



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102731451 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 17

(21) 申请号 201210241482. 0

A61P 3/10(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 26

(30) 优先权数据

177099/06 2006. 06. 27 JP

(62) 分案原申请数据

200780032022. 4 2007. 06. 26

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 安间常雄 根来伸行 山下真之

伊东昌宏

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07D 307/79(2006. 01)

C07D 409/12(2006. 01)

A61K 31/382(2006. 01)

A61K 31/343(2006. 01)

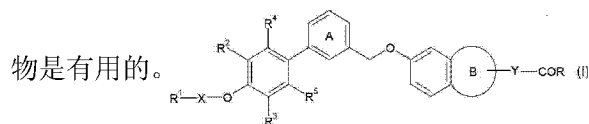
权利要求书 2 页 说明书 78 页

(54) 发明名称

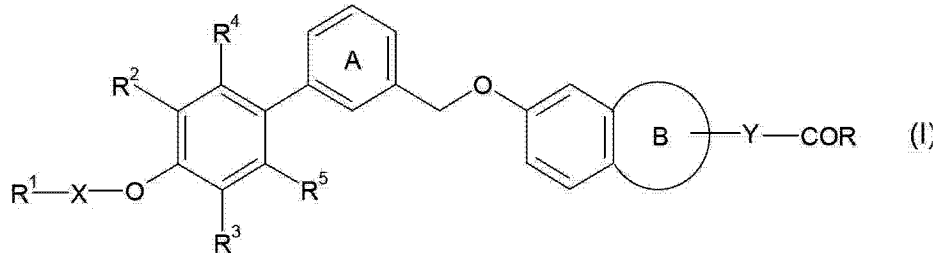
稠环化合物

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 表示的化合物或其盐, 其中各个符号如说明书中所定义。所述化合物或其盐或其前药具有 GPR40 受体功能调节作用, 并且作为胰岛素促分泌素或预防或治疗糖尿病等的药物是有用的。



1. 式 (I) 表示的化合物或其盐：



其中

$R^1$  为  $R^6-SO_2-$  (其中  $R^6$  是取代基) 或任选被取代的 1,1-二氧代四氢噻喃基；

X 为键或二价烃基；

$R^2$  和  $R^3$  相同或不同,并且各自是氢原子、卤原子、任选被取代的烃基或任选被取代的羟基；

$R^4$  和  $R^5$  相同或不同并且各自是任选被羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基；

环 A 是苯环,该苯环任选进一步具有选自如下的取代基:卤原子、任选被取代的烃基,任选被取代的羟基和任选被取代的氨基；

环 B 为 5- 至 7- 员环；

Y 为键或  $CH_2$  ;并且

R 为任选被取代的羟基。

2. 权利要求 1 的化合物或其盐,其中

$R^1$  为  $R^6-SO_2-$  (其中  $R^6$  是取代基),

X 为  $C_{1-6}$  亚烷基,

$R^2$  和  $R^3$  相同或不同,并且各自是氢原子、卤原子或  $C_{1-6}$  烷基,

环 B 是四氢呋喃,

Y 是  $CH_2$ , 并且

R 是羟基。

3. 权利要求 2 的化合物或其盐,其中  $R^6$  为  $C_{1-6}$  烷基。

4. 权利要求 1 的化合物或其盐,其中  $R^4$  和  $R^5$  相同或不同并且各自是  $C_{1-6}$  烷基。

5. 权利要求 1 的化合物或其盐,其中环 A 是未被取代的苯环。

6. 权利要求 1 的化合物或其盐,其选自

[(3S)-6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2' ,6' -二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸,

[(3S)-6-({2' ,6' -二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸,

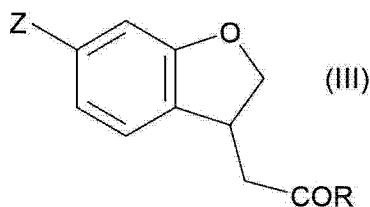
[(3S)-6-({3' -氟-2' ,6' -二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸,

[(3S)-6-({3' -氯-2' ,6' -二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸,

[(3S)-6-({3' ,5' -二氯-2' ,6' -二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸,和

[(3S)-6-(2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸。

7. 包含权利要求 1 的化合物或其盐的药物制剂。
8. 权利要求 7 的药物制剂,其为预防或治疗糖尿病的药物。
9. 权利要求 1 的化合物或其前盐在制备用于预防或治疗糖尿病的药物中的用途。
10. 式 (III) 表示的化合物或其盐的光学活性形式的制备方法:

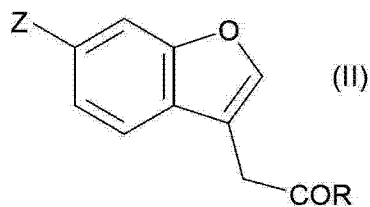


其中

Z 是卤原子或任选被取代的羟基;并且

R 是任选被取代的羟基,

该方法包括将式 (II) 表示的化合物或其盐进行不对称还原反应:



其中各符号如上所述。

## 稠环化合物

[0001] 本申请是国际申请日为 2007 年 6 月 26 日的申请号为 200780032022.4 的中国发明专利申请“稠环化合物”的分案申请。

## 技术领域

[0002] 本发明涉及具有 GPR40 受体功能调节作用的新颖的稠环化合物。

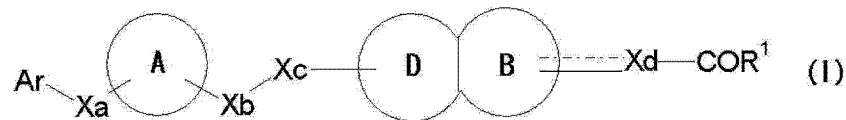
[0003] 发明背景

[0004] 作为可预防或治疗糖尿病等的药物有用的 GPR40 受体激动剂，已报道有如下化合物。

[0005] (1)W02004/041266 公开了 GPR40 受体功能调节剂，其包含具有芳香环和能释放阳离子的基团的化合物。

[0006] (2)W02004/106276 公开了式 (I) 表示的化合物：

[0007]



[0008] 其中

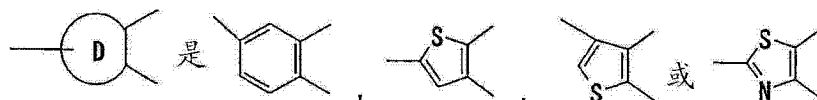
[0009] Ar 是任选被取代的环状基团；

[0010] 环 A 是任选被取代的环（环不应为噻唑，~~噻唑~~，咪唑和吡唑）；

[0011] Xa 和 Xb 各自为键或在主链中具有 1-5 个原子的间隔基；

[0012] Xc 是 O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

[0013]



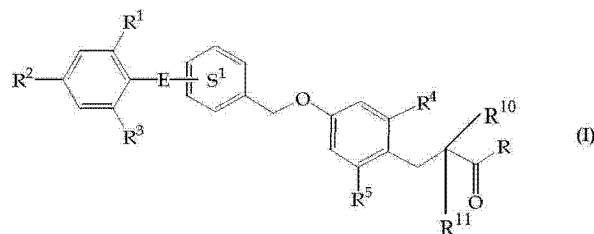
[0014] 环 B 是 5-7 员环；

[0015] Xd 是键、CH 或 CH<sub>2</sub>；并且

[0016] R<sup>1</sup> 是任选被取代的羟基。

[0017] (3)W02005/063729 公开了式 (I) 表示的化合物：

[0018]



[0019] 其中

[0020] R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自为氢原子、卤原子、任选被取代的烃基或任选被取代的羟基；

[0021] R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 各自为氢原子、卤原子或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；

[0022] R 是任选被取代的羟基或任选被取代的氨基；

[0023] R<sup>2</sup> 是卤原子、硝基、任选被取代的烃基、任选被取代的羟基、任选被取代的氨基、任选被取代的巯基、任选被取代的酰基或任选被取代的杂环基；

[0024] E 是键、任选被取代的 C<sub>1-4</sub> 亚烷基、-W<sup>1</sup>-O-W<sup>2</sup>-、-W<sup>1</sup>-S-W<sup>2</sup>- 或 -W<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)-W<sup>2</sup>- (其中 W<sup>1</sup> 和 W<sup>2</sup> 各自为键或任选被取代的 C<sub>1-3</sub> 亚烷基, 并且 R<sup>6</sup> 是氢原子, 任选被取代的酰基或任选被取代的烃基); 以及

[0025] 环 S<sup>1</sup> 任选进一步被选自如下的取代基取代: 卤原子、任选被取代的烃基、任选被取代的羟基和任选被取代的氨基;

[0026] 条件是 R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 不应同时为 H。

[0027] 然而, 上述文件都没有公开本发明的化合物。

[0028] 作为可用作合成中间体的二氢苯并呋喃化合物, 有关于下列化合物的报道。

[0029] (1) W02004/106276 公开了 (6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 乙酸甲酯。

[0030] (2) Helvetica Chimica Acta(1982), 65(6), 1837-1852 公开了 7-甲氧基-3-(羧甲基)-2,3-二氢苯并呋喃的光学拆分。

[0031] (3) W001/14358 公开了 3-(羧甲基)-2,3-二氢苯并呋喃的光学拆分。

## 发明内容

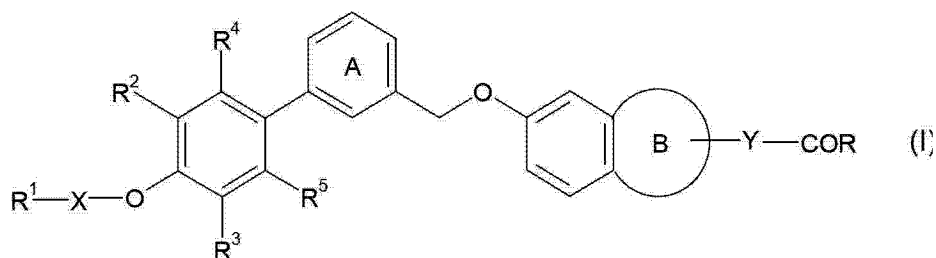
[0032] 本发明旨在提供具有 GPR40 受体功能调节作用的新颖的稠环化合物, 其可用作胰岛素促分泌剂或用于预防或治疗糖尿病等的药物。

[0033] 本发明人经过认真地进行各种研究, 结果发现下式 (I) 表示的化合物具有意想不到的优异的 GPR40 受体激动剂活性, 基于其特定的化学结构, 显示出作为医药产品的优异的性质比如稳定性等, 尤其具有低毒性, 并显示出良好的药物动力学性质比如血中维持性 (blood sustainability) 等, 因此, 该化合物是可用于预防或治疗哺乳动物中与 GPR40 受体相关的病理或疾病的安全并有用的药物, 从而完成了本发明。

[0034] 因此, 本发明涉及

[0035] [1] 式 (I) 表示的化合物或其盐 (此后简称为化合物 (I)):

[0036]



[0037] 其中

[0038] R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>- (其中 R<sup>6</sup> 是取代基) 或任选被取代的 1,1-二氧代四氢噻喃基;

[0039] X 是键或二价烃基;

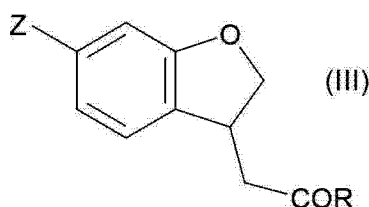
[0040] R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相同或不同并且各自是氢原子、卤原子、任选被取代的烃基或任选被取代的羟基;

[0041] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同并且各自是任选被羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

[0042] 环 A 是苯环, 该苯环任选进一步具有选自下列的取代基: 卤原子、任选被取代的烃

基、任选被取代的羟基和任选被取代的氨基；

- [0043] 环 B 是 5-7 员环；
- [0044] Y 是键或 CH<sub>2</sub>；以及
- [0045] R 是任选被取代的羟基；
- [0046] [2] 化合物 (I)，其中 R<sup>1</sup> 是 R<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-（其中 R<sup>6</sup> 是取代基）；
- [0047] [3] 上述 [2] 的化合物，其中 R<sup>6</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基；
- [0048] [4] 化合物 (I)，其中 X 是 C<sub>1-6</sub> 亚烷基；
- [0049] [5] 化合物 (I)，其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 相同或不同并且各自是氢原子、卤原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；
- [0050] [6] 化合物 (I)，其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同并且各自是 C<sub>1-6</sub> 烷基；
- [0051] [7] 化合物 (I)，其中环 A 是未被取代的苯环；
- [0052] [8] 化合物 (I)，其中环 B 是四氢呋喃；
- [0053] [9] 化合物 (I)，其中 Y 是 CH<sub>2</sub>；
- [0054] [10] 化合物 (I)，其中 R 是羟基；
- [0055] [11] 化合物 (I)，其选自
- [0056] [(3S)-6-({4' - [(4- 羟基 -1,1- 二氧代四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 甲氧基]-2',6' - 二甲基联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸，
- [0057] [(3S)-6-({2',6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸，
- [0058] [(3S)-6-({3' - 氟 -2',6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸，
- [0059] [(3S)-6-({3' - 氯 -2',6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸，
- [0060] [(3S)-6-({3',5' - 二氯 -2',6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸，和
- [0061] [(3S)-6-({2',6' - 二乙基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸；
- [0062] [12] 化合物 (I) 的前药；
- [0063] [13] GPR40 受体功能调节剂，其包含化合物 (I) 或其前药；
- [0064] [14] 药物制剂 (pharmaceutical agent)，其包含化合物 (I) 或其前药；
- [0065] [15] 上述 [14] 的药物制剂，其为预防或治疗糖尿病的药物；
- [0066] [16] 预防或治疗哺乳动物中糖尿病的方法，该方法包括对哺乳动物给药有效量的化合物 (I) 或其前药；
- [0067] [17] 化合物 (I) 或其前药在制备用于预防或治疗糖尿病的药物中的用途；
- [0068] [18] (6- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基) 乙酸或其盐；
- [0069] [19] 制备式 (III) 表示的化合物或其盐（此后简称为化合物 (III)）的光学活性形式的方法；
- [0070]



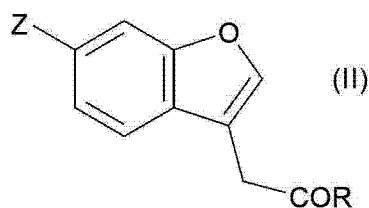
[0071] 其中

[0072] Z 是卤原子或任选被取代的羟基；并且

[0073] R 是任选被取代的羟基，

[0074] 该方法包括将式 (II) 表示的化合物或其盐（此后简称为化合物 (II)）进行不对称还原反应：

[0075]



[0076] 其中各符号如上所述；等。

[0077] 本发明的化合物具有优异的 GPR40 受体激动剂活性，显示出作为医药产品的优异的性质比如稳定性等，尤其具有低毒性，并显示出良好的药物动力学性质比如血中维持性等，因此，该化合物是可用于预防或治疗哺乳动物中与 GPR40 受体相关的病理或疾病的安全并有用的药物。

[0078] 发明详述

[0079] 除非另有说明，作为本说明书中的“卤原子”，可提及氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0080] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被取代的烃基”，可提及例如“任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基”、“任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基”、“任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基”、“任选被取代的 C<sub>3-8</sub> 环烷基”、“任选被取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基”、“任选被取代的 C<sub>7-16</sub> 芳烷基”等。

[0081] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>1-6</sub> 烷基”，可以提及例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

[0082] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>2-6</sub> 烯基”，可以提及例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等。

[0083] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>2-6</sub> 炔基”，可以提及例如 2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等。

[0084] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>3-8</sub> 环烷基”，可以提及例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0085] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>6-14</sub> 芳基”，可以提及例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-联苯基、3-联苯基、4-联苯基、2-蒎基等。该 C<sub>6-14</sub> 芳基可以是部分饱和的，作为该部分饱和的 C<sub>6-14</sub> 芳基，可以提及例如四氢萘基等。

[0086] 除非另有说明，作为本说明书中的“C<sub>7-16</sub> 芳烷基”，可以提及例如，苄基、苯乙基、二苯基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基

戊基、2-联苯基甲基、3-联苯基甲基、4-联苯基甲基等。

[0087] 除非另有说明,作为本说明书中的“任选被取代的羟基”,可以提及例如,“羟基”、“任选被取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基”、“任选被取代的杂环基氧基”、“任选被取代的 $C_{6-14}$ 芳氧基”、“任选被取代的 $C_{7-16}$ 芳烷氧基”等。

[0088] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{1-6}$ 烷氧基”,可以提及例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔-丁氧基、戊基氧基、己氧基等。

[0089] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷氧基”,可以提及例如,甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基等。

[0090] 作为本说明书中的“杂环基氧基”,可以提及被下述“杂环基”取代的羟基。作为该杂环基氧基的优选实例可以提及,四氢吡喃基氧基、噻唑基氧基、吡啶基氧基、吡唑基氧基、噁唑基氧基、噻吩基氧基、呋喃基氧基等。

[0091] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{6-14}$ 芳氧基”,可以提及例如,苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等。

[0092] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{7-16}$ 芳烷氧基”,可以提及例如,苄氧基、苯乙基氧基等。

[0093] 除非另有说明,作为本说明书中的“任选被取代的巯基”,可以提及例如,“巯基”、“任选被取代的 $C_{1-6}$ 烷硫基”、“任选被取代的杂环基硫基”、“任选被取代的 $C_{6-14}$ 芳硫基”、“任选被取代的 $C_{7-16}$ 芳烷基硫基”等。

[0094] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{1-6}$ 烷硫基”,可以提及例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

[0095] 除非另有说明,作为本说明书中的“杂环基硫基”,可以提及被下列“杂环基”取代的巯基。作为该杂环基硫基的优选实例,可以提及例如,四氢吡喃基硫基、噻唑基硫基、吡啶基硫基、吡唑基硫基、噁唑基硫基、噻吩基硫基、呋喃基硫基等。

[0096] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{6-14}$ 芳硫基”,可以提及例如,苯硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基等。

[0097] 除非另有说明,作为本说明书中的“ $C_{7-16}$ 芳烷基硫基”,可以提及例如,苄硫基、苯乙硫基等。

[0098] 除非另有说明,作为本说明书中的“杂环基”,可以提及例如,5-至14-员(单环、双环或三环)杂环基,其除了碳原子外,还含有一种或两种选自氮原子、硫原子和氧原子的1至4个杂原子作为构成环的原子,优选(i)5-至14-员(优选5-至10-员)芳香杂环基,(ii)5-至10-员非芳香杂环基等。其中,优选5-或6-员芳香杂环基。具体地,芳香杂环基比如噻吩基(例如,2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(例如,2-呋喃基、3-呋喃基)、吡啶基(例如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、噻唑基(例如,2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噁唑基(例如,2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、吡嗪基、嘧啶基(例如,2-嘧啶基、4-嘧啶基)、吡咯基(例如,1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如,1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如,1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、三唑基(例如,1-三唑基、2-三唑基)、四唑基、哒嗪基(例如,3-哒嗪基、4-哒嗪基)、异噻唑基(例如,3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基)、异噁唑基(例如,3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、吡啶基(例如,1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基)、2-苯并噻唑基、2-苯并噁唑基、苯



并咪唑基（例如，1- 苯并咪唑基、2- 苯并咪唑基）、苯并 [b] 噻吩基（例如 2- 苯并 [b] 噻吩基、3- 苯并 [b] 噻吩基）、苯并 [b] 呋喃基（例如，2- 苯并 [b] 呋喃基、3- 苯并 [b] 呋喃基）、喹啉基（例如，2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基、5- 喹啉基、8- 喹啉基）、异喹啉基（例如，1- 异喹啉基、3- 异喹啉基、4- 异喹啉基、5- 异喹啉基）等；

[0099] 非芳香杂环基比如吡咯烷基（例如，1- 吡咯烷基、2- 吡咯烷基、3- 吡咯烷基）、噁唑烷基（例如，2- 噁唑烷基）、咪唑烷基（例如，1- 咪唑烷基、2- 咪唑烷基、4- 咪唑烷基）、哌啶基（例如，哌啶子基、2- 哌啶基、3- 哌啶基、4- 哌啶基）、哌嗪基（例如，1- 哌嗪基、2- 哌嗪基）、吗啉基（例如，2- 吗啉基、3- 吗啉基、吗啉代）、硫吗啉基（例如，2- 硫吗啉基、3- 硫吗啉基、硫吗啉代）、四氢吡喃基等。

[0100] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{1-6}$  烷基 - 羰基”，可以提及例如，乙酰基、异丁酰基、异戊酰基等。

[0101] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基”，可以提及例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔 - 丁氧基羰基等。

[0102] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{3-8}$  环烷基 - 羰基”，可以提及例如，环戊基羰基、环己基羰基等。

[0103] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{6-14}$  芳基 - 羰基”，可以提及例如，苯甲酰基、1- 萘甲酰基、2- 萘甲酰基等。

[0104] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{7-16}$  芳烷基 - 羰基”，可以提及例如，苯基乙酰基、2- 苯基丙酰基等。

[0105] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{6-14}$  芳氧基 - 羰基”，可以提及例如，苯氧基羰基、萘氧基羰基等。

[0106] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{7-16}$  芳烷氧基 - 羰基”，可以提及例如，苄氧基羰基、苯乙基氧基羰基等。

[0107] 除非另有说明，作为本说明书中的“含氮杂环基 - 羰基”，可以提及例如，吡咯烷基羰基、哌啶子基羰基等。

[0108] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基”，可以提及例如，甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0109] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{6-14}$  芳基磺酰基”，可以提及例如，苯基磺酰基、1- 萘基磺酰基、2- 萘基磺酰基等。

[0110] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基”，可以提及例如，甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等。

[0111] 除非另有说明，作为本说明书中的“ $C_{6-14}$  芳基亚磺酰基”，可以提及例如，苯基亚磺酰基、1- 萘基亚磺酰基、2- 萘基亚磺酰基等。

[0112] 除非另有说明、作为本说明书中的“任选被酯化的羧基”、可以提及例如羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基、 $C_{6-14}$  芳氧基 - 羰基、 $C_{7-16}$  芳烷氧基 - 羰基等。

[0113] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被卤代的  $C_{1-6}$  烷基”，可以提及任选被 1-5 个上述“卤原子”取代的上述“ $C_{1-6}$  烷基”。可以提及例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、三氟甲基等。

[0114] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被卤代的  $C_{1-6}$  烷氧基”，可以提及任选被

1-5 个上述“卤原子”取代的上述“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”。可以提及例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔-丁氧基、三氟甲氧基等。

[0115] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨基”,可以提及被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”单-或二取代的氨基。例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基等。

[0116] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨基”,可以提及被上述“C<sub>6-14</sub> 芳基”单-或二-取代的氨基。例如,苯基氨基、二苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等。

[0117] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨基”,可以提及被上述“C<sub>7-16</sub> 芳烷基”单-或二-取代的氨基。例如,苄基氨基、苯乙基氨基等。

[0118] 除非另有说明,作为本说明书中的“N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨基”,可以提及被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”和上述“C<sub>6-14</sub> 芳基”取代的氨基。例如,N-甲基-N-苯基氨基、N-乙基-N-苯基氨基等。

[0119] 除非另有说明,作为本说明书中的“N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨基”,可以提及被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”和上述“C<sub>7-16</sub> 芳烷基”取代的氨基。例如,N-甲基-N-苄基氨基、N-乙基-N-苄基氨基等。

[0120] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨甲酰基”,可以提及被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”单-或二-取代的氨甲酰基。可以提及例如,甲基氨甲酰基、乙基氨甲酰基、二甲基氨甲酰基、二乙基氨甲酰基、乙基甲基氨甲酰基等。

[0121] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨甲酰基”,可以提及被上述“C<sub>6-14</sub> 芳基”单-或二-取代的氨甲酰基。可以提及例如,苯基氨甲酰基、1-萘基氨甲酰基、2-萘基氨甲酰基等。

[0122] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>3-8</sub> 环烷基-氨甲酰基”,可以提及被上述“C<sub>3-8</sub> 环烷基”单-或二-取代的氨甲酰基。可以提及例如,环丙基氨甲酰基等。

[0123] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨甲酰基”,可以提及被上述“C<sub>7-16</sub> 芳烷基”单-或二-取代的氨甲酰基。可以提及例如,苄基氨甲酰基等。

[0124] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-5-至 7-员杂环基-氨甲酰基”,可以提及被 5-至 7-员杂环基单-或二-取代的氨甲酰基。作为该 5-至 7-员杂环基,可以提及如下杂环基,该杂环基除了碳原子外还含有一种或两种选自氮原子、硫原子和氧原子中的 1 至 4 个杂原子作为构成环的原子。作为该“单-或二-5 至 7-员杂环基-氨甲酰基”的优选实例,可以提及 2-吡啶基氨甲酰基、3-吡啶基氨甲酰基、4-吡啶基氨甲酰基、2-噻吩基氨甲酰基、3-噻吩基氨甲酰基等。

[0125] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨磺酰基”,可以使用被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”单-或二-取代的氨磺酰基,例如可以提及,甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基等。

[0126] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨磺酰基”,可以使用被上述“C<sub>6-14</sub> 芳基”单-或二-取代的氨磺酰基,例如可以提及,苯基氨磺酰基、二苯基氨磺酰基、1-萘基氨磺酰基、2-萘基氨磺酰基等。

[0127] 除非另有说明,作为本说明书中的“单-或二-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨磺酰基”,可以使用

被上述“C<sub>7-16</sub> 芳烷基”单-或二-取代的氨磺酰基,例如可以提及,苄基氨磺酰基等。

[0128] 除非另有说明,作为本说明书中的“任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基”、“任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基”、“任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基”、“任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基”和“任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷硫基”,可以提及例如,

[0129] “C<sub>1-6</sub> 烷基”、“C<sub>2-6</sub> 烯基”、“C<sub>2-6</sub> 炔基”、“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”和“C<sub>1-6</sub> 烷硫基”,各自在适合取代的位置任选具有 1 至 5 个选自下列的取代基:

[0130] (1) 卤原子;

[0131] (2) 羟基;

[0132] (3) 氨基;

[0133] (4) 硝基;

[0134] (5) 氰基;

[0135] (6) 任选被 1 至 3 个选自如下的取代基取代的杂环基(优选咪喃基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基):卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨基、C<sub>6-14</sub> 芳基、单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基-C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨甲酰基、硫代氨甲酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨甲酰基、单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨甲酰基、氨磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨磺酰基和单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨磺酰基;

[0136] (7) 单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨基;

[0137] (8) 单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨基;

[0138] (9) 单-或二-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨基;

[0139] (10) N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨基;

[0140] (11) N-C<sub>1-6</sub> 烷基-N-C<sub>7-16</sub> 芳烷基-氨基;

[0141] (12) C<sub>3-8</sub> 环烷基;

[0142] (13) 任选卤代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基;

[0143] (14) C<sub>1-6</sub> 烷硫基;

[0144] (15) C<sub>1-6</sub> 烷基亚磺酰基;

[0145] (16) C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基;

[0146] (17) 任选被酯化的羧基;

[0147] (18) C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基;

[0148] (19) C<sub>3-8</sub> 环烷基-羰基;

[0149] (20) C<sub>6-14</sub> 芳基-羰基;

[0150] (21) 氨甲酰基;

[0151] (22) 硫代氨甲酰基;

[0152] (23) 单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨甲酰基;

[0153] (24) 单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳基-氨甲酰基;

[0154] (25) 单-或二-5-至 7-员杂环基-氨甲酰基;

[0155] (26) 任选被羧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基-羰基氨基(例如,乙酰基氨基、丙酰基氨基);

[0156] (27) 任选被 1 至 3 个选自如下的取代基取代的 C<sub>6-14</sub> 芳氧基:卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基-氨基、C<sub>6-14</sub> 芳基、单-或二-C<sub>6-14</sub> 芳

基-氨基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨甲酰基、硫代氨甲酰基、单-或二- $C_{1-6}$ 烷基-氨甲酰基、单-或二- $C_{6-14}$ 芳基-氨甲酰基、氨磺酰基、单-或二- $C_{1-6}$ 烷基-氨磺酰基和单-或二- $C_{6-14}$ 芳基-氨磺酰基；

[0157] (28) 任选被选自如下的 1 至 3 个取代基取代的  $C_{6-14}$  芳基：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的  $C_{1-6}$  烷基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $C_{6-14}$  芳基、单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨甲酰基、硫代氨甲酰基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨甲酰基、单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨甲酰基、氨磺酰基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨磺酰基和单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨磺酰基；

[0158] (29) 杂环基氧基；

[0159] (30) 氨磺酰基；

[0160] (31) 单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨磺酰基；

[0161] (32) 单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨磺酰基；

[0162] (33) 任选被选自如下的 1 至 3 个取代基取代的  $C_{7-16}$  芳烷氧基：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的  $C_{1-6}$  烷基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $C_{6-14}$  芳基、单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨甲酰基、硫代氨甲酰基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨甲酰基、单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨甲酰基、氨磺酰基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨磺酰基和单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨磺酰基；等。

[0163] 作为本说明书中的“任选被取代的  $C_{3-8}$  环烷基”、“任选被取代的  $C_{6-14}$  芳基”、“任选被取代的  $C_{7-16}$  芳烷基”、“任选被取代的杂环基”、“任选被取代的杂环基氧基”、“任选被取代的  $C_{6-14}$  芳氧基”、“任选被取代的  $C_{7-16}$  芳烷氧基”、“任选被取代的杂环基硫基”、“任选被取代的  $C_{6-14}$  芳硫基”和“任选被取代的  $C_{7-16}$  芳烷基硫基”，可以提及例如，

[0164] “ $C_{3-8}$  环烷基”、“ $C_{6-14}$  芳基”、“ $C_{7-16}$  芳烷基”、“杂环基”、“杂环基氧基”、“ $C_{6-14}$  芳氧基”、“ $C_{7-16}$  芳烷氧基”、“杂环基硫基”、“ $C_{6-14}$  芳硫基”和“ $C_{7-16}$  芳烷基硫基”，各自在适合取代的位置任选具有 1 至 5 个选自下列的取代基：

[0165] (1) 卤原子；

[0166] (2) 羟基；

[0167] (3) 氨基；

[0168] (4) 硝基；

[0169] (5) 氰基；

[0170] (6) 任选被取代的  $C_{1-6}$  烷基；

[0171] (7) 任选被取代的  $C_{2-6}$  烯基；

[0172] (8) 任选被取代的  $C_{2-6}$  炔基；

[0173] (9) 任选被选自以下的 1-3 个取代基取代的  $C_{6-14}$  芳基：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的  $C_{1-6}$  烷基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨基、 $C_{6-14}$  芳基、单-或二- $C_{6-14}$  芳基-氨基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨甲酰基、硫代氨甲酰基、单-或二- $C_{1-6}$  烷基-氨甲酰基、

单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基、氨基、氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基和单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基；

[0174] (10) 任选被选自以下的1-3个取代基取代的C<sub>6-14</sub>芳氧基：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的C<sub>1-6</sub>烷基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基、C<sub>6-14</sub>芳基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨基磺酰基、硫代氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基、氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基和单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基；

[0175] (11) 任选被选自以下的1至3个取代基取代的C<sub>7-16</sub>芳烷氧基：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的C<sub>1-6</sub>烷基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基、C<sub>6-14</sub>芳基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨基磺酰基、硫代氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基、氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基和单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基；

[0176] (12) 任选被选自以下的1至3个取代基取代的杂环基（优选咪唑基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、~~噁唑基~~噁唑基）：卤原子、羟基、氨基、硝基、氰基、任选卤代的C<sub>1-6</sub>烷基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基、C<sub>6-14</sub>芳基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、任选被酯化的羧基、氨基磺酰基、硫代氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基、单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基、氨基磺酰基、单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基和单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基；

[0177] (13) 单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基；

[0178] (14) 单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基；

[0179] (15) 单-或二-C<sub>7-16</sub>芳烷基-氨基；

[0180] (16) N-C<sub>1-6</sub>烷基-N-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基；

[0181] (17) N-C<sub>1-6</sub>烷基-N-C<sub>7-16</sub>芳烷基-氨基；

[0182] (18) C<sub>3-8</sub>环烷基；

[0183] (19) 任选被取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0184] (20) 任选被取代的C<sub>1-6</sub>烷硫基；

[0185] (21) C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基；

[0186] (22) C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基；

[0187] (23) 任选被酯化的羧基；

[0188] (24) C<sub>1-6</sub>烷基-羰基；

[0189] (25) C<sub>3-8</sub>环烷基-羰基；

[0190] (26) C<sub>6-14</sub>芳基-羰基；

[0191] (27) 氨基磺酰基；

[0192] (28) 硫代氨基磺酰基；

[0193] (29) 单-或二-C<sub>1-6</sub>烷基-氨基磺酰基；

[0194] (30) 单-或二-C<sub>6-14</sub>芳基-氨基磺酰基；

[0195] (31) 单-或二-5-至7-员杂环基-氨基磺酰基；

- [0196] (32) 氨磺酰基；
- [0197] (33) 单 - 或二 -C<sub>1-6</sub> 烷基 - 氨磺酰基；
- [0198] (34) 单 - 或二 -C<sub>6-14</sub> 芳基 - 氨磺酰基；
- [0199] (35) 任选被羧基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基 - 羰基氨基（例如乙酰基氨基、丙酰基氨基）；
- [0200] (36) 杂环基氧基；等。
- [0201] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被取代的氨基”，可以提及任选被选自以下的 1 或 2 个取代基取代的氨基：
- [0202] (1) 任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基；
- [0203] (2) 任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基；
- [0204] (3) 任选被取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基；
- [0205] (4) 任选被取代的 C<sub>3-8</sub> 环烷基；
- [0206] (5) 任选被取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基；
- [0207] (6) 任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；
- [0208] (7) 任选被取代的酰基；
- [0209] (8) 任选被取代的杂环基（优选咪喃基、吡啶基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、噁唑基）；
- [0210] (9) 氨磺酰基；
- [0211] (10) 单 - 或二 -C<sub>1-6</sub> 烷基 - 氨磺酰基；
- [0212] (11) 单 - 或二 -C<sub>6-14</sub> 芳基 - 氨磺酰基；等。当该“任选被取代的氨基”是被 2 个取代基取代的氨基时，这些取代基可与相邻的氮原子一起形成含氮杂环。作为该“含氮杂环”，可以提及例如，5- 至 7- 员含氮杂环，其除了碳原子外还含有至少一个氮原子以及任选还含有选自氧原子、硫原子和氮原子的 1 至 2 个杂原子作为构成环的原子。作为该含氮杂环的优选实例，可以提及吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、噻唑烷、噁唑烷等。
- [0213] 除非另有说明，作为本说明书中的“任选被取代的酰基”，可以提及式：-COR<sup>7</sup>、-CO-OR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SOR<sup>7</sup>、-PO(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>8</sup>)、-CO-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> 和 -CS-NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> 表示的基团，其中 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同并且各自是氢原子、任选被取代的烃基或任选被取代的杂环基，并且 R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 相同或不同并且各自是氢原子、任选被取代的烃基或任选被取代的杂环基，或 R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 可与相邻的氮原子一起形成任选被取代的含氮杂环，等。
- [0214] 作为该“任选被取代的含氮杂环”中 R<sup>7a</sup> 和 R<sup>8a</sup> 与相邻的氮原子一起形成环的“含氮杂环”，可以提及例如，5- 至 7- 员含氮杂环，其除了碳原子外还含有至少一个氮原子以及任选还含有选自氧原子、硫原子和氮原子的 1 或 2 个杂原子作为构成环的原子。作为该“含氮杂环”的优选实例，可以提及吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、噻唑烷、噁唑烷等。
- [0215] 该含氮杂环在适合取代的位置任选具有 1 至 2 个取代基。作为这些取代基，可以提及羟基、任选卤代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>6-14</sub> 芳基、C<sub>7-16</sub> 芳烷基等。
- [0216] 作为所述“任选被取代的酰基”的优选实例，可以提及：
- [0217] 甲酰基；
- [0218] 羧基；
- [0219] 氨甲酰基；

- [0220]  $C_{1-6}$  烷基 - 羰基；
- [0221]  $C_{1-6}$  烷氧基 - 羰基；
- [0222]  $C_{3-8}$  环烷基 - 羰基；
- [0223]  $C_{6-14}$  芳基 - 羰基；
- [0224]  $C_{7-16}$  芳烷基 - 羰基；
- [0225]  $C_{6-14}$  芳氧基 - 羰基；
- [0226]  $C_{7-16}$  芳烷氧基 - 羰基；
- [0227] 单 - 或二 -  $C_{1-6}$  烷基 - 氨甲酰基；
- [0228] 单 - 或二 -  $C_{6-14}$  芳基 - 氨甲酰基；
- [0229] 单 - 或二 -  $C_{3-8}$  环烷基 - 氨甲酰基；
- [0230] 单 - 或二 -  $C_{7-16}$  芳烷基 - 氨甲酰基；
- [0231]  $C_{1-6}$  烷基磺酰基；
- [0232] 任选被硝基取代的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基；
- [0233] 含氮杂环基 - 羰基；
- [0234]  $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基；
- [0235]  $C_{6-14}$  芳基亚磺酰基；
- [0236] 硫代氨甲酰基；
- [0237] 氨磺酰基；
- [0238] 单 - 或二 -  $C_{1-6}$  烷基 - 氨磺酰基；
- [0239] 单 - 或二 -  $C_{6-14}$  芳基 - 氨磺酰基；
- [0240] 单 - 或二 -  $C_{7-16}$  芳烷基 - 氨磺酰基；等。
- [0241] 式 (I) 中的各个符号详细描述如下。
- [0242]  $R^1$  是  $R^6-SO_2-$  (其中  $R^6$  是取代基) 或任选被取代的 1, 1- 二氧化四氢噻喃基。
- [0243] 此处, 作为  $R^6$  表示的“取代基”, 可以提及“任选被取代的烃基”、“任选被取代的杂环基”、“任选被取代的羟基”、“任选被取代的氨基”、“任选被取代的巯基”、“氰基”、“任选被取代的酰基”、“卤原子”等。
- [0244]  $R^6$  优选是任选被取代的烃基, 更优选  $C_{1-6}$  烷基 (优选甲基、乙基)。
- [0245]  $R^1$  表示的“任选被取代的 1, 1- 二氧化四氢噻喃基”中的“1, 1- 二氧化四氢噻喃基”, 在适合取代的位置任选具有 1 至 5 个、优选 1 至 3 个取代基。作为该“取代基”, 可以使用作为前述“任选被取代的  $C_{3-8}$  环烷基”的取代基列举的那些取代基。当该“1, 1- 二氧化四氢噻喃基”具有 2 个或更多个取代基时, 各个取代基可以相同或不同。
- [0246] 该“取代基”优选为羟基等。
- [0247]  $R^1$  优选为  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基) 或 1, 1- 二氧化四氢噻喃基, 各自任选被 1 至 3 个选自羟基等的取代基取代, 更优选  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基)、或任选被羟基取代的 1, 1- 二氧化四氢噻喃基。
- [0248] 作为另外的实施方式,  $R^1$  优选为  $R^6-SO_2-$  (其中  $R^6$  是取代基), 更优选  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基)。
- [0249] X 是键或二价烃基。
- [0250] 作为 X 表示的“二价烃基”, 可以提及例如, 二价链烃基、二价环烃基、二价链 - 环烃

基。具体地，

[0251] (1)  $C_{1-10}$  亚烷基 (例如,  $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ ) ;

[0252] (2)  $C_{2-10}$  亚烯基 (例如,  $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) ;

[0253] (3)  $C_{2-10}$  亚炔基 (例如,  $-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-CH_2-$ ) ;

[0254] (4)  $C_{3-8}$  亚环烷基 (例如, 1, 2-亚环丙基、1, 3-亚环丁基、1, 3-亚环戊基、1, 3-亚环己基、1, 4-亚环己基、1, 4-亚环庚基、1, 5-亚环辛基) ;

[0255] (5)  $C_{6-14}$  亚芳基 (例如亚苯基 (例如, 1, 2-亚苯基、1, 3-亚苯基、1, 4-亚苯基)、亚萘基 (例如, 1, 2-亚萘基、1, 3-亚萘基、1, 4-亚萘基、1, 5-亚萘基、1, 6-亚萘基、1, 7-亚萘基、1, 8-亚萘基、2, 3-亚萘基、2, 6-亚萘基、2, 7-亚萘基)、亚联苯基 (例如, 2, 2'-亚联苯基、3, 3'-亚联苯基、4, 4'-亚联苯基) 等。该  $C_{6-14}$  亚芳基可以是部分饱和的, 作为该部分饱和的  $C_{6-14}$  亚芳基, 可以提及例如, 四氢亚萘基等) ;

[0256] (6) 选自上述 (1) 至 (5) 中的任何两种的组合 (例如, 亚甲基-亚苯基、亚苯基-亚甲基、亚乙基-亚苯基、亚苯基-亚乙基、亚甲基-亚环己基、亚环己基-亚甲基、亚甲基-亚萘基、亚萘基-亚甲基) ; 等。

[0257] X 优选为键或  $C_{1-10}$  亚烷基 (优选  $C_{1-6}$  亚烷基、更优选直链  $C_{1-3}$  亚烷基), 更优选  $C_{1-6}$  亚烷基 (优选直链  $C_{1-3}$  亚烷基、更优选  $-(CH_2)_3-$ )。

[0258]  $R^2$  和  $R^3$  相同或不同并且各自是氢原子、卤原子、任选被取代的烃基或任选被取代的羟基。

[0259] 优选,  $R^2$  和  $R^3$  相同或不同并且各自是

[0260] 氢原子 ;

[0261] 卤原子 ; 或

[0262]  $C_{1-6}$  烷基 (优选甲基),

[0263] 并且更优选,  $R^2$  和  $R^3$  各自为氢原子。

[0264]  $R^4$  和  $R^5$  相同或不同并且各自是任选被羟基取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0265] 优选,  $R^4$  和  $R^5$  相同或不同并且各自是  $C_{1-6}$  烷基, 更优选,  $R^4$  和  $R^5$  各自为甲基。

[0266] 环 A 是苯环, 该苯环任选还具有选自如下的取代基: 卤原子、任选被取代的烃基、任选被取代的羟基和任选被取代的氨基。

[0267] 环 A 优选是任选还具有 1 至 3 个选自以下的取代基的苯环:

[0268] 卤原子 ;

[0269]  $C_{1-6}$  烷基, 其任选被 1 至 3 个  $C_{6-14}$  芳氧基 (优选苯氧基) 取代 ;

[0270]  $C_{1-6}$  烷氧基, 其任选被 1 至 3 个  $C_{6-14}$  芳基 (优选苯基) 取代 ; 和

[0271]  $C_{6-14}$  芳氧基 (优选苯氧基),

[0272] 更优选的是任选还具有 1 至 3 个选自卤原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基的苯环, 尤其优选未被取代的苯环。

[0273] 环 B 是 5-7 员环。

[0274] 作为环 B 表示的“5-至 7-员环”, 可以提及例如, 5-至 7-员芳香环比如苯环、5-至 7-员芳香杂环等 ; 5-至 7-员非芳香环比如 5-至 7-员脂环烃、5-至 7-员非芳香杂环等。



[0275] 作为该 5- 至 7- 员芳香杂环, 可以提及例如, 5- 至 7- 员单环芳香杂环, 其除了碳原子外还含有 1 至 4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子作为构成环的原子。

[0276] 作为单环芳香杂环的优选实例, 可以提及呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、吡咯、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑、噁唑、噻唑、噁二唑、噻二唑、三唑、四唑、三嗪等。

[0277] 作为所述 5- 至 7- 员脂环烃, 可以提及具有 5 至 7 个碳原子的饱和或不饱和脂环烃, 例如,  $C_{5-7}$  环烷烃、 $C_{5-7}$  环烯烃等。

[0278] 作为所述  $C_{5-7}$  环烷烃的优选实例, 可以提及环戊烷、环己烷、环庚烷等。

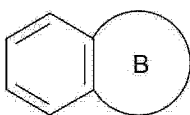
[0279] 作为所述  $C_{5-7}$  环烯烃的优选实例, 可以提及环戊烯、环己烯、环庚烯等。

[0280] 作为上述 5- 至 7- 员非芳香杂环, 可以提及例如, 5- 至 7- 员单环非芳香杂环, 其除了碳原子外还含有 1 至 4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子作为构成环的原子。

[0281] 作为所述单环非芳香杂环的优选实例, 可以提及二氢呋喃、四氢呋喃、二氢噻吩、四氢噻吩、吡咯烷、吡咯啉、吡唑烷、吡唑啉、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、六亚甲基亚胺、噁唑烷、噁唑啉、噻唑烷、噻唑啉、咪唑烷、咪唑啉、氮杂环庚烷 (azepane)、氧氮杂环庚烷 (oxazepane)、四氢吡啶、二氢吡啶等。

[0282] 环 B 优选为 5- 至 7- 员单环非芳香杂环, 更优选四氢呋喃。即下式表示的环

[0283]



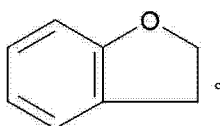
[0284] 是

[0285]



[0286] 尤其优选

[0287]



[0288] Y 是键或  $CH_2$ 。

[0289] Y 优选为  $CH_2$ 。

[0290] R 为任选被取代的羟基。

[0291] 此处, 所述“任选被取代的羟基”所任选具有的“取代基”优选为  $C_{1-6}$  烷基。

[0292] R 优选为

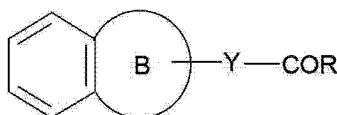
[0293] 羟基 ; 或

[0294]  $C_{1-6}$  烷氧基 ( 优选甲氧基 ),

[0295] 更优选为羟基。

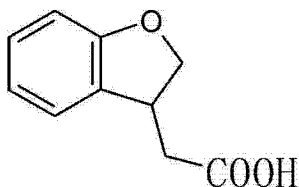
[0296] 在式 (I) 中、下述部分结构 :

[0297]



[0298] 优选为 (2, 3-二氢-1-苯并咪喃-3-基) 乙酸, 即

[0299]



[0300] 特别地, 具有部分结构为 ((3S)-2, 3-二氢-1-苯并咪喃-3-基) 乙酸的化合物 (I), 具有优异的 GPR40 受体激动剂活性, 是优选的。

[0301] 作为化合物 (I) 的优选实例, 可以提及下述化合物。

[0302] [化合物 A]

[0303] 化合物 (I) 其中

[0304]  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基) 或 1, 1-二氧化四氢噻喃基, 各自任选被选自羟基等的 1 至 3 个取代基取代

[0305] [ $R^1$  优选为  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基)、或任选被羟基取代的 1, 1-二氧化四氢噻喃基];

[0306] X 是键或  $C_{1-6}$  亚烷基 (优选直链  $C_{1-3}$  亚烷基);

[0307]  $R^2$  和  $R^3$  相同或不同并且各自是

[0308] 氢原子;

[0309] 卤原子; 或

[0310]  $C_{1-6}$  烷基 (优选甲基);

[0311]  $R^4$  和  $R^5$  相同或不同并且各自是  $C_{1-6}$  烷基 (优选甲基);

[0312] 环 A 是苯环, 该苯环任选还具有 1 至 3 个选自卤原子、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基的取代基 (优选未被取代的苯环);

[0313] 环 B 是 5- 至 7- 员单环非芳香杂环 (优选四氢咪喃);

[0314] Y 是  $CH_2$ ; 以及

[0315] R 是羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基

[0316] [R 优选为羟基]。

[0317] [化合物 B]

[0318] 化合物 (I) 其中

[0319]  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基) 或 1, 1-二氧化四氢噻喃基, 各自任选被 1 至 3 个选自羟基等的取代基取代

[0320] [ $R^1$  优选为  $C_{1-6}$  烷基磺酰基 (优选甲基磺酰基、乙基磺酰基)、或任选被羟基取代的 1, 1-二氧化四氢噻喃基];

[0321] X 是键或  $C_{1-6}$  亚烷基 (优选直链  $C_{1-3}$  亚烷基);

[0322]  $R^2$  和  $R^3$  相同或不同并且各自是

[0323] 氢原子;

[0324] 卤原子; 或

- [0325] C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 优选甲基 ) ;
- [0326] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同并且各自是任选被羟基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 优选甲基、乙基 )
- [0327] [ 优选, R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 相同或不同并且各自是 C<sub>1-6</sub> 烷基 ( 优选甲基 ) ] ;
- [0328] 环 A 是任选还具有 1 至 3 个选自以下的取代基的苯环 :
- [0329] 卤原子 ;
- [0330] C<sub>1-6</sub> 烷基, 其任选被 1 至 3 个 C<sub>6-14</sub> 芳氧基 ( 优选苯氧基 ) 取代 ;
- [0331] C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 其任选被 1 至 3 个 C<sub>6-14</sub> 芳基 ( 优选苯基 ) 取代 ; 和
- [0332] C<sub>6-14</sub> 芳氧基 ( 优选苯氧基 )
- [0333] [ 环 A 优选为任选还具有 1 至 3 个选自卤原子、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基的取代基的苯环, 尤其优选未被取代的苯环 ] ;
- [0334] 环 B 是 5- 至 7- 员单环非芳香杂环 ( 优选四氢呋喃 ) ;
- [0335] Y 是 CH<sub>2</sub> ; 以及
- [0336] R 是羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基
- [0337] [R 优选为羟基 ]。
- [0338] [ 化合物 C ]
- [0339] 化合物 (I), 其选自
- [0340] [(3S)-6-({4' - [(4- 羟基 -1, 1- 二氧化四氢 -2H- 噻喃 -4- 基) 甲氧基]-2', 6' - 二甲基联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 6),
- [0341] [(3S)-6-({2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 10),
- [0342] [(3S)-6-({3' - 氟 -2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 13),
- [0343] [(3S)-6-({3' - 氯 -2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 22),
- [0344] [(3S)-6-({3', 5' - 二氯 -2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 24), 和
- [0345] [(3S)-6-({2', 6' - 二乙基 -4' - [3-( 甲基磺酰基) 丙氧基] 联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸 ( 实施例 26)。
- [0346] 作为化合物 (I) 的盐, 例如, 可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐等。
- [0347] 金属盐的优选实例包括碱金属盐比如钠盐、钾盐等 ; 碱土金属盐比如钙盐、镁盐、钡盐等 ; 铝盐等。
- [0348] 与有机碱形成的盐的优选实例, 包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2, 6- 二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺、N, N' - 二苄基亚乙基二胺等形成的盐。
- [0349] 作为与无机酸形成的盐的优选实例, 包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。
- [0350] 作为与有机酸形成的盐的优选实例, 包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富马酸、

草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸等形成的盐。

[0351] 作为与碱性氨基酸形成的盐的优选实例,包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。作为与酸性氨基酸形成的盐的优选实例,包括与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

[0352] 上述盐中,优选药理学可接受的盐 (pharmacologically acceptable salt)。

[0353] 化合物 (I) 的前药是指在生物体中的生理条件下,由于与酶、胃酸等反应而转化成化合物 (I) 的化合物,也就是,通过酶的氧化、还原、水解等转化成化合物 (I) 的化合物;通过胃酸等的水解反应等转化成化合物 (I) 的化合物等。

[0354] 化合物 (I) 的前药的实例包括化合物 (I) 的氨基经过酰化、烷基化或磷酰化获得的化合物(例如化合物 (I) 的氨基经过二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯(dioxolen)-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化或叔丁基化等而得到的化合物);化合物 (I) 中的羟基经过酰化、烷基化、磷酰化或硼酰化 (borated) 而得到的化合物(例如化合物 (I) 的羟基经过乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化而得到的化合物);化合物 (I) 的羧基经过酯化或酰胺化而得到的化合物(例如化合物 (I) 的羧基经过 C<sub>1-6</sub> 烷基-酯化、苯基-酯化、羧基甲基-酯化、二甲基氨基甲基-酯化、新戊酰氧基甲基-酯化、乙氧基羰氧基乙基-酯化、酞基-酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基-酯化、环己氧基羰基乙基-酯化或甲基酰胺化等而得到的化合物)等。其中,化合物 (I) 的羧基经过 C<sub>1-6</sub> 烷基,例如甲基、乙基、叔丁基等酯化而得到的化合物是优选的。这些化合物可通过本身已知的方法由化合物 (I) 制备。

[0355] 化合物 (I) 的前药可以是在生理条件下转化成化合物 (I) 的化合物,如 Development of Pharmaceutical Products, 第 7 卷, Molecule Design, 第 163-198 页, 由 HIROKAWA SHOTEN 出版 (1990) 所描述的那些。

[0356] 下面解释化合物 (I) 的制备方法。

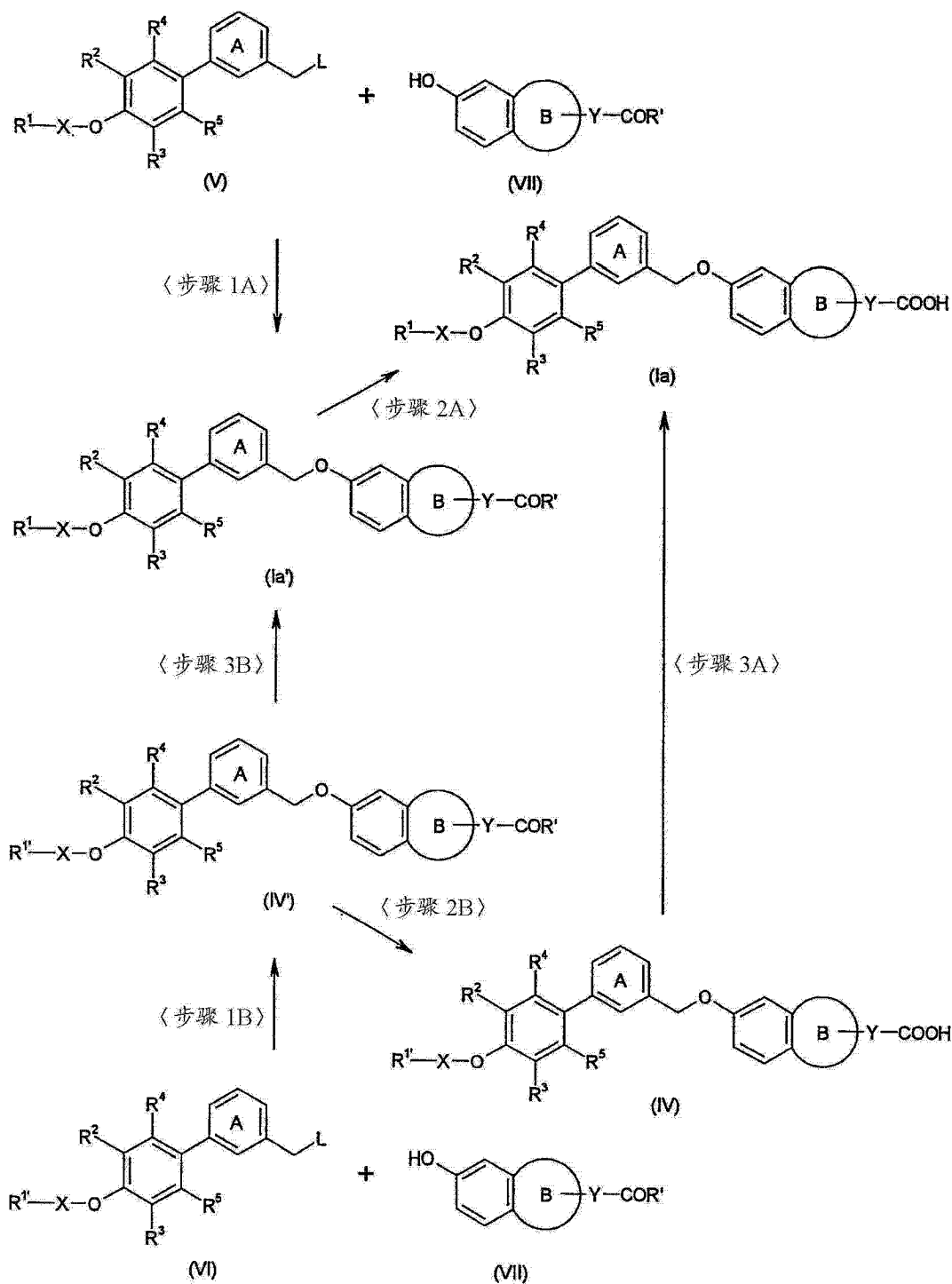
[0357] 除非另有说明,下列图解中的化合物的各个符号为如上所定义。图解中的各个化合物可以形成盐,只要其不抑制反应。作为这样的盐,可以提到与化合物 (I) 的盐类似的那些盐。

[0358] 各个步骤中得到的化合物也可以以反应混合物形式作为粗产物应用在接下来的反应中,或根据常规方法从反应混合物中分离,并进一步采用分离方法比如重结晶、蒸馏、色谱等容易地进行纯化。

[0359] 化合物 (I) (例如,式 (Ia) 和 (Ia') ) 表示的化合物 (分别简称为化合物 (Ia) 和化合物 (Ia')) 可以根据下面的图解 1 中显示的方法或其类似的方法进行制备。

[0360] 图解 1

[0361]



[0362] 其中 R<sup>1'</sup> 是 R<sup>6</sup>-S- (其中 R<sup>6</sup> 为如上所定义) 或四氢噻喃基, R' 是任选被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, L 是离去基团或羟基, 其他符号如上所定义。

[0363] < 步骤 1A >

[0364] (i) 当 L 是羟基时, 化合物 (Ia') 可以通过将式 (V) 表示的化合物和式 (VII) 表示的化合物 (分别简称为化合物 (V) 和化合物 (VII)) 进行 Mitsunobu 反应来制备 (Synthesis, 1981, 第 1-27 页)。

[0365] 在 Mitsunobu 反应中, 化合物 (V) 和化合物 (VII) 在偶氮二羰基化合物 (例如, 偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、1, 1' -(偶氮二羰基) 二哌啶) 和膦 (例如, 三苯基膦、三丁基膦) 的存在下反应。

[0366] 所用的化合物 (VII) 的量通常为每 1mol 化合物 (V) 约 0.2 至约 5mol, 优选约 0.5 至约 2mol。

[0367] 所用的偶氮二羰基化合物和膦的量通常为每 1mol 化合物 (V) 分别为约 1 至约 5mol, 优选约 1 至约 2mol。

[0368] 该反应优选在对反应惰性的溶剂中进行。只要能进行该反应, 对所述溶剂没有特别的限制, 优选例如, 醚类比如乙醚、异丙醚、苯醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等; 芳香烃比如苯、甲苯等; 饱和烃比如环己烷、己烷等; 酰胺类比如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺等; 卤代烃类比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等; 腈类比如乙腈、丙腈等; 酮类比如丙酮、乙基甲基酮等; 亚砷类比如二甲亚砷等; 它们的混合溶剂等。

[0369] 反应温度通常为 -20 至 200°C, 优选 0 至 100°C。反应时间通常为 5 分钟至 100 小时, 优选 30 分钟至 72 小时。

[0370] (ii) 当 L 是离去基团时, 化合物 (Ia') 可以通过将化合物 (V) 和化合物 (VII) 在碱的存在下反应而制备。

[0371] 作为 L 表示的离去基团, 可以提及例如, 卤原子、任选卤代的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氧基 (例如, 甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、三氯甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基)、任选具有取代基的 C<sub>6-10</sub> 芳基磺酰基氧基 [例如, 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C<sub>6-10</sub> 芳基磺酰基氧基 (例如, 苯基磺酰基氧基、萘基磺酰基氧基): C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基和硝基等; 具体地可提及, 苯基磺酰基氧基、间-硝基苯基磺酰基氧基、对-甲苯磺酰基氧基等]、酰氧基 (例如, 三氯乙酰氧基、三氟乙酰氧基) 等。

[0372] 作为所述碱, 可以提及例如, 碱金属氢氧化物比如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等; 碱土金属氢氧化物比如氢氧化钡等; 碱金属碳酸盐类比如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等; 碱金属碳酸氢盐类比如碳酸氢钠等; 碱金属磷酸盐比如磷酸钾等; 乙酸盐比如乙酸钠、乙酸铵等; 芳香胺类比如吡啶、二甲基吡啶等; 叔胺类比如三乙胺、三丙胺、三丁胺、N-乙基二异丙基胺、环己基二甲基胺、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等; 碱金属氢化物类比如氢化钠、氢化钾等; 金属胺类比如氨基钠、二异丙基氨基锂 (lithium diisopropylamide)、六甲基二硅基氨基锂 (lithium hexamethyldisilazide) 等; 碱金属的具有 1 至 6 个碳原子的醇盐比如甲醇钠、乙醇钠、叔-丁醇钠、叔-丁醇钾等; 有机锂比如甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等, 等。

[0373] 所用的化合物 (VII) 的量通常为每 1mol 化合物 (V) 约 0.2 至约 10mol, 优选约 0.5 至约 2mol。

[0374] 所用的碱的量通常为每 1mol 化合物 (V) 约 1 至约 10mol, 优选约 1 至约 3mol。

[0375] 该反应优选在对反应是惰性的溶剂中进行。作为这样的溶剂, 可以提及在步骤 1A-(i) 中列举的那些溶剂。

[0376] 反应温度通常为 -70 至 150°C, 优选 -20 至 100°C。反应时间通常为 10 分钟至 100 小时, 优选 20 分钟至 72 小时。

[0377] < 步骤 1B >

[0378] 式 (IV') 表示的化合物 (简称为化合物 (IV')), 可以通过将式 (VI) 表示的化合物 (简称为化合物 (VI)) 与化合物 (VII) 根据在步骤 1A 中显示的方法或其类似方法进

行反应而制备。

[0379] < 步骤 2A>

[0380] 化合物 (Ia) 可以通过将化合物 (Ia') 进行水解反应而制备。

[0381] 根据常规方法,使用酸或碱进行该水解反应。

[0382] 作为所述酸,可以提及例如,无机酸比如盐酸、硫酸等;路易斯酸比如三氯化硼、三溴化硼等;有机酸比如三氟乙酸、对-甲苯磺酸等。路易斯酸可以与硫醇或硫醚 (sulfide) 并用。

[0383] 作为所述碱,可以提及例如,碱金属氢氧化物比如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等;碱土金属氢氧化物比如氢氧化钡等;碱金属碳酸盐类比如碳酸钠、碳酸钾等;碱金属的具有 1 至 6 个碳原子的醇盐比如甲醇钠、乙醇钠、叔-丁醇钾等;有机碱(包括水合物)比如三乙胺、咪唑、甲脒等。

[0384] 所用的酸或碱的量通常为每 1mol 化合物 (Ia') 约 0.5 至约 10mol,优选约 0.5 至约 6mol。

[0385] 所述的水解反应在没有溶剂下进行,或使用对反应是惰性的溶剂来进行。只要反应能进行,对溶剂没有特别的限定,优选例如,醇类比如甲醇、乙醇、丙醇等;芳香烃比如苯、甲苯等;饱和烃比如环己烷、己烷等;有机酸类比如甲酸、乙酸等;醚类比如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等;酰胺类比如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等;卤代烃类比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等;腈类比如乙腈、丙腈等;酮类比如丙酮、乙基甲基酮等;亚砷类比如二甲亚砷等;水;它们的混合溶剂等。

[0386] 反应温度通常为 -10 至 200°C,优选 0 至 120°C。反应时间通常为 10 分钟至 100 小时,优选 10 分钟至 24 小时。

[0387] < 步骤 2B>

[0388] 化合物 (IV) 可以通过将化合物 (IV') 进行水解反应来制备。

[0389] 所述水解反应根据步骤 2A 所示的方法或其类似的方法来进行。

[0390] < 步骤 3A>

[0391] 化合物 (Ia) 可以通过将化合物 (IV) 进行氧化反应来制备。

[0392] 所述氧化反应通常根据常规方法使用氧化剂来进行。作为所述氧化剂,可以提及例如,过氧化氢、过乙酸、间-氯过苯甲酸、叔丁基过氧化氢 (tert-butylhydroperoxide)、过硫酸钾、偏高碘酸钠、过硼酸钠、次氯酸钠、硝酸、铬酸、重铬酸钠、高锰酸钾、氧化钶 (VII)、氧化钇 (VII)、二氯化碘代苯、二乙酸化碘代苯 (iodobenzene diacetate)、卤素、臭氧、单态氧 (singlet oxygen) 等。

[0393] 所用的氧化剂的量根据该氧化剂的种类而适当决定。通常为每 1mol 化合物 (IV) 约 0.25 至约 10mol,优选约 0.5 至约 5mol。

[0394] 所述反应优选使用对反应为惰性的溶剂来进行。作为这样的溶剂,可以提及在步骤 2A 中列举的那些溶剂。

[0395] 反应温度通常为 -10 至 200°C,优选 0 至 120°C。反应时间通常为 10 分钟至 100 小时,优选 10 分钟至 24 小时。

[0396] < 步骤 3B>

[0397] 化合物 (Ia') 可以通过将化合物 (IV') 进行氧化反应来制备。

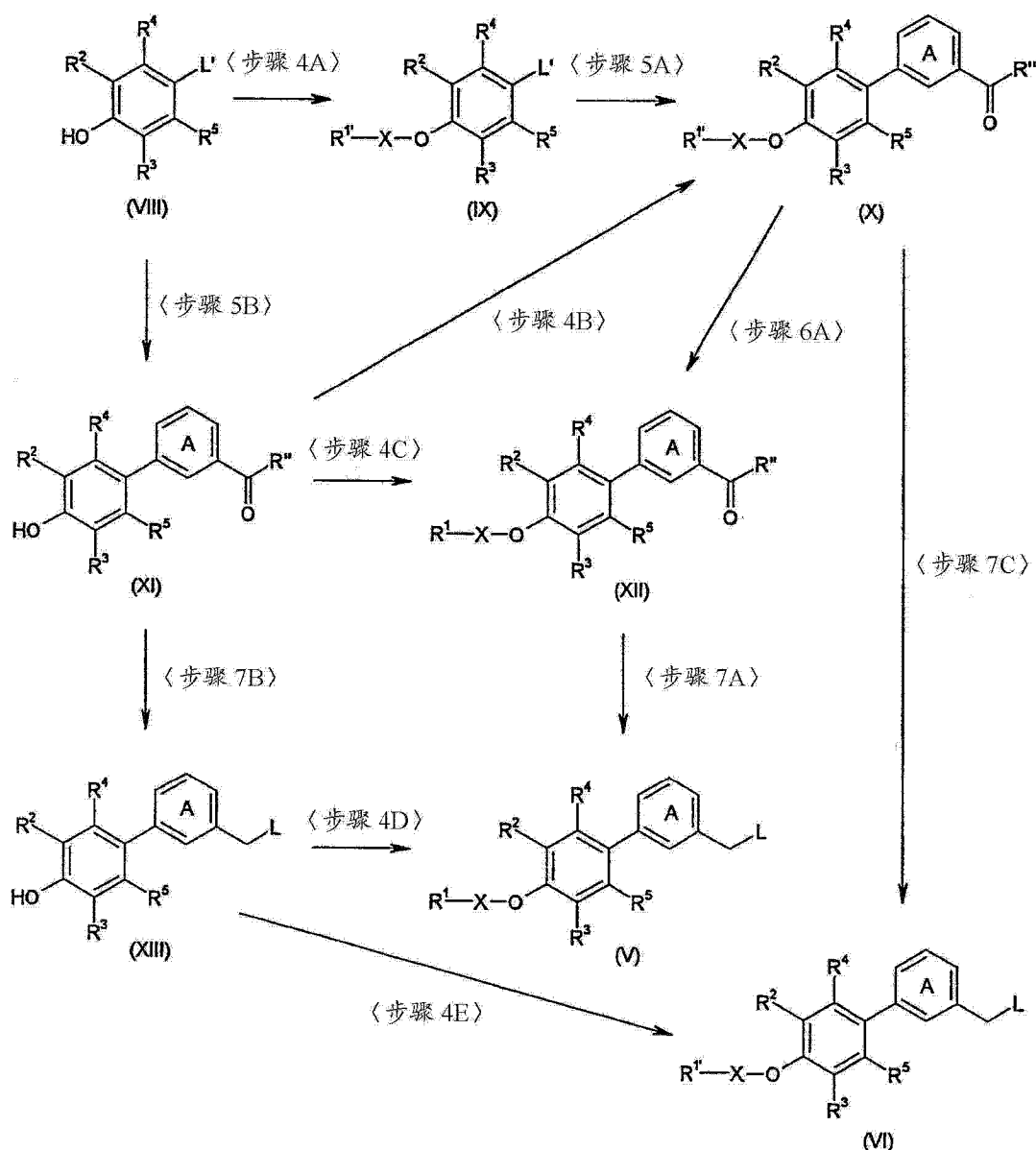
[0398] 所述的氧化反应根据步骤 3A 中显示的方法或其类似方法来进行。

[0399] 上述图解 1 中所用的化合物 (VII) 可以通过例如如下文献中描述的方法或其类似方法来制备: *Journal of Medicinal Chemistry*, 卷 39, 第 4928-4934 页, 1996; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 卷 9, 第 1325-1335 页, 2001; *Heterocycles*, 卷 41, 第 647-650 页, 1995; *Journal of Medicinal Chemistry*, 卷 43, 第 2049-2063 页, 2000; *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1*, 第 2895-2900 页, 1996 等。

[0400] 上述图解 1 中所用的化合物 (V) 和化合物 (VI) 可以通过例如下述图解 2 中显示的方法或其类似方法来制备。

[0401] 图解 2

[0402]



[0403] 其中  $R''$  是氢原子或任选被取代的  $C_{1-6}$  烷氧基,  $L'$  是离去基团, 其他符号如上所定义。

[0404] 作为  $L'$  表示的“离去基团”, 可以提及前述 L 所列举的那些离去基团。

[0405] <步骤 4A>



[0406] 式 (IX) 表示的化合物 ( 简称为化合物 (IX)) 可以通过将式 (VIII) 表示的化合物 ( 简称为化合物 (VIII)) 与式  $R^{1'}-X-L''$  表示的化合物 ( 简称为化合物  $R^{1'}-X-L''$  ) 或 1-氧杂-6-硫杂螺 [2.5] 辛烷, 根据步骤 1A 中显示的方法或其类似方法进行反应来制备。

[0407] 此处,  $L''$  是离去基团或羟基, 其他符号为如上所定义。作为  $L''$  表示的“离去基团”, 可以提及前述 L 所列举的那些离去基团。

[0408] < 步骤 4B >

[0409] 式 (X) 表示的化合物 ( 简称为化合物 (X)) 可以根据步骤 1A 中所示的方法或其类似方法, 通过将式 (XI) 表示的化合物简称为化合物 (XI) 与式  $R^{1'}-X-L''$  表示的化合物或 1-氧杂-6-硫杂螺 [2.5] 辛烷进行反应来制备。

[0410] < 步骤 4C >

[0411] 式 (XII) 表示的化合物 ( 简称为化合物 (XII)) 可以根据步骤 1A 中所示的方法或其类似方法, 通过将化合物 (XI) 与式  $R^1-X-L''$  表示的化合物 ( 简称为化合物  $R^1-X-L''$  ) 或 1-氧杂-6-硫杂螺 [2.5] 辛烷 6,6-二氧化物进行反应来制备。

[0412] < 步骤 4D >

[0413] 化合物 (V) 可以根据步骤 1A 中所示的方法或其类似方法, 通过将式 (XIII) 表示的化合物 ( 简称为化合物 (XIII)) 与化合物  $R^1-X-L''$  或 1-氧杂-6-硫杂螺 [2.5] 辛烷 6,6-二氧化物进行反应来制备。

[0414] < 步骤 4E >

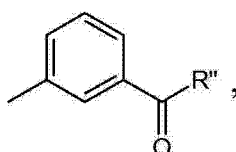
[0415] 化合物 (VI) 可以根据步骤 1A 中所示的方法或其类似方法, 通过将化合物 (XIII) 与化合物  $R^{1'}-X-L''$  或 1-氧杂-6-硫杂螺 [2.5] 辛烷进行反应来制备。

[0416] < 步骤 5A >

[0417] 化合物 (X) 可以根据本身已知的方法, 通过将化合物 (IX) 和式  $Ar-M$  表示的化合物 ( 简称为化合物  $Ar-M$ ) 进行偶合反应来制备; 或者通过将化合物 (IX) 的  $L'$  转化为金属 ( 例如, 钾、钠、锂、镁、铜、锌、锡、铊等, 它们可以是络合的), 并且将所得的化合物与式  $Ar-L'''$  表示的化合物 ( 简称为化合物  $Ar-L'''$  ) 进行偶合反应来制备。

[0418] 此处, Ar 是

[0419]



[0420] M 是金属 ( 例如, 钾、钠、锂、镁、铜、锌、锡、铊等, 它们可以是络合的),  $L'''$  是离去基团, 其他符号如上所定义。 $L'''$  表示的“离去基团”, 可以提及前述 L 所列举的那些离去基团。

[0421] 偶合反应通常在碱的存在下进行。作为所述碱, 可以提及例如, 碱金属氢化物比如氢化钠、氢化钾等; 碱金属氢氧化物比如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等; 碱土金属氢氧化物比如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡等; 碱金属碳酸盐类比如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等; 碱金属碳酸氢盐比如碳酸氢钠、碳酸氢钾等; 碱金属磷酸盐比如磷酸钾等; 碱金属的具有 1 至 6 个碳原子的醇盐比如甲醇钠、乙醇钠、叔-丁醇钠等; 有机碱比如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、甲基吡啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环

[4.3.0]-5-壬烯、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯等；有机锂比如甲基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等；金属胺比如氨基钠、二异丙基氨基锂、六甲基二硅氨基锂等。

[0422] 所用的化合物 Ar-M 或化合物 Ar-L'' ' 的量通常为每 1mol 化合物 (IX) 约 0.1 至约 10mol, 优选约 0.5 至约 2mol。所用的碱的量通常为每 1mol 化合物 (IX) 约 1 至约 20mol, 优选约 1 至约 5mol。

[0423] 偶合反应优选使用对反应惰性的溶剂进行。只要反应能够进行,对溶剂没有特别的限制,优选例如,醇类比如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等；醚类比如 1,4-二噁烷、四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚、异丙醚、1,2-二甲氧基乙烷等；酯类比如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯等；卤代烃类比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烯等；烃比如正-己烷、苯、甲苯等；酰胺类比如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等；腈类比如乙腈、丙腈等；亚砷类比如二甲亚砷等；环丁砷；六甲基磷酰胺；水；它们的混合溶剂等。

[0424] 必要时可以使用金属催化剂来促进偶合反应。作为所述的金属催化剂,可以使用具有不同配体的金属络合物,可以提及例如,钪化合物[例如,乙酸钪(II)、四(三苯基膦)合钪(0)、氯化双(三苯基膦)合钪(II)、二氯双(三乙基膦)合钪(II)、三(二亚苄基丙酮)合二钪-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、乙酸钪(II)与 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁的络合物]；镍化合物[例如,四(三苯基膦)合镍(0)、氯化双(三乙基膦)合镍(II)、氯化双(三苯基膦)合镍(II)]；铈化合物[例如,氯化三(三苯基膦)合铈(III)]；钴化合物；铜化合物[例如,氧化铜、氯化铜(II)]；铂化合物等。其中,钪化合物、镍化合物和铜化合物是优选的。

[0425] 所用的金属催化剂的量通常为每 1mol 化合物 (IX) 约 0.000001 至约 5mol, 优选约 0.0001 至约 0.2mol。当在该反应中使用对氧不稳定的金属催化剂时,该反应优选在非活性气体流(例如氩气或氮气)中进行。

[0426] 反应温度通常为 -10 至 250°C, 优选 0 至 150°C。反应时间依赖于化合物 (IX)、化合物 Ar-M 或化合物 Ar-L'' '、金属催化剂、碱和溶剂的种类、反应温度等而变化,通常为 1 分钟至 200 小时,优选 5 分钟至约 100 小时。

[0427] <步骤 5B>

[0428] 化合物 (XI) 可以通过将化合物 (VIII) 和化合物 Ar-M 进行偶合反应来制备。

[0429] 所述偶合反应可以根据步骤 5A 中显示的方法或其类似方法进行。

[0430] <步骤 6A>

[0431] 化合物 (XII) 可以通过将化合物 (X) 进行氧化反应来制备。

[0432] 所述氧化反应可以根据步骤 3A 中显示的方法或其类似方法进行。

[0433] <步骤 7A>

[0434] 化合物 (V) 可以由化合物 (XII) 制备。

[0435] 其中 L 是羟基的化合物 (V) [此后有时简称为化合物 (V' )] 可以通过将化合物 (XII) 进行还原反应来制备。

[0436] 所述还原反应通常根据常规方法使用还原剂来进行。作为所述还原剂,可以提及例如,金属氢化物类比如氢化铝、二异丁基氢化铝、三丁基氢化锡等；金属氢化物络合物比如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化钠、氢化铝锂等；硼烷络合物比如

硼烷四氢呋喃络合物、硼烷甲硫醚络合物等；烷基硼烷比如(2-甲基戊-2-基)硼烷(thexylborane)、二仲异戊基硼烷(disiamylborane)等；二硼烷；金属比如锌、铝、锡、铁等；碱金属比如钠、锂等/液氨(Birch还原)等。

[0437] 所用的还原剂的量根据该还原剂的种类适当决定。例如,所用的金属氢化物、金属氢化物络合物、硼烷络合物、烷基硼烷或二硼烷通常为每1mol化合物(XII)约0.25至约10mol,优选约0.5至约5mol;所用的金属(含用于Birch还原的碱金属)的量通常为每1mol化合物(XII)约1至约20mol,优选约1至约5mol。

[0438] 该还原反应优选使用对反应惰性的溶剂进行。只要反应能够进行,对溶剂没有特别的限制,优选例如,醇类比如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇等;醚类比如乙醚、异丙醚、苯醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等;芳香烃比如苯、甲苯等;饱和烃比如环己烷、己烷等;酰胺类比如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、六甲基磷酰胺等;有机酸比如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、甲磺酸等;它们的混合溶剂等。

[0439] 反应温度通常为-20至100℃,优选0至80℃。反应时间依赖于所用的试剂或溶剂而变化,通常为10分钟至100小时,优选30分钟至50小时。

[0440] 其中L是离去基团的化合物(V)可以通过将化合物(V')与卤化剂或磺酰化剂反应而制备。

[0441] 作为所述卤化剂,可以使用例如,亚硫酸氯、三溴化磷等。这种情况下,可以制备其中L是卤原子(例如氯、溴)的化合物(V)。

[0442] 化合物(V')与卤化剂的反应在没有溶剂下进行,或使用对反应惰性的溶剂进行。作为对反应惰性的溶剂,可以提及例如,卤代烃比如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等;芳香烃比如苯、甲苯、二甲苯等;醚类比如乙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等;酯类比如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯、乙酸叔丁酯等,等。或者,所述卤化剂可以以过量来使用以代替溶剂。

[0443] 所用的卤化剂的量通常为每1mol化合物(V')约1至约10mol,优选约1至约5mol。

[0444] 反应温度通常为-20至100℃、优选0至80℃。反应时间通常为10分钟至100小时、优选30分钟至48小时。

[0445] 作为磺酰化剂、可以使用例如,磺酰卤类比如甲磺酰氯、苯磺酰氯、对-甲苯磺酰氯等;磺酸酐类比如甲磺酸酐、三氟甲磺酸酐等等。这种情况下,可以制备其中L为例如甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对-甲苯磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基等的化合物(V)。

[0446] 化合物(V')与磺酰化剂的反应通常在对反应惰性的溶剂中在碱的存在下进行。作为对反应惰性的溶剂,可以提及上述化合物(V')与卤化剂的反应中列举的那些溶剂。

[0447] 所用的磺酰化剂的量通常为每1mol化合物(V')约1至约10mol,优选约1至约5mol。

[0448] 作为所述碱,可以提及例如,胺类比如三乙胺、N-甲基吗啉等;碱金属碳酸氢盐比如碳酸氢钠、碳酸氢钾等;碱金属碳酸盐比如碳酸钾等,等。

[0449] 所用的碱的量通常为每1mol化合物(V')约1至约10mol,优选约1至约5mol。

[0450] 反应温度通常为-20至100℃,优选-10至80℃。反应时间通常为10分钟至24小时,优选30分钟至8小时。

[0451] < 步骤 7B>

[0452] 化合物 (XIII) 可以根据步骤 7A 中显示的方法或其类似方法由化合物 (XI) 制备。

[0453] < 步骤 7C>

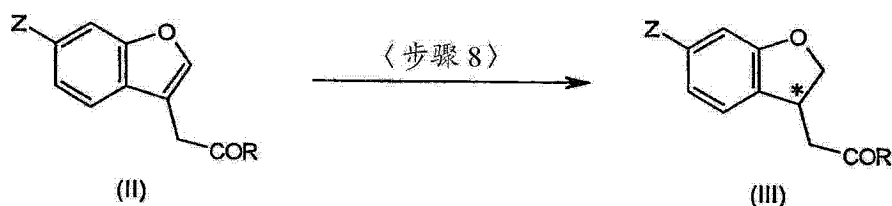
[0454] 化合物 (VI) 可以根据步骤 7A 中显示的方法或其类似方法由化合物 (X)。

[0455] 上述图解 2 中所用的化合物 (VIII)、化合物  $R^{1'}-X-L''$ 、化合物  $R^1-X-L''$ 、化合物  $Ar-M$  和化合物  $Ar-L'''$  可以容易的商业获得,也可以根据自身已知的方法或其类似的方法制备。

[0456] 化合物 (VII) 中, (6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基) 乙酸的光学活性形式(其为特别有用的化合物)或其盐或包括该化合物在内的化合物 (III),可以例如,根据下列图解 3 所示的方法或其类似方法来制备。

[0457] 图解 3

[0458]



[0459] 其中标记了 \* 的碳原子为不对称碳原子,其他符号如上所定义。

[0460] < 步骤 8>

[0461] 化合物 (III) 的光学活性形式可以通过将化合物 (II) 进行不对称还原反应来制备。

[0462] 所述不对称还原反应优选使用光学活性的铈-膦络合物作为催化剂,在碱的存在下通过氢化来进行。

[0463] 所述的光学活性的铈-膦络合物可以根据已知的方法,由光学活性的膦和铈络合物来制备,并通过已知的方法(例如,浓缩、溶剂萃取、分馏、结晶、重结晶、色谱)分离或纯化。

[0464] 所述光学活性铈-膦络合物也可以通过添加光学活性膦和铈络合物至反应体系中来制备。

[0465] 在这种情况下,将光学活性膦和铈络合物添加到反应系中的时机和顺序没有特别限制,它们可以同时添加到反应体系中,或以错开的方式分别添加。

[0466] 作为光学活性膦,可以提及例如,2,2'-双-(二苯基膦基)-1,1'-联萘(此后有时简称为 BINAP);在 BINAP 的萘环上具有取代基(例如,  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-14}$  芳基等)的 BINAP 衍生物,例如,2,2'-双-(二苯基膦基)-6,6'-二甲基-1,1'-联萘;BINAP 衍生物,其中 BINAP 的萘环被部分地氢化,例如,2,2'-双-(二苯基膦基)-5,6,7,8,5',6',7',8'-八氢-1,1'-联萘(H8-BINAP);BINAP 衍生物,其在连接于 BINAP 的磷原子上的一个苯环上具有 1 至 5 个取代基(例如,  $C_{1-6}$  烷基等),例如,2,2'-双-(二-对甲苯基膦基)-1,1'-联萘(tol-BINAP)、2,2'-双[双(3,5-二甲基苯基)膦基]-1,1'-联萘(xyl-BINAP);2,2'-双(二环己基膦基)-6,6'-二甲基-1,1'-联萘(BICHEP)、2,3-双(二苯基膦基)丁烷(CHIRAPHOS)、1-环己基-1,2-双(二苯基膦基)乙烷(CYCPHOS)、1,2-双[(2-甲氧基苯基)苯基膦基]乙烷(DIPAMP)、

1,2-双(二苯基膦基)丙烷 (PROPHOS)、2,4-二(二苯基膦基)戊烷 (SKEWPHOS)、1-[1',2-二(二苯基膦基)二茂铁基]亚乙基二胺 (BPPFA)、1-被取代的-3,4-二(二苯基膦基)吡咯烷 (DEGPHOS)、2,3-0-异亚丙基 (isopropylidene)-2,3-二羟基-1,4-二(二苯基膦基)丁烷 (DIOP)、被取代的-1,2-双正膦基苯 (bisphosphoranobenzene) (DuPHOS)、被取代的-1,2-双正膦基乙烷 (bisphosphoranoethane) (BPE)、5,6-双-(二苯基膦基)-2-降冰片烯 (NORPHOS)、N,N'-双(二苯基膦基)-N,N'-双(1-苯基乙基)亚乙基二胺 (PNNP)、2,2'-二苯基膦基-1,1'-联环戊烷 (BICP)、4,12-双(二苯基膦基)-[2,2]-二聚对二甲苯 (paracyclophane) (PhanePHOS)、N-被取代的-N-二苯基膦基-1-[2-(二苯基膦基)二茂铁基]乙基胺 (BoPhoz)、1-[2-(2-被取代的-膦基)二茂铁基]乙基-2-被取代的-膦 (Josiphos)、1-[2-(2'-2-被取代的-膦基苯基)二茂铁基]乙基-2-被取代的-膦 (Walphos)、2,2'-二( $\alpha$ -N,N-二甲基氨基苯基甲基)-1,1'-双(2-被取代的-膦基)二茂铁 (Mandyphos)、2-被取代的-膦基-2-[ $\alpha$ -(N,N-二甲基氨基)-o-2-被取代的-膦基苯基-甲基]二茂铁 (Taniaphos)、1,1-双(2-被取代的-正膦基 (phosphotano))二茂铁 (FerroTANE)、被取代的-Solphos 等。其中优选,DIOP、DuPHOS、BPE、BoPhoz、Josiphos、Walphos、Mandyphos、Taniaphos、FerroTANE 等,特别优选 FerroTANE 和 BPE。

[0467] 作为铑络合物,可以提及例如,乙酰丙酮二(环辛烯)合铑(I)、乙酰丙酮二(乙烯)合铑(I)、乙酰丙酮二(1,5-环辛二烯)合铑(I)、四氟硼酸二(1,5-环辛二烯)合铑(I)、三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铑(I)、氯化二(环辛烯)合铑(I)二聚体、氯二(乙烯)合铑(I)二聚体、氯化(1,5-环辛二烯)合铑(I)二聚体、氯(二羰基)合铑(I)二聚体、氯降冰片二烯合铑(I)二聚体、氯化三(三苯基膦)合铑(I)、羟基(1,5-环辛二烯)合铑(I)二聚体、二羰基乙酰丙酮合铑(I)、二羰基(五甲基环戊二烯基)合铑(III)等。其中,优选四氟硼酸二(1,5-环辛二烯)合铑(I)以及三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铑(I),特别优选三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铑(I)。

[0468] 所用的光学活性铑-膦络合物的量依赖反应容器,反应方式等而变化,例如,为每1mol化合物(II)约0.1至约0.00001mol,优选约0.02至约0.0001mol。

[0469] 作为该反应中所用的碱,可以提及例如,碱金属氢氧化物比如氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铯等;碱金属的具有1至6个碳原子的醇盐比如甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、丙醇锂、丙醇钠、丙醇钾、异丙醇锂、异丙醇钠、异丙醇钾、叔-丁醇钾等;碱金属的具有1至6个碳原子的烷硫醇盐(thioalkoxides)比如甲硫醇钠(sodium thiomethoxide)等。其中,碱金属氢氧化物和碱金属醇盐,和碱金属的具有1至6个碳原子的醇盐是特别优选的。

[0470] 所用的碱的量为每1mol化合物(II)约0.01至约100mol,优选约0.1至约10mol。

[0471] 该反应通常在溶剂中进行。只要对反应是惰性的并且能溶解原料化合物和催化剂,对溶剂没有特别的限制,可以使用例如,芳香烃比如甲苯、二甲苯等;脂肪烃比如庚烷、己烷等;卤代烃比如二氯甲烷等;醚类比如乙醚、四氢呋喃等;醇类比如甲醇、乙醇、2-丙醇、丁醇、苯甲醇等;腈类比如乙腈等;酰胺类比如N,N-二甲基甲酰胺等;亚砷类比如二甲亚砷等等。这些溶剂可以以适当比例的混合物形式使用。所述溶剂优选醇,尤其优选甲醇。

[0472] 上述溶剂优选在干燥和脱气后用于该反应。

[0473] 所用的溶剂的量根据化合物 (II) 的溶解度等来适当决定。例如,当使用醇(优选甲醇)作为溶剂时,所述反应在如下范围的条件下进行:从几乎没有溶剂的体系至相对于化合物 (II) 为不少于 100- 倍重量的醇溶剂的体系。通常,所述溶剂优选以相对于化合物 (II) 为约 2- 至约 50- 倍重量来使用。

[0474] 所述氢化可以通过分批反应(batch reaction)和连续反应中的任何方式进行。此外,所述氢化在氢的存在下进行,其中氢的压力为例如,1 至 200atm, 优选 1 至 10atm。

[0475] 反应温度通常为  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$ , 优选  $10^{\circ}\text{C}$  至  $80^{\circ}\text{C}$ , 更优选  $20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ 。反应时间通常为 0.5 至 48 小时, 优选 1 至 24 小时。

[0476] 不对称还原反应中得到的化合物 (III) 的光学活性形式, 可以通过已知的方法(例如, 分馏重结晶、手性柱方法)进行纯化。

[0477] 在前述的各个反应中, 当起始化合物具有氨基、羧基、羟基或巯基作为取代基时, 可以在这些基团上引入通常用在肽化学中的保护基。在反应后通过根据需要去除保护基, 可以得到目标化合物。

[0478] 作为所述氨基-保护基, 可以使用例如, 甲酰基;  $\text{C}_{1-6}$  烷基-羰基(例如, 乙酰基、丙酰基)、苯甲酰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基-羰基(例如, 甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔-丁氧基羰基(Boc))、烯丙基氧基羰基(Alloc)、苯基氧基羰基、苄基甲氧基羰基(Fmoc)、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷氧基-羰基(例如, 苄氧羰基)、三苯甲基、邻苯二甲酰基、二硫代琥珀酰基(dithiasuccinoyl) 和 N,N- 二甲基氨基亚甲基, 各自任选具有取代基等。作为取代基, 可以使用例如, 苯基、卤原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基-羰基(例如乙酰基、丙酰基、戊酰基)、任选卤代的  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基的数目为约 1 至 3。

[0479] 作为羧基保护基, 可以使用例如,  $\text{C}_{1-6}$  烷基、烯丙基、苄基、苯基、三苯甲基和三烷基硅烷基(例如, 三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三异丙基硅烷基), 各自任选具有取代基等。作为取代基, 可以使用例如, 卤原子、甲酰基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基-羰基(例如, 乙酰基、丙酰基、戊酰基)、任选卤代的  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基(例如苯基、萘基)等。取代基的数目为约 1 至 3。

[0480] 作为羟基保护基, 可以使用例如, 甲酰基;  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基-羰基(例如乙酰基、丙酰基)、苯甲酰基、苯基氧基羰基、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷氧基-羰基(例如苄氧羰基)、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷基-羰基(例如苄基羰基)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、呋喃基和三烷基硅烷基(例如三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三异丙基硅烷基)、各自任选具有取代基等。作为取代基, 可以使用例如, 卤原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷基(例如苄基)、 $\text{C}_{6-10}$  芳基(例如苯基、萘基)、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基的数目为约 1 至 4。

[0481] 作为巯基保护基, 可以提及例如,  $\text{C}_{1-6}$  烷基和  $\text{C}_{7-20}$  芳烷基(例如, 苄基、三苯甲基), 各自任选具有取代基等。作为取代基, 可以使用例如, 卤原子、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、苯基、 $\text{C}_{7-10}$  芳烷基(例如苄基)、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、硝基等。取代基的数目为约 1 至 4。

[0482] 对于保护基的去除, 可以使用本身已知的方法或其类似的方法。例如, 采用以酸、碱、紫外线、肼、苯基肼、N- 甲基二硫代氨基甲酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钡(II) 等进行处理或还原。

[0483] 在上述各反应步骤中, 如果期望, 本发明的化合物可以进一步采用水解、脱保护、酰化、烷基化、氢化、氧化、还原、碳链延长以及交换取代基来合成, 这些方法可以单独使用

也可以通过两种或更多种组合使用。对于这些反应,可以采用 Shin Jikken Kagaku Koza, 卷 14 和 15, 1977 (Maruzen Press) 中描述的方法等。

[0484] 当上述目标产物是通过上述反应以游离形式得到时,该产物可以通过常规方法转化为盐,当以盐的形式得到时,该产物可以通过常规的方法转化为游离形式或其他盐。这样得到的本发明的化合物可以通过已知的方法从反应混合物中分离和纯化、比如、相转移、浓缩、溶剂萃取、分馏、结晶、重结晶、色谱等。

[0485] 当化合物 (I) 作为构型异构体 (configurational isomer) (立体异构体)、非对映异构体、构象异构体等存在时,各自可以根据需要通过上述的分离和纯化方法进行分离。此外、当化合物 (I) 是消旋体的形式时,它们可以通过常规的光学拆分分离成 S-型和 R-型。

[0486] 当化合物 (I) 包括立体异构体时,单独的异构体以及各异构体的混合物都包括在本发明的范围内。

[0487] 此外、化合物 (I) 可以是水合物或不是水合物。化合物 (I) 的水合物通常显示优异的保存稳定性。

[0488] 化合物 (I) 可以用同位素等进行标记 (例如,<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S 等)。

[0489] 由于化合物 (I) 及其前药 (在下文中,这些统一简称为本发明的化合物) 具有 GPR40 受体功能调节作用,尤其是 GPR40 受体激动剂活性,并且具有低的毒性 (例如,对血液学参数的影响,比如红细胞数、红细胞比容 (hamatocrit value)、血红蛋白浓度、MCH、MCHC、MCV、血小板数、白细胞数、血网状细胞数、白细胞分类等;血液生化参数比如总蛋白、白蛋白、A/G 比、葡萄糖、总胆固醇、甘油三酸酯、尿素氮、肌酸酐、总胆红素、AST、ALT、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、钙、无机磷、视黄醇 (维生素 A) 等) 和较少的副作用 (例如,急性毒性、慢性毒性、一般毒性、生殖毒性、心脏毒性、药物相互作用、致癌性),它们作为安全的 GPR40 受体功能调节剂,优选 GPR40 激动剂是有用的。

[0490] 本发明的化合物在哺乳动物 (例如,小鼠、大鼠、仓鼠 (hamster)、兔、猫、狗、牛、羊、猴、人) 中显示优异的 GPR40 受体功能调节作用,作为涉及 GPR40 受体的生理功能的调节剂是有用的,或者作为预防或治疗涉及 GPR40 受体的病理或疾病的预防或治疗药物是有用的。

[0491] 具体地,本发明的化合物作为胰岛素分泌调节剂 (优选胰岛素促分泌素),低血糖症的药物和胰 β 细胞保护剂是有用的。

[0492] 尤其,本发明的化合物基于其 GPR40 受体激动剂活性,作为依赖于血糖水平的胰岛素促分泌素是有用的。这与磺酰脲类不同,本发明的化合物作为不引起低血糖症的胰岛素促分泌素是有用的。

[0493] 而且,本发明的化合物作为预防或治疗如下疾病的药物是有用的,比如:糖尿病、糖耐量受损、酮病、酸中毒、糖尿病并发症 (例如,糖尿病性神经病、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病、大血管病变、糖尿病性坏疽)、黄斑水肿、高脂血症、生殖疾病、皮肤病、关节病、骨量减少、动脉硬化、血栓性疾病、消化不良、记忆和学习障碍、抑郁症、抑郁症和狂躁症、精神分裂症、注意缺陷障碍 [伴多动] (attention deficit hyperactivity disorder)、视力障碍、食欲中枢疾病 (例如食欲过旺)、肥胖症、低血糖、高血压、水肿、胰岛素抵抗、不稳定型糖尿病、脂性萎缩、胰岛素变应性、胰岛素瘤、脂毒性 (lipotoxicity)、高胰岛素血症、癌症 (例如乳癌)、代谢综合征、免疫性疾病 (例如免疫缺陷)、炎性疾病 (例如肠炎、关

节炎、过敏症)、多发性硬化症、急性肾衰等。此处,糖尿病包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病和肥胖性糖尿病。此外,高脂血症包括高甘油三酸酯血症、高胆固醇血症、低-高密度脂蛋白血症、餐后高脂血症等。

[0494] 对于糖尿病的诊断标准,日本糖尿病协会在 1999 年报道了新的诊断标准。

[0495] 根据该报道,糖尿病为显示如下任一的病症:禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 126mg/dl,75g 口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)2 小时水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 200mg/dl,以及非禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 200mg/dl。没有落入上述糖尿病范围并且不同于“禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)小于 110mg/dl 或 75g 口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)2 小时水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)小于 140mg/dl”(正常型)的病症,被称为“边缘型”。

[0496] 此外,ADA(美国糖尿病协会(American Diabetes Association))以及 WHO 报道了糖尿病的新的诊断标准。

[0497] 根据这些报道,糖尿病为显示如下的病症:禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 126mg/dl 或 75g 口服葡萄糖耐量试验 2h 水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 200mg/dl。

[0498] 根据上述 ADA 和 WHO 的报道,受损的葡萄糖耐量是显示如下的病症:75g 口服葡萄糖耐量试验 2 小时水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 140mg/dl 并且小于 200mg/dl。根据 ADA 的报道,将显示如下的病症称为 IFG(受损的禁食葡萄糖):禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 110mg/dl 并且小于 126mg/dl。根据 WHO 的报道,IFG(受损的禁食葡萄糖,Impaired Fasting Glucose)是指显示如下的病症:禁食血糖水平(静脉血浆的葡萄糖浓度)不小于 110mg/dl 并且小于 126mg/dl,并且称为 IFG(受损的禁食血糖过多(Impaired Fasting Glycemia))。

[0499] 根据上述新诊断标准,本发明的化合物也可以用于预防或治疗糖尿病、边缘型、受损的葡萄糖耐量、IFG(受损的禁食葡萄糖,Impaired Fasting Glucose)和 IFG(受损的禁食血糖过多)的药物。此外,本发明的化合物能够预防边缘型、受损的葡萄糖耐量、IFG(受损的禁食葡萄糖)或 IFG(受损的禁食血糖过多)发展成为糖尿病。

[0500] 本发明的化合物也用作对于磺酰脲继发性失效的糖尿病的治疗药物,并且对于磺酰脲化合物和快速起效胰岛素促分泌素无法提供胰岛素分泌效果,从而不能起到足够的降血糖效果的病人,提供优良的胰岛素分泌效果和降血糖效果。

[0501] 作为本文所述的磺酰脲化合物,可以提及具有磺酰脲骨架的化合物或其衍生物(例如,甲苯磺丁脲、格列苯脲、格列齐特、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列美脲、格列吡嗪、格列丁唑等)。

[0502] 作为所述的快速起效的胰岛素促分泌素,可以提及以与磺酰脲化合物相同的方式提高胰  $\beta$  细胞分泌胰岛素的化合物,尽管它不具有磺酰脲骨架,比如列奈(glinide)化合物(例如,瑞格列奈、色那列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物等),等。

[0503] 本发明的化合物显示低毒性,并且能够以本发明化合物的形式,或者根据药物制剂的通常的制备方法,在与药理学上可接受的载体采用本身已知的方法进行混合制得药物制剂后,安全地口服或非胃肠道给药(例如,局部给药、直肠给药、静脉给药)。

[0504] 前述药物制剂的剂型为例如,口服制剂比如片剂(包括舌下片剂和口腔崩解片



剂)、胶囊(包括软胶囊和微囊)、颗粒剂、散剂、锭剂(troches)、糖浆剂、乳剂、混悬剂等;或非胃肠道制剂比如注射剂(例如皮下注射剂、静脉注射剂、肌肉注射剂、腹腔注射剂、滴注剂)、外用剂(例如透皮制剂、软膏)、栓剂(例如直肠栓剂、阴道栓剂)、小丸剂、经鼻制剂、肺用制剂(吸入剂)、眼用制剂等。

[0505] 这些制剂可以是控释制剂(controlled release)(例如缓释微囊(sustained-release microcapsules)比如即刻释放制剂(immediate-release preparations)、缓释制剂等。

[0506] 药物制剂中本发明的化合物的含量为相对于整个制剂为约 0.01 至约 100% 重量。尽管剂量根据给药对象、给药途径、疾病、病症等而变化,例如,本发明的化合物(作为活性成分)可以以下列剂量口服给药于糖尿病病人(体重约 60kg):约 0.01 至约 30mg/kg 体重每天,优选约 0.1 至约 20mg/kg 体重每天,更优选约 1 至约 20mg/kg 体重每天,该剂量可以一天一次给予,或者分成几次给予。

[0507] 作为上述药理学上可接受的载体,可以提及常规用作制剂材料的各种有机或无机载体物质。可以提及例如,用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂;用于液体制剂的溶剂、溶解助剂、助悬剂、等渗剂、缓冲剂和安抚剂(soothing agent)等。如有需要,常规添加剂比如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸收剂、增湿剂等。

[0508] 作为所述的赋形剂,可以提及例如,乳糖、蔗糖、D-甘露醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质二氧化硅(light anhydrous silicic acid)等。

[0509] 作为所述润滑剂,可以提及例如,硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体二氧化硅等。

[0510] 作为所述的粘合剂,可以提及例如,结晶纤维素、蔗糖、D-甘露醇、糊精、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。

[0511] 作为所述的崩解剂,可以提及例如,淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、L-羟丙基纤维素等。

[0512] 作为所述溶剂,可以提及例如,注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、芝麻油、玉米油、橄榄油等。

[0513] 作为所述的溶解助剂,可以提及例如,聚乙二醇、丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等。

[0514] 作为所述的助悬剂,可以提及例如,表面活性剂,比如硬脂酰三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、氨基丙酸月桂酯、卵磷脂、苯扎氯铵、苄索氯铵、单硬脂酸甘油酯等;亲水性聚合物比如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等,等。

[0515] 作为所述等渗剂,可以提及例如,葡萄糖、D-山梨醇、氯化钠、甘油、D-甘露醇等。

[0516] 作为所述缓冲剂,可以提及例如,缓冲剂比如磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等,等。

[0517] 作为所述安抚剂,可以提及例如,苯甲醇。

[0518] 作为所述防腐剂,可以提及例如,对-羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。

[0519] 作为所述抗氧化剂,可以提及例如,亚硫酸盐、抗坏血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

[0520] 作为所述的着色剂,可以提及例如,水溶性可食用焦油颜料(例如食物色素比如食品红2号和3号、食品黄4号和5号、食品蓝1号和2号等)、水不溶性色淀颜料(例如,前述水溶性可食用焦油颜料的铝盐等)、天然颜料(例如, $\beta$ -胡萝卜素、叶绿素(chlorophil)、氧化铁红等)等。

[0521] 作为所述的甜味剂,可以提及例如,糖精钠、甘草酸二钾、阿司帕坦、甜叶菊(stevia)等。

[0522] 此外,本发明的化合物可以与不是本发明的化合物的药物组合使用。

[0523] 作为所述的能与本发明的化合物组合使用的药物(在下文中有时简称为并用药物),可以提及例如,用于糖尿病的其他治疗药物、用于糖尿病并发症的治疗药物、用于高脂血症的治疗药物、抗高血压药物、抗肥胖药物、利尿药、化疗药物、免疫治疗药物、抗炎药物、抗血栓药物、用于骨质疏松的治疗药物、维生素类、抗痴呆药物、用于尿频或尿失禁的治疗药物、用于排尿困难的治疗药物等。具体地,可以提及下列药物。

[0524] 作为治疗糖尿病的其他药物的实例,包括胰岛素制剂(例如,由牛或猪的胰腺提取的动物胰岛素制剂;由大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母基因合成的人胰岛素制剂;胰岛素锌(zinc insulin);鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如INS-1)、口服胰岛素制剂)、PPAR功能调节剂(例如吡格列酮或其盐(优选盐酸盐)、罗格列酮或其盐(优选马来酸盐)、Reglixane、萘格列酮、FK-614、利格列酮、W001/38325中描述的化合物、泰沙格列赛(Tesaglitazar)、罗格里扎、Muraglitazar、ON0-5816、依格列宗(Edaglitazone)、LM-4156、Metaglidasen(MBX-102)、Naveglitazar、MX-6054、LY-510929、巴格列酮、T-131或其盐、THR-0921)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂(例如伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)、双胍类(例如苯乙双胍、二甲双胍、丁福明或其盐(例如盐酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐))、胰岛素促分泌素[磺酰脲(例如甲苯磺丁脲、格列苯脲、格列齐特、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列美脲)、瑞格列奈、色那列奈、米格列奈或其钙盐水合物、那格列奈]、GLP-1受体激动剂[例如GLP-1、GLP-1MR剂、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131]、二肽基肽酶IV抑制剂(例如NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、P93/01、NVP-DPP-728、维格列汀、Saxagliptin、T-6666、西他列汀、TS-021、alogliptin或其盐(优选苯甲酸盐)、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲基-2,4-二氧代-1(2H)-嘧啶基]甲基]-4-氟苄腈或其盐(优选琥珀酸盐)、2-[2-(3-(R)-氨基-哌啶-1-基)-5-氟-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基]-苄腈或其盐(优选酒石酸盐))、 $\beta$ 3激动剂(例如AJ-9677)、淀粉不溶素(amylin)激动剂(例如普兰林肽)、磷酸酪氨酸磷酸酶(phosphotyrosine phosphatase)抑制剂(例如钒酸钠)、糖原异生抑制剂(例如糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制剂、高血糖素拮抗剂)、SGLT(钠-葡萄糖协同转运蛋白(contransporter))抑制剂(例如T-1095)、11 $\beta$ -羟基甾体脱氢酶抑制剂(例如BVT-3498)、脂联素(adiponectin)或其激动剂、IKK抑制剂(例如AS-2868)、来普汀抗性改善药物、生长抑素受体激动剂(W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735中描述的化合物)、葡萄糖激酶活化剂(例如R0-4389620、PSN-010)、GIP(葡萄糖-依赖性促胰岛素肽)、PACAP(垂体腺苷酸环化酶激活肽)、GPR119激动剂(例如PSN119-1)等。

[0525] 这些用于糖尿病并发症的治疗药物包括醛糖还原酶抑制剂(例如,托瑞司他、依

帕司他、折那司他、唑泊司他、非达司他、米那司他、ranirestat、CT-112)、神经营养因子及其增加性药物(例如 NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 中描述的神经营养因子生产-分泌促进剂(例如 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、蛋白激酶 C(PKC) 抑制剂(例如 ruboxistaurin mesylate)、AGE 抑制剂(例如 ALT-945、匹马吉定、pyratoxanthine、N-苯甲酰甲基噻唑鎓溴化物(N-phenacylthiazoliumbromide)(ALT-766)、EXO-226、ALT-711、Pyridorin、吡多胺)、活性氧清除剂(例如硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如 tiapuride)、生长抑素受体激动剂(例如 BIM23190)、调亡信号调节激酶-1(ASK-1) 抑制剂等。

[0526] 用于高脂血症的治疗药物的实例包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、罗苏伐他汀或其盐(例如钠盐、钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂(例如 W097/10224 中描述的化合物,比如 N-[[ (3R, 5S)-1-(3-乙酰氧基-2, 2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2, 3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1, 2, 3, 5-四氢-4, 1-苯并氧氮杂萘-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类(fibrate) 化合物(例如, 苯扎贝特、氯贝丁酯、双贝特、克利贝特)、抗氧化剂(例如, 硫辛酸(lipoic acid)、普罗布考)、ACAT 抑制剂(例如, 阿伐麦布、依鲁麦布、帕替麦布)、阴离子交换树脂(例如, 考来烯胺)、普罗布考、烟酸药物(例如, 尼可莫尔、戊四烟酯)、二十六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、植物甾醇(例如, 大豆甾醇、 $\gamma$ -谷维素)等。

[0527] 抗高血压药物的实例包括血管紧张素转化酶抑制剂(例如, 卡托普利、依那普利、地拉普利)、血管紧张素 II 拮抗剂(例如, 氯沙坦、坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、依普罗沙坦、缬沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、他索沙坦、1-[[2'-(2, 5-二氢-5-氧代-4H-1, 2, 4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸)、钙通道阻滞剂(例如, 马尼地平、硝苯地平、氨氯地平、依福地平、尼卡地平)、钾通道开放剂(例如, 左色满卡林、L-27152、AL0671、NIP-121)、可乐定等。

[0528] 抗肥胖药物的实例包括作用于中枢神经系统的抗肥胖药物(例如, 右旋氟拉明、芬氟拉明、芬特明、西布曲明、安非拉酮、右旋安非他命、马吲啉、苯基丙醇胺、氯苄雷司; MCH 受体拮抗剂(例如, SB-568849; SNAP-7941; W001/82925 和 W001/87834 中描述的化合物); 神经肽 Y 拮抗剂(例如, CP-422935); 大麻素受体拮抗剂(例如, SR-141716、SR-147778); 生长激素释放多肽(ghrelin) 拮抗剂; 11 $\beta$ -羟基甾体脱氢酶抑制剂(例如 BVT-3498)、胰脂肪酶抑制剂(例如, 奥利司他、西替利司他(ATL-962))、 $\beta$ 3 激动剂(例如, AJ-9677)、肽厌食药物(peptide anorexiant)(例如, 来普汀、CNTF(睫状神经因子(Ciliary Neurotropic Factor))、胆囊收缩素激动剂(例如林替曲特、FPL-15849)、进食抑制剂(feeding deterrent)(例如, P-57)、ACC2 抑制剂(例如, CP-640186)等。

[0529] 利尿药的实例包括黄嘌呤衍生物(例如, 水杨酸钠和可可碱、水杨酸钙和可可碱)、噻嗪制剂(例如, 乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄基氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、泊利噻嗪、甲氯噻嗪)、抗醛甾酮制剂(例如, 螺内酯、氨苯蝶啶)、碳酸酐酶抑制剂(例如, 乙酰唑胺)、氯苯磺酰胺制剂(例如, 氯噻酮、美夫西特、吲达帕胺)、阿佐塞米、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼、呋塞米等。

[0530] 化疗药物的实例包括烷基化剂(例如, 环磷酰胺、异环磷酰胺)、代谢拮抗剂(例如, 甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶)、抗肿瘤抗生素(例如, 丝裂霉素、阿霉素)、来源于植物的抗肿

瘤剂（例如，长春新碱、长春地辛、泰素（Taxol）、顺铂、卡铂、依托泊苷等。其中，氟铁龙或新氟铁龙（Neo Furtulon），它们是 5- 氟尿嘧啶衍生物，等是优选的。

[0531] 免疫治疗剂的实例包括微生物或细菌成分（例如，胞壁酰二肽衍生物（muramyl dipeptide derivatives）、溶链菌（Picibanil）、具有免疫加强活性的多糖类（例如，蘑菇多糖、裂殖菌多糖、云芝多糖）、通过基因工程技术得到的细胞因子（例如，干扰素、白介素（IL）、集落刺激因子（例如粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素）等。其中，白介素比如 IL-1、IL-2、IL-12 等是优选的。

[0532] 抗炎药物的实例包括非甾体抗炎药物比如阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛等。

[0533] 抗血栓形成的药物的实例包括肝素类（例如，肝素钠、肝素钙、达肝素钠）、华法林（例如，华法林钾）、抗凝血酶药物（例如，阿加曲班）、溶解血栓的药物（例如，尿激酶、替来激酶、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶）、血小板聚集抑制剂（例如，盐酸噻氯匹定、西洛他唑、二十六烷五烯酸乙酯、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯）等。

[0534] 用于骨质疏松症的治疗药物的实例包括阿法骨化醇、骨化三醇、依降钙素、鲑鱼降钙素、雌三醇、依普黄酮、氨羟二磷酸二钠、阿仑膦酸钠水合物、英卡膦酸二钠、利塞膦酸二钠等。

[0535] 维生素的实例包括维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 等。

[0536] 抗痴呆药物的实例包括他克林、多奈哌齐、利伐斯的明、加兰他敏等。

[0537] 用于尿频或尿失禁的治疗药物的实例包括盐酸黄酮哌酯、盐酸奥昔布宁、盐酸丙哌维林等。

[0538] 用于排尿困难的治疗药物的实例包括乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如，地斯的明（distigmine））等。

[0539] 此外，在动物模型以及临床中显示具有恶病质改善作用的药物，比如环氧合酶抑制剂（例如吲哚美辛）、黄体酮衍生物（例如，醋酸甲地孕酮）、糖甾类（例如，地塞米松）、甲氧氯普胺药物、四氢大麻酚药物、脂肪代谢促进药物（例如，二十碳五烯酸（eicosapentanoic acid）、生长激素、IGF-1、诱发恶病质因子的抗体比如 TNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、制瘤素 M 等，等，可以与本发明的化合物组合使用。

[0540] 此外，糖基化抑制剂（例如，ALT-711）、神经再生促进药物（例如，Y-128、VX853、prosaptide）、抗抑郁症药物（例如，地昔帕明、阿米替林、丙米嗪）、抗癫痫药物（例如，拉莫三嗪、确乐多（Trileptal）、Keppra、Zonegran、普加巴林、Harkoseride、卡马西平）、抗心律失常药物（例如，美西津）、乙酰胆碱受体配体（例如，ABT-594）、内皮素受体拮抗剂（例如，ABT-627）、单胺摄取抑制剂（例如，曲马多）、镇静止痛剂（例如，吗啡）、GABA 受体激动剂（例如，加巴喷丁、加巴喷丁 MR 剂）、 $\alpha_2$  受体激动剂（例如，可乐定）、局部止痛剂（例如辣椒碱（capsaicin））、抗焦虑药物（例如，苯并硫氮杂萜类）、磷酸二酯酶抑制剂（例如，昔多芬（sildenafil）、多巴胺受体激动剂（例如，阿朴吗啡）、咪达唑仑、酮康唑等也可以与本发明的化合物组合使用。

[0541] 组合药物优选胰岛素制剂、PPAR 功能调节剂（优选吡格列酮或其盐酸盐）、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂（优选伏格列波糖）、双胍（优选二甲双胍或其盐酸盐）、磺酰脲（优选格列苯脲、格列美脲）、米格列奈或其钙盐水合物、那格列奈、二肽基肽酶 IV 抑制剂（优选 alogliptin 或其苯甲酸盐、2-[[6-[(3R)-3-氨基-1-哌啶基]-3,4-二氢-3-甲

基 -2, 4- 二氧代 -1 (2H) - 嘧啶基 ] 甲基 ] -4- 氟苄腈或其琥珀酸盐、2-[2-(3-(R)- 氨基 - 哌啶 -1- 基) -5- 氟 -6- 氧代 -6H- 嘧啶 -1- 基甲基 ] - 苄腈或其酒石酸盐 ) 等。

[0542] 通过将本发明的化合物与并用药物组合使用, 可以取得如下优异效果, 比如

[0543] (1) 与单独给药本发明的化合物或并用药物相比, 本发明的化合物或并用药物的剂量降低,

[0544] (2) 通过选择具有不同于本发明的化合物的功能和机理的并用药物, 可以设定较长的治疗期,

[0545] (3) 过选择具有不同于本发明的化合物的功能和机理的并用药物, 可以设计持续治疗作用,

[0546] (4) 通过组合使用本发明的化合物和并用药物, 可以提供协同作用, 等。

[0547] 当本发明的化合物和并用药物组合使用时, 本发明的化合物和并用药物的给药时间没有限定, 本发明的化合物和并用药物可以同时给药, 或可以错开时间给药至给药对象。并用药物的剂量可以根据临床使用的剂量决定, 并且可以根据给药对象, 给药途径, 疾病, 组合等进行适当选择。

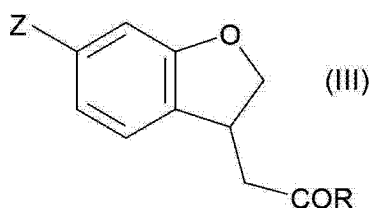
[0548] 作为本发明的化合物和所述并用药物的给药方式, 可以提及下述方法: (1) 本发明的化合物和并用药物同时制备成单个制剂给药。(2) 本发明的化合物和并用药物分别制备成两种制剂, 以相同的给药途径同时给药。(3) 本发明的化合物和并用药物分别制备成两种制剂, 以相同的给药途径错开时间给药。(4) 本发明的化合物和并用药物分别制备成两种制剂, 以不同的给药途径同时给药。(5) 本发明的化合物和并用药物分别制备成两种制剂, 以不同的给药途径错开时间给药 (例如, 本发明的化合物和并用药物可以该种顺序或以相反的顺序给药), 等。

[0549] 本发明也涉及 (6- 羟基 -2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基) 乙酸或其盐, 其作为制备本发明化合物的起始材料是有用的化合物。

[0550] 该化合物可以根据例如下述实施例 17 中描述的方法进行制备。该化合物可以是消旋体或光学活性形式。作为该化合物的盐, 可以提及那些与化合物 (I) 的盐类似的盐, 优选是金属盐。

[0551] 而且, 本发明提供式 (III) 表示的化合物或其盐的光学活性形式的制备方法:

[0552]



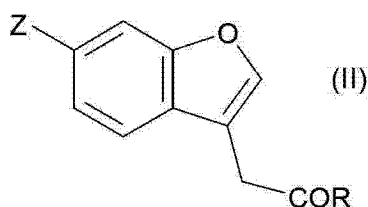
[0553] 其中

[0554] Z 是卤原子或任选被取代的羟基; 并且

[0555] R 是任选被取代的羟基,

[0556] 该方法包括将式 (II) 表示的化合物或其盐进行不对称还原反应:

[0557]



[0558] 其中各符号如上所述。

[0559] 此处, Z 优选为羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 更优选羟基。

[0560] R 优选为羟基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 更优选羟基。

[0561] 化合物 (II) 和化合物 (III) 的盐, 可以分别提及那些与化合物 (I) 的盐类似的盐, 优选是金属盐。

## 实施例

[0562] 本发明通过下述参考例、实施例、制剂实施例和实验实施例来进一步详细说明, 这些仅仅是示例, 不用来限制本发明, 并且可以在不脱离本发明的范围内进行改变。

[0563] 下列参考例和实施例中的术语“室温”表示通常为约 10°C 至约 35°C 的范围。化学收率 (yield) 是分离收率 (mol/mol%) 或通过高效液相色谱得到的收率。光学活性形式的光学纯度 (不对称收率) 是根据对映体过量来计算的 (%e. e.)。所述对映体过量是通过下式测定的:

[0564] 对映体过量 (%e. e.) =  $100X[(R)-(S)] / [(R)+(S)]$  或

[0565]  $100X[(S)-(R)] / [(R)+(S)]$

[0566] 其中 (R) 和 (S) 是高效液相色谱中各个对映体的面积。

[0567] 用于色谱的溶剂以体积 % 表示, 其他的“%”为重量 %。

[0568] 由于质子 NMR 谱的宽峰而不能确认的 OH 质子、NH 质子等, 不包括在数据中。

[0569] 本文所用的其他符号具有下列含义:

[0570] s: 单峰

[0571] d: 二重峰

[0572] t: 三重峰

[0573] q: 四重峰

[0574] m: 多重峰

[0575] br: 宽峰

[0576] J: 耦合常数

[0577] Hz: 赫兹

[0578] CDCl<sub>3</sub>: 氘代氯仿

[0579] DMSO-d<sub>6</sub>: 氘代二甲亚砜

[0580] <sup>1</sup>HNMR: 质子核磁共振

[0581] (R, R)-Me-BPE: (+)-1, 2-二((2R, 5R)-2, 5-二甲基正磷基 (phosphorano)) 乙烷

[0582] (S, S)-Et-FerroTANE: (-)-1, 1'-二((2S, 4S)-2, 4-二乙基正磷基) 二茂铁

[0583] 在下列参考例和实施例中, 熔点、质谱和核磁共振谱 (NMR) 是在下述条件下测定的。

[0584] 熔点测定工具: 使用 Yanagimoto 微熔点测定装置, 或 Büchi 熔点测定装置型号

B-545。

[0585] MS测定工具:Waters Corporation ZMD, Waters Corporation ZQ2000 或 Micromass Ltd., platform II。

[0586] 离子化方法:电喷雾离子化 (ESI) 或大气压化学离子化 (APCI)。除非具体地说明,均采用 ESI。

[0587] NMR 测定工具:Varian Inc. Varian Gemini200 (200MHz), Varian Gemini300 (300MHz), Bruker Bio Spin Corp. AVANCE300, JEOL JNM-AL400。

[0588] 在参考例和实施例中,采用制备性 HPLC 的纯化是在下列条件下进行的。

[0589] 制备性 HPLC 工具:Gilson, Inc., 高通量纯化系统

[0590] 柱:YMC Combiprep ODS-AS-5  $\mu$  m, 20X50mm

[0591] 溶剂:

[0592] 溶液 A ;含 0.1% 三氟乙酸的水,

[0593] 溶液 B ;含 0.1% 三氟乙酸的乙腈

[0594] 梯度循环 A :0.00 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=90/10), 1.20 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=90/10), 4.75 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=0/100), 7.30 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=0/100), 7.40 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=90/10), 7.50 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=90/10)。

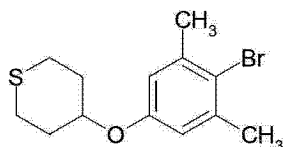
[0595] 梯度循环 B :0.00 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=95/5), 1.00 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=95/5), 5.20 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=5/95), 6.40 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=5/95), 6.50 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=95/5), 6.60 分钟 (溶液 A/ 溶液 B=95/5)。

[0596] 流速:25ml/min, 检测方法:UV220nm

[0597] 在实施例中,高效液相色谱条件中“保留时间”的括号内的数值,表示光学异构体混合物中的各光学异构体的比例。

[0598] 参考例 1 4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢-2H-噻喃

[0599]

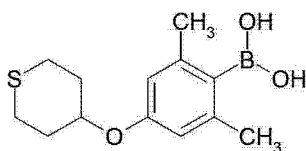


[0600] 向 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (0.201g, 1.00mmol)、四氢-2H-噻喃-4-醇 (0.130g, 1.10mmol) 和三苯基膦 (0.341g, 1.30mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯 (在甲苯中的 40% 溶液, 0.591mL, 1.30mmol), 将混合物在室温搅拌 1.5 小时。加入四氢-2H-噻喃-4-醇 (0.0591g, 0.500mmol)、三苯基膦 (0.157g, 0.600mmol) 和偶氮二甲酸二乙酯 (在甲苯中的 40% 溶液, 0.272mL, 0.600mmol), 将混合物进一步搅拌 1.5 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=0:100-20:80) 得到无色结晶的标题化合物 (0.261g, 收率 86%)。

[0601]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93-2.07 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.49-2.61 (2H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 6.65 (2H, s)。

[0602] 参考例 2 [2,6-二甲基-4-(四氢-2H-噻喃-4-基氧基)苯基]硼酸

[0603]



[0604] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  向 4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢-2H-噻喃 (3.01g, 10.0mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液中逐滴加入正丁基锂己烷溶液 (1.6M, 6.57mL, 10.5mmol), 并将反应混合物在该温度搅拌 1.5 小时。加入硼酸三异丙酯 (Triisopropyl borate) (6.92mL, 30.0mmol), 将混合物搅拌过夜, 期间将混合物加温至室温。将反应混合物进行冰冷却, 加入 2M 盐酸 (50mL), 将该混合物搅拌 2.5 小时。分离水层和有机层, 将有机层用饱和盐水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并同时调节至中性。将有机层用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用冷己烷洗涤得到无色结晶的标题化合物 (1.89g, 收率 71%)。

[0605]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.09-2.23 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.48-2.62 (2H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 6.51 (2H, s), 6.59 (2H, s)。

[0606] 参考例 3 2',6'-二甲基-4'-[(四氢-2H-噻喃-4-基氧基)联苯-3-甲酸甲酯

[0607]



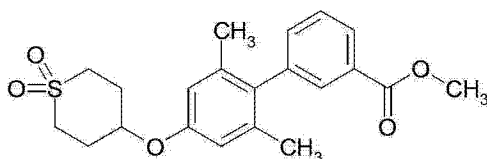
[0608] 按照与参考例 6 相同的方法, 由 [2,6-二甲基-4-(四氢-2H-噻喃-4-基氧基)苯基]硼酸和 3-溴苯甲酸甲酯, 得到无色结晶的标题化合物。

[0609] 收率 86%。

[0610] 熔点  $69-71^{\circ}\text{C}$ 。

[0611] 参考例 4 4'-[(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯

[0612]



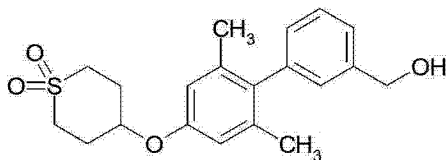
[0613] 在冰冷却下, 向 2',6'-二甲基-4'-[(四氢-2H-噻喃-4-基氧基)联苯-3-甲酸甲酯 (1.56g, 4.38mmol) 在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液中加入间-氯过苯甲酸 (65%, 2.44g, 9.20mmol), 将该混合物搅拌 16 小时, 期间将混合物逐渐加温至室温。将乙酸乙酯加入到反应混合物中。将混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液的混合物洗涤, 然后用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用乙酸乙酯-己烷重结晶得到无色结晶的标题化合物 (1.45g, 收率 85%)。

[0614] 熔点  $180^{\circ}\text{C}$ 。

[0615] 参考例 5 {4'-[(1,1-二氧化(dioxido)四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基} 甲醇

[0616]



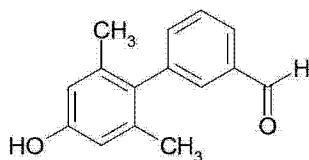


[0617] 在冰冷却下,向 4'-[(1,1-二氧代四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯 (0.128g,0.33mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中分小份地加入氢化铝锂 (80%,15.7mg,0.33mmol),将混合物在相同温度搅拌 1.5 小时。向反应混合物中分小份地加入硫酸钠 10 水合物 (0.106g,0.33mmol),将混合物在室温搅拌 1 小时。用硅藻土滤除不溶物质,将滤液在减压下浓缩得到无色无定形粉末状的标题化合物 (0.111g,收率 93%)。

[0618]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.76(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.00(6H, s), 2.29-2.44(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 2.87-3.02(2H, m), 3.37-3.53(2H, m), 4.63-4.70(1H, m), 4.74(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.68(2H, s), 7.05(1H, dt,  $J=7.4, 1.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.31-7.38(1H, m), 7.42(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )。

[0619] 参考例 6 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0620]

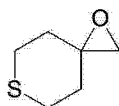


[0621] 将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (10.3g,51.0mmol) 和 (3-甲酰基苯基) 硼酸 (7.67g,51.2mmol) 溶解在 1M 碳酸钠水溶液 (150mL)、乙醇 (50mL) 和甲苯 (150mL) 的混合物中。用氩气置换后,加入四(三苯基膦)合钯(0) (2.95g,2.55mmol),并将反应混合物在氩气氛下在 80℃ 搅拌 24 小时。将反应混合物冷却,并加入水。将混合物用乙酸乙酯稀释,用硅藻土滤除不溶物质。滤液的有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=10:90-40:60)得到淡黄色结晶的标题化合物 (9.53g,收率 83%)。

[0622] MS  $m/z$  227(M+H) $^+$ 。

[0623] 参考例 7 1-氧杂-6-硫杂螺[2.5]辛烷

[0624]



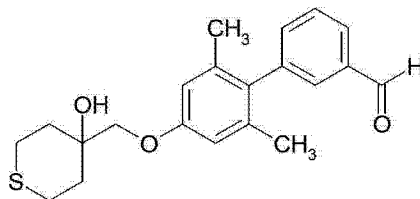
[0625] 在室温,向三甲基碘化亚砷(trimethylsulfoxonium iodide) (37.1g,165.1mmol) 在二甲基亚砷(120mL) 中的混悬液中缓慢加入氢化钠(油中 60%,6.10g,152.4mmol),并将该混合物在氮气气氛下搅拌 1 小时。向该反应混合物中经 20 分钟逐滴加入四氢-4H-噻喃-4-酮(14.8g,127.0mmol) 在二甲基亚砷(60mL) 中的溶液,并将反应溶液在室温搅拌 14 小时。将混合物用水稀释并用乙醚萃取。有机层依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残余物在室温静置,用少量的己烷洗涤沉淀的结晶,并干燥,得到无色针状的标题化合物 (8.22g,收率 50%)。

[0626]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.69-1.82(2H, m), 1.93-2.09(2H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.85-3

. 01 (2H, m)。

[0627] 参考例 8 4'-[(4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0628]

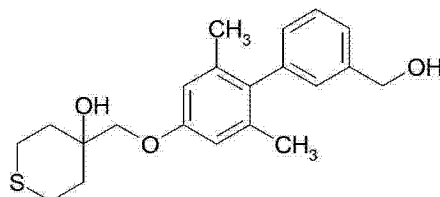


[0629] 在室温,向 1-氧杂-6-硫杂螺[2.5]辛烷(6.33g,48.6mmol)和 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(10.0g,44.2mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液中加入碳酸钾(6.11g,44.2mmol),该混合物在 100℃搅拌 12 小时。将反应混合物在减压下浓缩,残留物用 1M 盐酸中和,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残留物由异丙醚结晶得到无色结晶的标题化合物(12.3g,收率 78%)。

[0630]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.77-1.91 (2H, m), 2.00 (6H, s), 2.06-2.16 (2H, m), 2.19 (1H, s), 2.42-2.53 (2H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.81 (2H, s), 6.69 (2H, s), 7.41 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.59 (1H, t, J=7.5Hz), 7.66 (1H, t, J=1.5Hz), 7.87 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 10.05 (1H, s)。

[0631] 参考例 9 4-([3'-(羟基甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基]氧基)甲基)四氢-2H-噻喃-4-醇

[0632]

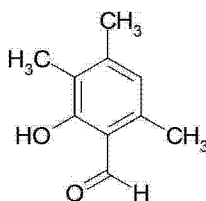


[0633] 在冰冷却下,向 4'-[(4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(2.12g,5.95mmol)在四氢呋喃(8mL)和甲醇(4mL)的混合溶剂中的溶液加入硼氢化钠(0.225g,5.95mmol),将混合物在相同温度搅拌 20 分钟。反应溶液在减压下浓缩,向残留物中添加氯化铵水溶液,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩得到无色结晶的标题化合物(1.87g,收率 88%)。

[0634]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.70 (1H, t, J=5.8Hz), 1.76-1.90 (2H, m), 2.01 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.20 (1H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.73 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.67 (2H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.4Hz)。

[0635] 参考例 10 2-羟基-3,4,6-三甲基苯甲醛

[0636]



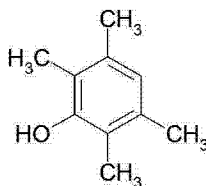
[0637] 将 2,3,5-三甲基苯酚(13.6g,100mmol,)在二氯甲烷(20mL)中的溶液进行

冰冷却,在氮气气氛下用 0.5 小时逐滴加入四氯化钛 (titanium tetrachloride) (41.7g, 220mmol), 将反应混合物搅拌 1 小时。逐滴加入二氯甲基甲基醚 (11.5g, 100mmol), 将混合物再搅拌 6 小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液处理,并用二氯甲烷萃取。萃取物依次用稀盐酸,饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷 =5:95-50:50) 得到淡棕色结晶的标题化合物 (6.58g, 收率 40%)。

[0638] MS m/z 165 (M+H)<sup>+</sup>。

[0639] 参考例 11 2, 3, 5, 6- 四甲基苯酚

[0640]

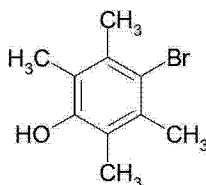


[0641] 将 2-羟基-3,4,6-三甲基苯甲醛 (6.58g, 40.1mmol) 溶解在甲醇 (120mL) 中,在氢气气氛 (气球压 (balloon pressure)) 下加入 10% 钨-碳 (50% 含水产品, 1.0g), 将混合物在室温搅拌 22 小时。滤出催化剂,将滤液在减压下浓缩。将沉淀的结晶由甲醇进行重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (0.73g, 收率 12%)。在减压下浓缩母液,得到第二批产物 (5.10g, 收率 85%)。

[0642] MS m/z 151 (M+H)<sup>+</sup>。

[0643] 参考例 12 4-溴-2,3,5,6-四甲基苯酚

[0644]

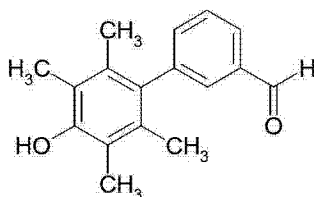


[0645] 在室温,向 2,3,5,6-四甲基苯酚 (5.10g, 34.0mmol) 在乙酸 (90ml) 中的混悬液中逐滴加入溴 (1.98mL, 38.6mmol) 在乙酸 (30mL) 中的溶液,将该混合物搅拌 5 小时。将反应混合物在减压下浓缩,残留物用乙酸乙酯稀释,并依次用硫代硫酸钠水溶液和饱和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶用石油醚洗涤,得到淡黄色结晶的标题化合物 (5.10g, 收率 66%)。母液在减压下浓缩,并用石油醚洗涤得到第二批产物 (1.38g, 收率 18%)。

[0646] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.23 (6H, s), 2.40 (6H, s), 4.59 (1H, s)。

[0647] 参考例 13 4'-羟基-2',3',5',6'-四甲基联苯-3-甲醛

[0648]



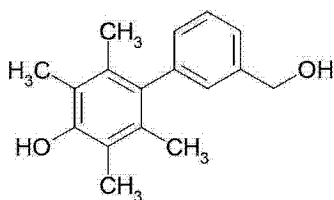
[0649] 按照与参考例 6 相同的方法,由 4-溴-2,3,5,6-四甲基苯酚和 (3-甲酰基苯基)

硼酸,得到无色结晶的标题化合物。收率 79%。

[0650] MS  $m/z$  255 (M+H)<sup>+</sup>。

[0651] 参考例 14 3'-(羟基甲基)-2,3,5,6-四甲基联苯-4-醇

[0652]

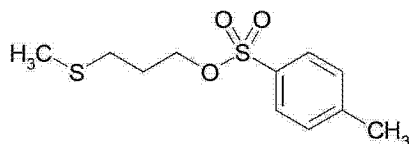


[0653] 将 4'-羟基-2',3',5',6'-四甲基联苯-3-甲醛 (2.03g, 8.00mmol) 在甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合溶剂中的溶液进行冰冷却,加入硼氢化钠 (90%, 0.336g, 8.00mmol), 在氮气氛下将该混合物搅拌 2 小时。反应混合物用稀盐酸处理,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (1.90g, 收率 93%)。

[0654] 熔点 152-153°C。

[0655] 参考例 15 4-甲基苯磺酸 3-(甲硫基)丙酯

[0656]

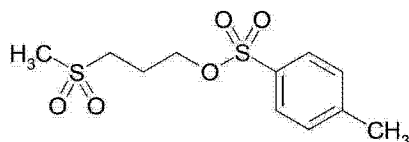


[0657] 将 3-(甲硫基)-1-丙醇 (5.30g, 50.0mmol)、三乙胺 (10.5mL, 75.0mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基-1,6-己烷二胺 (0.861g, 5.00mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液进行冰冷却,在氮气氛下逐滴加入对-甲苯磺酰氯 (14.3g, 75.0mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液。滴加完成后,将混合物搅拌 3 小时,期间将混合物加温至室温。将水加入到反应混合物中,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷 = 10:90-40:60),得到无色油状的标题化合物 (12.2g, 收率 94%)。

[0658] MS  $m/z$  261 (M+H)<sup>+</sup>。

[0659] 参考例 16 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯

[0660]

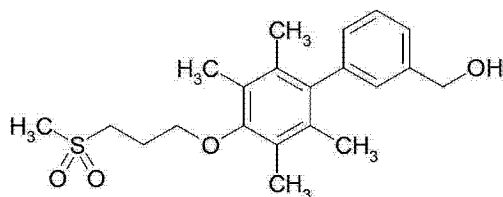


[0661] 在冰冷却下,向 4-甲基苯磺酸 3-(甲硫基)丙酯 (12.2g, 46.9mmol) 在甲醇 (250mL) 中的溶液中,逐滴加入过硫酸钾 (商品名:OXONE, 57.7g, 93.8mmol) 在水 (250mL) 中的溶液。滴加完成后,将混合物搅拌 20 小时,期间将混合物逐渐加温至室温。在减压下蒸发甲醇,将混合物用水稀释,有机物质用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶用乙酸乙酯-庚烷洗涤,得到无色结晶的标题化合物 (13.1g, 收率 96%)。

[0662] MS  $m/z$  293 (M+H)<sup>+</sup>。

[0663] 参考例 17 {2', 3', 5', 6' - 四甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基 ) 丙氧基 ] 联苯 -3- 基 } 甲醇

[0664]

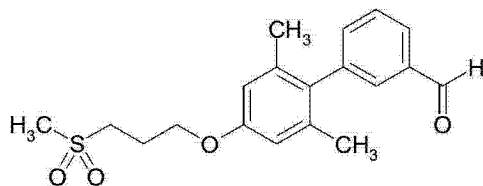


[0665] 向 3' - ( 羟基甲基 ) -2, 3, 5, 6- 四甲基联苯 -4- 醇 (0.616g, 2.40mmol) 和 4- 甲基苯磺酸 3-( 甲基磺酰基 ) 丙酯 (1.05g, 3.60mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (0.597g, 4.32mmol), 在 90°C 在氮气氛下将混合物搅拌 12 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用 1M 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 =40:60-80:20), 得到的结晶从庚烷 - 乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (0.577g, 收率 85%)。

[0666] 熔点 132-134°C。

[0667] 参考例 18 2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基 ) 丙氧基 ] 联苯 -3- 甲醛

[0668]

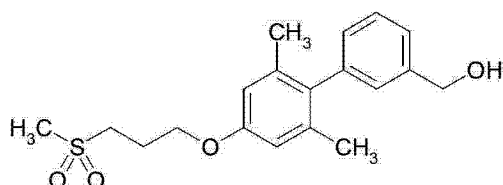


[0669] 向 4' - 羟基 -2', 6' - 二甲基联苯 -3- 甲醛 (2.26g, 10.0mmol) 和 4- 甲基苯磺酸 3-( 甲基磺酰基 ) 丙酯 (3.51g, 12.0mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (1.80g, 13.0mmol), 在 90°C 在氮气氛下将混合物搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用 1M 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 : 己烷 =40:60-80:20), 得到的结晶从庚烷 - 乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (2.68g, 收率 77%)。

[0670] MS  $m/z$  347 (M+H)<sup>+</sup>。

[0671] 参考例 19 {2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基 ) 丙氧基 ] 联苯 -3- 基 } 甲醇

[0672]



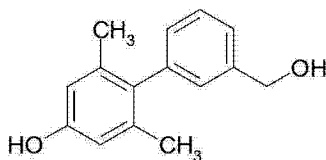
[0673] 将 2', 6' - 二甲基 -4' - [3-( 甲基磺酰基 ) 丙氧基 ] 联苯 -3- 甲醛 (2.66g, 7.68mmol) 在甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合溶剂中的溶液进行冰冷却, 加入硼氢化钠 (90%, 0.323g, 7.68mmol), 在氮气氛下将该混合物搅拌 6 小时。反应混合物用稀盐酸处理, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。将

得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物(2.60g,收率97%)。

[0674]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.68(1H, t, J=5.9Hz), 2.00(6H, s), 2.30-2.40(2H, m), 2.97(3H, s), 3.24-3.31(2H, m), 4.13(2H, t, J=5.7Hz), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 6.64(2H, s), 7.03-7.08(1H, m), 7.12(1H, s), 7.31-7.37(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.5Hz)。

[0675] 参考例 20 3'-(羟基甲基)-2,6-二甲基联苯-4-醇

[0676]

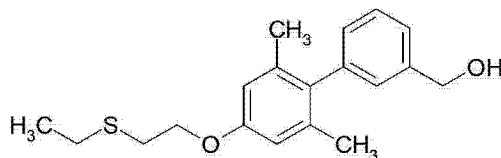


[0677] 将4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛(6.95g,30.7mmol)在甲醇(30mL)和四氢呋喃(60mL)的混合溶剂中的溶液进行冰冷却,加入硼氢化钠(90%,1.29g,30.7mmol),在氮气氛下将该混合物搅拌20小时,期间将混合物逐渐加温至室温。将反应混合物在减压下浓缩,残留物用稀盐酸处理,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物(6.56g,收率93%)。

[0678] 熔点 175°C。

[0679] 参考例 21 {4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基} 甲醇

[0680]

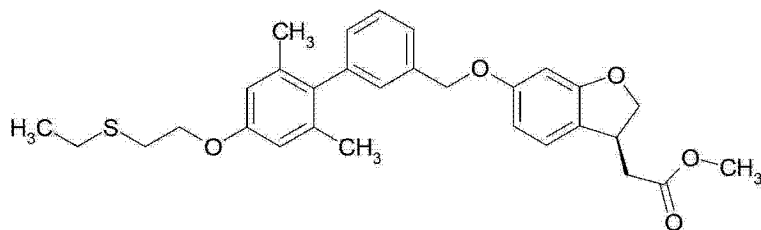


[0681] 向3'-(羟基甲基)-2,6-二甲基联苯-4-醇(1.83g,8.00mmol)和2-氯乙基乙基硫醚(2-chloroethyl ethyl sulfide)(1.07mL,12.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.33g,9.60mmol)和碘化钾(0.132g,0.800mmol),将混合物在95°C在氮气氛下搅拌24小时。将水加入到反应混合物中,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用1M氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=10:90-50:50),得到无色油状的标题化合物(1.19g,收率47%)。

[0682]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 1.67(1H, t, J=5.8Hz), 2.00(6H, s), 2.67(2H, q, J=7.3Hz), 2.92(2H, t, J=7.0Hz), 4.16(2H, t, J=7.0Hz), 4.73(2H, d, J=5.8Hz), 6.66(2H, s), 7.06(1H, dt, J=7.3, 1.3Hz), 7.12(1H, s), 7.30-7.36(1H, m), 7.41(1H, t, J=7.3Hz)。

[0683] 参考例 22 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0684]

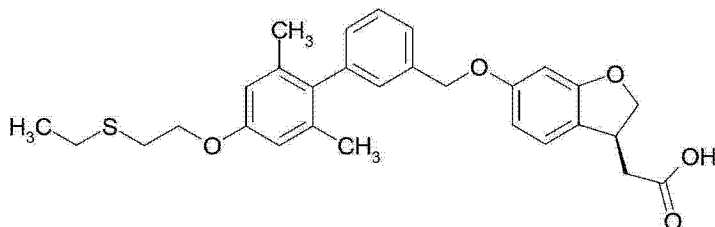


[0685] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.250g, 1.20mmol)、{4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲醇 (0.380g, 1.20mmol) 和三丁基膦 (0.388g, 1.92mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液,加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.484g, 1.92mmol),在氮气氛下将混合物在室温搅拌 1 小时。将己烷 (10mL) 加入到反应混合物中,滤除沉淀的不溶物质,将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=5:95-40:60),得到淡黄色油状的标题化合物 (0.363g, 收率 60%)。

[0686] MS  $m/z$  507 (M+H)<sup>+</sup>。

[0687] 参考例 23 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0688]

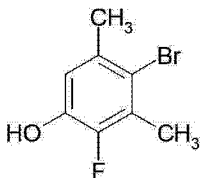


[0689] 向 [(3S)-6-({4'-[2-(乙硫基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.358g, 0.707mmol) 在甲醇 (1.5mL) 和四氢呋喃 (3mL) 的混合溶剂中的溶液中,加入 2M 氢氧化钠水溶液 (0.750mL),将该混合物在 50℃ 搅拌 1.5 小时。将反应混合物用水稀释,用 1M 盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩得到无色油状的标题化合物 (0.309g, 收率 89%)。

[0690] MS  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>。

[0691] 参考例 24 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚

[0692]

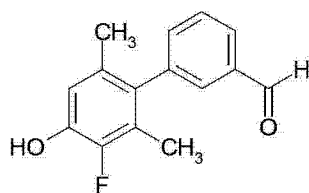


[0693] 向 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (2.00g, 9.95mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20mL) 的溶液中加入 N-氟吡啶鎓三氟甲磺酸盐 (N-fluoropyridinium triflate) (6.15g, 24.9mmol),混合物在回流下加热 7 小时。反应混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液处理,并用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用水和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=0:100-30:70),得到无色油状的标题化合物 (0.790g, 收率 36%)。

[0694] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29-2.36 (6H, m), 5.04 (1H, d, J=4.0Hz), 6.79 (1H, d, J=9.0Hz)。

[0695] 参考例 25 3'-氟-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0696]

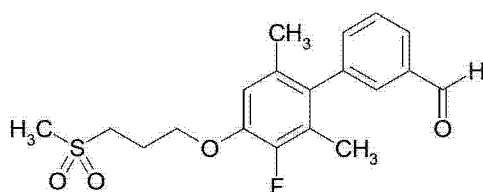


[0697] 按照与参考例 6 相同的方法,由 4-溴-2-氟-3,5-二甲基苯酚和 (3-甲酰基苯基) 硼酸,得到无色结晶的标题化合物。收率 49%。

[0698] MS  $m/z$  245 (M+H)<sup>+</sup>。

[0699] 参考例 26 3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛

[0700]

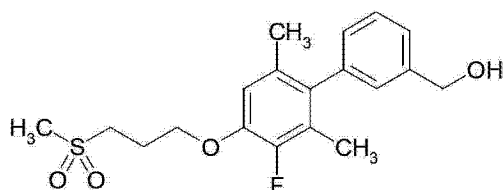


[0701] 向 3'-氟-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 (2.44g, 10.0mmol) 和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯 (3.51g, 12.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (1.80g, 13.0mmol), 在氮气氛下在 90°C 将混合物搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用 1M 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 40:60-80:20), 得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (3.45g, 收率 95%)。

[0702] MS  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>。

[0703] 参考例 27 {3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇

[0704]



[0705] 将 3'-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛 (2.77g, 8.00mmol) 在甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合溶剂中的溶液进行冰冷却, 加入硼氢化钠 (90%, 0.336g, 8.00mmol), 在氮气氛下将该混合物搅拌 8 小时。反应混合物用稀盐酸处理, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 40:60-80:20), 得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (2.75g, 收率 94%)。

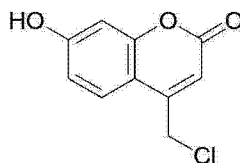
[0706] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.67 (1H, t, J=5.9Hz), 1.91-1.95 (3H, m), 1.97 (3H, s), 2.32-2.45 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.27-3.35 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=5.8Hz), 4.74 (2H, d, J=5.9Hz), 6.70



(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, d, J=7.5Hz), 7.10(1H, s), 7.32-7.47(2H, m)。

[0707] 参考例 28 4-(氯甲基)-7-羟基-2H-色烯-2-酮

[0708]

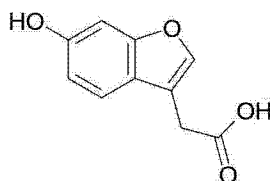


[0709] 在冰冷却下,将 4-氯乙酰基乙酸乙酯(14.0g,85.0mmol)溶解在浓硫酸(30mL)中,分小份地加入间苯二酚(resorcinol)(8.81g,80.0mmol),将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰水中,过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并风干得到米色粉末状的标题化合物(14.1g,收率 84%)。

[0710] MS m/z 211(M+H)<sup>+</sup>。

[0711] 参考例 29 (6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸

[0712]

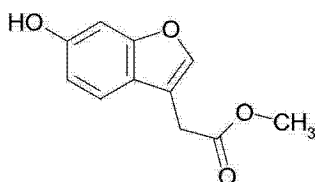


[0713] 将 4-(氯甲基)-7-羟基-2H-色烯-2-酮(10.9g,51.8mmol)溶解在 1M 氢氧化钠水溶液(500mL)中,将混合物在回流下加热 2 小时。将反应混合物冷却,用浓硫酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩得到棕色结晶的标题化合物(8.27g,收率 83%)。

[0714] MS m/z 193(M+H)<sup>+</sup>。

[0715] 参考例 30 (6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

[0716]

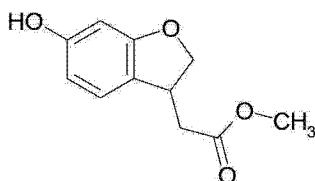


[0717] 将 (6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(9.85g,51.3mmol)混悬在甲醇(45mL)中,加入浓硫酸(5mL),混合物在回流下加热 4 小时。将反应混合物在减压下浓缩。加入水,混合物用乙醚萃取。萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=10:90-50:50.),得到的结晶由乙酸乙酯-己烷重结晶,得到淡黄色柱状结晶(prisms)的标题化合物(7.38g,收率 70%)。

[0718] MS m/z 207(M+H)<sup>+</sup>。

[0719] 参考例 31 (6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

[0720]

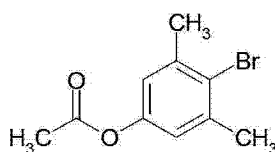


[0721] 向 (6-羟基-1-苯并呋喃-3-基) 乙酸甲酯 (11.4g, 55.3mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中加入 10% 钨-碳 (50% 含水产品, 2g), 在氢气氛 (气球压) 下将混合物在室温搅拌 18 小时。滤出结晶, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =20:80-50:50), 得到的固体由乙酸乙酯-己烷重结晶, 得到无色柱状结晶的标题化合物 (8.74g, 收率 76%)。

[0722] MS  $m/z$  209 (M+H)<sup>+</sup>。

[0723] 参考例 32 乙酸 4-溴-3,5-二甲基苯酯

[0724]

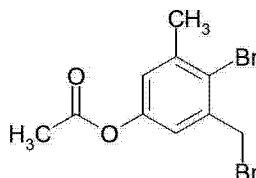


[0725] 向 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (10.1g, 50.0mmol) 在吡啶 (13mL) 中的溶液中加入乙酸酐 (7.66g, 38.6mmol), 将混合物在 50℃ 搅拌 30min。将反应混合物进行冰冷却, 用 0.5M 盐酸稀释, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩, 得到标题化合物 (12.1g, 收率 99%) 的黄色油状物。

[0726] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.40 (6H, s), 6.82 (2H, s)。

[0727] 参考例 33 乙酸 4-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯酯

[0728]

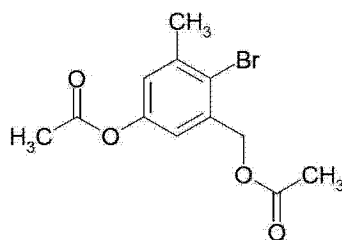


[0729] 在氮气氛下, 将乙酸 4-溴-3,5-二甲基苯酯 (12.1g, 49.8mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (9.79g, 55.0mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (2,2'-azobisisobutyronitrile) (82.1mg, 0.500mmol) 在四氯化碳 (100mL) 中的混悬液在 75℃ 搅拌 5 小时。将反应混合物进行冰冷却, 并在减压下浓缩。残留物用乙醚稀释, 滤除不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =0:100-25:75), 得到无色结晶的标题化合物 (11.7g, 收率 73%)。

[0730] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=2.7Hz), 7.07 (1H, d, J=2.7Hz)。

[0731] 参考例 34 乙酸 5-乙酰氧基-2-溴-3-甲基苯酯

[0732]

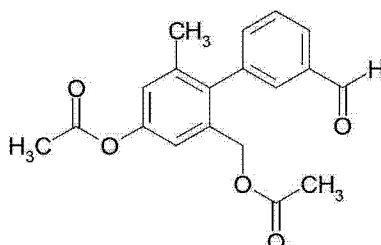


[0733] 向乙酸 4-溴-3-(溴甲基)-5-甲基苯酯 (11.7g, 36.3mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 中的溶液中加入乙酸钠 (5.96g, 72.6mmol), 在氮气氛下将混合物在 70℃ 搅拌 4 小时。将乙酸乙酯加入到反应混合物中, 将混合物依次用水和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 0:100-25:75), 得到标题化合物 (7.29g, 收率 67%) 淡黄色油状物。

[0734]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.15 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.95-7.03 (2H, m)。

[0735] 参考例 35 乙酸 (4-乙酰氧基-3'-甲酰基-6-甲基联苯-2-基) 甲酯

[0736]

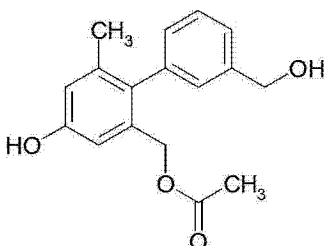


[0737] 按照与参考例 6 相同的方法, 由乙酸 5-乙酰氧基-2-溴-3-甲基苯酯和 (3-甲酰基苯基) 硼酸, 得到黄色油状的标题化合物。收率 50%。

[0738]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.00 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.02 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.43-7.48 (1H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, t,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.88-7.93 (1H, m), 10.05 (1H, s)。

[0739] 参考例 36 乙酸 [4-羟基-3'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-2-基] 甲酯

[0740]



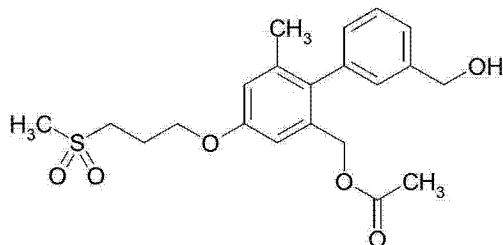
[0741] 在冰冷却下, 向乙酸 (4-乙酰氧基-3'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-2-基) 甲酯 (1.63g, 4.99mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶剂中的溶液中加入硼氢化钠 (90%, 0.210g, 5.00mmol), 在氮气氛下将混合物在相同温度搅拌 3 小时。将柠檬酸水溶液加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 20:80-80:20), 得到无色油状的标题化合物 (1.02g, 收率 71%)。

[0742]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.00 (3H, s), 2.01 (3H, s), 4.72 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.20 (1H, br

s), 6.73 (1H, d, J=2.5Hz), 6.78 (1H, d, J=2.5Hz), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.31-7.43 (2H, m)。

[0743] 参考例 37 乙酸 {3'-(羟基甲基)-6-甲基-4-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-2-基} 甲酯

[0744]

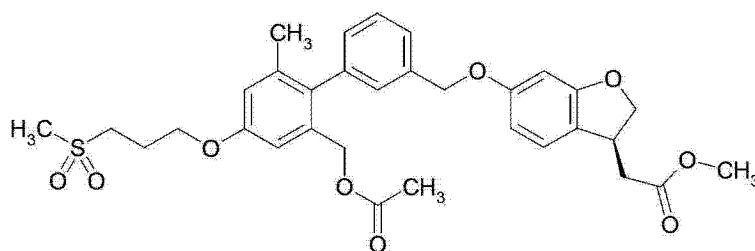


[0745] 向乙酸 [4-羟基-3'-(羟基甲基)-6-甲基联苯-2-基] 甲酯 (1.02g, 3.56mmol) 和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯 (1.25g, 4.27mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (0.640g, 4.32mmol), 将混合物在氮气氛下在 90℃ 搅拌 21 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =50:50-100:0), 得到无色油状的标题化合物 (0.87g, 收率 60%)。

[0746]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.81 (1H, t, J=6.0Hz), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.31-2.43 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.24-3.32 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.7Hz), 4.72 (2H, d, J=6.0Hz), 4.76 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=2.5Hz), 6.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.32-7.43 (2H, m)。

[0747] 参考例 38 [(3S)-6-({2'-(乙酰氧基甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯

[0748]



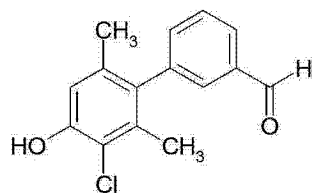
[0749] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯 (0.208g, 1.00mmol)、乙酸 {3'-(羟基甲基)-6-甲基-4-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-2-基} 甲酯 (0.360g, 1.00mmol) 和三丁基膦 (0.324g, 1.60mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液, 加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.404g, 1.60mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 3 小时。将己烷 (8mL) 加入到反应混合物中, 滤除沉淀的不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =30:70-70:30), 得到无色油状的标题化合物 (0.432g, 收率 79%)。

[0750]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.01 (6H, s), 2.31-2.42 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.24-3.32 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-3.86 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J=9.2, 6.0Hz), 4.71-4.79 (3H, m), 5.04 (2H, s), 6.43-6.50 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=2.5Hz), 6.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.02 (1H, d, J=7.9Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.36-

7.45 (2H, m)。

[0751] 参考例 39 3'-氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0752]

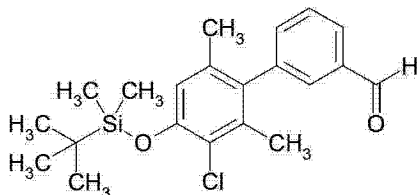


[0753] 在冰冷却下,向 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 (11.3g, 50.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液中分小份地加入 N-氯琥珀酰亚胺 (6.68g, 50.0mmol), 将混合物在室温搅拌 13 小时,然后在 50 °C 搅拌 3 小时。将 N-氯琥珀酰亚胺 (1.34g, 10.0mmol) 加入到反应混合物中,混合物在相同温度搅拌 3 小时。再次加入 N-氯琥珀酰亚胺 (0.668g, 5.00mmol), 将混合物在相同的温度再搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=5:95-40:60),得到的结晶由乙酸乙酯-庚烷进行重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (8.47g, 收率 65%)。

[0754] MS m/z 261 (M+H)<sup>+</sup>。

[0755] 参考例 40 4'-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0756]

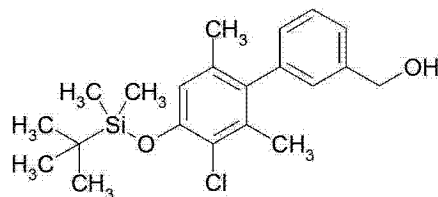


[0757] 在室温向 3'-氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 (1.41g, 5.41mmol) 和咪唑 (1.10g, 16.2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (1.22g, 8.09mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中,用乙醚萃取混合物。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=0:100-20:80) 得到无色油状的标题化合物 (1.78g, 收率 88%)。

[0758] MS m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>。

[0759] 参考例 41 (4'-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇

[0760]



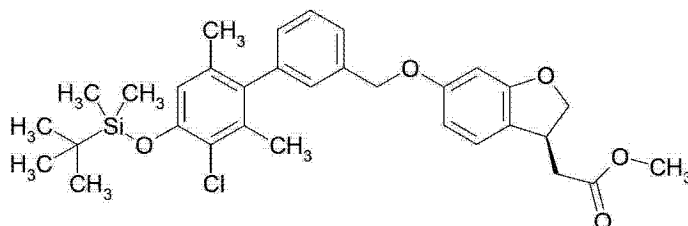
[0761] 在冰冷却下,向 4'-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 (1.78g, 4.75mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (5mL) 的混合溶剂中的溶

液中加入硼氢化钠 (90%, 90mg, 2.38mmol), 在氮气氛下混合物在相同温度搅拌 2 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷=5:95-40:60), 得到无色油状的标题化合物 (1.74g, 收率 97%)。

[0762] MS  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>。

[0763] 参考例 42 {(3S)-6-[(4'-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基)-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯

[0764]

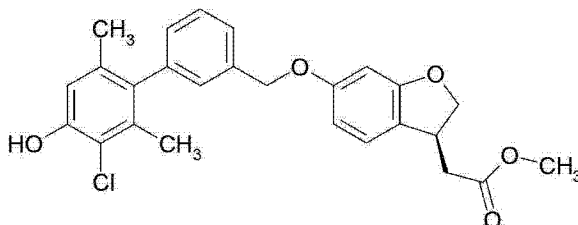


[0765] 按照与参考例 22 相同的方法, 由 (4'-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基)-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲醇和 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯, 得到无色结晶的标题化合物。收率 77%。

[0766] MS  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>。

[0767] 参考例 43 {(3S)-6-[(3'-氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯

[0768]

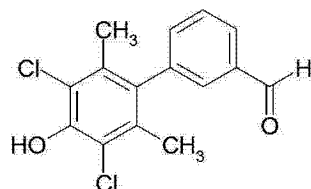


[0769] 在室温, 向 {(3S)-6-[(4'-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基)-3'-氯-2',6'-二甲基联苯-3-基]甲氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯 (2.01g, 3.54mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的溶液中加入 1M 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (3.9mL, 3.9mmol), 在氮气氛下将混合物在相同温度搅拌 3 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将水加入到残留物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷=10:90-50:50), 得到无色油状的标题化合物 (1.41g, 收率 88%)。

[0770] MS  $m/z$  453 (M+H)<sup>+</sup>。

[0771] 参考例 44 3',5'-二氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

[0772]

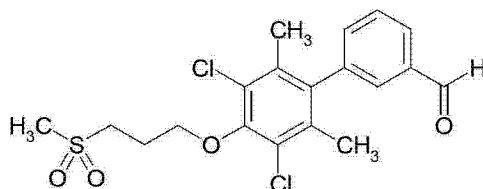


[0773] 在冰冷却下,向 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 (11.3g, 50.0mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 溶液中分小份地加入 N-氯琥珀酰亚胺 (13.4g, 100mmol), 将混合物在室温搅拌 14 小时,然后在 50°C 搅拌 2 小时。将水加入到反应混合物中,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶用乙酸乙酯-庚烷洗涤,得到无色结晶的标题化合物 (8.88g, 收率 60%)。

[0774]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.03 (6H, s), 6.00 (1H, s), 7.35-7.40 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.88-7.94 (1H, m), 10.06 (1H, s)。

[0775] 参考例 45 3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛

[0776]

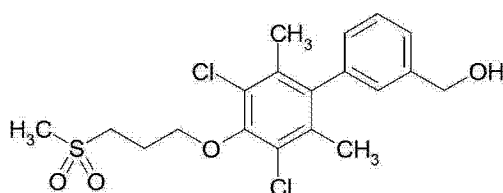


[0777] 按照与参考例 18 相同的方法,由 3',5'-二氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯,得到无色结晶的标题化合物。收率 53%。

[0778]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.03 (6H, s), 2.37-2.48 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.44-3.51 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=5.7Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 7.89-7.94 (1H, m), 10.06 (1H, s)。

[0779] 参考例 46 [3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇

[0780]

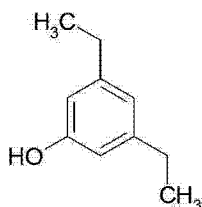


[0781] 按照与参考例 41 相同的方法,由 3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛,得到无色油状的标题化合物。收率 98%。

[0782]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.76 (1H, t, J=5.7Hz), 2.03 (6H, s), 2.36-2.47 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.43-3.51 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.7Hz), 4.75 (2H, d, J=5.7Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.07-7.08 (1H, m), 7.36-7.48 (2H, m)。

[0783] 参考例 47 3,5-二乙基苯酚

[0784]

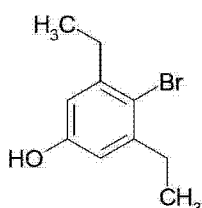


[0785] 在氮气氛围下在 115℃ 将 4-乙基苯酚 (25.7g, 210mmol) 和氯化铝 (62.5g, 469mmol) 的混合物搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至 60℃, 倒入冰水中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 0:100-25:75), 得到红棕色油状的标题化合物 (12.3g, 收率 78%)。

[0786] MS  $m/z$  151 (M+H)<sup>+</sup>。

[0787] 参考例 48 4-溴-3,5-二乙基苯酚

[0788]

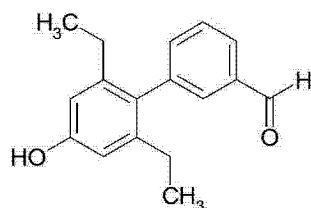


[0789] 向 3,5-二乙基苯酚 (9.30g, 61.9mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液中加入四丁基三溴化铵 (29.8g, 61.9mmol), 将混合物在室温搅拌 15 小时。将溶剂在减压下蒸发, 将水加入到残留物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 0:100-25:75), 将得到的结晶从庚烷进行重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (1.85g)。将母液在减压下浓缩, 得到暗棕色结晶的标题化合物 (8.68g) (总重 10.5g, 总收率 74%)。

[0790] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21 (6H, t, J=7.6Hz), 2.73 (4H, q, J=7.6Hz), 4.65 (1H, s), 6.59 (2H, s)。

[0791] 参考例 49 2',6'-二乙基-4'-羟基联苯-3-甲醛

[0792]



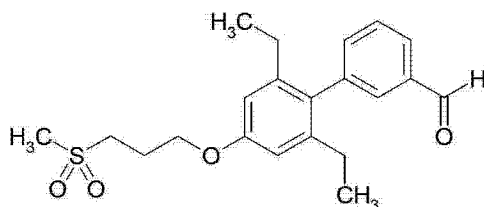
[0793] 按照与参考例 6 相同的方法, 由 4-溴-3,5-二乙基苯酚和 (3-甲酰基苯基) 硼酸, 得到黄色油状的标题化合物。收率 68%。

[0794] MS  $m/z$  255 (M+H)<sup>+</sup>。

[0795] 参考例 50 2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛

[0796]



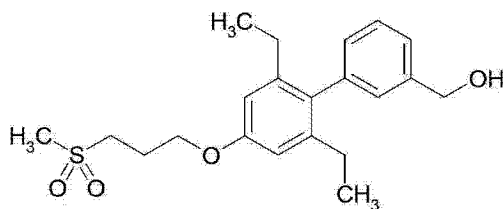


[0797] 向 2',6'-二乙基-4'-羟基联苯-3-甲醛 (2.44g, 9.59mmol) 和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯 (3.36g, 11.5mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (1.73g, 12.5mmol), 在氮气氛围下将混合物在 90°C 搅拌 70 小时。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 30:70-70:30), 得到淡黄色油状的标题化合物 (2.86g, 收率 80%)。

[0798] MS m/z 375 (M+H)<sup>+</sup>。

[0799] 参考例 51 {2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇

[0800]

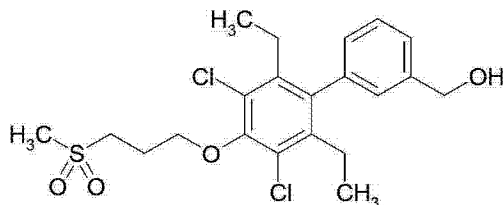


[0801] 将 2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-甲醛 (2.86g, 7.64mmol) 在甲醇 (8mL) 和四氢呋喃 (16mL) 的混合溶剂中的溶液进行冰冷却, 加入硼氢化钠 (90%, 0.161g, 3.82mmol), 在氮气氛围下将该混合物搅拌 2 小时。反应混合物用 10% 柠檬酸水溶液处理, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 40:80-80:20), 得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (2.41g, 收率 84%)。

[0802] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (6H, t, J=7.5Hz), 1.66 (1H, t, J=5.9Hz), 2.24-2.42 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.25-3.33 (2H, m), 4.16 (2H, t, J=5.7Hz), 4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 6.67 (2H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 7.32-7.43 (2H, m)。

[0803] 参考例 52 {3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇

[0804]



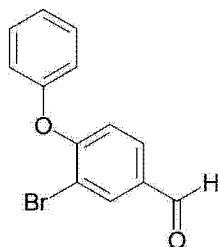
[0805] 向 {2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇 (0.377g, 1.00mmol) 在乙腈 (5mL) 中的溶液中加入 N-氯琥珀酰亚胺 (0.267g, 2.00mmol), 将混合物在室温搅拌 3 天。将水加入到反应混合物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:

己烷 =15:85-50:50), 得到无色油状的标题化合物 (0.260g, 收率 58%)。

[0806]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.94(6H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.74(1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.36-2.48(6H, m), 3.00(3H, s), 3.44-3.53(2H, m), 4.18(2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(1H, m), 7.14(1H, s), 7.37-7.47(2H, m)。

[0807] 参考例 53 3-溴-4-苯氧基苯甲醛

[0808]

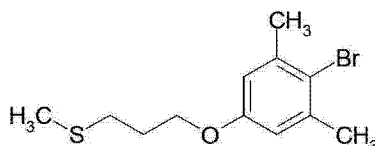


[0809] 向 3-溴-4-氟苯甲醛 (2.03g, 10.0mmol) 和苯酚 (0.941g, 10.0mmol) 在  $N,N$ -二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (1.66g, 12.0mmol), 将混合物在氮气氛下在  $90^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。将水加入到反应混合物中。混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =0:100-15:85), 得到淡黄色油状的标题化合物 (2.27g, 收率 82%)。

[0810]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 6.90(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.11(2H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.38-7.47(2H, m), 7.72(1H, dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 9.89(1H, s)。

[0811] 参考例 54 2-溴-1,3-二甲基-5-[3-(甲硫基)丙氧基]苯

[0812]

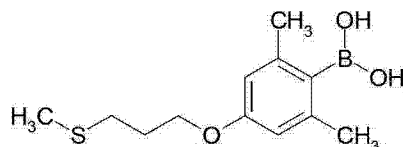


[0813] 向 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (4.02g, 20.0mmol), 3-(甲硫基)-1-丙醇 (2.12g, 20.0mmol) 和三丁基膦 (7.97mL, 32.0mmol) 在甲苯 (320mL) 中的溶液中加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (8.07g, 32.0mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 18 小时。将己烷 (160mL) 加入到反应混合物中, 滤除不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =0:100-25:75), 得到淡黄色油状的标题化合物 (5.03g, 收率 87%)。

[0814]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.37(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.02(2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.65(2H, s)。

[0815] 参考例 55 {2,6-二甲基-4-[3-(甲硫基)丙氧基]苯基}硼酸

[0816]



[0817] 按照与参考例 2 相同的方法, 由 2-溴-1,3-二甲基-5-[3-(甲硫基)丙氧基]苯, 得到无色结晶的标题化合物。收率 87%。

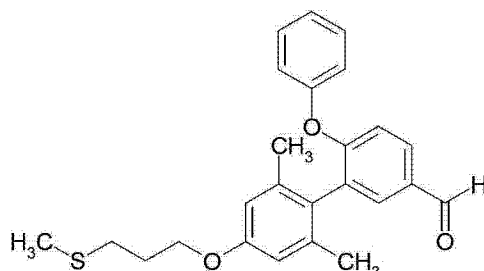
[0818]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.00-2.10(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(6H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

z), 4.04 (2H, t, J=6.1Hz), 4.53 (2H, s), 6.55 (2H, s)。

[0819] 参考例 56 2', 6' - 二甲基 -4' - [3-(甲硫基)丙氧基]-6- 苯氧基联苯 -3- 甲

醛

[0820]

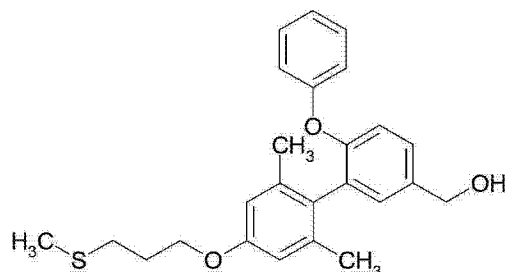


[0821] 将 3- 溴 -4- 苯氧基苯甲醛 (1.11g, 4.00mmol)、{2, 6- 二甲基 -4-[3-(甲硫基)丙氧基] 苯基} 硼酸 (1.02g, 4.00mmol)、2- 二环己基膦基 -2', 6' - 二甲氧基 -1, 1' - 联苯 (0.263g, 0.640mmol) 和磷酸钾 (1.70g, 8.00mmol) 溶解在甲苯 (20mL) 和水 (4mL) 的混合溶剂中。氩气置换后, 加入三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0)) (0.147g, 0.160mmol)。在氩气氛下将反应混合物在 100°C 搅拌 18 小时。将反应混合物冷却, 并加入水。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用硅藻土滤除不溶物质。滤液的有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 0:100-20:80) 得到黄色油状的标题化合物 (1.13g, 收率 70%)。

[0822] MS  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>。

[0823] 参考例 57 {2', 6' - 二甲基 -4' - [3-(甲硫基)丙氧基]-6- 苯氧基联苯 -3- 基} 甲醇

[0824]

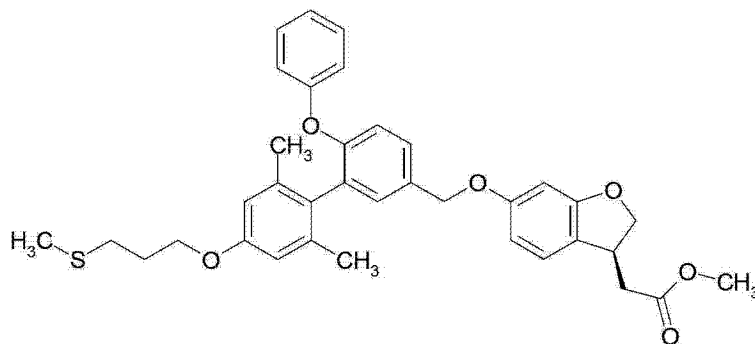


[0825] 按照与参考例 41 相同的方法, 由 2', 6' - 二甲基 -4' - [3-(甲硫基)丙氧基]-6- 苯氧基联苯 -3- 甲醛, 得到无色油状的标题化合物。收率 92%。

[0826] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63 (1H, t, J=5.8Hz), 2.00-2.10 (8H, m), 2.12 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=7.2Hz), 4.04 (2H, t, J=6.1Hz), 4.69 (2H, d, J=5.8Hz), 6.61 (2H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.04 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=2.1Hz), 7.18-7.32 (3H, m)。

[0827] 参考例 58 [(3S)-6-({2', 6' - 二甲基 -4' - [3-(甲硫基)丙氧基]-6- 苯氧基联苯 -3- 基} 甲氧基)-2, 3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -3- 基] 乙酸甲酯

[0828]

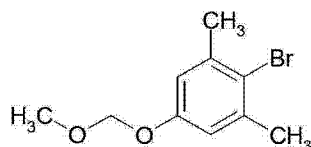


[0829] 按照与参考例 22 相同的方法,由 {2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧基联苯-3-基} 甲醇和 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 71%。

[0830] MS  $m/z$  599(M+H)<sup>+</sup>。

[0831] 参考例 59 2-溴-5-(甲氧基甲氧基)-1,3-二甲基苯

[0832]

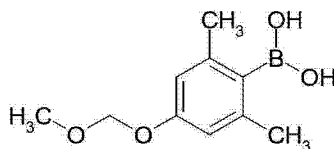


[0833] 在氮气氛围下,将己烷 (50mL) 加入到氢化钠 (50% 油中, 12.6g, 264mmol) 中。将混合物搅拌 30 秒,静置,并去除上清液。向其中加入四氢呋喃 (460mL)。将混合物冷却至 0℃。缓慢滴加 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (53.0g, 264mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液。滴加完成后,将混合物在 0℃ 搅拌 10 分钟,加温至室温,并搅拌 20 分钟。然后,在室温缓慢加入氯甲基甲基醚 (chloromethyl methyl ether) (22.3g, 277mmol),将该混合物搅拌 24 小时。将反应混合物用 1M 氢氧化钠水溶液 (80mL) 稀释。在减压下蒸发四氢呋喃,残留物用乙醚萃取。萃取物依次用 2M 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷 = 0:100-10:90),得到无色油状的标题化合物 (47.6g, 收率 74%)。

[0834] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (6H, s), 3.47 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.79 (2H, s)。

[0835] 参考例 60 [4-(甲氧基甲氧基)-2,6-二甲基苯基] 硼酸

[0836]

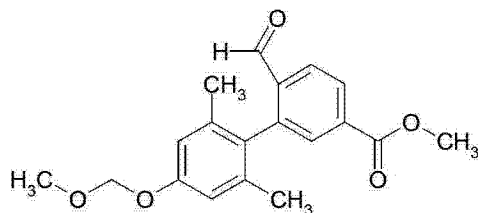


[0837] 按照与参考例 2 相同的方法,由 2-溴-5-(甲氧基甲氧基)-1,3-二甲基苯,得到无色结晶的标题化合物。收率 91%。

[0838] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.36 (6H, s), 3.46 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.68 (2H, s)。

[0839] 参考例 61 6-甲酰基-4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯

[0840]

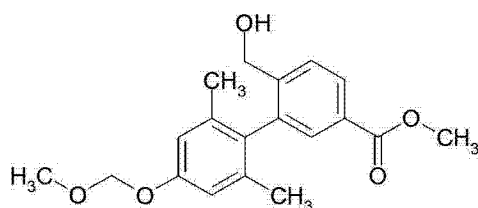


[0841] 按照与参考例 56 相同的方法,由 [4-(甲氧基甲氧基)-2,6-二甲基苯基] 硼酸和 3-溴-4-甲酰基苯甲酸甲酯得到黄色油状的标题化合物。收率 79%。

[0842]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.94(6H, s), 3.52(3H, s), 3.95(3H, s), 5.21(2H, s), 6.84(2H, s), 7.89-7.91(1H, m), 8.06-8.10(1H, m), 8.11-8.17(1H, m), 9.73(1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ )。

[0843] 参考例 62 6-(羟基甲基)-4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯

[0844]

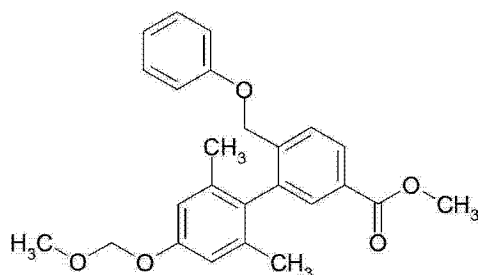


[0845] 按照与参考例 41 相同的方法,由 6-甲酰基-4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 93%。

[0846]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.58(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.92(6H, s), 3.52(3H, s), 3.91(3H, s), 4.38(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.20(2H, s), 6.81(2H, s), 7.68(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.06(1H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ )。

[0847] 参考例 63 4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯

[0848]

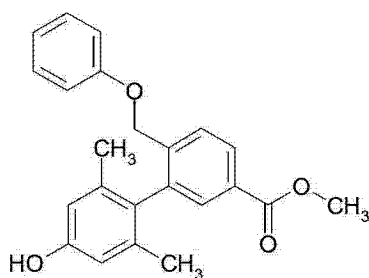


[0849] 按照与参考例 22 相同的方法,由 6-(羟基甲基)-4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲酸甲酯和苯酚,得到无色油状的标题化合物。收率 96%。

[0850] MS  $m/z$  407( $M+H$ ) $^+$ 。

[0851] 参考例 64 4'-羟基-2',6'-二甲基-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯

[0852]

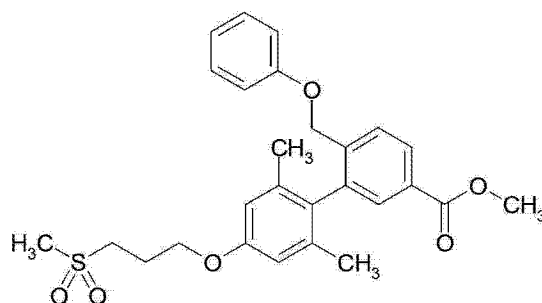


[0853] 向 4'-(甲氧基甲氧基)-2',6'-二甲基-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯 (1.77g, 4.35mmol) 在甲醇 (10mL) 和二甲氧基乙烷 (5mL) 的混合溶剂中的溶液中加入 10% 氯化氢-甲醇溶液 (1mL), 混合物在 45°C 搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 = 10:90-25:75), 得到无色无定形粉末的标题化合物 (1.47g, 收率 93%)。

[0854] MS  $m/z$  363 (M+H)<sup>+</sup>。

[0855] 参考例 65 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯

[0856]

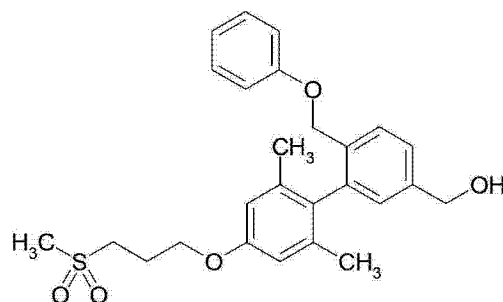


[0857] 按照与参考例 18 相同的方法, 由 4'-羟基-2',6'-二甲基-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯, 得到无色油状的标题化合物。收率 92%。

[0858] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95 (6H, s), 2.28-2.42 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.22-3.32 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=5.4Hz), 4.68 (2H, s), 6.65 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 6.88-6.97 (1H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.71-7.80 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=8.0, 1.9Hz)。

[0859] 参考例 66 {2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-基} 甲醇

[0860]

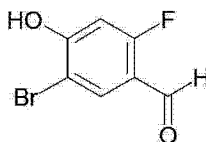


[0861] 按照与参考例 5 相同的方法, 由 2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-甲酸甲酯, 得到无色油状的标题化合物。收率 100%。

[0862]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.72 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.96 (6H, s), 2.29-2.41 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.88-6.96 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.26 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=7.9, 1.6\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )。

[0863] 参考例 67 5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛

[0864]

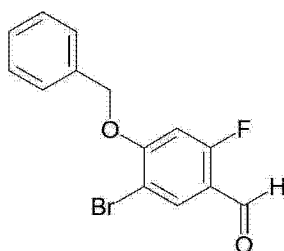


[0865] 向 2-氟-4-羟基苯甲醛 (2.16g, 15.4mmol) 在乙酸 (70mL) 中的溶液中加入溴 (2.71g, 17.0mmol) 在乙酸 (10mL) 中的溶液, 将混合物在 45℃ 搅拌 26 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将盐水加入到残余物中, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷=5:95-40:60), 得到无色结晶的标题化合物 (2.74g, 收率 81%)。

[0866]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.85 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 9.96 (1H, s), 12.08 (1H, br s)。

[0867] 参考例 68 4-(苄氧基)-5-溴-2-氟苯甲醛

[0868]

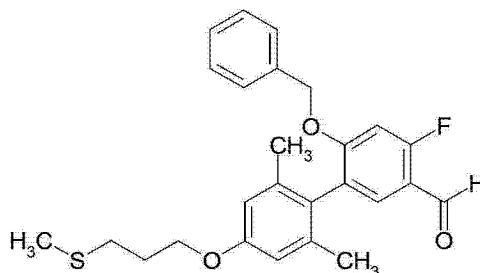


[0869] 按照与参考例 18 相同的方法, 由 5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛和苄基溴, 得到无色结晶的标题化合物。收率 85%。

[0870]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.35 (2H, s), 7.33-7.53 (6H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 10.03 (1H, s)。

[0871] 参考例 69 6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]联苯-3-甲醛

[0872]



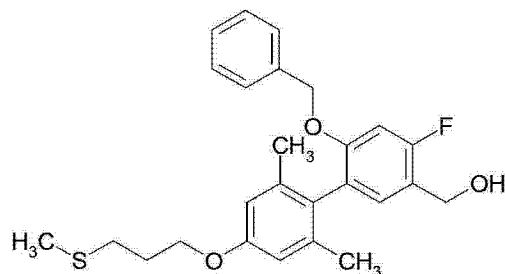
[0873] 按照与参考例 56 相同的方法, 由 4-(苄氧基)-5-溴-2-氟苯甲醛和 {2,6-二甲基-4-[3-(甲硫基)丙氧基]苯基} 硼酸, 得到黄色油状的标题化合物。收率 88%。

[0874]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.97 (6H, s), 2.06-2.12 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )

z), 4.09 (2H, t, J=6.1Hz), 5.12 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=12.4Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3Hz), 10.23 (1H, s)。

[0875] 参考例 70 {6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇

[0876]

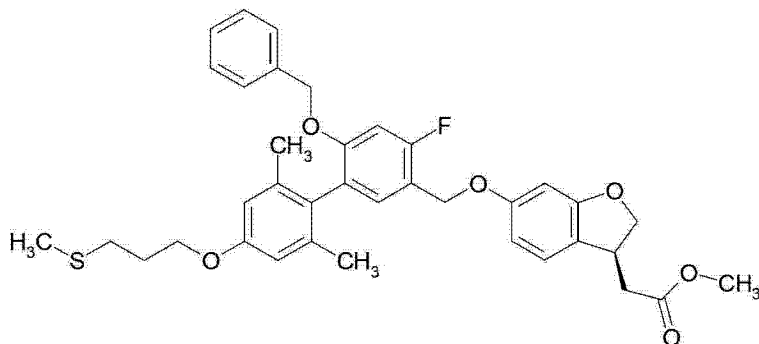


[0877] 按照与参考例 41 相同的方法, 由 6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]联苯-3-甲醛, 得到无色油状的标题化合物。收率 89%。

[0878]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.68 (1H, t, J=5.9Hz), 1.99 (6H, s), 2.03-2.14 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz), 4.09 (2H, t, J=6.5Hz), 4.69 (2H, d, J=5.9Hz), 5.01 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=11.9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m)。

[0879] 参考例 71 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0880]



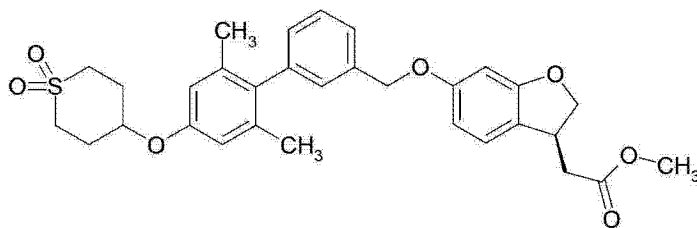
[0881] 按照与参考例 22 相同的方法, 由 {6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]联苯-3-基} 甲醇和 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯, 得到无色油状的标题化合物。收率 80%。

[0882]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.97 (6H, s), 2.04-2.13 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J=16.5, 9.3Hz), 2.66-2.79 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.73-3.85 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=6.1Hz), 4.25 (1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.74 (1H, t, J=8.9Hz), 5.02 (4H, s), 6.42-6.50 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=11.7Hz), 7.00 (1H, d, J=7.9Hz), 7.10 (1H, d, J=8.7Hz), 7.14-7.34 (5H, m)。

[0883] 实施例 1 [(3S)-6-({4'-[(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0884]



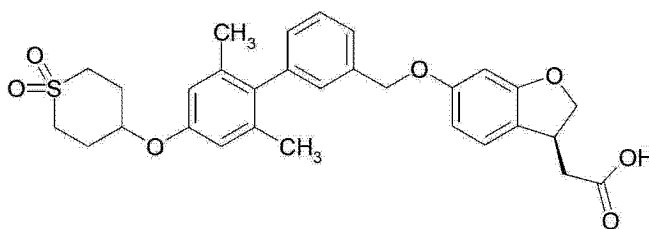


[0885] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.208g, 1.00mmol)、{4'-[(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲醇 (0.360g, 1.00mmol) 和三丁基膦 (0.324g, 1.60mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液, 加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.404g, 1.60mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 3 小时。将己烷 (8mL) 加入到反应混合物中, 滤除沉淀的不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷=30:70-70:30), 得到无色油状的标题化合物 (0.432g, 收率 79%)。

[0886] MS  $m/z$  551(M+H)<sup>+</sup>。

[0887] 实施例 2 [(3S)-6-({4'-[(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0888]

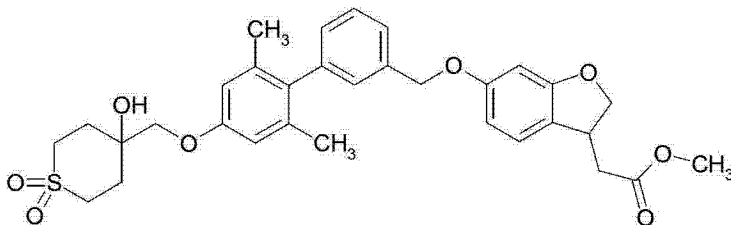


[0889] 向 [(3S)-6-({4'-[(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.427g, 0.775mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中加入 2M 氢氧化钠水溶液 (1mL), 将混合物在 50°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用 1M 盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。沉淀的结晶从己烷-乙酸乙酯重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (0.352g, 收率 85%)。

[0890] MS  $m/z$  537(M+H)<sup>+</sup>。

[0891] 实施例 3 [6-({4'-[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0892]



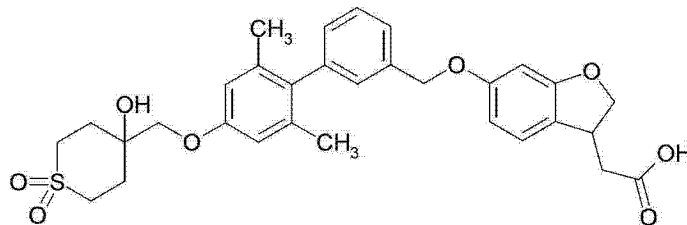
[0893] 向 [6-({4'-[(4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.689g, 1.26mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液中加入间-氯过苯甲酸 (72%, 0.602g, 2.51mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用 1M 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫

酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=50:50-100:0),得到的结晶用己烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物(0.416g,收率57%)。

[0894] MS  $m/z$  581(M+H)<sup>+</sup>。

[0895] 实施例4 [6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0896]

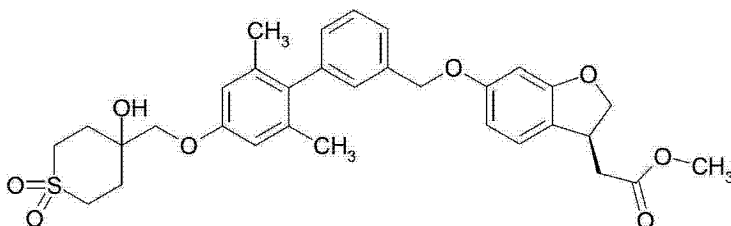


[0897] 按照与实施例2相同的方法,由[6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯,得到无色结晶的标题化合物。收率89%。

[0898] MS  $m/z$  567(M+H)<sup>+</sup>。

[0899] 实施例5 [(3S)-6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0900]

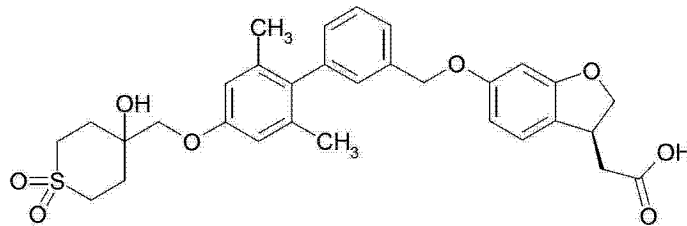


[0901] 在冰冷却下,向[(3S)-6-({4' -[(4-羟基四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(1.43g,2.61mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液中加入间-氯过苯甲酸(65%,1.39g,5.22mmol),混合物在相同温度搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,依次用硫代硫酸钠水溶液、1M氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=40:60-80:20),得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物(1.20g,收率79%)。

[0902] MS  $m/z$  581(M+H)<sup>+</sup>。

[0903] 实施例6 [(3S)-6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0904]



[0905] 向[(3S)-6-({4' -[(4-羟基-1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.482g,0.830mmol)在甲醇(2mL)和四氢呋喃(4mL)的混合溶剂中的溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(1mL),混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用1M盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶从庚烷-乙酸乙酯中重结晶,得到无色结晶的标题化合物(0.358g,收率76%)。

[0906] MS m/z 567(M+H)<sup>+</sup>。

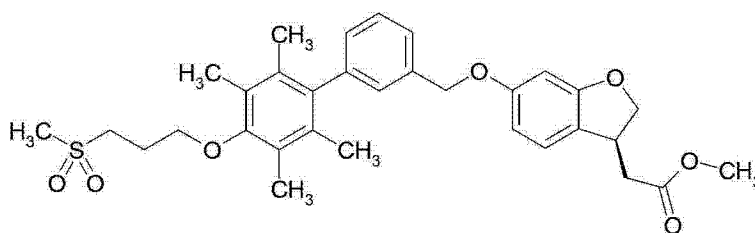
[0907] 元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>S

[0908] 计算值 :C, 65.71 ;H, 6.05.

[0909] 实际值 :C, 65.69 ;H, 6.03.

[0910] 实施例7 [(3S)-6-({2',3',5',6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0911]

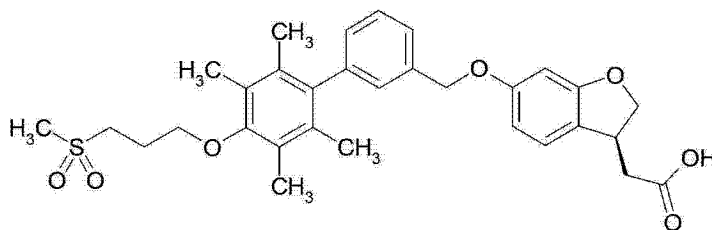


[0912] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.208g,1.00mmol)、{2',3',5',6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲醇(0.377g,1.00mmol)和三丁基膦(0.324g,1.60mmol)在甲苯(15mL)中的溶液,加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.404g,1.60mmol),在氮气氛下将混合物在室温搅拌1.5小时。将己烷(8mL)加入到反应混合物中,滤除沉淀的不溶物质,将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=30:70-80:20),得到无色油状的标题化合物(0.462g,收率82%)。

[0913] MS m/z 567(M+H)<sup>+</sup>。

[0914] 实施例8 [(3S)-6-({2',3',5',6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0915]

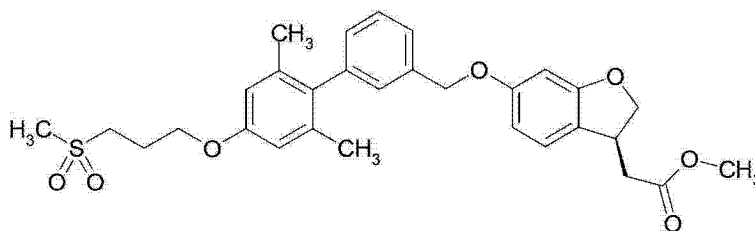


[0916] 向 [(3S)-6-({2',3',5',6'-四甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.457g,0.806mmol)在甲醇(2mL)和四氢呋喃(4mL)的混合溶剂中的溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(1mL),将混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用1M盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶从庚烷-乙酸乙酯中重结晶,得到无色结晶的标题化合物(0.417g,收率94%)。

[0917] MS  $m/z$  553(M+H)<sup>+</sup>。

[0918] 实施例 9 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0919]

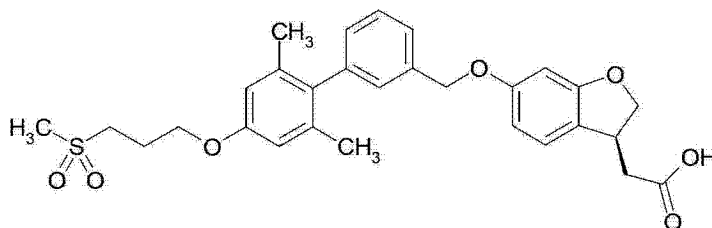


[0920] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.208g, 1.00mmol)、{2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲醇 (0.348g, 1.00mmol) 和三丁基膦 (0.324g, 1.60mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液, 加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.404g, 1.60mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 1.5 小时。将己烷 (8mL) 加入到反应混合物中, 滤除沉淀的不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷=40:60-80:20), 得到无色油状的标题化合物 (0.442g, 收率 82%)。

[0921] MS  $m/z$  539(M+H)<sup>+</sup>。

[0922] 实施例 10 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0923]



[0924] 向 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.438g, 0.813mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中, 加入 2M 氢氧化钠水溶液 (1mL), 混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用 1M 盐酸酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。沉淀的结晶从庚烷-乙酸乙酯中重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (0.377g, 收率 88%)。

[0925] MS  $m/z$  525(M+H)<sup>+</sup>。

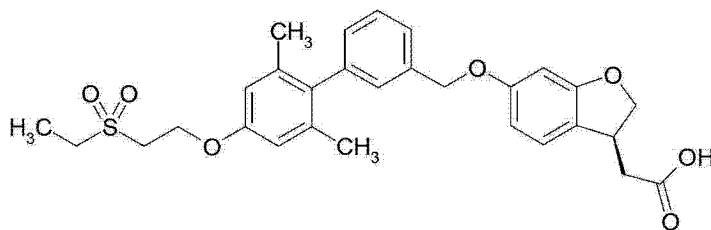
[0926] 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>S

[0927] 计算值: C, 66.39; H, 6.15。

[0928] 实际值: C, 66.23; H, 6.14。

[0929] 实施例 11 [(3S)-6-({4'-[2-(乙基磺酰基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0930]

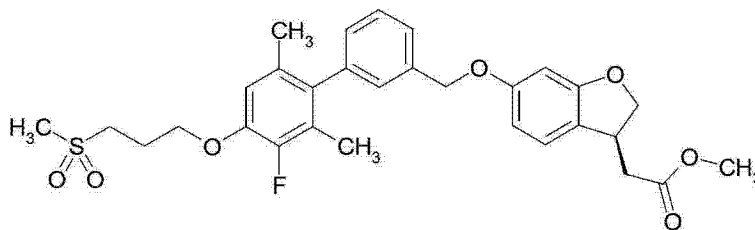


[0931] 在冰冷却下,向 [(3S)-6-({4' -[2-(乙磺基)乙氧基]-2',6'-二甲基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 (0.304g,0.617mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中逐滴加入过硫酸钾 (商品名:OXONE,0.569g,0.926mmol) 在水 (5mL) 中的溶液,将该混合物搅拌 12 小时,期间将混合物逐渐加温至室温。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用制备性 HPLC 纯化,得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (0.237g,收率 73%)。

[0932] MS  $m/z$  525(M+H)<sup>+</sup>。

[0933] 实施例 12 [(3S)-6-({3' -氟-2',6'-二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0934]

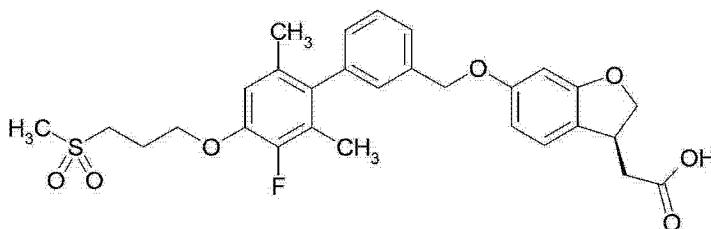


[0935] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.729g,3.50mmol)、{3' -氟-2',6'-二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲醇 (1.28g,3.50mmol) 和三丁基膦 (1.13g,5.60mmol) 在甲苯 (45mL) 和四氢呋喃 (5mL) 的混合溶剂中的溶液,加入 1,1' -(偶氮二羰基)二哌啶 (1.41g,5.60mmol),在氮气氛下将混合物在室温搅拌 4 小时。将己烷 (50mL) 加入到反应混合物中,滤除沉淀的不溶物质,将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯:己烷=40:60-80:20) 和碱性硅胶柱色谱 (乙酸乙酯:己烷=40:60-100:0) 纯化,得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (1.50g,收率 77%)。

[0936] MS  $m/z$  557(M+H)<sup>+</sup>。

[0937] 实施例 13 [(3S)-6-({3' -氟-2',6'-二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[0938]



[0939] 向 [(3S)-6-({3' -氟-2',6'-二甲基-4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联

苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(0.418g,0.740mmol)在甲醇(4mL)和四氢呋喃(8mL)的混合溶剂中的溶液中,加入2M氢氧化钠水溶液(2mL),混合物在50℃搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用1M盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:己烷=50:50-100:0),并将得到的结晶用己烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物(0.248g,收率62%)。

[0940] MS m/z 543(M+H)<sup>+</sup>。

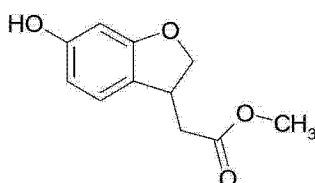
[0941] 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FO<sub>7</sub>S

[0942] 计算值 :C, 64.19 ;H, 5.76.

[0943] 实际值 :C, 64.40 ;H, 5.92.

[0944] 实施例 14 (6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的光学活性形式

[0945]



[0946] 用氩气充分置换下,向三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铑(12mg)和(R,R)-Me-BPE(6.5mg)的混合物中加入甲醇(2.5mL),将混合物在室温搅拌15分钟。将其加入到(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(51mg)中,将混合物在0.7MPa氢气氛下在70℃搅拌3小时。将反应混合物用HPLC定量。结果,对映体过量为47.9%,收率为41.5%。

[0947] (高效液相色谱的条件)

[0948] 柱:CHIRALPAK AS(由DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.制造)

[0949] 流动相:正-己烷/2-丙醇(体积比:85/15)

[0950] 流速:0.75mL/min

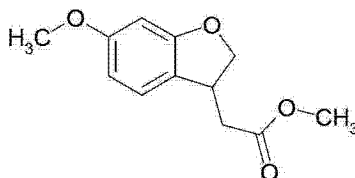
[0951] 检测:UV(220nm)

[0952] 温度:室温

[0953] 保留时间:15分钟(74.0%),19分钟(26.0%)

[0954] 实施例 15 (6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯的光学活性形式

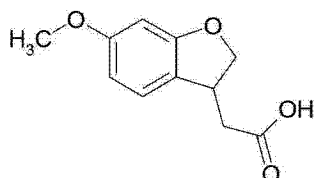
[0955]



[0956] 用氩气充分置换下,向三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铑(12mg)和(R,R)-Me-BPE(6.5mg)的混合物中加入甲醇(2.5mL),将混合物在室温搅拌15分钟。将其加入到(6-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(55mg)中,将混合物在0.7MPa氢气氛下在70℃搅拌3小时。反应混合物用HPLC定量。结果为对映体过量为52.8%,收率为24.3%。

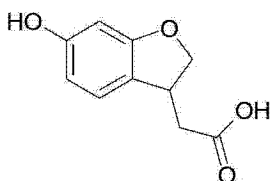
[0957] (高效液相色谱的条件)

- [0958] 柱:CHIRALPAK AD-RH(由DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 制造)  
 [0959] 流动相:乙腈/水(体积比:40/60)  
 [0960] 流速:1.0mL/min  
 [0961] 检测:UV(220nm)  
 [0962] 温度:室温  
 [0963] 保留时间:19分钟(76.4%),25分钟(23.6%)  
 [0964] 实施例16 (6-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸的光学活性形式  
 [0965]



[0966] 用氩气充分置换下,向三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铈(5.9mg)和(S,S)-Et-FerroTANE(5.5mg)的混合物中加入甲醇(2.5mL),将混合物在室温搅拌15分钟。将其加入到(6-甲氧基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(51.5mg)和甲醇钠(7mg)的混合物中,在0.7MPa氢气氛下将混合物在室温搅拌5小时。反应混合物用HPLC定量。结果为对映体过量为86.2%,收率为88.4%。

- [0967] (高效液相色谱的条件)  
 [0968] 柱:CHIRALPAK AS-H(由DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 制造)  
 [0969] 流动相:正-己烷/2-丙醇/三氟乙酸(trifluoroacetate)(体积比:95/5/0.1)  
 [0970] 流速:1.0mL/min  
 [0971] 检测:UV(220nm)  
 [0972] 温度:室温  
 [0973] 保留时间:22分钟(93.1%),24分钟(6.9%)  
 [0974] 实施例17 (6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基)乙酸的光学活性形式  
 [0975]



[0976] 用氩气充分置换下,向三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铈(47mg)和(S,S)-Et-FerroTANE(44mg)的混合物中加入甲醇(15mL),将混合物在室温搅拌15分钟。用氩气充分置换下,向(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)甲酸(1.92g)和甲醇钠(270mg)的混合物中加入甲醇(35mL)。向其中加入较早制备的甲醇溶液,在0.7MPa氢气氛下将混合物在室温搅拌2小时。反应混合物用HPLC定量。结果为对映体过量为91.2%,收率为98.5%。

- [0977] (高效液相色谱的条件)  
 [0978] 柱:CHIRALPAK AD-H(由DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 制造)  
 [0979] 流动相:正-己烷/乙醇/三氟乙酸(体积比:90/10/0.1)  
 [0980] 流速:1.0mL/min

[0981] 检测 :UV (220nm)

[0982] 温度 :室温

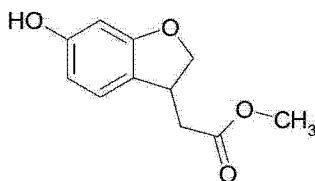
[0983] 保留时间 :27 分钟 (4.4%), 29 分钟 (95.6%)

[0984] 将反应混合物中和,并在减压下浓缩。残留物在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,自然过滤,并在减压下浓缩。得到的残留物用硅胶色谱纯化,得到无色结晶 (1.56g)。收率 80.5%,对映体过量为 90.3%。

[0985]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 四氢呋喃  $-d_6$ )  $\delta$  : 2.43 (1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 2.67 (1H, dd,  $J=16, 11\text{Hz}$ ), 3.67 (1H, m), 4.15 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}$ ) 4.64 (1H, t-like,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.13 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) 8.03 (1H, br s), 10.9 (1H, s)。

[0986] 实施例 18 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[0987]



[0988] 用氩气充分置换下,向三氟甲磺酸(1,5-环辛二烯)合铈(656mg)和(S,S)-Et-FerroTANE(620mg)的混合物中加入甲醇(200mL),将混合物在室温搅拌 15min。用氩气充分置换下,向(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(acetate)(26.1g)和甲醇钠(3.8g)的混合物中加入甲醇(500mL)。向其中加入较早制备的甲醇溶液,在 0.7MPa 氩气氛下将混合物在室温搅拌 2 小时。反应混合物用 HPLC 定量。结果为对映体过量为 90.8%,收率为定量的。

[0989] (高效液相色谱的条件)

[0990] 柱 :CHIRALPAK AD-H(由 DAICELCHEMICALINDUSTRIESLTD. 制造)

[0991] 流动相 :正-己烷 / 乙醇 / 三氟乙酸盐(triacetate)(体积比 :90/10/0.1)

[0992] 流速 :1.0mL/min

[0993] 检测 :UV (220nm)

[0994] 温度 :室温

[0995] 保留时间 :27 分钟 (4.6%), 29 分钟 (95.4%)

[0996] 将反应混合物在减压下浓缩。残留物在稀盐酸和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,自然过滤,并在减压下浓缩。将残留物混悬在甲醇(200mL)中,在 0℃加入浓硫酸(14.9mL),混合物在回流下加热 1.5 小时。将反应混合物在减压下浓缩,加入冰水,混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯),得到标题化合物(26.3g,收率 93%)的淡棕色固体。该产物用下述高效液相色谱的条件纯化,得到标题化合物(24.4g,对映体过量为 99.6%,收率 93%)。

[0997] (高效液相色谱的条件)

[0998] 柱 :CHIRALPAK AD(由 DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD. 制备)

[0999] 流动相 :正-己烷 / 2-丙醇(体积比 :88/12)

[1000] 流速 :60mL/min

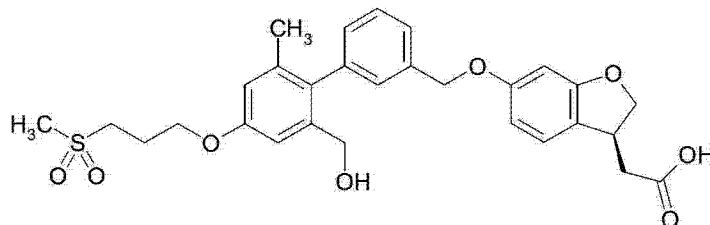


[1001] 检测:UV(220nm)

[1002] 温度:30℃

[1003] 实施例 19 [(3S)-6-({2'-(羟基甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[1004]

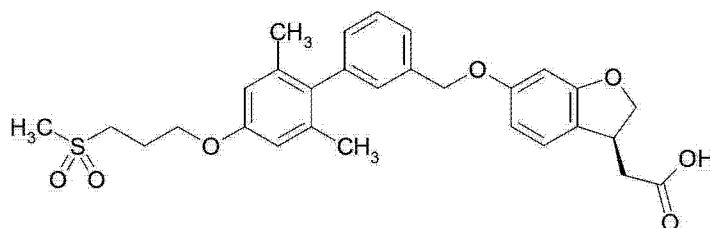


[1005] 向 [(3S)-6-({2'-(乙酰氧基甲基)-6'-甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (1.11g, 1.86mmol) 在甲醇 (4mL) 和四氢呋喃 (8mL) 的混合溶剂中的溶液中,加入 2M 氢氧化钠水溶液 (2mL),混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用 1M 盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯:己烷=50:50-100:0) 和制备性 HPLC 纯化,得到的结晶从庚烷-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (0.508g, 收率 51%)。

[1006]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.00 (3H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 4.16 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.25-4.34 (3H, m), 4.69-4.78 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 6.74 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.36-7.46 (2H, m)。

[1007] 实施例 20 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 0.5 水合物

[1008]

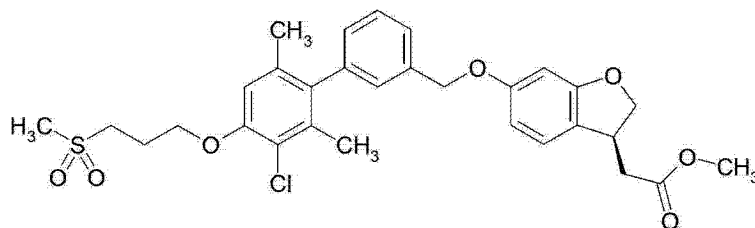


[1009] 将 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸从乙醇-水中重结晶,得到标题化合物的无色结晶。收率 85%。

[1010]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.99 (6H, s), 2.29-2.41 (2H, m), 2.61 (1H, dd,  $J=16.9, 9.2\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, dd,  $J=16.9, 5.5\text{Hz}$ ), 2.97 (3H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.13 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=9.1, 6.0\text{Hz}$ ), 4.76 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.44-6.52 (2H, m), 6.64 (2H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.35-7.46 (2H, m)。

[1011] 实施例 21 [(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[1012]

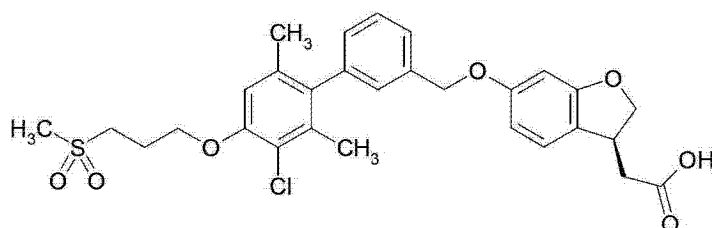


[1013] 按照与参考例 18 相同的方法,由 {(3S)-6-[(3'-氯-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯和 4-甲基苯磺酸 3-(甲基磺酰基)丙酯,得到标题化合物的无色粘稠油状物。收率 88%。

[1014] MS  $m/z$  573(M+H)<sup>+</sup>。

[1015] 实施例 22 [(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[1016]



[1017] 向 [(3S)-6-({3'-氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.676g, 1.18mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中,加入 2M 氢氧化钠水溶液 (1.2mL),混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用 1M 盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。沉淀的结晶从乙醚-乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶的标题化合物 (0.418g, 收率 63%)。

[1018] MS  $m/z$  559(M+H)<sup>+</sup>。

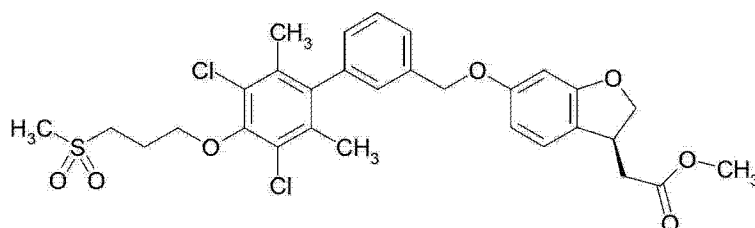
[1019] 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>7</sub>S

[1020] 计算值 :C, 62.30 ;H, 5.59。

[1021] 实际值 :C, 62.03 ;H, 5.58。

[1022] 实施例 23 [(3S)-6-({3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[1023]



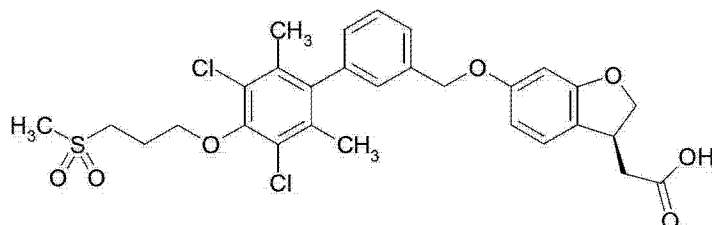
[1024] 搅拌 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.237g, 1.14mmol)、{3',5'-二氯-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲醇 (0.475g, 1.14mmol) 和三丁基膦 (0.453mL, 1.82mmol) 在甲苯 (18mL) 的溶液,加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.459g, 1.82mmol),在氮气氛下将混合物在室温搅

拌 1 小时。将己烷 (9mL) 加入到反应混合物中, 滤除沉淀的不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =30:70-70:30), 得到黄色油状的标题化合物 (0.622g, 收率 89%)。

[1025] MS  $m/z$  607(M+H)<sup>+</sup>。

[1026] 实施例 24 [(3S)-6-({3', 5' - 二氯 -2', 6' - 二甲基 -4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯 -3-基}甲氧基)-2, 3-二氢 -1-苯并呋喃 -3-基]乙酸

[1027]



[1028] 向 [(3S)-6-({3', 5' - 二氯 -2', 6' - 二甲基 -4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯 -3-基}甲氧基)-2, 3-二氢 -1-苯并呋喃 -3-基]乙酸甲酯 (0.617g, 1.02mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中, 加入 2M 氢氧化钠水溶液 (1mL), 混合物在 50°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用 10% 柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。沉淀的结晶从庚烷 - 乙酸乙酯中重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (0.520g, 收率 86%)。

[1029] MS  $m/z$  593(M+H)<sup>+</sup>。

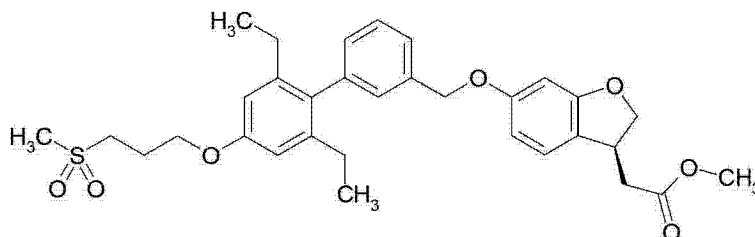
[1030] 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

[1031] 计算值 :C, 58.69 ;H, 5.09。

[1032] 实际值 :C, 58.69 ;H, 4.99。

[1033] 实施例 25 [(3S)-6-({2', 6' - 二乙基 -4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯 -3-基}甲氧基)-2, 3-二氢 -1-苯并呋喃 -3-基]乙酸甲酯

[1034]



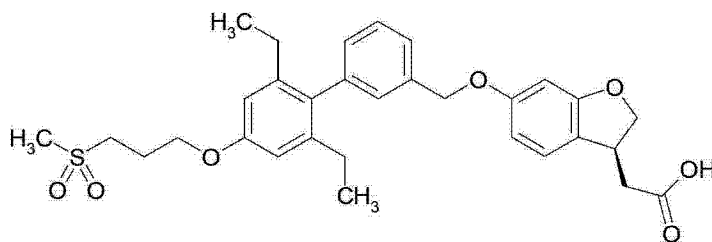
[1035] 搅拌 [(3S)-6-羟基 -2, 3-二氢 -1-苯并呋喃 -3-基]乙酸甲酯 (0.208g, 1.00mmol)、{2', 6' - 二乙基 -4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯 -3-基}甲醇 (0.377g, 1.00mmol) 和三丁基膦 (0.399mL, 1.60mmol) 在甲苯 (16mL) 中的溶液, 加入 1, 1' - (偶氮二羰基) 二哌啶 (0.404g, 1.60mmol), 在氮气氛下将混合物在室温搅拌 2 小时。将己烷 (8mL) 加入到反应混合物中, 滤除沉淀的不溶物质, 将滤液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯: 己烷 =30:70-70:30), 得到黄色油状的标题化合物 (0.526g, 收率 93%)。

[1036] MS  $m/z$  567(M+H)<sup>+</sup>。

[1037] 实施例 26 [(3S)-6-({2', 6' - 二乙基 -4' -[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联

苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[1038]



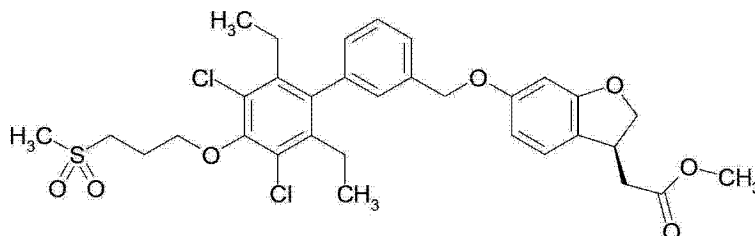
[1039] 向 [(3S)-6-((2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.521g, 0.919mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中, 加入 2M 氢氧化钠水溶液 (1mL), 混合物在 50°C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物用水稀释, 用 10% 柠檬酸水溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。沉淀的结晶从庚烷-乙酸乙酯中重结晶, 得到无色结晶的标题化合物 (0.413g, 收率 81%)。

[1040] MS  $m/z$  553(M+H)<sup>+</sup>。

[1041] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98(6H, t, J=7.5Hz), 2.22-2.42(6H, m), 2.55-2.66(1H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.97(3H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.7Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.75(1H, t, J=9.1Hz), 5.07(2H, s), 6.43-6.51(2H, m), 6.66(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.06-7.12(1H, m), 7.18(1H, s), 7.35-7.45(2H, m)。

[1042] 实施例 27 [(3S)-6-((3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[1043]

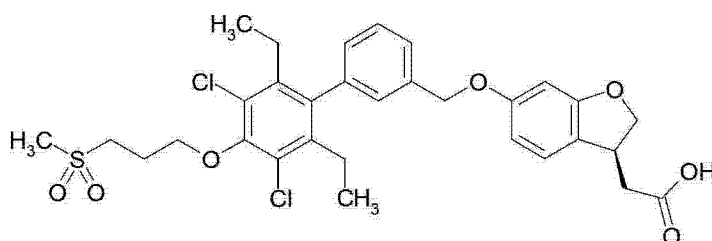


[1044] 按照与实施例 23 相同的方法, 由 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯和 {3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲醇, 得到标题化合物的无色油状物。收率 74%。

[1045] MS  $m/z$  635(M+H)<sup>+</sup>。

[1046] 实施例 28 [(3S)-6-((3',5'-二氯-2',6'-二乙基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[1047]



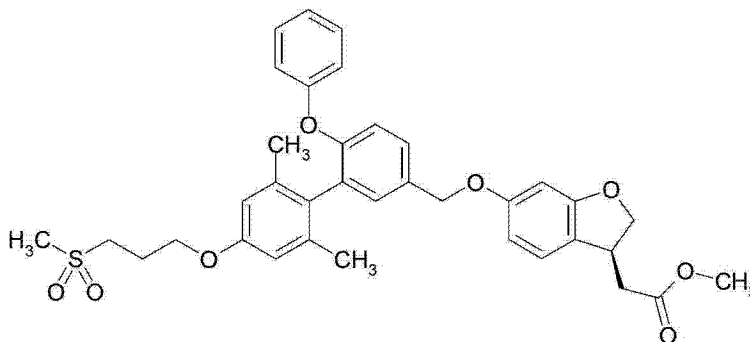
[1048] 按照与实施例 24 相同的方法, 由 [(3S)-6-((3',5'-二氯-2',6'-二乙

基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯,得到无色结晶的标题化合物。收率 66%。

[1049] MS  $m/z$  621(M+H)<sup>+</sup>。

[1050] 实施例 29 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-苯氧基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[1051]

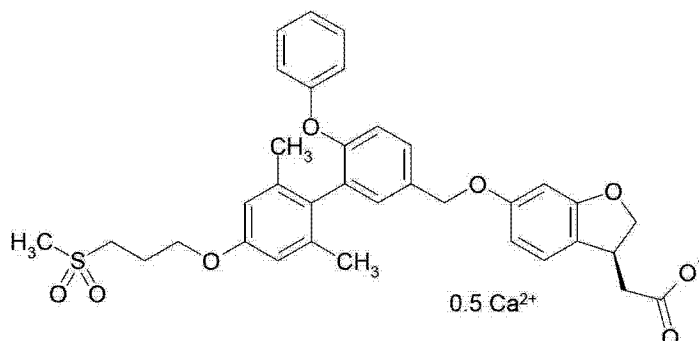


[1052] 按照与实施例 5 相同的方法,由 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲硫基)丙氧基]-6-苯氧基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 99%。

[1053] MS  $m/z$  631(M+H)<sup>+</sup>。

[1054] 实施例 30 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-苯氧基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸 0.5 钙盐

[1055]

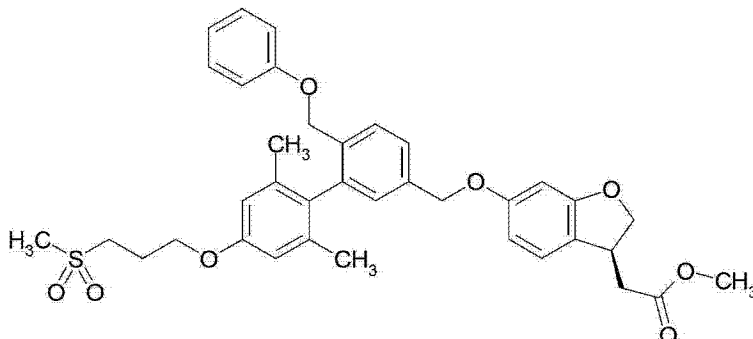


[1056] 向 [(3S)-6-({2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-苯氧基联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯 (0.371g, 0.588mmol) 在甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (4mL) 的混合溶剂中的溶液中,加 2M 氢氧化钠水溶液 (0.6mL),混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释,用 1M 盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:己烷=40:60-100:0) 得到油状物 (0.342g)。将得到的油状物溶解在甲醇 (2mL) 和水 (1mL) 的混合溶剂中,加入 1M 氢氧化钠水溶液 (0.555mL)。向其中加入 1M 氯化钙水溶液 (0.333mL)。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并干燥得到无色粉末状的标题化合物 (0.256g, 收率 68%)。

[1057] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.95(6H, s), 2.01-2.29(3H, m), 2.43-2.55(1H, m), 3.01(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 4.04(2H, t, J=6.0Hz), 4.11-4.19(1H, m), 4.68(1H, t, J=8.9Hz), 4.99(2H, s), 6.36-6.43(2H, m), 6.64(2H, s), 6.79-6.85(2H, m), 6.95(1H, d, J=

8.5Hz), 7.00-7.12(2H, m), 7.16(1H, d, J=2.0Hz), 7.23-7.31(2H, m), 7.37(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz)。

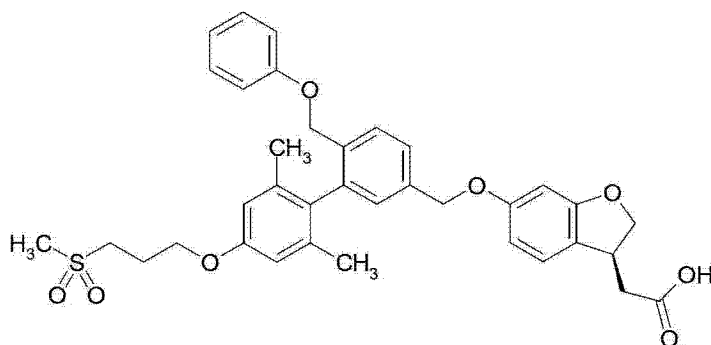
[1058] 实施例 31 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯  
[1059]



[1060] 按照与实施例 1 相同的方法,由 {2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-基} 甲醇和 [(3S)-6-羟基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 72%。

[1061]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.28-2.41(2H, m), 2.55(1H, dd, J=16.5, 9.1Hz), 2.74(1H, dd, J=16.5, 5.4Hz), 2.95(3H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.71(3H, s), 3.74-3.87(1H, m), 4.11(2H, t, J=5.7Hz), 4.26(1H, dd, J=9.0, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, J=9.0Hz), 5.06(2H, s), 6.43-6.50(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.87-6.95(1H, m), 7.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.12(1H, d, J=1.5Hz), 7.18-7.26(2H, m), 7.44(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.65(1H, d, J=7.9Hz)。

[1062] 实施例 32 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸  
[1063]

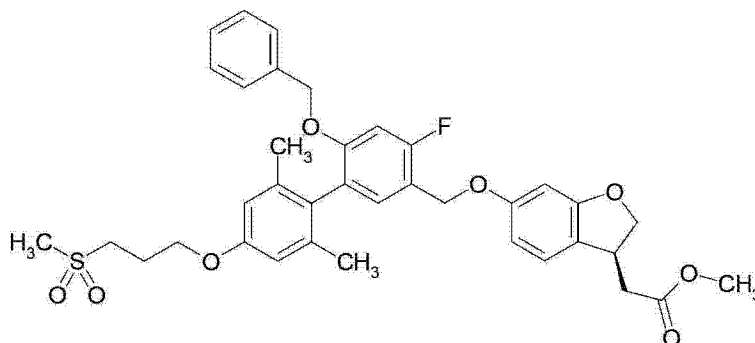


[1064] 按照与实施例 2 相同的方法,由 [(3S)-6-({2', 6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]-6-(苯氧基甲基)联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基] 乙酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 99%。

[1065]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.95(6H, s), 2.28-2.42(2H, m), 2.61(1H, dd, J=16.7, 9.1Hz), 2.80(1H, dd, J=16.7, 5.3Hz), 2.95(3H, s), 3.21-3.33(2H, m), 3.73-3.88(1H, m), 4.11(2H, d, J=7.2Hz), 4.28(1H, dd, J=9.1, 6.1Hz), 4.64(2H, s), 4.75(1H, t, J=8.9Hz), 5.06(2H, s), 6.42-6.52(2H, m), 6.62(2H, s), 6.77-6.97(3H, m), 7.00-7.26(4H, m), 7.40-7.50(1H, m), 7.65(1H, d, J=8.0Hz)。

[1066] 实施例 33 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯

[1067]

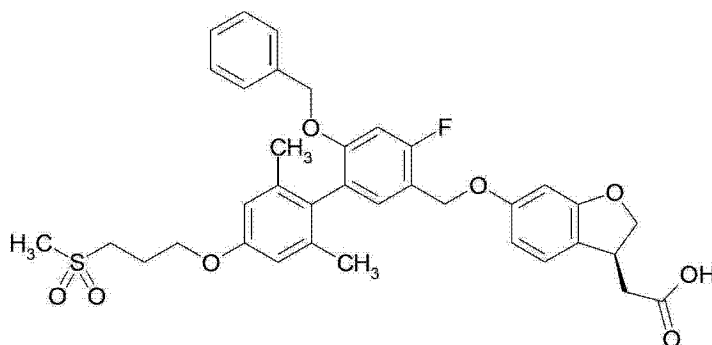


[1068] 按照与实施例 5 相同的方法,由 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯,得到无色油状的标题化合物。收率 78%。

[1069]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.97 (6H, s), 2.29-2.41 (2H, m), 2.54 (1H, dd,  $J=16.3, 9.1\text{Hz}$ ), 2.73 (1H, dd,  $J=16.3, 5.3\text{Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 3.22-3.32 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.73-3.86 (1H, m), 4.12 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, dd,  $J=9.1, 6.1\text{Hz}$ ), 4.73 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.01 (4H, s), 6.41-6.50 (2H, m), 6.64 (2H, s), 6.74 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.34 (5H, m)。

[1070] 实施例 34 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸

[1071]



[1072] 按照与实施例 2 相同的方法,由 [(3S)-6-({6-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基-4'-[3-(甲基磺酰基)丙氧基]联苯-3-基}甲氧基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯,得到标题化合物的无色无定形粉末。收率 81%。

[1073]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.97 (6H, s), 2.29-2.41 (2H, m), 2.60 (1H, dd,  $J=16.6, 9.1\text{Hz}$ ), 2.79 (1H, dd,  $J=16.6, 5.6\text{Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 3.74-3.86 (1H, m), 4.12 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=9.1, 6.0\text{Hz}$ ), 4.75 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 5.02 (4H, s), 6.42-6.50 (2H, m), 6.64 (2H, s), 6.74 (1H, d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.14-7.21 (2H, m), 7.22-7.34 (3H, m)。

[1074] 制剂实施例 1 (胶囊的制备)

[1075] 1) 实施例 1 的化合物 30mg

[1076] 2) 微晶纤维素 10mg

[1077] 3) 乳糖 19mg

[1078] 4) 硬脂酸镁 1mg

[1079] 总重 60mg

[1080] 将上述 1)、2)、3) 和 4) 混合并填充入明胶胶囊中。

[1081] 制剂实施例 2(片剂的制备)

[1082] 1) 实施例 1 的化合物 30g

[1083] 2) 乳糖 50g

[1084] 3) 玉米淀粉 15g

[1085] 4) 羧甲基纤维素钙 44g

[1086] 5) 硬脂酸镁 1g

[1087] 1000 片总重 140g

[1088] 将上述 1)、2) 和 3) 的总量以及 30g 的 4) 与水捏合,真空干燥并制粒。将粒化的粉末与 14g 的 4) 和 1g 的 5) 混合,并用压片机压片。这样,得到片剂 1000 片,每片含 30mg 实施例 1 的化合物。

[1089] 实验实施例 1 对于来源于人的 GPR40 的受体功能调节作用(激动剂作用)

[1090] 采用稳定表达来源于人的 GPR40 的 CHO 细胞株,用于测定所述激动剂活性。除非特别说明,所述 CHO 细胞株在  $\alpha$ -MEM 培养基 (Invitrogen 或 Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 中培养,该培养基中补充有 10% 透析的胎牛血清 (TRA Thermo Electron)。

[1091] 在试验前一天,将培养至接近汇合的所述细胞用 PBS (Invitrogen) 冲洗,用 0.5mM 的 EDTA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 解吸,并通过离心来回收。将得到的细胞计数,并稀释至每 1mL 培养基  $3 \times 10^5$  个细胞。将细胞以每孔 100  $\mu$ L 分散至 96-孔黑色透明底培养板中 (Coster),并在 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养过夜。向以该方法制备的 CHO 细胞中添加不同的受试化合物,细胞内钙浓度的变化采用 FLIPR (Molecular Device) 或 Cell Lux (Perkin Elmer) 测定。对于采用 FLIPR 或 Cell Lux 测定细胞内钙浓度的变化,进行下述预处理。

[1092] 向细胞中加入荧光染料 Fluo3-AM (Molecular Device),向  $\alpha$ -MEM 培养基中加入不含脂肪酸的 BSA 至最终浓度为 0.1%,得到试验缓冲液。荧光染料溶液通过如下制备:将 500mM 丙磺舒溶解在 1N 的 NaOH 中,将该溶液加入到所述试验缓冲液中至最终浓度为 2.5mM,将所得溶液 (10mL) 加入到 1 瓶组分 A (Molecular Device) 中。将在试验前一天接种了 CHO 细胞的所述 96-孔黑色透明底培养板的培养基移出。将细胞用 D-PBS (-) 洗涤,并进一步加入 50  $\mu$ L 试验缓冲液(添加有不含脂肪酸的 BSA 的  $\alpha$ -MEM 培养基,最终浓度 0.1%),并将细胞在 CO<sub>2</sub> 培养箱中在 37°C 培养 60 分钟。然后,以 100  $\mu$ L 每孔分散荧光染料溶液,并将细胞在 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 1 小时以摄取所述荧光染料。

[1093] 在这期间,将受试化合物用试验缓冲液稀释至给定浓度,并且以 100  $\mu$ L 分散至聚丙烯 96-孔板(样品板(sample plate))。将所述细胞板和样品板同时放置在 FLIPR 或 Cell Lux 中。在前述预处理后,采用 FLIPR 或 Cell Lux 测定在加入 50  $\mu$ L 不同受试化合物后的细胞内钙浓度的变化。由这些结果,将每种化合物 (1  $\mu$ M) 的激动剂活性计算为当以 10  $\mu$ M 的  $\gamma$ -亚麻酸 (GPR40 激动剂) 的活性为 100% 时的相对活性值。结果显示于表 1 中。

[1094] FLIPR 用于实施例 2、6、8、10、11 和 13 的化合物的测定,Cell Lux 用于实施例 19、



20、22、24、26、28、30、32 和 34 的化合物的测定。

[1095] 表 1

[1096]

化合物号	相对活性值
实施例 2	107
实施例 6	102
实施例 8	112
实施例 10	114
实施例 11	120
实施例 13	125
实施例 19	118
实施例 20	118
实施例 22	121
实施例 24	96
实施例 26	101
实施例 28	92
实施例 30	108
实施例 32	104
实施例 34	119
$\gamma$ -亚麻酸	100

[1097] 工业适用性

[1098] 本发明的化合物具有优异的 GPR40 受体功能调节作用,作为胰岛素促分泌素或预防或治疗糖尿病等的药物是有用的。

[1099] 该申请是基于在日本提交的专利申请 No. 177099/2006, 其内容引用到本文中作为参考。