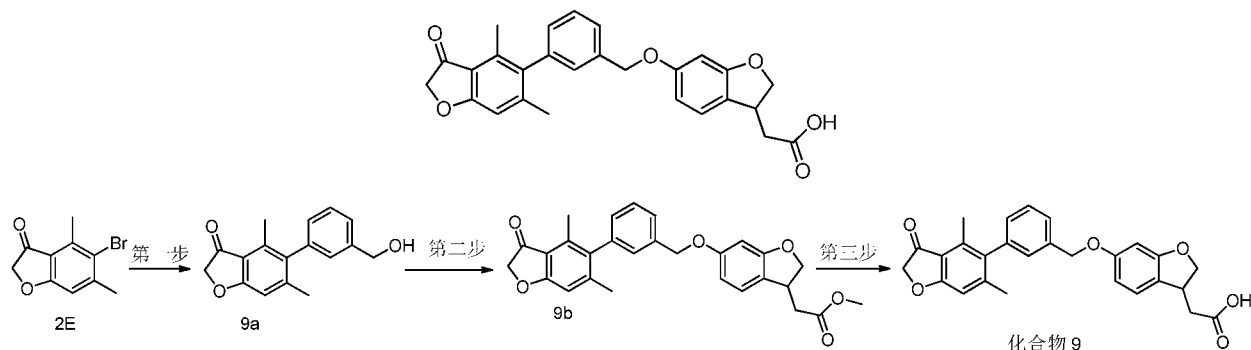
- 15 MS m/z(ESI):5172[M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 6.54 – 6.42 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.95 (s, 2H), 2.69 (dd, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

实施例 9

- 20 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 9)

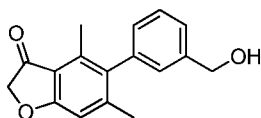
2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



25

第一步: 5-(3-羟基甲基苯基)-4,6-二甲基-苯并呋喃-3(2H)-酮(9a)

5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one

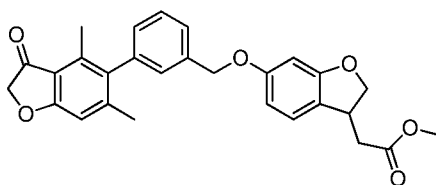


将 3-羟甲基苯硼酸 (2.8 g, 18.3 mmol) 和碳酸钠溶液 (83.0 mL, 1M) 加入 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (4.0 g, 16.6 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中, 再加入乙醇 (40 mL)。氮气氛围下, 将四(三苯基膦)钯 (1.0 g, 0.8 mmol) 加入反应体系中, 升温至 80℃, 搅拌反应 24 小时。反应结束, 向反应液中加水 (30 mL) 稀释反应, 加乙酸乙酯 (200 mL) 稀释。用硅藻土过滤, 有机层用饱和食盐水 (50 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1-4/1), 得到淡黄色油状液体 9a (3.3 g, 产率 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

第二步: 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(9b)

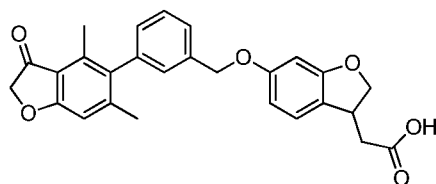
Methyl 2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围, 将三丁基膦 (0.41 mL, 1.64 mmol) 和偶氮二甲酰二哌啶 (413.8 mg, 1.64 mmol) 加入 5-(3-羟基甲基苯基)-4,6-二甲基-苯并呋喃-3(2H)-酮 9a (200 mg, 0.75 mmol) 和 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1E (186.1 mg, 0.89 mmol) 的干燥二氯甲烷 (15 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1), 得到淡黄色透明油状液体粗品 9b。

第三步: 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 9)

2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液 (1.9 mL, 2M) 加入 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 9b 的甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 混合溶剂中, 室温

下搅拌反应 1.5 小时。反应结束，加水 (20 mL) 稀释反应，用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1，乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 60/1)，得到淡黄色固体状的化合物 9(140 mg，两步产率 36.4%)。

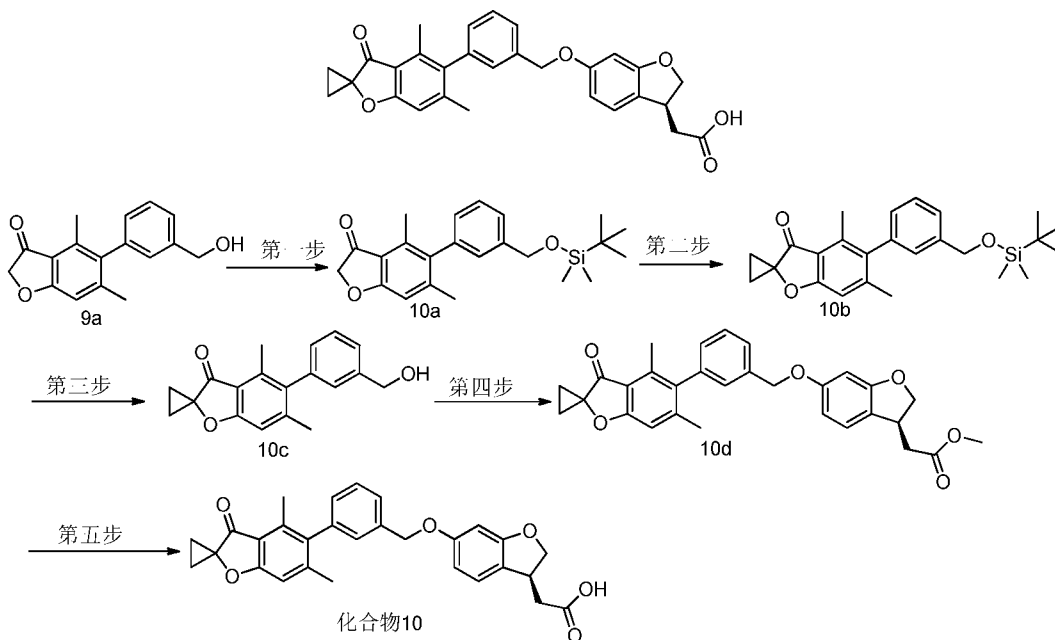
5 MS m/z(ESI):443.1[M-1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (ddd, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.29 (dd, 1H), 3.81 (td, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

实施例 10

10 (S)-2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-3-氢-2,1'-环丙基苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 10)

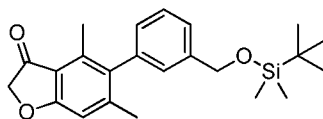
(S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



15

第一步：5-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)-4,6-二甲基-2-氢苯并呋喃-3-酮(10a)

5-(3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one

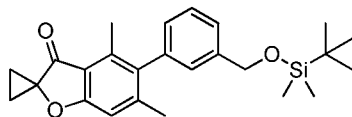


单口瓶中加入 5-(3-羟基甲基苯基)-4,6-二甲基-苯并呋喃-3(2H)-酮 9a(3.3 g, 12.3 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (3.71 g, 24.6 mmol)、咪唑(2.51 g, 36.9 mmol)和二氯甲烷(40 mL)，在室温下搅拌 40 分钟。反应结束后，加入 70 mL 水淬灭反应。加入 250 mL 乙酸乙酯后分层，取有机层。有机层用水洗(100 mL×2)，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(石油醚/二氯甲烷 = 2/1),得到淡黄色油状液体 10a(4.68 g，产率 99%)。

20

第二步: 5-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-3-酮(10b)

5-(3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenyl)-4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-3-one

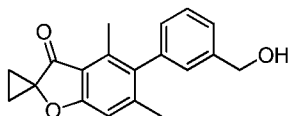


无水无氧氛围, -30℃下, 将 5-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)-4,6-二甲基-2-氢苯并呋喃-3-酮 10a(2.5g, 6.54 mmol)加入到 100mL 干燥的四氢呋喃中。加入 60%氢化钠(1.31 g, 32.68 mmol), 搅拌 20 分钟。缓慢滴加 1,2-二溴乙烷(3.68 g, 19.6 mmol), 加完后升温至 50℃下反应 16 小时。反应结束后, 冷却至 0℃, 缓慢加入 25 mL 水淬灭反应, 再加入 75 mL 饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。硅胶柱层析(石油醚/二氯甲烷 = 1/1)得到褐色油状液体 10b(1.08 g, 产率 40%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.49 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78 (dd, 2H), 1.44 (dd, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

第三步: 5-(3-羟基甲基苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-3-酮(10c)

5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-3-one

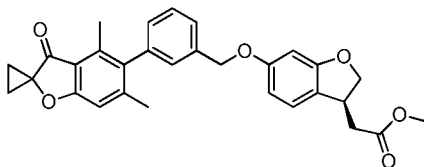


单口瓶中加入 5-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-3-酮 10b (449 mg, 1.1 mmol), 四氢呋喃溶剂 10 mL 和四丁基氟化铵(863 mg, 3.3 mmol), 室温下搅拌 30 分钟。加入水 10 mL 搅拌 10 分钟淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 3/1)得到白色泡状固体 10c(270 mg, 产率 84%)。

第四步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(10d)

(S)-methyl 2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl) benzyl

)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



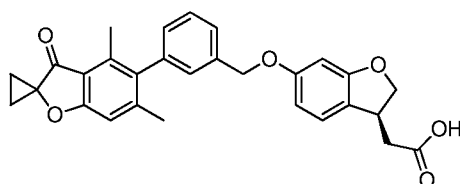
氮气氛围, 将三丁基膦 (0.3 mL, 1.20 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶 (302 mg, 1.20 mmol)加入 5-(3-羟基甲基苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-3-酮 10c (160 mg, 0.54 mmol) 和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(136 mg, 0.65 mmol) 的干燥二氯甲烷 (15

mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1), 得到淡黄色透明油状液体粗品 10d。

第五步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢

5 苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 10)

(S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3-oxo-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(1.4 mL, 2M)加入(S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3-氧代-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 10d 的甲醇(3 mL) 和四氢呋喃(6 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 2 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 稀释反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 70/1), 得到白色泡状固体化合物 10(215 mg, 两步产率 84%)。

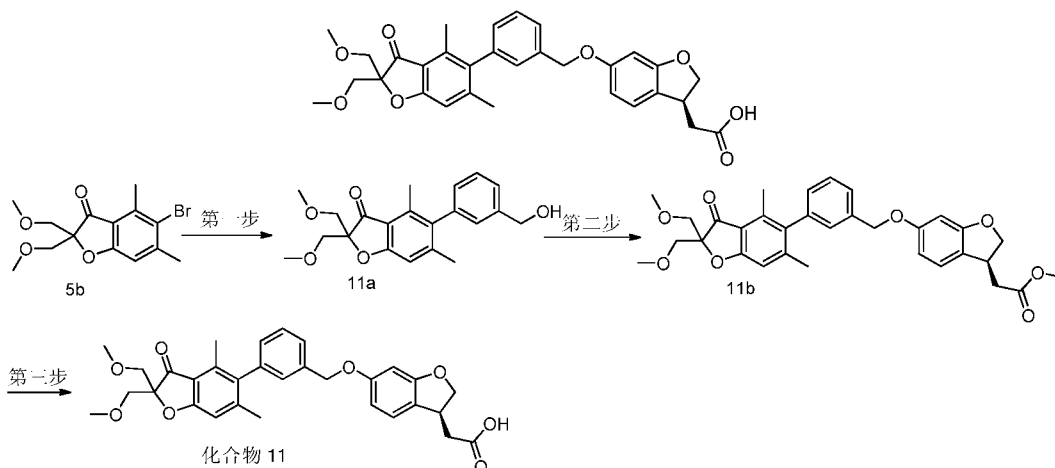
15 MS m/z(ESI):469.1[M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 3H), 6.47 (d, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (dd, 2H), 1.41 (q, 2H).

实施例 11

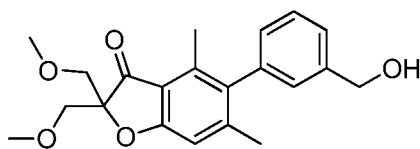
20 (S) 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 11)

(S)-2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：5-(3-(羟基甲基)苯基)-2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮(11a)

5-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one

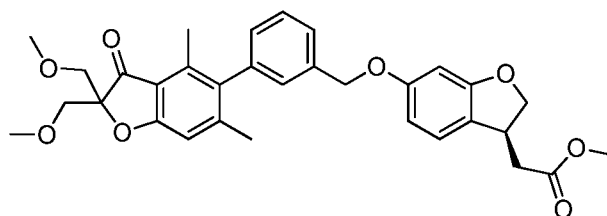


将 3-羟甲基苯硼酸 (150 mg, 0.97 mmol) 和碳酸钠溶液 (8.1 mL, 1M) 加入 4,6-二甲基-2,2-二(甲氧基甲基)-5-溴-苯并呋喃-3(2H)-酮 5b (265 mg, 0.81 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中, 再加入乙醇 (4 mL)。氮气氛围下, 将四(三苯基膦)钯 (46 mg, 0.04 mmol) 加入反应体系中, 升温至 80℃, 搅拌反应 42 小时。反应结束, 向反应液中加水 (10 mL) 稀释反应, 加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。用硅藻土过滤, 有机层用饱和食盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1-5/1), 得到淡黄色油状液体 11a (240 mg, 产率 83%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.23 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.21 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 2H).

第二步: (S) 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (11 b)

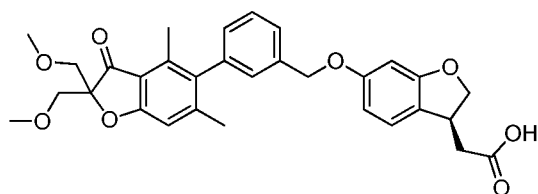
(S)-methyl 2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围, 将三丁基膦 (0.34 mL, 1.36 mmol) 和偶氮二甲酰二哌啶 (343 mg, 1.36 mmol) 加入 5-(3-(羟基甲基)苯基)-2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 11a (220 mg, 0.62 mmol) 和 (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (154 mg, 0.74 mmol) 的干燥二氯甲烷 (15 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 1 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。残留物用硅胶快速柱层析 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 60/1), 得到无色透明油状液体粗品 11b。

第三步: (S) 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 11)

(S)-2-(6-((3-(2,2-bis(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(1.5 mL, 2M)加入(S) 2-(6-((3-(2,2-二(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 11b 在甲醇(4 mL) 和四氢呋喃 (8 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 pH 为 1, 乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 80/1), 得到白色泡状固体化合物 11(160 mg, 两步产率 49%)。

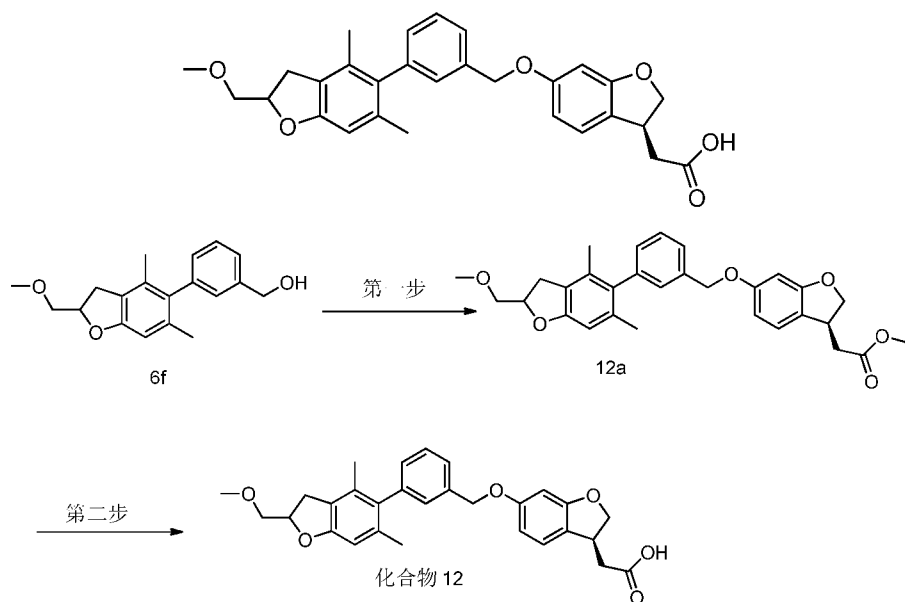
MS m/z(ESI):533.2[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.47 (ddd, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.81 (dd, 3H), 3.70 (dd, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.81 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

实施例 12

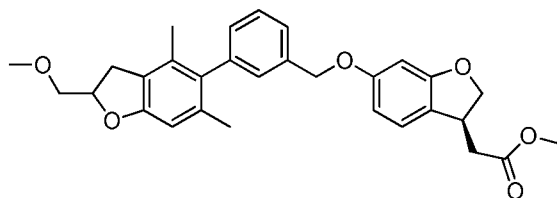
(S) 2-(6-((3-(2-(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 12)

(3S) 2-(-6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: (S) 2-(6-((3-(2-(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(12a)

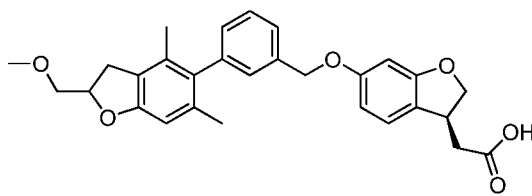
(3S) methyl 2-(-6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl) benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围，将三丁基膦 (0.33 mL, 1.33 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶 (336 mg, 1.33 mmol)加入(3-(2-(甲基甲氧基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)苯甲醇 6f (180 mg, 0.60 mmol) 和(S)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (150 mg, 0.72 mmol) 的干燥二氯甲烷 (15 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷，过滤除去混合物中不溶物，减压浓缩滤液。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 6/1)，得到淡黄色透明油状液体粗品 12a。

第二步：(S)-2-(6-((3-(2-(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 12)

(3S) 2-(6-((3-(2-(methoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(1.5 mL, 2M)加入(S)-2-(6-((3-(2-(甲氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 12a 的甲醇(3 mL) 和四氢呋喃(6 mL) 混合溶剂中，室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束，加水 (20 mL) 淬灭反应，用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1，乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 60/1)，得到白色泡状固体化合物 11(215 mg, 两步产率 75.4%)。

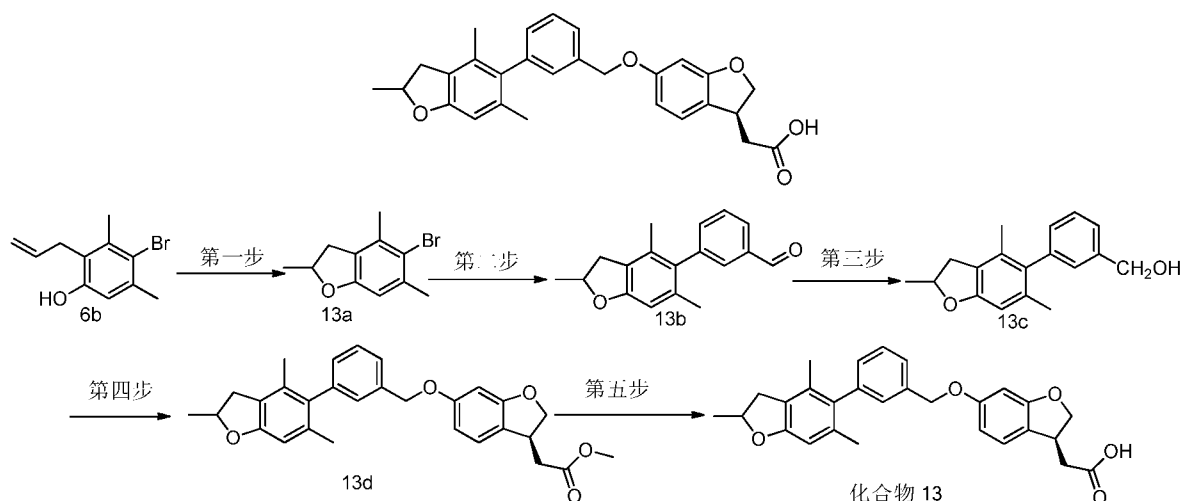
MS m/z(ESI):473.1[M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.28 – 4.12 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.83 (d, 6H).

实施例 13

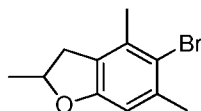
(3S) 2-(6-((3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 13)

(3S) 2-(6-((3-(2,4,6-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步：2,4,5,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃(13a)

2,4,5,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran



5

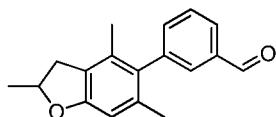
将三氟甲磺酸(32mg, 0.2 mmol)溶解到 5 mL 二氯甲烷中, 然后缓慢滴加到溶解有 2-烯丙基-4-溴-3,5-二甲基苯酚 6b (480 mg, 2.0 mmol) 的 15 mL 二氯甲烷溶液中, 加完后升温至 60°C 下反应 3 小时。反应结束后降至室温, 加入 15 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 5 mL 水, 用二氯甲烷萃取(20 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。残留物硅胶柱层析(石油醚/二氯甲烷 = 4/1)得到淡黄色透明油状液体 13a(360 mg, 产率 75%)。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 6.60 (s, 1H), 5.02 – 4.80 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (d, 3H).

第二步：3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛(13b)

3-(2,4,6-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde



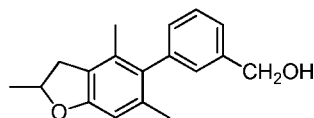
15

将甲苯 (20 mL) 及乙醇 (5 mL) 加入 2,4,5,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 13a (350 mg, 1.45 mmol) 和 3-甲酰基苯硼酸 (253 mg, 1.60 mmol) 的碳酸钠溶液 (14.5 mL, 1M) 中。用氮气置换反应体系, 将四(三苯基膦)钯 (173 mg, 0.10 mmol) 加入混合物中。保持氮气氛围, 升温至 80°C 搅拌反应 15 小时。反应结束, 将混合物过滤, 滤液加水 (10 mL) 稀释, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1), 得到黄色油状物粗品 13b。

20

第三步：3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基甲醇(13c)

3-(2,4,6-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenylmethanol

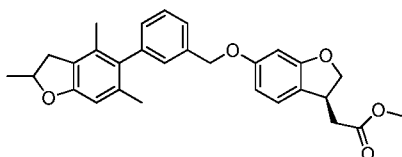


冰浴条件下, 将硼氢化钠 (275 mg, 7.25 mmol) 加入 3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 13b 粗品在四氢呋喃 (12 mL) 和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 升温至室温搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (10 mL) 淬灭反应, 加入饱和氯化铵水溶液 20 mL 和乙酸乙酯 35 mL。分层后, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到淡黄色油状物 13c (315 mg, 两步产率 81%)。

MS m/z(ESI):269.1[M+1]

第四步: (3S) 2-(6-((3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(化合物 13d)

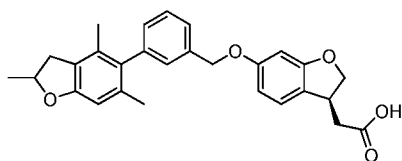
(3S) methyl 2-(6-((3-(2,4,6-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围, 将三丁基膦 (0.3 mL, 1.23 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶 (317 mg, 1.23 mmol)加入 (3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基甲醇(13c)(150 mg, 0.56 mmol) 和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(129 mg, 0.62 mmol) 的干燥二氯甲烷 (12 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 1.5 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。所得产物直接进行下一步反应。

第五步: (3S) 2-(6-((3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 13)

(3S) 2-(6-((3-(2,4,6-trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(1.4 mL, 2M)加入(3S) 2-(6-((3-(2,4,6-三甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 13d(235 mg,0.51mmol)在甲醇(3 mL) 和四氢呋喃(6 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束, 加水 (25 mL) 淬灭反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 = 60/1), 得到白色泡状固体化合

物 13(190 mg, 产率 84%)。

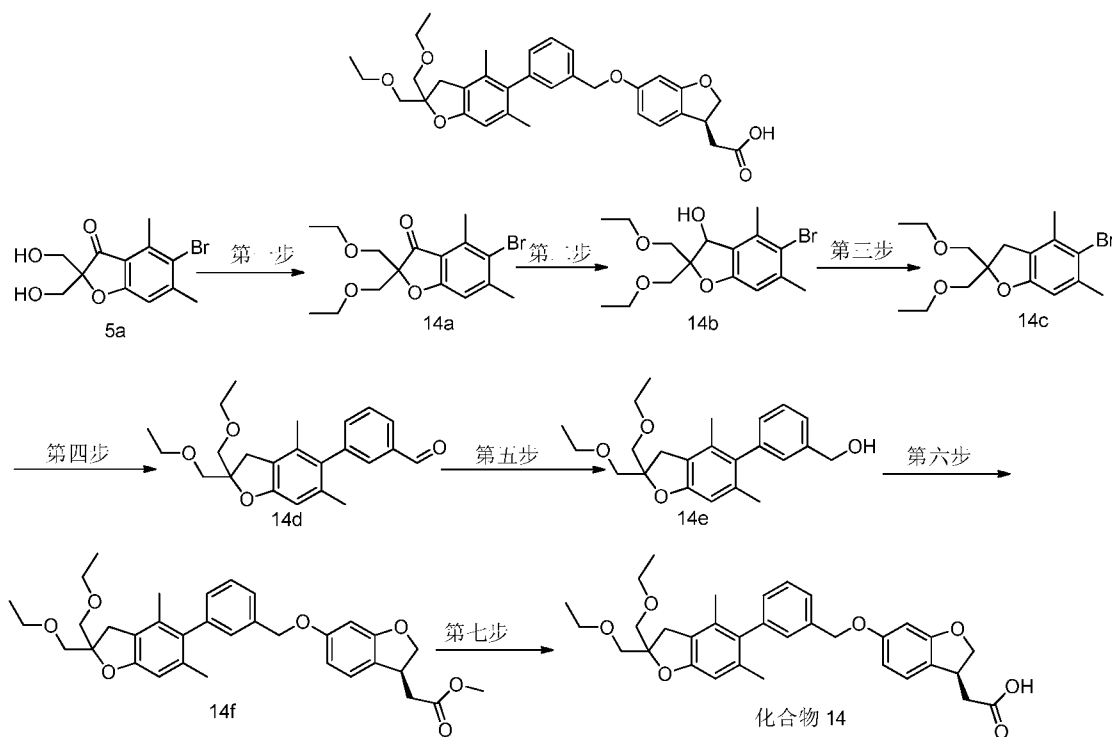
MS m/z (ESI):443.1[M-1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.47 (dd, 3H), 5.09 (s, 2H), 4.91 (dd, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.46 (dd, 1H), 1.83 (d, 6H), 1.39 (d, 3H).

实施例 14

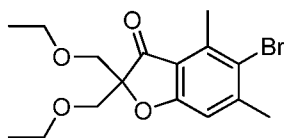
(3S) 2-(6-((3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 14)

(S)-2-(6-((3-(2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: 5-溴-2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基二氢苯并呋喃-3(2H)-酮(14a)

5-bromo-2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethylbenzofuran-3(2H)-one



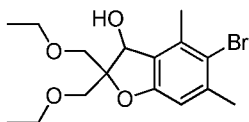
无水无氧氛围, 冰浴下, 将氢化钠 (700 mg, 17.5 mmol, 氢化钠含量 w/w=60%) 分批次加入 5-溴-2,2-二(羟甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 5a (2.11 g, 7.0 mmol) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 搅拌反应 20 分钟, 再将碘乙烷 (2.8 mL, 25.0 mmol) 加入混合物中。0℃ 搅拌反应 0.5 小时, 反应结束。向反应液中加入水 (50 mL) 和饱和氯化铵溶液 (25 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 16/1), 得到油状

液体 14a (450 mg, 产率 18%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.38 (q, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.96 (t, 6H).

第二步: 5-溴-2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇(14b)

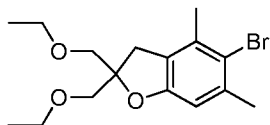
5 5-bromo-2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



冰浴下, 将硼氢化钠 (238 mg, 6.30 mmol) 分批加入 5-溴-2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基二氢苯并呋喃-3(2H)-酮 14a (450 mg, 1.26 mmol) 的甲醇 (3 mL) 和四氢呋喃 (6 mL) 混合溶液中, 升至室温反应 1.5 小时。向反应体系中加入水 (5 mL) 淬灭反应, 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将反应液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 15/1), 得到无色透明状液体 14b (315 mg, 产率 70%)。

第三步: 5-溴-2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃(14c)

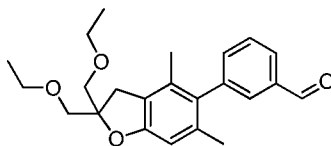
5-bromo-2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran



15 无水无氧氛围, 冰浴下, 将氢硅烷 (7.7 mL, 48.2 mmol) 加入 4,6-二甲基-2,2-二乙氧基甲基-3-羟基-5-溴-2,3-二氢苯并呋喃 14b (315 mg, 0.88 mmol) 的干燥二氯甲烷 (10 mL) 中, 再缓慢滴加三氟乙酸 (0.52 mL, 7.0 mmol), 搅拌反应 2.5 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 搅拌 10 分钟, 加入水 (10 mL), 分液。水层用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 40/1), 得到无色透明液体状的 14c (210 mg, 产率 70%)。

第四步: 3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛(14d)

3-(2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzaldehyde

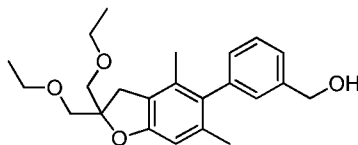


25 将 3-甲酰基苯硼酸 (106 mg, 0.67 mmol) 和碳酸钠溶液 (6.1 mL, 1M) 加入 5-溴-2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 14c (210 mg, 0.61 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液中, 再加入乙醇 (3 mL)。氮气氛围下, 将四(三苯基膦)钯 (70 mg, 0.1 mmol) 加入反应体系中, 升温至 80 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌反应 18 小时。反应结束, 向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应, 加乙酸乙酯 (50

mL) 稀释。用硅藻土过滤, 有机层用饱和食盐水 (20 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1), 得到淡黄色油状液体 14d (150 mg, 产率 68%)。

第五步: 3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇(14e)

5 (3-(2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol

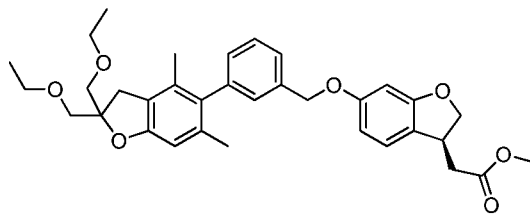


冰浴条件下, 将硼氢化钠 (78 mg, 2.05 mmol) 分批加入 3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醛 14d (150 mg, 0.4 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 和甲醇 (2 mL) 混合溶剂中。室温搅拌反应 30 分钟。向反应液中加水 (5 mL) 稀释反应, 除去部分溶剂, 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得到无色透明油状液体 14e (140 mg, 产率 93%)。

MS m/z(ESI):371.3[M+1]

第六步: (S) 2-(6-((3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(14f)

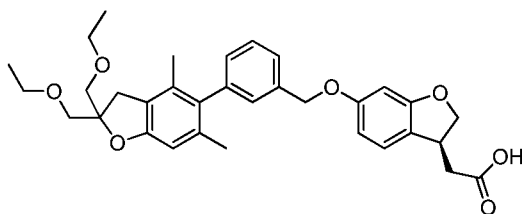
(S)-methyl 2-(6-((3-(2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围, 将三丁基膦 (0.21 mL, 0.83 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶 (214 mg, 0.83 mmol)加入 3-(2,2-二(乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯甲醇 14e (140 mg, 0.38 mmol) 和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(94 mg, 0.45 mmol) 的干燥二氯甲烷 (12 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。所得产物直接进行下一步反应。

第七步: (3S) 2-(6-((3-(2,2-二乙氧基甲基)-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸(化合物 14)

(S)-2-(6-((3-(2,2-bis(ethoxymethyl)-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠溶液(0.8 mL, 2M)加入(S) 2-(6-((3-(2,2-二乙氧基甲基-4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 14f (180 mg, 0.32mmol)在甲醇(3 mL)和四氢呋喃(6 mL)混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.5 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 淬灭反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 1, 乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1), 得到白色泡状固体化合物 14 (138 mg, 产率 79%)。

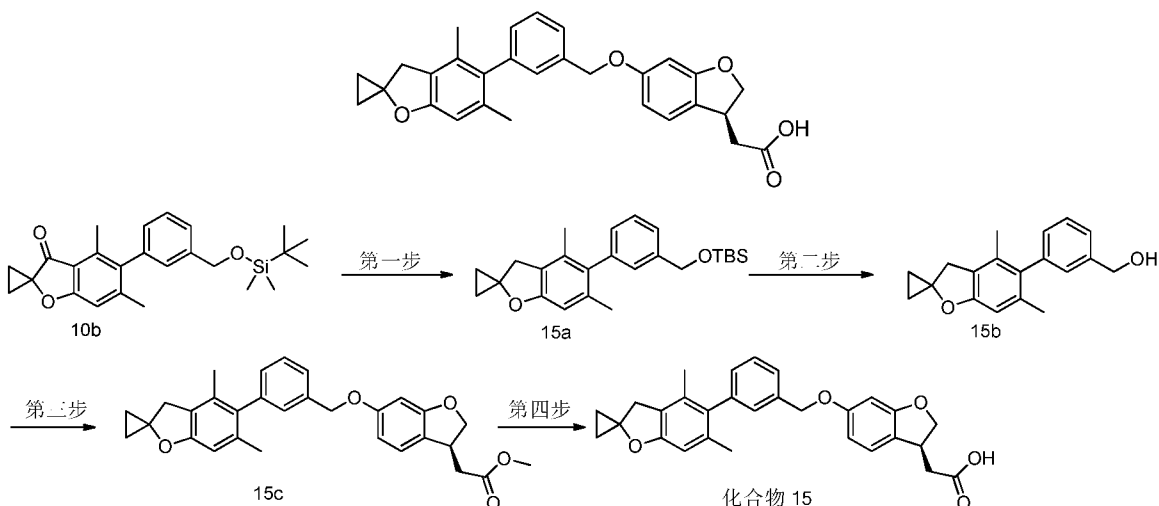
MS m/z(ESI):545.3[M-1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.51 – 6.43 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.66 – 3.48 (m, 6H), 2.99 (s, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.21 (t, 6H).

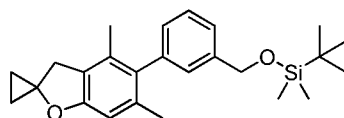
实施例 15

(S)2-(6-((3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 15)

(S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: 叔丁基(3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)二甲基硅醚 (15a)
tert-butyl((3-(4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)dimethylsilane

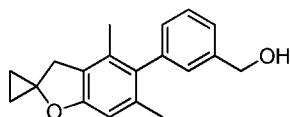


无水无氧氛围, 冰水浴下, 将三氯化铝(420 mg, 3.15 mmol)加入到 20 mL 干燥四氢呋喃中,

往其中加入四氢铝锂(114 mg, 3.0 mmol), 搅拌 15 分钟。将 4,6-二甲基-5-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)苯基)-2-氢-2,1'-环丙基苯并呋喃-3-酮 10b (625 mg, 1.53 mmol) 配制成干燥的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 滴加到反应液中, 然后升温至室温下反应 1 小时。反应结束后, 冰水浴冷却, 缓慢滴加 0.5 N 氢氧化钠水溶液 15 mL, 搅拌 10 分钟, 加入水 15 mL。用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗(30 mL×3)。有机相有无水硫酸钠干燥, 浓缩。残留物硅胶柱层析(石油醚/二氯甲烷 = 7/1)得到无色透明油状液体 15a(450 mg, 产率 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.40 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.08 (q, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.77 (q, 2H), 0.06 (s, 6H)。

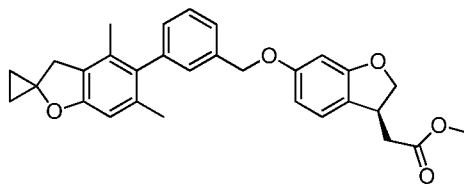
第二步: (3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苯基)甲醇 (15b)
(3-(4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)phenyl)methanol



单口瓶中加入叔丁基(3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苯基)氧基)二甲基硅醚 15a (500 mg, 1.3 mmol)、四氢呋喃溶剂 12 mL 和四丁基氟化铵(994 mg, 3.8 mmol), 室温下搅拌 30 分钟。加入水 20 mL 搅拌 10 分钟淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×4), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)得到淡黄色油状液体 15b(353 mg, 产率 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.17 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.08 (t, 2H), 0.80 – 0.74 (m, 2H)。

第三步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (15c)
(S)-methyl 2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

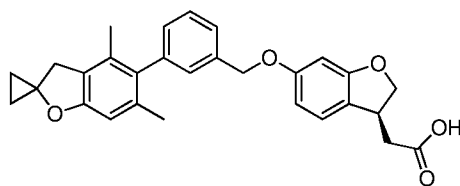


氮气氛围, 将三丁基膦 (0.34 mL, 1.34 mmol) 和偶氮二甲酰二哌啶 (338 mg, 1.34 mmol) 加入(3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苯基)甲醇 15b (170 mg, 0.61 mmol) 和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(139 mg, 0.67 mmol) 的干燥二氯甲烷 (12 mL) 溶液中。将反应液在室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入少量正己烷, 过滤除去混合物中不溶物, 减压浓缩滤液。残留物用硅胶快速柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 9/1), 得无色透明油状液体 15c(230 mg, 80%)。

第四步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 15)

(S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid

5



将氢氧化钠溶液(1.2 mL, 2M)加入(S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙基]-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 15c (230 mg, 0.49 mmol) 在甲醇(3 mL) 和四氢呋喃(6 mL) 混合溶剂中, 室温下搅拌反应 1.0 小时。反应结束, 加水 (20 mL) 稀释反应, 用 1M 的盐酸水溶液酸化至 PH 为 3, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2/1), 得到白色泡状固体化合物 15(200 mg, 产率 90%)。

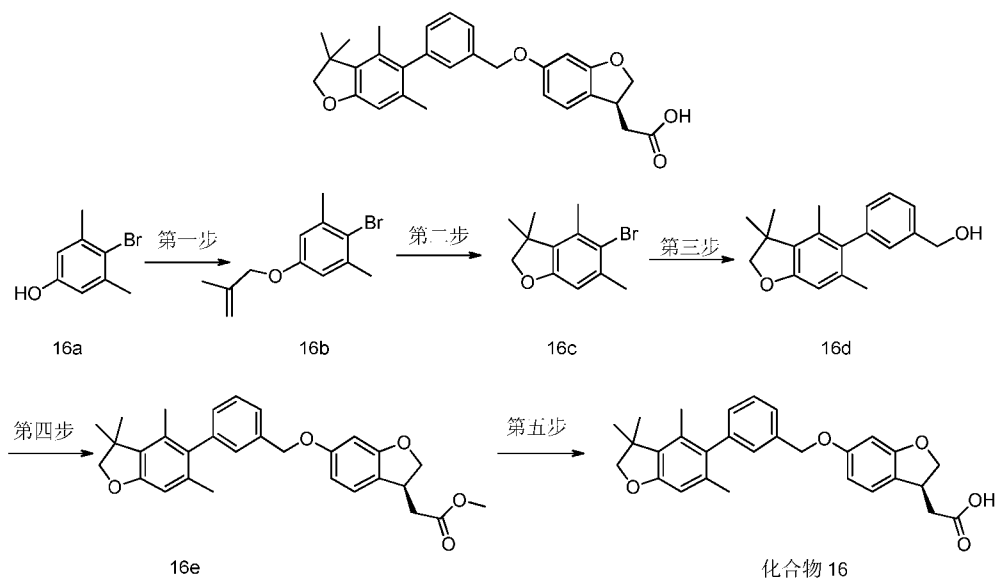
MS m/z(ESI): 455.2[M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (dd, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.50 – 6.44 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (dd, 1H), 2.46 (d, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.08 (t, 2H), 0.77 (t, 2H).

实施例 16

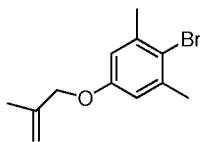
(S) 2-(6-((3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 16)

(S)-2-(6-((3-(3,3,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



第一步: 2-溴-1,3-二甲基-5-((2-甲基烯丙基)氧基)苯(16b)

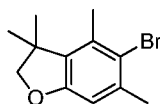
2-bromo-1,3-dimethyl-5-((2-methylallyl)oxy)benzene



室温下, 将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 16a(8.04 g, 40 mmol)、2-甲基-3-氯-丙烯(3.62 g, 40 mmol)和无水碳酸钾(11.06 g, 80 mmol)加入到乙腈(80 mL)中, 升温至 95℃回流反应 15 小时, TLC 显示反应完全。向反应体系中加入乙酸乙酯(200 mL)、水(200 mL), 搅拌 10 分钟, 分液, 有机相用无水硫酸钠(10 g)干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 30/1) 得到棕色液体 16b (8.0 g, 产率 80%)。

第二步: 5-溴-3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃(16c)

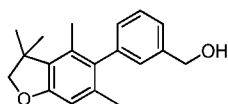
10 5-bromo-3,3,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran



室温下, 将 2-溴-1,3-二甲基-5-((2-甲基烯丙基)氧基)苯 16b (18.0 g, 31 mmol)加入到二氯甲烷(100 mL)中, 降温至 0℃, 加入无水三氯化铝(208 mg, 1.57 mmol), 升至室温反应, 30 分钟后反应完全。向反应体系中加入水(10 mL), 搅拌 5 分钟, 分液, 有机相浓缩, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 30/1), 得棕色液体 16c (3.2 g, 收率 40%)。

第三步: (3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇(16d)

(3-(3,3,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)phenyl)methanol

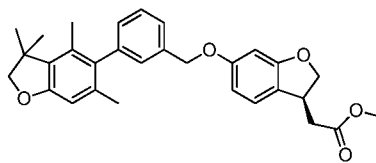


室温下, 将 5-溴-3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃 16c (2.55 g, 10 mmol)、3-羟甲基苯硼酸 (1.52 g, 10 mmol)、四三苯基磷钨(578 mg, 0.5 mmol)和无水碳酸钠(3.18 g, 30 mmol)加入到甲苯 (50 mL)中, 升温至 100℃反应, 22 小时后反应完全。向反应体系中加入乙酸乙酯(100 mL) 和水(100 mL), 分液, 有机相用水洗(50 mL × 3), 无水硫酸钠(10 g)干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1), 得白色固体 16d (565 mg, 产率 20%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

第四步: (S) 2-(6-((3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (16e)

(S)-methyl 2-(6-((3-(3,3,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate

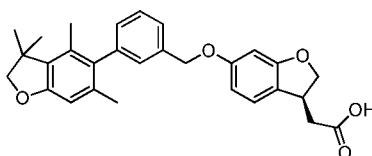


室温下, 将(3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 16d (565 mg, 2 mmol)、(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3C(416 mg, 2 mmol)和偶氮二甲酰二哌啶(1.05 g, 4 mmol)加入到二氯甲烷(30 mL)中, 滴入三丁基膦(809 mg, 4 mmol)。滴完后, 2 小时反应完全。

5 将反应体系浓缩至干, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/1)。得白色固体 16e (472 mg, 产率 50%)。

第五步: (S) 2-(6-((3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 16)

10 (S)-2-(6-((3-(3,3,4,6-tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



室温下, 将(S) 2-(6-((3-(3,3,4,6-四甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 16e (472 mg, 1 mmol)混悬于甲醇(10 mL)中, 加入氢氧化钠(800 mg, 20 mmol)的水(1 mL)溶液, 室温反应 15 小时。将反应液浓缩至 2mL, 加入水(10 mL), 用盐酸调 PH<4, 15 用乙酸乙酯萃取(10 mL× 3), 合并有机相, 用水洗(10 mL), 无水硫酸钠(1 g)干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1/2)。得白色固体化合物 16 (220 mg, 产率 48%, HPLC 纯度 97.96%)。

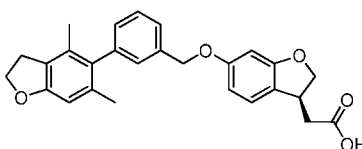
MS m/z(ESI):459.3[M+1]

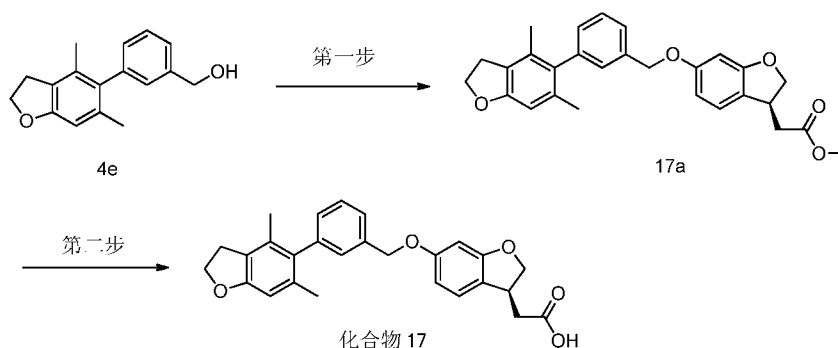
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.06(m, 2H), 6.50(m, 3H), 5.06(s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.83 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.50 (s, 6H)。

实施例 17

(S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 17)

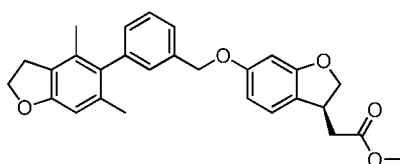
25 (S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid





第一步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 (17a)

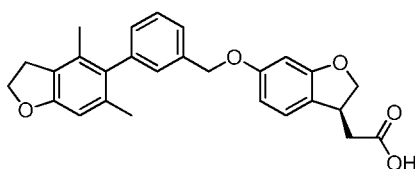
(S)-methyl 2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate



氮气氛围, 在 0℃ 下, 将(3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)甲醇 4e(180 mg, 0.71 mmol)和(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D(162 mg, 0.78 mmol)溶于干燥的二氯甲烷 (10 mL)中, 将三丁基膦 (315 mg, 1.56 mmol), 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (393 mg, 1.56 mmol)加入混合物中, 升至室温反应 2 小时。将反应液过滤除去不溶物, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析法分析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 7/1), 得到淡黄色油状物 17a (231 mg, 产率 73%)。

第二步: (S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 (化合物 17)

(S)-2-(6-((3-(4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)benzyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid



将氢氧化钠水溶液 (5 mL, 2M) 加入(S) 2-(6-((3-(4,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苄基)氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 17a (231 mg, 0.52 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 室温搅拌反应过夜。用稀盐酸调节反应液的 pH≤2, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱层析法分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1.5/1), 得到白色固体化合物 17 (175 mg, 产率 78%)。

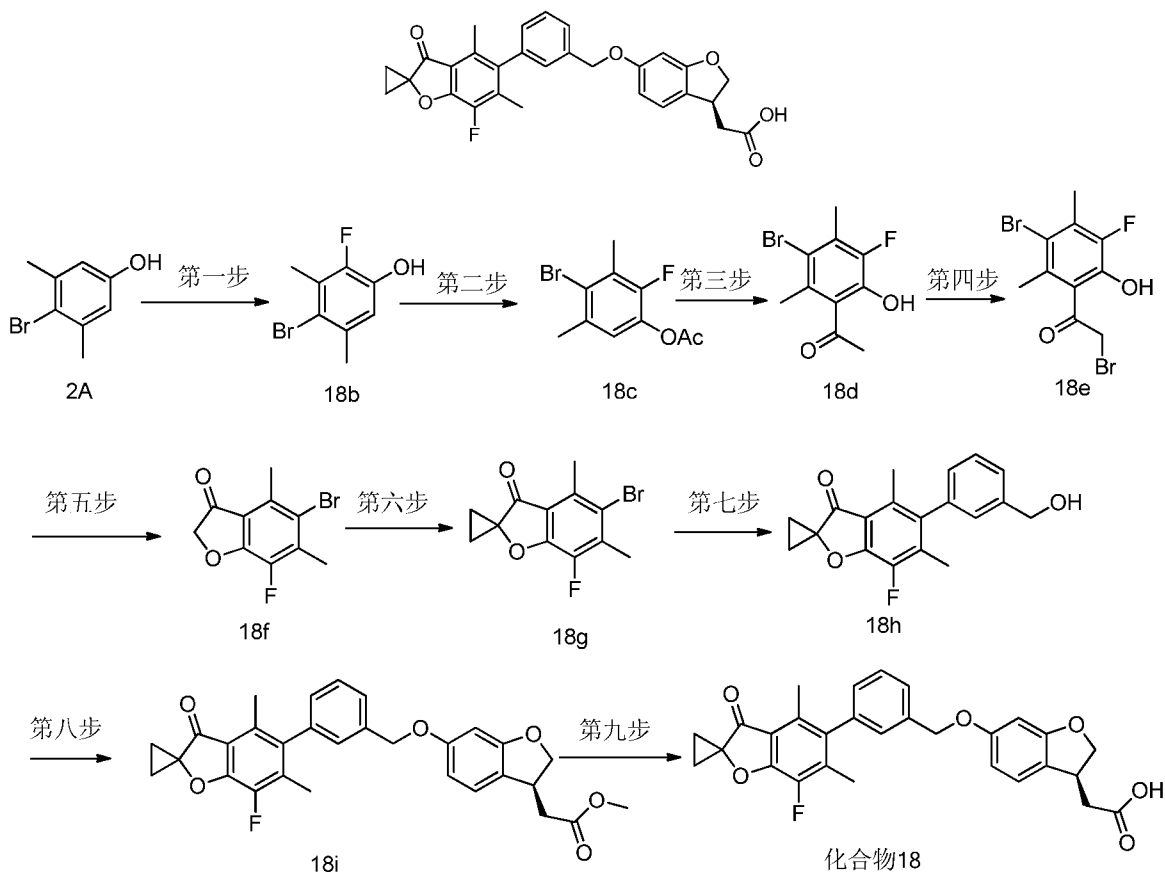
MS m/z(ESI):[M-1]: 429.3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.22 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 – 6.34 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.59 (td, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.60 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 3H).

实施例 18

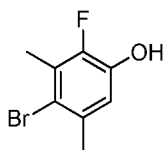
- 5 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (化合物 18)

2-[(3S)-6-[[3-(7-fluoro-4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



第一步: 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚 (18b)

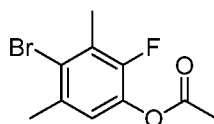
4-bromo-2-fluoro-3,5-dimethylphenol



将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 2A (5.0 g, 24.8 mmol) 和三氟甲磺酸 N-吡啶鎓 (15.3 g, 62.0 mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 中, 氮气氛围下回流反应 24 小时。反应结束后加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (50 mL), 搅拌 5 分钟。用二氯甲烷萃取水层 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v)=1/1), 得到黄色固体状的 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚 18b (2.1 g, 产率 38.7%)。

第二步：4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚乙酸酯 (18c)

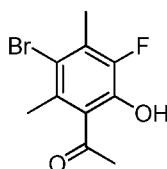
4-bromo-2-fluoro-3,5-dimethylphenyl acetate



向反应瓶中依次加入 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚 (2.0 g, 9.1 mmol)、乙酸酐 (1.4 g, 1.37 mmol)、三乙胺(1.39 g, 1.37 mmol) 和二氯甲烷 (30 mL) 中, 室温搅拌 2 小时。反应结束后加入水 (50 mL), 用二氯甲烷萃取水层 (30 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v)=10/1) 得到淡黄色油状的 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚乙酸酯 18c (2.4 g, 产率 100%)。

第三步：1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 (18d)

10 1-(3-bromo-5-fluoro-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone

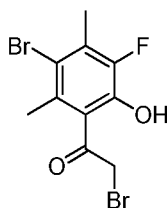


向反应瓶中依次加入 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚乙酸酯 (2.35 g, 9.0 mmol)、三氯化铝(3.6 g, 27.0 mmol) 和 1,2 二氯乙烷 (25 mL), 回流反应 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用 6N 盐酸酸化 pH 为 3, 用二氯甲烷萃取水层 (200 mL $\times$ 3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v)=1/1) 得到黄色固体状的 1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 18d (0.91 g, 产率 38%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (t, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (d, 3H), 2.14 (s, 3H).

第四步：2-溴-1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 (18e)

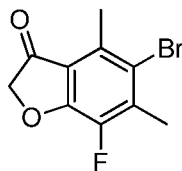
20 2-bromo-1-(3-bromo-5-fluoro-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone



向反应瓶中依次加入 1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 18d (900 mg, 3.45 mmol)、溴化铜 (1.15 g, 5.17 mmol)、氯仿 (15 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 回流反应 18 小时。反应结束后, 冷却至室温, 过滤, 用水洗涤 (15 mL $\times$ 1), 收集滤液, 无水硫酸钠干燥, 将滤液减压浓缩。残留物硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v)=1/1) 得到棕红色固体状的 2-溴-1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 18e 粗品 (1.17 g), 直接投入下步反应。

第五步：5-溴-7-氟-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 (18f)

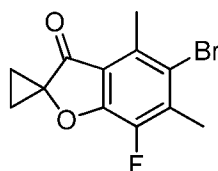
5-bromo-7-fluoro-4,6-dimethyl-benzofuran-3-one



5 向反应瓶中依次加入 2-溴-1-(3-溴-5-氟-6-羟基-2,4-二甲基苯基)乙酮 18e 粗品 (1.17 g, 3.45 mmol)、醋酸钠 (848 mg, 10.34 mmol) 和甲醇 (15 mL), 室温搅拌 3 天。反应结束后, 加入水 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 2/1) 得到黄色固体状的 5-溴-7-氟-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 18f (530 mg, 第四步和第五步总产率 59%)。

10 第六步：5-溴-7-氟-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 (18g)

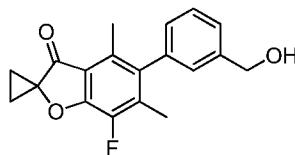
5-bromo-7-fluoro-4,6-dimethyl-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-3-one



无水无氧氮气保护下, 向反应瓶中依次加入 5-溴-7-氟-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 18f (530 mg, 2.0 mmol) 和无水四氢呋喃 (15 mL), -30°C , 加入氢化钠 (410 mg, 10.2 mmol), 搅拌 20 分钟。升至室温搅拌 20 分钟, 再升温至 35°C , 缓慢滴加 1,2-二溴乙烷 (0.53 ml, 6.1 mmol), 加完后, 搅拌 10 分钟。升温至 45°C 下反应 30 小时。反应结束, 冷却至 0°C , 缓慢加入饱和氯化铵水溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取水层 (15 ml $\times$ 4), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 2/1) 得到粉红色固体状的 5-溴-7-氟-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 18g (260 mg, 产率 45%)。

20 第七步：7-氟-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 (18h)

7-fluoro-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-3-one

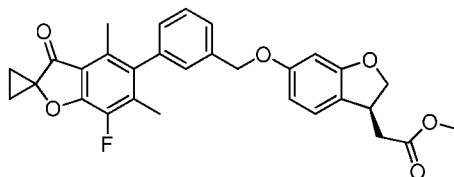


将 5-溴-7-氟-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 18g (250 mg, 0.88 mmol), 3-羟甲基苯硼酸 (160 mg, 1.05 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 2M 碳酸钾水溶液 (1.75 mL), 氮气置换反应, 加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (32 mg, 0.04 mmol), 90°C 反应 1 小时。反应结束, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 过滤, 用水洗涤 (10 ml $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥有机层, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸

乙酯 (v/v)=4/1) 得到黄色油状液体的 7-氟-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 18h (220 mg, 产率 81%)。

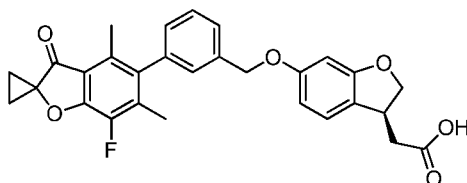
第八步: 甲基 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (18i)

- 5 methyl 2-[(3S)-6-[[3-(7-fluoro-4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetate



- 将 7-氟-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 18h (220 mg, 0.71 mmol) 加入到二氯甲烷 (15mL) 中, 加入(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (162.4 mg, 0.78 mmol), 氮气置换。0°C 下依次加入三丁基膦 (0.39mL, 1.56 mmol) 和 1,1'- (偶氮二羰基) 二哌啶 (393 mg, 1.56 mmol), 室温搅拌 3 小时。过滤, 将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的甲基 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 18i 粗品, 直接用于下步反应。

- 第九步: 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸(化合物 18)
- 15 2-[(3S)-6-[[3-(7-fluoro-4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



- 将上步粗产品甲基 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 18i 溶于甲醇 (2 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液中, 加入 2M 的氢氧化钠溶液 (1.7 mL), 室温搅拌 2 小时, 减压浓缩, 向反应液中加入水 (10 mL), 滴加 1M 稀盐酸至反应液 pH 为 3, 用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)=100/1) 得到白色泡状固体状的 2-[(3S)-6-[[3-(7-氟-4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 化合物 18 (225 mg, 第八步和第九步总收率为 65%, HPLC: 97.39%)。

MS: 487.2[M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.47 (dt, 2H),

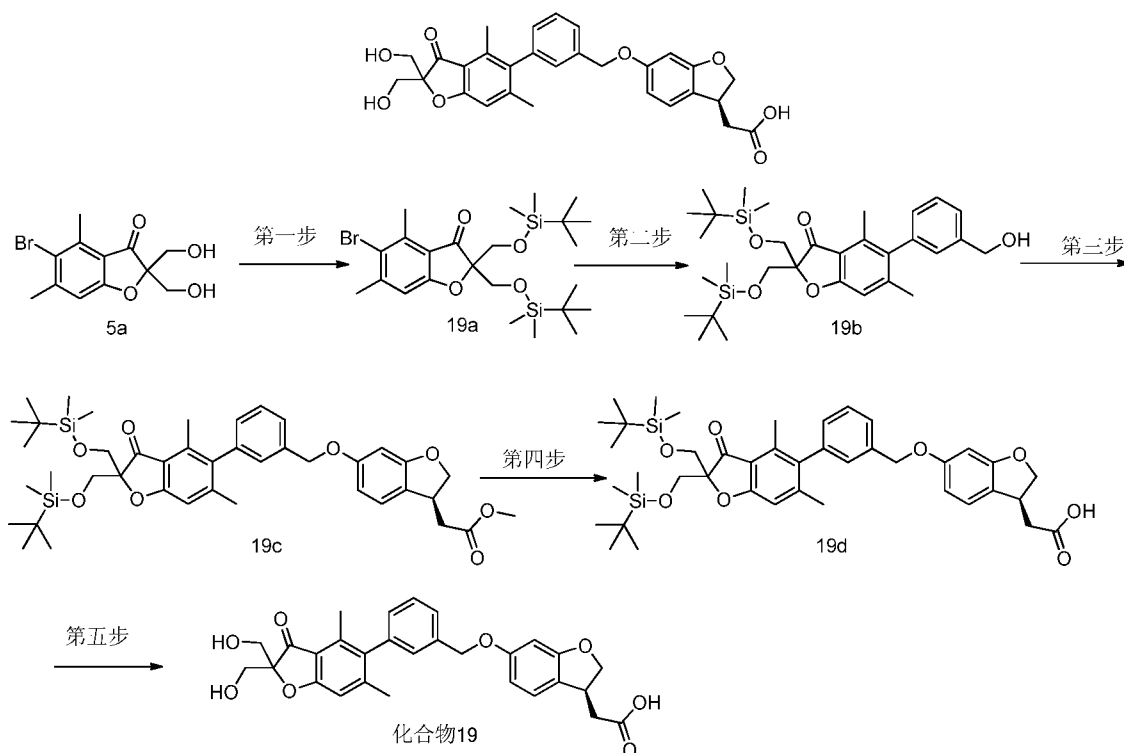
5.12 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (d, 3H), 1.86 (dd, 2H), 1.47 (q, 2H).

实施例 19

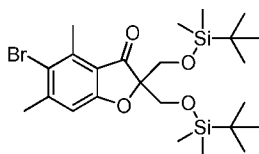
2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双(羟甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃

5 吡啶-3-基]乙酸 (化合物 19)

2-[(3S)-6-[[3-[2,2-bis(hydroxymethyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-benzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-di hydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



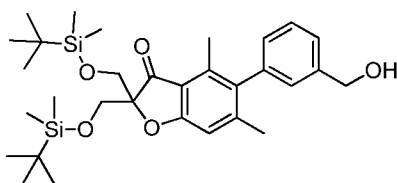
- 10 第一步: 5-溴-2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮(19a)
5-bromo-2,2-bis[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-4,6-dimethyl-benzofuran-3-one



- 向反应瓶中依次加入 5-溴-2,2-二(羟甲基)-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 5a (603 mg, 2.0 mmol)、甲基叔丁基氯硅烷 (1.2 g, 8.0 mmol)、咪唑 (816 mg, 12.0 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 室温下搅拌 30 分钟。反应结束后, 加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯(50 mL), 分层后, 用水洗有机层 (30 mL × 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚) 得到淡黄色油状的 5-溴-2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 19a (1.05 g, 产率 99%)。

- 第二步: 2,2-双[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 (19b)

2,2-bis[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-benzofuran-3-one

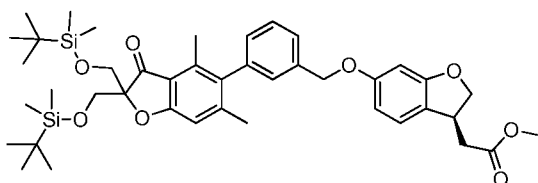


将 5-溴-2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 19a(1.0 g, 1.89 mmol), 3-羟甲基苯硼酸 (344 mg, 2.27 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15 ml) 中, 加入 2M 碳酸钾水溶液 (3.78 mL), 氮气置换反应, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (69 mg, 0.05 mmol), 90°C 下反应 1 小时。反应结束, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL), 过滤, 滤液用水洗涤 (20 mL × 3), 无水硫酸钠干燥有机层, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =10/1) 得到黄色油状的 2,2-双[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 19b (1.03 g, 产率 99%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.57 (d, 2H), 3.92 (d, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.72 (d, 18H), -0.00 (t, 12H).

第三步: 甲基-2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (19c)

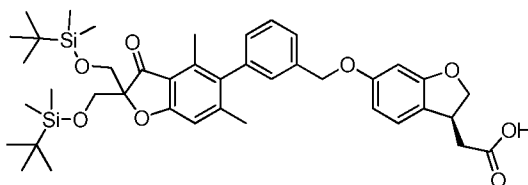
Methyl 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-bis[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-4,6-dimethyl-3-oxo-benzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetate



将 2,2-双[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-[3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-苯并呋喃-3-酮 19b (1.05 g, 1.88 mmol) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (396.4 mg, 1.9 mmol), 氮气置换, 0°C 下依次加入三丁基膦 (1.04 ml, 4.15 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (1.05 g, 4.15 mmol), 室温搅拌 3 小时, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) =10/1) 得到黄色油状的甲基-2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 19c (1.2 g, 产率 87%)。

第四步: 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (19d)

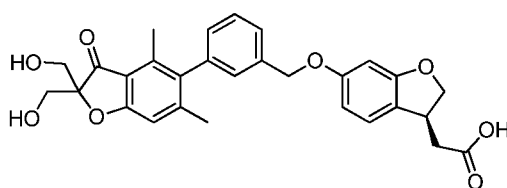
2-[(3S)-6-[[3-[2,2-bis[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]-4,6-dimethyl-3-oxo-benzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



将甲基-2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 19c (1.2 g, 1.6 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 和四氢呋喃 (9 mL) 的混合溶液中, 加入 2M 氢氧化钠溶液 (2.2 mL), 室温搅拌 2 小时, 减压
5 浓缩, 向反应液中加入水 (10 mL), 滴加 1M 稀盐酸 (5 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 19d (1.08 g)。

第五步: 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双(羟甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢
10 苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸 (化合物 19)

2-[(3S)-6-[[3-[2,2-bis(hydroxymethyl)-4,6-dimethyl-3-oxo-benzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



将上步 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4,6-二甲基-3-氧代-苯并
15 呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 19d 的粗产品 (1.08 g, 1.47 mmol) 溶解到四氢呋喃 (10 mL), 加入四丁基氟化铵三水化合物 (2.32 g, 7.35 mmol), 室温下搅拌 45 分钟。反应结束, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取水层 (20 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/1) 得到淡黄色泡状的 2-[(3S)-6-[[3-[2,2-双(羟甲基)-4,6-二甲基-3-氧代-苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-
20 二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸化合物 19 (470 mg, 第四步和第五步总产率为 63.4%, HPLC: 96.33%)。

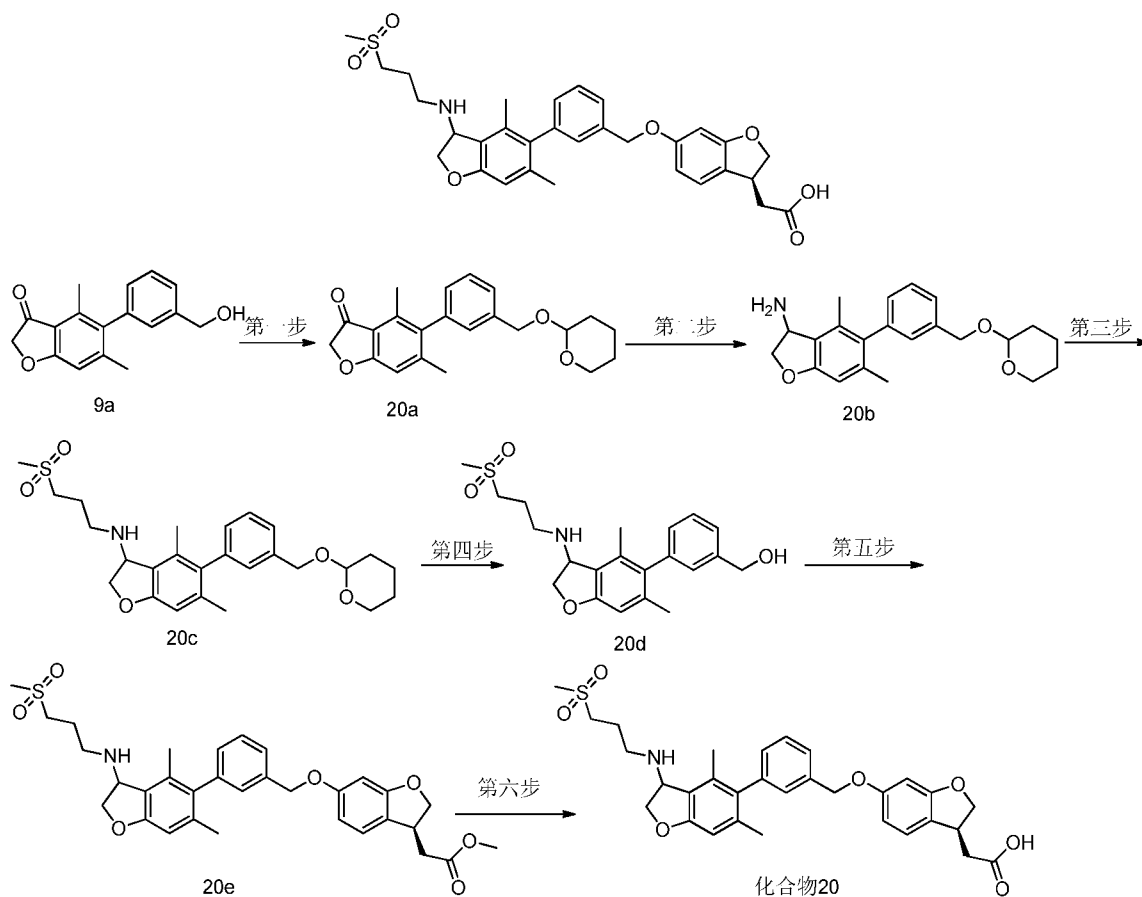
MS m/z(ESI): 527.3[M+23]; 503.2[M-1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.47 (dt, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.68 (m, 5H), 2.69
25 (dd, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

实施例 20

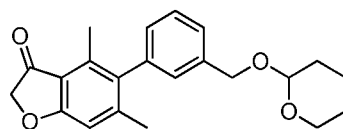
2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸 (化合物 20)

2-[(3S)-6-[[3-[4,6-dimethyl-3-(3-methylsulfonylpropylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



5 第一步：4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]苯并呋喃-3-酮 (20a)

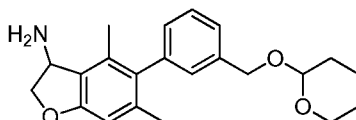
4,6-dimethyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)phenyl]benzofuran-3-one



将 4,6-二甲基-5-(3-羟基甲基苯基)苯并呋喃-3-酮 9a (1.30 g, 4.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中，加入 3,4-二氢吡喃 (0.5 mL, 5.8 mmol) 和对甲基苯磺酸吡啶盐 (125 mg, 0.5 mmol)，室温下搅拌 30 分钟。反应结束后，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL)，用二氯甲烷萃取水层 (20 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，残留物硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得到淡黄色油状的 4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]苯并呋喃-3-酮 20a (1.59 g, 产率 94%)。

第二步：4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 (20b)

15 4,6-dimethyl-5-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)phenyl]-2,3-dihydrobenzofuran-3-amine

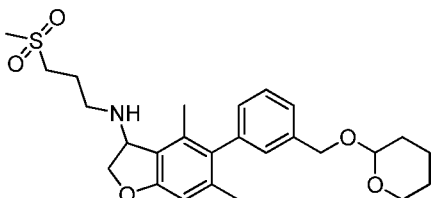


将 4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]苯并呋喃-3-酮 20a (563 mg, 1.6 mmol) 和

盐酸羟胺 (333 mg, 4.8 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 向反应瓶中加入氢氧化钠 (211 mg, 5.28 mmol) 的水 (3 mL) 溶液, 80°C 下反应 4 小时, 减压浓缩, 向残留物中加入水 (20 mL) 和二氯甲烷 (50 mL), 有机层用水洗涤 (10 mL × 2), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物再次溶解到甲醇中 (10 mL), 加入镍 (120 mg), 氢气氛下室温搅拌 24 小时。过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)=50/1) 得到淡黄色油状的 4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 20b (240 mg, 产率 68%)。

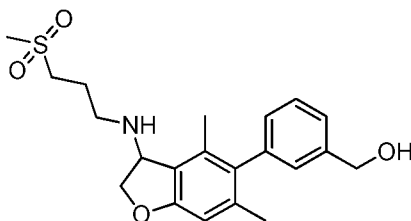
第三步: 4,6-二甲基-N-(3-甲磺酰基丙基)-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 (20c)

4,6-dimethyl-N-(3-methylsulfonylpropyl)-5-[3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)phenyl]-2,3-dihydrobenzofuran-3-amine



将 4,6-二甲基-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 20b (240 mg, 0.68 mmol)、3-(甲磺酰基)丙基 4-甲基苯磺酸 (226 mg, 0.82 mmol)、碳酸钾 (188 mg, 1.36 mmol) 加入到乙腈 (10 mL) 中, 90°C 下反应 48 小时。反应结束后, 过滤, 将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的 4,6-二甲基-N-(3-甲磺酰基丙基)-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 20c 粗品, 直接用于下步反应。

第四步: (3-(4,6-二甲基-3-((3-(甲磺酰基)丙基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 (20d) [3-[4,6-dimethyl-3-(3-methylsulfonylpropylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]phenyl]methanol

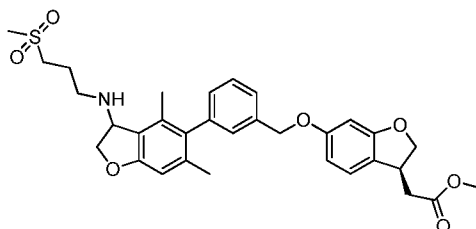


将上步 4,6-二甲基-N-(3-甲磺酰基丙基)-5-[3-(四氢吡喃-2-基氧甲基)苯基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺 20c 粗品溶解于四氢呋喃 (5 mL) 和甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入 12N 的盐酸 (1 mL), 室温搅拌 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯萃取 (15 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v)=60/1) 得到淡黄色油状的 (3-(4,6-二甲基-3-((3-(甲磺酰基)丙基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 20d (175 mg, 第三步和第四步总产率 66%)。

第五步: 甲基 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]

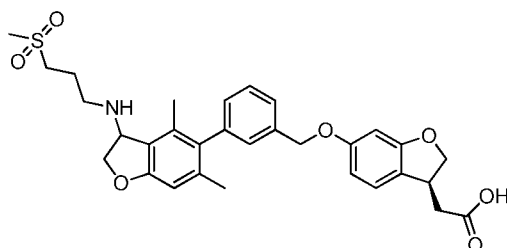
甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸甲酯 (20e)

methyl 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-dimethyl-3-(3-methylsulfonylpropylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetate



- 5 将(3-(4,6-二甲基-3-((3-(甲基磺酰基)丙基)氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯基)甲醇 20d (167 mg, 43 mmol) 加入到二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入(S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (98.3 mg, 0.47 mmol), 氮气置换, 0°C 下, 依次加入三丁基膦 (0.24 mL, 0.94 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (238 mg, 0.94 mmol), 室温搅拌 2 小时。过滤, 将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的甲基 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸甲酯 20e 粗品, 直接用于下步反应。
- 10 第六步: 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸 (化合物 20)

2-[(3S)-6-[[3-[4,6-dimethyl-3-(3-methylsulfonylpropylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



- 15 将上步粗品甲基 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸甲酯 20e 加入到四氢呋喃 (6 mL) 和甲醇 (3 mL) 中, 加入 2M 氢氧化钠溶液 (1.05 mL), 室温搅拌 2 小时, 反应结束, 加入 2M 盐酸 (1.5 mL), 加入磷酸钾调 pH 至 6-7, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (15 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 50/1) 得到黄色固体状的 2-[(3S)-6-[[3-[4,6-二甲基-3-(3-甲磺酰基丙基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃吡啶-3-基]乙酸化合物 20 (170 mg, 第五步和第六步总产率 70%, HPLC:99.75%)。
- 20

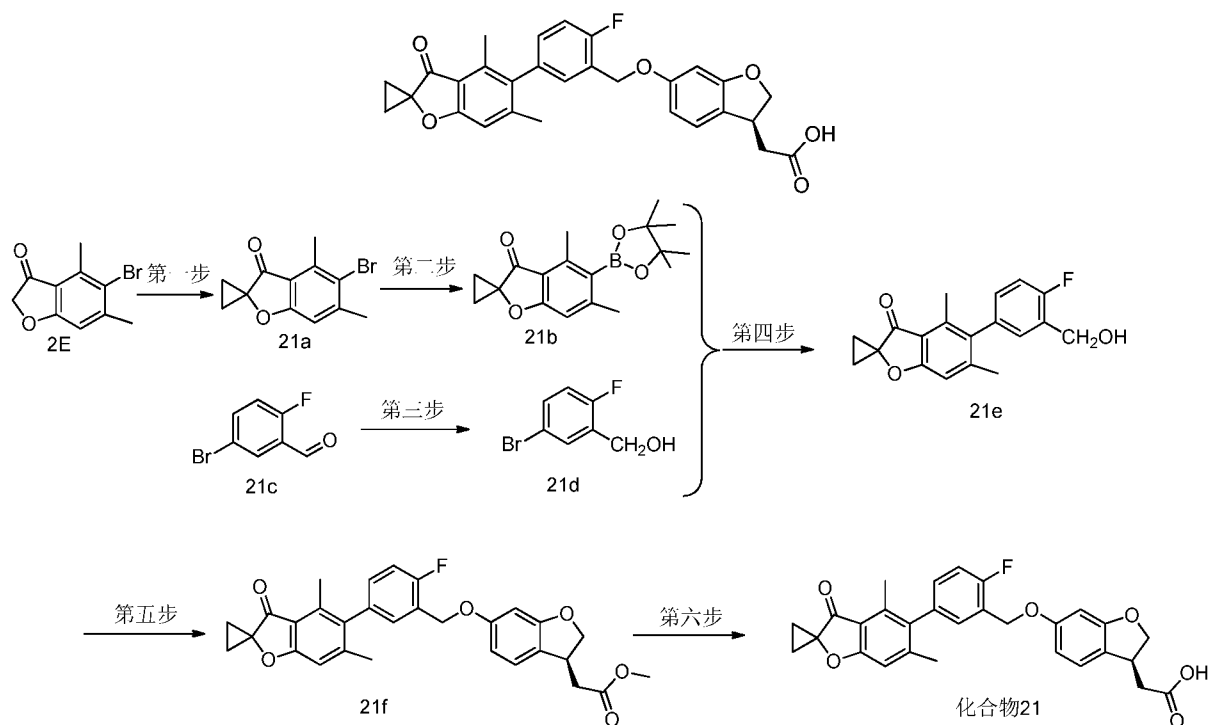
MS m/z(ESI):564.3[M-1].

- 25 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.44 (td, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.47 (ddd, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.18 (t, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.13 (dd, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (d, 1H), 1.95 (d, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).

实施例 21

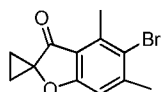
2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (化合物 21)

2-[(3S)-6-[[5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)-2-fluoro-phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



第一步: 5-溴-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 (21a)

5-bromo-4,6-dimethyl-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-3-one

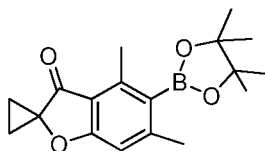


无水无氧氮气保护下, 将 5-溴-4,6-二甲基苯并呋喃-3(2H)-酮 2E (12.05 g, 50 mmol) 加入到四氢呋喃 (150 mL) 中, -30°C 下, 加入氢化钠 (10 g, 60% wt, 250 mmol), 搅拌 30 分钟, 缓慢升温至 35°C 下搅拌 30 分钟, 滴加 1,2-二溴乙烷 (13 mL, 150 mmol), 加完后升温至 45°C 下反应 24 小时。反应结束后冷却至 -20°C , 缓慢加入水淬灭反应 (50 mL)。加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 ($80\text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 1/1) 得到粉红色固体状的 5-溴-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21a (8.78g, 产率 65.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.23 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (q, 2H), 1.43 (q, 2H).

第二步: 4,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 (21b)

4,6-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-3-one

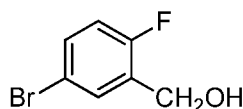


将 5-溴-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21a (5.34 g, 20 mmol), 联硼酸频那醇酯 (5.59 g, 22 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (818 mg, 1 mmol), 乙酸钾 (5.89 g, 60 mmol), 加入到乙醇溶液 (100 mL) 中, 氮气置换, 回流反应 16 小时。反应
5 结束后, 稍微浓缩反应液, 加入水 (100 mL), 用二氯甲烷萃取 (100 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 1/1) 得到淡黄色固体状的 4,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21b (3.7 g, 产率 59%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.94 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.71 (q, 2H), 1.37 (dd, 2H),
10 1.34 (s, 12H).

第三步 5-溴-2-氟苯甲醇 (21d)

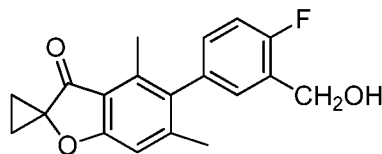
(5-bromo-2-fluorophenyl)methanol



将 5-溴-2-氟苯甲醛 21c (1.015 g, 5.0 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 的混合
15 溶液中, 0°C 下加入硼氢化钠 (378 mg, 10 mmol), 加完后继续搅拌 15 分钟。加入水 (10 mL) 淬灭反应。稍微浓缩反应液, 加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 依次用饱和氯化铵溶液洗涤 (50 mL × 1)、水洗涤 (50 mL × 1), 合并有机相, 减压浓缩得到白色固体状的 5-溴-2-氟苯甲醇 21d (1.1 g, 产率 99%)。

第四步 5-[4-氟-3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮(21e)

5-[4-fluoro-3-(hydroxymethyl)phenyl]-4,6-dimethyl-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-3-one



将 4,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21b (628 mg, 2.0 mmol) 和 5-溴-2-氟苯甲醇 21d (615 mg, 3.0 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5
25 mL) 中, 加入 2M 碳酸钾溶液 (5 mL), 氮气置换反应, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol), 90°C 下反应 1 小时, 加入乙酸乙酯, 过滤, 滤液用水洗涤 (10 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得到黄色油状的 5-[4-氟-3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮

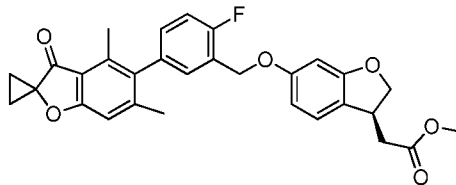
21e (462 mg, 产率 74%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.23 (ddd, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.74 (q, 2H), 1.41 (q, 2H).

第五步：甲基 2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (21f)

Methyl

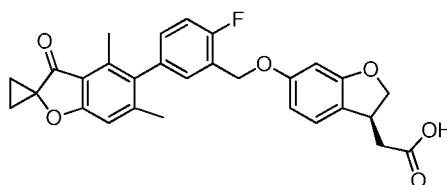
2-[(3S)-6-[[5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)-2-fluoro-phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetate



向反应瓶中依次加入 5-[4-氟-3-(羟甲基)苯基]-4,6-二甲基-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21e (300 mg, 0.96 mmol)、二氯甲烷 (15 mL) 和 (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3D (210 mg, 1.01 mmol)，氮气保护下，0°C 下依次加入三丁基膦 (0.53 mL, 2.11 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基) 二哌啶 (532 mg, 2.11 mmol)，室温搅拌 3 小时，过滤，将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的甲基 2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 21f 粗品，直接用于下步反应。

第六步 2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (化合物 21)

2-[(3S)-6-[[5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)-2-fluoro-phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



将上步的甲基 2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 21f 粗品溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 的混合溶液中，加入 2M 氢氧化钠溶液 (2.4 mL)，室温搅拌 2 小时，减压浓缩，向反应液中加入水 (10 mL)，滴加 1M 稀盐酸至反应液 pH 为 1，用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1 → 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 70:1) 得到黄色泡状的 2-[(3S)-6-[[5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)-2-氟-苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 化合物 21 (366 mg, 第五步和第六步总收率 78%)。

MS m/z (ESI):487.1[M-1].

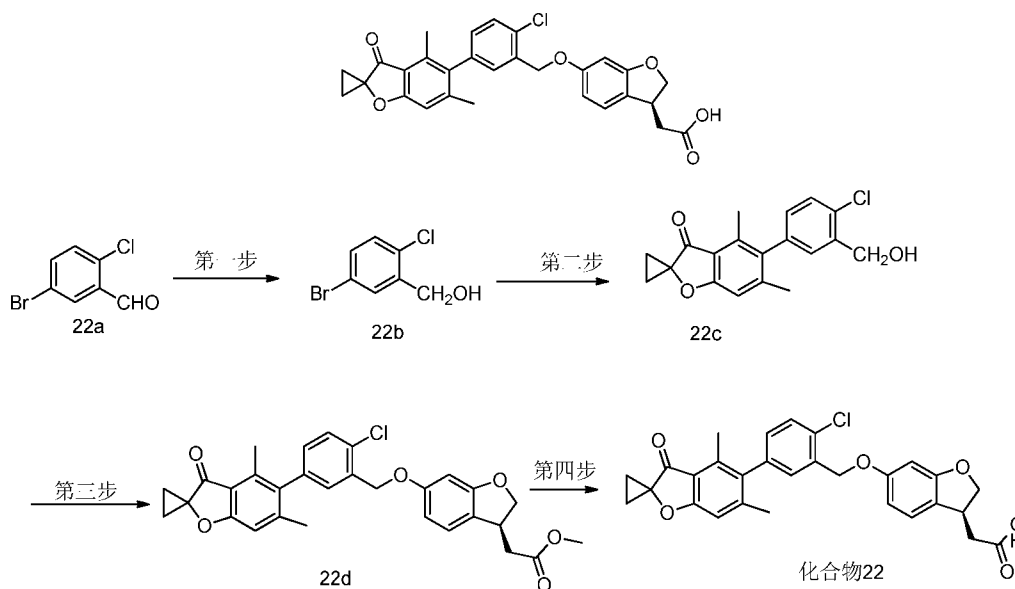
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.49 (dd, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.47 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (dd, 2H), 1.41 (q, 2H).

5 实施例 22

2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (化合物 22)

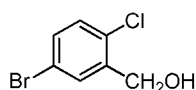
2-[(3S)-6-[[2-chloro-5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid

10



第一步: (5-溴-2-氯苯基)甲醇 (22b)

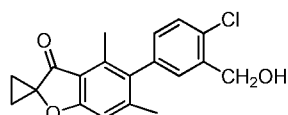
(5-bromo-2-chlorophenyl)methanol



15 将 5-氯-2-氟苯甲醛 (1.10 g, 5.0 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 0°C 下加入硼氢化钠 (378 mg, 10 mmol), 加完后继续搅拌 15 分钟。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 稍微浓缩反应液, 加入饱和氯化铵溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 ($20\text{ mL} \times 3$), 合并有机相, 依次用饱和氯化铵溶液洗涤 ($50\text{ mL} \times 1$)、水洗涤 ($50\text{ mL} \times 1$), 有机相减压浓缩得到白色固体状的(5-溴-2-氯苯基)甲醇 22b (1.15 g, 产率 99%)。

20 第二步: 5-(4-氯-3-(羟甲基)苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 (22c)

5-(4-chloro-3-(hydroxymethyl)phenyl)-4,6-dimethyl-3H-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropan]-3-one



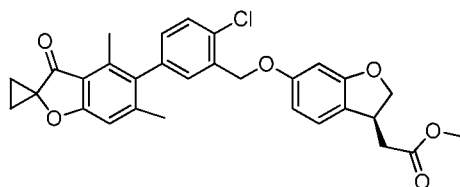
将 4,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 21b

(628 mg, 2.0 mmol) 和 (5-溴-2-氯苯基)甲醇 22b (615 mg, 3.0 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入 2M 碳酸钾溶液 (5 mL), 氮气置换反应, 加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (73 mg, 0.1 mmol), 90°C 下反应 2 小时, 加入乙酸乙酯, 过滤, 滤液用水洗涤 (10 mL × 3), 无水硫酸钠干燥有机层, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 5/1) 得到黄色油状的 5-(4-氯-3-(羟甲基)苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 22c (500 mg, 产率 76%)。

MS m/z(ESI): 331.1 [M+1].

第三步: 甲基 2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (22d)

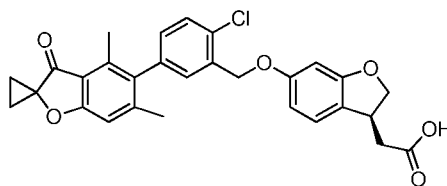
10 methyl 2-[(3S)-6-[[2-chloro-5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydro benzofuran-3-yl]acetate



将 5-(4-氯-3-(羟甲基)苯基)-4,6-二甲基-3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮 22c (490 mg, 1.49 mmol) 二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入 (S) 2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基) 乙酸甲酯 3D (326 mg, 1.57 mmol, 中间体), 氮气保护下, 0 度下, 依次加入三丁基膦 (0.82 mL, 3.28 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基) 二哌啶 (828 mg, 3.28 mmol), 室温搅拌 3 小时, 过滤, 将滤液减压浓缩得到淡黄色油状的甲基 2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 22d 粗品, 直接用于下步反应。

第六步: 2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸 (化合物 22)

2-[(3S)-6-[[2-chloro-5-(4,6-dimethyl-3-oxo-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopropane]-5-yl)phenyl]methoxy]-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]acetic acid



将上步(甲基 2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 22d 粗品溶于甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 的混合溶液中, 加入 2M 氢氧化钠溶液 (3.7 mL), 室温搅拌 2 小时, 减压浓缩, 向反应液中加入水 (10 mL), 滴加 1M 稀盐酸至反应液 pH 为 1, 用乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v)

=4:1→二氯甲烷/甲醇 (v/v)=70:1) 得到黄色泡状的 2-[(3S)-6-[[2-氯-5-(4,6-二甲基-3-氧代-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-5-基)苯基]甲氧基]-2,2,3-二氢苯并呋喃-3-基]乙酸化合物 22 (595 mg, 第五步和第六步总收率为 79%).

MS m/z(ESI): 506.0[M+1].

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.47 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.68 (t, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.74 (dd, 2H), 1.41 (dd, 2H).

生物测试例

10 1.GPR40 荧光素酶报告基因试验

利用 GPR40 荧光素酶报告基因试验测试本发明化合物的活性, 试验过程如下:

- 15 用 DMSO 将化合物配制成 10mM 的储存液, 再按 3 倍梯度稀释待用。将稳定表达株 HEK293/GPR40/5x Gal4UAS-Luc+/Gal4-Elk1 以适当密度接种于 96 孔板。第二天, 待细胞汇合度达到 70%左右, 更换为无血清培养基, 饥饿过夜。第三天, 加入含有不同浓度受试化合物的 DMEM 培养基, 每孔 200 μ l, 放入细胞培养箱孵育 5 小时。利用 Luciferase Assay System 试剂盒检测荧光素酶活性。使用 Origin 7 软件对荧光数据进行拟合分析, 计算各化合物的 EC₅₀, 试验结果见表 1。

表 1 荧光素酶报告基因试验结果

序号	实施例编号	EC ₅₀ 值(nM)
1.	化合物1	22.35
2.	化合物4	20.60
3.	化合物5	43.71
4.	化合物6	21.76
5.	化合物7	21.17
6.	化合物8	7.47
7.	化合物9	9.92
8.	化合物10	11.45
9.	化合物11	19.77
10.	化合物12	7.93
11.	化合物13	19.32
12.	化合物14	14.40
13.	化合物15	17.36
14.	化合物16	14.51
15.	化合物17	15.77
16.	化合物21	13.93
17.	化合物22	22.01

结论: 本发明化合物对人 GPR40 有明显激动活性。

2.口服葡萄糖耐量试验

利用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)评价本发明化合物在糖负荷小鼠中的降糖效果。试验过程如下：

使用的动物为 SPF 级 ICR 小鼠，18-22g，雌性，购自北京华阜康生物科技股份有限公司，

- 5 动物生产合格证号：SCXK (京)2009-0004。将购买的小鼠用高脂饲料诱导 25 天，禁食过夜。根据禁食后的基础血糖值分组，每组 10 只。受试化合物以 5% DMSO-15% solutol-80% 生理盐水配制成 2mg/ml 的混悬液。灌胃给药，给药量为 20mg/kg。空白对照组给予 5% DMSO-15% solutol-80% 生理盐水。给药 15 min 后给予 20 %的葡萄糖水溶液(1g/kg)，并在 0、15、30、45、60、120 min 时使用强生稳豪血糖测定仪测定各小鼠的血糖值，计算药-时曲线下面积(AUC)降低比例。试验结果见表 2。
- 10

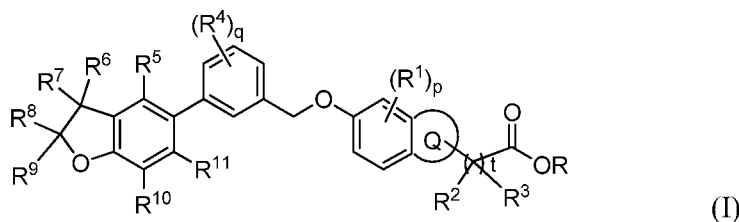
表 2 口服葡萄糖耐量试验结果

序号	实施例编号	AUC 降低比例%
1.	化合物4	24.18
2.	化合物6	21.65
3.	化合物7	16.05
4.	化合物8	32.54
5.	化合物9	21.59
6.	化合物10	32.39
7.	化合物11	26.32
8.	化合物12	31.73
9.	化合物13	30.52
10.	化合物14	30.06
11.	化合物15	40.66
12.	化合物16	29.92
13.	化合物17	26.14

结论：本发明化合物有良好的降糖效果。

权利要求书

1. 一种通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



5 其中：

R 选自 H 或 C₁₋₈ 烷基；

环 Q 选自 5 至 8 元碳环基或杂环基，所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团，所述的碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、
10 -O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹² 或者 -NR¹³R^{13a} 的取代基所取代；

R¹ 和 R⁴ 各自独立任选自 F、Cl、Br、I、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、
15 -(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-S(=O)_n-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹² 或者 -NR¹³R^{13a} 的取代基所取代；

R² 和 R³ 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基或 C₁₋₈ 烷氧基，其中所述烷基、烷氧基或氨基各自独立地任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基或
20 C₁₋₈ 烷氧基的取代基所取代；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基、-C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基、-(CH₂)_m-烯基-R¹²、-(CH₂)_m-炔基-R¹²、-(CH₂)_m-NR¹³R^{13a}、-(CH₂)_m-C(=O)-R¹²、-(CH₂)_m-C(=O)-O-R¹²、
25 -(CH₂)_m-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-NR¹³R^{13a}、-O-C(=O)-R¹²、-O-C(=O)-O-R¹²、-(CH₂)_mS(=O)_nR¹²、
-N(R^{12b})C(=O)NR¹³R^{13a}、-N(R^{12b})C(=O)R¹²、-N(R^{12b})C(=O)OR¹²、-(CH₂)_m-(3 至 10 元碳环基)、
-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)、-O-(CH₂)_m-(3 至 10 元碳环基)或者 -O-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)，
所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 S(=O)_n 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、
氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基或 -C₁₋₈ 烷基-O-C₁₋₈ 烷基的取

代基所取代；

作为选择， R^6 和 R^7 可以形成(=O)或 $CR^{12}R^{12b}$ ；

作为选择， R^8 和 R^9 可以形成(=O)或 $CR^{12}R^{12b}$ ；

5 作为选择， R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 8 元碳环或 3 至 8 元杂环，所述的杂环含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的碳环或杂环任选进一步被 0 至 4 个 R^{12a} 的取代基所取代；

R^{12a} 选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-8} 烷基-O- C_{1-8} 烷基；

10 R^{12} 和 R^{12b} 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、巯基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、3 至 10 元碳环基或 3 至 10 元杂环基，所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 $-C_{1-8}$ 烷基-O- C_{1-8} 烷基的取代基所取代；

15 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、巯基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、3 至 10 元碳环基或 3 至 10 元杂环基，所述的杂环基含有 1 至 4 个 N、O 或 $S(=O)_n$ 原子或者基团，所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基任选进一步被 0 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、=O、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、氰基、异氰基、氨基、硝基、羟基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{1-8}$ 烷基-O- C_{1-8} 烷基或 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代；

20 p 选自 0、1、2 或 3；

q 选自 0、1、2、3 或 4；

t 选自 0、1 或 2；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1 或 2。

25 2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R^1 和 R^4 各自独立任选自 F、Cl、Br 或 C_{1-4} 烷基；

R^2 和 R^3 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C_{1-4} 烷基；

R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-4} 烷基。

30 3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4}

烷基或 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$;

作为选择, R^8 和 R^9 可以形成 $(=O)$;

作为选择, R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形

5 成一个 3 至 6 元碳环;

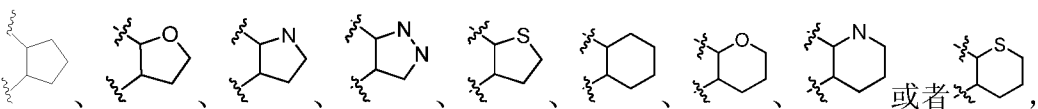
R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代;

R^{12} 选自 H 或 C_{1-6} 烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

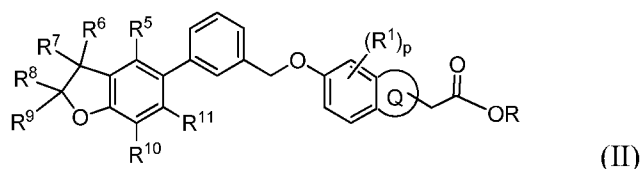
10 n 选自 0、1 或 2。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

环 Q 选自 , 且环 Q 可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、Cl、Br、I、 $=O$ 、氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧

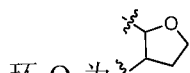
15 基的取代基所取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为下述通式 (II) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



20 其中:

R 选自 H 或 C_{1-4} 烷基:



环 Q 为 , 且环 Q 可以进一步被 0 至 3 个任选自 F、 $=O$ 、氨基、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代;

R^1 选自 F、Cl 或 Br;

25 R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C_{1-4} 烷基;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基或 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$;

作为选择, R^6 与 R^7 、 R^6 与 R^8 、 R^6 与 R^9 、 R^7 与 R^8 、 R^7 与 R^9 、 R^8 与 R^9 的任意一组可以形成一个 3 至 6 元碳环;

R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代;

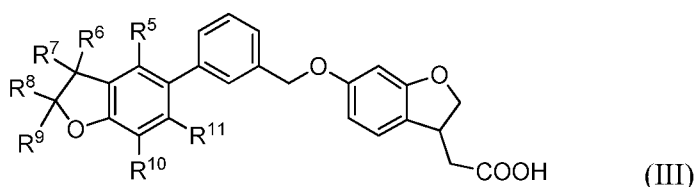
5 R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

p 选自 0、1 或 2;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1 或 2。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为通式 (III) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl、Br 或 C_{1-4} 烷基;

15 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-CH_2OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基或 $-(CH_2)_m-NR^{13}R^{13a}$;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成 $(=O)$;

作为选择, R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环;

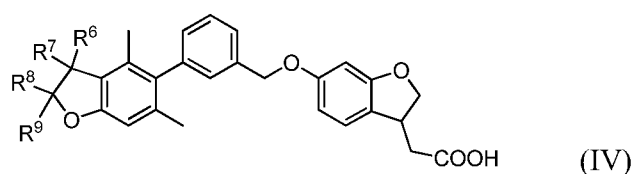
20 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^{12}$ 的取代基所取代;

R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1 或 2。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为通式 (IV) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



其中:

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{13}\text{R}^{13a}$;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成($=\text{O}$);

作为选择, R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环;

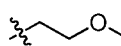
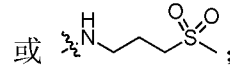
5 R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{12}$ 的取代基所取代;

R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

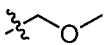
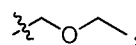
m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1 或 2。

10 8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

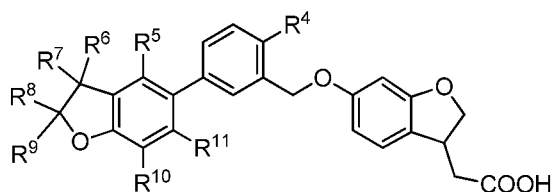
R^6 和 R^7 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 或 ;

作为选择, R^6 和 R^7 可以形成($=\text{O}$);

R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、甲基、 或 ;

15 作为选择, R^8 和 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其为通式 (V) 所示的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药:



(V)

20 其中:

R^4 选自 H、F 或 Cl;

R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立任选自 H、F、Cl 或 C_{1-4} 烷基;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{13}\text{R}^{13a}$;

25 作为选择, R^6 和 R^7 可以形成($=\text{O}$);

作为选择, R^8 与 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环;

R^{13} 和 R^{13a} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基可以进一步被 0 至 2 个选自 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{12}$ 的取代基所取代;

R^{12} 选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1 或 2。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

R^4 选自 H、F 或 Cl;

R^5 和 R^{11} 为甲基;

R^{10} 选自 H 或 F;

10 R^6 和 R^7 各自独立任选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $\text{--CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--NH--CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{--}$, 或者 R^6 和 R^7 形成(=O);

R^8 和 R^9 各自独立任选自 H、 $\text{--CH}_2\text{OH}$ 、甲基、 $\text{--CH}_2\text{O--}$ 或 $\text{--CH}_2\text{OCH}_2\text{--}$;

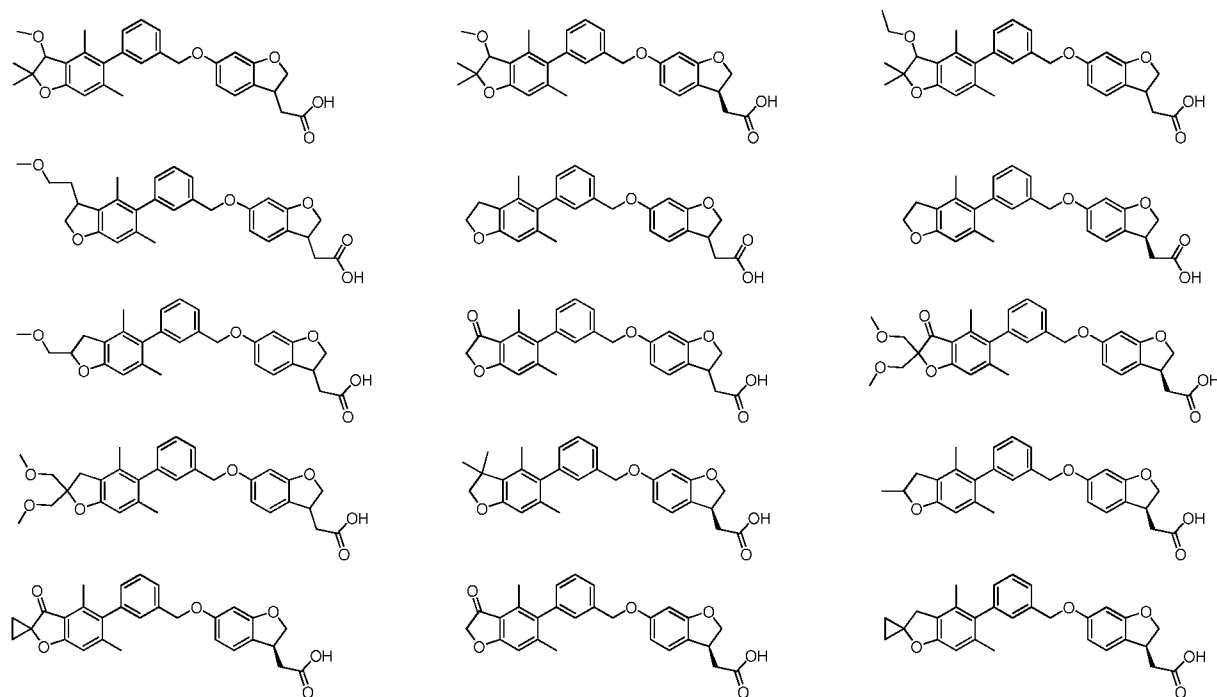
作为选择, R^8 和 R^9 可与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环。

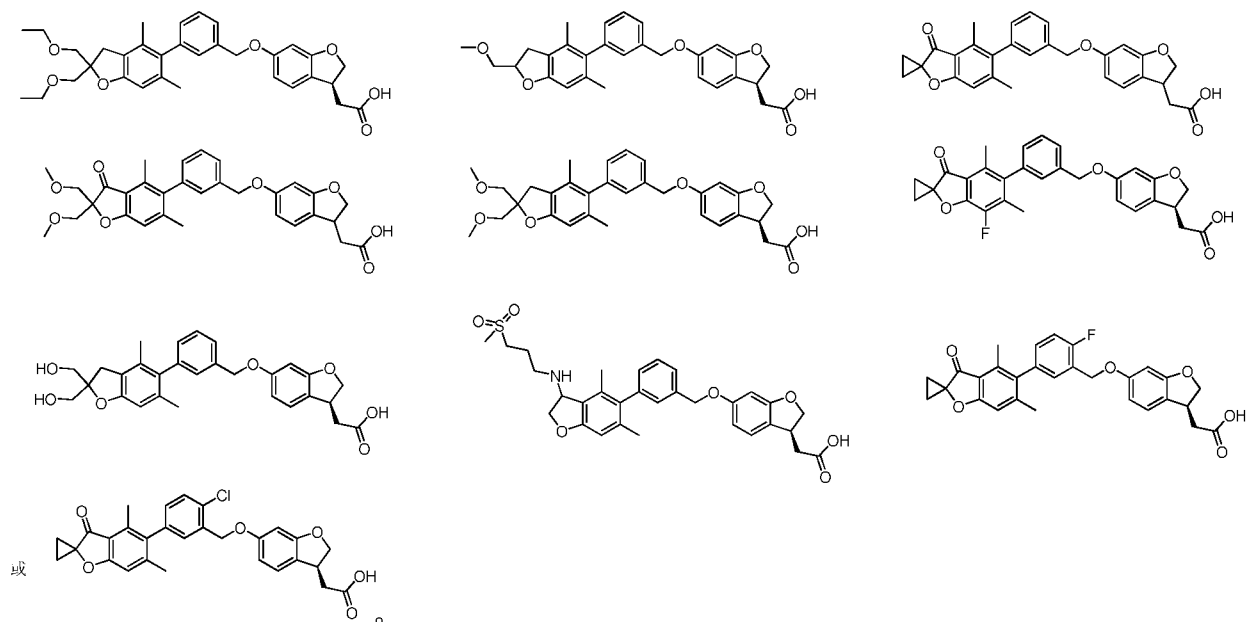
11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

15 R^6 和 R^7 为 H 或者 R^6 和 R^7 形成(=O);

R^8 和 R^9 与其相连接的碳原子形成一个 3 元碳环。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中化合物选自:



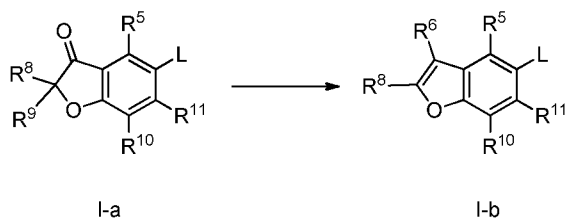


13. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中所述的盐选自钠盐、钾盐、铝盐、锂盐、锌盐、钙盐、镁盐、钡盐、铵盐、三甲胺盐、四甲基铵盐、二乙胺盐、三乙胺盐、异丙基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、环己胺盐、二环己基胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、2,6-二甲基吡啶盐、咖啡碱盐、普鲁卡因盐、胆碱盐、甜菜碱盐、可可碱盐、嘌呤盐、哌嗪盐、哌啶盐、N-乙基哌啶盐、聚胺树脂盐、苯明青霉素盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、羟乙酸盐、丙酸盐、2-羟基丙酸盐、丙二酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙烯磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯甲酸盐、苯乙酸盐、褐藻酸盐、氨基酸盐、樟脑酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、草酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、肉桂酸盐或者它们的组合。

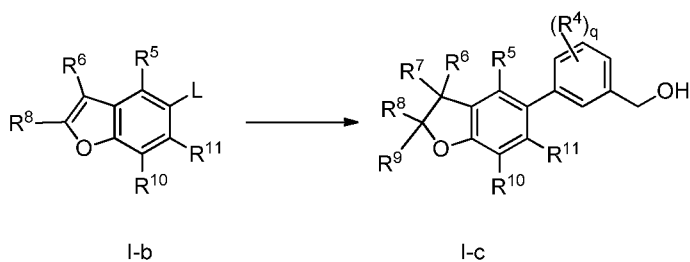
14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中所述的盐选自钠盐、钾盐、铵盐、三乙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、三氟乙酸盐、乙酸盐、马来酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苹果酸盐或它们的组合。

15. 制备根据权利要求 1~14 任一项中所述化合物的方法，该方法可选自包括以下步骤的方法一、方法二、方法三或方法四：

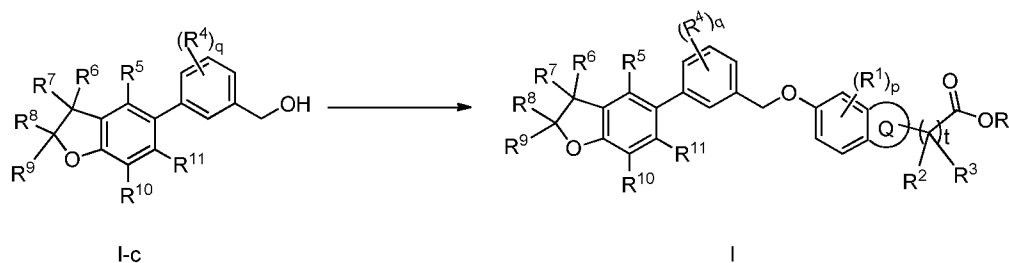
方法一：



通式(I-a)化合物依次通过 Horner–Wadsworth–Emmons 反应或 wittig 反应、还原反应以及烷基化反应转化为通式(I-b)化合物；或者通式(I-a)化合物通过还原消除反应转化为通式(I-b)化合物；

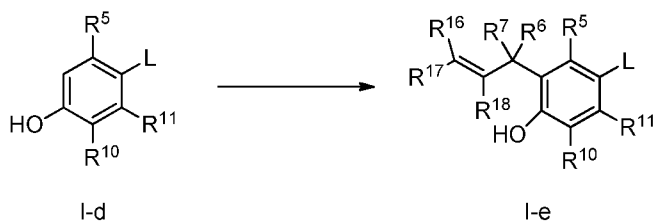


5 通式(I-b)化合物通过 suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物；



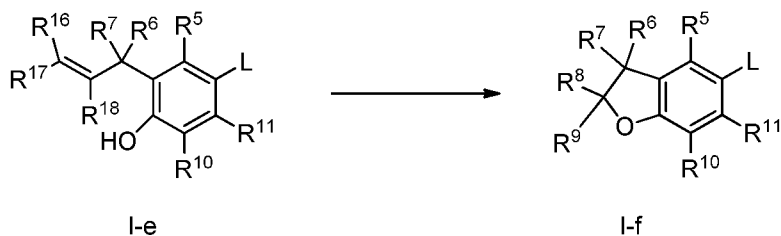
通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 反应以及水解反应转化为通式(I)化合物；或者通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 反应转化为通式(I)化合物；

方法二：

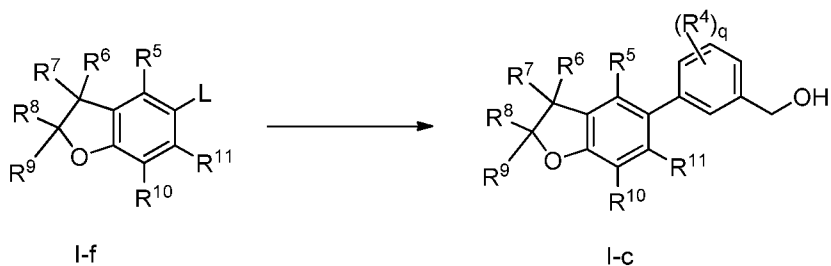


10

通式(I-d)化合物通过亲核取代反应以及克莱森重排反应转化为通式(I-e)化合物；

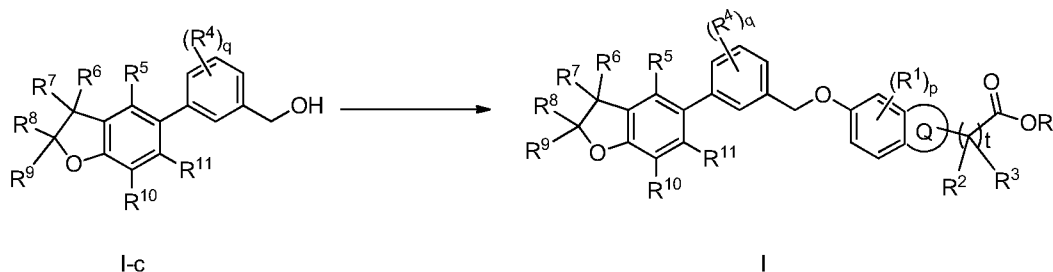


通式(I-e)化合物通过环氧化反应以及开环反应转化为通式(I-f)化合物；或者通式(I-e)化合物通过亲核取代反应转化为通式(I-f)化合物；



15

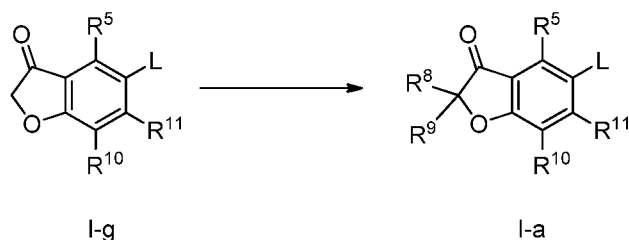
通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应通式(I-c)化合物; 或者通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物;



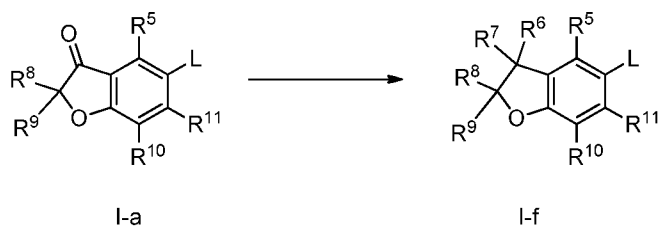
通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物; 或者通式(I-c)

5 化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物;

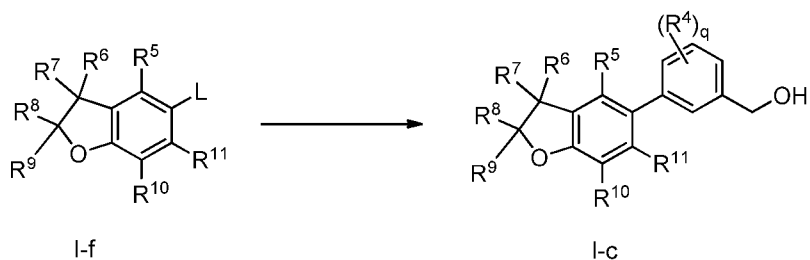
方法三:



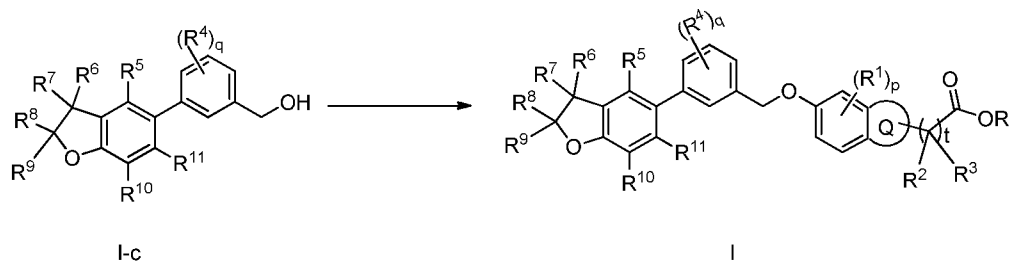
通式(I-g)化合物通过 Adol 反应转化为通式(I-a)化合物; 或者通式(I-g)化合物通过亲核取代反应转化为通式(I-a)化合物;



10 通式(I-a)化合物通过还原反应转化为通式(I-f)化合物; 或者通式(I-a)化合物通过还原反应以及脱羟基反应转化为通式(I-f)化合物;

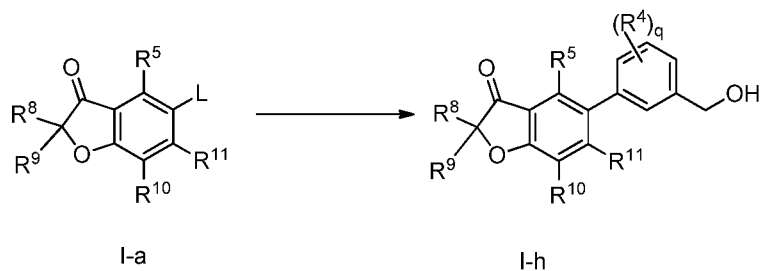


15 通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应通式(I-c)化合物; 或者通式(I-f)化合物通过 Suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-c)化合物;

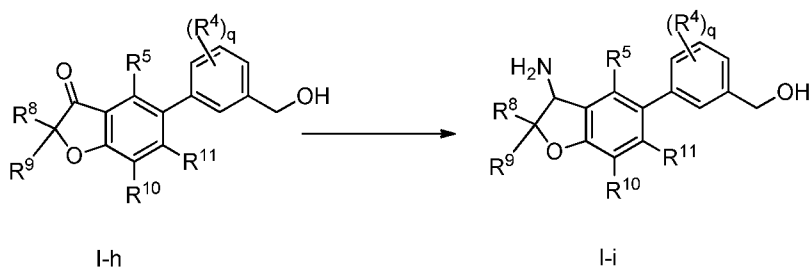


通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物；或者通式(I-c)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物；

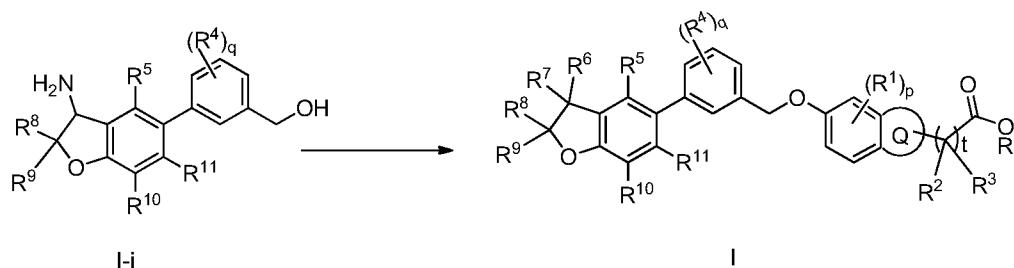
方法四：



5 通式 (I-a) 化合物通过 suzuki 偶联反应转化为通式(I-h)化合物；或者通式(I-a)化合物通过 suzuki 偶联反应以及加氢还原反应转化为通式(I-h)化合物；



通式(I-h)化合物通过还原胺化转化为通式 (I-i) 化合物；



10 通式 (I-i) 化合物通过亲核取代反应、Mitsunobu 缩合反应以及水解反应转化为通式(I)化合物，或者通式(I-i)化合物通过 Mitsunobu 缩合反应转化为通式(I)化合物；其中：

L 选自 F、Cl、Br 或 I；

R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、Q、p、q 和 t 如同与权利要求 1~14 中任一项所定义；

15 R¹⁶、R¹⁷ 和 R¹⁸ 选自 H、OH、甲基或乙基。

16. 一种药物组合物，所述的组合物包括：有效剂量的根据权利要求 1~14 中任一项所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，以及药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或赋形剂；还可进一步包括一种或多种其他治疗剂。

20 17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物，其中所述的其他治疗剂包括：

- (a) GPR40 激动剂或药学上可接受的盐, 和/或
(b) DPP-IV 抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
(c) SGLT-2 抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
(d) PPAR_γ 激动剂和部分激动剂或药学上可接受的盐, 和/或
5 (e) PPAR_{α/γ} 双重激动剂或药学上可接受的盐, 和/或
(f) PPAR_δ 激动剂或药学上可接受的盐, 和/或
(g) 胰岛素或拟胰岛素或药学上可接受的盐, 和/或
(h) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
(i) 磺酰脲类抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
10 (j) α-葡萄糖苷酶抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
(k) GLP-1、GLP-1 类似物、GIP-1、HSD-1 或药学上可接受的盐, 和/或
(l) 胰高血糖素受体拮抗剂或药学上可接受的盐, 和/或
(m) 抗炎药, 和/或
(n) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂或药学上可接受的盐, 和/或
15 (o) 减肥药, 和/或
(p) 改善患者脂质分布的药物, 所述药物选自 HMG-CoA 还原酶抑制剂、胆汁酸螯合剂、烟碱、烟酸或其盐、PPAR_α 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基 CoA(胆固醇酰基转移酶(ACAT))抑制剂、CETP 抑制剂或酚类抗氧化剂或药学上可接受的盐, 和/或
(q) 双胍类、噻唑烷二酮类、列奈类或其药学上可接受的盐或前药, 和/或
20 (r) PARP 抑制剂。
18. 权利要求 17 所述的药物组合物, 其中, 所述 GPR40 激动剂选自 fasiglifam hemihydrate(TAK-875)或其药学上可接受的盐或前药。
19. 权利要求 17 所述的药物组合物, 其中, 所述 DPP-IV 抑制剂选自 linagliptin(利拉列汀)、omarigliptin (MK-3102)、sitagliptin(西他列汀)、vildagliptin(维达列汀)、alogliptin(阿格列汀)、
25 saxagliptin(沙格列汀)、denagliptin(地格列汀)、Carmegliptin、Melogliptin(美罗利汀)、Dutogliptin、Teneligliptin(特力利汀)、Gemigliptin 或者 Trelagliptin; SGLT-2 抑制剂选自 dapagliflozin、propanediol、empagliflozin、ertugliflozin、ipragliflozin、tofogliflozin、canagliflozin、luseogliflozin; PARP 抑制剂选自 bezafibrate、fenofibrate、pioglitazone、azelaic acid、rosiglitazone 或 saroglitazar。
20. 根据权利要求 17 所述的药物组合物, 其中, 所述双胍类治疗剂选自二甲双胍或者二
30 乙双胍; 噻唑烷二酮类治疗剂选自 Ciglitazone(环格列酮)、Pioglitazone(吡咯列酮)、Rosiglitazone(罗格列酮)、Troglitazone(曲格列酮)、Farglitazar(法格列酮)或者 Darglitazone(达格列酮); 磺酰脲类治疗剂选自 Glimepiride(格列美脲)、Tolglybutamide、Glibornuride(格列波脲)、

Glibenclamide(格列苯脲)、Gliquidone(格列喹酮)、Glipizide(格列吡嗪)或 Gliclazide(格列齐特); 列奈类治疗剂选自 Nateglinide(那格列奈)、Repaglinide(瑞格列奈)或者 Mitiglinide(米格列奈); α -葡萄糖苷酶抑制剂选自 Acarbose(阿卡波糖)、Miglitol(伏格列波糖)或者米格列醇; GLP-1 类似物选自 Exenatide(艾赛那肽)或者 Liraglutide(利拉鲁肽)。

5 21. 权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药或者权利要求 16-20 中任一项所述的药物组合物在制备 G 蛋白偶联受体 40 激动剂中的用途, 特别是在制备用于治疗 and/或预防代谢疾病的药物制剂中的用途。

10 22. 根据权利要求 21 所述的用途, 其中, 所述代谢疾病包括糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病并发症、高胆固醇血症、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酸酯血症、高血压、高脂蛋白血症、高 LDL 胆固醇、低 HDL 胆固醇、低血糖症、血脂异常、血栓性疾病、心血管疾病、肾脏疾病、酮症酸中毒、脂肪酸或甘油的升高的水平、脂肪萎缩、脂肪毒性、肥胖症、代谢综合征、X 综合征、胰岛素抗性、胰岛素过敏症、葡萄糖耐受不良、皮肤病、动脉粥样硬化及其后遗症心绞痛、跛行、心脏病发作
15 或中风中的一种或多种。

23. 根据权利要求 22 所述的用途, 其中, 所述代谢疾病包括 II 型糖尿病。

24. 一种治疗和/或预防代谢疾病的方法, 该方法包括给予受试者有效量的权利要求 1-14 中任一项所述的化合物或其立体异构体、水合物、酯、溶剂化物、共晶体、代谢产物、药学上可接受的盐或前药或者权利要求 16-20 中任一项所述的药物组合物。

20 25. 根据权利要求 24 所述的方法, 其中, 所述代谢疾病包括糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病并发症、高胆固醇血症、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症、高甘油三酸酯血症、高血压、高脂蛋白血症、高 LDL 胆固醇、低 HDL 胆固醇、低血糖症、血脂异常、血栓性疾病、心血管疾病、肾脏疾病、酮症酸中毒、脂肪酸或甘油的升高的水平、脂肪萎缩、脂肪毒性、肥胖症、代谢综合征、X 综合征、胰岛素抗性、胰
25 岛素过敏症、葡萄糖耐受不良、皮肤病、动脉粥样硬化及其后遗症心绞痛、跛行、心脏病发作或中风中的一种或多种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/078156

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/83 (2006.01) i; C07D 307/88 (2006.01) i; C07D 307/79 (2006.01) i; C07D 307/94 (2006.01) i; A61K 31/343 (2006.01) i;
A61P 3/10 (2006.01) i; A61P 3/00 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i; A61P 7/00 (2006.01) i; A61P 13/12 (2006.01) i; A61P 5/50
(2006.01) i; A61P 17/00 (2006.01) i; A61P 27/02 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61P, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS); HAISCO, diabetes, blood glucose, G-protein-coupled receptors, GPR40, lower blood glucose, benzofuran, diabetic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 103524466 A (SHANGHAI YUNYI HEALTH ADMINISTRATION CONSULTING CO., LTD.), 22 January 2014 (22.01.2014), see claims 1-15, and embodiments	1-23
A	CN 1882563 A (MERCK PATENT GMBH), 20 December 2006 (20.12.2006), see claims 1-28, and table A	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 July 2014 (02.07.2014)	Date of mailing of the international search report 28 July 2014 (28.07.2014)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Ying Telephone No.: (86-10) 62086304

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/078156

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] A method for treating diseases of a human body and/or an animal body is claimed (PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/078156

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103524466 A	22 January 2014	None	
CN 1882563 A	20 December 2006	EP 1685121 A1	02 August 2006
		BR PI 0416675 A	13 February 2007
		JP 4786545 B2	05 October 2011
		US 7375130 B2	20 May 2008
		CA 2546647 A1	16 June 2005
		AU 2004295029 B2	11 March 2010
		JP 2007511552 A	10 May 2007
		FR 2862645 B1	22 June 2007
		CA 2546647 C	12 February 2013
		EP 1685121 B1	11 June 2008
		KR 20060101491 A	25 September 2006
		AU 2004295029 A1	16 June 2005
		US 2007078178 A1	05 April 2007
		ZA 200605023 A	27 December 2007
		DE 602004014401 D1	24 July 2008
		FR 2862645 A1	27 May 2005
		AR 046644 A1	14 December 2005
		WO 2005054225 A1	16 June 2005
		AT 398116 T	15 July 2008
		ES 2308263 T3	01 December 2008

A. 主题的分类		
C07D 307/83(2006.01)i; C07D 307/88(2006.01)i; C07D 307/79(2006.01)i; C07D 307/94(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 7/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 5/50(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D, A61P, A61K		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS) 海思科, 苯并呋喃, 糖尿病, 血糖, G蛋白偶连受体, GPR40, 降糖, benzofuran, diabetic		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 103524466A (上海昀怡健康管理咨询有限公司) 2014年 1月 22日 (2014 - 01 - 22) 参见权利要求1-15, 实施例	1-23
A	CN 1882563A (默克专利有限公司) 2006年 12月 20日 (2006 - 12 - 20) 参见权利要求1-28, 表A	1-23
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2014年 7月 02日		2014年 7月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		王颖
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086304

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 24-25
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 要求保护了人体和/或动物体的疾病的治疗方法（39.1(iv)条）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/078156

检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	103524466A	2014年 1月 22日		无			
CN	1882563A	2006年 12月 20日		EP	1685121A1	2006年 8月 02日	
				BR	PI0416675A	2007年 2月 13日	
				JP	4786545B2	2011年 10月 05日	
				US	7375130B2	2008年 5月 20日	
				CA	2546647A1	2005年 6月 16日	
				AU	2004295029B2	2010年 3月 11日	
				JP	2007511552A	2007年 5月 10日	
				FR	2862645B1	2007年 6月 22日	
				CA	2546647C	2013年 2月 12日	
				EP	1685121B1	2008年 6月 11日	
				KR	20060101491A	2006年 9月 25日	
				AU	2004295029A1	2005年 6月 16日	
				US	2007078178A1	2007年 4月 05日	
				ZA	200605023A	2007年 12月 27日	
				DE	602004014401D1	2008年 7月 24日	
				FR	2862645A1	2005年 5月 27日	
				AR	046644A1	2005年 12月 14日	
				WO	2005054225A1	2005年 6月 16日	
				AT	398116T	2008年 7月 15日	
				ES	2308263T3	2008年 12月 01日	