



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201439076 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102144980

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D307/79 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D407/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/07

歐洲專利局

12196011.6

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；費特妮 莎拉 FRATTINI,
SARA (IT)；朗可珀夫 艾爾柯 LANGKOPF, ELKE (DE)；瓦格納 霍葛
WAGNER, HOLGER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 162 頁

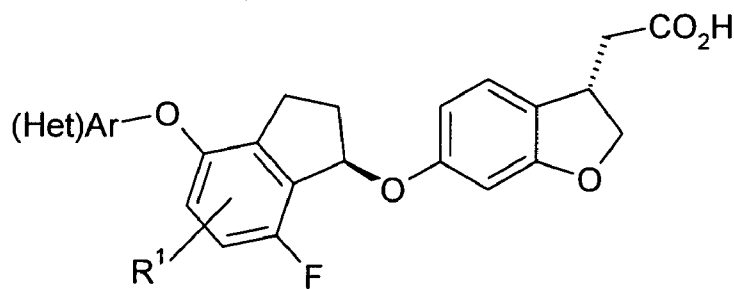
(54)名稱

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

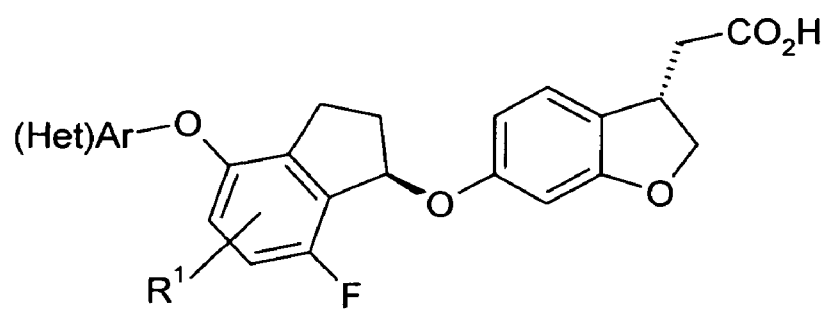
(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物，



I

其中基團(Het)Ar及R¹如請求項1中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，特定言之係結合至GPR40受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，特定言之2型糖尿病。

**I**



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201439076 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：102144980

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07D307/79 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D407/12 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61K31/357 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/07

歐洲專利局

12196011.6

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；費特妮 莎拉 FRATTINI,
SARA (IT)；朗可珀夫 艾爾柯 LANGKOPF, ELKE (DE)；瓦格納 霍葛
WAGNER, HOLGER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 162 頁

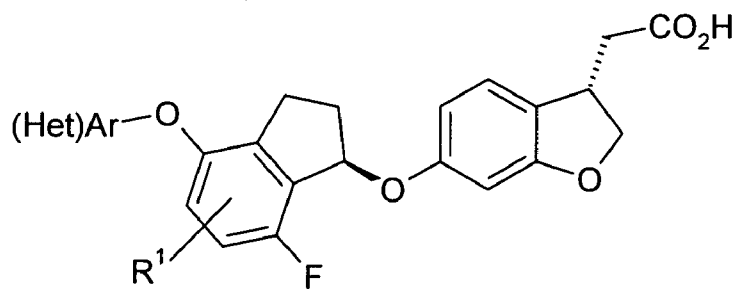
(54)名稱

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物，



I

其中基團(Het)Ar及R¹如請求項1中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，特定言之係結合至GPR40受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，特定言之2型糖尿病。

發明摘要

※ 申請案號：

102144980

※ 申請日：

※IPC 分類：

C07D 307/79 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 407/12 (2006.01)
 C07D 413/12 (2006.01)
 C07D 417/12 (2006.01)
 A61K 31/343 (2006.01)
 A61K 31/351 (2006.01)
 A61K 31/357 (2006.01)
 A61K 31/4025 (2006.01)
 A61K 31/404 (2006.01)
 A61K 31/41 (2006.01)
 A61K 31/4155 (2006.01)
 A61K 31/416 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01)
 A61K 31/422 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)
 A61K 31/4709 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01)

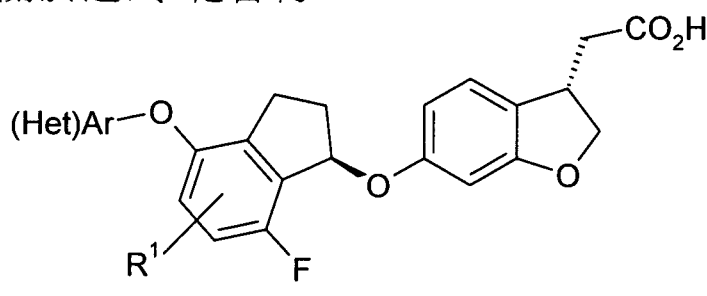
【發明名稱】

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

【中文】

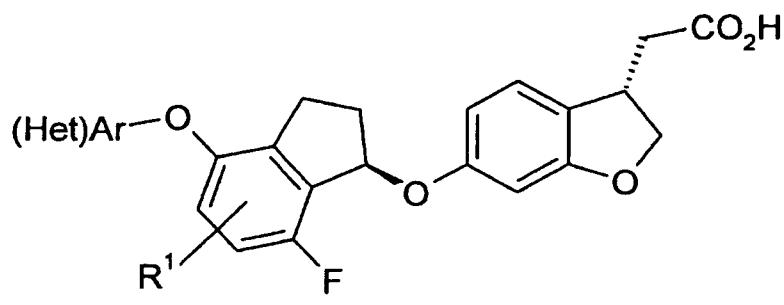
本發明係關於通式I化合物，



其中基團(Het)Ar及R¹如請求項1中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，特定言之係結合至GPR40受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，特定言之2型糖尿病。

【英文】

The present invention relates to compounds of general formula I,



wherein the groups (Het)Ar and R¹ are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to the GPR40 receptor and modulate its activity. The compounds are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in particular diabetes type 2.

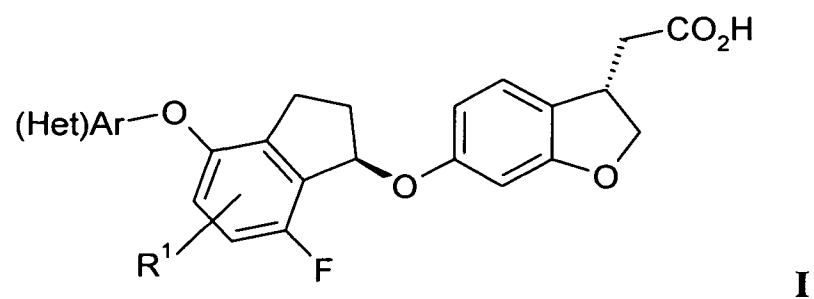
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

【技術領域】

本發明係關於新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸，其為G蛋白偶合受體40 (GPR40，亦稱為游離脂肪酸受體FFAR 1)之促效劑；其製備方法；含有此等化合物之醫藥組合物；及其用於預防及/或治療可藉由調節GPR40之功能來影響之疾病的醫學用途。特定言之，本發明之醫藥組合物適於預防及/或治療代謝疾病，諸如糖尿病，更特定言之2型糖尿病，及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

【先前技術】

代謝疾病係由異常代謝過程引起之疾病，且可為因遺傳性酶異常所致之先天性疾病或因內分泌器官疾病或重要代謝器官(諸如肝臟或胰臟)衰竭所致之後天性疾病。

糖尿病係源自多種病因因素之疾病病況或過程，且定義為與引起器官損傷及代謝過程功能障礙相關之慢性高血糖症。可依據糖尿病之病源學區分因胰島素絕對缺乏(胰島素分泌缺乏或減少)或相對缺乏所致之若干種糖尿病形式。I型糖尿病(IDDM，胰島素依賴性糖尿病)通常發生在20歲以下之青少年中。假定其具有自體免疫病源學，導致胰島炎(insulinitis)，且隨後破壞負責胰島素合成之蘭格漢氏島(islets of Langerhans)之 β 細胞。另外，在成人潛伏性自體免疫糖尿病(LADA；Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)中， β 細胞正因自體免疫攻擊而被

破壞。由剩餘胰島細胞產生之胰島素的量過低，導致血糖含量升高(高血糖症)。II型糖尿病通常在較大年齡時發生。其尤其與肝臟及骨骼肌中之胰島素抗性相關，而且亦與蘭格漢氏島之缺陷相關。高血糖含量(以及高血脂含量)轉而又導致 β 細胞功能損傷及 β 細胞凋亡增加。

持續或不適當控制之高血糖症與多種病變相關。糖尿病係一種強致殘性疾病，因為現今常見抗糖尿病藥物對血糖含量之控制不足以完全防止出現高及低血糖含量。血糖含量在超出範圍時具有毒性且引起長期併發症，例如視網膜病、腎病、神經病及周邊血管疾病。糖尿病個體實質上亦存在多種相關病狀(諸如肥胖症、高血壓、中風、心臟病及高脂質血症)之風險。

肥胖症與繼發疾病(諸如心血管疾病、高血壓、糖尿病、高脂質血症)之風險增加及死亡率增加相關。糖尿病(胰島素抗性)及肥胖症係「代謝症候群」之一部分，代謝症候群定義為若干種疾病之間的關聯(亦稱為X症候群、胰島素抗性症候群或致命四病症(*deadly quartet*))。此等疾病常發生在同一患者身上且為形成II型糖尿病及心血管疾病之主要風險因素。已提出需要控制脂質含量及葡萄糖含量以治療II型糖尿病、心臟病及其他代謝症候群之出現(參見例如Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002)。

游離脂肪酸受體GPR40(亦稱為FFAR、FFAR1或FFA1)係細胞表面受體及G蛋白偶合受體之基因超家族的成員，其最初基於預計相應蛋白質中存在七個假定跨膜區域而鑑別為所謂孤兒受體(*orphan receptor*)，亦即無已知配位體之受體(Sawzdargo等人 (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547)。發現GPR40在若干種特定細胞類型中高度表現：胰臟 β 細胞及分泌胰島素之細胞株，以及在腸內分泌細胞、味覺細胞中高度表現，且據報導在免疫細胞、脾細胞及人腦與猴腦中表現。與此同時，認為不同鏈長之脂肪酸代表GPR40之內源



性配位體，其活化主要與調節細胞內信號傳導G蛋白之Gq家族及伴隨誘導高鈣含量關聯，但亦已報導Gs及Gi蛋白之活化可調節cAMP之細胞內含量。GPR40尤其可被長鏈FFA，尤其油酸酯，以及PPAR- γ 促效劑羅格列酮(rosiglitazone)活化。

已認識到充當GPR40活化劑之脂肪酸經由在分泌胰島素之細胞中表現的GPR40受體強化血漿葡萄糖升高誘導之胰島素分泌(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)。儘管最初存在爭論，但GPR40促效劑之使用似乎適於增加胰島素釋放以用於治療糖尿病(參見例如 *Diabetes* 2008, 57, 2211; *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2807)。通常，長期糖尿病治療會導致胰島活性逐漸降低，因此在長時間治療後，2型糖尿病患者需要每天改用胰島素注射來治療。GPR40促效劑可具有恢復或保留胰島功能之潛力，因此GPR40促效劑有益之處亦可在於其可延緩或防止2型糖尿病患者之胰島功能降低及喪失。

充分確定腸促胰島素GLP-1 (升糖素樣肽-1)及GIP (葡萄糖依賴性促胰島素肽；亦稱為胃抑制肽)會刺激胰島素分泌且由DPP-4活體內快速失活。此等肽基激素由位於小腸上皮細胞中之內分泌細胞分泌。當此等內分泌細胞感覺到消化道內腔中之葡萄糖濃度增加時，其會充當腸促胰島素釋放之觸發器。腸促胰島素經由循環而輸送至胰臟中之 β 細胞中且在消化膳食引起血糖增加之前促使 β 細胞分泌更多胰島素。指出GPR40對腸內分泌細胞釋放腸促胰島素(包括CCK、GLP-1、GIP、PYY及可能存在之其他細胞)之調節作用的其他研究表明，GPR40調節劑亦可例如藉由GLP-1及可能存在之GIP對胰島素釋放之協同效應間接促進胰臟 β 細胞增加胰島素釋放，且其他釋放腸促胰島素亦可促進GPR40調節對代謝疾病之總有益作用。經由血漿腸促胰島

素含量升高實現之GPR40調節對胰島素釋放之間接作用可藉由共投與負責腸促胰島素降解之酶的抑制劑(諸如DPP-4之抑制劑)進一步強化。

胰島素不平衡導致諸如II型糖尿病(一種嚴重代謝疾病)之病狀。在調節胰島素分泌中調節GPR40功能指示能夠調節GPR40功能之治療劑可適用於治療諸如糖尿病之病症及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

[發明目的]

本發明之目的在於提供新穎化合物，下文描述為式I化合物，詳言之新穎二氫茛基氧基-2,3-二氫苯并呋喃乙酸，其對於G蛋白偶合受體GPR40具有活性，值得注意的是其為G蛋白偶合受體GPR40之促效劑。

本發明之另一目的在於提供新穎化合物，詳言之新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸，其在活體外及/或活體內對G蛋白偶合受體GPR40具有活化作用且具有適合之藥理學及藥物動力學性質以將其用作藥劑。

本發明之另一目的在於提供有效GPR40促效劑，詳言之用於治療代謝病症，例如糖尿病、血脂異常及/或肥胖症。

本發明之另一目的在於提供治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法。

本發明之另一目的在於提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明之化合物。

本發明之另一目的在於提供至少一種本發明之化合物與一或多種其他治療劑之組合。

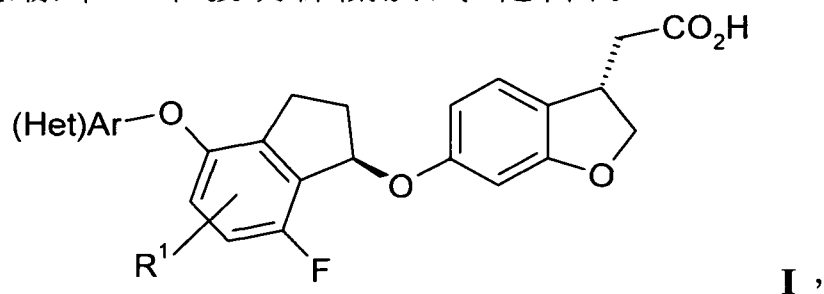
熟習此項技術者根據上文及下文之描述及實例將變得顯而易知本發明之其他目的。



GPR40調節劑為此項技術所已知，例如WO 2004041266 (EP 1559422)、WO 2007033002、WO 2009157418及WO 2012072691中所揭示之化合物。本發明之二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸可提供若干種優勢，諸如增強之效能、高代謝及/或化學穩定性、高選擇性及耐受性、增強之溶解度及可形成穩定鹽。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於式I化合物



其中

(Het)Ar經由碳原子連接且選自由以下組成之群(Het)Ar-G1：

苯基、萘基及具有5至10個環成員原子之單環或雙環雜芳族基，其中2至9個環成員為碳原子且

一個環成員為選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂之未經取代或經取代之雜原子，或

一個環成員為N且第二環成員選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂，或

兩個環成員為N且第三環成員選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂，

其中在萘基中不連接於式I之二氫茛基-O原子的環視情況為部分飽和的，

其中在雙環雜芳族基中不連接於式I之二氫茛基-O原子的環視情況為部分飽和的，同時芳族環包括至少一個雜原子，且視情況

部分或完全飽和橋鍵中之一個環成員經N、NH、NR^N、O、S、

S(=O)或S(=O)₂置換，或

部分或完全飽和橋鍵中之一個環成員經N、NH或NR^N置換且第二環成員經NH、NR^N、O、S、C(=O)、S(=O)或S(=O)₂置換，或

完全飽和橋鍵中之兩個非鄰位環成員經O原子置換，

其中此等基團中之任一者經1個基團R²取代或1個NH基團經NR²基團置換；且

其中此等基團中之任一者視情況且獨立地經1至4個R³基團取代；

或(Het)Ar-G1選自由以下組成之群：2,3-二氫吡啶、2,3-二氫異吡啶、2,3-二氫苯并呋喃、1,3-二氫異苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、吡啶、異吡啶及2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯，

其中此等基團中之任一者經由芳族碳原子連接於式(I)中之二氫茛基氧基，且其中在此等雙環基中之每一者中1個CH₂基團視情況經C(=O)置換且此等雙環基中之每一者視情況經1個R²基團取代並視情況且獨立地經1至4個R³基團取代；

R¹選自由以下組成之群R¹-G1：H、F、Cl、F₃C-、NC-、F₃C-O-及H₃C-S(=O)₂-；

R²選自由以下組成之群R²-G1：

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₄烷基-NH-、(C₁₋₄烷基)₂N-、C₁₋₆烷基-O-、C₃₋₆環烷基-O-、C₁₋₄烷基-S-、C₁₋₄烷基-S(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂，

其中各烷基及環烷基經1至3個獨立地選自R⁴之基團取代且視情況經1個或多個F原子取代；

及C₁₋₄烷基-C(=O)-、雜環基-C(=O)-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄烷基-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆環烷基-NR^N-C(=O)-、雜環基-NR^N-C(=O)-、苯基-NR^N-C(=O)-、雜芳基-NR^N-C(=O)-、HO₂C-、C₁₋₄烷基-O-C(=O)-、C₃₋₆

環烷基-O-C(=O)-、雜環基-O-C(=O)-、-NHR^N、C₁₋₄烷基-C(=O)NR^N-、C₃₋₆環烷基-C(=O)NR^N-、雜環基-C(=O)NR^N-、苯基-C(=O)NR^N-、雜芳基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂NR^N-、雜環基-S(=O)₂NR^N-、苯基-S(=O)₂NR^N-、雜芳基-S(=O)₂NR^N-、雜環基-O-、苯基-O-、雜芳基-O-、C₃₋₆環烷基-S-、雜環基-S-、苯基-S-、雜芳基-S-、C₃₋₆環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、苯基-S(=O)-、雜芳基-S(=O)-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂-、雜環基-S(=O)₂-、苯基-S(=O)₂-、雜芳基-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄烷基-NR^N-S(=O)₂-、雜環基、苯基及雜芳基，

其中各烷基、環烷基及雜環基視情況經1至3個獨立地選自R⁴之基團取代且視情況經1個或多個F原子取代；

其中各苯基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自R⁵之取代基取代；

其中雜環基選自：

C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經NR^N、NR⁴、O、S、S(=O)或S(=O)₂置換及/或1個>CH-基團經N置換，或

其中1個CH₂基團經NR^N、NR⁴、O或S置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團經C(=O)或S(=O)₂置換；且

其中雜芳基選自：

四唑基，吡啶酮基，

5員雜芳環，其含有1個選自NR^N、NR⁵、N、O及S之環成員，或含有1個N及1個選自NR^N、NR⁵、N、O及S之環成員，或含有1個NR^N、NR⁵、N、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1至3個N原子，

其限制條件為全部R²肯定不為C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、HO-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、NH₂、C₁₋₄烷基-NH-、(C₁₋₄烷

基)₂N-、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄烷基-S-、C₁₋₄烷基-S(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂；

R³選自由以下組成之群R³-G1：F、Cl、Br、I、CN、OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基、HO-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-NR^NH、C₁₋₄烷基-NR^N-、C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆環烷基-O-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄烷基-S-、C₁₋₄烷基-S(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂-，

其中任何烷基及環烷基視情況經1個或多個F原子取代；

R⁴選自由以下組成之群R⁴-G1：Cl、Br、I、C₁₋₄烷基、CN、C₃₋₆環烷基、C₁₋₄烷基-C(=O)-、雜環基-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₄烷基-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆環烷基-NR^N-C(=O)-、雜環基-NR^N-C(=O)-、苯基-NR^N-C(=O)-、雜芳基-NR^N-C(=O)-、HO-C(=O)-、C₁₋₄烷基-O-C(=O)-、-NHR^N、C₁₋₄烷基-NR^N-、C₁₋₄烷基-C(=O)NR^N-、C₃₋₆環烷基-C(=O)NR^N-、雜環基-C(=O)NR^N-、苯基-C(=O)NR^N-、雜芳基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂NR^N-、雜環基-S(=O)₂NR^N-、苯基-S(=O)₂NR^N-、雜芳基-S(=O)₂NR^N-、-OH、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆環烷基-O-、雜環基-O-、苯基-O-、雜芳基-O-、C₁₋₄烷基-S-、C₃₋₆環烷基-S-、雜環基-S-、苯基-S-、雜芳基-S-、C₁₋₄烷基-S(=O)-、C₃₋₆環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、苯基-S(=O)-、雜芳基-S(=O)-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂-、雜環基-S(=O)₂-、苯基-S(=O)₂-、雜芳基-S(=O)₂-、H₂N-S(=O)₂-、C₁₋₄烷基-NR^N-S(=O)₂-、雜環基、苯基及雜芳基，

其中任何烷基、環烷基及雜環基視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1或2個獨立地選自H₃C-、HO-、H₃C-O-及-CN之基團取代；

其中雜環基選自：

C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經NR^N、O、S、S(=O)或S(=O)₂置



換及/或1個>CH-基團經N置換，或

其中1個CH₂基團經NR^N、O或S置換及/或1個>CH-基團經N置換，
且另外1個CH₂基團經C(=O)或S(=O)₂置換；且

其中雜芳基選自：

四唑基，吡啶酮基，

5員雜芳環，其含有1個選自NR^N、O及S之環成員，或

含有1個N及1個選自NR^N、O及S之環成員，或

含有1個NR^N、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1至3個N原子，且

各雜芳基視情況經1至3個獨立地選自F、Cl、-CH₃、-CN及-O-CH₃之取代基取代；

R^S選自由以下組成之群R^S-G1：F、Cl、Br、CN、C₁₋₄烷基、環丙基、F₃C-、HO-C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、F₃C-O-、-S(=O)-C₁₋₄烷基及S(=O)₂-C₁₋₄烷基；且

R^N選自由以下組成之群R^N-G1：H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-C(=O)-、C₁₋₄烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₄烷基-N(C₁₋₄烷基)-C(=O)-、C₁₋₄烷基-O-C(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂-；

其中在上文所提及之任何定義中且若未另外規定，則任何烷基或子基團可為直鏈或分支鏈，

其同功異型物、互變異構體、立體異構體、代謝物、前藥、溶劑合物、水合物及鹽，尤其為其與無機酸或有機酸或無機鹼或有機鹼形成之生理學上可接受之鹽，或其組合。

表述「視情況經1個或多個F原子取代」意謂無或一個直至所有結合於各別基團或子部分之碳原子的H原子可經F原子置換，較佳1至5個H原子或更佳1至3個H原子可經F原子置換。

定義中所用之延長部分-G_n意欲鑑別各別取代基之種類n。舉例

而言， R^1 -G1定義取代基 R^1 之種類1。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之一或多種通式I化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療有需要之患者的藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，其特徵在於向該患者投與通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供一種治療有需要之患者的代謝疾病或病症(諸如糖尿病、血脂異常及/或肥胖症)之方法，其特徵在於向該患者投與治療有效量之通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於如上文及下文所述之治療方法的藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於如上文及下文所述之治療方法。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，其包括向需要該治療之患者投與治療有效量之通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量之一或多種其他治療劑的組合之步驟。

在另一態樣中，本發明係關於通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他治療劑的組合之用途，其用於治療藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

熟習此項技術者根據如上文及下文所述之說明書及實驗部分將變得顯而易知本發明之其他態樣。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非另有規定，否則基團、殘基及取代基，尤其(Het)Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^N 如上文及下文所定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現若干次，則其可具有相同或不同含義。下文將提供本發明化合物之個別基團及取代基的一些較佳含義。此等定義中之任一者及每一者可彼此組合。

(Het)Ar：

(Het)Ar-G1：

基團(Het)Ar較佳選自如上文所定義之群(Het)Ar-G1。

(Het)Ar-G2：

根據一個實施例，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G2：苯基、萘基及經由碳原子連接且具有5至10個環成員原子之雜芳族基，其中2至9個原子為碳原子且

一個環成員為選自N、NH、 NR^N 、O、S、 $S(=O)$ 及 $S(=O)_2$ 之未經取代或經取代之雜原子，或

一個環成員為N且第二環成員選自N、NH、 NR^N 、O、S、 $S(=O)$ 及 $S(=O)_2$ ，或

兩個環成員為N且第三環成員選自N、NH、 NR^N 、O、S、 $S(=O)$ 及 $S(=O)_2$ ，

其中在萘基中不連接於式I之二氫茛基-O原子的環視情況為部分飽和的，

其中在雙環雜芳族基中不連接於式I之二氫茛基-O原子的環視情況為部分飽和的，同時芳族環包括至少一個雜原子，

其中此等基團中之每一者經1個基團 R^2 取代或1個NH基團經 NR^2

基團置換；且

其中此等基團中之任一者視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或(Het)Ar-G2表示2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1或2個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G3：

根據一個實施例，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G3：

苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基及苯并噻唑基，

其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或(Het)Ar-G3表示2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1或2個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G4：

根據一個實施例，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G4：

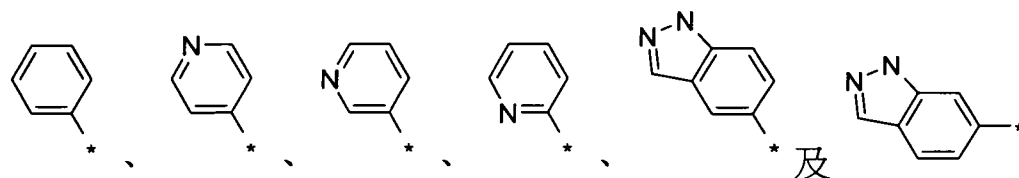
苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并噁唑基及苯并噻唑基，其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或(Het)Ar-G4表示2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1個基團 R^3 取代。



(Het)Ar-G5 :

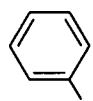
在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G5：



，其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G5a :

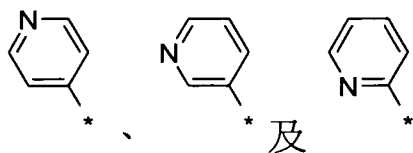
在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G5a：



，其經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G5b :

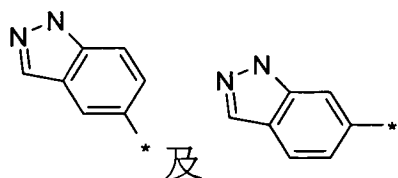
在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G5b：



，其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1或2個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G5c :

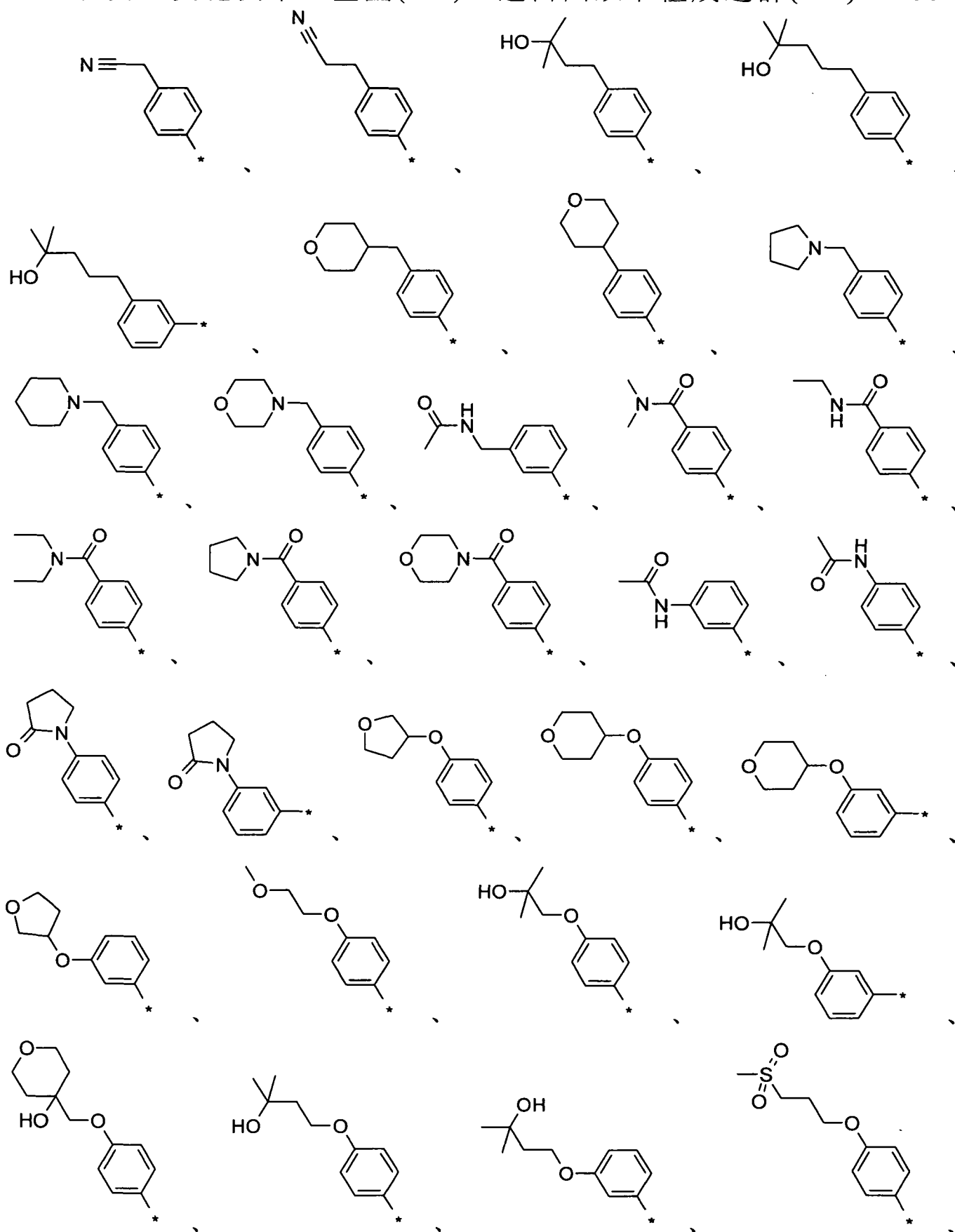
在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G5c：

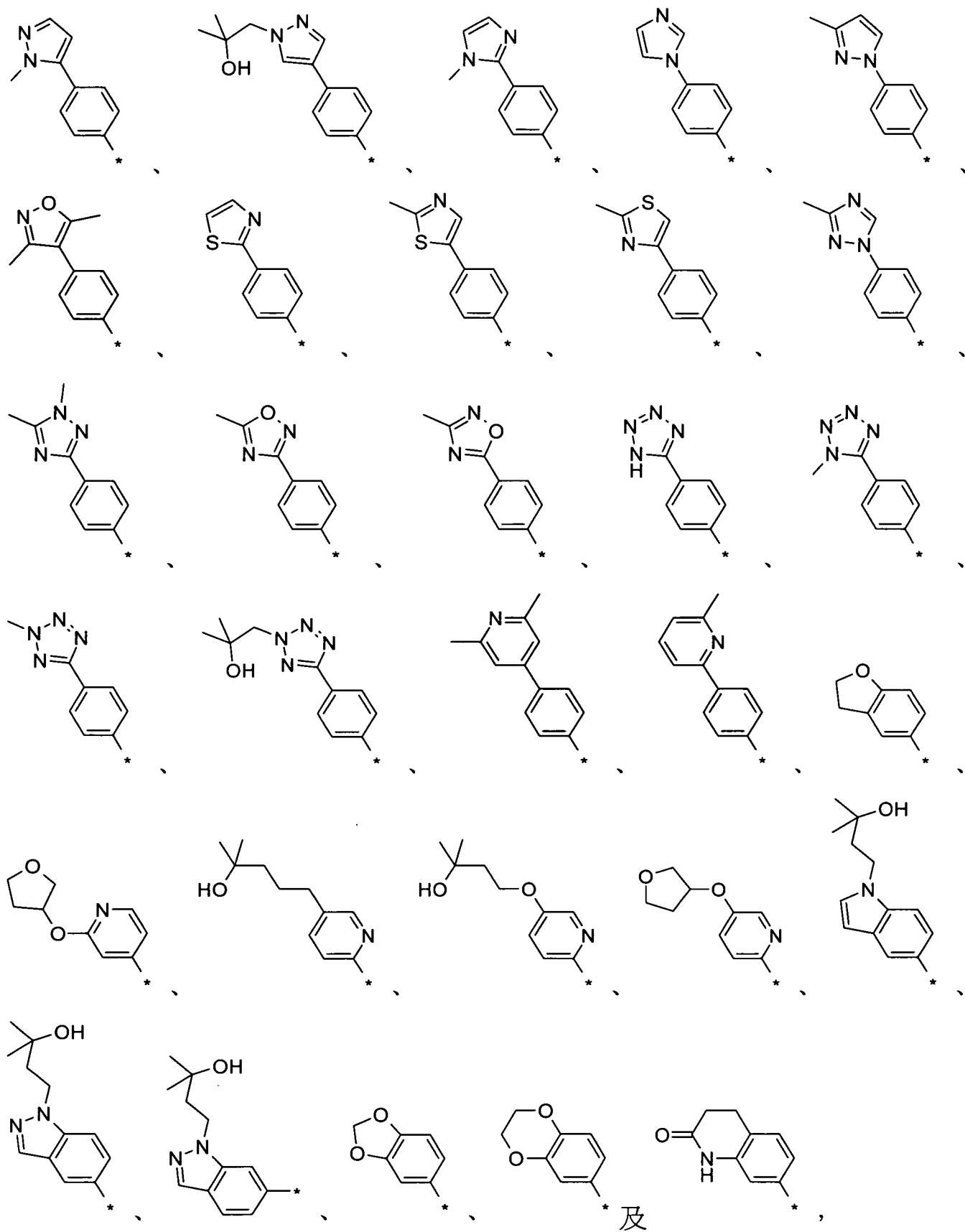


，其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代。

(Het)Ar-G6 :

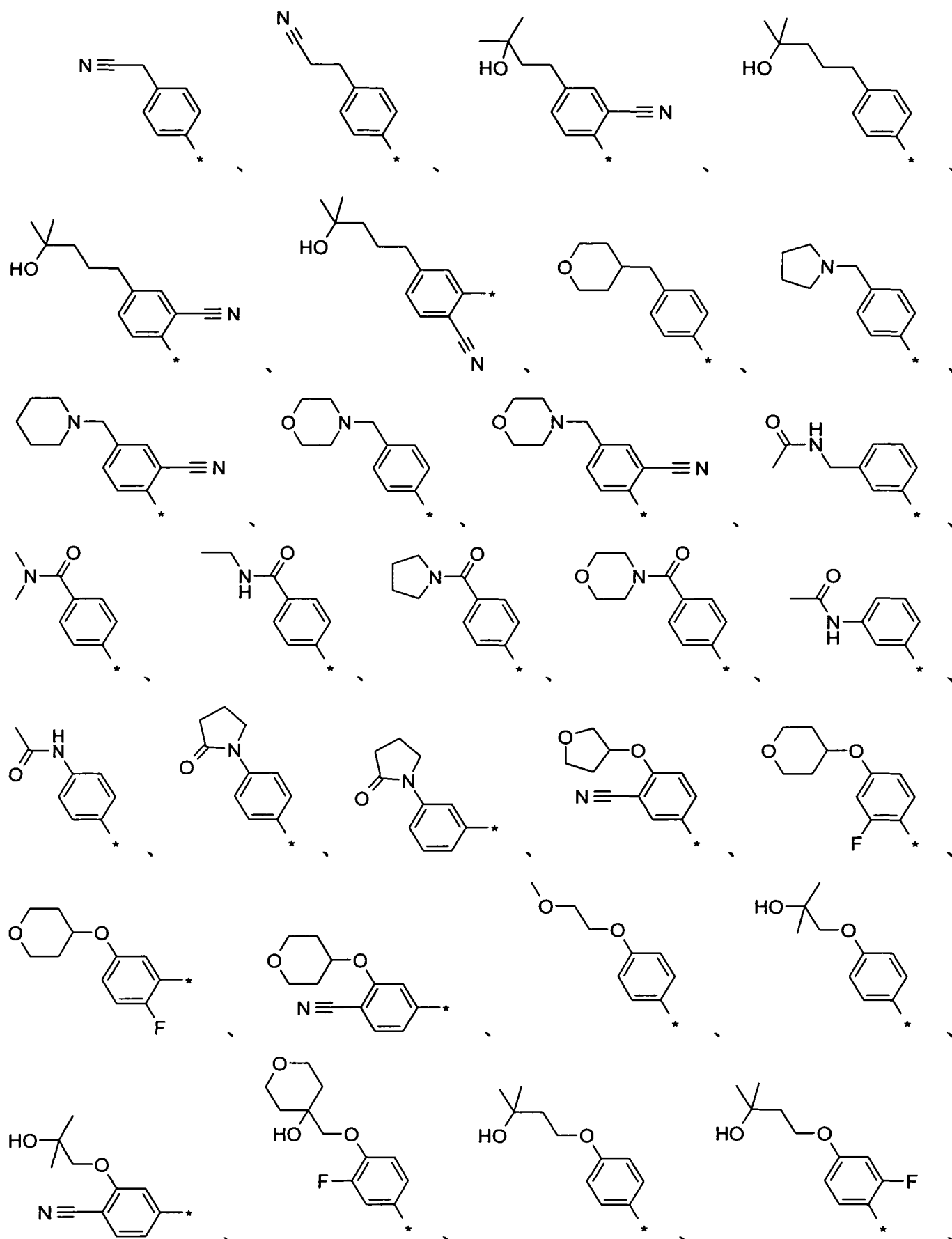
在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-G6：

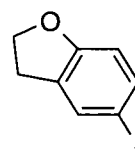


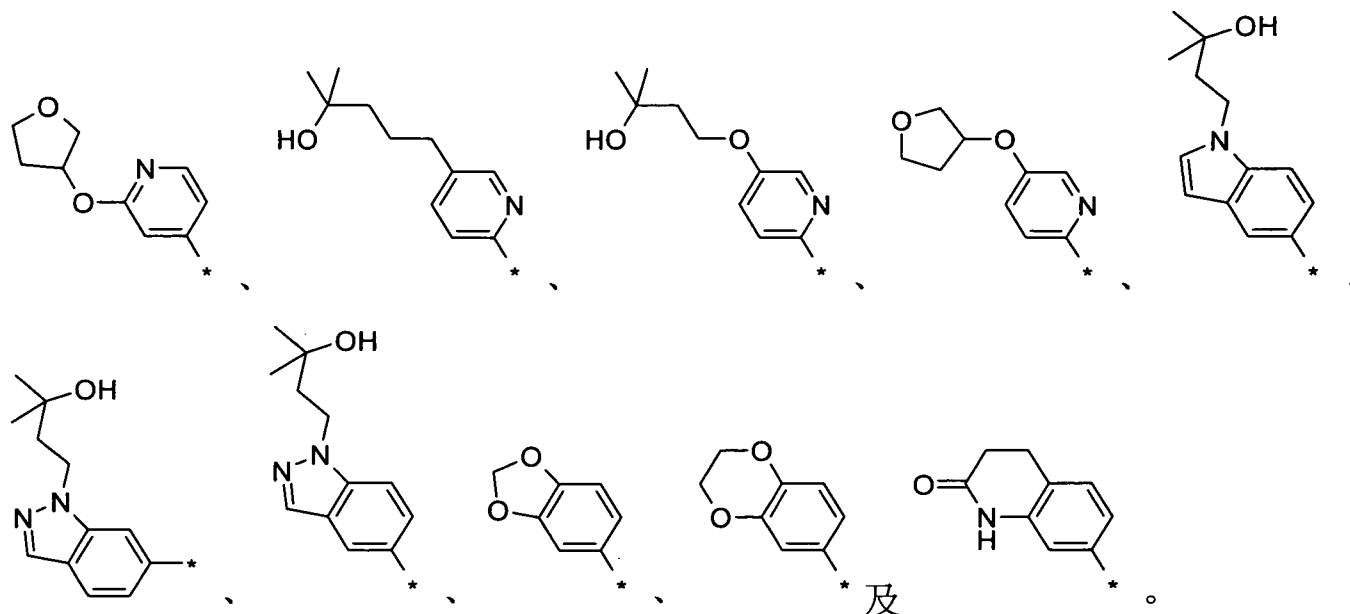


在另一實施例中，基團(Het)Ar選自由以下組成之群(Het)Ar-

G6a：







R¹ :

R¹-G1 :

基團R¹較佳選自如上文所定義之群R¹-G1。

R¹-G2 :

在另一實施例中，基團R¹選自由H、F、Cl、F₃C-及NC-組成之群R¹-G2。

R¹-G3 :

在另一實施例中，基團R¹為H。

R² :

R²-G1 :

基團R²較佳選自如上文所定義之群R²-G1。

R²-G2 :

在另一實施例中，基團R²選自由以下組成之群R²-G2：

C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆環烷基-O-、C₁₋₄烷基-S(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂-，

其中各烷基及環烷基經1或2個獨立地選自R⁴之基團取代且視情況經1個C₁₋₃烷基及/或1至3個F原子取代；

及雜環基-C(=O)-、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{3-6} 環烷基- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、雜環基- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、雜芳基- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} 烷基-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{3-6} 環烷基-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、雜環基-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、苯基-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、雜芳基-C(=O) $\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2\text{NR}^{\text{N}}-$ 、 C_{3-6} 環烷基-S(=O) $_2\text{NR}^{\text{N}}-$ 、雜環基-S(=O) $_2\text{NR}^{\text{N}}-$ 、雜芳基-S(=O) $_2\text{NR}^{\text{N}}-$ 、雜環基-O-、苯基-O-、雜芳基-O-、 C_{3-6} 環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、苯基-S(=O)-、雜芳基-S(=O)-、 C_{3-6} 環烷基-S(=O) $_2-$ 、雜環基-S(=O) $_2-$ 、苯基-S(=O) $_2-$ 、雜芳基-S(=O) $_2-$ 、 $\text{HNR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 C_{1-4} 烷基- $\text{NR}^{\text{N}}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、雜環基、苯基及雜芳基，

其中各烷基、環烷基及雜環基視情況經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經1或2個 C_{1-3} 烷基及/或1至3個F原子取代；

其中各苯基及雜芳基視情況經1至3個獨立地選自 R^5 之基團取代；

其中雜環基選自：

C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經 NR^{N} 或O置換，及/或1個 $>\text{CH}-$ 基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經C(=O)或S(=O) $_2$ 置換；

其中雜芳基選自：

四唑基，吡啶-2-酮基，

5員雜芳環，其含有1個選自 NR^{N} 、 NR^5 、N、O及S之環成員，或含有1個N及1個選自 NR^{N} 、 NR^5 、N、O及S之環成員，或含有1個 NR^{N} 、 NR^5 、N、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1或2個N原子，

其限制條件為全部 R^2 肯定不為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{1-4} 烷基-S(=O)-及 C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ 。

R^2 -G3：

在另一實施例中，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G3： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-及 C_{3-6} 環烷基-O-，

其中各烷基及環烷基經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經1或2個 C_{1-3} 烷基及/或1至3個F原子取代；

及雜環基- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} 環烷基- $C(=O)NR^N-$ 、雜環基- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(=O)_2NR^N-$ 、雜環基- $O-$ 、雜芳基- $O-$ 、雜環基- $S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、雜環基、苯基及雜芳基，

其中各烷基、環烷基及雜環基視情況經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經1或2個- CH_3 基團及/或1至3個F原子取代；

其中各苯基及雜芳基視情況經1至3個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

其中雜環基選自：

C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經 NR^N 或O置換及/或1個 $>CH-$ 基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經 $C(=O)$ 置換；

其中雜芳基選自：

四唑基，或

5員雜芳環，其含有1個選自 NR^N 、 NR^5 、N、O及S之環成員，或含有1個N及1個選自 NR^N 、 NR^5 、N、O及S之環成員，或含有1個 NR^N 、 NR^5 、N、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1至2個N原子，

其限制條件為全部 R^2 肯定不為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、HO- C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基-O-。

R^2 -G4：

在另一實施例中，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G4： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-及 C_{3-6} 環烷基-O-，

其中各烷基及環烷基經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經1或2個 H_3C -基團取代；

及雜環基 $-C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-2} 烷基 $-NH-C(=O)-$ 、 $(C_{1-2}$ 烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基 $-C(=O)-NH-$ 、雜環基 $-O-$ 、雜芳基 $-O-$ 、雜環基及雜芳基，

其中各雜環基視情況經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經另外1個 H_3C- 基團取代；

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

其中雜環基選自 C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經O置換及/或1個 $>CH-$ 基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經 $C(=O)$ 置換；且

其中雜芳基選自吡啶基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基及四唑基；

其限制條件為全部 R^2 肯定不為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基-、 $HO-C_{1-4}$ 烷基及 C_{1-4} 烷基- $O-$ 。

R^2 -G5：

根據另一實施例，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G5：

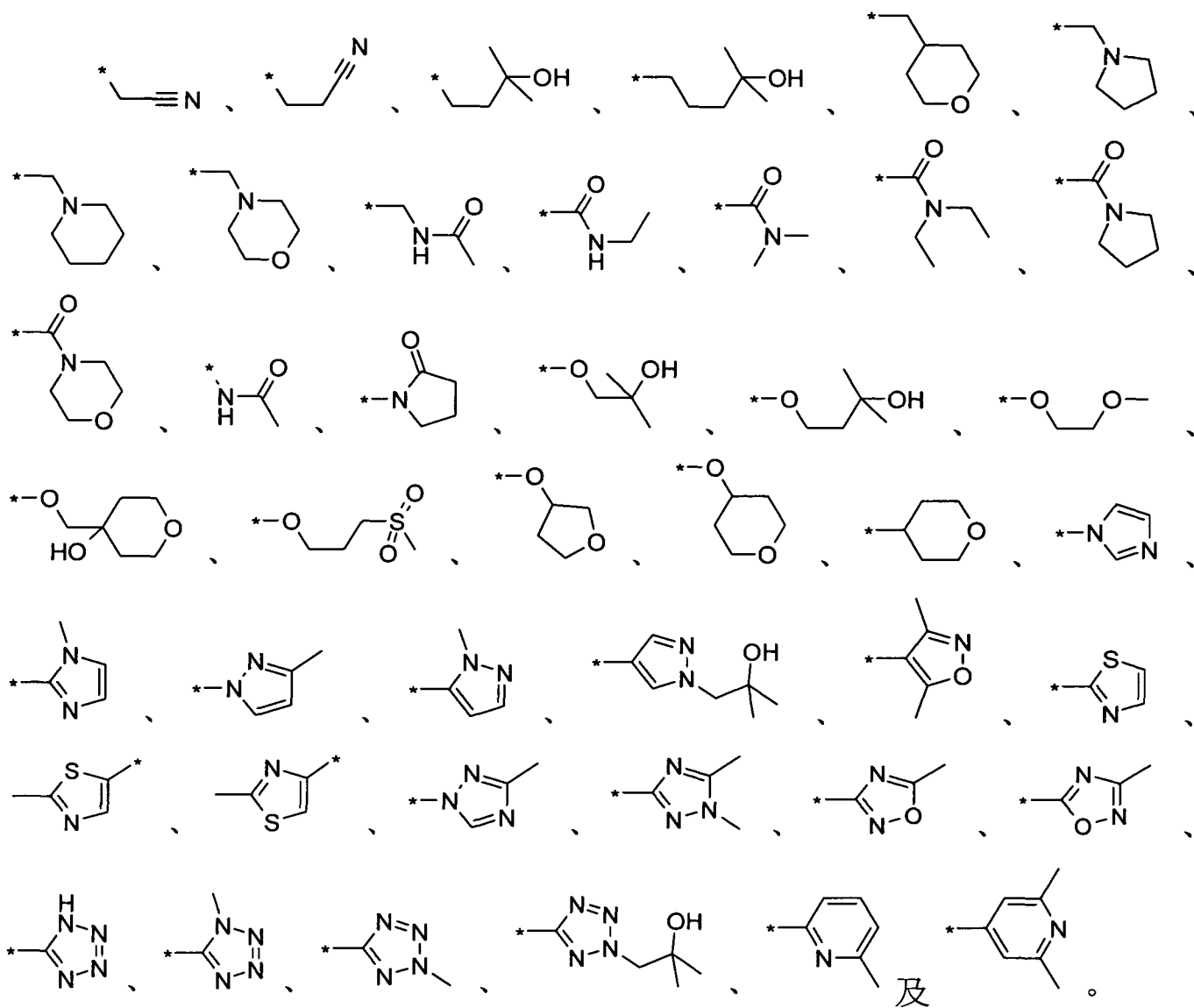
$NC-C_{1-2}$ 烷基-、 $HO-C_{5-6}$ 烷基-、四氫哌喃基- CH_2- 、吡咯啉-1-基- CH_2- 、哌啶-1-基- CH_2- 、嗎啉-4-基- CH_2- 、 $H_3C-C(=O)-NH-CH_2-$ 、 C_{1-2} 烷基- $NH-C(=O)-$ 、 $(C_{1-2}$ 烷基) $_2N-C(=O)-$ 、吡咯啉-1-基- $C(=O)-$ 、嗎啉-4-基- $C(=O)-$ 、 $H_3C-C(=O)-NH-$ 、吡咯啉-2-酮-1-基、 $HO-C_{2-5}$ 烷基- $O-$ 、 H_3C-O-C_{2-4} 烷基- $O-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基- $O-$ 、四氫呋喃基- $O-$ 、四氫哌喃基- $O-$ 、四氫哌喃基，及

四氫哌喃基- CH_2-O- ，視情況經一個 $HO-$ 基團取代，及

吡啶基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基及四唑基，其中此等雜芳基中之每一者視情況經1或2個 H_3C- 基團或1個 $HO-C(CH_3)_2-CH_2-$ 基團取代。

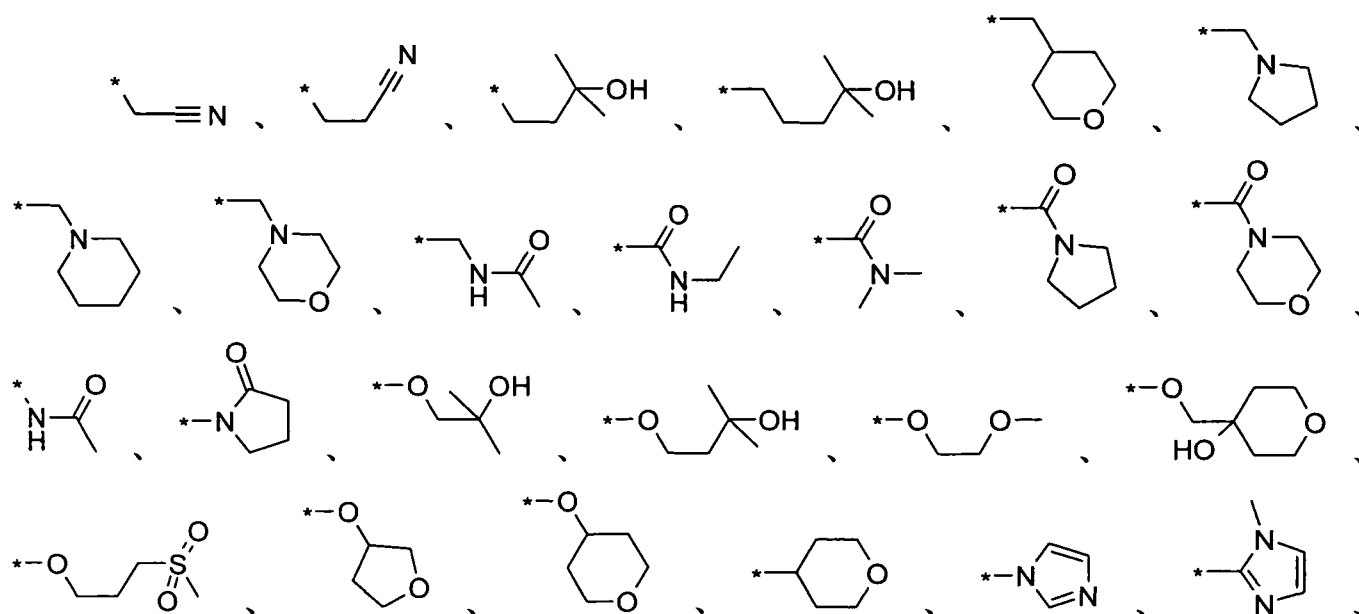
R^2 -G6：

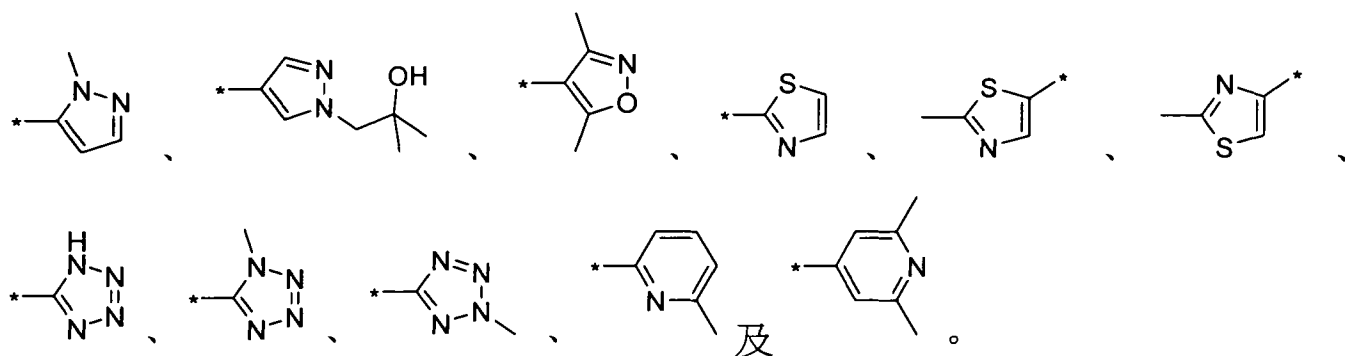
根據另一實施例，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G6：



R²-G6a :

根據另一實施例，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G6a：



**R³****R³-G1 :**

基團R³較佳選自如上文所定義之群R³-G1。

R³-G2 :

在另一實施例中，基團R³選自由F、Cl、CN、C₁₋₃烷基、C₃₋₄-環烷基-、C₁₋₃烷基-O-及H₃C-S(=O)₂-組成之群R³-G2，其中任何烷基及環烷基視情況經1個或多個F原子取代。

R³-G3 :

在另一實施例中，基團R³選自由F、-CH₃及CN組成之群R³-G3。

R³-G4 :

在另一實施例中，基團R³為F。

R⁴**R⁴-G1 :**

基團R⁴較佳選自如上文所定義之群R⁴-G1。

R⁴-G2 :

在一個實施例中，基團R⁴選自由以下組成之群R⁴-G2：C₁₋₄烷基-、-CN、C₃₋₆環烷基-、雜環基-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₄烷基-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆環烷基-NR^N-C(=O)-、雜環基-NR^N-C(=O)-、雜芳基-NR^N-C(=O)-、-NH₂、C₁₋₄烷基-NR^N-、C₁₋₄烷基-C(=O)NR^N-、C₃₋₆環烷基-C(=O)NR^N-、雜環基-C(=O)NR^N-、雜芳基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂NR^N-、-OH、C₁₋₄烷基-O-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆環烷

基-O-、雜環基-O-、苯基-O-、雜芳基-O-、 C_{1-4} 烷基-S(=O)-、 C_{3-6} 環烷基-S(=O)-、 C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-、 C_{3-6} 環烷基-S(=O)₂-、雜環基及雜芳基，

其中任何烷基、環烷基及雜環基視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1或2個獨立地選自 H_3C- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- 及-CN之基團取代；

其中雜環基選自：

C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經 NR^N 或O置換及/或1個 $>CH-$ 基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經 $C(=O)$ 置換；

且其中雜芳基選自：

咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、吡啶基及嘧啶基，其中每一者視情況經1或2個獨立地選自 $-CH_3$ 及 $-O-CH_3$ 之取代基取代。

R⁴-G3：

在另一實施例中，基團 R^4 選自由以下組成之群 R^4 -G3： C_{1-4} 烷基-、-CN、 C_{3-6} 環烷基-、雜環基-C(=O)-、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_{1-3} 烷基-C(=O) NR^N -、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂ NR^N -、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{3-6} 環烷基-O-、雜環基-O-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)-、 C_{1-3} 烷基-S(=O)₂-、雜環基及雜芳基，

其中任何烷基、環烷基及雜環基視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1或2個獨立地選自 H_3C- 、 $HO-$ 、 H_3C-O- 及-CN之基團取代，

其中雜環基選自：

C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經 NR^N 或O置換及/或1個 $>CH-$ 基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經 $C(=O)$ 置換；

且其中雜芳基選自：

咪唑基、吡唑基、噁唑基、三唑基、吡啶基及嘧啶基，其中每一者視情況經1或2個獨立地選自-CH₃及-O-CH₃之取代基取代。

R⁴-G4：

在另一實施例中，基團R⁴選自由以下組成之群R⁴-G4：C₁₋₂烷基-、-CN、H₂N-C(=O)-、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、H₃C-C(=O)NH-、H₃C-S(=O)₂NH-、-OH、C₁₋₃烷基-O-、雜環基-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、雜環基及雜芳基，

其中雜環基選自：

氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基及嗎啉-4-基，其中此等環中之每一者視情況經1個CH₃或1個OH基團取代；

且其中雜芳基選自：

咪唑基、吡唑基、噁唑基及三唑基，其中每一者視情況經1或2個-CH₃基團取代。

R⁴-G5：

根據另一實施例，基團R⁴選自由以下組成之群R⁴-G5：

-CH₃、H₃C-C(=O)NH-、-OH、H₃C-O-、H₃C-S(=O)₂-、四氫哌喃基、4-羥基-四氫哌喃-4-基及嗎啉-4-基。

R⁴-G5a：

根據另一實施例，基團R⁴選自由以下組成之群R⁴-G5a：

-CH₃、-CN、H₃C-C(=O)NH-、-OH、H₃C-O-、H₃C-S(=O)₂-、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、四氫哌喃-4-基、4-羥基-四氫哌喃-4-基及嗎啉-4-基。

R⁴-G6：

根據另一實施例，基團R⁴選自由以下組成之群R⁴-G6：

-CH₃、-OH、H₃C-O-及H₃C-S(=O)₂-。

R⁵**R⁵-G1 :**

基團R⁵較佳選自如上文所定義之群R⁵-G1。

R⁵-G2 :

在一個實施例中，基團R⁵選自由F、Cl、C₁₋₃烷基、HO-C₁₋₄烷基-、-CF₃、-CN、C₁₋₃烷基-O-、F₃C-O-、-S(=O)CH₃及-S(=O)₂-CH₃組成之群R⁵-G2。

R⁵-G3 :

在另一實施例中，基團R⁵選自由F、-CH₃、HO-C(CH₃)₂-CH₂-、-CF₃、-CN及-OCH₃組成之群R⁵-G3。

R⁵-G4 :

在另一實施例中，基團R⁵選自由-CH₃及HO-C(CH₃)₂-CH₂-組成之群R⁵-G4。

R^N**R^N-G1 :**

基團R^N較佳選自如上文所定義之群R^N-G1。

R^N-G2 :

在另一實施例中，基團R^N選自由H、C₁₋₃烷基、H₃C-C(=O)-及C₁₋₃烷基-S(=O)₂-組成之群R^N-G2。

R^N-G3 :

在另一實施例中，基團R^N選自由H、H₃C-、H₃C-C(=O)-及C₁₋₃烷基-S(=O)₂-組成之群R^N-G3。

本發明之較佳子類實施例(E)的實例如下表中所示，其中各實施例之各取代基係根據上文所述之定義來定義，且其中式I之所有其他取代基均根據上文所述之定義來定義：

E	(Het)Ar-	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ⁴ -	R ⁵ -	R ^N -
E-1	(Het)Ar-G1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1	R ⁴ -G1	R ⁵ -G1	R ^N -G1
E-2	(Het)Ar-G2	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ⁴ -G2	R ⁵ -G2	R ^N -G2
E-3	(Het)Ar-G3	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G3	R ⁴ -G3	R ⁵ -G3	R ^N -G3
E-4	(Het)Ar-G4	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-5	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G2	R ⁴ -G3	R ⁵ -G2	R ^N -G3
E-6	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	R ^N -G3
E-7	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	R ⁴ -G2	R ⁵ -G2	R ^N -G3
E-8	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G3	R ⁴ -G3	R ⁵ -G2	R ^N -G3
E-9	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G2	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-10	(Het)Ar-G5b	R1-G2	R2-G2	R3-G2	R4-G2	R5-G2	RN-G3
E-11	(Het)Ar-G5b	R1-G2	R2-G3	R3-G3	R4-G3	R5-G2	RN-G3
E-12	(Het)Ar-G5b	R1-G2	R2-G4	R3-G3	R4-G4	R5-G3	-
E-13	(Het)Ar-G5c	R1-G2	R2-G2	R3-G2	R4-G2	R5-G2	RN-G3
E-14	(Het)Ar-G5c	R1-G2	R2-G3	R3-G3	R4-G3	R5-G2	RN-G3
E-15	(Het)Ar-G5c	R1-G2	R2-G4	R3-G3	R4-G4	R5-G3	-
E-16	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-17	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5	R ⁵ -G3	-
E-18	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5a	R ⁵ -G3	-
E-19	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G6	R ⁵ -G4	-
E-20	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4	-	-	-
E-21	(Het)Ar-G5	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-22	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-23	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5	R ⁵ -G3	-
E-24	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-25	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5	R ⁵ -G3	-
E-26	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G4	R ⁵ -G3	-
E-27	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5	R ⁵ -G3	-
E-28	(Het)Ar-G4	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G5a	R ⁵ -G3	-
E-29	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G6	R ⁵ -G4	-
E-30	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G6	R ⁵ -G4	-
E-31	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G4	R ³ -G3	R ⁴ -G6	R ⁵ -G4	-
E-32	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4	-	-	-
E-33	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4	-	-	-
E-34	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G5	R ³ -G4	-	-	-
E-35	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G6	R ³ -G4	-	-	-
E-36	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G6	R ³ -G4	-	-	-
E-37	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G6	R ³ -G4	-	-	-
E-38	(Het)Ar-G5a	R ¹ -G3	R ² -G6a	R ³ -G4	-	-	-
E-39	(Het)Ar-G5b	R ¹ -G3	R ² -G6a	R ³ -G4	-	-	-
E-40	(Het)Ar-G5c	R ¹ -G3	R ² -G6a	R ³ -G4	-	-	-
E-41	(Het)Ar-G6	R ¹ -G3	-	-	-	-	-
E-42	(Het)Ar-G6a	R ¹ -G3	-	-	-	-	-

較佳為彼等式I化合物，其中

(Het)Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并噁唑基

或苯并噻唑基，其中此等基團中之每一者經1個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；或

(Het)Ar為2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1個基團 R^3 取代；

R^1 為H；

R^2 為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-或 C_{3-6} 環烷基-O-，

其中各烷基及環烷基經1個基團 R^4 取代且視情況經1或2個 H_3C -基團取代；或

R^2 為雜環基-C(=O)-、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-2} 烷基-NH-C(=O)-、(C_{1-2} 烷基) $_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-NH-、雜環基-O-、雜芳基-O-、雜環基或雜芳基，

其中各雜環基視情況經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經另外1個 H_3C -基團取代；

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自 R^5 之取代基取代；

其中雜環基為 C_{4-6} 環烷基，其中1個 CH_2 基團經O置換及/或1個 $>CH$ -基團經N置換，且另外1個 CH_2 基團視情況經C(=O)置換；

其中雜芳基為吡啶基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基或四唑基；

其限制條件為全部 R^2 肯定不為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、HO- C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基-O-；

R^3 為F、- CH_3 或CN；

R^4 為 C_{1-2} 烷基-、-CN、 $H_2N-C(=O)-$ 、-C(=O)NH CH_3 、-C(=O)N(CH_3) $_2$ 、-N(CH_3) $_2$ 、 $H_3C-C(=O)NH-$ 、 $H_3C-S(=O)_2NH-$ 、-OH、 C_{1-3} 烷基-O-、雜環基-O-、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、雜環基及雜芳基，

其中雜環基為氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、四氫哌喃基或嗎啉-4-基，其中每一者視情況經1個CH₃或1個OH基團取代；

其中雜芳基為咪唑基、吡唑基、噁唑基或三唑基，其中每一者視情況經1或2個-CH₃基團取代；

R⁵為F、-CH₃、HO-C(CH₃)₂-CH₂-、-CF₃、-CN或-OCH₃；

及其醫藥學上可接受之鹽。

更佳為彼等式I化合物，其中

(Het)Ar為苯基，其經1個基團R²取代且視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代；

R¹為H；

R²為C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₄烷基-O-或C₃₋₆環烷基-O-，

其中各烷基及環烷基經1個基團R⁴取代且視情況經1或2個H₃C-基團取代；或

R²為雜環基-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₂烷基-NH-C(=O)-、(C₁₋₂烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)-NH-、雜環基-O-、雜芳基-O-、雜環基或雜芳基，

其中各雜環基視情況經1個選自R⁴之基團取代且視情況經另外1個H₃C-基團取代；

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自R⁵之取代基取代；

其中雜環基為C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經O置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團視情況經C(=O)置換；

其中雜芳基為吡啶基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基或四唑基；

其限制條件為全部R²肯定不為C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、HO-C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷基-O-；

R^3 爲 F、 $-CH_3$ 或 CN；

R^4 爲 C_{1-2} 烷基 -、 $-CN$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $H_3C-C(=O)NH-$ 、 $H_3C-S(=O)_2NH-$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基-O-、雜環基-O-、 $H_3C-S(=O)-$ 、 $H_3C-S(=O)_2-$ 、雜環基及雜芳基，

其中雜環基爲氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基或嗎啉-4-基，其中每一者視情況經1個 CH_3 或1個OH基團取代；

其中雜芳基爲咪唑基、吡唑基、噁唑基或三唑基，其中每一者視情況經1或2個 $-CH_3$ 基團取代；

R^5 爲 F、 $-CH_3$ 、 $HO-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或 $-OCH_3$ ；

及其醫藥學上可接受之鹽。

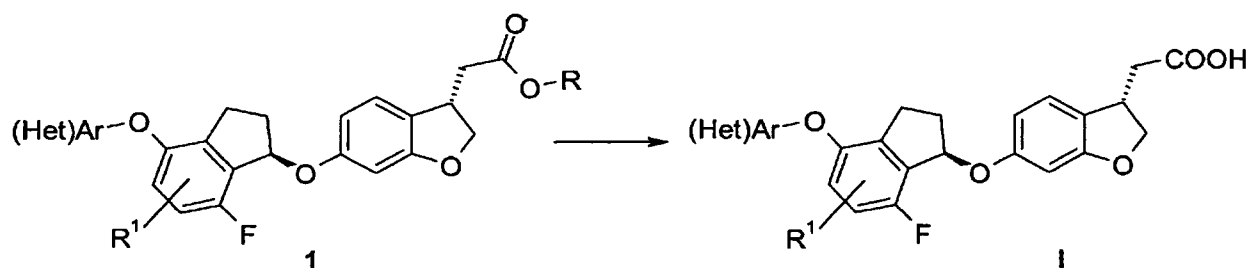
下文實驗部分中描述尤其較佳化合物，包括其互變異構體及立體異構體、其鹽或其任何溶劑合物或水合物。

本發明之化合物及其中間物可使用熟習此項技術者已知及有機合成文獻中所述之合成方法來獲得。較佳地，類似於下文中更充分說明之製備方法(尤其如實驗部分中所述)獲得化合物。在一些情況下，可改變進行反應流程時所採用之順序。亦可使用熟習此項技術者已知但本文未詳細描述之此等反應之變化。熟習此項技術者研究以下流程後將顯而易知製備本發明化合物之通用方法。起始化合物可購得，或可藉由文獻或本文中所述之方法來製備，或可以類似或相似方式製備。在進行反應之前，可使用習知保護基保護化合物中之任何相應官能基。此等保護基可在反應順序內之適合階段使用熟習此項技術者所熟悉之方法再次裂解。

本發明之化合物I較佳由前驅體1得到，其帶有保護爲酯之羧酸(流程1)；(Het)Ar及 R^1 具有如上文及下文所定義之含義。酯基可在諸

如鹽酸或硫酸之酸或諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物存在下水解，產生羧酸。該水解較佳在0°C至120°C下在諸如水與四氫呋喃、1,4-二噁烷、醇(例如甲醇、乙醇及異丙醇)或二甲亞砜之組合之水性溶劑中進行。第三丁酯較佳在例如三氟乙酸或鹽酸之酸性條件下在諸如二氯甲烷、1,4-二噁烷、異丙醇或乙酸乙酯之溶劑中裂解。苯甲酯宜在過渡金屬、較佳鈮/碳存在下使用氫氣裂解。在苯環上帶有諸如甲氧基之推電子基的苯甲酯亦可在氧化條件下移除；硝酸銻鉍(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基醌(DDQ)為常用於此方法之試劑。

流程1



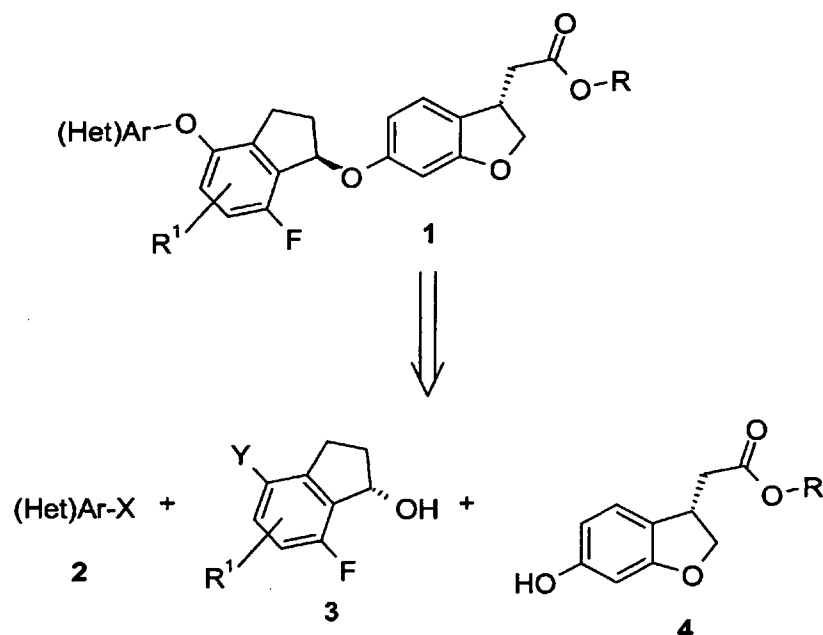
R = C₁₋₄烷基，視情況經一或多個F原子取代；

CH₂-苯基，其中苯基視情況經一或多個F原子及/或一個或兩個獨立地選自Cl、Br、CH₃、OCH₃及NO₂之基團取代；

烯丙基

化合物**1**可使用構建嵌段**2**、**3**及**4**來組裝(流程2)；(Het)Ar及R¹具有如上文及下文所定義之含義。

流程2



X = 例如OH、B(OH)₂、F、Cl、Br、I；

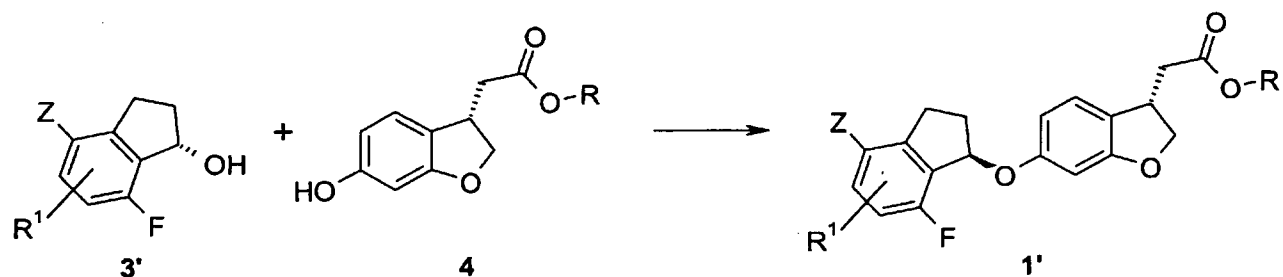
Y = 例如OH、O-PG、B(OH)₂、BF₃K、B(OCMe₂CMe₂O)、Cl、Br、I；

PG = 保護基，例如CH₃、第三丁基、CH₂-Ph、烯丙基、Si(C₁₋₄烷基)₃；

R = 如流程1中所定義

構建嵌段**3**及**4**可以立體選擇性方式採用光延反應(Mitsunobu reaction)或其變化形式之條件來組合(流程3)；(Het)Ar及R¹具有如上文及下文所定義之含義。該反應通常在-30℃至100℃下在四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷或其混合物中用磷及偶氮二羧酸酯或醯胺進行。經常使用之磷為三苯基磷及三丁基磷，其通常與偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二甲酸二(4-氯苯甲基)酯、偶氮二甲酸二苯甲酯、偶氮二甲酸二第三丁酯、偶氮二甲酸雙(二甲基醯胺)、偶氮二甲酸二哌啶或偶氮二甲酸二嗎啉組合。

流程3



Z = 例如(Het)Ar-O或Y'

Y' = 例如O-PG、B(OCMe₂CMe₂O)、Cl、Br、I；

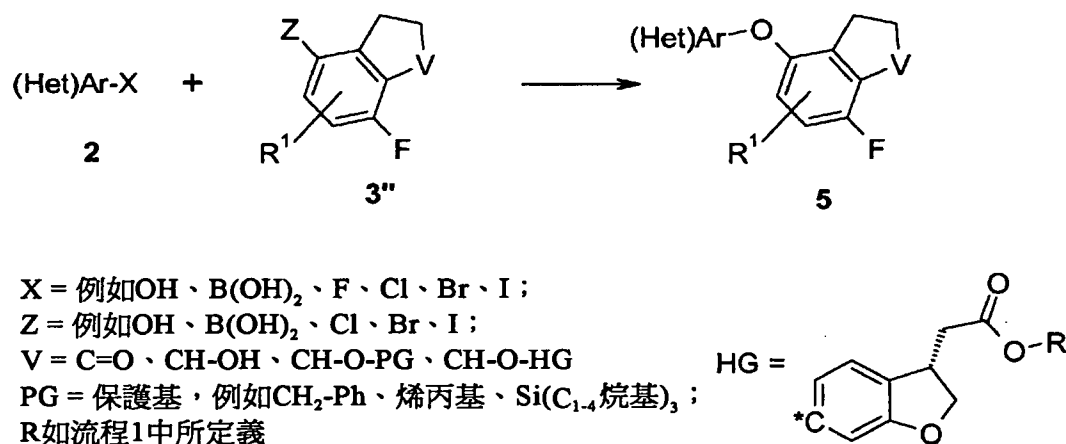
PG = 保護基，例如CH₂-Ph、烯丙基、Si(C₁₋₄烷基)₃；

R如流程1中所定義

基團(Het)Ar可以各種前驅體作為起始物質而經由氧連接於二氫茛部分(流程4)；(Het)Ar及R¹具有如上文及下文所定義之含義。兩個部分可使用用羥基裝飾其中一者(X或Z表示OH)及用酮基裝飾另一者(X或Z表示B(OH)₂)來連接。相應配備之兩個構建嵌段可在0℃至60℃下在例如吡啶或三乙胺之鹼、分子篩、視情況選用之共氧化劑(例如氧氣)存在下在例如二氯甲烷之溶劑中用乙酸銅(II)偶合。或者，在偶合二氫茛部分、帶有OH基團(Z = OH)及(Het)Ar、帶有離去基(X = 例如F、Br、Cl、I)時，形成(Het)Ar與二氫茛之間經由氧的鍵聯。OH基團之O藉由親核取代或過渡金屬催化反應來置換離去基。前者程序尤其適於缺電子(Het)Ar基團，其在0℃至220℃下，在例如Cs₂CO₃、K₂CO₃、KOH、三乙胺或NaH之鹼存在下，較佳在例如甲苯、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、乙醇、水或其混合物之溶劑中，與羥基化二氫茛偶合。過渡金屬催化偶合係用於帶有Cl、Br或I作為離去基之(Het)Ar基團。適合之過渡金屬催化劑通常衍生自鈮或銅。活性催化劑可為過渡金屬之元素形式或由過渡金屬之鹽(諸如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟甲磺酸鹽或三氟乙酸

鹽)形成，其視情況與配位體組合，諸如磷，例如三第三丁基磷、三環己基磷、視情況經取代之聯苯-二環己基-磷、視情況經取代之聯苯-二第三丁基-磷、1,1'-雙(二苯基磷基)-二茂鐵、三苯基磷、三甲苯基磷或三呋喃基磷、亞磷酸鹽、1,3-二取代之咪唑碳烯、1,3-二取代之咪唑啉碳烯、吡啶或啡啉。該反應通常在例如NaOH、KOH、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、三乙胺或乙基二異丙胺之鹼存在下，在甲苯、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、乙醇、水或其混合物中，較佳在10℃至180℃下進行。

流程4

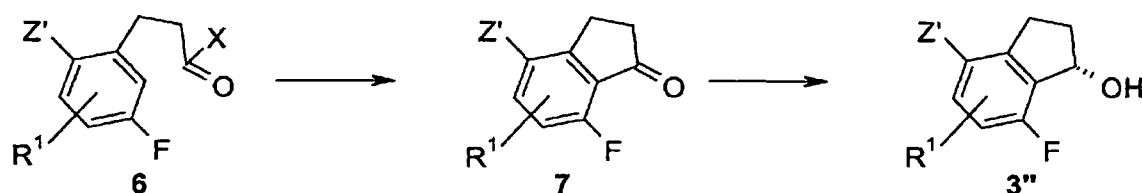


中間物3或其衍生物(為3'')可自二氫茚酮7獲得，二氫茚酮7又可由苯基丙酸衍生物6製備(流程5)； R^1 具有如上文及下文所定義之含義。對於分子內醯化(弗瑞德-克來福特醯化(Friedel-Crafts acylation))， $6 \rightarrow 7$ ，已報導相當多的方法。該反應可以羧酸、羧酸酯、羧酸酐、羧基氯化物或氟化物或腈作為起始物質使用路易斯酸(Lewis acid)作為催化劑來進行。以下路易斯酸為更常用之路易斯酸中之一些：氫溴酸、氫碘酸、鹽酸、硫酸、磷酸、 P_4O_{10} 、三氟乙酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、三氟甲磺酸、 ClSO_3H 、 $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $\text{Tb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 SnCl_4 、 FeCl_3 、 AlBr_3 、 AlCl_3 、 SbCl_5 、 BCl_3 、 BF_3 、

ZnCl₂、高嶺石、POCl₃及PCl₅。該反應可例如在0℃至180℃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，或無另一溶劑而在過量路易斯酸中進行。較佳使羧酸在0℃至120℃下在聚磷酸中反應，同時較佳使羧基氯化物在0℃至80℃下在二氯甲烷或1,2-二氯乙烷中與AlCl₃反應。

化合物7中之酮基隨後還原，得到呈對映異構性增濃或純形式之醇3''，可使用氫氣或諸如甲酸酯或矽烷之氫來源，及衍生自例如Ir、Rh、Ru或Fe之過渡金屬催化劑及對掌性助劑來完成。舉例而言，諸如氯{[(1S,2S)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)-醯胺基}-(均三甲苯)鈦(II)之鈦錯合物可在-20℃至60℃下，在例如三乙胺之鹼存在下，在二氯甲烷中使用例如甲酸向羥基化合物3''傳遞高對映異構過量。或者，與對映異構純的[1,3,2]噁氮硼雜環戊烯組合之硼烷可用作還原劑(科里-巴克什-柴田反應(Corey-Bakshi-Shibata reaction)或科里-米倉反應(Corey-Itsuno reaction))。此方法之典型反應條件為甲硼烷(與例如二甲基硫醚複合)及(R)-或(S)-3,3-二苯基-1-甲基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]噁氮硼雜環戊烯，在例如二氯甲烷、甲苯、甲醇、四氫呋喃或其混合物中，在0℃至60℃下。

流程5



Z' = 例如Cl、Br、I、O-PG；PG = 保護基，例如Me、CH₂-Ph

所呈現之合成途徑可依賴於保護基之使用。舉例而言，在反應期間可由習知保護基保護存在之可能反應性基團(諸如羥基、羰基、羧基、胺基、烷基胺基或亞胺基)，該等保護基在反應後再次裂解。適於各別官能基之保護基及其移除為熟習此項技術者所熟知且描述於

有機合成文獻中。

通式I化合物可解析為如下文所提及之其對映異構體及/或非對映異構體。因此，舉例而言，順式/反式混合物可解析為其順式及反式異構體，且外消旋化合物可分離成其對映異構體。

順式/反式混合物可例如藉由層析解析為其順式及反式異構體。以外消旋物形式存在之通式I化合物可藉由本身已知之方法分離成其光學對映體，且通式I化合物之非對映異構混合物可利用其不同物理化學性質、使用本身已知之方法(例如層析及/或分步結晶)解析為其非對映異構體；若此後獲得之化合物為外消旋物，則其亦可如上文所提及解析為對映異構體。

外消旋物較佳藉由對掌性相管柱層析或藉由自光學活性溶劑結晶或藉由與光學活性物質反應，從而與外消旋化合物形成鹽或衍生物(諸如酯或醯胺)來解析。鹽可由對映異構純的酸(用於鹼性化合物)及由對映異構純的鹼(用於酸性化合物)形成。非對映異構衍生物可由對映異構純的輔助化合物(例如酸、其活化衍生物或醇)形成。由此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物的分離可藉由利用其不同物理化學性質(例如溶解度差異)來達成；游離對映體可藉由適合試劑之作用自純的非對映異構鹽或衍生物釋放。常用於該目的之光學活性酸以及適用作輔助殘基之光學活性醇為熟習此項技術者所已知。

如上文所提及，式I化合物可轉化為鹽，尤其對於醫藥用途轉化為醫藥學上可接受之鹽。如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸式鹽或鹼式鹽而改質。

本發明之化合物亦宜使用以下實例中所述之方法獲得，該等方法亦可出於此目的與熟習此項技術者已知之來自文獻的方法組合。

術語及定義

本文中未具體定義之術語應由熟習此項技術者根據揭示內容及上下文來賦予其應有之含義。然而，如本說明書中所使用，除非相反規定，否則以下術語具有所指示之含義且將遵守以下約定。

術語「本發明之化合物(compound(s) according to this invention)」、「式(I)化合物」、「本發明之化合物(compound(s) of the invention)」及其類似術語表示本發明之式(I)化合物，包括其互變異構體、立體異構體及其混合物、及其鹽(尤其為其醫藥學上可接受之鹽)、及該等化合物之溶劑合物及水合物，包括該等互變異構體、立體異構體及其鹽之溶劑合物及水合物。

術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」涵蓋預防性(亦即防治性)治療或治療性(亦即治癒性及/或緩解性)治療。因此，術語「治療」包含對已發展該病狀(尤其為表現形式)之患者的治療性治療。治療性治療可為旨在減輕特定適應症之症狀的症狀治療，或旨在逆轉或部分逆轉該適應症之病狀或中止或減緩疾病進展的病因治療。因此，本發明之組合物及方法可用於例如一段時間之治療性治療以及長期療法。此外，術語「治療」包含預防性治療，亦即治療處於發展上文所提及病狀之風險中的患者，從而降低該風險。

當本發明提及需要治療之患者時，其主要指治療哺乳動物，尤其為人類。

術語「治療有效量」意謂以下情況之本發明化合物之量：(i)治療或預防特定疾病或病狀；(ii)減輕、改善或消除特定疾病或病狀之一或多種症狀；或(iii)預防或延緩本文所述之特定疾病或病狀之一或多種症狀的發作。

除非另外指示，否則如本文中所使用，術語「調節(modulated)」或「調節(modulating)」或「調節(modulate(s))」係指用一或多種本發明之化合物活化G蛋白偶合受體GPR40。

除非另外指示，否則如本文中所使用，術語「介導(mediated)」或「介導(mediating)」或「介導(mediate)」係指(i)治療(包括預防)特定疾病或病狀；(ii)減輕、改善或消除特定疾病或病狀之一或多種症狀；或(iii)預防或延緩本文所述之特定疾病或病狀之一或多種症狀的發作。

如本文中所使用，術語「經取代」意謂指定原子、基團或部分上之任何一或多個氫經選自所指示之群的基團置換，其限制條件為不超過該原子之正常價數，且該取代產生可接受之穩定化合物。

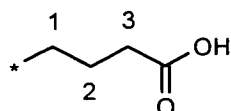
在下文定義之基團(group)、基團(radical)或部分中，通常在基團之前指出碳原子數目，例如C₁₋₆烷基意謂具有1至6個碳原子之烷基。一般而言，對於包含兩個或兩個以上子基團之基團，最後命名之子基團為基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃烷基-」意謂芳基結合於C₁₋₃烷基-，其中C₁₋₃烷基-結合於核心或該取代基所連接之基團。

在以化學名稱及化學式形式描述本發明之化合物的情況下，倘若存在任何矛盾，則應以化學式為準。

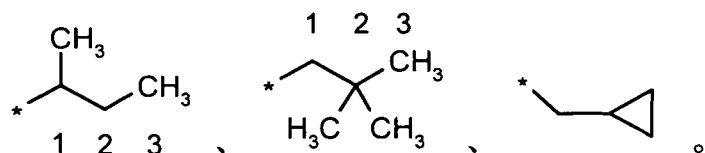
在子式中可使用星號指示連接於所定義之核心分子之鍵。

取代基之原子編號以最接近核心或取代基所連接之基團的原子開始。

舉例而言，術語「3-羧基丙基-」表示以下取代基：



其中羧基連接於丙基之第三個碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」表示以下基團：



在子式中可使用星號指示連接於所定義之核心分子之鍵。

在基團之定義中，術語「其中各X、Y及Z基團視情況經……取代」及其類似術語表示各基團X、各基團Y及各基團Z各自作為各別基團或各自作為所構成基團之一部分可如所定義經取代。舉例而言，定義「R^{ex}表示H、C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基-O-，其中各烷基視情況經一或多個L^{ex}取代。」或其類似定義意謂在包含術語烷基之上文所提及基團中之每一者中，亦即在基團C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基-O-中之每一者中，烷基部分可如所定義經L^{ex}取代。

除非特定指示，否則在整個說明書及隨附申請專利範圍中，特定化學式或名稱應涵蓋其互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等……)及外消旋體，以及不同比例之各別對映異構體的混合物、非對映異構體之混合物、或存在該等異構體及對映異構體之任一上述形式之混合物，以及其鹽(包括其醫藥學上可接受之鹽)及溶劑合物(諸如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物)。

片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指如下彼等化合物、物質、組合物及/或劑型：其在正確醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且與合理之效益/風險比相稱。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸式或鹼式鹽而改質。

除上文所提及者外之其他酸的鹽(其例如適用於純化或分離本發明之化合物(例如三氟乙酸鹽))亦構成本發明之一部分。

術語鹵素一般表示氟、氯、溴及碘。

單獨或與另一基團組合之術語「C_{1-n}烷基」(其中n為1至n之整數)表示具有1至n個C原子之非環狀、飽和、分支鏈或直鏈烴基。舉例而

言，術語 C_{1-5} 烷基涵蓋基團 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 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 。

單獨或與另一基團組合之術語「 C_{1-n} 伸烷基」(其中 n 為整數 1 至 n) 表示含有 1 至 n 個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈二價烷基。舉例而言，術語 C_{1-4} 伸烷基包括 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ 及 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 。

術語「 C_{2-n} 烯基」用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 烷基」定義中所定義之基團，儘管該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由雙鍵鍵結。舉例而言，術語 C_{2-3} 烯基包括 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

術語「 C_{2-n} 炔基」用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 烷基」定義中所定義之基團，儘管該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由參鍵鍵結。舉例而言，術語 C_{2-3} 炔基包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 。

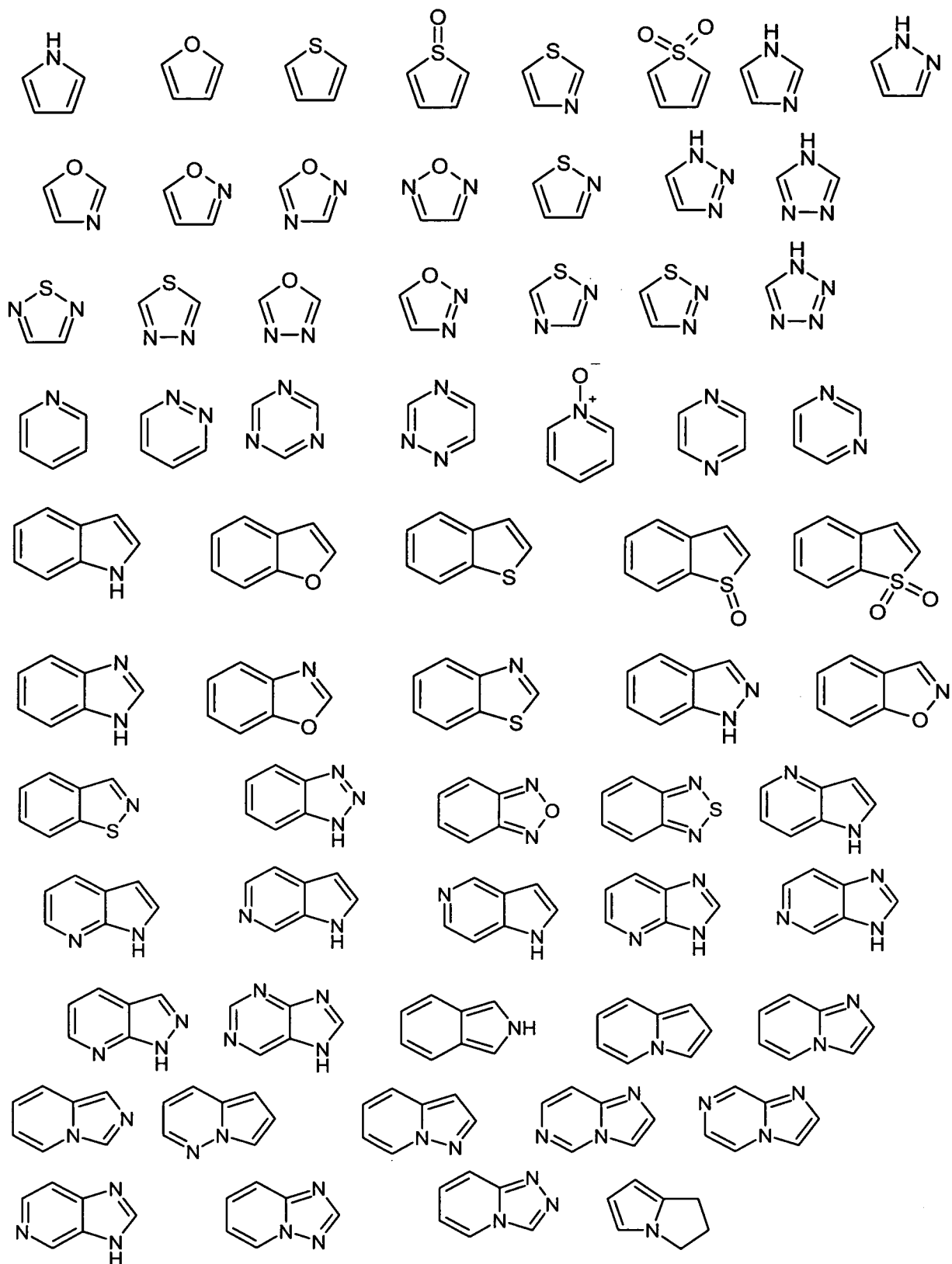
如單獨或與另一基團組合使用，術語「 C_{3-n} 碳環基」表示具有 3 至 n 個 C 原子之單環、雙環或三環、飽和或不飽和烴基。烴基較佳為非芳族基。較佳地，3 至 n 個 C 原子形成一或兩個環。在雙環或三環環

系統之情況下，環可彼此經由單鍵連接或可稠合或可形成螺環或橋連環系統。舉例而言，術語 C_{3-10} 碳環基包括 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、八氫并環戊二烯基、八氫茛基、十氫萘基、二氫茛基、四氫萘基。最佳地，術語 C_{3-n} 碳環基表示 C_{3-n} 環烷基，尤其為 C_{3-7} 環烷基。

單獨或與另一基團組合之術語「 C_{3-n} 環烷基」(其中 n 為整數4至 n)表示具有3至 n 個C原子之環狀、飽和、未分支烴基。環基可為單環、雙環、三環或螺環，最佳為單環。該等環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、降蒎基、降冰片基、降薈基、金剛烷基等。

除非另外規定，否則術語「雜芳基」或雜芳族基意謂含有一或多個選自N、NH、 NR^N 、O或 $S(O)_r$ (其中 $r = 0$ 、1或2)之雜原子的單環或多環、較佳單環或雙環環系統，其中至少一個雜原子為芳環之一部分， R^N 較佳為 C_{1-3} 烷基，且其中該環系統可具有羰基。更佳地，如本文中所使用，單獨或與另一基團組合之術語「雜芳基」意謂含有1、2、3或4個選自N、NH、 NR^N 、O或 $S(O)_r$ (其中 $r = 0$ 、1或2)之雜原子的單環或雙環環系統，其中至少一個雜原子為芳環之一部分， R^N 較佳為甲基，且其中該環系統可具有羰基。術語「雜芳基」意欲包括所有可能之異構形式。

因此，術語「雜芳基」或雜芳族基包括以下例示性結構，其未描繪為基團，因為各形式可經由共價鍵連接於任何原子，只要維持適當價數即可：



上文所提供之許多術語可重複用於化學式或基團之定義中且在每一種情況下彼此獨立地具有上文所提供之含義之一。

化學穩定性

使用降解動力學模擬化合物在胃腸道之酸性部分中之化學穩定

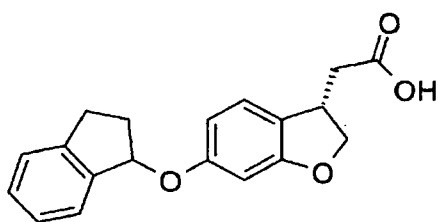
性。與在二氫茚部分之苯并部分上帶有電子中性或電子釋放基團之相關化合物相比，本發明之化合物顯示在酸性水性介質(pH值為約1.2)中之顯著優良化學穩定性。

如下測定本發明化合物在約1.2之pH值下之化學穩定性：

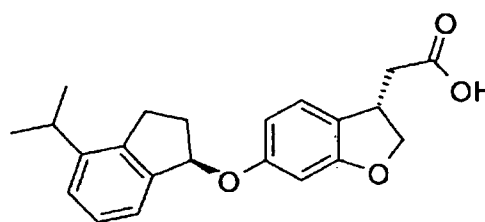
將化合物於HPLC小瓶中溶解於乙腈/0.1 M HCl水溶液(2:3；pH值為約1.2)混合物或乙腈/McIlvaine緩衝液pH 7.4 (2:3)混合物中，得到約0.25 mg/ml之濃度。接著將該小瓶轉移至HPLC自動取樣器系統中且維持於37°C之溫度下。取得第一樣品且立即注入具有UV DAD偵測器之標準HPLC系統中。在2、4、6、8及10小時後注射其他樣品。藉由使用HPLC標準梯度法測定每次注射之化合物的回收率[%]來量測化合物之降解。因此，測定第一次注射之主峰的峰面積(AU_{t0})且設定為100%。亦測定其他注射之主峰之峰面積(AU_{tn} , $n = 2, 4, 6, 8, 10$)且表示為 $(AU_{t0}) / (AU_{tn}, n = 2, 4, 6, 8, 10) [\%]$ 之分率。

如上文所述測定之本發明化合物在約1.2之pH值下2小時後的回收率通常高於90%、較佳高於95%。

下表將實驗部分中所述之實例在約1.2之pH值下2小時後的回收率與由WO2012072691中所揭示之兩個實例XX及XXI獲得之結果相比較。該表中化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。



實例 XX



實例 XXI

實例	2小時後之回收率
1	97.5%
2	>98%
3	97.5%
6	>98%
9	>99%
11	96.5%

實例	2小時後之回收率
12	>99%
XX	<5%
XXI	<5%

藥理學活性

可使用以下分析證明本發明化合物之活性：

使用IPOne分析系統進行IP₁積聚量測-在分析前24小時將穩定表現人類GPR40受體之1321N1細胞(Euroscreen, Belgium)接種於白色384孔板中之含有10% FCS、1%丙酮酸鈉及400 µg/mL G418之培養基中。根據製造商之說明書(Cisbio Bioassays, France)分析IP₁。簡言之，分析開始為用刺激緩衝液(Hepes 10 mM、CaCl₂ 1 mM、MgCl₂ 0.5 mM、KCl 4.2 mM、NaCl 146 mM、葡萄糖5.5 mM及LiCl 50 mM，pH 7.4)替換培養基。在37°C、5% CO₂下藉由添加用含有LiCl之刺激緩衝液稀釋的化合物刺激細胞1小時。藉由添加製造商提供之HTRF-結合物(IP1-d2及抗-IP1穴狀化合物Tb)及溶胞緩衝液來終止分析。在室溫下培育1小時後，使用EnVision™ (Perkin Elmer)量測培養板。接著使用在665/615 nm下所獲得之螢光比率，使用Assay Explorer 3.3軟體(Accelrys, Inc.)，藉由內插法，使用IP₁參考曲線及隨後S形曲線擬合，考慮可變希爾斜率(hill slope)來計算pEC₅₀值。

本發明之化合物通常EC₅₀值在約1 nM至約10 µM之範圍內，較佳小於1 µM，更佳小於100 nM。

本發明化合物之EC₅₀值展示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]
1	7	2	5	3	13	4	15
5	25	6	8	7	55	8	34
9	18	10	11	11	6	12	18
13	282	14	23	15	3	16	9
17	23	18	31	19	12	20	7
21	6	22	5	23	84	24	10
25	6	26	6	27	9	28	20
29	12	30	13	31	58	32	13

33	45	34	6	35	5	36	8
37	8	38	41	39	23	40	733
41	85	42	120	43	18	44	7
45	29	46	62	47	8	48	9
49	17	50	4	51	29	52	31
53	7	54	9	55	6	56	38
57	4	58	18	59	216	60	20
61	13	62	12	63	22	64	27
70	44						

鑒於其調節G蛋白偶合受體GPR40之活性(尤其拮抗活性)的能力，本發明之通式I化合物(包括其相應鹽)理論上適於治療可藉由活化G蛋白偶合受體GPR40影響或介導之所有彼等疾病或病狀。

因此，本發明係關於一種作為藥劑之通式I化合物。

此外，本發明係關於本發明之通式I化合物或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防患者(較佳為人類)之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療哺乳動物之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，該方法包括向需要該治療之患者(較佳為人類)投與治療有效量之本發明化合物或醫藥組合物之步驟。

由G蛋白偶合受體GPR40之促效劑介導之疾病及病狀涵蓋代謝疾病或病狀。根據一個態樣，本發明之化合物及醫藥組合物尤其適於治療糖尿病(尤其為2型糖尿病、1型糖尿病)、糖尿病併發症(例如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍、大血管病變)、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝障礙、胰島素抗性、代謝症候群、不同起因之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。

本發明之化合物及醫藥組合物亦適於預防β細胞退化症，例如胰臟β細胞凋亡或壞死。本發明之化合物及醫藥組合物亦適於改善或恢復胰臟細胞之功能以及增加胰臟β細胞之數目及大小。

因此，根據另一態樣，本發明係關於本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防、延緩、減緩代謝疾病之進展及/或治療代謝疾病，尤其用於改善患者之血糖控制及/或 β 細胞功能。

在另一態樣中，本發明係關於本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防、延緩、減緩2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及相關病理性病狀之進展及/或治療2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及相關病理性病狀。

另外，本發明之化合物及醫藥組合物適用於一或多種以下治療過程：

- 用於預防、延緩、減緩代謝疾病之進展或治療代謝疾病的過程，該等代謝疾病諸如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰島素抗性、高血糖症、高脂質血症、高膽固醇血症、血脂異常、X症候群、代謝症候群、肥胖症、高血壓、慢性全身性炎症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙或骨相關疾病(諸如骨質疏鬆症、類風濕性關節炎或骨關節炎)；

- 用於改善血糖控制及/或降低空腹血糖、餐後血糖及/或糖基化血紅蛋白HbA1c之過程；

- 用於預防、延緩、減緩或逆轉葡萄糖耐受性受損、胰島素抵抗性及/或代謝症候群向2型糖尿病之進展的過程；

- 用於預防、延緩、減緩選自糖尿病併發症之病狀或疾病之進展或治療選自糖尿病併發症之病狀或疾病的過程，該等併發症諸如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變；

- 用於減輕體重或防止體重增加或促進體重減輕之過程；

- 用於預防或治療胰臟 β 細胞降解及/或改善及/或恢復胰臟 β 細胞之功能及/或恢復胰臟胰島素分泌之功能的過程；

- 用於維持及/或改善胰島素敏感性及/或預防或治療高胰島素血

症及/或胰島素抗性之過程。

詳言之，本發明之化合物及醫藥組合物適於治療肥胖症、糖尿病(包含1型糖尿病及2型糖尿病，較佳為2型糖尿病)及/或糖尿病併發症(諸如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變)。

本發明之化合物最尤其適於治療2型糖尿病。

每天可施用之通式I化合物的劑量範圍通常為每公斤患者體重0.001 mg至10 mg，例如每公斤患者體重0.01 mg至8 mg。各劑量單位宜含有0.1 mg至1000 mg，例如0.5 mg至500 mg。

實際治療有效量或治療劑量當然將視熟習此項技術者已知之因素而定，諸如患者之年齡及體重、投藥途徑及疾病嚴重程度。在任何情況下，均應以允許根據患者之獨特病狀傳遞治療有效量之劑量及方式投與該化合物或組合物。

可藉由口服、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑投與本發明之化合物、組合物，包括與一或多種其他治療劑之任何組合。在可能之投藥方法中，經口或靜脈內投藥為較佳。

醫藥組合物

適於視情況與一或多種其他治療劑組合投與式I化合物的製劑對於一般技術者是顯而易見的，且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、可注射劑、吸入劑及粉末等。口服調配物、尤其固體形式(例如錠劑或膠囊)為較佳。醫藥學活性化合物之含量宜在整個組合物之0.1重量%至90重量%範圍內，例如在1重量%至70重量%範圍內。

適合之錠劑可例如藉由混合一或多種式I化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。錠劑亦可由若干層組成。熟習此項技術者根據其專業

知識將熟悉適於所需製劑之特定賦形劑、載劑及/或稀釋劑。較佳者為適於所需特定調配物及投藥方法者。本發明之製劑或調配物可使用熟習此項技術者熟悉之本身已知的方法來製備，諸如藉由混合或組合至少一種本發明之式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽與一或多種賦形劑、載劑及/或稀釋劑。

組合療法

本發明之化合物可進一步與一或多種、較佳一種其他治療劑組合。根據一個實施例，其他治療劑係選自適用於治療上述疾病或病狀(尤其與例如糖尿病、肥胖症、糖尿病併發症、高血壓、高脂質血症之代謝疾病或病狀相關之疾病或病狀)之治療劑之群。適於該等組合之其他治療劑尤其包括例如加強一或多種活性物質對於所提及之適應症之一的治療作用及/或允許降低一或多種活性物質之劑量的治療劑。

因此，本發明之化合物可與一或多種選自由以下組成之群的其他治療劑組合：抗糖尿病劑、用於治療超重及/或肥胖症之藥劑、及用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑。

抗糖尿病劑為例如二甲雙胍、磺醯基脲、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑啉二酮、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調節劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、DPPIV抑制劑、SGLT2-抑制劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物或澱粉素及澱粉素類似物、克洛瑟(cycloset)、11 β -HSD抑制劑。其他適合之組合搭配物為蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑、影響肝臟中葡萄糖產生失調之物質(諸如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷酸化酶之抑制劑)、升糖素受體拮抗劑及磷烯醇丙酮酸酯羧激酶、肝糖合成酶激酶或丙酮酸酯脫氫酶之抑制劑、 α 2-拮抗劑、CCR-2拮抗劑或葡萄糖激酶活化劑。一或多種降脂劑亦適合作為組合搭配物，例如HMG-輔



酶A還原酶抑制劑、纖維酸酯、菸鹼酸及其衍生物、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調節劑、PPAR- δ 促效劑、ACAT抑制劑或膽固醇吸收抑制劑(諸如膽汁酸結合物質，諸如迴腸膽汁酸輸送抑制劑)、MTP抑制劑或HDL升高化合物(諸如CETP抑制劑或ABC1調節劑)。

用於治療超重及/或肥胖症之治療劑為例如大麻素1受體拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑、 β 3-促效劑、瘦素或瘦素模擬物、5HT2c受體促效劑。

用於治療高血壓、慢性心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之治療劑為例如A-II拮抗劑或ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用抗高血壓劑、 α -2-腎上腺素激導性受體拮抗劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血小板聚集抑制劑及其他治療劑或其適當的組合。血管緊張素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病併發症，其通常與諸如氫氯苯噻嗪(hydrochlorothiazide)之利尿劑組合。

上文所提及之組合搭配物之劑量通常為正常推薦之最低劑量之1/5至正常推薦劑量之1/1。

較佳地，本發明之化合物及/或包含本發明之化合物(視情況與一或多種其他治療劑組合)的醫藥組合物結合運動及/或飲食投與。

因此，在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物與一或多種如上文及下文所述之其他治療劑的組合之用途，其用於治療可藉由活化G蛋白偶合受體GPR40影響或介導之疾病或病狀，尤其如上文及下文所述之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，該方法包括向需要該治療之患者(較佳為人類)投與治療有效量之本發明化合物與治療有效量之一或多種如上文及下文所述之其他治療劑的組合之步驟。

本發明之化合物與其他治療劑之組合可同時或錯時使用。

本發明之化合物及一或多種其他治療劑可同時存在於一種調配物中，例如錠劑或膠囊，或分別存在於兩種相同或不同調配物中，例如呈所謂分裝部分之套組形式。

因此，在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物及一或多種如上文及下文所述之其他治療劑，以及視情況選用之一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明之其他特點及優點由以實例方式說明本發明原理之以下更詳細實例而將變得顯而易見。

實例

以下實例意欲說明本發明而非限制本發明。

前言：

通常，獲得所製備化合物之¹H-NMR及/或質譜。使用Merck矽膠60 F₂₅₄板及254 nm之UV光測定R_f值。

術語「周圍溫度」及「室溫」可互換使用且表示約20°C之溫度。

用於表徵產物之分析型HPLC參數(TFA表示三氟乙酸且FA表示甲酸)：

方法：	1			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [甲醇]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：	2			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			

梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O, 0.1% FA]	溶劑% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度 [°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

方法：		3		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18, 3×30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：		4		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18, 3×30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：		5		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18, 3×30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	溶劑% [乙腈]	流速[ml/min]	溫度 [°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

方法：	6			
裝置：	具有3100 MS之Waters Acquity			
管柱：	XBridge BEH C18，3.0×30 mm，1.7 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% NH ₄ OH]	溶劑% [乙腈]	流速 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.80	0.1	99.9	1.5	60.0
0.90	0.1	99.9	1.5	60.0

方法：	7			
裝置：	ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD，MSQ單四極			
管柱：	Synergi Hydro RP100A，3×50 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Phenomenex			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O/CH ₃ CN 9:1，+ (NH ₄ COOH 5 mM)]	溶劑% [CH ₃ CN/H ₂ O 9:1]	流速 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	1.2	25
4.00	0	100	1.2	25
5.30	0	100	1.2	25
5.50	100	0	1.2	25
6.00	100	0	1.2	25

方法：	8			
裝置：	ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD，MSQ單四極			
管柱：	Synergi Hydro RP100A，3×50 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Phenomenex			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O/CH ₃ CN 9:1，+ (NH ₄ COOH 5 mM)]	溶劑% [CH ₃ CN/H ₂ O 9:1]	流速 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	1.2	25
1.50	100	0	1.2	25
9.00	0	100	1.2	25
10.50	0	100	1.2	25
11.00	100	0	1.2	25
12.00	100	0	1.2	25

方法：	9			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：	10			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% HCOOH]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：	11			
裝置：	具有DA、Waters自動取樣器及MS偵測器之Agilent 1100			
管柱：	SunFire C18，4.6×30 mm，3.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°C]
0.00	98	2	2.5	60
1.50	0	100	2.5	60
1.80	0	100	2.5	60

方法：	12			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度 [°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

方法：	13			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑	溶劑%	溶劑%	流速[mL/min]	溫度

時間[min]	[H ₂ O , 0.1%FA]	[乙腈]		[°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

方法：	14			
裝置：	LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD , Quattro Micro Triple			
管柱：	Xbridge Phenyl , 3.5 μm , 3×30 mm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 10% CH ₃ CN NH ₄ HCO ₃ 5 mM]	溶劑% [乙腈 , 10% H ₂ O]	流速 [mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	1.3	35
4.50	0	100	1.3	35
5.80	0	100	1.3	35
6.00	100	0	1.3	35

方法：	15			
裝置：	LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD , LCQFleet離子阱			
管柱：	Xselect CSH , 2.5 μm , 4.6×50 mm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 10% H ₃ CCN , 0.1% FA]	溶劑% [H ₃ CCN , 10% H ₂ O , 0.1% FA]	流速[mL/min]	溫度 [°C]
0.0	100	0	1.4	25
4.00	0	100	1.4	25
5.30	0	100	1.4	25
5.50	100	0	1.4	25
6.00	100	0	1.2	25

方法：	16			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	Sunfire C18 , 3.0×30 mm , 2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% FA]	溶劑% [乙腈]	流速 [mL/min]	溫度 [°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

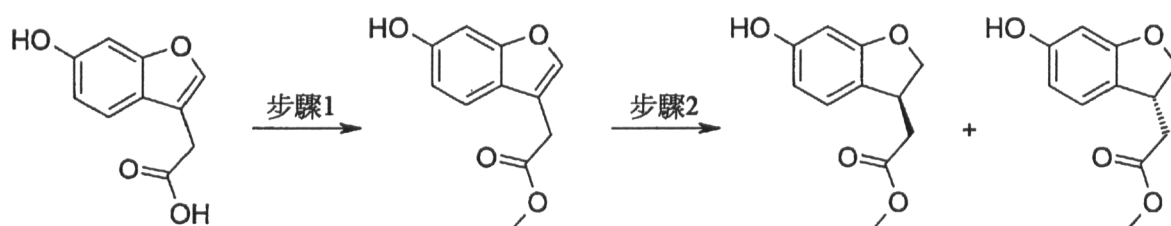
方法：	17			
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200			
管柱：	XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% NH ₃]	溶劑% [乙腈]	流速 [ml/min]	溫度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：	18			
裝置：	具有DA、Gilson自動取樣器及MS偵測器之Agilent 1100			
管柱：	SunFire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速 [mL/min]	溫度 [°C]
0.00	99	1	2.0	60
0.90	0	100	2.0	60
1.10	0	100	2.0	60

方法：	19			
裝置：	具有DA、Waters自動取樣器及MS偵測器之Agilent 1100			
管柱：	SunFire C18，3.0×30 mm，2.5 μm			
管柱供應商：	Waters			
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O，0.1% TFA]	溶劑% [乙腈]	流速 [mL/min]	溫度 [°C]
0.00	98	2	2.0	60
1.20	0	100	2.0	60
1.40	0	100	2.0	60

中間物1

[(S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



步驟1：(6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

在回流溫度下攪拌(6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸(關於製備，參見

WO 2008001931 ; 14.0 g)、濃硫酸(5 mL)及甲醇(250 mL)之混合物4小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物。將乙酸乙酯添加至殘餘物中，且用水、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得混合物並乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑，且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯2:1→1:2)，得到標題化合物。質譜(ESI⁺): $m/z = 207 [M+H]^+$ 。

步驟2：(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

在室溫下在氬氣氛圍(3巴)下震盪(6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(5.00 g)、10%鈀/碳(0.50 g)及甲醇(50 mL)之混合物3小時。藉由過濾分離催化劑且濃縮濾液。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯4:1→1:1)，得到外消旋標題化合物。質譜(ESI⁺): $m/z = 209 [M+H]^+$ 。

對映異構體可藉由對掌性相SFC(管柱：Daicel ADH, 5 μm, 250 mm×20 mm；溶離劑：scCO₂/(異丙醇+0.2%二乙胺) 80:20, 70 mL/min)分離：

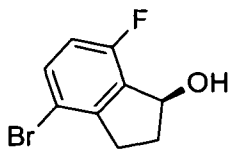
(S)-(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯： $t_R = 2.33$ min。

(R)-(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯： $t_R = 2.75$ min。

或者，純對映異構體可如WO 2008001931中所述獲得。

中間物2

(S)-4-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇



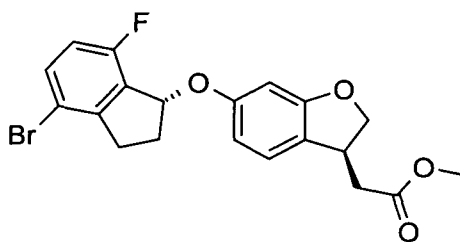
將甲酸(8.1 mL)添加至在冰浴中冷卻之三乙胺(25.6 mL)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。添加4-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-酮(14.0 g)，使溶液升溫至室溫，且用氬氣淨化燒瓶5分鐘。添加氯{[(1S,2S)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)-醯胺基}-(均三甲苯)釷(II) (0.85 g；或者，當場由二氯(對異丙基甲苯)-釷(II)二聚物及N-[(1S,2S)-2-胺

基-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺形成催化劑)，且在室溫下攪拌混合物16小時。添加水且用二氯甲烷萃取所得混合物。用飽和NaHCO₃水溶液洗滌合併之萃取物並乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯90:10→50:50)，得到標題化合物。

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

中間物3

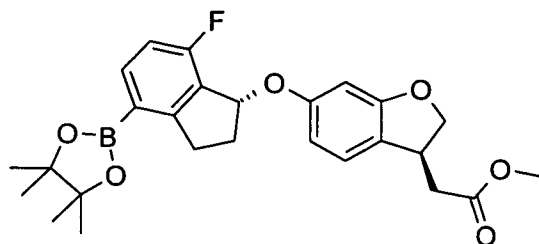
{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在-10℃下經45分鐘將偶氮二甲酸二第三丁酯(18.0 g)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液逐滴添加至[(S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯(11.0 g)、(S)-4-溴-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-醇(12.0 g)及三丁基膦(19.3 mL)於四氫呋喃(320 mL)中之溶液中。攪拌所得溶液30分鐘，接著傾倒於飽和NaHCO₃水溶液中。用二氯甲烷萃取混合物，且乾燥(MgSO₄)合併之有機相並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯90:10→70:30)，得到標題化合物。LC (方法1): $t_R = 1.41$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 421$ [M+H]⁺。

中間物4

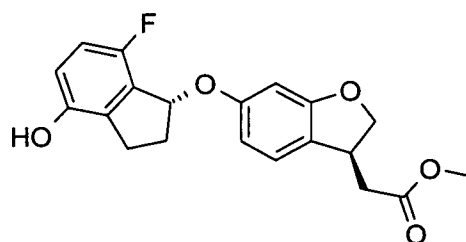
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



用氫氣淨化裝有攪拌棒、{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(7.0 g)、雙(頻哪醇根基)-二硼(5.6 g)、乙酸鉀(4.2 g)及1,4-二噁烷(100 mL)之微波小瓶10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II)(0.60 g)，密封該小瓶，且在100℃下攪拌混合物4小時。冷卻至室溫後，添加飽和NH₄Cl水溶液且用乙醚萃取所得混合物。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯99:1→70:30)，得到標題化合物。LC (方法1): $t_R = 1.48$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 469$ [M+H]⁺。

中間物5

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

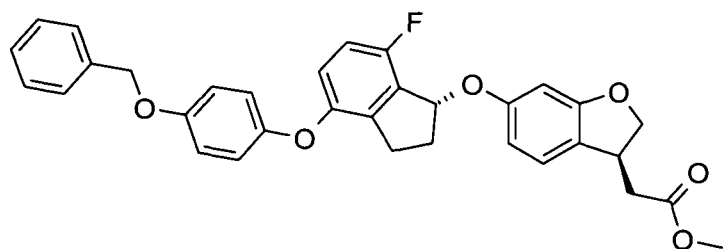


將過氧化氫水溶液(35%，3.7 mL)逐滴添加至在冰浴中冷卻之{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(5.0 g)於乙酸(30 mL)中之溶液中。在冷卻下攪拌溶液0.5小時且在室溫下再攪拌2小時。添加冰冷水(50 mL)及2 N NaOH水溶液(20 mL)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯萃取混合物，且用鹽水洗滌合併之萃取物並乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯80:20→60:40)，得到標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.01$ min；質譜

(ESI⁺): $m/z = 359$ [M+H]⁺。

中間物6

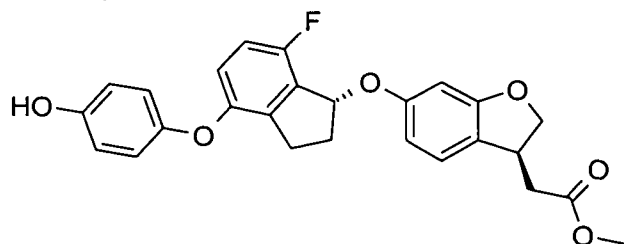
[(*S*)-6-[(*R*)-4-[4-(苄氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯



在室溫下將三乙胺(726 mg)添加至{[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(400 mg)、4-(苄氧基)苯基硼酸(509 mg)、新鮮活化分子篩4A(6.0 g)、乙酸銅(II)(204 mg)及二氯甲烷(19.5 mL)之混合物中。用O₂淨化燒瓶並密封。在室溫下在O₂氛圍(1巴)下攪拌反應混合物隔夜。用二氯甲烷稀釋混合物，過濾並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯 90:10→80:20)，得到標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.96$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 541$ [M+H]⁺。

中間物7

{[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

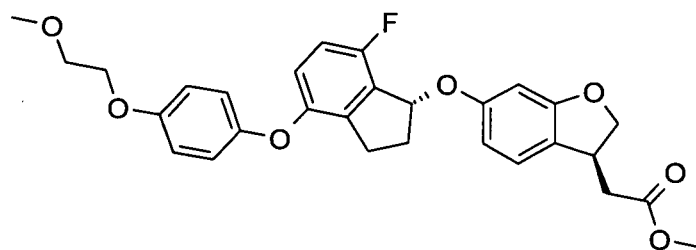


在室溫下在氫氣氛圍(3.5巴)下震盪[(*S*)-6-[(*R*)-4-[4-(苄氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]乙酸甲酯(410 mg)、10%鈀/碳(50 mg)及四氫呋喃(20 mL)之混合物2小時。濾除催化劑且在真空中濃縮濾液，得到標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.41$ min

min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 451 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物8

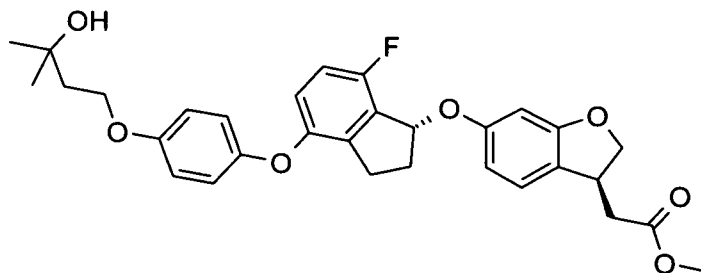
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



在60°C下攪拌{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(60 mg)、甲苯-4-磺酸2-甲氧基-乙酯(34 mg)及碳酸鉍(60 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物1.5小時。冷卻至室溫後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯80:20→60:40)，得到標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.70 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 509 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物9

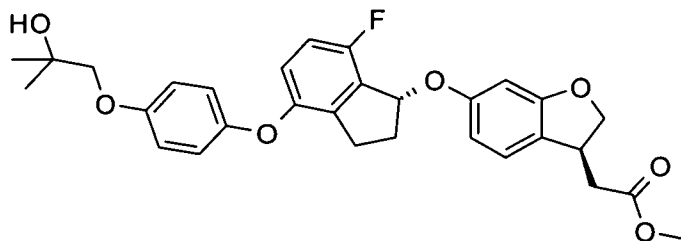
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.70 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 537 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物10

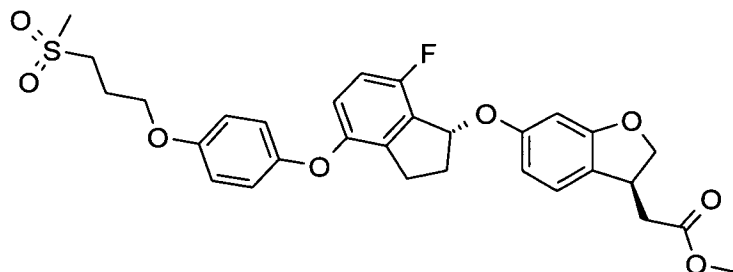
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2,2-二甲基-環氧乙烷製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.66$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 545$ $[M+Na]^+$ 。

中間物11

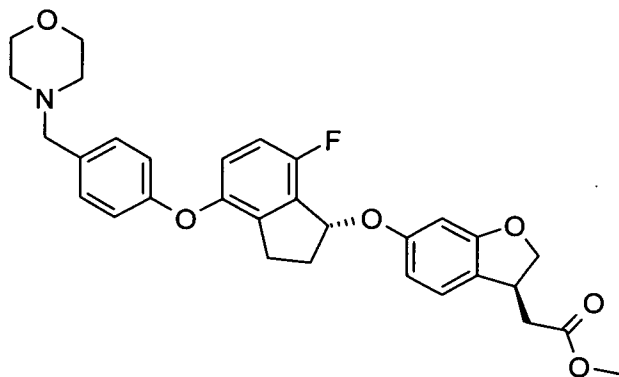
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-甲烷磺醯基-丙酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.52$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 571$ $[M+H]^+$ 。

中間物12

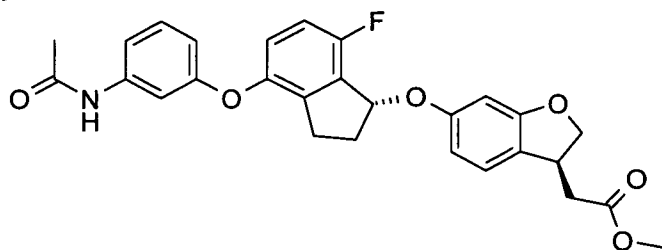
{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(4-嗎啉基甲基)苯基硼酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.95$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 534$ [M+H]⁺。

中間物13

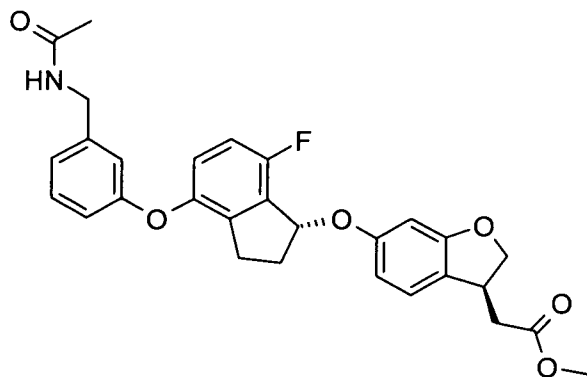
{(S)-6-[(R)-4-(3-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3-乙醯胺基苯基硼酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.11$ min; 質譜 (ESI⁻): $m/z = 490$ [M-H]⁻。

中間物14

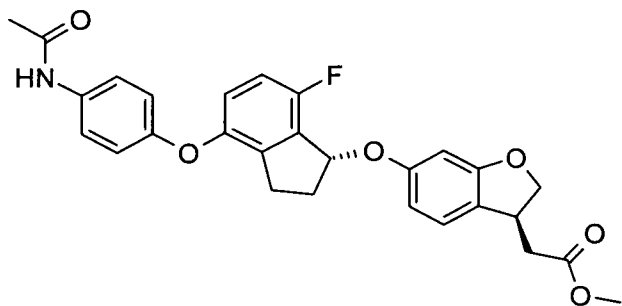
[(S)-6-{(R)-4-[3-(乙醯基胺基-甲基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3-(乙醯胺基甲基)苯基硼酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.07$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

中間物15

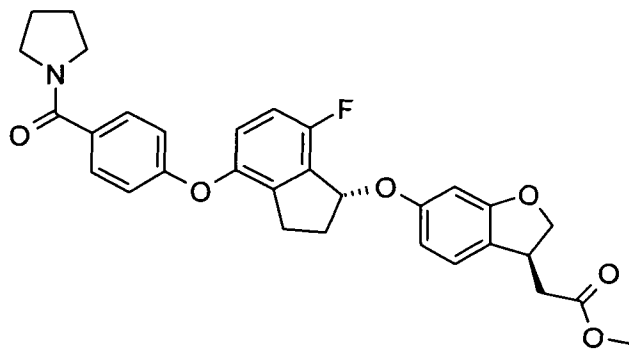
{(S)-6-[(R)-4-(4-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-乙醯胺基苯基硼酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.09$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 492 [M+H]^+$

中間物16

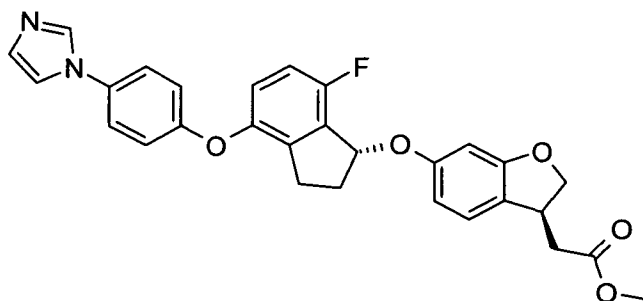
[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(吡咯啶-1-羰基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(吡咯啶-1-羰基)苯基酮酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.15$ min

中間物17

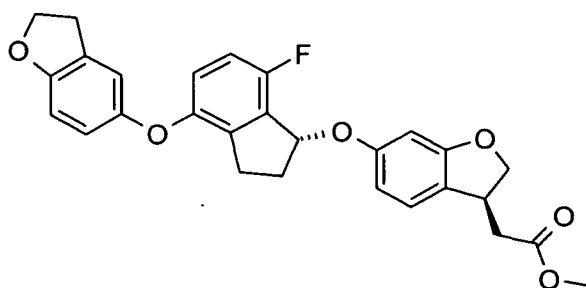
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-咪唑-1-基-苯氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(1H-咪唑-1-基)苯基酮酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.96$ min；質譜 (ESI⁺): $m/z = 501$ [M+H]⁺

中間物18

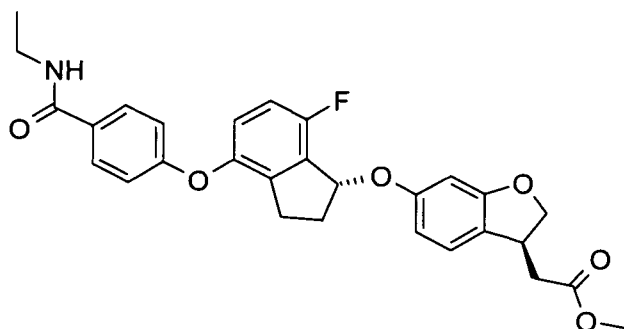
{(S)-6-[(R)-4-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2,3-二氫苯并呋喃-5-基甲酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.22$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 477$ [M+H]⁺

中間物19

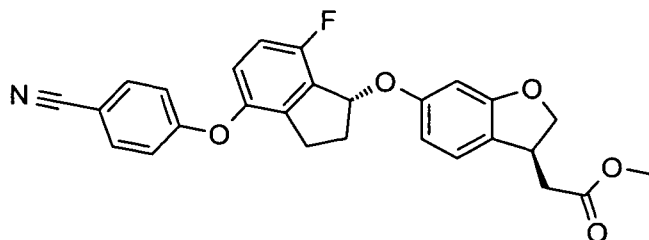
{(S)-6-[(R)-4-(4-乙基胺甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(乙基胺甲醯基)苯基甲酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.11$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 506$ [M+H]⁺

中間物20

{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

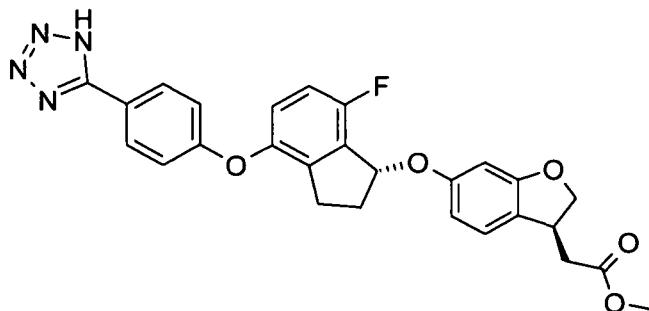


在微波爐中將{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(100 mg)、4-氟-苯甲腈(34 mg)及碳酸鉀(91 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物加熱至130℃後持續30分鐘。在真空中濃縮反應混合物且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙

酸乙酯99:1→70:30)，得到標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.18 \text{ min}$ ；質譜(ESI^+): $m/z = 460 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物21

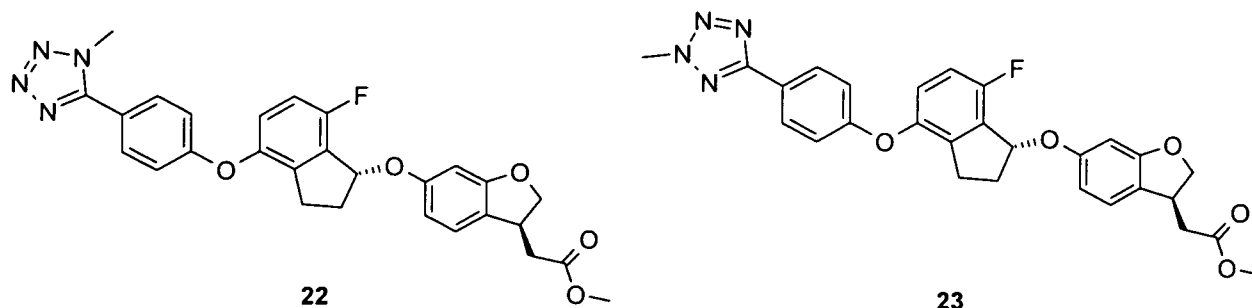
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(1*H*-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



在110℃下攪拌{(*S*)-6-[(*R*)-4-(4-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(150 mg)、疊氮化鈉(83 mg)及氯化銨(79 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物隔夜。再添加疊氮化鈉(83 mg)及氯化銨(79 mg)且在110℃下再攪拌混合物8小時。使反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，且添加亞硝酸鈉(122 mg)。用4 M HCl將pH值調整至1-2且在室溫下攪拌混合物1小時。用乙酸乙酯萃取混合物且用鹽水洗滌合併之萃取物，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯90:10→0:100)，得到標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.09 \text{ min}$ ；質譜(ESI^-): $m/z = 501 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

中間物22及23

[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯及[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



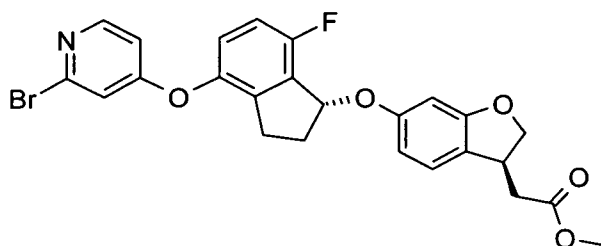
藉由在室溫下在碳酸鉀存在下在N,N-二甲基甲醯胺中用碘甲烷處理[(S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯來製備標題化合物。產物比率中間物22:23 = 2:8。

中間物22：LC (方法4): $t_R = 1.12$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 517$ [M+H]⁺。

中間物23：LC (方法4): $t_R = 1.19$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 517$ [M+H]⁺。

中間物24

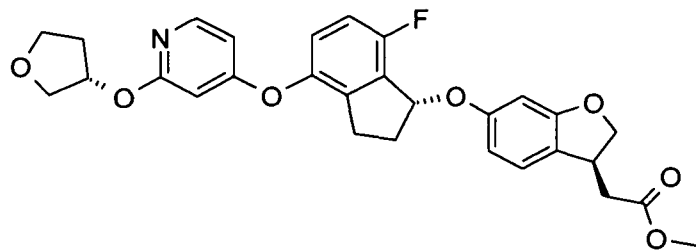
{(S)-6-[(R)-4-(2-溴吡啶-4-基氧基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯



將{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(300 mg)、2-溴-4-氟-吡啶(155 mg)及碳酸鉍(273 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物加熱至80℃後持續16小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經MgSO₄乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯 90:10→70:30)，得到標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.18$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 514, 516$ [M+H]⁺。

中間物25

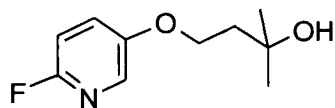
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-{2-[(S)-四氫-呋喃-3-基氧基]-吡啶-4-基氧基}-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



將{(S)-6-[(R)-4-(2-溴吡啶-4-基氧基)-7-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯(70 mg)、(S)-四氫-呋喃-3-醇(23 μ L)、碳酸銨(67 mg)、碘化銅(I)(1.3 mg)及3,4,7,8-四甲基-1,10-啡啉(3.2 mg)於甲苯(2 mL)中之混合物加熱至120 $^{\circ}$ C後持續24小時。使反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。在真空中濃縮有機相且其不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物26

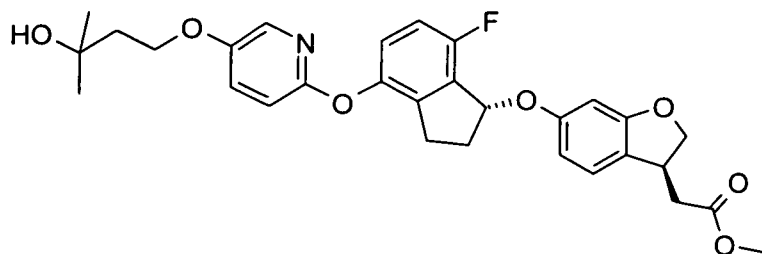
4-(6-氟-吡啶-3-基氧基)-2-甲基-丁-2-醇



將6-氟-吡啶-3-醇(280 mg)、甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯(721 mg)及碳酸銨(807 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物加熱至50 $^{\circ}$ C後持續2小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經MgSO₄乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯70:30)，得到標題化合物。LC (方法5): t_R = 0.81 min；質譜(ESI⁺): m/z = 200 [M+H]⁺。

中間物27

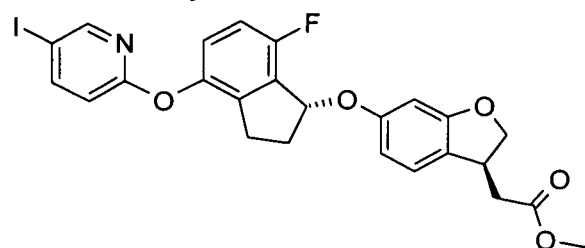
[(S)-6-[(R)-7-氟-4-[5-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物20所述者之程序，由含{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(6-氟-吡啶-3-基氧基)-2-甲基-丁-2-醇之N-甲基-2-吡咯啉酮製備標題化合物。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物28

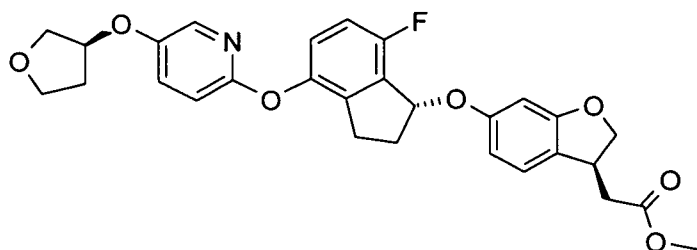
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物24所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2-氟-5-碘-吡啶製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.24$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 562$ [M+H]⁺。

中間物29

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-{5-[(S)-四氫-呋喃-3-基氧基}-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

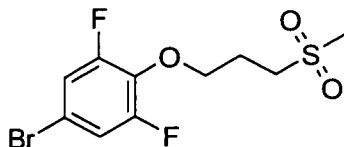


按照類似於對於中間物25所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-

(5-碘-吡啶-2-基氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及(*S*)-四氫-呋喃-3-醇製備標題化合物。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物30

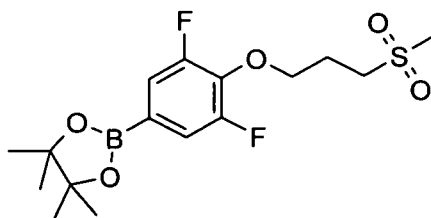
5-溴-1,3-二氟-2-(3-(甲磺醯基)丙氧基)-苯



將4-溴-2,6-二氟-苯酚(500 mg)、甲磺酸3-甲磺醯基-丙酯(517 mg)及碳酸鉀(1.56 g)於N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)中之混合物加熱至80°C後持續3小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。經Na₂SO₄乾燥合併之萃取物且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯100:0→80:20)，得到標題化合物。

中間物31

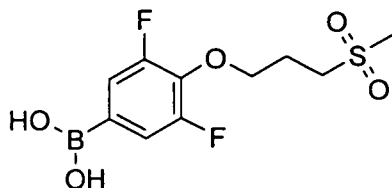
2-(3,5-二氟-4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶



按照類似於對於中間物4所述者之程序，由5-溴-1,3-二氟-2-(3-甲磺醯基-丙氧基)-苯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 376 [M]⁺

中間物32

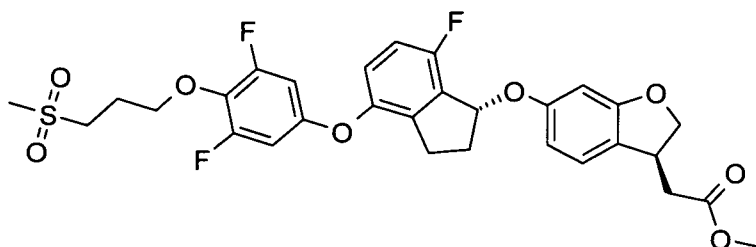
3,5-二氟-4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)苯基硼酸



在室溫下攪拌2-(3,5-二氟-4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(800 mg)、偏過碘酸鈉(1.77 g)及乙酸鉍(557 mg)於丙酮(5 mL)及水(10 mL)中之混合物2小時。濾除固體且在真空中濃縮濾液，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮合併之萃取物且用環己烷濕磨殘餘物，濾除並乾燥，得到標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物33

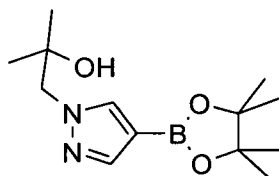
[(S)-6-{(R)-4-[3,5-二氟-4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3,5-二氟-4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]苯基硼酸製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 3.50$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 607 [M+H]^+$

中間物34

2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇

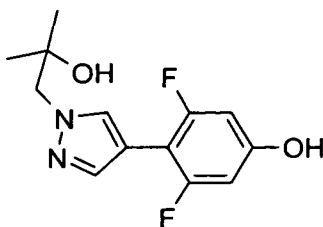


在微波爐中將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(1.00 g)、碳酸鉍(336 mg)及2,2-二甲基-環氧乙烷(5 mL)之混合物加熱至120°C後持續30分鐘。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並過濾。在真空

中濃縮濾液，得到標題化合物，其不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物35

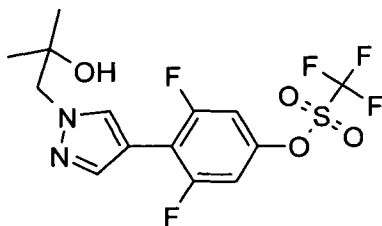
3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚



在微波爐中在氮氣氛圍下將4-溴-2,3-二氟苯酚(707 mg)、2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(900 mg)、碳酸鉀(1.40 g)、2,6-二第三丁基-4-甲基苯酚(373 mg)、三環己基膦(76 mg)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(124 mg)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(1.5 mg)中之混合物加熱至100°C後持續1小時。用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。在真空中濃縮合併之萃取物且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯100:0→60:40)，得到標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 268 [M]⁺。

中間物36

三氟甲烷磺酸3,5-二氟-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯酯

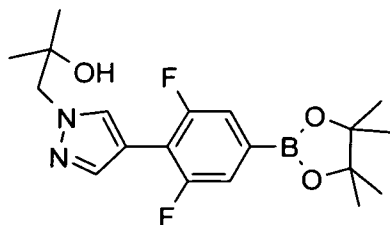


在三乙胺存在下在二氯甲烷中由3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚及三氟甲烷磺酸酐製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 400 [M]⁺。

中間物37

1-{4-[2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-吡唑-1-

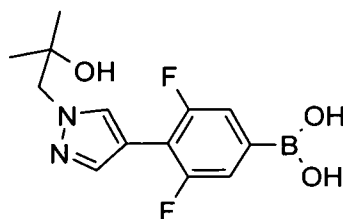
基}-2-甲基-丙-2-醇



按照類似於對於中間物4所述者之程序，由三氟甲烷磺酸3,5-二氟-4-(1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)苯酯製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 378 [M]⁺。

中間物38

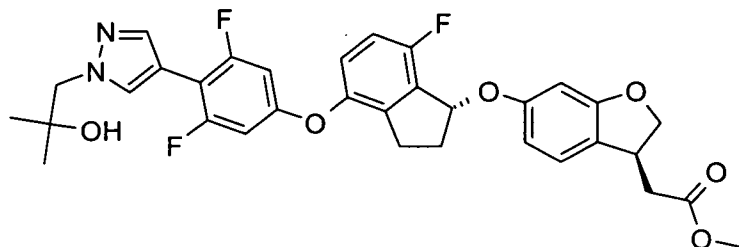
3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基硼酸



按照類似於對於中間物32所述者之程序，由1-{4-[2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-吡唑-1-基}-2-甲基-丙-2-醇製備標題化合物。LC (方法8): t_R = 4.34 min; 質譜(ESI⁺): m/z = 297 [M+H]⁺

中間物39

{(S)-6-[(R)-4-{3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

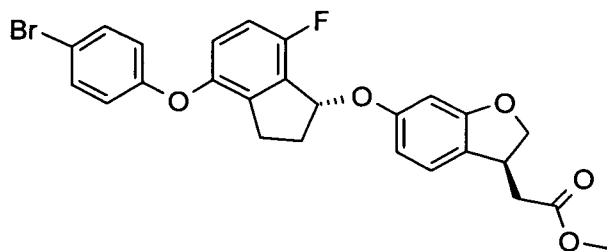


按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基硼酸製備標題化合物。

LC (方法7): $t_R = 4.02$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 609$ $[M+H]^+$

中間物40

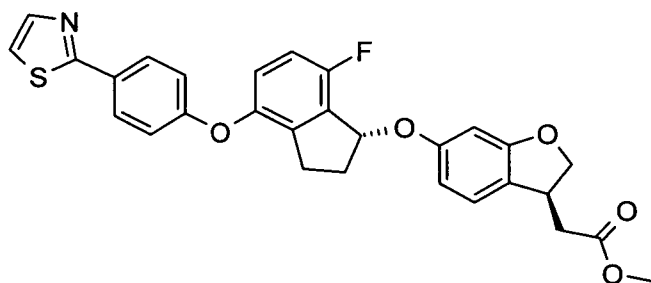
{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-溴苯基酞酸製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.28$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 514, 516$ $[M+H]^+$

中間物41

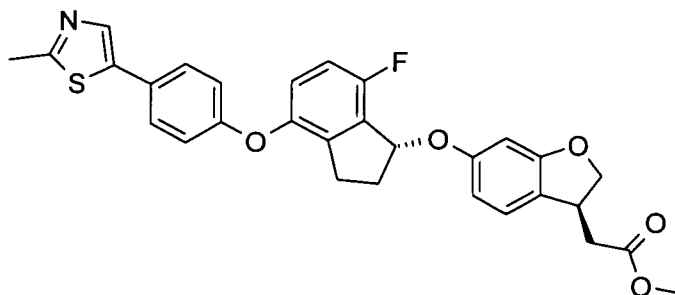
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-噻唑-2-基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在氬氣氛圍下在微波爐中將{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(75 mg)、溴化2-噻唑基鋅(584 μ L)、肆(三苯基膦)鈰(0)(17 mg)及四氫呋喃(2 mL)之混合物加熱至100°C後持續2小時。冷卻至室溫後，用甲醇稀釋反應混合物並過濾。在真空中濃縮濾液且藉由逆相HPLC使用乙腈、水及TFA作為溶離劑來純化。LC (方法4): $t_R = 1.24$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 518$ $[M+H]^+$ 。

中間物42

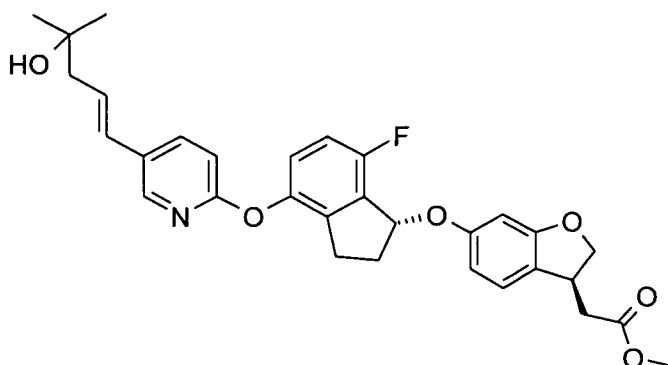
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



將2 M Na_2CO_3 水溶液(72 μL)添加至{(*S*)-6-[(*R*)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(37 mg)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻唑(19 mg)及[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II)(3.5 mg)於1,4-二噁烷(2 mL)中之混合物中。在氬氣氛圍下將反應混合物加熱至100°C隔夜。冷卻至室溫後，用水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。LC (方法4): $t_R = 1.22 \text{ min}$ ；質譜(ESI^+): $m/z = 532$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間物43

[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[5-(4-羥基-4-甲基-戊-1-烯基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯

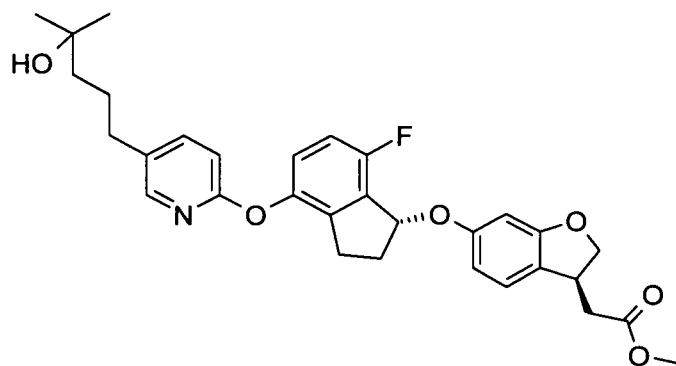


用氬氣淨化{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(5-碘-吡啶-2-基氧基)-二氫茚-1-基

氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(200 mg)、氯化四丁基銨(101 mg)、2-甲基-戊-4-烯-2-醇(107 mg)及N,N-二異丙基乙胺(123 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物若干分鐘。添加乙酸鈹(II)(10 mg)且將反應混合物加熱至90℃隔夜。冷卻至室溫後，過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙腈中且藉由製備型HPLC純化。LC (方法2): $t_R = 1.15$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 534$ [M+H]⁺。

中間物44

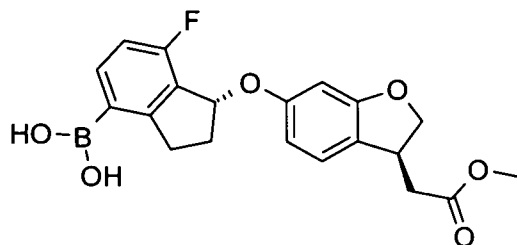
[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[5-(4-羥基-4-甲基-戊基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



藉由在室溫下在10%鈹/碳存在下在甲醇中氫化而由[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[5-(4-羥基-4-甲基-戊-1-烯基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物45

(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基硼酸

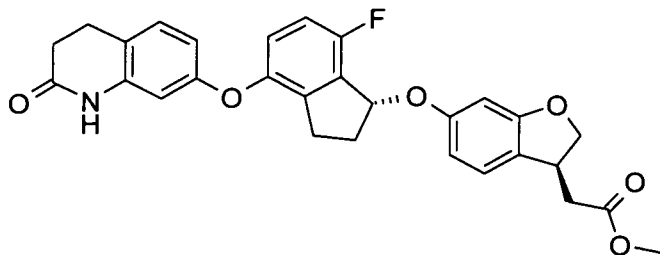


按照類似於對於中間物32所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-

(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.52$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 387 [M+H]^+$

中間物46

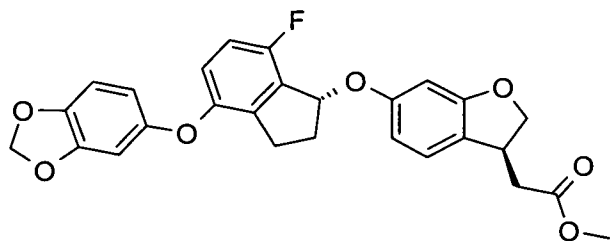
{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茛-4-基硼酸及7-羥基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 1.15$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 504 [M+H]^+$

中間物47

{{(S)-6-[(R)-4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

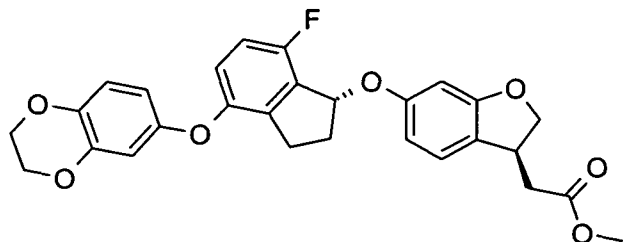


按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茛-4-基硼酸及苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-醇製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.23$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 479 [M+H]^+$

中間物48

{{(S)-6-[(R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基氧基)-7-氟-二

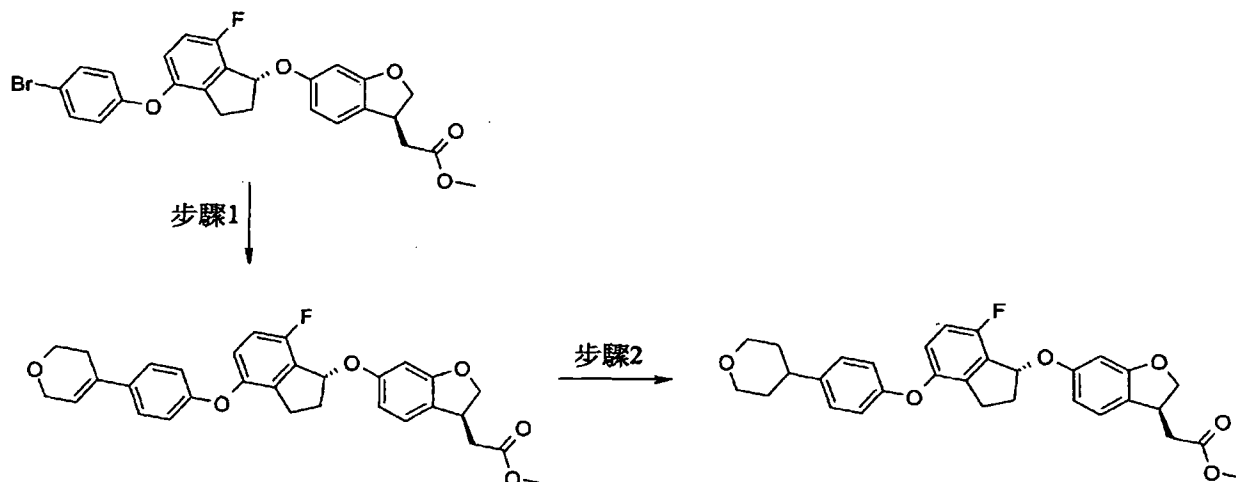
氮茚-1-基氧基]-2,3-二氮苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基}-2,3-二氫-1H-茚-4-基酰胺及2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-醇製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.24$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 493 [M+H]^+$

中間物 49

((S)-6-{(R)-4-[4-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



步驟1：((S)-6-{(R)-4-[4-(3,6-二氫-2H-嘧啶-4-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

用氬氣淨化{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(22 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-3,6-二氫-2H-嘧啶(50 mg)、K₃PO₄(10 mg)及水(10 μL)於四氫呋喃(2 mL)中之混合物。添加二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯吡啶基)鈹(II)(PEPPSI-IPr, 5 mg)且在氬氣氛圍下將混合物加熱至80°C隔夜。冷卻至室溫後，用乙醚稀釋反應混合

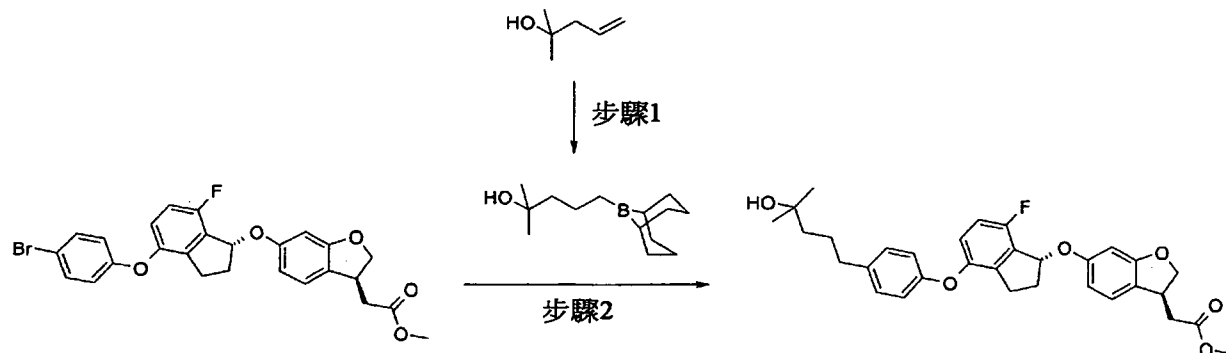
物，用 NH_4Cl 水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。使用石油醚及乙酸乙酯作為溶離劑對殘餘物進行矽膠層析。LC (方法12): $t_R = 0.93 \text{ min}$ ；質譜(ESI^+): $m/z = 539 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

步驟2：((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(四氫-2H-呋喃-4-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

藉由在室溫下在三乙胺及10%鈀/碳存在下在四氫呋喃中氫化而由((S)-6-{(R)-4-[4-(3,6-二氫-2H-呋喃-4-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.93 \text{ min}$ ；質譜(ESI^+): $m/z = 541 [\text{M}+\text{Na}]^+$

中間物50

((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



步驟1：5-(9-硼-雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-甲基-戊-2-醇

在室溫下攪拌2-甲基-戊-4-烯-2-醇(50 mg)與9-硼-雙環[3.3.1]壬烷(0.5 M四氫呋喃溶液，1 mL)之混合物6小時。該溶液直接用於下一步驟。

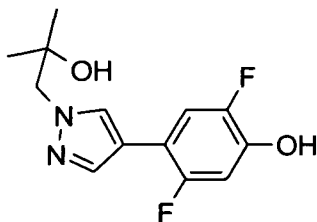
步驟2：((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物49、步驟1所述者之程序，由((S)-6-[(R)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯及5-(9-硼-雙環[3.3.1]壬-9-基)-2-甲基-戊-2-醇(0.45 M四氫呋喃

溶液)製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.91$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 557 [M+Na]^+$

中間物51

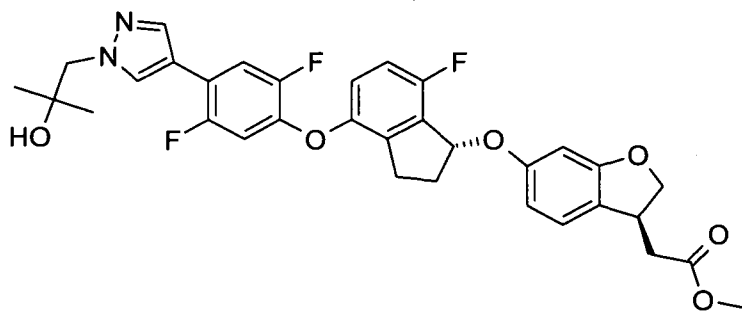
2,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚



按照類似於對於中間物35所述者之程序，由4-溴-2,5-二氟苯酚及2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇製備標題化合物。質譜(EI^+): $m/z = 268 [M]^+$ 。

中間物52

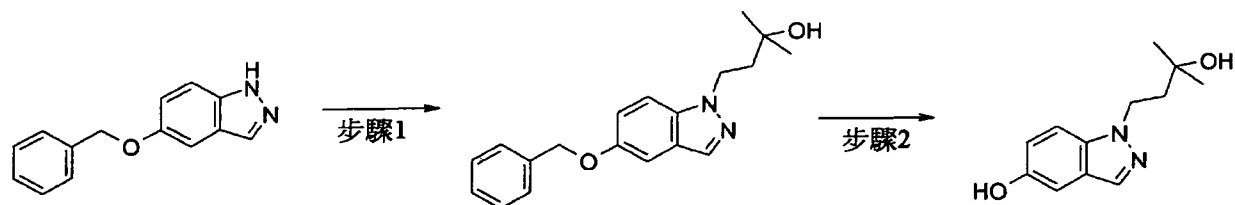
[(S)-6-((R)-4-{2,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮酸及2,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚製備標題化合物。質譜(ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

中間物53

1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡唑-5-醇



步驟1：4-(5-苄氧基-吡唑-1-基)-2-甲基-丁-2-醇

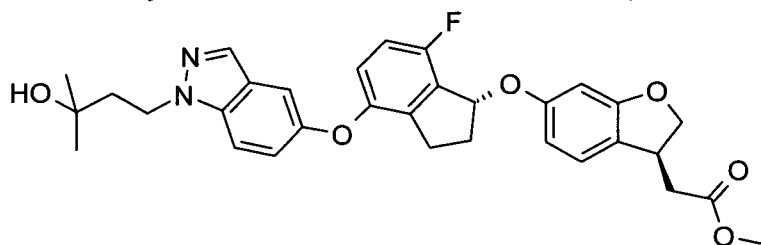
在60℃下攪拌5-苄氧基-1H-吡唑(400 mg)與甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯(507 mg)及碳酸鉀(740 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中之混合物2天。冷卻至室溫後，用水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯80:20→20:80)，得到標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.04$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 311$ [M+H]⁺。

步驟2：1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡唑-5-醇

藉由在室溫下在10%鈀/碳存在下在甲醇中氫化而由4-(5-苄氧基-吡唑-1-基)-2-甲基-丁-2-醇製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 0.71$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 221$ [M+H]⁺。

中間物54

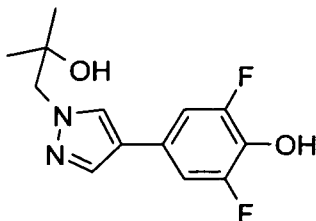
((S)-6-{(R)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-5-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡唑-5-醇製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.59$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 561$ [M+H]⁺。

中間物55

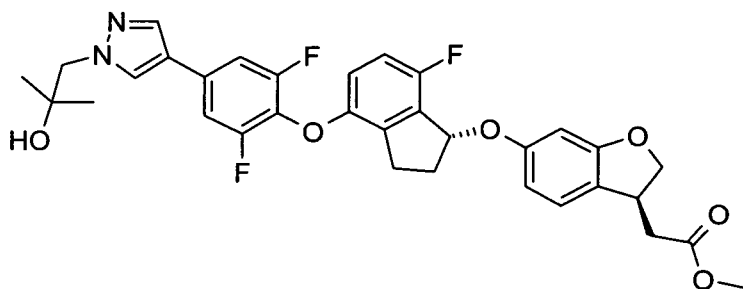
2,6-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚



按照類似於對於中間物35所述者之程序，由4-溴-2,6-二氟苯酚及2-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 268 [M]⁺。

中間物56

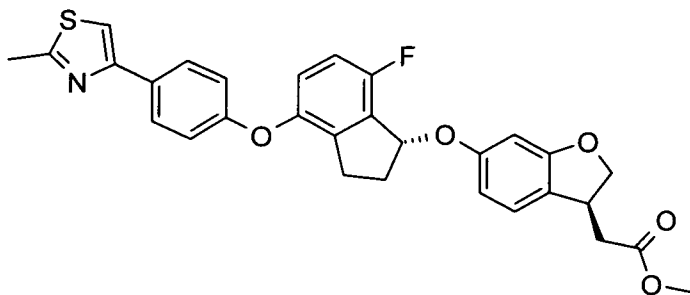
[(S)-6-((R)-4-{2,6-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茛-4-基酮酸及2,6-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯酚製備標題化合物。LC (方法15): t_R = 4.24 min; 質譜(ESI⁺): m/z = 609 [M+H]⁺

中間物57

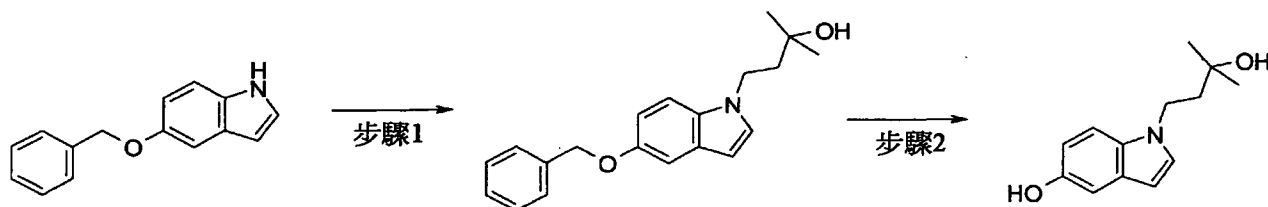
((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(2-甲基噻唑-4-基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基}-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮酸及4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯酚製備標題化合物。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物58

1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-5-醇



步驟1：4-(5-苄氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇

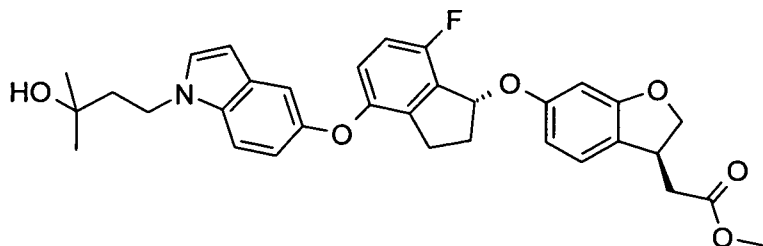
藉由在50°C下在N,N-二甲基甲醯胺中依序用氫化鈉、甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯處理5-苄氧基-1H-吡啶來製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.68$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 310$ [M+H]⁺。

步驟2：1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-5-醇

藉由在室溫下在三乙胺及10%鈀/碳存在下在甲醇中氫化而由4-(5-苄氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.82$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 220$ [M+H]⁺。

中間物59

((S)-6-[(R)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-基氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

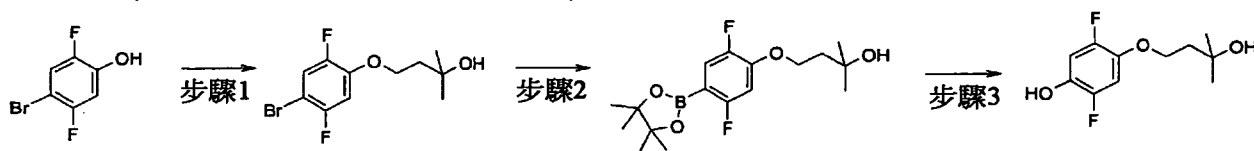


按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基}-2,3-二氫-1H-茛-4-基酮酸及1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-5-醇製備標題化合物。

LC (方法10): $t_R = 0.88$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 560$ $[M+H]^+$

中間物60

2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯酚



步驟1：4-(4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-2-甲基-丁-2-醇

按照類似於對於中間物26所述者之程序，由4-溴-2,5-二氟-苯酚及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。質譜(EI^+): $m/z = 294$ $[M]^+$ 。

步驟2：4-[2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

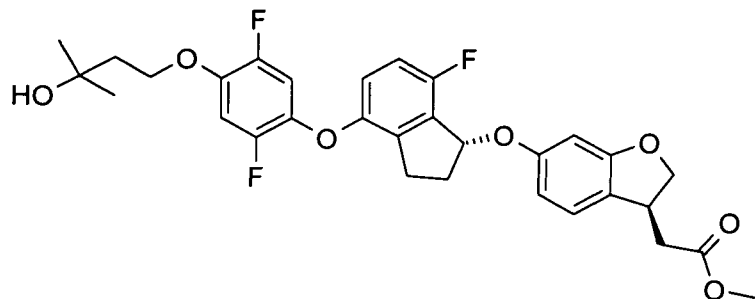
按照類似於對於中間物4所述者之程序，由4-(4-溴-2,5-二氟-苯氧基)-2-甲基-丁-2-醇及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。質譜(EI^+): $m/z = 342$ $[M]^+$

步驟3：2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯酚

按照類似於對於中間物5所述者之程序，由4-[2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇製備標題化合物。質譜(EI^+): $m/z = 232$ $[M]^+$

中間物61

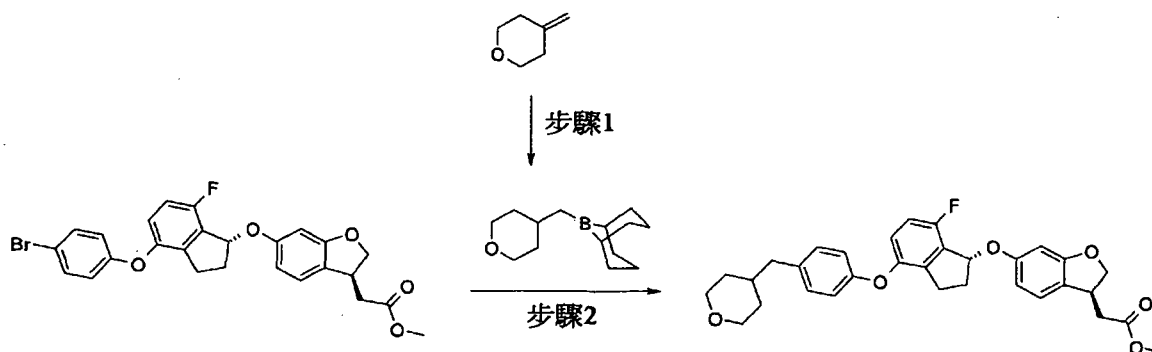
((S)-6-((R)-4-[2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茛-4-基酮酸及2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯酚製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 4.08$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 573$ [M+H]⁺

中間物62

[(S)-6-((R)-7-氟-4-{4-[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]苯氧基}-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



步驟1：4-(9-硼-雙環[3.3.1]壬-9-基甲基)-四氫呋喃

在室溫下攪拌4-亞甲基-四氫呋喃(50 mg)與9-硼-雙環[3.3.1]壬烷(0.5 M四氫呋喃溶液，1 mL)之混合物6小時。該溶液直接用於下一步驟。

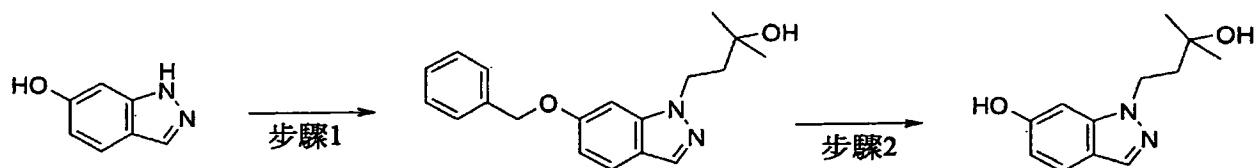
步驟2：[(S)-6-((R)-7-氟-4-{4-[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]苯氧基}-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物49、步驟1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙

酸甲酯及4-(9-硼-雙環[3.3.1]壬-9-基甲基)-四氫呔喃(0.45 M四氫呔喃溶液)製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.99$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 533 [M+H]^+$

中間物63

1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-5-醇



步驟1：4-(6-苄氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇

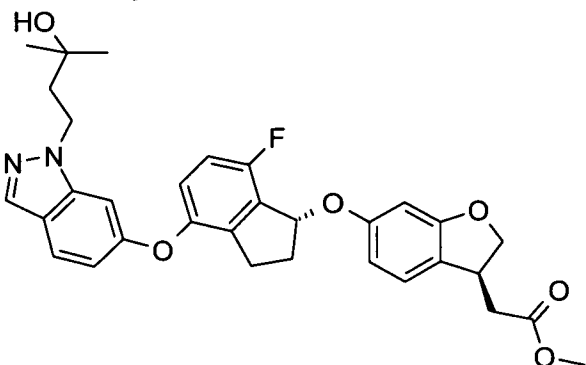
按照類似於對於中間物53、步驟1所述者之程序，由1H-吡啶-6-醇及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.04$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 311 [M+H]^+$ 。

步驟2：1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-6-醇

藉由在室溫下在10%鈀/碳存在下在甲醇中氫化而由4-(6-苄氧基-吡啶-1-基)-2-甲基-丁-2-醇製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 0.74$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 221 [M+H]^+$

中間物64

((S)-6-{(R)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-6-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呔喃-3-基)-乙酸甲酯



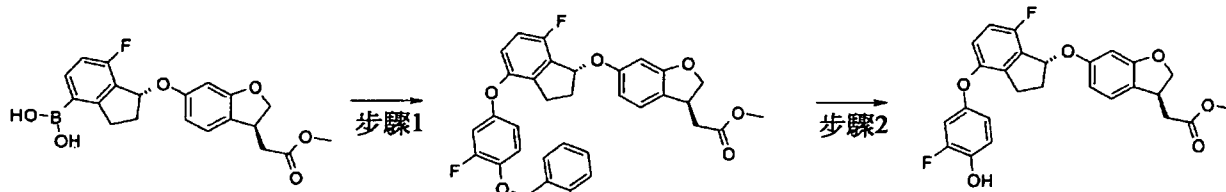
按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呔喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-

4-基硼酸及1-(3-羥基-3-甲基-丁基)-1H-吡啶-6-醇製備標題化合物。

LC (方法3): $t_R = 0.65$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

中間物65

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1: {(S)-6-[(R)-4-(4-苄氧基-3-氟-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

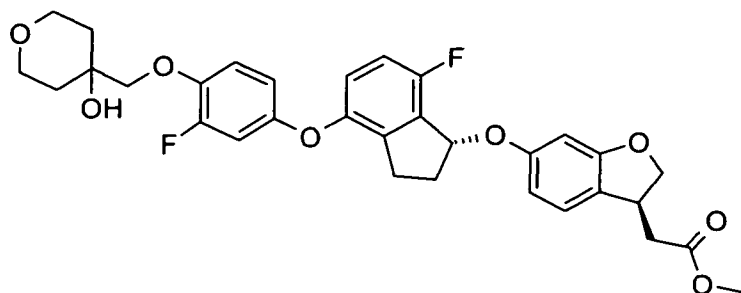
按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茛-4-基硼酸及4-苄氧基-3-氟-苯酚製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.30$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 559$ $[M+H]^+$

步驟2: {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

藉由在室溫下在10%鈀/存在下在甲醇中氫化而由{(S)-6-[(R)-4-(4-苄氧基-3-氟-苯氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.13$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 469$ $[M+H]^+$

中間物66

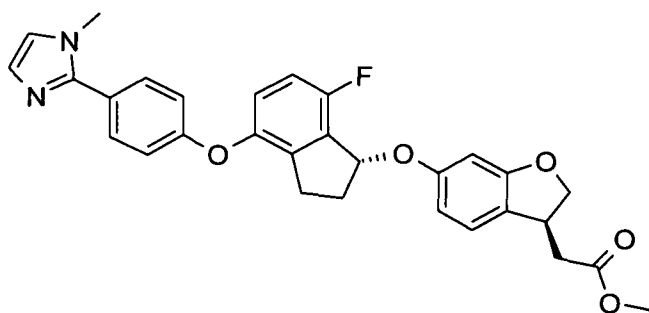
[(S)-6-((R)-7-氟-4-{3-氟-4-[(4-羥基四氫-2H-呋喃-4-基)甲氧基]-苯氧基}-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯



將{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(32 mg)、1,6-二氧雜-螺[2.5]辛烷(8 mg)及碳酸銨(24 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物加熱至80℃隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且直接用於下一步驟。LC (方法4): $t_R = 1.15$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 583$ $[M+H]^+$

中間物67

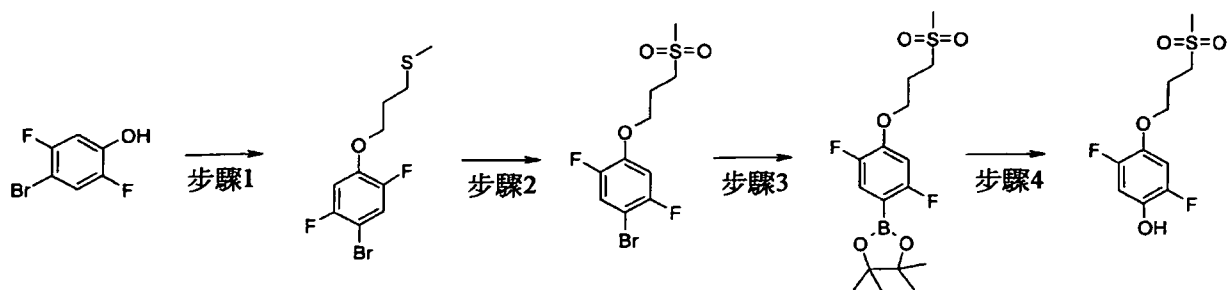
((S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯酚製備標題化合物。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。

中間物68

2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯酚



步驟1：1-溴-2,5-二氟-4-(3-甲基硫基-丙氧基)-苯

在冰浴中冷卻4-溴-2,5-二氟-苯酚(2.00 g)之四氫呋喃溶液。添加偶氮二甲酸二第三丁酯(2.42 g)、三苯基膦(2.76 g)及3-甲硫基丙醇(0.99 mL)且在0°C下攪拌所得溶液30分鐘。在真空中移除溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯100:0→80:20)，得到標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 296 [M]⁺。

步驟2：1-溴-2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯

室溫下，在水與四氫呋喃之混合物中，用過氧單硫酸鉀氧化1-溴-2,5-二氟-4-(3-甲基硫基-丙氧基)-苯製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 328 [M]⁺。

步驟3：2-[2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉

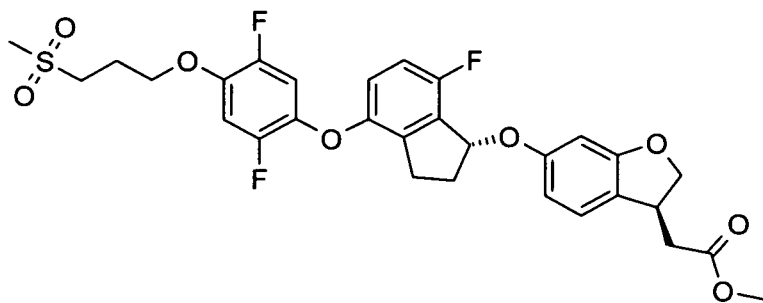
按照類似於對於中間物4所述者之程序，由1-溴-2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。質譜(EI⁺): m/z = 376 [M]⁺。

步驟4：2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯酚

按照類似於對於中間物5所述者之程序，由2-[2,5-二氟-4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-苯基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉製備標題化合物。LC (方法7): t_R = 1.94 min；質譜(ESI⁻): m/z = 265 [M-H]⁻。

中間物69

[(S)-6-((R)-4-{2,5-二氟-4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯

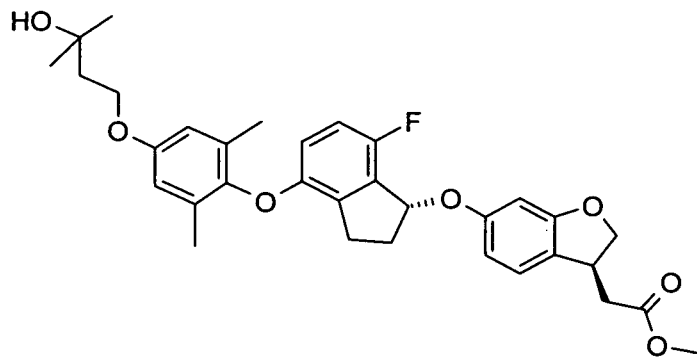


按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及2,5-二氟-4-(3-甲磺基-丙氧基)-苯酚製備標題化合物。

LC (方法7): $t_R = 3.82 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 607 [\text{M}+\text{H}]^+$

中間物70

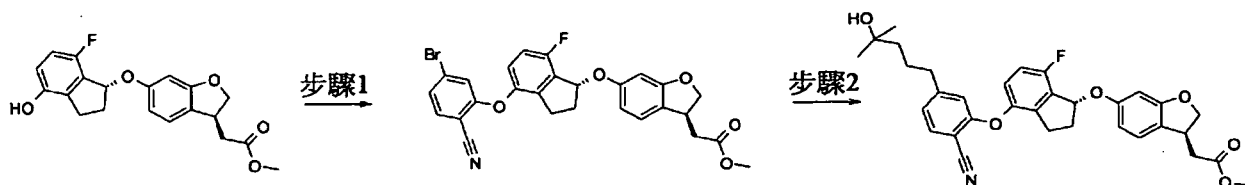
((S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2,6-二甲基苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-酮製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.87 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 587 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

中間物71

((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-5-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



步驟1： {(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

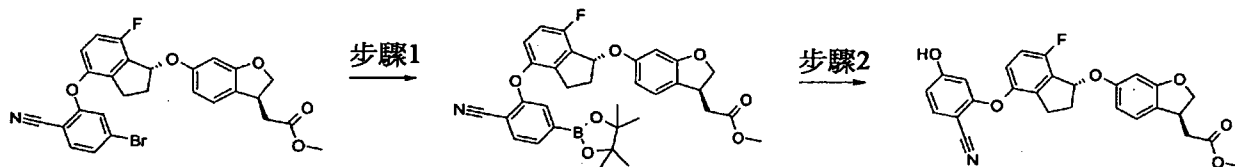
按照類似於對於中間物24所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-溴-2-氟-苯甲腈製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.87$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 538, 540 [M+H]^+$ 。

步驟2： ((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-5-(4-羥基-4-甲基戊基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物62(步驟1及2)所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2-甲基-戊-4-烯-2-醇製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.77$ min。

中間物72

{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-5-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1： ((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物4所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(5-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.43$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 586 [M+H]^+$ 。

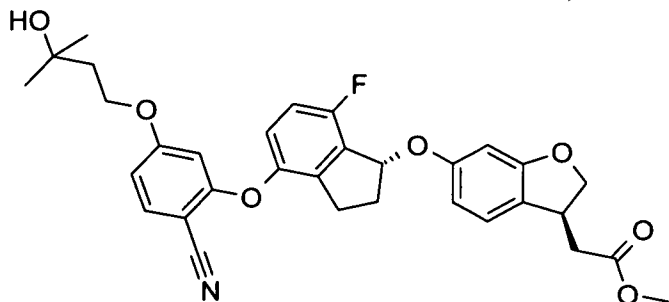
步驟2： {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-5-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-

2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物5所述者之程序，由((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.50$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 476$ [M+H]⁺。

中間物73

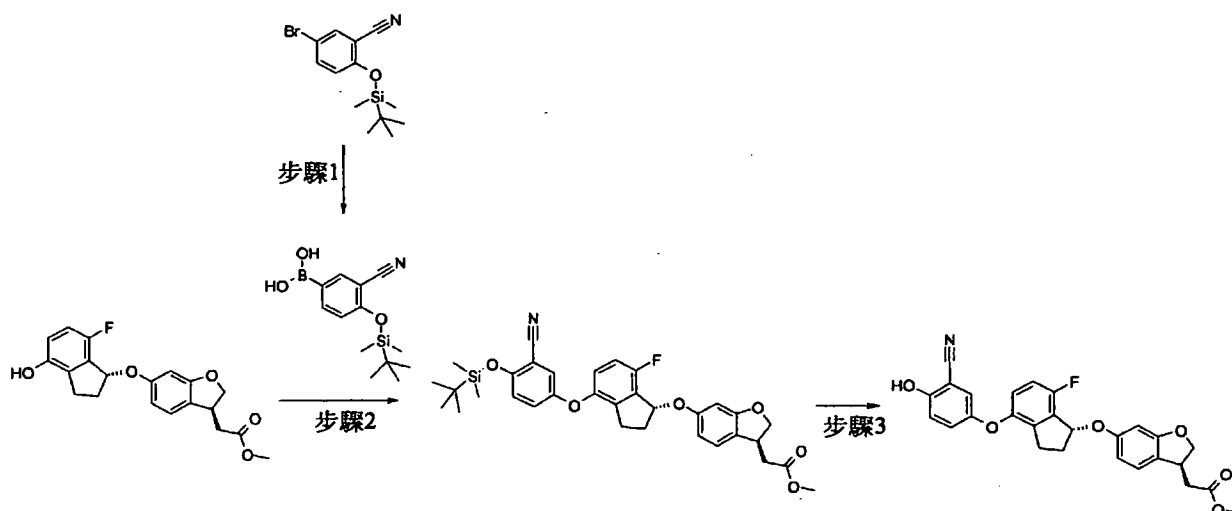
((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-5-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.71$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 562$ [M+H]⁺。

中間物74

{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-氰基-苯基-硼酸

將硼酸三異丙酯(1.77 mL)添加至5-溴-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯甲腈(800 mg)於四氫呋喃(12 mL)中之溶液中且使混合物冷卻至-78℃。添加正丁基鋰(15%己烷溶液；1.92 mL)且在-78℃下攪拌反應混合物3小時。再添加正丁基鋰(15%己烷溶液；0.2 mL)且使混合物升溫至-50℃並在此溫度下攪拌1.5小時。添加鹽酸(1 M，4.9 mL)且使混合物升溫至室溫。1小時後，用鹽水稀釋反應混合物且用乙醚萃取。在真空中濃縮合併之萃取物，用己烷稀釋，攪拌30分鐘，且在室溫下靜置隔夜。濾出白色沈澱物，用己烷洗滌，並在真空中乾燥，得到標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.08$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 278$ [M+H]⁺

步驟2：((S)-6-((R)-4-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-氰基-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

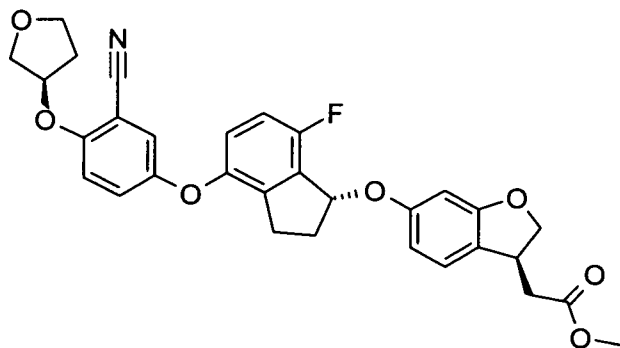
按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-氰基-苯基-硼酸製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.35$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 590$ [M+H]⁺。

步驟3：{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

藉由在室溫下在四氫呋喃中藉由用氟化四丁基銨處理而由((S)-6-((R)-4-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-氰基-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.14$ min；質譜(ESI⁺): $m/z = 476$ [M+H]⁺。

中間物75

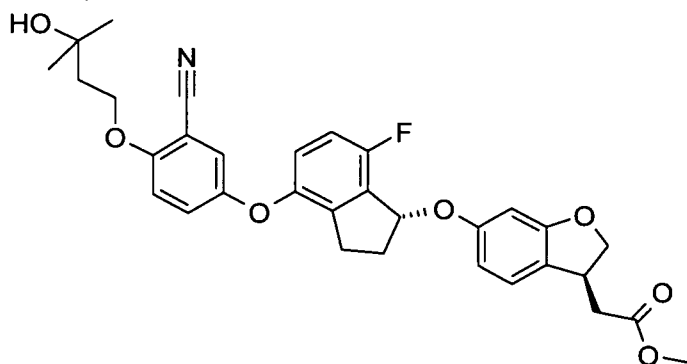
((S)-6-((R)-4-[3-氰基-4-((R)-四氫呋喃-3-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸(S)-四氫-呋喃-3-基酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.20$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 546 [M+H]^+$ 。

中間物76

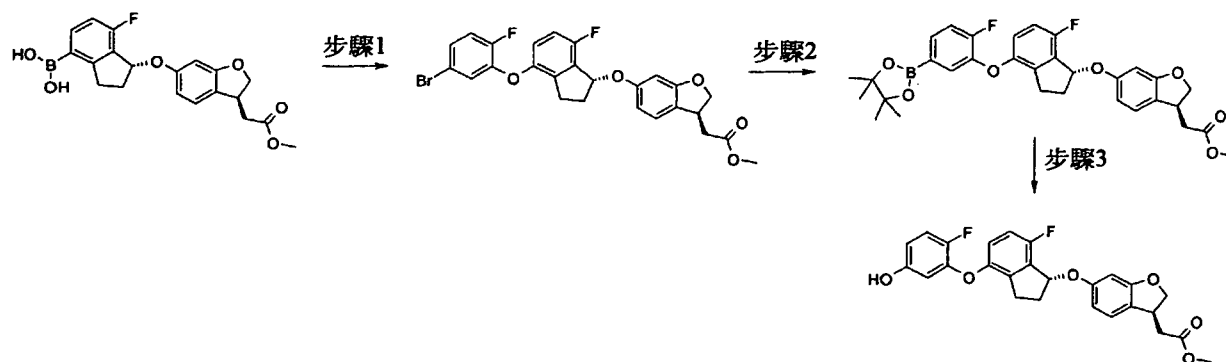
((S)-6-[(R)-4-[3-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.20$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 562 [M+H]^+$ 。

中間物77

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-5-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及5-溴-2-氟-苯酚製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.99$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 531, 533 [M+H]^+$

步驟2：((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

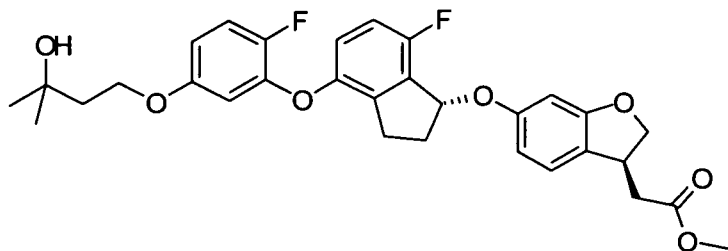
按照類似於對於中間物4所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(5-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 1.13$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 579 [M+H]^+$ 。

步驟3：{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-5-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物5所述者之程序，由((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.67$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 469 [M+H]^+$ 。

中間物78

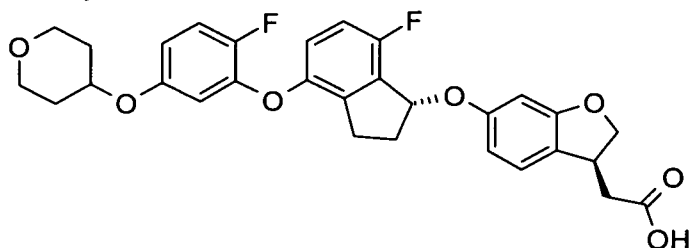
((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-5-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.84$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

中間物79

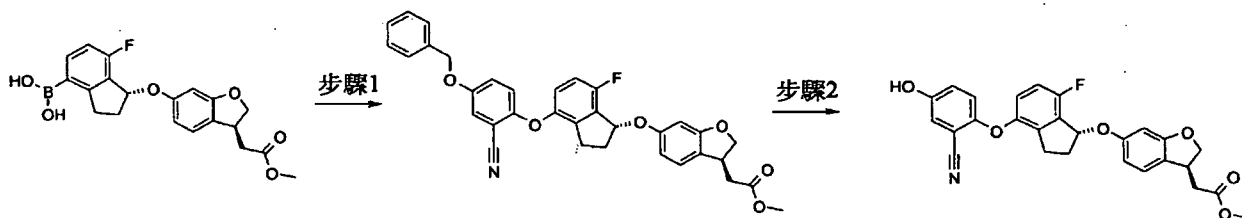
((S)-6-[(R)-7-氟-4-[2-氟-5-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物3所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-5-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及四氫-呋喃-4-醇製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.92$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 575 [M+Na]^+$ 。

中間物80

{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：{(S)-6-[(R)-4-(4-苄氧基-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

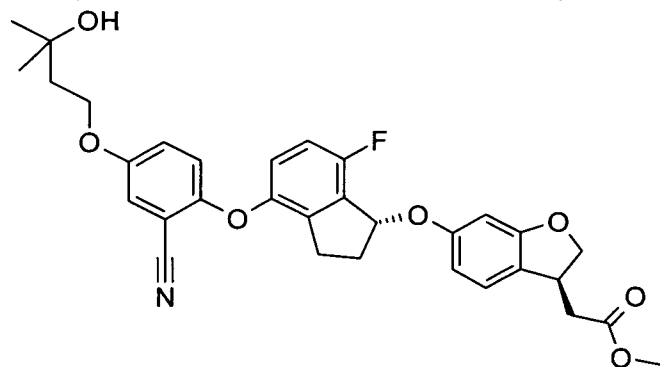
按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及5-苄氧基-2-羥基-苯甲腈製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.99$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 566 [M+H]^+$

步驟2: {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

藉由在室溫下在10%鈹/存在下在甲醇中氫化而由{(S)-6-[(R)-4-(4-苄氧基-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.61$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 476 [M+H]^+$

中間物81

((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-羥基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.77$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 562 [M+H]^+$ 。

中間物82

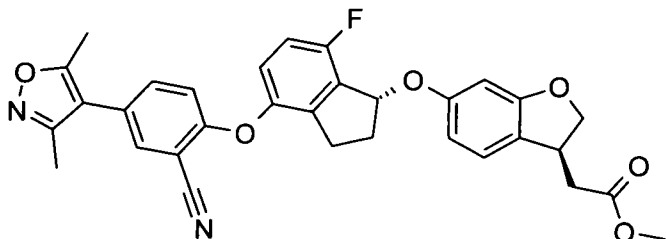
{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

中間物83

Cn1cc(C#N)c(Oc2ccc3c(c2)C[C@H](O[C@@H]4C[C@@H](COC(=O)O)C5=CC=CC=C5O4)c3)c1

中間物84

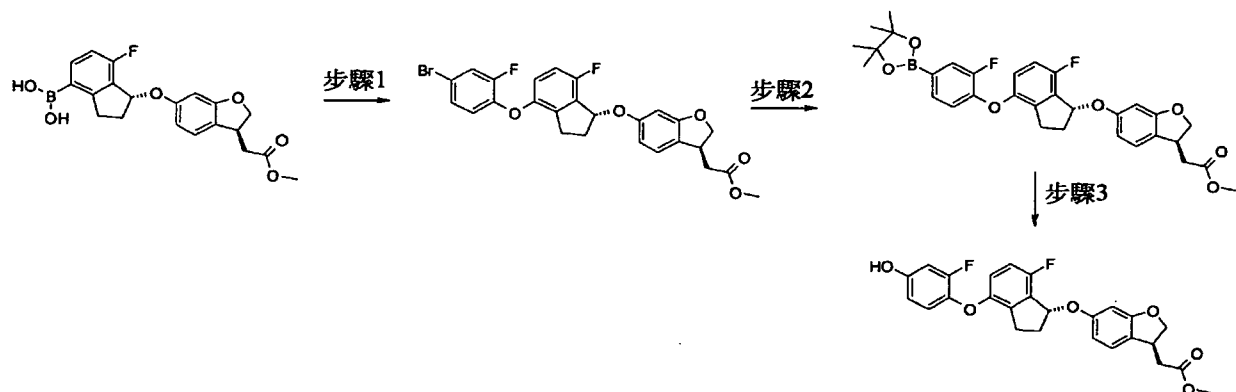
((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物83所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3,5-二甲基異噁唑-4-酮酸製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.81$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 555 [M+H]^+$ 。

中間物85

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮酸及4-溴-2-氟-苯酚製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 1.05$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 531, 533 [M+H]^+$

步驟2：((S)-6-[(R)-7-氟-4-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

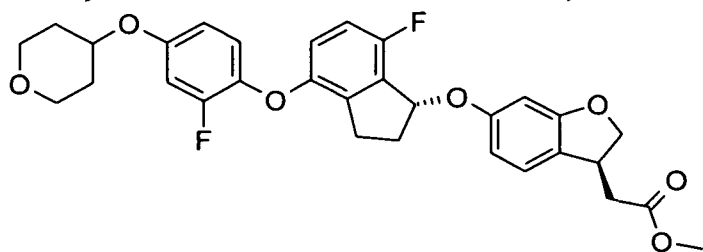
按照類似於對於中間物4所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 1.14$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 579 [M+H]^+$ 。

步驟3： {(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物5所述者之程序，由((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.67$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 469 [M+H]^+$ 。

中間物86

((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-4-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物3所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及四氫-呋喃-4-醇製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.81$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 575 [M+Na]^+$ 。

中間物87

((S)-6-{(R)-4-[4-氟基-3-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

中間物 88

CC(C)(C)COc1ccc(C#N)cc1Oc2ccc3c(c2)C[C@H](O[C@@H]4Cc5ccccc5O4)C3

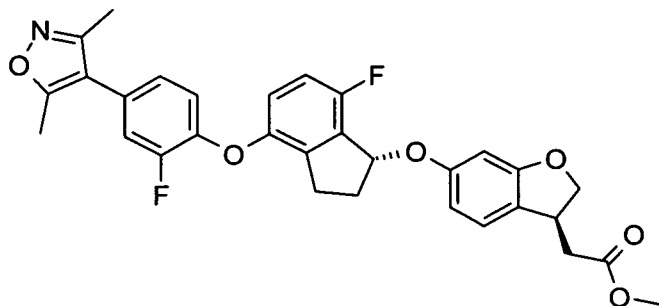
中間物 89

CC(C)(C)C(O)CCOC1=CC=C(OC2=CC=C3C=C(C=C2)C4CC5C(=C3)OC(C5)C4)C=C1F

按照類似於對於中間物8所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-氟-4-羥基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及甲苯-4-磺酸3-羥基-3-甲基-丁酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.74$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 577 [M+Na]^+$ 。

中間物90

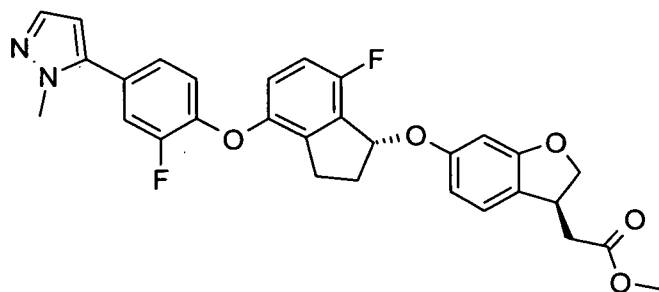
((S)-6-[(R)-4-[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-氟苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物83所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及3,5-二甲基異噁唑-4-羧酸製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.82$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 548 [M+H]^+$ 。

中間物91

((S)-6-[(R)-7-氟-4-[2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

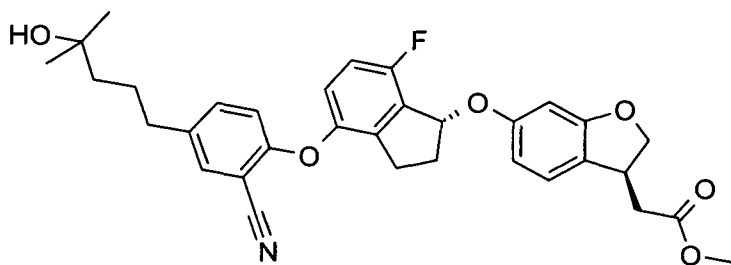


按照類似於對於中間物83所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-溴-2-氟-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑製備

標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.70$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 533$ $[M+H]^+$ 。

中間物92

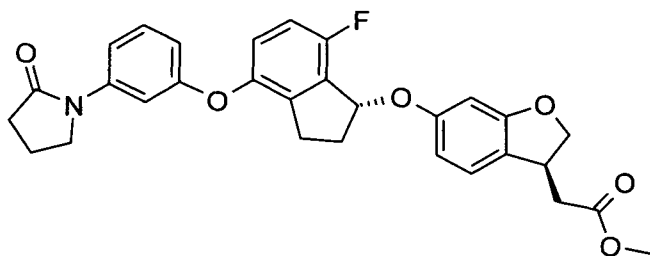
((S)-6-((R)-4-[2-氰基-4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物62(步驟1及2)所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2-甲基-戊-4-烯-2-醇製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.78$ min。質譜(ESI^+): $m/z = 560$ $[M+H]^+$ 。

中間物93

((S)-6-((R)-7-氟-4-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

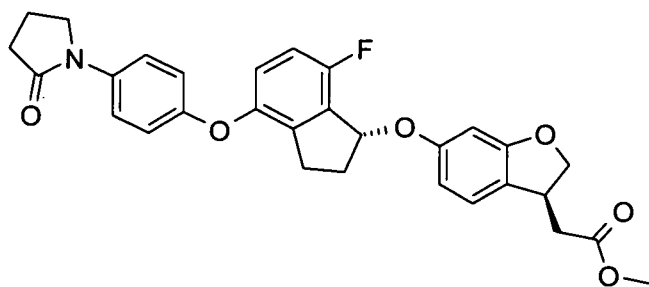


按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮及1-(3-羥基-苯基)-吡咯啶-2-酮製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.18$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 518$ $[M+H]^+$ 。

中間物94

((S)-6-((R)-7-氟-4-[4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

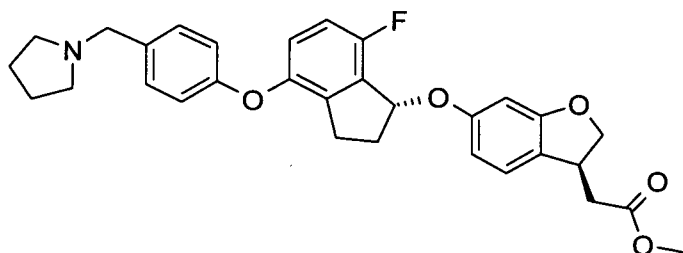
基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基}-2,3-二氫-1H-茛-4-基酮酸及1-(4-羥基-苯基)-吡咯啉-2-酮製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.14$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 518$ $[M+H]^+$ 。

中間物95

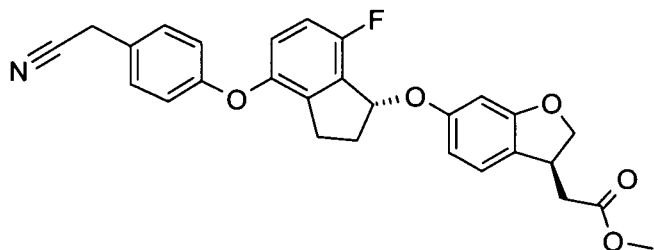
((S)-6-((R)-7-氟-4-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基}-2,3-二氫-1H-茛-4-基酮酸及4-吡咯啉-1-基甲基-苯酚製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 0.95$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 518$ $[M+H]^+$ 。

中間物96

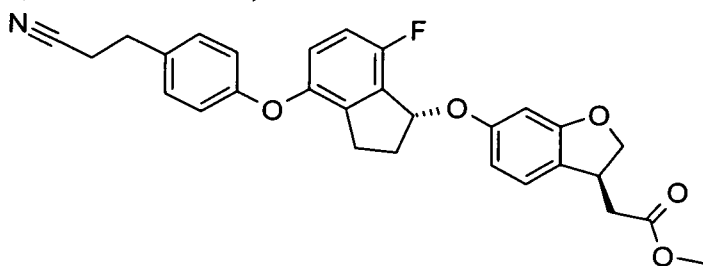
((S)-6-((R)-4-[4-(氰基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并-呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮酸及4-羥基苯甲基氰化物製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.19$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

中間物97

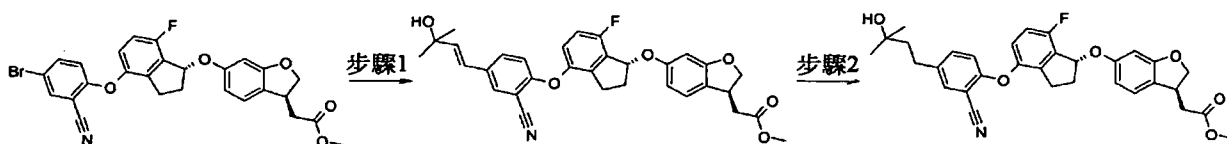
((S)-6-[(R)-4-[4-(2-氰基乙基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物6所述者之程序，由(R)-7-氟-1-[(S)-3-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3-二氫苯并呋喃-6-基氧基]-2,3-二氫-1H-茚-4-基酮酸及3-(4-羥基-苯基)-丙腈製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.18$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

中間物98

((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



步驟1：((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基-丁-1-烯基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

用氬氣淨化((S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(30 mg)、2-甲基-丁-3-烯-2-醇(30 mg)及三乙胺(50 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之混合物10分鐘。添加乙醯基丙酮酸鈣(II)(5 mg)且在90°C下在氬氣氛圍下攪拌反

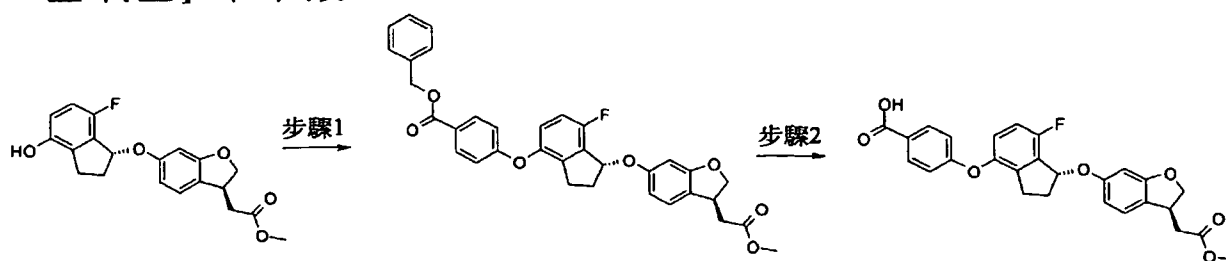
應混合物隔夜。冷卻至室溫後，用乙醚稀釋反應混合物且用NH₄Cl水溶液洗滌。經MgSO₄乾燥有機相且在真空中濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯)，得到標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.68$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 544$ [M+H]⁺

步驟2：((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

藉由在室溫下在三乙胺及10%鈀/碳存在下在四氫呋喃中氫化而由((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基-丁-1-烯基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.71$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 546$ [M+H]⁺

中間物99

4-[(R)-7-氟-1-((S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸



步驟1：4-[(R)-7-氟-1-((S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸苯甲酯

按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-(苄氧基羰基)-苯基酮酸製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.30$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 569$ [M+H]⁺。

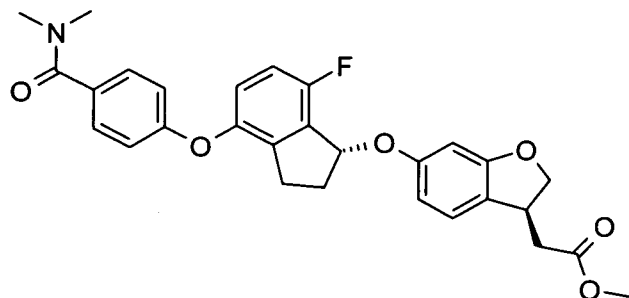
步驟2：4-[(R)-7-氟-1-((S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸

藉由在室溫下在10%鈀/碳存在下在乙酸乙酯中氫化而由4-[(R)-7-

氟-1-((S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸苯甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.13$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 479 [M+H]^+$ 。

中間物100

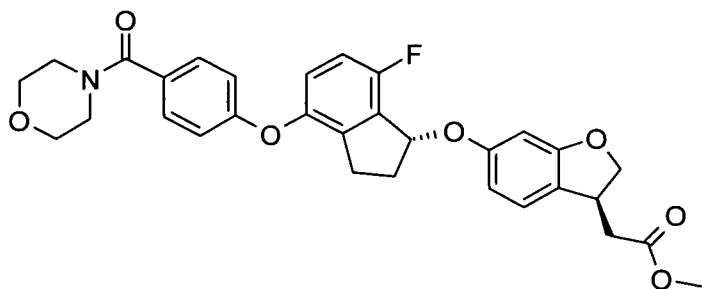
((S)-6-{(R)-4-[4-(二甲基胺甲醯基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



將四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄(58 mg)添加至4-[(R)-7-氟-1-((S)-3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸(78 mg)與乙基二異丙胺(85 μ L)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。添加二甲胺(2 M四氫呋喃溶液; 85 μ L)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。LC (方法9): $t_R = 1.14$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 506 [M+H]^+$ 。

中間物101

((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(嗎啉-4-羰基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

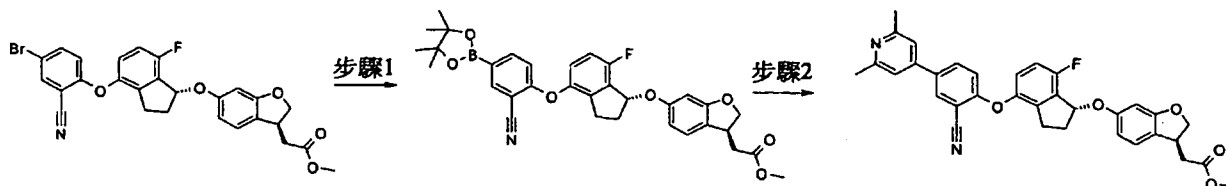


按照類似於對於中間物100所述者之程序，由4-[(R)-7-氟-1-((S)-

3-甲氧基羰基甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-6-基氧基)-二氫茚-4-基氧基]-苯甲酸及嗎啉製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.13$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 548 [M+H]^+$ 。

中間物102

((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



步驟1：((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物4所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及雙(頻哪醇根基)-二硼製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 1.06$ min。

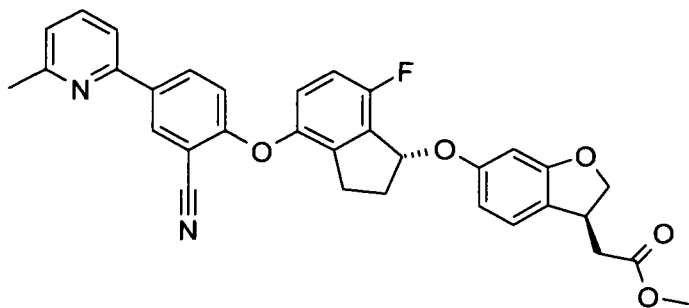
步驟2：((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

按照類似於對於中間物83所述者之程序，使用[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II)作為催化劑，由((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯及4-溴-2,6-二甲基-吡啶製備標題化合物。LC (方法17): $t_R = 0.70$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 565 [M+H]^+$ 。

中間物103

((S)-6-{(R)-7-氟-4-[2-氟-4-(6-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧

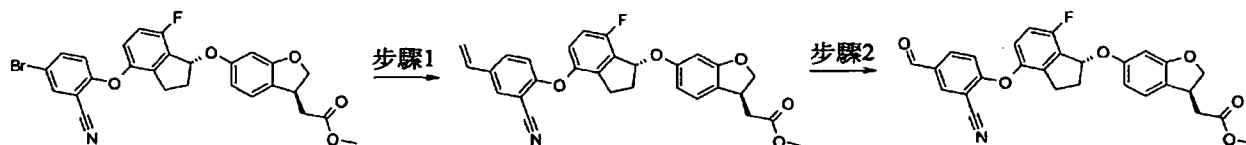
氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物83所述者之程序，使用[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈣(II)作為催化劑，由((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯及2-溴-6-甲基-吡啶製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.90$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$ 。

中間物106

{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：{6-[4-(2-氰基-4-乙基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

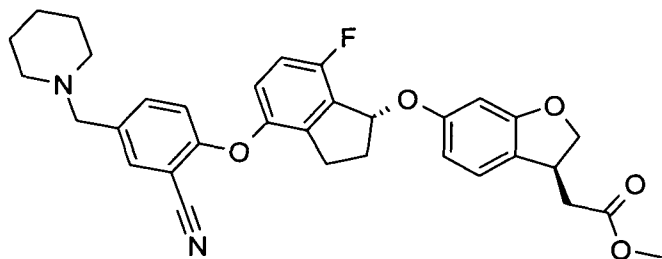
用氬氣淨化{(S)-6-[(R)-4-(4-溴-2-氰基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(320 mg)、乙烯基三氟硼酸鉀(200 mg)、 Cs_2CO_3 (600 mg)及水(100 μ L)於甲苯(5 mL)中之混合物。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯鈣(II)(30 mg)且在氬氣氛圍下在高壓釜中將反應混合物加熱至100°C隔夜。冷卻至室溫後，用乙醚稀釋反應混合物，用 NH_4Cl 水溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯)純化殘餘物，得到標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.86$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 486 [M+H]^+$ 。

步驟2： {(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

在室溫下攪拌{6-[4-(2-氰基-4-乙炔基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(165 mg)、四氧化錫(4%水溶液；100 μ L)及水(0.5 mL)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物30分鐘。添加(偏)過碘酸鈉(400 mg)且在室溫下攪拌混合物4小時。用乙醚稀釋混合物，用硫代硫酸鈉水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。粗產物不經進一步純化即可用於下一反應步驟。LC (方法12): t_R = 0.67 min；質譜(ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺。

中間物107

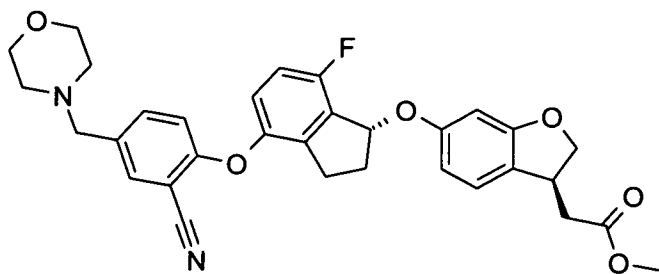
{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下攪拌{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(50 mg)與哌啶(60 mg)於1,2-二氯乙烷(2 mL)中之混合物1小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50 mg)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用乙醚稀釋混合物，用NaHCO₃水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。藉由MPLC純化殘餘物，得到標題化合物。LC (方法4): t_R = 1.00 min；質譜(ESI⁺): m/z = 557 [M+H]⁺。

中間物108

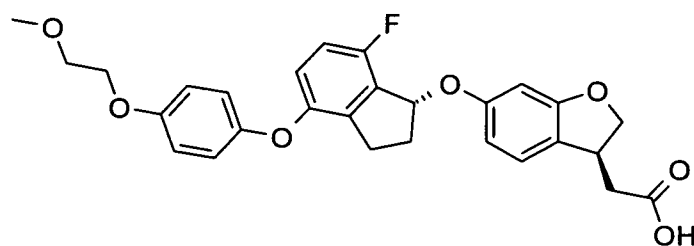
((S)-6-[(R)-4-[2-氰基-4-(嗎啉-4-基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯



按照類似於對於中間物107所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及嗎啉製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 0.98$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 559$ $[M+H]^+$ 。

實例1

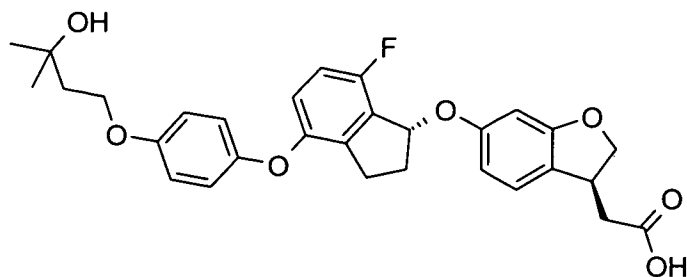
[(S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



在室溫下將1 M NaOH水溶液(0.7 mL)添加至[(S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯(62 mg)於甲醇(2 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物6小時。蒸發有機溶劑，添加水，且用1 M HCl水溶液(0.7 mL)中和所得混合物。在室溫下攪拌溶液0.5小時。藉由過濾分離沈澱物，用水洗滌並乾燥，得到標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.39$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 493$ $[M-H]^-$ 。

實例2

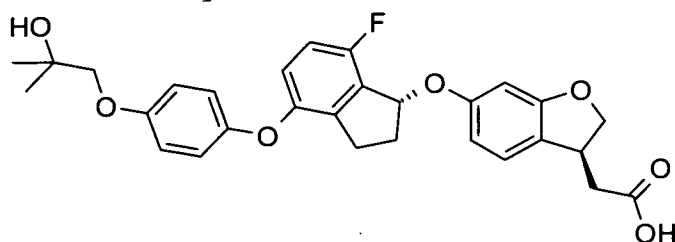
[(S)-6-[(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.41$ min; 質譜 (ESI⁻): $m/z = 521$ [M-H]⁻。

實例3

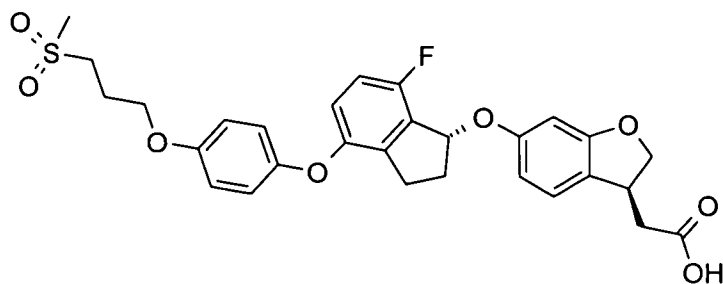
[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.35$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 531$ [M+Na]⁺。

實例4

[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸

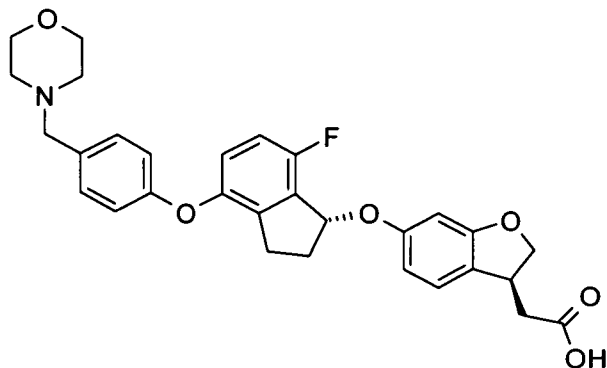


按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(3-

甲烷磺醯基-丙氧基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.22$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 557 [M+H]^+$ 。

實例5

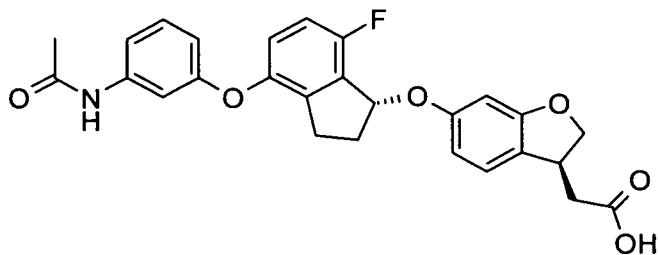
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-嗎啉-4-基甲基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.87$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 518 [M-H]^-$ 。

實例6

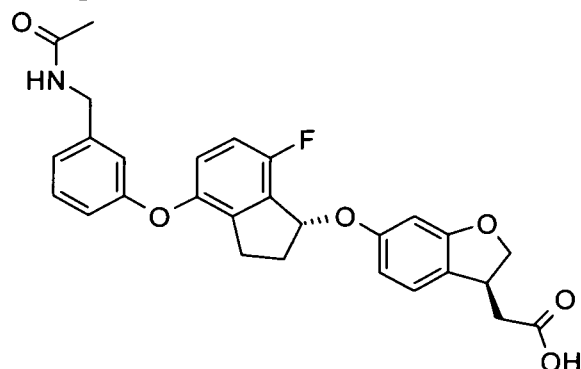
{(S)-6-[(R)-4-(3-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.01$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 476 [M-H]^-$ 。

實例7

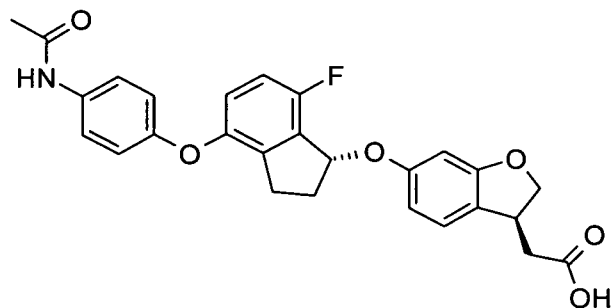
[(*S*)-6-[(*R*)-4-[3-(乙醯基胺基-甲基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-[(*R*)-4-[3-(乙醯基胺基-甲基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.99$ min; 質譜(ESI⁻): $m/z = 490$ [M-H]⁻。

實例8

{(*S*)-6-[(*R*)-4-(4-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸

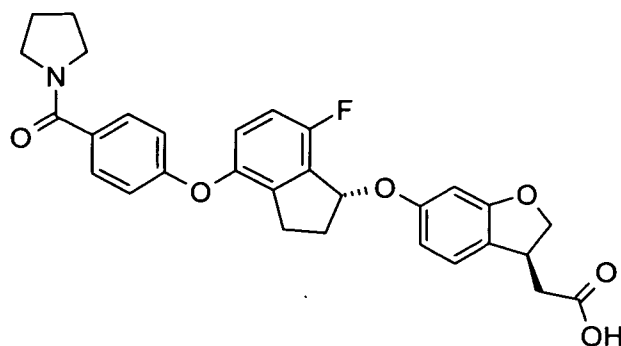


按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-4-(4-乙醯基胺基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.00$ min; 質譜(ESI⁻): $m/z = 476$ [M-H]⁻。

實例9

[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(吡咯啶-1-羰基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-

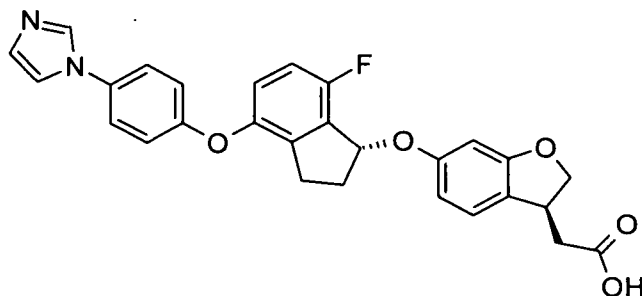
二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(吡咯啉-1-羰基)-苯氧基]-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.06$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 518 [M+H]^+$ 。

實例10

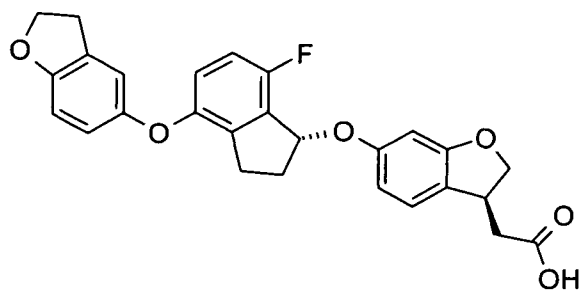
{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-咪唑-1-基-苯氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-(4-咪唑-1-基-苯氧基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.89$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 487 [M+H]^+$ 。

實例11

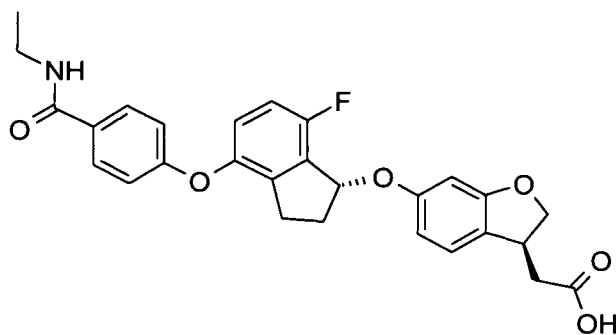
{(*S*)-6-[(*R*)-4-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基氧基)-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.13$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 463$ $[M+H]^+$ 。

實例12

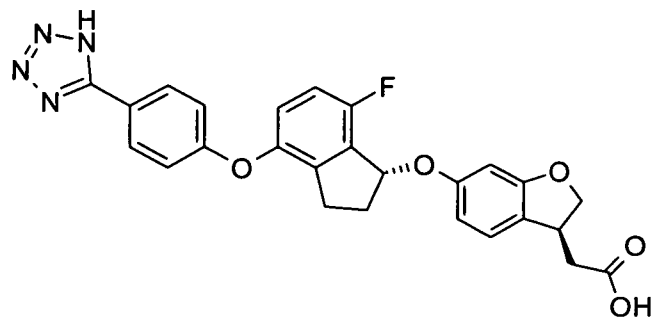
{(S)-6-[(R)-4-(4-乙基胺甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-乙基胺甲醯基-苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.01$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 490$ $[M-H]^-$ 。

實例13

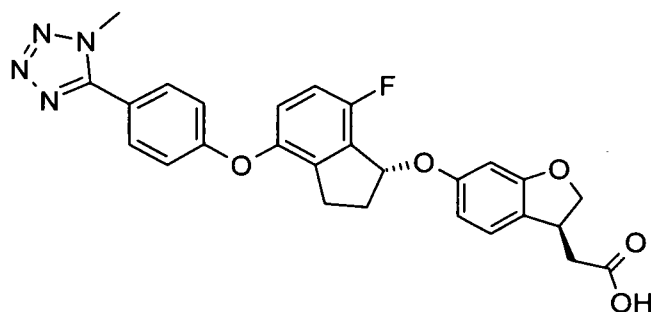
[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 0.99$ min; 質譜(ESI): $m/z = 487$ [M-H]⁻。

實例14

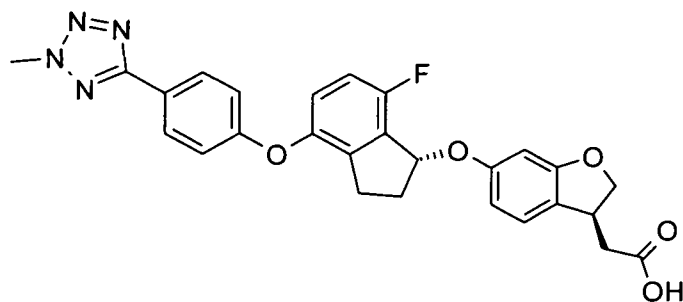
[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.04$ min; 質譜(ESI): $m/z = 501$ [M-H]⁻。

實例15

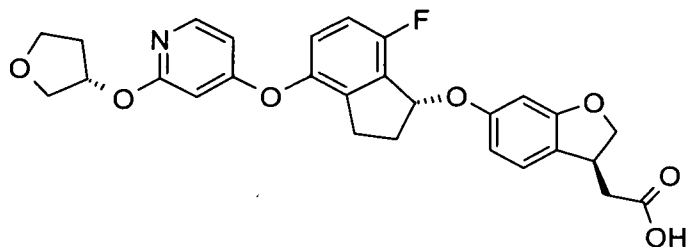
[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.10$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 501$ [M-H]⁺。

實例16

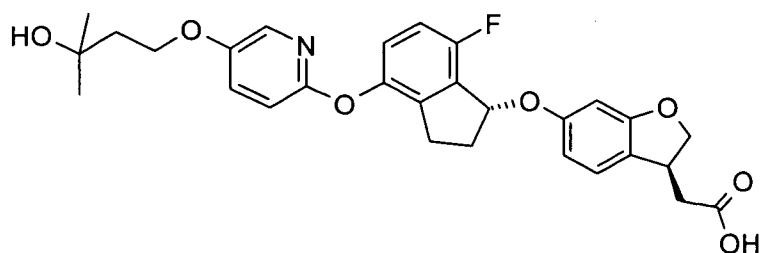
{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-{2-[(*S*)-四氫-呋喃-3-基氧基]-吡啶-4-基氧基}-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-{2-[(*S*)-四氫-呋喃-3-基氧基]-吡啶-4-基氧基}-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 1.09$ min; 質譜(ESI⁺): $m/z = 506$ [M-H]⁺。

實例17

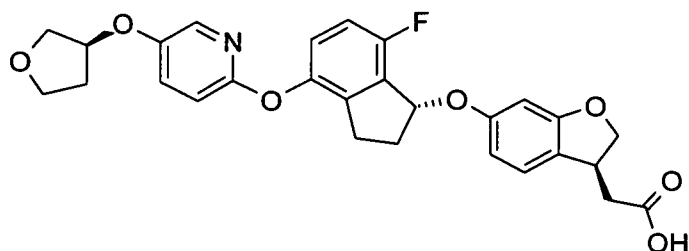
[(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-[5-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-7-氟-4-[5-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。質譜(ESI^-): $m/z = 522$ [M-H] $^-$ 。

實例18

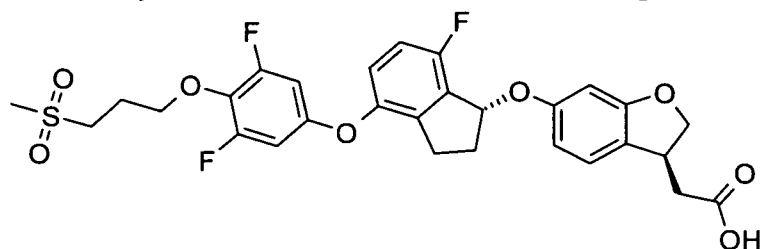
{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-{5-[(*S*)-四氫-呋喃-3-基氧基]-吡啶-2-基氧基}-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(*S*)-6-[(*R*)-7-氟-4-{5-[(*S*)-四氫-呋喃-3-基氧基]-吡啶-2-基氧基}-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.05$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 506$ [M-H] $^-$ 。

實例19

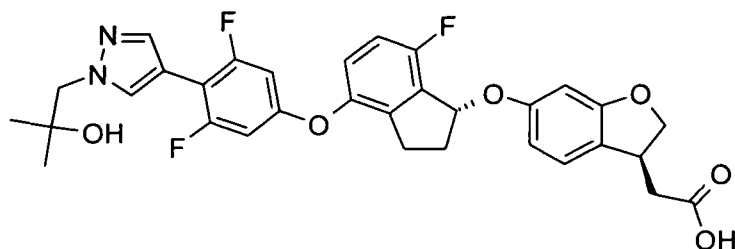
[(*S*)-6-{(*R*)-4-[3,5-二氟-4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-{(*R*)-4-[3,5-二氟-4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 2.76$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 593$ [M+H] $^+$ 。

實例20

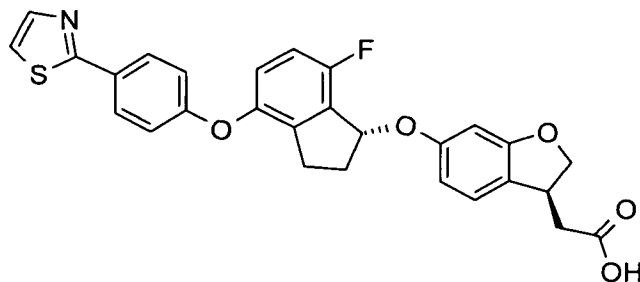
{(S)-6-[(R)-4-{3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-{3,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基-丙基)-1H-吡唑-4-基]-苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 2.89$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 595$ $[M+H]^+$ 。

實例21

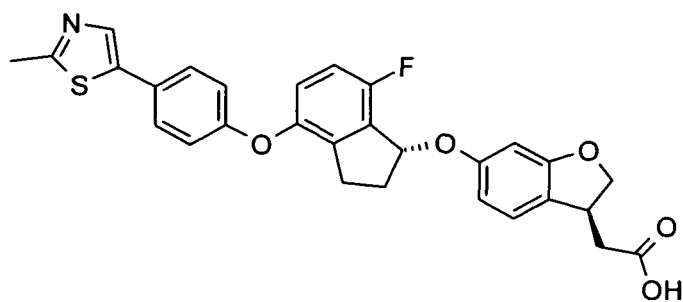
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-噻唑-2-基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-噻唑-2-基-苯氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.15$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 504$ $[M+H]^+$ 。

實例22

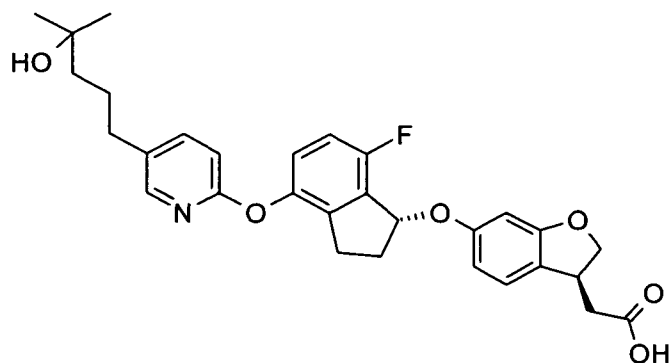
[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.13$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 518 [M+H]^+$ 。

實例23

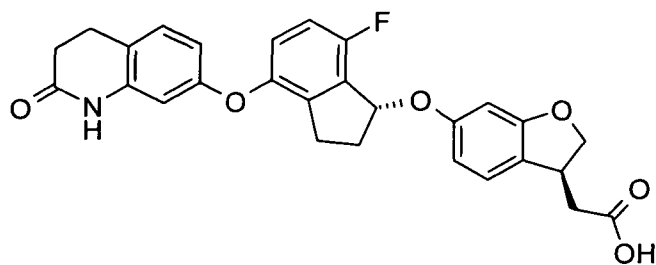
[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[5-(4-羥基-4-甲基-戊基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(S)-6-{(R)-7-氟-4-[5-(4-羥基-4-甲基-戊基)-吡啶-2-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法6): $t_R = 0.39$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$ 。

實例24

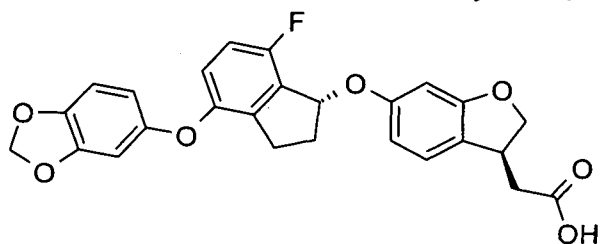
{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(2-側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基氧基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.05$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 490$ [M+H]⁺。

實例25

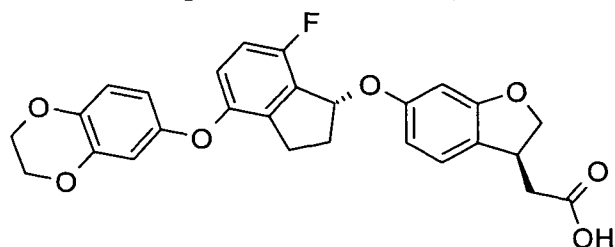
{(S)-6-[(R)-4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.15$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 465$ [M+H]⁺。

實例26

{(S)-6-[(R)-4-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸

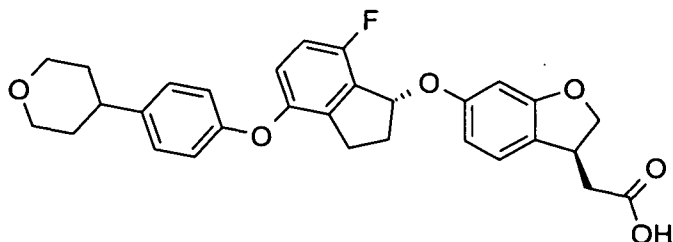


按照類似於對於實例1所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,3-二氫

苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫
 苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.14$
 min; 質譜(ESI^+): $m/z = 479 [M+H]^+$ 。

實例27

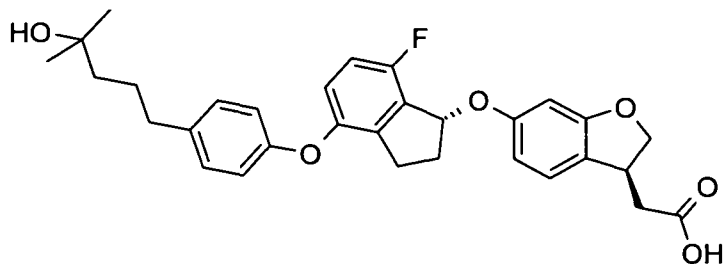
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(四氫-2H-呋喃-4-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-
 2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(
 (四氫-2H-呋喃-4-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-
 基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法11): $t_R = 1.37$ min; 質譜(ESI^-):
 $m/z = 503 [M-H]^-$ 。

實例28

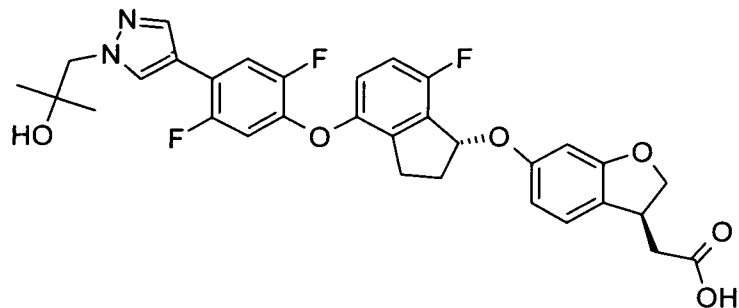
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-
 2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(4-
 羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-
 乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.69$ min; 質譜(ESI^+):
 $m/z = 521 [M+H]^+$ 。

實例29

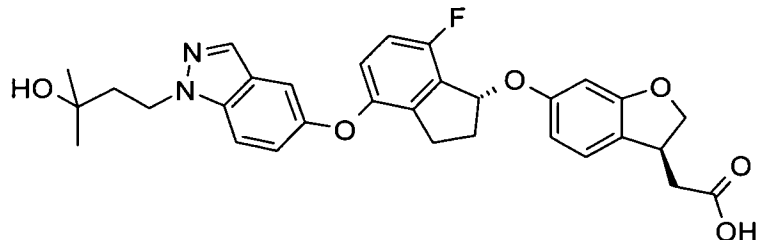
[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,5-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并-呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 3.06$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 595$ $[M+H]^+$ 。

實例30

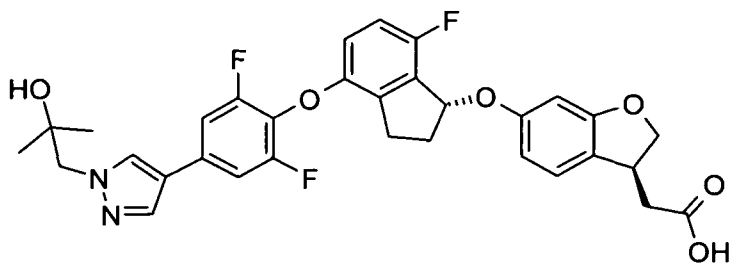
((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-5-基氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-5-基氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.07$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 547$ $[M+H]^+$ 。

實例31

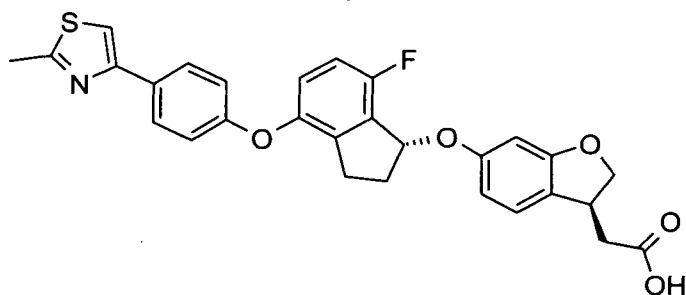
[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,6-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,6-二氟-4-[1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基]苯氧基}-7-氟-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并-呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 3.03$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 595 [M+H]^+$ 。

實例32

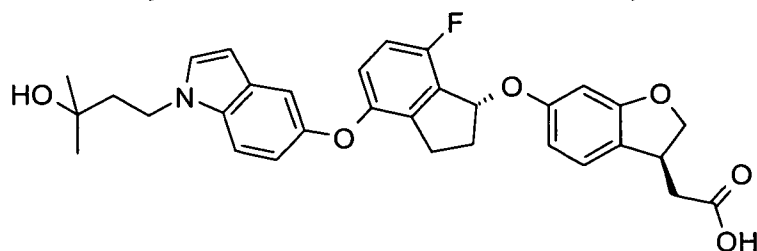
((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基噻唑-4-基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(2-甲基噻唑-4-基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法2): $t_R = 0.94$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 518 [M+H]^+$ 。

實例33

((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸

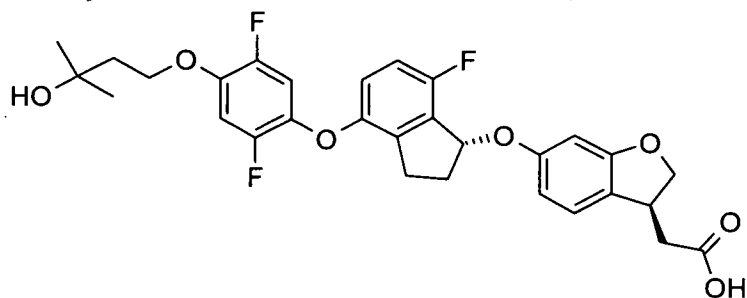


按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-

羥基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-基氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.73 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 546 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例34

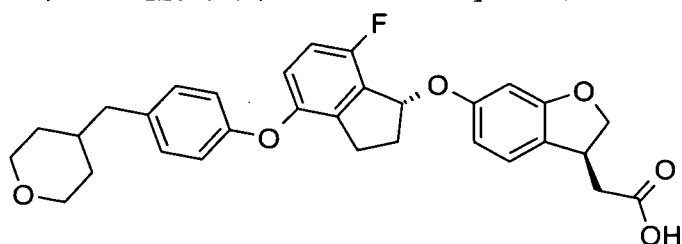
((*S*)-6-((*R*)-4-[2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-4-[2,5-二氟-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法7): $t_R = 3.11 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 559 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例35

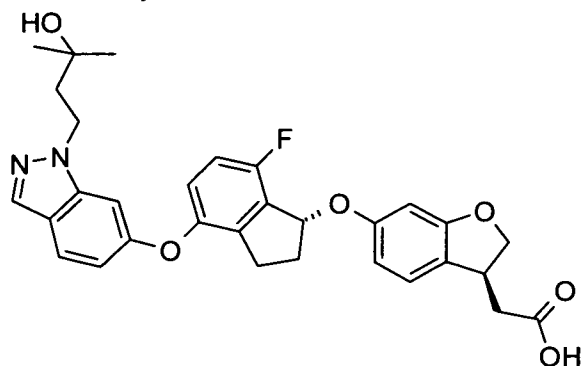
[(*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-{4-[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]苯氧基}-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-{4-[(四氫-2H-呋喃-4-基)甲基]苯氧基}-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.79 \text{ min}$; 質譜(ESI^+): $m/z = 519 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例36

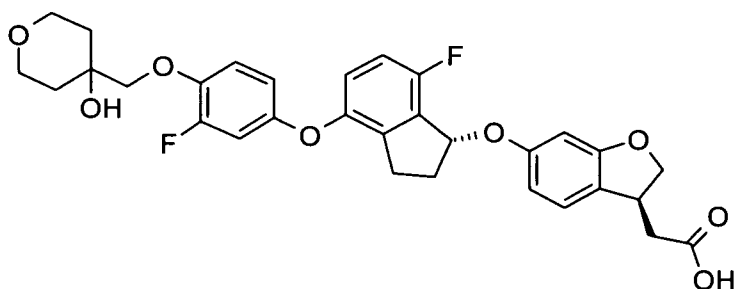
((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.08$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 547 [M+H]^+$ 。

實例37

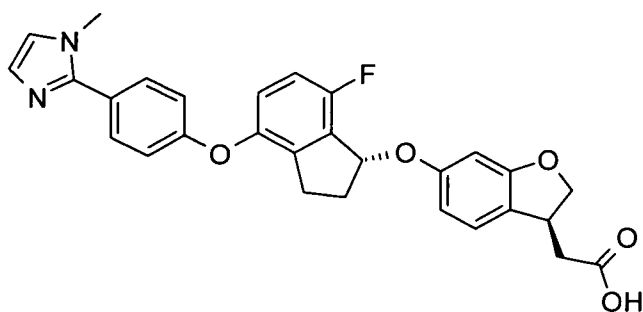
[(*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-{3-氟-4-[(4-羥基四氫-2*H*-呋喃-4-基)-甲氧基]苯氧基}-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-{3-氟-4-[(4-羥基四氫-2*H*-呋喃-4-基)甲氧基]苯氧基}-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.08$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 569 [M+H]^+$ 。

實例38

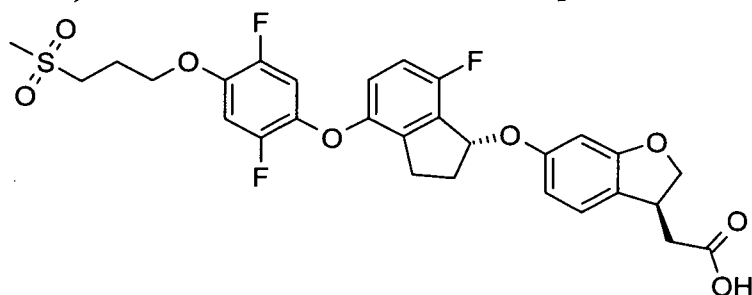
((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.34$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 501$ [M+H]⁺。

實例39

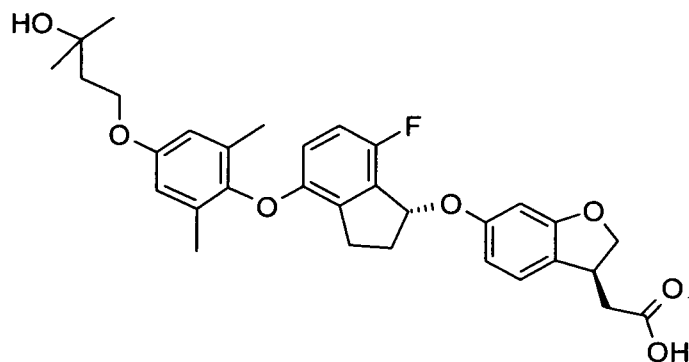
[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,5-二氟-4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由[(*S*)-6-((*R*)-4-{2,5-二氟-4-[3-(甲磺醯基)-丙氧基]苯氧基}-7-氟-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法14): $t_R = 2.42$ min; 質譜 (ESI⁻): $m/z = 591$ [M-H]⁻。

實例40

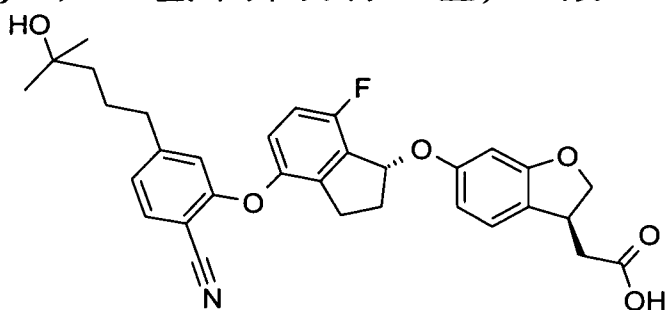
((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2,6-二甲基苯氧基]-二氫茚-1-基氧基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-((*R*)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-2,6-二甲基苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法3): $t_R = 0.61$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例41

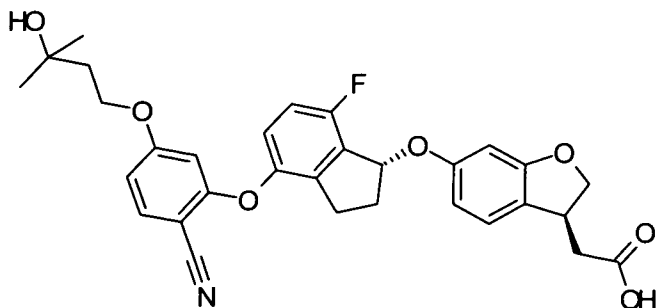
((*S*)-6-((*R*)-4-[2-氰基-5-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-((*R*)-4-[2-氰基-5-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.50$ min ; 質譜(ESI^+): $m/z = 546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例42

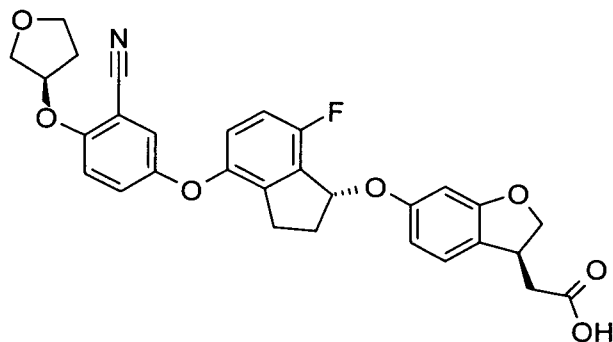
((*S*)-6-((*R*)-4-[2-氰基-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.41$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 548$ $[M+H]^+$ 。

實例43

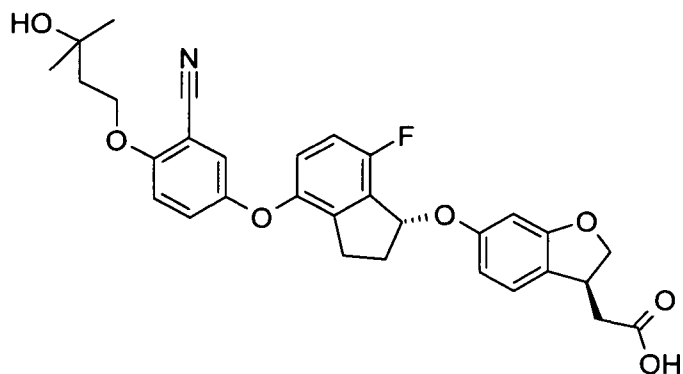
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[3-氰基-4-((*R*)-四氫呋喃-3-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[3-氰基-4-((*R*)-四氫呋喃-3-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.11$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 532$ $[M+H]^+$ 。

實例44

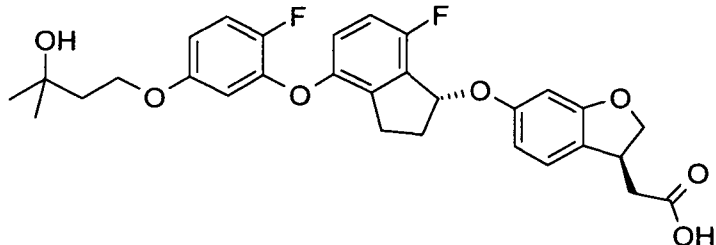
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[3-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[3-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.11$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 548$ $[M+H]^+$ 。

實例45

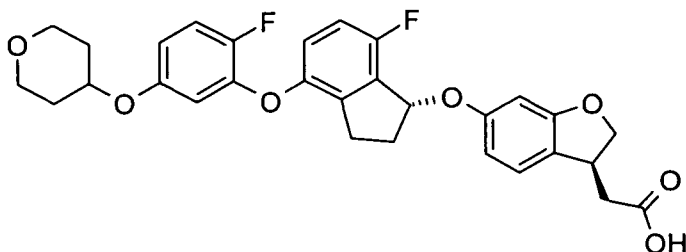
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-5-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.60$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 541$ $[M+H]^+$ 。

實例46

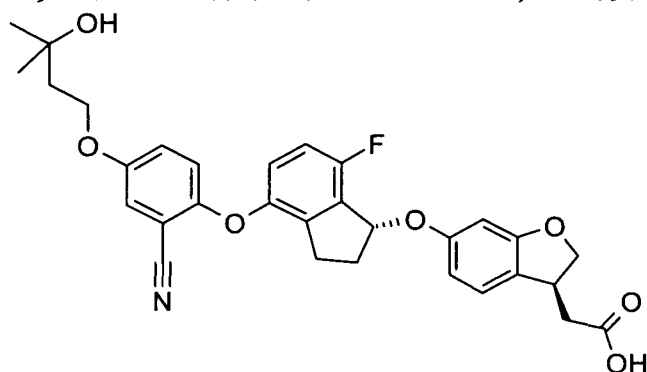
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-5-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-5-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.68$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 539$ $[M+H]^+$ 。

實例47

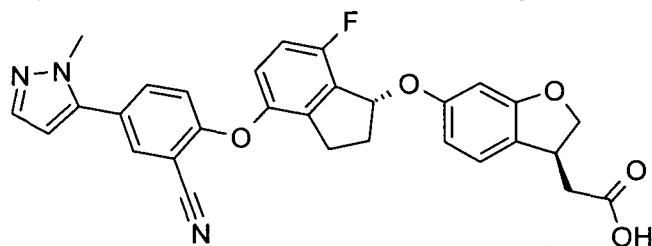
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.52$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 548$ $[M+H]^+$ 。

實例48

((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸

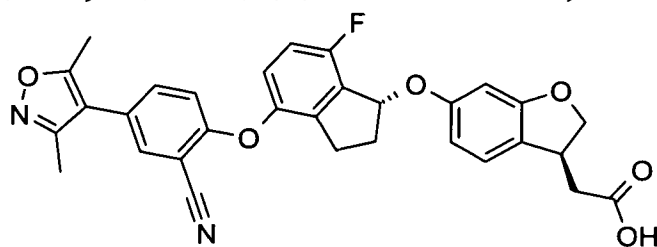


按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙

醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.26$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 526$ $[M+H]^+$ 。

實例49

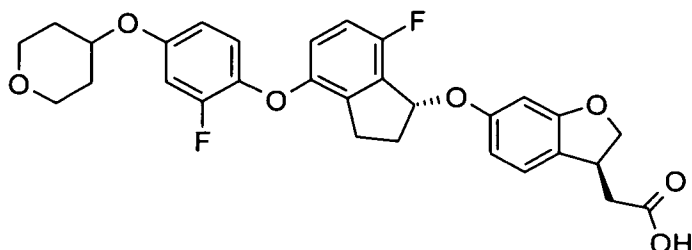
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.47$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 541$ $[M+H]^+$ 。

實例50

((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(四氫-2*H*-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸

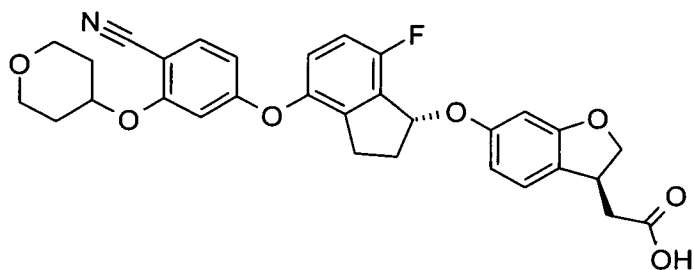


按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(四氫-2*H*-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.59$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 539$ $[M+H]^+$ 。

$[M+H]^+$ 。

實例51

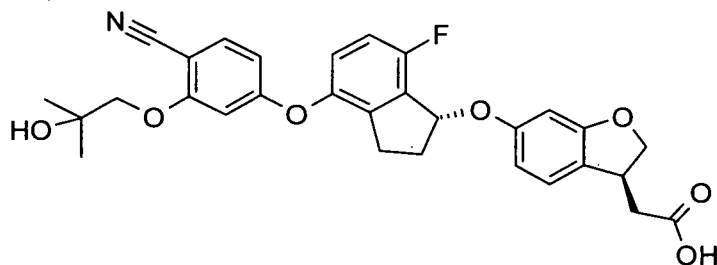
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-氰基-3-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-氰基-3-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.13$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 546$ $[M+H]^+$ 。

實例52

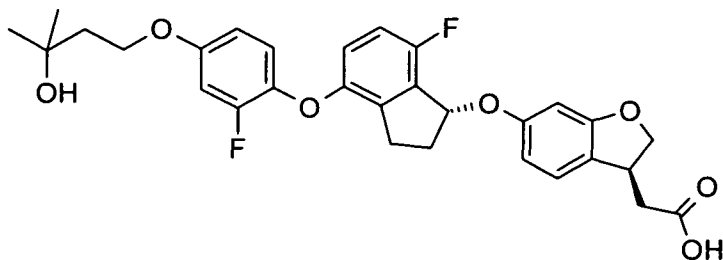
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-氰基-3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-氰基-3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.09$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 534$ $[M+H]^+$ 。

實例53

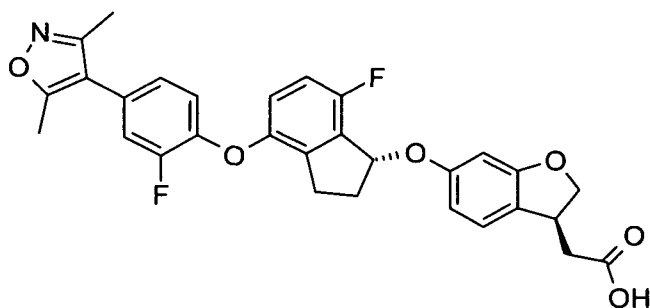
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(3-羥基-3-甲基丁氧基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法13): $t_R = 0.47$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 541$ $[M+H]^+$ 。

實例54

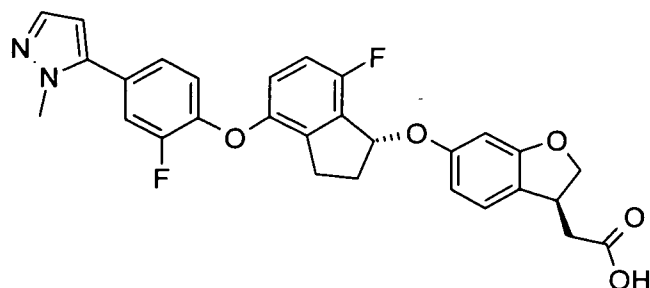
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-氟苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-2-氟苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.71$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 534$ $[M+H]^+$ 。

實例55

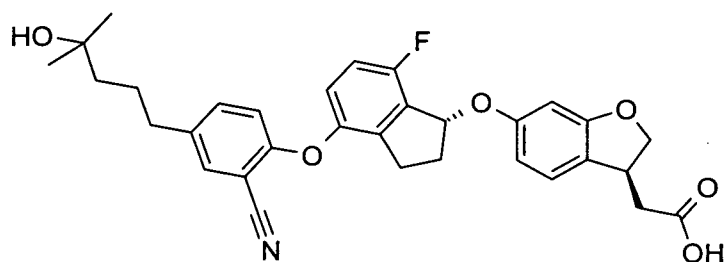
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.54$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 519$ $[M+H]^+$ 。

實例56

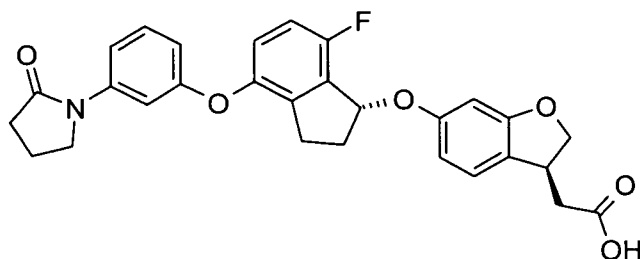
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(4-羥基-4-甲基戊基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.52$ min; 質譜(ESI^-): $m/z = 544$ $[M-H]^-$ 。

實例57

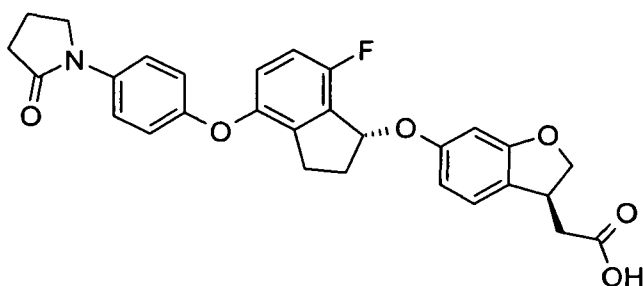
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.09$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺。

實例58

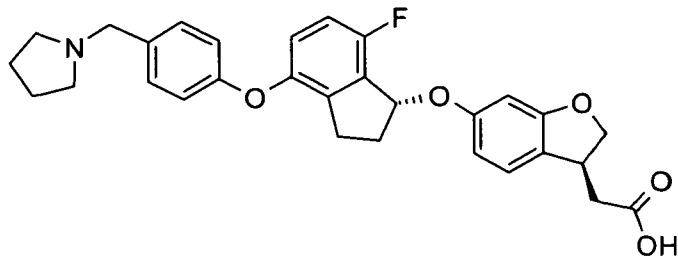
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.05$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺。

實例59

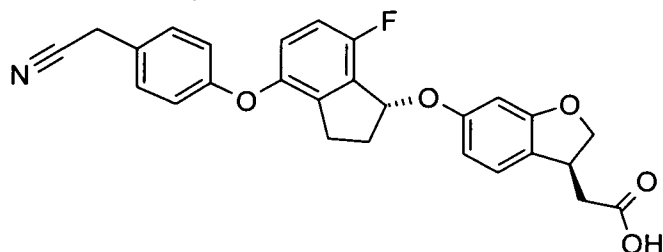
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(吡咯啉-1-基甲基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 0.89$ min; 質譜 (ESI⁺): $m/z = 504$ [M+H]⁺。

實例60

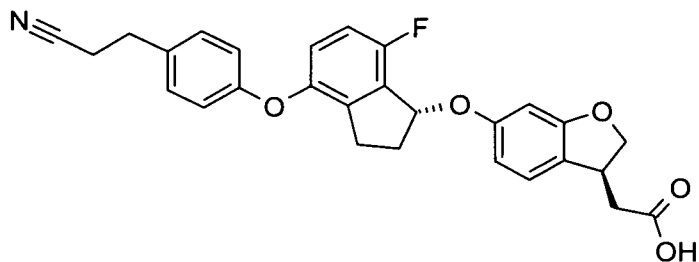
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(氰基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫
 苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(氰基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.10$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 460$ $[M+H]^+$ 。

實例61

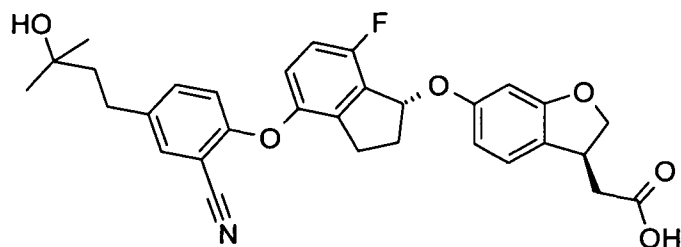
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(2-氰基乙基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫
 苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(2-氰基乙基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法4): $t_R = 1.09$ min；質譜(ESI^+): $m/z = 474$ $[M+H]^+$ 。

實例62

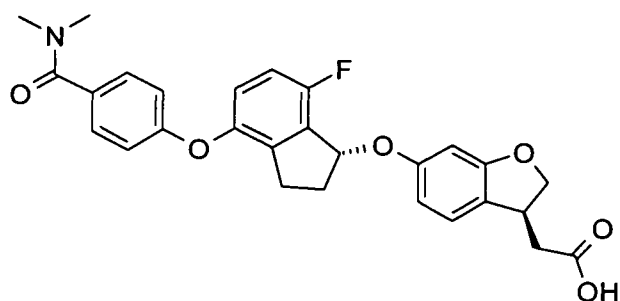
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基
 氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法12): $t_R = 0.41$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 532 [M+H]^+$ 。

實例63

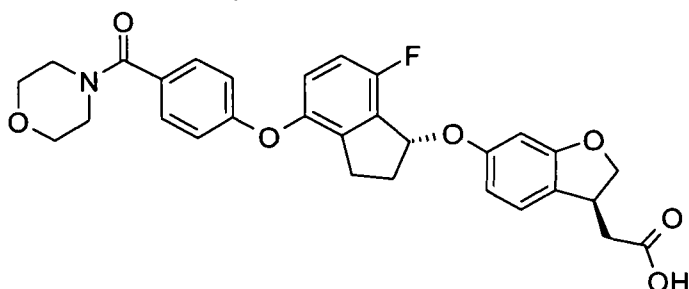
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(二甲基胺甲醯基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(二甲基胺甲醯基)苯氧基]-7-氟-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.04$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 492 [M+H]^+$ 。

實例64

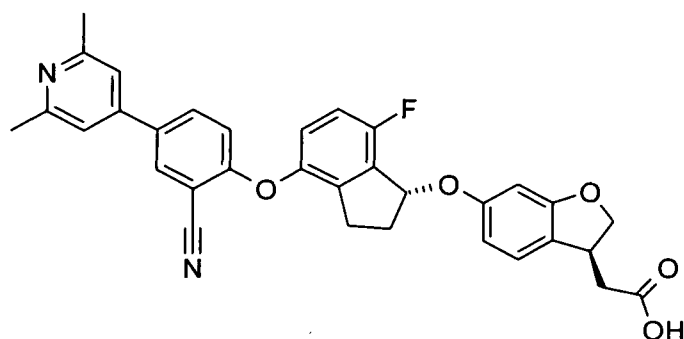
((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(嗎啉-4-羰基)苯氧基]-二氫茛-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[4-(嗎啉-4-羰基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法9): $t_R = 1.03$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 534 [M+H]^+$ 。

實例65

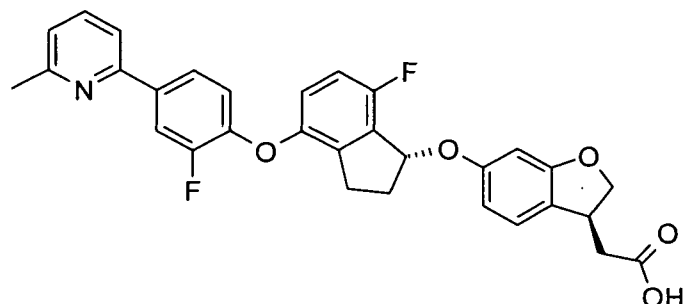
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法16): $t_R = 0.85$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$ 。

實例66

((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(6-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸

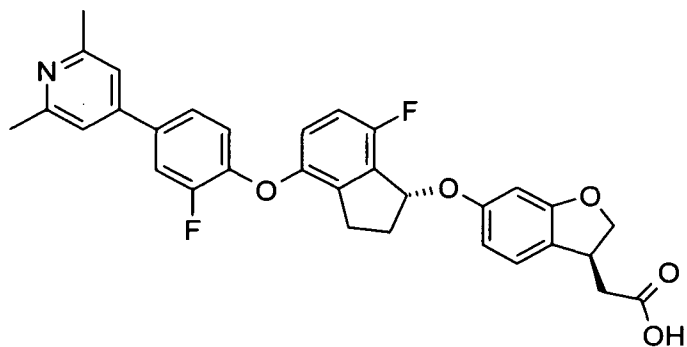


按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-7-氟-4-[2-氟-4-(6-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-

二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.74$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 530$ $[M+H]^+$ 。

實例67

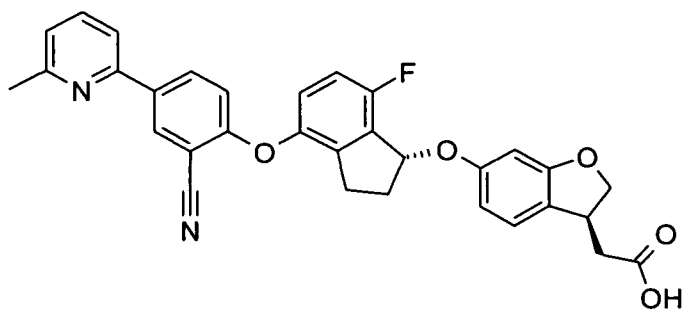
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[4-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法16): $t_R = 0.87$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 544$ $[M+H]^+$ 。

實例68

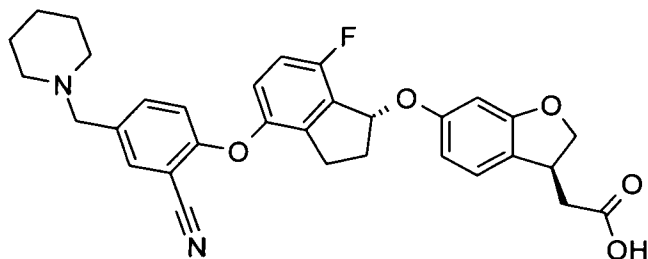
((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(6-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((*S*)-6-{{(*R*)-4-[2-氰基-4-(6-甲基吡啶-2-基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基}-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法10): $t_R = 0.67$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 537$ $[M+H]^+$ 。

實例69

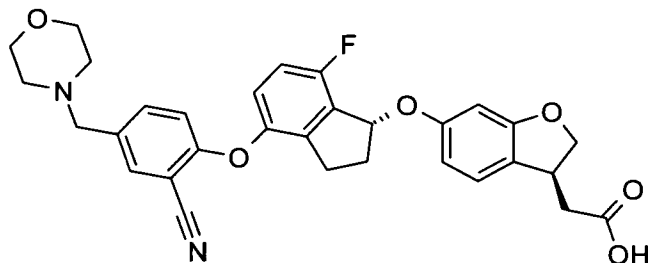
{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-4-(哌啶-1-基甲基)苯氧基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法18): $t_R = 0.58$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 543$ $[M+H]^+$ 。

實例70

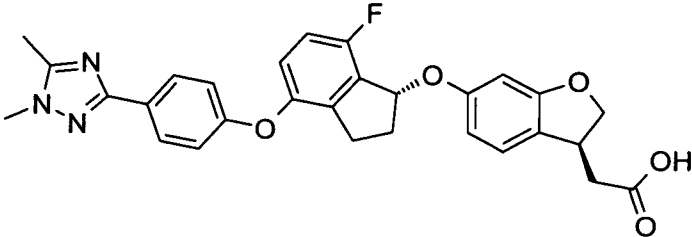
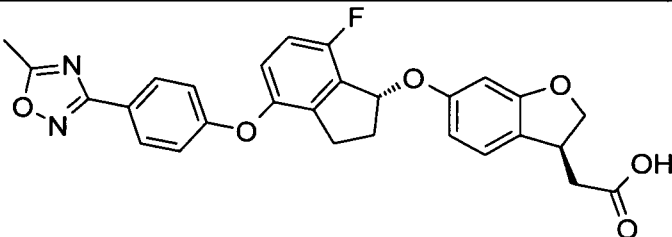
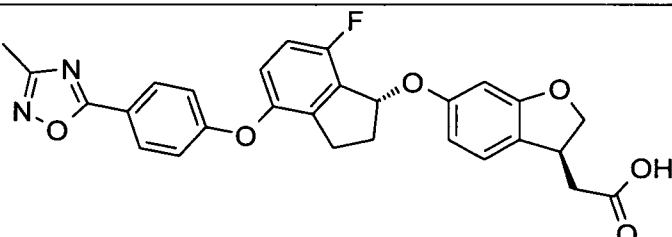
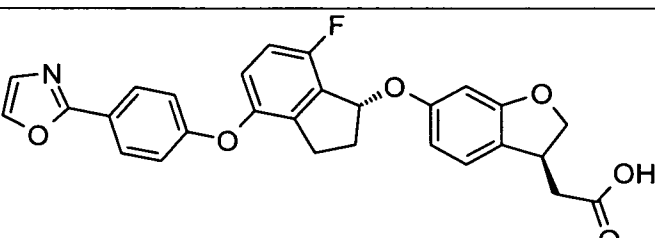
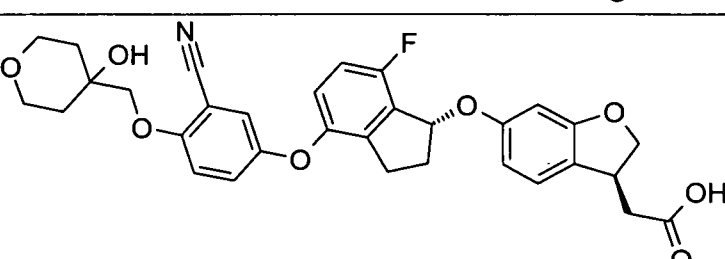
((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(嗎啉-4-基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



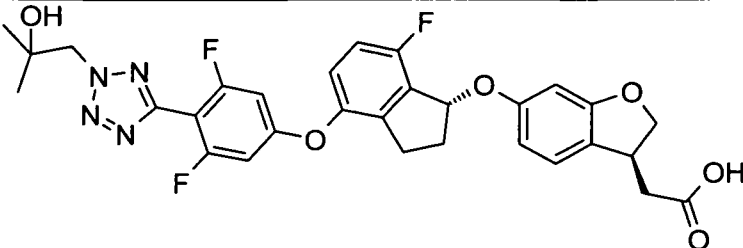
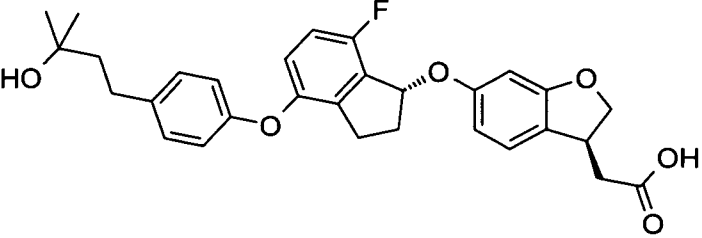
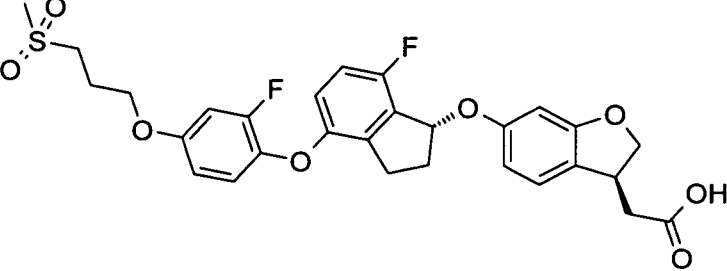
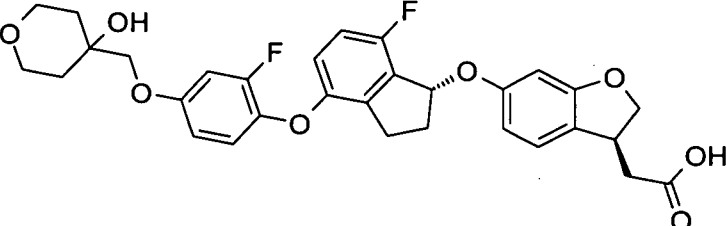
按照類似於對於實例1所述者之程序，使用KOH作為鹼及使用乙醇作為溶劑，由((S)-6-{(R)-4-[2-氰基-4-(嗎啉-4-基甲基)苯氧基]-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC (方法19): $t_R = 0.62$ min; 質譜(ESI^+): $m/z = 545$ $[M+H]^+$ 。

採用對於實例1所述之程序，由相應甲酯獲得以下化合物。按照類似於對於中間物6所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及相應苯基或雜芳基酮酸製備，或按照類似於對於中間物20所述者之程序，由{(S)-6-[(R)-

7-氟-4-羥基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及相應氟-苯或雜芳基氟化物製備以下化合物之甲酯。使用上述程序或熟習技術者已知及文獻中所述之其他方法製備偶合反應中所用之帶有酮基或氟原子之個別(Het)Ar基團。或者，使用有機化學文獻及以上實驗部分中所述之常規採用的程序，由適當前驅體基團(例如碘、溴或氯原子或羥基)精心設計連接於(Het)Ar基團(其在化合物I中已經由O連接於分子其餘部分)的殘基。

實例71	
實例72	
實例73	
實例74	
實例75	

實例76	
實例77	
實例78	
實例79	
實例80	
實例81	
實例82	

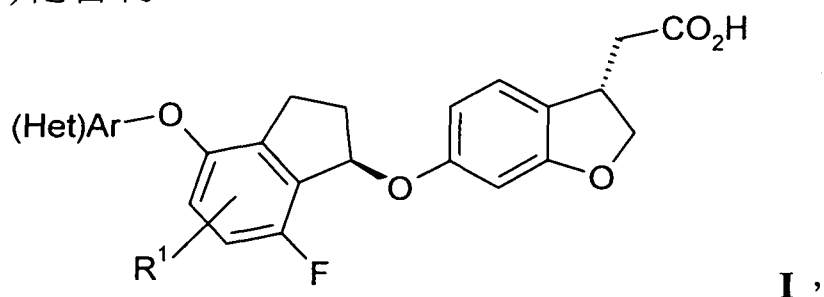
實例83	
實例84	
實例85	
實例86	

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其鹽，

其中

(Het)Ar經由碳原子連接且選自由以下組成之群：

苯基、萘基及具有5至10個環成員原子之單環或雙環雜芳族基，其中2至9個環成員為碳原子，及

一個環成員為選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂之未經取代或經取代之雜原子，或

一個環成員為N，且第二環成員選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂，或

兩個環成員為N，且第三環成員選自N、NH、NR^N、O、S、S(=O)及S(=O)₂，

其中在萘基中不連接於式I之二氫茚基-O原子的環視情況為部分飽和的，

其中在雙環雜芳族基中不連接於式I之二氫茚基-O原子的環視情況為部分飽和的，同時芳族環包括至少一個雜原子，且視情況

部分或完全飽和橋鍵中之一個環成員經N、NH、NR^N、O、S、S(=O)或S(=O)₂置換，或

部分或完全飽和橋鍵中之一個環成員經N、NH或NR^N

置換，且第二環成員經NH、 NR^N 、O、S、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ 置換，或

完全飽和橋鍵中之兩個非鄰位環成員經O原子置換，其中此等基團中之任一者經1個基團 R^2 取代或1個NH基團經 NR^2 基團置換；且

其中此等基團中之任一者視情況且獨立地經1至4個 R^3 基團取代；

或(Het)Ar-G1選自由以下組成之群：2,3-二氫吡啶、2,3-二氫異吡啶、2,3-二氫苯并呋喃、1,3-二氫異苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、1,2,3,4-四氫喹啉、1,2,3,4-四氫異喹啉、吡啶、異吡啶及2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯，

其中此等基團中之任一者經由芳族碳原子連接於式(I)中之二氫茛基氧基，且其中在此等雙環基中之每一者中1個 CH_2 基團視情況經 $\text{C}(=\text{O})$ 置換且此等雙環基中之每一者視情況經1個 R^2 基團取代並視情況且獨立地經1至4個 R^3 基團取代；

R^1 選自由以下組成之群 $\text{R}^1\text{-G1}$ ：H、F、Cl、 $\text{F}_3\text{C-}$ 、 NC- 、 $\text{F}_3\text{C-O-}$ 及 $\text{H}_3\text{C-S}(=\text{O})_2\text{-}$ ；

R^2 選自由以下組成之群 $\text{R}^2\text{-G1}$ ：

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-4} 烷基-NH-、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2\text{N-}$ 、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{3-6} 環烷基-O-、 C_{1-4} 烷基-S-、 C_{1-4} 烷基-S($=\text{O}$)-及 C_{1-4} 烷基-S($=\text{O}$) $_2$ ，

其中各烷基及環烷基經1至3個獨立地選自 R^4 之基團取代且視情況經1個或多個F原子取代；

及 C_{1-4} 烷基-C($=\text{O}$)-、雜環基-C($=\text{O}$)-、 $\text{HNR}^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、 C_{1-4} 烷基-NR $^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、 C_{3-6} 環烷基-NR $^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、雜環基-NR $^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、苯基-NR $^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、雜芳基-NR $^N\text{-C}(=\text{O})\text{-}$ 、 $\text{HO}_2\text{C-}$ 、 C_{1-4}

烷基-O-C(=O)-、C₃₋₆環烷基-O-C(=O)-、雜環基-O-C(=O)-、-NHR^N、C₁₋₄烷基-C(=O)NR^N-、C₃₋₆環烷基-C(=O)NR^N-、雜環基-C(=O)NR^N-、苯基-C(=O)NR^N-、雜芳基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄烷基-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂NR^N-、雜環基-S(=O)₂NR^N-、苯基-S(=O)₂NR^N-、雜芳基-S(=O)₂NR^N-、雜環基-O-、苯基-O-、雜芳基-O-、C₃₋₆環烷基-S-、雜環基-S-、苯基-S-、雜芳基-S-、C₃₋₆環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、苯基-S(=O)-、雜芳基-S(=O)-、C₃₋₆環烷基-S(=O)₂-、雜環基-S(=O)₂-、苯基-S(=O)₂-、雜芳基-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄烷基-NR^N-S(=O)₂-、雜環基、苯基及雜芳基，

其中各烷基、環烷基及雜環基視情況經1至3個獨立地選自R⁴之基團取代且視情況經1個或多個F原子取代；

其中各苯基及雜芳基視情況經1至5個獨立地選自R⁵之取代基取代；

其中雜環基選自：

C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經NR^N、NR⁴、O、S、S(=O)或S(=O)₂置換及/或1個>CH-基團經N置換，或

其中1個CH₂基團經NR^N、NR⁴、O或S置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團經C(=O)或S(=O)₂置換；且

其中雜芳基選自：

四唑基，吡啶酮基，

5員雜芳環，其含有1個選自NR^N、NR⁵、N、O及S之環成員，或

含有1個N及1個選自NR^N、NR⁵、N、O及S之環成員，
或

含有1個 NR^{N} 、 NR^{S} 、 N 、 O 或 S 及2個 N ，及

6員雜芳環，其含有1至3個 N 原子，

其限制條件為全部 R^2 不可為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基- O - C_{1-4} 烷基、 HO - C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基- NH -、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2\text{N}$ -、 C_{1-4} 烷基- O -、 C_{1-4} 烷基- S -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})$ -及 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ ；

R^3 選自由以下組成之群 $\text{R}^3\text{-G1}$ ： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 HO - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基- O - C_{1-4} 烷基、 $\text{NR}^{\text{N}}\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基- NR^{N} -、 C_{1-4} 烷基- O -、 C_{3-6} 環烷基- O -、 C_{1-4} 烷基- O - C_{1-4} 烷基- O -、 C_{1-4} 烷基- S -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})$ -及 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -，

其中任何烷基及環烷基視情況經1個或多個 F 原子取代；

R^4 選自由以下組成之群 $\text{R}^4\text{-G1}$ ： Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-4} 烷基、 CN 、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -、雜環基- $\text{C}(=\text{O})$ -、 H_2N - $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{1-4} 烷基- NR^{N} - $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{3-6} 環烷基- NR^{N} - $\text{C}(=\text{O})$ -、雜環基- NR^{N} - $\text{C}(=\text{O})$ -、苯基- NR^{N} - $\text{C}(=\text{O})$ -、雜芳基- NR^{N} - $\text{C}(=\text{O})$ -、 HO - $\text{C}(=\text{O})$ -、 C_{1-4} 烷基- O - $\text{C}(=\text{O})$ -、 NHR^{N} 、 C_{1-4} 烷基- NR^{N} -、 C_{1-4} 烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}$ -、 C_{3-6} 環烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}$ -、雜環基- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}$ -、苯基- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}$ -、雜芳基- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}$ -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}$ -、 C_{3-6} 環烷基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}$ -、雜環基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}$ -、苯基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}$ -、雜芳基- $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{N}}$ -、 OH 、 C_{1-4} 烷基- O -、 C_{1-4} 烷基- O - C_{1-4} 烷基- O -、 C_{3-6} 環烷基- O -、雜環基- O -、苯基- O -、雜芳基- O -、 C_{1-4} 烷基- S -、 C_{3-6} 環烷基- S -、雜環基- S -、苯基- S -、雜芳基- S -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})$ -、 C_{3-6} 環烷基- $\text{S}(=\text{O})$ -、雜環基- $\text{S}(=\text{O})$ -、苯基- $\text{S}(=\text{O})$ -、雜芳基- $\text{S}(=\text{O})$ -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、 C_{3-6} 環烷基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、雜環基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、苯基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、雜芳基- $\text{S}(=\text{O})_2$ -、 H_2N - $\text{S}(=\text{O})_2$ -、 C_{1-4} 烷基- NR^{N} - $\text{S}(=\text{O})_2$ -、雜環基、苯基及雜芳基，

其中任何烷基、環烷基及雜環基視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1或2個獨立地選自H₃C-、HO-、H₃C-O-及-CN之基團取代；

其中雜環基選自：

C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經NR^N、O、S、S(=O)或S(=O)₂置換及/或1個>CH-基團經N置換，或

其中1個CH₂基團經NR^N、O或S置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團經C(=O)或S(=O)₂置換；且

其中雜芳基選自：

四唑基，吡啶酮基，

5員雜芳環，其含有1個選自NR^N、O及S之環成員，或

含有1個N及1個選自NR^N、O及S之環成員，或

含有1個NR^N、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1至3個N原子，且

各雜芳基視情況經1至3個獨立地選自F、Cl、-CH₃、-CN及-O-CH₃之取代基取代；

R⁵選自由以下組成之群R⁵-G1：F、Cl、Br、CN、C₁₋₄烷基、環丙基、F₃C-、HO-C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-、F₃C-O-、-S(=O)-C₁₋₄烷基及S(=O)₂-C₁₋₄烷基；且

R^N選自由以下組成之群R^N-G1：H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-C(=O)-、C₁₋₄烷基-NH-C(=O)-、C₁₋₄烷基-N(C₁₋₄烷基)-C(=O)-、C₁₋₄烷基-O-C(=O)-及C₁₋₄烷基-S(=O)₂-；

其中在上文所提及之任何定義中且若未另外規定，則任何烷基或子基團可為直鏈或分支鏈。

2. 如請求項1之化合物，其中R¹為H；

或其鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中(Het)Ar選自由以下組成之群：

苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁唑基及苯并噻唑基，其中此等基團中之每一者經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或(Het)Ar表示2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1個基團 R^3 取代，

或其鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中

(Het)Ar為苯基，其經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或其鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中

R^3 選自由F、 $-CH_3$ 及CN組成之群；

或其鹽。

6. 如請求項1之化合物，其中

R^2 選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-4} 烷基-O-及 C_{3-6} 環烷基-O-組成之群，

其中各烷基及環烷基經1個選自 R^4 之基團取代且視情況經1或2個 C_{1-3} 烷基及/或1至3個F原子取代；

及雜環基- $C(=O)-$ 、 $H_2N-C(=O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $NR^N-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{3-6} 環烷基- $C(=O)NR^N-$ 、雜環基- $C(=O)NR^N-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(=O)_2NR^N-$ 、雜環基-O-、雜芳基-O-、雜環基- $S(=O)_2-$ 、 $H_2N-S(=O)_2-$ 、雜環基、苯基及雜芳基，

其中各烷基、環烷基及雜環基視情況經1個選自 R^4 之基團取

代且視情況經1或2個-CH₃基團及/或1至3個F原子取代；

其中各苯基及雜芳基視情況經1至3個獨立地選自R⁵之取代基取代；

其中雜環基選自：

C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經NR^N或O置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團視情況經C(=O)置換；

其中雜芳基選自：

四唑基，或

5員雜芳環，其含有1個選自NR^N、NR⁵、O及S之環成員，或含有1個N及1個選自NR^N、NR⁵、O及S之環成員，或

含有1個NR^N、NR⁵、O或S及2個N，及

6員雜芳環，其含有1至2個N原子，

其限制條件為全部R²不可為C₁₋₄烷基-、C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、HO-C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷基-O-

或其鹽。

7. 如請求項1之化合物，其中

R²選自由以下組成之群：

NC-C₁₋₂烷基-、HO-C₅₋₆烷基-、四氫吡喃基-CH₂-、吡咯啉-1-基-CH₂-、吡啶-1-基-CH₂-、嗎啉-4-基-CH₂-、H₃C-C(=O)-NH-CH₂-、C₁₋₂烷基-NH-C(=O)-、(C₁₋₂烷基)₂N-C(=O)-、吡咯啉-1-基-C(=O)-、嗎啉-4-基-C(=O)-、H₃C-C(=O)-NH-、吡咯啉-2-酮-1-基、HO-C₂₋₅烷基-O-、H₃C-O-C₂₋₄烷基-O-、H₃C-S(=O)₂-C₁₋₃烷基-O-、四氫呋喃基-O-、四氫吡喃基-O-、四氫吡喃基，及

四氫吡喃基-CH₂-O-，視情況經一個HO-基團取代，及

吡啶基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基及四唑基，其中此等雜芳基中之每一者視情況經1或2個

H₃C-基團或1個HO-C(CH₃)₂-CH₂-基團取代，
或其鹽。

8. 如請求項1之化合物，其中

(Het)Ar選自由以下組成之群：

苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吲哚啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁唑基及苯并噻唑基，其中此等基團中之每一者經一個基團R²取代且視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代；

或(Het)Ar表示2,3-二氫苯并呋喃、苯并[1,3]二氧雜環戊烯、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯或3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，其視情況經1個基團R³取代；

R¹為H；

R²選自由C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₄烷基-O-及C₃₋₆環烷基-O-組成之群，

其中各烷基及環烷基經1個選自R⁴之基團取代且視情況經1或2個H₃C-基團取代；

及雜環基-C(=O)-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₂烷基-NH-C(=O)-、(C₁₋₂烷基)₂N-C(=O)-、C₁₋₃烷基-C(=O)-NH-、雜環基-O-、雜芳基-O-、雜環基及雜芳基，

其中各雜環基視情況經1個選自R⁴之基團取代且視情況經另外1個H₃C-基團取代；

其中各雜芳基視情況經1或2個獨立地選自R⁵之取代基取代；

其中雜環基選自C₄₋₆環烷基，其中1個CH₂基團經O置換及/或1個>CH-基團經N置換，且另外1個CH₂基團視情況經C(=O)置換；且

其中雜芳基選自吡啶基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基及四唑基；

其限制條件為全部 R^2 不可為 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基、HO- C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷基-O-；

R^3 為F、-CH₃或CN；

R^4 選自由以下組成之群 R^4 -G4：C₁₋₂烷基-、-CN、H₂N-C(=O)-、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-N(CH₃)₂、H₃C-C(=O)NH-、H₃C-S(=O)₂NH-、-OH、C₁₋₃烷基-O-、雜環基-O-、H₃C-S(=O)-、H₃C-S(=O)₂-、雜環基及雜芳基，

其中雜環基選自：

氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基及嗎啉-4-基，其中此等環中之每一者視情況經1個CH₃或1個OH基團取代；

且其中雜芳基選自：

咪唑基、吡唑基、噁唑基及三唑基，其中每一者視情況經1或2個-CH₃基團取代；且

R^5 為F、-CH₃、HO-C(CH₃)₂-CH₂-、-CF₃、-CN或-OCH₃；

或其鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中

(Het)Ar為苯基，其經一個基團 R^2 取代且視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代；

或其鹽。

10. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

11. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療可藉由調節GPR40功能來影響之疾病或病狀，尤其用於

預防及/或治療代謝疾病，諸如糖尿病，更特定言之2型糖尿病，及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

12. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的醫藥學上可接受之鹽。
13. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至9中任一項之化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
14. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至9中任一項之化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該等其他治療劑選自由抗糖尿病劑、用於治療超重及/或肥胖症之藥劑及用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑組成之群。
16. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療可藉由調節GPR40功能來影響之疾病或病狀及與該疾病相關之病狀的藥劑。
17. 如請求項16之用途，其中該藥劑用於預防及/或治療代謝疾病。
18. 如請求項17之用途，其中該代謝疾病為糖尿病。
19. 如請求項18之用途，其中該糖尿病為2型糖尿病。
20. 如請求項16之用途，其中與該疾病相關之該等病狀選自由胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常組成之群。