



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201831451 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：106141099

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/74 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/4418(2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/28

歐洲專利局

16200889.0

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：艾克哈德特 瑪夏斯 ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；瓦格納 霍葛 WAGNER,

HOLGER (DE)；彼德斯 史緹芬 PETERS, STEFAN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 100 頁

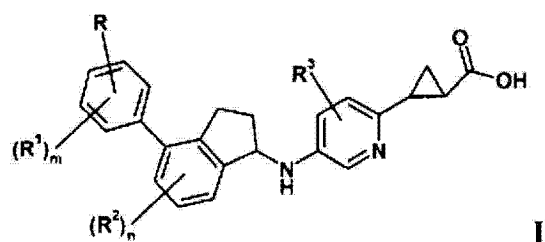
(54)名稱

二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸、醫藥組合物及其用途

INDANYLAMINOPYRIDYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACIDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF

(57)摘要

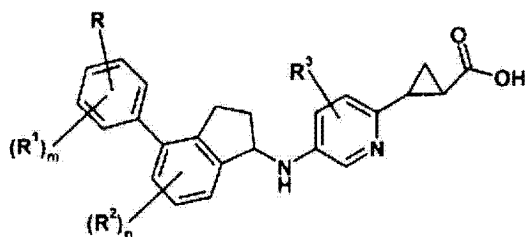
本發明係關於通式 I 化合物，



I

其中基團 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m 及 n 係如技術方案 1 中所定義，該等化合物具有有價值之藥理學性質，尤其結合至 GPR40 受體並調節其活性。該等化合物適於治療並預防會受此受體影響之疾病，例如代謝性疾病、尤其 2 型糖尿病。此外，本發明係關於新穎中間體，其可用於合成式 I 化合物。

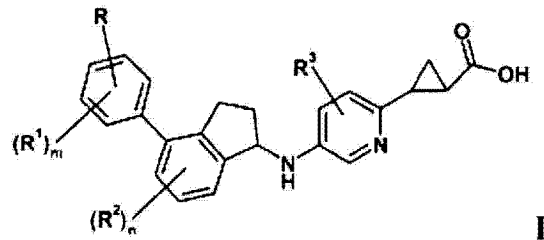
The present invention relates to compounds of general formula I,



I

wherein the groups R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m and n are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to the GPR40 receptor and modulate its activity. The compounds are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in particular diabetes type 2. Furthermore, the invention relates to novel intermediates, useful for the synthesis of compounds of formula I.

特徵化學式：



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸、醫藥組合物及其用途

### 【英文發明名稱】

INDANYLAMINOPYRIDYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC  
ACIDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF

### 【技術領域】

本發明係關於新穎二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸，其為G蛋白偶聯受體40 (GPR40，亦稱為游離脂肪酸受體FFAR 1)之激動劑；其製備方法；含有該等化合物之醫藥組合物；及其用於預防及/或治療會受GPR40功能調節影響之疾病之醫療用途。具體而言，本發明之醫藥組合物適於預防及/或治療代謝性疾病，例如糖尿病，更特定而言2型糖尿病，及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及異常血脂症。

### 【先前技術】

代謝性疾病係由異常代謝過程引起之疾病，且可係因遺傳性酶異常所致之先天性疾病，或因內分泌器官疾病或諸如肝臟或胰臟等代謝重要器官之衰竭所致之後天性疾病。

糖尿病係源自多種致病因素之疾病狀態或過程，且定義為與所致器官損傷及代謝過程之功能障礙相關之慢性高血糖症。端視其病因，可區分若干種糖尿病形式，該等糖尿病形式係由於胰島素之絕對(胰島素分泌缺乏或減少)或相對缺乏所致。I型糖尿病(IDDM，胰島素依賴性糖尿病)通常發生在不到20歲之青少年中。假定其具有自體免疫病因，導致胰島炎且隨後破壞負責胰島素合成之朗格罕氏(Langerhans)島之β細胞。另外，在

成人潛在自體免疫糖尿病(LADA；Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)中， $\beta$ 細胞係因自體免疫攻擊而受到破壞。由剩餘胰島細胞所產生之胰島素量過低，從而導致升高之血糖含量(高血糖症)。II型糖尿病通常發生在較大年齡。其尤其與肝臟及骨骼肌中之對胰島素之抗性相關，但亦與朗格罕氏島之缺陷相關。高血糖含量(亦及高血脂含量)進而導致 $\beta$ 細胞功能損傷及 $\beta$ 細胞凋亡增加。

持續性或控制不足之高血糖症與寬範圍之病理學相關。糖尿病係極度失能性疾病，此乃因當今常用抗糖尿病藥物不能充分控制血糖含量以致無法完全防止高血糖及低血糖含量之發生。過高血糖含量具有毒性且引起長期併發症，例如視網膜病變、腎病、神經病變及周圍血管疾病。亦存在眾多種糖尿病患者具有實質性風險之相關病狀，例如肥胖症、高血壓、中風、心臟病及高脂血症。

肥胖症與增加的後續疾病(例如心血管疾病、高血壓、糖尿病、高脂血症)之風險及增加之死亡率相關。糖尿病(胰島素抗性)及肥胖症係「代謝症候群」之一部分，該症候群定義為若干種疾病之間之連鎖(亦稱為症候群X、胰島素抗性症候群或死亡四重奏(deadly quartet))。該等疾病通常發生在相同患者中且係發生II型糖尿病及心血管疾病之主要風險因素。已提出，治療II型糖尿病、心臟病及其他代謝症候群事件需要控制脂質含量及葡萄糖含量(例如，參見Diabetes 48: 1836-1841, 1999；JAMA 288: 2209-2716, 2002)。

游離脂肪酸受體GPR40 (亦稱為FFAR、FFAR1或FFA1)係細胞表面受體及G蛋白偶聯受體基因超家族之成員，基於相應蛋白質中7個假定跨膜區之預測存在，其最初鑑別為所謂的孤兒受體，亦即無已知配體之受體

(Sawzdargo 等人(1997) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239: 543-547)。發現GPR40在若干特定細胞類型中高度變現：胰臟 $\beta$ 細胞及胰島素分泌細胞系以及腸內分泌細胞、味覺細胞中，且報導在免疫細胞、脾細胞及人類及猴腦中表現。同時，認為不同鏈長度之脂肪酸代表GPR40之內源性配體，其活化主要與細胞內信號傳導G蛋白之Gq家族之調節及升高之鈣含量之伴隨誘導相關聯，但亦已報導活化Gs及Gi蛋白可調節cAMP之細胞內含量。GPR40尤其由長鏈FFA（具體而言油酸）以及PPAR- $\gamma$ 激動劑羅格列酮(rosiglitazone)活化。

已認識到，用作GPR40活化劑之脂肪酸藉助胰島素分泌細胞中所表現之GPR40受體增強升高之血糖誘導之胰島素分泌(Itoh 等人(2003) *Nature* 422: 173-176；Briscoe 等人(2003) *J. Biol. Chem.* 278: 11303-11311；Kotarsky 等人(2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301: 406-410)。儘管最初存在爭議，但使用GPR40激動劑似乎適於增加胰島素釋放以用於治療糖尿病(例如，參見Diabetes 2008, 57, 2211；J. Med. Chem. 2007, 50, 2807)。通常，長期糖尿病療法導致胰島活性逐漸減少，使得在延長時期之治療後，2型糖尿病患者需要每日胰島素注射治療來代替。GPR40激動劑可具有恢復或保持胰島功能之潛力，因此，GPR40激動劑亦可因其可延遲或防止2型糖尿病患者之胰島功能減少及喪失而係有益的。

充分確立腸促胰島素GLP-1（類升糖素肽-1）及GIP（葡萄糖依賴性促胰島素性肽；亦稱為抑胃肽）刺激胰島素分泌且在活體內由DPP-4快速鈍化。該等肽基激素係由位於小腸上皮中之內分泌細胞分泌。當該等內分泌細胞感測到消化道內腔中葡萄糖濃度增加時，其作為腸促胰島素釋放之觸

發器。腸促胰島素藉助循環運至胰臟中之 $\beta$ 細胞，且在預期由消化膳食引起之血糖升高下引起 $\beta$ 細胞分泌更多的胰島素。指示GPR40對腸促胰島素(包括CCK、GLP-1、GIP、PYY及可能的其他者)自腸內分泌細胞之釋放之調節作用的進一步研究表明，GPR40調節劑亦可間接藉由(例如) GLP-1及可能的GIP對胰島素釋放之協同效應促使胰島素自胰臟 $\beta$ 細胞之釋放增強，且其他釋放腸促胰島素亦可促成GPR40調節對代謝性疾病之總體有益貢獻。GPR40調節藉助升高腸促胰島素之血漿含量而對胰島素釋放之間接貢獻可藉由共投與負責腸促胰島素降解之酶之抑制劑(例如DPP-4抑制劑)而進一步增強。

胰島素不平衡導致諸如II型糖尿病之病狀，其為一種嚴重代謝性疾病。對GPR40在調節胰島素分泌方面之功能之調節指示，能夠調節GPR40功能之治療劑可用於治療諸如糖尿病及與該疾病相關之病狀之病症，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及異常血脂症。

### 本發明之目標

本發明之目標係提供新穎化合物(在下文中描述為式I化合物)、尤其新穎二氫茛胺吡啶基-環丙烷羧酸，其對於G蛋白偶聯受體GPR40有活性，尤其係G蛋白偶聯受體GPR40之激動劑。

本發明之另一目標係提供新穎化合物、尤其新穎二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸，其在活體外及/或活體內對G蛋白偶聯受體GPR40具有活化效應且具有適宜藥理學及藥物動力學性質以使其用作藥物。

本發明之另一目標係提供有效GPR40激動劑，其尤其用於治療代謝性病症，例如糖尿病、異常血脂症及/或肥胖症。

本發明之另一目標係提供治療患者中由G蛋白偶聯受體GPR40之活化

介導之疾病或病狀之方法。

本發明之另一目標係提供醫藥組合物，其包含至少一種根據本發明之化合物。

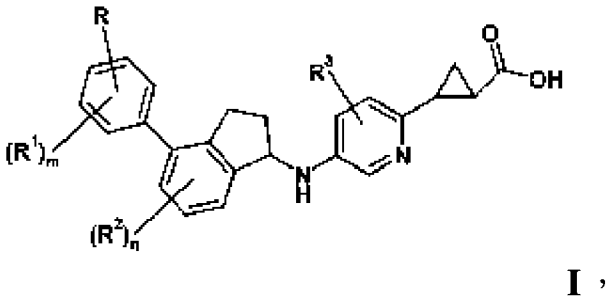
本發明之另一目標係提供至少一種根據本發明之化合物與一或多種額外治療劑之組合。

熟習此項技術者依據上文及下文中之描述及實例可明瞭本發明之其他目標。

GPR40調節劑為業內所已知，例如揭示於WO 2004/041266 (EP 1 559 422)、WO 2007/033002、WO 2009/157418及WO 2013/178575中之化合物。本發明之二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸可提供若干優點，例如增強之功效、高代謝及/或化學穩定性、高選擇性及耐受性、增強之溶解度及形成穩定鹽之可能性。

**【發明內容】**

在第一態樣中，本發明係關於下式化合物



其中

R 係選自由以下組成之群R-G1：

H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、NC-、HNR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜環基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜芳基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、C<sub>1-4</sub>-烷

基-O-C(=O)-、O<sub>2</sub>N-、HR<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-R<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、雜環基-C(=O)-NR<sup>N</sup>-、雜芳基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、雜芳基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-烷基-O-、HOOC-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、雜環基-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、苯基-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、雜環基-O-、雜芳基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S-、雜環基-S-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>-、苯基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜芳基-S(=O)<sub>2</sub>-、HNR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基、苯基及雜芳基，

其中每一烷基、環烷基及雜環基或形成R之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：Cl、C<sub>1-3</sub>-烷基、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-烷基-O-及C<sub>1-3</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-；且

其中每一苯基及雜芳基或形成R之基團內之子基團視情況經1至5個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、C<sub>1-3</sub>-烷基、HF<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、F<sub>3</sub>C-O-及C<sub>1-3</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜環基或形成R之基團內之子基團係選自

環丁基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-、-S-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代，及/或1個CH基團由N替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代，第二個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-、-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代，及/或1個CH基團由N替代；及

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中2個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-替代或1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-

替代且另一個由-O-替代且第三個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代，及/或1個CH基團由N替代；

其中每一雜芳基或形成R之基團內之子基團係選自

四唑基及含有1個、2個或3個彼此獨立地選自=N-、-NR<sup>N</sup>-、-O-及-S-之雜原子之5員或6員雜芳香族環，其中在含有-HC=N-單元之雜芳香族基團中，此基團視情況由-NR<sup>N</sup>-C(=O)-替代；

其中在具有一或多個NH基團之雜芳基及雜環基環中，該等NH基團中之每一者由NR<sup>N</sup>替代；

R<sup>1</sup> 係選自由以下組成之群R<sup>1</sup>-G1：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基-、HO-C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-、HO-、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(O)-及C<sub>1-4</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-，

其中任一烷基及環烷基或形成R<sup>1</sup>之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代，且其中若m係2、3或4，則多個R<sup>1</sup>可相同或不同；

m係選自1、2、3及4之整數；

R<sup>2</sup> 係選自由以下組成之群R<sup>2</sup>-G1：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-及C<sub>1-4</sub>-烷基氧基，

其中任一烷基或形成R<sup>2</sup>之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代，且其中若n係2或3，則多個R<sup>2</sup>可相同或不同；

R<sup>3</sup> 係選自由以下組成之群R<sup>3</sup>-G1：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-及C<sub>1-4</sub>-烷基-O-，

其中每一烷基或形成R<sup>3</sup>之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代；

$n$  係選自1、2及3之整數；

$R^N$  係彼此獨立地選自由以下組成之群 $R^N-G1$ ：H、 $C_{1-4}$ -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基- $(H_2C)-$ 、 $C_{1-3}$ -烷基- $O-C_{1-4}$ -烷基-、 $C_{1-4}$ -烷基- $C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$ -烷基- $NH-C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$ -烷基- $N(C_{1-4}$ -烷基)- $C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$ -烷基- $O-C(=O)-$ 及 $C_{1-4}$ -烷基- $S(=O)_2-$ ，

其中每一烷基或形成 $R^N$ 之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代；

其中在上文所提及之任何定義中且若未另外指定，否則任一烷基或子基團可係直鏈或具支鏈，

同種型、互變異構物、立體異構物、代謝物、前藥、溶劑合物、水合物及其鹽，具體而言其與無機或有機酸或鹼或其組合之生理上可接受之鹽。

定義內使用之延長部分- $G_n$ 意欲鑑別各別取代基之種類 $n$ 。舉例而言， $R-G1$ 定義取代基 $R$ 之種類1。

表述「視情況經1個或多個F原子取代」意指各別基團或子部分中無或一個至最多連續所有結合至碳原子之H原子可由F原子替代，較佳1至5個H原子或更佳1至3個H原子可由F原子替代。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含一或多種根據本發明之通式I化合物或一或多種其醫藥上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明係關於在有需要之患者中治療由活化G蛋白偶聯受體GPR40介導之疾病或病狀之方法，其特徵在於向該患者投與通式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供治療有需要之患者之代謝性疾病或病症(例如糖尿病、異常血脂症及/或肥胖症)之方法，其特徵在於向該患者投與治療有效量之通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於如上文及下文中所闡述之治療方法之藥物。

根據本發明之另一態樣，提供通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於如上文及下文中所闡述之治療方法中。

在另一態樣中，本發明係關於治療患者中由G蛋白偶聯受體**GPR40**之活化介導之疾病或病狀之方法，其包括向該需要此治療之患者投與治療有效量之通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療有效量之一或多種額外治療劑之組合之步驟。

在另一態樣中，本發明係關於通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之組合之用途，其用於治療由G蛋白偶聯受體**GPR40**之活化介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含通式**I**化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種額外治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

熟習此項技術者自如上文及下文中所闡述之說明書及實驗部分可明瞭本發明之其他態樣。

### 【實施方式】

除非另有說明，否則基團、殘基及取代基、具體而言**R**、**R**<sup>1</sup>、**R**<sup>2</sup>、**R**<sup>3</sup>、**m**及**n**係如上文及下文所定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現若干次，則其可具有相同或不同含義。根據本發明之化合物之個別基團

及取代基之一些較佳含義將在下文中給出。該等定義中之任一者及每一者可彼此組合。

**R :**

**R-G1 :**

基團R較佳係選自如上文所定義之群R-G1。

**R-G2 :**

在另一實施例中，基團R係選自由以下組成之群R-G2：

H、F、Cl、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、NC-、HNR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜環基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、HR<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-R<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、雜環基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-烷基-O-、HOOC-(C<sub>1-2</sub>-烷基)-O-、雜環基-C<sub>1-2</sub>-烷基-O-、苯基-C<sub>1-2</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、雜環基-O-、雜芳基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>-、HNR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基及雜芳基，

其中每一烷基、環烷基及雜環基或形成R之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：

Cl、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>HN-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜芳基或形成R之基團內之子基團視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜環基或形成R之基團內之子基團係選自

環丁基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代，第二個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-、-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

其中每一雜芳基或形成R之基團內之子基團係選自

四唑基、含有1個、2個或3個彼此獨立地選自=N-、-NH-、O及S之雜原子之5員雜芳香族環及含有1個或2個=N-原子之6員雜芳香族環，其中-HC=N-單元視情況由-NH-C(=O)-替代；

且其中在以上雜芳基及雜環基或含有一或多個NH之子基團中之每一者中，該(等)基團由NR<sup>N</sup>替代。

### **R-G3：**

在另一實施例中，基團R係選自由以下組成之群R-G3：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-環烷基、NC-、H<sub>2</sub>N-C(=O)-、C<sub>1-3</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、H<sub>2</sub>N-、C<sub>1-3</sub>-烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-5</sub>-烷基-O-、HOOC-CH<sub>2</sub>-O-、雜環基-CH<sub>2</sub>-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、雜環基-O-、雜芳基-O-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基及雜芳基，

其中每一烷基、環烷基及雜環基或形成R之基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1個選自以下之基團取代：Cl、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>HN-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜芳基或形成R之基團內之子基團視情況經1至2個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜環基或形成R之基團內之子基團係選自

環丁基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

其中每一雜芳基或形成R之基團內之子基團係選自四唑基、含有1個、2個或3個彼此獨立地選自=N-、-NH-、O及S之雜原子之5員雜芳香族環及含有1個或2個=N-原子之6員雜芳香族環，其中

-HC=N-單元視情況由-NH-C(=O)-替代；

且其中在每一雜芳基及雜環基或在R-G3下所提及之含有一或多個NH之子基團中，該(等)基團由NR<sup>N</sup>替代。

#### **R-G4：**

根據另一實施例，基團R係選自由以下組成之群R-G4：

H、F、Cl、H<sub>2</sub>NC(=O)-、H<sub>3</sub>CNH-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HOOC-；

視情況經1個或多個F取代或視情況經HO-單取代之C<sub>1-3</sub>-烷基；

視情況經NC-單取代之環丙基；

視情況經C<sub>1-4</sub>-烷基、HOOC-、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或1,1-二側氧基四氫噻喃基單取代之H<sub>3</sub>C-O-，

其中視情況附接至H<sub>3</sub>C-O-之該C<sub>1-4</sub>-烷基視情況經NC-、HO-或H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-單取代，且

其中該等氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基及1,1-二側氧基四氫噻喃基視情況經H<sub>3</sub>C-或HO-單取代；

視情況經HO-單取代之四氫呋喃基-O-；四氫吡喃基-O-；及

選自以下之雜芳基：吡唑基、[1,3,4]噁二唑基、四唑基、吡啶基、

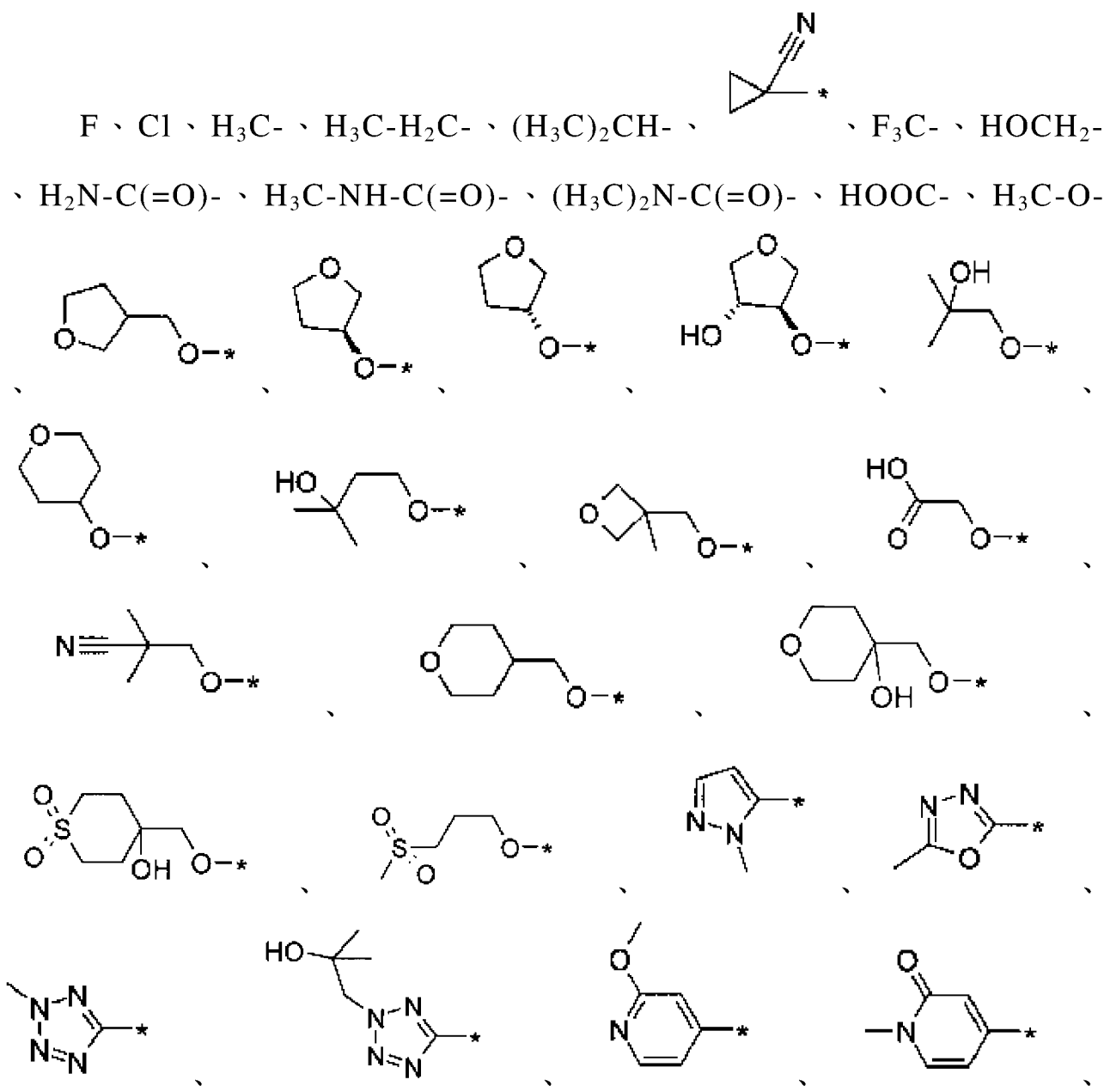
吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-2-酮基及嘧啶-4-酮基，

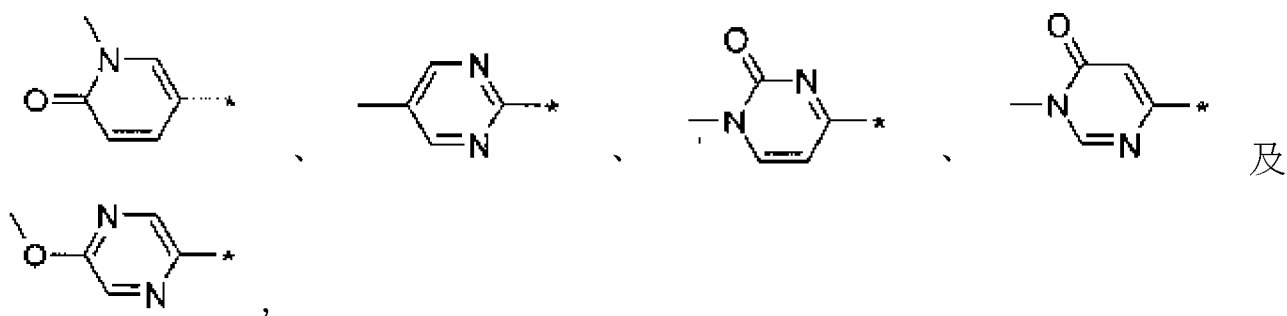
其中該等雜芳基中之每一者視情況經H<sub>3</sub>C-或H<sub>3</sub>C-O-單取代，且

其中該等雜芳基中之每一H-N基團視情況經H<sub>3</sub>C-N或(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(OH)-H<sub>2</sub>C-N替代。

**R-G5：**

在另一實施例中，基團R係選自由以下組成之群R-G5：

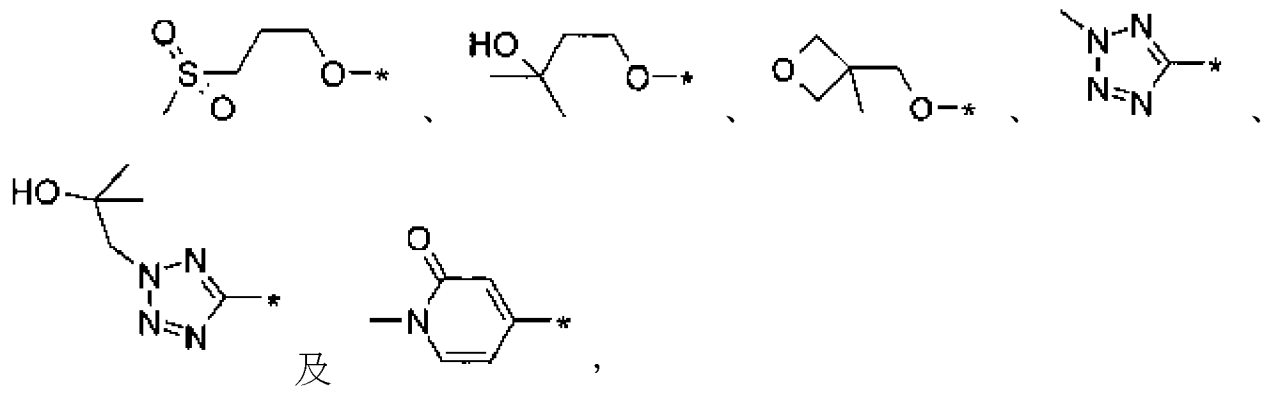




其中星號(-\*)指示附接位點/點。

**R-G6 :**

在另一實施例中，基團R係選自由以下組成之群R-G6：



其中星號(-\*)指示附接位點/點。

**R<sup>1</sup> :**

**R<sup>1</sup>-G1 :**

基團R<sup>1</sup>較佳係選自如上文所定義之群R<sup>1</sup>-G1。

**R<sup>1</sup>-G2 :**

根據一個實施例，基團R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群R<sup>1</sup>-G2：H、F、Cl、C<sub>1-3</sub>-烷基、環丙基、NC-、HO-及C<sub>1-3</sub>-烷基-O-，

其中每一烷基或在R<sup>1</sup>-G2下所提及基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代。

**R<sup>1</sup>-G3 :**

根據一個實施例，基團R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群R<sup>1</sup>-G3：H、F、

Cl、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 及 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 。

**$\text{R}^1\text{-G4}$ ：**

根據一個實施例，基團 $\text{R}^1$ 係選自由 $\text{H}_3\text{C}-$ 組成之群 $\text{R}^1\text{-G4}$ 。

**$\text{R}^2$ ：**

**$\text{R}^2\text{-G1}$ ：**

基團 $\text{R}^2$ 較佳係選自如上文所定義之群 $\text{R}^2\text{-G1}$ 。

**$\text{R}^2\text{-G2}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^2$ 係選自由以下組成之群 $\text{R}^2\text{-G2}$ ：H、F、Cl、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 、NC-及 $\text{H}_3\text{CO}-$ 。

**$\text{R}^2\text{-G3}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^2$ 係選自由H及F組成之群 $\text{R}^2\text{-G3}$ 。

**$\text{R}^2\text{-G4}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^2$ 係選自由H組成之群 $\text{R}^2\text{-G4}$ 。

**$\text{R}^2\text{-G5}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^2$ 係選自由F組成之群 $\text{R}^2\text{-G5}$ 。

**$\text{R}^3$ ：**

**$\text{R}^3\text{-G1}$ ：**

基團 $\text{R}^3$ 較佳係選自如上文所定義之群 $\text{R}^3\text{-G1}$ 。

**$\text{R}^3\text{-G2}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^3$ 係選自由以下組成之群 $\text{R}^3\text{-G2}$ ：H、F、Cl、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、NC-及 $\text{H}_3\text{CO}-$ 。

**$\text{R}^3\text{-G3}$ ：**

在另一實施例中，基團 $\text{R}^3$ 係選自由H組成之群 $\text{R}^3\text{-G3}$ 。

**R<sup>N</sup> :**

**R<sup>N</sup>-G1 :**

基團R<sup>N</sup>較佳係選自如上文所定義之群R<sup>N</sup>-G1 。

**R<sup>N</sup>-G2 :**

在另一實施例中，基團R<sup>N</sup>係選自由以下組成之群R<sup>N</sup>-G2：H、C<sub>1-3</sub>-烷基、HO-C<sub>1-4</sub>-烷基-H<sub>2</sub>C-、H<sub>3</sub>C-O-C<sub>1-4</sub>-烷基-、C<sub>1-3</sub>-烷基-C(=O)-及C<sub>1-3</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>- 。

**R<sup>N</sup>-G3 :**

在另一實施例中，基團R<sup>N</sup>係選自由以下組成之群R<sup>N</sup>-G3：H、H<sub>3</sub>C-、HO-C<sub>3</sub>-烷基-H<sub>2</sub>C-、H<sub>3</sub>C-C(=O)-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>- 。

**m :**

m係選自1、2、3及4之整數。

較佳地，m係選自1及2之整數。

更佳地，m係2。

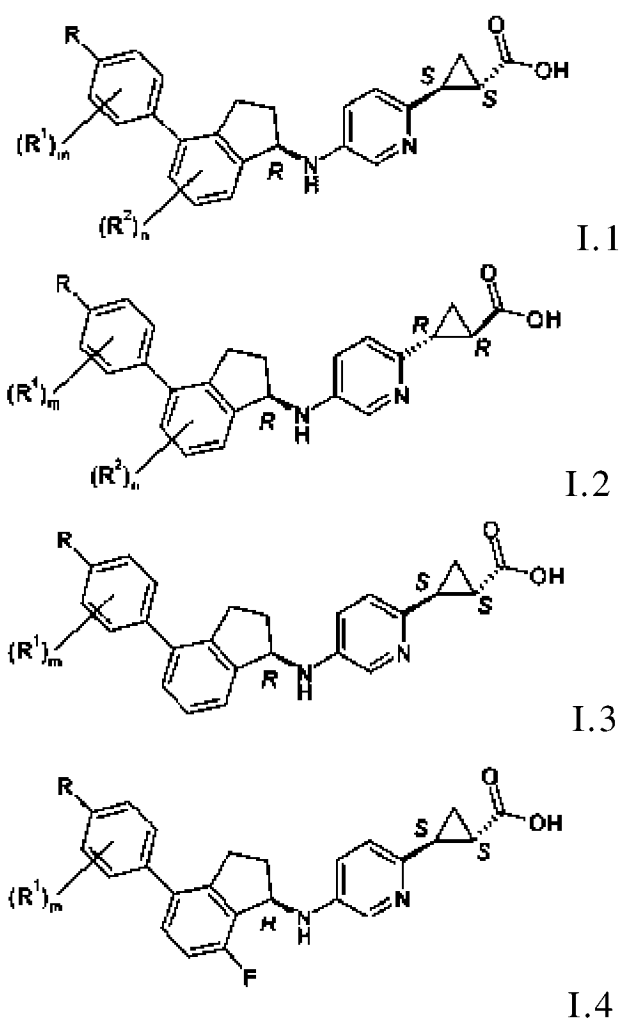
**n :**

n係選自1、2及3之整數。

較佳地，n係選自1及2之整數。

更佳地，n係1。

式I化合物之以下較佳實施例係使用通式I.1、I.2、I.3及I.4來描述，其中涵蓋其任何互變異構物、溶劑合物、水合物及鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽。



根據本發明之較佳子類實施例(E)之實例闡述於下表1中，其中每一實施例之每一取代基係根據如上文中所闡述之定義來定義，且其中式I、I.1、I.2、I.3及I.4之所有其他取代基係根據下文中所闡述之定義來定義。舉例而言，在R-下之行中及在E1之列中之條目-G1意指在實施例E1中取代基R係選自指定為R-G1之定義。相同情形以類似方式適用於通式中所併入之其他變量。

表1：

| E  | R-  | R <sup>1</sup> - | R <sup>2</sup> - | R <sup>3</sup> - | R <sup>N</sup> - | m       | n     |
|----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|-------|
| E1 | -G1 | -G1              | -G1              | -G1              | -G1              | 1,2,3,4 | 1,2,3 |
| E2 | -G1 | -G1              | -G1              | -G2              | -G2              | 1,2     | 1,2   |
| E3 | -G1 | -G1              | -G1              | -G3              | -G3              | 1,2     | 1,2   |
| E4 | -G1 | -G1              | -G2              | -G3              | -G3              | 1,2     | 1,2   |

| <b>E</b>   | <b>R-</b>  | <b>R<sup>1</sup>-</b> | <b>R<sup>2</sup>-</b> | <b>R<sup>3</sup>-</b> | <b>R<sup>N</sup>-</b> | <b>m</b>   | <b>n</b>   |
|------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|------------|
| <b>E5</b>  | <b>-G1</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G1</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E6</b>  | <b>-G1</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E7</b>  | <b>-G1</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E8</b>  | <b>-G2</b> | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E9</b>  | <b>-G3</b> | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>-G1</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E10</b> | <b>-G3</b> | <b>-G1</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E11</b> | <b>-G3</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E12</b> | <b>-G2</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E13</b> | <b>-G3</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E14</b> | <b>-G1</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E15</b> | <b>-G1</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E16</b> | <b>-G1</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E17</b> | <b>-G1</b> | <b>-G4</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E18</b> | <b>-G2</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E19</b> | <b>-G2</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E20</b> | <b>-G2</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E21</b> | <b>-G2</b> | <b>-G4</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E22</b> | <b>-G3</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E23</b> | <b>-G3</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E24</b> | <b>-G3</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E25</b> | <b>-G3</b> | <b>-G4</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>1,2</b> | <b>1,2</b> |
| <b>E26</b> | <b>-G4</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1,2</b> |
| <b>E27</b> | <b>-G4</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |
| <b>E28</b> | <b>-G4</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |
| <b>E29</b> | <b>-G4</b> | <b>-G4</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |
| <b>E30</b> | <b>-G5</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1,2</b> |
| <b>E31</b> | <b>-G5</b> | <b>-G2</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |
| <b>E32</b> | <b>-G5</b> | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |
| <b>E33</b> | <b>-G5</b> | <b>-G4</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-G3</b>            | <b>-</b>              | <b>2</b>   | <b>1</b>   |

另一實施例係關於彼等式I化合物，其中

R係選自由以下組成之群：

H、F、Cl、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $\text{H}_3\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HOOC}-$ ；

視情況經1個或多個F取代或視情況經HO-單取代之 $\text{C}_{1-3}$ -烷基；

視情況經NC-單取代之環丙基；

視情況經 $\text{C}_{1-4}$ -烷基、 $\text{HOOC}-$ 、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或1,1-二側氧基四氫噻喃基單取代之 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ ，

其中視情況附接至 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 之該 $\text{C}_{1-4}$ -烷基視情況經NC-、HO-或 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 單取代，且

其中該等氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基及1,1-二側氧基四氫噻喃基視情況經 $\text{H}_3\text{C}-$ 或HO-單取代；

視情況經HO-單取代之四氫呋喃基-O-；四氫吡喃基-O-；及

選自以下之雜芳基：吡啶基、[1,3,4]噁二唑基、四唑基、吡啶基、吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-2-酮基及嘧啶-4-酮基，

其中該等雜芳基中之每一者視情況經 $\text{H}_3\text{C}-$ 或 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 單取代，且

其中該等雜芳基中之每一H-N基團視情況經 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ 或 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ 替代；

$\text{R}^1$ 係 $\text{H}_3\text{C}-$ ；

m係2；

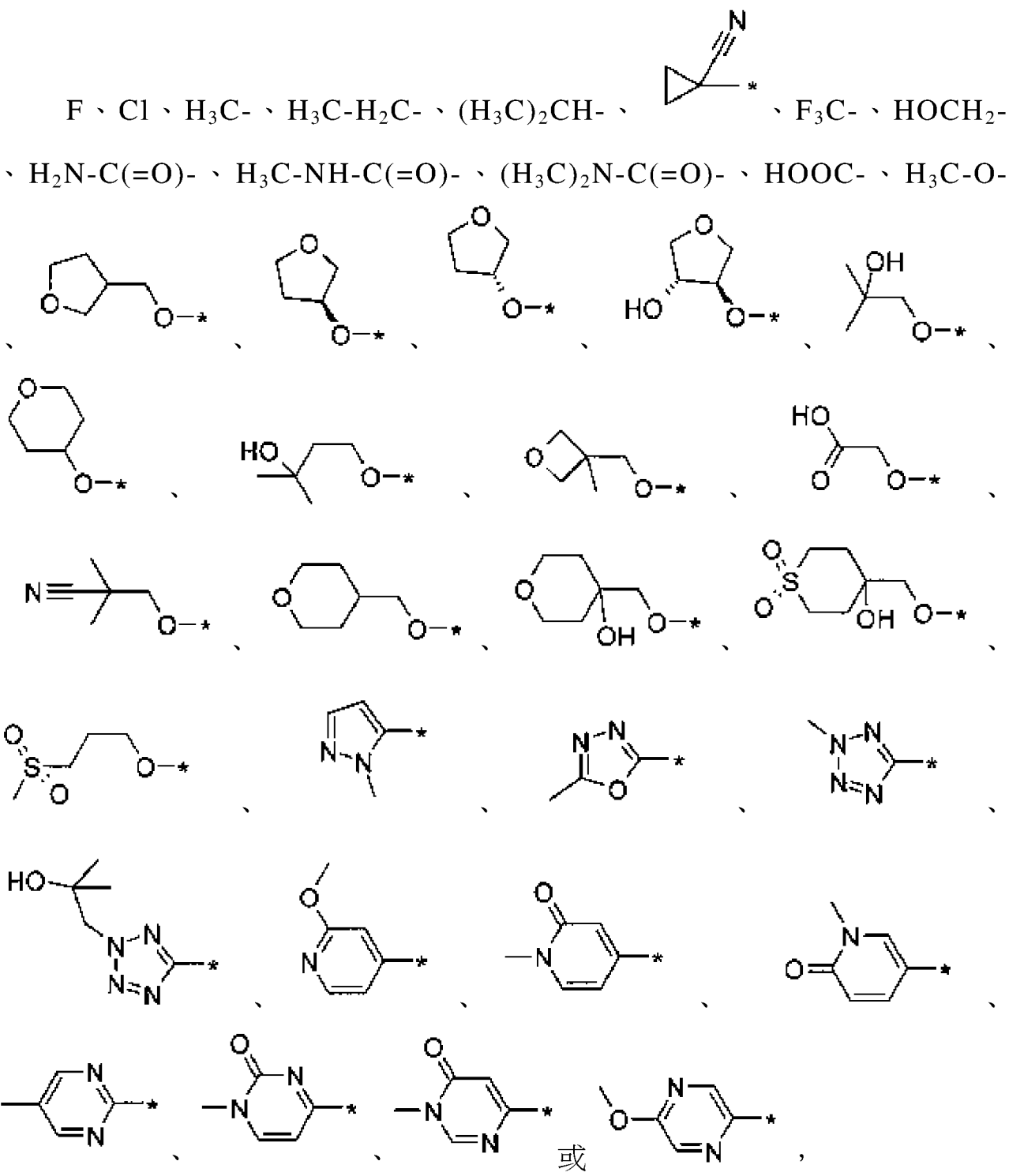
$\text{R}^2$ 係H或F；

n係1；且

$\text{R}^3$ 係H。

另一實施例係關於彼等式I化合物，其中

R係選自由以下組成之群：



其中星號(-\*)指示附接位點/點；

R<sup>1</sup>係H<sub>3</sub>C-；

m係2；

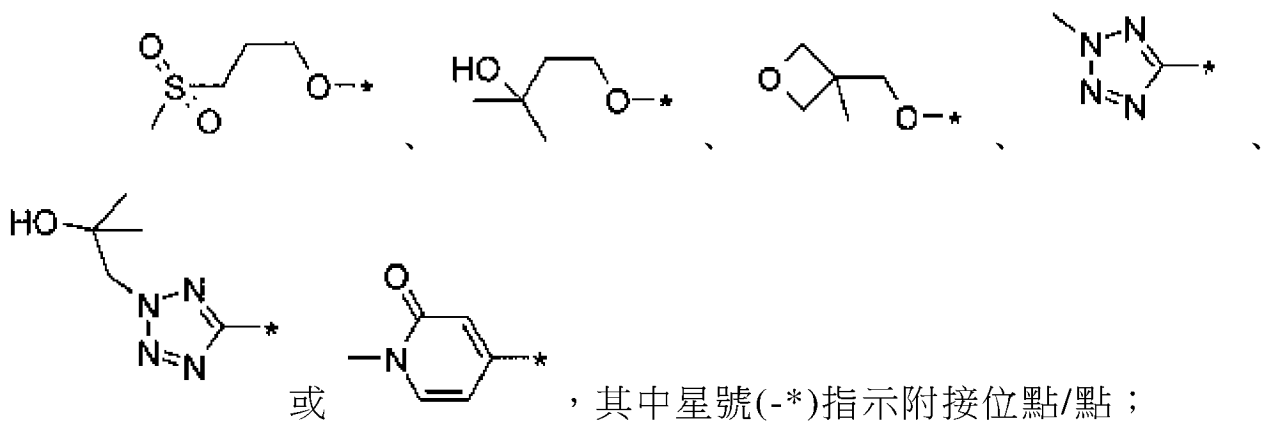
$R^2$ 係H或F；

n係1；且

$R^3$ 係H。

另一實施例係關於彼等式I化合物，其中

R係



$R^1$ 係 $H_3C-$ ；

m係2；

$R^2$ 係H或F；

n係1；且

$R^3$ 係H。

尤佳化合物、包括其互變異構物及立體異構物、其鹽或其任何溶劑合物或水合物闡述於下文之實驗部分中。

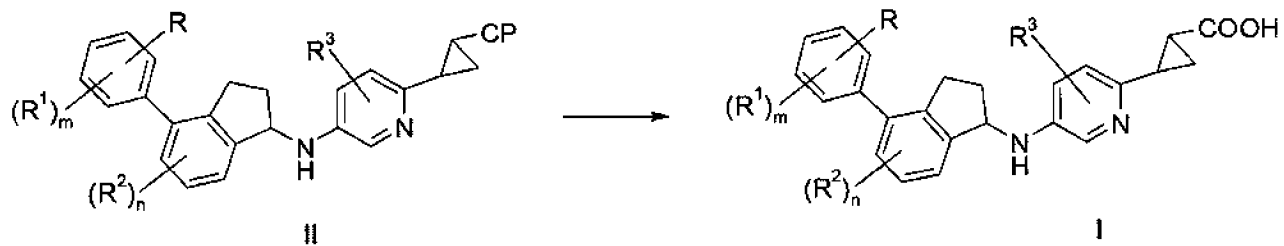
根據本發明之化合物及其中間體可使用熟習此項技術者已知且闡述於有機合成文獻中之合成方法來獲得，例如使用闡述於「**Comprehensive Organic Transformations**」，第2版，Richard C. Larock, John Wiley & Sons, 2010及「**March's Advanced Organic Chemistry**」，第7版，Michael B. Smith, John Wiley & Sons, 2013中之方法。較佳地，該等化合物係以類似於下文更全面解釋(尤其如實驗部分中所闡述)之製備方法來獲得。在

一些情形中，可改變實施反應方案時採用之順序。亦可使用熟習此項技術者已知但本文未詳細闡述之該等反應之變體。熟習此項技術者在研究下文方案後將明瞭用於製備根據本發明之化合物之一般製程。起始化合物可商業購得或可藉由文獻或本文中所闡述之方法來製備，或可以類似或相似方式來製備。在實施反應之前，可使用習用保護基團來保護化合物中之任何相應官能基。該等保護基團可在反應順序內之適宜階段使用熟習此項技術者熟悉且闡述於文獻中之方法再次裂解，該等文獻例如「Protecting Groups」，第3版，Philip J. Kocienski, Thieme, 2005，及「Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006。

本發明之化合物**I**較佳係自帶有如方案1中所描繪之呈經保護或經掩蔽形式之羧酸官能基之前體**II**獲得；R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m及n具有如上文及下文中所定義之含義。羧酸之合適前體基團可係(例如)羧酸酯、羧酸醯胺、氰基、烯烴、噁唑或噻唑。所有該等基團均已藉由有機化學文獻中所闡述且熟習此項技術者已知之不同方式轉化成羧酸官能基。較佳前體基團係羧酸C<sub>1-4</sub>-烷基酯或羧酸苄基酯，其每一者可額外地經氟、甲基及/或甲氧基單取代或多取代。該等酯基可用酸(例如鹽酸或硫酸)或鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)水解以產生羧酸官能基。水解較佳在0至120°C下在水性溶劑中進行，例如水及四氫呋喃、1,4-二噁烷、醇(例如甲醇、乙醇及異丙醇)或二甲亞砜。第三丁基酯較佳在酸性條件(例如三氟乙酸或鹽酸)下於諸如二氯甲烷、1,4-二噁烷、異丙醇或乙酸乙酯等溶劑中裂解。有利地在過渡金屬、較佳碳載鈀存在下使用氫來裂解苄基酯。在芳香族環上帶有推電子基團(例如甲氧基)之苄基酯亦可在氧化條件

下去除；硝酸銻銨(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基醌(DDQ)係用於此方法之兩種常用試劑。羧酸基團亦可在合成之較早階段引入，例如在使吡啶部分與二氫茚胺基殘基偶合或使兩個苯基子基團C-C偶合之前，如實驗部分中所闡述。

方案1：釋放羧酸官能基以獲得本發明之化合物

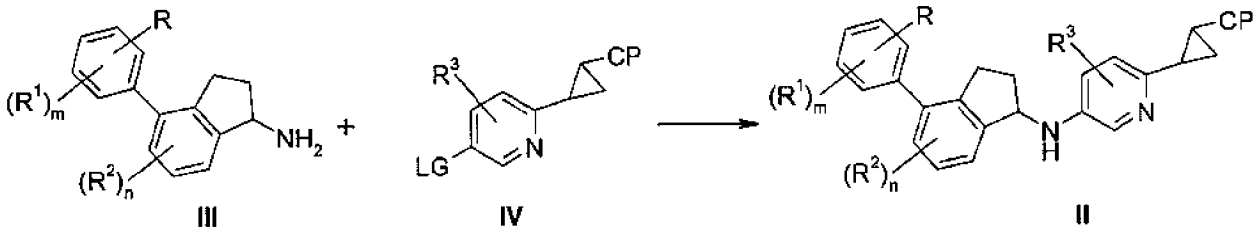


CP = COOH之經掩蔽或經保護形式，例如CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-烷基、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>芳基、CON(C<sub>1-4</sub>-烷基)<sub>2</sub>、CN、CH=CH<sub>2</sub>、噻唑-2-基、噁唑-2-基

化合物II進而可自帶有羧酸或其前體基團及脫離基之胺基二氫茚III及吡啶IV獲得(方案2)；方案2中之R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m及n具有如上文及下文中所定義之含義。IV中之脫離基LG可經由過渡金屬催化之偶合反應經III中之NH基團替代。用於此方法之合適吡啶IV帶有Cl、Br或I作為LG，且較佳觸媒係源自Cu、Ni或Pd。觸媒或其前體可係過渡金屬與配體之錯合物，該等配體例如膦，例如三-第三丁基膦、三環己基膦、視情況經取代之聯苯基-二環己基-膦、視情況經取代之聯苯基-二-第三丁基膦、Xantphos、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、三苯基膦、三甲苯基膦或三呋喃基膦；亞磷酸鹽；1,3-二取代之咪唑碳烯；1,3-二取代之咪唑啉碳烯；草醯胺；二亞苄基丙酮；烯丙基或腈類；過渡金屬之元素形式例如碳載鈀或鈀之奈米顆粒，或過渡金屬之鹽，例如可與單獨添加之配體組合之氟化物、氯化物、溴化物、乙酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙醯基丙酮酸鹽或三氟乙酸鹽。反應較佳在鹼存在下進行，例如醇化物，例如LiOtBu、NaOtBu、KOtBu及KOtPent；氫氧化物，例如LiOH、NaOH及KOH；六甲基二矽

氮化鋰； $K_3PO_4$ ；碳酸鹽，例如 $Cs_2CO_3$ ；或酚鹽，例如2,6-二-第三丁基-4-甲基-苯酚鈉。添加劑，例如銀鹽，例如 $AgNO_3$ 、 $AgOSO_2CF_3$ 及 $Ag_2CO_3$ 對於一些反應進行可係有益的或必需的。偶合反應較佳在 $20^\circ C$ 至 $180^\circ C$ 範圍內之溫度下在以下中進行：苯、甲苯、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砷、醇(例如tBuOH或tPentOH)、水或其混合物。對於採用溴-吡啶IV (LG = Br)，尤其合適之反應條件包括在 $60^\circ C$ 至 $110^\circ C$ 下，於1,4-二噁烷或甲苯中氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II)作為觸媒前體且第三丁醇鈉或第三戊醇鈉作為鹼；視情況添加額外當量之2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯。溴-吡啶IV (LG = Br)及二氫茛胺III亦有利地在 $60^\circ C$ 至 $110^\circ C$ 下在鹼(例如 $K_3PO_4$ )存在下於二甲亞砷中與CuI及草醯胺(例如2-(2,6-二甲基苯基胺基)-2-側氧基乙酸)偶合。

方案2：前體II之製備



LG = 脫離基，例如F、Cl、Br、I；

CP = COOH或COOH之經掩蔽或經保護形式，例如 $CO_2C_{1-4}$ -烷基、

$CO_2CH_2$ 芳基、 $CON(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ 、CN、 $CH=CH_2$ 、噻唑-2-基、噁唑-2-基

中間體III便捷地自茛醇V獲得，其反過來可自茛酮VI或VI'製備(方案3)；方案3中之R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、m及n具有如上文及下文中所定義之含義。

化合物VI或VI'中酮基之還原係有機合成中之標準轉化，其可利用硼氫化鋰、硼氫化鈉、氫化鋁鋰或二異丁基氫化鋁來完成。雖然硼氫化鈉通

常用於0℃至60℃之水溶液或醇溶液中，但所提及之其他還原劑較佳用於-80℃至60℃之惰性溶劑中，例如四氫呋喃、二乙醚、二氯甲烷及甲苯。酮基之還原亦可以立體選擇性方式進行，從而提供呈鏡像異構富集或純淨形式之醇。合適手性還原劑係硼烷與鏡像異構純[1,3,2]硼雜噁唑(oxazaborol)之組合(Corey-Bakshi-Shibata還原或Corey-Itsuno還原)或在鏡像異構純過渡金屬觸媒存在下之甲酸、甲酸鹽、氫或矽烷。用於前一方法之典型反應條件包含硼烷(例如，硼烷二甲基硫醚錯合物)及(R)-或(S)-3,3-二苯基-1-甲基四氫-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]硼雜噁唑於(例如)二氯甲烷、甲苯、甲醇、四氫呋喃或其混合物中在-10℃至60℃。採用手性過渡金屬觸媒，例如鈦錯合物(例如氯{[(1S,2S)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)-醯胺基}-(均三甲苯基)鈦(II))可在-20℃至60℃下使用氫化物源(例如，甲酸)在鹼(例如，三乙胺)存在下於二氯甲烷中遞送高鏡像異構物過量之羥基化合物。

化合物V中之OH基團可遵循兩步程序經由經保護之胺基衍生物(例如酞醯亞胺)或經掩蔽之胺基衍生物(例如疊氮化物)經NH<sub>2</sub>替代。酞醯亞胺可採用光延反應(Mitsunobu reaction)之條件引入。通常在-30℃至100℃下於四氫呋喃、1,4-二噁烷、二乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷或其混合物中利用酞醯亞胺、膦及偶氮二羧酸酯或醯胺進行轉化。常使用之膦係三苯基膦及三丁基膦，其經常與以下各項組合：偶氮二甲酸二甲基酯、偶氮二甲酸二乙基酯、偶氮二甲酸二異丙基酯、偶氮二甲酸二-(4-氯苄基)酯、偶氮二甲酸二苄基酯、偶氮二甲酸二-第三丁基酯、偶氮二羧酸雙-(二甲基醯胺)、偶氮二甲醯二六氫吡啶(azodicarboxylic acid dipiperidide)或偶氮二甲醯二嗎啉(azodicarboxylic acid dimorpholide)。可使用於乙醇中之肼、

於正丁醇中之乙烯-1,2-二胺或於正丁醇中之1-丁基胺自酞醯亞胺釋放胺基。

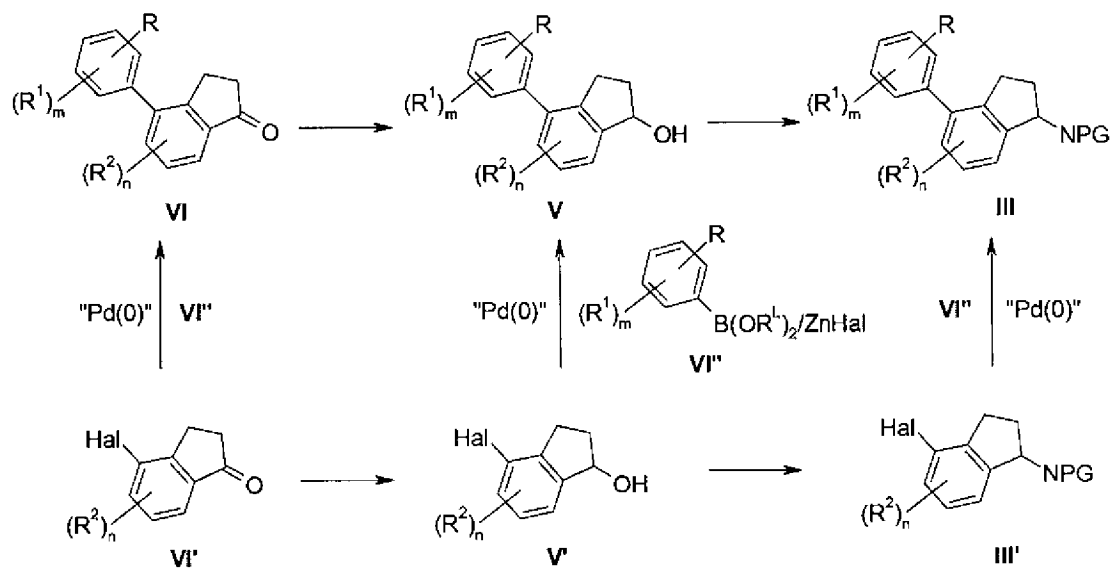
疊氮基團可採用疊氮酸或磷醯基疊氮化物及如上文所闡述之光延反應條件或其變體自羥基前體**V**及**V'**引入。磷醯基疊氮化物與鹼(例如1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一烯)之組合亦可在-10°C至80°C下於四氫呋喃或甲苯中完成轉化。使用(例如)氫在過渡金屬(例如碳載鈀)存在下將疊氮化物轉化成胺基官能基。

當自異構純前體**V**或**V'**起始時，兩種程序均可給出呈鏡像異構純形式之胺基二氫茛**III**。

二氫茛**III**上之苯基殘基係經由過渡金屬催化之偶合反應附接，該偶合反應可在如方案3及實驗部分中所繪示之各個階段實施。過渡金屬觸媒較佳源自鈀、鎳、銅或鐵，更佳鈀。活性觸媒可係過渡金屬與配體之錯合物，該等配體例如膦，例如三-第三丁基膦、三環己基膦、視情況經取代之聯苯基-二環己基-膦、視情況經取代之聯苯基-二-第三丁基-膦、1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵、三苯基膦、三甲苯基膦或三呋喃基膦；亞磷酸鹽；1,3-二取代之咪唑碳烯；1,3-二取代之咪唑啉碳烯；二亞苄基丙酮；烯丙基或腈類；過渡金屬之元素形式例如碳載鈀或鐵或鈀之奈米顆粒，或鹽，例如氟化物、氯化物、溴化物、乙酸鹽、三氟甲磺酸鹽或三氟乙酸鹽。苯基較佳以酮或酯、三氟硼酸鹽或鹵化鋅亦即親核反應配偶體(**VI''**)形式採用且二氫茛衍生物以氯化物、溴化物或碘化物亦即親電子反應配偶體(**III'**、**V'**或**VI''**)形式採用。端視於親核劑而定，反應較佳在0°C至160°C下於以下中進行：苯、甲苯、醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯

啖酮、二甲亞砷、醇、水或其混合物。採用硼酸或酯或三氟硼酸鹽之反應通常在鹼存在下進行，例如醇化物、氫氧化物(例如，LiOH、NaOH及KOH)、 $K_3PO_4$ 、碳酸鹽(例如， $Li_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ 及 $Cs_2CO_3$ )、胺或氟化物(例如，KF)。諸如鹵化物鹽(例如，氯化鋰)、銀鹽(例如，氧化銀及三氟甲磺酸銀)及/或銅鹽(例如，氯化銅及噻吩-2-甲酸銅)等之添加劑對於反應進行可係有益或甚至必需的。所描述之反應配偶體(反應碳)之反應性可逆轉，亦即苯基衍生物為親電子反應配偶體且二氫茚基衍生物為親核反應配偶體，在相同或相似條件下提供相同產物。

方案3：中間體III之製備



Hal = Cl, Br, I;  $B(OR^L)_2 = B(OH)_2$ ,  $B(OCMe_2CMe_2O)$   
NPG =  $NH_2$ 或經保護或經掩蔽之 $NH_2$ ，例如 $N_3$ 、酞醯亞胺或 $NHCOOtBu$

其中 $R^3$ 具有如上文及下文中所定義之含義且CP係適宜羧酸酯基團之一般結構IV之化合物可如方案4中所總結進行合成。

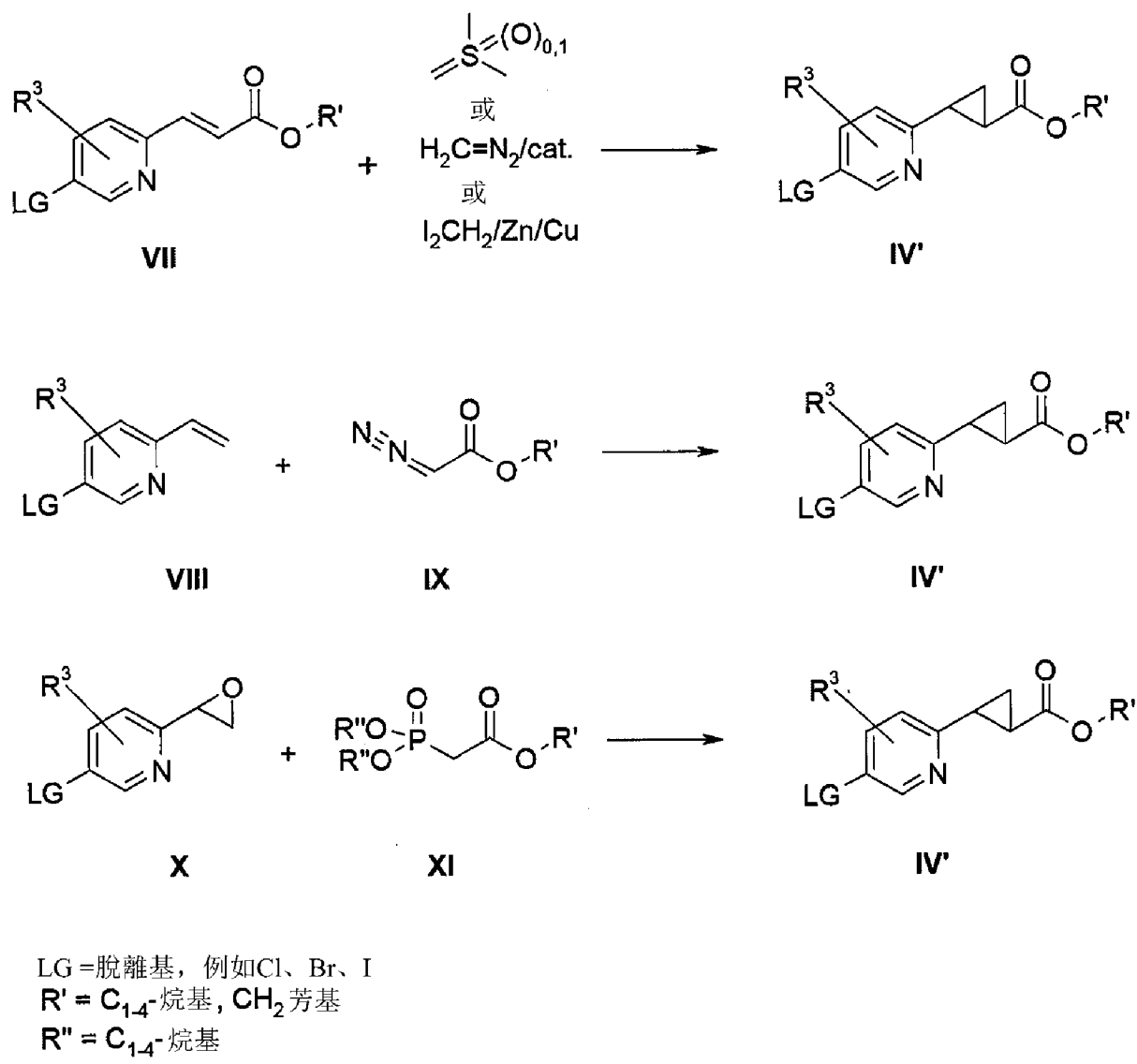
使丙烯酸酯VII與亞甲基合成等效物反應，得到酯IV'。用於此轉化之適宜試劑包括在過渡金屬觸媒(例如二乙酸鈮)存在下之重氮甲烷(例如，參見WO2011/94890)、在鹼(例如氫化鈉)存在下之三甲基側氧基鹵化

銻(例如，參見WO2005/103032)及在銅及鋅存在下之二碘甲烷(例如，參見US628476)。一般而言，在該等反應中使用反式丙烯酸酯導致主要形成反式取代之環丙基酯。此類型反應之鏡像選擇性變體報導於文獻中，例如使用重氮甲烷及手性銅錯合物之文獻(例如，參見Tetrahedron Asymmetry **2003**, 14, 867-872)。

吡啶**IV'**亦在過渡金屬觸媒存在下自乙烯基吡啶**VIII**及重氮乙酸酯**IX**獲得。用於此轉化之適宜觸媒系統包括(例如)二乙酸鈮(例如，參見WO2007/104717)、鈷(II)卟啉(例如，參見WO2006/103503)、銻錯合物(例如，參見WO2006/87169)及銅錯合物(例如，參見WO2010/51819)。順式及反式環丙基酯之混合物通常係以主要之反式系統形成，且比率取決於所使用之觸媒系統及受質。報導使用源自銅及鈷之手性過渡金屬觸媒之此類型之鏡像選擇性反應(例如，參見J. Am. Chem Soc. **1991**, 113, 726-728)及其變化形式。

獲得化合物**IV'**之另一程序採用環氧化物**X**及膦鹽基乙酸酯**XI**。反應通常在0 °C 至 160 °C 下在鹼(例如醇化物，例如NaOEt、NaOtBu、NaOtPent、KOtBu及KOtPent、LiN(iPr)<sub>2</sub>、LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NaH或nBuLi)存在下於溶劑(例如己烷、苯、甲苯、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、二甲亞砜或其混合物)中實施。環氧化物**X**係使用有機合成中之標準程序來獲得，該等標準程序係例如使相應烯烴環氧化、鹼誘導之使相應氯醇或溴醇衍生物環化或相應吡啶甲醛及適當硫葉立德(sulfur ylide)之Corey-Chaykovsky反應。

方案4：中間體**IV**之製備



所呈現之合成途徑可依賴於使用保護基團。舉例而言，所存在之潛在反應性基團(例如羥基、羰基、羧基、胺基、烷基胺基或亞胺基)可在反應期間經習用保護基團保護，該等保護基團在反應後再次裂解。用於各別官能基之適宜保護基團及其移除為熟習此項技術者所熟知且闡述於有機合成文獻中，例如「Protecting Groups」，第3版，Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 及「Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版，Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006。

如下文所提及，可將通式I化合物拆分為其鏡像異構物及/或非鏡像異構物。因此，例如，可將順式/反式混合物拆分為其順式及反式異構物且

可將外消旋化合物分離為其鏡像異構物。

可藉由(例如)層析將順式/反式混合物拆分為其順式及反式異構物。以外消旋物形式存在之通式I化合物可藉由本身已知之方法分離為其光學鏡像體，且通式I化合物之非鏡像異構混合物可藉由利用其不同物理-化學性質使用本身已知之方法(例如層析及/或分段結晶)拆分為其非鏡像異構物；若其後獲得之化合物係外消旋物，則可將其拆分為鏡像異構物，如下文所提及。

較佳藉由在手性相上管柱層析或藉由自光學活性溶劑結晶或藉由與光學活性物質反應來拆分外消旋物，該光學活性物質與外消旋化合物形成鹽或諸如酯或醯胺之衍生物。鹼性化合物可與鏡像異構純之酸形成鹽，且酸性化合物可與鏡像異構純之鹼形成鹽。非鏡像異構物衍生物係以鏡像異構純之輔助化合物(例如酸、其活化衍生物或醇)形成。由此獲得之鹽或衍生物之非鏡像異構混合物之分離可藉由利用其不同物理-化學性質(例如溶解度差異)來達成；游離鏡像體可藉由適宜試劑之作用自純非鏡像異構鹽或衍生物釋放。常用於此一目的之光學活性酸以及適合作為輔助殘基之光學活性醇為熟習此項技術者所已知。

如上文所提及，式I化合物可轉化為鹽，尤其對於醫藥用途轉化為醫藥上可接受之鹽。如本文中所使用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來改質母體化合物。

根據本發明之化合物亦可有利地使用下文實例中所闡述之方法來獲得，該等方法亦可與熟習此項技術者自文獻中獲知之方法組合用於此目的。

## 術語及定義

本文中未明確定義之術語應具有熟習此項技術者根據本揭示內容及上下文針對該等術語所給出之含義。然而，如說明書中所使用，除非作出相反指定，否則以下術語具有所指示之含義且遵守以下慣例。

術語「根據本發明之化合物」、「式(I)化合物」、「本發明之化合物」及諸如此類表示根據本發明之式(I)化合物，包括其互變異構物、立體異構物及其混合物及其鹽、尤其其醫藥上可接受之鹽，以及此等化合物之溶劑合物及水合物，包括此等互變異構物、立體異構物及其鹽之溶劑合物及水合物。

術語「治療(treatment及treating)」涵蓋防治性(亦即預防性)或治療性(亦即治癒性及/或姑息性)治療。因此，術語「治療(treatment及treating)」包含對已發生該病狀、尤其呈顯性形式之患者之治療性治療。治療性治療可係對症治療以減輕特定適應症之症狀，或係病因治療以逆轉或部分逆轉適應症之病狀或停止或減慢疾病之進展。因此，本發明之組合物及方法可用作(例如)經一段時間之治療性治療以及用於長期療法。另外，術語「治療(treatment及treating)」包含預防性治療，亦即治療處於發生上文所提及病狀之風險之患者，由此降低該風險。

在本發明涉及需要治療之患者時，其主要係關於對哺乳動物、尤其人類之治療。

術語「治療有效量」意指本發明之化合物(i) 治療或預防具體疾病或病狀，(ii) 減弱、改善或消除具體疾病和病狀之一或多種症狀，或(iii) 預防或延遲本文中所闡述之具體疾病或病狀之一或多種症狀發作之量。

除非另有指示，否則如本文中所使用，術語「調節(modulated或modulating或modulate(s))」係指利用一或多種本發明之化合物活化G蛋

白偶聯受體GPR40。

除非另有指示，否則如本文中所使用，術語「介導(mediated或mediating或mediate)」係指(i)治療，包括預防具體疾病或病狀，(ii)減弱、改善或消除具體疾病或病狀之一或多種症狀或(iii)預防或延遲本文中所闡述之具體疾病或病狀之一或多種症狀發作。

如本文中所使用，術語「經取代」意指指定原子、基團或部分上之任何一或多個氫經選自指示基團者替代，條件係不超過該原子之正常化合價，且該取代產生可接受之穩定化合物。

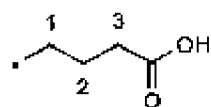
在下文所定義之基團(group、radical)或部分中，碳原子數通常在基團前指明，例如C<sub>1-6</sub>烷基意指具有1至6個碳原子之烷基(alkyl group或alkyl radical)。一般而言，對於包含兩個或更多個子基團之基團，最後命名之子基團係基團附接點，例如取代基「芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基-」意指結合至C<sub>1-3</sub>-烷基之芳基，該C<sub>1-3</sub>-烷基結合至核心或結合至該取代基所附接之基團。

在本發明之化合物係以化學名稱形式來繪示或繪示為化學式之情形下，在出現任何不一致時，以化學式為準。

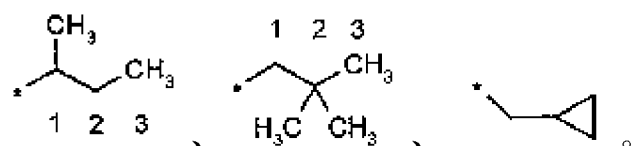
可在子式中使用星號來指示如所定義之連接至核心分子之鍵。

取代基之原子編號始於距離核心或距離取代基所附接之基團最近之原子。

舉例而言，術語「3-羧基丙基」代表以下取代基：



其中羧基附接至丙基之第三碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」基團代表以下基團：



可在子式中使用星號來指示如所定義之連接至核心分子之鍵。

在基團之定義中，術語「其中每一X、Y及Z基團視情況經.....取代」及諸如此類表示每一基團X、每一基團Y及每一基團Z各自作為單獨基團或各自作為組成基團之一部分可如所定義經取代。舉例而言，定義「R<sup>ex</sup>表示H、C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C<sub>1-3</sub>-烷基或C<sub>1-3</sub>-烷基-O-，其中每一烷基視情況經一或多個L<sup>ex</sup>取代。」或諸如此類意指在包含術語烷基之先前所提及基團之每一者中，亦即在基團C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C<sub>1-3</sub>-烷基及C<sub>1-3</sub>-烷基-O-之每一者中，烷基部分可如所定義經L<sup>ex</sup>取代。

除非明確指示，否則在整個說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋互變異構物及所有立體、光學及幾何異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物、E/Z異構物等)及其外消旋物，以及不同比例之分離鏡像異構物之混合物、非鏡像異構物之混合物或任一前述形式之混合物(倘若存在該等異構物及鏡像異構物)，以及其鹽(包括醫藥上可接受之鹽)及其溶劑合物(例如水合物)，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽之溶劑合物。

片語「醫藥上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

如本文中所使用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生

物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來改質母體化合物。

除上文所提及之酸以外之(例如)可用於純化或分離本發明化合物之鹽(例如三氟乙酸鹽)亦係本發明之一部分。

術語鹵素通常表示氟、氯、溴及碘。

單獨或與另一基團組合之術語「 $C_{1-n}$ -烷基」(其中 $n$ 係1至 $n$ 之整數)表示具有1至 $n$ 個C原子之非環狀、飽和具支鏈或直鏈烴基。舉例而言，術語 $C_{1-5}$ -烷基涵蓋基團 $H_3C-$ 、 $H_3C-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 。

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

術語「 $C_{2-n}$ -烯基」係用於如在「 $C_{1-n}$ -烷基」之定義中所定義具有至少兩個碳原子之基團，若該基團之彼等碳原子中之至少兩者藉由雙鍵彼此

鍵結。舉例而言，術語C<sub>2-3</sub>-烯基包括-CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>。

術語「C<sub>2-n</sub>-炔基」係用於如在「C<sub>1-n</sub>-烷基」之定義中所定義具有至少兩個碳原子之基團，若該基團之彼等碳原子中之至少兩者藉由三鍵彼此鍵結。舉例而言，術語C<sub>2-3</sub>-炔基包括-C≡CH、-C≡C-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C≡CH。

單獨或與另一基團組合之術語「C<sub>3-n</sub>-環烷基」(其中n係4至n之整數)表示具有3至n個C原子之環狀飽和無支鏈烴基。環狀基團可係單環、二環、三環或螺環，最佳單環。此等環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、二環[3.2.1.]辛基、螺[4.5]癸基、降莰基(norpinyl)、降冰片基(norbonyl)、降薈基(norcaryl)、金剛烷基等。

上文所給出之許多術語可在式或基團之定義中重複使用，且在每一情形下彼此獨立地具有上文所給出含義中之一者。

## 藥理學活性

本發明之化合物之活性可使用以下分析來展示：

使用IPOne分析系統之IP<sub>1</sub>累積量測-在分析之前24 h將穩定表現人類GPR40受體之1321N1細胞(Euroscreen, Belgium)接種於含有10% FCS、1%丙酮酸鈉及400 μg/mL G418之培養基之白色384孔板中。IP<sub>1</sub>係根據製造商之描述(Cisbio Bioassays, France)進行分析。簡言之，藉由以刺激緩衝液(Hepes 10 mM、CaCl<sub>2</sub> 1 mM、MgCl<sub>2</sub> 0.5 mM、KCl 4.2 mM、NaCl 146 mM、葡萄糖5.5 mM及LiCl 50 mM，pH 7.4)取代培養基來開始分析。藉由添加稀釋於含有LiCl之刺激緩衝液中之化合物將細胞在37℃、5% CO<sub>2</sub>下刺激1 h。藉由添加製造商提供之HTRF偶聯物(IP1-d2及抗IP1

穴狀化合物Tb)及溶解緩衝液來終止分析。在室溫下1 h之培育時間之後，使用EnVision™, Perkin Elmer對板進行量測。然後使用在665/615 nM下獲得之螢光比率使用Assay Explorer 3.3軟體(Accelrys, Inc.)使用IP<sub>1</sub>參考曲線及隨後容許可變希爾斜率(hill slope)之S形曲線擬合藉由內插法來計算pEC<sub>50</sub>值。

根據本發明之化合物之EC<sub>50</sub>值通常在約1 nM至約10 μM範圍內，較佳小於1 μM，更佳小於100 nM。

根據本發明之化合物之EC<sub>50</sub>值示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

表2：

| 實例 | EC <sub>50</sub><br>[nM] | 實例 | EC <sub>50</sub><br>[nM] | 實例 | EC <sub>50</sub><br>[nM] | 實例 | EC <sub>50</sub><br>[nM] |
|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| 1  | 11                       | 2  | 4                        | 3  | 107                      | 4  | 7                        |
| 5  | 35                       | 6  | 3                        | 7  | 5                        | 8  | 100                      |
| 9  | 24                       | 10 | 146                      | 11 | 30                       | 12 | 10                       |
| 13 | 25                       | 14 | 4                        | 15 | 8                        | 16 | 924                      |
| 17 | 10                       | 18 | 5                        | 19 | 12                       | 20 | 2                        |
| 21 | 2                        | 22 | 5                        | 23 | 668                      | 24 | 4                        |
| 25 | 344                      | 26 | 6                        | 27 | 148                      | 28 | 5                        |
| 29 | 4                        | 30 | 3                        | 31 | 27                       | 32 | 7                        |
| 33 | 12                       | 34 | 10                       | 35 | 11                       | 36 | 15                       |
| 37 | 19                       | 38 | 18                       | 39 | 148                      |    |                          |

化學穩定性

使用降解動力學來模擬化合物在胃腸道之酸性部分中之化學穩定性與WO 2013/178575中明確揭示之大部分化合物相比，本發明之化合物顯示出在酸性水性介質(pH值約1.2)中之優異化學穩定性。因此，其作為治

療人類疾病之醫療藥物之應用受到較少限制且麻煩較少。

如下測定本發明之化合物在約1.2之pH值下之化學穩定性：

於HPLC小瓶中將化合物溶解於乙腈/0.1 M HCl水溶液(2:3；pH約1.2)之混合物中或乙腈/McIlvaine緩衝液pH 7.4 (2:3)之混合物中，以使濃度為大約0.25 mg/ml。然後將小瓶轉移至HPLC自動取樣器系統中且維持在37℃之溫度下。取第一個樣品並立即注射至具有UV DAD檢測器之標準HPLC系統中。在2、4、6、8及10小時之後注射其他樣品。降解化合物之量係藉由使用HPLC標準梯度方法測定每次注射之化合物之回收率[%]來量測。因此，測定第一次注射之主峰之峰面積(AU<sub>t0</sub>)並設為100%。亦測定其他注射之主峰之峰面積(AU<sub>tn, n= 2, 4, 6, 8, 10</sub>)且表示為(AU<sub>t0</sub>)/(AU<sub>tn, n= 2, 4, 6, 8, 10</sub>) [%]之分數。

如上文所闡述測定之在約1.2之pH值下2 h之後，根據本發明之降解化合物之量通常顯著低於1.5%，低於0.5%居多。

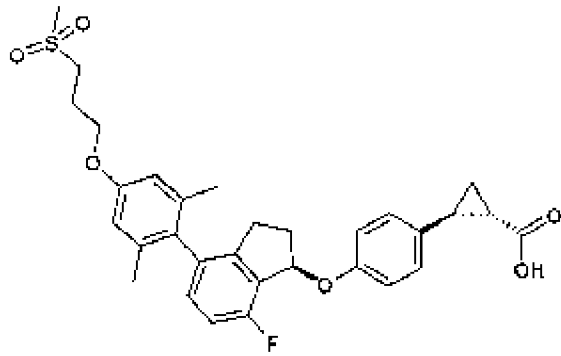
下表比較根據本發明之化合物及來自WO 2013/178575之化合物在約1.2之pH值下2 h之後之降解量(關於結構參見表3下方)。

表3：

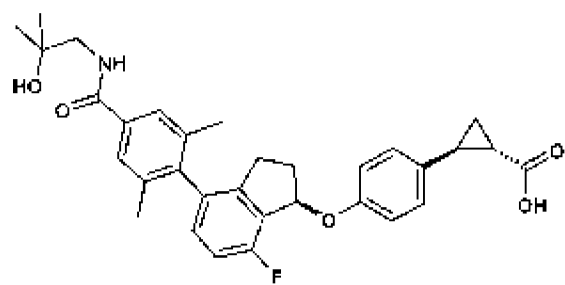
| 本發明中之實例 | 2 h之後之降解量 | WO 2013/178575中之實例 | 2 h之後之降解量 |
|---------|-----------|--------------------|-----------|
| 2       | <0.5%     | 17                 | 8%        |
| 4       | <0.5%     | 11                 | 5%        |
| 5       | <0.5%     | 15                 | 3%        |
| 28      | <0.5%     | 33                 | 8%        |
|         |           | 54                 | 2.5%      |

列示於表3至表6中之來自案例WO 2013/178575之實例之化學結構：

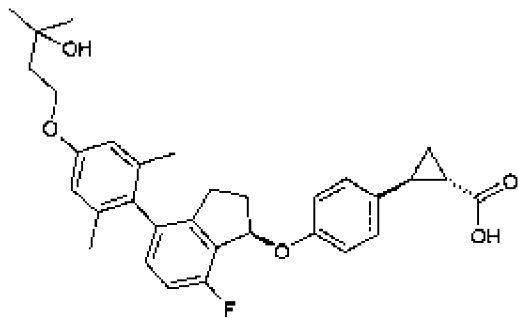
WO 2013/178575中之實例11



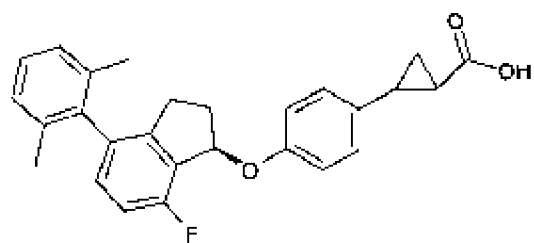
WO 2013/178575中之實例15



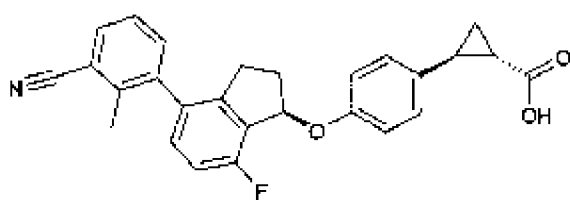
WO 2013/178575中之實例17



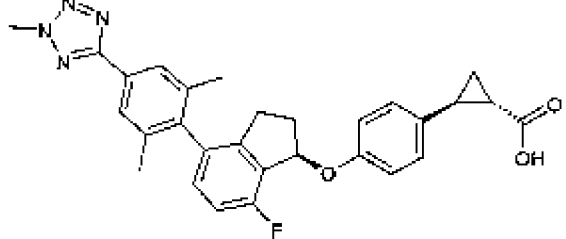
WO 2013/178575中之實例33



WO 2013/178575中之實例54



WO 2013/178575中之實例45



### 溶解度

本發明之化合物之水性溶解度係藉由比較溶解於緩衝液中之量與溶解於乙腈/水(1/1)溶液中之量來測定。自10 mM DMSO原液開始，分別用乙腈/水(1/1)或緩衝液來稀釋等分試樣。振盪24 h之後，將溶液過濾並藉由LC-UV進行分析。比較溶解於緩衝液中之量與溶解於乙腈溶液中之量。

在2.5%之DMSO濃度下溶解度通常量測為0.001 mg/ml至0.125 mg/ml。若超過90%之化合物溶解於緩衝液中，則用「>」標記該值。

與WO 2013/178575中明確揭示之大部分化合物相比，本發明之化合物在低pH值(pH 2.2，仿效胃腸道之酸性部分)下顯示較高之溶解度。因此，其研發及應用更方便且可靠。下表呈現本發明之經選擇化合物及來自WO 2013/178575之化合物之數據(關於結構參見上文表3下方)。

表4：

| 本發明中之實例 | pH值2.2下之溶解度<br>[μg/mL] | WO 2013/178575<br>中之實例 | pH值2.2下之溶解度<br>[μg/mL] |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 2       | 100                    | 17                     | <1                     |
| 30      | 99                     | 45                     | <1                     |
| 4       | 97                     | 15                     | <1                     |
| 5       | 121                    | 54                     | <1                     |
| 6       | 68                     |                        |                        |
| 7       | 84                     |                        |                        |
| 8       | 62                     |                        |                        |
| 9       | <1                     |                        |                        |
| 11      | >120                   |                        |                        |
| 12      | 105                    |                        |                        |
| 13      | 105                    |                        |                        |
| 14      | 110                    |                        |                        |
| 15      | 120                    |                        |                        |
| 16      | 96                     |                        |                        |
| 17      | 64                     |                        |                        |
| 18      | >130                   |                        |                        |
| 19      | 95                     |                        |                        |
| 20      | 113                    |                        |                        |
| 21      | 91                     |                        |                        |
| 22      | 106                    |                        |                        |
| 23      | 97                     |                        |                        |

|    |      |  |  |
|----|------|--|--|
| 24 | >122 |  |  |
| 25 | 110  |  |  |
| 26 | 90   |  |  |
| 27 | 112  |  |  |
| 28 | 111  |  |  |
| 29 | 117  |  |  |
| 31 | 87   |  |  |
| 32 | 123  |  |  |
| 33 | 103  |  |  |
| 34 | 111  |  |  |
| 35 | 106  |  |  |
| 36 | 91   |  |  |
| 37 | 119  |  |  |
| 38 | >154 |  |  |
| 39 | 118  |  |  |

對CYP-2C8之抑制

在37℃下利用人類肝微粒體分析測試化合物對細胞色素P450 2C8-同功酶催化之阿莫地喹(amodiaquine)之去乙基化的抑制。所有分析均係在機器人系統上於96孔板中實施。最終培育體積以一式兩份含有TRIS緩衝液(0.1 M)、MgCl<sub>2</sub> (5 mM)、人類肝微粒體(0.05 mg/mL)、阿莫地喹(1 μM)及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照) (例如最高濃度10-50 μM，隨後連續1:4稀釋)。在較短之預培育期之後，用輔因子(NADPH, 1 mM)開始反應且藉由使培育冷卻至8℃且隨後藉由添加一體積之乙腈而停止反應。在將培育物淬滅之後，添加內標準品溶液，亦即穩定同位素d5-去乙基阿莫地喹。藉由LC-MS/MS來測定分析物(=所形成之代謝物)及內標準品之峰面積。將該等培育物中之分析物對內標準品之所得峰面積比率與不含測試化合物之對照活性進行比較。在每一分析運行中，測定陽性

對照抑制劑(孟魯司特(Montelukast))之IC<sub>50</sub>。根據以下方程式藉由最小平方回歸來計算實驗IC<sub>50</sub>值：

$$\% \text{對照活性} = (100 \% \text{對照活性} / (1 + (I / \text{IC}_{50})S)) - B$$

其中I =抑制劑濃度；S =斜率因子；B =背景活性(抑制曲線之較低平臺期)

若在測試化合物之最低濃度下對反應之抑制已>50%，則將IC<sub>50</sub>指定為「<所測試之最低濃度」（通常<0.4 μM）。若在測試化合物之最高濃度下對反應之抑制仍<50%，則將IC<sub>50</sub>指定為「>所測試之最高濃度」（通常>50 μM）。

與WO 2013/178575中明確揭示之大部分化合物相比，本發明之化合物顯示對細胞色素P450 2C8-同功酶之較低抑制。因此，其引起不希望之副作用之可能性下降。下表展示本發明之經選擇化合物及來自WO 2013/178575之化合物之數據(關於結構參見上文表3下方)。

表5：

| 本發明中之實例 | IC <sub>50</sub><br>[μM] | WO<br>2013/178575中<br>之實例 | IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 2       | 20                       | 17                        | 6                        |
| 4       | >50                      | 11                        | 12                       |
| 30      | 20                       | 45                        | 5                        |
| 5       | >50                      | 15                        | 10                       |
| 6       | 29                       | 33                        | 5                        |
| 7       | >50                      | 54                        | 9                        |
| 8       | >50                      |                           |                          |
| 9       | 20                       |                           |                          |
| 11      | >50                      |                           |                          |

|    |     |  |  |
|----|-----|--|--|
| 12 | 30  |  |  |
| 13 | 40  |  |  |
| 14 | 19  |  |  |
| 15 | 32  |  |  |
| 16 | >50 |  |  |
| 17 | 19  |  |  |
| 18 | 21  |  |  |
| 19 | 7   |  |  |
| 20 | 34  |  |  |
| 21 | 15  |  |  |
| 22 | 8   |  |  |
| 23 | 43  |  |  |
| 24 | 11  |  |  |
| 25 | 49  |  |  |
| 26 | 14  |  |  |
| 27 | >50 |  |  |
| 28 | 40  |  |  |
| 29 | 14  |  |  |
| 31 | 15  |  |  |
| 32 | 26  |  |  |
| 33 | 40  |  |  |
| 34 | 45  |  |  |
| 35 | 31  |  |  |
| 36 | 10  |  |  |
| 37 | 41  |  |  |
| 38 | >50 |  |  |
| 39 | >50 |  |  |

對CYP-2C9之抑制

在37℃下利用人類肝微粒體分析測試化合物對細胞色素P450 2C9-同

功酶催化之雙氯芬酸之羥基化的抑制。所有分析均係在機器人系統上於96孔板中實施。最終培育體積以一式兩份含有TRIS緩衝液(0.1 M)、MgCl<sub>2</sub> (5 mM)、人類肝微粒體(0.1 mg/mL)、雙氯芬酸(10 μM)及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照) (例如最高濃度10-50 μM，隨後連續1:4稀釋)。在較短之預培育期之後，用輔因子(NADPH, 1 mM)開始反應且藉由使培育冷卻至8°C且隨後藉由添加一體積之乙腈而停止反應。在將培育物淬滅之後，添加內標準品溶液，亦即穩定同位素<sup>13</sup>C6-羥基雙氯芬酸。藉由LC-MS/MS來測定分析物(=所形成之代謝物)及內標準品之峰面積。將該等培育物中之分析物對內標準品之所得峰面積比率與不含測試化合物之對照活性進行比較。在每一分析運行中，測定陽性對照抑制劑(磺胺苯吡唑)之IC<sub>50</sub>。根據以下方程式藉由最小平方回歸來計算實驗IC<sub>50</sub>值：

$$\% \text{對照活性} = (100 \% \text{對照活性} / (1 + (I / \text{IC}_{50}) S)) - B$$

其中I =抑制劑濃度；S =斜率因子；B =背景活性(抑制曲線之較低平臺期)

若在測試化合物之最低濃度下對反應之抑制已>50%，則將IC<sub>50</sub>指定為「<所測試之最低濃度」 (通常<0.4 μM)。若在測試化合物之最高濃度下對反應之抑制仍<50%，則將IC<sub>50</sub>指定為「>所測試之最高濃度」 (通常>50 μM)。

與WO 2013/178575中明確揭示之大部分化合物相比，本發明之化合物顯示對細胞色素P450 2C9-同功酶之較低抑制。因此，其引起不希望之副作用之可能性下降。下表展示本發明之經選擇化合物及來自WO 2013/178575之化合物之數據(關於結構參見上文表3下方)。

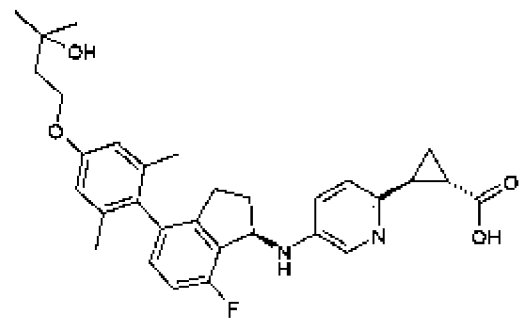
表6：

| 本發明中之實例 | IC <sub>50</sub><br>[μM] | WO<br>2013/178575中<br>之實例 | IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|---------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 2       | >50                      | 17                        | 14                       |
| 4       | >50                      | 11                        | 17                       |
| 30      | >50                      | 45                        | 10                       |
| 5       | >50                      | 15                        | 31                       |
| 6       | >50                      | 33                        | 7                        |
| 7       | >50                      | 54                        | 10                       |
| 8       | >50                      |                           |                          |
| 9       | >50                      |                           |                          |
| 11      | >50                      |                           |                          |
| 12      | >50                      |                           |                          |
| 13      | >50                      |                           |                          |
| 14      | 47                       |                           |                          |
| 15      | >50                      |                           |                          |
| 16      | >50                      |                           |                          |
| 17      | 36                       |                           |                          |
| 18      | >50                      |                           |                          |
| 19      | 26                       |                           |                          |
| 20      | >50                      |                           |                          |
| 21      | 36                       |                           |                          |
| 22      | 19                       |                           |                          |
| 23      | >50                      |                           |                          |
| 24      | 22                       |                           |                          |
| 25      | 40                       |                           |                          |
| 26      | 16                       |                           |                          |
| 27      | >50                      |                           |                          |
| 28      | >50                      |                           |                          |
| 29      | >50                      |                           |                          |

|    |     |  |  |
|----|-----|--|--|
| 31 | 31  |  |  |
| 32 | >50 |  |  |
| 33 | >50 |  |  |
| 34 | >50 |  |  |
| 35 | >50 |  |  |
| 36 | 22  |  |  |
| 37 | >50 |  |  |
| 38 | >50 |  |  |
| 39 | >50 |  |  |

以下匯總展示本發明之化合物優於來自WO2013/178575之化合物之優越性，其係藉由對其直接類似物進行頭對頭比較來實施。

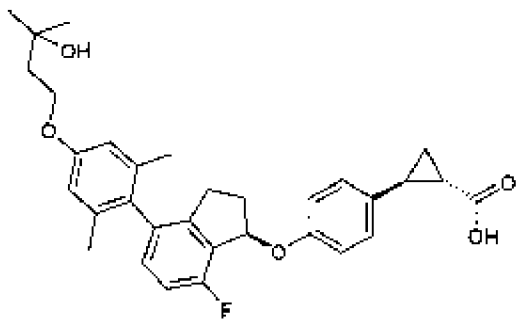
本發明中之**實例2**



GPR40: IC<sub>50</sub> = 4 nM  
pH 1.2下之化學穩定性：<0.5%  
溶解度(pH 2.2) = 100 µg/mL  
Cyp 2C8: IC<sub>50</sub> = 20 µM  
Cyp 2C9: IC<sub>50</sub>>50 µM

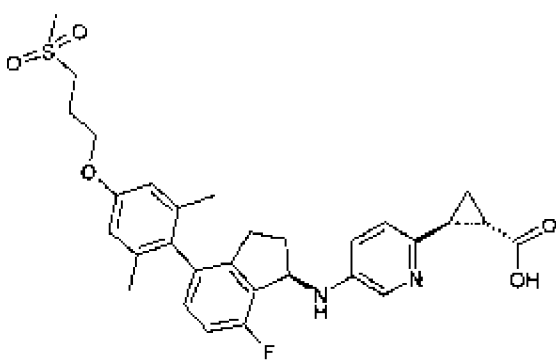
本發明中之**實例4**

WO 2013/178575中之**實例17**



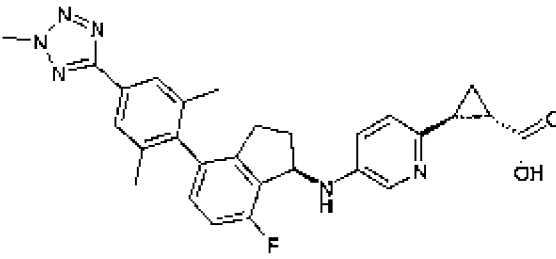
IC<sub>50</sub> = 4 nM  
在37°C下2 h之後8%降解  
<1 µg/mL  
IC<sub>50</sub> = 6 µM  
IC<sub>50</sub> = 14 µM

WO 2013/178575中之**實例11**



GPR40: IC<sub>50</sub> = 7 nM  
pH 1.2下之化學穩定性：<0.5%  
溶解度(pH 2.2) = 97 µg/mL  
Cyp 2C8: IC<sub>50</sub>>50 µM  
Cyp 2C9: IC<sub>50</sub>>50 µM

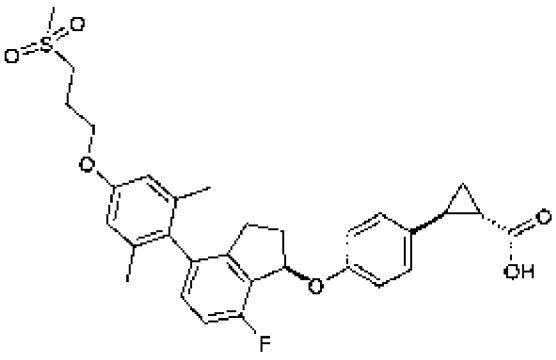
本發明中之**實例30**



GPR40: IC<sub>50</sub> = 3 nM  
溶解度(pH 2.2) = 99 µg/mL  
Cyp 2C8: IC<sub>50</sub> = 20 µM  
Cyp 2C9: IC<sub>50</sub>>50 µM

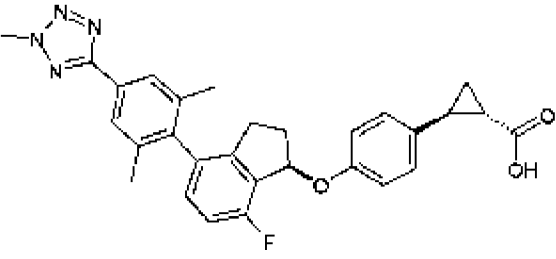
**對HCN4之抑制**

另外，就對離子通道HCN4 (鉀/鈉超極化活化之環狀核苷酸門控通道4)之不期望抑制活性而言，本發明之化合物顯示優於異構胺基吡啶結構之強效GPR40激動劑之優越性。



IC<sub>50</sub> = 8 nM  
在37°C下2 h之後5%降解  
未測定  
IC<sub>50</sub> = 12 µM  
IC<sub>50</sub> = 17 µM

WO 2013/178575中之**實例45**



IC<sub>50</sub> = 8 nM  
<1 µg/mL  
IC<sub>50</sub> = 5 µM  
IC<sub>50</sub> = 10 µM

**H4CN分析程序**

化合物準備：

呈固體形式之化合物係以10 μM、3 μM、1 μM及0.3 μM之最終分析濃度之300×準備於DMSO中。將所有300× DMSO原液轉移至母板並轉移至分析板中，在其中以2 μl/孔放置每一300×溶液。將所有分析板儲存在-80℃下直至分析之日。

在分析當日，將適當分析板在室溫下解凍，離心且添加198 μL之外部溶液並充分混合。此提供1:100稀釋度。在添加至IonWorks平臺中之細胞後進一步產生1:3稀釋度，此總計給出1:300稀釋度。

在每一分析板上，至少保留8個孔用於媒劑對照(0.3% DMSO)及至少8個孔用於每一陽性對照。在最大阻斷及近似IC<sub>50</sub>濃度下測試陽性對照。下文概述陽性對照化合物。

**離子通道陽性對照及濃度：**

50 μM及3 mM氯化銫。

**電生理學記錄溶液：**

外部溶液：

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 葡萄糖酸鈉             | 104mM |
| NaCl              | 10mM  |
| KCl               | 30mM  |
| MgCl <sub>2</sub> | 1mM   |
| CaCl <sub>2</sub> | 1.8mM |
| HEPES             | 10mM  |

葡萄糖 5mM

pH 7.3 (用10 M NaOH滴定)

內部溶液：

葡萄糖酸鉀 130 mM

NaCl 10 mM

MgCl<sub>2</sub> 1 mM

HEPES 10 mM

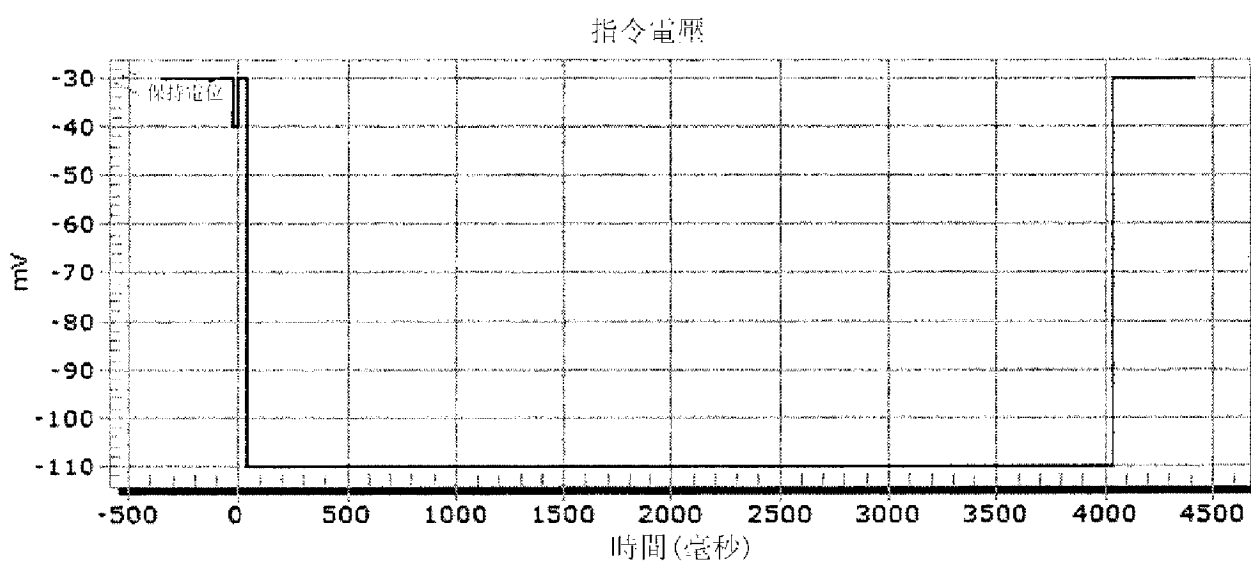
EGTA 1 mM

pH 7.3 (用10 M KOH滴定)

使用於內部記錄溶液中 200  $\mu\text{g/ml}$  之最終濃度之兩性黴素 B (Amphotericin B)來獲得電接入細胞內部。

實驗方案及數據分析：

人類HCN4電流係由自-30 mV之保持電位至-110 mV之電位持續4秒、然後返回至-30 mV之單一脈衝引發。施加電壓方案(前)，添加化合物，培育600秒，且在IonWorks Quattro上最後一次施加電壓方案(後)。



所量測之參數係自-30 mV之保持電位步進至-110 mV時所引發之最大內向電流。針對密封品質、密封下降及電流幅值對所有數據進行過濾。在化合物添加之前(前)及之後(後)計算單一超極化脈衝之最大電流幅值，且藉由將化合物後之電流幅值除以化合物前之電流幅值來評價阻斷之量。

**有效記錄之選擇準則：**

|      |                            |
|------|----------------------------|
| 數據過濾 | 準則                         |
| 密封品質 | >30 MΩ                     |
| 密封下降 | <50% 密封下降(化合物前之密封/化合物後之密封) |
| 電流幅值 | >200 pA                    |

鑒於其調節G蛋白偶聯受體GPR40之活性、尤其激動活性之能力，根據本發明之通式I化合物(包括其相應鹽)在理論上適於治療會受G蛋白偶聯受體GPR40之活化影響或由G蛋白偶聯受體GPR40之活化介導之所有彼等疾病或病狀。

因此，本發明係關於作為藥物之通式I化合物。

此外，本發明係關於根據本發明之通式I化合物或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防患者、較佳人類之由G蛋白偶聯受體GPR40之活化介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於治療哺乳動物之由G蛋白偶聯受體GPR40之活化介導之疾病或病狀之方法，其包括向需要此治療之患者、較佳人類投與治療有效量之本發明之化合物或醫藥組合物之步驟。

由G蛋白偶聯受體GPR40之激動劑介導之疾病及病狀涵蓋代謝性疾病或病狀。根據一個態樣，本發明之化合物及醫藥組合物尤其適於治療糖尿

病、尤其2型糖尿病、1型糖尿病、糖尿病之併發症(例如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變)、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝失調、胰島素抗性、代謝症候群、不同來源之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。

本發明之化合物及醫藥組合物亦適於預防 $\beta$ -細胞變性，例如胰臟 $\beta$ 細胞之細胞凋亡或壞死。本發明之化合物及醫藥組合物亦適於改良或恢復胰臟細胞之功能性，且亦適於增加胰臟 $\beta$ 細胞之數量及大小。

因此，根據另一態樣，本發明係關於根據本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防代謝性疾病、延遲、減緩該等疾病之進展及/或治療該等疾病，具體而言改良患者之血糖控制及/或 $\beta$ 細胞功能。

在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病之併發症及相關病理狀況、延遲、減緩該等疾病之進展及/或治療該等疾病。

另外，根據本發明之化合物及醫藥組合物適用於以下治療過程中之一或多者：

-用於預防代謝性疾病，例如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐量不足、胰島素抗性、高糖血症、高脂血症、高膽固醇血症、血脂異常、染色體X症候群、代謝症候群、肥胖症、高血壓、慢性全身發炎、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙或骨相關疾病(例如骨質疏鬆症、類風濕性關節炎或骨關節炎)、延遲、減緩該等疾病之進展或治療該等疾病；

-用於改良血糖控制及/或降低空腹血糖、餐後血糖及/或糖基化血紅

素HbA1c；

- 用於預防針對2型糖尿病之葡萄糖耐量瓦解、胰島素抗性及/或代謝症候群、延遲、減緩或逆轉該等疾病之進展；

- 用於預防選自糖尿病之併發症(例如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變)之病狀或疾病、延遲、減緩該等病狀或疾病之進展或治療該等病狀或疾病；

- 用於降低體重或預防增重或幫助減輕體重；

- 用於預防或治療胰臟 $\beta$ 細胞之變性及/或改良及/或恢復胰臟 $\beta$ 細胞之功能性及/或恢復胰臟胰島素分泌之功能性；

- 用於維持及/或改良胰島素敏感性及/或預防或治療高胰島素血症及/或胰島素抗性。

具體而言，根據本發明之化合物及醫藥組合物適於治療肥胖症、糖尿病(包含1型及2型糖尿病、較佳2型糖尿病)及/或糖尿病之併發症(例如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變)。

根據本發明之化合物最適於治療2型糖尿病。

通式I化合物每天可施用之劑量範圍通常係0.001至10 mg/kg患者體重，例如0.01至8 mg/kg患者體重。每一劑量單位可便捷地含有0.1至1000 mg，例如 0.5至500 mg。

當然，實際治療有效量或治療劑量將取決於熟習此項技術者已知之因素，例如患者之年齡及體重、投與途徑及疾病之嚴重程度。在任一情形中，化合物或組合物將以基於患者之獨特狀況容許遞送治療有效量之劑量及方式來投與。

根據本發明之化合物、組合物(包括與一或多種額外治療劑之任何組

合)可藉由經口、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑來投與。在可能之投與方法中，經口或靜脈內投與較佳。

## 醫藥組合物

用於投與視情況與一或多種其他治療劑組合之式I化合物之適宜製劑將為熟習此項技術者所明瞭，且包括(例如)錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、菱形錠劑、糖錠劑、溶液、糖漿、酏劑、小藥囊、注射物、吸入劑及粉末等。經口調配物、尤其諸如錠劑或膠囊之固體形式較佳。醫藥活性化合物之含量有利地在作為整體之組合物之0.1 wt.-%至90 wt.-%、例如1 wt.-%至70 wt.-%範圍內。

適宜錠劑可藉由(例如)混合一或多種式I化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、表面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。錠劑亦可由若干層組成。熟習此項技術者基於其專業知識將熟知適於期望製劑之具體賦形劑、載劑及/或稀釋劑。較佳者係適於所期望之具體調配物及投與方法之彼等。根據本發明之製劑或調配物可使用本身為熟習此項技術者所熟知之方法來製備，例如藉由混合或組合至少一種根據本發明之式I化合物或此一化合物之醫藥上可接受之鹽及一或多種賦形劑、載劑及/或稀釋劑來製備。

## 組合療法

本發明之化合物可進一步與一或多種、較佳一種額外治療劑組合。根據一個實施例，該額外治療劑係選自由可用於治療上文中所闡述、具體而言與代謝性疾病或病狀(例如糖尿病、肥胖症、糖尿病併發症、高血壓、高脂血症)相關之疾病或病狀之治療劑之群。適於此等組合之額外治療劑尤其包括(例如)加強一或多種活性物質對所提及適應症中之一者之治

療效應及/或容許降低一或多種活性物質之劑量之彼等。

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

抗糖尿病劑係(例如)二甲雙胍、磺脲、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑啉二酮、PPAR-( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )激動劑或調節劑、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、DPPIV抑制劑、SGLT2-抑制劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物或澱粉素及澱粉素類似物、溴隱亭速釋片(cycloset)、11 $\beta$ -HSD抑制劑。其他適宜組合配偶體係蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑、影響肝臟中失調葡萄糖產生之物質，例如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、肝醣磷酸化酶之抑制劑、升糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶、肝醣合酶激酶或丙酮酸去氫激酶之抑制劑、 $\alpha$ 2-拮抗劑、CCR-2拮抗劑或葡萄糖激酶活化劑。一或多種降脂劑亦適宜作為組合配偶體，例如HMG-CoA-還原酶抑制劑、纖維酸、菸鹼酸及其衍生物、PPAR-( $\alpha$ 、 $\gamma$ 或 $\alpha/\gamma$ )激動劑或調節劑、PPAR- $\delta$ 激動劑、ACAT抑制劑或膽固醇吸收抑制劑(例如膽汁酸結合物質(例如回腸膽汁酸轉運之抑制劑)、MTP抑制劑或HDL升高化合物(例如CETP抑制劑或ABC1調節劑))。

用於治療超重及/或肥胖症之治療劑係(例如)大麻素1受體之拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體激動劑、NPY5或NPY2拮抗劑、 $\beta$ 3-激動劑、瘦素或瘦素模擬物、5HT2c受體之激動劑。

用於治療高血壓、慢性心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之治療劑係(例如)A-II拮抗劑或ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 $\beta$ -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用抗高血壓劑、 $\alpha$ -2-腎上腺素受體之拮抗劑、中性肽鏈內切酶

之抑制劑、血小板聚集抑制劑及適宜之其他藥物或其組合。血管收縮肽II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病之併發症，其通常與利尿劑(例如氫氯噻嗪)組合。

上文所提及之組合配偶體之劑量通常係正常推薦最低劑量之1/5至正常推薦劑量之1/1。

較佳地，本發明之化合物及/或包含本發明之化合物之醫藥組合物視情況與一或多種額外治療劑之組合係結合運動及/或飲食來投與。

因此，在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之化合物與上文及下文中所闡述之一或多種額外治療劑之組合之用途，其用於治療會受G蛋白偶聯受體GPR40之活化影響或由G蛋白偶聯受體GPR40之活化介導之疾病或病狀、尤其如上文及下文中所闡述之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於治療患者之由G蛋白偶聯受體GPR40之活化介導之疾病或病狀之方法，其包括向需要此治療之該患者、較佳人類投與治療有效量之本發明化合物與治療有效量之上文及下文中所闡述之一或多種額外治療劑之組合的步驟。

根據本發明之化合物與額外治療劑之組合之使用可同時或在交錯時間進行。

根據本發明之化合物及一或多種額外治療劑二者可一起存於一種調配物(例如錠劑或膠囊)中，或分開存於兩種相同或不同調配物(例如呈所謂的部分套組(kit-of-parts))中。

因此，在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含根據本發明之化合物及上文及下文中所闡述之一或多種額外治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明之其他特徵及優點自以下更詳細之實例將變得顯而易見，該等實例係以實例方式說明本發明之原理。

實例

術語「環境溫度」及「室溫」可互換使用且指定約20℃之溫度。

通常，已獲得所製備化合物之<sup>1</sup>H-NMR及/或質譜。

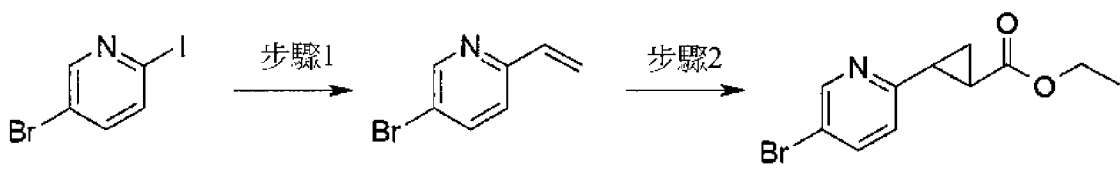
端視於所採用之純化方法及條件，下文報告之帶有鹼性或酸性基團之中間體及實例可以相應鹽或中性化合物形式獲得。可藉由熟習此項技術者已知之標準程序將鹽轉化成其中性對應體。

用於表徵產物之分析型HPLC參數(TFA表示三氟乙酸)：

|                  |                                   |                                |            |            |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------|------------|
| 方法：              |                                   | 1                              |            |            |
| 裝置：              |                                   | 具有DA及MS檢測器之Agilent 1200        |            |            |
| 管柱：              |                                   | Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm |            |            |
| 管柱供應商：           |                                   | Waters                         |            |            |
| 梯度/溶劑<br>時間[min] | 溶劑%<br>[H <sub>2</sub> O,0.1%TFA] | 溶劑[乙腈]%                        | 流速[ml/min] | 溫度<br>[°C] |
| 0.00             | 97                                | 3                              | 2.2        | 60         |
| 0.20             | 97                                | 3                              | 2.2        | 60         |
| 1.20             | 0                                 | 100                            | 2.2        | 60         |
| 1.25             | 0                                 | 100                            | 3          | 60         |
| 1.40             | 0                                 | 100                            | 3          | 60         |

中間體1

反式-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯



步驟1：5-溴-2-乙烯基-吡啶

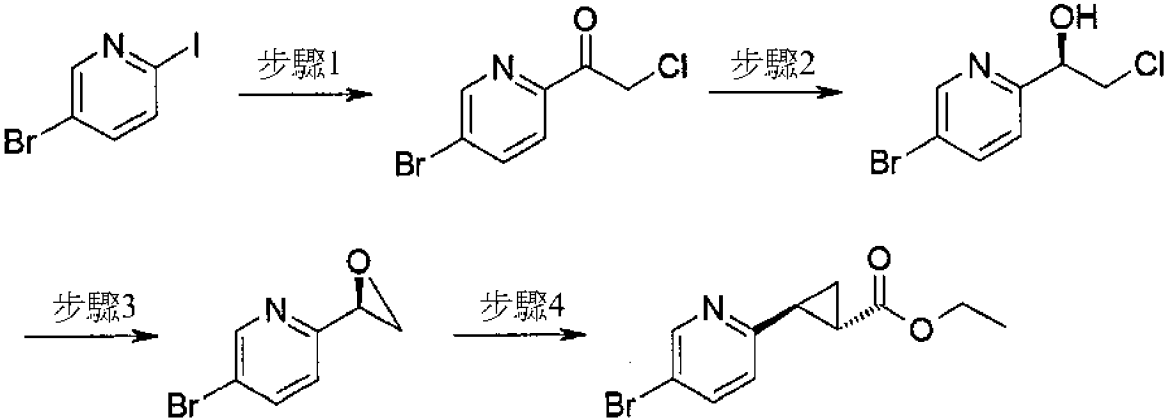
在室溫下將 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液(2 mol/L於水中，8.8 mL)添加至裝填有攪拌棒、5-溴-2-碘-吡啶(2.00 g)、乙基三氟硼酸鉀(0.94 g)、四氫呋喃(6 mL)及甲苯(2 mL)之燒瓶。利用Ar將混合物吹掃5 min，之後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯-鈹(II) (0.49 g)。將混合物在100℃下攪拌過夜。冷卻至室溫之後，添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液，並用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取物乾燥( $\text{MgSO}_4$ )並濃縮。使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯4:1→7:3)上進行層析，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 184/186$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：反式-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯**

在室溫下將5,10,15,20-四苯基-21H,23H-吡吩鈷(II) (28 mg)、1-甲基咪唑(0.52 g)及重氮乙酸乙酯(於二氯甲烷中13%；2.0 mL)添加至裝填有攪拌棒、5-溴-2-乙基-吡啶(0.39 g)及甲苯(3.3 mL)之燒瓶。將混合物在室溫下攪拌5 min，且然後在80℃下攪拌90 min。冷卻至室溫之後，將混合物濃縮，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯6:1→3:2)上進行層析，得到外消旋反式構形標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 270/272$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中間體2**

**(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯**



**步驟1：1-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-乙酮**

將<sup>i</sup>PrMgCl\*LiCl (Turbo Grignard, 1.3 mol/L 於四氫呋喃中, 25.6 mL) 逐滴添加至裝填有攪拌棒、2-碘-5-溴-吡啶(9.00 g)及四氫呋喃(180 mL)之燒瓶且急冷至-30°C。於冷卻浴中將混合物攪拌1 h。經5 min逐滴添加溶解於四氫呋喃(20 mL)中之2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(4.58 g)。將混合物攪拌30 min, 且然後藉由添加1 M HCl水溶液來淬滅。將混合物濃縮, 並用乙酸乙酯萃取水性殘餘物。將合併之萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮。使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯20:1→1:1)上進行層析, 得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 234/236/238 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟2：(R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-乙醇**

將甲酸(3.9 mL)添加至裝填有攪拌棒及三乙胺(14.3 mL)之燒瓶並於冰浴中急冷。將混合物攪拌10 min, 且然後在-45°C下經5 min逐滴添加至裝填有以下各項之燒瓶：1-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-乙酮(4.80 g)、(1S,2S)-Cp\*RhCl(TsNCHPhCHPhNH<sub>2</sub>) (0.13 g; 自如(例如) Organometallics 2009, 28, 1435-1446或Chem. Commun. 2015, 52, 362-365中所闡述之(1S,2S)-(+)-N-(4-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙二胺及五甲基-環戊二烯基-氯化銦二聚體製備; 或者, 藉由將該兩種組分於反應燒瓶中合併來原位製備觸媒)及乙酸乙酯(150 mL)。將混合物在-30°C下攪拌90 min。添加NaHCO<sub>3</sub>水溶液, 並在室溫下攪拌所得混合物。用乙酸乙酯萃取該混合物, 且將合併之萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮。使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯50:1→6:1)上進行層析, 得到具有75%至95%鏡像異構物過量(ee)之標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 236/238/240 (Br+Cl) [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟3：(R)-5-溴-2-環氧乙基-吡啶**

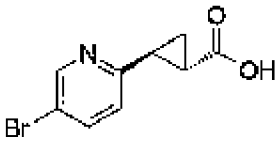
在室溫下將NaOH水溶液(4 mol/L, 25 mL)添加至裝填有攪拌棒、(R)-1-(5-溴-吡啶-2-基)-2-氯-乙醇(3.0 g)及四氫呋喃(100 mL)之燒瓶。將混合物攪拌過夜，之後添加鹽水。分離有機相，並用四氫呋喃將水相萃取兩次。使合併之有機相乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮，得到粗製標題化合物，其以原樣用於下一步驟中。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 200/202 (Br) [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟4：(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯**

在室溫下將第三丁醇鈉(7.9 g)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液經30 min逐滴添加至裝填有攪拌棒、膦鹽基乙酸三乙基酯(16.3 mL)及甲苯(80 mL)之燒瓶。將混合物攪拌30 min，且然後在90℃下經4 h逐滴添加至(R)-5-溴-2-環氧乙基-吡啶(5.5 g)於甲苯(350 mL)中之溶液。將混合物攪拌1 h，且然後冷卻至室溫。利用1 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>水溶液及鹽水洗滌混合物並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。將混合物濃縮，且使殘餘物於矽膠(石油醚/乙酸乙酯)上進行層析，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 270/272 (Br) [M+H]<sup>+</sup>。

**中間體3**

**(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸**



在室溫下將4 M NaOH水溶液(7.3 mL)添加至裝填有攪拌棒、(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯(4.89 g)及四氫呋喃(30 mL)之燒瓶。將混合物在60℃下攪拌4 h。冷卻至室溫之後，添加水且使大部分四氫呋喃蒸發。逐滴添加4 M HCl水溶液以將pH值調整至大約4。將混合物攪拌過夜。藉由過濾分離沈澱物，用水洗滌，並於乾燥器中乾燥，得到標題化合物。

中間體3 (自中間體2獲得並如上文所闡述進行水解)之批次之鏡像異構物純度(ee)通常介於75%與95%之間。

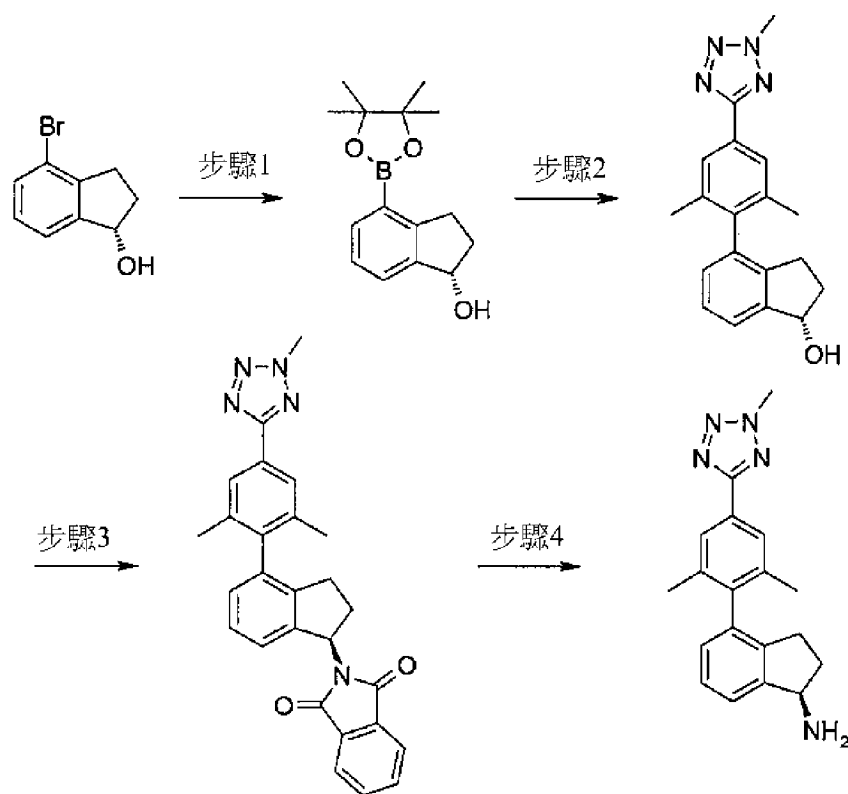
藉由採用以下程序，中間體3之批次之鏡像異構物純度可增加至>95% ee：

在80°C下將(S)-1-苯基乙胺(1.85 mL)添加至(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(3.51 g)於異丙醇(55 mL)中之溶液。將溶液攪拌15 min，且然後在室溫下靜置過夜而不攪拌。藉由過濾分離沈澱物，用異丙醇洗滌，且在40°C下乾燥，得到(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(S)-1-苯基乙基銨(若銨鹽之非鏡像異構純度(de)不足，則沈澱物再次自異丙醇重結晶)。

將該羧酸鹽(2.79 g)懸浮於乙酸乙酯(50 mL)中，並添加4 M HCl水溶液(7.7 mL)。將混合物攪拌直至所有固體均溶解為止。將有機相分離並用4 M HCl溶液、水及鹽水洗滌。將有機相乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮，得到一批(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸。使水相冷凍乾燥，且然後於矽膠(MPLC，二氯甲烷/甲醇)上進行層析，得到另一批(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸。

#### 中間體4

**(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺**



**步驟1：**(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茚-1-醇

在室溫下將乙酸鉀(2.0 g)添加至裝填有攪拌棒、(S)-4-溴-二氫茚-1-醇(2.5 g；關於製備參見WO2013/144098)、雙(頻哪醇)二硼(3.3 g)及1,4-二噁烷(50 mL)之燒瓶。利用Ar將混合物吹掃5 min，之後添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II) (0.4 g)。將混合物在100°C下攪拌過夜。冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯稀釋該混合物並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液及鹽水洗滌且乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(石油醚/乙酸乙酯)上進行層析，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 243 [M-OH]<sup>+</sup>。

**步驟2：**(S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-醇

在室溫下將二環己基-(2',6'-二甲氧基-聯苯基-2-基)-磷烷(SPhos, 30 mg)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (於水中2 M, 0.8 mL)添加至裝填有攪拌棒、(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茚-1-醇(0.10 g)、5-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-2H-四唑(0.12 g；關於製備參見WO2013/144097)及甲苯

(2 mL)之燒瓶。利用Ar將混合物吹掃5 min，之後添加乙酸鈣(II) (8 mg)。將混合物在100°C下攪拌1 h。冷卻至室溫之後，用二乙醚稀釋該混合物並用NH<sub>4</sub>Cl水溶液洗滌且乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(石油醚/乙酸乙酯)上進行層析，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 321 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟3：**2-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-基}-異吲哚-1,3-二酮

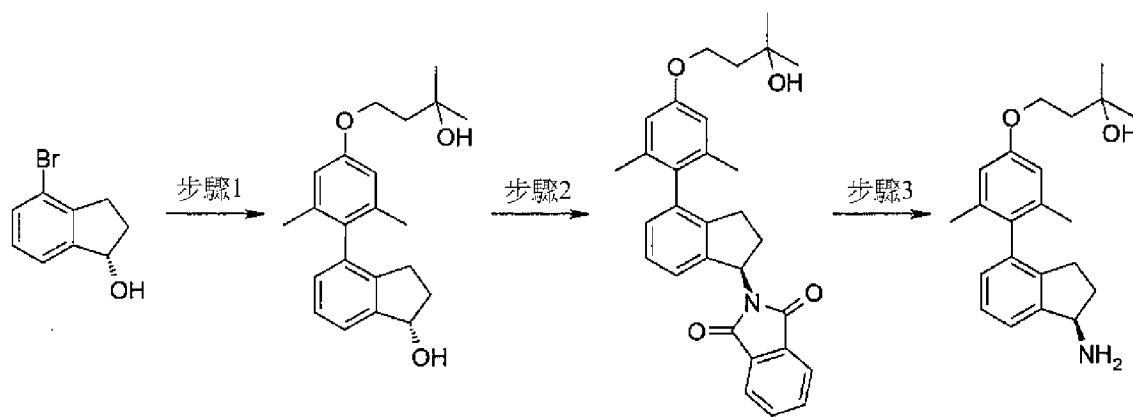
將偶氮二甲酸二-第三丁基酯(0.70 g)添加至於冰浴中急冷之裝填有攪拌棒、(S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-醇(0.72 g)、酞醯亞胺(0.37 g)、三-正丁基-膦(0.67 g)及四氫呋喃(10 mL)之燒瓶。將冰浴移除，並將混合物在室溫下攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋該混合物並用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗滌且乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(石油醚/乙酸乙酯)上進行層析，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 450 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟4：**(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺

在室溫下將水合肼(0.83 g)添加至裝填有攪拌棒、2-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-基}-異吲哚-1,3-二酮(0.81 g)及甲醇(5 mL)之燒瓶。將混合物在室溫下攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋該混合物並過濾。將溶劑蒸發，並藉由HPLC在反相上(乙腈、水、氨)對殘餘物進行純化，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 303 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

## 中間體5

**4-[4-((R)-1-胺基-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇**



**步驟1：**(S)-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-醇

標題化合物係自(S)-4-溴-二氫茛-1-醇(關於製備參見WO2013/144098)及4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基酮酸(關於製備參見WO2015/44073)遵循類似於中間體4之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 323 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**步驟2：**2-[(R)-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基]-異吲哚-1,3-二酮

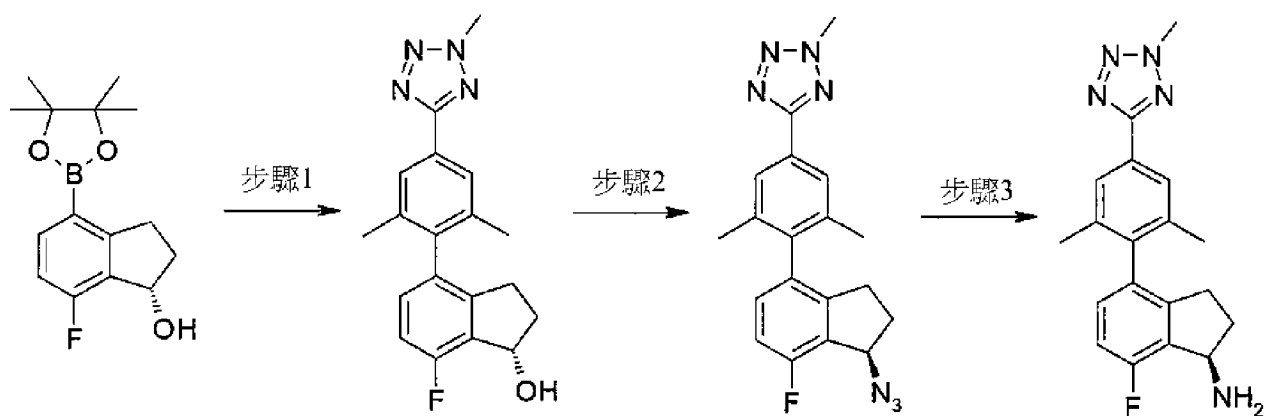
標題化合物係自(S)-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-醇及酞醯亞胺遵循類似於中間體4之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 452 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**步驟3：**4-[4-((R)-1-胺基-二氫茛-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

標題化合物係自2-[(R)-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基]-異吲哚-1,3-二酮遵循類似於中間體4之步驟4中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 323 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**中間體6**

**(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-二氫茛-1-基胺**



**步驟1：**(S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-二氫茛-1-醇

標題化合物係自(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-7-氟-二氫茛-1-醇(自(S)-4-溴-7-氟-二氫茛-1-醇採用中間體4之步驟1中所闡述之程序獲得)及5-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-2H-四唑遵循類似於中間體4之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 339 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：**5-[4-((R)-1-疊氮基-7-氟-二氫茛-4-基)-3,5-二甲基-苯基]-2-甲基-2H-四唑

將二苯基磷醯基疊氮化物(2.3 mL)經2 h之時期添加至於冰浴中急冷之裝填有攪拌棒、(S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-二氫茛-1-醇(3.45 g)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(2.35 mL)及甲苯(75 mL)之燒瓶。將冷卻浴移除，並將混合物在室溫下攪拌過夜。用乙酸乙酯稀釋該混合物並用水及鹽水洗滌且乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯9:1→3:2)上進行層析，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 364 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

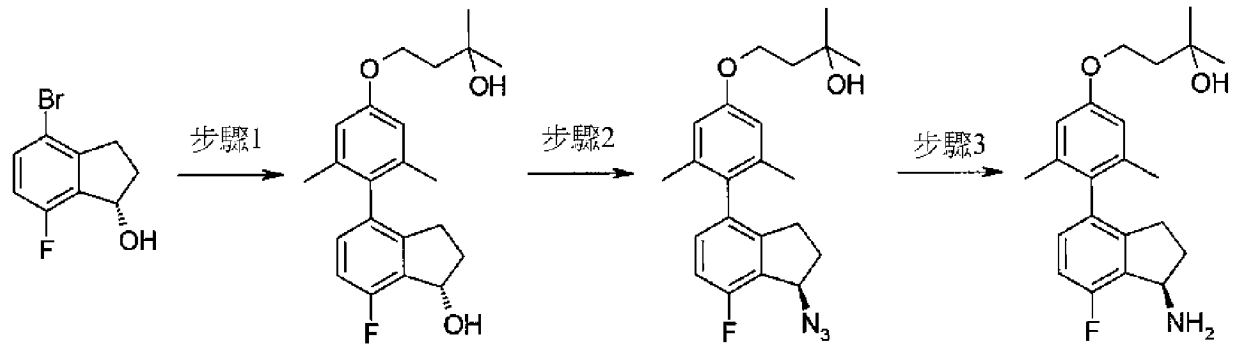
**步驟3：**(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-二氫茛-1-基胺

將裝填有5-[4-((R)-1-疊氮基-7-氟-二氫茛-4-基)-3,5-二甲基-苯基]-2-

甲基-2H-四唑(2.33 g)、10%碳載鈀(0.4 g)及乙醇(75 mL)之燒瓶在氫氣氛(3巴)下在室溫下振盪7 h。將混合物過濾，並將濾液濃縮，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 338 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**中間體7**

**4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茛-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇**



**步驟1：**(S)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氢茛-1-醇

標題化合物係自(S)-4-溴-7-氟-二氢茛-1-醇(關於製備參見WO2013/144097)及4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基硼酸(關於製備參見WO2015/44073)遵循類似於中間體4之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 341 [\text{M}-\text{OH}]^+$ 。

**步驟2：**4-[4-((R)-1-疊氮基-7-氟-二氢茛-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

標題化合物係自(S)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氢茛-1-醇遵循類似於中間體6之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 406 [\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

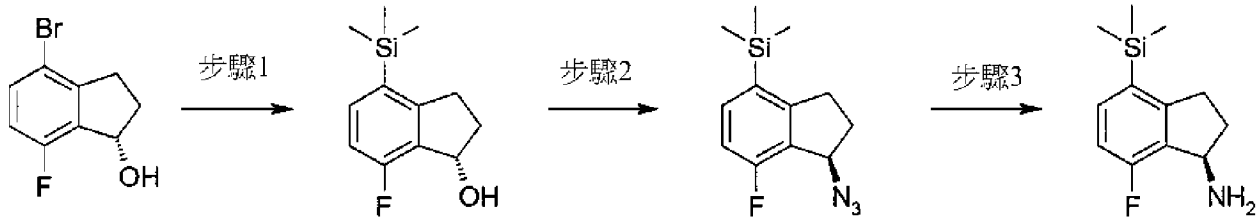
**步驟3：**4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氢茛-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

標題化合物係自4-[4-((R)-1-疊氮基-7-氟-二氢茛-4-基)-3,5-二甲基-

苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇遵循類似於中間體6之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 341 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

### 中間體8

#### (R)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茚-1-基胺



#### 步驟1：(S)-7-氟-4-三甲基矽基-二氫茚-1-醇

將正丁基鋰(1.6 mol/L於己烷中；60 mL)逐滴添加至裝填有攪拌棒、(S)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-醇(10.0 g)及四氫呋喃(80 mL)之冷卻至 $-75^\circ\text{C}$ 之燒瓶。將混合物在低於 $-70^\circ\text{C}$ 下攪拌45 min，之後添加氯三甲基矽烷(12 mL)。將混合物升溫至室溫過夜。使混合物冷卻至 $-50^\circ\text{C}$ ，用4 M HCl水溶液(25 mL)處理且升溫至室溫。將混合物濃縮，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯3:1 $\rightarrow$ 2:3)上進行層析，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 207 [\text{M}-\text{OH}]^+$ 。

#### 步驟2：((R)-1-疊氮基-7-氟-二氫茚-4-基)-三甲基-矽烷

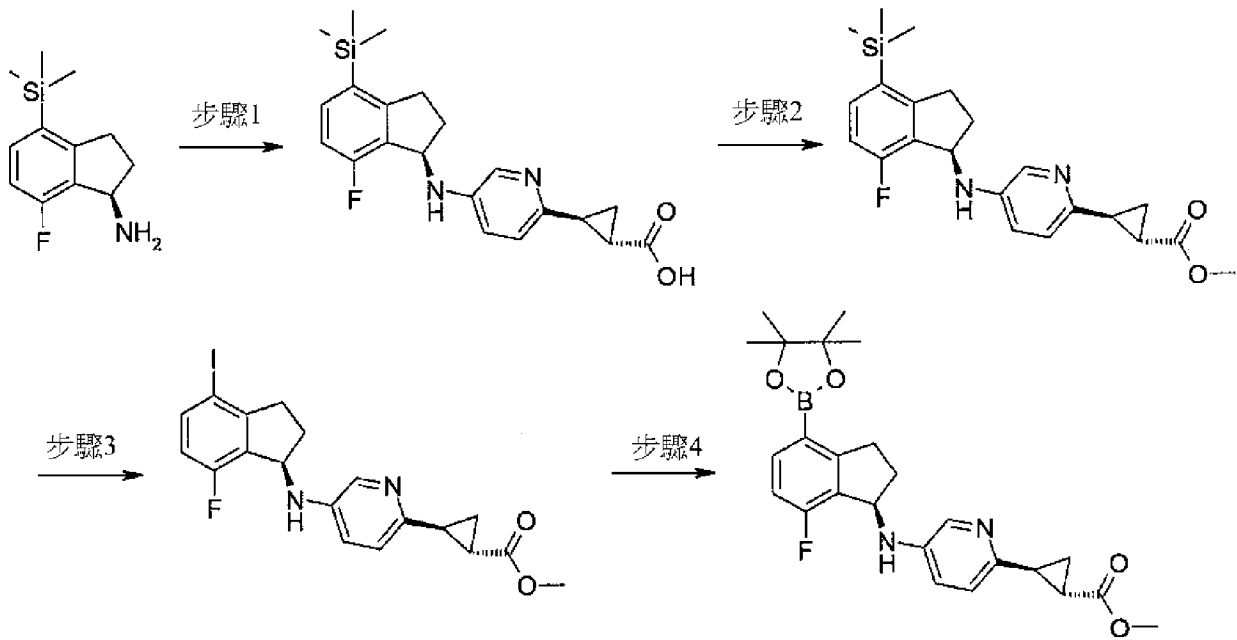
標題化合物係自(S)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茚-1-醇遵循類似於中間體6之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 207 [\text{M}-\text{N}_3]^+$ 。

#### 步驟3：(R)-7-氟-4-三甲基矽基-二氫茚-1-基胺

標題化合物係自((R)-1-疊氮基-7-氟-二氫茚-4-基)-三甲基-矽烷遵循類似於中間體6之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 224 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 中間體9

**(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茚-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯**



**步驟1：**(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茚-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸

標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷-甲酸乙基酯及(R)-7-氟-4-三甲基矽基-二氫茚-1-基胺遵循類似於針對實例4所闡述之程序來製備；反應係在100℃下而非85℃下進行，且酯基在該等條件下水解。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 385 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟2：**(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茚-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸甲基酯

將(三甲基矽基)重氮甲烷(2 mol/L於己烷中；2.3 mL)添加至於冰浴中急冷之(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茚-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸(0.90 g)、甲醇(10 mL)及二氯甲烷(30 mL)之混合物。將混合物於冷卻浴中攪拌15 min，且然後在環境溫度下攪拌30 min。將混合物濃縮，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯50:1→3:1)上進行層析，

得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 399 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

或者，標題化合物係自(R)-7-氟-4-三甲基矽基-二氫茛-1-基胺及(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸甲基酯採用CuI、2-(2,6-二甲基苯基胺基)-2-乙醛酸、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 及二甲亞碲在 $100^\circ\text{C}$ 下如Org. Lett. 2012, 14, 3056-9中所闡述來獲得。

**步驟3：**(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-碘-二氫茛-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸甲基酯

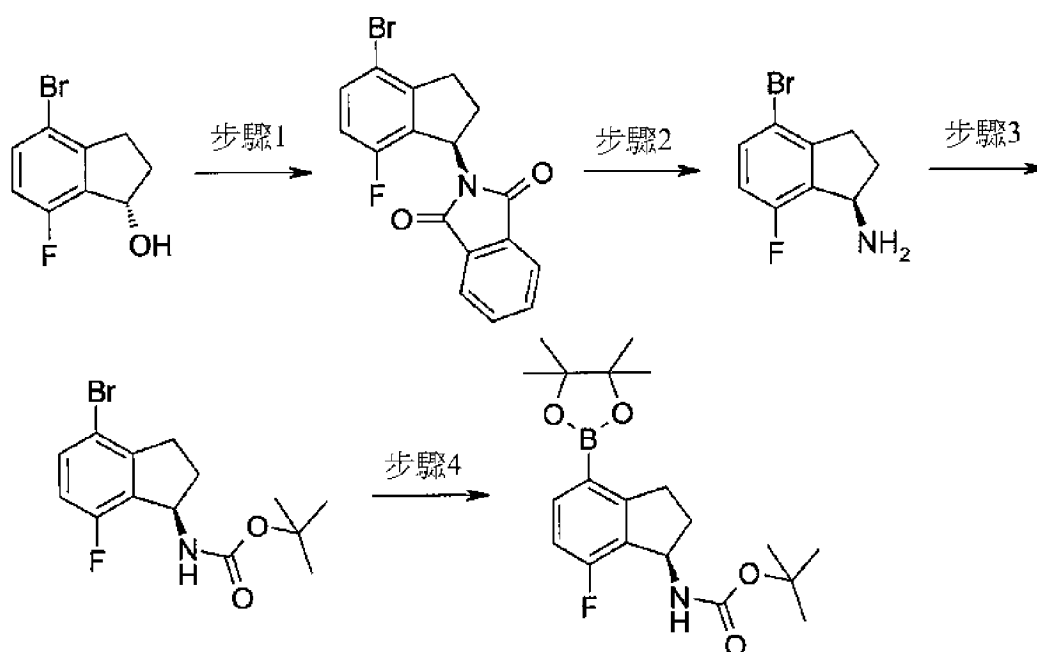
將一氯化碘(1 mol/L於二氯甲烷中；8 mL)添加至於冰浴中急冷之於二氯甲烷(10 mL)中之(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-三甲基矽烷基-二氫茛-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸甲基酯(1.60 g)。將溶液於冷卻浴中攪拌30 min。添加1 M  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液，並用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取物用水、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及鹽水洗滌且乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯50:1 $\rightarrow$ 5:1)上進行層析，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟4：**(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯

標題化合物係自(1S,2S)-2-[5-((R)-7-氟-4-碘-二氫茛-1-基胺基)-吡啶-2-基]-環丙烷甲酸甲基酯遵循類似於中間體4之步驟1中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

## 中間體10

**((R)-4-溴-7-氟-二氫茛-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯**



**步驟1：**2-((R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基)-異吲哚-1,3-二酮

標題化合物係自(S)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-醇及酞醯亞胺遵循類似於中間體4之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 360/362$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：**(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基胺

標題化合物係自2-((R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基)-異吲哚-1,3-二酮遵循類似於中間體4之步驟4中所闡述之程序來製備；可藉由利用HCl (5 mol/L 於異丙醇中)處理將該化合物轉化為於乙酸乙酯中之鹽酸鹽。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 230/232$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟3：**((R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯

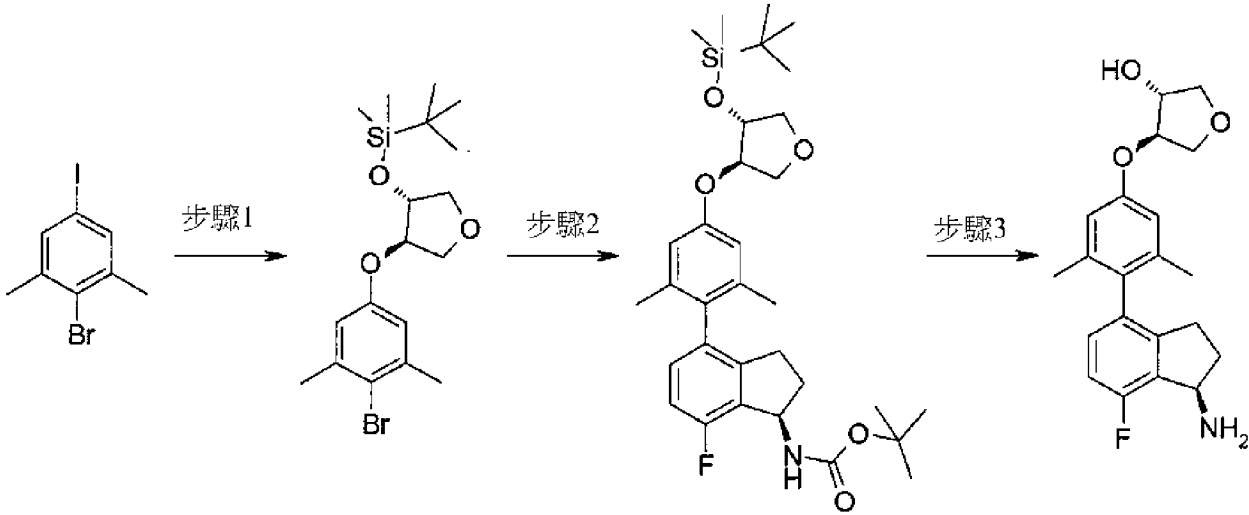
在室溫下將三乙胺(9.3 mL)及二碳酸二-第三丁基酯(7.12 g)添加至(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基胺之鹽酸鹽(8.70 g)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。將溶液在室溫下攪拌過夜。添加水，並用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取物乾燥( $\text{MgSO}_4$ )並濃縮，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 273/275$  (Br)  $[\text{M}-\text{第三丁基}]^+$ 。

**步驟4：**[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茚-1-基]-胺基甲酸第三丁基酯

標題化合物係自((R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯遵循類似於中間體4之步驟1中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 322$   $[\text{M}-\text{第三丁基}]^+$ 。

**中間體11**

**(3R,4R)-4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-四氫-呋喃-3-醇**



**步驟1：**[(3R,4R)-4-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-四氫-呋喃-3-基氧基]-第三丁基-二甲基-矽烷

在室溫下將 $\text{CuI}$  (0.12 g)及1,10-菲咯啉(0.23 g)添加至裝填有攪拌棒、2-溴-5-碘-間二甲苯(2.00 g)、(3R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-四氫呋喃-3-醇(1.72 g)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.11 g)及甲苯(10 mL)之燒瓶。將混合物在 $115^\circ\text{C}$ 下攪拌過夜。冷卻至室溫之後，添加水，並用乙酸乙酯萃取所得混合物。將合併之萃取出物用1 M  $\text{HCl}$ 水溶液洗滌並乾燥( $\text{MgSO}_4$ )。將溶劑蒸發，且使殘餘物於矽膠(環己烷/乙酸乙酯49:1)上進行層析，得到標題化合物。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 401/403$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：**((R)-4-{4-[(3R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-四氫-呋喃-3-基氧基]-2,6-二甲基-苯基}-7-氟-二氫茛-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯

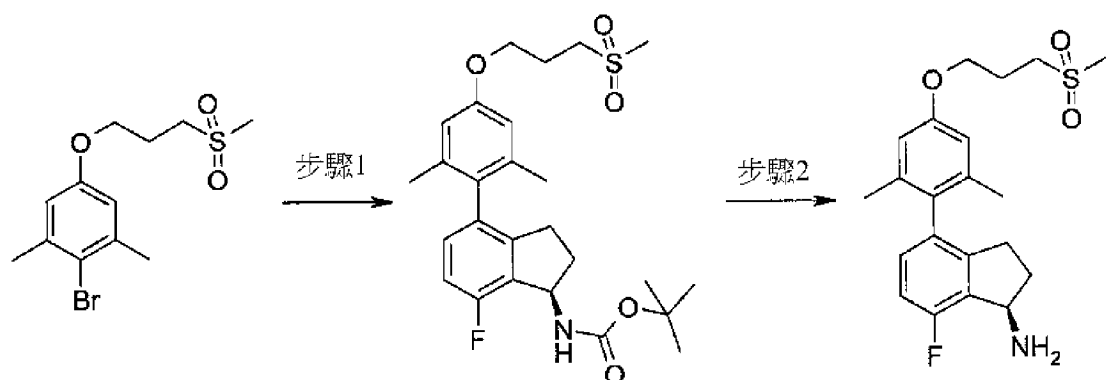
利用Ar將裝填有攪拌棒、[(3R,4R)-4-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-四氫-呋喃-3-基氧基]-第三丁基-二甲基-矽烷(0.80 g)、[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.64 g)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.96 g)、水(4.3 mL)及1,4-二噁烷(13 mL)之小瓶吹掃10 min。添加雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈀(II) (PdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub>; 0.10 g)，並將混合物在80℃下攪拌1 h。冷卻至室溫之後，添加水，並用乙酸乙酯萃取該混合物。將合併之萃取物乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮，得到粗產物，其原樣用於下一步驟中。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>。

**步驟3：**(3R,4R)-4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茛-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-四氫-呋喃-3-醇

在室溫下將HCl溶液(4 mol/L於1,4-二噁烷中，10 mL)添加至((R)-4-{4-[(3R,4R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-四氫-呋喃-3-基氧基]-2,6-二甲基-苯基}-7-氟-二氫茛-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯(1.56 g)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液。將溶液在室溫下攪拌1小時且然後濃縮。藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)對殘餘物進行純化，得到標題化合物。質譜(ESI<sup>+</sup>): m/z = 341 [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

### 中間體12

**(R)-7-氟-4-[4-(3-甲烷磺醯基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺**



**步驟1：**{(R)-7-氟-4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基}-胺基甲酸第三丁基酯

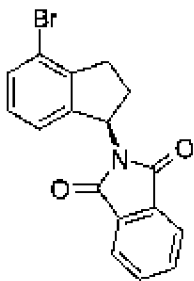
標題化合物係自2-溴-5-(3-甲磺醯基-丙氧基)-1,3-二甲基-苯(關於製備參見WO2013/178575)及[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基]-胺基甲酸第三丁基酯遵循類似於中間體11之步驟2中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 436$   $[\text{M}-\text{第三丁基}]^+$ 。

**步驟2：**(R)-7-氟-4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺

標題化合物係自{(R)-7-氟-4-[4-(3-甲磺醯基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基}-胺基甲酸第三丁基酯遵循類似於中間體11之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 375$   $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**中間體13**

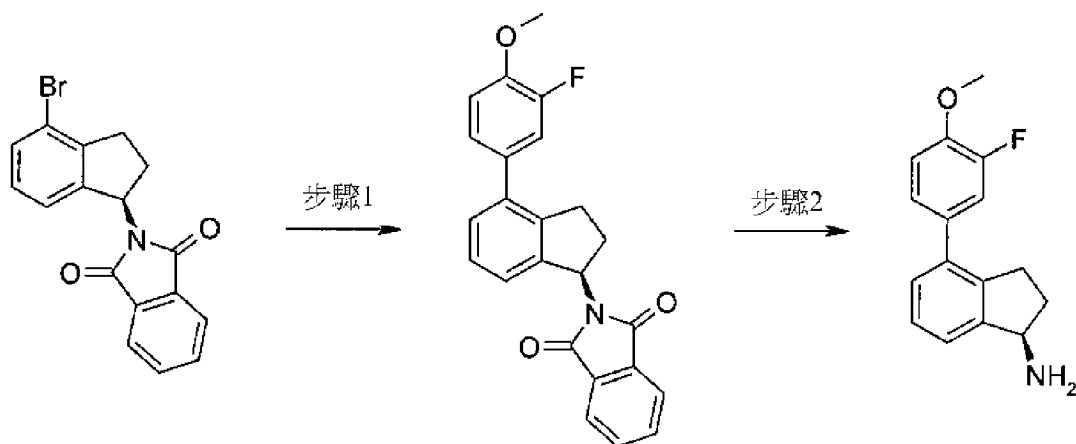
**2-((R)-4-溴-二氫茛-1-基)-異吡啶-1,3-二酮**



標題化合物係自(S)-4-溴-二氫茛-1-醇遵循類似於中間體4之步驟3中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 342/344$  (Br)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

# 中間體14

## (R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茛-1-基胺



### 步驟1：2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茛-1-基]-異吲哚-1,3-二酮

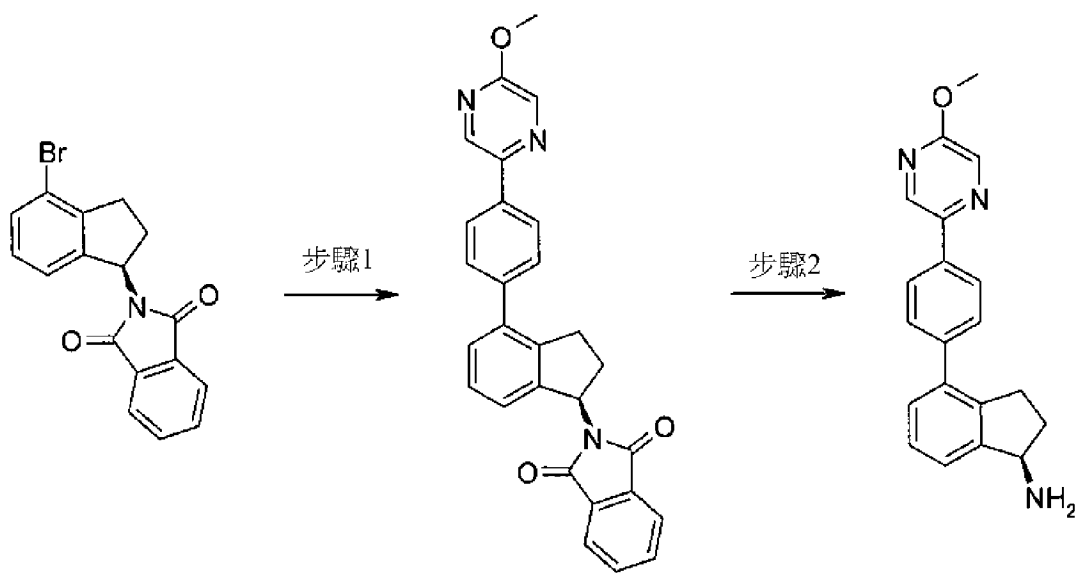
利用Ar將裝填有攪拌棒、2-((R)-4-溴-二氫茛-1-基)-異吲哚-1,3-二酮 (0.50 g)、3-氟-4-甲氧基-苯基硼酸(0.28 g)、二環己基-(2',6'-二甲氧基-聯苯基-2-基)-磷烷(30 mg)、 $K_3PO_4$  (2 mol/L於水中，4.5 mL)及甲苯(10 mL)之小瓶吹掃10 min。添加 $Pd(OAc)_2$  (8 mg)，並將混合物在110°C下攪拌30 min。冷卻至室溫之後，使混合物經矽藻土過濾並用乙酸乙酯萃取濾液。將合併之萃取物用1 M  $H_3PO_4$ 水溶液及鹽水洗滌，乾燥( $MgSO_4$ )並濃縮，得到粗產物，其原樣用於下一步驟中。質譜( $ESI^+$ ):  $m/z = 388$   $[M+H]^+$ 。

### 步驟2：(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茛-1-基胺

標題化合物係自2-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茛-1-基]-異吲哚-1,3-二酮遵循類似於中間體4之步驟4中所闡述之程序來製備。質譜( $ESI^+$ ):  $m/z = 241$   $[M-NH_2]^+$ 。

# 中間體15

## (R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺



**步驟1：**2-{(R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基}-異吲哚-1,3-二酮

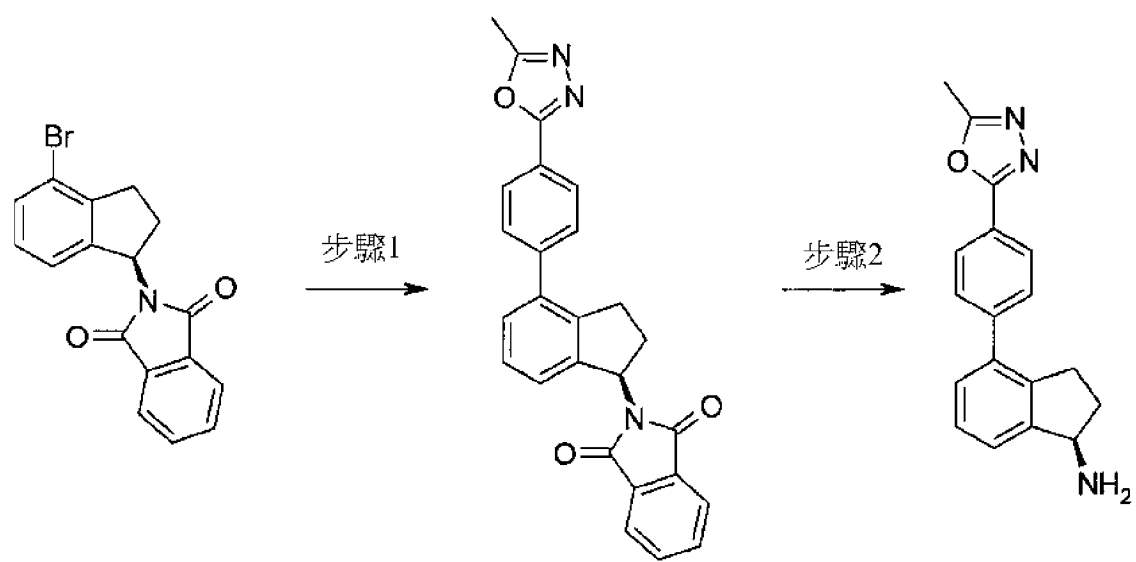
標題化合物係自2-((R)-4-溴-二氫茛-1-基)-異吲哚-1,3-二酮及4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基硼酸遵循類似於中間體14之步驟1中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 448 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：**(R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺

標題化合物係自2-{(R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基}-異吲哚-1,3-二酮遵循類似於中間體4之步驟4中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 301 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**中間體16**

**(R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺**



**步驟1：**2-((R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基)-異吲哚-1,3-二酮

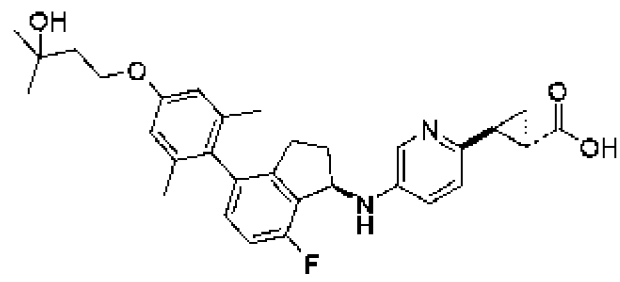
標題化合物係自2-((R)-4-溴-二氫茛-1-基)-異吲哚-1,3-二酮及4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-苯基酰胺遵循類似於中間體14之步驟1中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 422 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步驟2：**(R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺

標題化合物係自2-((R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基)-異吲哚-1,3-二酮遵循類似於中間體4之步驟4中所闡述之程序來製備。質譜( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z = 275 [\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 。

**實例1**

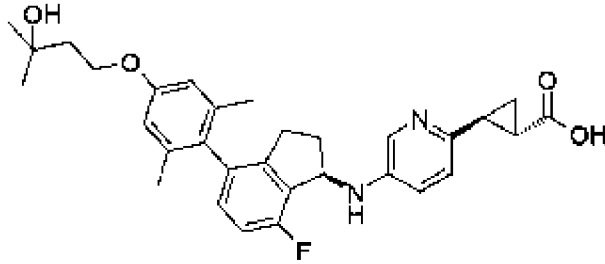
**反式-2-(5-((R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺基)-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(反式非鏡像異構物相對於環丙烷之約1:1混合物)**



利用Ar將裝填有攪拌棒、第三丁醇鈉(0.29 g)、4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇(0.43 g)、反式-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸乙基酯(0.32 g)及1,4-二噁烷(5 mL)之小瓶吹掃5 min。添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈰(II) (BRETTPHOS Pd G1甲基-第三丁基醚加成物；48 mg)，並將混合物在100°C下攪拌2 h。冷卻至室溫之後，添加KOH水溶液(4 mol/L, 0.4 mL)，並將混合物在50°C下攪拌過夜。將混合物過濾，並對濾液進行層析(HPLC，乙腈、水及三氟乙酸作為溶析液)，得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物，其可採用標準程序自三氟乙酸分離出。LC (方法1):  $t_R = 0.92$  min；質譜(ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 517$  [M-H]<sup>-</sup>。

## 實例2

**(1S,2S)-2-(5-((R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基)-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸**



利用Ar將裝填有攪拌棒、4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇(3.90 g)、(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(2.74 g)及甲苯(120 mL)之燒瓶吹掃15 min。添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈰(II) (BRETTPHOS Pd G1甲基-第三丁基醚加成物；0.88 g)、2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(0.58 g)及第三丁醇鈉(5.48 g)，並將混合物在100°C下攪拌75 min。冷卻至室溫之後，添加乙酸

乙酯、水及乙酸(3.1 mL)，並將混合物劇烈攪拌10 min。分離水相(pH值約 4)且棄掉，並將水及2 M NaHCO<sub>3</sub>水溶液(16.5 mL)添加至有機相。劇烈攪拌10 min之後，將有機相分離並棄掉，且水相(pH值約10)藉由蒸發去除乙酸乙酯之殘餘物。使水相於冰浴中急冷，並在攪拌下添加乙酸(3.1 mL)。將混合物攪拌過夜，且藉由過濾分離沈澱物並用水洗滌。將沈澱物溶於乙酸乙酯中並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，且將溶劑蒸發，得到標題化合物。在標題化合物在此程序之後純度不足之情形下，則在矽膠上對產物進行額外層析。LC (方法1):  $t_R = 0.92$  min；質譜(ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 517$  [M-H]<sup>-</sup>。

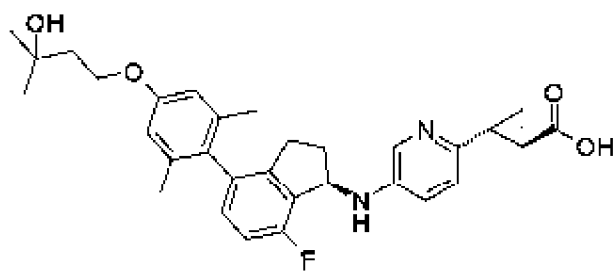
或者，標題化合物係在對手性相採用超臨界流體層析(管柱：Amylose SA (YMC)，5  $\mu$ m，250 mm  $\times$  20 mm；溶析液：scCO<sub>2</sub>/異丙醇 75:25，60 mL/min，40°C，150巴)層析拆分反式-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(反式非鏡像異構物相對於環丙烷之約1:1混合物)之非鏡像異構混合物之後獲得：

(1S,2S)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸： $t_R = 6.90$  min

(1R,2R)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸： $t_R = 7.89$  min。

### 實例3

**(1R,2R)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸**



標題化合物係在對手性相採用超臨界流體層析(管柱：Amylose SA (YMC)，5  $\mu\text{m}$ ，250 mm  $\times$  20 mm；溶析液：scCO<sub>2</sub>/異丙醇75:25，60 mL/min，40°C，150巴)層析拆分反式-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸(反式非鏡像異構物相對於環丙烷之約1:1 混合物)之非鏡像異構混合物之後獲得：

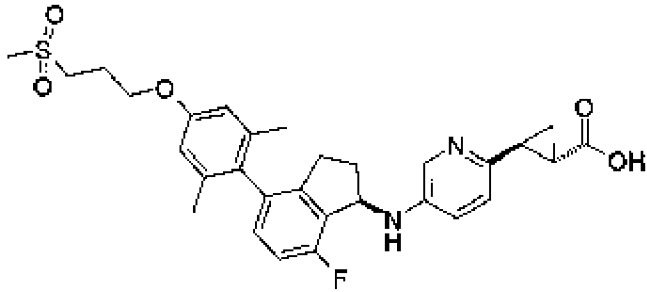
(1S,2S)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸： $t_R = 6.90 \text{ min}$

(1R,2R)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸： $t_R = 7.89 \text{ min}$ 。

質譜(ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 517 [M-H]^-$ 。

#### 實例4

(1S,2S)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸

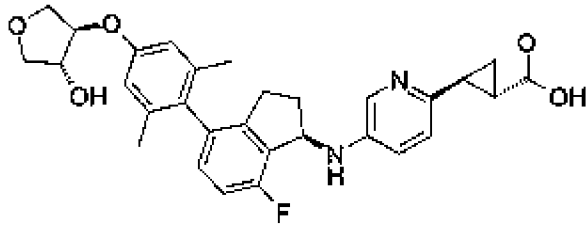


利用Ar將裝填有攪拌棒、(R)-7-氟-4-[4-(3-甲磺酰基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茛-1-基胺(125 mg)、(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙

烷甲酸(77 mg)及1,4-二噁烷(3 mL)之小瓶吹掃10 min。添加第三丁醇鈉(184 mg)及氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (BRETTPHOS Pd G1甲基-第三丁基醚加成物; 13 mg)，並將混合物在85°C下攪拌30 min。冷卻至室溫之後，將混合物過濾，用甲醇、四氫呋喃及三乙胺之混合物稀釋濾液並呈遞至HPLC (乙腈、水及氨作為溶析液)，得到標題化合物。LC (方法1):  $t_R = 0.88$  min; 質譜(ESI<sup>-</sup>):  $m/z = 551$  [M-H]<sup>-</sup>。

### 實例5

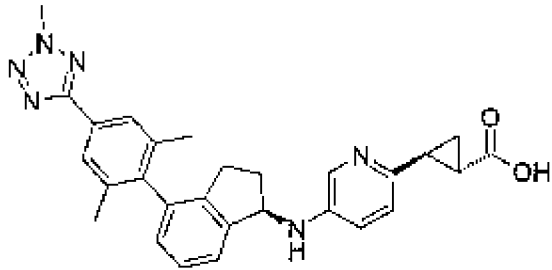
**(1S,2S)-2-(5-{(R)-7-氟-4-[4-((3R,4R)-4-羥基-四氫-呋喃-3-基氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸**



標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸及(3R,4R)-4-[4-((R)-1-胺基-7-氟-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-四氫-呋喃-3-醇遵循類似於針對實例4所闡述之程序來製備。LC (方法1):  $t_R = 0.85$  min; 質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 519$  [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例6

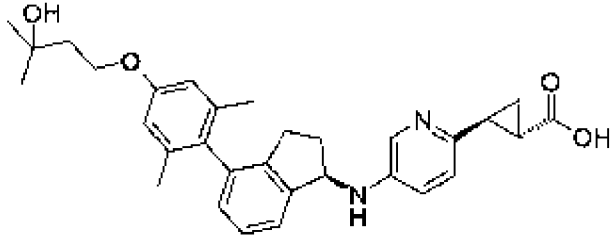
**(1S,2S)-2-(5-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸**



利用Ar將裝填有攪拌棒、(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺(75 mg)、(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷-甲酸(60 mg)及2-甲基丁-2-醇(2 mL)之小瓶吹掃10 min。添加氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II) (BRETTPHOS Pd G1 甲基-第三丁基醚加成物；9 mg)及第三戊醇鈉(100 mg)，並將混合物在85°C下攪拌90 min。冷卻至室溫之後，用四氫呋喃及乙酸(50  $\mu$ L)稀釋該混合物並過濾。將濾液呈遞至HPLC (乙腈、水及三氟乙酸作為溶析液)，得到標題化合物。LC (方法1):  $t_R$  = 0.90 min；質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 481 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例7

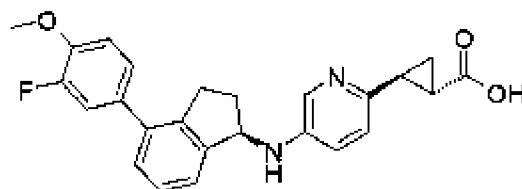
(1S,2S)-2-(5-{(R)-4-[4-(3-羥基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸



標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷-甲酸及4-[4-((R)-1-胺基-二氫茚-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇遵循類似於針對實例6所闡述之程序來製備。LC (方法1):  $t_R$  = 0.91 min；質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 501 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例8

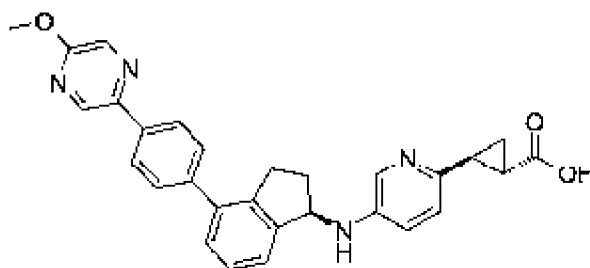
(1S,2S)-2-{5-[(R)-4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茚-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸



標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷-甲酸及(R)-4-(3-  
 氟-4-甲氧基-苯基)-二氫茚-1-基胺遵循類似於針對實例6所闡述之程序來  
 製備。LC (方法1):  $t_R = 0.88 \text{ min}$  ; 質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 419 [M+H]^+$ 。

## 實例9

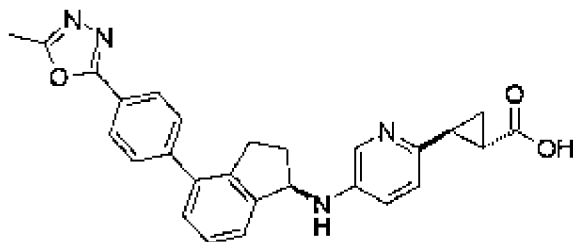
(1S,2S)-2-(5-{(R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸



標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷-甲酸及(R)-4-[4-(5-甲氧基-吡嗪-2-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺遵循類似於針對實例6所闡述之程序來製備。LC (方法1):  $t_R = 0.93 \text{ min}$  ; 質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 479$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例10

(1S,2S)-2-(5-{(R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茚-1-基胺基}-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸



標題化合物係自(1S,2S)-2-(5-溴-吡啶-2-基)-環丙烷甲酸及(R)-4-[4-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯基]-二氫茛-1-基胺遵循類似於針對實例6所闡述之程序來製備。LC (方法1):  $t_R = 0.84 \text{ min}$  ; 質譜(ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 453 [M+H]^+$ 。

下表中所匯總之以下化合物可自(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯(或其相應酮酸)及各別偶合配偶體之溴化物(或氯化物或碘化物)遵循中間體4之步驟2、中間體11之步驟2及中間體14之步驟1中所闡述之主要程序伴隨或隨後水解酯基來獲得。

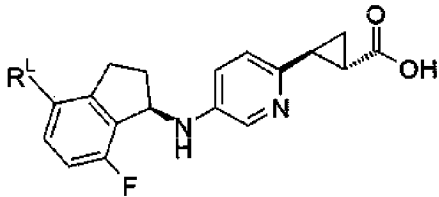
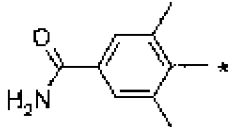
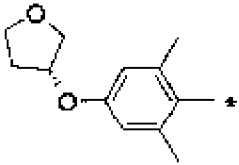
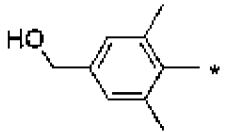
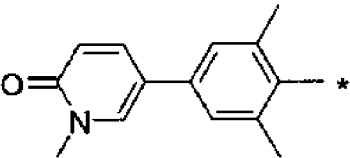
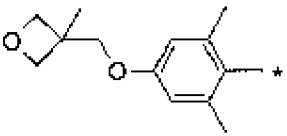
針對下表中所匯總實例之合成之典型程序：

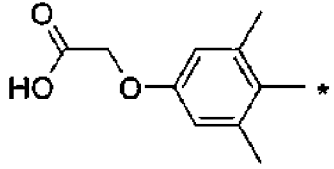
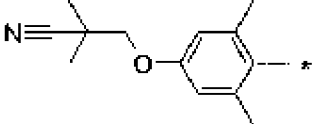
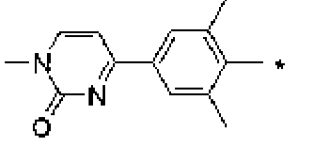
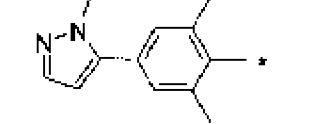
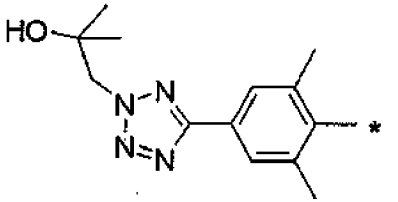
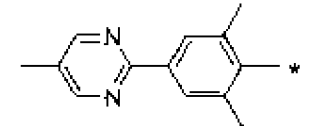
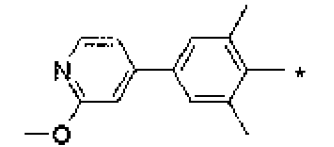
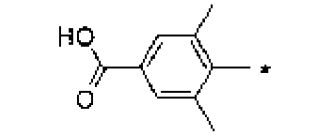
利用Ar將裝填有攪拌棒、(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯(0.064 mmol, 1當量)、呈溴化物、氯化物或碘化物形式之偶合配偶體(0.076 mmol, 1.2當量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.159 mmol, 2.5當量)、水(0.4 mL)及1,4-二噁烷(0.5 mL)之小瓶吹掃10 min。添加雙(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯鈣(II) (PdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub>, 1-5 mol% ; 或者, 使用Pd-PEPPSI-IPent Cl作為觸媒), 並將混合物在80°C下振盪過夜。冷卻至室溫之後, 利用50%三氟乙酸使混合物酸化並進行層析(反相HPLC, 乙腈/水/三氟乙酸), 得到呈三氟乙酸鹽之標題化合物, 視情況將其轉化成其三氟乙酸游離形式。

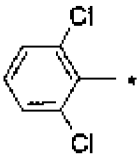
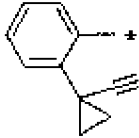
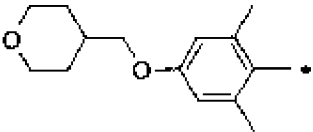
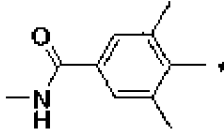
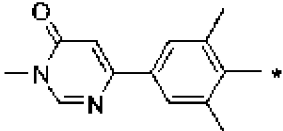
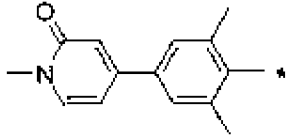
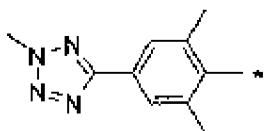
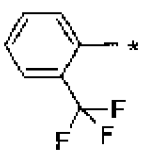
在偶合反應完成之後酯基未完全皂化之情形下, 則在50°C下利用4 M NaOH水溶液處理反應混合物直至所有酯均水解為止。

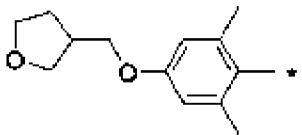
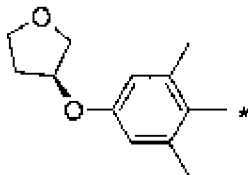
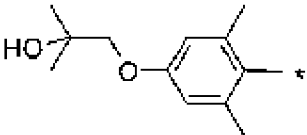
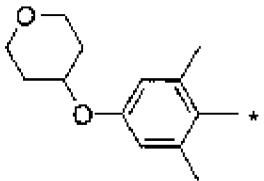
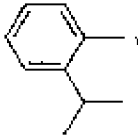
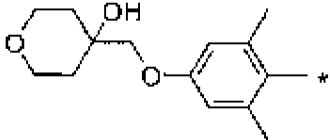
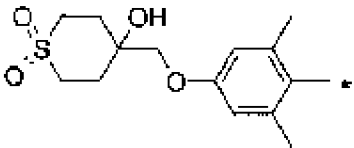
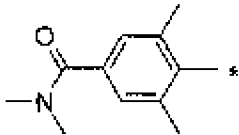
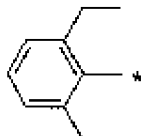
下表中之化合物係自(1S,2S)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-

[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯及(1R,2R)-2-{5-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼烷-2-基)-二氫茛-1-基胺基]-吡啶-2-基}-環丙烷甲酸甲基酯之90:10至97.5:2.5非鏡像異構混合物獲得，其中前一非鏡像異構物佔優。通常不藉由層析分離偶合後之次要非鏡像異構物，從而得到與起始材料中之一者相當之非鏡像異構物比率之產物混合物。

| 實例 |    | HPLC之滯留時間(方法)<br>質譜(MS)                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | R <sup>L</sup><br>(偶合配偶體係R <sup>L</sup> -Br)                                        |                                                                                             |
| 11 |  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.84 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 458 [M-H] <sup>-</sup> |
| 12 |  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.93 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 501 [M-H] <sup>-</sup> |
| 13 |  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.87 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 447 [M+H] <sup>+</sup> |
| 14 |  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.89 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 522 [M-H] <sup>-</sup> |
| 15 |  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.96 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 515 [M-H] <sup>-</sup> |

|    |                                                                                                                  |                                                                                             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |  <p>R<sup>L</sup>-Br用作甲基酯</p>   | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.87 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 491 [M+H] <sup>+</sup> |
| 17 |  <p></p>                        | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.98 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 514 [M+H] <sup>+</sup> |
| 18 |  <p>R<sup>L</sup>-I用作偶合配偶體</p>  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.83 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 523 [M-H] <sup>-</sup> |
| 19 |  <p></p>                       | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.92 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 495 [M-H] <sup>-</sup> |
| 20 |  <p></p>                      | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.92 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 555 [M-H] <sup>-</sup> |
| 21 |  <p></p>                      | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.96 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 509 [M+H] <sup>+</sup> |
| 22 |  <p></p>                      | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.95 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 524 [M+H] <sup>+</sup> |
| 23 |  <p>R<sup>L</sup>-Cl用作甲基酯</p> | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.95 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 461 [M+H] <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                   |                                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 |  <p>R<sup>L</sup>-I用作偶合配偶體</p>   | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.97 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 457/459/461 (2 Cl)<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 25 |                                  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.92 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 452 [M-H] <sup>-</sup>                   |
| 26 |                                  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.98 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 529 [M-H] <sup>-</sup>                   |
| 27 |                                  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.84 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 472 [M-H] <sup>-</sup>                   |
| 28 |  <p>R<sup>L</sup>-I用作偶合配偶體</p>  | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.88 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 525 [M+H] <sup>+</sup>                   |
| 29 |                                | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.89 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 522 [M-H] <sup>-</sup>                   |
| 30 |                                | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.93 min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): m/z = 499 [M+H] <sup>+</sup>                   |
| 31 |  <p>R<sup>L</sup>-I用作偶合配偶體</p> | LC (方法1): t <sub>R</sub> = 0.95 min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): m/z = 455 [M-H] <sup>-</sup>                   |

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |    | LC (方法1): $t_R = 0.97$ min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 515$ [M-H] <sup>-</sup> |
| 33 |    | LC (方法1): $t_R = 0.94$ min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 501$ [M-H] <sup>-</sup> |
| 34 |    | LC (方法1): $t_R = 0.93$ min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 503$ [M-H] <sup>-</sup> |
| 35 |    | LC (方法1): $t_R =$ min<br>MS (ESI <sup>-</sup> ): $m/z = 515$ [M-H] <sup>-</sup>      |
| 36 |  | LC (方法1): $t_R = 0.99$ min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 431$ [M+H] <sup>+</sup> |
| 37 |  | LC (方法1): $t_R = 0.90$ min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 547$ [M+H] <sup>+</sup> |
| 38 |  | LC (方法1): $t_R = 0.88$ min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 595$ [M+H] <sup>+</sup> |
| 39 |  | LC (方法1): $t_R = 0.87$ min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 488$ [M+H] <sup>+</sup> |
| 40 |  | LC (方法1): $t_R = 1.01$ min<br>MS (ESI <sup>+</sup> ): $m/z = 445$ [M+H] <sup>+</sup> |

201831451

# 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

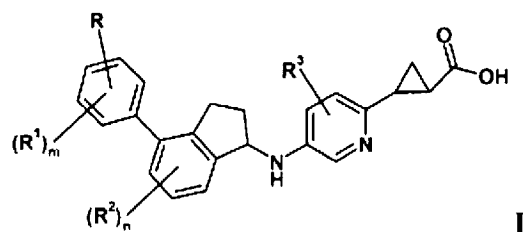
二氫茛胺吡啶基環丙烷羧酸、醫藥組合物及其用途

## 【英文發明名稱】

INDANYLAMINOPYRIDYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC  
ACIDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES THEREOF

## 【中文】

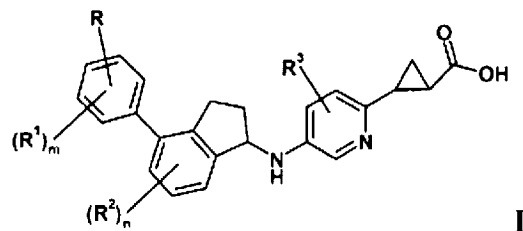
本發明係關於通式I化合物，



其中基團R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、m及n係如技術方案1中所定義，該等化合物具有有價值之藥理學性質，尤其結合至GPR40受體並調節其活性。該等化合物適於治療並預防會受此受體影響之疾病，例如代謝性疾病、尤其2型糖尿病。此外，本發明係關於新穎中間體，其可用於合成式I化合物。

## 【英文】

The present invention relates to compounds of general formula I,



wherein the groups R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m and n are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to the GPR40 receptor and modulate its activity. The compounds are

suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in particular diabetes type 2. Furthermore, the invention relates to novel intermediates, useful for the synthesis of compounds of formula I.

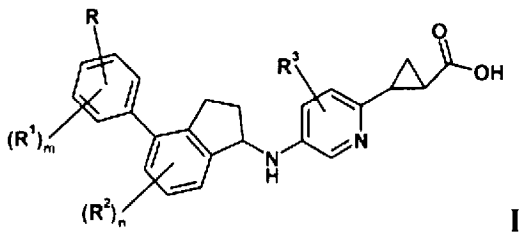
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

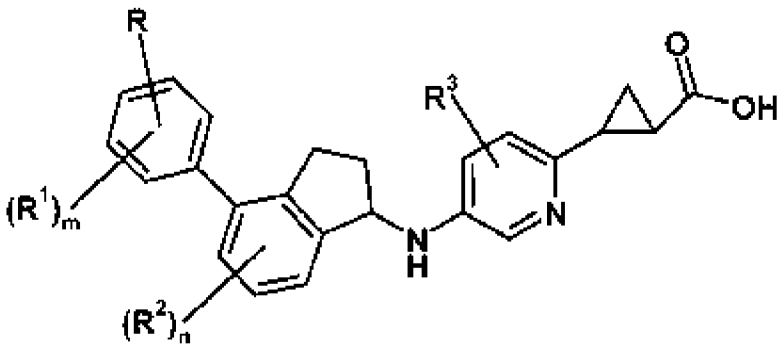
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



I，

其中

R 係選自由以下組成之群：

H、F、Cl、Br、I、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烯基、C<sub>2-6</sub>-炔基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、NC-、HNR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜環基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜芳基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-C(=O)-、O<sub>2</sub>N-、HR<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-R<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、雜環基-C(=O)-NR<sup>N</sup>-、雜芳基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、雜芳基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-烷基-O-、HOOC-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、雜環基-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、苯基-C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、雜環基-O-、雜芳基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S-、雜環基-S-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)-、雜環基-S(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>-、苯基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜芳基-S(=O)<sub>2</sub>-、HNR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基、苯基及雜芳基，

其中每一烷基、環烷基及雜環基或形成R之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1至3個獨立地選自以下之基團取代：Cl、C<sub>1-3</sub>-烷基、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-烷基-O-及C<sub>1-3</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-；且

其中每一苯基及雜芳基或形成R之該等基團內之子基團視情況經1至5個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、C<sub>1-3</sub>-烷基、HF<sub>2</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、C<sub>1-3</sub>-烷基-O-、F<sub>3</sub>C-O-及C<sub>1-3</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜環基或形成R之該等基團內之子基團係選自

環丁基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代，第二個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-、-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代，及/或1個CH基團由N替代；及

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中2個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-替代，或1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-替代且另一個由-O-替代，且第三個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

其中每一雜芳基或形成R之該等基團內之子基團係選自

四唑基及含有1個、2個或3個彼此獨立地選自=N-、-NR<sup>N</sup>-、-O-及-S-之雜原子之5員或6員雜芳香族環，其中在含有-HC=N-單元之雜芳香族基團中，此基團視情況由-NR<sup>N</sup>-C(=O)-替代；

其中在具有一或多個NH基團之雜芳基及雜環基環中，該等NH基團中之每一者由NR<sup>N</sup>替代；

R<sup>1</sup> 係選自由以下組成之群：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基-

、HO-C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-、HO-、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(O)-及C<sub>1-4</sub>-烷基-S(O)<sub>2</sub>-，

其中任一烷基及環烷基或形成R<sup>1</sup>之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代，且其中若m係2、3或4，則多個R<sup>1</sup>可相同或不同；

m係選自1、2、3及4之整數；

R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-及C<sub>1-4</sub>-烷基氧基，

其中任一烷基或形成R<sup>2</sup>之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代，且其中若n係2或3，則多個R<sup>2</sup>可相同或不同；

R<sup>3</sup>係選自由以下組成之群：H、F、Cl、C<sub>1-4</sub>-烷基、NC-及C<sub>1-4</sub>-烷基-O-，

其中每一烷基或形成R<sup>3</sup>之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代；

n係選自1、2及3之整數；

R<sup>N</sup>係彼此獨立地選自由以下組成之群：H、C<sub>1-4</sub>-烷基、HO-C<sub>1-4</sub>-烷基-(H<sub>2</sub>C)-、C<sub>1-3</sub>-烷基-O-C<sub>1-4</sub>-烷基-、C<sub>1-4</sub>-烷基-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NH-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-N(C<sub>1-4</sub>-烷基)-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-O-C(=O)-及C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-，

其中每一烷基或形成R<sup>N</sup>之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代；

其中在上文所提及之任何定義中，若未另外指定，則任一烷基或子基團可係直鏈或具支鏈，

或其鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R係選自由以下組成之群：H、F、Cl、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、NC-、HNR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、雜環基-NR<sup>N</sup>-C(=O)-、HOOC-、HR<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-R<sup>N</sup>N-、C<sub>1-4</sub>-烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、雜環基-C(=O)NR<sup>N</sup>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-、HO-、C<sub>1-6</sub>-烷基-O-、HOOC-(C<sub>1-2</sub>-烷基)-O-、雜環基-C<sub>1-2</sub>-烷基-O-、苯基-C<sub>1-2</sub>-烷基-O-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-O-、雜環基-O-、雜芳基-O-、C<sub>1-4</sub>-烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>-環烷基-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基-S(=O)<sub>2</sub>-、HNR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-4</sub>-烷基-NR<sup>N</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、雜環基及雜芳基，

其中每一烷基、環烷基及雜環基或形成R之該等基團內之子基團視情況經1個或多個F原子取代且視情況經1至2個獨立地選自以下之基團取代：Cl、H<sub>3</sub>C-、NC-、R<sup>N</sup>HN-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜芳基或形成R之該等基團內之子基團視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、H<sub>3</sub>C-、F<sub>3</sub>C-、NC-、(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>N-、HO-、H<sub>3</sub>C-O-、F<sub>3</sub>C-O-及H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-；

其中每一雜環基或形成R之該等基團內之子基團係選自

環丁基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-C(=O)-、-NR<sup>N</sup>-、-O-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

C<sub>5-6</sub>-環烷基，其中1個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-或-O-替代，第二個CH<sub>2</sub>基團由-NR<sup>N</sup>-、-C(=O)-或-S(=O)<sub>2</sub>-替代及/或1個CH基團由N替代；

其中每一雜芳基或形成R之該等基團內之子基團係選自

四唑基、含有1個、2個或3個彼此獨立地選自=N-、-NH-、O及S之雜原子之5員雜芳香族環及含有1個或2個=N-原子之6員雜芳香族環，其中-HC=N-單元視情況由-NH-C(=O)-替代；

且其中在以上雜芳基及雜環基或含有一或多個NH之子基團之每一者中，該(等)基團由NR<sup>N</sup>替代；

或其鹽。

### 【第3項】

如請求項1之化合物，其中

R係選自由以下組成之群：H、F、Cl、H<sub>2</sub>NC(=O)-、H<sub>3</sub>CNH-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、HOOC-；

視情況經1個或多個F取代或視情況經HO-單取代之C<sub>1-3</sub>-烷基；

視情況經NC-單取代之環丙基；

視情況經C<sub>1-4</sub>-烷基、HOOC-、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或1,1-二側氧基四氫噻喃基單取代之H<sub>3</sub>C-O-，

其中視情況附接至H<sub>3</sub>C-O-之該C<sub>1-4</sub>-烷基視情況經NC-、HO-或H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-單取代，且

其中該等氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基及1,1-二側氧基四氫噻喃基視情況經H<sub>3</sub>C-或HO-單取代；

視情況經HO-單取代之四氫呋喃基-O-；四氫吡喃基-O-；及

選自以下之雜芳基：吡唑基、[1,3,4]噁二唑基、四唑基、吡啶基、吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-2-酮基及嘧啶-4-酮基，

其中該等雜芳基中之每一者視情況經H<sub>3</sub>C-或H<sub>3</sub>C-O-單取代，且

其中該等雜芳基中之每一H-N基團視情況經H<sub>3</sub>C-N或(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(OH)-

H<sub>2</sub>C-N替代；

或其鹽。

【第4項】

如請求項1、2或3之化合物，其中

R<sup>1</sup>係H、F、Cl、H<sub>3</sub>C-、H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>CH-、F<sub>3</sub>C-及H<sub>3</sub>C-O-；

R<sup>2</sup>係H或F；

R<sup>3</sup>係H；

m係2，且

n係1；

或其鹽。

【第5項】

如請求項1、2或3之化合物，其中R<sup>1</sup>係H<sub>3</sub>C-；或其鹽。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中

R係選自由以下組成之群：

H、F、Cl、H<sub>2</sub>NC(=O)-、H<sub>3</sub>CNH-C(=O)-、(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>N-C(=O)-、

HOOC-；

視情況經1個或多個F取代或視情況經HO-單取代之C<sub>1-3</sub>-烷基；

視情況經NC-單取代之環丙基；

視情況經C<sub>1-4</sub>-烷基、HOOC-、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或1,1-二側氧基四氫噻喃基單取代之H<sub>3</sub>C-O-，

其中視情況附接至H<sub>3</sub>C-O-之該C<sub>1-4</sub>-烷基視情況經NC-、HO-或H<sub>3</sub>C-S(=O)<sub>2</sub>-單取代，且

其中該等氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基及1,1-二側氧基四氫噻喃基視情況經H<sub>3</sub>C-或HO-單取代；

視情況經HO-單取代之四氫呋喃基-O-；四氫吡喃基-O-；及

選自以下之雜芳基：吡唑基、[1,3,4]噁二唑基、四唑基、吡啶基、吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶-2-酮基及嘧啶-4-酮基，

其中該等雜芳基中之每一者視情況經H<sub>3</sub>C-或H<sub>3</sub>C-O-單取代，且

其中該等雜芳基中之每一H-N基團視情況經H<sub>3</sub>C-N或(H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C(OH)-H<sub>2</sub>C-N替代；

R<sup>1</sup>係H<sub>3</sub>C-；

m係2；

R<sup>2</sup>係H或F；

n係1；且

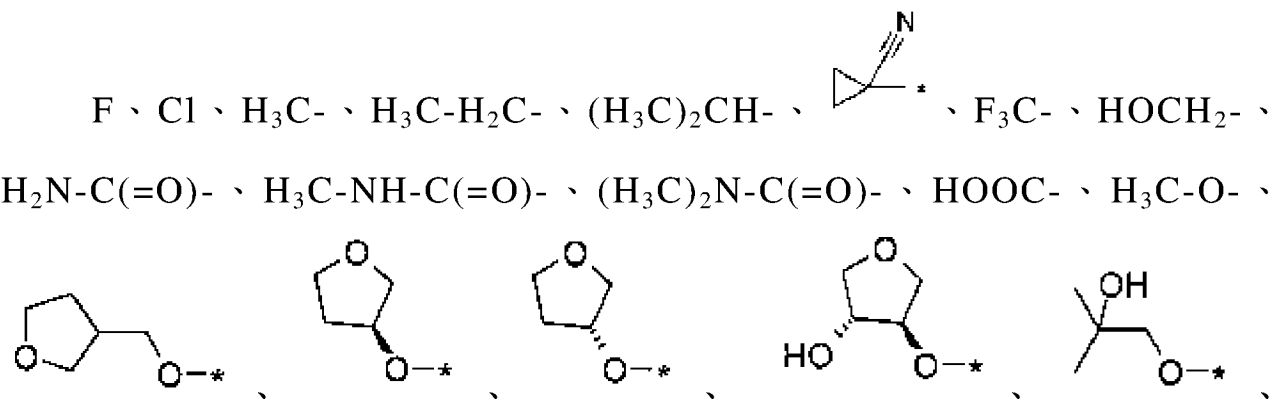
R<sup>3</sup>係H；

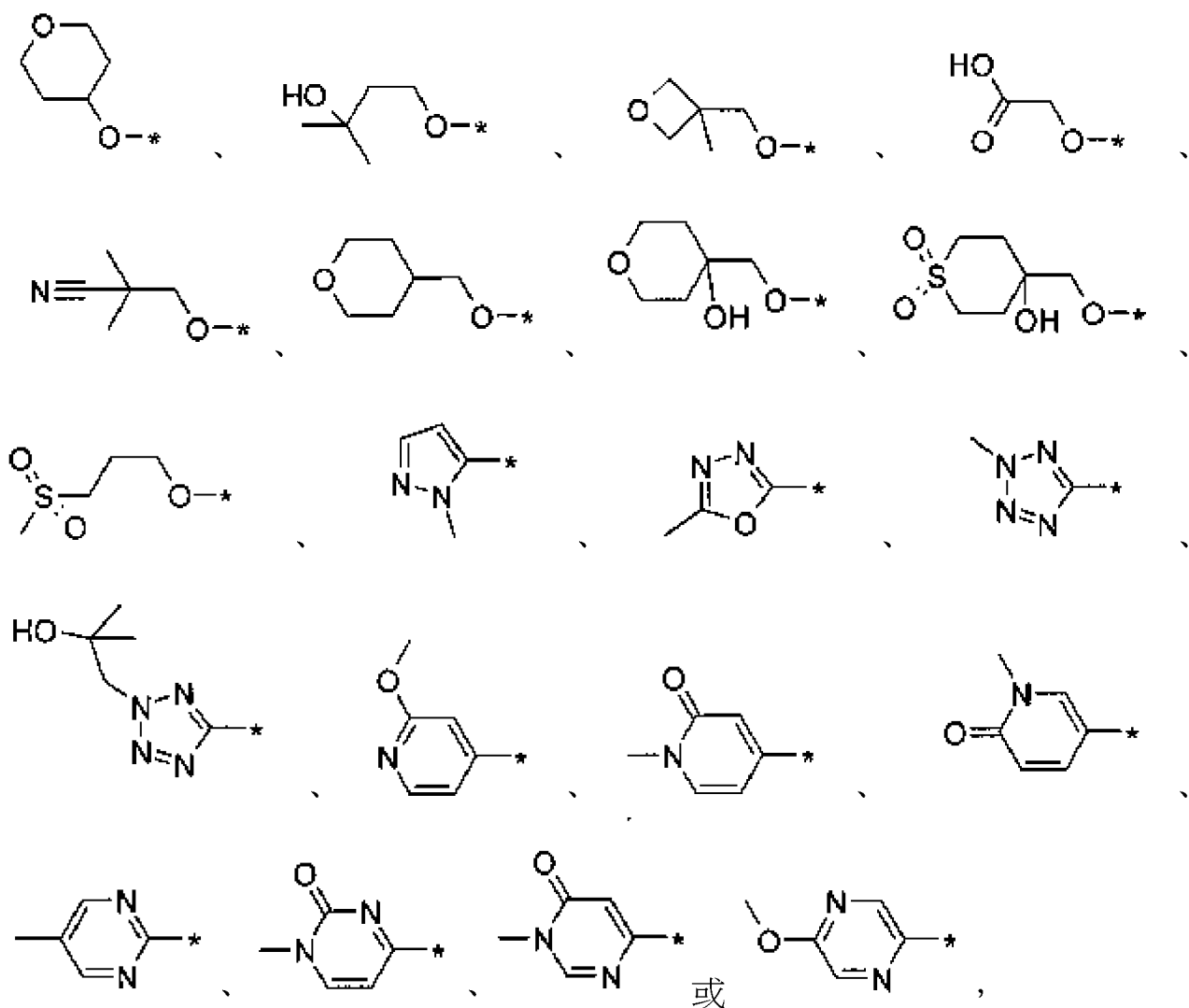
或其鹽。

【第7項】

如請求項1之化合物，其中

R係選自由以下組成之群：





其中星號(-\*)指示附接位點/點；

R<sup>1</sup>係H<sub>3</sub>C-；

m係2；

R<sup>2</sup>係H或F；

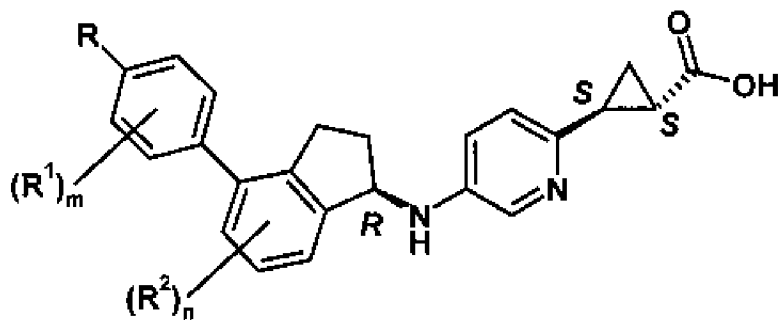
n係1；且

R<sup>3</sup>係H；

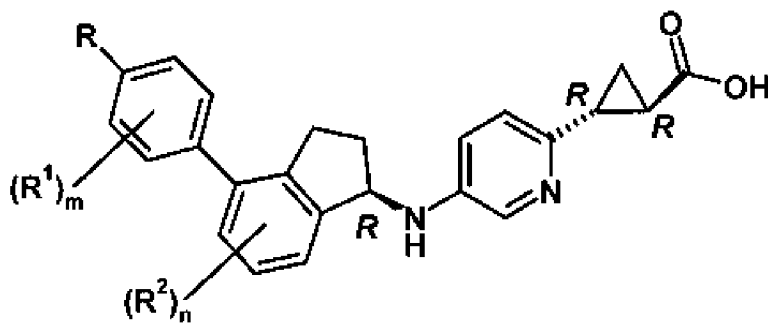
或其鹽。

【第8項】

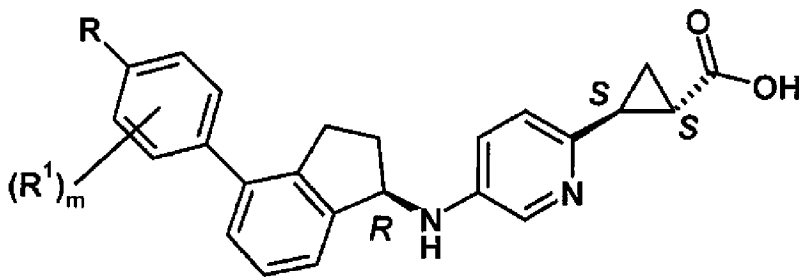
如請求項1至3、6及7中任一項之化合物，其中結構及立體化學示於式I.1、I.2、I.3或I.4中



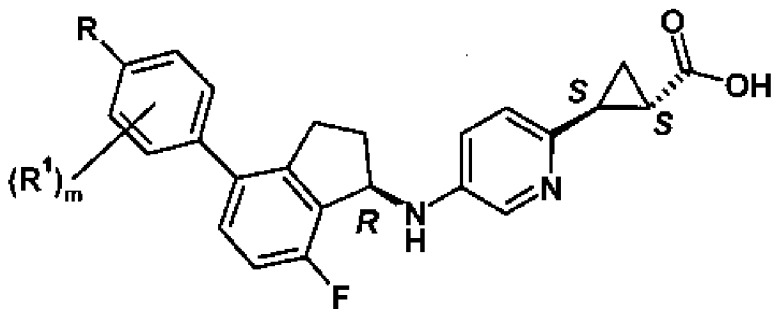
I.1



I.2



I.3

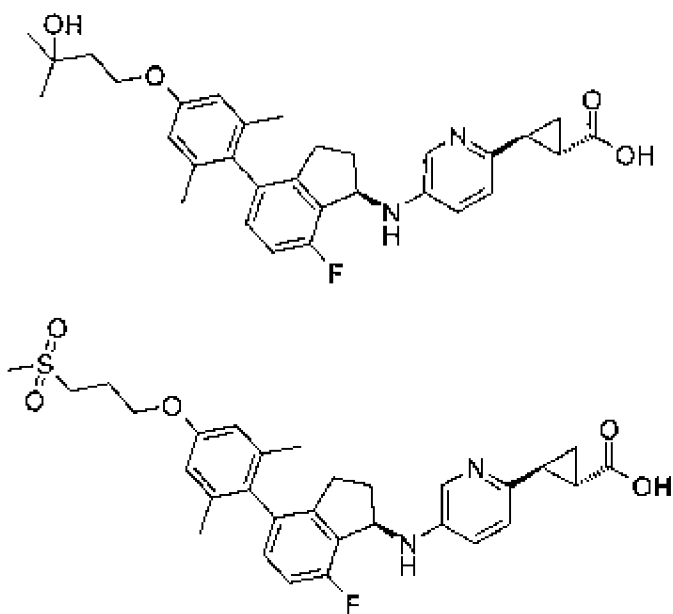


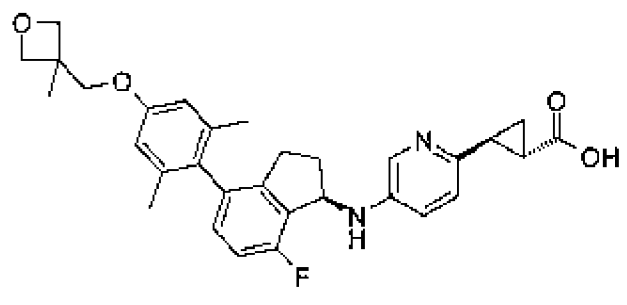
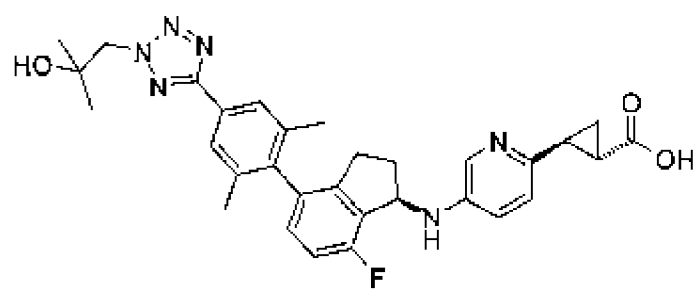
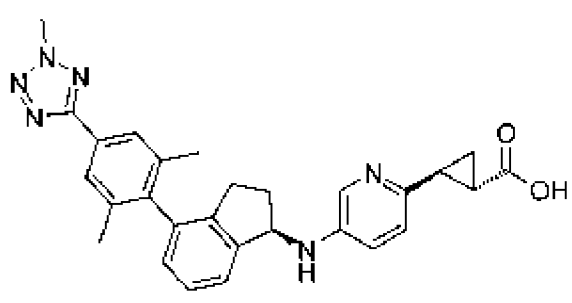
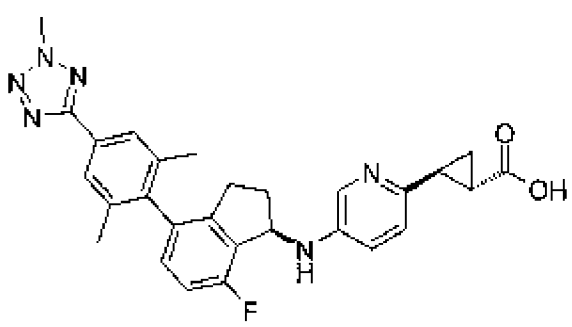
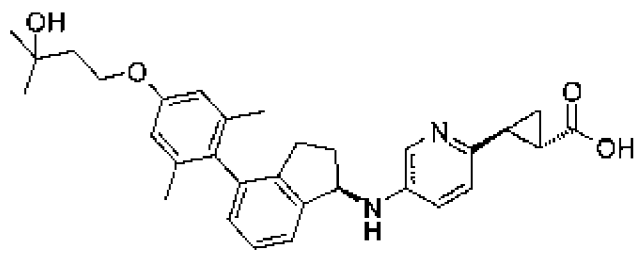
I.4

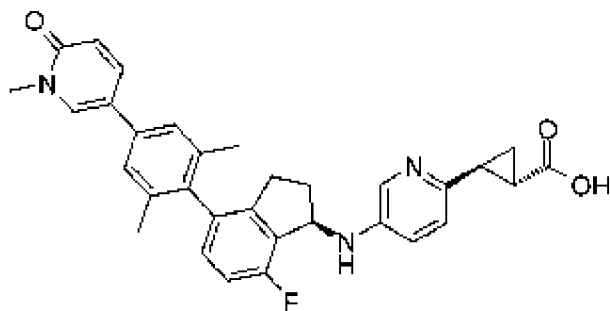
或其鹽。

【第9項】

一種化合物，其具有以下結構中之一者：







或其鹽。

**【第10項】**

如請求項1至3、6、7及9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥物。

**【第11項】**

如請求項1至3、6、7及9中任一或多項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療會受GPR40功能調節影響之疾病或病狀，具體而言用於預防及/或治療諸如糖尿病、更特定而言2型糖尿病之代謝性疾病及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及異常血脂症。

**【第12項】**

一種如請求項1至9中任一項之化合物之醫藥上可接受之鹽。

**【第13項】**

一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至9中任一項之化合物或一或多種其醫藥上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

**【第14項】**

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於以下之藥物：治療有需要之患者之會受GPR40功能調節影響之疾病或病狀，具體而言用於預防及/或治療諸如糖尿病、更特定

而言2型糖尿病之代謝性疾病及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及異常血脂症。

【第15項】

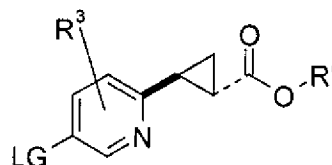
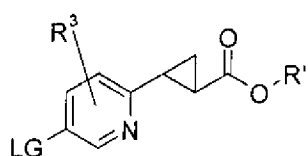
一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至9中任一項之化合物或一或多種其醫藥上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

【第16項】

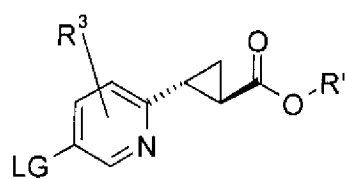
如請求項15之醫藥組合物，其中該等其他治療劑係選自由以下組成之群：抗糖尿病劑、用於治療超重及/或肥胖症之藥物及用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥物。

【第17項】

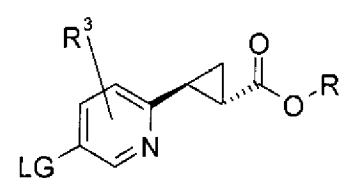
一種化合物，其具有以下各式中所示之結構及立體化學：



反式非鏡像異構物



(R,R)鏡像異構物



(S,S)鏡像異構物

其中R<sup>3</sup>係H，

R'係H或C<sub>1-4</sub>-烷基，且

LG係Cl、Br或I，

或其鹽。