

(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
2017 年 8 月 31 日 (31.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/143946 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 57/13 (2006.01) C07C 51/09 (2006.01)
C07C 61/35 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
C07C 57/42 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07C 55/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/074039

(22) 国际申请日: 2017 年 2 月 20 日 (20.02.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610105067.0 2016 年 2 月 25 日 (25.02.2016) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 南发俊 (NAN, Fajun); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李佳 (LI, Jia); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 李静雅 (LI, Jingya); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 张梅 (ZHANG, Mei); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 谢治富 (XIE, Zhifu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 王景涛 (WANG, Jingtao); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai

201203 (CN)。 郭冬冬 (GUO, Dongdong); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (KING-SOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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。

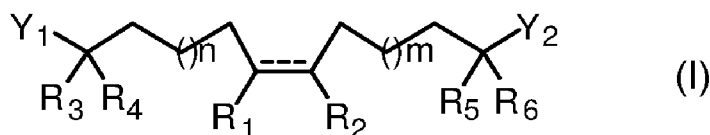
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: FATTY ACID COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类脂肪酸类化合物、其制备方法及其用途



(57) Abstract: Provided are a fatty acid compound, a preparation method therefor and use thereof. The fatty acid compound is of a structure represented by general formula I. The compound has an AMPK activating activity and a capability of inhibiting glucose production in mouse primary hepatocytes, and can be used for preparing drugs for treating obesity or diabetes.

(57) 摘要: 提供了一类脂肪酸化合物、其制备方法及其用途, 其具有通式 I 所示的结构, 该类化合物具有激活 AMPK 活性和抑制小鼠原代肝细胞葡萄糖输出能力, 可用于制备治疗肥胖或糖尿病的药物。

一类脂肪酸类化合物、其制备方法及其用途

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及一类脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐及其制备方法，以及包含该类化合物的药物组合物，该类化合物具有激活人源 HepG2 肝癌细胞中 AMPK 和抑制 C57bl/6j 小鼠原代肝细胞葡萄糖输出能力的活性，可应用于制备治疗肥胖及糖尿病等疾病的药物。

背景技术

糖尿病（diabetes mellitus）是机体胰岛功能减退、胰岛素抵抗等因素导致的一系列代谢紊乱综合症，遗传因素、免疫功能紊乱、精神因素等多种致病因子均会引发糖尿病。据世界卫生组织 2011 年的统计表明，全球的糖尿病患者已经达到 3.66 亿人，糖尿病已成为除心脑血管疾病、恶性肿瘤外的第三大疾病。而我国已成为世界第一糖尿病大国，患病率为 9.7%，已高于世界平均水平，患病总数已经达到 9240 万，位居世界前列。

现在已经有许多用于治疗 II 型糖尿病的药物，其中包括二甲双胍、磺酰脲类、DPP-4 抑制剂、PPAR γ 激动剂、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素和 GLP-1 类似物等。但是现有药物存在疗效不显著，作用时间短的问题，并且有的药物还存在如低血糖、体重增加、水肿、骨折、乳酸中毒和肠胃不适等副作用。

单磷酸腺苷激活蛋白激酶（AMPK）在体内糖脂代谢中发挥主导作用，是反映细胞内能量状态变化的能量计和代谢主开关。AMPK 激活能明显改善 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱，增强体内胰岛素敏感性，已被确证成为治疗 2 型糖尿病的新靶点。二甲双胍、TZDs 类和黄连素等具有降糖降脂作用的临床药物被证明在细胞水平能激活 AMPK，为 AMPK 作为抗糖尿病药物新靶点奠定了基础。

本发明人设计合成一类脂肪酸类化合物，此类化合物具有在细胞水平上显著激活 AMPK 的能力和具有抑制小鼠原代肝细胞葡萄糖输出能力。其中部分化合物显示了非常好的 AMPK 激活活性，细胞水平可以显著浓度梯度依赖刺激 AMPK、ACC 磷酸化；多数化合物具有明显抑制糖输出的作用，此类化合物作为糖尿病治疗药物具有很好的开发潜力。

发明内容

发明人设计合成了一类脂肪酸类化合物，发现该类化合物具有激活 AMPK 活性和抑制小鼠原代肝细胞葡萄糖输出能力。通式 I-IV 所示化合物具有激活 AMPK 活性，可剂量依赖性地显著促进 HepG2 细胞的 AMPK 及 ACC 的磷酸化和具有明显抑制糖输出的作用。

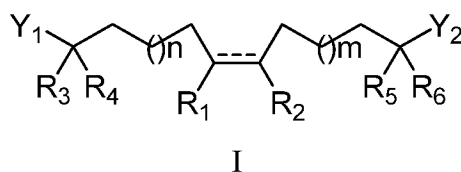
因此，本发明的目的在于提供一类新型具有激活 AMPK 活性的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的在于提供该类具有激活 AMPK 活性的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法。

本发明的还一目的在于提供具激活 AMPK 活性的脂肪酸类化合物药物组合物，该组合物包含治疗有效量的本发明所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分及药学上可接受的辅料。

本发明的再一目的在于提供该类脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐及其药物组合物在制备作为 AMPK 激活剂的药物中的用途，特别是在制备用于治疗肥胖或糖尿病的药物中的用途。

本发明所述脂肪酸类化合物为如下通式 I 所示的化合物：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基，优选地， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 各自独立地为 H、C1~C3 烷基、C3~C6 环烷基、C3~C6 环烯基或苯基，

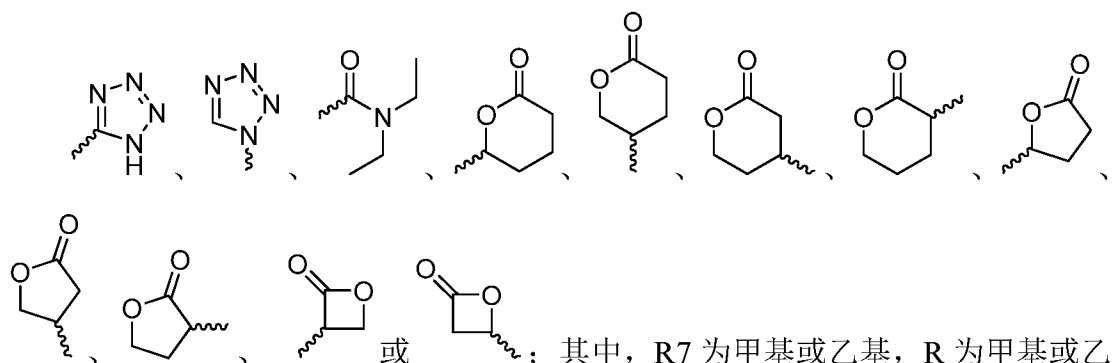
或者， R_1 和 R_2 与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基、或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基；

或 R_3 和 R_4 与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基；

或 R_5 和 R_6 与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

m、n 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6，优选为 2、3、4 或 5，

Y_1 和 Y_2 各自独立地为 -OH、-COOH、-COOR₇、-SO₃H、-SO₂NHR、-PO(OH)OEt、-CONHCN、



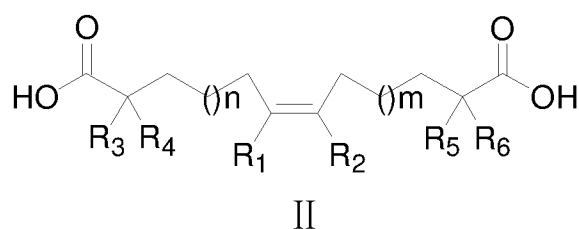
基；优选地， Y_1 和 Y_2 各自独立地为 -COOH，

~~~~~表示双键或者单键，

双键为顺式或反式。

在本发明中作如下定义，所述的烷基包括直链或支链的烷基，所述的链烯基包括直链或支链的链烯基。

在优选实施方式中，本发明所述脂肪酸类化合物为如下通式 II 所示的化合物：



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基；优选地， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C3 烷基、C3~C6 环烷基、C3~C6 环烯基或苯基；更优选地， $R_1$  和  $R_2$  为 H， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C3 烷基或苯基，

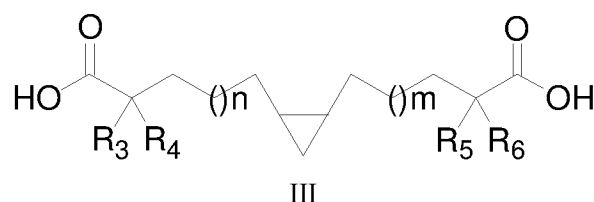
或者， $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基；

m、n 各自独立的为 1、2、3、4、5 或 6，优选为 2、3、4 或 5；

双键是顺式或者反式。

在另一优选实施方式中，本发明所述脂肪酸类化合物为如下通式 III 所示的化合物：



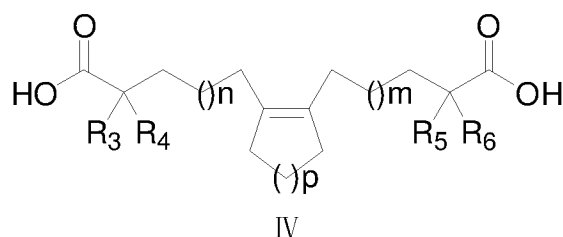
其中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基，优选地， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C3 烷基、C3~C6 环烷基、C3~C6 环烯基或苯基，

或者  $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的 C 一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的 C 一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

m、n 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6，优选为 2、3、4 或 5。

在另一优选实施方式中，本发明所述脂肪酸类化合物为如下通式 IV 所示的化合物：



其中， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基，优选地， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C3 烷基、C3~C6 环烷基、C3~C6 环烯基或苯基；

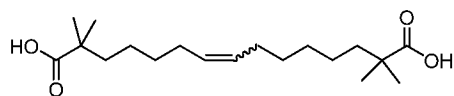
或者  $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基。

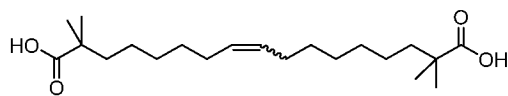
m、n 各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6，优选为 2、3、4 或 5，

p 为 1、2 或 3，优选为 2。

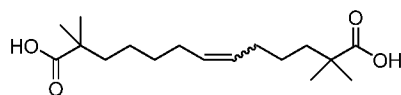
本发明所述的具有激活 AMPK 活性的脂肪酸类化合物最优选为如下化合物：



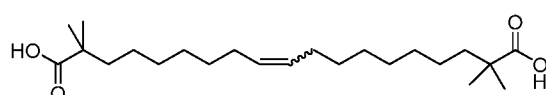
化合物 1



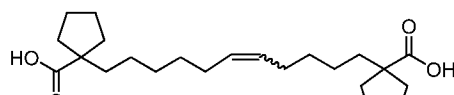
化合物 2



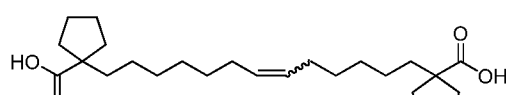
化合物 3



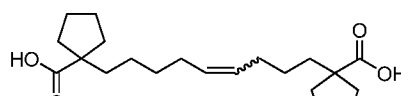
化合物 4



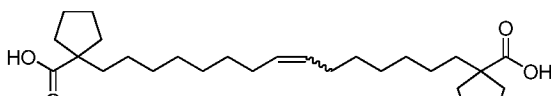
化合物 5



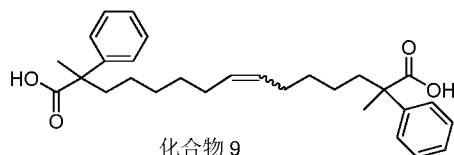
化合物 6



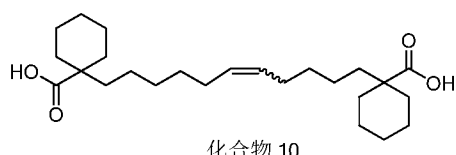
化合物 7



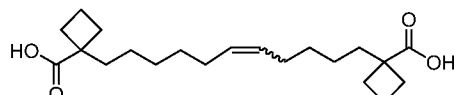
化合物 8



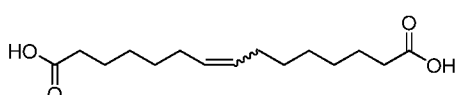
化合物 9



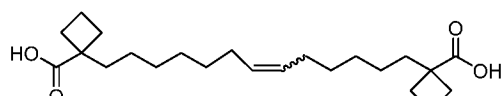
化合物 10



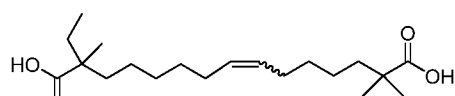
化合物 11



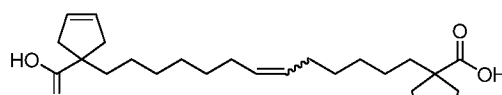
化合物 12



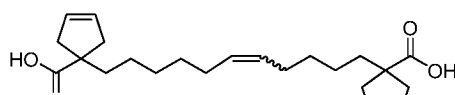
化合物 13



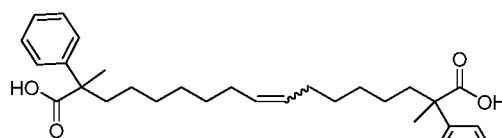
化合物 14



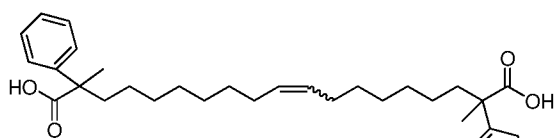
化合物 15



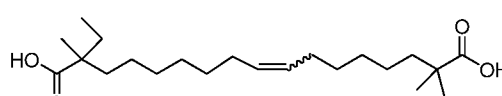
化合物 16



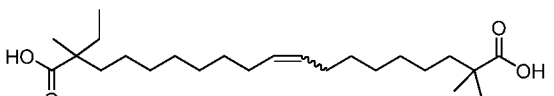
化合物 17



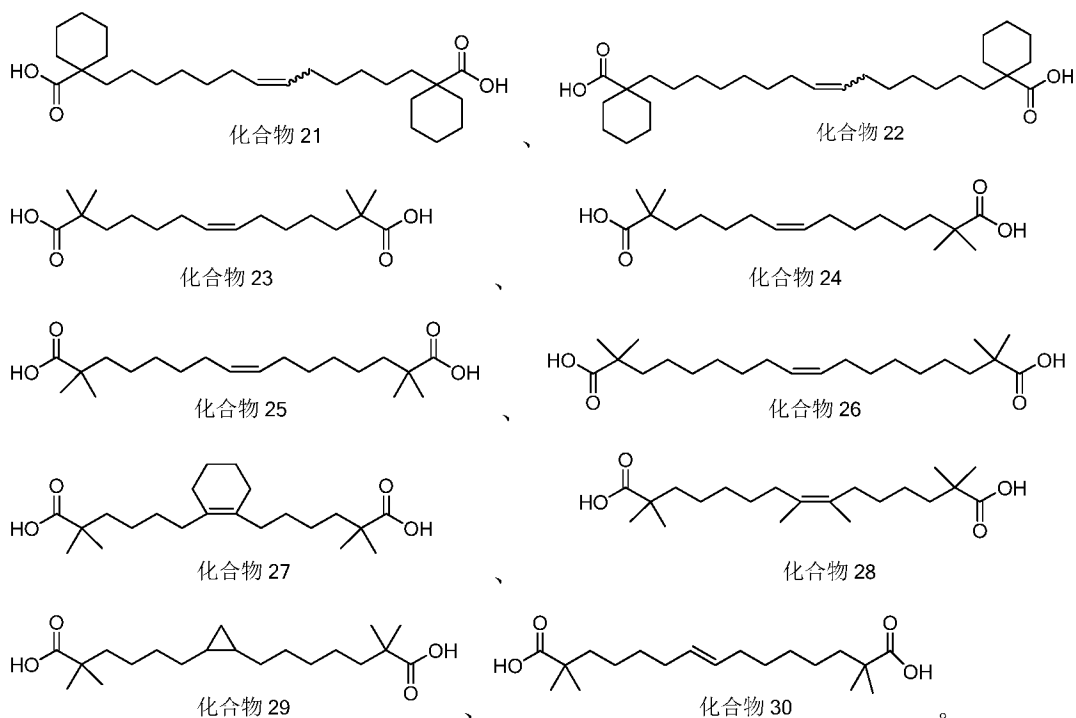
化合物 18



化合物 19

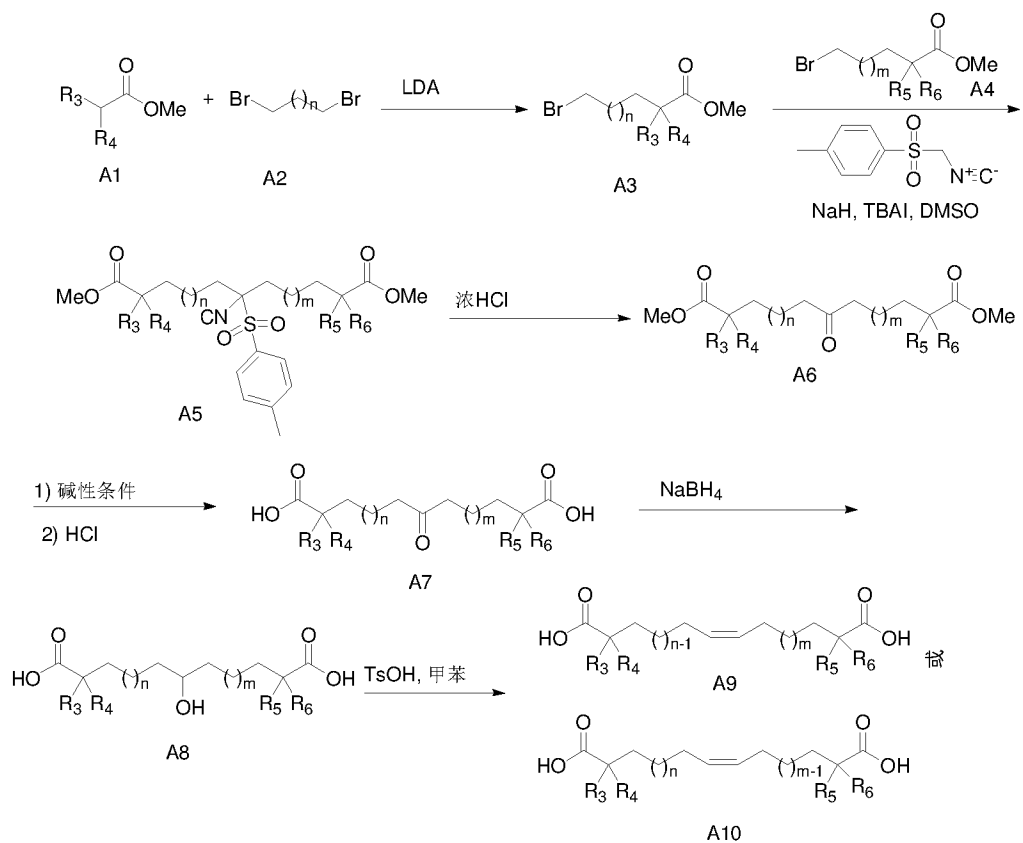


化合物 20

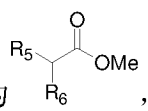


本发明所述通式 I -IV 所示化合物或其药学上可接受的盐可以通过常规有机化学反应制备。通式 I - III 所示的化合物可选择如下路线来实现。

路线一：



(1) 取代的乙酸乙酯A1与二溴烷烃A2在二异丙基氨基锂 (LDA) 和有机溶

剂存在的条件下缩合，得到中间体A3；同样的条件下，将A1替换为 , 与A2反应得到A4；所述有机溶剂优选为四氢呋喃（THF）；

（2）等当量的A3和A4与对甲基苯磺酰甲基异脒在NaH、四丁基碘化铵（TBAI）、二甲基亚砜（DMSO）存在的条件下反应，得到化合物A5；

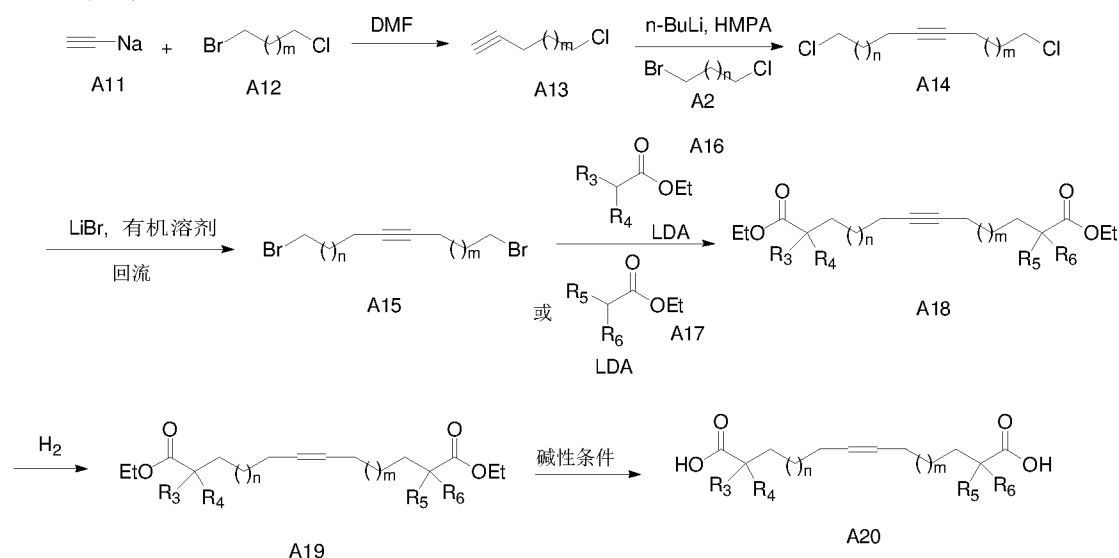
（3）A5用浓盐酸脱去氢氰酸和对甲苯磺酸反应，得到A6；反应可以在有机溶剂下进行，有机溶剂优选为二氯甲烷（DCM）；

（4）A6在碱性条件下脱去酯基，经过稀盐酸酸化得到A7；所述碱性条件优选为KOH；所述脱去酯基的反应优选在有机溶剂如乙醇的存在下进行；

（5）A7再用硼氢化钠还原酸化得到A8；

（6）A8在催化剂对甲苯磺酸的甲苯溶液回流，得到化合物A9或A10。

路线二：



（1）乙炔钠 A11 与溴代物 A12 在 DMF 中反应，得到中间体 A13；

（2）A13 炔基化合物与溴代物 A2 在 正丁基锂和六甲基磷酰三胺（HMPA）条件下缩合，得到中间体 A14；

（3）中间体 A14 用溴化锂在有机溶剂中回流，转化为中间体 A15；所述有机溶剂优选为丙酮；

（4）A15 与 A16 或者 A17 在 二异丙基氨基锂（LDA）条件下缩合，得到中间体 A18；

（5）A18 加氢得到中间体 A19；

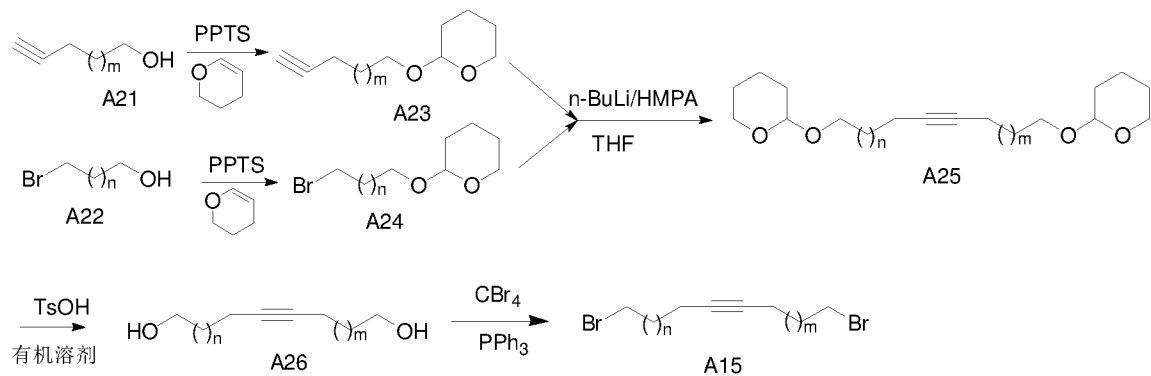
（6）A19 在碱性条件下脱去酯基，经稀盐酸酸化得到 A20；所述碱性条件



优选为 KOH；所述脱去酯基的反应优选在有机溶剂如乙醇的存在下进行。

路线二的中间体 A15 还可以采用路线三制备。

路线三：



(1) 1-炔基-醇化合物 A21 在吡啶对甲苯磺酸盐(PPTS)和 2-四氢吡喃(THP)存在下, 得到中间体 A23; 1-羟基-溴化物 A22 在吡啶对甲苯磺酸盐和 2-四氢吡喃(THP)存在下, 得到中间体 A24;

(2) A23 和 A24 在 正丁基锂和 HMPA 条件下缩合, 得到中间体 A25;

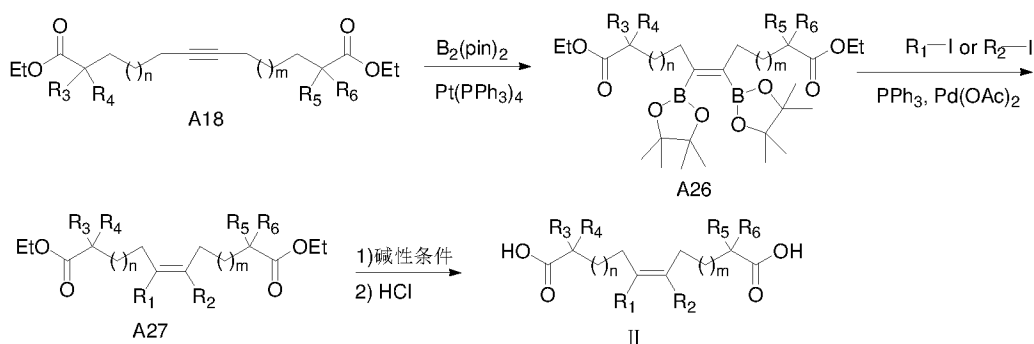
(3) A25 在对甲苯磺酸(TsOH)和有机溶剂存在下, 脱除保护基得到中间体 A26; 所述有机溶剂优选为甲醇;

(4) A26 用四溴化碳和三苯基磷(PPh<sub>3</sub>)转化为中间体 A15。

路线一-三中: 反应式中 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、n 和 m 的定义与前述相同。

通式 II 所示的化合物由如下路线四来实现,

路线四:



(1) 中间体 A18 与频哪醇联硼酸酯在三苯基磷铂催化下生成中间体 A26;

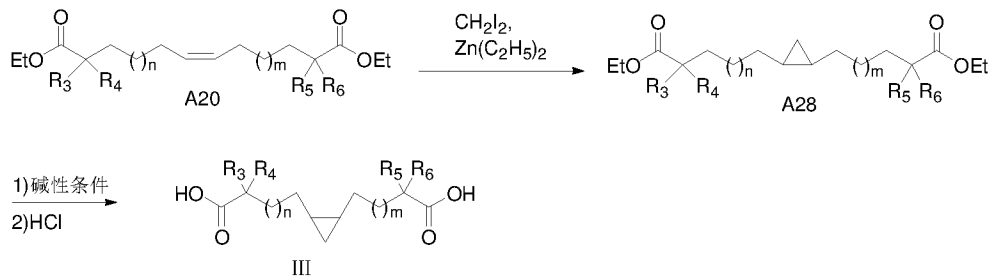
(2) A26 与碘化物 R<sub>1</sub>I 或 R<sub>2</sub>I 偶联, 得到中间体 A27;

(3) A27 在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式 II 化合物。

其中, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、m 和 n 的定义与前述相同。

通式 III 所示的化合物由如下路线五来制备。

路线五:

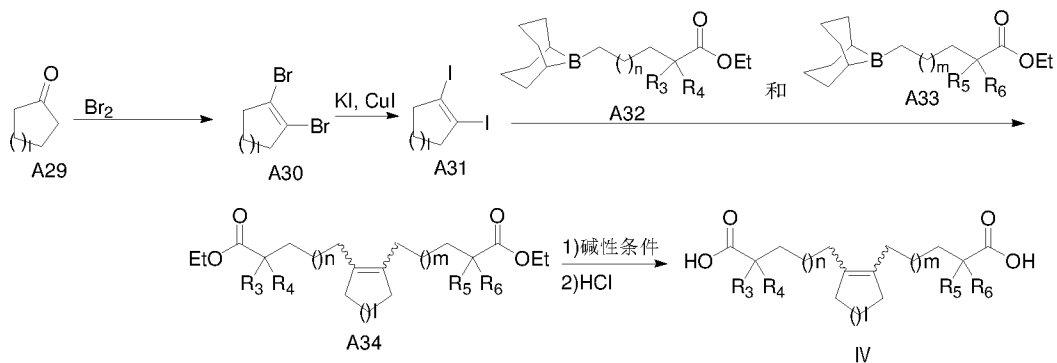


中间体 A20 加碘甲烷和乙基锌试剂, 得到中间体 A28, A28 在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式III化合物。

其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $m$  和  $n$  的定义与前述相同。

通式IV所示的化合物由如下路线六来实现。

路线六:



(1) 化合物A29首先转化为溴代烯烃中间体A30;

(2) 中间体A30在碘化钾和碘化亚铜条件下转化为中间体A31;

(3) A31再与硼试剂A32和A33偶联, 得到中间体A34;

(4) A34在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式IV化合物; 所述碱性条件优选为KOH; 所述脱去酯基的反应优选在有机溶剂如乙醇的存在下进行。

其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $m$ 、 $n$ 和 $p$ 的定义与前述相同。

本发明提供的激活AMPK的活性化合物, 从细胞水平和整体动物水平改善糖脂代谢, 可用于制备治疗肥胖或糖尿病的药物。

本发明提供一类治疗肥胖或糖尿病等用途药物组合物, 该组合物包含治疗有效量的通式I所示的化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种作为活性成分, 以及药学上可接受的辅料, 例如分散剂、赋形剂、崩解剂、抗氧化剂、甜味剂、包衣剂等。该组合物可以按照药学领域常规的制备方法来制备, 并可制成各

种常规的剂型，例如片剂、包衣片剂、胶囊、粉剂等。

### 附图说明

图1为化合物促进人源HepG2肝癌细胞AMPK磷酸化的柱状图；

图2为化合物促进人源HepG2肝癌细胞ACC磷酸化的柱状图；

图3为化合物抑制小鼠原代肝细胞糖输出的柱状图。

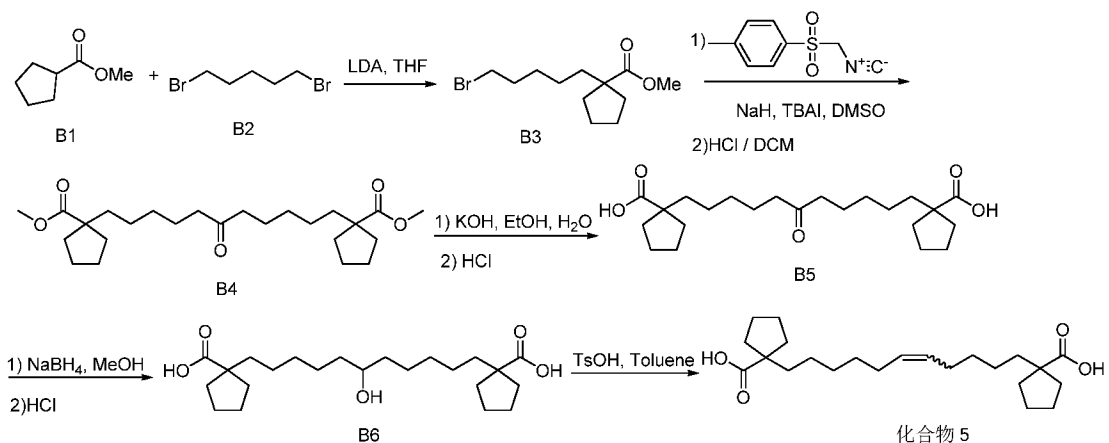
### 具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步阐述，但本发明不局限于这些实施例。

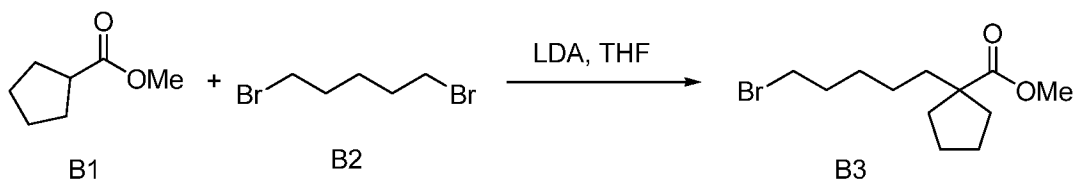
### 化合物制备实施例

在下述制备实施例中，NMR 用 Varian 生产的 Mercury-Vx 300M 仪器测定，NMR 定标： $\delta$  H 7.26 ppm ( $\text{CDCl}_3$ )；质谱用 Agilent 1200 Quadrupole LC/MS 液质联用仪；试剂主要由上海化学试剂公司提供；TLC 薄层层析硅胶板由山东烟台会友硅胶开发有限公司生产，型号 HSGF 254；化合物纯化使用的正相柱层析硅胶为山东青岛海洋化工厂分厂生产，型号 zcx-11，200-300 目。

### 制备实施例 1 1-(5-(6-氧-7-杂螺[4.8]十三烷-8-基)戊基)环戊烷碳酸（化合物 5）

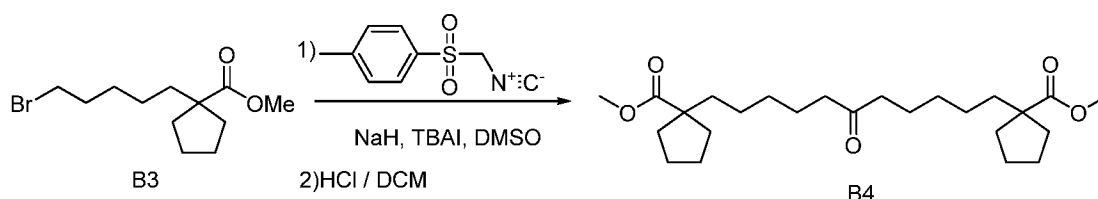


#### (1) 1-(5-溴戊基)环戊烷碳酸甲酯（化合物 B3）



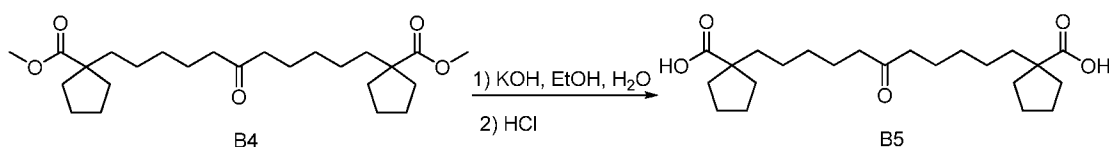
氩气保护下, 将 1.28g(10mmol)环戊基甲酸乙酯与 2.49g(11mmol)1,5-二溴戊烷加入反应瓶中, 50mL 四氢呋喃溶解, 冷却至 0℃, 缓慢滴加 LDA (0.467mmol) 约 1 小时, 加完室温反应过夜, 次日 TLC 监测反应完全。加入饱和氯化铵溶液猝灭反应, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压旋除溶剂, 柱层析分离, PE:EA (体积比)=100:1, 得化合物 **B3**, 淡黄色液体 1.7g, 收率 62%。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.63 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 6H), 1.35-1.44 (m, 4H), 1.18-1.21 ppm (m, 2H)。

(2) 6-羰基-十一烷烃-1,11-二环戊烷甲酸甲酯 (化合物 **B4**)



氩气保护下, 将化合物 **B3** (1.7g, 6.2mmol)、对甲基苯磺酰甲基异腈 (0.64g, 3.1mmol) 和四丁基碘化铵 (0.23g, 0.62mmol) 溶于 10mLDMSO 中, 冷却至 0℃ 分批加入氢化钠(60%) (0.3g, 7.4mmol), 加完室温反应过夜, 次日 TLC 监测反应完全。加入水猝灭反应, 二氯甲烷萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压旋蒸除去溶剂, 得一粗产物。直接下步反应。粗产物加入 20mLDCM, 加入 4mL 浓盐酸, 室温搅拌 1 小时, 加水稀释, 二氯甲烷萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压旋蒸除去溶剂, 柱层析分离, PE:EA (体积比)=30:1, 得化合物 **B4**, 淡黄色液体 850mg, 收率 65%。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ3.63 (s, 6H), 2.33 (t, 4H), 2.04-2.09 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 16H), 1.40-1.52 (m, 4H), 1.17-1.23 ppm (m, 8H)。

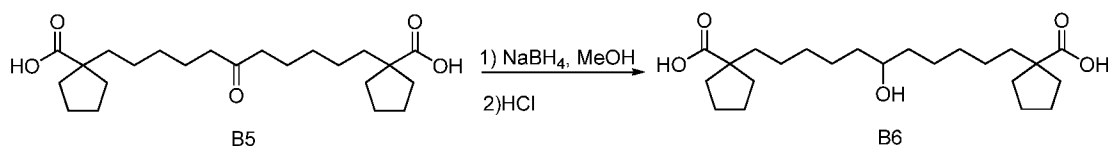
(3) 6-羰基-十一烷烃-1,11-二环戊烷甲酸 (化合物 **B5**)



将化合物 **B4** (422mg, 1mmol) 溶于 10mL 乙醇中, 加入 KOH (500mg, 8.9mmol) 的水溶液 (2mL), 加热回流 3 小时, TLC 监测反应完全。冷却反应液, 旋蒸除去大部分乙醇, 加水稀释, DCM 萃取除去少量杂质。加入 2N HCl

调至酸性，二氯甲烷萃取 3 次，有机相用饱和食盐水洗，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，减压旋除溶剂，得一粗产物 300mg。直接下一步反应。

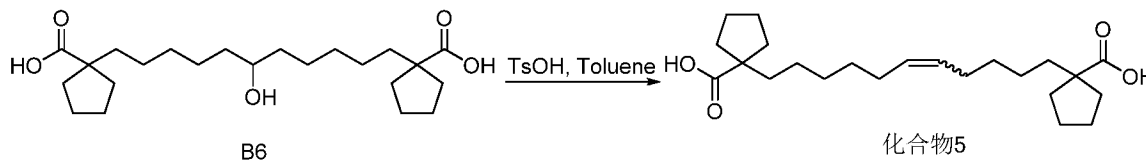
(4) 6-羟基-十一烷烃-1,11 二环戊烷甲酸 (化合物 B5)



化合物 B5 (366mg, 1mmol) 溶解于 10mL 甲醇中，冷却至至  $0^\circ\text{C}$ ，加入硼氢化钠(76mg, 2mmol)，搅拌 0.5h，再分批加入 304mg(8mmol)硼氢化钠，加完室温搅拌 1h，TLC 监测反应完全。加水稀释，加入 2N HCl 调至酸性，二氯甲烷萃取 3 次，有机相用饱和食盐水洗，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，减压旋除溶剂，柱层析分离，DCM:MeOH (体积比) = 50:1 至 20:1，得化合物 B6，320 mg，收率 87%。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.56-3.58(m, 1H), 2.10-2.15 (m, 4H), 1.62-1.68 (m, 16H), 1.45-1.52 (m, 8H), 1.17-1.23 ppm (m, 8H).

(5) 1-(5-(6-氧-7-杂螺[4.8]十三烷-8-基)戊基)环戊烷碳酸 (化合物 5)



化合物 B6 (40mg, 0.22mmol) 在 80mL 甲苯，加入 30mg 对甲苯磺酸，回流 2 天，TLC 监测反应完全。减压旋除溶剂，柱层析分离，DCM:MeOH (体积比) = 100:1 得化合物 B7，30 mg，收率 85%。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.33-5.34(m, 1H), 2.15-2.17 (m, 4H), 1.97-2.09 (m, 4H), 1.62-1.64 (m, 12H), 1.40-1.49 (m, 6H), 1.26-1.29 ppm (m, 10H).

同样的方法，得到如下化合物：

用异丙酸乙酯替换反应物 B1 得到化合物 1：

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.34-5.36(m, 2H), 1.95-1.98 (m, 4H), 1.50-1.55 (m, 4H), 1.21-1.42 (m, 10H), 1.18 ppm (s, 12H).

用异丙酸乙酯替换反应物 B1，1,6-二溴己烷替换反应物 B2，得到化合物 2：

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.34-5.35(m, 2H), 1.96-1.98 (m, 4H), 1.50-1.52 (m, 4H), 1.21-1.42 (m, 14H), 1.17 ppm (s, 12H).

用异丙酸乙酯替换反应物 B1, 1, 4 -二溴丁烷替换反应物 B2, 得到化合物 3:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.29-5.38(m, 2H), 1.92-1.95 (m, 4H), 1.43-1.52 (m, 4H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.13 ppm (s, 12H).

用异丙酸乙酯替换反应物 B1, 1, 7 -二溴庚烷替换反应物 B2, 得到化合物 4:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.34-5.35(m, 2H), 1.94-1.95 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 6H), 1.21-1.42 (m, 16H), 1.17 ppm (s, 12H).

用 1, 6 -二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 6:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.34(m, 2H), 2.12-2.16 (m, 4H), 1.94-2.02 (m, 4H), 1.62-1.64 (m, 12H), 1.40-1.49 (m, 6H), 1.26-1.29 ppm (m, 12H).

用 1, 4 -二溴丁烷替换反应物 B2, 得到化合物 7:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.42(m, 2H), 2.14-2.18 (m, 4H), 1.96-1.99 (m, 4H), 1.62-1.64 (m, 10H), 1.40-1.49 (m, 6H), 1.26-1.29 ppm (m, 6H).

用 1, 7 -二溴庚烷替换反应物 B2, 得到化合物 8:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.36(m, 2H), 2.12-2.16 (m, 4H), 1.96-1.99 (m, 4H), 1.62-1.64 (m, 12H), 1.40-1.49 (m, 6H), 1.26-1.29 ppm (m, 16H).

用 2-苯基-丙酸乙酯替换反应物 B1 得到化合物 9:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.26-7.36(m, 10H), 5.34-5.36(m, 2H), 2.02-2.22(m, 4H), 1.86-2.03 (m, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.22-1.42 (m, 10H).

用环己基甲酸乙酯替换反应物 B1 得到化合物 10:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.32-5.34(m, 2H), 2.06-2.09 (m, 4H), 1.94-1.98 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 10H), 1.15-1.45 (m, 18H), 0.88- 0.96ppm (m, 2H).

用环丁基甲酸乙酯替换反应物 B1 得到化合物 10:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.32-5.34(m, 2H), 2.43-2.45 (m, 4H), 1.96-1.99 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 10H), 1.76-1.1.82 (m, 4H), 1.25-1.36 ppm (m, 8H).

化合物 12

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.34-5.36(m, 2H), 2.36-2.43(t, 4H), 1.96-2.05 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 10H).

用环丁基甲酸乙酯替换反应物 B1, 1, 6-二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 13:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.35(m, 2H), 2.43-2.45 (m, 4H), 1.96-1.99 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 10H), 1.75-1.1.82 (m, 4H), 1.11-1.28 ppm (m, 12H).

用 2-甲基丁酸乙酯替换反应物 B1, 得到化合物 14:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.35(m, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.60-1.78 (m, 4H), 1.38-1.58 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 8H), 1.11(s, 6H), 0.85ppm (t, 6H).

用环戊烯甲酸乙酯替换反应物 B1, 1, 6-二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 15:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.60(s, 4H), 5.32-5.34(m, 2H), 2.88-2.94(d,  $J=16\text{Hz}$ , 4H), 2.27-2.32(d,  $J=16\text{Hz}$ , 4H), 1.94-1.96 (m, 4H), 1.67-1.72 (m, 4H), 1.19-1.38 ppm (m, 18H).

用环戊烯甲酸乙酯替换反应物 B1, 得到化合物 16:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.60(s, 4H), 5.32-5.34(m, 2H), 2.88-2.93(d,  $J=16\text{Hz}$ , 4H), 2.27-2.32(d,  $J=16\text{Hz}$ , 4H), 1.96-1.99 (m, 4H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.25-1.38 ppm (m, 14H).

用 2-苯基-丙酸乙酯替换反应物 B1, 1, 6-二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 17  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.26-7.40(m, 10H), 5.34-5.36(m, 2H), 2.02-2.22(m, 4H), 1.86-2.03 (m, 4H), 1.55(s, 6H), 1.18-1.42 (m, 14H).

用 2-苯基-丙酸乙酯替换反应物 B1, 1, 7-二溴庚烷替换反应物 B2 得到化合物 18:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.23-7.38(m, 10H), 5.34-5.36(m, 2H), 2.02-2.22(m, 4H), 1.86-2.03 (m, 4H), 1.55(s, 6H), 1.18-1.42 (m, 18H).

用 2-甲基丁酸乙酯替换反应物 B1, 1, 6-二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 19:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.35(m, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.58-1.78 (m, 4H), 1.38-1.58 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 14H), 1.11(s, 6H), 0.86ppm (t, 6H).

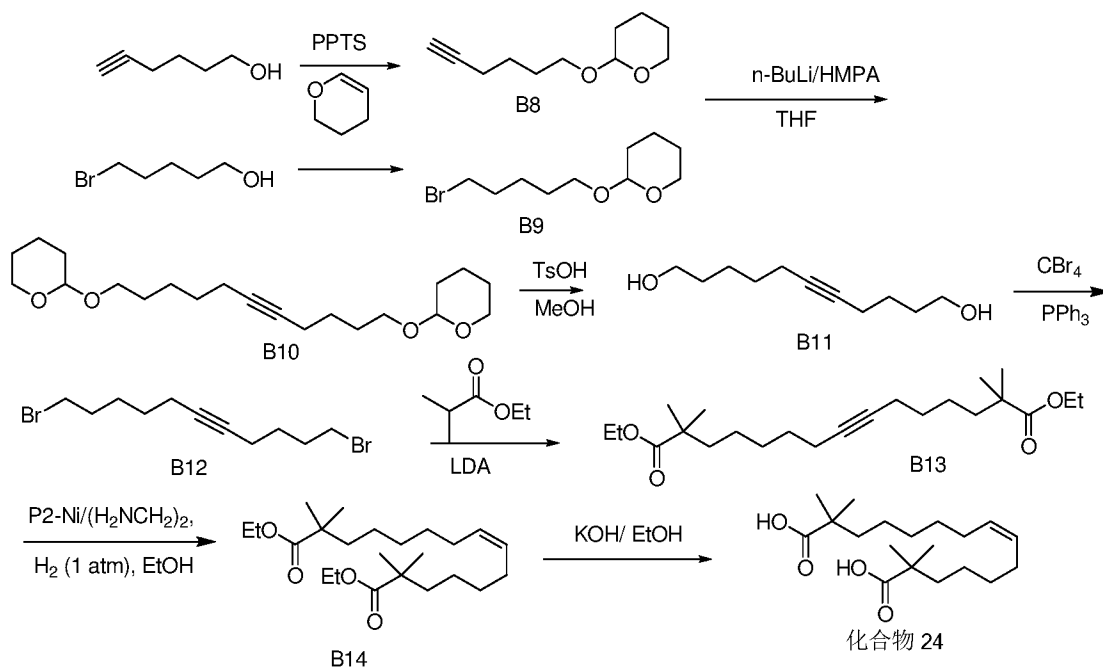
用 2-甲基丁酸乙酯替换反应物 B1, 1, 7-二溴庚烷替换反应物 B2, 得到化合物 20:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.33-5.35(m, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.22-1.40 (m, 18H), 1.11(s, 6H), 0.86ppm (t, 6H).

用环己基甲酸乙酯替换反应物 B1, 1, 6-二溴己烷替换反应物 B2, 得到化合物 21:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.32-5.34(m, 2H), 2.04-2.05 (m, 4H), 1.94-1.98 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 12H), 1.15-1.45 (m, 22H).

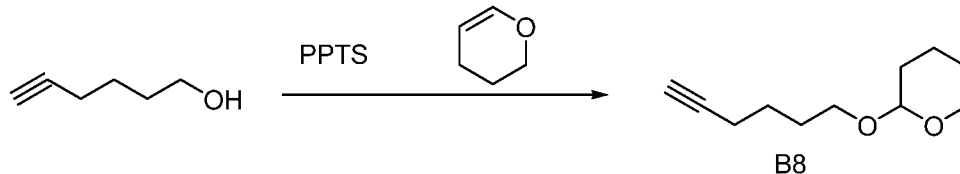
用环己基甲酸乙酯替换反应物 B1, 1, 7-二溴庚烷替换反应物 B2, 得到化合物 22:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 5.32-5.34(m, 2H), 2.04-2.08 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 12H), 1.23-1.45 (m, 26H).

## 制备实施例 2 (Z)-2,2,14,14-四甲基-7-烯基-十五碳二酸的制备 (化合物 24)

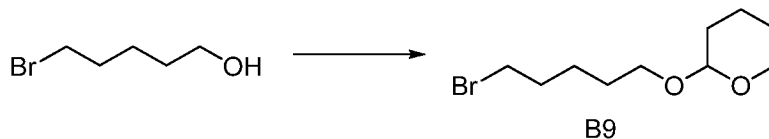


### (1) 2-(己-5-炔基氧基)四氢-2H-吡喃 (B8) 制备



化合物 5-炔-1-己醇 (9g, 91mmol) 和对甲苯磺酸吡啶盐(25.1g, 100mmol)溶解于 100mL DCM 中, 加入四氢吡喃(12.5mL, 126mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。除去大部分 DCM, 约剩余 30mL, 加入约 100mL 乙醚搅拌 0.5h, 滤除固体, 固体加乙醚洗一次, 浓缩滤液, 过柱, PE/EA (体积比)=50/1, 得产物 B8 油状物 18g, 收率>100%.

### (2) 2-(5-溴戊基)四氢-2H-吡喃 (B9) 制备

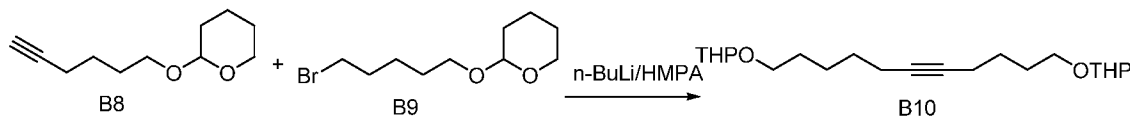


化合物 5-溴-1-戊醇 (15.1g, 91mmol) 和对甲苯磺酸吡啶盐(25.1g, 100mmol)溶解于 100mL DCM 中, 加入四氢吡喃(12.5mL, 126mmol), 室温搅拌过夜。TLC



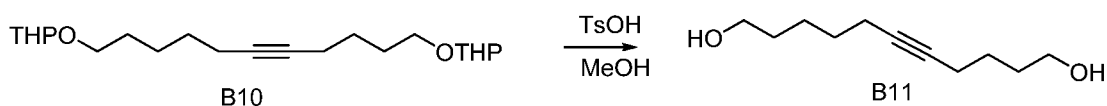
监测反应完全。除去大部分 DCM，约剩余 30mL，加入约 100mL 乙醚搅拌 0.5h，滤除固体，固体加乙醚洗一次，浓缩滤液，过柱，PE/EA（体积比）=50/1，得化合物 B9，18g，收率 79%。

**(3) 2,2' - (十一碳-5-炔-1,11-二双(氧基))双(四氢-2H-吡喃) (B10) 制备**



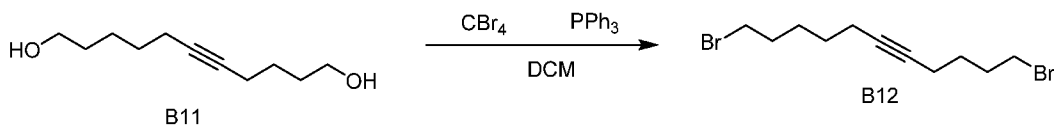
化合物 B8(5.4g, 30mmol)溶于 40mL 无水 THF 中，冷却至-40℃，滴加正丁基锂（19mL, 30.4mmol）（约 0.5h 加完），再加入 10mL HMPA，此温度搅拌 1h 后，加入化合物 B9(7.78g, 31mmol)的 10mL THF 溶液。此温度 1h 后，缓慢升至室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液猝灭反应，分层，水相再用乙酸乙酯萃取 1 次，合并有机相，加水和饱和食盐水洗涤。干燥浓缩过柱，PE/EA（体积比）=20/1→10/1→5/1，得产物 B10，8.5g，收率 80%。

**(4) 十一碳-5-炔-1,11-二醇 (B11) 制备**



化合物 B10(3g, 8.5mmol) 溶解于 100mL 甲醇和 10mL 中，加入对甲苯磺酸 (300mg)，室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。浓缩除去大部分的甲醇，加水稀释，用乙醚萃取 2 次，合并有机相，加水和饱和食盐水洗涤，干燥浓缩过柱，PE/EA（体积比）=2/1→1/1→1/2，得产物 B11，1.1g，收率 70%。

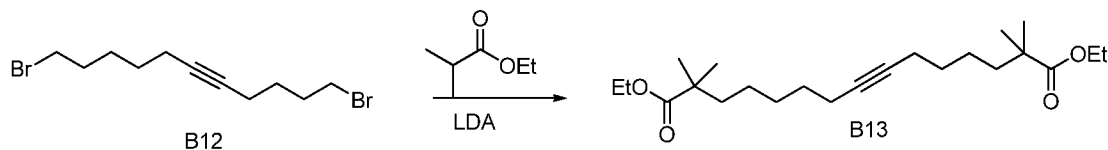
**(5) 1,11-二溴-十一碳-5-炔 (B12) 制备**



化合物 B11(1.1g, 5.9mmol) 和四溴化碳(5.95g, 17.9mmol)溶于 30mL 无水 DCM 中，冷却至 0℃，滴加三苯基膦(4.7g, 17.9mmol) 的 10mLDCM 溶液，室

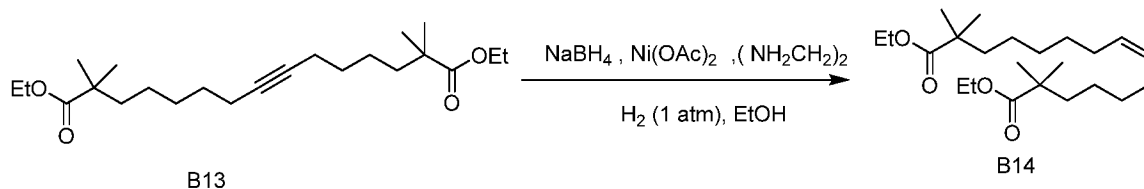
温搅拌 1h 后, 反应完全。浓缩至约 15mL, 加入 50mL 乙醚搅拌 0.5h, 滤除固体, 滤液浓缩, 过柱 PE/EA=30/1, 得溴代物 B12, 1.84g, 收率 100%。

(6) 二乙基-2,2,14,14-四甲基 -7-炔基-十五碳二酸 (B13) 制备



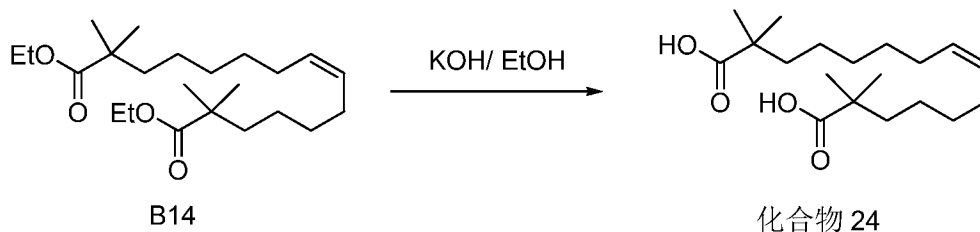
化合物 B12 (1.84g, 5.9mmol) 和异丁酸乙酯(2.73g, 23.6mmol)溶于 50mL 无水 THF 中, 冷却至 0℃, 滴加 LDA(15.7mL, 23.6mmol), (约 0.5h 加完), 保持此温度 1h 后, 升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。加饱和氯化铵溶液猝灭反应, 分层, 水相加 EA 萃取 2 次, 合并有机相, 加水, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) =50/1→20/1, 得产物 B13, 1.8g, 收率 80%。

(7) 二乙基- (Z) -2,2,14,14-四甲基 -7-烯基-十五碳二酸酯 (B14) 制备



一个大气压  $\text{H}_2$  下, 醋酸镍 (749mg, 3mmol) 悬浮于 20mL 无水乙醇, 快速加入硼氢化钠(114mg, 3mmol), 氢气再置换 2 次, 溶液变黑。室温搅拌 15 分钟后, 加入乙二胺(0.45mL, 6mmol)后加入化合物 B13(1.8g, 4.7mmol)的 10mL 无水乙醇溶液。室温搅拌 2h 后, TLC 监测反应完全。加入 50mL 乙醚稀释, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩过柱, 过柱 PE/EA (体积比) =50/1, 得产物 B14, 1.7g, 收率 95%。

(8) (Z)-2,2,14,14-四甲基 -7-烯基-十五碳二酸的制备 (化合物 24) 制备



化合物 B14 (1.7g, 4.45mmol) 溶于 50ml 乙醇, 加入 KOH(2g, 35mmol) 的 10mL 水溶液, 加热回流 6h, TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇, 加水 (40ml) 稀释, 加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性, 加 DCM 萃取 4 次, 合并有机相, 加水饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH (体积比)=100/1, 得 1.1g。

化合物 24

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ 5.31-5.32(m, 2H), 1.96-1.98 (m, 4H), 1.40-1.44(m, 4H), 1.22-1.30 (m, 4H), 1.18-1.22 (m, 6H), 1.06 ppm (s, 12H).

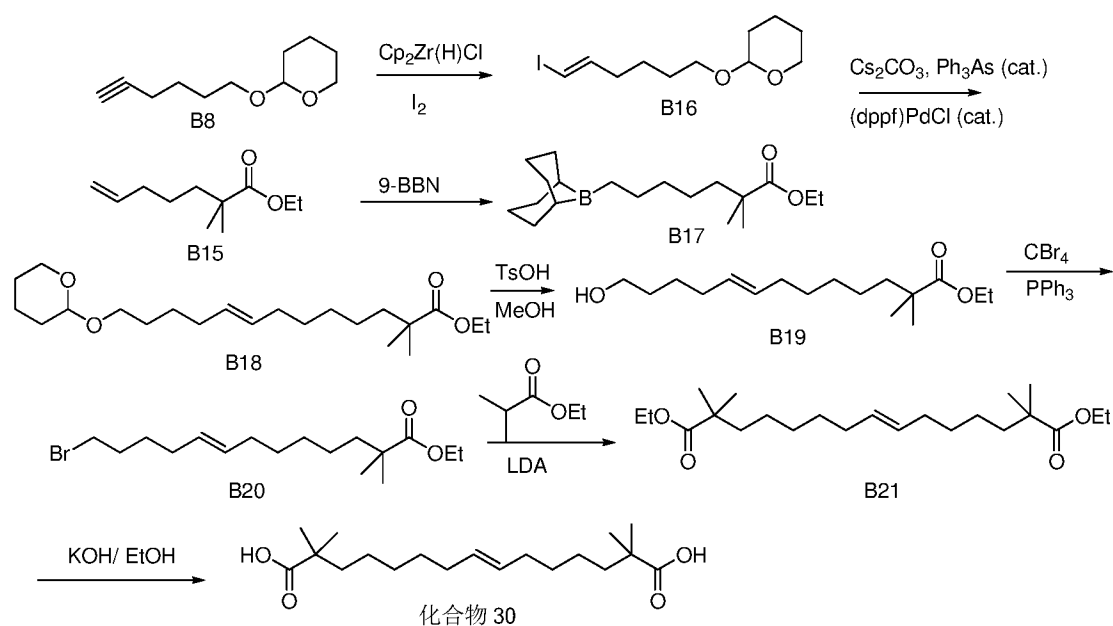
化合物 23

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ 5.31-5.32(m, 2H), 1.96-1.98 (m, 4H), 1.40-1.44(m, 4H), 1.18-1.22 (m, 8H), 1.06 ppm (s, 12H)

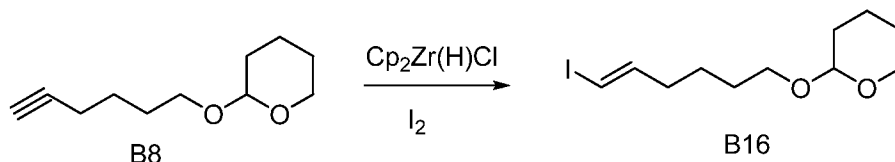
化合物 25

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ 5.30-5.32(m, 2H), 1.96-1.98 (m, 4H), 1.40-1.45(m, 4H), 1.18-1.22 (m, 12H), 1.06 ppm (s, 12H)

### 制备实施例 3 (E)-2,2,14,14-四甲基-7-烯基-十五碳二酸的制备 (化合物 30)

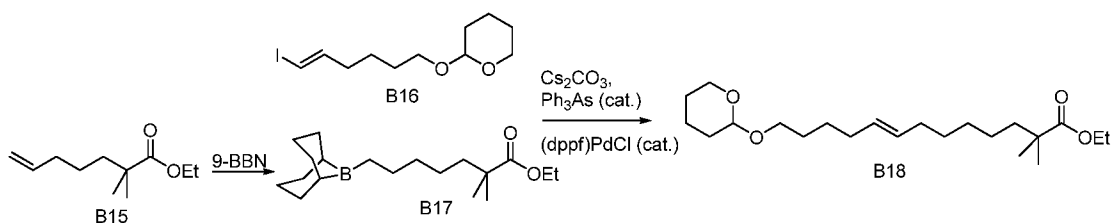


## (1) (E)-2-(6-碘己烯-5-烯基氧基)四氢-2H-吡喃(B16)制备



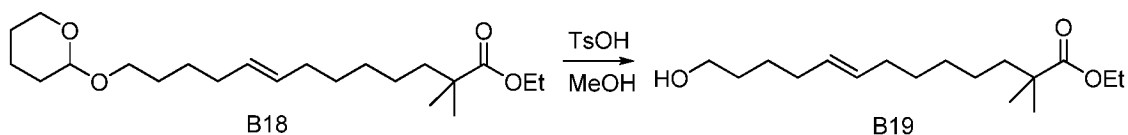
化合物 B8(460mg, 2.5mmol)溶于 20mL 无水 THF 中,加入 schWanz 试剂(氯化双环戊二烯基氢锆) (1.63g, 6.3mmol), 室温搅拌 2h, 冷却至 0℃, 加入饱和 I<sub>2</sub>/DCM (30mL) 溶液, 0℃搅拌 10min 后, 加入饱和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 20mL 淬灭反应, DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 加水饱和和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) =50/1→20/1, 得产物 B16, 450mg, 收率 58%。

## (2) (E)-乙基-2,2-二甲基-13-(四氢-2H-吡喃-2-氧)十三碳-8-烯酸甲酯(B18)制备



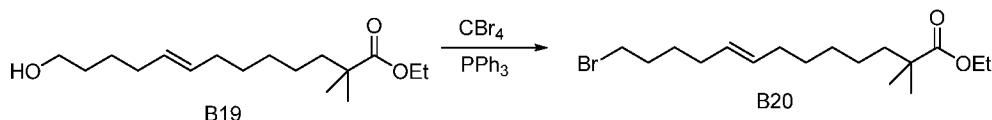
氩气保护下, 化合物 B15 (60mg, 0.35mmol) 中加入 2mL 0.5M 的 9-BBN THF 溶液, 室温搅拌 2 小时后, 加入化合物 B16 的 2mL DMF 溶液, 再依次加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(156mg), AsPh<sub>3</sub>(24mg)和 1mL 水, 氩气置换 5min 后, 加入 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20mg), 室温搅拌过夜。加入 30mL 乙醚稀释, 加水饱和和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) =50/1→20/1, 得产物 B18, 54mg, 收率 90%。

## (3) (E)-乙基-13-羟基-2,2-二甲基十三碳-8-烯酸甲酯(B19)制备



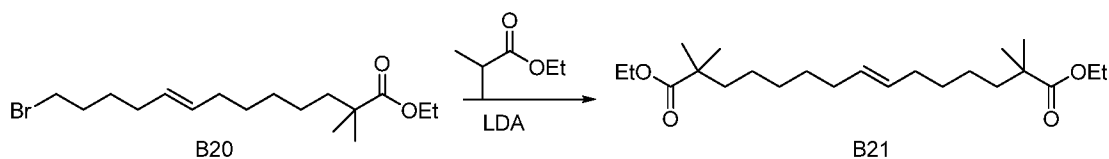
化合物 B19(350mg, 0.95mmol) 溶解于 10mL 甲醇和 11mL 中, 加入对甲苯磺酸(25mg), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。浓缩除去大部分的甲醇, 加水稀释, 用乙醚萃取 2 次, 合并有机相, 加水饱和和食盐水洗涤, 干燥浓缩过柱, PE/EA (体积比) =4/1, 得产物 B19, 200g, 收率 78%。

## (4) (E) - 乙基-13-溴-2,2-二甲基十三碳-8-烯酸甲酯(B20)制备



化合物 B19(200mg, 0.7mmol) 和四溴化碳(302mg, 0.91mmol)溶于 10mL 无水 DCM 中, 冷却至 0℃, 滴加三苯基膦(256g, 0.98mmol) 的 2mLDCM 溶液, 室温搅拌 1h 后, 反应完全。浓缩过柱, PE/EA (体积比)=20/1, 得溴代物 B20, 206mg, 收率 87%。

## (5) 二乙基- (E) -2,2,14,14-四甲基 -7-烯基-十五碳二酸酯 (B21) 制备



化合物 B20 (200mg, 0.57mmol) 和异丁酸乙酯(100mg, 0.86mmol)溶于 10mL 无水 THF 中, 冷却至 0℃, 滴加 LDA(0.6mL, 0.9mmol), (约 0.5h 加完), 保持此温度 1h 后, 升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。加饱和氯化铵溶液猝灭反应, 分层, 水相加 EA 萃取 2 次, 合并有机相, 加水, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比)=50/1, 得产物 B21, 177mg, 收率 80%。

## (6) (E)-2,2,14,14-四甲基- 7-烯基-十五碳二酸的制备 (化合物 30) 制备

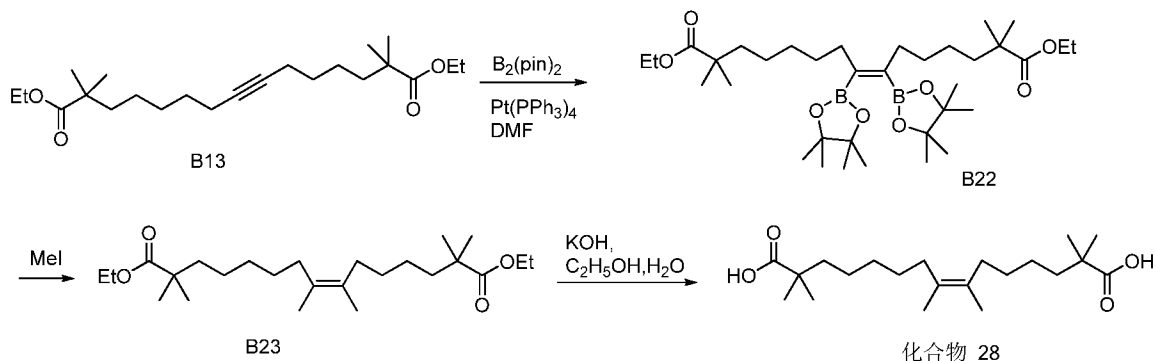


化合物 B21(107mg, 0.28mmol) 溶于 10ml 乙醇, 加入 KOH(200mg, 3.5mmol) 的 2mL 水溶液, 加热回流 6h, TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇, 加水 (10ml) 稀释, 加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性, 加 DCM 萃取 4 次, 合并有机相, 加水和饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH (体积比)=100/1, 得 70mg。

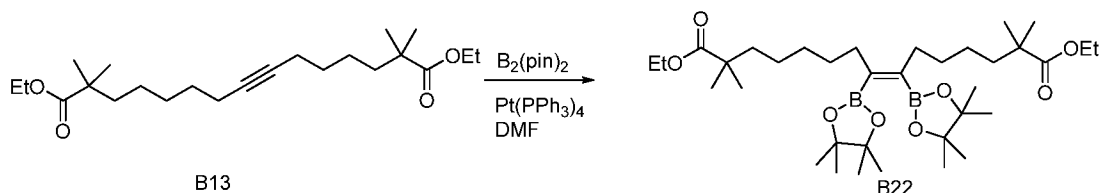
化合物 30

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  5.35-5.36(m, 2H), 1.92-1.94 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 4H), 1.27-1.29 (m, 4H), 1.17-1.19 (m, 6H), 1.18 ppm (s, 12H).

### 制备实施例 4 (Z)-2,2,7,8,14,14 - 六甲基十五碳-7-丁烯二酸(化合物 28)



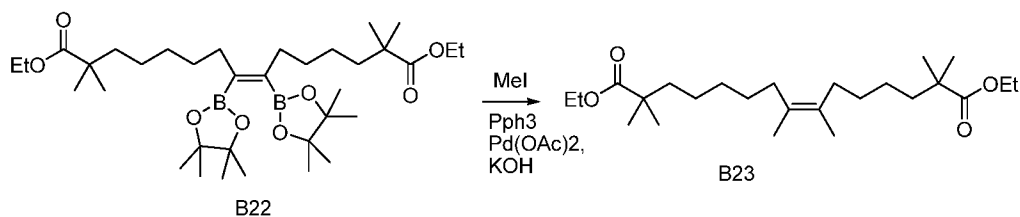
#### (1) (Z) - 二乙基-2,2,14,14-四甲基-7,8-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)十五碳-7-烯二酸 (B22) 制备



频哪醇联硼酸酯 (483mg, 1.9mmol) 和四三苯基磷铂 (70mg) 置于 25mL 圆底烧瓶中, 氩气置换 3 次后, 滴加 B13 (660mg, 1.74mmol) 的 10mL DMF 溶液中, 80℃ 反应过夜。加水稀释, 乙醚萃取, 合并有机相, 加水, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) = 10/1, 得产物 B22, 1g, 收率 90%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.08-4.11(m, 4H), 2.13-2.16 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 4H), 1.25-1.33(m, 10H), 1.27 (m, 24H), 1.17-1.19 (t, 6H), 1.13 ppm (s, 12H)

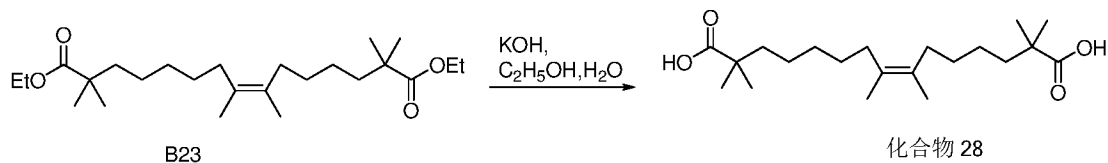
#### (2) (Z) - 二乙基-2,2,7,8,14,14 - 六甲基十五碳-7-丁烯二酸酯 (B23) 制备



化合物 B22 (150mg, 0.23mmol), 碘甲烷 (0.1mL) 和三苯基膦 (10mg) 溶于 1mL 二氧六环中, 氩气置换 3 次后, 加入醋酸钯 (20mg), KOH (40mg) 的 0.2mL 水溶液, 90℃ 反应 12h, 加水和乙酸乙酯稀释, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并

有机相，加水，饱和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 PE/EA=50/1，得产物 B23，30mg，收率 31%。

**(3) (Z) -2,2,7,8,14,14 - 六甲基十五碳-7-丁烯二酸 (化合物 28) 制备**

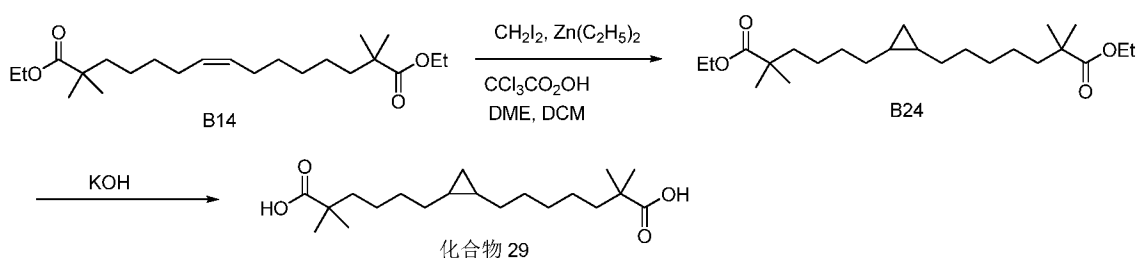


化合物 B23 (30mg, 0.07mmol) 溶于 5ml 乙醇，加入 KOH(50mg, 0.89mmol) 的 1mL 水溶液，加热回流 6h，TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇，加水 (4ml) 稀释，加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性，加 DCM 萃取 4 次，合并有机相，加水和饱和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH (体积比)=100/1，得 15mg。

化合物 28

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.94-1.96 (m, 4H), 1.58(s, 6H), 1.48-1.50 (m, 4H), 1.25-1.33(m, 12H), 1.13 ppm (s, 12H)

**制备实施例 57- (2- (5-羧基-5-甲基己基) 环丙基) -2,2-二甲基庚酸的制备 (化合物 29)**



**(1) 乙基-7- (2- (6-乙氧基-5,5-二甲基-6-氧代己基) 环丙基) -2,2-二甲基庚酸酯 (B24) 制备**

氮气保护下，20mL 反应瓶中加入干燥的 DCM 1mL，加入二乙基锌试剂 (1mL, 1mmol)，冷却至  $-40^\circ\text{C}$ ，5min 后，滴加二碘甲烷 (0.54g, 2mmol) 的 0.5mL DCM 溶液， $-40^\circ\text{C}$  反应 1h 后，加入三氯乙酸 (16mg, 0.1mmol) 和 DME (45mg, 0.5mmol)，加完升至  $-15^\circ\text{C}$  反应 1h，加入 B14 (193mg, 0.5mmol) 的 0.5mL DCM 溶液，加完，室温搅拌过夜。加饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3 次，

合并有机相，加水，饱和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 PE/EA（体积比）=50/1，得产物 B24，120mg，收率 60%。

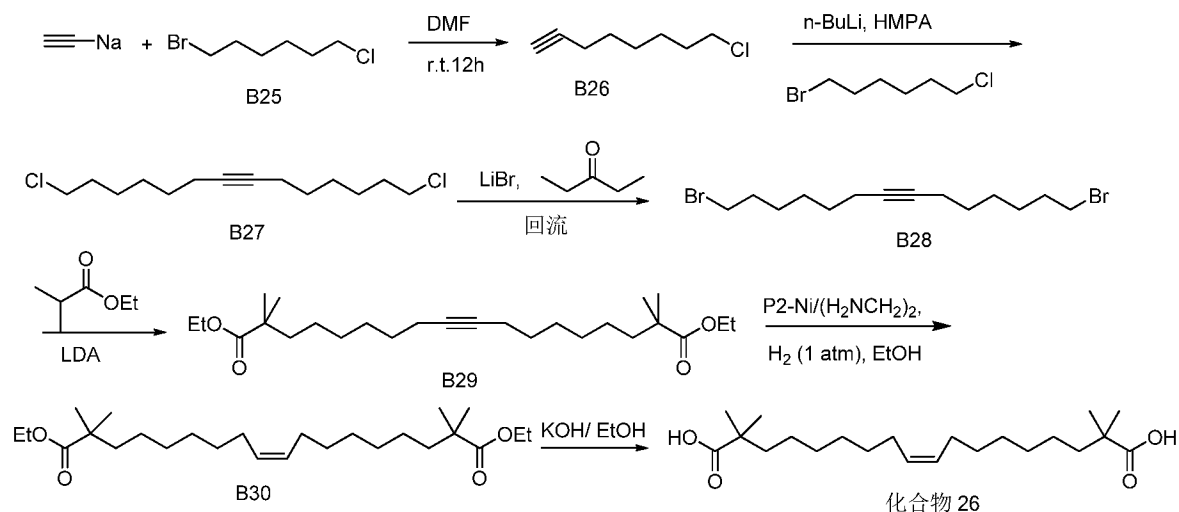
**(2) 7-(2-(5-羧基-5-甲基己基)环丙基)-2,2-二甲基庚酸（化合物 29）制备**

化合物 B24 (100mg, 0.25mmol) 溶于 5ml 乙醇，加入 KOH (10mg, 0.18mmol) 的 1mL 水溶液，加热回流 6h，TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇，加水 (4ml) 稀释，加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性，加 DCM 萃取 4 次，合并有机相，加水和饱和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH（体积比）=100/1，得 65mg。

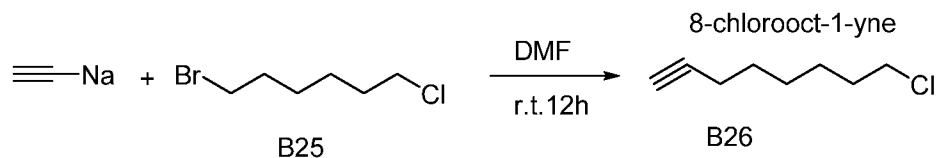
化合物 29

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.145-1.52 (m, 4H), 1.21-1.43(m, 16H), 1.18 (s, 12H), 0.65-0.70ppm (m, 2H)

**制备实施例 6 (Z)-2,2,17,17-四甲基-十八碳-9-烯二酸（化合物 26）**



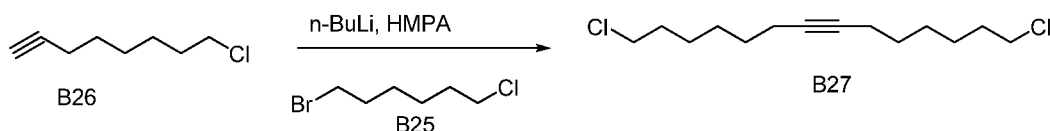
**(1) 8-氯-辛-1-炔 (B26) 制备**





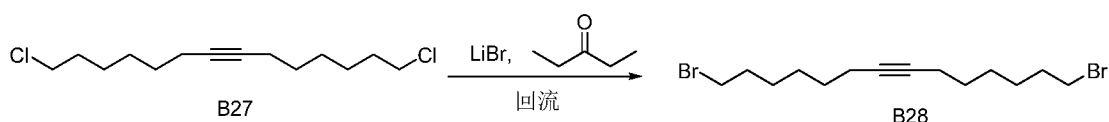
化合物 B25 (1.6g, 8mmol) 于 8mL 无水 DMF 中, 冷却至 0℃, 加入乙炔钠的二甲苯溶液 (18% 溶液, 12mmol), 加完后, 室温搅拌过夜。加乙醚和水分层, 有机相加水, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 减压蒸馏, 得 1.2g B26.

## (2) 1,14-二氯-十四碳-7-炔 (B27) 制备



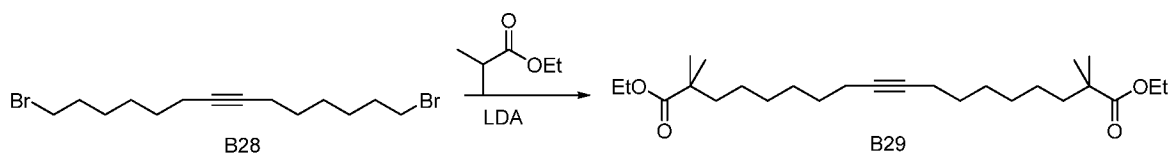
化合物 B26 (1.2g, 8mmol) 溶于 15mL 无水 THF 中, 冷却至 -40℃, 滴加正丁基锂 (5.2mL, 1.6M, 8.3mmol), 加完后加入 HMPA (4mL), 搅拌 1h 后, 加入 B25 (1.6g, 8.2mmol) 的 5mL THF 溶液, 室温搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 分层, 水相再用乙酸乙酯萃取 1 次, 合并有机相, 加水和饱和食盐水洗涤。干燥浓缩过柱, PE/EA=100/1, 得产物 B27, 1.6g, 收率 80%.

## (3) 1,14-二溴-十四碳-7-炔 (B28) 制备



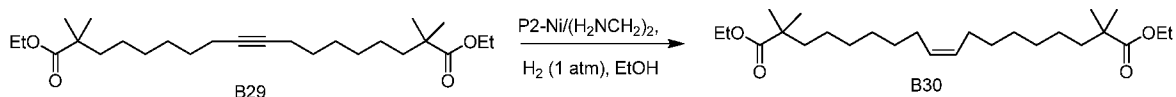
化合物 B27 (100mg, 0.4mmol) 和溴化锂 (688mg, 8mmol) 溶于 3-戊酮 (7mL), 油浴 120℃ 反应 6h, 减压除去戊酮, 加乙酸乙酯和水分层, 加饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得 120mg, 直接下步反应.

## (4) 二乙基-2,2,17,17-四甲基-7-炔基-十八碳-二酸酯 (B29) 制备



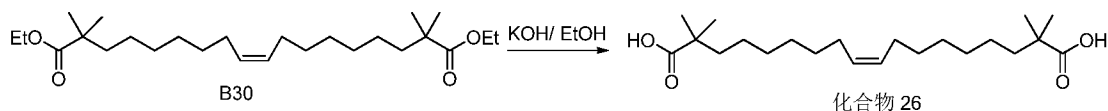
化合物 B28 (120mg, 0.34mmol) 和异丁酸乙酯 (238g, 2mmol) 溶于 5mL 无水 THF 中, 冷却至 0℃, 滴加 LDA (1.3mL, 2mmol), (约 0.5h 加完), 保持此温度 1h 后, 升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全。加饱和氯化铵溶液淬灭反应, 分层, 水相加 EA 萃取 2 次, 合并有机相, 加水, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) = 50/1, 得产物 B29, 80g, 收率 56%.

## (5) (Z)-二乙基-2,2,17,17-四甲基-7-烯基-十八碳-二酸酯 (B30) 制备



一个大气压  $\text{H}_2$  下，醋酸镍 (25mg, 0.1mmol) 悬浮于 1mL 无水乙醇，快速加入硼氢化钠 (7mg, 0.18mmol)，氢气再置换 2 次，溶液变黑。室温搅拌 15 分钟后，加入乙二胺 (15 L)，后加入化合物 B29 (75mg, 0.17mmol) 的 1mL 无水乙醇溶液。室温搅拌 2h 后，TLC 监测反应完全。加入 10mL 乙醚稀释，垫硅藻土过滤，滤液浓缩过柱，过柱 PE/EA (体积比) = 50/1，得产物 B30, 45mg, 收率 60%。

**(6) (Z)-2,2,17,17-四甲基-7-烯基-十八碳-二酸制备 (化合物 26) 制备**

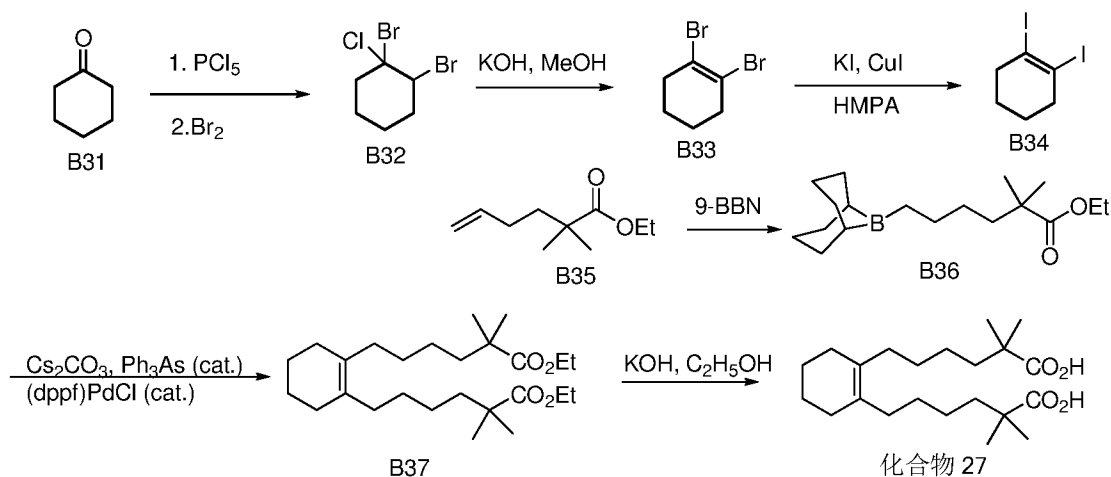


化合物 B30 (40mg, 0.01mmol) 溶于 5ml 乙醇，加入 KOH (100mg, 1.7mmol) 的 1mL 水溶液，加热回流 6h，TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇，加水 (4ml) 稀释，加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性，加 DCM 萃取 4 次，合并有机相，加水和饱和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH (体积比) = 100/1，得 20mg。

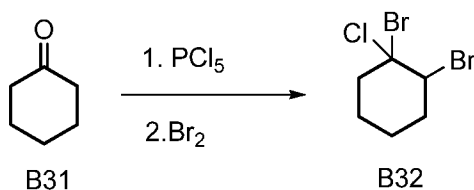
化合物 26

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  5.30-5.32(m, 2H), 1.98-2.02(m, 4H), 1.48-1.53(m, 4H), 1.18-1.22 (m, 16H), 1.06 ppm (s, 12H)

**制备实施例 7 6,6' - (环己烯-1,2-二基) 双 (2,2-二甲基己酸) (化合物 27)**

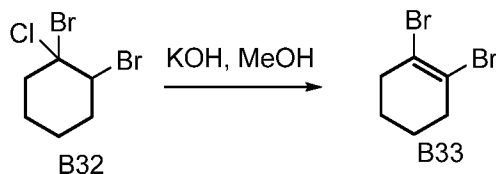


### (1) 1,2-二溴-1-氯环己烷



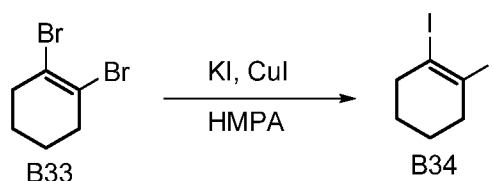
五氯化磷 (4.37g, 21mmol) 悬浮于 10mL 氯仿中, 冷却至 0℃, 滴加化合物 B31 (1.96g, 20mmol) 的 10mL 氯仿溶液, 加完后, 室温搅拌 2h, 再回流 2h, 倒入 50g 冰中, 加入固体 NaHCO<sub>3</sub>, 分出有机相, DCM 萃取 1 次, 合并有机相, 再分别用碳酸氢钠溶液, 饱和食盐水洗涤。无水硫酸钠干燥浓缩后, 加入 5mL DCM, 冷却至 -5℃, 缓慢滴加液溴 (2.08g, 13mmol), 滴完 -5℃ 搅拌 10min 后, 再分别加入 10% 硫代硫酸钠溶液, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 直接用石油醚过柱, 得 2.2 化合物 B32。

### (2) 1,2-二溴环己-1-烯



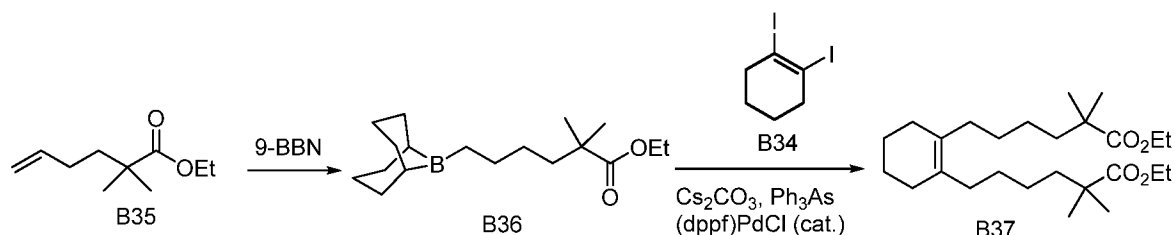
向回流的 KOH (1g, 18mmol) 甲醇 (8mL) 溶液中, 加入化合物 B32 (2.2g) 的 8mL 甲醇溶液, 回流 3h 后, 冷却加入 6N HCl 调至酸性, 加水, DCM 萃取 2 次, 合并有机相, 加饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩后, 直接用石油醚过柱, 得化合物 B33, 1.1g, 收率两步, 23%。

## (3) 1,2-二碘环己-1-烯



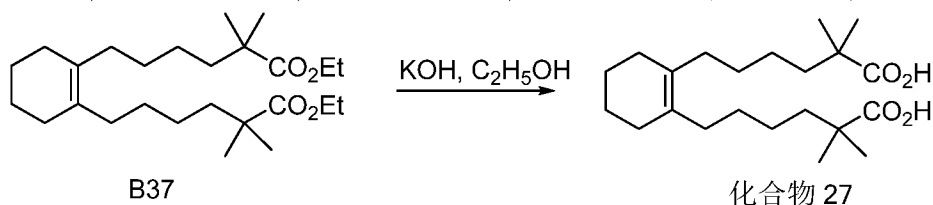
化合物 B33 (700mg, 2.9mmol)、碘化钾 (4.9g, 30mmol) 和碘化亚铜 (2.85g, 15mmol) 置于 8mL HMPA 中, 油浴 120℃ 反应 15h, 冷却至室温, 加入 20mL 2N HCl 和 20mL 苯, 分层, 再加苯萃取一次, 合并有机相, 分别加 10% 硫代硫酸钠溶液, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩, 直接用石油醚过柱, 得 828mg 化合物 B34, 收率 85%。

## (4) 二乙基-6,6'-(环己烯-1,2-二基)双(2,2-二甲基己)



氩气保护下, 化合物 B1535 (100mg, 0.58mmol) 中加入 3.5mL 0.5M 的 9-BBN THF 溶液, 室温搅拌 2 小时后, 加入化合物 B34 (50mg, 0.15mmol) 的 2mL DMF 溶液, 再依次加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (156mg), AsPh (24mg) 和 1mL 水, 氩气鼓泡置换 5min 后, 加入 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30mg), 室温搅拌过夜。加入 30mL 乙醚稀释, 加水和饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩。过柱 PE/EA (体积比) = 50/1, 得产物 B37, 70mg, 收率 70%。

## (5) 6,6'-(环己烯-1,2-二基)双(2,2-二甲基己酸(化合物 27)制备



化合物 B30 (40mg, 0.01mmol) 溶于 5ml 乙醇, 加入 KOH (100mg, 1.7mmol) 的 1mL 水溶液, 加热回流 6h, TLC 监测反应完全。冷却后旋转蒸发除去大部分乙醇, 加水 (4ml) 稀释, 加乙醚萃取 2 次除杂质。水层加 2N HCl 调至酸性,

加 DCM 萃取 4 次，合并有机相，加水饱和和食盐水洗涤，干燥浓缩。过柱 DCM/MeOH（体积比）=100/1，得 20mg。

化合物 27

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ 1.89-1.91(m, 8H), 1.52-1.54(m, 8H), 1.19-1.22 (m, 8H), 1.06 ppm (s, 12H)

## 实验实施例

### 1. 评价化合物对人源 HepG2 肝癌细胞中 AMPK 信号通路的影响

(1) 检测目的：在人源肝癌细胞 HepG2 上检测此类脂肪酸类化合物是否具有促进 AMPK  $\alpha$  亚基 T172 位点磷酸化、AMPK 经典下游 ACC1 S79 位点磷酸化的分子化合物。

(2) 实验原理：在细胞上平，小分子化合物激活 AMPK，可促进其  $\alpha$  亚基 T172 位点及下游底物乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)Ser-79 位的磷酸化。

(3) 检测试剂：Total AMPK、phospho-AMPK $\alpha$ (T172)、phospho-ACC(S79)、Total ACC 抗体均购自 Cell Signaling Technology。

(4) 实验方法：

1)、人源肝癌细胞 HepG2 细胞以 30 万每毫升的密度接种到 24 孔板，贴壁 12h 后，换为无血清高糖培养基饥饿 12 小时，分别加入本发明制备的化合物 1~30 处理（1‰ DMSO，50  $\mu\text{M}$ ）6 小时后（1‰ DMSO 作为阴性对照），待收样细胞用预冷的 PBS 洗一次，加入 1 $\times$ SDS 凝胶加样缓冲液（50 mM Tris-HCl (pH6.8)，100 mM DTT，2% SDS，10%甘油，0.1%溴酚蓝）冰上裂解细胞 10min（24 孔板每孔加 100 $\mu\text{l}$ ）。

2)、样品收入 1.5ml EP 管中，100  $^{\circ}\text{C}$  加热 10 分钟，然后 12000 g 离心 10 分钟后取上清液进行 SDS-PAGE 电泳，条件为浓缩胶：80 伏，分离胶：120 伏。

3)、电泳结束后，用 Biorad 湿转电转仪系统将蛋白转移至硝酸纤维素膜（恒压 100V，100min）。将目的条带剪下后，将条带置于封闭液（含 5% BSA 的 TBST）中室温封阻 1 小时。随后将条带置于一抗溶液（1:1000，溶于 TBST）中 4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。

4)、第二天将目的条带置于 TBST 中，室温洗涤 3 $\times$ 10 分钟。随后将条带置于二抗溶液（羊抗兔与羊抗鼠均为 1: 5000，溶于 TBST）中室温孵育 1 小时，

接着 TBST 洗膜 3×10 分钟后，用 ECL 试剂曝光。

(5) 实验结果：

如图 1、2 所示，在我们获得的此类脂肪酸类化合物中，多数化合物 (50 $\mu$ M) 能够明显促进 AMPK、ACC 的磷酸化。其中，化合物 4, 5, 8, 18, 19, 20 等促进 AMPK 磷酸化的作用超过阴性对照 4 倍；化合物 4, 8, 18, 20, 21, 22 等促进 ACC 磷酸化的作用超过阴性对照 4 倍。

**2. 考察化合物对 C57bl/6j 小鼠原代肝细胞葡萄糖输出能力的影响。**

(1) 检测目的：C57bl/6j 小鼠原代肝细胞上检测此类脂肪酸类化合物能否抑制肝细胞葡萄糖输出的作用。

(2) 实验原理：小分子化合物作用于小鼠原代肝细胞，抑制糖异生，进而影响细胞葡萄糖输出到培养基中，通过检测不同化合物处理细胞后，培养基中的葡萄糖浓度，以评价化合物对糖异生的影响。

(3) 检测试剂：葡萄糖检测试剂盒购自上海名典生物工程有限公司。

(4) 实验方法：

1)、分离 C57bl/6j 小鼠原代肝细胞以 30 万每毫升的密度接种到 24 孔板，贴壁 6h 后，换为无血清低糖培养基饥饿 12 小时，分别加入本发明制备的化合物 1~30 处理 (1% DMSO, 50  $\mu$ M) 6 小时后 (1% DMSO 作为阴性对照)，轻轻混匀培养基，每孔取 50 $\mu$ l 上清，葡萄糖氧化酶法检测试剂盒测定葡萄糖浓度。

2)、弃培养基，用 PBS 洗细胞 1 次，甩干后，加入 200  $\mu$ l 250 mM 氢氧化钠水溶液，裂解细胞 30 分钟后，取裂解液，考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。

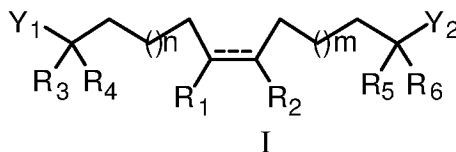
3)、用蛋白浓度校正细胞葡萄糖输出的量，并比较化合物调节肝细胞糖输出的作用。

(5) 实验结果：

用我们获得的化合物处理原代肝细胞后，未发现肝细胞的形态存在明显的异常以及蛋白浓度的降低，说明化合物在次剂量和处理时间下，没有明显的毒性作用。如图 3 所示此类脂肪酸类化合物，多数具有明显抑制糖输出的作用，其中，化合物 1、2、6、13、15、20 等的糖异生抑制作用超过阴性对照 50% (如图 3)。

## 权利要求

1、一类脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐，所述脂肪酸类化合物具有通式 I 所示的结构：



其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基，

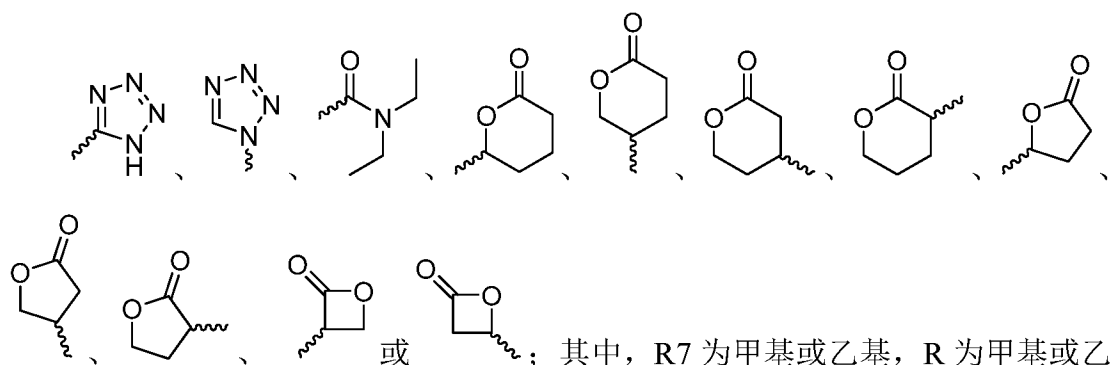
或者， $R_1$  和  $R_2$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基、或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基；

或  $R_3$  和  $R_4$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基；

或  $R_5$  和  $R_6$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基，

$m$ 、 $n$  各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6；

$Y_1$  和  $Y_2$  各自独立地为 -OH、-COOH、-COOR<sub>7</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NHR、-PO(OH)OEt、-CONHCN、



基；

表示双键或者单键，

双键为顺式或反式。

2、如权利要求 1 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C3 烷基、C3~C6 环烷基、C3~C6 环烯基或苯基，

或者,  $R_1$  和  $R_2$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基、或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基;

或  $R_3$  和  $R_4$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基;

或  $R_5$  和  $R_6$  与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基;

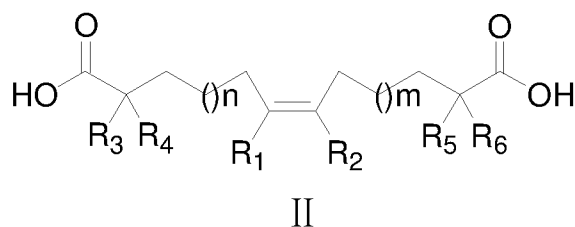
$m$ 、 $n$  各自独立地为 2、3、4 或 5;

$Y_1$  和  $Y_2$  各自独立地为 -COOH;

====表示双键或者单键;

双键为顺式或反式。

3、如权利要求 1 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐, 所述脂肪酸类化合物具有通式 II 所示的结构:



其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基;

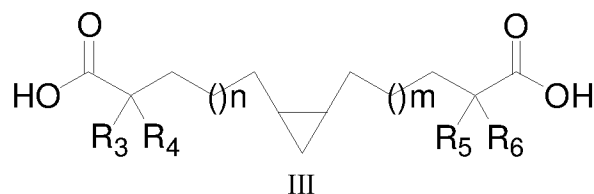
或者,  $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基,

或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基;

$m$ 、 $n$  各自独立的为 1、2、3、4、5 或 6;

双键是顺式或者反式。

4、如权利要求 1 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐, 所述脂肪酸类化合物具有通式 III 所示的结构:





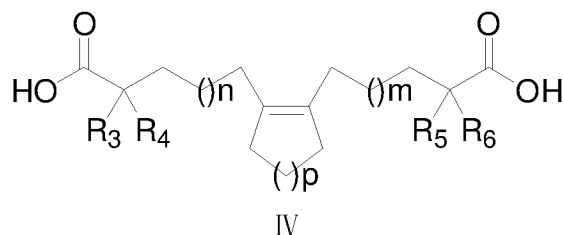
其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基,

或者  $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的 C 一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基,

或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的 C 一起形成 C3~C7 环烷基或与和它们相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基,

$m$ 、 $n$  各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6。

5、如权利要求 1 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐, 所述脂肪酸类化合物具有通式 IV 所示的结构:



其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  各自独立地为 H、C1~C4 烷基、C1~C4 烯基、C1~C4 炔基、C3~C7 环烷基、C3~C7 环烯基、苯基或苄基;

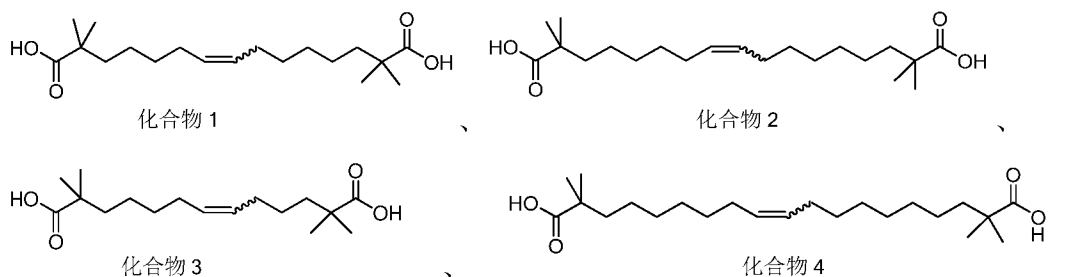
或者  $R_5$  和  $R_6$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基,

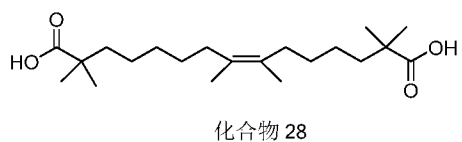
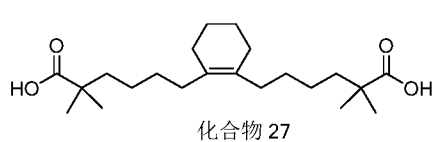
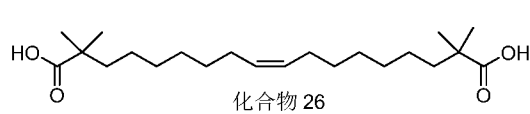
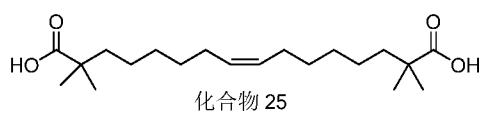
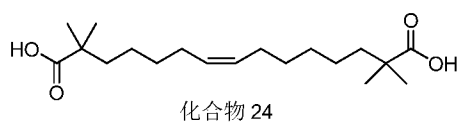
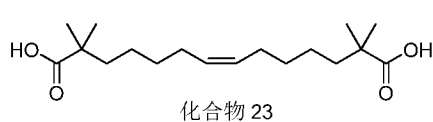
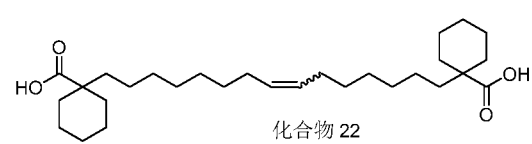
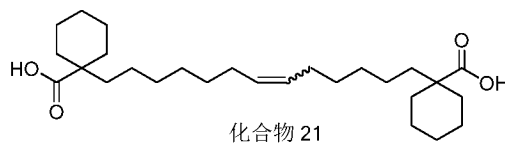
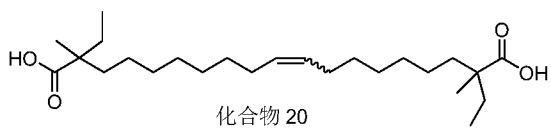
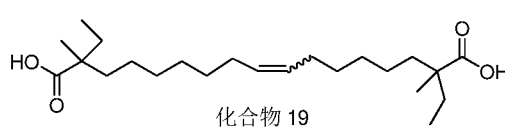
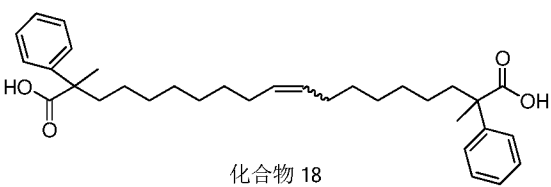
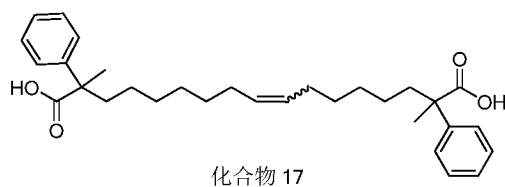
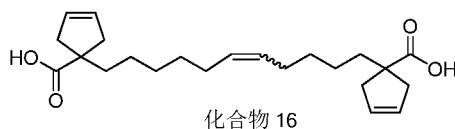
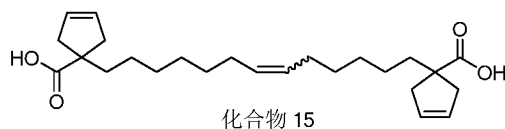
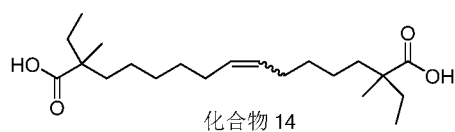
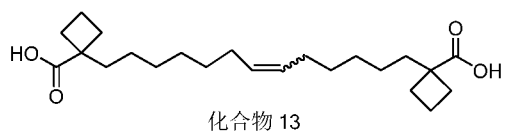
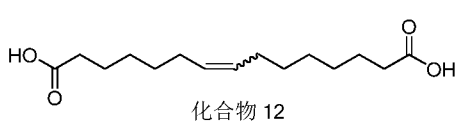
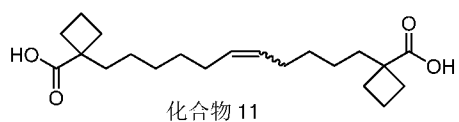
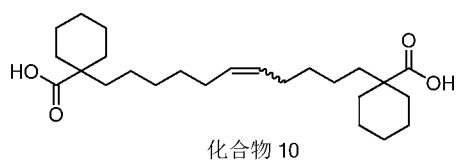
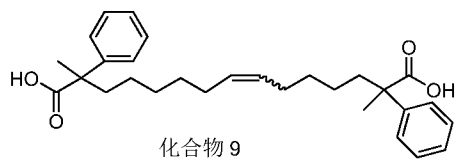
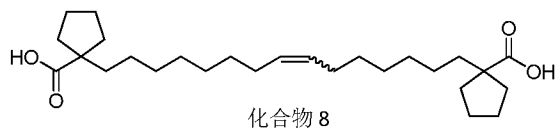
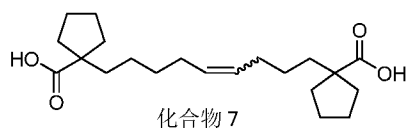
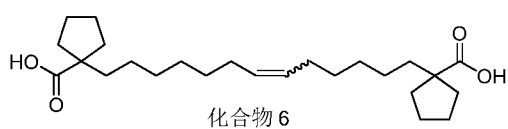
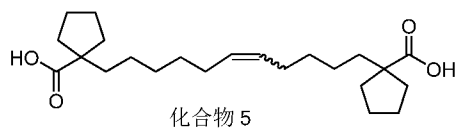
或  $R_3$  和  $R_4$  与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烷基或与其相邻的碳原子一起形成 C3~C7 环烯基;

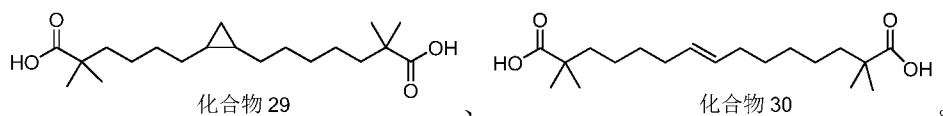
$m$ 、 $n$  各自独立地为 1、2、3、4、5 或 6,

$p$  为 1、2 或 3。

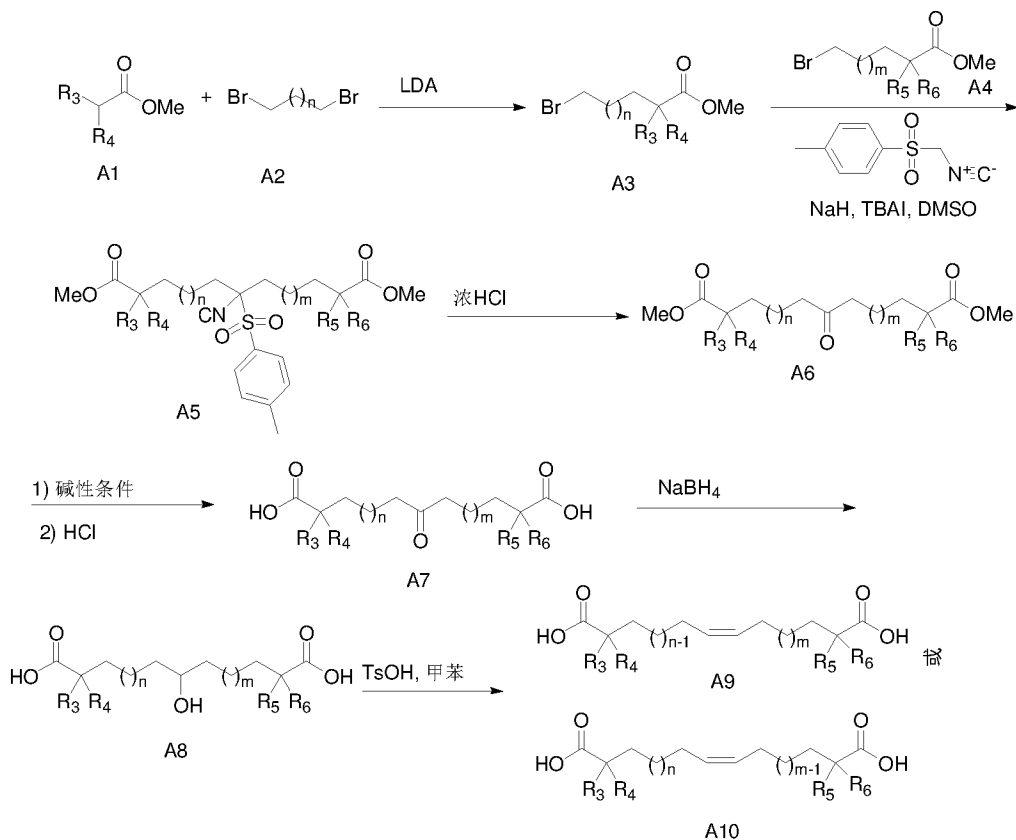
6、如权利要求 1 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐, 所述脂肪酸类化合物选自如下的化合物:

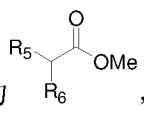






7、权利要求 1 所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包括如下步骤：



(1) 取代的乙酸乙酯A1与二溴烷烃A2在二异丙基氨基锂和有机溶剂存在的条件下缩合，得到中间体A3；同样的条件下，将A1替换为 ，与A2反应得到A4；

(2) 等当量的A3和A4与对甲基苯磺酰甲基异脒在NaH、四丁基碘化铵、二甲基亚砜存在的条件下反应，得到化合物A5；

(3) A5用浓盐酸脱去氢氰酸和对甲苯磺酸反应，得到A6；

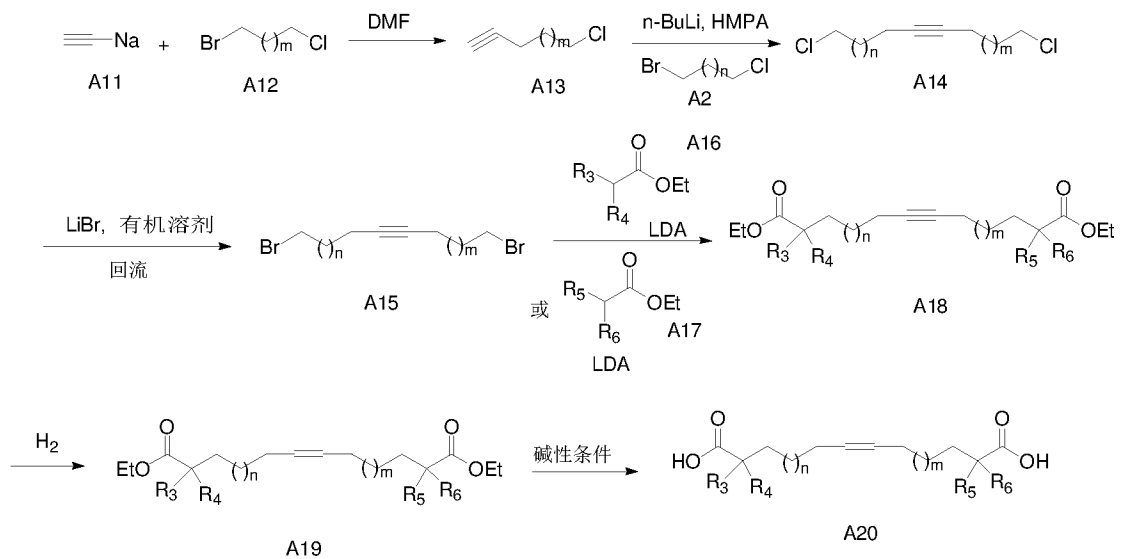
(4) A6在碱性条件下脱去酯基，经过稀盐酸酸化得到A7；

(5) A7再用硼氢化钠还原酸化得到A8；

(6) A8在催化剂对甲苯磺酸的甲苯溶液回流，得到化合物A9或A10；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、m和n的定义与权利要求1相同。

8、权利要求 1 所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包括如下步骤：



(1) 乙炔钠 A11 与溴代物 A12 在 DMF 中反应，得到中间体 A13；

(2) A13 炔基化合物与溴代物 A2 在正丁基锂和六甲基磷酰三胺条件下缩合，得到中间体 A14；

(3) 中间体 A14 用溴化锂在有机溶剂中回流，转化为中间体 A15；

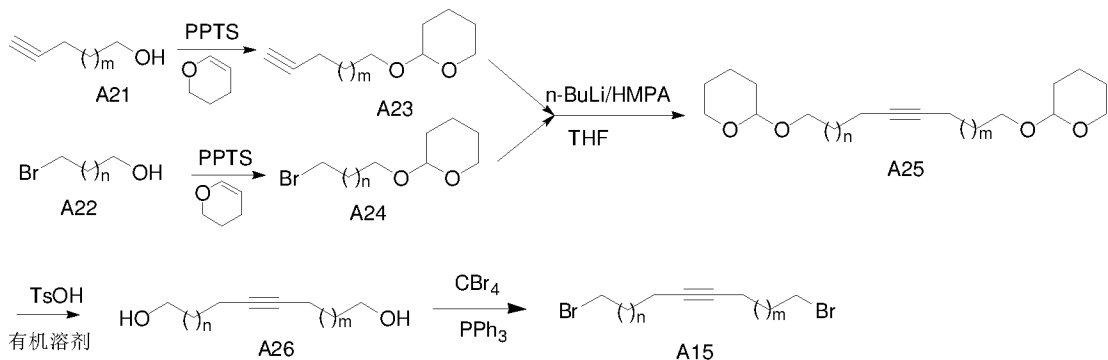
(4) A15 与 A16 或者 A17 在二异丙基氨基锂条件下缩合，得到中间体 A18；

(5) A18 加氢得到中间体 A19；

(6) A19 在碱性条件下脱去酯基，经稀盐酸酸化得到 A20；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $m$  和  $n$  的定义与权利要求 1 相同。

9、如权利要求 8 所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，其中，中间体 A15 按照如下步骤制备：



(1) 1-炔基-醇化合物 A21 在吡啶对甲苯磺酸盐和 2-四氢吡喃存在下，得到中间体 A23；1-羟基-溴化物 A22 在吡啶对甲苯磺酸盐和 2-四氢吡喃存在下，得

到中间体 A24;

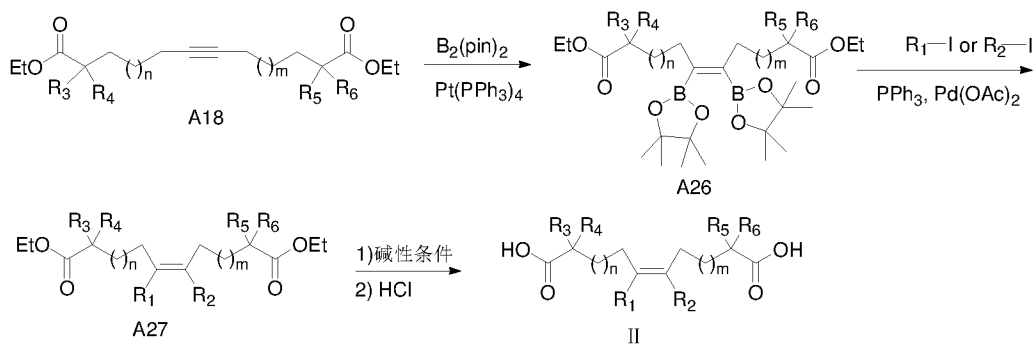
(2) A23 和 A24 在正丁基锂和 HMPA 条件下缩合, 得到中间体 A25;

(3) A25 在对甲苯磺酸和有机溶剂存在下, 脱除保护基得到中间体 A26;

(4) A26 用四溴化碳和三苯基磷转化为中间体 A15;

m 和 n 的定义与权利要求 1 相同。

10、权利要求 3 所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法, 该方法包括如下步骤:



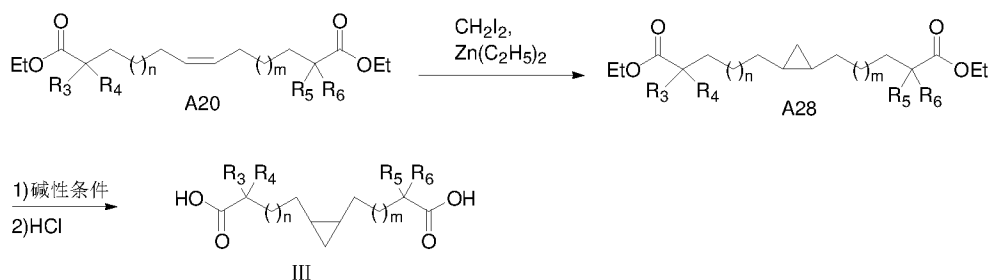
(1) 中间体 A18 与频哪醇联硼酸酯在三苯基磷铂催化下生成中间体 A26;

(2) A26 与碘化物  $R_1I$  或  $R_2I$  偶联, 得到中间体 A27;

(3) A27 在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式 II 化合物;

其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、m 和 n 的定义与权利要求 3 相同。

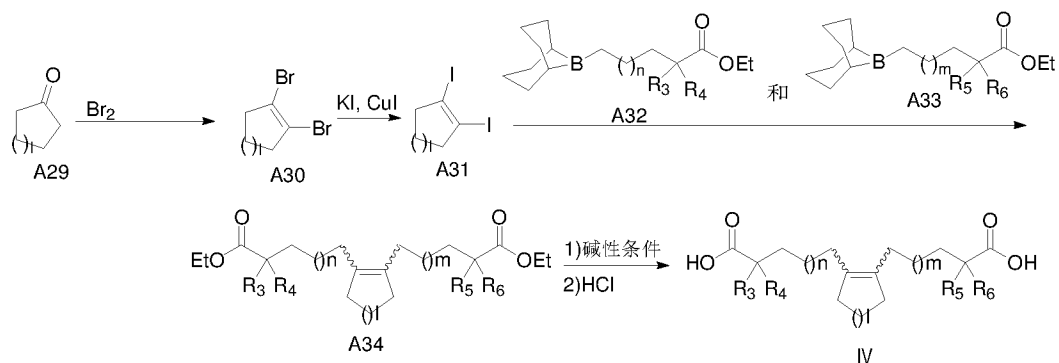
11、权利要求 4 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法, 该方法包括如下步骤:



中间体 A20 加碘甲烷和乙基锌试剂, 得到中间体 A28, A28 在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式 III 化合物;

其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、m 和 n 的定义与权利要求 4 相同。

12、权利要求 5 所述的脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法, 该方法包括如下步骤:



- (1) 化合物A29首先转化为溴代烯烃中间体A30;
- (2) 中间体A30在碘化钾和碘化亚铜条件下转化为中间体A31;
- (3) A31再与硼试剂A32和A33偶联, 得到中间体A34;
- (4) A34在碱性条件下脱去酯基, 经稀盐酸酸化得到通式IV化合物;

其中,  $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $m$ 、 $n$ 和 $p$ 的定义与权利要求5中相同。

13、权利要求 1-6 中任一项所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肥胖或糖尿病的药物中的用途。

14、一类治疗肥胖或糖尿病的药物组合物, 其包括权利要求 1-6 中任一项所述脂肪酸类化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种作为活性成分, 以及药学上可接受的辅料。

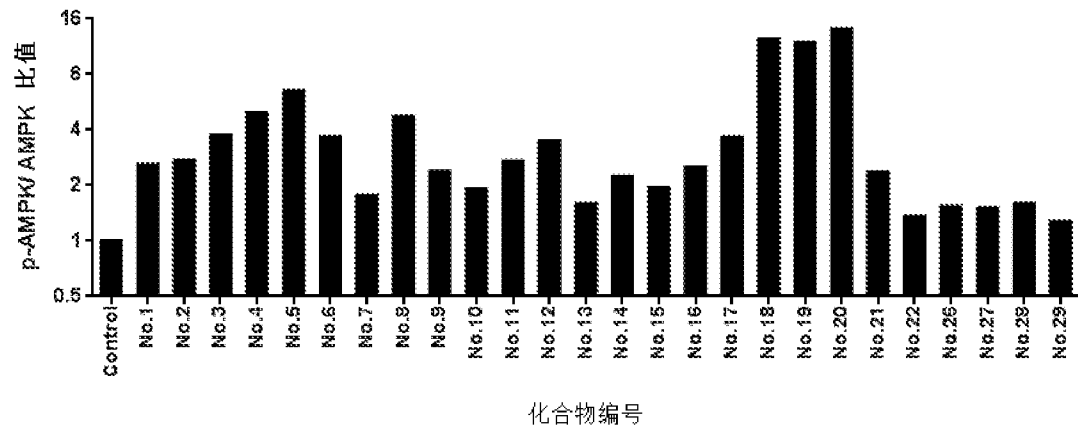


图 1

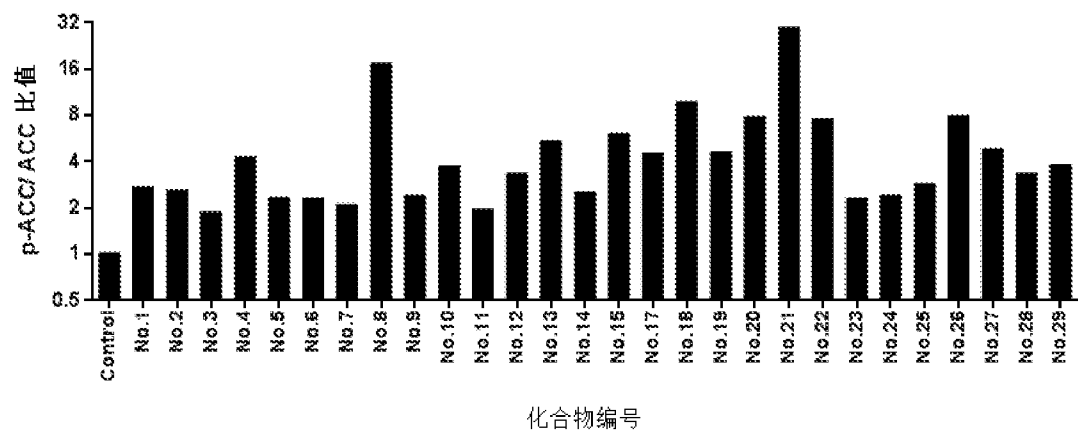


图 2

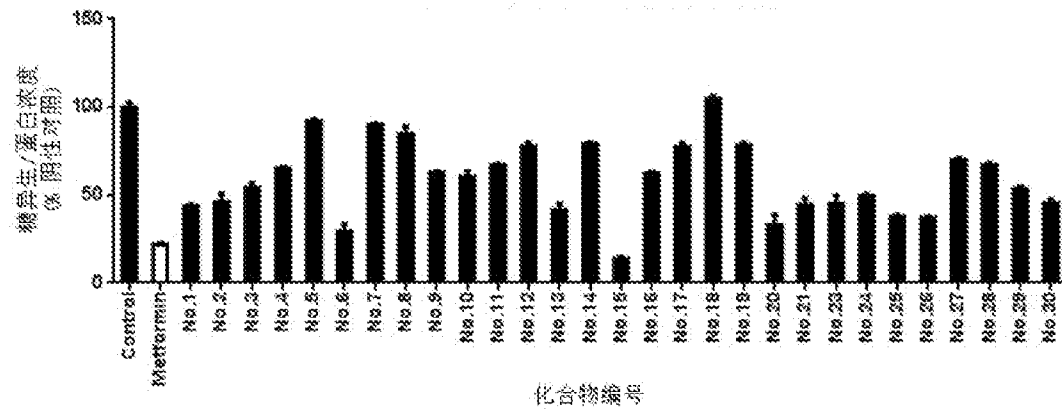


图 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2017/074039

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 57/13 (2006.01) i; C07C 61/35 (2006.01) i; C07C 57/42 (2006.01) i; C07C 55/28 (2006.01) i; C07C 51/09 (2006.01) i; A61K 31/194 (2006.01) i; A61P 3/04 (2006.01) i; A61P 3/10 (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)

C07C 57/-; C07C 61/-; C07C 55/-; C07C 51/-; A61K 31/-; A61P 3/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN: shanghai institute of material mediaca chinese academy of science, nan junfa, xie fuzhi, li jia, zhang mei, wang jingtao, li jingya, guo dongdong, AMPK, dicarboxylic acid, ?dioic, ?diabet?, ?obesity, structure searching, fatty acid, alkene

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | CAS. "RN 71042-01-8 et al." STN Registry, 05 June 2009 (05.06.2009)                                                                   | 1-3                   |
| X         | US 4711896 A (BAR-TANA, JACOB et al.) 08 December 1987 (08.12.1987) the abstract, and description, columns 1 and 2, and embodiment 19 | 1-14                  |
| X         | US 4689344 A (BAR-TANA, JACOB et al.) 25 August 1987 (25.08.1987) claims 1 and 16, and embodiment 22                                  | 1-14                  |
| A         | WO 9611901 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH et al.) 25 April 1996 (25.04.1996) the abstract, and claims 1-4                               | 1-14                  |

☐ 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                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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                                                                     |
| "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) | "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 |
| "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                                                                  | "&"document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                               |                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>02 May 2017                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br>24 May 2017    |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer<br>FENG, Shuwen<br>Telephone No. (86-10) 82246763 |



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/074039

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family  | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| US 4711896 A                               | 08 December 1987 | IL 75549 A     | 31 March 1989     |
|                                            |                  | NO 860661 A    | 21 February 1986  |
|                                            |                  | CA 1262552 A   | 31 October 1989   |
|                                            |                  | EP 0185080 A1  | 25 June 1986      |
|                                            |                  | IL 75549 D0    | 31 October 1985   |
|                                            |                  | ZA 8504684 B   | 26 February 1986  |
|                                            |                  | AU 4607185 A   | 24 January 1986   |
|                                            |                  | HU T38892 A    | 28 July 1986      |
|                                            |                  | ZA 8504684 A   | 26 February 1986  |
|                                            |                  | GR 851509 B    | 25 June 1985      |
|                                            |                  | FI 860711 A    | 17 February 1986  |
|                                            |                  | JP H0780807 B2 | 30 August 1995    |
|                                            |                  | JP S61502537 A | 06 November 1986  |
|                                            |                  | DD 240541 A5   | 05 November 1986  |
|                                            |                  | WO 8600298 A1  | 16 January 1986   |
|                                            |                  | ES 544439 D0   | 01 February 1986  |
|                                            |                  | ES 8604090 A1  | 01 June 1986      |
|                                            |                  | EP 0185080 B1  | 08 November 1989  |
|                                            |                  | DK 75986 D0    | 18 February 1986  |
|                                            |                  | DE 3423166 A1  | 02 January 1986   |
|                                            |                  | PT 80681 A     | 01 July 1985      |
|                                            |                  | FI 860711 A0   | 17 February 1986  |
|                                            |                  | DK 75986 A     | 18 February 1986  |
|                                            |                  | PT 80681 B     | 08 May 1987       |
| US 4689344 A                               | 25 August 1987   | US 4634795 A   | 06 January 1987   |
|                                            |                  | JP S58131934 A | 06 August 1983    |
|                                            |                  | EP 0081930 B1  | 30 July 1986      |
|                                            |                  | CA 1260952 A   | 26 September 1989 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2017/074039

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family  | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| WO 9611901 A1                              | 25 April 1996    | JP H051251 B2  | 07 January 1993   |
|                                            |                  | JP H069385 A   | 18 January 1994   |
|                                            |                  | JP H0780762 B2 | 30 August 1995    |
|                                            |                  | IL 64542 D0    | 31 March 1982     |
|                                            |                  | EP 0081930 A1  | 22 June 1983      |
|                                            |                  | DE 3272373 D1  | 04 September 1986 |
|                                            |                  | AU 3840695 A   | 06 May 1996       |
|                                            |                  | DE 4436578 A1  | 18 April 1996     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| A. 主题的分类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                            |                      |
| C07C 57/13(2006.01)i; C07C 61/35(2006.01)i; C07C 57/42(2006.01)i; C07C 55/28(2006.01)i; C07C 51/09(2006.01)i; A61K 31/194(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 3/10(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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                            |                      |
| C07C 57/-; C07C 61/-; C07C 55/-; C07C 51/-; A61K 31/-; A61P 3/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                            |                      |
| 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))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                            |                      |
| CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN: 中国科学院上海药物研究所, 南发俊, 谢治富, 李佳, 张梅, 王景涛, 李静雅, 郭冬冬, 脂肪酸, 烯, 糖尿病, 肥胖, 结构检索, AMPK, dicarboxylic acid, ?dioic, ?diabet?, ?obesity                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                            |                      |
| 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              |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CAS. "RN 71042-01-8等"<br>STN Registry, 2009年 6月 5日 (2009 - 06 - 05),                       | 1-3                  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 4711896 A (BAR-TANA, JACOB 等) 1987年 12月 8日 (1987 - 12 - 08)<br>摘要, 说明书第1-2栏, 实施例19      | 1-14                 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | US 4689344 A (BAR-TANA, JACOB 等) 1987年 8月 25日 (1987 - 08 - 25)<br>权利要求1, 16, 实施例22         | 1-14                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | WO 9611901 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH 等) 1996年 4月 25日 (1996 - 04 - 25)<br>说明书摘要, 权利要求1-4 | 1-14                 |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                            |                      |
| * 引用文件的具体类型:<br>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>“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)<br>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>“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<br>“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<br>“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<br>“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<br>“&” 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           |
| 2017年 5月 2日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            | 2017年 5月 24日         |
| ISA/CN的名称和邮寄地址                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                            | 受权官员                 |
| 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                            | 冯姝雯                  |
| 传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                            | 电话号码 (86-10)82246763 |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/074039

| 检索报告引用的专利文件 |         |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |           |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|---------|----|----------------|------|-----------|----|----------------|
| US          | 4711896 | A  | 1987年 12月 8日   | IL   | 75549     | A  | 1989年 3月 31日   |
|             |         |    |                | NO   | 860661    | A  | 1986年 2月 21日   |
|             |         |    |                | CA   | 1262552   | A  | 1989年 10月 31日  |
|             |         |    |                | EP   | 0185080   | A1 | 1986年 6月 25日   |
|             |         |    |                | IL   | 75549     | D0 | 1985年 10月 31日  |
|             |         |    |                | ZA   | 8504684   | B  | 1986年 2月 26日   |
|             |         |    |                | AU   | 4607185   | A  | 1986年 1月 24日   |
|             |         |    |                | HU   | T38892    | A  | 1986年 7月 28日   |
|             |         |    |                | ZA   | 8504684   | A  | 1986年 2月 26日   |
|             |         |    |                | GR   | 851509    | B  | 1985年 6月 25日   |
|             |         |    |                | FI   | 860711    | A  | 1986年 2月 17日   |
|             |         |    |                | JP   | H0780807  | B2 | 1995年 8月 30日   |
|             |         |    |                | JP   | S61502537 | A  | 1986年 11月 6日   |
|             |         |    |                | DD   | 240541    | A5 | 1986年 11月 5日   |
|             |         |    |                | WO   | 8600298   | A1 | 1986年 1月 16日   |
|             |         |    |                | ES   | 544439    | D0 | 1986年 2月 1日    |
|             |         |    |                | ES   | 8604090   | A1 | 1986年 6月 1日    |
|             |         |    |                | EP   | 0185080   | B1 | 1989年 11月 8日   |
|             |         |    |                | DK   | 75986     | D0 | 1986年 2月 18日   |
|             |         |    |                | DE   | 3423166   | A1 | 1986年 1月 2日    |
|             |         |    |                | PT   | 80681     | A  | 1985年 7月 1日    |
|             |         |    |                | FI   | 860711    | A0 | 1986年 2月 17日   |
|             |         |    |                | DK   | 75986     | A  | 1986年 2月 18日   |
|             |         |    |                | PT   | 80681     | B  | 1987年 5月 8日    |
| US          | 4689344 | A  | 1987年 8月 25日   | US   | 4634795   | A  | 1987年 1月 6日    |
|             |         |    |                | JP   | S58131934 | A  | 1983年 8月 6日    |
|             |         |    |                | EP   | 0081930   | B1 | 1986年 7月 30日   |
|             |         |    |                | CA   | 1260952   | A  | 1989年 9月 26日   |
|             |         |    |                | JP   | H051251   | B2 | 1993年 1月 7日    |
|             |         |    |                | JP   | H069385   | A  | 1994年 1月 18日   |
|             |         |    |                | JP   | H0780762  | B2 | 1995年 8月 30日   |
|             |         |    |                | IL   | 64542     | D0 | 1982年 3月 31日   |
|             |         |    |                | EP   | 0081930   | A1 | 1983年 6月 22日   |
|             |         |    |                | DE   | 3272373   | D1 | 1986年 9月 4日    |
| WO          | 9611901 | A1 | 1996年 4月 25日   | AU   | 3840695   | A  | 1996年 5月 6日    |
|             |         |    |                | DE   | 4436578   | A1 | 1996年 4月 18日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)