

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

芳香環化合物

AROMATIC COMPOUND

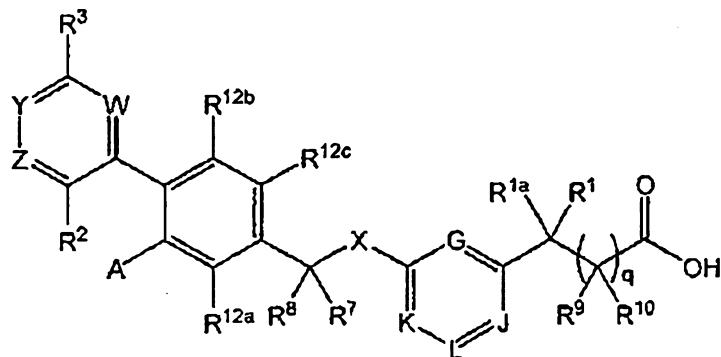
【技術領域】

【0001】 本發明提供一種可具有 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用之新穎芳香環化合物。

【先前技術】

【0002】 專利文獻 1 說明下列化合物。

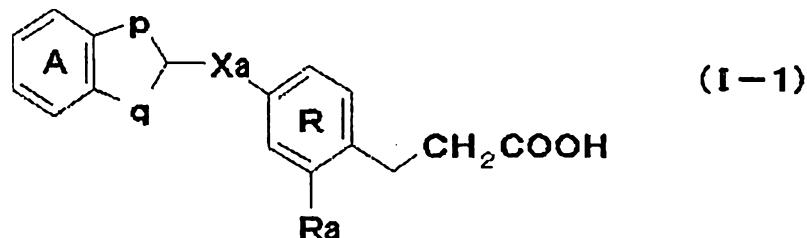
【0003】



【0004】 其中各代號係如專利文獻 1 中之說明。

專利文獻 2 說明下列化合物。

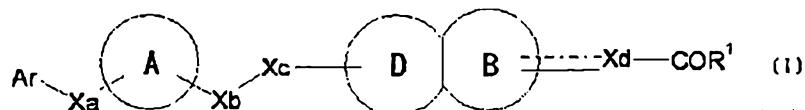
【0005】



【0006】 其中各代號係如專利文獻 2 中之說明。

專利文獻 3 說明下列化合物。

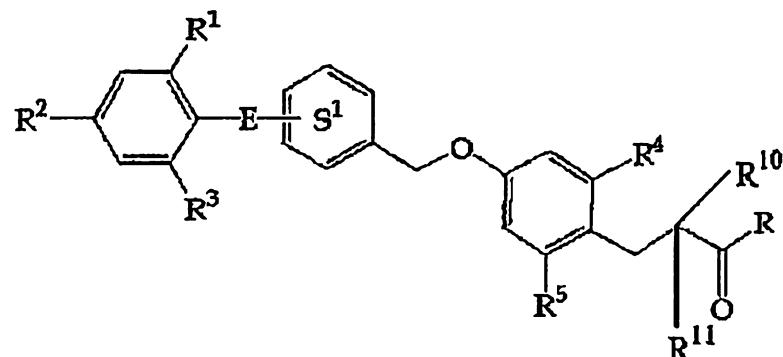
【0007】



【0008】其中各代號係如專利文獻 3 中之說明。

專利文獻 4 說明下列化合物。

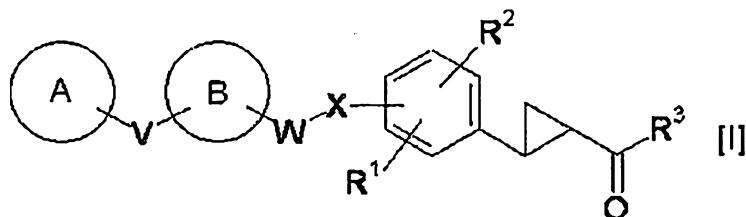
【0009】



【0010】其中各代號係如專利文獻 4 中之說明。

專利文獻 5 說明下列化合物。

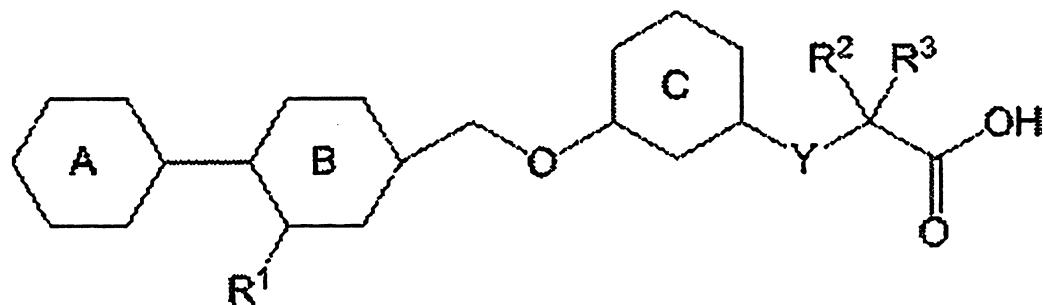
【0011】



【0012】其中各代號係如專利文獻 5 中之說明。

專利文獻 6 說明下列化合物。

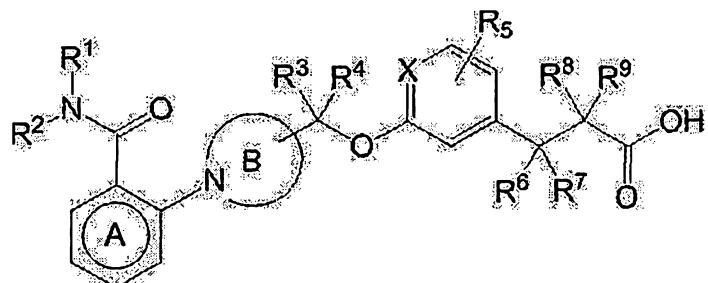
【0013】



【0014】 其中各代號係如專利文獻 6 中之說明。

專利文獻 7 說明下列化合物。

【0015】



【0016】 其中各代號係如專利文獻 7 中之說明。

然而，沒有文獻明確說明本申請案之化合物。

[文獻列表]

[專利文獻]

【0017】

專利文獻 1：WO2009/048527

專利文獻 2：US2009-0012093

專利文獻 3：US2006-0258722

專利文獻 4：US2007-0149608

專利文獻 5：US2010-0144806

專利文獻 6：WO2013/122029

專利文獻 7：WO2015/020184

【發明內容】

[本發明所解決之問題]

【0018】 本發明之目標在於提供一種可具有 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用之新穎芳香環化合物，且預期其適用為預防或治療糖尿病等等之製劑。

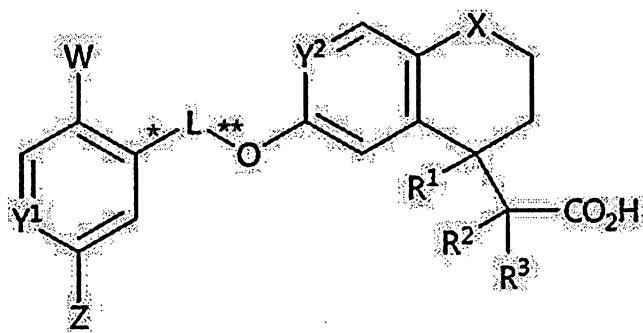
[解決問題之方式]

【0019】本發明者積極進行各種不同研究，且發現如式(I)代表之化合物意外地具有優異之 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用，並可提供作為用於預防或治療哺乳動物之 GPR40 受體-相關病變或疾病之安全且適用的製劑。其等已依據此等發現而完成本發明。

【0020】亦即，本發明係有關

[1] 如式(I)代表之化合物：

【0021】



【0022】其中 X 為氧原子或鍵結；

Y^1 與 Y^2 分別獨立地為 CH 或 N；

Z 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基或鹵原
子；

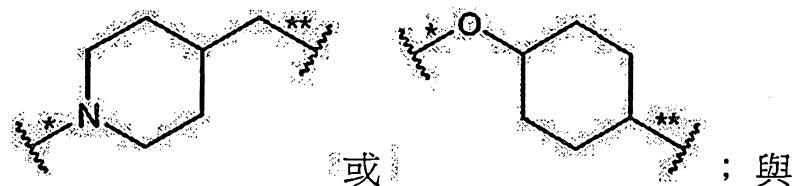
W 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、
 $-NR^{W1}R^{W2}$ 、視需要經取代之胺甲醯基或視需要經取代之環
狀基團；

R^{W1} 為視需要經取代之烷基或醯基；

R^{W2} 為氫原子或取代基；

L 為

【0023】



【0024】 R^1 、 R^2 與 R^3 分別獨立地為氫原子或取代基；或

R^1 與 R^2 視需要彼此鍵結而各相鄰的碳原子共同形成視需要再經取代之 3-至 6-員環，

或其鹽(後文中有時稱為化合物(I))；

[2] 上述[1]之化合物，其中

Z 為 C_{1-6} 烷氧基；

W 為

(1) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-10} 烷基，

(2) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-10} 烷氧基，

(3) 視需要經選自下述 1 至 5 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(4) 視需要經選自下述 1 至 5 個取代之 5-至 14-員芳族雜環基

(a) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷基，與

(b) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(5) 視需要經選自 1 至 5 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基，該取代基選自視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷基，

(6) 視需要經選自下述取代基單-或雙-取代之胺甲醯基

(a) C_{1-6} 烷基，與

(b) 視需要經 1 至 5 個 C_{1-6} 烷基取代之 5-至 14-員芳族雜環基，或

(7) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{3-10} 環烷基；

R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，以及 R^2 與 R^3 各為氫原子；或其鹽；

[3] 上述[1]之化合物，其中

X 為氧原子或鍵結；

Y^1 為 CH 或 N；

Y^2 為 N；

Z 為 C_{1-6} 烷氧基；

W 為

(1) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷基，

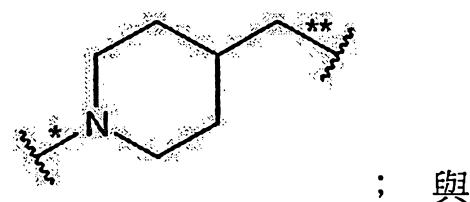
(2) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基，

(3) 視需要經選自 1 至 5 個取代基取代之 3-至 14-員非芳族雜環基，該取代基選自視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷基，或

(4) 視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{3-10} 環烷基；

L 為

【0025】



- 【0026】 R^1 、 R^2 與 R^3 各為氫原子；
或其鹽；
- [4] (6-((1-(5-甲氧基-2-(3, 3, 3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)
甲氧基)-3, 4-二氫-2H-吡喃并[2, 3-c]吡啶-4-基)乙酸或其
鹽；
- [5] (6-((1-(2-甲氧基-5-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基)吡啶-4-
基)哌啶-4-基)甲氧基)-3, 4-二氫-2H-吡喃并[2, 3-c]吡啶-4-
基)乙酸或其鹽；
- [6] (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2, 2, 2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯
基)哌啶-4-基)甲氧基)-3, 4-二氫-2H-吡喃并[2, 3-c]吡啶-4-
基)乙酸或其鹽；
- [7] (6-((1-(2-(4, 4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)
甲氧基)-3, 4-二氫-2H-吡喃并[2, 3-c]吡啶-4-基)乙酸或其
鹽；
- [8] (6-((1-(2-甲氧基-5-(3, 3, 3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶
-4-基)甲氧基)-3, 4-二氫-2H-吡喃并[2, 3-c]吡啶-4-基)乙酸
或其鹽；
- [9] 一種包含上述[1]之化合物或其鹽之醫藥；
- [10] 上述[9]之醫藥，其為GPR40受體功能調節劑；
- [11] 上述[9]之醫藥，其為糖尿病之預防或治療劑；
- [12] 一種於哺乳動物調節GPR40受體功能的方法，包含
對該哺乳動物投與有效量之上述[1]之化合物或其鹽；
- [13] 一種於哺乳動物中用於預防或治療肥胖或糖尿病的
方法，含對該哺乳動物投與有效量之上述[1]之化合物或其

鹽；

[14] 上述[1]之化合物或其鹽的用途，用於製造用以預防或治療肥胖或糖尿病的製劑；

[15] 上述[1]之化合物或其鹽用於預防或治療肥胖或糖尿病；

等等。

[發明之功效]

【0027】 由於化合物(I)可具有優異的 GPR40 拮抗劑活性及 GLP-1 促分泌作用，因安定性等而可為優異的優勢於作為醫藥產品，且特別地可顯示高溶解性、低毒性、如血中持續性等好的動力學，其可提供用於預防或治療哺乳動物 GPR40 受體相關病變或疾病之安全及有用的製劑。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0028】 本發明係詳細說明如下。

【0029】 將本說明書中使用的各取代基的定義在下面詳細說明。除非另有說明，各取代基有下述的定義。

在本說明書中，「鹵原子」的實例包括氟、氯、溴及碘。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷基」的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷基。該等的具體例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基及 6,6,6-三氟己基。

在本說明書中，「C₂₋₆ 烯基」的實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及 5-己烯基。

在本說明書中，「C₂₋₆ 炔基」的實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基及 4-甲基-2-戊炔基。

在本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烷基」的實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基及金剛烷基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₃₋₁₀ 環烷基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵原子的 C₃₋₁₀ 環烷基。該等的具體實例包括環丙基、2,2-二氟環丙基、

2,3-二氟環丙基、環丁基、二氟環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

在本說明書中，「 C_{3-10} 環烯基」的實例包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。

在本說明書中，「 C_{6-14} 芳基」的實例包括苯基，1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基及9-蒽基。

在本說明書中，「 C_{7-16} 芳烷基」的實例包括苯甲基、苯乙基、萘甲基及苯丙基。

【0030】 在本說明書中，「 C_{1-6} 烷氧基」的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷氧基」的實例包括視需要具有1至7個，較佳是1至5個鹵原子的 C_{1-6} 烷氧基。該等的具體例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基及己氧基。

在本說明書中，「 C_{3-10} 環烷氧基」的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基及環辛氧基。

在本說明書中，「 C_{1-6} 烷硫基」的實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷硫基」的實

例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷硫基。該等的具體實例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基及己硫基。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷基-羧基」的實例包括乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基、己醯基及庚醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羧基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷基-羧基。該等的具體例包括乙醯基、氯乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基及己醯基。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷氧基-羧基」的實例包括甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、異丙氧基羧基、丁氧基羧基、異丁氧基羧基、第二丁氧基羧基、第三丁氧基羧基、戊氧基羧基及己氧基羧基。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳基-羧基」的實例包括苯甲醯基、1-萘甲醯基及 2-萘甲醯基。

在本說明書中，「C₇₋₁₆ 芳烷基-羧基」的實例包括苯乙醯基及苯丙醯基。

在本說明書中，「5-至 14-員芳族雜環羧基」的實例包括菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基及呋喃甲醯基。

在本說明書中，「3-至 14-員非芳族雜環羧基」的實例包括嗎啉基羧基、哌啶基羧基及吡咯啶基羧基。

【0031】 在本說明書中，「單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基」的實例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基及 N-乙基-N-甲基胺甲醯基。

在本說明書中，「單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基」的實例包括苯甲基胺甲醯基及苯乙基胺甲醯基。

在本說明書中，「C₁₋₆ 烷礦醯基」的實例包括甲礦醯基、乙礦醯基、丙礦醯基、異丙礦醯基、丁礦醯基、第二丁礦醯基及第三丁礦醯基。

在本說明書中，「視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷礦醯基」的實例包括視需要具有 1 至 7 個，較佳是 1 至 5 個鹵原子的 C₁₋₆ 烷礦醯基。該等的具體實例包括甲礦醯基、二氟甲礦醯基、三氟甲礦醯基、乙礦醯基、丙礦醯基、異丙礦醯基、丁礦醯基、4,4,4-三氟丁礦醯基，戊礦醯基及己礦醯基。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳礦醯基」的實例包括苯礦醯基、1-萘礦醯基及 2-萘礦醯基。

【0032】 在本說明書中，「取代基」的實例包括鹵原子、氰基、硝基、視需要經取代的烴基、視需要經取代的雜環基、醯基、視需要經取代的胺基、視需要經取代的胺甲醯基、視需要經取代的胺硫甲醯基(thiocarbamoyl)、視需要經取代的胺礦醯基、視需要經取代的羥基、視需要經取代的氫硫基(SH)及視需要經取代的矽基(silyl group)。

在本說明書中，「烴基」(包括「視需要經取代的烴基」的「烴基」)的實例包括 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基及 C₇₋₁₆ 芳烷基。

【0033】 在本說明書中，「視需要經取代的烴基」的實例包括視需要經由選自下述取代基 A 羣的取代基取代的烴基。

[取代基 A 羣]

- (1) 鹵原子，
- (2) 硝基，
- (3) 氟基，
- (4) 側氧基，
- (5) 羥基，
- (6) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基，
- (7) C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)，
- (8) C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苯甲氧基)，
- (9) 5-至 14-員芳族雜環氧基(例如，吡啶基氧基)，
- (10) 3-至 14-員非芳族雜環氧基(例如，嗎啉基氧基、哌啶基氧基)，
- (11) C₁₋₆ 烷基-羧基(例如，乙醯基、丙醯基)，
- (12) C₆₋₁₄ 芳基-羧基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基)，
- (13) C₁₋₆ 烷氧基-羧基(例如，甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、丁氧基羧基)，
- (14) 單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基)，
- (15) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯胺甲醯基、萘

胺甲醯基)，

(16) 5-至 14-員芳族雜環羧基(例如，菸鹼醯基)，

(17) 3-至 14-員非芳族雜環羧基(例如，嗎啉基羧基、哌啶基羧基)，

(18) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、三氟甲基磺醯基)，

(19) 視需要經 C₁₋₆ 烷基取代的 C₆₋₁₄ 芳基磺醯基(例如，苯磺醯基、甲苯磺醯基)，

(20) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷硫基，

(21) 5-至 14-員芳族雜環基，

(22) 3-至 14-員非芳族雜環基，

(23) 甲醯基，

(24) 羥基，

(25) 視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基-羧基，

(26) C₆₋₁₄ 芳基-羧基，

(27) 5-至 14-員芳族雜環羧基，

(28) 3-至 14-員非芳族雜環羧基，

(29) C₁₋₆ 烷氧基-羧基，

(30) C₆₋₁₄ 芳氧基-羧基(例如，苯氧基羧基、1-萘氧基羧基、2-萘氧基羧基)，

(31) C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羧基(例如，苯甲氧基羧基、苯乙氧基羧基)，

(32) 胺甲醯基，

(33) 胺硫甲醯基，

- (34) 單或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基，
- (35) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)，
- (36) 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基、噻吩基胺甲醯基)，
- (37) 3-至 14-員非芳族雜環胺甲醯基(例如，嗎啉基胺甲醯基、哌啶胺甲醯基)，
- (38) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基磺醯基，
- (39) C_{6-14} 芳基磺醯基，
- (40) 5-至 14-員芳族雜環磺醯基(例如，吡啶基磺醯基、噻吩基磺醯基)，
- (41) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基亞磺醯基，
- (42) C_{6-14} 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基)，
- (43) 5-至 14-員芳族雜環亞磺醯基(例如，吡啶基亞磺醯基、噻吩基亞磺醯基)，
- (44) 胺基，
- (45) 單或二- C_{1-6} 烷胺基(例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二丁胺基、N-乙基-N-甲胺基)，
- (46) 單或二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯基胺基)，
- (47) 5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)，
- (48) C_{7-16} 芳烷胺基(例如，苯甲胺基)，
- (49) 甲醯胺基，
- (50) C_{1-6} 烷基-羧胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基、

丁醯胺基) ,

(51) (C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羧基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基) ,

(52) C_{6-14} 芳基-羧胺基(例如，苯基羧胺基、萘基羧胺基) ,

(53) C_{1-6} 烷氧基-羧胺基(例如，甲氧基羧胺基、乙氧基羧胺基、丙氧基羧胺基、丁氧基羧胺基、第三丁氧基羧胺基) ,

(54) C_{7-16} 芳烷氧基-羧胺基(例如，苯甲氧基羧胺基) ,

(55) C_{1-6} 烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基) ,

(56) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基、甲苯磺醯胺基) ,

(57) 視需要經鹵化的 C_{1-6} 烷基 ,

(58) C_{2-6} 烯基 ,

(59) C_{2-6} 炔基 ,

(60) C_{3-10} 環烷基 ,

(61) C_{3-10} 環烯基 , 及

(62) C_{6-14} 芳基。

【0034】 上述的取代基在「視需要經取代的烴基」中的數目，舉例而言，1至5個，較佳是1至3個。當取代基數目是二個或更多個時，各別的取代基可以相同或不相同。

在本說明書中，「雜環基」的實例(包括「視需要經取

代的雜環基」的「雜環基」)包括(i)芳族雜環基，(ii)非芳族雜環基及(iii)7-至10-員橋聯雜環基，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子作為環構成原子。

【0035】 在本說明書中，「芳族雜環基」的實例(包括「5-至14-員芳族雜環基」)包括5-至14-員(較佳是5-至10-員)芳族雜環基，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子作為環構成原子。

「芳族雜環基」的較佳的實例包括5-或6-員單環芳族雜環基例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒阱基，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、三唑基、四唑基、三阱基等；及

8-至4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環基例如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基(imidazopyridinyl)、噻吩并吡啶基(thienopyridinyl)、呋喃并吡啶基(furoypyridinyl)、吡咯并吡啶基(pyrrolopyridinyl)、吡唑并吡啶基(pyrazolopyridinyl)、噁唑并吡啶基(oxazolopyridinyl)、噻唑并吡啶基、咪唑并吡阱基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基(thienopyridinyl)、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三阱基、

萘并[2,3-b]噻吩基、啡噁噻基(phenoxythiinyl)、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、異喹啉基、喹啉基、呔啶基(phthalazinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)、喹噁啉基(quinoxalinyl)、喹唑啉基、噌啉基(cinnolinyl)、咔唑基、 β -咔啉基(β -carbolinyl)、啡啶基、吖啶基(acridinyl)、啡哢基(phenezinyl)、啡噁哢基，啡噁哢基(phenoxyazinyl)等。

【0036】 在本說明書中，「非芳族雜環基」(包括「3-至14-員非芳族雜環基」)的實例包括3-至14-員(較佳是4-至10-員)非芳族雜環基，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的1至4個雜原子作為環構成原子。

「非芳族雜環基」的較佳實例包括3-至8-員單環非芳族雜環基例如為氮丙啶基(aziridinyl)、環氧化乙基(oxiranyl)、環硫乙基(thiiranyl)、氮雜環丁基(azetidinyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothienyl)、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、咪唑啉基、咪唑啶基(imidazolidinyl)、噁唑啉基(oxazolinyl)、噁唑啶基(oxazolidinyl)、吡唑啉基(pyrazolinyl)、吡唑啶基(pyrazolidinyl)、噻唑啉基(thiazolinyl)、噻唑啶基(thiazolidinyl)、四氫異噻唑基、四氫噁唑基、四氫異噁唑基、哌啶基、哌哢基(piperazinyl)、四氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫噻喃基(dihydrothiopyranyl)、四氫嘧啶基、四氫嗒哢基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基、氮雜環庚基(azepanyl)、二氮雜環庚基、氮雜環庚三烯基

(azepinyl)、氧雜環庚基(oxepanyl)、氮雜環辛基(azocanyl)、二氮雜環辛基等；及

9-至14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳族雜環基，例如二氫苯并呋喃基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并噁唑基、二氫苯并噻唑基、二氫苯并異噻唑基、二氫萘并[2,3-b]噻吩基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、4H-喹啉基(quinolizinyl)、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氫苯并氮雜環庚三烯基、四氫喹噁啉基、四氫啡啶基、六氫啡噻吩基、六氫啡噁啉基、四氫呔啉基、四氫萘啶基、四氫喹唑啉基、四氫噌啉基、四氫咔唑基、四氫- β -咔啉基、四氫吖啶基(tetrahydroacridinyl)、四氫啡啉基、四氫硫雜蒽基(tetrahydrothioxanthenyl)、八氫異喹啉基等。

【0037】 在本說明書中，「7-至10-員橋聯雜環基」的較佳實例包括呪啶基(quinuclidinyl)及7-氮雜雙環[2.2.1]庚基。

在本說明書中，「含氮雜環基」的實例包括含有至少一個氮原子作為環構成原子的「雜環基」。

在本說明書中，「視需要經取代的雜環基」的實例包括視需要經由前述選自取代基A群的取代基取代的雜環基。

在「視需要經取代的雜環基」中的取代基數目，舉例而言，1至3個。當取代基數目是二個或更多個以上時，各別的取代基可以相同或不相同。

【0038】 在本說明書中，「醯基」的實例包括甲醯基、

羧基、胺甲醯基、胺硫甲醯基、亞磺酸基、磺基、胺磺醯基及膦醯基，各視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、5-至 14-員芳族雜環基及 3-至 14-員非芳族雜環基選擇的 1 或 2 個取代基，而該等取代基各別視需要具有由鹵原子、視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷氧基、羥基、硝基、氰基、氨基及胺甲醯基選擇的 1 至 3 個取代基」。

「醯基」的實例也包括烴-磺醯基、雜環磺醯基、烴-亞磺醯基及雜環亞磺醯基。

本文中，烴-磺醯基就是與烴基結合的磺醯基，雜環磺醯基就是與雜環基結合的磺醯基，烴-亞磺醯基就是與烴基結合的亞磺醯基以及雜環亞磺醯基就是與雜環基結合的亞磺醯基。

「醯基」的較佳實例包括甲醯基、羧基、C₁₋₆ 烷基-羧基、C₂₋₆ 烯基-羧基(例如，巴豆醯基)、C₃₋₁₀ 環烷基-羧基(例如，環丁烷羧基、環戊烷羧基、環己烷羧基、環庚烷羧基)、C₃₋₁₀ 環烯基-羧基(例如，2-環己烯羧基)、C₆₋₁₄ 芳基-羧基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羧基、5-至 14-員芳族雜環羧基、3-至 14-員非芳族雜環羧基、C₁₋₆ 烷氧基-羧基、C₆₋₁₄ 芳氧基-羧基(例如，苯氧基羧基、萘氧基羧基)、C₇₋₁₆ 芳烷氧基-羧基(例如，苯甲氧基羧基、苯乙氧基羧基)、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺

甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、5-至14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)、胺硫甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單或二-C₂₋₆烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、5-至14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)、亞礦酸基、C₁₋₆烷基亞礦醯基(例如，甲基亞礦醯基、乙基亞礦醯基)、礦基、C₁₋₆烷基礦醯基、C₆₋₁₄芳基礦醯基、膦醯基及單或二-C₁₋₆烷基膦醯基(例如，二甲基膦醯基、二乙基膦醯基、二異丙基膦醯基、二丁基膦醯基)。

【0039】 在本說明書中，「視需要經取代的胺基」的實例，包括視需要具有「選自 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羧基、C₆₋₁₄芳基-羧基、C₇₋₁₆芳烷基-羧基、5-至14-員芳族雜環羧基、3-至14-員非芳族雜環羧基、C₁₋₆烷氧基-羧基、5-至14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆烷基礦醯基及 C₆₋₁₄芳基礦醯基之1或2個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基A群的1至3個取代基」的胺基。

視需要經取代的胺基的較佳實例包括胺基、單或二

-(視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基)胺基(例如，甲胺基、三氟甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、丙胺基、二丁胺基)、單或二-C₂₋₆ 烯胺基(例如，二烯丙胺基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基胺基(例如，環丙胺基、環己胺基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基胺基(例如，苯基胺基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷胺基(例如，苯甲胺基、二苯甲胺基)、單或二-(視需要經鹵化的 C₁₋₆ 烷基)-羧胺基(例如，乙醯胺基、丙醯胺基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羧胺基(例如，苯甲醯基胺基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-羧胺基(例如，苯甲基羧胺基)、單或二-5-至 14-員芳族雜環基羧胺基(例如，菸鹼醯胺基、異菸鹼醯胺基)、單或二-3-至 14-員非芳族雜環基羧胺基(例如，哌啶基羧胺基)、單或二-C₁₋₆ 烷氧基-羧胺基(例如，第三丁氧基羧胺基)、5-至 14-員芳族雜環胺基(例如，吡啶基胺基)、胺甲醯胺基、(單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基)胺基(例如，甲基胺甲醯胺基)、(單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基)胺基(例如，苯甲基胺甲醯胺基)、C₁₋₆ 烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基)、C₆₋₁₄ 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基)、(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基-羧基)胺基(例如，N-乙醯基-N-甲胺基)及(C₁₋₆ 烷基)(C₆₋₁₄ 芳基-羧基)胺基(例如，N-苯甲醯基-N-甲胺基)。

【0040】 在本說明書中，「視需要經取代的胺甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羧基、C₆₋₁₄ 芳基-羧基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羧基、5-至 14-員芳族雜環羧基、

3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺甲醯基。

視需要經取代的胺甲醯基的較佳實例包括胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基、單或二-C₂₋₆烯基-胺甲醯基(例如，二烯丙基胺甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環己基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-羰基-胺甲醯基(例如，乙醯基胺甲醯基、丙醯基胺甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄芳基-羰基-胺甲醯基(例如，苯甲醯基胺甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環胺甲醯基(例如，吡啶基胺甲醯基)。

【0041】 在本說明書中，「視需要經取代的胺硫甲醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羰基、C₆₋₁₄芳基-羰基、C₇₋₁₆芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺硫甲醯基。

視需要經取代的胺硫甲醯基的較佳實例包括胺硫甲醯

基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺硫甲醯基(例如，甲基胺硫甲醯基、乙基胺硫甲醯基、二甲基胺硫甲醯基、二乙基胺硫甲醯基、N-乙基-N-甲基胺硫甲醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺硫甲醯基(例如，二烯丙基胺硫甲醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺硫甲醯基(例如，環丙基胺硫甲醯基、環己基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺硫甲醯基(例如，苯基胺硫甲醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺硫甲醯基(例如，苯甲基胺硫甲醯基、苯乙基胺硫甲醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺硫甲醯基(例如，乙醯基胺硫甲醯基、丙醯基胺硫甲醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺硫甲醯基(例如，苯甲醯基胺硫甲醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺硫甲醯基(例如，吡啶基胺硫甲醯基)。

【0042】 在本說明書中，「視需要經取代的胺磺醯基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基選擇的 1 或 2 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的胺磺醯基。

視需要經取代的胺磺醯基的較佳實例包括胺磺醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺磺醯基(例如，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-

甲基胺礦醯基)、單或二-C₂₋₆ 烯基-胺礦醯基(例如，二烯丙基胺礦醯基)、單或二-C₃₋₁₀ 環烷基-胺礦醯基(例如，環丙基胺礦醯基、環己基胺礦醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-胺礦醯基(例如，苯基胺礦醯基)、單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺礦醯基(例如，苯甲基胺礦醯基、苯乙基胺礦醯基)、單或二-C₁₋₆ 烷基-羰基-胺礦醯基(例如，乙醯基胺礦醯基、丙醯基胺礦醯基)、單或二-C₆₋₁₄ 芳基-羰基-胺礦醯基(例如，苯甲醯基胺礦醯基)及 5-至 14-員芳族雜環基胺礦醯基(例如，吡啶基胺礦醯基)。

【0043】 在本說明書中，「視需要經取代的羥基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₇₋₁₆ 芳烷基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、5-至 14-員芳族雜環羰基、3-至 14-員非芳族雜環羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、5-至 14-員芳族雜環基、胺甲醯基、單或二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基及單或二-C₇₋₁₆ 芳烷基-胺甲醯基、C₁₋₆ 烷基礦醯基及 C₆₋₁₄ 芳基礦醯基選擇之取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的羥基。

視需要經取代的羥基的較佳實例包括羥基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯氧基(例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C₃₋₁₀ 環烷氧基(例如，環己氧基)、C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基)、C₇₋₁₆ 芳烷氧基(例如，苯甲氧基，苯乙氧基)、C₁₋₆ 烷基-羰氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基、異丁醯氧基、三甲基乙醯氧基)、C₆₋₁₄

芳基-羧基(例如，苯甲醯基)、C₇₋₁₆芳烷基-羧基(例如，苯甲基羧基)、5-至14-員芳族雜環羧基(例如，菸鹼醯基)、3-至14-員非芳族雜環羧基(例如，哌啶基羧基)、C₁₋₆烷基-羧基(例如，第三丁氧基羧基)、5-至14-員芳族雜環基(例如，吡啶基氧基)、胺甲醯基、C₁₋₆烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基)、C₇₋₁₆芳烷基-胺甲醯基(例如，苯甲基胺甲醯基)、C₁₋₆烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基)及C₆₋₁₄芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基)。

【0044】 在本說明書中，「視需要經取代的氫硫基(sulfanyl)」的實例包括視需要具有「由C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₁₀環烷基、C₆₋₁₄芳基、C₇₋₁₆芳烷基、C₁₋₆烷基-羧基、C₆₋₁₄芳基-羧基及5-至14-員芳族雜環基選擇的取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基A群的1至3個取代基」的氫硫基及鹵化氫硫基。

視需要經取代的氫硫基的較佳實例包括氫硫基(-SH)、C₁₋₆烷基硫基、C₂₋₆烯硫基(例如，烯丙硫基、2-丁烯硫基、2-戊烯硫基、3-己烯硫基)、C₃₋₁₀環烷基硫基(例如，環己硫基)、C₆₋₁₄芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基)、C₇₋₁₆芳烷基硫基(例如，苯甲硫基、苯乙硫基)、C₁₋₆烷基-羧基硫基(例如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基、異丁醯硫基、三甲基乙醯硫基)、C₆₋₁₄芳基-羧基硫基(例如，苯甲醯基硫基)、5-至14-員芳族雜環基硫基(例如，吡啶硫基)及鹵化硫基(例如，五氟硫基)。

【0045】 在本說明書中，「視需要經取代的矽基」的實例包括視需要具有「由 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₁₀ 環烷基、C₆₋₁₄ 芳基及 C₇₋₁₆ 芳烷基選擇的 1 至 3 個取代基，該等取代基各別視需要具有選自取代基 A 群的 1 至 3 個取代基」的矽基。

視需要經取代的矽基的較佳實例包括三-C₁₋₆ 烷基矽基(例如，三甲基矽基、第三丁基(二甲基)矽基)。

【0046】 在本說明書中，「烴環」的實例包括 C₆₋₁₄ 芳族烴環、C₃₋₁₀ 環烷及 C₃₋₁₀ 環烯。

在本說明書中，「C₆₋₁₄ 芳族烴環」的實例包括苯及萘。

在本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烷」的實例包括環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷及環辛烷。

在本說明書中，「C₃₋₁₀ 環烯」的實例包括環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯及環辛烯。

在本說明書中，「雜環」的實例包括芳族雜環及非芳族雜環，係在碳原子之外，各含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。

【0047】 在本說明書中，「芳族雜環」的實例包括 5-至 14-員(較佳是 5-至 10-員)芳族雜環，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。「芳族雜環」的較佳實例包括 5-或 6-員單環芳族雜環例如噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡阱、嘧啶、嗒阱，1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、

四唑、三咁等；及

8-至 4-員稠合多環(較佳是雙或三環)芳族雜環例如苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噻吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、咪唑并吡咁、咪唑并嘧啶、噻吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、噻唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三咁，萘并[2,3-b]噻吩、咁噁噻、吲哚、異吲哚、1H-吲唑、嘌呤、異喹啉、喹啉、呔咁，萘啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、咔唑、 β -咔啉、咁啶、吖啶、咁咁、咁噻咁，咁噁咁等。

【0048】 在本說明書中，「非芳族雜環」的實例包括 3-至 14-員(較佳是 4-至 10-員)非芳族雜環，係在碳原子之外，含有由氮原子、硫原子及氧原子選擇的 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。

「非芳族雜環」的較佳實例包括 3-至 8-員單環非芳族雜環例如為氮丙啶(aziridine)、環氧化乙烷(oxirane)、環硫乙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、四氫噻吩(tetrahydrothiophene)、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶(imidazolidine)、噁唑啉(oxazoline)、噁唑啶(oxazolidine)、吡唑啉(pyrazoline)、吡唑啶(pyrazolidine)、噻唑啉(thiazoline)、噻唑啶(thiazolidine)、四氫異噻唑、四氫噁唑、四氫異噁唑、哌啶、哌咁(piperazine)、四氫吡啶、二氫吡啶、二氫

噁哌喃(dihydrothiopyrane)、四氫嘧啶、四氫嗒吽、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫噁哌喃、嗎啉、噁嗎啉、氮雜環庚烷(azepane)、二氮雜環庚烷、氮雜環庚三烯(azepine)、氮雜環辛烷(azocane)、二氮雜環辛烷、氧雜環庚烷(oxepane)等；及

9-至 14-員稠合多環(較佳是雙或三環)非芳族雜環，例如二氫苯并呋喃、二氫苯并咪唑、二氫苯并噁唑、二氫苯并噁唑、二氫苯并異噁唑、二氫萘并[2,3-b]噁吩、四氫異噁啉、四氫喹啉、4H-喹啉(quinolizine)、吲哚啉、異吲哚啉、四氫噁吩并[2,3-c]吡啶、四氫苯并氮雜環庚三烯、四氫喹噁啉、四氫啡啶、六氫啡噁啉、六氫啡噁吩、四氫呔吩、四氫萘啶、四氫喹唑啉、四氫噌啉、四氫咔唑、四氫- β -咔啉、四氫吖啶(tetrahydroacridine)、四氫啡阱、四氫硫雜蒽(tetrahydrothioxanthene)、八氫異喹啉等。

在本說明書中，「含氮雜環」的實例包括含有至少一個氮原子作為環構成原子的「雜環」。

在本說明書中，「芳族環」(包括「視需要再經取代的芳族環」的「芳族環」)的實例包括 C₆₋₁₄ 芳族烴及芳族雜環。

在本說明書中，「視需要再經取代的芳族環」的「芳族環」視需要於可取代位置具有 1 至 5 個，較佳 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，各別取代基可相同或不同。

在本說明書中，「視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基」的實例

包括「視需要經取代之烴基」，其中該烴基為「 C_{1-6} 烷基」。

在本說明書中，「視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基」的實例包括「視需要經取代之烴基」，其中該烴基為「 C_{3-10} 環烷基」。

在本說明書中，「視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基」的「 C_{1-6} 烷氧基」視需要於可取代位置具有 1 至 5 個，較佳 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，各別取代基可相同或不同。

【0049】 在本說明書中，「4-至 6-員含氮飽和環」(包括「視需要再經取代之 4-至 6-員含氮飽和環」之「4-至 6-員含氮飽和環」)的實例包括上述「含氮雜環」其為 4-至 6-員且為飽和。

在本說明書中，「視需要再經取代之 4-至 6-員含氮飽和環」之「4-至 6-員含氮飽和環」較佳於可取代位置具有 1 至 5 個，較佳 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，各別取代基可相同或不同。

【0050】 在本說明書中，「3-至 10-員環」(包括「視需要經取代之 3-至 10-員環」之「3-至 10-員環」)的實例包括上述「烴環」及「雜環」，其為 3-至 10-員。

在本說明書中，「視需要經取代之 3-至 10-員環」之「3-至 10-員環」視需要於可取代位置具有 1 至 5 個，較佳 1 至 3 個取代基。當取代基數目不低於 2 時，各別取代基可相同或不同。

【0051】 在本說明書中，「 C_{1-10} 烷基」的實例包括甲

基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、4,4-二甲基戊基、5,5-二甲基己基及6,6-二甲基庚基。

【0052】 在本說明書中，「 C_{1-10} 烷氧基」的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊基氧基、己基氧基、異己基氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、4,4-二甲基戊基氧基、5,5-二甲基己基氧基及6,6-二甲基庚基氧基。

【0053】 式(I)中各符號的定義詳細說明於下文。

【0054】 X 為 氧 原 子 或 鍵 結 。

【0055】 Y¹ 為 CH 或 N；

【0056】 Y² 為 CH 或 N。Y² 較佳為 N。

【0057】 Z 為 視 需 要 經 取 代 之 烷 基 、 視 需 要 經 取 代 之 烷 氧 基 或 鹵 素 原 子 。

【0058】 Z 之「視需要經取代之烷基」及「視需要經取代之烷氧基」的取代基的實例包括選自上述所定義之「取代基」之取代基。於「視需要經取代之烷基」及「視需要經取代之烷氧基」各者之上述取代基數目，例如為1至5，較佳為1至3。當取代基數目為二個或更多個時，各別取代基可相同或不同。

【0059】 Z 之「視需要經取代之烷基」之「烷基」

的實例包括 C_{1-6} 烷基。Z 之「視需要經取代之烷氧基」之「烷氧基」包括 C_{1-6} 烷氧基。

【0060】 Z 較佳為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)或鹵原子，更佳為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)。

【0061】 本發明另一項具體例中，Z 較佳為 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)或鹵原子(例如，氯原子)，更佳為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)。

【0062】 W 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、 $-NR^{W1}R^{W2}$ 、視需要經取代之胺甲醯基或視需要經取代之環狀基團。 R^{W1} 為視需要經取代之烷基或醯基。 R^{W2} 為氫原子或取代基。

【0063】 W 之「視需要經取代之烷基」、「視需要經取代之烷氧基」、「視需要經取代之胺甲醯基」與「視需要經取代之環狀基團」之取代基實例包括選自如上述定義之「取代基」中之取代基。「視需要經取代之烷基」、「視需要經取代之烷氧基」、「視需要經取代之胺甲醯基」與「視需要經取代之環狀基團」之如上述取代基數目分別為例如，1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個。當取代基數目為二個或更多個時，各別取代基可能相同或相異。

【0064】 W 之「視需要經取代之烷基」之「烷基」實例包括 C_{1-10} 烷基。W 之「視需要經取代之烷氧基」之「烷氧基」實例包括 C_{1-10} 烷氧基。

【0065】 W 之「視需要經取代之環狀基團」之「環狀基團」實例包括 C_{6-14} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、

5-至 14-員芳族雜環基、3-至 14-員非芳族雜環基與類似物。

【0066】 R^{W^1} 之「視需要經取代之烷基」之取代基實例包括選自如上述定義之「取代基」中之取代基。「視需要經取代之烷基」之取代基數目為例如，1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個。當取代基數目為二個或更多個時，各別取代基可能相同或相異。

【0067】 R^{W^1} 之「視需要經取代之烷基」之「烷基」實例包括 C_{1-6} 烷基。

【0068】 W 較佳為

(1) C_{1-10} 烷基(例如，丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C_{1-10} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(3) C_{6-14} 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，嗎啉基)，

(4) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) C_{1-6} 烷氧基(例如，乙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(5) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(例如，乙基、丙基)，或

(6) 胺甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：

(a) C_{1-6} 烷基(例如，新戊基)，與

(b) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經 1 至 5 個 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)取代。

【0069】 W 更佳為

(1) C_{1-10} 烷基(例如，丙基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C_{1-10} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，或

(3) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(例如，乙基)。

【0070】 本發明另一項具體例中，W 較佳為

(1) C_{1-10} 烷基(例如，甲基、丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氟原子)，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，吡咯啶基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C_{1-10} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子

(例如，氟原子)取代，

(3) C₆₋₁₄ 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，嗎啉基)，

(4) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) C₁₋₆ 烷氧基(例如，乙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(5) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基、四氫哌喃基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基)，

(6) 氨甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，新戊基)，

(b) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經 1 至 5 個 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)取代，或

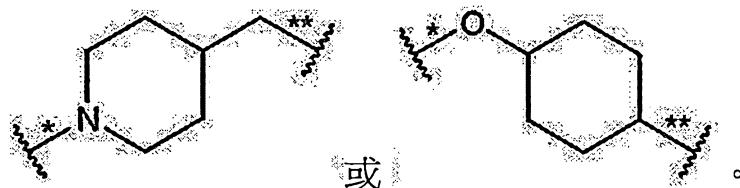
(7) C₃₋₁₀ 環烷基(例如，環己基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代。

【0071】本發明另一項具體例中，W 更佳為

- (1) C₁₋₆ 烷基(例如，丙基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，
- (2) C₁₋₆ 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，
- (3) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C₁₋₆ 烷基(例如，乙基)，或
- (4) C₃₋₁₀ 環烷基(例如，環己基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代。

【0072】L 為

【0073】



【0074】本文所採用 * 指示與芳香環之碳原子之結合位點，及 ** 指示與 O 之結合位點。

【0075】R¹、R² 與 R³ 分別獨立地為氫原子或取代基。或者，R¹ 與 R² 視需要彼此鍵結，分別與其相鄰碳原子共同形成視需要再經取代之 3-至 6-員環。

【0076】由 R¹ 與 R² 形成之「視需要再經取代之 3-至 6-員環」之取代基實例包括選自如上述定義之「取代基」中之取代基。「視需要再經取代之 3-至 6-員環」之取代基數目為例如，1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個。當取代基數目

為兩個或更多個時，各別取代基可能相同或相異。

【0077】 由 R^1 與 R^2 形成之「視需要再經取代之 3-至 6-員環」之「3-至 6-員環」實例包括 C_{3-6} 環烷(例如，如上述例舉之「 C_{3-10} 環烷」中之 3-至 6-員環烷)、 C_{3-6} 環烯(例如，如上述例舉之「 C_{3-10} 環烯」中之 3-至 6-員環烯)與 3-至 6-員單環系非芳族雜環(例如，如上述例舉之「3-至 8-員單環系非芳族雜環」中之 3-至 6-員單環系非芳族雜環)。

【0078】 較佳係 R^1 、 R^2 與 R^3 分別獨立地為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)。更佳係 R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，及 R^2 與 R^3 分別為氫原子。亦較佳係 R^1 、 R^2 與 R^3 分別為氫原子。

【0079】 化合物(I)之較佳實例包括下列化合物。

[化合物 I-1]

化合物(I)，其中

X 為氧原子或鍵結；

Y^1 與 Y^2 分別獨立地為 CH 或 N；

Z 為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)；

W 為

- (1) C_{1-10} 烷基(例如，丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，
- (2) C_{1-10} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，
- (3) C_{6-14} 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5

個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，嗎啉基)，

(4) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) C₁₋₆ 烷氧基(例如，乙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(5) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C₁₋₆ 烷基(例如，乙基、丙基)，或

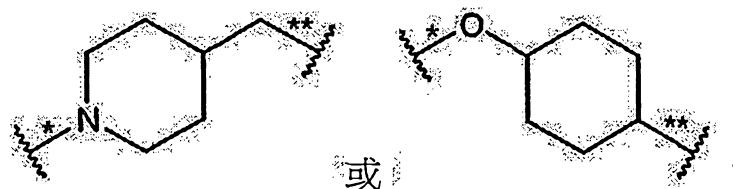
(6) 胺甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，新戊基)，與

(b) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經 1 至 5 個 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)取代；

L 為

【0080】



【0081】 R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，及
 R^2 與 R^3 為氫原子。

【0082】 [化合物 I-2]

化合物(I)，其中

X 為氧原子或鍵結；

Y^1 為 CH ；

Y^2 為 N ；

Z 為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)；

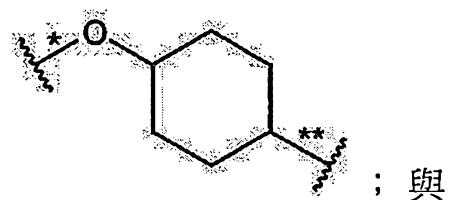
W 為

(1) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，嘧啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷氧基(例如，乙氧基)，或

(2) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(例如，乙基、丙基)；

L 為

【0083】



【0084】 R^1 、 R^2 與 R^3 分別為氫原子。

【0085】 [化合物 I-3]

化合物(I)，其中

X 為氧原子或鍵結；

Y^1 與 Y^2 分別獨立地為 CH 或 N；

Z 為 $C_{1\text{--}6}$ 烷氧基(例如，甲氧基)；

W 為

(1) $C_{1\text{--}10}$ 烷基(例如，丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) $C_{1\text{--}10}$ 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(3) $C_{6\text{--}14}$ 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) $C_{1\text{--}6}$ 烷氧基(例如，甲氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，嗎啉基)，

(4) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 $C_{1\text{--}6}$ 烷基(例如，甲基)，

(5) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 $C_{1\text{--}6}$ 烷基(例如，乙基、丙基)，或

(6) 氨甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：

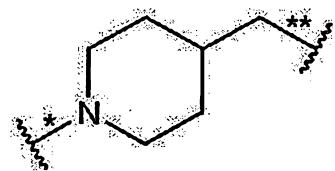
(a) $C_{1\text{--}6}$ 烷基(例如，新戊基)，與

(b) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，

視需要經 1 至 5 個 $C_{1\text{--}6}$ 烷基(例如，甲基)取代；

L 為

【0086】



; 與

【0087】 R^1 為 氢原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，及
 R^2 與 R^3 分別為 氢原子。

【0088】 [化合物 I-4]

化合物(I)，其中

X 為 氧原子或鍵結；

Y^1 為 CH 或 N；

Y^2 為 N；

Z 為 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)；

W 為

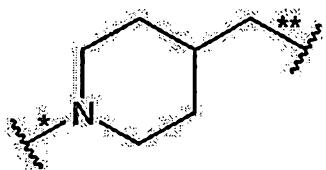
(1) C_{1-6} 烷基(例如，丙基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C_{1-6} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，或

(3) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代之 C_{1-6} 烷基(例如，乙基)；

L 為

【0089】



；與

【0090】 R^1 、 R^2 與 R^3 分別為氫原子。

【0091】 [化合物 I-5]

實例 1-48 之化合物(I)。

【0092】 [化合物 I-6]

化合物(I)，係選自：

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例 1 化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例 2 化合物)；

(3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(實例 3 化合物)；

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(實例 4 化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例 5 化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡

啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例6化合物);

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例7化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例8化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例9化合物);

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物)(實例10化合物);

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例11化合物);

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例17化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例18化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯

基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例 28 化合物)；

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物)(實例 29 化合物)；與

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例 36 化合物)。

【0093】 [化合物 I-7]

化合物(I) 其中

X 為 氧原子或鍵結；

Y¹ 與 Y² 分別獨立地為 CH 或 N；

Z 為 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基、乙基)、C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基)或鹵原子(例如，氯原子)；

W 為

(1) C₁₋₁₀ 烷基(例如，甲基、丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氟原子)，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，吡咯啶基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C₁₋₁₀ 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(3) C₆₋₁₄ 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷 氧 基(例如，甲 氧 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子(例如，氟 原 子)取 代，與

(b) 3-至 14-員 非 芳 族 雜 環 基(例如，嗎 吼 基)，

(4) 5-至 14-員 芳 族 雜 環 基(例如，吡 啶 基、嘧 啶 基)，視 需 要 經 選 自 下 列 者 之 1 至 5 個 取 代 基 取 代：

(a) C₁₋₆ 烷 基(例如，甲 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子(例如，氟 原 子)取 代，與

(b) C₁₋₆ 烷 氧 基(例如，乙 氧 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子(例如，氟 原 子)取 代，

(5) 3-至 14-員 非 芳 族 雜 環 基(例如，哌 啶 基、四 氢 哌 啶 基)，視 需 要 經 選 自 下 列 者 之 1 至 5 個 取 代 基 取 代：

(a) C₁₋₆ 烷 基(例如，甲 基、乙 基、丙 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子(例如，氟 原 子)取 代，與

(b) C₁₋₆ 烷 氧 基(例如，甲 氧 基)，

(6) 氨 甲 鹽 基，視 需 要 經 選 自 下 列 者 之 取 代 基 單 取 代 或 二 取 代：

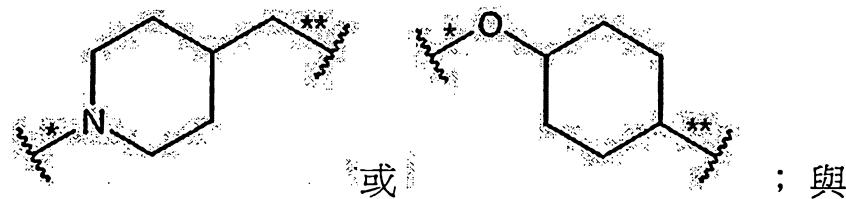
(a) C₁₋₆ 烷 基(例如，新 戊 基)，與

(b) 5-至 14-員 芳 族 雜 環 基(例如，吡 啶 基、嘧 啶 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 C₁₋₆ 烷 基(例如，甲 基)取 代，或

(7) C₃₋₁₀ 環 烷 基(例如，環 己 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子(例如，氟 原 子)取 代；

L 為

【0094】



【0095】 R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，及
 R^2 與 R^3 分別為氫原子，

【0096】 [化合物 I-8]

化合物(I)，其中

X 為氧原子或鍵結；

Y^1 與 Y^2 分別獨立地為 CH 或 N ；

Z 為 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)或鹵原子(例如，氯原子)；

W 為

(1) C_{1-10} 烷基(例如，甲基、丙基、異丙基、丁基、4,4-二甲基戊基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) 鹵原子(例如，氟原子)，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，吡咯啶基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(2) C_{1-10} 烷氧基(例如，丙氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(3) C_{6-14} 芳基(例如，苯基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，嗎啉基)，

(4) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，

(5) 3-至 14-員非芳族雜環基(例如，哌啶基、四氫哌喃基)，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：

(a) C₁₋₆ 烷基(例如，甲基、乙基、丙基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代，與

(b) C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基)，

(6) 胺甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：

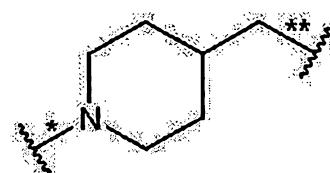
(a) C₁₋₆ 烷基(例如，新戊基)，與

(b) 5-至 14-員芳族雜環基(例如，吡啶基、嘧啶基)，視需要經 1 至 5 個 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)取代，或

(7) C₃₋₁₀ 環烷基(例如，環己基)，視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如，氟原子)取代；

L 為

【0097】



; 與

【0098】 R¹ 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基)，及 R² 與 R³ 分別為氫原子。

【0099】 [化合物 I-9]

化合物(I)，其中

X 為 氧 原 子 或 鍵 結 ；

Y¹ 為 CH 或 N ；

Y² 為 N ；

Z 為 C₁₋₆ 烷 氧 基 (例如，甲 氧 基) ；

W 為

(1) C₁₋₆ 烷 基 (例如，丙 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子 (例如，氟 原 子) 取 代 ，

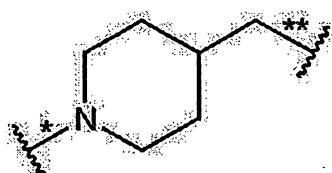
(2) C₁₋₆ 烷 氧 基 (例如，丙 氧 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 (例如，氟 原 子) 取 代 ，

(3) 3-至 14-員 非 芳 族 雜 環 基 (例如，哌 呪 基)，視 需 要 經 選 自 下 列 者 之 1 至 5 個 取 代 基 取 代：視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 (例如，氟 原 子) 取 代 之 C₁₋₆ 烷 基 (例如，乙 基)，或

(4) C₃₋₁₀ 環 烷 基 (例如，環 己 基)，視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 (例如，氟 原 子) 取 代 ；

L 為

【0100】



； 與

【0101】 R¹、R² 與 R³ 分 別 為 氢 原 子 。

【0102】 [化 合 物 I-10]

實 例 1-59 之 化 合 物 (I) 。

【0103】 [化 合 物 I-11]

化 合 物 (I)，其 係 選 自：

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例1化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例2化合物)；

(3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(實例3化合物)；

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(實例4化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例5化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例6化合物)；

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例7化合物)；

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例8化合物)；

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例9化合物);

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物)(實例10化合物);

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例11化合物);

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例17化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例18化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例28化合物);

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物)(實例29化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(實例36化合物);

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例49化合物);

(6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例50化合物);與

(6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(實例52化合物)。

【0104】如式(I)代表之化合物之鹽之實例包括金屬鹽、銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽與類似物。

【0105】金屬鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽類，如鈉鹽、鉀鹽與類似物；鹼土金屬鹽類，如鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽與類似物；及鋁鹽；銨鹽與類似物。

【0106】與有機鹼形成之鹽之較佳實例包括與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己基胺、二環己基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺與類似物形成之鹽類。

【0107】與無機酸形成之鹽之較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸與類似物形成之鹽類。

【0108】與有機酸形成之鹽之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲

苯磺酸與類似物形成之鹽類。

【0109】 與鹼性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸與類似物形成之鹽類，及與酸性胺基酸形成之鹽之較佳實例包括與天冬胺酸、麴胺酸與類似物形成之鹽類。

【0110】 上述鹽類中，以醫藥上可接受之鹽較佳。

【0111】 化合物(I)可為前藥。

化合物(I)之前藥意指一種可於活體內生理條件下，受到酵素、胃酸等之反應而轉化成化合物(I)之化合物，亦即可經酵素性氧化、還原、水解等反應轉化成化合物(I)之化合物；可經胃酸等等進行水解等反應轉化成化合物(I)之化合物。

【0112】 化合物(I)之前藥實例包括化合物(I)中之胺基經醯化、烷化或磷酸化後所得之化合物(例如，化合物(I)中之胺基經二十碳烷醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羧基化、(5-甲基-2-側氨基-1,3-二氫雜環戊烯-4-基)甲氨基羧基化、四氫呋喃基化、吡咯啶基甲基化、特戊醯基氧甲基化或第三丁基化後所得之化合物)；化合物(I)中之羥基經醯化、烷基化、磷酸化或硼酸化後所得之化合物(例如，化合物(I)中之羥基經乙醯化、棕櫚醯基化、丙醯基化、特戊醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化或二甲基胺基甲基羧基化後所得之化合物)；化合物(I)中之羧基經酯化或醯胺化後所得之化合物(例如，化合物(I)中之羧基經 C₁₋₆ 烷基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲酯化、

特戊醯基氧甲酯化、乙氧基羧基氧乙酯化、酞醯基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己基氧羧基乙酯化或甲基醯胺化後所得之化合物等等)與類似物。其中較佳係使用其中羧基被 C₁₋₆ 烷基(如甲基、乙基、第三丁基與類似物)酯化之化合物(I)。此等化合物可由化合物(I)依本身已知之方法製備。

【0113】 化合物(I)之前藥亦可為可於生理條件下轉化成化合物(I)之化合物，如彼等於 HIROKAWA SHOTEN 所出版 IYAKUHIN no KAIHATSU(藥物發展)，Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198(1990)中說明者。

本說明書中，前藥可呈鹽之形式。鹽之實例包括彼等由上述式(I)所代表之化合物之鹽所例舉者。

【0114】 化合物(I)之製造方法說明如下。

【0115】 下列製造方法各步驟中所採用之起始物與試劑及所得之化合物均可分別形成鹽。此等鹽之實例包括彼等類似上述化合物(I)之鹽者與類似物。

【0116】 當各步驟所得之化合物為游離化合物時，其可採用本身已知之方法轉化成所需之鹽。反之，當各步驟所得之化合物為鹽時，其可採用本身已知之方法轉化成游離型或其他所需之鹽型。

【0117】 各步驟所得之化合物亦可呈反應混合物或在得到粗產物後，直接用於下一個反應。或者，各步驟所得之化合物可依據習知方法，採用分離方法從反應混合物中單離及/或純化，如濃縮、結晶、再結晶、蒸餾、溶劑萃

取、分餾、層析法，及類似方法。

【0118】 當各步驟所採用之起始物與試劑化合物可自商品取得時，此等自商品取得之產品即可直接使用。

【0119】 各步驟之反應中，反應時間可能隨所採用之試劑與溶劑變化。除非另有特別說明，否則通常為 1 min -48 hr，較佳為 10 min-8 hr。

【0120】 各步驟之反應中，反應溫度可能隨所採用之試劑與溶劑變化。除非另有特別說明，否則通常為 -78 °C 至 300°C，較佳為 -78°C 至 150°C。

【0121】 各步驟之反應中，壓力可能隨所採用之試劑與溶劑變化。除非另有特別說明，否則通常為 1 atm-20 atm，較佳為 1 atm-3 atm。

【0122】 各步驟之反應中，可使用例如，微波合成裝置，如由 Biotage 製造之 Initiator 與類似物。反應溫度可能隨所採用之試劑與溶劑變化。除非另有特別說明，否則通常為室溫至 300°C，較佳為 50°C 至 250°C。雖然反應時間會隨所採用之試劑與溶劑變化，但除非另有特別說明，否則通常為 1 min-48 hr，較佳為 1 min-8 hr。

【0123】 各步驟之反應中，除非另有特別說明，否則試劑之用量為相對於受質之 0.5 當量-20 當量，較佳為 0.8 當量- 5 當量。當試劑係作為觸媒使用時，該試劑之用量為相對於受質之 0.001 當量-1 當量，較佳為 0.01 當量-0.2 當量。當試劑亦作為反應溶劑使用時，該試劑係使用溶劑量。

【0124】 各步驟之反應中，除非另有特別說明，否則反應進行係在未使用溶劑下，或溶解或懸浮於合適溶劑中。該溶劑之明確實例包括實施例中說明之溶劑及下列溶劑。

醇類：甲醇、乙醇、第三丁醇、2-甲氧基乙醇與類似物；

醚類：乙醚、二苯基醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷與類似物；

芳香羴類：氯苯、甲苯、二甲苯與類似物；

飽和羴類：環己烷、己烷與類似物；

醯胺類： N,N -二甲基甲醯胺、 N -甲基吡咯啶酮與類似物；

鹵化羴類：二氯甲烷、四氯化碳與類似物；

腈類：乙腈與類似物；

亞礦類：二甲亞礦與類似物；

芳族有機鹼類：吡啶與類似物；

酸酐類：乙酸酐與類似物；

有機酸類：甲酸、乙酸、三氟乙酸與類似物；

無機酸類：鹽酸、硫酸與類似物；

酯類：乙酸乙酯與類似物；

酮類：丙酮、甲基乙基酮與類似物；

水。

可依適當比例混合使用兩種或更多種上述溶劑。

【0125】 當各步驟之反應中使用鹼時，係使用例

如，下文所示之鹼或實施例中說明之鹼。

無機鹼類：氫氧化鈉、氫氧化鎂與類似物；

鹼性鹽類：碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸氫鈉與類似物；

有機鹼類：三乙基胺、二乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯、咪唑、哌啶與類似物；

金屬醇鹽類：乙醇鈉、第三丁醇鉀與類似物；

鹼金屬氫化物：氫化鈉與類似物；

金屬胺化物類：胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽烷胺化鋰與類似物；

有機鋰：正丁基鋰與類似物。

【0126】 當各步驟之反應中使用酸或酸性觸媒時，係使用例如，下文所示之酸類與酸性觸媒或實施例中說明之酸類與酸性觸媒。

無機酸類：鹽酸、硫酸、硝酸、氫溴酸、磷酸與類似物；

有機酸類：乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、對甲苯磺酸、10-樟腦磺酸與類似物；

路易士酸：三氟化硼乙醚複合物、碘化鋅、無水氯化鋁、無水氯化鋅、無水氯化鐵與類似物。

【0127】 除非另有特別說明，否則各步驟之反應係採用本身已知之方法進行，例如，說明於 Fifth Series of Experimental Chemistry, vol. 13 - vol. 19 (日本化學會(The Chemical Society of Japan)編輯)；Experimental Chemistry,

vol. 14 - vol. 15 (日本化學會(The Chemical Society of Japan)編輯)；Fine Organic Chemistry，第 2 次再版(L.F. Tietze; Th. Eicher, NANKODO); rev.Organic Name Reaction (Hideo Togo, Kodansha) ; ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I - VII (John Wiley & Sons Inc) ; Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY) ; Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan) ; Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (Kiyoshi Tomioka (翻譯指導), KAGAKUDOJIN) ; Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989 與類似物中之方法，或實施例中說明之方法。

【0128】當各步驟中進行還原反應時，所使用之還原劑實例包括金屬氫化物，如氫化鋰鋁、三乙醯基氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉、二異丁基氫化鋁(DIBAL-H)、氫硼化鈉、四甲基銨三乙醯基氫硼化物與類似物；硼烷類，如硼烷-四氫呋喃複合物與類似物；阮來(Raney)-鎳；阮來鈷；氫氣；甲酸等等。當要還原碳-碳雙鍵或參鍵時，可採用使用觸媒(如：鈀-碳、林達(Lindlar)觸媒與類似物)之方法。

【0129】當各步驟中進行氧化反應時，所使用之氧化劑實例包括過酸類，如間氯過苯甲酸(MCPBA)、過氧化氫、第三丁基過氧化氫與類似物；過氯酸類，如過氯酸四

丁基銨與類似物；氯酸鹽類，如氯酸鈉與類似物；亞氯酸鹽，如亞氯酸鈉與類似物；過碘酸類，如過碘酸鈉與類似物；高價碘試劑，如亞碘醯苯與類似物；含錳之試劑，如二氧化錳、過錳酸鉀與類似物；鉛類，如四乙酸鉛與類似物；含鉻之試劑，如吡啶鎓鉻酸鹽(PCC)、吡啶鎓二鉻酸鹽(PDC)、強氏試劑(Jones reagent)與類似物；鹵素化合物，如：N-溴琥珀醯亞胺(NBS)與類似物；氧氣；臭氧；三氧化硫-吡啶複合物；四氧化鐵；二氧化硒；2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌(DDQ)等等。

【0130】 當各步驟中進行自由基環化反應時，所使用之自由基引發劑實例包括偶氮化合物，如偶氮二異丁腈(AIBN)與類似物；水溶性自由基引發劑，如：4-4'-偶氮雙-4-氰基戊酸(ACPA)與類似物；於空氣或氧氣存在下之三乙基硼；苯甲醯基過氧化物與類似物。所使用之自由基試劑實例包括三丁基錫烷、參-三甲基矽基矽烷、1,1,2,2-四苯基二矽烷、二苯基矽烷、二碘化釤與類似物。

【0131】 當各步驟中進行威特(Wittig)反應時，所使用之威特試劑實例包括亞烷基膦烷與類似物。亞烷基膦烷可採用本身已知之方法製備，例如，由磷鹽與強鹼反應。

【0132】 當各步驟中進行霍爾-埃蒙斯(Horner-Emmons)反應時，所使用之試劑實例包括膦醯基乙酸酯，如二甲基膦醯基乙酸甲酯、二乙基膦醯基乙酸乙酯與類似物；鹼類，如鹼金屬氫化物、有機鋰與類似物。

【0133】 當各步驟中進行佛瑞德-克來福特(Friedel-

Crafts)反應時，所使用之試劑實例包括路易士酸、醯基氯或烷化劑(例如，烷基鹵化物、醇類、烯烴與類似物)。或者，亦可改用有機酸或無機酸替代路易士酸，及改用酸酐(如：乙酸酐與類似物)替代醯基氯。

【0134】 當各步驟中進行芳族親核性取代反應時，該試劑包括親核性劑(例如，胺類、咪唑與類似物)及鹼(例如，鹼性鹽類、有機鹼類與類似物)。

【0135】 當各步驟中使用碳陰離子進行親核性加成反應、使用碳陰離子進行親核性 1,4-加成反應(麥可(Michael)加成反應)、或使用碳陰離子進行親核性取代反應時，用於產生碳陰離子之鹼實例包括有機鋰、金屬醇鹽、無機鹼類、有機鹼類與類似物。

【0136】 當各步驟中進行格林納(Grignard)反應時，格林納(Grignard)試劑實例包括芳基鎂鹵化物，如苯基鎂化溴與類似物；與烷基鎂鹵化物，如甲基鎂化溴與類似物。格林納試劑可採用本身已知方法製備，例如，由烷基鹵化物或芳基鹵化物與鎂金屬，使用醚或四氫呋喃作為溶劑進行反應。

【0137】 當各步驟中進行柯諾文奇(Knoevenagel)縮合反應時，該試劑包括位於兩個拉電子基團之間之活性亞甲基化合物(例如，丙二酸、丙二酸二乙酯、丙二腈與類似物)及鹼(例如，有機鹼類、金屬醇鹽類、無機鹼類)。

【0138】 當各步驟中進行維斯邁爾-哈克(Vilsmeier-Haack)反應時，該試劑包括磷醯氯與醯胺衍生物(例如，

N,N-二甲基甲醯胺與類似物)。

【0139】 當各步驟中進行醇、烷基鹵化物、礦酸酯之疊氮化反應時，所使用之疊氮化劑實例包括二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)、三甲基矽基疊氮化物、疊氮化鈉與類似物。例如，當醇進行疊氮化時，係採用使用二苯基磷醯基疊氮化物與 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一碳-7-烯(DBU)之方法、使用三甲基矽基疊氮化物與路易士酸之方法、及類似方法。

【0140】 當各步驟中進行還原性胺化反應時，所使用還原劑實例包括三乙醯氧基氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉、氫氣、甲酸與類似物。當受質為胺化合物時，所使用之羥基化合物為多聚甲醛、如縮醛之醛類與類似物，或如環己酮之酮類與類似物。當受質為羥基化合物時，所使用之胺為氨、如甲基胺之一級胺與類似物；如二甲基胺之二級胺與類似物，或其類似物。

【0141】 當各步驟中進行光延(Mitsunobu)反應時，試劑之實例包括偶氮二羧酸酯(例如，偶氮二羧酸二乙基酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙基酯(DIAD)與類似物)，及三苯基膦。

【0142】 當各步驟中進行酯化反應、醯胺化反應、或脲化反應時，所使用之試劑實例包括醯基鹵化物型，如鹽酸、氫溴酸與類似物；活化羧酸，如酸酐、活性酯型、硫酸酯型與類似物。作為羧酸之活化劑者可述及碳化二亞胺縮合劑，如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽

酸鹽(WSCD)與類似物；三咁縮合劑，如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三咁-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化-n-水合物(DMT-MM)與類似物；碳酸酯縮合劑，如 1,1-叢基二咪唑(CDI)與類似物；二苯基磷酸基疊氮化物(DPPA)；苯并三唑-1-基氨基-參-二甲基胺基鏽鹽(BOP 試劑)；2-氯-1-甲基-吡啶鎓碘化物(向山試劑(Mukaiyama reagent))；亞硫醯基氯；鹵甲酸低碳數烷基酯，如氯甲酸乙基酯與類似物；O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(HATU)；硫酸；或其組合與類似物。當使用碳化二亞胺縮合劑時，可在反應中再添加添加劑，如 1-羥基苯并三唑(HOBt)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)與類似物。

【0143】 當各步驟中進行偶聯反應時，所使用之金屬觸媒實例包括鈀化合物，如乙酸鈀(II)、肆(三苯基膦)鈀(0)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、二氯雙(三乙基膦)鈀(II)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)與類似物；鎳化合物，如肆(三苯基膦)鎳(0)與類似物；銠化合物，如參(三苯基膦)銠(III)氯化物與類似物；鈷化合物；銅化合物，如氧化銅、碘化亞銅(I)與類似物；鈀化合物及類似物。可在反應中再添加鹼，此等鹼之實例包括無機鹼類、鹼性鹽類與類似物。

【0144】 當各步驟中進行硫叢基化反應時，硫叢基化劑之代表性實例為五硫化二磷。除了五硫化二磷以外，亦可使用具有 1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物

結構之試劑，如 2,4-雙(4-甲氧基苯基-1,3,2,4-二硫雜二磷雜環丁烷-2,4-二硫化物(勞森試劑(Lowesson's reagent))與類似物。

【0145】 當各步驟中進行沃爾-齊格勒(Wohl-Ziegler)反應時，所使用之鹵化劑實例包括 N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、溴、硫醯氯與類似物。可藉由在反應中施加熱、光、輻射引發劑(如苯甲醯基過氧化物、偶氮二異丁腈與類似物來加速反應。

【0146】 當各步驟中進行羥基之鹵化反應時，所使用之鹵化劑實例包括氫鹵酸與無機酸之醯基鹵化物，明確言之，用於氯化之鹽酸、亞硫醯氯、磷醯氯與類似物，及用於溴化之 48% 氢溴酸與類似物。此外，亦可採用由醇製得烷基鹵化物之方法，其係由三苯基膦與四氯化碳或四溴化碳及類似物反應。或者，亦可採用兩步驟之反應合成烷基鹵化物型之方法，包括轉化醇形成礦酸酯，並接著與溴化鋰、氯化鋰或碘化鈉反應。

【0147】 當各步驟中進行艾伯佐夫(Arbuzov)反應時，所使用之試劑實例包括烷基鹵化物，如溴乙酸乙酯與類似物；亞磷酸酯類，如亞磷酸三乙基酯、亞磷酸三(異丙基)酯與類似物。

【0148】 當各步驟中進行礦酸化反應時，所使用之礦酸化劑實例包括甲礦醯氯、對甲苯礦醯氯、甲礦酸酐、對甲苯礦酸酐與類似物。

【0149】 當各步驟中進行水解反應時，試劑實例包括酸或鹼。當進行第三丁基酯之酸水解時，可添加甲酸、三乙基矽烷與類似物，以還原性方式捕捉第三丁基陽離子副產物。

【0150】 當各步驟中進行脫水反應時，所使用之脫水劑實例包括硫酸、五氧化磷、磷醯氯、N,N'-二環己基碳化二亞胺、氧化鋁、聚磷酸等等。

本說明書中，保護基包括醇與類似物之羥基及酚系羥基之保護基、醛之羰基之保護基、酮之羰基之保護基、羧基之保護基、硫醇-保護基、胺基之保護基、芳族雜環(如咪唑、吡咯、吲哚與類似物)之保護基與類似物。

【0151】 此時，下列反應方案之式中之 X、Y¹、Y²、Z、W、L、R¹、R² 與 R³ 係如上述定義。

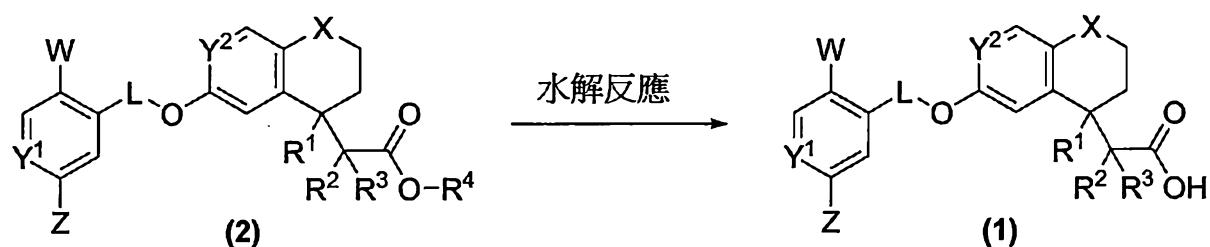
下文所示製造方法之任何步驟中，A 環之取代基可藉由組合各製造方法中本身已知之化學反應，轉化成所需之官能基。A 環之取代基沒有限制，只要不影響反應即可。化學反應實例包括氧化反應、還原反應、烷化反應、醯化反應、脲化反應、水解反應、胺化反應、酯化反應、偶聯反應、縮合反應、脫除保護基反應、與類似反應。此等反應係依據本身已知之方法進行。此等方法實例包括說明於 ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS，第 2 版， Academic Press (Academic Press Inc.), 1989、或 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations，第 2 版， Wiley-VCH, 1999

等等，及類似方法。

【0152】 化合物(1)可由化合物(2)採用反應方案 1 所示之方法製造。

[反應方案 1]

【0153】



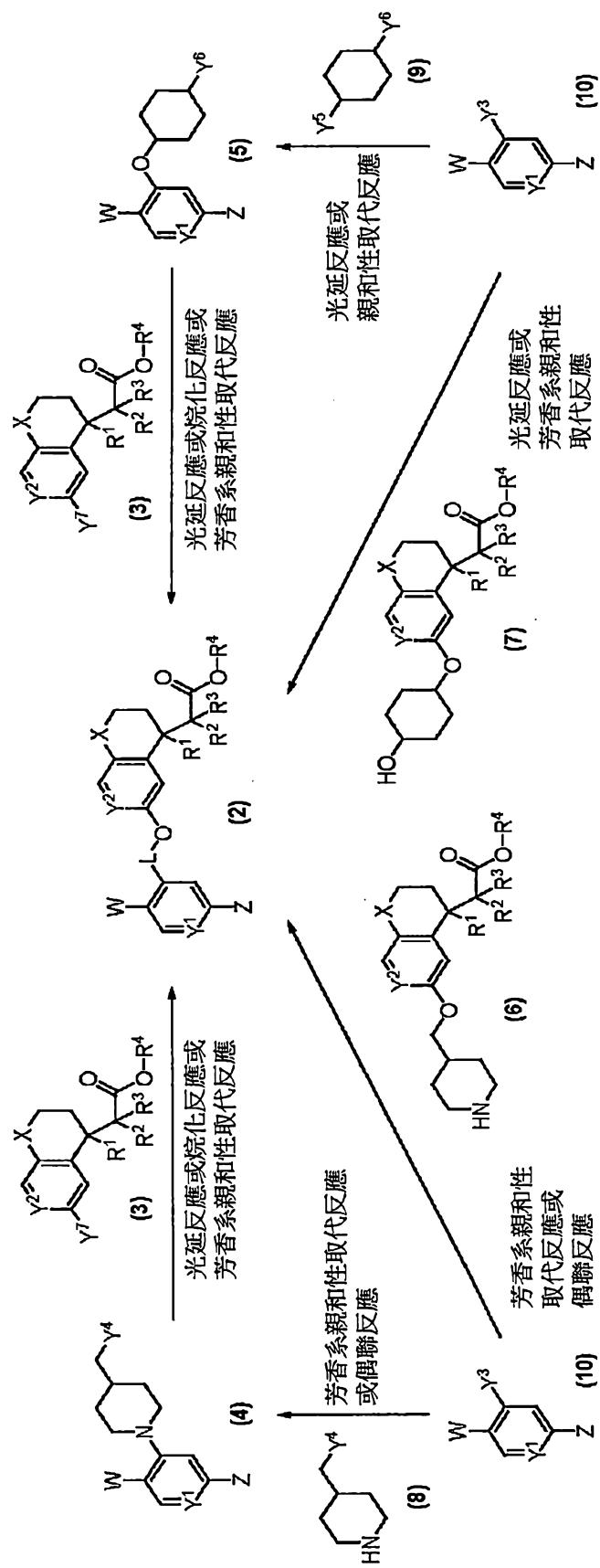
【0154】 其中 R^4 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需
要經取代之 C_{7-16} 芳烷基，且其他代號係如上述定義。

【0155】 本說明書中，「視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷
基」為「視需要經取代之烴基」，其中烴基為「 C_{7-16} 芳烷
基」。

【0156】 化合物(2)可由化合物(10)採用反應方案 2
所示之方法製造。

[反應方案 2]

【0157】



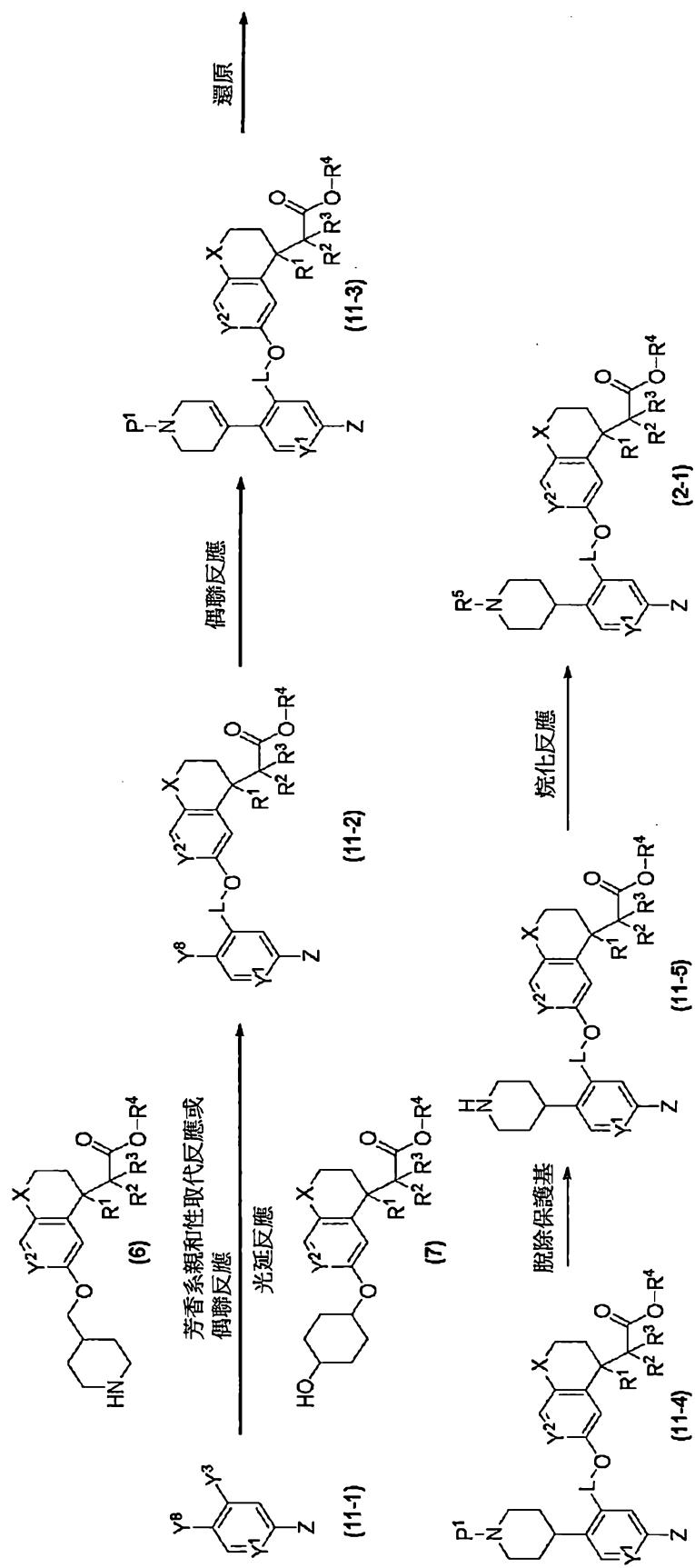
【0158】 其中 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 與 Y^6 分別為視需要受保護之羥基或脫離基(例如，鹵原子或 $-OSO_2Me$ 、 $-OSO_2(4\text{-甲苯基})$ 、 $-OSO_2CF_3$ 與類似物)， Y^7 為羥基或鹵原子，且其他代號係如上述定義。本說明書中，視需要受保護之羥基為例如，視需要受下文說明之羥基-保護基保護之羥基。

化合物(2)(其中 Y^4 或 Y^6 為脫離基)可由例如，化合物(5)與化合物(3)之烷化反應製造。此反應係在鹼之存在下，於惰性溶劑中進行。鹼之實例包括鹼金屬氫化物、無機鹼、鹼性鹽、鹼金屬醇鹽、有機鹼、有機鋰、金屬胺化物等等。

【0159】 化合物(2-1)可由化合物(11-1)採用反應方案 3 所示之方法製造。

[反應方案 3]

【0160】



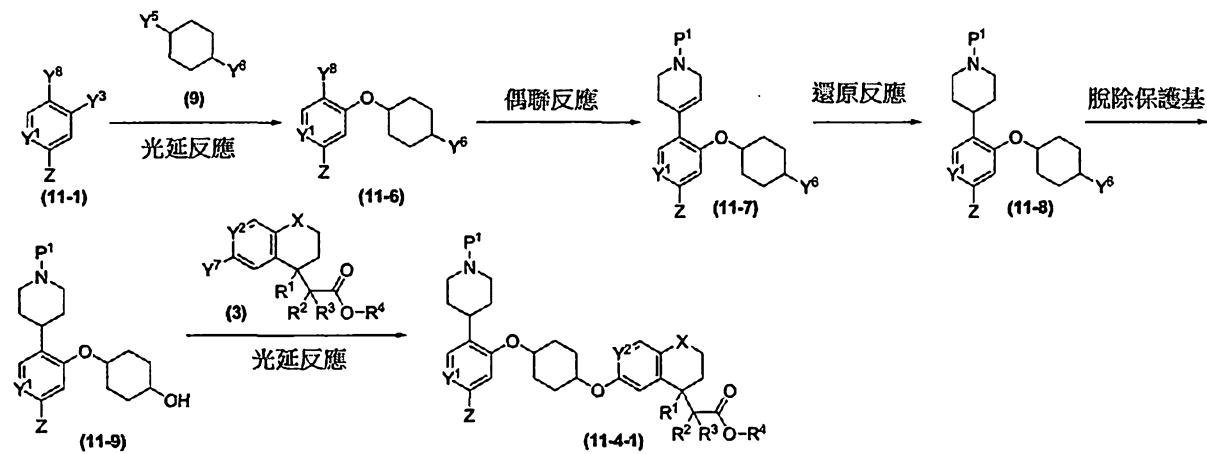
【0161】 其中 Y^8 為脫離基(例如，鹵原子或 $-OSO_2Me$ 、 $-OSO_2(4\text{-甲苯基})$ 、 $-OSO_2CF_3$ 與類似物)， R^5 為視需要經取代之烴基， P^1 為保護基，且其他代號係如上述定義。

化合物(2-1)可由化合物(11-5)之烷化反應製造。該烷化反應可依據反應方案 2 所示之方法或依據其之方法製造。

【0162】 化合物(11-4-1)可由化合物(11-1)採用反應方案 4 所示之方法製造。

[反應方案 4]

【0163】

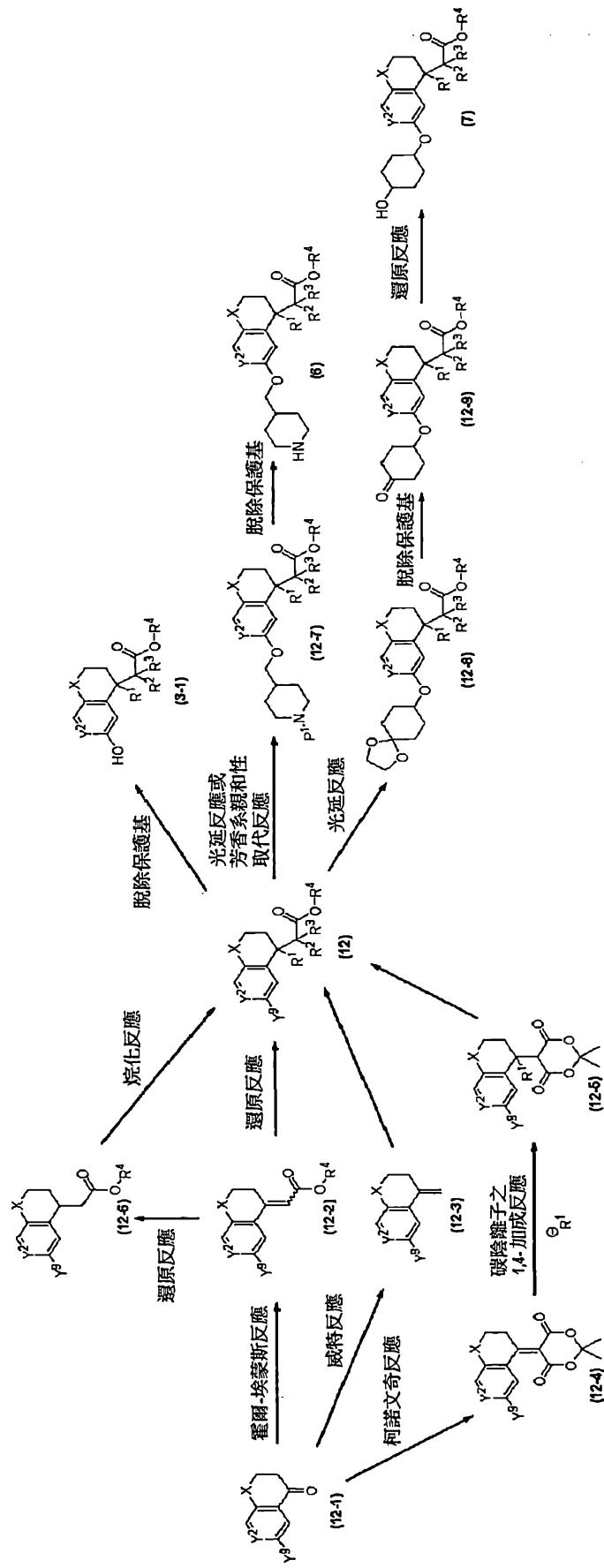


【0164】 其中該等代號係如上述定義。

【0165】 化合物(3-1)、化合物(6)與化合物(7)可由化合物(12-1)採用反應方案 5 所示之方法或其類似方法或如 WO 2010/045258 例舉之方法或其類似方法製造。化合物(3-1)為化合物(3)，其中 Y^7 為羥基。

[反應方案 5]

【0166】



【0167】 其中 Y^9 為鹵原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基或視需要受保護之羥基，且其他代號係如上述定義。

化合物(12)可由化合物(12-5)之米氏酸(Meldrum's acid)部份基團轉化成酯而製得。此反應可由甲醇或乙醇於惰性溶劑(如 DMF 等等)中進行。

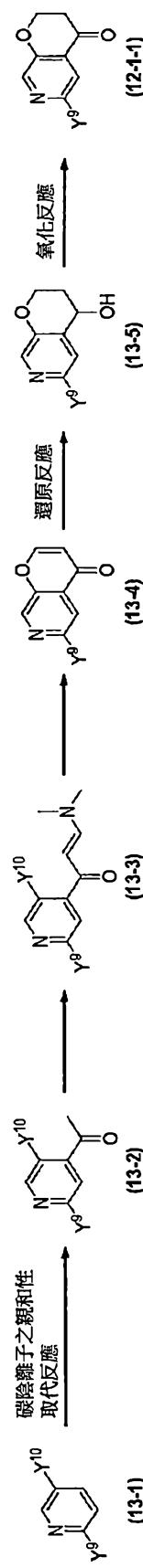
化合物(12)可由化合物(12-6)之烷化反應製造。該烷化反應可依據反應方案 2 所示之方法或依據其之方法製造。

化合物(12)可由化合物(12-3)之烯烴部分基團進行環丙酸化反應製造。此反應可依據包括由化合物(12-3)與重氮乙酸酯，於觸媒(例如，銠觸媒、釤觸媒、銅觸媒等等)之存在下反應之方法進行。

【0168】 化合物(12-1-1)可由化合物(13-1)採用反應方案 6 所示之方法製造。化合物(12-1-1)為化合物(12-1)，其中 Y^2 為氮原子，及 X 為氧原子。

[反應方案 6]

【0169】



【0170】 其中 Y^{10} 為視需要受保護之羥基，且其他代號係如上述定義。

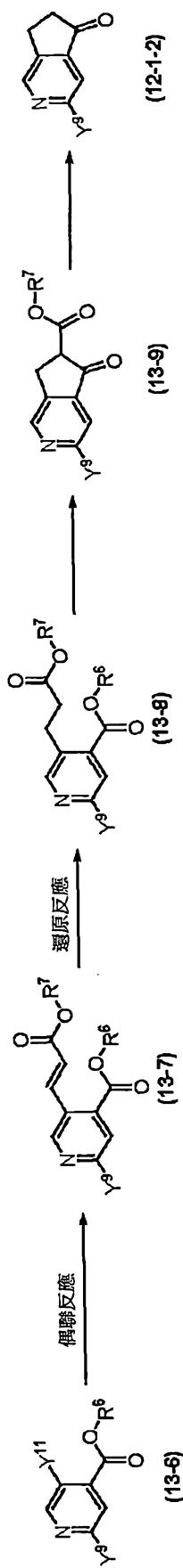
化合物(13-3)可由化合物(13-2)與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛等等進行同系化反應製得。

化合物(13-4)可由化合物(13-3)使用酸進行分子內環化反應製得。所使用之酸可述及鹽酸與類似物。

【0171】 化合物(12-1-2)可由化合物(13-6)採用反應方案 7 所示之方法或其類似方法或採用 WO 2010/045258 中例舉之方法或類似其之方法製造。化合物(12-1-2)為化合物(12-1)，其中 Y^2 為氮原子，及 X 為鍵。

[反應方案 7]

【0172】



【0173】 其中 R^6 、 R^7 分別為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷基， Y^{11} 為脫離基，且其他代號係如上述定義。

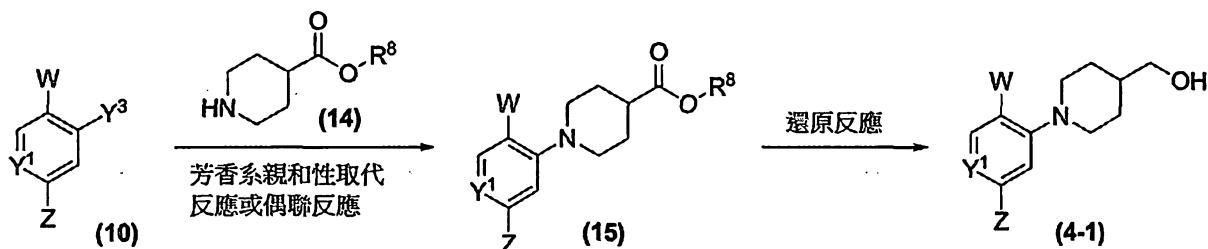
化合物(13-9)可由化合物(13-8)使用鹼進行分子內環化反應製得。所使用之鹼包括氫化鈉等等。

化合物(12-1-2)可由化合物(13-9)於 DMSO/水溶劑中加熱進行脫羧基反應製得。

【0174】 化合物(4-1)可由化合物(10)採用反應方案 8 所示之方法製造。化合物(4-1)為化合物(4)，其中 Y^4 為羥基。

[反應方案 8]

【0175】

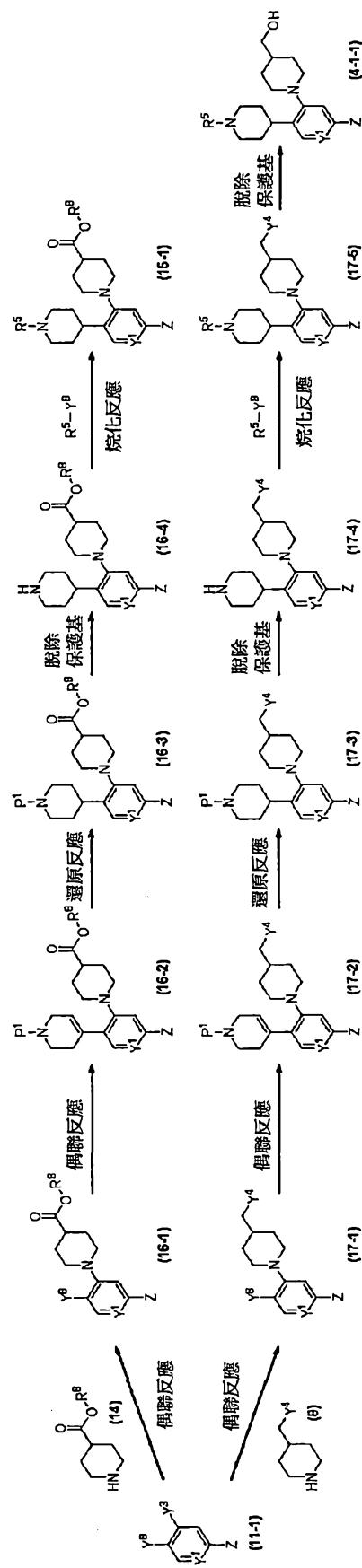


【0176】 其中 R^8 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷基，且其他代號係如上述定義。

【0177】 化合物(15-1)與化合物(4-1-1)可由化合物(11-1)採用反應方案 9 所示之方法製造。

[反應方案 9]

【0178】



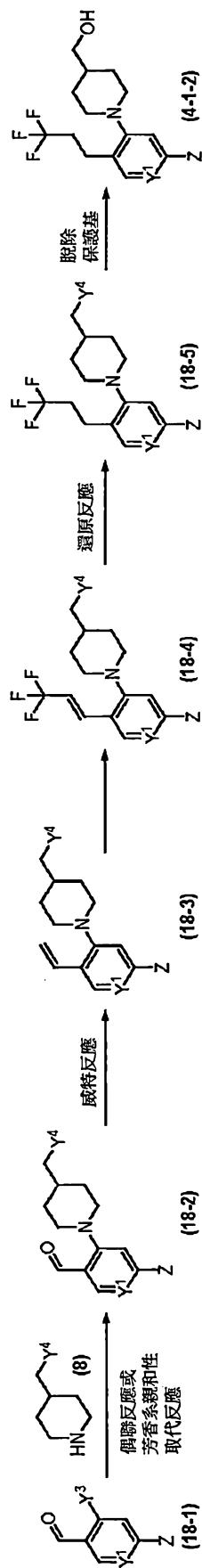
【0179】 其中該等代號係如上述定義。

化合物(15-1)與化合物(17-5)可由化合物(16-4)與化合物(17-4)之烷化反應製得。該烷化反應可依據反應方案 2 所示之方法或依據其之方法進行。

【0180】 化合物(4-1-2)可由化合物(18-1)採用反應方案 10 所示之方法製造。

[反應方案 10]

【0181】

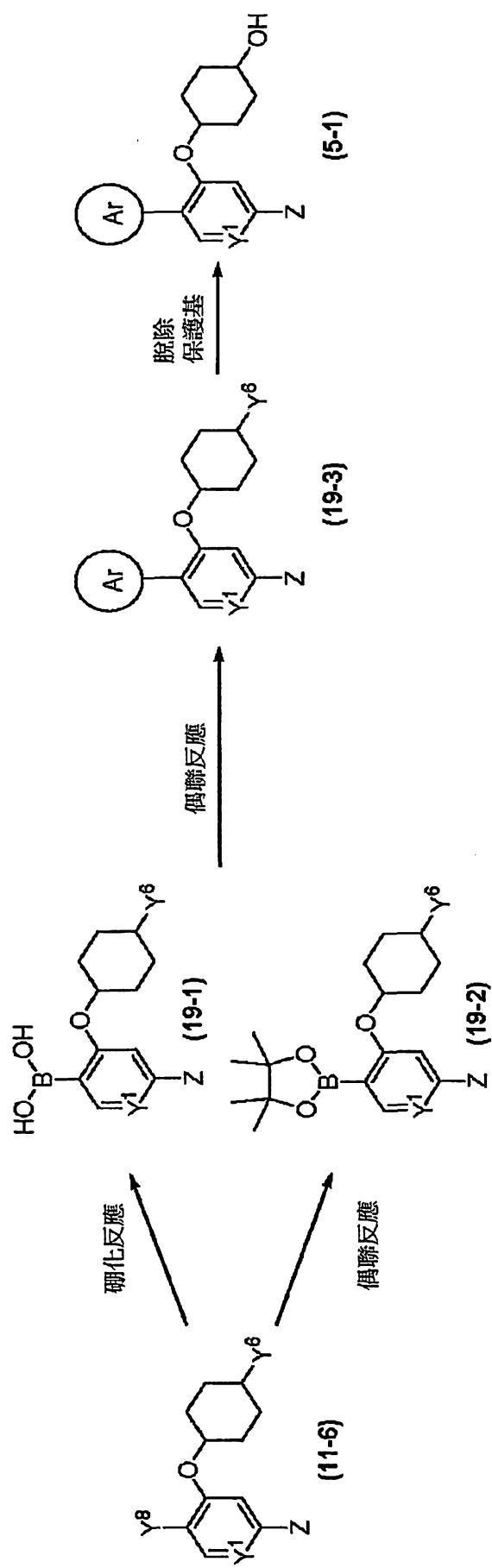


【0182】 其中該等代號係如上述定義。

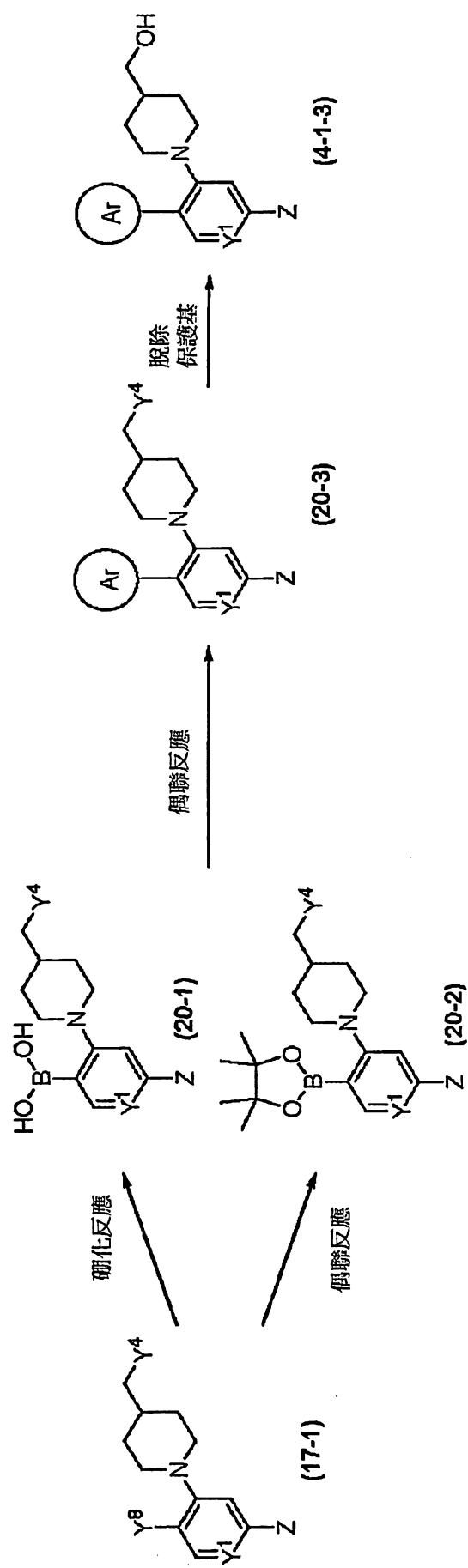
化合物(18-4)可由化合物(18-3)採用例如，*Tetrahedron Letters*, 2012, 53, p. 5503-5506 中說明之方法或依據其之方法製造。所使用之三氟甲基化劑可述及 1-三氟甲基-1,2-苯并碘雜氧雜環戊烯-3(1H)-酮與類似物。可述及碘化亞銅(I)、肆(乙腈)亞銅(I)六氟磷酸鹽與類似物作為觸媒。此外，可添加酸至反應中，此等酸類可述及對甲苯磺酸與類似物。

【0183】 化合物(5-1)與化合物(4-1-3)可由化合物(11-6)與化合物(17-1)採用反應方案 11 所示之方法製造。化合物(5-1)與化合物(4-1-3)為化合物(5)與化合物(4-1)，其中 W 為 Ar。此時，Ar 為視需要經取代之雜環基或視需要經取代之 C₆₋₁₄ 芳基。

【0184】 [反應方案 11]



【0185】



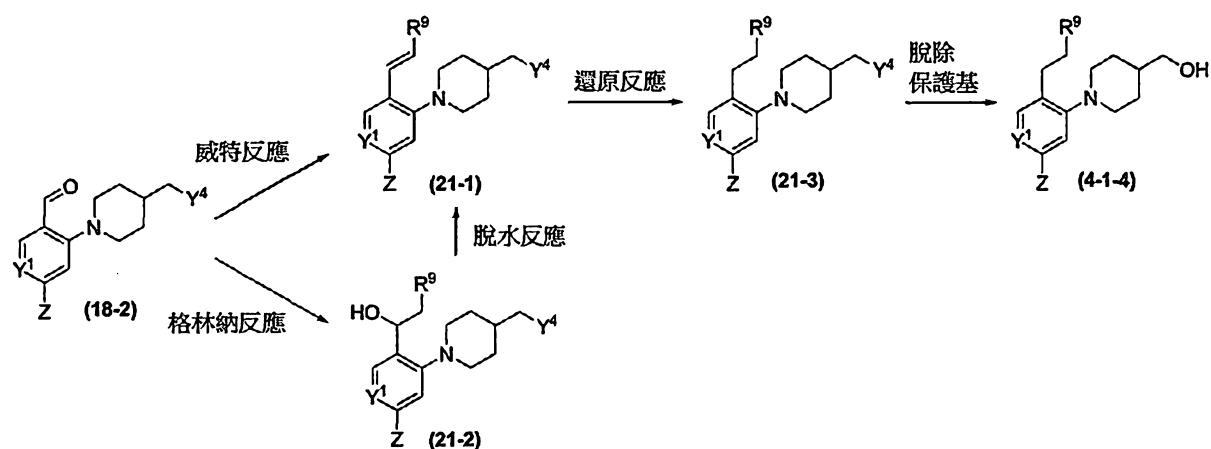
【0186】 其中該等代號係如上述定義。

化合物(19-1)與化合物(20-1)可由化合物(11-6)與化合物(17-1)之硼化反應製得。所使用之鹼可述及有機鋰與類似物。所使用之硼化劑可述及硼酸三甲酯、硼酸三異丙酯與類似物。

【0187】 化合物(4-1-4)可由化合物(18-2)採用反應方案 12 所示之方法製造。

[反應方案 12]

【0188】



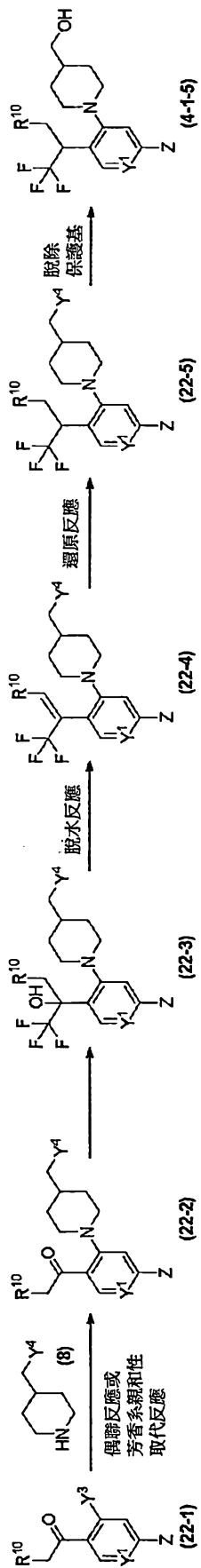
【0189】 其中 R^9 為視需要經取代之烴基，且其他代號係如上述定義。

化合物(21-1)可由化合物(21-2)之脫水反應製造。所使用之脫水劑可述及 N-(三乙基銨礦醯基)胺甲酸甲基酯與類似物。

【0190】 化合物(4-1-5)可由化合物(22-1)採用反應方案 13 所示之方法製造。

[反應方案 13]

【0191】



【0192】 其中 R^{10} 為氫原子或視需要經取代之烴基，且其他代號係如上述定義。

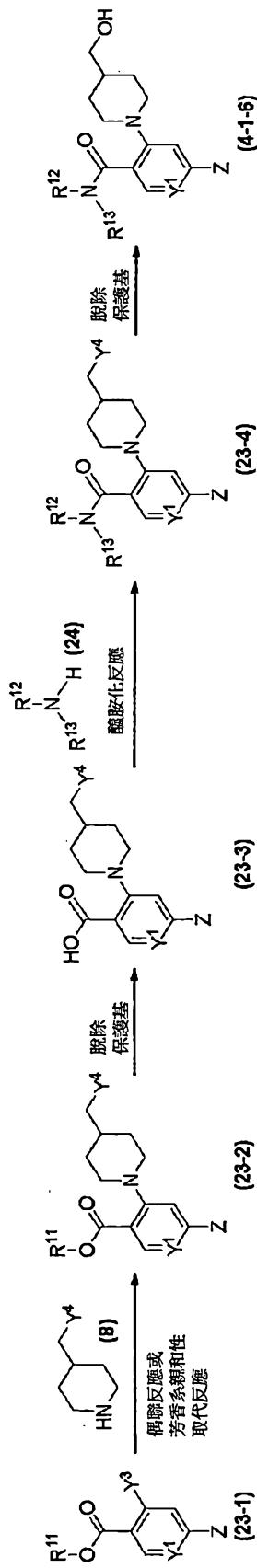
化合物(22-3)可由化合物(22-2)與三甲基(三氟甲基)矽烷與四丁基銨化氟進行三氟甲基之加成反應製造。

化合物(22-4)可由化合物(22-3)之脫水反應製造。該脫水反應可採用反應方案 12 所示之方法或依據其之方法進行。

【0193】 化合物(4-1-6)可由化合物(23-1)採用反應方案 14 所示之方法製造。

[反應方案 14]

【0194】

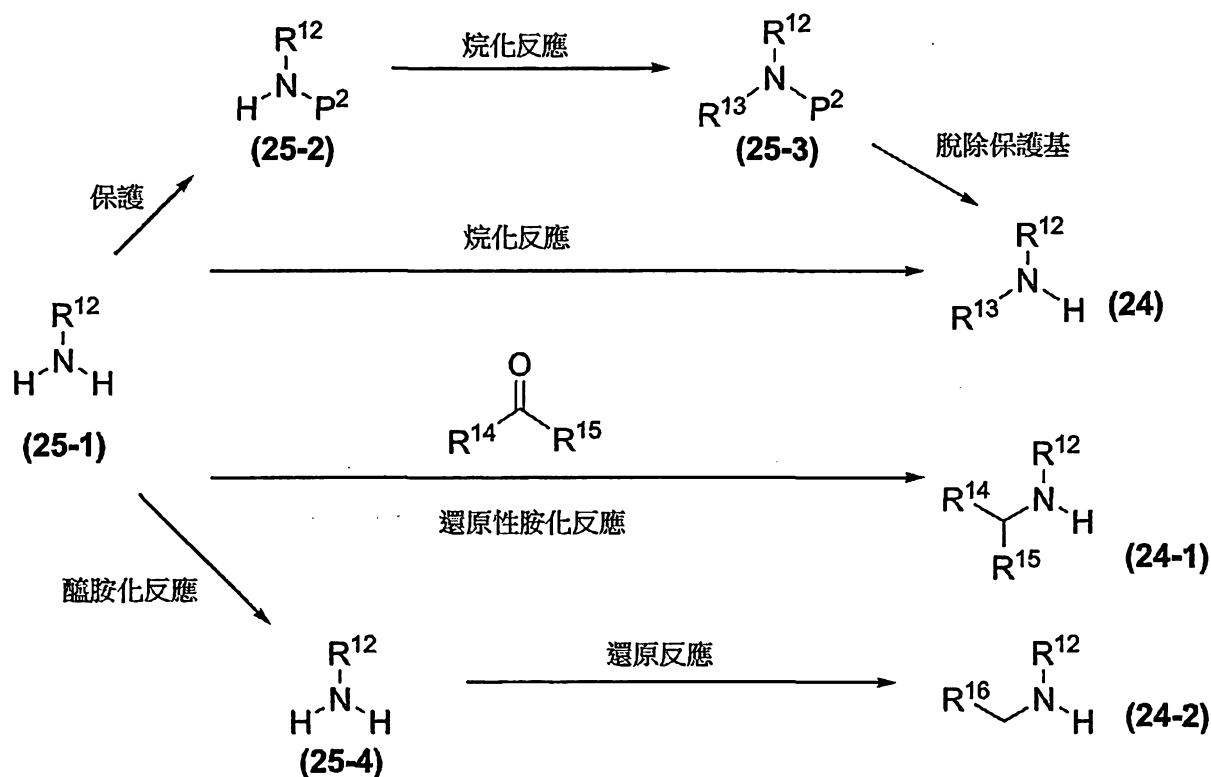


【0195】 其中 R^{11} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷基， R^{12} 與 R^{13} 分別為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷基或視需要經取代之 C_{6-14} 芳基，且其他代號係如上述定義。

【0196】 化合物(24)、化合物(24-1)與化合物(24-2)可由化合物(25-1)採用反應方案 15 所示之方法製造。

[反應方案 15]

【0197】



【0198】 其中 P^2 為保護基， R^{14} 、 R^{15} 與 R^{16} 分別為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{7-16} 芳烷基或視需要經取代之 C_{6-14} 芳基，且其他代號係如上述定義。

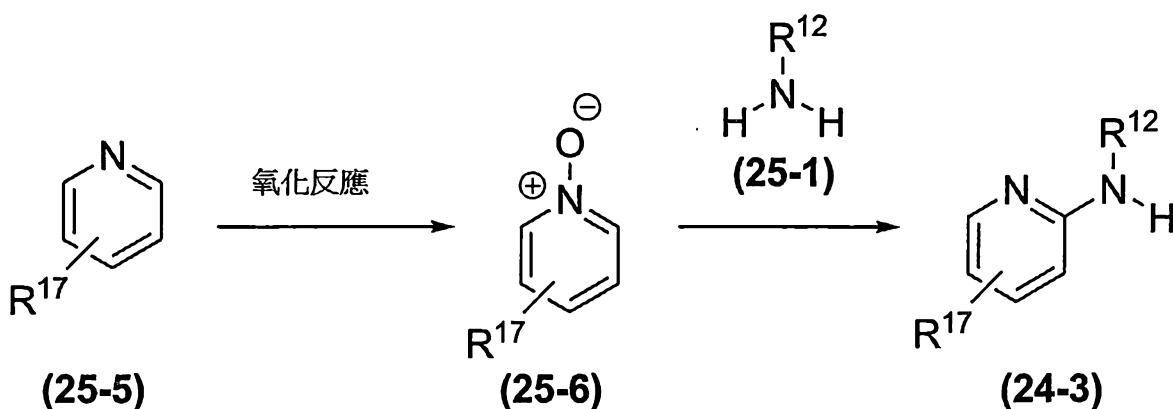
化合物(25-3)與化合物(24)可由化合物(25-2)與化合物(25-1)之烷化反應製造。烷化反應可依據反應方案 2 所示

之方法或依據其之方法進行。

【0199】 化合物(24-3)可由化合物(25-5)採用反應方案 16 所示之方法製造。

[反應方案 16]

【0200】



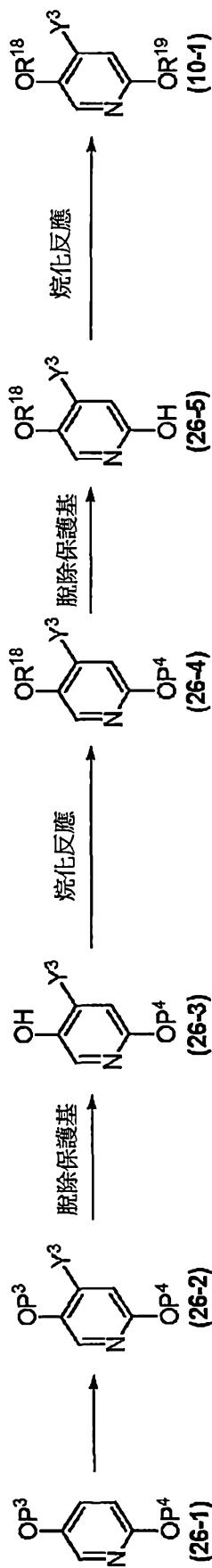
【0201】 其中 R^{17} 為取代基，且其他代號係如上述定義。

化合物(24-3)可由化合物(25-6)與化合物(25-1)之反應製造。該反應係在如溴參(N-吡咯啶基)鏽六氟磷酸鹽(PyBrop)代表之磷酸鹽及鹼之存在下進行。鹼之實例包括鹼金屬氫化物、無機鹼、鹼性鹽、鹼金屬醇鹽、有機鹼、有機鋰、金屬胺化物等等。

【0202】 化合物(10-1)可由化合物(26-1)採用反應方案 17 所示方法製造。

[反應方案 17]

【0203】



【0204】 其中 P^3 與 P^4 為保護基， R^{18} 與 R^{19} 為分別視需要經取代之烴基，且其他代號係如上述定義。

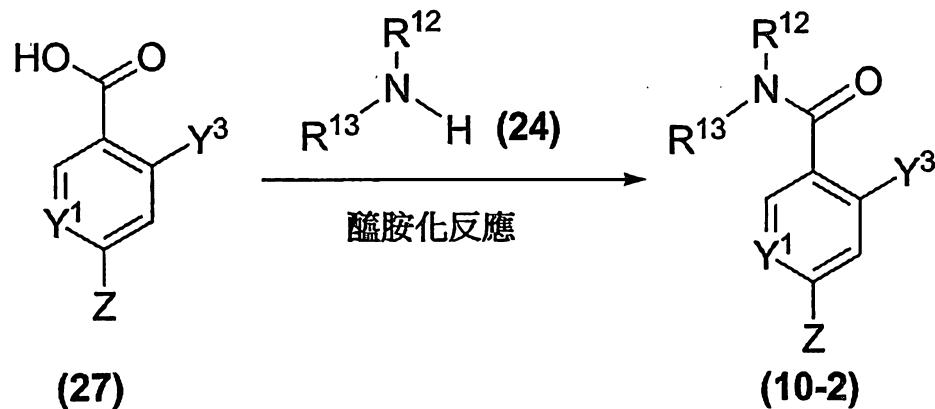
化合物(26-2)可由化合物(26-1)之鹵化反應製造。所使用之鹵可述及有機鋰與類似物；及所使用之鹵化劑可述及碘、溴、N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺(NBS)、N-氯琥珀醯亞胺(NCS)、1,2-二溴-1,1,2,2-四氟乙烷與類似物。

化合物(10-1)可由化合物(26-5)之羥基進行烷化來製造。此反應中，烷基鹵化物與類似物係於氯化銀與類似物之存在下，於惰性溶劑，如甲苯等等中進行。

【0205】 化合物(10-2)可由化合物(27)採用反應方案18所示之方法製造。

[反應方案 18]

【0206】



【0207】 其中該等代號係如上述定義。

【0208】 上述各反應中，當起始化合物具有氨基、羧基、羥基、羰基或氫硫基作為取代基時，可在此等基團中引進肽化學常用之保護基與類似物，且可依需要在反應後脫除保護基，得到目標化合物。

胺基保護基實例包括甲醯基；C₁₋₆烷基-羧基、C₁₋₆烷氧基-羧基、苯甲醯基、C₇₋₁₀芳烷基-羧基(例如，苯甲基羧基)、C₇₋₁₄芳烷基氧基-羧基(例如，苯甲基氧基羧基、9-苁基甲氧基羧基)、三苯甲基、酞醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、經取代之矽基(例如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、第三丁基二甲基矽基、第三丁基二乙基矽基)、C₂₋₆烯基(例如，1-烯丙基)與類似物。此等基團視需要經選自鹵原子、C₁₋₆烷氧基與硝基之1至3個取代基取代。

羧基保護基實例包括 C₁₋₆烷基、C₇₋₁₁芳烷基(例如，苯甲基)、苯基、三苯甲基、經取代之矽基(例如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、第三丁基二甲基矽基、第三丁基二乙基矽基)、C₂₋₆烯基(例如，1-烯丙基)與類似物。此等基團視需要經選自鹵原子、C₁₋₆烷氧基與硝基之1至3個取代基取代。

羥基保護基實例包括 C₁₋₆烷基、苯基、三苯甲基、C₇₋₁₀芳烷基(例如，苯甲基)、甲醯基、C₁₋₆烷基-羧基、苯甲醯基、C₇₋₁₀芳烷基-羧基(例如，苯甲基羧基)、2-四氫哌喃基、2-四氫呋喃基、經取代之矽基(例如，三甲基矽基、三乙基矽基、二甲基苯基矽基、第三丁基二甲基矽基、第三丁基二乙基矽基)、C₂₋₆烯基(例如，1-烯丙基)與類似物。此等基團視需要經選自鹵原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基與硝基之1至3個取代基取代。

羧基保護基實例包括環狀縮醛(例如，1,3-二氫雜環己

烷)、非環狀縮醛(例如，二-C₁₋₆烷基縮醛)與類似物。

氫硫基保護基實例包括 C₁₋₆烷基、苯基、三苯甲基、C₇₋₁₀芳烷基(例如，苯甲基)、C₁₋₆烷基-羰基、苯甲醯基、C₇₋₁₀芳烷基-羰基(例如，苯甲基羰基)、C₁₋₆烷氧基-羰基、C₆₋₁₄芳基氧基-羰基(例如，苯基氧基羰基)、C₇₋₁₄芳烷基氧基-羰基(例如，苯甲基氧基羰基、9-茀基甲氧基羰基)、2-四氫哌喃基、C₁₋₆烷基氨基-羰基(例如，甲基氨基羰基、乙基氨基羰基)與類似物。此等基團視需要經選自鹵原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基與硝基之1至3個取代基取代。

【0209】 上述保護基可採用本身已知之方法脫除，例如，說明於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980)等等中之方法。明確言之，可述及採用酸、鹼、紫外線、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺甲酸鈉、四丁基銨化氟、乙酸鈀、三烷基矽基鹵化物(例如，三甲基矽基碘、三甲基矽基溴)與類似物之方法、及還原法與類似方法。

【0210】 由上述各製造方法得到之化合物(I)中，分子內之官能基亦可組合本身已知之化學反應轉化成所需官能基。化學反應實例包括氧化反應、還原反應、烷化反應、醯化反應、脲化反應、水解反應、胺化反應、酯化反應、芳基偶聯反應、脫除保護基反應等等。

【0211】 依據上述各製法得到之化合物(I)可依已知方法單離與純化，如濃縮法、減壓濃縮法、溶劑萃取法、結晶法、再結晶法、移相法、層析法、與類似方法。此外，

用於上述各製法之起始化合物可採用類似上述方法之已知方式單離與純化。此等起始化合物不需單離出，即直接以反應混合物型式作為下一個步驟之起始物使用。

【0212】 當化合物(I)包含如光學異構物、立體異構物、位置異構物、或旋轉異構物之異構物時，其中任一者或其混合物亦包括在化合物(I)中。例如，當化合物(I)含有光學異構物時，由消旋物解析得到之光學異構物亦包括在化合物(I)中。各此等異構物可採用本身已知之合成法、分離法(例如，濃縮法、溶劑萃取法、管柱層析法、再結晶法等等)、光學解析法(例如，分段再結晶法、對掌性管柱法、非對映構物方法等等)與類似方法，得到單一產物。

【0213】 化合物(I)可呈結晶，且該結晶型可為單一或混合結晶型，二者均包括在化合物(I)內。該結晶可依本身已知之結晶法製得。

化合物(I)可為醫藥上可接受之共結晶或共結晶鹽。此時，共結晶或共結晶鹽意指由兩種或更多種在室溫呈固體且分別具有不同物理性質(例如，結構、熔點、熔解熱、吸濕性、溶解性、安定性等等)之特定物質組成。共結晶與共結晶鹽可採用本身已知之共結晶法製得。

本說明書中，熔點指採用例如，顯微熔點測定裝置(Yanako、MP-500D 或 Buchi、B-545)、DSC(差示掃瞄比熱計)裝置(SEIKO、EXSTAR6000)，及類似裝置得到之測定值。

通常，熔點隨測定裝置、測定條件等等變化。本說明

書之結晶可能出現不同於本說明書所說明之熔點，但只要分別在一般誤差範圍內即可。

本發明結晶具有優越物化性質(例如，熔點、溶解性、安定性)與生物性質(例如，藥物動力學(吸收性、分佈性、代謝性、排泄性)、藥效表現)，因此極適用為藥劑。

化合物(I)可為溶劑合物(例如，水合物等等)或非溶劑合物(例如，非水合物等等)，且二者均包括在化合物(I)中。

該化合物可標記同位素(例如， ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等等)等等。

化合物(I)亦包括其中 ^1H 已轉化成 $^2\text{H}(\text{D})$ 之氘化型。

以同位素標記或取代之化合物(I)可用於例如，用在正子放射斷層攝影(Positron Emission Tomography) (PET)作為示蹤劑(PET 示蹤劑)，並可用於醫學診斷領域等等。

【0214】 化合物(I)與其前藥(下文中，統一簡稱本發明化合物)可具有 GPR40 受體功能調節作用，特定言之 GPR40 促效劑活性。GPR40 促效劑活化在胰臟β細胞中表現之 GPR40，來促進胰島素分泌，並活化在腸中表現之 GPR40，促進類升糖素肽-1(glucagon-like peptide-1；GLP-1)分泌。亦即，本發明化合物可具有降血糖作用、胰島素促分泌作用、GLP-1 促分泌作用及胰臟β細胞保護作用。本發明化合物之 GLP-1 促分泌作用可採用例如，含 GLP-1 抗體之 ELIS 套組測定。此外，本發明化合物可具有葡萄糖依賴型胰島素釋放肽(GIP)促分泌作用、壓抑攝食作用、及壓抑胰升糖素分泌作用。

【0215】本發明化合物預期顯示低毒性(例如，急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性、細胞毒性)，且可安全地投與哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、綿羊、猴子、人類)，其可直接投藥或與醫藥上可接受之載劑等等混合後投藥。

本發明化合物適用為涉及 GPR40 受體之生理功能之調控劑或作為預防或治療涉及 GPR40 受體之病變或疾病之製劑。

【0216】明確言之，本發明化合物適用為預防或治療糖尿病之製劑(例如，1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖糖尿病)、胰島素促分泌劑、胰臟 β 細胞保護劑、GLP-1 分泌促進劑、GIP 分泌促進劑、預防或治療葡萄糖耐量異常(IGT)之製劑、及防止葡萄糖耐量異常發展成糖尿病之製劑。

【0217】特定言之，本發明化合物基於其 GPR40 促效劑活性，適用為血糖濃度依賴性胰島素促分泌劑。此點不同於礦醯脲類，本發明化合物可用為不引起低血糖之胰島素促分泌劑。

【0218】此外，本發明化合物可用為預防或治療以下病症之製劑：肥胖症、高血脂症(例如，高血三酸甘油酯症、高血膽固醇症、高 LDL-血膽固醇症、低 HDL-血膽固醇症、餐後高血脂症)、高血壓、心臟衰竭、糖尿病併發症[例如，神經病變、腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性心臟病變、白內障、大血管形成作用病變、骨質減少症、

滲透過快糖尿病性昏迷、感染(例如，呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽覺遲鈍、腦血管病變、周邊血管循環病變]、代謝症候群(根據日本肥胖症研究學會(Japan Society for the Study of Obesity)等等於 2005 年報告日本人民的診斷標準，代謝症候群係指腹部腰圍為 85 cm 或以上之男性及腹部腰圍為 90 cm 或以上之女性，並應符合以下三項中之兩項：收縮壓未低於 130 或舒張壓未低於 85 mmHg，中性三酸甘油酯未低於 150 mg/dl 或 HDLc 低於 40 mg/dl，及空腹血糖濃度(靜脈血漿葡萄糖濃度)未低於 110 mg/dl)等等。

【0219】 糖尿病之診斷標準可參見日本糖尿病學會(Japan Diabetes Society)於 1999 年報告之最新診斷標準。

【0220】 依據此報告，糖尿病為一種出現下列任一種症狀之病症：空腹血糖濃度(靜脈內血漿葡萄糖濃度)未低於 126 mg/dl，75 克口服葡萄糖耐量試驗(75 g OGTT)2 小時濃度(靜脈內血漿葡萄糖濃度)未低於 200 mg/dl，及非空腹血糖濃度(靜脈內血漿葡萄糖濃度)未低於 200 mg/dl。未落於上述糖尿病症狀範圍，但仍與「空腹血糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 110 mg/dl 或 75 克口服葡萄糖耐量試驗(75 g OGTT) 2 小時濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 140 mg/dl」(正常型)出現差異者稱為「邊緣型」。

【0221】 此外，ADA(美國糖尿病學會(American Diabetes Association))及 WHO 提出糖尿病之最新診斷標

準。

【0222】 依據此等報告，糖尿病為一種出現下列症狀之病症：空腹血糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)未低於 126 mg/dl 或 75 克口服葡萄糖耐量試驗 2 小時濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)未低於 200 mg/dl。

【0223】 依據上述 ADA 及 WHO 之報告，葡萄糖耐量異常為一種出現下列症狀之病症：75 克口服葡萄糖耐量試驗 2 小時濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)未低於 140mg/dl，但低於 200 mg/dl。依據 ADA 之報告，空腹血糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)未低於 110 mg/dl 但低於 126 mg/dl 之病症稱為 IFG(空腹葡萄糖異常)。依據 WHO 之報告，IFG(空腹葡萄糖異常)中，空腹血糖(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)未低於 110 mg/dl，但低於 126mg/dl 之病症稱為 IFG(空腹血糖異常)。

【0224】 本發明化合物亦可用為預防或治療依據上述診斷標準所判斷之糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖異常)與 IFG(空腹血糖異常)。此外，本發明化合物可防止邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖異常)或 IFG(空腹血糖異常)發展成糖尿病。

本發明化合物亦適用在出現磺醯脲次發性失效之糖尿病中作為治療劑，並可對已接受磺醯基脲化合物與速效性胰島素促分泌劑仍無法產生胰島素分泌效應且因此無法提供充份低血糖效應之糖尿病患者提供優異之胰島素分泌效應。

此時之磺醯脲化合物可述及具有磺醯脲主幹之化合物或其衍生物(例如，特本醯胺(tolbutamide)、格本醯胺(glibenclamide)、格賽(gliclazide)、氯丙醯胺(chlorpropamide)、特賽醯胺(tolazamide)、乙醯己醯胺(acetohexamide)、糖普醯胺(glyclopamide)、格皮理得(glimepiride)、格比賽得(glipizide)、格佈唑(glybzole)與類似物)。

速效性胰島素促分泌劑，係一種不具有磺醯基脲主幹但仍可依磺醯基脲化合物之相同方式促進胰臟 β 細胞分泌胰島素之化合物，可述及如：格林奈類(glinide)化合物(例如，拉普格林奈(repaglinide)、西奈格林奈(senaglinide)、那格林奈(nateglinide)、米格林奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物等等)與類似物。

【0225】 本發明化合物亦適用為預防或治療下列疾病之製劑，例如，認知力損傷、骨質疏鬆症、惡病質(例如，癌性惡病質、結核性惡病質、糖尿病性惡病質、血液疾病惡病質、內分泌疾病惡病質、感染性惡病質或因後天免疫缺乏症候群引起之惡病質)、脂肪肝、多囊性卵巢症候群、腎臟疾病(例如，糖尿病性腎病變、血管球性腎炎、血管球硬化、腎病變症候群、高血壓腎硬化、末期腎臟病)、肌肉營養不良、心肌梗塞、狹心症、腦血管病變(例如，腦梗塞、腦中風)、胰島素阻抗性症候群、X症候群、血中胰島素過高症、血中胰島素過高之感官病變、腫瘤(例如，白血病、乳癌、攝護腺癌、皮膚癌)、應激性腸部症候群、急性或慢

性下痢、炎症(例如，動脈硬化症(例如，動脈粥樣硬化症)、類風濕關節炎、變形性脊椎炎、骨關節炎、腰痛、痛風、手術後或創傷後發炎、腫脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪肝炎)、肺炎、胰炎、發炎性結腸炎、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD))、內臟脂肪症候群、足部潰瘍、敗血症、乾癬等等。

【0226】 此外，本發明化合物亦可用於改善與胃潰瘍、急性或慢性胃炎、膽囊運動失調、膽囊炎等等相關之腹部疼痛、噁心、嘔吐、上腹部不適感等等症狀。

【0227】 依據本發明化合物對胰臟 β 細胞之保護作用，其可用於胰島移植時改善預後。

【0228】 本發明化合物亦適用於降低內臟脂肪、壓抑內臟脂肪累積、改善糖代謝、改善脂質代謝、敏化胰島素、壓抑氧化之LDL產生、改善脂蛋白代謝、改善冠狀動脈代謝、預防或治療心血管併發症、預防或治療心臟衰竭併發症、降低血液殘留、預防或治療不排卵、預防或治療多毛症、預防或治療血中雄激素過多症等等。

【0229】 本發明化合物亦適用於後續預防及阻止上述多種疾病之發展(例如，心血管問題，如心肌梗塞等等)。

【0230】 含本發明化合物之醫藥可以安全地單獨投與哺乳動物或可與醫藥上可接受之載劑根據本身已知之製造醫藥製劑之方法混合(例如，日本藥典(Japanese Pharmacopoeia)等等中說明之方法)，成為下列型式，例如，錠劑(包括糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口中崩解錠、口含錠

與類似物)、丸劑、粉劑、粒劑、膠囊(包括軟膠囊、微膠囊)、糖錠、糖漿、液體、乳液、懸浮液、控制釋放製劑(例如，立即釋放製劑、持續釋放製劑、持續釋放微膠囊)、氣霧劑、膜劑(例如，口中崩解性膜劑、口腔黏膜黏著性膜劑)、注射(例如，皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、腹膜內注射)、點滴輸液、穿皮式吸收型製劑、油膏、洗液、黏著性製劑、栓劑(例如，直腸栓劑、陰道栓劑)、小粒劑、鼻用藥劑、肺用藥劑(吸入劑)、滴眼劑等等、經口或非經腸式(例如，靜脈內、肌內、皮下、器官內、鼻內、皮內、滴注、腦內、直腸內、陰道內、腹膜內與腫瘤內投藥、投藥至腫瘤附近、及直接投藥至病灶處)。

【0231】 製造口服製劑期間，可依需要施加包衣，目的在於遮蔽味道、腸溶性質或耐久性。

【0232】 用於包覆之包衣基質實例包括糖衣基質、水溶性膜衣基質、腸溶性膜衣基質、與持續釋放性膜衣基質。

【0233】 可使用蔗糖作為糖衣基質。此外，可組合使用選自下列者之一或兩種：滑石、沉澱碳酸鈣、明膠、阿拉伯膠、普魯蘭多糖(pullulan)、巴西棕櫚蠟及類似物。

【0234】 水性膜衣基質實例包括纖維素聚合物，如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基羥乙基纖維素等等；合成性聚合物，如聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 E [Eudragit E(商品名稱)]、聚乙烯吡咯啶酮等等；及多醣類，如普魯

蘭多糖(pullulan)等等。

【0235】 腸溶性膜衣基質實例包括纖維素聚合物，如羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、羧甲基乙基纖維素、纖維素乙酸酯酞酸酯等等；丙烯酸系聚合物，如甲基丙烯酸共聚物 L [Eudragit L(商品名稱)]、甲基丙烯酸共聚物 LD [Eudragit L-30D55(商品名稱)]、甲基丙烯酸共聚物 S [Eudragit S(商品名稱)]等等；及天然產物，如蟲膠等等。

【0236】 持續釋放性膜衣基質實例包括纖維素聚合物，如乙基纖維素等等；及丙烯酸系聚合物，如甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物 RS [Eudragit RS(商品名稱)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物懸浮液[Eudragit NE (商品名稱)]等等。

【0237】 上述包衣基質可在其中兩種或更多種依適當比例混合後使用。包衣可使用例如，遮光劑，如氧化鈦、紅色氧化鐵、及類似物。

【0238】 本發明化合物在醫藥製劑中之含量為相對於總製劑約 0.01 至約 100 重量%。其中本發明化合物劑量會隨例如，投藥對象、投藥途徑、疾病、病症等等而變化，本發明化合物(作為活性成份)可經口投與糖尿病患者(體重約 60 kg)，每天約 0.01 至約 30 mg/kg 體重，較佳為每天約 0.1 至約 20 mg/kg 體重，更佳為每天約 1 至約 20 mg/kg 體重，其可能一天投與一次或分成幾份投與(例如，分成 1-3 份)。

【0239】 常用為製劑材料之各種不同有機或無機載劑物質均可用為上述醫藥上可接受之載劑。例如，用於固體製劑之賦形劑、潤滑劑、結合劑與崩解劑；用於液體製劑之溶劑、溶解劑、懸浮劑、等滲劑、緩衝劑、與緩和劑與類似物。若必要時，可使用常用之添加物，如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕化劑與類似物。

【0240】 作為賦形劑者可述及例如，乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素、輕無水矽酸與類似物。

【0241】 作為潤滑劑者可述及例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體矽石與類似物。

【0242】 作為結合劑者可述及例如，結晶纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、澱粉、蔗糖(saccharose)、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉與類似物。

【0243】 作為崩解劑者可述及例如，澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、L-羥基丙基纖維素與類似物。

【0244】 作為溶劑者可述及例如，注射用水、醇類、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄欖油與類似物。

【0245】 作為溶解劑者可述及例如，聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苯甲基酯、乙醇、參胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉與類似物。

【0246】 作為懸浮劑者可述及例如，界面活性劑，

如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸酯鈉、氨基丙酸月桂基酯、卵磷脂、氯苄烷銨、氯化苄乙氧銨、單硬脂酸甘油酯與類似物；親水性聚合物，如聚(乙烯醇)、聚乙烯基吡咯啶酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素等等；及類似物。

【0247】作為等滲劑者可述及例如，葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇與類似物。

【0248】作為緩衝劑者可述及例如，如磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等等緩衝劑與類似物。

【0249】作為緩和劑者可述及例如，苯甲基醇與類似物。

【0250】作為防腐劑者可述及例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲基醇、苯乙基醇、去氫乙酸、山梨酸與類似物。

【0251】作為抗氧化劑者可述及例如，亞硫酸鹽、抗壞血酸、 α -生育酚與類似物。

作為著色劑者可述及例如，水溶性食用焦油色素(例如，食用色素，如食用色素紅色2與3號、食用色素黃色4與5號、食用色素藍色1與2號與類似物)、水不可溶色淀色素(例如，上述水溶性食用焦油色素之鋁鹽與類似物)、天然色素(例如， β -胡蘿蔔素、葉綠素、紅色氧化鐵等等)與類似物。

作為甜味劑者可述及例如，糖精鈉、甘草二鉀鹽、阿斯巴甜、甜菊精與類似物。

【0252】此外，本發明化合物可與本發明化合物以外之其他藥物組合使用。

【0253】可與本發明化合物組合之藥物(下文中有時候簡稱為「併用藥物」)可述及例如，糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、高血脂症治療劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、利尿劑、化療劑、免疫治療劑、消炎劑、抗血栓劑、骨質疏鬆症治療劑、維生素、抗失智症劑、改善勃起功能障礙之治療劑、失禁或頻尿之治療劑、排尿困難之治療劑與類似物。明確言之，可述及下列藥劑。

【0254】糖尿病之治療劑實例包括：胰島素製劑(例如，自牛或豬之胰臟中萃取之動物胰島素製劑；採用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母經過遺傳工程合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如，INS-1)、口服胰島素製劑)、胰島素敏化劑(例如，皮格塔松(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、洛格塔松/rosiglitazone)或其鹽(較佳為馬來酸鹽)、美塔利索(Metaglidasen)、AMG-131、巴格列酮(Balaglitazone)、MBX-2044、利弗塔松(Rivoglitazone)、阿格列紮(Aleglitazar)、奇格列紮(Chiglitazar)、樂利塔松(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、說明於WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639或WO2008/099794中之化合物)、 α -糖苷酶抑制劑(例如，弗格布斯(voglibose)、阿卡布斯(acarbose)、米格利特(miglitol)、恩格利特(emiglitate))、雙胍類(例如，二甲雙

胍 (metformin)、丁雙胍 (buformin) 或其鹽類 (例如，鹽酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽))、促胰島素分泌劑 [礦醯脲 (例如，特本醯胺 (tolbutamide)、格本醯胺 (glibenclamide)、格賽 (gliclazide)、氯丙醯胺 (chlorpropamide)、特賽醯胺 (tolazamide)、乙醯己醯胺 (acetohexamide)、糖普醯胺 (glyclopypyramide)、格皮理得 (glimepiride)、格比賽得 (glipizide)、格佈唑 (glybzazole))、拉普格林奈 (repaglinide)、那格林奈 (nateglinide)、米格林奈 (mitiglinide) 或其鈣鹽水合物]、二肽基肽酶 IV 抑制劑 (例如，阿格列汀 (Alogliptin) 或其鹽類 (較佳係苯甲酸鹽)、維格利平 (Vildagliptin)、西塔利平 (Sitagliptin)、賽格利平 (Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀 (Trelagliptin) 或其鹽 (較佳為琥珀酸鹽))、 β 3 促效劑 (例如，N-5984)、GPR40 促效劑 (例如，法格利芬 (Fasiglifam) 或其水合物，較佳係 0.5 水合物)、說明於 WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689 與 WO 2008/001931 之化合物)、GLP-1 受體促效劑 (例如，GLP-1、GLP-1 MR 劑、利拉魯肽 (Liraglutide)、艾塞那肽 (Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1 (7,37)NH₂、CJC-1131、艾格利肽 (Albiglutide))、澱粉狀蛋白質促效劑 (例如，普利肽 (pramlintide))、磷酪氨酸磷酸酶抑制劑 (例如，釕酸鈉)、

糖生成作用抑制劑(例如，肝醣磷酸酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、胰升糖素拮抗劑、FBP 酶抑制劑)、SGLT2 (鈉 - 葡萄糖共轉運體 2)抑制劑(例如，達格列嚙(Depagliozin)、卡納格列淨(Canagliflozin)、恩格列淨(Empagliflozin)、抑格列淨(Ipragliflozin)、特格列淨(Tofogliflozin)、PF-04971729、TS-071)、SGLT1 抑制劑、11 β -羥基類固醇去氫酶抑制劑(例如(例如，BVT-3498、INCB-13739)、脂聯素或其促效劑、IKK 抑制劑(例如，AS-2868)、改善瘦體素抗性之藥物、生長抑素受體促效劑、葡萄糖激酶活化劑(例如，吡格列汀(Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、說明於 WO 2006/112549、WO 2007/028135、WO 2008/047821、WO 2008/050821、WO 2008/136428 與 WO 2008/156757 中之化合物)、GIP(葡萄糖依賴型胰島素釋放肽)、GPR119 促效劑(例如，PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGF 類似物等等。

【0255】 糖尿病併發症之治療劑實例包括醛糖還原酶抑制劑(例如，托瑞司他(Tolrestat)、依帕司他(Epalrestat)、索普司他(Zopolrestat)、菲達司他(Fidarestat)、CT-112、阮利司他(ranirestat)(AS-3201)、利多司他(Lidorestat))、神經營養因子與其促進藥物(例如，NGF、NT-3、BDNF、神經營養素生產-分泌促進劑，其說明於 WO01/14372 (例如，4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、說明於 WO 2004/039365 之化合物、PKC 抑制劑(例如，洛新斯靈

(ruboxistaurin)甲礦酸鹽)、AGE 抑制劑(例如，ALT946、N-苯醯甲基噻唑鎓溴化物(ALT766)、EXO-226、吡哆靈(Pyridorin)、吡哆胺(Pyridoxamine))、GABA 受體促效劑(例如，加巴噴丁(gabapentin)、普加巴林(Pregabalin))、血清素・去甲基腎上腺素再吸收抑制劑(例如，度洛西汀(duloxetine))、鈉通道抑制劑(例如，拉可醯胺(Lacosamide))、活性氧清除劑(例如，硫辛酸)、腦血管鬆弛劑(例如，特普瑞(tiapride)、每息禮延(mexiletine))、生長素釋放因子受體促效劑(BIM23190)、細胞凋亡訊號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑等等。

【0256】高血脂症治療劑實例包括 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如，普瓦他汀(pravastatin)、辛瓦他汀(simvastatin)、洛瓦他汀(lovastatin)、亞特瓦他汀(atorvastatin)、弗瓦他汀(fluvastatin)、樂斯瓦他汀(rosuvastatin)、皮特他汀(pitavastatin)、或其鹽類(例如，鈉鹽、鈣鹽))、鯊烯合成酶抑制劑(例如，說明於 WO97/10224 之化合物，例如，N-[(3R,5S)-1-(3-乙醯氨基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氨基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并噁吖啶-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸)、貝特(fibrate)化合物(例如，苯貝特(bezafibrate)、克洛貝特(clofibrate)、辛弗貝特(simfibrate)、克諾貝特(clinofibrate))、陰離子交換樹脂(例如，消膽胺(colestyramine))、普羅布考(probucox)、菸酸藥物(例如，尼克莫(nicomol)、尼賽特洛(niceritrol)、菸鹼酸

(niaspan))、二十五碳酸乙酯、植物固醇(例如，大豆固醇、 γ -穀維素(gammaoryzanol))、膽固醇吸收抑制劑(例如，Zetia)、CETP抑制劑(例如，達塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib))、 ω -3脂肪酸製劑(例如， ω -3-酸乙酯90)等等。

【0257】抗高血壓劑實例包括血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如，卡特利(captopril)、安拉普(enalapril)、狄拉普(delapril)與類似物)、血管收縮素II拮抗劑(例如，坎地沙坦(candesartan cilexetil)、甘達斯丹(candesartan)、樂斯丹(losartan)、樂斯丹鉀(losartan potassium)、抑普斯丹(eprosartan)、法斯丹(valsartan)、特美斯丹(telmisartan)、抑斯丹(irbesartan)、塔索斯丹(tasosartan)、歐姆斯丹(olmesartan)、美地-歐姆斯丹(olmesartan medoxomil)、賽利斯丹(azilsartan)、美地-賽利斯丹(azilsartan medoxomil)與類似物)、鈣拮抗劑(例如，曼得平(manidipine)、尼菲得平(nifedipine)、默得平(amlodipine)、抑得平(efonidipine)、尼克得平(nicardipine)、克利得平(cilnidipine)與類似物)、 β 阻斷劑(例如，美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、普萘洛爾(propranolol)、卡維地洛(carvedilol)、平得樂(pindolol)與類似物)、克尼定(clonidine)等等。

【0258】抗肥胖劑實例包括單胺吸收抑制劑(例如，吩特明(phentermine)、希特胺(sibutramine)、麻辛得(mazindol)、弗歐辛(fluoxetine)、特弗辛(tesofensine))、血清素2C受體促效劑(例如，樂卡色林(lorcaserin))、血清素

6 受體拮抗劑、組織胺 H₃受體調控劑、GABA 調控劑(例如，妥泰(*topiramate*))、神經肽 Y 拮抗劑(例如，韋利貝特(*velneperit*))、類大麻酚受體拮抗劑(例如，利莫納班(*rimonabant*)、塔拉那班(*taranabant*))、生長素釋質拮抗劑、生長素釋質受體拮抗劑、生長素釋質醯化酵素抑制劑、類鴉片受體拮抗劑(例如，GSK-1521498)、食慾素受體拮抗劑、黑皮質素 4 受體促效劑、11 β -羥基類固醇去氫酶抑制劑(例如，AZD-4017)、胰脂酶抑制劑(例如，奧利司他(*orlistat*)、新利司他(*cetilistat*))、 β 3 促效劑(例如，N-5984)、二醯基甘油醯基轉移酶 1(DGAT1)抑制劑、乙醯基-CoA 羅化酶(ACC)抑制劑、硬脂醯基-CoA 脫飽和酶抑制劑、微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質抑制劑(例如，R-256918)、鈉-葡萄糖共轉運體抑制劑(例如，JNJ-28431754、利莫格列嗪(*remogliflozin*))、NF κ 抑制劑(例如，HE-3286)、PPAR 促效劑(例如，GFT-505、DRF-11605)、磷酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如，钒酸鈉、曲度奎明(*Trodusquemine*))、GPR119 促效劑(例如，PSN-821、MBX-2982、APD597)、葡萄糖激酶活化劑(例如，AZD-1656)、瘦體素、瘦體素衍生物(例如，美曲普汀(*metreleptin*))、CNTF(睫狀神經營養因子)、BDNF(腦部衍生之神經營養因子)、膽囊收縮素促效劑、類升糖素肽-1(GLP-1)製劑(例如，自牛或豬之胰臟中萃取之動物 GLP-1 製劑；採用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母經過遺傳工程合成之 GLP-1 製劑；GLP-1 之片段或衍生物(例如，艾塞那

肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide))、澱粉狀蛋白質製劑(例如，普利肽(pramlintide)、AC-2307)、神經肽Y促效劑(例如，PYY3-36、PYY3-36之衍生物、奧尼匹肽(obineptide)、TM-30339、TM-30335)、調酸素製劑：FGF21製劑(例如，自牛或豬之胰臟中萃取之動物FGF21製劑；採用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母經過遺傳工程合成之人類FGF21製劑；FGF21之片段或衍生物)、食慾抑制劑(例如，P-57)與類似物。

【0259】利尿劑實例包括黃嘌呤素衍生物(例如，水楊酸鈉與可可鹼鈉、水楊酸鈣與可可鹼鈣)、噻嗪類製劑(例如，乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯甲基噻嗪(trichloromethyazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氯噻嗪、戊氟噻嗪(penflutizide)、聚噻嗪(polythiazide)、甲基氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛固酮製劑(例如，螺旋內酯固醇(spirostanolactone)、胺苯蝶啶(triamterene))、碳酸鹽脫水酶抑制劑(例如，乙醯唑醯胺(acetazolamide))、氯苯磺醯胺製劑(例如，氯塔酮(chlortalidone)、美弗賽(mefruside)、印達醯胺(indapamide))、唑塞醯胺(azosemide)、異色普(isosorbide)、伊塔酸(etacrynic acid)、普丹奈(piretanide)、布丹奈(bumetanide)、弗色胺(furosemide)等等。

【0260】化療劑實例包括烷化劑(例如，環磷酰胺、抑弗醯胺(ifosfamide))、代謝拮抗劑(例如，胺甲蝶呤、5-

氟尿嘧啶)、抗腫瘤抗生素(例如，絲裂黴素、亞德理亞黴素(adriamycin))、植物衍生之抗腫瘤藥物(例如，長春新鹼、長春地辛、紫杉醇(Taxol))、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依託泊昔(etoposide)與類似物等。其中，以5-氟尿嘧啶衍生物之弗特隆(Furtulon)或新弗特隆(NeoFurtulon)與類似物較佳。

【0261】 免疫治療劑實例包括微生物或細菌性成分(例如，胞壁醯基二肽衍生物、比班尼(Picibanil))、具有加強免疫活性之多醣(例如，香菇多醣(lentinan)、裂褶多糖(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin))、利用遺傳工程技術得到之細胞素(例如，干擾素、間白素(IL))、群落刺激因子(例如，粒細胞群落刺激因子、促紅血球生成素)與類似物，較佳為間白素，如IL-1、IL-2、IL-12與類似物。

【0262】 消炎劑實例包括非類固醇消炎劑，如阿斯匹靈、乙醯胺酚(acetaminophen)、吲哚美辛(indomethacin)與類似物。

【0263】 抗血栓劑實例包括肝素(例如，肝素鈉、肝素鈣、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、達肝素鈉(dalteparin sodium))、丙酮苄羥香豆素(warfarin)(例如，丙酮苄羥香豆素鉀)、抗凝血酶藥物(例如，亞拉格本(aragatroban)、達比加群(dabigatran)))、FXa抑制劑(例如，利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、抑得沙班(edoxaban)、YM150、說明於WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823與WO

2005/113504 之化合物)、溶血栓劑(例如，尿激酶、組織型纖維蛋白溶酶原激活劑(tisokinase)、組織纖維蛋白溶酶原激活劑(alteplase)、奈普激酶(nateplase)、蒙普激酶(monteplase)、本米激酶(pamiteplase))、血小板凝集抑制劑(例如，狄克啶(ticlopidine)鹽酸鹽、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西咯唑(cilostazol)、二十五碳酸乙酯、布拉斯特鈉(beraprost sodium)、沙普格(sarpogrelate)鹽酸鹽)等等。

【0264】骨質疏鬆症之治療劑實例包括 α -骨化二醇(alfacalcidol)、骨化二醇(calcitriol)、依降鈣素(elcatonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇、抑普黃酮(ipriflavone)、帕米酸二鈉(pamidronate disodium)、亞忍卓酸(alendronate)鈉水合物、英康卓忍酸(incadronate)二鈉、瑞骨卓(risedronate)二鈉等等。

【0265】維生素實例包括維生素 B₁、維生素 B₁₂與類似物。

【0266】抗失智症藥物實例包括他克林(tacrine)、丹普齊(donepezil)、理法斯明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)與類似物。

【0267】改善勃起功能障礙之藥物實例包括阿朴嗎啡(apomorphine)、西地那非(sildenafil)檸檬酸鹽等等。

【0268】尿失禁或頻尿之治療劑實例包括黃酮派酯(flavoxate)鹽酸鹽、羥丁寧(oxybutynin)鹽酸鹽、普咯菲林(propiverine)鹽酸鹽與類似物。

【0269】 排尿困難之治療劑實例包括乙醯基膽鹼酯酶抑制劑(例如，狄斯明(distigmine))等等。

【0270】 此外，在動物模式及臨床上已確定具有改善惡病質作用之藥物可述及如環氧化酶抑制劑(例如，吲哚美辛(Indometacin))、黃體酮衍生物(例如，甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate))、葡萄糖類固醇(例如，地塞美松(dexamethasone))、甲氧氯普胺(metoclopramide)藥劑、四氫類大麻酚藥劑、脂肪代謝改善藥劑(例如，二十五碳酸)、生長激素、IGF-1、或針對惡病質誘發因子如 TNF- α 、LIF、IL-6、抑癌素(Oncostatin)M 等等之抗體，其可與本發明化合物組合使用。

【0271】 此外，糖基化抑制劑(例如，ALT-711)、促進神經再生藥物(例如，Y-128、VX853、普生肽(prosapptide))、抗抑鬱藥(例如，地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、伊米帕明(imipramine))、抗癲癇劑(例如，拉莫三嗪(lamotrigine)、除癲達(Trileptal)、優閒(Keppra)、左能安(Zonegran)、普加巴林(Pregabalin)、拉科醯胺(Harkoseride)、卡馬西平(carbamazepine))、抗心律不整藥(例如，每息禮汀(mexiletine))、乙醯膽鹼受體配體(例如，ABT-594)、內皮肽受體拮抗劑(例如，ABT-627)、單胺吸收抑制劑(例如，曲馬多(tramadol))、麻醉性止痛劑(例如，嗎啡)、GABA 受體促效劑(例如，加巴噴丁(gabapentin)、加巴噴丁(gabapentin) MR 劑)、 α_2 受體促效劑(例如，克尼定(clonidine))、局部止痛劑(例如，辣椒素

(capsaicin))、抗焦慮藥(例如，苯并噻唑庚因(benzothiazepines))、磷酸二酯酶抑制劑(例如，西地那非(sildenafil))、多巴胺受體促效劑(例如，阿朴嗎啡(apomorphine))、咪達唑侖(midazolam)、酮康唑(Ketoconazole)與類似物亦可與本發明化合物組合使用。

【0272】 併用藥物較佳為胰島素製劑、胰島素敏化劑(較佳係皮格塔松(pioglitazone)或其鹽酸鹽)、 α -葡萄糖激酶抑制劑(較佳係弗格布斯(voglibose))、雙胍類(較佳係二甲雙胍(metformin)或其鹽酸鹽)、磺醯脲類(較佳係格本醯胺(glibenclamide)、格皮理得(glimepiride))、米格林奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物、那格林奈(nateglinide)、二肽基肽酶 IV 抑制劑(較佳係阿格列汀(alogliptin)或其苯甲酸鹽、曲格列汀(Trelagliptin)或其琥珀酸鹽)、SGLT2 抑制劑、GLP-1 受體促效劑與類似物。為了加強壓抑攝食作用，更佳係組合使用二肽基肽酶 IV 抑制劑(較佳係阿格列汀(alogliptin)或其鹽)。可以依適當比例組合使用兩種或更多種上述併用藥物。

【0273】 當本發明化合物與併用藥物組合使用時，可在考量其抗衡作用之安全範圍內提高或降低其用量。特定言之，可以由一般劑量降低胰島素敏化劑、二肽基肽酶 IV 抑制劑、 α -糖苷酶抑制劑、雙胍、胰島素促分泌劑、SGLT2 抑制劑與 GLP-1 受體促效劑之劑量。因此可以安全地防止此等藥劑之反效應。此外，可以降低糖尿病併發症之治療劑、高血脂之治療劑、與抗高血壓劑之劑量，因而有效地

防止由該等劑引起的反效應。

【0274】 藉由組合本發明化合物與併用藥物可產生優越效果，如

(1) 可比單獨投與本發明化合物或併用藥物時本發明化合物或併用藥物之劑量降低，

(2) 藉由選擇具有與本發明化合物不同作用及機轉之併用藥物，可以設定延長醫療期；

(3) 藉由選擇具有與本發明化合物不同作用及機轉之併用藥物，可以設計得到持續之醫療效果；及

(4) 藉由組合使用本發明化合物與併用藥物，可達到增效性效果等等。

【0275】 當本發明化合物與併用藥物組合使用時，本發明化合物與併用藥物之投藥時間沒有限制，本發明化合物與併用藥物可以同時投藥，或可依交錯時間投與投藥對象。併用藥物之劑量可以依據所使用之臨床劑量決定，且可以依投對象、投藥途徑、疾病、組合等等適當選擇。

【0276】 本發明化合物與併用藥物之投藥模式可述及下列方法：(1)由本發明化合物與併用藥物同時調配成單一製劑後投藥。(2)由本發明化合物與併用藥物分開調配成兩種製劑，依相同投藥途徑同時投藥。(3)由本發明化合物與併用藥物分開調配成兩種製劑，依相同投藥途徑依交錯時間投藥。(4)由本發明化合物與併用藥物分開調配成兩種製劑，依不同投藥途徑同時投藥。(5)由本發明化合物與併用藥物分開調配成兩種製劑，依不同投藥途徑依交錯時間

投藥(例如，先投與本發明化合物後再投與併用藥物，或依相反順序投藥)等等。

[實例]

【0277】 本發明於下列實例、實驗例及調配例中詳細說明。然而，該等實例並未限制本發明，且可在本發明範圍內修飾本發明本發明。

【0278】 下列實例中，「室溫」一般係指約 10°C 至約 35°C。除非另有說明，否則混合溶劑之比例為體積混合比，且 % 指重量 %，除非另有說明。

實例中管柱層析之溶離法係在 TLC (薄層層析法(Thin Layer Chromatography)) 之觀測下進行，除非另有特別說明。以 TLC 觀測時，採用 Merck 製造之 60 F₂₅₄ 作為 TLC 板，使用在管柱層析法中作為溶離溶劑使用之溶劑作為溶離液。檢測時，採用 UV 檢測器。在矽膠管柱層析法中，NH 表示使用與胺基丙基矽烷鍵結之矽膠，及 Diol 表示與 3-(2,3-二羥基丙基氧基)丙基矽烷鍵結之矽膠。製備性 HPLC (高效液相層析法) 中，C18 表示使用與十八碳烷基鍵結之矽膠。除非另有特別說明，否則溶離溶劑之比例為體積混合比例。

【0279】 進行 ¹H NMR 分析時，採用 ACD/SpecManager(商品名稱)軟體與類似物。羥基、氨基與類似物之質子之極弱峰可能不會說明。

MS 係由 LC/MS 測定。電離化方法則採用 ESI 方法或 APCI 方法。數據表示實測值。通常，分子態離子峰為觀測

值，但有時候可能觀測到片段離子。以鹽為例，係觀測到游離型之分子態離子峰或片段離子峰。

旋光度($[\alpha]_D$)中之樣本濃度單位(c)為 g/100 mL。

元素分析值(Anal.)係以計算值(Calcd)與實測值(Found)表示。

【0280】 實例中粉末 X-射線繞射之峰係指由 Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan)於室溫下使用 Cu K α 輻射作為輻射源測定之峰。測定條件如下。

【0281】

電壓/電流：40 kV/50 mA

掃描速度：6 度/分鐘

2 θ 掃描範圍：2-35 度

採用赫曼氏法(Hermans method)計算實例中粉末 X-射線繞射之結晶學。

【0282】 實例中採用下列縮寫。

mp：熔點

MS：質譜

M：莫耳濃度

N：當量濃度

CDCl₃：氘氯仿

DMSO-d₆：氘二甲亞礦

¹H NMR：質子核磁共振

LC/MS：液相層析質譜儀

ESI：電噴灑電離化

APCI：大氣壓化學電離化

SFC：超臨界流體層析法

TFA：三氟乙酸

IPE：二異丙基醚

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DME：1,2-二甲氧基乙烷

MeOH：甲醇

EtOH：乙醇

DMSO：二甲亞碸

NMP：1-甲基吡咯啶-2-酮

TEA：三乙基胺

Et₂O：乙醚

BINAP：1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)

【0283】 實例 1

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

【0284】 A) 1-(2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-4-基)乙酮

於 -78°C，在 2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (43.93 g) 與 THF (400 mL) 之混合物中添加正丁基鋰 (1.6 N 己烷溶液，146 mL)。混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 1 hr，及添加 N-甲氧基-N-甲基乙醯胺 (36.9 g)。混合物於

氮蒙氣下，於 -78°C 攪拌 2 hr。於 0°C，在混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(30.03 g)。MS : [M+H]⁺ 288.0。

【0285】 B) 1-(2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-4-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮

取 1-(2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-4-基)乙酮(23.0 g)與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(130 g)之混合物於 100°C 攪拌一夜，及濃縮反應混合物。殘質經矽膠管柱層析法純化(NH，乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(25.38 g)。MS : [M+H]⁺ 343.2。

【0286】 C) 6-(苯甲基氧基)-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-酮

於室溫，在 1-(2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶-4-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(31.8 g)與 THF (300 mL)之混合物中添加 6N 鹽酸(155 mL)。混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 2 hr，及濃縮反應混合物。在所得殘質中添加水，混合物於室溫攪拌 30 min。過濾收集所得沉澱，使用水洗滌，及減壓乾燥，產生標題化合物(21.18 g)。MS : [M+H]⁺ 254.0。

【0287】 D) 6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-醇

於室溫，在 6-(苯甲基氧基)-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-

酮(13.4 g)與 MeOH(400 mL)之混合物中添加氯化鎳(II)(6.86 g)與氫硼化鈉(6.01 g)。混合物於相同溫度攪拌 3 hr。於 0°C，在混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物減壓濃縮。殘質使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(11.0 g)。MS : [M+H]⁺ 258.1。

【0288】 E) 6-(苯甲基氧基)-2,3-二氫-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-酮

於室溫，在 6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-醇(11 g)、TEA(19.47 g)與 DMSO(250 mL)之混合物中添加三氧化硫-吡啶複合物(20.41 g)。混合物於室溫攪拌 15 hr。在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質使用 IPE 洗滌，產生標題化合物(8.21 g)。MS : 256.1。

【0289】 F) (6-(苯甲基氧基)-2,3-二氫-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-亞基)乙酸乙基酯

於 0°C，在(二乙氧基磷醯基)乙酸乙基酯(17.67 g)與 THF(150 mL)之混合物中添加氫化鈉(60%油中，2.52 g)。混合物於相同溫度攪拌 30 min。在混合物中添加 6-(苯甲基氧基)-2,3-二氫-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(8.05 g)之 THF(50 mL)溶液。混合物於氮蒙氣下，於室溫攪拌 2 hr。於 0°C，在混合物中添加 1N 鹽酸，混合物使用乙酸乙酯萃

取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(8.46 g)。MS : $[M+H]^+$ 326.1。

【0290】 G) (6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

於室溫，在(6-(苯甲基氧基)-2,3-二氫-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-亞基)乙酸乙基酯(450 mg)與 MeOH (8 mL)之混合物中添加氯化鎳(II)(179 mg)與氫硼化鈉(157 mg)。混合物於相同溫度攪拌 2 hr。於室溫，在混合物中添加氫硼化鈉(157 mg)。混合物於相同溫度攪拌 15 hr。於 0°C，在混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(340 mg)。MS: $[M+H]^+$ 328.1。

【0291】 H) (6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

取(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.5028 g)與 TFA (3 mL)之混合物於 60 °C 攪拌 6 hr，及濃縮反應混合物。在所得殘質中添加 IPE，過濾收集沉澱，使用 IPE 洗滌，產生標題化合物(0.2812 g)。MS : $[M+H]^+$ 238.0。

【0292】 I) 2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯甲醛

取 2-氟-4-甲氧基苯甲醛(5 g)、哌啶-4-基甲醇(4.48

g)、碳酸鉀(8.97 g)、與 DMSO(50 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 120°C 攪拌 1 hr。於室溫，在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(7.55 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (2H, q, J = 11.8 Hz), 1.45-1.59 (1H, m), 1.77 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.81 (2H, t, J = 11.8 Hz), 3.26 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.31-3.37 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.45-4.53 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.99 (1H, s)。

【0293】 J) 4-甲氧基-2-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醛

於室溫，在 2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯甲醛(4.99 g)、DIPEA(10.35 g)、與 THF (50 mL)之混合物中添加氯甲基甲基醚(4.83 g)。混合物於相同溫度攪拌 5 hr。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(5.2491 g)。MS : [M+H]⁺ 294.2。

【0294】 K) 4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-乙烯基苯基)哌啶

於 0°C，在甲基(三苯基)鏘碘化物(4.76 g)與 THF (20 mL)之混合物中添加第三丁醇鉀(1.101 g)。混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0°C，在混合物中添加 4-甲氧基-2-(4-((甲氧

基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲醛(1.1515 g)之 THF 溶液。混合物於室溫攪拌 2 hr。於 0°C，在混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.0777 g)。MS : [M+H]⁺ 292.2。

【0295】 L) 4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-((1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)苯基)哌啶

於室溫，在 1-三氟甲基-1,2-苯并碘雜氫雜環戊烯-3(1H)-酮(1.266 g)與肆(乙腈)亞銅(I)六氟磷酸鹽(0.249 g)之混合物中添加含 4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-乙烯基苯基)哌啶(0.9731 g)之二氯甲烷(20 mL)溶液。混合物於相同溫度攪拌 2 hr。添加混合物至飽和碳酸氫鈉水溶液中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.3373 g)。MS : [M+H]⁺ 360.2。

【0296】 M) 4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶

取 4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-((1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基)苯基)哌啶(0.2888 g)、10%鉀/碳(0.05 g)與 EtOH (7 mL)之混合物於氰蒙氣下，於常壓及 50 °C 攪拌 2 hr。濾除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(0.2668 g)。MS : [M+H]⁺ 362.2。

【0297】 N) (1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲醇

於室溫，在4-((甲氧基甲氧基)甲基)-1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶(0.1696 g)與MeOH(7 mL)之混合物中添加6N鹽酸(1 mL)。混合物於60°C攪拌3 hr。混合物使用1N氫氧化鈉水溶液中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.1468 g)。MS : [M+H]⁺ 318.1。

【0298】 O) (6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

取(1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(0.1395 g)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.125 g)、(三丁基膦烷亞基)乙腈(0.318 g)與甲苯(8 mL)之混合物於100°C攪拌3 hr。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.1622 g)。MS : [M+H]⁺ 537.4。

【0299】 P) (6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)

哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.072 g)、THF (2 mL)與 MeOH (2.000 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(1.5 mL)。混合物於室溫攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.0587 g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43-1.59 (2H, m), 1.81-1.98 (4H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.53-2.74 (3H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.25 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s)。

【0300】 實例 2

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸
[0301]

【0301】 A) 2-(苯甲基氧基)-4-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶

於 -78°C，在 2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (3.0295 g) 與 THF (60 mL) 之混合物中添加正丁基鋰 (1.6 M 己烷溶液，11.58 mL)。混合物於相同溫度攪拌 1 hr。於 -78 °C，添加 1,2-二溴-1,1,2,2-四氟乙烷 (16.05 g) 至混合物。混合物於相同溫度攪拌 2 hr。添加混合物至飽和硫代硫酸鈉

水溶液中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(2.6277 g)。MS : [M+H]⁺ 324.0。

【0302】 B) 6-(苯甲基氧基)-4-溴吡啶-3-醇

於室溫，在 2-(苯甲基氧基)-4-溴-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(0.8015 g)與 THF (12 mL)之混合物中添加 6N 鹽酸(6 mL)。混合物於相同溫度攪拌 6 hr。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.5957 g)。

MS : [M+H]⁺ 280.0。

【0303】 C) 2-(苯甲基氧基)-4-溴-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶

取 6-(苯甲基氧基)-4-溴吡啶-3-醇(0.5751 g)、三氟甲磺酸 2,2,3,3,3-五氟丙基酯(1.158 g)、碳酸銨(2.007 g)與 DMF(10 mL)之混合物於室溫攪拌一夜。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.8111 g)。MS : [M+H]⁺ 412.0。

【0304】 D) 4-溴-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-2(1H)-酮

取 2-(苯甲基氧基)-4-溴-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡

啶(3.1445 g)與 TFA (30 mL)之混合物於 60°C 攪拌 5 hr，及濃縮反應混合物。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(2.3711 g)。MS : [M+H]⁺ 322.0。

【0305】 E) 4-溴-2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶

取 4-溴-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-2(1H)-酮(2.3711 g)、碳酸銀(I)(3.05 g)、甲基碘(4.58 mL)與甲苯(100 mL)之混合物於 60°C 攪拌 3 hr。混合物過濾，濾液濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.9217 g)。MS : [M+H]⁺ 336.0。

【0306】 F) 1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 4-溴-2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶(0.9233 g)、哌啶-4-羧酸乙基酯(0.648 g)、2'-(二環己基膦基)-N,N-二甲基聯苯-2-胺(0.216 g)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(0.126 g)、磷酸三鉀(1.750 g)、與 DME(15 mL)之混合物經過 130°C 微波照射處理 3 hr。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.6721 g)。MS : [M+H]⁺ 413.1。

【0307】 G) (1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

於室溫，在 1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶

-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(0.6721 g)與 THF (15 mL)之混合物中添加氫硼化鋰 0.107 g)。混合物於 60°C 攪拌 3 hr。於 0°C，在混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.5358 g)。MS : [M+H]⁺ 371.1。

【0308】 H) (6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

取(1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇 (0.1972 g)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.152 g)、(三丁基膦烷亞基)乙腈(0.386 g)、與甲苯(10 mL)之混合物於 100°C 攪拌 3 hr。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.2310 g)。MS : [M+H]⁺ 590.4。

【0309】 I) (6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

於室溫，在(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.0278 g)、THF (1.5 mL)與 MeOH (1.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(0.6 mL)。

混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.0184 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.81-2.01 (4H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.3, 4.7 Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 4.31-4.43 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s)。

【0310】 實例 3

(3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸

【0311】 A) 5-(3-丁氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基異菸酸乙基酯

取 5-溴-2-甲氧基異菸酸乙基酯(11.73 g)、乙酸鈀(II) (1.012 g)、三-第三丁基鏽四氟硼酸鹽(3.93 g)、丙烯酸丁酯(28.9 g)、DIPEA(17.49 g)與 NMP (30 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 120°C 攪拌 15 hr。在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(13.3 g)。
MS : [M+H]⁺ 308.1。

【0312】 B) 5-(3-丁氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基異菸酸乙基酯

取 5-(3-丁氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-2-甲氧基異菸酸乙基酯(7.54 g)、10%鈀/碳(含 55%水，3 g)與 THF (300 mL)之混合物於常壓與氫蒙氣下，於室溫攪拌 15 hr。濾除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(7.08 g)。MS : [M+H]⁺ 310.1。

【0313】 C) 3-甲氧基-5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-6-羧酸丁基酯

於 0°C，在 5-(3-丁氧基-3-側氧基丙基)-2-甲氧基異菸酸乙基酯 (10.8 g) 與 THF (500 mL) 之混合物中添加氫化鈉 (60% 油中，1.676 g)。混合物於 60°C 攪拌 20 hr。於 0°C，在混合物中添加 0.5N 鹽酸 (100 mL)。在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(7.49 g)。所得化合物未進一步純化即用於下一個步驟。

【0314】 D) 3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-酮

取 3-甲氧基-5-側氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-6-羧酸丁基酯 (7.76 g)、DMSO (180 mL) 與水 (20 mL) 之混合物於 150°C 攪拌 1 hr。混合物冷卻至室溫，添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物 (4.44 g)。MS : [M+H]⁺ 164.0。

【0315】 E) (3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-亞基)乙酸乙基酯

於 0°C，在氫化鈉(60%含於油中，1.405 g)與甲苯(150 mL)之混合物中添加(二乙氧基磷醯基)乙酸乙基酯(7.87 g)。混合物於 0°C 攪拌 30 min，添加 3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-酮(3.82 g)之甲苯(30 mL)溶液。混合物於室溫攪拌 15 hr。在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(4.67 g)，呈 E/Z 混合物。所得化合物未純化即用於下一個步驟。

【0316】 F) (3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯

取(3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-亞基)乙酸乙基酯(E/Z 混合物)(4.67 g)、10%鉑/碳(2 g)與 THF(200 mL)之混合物於常壓與氰蒙氣下，於室溫攪拌 3 hr。濾除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(4.46 g)。MS : $[M+H]^+$ 236.1。

【0317】 G) (3-羥基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯

取(3-甲氧基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(2.47 g)、吡啶鹽酸鹽(12.13 g)與 DMF(20 mL)之混合物於 120°C 攪拌 2.5 hr，及濃縮反應混合物。在殘質中添加甲苯，混合物濃縮。殘質使用飽和碳酸氫鈉水溶液中和，

及減壓濃縮。在所得固體中添加 THF (100 mL)，混合物於室溫攪拌 30 min。混合物過濾，濾液濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/MeOH)，產生標題化合物(2.04 g)。MS : [M+H]⁺ 222.1。

【0318】 H) (3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯

取(1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇 (0.0296 g)、(3-羥基-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(0.027 g)、(三丁基膦烷亞基)乙腈 (0.058 g)與甲苯(3 mL)之混合物於 100°C 攪拌一夜。添加混合物至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.0295 g)。MS : [M+H]⁺ 574.4。

【0319】 I) (3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸

於室溫，在含(3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(0.0295 g)、THF (1.5 mL)與 MeOH (1.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(0.6 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經

無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.0241 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.58 (2H, m), 1.70-1.87 (1H, m), 1.89-2.06 (3H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 2.63-2.96 (5H, m), 3.47-3.60 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.31-4.43 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 0.8 Hz)。

【0320】 實例 4

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸

【0321】 A) 1-(2-溴-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-溴-2-碘-4-甲氧基苯(15.03 g)、哌啶-4-羧酸乙基酯(8.31 g)、乙酸鈀(II)(0.539 g)、BINAP (1.794 g)、碳酸鉻(23.47 g)與二甲苯(150 mL)之混合物於氮蒙氣下，於130°C攪拌一夜後，於100°C攪拌20 hr。反應混合物過濾，濾液濃縮。於室溫，在殘質中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用檸檬酸水溶液與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(4.38 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.90-2.08 (4H, m), 2.43 (1H, tt, J = 10.2, 5.1 Hz), 2.60-2.74 (2H, m), 3.35 (2H, dt, J = 11.8, 3.1 Hz), 3.78 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.9 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.9 Hz),

7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

【0322】 B) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯

取 1-(2-溴-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(1.507 g)、(1-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)硼酸(2 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物(0.322 g)、2 M 碳酸鈉水溶液(4.84 mL)與 DMF (30 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌 2 hr。於室溫，在混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.63 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (9H, s), 1.69-1.87 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.36 (1H, tt, J = 11.2, 4.0 Hz), 2.52-2.68 (4H, m), 3.32 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.79 (3H, s), 4.03 (2H, d, J = 2.5 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.68 (1H, s), 6.47-6.58 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

【0323】 C) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

取 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(1.63 g)、10%鈀碳(800 mg)與 THF (50 mL)之混合物於常壓與氮蒙氣下，於室溫攪拌一夜。濾除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(1.57 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.32 (3H, m),

1.49 (9H, s), 1.48-1.63 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.79-2.08 (4H, m), 2.32-2.50 (1H, m), 2.68 (2H, td, $J = 11.4, 2.5$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 12.3$ Hz), 2.96-3.16 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.32 (4H, m), 6.58-6.67 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz)。

【0324】 D) 1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於室溫，在 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(518 mg)與 EtOAc (3 mL)之混合物中添加 4N 鹽酸之乙酸乙酯溶液(4 mL)。混合物於氮蒙氣下，於室溫攪拌 20 min，及濃縮反應混合物。於室溫，在所得殘質、TEA(1174 mg)與乙腈(5 mL)之混合物中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(1346 mg)。混合物於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌 20 min，及濃縮反應混合物。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(448.2 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.63-1.82 (4H, m), 1.89 (2H, q, $J = 11.9$ Hz), 1.97-2.06 (2H, m), 2.34-2.52 (3H, m), 2.67 (2H, t, $J = 11.4$ Hz), 2.88-3.15 (7H, m), 3.78 (3H, s), 4.15-4.24 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【0325】 E) (1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇

於 0°C，在氫化鋰鋁(161 mg)與 Et_2O (5 mL)之混合物中添加 1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)

哌啶-4-羧酸乙基酯(604.9 mg)之乙醚溶液。混合物於氮蒙氣下，於 0°C 攪拌 20 min。在混合物中添加水與氫氧化鈉水溶液，過濾排除所得沉澱。取濾液減壓濃縮，產生標題化合物 (527.4 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.37 (2H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.75 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.40 (2H, td, J = 10.7, 3.9 Hz), 2.53-2.64 (2H, m), 2.75-2.96 (3H, m), 3.02 (2H, d, J = 11.5 Hz), 3.17 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.29-3.34 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.54-6.64 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz)。

【0326】 F) (3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯

於室溫，在(1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(178 mg)、(3-羥基-6,7-二氢-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(102 mg)與甲苯(3 mL)之混合物中添加(三丁基膦烷亞基)乙腈(222 mg)。混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌 3 hr。混合物經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，產生標題化合物(174.9 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41-1.60 (2H, m), 1.65-1.84 (5H, m), 1.86-2.02 (3H, m), 2.32-2.53 (4H, m), 2.61-3.16 (12H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 6.58 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97

(1H, d, J = 0.8 Hz)。

【0327】 G) (3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸

於室溫，在(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(39 mg)、THF(1 mL)與 MeOH (0.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(1 mL)。混合物於 60°C 攪拌 30 min。混合物於室溫經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(28 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35-1.52 (2H, m), 1.53-1.75 (4H, m), 1.77-1.96 (3H, m), 2.22-2.47 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.70-3.08 (8H, m), 3.17 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.29-3.46 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.56-6.65 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 12.35 (1H, brs)。

【0328】 實例 5

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

【0329】 A) 4-(((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第

三丁基酯

取 4-(羥基甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(2.005 g)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(1.7 g)、(三丁基膦烷亞基)乙腈(3.46 g)與甲苯(20 mL)之混合物於 100°C 攪拌一夜。反應混合物加至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(2.36 g)。MS : [M+H]⁺ 435.2。

【0330】 B) (6-(哌啶-4-基甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

於室溫，在 4-(((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(0.4104 g)與甲苯(5 mL)之混合物中添加 TFA (3 mL)，混合物於相同溫度攪拌 1 hr。反應混合物濃縮，殘質使用乙酸乙酯稀釋。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物中，使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(0.3324 g)。MS : [M+H]⁺ 335.2。

【0331】 C) (6-((1-(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

取 5-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶(416 mg)、(6-(哌啶-4-基甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

(938 mg)、碳酸鉀(775 mg)與 DMSO (10 mL)之混合物於 100 °C 攪拌 40 hr。反應混合物加至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(396.0 mg)。MS: [M+H]⁺ 520.1。

【0332】 D) 4-((4-((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-3',6'-二氫-3,4'-聯吡啶-1'(2'H)-羧酸第三丁基酯

取(6-((1-(5-溴-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(396.0 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(353 mg)、2 M 碳酸鈉水溶液(0.761 mL)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物二氯甲烷加合物(62.1 mg)與 DME (2.5 mL)之混合物於氮蒙氣下經過 130°C 微波照射處理 40 min。反應混合物加至水中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(379.3 mg)。MS: [M+H]⁺ 623.2。

【0333】 E) 4-((4-((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

取 4-(((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-3',6'-二氫-3,4'-聯吡啶-1'(2'H)-羧酸第三丁基酯(379.3 mg)、10%鉑碳(64.8 mg)與 EtOH(4 mL)之混合物於常壓與氫蒙氣下，於室溫攪拌一夜後，於 50°C 攪拌 1.5 hr。濾除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物。所得化合物未進一步純化即用於下一個步驟。MS: [M+H]⁺ 625.2。

【0334】 F) (6-((1-(2-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯鹽酸鹽

取得自步驟(E)之 4-((4-(((4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-6-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯與 4 M 鹽酸之乙酸乙酯溶液(0.5 mL)之混合物於室溫攪拌 4 hr，反應混合物濃縮，產生標題化合物。所得化合物未進一步純化即用於下一個步驟。

【0335】 G) (6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

取得自步驟(F)之(6-((1-(2-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯鹽酸鹽、三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(0.175 mL)、碳酸鉀(253 mg)與 DMF(3 mL)之混合物於 80 °C 攪拌 4 hr。反應混合物加至水中，混合物使用乙酸乙酯

萃取。分離有機層，依序使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)分離後，經過 HPLC(C18，移動相：水/乙腈(含 0.1% TFA))，在所得溶出份中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。萃液經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(175.3 mg)。MS: [M+H]⁺ 607.2。

【0336】 H) (6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸

於室溫，在(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸乙基酯(175.3 mg)、EtOH (1.000 mL)與 THF (1 mL)之混合物中添加 2N 氢氧化鈉水溶液(0.5 mL)。混合物於室溫攪拌 3 hr 及減壓濃縮。在殘質中添加水，混合物使用 2N 鹽酸中和，收集所得固體，產生標題化合物(142.6 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31-1.52 (2H, m), 1.58-1.93 (8H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 2.32-2.70 (6H, m), 2.81 (1H, dd, J = 16.2, 5.0 Hz), 2.97-3.27 (7H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.22 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, s), 12.35 (1H, s)。

【0337】 實例 6

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌

啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0338】 取(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸之消旋物(120 mg)經過 SFC 分離(管柱：CHIRALPAK IA (商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/甲醇 = 660/340)，得到滯留時間較短的標題化合物(37.1 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.63 (2H, m), 1.69-2.03 (8H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.39-2.74 (6H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.1, 4.6 Hz), 2.98-3.22 (6H, m), 3.28-3.44 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.06-4.27 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.96 (1H, s)。

【0339】 實例 7

(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0340】 取(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸之消旋物(120 mg)經過 SFC 分離(管柱：CHIRALPAK IA (商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/甲醇 = 660/340)，得到滯留時間較長的標題化合物(32.7 mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.62 (2H, m), 1.70-2.01 (8H, m), 2.21 (1H, brs), 2.38-2.76 (6H, m), 2.87 (1H, dd, J =

16.1, 4.5 Hz), 2.98-3.22 (6H, m), 3.37 (1H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.11-4.28 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.96 (1H, s)。

【0341】 實例 8

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0342】 於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(0.0752 g)(其係滯留時間較長的光學異構物且係由(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯之消旋物經過 SFC(管柱：CHIRALCEL OJH(商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/MeOH = 880/120)分離取得)、THF(2.5 mL)與 MeOH (2.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(1.5 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質懸浮於 IPE 與己烷之混合溶劑中，過濾收集沉澱物，使用 IPE 與己烷之混合溶劑洗滌，及減壓乾燥，產生標題化合物(0.0676 g)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43-1.59 (2H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.31-2.49 (2H, m), 2.54-2.74 (3H, m), 2.78-2.94 (3H, m),

3.01-3.10 (2H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.76 (1H, s)。

【0343】 實例 9

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0344】 A) (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

於室溫，在(1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(266 mg)、(6-羥基-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(136 mg)與甲苯(3 mL)之混合物中添加(三丁基膦烷亞基)乙腈(277 mg)。混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌一夜，及濃縮反應混合物。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(213.3 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.40-1.58 (2H, m), 1.62-2.00 (8H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 2.38-2.58 (3H, m), 2.67 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.8, 4.9$ Hz), 2.87-3.15 (7H, m), 3.28-3.41 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.26 (6H, m), 6.54 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (1H, s)。

【0345】 B) (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(55.4 mg)(其係滯留時間較長的光學異構物且係由(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯之消旋物經過 HPLC(管柱：CHIRALPAK IC (商品名稱)，50 mm ID×500 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：己烷/2-丙醇=600/400)分離取得)、MeOH(1.000 mL)與 THF(2 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉(2 mL)。混合物於 60°C 攪拌 20 min。混合物於室溫經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(42.8 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.49 (2H, m), 1.54-1.71 (4H, m), 1.71-1.92 (4H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.29-2.49 (3H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.74-2.98 (4H, m), 3.02 (2H, d, J = 10.9 Hz), 3.11-3.25 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.99-4.23 (4H, m), 6.56-6.66 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (1H, s), 12.35 (1H, brs)。

【0346】 實例 10

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物)

【0347】 於室溫，在(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(61.6 mg)(其係滯留時間較短的光學異構物且係由(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯之消旋物經過HPLC(管柱：CHIRALPAK IC(商品名稱)，50 mm ID×500 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：己烷/2-丙醇=600/400)分離取得)、MeOH(1 mL)與THF(2 mL)之混合物中添加1N氫氧化鈉水溶液(2 mL)。混合物於60°C攪拌30 min。混合物於室溫經1N鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得殘質從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(43.6 mg)。

【0348】 實例 11

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0349】 於室溫，在(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.1150 g)(其係滯留時

間較長的光學異構物且係由(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯之消旋物經過SFC(管柱：CHIRALPAK IA(商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/MeOH = 860/140)分離取得)、THF(3 mL)與 MeOH(3.00 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(2 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.1005 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.82-2.01 (4H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.53-2.75 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.2, 4.7 Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 4.31-4.42 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.75 (1H, s)。

【0350】 實例 17

(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0351】 於室溫，在(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.1300 g)(其係滯留時間較短的光學異構物且係由(6-((1-(2-甲氧基-5-

(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯之消旋物經過 SFC(管柱：CHIRALPAK IA (商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氧化碳/MeOH = 860/140)分離取得)、THF(3 mL)與 MeOH (3.00 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(2.5 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.1182 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38-1.56 (2H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.53-2.75 (3H, m), 2.88 (1H, dd, J = 16.2, 4.7 Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 4.31-4.42 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s)。

【0352】 實例 18

(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0353】 於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(0.0716 g)(其係滯留時間較短的光學異構物且係由(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)

乙酸乙基酯之消旋物經過 SFC (管柱：CHIRALCEL OJH(商品名稱)，20 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：二氣化碳/MeOH = 880/120)分離取得)、THF(2.5 mL)與 MeOH (2.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(1.5 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質懸浮於 IPE 與己烷之混合溶劑中。過濾收集沉澱物，使用 IPE 與己烷之混合溶劑洗滌，及減壓乾燥，產生標題化合物(0.0597 g)。

【0354】 實例 28

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0355】 於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(56.2 mg)(其係滯留時間較短的光學異構物且係由(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯消旋物經過 HPLC(管柱：CHIRALPAK IC(商品名稱)，50 mm ID×500 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：己烷/2-丙醇 = 600/400)分離取得)、THF(2 mL)與 MeOH (1.000 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(2 mL)。混合物於 60°C 攪拌 20 min。混合物經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。

分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得殘質從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(43 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.49 (2H, m), 1.53-1.68 (4H, m), 1.82 (4H, d, J = 10.4 Hz), 2.00 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.34-2.46 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 11.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 15.2 Hz), 2.82-2.97 (3H, m), 3.01 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.11-3.24 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.95-4.25 (4H, m), 6.53-6.66 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, s), 12.53 (1H, brs)。

【0356】 實例 29

(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物))

【0357】 於室溫，在(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯(61.0 mg)(其係滯留時間較長的光學異構物且係由(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸乙基酯之消旋物經過HPLC(管柱：CHIRALPAK IC(商品名稱)，50 mm ID×500 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：己烷/2-丙醇 = 600/400)分離取得)、THF(2 mL)與 MeOH(1.000 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(2 mL)。混合物於 60°C 攪拌 30 min。混合物於室溫經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯

萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得殘質從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(44.8 mg)。

【0358】 實例 36

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

【0359】 於室溫，在 (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(35 mg)、THF(1 mL)與 MeOH(0.500 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(1 mL)。混合物於 60°C 攪拌 30 min。混合物於室溫經 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得殘質從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(24.5 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.50 (2H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.70-2.97 (4H, m), 3.02 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.17 (4H, q, J = 10.3 Hz), 3.70 (3H, s), 3.99-4.23 (4H, m), 6.56-6.65 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, s), 12.34 (1H, brs)。

【0360】 實例 49

(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-

基)乙酸(光學異構物)(實例化合物 9)亦可採用下列方法製得。

【0361】 A) (6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

取(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯之消旋物(20.0 g)經過 SFC(管柱：Alcyon SFC CSP Amylose-C (5 μm) 150×4.6 mm I.D.，移動相：二氧化碳/乙醇 = 90/10)分離，產生滯留時間較長的標題化合物(9.70 g)。

【0362】 B) (6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

取(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(9.70 g)、10%鈀碳(2.20 g)與乙酸乙酯(240 mL)之混合物於氰蒙氣下，於常壓及室溫攪拌 1 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(6.93 g)。MS : [M+H]⁺ 238.1。

【0363】 C) 1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於室溫，在2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(45.9 g)、碳酸鉀(44.5 g)與DMF(300 mL)之混合物中添加哌啶-4-羧酸乙基酯(50.6 g)。混合物於氰蒙氣下，於60°C攪拌1 hr。於室溫，在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己

烷)，產生標題化合物(83.0 g)。MS : [M+H]⁺ 309.1。

【0364】 D) 1-(2-胺基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(5-甲氧基-2-硝基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(83.0 g)、10%鈀碳(10.0 g)、EtOH(250 mL)與 THF(250 mL)之混合物於氫蒙氣下，於常壓與室溫攪拌 5 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(71.0 g)。MS : [M+H]⁺ 279.1。

【0365】 E) 1-(2-碘-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於 0°C，在 1-(2-胺基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(71.0 g)與乙腈(300 mL)之混合物中添加 2N 鹽酸(400 mL)，混合物於相同溫度攪拌 30 min。於 0°C，在混合物中添加含亞硝酸鈉(22.9 g)與水(50 mL)之混合物，混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 30 min。於 0°C，在混合物中添加含碘化鉀(127 g)與水(150 mL)之混合物，混合物於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌 1 hr。於室溫，在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(79.0 g)。MS : [M+H]⁺ 390.0。

【0366】 F) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯

取 1-(2-碘-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(12.0 g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(17.8 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物(2.26 g)、2 M 碳酸鈉水溶液(33.9 mL)與 DMF (200 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 100 °C 攪拌 2 hr。反應混合物過濾，於室溫加水至濾液中，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(12.5 g)。
MS : [M+H]⁺ 445.3。

【0367】 G) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

取 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(12.5 g)、10%鈀碳(5.00 g)與 THF (200 mL)之混合物於氮蒙氣下，於常壓與室溫攪拌 5 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(12.4 g)。MS : [M+H]⁺ 447.3。

【0368】 H) 1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於室溫，在 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(12.4 g)與乙酸乙酯(60 mL)之混合物中添加 4N 鹽酸之乙酸乙酯溶液(104 mL)。混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 40 min，及濃縮反應混合物。於室溫，在含所得殘質、TEA(38.7 mL)與乙腈(120 mL)

之混合物中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(14.0 mL)。於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌 20 min 後，濃縮反應混合物。在殘質中添加乙酸乙酯，過濾排除不可溶物，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(10.9 g)。MS : [M+H]⁺ 429.2。

【0369】 I) (1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇

於 0°C，在氫化鋰鋁(2.68 g)與 Et₂O (110 mL)之混合物中添加 1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(10.1 g)之 Et₂O(45 mL)溶液。混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 20 min。在混合物中添加水與 1N 氢氧化鈉水溶液，過濾排除所得沉澱，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(8.66 g)。MS : [M+H]⁺ 387.2。

【0370】 J) (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

於室溫，在(1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(6.71 g)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(3.43 g)與甲苯(70 mL)之混合物中添加(三丁基膦烷亞基)乙腈(6.98 g)。混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌 2 hr。反應混合物減壓濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(5.28 g)。MS : [M+H]⁺ 606.4。

【0371】 K) (6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)

哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(9.84 g)、THF(200 mL)與 MeOH(100 mL)之混合物中添加 1N 氢氧化鈉水溶液(195 mL)。混合物於 60°C 攪拌 1 hr。於室溫，反應混合物使用 1N 鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(8.08 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.64 (2H, m), 1.65-1.74 (3H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.43-2.74 (6H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.82-3.14 (7H, m), 3.37 (1H, br dd, J = 8.5, 5.7 Hz), 3.78 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 6.56-6.68 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s)。

【0372】 實例 50

(6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0373】 A) 1-(2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(2-碘-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(250 mg)、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氫雜硼雜環戊烷(270 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物(94.0 mg)、2 M 碳酸鈉水溶液(0.71 mL)與DMF(4 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌 2 hr。於室溫，在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(180 mg)。MS: $[M+H]^+$ 380.2。

【0374】 B) 1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯 (90.0 mg)、10% 鈀碳 (30.0 mg) 與 THF (5 mL) 之混合物於氮蒙氣下，於常壓與室溫攪拌 3 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(94.0 mg)。MS: $[M+H]^+$ 382.3。

【0375】 C) (1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲醇

於 0°C，在氫化鋰鋁(28.1 mg)與 Et₂O (3 mL)之混合物中添加含 1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(94.0 mg)之 Et₂O (3 mL)溶液。混合物於氮蒙氣下，於 0°C 攪拌 20 min。在反應混合物中添加水與氫氧化鈉水溶液，及過濾排除所得沉澱。濾液減壓濃縮，產生標題化合物(80.0 mg)。MS: $[M+H]^+$ 340.2。

【0376】 D) (6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-

基)乙酸乙基酯(光學異構物)

於室溫，在(1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲醇(80.0 mg)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(50.0 mg)與甲苯(3 mL)之混合物中添加(三丁基膦烷亞基)乙腈(102 mg)。混合物於氮蒙氣下，於80°C攪拌5 hr。反應混合物減壓濃縮，及殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(68.0 mg)。MS: [M+H]⁺ 559.4。

【0377】 E) (6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(68.0 mg)、THF(2 mL)與MeOH(1 mL)之混合物中添加1N氫氧化鈉水溶液(1.46 mL)。混合物於60°C攪拌2 hr。於室溫，反應混合物使用1N鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(54.0 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37-1.53 (2H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.72-1.93 (7H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.88-3.09 (3H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.02-4.19 (4H, m), 6.60-6.71 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s)。

【0378】 實例 51

(6-((1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸
(光學異構物)

【0379】 A) 1-(2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 4-氯-2-甲氧基-5-硝基吡啶(913 mg)、哌啶-4-羧酸乙基酯(0.784 mL)與 EtOH(15 mL)之混合物於 80°C 攪拌一夜。在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.50 g)。MS : [M+H]⁺ 310.1。

【0380】 B) 1-(5-胺基-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(2-甲氧基-5-硝基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(1.50 g)、10%鈀碳(200 mg)、EtOH(12 mL)與 THF(12 mL)之混合物於氫蒙氣下，於常壓與室溫攪拌一夜。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.24 g)。MS : [M+H]⁺ 280.2。

【0381】 C) 1-(5-碘-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於 0°C，在 1-(5-胺基-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(604 mg)、2N 鹽酸(3.5 mL)與乙腈(10 mL)之混合物中添加含亞硝酸鈉(194 mg)與水(2.5 mL)之混合物，混合物

於相同溫度攪拌 30 min。於 0°C，在混合物中添加含碘化鉀(1.08 g)與水(4.5 mL)之混合物，混合物於 60°C 攪拌 1 hr。於 0°C，在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(822 mg)。MS: [M+H]⁺ 391.1。

【0382】 D) 1-(5-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(5-碘-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(200 mg)、2-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氫雜硼雜環戊烷(150 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物(37.5 mg)、2 M 碳酸鈉水溶液(0.384 mL)與 DMF(5 mL)之混合物於 100°C 攪拌 5 hr。在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(80.1 mg)。MS: [M+H]⁺ 381.2。

【0383】 E) 1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(5-(4,4-二氟環己-1-烯-1-基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(80.1 mg)、10%鈀碳(20.0 mg)與 THF(5 mL)之混合物於氰蒙氣下，於常壓與室溫攪拌一夜。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙

酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(54.4 mg)。MS: $[M+H]^+$ 383.2。

【0384】 F) (1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

取含 1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙基酯(54.4 mg)、氫硼化鋰(17.2 mg)與 THF (7 mL) 之混合物於 60°C 攪拌 3 hr。於 0°C，在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(44.5 mg)。MS: $[M+H]^+$ 341.2。

【0385】 G) (6-((1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

取(1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇(44.5 mg)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(34.1 mg)、(三丁基膦烷亞基)乙腈(0.171 mL)與甲苯(5 mL)之混合物於 100°C 攪拌 6 hr。在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(42.6 mg)。MS: $[M+H]^+$ 560.3。

【0386】 H) (6-((1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡

啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(42.6 mg)、THF(1.5 mL)與MeOH(1.5 mL)之混合物中添加1N氫氧化鈉水溶液(0.800 mL)。混合物於室溫攪拌一夜。反應混合物使用1N鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(34.4 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.58-1.93 (7H, m), 1.97-2.21 (4H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.71-2.86 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.24 (4H, m), 6.33 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.90 (1H, s)。

【0387】 實例 52

(6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0388】 A) 6-氯-4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)菸酸乙基酯

取4,6-二氯菸酸乙基酯(5.24 g)、4-哌啶基甲醇(4.11 g)、N,N-二異丙基乙基胺(12.4 mL)與THF(60 mL)之混合物於室溫攪拌2天。反應混合物減壓濃縮，及殘質使用乙酸乙酯稀釋。所得混合物使用水與飽和鹽水洗滌，經無水

硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(6.69 g)。MS : $[M+H]^+$ 299.2。

【0389】 B) 6-氯-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸酸乙基酯

取 6-氯-4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)菸酸乙基酯(6.69 g)、氯(甲氧基)甲烷(5.10 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(15.6 mL)與 THF (100 mL)之混合物回流加熱 3 hr。反應混合物減壓濃縮，及殘質使用乙酸乙酯稀釋。所得混合物使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(5.62 g)。MS : $[M+H]^+$ 343.2。

【0390】 C) 6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸酸甲基酯

取 6-氯-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸酸乙基酯(5.62 g)、甲醇鈉(28%甲醇溶液，15.8 g)與甲醇(60 mL)之混合物回流加熱 9 hr。反應混合物使用乙酸乙酯稀釋，使用飽和氯化銨水溶液、水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(4.43 g)。MS : $[M+H]^+$ 325.2。

【0391】 D) (6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)甲醇

於 0°C，在氫化鋰鋁(0.777 g)與 THF (50 mL)之混合物中添加 6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸

酸甲基酯(4.43 g)之 THF 溶液(20 mL)，混合物於相同溫度攪拌 20 min。於 0°C，在反應混合物中添加硫酸鈉 10 水合物，混合物於室溫攪拌 1 hr。過濾排除固體，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(4.16 g)。MS : [M+H]⁺ 297.2。

【0392】 E) 6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸基醛

取(6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)甲醇 (4.07 g)、二氧化錳(85%，7.02 g)與甲苯(70 mL)之混合物於 60°C 攪拌 1.5 hr。過濾排除固體，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(4.12 g)。MS : [M+H]⁺ 295.2。

【0393】 F) 2-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶

於 0°C，在三苯基鏽甲基碘(8.24 g)與 THF(30 mL)之混合物中添加第三丁醇鉀(85%，2.24 g)，混合物於室溫攪拌 1 hr。於 0°C，在混合物中添加含 6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)菸基醛(2.00 g)之 THF(5 mL)溶液，混合物於室溫攪拌 30 min。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.81 g)。MS : [M+H]⁺ 293.2。

【0394】 G) 2-碘苯甲酸 3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙基酯

取 2-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-

乙烯基吡啶(1.81 g)、1-三氟甲基-1,2-苯并碘雜氫雜環戊烯-3(1H)-酮(含 60% 砂藻土，5.87 g)、肆(乙腈)亞銅(I)六氟磷酸鹽(0.461 g)與二氯甲烷(40 mL)之混合物於室溫下攪拌一夜。過濾排除固體，濾液減壓濃縮。殘質使用乙酸乙酯稀釋，使用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.65 g)。MS : $[M+H]^+$ 609.2。

【0395】 H) 3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-1-醇

於室溫，在含 2-碘苯甲酸 3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙基酯(1.61 g)與乙醇(15 mL)之混合物中添加 2N 氢氧化鈉水溶液(5 mL)，混合物於相同溫度攪拌 3.5 hr。於室溫，在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.880 g)。MS : $[M+H]^+$ 379.2。

【0396】 I) O-(3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙基)二硫代甲酸 S-甲基酯

於 0°C，在含 3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙-1-醇(0.760 g)與 THF(20 mL)之混合物中添加氫化鈉(60%油中，0.241 g)，混合

物於室溫攪拌 10 min。於 0°C，在混合物中添加二硫化碳(0.604 mL)，混合物於室溫攪拌 2 hr。於室溫，在混合物中添加甲基碘(0.625 mL)，混合物於相同溫度攪拌一夜。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.910 g)。MS : [M+H]⁺ 469.2。

【0397】 J) 2-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶

取 O-(3,3,3-三氟-1-(6-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)丙基)二硫代甲酸 S-甲基酯(0.910 g)、三丁基錫氫化物(1.57 mL)、偶氮二異丁腈(0.159 g)與甲苯(20 mL)之混合物於 100°C 攪拌一夜。減壓蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(0.460 g)。MS : [M+H]⁺ 363.2。

【0398】 K) (1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇

取 2-甲氧基-4-(4-((甲氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶(0.460 g)、濃鹽酸(1.06 mL)與甲醇(10 mL)之混合物於 60°C 攪拌 1.5 hr。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己

烷)，產生標題化合物(0.400 g)。MS : [M+H]⁺ 319.2。

【0399】 L) (6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

取(1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)甲醇(0.221 g)、(6-羥基-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(0.150 g)、(三丁基膦烷亞基)乙腈(0.332 mL)與甲苯(4 mL)之混合物於100°C攪拌一夜。反應混合物經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷)純化，產生標題化合物(0.230 g)。MS : [M+H]⁺ 538.3。

【0400】 M) (6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(0.230 g)、THF(2 mL)與乙醇(2 mL)之混合物中添加2N氫氧化鈉水溶液(1.0 mL)，混合物於相同溫度攪拌4 hr。反應混合物減壓濃縮，加水(15 mL)稀釋，使用1N鹽酸中和(pH 5)。過濾收集沉澱固體，使用水洗滌，產生標題化合物(0.200 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.50 (2H, m), 1.67-1.95 (4H, m), 1.98-2.14 (1H, m), 2.52-2.93 (8H, m), 3.17 (3H, br d, J = 10.9 Hz), 3.78 (3H, s), 3.99-4.27 (4H, m), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.93 (1H, s), 12.51 (1H, br s)。

【0401】 參考例 1

6-(苯甲基氧基)-2,3-二氫-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-酮
(實例化合物 1, E))亦可採用下列方法製造。

於-78°C，以 1 hr 時間，在 6-(苯甲基氧基)-4H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(45.8 g)與 THF (900 mL)之混合物中滴加二異丁基氫化鋁(1.5 M 甲苯溶液，241 mL)。混合物於相同溫度攪拌 1 hr。以 5 hr 時間，在反應混合物中添加矽膠(50 g)與水(50 mL)之混合物，混合物加熱至室溫，於相同溫度攪拌 3 hr。過濾排出所得沉澱，使用乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(23.6 g)。MS : [M+H]⁺ 256.0。

【0402】 參考例 2

(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(實例化合物 1, G))亦可採用下列方法製造。

【0403】 A) 2-(苯甲基氧基)-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶

於-78°C，在 2-(苯甲基氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(3.81 g)與 THF (70 mL)之混合物中添加正丁基鋰(1.6 M 己烷溶液，14.6 mL)。混合物於相同溫度攪拌 30 min，於-78 °C 添加碘(11.8 g)之 THF 溶液。混合物於相同溫度攪拌 1 hr。於-78°C，在反應混合物中添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(4.40 g)。

MS : $[M+H]^+$ 372.0。

【0404】 B) 6-(苯甲基氧基)-4-碘吡啶-3-醇

於室溫，在 2-(苯甲基氧基)-4-碘-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (5.48 g) 與 THF (60 mL) 之混合物中添加 6N 鹽酸 (40 mL)。混合物於相同溫度攪拌 6 hr。在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物 (4.19 g)。MS : $[M+H]^+$ 328.0。

【0405】 C) 3-((6-(苯甲基氧基)-4-碘吡啶-3-基)氧基)丙-1-醇

取 6-(苯甲基氧基)-4-碘吡啶-3-醇 (1.37 g)、碳酸鉀 (871 mg)、3-溴-1-丙醇 (0.455 mL) 與 DMF (15 mL) 之混合物於室溫攪拌一夜。在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物 (1.53 g)。MS : $[M+H]^+$ 386.0。

【0406】 D) (2E)-5-((6-(苯甲基氧基)-4-碘吡啶-3-基)氧基)戊-2-烯酸乙基酯

取含 3-((6-(苯甲基氧基)-4-碘吡啶-3-基)氧基)丙-1-醇 (1.28 g)、(三苯基膦烷亞基)乙酸乙基酯 (1.39 g)、二氧化錳 (2.88 g) 與 1,2-二氯乙烷 (30 mL) 之混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物過濾，濾液濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物 (1.10 g)。MS :

$[M+H]^+$ 454.2。

【0407】 E) (6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯

於室溫，在(2E)-5-((6-(苯甲基氧)-4-碘吡啶-3-基)氧)戊-2-烯酸乙基酯(1.10 g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.508 mL)、參(三甲基矽烷基)矽烷(1.50 mL)與三氟甲苯(15 mL)之混合物中添加偶氮二異丁腈(120 mg)。混合物於80°C攪拌2 hr。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(754 mg)。MS: $[M+H]^+$ 328.3。

【0408】 參考例 3

(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(實例化合物49, A))亦可採用下列方法製造。

【0409】 A) (6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸

於室溫，在(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(5.00 g)、EtOH(25 mL)與THF(25 mL)之混合物中添加2N氫氧化鈉水溶液(19.1 mL)。混合物於相同溫度攪拌一夜及減壓濃縮。於0°C，殘質使用2N鹽酸中和(pH 6)，過濾收集所得固體，使用水洗滌，產生標題化合物(4.56 g)。MS: $[M+H]^+$ 300.2。

【0410】 B) (1S)-1-(1-萘基)乙銨(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸鹽(光學異構物)
 於室溫，在(6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸之消旋物(1.00 g)與EtOH(15 mL)之混合物中添加(1S)-1-(1-萘基)乙胺(572 mg)。混合物逐漸加熱至70°C及添加水(1.1 mL)。混合物逐漸冷卻至室溫並攪拌一夜。混合物於0°C攪拌1 hr，過濾收集沉澱，使用EtOH與乙酸乙酯洗滌，產生標題化合物(700 mg, d.r. = 94.8 : 5.2)。取含所得固體、EtOH(12 mL)與水(0.7 mL)之混合物於70-75°C溶解，溶液逐漸冷卻至室溫並攪拌一夜。混合物於0°C攪拌2 hr，及過濾收集沉澱，使用乙酸乙酯與EtOH洗滌，產生標題化合物(559 mg, d.r.= 99.6 : 0.4)。

採用對掌性HPLC(CHIRALPAK IC (商品名稱)，4.6 mm ID×250 mm L，製造商 Daicel Corporation，移動相：0.1% TFA(含己烷)/0.1% TFA(含2-丙醇)= 80/20)分析非對映異構物比例。MS : [M+H]⁺ 300.0。

【0411】 C) (6-(苯甲基氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(1S)-1-(1-萘基)乙銨(6-(苯甲基氧)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸鹽(光學異構物)(322 mg)與水(10 mL)之混合物中添加2N氫氧化鈉水溶液(5 mL)。反應混合物用乙醚洗滌。水層使用2N鹽酸中和(pH 6-7)，混合物於0°C攪拌30 min，及過濾收集沉澱，及使用水洗滌，產生標題化合物(191 mg)。MS: [M+H]⁺ 300.2。

【0412】 D) (6-(苯甲基氨基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

於室溫，在(6-(苯甲基氨基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)(300 mg)與EtOH(12 mL)之混合物中添加濃硫酸(0.2 mL)。混合物回流加熱7 hr。於室溫，在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮，產生標題化合物(316 mg)。MS: [M+H]⁺ 328.2。

【0413】 實例化合物示於下列表中。表中，MS 出示實測值。下表中之實例 12- 16、19- 27、30- 35、37- 48 與 53- 59 化合物係依據上述實例所示之方法或其類似方法製造。

【0414】 [表 1-1]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
1	(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			509.3
2	(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			562.1
3	(3-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			546.1
4	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氢-5H-环戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			562.2
5	(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			579.4

【0415】 [表 1-2]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
6	(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸(光學異構物)			579.2
7	(6-((1-(2-甲氧基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸(光學異構物)			579.2
8	(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸(光學異構物)			509.2
9	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]哌啶-4-基)乙酸(光學異構物)			578.2
10	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]哌啶-5-基)乙酸(光學異構物)			562.2

【0416】 [表 1-3]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
11	(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			562.1
12	(6-((1-(4-甲氧基-4'-(嗎啉-4-基)聯苯-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			574.3
13	(6-((1-(4-甲氧基-4'-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			573.2
14	(3-((1-(4-甲氧基-4'-(三氟甲氧基)聯苯-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			557.2
15	(3-((反式-4-(5-甲氧基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)苯氧基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			574.2
16	(6-((反式-4-(5-甲氧基-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)苯氧基)環己基)氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			590.2

【0417】 [表 1-4]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
17	(6-((1-(2-甲氧基-5-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			562.1
18	(6-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			509.2
19	(3-((反式-4-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)苯氧基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			613.1
20	(3-((反式-4-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯氧基)環己基)氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			563.2
21	(6-((反式-4-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)苯氧基)環己基)氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			629.2

【0418】 [表 1-5]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
22	(6-((反式-4-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯氧基)環己基)氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			579.2
23	(6-((1-(5-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			558.1
24	(3-((1-(5-甲氧基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			542.2
25	(6-((1-(5-甲氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			558.1
26	(3-((1-(5-甲氧基-2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			542.2
27	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			509.2

【0419】 [表 1-6]

實例 編號.	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
28	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			578.2
29	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸(光學異構物))			562.4
30	(3-((1-(5-甲氧基-2-(3,3,3-三氟丙基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			493.2
31	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			493.2
32	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			493.2
33	(6-((1-(5-甲氧基-2-(4,4,4-三氟丁基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			523.2

【0420】 [表 1-7]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
34	(3-((1-(5-甲氧基-2-(4,4,4-三氟丁基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			507.2
35	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			493.2
36	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			578.2
37	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			628.2
38	(3-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			612.2
39	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			617.2

【0421】 [表 1-8]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
40	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			617.2
41	(3-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			616.3
42	(3-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶-5-基)乙酸			601.2
43	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			617.3
44	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基)(4,6-二甲基嘧啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸			615.3

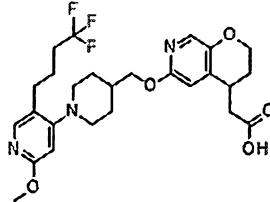
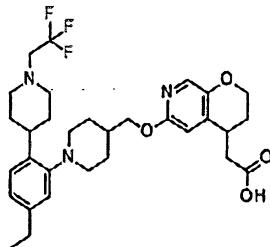
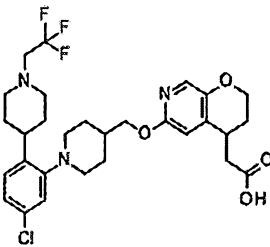
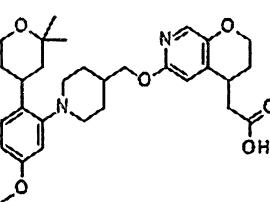
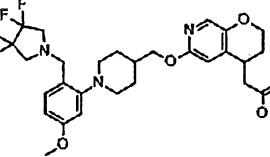
【0422】 [表 1-9]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
45	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基) (6-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基) -5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲 氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基) 乙酸			600.2
46	(6-((1-(2-((2,2-二甲基丙基) (吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲 氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧 基)-3,4-二氫-2H-色烯-4-基) 乙酸			602.3
47	(6-((1-(2-(4,4-二甲基戊基) -5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲 氧基)-1-甲基-2,3-二氫-1H- 茚-1-基)乙酸			508.4
48	(6-((1-(2-(4,4-二甲基戊基) -5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲 氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基) 乙酸			494.3

【0423】 [表 1-10]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
49	(6-((1-(5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			578.3
50	(6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			531.3
51	(6-((1-(5-(4,4-二氟環己基)-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			532.4
52	(6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			510.3
53	(6-((1-(5-甲基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			562.3
54	(6-((1-(5-甲氧基-2-(4-甲氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			608.4

【0424】 [表 1-11]

實例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
55	(6-((1-(2-甲氧基-5-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			524.3
56	(6-((1-(5-乙基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			576.3
57	(6-((1-(5-氯-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			582.4
58	(6-((1-(2-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸			525.3
59	(6-((1-(5-甲氧基-2-((3,3,4,4-四氟吡咯啶-1-基)甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			568.3

【0425】 參考例 4

(6-((1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

【0426】 A) 1-(2-氟-3-甲氧基-6-硝基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於室溫，在 2,3-二氟-1-甲氧基-4-硝基苯(4.92 g)、碳酸鉀(3.09 g)與 DMF (30 mL)之混合物中添加哌啶-4-羧酸乙基酯(4.91 g)，混合物於氮蒙氣下，於 60°C 下攪拌 1 hr。於室溫，在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(8.48 g)。MS : [M+H]⁺ 327.2。

【0427】 B) 1-(6-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

取 1-(2-氟-3-甲氧基-6-硝基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(2.00 g)、10% 鈀碳(240 mg)、THF (10 mL)與 EtOH (10 mL)之混合物於氮蒙氣下，於常壓與室溫攪拌 4 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(1.72 g)。MS : [M+H]⁺ 297.2。

【0428】 C) 1-(2-氟-6-碘-3-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於 0°C，在 1-(6-胺基-2-氟-3-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(1.72 g)與乙腈(10 mL)之混合物中添加 2N 鹽酸(9.1

mL)，混合物於相同溫度攪拌 30 min。於 0°C，在混合物中添加含亞硝酸鈉(521 mg)與水(2 mL)之混合物，混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 30 min。於 0°C，在混合物中添加含碘化鉀(2.89 g)與水(4 mL)之混合物，混合物於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌 1 hr。於室溫，在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(2.19 g)。MS : [M+H]⁺ 408.0。

【0429】 D) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-3-氟-4-甲氧基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯

取 1-(2-氟-6-碘-3-甲氧基苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(500 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(759 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物(180 mg)、2 M 碳酸鈉水溶液(1.35 mL)與 DMF(10 mL)之混合物於氮蒙氣下，於 100°C 攪拌 4 hr。於室溫，在反應混合物中添加水，混合物使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(440 mg)。MS: [M+H]⁺ 463.3。

【0430】 E) 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

取 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-3-氟-4-甲氧基苯基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁基酯(440 mg)、10%鈀碳(150 mg)與 THF (10 mL)之混合物於氫蒙氣下，於常壓與室溫攪拌 10 hr。過濾排除觸媒，濾液減壓濃縮，產生標題化合物(500 mg)。MS: $[M+H]^+$ 465.3。

【0431】 F) 1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯

於室溫，在 4-(2-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(500 mg)與乙酸乙酯(6 mL)之混合物中添加 4N 鹽酸之乙酸乙酯溶液(4 mL)。混合物於氮蒙氣下，於相同溫度攪拌 40 min，及濃縮反應混合物。於室溫，在含所得殘質、TEA (1.50 mL)與乙腈(10 mL)之混合物中添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯(0.773 mL)。混合物於氮蒙氣下，於 60°C 攪拌 20 min，反應混合物減壓濃縮。在殘質中添加乙酸乙酯，過濾排除不可溶物，濾液減壓濃縮。殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(360 mg)。MS: $[M+H]^+$ 447.2。

【0432】 G) (1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇

於 0°C，在氫化鋰鋁(92.0 mg)與 Et₂O(5 mL)之混合物中添加 1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸乙基酯(360 mg)之 Et₂O(4 mL)溶液。混合物於相同溫度攪拌 20 min。在混合物中添加水與 1N 氢氧化鈉水溶液，過濾排除所得沉澱，濾液減壓濃縮。殘質經

矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(270 mg)。MS : [M+H]⁺ 405.3。

【0433】 H) (6-((1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)

於室溫，在(1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(150 mg)、(6-羥基-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(60.0 mg)與甲苯(3 mL)之混合物中添加(三丁基膦烷亞基)乙腈(122 mg)。混合物於氮蒙氣下，於100°C攪拌5 hr。反應混合物減壓濃縮，殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯/己烷)，產生標題化合物(102 mg)。MS: [M+H]⁺ 624.3。

【0434】 I) (6-((1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氢-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)

於室溫，在(6-((1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸乙基酯(光學異構物)(102 mg)、THF(3 mL)與MeOH(1.5 mL)之混合物中添加1N氫氧化鈉水溶液(2.19 mL)。混合物於60°C攪拌2 hr。於室溫，反應混合物使用1N鹽酸中和，及使用乙酸乙酯萃取。分離有機層，使用水與飽和鹽水洗滌，經無水硫酸鎂脫水，及減壓濃縮。所得固體從乙酸乙酯/己烷中結晶，產生標題化合物(84 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19-1.40 (2H,

m), 1.60 (4H, br s), 1.80 (4H, br d, $J = 10.5$ Hz), 1.99-2.09 (1H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 2.76-3.27 (12H, m), 3.77 (3H, s), 3.99-4.20 (4H, m), 6.69 (1H, s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.66 (1H, s), 12.10-12.80 (1H, m)。

【0435】 參考實例化合物示於下表中。表中之 MS 出示實測值。下表中參考實例 5-7 之化合物係依據上述實例或參考實例之方法或其類似方法製造。

【0436】 [表 2]

參考例 編號	IUPAC 名稱	結構式	鹽	MS
4	(6-((1-(2-氟-3-甲氧基-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			596.3
5	(6-((1-(3-氟-5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			596.3
6	(6-((1-(2-((二環丙基甲基)磺醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			571.3
7	(6-((1-(4-氟-5-甲氧基-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸(光學異構物)			596.3

【0437】 實驗例 1

以細胞內 Ca^{2+} 濃度之上升作為指標分析人類 GPR40 促效劑活性

取穩定表現人類 GPR40 之 CHO(dhfr-)細胞懸浮於含 10% 已透析血清 (Thermo Fisher Scientific)、10 mM HEPES

(Thermo Fisher Scientific)、100 U/mL 青黴素、100 µg/mL 鏈黴素(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)之 MEMα (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)中，塗佈 384 孔黑色/透明細胞培養盤，10,000 個細胞/孔。於 CO₂ 培養箱中，於 37°C 培養一夜後，排除培養上清液，添加負載緩衝液[附接鈣套組(Calcium Kit) II- iCellux 之 Ca²⁺探針(DOJINDO)溶於分析緩衝液(20 mM HEPES、0.1% 無脂肪酸之 BSA(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)、含 2.5 mM 丙礦舒(probenecid)(DOJINDO)之 HBSS(Thermo Fisher Scientific))]，30 µL/孔。遮光置於室溫 1 hr，在螢光板讀數機 FLIPR Tetra (Molecular Devices)中添加含試驗化合物(終濃度 1 µM)之分析緩衝液，10 µL/孔，連續測定螢光量。採用細胞內 Ca²⁺濃度之上升為指標，計算人類 GPR40 促效劑活性，其中 10 µM WO 2015/020184 之化合物(實例 153：3-環丙基-3-(2-((1-(2-((2-氟-2-甲基丙基)(4-甲基吡啶-2-基)胺甲醯基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-4-基)丙酸)之活性為 100%，及當改添加 DMSO 替代試驗化合物時，其活性為 0%。結果示於表 3。

【0438】 [表 3]

實例編號	活性
1	107%
2	108%
3	109%
4	108%
5	111%
6	59%
7	107%
8	103%
9	104%
10	105%
11	107%
17	58%
18	41%
28	54%
29	65%
36	110%

【0439】 調配例 1 (膠囊製法)

1) 實例化合物 1	30 mg
2) 細粉末纖維素	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) 硬脂酸鎂	1 mg

總量 60 mg

混合 1)、2)、3)與 4)，填入明膠膠囊中。

【0440】 調配例 2 (錠劑製法)

1) 實例化合物 1	30 g
2) 乳糖	50 g
3) 玉米澱粉	15 g
4) 羥甲基纖維素鈣	44 g
5) 硬脂酸鎂	1 g

1000 片 錠劑 總量 140 g

取 1)、2)與 3)與 4)之總量(30 g)加水捏拌，真空乾燥，及過篩。過篩之粉末與 4)(14 g)及 5)(1 g)混合，混合物利用壓錠劑壓錠，得到 1000 片 錠劑，每錠含 30 mg 實例 1 化合物。

[工業應用性]

【0441】 本發明化合物具有優異之 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用，適用為預防或治療糖尿病等等之藥劑。

【0442】 本申請案係基於在日本申請的專利申請案號 2017-072813，其完整內容已併入本文中。

【符號說明】

無。

發明摘要

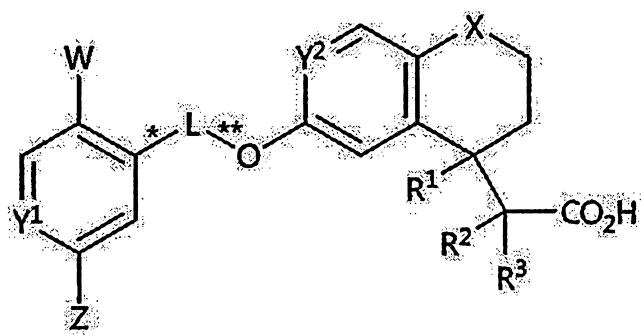
【發明名稱】(中文/英文)

芳香環化合物

AROMATIC COMPOUND

【中文】

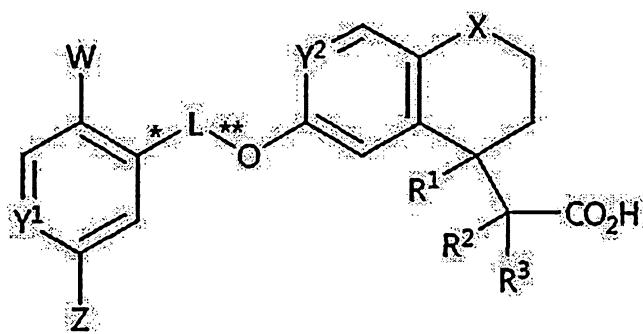
本發明提供一種可具有 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用之新穎芳香環化合物。如式(I)代表之化合物：



其中各代號係如說明書中說明，或其鹽，可具有 GPR40 促效劑活性與 GLP-1 促分泌作用，可用於預防或治療癌症、肥胖症、糖尿病、高血壓、高血脂、心臟衰竭、糖尿病併發症、代謝症候群、肌少症等等，且可提供優異藥效。

【英文】

Provided is a novel aromatic ring compound which may have a GPR40 agonist activity and a GLP-1 secretagogue action. A compound represented by the formula (I):



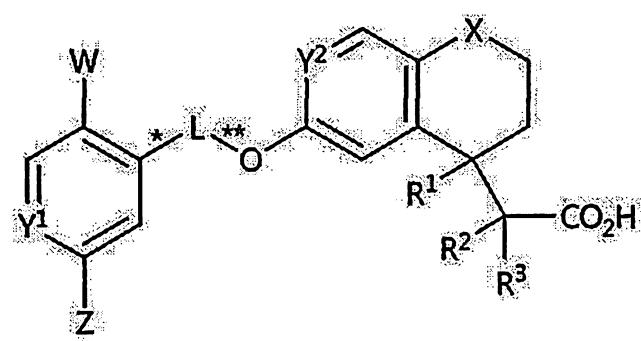
wherein each symbol is as described in the DESCRIPTION, or a salt thereof may have a GPR40 agonist activity and a GLP-1 secretagogue action, may be useful for the prophylaxis or treatment of cancer, obesity, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, cardiac failure, diabetic complications, metabolic syndrome, sarcopenia and the like, and may afford superior efficacy.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

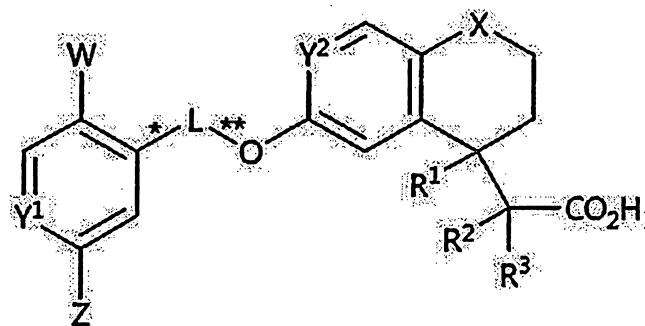
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式(I)代表之化合物或其鹽，



其中 X 為氧原子或鍵結；

Y^1 與 Y^2 分別獨立地為 CH 或 N；

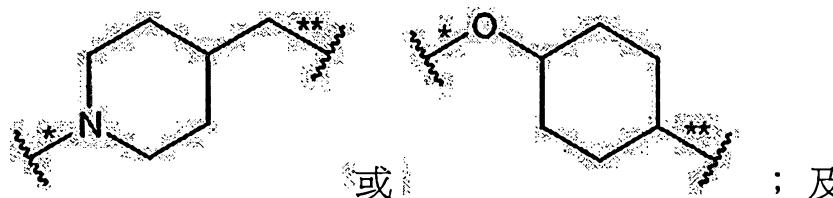
Z 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基或鹵原子；

W 為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、
 $-NR^{W1}R^{W2}$ 、視需要經取代之胺甲醯基或視需要經取代
 之環狀基團；

R^{W1} 為視需要經取代之烷基或醯基；

R^{W2} 為氫原子或取代基；

L 為



; 及

R^1 、 R^2 與 R^3 分別獨立地為氫原子或取代基；或

R^1 與 R^2 視需要彼此鍵結而與各相鄰碳原子共同形成視
 需要再經取代之 3-至 6-員環。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中

Z 為 C_{1-6} 烷氧基；

W 為

- (1) C_{1-10} 烷基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代，
- (2) C_{1-10} 烷氧基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代，
- (3) C_{6-14} 芳基，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：
 - (a) C_{1-6} 烷氧基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代，及
 - (b) 3-至 14-員非芳族雜環基，
- (4) 5-至 14-員芳族雜環基，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：
 - (a) C_{1-6} 烷基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代，及
 - (b) C_{1-6} 烷氧基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代，
- (5) 3-至 14-員非芳族雜環基，視需要經選自下列者之 1 至 5 個取代基取代：視需要經 1 至 5 個鹵原子取代之 C_{1-6} 烷基；
- (6) 氨甲醯基，視需要經選自下列者之取代基單取代或二取代：
 - (a) C_{1-6} 烷基，及
 - (b) 5-至 14-員芳族雜環基，視需要經 1 至 5 個 C_{1-6} 烷基取代，或
- (7) C_{3-10} 環烷基，視需要經 1 至 5 個鹵原子取代；
 R^1 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，及 R^2 與 R^3 分別為氫原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中

X 為 氧 原 子 或 鍵 結 ；

Y¹ 為 CH 或 N ；

Y² 為 N ；

Z 為 C₁₋₆ 烷 氧 基 ；

W 為

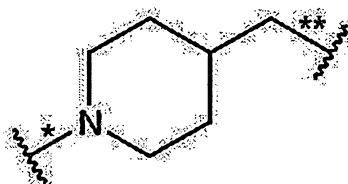
(1) C₁₋₆ 烷 基 ， 視 需 要 經 1 至 5 個 鹵 原 子 取 代 ，

(2) C₁₋₆ 烷 氧 基 ， 視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 取 代 ，

(3) 3-至 14-員 非 芳 族 雜 環 基 ， 視 需 要 經 選 自 下 列 者 之 1 至 5 個 取 代 基 取 代 : 視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 取 代 之 C₁₋₆ 烷 基 ， 或

(4) C₃₋₁₀ 環 烷 基 ， 視 需 要 經 1 至 5 個 鹤 原 子 取 代 ；

L 為



; 及

R¹、R² 與 R³ 分 別 為 氢 原 子 。

4. 一 種 化 合 物 或 其 鹽 ， 該 化 合 物 為 (6-((1-(5-甲 氧 基 -2-(3,3,3-三 氟 丙 基)苯 基)哌 呪 -4-基)甲 氧 基)-3,4-二 氢 -2H-哌 哌 并 [2,3-c] 吡 呪 -4-基)乙 酸 。

5. 一 種 化 合 物 或 其 鹽 ， 該 化 合 物 為 (6-((1-(2-甲 氧 基 -5-(2,2,3,3,3-五 氟 丙 氧 基)吡 呪 -4-基)哌 呪 -4-基)甲 氧 基)-3,4-二 氢 -2H-哌 哌 并 [2,3-c] 吡 呪 -4-基)乙 酸 。

6. 一 種 化 合 物 或 其 鹽 ， 該 化 合 物 為 (6-((1-(5-甲 氧 基 -2-

(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸。

7. 一種化合物或其鹽，該化合物為(6-((1-(2-(4,4-二氟環己基)-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸。
8. 一種化合物或其鹽，該化合物為(6-((1-(2-甲氧基-5-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶-4-基)乙酸。
9. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽。
10. 如申請專利範圍第9項所述之醫藥，其為GPR40受體功能調節劑。
11. 如申請專利範圍第9項所述之醫藥，其為糖尿病之預防劑或治療劑。
12. 一種調節哺乳動物之GPR40受體功能之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽。
13. 一種預防或治療哺乳動物之肥胖症或糖尿病之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽。
14. 一種申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽的用途，係用於製造預防或治療肥胖症或糖尿病之藥劑。
15. 如申請專利範圍第1項所述之化合物或其鹽，其用於預防或治療肥胖症或糖尿病。