

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96117055

※申請日期：96.5.14

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~

C07D 307/17

C07D 417/12

C07D 413/12

A61K 31/407

A61K 31/4433

A61K 31/343

一、發明名稱：(中文/英文)

抗糖尿病的三環化合物

ANTIDIABETIC TRICYCLIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 葛敏
GE, MIN
2. 黑佳芬
HE, JIAFANG
3. 費歐娜 維 宇 劉
LAU, FIONA WAI YU
4. 梁貴柏
LIANG, GUI-BAI
5. 林松年
LIN, SONGNIAN
6. 劉威國
LIU, WEIGUO
7. 沙恩 P 瓦許
WALSH, SHAWN P.
8. 楊麗胡
YANG, LIHU

國 籍：(中文/英文)

1. 中華人民共和國 P.R.C.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 中華人民共和國 P.R.C.
5. 中華人民共和國 P.R.C.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月15日；60/800,542

2. 美國；2006年08月08日；60/836,308

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於含有稠合至二環之環丙基羧酸或羧酸衍生物之三環化合物，包括其醫藥上可接受之鹽及前藥，該等係G蛋白偶聯受體40(GPR40)之促效劑且可用作治療化合物，特定言之，可用於治療2型糖尿病及通常與此疾病相關之病況，包括肥胖症及脂質異常。

【先前技術】

糖尿病係一種源於多種致病因素之疾病且其特徵為在口服葡萄糖耐量測試期間於禁食狀態下或在投與葡萄糖後出現高水平血漿葡萄糖(高血糖症)。糖尿病有兩種普遍被公認的形式。在I型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病(IDDM)中，患者產生極少或不能產生胰島素，胰島素係調節葡萄糖利用之激素。在2型糖尿病或非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)中，在個體中仍可產生胰島素。具有2型糖尿病之患者於主要胰島素敏感性組織(其係肌肉、肝臟及脂肪組織)中在刺激葡萄糖及脂質代謝中對胰島素作用具有抵抗。此等患者通常具有正常的胰島素水平，且由於其藉由分泌增加量之胰島素來補償胰島素效能降低而可具有高胰島素血症(升高血漿胰島素水平)。胰島素抵抗主要並非由胰島素受體數目減少造成，而是由尚未完全瞭解的胰島素受體結合後缺陷造成。此對胰島素響應之缺乏導致肌肉中葡萄糖攝取、氧化及儲存之胰島素介導活化不足且導致脂肪組織中脂肪分解之胰島素介導抑制不足以及肝臟中葡萄

糖產生及分泌之胰島素介導抑制不足。

與糖尿病一起發生的持久或不受控高血糖症會伴隨發病率及死亡率增加及提前。異常葡萄糖體內平衡經常直接及間接與肥胖症、高血壓、及脂質、脂蛋白及載脂蛋白代謝之改變以及其他代謝性及血液動力學疾病相關。2型糖尿病患者患大血管及微血管併發症(包括動脈粥樣硬化、冠心病、中風、外周血管疾病、高血壓、腎病、神經病變、及視網膜病)之風險顯著增加。因此，在糖尿病之臨床管控及治療中，至關重要的是對葡萄糖體內平衡、脂質代謝、肥胖症及高血壓之治療性控制。

具有胰島素抵抗之患者經常具有統稱為X症候群或代謝症候群之若干病狀。依照一廣泛使用的定義，具有代謝症候群之患者的特徵為具有三種或更多種選自下列5種病狀之群組的病狀：(1)腹部肥胖；(2)高甘油三酸酯血症；(3)低高密度脂蛋白膽固醇(HDL)；(4)高血壓；及(5)升高空腹葡萄糖水平，若該患者亦患有糖尿病，則其可屬於2型糖尿病之特徵範圍。每一此等病狀在臨床上界定於Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III或ATP III), National Institutes of Health(2001)，NIH公開案第01-3670號中。具有代謝症候群之患者(不論其是否具有或發展成顯性糖尿病)處於與2型糖尿病一起發生的大血管及微血管併發症(例如，動脈粥樣硬化及冠心病)之高

風險下。

有若干可用於2型糖尿病之療法，該等療法各自具有其自身的限制及潛在風險。體育鍛煉及減少膳食中熱量攝取經常會顯著改善糖尿病病況且係2型糖尿病及與胰島素抵抗相關之前期糖尿病病況的常見推薦一線療法。由於人們長期形成了久坐之生活方式及食用過量食物(尤其含大量脂肪及碳水化合物之食物)，因而使得人們對此療法之依從性很差。藥理療法集中於3個病理生理學區域：(1)肝葡萄糖生成(雙胍類)，(2)胰島素抵抗(PPAR促效劑)，及(3)胰島素分泌。

雙胍類係一類廣泛用於治療2型糖尿病之藥物。2種已知最佳雙胍類，即苯乙雙胍及二甲雙胍可在一定程度上矯正高血糖症。雙胍類主要藉由抑制肝葡萄糖產生來發揮作用且據信，其亦可適當地改良胰島素敏感性。雙胍類可用作單一療法或與其他抗糖尿病藥(例如，胰島素或胰島素促分泌劑)組合使用而不會增加患低血糖症之風險。然而，苯乙雙胍及二甲雙胍可導致乳酸酸中毒及嘔吐/腹瀉。二甲雙胍較苯乙雙胍具有更低副作用風險且廣泛用於2型糖尿病之處方療法。

格列酮(glitazone)(即，5-苄基噻唑啉-2,4-二酮)係可改善高血糖症及2型糖尿病之其他病狀的更新穎化合物類別。目前有市售的格列酮(羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))係過氧化物酶體增生物激活受體(PPAR) γ 亞型之促效劑。PPAR- γ 促效劑在若干2型糖尿病之動物模型

中可顯著提高肌肉、肝臟及脂肪組織中的胰島素敏感性，從而部分或完全矯正升高血漿葡萄糖水平同時不會產生低血糖症。據信，PPAR- γ 促效作用負責改良胰島素敏化作用，此可在經格列酮治療之人類患者中觀測到。目前正在研發新穎PPAR促效劑。許多更新穎PPAR化合物係PPAR α 、 γ 及 δ 亞型中之一種或多種的促效劑。人們已經製備並測試了若干係PPAR α 及PPAR γ 亞型(PPAR α/γ 雙重促效劑)二者之促效劑的化合物，但目前尚無一種受到監管權威機構認可。目前有市售的PPAR γ 促效劑在降低血漿葡萄糖水平及血紅蛋白A1C方面比較有效。目前有市售的化合物並不能夠大大地改良脂質代謝且實質上可對脂質特性具有不良作用。目前正在研發選擇性PPAR γ 部分促效劑(SPPARM)且其可與目前有市售的化合物同樣有效，且具有較少副作用，例如，體重增加及浮腫。因此，PPAR化合物代表糖尿病治療之重要進步。

另一廣泛使用的藥物療法涉及投與胰島素促分泌劑，例如磺醯脲類(例如，甲苯磺丁脲及格列吡嗪(glipizide))。此等藥物可藉由刺激胰 β 細胞分泌更多胰島素來增加胰島素之血漿水平。胰 β 細胞中胰島素分泌係處於葡萄糖及一系列代謝信號、神經信號及激素信號之嚴格調控下。葡萄糖可藉由其代謝作用來刺激胰島素產生及分泌以生成ATP及其他信號分子，而其他胞外信號藉由存於質膜上之GPCR用作胰島素分泌之增效劑或抑制劑。磺醯脲類及相關胰島素促分泌劑藉由阻斷 β 細胞中ATP依賴性K⁺通道來發揮作

用，此阻斷可造成細胞去極化及打開電壓依賴性Ca²⁺通道和刺激胰島素釋放。此作用機制係非葡萄糖依賴性的，且因此無論環境葡萄糖水平如何均可發生胰島素分泌。此即使在葡萄糖水平較低時亦可造成胰島素分泌，從而導致低血糖症，這在嚴重患者中可能會致命。因此，必須小心地控制胰島素促分泌劑投與。此等胰島素促分泌劑經常用作2型糖尿病之一線藥物療法。

二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制劑(例如，西他利停(sitagliptin)、維達利停(vildagliptin)、艾洛利停(alogliptin)、丹利停(denagliptin)、及賽利停(saxagliptin)為增加響應食物攝取之胰島素分泌提供新穎途徑。二肽基肽酶IV酵素(DPP-4)係具有與多種生物功能相關之寬廣組織分佈的細胞表面蛋白。DPP-4與T細胞活化標記CD26相同，且其可解離許多活體外免疫調節肽、內分泌肽、及神經肽。眾所周知：腸降血糖素GLP-1(高血糖素樣肽-1)及GIP(葡萄糖依賴性促胰島素肽；亦稱作腸胃抑肽)可刺激胰島素分泌並可藉助DPP-4在活體內快速失活。此等肽基激素藉由位於小腸上皮組織中之內分泌細胞分泌。當此等內分泌細胞感測到消化道管腔中葡萄糖濃度增加時，其用作腸降血糖素釋放之觸發器。腸降血糖素藉由循環被攜帶至胰腺之β細胞中並使β細胞分泌更多胰島素，此預期會使自食物消化產生的血糖增加。對DPP-4(-/-)-缺陷小鼠之研究及DPP-4抑制劑之臨床試驗表明DPP-4抑制使GLP-1及GIP之穩態濃度增加，從而導致葡萄糖耐量提高。藉由

DPP-4使該等肽失活亦可在葡萄糖體內平衡中起作用。因此，DPP-4抑制劑可用於治療2型糖尿病及治療和預防許多經常伴隨2型糖尿病之病況，包括代謝症候群、反應性低血糖症、及糖尿病性血脂異常。GLP-1具有有助於降低血糖水平及造成葡萄糖體內平衡之其他作用。GLP-1可抑制高血糖素自肝臟分泌。高血糖素係一種可藉由刺激肝臟中所儲存糖原產生葡萄糖來增加血糖水平之激素。GLP-1亦可延遲胃排空，此隨時間展開葡萄糖吸收，進而限制高血糖症。而且，對動物實施研究已經表明GLP-1可藉由促進生長或藉由抑制細胞凋亡來增加 β 細胞數目。因此，藉由防止其降解來增強GLP-1作用可為減弱與2型糖尿病相關之高血糖症提供若干作用機制。

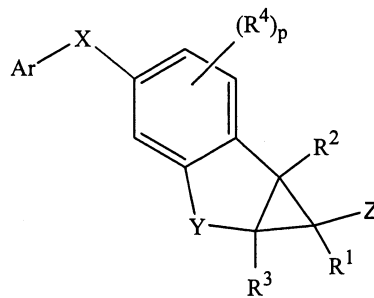
人們再次關注基於胰島之胰島素分泌，其受葡萄糖依賴性胰島素分泌控制。此方法可能用於 β 細胞功能之穩定及修復。在此方面，目前已鑒定許多優先在 β 細胞中表現且與葡萄糖刺激胰島素分泌(GSIS)有關的孤獨G-蛋白偶聯受體(GPCR)。GPR40係一種在人類(及齧齒類動物)胰島中以及在分泌胰島素之細胞系中高度表現的細胞表面GPCR。目前已鑒定若干天然中等鏈至長鏈脂肪酸(FA)以及合成化合物(包括，噻唑啉二酮類PPAR γ 促效劑之若干成員)可作為GPR40之配體(Itoh, Y.等人，Nature. 422: 173 [2003]; Briscoe, C.P.等人，J. Biol. Chem. 278: 11303 [2003]; Kotarsky, K.等人，Biochem. Biophys. Res. Comm. 301: 406 [2003]。在高血糖條件下，GPR40促效劑能夠促進胰

島素自胰島細胞釋放。結果顯示 siRNA 對 GPR40 活性之抑制可減弱 FA 引發的 GSIS 擴增，這就表明了此響應之特異性。此等發現表明：除了被認為可促進胰島素釋放的 FA 脂質衍生物之胞內生成外，FA(及其他合成 GPR40 促效劑)亦可在調節 FA 引發的胰島素分泌中用作結合 GPR40 之胞外配體。GPR40 作為 2 型糖尿病治療之潛在目標有若干潛在的優點。第一，GPR40 介導的胰島素分泌係葡萄糖依賴性的，患低血糖症之風險很小或沒有。第二，GPR40 之有限組織分佈(主要在胰島中)表明在其他組織中不太可能發生與 GPR40 活性相關之副作用。第三，在胰島中具有活性之 GPR40 促效劑可恢復或維護胰島功能。此可為特別有利的，乃因長期糖尿病療法經常會導致胰島活性逐漸減少，以致在長期治療後經常必需藉助每日注射胰島素來治療 2 型糖尿病。藉由恢復或維護胰島功能，GPR40 促效劑可延遲或防止 2 型糖尿病患者之胰島功能減弱及喪失。

【發明內容】

本文所述化合物類別係一新穎類別之 GPR40 促效劑。該等化合物可用於治療藉由 GPR40 促效劑調節之疾病，包括 2 型糖尿病、可與 2 型糖尿病或糖尿病前期胰島素抵抗相關之高血糖症以及肥胖症。

本發明係關於式 I 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，包括其個別非對映異構體及對映異構體、及其非對映異構體及/或對映異構體之混合物：



I

在式I中，Ar係選自由下列組成之群：苯基、萘基、具有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-6員單環雜芳族環、及包含稠合至具有1-3個獨立地選自N、O及S雜原子之5-6員雜芳族環之苯環的苯并雜芳族基團。

Ar在式I中視情況經1-2個獨立地選自下列之芳族基團取代：苯基、苯氧基、苄基、及具有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳族環；且該Ar視情況經1-5個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁₋₆烷基、-C₃₋₆環烷基、-OC₁₋₆烷基、-SC₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、-NR¹³R¹⁴、-C(=O)N(R¹³)(R¹⁴)、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、及-OC₃₋₆環烷基，其中(a) C₁₋₆烷基在所有情況下均可視情況經1-5個鹵素取代及視情況經1個選自-OH及視情況經1-5個鹵素取代之-OC₁₋₄烷基的基團取代，(b) -C₃₋₆環烷基在所有情況下均可視情況經1-2個獨立地選自鹵素及CH₃之取代基取代，及(c)芳族取代基基團苯基、苯氧基、苄基、及具有1-3個獨立地選自N、O及S之雜原子的5-6員雜芳族環均可視情況經1-5個獨立地選自下列之基團取代：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、

-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-SC₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、NR¹³R¹⁴、-C(=O)N(R¹³)(R¹⁴)、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、及-O(CH₂)_q(具有1-2個獨立地選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環)，其中C₁₋₆烷基在所有情況下均可視情況經1-5個鹵素取代及視情況經1個選自-OH及視情況經1-5個鹵素取代之-OC₁₋₄烷基的基團取代，且具有1-2個獨立地選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環視情況可經1-2個獨立地選自鹵素、CH₃及CF₃之基團取代；

X係選自由下列組成之群：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁵-、-OCR¹⁰R¹¹-、-SCR¹⁰R¹¹-、-NR⁵CR¹⁰R¹¹-、-CR¹⁰R¹¹O-、-CR¹⁰R¹¹S-、-CR¹⁰R¹¹NR⁵-、及-CR⁶R⁷CR⁸R⁹O-；

Y係選自由下列組成之群：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁵-、-C(=O)-、-CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、及-CR⁶R⁷CR⁸R⁹-；

Z係選自由-C(=O)OR¹²、C(=O)NR¹³R¹⁴及5-四唑基組成之群；

R¹、R²及R³各自獨立地選自由H、鹵素、C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基組成之群，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基各自視情況經1-3個鹵素取代；

R⁴係選自由下列組成之群：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基、-SC₁₋₆烷基、-C(=O)C₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、-NR¹³R¹⁴、-C(=O)N(R¹³)(R¹⁴)、及

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，其中 C_{1-6} 烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代；

R^5 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自由 H 、 C_{1-5} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-5}$ 烷基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-5}$ 烷基組成之群，其中 C_{1-5} 烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自由下列組成之群： H 、鹵素、 $-\text{OH}$ 、及視情況經 1-5 個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基；

R^{12} 係選自由 H 及視情況經 1-5 個鹵素取代之 C_{1-7} 烷基組成之群；

p 係一自 0 至 3 之整數；且

q 係 0 或 1。

除非另有說明，否則烷基(包括其他取代基基團(例如，烷氧基)之烷基部分)係直線型或具支鏈。

【實施方式】

本發明具有許多概述於下文中之實施例。本發明包括所示化合物且亦包括該等化合物之非對映異構體、對映異構體及差向異構體、及其非對映異構體及/或對映異構體之混合物，包括外消旋混合物。本發明亦包括該等化合物之醫藥上可接受之鹽、及包含該等化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。該等化合物尤其可用於治療胰島素抵抗、2 型糖尿病、及與 2 型糖尿病和胰島素抵抗相關之血脂異常。

一個實施例係關於式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 Ar 係選自由下列組成之群：苯基、萘基、及具有 1-3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員單環雜芳族環，

其中 Ar 視情況經 1 個選自下列之芳族基團取代：苯基、苯氧基及具有 1-3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-6 員雜芳族環；且該 Ar 視情況可經 1-3 個獨立地選自下列之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁₋₅ 烷基、-C₃₋₆ 環烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-SC₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OC₁₋₃ 烷基、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、-NR¹³R¹⁴、-C(-O)N(R¹³)(R¹⁴)、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、及 -OC₃₋₆ 環烷基，其中 (a) C₁₋₃ 烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代及視情況經 1 個選自 -OH 及視情況經 1-5 個鹵素取代之 -OC₁₋₃ 烷基的基團取代，(b) C₁₋₅ 烷基視情況經 1-5 個鹵素取代，(c) -C₃₋₆ 環烷基在所有情況下均可視情況經 1-2 個獨立地選自鹵素及 CH₃ 之取代基取代，及 (d) 選自苯基、苯氧基及具有 1-3 個獨立地選自 N、O 及 S 雜原子之 5-6 員雜芳族環的芳族取代基基團視情況經 1-3 個獨立地選自下列之基團取代：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)H、-C(=O)OH、C₁₋₅ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-SC₁₋₃ 烷基、-C(=O)C₁₋₃ 烷基、-OC(=O)C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OC₁₋₃ 烷基、-S(O)₂C₁₋₃ 烷基、NR¹³R¹⁴、-C(=O)N(R¹³)(R¹⁴)、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、及 -O(CH₂)_q (具有 1-2 個獨立地選自 O、S 及 N 之雜原子的 4-6 員雜環)，其中 C₁₋₃ 烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代及視情況經 1 個選自 -OH 及視情況經 1-5 個鹵素取代之 -OC₁₋₃ 烷基的

基團取代， C_{1-5} 烷基視情況經1-5個鹵素取代，且具有1-2個獨立地選自O、S及N之雜原子的4-6員雜環視情況經1-2個獨立地選自鹵素、 CH_3 及 CF_3 之基團取代。

另一實施例係關於式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中Ar係選自由苯基、萘基、喹啉基、吡啶基及噻唑基組成之群，其視情況經1個選自苯基、苯氧基、及噁二唑基之芳族基團取代及視情況經1-3個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₂烷基及-OC₃₋₆環烷基之基團取代，其中 C_{1-4} 烷基及-OC₁₋₂烷基視情況經1-5個鹵素取代且取代基苯基、苯氧基及噁二唑基視情況經1-3個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)OH、 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄烷基及-O(CH₂)_q(4-6員環醚)之基團取代，其中 C_{1-4} 烷基在所有情況下均可視情況經1-5個鹵素取代及視情況經1個選自-OH及視情況經1-5個鹵素取代之-OC₁₋₃烷基的基團取代，且該4-6員環醚視情況經1-2個獨立地選自鹵素、 CH_3 及 CF_3 之基團取代。4-6-員環醚意指單醚。實例係環氧丙烷、四氫呋喃及四氫吡喃。

在如上文所述化合物之亞組中， R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基及 CF_3 組成之群。

在如上文所述化合物之亞組中， R^4 係選自由下列組成之群：鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)H、-C(=O)OH、 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄烷基、-C(=O) C_{1-4} 烷基、及-NR¹³R¹⁴，其中 C_{1-4} 烷基在所有情況下均可視情況經1-5個鹵素取代。

在如上文所述化合物之亞組中， R^5 係選自由H、 C_{1-3} 烷

基及 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基組成之群，其中 C_{1-3} 烷基及 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基視情況經 1-5 個 F 取代。

在如上文所述化合物之亞組中， R^6 、 R^8 及 R^{10} 各自獨立地選自由 H、 $-OH$ 及 CH_3 組成之群。

在如上文所述化合物之亞組中， R^7 、 R^9 及 R^{11} 各自獨立地選自由 H 及 CH_3 組成之群。

在如上文所述化合物之亞組中， R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自由 H、 C_{1-5} 烷基及 $-S(O)_2C_{1-5}$ 烷基組成之群。

在如上文所述化合物之亞組中，p 係 0 或 1。

在式 I 化合物或其醫藥上可接受之鹽的亞組中，X 係選自由下列組成之群： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CHR^{11}O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、及 $-CH_2CH_2O-$ 。

在如上所述亞組中，Y 係選自由下列組成之群： $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-NR^5-$ 、及 $-CH_2CH_2-$ 。

在如上所述亞組中，Z 係選自由 $-C(=O)OR^{12}$ 及 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 組成之群。

在如上所述亞組中， R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 H、 CH_3 及 CF_3 組成之群。

在如上所述亞組中， R^4 係選自由鹵素、 CH_3 及 CF_3 組成之群。

在如上所述亞組中， R^5 係選自由 H 及 CH_3 組成之群。

在如上所述亞組中， R^6 係選自由 H 及 $-OH$ 組成之群。

在如上所述亞組中， R^{11} 係選自 H 及 CH_3 。

在如上所述亞組中， R^{12} 係選自由H及視情況經1-5個鹵素取代之 C_{1-5} 烷基組成之群。

在如上所述亞組中， R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基組成之群。

在如上所述亞組中， R^{14} 係H。

在如上所述亞組中，p係0。

較佳亞組包括如下式I化合物，其中Ar係選自由苯基、萘基、吡啶基及噻唑基組成之群，且Ar視情況經1個選自苯基、苯氧基及噁二唑基之芳族基團取代，且該Ar視情況經1-3個取代獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-2}$ 烷基及 $-OC_{3-6}$ 環烷基之基團取代，其中 C_{1-4} 烷基及 $-OC_{1-2}$ 烷基均可視情況經1-5個鹵素取代，且取代基苯基、苯氧基及噁二唑基視情況經1-3個獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基及 $-O(CH_2)_q$ (4-6員環醚)之基團取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經1-3個鹵素取代，且 $-OC_{1-3}$ 烷基視情況經1-3個鹵素取代及視情況經1個選自 $-OH$ 及視情況經1-3個鹵素取代之 $-OC_{1-3}$ 烷基的基團取代，且該4-6員環醚視情況經1-2個獨立地選自鹵素、 CH_3 及 CF_3 之基團取代；

X係選自由下列組成之群： $-O-$ 、 $-CHR^{11}O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、及 $-CH_2CH_2O-$ ；

Y係選自由下列組成之群： $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR^6-$ 、及 $-CH_2CH_2-$ ；

Z係選自由 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 及5-四唑基組成

之群；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H及 CH_3 組成之群；

R^6 係選自由H及-OH組成之群；

R^{11} 係選自由H及 CH_3 ；

R^{12} 係H；

R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基組成之群；

R^{14} 係H；

p係0；且

q係0或1。

在本文所述化合物之亞組中，Z係選自由 $-C(=O)OR^{12}$ 及 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 組成之群。

在化合物之較佳亞組中，Ar可經1-3個取代基基團取代。

在化合物之較佳亞組中，p係0。

在本文所述化合物之亞組中，Ar係選自由下列組成之群：

(a) 視情況經1-3個獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-2}$ 烷基及 $-OC_{3-6}$ 環烷基之基團取代的苯基，其中 C_{1-4} 烷基及 $-OC_{1-2}$ 烷基均可視情況經1-3個鹵素取代；且該苯基視情況可經1個選自下列之基團取代：(i)視情況經1-3個獨立地選自下列之取代基取代的苯基：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OC_{1-2}$ 烷基、及 $-O(CH_2)_q$ (選自環氧丙烷及四氫吡喃之4-6員環醚)，其中該4-6員環醚視情況經1個選自鹵

素、 CH_3 及 CF_3 之基團取代；(ii)視情況經1-3個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 及鹵素之基團取代的苯氧基；及(iii)視情況經1-2個 CH_3 基團取代之1,2,4-噁二唑-3-基；

(b) 視情況經1-2個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 、鹵素及 $-\text{CN}$ 之基團取代的萘基；

(c) 視情況經1-2個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 及鹵素之基團取代的吡啶基；及

(d) 視情況經1-2個獨立地選自苯基、 CH_3 及鹵素之取代基取代的1,3-噻唑-5-基。

在本文所述化合物之亞組中，X係選自由下列組成之群： $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、及 $-\text{OCH}_2-$ 。

在本文所述化合物之亞組中，Y係選自由下列組成之群： $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

在本文所述化合物之亞組中，Z係選自由 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 及5-四唑基組成之群。

在本文所述化合物之亞組中，Z係選自由 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 組成之群。

在本文所述化合物之亞組中， R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H及 CH_3 組成之群。

在本文所述化合物之亞組中， R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基組成之群。

在本文所述化合物之亞組中， R^{14} 係H。

在本文所述化合物之亞組中，p係0。

在本文所述化合物之亞組中，Ar係視情況經1-3個獨立地選自下列之基團取代的苯基：鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OC₁₋₂烷基、及-O-環丙基；且該苯基視情況可經1個選自下列之基團取代：(i)視情況經1-3個獨立地選自下列之取代基取代的苯基：鹵素、-CN、-NO₂、CH₃、-OCH₃、CF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂OC₁₋₂烷基、及-O(CH₂)_q(選自環氧丙烷及四氫吡喃之4-6員環醚)，其中該4-6員環醚視情況經1個選自CH₃及CF₃之基團取代；(ii)視情況經1-3個獨立地選自CH₃、CF₃及鹵素之基團取代的苯氧基；及(iii)視情況經1-2個CH₃基團取代之1,2,4-噁二唑-3-基。

在本文所述化合物之亞組中，X係選自由-O-及-CH₂O-組成之群。

在本文所述化合物之亞組中，Y係O。

在本文所述化合物之亞組中，Z係選自由-C(=O)OH及-C(=O)NR¹³R¹⁴組成之群。

在本文所述化合物之亞組中，R¹³係選自由H、CH₃及-S(O)₂CH₃組成之群。

在本文所述化合物之亞組中，R¹⁴係H。

儘管上文所述特定立體化學為較佳，但其他立體異構體(包括非對映異構體、對映異構體、差向異構體、及該等之混合物)亦可用於治療GPR40介導之疾病。無活性或低活性非對映異構體及對映異構體可用於與受體及活化作用機

制相關之科學研究。

特定化合物之結構及用於製備該等化合物之合成方法和反應圖揭示於下列實例中。當合成之詳情未在該等實例中提供時，該等化合物可由藥物化學或合成有機化學之一般技術人員藉由使用本文所提供反應圖及合成資訊來容易地製備。當未界定立體化學中心時，則結構表示彼中心之立體異構體的混合物。對於此等化合物而言，各立體異構體，包括對映異構體、非對映異構體、及此等之混合物亦係本發明之化合物。本發明之化合物包括醫藥上可接受之鹽。

本發明之化合物可用於包含下列之醫藥組合物：(a)該(等)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及(b)醫藥上可接受之載劑。本發明之化合物可用於包含一種或多種其他活性醫藥成份之醫藥組合物。本發明之化合物亦可用於其中式I化合物或其醫藥上可接受之鹽係唯一活性成份之醫藥組合物。

式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製備用於治療人類或其他哺乳動物患者之2型糖尿病的藥物。

治療2型糖尿病之方法包括對需要治療之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、或包含該化合物之醫藥組合物。式I化合物之其他醫療用途闡述於下文中。

定義

"Ac"係乙酰基，其係 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 。

除非另外對碳鏈加以定義，否則，"烷基"意指可為直線型或具支鏈或其組合之飽和碳鏈。除非另外對碳鏈加以定義，否則，具有前綴"烷(alk)"之其他基團(諸如，烷氧基及烷鹼基)亦可為直線型或具支鏈、或其組合。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-及第三-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、及諸如此類。

除非另外對其加以定義，否則"烯基"意指含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直線型或具支鏈或其組合的碳鏈。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、及諸如此類。

除非另外對其加以定義，否則"炔基"表示含有至少一個碳-碳三鍵且可為直線型或具支鏈或其組合的碳鏈。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基、及諸如此類。

"環烷基"意指具有特定碳原子數目之飽和碳環。該術語亦可用於描述稠合至芳基之碳環。環烷基之實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基，及諸如此類。環烯基環在環中包括一雙鍵。

"芳基"常用於指碳環芳族結構。最常見的芳基係苯基及萘基。苯基通常為最佳芳基。

"雜環"意指含有至少一個選自N、S及O之雜原子的飽和或部分不飽和環或環系統，其中雜原子之數目及環大小及不飽和(若存在)程度定義於本文中。雜環之實例包括四氫

呋喃、哌嗪、哌啶、嗎啉、環氧丙烷(4-員環醚)、及四氫吡喃(6-員環醚)。

"雜芳基"意指含有至少一個選自N、O及S(包括SO及SO₂)之環雜原子的雜芳族環，如本文更明確定義。雜芳基之實例包括吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(包含S-氧化物及二氧化物)、呋喃并(2,3-b)吡啶基、喹啉基、吲哚基、異喹啉基、喹唑啉基、二苯并呋喃基、及諸如此類。

"鹵素"包括氟、氯、溴及碘。

"Me"表示甲基。

短語"醫藥上可接受之"在本文中用於指藉助合理的醫學判斷及按照所有適用政府法規可對人類或動物安全且適於投藥之彼等化合物、材料、組合物、鹽及/或劑型。

術語"組合物"(如在醫藥組合物中)意欲涵蓋包括一種或多種活性成份與組成載劑的一種或多種惰性成份之產品，以及任一可直接或間接由該等成份中任兩種或更多種之組合、錯合或凝聚而產生、或由該等成份中一種或多種之解離而產生、或由該等成份中一種或多種之其他類型反應或相互作用而產生的產品。因此，本發明醫藥組合物涵蓋藉由混合本發明化合物與醫藥上可接受之載劑而製成的任一組合物。

取代基"四唑"意指2H-四唑-5-基取代基基團及其互變異構體。

光學異構體-非對映異構體-幾何異構體-互變異構體

式I化合物可包含一或多個不對稱中心並因此可以外消旋物、外消旋混合物、單一對映異構體、個別非對映異構體、及非對映異構體及/或對映異構體之混合物形式存在。本發明意欲包括式I化合物之所有此等異構體形式。特定言之，本發明之化合物具有至少3個不對稱中心。端視該分子上各取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。所有可能的光學異構體、立體異構體、及非對映異構體之混合物以及純淨或部分經純化之化合物(即以純淨化合物或以混合物形式存在的各不對稱中心之所有可能組合)均欲包含於本發明之範圍內。

某些本文所述化合物可包含烯烴雙鍵，且除非另外特別說明，否則，其擬包括E與Z幾何異構體二者。

某些本文所述化合物可以具有不同氫連接點之形式(稱作互變異構體)存在。實例為酮及其烯醇形式，稱為酮-烯醇互變異構體。各互變異構體以及其混合物均涵蓋於式I化合物中。

含有一個或多個不對稱中心之式I化合物可藉由業內熟知方法分離為非對映異構體、對映異構體、及諸如此類。

或者，對映異構體及其他具有對掌性中心之化合物可藉由立體選擇性合成法使用旋光純起始材料及/或具有已知構型之試劑來合成。

鹽

術語"醫藥上可接受之鹽"係指自包括無機鹼或有機鹼及無機酸或有機酸在內的醫藥上可接受之無毒鹼或酸製得的鹽。衍生自無機鹼之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、二價錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽、及諸如此類。尤佳者係銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽、及鈉鹽。呈固體形式之鹽可以一種以上之晶體結構形式存在，且亦可以水合物形式存在。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼的鹽包括一級胺、二級胺、及三級胺、經取代胺(包括天然經取代胺)、環胺、及鹼性離子交換樹脂之鹽，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苳基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙基胺、離胺酸、甲基還原葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、胺丁三醇、及諸如此類的鹽。

當本發明之化合物係鹼性、或當本發明化合物在其結構中具有鹼性取代基基團時，則鹽可自醫藥上可接受之無毒性酸(包括無機酸及有機酸)製備。此等酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、巴莫酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對-甲基苯磺酸、

及諸如此類。尤佳者係檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、馬來酸、磷酸、硫酸、及酒石酸。

應瞭解，如本文所用，當提及式I化合物時欲同樣包括醫藥上可接受之鹽。

代謝產物-前藥

本發明包括治療活性代謝產物，其中該等代謝產物自身屬於申請專利範圍之範疇。本發明亦包括前藥，其係當將其投與患者時或在將其投與患者後可轉化成本發明所主張化合物的化合物。所主張本申請案之化學結構在某些情況下自身可為前藥。

用途

本文所述化合物係GPR40受體之強效促效劑。該等化合物及其醫藥上可接受之鹽可有效地治療藉由GPR40配體調節之疾病，其通常為促效劑。許多此等疾病概述於下文中。

可藉由對需要治療之患者投與治療有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽來治療下列疾病中之一種或多種。而且，式I化合物可用於製備用於治療一種或多種此等疾病之藥物：

- (1) 非胰島素依賴性糖尿病(2型糖尿病)；
- (2) 高血糖症；
- (3) 代謝症候群；
- (4) 肥胖症；
- (5) 高膽固醇血症；

(6) 高甘油三酸酯血症(具有升高水平之富含甘油三酸酯脂蛋白)；

(7) 混合性或糖尿病性血脂異常；

(8) 低HDL膽固醇；

(9) 高LDL膽固醇；

(10)血中脫輔基脂蛋白過高症(hyperapolipoproteinemia)；及

(11)動脈粥樣硬化。

該等化合物之較佳用途係用於藉由對需要治療之患者投與治療有效量來治療下列疾病中之一種或多種。該等化合物可用於製備用於治療此等疾病之一種或多種的藥物：

(1) 2型糖尿病，且特定言之係與2型糖尿病相關之高血糖症；

(2) 代謝症候群；

(3) 肥胖症；及

(4) 高膽固醇血症。

預計，該等化合物可有效地降低糖尿病患者及具有降低葡萄糖耐量及/或處於糖尿病前期狀況下之非糖尿病患者的葡萄糖及脂質。該等化合物可藉由調節經常發生於糖尿病或糖尿病前期患者中之血清葡萄糖水平來改善經常發生於此等患者中之高胰島素血症。該等化合物亦可有效地治療或減少胰島素抵抗。該等化合物可有效地治療或預防妊娠糖尿病。

本發明之化合物亦可用於改良或恢復 β -細胞功能，因此其可用於治療1型糖尿病或者延緩或防止具有2型糖尿病之

患者需要胰島素治療。

投藥及劑量範圍

可採用任何適宜投藥途徑來對哺乳動物(尤其為人類)提供有效劑量之本發明化合物。例如，可採用經口、經直腸、外敷、非經腸、經眼睛、經肺、經鼻、及類似途徑。劑型包括錠劑、口含錠、分散劑、懸浮劑、溶液、膠囊、乳霜、軟膏、氣溶膠、及諸如此類。較佳地，式I化合物係口服投與。

所採用活性成份之有效劑量可端視所用特定化合物、投與方式、擬治療病況以及擬治療病況之嚴重程度而有所變化。熟習此項技術者可容易地確定此劑量。

當治療或控制糖尿病及/或高血糖症或高甘油三酸酯血症或其他適用式I化合物治療之疾病時，當以約0.1毫克至約100毫克/公斤動物體重之日劑量，較佳以單一日劑量或以每日2至3次之分劑量或以緩釋形式投與本發明化合物時通常可獲得令人滿意的結果。以70公斤成年人為例，總日劑量通常係自約1毫克至約500毫克。劑量方案可在此範圍內調整或甚至可超出此範圍以提供最優治療反應。

經口投藥通常會使用錠劑或膠囊來實施。錠劑及膠囊劑量之實例係0.1毫克、0.25毫克、0.5毫克、1毫克、2毫克、5毫克、10毫克、25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克及750毫克。其他口服劑型亦可具有相同或類似劑量。

醫藥組合物

本發明之另一態樣提供包括式I化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物。本發明之醫藥組合物包括式I化合物或醫藥上可接受之鹽作為活性成份以及醫藥上可接受之載劑且視情況包括其他治療成份。術語"醫藥上可接受之鹽"係指自醫藥上可接受之無毒鹼類及酸類(包括無機鹼類或酸類及有機鹼類或酸類)製備的鹽。若投與前藥，則醫藥組合物亦可包括前藥或其醫藥上可接受之鹽。

因其易於投藥，故錠劑及膠囊代表最佳的口服劑量單元形式，在該情況下，可採用固體醫藥載劑。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來塗佈。此等組合物及製劑應包含至少0.1%之活性化合物。活性化合物於此等組合物中之百分比可所變化且可方便地佔單元重量的介於約2%至約60%之間。活性化合物於此等治療有用組合物中之量應能獲得有效劑量。

錠劑、丸劑、膠囊、及諸如此類亦可包含諸如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠等黏結劑；諸如磷酸氫鈣等賦形劑；諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸等崩解劑；諸如硬脂酸鎂等潤滑劑；以及諸如蔗糖、乳糖或糖精等甜味劑。當劑量單元形式係膠囊時，則其除含有以上類別材料之外，亦可含有諸如脂油、溶劑等液體載劑及/或一種或多種表面活性劑以增強溶解性。

組合治療

式I化合物可與亦可用於治療或改善式I化合物對其有用之疾病或病況的其他藥物組合使用。可藉由單一途徑及以

與式I化合物同時或相繼投藥時其常用數量來投與此等其他藥物。在治療具有2型糖尿病、胰島素抵抗、肥胖症、代謝症候群、及伴隨此等疾病之共生疾病的患者時，經常投與一種以上的藥物。通常可對已經服用一種或多種用於此等病況之其他藥物的患者投與本發明之化合物。當患者之血糖水平對治療反應不足時，可對已經使用一種或多種抗糖尿病化合物(例如，二甲雙胍、磺醯脲類、及/或PPAR促效劑)加以治療之患者投與該等化合物。

當式I化合物與一種或多種其他藥物同時使用時，較佳採用呈包含該等其他藥物及式I化合物之單元劑型形式的醫藥組合物。然而，組合療法亦可包括其中式I化合物及一種或多種其他藥物根據不同重疊方案投與之療法。本發明亦涵蓋，當與一種或多種其他活性成份組合使用時，本發明化合物及其他活性成份可以較每一成份單獨使用時更少之劑量使用。因此，本發明之醫藥組合物包括彼等除含有式I化合物外亦包含一種或多種其他活性成份之醫藥組合物。

可與式I化合物組合投與(可分開投與或在同一醫藥組合物中投與)之其他活性成份之實例包括，但不限於：

(a) PPAR γ 促效劑及部分促效劑，包括格列酮及非格列酮(例如，吡格列酮、MCC-555、羅格列酮、尼格列酮、T-131、及揭示於WO 02/08188、WO 2004/020408、WO 2004/020409及WO 2006/096564中之化合物)；

(b) 雙胍類，例如二甲雙胍及苯乙雙胍；

(c) 蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑；

(d) 二肽基肽酶 IV(DP-IV)抑制劑，例如西他利酮、saxagliptin、及維達利停；

(e) 胰島素或胰島素模擬物；

(f) 磺醯脲類，例如甲苯磺丁脲、格列美脲、格列吡嗪、及相關材料；

(g) α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，糖祿)；

(h) 可改良患者脂質特性之藥劑，例如 (i) HMG-CoA還原酶抑制劑(洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞伐他汀(rivastatin)、伊他伐他汀(itavastatin)、及其他他汀類(statins))、(ii)膽汁酸螯合劑(考來烯胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、及交聯葡聚糖之二烷基胺基烷基衍生物)，(iii)尼克酸(niacin)受體促效劑、菸醇、菸酸、或其鹽，(iv) PPAR α 促效劑，例如非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非貝齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紫貝特(bezafibrate))，(v)膽固醇吸收抑制劑，例如，依澤替米貝(ezetimibe)，(vi) 醯基 CoA：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，例如阿伐麥布(avasimibe)，(vii) CETP抑制劑，例如，揭示於 WO 2006/014357、WO 2005/100298及 WO 2006/014413 中之化合物，及(viii)酚抗氧化劑，例如普羅布考(probucol)；

(i) PPAR α/γ 雙重促效劑；

(j) PPAR δ 促效劑，例如，GW501516及彼等揭示於WO 97/28149中者；

(k) 抗肥胖症化合物，例如，芬氟拉明(fenfluramine)、芬氟拉明(dexfenfluramine)、酚妥拉明(phentiramine)、subitramine、奧利斯特(orlistat)、神經肽Y5抑制劑、Mc4r促效劑、大麻素受體1 (CB-1)拮抗劑/逆促效劑、及 β_3 腎上腺素能受體促效劑；

(l) 迴腸膽汁酸轉運抑制劑；

(m) 欲用於炎症之藥劑，例如阿斯匹靈(aspirin)、非類固醇抗炎藥物、糖皮質激素、阿珠非定(azulfidine)、及環氧合酶-2選擇性抑制劑；

(n) 高血糖素受體拮抗劑；

(o) GLP-1；

(p) GIP-1；

(q) GLP-1類似物，例如，愛伸叮類(exendins)，如衣森泰德(exenatide)(Byetta)；及

(r) 羥基類固醇脫氫酶-1 (HSD-1)抑制劑。

以上組合不僅包括本發明化合物與一種其他活性化合物之組合，而且包括本發明化合物與兩種或更多種其他活性化合物之組合。非限定性實例包括具有式I之化合物與兩種或更多種選自下列之活性化合物的組合：雙胍類、磺醯脲類、HMG-CoA還原酶抑制劑、其他PPAR促效劑、PTP-1B抑制劑、DP-IV抑制劑、及抗肥胖症化合物。

生物學分析

GPR40表現細胞之產生

人類及小鼠 GPR40 穩定細胞系係在穩定地表現 NFAT BLA(β -內醯胺酶)之 CHO 細胞中產生。人類 GPR40 穩定細胞系係在穩定地表現水母發光蛋白(aequorin)表現受體之 HEK 細胞中產生。使用脂質轉染劑(lipofectamine)(Life Technologies)依照生產商說明轉染表現質粒。穩定細胞系在藥物選擇之後產生。

FLIPR 分析

實施 FLIPR(螢光成像板讀數儀，Molecular Devices 公司)分析以量測穩定純系受促效劑引發之鈣流動性。進行 FLIPR 分析時，在分析前一天，依 1.4×10^4 個細胞/20 微升培養基/孔，接種 GPR40/CHO NFAT BLA 細胞至黑壁透明底 384-孔平板(Costar)中。該等細胞與含有 8 μ M fluo-4,AM、0.08% 普流羅尼酸(pluronic acid)之分析緩衝液(HBSS，0.1% BSA、20 mM HEPES、2.5 mM 丙磺舒，pH 7.4)(20 微升/孔)一起在室溫下培育 100 分鐘。使用 FLIPR 量測螢光輸出。將化合物溶於 DMSO 中並使用分析緩衝液稀釋至期望濃度。添加 13.3 微升/孔化合物溶液

肌醇磷酸酯轉換分析

以 96-孔規格實施該分析。塗覆穩定地表現人類 GPR40 之 HEK 細胞，使其於 72 小時內達 60-80% 群集生長程度。在 72 小時後，吸出該等分析板，並使用不含肌醇之 DMEM (ICN)洗滌該等細胞。使用 150 微升標記 3H-肌醇之培養基

(含有0.4%人類白蛋白或0.4%小鼠白蛋白、1X青黴素/鏈黴素抗生素、麩胺醯胺、25mM HEPES之無肌醇培養基，其中添加有3H-肌醇NEN #NET114A 1mCi/毫升，25Ci/毫莫耳，以負載培養基稀釋1:150，具有1 μ Ci/150 μ L之最終比放射性)置換該洗滌培養基。或者，可在標記步驟進行一夜後，在添加LiCl之前，添加人類及小鼠白蛋白。

該分析通常在標記18小時後於次日進行。在分析當天，向所有孔中加入5 μ L 300 mM LiCl並於37°C下培育20分鐘。加入0.75 μ L 200X化合物並與該等細胞一起於37°C下培育60分鐘。隨後吸出該培養基並藉助添加60 μ L 10 mM 甲酸來終止該分析。使該等細胞於室溫下溶胞，60分鐘。在透明底Isoplates中將15-30 μ L溶胞物與70 μ L/1毫克YSi SPA顆粒(Amersham)混合。將該等平板於室溫下搖動2小時。使該等顆粒沉降，分析板則在Wallac Microbeta中計數。

活體內研究

每籠居住有10隻雄性C57BL/6N小鼠(7-12週齡)並允許其隨意取用普通日常齧齒類動物飼料及水。將小鼠隨機分配至各治療群組並使之禁食4小時至6小時。藉由血糖測計議測定尾部切口血液之基線血糖濃度。隨後使用媒劑(0.25%甲基纖維素)或測試化合物經口治療動物。在治療後於設定時間點(t=0分鐘)量測血糖濃度且隨後使用右旋糖(2克/公斤)經腹膜腔內處理小鼠。其中一組媒劑處理組小鼠則使用鹽水處理，作為陰性對照組。測定在右旋糖處理後於

20分鐘、40分鐘、60分鐘時所取尾部出血之血糖水平。使用自 $t=0$ 分鐘至 $t=60$ 分鐘之血糖偏移特性曲線積分計算各處理曲線(AUC)下之面積。由AUC數據依據鹽水處理之對照組進行校正後，產生各處理之抑制百分比數值。

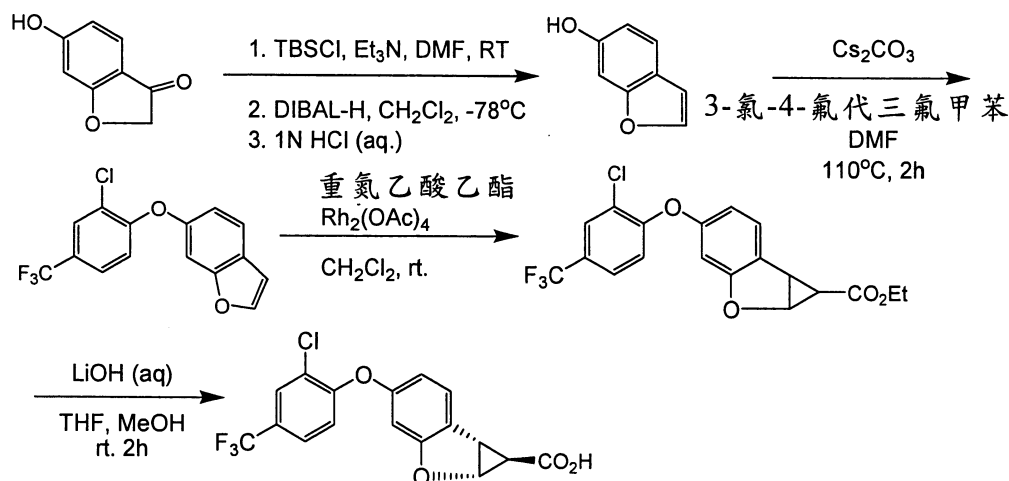
實例

下列實例僅出於闡明本發明之目的提供而不應將其詮釋為以任一方式限制本發明。本發明之範圍由隨附申請專利範圍界定。該等化合物在此等實例中均具有介於1 nM至4 μ M間之IC₅₀數值(使用上文所述結合分析)較佳化合物具有介於1 nM至100 nM間之IC₅₀數值。

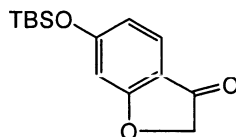
用於製備本發明化合物之若干方法闡明於下列反應圖及實例中。起始材料可購得或可藉由文獻中已知程序製備或已經闡明。本發明進一步提供用於製備如上文所界定式I化合物之方法。在某些情況下可改變上述反應方案之實施順序以促進反應或避免不需要之反應產物。下列實例僅出於說明目的而提供且不應將其詮釋為受限於本發明所揭示內容。

用於三環酸GPR40促效劑之通用方案

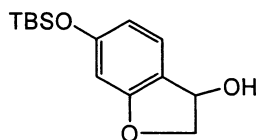
反應圖1：二芳基醚



1-苯并呋喃-6-醇中間體之合成

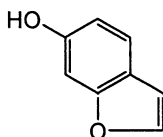


步驟1. 6-第三-丁基二甲基甲矽烷基氧基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 向6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-3-酮(30克, 0.2莫耳)存於DMF(375毫升)之經攪拌溶液中加入第三-丁基二甲基甲矽烷基氯(39.2克, 0.26莫耳)及三乙胺(42毫升, 0.3莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌2小時。隨後用二乙醚(1.5公升)稀釋之、用氯化銨(750毫升, 飽和水溶液)及鹽水(450毫升)洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用Biotage 65i矽膠管柱純化粗製產物, 用乙酸乙酯及己烷(3:7)洗脫。收集黃色固體狀最終產物。



步驟2. 6-第三-丁基二甲基甲矽烷基氧基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇 於-78°C、氮氣氛下, 向6-第三-丁基二甲基甲矽烷基氧基-2,3-二氫苯并呋喃-3-酮(42克, 158毫莫耳)存

於二氯甲烷(1.4公升)之經攪拌溶液中緩慢加入DIBAL-H(238毫升, 1.0 M, 238毫莫耳)存於二氯甲烷之溶液。將該反應物在 -78°C 下攪拌1小時, 且隨後用乙酸乙酯(1.0公升)小心地淬滅之。移除冷浴, 並經2小時邊攪拌邊連續添加羅謝爾鹽(Rochelle's salt)溶液(400毫升, 10%)。隨後用MTBE(4.0公升)稀釋該混合物、用鹽水洗滌、用硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以生成黃色油狀最終產物。

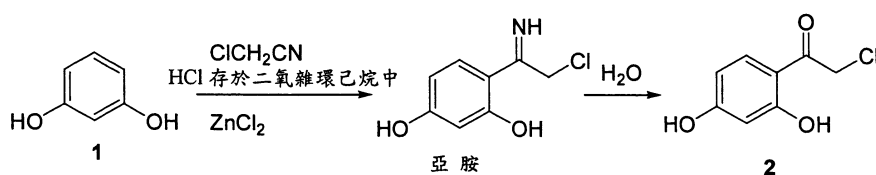


步驟3. 1-苯并呋喃-6-醇 向6-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇(35.2克, 0.2莫耳)存於THF(1.3公升)之經攪拌溶液中加入氫氯酸(323毫升, 1.0 N)。將該混合物在 65°C 下攪拌2小時。在冷卻至室溫後, 用鹽水(2.0公升)稀釋之、用乙酸乙酯(4.0公升)萃取、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製產物, 用存於庚烷中之乙酸乙酯(1 – 30%)洗脫。收集淺褐色固體狀最終產物。

1-苯并呋喃-6-醇之另一種合成法

1-苯并呋喃-6-醇亦可藉助下列3-步驟方案使用市售材料或可藉由已知方法容易地獲得的材料來製備。

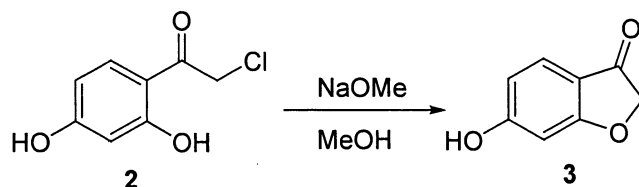
步驟1. 2-氯-1-(2,4-二羥基苯基)乙酮2



使用5.0公斤HCl氣體經由表面以下管線填充含有34.0公

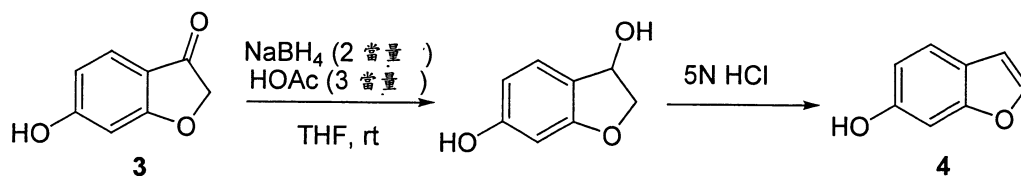
升 1,4-二氧雜環己烷之 100 公升圓底燒瓶(RBF)。隨後加入固體狀間苯二酚(10.0 公斤)，繼而加入固體 ZnCl_2 (6.20 公斤)。在 ZnCl_2 添加之後，出現輕微放熱使溫度自 21°C 升高至 29°C 。用冰/水浴冷卻該混合物，並經 2 小時分若干份加入氯乙腈(7.50 公斤)同時將溫度維持在 $<40^\circ\text{C}$ 。使該反應混合物在室溫下陳化 9 小時，且隨後經 0.5 小時添加水(34 公升)。在水添加開始時出現放熱使溫度達 40°C ，並使該反應物在添加結束時最終冷卻至 27°C 。使所得漿液在室溫下陳化 11 小時。加入更多水(14 公升)，並使該漿液冷卻至 0°C 。過濾該漿液，用水(4×20 公升)洗滌，且隨後在高流速氮氣下乾燥。在乾燥 5 天後，分離淺粉色固體狀氯酮 2。

步驟 2. 2 至 6-羥基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 3 之環化



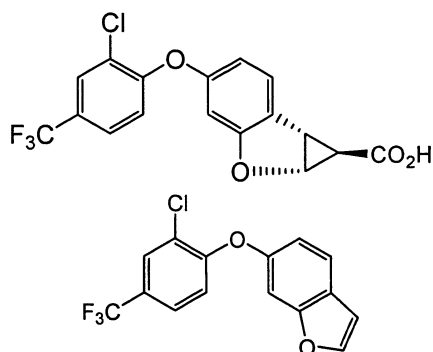
將固體 NaOMe(6134 克)分若干份經 2 小時加入氯酮 2(7062 克)存於 49 公升甲醇(MeOH)之 0°C 溶液中同時將溫度維持在 $<20^\circ\text{C}$ 。使該漿液在室溫下陳化 1 小時，此時藉由 HPLC 測定環化反應完成。使該混合物冷卻至 0°C ，並加入 2 N HCl(49 公升)同時將溫度維持在 $<20^\circ\text{C}$ 。將該漿液冷卻至 $5-10^\circ\text{C}$ 、過濾並首先用冷 1:1 MeOH/水(5 公升)且然後用水(16 公升)洗滌。濕濾餅係經異丙醇(IPA)(18 公升)洗滌之漿液，且隨後用庚烷進行最後洗滌。隨後在高速氮氣流下乾燥濾餅。分離白色固體狀酮 3。

步驟3. 至1-苯并呋喃-6-醇4之酮還原/消去反應

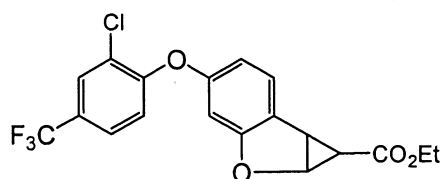


將乙酸(HOAc) (3.11公升, 3當量)於 23°C 下經6小時加入 NaBH_4 (1368克)存於41.0公升四氫呋喃(THF)之漿液中。出現劇烈的氣體釋放, 並使用冰/水浴將溫度維持在 $<30^\circ\text{C}$ 。將該混合物在環境溫度下維持至少8小時。經1小時分若干份加入固體狀酮3(2715克, 1當量)以最小化氣體釋放, 並使用冰/水浴將溫度保持在 $<30^\circ\text{C}$ 。使所得混合物在室溫下陳化6小時。經2小時邊冷卻邊加入水(6公升)以便將溫度維持在 $<30^\circ\text{C}$ 。出現劇烈的氣體釋放, 尤其在水添加早期。該漿液在水添加期間變稠。向該漿液中經1小時加入5 N HCl (5公升)並使該混合物陳化0.5小時。藉由HPLC測定消去反應完成。將該反應混合物轉移至100公升萃取容器中, 並加入26公升甲基第三-丁基醚(MTBE)及17公升水。隨後加入10 N NaOH (5公升), 並劇烈地攪拌該混合物。分離出深色水性層($\text{pH}\sim 9$)。使用10重量% Na_2CO_3 (5公升)洗滌有機層。水性洗滌液之 pH 係 ~ 10 。隨後用20%鹽水(5公升)洗滌有機層。使用旋轉蒸發器濃縮有機層, 且隨後使用甲苯(6公升)自燒瓶沖洗。隨後加入甲苯(4公升), 且過濾所得稀漿液以去除雜質。使用旋轉蒸發器將濾液濃縮成油狀物, 其最終固化形成淡橙色固體狀1-苯并呋喃-6-醇4。

實例 1

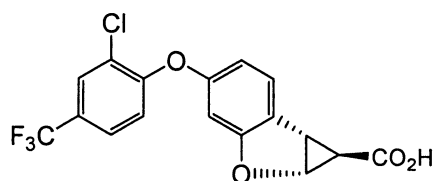


步驟 1. 6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃 向 1-苯并呋喃-6-醇(418.5 毫克, 3.1 毫莫耳)存於 6 毫升 DMF 之經攪拌溶液中加入 3-氯-4-氟三氟甲苯(681.4 毫克, 3.4 毫莫耳)及碳酸鉀(1.5 克, 4.7 毫莫耳)。將該反應混合物在 80°C 下加熱 2 小時。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋之, 食用水(2x)及鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製產物, 使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-30%)洗脫。收集無色油狀最終產物。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 6.8 (s, 1H), 7.0 (two d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.8 (s, 1H)。



步驟 2. 4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸乙基酯 向以上苯氧基苯并呋喃(250 毫克, 0.80 毫莫耳)存於二氯甲烷(4.5 毫升)之經攪拌溶液中加入乙酸鉍二聚物(42 毫克, 0.1 毫莫耳), 繼而藉由注射幫浦經 5.5 小時緩慢加入重氮乙酸乙酯(0.50 毫升,

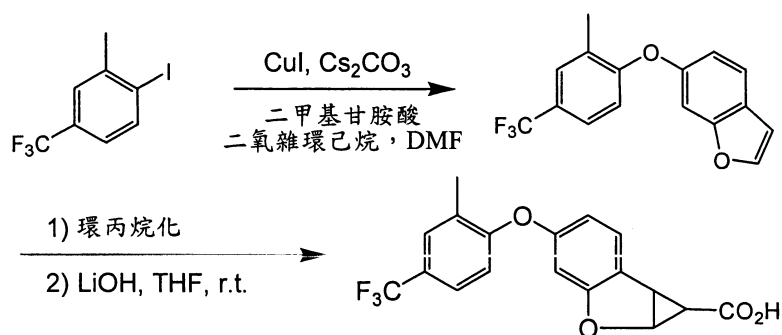
4.8毫莫耳)存於二氯甲烷(4.5毫升)之溶液。在該添加之後，將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱並蒸發溶劑。藉由製備型TLC使用矽膠板純化殘留物以得到反式(或外-)非對映異構體以及作為次要產物之順式(或內-)非對映異構體。反式(外)非對映異構體之 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3 (t, 3H), 1.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.2 (q, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H)。順式(或內)非對映異構體之 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.1 (t, 3H), 1.9 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.0 (q, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H)。



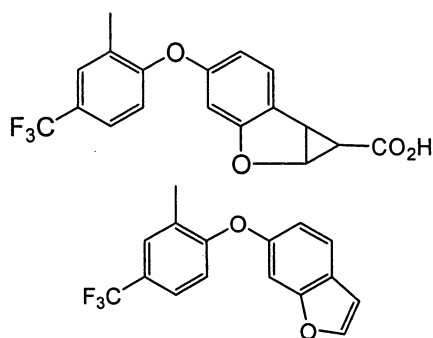
步驟3. (1R, 1aR, 6bS)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸 向以上反式酯(44毫克, 0.11毫莫耳)存於THF-MeOH(1.6毫升-0.8毫升)之經攪拌溶液中加入LiOH(0.83毫升, 2 N aq.)。將此反應混合物在室溫下攪拌1.5小時，且隨後在低壓下濃縮。使用HCl(0.5 N)酸化殘留物並用乙酸乙酯萃取。合併萃取物經乾燥及濃縮以形成粗製產物，使用ChiralPak AD-H半製備型管柱純化之，使用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。分離上文所示期望對映異構體。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.0 (d, 1H),

7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H)。亦分離其他對映異構體：¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.9 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (s, 1H)。MS: 369.1(M-1)。

反應圖2：銅偶合反應

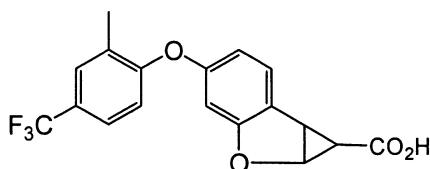


實例 2



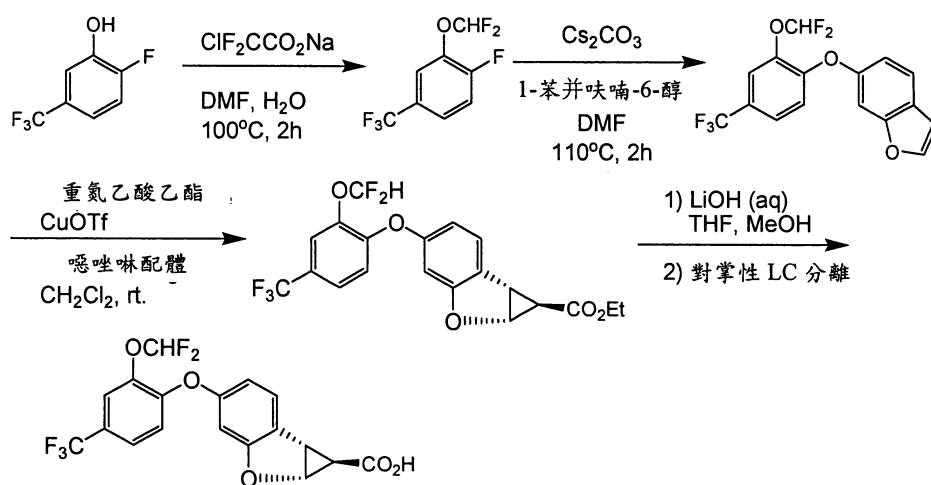
步驟1. [2-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃 向1-苯并呋喃-6-醇(309毫克, 2.3毫莫耳)存於二氧雜環己烷(6毫升)及DMF(12毫升)之經攪拌溶液中加入2-甲基-4-三氟甲基苯基碘(600毫克, 2.3毫莫耳)、碘化銅(108毫克, 0.57毫莫耳)、二甲基甘胺酸氫氯酸(243毫克, 1.7毫莫耳)及碳酸鉀(1.88克, 5.8毫莫耳)。將該混合物於110℃下攪拌22小時。在冷卻至室溫後, 在真空中去除溶劑。將殘留物溶於

乙酸乙酯中、用水及鹽水洗滌、乾燥並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-10%)洗脫。收集淺黃色油狀最終產物。

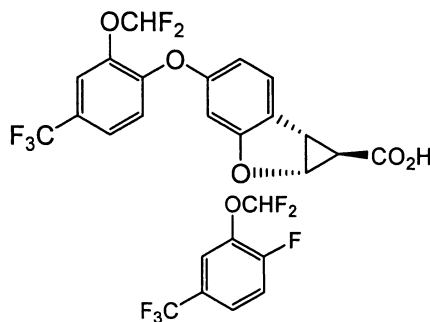


步驟2. 4-[2-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1，步驟2及步驟3之方法。MS: 349.2(M-1)。

反應圖3：不對稱環丙烷化反應

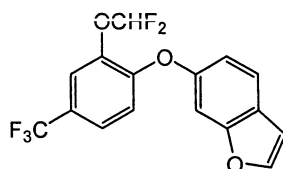


實例3

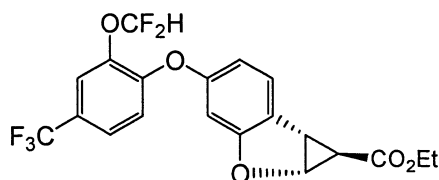


步驟1. 2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-三氟甲基苯 向2-氟-5-三

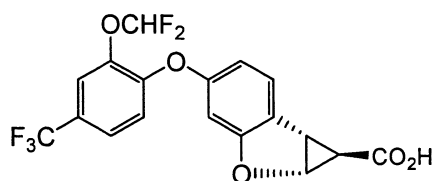
氟甲基-1-苯酚(9.9克, 54.9毫莫耳)存於100毫升DMF(100毫升)及水(10毫升)之經攪拌溶液中加入氯二氟乙酸鈉(20.9克, 137.2毫莫耳)及碳酸鉀(26.8克, 82.3毫莫耳)。將該反應混合物在100℃下攪拌2小時。在將其冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯(700毫升)稀釋之、用水(3x)及鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。粗製產物(無色油狀物, 揮發性)無需進一步處理即可用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 6.6 (t, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 2H)。



步驟2. 6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃 向1-苯并呋喃-6-醇(13.4克, 100毫莫耳)及2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-三氟甲基苯(29.9克, 130毫莫耳)存於DMF(300毫升)之經攪拌溶液中加入碳酸鉀(65.2克, 200毫莫耳)。將該反應混合物在75℃下攪拌16小時(或在110℃下攪拌2小時)。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋之、用水(2x)及鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製產物, 使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-20%)洗脫。收集無色油狀最終產物。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 6.7 (t, 1H, J=74 Hz), 6.8 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (m, 3H)。

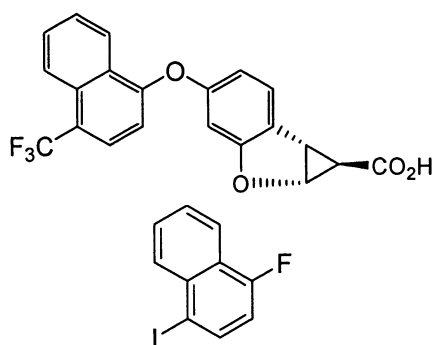


步驟3. 4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氟-1H-環丙烷[b][1]苯并咪唑-1-外-甲酸乙基酯 將三氟甲磺酸Cu(1)(甲苯錯合物, Aldrich, 25毫克, 0.05莫耳)及(R,R)-2,2'-亞異丙基-雙(4-第三-丁基-2-噁唑啉)(DL Chiral, 35毫克, 0.12莫耳)存於二氯甲烷(10毫升)中之溶液於室溫下攪拌2小時。加入重氮乙酸乙酯(純淨的, 1滴), 且該溶液暫時變為褐色。加入來自上述步驟之苯并咪唑(1.0克, 2.9毫莫耳)存於二氯甲烷(~5毫升)中之溶液, 繼而經8小時緩慢加入重氮乙酸乙酯(1.25毫升, 14.3毫莫耳)存於二氯甲烷(5毫升)中之溶液。在完成該添加後, 將該反應物於室溫下攪拌過夜。過濾出沉澱並蒸發溶劑。使用矽膠管柱純化殘留物, 用存於己烷中之乙酸乙酯(5-40%)洗脫以產生期望淺黃色油狀反式(或外-)非對映異構體。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.3 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.4 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.2 (q, 2H, J=7.1 Hz), 5.2 (m, 1H), 6.6 (t, 1H, J=74 Hz), 6.6 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.6 (s, 1H)。



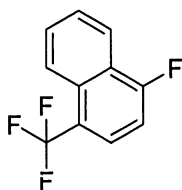
步驟4. (1R, 1aR, 6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸 向以上酯(0.7克, 1.6毫莫耳)存於THF(30毫升)及MeOH(10毫升)之經攪拌溶液中加入氫氧化鋰(16毫升, 1.0 N, 16毫莫耳)。將該反應混合液在室溫下攪拌2小時, 且隨後在低壓下濃縮。使用HCl(2 N aq)酸化殘留物並用EtOAc萃取。使用鹽水洗滌合併萃取物、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以產生期望白色結晶固體狀酸(70% ee)。使用ChiralPak AD-H半製備型管柱純化最終產物, 使用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫, 產生期望對映異構體。該結晶固體在121.0°C(開始)及122.8°C(峰值)下具有熔融吸熱(藉由示差掃描熱量測定法量測得)。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.4 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.6 (t, 1H, J=74 Hz), 6.6 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (s, 1H)。MS: 401.1(M-1)。

實例 4

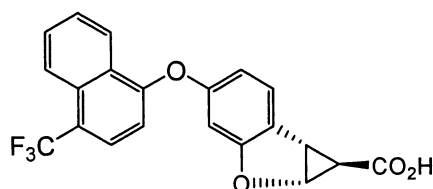


步驟1. 典型程序係如下：將1-溴-4-氟苯(1 eq.)、CuI(25.0毫耳%)、外消旋反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(50毫耳

%)及NaI(2.5當量)加入一密封試管中，脫氣並隨後加入二氧雜環己烷。對該反應混合物實施再次脫氣，用氮沖洗並在110°C下攪拌24小時。將該反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋並過濾出固體試劑。對該濾液實施濃縮以獲得殘留物，藉由管柱層析(10%乙酸乙酯/己烷)純化該殘留物以獲得期望產物。



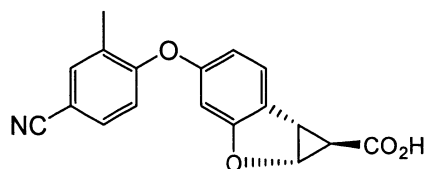
步驟2. 在一典型實驗中，將1-碘代-4-氟萘(1 eq.)、CuI(1.5-2.5當量)、MFSDA(7-10當量)、DIEA(7-10當量)加入一密封試管中，脫氣且隨後加入DMF。隨後對該反應混合物實施再次脫氣並用氮沖洗且在75°C下加熱12小時。隨後用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並過濾。用水洗滌濾液，並用乙酸乙酯(3x)萃取水性相。用碳酸氫鈉及水洗滌合併有機層、經硫酸鈉乾燥並濃縮以獲得粗製產物，藉由管柱層析(10%乙酸乙酯/己烷)純化該粗製產物以獲得期望產物。



步驟3. 4-{[4-(三氟甲基)-1-萘基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1之方法。使用ChiralPak AD-H半製備型管柱純化最終產物，用存於庚

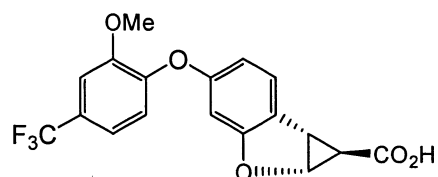
烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 385.1(M-1)。

實例 5



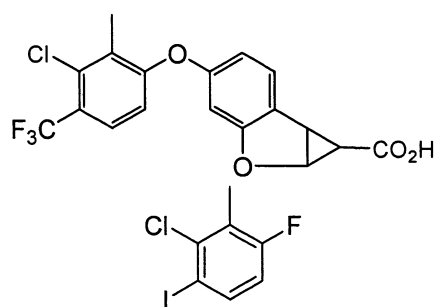
4-(4-氰基-2-甲基苯氧基)-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸 依照實例3之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 308.3(M+1)。

實例 6

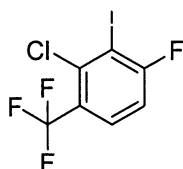


4-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例3之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 365.1(M-1)。

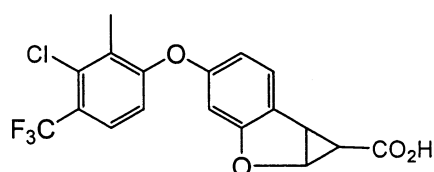
實例 7



步驟 1. 將 2-氯-3-溴-6-氟甲苯 (670 毫克, 3 毫莫耳)、CuI (143 毫克, 0.75 毫莫耳)、外消旋反式-NN'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (213 毫克, 1.5 毫莫耳) 及 NaI (1.12 克, 7.5 毫莫耳) 加入一密封試管中, 脫氣且隨後加入二氧雜環己烷 (6 毫升)。對該反應混合物實施再次脫氣, 用氮沖洗並在 110°C 下加熱 72 小時。將該反應混合物冷卻至室溫, 用乙酸乙酯稀釋並過濾出固體試劑。濃縮濾液以獲得殘留物, 使該殘留物經過短矽膠管柱以提供期望產物。



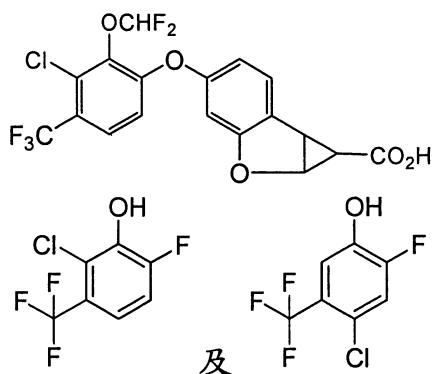
步驟 2. 將在步驟 1 中所獲得材料 (600 毫克, 2.2 毫莫耳)、CuI (628 毫克, 3.3 毫莫耳)、MFSDA (2.96 克, 15.4 毫莫耳) 及 DIEA (2.7 毫升, 15.4 毫莫耳) 加入一密封試管中, 脫氣並隨後加入 DMF (2 毫升)。隨後對該反應混合物實施再次脫氣並用氮沖洗且在 75°C 下加熱 16 小時。隨後用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並過濾。用水洗滌濾液, 並用乙酸乙酯 (3 x) 萃取水性相。用碳酸氫鈉及水洗滌合併有機層, 經 MgSO₄ 乾燥並濃縮以獲得粗製產物, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。



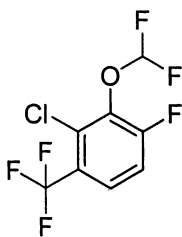
步驟 3. 4-[3-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-

1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 385.0(M+1)。

實例 8

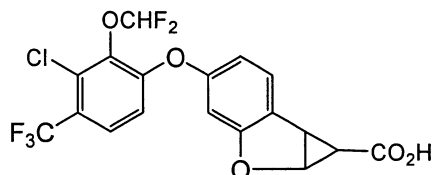


步驟1. 向2-氯-5-三氟甲基苯酚(1080毫克, 6毫莫耳)存於AcOH(12毫升)之溶液中加入三氟甲磺酸(0.265毫升, 3毫莫耳)及NCS(881毫克, 6.6毫莫耳), 並將該混合物加熱至60°C, 20小時。去除AcOH並用乙酸乙酯稀釋殘留物、用水及鹽水洗滌並濃縮。隨後藉由反相HPLC分離粗製產物, 使用存於水中之MeCN/0.5% TFA(20-70%)作為洗脫劑以獲得期望產物。



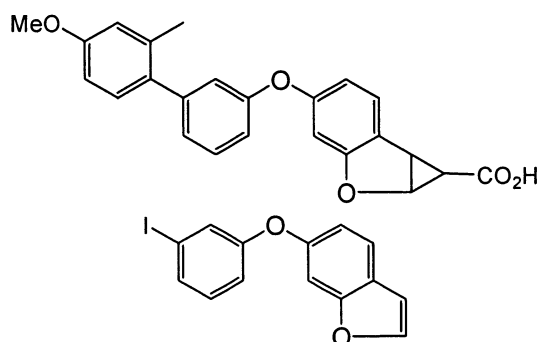
步驟2. 將氯二氟乙酸鈉(178毫克, 1.17毫莫耳)及碳酸鉍(228毫克, 0.7毫莫耳)加入含有10體積%水(1毫升)之6-氯-2-氯-3-三氟甲基苯酚的DMF溶液中並將該反應混合物在100°C下加熱1小時。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋該

反應混合物並用水(3x)、鹽水(1x)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥並濃縮以獲得粗製產物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

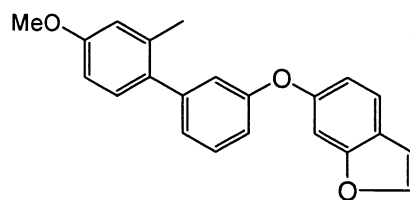


步驟3. 4-[3-氯-2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 437.0(M+1)。

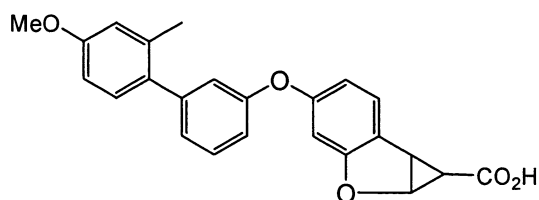
實例9



步驟1. 向3-碘代-苯基硼酸(991毫克，4毫莫耳)及1-苯并呋喃-6-醇(269毫克，2毫莫耳)存於二氯甲烷(8毫升)之溶液中加入乙酸銅(363毫克，2毫莫耳)、吡啶(0.8毫升，10毫莫耳)及4A分子篩(300毫克)。對該反應混合物實施脫氣並在充入氧氣之條件下攪拌過夜。隨後過濾並濃縮之。使用矽膠管柱純化粗製產物，用存於己烷中之乙酸乙酯(0-10%)洗脫以產生期望產物。

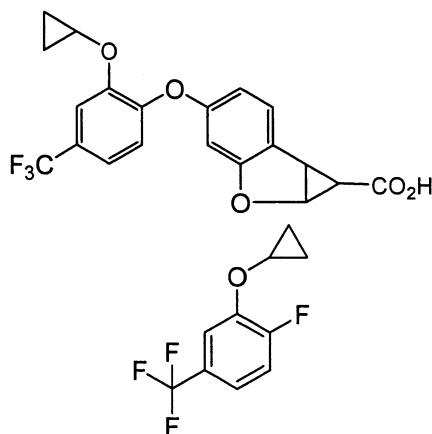


步驟2. 6-[(4'-甲氧基-2'-甲基聯苯基-3-基)氧基]-1-苯并呋喃 向以上苯基碘(318毫克, 0.95毫莫耳)及對應硼酸(188毫克, 1.13毫莫耳)存於DMF(4毫升)之溶液中加入PdCl₂dppf(77毫克, 0.9毫莫耳)及K₃PO₄(502毫克, 2.36毫莫耳)。將該反應混合物在100°C下加熱20小時。在冷卻至室溫並實施常規水處理後, 使用矽膠管柱純化粗製產物, 用存於己烷中之乙酸乙酯(0-10%)洗脫以產生無色油狀期望產物。

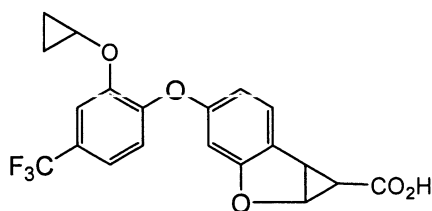


步驟3. 4-[(4'-甲氧基-2'-甲基聯苯基-3-基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例1或實例3。MS: 387.3(M-1)。

實例 10

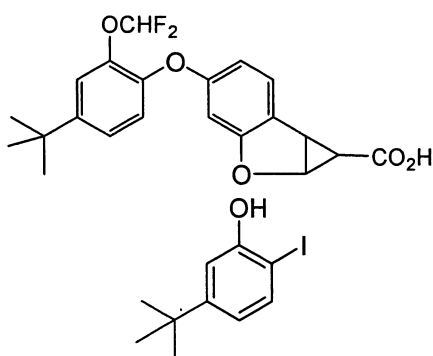


步驟1. 向2-氟-5-三氟甲基苯酚存於DMF(2毫升)之溶液中加入環丙基溴(2當量)、NaI(10莫耳%)及碳酸鉀(3當量)。將該反應混合物在壓力管中於150℃下加熱過夜。藉由LCMS確認該反應完成。隨後用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，用水洗滌並用乙酸乙酯(3x)萃取。合併有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮以產生粗製產物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。



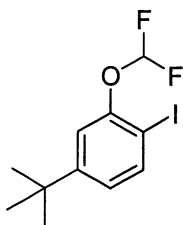
步驟2. 4-[2-(環丙基氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 393.0(M+1)。

實例 11

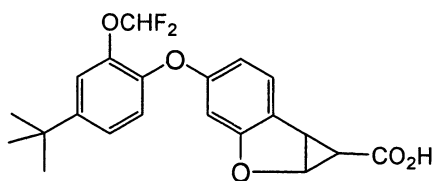


步驟1. 將碘(5.58克，22毫莫耳)分若干份加入3-(第三-丁基)苯酚(3克，20毫莫耳)存於甲醇(40毫升)之溶液中並將該混合物在室溫下攪拌48小時。去除溶劑並將殘留物溶於

乙酸乙酯(200毫升)中。用 Na_2SO_3 (3x)及鹽水洗滌該溶液，經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉助矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷(10-20%)作為洗脫劑來純化殘留物以獲得期望產物。

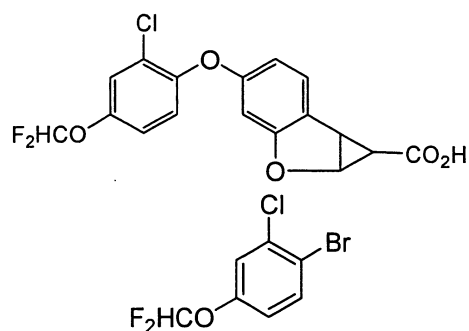


步驟2. 將氯二氟乙酸鈉(4克，26.17毫莫耳)及碳酸鉀(5.1克，15.7毫莫耳)添加至含有10體積%水(22毫升)之5-(第三-丁基)-2-碘代-1-苯酚(2.89克，10.47毫莫耳)的DMF溶液中，並將該反應混合物在密封試管中於 100°C 下加熱3天。在冷卻至室溫後，使用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並用水(3x)及鹽水(1x)洗滌。有機層經 MgSO_4 乾燥並濃縮。藉助矽膠管柱層析使用乙酸乙酯/己烷(0-10%)作為洗脫劑來純化殘留物以獲得期望產物。

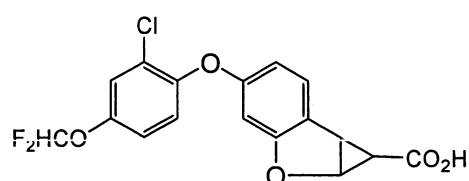


步驟3. 4-[4-第三-丁基-2-(二氟甲氧基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例2之方法。MS: 391.0(M+1)。

實例 12



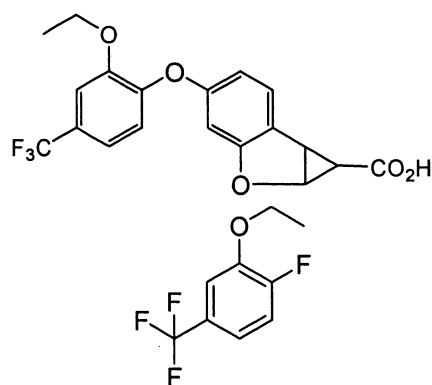
步驟 1. 1-溴-2-氯-4-(二氟甲氧基)苯 依照實例 3，步驟 1 之方法。



步驟 2. 4-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例 2 之方法。

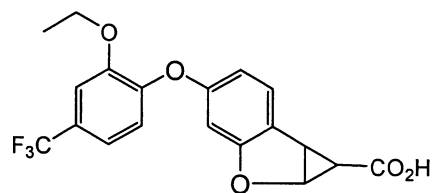
MS: 369.2(M+1)。

實例 13

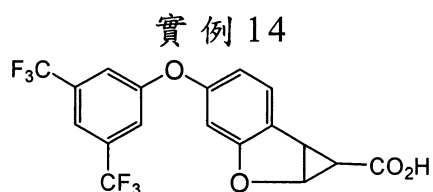


步驟 1. 向 2-氯-5-三氟甲基苯酚存於 DMF (2 毫升) 之溶液中加入碘代乙烷 (2 當量) 及碳酸鉀 (3 當量)。將該反應混合物在 75°C 下加熱過夜。藉由 LCMS 確認該反應完成。隨後用乙酸乙酯稀釋該反應混合物，用水洗滌並用乙酸乙酯 (3x)

萃取。合併有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮以產生粗製產物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

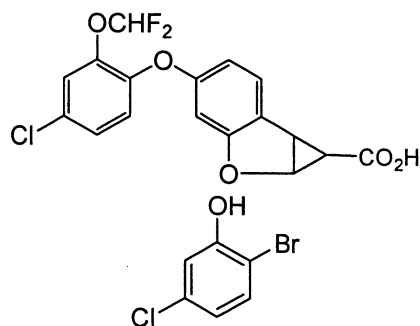


步驟2. 4-[2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 381.0(M+1)。



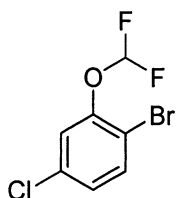
4-[3,5-雙(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例2之方法。MS: 403.9(M+1)。

實例 15

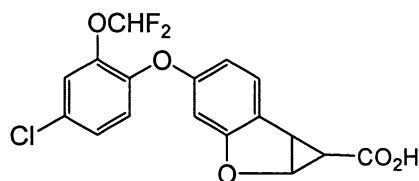


步驟1. 將2-溴-5-氯苯甲醚(461毫克，2.08毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(5毫升)中並冷卻至0℃。向經冷卻溶液中加入三溴化硼溶液(1 M存於二氯甲烷，2 eq)。將該反應混合物在0℃下攪拌5分鐘，升溫至室溫並在室溫下攪拌2小時。

隨後將此反應混合物傾倒至冰水中並用乙酸乙酯(3×)萃取。合併有機層隨後經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮以獲得粗製苯酚，其無需進一步純化即可用於下一步驟。



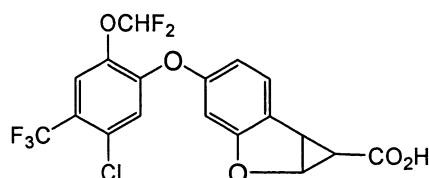
步驟2. 將氯二氟乙酸鈉(2.5當量)及碳酸鉍(1.5當量)加入含有10體積%水之2-溴-5-氯苯酚的DMF溶液中，並將該反應混合物在100°C下加熱3小時。在冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並依次用水(3×)、鹽水(1×)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮以獲得粗製產物，其無需進一步純化即可用於下一步驟。

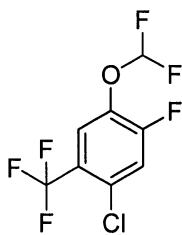


步驟3. 4-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例2之方法。

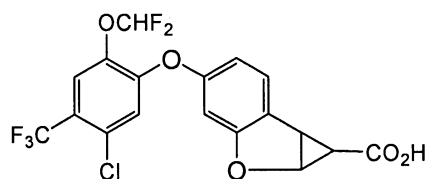
MS: 369.2(M+1)。

實例 16



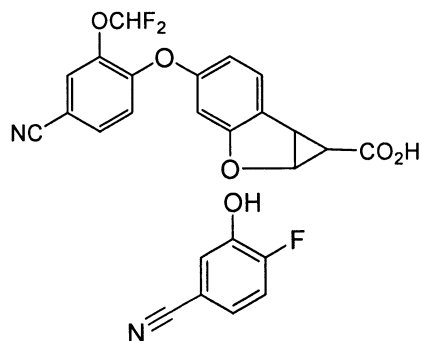


步驟 1. 將氯二氟乙酸鈉(692毫克, 4.54毫莫耳)及碳酸鉀(888毫克, 2.73毫莫耳)加入含有10體積%水(3毫升)之6-氯-3-三氟甲基-4-氯苯酚的DMF中, 並將該反應混合物在100°C下加熱1小時。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並用水(3x)、鹽水(1x)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥並濃縮以獲得粗製產物, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。

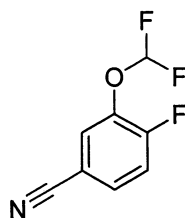


步驟 2. 4-[5-氯-2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 437.1(M+1)。

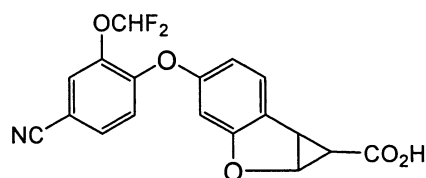
實例 17



步驟1. 將4-氟-3-甲氧基苯甲腈(1克, 6.62毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(10毫升)中並冷卻至0°C(冰浴)。向經冷卻溶液中加入存於二氯甲烷中之三溴化硼溶液(1 M, 2當量)。將該反應混合物在0°C下攪拌5分鐘, 升溫至室溫並在室溫下攪拌過夜。反應混合物之LCMS顯示仍存在某些起始材料。再加入2當量三溴化硼溶液並將該混合物於RT下攪拌過夜。LCMS顯示該反應已進行, 但仍存在某些起始材料。隨後將該反應混合物在45°C下加熱過夜以完成該反應特, 如藉由LCMS所確定。隨後將該反應混合物倒入冰水中, 升溫至RT並用乙酸乙酯(3x)萃取。合併有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮以獲得粗製苯酚, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。

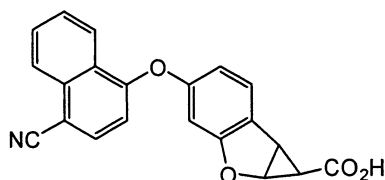


步驟2. 將氯二氟乙酸鈉(2.5當量)及碳酸鉀(1.5當量)加入含有10體積%水之2-氟-5-氰基苯酚的DMF溶液中, 並將該反應混合物在100°C下加熱3小時。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋該反應混合物並依次用水(3x)、鹽水(1x)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥並濃縮以獲得粗製產物, 其無需進一步純化即可用於下一步驟。



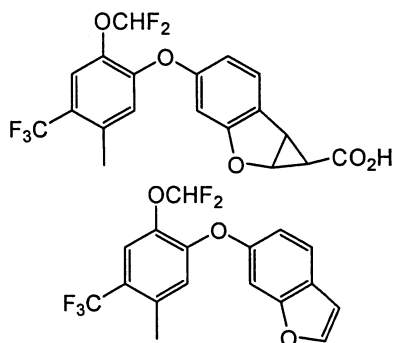
步驟3. 4-[4-氟基-2-(二氟甲氧基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1或實例3之方法。MS: 359.9(M+1)。

實例 18

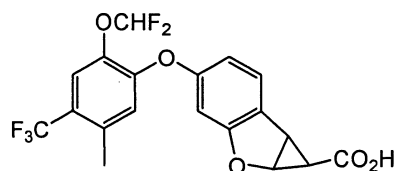


4-[(4-氟基-1-萘基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1之方法。MS: 344.0(M+1)。

實例 19

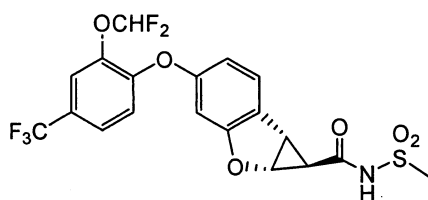


步驟1. 6-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃 向自實例16之步驟2獲得的材料(50毫克, 0.132毫莫耳)存於DMF(1毫升)之溶液中加入甲基硼酸(12毫克, 0.2毫莫耳)、碳酸鉍(129毫克, 0.4毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(30.5毫克, 0.026毫莫耳)。對該混合物實施脫氣, 用氮沖洗並加熱至120℃, 5小時。去除溶劑並藉助矽膠管柱層析使用己烷/乙酸乙酯作為洗脫劑(10/1)來純化殘留物以獲得期望化合物。



步驟 2. 4-[2-(二氟甲氧基)-5-甲基-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例 1，步驟 2 和步驟 3 及實例 3，步驟 3 和步驟 4 之方法。MS: 417.0(M+1)。

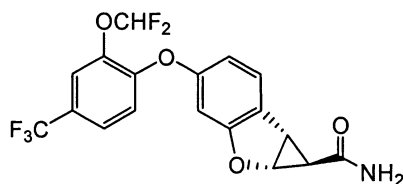
實例 20



(1R,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-N-(甲基磺醯基)-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲磺醯胺 向對應的酸(實例 3，30 毫克，0.075 毫莫耳)存於乙腈(1.5 毫升)之經攪拌溶液中加入 N-羥基琥珀酸亞胺(9.5 毫克，0.082 毫莫耳)及 EDC(15.7 毫克，0.081 毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌 3 天，並分離 N-羥基琥珀酸亞胺酯中間體(30 毫克)。將其溶於二氯甲烷(1 毫升)中並用 DMAP(催化量)及甲烷磺醯胺(11.4 毫克，0.12 毫克)處理。將該反應物在 50°C 下攪拌過夜。藉由反相 LC 使用 C18 管柱，繼而藉助製備型 TLC 使用矽膠板分離最終產物，其在存於二氯甲烷之 10% MeOH 中顯影。

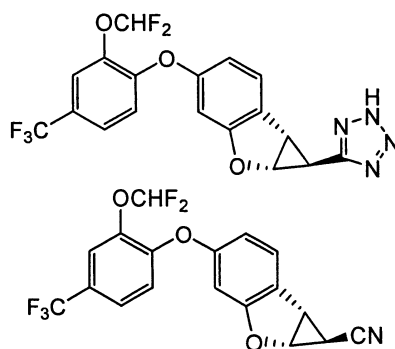
MS: 480.1(M+1)。

實例 21



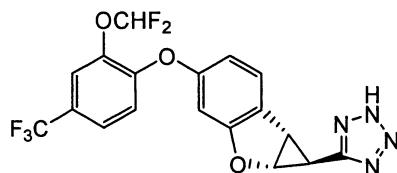
(1R,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲醯胺 向對應的酸(實例3, 402毫克, 1.0毫莫耳)存於乙腈(15毫升)之經攪拌溶液中加入N-羥基琥珀酸亞胺(126.6毫克, 1.1毫莫耳)及EDC(210.9毫克, 1.1毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌16小時, 且隨後加入氫氧化銨(0.2毫升, 3毫莫耳)。將該反應物在室溫下攪拌3小時。在過濾出沉澱後, 使用矽膠管柱純化粗製產物, 使用存於二氯甲烷中之甲醇(0-10%)洗脫。收集白色固體狀最終產物。MS: 402.3(M+1)。

實例 22



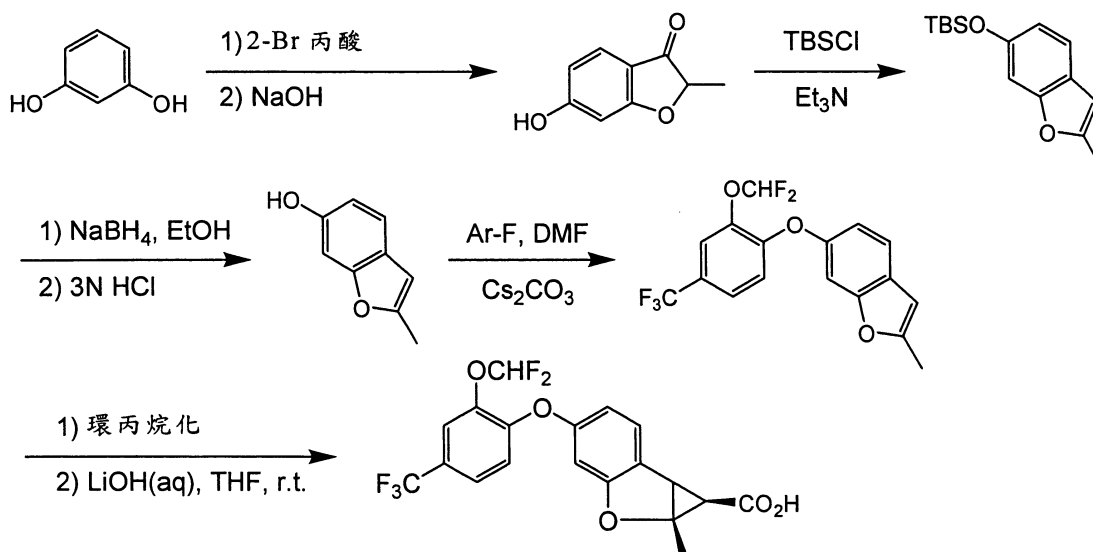
步驟1. 5-[(1S,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲腈 向對應的醯胺(實例21, 386毫克, 0.96毫莫耳)存於DMF(5毫升)之經攪拌溶液中加入氰尿醯氯(89毫克, 0.48毫莫耳)。

耳)。將該反應物在室溫下攪拌2小時。在實施水處理後，使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-30%)洗脫。收集無色油狀最終產物。

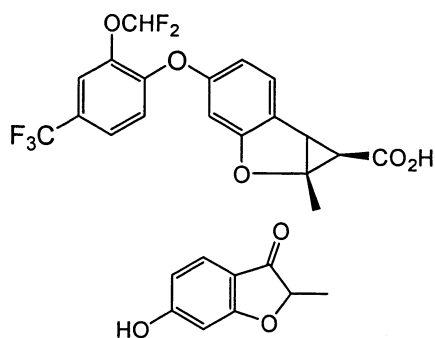


步驟2. 5-((1S,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-基)-2H-四唑 向以上腓(82.8毫克，0.216毫莫耳)存於2-丙醇(1.25毫升)及水(2.5毫升)之經攪拌溶液中加入疊氮化鈉(70.2毫克，1.08毫莫耳)及溴化鋅(73毫克，0.32毫莫耳)。將該反應物在100℃下攪拌過夜。藉由過濾收集作為淺黃色沉澱之粗製產物。藉由反相LC使用C18管柱分離白色固體狀純淨產物。

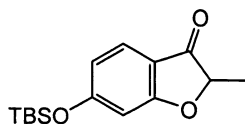
反應圖4：2-甲基苯并呋喃衍生物



實例 23

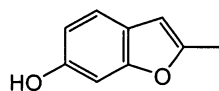


步驟1. 6-羥基-2-甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 向間苯二酚 (5.5克, 50毫莫耳)存於甲烷磺酸(75毫升)之經攪拌溶液中加入2-溴丙酸(4.7毫升, 50毫莫耳)及 P_2O_5 (4.0克, 28毫莫耳)。將所得混合物在 80°C 下攪拌30分鐘。在冷卻至室溫後, 將反應混合物傾倒至冰上並用氯仿(2x)萃取。用鹽水洗滌合併有機萃取物、經硫酸鈉乾燥並濃縮。使橙色粗製產物(~12克)於 $0-5^\circ\text{C}$ 下小心地吸收於氫氧化鈉水溶液(2 N, 245毫升)中, 並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將該深褐色溶液冷卻至 0°C , 並使用濃HCl將其小心地酸化至pH ~3。隨後用乙酸乙酯(3x)萃取之。使用鹽水洗滌合併有機萃取物、經硫酸鈉乾燥並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製材料, 使用存於己烷中之乙酸乙酯(20-75%)洗脫。在室溫下於靜置時獲得結晶固體狀最終產物。NMR顯示互變異構體混合物(大部分為烯醇形式)。

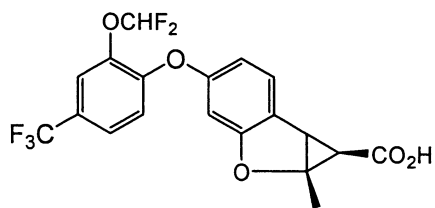


步驟2. 6-第三-丁基二甲基甲矽烷氧基-2-甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 向以上酮(3.6克, 21毫莫耳)存於乙腈(40毫升)

之經攪拌溶液中加入第三-丁基二甲基甲矽烷基氯(3.4克，22.5毫莫耳)及三乙胺(3.5毫升，25毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌18小時。在實施常規水處理之後，使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(10-50%)洗脫。收集無色油狀最終產物。

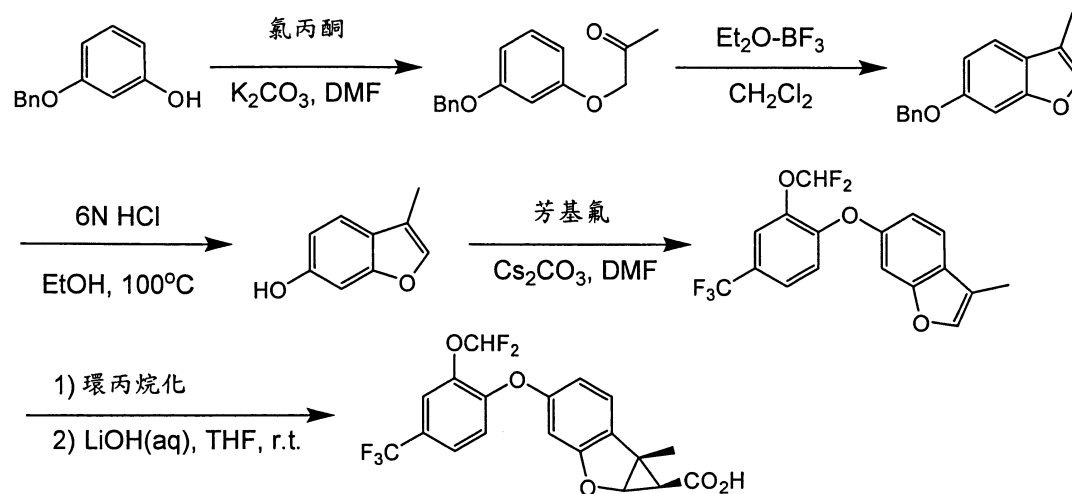


步驟3. 2-甲基-1-苯并呋喃-6-醇 向以上酮(250毫克，0.9毫莫耳)存於乙醇(5毫升)之經攪拌溶液中加入硼氫化鈉(100毫克，2.6毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌過夜。小心地加入氫氯酸(5毫升，3 N)，並將該混合物於室溫下再攪拌1天。在實施常規水處理之後，使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(5-45%)洗脫。收集結晶固體狀最終產物。

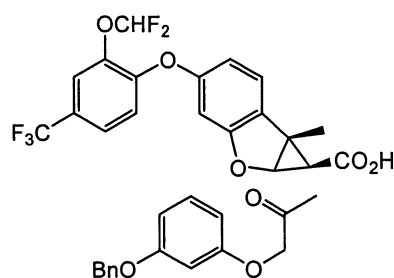


步驟4. 4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a-甲基-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例3之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 417.3(M+1)。

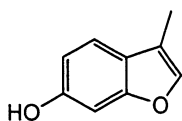
反應圖 5：3-甲基苯并呋喃衍生物



實例 24

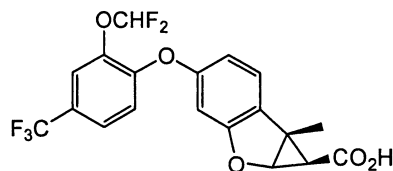


步驟 1. 1-[3-(苄基氧基)苯氧基]丙酮 依照實例 1，步驟 1 之方法。



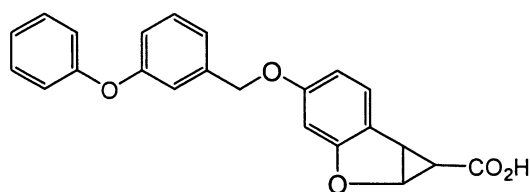
步驟 2. 3-甲基-1-苯并呋喃-6-醇 向以上酮(1.6克，6.2毫莫耳)存於二氯甲烷(250毫升)之經攪拌溶液中經1小時緩慢加入三氟化硼醚化物(0.95毫升，7.5毫莫耳)存於二氯甲烷(50毫升)之溶液。將所得深藍色溶液在室溫下再攪拌1小時。使用碳酸氫鈉(飽和水溶液)小心地淬滅該反應。在實

施常規水處理之後，使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(5-25%)洗脫。收集白色固體狀最終產物。



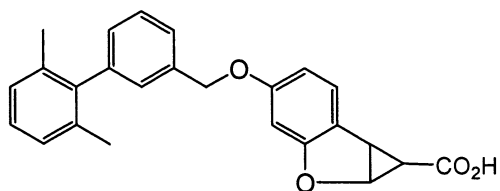
步驟3. 4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-6b-甲基-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例3之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 417.2(M+1)。

實例 25



4-[(3-苯氧基苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1之方法。MS: 375.3(M+1)。

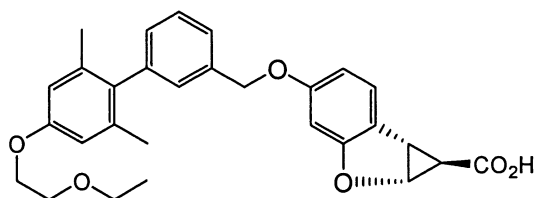
實例 26



4-[(2',6'-二甲基聯苯基-4-基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例1之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷

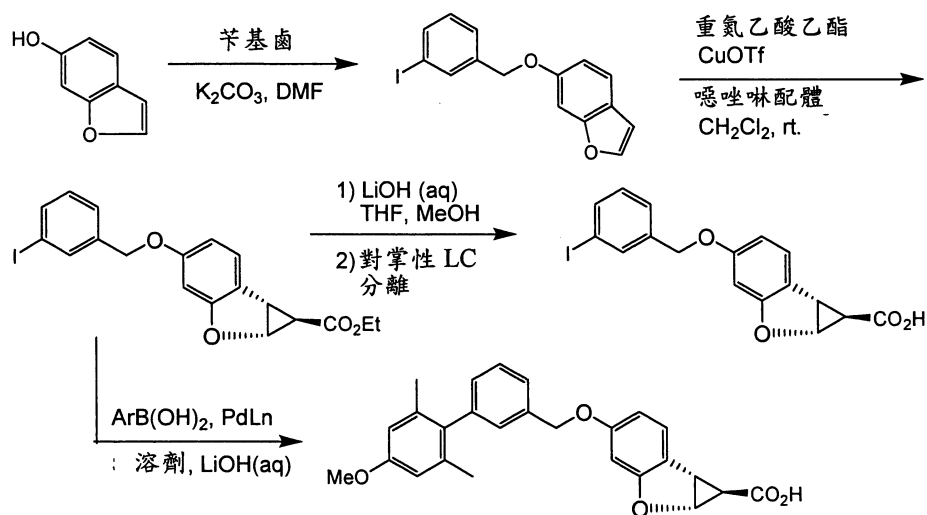
中之4-7%乙醇洗脫。MS: 387.2(M+1)。

實例 27

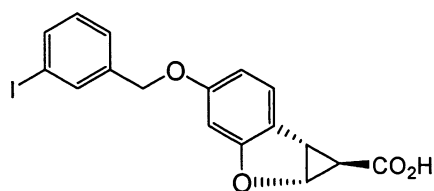


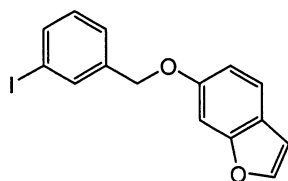
4-{[4'-(2-乙氧基乙氧基)-2',6'-二甲基聯苯基-3-基]甲氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例3之方法。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 473.3(M-1)。

反應圖 6：苄基苯基醚

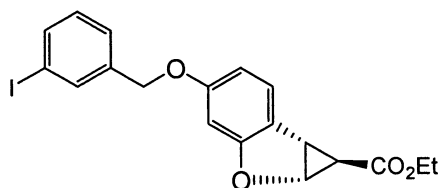


實例 28

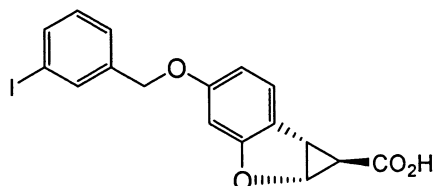




步驟 1. 6-[(3-碘代苄基)氧基]-1-苯并呋喃 向 1-苯并呋喃-6-醇(1.0克, 7.5毫莫耳)及 3-碘代苄基溴(2.7克, 9.0毫莫耳)存於 DMF(10毫升)之經攪拌溶液中加入碳酸鉀(1.5克, 11.0毫莫耳)。將該反應混合物在氮氣氛、室溫下攪拌 3 天。用乙酸乙酯稀釋該反應物, 使用水(2x)及鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。使用矽膠管柱純化粗製產物, 使用存於己烷中之乙酸乙酯(10-50%)洗脫收集淺黃色黏性油狀最終產物。



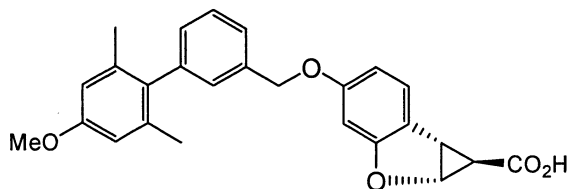
步驟 2. 4-[(3-碘代苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸乙基酯(中間體 A) 依照實例 3, 步驟 3 之方法。獲得期望淺黃色結晶固體狀反式(或外-)非對映異構體。



步驟 3. 4-[(3-碘代苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 依照實例 1, 步驟 3 之方法。

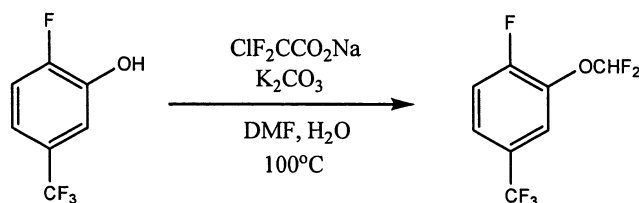
獲得淺色固體狀最終產物。MS: 409.1(M+1)。

實例 29



(1R, 1aR, 6bS)-4-[(4'-甲氧基-2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸 向來自步驟2，實例28之乙基酯(中間體A)(50毫克，0.11毫莫耳)存於二氧雜環己烷(2毫升)之溶液中加入dppf(10毫克，0.011毫莫耳)及2,6-二甲基-4-甲氧基苯硼酸(20毫克，0.12毫莫耳)，繼而加入LiOH(0.6毫升，2 N，0.12毫莫耳)。密封該反應物並將其於80°C下攪拌過夜。在冷卻至室溫後，使用氯化銨(飽和水溶液)淬滅該反應。分離有機層並將其直接注入C18反相管柱中，並使用乙腈及0.1% TFA存於水之混合物洗脫。在凍乾後分離期望淺藍色固體狀產物。MS: 417.3(M+1)。

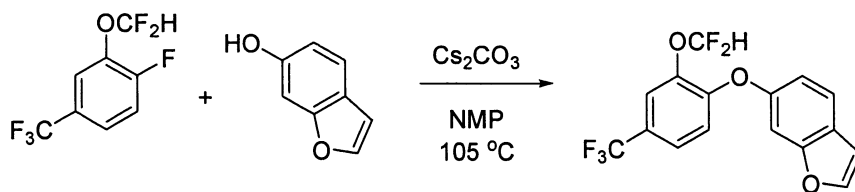
2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-三氟甲基苯之另一種合成法



使用2-氟-5-(三氟甲基)苯酚(5.50公斤)、氯二氟乙酸鈉(9.31公斤)及DMF(4公升)填充裝配有頂置式攪拌器、熱電偶、氮氣入口、冷凝器及蒸汽浴之100公升圓底燒瓶。當

將4公升DMF填充至該燒瓶中時，發生放熱使溫度達46.7℃。藉由使用冰/水浴迅速冷卻將反應物溫度立即降低至19℃。隨後緩慢加入另外37.3公升DMF(DMF總量為41.3公升)，保持內部溫度低於30℃。在冷卻至環境溫度後，加入水(5.5公升)，導致溫度升高10℃。隨後加入碳酸鉀(5.28公斤)。移除冰水浴並使用蒸氣浴將該批料加熱至97℃。該反應在97℃下陳化2小時後完成，如藉由HPLC分析所證實，剩餘<1%起始材料。將該反應物冷卻至環境溫度，並緩慢加入水(42公升)。將該批料轉移至170公升萃取器並用MTBE(2×18公升)萃取。合併各有機層並用水(1×11公升)及鹽水(1×11公升)洗滌。將MTBE溶液抽送至裝配有熱電偶、蒸餾裝置及加熱夾套之22公升燒瓶中。於55-118℃及大氣壓下蒸餾出MTBE。藉由蒸餾於120-157℃及大氣壓下純化期望產物，並分離澄清油狀物。

6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃之另一種合成法

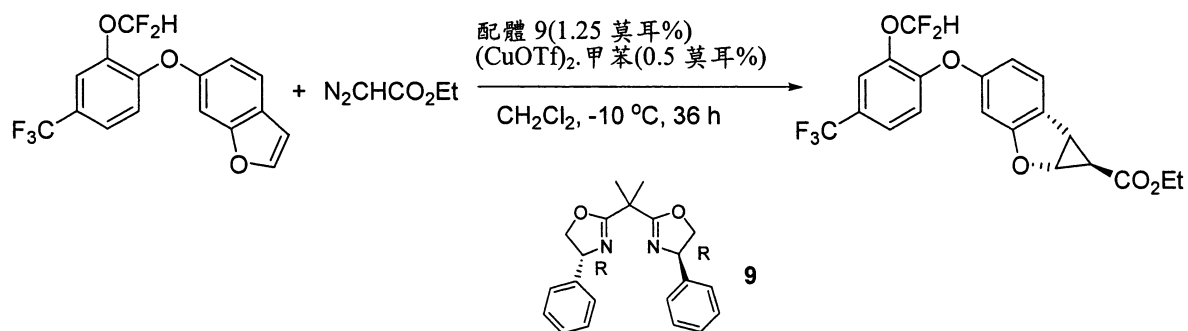


將含2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-三氟甲基苯(5207克)、1-苯并呋喃-6-醇(2767克)及 Cs_2CO_3 (13.44公斤)之13.8公升N-甲基吡咯啉酮(NMP)之混合物填充至100公升RBF中。在將該等混合後，發生放熱使溫度達40℃。將該混合物升溫至

105℃及並在此溫度下陳化7小時。使該混合物冷卻至環境溫度，且隨後加入甲苯(34公升)及水(34公升)。首先使用1 N NaOH(7.5公升)且隨後使用15重量%鹽水(6公升)洗滌有機層。將該有機層濃縮至~28公升。卡爾-費希爾滴定(Karl-Fischer titration)所用水量係< 200 微克/毫升。經由SiO₂填料(5.0公斤)過濾甲苯溶液。使用甲苯(14.2公升)洗滌二氧化矽。使用旋轉蒸發器濃縮該濾液以產生淺橙色油狀6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-苯并呋喃二芳基醚。

(1R,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸之另一種合成法

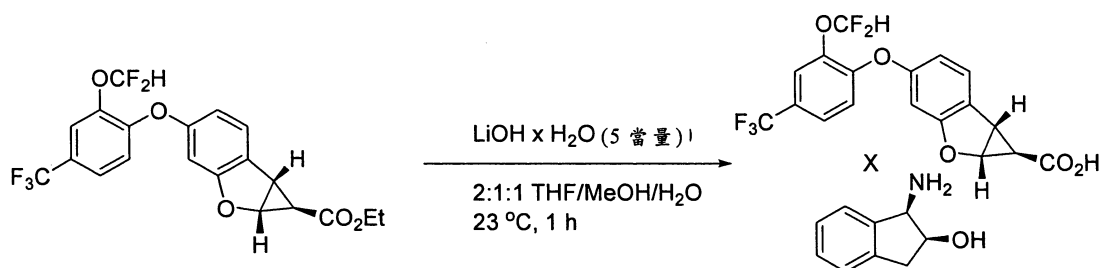
步驟1. 獲得(1R,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸乙基酯之不對稱環丙烷化反應



將二氯甲烷(18公升)、配體(R)-(+)-2,2'-亞異丙基-雙-(4R)-4-苯基-2-噁唑啉(66.8克)及(CuOTf)₂·甲苯錯合物(41.3克)填充至裝配有頂置式攪拌器、熱電偶、滴液漏斗及氮氣入口之100公升量筒中。將該反應混合物在23℃下

陳化直至其幾乎變為勻質綠色溶液，其中有少量固體保留在底部(通常需要2-6小時)。使用二氯甲烷(4公升)將苯氧基苯并呋喃(6.031公斤，91.35重量%，92.0分析%純度，26.9 ppm水，藉由卡爾費歇爾(Karl Fischer)滴定測得)沖洗至反應器中。將該反應混合物在室溫下陳化0.5小時，且隨後冷卻至-9℃至-12℃。於-9℃至-12℃下經30小時向該反應混合物中緩慢添加含於二氯甲烷中之重氮乙酸乙酯(85重量%，5.64公斤，2.63當量)，達成96A%轉化成期望產物，其中外旋形式：內旋形式之比例係約29.3:1。將該反應混合物緩慢升溫至環境溫度並陳化0.5小時。加入EDTA二鈉鹽溶液(0.05 M，18公升)，並將該反應混合物在20℃下陳化1小時。分離各相，並另使用0.05 M EDTA鈉鹽溶液(8公升)洗滌有機層。分析存於有機層中之期望外旋產物為6.17公斤(90%產率，92.1% ee)。濃縮該溶液並在下一步驟中將溶劑換成甲醇(25公升，總體積)。

步驟2. 酯水解，分離順式-胺基茛滿醇(CAI)鹽

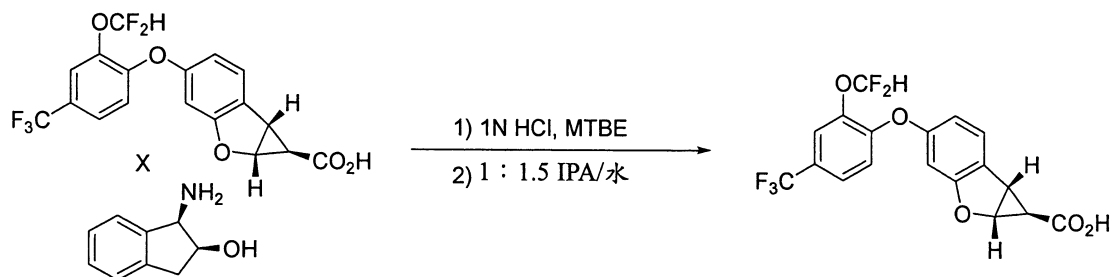


將THF(30公升)、水(15公升)及LiOH(5當量)添加至含有來自以上步驟之酯的MeOH溶液的100公升RBF中。該混合物立刻變為深色並放出熱量使溫度達38℃。使該反應物於

環境溫度下陳化3小時且隨後將其轉移至圓柱形反應器。加入甲苯(30公升)及5N HCl(1.1當量)，並分離各層。使用水(2×30公升)洗滌有機層。隨後藉助共沸去除水將有機層濃縮至~29公升。在濃縮期間形成LiCl沉澱。向該稀漿液中加入Ecosorb C905(50重量%，2.89公斤)且隨後使該混合物在環境溫度下陳化2小時，經由solka flocc過濾並用甲苯(23公升)沖洗。將濾液濃縮至29公升並加入(R,S)-CAI即(R,S)-順式-胺基茛滿醇(相對於水解酯之分析數量為0.96當量)。將該混合物升溫至85°C以溶解所有固體。隨後使該混合物冷卻至75°C且CAI鹽開始結晶。將該混合物於75°C下陳化15分鐘，且隨後經1小時加入庚烷(13.5公升)。使該混合物緩慢冷卻至室溫。過濾該混合物。使用2:1甲苯/庚烷(18公升)洗滌固體產物，且隨後於氮氣下乾燥5天。所分離產物係98.6%純淨固體，98.0% ee。

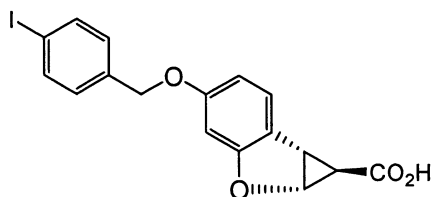
於85°C下，將CAI鹽(5900克來自上述步驟之98.6重量%產物)溶於甲苯(53公升)中且隨後將其至70°C以形成稀漿液。經1小時加入庚烷(18公升)同時將溫度維持在65-70°C。使該混合物經3小時冷卻至室溫且隨後過濾。將濾餅於氮氣下乾燥2天。所分離產物純度係>99A%及98.8% ee。

步驟3. (1R,1aR,6bS)-4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲酸



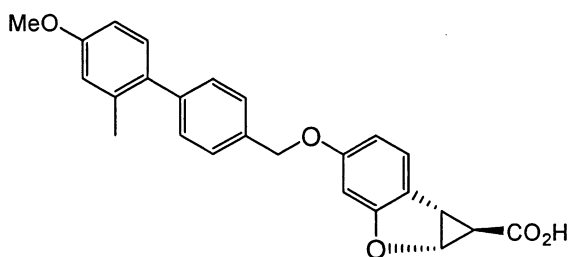
將來自以上步驟之CAI鹽(5463克)加入含有MTBE(27.3公升)及10.9公升1 N HCl(1.1當量)之混合物的100公升圓柱形容器中。在劇烈地攪拌15分鐘後，使水性層沉降，並分離各層。使用11.8公升水洗滌有機層。隨後將有機層溶劑轉化為IPA(16公升)。加入一份水(8公升)且隨後加入1%晶種(自先前批料獲得)。(倘若沒有可利用晶種，則產物在不添加晶種時亦可結晶。)在15分鐘後，經1小時加入水(32公升)。使該混合物陳化14小時且隨後過濾，使用2:3 IPA/水(15公升)洗滌並在氮氣下乾燥20小時。產物純度係99.78 A%，98.6% ee。該結晶產物與實例3中所分離產物具有相同晶體形態。

實例 30



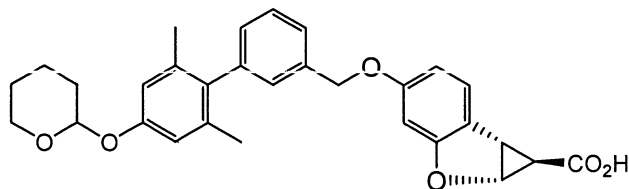
4-[(4-碘代苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 409.2(M+1)。

實例 31



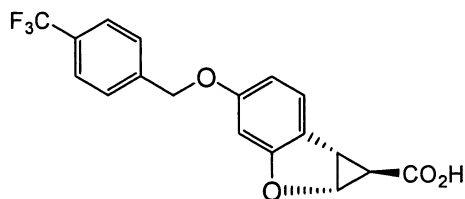
4-[(4'-甲氧基-2'-甲基聯苯基-4-基)甲氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例29。MS: 403.1 (M+1)。

實例 32



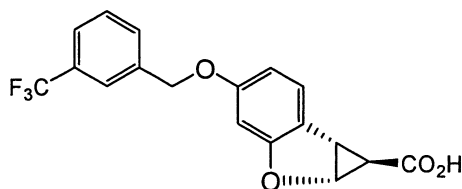
4-{[2',6'-二甲基-4'-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)聯苯基-3-基]甲氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3，步驟3及步驟4。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 485.4(M-1)。

實例 33



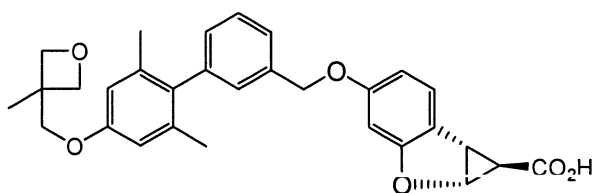
4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 351.2(M+1)。

實例 34



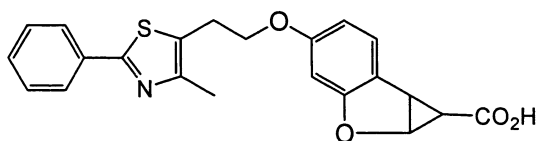
4-([3-(三氟甲基)苄基]氧基)-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 351.3(M+1)。

實例 35



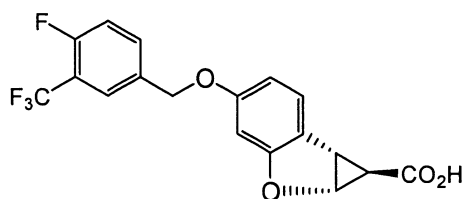
4-([2',6'-二甲基-4'-[(3-甲基氧雜丁環-3-基)甲氧基]聯苯基-3-基}甲氧基)-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3，步驟3及步驟4。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 487.3(M+1)。

實例 36



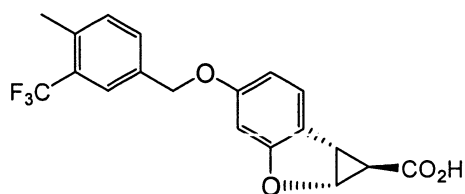
4-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-5-基)乙氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3。MS: 394.0(M+1)。

實例 37



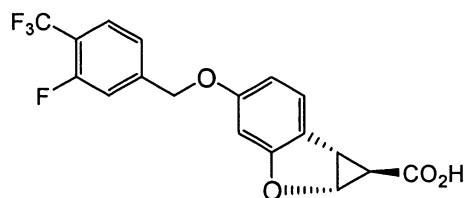
4-{[4-氟-3-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷
[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 369.0(M+1)。

實例 38



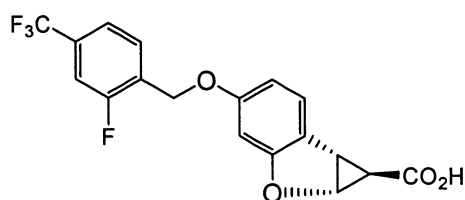
4-{[4-甲基-3-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷
[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 365.0(M+1)。

實例 39



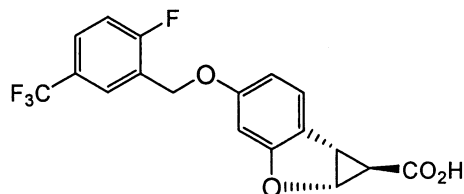
4-{[3-氟-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷
[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 369.3(M+1)。

實例 40



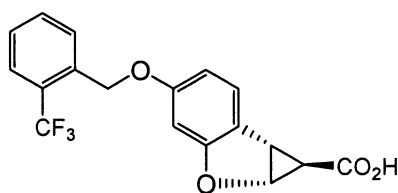
4-{[2-氟-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷
[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 369.3(M+1)。

實例41



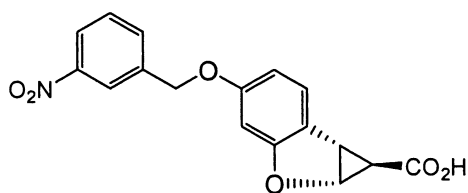
4-{[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷
[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 369.3(M+1)。

實例42



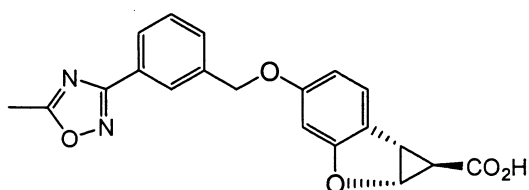
4-{[3-(三氟甲基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]
苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 351.3(M+1)。

實例43



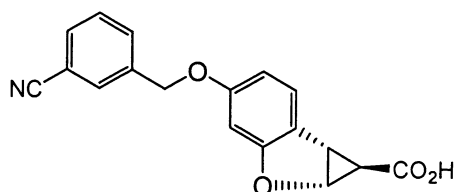
4-[(3-硝基苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋
喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 328.3(M+1)。

實例44



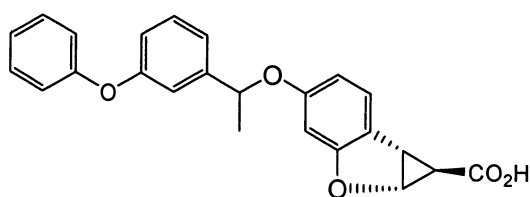
4-{{[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 365.1(M+1)。

實例45

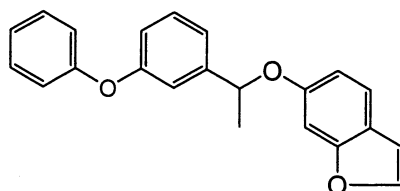


4-[(3-氰基苄基)氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例28。MS: 308.1(M+1)。

實例46

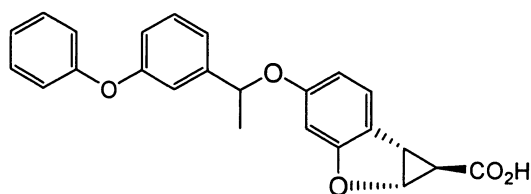


步驟1



6-[1-(3-苯氧基苄基)乙氧基]-1-苯并呋喃 參見實例62，
步驟2。

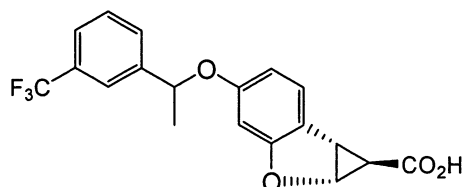
步驟2



4-[1-(3-苯氧基苯基)乙氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]

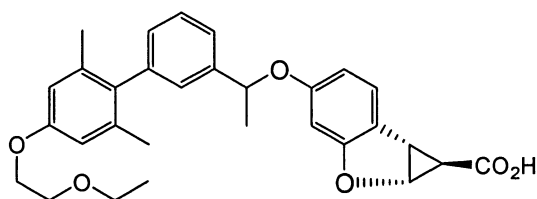
苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3，步驟3及步驟4。MS: 389.1(M+1)。

實例 47



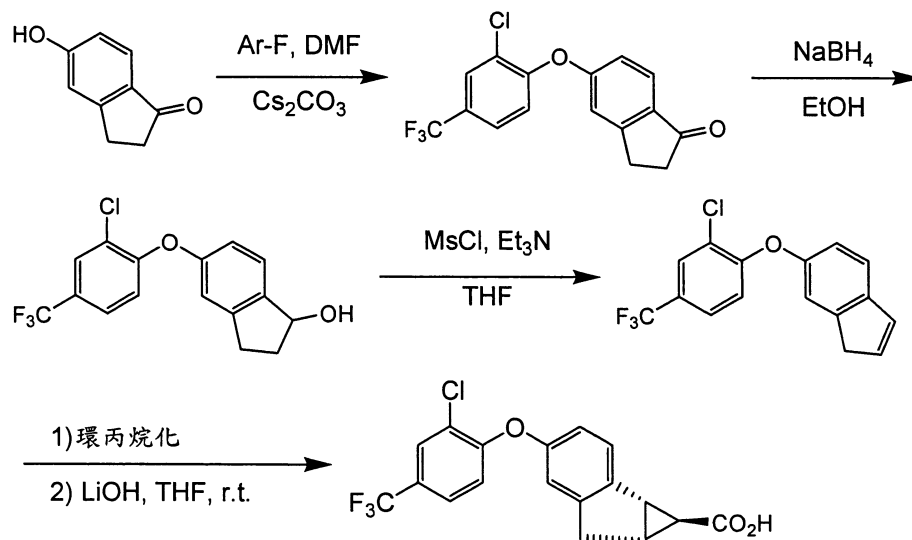
4-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例46。MS: 365.0(M+1)。

實例 48

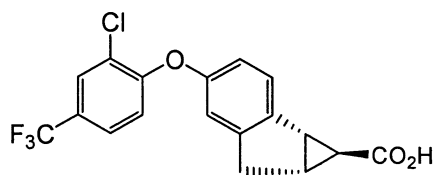


4-{1-[4'-(2-乙氧基乙氧基)-2',6'-二甲基聯苯基-3-基]乙氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例46。MS: 489.1(M+1)。

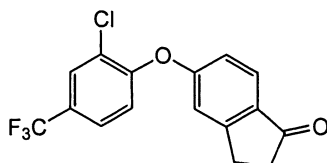
反應圖 7：二氫茛苳衍生物



實例 49

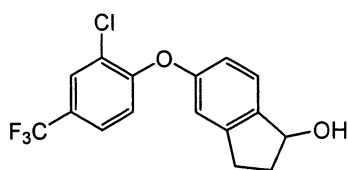


步驟 1



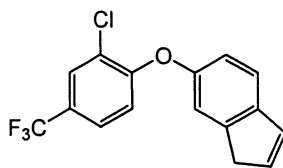
5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]二氫茚-1-酮 參見實例 1；
步驟 1。

步驟 2



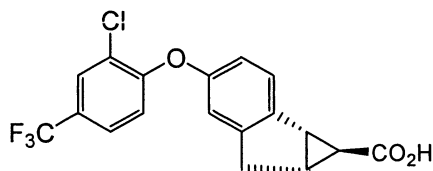
5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]二氫茚-1-醇 向以上二氫茚
酮 (2.0 克，6 毫莫耳) 之經攪拌溶液中加入若干份硼氫化
鈉。在 30 分鐘後，使用氫氯酸 (2 N) 小心地淬滅該反應。用
乙酸乙酯萃取該粗製產物並使用矽膠管柱純化，用存於己
烷中之乙酸乙酯 (0-40%) 洗脫以產生無色油狀最終產物。

步驟 3



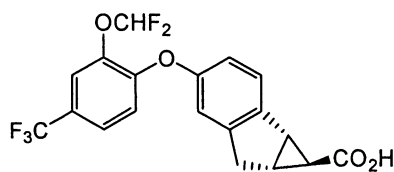
2-氯-4-(三氟甲基)苯基 1H-茛-6-基醚 於 0°C 下，向以上茛滿醇(1.05克，3.2毫莫耳)存於二氯甲烷(30毫升)之經攪拌溶液中加入甲烷磺醯氯(0.3毫升，3.8毫莫耳)及三乙胺(1.1毫升，8.0毫莫耳)。將該反應物經2小時升溫至室溫並攪拌過夜。在實施常規水處理之後，使用矽膠管柱純化粗製產物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-30%)洗脫。收集淺黃色油狀最終產物。

步驟 4



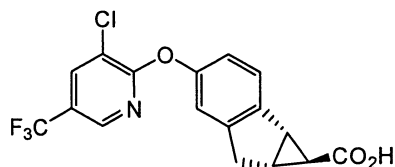
藉助實例 1，步驟 2 及步驟 3 之方法自步驟 3 之茛醚獲得最終產物。MS: 367.1(M-1)。

實例 50



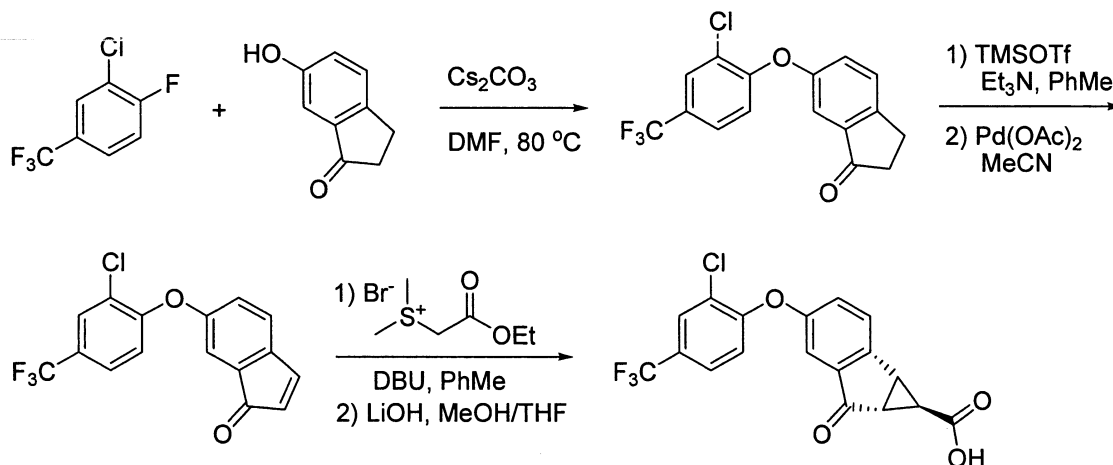
4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,1a,6,6a-四氫環丙烷[a]茛-1-外-甲酸 參見實例 3 及 49。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之 4-7% 乙醇洗脫。MS: 401.3(M+1)。

實例 51

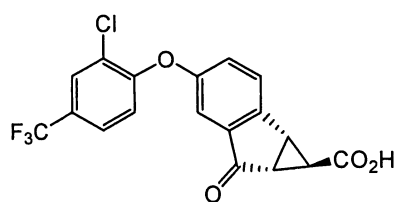


4-{[3-氯-5-(三氟甲基)pyridin-2-基]氧基}-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3及實例49。
使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。MS: 370.1(M-1)。

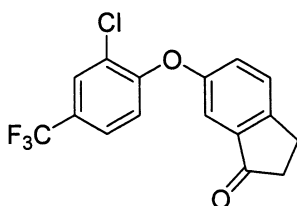
反應圖8：二芳基二氫茛酮



實例 52

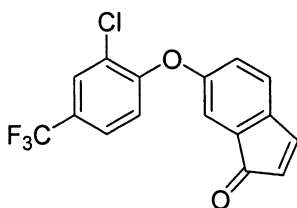


步驟 1



6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]二氫茚-1-酮 向6-羥基二氫茚-1-酮(1.48克, 10毫莫耳)存於30毫升DMF之經攪拌溶液中加入3-氯-4-氟三氟甲苯(2.46克, 12毫莫耳)及碳酸鉀(8.40克, 25毫莫耳)。將該反應混合物在80℃下加熱12小時。在冷卻至室溫後, 用乙酸乙酯稀釋該反應混合物, 使用水(2x)及鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗製產物, 使用存於己烷中之乙酸乙酯(2-40%)洗脫。收集淺褐黃色油狀最終產物。

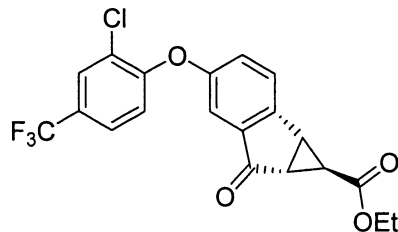
步驟2



6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-茚-1-酮 於0℃, 氮氣下, 向6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]二氫茚-1-酮(200毫克, 0.612毫莫耳)存於甲苯(5.0毫升)之經攪拌溶液中依次加入三乙胺(0.104毫升, 0.734毫莫耳)及三氟甲烷磺酸三甲基甲矽烷基酯(0.140克, 0.612毫莫耳)。將該反應物升溫至室溫並攪拌10分鐘, 隨後用二乙醚及飽和碳酸氫鈉稀釋。用二乙醚萃取水性層且合併有機層用鹽水洗滌、用硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。將所得殘留物溶於二氯甲烷(1.0毫升)並於室溫下在黑暗中藉由導管將其添加至Pd(OAc)₂(134毫克, 0.60毫莫耳)存於乙腈(4.0毫升)之懸浮液中。將所得反應混合物攪拌1.25小時, 隨後用二乙醚稀釋, 經由矽藻土過濾並濃縮以提供黃色油狀最終產物, 其

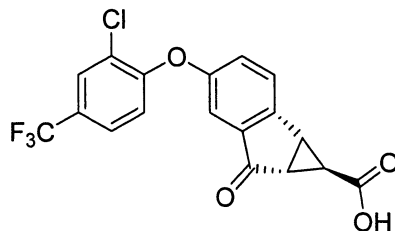
無需進一步純化即可用於下一步驟。

步驟3



4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-6-氧代-1,1a,6,6a-四氫環丙烷[a]節-1-外-甲酸乙基酯 在室溫下，向(二甲基亞硫酸基)乙酸乙基酯(J. Med. Chem. 1997, 40, 528, 168毫克，0.73毫莫耳)存於甲苯(2.0毫升)之經攪拌懸浮液中加入DBU(0.111克，0.73毫莫耳)。將該混合物攪拌1小時，此後在黑暗中加入6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-節-1-酮(0.188克，0.58毫莫耳)存於甲苯(0.5毫升)之溶液。將該反應混合物於室溫下攪拌12小時，隨後使用飽和氯化銨淬滅並用乙酸乙酯萃取。使用鹽水洗滌合併有機層、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。使用矽膠管柱純化所得殘留物，使用存於己烷中之乙酸乙酯(4-60%)洗脫。收集澄清油狀產物。

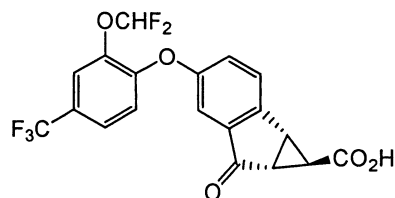
步驟4



4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-6-氧代-1,1a,6,6a-四氫環丙烷[a]節-1-外-甲酸 參見實例1。藉由反相HPLC(0.1%

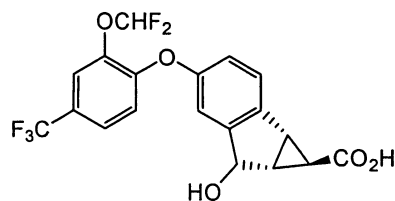
TFA/H₂O/乙腈梯度)實施純化，提供白色固體狀產物。MS:
383.0(M+1)。

實例 53

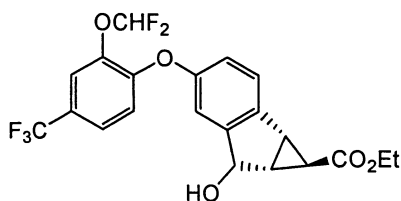


4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-6-氧代-1,1a,6,6a-
四氫環丙烷[a]節-1-外-甲酸 參見實例 52。MS:
414.0(M+1)。

實例 54



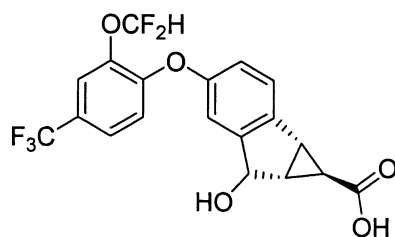
步驟 1



4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-6-羥基-1,1a,6,6a-
四氫環丙烷[a]節-1-外-甲酸乙基酯 於0℃下，向對應的
酮酯(24毫克，0.054毫莫耳)存於THF(0.5毫升)之經攪拌溶
液中加入硼氫化鋰之THF溶液(2.0 M，0.065毫升)。在1小
時之後，使用飽和碳酸氫鈉淬滅該反應並用乙酸乙酯萃
取。使用鹽水洗滌合併有機部分、經硫酸鈉乾燥、過濾並

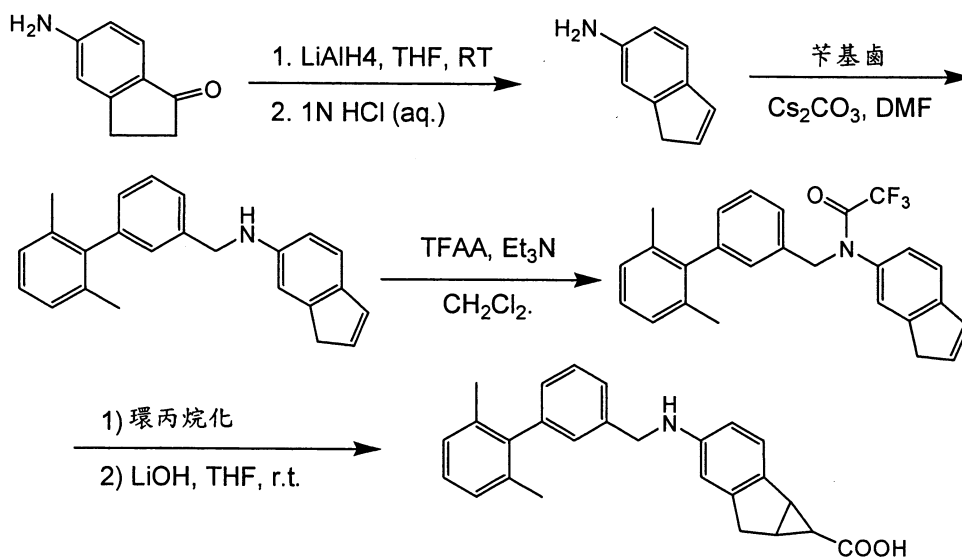
濃縮。使用存於己烷中之乙酸乙酯(4%-60%)洗脫來實施矽膠層析，提供無色油狀產物(非對映異構體之4:1混合物)。

步驟2

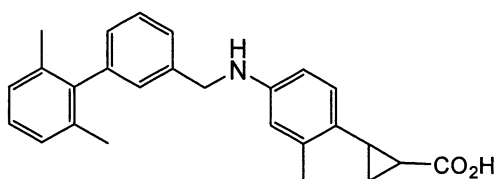


4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-6-羥基-1,1a,6,6a-四氫環丙烷[a]吡啶-1-外-甲酸 參見實例1。收集白色固體狀最終產物(非對映異構體之4:1混合物)。MS: 416.1(M+1)。

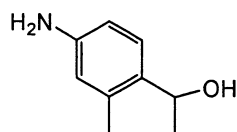
反應圖9：胺基二氫吡啶衍生物



實例55

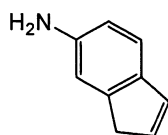


步驟 1



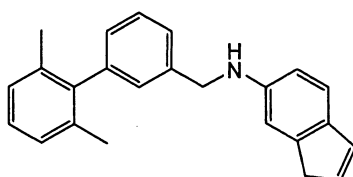
5-氨基二氫茚-1-醇 在約20分鐘內向5-羥基二氫茚-1-酮(4克, 0.27莫耳)存於THF(100毫升)之經攪拌溶液中逐滴加入氫化鋰鋁存於THF(20毫升, 0.2莫耳)之1 M溶液, 同時用冰浴冷卻。隨後將該混合物在室溫下攪拌2-4小時。隨後使用1.0 N NaOH溶液淬滅之直至不再有氣體釋放出並在室溫下保持攪拌30分鐘。過濾該懸浮液, 使用乙酸乙酯洗滌殘留物。合併有機相, 經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以獲得油狀產物。粗製產物無需進一步純化即可用於下一步驟。

步驟 2



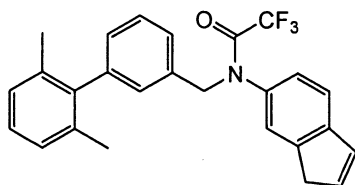
1H-茚-6-胺 向5-氨基-1-羥基二氫茚(4.2克, 0.26莫耳)存於甲醇(100毫升)之經攪拌溶液中加入氫氯酸(100毫升, 1.0 N)。將該混合物在40℃下攪拌2小時且隨後在真空下濃縮至乾燥, 產生灰色粉末狀產物。

步驟 3



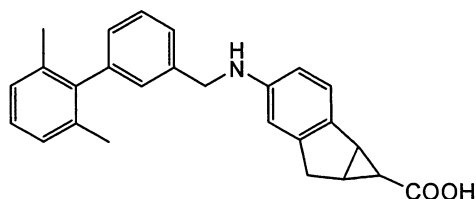
N-1H-節-6-基-2',6'-二甲基聯苯基-4-胺 參見實例1，步驟1。收集無色油狀最終產物。

步驟4



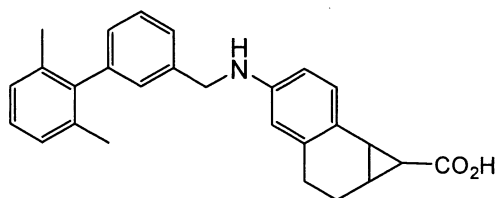
N-(2',6'-二甲基聯苯基-4-基)-2,2,2-三氟-N-1H-節-6-基乙醯胺 在冰浴中，向4-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲基胺基]-節(170毫克，0.52毫莫耳)存於二氯甲烷(4.0毫升)之經攪拌溶液中加入三氟醋酐(100毫克，5.3毫莫耳)。將該混合物在0℃下攪拌4小時，濃縮至乾燥並使用矽膠管柱純化，使用存於己烷中之乙酸乙酯(0-30%)洗脫。收集無色油狀最終產物。

步驟5



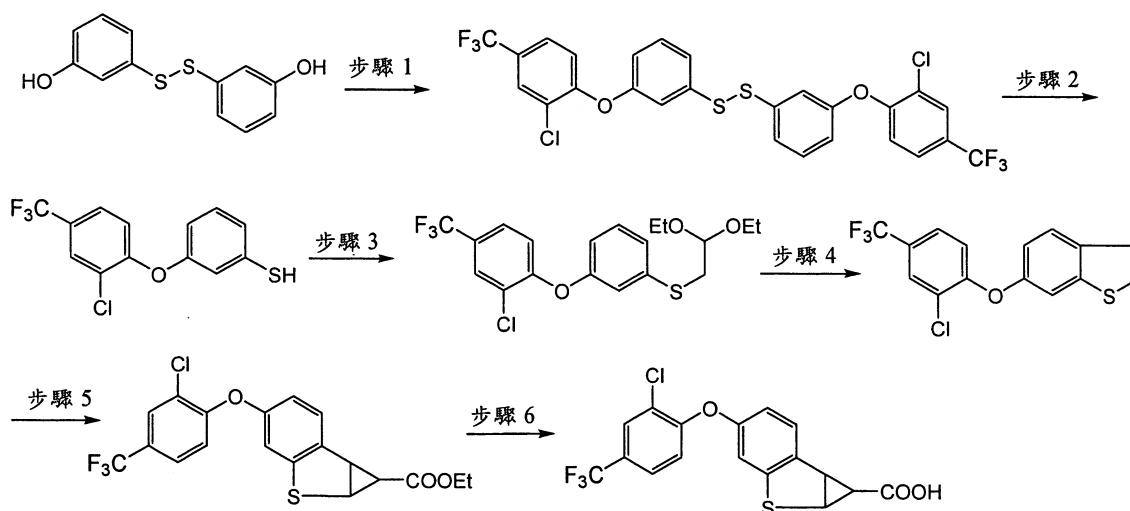
4-[(2',6'-二甲基聯苯基-4-基)胺基]-1,1a,6,6a-四氫環丙烷[a]節-1-外-甲酸 參見實例1，步驟2及3。在二氯乙烷中於80℃下實施環丙烷化。MS: 384.2(M+1)。

實例56

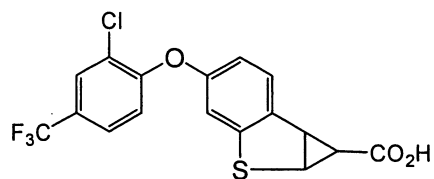


5-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙烷[a]萘-1-外-甲酸 參見實例 55。MS: 398.2(M+1)。

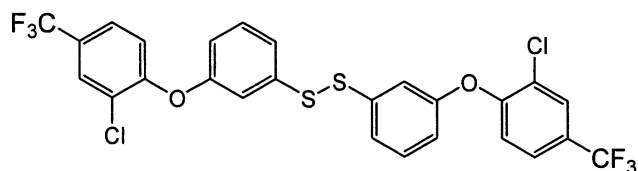
反應圖 10：苯并噻吩衍生物



實例 57



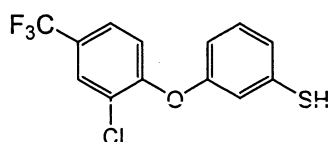
步驟 1



向 3,3'-二羥基二苯基二硫化物 (1.01 克, 4.03 毫莫耳) 及 Cs_2CO_3 (3.3 克, 10 毫莫耳) 存於 DMF (20 毫升) 之懸浮液中加

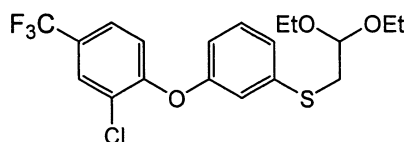
入3-氯-4-氟三氟甲苯(2克，10毫莫耳)。將該反應物在100℃下加熱過夜。隨後冷卻該混合物並使之在醚(200毫升)與水(200毫升)之間分配。使用醚(2×100毫升)進一步萃取水性層。合併各有機層，使用水(1×100毫升)、鹽水(1×100毫升)洗滌、用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。所得油狀物直接用於下一步驟中。

步驟2



藉由通入氮氣30分鐘對來自步驟1之產物(~3.6毫莫耳)存於THF(30毫升)的溶液實施脫氣。隨後加入n-Bu₃P(896微升，3.6毫莫耳)。將該反應物在室溫下攪拌1小時。使完成反應的產物在EtOAc(200毫升)與水(150毫升)之間分配。使用EtOAc(2×100毫升)進一步萃取水性層。合併各有機層，使用水(1×100毫升)、鹽水(1×100毫升)洗滌、使用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。隨後藉由急驟層析(0%至50% EtOAc/己烷)純化該混合物以獲得期望硫醇。

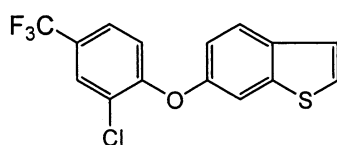
步驟3



向來自步驟2之產物(2.4克，8毫莫耳)存於DMF(40毫升)之混合物中加入NaH(60%存於礦物油中，345毫克)。在室

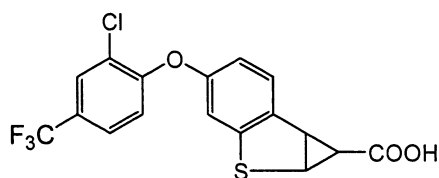
溫下攪拌30分鐘後，獲得澄清溶液。隨後向該反應物中加入溴乙醛二乙縮醛(10毫莫耳，1.55毫升)。該反應在1小時後於室溫下完成。使完成反應的產物在MTBE(200毫升)與水(150毫升)之間分配。使用MTBE(2×100毫升)進一步萃取水性層。合併各有機層，使用水(1×100毫升)、鹽水(1×100毫升)洗滌、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。隨後藉由急驟層析(0%至15% EtOAc/己烷)純化該混合物以獲得期望產物。

步驟4



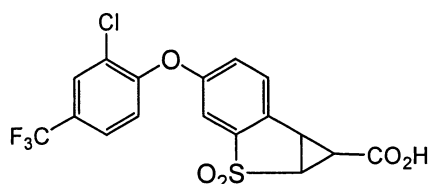
在室溫下，經1小時向BF₃.Et₂O(3.55毫莫耳，0.45毫升)存於CH₂Cl₂(40毫升)之經攪拌溶液中緩慢加入來自步驟3之產物(1.36克，3.32毫莫耳)存於CH₂Cl₂(15毫升)的溶液。在添加後，將該混合物於室溫下攪拌過夜，隨後使用飽和NaHCO₃水溶液(100毫升)淬滅之。分離有機層並用CH₂Cl₂(2×50毫升)進一步萃取水性層。合併各有機層，使用水(1×100毫升)、鹽水(1×100毫升)洗滌、使用無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。隨後藉由急驟層析(0%至15% EtOAc/己烷)純化該混合物以獲得期望產物。

步驟5



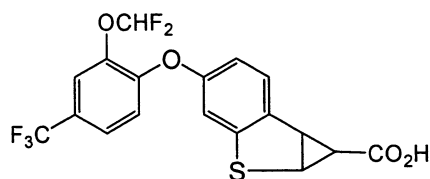
4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1] 苯并噻吩-1-外-甲酸 參見實例1，步驟2及步驟3。在二氯乙烷中於80℃下實施環丙烷化。MS: 387.0(M+1)。

實例 58



4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1] 苯并噻吩-1-外-甲酸 2,2-二氧化物 向實例57(3毫克)存於CH₂Cl₂(0.5毫升)之溶液中加入m-CPBA(10毫克)。在室溫下1小時後，於真空中去除有機溶劑並藉由反相HPLC(C18，5微米，20%至80% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA)純化殘留物。將合併純淨部分凍乾過夜以獲得期望產物。MS: 418.7(M+1)。

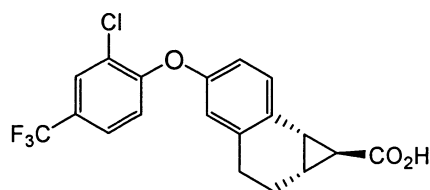
實例 59



4-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1] 苯并噻吩-1-外-甲酸 參見實例57。使用ChiralPak AD-H半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之4-7%乙醇洗脫。

MS: 418.9(M+1)。

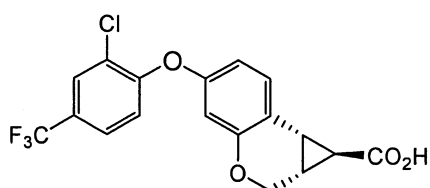
實例 60



(1S,1aR,7bS)-5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,2,3,7b-四氫-1H-環丙烷[a]萘-1-甲酸 參見實例 49。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之 4-7% 乙醇洗脫。

MS: 363.3(M+1)。

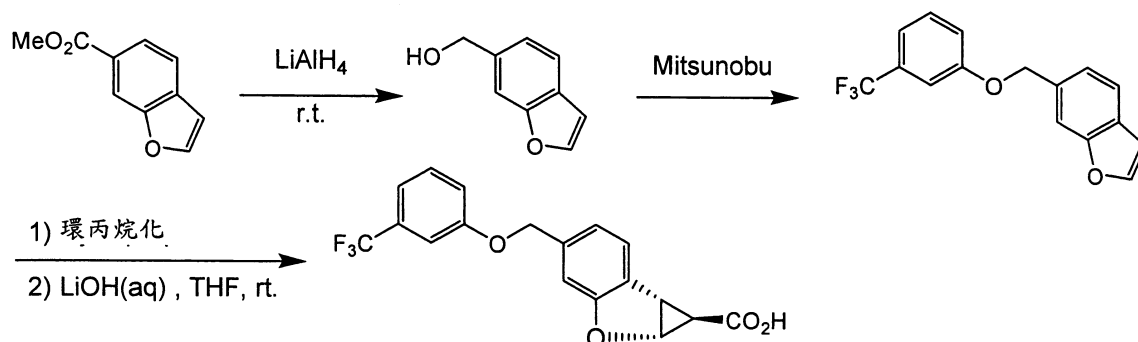
實例 61



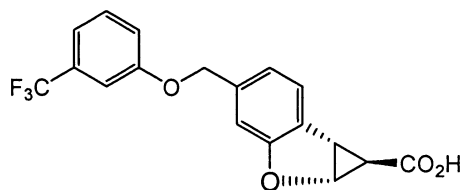
(1R,1aR,7bS)-5-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1,1a,2,7b-四氫環丙烷[c]吡啶-1-甲酸 參見實例 49。使用 ChiralPak AD-H 半製備型管柱純化最終產物，用存於庚烷中之 4-7% 乙醇洗脫。

MS: 385.1(M+1)。

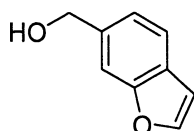
反應圖 11：反式苄基醚



實例 62

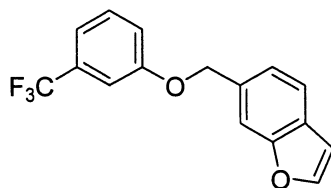


步驟 1



1-苯并呋喃-6-基甲醇 於 -10°C 下，向1-苯并呋喃-6-甲酸甲基酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 3094; 142毫克，0.8毫莫耳)存於THF(5毫升)之溶液中逐滴加入氫化鋰鋁(92毫克，2.4毫莫耳)存於THF(2毫升)之經攪拌懸浮液。將該混合物在室溫下攪拌30分鐘，冷卻至 0°C 並使用水(1毫升)緩慢地處理。使用2 N HCl使該混合物達pH 1並用乙酸乙酯(3 $\times$)萃取。使用水、鹽水洗滌合併有機萃取物，乾燥(MgSO_4)並濃縮以獲得最終產物。

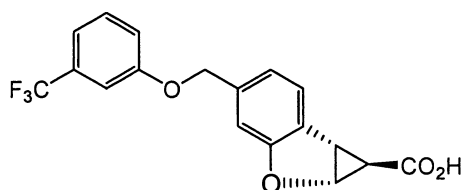
步驟 2



6-{[3-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-1-苯并呋喃 於 0°C 下，向1-苯并呋喃-6-基甲醇(119毫克，0.8毫莫耳)、三-正-丁基膦(0.3毫升，1.2毫莫耳)及3-(三氟甲基)苯酚(0.1毫升，0.8毫莫耳)存於甲苯(11毫升)之經攪拌溶液中加入1,1'-[(E)-二

氮烯-1,2-二基二羧基]diperidine(304毫克，1.2毫莫耳)。將該混合物在室溫下攪拌18小時，使用己烷(6毫升)稀釋並過濾。濃縮該濾液並使用矽膠管柱純化殘留物，使用1-4% EtOAc/己烷梯度實施洗脫以獲得白色固體狀最終產物。

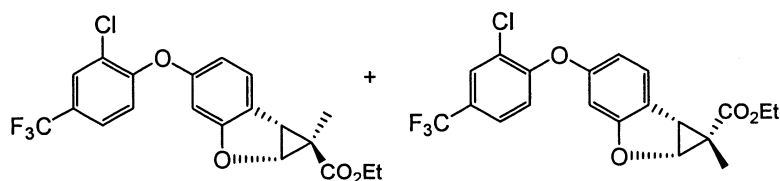
步驟3



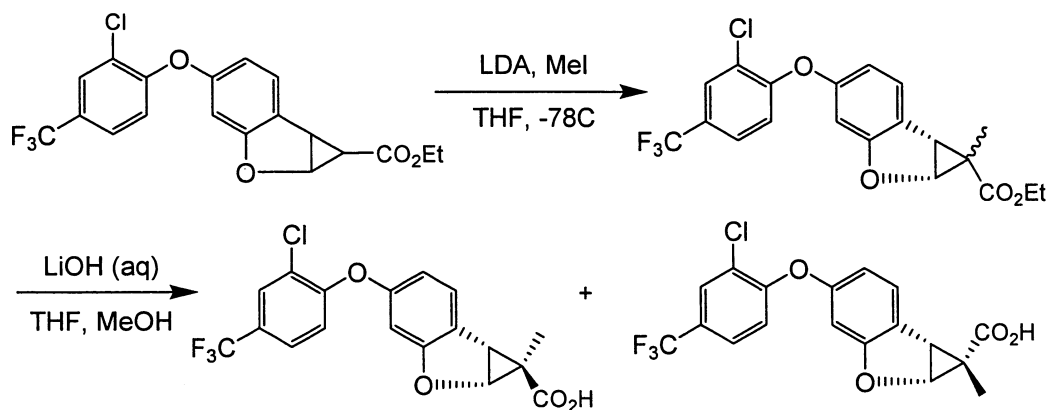
4-[(3-(第三-丁基苯氧基)甲基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]

苯并呋喃-1-外-甲酸 參見實例3，步驟3及步驟4。

實例63



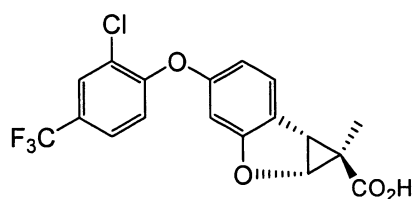
反應圖11：苯并呋喃衍生物之甲基化



步驟1

產生 (1R, 1aR, 6bS)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲基-1-甲酸乙基酯及 (1S, 1aR, 6bS)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲基-1-甲酸乙基酯之甲基化於 78°C、氮氣氛下，向反應圖 11 中環丙基羧酸酯 (115 毫克，0.29 毫莫耳) 存於 THF (4 毫升) 之經攪拌溶液中依次加入碘代甲烷 (61.4 毫克，0.43 毫莫耳)、及 LDA (0.23 毫升，1.5 M，0.35 毫莫耳) 存於環己烷之溶液。在該添加之後，將該深褐色反應溶液於 -78°C 下攪拌 2 小時。隨後使用飽和氯化銨水溶液淬滅該反應並用乙酸乙酯萃取所得混合物。使用鹽水洗滌合併有機溶液、使用硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由製備型 TLC 使用矽膠板純化殘留物以獲得 1R-(或外-)非對映異構體 (在含有起始材料之混合物中)，MS: 413.2 (M+1)；及 1S-(或內-)非對映異構體 (在含有起始材料之混合物中)，MS: 413.1 (M+1)。

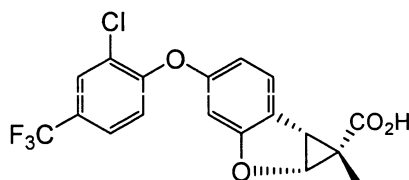
步驟 2A



(1R, 1aR, 6bS)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲基-1-甲酸。向以上 1R 酯 (10 毫克，0.024 毫莫耳) 存於 THF-MeOH (1.5 毫升-0.5 毫升) 之經攪拌溶液中加入 LiOH (1 毫升，1 N aq.)。將該反應混

合物在室溫下攪拌過夜。使用甲酸(~40%)淬滅該反應。使用製備型HPLC反相(C-18)管柱純化所得弱酸性水溶液，使用乙腈/水+ 0.1%甲酸洗脫以獲得期望產物。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.9 (s, 3H), 3.5 (d, 1H), 5.2 (d, 1H), 6.6 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H)。

步驟 2B



(1S, 1aR, 6bS)-4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1a,6b-二氫-1H-環丙烷[b][1]苯并呋喃-1-甲基-1-甲酸。向以上1S酯(20毫克, 0.048毫莫耳)存於THF-MeOH(1.5毫升-0.5毫升)之經攪拌溶液中加入LiOH(1毫升, 1 N aq.)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。使用甲酸(~40%)淬滅該反應。使用製備型HPLC反相(C-18)管柱純化所得弱酸性水溶液，使用乙腈/水+ 0.1%甲酸洗脫以獲得期望產物。¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.4 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 6.6 (m, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (m, 1H)。

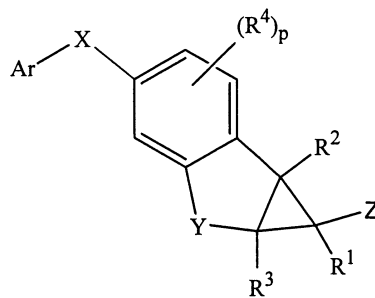
五、中文發明摘要：

含有與二環稠合之環丙基羧酸或羧酸衍生物(例如，醯胺)之三環化合物(包括其醫藥上可接受之鹽及前藥)係G蛋白偶聯受體40(GPR40)之促效劑且可用作治療化合物，特定言之，可用於治療2型糖尿病及通常與此疾病相關之病況，包括肥胖症及脂質異常，例如，混合性或糖尿病性血脂異常、高血脂症、高膽固醇血症、及高甘油三酸酯血症。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中 Ar 係選自由苯基、萘基、喹啉基、吡啶基、及噻唑基組成之群，其中 Ar 視情況可經一個選自苯基、苯氧基及噁二唑基之芳族基團取代且視情況可經 1-3 個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₂烷基及 -OC₃₋₆環烷基之基團取代，其中 C₁₋₄烷基及 -OC₁₋₂烷基視情況可經 1-5 個鹵素取代，且該等取代基苯基、苯氧基及噁二唑基視情況可經 1-3 個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、-OH、-C(=O)OH、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、及 -O(CH₂)_q(4-6 員環醚)之基團取代，其中 C₁₋₄烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代且視情況經 1 個選自 -OH 及視情況經 1-5 個鹵素取代之 -OC₁₋₃烷基的基團取代，且該 4-6 員環醚視情況可經 1-2 個獨立地選自鹵素、CH₃、及 CF₃之基團取代；

X 係選自由下列組成之群：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁵-、-OCR¹⁰R¹¹-、-SCR¹⁰R¹¹-、-NR⁵CR¹⁰R¹¹-、-CR¹⁰R¹¹O-、-CR¹⁰R¹¹S-、-CR¹⁰R¹¹NR⁵-、及 -CR⁶R⁷CR⁸R⁹O-；

Y 係選自由下列組成之群：-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-

、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ 、及
 $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^8\text{R}^9-$ ；

Z係選自由下列組成之群： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、
 及-5-四唑基；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H、鹵素、 C_{1-3} 烷基、
 及 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基組成之群，其中 C_{1-3} 烷基及 OC_{1-3} 烷基各自
 視情況經1-3個鹵素取代；

R^4 係選自由下列組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷
 基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷
 基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、及
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，其中 C_{1-6} 烷基在所有情況下均可視情況經
 1-5個鹵素取代；

R^5 、 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自由H、 C_{1-5} 烷基、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-5}$ 烷基、及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-5}$ 烷基組成之群，其中 C_{1-5}
 烷基在所有情況下均可視情況經1-5個鹵素取代；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及 R^{11} 各自獨立地選自由H、鹵
 素、 $-\text{OH}$ 、及視情況可經1-5個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基組成
 之群；

R^{12} 係選自由H及視情況可經1-5個鹵素取代之 C_{1-7} 烷基
 組成之群；

p為一自0至3之整數；且

q係0或1。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

Z係選自由 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 及 5-四唑基組成之群；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、及 $-CF_3$ 組成之群；

R^4 係選自由下列組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基、及 $-NR^{13}R^{14}$ ，其中 C_{1-4} 烷基在所有情況下均可視情況經 1-5 個鹵素取代；

R^5 係選自由 H、 C_{1-3} 烷基及 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基組成之群，其中 C_{1-3} 烷基及 $-C(=O)C_{1-3}$ 烷基視情況可經 1-5 個 F 取代；

R^6 、 R^8 及 R^{10} 各自獨立地選自由 H、 $-OH$ 及 $-CH_3$ 組成之群；

R^7 、 R^9 及 R^{11} 各自獨立地選自由 H 及 CH_3 組成之群；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地選自由 H、 C_{1-5} 烷基、及 $-S(O)_2C_{1-5}$ 烷基組成之群；

p 係 0 或 1；且

q 係 0 或 1。

3. 如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽，

其中 X 係選自由下列組成之群： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CHR^{11}O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-OCH_2-$ 、及 $-CH_2CH_2O-$ ；

Y 係選自由下列組成之群： $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHR^6-$ 、 $-NR^5-$ 、及 $-CH_2CH_2-$ ；

Z 係選自由下列組成之群： $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 及 5-四唑基；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H、 CH_3 及 CF_3 組成之群；

R^4 係選自由鹵素、 CH_3 及 CF_3 組成之群；

R^5 係選自由H及 CH_3 組成之群；

R^6 係選自由H及-OH組成之群；

R^{11} 係選自H及 CH_3 ；

R^{12} 係選自由H及可視情況經1-5個鹵素取代之 C_{1-5} 烷基組成之群；

R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基組成之群；

R^{14} 係H；

p係0或1；且

q係0或1。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar係選自由苯基、萘基、吡啶基及噻唑基組成之群，其中Ar視情況經一個選自苯基、苯氧基及噁二唑基之芳族基團取代且視情況經1-3個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₂烷基及-OC₃₋₆環烷基之基團取代，其中 C_{1-4} 烷基及-OC₁₋₂烷基視情況經1-5個鹵素取代，且該等取代基苯基、苯氧基及噁二唑基視情況經1-3個獨立地選自鹵素、-CN、-NO₂、-OH、 C_{1-3} 烷基、-OC₁₋₃烷基及-O(CH₂)_q(4-6員環醚)之基團取代，其中 C_{1-3} 烷基視情況經1-3個鹵素取代，且-OC₁₋₃烷基視情況經1-3個鹵素取代及視情況經1個選自-OH及視情況經1-3個鹵素取代之-OC₁₋₃烷基的基團取代，且該4-6員環醚視情況經1-2

個獨立地選自鹵素、 CH_3 、及 CF_3 之基團取代；

X係選自由下列組成之群： $-\text{O}-$ 、 $-\text{CHR}^{11}\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；

Y係選自由下列組成之群： $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHR}^6-$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

Z係選自由 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 及5-四唑基組成之群；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H及 CH_3 組成之群；

R^6 係選自由H及 $-\text{OH}$ 組成之群；

R^{11} 係選自H及 CH_3 ；

R^{12} 係H；

R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基組成之群；

R^{14} 係H；

p係0；且

q係0或1。

5. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中p係0；且Ar經1-3個取代基取代。

6. 如請求項5之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar係選自由下列組成之群：

(a) 視情況經1-3個獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-2}$ 烷基及 $-\text{OC}_{3-6}$ 環烷基之基團取代的苯基，其中 C_{1-4} 烷基及 $-\text{OC}_{1-2}$ 烷基視情況經1-3個鹵素取代；且該苯基視情況可經1個選自下列之基團取代：

(i)視情況經1-3個獨立地選自下列之取代基取代的

苯基：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{1-2}$ 烷基及 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ (選自環氧丙烷及四氫吡喃之4-6員環醚)，其中該4-6員環醚視情況經1個選自鹵素、 CH_3 、及 CF_3 之基團取代；(ii)視情況經1-3個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 及鹵素之基團取代的苯氧基，及(iii)視情況經1-2個 CH_3 基團取代之1,2,4-噁二唑-3-基；

(b) 視情況經1-2個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 、鹵素及 $-\text{CN}$ 之基團取代的萘基；

(c) 視情況經1-2個獨立地選自 CH_3 、 CF_3 及鹵素之基團取代的吡啶基；及

(d) 視情況經1-2個獨立地選自苯基、 CH_3 及鹵素之取代基取代的1,3-噻唑-5-基；

X係選自由下列組成之群： $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、及 $-\text{OCH}_2-$ ；

Y係選自由下列組成之群： $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

Z係選自由 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 及5-四唑基組成之群；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自獨立地選自由H及 CH_3 組成之群；

R^{13} 係選自由H、 C_{1-3} 烷基及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基組成之群；

R^{14} 係H；

p係0；且

q係0或1。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

Ar係視情況經1-3個獨立地選自下列之基團取代的苯基：鹵素、-CN、-NO₂、C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-OC₁₋₂烷基、及-O-環丙基；且Ar視情況經1個選自下列之基團取代：(i)視情況經1-3個獨立地選自下列之取代基取代的苯基：鹵素、-CN、-NO₂、CH₃、-OCH₃、CF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂OC₁₋₂烷基、及-O(CH₂)_q(選自環氧丙烷及四氫吡喃之4-6員環醚)，其中該4-6員環醚視情況經1個選自CH₃及CF₃之基團取代；(ii)視情況經1-3個獨立地選自CH₃、CF₃及鹵素之基團取代的苯氧基；及(iii)視情況經1-2個CH₃基團取代之1,2,4-噁二唑-3-基；

X係選自由-O-及-CH₂O-組成之群；

Y係O；

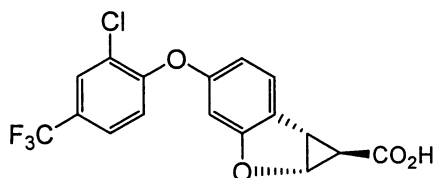
Z係選自由-C(=O)OH-及-C(=O)NR¹³R¹⁴組成之群；

R¹³係選自由H、CH₃及-S(O)₂CH₃組成之群；且

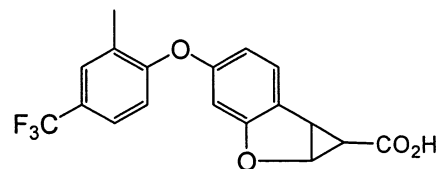
R¹⁴係H。

8. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係選自由具有下列結構之化合物組成之群：

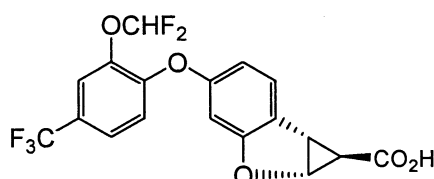
實例1



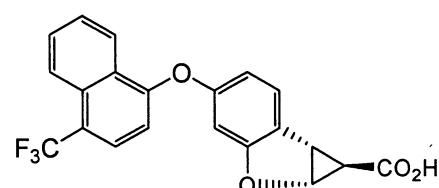
實例2



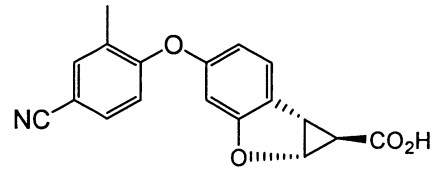
實例3



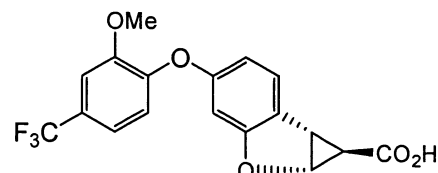
實例4



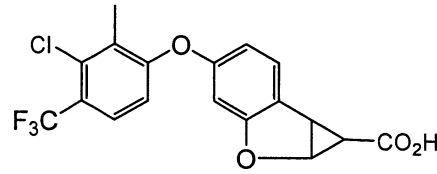
實例5



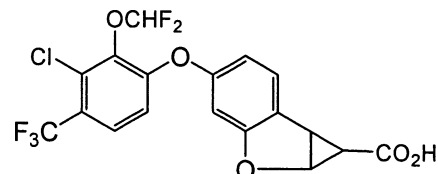
實例6



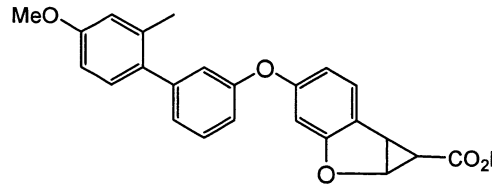
實例7



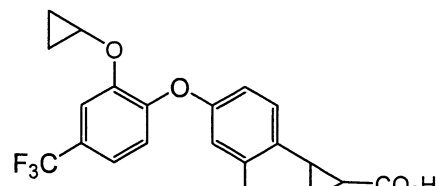
實例8



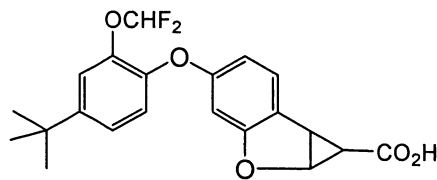
實例9



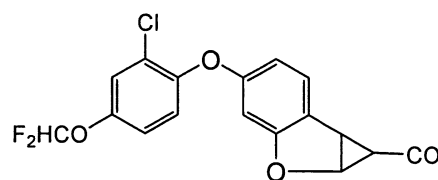
實例10



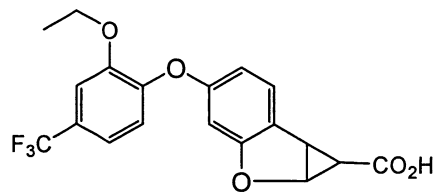
實例11



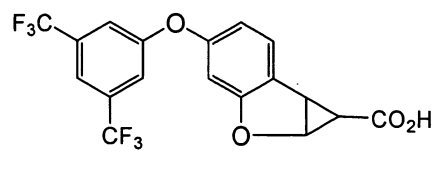
實例12



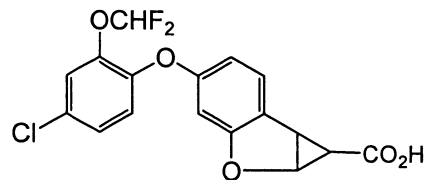
實例13



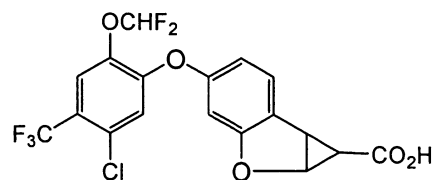
實例14



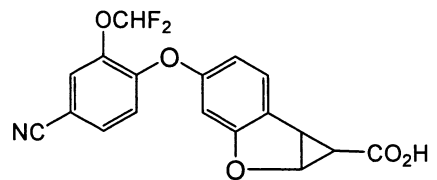
實例15



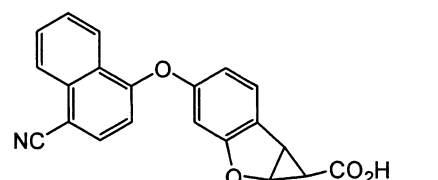
實例16



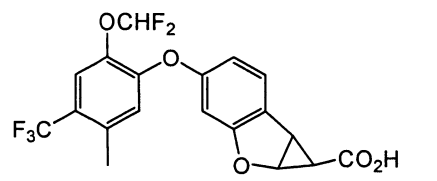
實例17



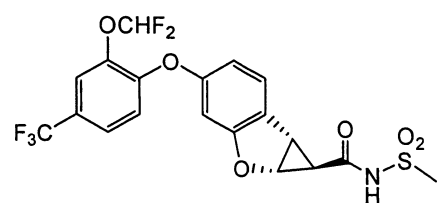
實例18



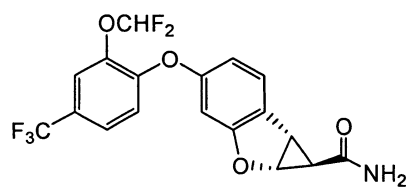
實例19



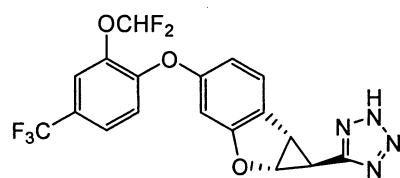
實例20



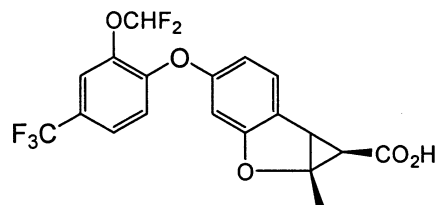
實例21



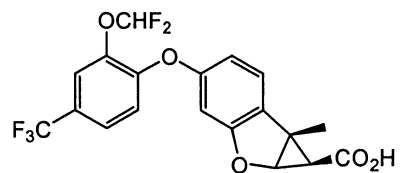
實例22



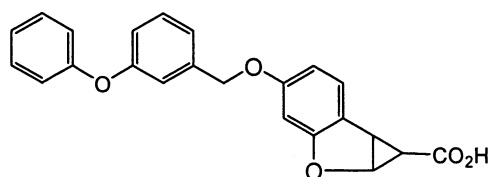
實例23



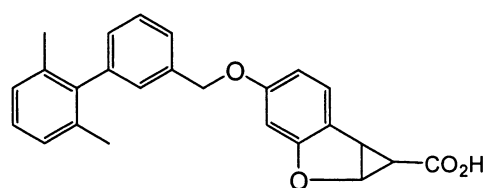
實例24



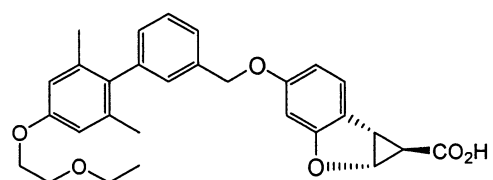
實例25



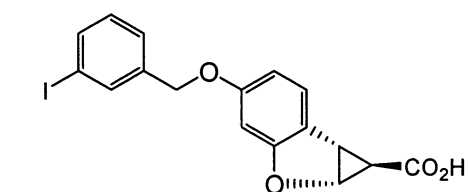
實例26



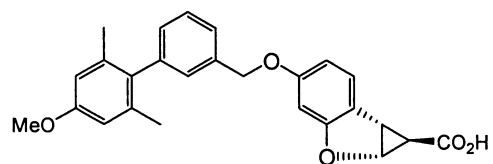
實例27



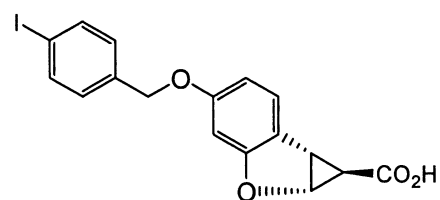
實例28



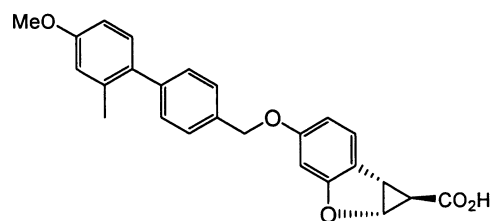
實例29



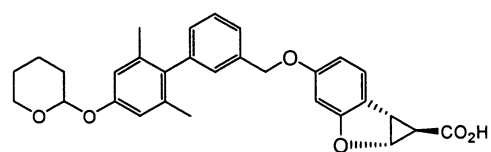
實例30



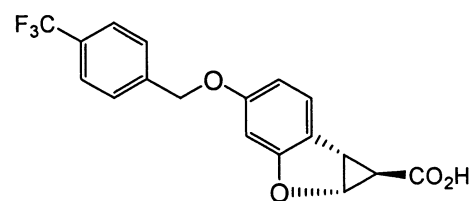
實例31



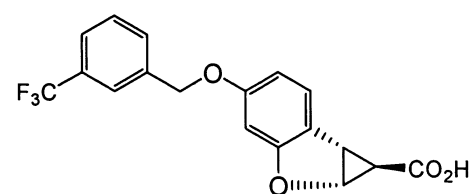
實例32



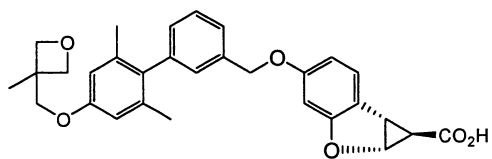
實例33



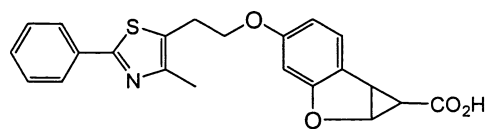
實例34



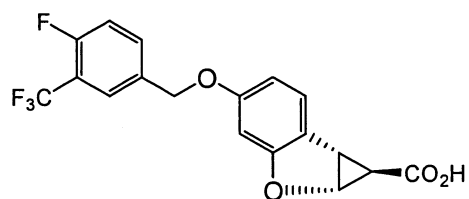
實例35



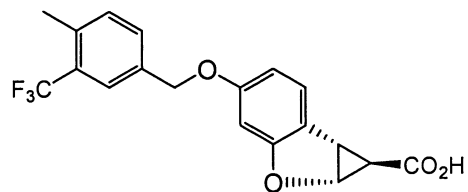
實例36



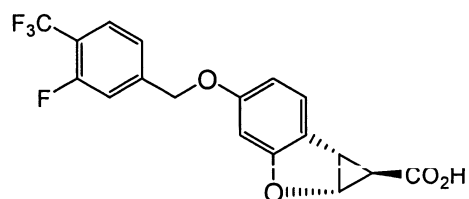
實例37



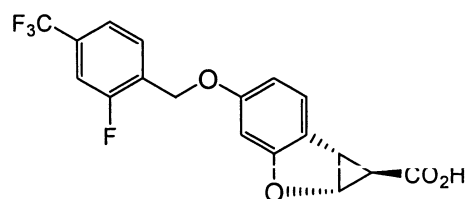
實例38



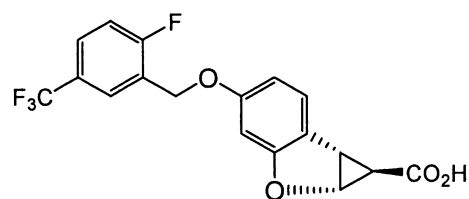
實例39



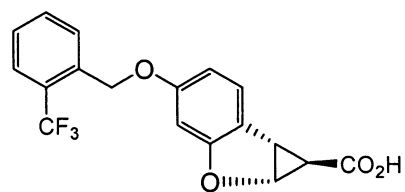
實例40



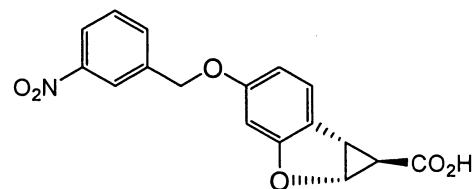
實例41



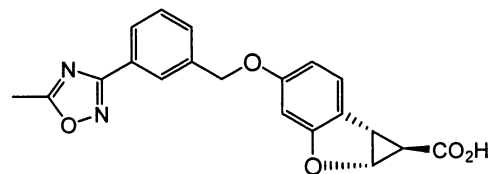
實例42



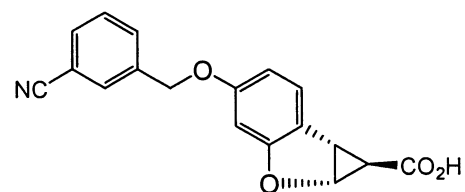
實例43



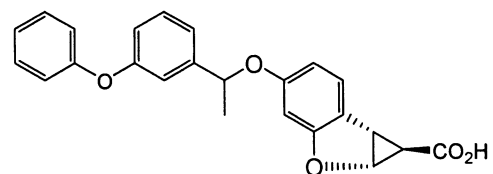
實例44



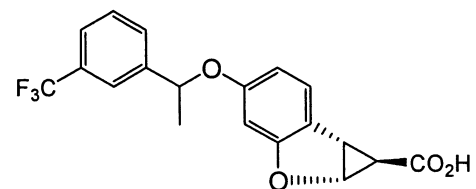
實例45



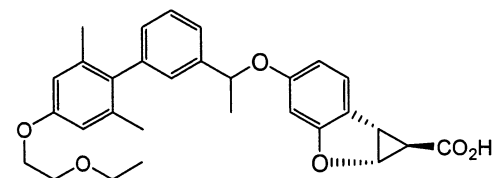
實例46



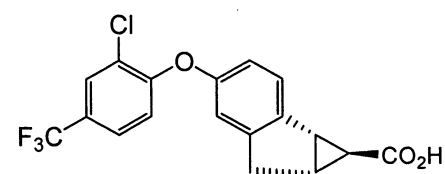
實例47



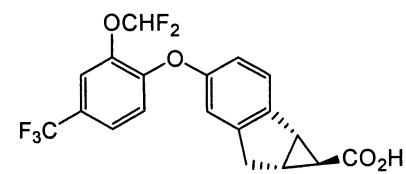
實例48



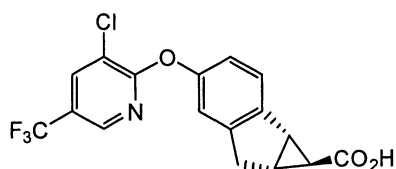
實例49



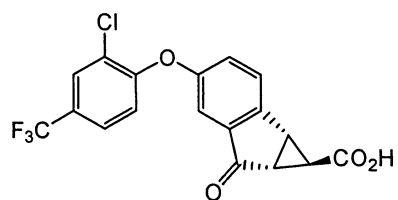
實例50



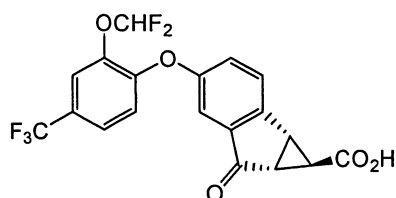
實例51



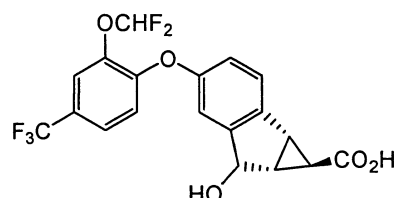
實例52



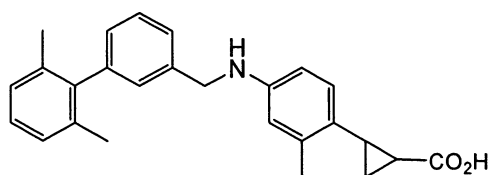
實例53



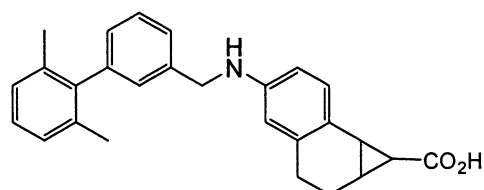
實例54



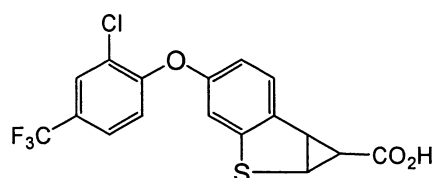
實例55



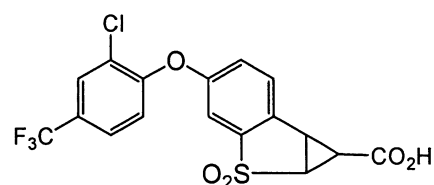
實例56



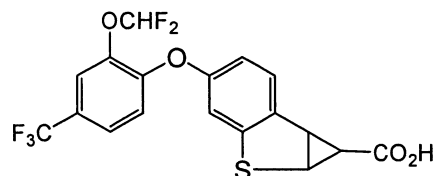
實例57



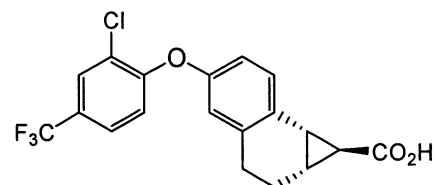
實例58



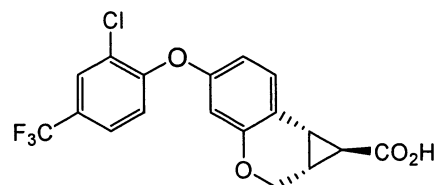
實例59



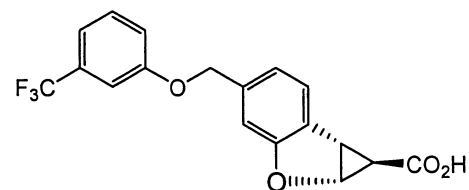
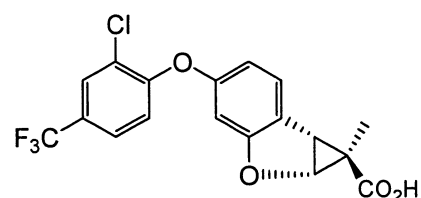
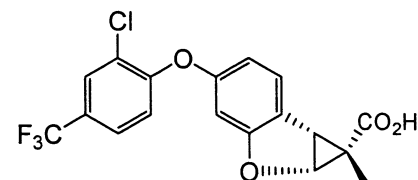
實例60



實例61



實例62

實例
63(a)實例
63(b)

9. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載劑。

10. 一種如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用

途，其用於製備用於治療2型糖尿病之藥物。

11. 一種醫藥組合物，其包含：

(1) 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽；

(2) 一種或多種選自由下列組成之群的化合物：

(a) PPAR γ 促效劑及部分促效劑；

(b) 雙胍類；

(c) 蛋白酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑；

(d) 二肽基肽酶IV(DP-IV)抑制劑；

(e) 胰島素或胰島素模擬物；

(f) 磺醯脲類；

(g) α -葡糖苷酶抑制劑；

(h) 可改良患者脂質特性之藥劑，該等藥劑係選自由下列組成之群：(i)HMG-CoA還原酶抑制劑，(ii)膽汁酸螯合劑，(iii)菸醇、菸酸或其鹽，(iv)PPAR α 促效劑，(v)膽固醇吸收抑制劑，(vi)醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，(vii) CETP抑制劑，及(viii)酚類抗氧化劑；

(i) PPAR α/γ 雙重促效劑，

(j) PPAR δ 促效劑，

(k) 抗肥胖症化合物，

(l) 迴腸膽汁酸轉運抑制劑；

(m) 消炎劑；

(n) 高血糖素受體拮抗劑；

(o) GLP-1；

(p) GIP-1 ；

(q) GLP-1 類似物 ； 及

(r) HSD-1 抑制劑 ； 及

(3) 醫藥上可接受之載劑。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

