(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2013 年 7 月 18 日 (18.07.2013)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2013/104257 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 307/79 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/087606

(22) 国际申请日: 2012 年 12 月 27 日 (27.12.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201210008286.9 2012 年 1 月 12 日 (12.01.2012) CN

(71) 申请人: **江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。 **上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: **杨方龙 (YANG, Fanglong)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **董庆 (DONG, Qing)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **韩吉慧 (HAN, Jihui)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **王春飞 (WANG, Chunfei)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **张羚 (ZHANG, Ling)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 **王阳 (WANG, Yang)**; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: **北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.)**; 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

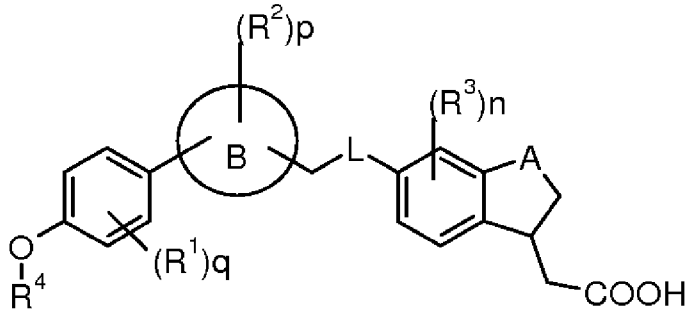
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

[见续页]

(54) **Title**: POLYCYCLIC DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND MEDICAL USES THEREOF

(54) **发明名称** : 多环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed in the present invention are polycyclic derivatives as represented by general formula (I), the preparation method thereof, pharmaceutical compositions containing the derivatives and uses thereof as therapeutical agents, especially the GPR40 agonist and in preparation of drugs for treating diseases like diabetes and metabolic disorders, etc., wherein each substituent in the general formula (I) has the same definition as in the description.

(57) **摘要**: 本发明公开了一种通式（I）所示的多环类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物，及其作为治疗剂，特别是 GPR40 激动剂和在制备治疗糖尿病和代谢性病症等疾病的药物中的用途，其中通式（I）的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2013/104257 A1

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

多环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种新的多环类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 GPR40 激动剂和在制备治疗糖尿病和代谢性病症等疾病的药物中的用途。

背景技术

II 型糖尿病又称非胰岛素依赖型糖尿病或成年型糖尿病，主要表现为病患体内胰岛素分泌量太少或者机体不能有效地利用胰岛素（胰岛素抵抗）。目前全球已有糖尿病患者 1.85 亿左右，其中 II 型糖尿病患者约占糖尿病患者总数的 90~95%，同时以 6%的增长率继续上升。2010 年我国 20 岁以上的人群中，II 型糖尿病总体患病率已达 9.7%。

目前，II 型糖尿病的治疗方法包括：胰岛素促分泌剂如磺酰脲类，促使胰腺 β 细胞生成更多胰岛素；降糖剂如二甲双胍类，减少肝脏中葡萄糖的形成；氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR-γ)激活剂如噻唑烷二酮类，提高胰岛素敏感性，增强胰岛素的生物效用；α-葡萄糖苷酶抑制剂，干扰肠道内葡萄糖的生产。但是，目前现行的治疗方法都有一定的缺陷。例如磺酰脲类和胰岛素注射剂，可能伴有低血糖发作和体重增加。此外，久而久之患者机体往往对磺酰脲类药物失去应答，产生耐受。二甲双胍类和 α-糖苷酶抑制剂常常会导致胃肠道问题，PPAR-γ 激动剂易引起体重增加和水肿。

针对多个领域的研究正在进行中，以期为市场带来更有效的新型降糖药物。例如，目前发明者正在探索减少肝脏葡萄糖生产过多，增强胰岛素引起葡萄糖吸收这一信号通路的传导，提高胰腺 β 细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)，针对肥胖和脂肪代谢、累积异常等方面的研究。

游离脂肪酸(FFA)在新陈代谢的多个方面发挥关键作用，包括在禁食状态下作为胰腺 β 细胞增强胰岛素对葡萄糖应答的“导火索”，并作为脂质合成的起点。最初，GPR40 是先以一个孤儿受体的形式从人类基因组中发现的。GPR40 在胰腺 β 细胞和分泌胰岛素的细胞系中高表达。GPR40 又称脂肪酸受体 1(FFAR1)，是 G 蛋白偶联受体(“GPCRs”)基因超家族的一员。GPCRs 是一类具有七次跨膜结构域的膜蛋白，能对多种分子产生应答，从而激活细胞内的信号转导通路的，对实现多种的生理机能至关重要。GPR40 的激活关系到调节胞内信号蛋白 Gq 家族，并伴着随诱导钙离子水平升高。 GPR40 是所识别的第一个脂肪酸细胞表面受体，能结合如软脂酸，油酸，硬脂酸，亚油酸和亚麻酸等血浆中最为普遍的脂肪酸。GPR40 也可

以认为是一个“营养传感”受体，发挥多个组织依赖作用，其间可能影响总葡萄糖利用和/或脂肪代谢。例如，长链游离脂肪酸通过 GPR40 活化，放大胰腺 β 细胞中 GSIS。

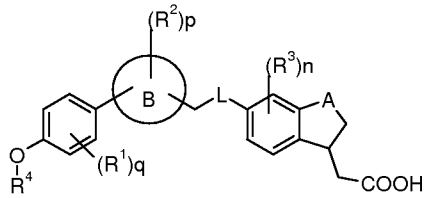
GPR40 调制剂发挥肠促胰岛素作用来促进 GSIS，此外也可多种治疗糖尿病药物联合使用。基于以上，GPR40 激动剂可治疗糖尿病以及相关适应症，尤其是 II 型糖尿病，肥胖，葡萄糖耐受不良，胰岛素抵抗，代谢综合征 X，高血脂，高胆固醇血症，动脉粥样硬化，神经退行性疾病(如阿尔茨海默氏症)，及其他适应症如中风。以 GPR40 为潜在的治疗靶点，发现和改造 GPR40 的化合物具有非常重要的研究价值和应用前景。

目前公开了一系列的 GPR40 激动剂的专利申请，其中包括 WO2005087710、WO2005051890 或 WO2004106276 等。

尽管目前已公开了一系列的治疗糖尿病和代谢性疾病等疾病的 GPR40 激动剂，但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物，经过不断努力，本发明设计具有通式(Ⅰ)所示的结构的化合物，并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(Ⅰ)所示的化合物，以及它们的互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式和可药用的盐，以及代谢产物和代谢前体或前药。



(Ⅰ)

其中：

A 为-O-、-CH_2-或-CH_2CH_2-；

L 为-O-或-NH-；

环 B 选自芳基或杂芳基；

R^1、R^2 和 R^3 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-$S(O)_mR^5$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-$S(O)_mR^5$的基团所取代；

R^4 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或

杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^{6}R^{7}或-S(O)$_m$R^{5}的基团所取代；

R^{5}选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^{6}和R^{7}各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

m为0、1或2；

n为0、1、2或3；

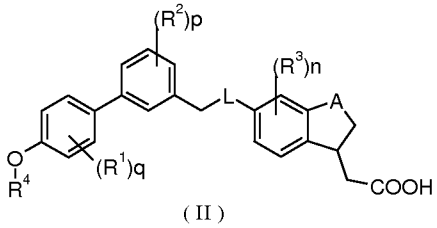
p为0、1、2、3或4；且

q为0、1、2、3或4；

条件是，当p，n为0，q为2，R^{1}为甲基，A为-O-，R^{4}为杂环基时，所述的杂环基不含S原子。

在本发明的一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中环B为芳基，优选为苯基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

其中：A、L、R^1～R^4、n、p和q的定义如通式(Ⅰ)中所述。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)或通式（II）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中L为-O-。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ)或通式（II）所示的化合物

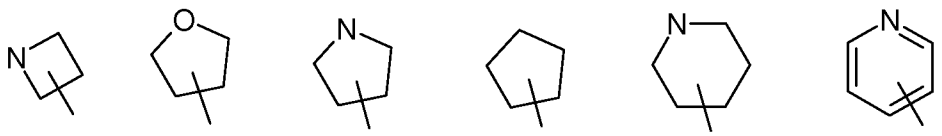
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为烷基、卤素或羟烷基。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ) 或通式（II）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子、烷基或卤素。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ) 或通式（II）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ) 或通式（II）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 选自环烷基、杂环基或杂芳基，其中所述环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$ 或 $-S(O)_mR^5$ 的基团所取代；且 R^5、R^6、R^7、m 如通式(Ⅰ)中所定义。

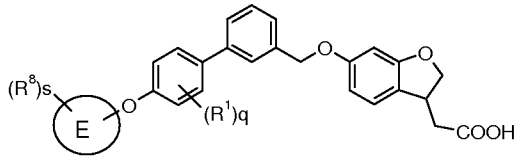
在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅰ) 或通式（II）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 选自以下的环烷基、杂环基或杂芳基：



；

其中所述环烷基、杂环基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$ 或 $-S(O)_mR^5$ 的基团所取代；且 R^5、R^6、R^7、m 如通式(Ⅰ)中所定义。

进一步，在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(Ⅱ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



（III）

其中：

环 E 为环烷基、杂环基或杂芳基；

R^1 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7 或-S(O)$_mR^5$，其中所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7 或-S(O)$_mR^5$ 的基团所取代；

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^8 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7 或-S(O)$_mR^5$ 的基团所取代；

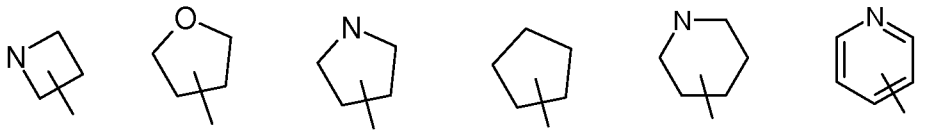
m 为 0、1 或 2；

q 为 0、1、2、3 或 4；且

s 为 0、1、2 或 3；

条件是，当 q 为 2，R^1 为甲基，E 为杂环基时，所述的杂环基不含 S 原子。

在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 E 选自以下的环烷基、杂环基或杂芳基：

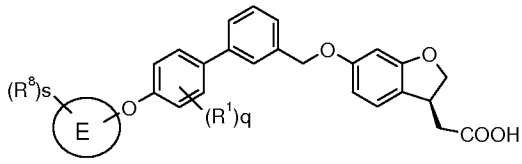


；

其中所述环烷基、杂环基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7 或-S(O)$_mR^5$ 的基团所取代；且 R^5、R^6、R^7、m 如通式(III)中所定义。

进一步，在本发明的另一个具体实施方案中，一种通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、

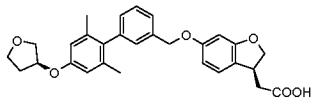
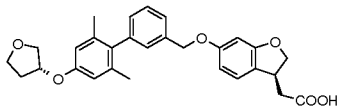
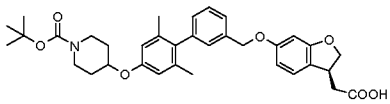
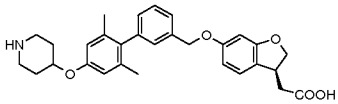
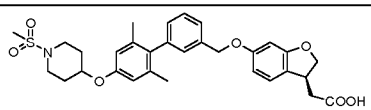
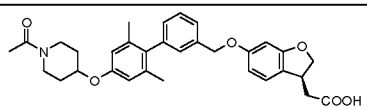
及其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：

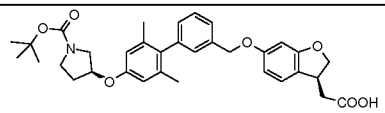
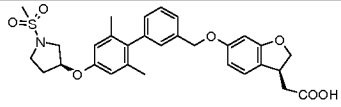
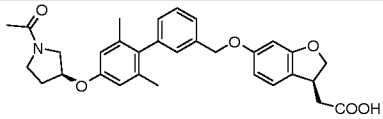
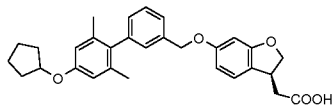
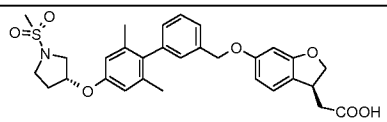
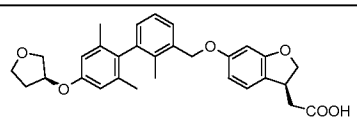
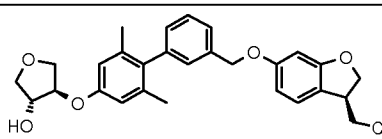
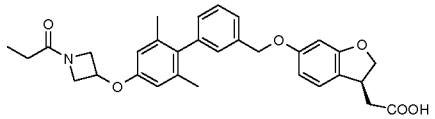


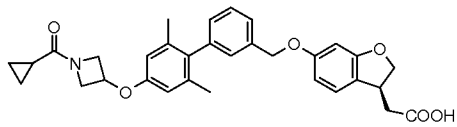
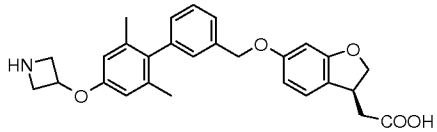
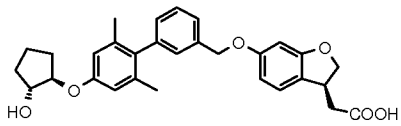
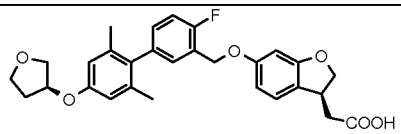
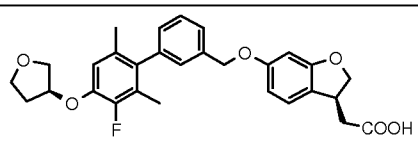
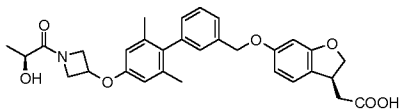
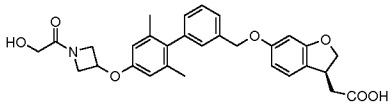
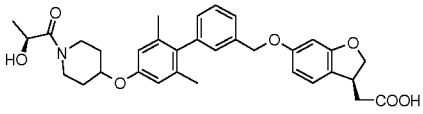
（IV）

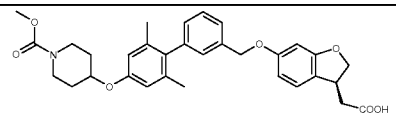
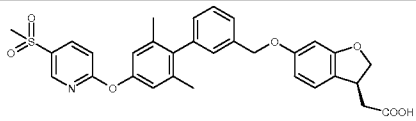
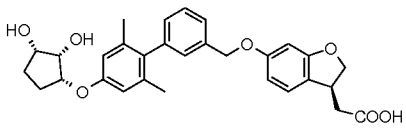
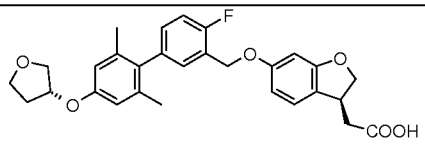
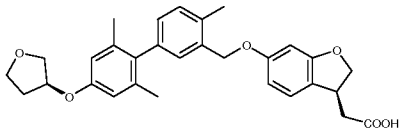
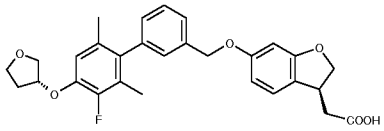
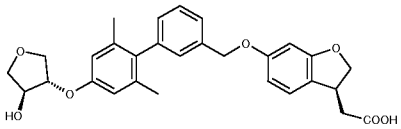
其中：E、R^1、R^8、s 和 q 的定义如通式(III)中所述。

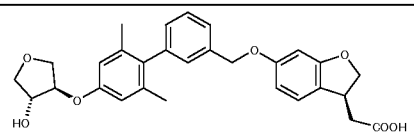
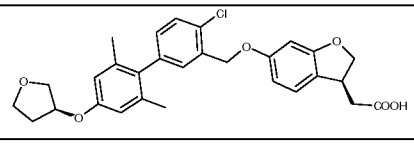
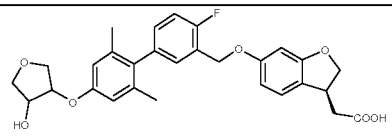
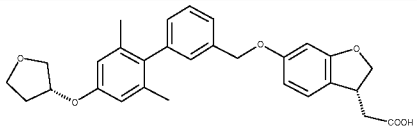
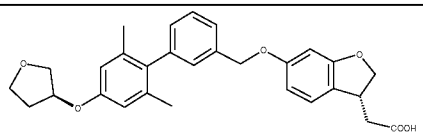
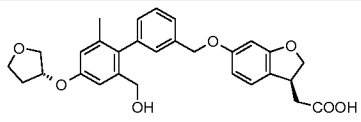
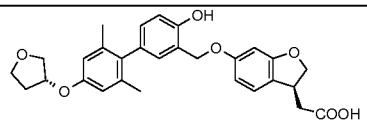
本发明的典型化合物包括，但不限于：

实施例编号	化合物结构与命名
1	
	2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
2	
	2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
3	
	(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
4	
	(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
5	
	(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
6	
	(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

7	
	2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
8	
	2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
9	
	2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
10	
	(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
11	
	2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
12	
	2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
13	 及其对应异构体
	2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
14	
	(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

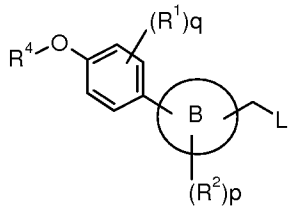
15	
	(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
16	
	(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
17	
	2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
18	
	2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
19	
	2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
20	
	2-((*S*)-6-((4'-(1-((*S*)-2-羟基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
21	
	(*S*)-2-(6-((4'-(1-(2-羟基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
22	
	2-((*S*)-6-((4'-(1-((*S*)-2-羟基丙酰基)氮杂环己烷-4-基氧代)-2',6'-

	二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
23	
	(*S*)-2-(6-((4'-(1-(甲氧基羰基)氮杂环己烷-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
24	
	(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(5-(甲磺酰基)嘧啶-2-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
25	
	2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-二羟基环戊氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
26	
	2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
27	
	2-((*S*)-6-((2',4,6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
28	
	2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
29	
	2-((*S*)-6-((4'-((3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

30	
	2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
31	
	2-((*S*)-6-((4-氯-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
32	
	2-((3*S*)-6-((4-氟-4'-(4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
33	
	2-((*R*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
34	
	2-((*R*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
35	
	2-((*S*)-6-((2'-(羟甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸
36	
	2-((*S*)-6-((4-羟基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐。

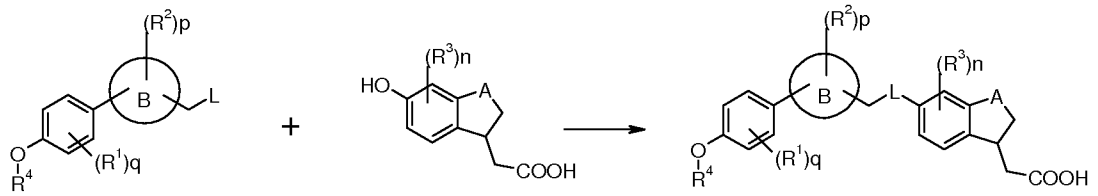
本发明涉及一种通式(IA)所示的化合物：



(IA)

可作为合成通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式的中间体；其中，环 B、L、R^1、R^2、R^4 、p 和 q 的定义如通式(I)中所述。

本发明涉及一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐的方法，该方法包括：

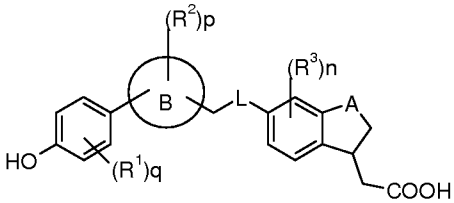


(IA) (I)

化合物(IA)与羟基取代的苯并环化合物在溶剂中发生缩和反应，任选进一步在碱性条件下进行酯水解，得到化合物(I)，提供碱性的试剂为碱金属氢氧化物，优选为氢氧化钠或氢氧化钾；

其中：环 B、A、L、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如通式(I)中所述。

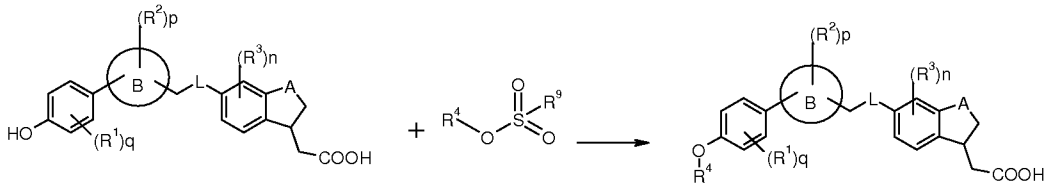
本发明涉及一种通式(IB)所示的化合物：



(IB)

其中：环 B、A、L、R^1～R^3、n、p 和 q 的定义如通式(I)中所述。

本发明涉及一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐的方法，该方法包括：



（IB） （I）

化合物(IB)与 R^4 取代的烷基磺酸酯在溶剂中发生取代反应，任选进一步在碱性条件下进行酯水解，得到化合物(I)，提供碱性的试剂为碱金属氢氧化物，优选为氢氧化钠或氢氧化钾；

其中：环 B、A、L、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如通式(I)所述，且 R^9 为烷基，优选为甲基。

进一步，本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的本发明化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐及其可药用的载体或赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备 GPR40 受体调节剂中的用途。

本发明的另一方面涉及作为 GPR40 受体调节剂的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种调节 GPR40 受体的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备 GPR40 激动剂中的用途。

本发明的另一方面涉及作为 GPR40 激动剂的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及一种激动 GPR40 的方法，该方法包括给予所需患者治疗有效量的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明还涉及通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物中的的用途，其中所述的糖尿病优选为 II 型糖尿病。

本发明的另一方面涉及一种预防治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其中所述的糖尿病优选为II型糖尿病。

本发明的另一方面涉及作为预防和治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中所述的糖尿病优选为II型糖尿病。

本发明的另一方面涉及一种调节胰岛素的方法，该方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及作为调节胰岛素的药物的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备调节胰岛素的药物中的用途。

发明的详细说明

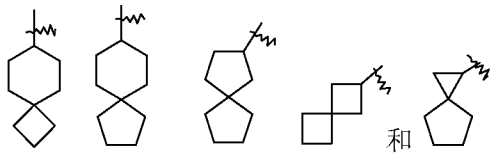
除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括1至20个碳原子的直链和支链基团。优选含有1至10个碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基

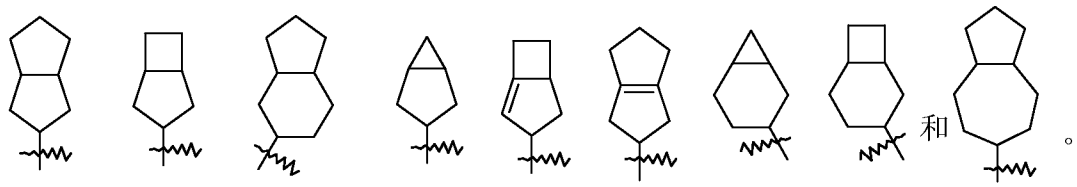
丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$ 或 $-S(O)_mR^5$。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

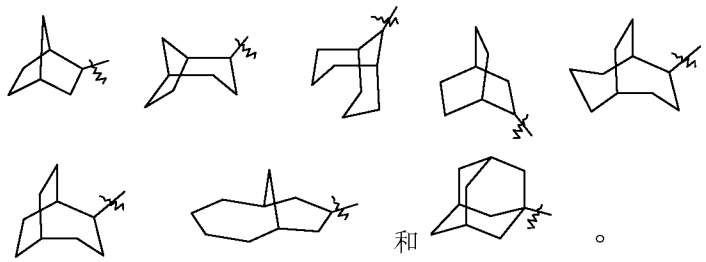

和 。

“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含


和 。

“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。

桥环烷基的非限制性实施例包含

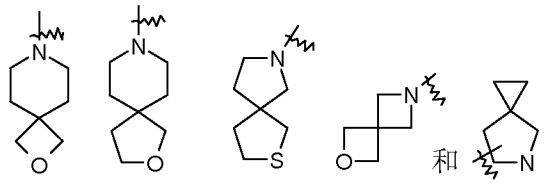


和 。

所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$ 或 $-S(O)_mR^5$。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1～4 个是杂原子，更优选杂环基环包含 3 至 10 个环原子；最优选杂环基环包含 4 至 6 个环原子，并且其中包含一个或多个选自氮或氧的杂原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、呋喃基、吖丁啶基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

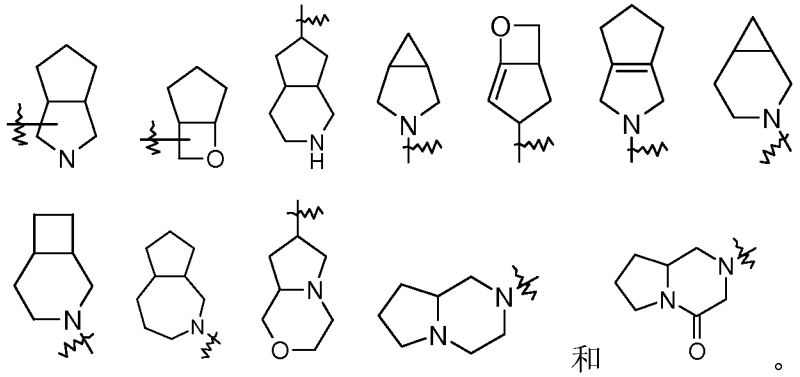
“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实施例包含



和 。

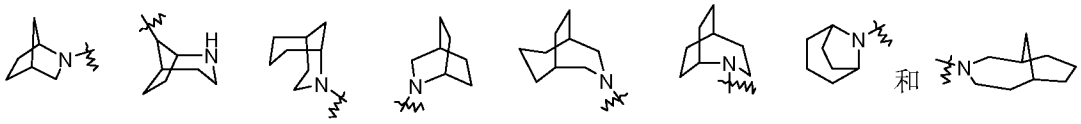
“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。

根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含



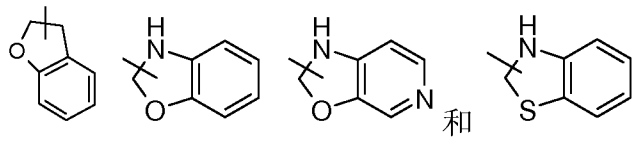
和 。

“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实施例包含：



和 。

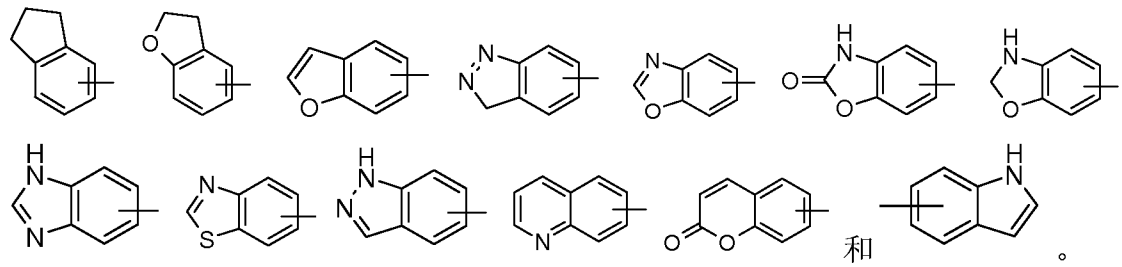
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：



和 等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$ 或 $-S(O)_mR^5$。

“亚环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃从形式上消除两个氢原子所形成的基团，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选单环亚环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选 3 至 6 个碳原子。单环亚环烷基的非限制性实施例包含亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环辛基、1,2-亚环丙基、1,3-亚环丁基、1,4-亚环己基等。多环亚环烷基包括亚螺环、亚稠环和亚桥环的亚环烷基。

“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基，优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：



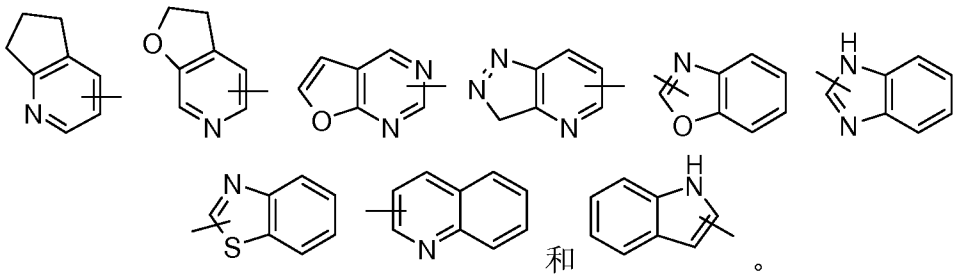
和

。

芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$或$-S(O)_mR^5$。

“杂芳基”指包含1至4个杂原子，5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为5至10元。杂芳基优选为是5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。

所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含：



和

。

杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$或$-S(O)_mR^5$。

“烷氧基” 指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$或$-S(O)_mR^5$。

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指-OH 基团。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“苄基”指-CH_2-苯基。

“氧代”指=O。

“羧酸基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

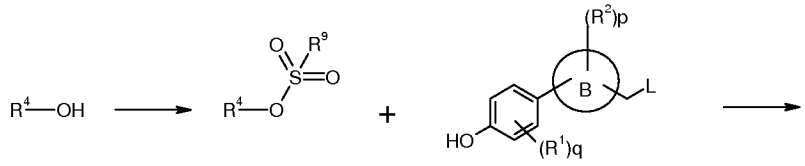
m 和 R^5～R^7 的定义如通式(Ⅰ)化合物中所述。

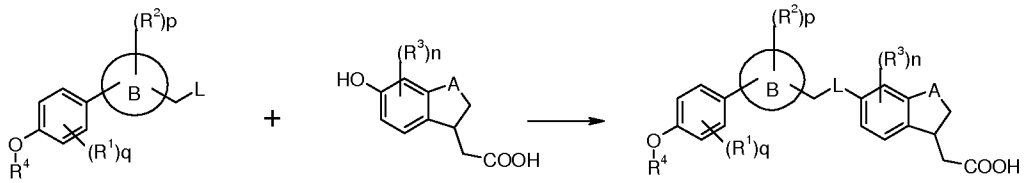
本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明通式(Ⅰ)所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用盐的制备方法，该方法包括以下方案：

方案一：





(IA) (I)

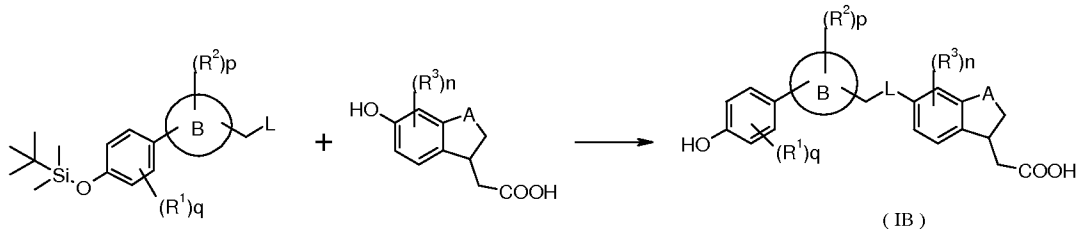
R^4 取代的羟基化合物在碱性条件下溶剂中与烷基磺酰卤素(优选甲磺酰氯)反应得到 R^4 取代的烷基磺酸酯，R^4 取代的烷基磺酸酯在溶剂中与羟基取代的苯基化合物在加热条件下、在碳酸铯存在下反应得到化合物(IA)，化合物(IA)与羟基取代的苯并环化合物在溶剂中、在三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯存在下，发生缩和反应，得到化合物(I)；

其中：环 B、L、A、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如通式(I)中所述，R^9 为烷基，优选甲基。

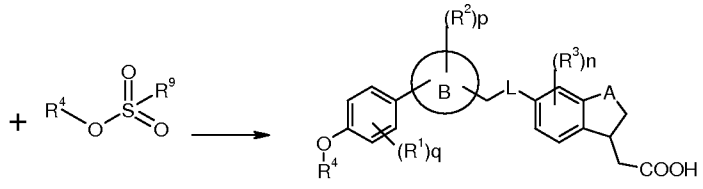
碱性的条件包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾、四丁基溴化铵，优选为三乙胺；所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯，优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案二：



(IB)



(I)

烷基硅氧基取代的苯基化合物与羟基取代的苯并环化合物在溶剂中、在三苯

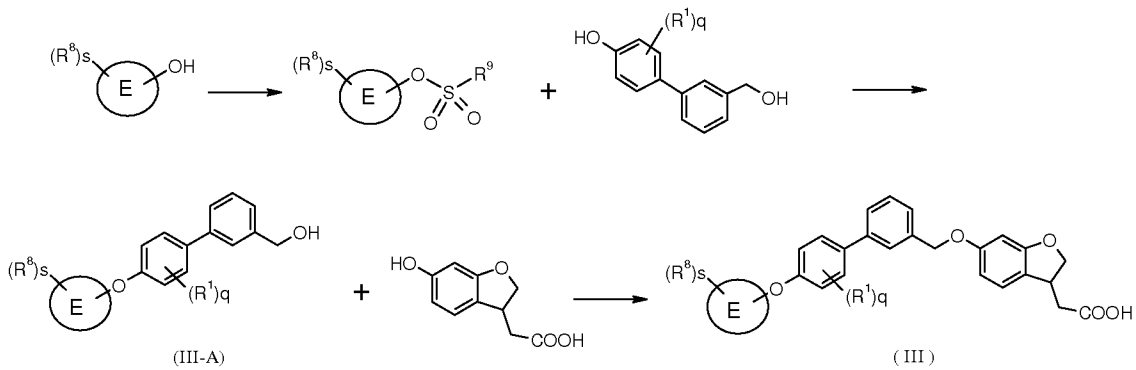
基膦、偶氮二甲酸二异丙酯存在下，发生缩和反应得到化合物(IB)，化合物(IB)与R^4取代的烷基磺酸酯(优选 R^4 取代的甲磺酸酯)在溶剂中、加热条件下、在碳酸铯存在下反应，得到化合物(I)；

其中：环 B、L、A、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如上所述，R^9 为烷基，优选甲基。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾、四丁基溴化铵，优选为三乙胺；所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯，优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案三：

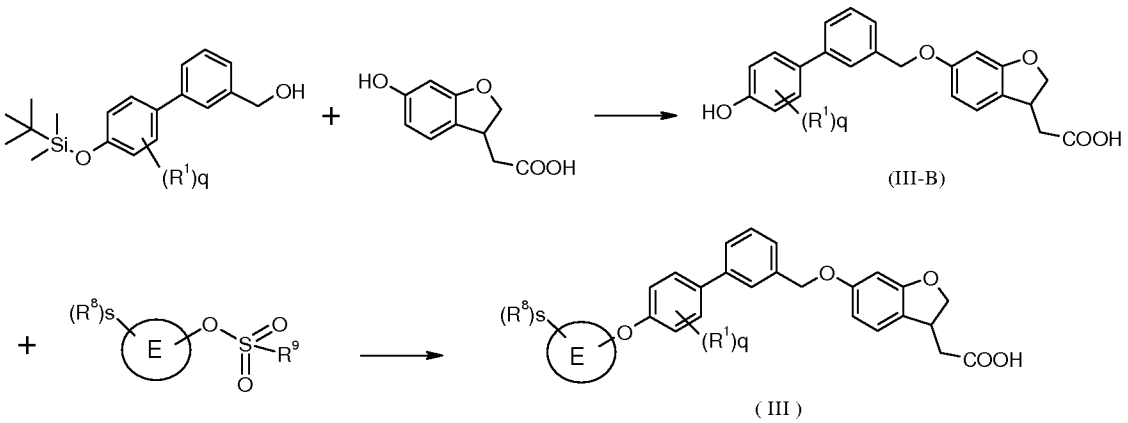


(III-A) (III)

环 E 取代的羟基化合物在碱性条件下溶剂中与烷基磺酰卤素(优选甲磺酰氯)反应得到环 E 取代的烷基磺酸酯，环 E 取代的烷基磺酸酯在溶剂中与羟基取代的联苯醇化合物在加热条件下、在碳酸铯存在下反应得到化合物(III-A)，化合物(III-A)与苯并呋喃环羟基化物在溶剂中、在三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯存在下，发生缩和反应，得到化合物(III)；

其中：环 E、R^1、R^8、s 和 q 的定义如通式(III)中所述，R^9 为烷基，优选甲基。

方案四：



(III-B)

(III)

烷基硅氧基取代的联苯醇化合物与羟基取代的苯并呋喃环化合物在溶剂中、在三苯基膦、偶氮二甲酸二异丙酯存在下，发生缩和反应得到化合物(III-B)，化合物(III-B)与环 E 取代的烷基磺酸酯(优选环 E 取代的甲磺酸酯)在溶剂中、加热条件下、在碳酸铯存在下反应，得到化合物(III)；

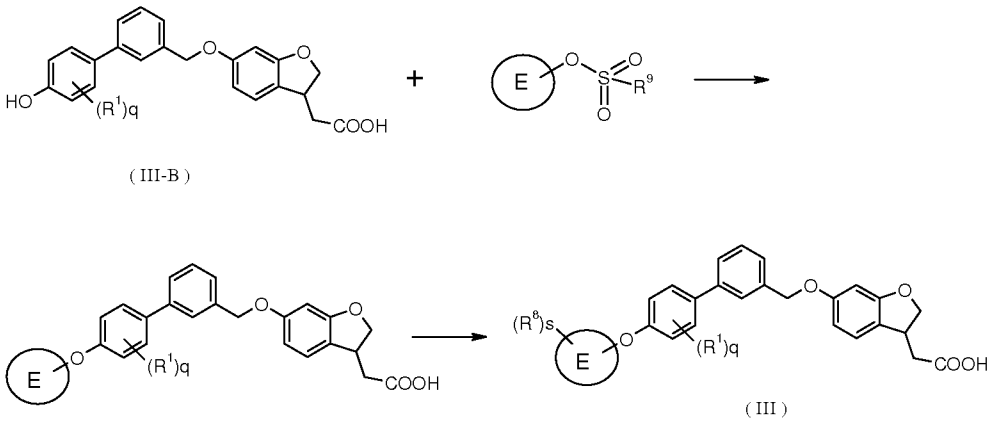
当 R^8 选自羟基时，任选羟基进一步被保护基保护，后再脱去保护基，得到得到化合物(III)；

其中：环 E、R^1、R^8、s 和 q 的定义如通式(III)所述，R^9 为烷基，优选甲基。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾、四丁基溴化铵，优选为三乙胺；所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯，优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

方案五：



(III-B)

(III-C)

(III)

(III-B)与环 E 取代的烷基磺酸酯(优选环 E 取代的甲磺酸酯)在溶剂中、加热条件下、在碳酸铯存在下反应，得到化合物(III-C)；化合物(III-C)与取代的 R^8 (优选为磺酰氯或酸酐)反应，得到化合物(III)；

其中：环 E、R^1、R^8、s 和 q 的定义如通式(III)所述。

碱性的条件包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二甲基甲酰胺、正丁基锂、叔丁醇钾、四丁基溴化铵，优选为三乙胺；所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾或碳酸铯，优选为碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)，化学位移是以 10^{-6}(ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商：Thermo, 型号：Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm 硅胶板。

柱层析一般使用烟台黄海 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co.KG，Acros Organnics，Aldrich Chemical Company，韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中如无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

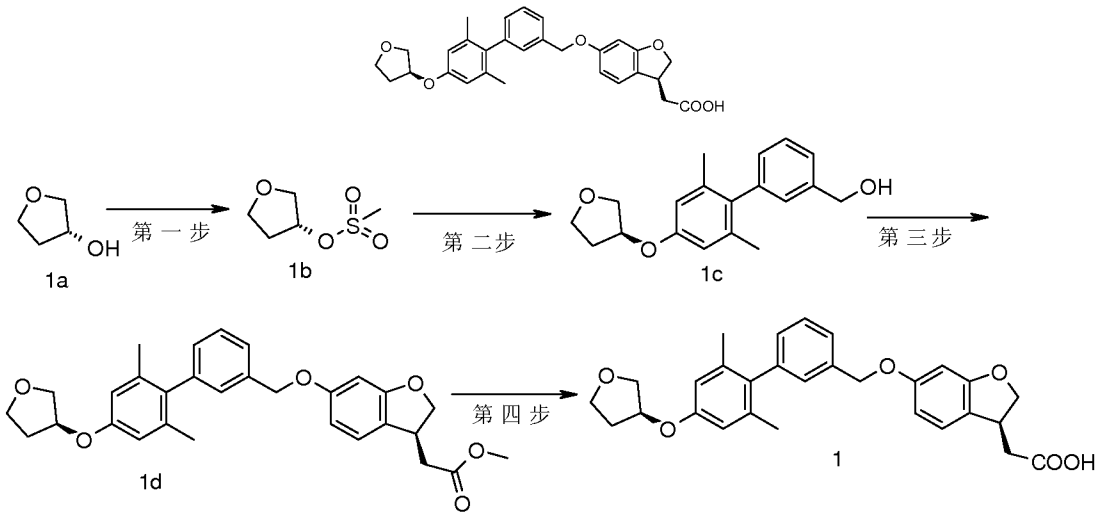
实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是 20℃～30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：石油醚和乙酸乙酯体系，D：丙酮，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系，B：正己烷和乙酸乙酯体系，C：正己烷和丙酮体系，D：正己烷，E：乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

实施例 1

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯

冰浴下，将(*R*)-四氢呋喃-3-醇 1a(300 mg，3.40 mmol)和三乙胺(687 mg，6.80 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入甲磺酰氯(468 mg，4.10 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，用水洗涤(30 mL×3)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 1b(520 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

(*S*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将粗品(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 1b(520 mg，3.13 mmol)，3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4 酚(714 mg，3.13 mmol，采用“专利申请 CN101616913”公开的方法制备而得)和碳酸铯(3.10 g，9.39 mmol)溶解于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 7 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化

所得残余物，得到标题产物(*S*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 1c(500 mg，无色油状物)，产率：54.0％。

MS m/z (ESI): 299.3 [M+1]

第三步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 1c(143 mg，0.48 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(100 mg，0.48 mmol，采用“专利申请 CN101616913”公开的方法制备而得，然后进行手性拆分，采用 HPLC 法，用手性 HPLC 对消旋体进行分离，分离条件：手性柱 Chiralpak IA，流动相：正己烷：四氢呋喃=80：20，流速：1.0 mL/分钟，收集其相应组分，旋转蒸发除去溶剂)和三苯基膦(189 mg，0.72 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(146 mg，0.72 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1d(220 mg，白色固体)，产率：94.0％。

MS m/z (ESI): 489.4 [M+1]

第四步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

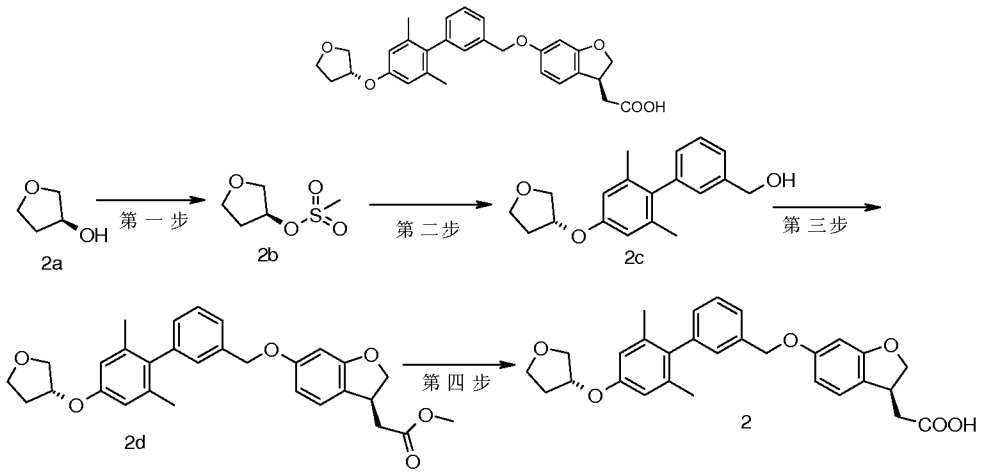
将 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 1d(220 mg，0.45 mmol)溶解于 15 mL 甲醇中，加入 3 M 氢氧化钠溶液(1.5 mL，4.50 mmol)，搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 1(210 mg，白色固体)，产率：100％。

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (dt, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.58-6.46 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.11-4.01 (m, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.85 (ddd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.03 (s, 6H).

实施例 2

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯

冰浴下，将(*S*)-四氢呋喃-3-醇 2a(300 mg，3.40 mmol)和三乙胺(687 mg，6.80 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入甲磺酰氯(908 mg，7.93 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，用水洗涤(30 mL×2)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*S*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 2b(522 mg，黄色油状物)，产率：92.5％。

第二步

(*R*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将粗品(*S*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 2b(522 mg，3.14 mmol)，3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-酚(714 mg，3.13 mmol，采用 “专利申请 CN101616913” 公开的方法制备而得)和碳酸铯(3.10 g，9.39 mmol)溶解于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*R*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 2c(540 mg，无色油状物)，产率：58.0％。

MS m/z (ESI): 299.2 [M+1]

第三步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*R*)-(2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 2c(143 mg，0.48 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(100 mg，0.48 mmol)和三苯基膦(189 mg，0.72 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(146 mg，0.72 mmol)，升至室温，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2d(201 mg，无色液体)，产率：85.9％。

MS m/z (ESI): 489.4 [M+1]

第四步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

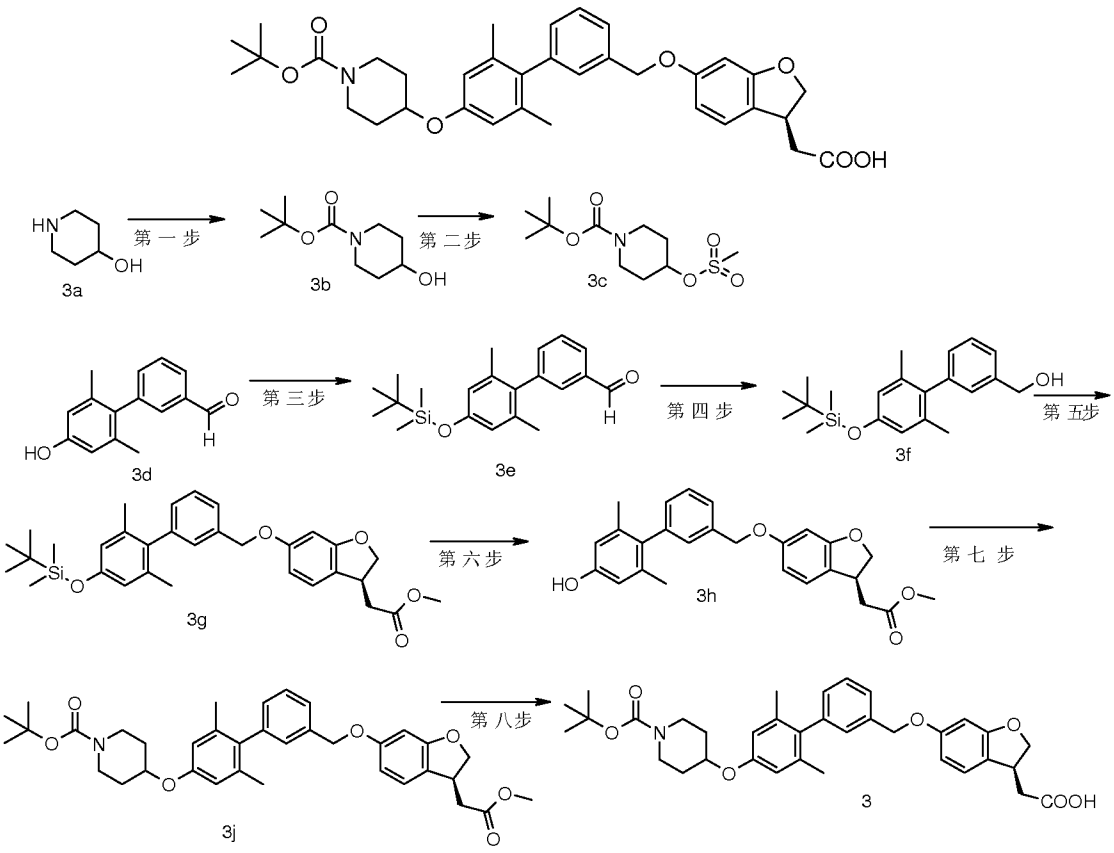
将 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2d(201 mg，0.41 mmol)溶解于 15 mL 甲醇中，加入 2 M 氢氧化钠溶液(2 mL，4.10 mmol)，搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 2(150 mg，白色固体)，产率：77.1%。

MS m/z (ESI): 473.4 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (dt, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.58-6.48 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.11-4.01 (m, 3H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.03 (s, 6H).

实施例 3

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

冰浴下，将 4-羟基-哌啶 3a(1.01 g，10 mmol)和三乙胺(2.02 g，20 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入二碳酸二叔丁基甲酯(2.18 g，10 mmol)，升至室温，搅拌反应 3 小时。反应液用水洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 3b(2 g，无色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

4-(甲磺酰氧)哌啶-1-甲酸叔丁酯

冰浴下，将粗品 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 3b(2.01 g，10 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(2.02 g，20 mmol)和甲磺酰氯(1.26 g，11 mmol)，升至室温，搅拌反应 3 小时。反应液用水洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 4-(甲磺酰氧)哌啶-1-甲酸叔丁酯 3c(2.20 g，淡黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛

将 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛 3d(7.20 g，31.80 mmol，采用“专利申请 CN101616913”公开的方法制备而得)，叔丁基二甲基硅氯(5.27 g，34.90 mmol)和咪唑(2.60 g，38.10 mmol)溶解于 60 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 60℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛 3e(10 g，黄棕色油状物)，产率：92.0％。

MS m/z (ESI): 341.2 [M+1]

第四步

(4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇

将 4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛 3e(2.60 g，38.10 mmol)溶解于 80 mL 甲醇中，加入硼氢化钠(1.66 g，43.95 mmol)，搅拌反应 3 小时。加入 50 mL 丙酮，减压浓缩反应液，加入 200 mL 乙酸乙酯，反应液用水洗涤(60 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇 3f(9.80 g，无色油状物)，产率：98.0％。

MS m/z (ESI): 343.2 [M+1]

第五步

(*S*)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇 3f(1.19 g，3.48 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(660 mg，3.17 mmol)和三苯基膦(1.34 g，4.75 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异

丙酯(960 mg，4.75 mmol)，升至室温，搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3g(1.28 g，白色固体)，产率：76.0％。

MS m/z (ESI): 533.3 [M+1]

第六步

(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-2-(6-((4'-(叔丁基二甲基硅氧基)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3g(1.28 g，2.40 mmol)溶解于 50 mL 四氢呋喃中，加入 10 mL 6 M 盐酸，室温反应，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 100 mL 乙酸乙酯，有机相依次用水(20 mL×2)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，加入 60 mL 甲醇和 1 mL 浓硫酸，升温至 70℃，搅拌反应 1.5 小时。减压浓缩反应液，加入 100 mL 乙酸乙酯，用水洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(670 mg，无色油状物)，产率：67.0％。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+1]

第七步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将 4-(甲磺酰氧)哌啶-1-甲酸叔丁酯(134 mg，0.48 mmol)，(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(200 mg，0.48 mmol)和碳酸铯(470 mg，1.43 mmol)溶解于 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。加入 30 mL 乙酸乙酯，有机相依次用水(20 mL×2)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3j(101 mg，无色粘稠物)，产率：35.0％。

MS m/z (ESI): 502.3 [M-99]

第八步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3j(26 mg，0.04 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中，加入 1 M 氢氧化钠溶液(0.5 mL，0.43 mmol)，搅拌反应 1.5 小时。减压浓缩反应液，加入 3 mL 水，滴加 1 M 柠檬酸至反应液 pH 为 4~5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，

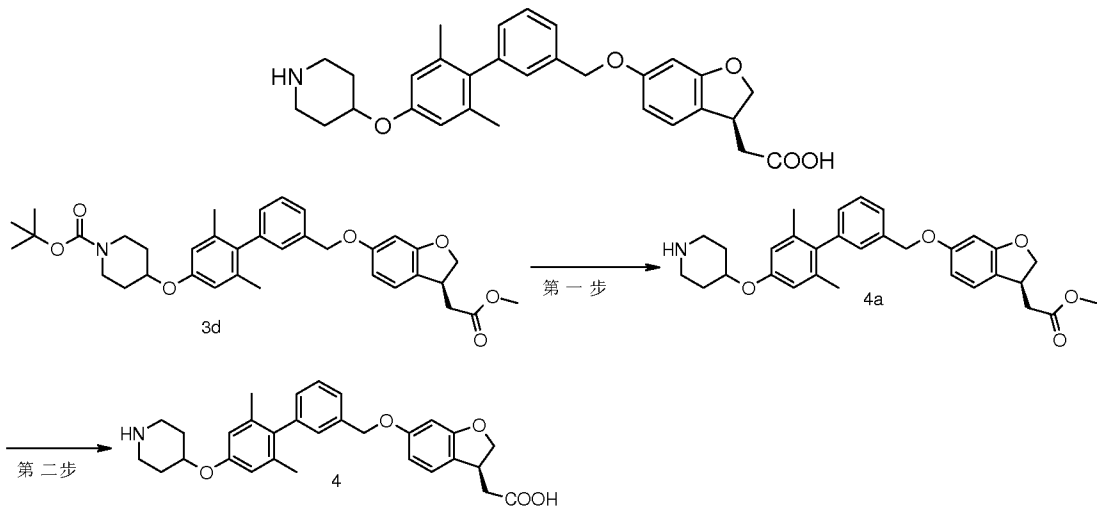
合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 3(12 mg，白色固体)，产率：47.4%。

MS m/z (ESI): 586.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.51-6.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.76-3.85 (m, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.90 (d, 4H), 1.52 (s, 9H).

实施例 4

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-2-(6-((4'-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3d(75 mg，0.13 mmol)溶解于 15 mL 二氧六环盐酸溶液中，搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 4a(75 mg，白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将粗品(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 4a(31 mg，0.06 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中，加入 1 M 氢氧化钠溶液(0.6 mL，0.62 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 3 mL 水，滴加 1 M 柠檬酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用

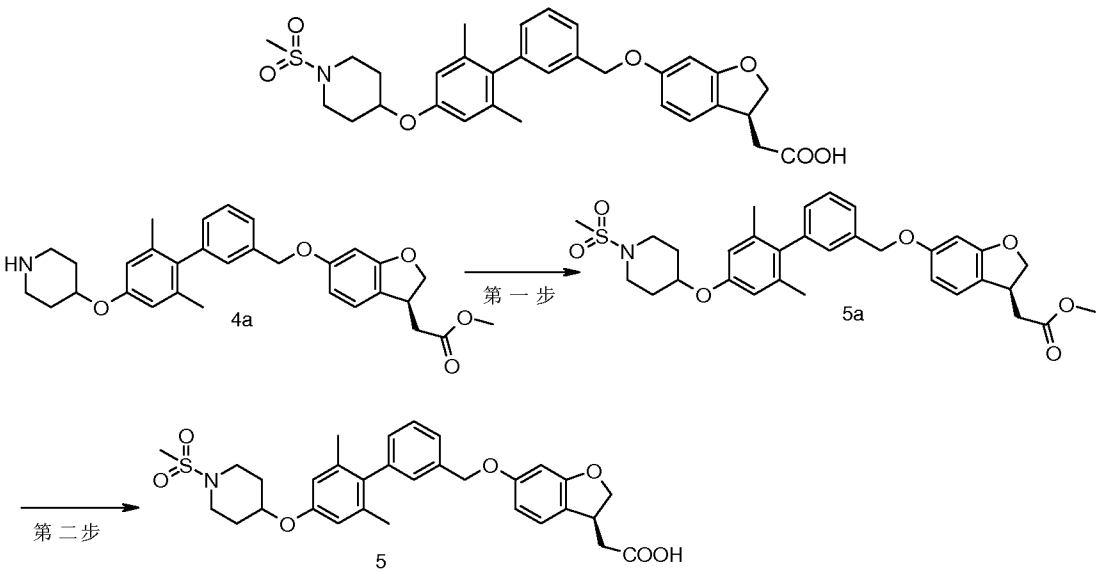
饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 4(31 mg，白色固体)，产率：100％。

MS m/z (ESI): 486.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.38 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (dd, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.51-6.54 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.90 (d, 4H).

实施例 5

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 4a(26 mg，0.05 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，加入甲磺酰氯(6 mg，0.05 mmol)和三乙胺(15 mg，0.15 mmol)，搅拌反应 1 小时。加入 10 mL 水，减压浓缩反应液，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 5a(40 mg，白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 578.3 [M-1]

第二步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将粗品(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧

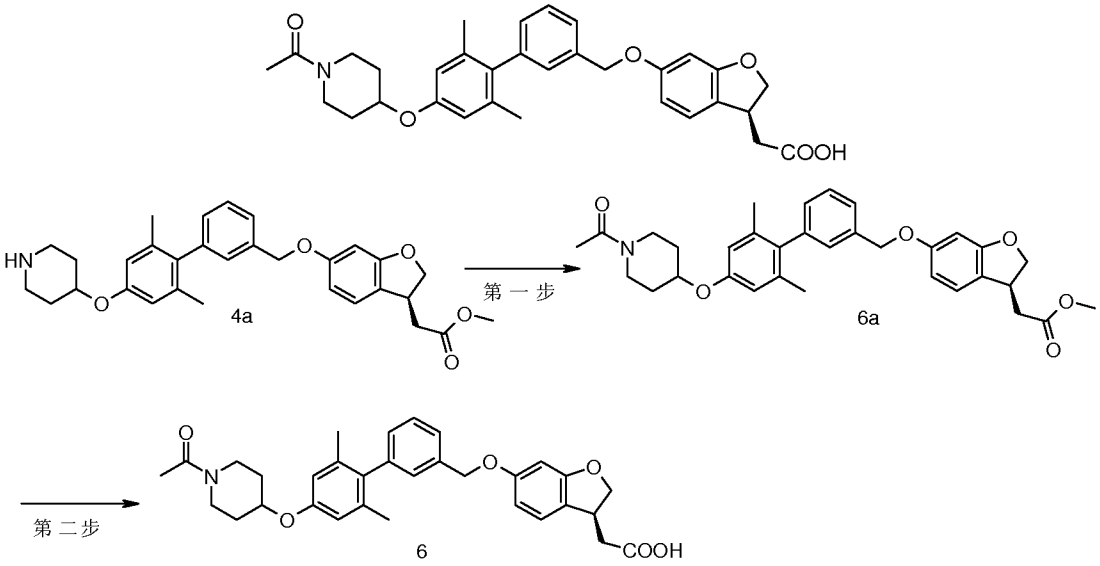
基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 5a(28 mg，0.05 mmol)溶解于 5 mL 乙醇中，加入 1 M 氢氧化钠溶液(0.5 mL，0.50 mmol)，搅拌反应 1 小时。滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用制备分离法纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-(甲磺酰基) 哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 5(12 mg，白色固体)，产率：44.0%。

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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.36-3.41 (m, 4H), 2.79-2.84 (m, 4H), 2.59-2.66 (m, 1H) , 2.00-2.04 (m, 10H).

实施例 6

(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(哌啶-4-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 4a(20 mg，0.04 mmol)溶解于 2 mL 二氯甲烷中，加入乙酸酐(5 mg，0.05 mmol)和三乙胺(12 mg，0.12 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 6a(10 mg，无色油状物)，产率：47.0%。

MS m/z (ESI): 544.3 [M+1]

第二步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并

呋喃-3-基)乙酸

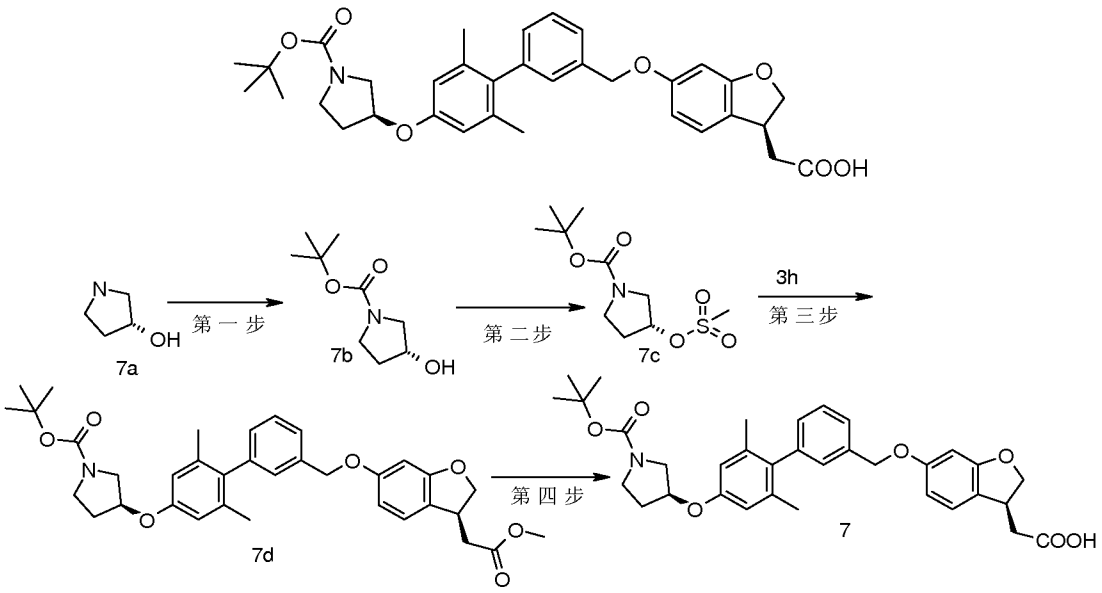
将(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 6a(10 mg，0.02 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.2 mL，0.20 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-乙酰基哌啶-4-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 6(8 mg，白色固体)，产率：84.2%。

MS m/z (ESI): 530.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.94-2.06 (m, 10H).

实施例 7

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*R*)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

冰浴下，将(*R*)-吡咯烷-3-醇 7a(348 mg，4 mmol)和三乙胺(808 mg，8 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入二碳酸二叔丁基甲酯(959 mg，4.40 mmol)，升至室温，搅拌反应 3 小时。加入 50 mL 二氯甲烷，用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL×3)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*R*)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 7b(400 mg，无色油状物)，产率：53.4%。

第二步

(*R*)-3-(甲磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

冰浴下，将(*R*)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 7b(375 mg，2 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(404 mg，4 mmol)和甲磺酰氯(274 mg，2.40 mmol)，升至室温，搅拌反应 3 小时。加入 5 mL 水，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*R*)-3-(甲磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 7c(530 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*R*)-3-(甲磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 7c(190 mg，0.72 mmol)，(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(200 mg，0.48 mmol)和碳酸铯(310 mg，0.96 mmol)溶解于 10 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。加入 5 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 7d(130 mg，无色油状物)，产率：46.4％。

MS m/z (ESI): 488.2 [M-99]

第四步

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

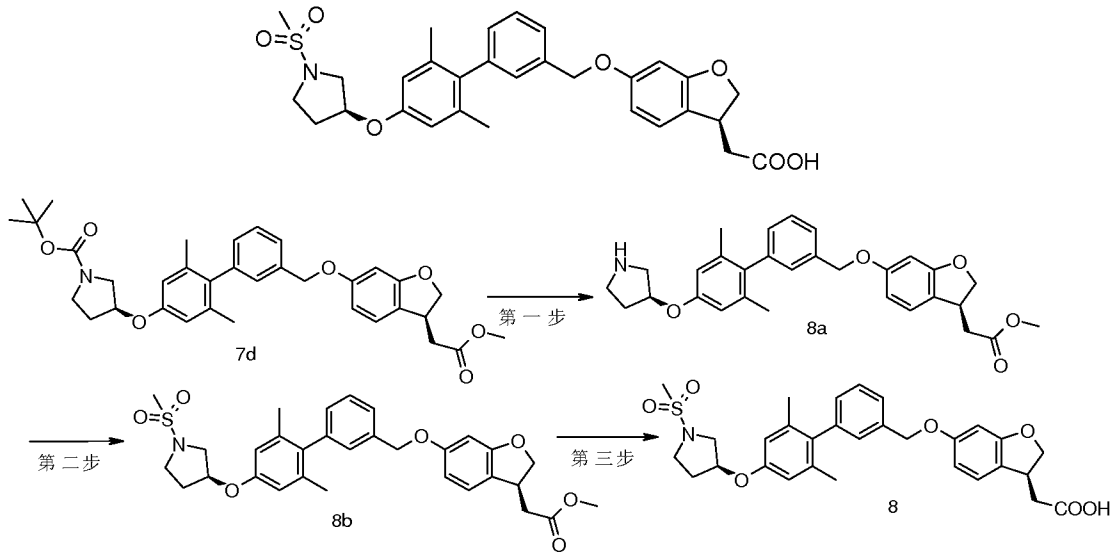
将 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 7d(30 mg，0.05 mmol)溶解于 4 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.1 mL，0.10 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 7(10 mg，白色固体)，产率：34.4％。

MS m/z (ESI): 572.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.45 (m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 3H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 7H), 1.49 (s, 9H).

实施例 8

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((S)- 吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

冰浴下，将 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 7d(100 mg，0.17 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入 2 mL 三氟乙酸，搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((S)- 吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8a(90 mg，无色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将粗品 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((S)- 吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8a(45 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入甲磺酰氯(13 mg，0.11 mmol)和三乙胺(18 mg，0.18 mmol)，搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 乙酸乙酯，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8b(40 mg，无色油状物) ，产率：77.0%。MS m/z (ESI): 583.4 [M+18]

第三步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧

基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

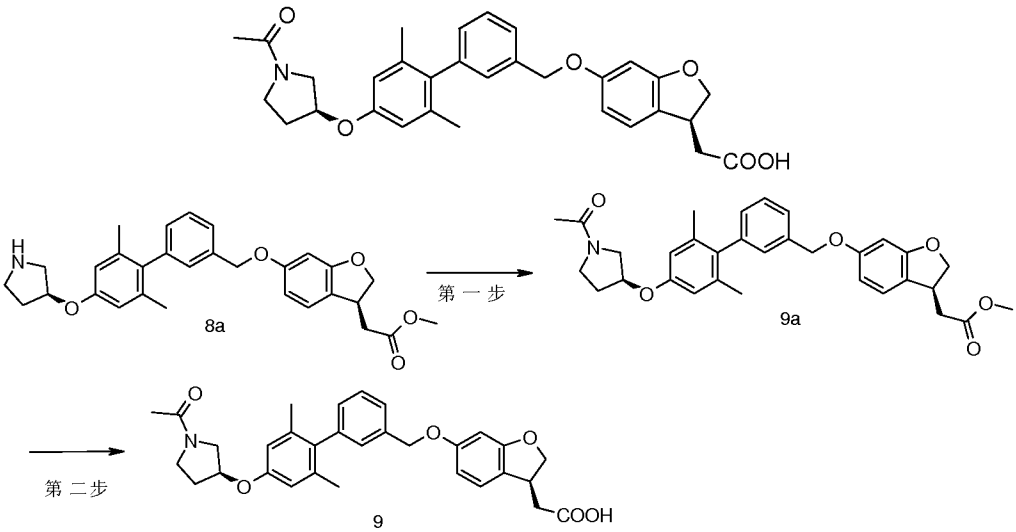
将 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8b(30 mg，0.05 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.1 mL，0.10 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 8(28 mg，白色固体)，产率：94.2％。

MS m/z (ESI): 550.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.46 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.47-6.52 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99 (s, 6H).

实施例 9

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将粗品 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((S)- 吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 8a(45 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入乙酸酐(13 mg，0.11 mmol)和三乙胺(18 mg，0.18 mmol)，搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 二氯甲烷，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-

二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 9a(45 mg，无色油状物) ，产率：92.5%。

MS m/z (ESI): 530.4 [M+1]

第二步

2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

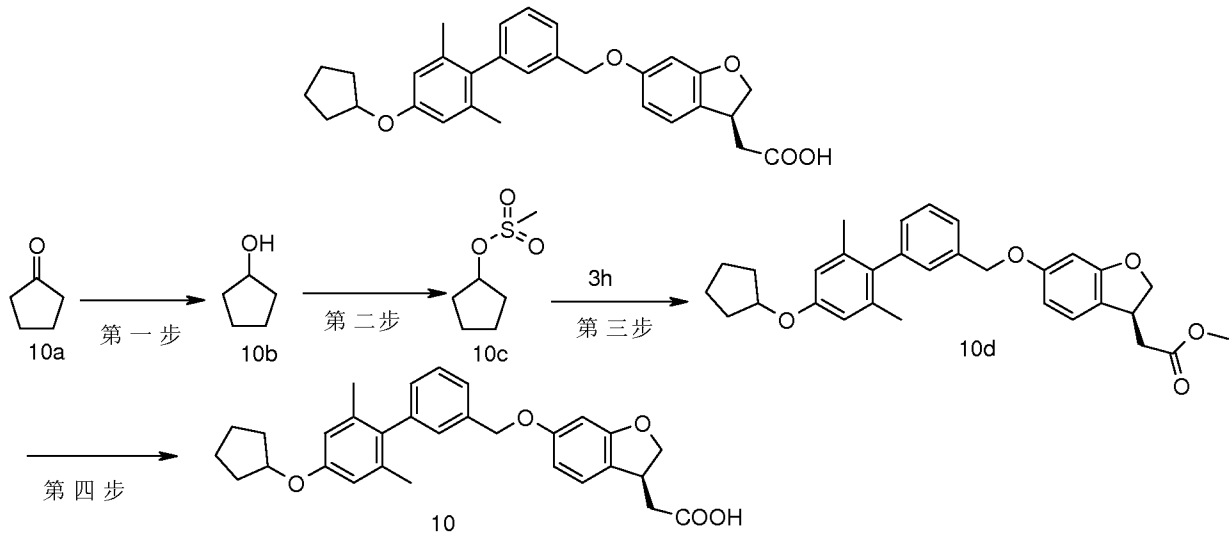
将粗品 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 9a(40 mg，0.08 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.4 mL，0.40 mmol)，搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((*S*)-1-乙酰吡咯烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 9(20 mg，白色固体)，产率：51.3%。

MS m/z (ESI): 514.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.52-6.42 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.93-3.56 (m, 5H), 2.79 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.40-2.17 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 3H), 2.02-1.92 (m, 6H).

实施例 10

(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

环戊醇

冰浴下，将环戊酮 10a(1 g，0.01 mol)溶解于 10 mL 甲醇中，加入硼氢化钠(542

mg，0.01 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物环戊醇 10b(1 g，无色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

甲磺酸环戊酯

将粗品环戊醇 10b(50 mg，0.58 mmol)，甲磺酰氯(80 mg，0.70 mmol)和三乙胺(117 mg，1.16 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物甲磺酸环戊酯 10c(90 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将甲磺酸环戊酯 10c(50 mg，0.28 mmol)，(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(60 mg，0.14 mmol)和碳酸铯(100 mg，0.30 mmol)溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，有机相依次用水(20 mL×2)和饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 10d(40 mg，无色粘稠物)，产率：30.0％。

MS m/z (ESI): 487.3 [M+1]

第四步

(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 10d(40 mg，0.08 mmol)溶解于 7 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 2:5)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.8 mL，0.80 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 4~5，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(环戊基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基) 甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 10(30 mg，白色固体)，产率：80.0％。

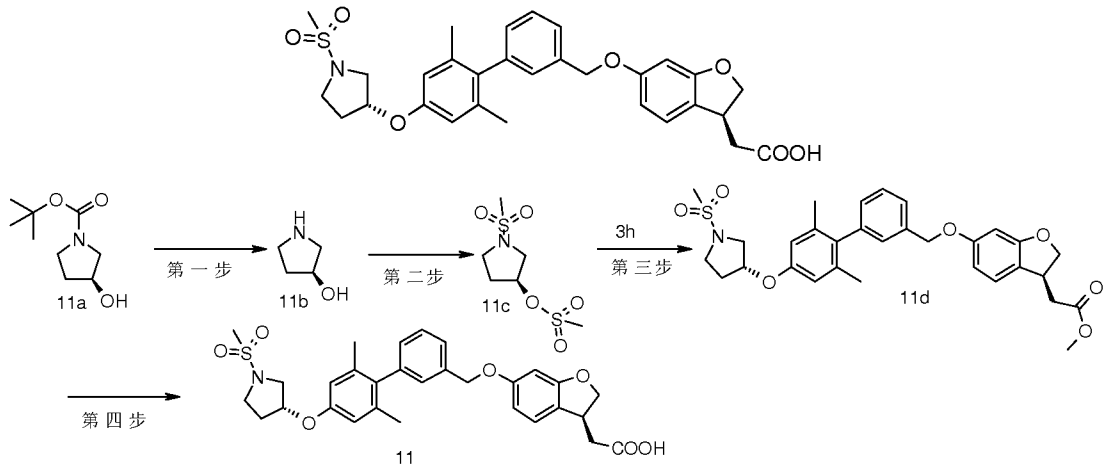
MS m/z (ESI): 471.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.42 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.47-6.51(m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.74-4.79 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.75-4.90 (m, 1H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.89-1.92(m, 6H),

1.62-1.82(m, 2H).

实施例 11

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-3-羟基-吡咯烷

将(*S*)-3-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 11a(1.87 g，10 mmol)溶解于 20 mL 盐酸二氧六环中，搅拌反应 0.5 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物(*S*)-3-羟基-吡咯烷盐酸盐 11b(0.98 g，白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

甲磺酸-(*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基-酯

将粗品(*S*)-3-羟基-吡咯烷盐酸盐 11b(124 mg，1 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(303 mg，3 mmol)，冷却至 0℃，再加入甲磺酰氯(264 mg，2.30 mmol)，升至室温，搅拌反应 2.5 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，滴加 1 M 柠檬酸至反应液 pH 为 4~5，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物甲磺酸-(*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基-酯 11c(153 mg，黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将甲磺酸-(*S*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基-酯 11c(41 mg，0.17 mmol)，(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(70 mg，0.17 mmol)和碳酸铯(165 mg，0.50 mmol)溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 11d(71 mg，淡黄色

粘稠物)，产率：75.1％。

MS m/z (ESI): 583.3 [M+18]

第四步

2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

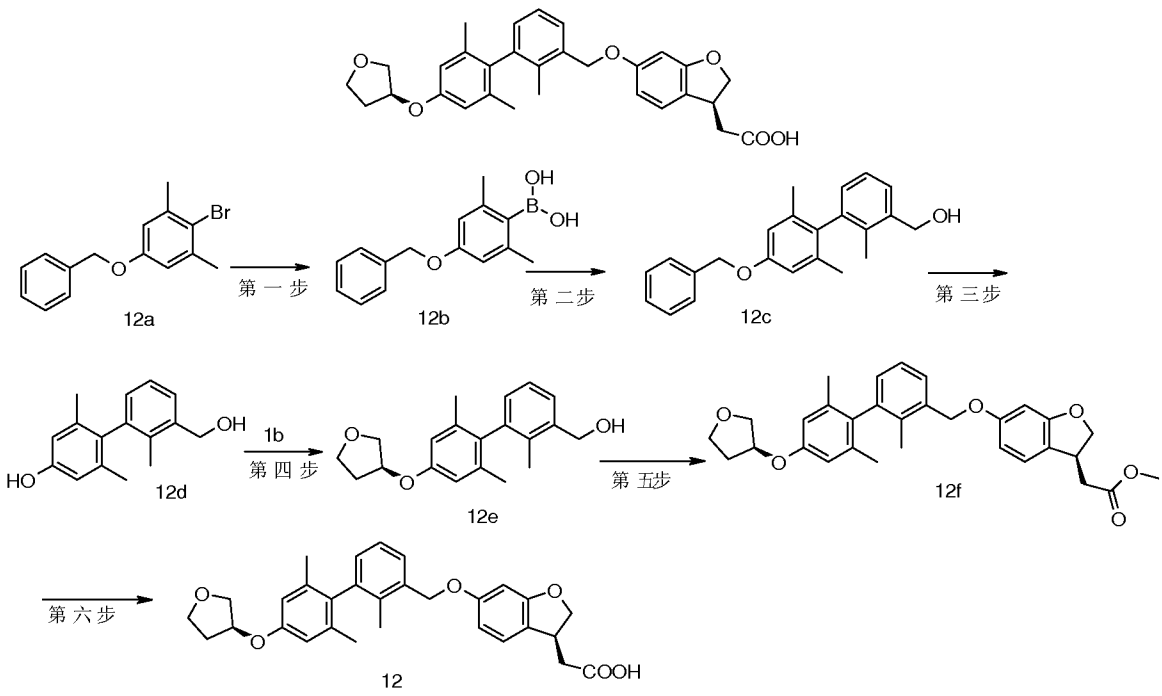
将 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 11d(71 mg，0.13 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中，加入 2 M 氢氧化钠溶液(0.5 mL，1 mmol)，搅拌反应 2 小时。滴加 1 M 柠檬酸至反应液 pH 为 4~5，有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2',6'-二甲基-4'-((*R*)-1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 11(70 mg，黄色固体)，产率：100％。

MS m/z (ESI): 550.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.37 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.58-6.47 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.85 (dt, 1H), 3.75-3.61 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.02 (d, 6H).

实施例 12

2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯硼酸

干冰浴下，将 5-(苄氧基)-2-溴-1,3-二甲基苯 12a(2.91 g，10 mmol，采用“专

利申请 WO2005019151”公开的方法制备而得)溶解于 35 mL 四氢呋喃中，加入正丁基锂(4.8 mL，12 mmol)，搅拌反应 1.5 小时，加入硼酸三丙酯(5.64 g，30 mmol)，升温至 30℃，搅拌反应 12 小时。滴加 10 mL 2 M 盐酸，降至室温，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，过滤，依次用水(10 mL)和正己烷(10 mL)洗涤滤饼，得到标题产物 4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯硼酸 12b(1.54 g，白色固体)，产率：60.2％。

MS m/z (ESI): 257.2 [M+1]

第二步

(4'-(苄氧基)-2,2',6'-三甲基联苯-3-基)甲醇

将 2-甲基-3-溴-苯甲醇(201 mg，1 mmol，采用 “专利申请 WO2010143733” 公开的方法制备而得)，4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯硼酸 12b(300 mg，1.20 mmol)，1 mL 2 M 的碳酸钠溶液，2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-二联苯(33 mg，0.08 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(18 mg，0.02 mmol)溶解于 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，120℃微波反应 1 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(4'-(苄氧基)-2,2',6'-三甲基联苯-3-基)甲醇 12c(190 mg，红色粘稠物)，产率：57.2％。

MS m/z (ESI): 333.3 [M+1]

第三步

3'-(羟甲基)- 2,2',6-三甲基联苯-4-酚

将(4'-(苄氧基)-2,2',6'-三甲基联苯-3-基)甲醇 12c(190 mg，0.57 mmol)溶于 5 mL 甲醇中，加入钯/碳(20 mg，10％)，氢气球保护，搅拌反应 12 小时。过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题产物 3'-(羟甲基)- 2,2',6-三甲基联苯-4-酚 12d(128 mg，黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 241.2 [M-1]

第四步

(*S*)-(2,2',6-三甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将粗品(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 1b(69 mg，0.41 mmol)，粗品 3'-(羟甲基)-2,2',6-三甲基联苯-4-酚 12d(100 mg，3.13 mmol)和碳酸铯(403 mg，1.24 mmol)溶解于 315mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-(2,2',6'-三甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 12e(110 mg，类白色固体)，产率：86.0％。

MS m/z (ESI): 313.2 [M+1]

第五步

2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-(2,2',6-三甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 12e(75 mg，0.24

mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(50 mg，0.24 mmol)和三苯基膦(94 mg，0.36 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(73 mg，0.36 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 12f(100 mg，白色固体)，产率：83.0％。

MS m/z (ESI): 503.4 [M+1]

第六步

2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

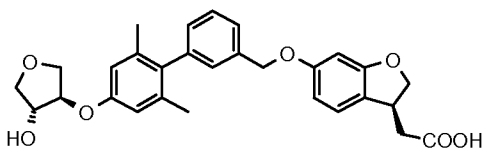
将 2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 12f(100 mg，0.20 mmol)溶解于 4 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 2 M 氢氧化锂溶液(1 mL，2 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 1~2，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用制备分离法纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2,2',6'-三甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 12(80 mg，白色固体)，产率：83.0％。

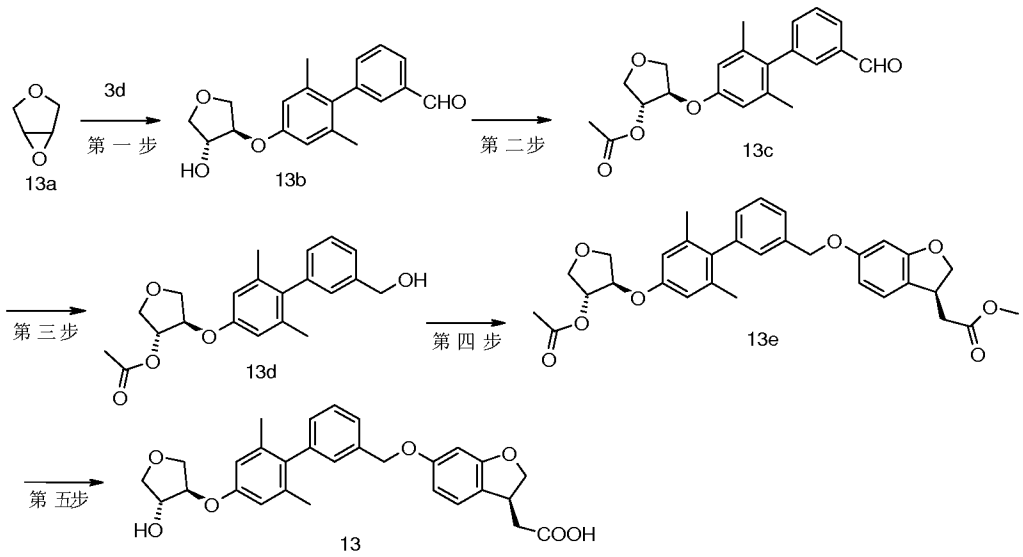
MS m/z (ESI): 487.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.43 (d, 1H), 7.24-7.26 (d, 1H), 7.08-7.10 (d, 1H), 7.02-7.04 (d, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.51-6.56 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.96-4.4.97 (m, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.30-4.31 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 1.27-1.30 (m, 1H).

实施例 13

2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸





第一步

4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

将 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛 3d(226 mg，1 mmol)，3,4-环氧四氢呋喃 13a(600 mg，6.97 mmol)和碳酸钾(180 mg，1.30 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中，100 ℃微波反应 90 分钟。加入 10 mL 乙酸乙酯，过滤，用乙酸乙酯洗涤(10 mL×3)，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 13b(312 mg，黄色粘稠物)，产率：100%。

MS m/z (ESI): 313.1 [M+1]

第二步

乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯

冰浴下，将 4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 13b(312 mg，1 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(0.3 mL，2 mmol)和乙酰氯(0.1 mL，1.50 mmol)，升至室温，搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 水，用二氯甲烷(10 mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯 13c(280 mg，无色粘稠物)，产率：79.1%。

MS m/z (ESI): 372.3 [M+18]

第三步

乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-羟甲基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯

将乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯 13c(280 mg，0.79 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中，冷却至 0℃，加入硼氢化钠(45 mg，1.20 mmol)，升至室温，搅拌反应 30 分钟。加入 5 mL 丙酮，减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠

溶液(10 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-羟甲基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯 13d(200 mg，无色粘稠物)，产率：70.9%。

MS m/z (ESI): 357.2 [M+1]

第四步

2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-乙酰氧基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将乙酸 (3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-(3'-羟甲基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)四氢呋喃-3-基酯 13d(200 mg，0.56 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(117 mg，0.56 mmol)和三苯基膦(221 mg，0.84 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(170 mg，0.84 mmol)，升至室温，搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-乙酰氧基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 13e(200 mg，无色粘稠物)，产率：65.1%。

MS m/z (ESI): 564.3 [M+18]

第五步

2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

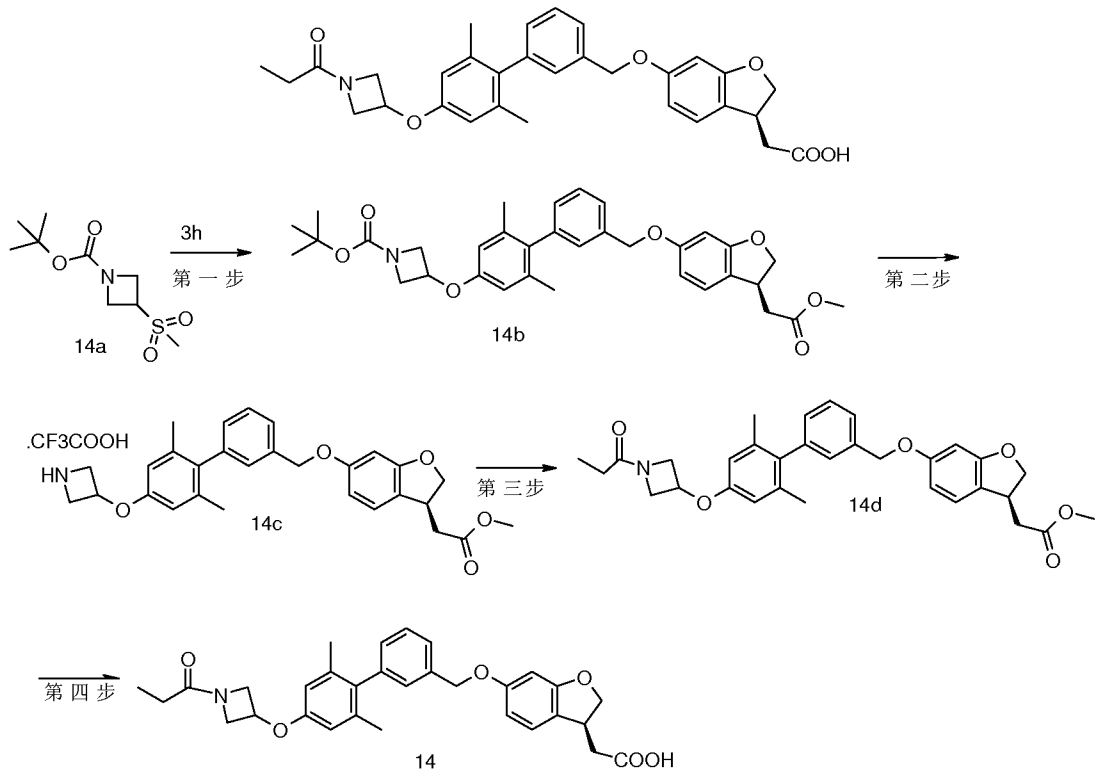
将 2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-乙酰氧基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 13e(200 mg，0.37 mmol)溶解于 4 mL 二氯甲烷和甲醇(V:V = 1:3)混合溶剂中，加入 3 M 氢氧化锂溶液(0.5 mL，1.50 mmol)，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((3*R*,4*R*)/(3*S*,4*S*)-4-羟基四氢呋喃-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 13(110 mg，白色固体)，产率：61.4%。

MS m/z (ESI): 508.3 [M+18]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.06(m, 2H), 6.66(s ,2H), 6.48(m, 2H), 5.06(s, 2H), 4.76(m, 2H), 4.47(d, 1H), 4.29(m, 2H), 4.07(dd, 1H), 3.95(dd, 1H), 3.86(d, 1H), 3.80(m, 1H), 2.80(dd, 1H), 2.61(dd, 1H), 1.99(s, 6H).

实施例 14

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*S*)-3-(3'-((3-(2-甲氧基-2-羰基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧代)甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

将 3-(甲磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 14a(100 mg，0.40 mmol，采用“专利申请 WO2011097958”公开的方法制备而得)，(*S*)-2-(6-((4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 3h(80 mg，0.19 mmol)和碳酸铯(130 mg，0.40 mmol)溶解于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-3-(3'-((3-(2-甲氧基-2-羰基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧代)甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 14b(60 mg，无色油状物)，产率：50.0％。

第二步

(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟醋酸盐

将(*S*)-3-(3'-((3-(2-甲氧基-2-羰基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氧代)甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 14b(100 mg，0.17 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，加入 1 mL 三氟乙酸，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟醋酸盐 14c(80 mg，褐色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 474.2 [M+1]

第三步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将粗品(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟醋酸盐 14c(40 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(0.1 mL，0.26 mmol)，再加入丙酰氯(11 mL，0.13 mmol)，搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 14d(45 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 474.2 [M+1]

第四步

(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

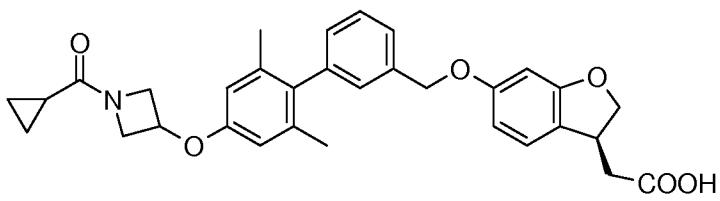
将粗品(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 14d(45 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 甲醇中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.5 mL，0.50 mmol)，搅拌反应 3 小时。滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3，加入 3 mL 水，减压浓缩反应液，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((2',6'-二甲基-4'-(1-丙酰基氮杂环丁烷-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 14(20 mg，黄色固体)，产率：43.0%。

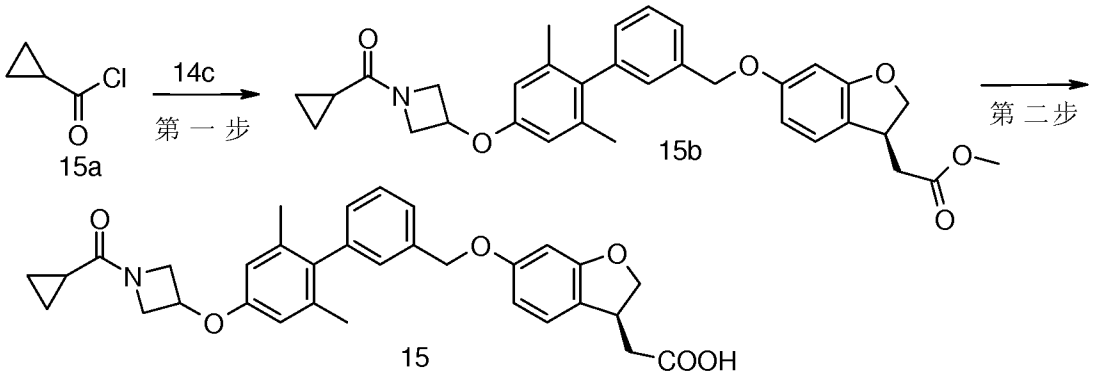
MS m/z (ESI): 514.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.82-4.70 (m,1H), 4.65-4.38 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 3H); 3.87-3.77 (m, 1H); 2.79-2.78 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.19-2.17 (q, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.16 (t, 3H).

实施例 15

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸





第一步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将粗品(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟醋酸盐 14c(40 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(0.1 mL，0.26 mmol)，再加入环丙基甲酰氯 15a(14 mg，0.13 mmol)，搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 15b(46 mg，红色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+1]

第二步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

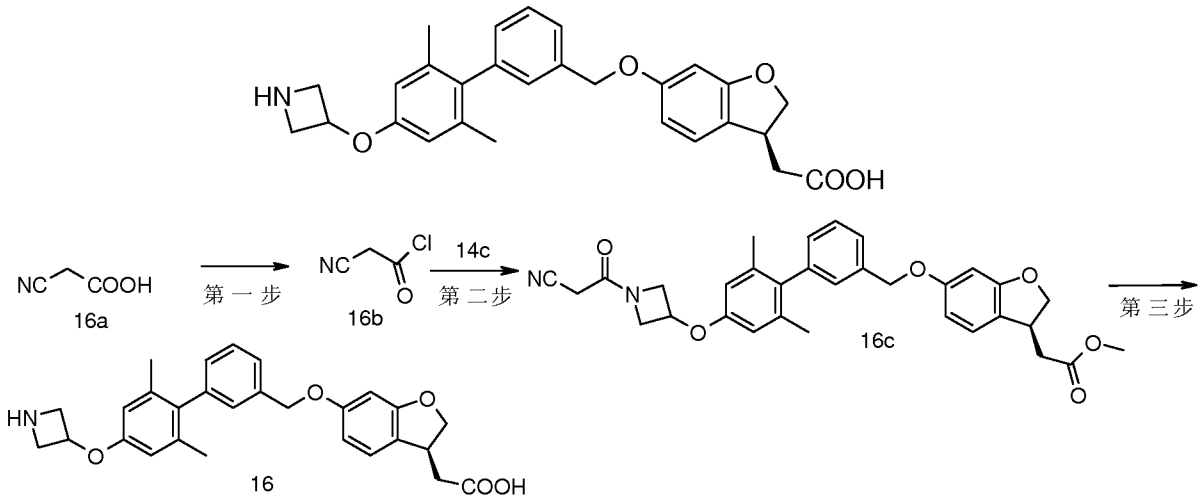
将粗品(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 15b(46 mg，0.09 mmol)溶解于 3 mL 甲醇中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(0.5 mL，0.50 mmol)，搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3，加入 3 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-(环丙基羰基)氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 15(20 mg，黄色固体)，产率：44.0%。

MS m/z (ESI): 526.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.50-6.46 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.65-4.38 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 3H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.16 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

实施例 16

(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

2-氰基乙酰氯

将 2-氰基乙酸 16a(25 mg，0.30 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入草酰氯(47 mg，0.45 mmol)，滴加一滴 *N,N*-二甲基甲酰胺，搅拌反应 30 分钟，减压浓缩反应液，得到粗品 2-氰基乙酰氯 16b(30 mg，红色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

(*S*)-2-(6-((4'-(1-(2-氰基乙酰基) 氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 2,2,2-三氟醋酸盐 14c(150 mg，0.32 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(65 mg，0.64 mmol)，再加入粗品 2-氰基乙酰氯 16b(49 mg，0.48 mmol)，搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到粗品标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(1-(2-氰基乙酰基) 氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 16c(80 mg，黄色固体)，产率：46.2%。MS m/z (ESI): 558.3 [M+18]

第三步

(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将(*S*)-2-(6-((4'-(1-(2-氰基乙酰基) 氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 16c(80 mg，0.15 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃和甲醇(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(1 mL，1 mmol)，搅拌

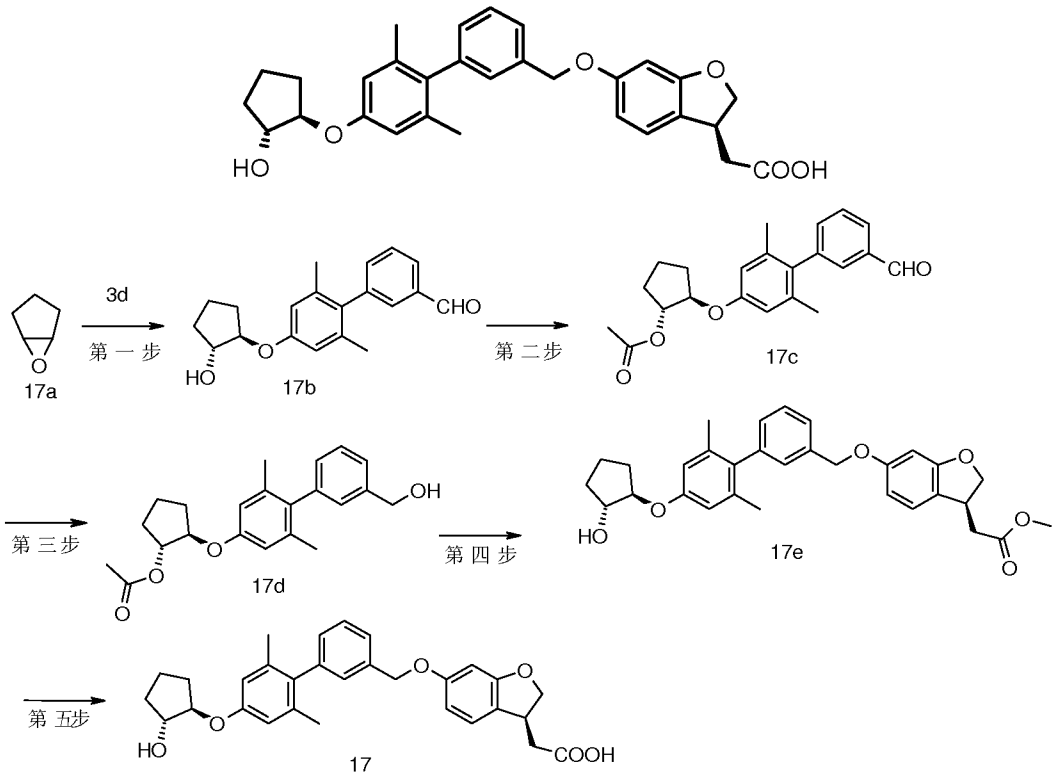
反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-2-(6-((4'-(氮杂环丁烷-3-基氧代)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 16(65 mg，淡黄色固体)，产率：95.6%。

MS m/z (ESI): 458.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.50-6.43 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.73-4.65(m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.93 (s, 6H).

实施例 17

2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

将 4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲基醛 3d(113 mg，0.50 mmol)，1,2-环氧环戊烷 17a(300 mg，3.57 mmol)和碳酸钾(90 mg，0.65 mmol)溶解于 0.5 mL 乙醇中，100 ℃微波反应 75 分钟。加入 15 mL 乙酸乙酯，过滤，滤液用水洗涤(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 17b(180 mg，黄色粘稠物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 311.3 [M+1]

第二步

乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯

将粗品 4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 17b(155 mg，0.50 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中，依次加入三乙胺(0.1 mL，1 mmol)和乙酰氯(61 mg，0.60 mmol)，搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，用水洗涤(10 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯 17c(71 mg，白色固体)，产率：40.3%。

第三步

乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯

将乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-甲酰基-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯 17c(71 mg，0.20 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中，加入硼氢化钠(15 mg，0.40 mmol)，搅拌反应 2 小时。加入 6 mL 丙酮，减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯 17d(61 mg，无色粘稠物)，产率：85.2%。

MS m/z (ESI): 355.3 [M+1]

第四步

2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将乙酸 (1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-(3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-基氧代)环戊基酯 17d(61 mg，0.17 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(36 mg，0.17 mmol)和三苯基膦(68 mg，0.26 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(53 mg，0.26 mmol)，升至室温，搅拌反应 1.5 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 17e(64 mg，无色粘稠物)，产率：69.0％。

MS m/z (ESI): 520.4 [M+18]

第五步

2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将 2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 17e(54 mg，0.10 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中，加入 2 M 氢氧化锂溶液(0.5 mL，1 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 3 mL 水，滴加 1 M 柠檬酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，

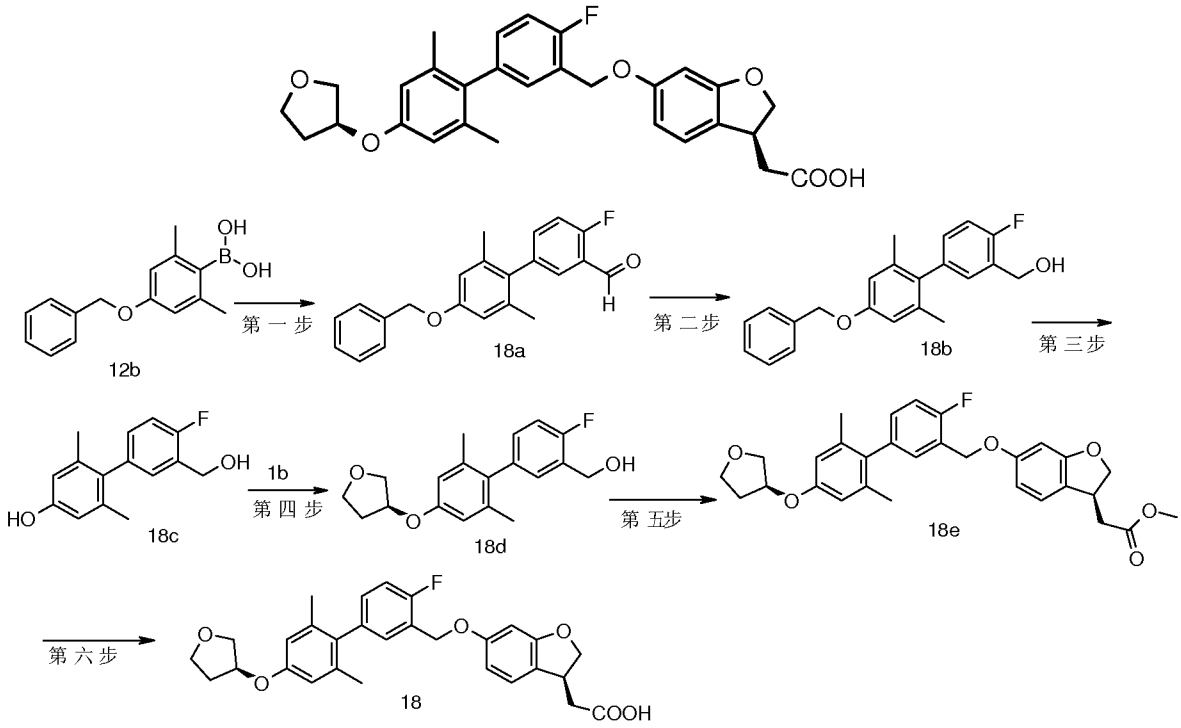
得到标题产物 2-((*S*)-6-((4'-((1*R*,2*R*)/(1*S*,2*S*)-2-羟基环戊烷)-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 17(21 mg，淡黄色固体)，产率：43.0%。

MS m/z (ESI): 506.4 [M+18]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.48 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.51-6.55 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.78-4.83 (s, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.24-2.76 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.61-1.86 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H).

实施例 18

2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛

将 4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯硼酸 12b(256 mg，1 mmol)，2-氟-5-溴-苯甲醛(203 mg，1 mmol)，2 M 碳酸钠溶液(1 mL，2 mmol)，2-双环己基磷-2',6'-二甲氧基联苯(37 mg，0.08 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(18 mg，0.02 mmol)溶解于 3 mL 乙二醇二甲醚和甲苯(V/V = 1:2)混合溶剂中，加热至 100℃，搅拌反应 2 小时。120℃微波反应 0.5 小时。加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 18a(390 mg，无色粘稠物)，产率：58.4%。

MS m/z (ESI): 335.2 [M+1]

第二步

(4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇

将 4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 18a(390 mg，1.17 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中，加入硼氢化钠(66 mg，1.75 mmol)，搅拌反应 30 分钟。加入 10 mL 丙酮，减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇 18b(370 mg，无色粘稠物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

4'-氟-3'-(羟甲基)-2',6'-二甲基联苯-4-酚

将粗品(4'-(苄氧基)-4-氟-2',6'-二甲基联苯-3-基)甲醇 18b(370 mg，1.10 mmol)溶于 5 mL 甲醇中，加入钯/碳(40 mg，10％)，氢气球保护，搅拌反应 12 小时。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4'-氟-3'-(羟甲基)-2',6'-二甲基联苯-4-酚 18c(225 mg，白色固体) ，产率：83.3％。

MS m/z (ESI): 245.2 [M-1]

第四步

(*S*)-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将粗品(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 1b(83 mg，0.50 mmol)，4'-氟-3'-(羟甲基)-2',6'-二甲基联苯-4-酚 18c(110 mg，0.45 mmol)和碳酸铯(293 mg，0.90 mmol)溶解于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 90℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(*S*)-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 18d(150 mg，无色粘稠物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 317.1 [M+1]

第五步

2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将粗品(*S*)-(4-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 18d(150 mg，0.45 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(94 mg，0.45 mmol)和三苯基膦(177 mg，0.68 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(136 mg，0.68 mmol)，升至室温，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 18e(150 mg，无色粘稠物)，产率：65.8％。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

第六步

2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

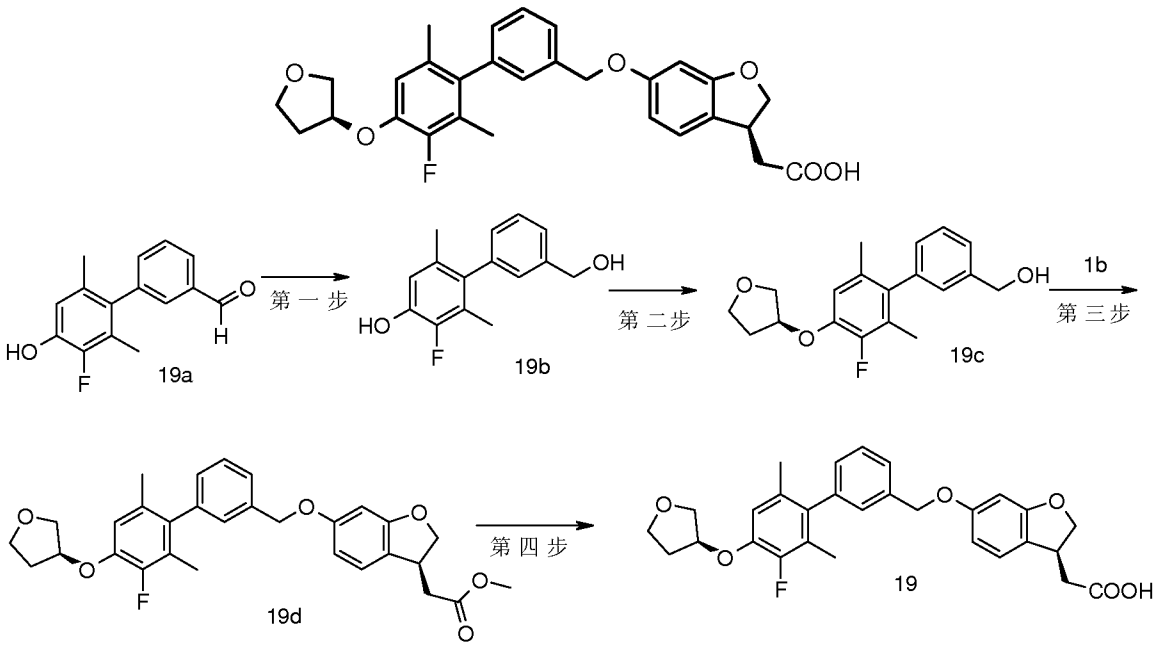
将 2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 18e(150 mg，0.30 mmol)溶解于 4.5 mL 四氢呋喃，甲醇和水(V/V = 1:3:0.5)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(1 mL，1 mmol)，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 2 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((4-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 18(100 mg，白色固体)，产率：66.7%。

MS m/z (ESI): 491.3 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (dd, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 6.50-6.45 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H).

实施例 19

2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

3-氟-3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-酚

将 3'-氟-4'-羟基-2',6'-二甲基联苯-3-甲醛 19a(700 mg，2.87 mmol，采用“专利申请 WO2008001931”公开的方法制备而得)溶解于 10 mL 甲醇中，加入硼氢化钠(130 mg，3.44 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，用乙

酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 3-氟-3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-酚 19b(700 mg，白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 247.1 [M+1]

第二步

(*S*)-(3'-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将粗品(*R*)-四氢呋喃-3-基 甲磺酸酯 1b(202 mg，1.22 mmol)，粗品 3-氟-3'-(羟甲基)-2,6-二甲基联苯-4-酚 19b(200 mg，0.81 mmol)和碳酸铯(527 mg，1.62 mmol)溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加热至 80℃，搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并有机相，依次用水(30 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*S*)-(3'-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 19c(130 mg，无色粘稠物)，产率：50.8％。

MS m/z (ESI): 334.2 [M+18]

第三步

2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((S)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*S*)-(3'-氟-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 19c(130 mg，0.41 mmol)，(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(85 mg，0.41 mmol)和三苯基膦(161 mg，0.62 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入偶氮二甲酸二异丙酯(125 mg，0.62 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((S)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 19d(150 mg，无色油状物)，产率：72.5％。

MS m/z (ESI): 507.2 [M+1]

第四步

2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

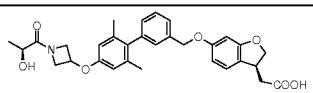
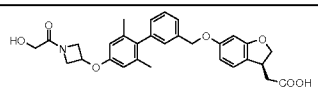
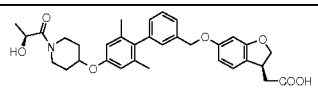
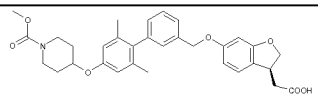
将 2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((S)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 19d(150 mg，0.30 mmol)溶解于 4 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V = 1:1)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(1.5 mL，1.50 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 10 mL 水，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((3'-氟-2',6'-二甲基-4'-((*S*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 19(85 mg，白色固体)，产率：57.8％。

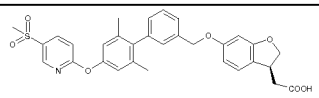
MS m/z (ESI): 491.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.41 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 3H), 4.02-3.95 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (d, 3H).

参照实施例 3 和 5 的操作步骤，利用适当的反应物合成实施例 20-24。

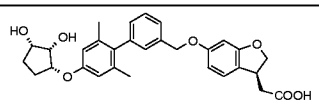
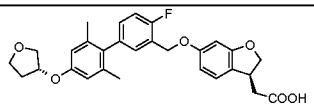
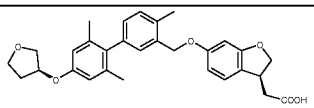
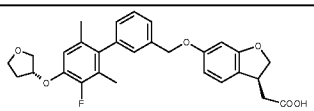
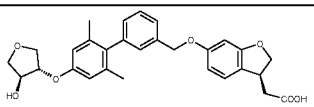
以下是实施例编号，结构和表征数据

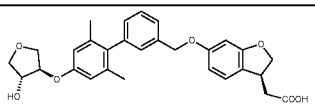
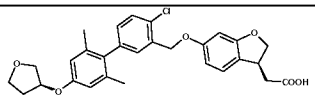
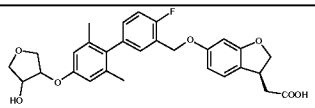
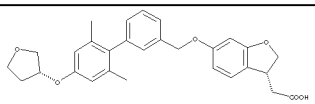
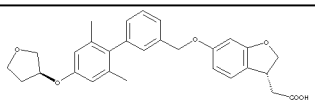
编号	结构	性状	MS	HNMR
20		白色固体	532.4 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.47-6.42 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 5.06-5.03(m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.65-4.38 (m, 2H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.36 (d, 3H).
21		白色固体	518.3 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.52-645. (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.35-4.23 (m,1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.98 (s, 6 H).
22		白色固体	558.2 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.37 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.51-6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.44-3.36(m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.93 (s, 4H), 1.36 (d, 3H).
23		白色固体	544.3 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.33 (m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.54-6.44 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H).

24		黄色固体	560.2 [M-1]	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.78 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.04 (s, 6H).

参照实施例 1 和 18 的操作步骤，利用适当的反应物合成实施例 25-34。

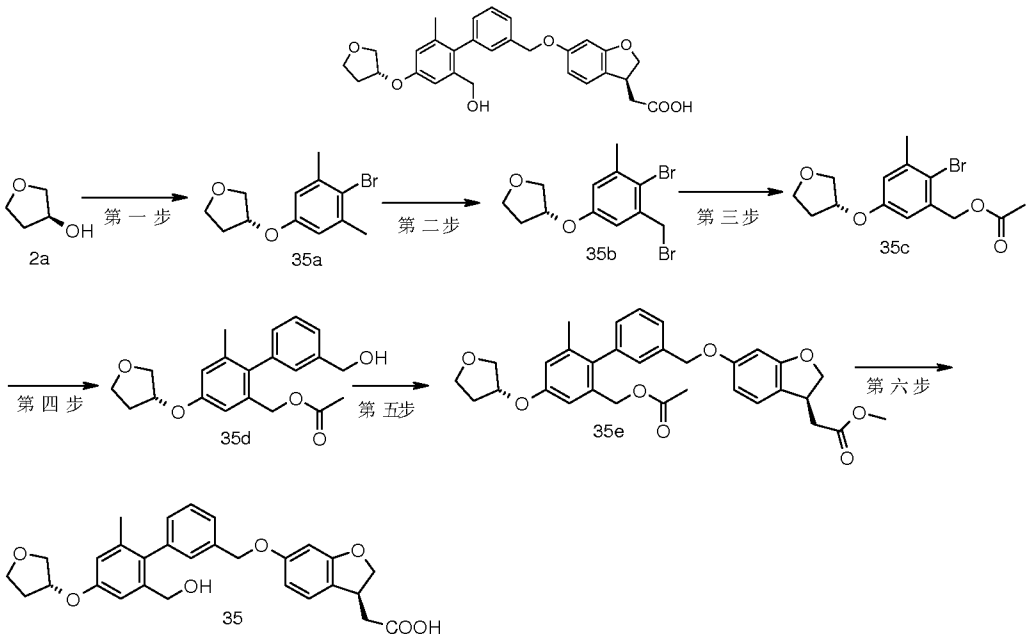
以下是实施例编号，结构和表征数据

编号	结构	性状	MS	HNMR
25		白色固体	503.3 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.36 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.68(s, 2H), 6.50-6.45 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H).
26		白色固体	510.3 [M+18]	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.23 (dd, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 6.50-6.45 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.02-3.89 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H).
27		白色固体	506.3 [M+18]	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ7.25 (d,1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (dd,1H), 6.61 (s, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.29 (dd, 1H), 4.06-3.90 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.99 (s, 6H).
28		白色固体	491.2 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.36 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.55-6.44 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (d, 3H).
29		白色固体	508.3 [M+18]	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.48 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd,

				1H), 1.99 (s, 6H).
30		白色固体	508.3 [M+18]	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.48 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.47 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H), 1.99 (s, 6H).
31		白色固体	526.2 [M+18]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.39 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.52-6.40 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.95 (s, 6H).
32		白色固体	507.4 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.10 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.43-6.31 (m, 2H), 5.05(s, 2H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.54-2.38 (m, 1H), 1.89 (s, 6H)
33		白色固体	473.3 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.46 (m, 2H), 7.21 (s，1H)，7.08-7.14 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.51-6.55 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.85-4.08 (m, 5H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.03 (s, 6H).
34		白色固体	473.3 [M-1]	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.45 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.62 (s，2H）6.47-6.52 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.95-4.96 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 3.82-4.06 (m, 5H), 2.79-2.84 (m, 1H)， 2.59-2.66 (m, 1H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.00 (s, 6H).

实施例 35

2-((*S*)-6-((2'-(羟甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*R*)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢呋喃

将(*S*)-四氢呋喃-3-醇 2a(1 g，11.35 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中，加入 4-溴-3,5-二甲基苯酚(2.28 g，11.35 mmol)，冷却至 0℃，依次加入三苯基膦(3.57 g，13.62 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(2.75 g，13.62 mmol)，升至室温，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*R*)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢呋喃 35a(2.27 g，无色油状物)，产率：73.9％。

第二步

(*R*)-3-(4-溴-3-(溴氧基)-5-甲基苯氧基)四氢呋喃

将(*R*)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢呋喃 35a(2.27 g，8.37 mmol)，N-溴代琥珀酰亚胺(1.79 g，10.04 mmol)和偶氮二异丁腈(64 mg，0.42 mmol)溶解于 50 mL 四氯化碳中，升温至 60℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 50 mL 甲基叔丁基醚，搅拌 10 分钟，过滤，用甲基叔丁基醚(20 mL×2)洗涤，合并滤液，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*R*)-3-(4-溴-3-(溴氧基)-5-甲基苯氧基)四氢呋喃 35b(707 mg，淡黄色固体)，产率：24.2％。

第三步

乙酸 (*R*)-2-溴-3-甲基-5-(四氢呋喃-3-基氧代)苯酯

将(*R*)-3-(4-溴-3-(溴氧基)-5-甲基苯氧基)四氢呋喃 35b(700 mg，2 mmol)溶解于 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入醋酸钾(197 mg，2 mmol)，升温至 50℃，搅拌反应 1 小时。冷却至室温，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物乙酸 (*R*)-2-溴-3-甲基-5-(四氢呋喃-3-基氧代)苯酯 35c(658 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 346.3 [M+18]

第四步

乙酸 (*R*)-(3'-(羟甲基)-6-甲基-4-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-2-基)甲酯

将粗品乙酸 (*R*)-2-溴-3-甲基-5-(四氢呋喃-3-基氧代)苯酯 35c(658 mg，2 mmol)溶解于 50 mL 二氧六环中，加入 3-羟甲基-苯硼酸(608 mg，4 mmol)和 6 mL 碳酸钾(636 mg，4 mmol)的水溶液，再加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(74 mg, 0.10 mmol)，升温至 70℃，搅拌反应 4 小时。冷却，倒入 100 mL 1 M 的盐酸中，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物乙酸 (*R*)-(3'-(羟甲基)-6-甲基-4-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-2-基)甲酯 35d(476 mg，黄色油状物)，产率：66.8％。

MS m/z (ESI): 374.4 [M+18]

第五步

2-((*S*)-6-((2'-(乙酰氧基甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将乙酸 (*R*)-(3'-(羟甲基)-6-甲基-4-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-2-基)甲酯 35d(127 mg，0.36 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(89 mg，0.43 mmol)和三苯基膦(112 mg，0.43 mmol)，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(87 mg，0.43 mmol)，升至室温，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((2'-(乙酰氧基甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 35e(189 mg，黄色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第六步

2-((*S*)-6-((2'-(羟甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将粗品 2-((*S*)-6-((2'-(乙酰氧基甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 35e(189 mg，0.36 mmol)溶解于 10 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V = 1:4)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(4 mL，4 mmol)，搅拌反应 3 小时。加入 50 mL 水，再加入 5 mL 2 M 的氢氧化钠溶液，水相用乙酸乙酯洗涤(30 mL)，再滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 2-((*S*)-6-((2'-(羟甲基)-6'-甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 35(15 mg，白色固体)，产率：8.6％。

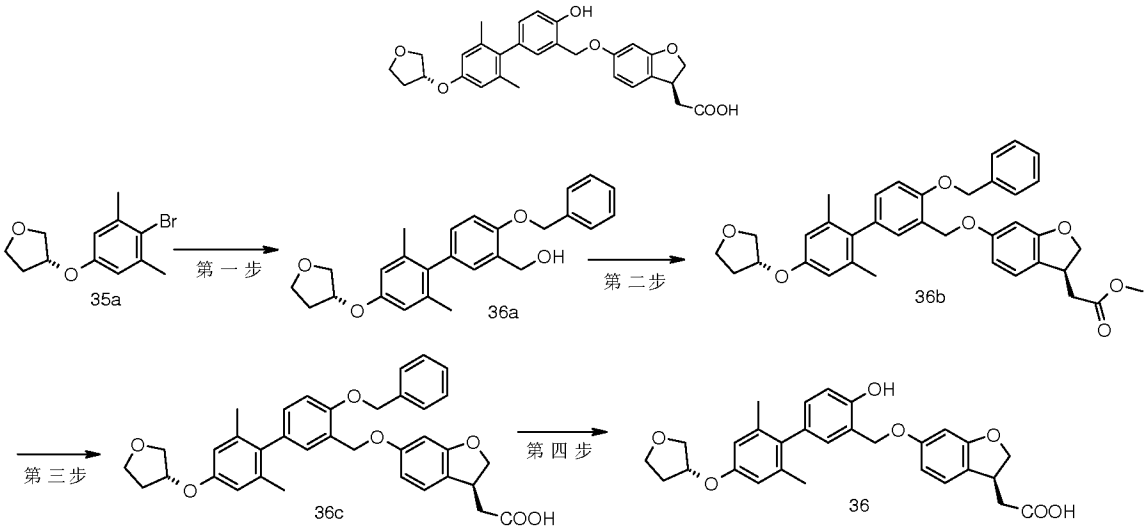
MS m/z (ESI): 489.2 [M-1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.48 (m, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 3H), 6.93 (br, 1H), 6.73 (br, 1H), 6.42 - 6.52 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.03 (br, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.14 -

4.24 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.73 - 3.88 (m, 3H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 2.64 - 2.77 (m, 1H), 2.46 (d, 1H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 1.91 (s, 3H) .

实施例 36

2-((*S*)-6-((4-羟基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸



第一步

(*R*)-(4-(苄氧基)-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇

将(*R*)-3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)四氢呋喃 35a(731 mg，2.69 mmol)溶解于 20 mL 二氧六环中，加入(2-(苄氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2 二杂氧戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(1.28 g，3.76 mmol，采用 “专利申请 US2011275797” 公开的方法制备而得)和 4 mL 碳酸氢钠(855 mg,，8.07 mmol)的水溶液，再加入[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(98 mg, 0.14 mmol)，升温至 70℃，搅拌反应 4 小时。冷却，倒入 100 mL 水中，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(*R*)-(4-(苄氧基)-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 36a(637 mg，黄色油状物)，产率：63.7％。

第二步

2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯

将(*R*)-(4-(苄氧基)-2',6'-二甲基-4'-(四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲醇 36a(637 mg，1.69 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，加入(*S*)-2-(6-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(423 mg，2.03 mmol)和三苯基膦(532 mg，2.03 mmol)，冷却至 0℃，加入偶氮二甲酸二异丙酯(411 mg，2.03 mmol)，升至室温，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃

-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 36b(1 g，褐色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将粗品 2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯 36b(1 g，1.69mmol)溶解于 50 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V = 1:4)混合溶剂中，加入 1 M 氢氧化锂溶液(20 mL，20 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 150 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯，滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3，用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 36c(152 mg，褐色油状物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 579.4 [M-1]

第四步

2-((*S*)-6-((4-羟基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸

将 2-((*S*)-6-((4-苄氧基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 36c(152 mg，0.26 mmol)溶于 5 mL 乙酸乙酯中，加入钯/碳(30 mg，10％)，搅拌反应 12 小时。过滤，减压浓缩滤液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到粗品标题产物 2-((*S*)-6-((4-羟基-2',6'-二甲基-4'-((*R*)-四氢呋喃-3-基氧代)联苯-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸 36(18 mg，白色固体)，产率：14.1％。

MS m/z (ESI): 491.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 - 6.93 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.37 - 6.49 (m, 2H), 5.00 (s, 3H), 4.67 (t, 1H), 4.12 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.71 - 3.85 (m, 3H), 3.66 (t, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.45 (d, 1H), 2.19 (dd, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.89 (s, 6H).

测试例：

生物学评价

测试例 1　本发明化合物对 CHO-K1/GPR40 细胞的激动活性

以下方法用来测定本发明化合物对 GPR40 的激动活性。实验方法简述如下：

在 96 孔板中接种 CHO-K1/GPR40 细胞(通过逆转录病毒转染方法构建表达 GPR40 的 CHO-K1 细胞系，简称 CHO-K1/GPR40 细胞，其中，CHO-K1 细胞购自中科院细胞库，目录号 GNHa 7；GPR40 cDNA 购自广州复能基因有限公司，目录号 EX-U0270-M02)，接种密度为 25000 个/孔。细胞在 37℃，5％CO_2 条件下培养

24 小时。实验时，弃去细胞培养液，将细胞用缓冲液(1x HBSS + 20mM HEPES pH 7.4)洗一次后，迅速在每孔中加入 100μL Fluo-4 钙离子染料，并在 37℃避光孵育 30 分钟，然后在室温继续孵育 30 分钟。测定时，先读取每孔基线值，然后在孔中加入不同浓度药物(50μL/孔)，继续读取荧光值。荧光激发波长为 494nm，发射波长为 516 nm。荧光强度的增加与细胞内的钙离子水平成正比。求出每孔细胞响应率=(最大荧光值-最小荧光值)/ 最小荧光值，计算化合物 EC_{50} 值。

化合物编号	EC_{50}(CHO-K1/GPR40)/(nM)
实施例 1	31
实施例 2	35
实施例 4	81
实施例 5	107
实施例 6	161
实施例 7	161
实施例 8	88
实施例 9	161
实施例 10	134
实施例 11	73
实施例 12	113
实施例 13	16
实施例 16	15
实施例 17	157
实施例 18	28
实施例 19	55
实施例 20	140
实施例 21	131
实施例 22	77
实施例 23	141
实施例 25	31
实施例 26	52
实施例 27	53
实施例 28	82
实施例 29	41
实施例 30	34
实施例 33	113
实施例 34	113

结论： 本发明化合物对 GPR40 具有明显的激动活性。

药代动力学测试

1、测试目的

测试口服本发明化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。测试本发明化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例1、实施例2、实施例13、实施例30化合物

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠16只，每组4只，雌雄各半，分成4组，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪) 2008-0016。

2.3 药物配制

称取一定量药物，加入 0.5% 羧甲基纤维素钠，超声制成 0.5 mg/mL 混悬液。

2.4 给药与样品采集

禁食一夜后分别灌胃给药，剂量均为 5.0 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。于给药前及给药后 24 小时内各时刻采血，肝素抗凝，分离血浆于–20°C 保存。给药后 2 小时进食。

3、分析方法

于给药前及给药后 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0, 48.0 h 采血 0.1 mL，置于肝素化试管中，3500 转/分钟离心 5 分钟分离血浆，于–20°C 保存。给药后 2 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。方法的线性范围均为 1.00~2000 ng/ml；血浆样品经甲醇沉淀蛋白处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

本发明化合物的药代动力学参数如下表：

实施例编号	药代实验(5 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	Cmax (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT(h)	CL/F(l/h/kg)	Vz/F(l/kg)
实施例 1	1693±698	21609±8619	10.1±3.3	14.5±4.7	0.24±0.08	3.39±1.24
实施例 2	2013±511	32905±11939	13.4±3.8	18.9±6.0	0.15±0.05	2.79±0.79
实施例 13	3153±482	39357±10659	10.0±0.3	12.5±1.5	0.13±0.03	1.85±0.37
实施例 30	2728±478	38214±15033	9.35±0.55	13.3±2.0	0.14±0.05	1.88±0.66

结论：本发明化合物在口服给药后大鼠体内血药浓度及暴露水平均较高，半衰期长，具有良好的药动力学特征。

药效学测试

1. 测试目的

以高脂饲料喂养的 ICR 小鼠为受试动物，观察本发明待测实施例化合物单次单剂量口服给药对糖负荷小鼠口服葡萄糖耐量(OGTT)的影响。

2. 受试化合物

实施例化合物 1、实施例化合物 2、实施例化合物 13、实施例化合物 16、实施例化合物 18、实施例化合物 19 和实施例化合物 26

3. 试验动物

健康ICR小鼠，雄性，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

4. 药物配制

以含0.5 % CMC-Na水溶液配制成相应浓度的混悬液，并超声助悬。

5. 试验方法

5.1 分组

高脂饲料喂养的雄鼠，过夜禁食16小时。称重后测定基础血糖值，根据血糖高低随机分组为空白(Blank)组、本发明各待测化合物组。

5.2 剂量设置

给药剂量为20 mg/kg或40 mg/kg，空白组给与0.5 % CMC-Na水。

5.3 给药方法

灌胃给药，给药15分钟后给予20%的葡萄糖溶液(每只小鼠给予0.4 mL)。

5.4 血糖值的测定

按剂量给药，测定血糖值(-15 分钟)。

给药 15 分钟后按 2 g/kg 给予 20 %的葡萄糖溶液，并在 0、15、30、45、60 和 120 分钟时使用罗氏罗康全血糖测定仪测定各小鼠的血糖值。

5.5 数据统计

使用 Excel 统计软件：平均值以 avg 计算；SD 值以 STDEV 计算；组间差异 P 值以 TTEST 计算。

AUC 计算公式：

$$AUC=(t_{15min}+t_{0min})x0.25/2+(t_{30min}+t_{15min})x0.25/2+(t_{45min}+t_{30min})x0.25/2+(t_{60min}+t_{45min})x0.25/2+(t_{120min}+t_{60min})x1/2$$

其中 t_{0min}, t_{15min}, t_{30min}, t_{45min}, t_{60min}, t_{120min} 为不同时间点测得的血糖值。

6. 试验结果

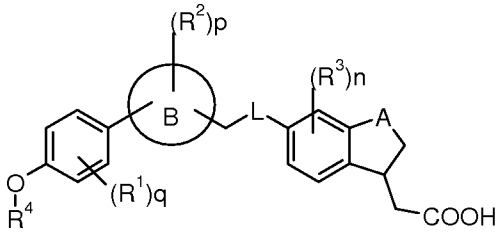
$$\text{Auc下降率\%}=\frac{\text{空白 AUC-给药 AUC}}{\text{空白 AUC}}$$

实施例编号	剂量	Auc下降率%
1	40 mg/kg	36.08
2	40 mg/kg	29.49
13	40 mg/kg	39.71
16	40 mg/kg	15.72
18	40 mg/kg	44.13
19	40 mg/kg	36.78
26	40 mg/kg	26.06
29	20 mg/kg	20.41
30	40 mg/kg	29.59

结论： 本发明化合物口服给药剂量为 20 mg/kg 或 40 mg/kg 下，对高脂饲料喂养的小鼠葡萄糖给予引起的血糖升高，具有明显的降低作用。

权利要求书：

1、一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(I)

其中：

A 为-O-、-CH_2-或-CH_2CH_2-；

L 为-O-或-NH-；

环 B 选自芳基或杂芳基；

R^1、R^2 和 R^3 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-$S(O)_mR^5$，其中所述烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-$S(O)_mR^5$的基团所取代；

R^4 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-$S(O)_mR^5$的基团所取代；

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

m 为 0、1 或 2；

n 为 0、1、2 或 3；

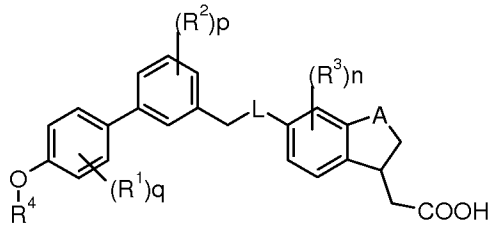
p 为 0、1、2、3 或 4；且

q 为 0、1、2、3 或 4；

条件是，当 p，n 为 0，q 为 2，R^1 为甲基，A 为-O-，R^4 为杂环基时，所述的杂环基不含 S 原子。

2、根据权利要求 1 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 B 为芳基。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

其中：A、L、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如权利要求 1 中所述。

4、根据权利要求 1～3 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 L 为-O-。

5、根据权利要求 1～4 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为烷基、卤素或羟烷基。

6、根据权利要求 1～5 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子、烷基或卤素。

7、根据权利要求 1～6 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

8、根据权利要求 1～7 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用

的盐，其中 R^4 选自环烷基、杂环基或杂芳基，其中所述环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-S(O)$_mR^5$的基团所取代；且 R^5、R^6、R^7、m 如权利要求 1 中所述。

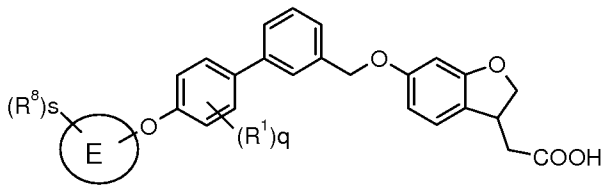
9、根据权利要求 8 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^4 选自以下的环烷基、杂环基或杂芳基：



；

其中所述环烷基、杂环基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-S(O)$_mR^5$的基团所取代；且 R^5、R^6、R^7、m 如权利要求 1 中所述。

10、根据权利要求 3 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(III)

其中：

环 E 为环烷基、杂环基或杂芳基；

R^1 各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-S(O)$_mR^5$，其中所述烷基、环烷基、烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)OR^5、-OC(O)R^5、-C(O)R^5、-NHC(O)R^5、-NR^6R^7或-S(O)$_mR^5$的基团所取代；

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^6和R^7各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸基或羧酸酯基的取代基所取代；

R^8各自独立地选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-C(O)OR^5$、$-OC(O)R^5$、$-C(O)R^5$、$-NHC(O)R^5$、$-NR^6R^7$或$-S(O)_mR^5$的基团所取代；

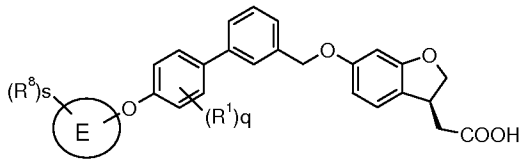
m为0、1或2；

q为0、1、2、3或4；且

s为0、1、2或3；

条件是，当q为2，R^1为甲基，E为杂环基时，所述的杂环基不含S原子。

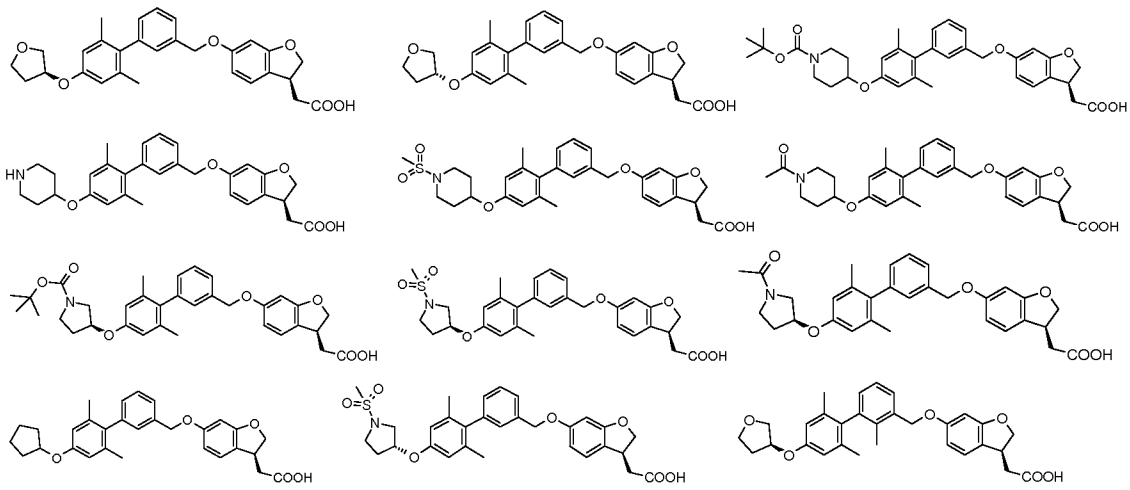
11、根据权利要求10所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：

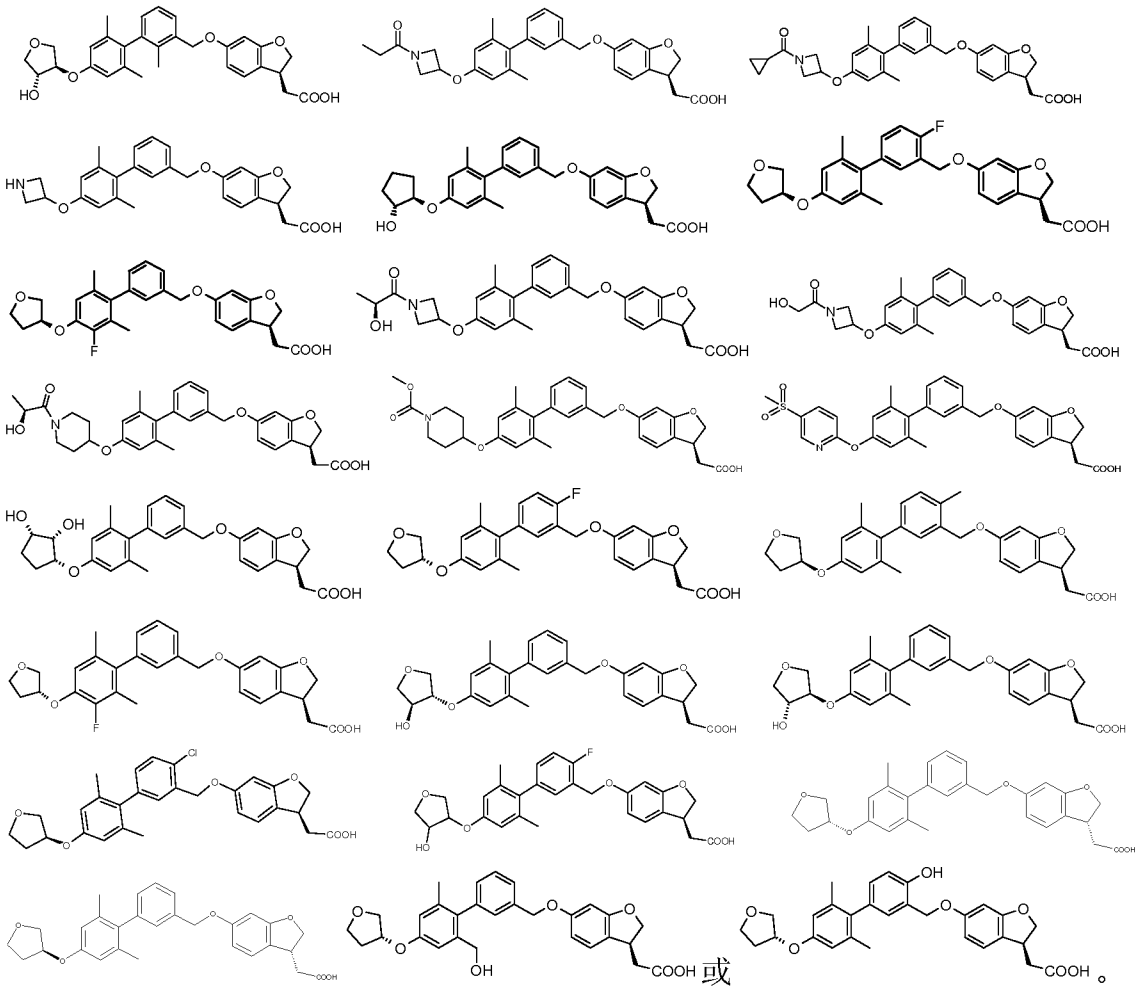


(IV)

其中：环E、R^1、R^8、s和q的定义如权利要求10中所述。

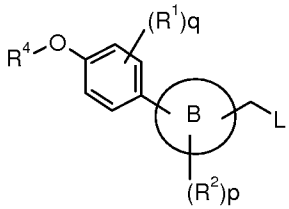
12、根据权利要求1～11任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中该化合物为：





或。

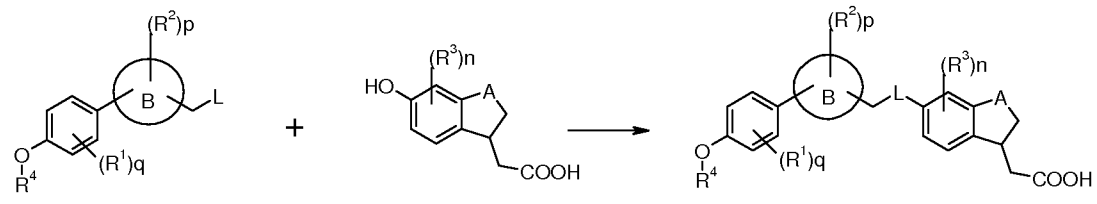
13、一种通式(IA)所示的化合物：



(IA)

其中：环B、L、R^1、R^2、R^4 、p和q的定义如权利要求1中所述。

14、一种制备根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐的方法，该方法包括：

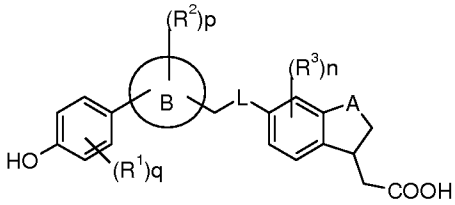


(IA) (I)

化合物(IA)与羟基取代的苯并环化合物在溶剂中发生缩和反应，得到化合物(Ⅰ)；

其中：环 B、A、L、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如权利要求 1 中所述。

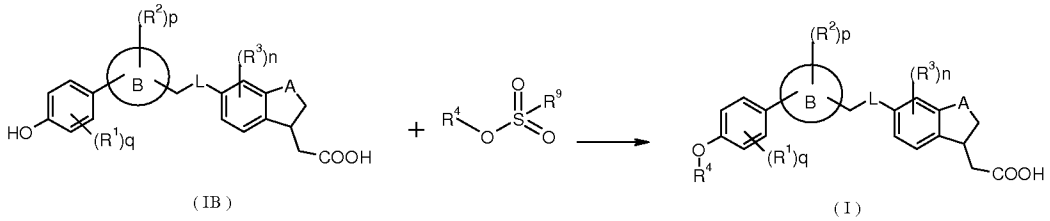
15、一种通式(IB)所示的化合物：



(IB)

其中：环 B、A、L、R^1～R^3、n、p 和 q 的定义如权利要求 1 中所述。

16、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐的方法，该方法包括：



(IB) (Ⅰ)

化合物(IB)与 R^4 取代的烷基磺酸酯在溶剂中发生取代反应，得到化合物(Ⅰ)；

其中：环 B、A、L、R^1～R^4、n、p 和 q 的定义如权利要求 1 中所述，且 R^9 为烷基。

17、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐及可药用的载体。

18、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备 GPR40 受体功能调节剂中的用途。

19、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备预防和治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物中的用途，其中所述的糖尿病优选为 II 型糖尿病。

20、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物，其作为 GPR40 受体功能调节剂。

21、一种调节 GPR40 受体的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物。

22、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物，作为预防和治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的药物。

23、一种预防和治疗糖尿病和代谢综合症的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物。

24、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物在制备 GPR40 激动剂中的用途。

25、根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式(Ⅰ)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物，其作为 GPR40 激动剂。

26、一种激动 GPR40 受体的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据权利要求 1～12 任意一项所述的通式（I）所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用盐，或根据权利要求 17 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/087606

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 307/-, C07D 405/-, C07D 407/-, A61K 31/-, A61P 3/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Database: WPI, EPODOC, CPRS, CNKI, REG,CAPLUS

Search terms: inden???, tetrahydronaphthalen+, benzo???furan, diabete?, insulin, GPR40, metabolize

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20060258722 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY., LTD.) 16 November 2006 (16.11.2006) See claims 1-20, examples 1-155, formulation example 1, experimental example 1, the description, page 14, Reaction Scheme 1, page 18, reaction schemes 3 and 4, page 22, reaction scheme 7, page 23, paragraph [0275] and paragraph [0279]	1-20, 22, 24-25
X	US 20110313003 A1 (MATABOLEX, INC.) 22 December 2011 (22.12.2011) See claims 1-25, examples 1-301, and biological example 1	1-20, 22, 24-25
X	CN 102186825 A (METABOLEX INC) 14 September 2011 (14.09.2011) See claims 1-28, examples 1-143, and biological examples	1-20, 22, 24-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 February 2013 (18.02.2013)	21 March 2013 (21.03.2013)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Xueying Telephone No. (86-10) 62084376

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/087606

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102307860 A (METABOLEX INC) 04 January 2012 (04.01.2012) See claims 1-24, examples 1-268, and biological examples	1-20, 22, 24-25
X	US 20070244155 A1 (AMGEN INC.) 18 October 2007 (18.10.2007) See claims 1-61, examples 1-72, and table 1	1-20, 22, 24-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/087606

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21, 23, 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21, 23, 26 are directed to the method of treatment of the human/animal body (PCT Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/087606

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Documents referred in the Report	Publication Date
US 2006258722 A1	16.11.2006	WO 2004106276 A1	09.12.2004
		JP 2005343792 A	15.12.2005
		EP 1630152 A1	01.03.2006
		US 7820837 B2	26.10.2010
		JP 4805552 B2	02.11.2011
US 2011313003 A1	22.12.2011	WO 2011159297 A1	22.12.2011
		US8299117 B2	30.10.2012
CN 102186825 A	14.09.2011	WO 2010048207 A2	29.04.2010
		WO 2010048207 A3	17.06.2010
		US 2010216827 A1	26.08.2010
		TW 201020241 A	01.06.2010
		CA 2740366 A1	29.04.2010
		MXPA 11004125 A	31.05.2011
		EP 2350016 A2	03.08.2011
		KR 20110082145 A	18.07.2011
		INKOLNP 201102060 E	16.09.2011
		AU 2009307656 A1	29.04.2010
		VN 27468 A	26.09.2011
		JP 2012506386 A	15.03.2012
		ZA 201102815 A	27.06.2012
CN 102307860 A	04.01.2012	WO 2010080537 A1	15.07.2010
		US 2010190831 A1	29.07.2010
		TW 201028389 A	01.08.2010
		AU 2009335797 A1	15.07.2010
		CA 2746762 A1	15.07.2010
		KR 20110096071 A	26.08.2011
		EP 2367793 A1	28.09.2011
		MXPA 11006574 A	31.08.2011
		PH 12011501216 A	15.07.2010
		JP 2012512893 A	07.06.2012
		VN 28524 A	30.01.2012
		EP 2514745 A1	24.10.2012
		ZA 201104570 A	26.09.2012
		INKOLNP 201102602 E	02.11.2012
		US 8309600 B2	13.11.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/087606

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Documents referred in the Report	Publication Date
US 2007244155 A1	18.10.2007	WO 2007106469 A2	20.09.2007
		WO 2007106469 A3	21.12.2007
		EP 2001844 A2	17.12.2008
		TW 200804333 A	16.01.2008
		AU 2007225208 A1	20.09.2007
		CA 2646430 A1	20.09.2007
		MXPA 08011615 A	30.09.2008
		JP 2009530281 A	27.08.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/087606

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/79 (2006.01) i
C07D 407/12 (2006.01) i
C07D 405/12 (2006.01) i
A61K 31/343 (2006.01) i
A61P 3/00 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/087606

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D307/-, C07D405/-, C07D407/-, A61K31/-, A61P3/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

数据库：WPI, EPODOC, CPRS, CNKI, REG,CAPLUS

检索词：苯并呋喃, 茚, 四氢萘, 糖尿病, 代谢, 胰岛素, inden???, tetrahydronaphthalen+, benzo???furan, diabete?, insulin, GPR40

C. 相关文件

类　型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	US20060258722A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY., LTD.) 16.11 月 2006(16.11.2006) 参见权利要求 1-20、实施例 1-155、制剂实施例 1、实验例 1、说明书第 14 页反应式 1、第 18 页反应式 3-4、第 22 页反应式 7、第 23 页 0275、0279 段	1-20、22、24-25
X	US20110313003A1 (MATABOLEX, INC.) 22.12 月 2011(22.12.2011) 参见权利要求 1-25、实施例 1-301、生物实施例 1	1-20、22、24-25
X	CN102186825A (麦它波莱克斯股份有限公司) 14.9 月 2011(14.09.2011) 参见权利要求 1-28、实例 1-143、生物实例	1-20、22、24-25

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
18.2 月 2013(18.02.2013)	**21.3 月 2013 (21.03.2013)**
ISA/CN 的名称和邮寄地址： 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号：　(86-10)62019451	受权官员 李雪莹 电话号码：(86-10) **62084376**

C(续). 相关文件

类　型	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN102307860A (麦它波莱克斯股份有限公司) 04.1 月 2012(04.01.2012) 参见权利要求 1-24、实施例 1-268、生物实施例	1-20、22、24-25
X	US20070244155A1 (AMGEN INC.) 18.10 月 2007(18.10.2007) 参见权利要求 1-61、实施例 1-72、表 1	1-20、22、24-25

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/087606

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：21,23,26

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求 21,23,26 涉及对人体/动物体实施的治疗方法（细则 39.1(iv) PCT）。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，

具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III栏　缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号 **PCT/CN2012/087606**

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US2006258722 A1	16.11.2006	WO2004106276A1	09.12.2004
		JP2005343792 A	15.12.2005
		EP1630152 A1	01.03.2006
		US7820837 B2	26.10.2010
		JP4805552B2	02.11.2011
US2011313003 A1	22.12.2011	WO2011159297 A1	22.12.2011
		US8299117 B2	30.10.2012
CN102186825 A	14.09.2011	WO2010048207 A2	29.04.2010
		WO2010048207 A3	17.06.2010
		US2010216827 A1	26.08.2010
		TW201020241 A	01.06.2010
		CA2740366 A1	29.04.2010
		MXPA11004125 A	31.05.2011
		EP2350016 A2	03.08.2011
		KR20110082145 A	18.07.2011
		INKOLNP201102060E	16.09.2011
		AU2009307656 A1	29.04.2010
		VN27468 A	26.09.2011
		JP2012506386 A	15.03.2012
		ZA201102815 A	27.06.2012
CN102307860 A	04.01.2012	WO2010080537 A1	15.07.2010
		US2010190831 A1	29.07.2010
		TW201028389 A	01.08.2010
		AU2009335797 A1	15.07.2010
		CA2746762 A1	15.07.2010
		KR20110096071 A	26.08.2011
		EP2367793 A1	28.09.2011
		MXPA11006574 A	31.08.2011
		PH12011501216 A	15.07.2010
		JP2012512893 A	07.06.2012
		VN28524 A	30.01.2012
		EP2514745 A1	24.10.2012
		ZA201104570 A	26.09.2012
		INKOLNP201102602E	02.11.2012
		US8309600 B2	13.11.2012
US2007244155 A1	18.10.2007	WO2007106469 A2	20.09.2007
		WO2007106469 A3	21.12.2007
		EP2001844 A2	17.12.2008

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/087606

检索报告中引用的专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		TW200804333 A	16.01.2008
		AU2007225208 A1	20.09.2007
		CA2646430 A1	20.09.2007
		MXPA08011615 A	30.09.2008
		JP2009530281 A	27.08.2009

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2012/087606

主题的分类

C07D307/79(2006.01)i

C07D407/12(2006.01)i

C07D405/12(2006.01)i

A61K31/343(2006.01)i

A61P3/00(2006.01)i

A61P3/10(2006.01)i