



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104822675 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 05

- (21) 申请号 201380062232. 3 (51) Int. Cl.
 (22) 申请日 2013. 11. 21 C07D 405/12(2006. 01)
 C07D 413/12(2006. 01)
 (30) 优先权数据 C07D 417/12(2006. 01)
 12194590. 1 2012. 11. 28 EP C07D 307/80(2006. 01)
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日 A61K 31/343(2006. 01)
 2015. 05. 28 A61P 3/10(2006. 01)
- (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2013/074386 2013. 11. 21
- (87) PCT国际申请的公布数据
 W02014/082918 EN 2014. 06. 05
- (71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司
 地址 德国殷格翰
- (72) 发明人 M·埃克哈特 E·朗科普夫
 H·瓦格纳
- (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
 代理人 张平元

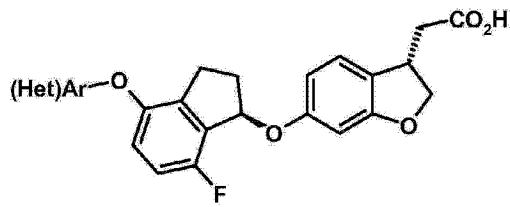
权利要求书3页 说明书71页

(54) 发明名称

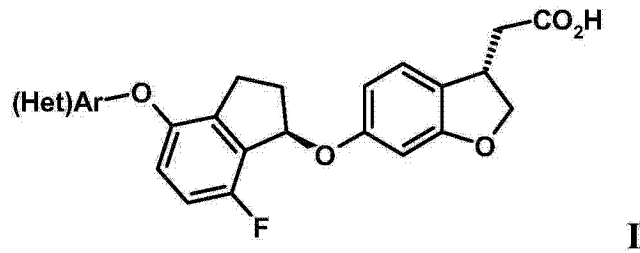
新的茚满基氧基二氢苯并呋喃乙酸

(57) 摘要

本发明涉及通式 I 的化合物, 其中基团 (Het)Ar 为权利要求 1 中所定义, 所述化合物具有颇具价值的药理学特性, 特别是其结合至 GPR40 受体并调节其活性。所述化合物适于治疗及预防可受此受体影响的疾病, 例如代谢疾病, 特别是 II 型糖尿病。



1. 式 I 的化合物,



其中

(Het)Ar 经由碳原子连接且选自组 (Het)Ar-G1, 其由以下组成: 苯基、萘基及具有 5 至 10 个环成员原子的单环或二环杂芳香族基团, 其中 2 至 9 个环成员为碳原子, 且

一个环成员为未经取代或经取代的杂原子, 该杂原子选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂, 或

一个环成员为 N 且第二环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂, 或

两个环成员为 N 且第三环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂,

其中在萘基中, 未连接至式 I 的茛满基 -O 原子的环可为部分饱和,

其中在二环杂芳香族基团中, 未连接至式 I 的茛满基 -O 原子的环可为部分饱和, 同时至少一个芳香族环包括杂原子, 且任选地

部分或完全饱和桥 (saturated bridge) 中的一个环成员经 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂ 替代, 或

该部分或完全饱和桥中的一个环成员经 N、NH 或 NR^N 替代且第二环成员经 NH、NR^N、O、S、C(=O)、S(=O) 或 S(=O)₂ 替代, 或

完全饱和桥中的两个非邻位环成员经 O 原子替代,

其中所述基团中的任一者任选且独立地经 1 至 5 个 R¹ 基团取代;

R¹ 选自由以下组成的组: F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₄-烷基-NH-、(C₁₋₄-烷基)₂N-、C₁₋₄-烷基-、C₂₋₄-烯基-、C₂₋₄-炔基-、OH、HO-C₁₋₄-烷基-、C₁₋₄-烷基-O-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基-、C₁₋₄-烷基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-环烷基-、C₃₋₆-环烷基-O-, 其中任一烷基及环烷基基团或子部分 (submoiety) 任选经 1 至 5 个 F 原子取代; 且

R^N 选自组 R^N-G1, 其由以下组成: C₁₋₄-烷基-、C₃₋₄-烯基-、HO-C₁₋₄-烷基-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基-、C₁₋₄-烷基-C(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)- 及 C₃₋₆-环烷基-, 其中任一烷基及环烷基基团或子部分任选经 1 至 5 个 F 原子取代;

其中在上文所提及的任一定义中且若未另外指明, 则任一烷基或子基团 (sub-group) 可为直链或支链,

或其盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

(Het)Ar 选自由以下组成的组: 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基及苯并噻唑基, 其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹ 的基团取代, 且其中 NH 基团任选独立地经 NR^N 基团替代;

或其盐。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 R¹选自由以下组成的组 :F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-炔基、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、CN、NH₂、C₁₋₄-烷基-NH-、(C₁₋₄-烷基)₂N-、OH、C₁₋₄-烷基-O-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-环烷基及 C₃₋₆-环烷基-O-,其中任一烷基及环烷基基团或子部分任选经 1 至 3 个 F 原子取代;

或其盐。

4. 权利要求 1 的化合物,其中 R¹选自由以下组成的组 :F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基、F₂HC-、F₃C-、HO-C₁₋₄-烷基、H₃C-O-C₁₋₄-烷基、H₃C-NH-、(H₃C)₂N-、CN、OH、C₁₋₄-烷基-O-、F₂HC-O-、F₃C-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、C₃₋₅-环烷基及 C₅₋₆-环烷基-O-;

或其盐。

5. 权利要求 1 的化合物,其中

(Het)Ar 选自由以下组成的组 :苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基及苯并噻吩基,其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹的基团取代;且

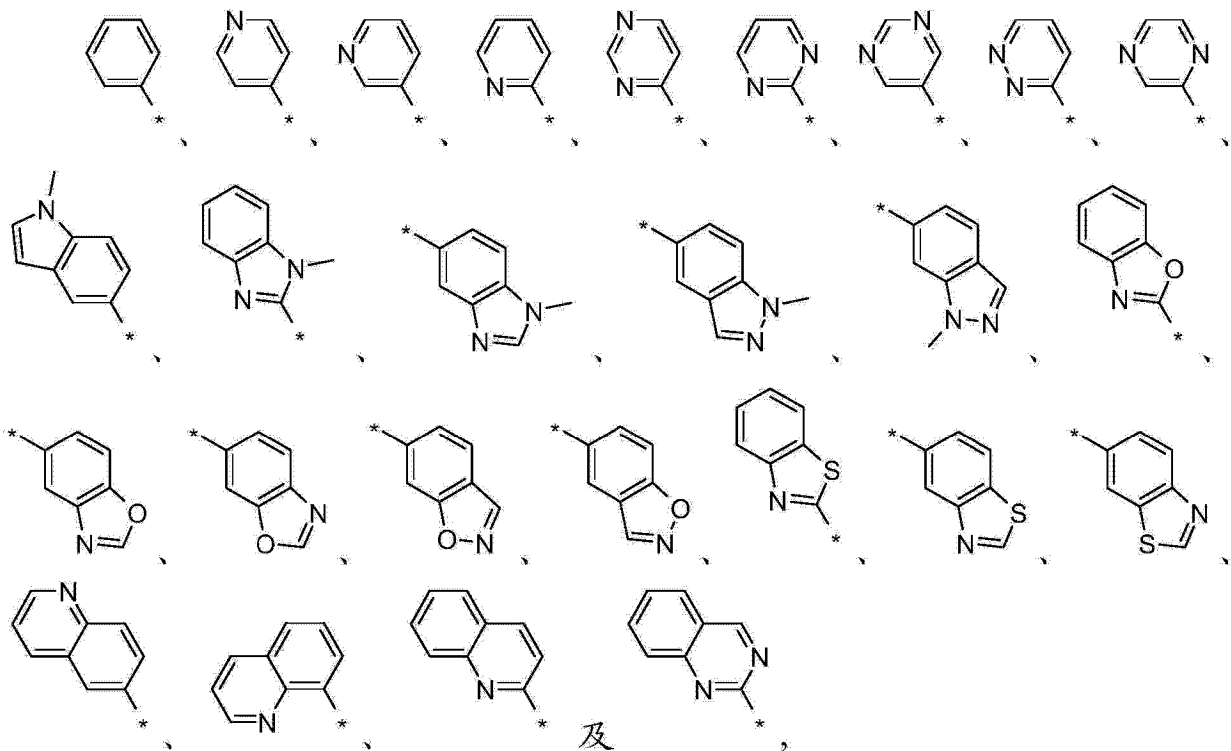
R¹选自由以下组成的组 :F、Cl、Br、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-炔基、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、CN、NH₂、C₁₋₄-烷基-NH-、(C₁₋₄-烷基)₂N-、OH、C₁₋₄-烷基-O-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-环烷基及 C₃₋₆-环烷基-O-,其中任一烷基及环烷基基团或子部分任选经 1 至 3 个 F 原子取代;且

Rⁿ选自由以下组成的组 :C₁₋₃-烷基、HO-C₁₋₄-烷基、H₃C-O-C₁₋₄-烷基、H₃C-S(=O)₂-及 H₃C-C(=O)-;

或其盐。

6. 权利要求 1 的化合物,其中,

(Het)Ar 选自由以下组成的组 :



其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R^1 的取代基取代；且

R^1 选自由以下组成的组：F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC- 、 F_3C- 、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 H_3C-O-C_{1-4} -烷基、 H_3C-NH- 、 $(H_3C)_2N-$ 、CN、OH、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O- 、 F_3C-O- 、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、 C_{3-5} -环烷基及 C_{5-6} -环烷基-O-；

或其盐。

7. 权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物的药学上可接受的盐。

8. 药物组合物，其包含一或多种权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物或其一或多种药学上可接受的盐，以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

9. 在需要该治疗的患者中治疗可受 GPR40 受体的功能调节影响的疾病或症状的方法，特别是预防和 / 或治疗代谢疾病及与代谢疾病相关的症状的方法，所述代谢疾病例如为糖尿病、特别是 II 型糖尿病，所述与代谢疾病相关的症状包括胰岛素抗性、肥胖、心血管疾病及血脂障碍，该方法的特征在于向所述患者给予权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物或其药学上可接受的盐，其用作药物。

11. 权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗可受 GPR40 受体的功能调节影响的疾病或症状，特别是用于预防和 / 或治疗代谢疾病及与代谢疾病相关的症状，所述代谢疾病例如为糖尿病、特别是 II 型糖尿病，所述与代谢疾病相关的症状包括胰岛素抗性、肥胖、心血管疾病及血脂障碍。

12. 药物组合物，其包含一或多种权利要求 1 至 6 中一项或多项的化合物或其一或多种药学上可接受的盐及一或多种其他治疗剂，以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

13. 权利要求 12 的药物组合物，其中所述其他治疗剂选自由以下组成的组：抗糖尿病剂、用于治疗超重和 / 或肥胖的药物及用于治疗高血压、心脏衰竭和 / 或动脉粥样硬化的药物。

新的茛满基氧基二氢苯并咪喃乙酸

发明领域

[0001] 本发明涉及作为 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40, 亦称作游离脂肪酸受体 FFAR 1) 的激动剂的新的茛满基氧基二氢苯并咪喃乙酸、其制备方法、含有所述化合物的药物组合物及其用于预防和 / 或治疗可因 GPR40 的功能调节受影响的疾病的医学用途。特别是, 本发明药物组合物适用于预防和 / 或治疗代谢疾病 (例如糖尿病, 更具体为 II 型糖尿病) 及与该疾病相关的病症 (包括胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及血脂障碍)。

[0002] 发明背景

[0003] 代谢疾病为由异常代谢过程引起的疾病, 且可为由于遗传性酶活性异常导致的先天性疾病, 或由于内分泌器官疾病或具有重要代谢功能的器官 (例如肝或胰脏) 衰竭而导致的获得性疾病。

[0004] 糖尿病为源自多种致病因素的疾症状态或过程, 且其定义为与所导致器官损伤及代谢过程功能异常相关的慢性高血糖症。根据病因来区分由于绝对 (胰岛素分泌缺乏或减少) 或相对缺乏胰岛素而引起的数种糖尿病形式。I 型糖尿病 (IDDM, 胰岛素依赖型糖尿病) 通常发生于小于 20 岁的青少年中。假定其具有自体免疫病因, 导致胰岛炎, 结果为负责胰岛素合成的胰岛 β 细胞遭到破坏。另外, 在成人潜在自体免疫糖尿病 (LADA; Diabetes Care. 8 :1460-1467, 2001) 中, β 细胞由于自体免疫攻击而遭到破坏。剩余胰岛细胞产生的胰岛素的量太低, 导致血液葡萄糖含量升高 (高血糖症)。II 型糖尿病通常发生于年长的人中。其首先与肝及骨骼肌中的胰岛素抵抗相关, 且亦与胰岛缺陷相关。高血液葡萄糖含量 (以及高血液脂质含量) 又导致 β 细胞功能缺损及 β 细胞凋亡增加。

[0005] 持续性或控制不足高血糖症与多种病理相关。糖尿病为严重致残性疾病, 这是因为当前常见抗糖尿病药不能很好地控制血糖含量以致无法完全防止发生高及低血糖含量。超出血糖含量范围会中毒, 且造成长期并发症, 例如视网膜病变、肾病变、神经病变及外周血管疾病。亦有许多例如肥胖、高血压、中风、心脏疾病及高脂血症等相关病症, 为此, 患有糖尿病的人相当危险。

[0006] 肥胖与例如心脏血管疾病、高血压、糖尿病、高脂血症等后续疾病的风险增加及死亡率增加相关。糖尿病 (胰岛素抵抗) 及肥胖为“代谢综合征”的一部分, 代谢综合征定义为数种疾病间的组合 (亦称为 X 综合征、胰岛素抵抗综合征或致命四重奏 (deadly quartet))。所述疾病通常发生在相同患者中, 且为发生 II 型糖尿病及心脏血管疾病的重要风险因素。已提出, 治疗 II 型糖尿病、心脏病及代谢综合征的其他事件需要控制脂质含量及葡萄糖含量 (参见, 例如, Diabetes 48 :1836-1841, 1999 ; JAMA 288 :2209-2716, 2002)。

[0007] 游离脂肪酸受体 GPR40 (亦称作 FFAR、FFAR1 或 FFA1) 为细胞表面受体且为 G 蛋白偶联受体的基因超家族的成员, 基于在相应蛋白质中预测存在 7 个推定跨膜区, 其首先识别为所谓孤儿受体, 即无已知配体的受体 (Sawzdargo 等人, (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239 :543-547)。发现 GPR40 在若干特定细胞类型中高度表达: 胰脏 β 细胞及胰岛素分泌细胞系、以及肠内分泌细胞、味觉细胞, 且据报导在免疫细胞、脾细胞中及在人类及

猴脑中表达。同时,认为不同链长度的脂肪酸代表 GPR40 的内源配体,其活化主要与细胞内信号传导 G 蛋白的 Gq 家族的调节及升高钙含量的伴随诱导相关联,但亦已报导活化 Gs- 蛋白及 Gi- 蛋白可调节 cAMP 的细胞内含量。GPR40 尤其由长链 FFA(特别是油酸盐)以及 PPAR- γ 激动剂罗格列酮 (rosiglitazone) 活化。

[0008] 已认识到,用作 GPR40 的活化剂的脂肪酸经由在胰岛素分泌细胞中表达的 GPR40 受体由血浆葡萄糖的升高所诱导的胰岛素分泌 (Itoh 等人, (2003) *Nature* 422 :173-176 ; Briscoe 等人, (2003) *J. Biol. Chem.* 278 :11303-11311 ;Kotarsky 等人, (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301 :406-410)。尽管最初有争议,但使用 GPR40 激动剂似乎适于增加胰岛素释放用于治疗糖尿病 (例如,参见 *Diabetes* 2008,57,2211 ;*J. Med. Chem.* 2007,50,2807)。长期糖尿病疗法通常导致胰岛活性逐渐减少,以致于在延长时段治疗后,II 型糖尿病患者需要用每日注射胰岛素代替治疗。GPR40 激动剂可具有恢复或保持胰岛功能的潜能,因此,GPR40 激动剂的益处亦可在于其可延迟或防止 II 型糖尿病患者中的胰岛功能的减少及损失。

[0009] 已充分验证,肠降血糖素 GLP-1(高血糖素样肽 -1) 及 GIP(葡萄糖依赖型促胰岛素肽;亦称作胃抑制肽) 刺激胰岛素分泌且通过 DPP-4 在活体内快速灭活。所述肽基激素由位于小肠上皮中的内分泌细胞分泌。在所述内分泌细胞感觉葡萄糖于消化道内腔中的浓度增加时,其起肠降血糖素释放的触发剂作用。肠降血糖素经由循环携带至胰脏中的 β 细胞且引起 β 细胞分泌更多胰岛素,预期到因消化食物产生的血液葡萄糖增加。表明 GPR40 对肠降血糖素自肠内分泌细胞 (包括 CCK、GLP-1、GIP、PYY 及可能其他细胞) 释放的调节作用的其他研究提出,GPR40 调节剂可亦通过 (例如)GLP-1 及可能 GIP 对胰岛素释放的协同效应间接促使增强自胰脏 β 细胞释放胰岛素,且其他释放肠降血糖素亦可促使 GPR40 调节对代谢疾病的整体有益贡献。可通过共给药负责肠降血糖素降解的酶的抑制剂 (例如 DPP-4 的抑制剂) 进一步加强通过升高肠降血糖素的血浆含量而进行的 GPR40 调节对胰岛素释放的间接贡献。

[0010] 胰岛素失衡导致例如 II 型糖尿病 (一种严重代谢疾病) 等病症。调节胰岛素分泌中的 GPR40 功能的调节表明,能够调节 GPR40 功能的治疗剂可用于治疗例如糖尿病等病症及与该疾病相关的病症,包括胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及血脂障碍。

[0011] 发明目的

[0012] 本发明的目的为提供新的化合物 (下文称作式 I 化合物),特别是新的茚满基氧基二氢苯并呋喃乙酸,其关于 G 蛋白偶联受体 GPR40 有活性,尤其是作为 G 蛋白偶联受体 GPR40 的激动剂。

[0013] 本发明的又一目的为提供新颖的化合物,特别是新颖的茚满基氧基二氢苯并呋喃乙酸,其对 G 蛋白偶联受体 GPR40 具有活体外和 / 或活体内活化效应且具有适宜药理学及药物代谢动力学性质以将其用作药物。

[0014] 本发明的又一目的为提供有效的 GPR40 激动剂,特别是用于治疗代谢病症,例如糖尿病、血脂障碍和 / 或肥胖。

[0015] 本发明的又一目的为提供治疗患者中通过活化 G 蛋白偶联受体 GPR40 介导的疾病或病症的方法。

[0016] 本发明的又一目的为提供包含至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0017] 本发明的又一目的为提供至少一种本发明化合物与一或多种其他治疗剂的组合。

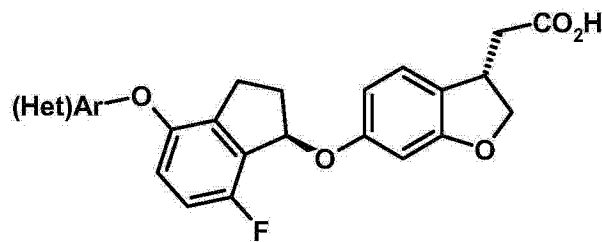
[0018] 本领域技术人员通过上文及下文说明及通过实施例可易知本发明的其他目的。

[0019] 本领域已知 GPR40 调节剂,例如 WO 2004041266 (EP 1559422)、WO 2007033002、WO 2009157418 和 WO2012072691 中公开的化合物。本发明的茚满基氧基二氢苯并呋喃乙酸可提供若干优势,例如增强功效、高代谢性和 / 或化学稳定性、高选择性及耐受性、增强的溶解性及形成稳定盐的可能性。特别是,本发明提供与公开于 WO 2012072691 中的相关化合物相比在酸性水性介质中具有优越稳定性的化合物。

[0020] 发明概述

[0021] 在第一方面中,本发明涉及式 I 的化合物

[0022]



[0023] 其中

[0024] (Het)Ar 经由碳原子连接且选自组 (Het)Ar-G1, 其由以下组成: 苯基、萘基及具有 5 至 10 个环成员原子的单环或二环杂芳香族基团, 其中 2 至 9 个环成员为碳原子, 且

[0025] 一个环成员为未经取代或经取代的杂原子, 该杂原子选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂, 或

[0026] 一个环成员为 N 且第二环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂, 或

[0027] 两个环成员为 N 且第三环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 S(=O)₂,

[0028] 其中在萘基中, 未连接至式 I 的茚满基 -O 原子的环可为部分饱和,

[0029] 其中在二环杂芳香族基团中, 未连接至式 I 的茚满基 -O 原子的环可为部分饱和, 同时至少一个芳香族环包括杂原子, 且任选

[0030] 部分或完全饱和桥 (partially or fully saturated bridge) 中的一个环成员经 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 或 S(=O)₂ 替代, 或

[0031] 部分或完全饱和桥中的一个环成员经 N、NH 或 NR^N 替代且第二环成员经 NH、NR^N、O、S、C(=O)、S(=O) 或 S(=O)₂ 替代, 或

[0032] 完全饱和桥中的两个非邻位环成员经 O 原子替代,

[0033] 其中所述基团中的任一者任选且独立地经 1 至 5 个 R¹ 基团取代;

[0034] R¹ 选自由以下组成的组 R¹-G1: F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₄-烷基 -NH-、(C₁₋₄-烷基)₂N-、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、OH、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基 -O-、C₁₋₄-烷基 -O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基 -S-、C₁₋₄-烷基 -S(=O)-、C₁₋₄-烷基 -S(=O)₂-、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烷基 -O-, 其中任一烷基及环烷基基团或子部分 (submoiety) 任选经 1 至 5 个 F 原子取代;

[0035] R^N 选自组 R^N-G1, 其由以下组成: C₁₋₄-烷基、C₃₋₄-烯基、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基 -O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基 -C(=O)-、C₁₋₄-烷基 -S(=O)₂- 及 C₃₋₆-环烷基-, 其中任一烷基及环烷基基团或子部分任选经 1 至 5 个 F 原子取代;

[0036] 其中在上文所提及的任一定义中且若未另外指明,则任一烷基或子基团(sub-group)可为直链或支链,

[0037] 其同种型、互变异构体、立体异构体、代谢物、前药、溶剂合物、水合物及盐,特别是其与无机或有机酸或碱形成的生理上可接受的盐,或其组合。

[0038] 定义内所使用的延伸 -G_n 是指识别各取代基的种类 n。例如, R¹-G₁ 定义取代基 R¹ 的种类 1。

[0039] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,根据本发明其包含一或多种通式 I 的化合物或其一或多种药学上可接受的盐,以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0040] 在另一方面中,本发明涉及在有需要的患者中治疗由活化 G 蛋白偶联受体 GPR40 介导的疾病或症状的方法,其特征在于向患者给予通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0041] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中治疗代谢疾病或病症(例如糖尿病、血脂障碍和 / 或肥胖)的方法,其特征在于向患者给予治疗有效量的通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0042] 根据本发明的另一方面,提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备用于如上文及下文所阐述的治疗方法的药物。

[0043] 根据本发明的另一方面,提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗如上文及下文所阐述的方法中。

[0044] 在另一方面中,本发明涉及在患者中治疗由 G 蛋白偶联受体 GPR40 的活化介导的疾病或症状的方法,该方法包括向需要该治疗的患者给予治疗有效量的通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的一或多种其他治疗剂的步骤。

[0045] 在另一方面中,本发明涉及通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐与一或多种其他治疗剂组合的用途,其用于治疗由 G 蛋白偶联受体 GPR40 的活化介导的疾病或症状。

[0046] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐及一或多种其他治疗剂,以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0047] 本领域技术人员自如上文及下文所阐述的说明书及实验部分可明了本发明的其他方面。

[0048] 发明详述

[0049] 除非另有说明,否则基团、残基及取代基、特别是 (Het)Ar、R¹ 及 R^N 为如上文及下文所定义。若残基、取代基或基团在化合物中出现若干次,则其可具有相同或不同的含义。将在下文中给出本发明化合物的各基团及取代基的一些优选含义。可将所述定义中的任一者及每一者彼此组合。

[0050] (Het)Ar :

[0051] (Het)Ar-G₁ :

[0052] 基团 (Het)Ar 优选地选自如上文所定义的组 (Het)Ar-G₁。

[0053] (Het)Ar-G₂ :

[0054] 根据一个实施方式,基团 (Het)Ar 为选自由苯基、萘基及具有 5 至 10 个环成员原子的单环或二环杂芳香族基团组成的组 (Het)Ar-G₂,其中 2 至 9 个环成员为碳原子,且

[0055] 一个环成员为未经取代或经取代的杂原子,该杂原子选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O)

及 $S(=O)_2$, 或

[0056] 一个环成员为 N 且第二环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 $S(=O)_2$, 或

[0057] 两个环成员为 N 且第三环成员选自 N、NH、NR^N、O、S、S(=O) 及 $S(=O)_2$,

[0058] 其中在萘基中, 未连接至式 I 的茛满基 -O 原子的环可为部分饱和,

[0059] 其中在二环杂芳香族基团中, 未连接至式 I 的茛满基 -O 原子的环可为部分饱和, 同时至少一个芳香族环包括杂原子, 且任选地

[0060] 部分或完全饱和桥中的一个环成员经 N、NH、NR^N、O 或 S 替代, 或

[0061] 部分或完全饱和桥中的一个环成员经 N、NH 或 NR^N 替代且第二环成员经 NH、NR^N、O 或 S 替代,

[0062] 其中所述基团中的任一者任选且独立地经 1 至 5 个 R¹ 基团取代;

[0063] (Het)Ar-G3:

[0064] 根据一个实施方式, 基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G3, 其由以下组成:

[0065] 苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基及苯并噻唑基,

[0066] 其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹ 的基团取代且其中 NH 基团任选独立地经 NR^N 基团替代。

[0067] (Het)Ar-G4:

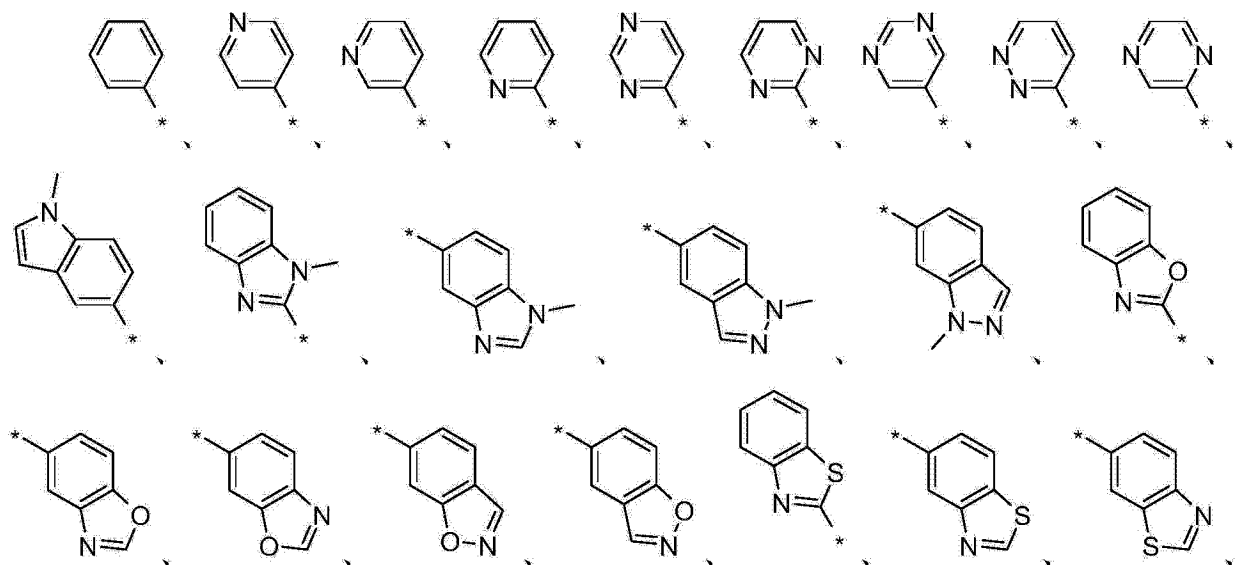
[0068] 根据一个实施方式, 基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G4, 其由以下组成:

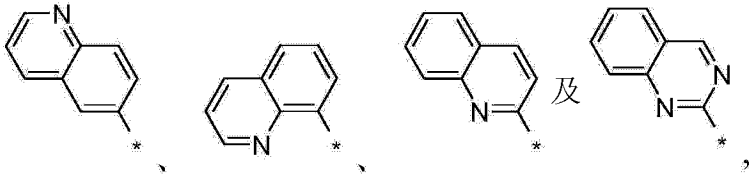
[0069] 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基及苯并噻唑基, 其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹ 的基团取代且其中 NH 基团任选独立地经 NR^N 基团替代。

[0070] (Het)Ar-G5:

[0071] 在另一实施方式中, 基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G5, 其由以下组成:

[0072]



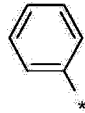


[0073] 其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹的取代基取代。

[0074] (Het)Ar-G5a :

[0075] 在另一实施方式中,基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G5a,其由以下组成 :

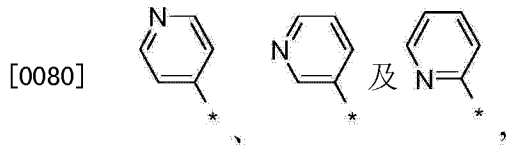
[0076]



[0077] 其任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹的取代基取代。

[0078] (Het)Ar-G5b :

[0079] 在另一实施方式中,基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G5b,其由以下组成 :

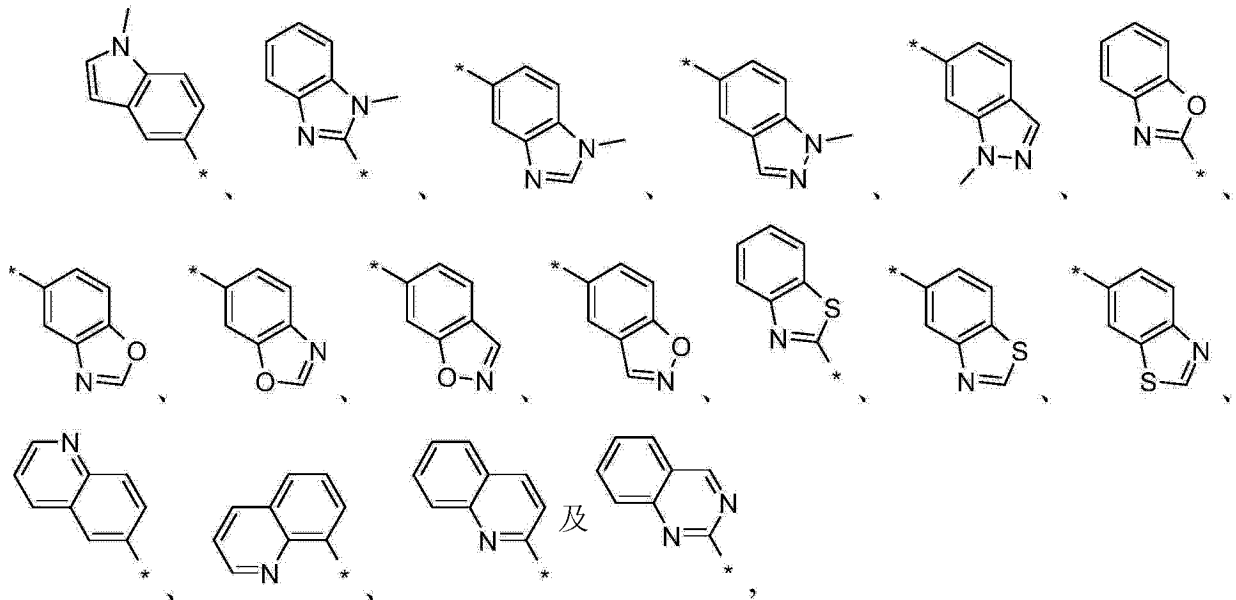


[0081] 其中所述各基团任选经 1 或 2 个独立地选自 R¹的取代基取代。

[0082] (Het)Ar-G5c :

[0083] 在另一实施方式中,基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G5c,其由以下组成 :

[0084]

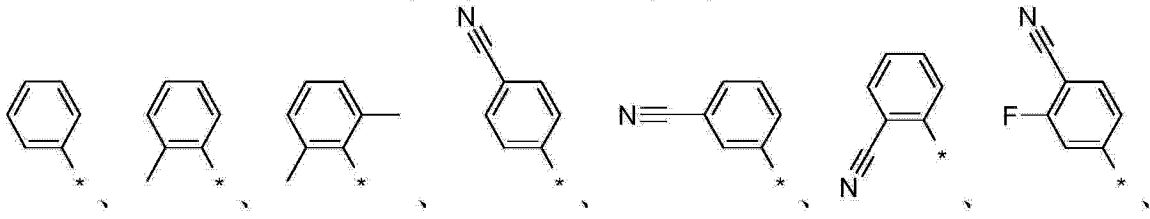


[0085] 其中所述各基团任选经 1 至 3 个独立地选自 R¹的取代基取代。

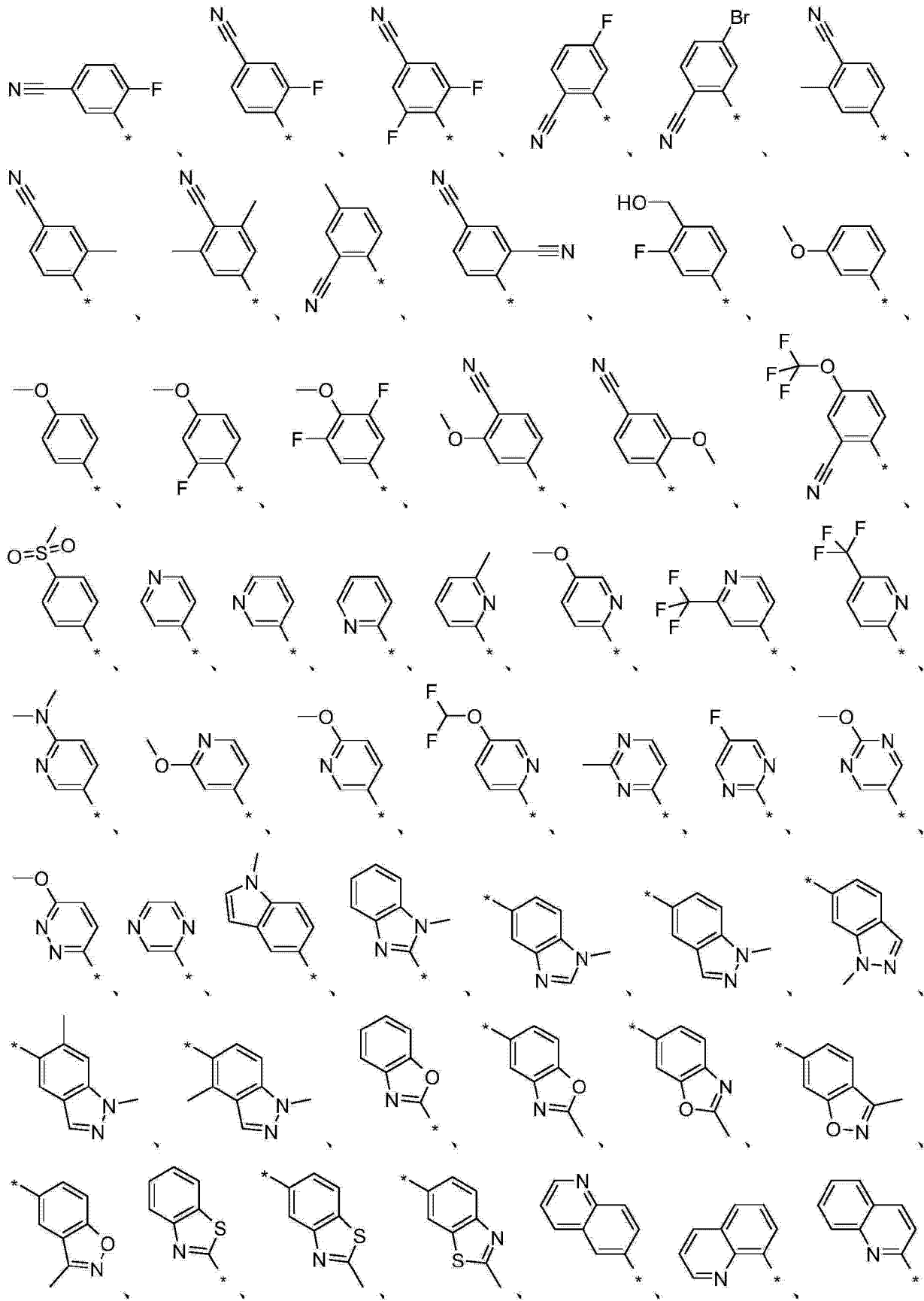
[0086] (Het)Ar-G6 :

[0087] 在另一实施方式中,基团 (Het)Ar 选自组 (Het)Ar-G6,其由以下组成 :

[0088]



[0089]





[0090] R^1 :

[0091] R^1 -G1 :

[0092] 基团 R^1 优选地选自如上文所定义的组 R^1 -G1。

[0093] R^1 -G2 :

[0094] 在另一实施方式中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G2 :

[0095] F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -炔基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-4} -烷基- $O-C_{1-4}$ -烷基、CN、 NH_2 、 C_{1-4} -烷基-NH-、 $(C_{1-4}$ -烷基) $_2N$ -、OH、 C_{1-4} -烷基-O-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O) $_2$ -、 C_{3-6} -环烷基及 C_{3-6} -环烷基-O-, 其中任一烷基及环烷基基团或子部分任选经 1 至 3 个 F 原子取代。

[0096] R^1 -G3 :

[0097] 在另一实施方式中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G3 :

[0098] F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC -、 F_3C -、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 H_3C-O-C_{1-4} -烷基、 H_3C-NH -、 $(H_3C)_2N$ -、CN、OH、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 $H_3C-S(=O)$ -、 $H_3C-S(=O)_2$ -、 C_{3-5} -环烷基及 C_{5-6} -环烷基-O-。

[0099] R^1 -G4 :

[0100] 在另一实施方式中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G4 :

[0101] F、Cl、Br、 C_{1-3} -烷基、 F_2HC -、 F_3C -、 $HO-CH_2$ -、 $H_3C-O-CH_2$ -、 H_3C-NH -、 $(H_3C)_2N$ -、CN、OH、 C_{1-3} -烷基-O-、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 $H_3C-S(=O)_2$ - 及环丙基。

[0102] R^1 -G5 :

[0103] 在另一实施方式中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G5 :F、 H_3C -、 F_3C -、NC-、 $HO-H_2C$ -、 $(H_3C)_2N$ -、 H_3C-O -、 HF_2C-O -、 F_3C-O - 及 $H_3C-S(=O)_2$ -。

[0104] R^1 -G6 :

[0105] 在另一实施方式中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G6 :F、 H_3C -、 F_3C -、NC-、 H_3C-O -、 HF_2C-O - 及 F_3C-O -。

[0106] R^N :

[0107] R^N -G1 :

[0108] 基团 R^N 优选地选自如上文所定义的组 R^N -G1。

[0109] R^N -G2 :

[0110] 在另一实施方式中,基团 R^N 选自组 R^N -G2, 其由以下组成 : C_{1-3} -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-3} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-3} -烷基-C(=O)-、 C_{1-3} -烷基-S(=O) $_2$ - 及 C_{4-6} -环烷基-, 其中任一烷基基团或子部分任选经 1 至 3 个 F 原子取代。

[0111] R^N -G3 :

[0112] 在另一实施方式中,基团 R^N 选自组 R^N -G3, 其由以下组成 : C_{1-3} -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 H_3C-O-C_{1-4} -烷基、 $H_3C-C(=O)$ - 及 $H_3C-S(=O)_2$ -。

[0113] R^N -G4 :

[0114] 在另一实施方式中,基团 R^N 选自组 R^N -G4,其由以下组成: C_{1-3} -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基及 $H_3C-C(=O)-$ 。

[0115] R^N -G5:

[0116] 在另一实施方式中,基团 R^N 为选自由 C_{1-3} -烷基组成的组 R^N -G5,其优选为甲基。

[0117] 本发明的优选分属实施方式 (E) 的实施例阐述于下表中,其中根据上文所述定义来定义各实施方式的各取代基,且其中根据上文所述定义来定义式 I. I 的所有其他取代基:

[0118]

实施方式	(Het)Ar-	R^1 -	R^N -
E-1	(Het)Ar-G1	R^1 -G1	R^N -G1
E-2	(Het)Ar-G2	R^1 -G3	R^N -G3
E-3	(Het)Ar-G2	R^1 -G4	R^N -G4
E-4	(Het)Ar-G2	R^1 -G5	R^N -G5
E-5	(Het)Ar-G3	R^1 -G1	R^N -G2
E-6	(Het)Ar-G3	R^1 -G2	R^N -G3
E-7	(Het)Ar-G3	R^1 -G4	R^N -G4
E-8	(Het)Ar-G3	R^1 -G5	R^N -G5
E-9	(Het)Ar-G4	R^1 -G1	R^N -G2
E-10	(Het)Ar-G4	R^1 -G2	R^N -G3
E-11	(Het)Ar-G4	R^1 -G3	R^N -G3
E-12	(Het)Ar-G4	R^1 -G4	R^N -G4
E-13	(Het)Ar-G4	R^1 -G5	R^N -G5
E-14	(Het)Ar-G5	R^1 -G1	-

[0119]

实施方式	(Het)Ar-	R^1 -	R^N -
E-15	(Het)Ar-G5	R^1 -G2	-
E-16	(Het)Ar-G5	R^1 -G3	-

[0130] R^1 选自自由以下组成的组:F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC- 、 F_3C- 、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 H_3C-O-C_{1-4} -烷基、 H_3C-NH- 、 $(H_3C)_2N-$ 、CN、OH、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O- 、 F_3C-O- 、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、 C_{3-5} -环烷基及 C_{5-6} -环烷基-O-;

[0131] 及其药学上可接受的盐。

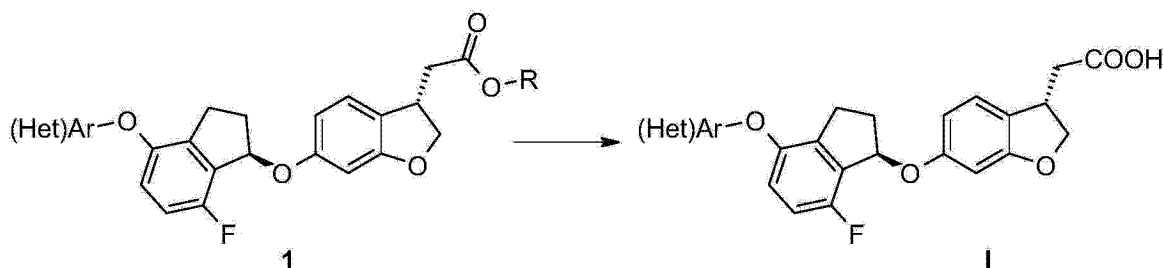
[0132] 尤其优选化合物(包括其互变异构体及立体异构体、其盐、或其任何溶剂合物或水合物)阐述于下文实验部分中。

[0133] 本发明化合物及其中间体可使用本领域技术人员已知且阐述于有机合成文献中的合成方法获得。优选地,所述化合物为类似于下文更全面地加以解释的制备方法,特别是如实验部分中所述的制备方法获得。在一些情形下,用于实施反应式的顺序可有所变化。亦可使用本领域技术人员已知但此处未详细阐述的所述反应的变化形式。本领域技术人员在研究以下反应式后将明了制备本发明化合物的一般方法。起始化合物为市售,或可通过文献或本文中阐述的方法制备或可以类似或相似方式制备。在实施反应之前,可使用常规保护基团保护化合物中的任何相应官能团。所述保护基团可在反应顺序内的适宜阶段使用本领域技术人员公知的方法再次裂解。

[0134] 本发明的化合物 I 优选自以酯的形式保护的羧酸基团的前体 1 获得(反应式 1); R^1 具有如上文及下文定义的含义。酯基团可在酸(例如盐酸或硫酸)或优选碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)存在下水解以产生羧酸。水解优选在水性溶剂(例如水与四氢呋喃的组合、1,4-二噁烷、醇(例如甲醇、乙醇及异丙醇)或二甲基亚砜)中于 0°C 至 80°C 实施。叔丁基酯优选在酸性条件(例如三氟乙酸或盐酸)下在溶剂(例如二氯甲烷、1,4-二噁烷、异丙醇或乙酸乙酯)中裂解。苄基酯有利地使用氢在过渡金属、优选钯炭存在下裂解。苄基环上具有供电子基团(例如甲氧基)的苄基酯亦可在氧化条件下移除;硝酸铈铵(CAN)或 2,3-二氯-5,6-二氧基醌(DDQ)为此方法的常用试剂。

[0135] 反应式 1

[0136]



[0137] $R = C_{1-4}$ -烷基,其任选经一或多个 F 原子取代;

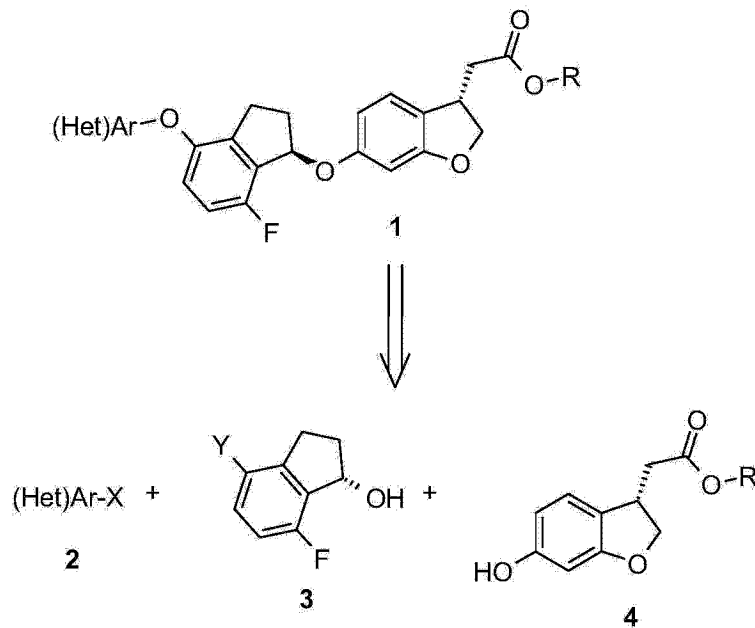
[0138] CH_2 -苯基,其中苯基任选经一或多个 F 原子和 / 或一个或两个独立地选自 Cl、Br、 CH_3 、 OCH_3 及 NO_2 的基团取代;

[0139] 烯丙基

[0140] 化合物 1 可使用结构单元 2、3 及 4 组合(反应式 2);(Het)Ar 具有如上文及下文定义的含义。

[0141] 反应式 2

[0142]



[0143] X = 例如 OH、B(OH)₂、F、Cl、Br、I；

[0144] Y = 例如 OH、O-PG、B(OH)₂、BF₃K、B(OCMe₂CMe₂O)、Cl、Br、I；

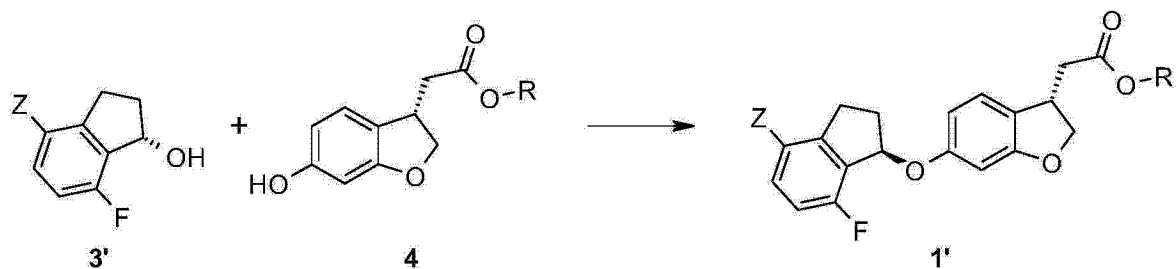
[0145] PG = 保护基团，例如 CH₃、叔丁基、CH₂-Ph、烯丙基、Si(C₁₋₄-烷基)₃；

[0146] R = 如反应式 1 中所定义

[0147] 结构单元 3 及 4 可以立体选择性方式利用 Mitsunobu 反应或其变化形式的条件组合（反应式 3）；(Het)Ar 具有如上文及下文定义的含义。该反应通常利用磷及偶氮二甲酸酯或酰胺在四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷或其混合物中于 -30℃ 至 100℃ 实施。常用的磷为三苯基磷及三丁基磷，其通常与偶氮二甲酸二甲基酯、偶氮二甲酸二乙基酯、偶氮二甲酸二异丙基酯、偶氮二甲酸二-(4-氯苄基)酯、偶氮二甲酸二苄基酯、偶氮二甲酸二-叔丁基酯、偶氮二甲酸双-(二甲基酰胺)、偶氮二甲酸二胡椒酯或偶氮二甲酸二酰吗啉组合。

[0148] 反应式 3

[0149]



[0150] Z = 例如 (Het)Ar 或 Y'；

[0151] Y' = 例如 O-PG、B(OCMe₂CMe₂O)、Cl、Br、I；

[0152] PG = 保护基团，例如 CH₂-Ph、烯丙基、Si(C₁₋₄-烷基)₃；

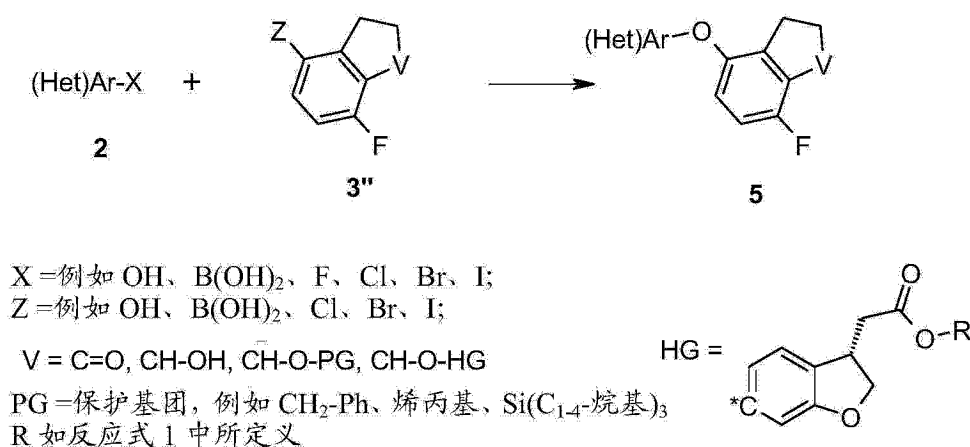
[0153] R 如反应式 1 中所定义

[0154] 基团 (Het)Ar 可自各种前体开始经由氧连接至茚满部分（反应式 4）；(Het)Ar 具有如上文及下文所定义的含义。可使用两个部分之一经羟基（X 或 Z 表示 OH）修饰，且另一

部分经硼酸基团 (X 或 Z 表示 $B(OH)_2$) 修饰来连接。可在 0 至 60°C 下在溶剂 (例如二氯甲烷) 中在碱 (例如吡啶或三乙胺)、分子筛、任选辅助氧化剂 (例如氧) 的存在下采用乙酸铜 (II) 使由此配备的两个结构单元偶合。或者, 在使具有 OH 基团 ($Z = OH$) 的茚满部分与具有离去基团 ($X =$ 例如 F、Br、Cl、I) 的 (Het)Ar 偶合后使 (Het)Ar 与茚满间经由氧形成键结。OH 基团的 O 通过亲和取代或过渡金属催化的反应替代离去基团。前一操作特别适于缺电子 (Het)Ar 基团, 所述基团在 0 至 220°C 下优选地在溶剂 (例如甲苯、四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷、1, 4-二噁烷、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、醇、水或其混合物) 中在碱 (例如 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、KOH、三乙胺或 NaH) 存在下与羟基化茚满偶合。过渡金属催化的偶合用于具有 Cl、Br 或 I 作为离去基团的 (Het)Ar 基团。适宜过渡金属催化剂通常源于钯或铜。活性催化剂可为过渡金属的元素形式或自过渡金属形成的盐, 例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟甲磺酸盐或三氟乙酸盐, 其任选与以下配体组合: 例如膦, 例如三-叔丁基膦、三环己基膦、任选经取代的联苯基-二环己基-膦、任选经取代的联苯基-二-叔丁基-膦、1, 1'-双(二苯基膦基)-二茂铁、三苯基膦、三甲苯基膦或三呋喃基膦; 亚磷酸盐; 1, 3-二取代咪唑碳烯; 1, 3-二取代咪唑烷碳烯; 吡啶或菲咯啉。该反应通常优选地在 10°C 至 180°C 下在甲苯、四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷、1, 4-二噁烷、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、醇、水或其混合物中在碱 (例如 NaOH、KOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、三乙胺或乙基二异丙胺) 存在下实施。

[0155] 反应式 4

[0156]



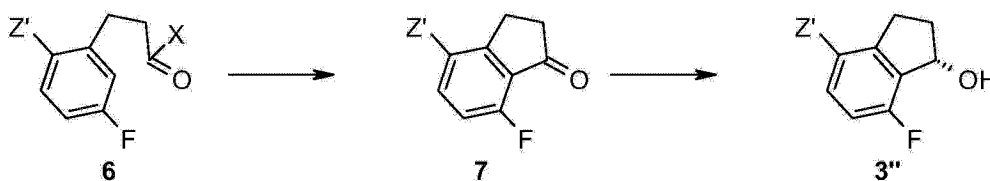
[0157] 中间体 3 或其衍生物 (如 3'') 可自茚满酮 7 获得, 该茚满酮又可自苯基丙酸衍生物 6 制备 (反应式 5)。对于分子内酰化 (傅-克酰化 (Friedel-Crafts acylation)) $6 \rightarrow 7$, 已报导多种方法。该反应可使用路易斯酸 (Lewis acid) 作为催化剂以羧酸、羧酸酯、羧酸酐、羧酰氯或羧酰氟或腈开始实施。以下路易斯酸为一些更常用的路易斯酸: 氢溴酸、氢碘酸、盐酸、硫酸、磷酸、 P_4O_{10} 、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸、 ClSO_3H 、 $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $\text{Tb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 SnCl_4 、 FeCl_3 、 AlBr_3 、 AlCl_3 、 SbCl_5 、 BCl_3 、 BF_3 、 ZnCl_2 、蒙脱石、 POCl_3 及 PCl_5 。该反应可 (例如) 在 0 至 180°C 下在二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、硝基苯、氯苯、二硫化碳、其混合物中或不存在其他溶剂下在路易斯酸过量下实施。羧酸优选地在 0 至 120°C 下在多磷酸中反应, 而羧酰氯优选地在 0 至 80°C 下在二氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷中与 AlCl_3 反应。

[0158] 随后使用氢或氢源 (例如甲酸盐或硅烷) 及源于 (例如) Ir、Rh、Ru 或 Fe 的过渡

金属催化剂及手性助剂还原化合物 7 中的酮基,从而可得到呈对映异构体富集形式或纯净形式的醇 3”。例如,钌络合物(例如 {[(1S, 2S)-(-)-2-氨基-1, 2-二苯基乙基](4-甲磺酰基)-酰氨基}-(均三甲苯)氯化钌(II))可在 -20℃至 60℃下在二氯甲烷中在碱(例如三乙胺)存在下使用(例如)甲酸产生高对映异构过量的羟基化合物 3”。或者,可使用硼烷与对映异构体纯 [1, 3, 2] 氧氮硼杂环戊烷(oxazaborol)的组合作为还原剂(Corey-Bakshi-Shibata 反应或 Corey-Itsuno 反应)。此方式的典型反应条件为硼烷(与(例如)二甲硫醚络合)及(R)-或(S)-3, 3-二苯基-1-甲基四氢-1H, 3H-吡咯并[1, 2-c][1, 3, 2]氧氮硼杂环戊烷,在(例如)二氯甲烷、甲苯、甲醇、四氢呋喃或其混合物中,在 0 至 60℃下。

[0159] 反应式 5

[0160]



[0161] Z' = 例如 Cl、Br、I、O-PG ; PG = 保护基团, 例如 Me、CH₂-Ph

[0162] 所提出的合成路径可取决于保护基团的使用。例如,存在的潜在反应基团(例如羟基、羰基、羧基、氨基、烷基氨基或亚氨基)可在反应期间经常规保护基团保护,所述保护基团在反应后会再次裂解。适用于各别官能团及其移除的保护基团已为本领域技术人员所熟知且阐述于有机合成的文献中。

[0163] 通式 I 化合物可拆分成其对映异构体和/或非对映异构体,如下文所述。因而,例如,顺式/反式混合物可拆分成其顺式及反式异构体,且外消旋化合物可分离成其对映异构体。

[0164] 顺式/反式混合物可(例如)通过色谱拆分成其顺式及反式异构体。作为外消旋体出现的通式 I 化合物可通过本身已知的方法分离成其光学对映体且通式 I 化合物的非对映异构混合物可通过利用其不同的物理-化学性质使用本身常规的方法(例如色谱和/或分级结晶)拆分成其非对映异构体;若其后所获得的化合物为外消旋体,则其可拆分成对映异构体,如下文所述。

[0165] 外消旋体优选地通过管柱色谱在手性相上或通过自光学活性溶剂结晶或通过光学活性物质(其与外消旋化合物形成盐或衍生物,例如酯或酰胺)反应来拆分。碱性化合物与对映异构体纯的酸、酸性化合物与对映异构体纯的碱可形成盐。用对映异构体纯辅助化合物(例如酸)、其活化衍生物或醇形成非对映异构衍生物。如此获得盐或衍生物的非对映异构混合物的分离可通过利用其不同的物理-化学性质(例如,溶解度差)达成;游离对映体可通过适宜试剂的作用自纯非对映异构盐或衍生物释放。常用于该目的的光学活性酸以及可用作辅助残余物的光学活性醇已为本领域技术人员所知。

[0166] 如上文所述,可将式 I 化合物转化为盐,尤其针对药物用途转化为药学上可接受的盐。本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物为通过制备其酸盐或碱盐加以修饰。

[0167] 有利地,亦可使用以下实施例中所阐述的方法获得本发明化合物,出于此目的所

述方法亦可与熟练技术人员根据文献所公知的方法组合。

[0168] 术语及定义

[0169] 本文未具体定义的术语应给出本领域技术人员根据公开内容及上下文可给出的含义。然而,除非说明相反的情形,否则说明书中所用的以下术语具有所指示含义且遵守以下约定。

[0170] 术语“本发明化合物”(“compound(s) according to this invention”)、“式(I)化合物”、“本发明化合物”(“compound(s) of the invention”)等表示本发明的式(I)化合物,包括其互变异构体、立体异构体及其混合物及其盐(特别是其药学上可接受的盐)、及所述化合物的溶剂合物及水合物(包括所述互变异构体、立体异构体及其盐的溶剂合物及水合物)。

[0171] 术语“治疗”(“treatment”及“treating”)涵盖防止性(即预防性)或治疗性(即治愈性和/或姑息性)治疗。因此,术语“治疗”(“treatment”及“treating”)包含已出现该病症(特别是呈表达形式)的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可为减轻特定适应症症状的对症治疗或逆转或部分逆转适应症病症或停止或减缓疾病进展的对因治疗。因此,本发明组合物及方法可用作(例如)一段时间的治疗性治疗以及用于慢性疗法。另外,术语“治疗”(“treatment”及“treating”)包含预防性治疗,即处于出现上文所述病症的风险的患者的治疗,由此降低该风险。

[0172] 当本发明提及需要治疗的患者时,其主要涉及哺乳动物(特别是人类)中的治疗。

[0173] 术语“治疗有效量”是指本发明化合物(i)治疗或防止特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述特定疾病或病症的一或多种症状发作的量。

[0174] 除非另外指明,否则本文所用术语“调节”(“modulated”或“modulating”或“modulate(s)”)是指利用本发明的一或多种化合物活化G蛋白偶联受体GPR40。

[0175] 除非另外指明,否则本文所用术语“介导”(“mediated”或“mediating”或“mediate”)是指(i)治疗(包括防止)特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述特定疾病或病症的一或多种症状的发作。

[0176] 本文所用术语“经取代”是指指定原子、基团或部分上的任一或多个氢可经选自指定基团的基团替代,条件是不超过原子的正常价且该取代产生可接受的稳定的化合物。

[0177] 在下文定义的基团(group, radical)或部分中,经常在基团之前指定碳原子的数量,例如C₁₋₆-烷基是指具有1至6个碳原子的烷基。一般而言,对于包含两个或更多个亚基团的基团而言,最后命名的亚基团为基团连接点,例如,取代基“芳基-C₁₋₃-烷基-”是指连接至C₁₋₃-烷基-基团的芳基,C₁₋₃-烷基-基团连接至核心或连接取代基的基团。

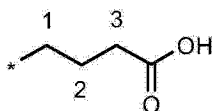
[0178] 在以化学名称形式及以化学式形式描述本发明化合物的情形下,在任何差异情形下,应以化学式为准。

[0179] 星号可在子式中用于指示与如所定义核心分子连接的键。

[0180] 取代基的原子编号始于最靠近核心或连接取代基的基团的原子。

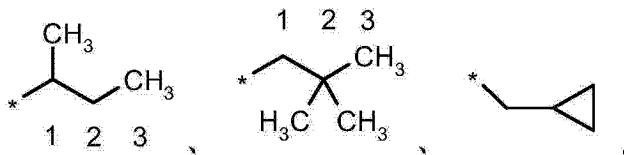
[0181] 例如,术语“3-羧基丙基-基团”代表以下取代基:

[0182]



[0183] 其中羧基连接至丙基的第三碳原子。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”代表以下基团：

[0184]



[0185] 星号可在子式中用于指示与如所定义核心分子连接的键。

[0186] 在基团的定义中，术语“其中各 X、Y 及 Z 基团皆任选经……取代”等表示各自作为单独基团或各自作为构成基团的部分的各基团 X、各基团 Y 及各基团 Z 可如所定义经取代。例如，定义“ R^{ex} 表示 H、 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷基-O-，其中各烷基任选经一或多个 L^{ex} 取代”或类似定义是指在包含术语烷基的上文所述基团的各者中，即在基团 C_{1-3} -烷基、 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基及 C_{1-3} -烷基-O-的各者中，烷基部分可如所定义经 L^{ex} 取代。

[0187] 除非具体指明，否则在整个说明书及随附权利要求中，给定化学式或名称应涵盖互变异构体及所有立体、光学及几何异构体（例如对映异构体、非对映异构体、E/Z 异构体等）及其外消旋体以及不同比例的单独对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、或所述异构体及对映异构体存在的上述形式中的任一者的混合物、以及盐（包括其药学上可接受的盐）及其溶剂合物（例如水合物，包括游离化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物）。

[0188] 本文所用术语“药学上可接受的”是指如下所述化合物、材料、组合物和 / 或剂型：在合理医学诊断范畴内、适于与人类及动物组织接触使用而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症、及与合理效益 / 风险比相称。

[0189] 本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物，其中母体化合物为通过制备其酸或碱加以修饰。

[0190] 除所述上文所述的酸外的酸的盐，例如用于纯化或分离本发明化合物的盐（例如，三氟乙酸盐）亦构成本发明的一部分。

[0191] 术语卤素通常表示氟、氯、溴及碘。

[0192] 术语“ C_{1-n} -烷基”（其中 n 为 1 至 n 的整数）单独或与另一基团组合表示具有 1 至 n 个 C 原子的非环状、饱和、支链或直链烃基团。例如，术语 C_{1-5} -烷基涵盖基团 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 。

[0193] 术语“ C_{1-n} -亚烷基”（其中 n 为 1 至 n 的整数）单独或与另一基团组合表示含有 1 至 n 个碳原子的非环状、直链或支链二价烷基。例如，术语 C_{1-4} -亚烷基包括 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-$

CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)- 及 -C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0194] 术语“C_{2-n}-烯基”用于具有至少两个碳原子的如“C_{1-n}-烷基”的定义中所定义的基团,条件是该基团的至少两个所述碳原子通过双键彼此连接。例如,术语 C₂₋₃-烯基包括 -CH = CH₂、-CH = CH-CH₃、-CH₂-CH = CH₂。

[0195] 术语“C_{2-n}-炔基”用于具有至少两个碳原子的如“C_{1-n}-烷基”的定义中所定义的基团,条件是该基团的至少两个所述碳原子通过叁键彼此连接。例如,术语 C₂₋₃-炔基包括 -C ≡ CH、-C ≡ C-CH₃、-CH₂-C ≡ CH。

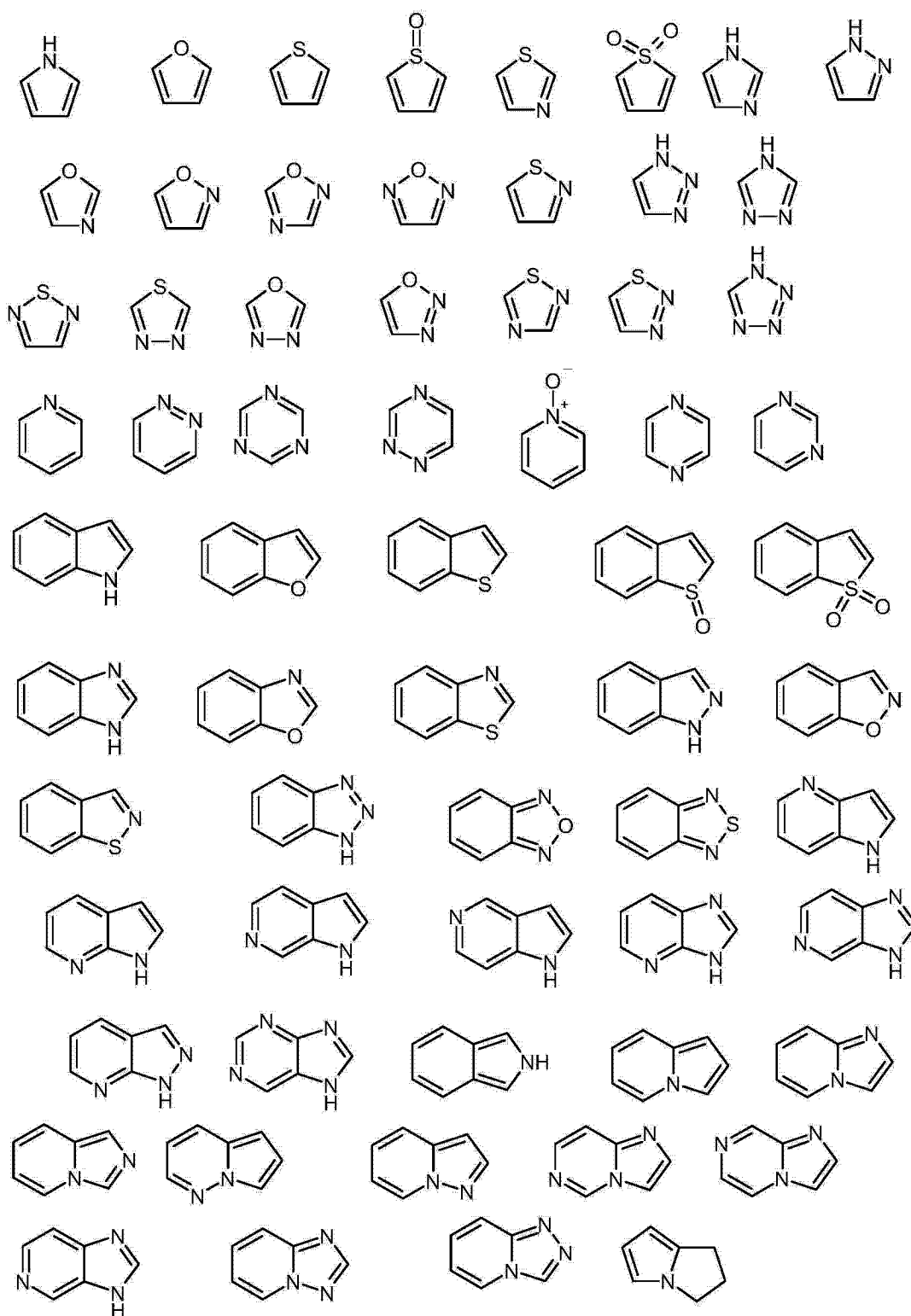
[0196] 单独或与另一基团组合使用的术语“C_{3-n}-碳环基”表示具有 3 至 n 个 C 原子的单环、二环或三环、饱和或不饱和烃基团。烃基团优选为非芳香族基团。优选地,3 至 n 个 C 原子形成一个或两个环。在二环或三环系统的情形下,所述环可经由单键彼此连接或可稠合或可形成螺环或桥接环系统。例如,术语 C₃₋₁₀-碳环基包括 C₃₋₁₀-环烷基、C₃₋₁₀-环烯基、八氢并环戊二烯基、八氢茛基、十氢萘基、茛满基、四氢萘基。最优选地,术语 C_{3-n}-碳环基表示 C_{3-n}-环烷基,特别是 C₃₋₇-环烷基。

[0197] 术语“C_{3-n}-环烷基”(其中 n 为 4 至 n 的整数)单独或与另一基团组合表示具有 3 至 n 个 C 原子的环状、饱和、非支链烃基团。环状基团可为单-、二-、三-或螺环,最优选地为单环。所述环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环十二烷基、二环 [3. 2. 1] 辛基、螺 [4. 5] 癸基、降蒎烷基、降冰片基、降薅基、金刚烷基等。

[0198] 除非另有指明,否则术语“杂芳基”或杂芳香族基团是指单环或多环系统、优选地为单环或二环系统,其含有一或多个选自 N、NH、NR^N、O 或 S(O)_r 的杂原子,且 r = 0、1 或 2,其中至少一个杂原子为芳香族环的一部分,R^N优选地为 C₁₋₃-烷基,且其中该环系统可具有羰基。更优选地,如本文所使用,术语“杂芳基”单独或与另一基团组合时是指单环或二环系统,其含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、NH、NR^N、O 或 S(O)_r 的杂原子,且 r = 0、1 或 2,其中至少一个杂原子为芳香族环的一部分,R^N优选地为甲基,且其中该环系统可具有羰基。术语“杂芳基”意欲包括所有可能异构形式。

[0199] 因此,术语“杂环基”或杂芳香族基团包括以下例示性结构,所述结构并未绘示为基团的形式,这是因为各形式可经由共价键连接至任一原子,只要维持适当价态即可:

[0200]



[0201] 上文所给许多术语可重复用于式或基团的定义中且在每一情形下彼此独立地具有上文所给含义之一。

[0202] 化学稳定性

[0203] 使用降解动力学来模拟化合物在胃肠道的酸性部分中的化学稳定性。本发明化合物与明确公开于 WO 2012072691 中的大量化合物相比在酸性水性介质 (pH 值约 1.2) 中显示优越化学稳定性。因此,其用作医学药物来治疗人类疾病受限较少且麻烦较少。

[0204] 如下测定本发明化合物在约 1.2 的 pH 值下的化学稳定性：

[0205] 在 HPLC 小瓶中将化合物溶解于乙腈 /0.1M HCl 水溶液 (2:3 ;pH 约 1.2) 的混合物中或溶解于乙腈 /McIlvaine 缓冲液 pH 7.4(2:3) 的混合物中,以得到大约 0.25mg/ml 的浓度。然后,将小瓶转移至 HPLC 自动进样系统中,并维持在 37°C 的温度。取第一样品并立即注入具有 UV DAD 检测器的标准 HPLC 系统中。在 2 小时、4 小时、6 小时、8 小时及 10 小时后注入其他样品。通过使用 HPLC 标准梯度方法针对每一注入测定化合物的回收率 [%] 来测量化合物的降解。因此,测定第一注入的主峰的峰面积 (AU_{t_0}) 并将其设为 100%。亦测定其他注入的主峰的峰面积 ($AU_{t_n, n=2,4,6,8,10}$) 且表示为分数 (AU_{t_0}) / ($AU_{t_n, n=2,4,6,8,10}$) [%]。

[0206] 本发明化合物在约 1.2 的 pH 值下 2h 后如上文所阐述测定的回收率通常高于 90%,优选地高于 95%,更优选地至少 98%。

[0207] 以下表比较本发明化合物及 WO 2012072691 的化合物在约 1.2 的 pH 值下 2h 后的回收率。

[0208]

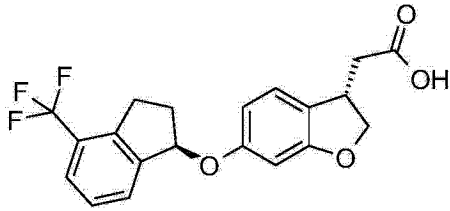
本发明中的实施例	2 h 后的回收率	WO 2012072691 中的实施例	2 h 后的回收率
1	98.5%	2	88%
2	98.0%	25	98%
3	98.0%	29	1%
4	97.5%	32	2%
8	>99.5%	37	95%
12	>99.5%	42	0%
15	>99.5%	43	0%
21	>99.5%	60	74%
27	>99.5%	64	82%
28	99.5%	68	82%
29	>99.5%	84	81%
33	99.5%		

[0209]

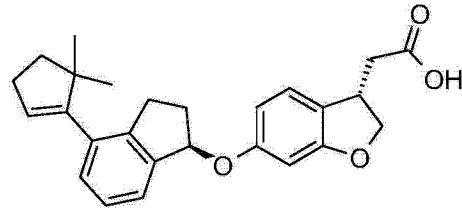
36	>99.5%		
37	>99.5%		
45	98.0%		
46	99.0%		

[0210] 列示于上表中的 WO 2012072691 的实施例的化学结构：

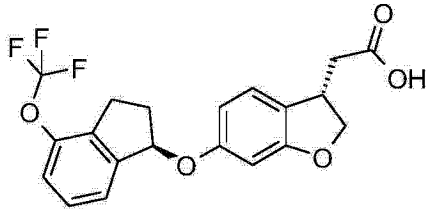
[0211]



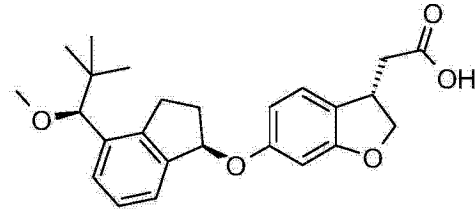
实施例 2



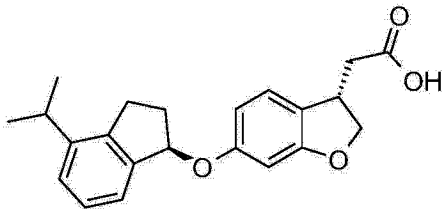
实施例 42



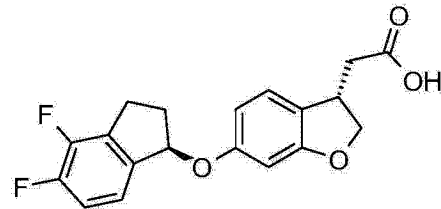
实施例 25



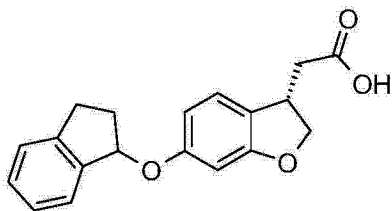
实施例 29



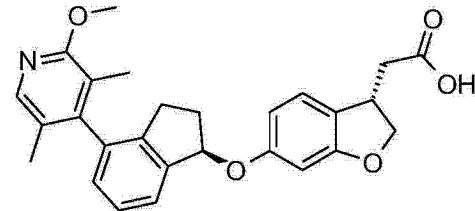
实施例 32



实施例 37

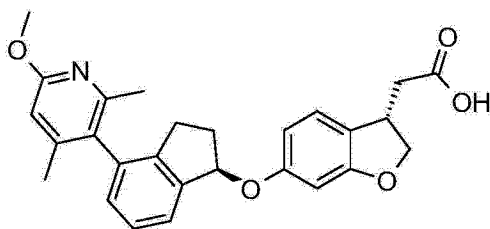


实施例 43

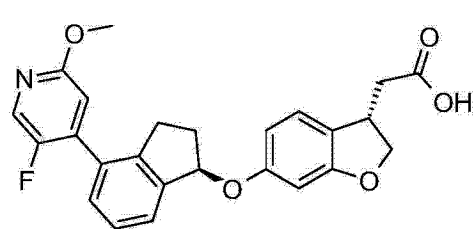


实施例 60

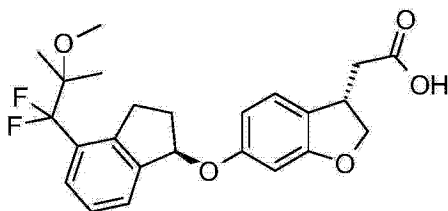
[0212]



实施例 64



实施例 68



实施例 84

[0213] 药理学活性

[0214] 可使用以下分析来证实本发明化合物的活性：

[0215] 使用 IPOne 分析系统的 IP₁ 累积测量 - 在分析之前 24h 将稳定表达人类 GPR40 受体的 1321N1 细胞 (Euroscreen, Belgium) 接种于含有 10% FCS、1% 丙酮酸 Na 及 400 μg/mL G418 的培养基中的白色 384 孔板中。根据制备商的说明书分析 IP₁ (Cisbio Bioassays, France)。简言之, 通过用刺激缓冲液 (10mM HEPES、1mM CaCl₂、0.5mM MgCl₂、4.2mM KCl、146mM NaCl、5.5mM 葡萄糖及 50mM LiCl, pH 7.4) 替代培养基开始分析。通过添加稀释于含有 LiCl 的刺激缓冲液中的化合物将细胞于 37°C、5% CO₂ 下刺激 1 小时。通过添加由制备商提供的 HTRF- 缀合物 (IP₁-d2 及抗 IP₁ 穴状化合物 Tb) 及溶解缓冲液停止分析。在室温培育 1 小时后, 使用 EnVision™, Perkin Elmer 对板进行测量。随后使用 665/615nm 所得荧光比使用 Assay Explorer 3.3 软件 (Accelrys 公司), 使用 IP₁ 参考曲线, 随后使用允许可变希尔斜率的 S 型曲线拟合, 通过内插法计算 pEC₅₀ 值。

[0216] 本发明化合物的 EC₅₀ 值通常在约 1nM 至约 10 μM 范围内, 优选小于 1 μM, 更优选小于 100nM。

[0217] 本发明化合物的 EC₅₀ 值示于下表中。化合物的编号对应于实验部分中的实施例的编号。

[0218]

实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]
1	4	2	6	3	3	4	6
5	70	6	33	7	32	8	4
9	155	10	35	11	18	12	12
13	216	14	26	15	31	16	138
17	4	18	41	19	13	20	6
21	4	22	3	23	7	24	3
25	13	26	30	27	7	28	8
29	6	30	11	31	120	32	6
33	31	34	5	35	79	36	4
37	5	38	6	39	21	40	22
41	17	42	891	43	34	44	19
45	7	46	3	47	26	48	7
49	12	50	6	51	18	52	6
53	69	54	29	55	6	56	6
57	7	58	3	59	5	60	3
61	3						

[0219] 由于本发明的通式 I 化合物能够调节 G 蛋白偶联受体 GPR40 的活性, 尤其为激动活性, 因此本发明的通式 I 化合物 (包括其相应盐) 理论上适用于治疗可受 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化影响或由 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化所介导的所有疾病或病症。

[0220] 因此, 本发明涉及通式 I 化合物, 其用作药物。

[0221] 此外, 本发明涉及本发明的通式 I 化合物或药物组合物的用途, 其用于治疗和 / 或预防患者 (优选为人类) 中由 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化所介导的疾病或病症。

[0222] 在另一方面, 本发明涉及治疗哺乳动物中由 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化所介导的疾病或病症的方法, 该方法包括向需要该治疗的患者 (优选为人类) 给予治疗有效量的本发明化合物或药物组合物的步骤。

[0223] 由 G 蛋白偶联受体 GPR40 的激动剂介导的疾病及症状涵盖代谢疾病或病症。

[0224] 根据一个方面, 本发明化合物及药物组合物尤其适用于治疗糖尿病 (尤其是 II 型糖尿病、I 型糖尿病)、糖尿病并发症 (如视网膜病变、肾病变或神经病变, 糖尿病足、溃疡或大血管病变)、代谢性酸中毒或酮症、反应性低血糖、高胰岛素血症、葡萄糖代谢障碍、胰岛素抵抗、代谢综合征、不同起因的血脂障碍、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖、高血压、慢性心脏衰竭、水肿及高尿酸血症。

[0225] 本发明化合物及药物组合物也适用于预防 β -细胞退化症,如胰腺 β 细胞凋亡或坏死。本发明化合物及药物组合物也适用于改善或恢复胰脏细胞的功能以及增加胰腺 β 细胞的数目及大小。

[0226] 因此,根据另一方面,本发明涉及根据本发明的式 I 化合物及药物组合物,其用于预防、延缓、减慢代谢疾病的进展和 / 或用于治疗代谢疾病,尤其用于改善患者的血糖控制和 / 或 β 细胞功能。

[0227] 在另一方面,本发明涉及本发明的式 I 化合物及药物组合物,其用于预防、延缓、减慢 II 型糖尿病、超重、肥胖、糖尿病并发症及相关病理性症状的进展和 / 或治疗 II 型糖尿病、超重、肥胖、糖尿病并发症及相关病理性症状。

[0228] 此外,根据本发明的化合物及药物组合物适用于一或多种以下治疗性方法中:

[0229] - 用于预防、延缓、减慢代谢疾病的进展或治疗代谢疾病,例如 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高胆固醇血症、血脂障碍、X 综合征、代谢综合征、肥胖、高血压、慢性全身性炎症、视网膜病变、神经病变、肾病变、动脉粥样硬化、内皮功能障碍或骨相关疾病(如骨质疏松症、类风湿性关节炎或骨关节炎);

[0230] - 用于改善血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血浆葡萄糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c;

[0231] - 用于预防、延缓、减慢或逆转葡萄糖耐受性受损、胰岛素抵抗性和 / 或代谢综合征向 II 型糖尿病进展;

[0232] - 用于预防、延缓、减慢选自糖尿病并发症的症状或疾病的进展或治疗选自糖尿病并发症的症状或疾病,如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变;

[0233] - 用于减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻;

[0234] - 用于预防或治疗胰腺 β 细胞降解和 / 或改善和 / 或恢复胰腺 β 细胞的功能和 / 或恢复胰脏胰岛素分泌的功能;

[0235] - 用于维持和 / 或改善胰岛素敏感性和 / 或预防或治疗高胰岛素血症和 / 或胰岛素抵抗。

[0236] 具体地,根据本发明的化合物及药物组合物适用于治疗肥胖、糖尿病(包括 I 型糖尿病及 II 型糖尿病,优选为 II 型糖尿病)和 / 或糖尿病并发症(例如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)。

[0237] 本发明化合物最尤其适用于治疗 II 型糖尿病。

[0238] 每天可施用的通式 I 化合物的剂量范围通常为每公斤体重 0.001mg 至 10mg,例如每公斤患者体重 0.01mg 至 8mg。各剂量单位宜含有 0.1mg 至 1000mg,例如 0.5mg 至 500mg。

[0239] 实际治疗有效量或治疗剂量当然将取决于本领域的技术人员已知的因素,如患者的年龄及体重、给药途径及疾病严重程度。在任何情况下,均应根据患者的独特症状以允许递送治疗有效量的剂量及方式给予该化合物或组合物。

[0240] 可通过口服、经皮、吸入、非经肠或舌下途径给予本发明的化合物、组合物,包括与一或多种其他治疗剂的任何组合。在可能的给药方法中,经口或静脉内给药优选。

[0241] 药物组合物

[0242] 本领域的普通技术人员显而易见适合给予式 (I) 化合物(任选与一或多种其他治疗剂组合)的制剂,且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、口含片、糖衣片、溶液、糖浆、酞剂、

药囊、注射剂、吸入剂及散剂等。优选为口服调配物,尤其是固体形式,例如片剂或胶囊。药学活性化合物的含量宜在整个组合物的 0.1 重量%至 99 重量%范围内,例如 1 重量%至 70 重量%。

[0243] 适合片剂可通过例如混合一或多种式 I 化合物与已知赋形剂(例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、界面活性剂、黏合剂和 / 或润滑剂)而获得。片剂也可由若干层组成。技术人员根据其专业知识将熟知适用于所要制剂的特定赋形剂、载剂和 / 或稀释剂。优选适用于所需要的特定调配物及给药方法的赋形剂、载剂和 / 或稀释剂。本发明的制剂或调配物可使用本身已知且为技术人员所熟知的方法来制备,如通过混合或合并至少一种本发明的式 I 化合物或该化合物的药学可接受的盐与一或多种赋形剂、载剂和 / 或稀释剂。

[0244] 组合疗法

[0245] 本发明化合物可进一步与一或多种、优选一种其他治疗剂组合。根据一个实施方案,其他治疗剂选自适用于治疗上述疾病或病症(尤其与代谢疾病或病症相关的,如糖尿病、肥胖、糖尿病并发症、高血压、高脂血症)的治疗剂。适合这些组合的其他治疗剂尤其包括例如加强一或多种活性物质对于所提及的适应症之一的治疗作用和 / 或允许减少一或多种活性物质的剂量的治疗剂。

[0246] 因此,本发明化合物可与一或多种选自以下的其他治疗剂组合:抗糖尿病剂、用于治疗超重和 / 或肥胖的药物,及用于治疗高血压、心脏衰竭和 / 或动脉粥样硬化的药物。

[0247] 抗糖尿病剂为例如二甲双胍、磺酰基脲、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑烷二酮、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-IV 抑制剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素及胰岛素类似物、GLP-1 及 GLP-1 类似物或淀粉素及淀粉素类似物、cycloset、11 β -HSD 抑制剂。其他适合组合搭配物为蛋白质酪氨酸磷酸酶 1 抑制剂、影响肝脏中失调的葡萄糖产生的物质(例如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷酸化酶的抑制剂)、胰高血糖素受体拮抗剂及磷烯醇丙酮酸羧激酶抑制剂、糖原合成酶激酶或丙酮酸脱氢酶、 α 2-拮抗剂、CCR-2 拮抗剂或葡萄糖激酶活化剂。一或多种降脂剂也适合作为组合搭配物,如 HMG-辅酶 A 还原酶抑制剂、纤维酸酯(fibrates)、烟酸及其衍生物、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂、PPAR- δ 激动剂、ACAT 抑制剂或胆固醇吸收抑制剂,如胆汁酸结合物质,如回肠胆汁酸转运抑制剂、MTP 抑制剂,或 HDL 升高化合物,如 CETP 抑制剂或 ABC1 调节剂。

[0248] 用于治疗超重和 / 或肥胖的治疗剂为例如类大麻素 1(cannabinoid 1) 受体拮抗剂、MCH-1 受体拮抗剂、MC4 受体激动剂、NPY5 或 NPY2 拮抗剂、 β 3-激动剂、瘦素或瘦素模拟物、5HT_{2c} 受体激动剂。

[0249] 用于治疗高血压、慢性心脏衰竭和 / 或动脉粥样硬化的治疗剂为例如 A-II 拮抗剂或 ACE 抑制剂、ECE 抑制剂、利尿剂、 β -阻断剂、Ca²⁺-拮抗剂、中枢作用性抗高血压药、 α -2-肾上腺素能受体拮抗剂、中性肽链内切酶抑制剂、血小板聚集抑制剂及其他适合药剂或其组合。血管收缩素 II 受体拮抗剂优选用于治疗或预防高血压及糖尿病并发症,该拮抗剂通常与利尿剂(例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide))组合。

[0250] 上文所提及的组合搭配物的剂量通常为正常推荐的最低剂量的 1/5 至正常推荐剂量的 1/1。

[0251] 本发明化合物和 / 或包含本发明化合物(任选与一或多种其他治疗剂组合)的药

物组合物优选配合运动和 / 或饮食给予。

[0252] 因此,在另一方面,本发明涉及本发明化合物与一或多种如上下文所述的其他治疗剂的组合的用途,其用于治疗可受 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化影响或由 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化所介导的疾病或病症,尤其是上下文中所述的疾病或病症。

[0253] 在另一方面,本发明涉及治疗患者中由 G 蛋白偶联受体 GPR40 活化所介导的疾病或病症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者(优选为人类)给予治疗有效量的本发明化合物或药物组合物与治疗有效量的一或多种如上下文中所述的其他治疗剂组合的步骤。

[0254] 本发明化合物与其他治疗剂的组合可同时或错时使用。

[0255] 本发明化合物及一或多种其他治疗剂可一起存在于一种调配物中,例如片剂或胶囊,或分别存在于两种相同或不同调配物中,例如呈所谓分装部分试剂盒的形式。

[0256] 因此,在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明化合物及一或多种如上下文中所述的其他治疗剂,与任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0257] 本发明的其他特征及优点根据说明(例如)本发明原理的以下更详细实施例而将变得清楚。

实施例

[0258] 前言:

[0259] 通常,已获得所制备化合物的 ¹H-NMR 和 / 或质谱。使用 Merck 硅胶 60F₂₅₄板及 254nm 下的 UV 光测定 R_f值。

[0260] 术语“环境温度”及“室温”可互换使用且表示约 20°C 的温度。

[0261] 表征产物所采用的分析型 HPLC 参数(TFA 表示三氟乙酸且 FA 表示甲酸):

[0262]

方法:	1			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间 [min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1%TFA] %	溶剂 [甲醇] %	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

[0263]

方法:	2			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂[H ₂ O, 0.1% FA]%	溶剂[乙腈]%	流速[ml/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0264]

方法:	3
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200

[0265]

管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1%TFA]%	溶剂[乙腈]%	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0266]

方法:		4		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间 [min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% FA]%	溶剂 [乙腈]%	流速 [ml/min]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0267]

方法:		5		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间 [min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% NH ₃]%	溶剂 [乙腈]%	流速 [ml/min]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60

[0268]

1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0269]

方法:		6		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间 [min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1%TFA]%	溶剂 [乙腈]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0270]

方法:		7		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间 [min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% NH ₃]%	溶剂 [乙腈]%	流速 [ml/min]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0271]

方法:		8		
装置:		具有 3100 MS 的 Waters Acquity		

[0272]

管柱:		Sunfire C18, 2.1 × 50 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% TFA]%	溶剂 [乙腈, 0.08% TFA]%	流 速 [ml/min]	温度[°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.75	0.0	100.0	1.5	60.0
0.85	0.0	100.0	1.5	60.0

[0273]

方法:		9		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% FA]%	溶剂 [乙腈]%	流速 [ml/min]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0274]

方法:		10		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1% FA]%	溶剂[乙腈]%	流速[ml/min]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60

[0275]

1.40	0	100	3	60
------	---	-----	---	----

[0276]

方法名称:		11		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		Sunfire, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂 [H ₂ O , 0.1%TFA]%	溶剂[乙腈]%	流速[ml/min]	温度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0277]

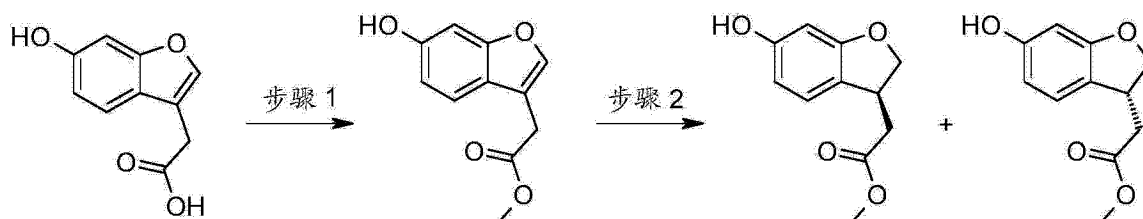
方法名称:		12		
装置:		具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200		
管柱:		Sunfire, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供货商:		Waters		
梯度/溶剂 时间[<i>min</i>]	溶剂 [H ₂ O , 0.1%TFA]%	溶剂[乙腈]%	流速[<i>ml/min</i>]	温度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0278] 以下实施例意欲说明本发明而非限制本发明：

[0279] 中间体 1

[0280] [(S)-6-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲基酯

[0281]



[0282] 步骤 1 : (6-羟基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲基酯

[0283] 将 (6-羟基-苯并呋喃-3-基)-乙酸 (其制备参见 WO 2008001931 ;14.0g)、浓硫酸 (5mL) 及甲醇 (250mL) 的混合物在回流温度下搅拌 4h。在冷却至室温后,浓缩混合物。将乙酸乙酯添加至残余物中,并用水、NaHCO₃饱和水溶液及盐水洗涤所得混合物并干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂,并通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 2:1 → 1:2) 残余物,从而得到标题化合物。质谱 (ESI⁺):*m/z* = 207 [M+H]⁺。

[0284] 步骤 2 : (6-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲基酯

[0285] 将 (6-羟基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲基酯 (5.00g)、10%碳载钯 (0.50g) 及甲醇 (50mL) 的混合物在氢气氛 (3 巴) 下在室温下振摇 3h。通过过滤分离催化剂并浓缩滤液。通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 4:1 → 1:1) 残余物,从而得到外消旋的标题化合物。质谱 (ESI⁺):*m/z* = 209 [M+H]⁺。

[0286] 可通过在手性相上 SFC (管柱 :Daicel ADH, 5 μm, 250mm × 20mm ;洗脱剂 :scCO₂ / (异丙醇 +0.2% 二乙胺) 80:20, 70mL/min) 来分离对映异构体 :

[0287] (S)-(6-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲基酯 :*t_R* = 2.33min。

[0288] (R)-(6-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲基酯 :*t_R* = 2.75min。

[0289] 或者,可如 WO 2008001931 中所阐述获得纯净对映异构体。

[0290] 中间体 2

[0291] (S)-4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

[0292]



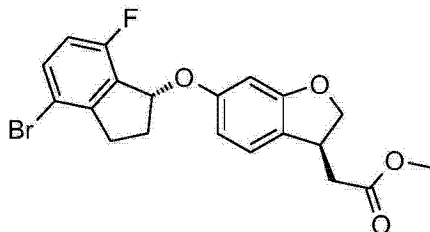
[0293] 将甲酸 (8.1mL) 添加至三乙胺 (25.6mL) 于二氯甲烷 (50mL) 中的在冰浴中冷却的溶液中。添加 4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (14.0g), 将溶液升温至室温, 并用氩将烧瓶吹扫 5min。添加 {[(1S, 2S)-(-)-2-氨基-1,2-二苯基乙基] (4-甲苯磺酰基) 酰氨基}-(均三甲苯)氯化钨 (II) (0.85g; 或者, 自 (对异丙基甲基苯)-二氯化钨 (II) 二聚物及 N-[(1S, 2S)-2-氨基-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺酰胺原位形成催化剂), 并将混合物在室温下搅拌 16h。添加水并用二氯甲烷萃取所得混合物。用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤合并的萃取物并干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂并通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 90:10 → 50:50) 残余物, 从而得到标题化合物。

[0294] LC(方法 1): t_R = 1.04min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 213/215 (Br) [M+H-H₂O]⁺。

[0295] 中间体 3

[0296] {(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0297]

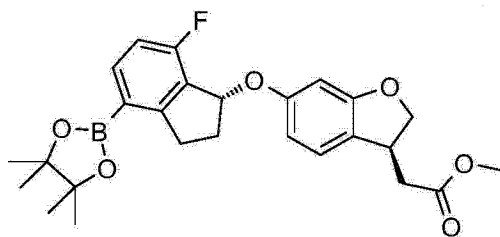


[0298] 在 -10°C 下经 45min 将偶氮二甲酸二-叔丁基酯 (18.0g) 于四氢呋喃 (80mL) 中的溶液逐滴添加至 [(S)-6-羟基-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲基酯 (11.0g)、(S)-4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇 (12.0g) 及三丁基磷 (19.3mL) 于四氢呋喃 (320mL) 中的溶液中。将所得溶液搅拌 30min, 且然后倾倒至 NaHCO₃ 饱和水溶液中。用二氯甲烷萃取混合物, 并将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 并浓缩。通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 90:10 → 70:30) 残余物, 从而得到标题化合物。LC(方法 1): t_R = 1.41min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺。

[0299] 中间体 4

[0300] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0301]

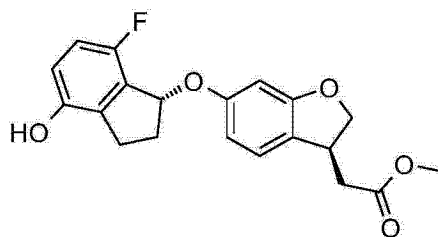


[0302] 将装有搅拌棒、{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯 (7.0g)、双-(频哪醇合)-二硼 (5.6g)、乙酸钾 (4.2g) 及 1,4-二噁烷 (100mL) 的微波小瓶用氩吹扫 10min。添加 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钪 (II) (0.60g), 密封小瓶, 并将混合物在 100℃ 下搅拌 4h。在冷却至室温后, 添加 NH₄Cl 饱和水溶液, 并用乙醚萃取所得混合物。将合并的萃取物干燥 (MgSO₄) 并浓缩。通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 99:1 → 70:30) 残余物, 从而得到标题化合物。LC(方法 1): t_R = 1.48min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 469[M+H]⁺。

[0303] 中间体 5

[0304] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0305]

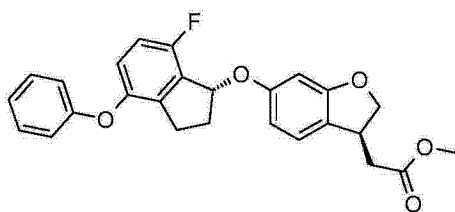


[0306] 将过氧化氢水溶液 (35%, 3.7mL) 逐滴添加至 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯 (5.0g) 于乙酸 (30mL) 中的在冰浴中冷却的溶液中。将溶液在冷却下搅拌 0.5h 并在室温下再搅拌 2h。添加冰冷水 (50mL) 及 2N NaOH 水溶液 (20mL), 并将混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取混合物, 并用盐水洗涤合并的萃取物并干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂并通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 80:20 → 60:40) 残余物, 从而得到标题化合物。LC(方法 2): t_R = 1.01min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 359[M+H]⁺。

[0307] 中间体 6

[0308] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-苯氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0309]



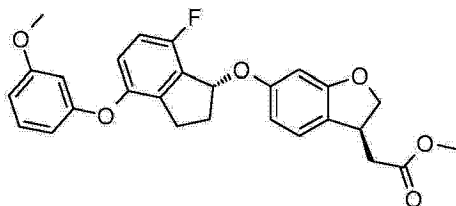
[0310] 在室温下将三乙胺 (0.4mL) 添加至 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基}

基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯(0.15g)、苯基硼酸(0.10g)、刚刚活化的分子筛4A(1.0g)、乙酸铜(II)(78mg)及二氯甲烷(8mL)的混合物中。用O₂吹扫烧瓶并密封。将混合物在O₂气氛(1巴)及室温下搅拌16h。用二氯甲烷稀释混合物、过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯90:10→80:20)残余物,从而得到标题化合物。LC(方法3):t_R=0.81min;质谱(ESI⁺):m/z=435[M+H]⁺。

[0311] 中间体7

[0312] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0313]

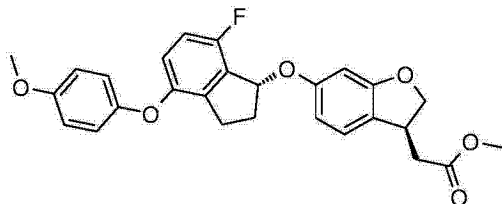


[0314] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及3-甲氧基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3):t_R=0.82min;质谱(ESI⁺):m/z=487[M+Na]⁺。

[0315] 中间体8

[0316] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0317]

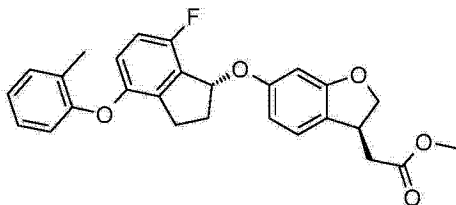


[0318] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-甲氧基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3):t_R=0.78min;质谱(ESI⁺):m/z=487[M+Na]⁺。

[0319] 中间体9

[0320] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0321]



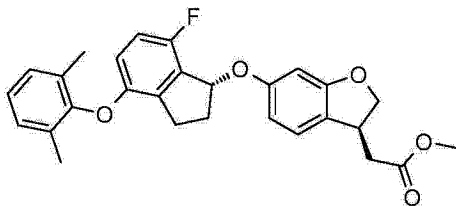
[0322] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-甲基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来

制备。LC(方法3): $t_R = 0.90\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 471[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0323] 中间体 10

[0324] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2,6-二甲基-苯氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0325]

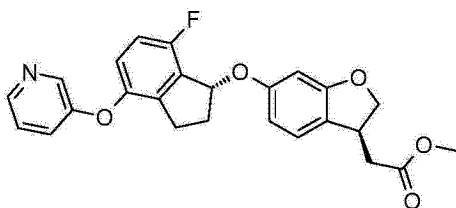


[0326] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2,6-二甲基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R = 0.96\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 485[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0327] 中间体 11

[0328] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-3-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0329]

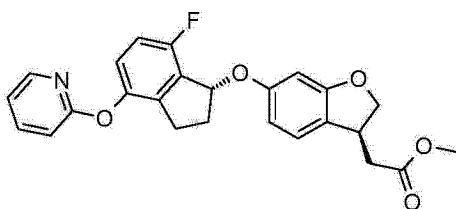


[0330] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及吡啶-3-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.08\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 436[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0331] 中间体 12

[0332] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-2-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0333]

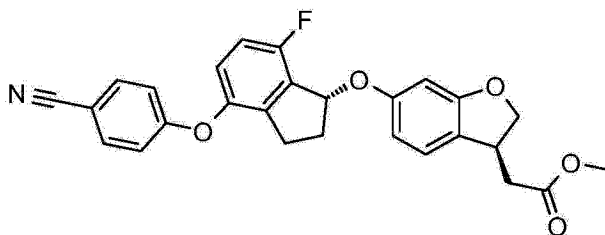


[0334] 用搅拌棒、{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯(0.10g)、2-氟-吡啶(27mg)、 Cs_2CO_3 (91mg)及N,N-二甲基甲酰胺(2mL;或者,使用N-甲基-吡咯烷酮)装填微波小瓶。在微波炉中通过辐照将混合物在 130°C 下搅拌30min。在冷却至室温后,浓缩混合物,并通过硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯99:1 \rightarrow 80:20)残余物,从而得到标题化合物。LC(方法2): $t_R = 1.15\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 436[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0335] 中间体 13

[0336] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0337]

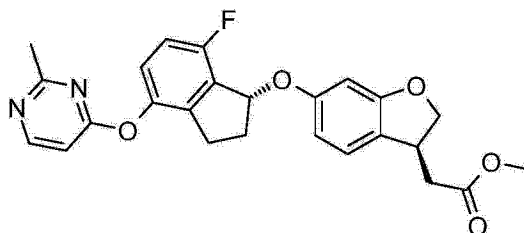


[0338] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 4-氟-苄腈按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.18\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 460[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0339] 中间体 14

[0340] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-咪唑-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0341]

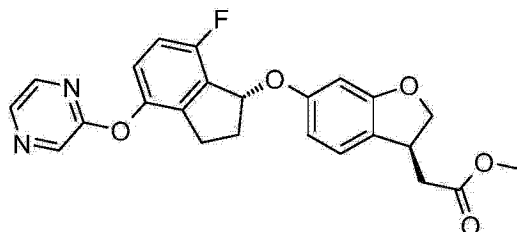


[0342] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 4-氯-2-甲基-咪唑按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.00\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 451[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0343] 中间体 15

[0344] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡嗪-2-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0345]



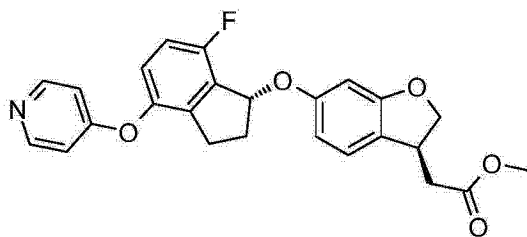
[0346] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-氟-吡嗪按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 437[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0347] 中间体 16

[0348] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-4-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0349]

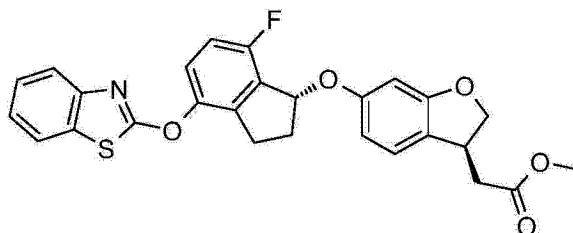


[0350] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-氟-吡啶按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R=0.93\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=436[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0351] 中间体17

[0352] {(S)-6-[(R)-4-苯并噻唑-2-基氧基-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0353]

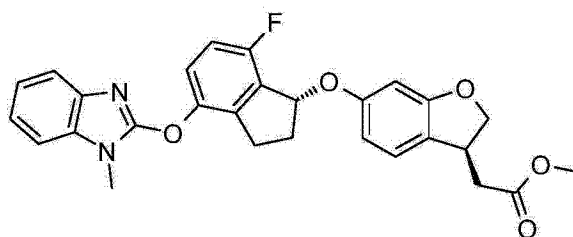


[0354] 标题化合物在90°C下自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氯-苯并噻唑按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备;分别使用 K_2CO_3 及乙腈作为碱及溶剂。LC(方法3): $t_R=0.78\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=492[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0355] 中间体18

[0356] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0357]



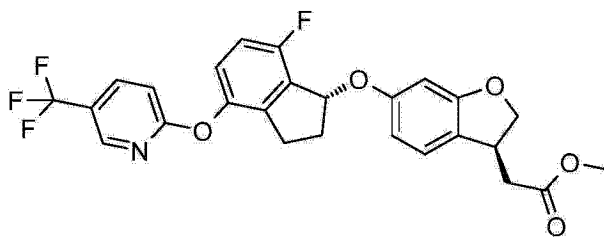
[0358] 标题化合物在110°C下自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备;分别使用 K_2CO_3 及乙腈作为碱及溶剂。LC(方法4): $t_R=0.72\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=489[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0359] 中间体19

[0360] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0361]

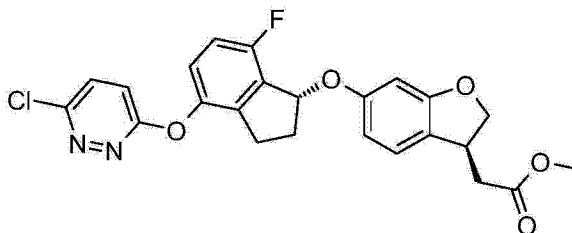


[0362] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氟-5-三氟甲基-吡啶按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法5): $t_R = 1.22\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 504[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 中间体20

[0364] {(S)-6-[(R)-4-(6-氯-哒嗪-3-基氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0365]

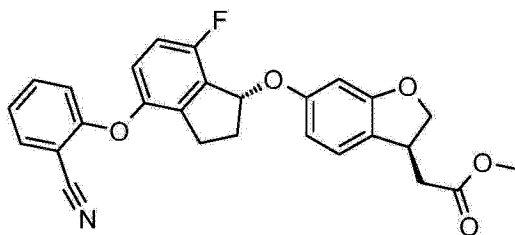


[0366] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及3,6-二氯-哒嗪按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 471/473(\text{Cl})[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0367] 中间体21

[0368] {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0369]

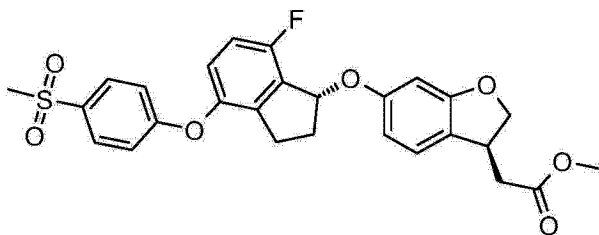


[0370] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氟-苄腈按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 460[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0371] 中间体22

[0372] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲基磺酰基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0373]

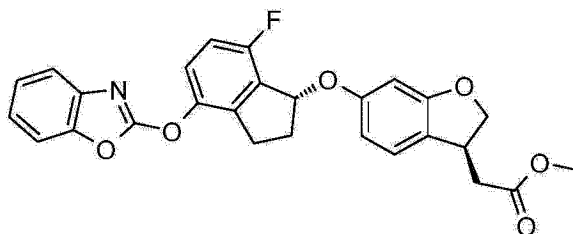


[0374] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及1-氟-4-甲基磺酰基-苯按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 513[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0375] 中间体23

[0376] {(S)-6-[(R)-4-苯并噁唑-2-基氧基-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0377]

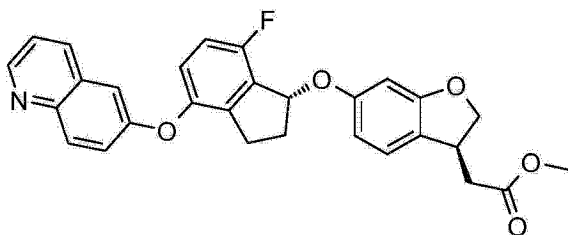


[0378] 标题化合物在室温下自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氯-苯并噁唑按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备;分别使用 K_2CO_3 及乙腈作为碱及溶剂。LC(方法4): $t_R = 0.83\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 476[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0379] 中间体24

[0380] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-喹啉-6-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0381]

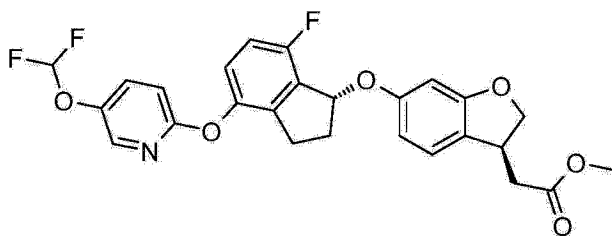


[0382] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及喹啉-6-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.64\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 486[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0383] 中间体25

[0384] {(S)-6-[(R)-4-(5-二氟甲氧基-吡啶-2-基氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0385]

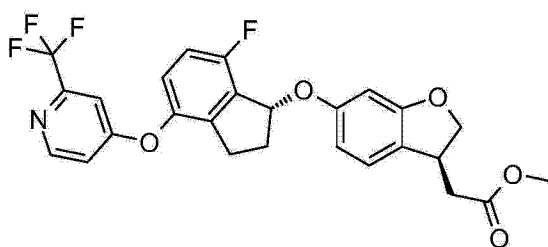


[0386] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及5-二氟甲氧基-2-氯-吡啶按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.18\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 502[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0387] 中间体26

[0388] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0389]

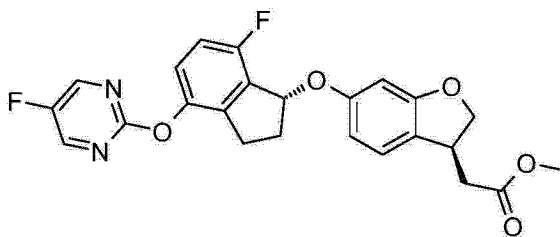


[0390] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-氟-2-三氟甲基-吡啶按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.10\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 504[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0391] 中间体27

[0392] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-氟-嘧啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0393]

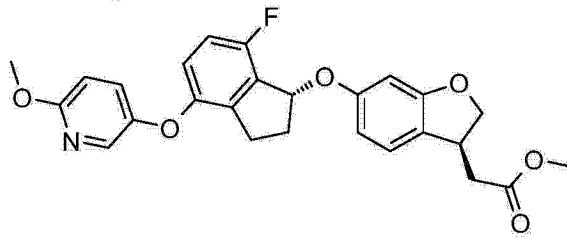


[0394] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氯-5-氟-嘧啶按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.03\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 455[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0395] 中间体28

[0396] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0397]

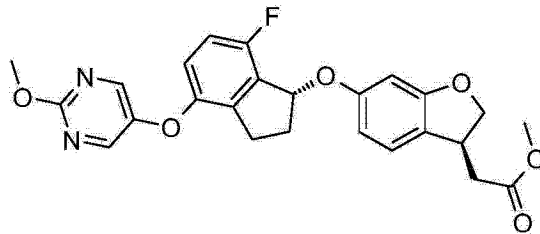


[0398] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-甲氧基-5-吡啶硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.19\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 466[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0399] 中间体 29

[0400] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-咪唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0401]

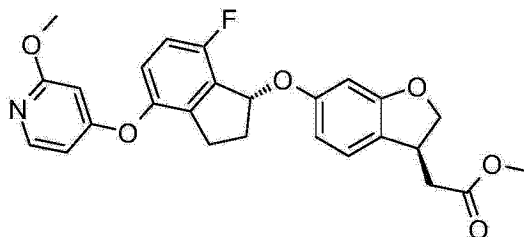


[0402] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-甲氧基-5-咪唑硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.10\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 467[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0403] 中间体 30

[0404] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-4-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0405]

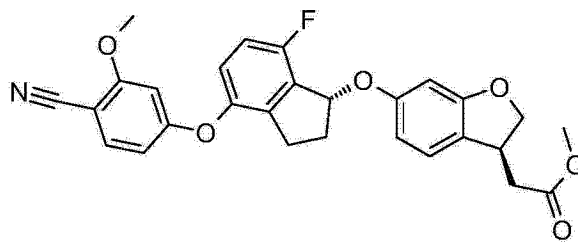


[0406] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-甲氧基-4-吡啶硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.15\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 466[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 中间体 31

[0408] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0409]

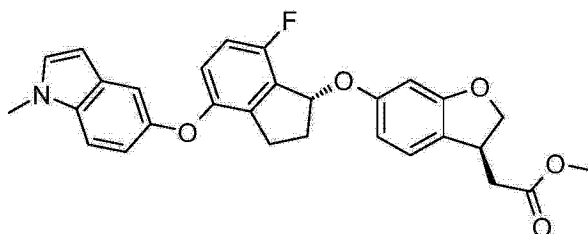


[0410] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-氰基-3-甲氧基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法6): $t_R = 1.18\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 490[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0411] 中间体32

[0412] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0413]

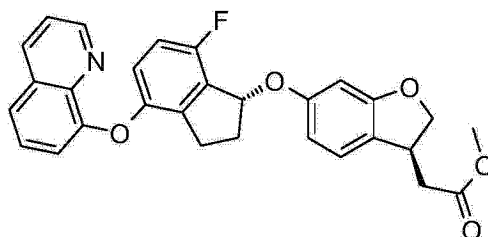


[0414] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及N-甲基-吡啶-5-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.87\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 488[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0415] 中间体33

[0416] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-8-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0417]

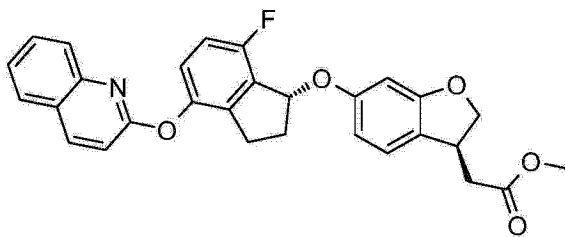


[0418] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及喹啉-8-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.64\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 486[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0419] 中间体34

[0420] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0421]

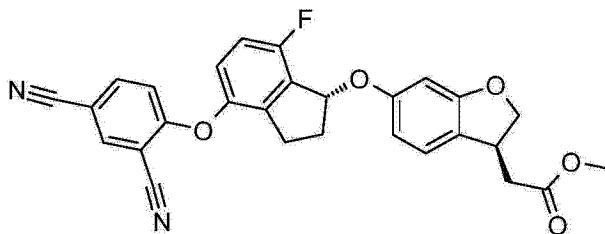


[0422] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯及喹啉-2-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R=0.86\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=486[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0423] 中间体 35

[0424] {(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯

[0425]

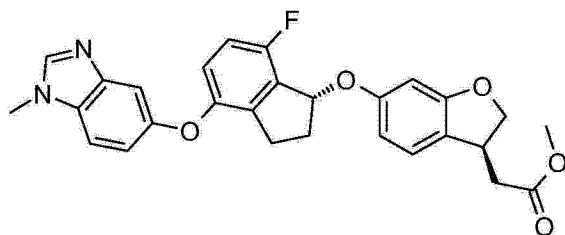


[0426] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯及4-氟-异酞腈按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法6): $t_R=1.14\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=485[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0427] 中间体 36

[0428] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯

[0429]

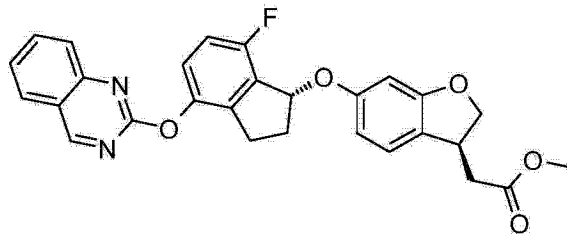


[0430] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯及(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法7): $t_R=0.36\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=489[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0431] 中间体 37

[0432] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯

[0433]

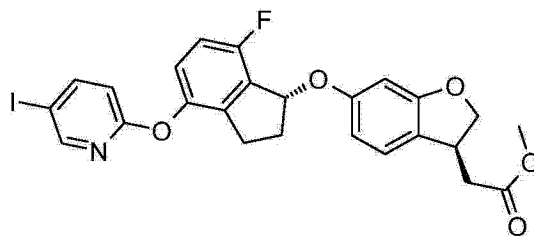


[0434] 标题化合物在 50°C 下自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-氯-喹唑啉按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备;分别使用 K_2CO_3 及乙腈作为碱及溶剂。LC(方法 3): $t_R = 0.53\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 487 [M+H]^+$ 。

[0435] 中间体 38

[0436] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0437]

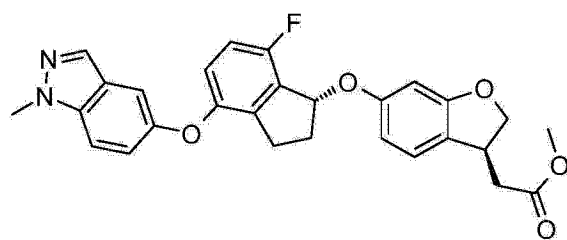


[0438] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-氟-5-碘-吡啶按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备。LC(方法 6): $t_R = 1.24\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 562 [M+H]^+$ 。

[0439] 中间体 39

[0440] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0441]

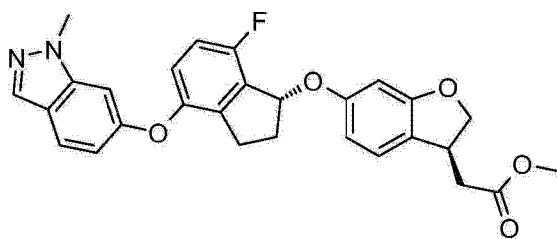


[0442] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及 1-甲基-吡唑-5-硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.65\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 489 [M+H]^+$ 。

[0443] 中间体 40

[0444] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0445]

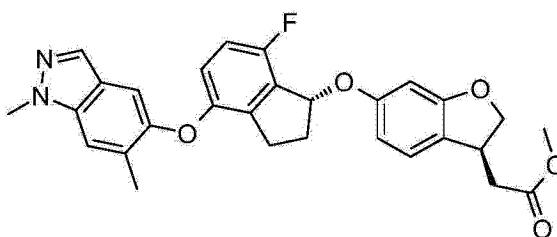


[0446] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及1-甲基-吡唑-6-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.65\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=489[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0447] 中间体 41

[0448] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0449]

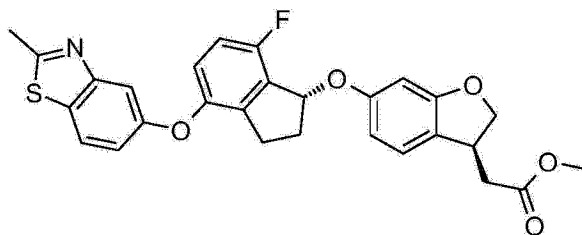


[0450] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及1,6-二甲基-吡唑-5-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R=0.89\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0451] 中间体 42

[0452] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0453]

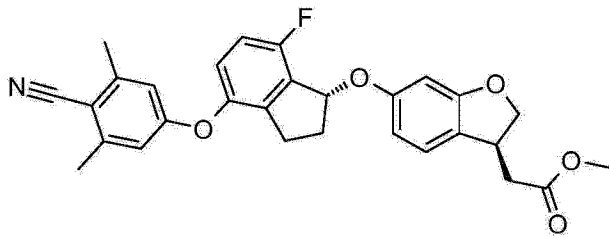


[0454] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-甲基-苯并噻唑-5-硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R=0.91\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=506[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0455] 中间体 43

[0456] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0457]

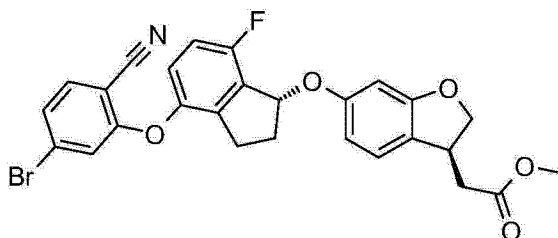


[0458] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2,6-二甲基-4-氟-苜睛按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法6): $t_R=1.24\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=488[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0459] 中间体44

[0460] {(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0461]

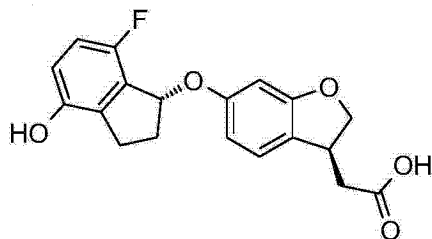


[0462] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-溴-2-氟-苜睛按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备。LC(方法11): $t_R=0.87\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=538/540(\text{Br})[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0463] 中间体45

[0464] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0465]

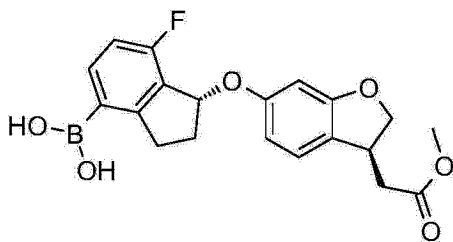


[0466] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。

[0467] 中间体46

[0468] (R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基]-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茛-4-基硼酸

[0469]



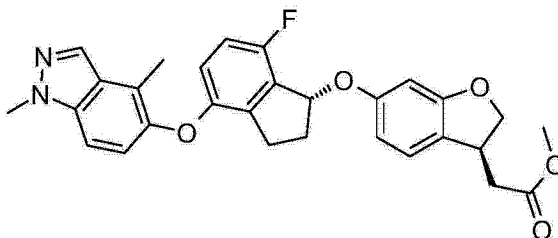
[0470] 将装有搅拌棒、{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯 (7.00g)、双(频哪醇合)-二硼 (5.60g)、乙酸钾 (4.20g) 及 1,4-二噁烷 (100mL) 的微波小瓶用氩吹扫 10min。添加 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钡 (II) (0.60g), 密封小瓶, 并将混合物在 100 °C 下搅拌 4h。在冷却至室温后, 添加 NH₄Cl 饱和水溶液并用乙醚萃取所得混合物。将合并的萃取物干燥 (MgSO₄) 并浓缩。通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 99:1 → 70:30) 残余物, 从而得到 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯。

[0471] 将 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯 (3.00g) 溶解于丙酮 (20mL) 及水 (10mL) 中。添加 NaIO₄ (5.90g) 及 NH₄O₂CCH₃ (2.85g)。将混合物在室温下搅拌 36h。添加水并用乙酸乙酯萃取所得混合物。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 从而得到标题化合物 LC (方法 12) : t_R = 1.02min ; 质谱 (ESI⁺) : m/z = 387 [M+H]⁺。

[0472] 中间体 47

[0473] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0474]

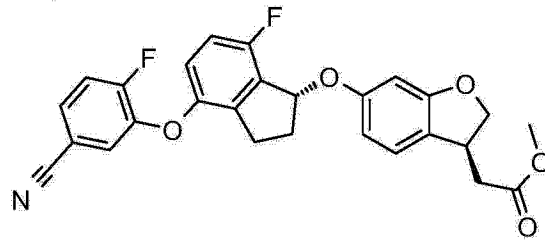


[0475] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 1,4-二甲基-吡唑-5-硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC (方法 10) : t_R = 0.88min ; 质谱 (ESI⁺) : m/z = 503 [M+H]⁺。

[0476] 中间体 48

[0477] {(S)-6-[(R)-4-(5-氰基-2-氟-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0478]

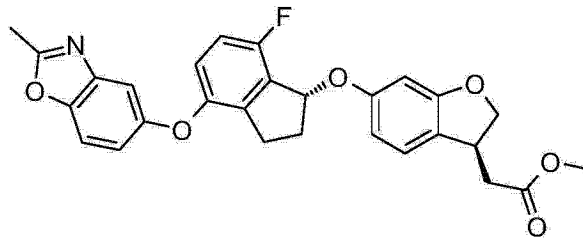


[0479] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及5-氰基-2-氟-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R=0.84\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=478[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0480] 中间体49

[0481] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0482]

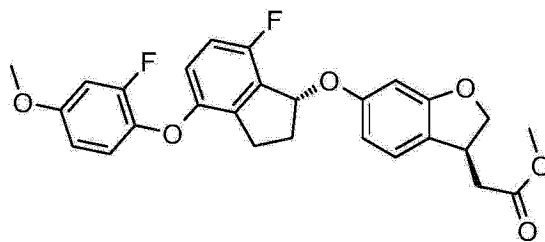


[0483] 标题化合物由(R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茛-4-基硼酸及5-羟基-2-甲基-苯并噁唑按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R=0.85\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=490[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0484] 中间体50

[0485] {(S)-6-[(R)-4-(2-氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0486]

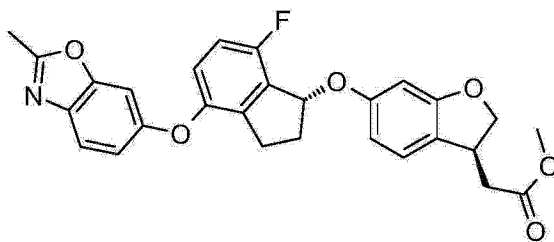


[0487] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氟-4-甲氧基-苯基硼酸按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R=0.92\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=505[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0488] 中间体51

[0489] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0490]

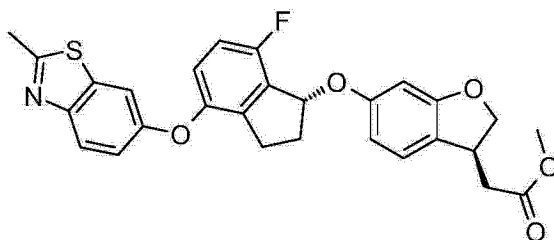


[0491] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯及2-甲基-苯并噁唑-6-硼酸(自6-溴-2-甲基-苯并噁唑类似于针对中间体46所阐述的操作制得)按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.65\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=490[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0492] 中间体52

[0493] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯

[0494]

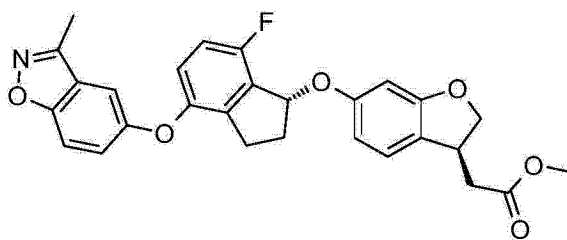


[0495] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯及2-甲基-苯并噁唑-6-硼酸(使用于丙酮及水中的 NaIO_4 及 $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CCH}_3$ 自2-甲基-苯并噁唑-6-基硼酸频哪醇酯制得)按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.74\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=506[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0496] 中间体53

[0497] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯

[0498]



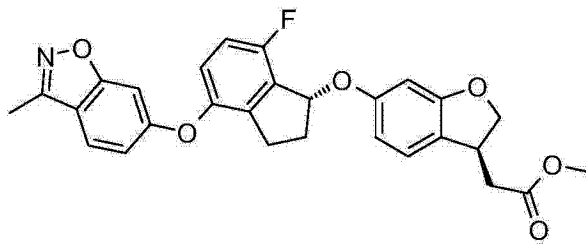
[0499] 标题化合物由(R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氢苯并咪唑-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茛-4-基硼酸及3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-醇按照类似于针对中间体6所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.68\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=490[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0500] 中间体54

[0501] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-6-基氧基)-茛满-1-基氧基}

基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯

[0502]

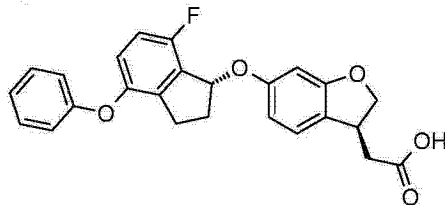


[0503] 标题化合物由 (R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茛-4-基硼酸及 3-甲基-苯并[d]异噁唑-6-醇按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.66\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 490[M+H]^+$ 。

[0504] 实施例 1

[0505] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-苯氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0506]

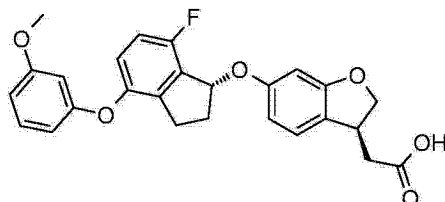


[0507] 在室温下将 1M NaOH 水溶液 (3.0mL) 添加至 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-苯氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯 (0.18g) 于甲醇 (6mL) 及四氢呋喃 (6mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 4h。蒸发有机溶剂, 添加水 (2mL), 并用 1M HCl 水溶液 (3mL) 中和所得溶液。将溶液在室温下搅拌 1h。通过过滤分离沉淀物, 用水洗涤并干燥, 从而得到标题化合物 (若化合物不沉淀, 则浓缩溶液并通过 HPLC 在反相上使用乙腈、水及氨作为洗脱剂纯化残余物)。LC(方法 3): $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁻): $m/z = 419[M-H]^-$ 。

[0508] 实施例 2

[0509] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基-苯氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0510]

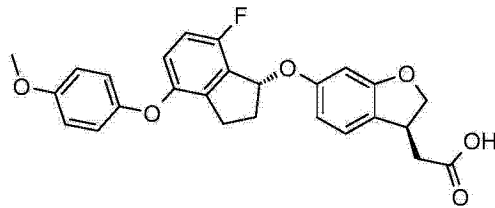


[0511] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基-苯氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.55\text{min}$; 质谱 (ESI⁻): $m/z = 449[M-H]^-$ 。

[0512] 实施例 3

[0513] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0514]

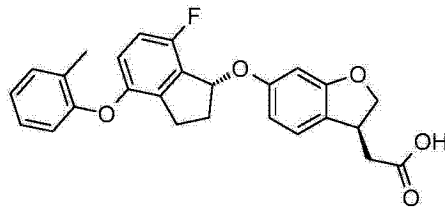


[0515] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.50\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 449[M-H]^-$ 。

[0516] 实施例 4

[0517] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0518]

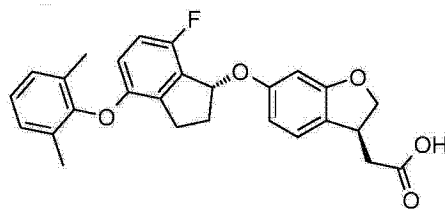


[0519] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.68\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 433[M-H]^-$ 。

[0520] 实施例 5

[0521] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2,6-二甲基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0522]

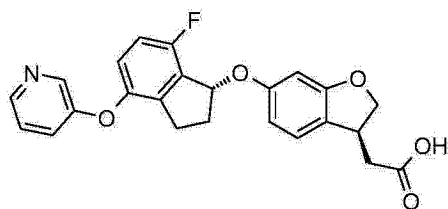


[0523] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2,6-二甲基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R = 0.77\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 447[M-H]^-$ 。

[0524] 实施例 6

[0525] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-3-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0526]

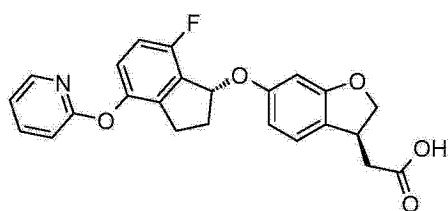


[0527] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-3-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 0.97\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 420[\text{M-H}]^-$ 。

[0528] 实施例7

[0529] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-2-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0530]

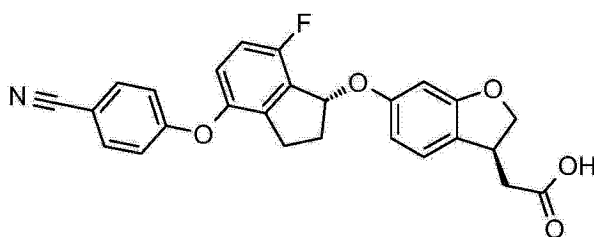


[0531] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-2-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.05\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 420[\text{M-H}]^-$ 。

[0532] 实施例8

[0533] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0534]

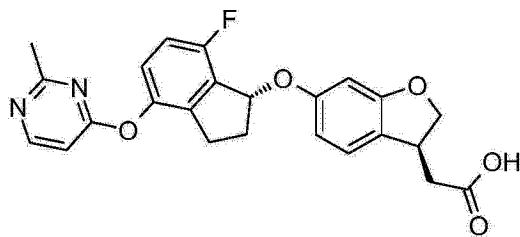


[0535] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.09\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 444[\text{M-H}]^-$ 。

[0536] 实施例9

[0537] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-咪啶-4-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0538]

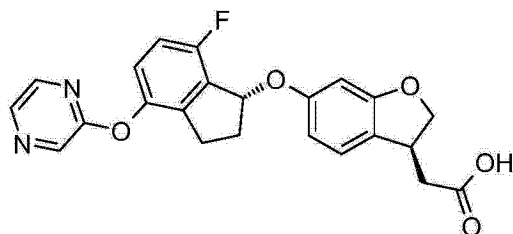


[0539] 标题化合物为 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-咪唑-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 0.96\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 435[\text{M-H}]^-$ 。

[0540] 实施例 10

[0541] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡嗪-2-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0542]

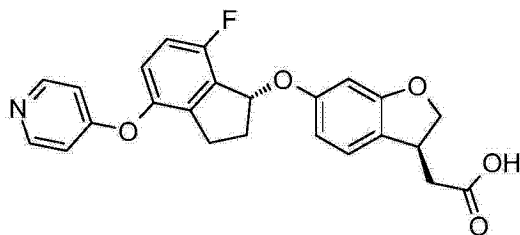


[0543] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡嗪-2-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.01\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 421[\text{M-H}]^-$ 。

[0544] 实施例 11

[0545] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-4-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0546]

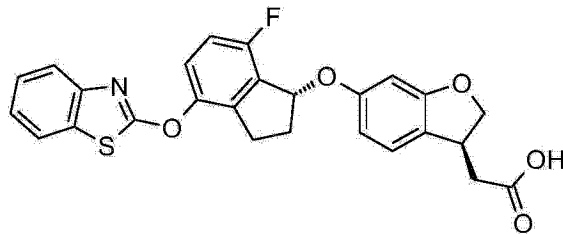


[0547] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-吡啶-4-基氧基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R = 0.82\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 422[\text{M+H}]^+$ 。

[0548] 实施例 12

[0549] {(S)-6-[(R)-4-苯并噻唑-2-基氧基-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0550]

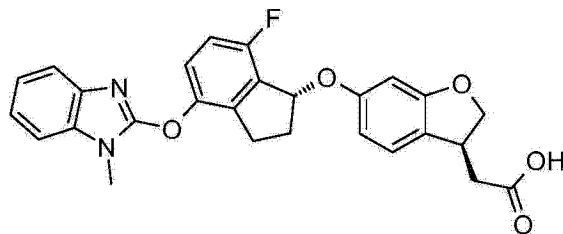


[0551] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-苯并噻唑-2-基氧基-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.15\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 476[M-H]^-$ 。

[0552] 实施例13

[0553] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0554]

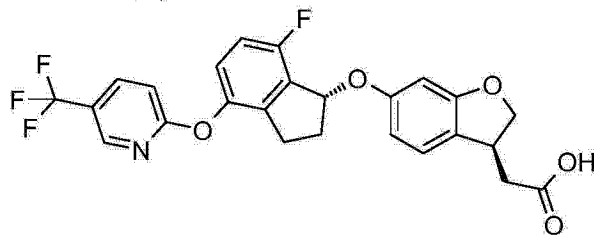


[0555] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.59\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 473[M-H]^-$ 。

[0556] 实施例14

[0557] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0558]

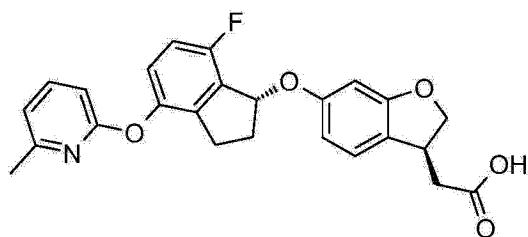


[0559] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法5): $t_R = 0.83\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 488[M-H]^-$ 。

[0560] 实施例15

[0561] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(6-甲基-吡啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0562]

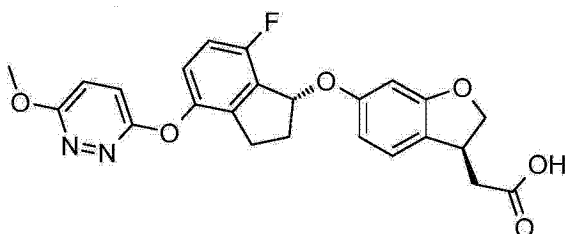


[0563] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-羟基-茚满-1-基氧基)]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-氟-6-甲基-吡啶按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备;在 150℃下在微波炉中实施该反应,酯亦裂解。LC(方法 2): $t_R=1.10\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=436[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0564] 实施例 16

[0565] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(6-甲氧基-哒嗪-3-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0566]

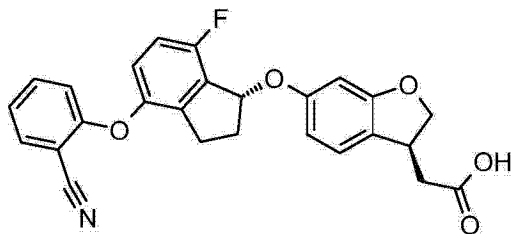


[0567] 在室温下将 NaOCH_3 (0.5mol/L, 于甲醇中;1.3mL) 添加至 {(S)-6-[(R)-4-(6-氯-哒嗪-3-基氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯于四氢呋喃 (3mL) 及甲醇 (0.1mL) 中的溶液中。将溶液在室温下搅拌 1h,且然后添加 4M NaOH 水溶液 (0.21mL)。将溶液搅拌 1h 且然后进行浓缩。通过 HPLC(乙腈/水/氨)纯化残余物,从而得到标题化合物。LC(方法 2): $t_R=1.02\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z=451[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0568] 实施例 17

[0569] {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0570]



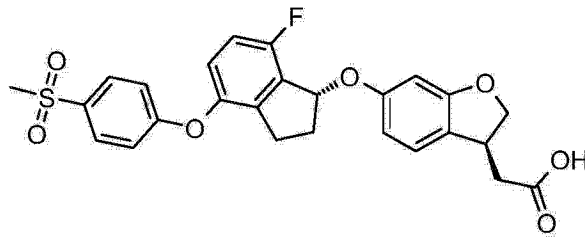
[0571] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 2): $t_R=1.08\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z=444[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0572] 实施例 18

[0573] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲基磺酰基-苯氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二

氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0574]

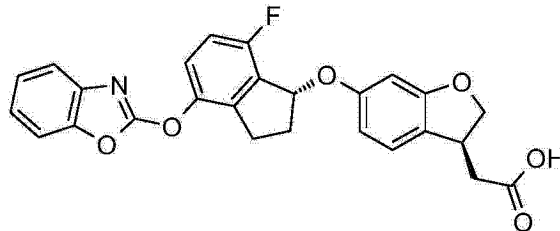


[0575] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲基磺酰基-苯氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.08\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 499[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0576] 实施例19

[0577] {(S)-6-[(R)-4-苯并噁唑-2-基氧基-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0578]

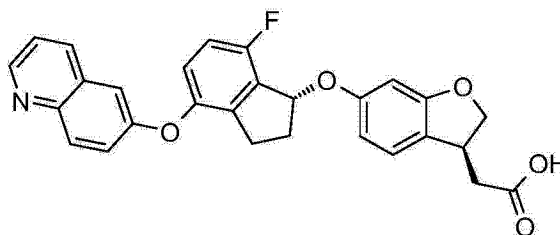


[0579] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-苯并噁唑-2-基氧基-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.68\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 460[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0580] 实施例20

[0581] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-喹啉-6-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0582]

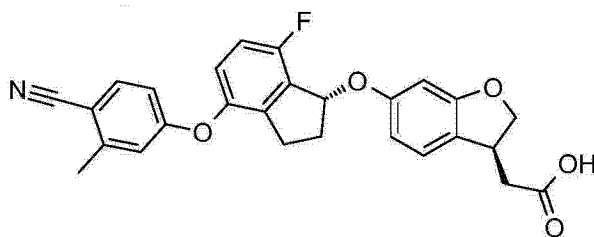


[0583] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-喹啉-6-基氧基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法4): $t_R = 0.47\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 470[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0584] 实施例21

[0585] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3-甲基-苯氧基)-7-氟-4-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0586]

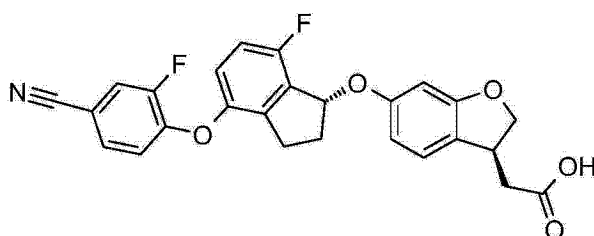


[0587] 自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-氟-2-甲基-苄腈按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例1所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法2): $t_R = 1.13\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 460[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0588] 实施例22

[0589] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0590]

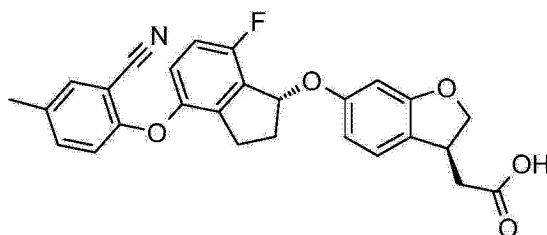


[0591] 自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及3,4-二氟-苄腈按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例1所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法2): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 464[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0592] 实施例23

[0593] {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-甲基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0594]

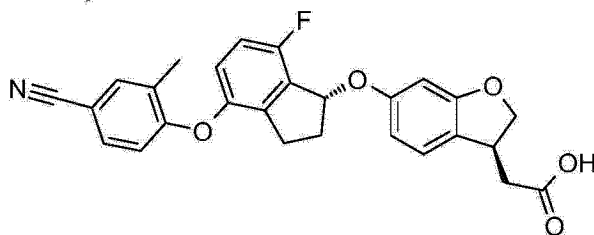


[0595] 自{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及2-氟-5-甲基-苄腈按照类似于针对中间体12所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例1所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法2): $t_R = 1.12\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 460[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0596] 实施例24

[0597] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2-甲基-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0598]

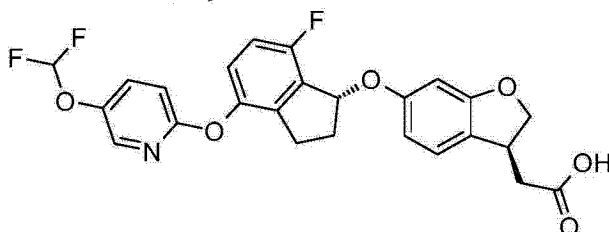


[0599] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及4-氟-3-甲基-苄腈按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法 2): $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 460[M+H]^+$ 。

[0600] 实施例 25

[0601] {(S)-6-[(R)-4-(5-二氟甲氧基-吡啶-2-基氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0602]

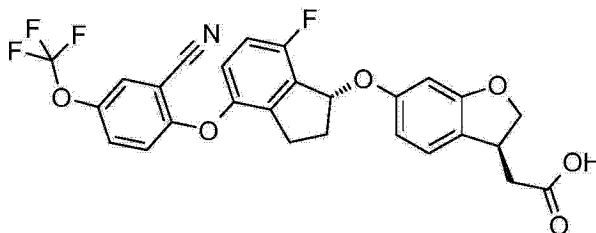


[0603] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(5-二氟甲氧基-吡啶-2-基氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 8): $t_R = 0.64\text{min}$; 质谱 (ESI⁻): $m/z = 488[M-H]^-$ 。

[0604] 实施例 26

[0605] {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-三氟甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0606]

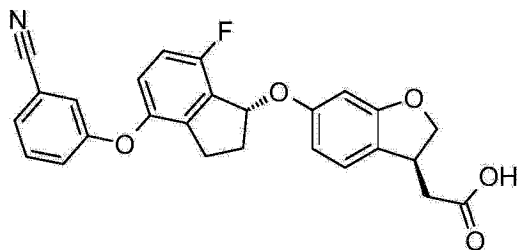


[0607] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-氟-5-三氟甲氧基-苄腈按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法 2): $t_R = 1.16\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 530[M+H]^+$ 。

[0608] 实施例 27

[0609] {(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0610]

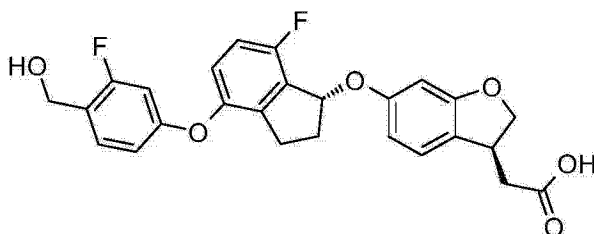


[0611] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 3-氰基-苯基硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法 2): $t_R = 1.10\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 446[M+H]^+$ 。

[0612] 实施例 28

[0613] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-氟-4-羟基甲基-苯氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0614]

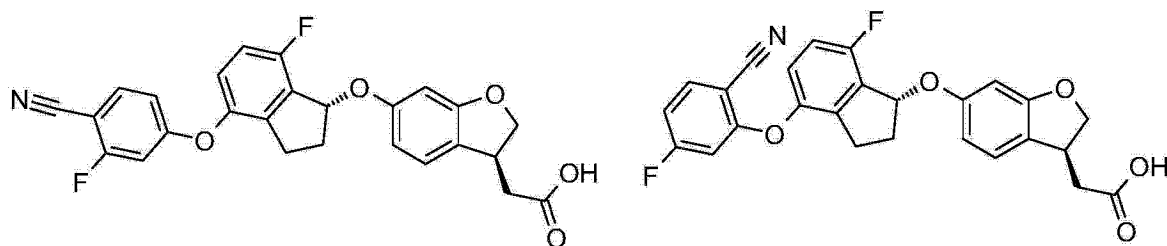


[0615] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 3-氟-4-羟基甲基-苯基硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法 6): $t_R = 1.02\text{min}$; 质谱 (ESI⁻): $m/z = 467[M-H]^-$ 。

[0616] 实施例 29 及实施例 30

[0617] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3-氟-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸 (实施例 29) 及 {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-5-氟-苯氧基)-7-氟-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸 (实施例 30)

[0618]



实施例 29

实施例 30

[0619] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2,4-二氟-苄腈按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作制备标题化合物的甲基酯的混合物。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯且随后实施 HPLC 纯化 (乙腈 / 水 / 三氟乙酸) 后在经分离流份中获得标题化合物。

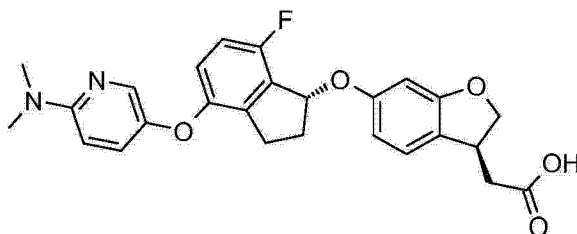
[0620] 实施例 29 :LC(方法 2) : $t_R = 1.10\text{min}$;质谱 (ESI⁻) : $m/z = 462[M-H]^-$ 。

[0621] 实施例 30 :LC(方法 2) : $t_R = 1.08\text{min}$;质谱 (ESI⁻) : $m/z = 462[M-H]^-$ 。

[0622] 实施例 31

[0623] {(S)-6-[(R)-4-(2-二甲基氨基-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0624]

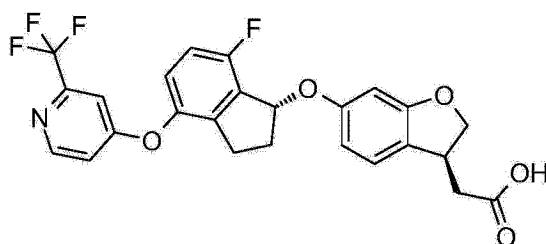


[0625] 自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯及 2-二甲基氨基-吡啶硼酸按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作来制备标题化合物的甲基酯。在如针对实施例 1 所阐述皂化甲基酯后获得标题化合物。LC(方法 2) : $t_R = 0.91\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 465[M+H]^+$ 。

[0626] 实施例 32

[0627] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0628]

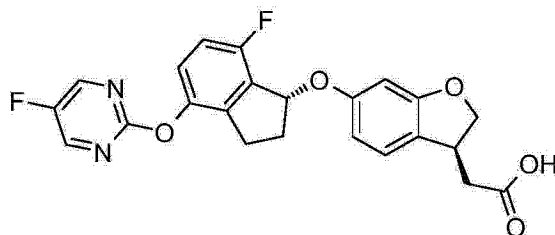


[0629] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 2) : $t_R = 1.09\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 490[M+H]^+$ 。

[0630] 实施例 33

[0631] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-氟-嘧啶-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0632]



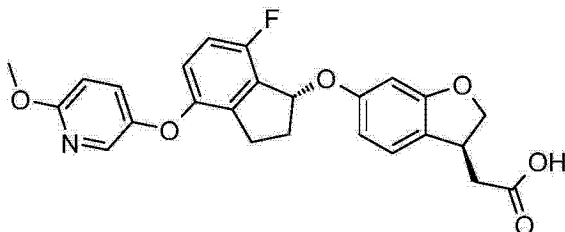
[0633] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-氟-嘧啶-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来

制备。LC(方法2): $t_R = 1.02\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 439[M-H]^-$ 。

[0634] 实施例 34

[0635] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0636]

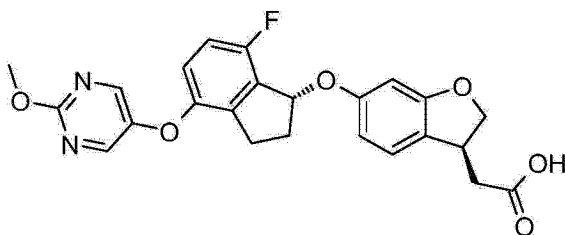


[0637] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.08\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 452[M+H]^+$ 。

[0638] 实施例 35

[0639] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-咪啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0640]

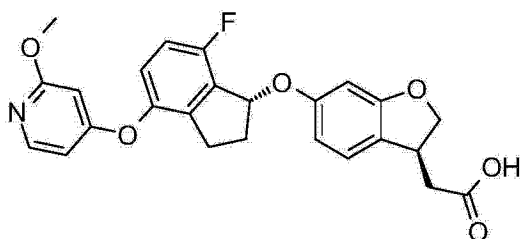


[0641] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-咪啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.00\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 453[M+H]^+$ 。

[0642] 实施例 36

[0643] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0644]

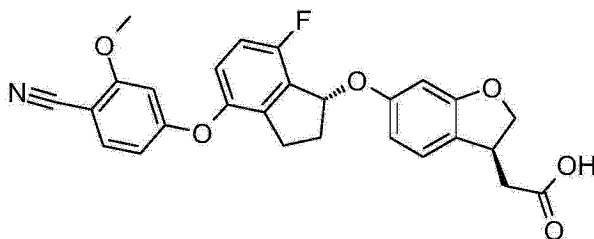


[0645] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲氧基-吡啶-4-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法2): $t_R = 1.06\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 452[M+H]^+$ 。

[0646] 实施例 37

[0647] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0648]

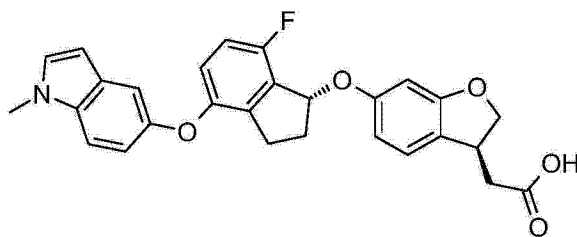


[0649] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 6): $t_R = 1.10\text{min}$;质谱 (ESI⁻): $m/z = 474[M-H]^-$ 。

[0650] 实施例 38

[0651] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0652]

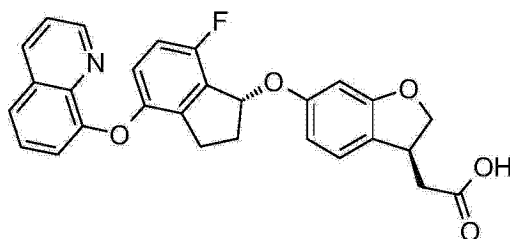


[0653] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 9): $t_R = 1.19\text{min}$;质谱 (ESI⁻): $m/z = 472[M-H]^-$ 。

[0654] 实施例 39

[0655] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-8-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0656]

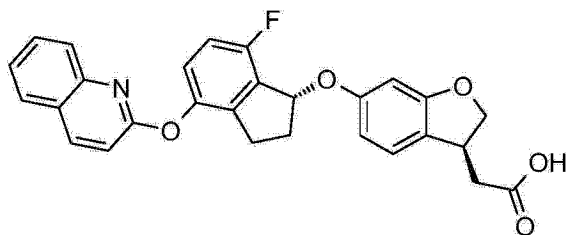


[0657] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-8-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 9): $t_R = 1.04\text{min}$;质谱 (ESI⁻): $m/z = 470[M-H]^-$ 。

[0658] 实施例 40

[0659] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0660]

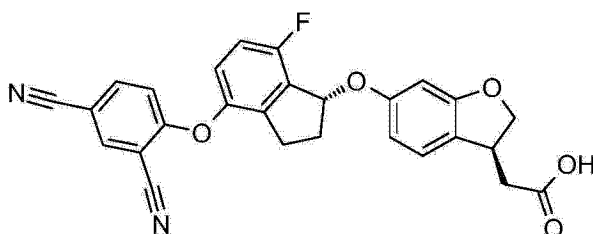


[0661] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹啉-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法9): $t_R = 1.18\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 470[M-H]^-$ 。

[0662] 实施例41

[0663] {(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸

[0664]

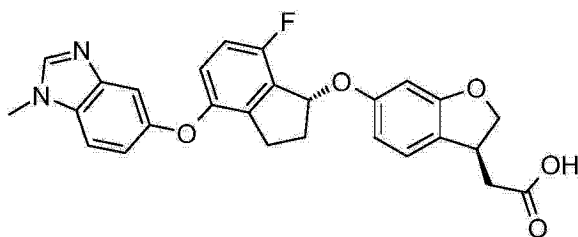


[0665] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法6): $t_R = 1.05\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 469[M-H]^-$ 。

[0666] 实施例42

[0667] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸

[0668]

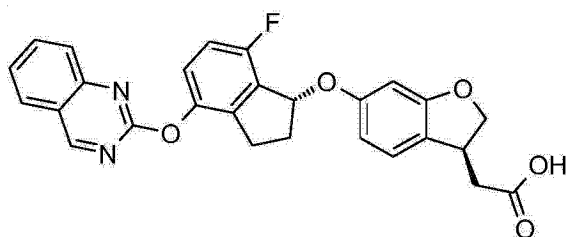


[0669] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法5): $t_R = 0.75\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 475[M+H]^+$ 。

[0670] 实施例43

[0671] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(喹唑啉-2-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸

[0672]

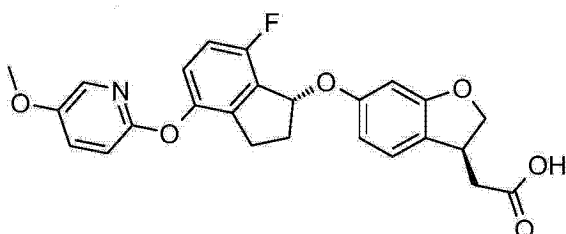


[0673] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(咪唑啉-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法6): $t_R = 1.05\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 471[M-H]^-$ 。

[0674] 实施例44

[0675] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸

[0676]

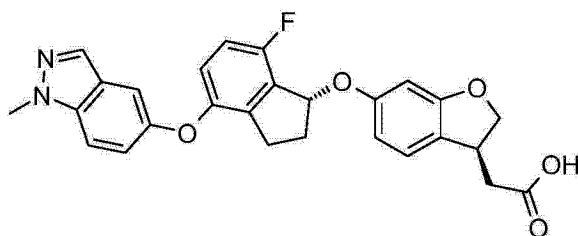


[0677] 在Ar气氛下在室温下将甲醇(24 μL)添加至装有搅拌棒、{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯(60mg)、CuI(1mg)、Cs₂CO₃(52mg)、2,3,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉(2.5mg)及甲苯(2mL)的烧瓶中。密封烧瓶并加热至120 $^{\circ}\text{C}$,并将混合物在此温度下搅拌过夜。在冷却至室温后,添加4M NaOH水溶液(50 μL)并将混合物搅拌4h。添加水,并用乙酸乙酯萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的萃取物,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过HPLC(水/乙腈/三氟乙酸)纯化残余物,从而得到标题化合物。LC(方法6): $t_R = 1.06\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 452[M+H]^+$ 。

[0678] 实施例45

[0679] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸

[0680]

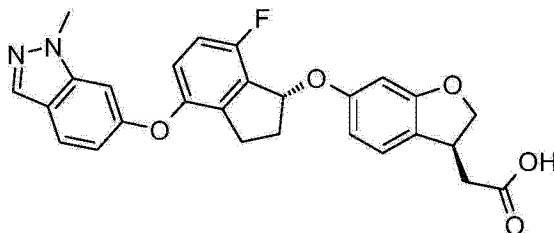


[0681] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茛满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R = 0.33\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 473[M-H]^-$ 。

[0682] 实施例46

[0683] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0684]

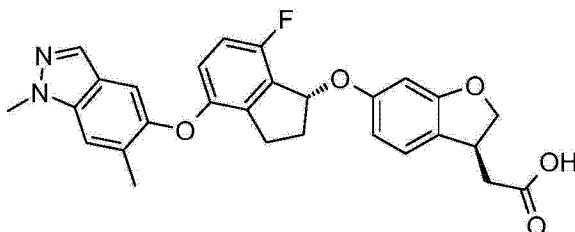


[0685] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R = 0.33\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 473[M-H]^-$ 。

[0686] 实施例 47

[0687] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0688]

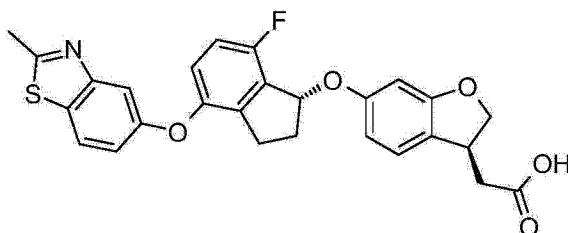


[0689] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,6-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R = 0.71\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 487[M-H]^-$ 。

[0690] 实施例 48

[0691] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0692]

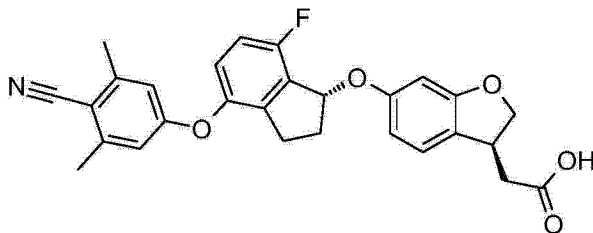


[0693] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噻唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R = 0.75\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 490[M-H]^-$ 。

[0694] 实施例 49

[0695] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0696]

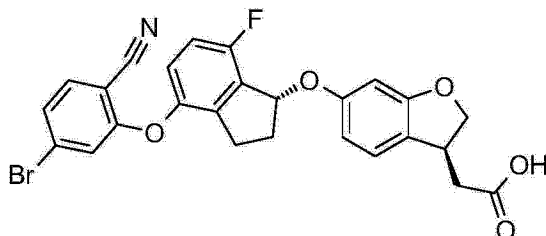


[0697] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-3,5-二甲基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 5): $t_R = 0.87\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 472[\text{M-H}]^-$ 。

[0698] 实施例 50

[0699] {(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0700]

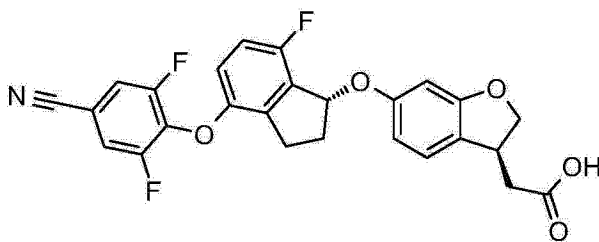


[0701] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 11): $t_R = 0.63\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 522/524(\text{Br})[\text{M-H}]^-$ 。

[0702] 实施例 51

[0703] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2,6-二氟-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0704]

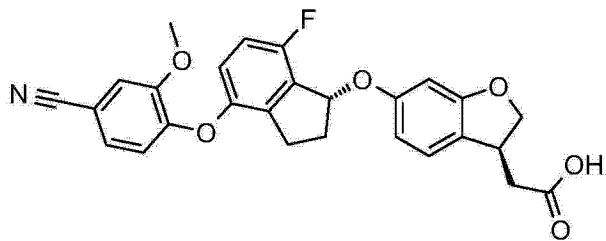


[0705] 标题化合物由 3,4,5-三氟-苄腈及 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸(使用针对实施例 1 所阐述的操作自 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-羟基-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯制得)按照类似于针对中间体 12 所阐述的操作来制备。LC(方法 4): $t_R = 1.11\text{min}$;质谱(ESI^-): $m/z = 480[\text{M-H}]^-$ 。

[0706] 实施例 52

[0707] {(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0708]

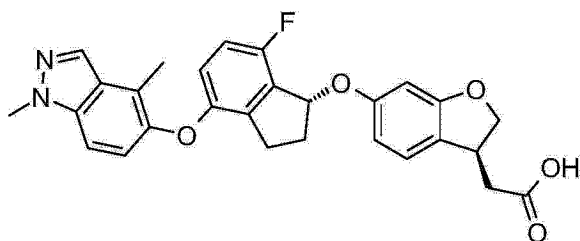


[0709] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯自(R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氢-苯并咪唑-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茚-4-基硼酸及4-氰基-2-甲氧基-苯酚按照类似于针对中间体6所阐述的操作获得。LC(方法2): $t_R = 1.07\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 474[M-H]^-$ 。

[0710] 实施例 53

[0711] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸

[0712]

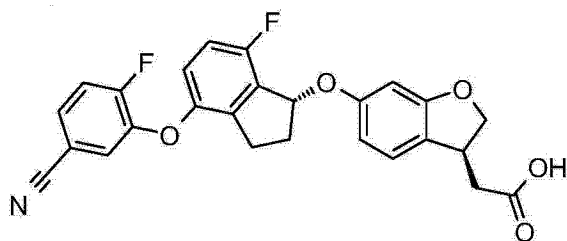


[0713] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R = 0.71\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 487[M-H]^-$ 。

[0714] 实施例 54

[0715] {(S)-6-[(R)-4-(5-氰基-2-氟-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸

[0716]

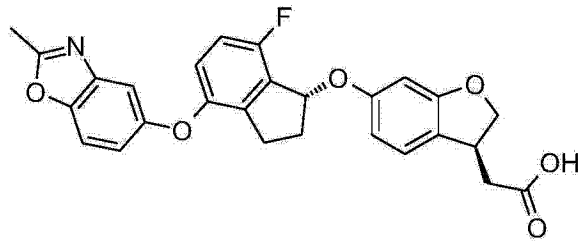


[0717] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-4-(5-氰基-2-氟-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并咪唑-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法10): $t_R = 0.68\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 462[M-H]^-$ 。

[0718] 实施例 55

[0719] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并咪唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0720]

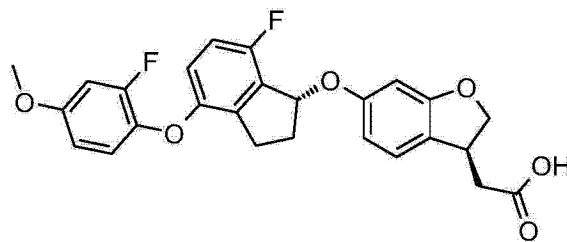


[0721] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并咪唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 10): $t_R = 0.70\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 474[M-H]^-$ 。

[0722] 实施例 56

[0723] {(S)-6-[(R)-4-(2-氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0724]

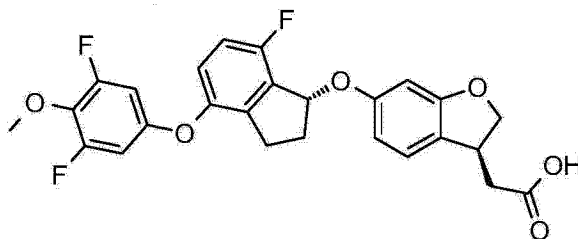


[0725] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(2-氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 10): $t_R = 0.77\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z = 467[M-H]^-$ 。

[0726] 实施例 57

[0727] {(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0728]



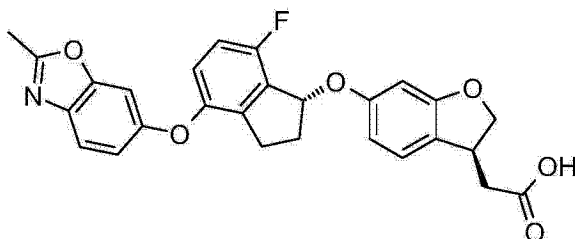
[0729] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。{(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯氧基)-7-氟-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯自 (R)-7-氟-1-[(S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氢-1H-茚-4-基硼酸及 3,5-二氟-4-甲氧

基-苯酚按照类似于针对中间体 6 所阐述的操作获得。LC(方法 2): $t_R=1.09\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z=485[M-H]^-$ 。

[0730] 实施例 58

[0731] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0732]

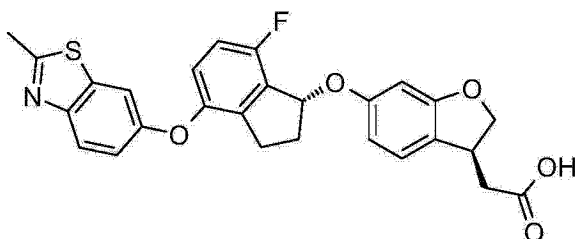


[0733] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R=0.38\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z=474[M-H]^-$ 。

[0734] 实施例 59

[0735] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0736]

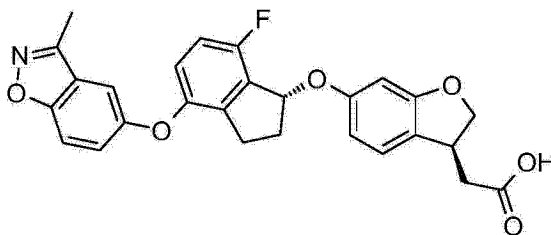


[0737] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例 1 所阐述的操作来制备。LC(方法 3): $t_R=0.46\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z=490[M-H]^-$ 。

[0738] 实施例 60

[0739] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0740]



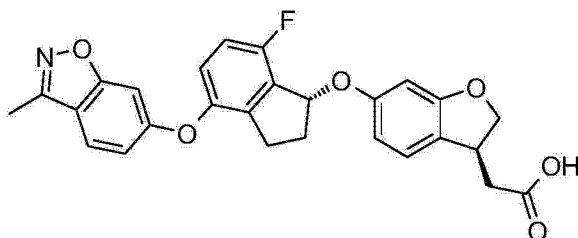
[0741] 标题化合物由 {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-5-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.37\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z=474[M-H]^-$ 。

[0742] 实施例 61

[0743] {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸

[0744]



[0745] 标题化合物由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲基-苯并[d]异噁唑-6-基氧基)-茚满-1-基氧基]-2,3-二氢-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲基酯按照类似于针对实施例1所阐述的操作来制备。LC(方法3): $t_R=0.33\text{min}$;质谱(ESI⁻): $m/z=474[M-H]^-$ 。