

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： 96108813

※ 申請日期： 96.03.14

※IPC 分類：C07D 311/74 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可用於治療代謝病症之雙環羧酸衍生物

BICYCLIC CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES USEFUL FOR
TREATING METABOLIC DISORDERS

C07D 311/74 (2006.01)

C07D 269/46 (2006.01)

C07C 59/2 (2006.01)

C07C 59/34 (2006.01)

C07D 271/20 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商安美基公司

AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)

史都華 L 瓦特

WATT, STUART L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州91320千橡城安美基第一中央大道

ONE AMGEN CENTER DRIVE, THOUSAND OAKS, CALIFORNIA,
91320, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 14 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 拉吉 夏瑪
SHARMA, RAJIV
2. 蜜雪兒 艾克曼
AKERMAN, MICHELLE
3. 馬瑞歐 G 卡度佐
CARDOZO, MARIO G.
4. 強納森 B 豪茲
HOUBE, JONATHAN B.
5. 李安蓉
LI, AN-RONG
6. 劉進前
LIU, JINQIAN
7. 劉紀文
LIU, JIWEN
8. 馬治華
MA, ZHIHUA
9. 茱莉歐 C 麥迪娜
MEDINA, JULIO C.
10. 麥可 J 史密特
SCHMITT, MICHAEL J.
11. 孫瑩
SUN, YING
12. 王英才
WANG, YINGCAI
13. 王中玉
WANG, ZHONGYU
14. 朱留盛
ZHU, LIUSHENG

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------------|-----------|
| 1. 印度 | INDIA |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 阿根廷 | ARGENTINA |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 6. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 7. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 8. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 9. 美國 | U.S.A. |
| 10. 美國 | U.S.A. |
| 11. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 12. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 13. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 14. 中華人民共和國 | P.R.C. |

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03月14日；60/782,706

2. 美國；2007年03月05日；60/905,207

☐ 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】

本發明係關於能調節G蛋白耦聯受體GPR40之化合物、包含該等化合物之組合物以及其用於控制活體內胰島素濃度及用於治療諸如第II型糖尿病、高血壓、酮酸症、肥胖、葡萄糖不耐症及高膽固醇血症以及與異常高或低之血漿脂蛋白、甘油三酯或葡萄糖含量相關聯之相關病症之病狀的方法。

【先前技術】

胰島素之產生對調節碳水化合物及脂質新陳代謝而言係重要的。胰島素失調導致諸如第II型糖尿病之病狀，第II型糖尿病為一種嚴重代謝疾病，在西方社會中約5%之人口且在全世界範圍內超過1.5億人受此病困擾。胰島素係反應因脂肪酸之存在而增進的血漿葡萄糖升高而自胰腺 β 細胞分泌。最近對於G蛋白耦聯受體GPR40在調節胰島素分泌中之作用的認識已提供對脊椎動物中碳水化合物及脂質新陳代謝之調節的瞭解，且進一步提供針對研發用於諸如肥胖、糖尿病、心血管疾病及血脂異常之病症的治療劑的標的。

GPR40為G蛋白耦聯受體("GPCR")之基因超家族的成員。GPCR為膜蛋白，其特徵為具有7個可能的跨膜通能部位，其可對多種分子發生反應且激活對眾多生理機能有關鍵作用之細胞內信號轉導路徑。GPR40最初藉由人基因體DNA片段確認為孤兒受體(亦即，無已知配位體之受體)。

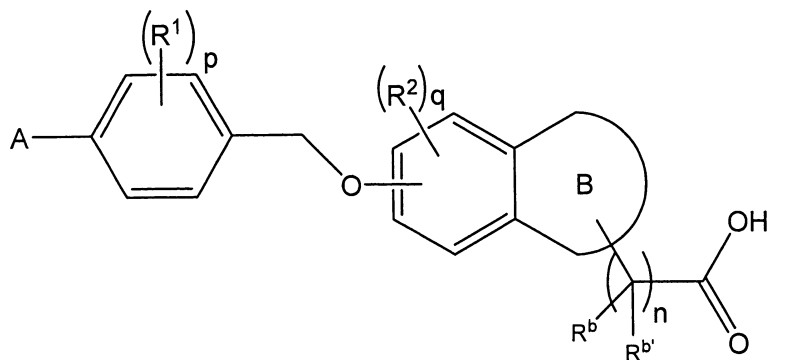
請參 Sawzdargo 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun., 239:543-547 (1997)。GPR40在胰腺 β 細胞及分泌胰島素之細胞株中高度表現。GPR40活化係與細胞內信號轉導蛋白之 G_q 家族的調節以及升高鈣濃度的伴隨誘導相聯繫。已知脂肪酸可作為GPR40之配位體且脂肪酸經由GPR40來調節胰島素分泌。請參 Itoh 等人，Nature, 422:173-176 (2003)；Briscoe 等人，J. Biol. Chem., 278:11303-11311 (2003)；Kotarsky 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun., 301:406-410 (2003)。

第II型糖尿病、肥胖、高血壓、心血管疾病及血脂異常之盛行使得更迫切需要新穎療法以有效治療或預防該等病狀。

【發明內容】

本文提供可用於治療或預防如下病狀或病症的化合物、醫藥組合物及方法：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病症、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫。亦提供本發明之化合物用於治療該等病狀或病症之用途以及化合物在製造供治療該等病狀或病症之藥物中的用途。

在一態樣中，本發明提供式I之化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

A係選自芳基或雜環基；

B為5員至7員碳環或雜環；

R^1 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

R^2 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

n係選自0、1或2；

p係選自0、1或2；

q係選自0、1或2；

若p為2，則各 R^1 為獨立選擇；

若q為2，則各 R^2 為獨立選擇；且

R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自-H及鹵基。

在該等實施例中，上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氟基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

B環可進一步經酮基(=O)取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中，若B為包含四個C原子之5員環，則B不包括O原子。

在式I之化合物之一些實施例中， R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自H及F。在一些該等實施例中，n為1且 R^b 與 $R^{b'}$ 皆為H抑或皆為

F。在一些實施例中， R^b 與 $R^{b'}$ 皆為H。

在式I之化合物之一些實施例中， n 為1。

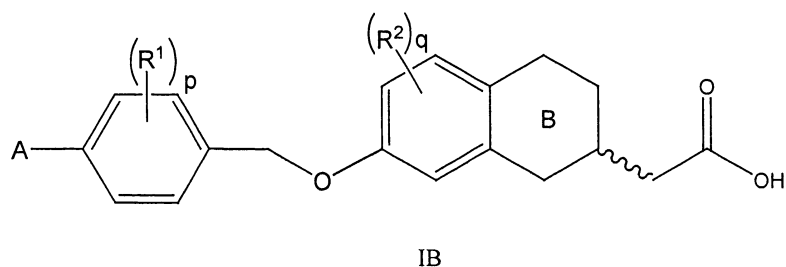
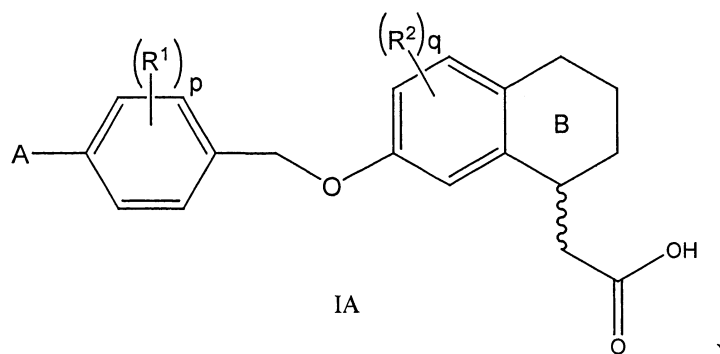
在式I之化合物之一些實施例中， p 為0。

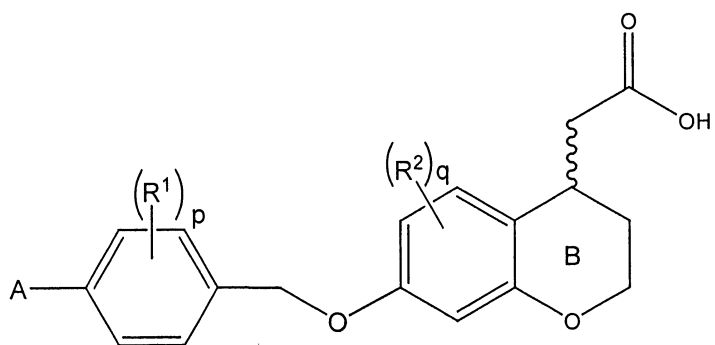
在式I之化合物之一些實施例中， q 為0。

在式I之化合物之一些實施例中，A為視情況經取代之芳基。在一些該等實施例中，A為未經取代之苯基或為經至少一個氟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代之苯基。在其他該等實施例中，A為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

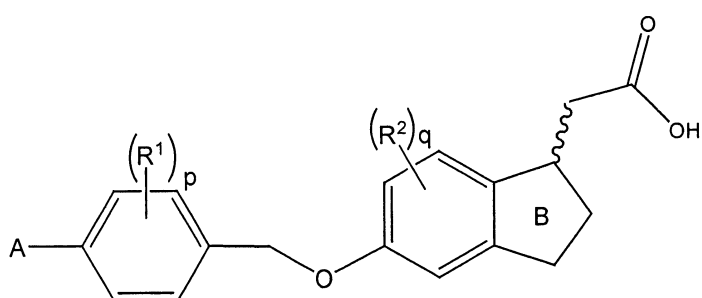
在式I之化合物之一些實施例中，B為5員或6員碳環或雜環。在一些該等實施例中，B為5員或6員碳環。

在式I之化合物之一些實施例中，化合物之式係選自：

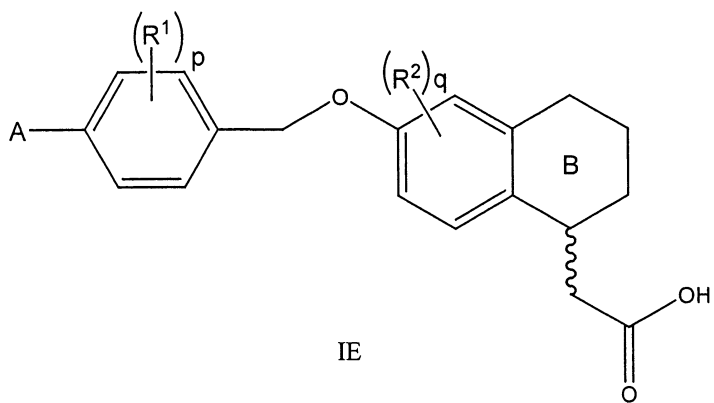




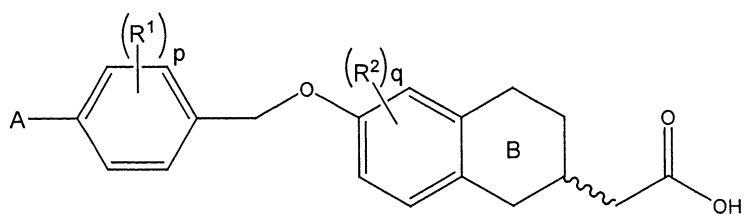
IC



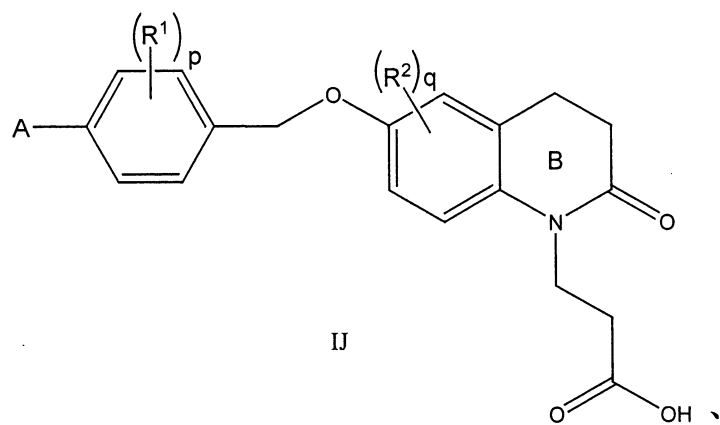
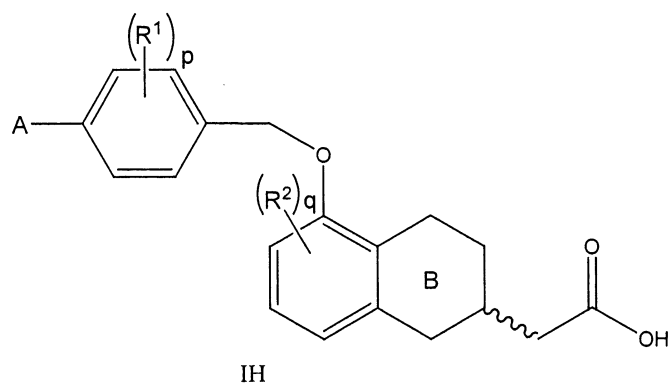
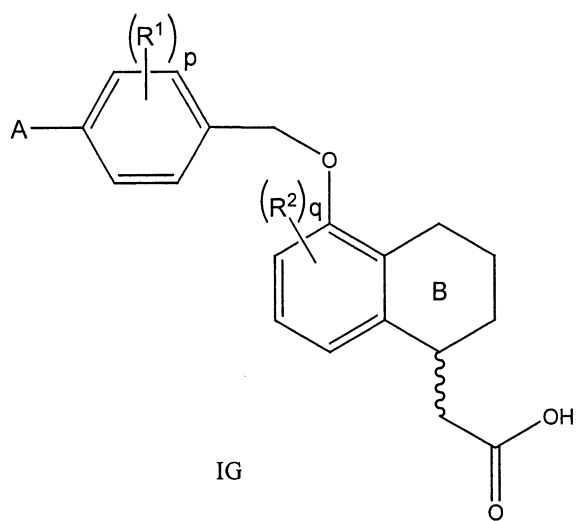
ID

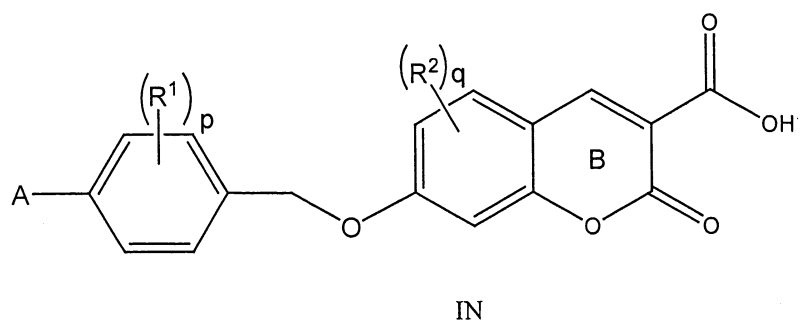
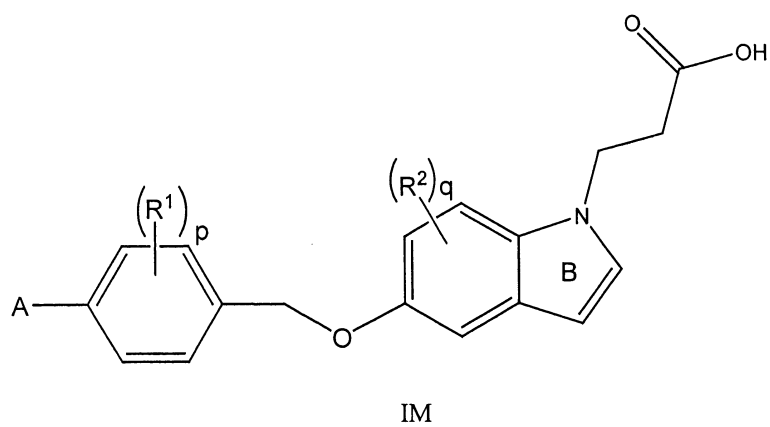
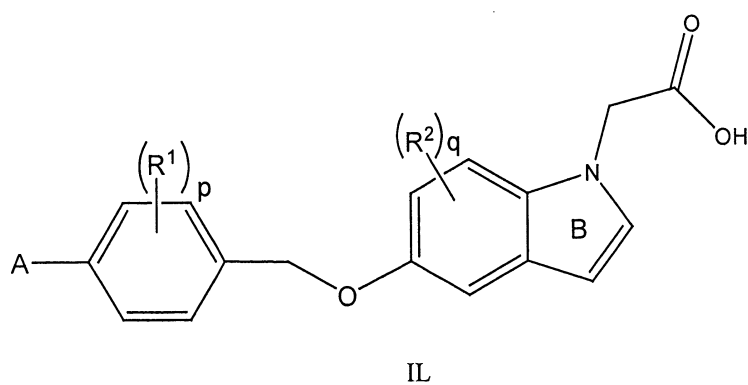
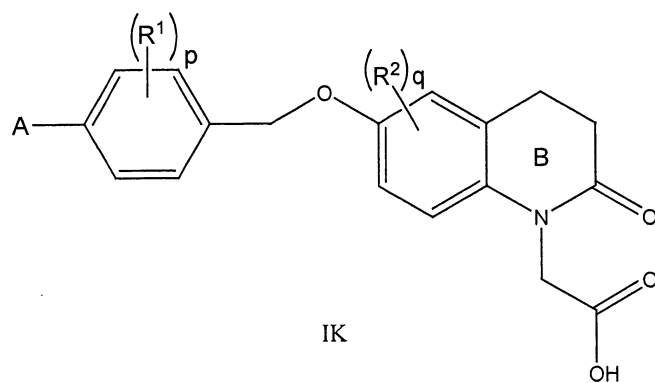


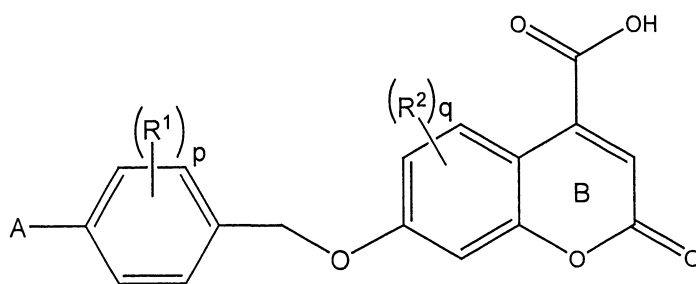
IE



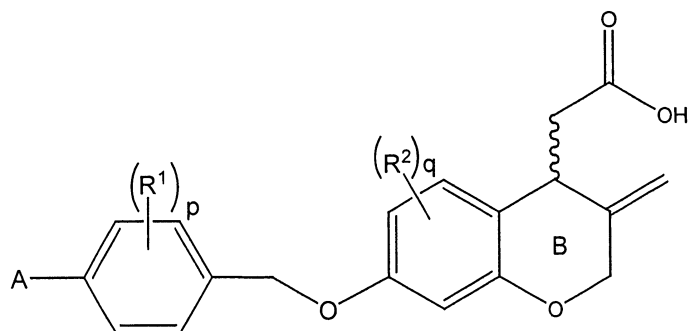
IF



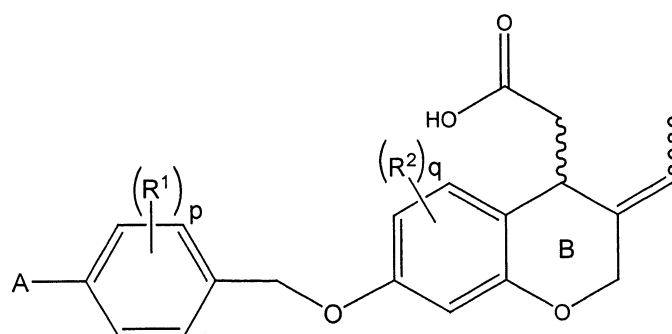




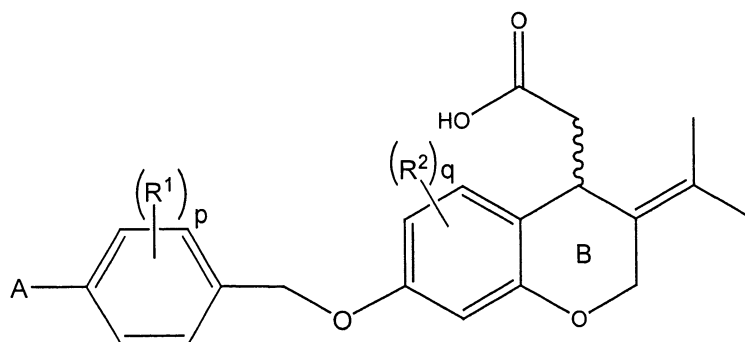
IO



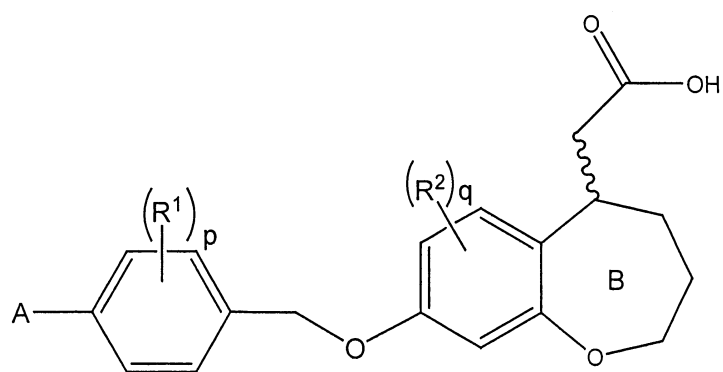
IP



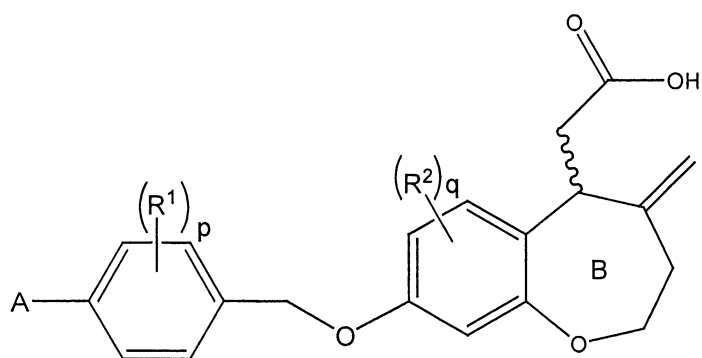
IQ



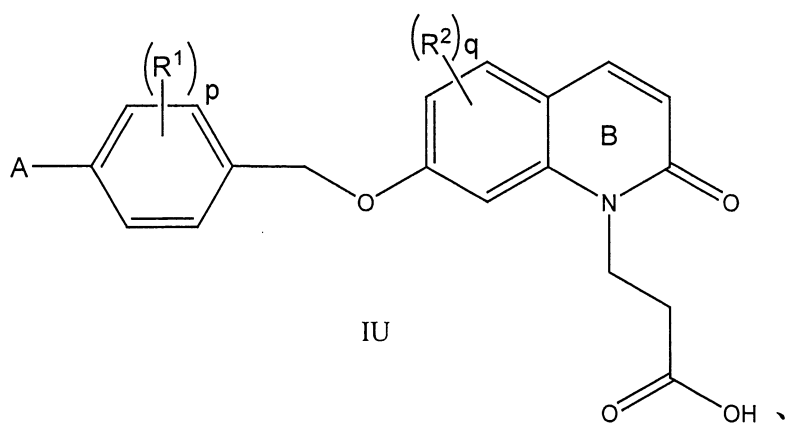
IR



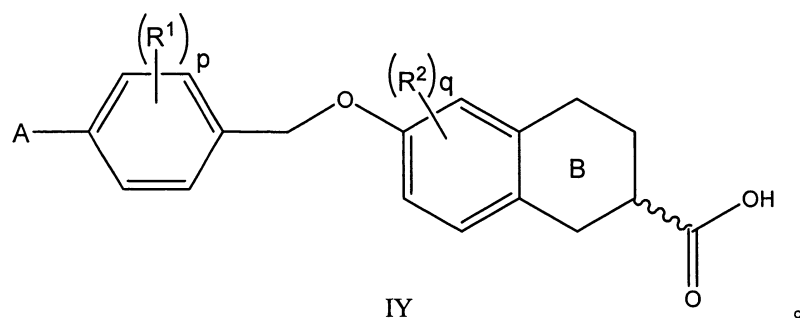
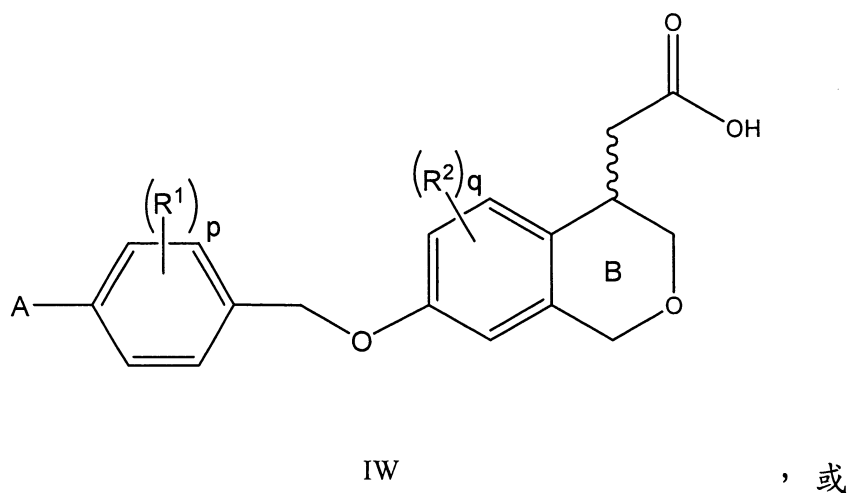
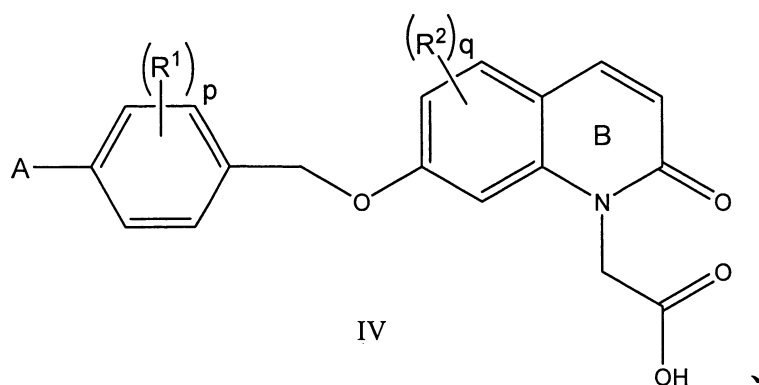
IS



IT



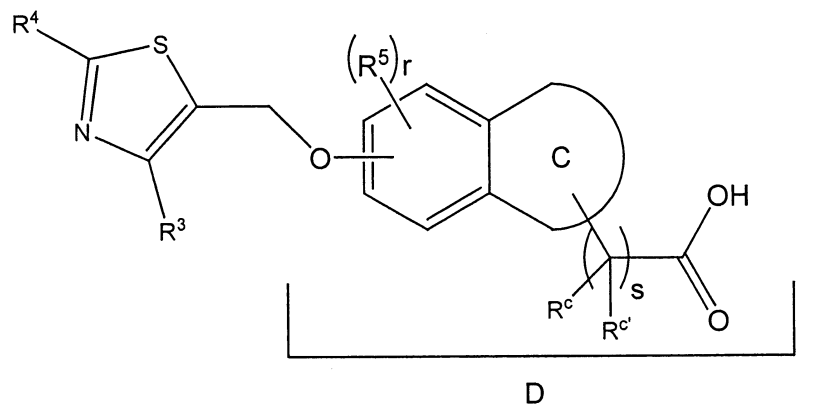
IU



在該等實施例中，B環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。在上述結構中，波狀鍵表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當該波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一

碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。在一些實施例中，化合物之式為如上所示之結構中之任一或多種。

在另一態樣中，本發明提供式II之化合物：



II

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

C為5員至7員碳環或雜環；

D為如上所示之化合物的片段；

R³係選自-H、鹵基或C₁-C₆烷基；

R⁴為芳基；

R⁵係選自鹵基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

s係選自0、1或2；

r係選自0、1或2；

若r為2，則各R⁵為獨立選擇；且

R^c與R^{c'}係獨立選自-H及鹵基。

在該等實施例中，上述烷基及芳基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

C環可進一步經酮基(=O)取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基。

在式II之化合物之一些實施例中， R^c 與 $R^{c'}$ 係獨立選自H

及F。在一些該等實施例中，s為1且 R^c 與 $R^{c'}$ 皆為H抑或皆為F。在一些實施例中， R^c 與 $R^{c'}$ 皆為H。

在式II之化合物之一些實施例中，s為1。

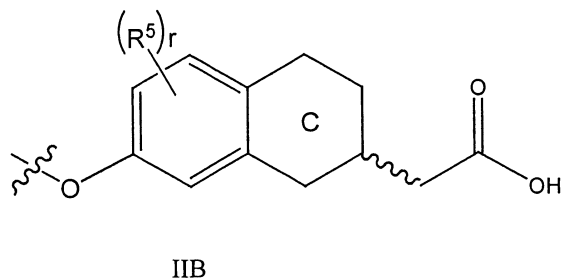
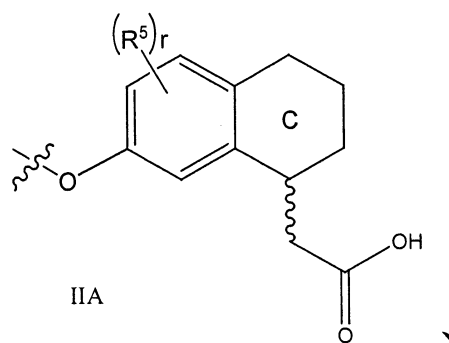
在式II之化合物之一些實施例中，r為0。

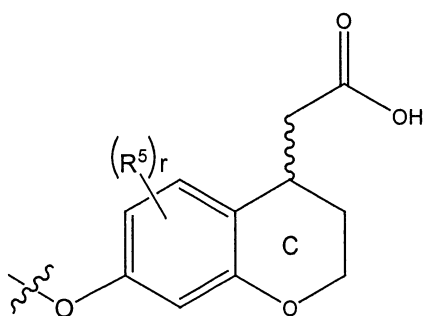
在式II之化合物之一些實施例中， R^4 為未經取代之苯基或為經至少一個氰基、鹵基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基。在一些該等實施例中， R^4 為經甲基取代之苯基。在一些該等實施例中， R^4 為在對位上經甲基取代之苯基。

在式II之化合物之一些實施例中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基。在一些該等實施例中， R^3 為甲基、乙基或丙基。在該等實施例中的一些實施例中， R^3 為甲基。

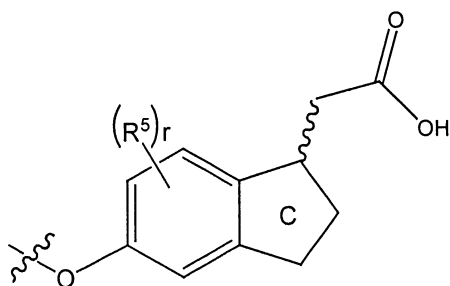
在式II之化合物之一些實施例中，C為5員或6員碳環或雜環。在一些該等實施例中，C為5員或6員碳環。

在式II之化合物之一些實施例中，片段D之式係選自：

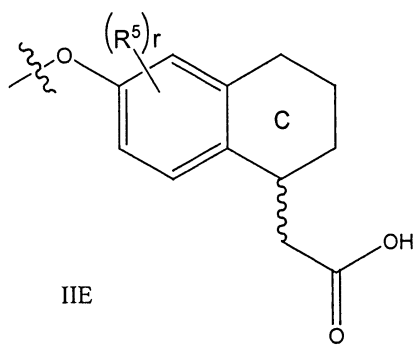




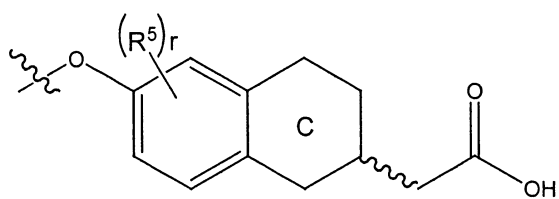
IIC



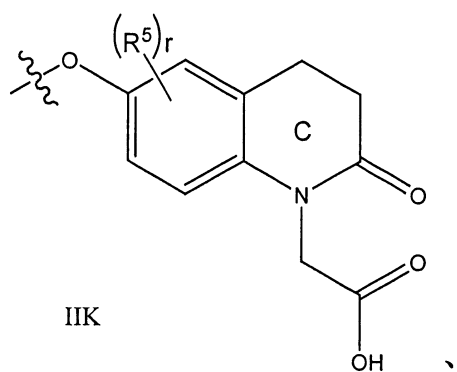
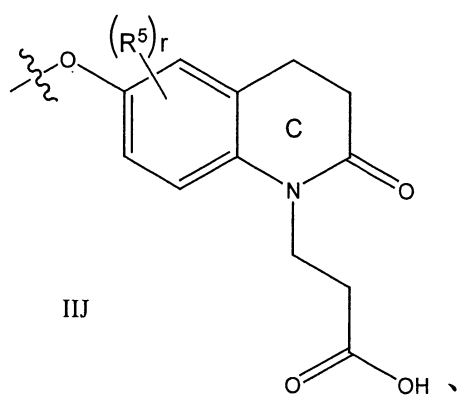
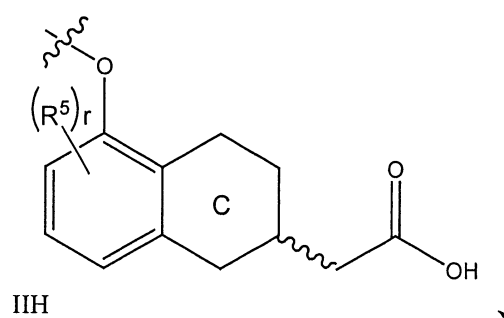
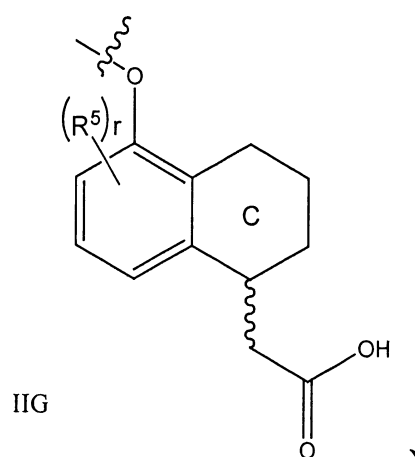
IID

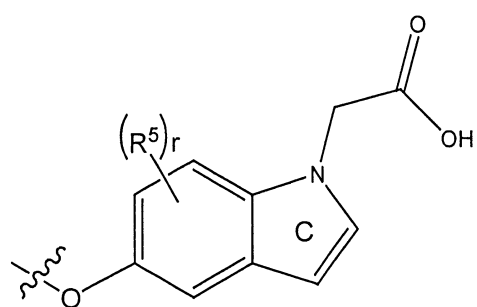


IIIE

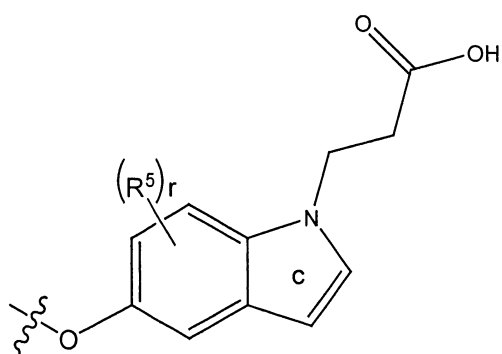


IIIF

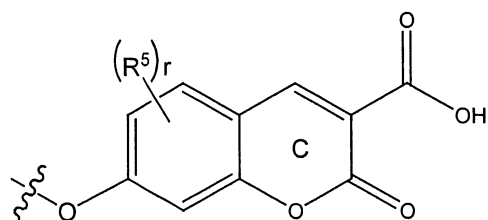




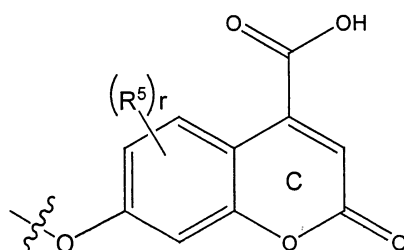
IIL



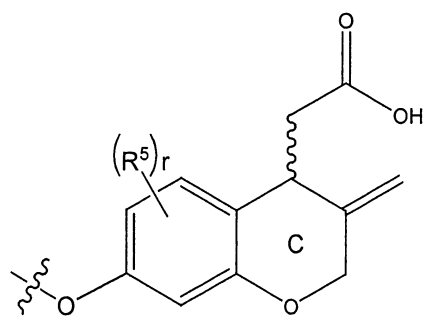
IIM



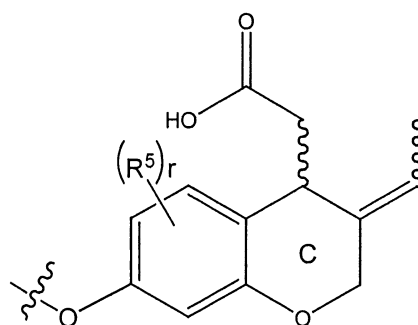
IIN



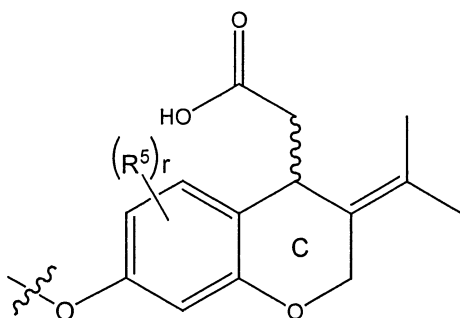
IIO



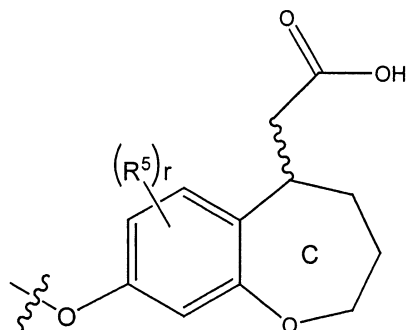
IIP



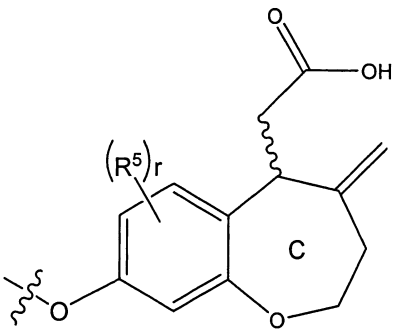
IIQ



IIR

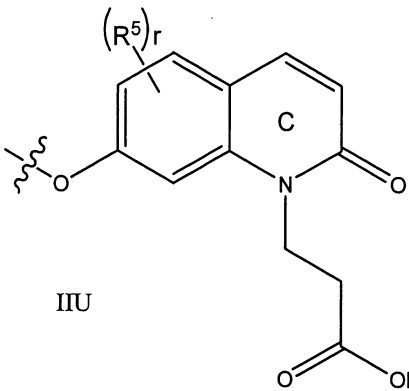


IIS



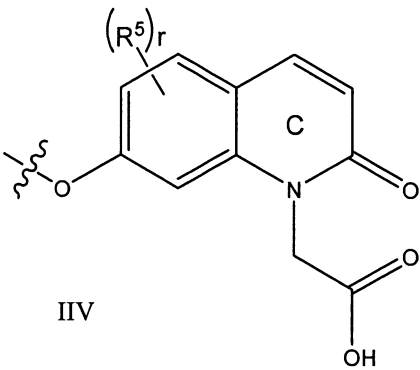
IIT

,



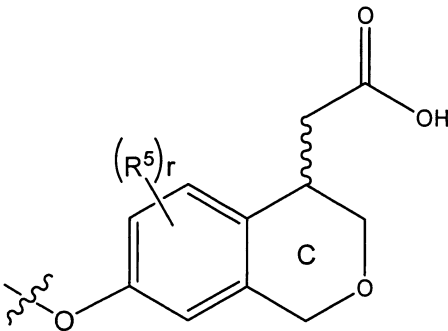
IIU

,



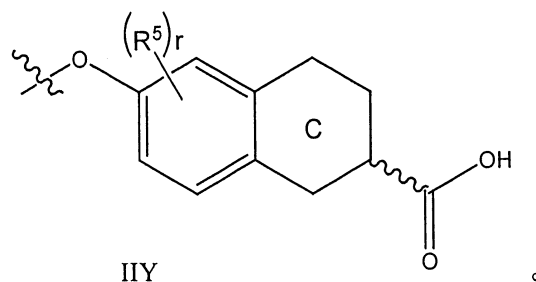
IIV

,



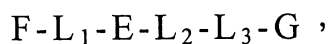
IIW

, 或



在該等實施例中，C環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。在如上所示之結構中，波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵時)，表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。在一些實施例中，化合物之式為如上所示之結構中之任一或多種。

在另一態樣中，本發明提供式III之化合物：



III

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

E係選自芳基或雜環基；

F係選自-H、芳基或雜環基；

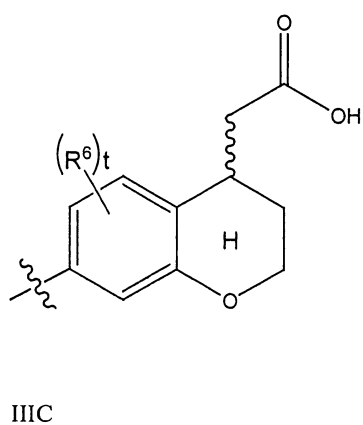
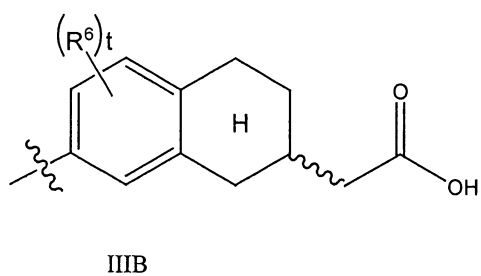
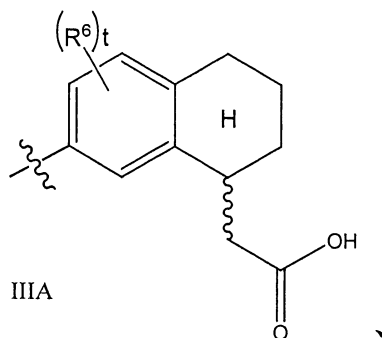
L₁係選自鍵、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-、-SO-

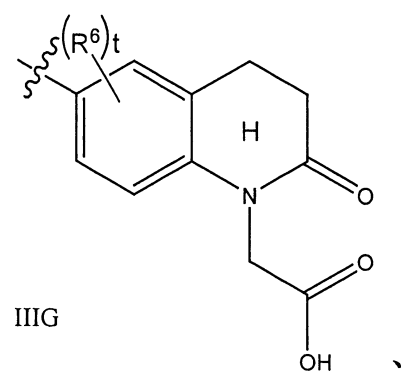
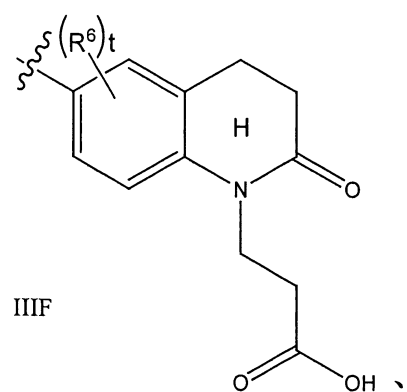
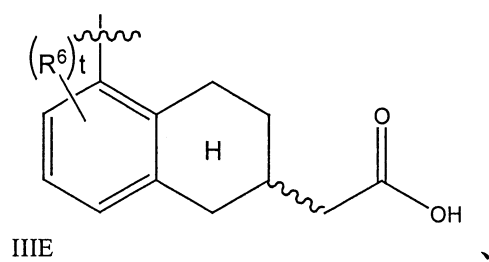
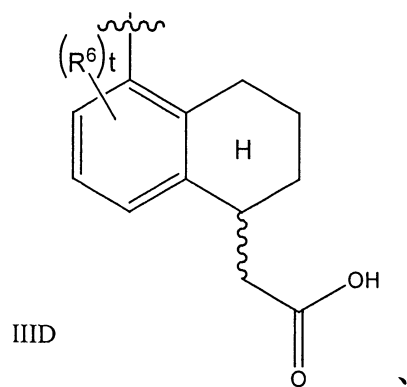
或 $-\text{SO}_2-$ ；

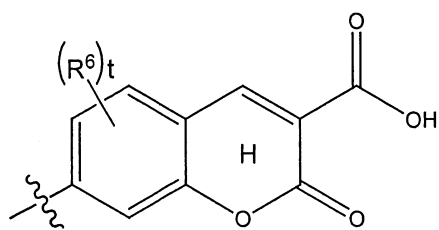
L_2 係選自 $-(\text{CH}_2)_m-$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中 m 係選自 1 或 2 ；

L_3 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ ，或 L_2 與 L_3 共同表示式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 之基團；且

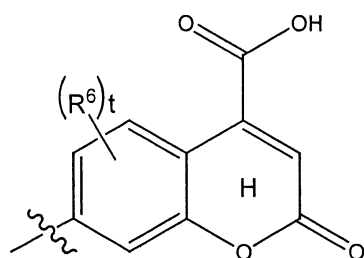
G 係選自：



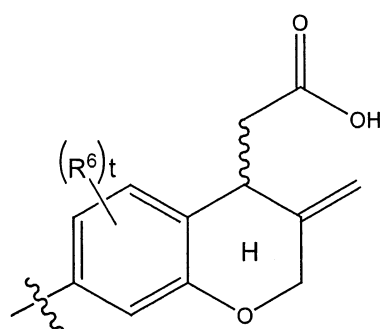




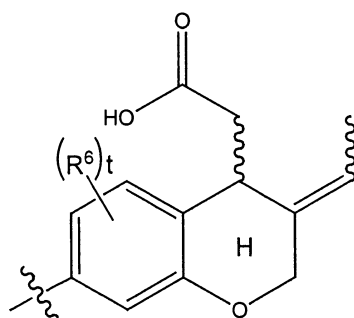
IIIH



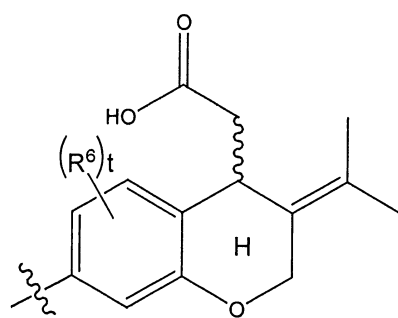
IIIJ



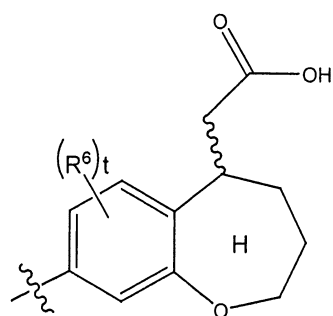
IIIK



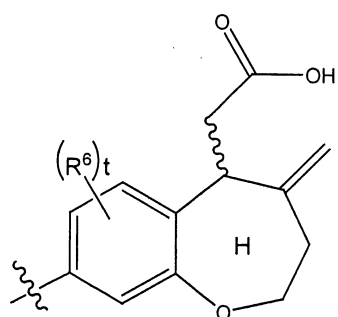
IIIL



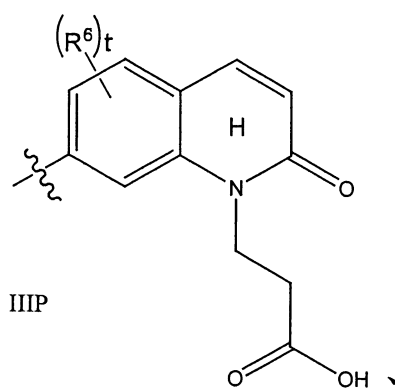
III M



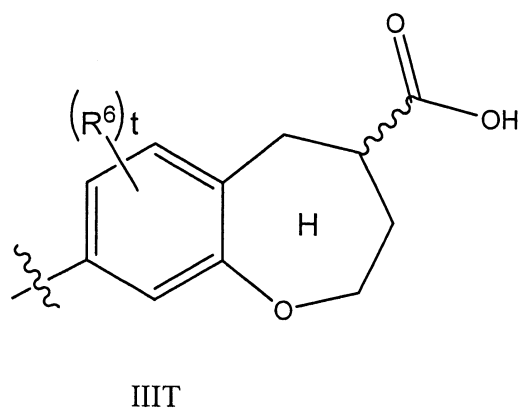
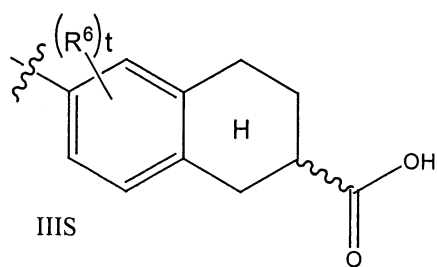
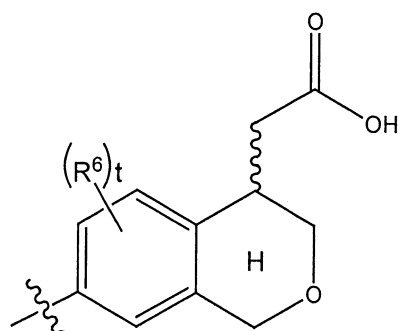
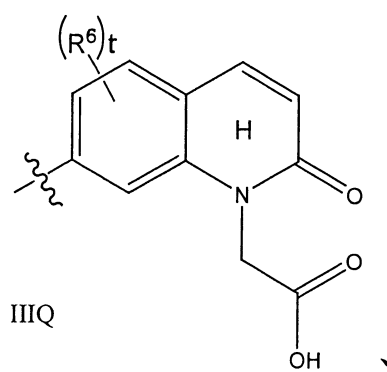
III N

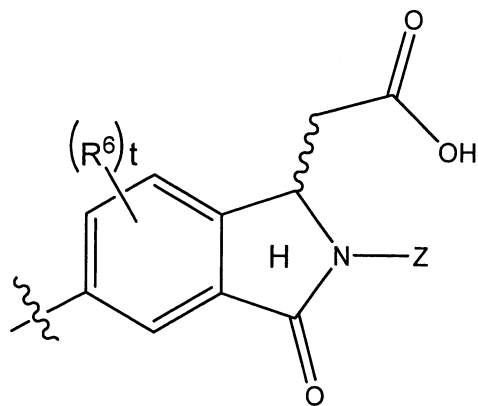


III O



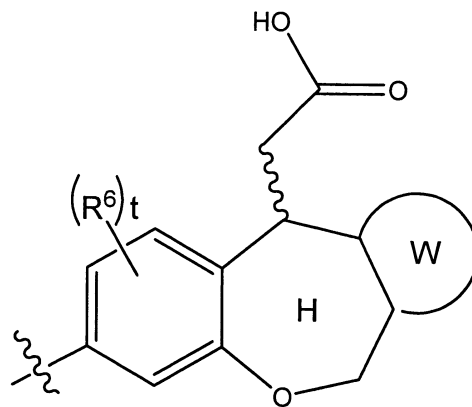
III P





IIIU

, 或



IIIV

,

其中：

R^6 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

t 係選自0、1或2；

若 t 為2，則各 R^6 為獨立選擇；

Z 係選自H及 C_1 - C_6 烷基；且

W 為5員至7員雜環。

H環可進一步經鹵基、 C_1 - C_6 烷基、酮基、 C_2 - C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基，且波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵

時)，表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。若G為IIIT， L^3 為-O-， L^2 為-(CH₂)-， L^1 為鍵，E為未經取代之苯環，且F與 L^2 係以間位取代模式定位於E上，則F不經兩個甲基取代。若G為IIIT， L^3 為-O-， L^2 為-(CH₂)-， L^1 為-O-，E為未經取代之苯環，且 L^1 與 L^2 係以間位取代模式定位於E上，則F不為未經取代之苯環。上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C₁-C₆烷氧基，

視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C₁-C₆羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C₁-C₆烷基)；

C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其中該等

基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

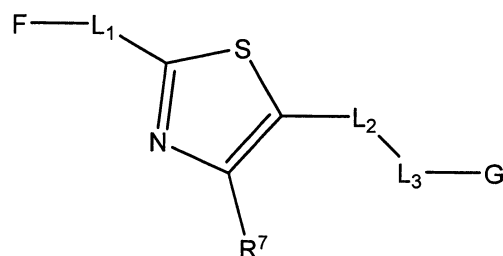
-O-芳基。

在式 III 之化合物之一些實施例中， L_1 為鍵或 -O-。在一些該等實施例中， L_1 為鍵。在其他該等實施例中， L_1 為 -O-。

在式 III 之化合物之一些實施例中， L_3 為 -O-，或若 L_2 與 L_3 組合，則其表示式 -CH=CH- 或 -C(=CH₂)- 之基團。在一些該等實施例中， L_3 為 -O-。

在式 III 之化合物之一些實施例中， L_2 為 -(CH₂)_m- 且 m 為 1。

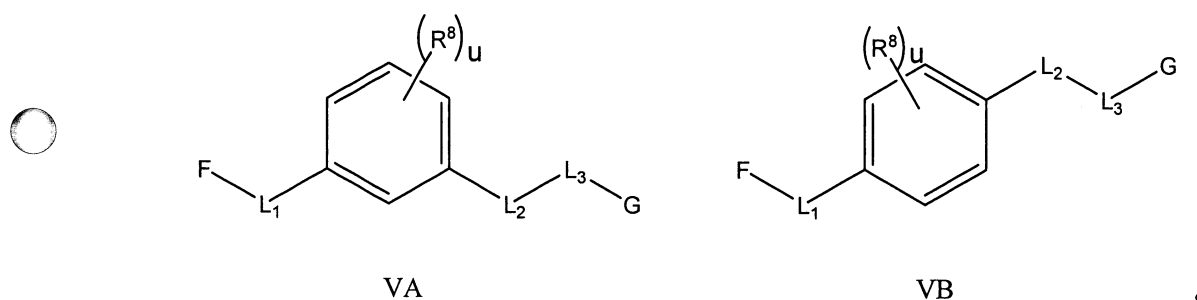
在式 III 之化合物之一些實施例中，E 為視情況可經取代之噻唑基。在一些該等實施例中，化合物具有式 IV，其中 R^7 係選自 -H、鹵基或 C₁-C₆ 烷基，且其他變數具有其他實施例中之任何定義，



IV

在一些該等實施例中， R^7 為諸如甲基之 C_1 - C_6 烷基。

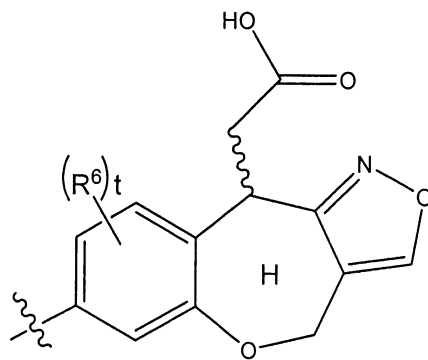
在式III之化合物之一些實施例中，E為視情況可經取代之苯基。在一些該等實施例中，化合物具有式VA或VB，其中 R^8 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；u係選自0、1或2；若u為2，則獨立選擇各 R^8 ，且其他變數具有其他實施例中之任何值，



在式III之化合物之一些實施例中，F為未經取代之苯基或為經至少一個鹵基、- CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基。在一些該等實施例中，F為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

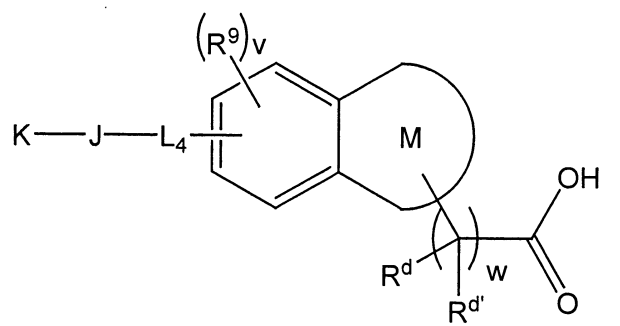
在式III之化合物之一些實施例中，G係選自IIIA至IIS中之一者。在其他實施例中，G係選自IIIT、IIIU或IIIV中之一者。在其中G為IIIU之一些實施例中，Z為H，而在其他該等實施例中，Z為甲基。

在其中G為IIIV的式III之化合物之一些實施例中，W為雜芳基環。在一些該等實施例中，W為異噁唑。在一些該等實施例中，IIIV具有式IIIV'。



IIIV'

在另一態樣中，本發明提供式VI之化合物：



VI

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

J係選自芳基或雜環基；

K係選自 -H、-CF₃、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、-O-芳基、芳基或雜環基；

M為5員至7員碳環或雜環；

L₄係選自 -CH₂CH₂-、-CH=CH-或 -C(=CH₂)-；

R⁹係選自鹵基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

v係選自0、1或2；

w係選自0、1或2；

若v為2，則獨立選擇各 R^9 ；且

R^d 與 $R^{d'}$ 係獨立選自-H及鹵基，

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基，

且此外其中M環可進一步經酮基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1-C_4 烷基。

在式VI之化合物之一些實施例中， R^d 與 $R^{d'}$ 係獨立選自H及F。在一些該等實施例中，w為1，且 R^d 與 $R^{d'}$ 皆為H抑或皆為F。在一些實施例中， R^d 與 $R^{d'}$ 皆為H。

在式VI之化合物之一些實施例中，w為1。

在式VI之化合物之一些實施例中，v為0。

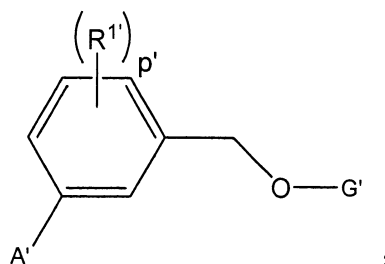
在式VI之化合物之一些實施例中，J為視情況經取代之芳基。

在式VI之化合物之一些實施例中，J為視情況經取代之噻唑基。

在式VI之化合物之一些實施例中，M為6員碳環或雜環。在一些該等實施例中，M為6員碳環。

在式I、式II、式III及/或式VI之化合物之一些實施例中，B環、C環、H環或M環係經 $=CR^aR^{a'}$ 基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H及 C_1-C_4 烷基。

在另一態樣中，本發明提供式VII之化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

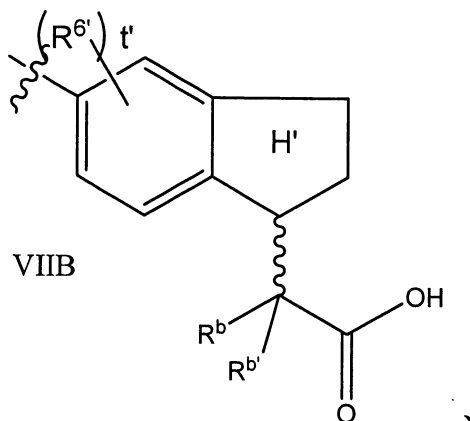
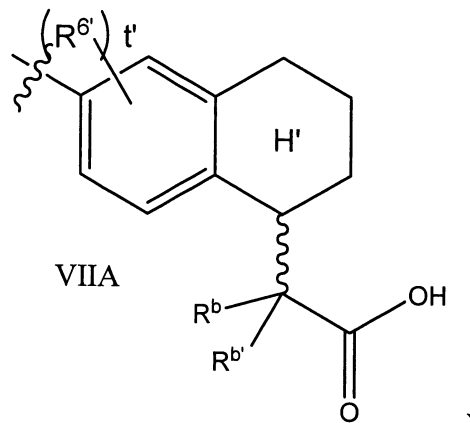
A'係選自芳基或雜環基；

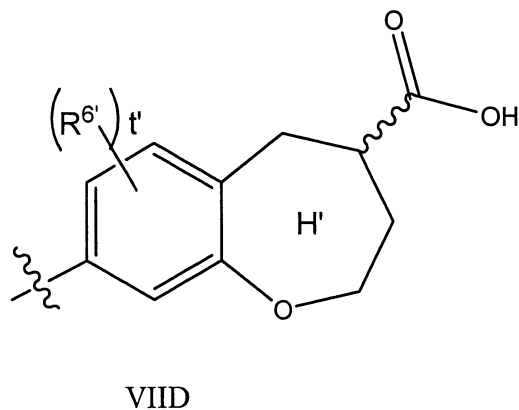
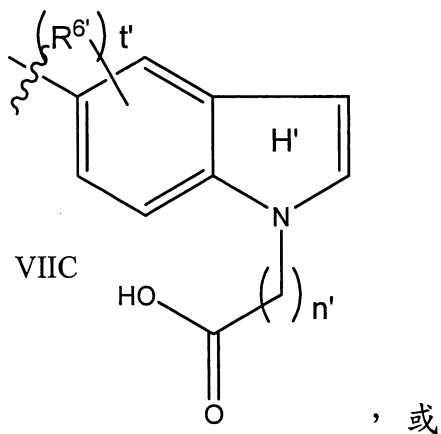
R^{1'}係選自鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

p'係選自0、1或2；

若p為2，則獨立選擇各R^{1'}；且

G'係選自：





其中：

$R^{6'}$ 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

t' 係選自 0、1 或 2；

若 t' 為 2，則各 $R^{6'}$ 為獨立選擇；

R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自 -H 及鹵基；且

n' 係選自 1 或 2，

且此外其中 H' 環可進一步經鹵基、 C_1 - C_6 烷基、酮基、 C_2 - C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 或 C_1 - C_4 烷基，且波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵時)，或表示獨立之 R 對映異構體及 S 對映異構體或表示 R 對映異構體與 S 對映異構體之混合物；

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1-C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1-C_6 羥烷基，或

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

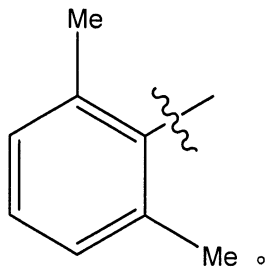
鹵基，

羥基，

硝基，或

$-O-$ 芳基，

且此外其中A'不具有下式：



在式 VII 之化合物之一些實施例中，A' 為經至少一個氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代之苯基。

在式 VII 之化合物之一些實施例中，A' 為經至少一個 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， p' 為 0。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， t' 為 0。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， G' 為 VIIA。在其他實施例中， G' 為 VIIB。在其他實施例中， G' 為 VIIC。在又其他實施例中， G' 為 VIID。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 未經進一步取代。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 係經 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 係經式 $=\text{CR}^a\text{R}^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $\text{R}^{a'}$ 係獨立選自 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在其他態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及本文所述之實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥中之任一者。在

其他態樣中，本發明因而亦提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥中之任一者在製備藥物中的用途。可根據本文所述之方法使用該等藥物。

在再其他態樣中，本發明提供一種用於治療疾病或病狀之方法，諸如選自如下疾病中之一者：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症或水腫。該等方法包括將治療有效量的本文所述之實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥或醫藥組合物中的任一者投予有此需要之個體。在一些實施例中，該疾病或病狀為第II型糖尿病。

在又一態樣中，本發明提供一種用於治療對GPR40之調節敏感的疾病或病狀之方法。該等方法包括將治療有效量的本文所述之實施例中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥或醫藥組合物中的任一者投予有此需要之個體。在一些實施例中，該疾病或病狀係選自第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血

症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症或水腫。在一些該等實施例中，該疾病或病狀為第II型糖尿病。

在本文所述之方法之一些實施例中，化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥或醫藥組合物可經口、非經腸或經局部投藥。在一些該等實施例中，化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥或醫藥組合物係與第二治療劑組合投藥。該第二治療劑可在投予該化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之前、期間或之後投藥。在一些實施例中，該第二治療劑為二甲雙胍或噻唑烷二酮。

在另一態樣中，本發明亦提供一種用於在細胞中調節GPR40功用之方法。該等方法包括使該細胞與本文所述之實施例中之任一者的化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥或醫藥組合物接觸。

在再一態樣中，本發明提供一種用於調節GPR40功用之方法。該等方法包括使GPR40與本文所述之實施例中之任一者的化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互

變異構體、立體異構體或前藥或醫藥組合物接觸。

在又一態樣中，本發明提供一種用於在個體中調節循環胰島素濃度之方法。該等方法包括將本文所述之實施例中之任一者的化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥或醫藥組合物投予該個體。在一些實施例中，該胰島素濃度在投藥後上升，而在其他實施例中，該胰島素濃度在投藥後下降。

在又一態樣中，本發明提供本文所述之實施例中之任一者的化合物、醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥或醫藥組合物在製造藥物中的用途，該藥物係用於：治療選自第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病症、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症或水腫之疾病或病狀；治療對GPR40之調節敏感的疾病或病狀；在細胞中調節GPR40功用；調節GPR40功用；且/或在個體中調節循環胰島素濃度。

在又其他態樣中，本發明提供本文所述之實例化合物中之任一者，其獨立地提供或作為包括任何數目或所有之其他實例化合物之群的成員。

熟習此項技術者藉由以下描述及申請專利範圍將易於瞭

解本發明之其他目標、特徵及優勢。

【實施方式】

本發明提供GPR40調節化合物。該等化合物可用於製備醫藥組合物且可用於治療且/或預防多種病狀及病症的各種方法中，諸如以下疾病：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素抵抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫。

如本文所使用之術語"治療"意謂包括使病狀或疾病及/或其伴隨症狀減輕或消除。如本文所使用之術語"預防"係指一種延緩或阻止病狀或疾病及/或其伴隨症狀之發作、使個體免於病狀或疾病或使個體得病症或疾病之風險降低的方法。

術語"治療有效量"係指會引起正考察之組織、系統或個體之生物學或醫學反應的化合物量。術語"治療有效量"包括在投藥時足以預防個體中正治療之病狀或病症之症狀中之一或多者的發展或在一定程度上使其減輕的化合物量。個體中之治療有效量將視化合物、疾病及其嚴重程度以及待治療個體之年齡、體重等而變化。

本文定義術語"個體"以包括諸如哺乳動物(包括但不限於靈長類(例如，人)、奶牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、

兔、大鼠、小鼠及其類似物)的動物。在一些實施例中，該個體為人。

術語"調節"及其類似術語係指化合物直接抑或間接使GPR40之作用或活性增強或減弱之能力。抑制劑為(例如)結合以部分或完全阻斷刺激或降低、預防、延緩活化或使信號轉導不活躍、不敏感或下調之化合物，諸如，拮抗劑。活化劑為(例如)結合以刺激、增加、激活、促進、增強活化或使信號轉導敏感或上調之化合物，諸如，促效劑。調節可發生在活體外或活體內。

如本文所使用之術語"GPR40介導病狀或病症"及其類似術語係指特徵為不適當(例如，低於或高於正常)之GPR40活性的病狀或病症。GPR40介導病狀或病症可完全或部分由不適當之GPR40活性介導。然而，GPR40介導病狀或病症為其中GPR40之調節對潛在病狀或疾病產生一些作用(例如，GPR40調節劑在至少一些患者中引起患者保持良好狀態之一些改善)之病症或病症。例示性GPR40介導病狀及病症包括癌症及代謝病症，例如，糖尿病、第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、酮酸症、低血糖症、血栓性病變、代謝症候群、症候群X及相關病症，例如，心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良及水腫。

術語"包含"及"包括"係以其開放、非限制性含義用於本文中。例如，包含組份"A"之組合物包括組份"A"，但可亦包括其他組份。

除非另有說明，否則如本文所使用之術語"烷基"意謂具有1至20個碳原子、較佳具有1至10個碳原子且最佳具有1至4個碳原子之飽和直鏈或支鏈非環烴。代表性飽和直鏈烷基包括但不限於-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基及-正癸基；而飽和支鏈烷基包括但不限於-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基及其類似基團。烷基可未經取代或經取代。

除非另有說明，否則如本文所使用之術語"烯基"意謂具有2至20個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或支鏈非環烴。較佳為烯基具有2至10個碳原子且最佳為具有2

至4個碳原子。例示性直鏈烯基包括但不限於-丁-3-烯、-己-4-烯及-辛-1-烯。例示性支鏈烯基包括但不限於-2-甲基-丁-2-烯、-1-甲基-己-4-烯及-4-乙基-辛-1-烯。烯基可經取代或未經取代。

如本文所使用且除非另有說明，否則術語"炔基"意謂其中一或多個碳-碳單鍵被替換為等數量碳-碳參鍵之烷基。炔基必須包含至少兩個碳原子且可經取代或未經取代。炔基通常包括2至8個碳原子。在一些實施例中，炔基包括2至6個、2至4個或2至3個碳原子。炔基可經取代或未經取代。

術語"鹵基"係指諸如-F、-Cl、-Br或-I原子之鹵素原子。

除非另有說明，否則如本文所使用之術語"鹵烷基"意謂其中一或多個氫已被鹵素原子替換之烷基。鹵素原子為氟、氯、溴或碘原子。在一些實施例中，鹵烷基為全氟烷基，諸如，否則稱為三氟甲基之-CF₃基團。

術語"羥基"係指-OH取代基。

除非另有說明，否則如本文所使用之術語"羥烷基"意謂其中一或多個氫已被羥基替換之烷基。

術語"烷氧基"意謂式-O-烷基之結構，其中烷基具有上文所述之含義。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基及其類似基團。術語"芳氧基"意謂式-O-芳基之結構，其中芳基具有上文所述之含義。

術語"胺基"係指-NH₂。術語"烷基胺基"及"二烷基胺基"

意謂其中氮原子中之一者(烷基胺基)或兩者(二烷基胺基)被烷基替換之胺基。因此，術語"烷基胺基"及"二烷基胺基"分別具有式-NH-烷基之結構及式-N(烷基)烷基之結構，其中烷基具有上文所述之含義。

用語"碳環"意謂其中環成員中之各者為碳原子的環系統。碳環之實例包括環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環戊烯、環己烯、環庚烯、環己二烯及苯。碳環可經取代或未經取代且可為飽和的或為不飽和的。碳環可為芳族的或為非芳族的，且在一些實施例中包括3至14個或3至8個環成員，但可包括更多個環成員。在一些實施例中，碳環包括5至7個環成員，且在一些實施例中可包括6個環成員。在一些實施例中，碳環可為非芳族的。碳環可經取代或未經取代。

用語"雜環"意謂其中一或多個環成員為諸如N、O或S原子之雜原子的環系統。雜環可經取代或未經取代且可為飽和的或為不飽和的。雜環可為芳族的或為非芳族的，且在一些實施例中包括3至14個環成員，但可包括更多個環成員。在一些實施例中，雜環包括5至8個環成員，包括5至7個環成員，且在一些實施例中可包括6個環成員。在一些實施例中，雜環可為非芳族的。雜環可經取代或未經取代。一些雜環包括1個雜原子而其他雜環包括2個、3個或3個以上雜原子。

除非另有說明，否則如本文所使用之術語"芳基"意謂其中至少一個環為芳族環之碳環或環系統。在一些實施例

中，芳基具有6至14個環成員。在其他實施例中，芳基具有6至12個或6至10個環成員。碳環芳基之所有環原子皆為碳原子。芳基包括單環基、雙環基及三環基以及苯并稠合碳環部分，諸如但不限於5,6,7,8-四氫萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基為單環或為雙環。代表性芳基包括但不限於苯基、甲苯基、萵基、聯苯基、萐基、茛基、萵基、菲基及萘基。芳基可未經取代或經取代。

術語"雜芳基"意謂其中環碳原子中之一或多者(但非全部)被雜原子取代之芳基。例示性雜原子為N、O及S。在一些實施例中，雜芳基具有5至14個環成員。在其他實施例中，雜芳基具有5至10個、5至8個或5至7個環成員。雜芳基之代表性實例包括但不限於1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、3-吡唑基、5-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、二苯并呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基(2-pyrimidyl)、4-嘧啶基(4-pyrimidyl)、2-嘧啶基(2-pyrimidinyl)、4-嘧啶基(4-pyrimidinyl)、5-嘧啶基、3-噻嗪基、4-噻嗪基、5-苯并噻唑基、2-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基、噻吩基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1H-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹

啉基及8-喹啉基。雜芳基可未經取代或經取代。

術語"環烷基"意謂形成至少一個環之飽和烴，其具有3至20個環碳原子且在一些實施例中具有3至10個、3至8個或5至7個環碳原子。環烷基中之環為非芳族的。環烷基可未經取代或經取代。

術語"雜環基"意謂其中一或多個環成員為雜原子之環系統。術語"雜環基"包括雜芳族、飽和及部分不飽和雜環系統。例示性雜原子包括N、O及S。

"酮基"取代基意謂經雙鍵鍵結至碳原子之O原子，其可表示為=O。

術語"硝基"係指-NO₂取代基。

術語"氰基"係指-CN取代基。

諸如烷基、環烷基、雜環、碳環之基團及諸如烯基及炔基之其他基團的取代基可包括各種基團，諸如但不限於-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-R'、鹵素、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR'-SO₂NR''R'''、-NR''CO₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-SiR'R''R'''、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR''SO₂R、-CN及-NO₂，數量在0至3範圍內變化，其中具有0個、1個或2個取代基之彼等基團尤其較佳。R'、R''及R'''各獨立係指H、未經取代之(C₁-C₈)烷基及雜烷基、未經取代之芳基、經1至3個鹵素取代之芳基、未經取代之烷基、烷氧基或硫烷氧基、鹵基(C₁-C₄)烷基或芳基-(C₁-C₄)烷基。當R'與R''係

連接至同一氮原子時，其可與氮原子組合以形成5員、6員或7員環。例如， $-NR'R''$ 意謂包括1-吡咯啉基及4-嗎啉基。

通常烷基或雜烷基將具有0至3個取代基，其中具有兩個或少於兩個取代基之彼等基團在本發明中較佳。更佳為烷基或雜烷基將未經取代或經單取代。最佳為烷基或雜烷基將未經取代。自取代基之上文論述，熟習此項技術者將瞭解術語"烷基"意謂包括諸如三鹵烷基之基團(例如， $-CF_3$ 與 $-CH_2CF_3$)。

烷基及雜烷基之較佳取代基係選自： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、鹵素、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及 $-NO_2$ ，其中 R' 與 R'' 係如上文所定義。進一步較佳取代基係選自： $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、鹵素、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ 及 $-NO_2$ 。

芳基及雜芳基之合適取代基亦可改變且可包括但不限於鹵素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、全氟(C_1-C_4)烷氧基及全氟(C_1-C_4)烷基，取代基數量在0至芳環

系統上之可用價總數範圍內變化；且其中R'、R''及R'''係獨立選自氫、(C₁-C₈)烷基及雜烷基、未經取代之芳基及雜芳基、(未經取代之芳基)-(C₁-C₄)烷基及(未經取代之芳基)氧基-(C₁-C₄)烷基。

術語"醫藥學上可接受之鹽"意謂包括以相對無毒性酸或鹼(視在本文所述之化合物上提供之特定取代基而定)製備的活性化合物之鹽。當本發明之化合物含有相對酸性之官能基時，可藉由使該化合物之中性形式與足量所要鹼(純態抑或處於合適惰性溶劑中)接觸而獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、有機胺基鹽或鎂鹽或類似鹽。當本發明之化合物含有相對鹼性之官能基時，可藉由使該化合物之中性形式與足量所要酸(純態抑或處於合適惰性溶劑中)接觸而獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括源自無機酸(如，鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物)之鹽以及源自相對無毒性有機酸(如，乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、苯乙醇酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及其類似物)之鹽。亦包括諸如精胺酸及其類似物之胺基酸的鹽及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似物之有機酸的鹽(參見，例如，Berge等人(1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。本發明之一些特定化合物含有鹼性及酸性官能基兩者，其允許化合物

轉化為鹼加成鹽抑或酸加成鹽。

化合物之中性形式可藉由以習知方式使鹽與鹼或酸接觸且分離出母體化合物而再生。化合物之母體形式在一些物理性質(諸如，在極性溶劑中之溶解度)方面與各種鹽形式不同，但在其他方面對於本發明之目的，鹽與化合物之母體化合物相當。

除鹽形式之外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所述之化合物的前藥為在生理條件下易於經歷受化學變化以提供本發明之化合物的彼等化合物。另外，在離體環境中前藥可藉由化學或生物化學方法轉化為本發明之化合物。舉例而言，當將前藥置放入經皮貼片貯庫中時可藉由合適沒或化學試劑緩慢轉化為本發明之化合物。前藥常為有用的，此係因為在一些情況下其可較母體藥物更易投藥。其可能例如藉由口服而為生物所利用而母體藥物則不能。前藥亦可在醫藥組合物中具有優於母體藥物之改良溶解度。廣泛多種前藥衍生物在此項技術中係已知的，諸如依賴於前藥之水解分裂或氧化活化的彼等前藥。前藥之一非限制性實例將為以酯("前藥")投藥的本發明之化合物，但接著其被代謝性水解為活性實體羧酸。另外實例包括化合物之肽基衍生物。

如本文所使用之"溶劑合物"係指本發明之化合物或其鹽，其進一步包括藉由非共價分子間作用力結合的化學計量或非化學計量之量之溶劑。在溶劑為水之狀況下，溶劑合物為水合物。

本發明之某些化合物可以多種結晶或非晶形形式存在。通常所有物質形式對本發明預期之用途而言係等效的且意欲處於本發明之範疇內。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋體、對映異構體、非對映異構體、幾何異構體及獨立異構體皆意欲涵蓋於本發明之範疇內。

如本文所使用且除非另有陳述，否則術語"立體異構體"或"立體異構純"意謂化合物之一種立體異構體，該立體異構體大體上不含彼化合物之其他立體異構體。舉例而言，具有一個對掌性中心的立體異構純之化合物將大體上不含該化合物的相反之對映異構體。具有兩個對掌性中心的立體異構純之化合物將大體上不含該化合物之其他非對映異構體。典型立體異構純之化合物包含大於約80重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約20重量%的該化合物之其他立體異構體，更佳為包含大於約90重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約10重量%的該化合物之其他立體異構體，尤佳為包含大於約95重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約5重量%的該化合物之其他立體異構體，且最佳為包含大於約97重量%的該化合物之一種立體異構體及小於約3重量%的該化合物之其他立體異構體。應注意若某一結構或某一結構之部分的立體化學未用(例如)粗線或虛線表示，則應將該結構或該結構之部分理解為涵蓋其所有立體異構體。用波狀線繪製之鍵表示R對映異構體、S對映異構體或兩種立體異構體之混合物。

本發明之多種化合物含有一或多個對掌性中心，且可作為對映異構體之外消旋混合物、非對映異構體之混合物或對映異構純或光學純之化合物而存在。本發明涵蓋該等化合物之立體異構純形式的用途以及彼等形式之混合物的用途。舉例而言，包含本發明之特定化合物之等量或不等量對映異構體的混合物可用於本發明之方法及組合物中。該等異構體可經由不對稱合成而得或可使用標準技術(諸如，對掌性管柱或對掌性解析劑)進行解析而得。參見，例如，Jacques, J. 等人，*Enantiomers, Racemates 及 Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)；Wilén, S. H. 等人，*Tetrahedron*, 33:2725 (1997)；Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*(McGraw-Hill, NY, 1962)；及 Wilén, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*，第268頁(E.L. Eliel編，Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

本發明之化合物在組成該等化合物之一或多個原子處亦可含有非自然比例之原子同位素。舉例而言，可用放射性同位素(諸如，氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C))對該等化合物進行放射性標記。經放射性標記之化合物可用作治療劑或預防劑、研究試劑(例如，GPR40檢定試劑)及診斷劑(例如，活體內成像劑)。本發明之化合物的所有同位素變體(無論是否有放射性)意欲涵蓋於本發明之範疇內。

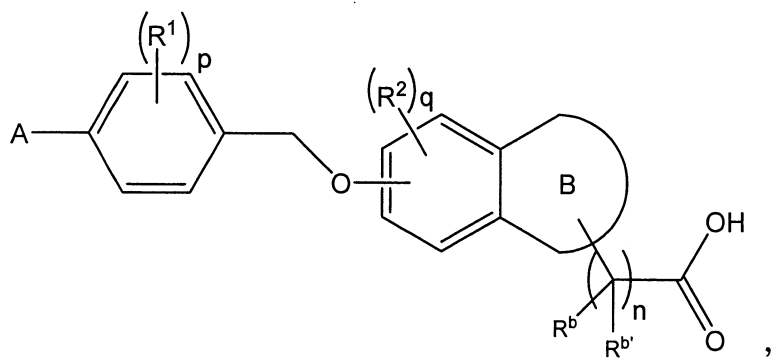
在一些實施例中，本發明之化合物調節GPR40。視生物環境(例如，細胞類型、個體之病理狀況等)而定，該等化

合物可調節(例如，激活或抑制)GPR40之作用。該等化合物藉由調節GPR40而提供作用能在個體中調節胰島素含量之治療劑。該等化合物提供用作用於調節對GPR40之調節敏感之疾病及病症及/或由GPR40介導之疾病及病症及/或由胰腺 β 細胞介導之疾病及病症的治療劑。如上所述，該等疾病及病症之實例包括糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素抵抗、癌症、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、酮酸症、低血糖症、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、腎炎、血栓性病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、皮膚病、消化不良及水腫。另外，該等化合物可用於治療及/或預防該等疾病及病症(例如，第II型糖尿病、性功能障礙、消化不良等)之併發症。

儘管咸信本發明之化合物係藉由與GPR40相互作用而發揮其作用，但該等化合物藉由其而起作用之作用機制不為本發明之限制性實施例。

本發明所預期之化合物包括但不限於本文提供之例示性化合物。

在一態樣中，本發明提供式I之化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

A係選自芳基或雜環基；

B為5員至7員碳環或雜環；

R^1 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

R^2 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

n係選自0、1或2；

p係選自0、1或2；

q係選自0、1或2；

若p為2，則獨立選擇各 R^1 ；

若q為2，則獨立選擇各 R^2 ；且

R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自-H或鹵基。

在該等實施例中，上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況可經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

B環可進一步經酮基(=O)取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中，若B為包含四個C原子之5員環，則B不包括O原子。

在式I之化合物之一些實施例中， R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自H及F。在一些該等實施例中，n為1且 R^b 與 $R^{b'}$ 皆為H抑或皆為F。在一些實施例中， R^b 與 $R^{b'}$ 皆為H。

在式I之化合物之一些實施例中， n 為1。

在式I之化合物之一些實施例中， p 為0。

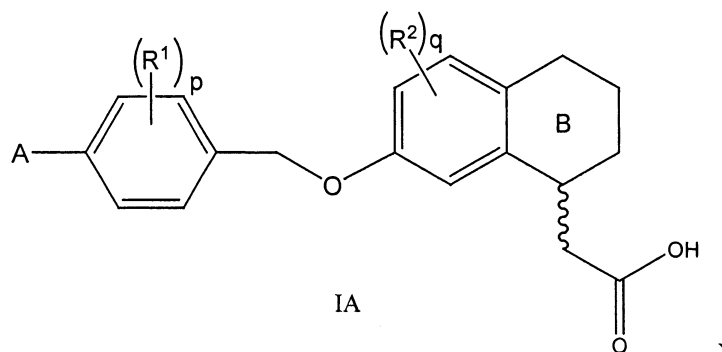
在式I之化合物之一些實施例中， q 為0。

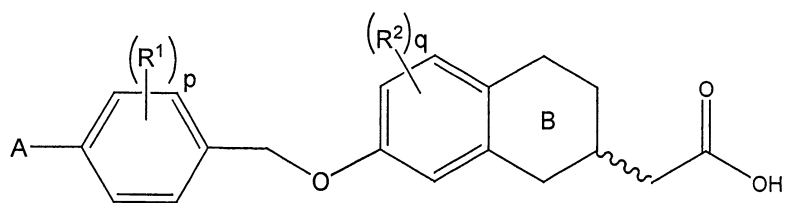
在式I之化合物之一些實施例中， A 為視情況可經取代之芳基。在一些該等實施例中， A 為未經取代之苯基或為經至少一個氟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代之苯基。在其他該等實施例中， A 為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

在式I之化合物之一些實施例中， B 為5員或6員碳環或雜環。在一些該等實施例中， B 為5員或6員碳環。在其他實施例中， B 為包括一個選自 N 、 O 或 S 之雜原子的雜環。在一些實施例中， B 環不為芳環且係至少部分飽和的。

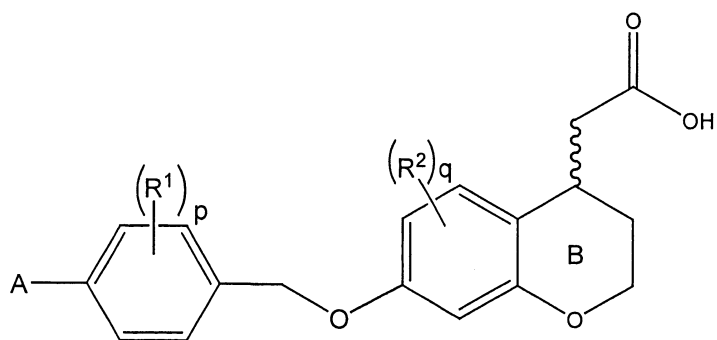
在式I之化合物之一些實施例中， B 環係經諸如甲基、乙基、丙基或丁基之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。在一些該等實施例中， B 環係經甲基取代。在其他實施例中， B 環不包括任何其他取代基。

在式I之化合物之一些實施例中，化合物之式係選自：

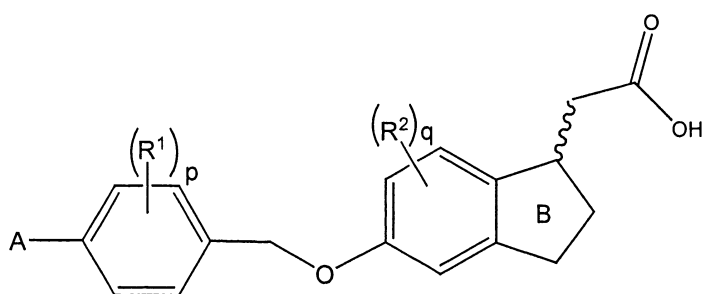




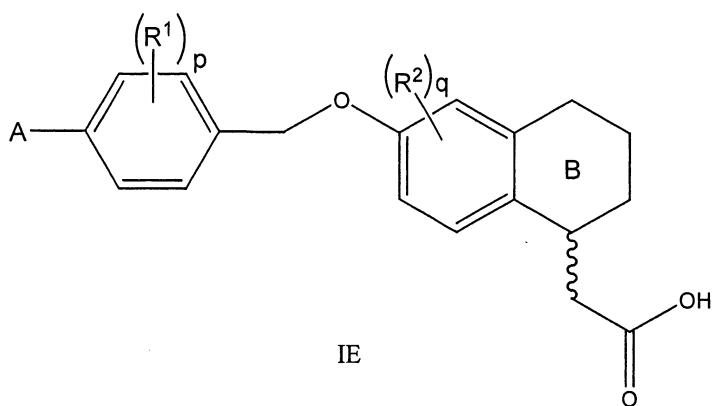
IB



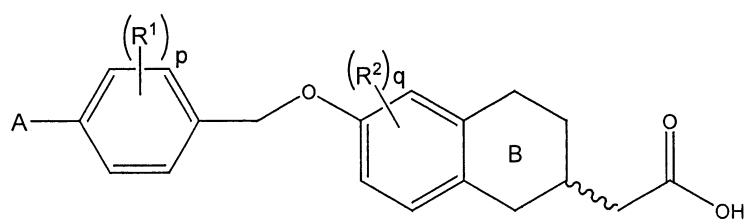
IC



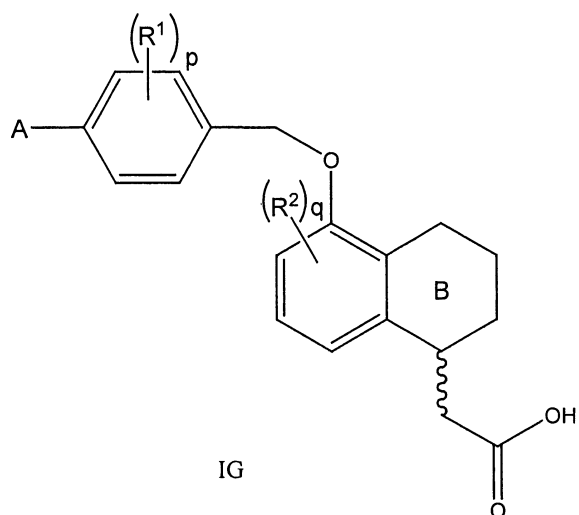
ID



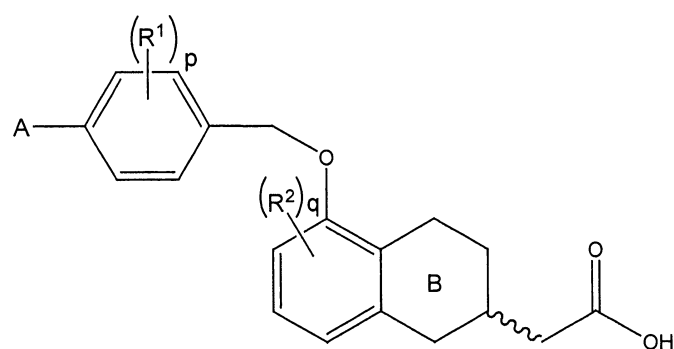
IE



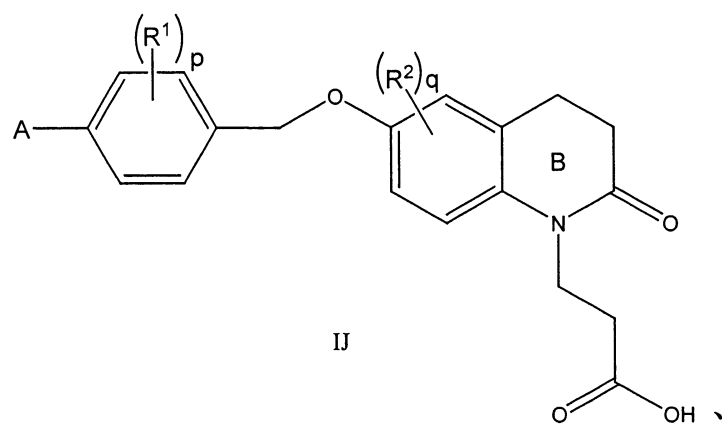
IF



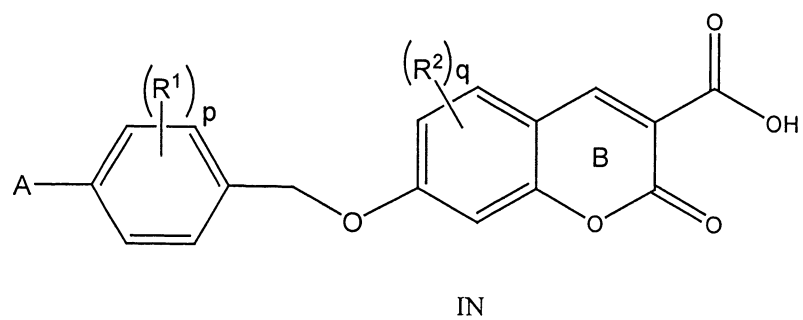
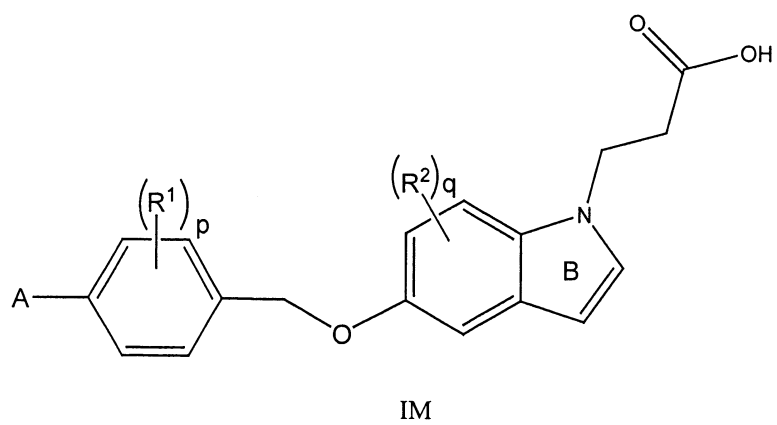
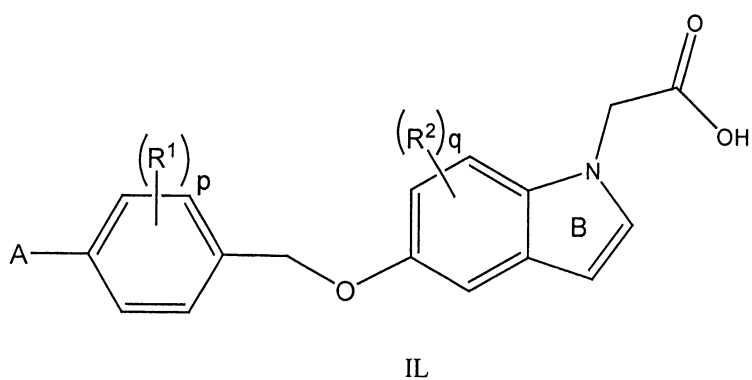
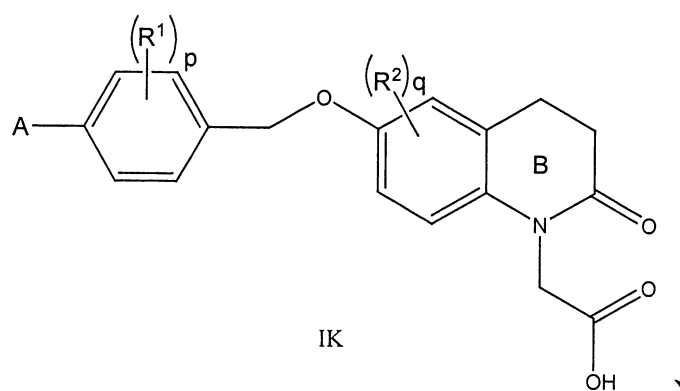
IG

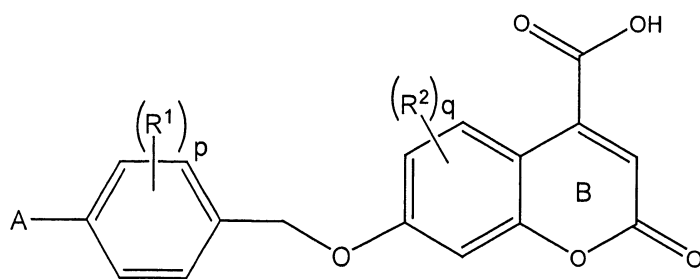


IH

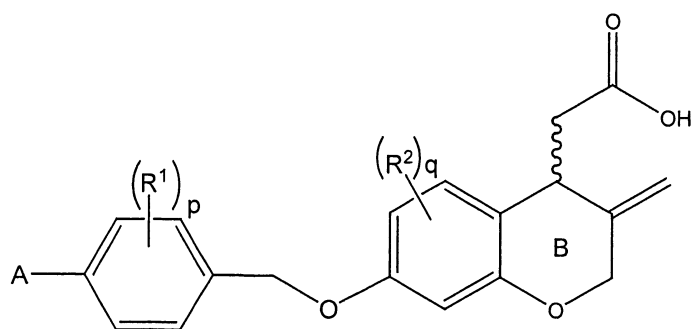


IJ

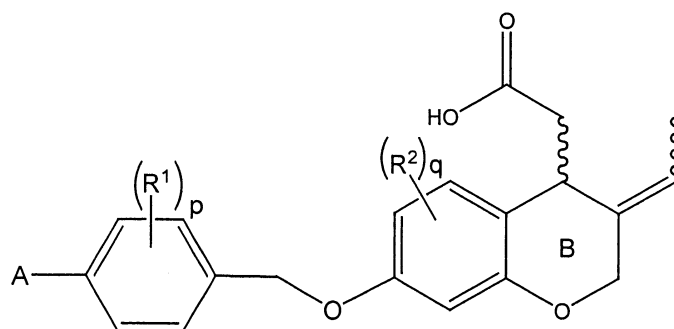




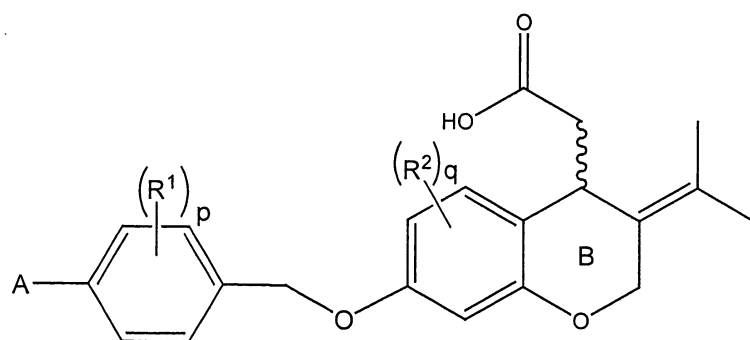
IO



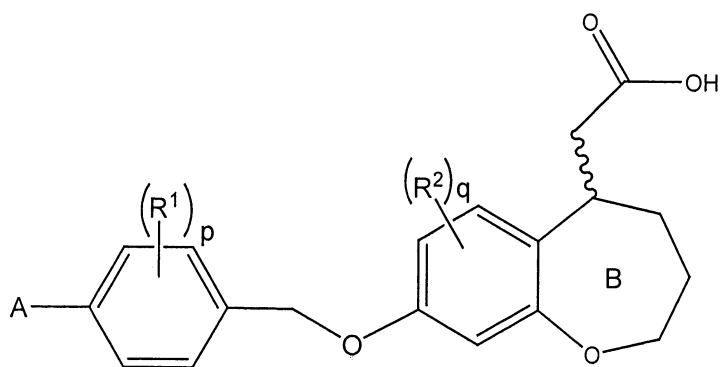
IP



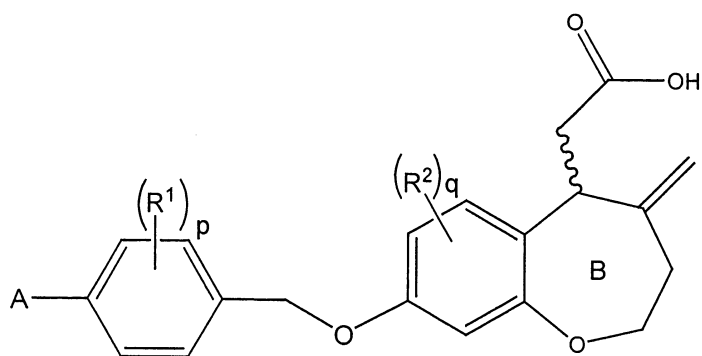
IQ



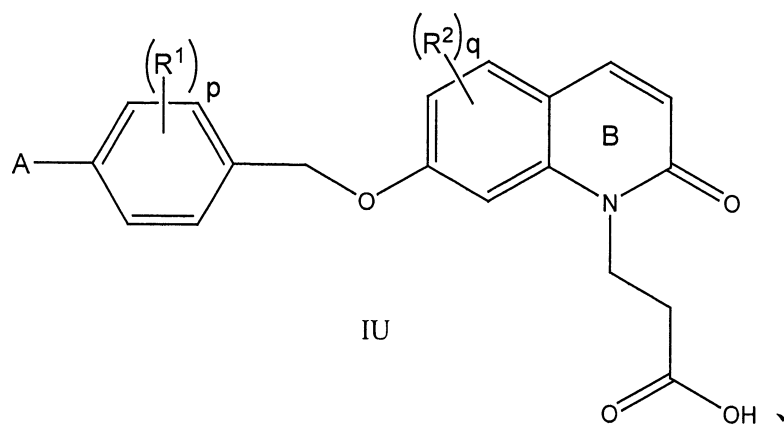
IR



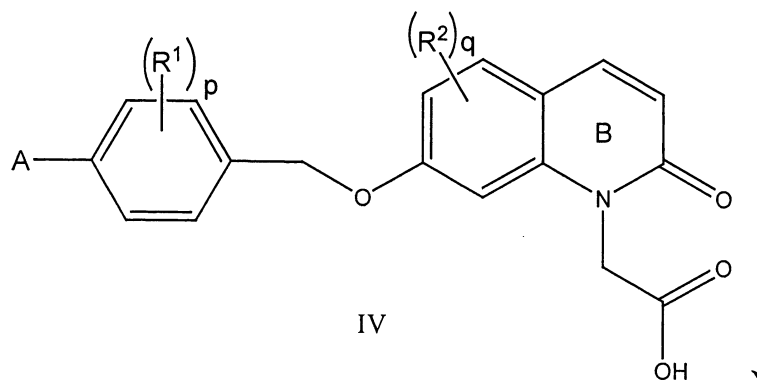
IS



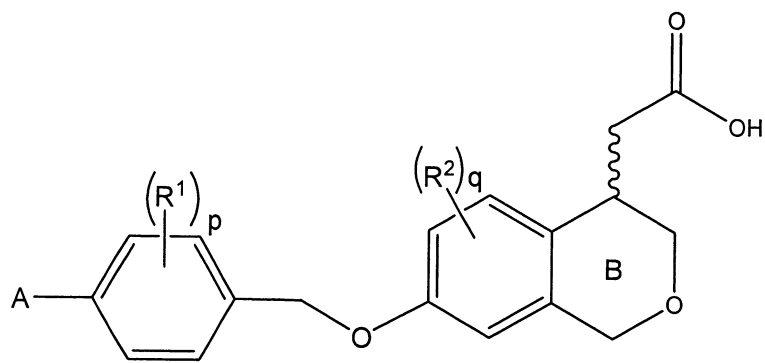
IT



IU

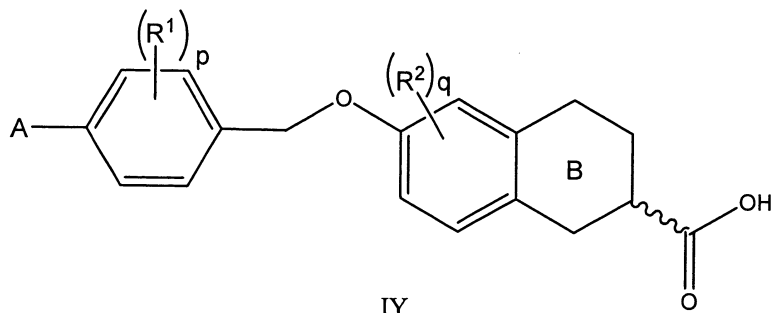


IV



IW

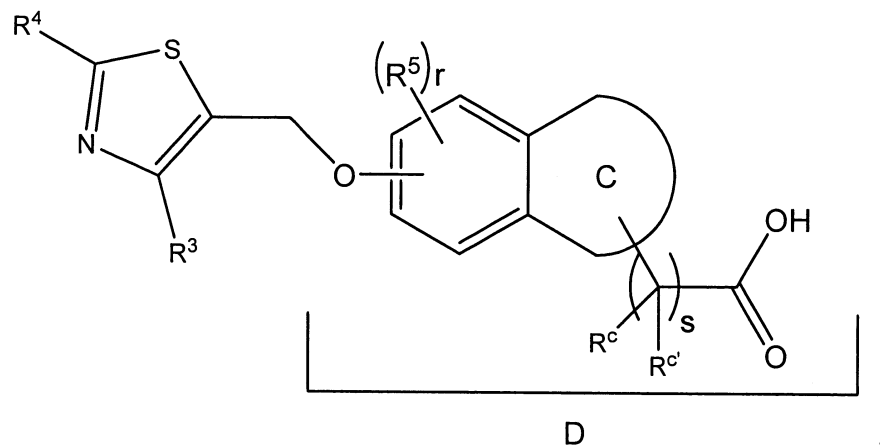
， 或



IY

在該等實施例中，B環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基取代或可包括式=CR^aR^{a'}之基團，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。其中B環包括酮基取代基之化合物的實例包括但不限於IJ、IK及IO。其中B環係經式=CR^aR^{a'}之基團取代之化合物的實例包括但不限於IP、IQ及IR。在上述結構中，波狀鍵表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當該波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。在一些實施例中，化合物之式為如上所示之結構中之任一或多種。

在另一態樣中，本發明提供式II之化合物：



II

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

C為5員至7員碳環或雜環；

D為如上所示之化合物的片段；

R^3 係選自-H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為芳基；

R^5 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

s係選自0、1或2；

r係選自0、1或2；

若r為2，則獨立選擇各 R^5 ；且

R^c 與 $R^{c'}$ 係獨立選自-H及鹵基。

在該等實施例中，上述烷基及芳基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況可經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

C環可進一步經酮基(=O)取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基。

在式II之化合物之一些實施例中， R^c 與 $R^{c'}$ 係獨立選自H及F。在一些該等實施例中，s為1且 R^c 與 $R^{c'}$ 皆為H抑或皆為F。在一些實施例中， R^c 與 $R^{c'}$ 皆為H。

在式II之化合物之一些實施例中，s為1。

在式II之化合物之一些實施例中， r 為0。

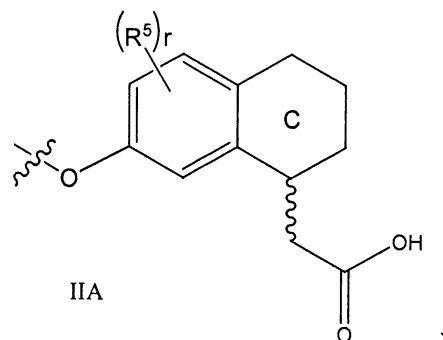
在式II之化合物之一些實施例中， R^4 為未經取代之苯基或為經至少一個氰基、鹵基、 $-CF_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 或 C_1-C_6 烷氧基取代之苯基。在一些該等實施例中， R^4 為經甲基取代之苯基。在一些該等實施例中， R^4 為在對位上經甲基取代之苯基。

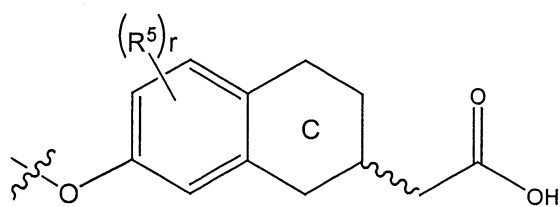
在式II之化合物之一些實施例中， R^3 為 C_1-C_6 烷基。在一些該等實施例中， R^3 為甲基、乙基或丙基。在該等實施例中之一些實施例中， R^3 為甲基。

在式II之化合物之一些實施例中， C 為5員或6員碳環或雜環。在一些該等實施例中， C 為5員或6員碳環。在其他實施例中， C 為包括一個選自N、O或S之雜原子的雜環。在一些實施例中， C 環不為芳環且係至少部分飽和的。

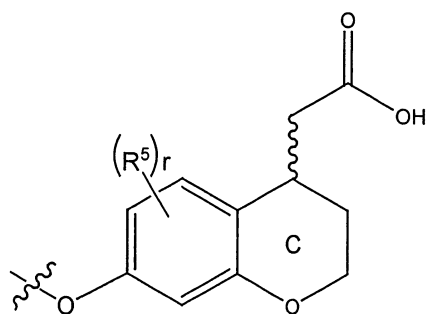
在式II之化合物之一些實施例中， C 環係經諸如甲基、乙基、丙基或丁基之 C_1-C_6 烷基取代。在一些該等實施例中， C 環係經甲基取代。在其他實施例中， C 環不包括任何其他取代基。

在式II之化合物之一些實施例中，片段D之式係選自：

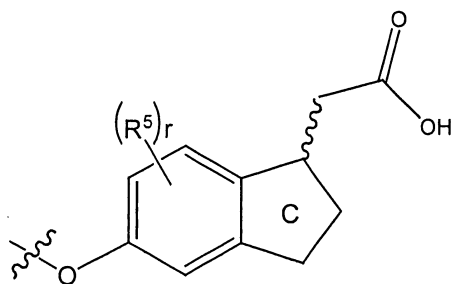




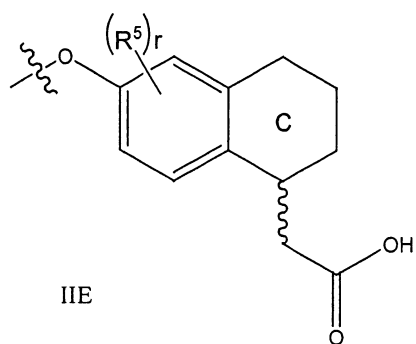
IIB



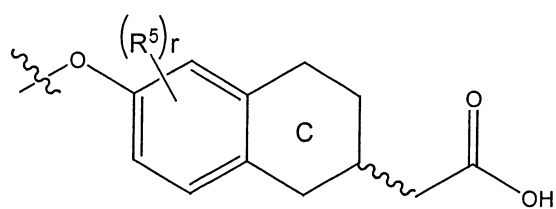
IIC



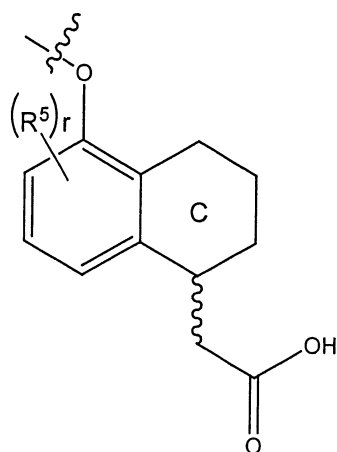
IID



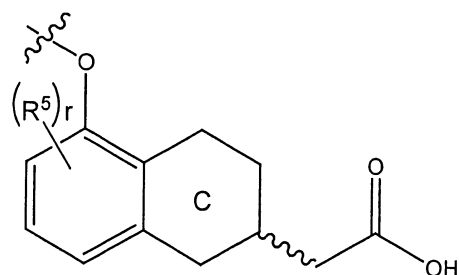
IIE



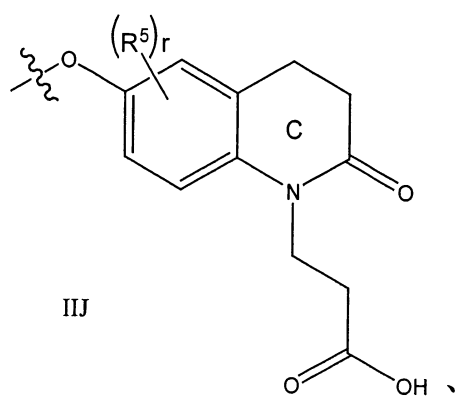
IIF



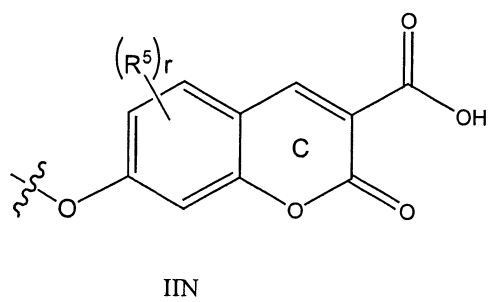
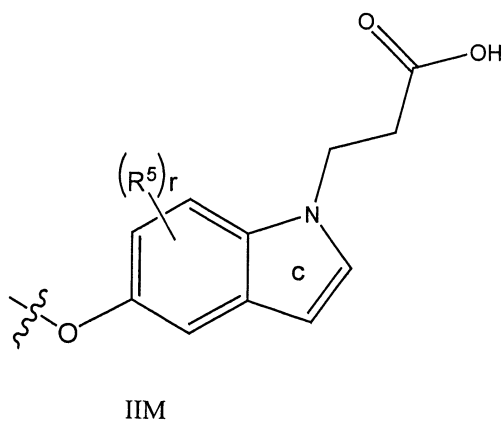
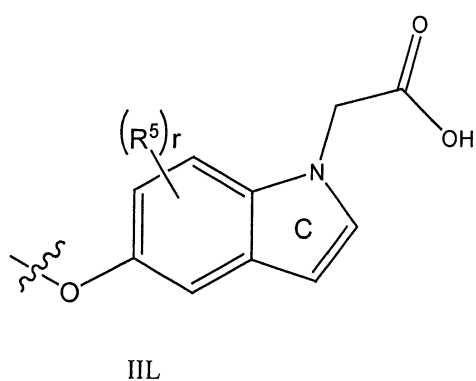
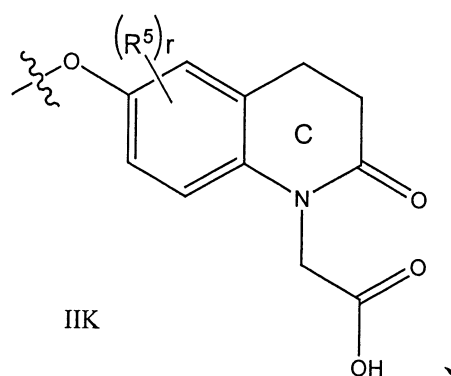
IIG

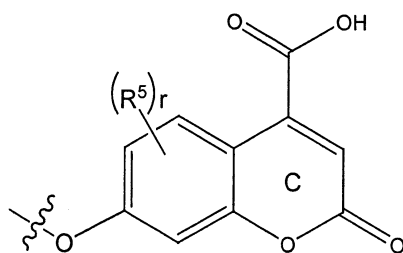


IIH

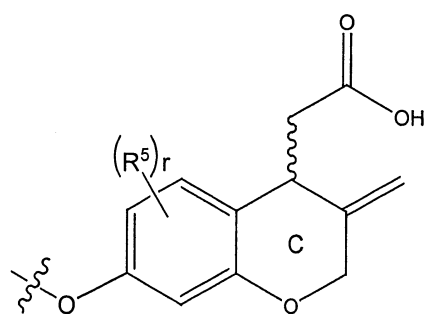


IIJ

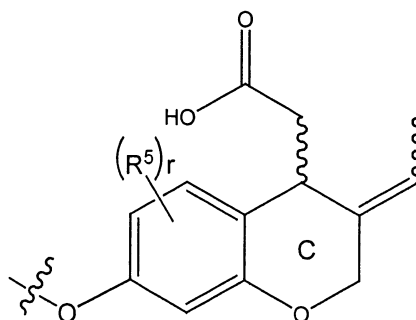




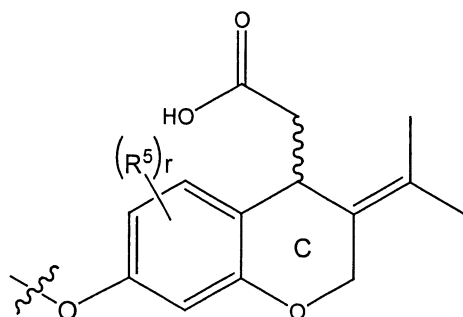
IIO



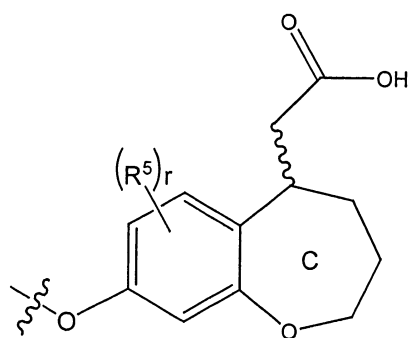
IIP



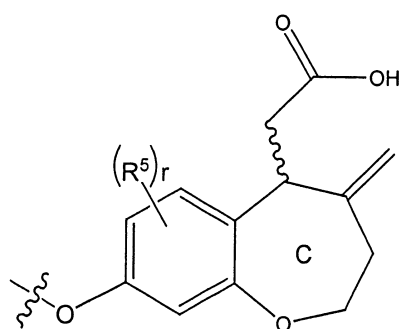
IIQ



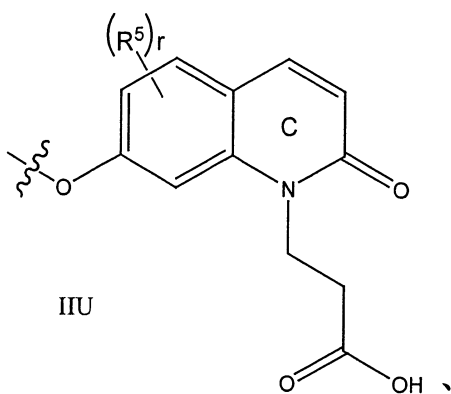
IIR



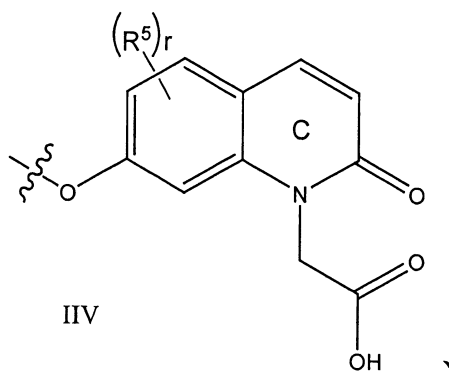
IIS



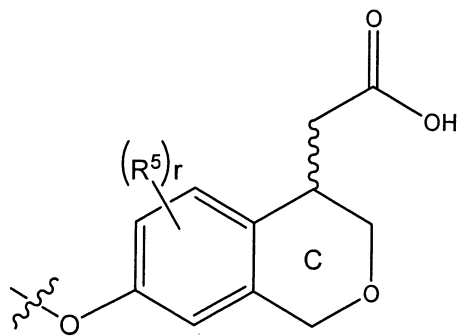
IIT



IIU

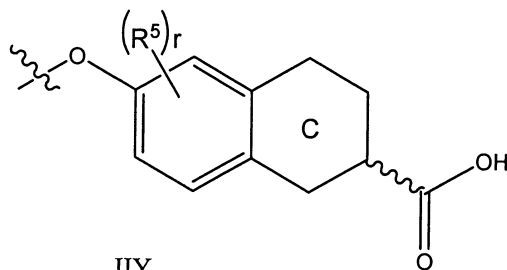


IIV



IIW

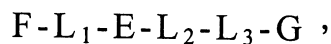
， 或



IIY

在該等實施例中，C環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。在如上所示之結構中，波狀鍵在繪製穿過一鍵時係表示一連接點，表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。在一些實施例中，化合物之式為如上所示之結構式中之任一或多種。

在另一態樣中，本發明提供式III之化合物：



III

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

E係選自芳基或雜環基；

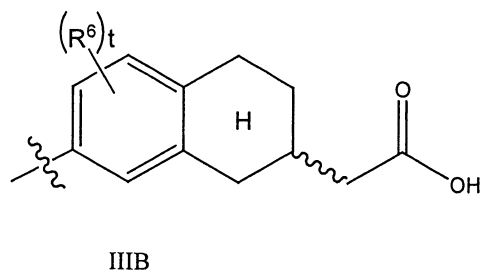
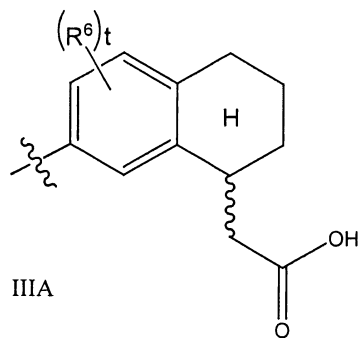
F係選自-H、芳基或雜環基；

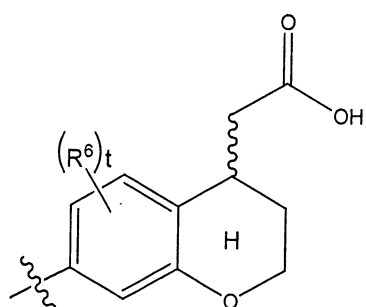
L₁係選自鍵、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-、-SO-或-SO₂-；

L₂係選自-(CH₂)_m-或-O-(CH₂)_m-，其中m係選自1或2；

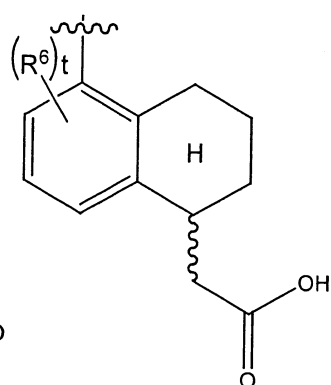
L₃為-O-、-NH-、-S-，或若L₂與L₃組合，則其表示式-CH=CH-或-C(=CH₂)-之基團；且

G係選自：

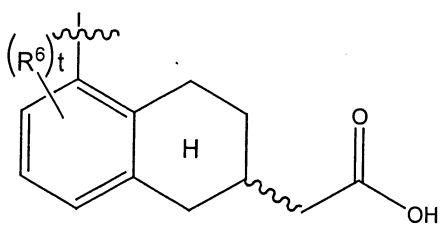




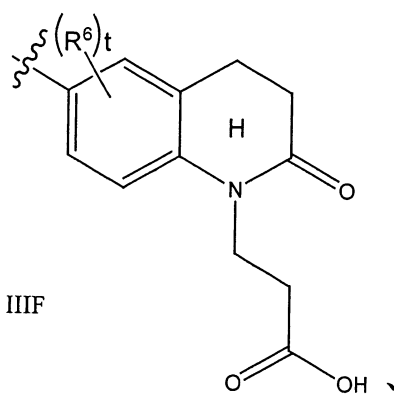
III C



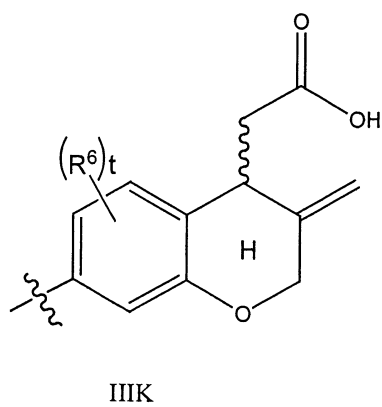
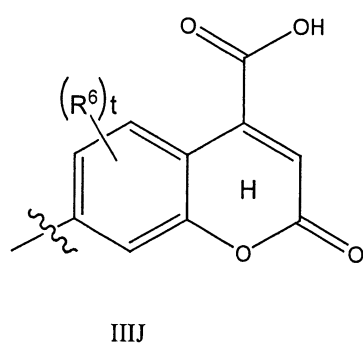
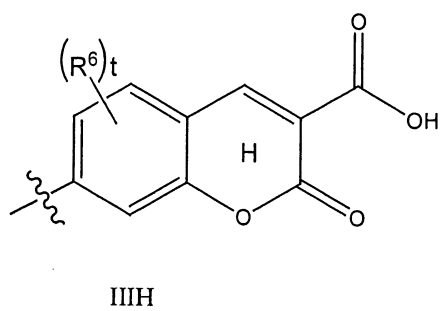
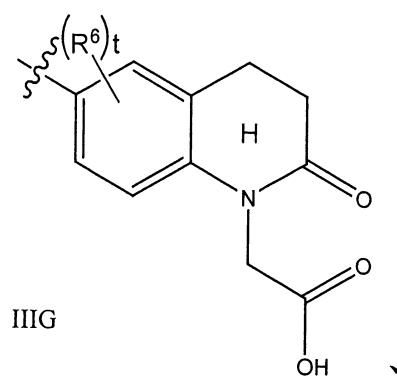
III D

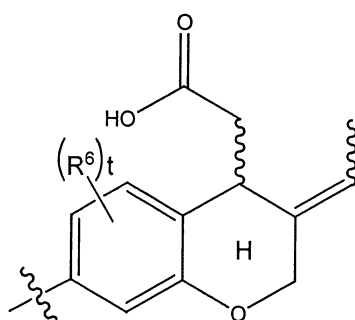


III E

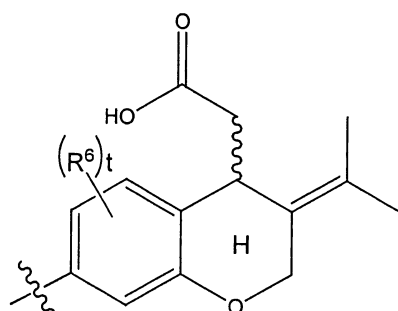


III F

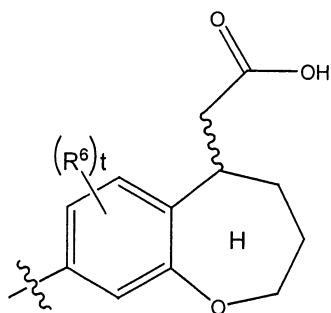




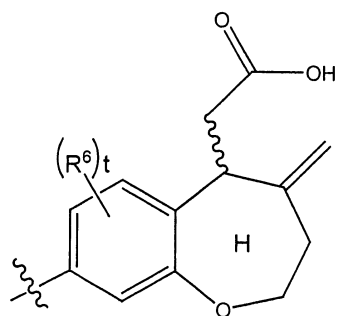
III L



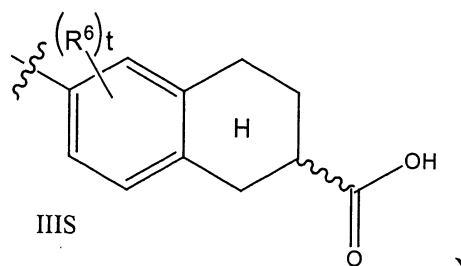
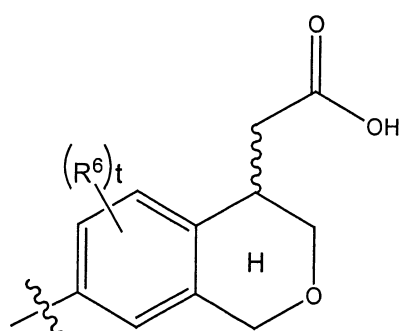
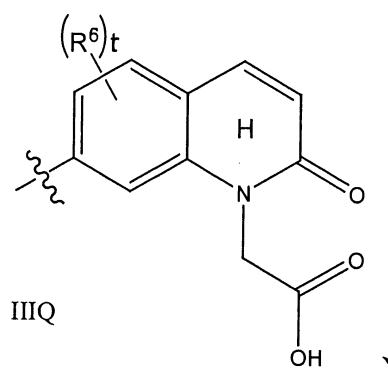
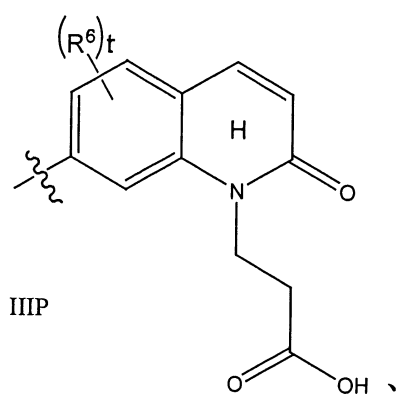
III M

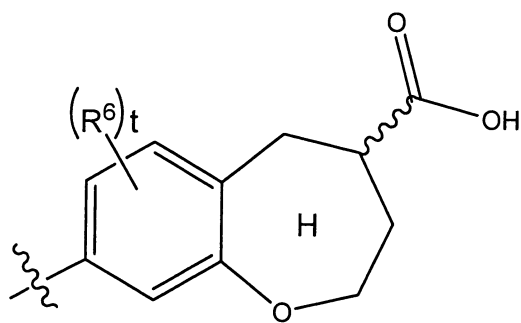


III N



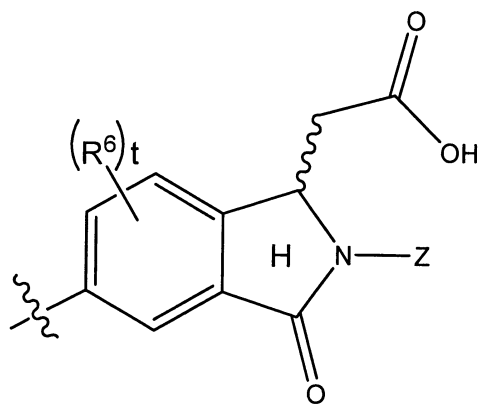
III O





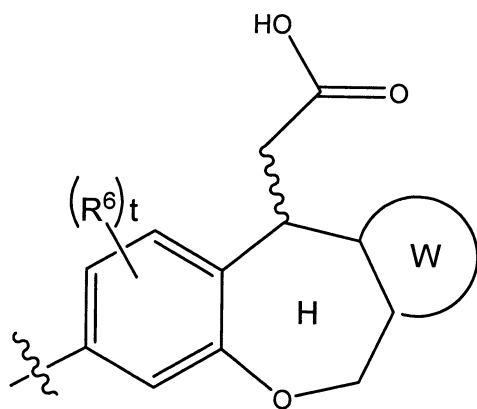
III T

,



III U

， 或



III V

,

其中：

R^6 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

t係選自0、1或2；

若t為2，則獨立選擇各 R^6 ；

Z係選自H及 C_1-C_6 烷基；且

W為5員至7員雜環。

H環可進一步經鹵基、 C_1-C_6 烷基、酮基、 C_2-C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1-C_4 烷基。波狀鍵在繪製穿過一鍵時係表示一連接點，表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。若G為IIIT， L^3 為-O-， L^2 為 $-(CH_2)-$ ， L^1 為鍵，E為未經取代之苯環，且F與 L^2 係以間位取代模式定位於E上，則F不經兩個甲基取代。若G為IIIT， L^3 為-O-， L^2 為 $-(CH_2)-$ ， L^1 為-O-，E為未經取代之苯環，且 L^1 與 L^2 係以間位取代模式定位於E上，則F不為未經取代之苯環。上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C_1-C_6 烷氧基，

視情況可經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C₁-C₆羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C₁-C₆烷基)；

C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

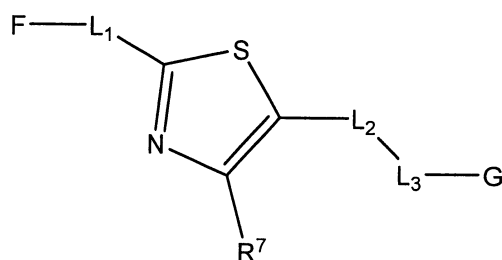
在式 III 之化合物之一些實施例中，L₁為鍵或-O-。在一些該等實施例中，L₁為鍵。在其他該等實施例中，L₁為-O-。

在式 III 之化合物之一些實施例中，L₃為-O-，或若L₂與L₃組合，則其表示式-CH=CH-或-C(=CH₂)-之基團。

在式 III 之化合物之一些實施例中，L₃為-O-。在一些實施例中，L₃為-O-；L₂為-(CH₂)_m-且m為1；E為視情況可經取代之苯基或噻唑。在一些該等實施例中，L₁為鍵且F為視情況可經取代之苯基。

在式 III 之化合物之一些實施例中，L₂為-(CH₂)_m-且m為1。

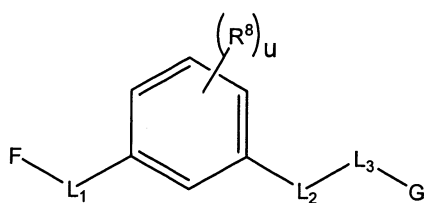
在式 III 之化合物之一些實施例中，E 為視情況可經取代之噻唑基。在一些該等實施例中，化合物具有式 IV，其中 R^7 係選自 -H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基，且其他變數具有其他實施例中之任何定義，



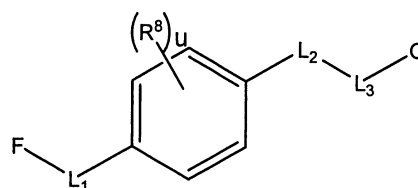
IV

在一些該等實施例中， R^7 為諸如甲基之 C_1 - C_6 烷基。

在式 III 之化合物之一些實施例中，E 為視情況可經取代之苯基。在一些該等實施例中，化合物具有式 VA 或 VB，其中 R^8 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH 或 C_1 - C_6 烷氧基；u 係選自 0、1 或 2；若 u 為 2，則獨立選擇各 R^8 ，且其他變數具有其他實施例中之任何值，



VA



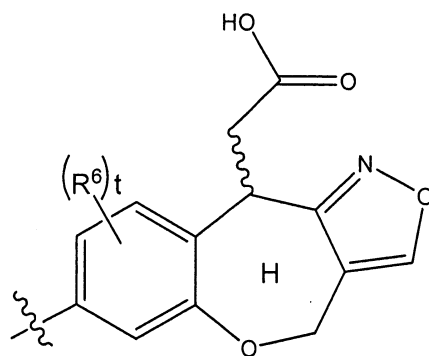
VB

在式 III 之化合物之一些實施例中，F 為未經取代之苯基或經至少一個氰基、- CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、-OH 或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基。在一些該等實施例中，F 為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

在式 III 之化合物之一些實施例中，若 G 係選自 IIIT，則 F 不為經兩個甲基取代之芳基。

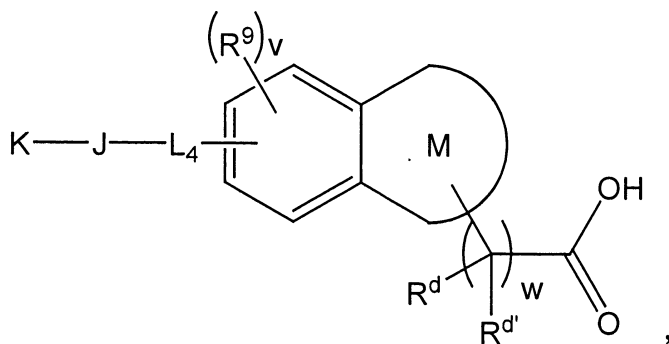
在式 III 之化合物之一些實施例中，G 係選自 IIIA 至 IIIS 中之一者。在其他實施例中，G 係選自 IIIT、IIIU 或 IIIV 中之一者。在其中 G 為 IIIU 之一些實施例中，Z 為 H，而在其他該等實施例中，Z 為甲基。

在其中 G 為 IIIV 的式 III 之化合物之一些實施例中，W 為具有 5 個或 6 個環成員之雜環。在一些該等實施例中，W 為雜芳基環。在一些該等實施例中，W 為異噁唑。在一些該等實施例中，IIIV 具有式 IIIV'。



IIIV'

在另一態樣中，本發明提供式 VI 之化合物：



VI

及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥，

其中：

J係選自芳基或雜環基；

K係選自 -H、-CF₃、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、-O-芳基、芳基或雜環基；

M為5員至7員碳環或雜環；

L₄係選自 -CH₂CH₂-、-CH=CH- 或 -C(=CH₂)-；

R⁹係選自鹵基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

v係選自0、1或2；

w係選自0、1或2；

若v為2，則獨立選擇各R⁹；且

R^d與R^{d'}係獨立選自-H及鹵基，

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C₁-C₆烷氧基，

視情況可經鹵基取代之C₁-C₆烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C₁-C₆羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C₁-C₆烷基)；

C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基，

且此外其中M環可進一步經酮基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。

在式VI之化合物之一些實施例中，R^d與R^{d'}係獨立選自H及F。在一些該等實施例中，w為1，且R^d與R^{d'}皆為H抑或皆為F。在一些實施例中，R^d與R^{d'}皆為H。

在式VI之化合物之一些實施例中，w為1。

在式VI之化合物之一些實施例中，v為0。

在式VI之化合物之一些實施例中，J為視情況可經取代之芳基。

在式VI之化合物之一些實施例中，J為視情況可經取代之噻唑基。

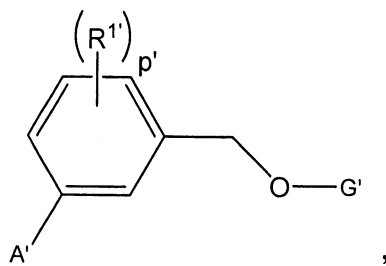
在式VI之化合物之一些實施例中，M為6員碳環或雜環。在一些該等實施例中，M為6員碳環。在其他實施例

中，M為包括一個選自N、O或S之雜原子的雜環。在一些實施例中，M環不為芳環且係至少部分飽和的。

在式VI之化合物之一些實施例中，M環係經諸如甲基、乙基、丙基或丁基之 C_1 - C_6 烷基取代。在一些該等實施例中，M環係經甲基取代。在其他實施例中，M環不包括任何其他取代基。

在式I、式II、式III及/或式VI之化合物之一些實施例中，B環、C環、H環或M環係經 $=CR^aR^{a'}$ 基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H及 C_1 - C_4 烷基。

在另一態樣中，本發明提供式VII之化合物：



VII

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

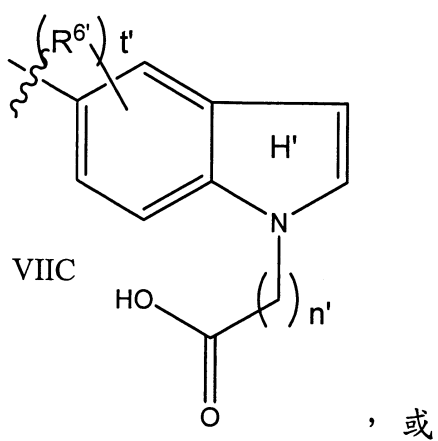
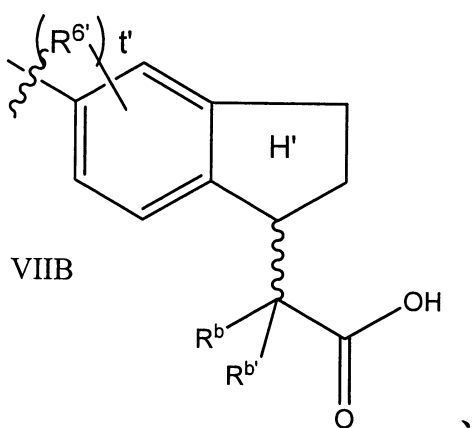
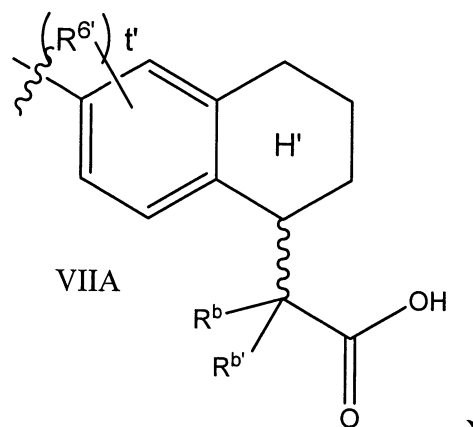
A' 係選自芳基或雜環基；

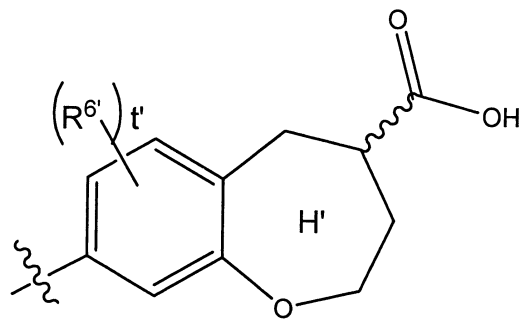
$R^{1'}$ 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

p' 係選自0、1或2；

若 p 為2，則獨立選擇各 $R^{1'}$ ；且

G' 係選自：





VIID

其中：

$R^{6'}$ 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

t' 係選自 0、1 或 2；

若 t' 為 2，則獨立選擇各 $R^{6'}$ ；

R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自 -H 及鹵基；且

n' 係選自 1 或 2，

且此外其中 H' 環可進一步經鹵基、 C_1 - C_6 烷基、酮基、 C_2 - C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 或 C_1 - C_4 烷基，且波狀鍵在繪製穿過一鍵時係表示一連接點或表示獨立之 R 對映異構體與 S 對映異構體或表示 R 對映異構體與 S 對映異構體之混合物；

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經 1 至 3 個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經 1 至 5 個

選自以下基團之取代基取代：

C_1-C_6 烷氧基，

視情況可經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1-C_6 羥烷基，或

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

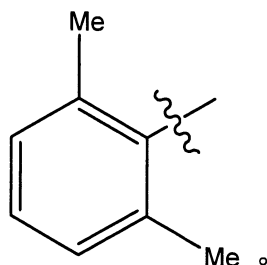
鹵基，

羥基，

硝基，或

$-O-$ 芳基，

且此外其中 A' 不具有下式：



在式 VII 之化合物之一些實施例中， A' 為經至少一個氰

基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代之苯基。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， A' 為經至少一個 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， p' 為 0。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， t' 為 0。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， G' 為 VIIA。在其他實施例中， G' 為 VIIB。在又其他實施例中， G' 為 VIIC。在又其他實施例中， G' 為 VIID。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 未經進一步取代。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 係經 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基取代。

在式 VII 之化合物之一些實施例中， H' 係經式 $=\text{CR}^a\text{R}^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $\text{R}^{a'}$ 係獨立選自 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。

在其他態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包括醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及本文所述之實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥中之任一者。在其他態樣中，本發明因而亦提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥中之任一者在製備藥物中的用途。可根據本文所述之方法使用該等藥物。

在一些實施例中，本發明之化合物包含立體異構純之立

體異構體。在其他實施例中，化合物包含立體異構體之混合物。在一些實施例中，化合物包含立體異構純之S對映異構體。在其他實施例中，化合物包含立體異構純之R對映異構體。在再其他實施例中，化合物包含S對映異構體與R對映異構體之混合物。

在另一態樣中，本發明提供適於醫藥用途之醫藥組合物，其包含本發明之一或多種化合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

如本文所使用之術語"組合物"意欲涵蓋包含指定成份(且若指出則以指定量)之產物以及直接或間接地由指定量之指定成份的組合形成之任何產物。術語"醫藥學上可接受"意謂載劑或賦形劑與調配物之其他成份相容且對其接受者而言沒有毒性。

組合調配物可改良本發明之化合物(本文稱為活性成份)之一或多種藥物動力學性質(例如，口服生物可用性、膜滲透率)。

用於投予本發明之化合物的醫藥組合物可便利地以單位劑型提供且可藉由此項技術中熟知之方法中之任一種進行製備。所有方法包括使活性成份與構成一或多種配合劑之載劑組合的步驟。通常，醫藥組合物係藉由如下方法而製備：均一且均勻地將活性成份與液體載劑或經精細分開之固體載劑或兩者組合，且若有必要則接著使產物成形為所要調配物。在醫藥組合物中，包括足以對疾病之進程或病狀產生所要效果之量的活性目標化合物。

含有活性成份之醫藥組合物可呈適於口服使用之形式，例如，作為錠劑、口含錠、含片、水性或油性懸浮液、分散性散劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。意欲供口服使用之組合物可根據用於製造醫藥組合物之技術中已知的任何方法進行製備。該等組合物可含有一或多種選自甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑的試劑以便提供醫藥學上極佳且味美之製劑。錠劑含有與其他適於製造錠劑的無毒性之醫藥學上可接受之賦形劑混雜的活性成份。該等賦形劑可為(例如)：惰性稀釋劑，諸如，碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒及崩解劑，例如，玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如，澱粉、明膠或阿拉伯膠；以及潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可未被包衣或其可藉由習知技術進行包衣以在胃腸道中延緩崩解及吸收且藉此提供較長時段內之持續作用。舉例而言，可採用延時物質，諸如，單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號、第4,160,452號及第4,265,874號中所述之技術進行包衣以形成用於控制釋放之滲透治療錠劑。

用於口服投藥及使用之調配物亦可呈現為硬明膠膠囊，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或為軟明膠膠囊，其中活性成份係與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液含有與適於製造水性懸浮液之賦形劑混雜的活性物質。該等賦形劑為懸浮劑，例如，羧甲基纖維素

鈉、甲基纖維素、羥基-丙基甲基纖維素、褐酸鈉、聚乙
烯吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或濕潤劑可為天
然存在之磷脂(例如，卵磷脂)或氧化烯與脂肪酸之縮合產
物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)或氧化乙烯與長鏈脂族醇之
縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)或氧化乙烯與源
自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物(諸如，聚氧乙烯山
梨糖醇單油酸酯)或氧化乙烯與源自脂肪酸與己糖醇酐之
偏酯的縮合產物(例如，聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。
水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(例如，對羥基苯甲
酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或
多種調味劑及一或多種甜味劑(諸如，蔗糖或糖精)。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如，花
生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或於礦物油(諸如，液
體石蠟)中而調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如，蜂
蠟、硬石蠟或鯨臘醇。可添加諸如以上所述之彼等試劑的
甜味劑以及調味劑以提供味美之口服製劑。該等組合物可
藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑而保藏。

適於藉由添加水而製備水性懸浮液之分散性散劑及顆粒
提供與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混雜之
活性成份。合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑係藉由上面已提
及之彼等試劑而例示。另外之賦形劑(例如，甜味劑、調
味劑及著色劑)亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可以水中油乳液之形式存在。油
相可為植物油(例如，橄欖油或花生油)或礦物油(例如，液

體石蠟)或該等油之混合物。合適乳化劑可為天然存在之膠狀物(例如,阿拉伯膠或黃蓍膠)、天然存在之磷脂(例如,大豆、卵磷脂)及源自脂肪酸與己糖醇酐之酯或偏酯(例如,脫水山梨糖醇單油酸酯)以及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物(例如,聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

糖漿及醑劑可與甜味劑(例如,甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)一起進行調配。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑及調味劑以及著色劑。

醫藥組合物可以無菌注射用水性或油質懸浮液之形式。該懸浮液可使用已於上面提及之彼等合適分散劑或濕潤劑以及懸浮劑且根據已知技術進行調配。該無菌注射用製劑亦可為無毒性之非經腸可接受稀釋劑或溶劑中的無菌注射用溶液或懸浮液,例如,作為在1,3-丁二醇中之溶液。可採用的可接受之媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外,按習知採用無菌、不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為達成此目的,可採用任何刺激性小之不揮發性油,包括合成之甘油一酯或甘油二酯。此外,諸如油酸之脂肪酸提供在製備可注射劑中之用途。

醫藥組合物亦可以用於藥物之直腸投藥的栓劑形式進行製備。該等組合物可藉由使藥物與合適非刺激性賦形劑混合進行製備,該賦形劑在常溫下係固體但在直腸溫度下為液體且將因此在直腸中溶解以釋放藥物。該等物質之實例

包括但不限於可可脂及聚乙二醇。

對於局部使用而言，可製備且採用含有化合物之乳膏、軟膏、凝膠劑、溶液、懸浮液及其類似物。如本文所使用之局部應用亦意謂包括漱口水及含漱劑之使用。

本發明之醫藥組合物及方法可進一步包含如本文所表明的可用於治療如下疾病之其他治療活性化合物：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防選自由以下疾病或病狀組成之群的疾病或病狀之方法：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫。該等方法包括將治療有效量的本發明之化合物或組合物投予由此需要之個體。在一些實施例中，該疾病或病狀為第II型糖尿病。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療對GPR40之調節敏感的疾病或病狀之方法。該等方法包括將治療有效量的本發明之化合物或組合物投予有此需要之個體。

在一些實施例中，該疾病或病狀係選自由第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫組成之群。

在某些實施例中，該疾病或病狀為第II型糖尿病。

在一些實施例中，該疾病或病狀為肥胖。

在一些實施例中，該疾病或病狀為高血壓。

如所表明，本發明之化合物及組合物可以各種方式投藥。舉例而言，在一些實施例中，本發明之化合物或組合物可經口、非經腸或經局部投藥。在一些該等實施例中，化合物或組合物係經口投藥。在其他實施例中，化合物或組合物係非經腸投藥。在又其他實施例中，化合物或組合物係經局部投藥。

在一些實施例中，化合物或組合物係組合第二治療劑投藥。在一些該等實施例中，該第二治療劑為胰島素增敏劑，諸如，二甲雙胍或噻唑烷二酮。第二治療劑可在將本發明之化合物或組合物投予個體之前、期間或之後投藥。

在另一態樣中，本發明提供用於治療或預防對GPR40之調節敏感的疾病或病症之方法。該等方法包括將治療有效量的一或多種標的化合物或組合物投予患有該疾病或病症的個體。

在再一態樣中，本發明提供用於治療或預防GPR40介導病狀、疾病或病症的方法。該等方法包括將治療有效量的一或多種標的化合物或組合物投予患有該病狀、疾病或病症的個體。

在再一態樣中，本發明提供用於調節GPR40之方法。該等方法包括使細胞與一或多種本發明之化合物或組合物接觸。舉例而言，在一些實施例中，使組成性表現GPR40之細胞與一或多種標的化合物或組合物接觸。

在某些實施例中，可使待接觸之細胞(例如)藉由自引入該細胞之異源核酸表現GPR40或(作為另一實例)藉由自細胞內源性核酸使GPR40之表現上調而表現或過度表現GPR40。

視待治療之疾病及個體之病狀而定，本發明之化合物可藉由經口、非經腸(例如，肌肉內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注，皮下注射或植入)、吸入、經鼻、陰道、直腸、舌下或局部(topical)(例如，經皮、局部(local))之投藥途徑而投藥且可單獨或一起調配成含有適於各投藥途徑之習知醫藥學上可接受之無毒性載劑、佐劑及媒劑的合適單位劑量調配物。本發明亦涵蓋以儲存調配物之方式投予本發明之化合物，其中活性成份經由已確定之

時段釋放。

在治療或預防第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫或其他與GPR40相關聯之病狀或病症中，適當日劑量將通常為每公斤患者體重約0.001至100毫克，其可以單次或多次劑量進行投藥。在一些實施例中，日劑量將為每公斤約0.01至約25毫克，而在其他實施例中，日劑量將為每公斤約0.05至約10毫克。合適日劑量可為每公斤約0.01至25毫克、約0.05至10毫克或約0.1至5毫克。在該範圍內，日劑量可為每公斤0.005至0.05毫克、0.05至0.5毫克或0.5至5.0毫克。對於口服而言，組合物係較佳以錠劑形式提供至待治療之患者，該等錠劑含有1.0毫克至1000毫克之活性成份，特定言之含有1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克之症狀調節劑量的活性成份。化合物可以每日1至4次之方案投藥。在一些該等實施例中，化合物係以每日一次或兩次之方式投藥。

然而應瞭解用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率可

改變且將視各種因素而定，包括所採用之特定化合物的活性、該化合物之代謝穩定性及作用持續時間、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥之方式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度以及宿主經受之療法。

本發明之化合物可與可用於治療、預防、抑制或改善本發明之化合物對其有用之疾病或病狀中的其他試劑組合或組合使用，該等疾病或病狀包括第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素阻抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症及水腫。該等其他試劑或藥物可藉由某一途徑且因此以一般使用之量與本發明之化合物同時或按序投藥。當本發明之化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可製備除本發明之化合物外亦含有該等其他藥物的醫藥組合物。或者，可自不同於包括本發明之化合物之組合物的組合物而將其他藥物投予個體。因此，本發明之醫藥組合物包括除本發明之化合物外亦含有一或多種其他活性成份或治療劑之彼等組合物。

可與本發明之化合物組合的藉由單獨投藥抑或處於同一醫藥組合物中之其他治療劑之實例包括但不限於：(a)膽固醇降低劑，諸如，HMG-CoA還原酶抑制劑(例如，洛伐他

汀 (lovastatin)、斯伐他汀 (simvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、
 氟伐他汀 (fluvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin) 及其他士
 他汀 (statin))、膽汁酸螯合劑 (例如，消膽胺及考來替潑
 (colestipol))、維生素 B₃ (亦稱為菸鹼酸或菸鹼)、維生素
 B₆ (吡哆醇)、維生素 B₁₂ (氰鈷胺)、纖維酸衍生物 (例如，吉
 非羅齊 (gemfibrozil)、安妥明 (clofibrate)、非諾貝特
 (fenofibrate) 及苯紫貝特 (benzafibrate))、普羅布可
 (probucol)、硝化甘油以及膽固醇吸收之抑制劑 (例如， β -
 植物固醇及醯基輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑，
 諸如，亞油甲胺 (melinamide))、HMG-CoA 合成酶抑制劑、
 角鯊烯環氧酶抑制劑及角鯊烯合成酶抑制劑；(b) 抗血栓藥
 劑，諸如，溶解血栓劑 (例如，鏈激酶、阿替普酶
 (alteplase)、阿尼普酶 (anistreplase) 及瑞替普酶 (reteplase))、
 肝素、水蛭素及殺鼠靈衍生物、 β -阻斷劑 (例如，阿替洛爾
 (atenolol))、 β -腎上腺素促效劑 (例如，異丙基腎上腺素)、
 ACE 抑制劑及血管舒張劑 (例如，硝普鈉、鹽酸尼卡地平
 (nicardipine hydrochloride)、硝化甘油及恩那羅匹
 (enaloprilat))；及 (c) 抗糖尿病藥劑，諸如，胰島素及胰島
 素模擬劑、磺醯脲 (例如，優降糖、美格林泰德
 (meglinatide))、雙胍 (例如，二甲雙胍 (GLUCOPHAGE[®]))、 α -
 葡萄糖苷酶抑制劑 (糖祿)、胰島素增敏劑 (例如，噻唑啉酮化
 合物、羅格列酮 (rosiglitazone, AVANDIA[®])、曲格列酮
 (troglitazone, REZULIN[®])、環格列酮 (ciglitazone)、吡格列
 酮 (pioglitazone, ACTOS[®]) 及恩格列酮 (englitazone))、DPP-

IV抑制劑(例如，維格列汀(vildagliptin, *Galvus*®)、西他列汀(sitagliptin, *Januvia*™))及GLP-I類似物(例如，依森泰德(exenatide, *Byetta*®))。在一些實施例中，本發明之化合物可與DPP-IV抑制劑或GLP-I類似物一起投藥。

本發明之化合物與第二活性成份之重量比可改變且將視各成份之有效劑量而定。通常將使用各成份之有效劑量。本發明之化合物與其他活性成份之組合將通常亦在上述範圍內，但在各種狀況下應使用各活性成份之有效劑量。

在另一態樣中，本發明提供一種用於在個體中調節循環胰島素濃度之方法。該等方法包括將本發明之化合物或組合物投予該個體。在一些實施例中，使胰島素濃度上升，而在其他實施例中，使胰島素濃度下降。

以下實例係為說明而提供且並不意欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者將易於認識到各種可修改以得到基本上類似結果之非關鍵性參數。

實例

除非另有說明，否則所有化合物係自商業來源獲得或係使用本文所述之方法及實驗程序進行製備。使用以下縮寫以提及各種試劑及溶劑：

AIBN	偶氮二異丁腈
BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
DCM	二氯甲烷
DBU	1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯

DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
IPA	異丙醇
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
PPh ₃	三苯膦
THF	四氫呋喃

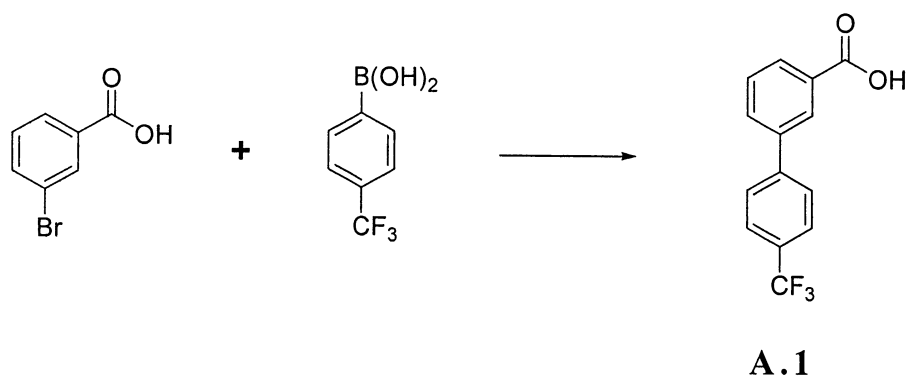
I 部分

苯甲基鹵化物 A-I 之合成係描述在以下部分中。

實例 A

該實例闡明 3-(4-三氟甲基苯基)-苯甲基氯 (1) 之製備。

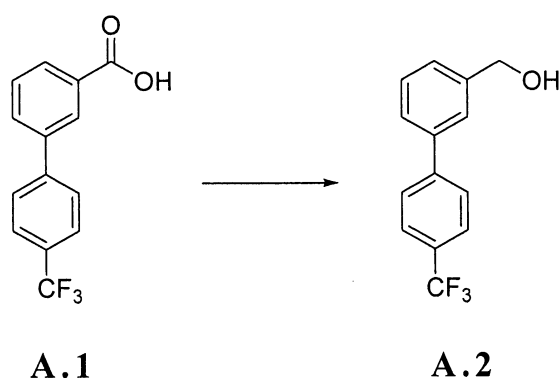
流程 A.1



3-(4-三氟甲基苯基)-苯甲酸 (A.1)。鈴木 (Suzuki) 偶合係

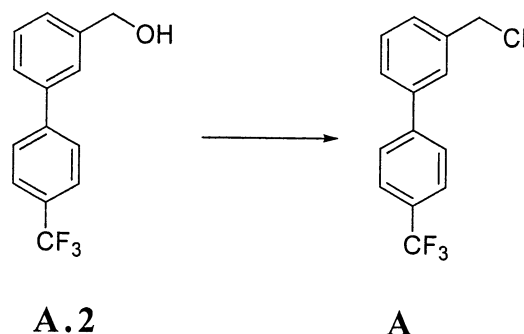
根據 Dyer 等人 (Tetrahedron Letters, 42:1765-1767 (2001)) 之方法進行。將市售 4-(三氟甲基)苯基醕酸 (15 g, 78.7 mmol) 及 3-溴苯甲酸 (15.1 g, 75 mmol) 懸浮於 2-丙醇：水 (1:4, 72 mL) 中。添加 10% Pd/C (1.5 g)，接著添加 Na₂CO₃ 水溶液 (39 mL, 20 重量%)。在 70°C 下將所得混合物加熱 4 小時。過濾出沉澱物且用 20% Na₂CO₃ 水溶液進行沖洗。用水稀釋濾液且將其酸化至 pH 約為 2。過濾出白色固體且將其在真空中乾燥。粗製物質 (A.1) (19.69 g) 未經進一步純化即用於下一步驟中。

流程 A.2



3-(4-三氟甲基苯基)-苯甲醇 (A.2)。在 0°C 下經 30 分鐘將無水 THF (100 mL) 中之羧酸 A.1 (13.3 g, 50 mmol) 逐滴添加至無水 THF (150 mL) 中之 LiAlH₄ (2.9 g, 75 mmol) 中。將所得混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌 4 小時。用 0°C 之水 (2.9 mL)、15% NaOH 水溶液 (2.9 mL) 及另一部分水 (8.7 mL) 使反應緩慢中止。混合物經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮以得到白色固體 (11.9 g)。粗產物 (A.2) 未經進一步純化即用於下一步驟中。

流程 A.3

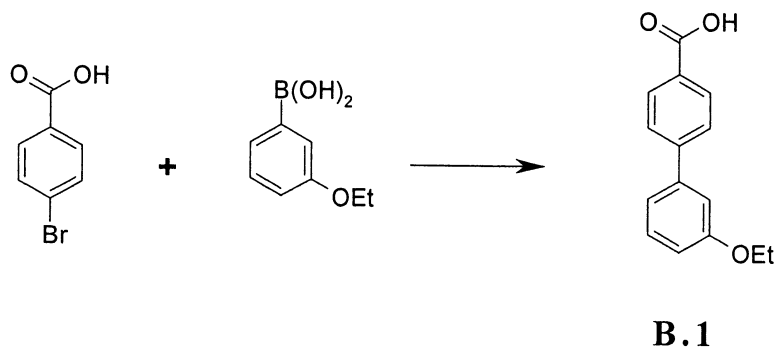


3-(4-三氟甲基苯基)-苯甲基氯(A)。將醇 A.2(15 g, 59.5 mmol)溶解於無水 DCM(100 mL)中。將亞硫醯氯(10 mL)緩慢逐滴添加至上述溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 24 小時。在真空下移除有機溶劑。接著藉由急驟層析法(矽膠 60, 用己烷中之 20% DCM 進行溶離)純化殘餘物。組合含有所要產物 A 之溶離份且將其濃縮以得到呈白色固體之所要產物(14.0 g)。 ^1H NMR (400 MHz) (CDCl_3) δ 7.73 (4H, s); 7.65 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.52-7.28 (2H, m); 4.69 (2H, s)。

實例 B

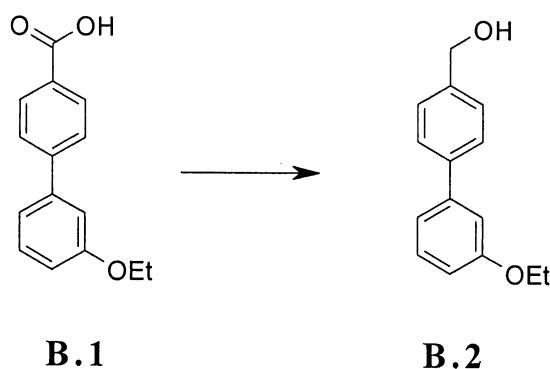
該實例闡明 4-(3-乙氧基苯基)苯甲基氯(B)之製備。

流程 B.1



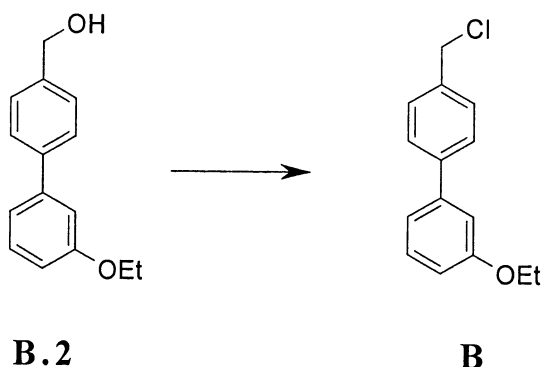
4-(3-乙氧基苯基)苯甲酸(B.1)。將市售3-乙氧基苯基酮酸(15.0 g, 90.4 mmol)及4-溴苯甲酸(15.0 g, 75.3 mmol)懸浮於2-丙醇：水(1:1, 200 mL)中。添加10% Pd/C(1.5 g)，接著添加Na₂CO₃(9.60 g, 90.4 mmol)。在80℃下將所得混合物加熱24小時。經由Celite®過濾混合物且用水進行沖洗。將濾液酸化至pH約為2。過濾出白色固體且在真空中乾燥。粗製物質(**B.1**)(18.0 g)未經進一步純化即用於下一步驟中。

流程 B.2



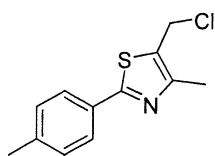
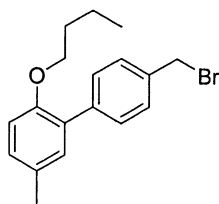
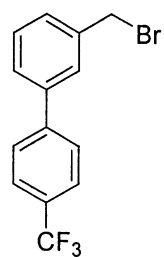
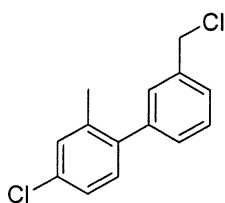
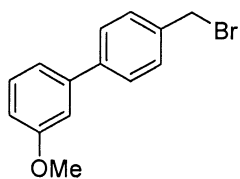
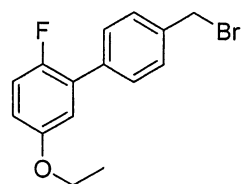
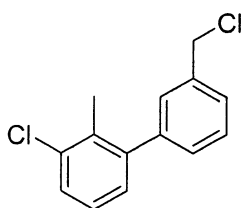
4-(3-乙氧基苯基)-苯甲醇(B.2)。在0℃下經30分鐘將LiAlH₄於THF中之溶液(1.0 M, 157 mL, 157 mmol)逐滴添加至無水THF(200 mL)中之羧酸**B.1**(18.0 g, 74.3 mmol)中。將所得混合物緩慢溫熱至室溫且攪拌16小時。用0℃之水(10 mL)、1 N NaOH水溶液(50 mL)及另一部分水(10 mL)使反應緩慢中止。過濾混合物，且用EtOAc對濾液進行萃取(3×100 mL)，使其經MgSO₄乾燥且濃縮以得到呈無色油之產物(15.5 g)。粗產物(**B.2**)未經進一步純化即用於下一步驟中。

流程 B.3

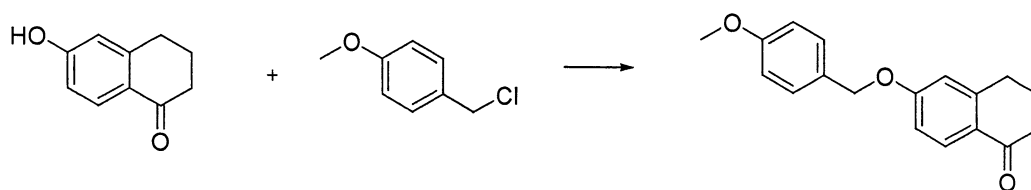


4-(3-乙氧基苯基)-苯甲基氯(B)。將醇 B.2(15.5 g, 67.9 mmol)溶解於無水 DCM(200 mL)中。將亞硫醯氯(9.9 mL, 136 mmol)緩慢逐滴添加至上述溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌16小時。在真空中移除有機溶劑。接著藉由急驟層析法(矽膠 60, 用己烷中之10% EtOAc進行溶離)純化殘餘物。組合含有所要產物 B 之溶離份且將其濃縮為無色固體(15.0 g, 90%)。¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.60 (2H, d); 7.48 (2H, d); 7.37 (1H, m); 7.18 (1H, d), 7.14 (1H, s), 6.92 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.12 (2H, q), 1.47 (3H, t)。

化合物 C 至化合物 I 係使用類似於用於製備化合物 A 及 B 之方法的方法來製備。用於相關化合物之另外有關合成途徑係描述在 WO 2005/086661 及 US 2006/0004012 中, 出於如同在本文中全面陳述之所有目的, 其之全文皆以引用的方式併入本文中。

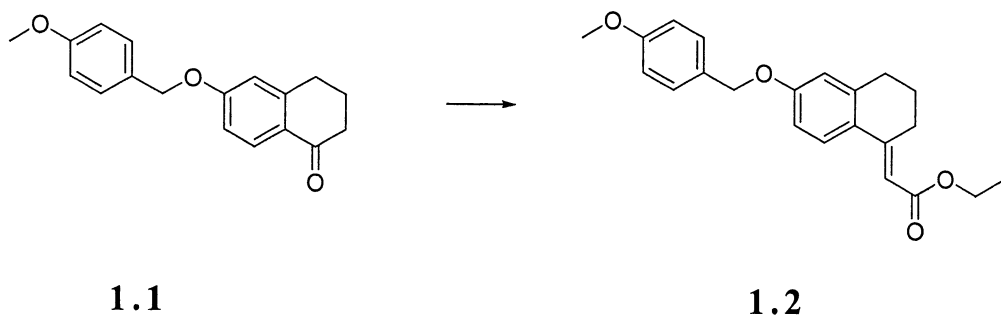
**C****D****E****F****G****H****I****II部分**

該部分提供用於合成下表中所展示之實例的實驗程序。

實例 1**流程 1.1****1.1**

6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-3,4-二氫-2H-萘-1-酮(1.1)。將6-羥基-1-四氫萘酮(3.244 g, 20 mmol)及4-甲氧基苯甲基氯(3.132 g, 20 mmol)溶解於DMF(20 mL)中。將Cs₂CO₃(7.168 g, 22 mmol)添加至該混合物中。在周圍溫度下將所得混合物攪拌隔夜。接著用水(200 mL)稀釋反應混合物，且用EtOAc進行萃取(50 mL×3)。用飽和鹽水洗滌組合有機層，經MgSO₄乾燥，將其過濾且在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS ESI(正離子化)m/e: 283 (M+1)⁺。

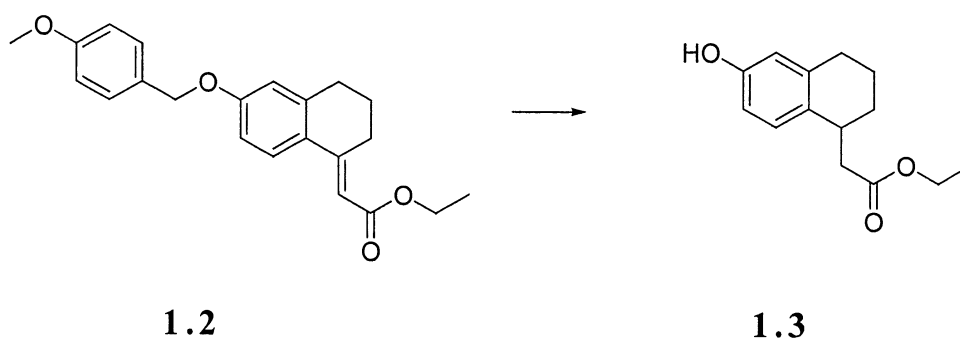
流程 1.2



[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-3,4-二氫-2H-萘-(1E)-亞基]-乙酸(1.2)。用LiHMDS(1 M，在THF中，66 mL)逐滴處理-78℃下的(三甲基矽烷基)乙酸乙酯(12.065 g, 75 mmol)於無水THF(60 mL)中之溶液。在-78℃下將所得混合物攪拌30分鐘。經20分鐘將1.1(14 g, 50 mmol)於THF(10 mL)中之溶液添加至混合物中。在-78℃下將所得混合物攪拌2小時，其後將其溫熱至0℃。用飽和NH₄Cl(200 mL)使反應混合物之反應中止且用EtOAc進行萃取(70 mL×4)。用飽和鹽水洗滌

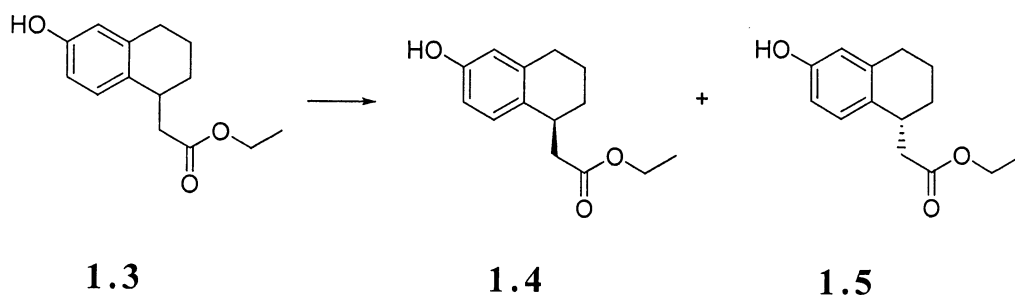
組合有機層，經 MgSO_4 乾燥，將其過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，己烷中之30% EtOAc)對純化殘餘物。獲得呈淡黃色油之[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-3,4-二氫-2H-萘-(1E)-亞基]-乙酸(1.2)(12.2 g, 69%產率)。MS ESI(正離子化)m/e: 353 ($\text{M}+1$)⁺。

流程 1.3



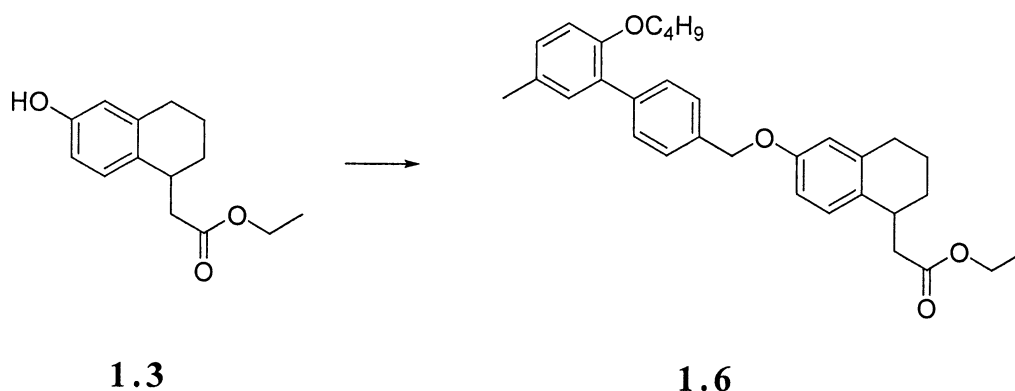
(R/S)-(6-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙酸乙酯(1.3)。將化合物 1.2(6.2 g, 17.6 mmol)溶解於MeOH(30 mL)中。小心地將Pd/C(10%, 620 mg)添加至該溶液中。將一 H_2 氣球連接至反應燒瓶。在周圍溫度下將所得混合物攪拌隔夜。藉由過濾移除Pd/C且在減壓下對濾液進行濃縮。獲得呈透明油之(R/S)-(6-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙酸乙酯(1.3)(3.753 g, 91%)。MS ESI(正離子化)m/e: 235 ($\text{M}+1$)⁺及257 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。¹H NMR (400 MHz) (CDCl_3) δ 7.02 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 6.56 (s, 1H); 5.04 (d, 1H); 4.20 (q, 2H); 3.31 (m, 1H); 2.73 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 1.71 (m, 4H); 1.29 (t, 3H)。

流程 1.4



藉由使用製備性AD-H管柱(己烷中之7% IPA)分離**1.3**而獲得((S)-6-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙酸乙酯(**1.4**)及((R)-6-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙酸乙酯(**1.5**)。

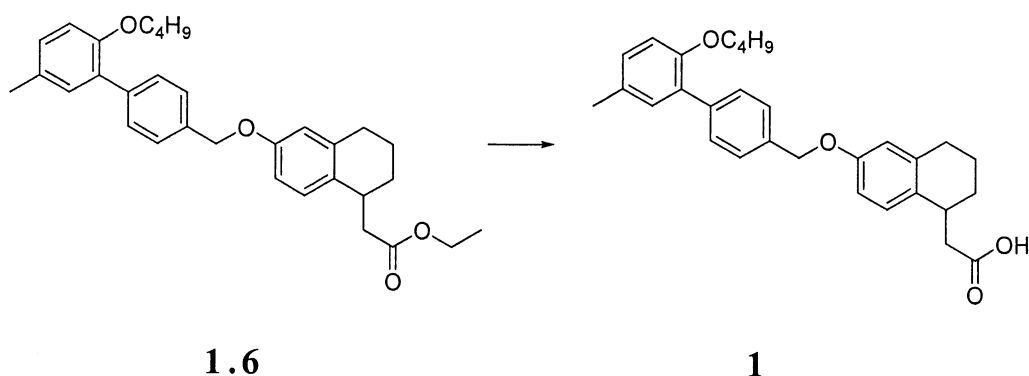
流程 1.5



(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸乙酯(**1.6**)。在周圍溫度下將**1.3**(46.8 mg, 0.2 mmol)、**D**(67 mg, 2 mmol)及Cs₂CO₃(98 mg, 0.3 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物攪拌2小時。用水(10 mL)使反應混合物之反應中止且用EtOAc進行萃取(5 mL×3)。用飽和鹽水洗滌組合有機層，經MgSO₄乾燥，將其過濾且在減壓下濃縮。未經進一步純化即使用殘餘物。獲得呈黏

稠油之(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸乙酯(**1.6**)(83 mg, 85%)。LC-MS ESI(正離子化)m/e: 487.1 (M+H)⁺。

流程 1.6

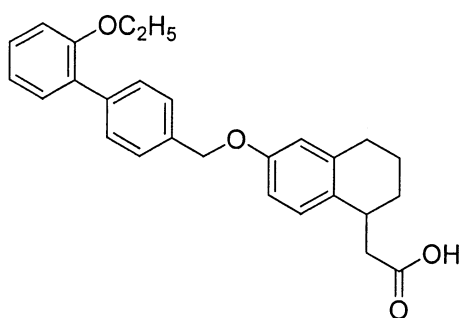


(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(**1**): 在周圍溫度下將**1.6**(83 mg, 0.17 mmol)於NaOH溶液(3%, THF/MeOH/水, 1:1:1, 3 mL)中之混合物攪拌30分鐘。使反應混合物變為酸性, 用水稀釋, 且用EtOAc進行萃取(5 mL×3)。用飽和鹽水洗滌組合有機層, 經MgSO₄乾燥, 將其過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析法(矽膠, 己烷中之30% EtOAc)純化殘餘物。獲得呈無色油之(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(**1**)(51 mg, 60%)。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 457.3 (M-H)。¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.59 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.14 (m, 3H); 6.90 (m, 2H); 6.77 (s, 1H); 5.09 (s, 2H); 3.96 (t, 2H); 3.37 (m, 1H); 2.80 (m, 3H); 2.63 (m, 1H); 2.36 (s, 3H);

1.79 (m, 6H); 1.43 (m, 2H); 0.94 (t, 3H)。

實例 2

化合物 2 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.3 進行製備。

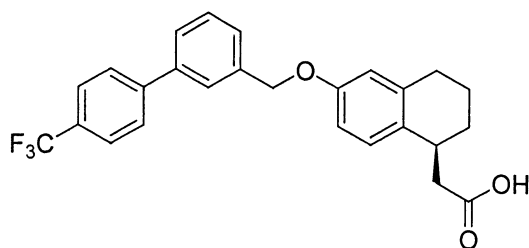


2

[6-(2'-乙氧基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (2) : LC-MS ESI(負離子化) m/e : 415.1 (M-H)。¹H NMR (400MHz) (DMSO) δ 7.54 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.15 (m, 2H); 7.03 (t, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 5.07 (s, 2H); 4.09 (q, 2H); 3.12 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 2.03 (s, 1H); 1.75 (m, 2H); 1.63 (m, 2H); 0.94 (t, 3H)。

實例 3

化合物 3 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.4 進行製備。



3

[(S)-6(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (3) : LC-MS ESI(正離子化) m/e : 463.1 ($M+Na$)。 1H NMR (500 MHz) ($CDCl_3$) δ 7.74 (s, 3H); 7.68 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.14 (d, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.12 (s, 2H); 3.34 (m, 1H); 2.78 (m, 3H); 2.60 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.80 (m, 3H)。

實例 4-5

化合物 4 至化合物 5 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.4 進行製備。

實例 6

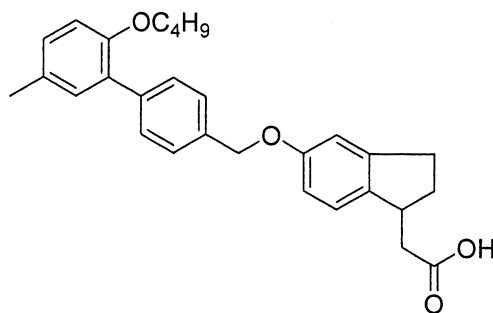
化合物 6 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.5 進行製備。

實例 7-10

化合物 7 至化合物 10 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.3 進行製備。

實例 11-15

化合物 11 至化合物 15 係根據實例 1 中所述之方法自 5-羥基-1-茚酮進行製備。



11

(R/S)-[5-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-二氫茛-1-基]-乙酸(11): LC-MS ESI(負離子化)m/e: 433.2 (M-H)。
¹H NMR (500 MHz) CDCl₃) δ 7.59 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.16 (m, 3H); 6.93 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 3.97 (t, 2H); 3.59 (m, 1H); 2.87 (m, 3H); 2.52 (m, 2H); 2.36 (s, 3H); 1.85 (m, 1H); 1.75 (m, 2H); 1.43 (m, 2H); 0.94 (t, 3H)。

實例 16-19

化合物 16 至化合物 19 係根據實例 1 中所述之方法自 6-羥基-1-四氫萘酮進行製備。

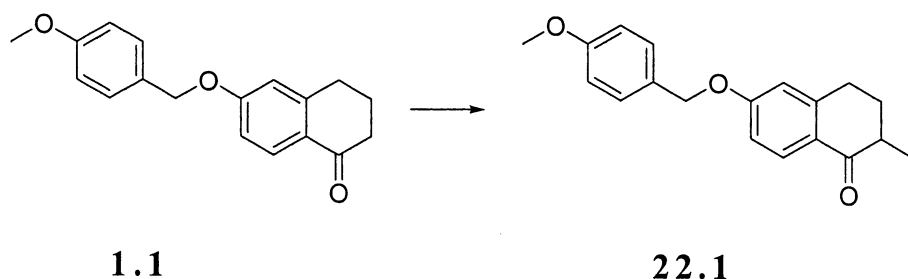
實例 20-21

化合物 20 至化合物 21 係藉由大體上類似於實例 1 中所述程序的程序自 6-甲氧基-2-四氫萘酮進行製備。

實例 22-24

化合物 22 至化合物 24 係藉由類似於實例 1 中所述程序的程序自 6-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(22.1)進行製備。

流程 22.1



6-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-甲基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(22.1)。將 6-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮

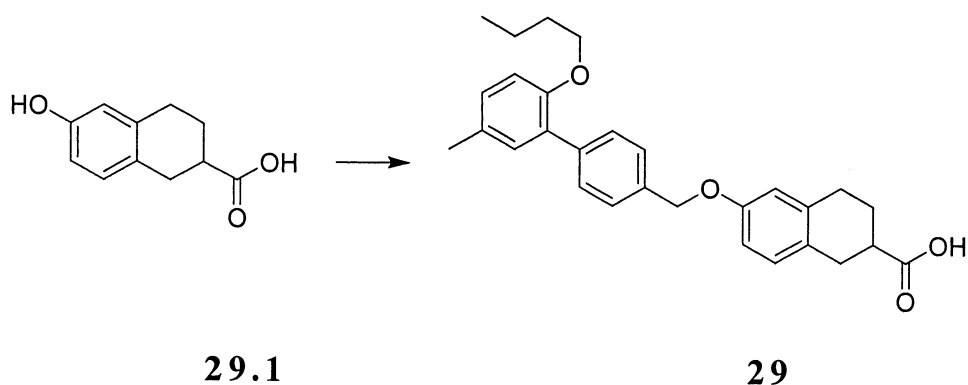
(1.1)(2.82 g, 10 mmol)溶解於無水THF中且將其冷卻至-78℃。將LDA(1 M, 在THF中, 12 mL)緩慢逐滴添加至上述溶液中。在-78℃下將所得混合物攪拌30分鐘, 其後逐滴添加MeI(7.1 g, 50 mmol)。緩慢地將所得混合物溫熱至室溫, 且在周圍溫度下攪拌又12小時。用水(200 mL)稀釋反應混合物, 且用EtOAc進行萃取(50 mL×3)。用飽和鹽水洗滌組合有機層, 經MgSO₄乾燥, 將其過濾且在減壓下濃縮。使用用EtOAc與己烷(1:3)之急驟層析法純化殘餘物以得到**22.1**(1.57 g, 53%)。MS ESI(正離子化)m/e: 297 (M+1)⁺。

實例 25-28

化合物**25-28**係使用類似於實例1中所述程序的程序自5-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-甲基-二氫茚-1-酮進行製備。5-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-甲基-二氫茚-1-酮係使用類似於對**22.1**所述自1.1之程序的程序自5-(4-甲氧基-苯甲氧基)-二氫茚-1-酮進行製備。

實例 29

流程 29



6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-甲酸(29.1)。該化合物係使用美國專利第6,703,082號中所述之方法進行製備。

(R/S)-6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-2-甲酸(29)。在室溫下將29.1(50 mg, 0.26 mmol)、4'-溴甲基-2-丁氧基-5-甲基-聯苯(D)(183 mg, 0.55 mmol)及Cs₂CO₃(212 mg, 0.65 mmol)之混合物攪拌2天。一同添加LiOH(27 mg, 0.65 mmol)與水(0.5 mL)，且將反應混合物進一步攪拌隔夜。用稀鹽酸酸化反應混合物，用水稀釋，且用EtOAc進行萃取，並用水洗滌組合有機層。藉由逆相HPLC純化濃縮後獲得之殘餘物以得到29(5 mg)。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 443 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) CDCl₃) δ 7.54 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.56-7.4, (m, 3H); 6.9-6.7 (m, 3H); 5.1 (s, 2H); 3.98 (t, 2H); 3.1-2.7 (m, 5H); 2.4 (s, 3H); 2.3 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 0.9 (t, 3H)。

實例 30

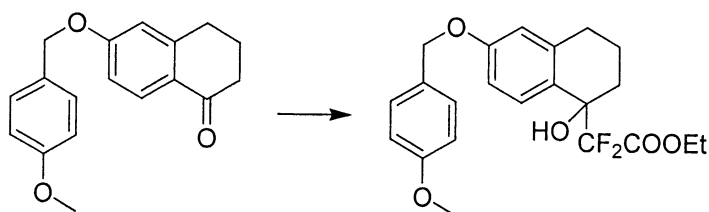
化合物30係根據實例29中所述之方法自化合物29.1及1-(2-溴乙氧基)-3-(三氟甲基)苯(自Aldrich, Milwaukee, WI獲得)進行製備。

實例 31

化合物31係根據實例29中所述之方法自化合物29.1及化合物A進行製備。

實例 32

流程 32.1

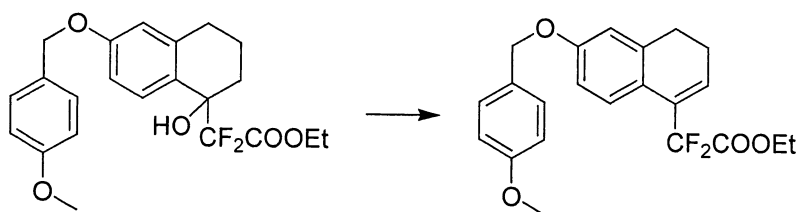


1.1

32.1

二氟-[1-羥基-6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸乙酯 (32.1)。將鋅 (1.84 g, 28.36 mmol)、碘晶體及 THF (20 mL) 添加至充有氮氣之燒瓶中。將混合物加熱至回流。接著添加 1.1 (4.0 g, 14.18 mmol) 之溶液，然後添加溴二氟乙酸乙酯 (4.61 g, 22.69 mmol)。將混合物加熱又 3 小時。將反應混合物倒入水中且用 EtOAc 進行萃取 (2×20 mL)。用水且接著用鹽水洗滌組合萃取物。藉由急驟層析法純化產物以得到呈淺黃色固體之 32.1 (3.5 g, 38%)。MS ESI(正離子化) m/e : 429.2 ($M+23$)。

流程 32.2

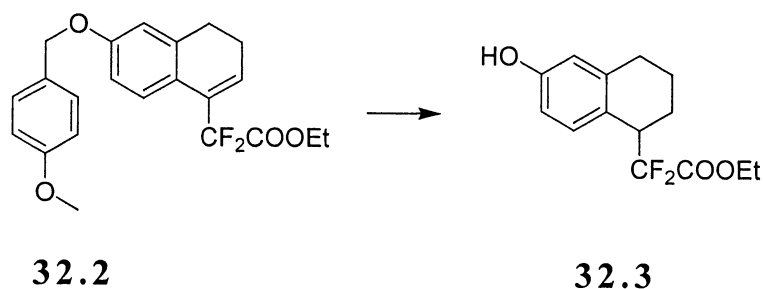


32.1

32.2

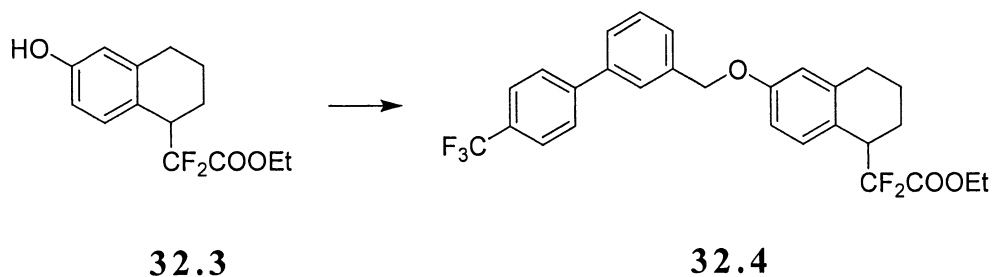
二氟-[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-3,4-二氫-萘-1-基]-乙酸乙酯 (32.2)。在氮氣氣氛下將DCM(10 mL)中之馬丁氏試劑(Martin's reagent, 雙[α,α -雙(三氟甲基)苯-甲醇酸根]二苯基硫)(4 g, 5.96 mmol)添加至 32.1(2 g, 4.93 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液中。將所得混合物攪拌隔夜。使用旋轉蒸發濃縮反應混合物, 且使用急驟層析法純化所得殘餘物, 得到 32.2(1.6 g, 84%)。MS ESI(正離子化)m/e: 411.1 (M+23)。

流程 32.3



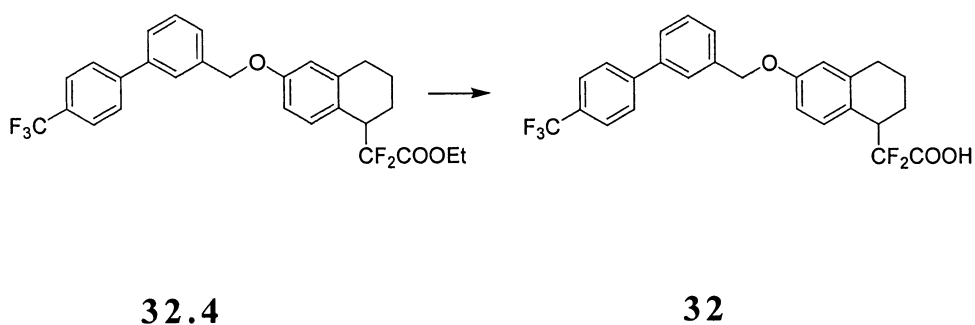
二氟-(6-羥基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基)-乙酸乙酯 (32.3)。將 32.2(1.55 g, 3.99 mmol)、10% Pd/C(400 mg)及 EtOH(40 mL)裝入燒瓶中。將一充氫氣球連接至反應容器, 且將容器抽空並再充氫氣3次。在氫氣氣氛下將反應物劇烈攪拌隔夜。將反應混合物經由一Celite[®]塞過濾以移除Pd/C, 且藉由急驟層析法純化所得溶液, 得到所要產物 32.3(1.0 g, 94%)。MS ESI(正離子化)m/e: 271.1 (M+H)。

流程 32.4



二氟-[6-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸乙酯(32.4)。將 32.3(0.10 g, 0.37 mmol)、E(0.117 g, 0.37 mmol)、Cs₂CO₃(0.181 g, 0.56 mmol)及 DMF(3 mL)裝入燒瓶中。在室溫下將溶液攪拌5小時。接著將反應混合物倒入水中且用 EtOAc 進行萃取(2×20 mL)。用水且接著用鹽水洗滌組合萃取物。藉由急驟層析法純化產物以得到 32.4(0.14 g, 80%)。MS ESI(正離子化)m/e: 505.1 (M-H)。

流程 32.5



二氟-[6-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(32)。將 1 N NaOH(3 mL, 3.0 mmol)添加至 32.4(0.080 g, 0.159 mmol)於 MeOH(3 mL)中之溶液中。在

室溫下將反應混合物攪拌隔夜。接著將反應混合物在 EtOAc 與 1 N HCl 之間分溶，且用 EtOAc 進行萃取 (2×5 mL)。濃縮組合萃取物，且藉由急驟層析法純化所得殘餘物以得到 **32** (51 mg, 68%)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO) δ 8.01 (m, 2H); 7.91 (m, 3H); 7.71 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.16 (m, 1H); 6.84 (m, 2H); 5.17 (s, 2H); 3.52 (m, 1H); 2.69 (m, 2H); 1.85 (m, 3H); 1.61 (m, 1H)。MS ESI(負離子化) m/e: 475.1 (M-H)。

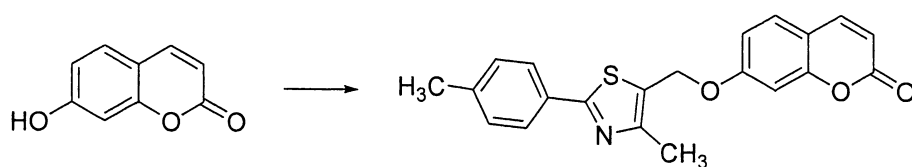
實例 33

化合物 **33** 係根據實例 **32** 中所述之方法自化合物 **32.3** 及化合物 **C** 進行製備。

實例 34

該實例闡明 2-(7-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)-3-亞甲基-3,4-二氫-2H-吡喃-4-基)乙酸 (**34**) 之製備。

流程 34.1

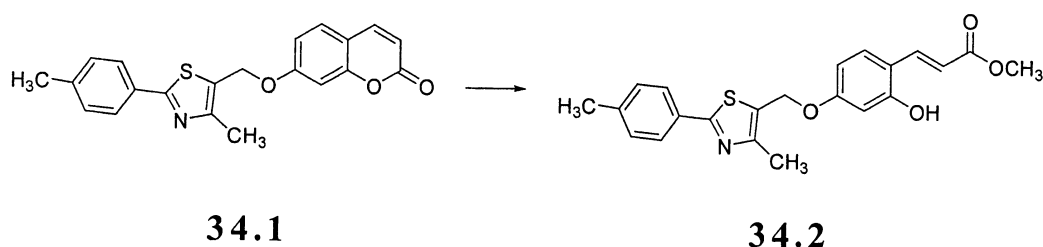


34.1

7-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吡喃-2-酮 (**34.1**)。將 7-羥基香豆素 (3.24 g, 20 mmol) 與 **C** (5.5 g, 20 mmol) 之混合物溶解於 DMF (30 mL) 中。在室溫下將 Cs₂CO₃ (14.3 g, 44 mmol) 逐份添加至該溶液中。接著在 45°C 下將混合物攪拌隔夜。冷卻後，用水 (100 mL) 處理混

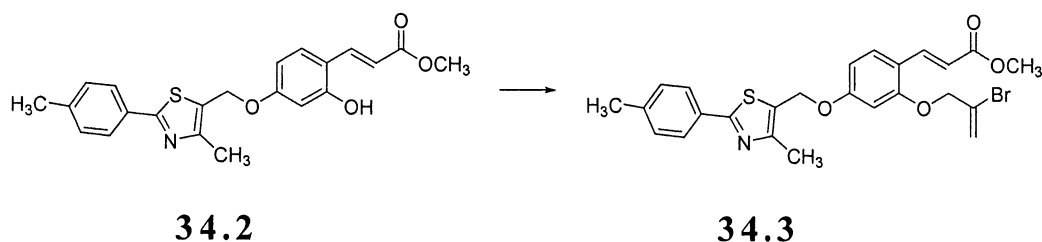
合物且藉由 3 N HCl(約 30 mL)使 pH 達到約為 6。藉由過濾收集固體，用水進行洗滌，且將其乾燥，得到 7-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)-2H-吡啶-2-酮 (**34.1**)(7 g, 95% 產率)。MS ESI(正離子化) m/e : 364.1 ($M+H$)。 1H NMR (400 MHz) (DMSO- d_6) δ 8.02 (d, 1H); 7.81 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.05 (dd, 1H); 6.33 (d, 1H); 5.45 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 2.37 (s, 3H)。

流程 34.2



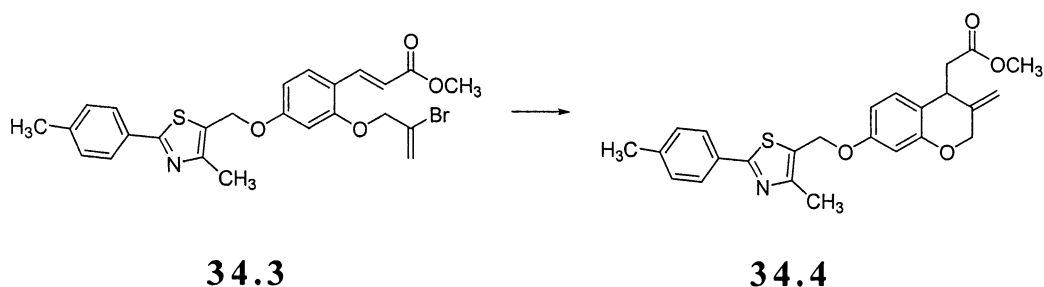
(E)-3-(2-羥基-4-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (**34.2**)。在室溫下將鈉(1 g, 43 mmol)分成小片添加至無水 MeOH(60 mL)中。接著將 **34.1**(4 g, 10 mmol)以小份添加至混合物中。在 65°C 下將混合物攪拌 12 小時。冷卻至 0°C 後，使用 3 N HCl(14.3 mL)中和混合物且用水(200 mL)進行稀釋。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且將其乾燥，得到 (E)-3-(2-羥基-4-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (**34.2**)(2.7 g, 98% 產率)。LC-MS ESI(正離子化) m/e : 396.1 ($M+H$)。

流程 34.3



(E)-3-(2-(2-溴烯丙氧基)-4-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯(34.3)。在室溫下用 Cs_2CO_3 (456 mg, 1.4 mmol) 處理 34.2 (395 mg, 1 mmol) 與 2,3-二溴丙烯 (0.135 mL, 1.3 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物。接著在 45°C 下將所得混合物攪拌 8 小時。冷卻後，用水 (10 mL) 及 EtOAc (20 mL) 處理混合物。分離出有機層，用鹽水洗滌兩次，經 MgSO_4 乾燥，且將其在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物，得到 (E)-3-(2-(2-溴烯丙氧基)-4-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙烯酸甲酯 (34.3) (500 mg, 95% 產率)。MS ESI (正離子化) m/e : 514.1 (M+H)。

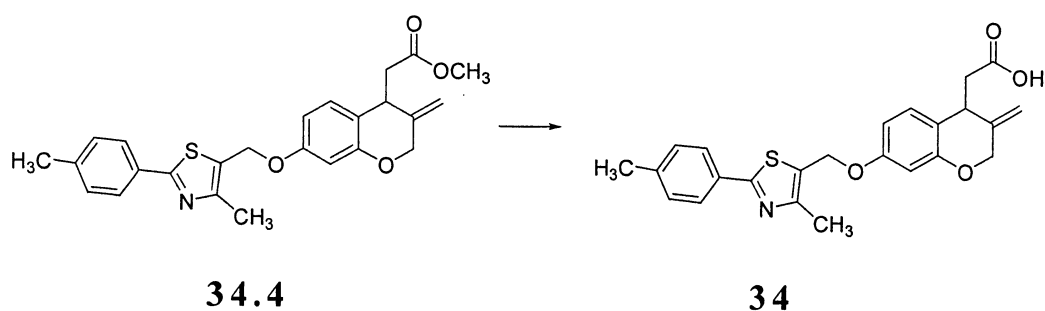
流程 34.4



[6-(4-甲基-2-對甲苯基-噻唑-5-基甲氧基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸甲酯 (34.4)。藉由將氮氣鼓泡進入溶液中而使 34.3 (255 mg, 0.5 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之

溶液脫氣，歷時20分鐘，且加熱至95℃。使用上述相同程序將Bu₃SnH(175 mg, 0.6 mmol)及AIBN(33 mg, 0.2 mmol)於甲苯(6 mL)中之溶液脫氣，且接著藉由注射泵經1.2小時將脫氣混合物添加至**34.3**之溶液中。添加完全後，冷卻反應混合物且將其濃縮，並藉由逆相HPLC純化粗產物以得到[6-(4-甲基-2-對甲苯基-噻唑-5-基甲氧基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸甲酯(**34.4**)(三氟乙酸鹽)(130 mg, 60%產率)。LCMS ESI(正離子化)m/e: 436.1 (M+1)⁺, ¹H NMR (400 MHz) CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.20 (bs, 1H); 5.20 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.64 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.91 (dd, 1H); 3.71 (s, 3H); 2.8 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.41 (s, 3H)。

流程 34.5

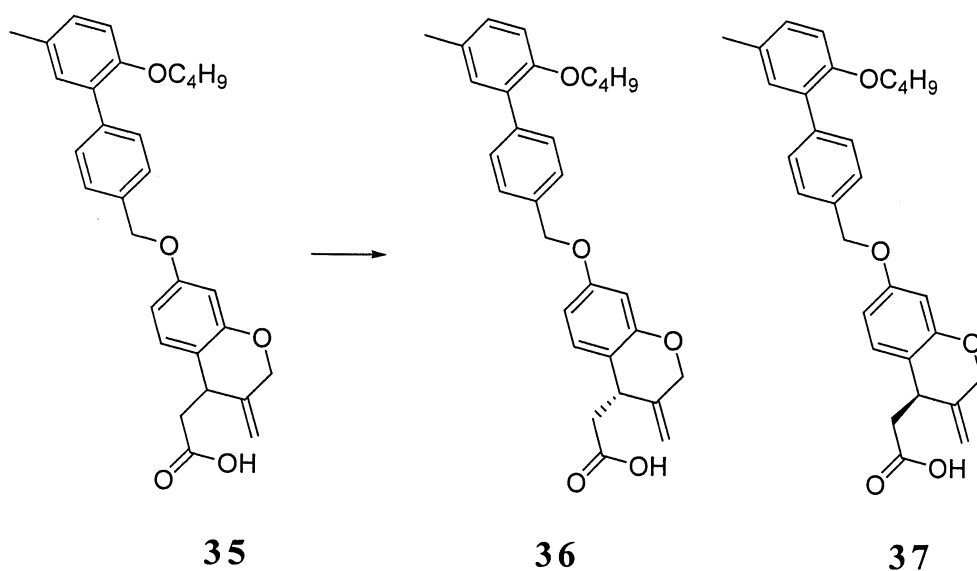


[6-(4-甲基-2-對甲苯基-噻唑-5-基甲氧基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(**34**)。用LiOH單水合物(27 mg, 0.64 mmol)處理**34.4**(66 mg, 0.13 mmol)於THF(2 mL)、MeOH(2 mL)及水(1 mL)中之溶液。在室溫下將所得混合物攪拌2天。藉由在混合物上吹氣而移除有機溶劑。藉由

添加 3 N HCl 來酸化水層，且接著用 DCM 對所得混合物進行萃取。分離出有機層，用鹽水將其洗滌兩次，用 MgSO_4 乾燥，且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物，得到 [6-(4-甲基-2-對甲苯基-噻唑-5-基甲氧基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (**34**) (60 mg, 95%)。LCMS ESI(正離子化) m/e : 421.1 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400 MHz) CDCl_3) δ 7.81 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.07 (d, 1H); 6.59 (dd, 1H); 6.50 (d, 1H); 6.20 (bs, 1H); 5.25 (s, 1H); 5.19 (s, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.64 (d, 1H); 4.51 (d, 1H); 3.92 (dd, 1H); 2.88 (dd, 1H); 2.72 (dd, 1H); 2.51 (s, 3H); 2.41 (s, 3H)。

實例 35-37

流程 35



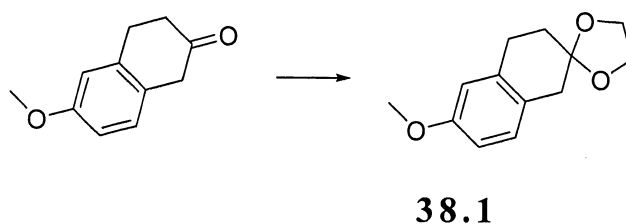
化合物 **35** 係以類似於化合物 **34** 之方式的方式使用 **D** 代替 **C** 來進行製備。

[(S)-7-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-3-亞甲基-

吡啶-4-基]-乙酸(36)及[(R)-7-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-3-亞甲基-吡啶-4-基]-乙酸(37)係藉由使用半製備性AD-H管柱(己烷中之7% IPA)使對映異構體35之混合物分離而獲得。¹H NMR (500 MHz) CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.52 (d, 1H); 5.25 (s, 1H); 5.19 (s, 1H); 5.11 (s, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.95 (m, 3H); 2.88 (q, 1H); 2.75 (q, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.70 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 0.94 (t, 3H)。

實例 38

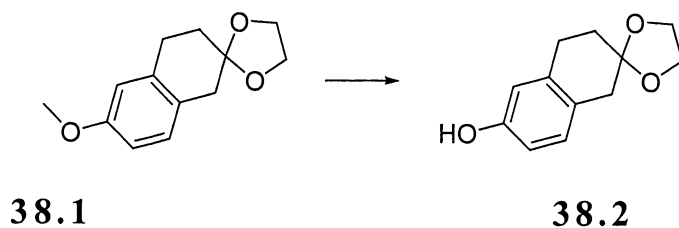
流程 38.1



6-甲氧基-3,4-二氫萘-2(1H)-酮 2-乙二醇縮酮(38.1)。在室溫下將6-甲氧基-3,4-二氫萘-2(1H)-酮(14.2 mmol)、原乙酸三甲酯(22.7 mmol)、甲苯磺酸單水合物(0.43 mmol)及乙二醇(85 mmol)之混合物攪拌24小時。將反應混合物倒入碳酸氫鈉溶液中，且用EtOAc(400 mL)進行萃取。用鹽水洗滌有機相且經無水Na₂SO₄乾燥。在移除溶劑後，使用管柱層析法(矽膠，1:4 EtOAc/己烷)純化殘餘物以得到化合物38.1，產率為85%。MS API-ES m/e: 221 (M+H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 6.96 (d, 1H); 6.70 (m, 2H);

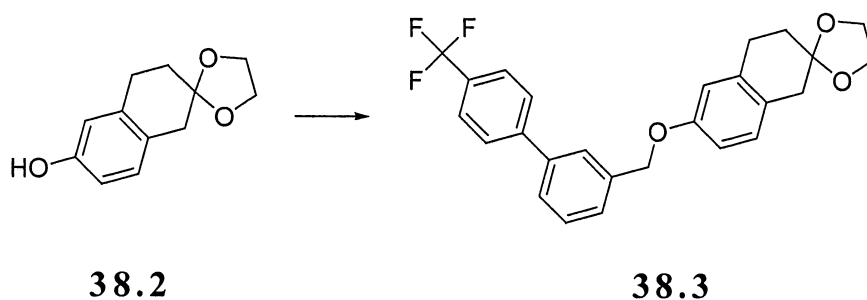
3.98 (m, 4H); 3.73 (m, 3H); 2.85 (m, 4H); 1.85 (m, 2H)。

流程 38.2



6-羥基-3,4-二氫萘-2(1*H*)-酮2-乙二醇縮酮(38.2)。在135 °C下將化合物38.1(10.5 mmol)及甲硫醇鈉(35 mmol)於DMF(30 mL)中之混合物攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc(300 mL)進行稀釋。接著用鹽水對其進行洗滌且使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，用管柱層析法(矽膠，1:2 EtOAc/己烷)對其進行純化，獲得化合物38.2，產率為43%。

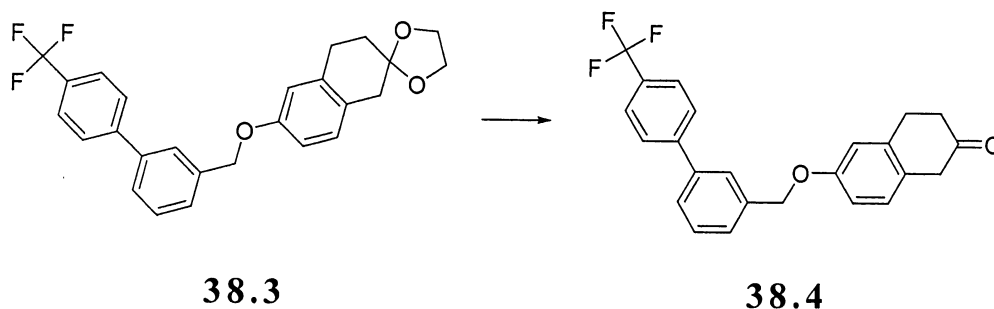
流程 38.3



6-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-3,4-二氫萘-2(1*H*)-酮2-乙二醇縮酮(38.3)。在室溫下將化合物38.2(6.5 mmol)、3-(4-三氟甲基苯基)苯甲基溴(E)(7.2 mmol)及K₂CO₃(13.1 mmol)於DMF(23 mL)中之混合物攪拌隔夜。接著用EtOAc(200 mL)稀釋混合物，用鹽水洗滌，且使其經無水

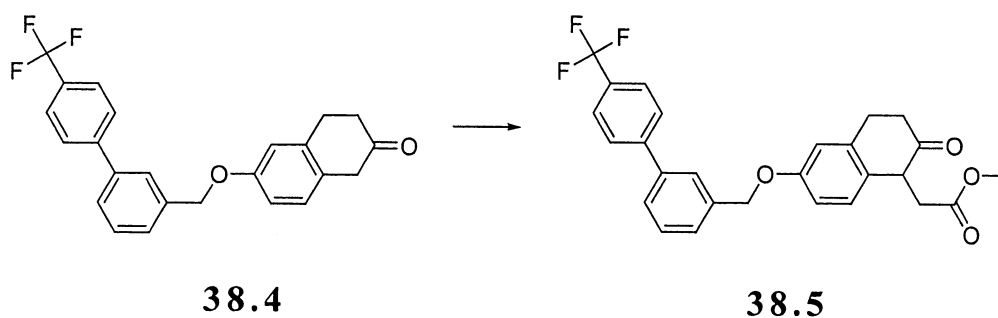
Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑後，用管柱層析法(矽膠，1:3 EtOAc/己烷)純化殘餘物，且獲得呈白色固體之化合物 **38.3**，產率為100%。

流程 38.4



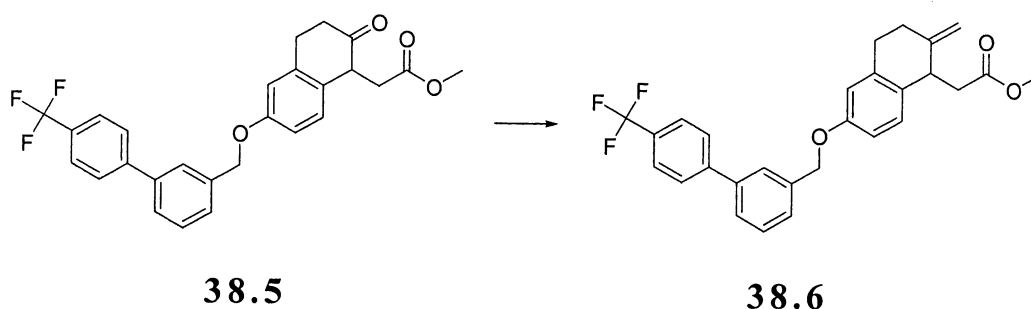
6-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-3,4-二氫萘-2(1H)-酮 (**38.4**)。將化合物 **38.3** (6.4 mmol) 及甲苯磺酸單水合物 (0.95 mmol) 於水 (2 mL) 與丙酮 (50 mL) 中之混合物回流隔夜。用碳酸氫鈉溶液中中和反應混合物，且在減壓下移除溶劑。用 EtOAc (200 mL) 稀釋殘餘物，用鹽水進行洗滌，且使其經無水 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑後，用管柱層析法(矽膠，1:3 EtOAc/己烷)純化殘餘物，且獲得呈白色固體之化合物 **38.4**，產率為88%。

流程 38.5



2-(6-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸甲酯 (**38.5**)。在 -65°C 下，將 THF 中之 LDA (0.56 mmol, 2.0 M) 逐滴添加至化合物 **38.4** (0.56 mmol) 於 THF (7 mL) 中之溶液中。在相同溫度下將所得混合物攪拌 20 分鐘。接著添加溴乙酸甲酯 (0.56 mmol)，且將反應經 2.5 小時溫熱至 0°C 。接著將反應混合物倒入冷水中，且用 EtOAc (200 mL) 進行萃取。用鹽水洗滌有機相且使其經無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑後，使用管柱層析法 (矽膠，1:3 EtOAc/己烷) 純化粗產物，得到化合物 **38.5**，產率為 22%。

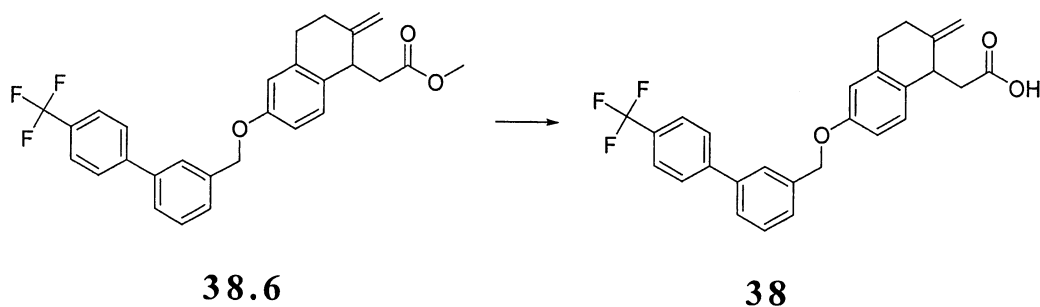
流程 38.6



2-(6-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-2-亞甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸甲酯 (**38.6**)。在氮氣氣氛下，將 TiCl_4 (0.14 mmol) 逐滴添加至活性鋅粉 (0.64 mmol) 及 CH_2Br_2 (0.21 mmol) 於 THF (2 mL) 中之混合物中。在室溫下使該混合物攪拌 16 分鐘後，添加化合物 **38.5** (0.11 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液。接著在室溫下將反應物攪拌隔夜，其後用水使反應中止。用 EtOAc (200 mL) 稀釋所得混合物，用鹽水洗滌，且使其經無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑後，使用層析法

(矽膠，1:2 EtOAc/己烷)純化粗產物，得到呈白色固體之化合物 **38.6**，產率為18%。

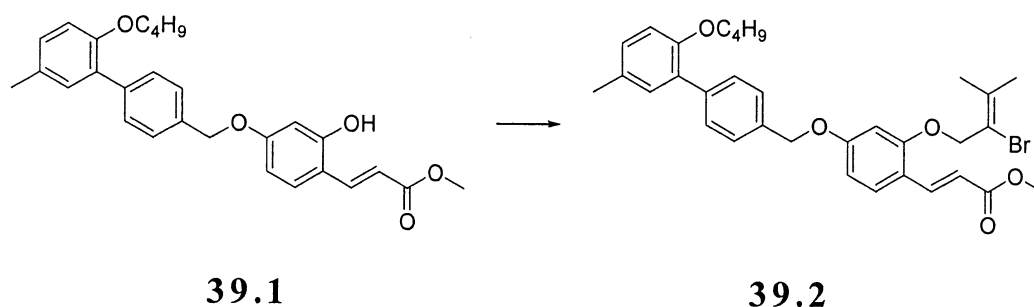
流程 38.7



2-(6-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-2-亞甲基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸 (**38**)。在室溫下將化合物 **38.6** (0.019 mmol) 及 NaOH (0.12 mmol) 於水 (0.5 mL) 與 EtOH (2 mL) 中之混合物攪拌隔夜。移除 EtOH，且用 1 N HCl 使反應混合物酸化至 pH 為 3 至 5。添加 EtOAc (70 mL)，且用鹽水洗滌有機層，並使其經無水 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑後，使用層析法 (矽膠，1:2 EtOAc/己烷) 純化所得殘餘物，得到化合物 **38**，產率為 82%。MS API-ES m/e: 451 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H); 7.95 (m, 2H); 7.84-7.87 (m, 3H); 7.72 (d, 1H, J=7 Hz); 7.54-7.57 (m, 2H); 7.14 (d, 1H, J=8.5 Hz); 6.87 (d, 1H, J=8.5 Hz); 6.82 (s, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.89 (s, 1H); 4.86 (s, 1H); 3.79 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.65-2.75 (m, 1H); 2.60-2.64 (m, 1H); 2.45-2.50 (m, 2H); 2.38 (s, 1H)。

實例 39

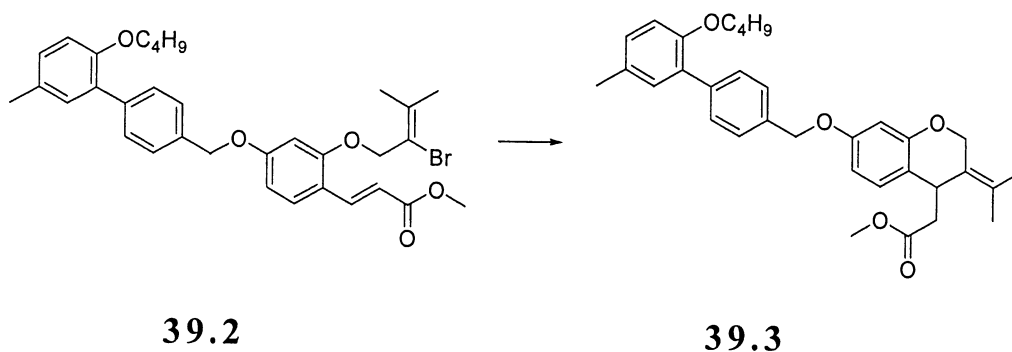
流程 39.1



化合物 **39.1** 係以類似於 **34.2** 之方式的方式使用 **D** 代替 **C** 來進行製備。

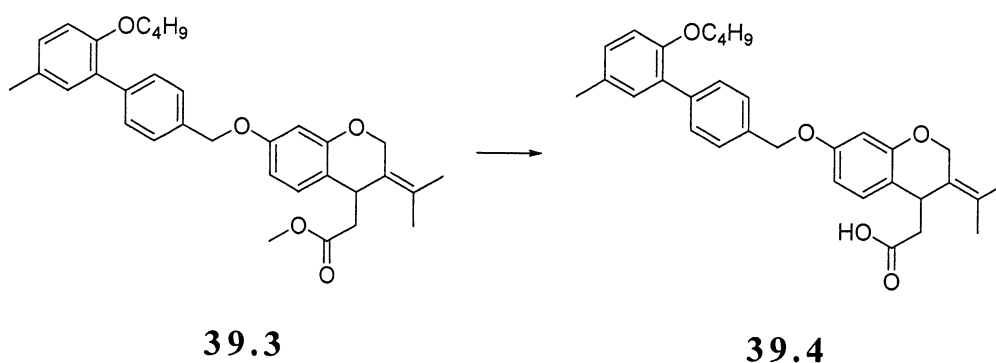
(E)-3-[2-(1-溴-2-甲基-丙烯氧基)-4-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸甲酯 (**39.2**)。在一密封管中於周圍溫度下且在 N_2 氣氛下將 **39.1** (446 mg, 1 mmol)、 PPh_3 (525 mg, 2 mmol)、DIAD (222 mg, 1.1 mmol) 及 1-羥基-2-溴-3-甲基-2-丁烯 (330 mg, 2 mmol) 於無水 THF (5 mL) 中之混合物攪拌隔夜。用水稀釋反應混合物且用 EtOAc 進行萃取 (5 mL $\times$ 3)。用飽和鹽水洗滌組合有機層，經 $MgSO_4$ 乾燥，將其過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析法 (矽膠，DCM) 純化殘餘物。獲得呈白色固體之 (E)-3-[2-(1-溴-2-甲基-丙烯氧基)-4-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸甲酯 **39.2** (432 mg, 73%)。LC-MS ESI (正離子化) m/e : 594.1 ($M+H$)⁺。

流程 39.2



(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-2-亞異丙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-乙酸甲酯(39.3)。用 N_2 使 39.2 (500 mg, 0.84 mmol) 於甲苯 (12 mL) 中之溶液脫氣，歷時 15 分鐘。經由一注射泵經 2 分鐘將 AIBN (86 mg, 0.52 mmol) 及 Bu_3SnH (512 mg, 1.76 mmol) 於甲苯 (5 mL) 中之混合物添加至反應混合物中。在 $85^\circ C$ 下將所得混合物加熱 16 小時。接著在減壓下濃縮反應混合物。藉由急驟管柱層析法 (矽膠，己烷中之 25% EtOAc) 純化殘餘物，且獲得呈白色固體之 (R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-2-亞異丙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-乙酸甲酯 (39.3) (263 mg, 61%)。LC-MS ESI (正離子化) m/e : 515.2 ($M+H$)⁺, 537.3 ($M+Na$)⁺。

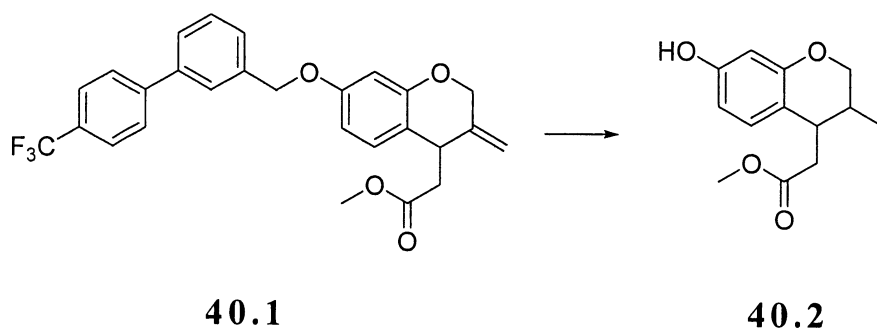
流程 39.3



(R/S)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-2-亞異丙基-1,2,3,4-四氫萘-1-基]-乙酸(39.4)。化合物 39.4 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 39.3 進行製備。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 499.3 (M-H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.56 (d, 2H); 7.45 (d, 2H); 7.15 (s, 1H); 7.10 (m, 3H); 6.90 (d, 1H); 6.61 (d, 1H); 6.51 (s, 1H); 5.06 (s, 2H); 4.91 (d, 1H); 4.49 (d, 1H); 4.23 (m, 1H); 3.94 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 1.80 (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 1.68 (m, 2H); 1.41 (m, 2H); 0.92 (m, 3H)。

實例 40

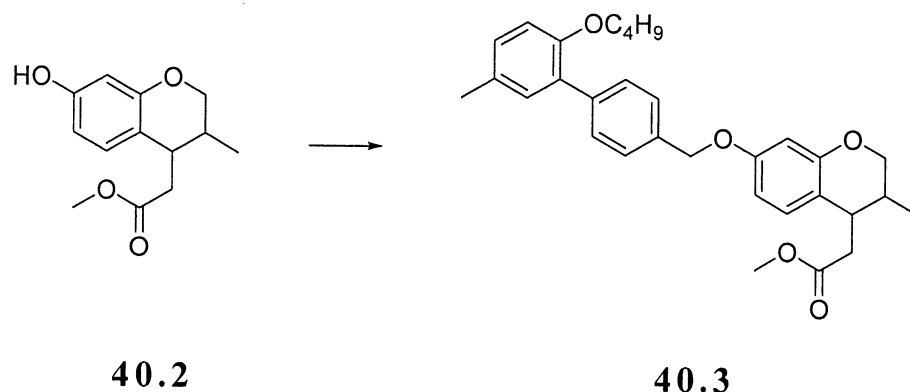
流程 40.1



化合物 40.1 係以類似於實例 34 之方式的方式使用 A 代替 C 來進行製備。

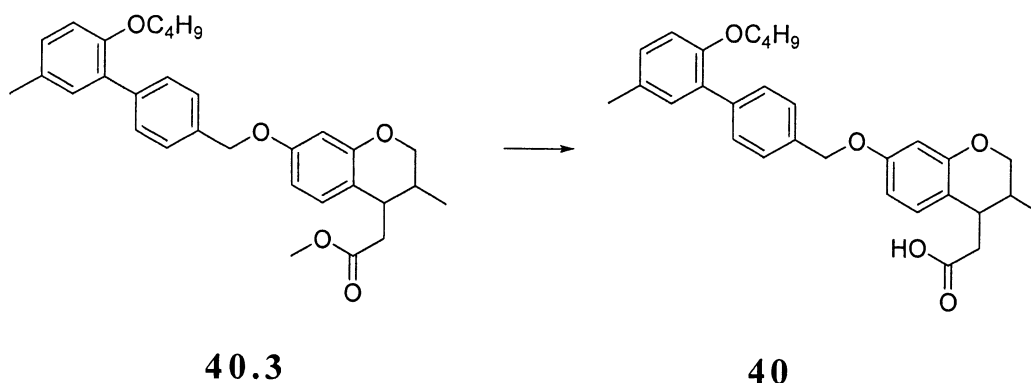
(R/S)-(7-羥基-3-甲基-吡喃-4-基)-乙酸(40.2)。化合物 40.2 係根據實例 1.3 中所述之方法自化合物 40.1 進行製備。LC-MS ESI(正離子化)m/e: 237.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 6.95 (d, 1H); 6.35 (m, 1H); 6.30 (d, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.39 (m, 0.65H); 2.95 (m, 0.35H); 2.55 (m, 2H); 2.28 (m, 0.7H); 1.99 (m, 0.3H); 1.07 (m, 3H)。

流程 40.2



(外消旋)-[7-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-3-甲基-吡喃-4-基]-乙酸甲酯(40.3)。化合物 40.3 係根據實例 1.6 中所述之方法自化合物 40.2 進行製備。

流程 40.3



(外消旋)-[6-(2'-丁氧基-5'-甲基-聯苯-4-基甲氧基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(40)。化合物 40 係根據實例 1.7 中所述之方法自化合物 40.3 進行製備。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 473.2 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) δ 7.58 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.16 (s, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.65 (m, 1H); 6.50 (m, 1H); 5.06 (s, 2H); 4.15 (m, 1H); 3.93 (m, 3H); 3.52 (m, 2/3H); 3.02 (m,

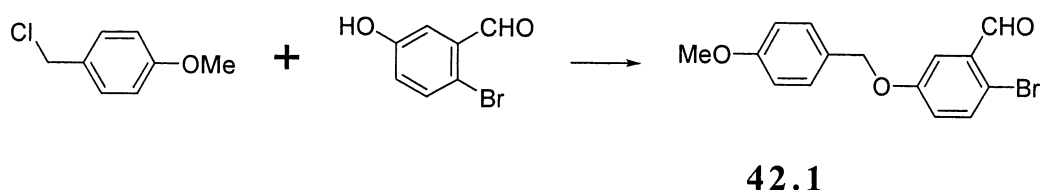
1/3H); 2.66 (m, 2H); 2.35 (m, 4H); 1.72 (m, 2H); 1.43 (m, 2H); 1.12 (d, 1H); 1.03 (d, 2H); 0.94 (m, 3H)。

實例 41

化合物 41 係使用用於製備化合物 39 之相同方法進行製備。化合物 41 係使用 (Z)-2-溴丁-2-烯-1-醇代替用於製備 39.2 之 1-羥基-2-溴-3-甲基-2-丁烯來進行製備。(Z)-2-溴丁-2-烯-1-醇係使用 Fevig 等人 (J. Am. Chem. Soc., 113: 5085-5086 (1991)) 所述之程序藉由 DIBAL 還源自 (Z)-2-溴丁-2-烯酸甲酯進行製備。

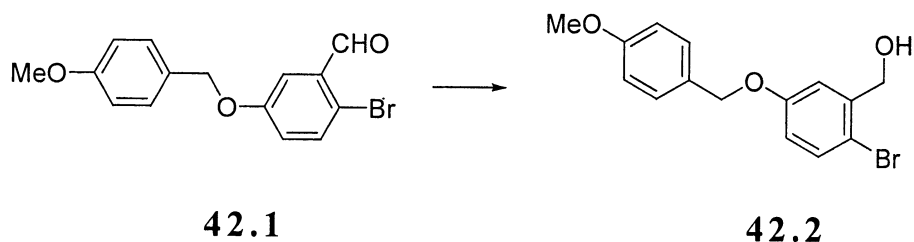
實例 42

流程 42.1



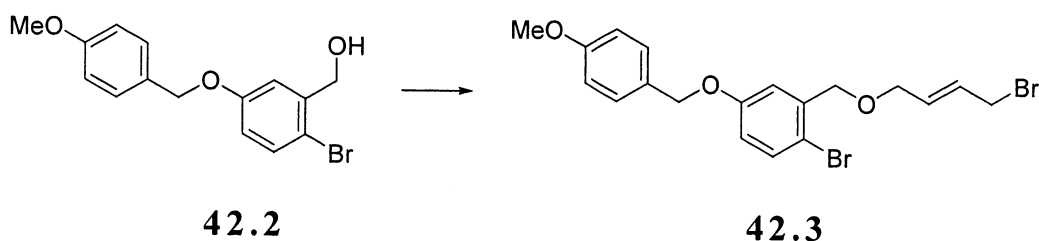
5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲醛 (42.1)。在室溫下將 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (60 mmol) 與 2-溴-5-羥基苯甲醛 (50 mmol) 之混合物攪拌 25 小時。用 EtOAc (800 mL) 稀釋所得混合物且用水洗滌，用鹽水洗滌並使其經無水 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑後，使用管柱層析法 (矽膠，1:4 EtOAc/己烷) 純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物 42.1，產率為 88%。MS API-ES m/e: 321 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H); 7.70 (d, 1H, $J=9$ Hz); 7.37-7.42 (m, 3H); 7.27 (m, 1H); 6.94 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 3.76 (s, 3H)。

流程 42.2



(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯基)甲醇(**42.2**)。將5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲醛(**42.1**, 12.7 mmol)及NaBH₄(19 mmol)於MeOH(30 mL)中之混合物回流4小時。移除MeOH, 且添加EtOAc(400 mL)。用Na₂CO₃水溶液、鹽水洗滌有機層, 且使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後, 使用管柱層析法(矽膠, 1:3 EtOAc/己烷)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之化合物**42.2**, 產率為77%。MS API-ES m/e: 345 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 7.43 (d, 1H, J=8.7 Hz); 7.36 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.17 (m, 1H); 6.94 (d, 2H, J=8.6 Hz); 6.84 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.45 (d, 2H, J=5.5 Hz); 3.76 (s, 3H)。

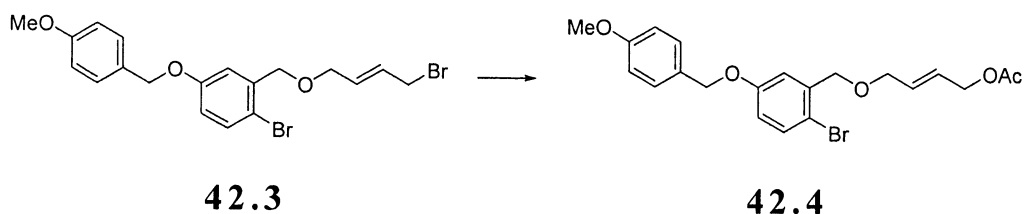
流程 42.3



(E)-4-(4-甲氧基苯甲氧基)-1-溴-2-((4-溴丁-2-烯氧基)甲基)苯(**42.3**)。在室溫下將(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯基)甲醇(**42.2**)(5.1 mmol)、(E)-1,4-二溴丁-2-烯(10.3

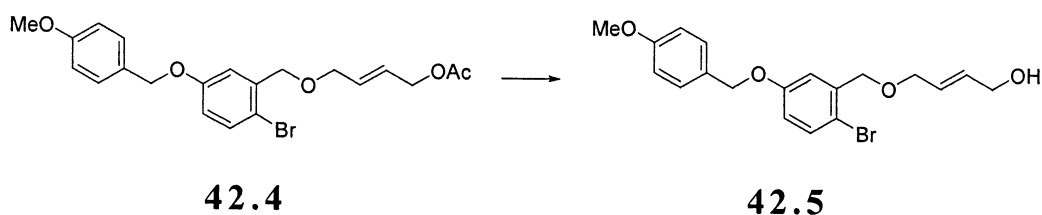
mmol)、碘化四丁基銨(0.51 mmol)及NaOH(51 mmol)於DCM(20 mL)與水(2 mL)中之混合物攪拌17小時。用EtOAc稀釋反應混合物，將各層分離，且用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，並使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，使用管柱層析法(矽膠，1:6 EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物**42.3**，產率為83%。

流程 42.4



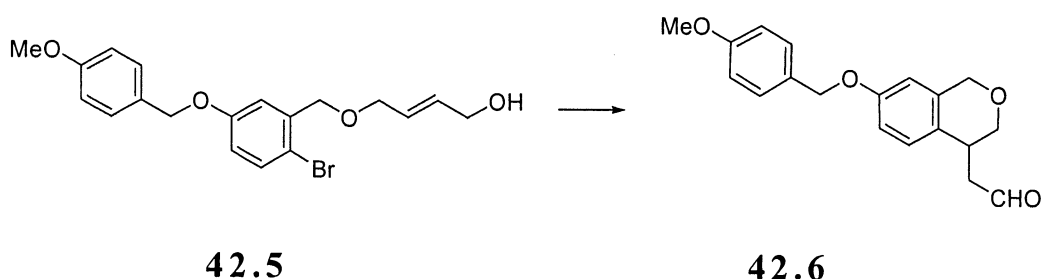
(E)-4-(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲氧基)丁-2-烯基乙酸酯(**42.4**)。在85℃下將(E)-4-(4-甲氧基苯甲氧基)-1-溴-2-((4-溴丁-2-烯氧基)甲基)苯(**42.3**)(3.9 mmol)及乙酸鈉(6.2 mmol)於DMF中之混合物攪拌2小時。用EtOAc稀釋反應混合物，將各層分離，且用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，並使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，使用管柱層析法(矽膠，1:4 EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物**42.4**，產率為87%。

流程 42.5



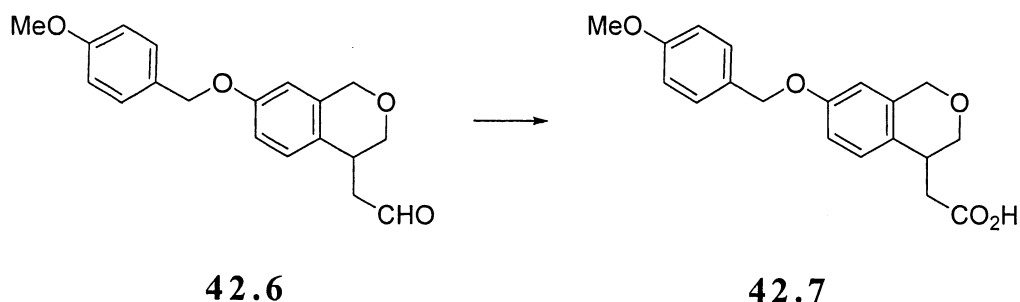
(E)-4-(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲氧基)丁-2-烯-1-醇(42.5)。在室溫下將(E)-4-(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲氧基)丁-2-烯基乙酸酯(42.5)(3.3 mmol)及NaOH(12 mmol)於水(5 mL)與EtOH(25 mL)中之混合物攪拌19小時。移除EtOH，且添加EtOAc(30 mL)。將各層分離，且用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，並使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，獲得粗產物(42.5)，產率為100%。

流程 42.6



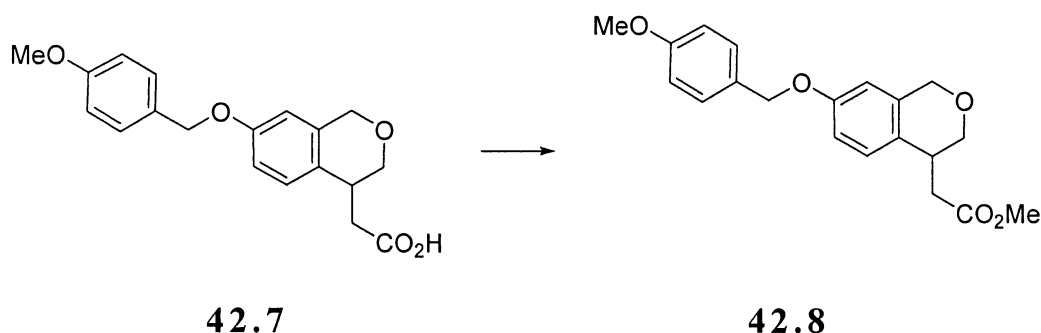
2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1H-異吡喃-4-基)乙醛(42.6)。在85℃下將(E)-4-(5-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-溴苯甲氧基)丁-2-烯-1-醇(42.5)(3.1 mmol)、乙酸鈹(0.92 mmol)及三(鄰甲苯基)膦(1.8 mmol)於三乙胺(35 mL)中之混合物攪拌2小時。移除三乙胺，且使用管柱層析法(矽膠，1:3 EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物42.6，產率為44%。

流程 42.7



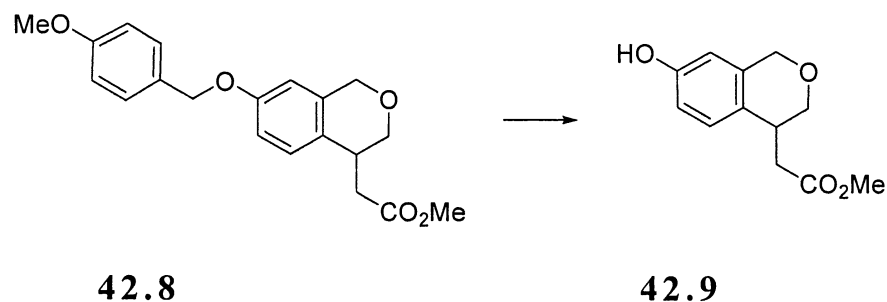
2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡喃-4-基)乙酸(42.7)。在室溫下將高錳酸鉀溶液(95 mg KMnO_4 於0.6 mL水中)(0.6 mmol)逐滴添加至2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡喃-4-基)乙醛(42.6)(0.4 mmol)於丙酮(6 mL)中之溶液中。添加完成後，即用EtOAc稀釋反應混合物，將各層分離，且用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，並使其經無水 Na_2SO_4 乾燥。藉由移除溶劑而獲得粗產物(42.7)。

流程 42.8



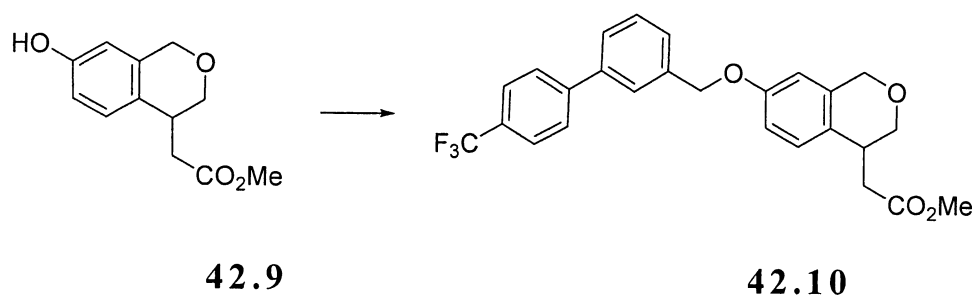
2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡喃-4-基)乙酸甲酯(42.8)。將三甲基矽烷基重氮甲烷(0.3 mmol)添加至2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡喃-4-基)乙酸(42.7)(0.4 mmol)之溶液中。在室溫下將混合物攪拌5分鐘。移除溶劑後，獲得粗產物(42.8)。

流程 42.9



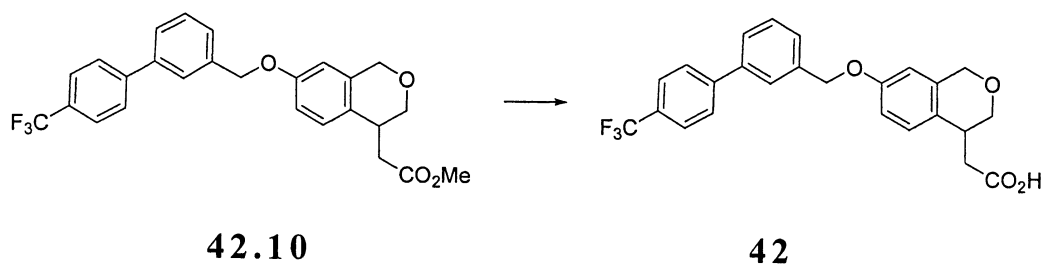
2-(7-羥基-3,4-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)乙酸甲酯(42.9)。在室溫下於氫氣氣氛下將2-(7-(4-甲氧基苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)乙酸甲酯(42.8)及披鉍活性碳於MeOH中之混合物攪拌10分鐘。將反應混合物經由用EtOAc溶離之矽膠過濾。移除溶劑後，獲得粗產物(42.9)。

流程 42.10



2-(7-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-3,4-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)乙酸甲酯(42.10)。在室溫下將2-(7-羥基-3,4-二氫-1*H*-異吡啶-4-基)乙酸甲酯(42.09)、3-(4-三氟甲基苯基)苯甲基溴(E)及K₂CO₃於DMF中之混合物攪拌1小時。用EtOAc稀釋反應混合物，且將各層分離。用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，且接著使其經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下移除溶劑後，使用管柱層析法(矽膠，1:2 EtOAc/己烷)純化殘餘物，得到呈白色固體之化合物42.10，產率為33%。

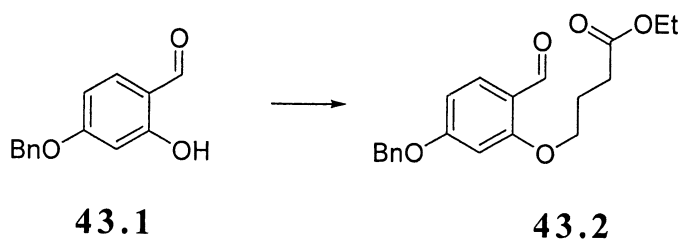
流程 42.11



2-(7-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-3,4-二氫-1H-異吡啶-4-基)乙酸(42)。在室溫下將2-(7-(3-(4-三氟甲基苯基)苯甲氧基)-3,4-二氫-1H-異吡啶-4-基)乙酸甲酯(42.10)(0.011 mmol)及NaOH(0.5 mmol)於水(0.5 mL)與EtOH(2 mL)中之混合物攪拌2小時。移除EtOH，且添加EtOAc(70 mL)。將各層分離，且用水洗滌有機層，用鹽水洗滌有機層，並使其經無水Na₂SO₄乾燥。移除溶劑後，獲得產物(42)，產率為96%。MS API-ES m/e: 441 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ 7.93 (m, 2H); 7.83-7.87 (m, 3H); 7.72 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.20 (d, 1H, J=8 Hz); 6.89 (d, 1H, J=8 Hz); 6.75 (s, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.61-4.72 (m, 2H); 3.80 (s, 2H); 3.07 (m, 1H); 2.45 (m, 2H)。

實例 43

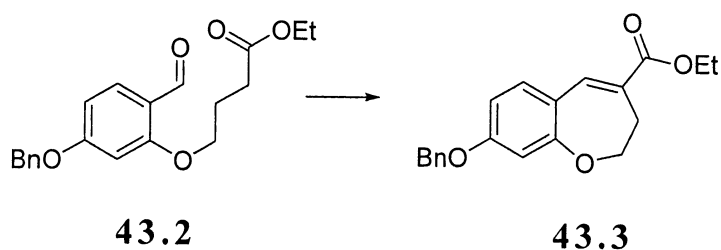
流程 43.1



4-(5-(苯甲氧基)-2-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯(43.2)。將4-(苯甲氧基)-2-羥基苯甲醛(2.0 g, 8.76 mmol)及4-溴丁酸乙酯(1.38 mL, 9.64 mmol)溶解於35 mL DMF中。將Cs₂CO₃(4.28 g, 13.14 mmol)添加至該溶液中，且使混合物攪拌12小時。接著將混合物倒入500 mL 0.5 M HCl水溶液中，且用EtOAc進行萃取(3×150 mL)。將有機層組合，用

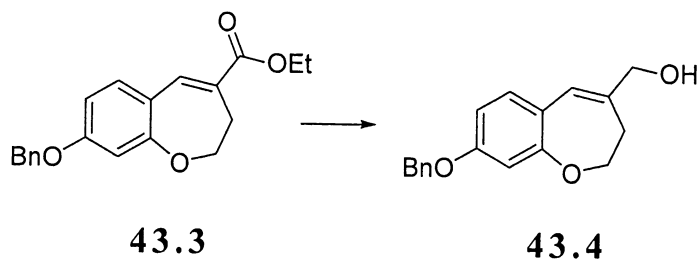
水洗滌，用鹽水洗滌，且接著使其經 MgSO_4 乾燥。過濾有機溶液且將其在減壓下濃縮。用 EtOAc /己烷且藉由矽膠純化殘餘物。組合含有所要物質之溶離份且將其在減壓下濃縮，得到4-(5-(苯甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)丁酸乙酯(43.2)(1.98 g, 5.78 mmol, 66%)。

流程 43.2



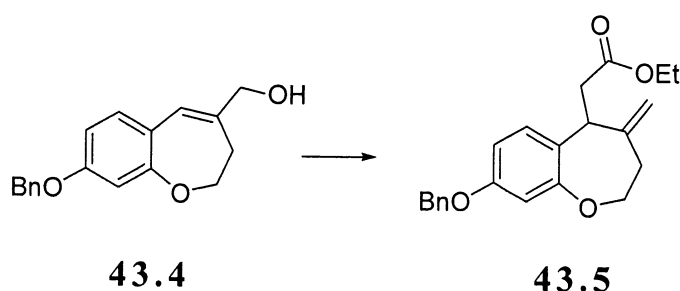
(E)-8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-甲酸乙酯(43.3)。在一圓底燒瓶中將4-(5-(苯甲氧基)-2-甲醯基苯氧基)丁酸乙酯(43.2, 100 mg, 0.29 mmol)與 KOtBu (80 mg, 0.70 mmol)組合，隨後用氮氣吹洗之。將THF(1 mL)添加至該燒瓶中，且劇烈攪拌混合物。12小時後，用水(50 mL)稀釋反應物且用 EtOAc 進行萃取(3×50 mL)。將有機層組合，用鹽水洗滌，用 MgSO_4 將其乾燥，且過濾。在減壓下濃縮有機溶液，且用10% EtOAc /己烷並藉由矽膠純化所得殘餘物。組合含有所要物質之溶離份且在減壓下濃縮，得到(E)-8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-甲酸乙酯(43.3)(70 mg, 0.22 mmol, 75%)。

流程 43.3



(E)-(8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-基)甲醇 (43.4)。將(E)-8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-甲酸乙酯 (43.3, 400 mg, 1.23 mmol) 溶解於 THF (5 mL) 中，且接著將混合物冷卻至 0℃。將 LiAlH_4 (1.35 mL, 1 M, 1.35 mmol) 逐滴添加至混合物中，且使反應經 2 小時溫熱至室溫。接著將反應冷卻至 0℃，且用飽和 NH_4Cl 水溶液使反應中止。用水稀釋混合物且用 EtOAc 進行萃取 (3×50 mL)。將有機層組合，用鹽水洗滌，用 MgSO_4 將其乾燥，過濾，且在減壓下濃縮以得到 (E)-(8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-基)甲醇 (43.4) (329 mg, 1.16 mmol, 95%)。

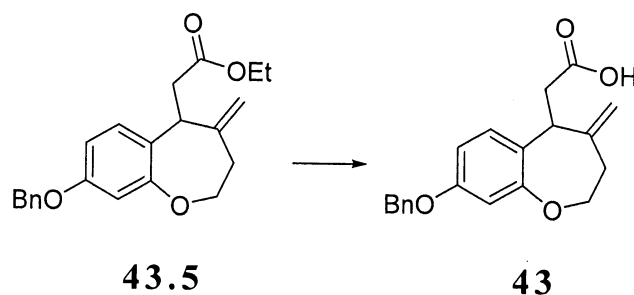
流程 43.4



(R/S)-2-(8-(苯甲氧基)-4-亞甲基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-5-基)乙酸乙酯 (43.5)。將 (E)-(8-(苯甲氧基)-2,3-二氫苯并[b]氧呋-4-基)甲醇 (43.4) (210 mg, 0.75 mmol) 溶解於原乙

酸三乙酯(10 mL)中，且接著將5滴丙酸添加至混合物中。然後將反應混合物加熱至110℃，歷時5小時。使混合物冷卻，且接著將其倒入100 mL EtOAc中。用2 N HCl水溶液洗滌有機層(3×100 mL)，用MgSO₄將其乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用EtOAc/己烷且藉由矽膠純化殘餘物。組合含有所要物質之溶離份，且在減壓下濃縮以得到(R/S)-2-(8-(苯甲氧基)-4-亞甲基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-5-基)乙酸乙酯(43.5)(105 mg, 0.30 mmol, 40%)。

流程 43.5

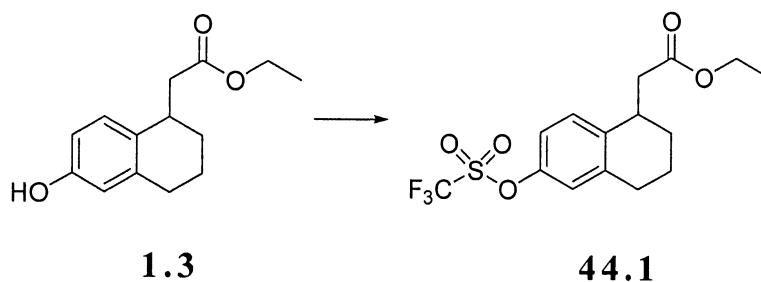


(R/S)-2-(8-(苯甲氧基)-4-亞甲基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-5-基)乙酸(43)。將2-(8-(苯甲氧基)-4-亞甲基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-5-基)乙酸乙酯(43.5, 21 mg, 0.059 mmol)溶解於THF(1 mL)中，且接著添加5當量2 N LiOH水溶液。接著添加MeOH直至混合物變得均質。將溶液攪拌8小時且接著將其濃縮。將殘餘物在DCM與2 N HCl水溶液之間分溶。使有機層經MgSO₄乾燥，將其過濾且濃縮以得到(R/S)-2-(8-(苯甲氧基)-4-亞甲基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-5-基)乙酸(43)(19 mg, 0.058 mmol, 99%)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.29-7.42 (m, 5H); 7.09-7.12 (m, 1H); 6.62-

6.66 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 4.97 (s, 1H); 4.79 (s, 1H); 4.37 (dt, 1H, $J = 4.0, 11.7$ Hz); 3.88 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz); 3.69 (dt, 1H, $J = 2.2, 11.5$ Hz); 2.85-3.00 (m, 3H); 2.42 (m, 1H)。

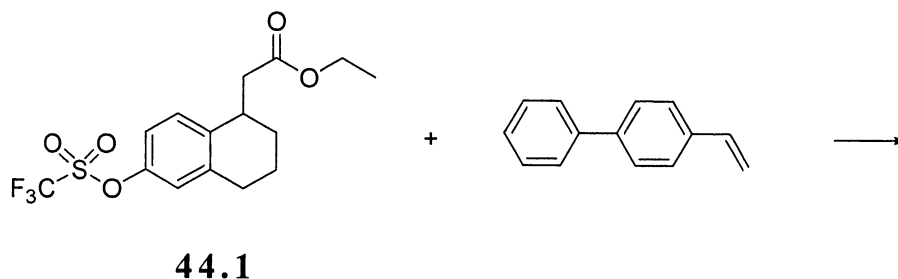
實例 44X 與 實例 44

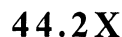
流程 44.1



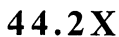
(+/-)-2-(6-(三氟甲基磺醯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸乙酯 (44.1)。用藉由注射器緩慢添加之三氟甲磺酸酐 (1.0 mL) 處理 0 °C 的 2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸乙酯 1.3 (1.46 g, 6.2 mmol) 及三乙胺 (1.0 mL) 於 DCM (20 mL) 中之溶液。經 20 小時使反應混合物達到室溫。在減壓下移除溶劑及過量揮發性試劑。使用急驟層析法 (己烷中之 0-15% EtOAc) 純化產物。獲得呈無色油之 2-(6-(三氟甲基磺醯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸乙酯 (44.1) (2.0 g, 5.5 mmol, 88%)。MS ESI (正離子化) m/e : 367 ($M+H$)。

流程 44.2





流程 44.3



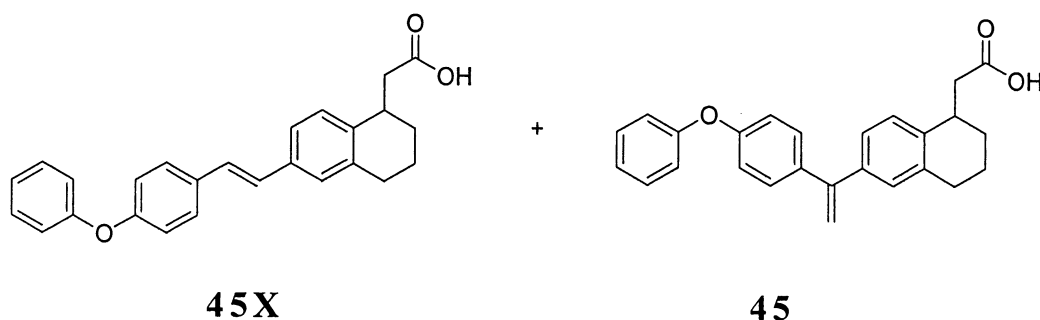
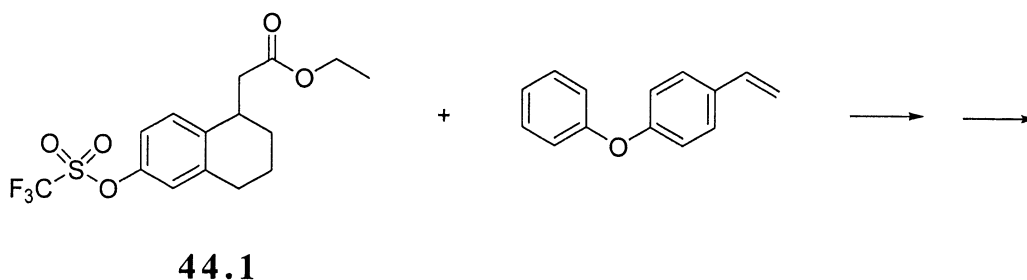


(R/S)-[6-(1-聯苯-4-基-乙 烯基)-1,2,3,4-四 氫-萘-1-基]-乙 酸 (44)。MS ESI(負 離 子 化)m/e: 367 (M-H)。¹H NMR (500

MHz) CDCl_3) δ 7.10-7.66 (m, 12H); 5.47 (s, 1H); 5.50 (s, 1H); 3.42 (m, 1H); 2.78-2.86 (m, 3H); 2.65 (dd, 1H, $J = 8.0$, 5.0 Hz); 2.01 (m, 1H); 1.72-1.84 (m, 3H)。

實例 45 與 實例 45X

流程 45



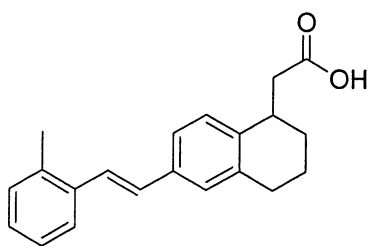
化合物 **45X** 與化合物 **45** 係以類似於 **44X** 及 **44** 之方式的方式進行製備。(R/S)-{6-[(E)-2-(4-苯氧基-苯基)-乙烯基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸 (**45X**)。MS ESI(負離子化) m/e : 383 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) CDCl_3) δ 6.98-7.50 (m, 14H); 3.39-3.42 (m, 1H); 2.78-2.88 (m, 3H); 2.63 (dd, 1H, $J = 7.5$, 5.0 Hz); 1.99-2.04 (m, 1H); 1.80-1.89 (m, 3H)。

(R/S)-{6-[1-(4-苯氧基-苯基)-乙烯基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸 (**45**)。MS ESI(負離子化) m/e : 383 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.98-7.40 (m, 12H); 5.41 (m,

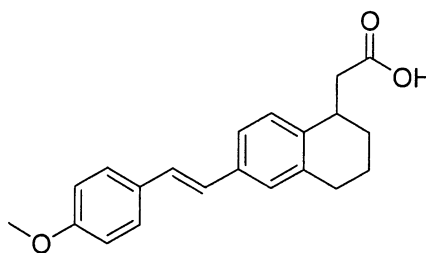
2H); 3.41 (m, 1H); 2.76-2.85 (m, 3H); 2.64 (dd, 1H, $J = 8.0$, 5.0 Hz); 1.98-2.01 (m, 1H); 1.75-1.89 (m, 3H)。

實例 46-47

流程 46



46



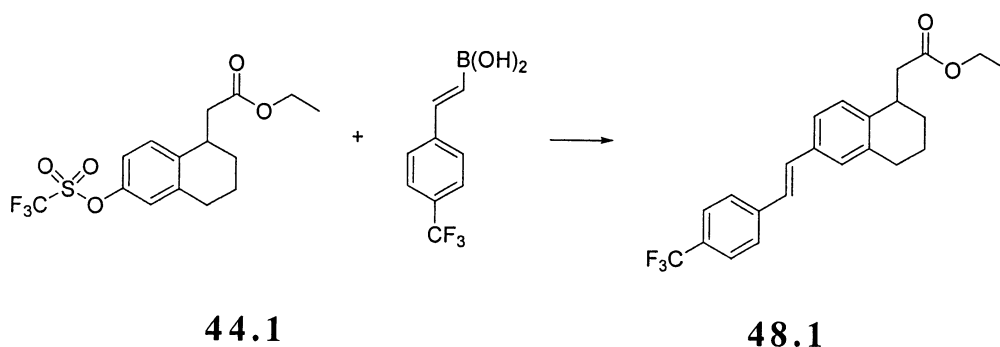
47

使用用於自 44.1 製備 44X 之相同程序用適當烯烴製備實例 46 與實例 47。

[6-((E)-2-鄰甲基-乙烯基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (46)。MS ESI(負離子化) m/e : 305 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz); 7.20-7.36 (m, 7H); 6.97 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz); 3.41 (m, 1H); 2.81-2.87 (m, 3H); 2.64 (dd, 1H, $J = 9.9$; 15.5 Hz); 2.46 (s, 3H); 2.02 (m, 1H); 1.80-1.90 (m, 3H)。

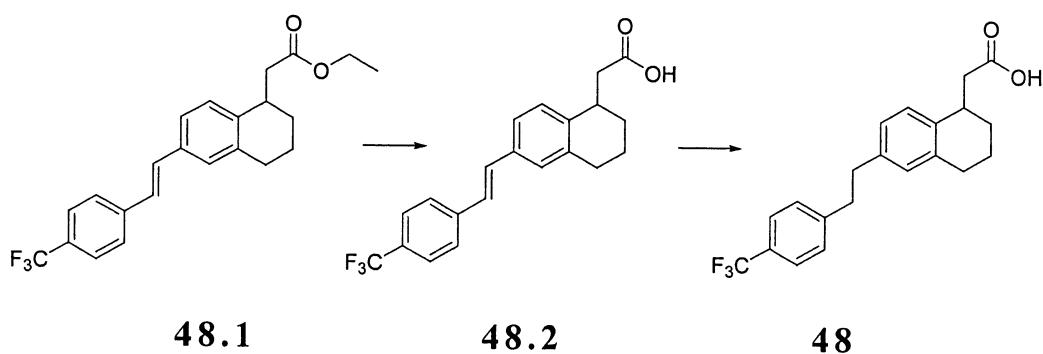
{6-[(E)-2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸 (47)。MS ESI(負離子化) m/e : 321 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) CDCl_3) δ 7.46 (d, 2H, $J = 11.5$ Hz); 6.91-7.33 (m, 7H); 3.85 (s, 3H); 3.36 (m, 1H); 2.80-2.84 (m, 3H); 2.62 (dd, 1H, $J = 9.9$, 15.6 Hz); 1.99-2.01 (m, 1H); 1.78-1.90 (m, 3H)。

流程 48



{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸乙酯 (48.1)。將 (E)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-乙烯基硼酸 (98 mg, 0.45 mmol) (Aldrich, Milwaukee, WI) 及 CsF (76 mg, 0.50 mmol) 添加至 2 打蘭小瓶中的 2-(6-(三氟甲基磺酰氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基) 乙酸乙酯 **44.1** (110 mg, 0.30 mmol) 於無水 DME (2 mL) 中之溶液中。接著用氮氣對混合物進行吹洗，且添加 Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.035 mmol)。將該小瓶緊緊密封，且在 85°C 下將反應物攪拌隔夜。在混合物冷卻至室溫後，將混合物直接裝載於矽膠管柱上以進行層析純化。獲得呈無色油之產物 **48.1** (122 mg)；化學產率為 95%。MS ESI (正離子化) m/e: 389 (M+H)。

流程 48.2

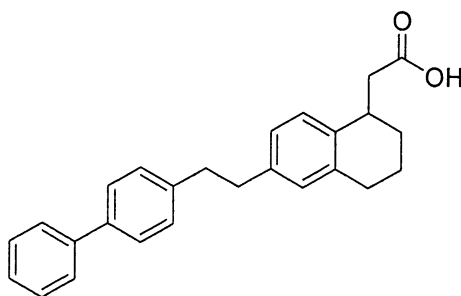


48.2係使用用於自44.2製備44之相同程序自48.1進行製備。

{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸(48.2)。MS ESI(負離子化)m/e: 359 (M-H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 12.20 (s, 1H); 6.90-8.30 (m, 9H); 3.20 (m, 1H); 2.38-2.76 (m, 4H); 1.67-1.84 (m, 4H)。

{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,2,3,4-四氫-萘-1-基}-乙酸(48)。將48.2(40 mg)溶解於EtOAc(20 mL)中，且用氮氣對溶液進行吹洗。在氮氣氣氛下，添加Pd/C(10%)(40 mg)。用H₂對混合物進行吹洗，且將一充氮氣球置放於反應容器上。接著在氣球壓力之氮氣下於室溫下將反應物攪拌隔夜。將反應混合物過濾，且在減壓下移除溶劑。藉由製備性HPLC純化殘餘物。獲得呈白色固體之48(40 mg)。MS ESI(負離子化)m/e: 361 (M-H)。¹H NMR (500 MHz) (CDCl₃) δ 7.57 (d, 2H, J = 7.7 Hz); 7.32 (d, 2H, J = 7.7 Hz); 7.15 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 6.70 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 6.93 (s, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.00 (m, 2H); 2.89 (m, 2H); 2.75-2.83 (m, 3H); 2.60-2.64 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.80-1.87 (m, 3H)。

實例 49



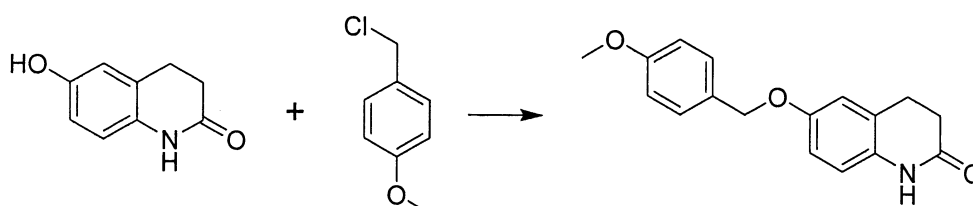
49

化合物 49 係使用用於自 44.1 製備 48 之相同程序自 44.1 及相應醯酸、(E)-2-(4-聯苯基)乙烯基醯酸 (Aldrich, Milwaukee, WI) 進行製備。

[6-(2-聯苯-4-基-乙基)-1,2,3,4-四氫-茶-1-基]-乙酸 (49)。
MS ESI(負離子化) m/e : 369 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) (CDCl_3) δ 6.99-7.63 (m, 12H); 3.38 (m, 1H); 2.91-2.98 (m, 4H); 2.76-2.84 (m, 3H); 2.60-2.64 (dd, 1H, $J = 10.0, 15.5$ Hz); 1.99 (m, 1H); 1.76-1.86 (m, 3H)。

實例 50

流程 50.1

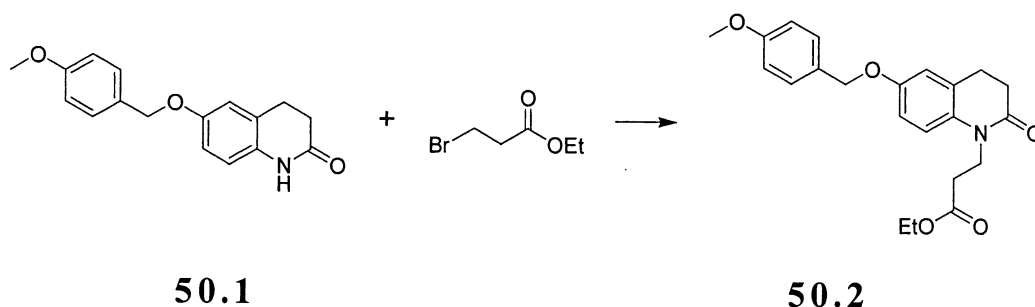


50.1

6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (50.1)。
將 Cs_2CO_3 (4.0 g, 12.3 mmol) 添加至 6-羥基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (1.5 g, 9.2 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 10 分鐘。接著藉由注射器將 4-甲氧基苯甲基氯 (1.4 g, 9.2 mmol) 添加至混合物中，且在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物倒入水中，且將其酸化至 pH 為 7。接著用 EtOAc 對反應混合物進行萃取 (4×20 mL)。用水且接著用鹽水對組合萃取物進行洗滌。自熱 EtOAc 使產物再結晶以得到 50.1 (1.6 g, 60%)。 ^1H NMR

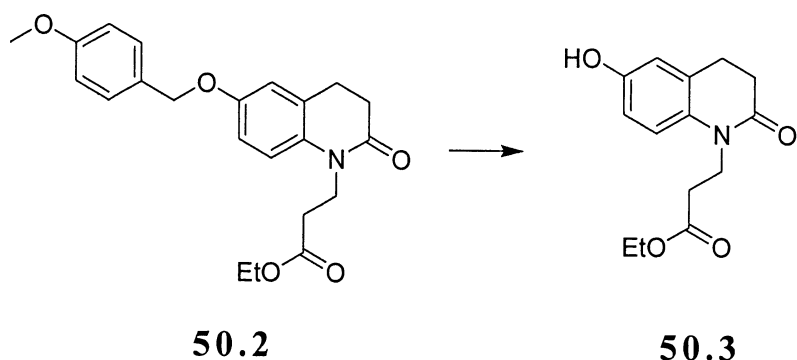
(400 MHz) (DMSO- d_6) δ 7.28 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 6.86 (m, 2H); 6.77 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 2.81 (m, 2H); 2.39 (t, 2H, $J = 7$ Hz)。MS ESI(正離子化) m/e : 284.0 (M+H)。

流程 50.2



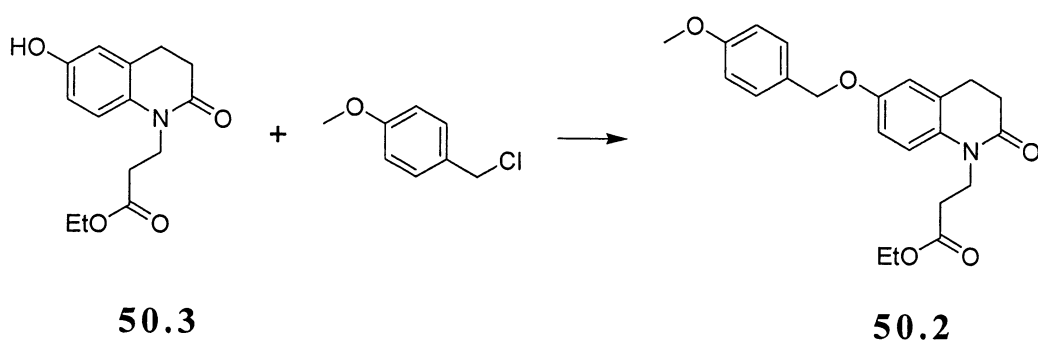
3-[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-丙酸乙酯 (**50.2**)。將 THF(10 mL) 中之 **50.1**(0.5 g, 2.1 mmol) 裝入一梨形燒瓶中。將 NaH(170 mg, 4.2 mmol) 一次性添加至溶液中，且將所得混合物攪拌 2 分鐘。接著藉由注射器將 3-溴-丙酸乙酯(0.25 mL, 2.1 mmol) 添加至反應混合物中。在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。藉由旋轉蒸發濃縮反應混合物，且將所得殘餘物在 EtOAc 與水之間分溶。用 EtOAc 對混合物進行萃取(2×20 mL)，且用鹽水洗滌組合萃取物。濃縮組合萃取物，且接著藉由徑向層析法(己烷中之 50% EtOAc) 將其純化以得到 **50.2**(178 mg, 22%)。MS ESI(正離子化) m/e : 384.1 (M+H)。

流程 50.3



3-(6-羥基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-丙酸乙酯 (50.3)。將 50.2 (178 mg, 0.46 mmol)、10% Pd/C (20 mg) 及 EtOH (5 mL) 裝入一梨形燒瓶中。將一充氫氣球連接至反應容器，且將容器抽空並再充氫氣 3 次。在氫氣氣氛下將反應物劇烈攪拌隔夜。接著經由一 Celite[®] 塞過濾反應混合物以移除 Pd/C，且藉由徑向層析法 (DCM 中之 10% MeOH) 純化對所得溶液以得到 50.3 (111 mg, 92%)。MS ESI (正離子化) m/e: 264.1 (M+H)。

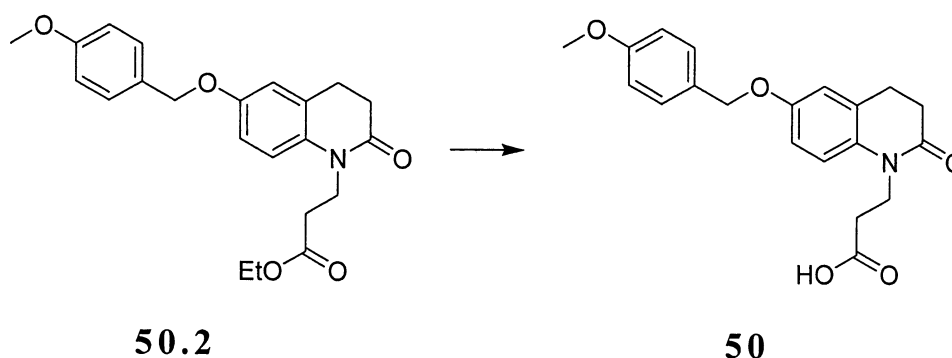
流程 50.4



3-[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-丙酸乙酯 (50.2)。將 50.3 (27 mg, 0.103 mmol)、

Cs_2CO_3 (67 mg, 0.205 mmol) 及 丙酮 (5 mL) 裝入一梨形燒瓶中。在室溫下將所得混合物攪拌 5 分鐘。一次性添加 4-甲氧基苯甲基氯 (14 μL , 0.103 mmol)，且在室溫下將所得混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物，且藉由徑向層析法 (己烷中之 50% EtOAc) 純化所得殘餘物以得到 **50.2** (24 mg, 61%)。MS ESI (正離子化) m/e : 384.1 ($\text{M}+\text{H}$)。

流程 50.5



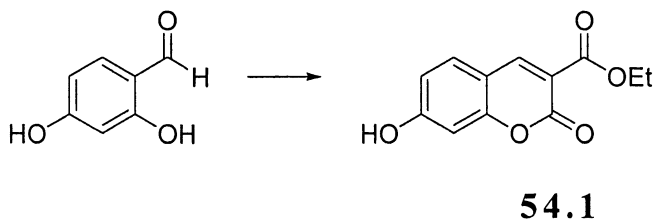
3-[6-(4-甲氧基-苯甲氧基)-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]-丙酸 (**50**)。將 2 N NaOH (1 mL, 2.0 mmol) 添加至 **50.2** (24 mg, 0.06 mmol) 於 EtOH (3 mL) 中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌隔夜。接著使反應混合物在 EtOAc 與 1 N HCl 之間分溶。用 EtOAc 對混合物進行萃取 (2×5 mL)。濃縮組合萃取物，且藉由徑向層析法 (己烷中之 4% MeOH) 且接著藉由逆相 HPLC (水中之 30%-70% 乙腈) 純化所得殘餘物以得到 **50** (14 mg, 65%)。 ^1H NMR (400 MHz) ($\text{CH}_3\text{COCH}_3\text{-d}_6$) δ 7.38 (m, 1H); 7.09 (m, 1H); 6.94 (m, 2H); 6.90 (m, 2H); 6.71 (m, 1H); 5.01 (s, 2H); 4.15 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 2.83 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.52 (m, 2H)。MS ESI (正離子化) m/e : 356.0 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例 51-53

化合物 51 至化合物 53 係使用類似於實例 50 中所述方法的方法自 5-苯甲氧基-1H-吡啶進行製備。

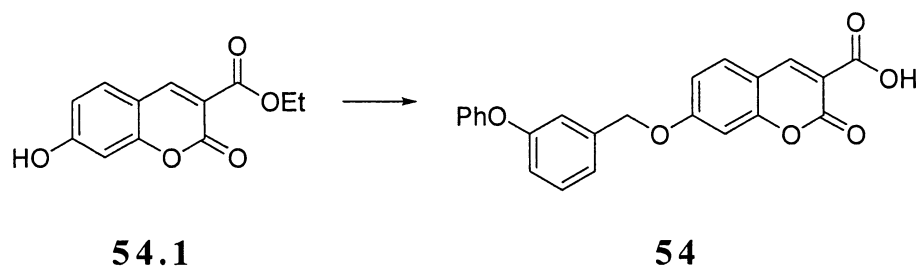
實例 54

流程 54.1



7-羥基-2-酮基-2H-吡喃-3-甲酸乙酯 (54.1)。在室溫下將 2,6-二羥基苯甲醛 (2.76 g, 20 mmol)、丙二酸二乙酯 (9 mL, 60 mmol) 及吡啶 (2 mL, 20 mmol) 混合且攪拌 3 小時。隨著反應之完成，產物發生固化。用 EtOAc 洗滌反應混合物，且將其乾燥以得到為 54.1 與吡啶之共結晶的產物 (5 g, 85% 產率)。MS ESI(正離子化) m/e : 235.1 ($M+H$)。 1H NMR (400 MHz) $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.21 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.47 (d, 1H); 4.30 (q, 2H); 3.10 (m, 4H); 1.79 (m, 4H); 1.67 (m, 2H); 1.39 (t, 3H)。

流程 54.2

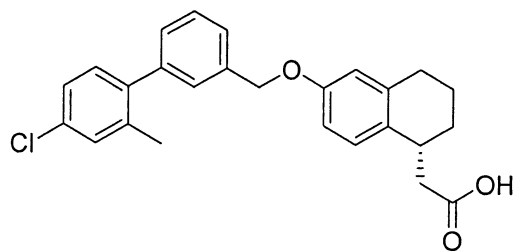


7-(3-苯氧基苯甲氧基)-2-酮基-2H-吡啶-3-甲酸(54)。將54.1(2.34 g, 7.3 mmol)、3-苯氧基苯甲基氯(2.18 g, 10 mmol)及K₂CO₃(2.76 g, 20 mmol)在DMF中混合，且將其在50°C下攪拌14小時。添加額外之3-苯氧基苯甲基氯(1.1 g, 5 mmol)，且使反應又繼續2小時。冷卻後，用水(100 mL)及EtOAc(200 mL)處理混合物。分離出有機層，用鹽水洗滌兩次，使其經MgSO₄乾燥且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物，得到54之乙酯(2 g, 67%產率)。MS ESI(正離子化)m/e: 417.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.37 (m, 3H); 7.20-6.90 (m, 7H); 6.87 (d, 1H); 5.15 (s, 2H); 4.42 (q, 2H); 1.43 (t, 3H)。

在室溫下將54之乙酯(46 mg, 0.11 mmol)及LiOH單水合物(25 mg, 0.625 mmol)於2.5 mL THF/MeOH/水(2:2:1)中之溶液攪拌4小時。藉由在混合物上吹氣而移除有機溶劑。藉由添加3 N HCl來酸化所得水溶液。接著用DCM對所得混合物進行萃取。分離出有機層，用鹽水洗滌兩次，用MgSO₄乾燥且將其在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物，得到54(35 mg)。MS ESI(正離子化)m/e: 389.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.50-6.90 (m, 11H); 5.25 (s, 2H)。

實例 55

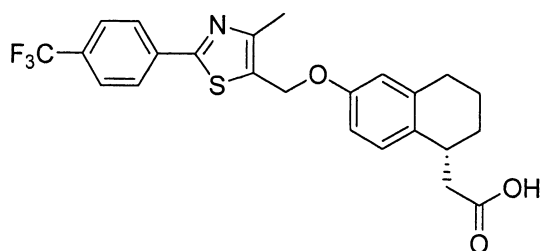
化合物55係根據實例1中所述之方法自化合物1.5及化合物F進行製備。



(R)-6-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯-3-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (55)。LC-MS ESI(負離子化) m/e : 419.1 (M-H)。 ^1H NMR (500MHz) (CDCl_3) δ 7.45 (m, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.23-7.29 (m, 3H); 7.18 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 6.82 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 5.10 (s, 2H); 3.34 (m, 1H); 2.76 (m, 3H); 2.59 (dd, 1H); 2.25 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.80 (m, 3H)。

實例 56

實例 56 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.5 及市售 5-(氯甲基)-4-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑 (購自 Key Organics/Bionet) 進行製備。

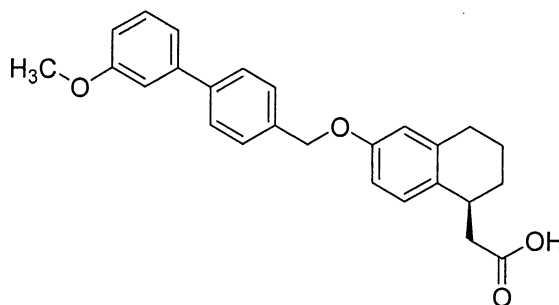


(R)-6-(4-三氟甲基-2-對甲苯基-噻唑-5-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (56)。LC-MS ESI(負離子化) m/e : 460.1 (M-H)。 ^1H NMR (500 MHz) (CDCl_3) δ 8.02 (d, 2H); 7.74 (d, 2H); 7.14 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.71 (d,

1H); 5.19 (s, 2H); 3.33 (m, 1H); 2.76 (m, 3H); 2.60 (dd, 1H); 2.56 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.80 (m, 3H)。

實例 57

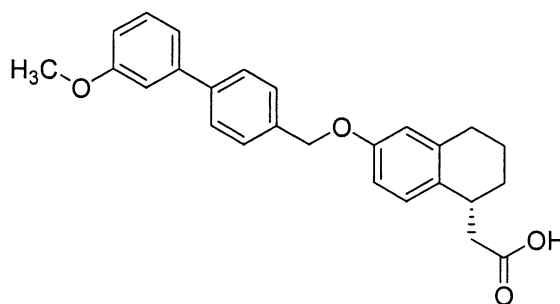
實例 57 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.4 及化合物 G 進行製備。



(S)-[6-(3'-甲氧基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (57)。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 401.2 (M-H)。
¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.40 (t, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.17 (m, 2H); 6.95 (dd, 1H); 6.85 (dd, 1H); 6.77 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.37 (m, 1H); 2.80 (m, 3H); 2.62 (dd, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.82 (m, 3H)。

實例 58

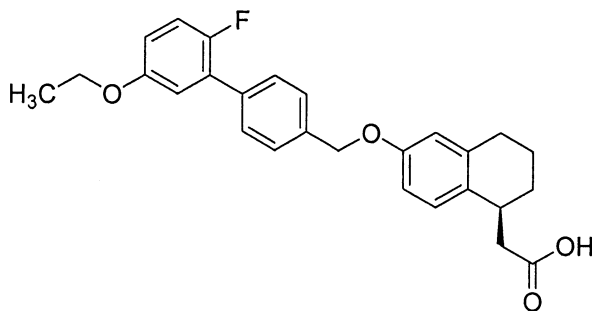
實例 58 係根據實例 1 中所述之方法自化合物 1.5 及化合物 G 進行製備。



(R)-[6-(3'-甲氧基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(58)。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 401.2 (M-H)。
¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.65 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.40 (t, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.17 (m, 2H); 6.95 (dd, 1H); 6.85 (dd, 1H); 6.77 (dd, 1H); 5.11 (s, 2H); 3.91 (s, 3H); 3.37 (m, 1H); 2.80 (m, 3H); 2.62 (dd, 1H); 1.87 (m, 1H); 1.82 (m, 3H)。

實例 59

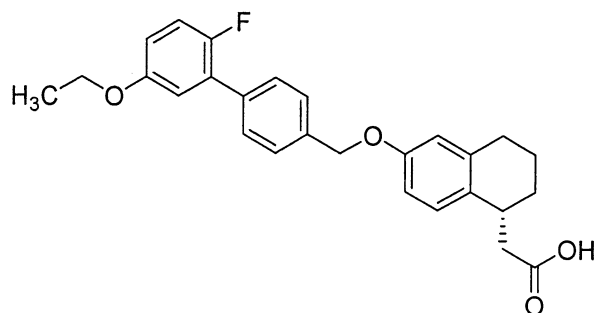
實例 59係根據實例 1中所述之方法自化合物 1.4及化合物 H進行製備。



(S)-[6-(5'-乙氧基-2'-氟基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸(59)：LC-MS ESI(負離子化)m/e: 433.2 (M-H)。¹H NMR (500MHz) (CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.09 (t, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.76 (d, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.07 (q, 2H); 3.36 (m, 1H); 2.79 (m, 3H); 2.60 (dd, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.79 (m, 3H); 1.45 (t, 3H)。

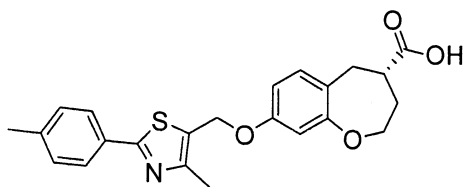
實例 60

實例 60係根據實例 1中所述之方法自化合物 1.5及化合物 H進行製備。

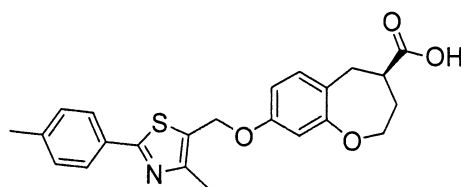


(S)-[6-(5'-乙氧基-2'-氟基-聯苯-4-基甲氧基)-1,2,3,4-四氫-萘-1-基]-乙酸 (60)。LC-MS ESI(負離子化) m/e : 433.2 (M-H)。 ^1H NMR (500MHz) (CDCl_3) δ 7.60 (d, 2H); 7.53 (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 7.09 (t, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.85 (m, 1H); 6.76 (d, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.07 (q, 2H); 3.36 (m, 1H); 2.79 (m, 3H); 2.60 (dd, 1H); 1.98 (m, 1H); 1.79 (m, 3H); 1.45 (t, 3H)。

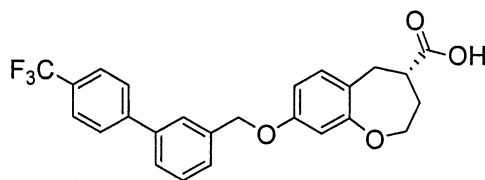
實例 61-63



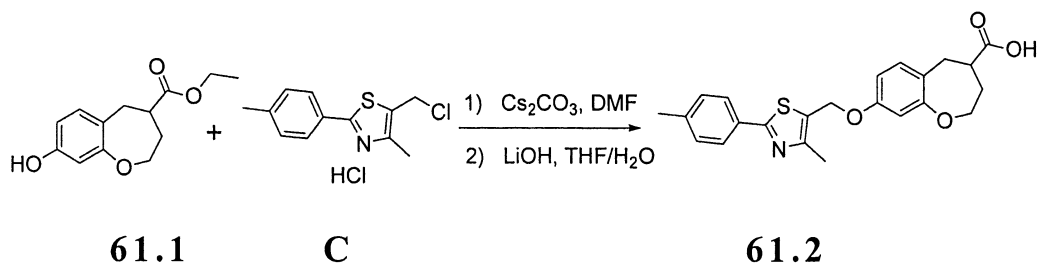
61



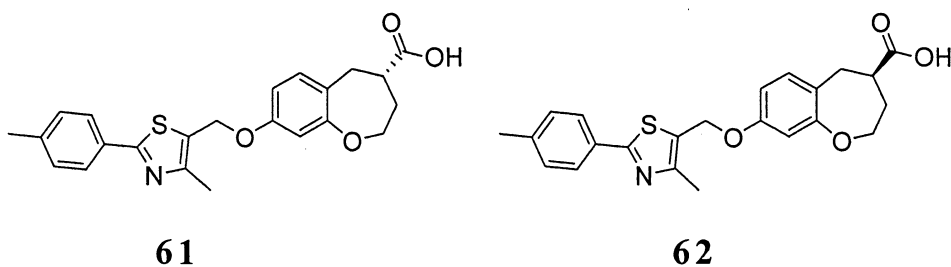
62



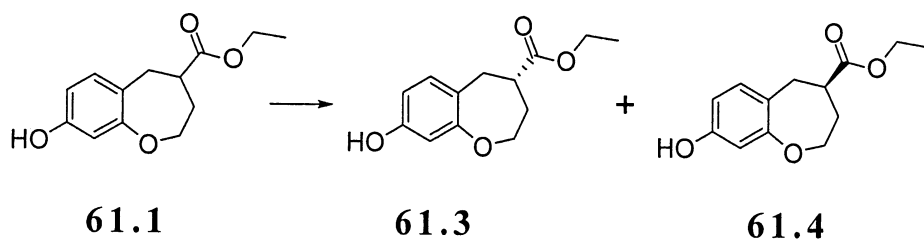
63



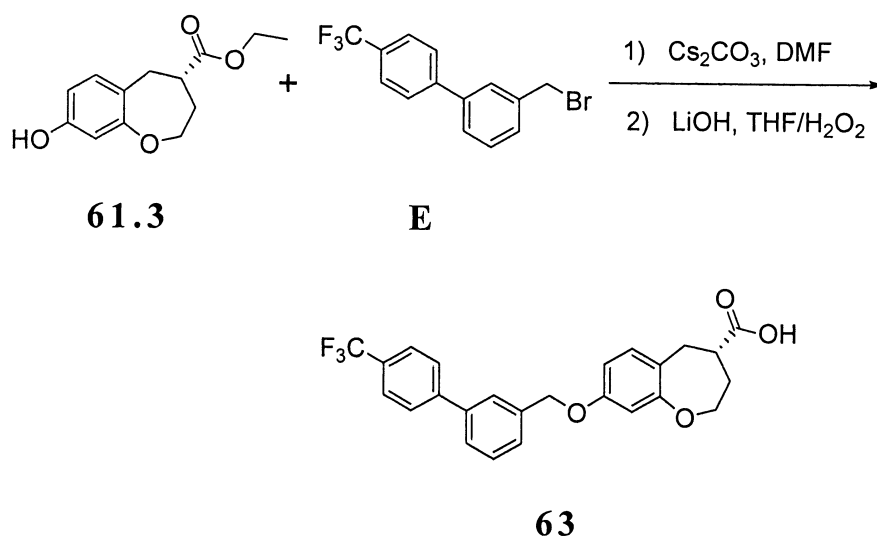
8-((4-甲基-2-對甲苯基噻唑-5-基)甲氧基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧吡喃-4-甲酸(61.2)。將碳酸鉯(341 mg, 1.04 mmol)添加入 8-羥基-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧吡喃-4-甲酸乙酯(61.1)(100 mg, 0.42 mmol)(根據 WO 2004/106276 進行製備)及 5-(氯甲基)-4-甲基-2-對甲苯基噻唑鹽酸鹽(C, 121 mg, 0.44 mmol)於 DMF(5 mL)中之混合物中。在室溫下將混合物攪拌 14 小時。藉由急驟層析法進行純化得到相應之酯(169 mg, 0.39 mmol)。將酯溶解於 THF(2 mL)中, 添加水中之 LiOH(1 mL, 2 N 溶液), 且在 80°C 下將反應物攪拌 3 小時。過濾所得混合物, 且藉由逆相 HPLC 進行純化以在凍乾後得到 61.2(105 mg)。MS ESI(正離子化)m/e 410.2 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.25 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.12 (2 H, d, J=8.2 Hz), 6.67 (2 H, td, J=8.2, 2.4 Hz), 5.15 (2 H, s), 4.31-4.35 (1 H, m), 3.03-3.14 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.41 (3 H, s), 2.24-2.29 (2 H, m)。



使用對掌性製備性AD-H柱(20% IPA/80%己烷)將外消旋化合物**61.2**分離為兩種對映異構體**61**(32 mg, 第一峰)及**62**(31 mg, 第二峰)。



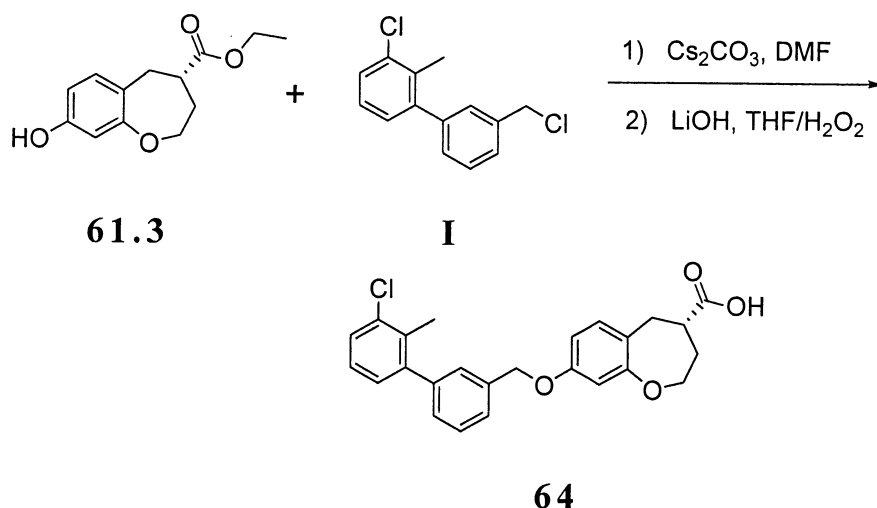
使用對掌性製備性AD-H柱(20% IPA/80%己烷)將外消旋化合物**61.1**分離為兩種對映異構體**61.3**(第一峰)及**61.4**(第二峰)。



(S)-8-(3-(4-三氟甲基苯基)-苯基)甲氧基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-4-甲酸(**63**)。將碳酸鉯(139 mg, 0.43 mmol)添加至**61.3**(80 mg, 0.34 mmol)及**E**(112 mg, 0.36 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中。在室溫下將混合物攪拌14小時。藉由急驟層析法進行純化得到相應之酯。將酯溶解於THF

(1 mL) 中，且添加 LiOH(21 mg) 及於水中之 H_2O_2 (1 mL, 33%)。在 50°C 下將混合物攪拌 3 小時。過濾所得混合物，且藉由逆相 HPLC 進行純化以在凍乾後得到 **63**(56 mg)。MS ESI(正離子化) m/e 443.1 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.68 (1 H, s), 7.57-7.60 (1 H, m), 7.47-7.53 (2 H, m), 7.29 (1 H, s), 7.11 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.67-6.71 (2 H, m), 5.12 (2 H, s), 4.33 (1 H, td, $J=8.7, 3.9$ Hz), 3.89-3.87 (1 H, m), 3.08-3.12 (1 H, m), 3.05-3.02 (1 H, m), 2.28-2.24 (1 H, m)。

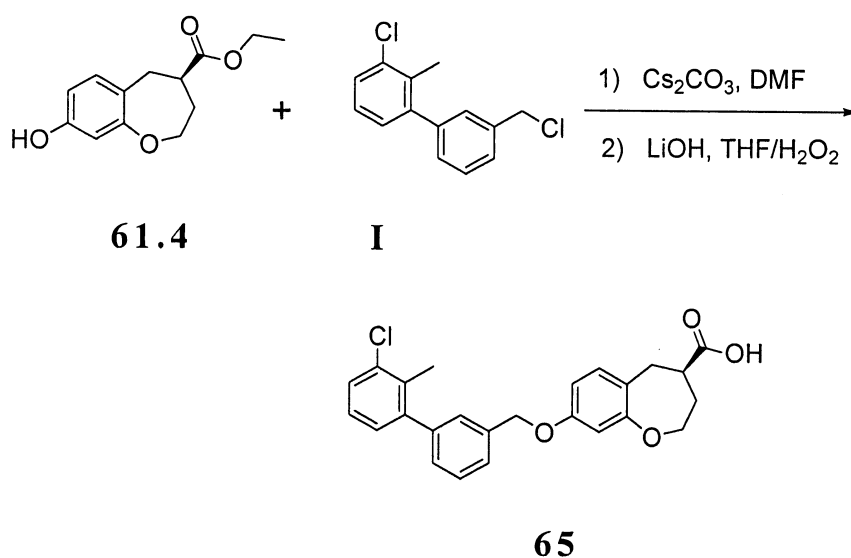
實例 64



(S)-8-(3-(3-氯基-2-甲基苯基)-苯基)甲氧基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]氧呋-4-甲酸(**64**)。將碳酸鉯(139 mg, 0.43 mmol)添加入 **61.3**(80 mg, 0.34 mmol)及 **I**(85 mg, 0.36 mmol)於 DMF(2 mL)中之混合物中。在室溫下將混合物攪拌 14 小時。藉由急驟層析法進行純化得到相應之酯。將酯溶解於 THF(1 mL)中，且添加 LiOH(21 mg)及於水中之 H_2O_2 (1 mL,

33%)。在 50°C 下將混合物攪拌 3 小時。過濾反應物，且藉由逆相 HPLC 進行純化以在凍乾後得到 **64** (76 mg)。MS ESI(正離子化) m/e 423.1 ($M+H$)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.48 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1 H, s), 7.25-7.27 (1 H, m), 7.15-7.21 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.65-6.69 (2 H, m), 5.09 (2 H, s), 4.30-4.35 (1 H, m), 3.84-3.89 (1 H, m), 3.08-3.11 (1 H, m), 3.02-3.04 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.23-2.26 (1 H, m)。

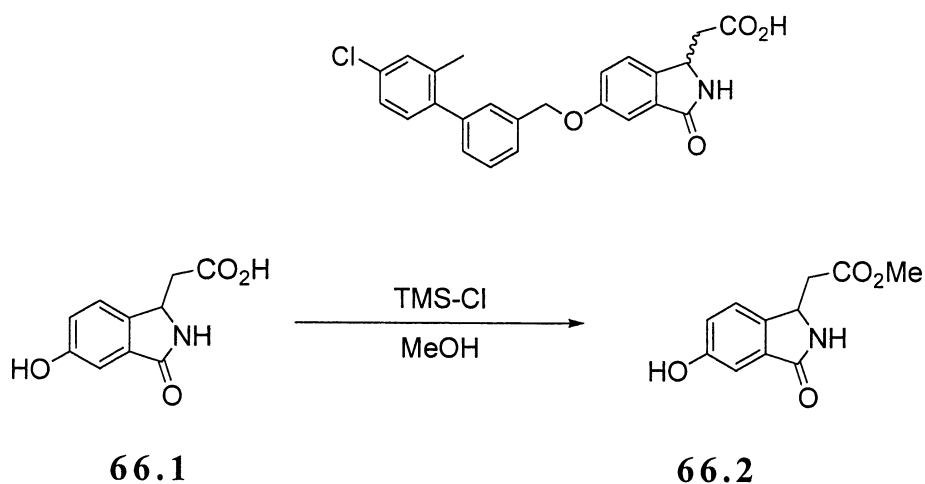
實例 65



(*R*)-8-(3-(3-氯-2-甲基苯基)-苯基)甲氧基)-2,3,4,5-四氫苯并[b]呋喃-4-甲酸(**65**)。將碳酸銫(139 mg, 0.43 mmol)添加入 **61.4**(80 mg, 0.34 mmol)及 **I**(85 mg, 0.36 mmol)於 DMF(2 mL)中之混合物中。在室溫下將混合物攪拌 14 小時。藉由急驟層析法進行純化得到相應之酯。將酯溶解於 THF(1 mL)中，且添加 LiOH(21 mg)及於水中之 H_2O_2 (1 mL, 33%)。在 50°C 下將混合物攪拌 3 小時。過濾反應物，且藉

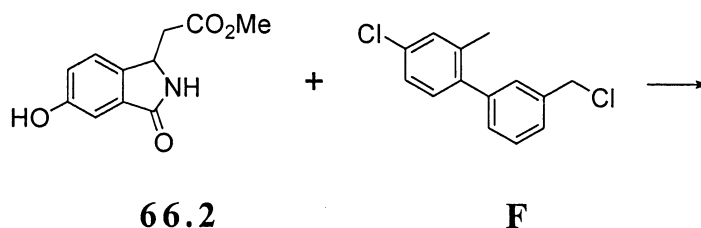
由逆相 HPLC 進行純化以在凍乾後得到 **65** (84 mg)。MS ESI(正離子化) m/e 423.1 ($M+H$)。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.48 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1 H, s), 7.25-7.27 (1 H, m), 7.15-7.21 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.65-6.69 (2 H, m), 5.09 (2 H, s), 4.30-4.35 (1 H, m), 3.84-3.89 (1 H, m), 3.08-3.11 (1 H, m), 3.02-3.04 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.23-2.26 (1 H, m)。

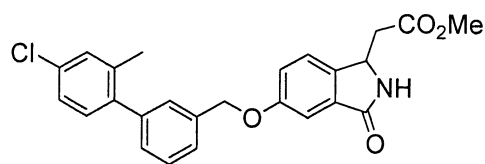
實例 66



(*R/S*)-2-(5-羥基-3-酮基異吲哚啉-1-基)乙酸甲酯 (**66.2**)。

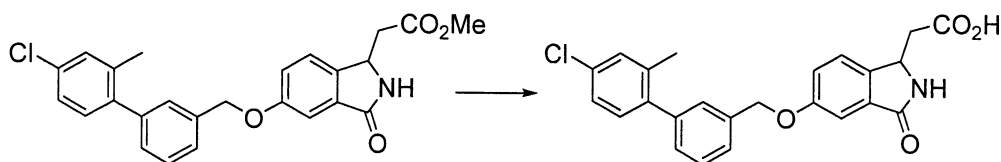
將氯三甲基矽烷 (270 mg, 2.5 mmol) 添加至 **66.1** (515 mg, 2.5 mmol, 購自 Matrix Scientific) 於 MeOH (10 mL) 中之懸浮液中。在室溫下將混合物攪拌 14 小時。在減壓下濃縮後，粗製甲酯未經進一步純化即用於下一反應中。





66.3

(*R/S*)-(5-(((4'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(66.3)。根據實例1中所提供之方法使化合物66.2(224 mg, 1.01 mmol)及化合物F(255 mg, 1.01 mmol)轉化為標題化合物。

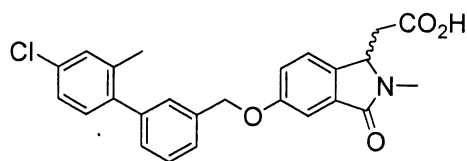


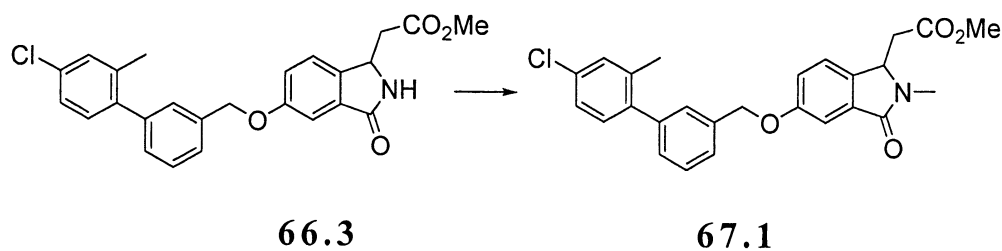
66.3

66

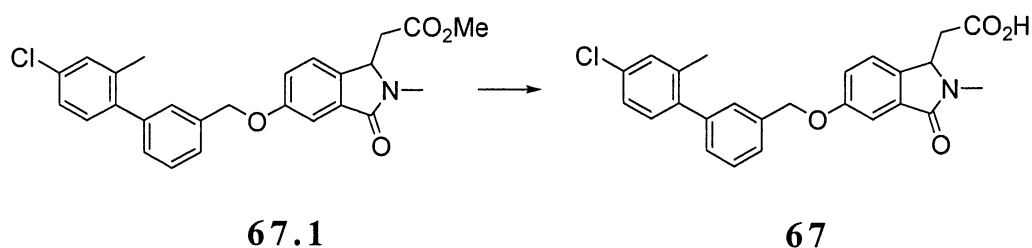
(*R/S*)-(5-(((4'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸(66)。根據實例1中所提供之方法使化合物66.3(224 mg, 1.01 mmol)水解。¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.79 (t, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H)。

實例 67



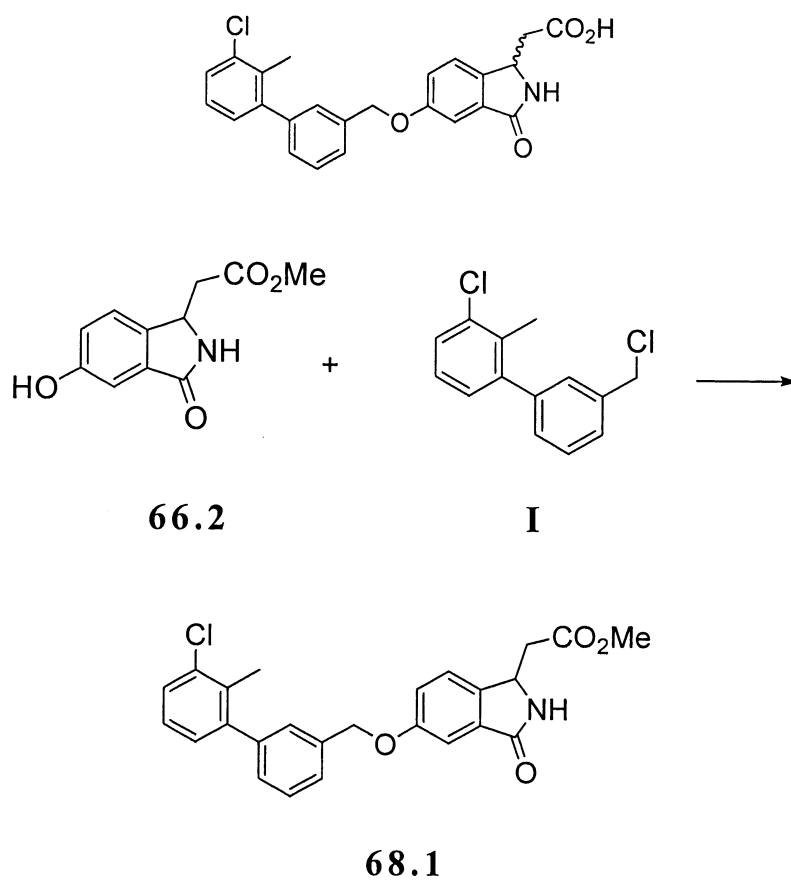


(*R/S*)-(5-(((4'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2-甲基-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(67.1)。將化合物 66.3(44 mg, 0.1 mmol)及 MeI(28 mg, 0.2 mmol)溶解於 DMF(1 mL)中，且用 Cs₂CO₃(65 mg, 0.2 mmol)對其進行處理。在室溫下攪拌 14 小時後，對反應混合物進行處理且用 EtOAc：己烷(1:3)對殘餘物進行濕磨以獲得 N-甲基化合物 67.1。

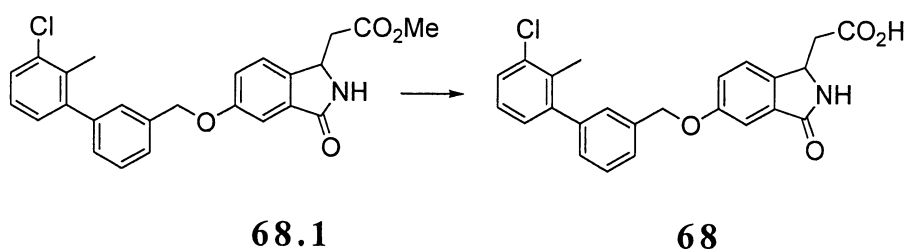


(*R/S*)-(5-(((4'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2-甲基-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸(67)。藉由實例 1 中所提供之方法使化合物 67.1 水解以得到標題化合物 67(23 mg)。LC-MS ESI(正離子化)m/e: 436.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆) δ 7.55 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.21(s, 3H)。

實例 68



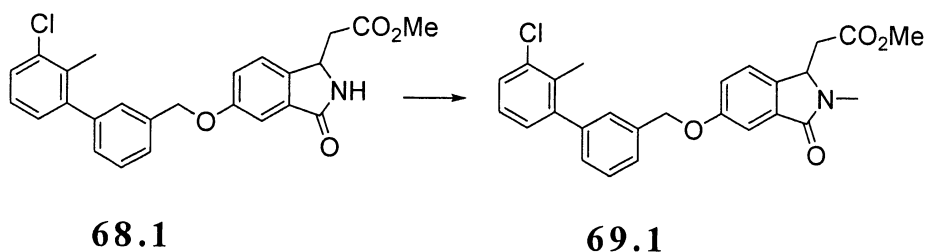
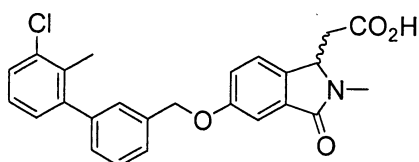
(*R/S*)-(5-(((3'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(68.1)。根據實例1中所提供之方法藉由化合物I使化合物66.2烷基化。



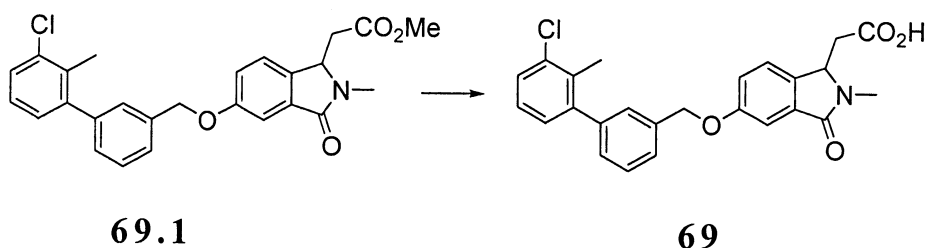
(*R/S*)-5-(((3'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸(68)。根據實例1中所提供之方法使化合物68.1水解。LC-MS ESI(負離子化)m/e:

420.1 (M-H)。¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 8.45 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.97 (d, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.41 (d, 1H), 2.30 (s, 3H)。

實例 69



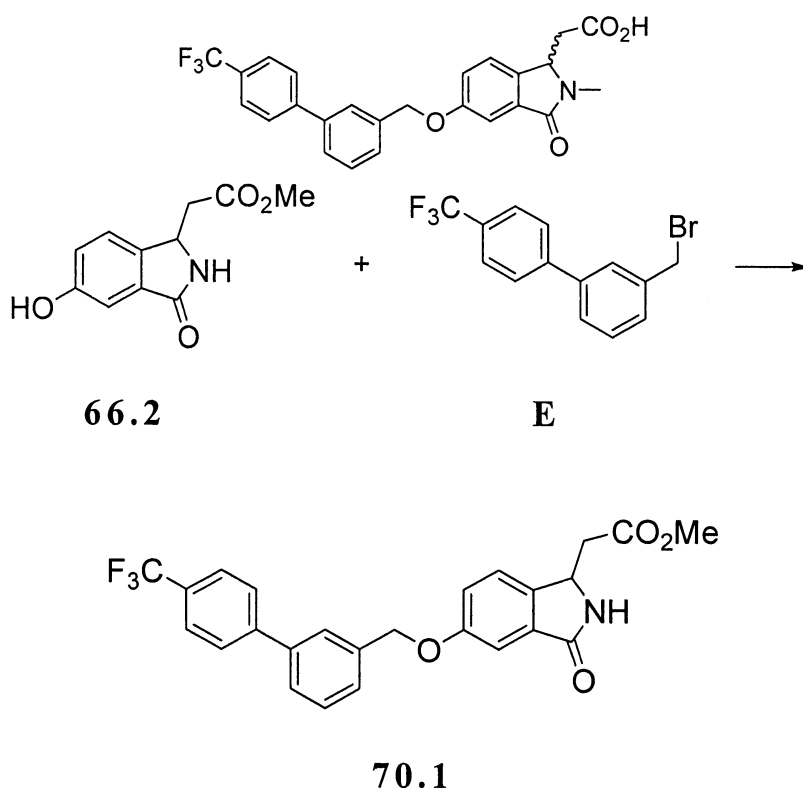
(*R/S*)-(5-(((3'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2-甲基-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(69.1)。根據實例 67 中所提供之方法使化合物 68.1 發生 N-甲基化。



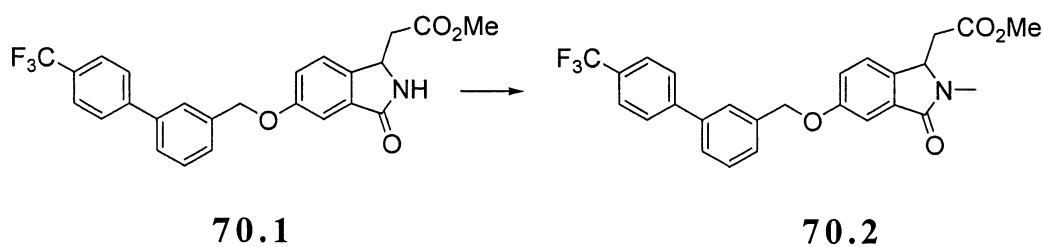
(*R/S*)-(5-(((3'-氯-2'-甲基-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2-甲基-3-酮基-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸(69)。根據實例 1 中所提供之方法使化合物 69.1 水解以得到標題化合物 69(25 mg)。LC-MS ESI(負離子化)m/e: 434.0 (M-H)。¹H

NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 7.48-7.35 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.97 (d, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.30 (s, 3H) .

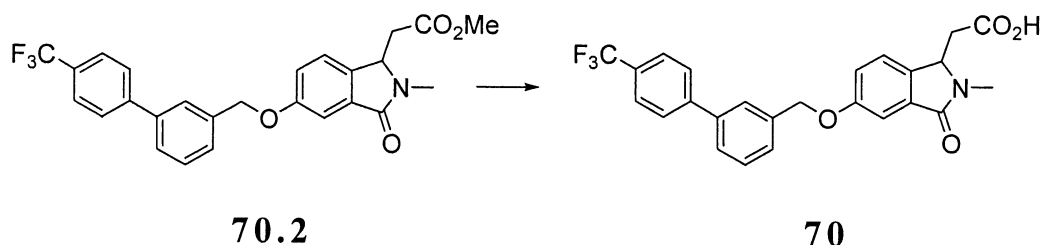
實例 70



(*R/S*)-(3-酮基-5-(((4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(70.1)。根據實例1中所提供之方法藉由化合物E使化合物66.2發生烷基化。

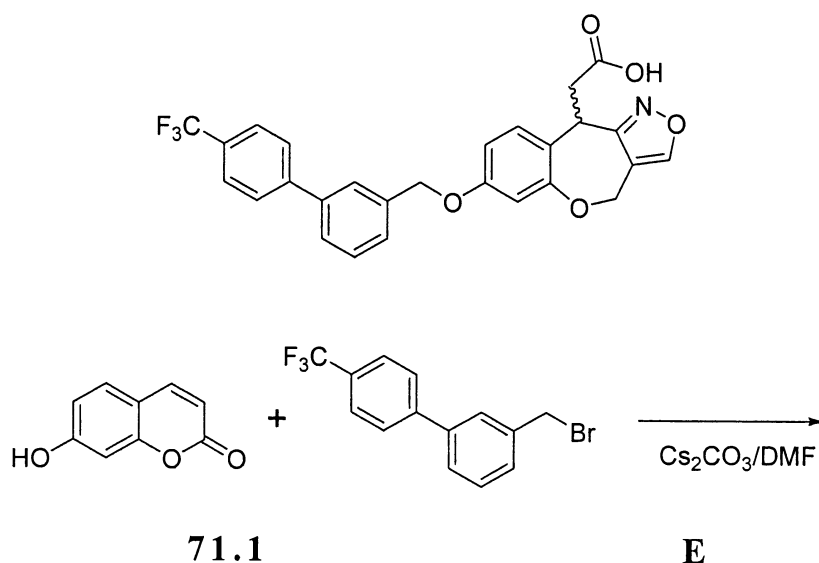


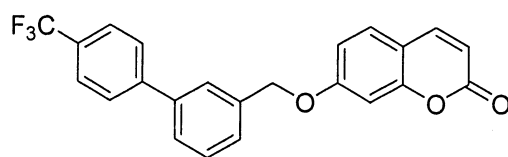
(*R/S*)-(2-甲基-3-酮基-5-(((4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸甲酯(70.2)。
根據實例67中所提供之方法使化合物70.1發生N-甲基化。



(*R/S*)-(2-甲基-3-酮基-5-(((4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-1-基)乙酸(70)。根據實例1中所提供之方法使化合物70.2水解以得到標題化合物70(36 mg)。LC-MS ESI(正離子化)*m/e*: 456.1 (*M*+*H*)。 ¹H NMR (400MHz) (DMSO-*d*₆) δ 7.91 (m, 2H), 7.84 (m, 3H), 7.71 (br s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H)。

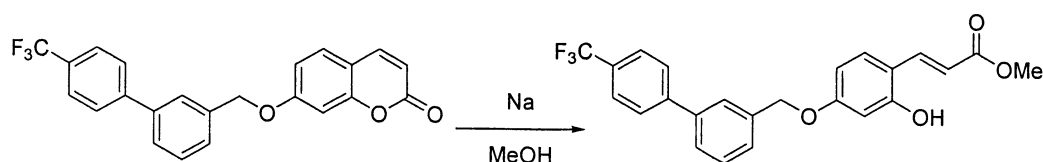
實例71





71.2

7-(3-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲氧基)-2H-吡喃-2-酮 (71.2)。將 7-羥基香豆素 71.1 (3.24 g, 20 mmol) 及 溴化物 E (6.3 g, 20 mmol) 溶解於 DMF (30 mL) 中。在室溫下將 Cs_2CO_3 (14.3 g, 44 mmol) 逐份添加入該溶液中。接著在 45 °C 下將混合物攪拌隔夜。冷卻後，用水 (100 mL) 處理混合物，且藉由 3 N HCl (約 30 mL) 將其酸化至 pH 約為 6。藉由過濾收集固體，用水洗滌，且將其乾燥以得到 71.2 (7.5 g, 95% 產率)。MS ESI (正離子化) m/e : 397.1 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, 1H); 7.92 (d, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H)。

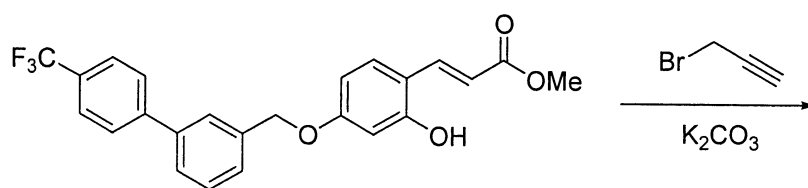


71.2

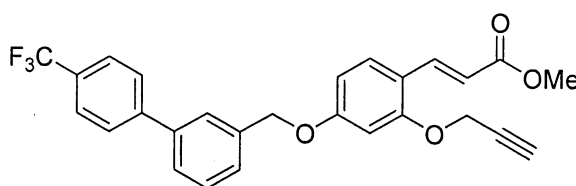
71.3

(E)-3-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲氧基)-2-羥基苯基)丙烯酸甲酯 (71.3)。在室溫下將鈉 (1 g, 43 mmol) 分成小片添加入無水 MeOH (60 mL) 中。接著以小份添加化合物 71.2 (4 g, 10 mmol)。在 65 °C 下將混合物攪拌 12 小時。冷卻

至 0℃ 後，使用 3 N HCl(14.3 mL)中和混合物且用水(200 mL)進行稀釋。藉由過濾收集固體，用水洗滌且將其乾燥以得到化合物 71.3(4.1 g, 98%產率)。LC-MS ESI(正離子化)m/e: 429.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz) (DMSO-d₆) δ 9.40(bs, 1H), 7.92(m, 2H), 7.82(m, 4H), 7.72(m, 1H), 7.55(m, 3H), 6.57(m, 2H), 6.48(d, 1H), 5.20(s, 2H), 3.69(s, 3H)。

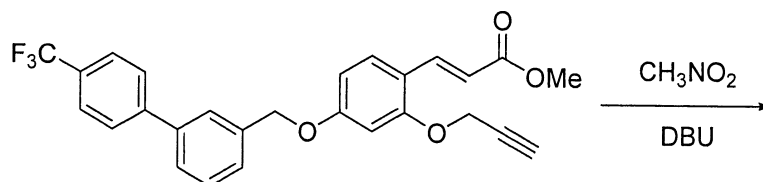


71.3

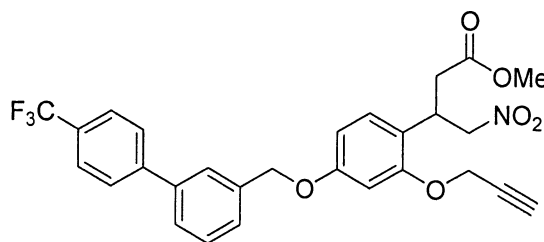


71.4

(E)-3-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲氧基)-2-(丙-2-炔氧基)苯基)丙烯酸甲酯(71.4)。將化合物 71.3(430 mg, 1 mmol)及丙炔基溴(0.11 mL, 1 mmol)溶解於DMF(2 mL)中。在室溫下將 K₂CO₃(152 mg, 1.1 mmol)添加至該溶液中。接著將混合物在 25℃ 下攪拌 12 小時。用水(10 mL)及 EtOAc(20 mL)處理混合物。分離出有機層，用鹽水洗滌兩次，使其經 MgSO₄ 乾燥，且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物以得到化合物 71.4(440 mg, 95%產率)。MS ESI(正離子化)m/e: 467.1 (M+H)。

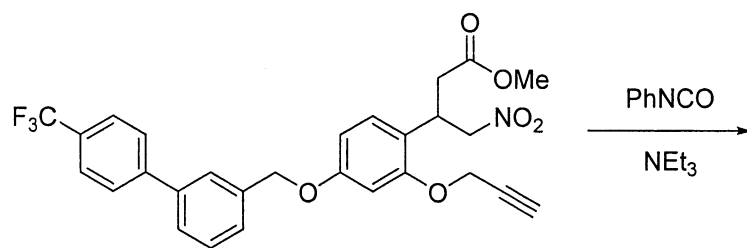


71.4

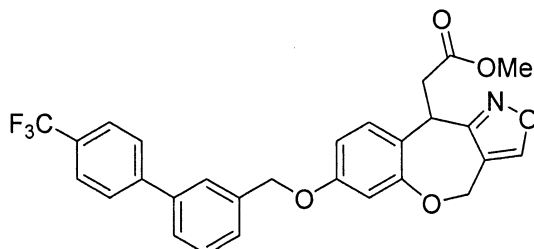


71.5

(R/S)-3-(4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲氧基)-2-(丙-2-炔氧基)苯基)-4-硝基丁酸甲酯 (71.5)。在一微波反應器中將化合物 71.4 (80 mg, 0.17 mmol) 及 DBU (4.3 mg, 0.028 mmol) 於硝基甲烷 (0.2 mL) 中之混合物加熱至 160℃，歷時 3 小時。冷卻後，用水 (10 mL) 及 EtOAc (20 mL) 處理混合物。分離出有機層，用鹽水洗滌兩次，用 MgSO₄ 將其乾燥，且在真空下濃縮。用急驟管柱層析法純化粗產物以得到化合物 71.5 (15 mg, 17% 產率)。LC-MS ESI (正離子化) m/e: 528.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz) (CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H); 7.26 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.20 (bs, 1H); 5.20 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.64 (d, 1H); 4.50 (d, 1H); 3.91 (dd, 1H); 3.71 (s, 3H); 2.80 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.41 (s, 3H)。

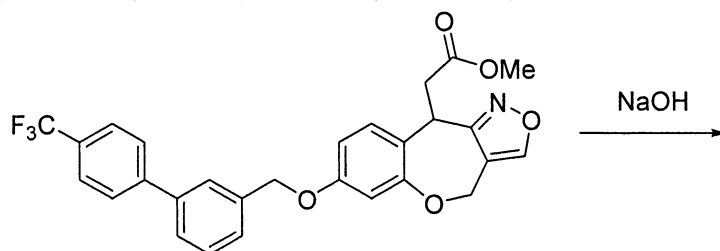


71.5

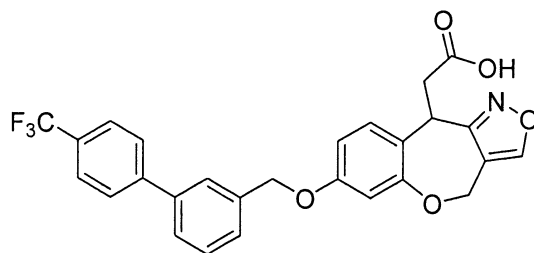


71.6

(R/S)-(7-(((4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-4H,10H-[1]苯并氧吡并[4,3-c]異噁唑-10-基)乙酸甲酯 (71.6)。在 80 °C 下將化合物 71.5 (12 mg, 0.022 mmol)、PhNCO (26 mg, 0.22 mmol) 及三乙胺 (4 μ L) 於苯 (5 mL) 中之混合物攪拌 36 小時。冷卻後，藉由過濾將固體自混合物中移除，且濃縮濾液並藉由急驟層析法對其進行純化以得到 71.6 (8 mg)。LC-MS ESI (正離子化) m/e : 510.1 ($M+H$)。 1H NMR (400 MHz) ($CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.75 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H)。



71.6

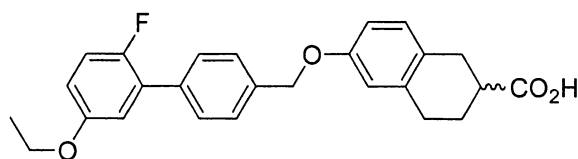


71

(R/S)-7-(((4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-3-基)甲基)氧基)-4H,10H-[1]苯并氧吡并[4,3-c]異噁唑-10-基)乙酸(71)。將化合物 71.6(8 mg, 0.13 mmol)溶解於 THF(1 mL)、MeOH(1 mL)及水(0.5 mL)中。添加 NaOH(0.2 mL, 2 N)，且在室溫下將混合物攪拌 6 小時。在空氣流下移除有機溶劑。藉由添加 3 N HCl 來酸化水層，且接著用 DCM 進行萃取。分離出有機層，用 MgSO₄ 乾燥且將其在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析法純化粗產物以得到實例 71(7 mg)。LC-MS ESI(正離子化)m/e: 496.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz) (CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.71(s, 4H), 7.66(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.25(d, 2H), 6.84(d, 1H), 6.79(dd, 1H), 5.28(d, 1H), 5.13(s, 2H), 4.92(d, 1H), 4.75(dd, 1H), 3.23(dd, 1H), 3.16(dd, 1H)。

實例 72

實例 72 係根據實例 29 中所述之方法自化合物 29.1 及化合物 H 進行製備。



(R/S)-6-(((5'-(乙氧基)-2'-氟-1,1'-聯苯-4-基)甲基)氧基)-1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸 (72) LC-MS ESI(負離子化)m/e: 419.0 (M-H)。

基於細胞之水母發光蛋白(Aequorin)檢定

可採用基於細胞之水母發光蛋白檢定以表徵化合物對 GPR40 信號轉導通路之調節活性。在一例示性檢定中，CHO 細胞係在一含有 1.4×10^7 個細胞之 15 cm 板中使用 Lipofectamine 2000(Invitrogen)且藉由 5 μ g GPR40 表現載體及 5 μ g 水母發光蛋白表現載體(Euroscreen)進行轉染。轉染後 17-24 小時後，用磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)洗滌細胞且用 2 mL 胰蛋白酶(0.25%(重量/體積))使其與組織培養盤分離。用 28 mL 漢克斯緩衝鹽溶液(Hanks Buffered Salt Solution)(其中含有 20 mM Hepes(H/HBSS)與 0.01% 無脂肪酸之牛血清白蛋白(BSA)或 0.625% 無脂肪酸之人血清白蛋白(HSA))使胰酶消化中止。添加克艾樂處嗪(Coelantrazine)至濃度為 1 μ g/mL，且在室溫下將細胞培養 2 小時。每隔 15 分鐘將細胞輕輕混合。將化合物溶解於二甲亞砷中以製備 10 mM 之儲備溶液。將化合物稀釋於含有 0.01% BSA 抑或 0.625% HSA 之 H/HBSS 中。製備測試化合物之連續稀釋液以測定劑量反應。

水母發光蛋白發光量測係使用 EG&G Berthold 96 孔光度計進行，且在細胞與化合物混合後於 20 秒時間間隔內量測反應。將 2-20 秒之曲線下面積用圖表示以測定劑量反應。自劑量反應圖測定 EC_{50} (達到 50% 最大反應之有效濃度)。

表1包括針對人GPR40之相對活化的由本發明之例示性化合物所獲得之代表性資料(EC_{50} 值)。表1中列出之各化合物具有小於10 μ M之 EC_{50} 值。因此，在一些實施例中，本發明提供單獨或作為一群組之成員的表1中列出之化合物中之任一者及其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體及/或前藥。

表1中之立體異構體係為所指定者，亦即為*S*對映異構體或*R*對映異構體，且若未說明或若用波狀鍵表示，則為*S*對映異構體與*R*對映異構體之混合物。此外，本發明提供*S*對映異構體、*R*對映異構體及*S*對映異構體與*R*對映異構體之混合物，該等混合物包括根據本文所述之合成方法或根據該等方法用必需較小更改進行修改之合成方法而製備之各化合物的外消旋體。

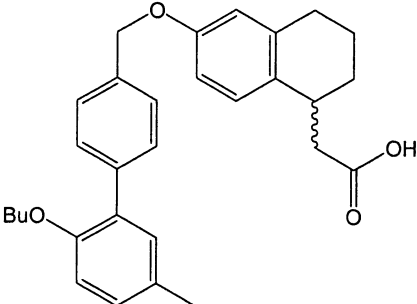
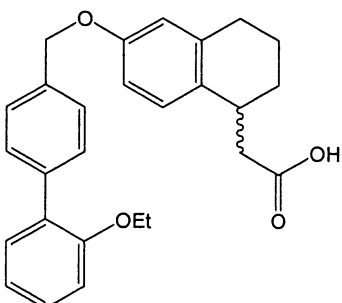
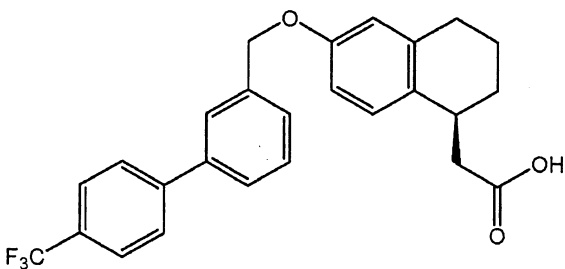
胰島素分泌檢定

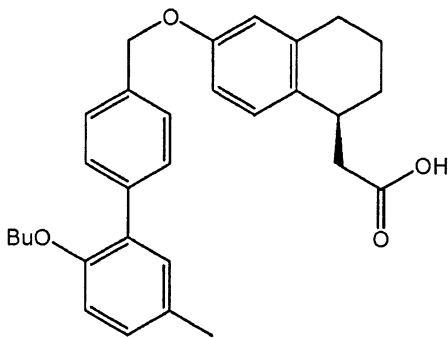
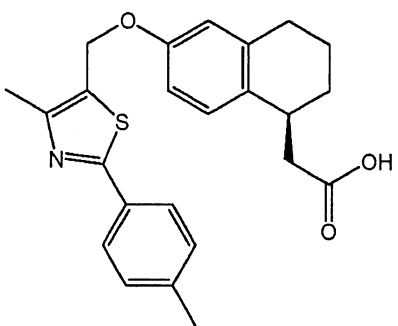
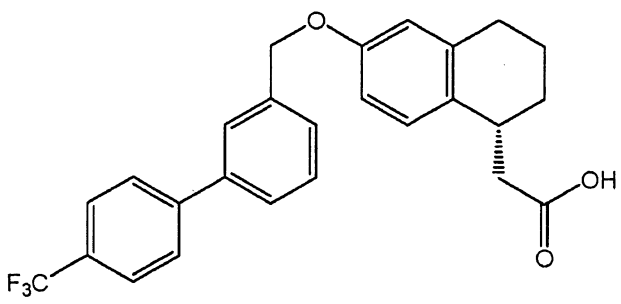
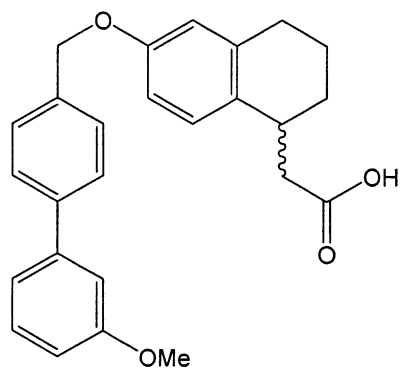
用二氧化碳氣體對C57/B16小鼠實施無痛致死術。在接近十二指腸處將胰腺膽管夾住且接著將導管插入其中。接著經由導管將含有0.75 mg/mL膠原酶XI(Sigma)之H/HBSS灌輸入胰腺中。切除胰腺且接著在37°C下培養13分鐘以使酶消化完成。在含有1% BSA之H/HBSS使膠原酶消化中止且在相同緩衝液中洗滌一次。胰島可使用Histopaque(Sigma)且使用密度梯度離心進行純化，且在立體顯微鏡下用手進行選擇。

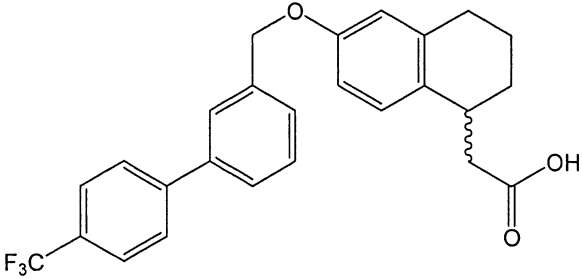
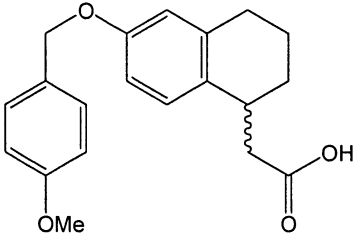
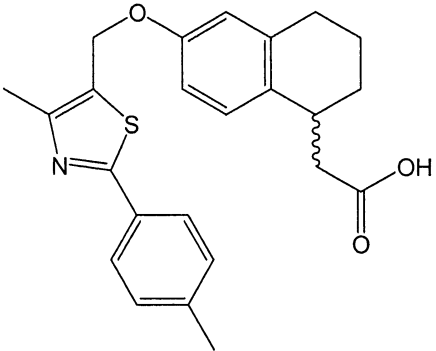
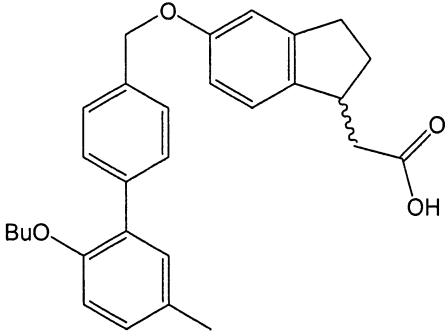
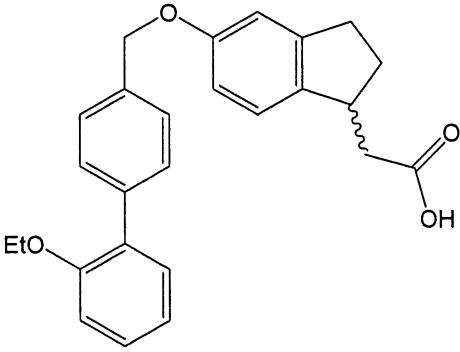
將胰島在含有10%胎牛血清及50 μ M β -巰基乙醇之Roswell Park Memorial Institute(RMPI)培養基中培養隔

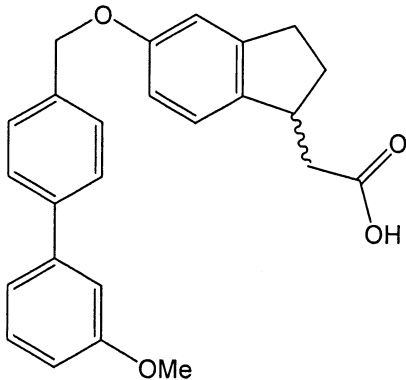
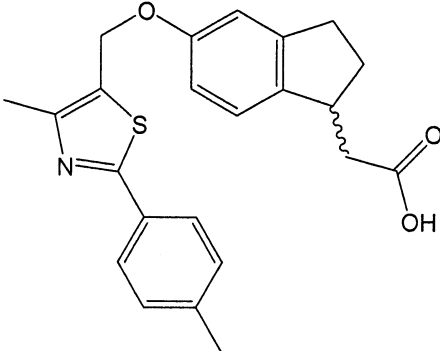
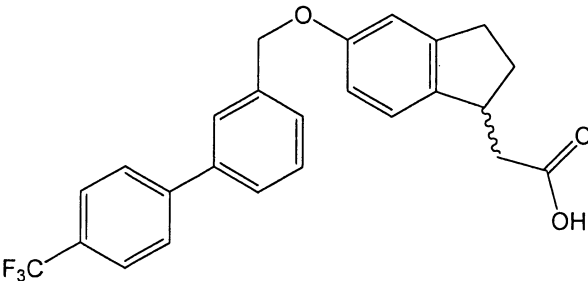
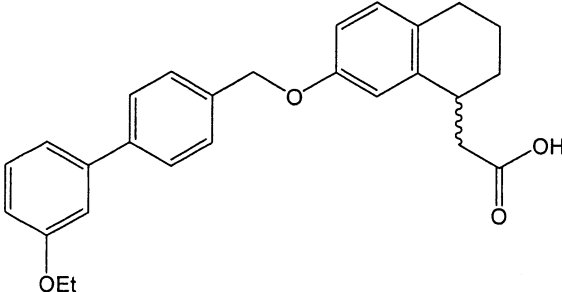
夜。在隔夜培養後，將胰島在含有 2.8 mM 葡萄糖的杜貝卡氏經改良依格培養基 (DMEM) 中培養 1 小時。

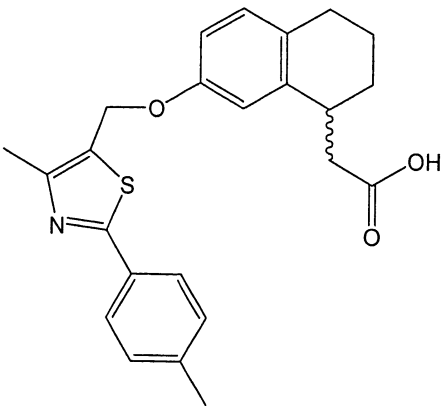
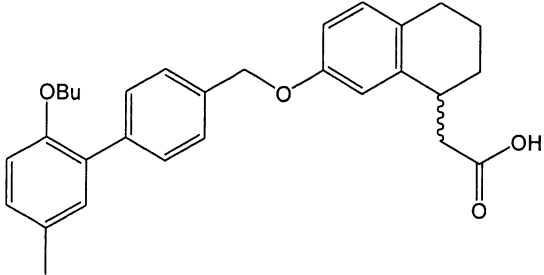
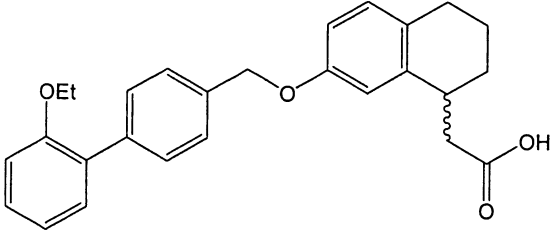
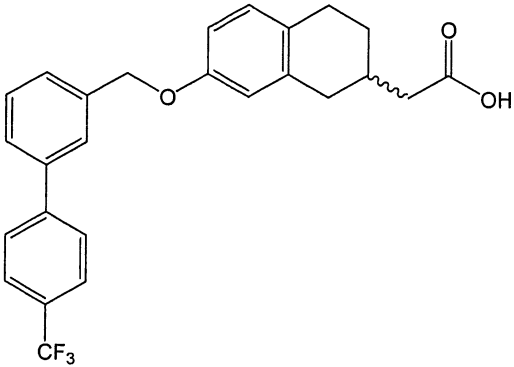
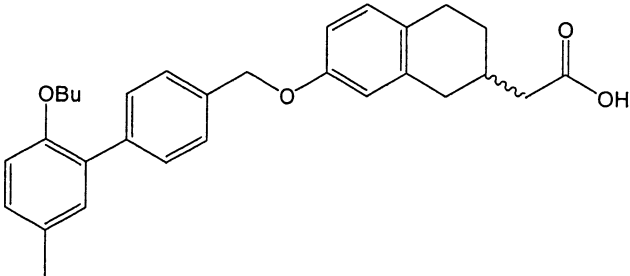
為測定胰島素分泌，將胰島在含有 12.5 mM 葡萄糖及測試化合物之 DMEM 中培養 1 小時。使用胰島素 ELISA 量測自胰島釋放入培養基中之胰島素。

表1 使用人GPR40之水母發光蛋白檢定		
編號	結構 ^a	相對EC ₅₀ ^b
1		++
2		++
3	對掌性 	++

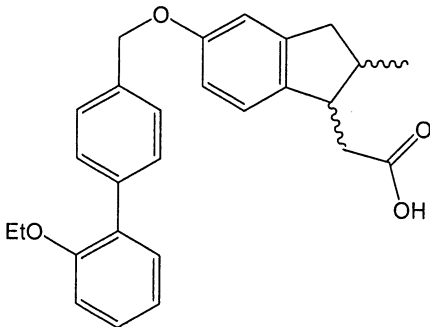
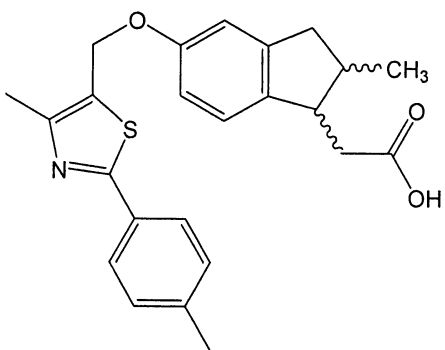
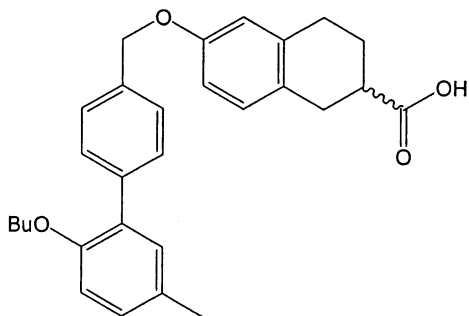
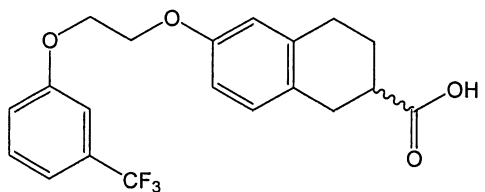
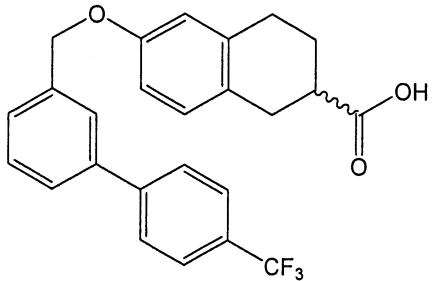
4	對掌性 	+++
5	對掌性 	+++
6	對掌性 	+
7		+++

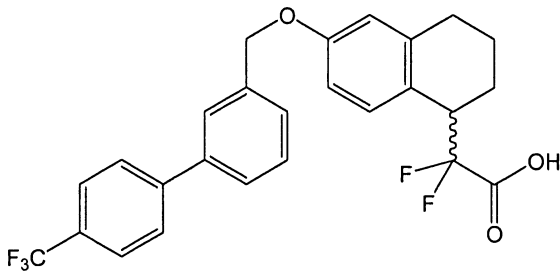
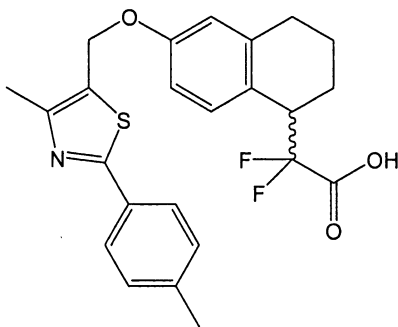
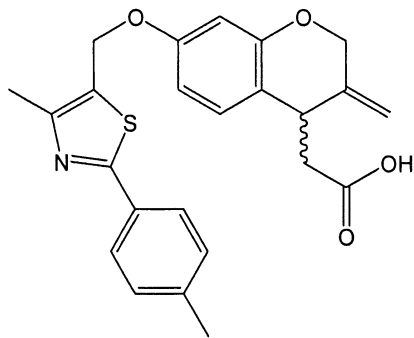
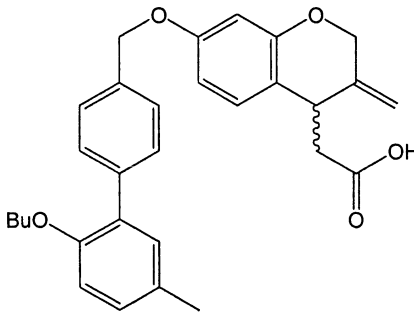
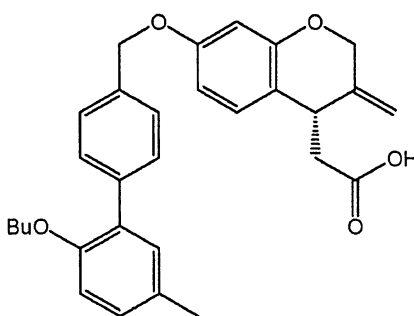
8		++
9		+
10		++
11		++
12		++

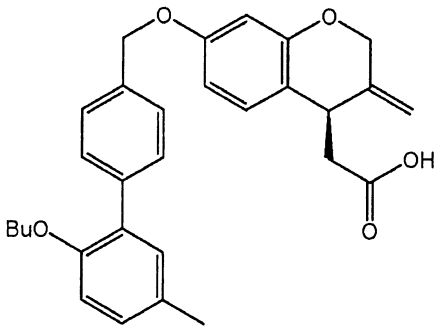
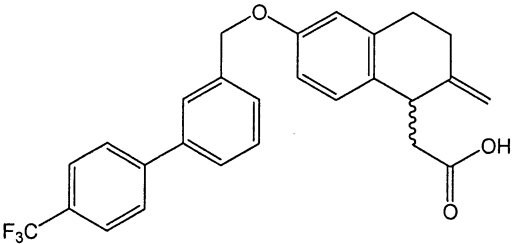
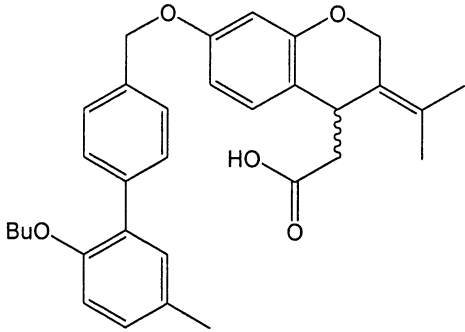
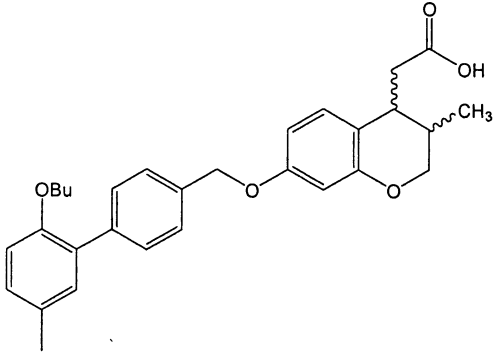
13		++
14		++
15		+
16		+

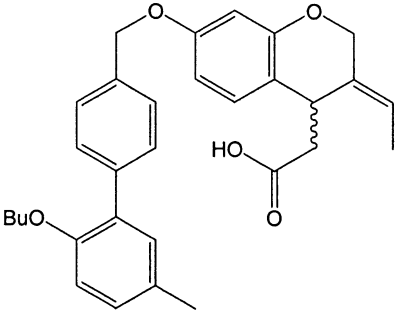
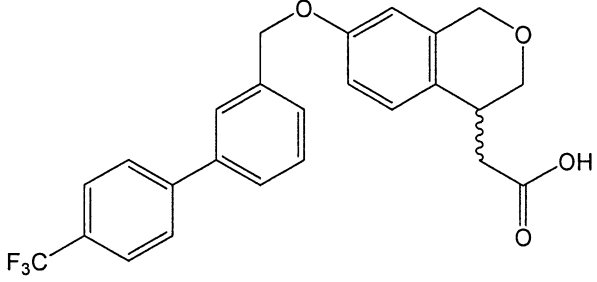
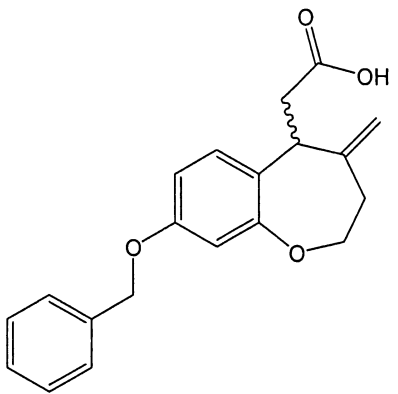
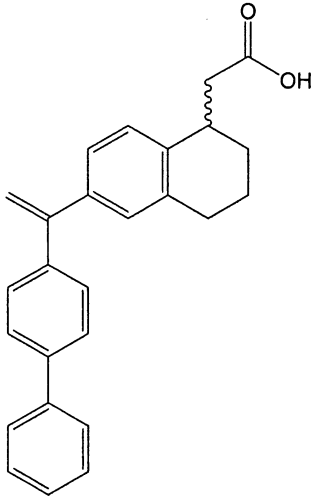
17		+
18		+
19		+
20		+
21		+

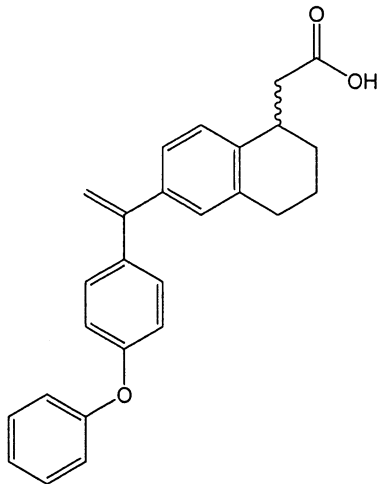
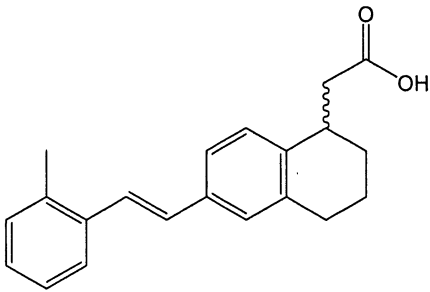
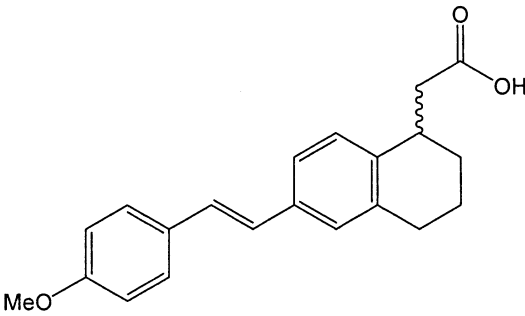
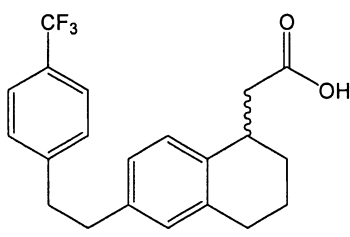
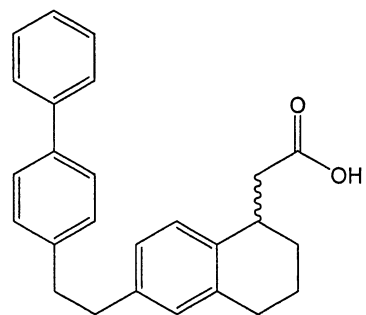
22		+
23		+
24		+
25		+
26		+

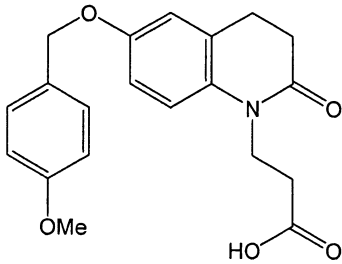
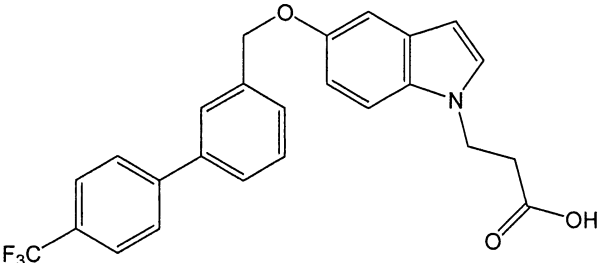
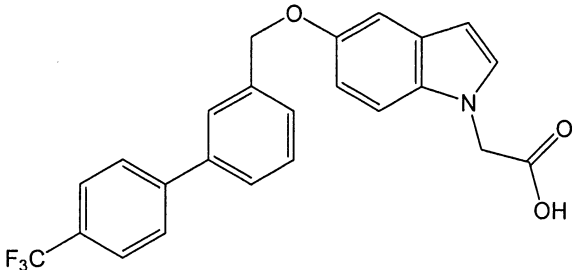
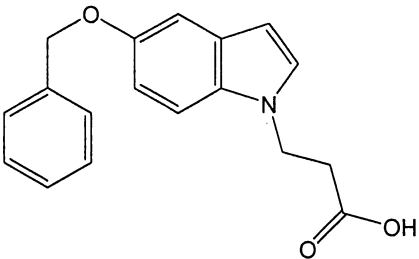
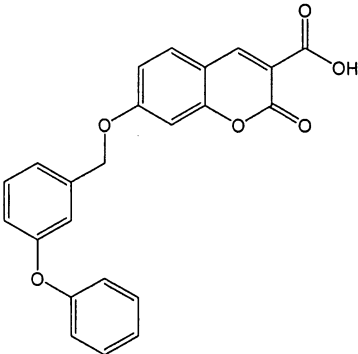
27		+
28		+
29		++
30		+
31		+

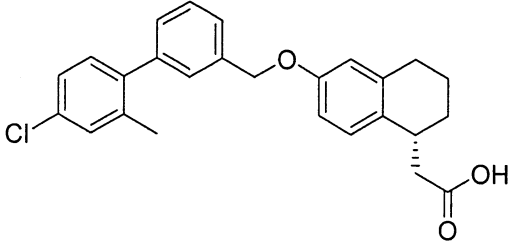
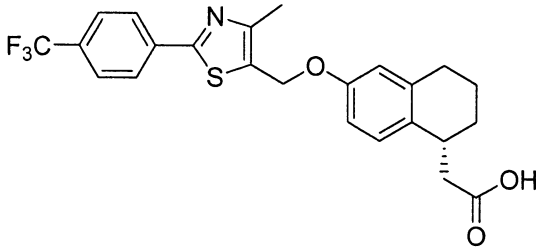
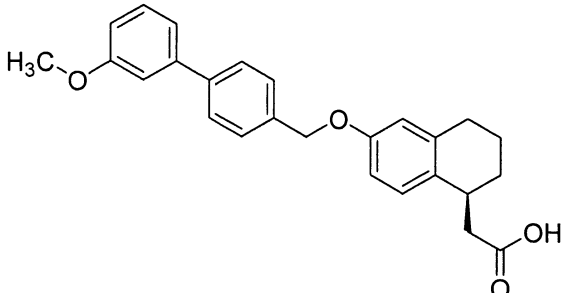
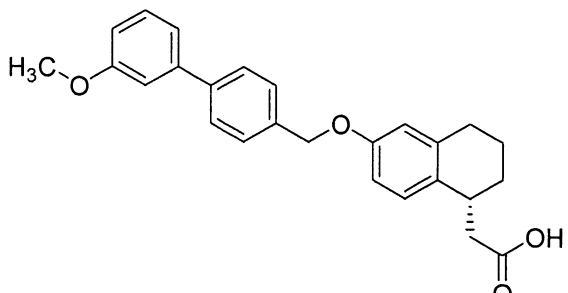
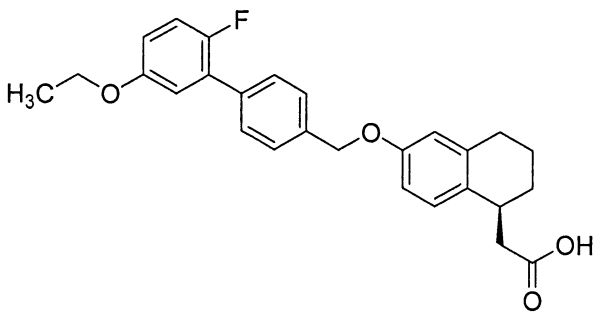
32		+
33		+
34		+++
35		++
36	對掌性 	+++

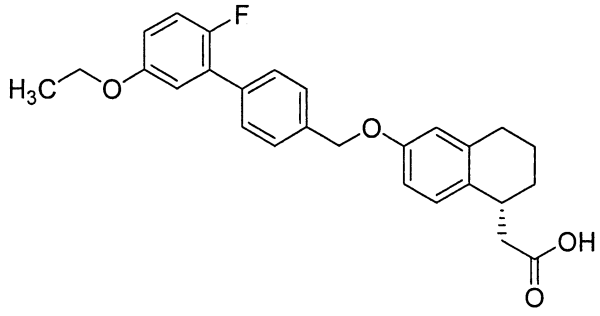
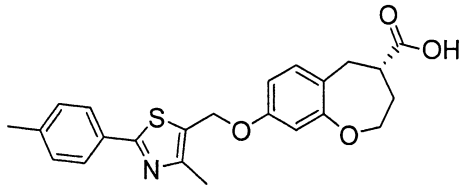
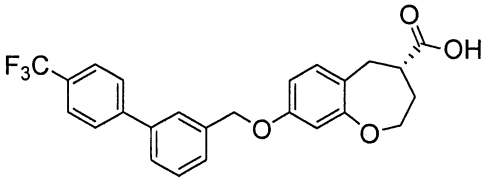
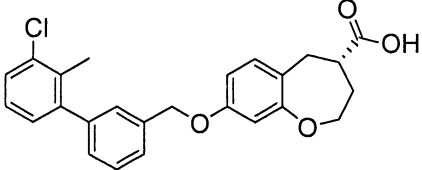
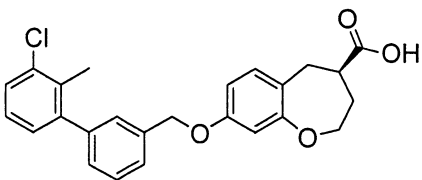
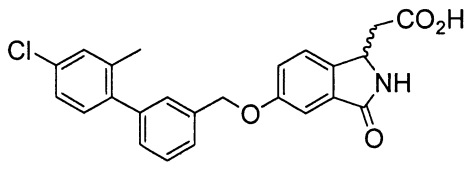
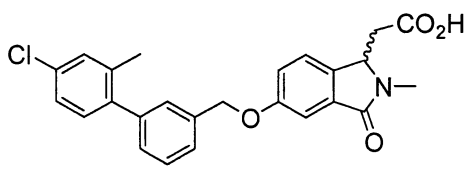
37	對掌性 	++
38		++
39		++
40		++

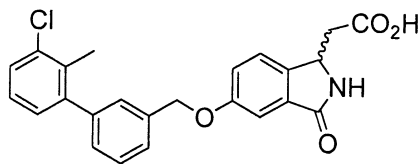
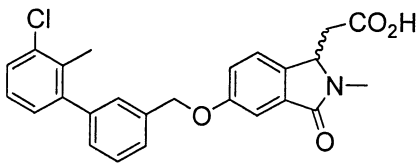
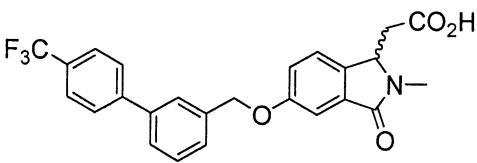
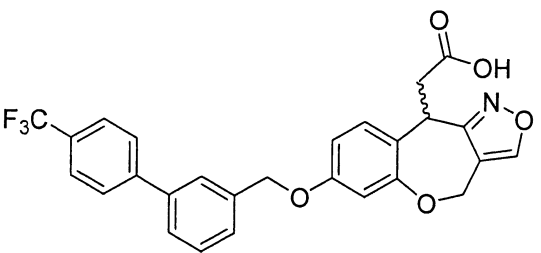
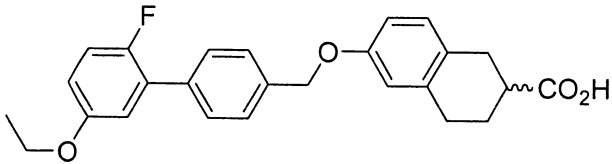
41		++
42		++
43		++
44		+

45		+
46		+
47		+
48		+
49		+

50		+
51		+
52		+
53		+
54		+

55		++
56		++
57		+
58		+
59		+

60		+
61		++
63		+
64		++
65		+
66		+
67		++

68		+
69		++
70		+
71		+
72		+
^a "~~~~"鍵若存在則表示在例示性化合物中存在立體異構體之混合物。 ^b EC₅₀範圍： ++ 1 μM ≤ EC₅₀ < 10 μM ++ 0.1 μM ≤ EC₅₀ < 1 μM +++ EC₅₀ < 0.1 μM		

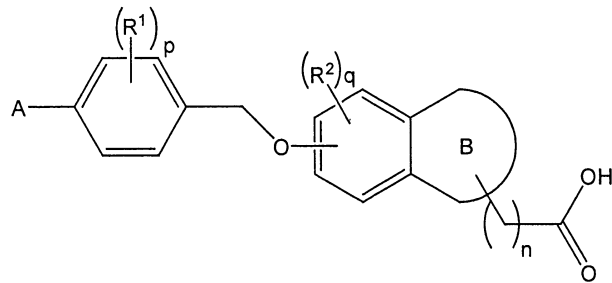
在一些實施例中，本發明提供上表中所述之單獨抑或作為一群組之成員的化合物中之任一或多者。在一些該等實施例中，化合物可為該化合物之鹽。在其他實施例中，化

合物可為外消旋混合物或可作為化合物之對映異構體中之一者而存在。

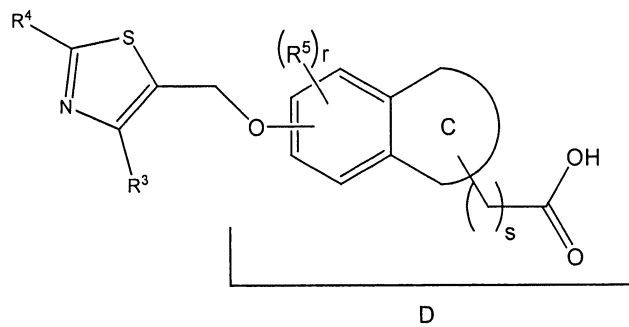
本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案之全文係以引用的方式併入本文中，且為達成所有目的如同已特定地及個別地將所指出之各個公開案或專利申請案以引用的方式併入一般且如同全面陳述各參照案之全文一般。儘管為理解清楚已藉由說明及實例對前述發明相當詳細地進行了描述，但一般熟習此項技術者根據本發明之教示將易瞭解在不脫離隨附申請專利範圍之精神或範疇下可對其作出某些改變及修改。

五、中文發明摘要：

通式I及/或通式II之化合物可(例如)用於在個體中治療代謝病症，



I



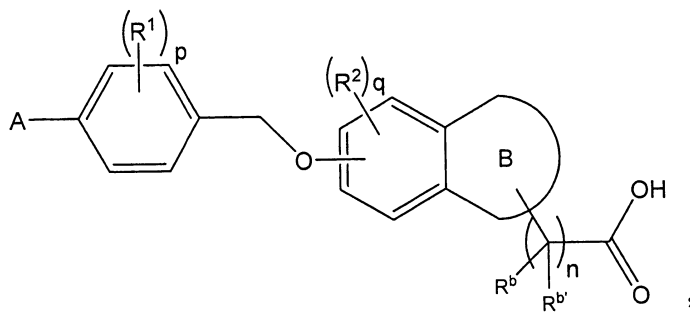
II

其中該等變數係於本文中提供。本發明揭示組合物及將該等化合物用於製備藥物及用於治療代謝病症(諸如第II型糖尿病)之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種具有式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

A係選自芳基或雜環基；

B為5員至7員碳環或雜環；

R¹係選自鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

R²係選自鹵基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

n係選自0、1或2；

p係選自0、1或2；

q係選自0、1或2；

若p為2，則各R¹為獨立選擇；且

若q為2，則各R²為獨立選擇；

R^b與R^{b'}係獨立選自-H或鹵基；

其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個
選自以下基團之取代基取代：

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

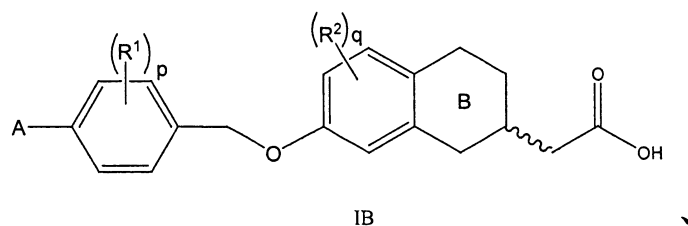
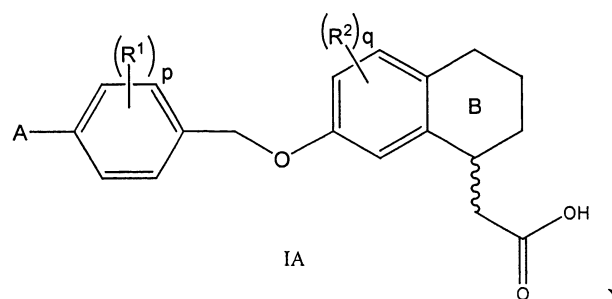
-O-芳基，

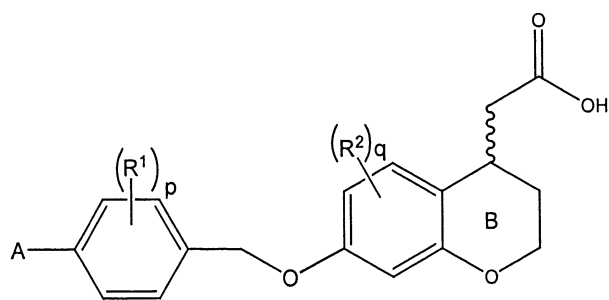
其中該B環可進一步經酮基取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自H或 C_1 - C_4 烷基；

其限制條件為若B為包含四個C原子之5員環，則B不包括O原子。

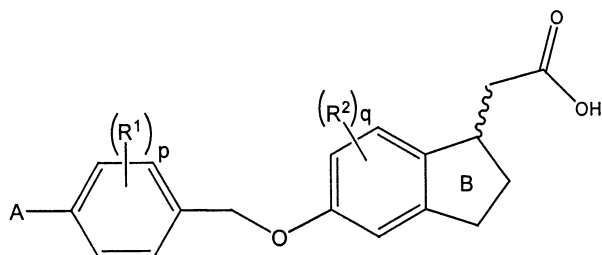
2. 如請求項1之化合物，其中n為1。

3. 如請求項1或請求項2之化合物，其中p為0。
4. 如請求項1或請求項2之化合物，其中q為0。
5. 如請求項1或請求項2之化合物，其中A為視情況經取代之芳基。
6. 如請求項1或請求項2之化合物，其中A為未經取代之苯基或為經至少一個氰基、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{OH}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代之苯基。
7. 如請求項1或請求項2之化合物，其中A為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。
8. 如請求項1或請求項2之化合物，其中B為5員或6員碳環或雜環。
9. 如請求項1或請求項2之化合物，其中B為5員或6員碳環。
10. 如請求項1或請求項2之化合物，其中該化合物具有選自下列之化學式：

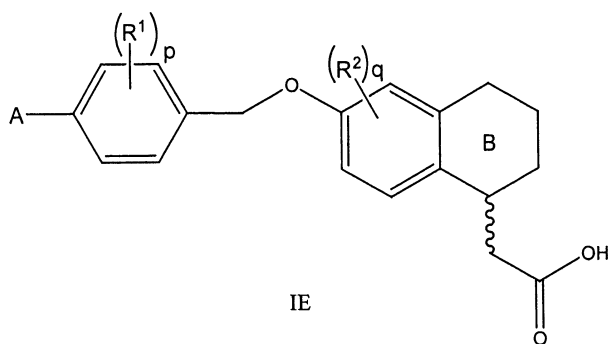




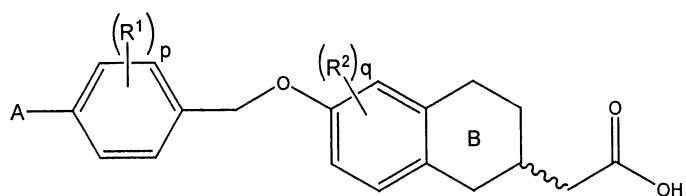
IC



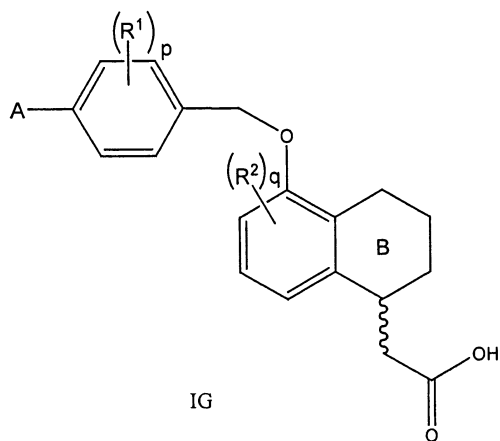
ID



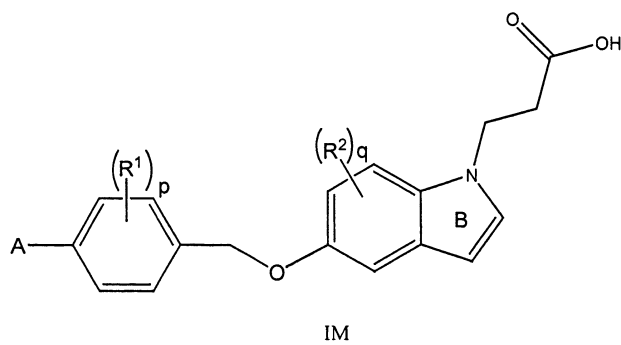
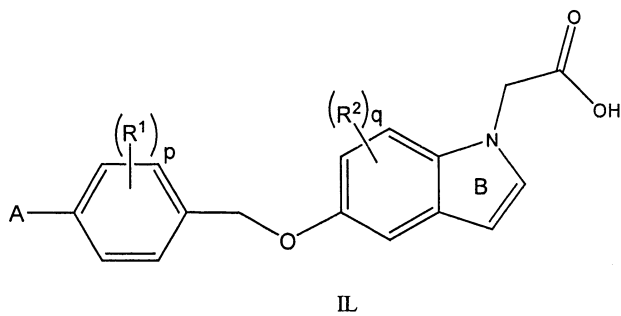
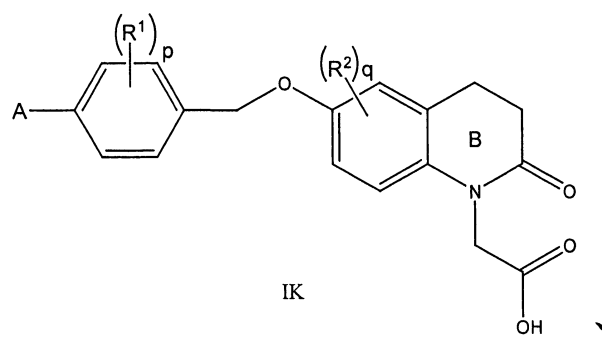
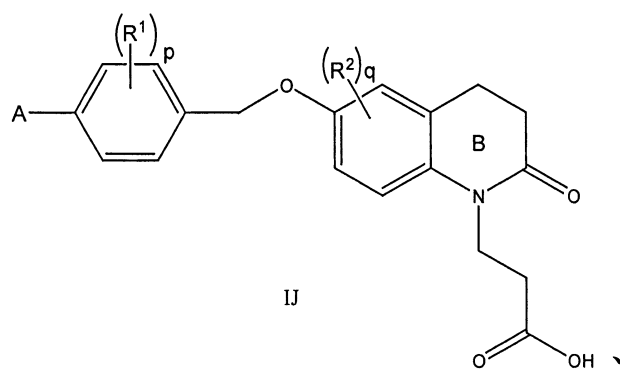
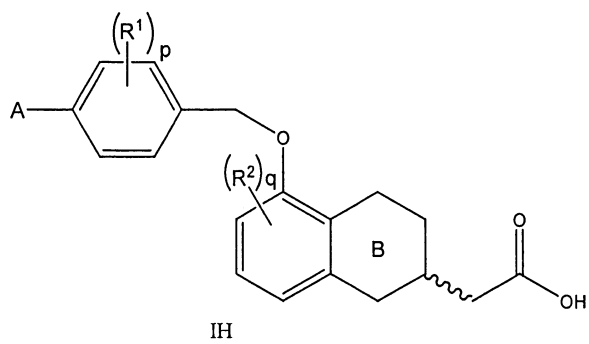
IE

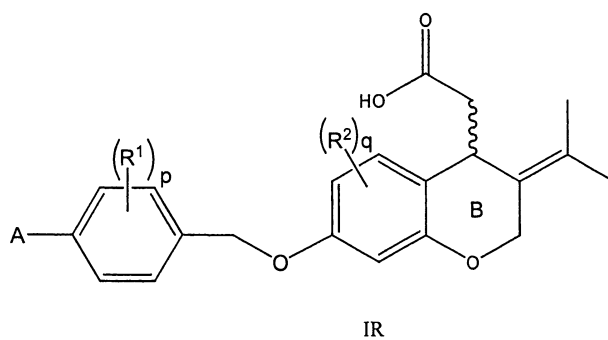
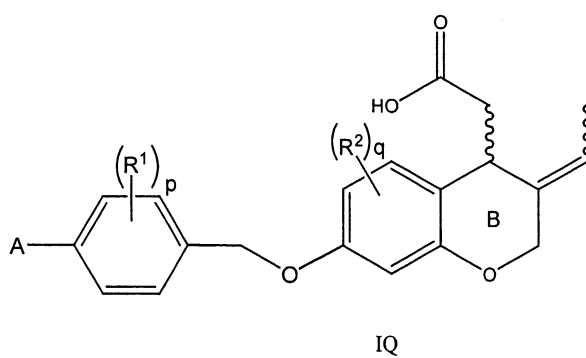
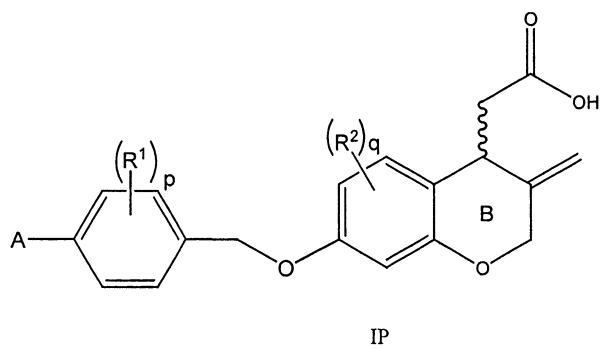
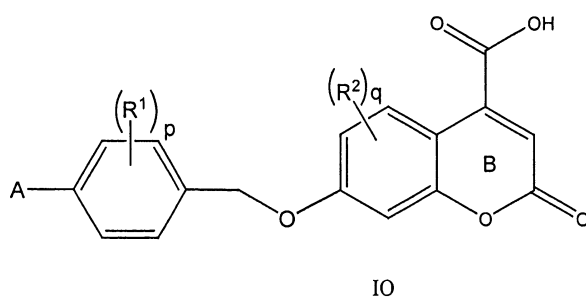
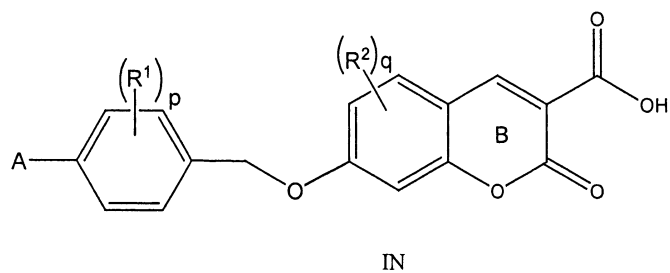


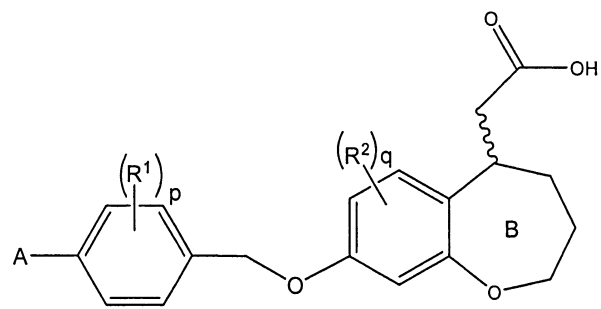
IF



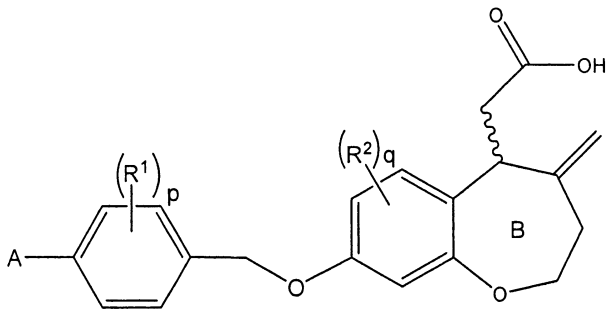
IG



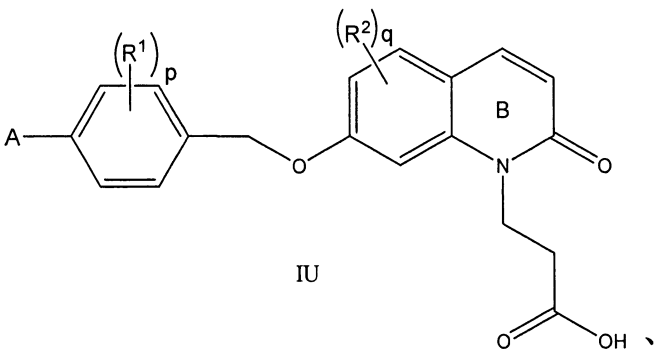




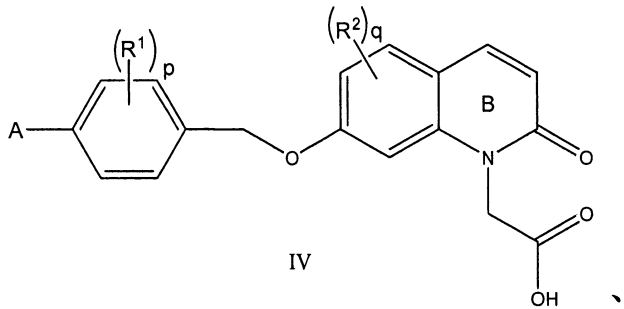
IS



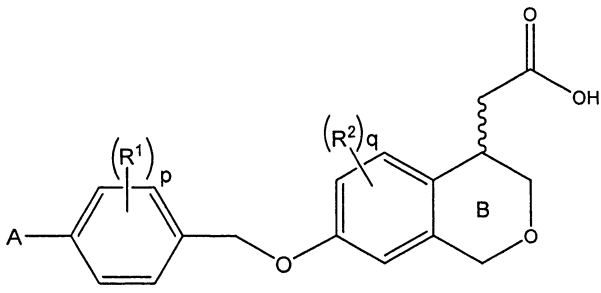
IT



IU

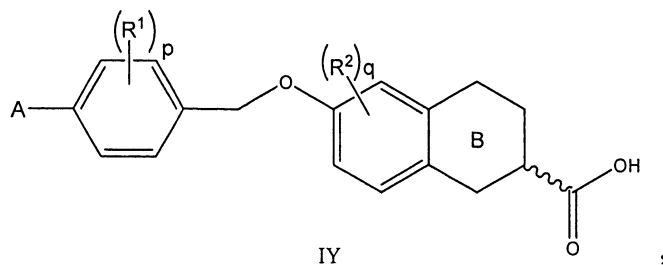


IV



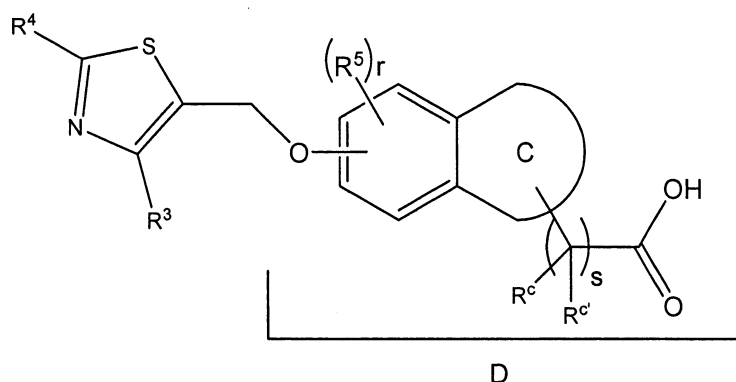
IW

， 或



其中該B環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基；且此外其中波狀鍵表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當該波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。

11. 一種式II之化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

C為5員至7員碳環或雜環；

D為如上所示之該化合物的片段；

R³係選自-H、鹵基或C₁-C₆烷基；

R^4 為芳基；

R^5 係選自鹵基、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 或 C_1-C_6 烷氧基；

s 係選自 0、1 或 2；

r 係選自 0、1 或 2；

若 r 為 2，則各 R^5 為獨立選擇；且

R^c 與 $R^{c'}$ 係獨立選自 $-H$ 及鹵基，

其中上述烷基及芳基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經 1 至 3 個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況可經 1 至 5 個選自以下基團之取代基取代：

C_1-C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1-C_6 羥烷基，或

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ ；

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基，

且此外其中該C環可進一步經酮基取代或可包括式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 或 C_1 - C_4 烷基。

12. 如請求項 11 之化合物，其中 s 為 1。

13. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中 r 為 0。

14. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中 R^4 為未經取代之苯基或為經至少一個氰基、鹵基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基。

15. 如請求項 14 之化合物，其中 R^4 為經甲基取代之苯基。

16. 如請求項 14 之化合物，其中 R^4 為在對位上經甲基取代之苯基。

17. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基。

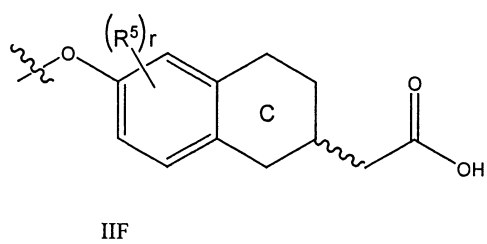
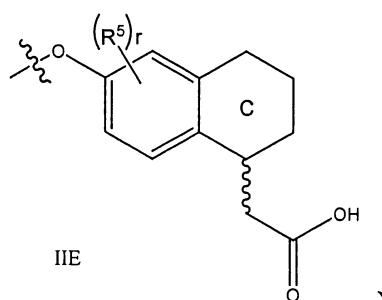
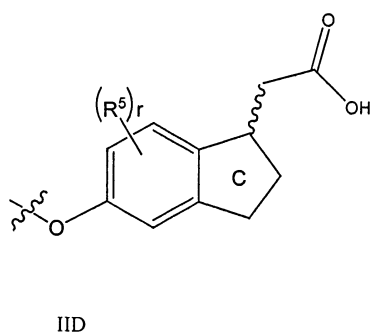
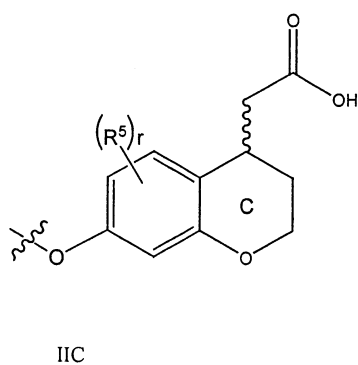
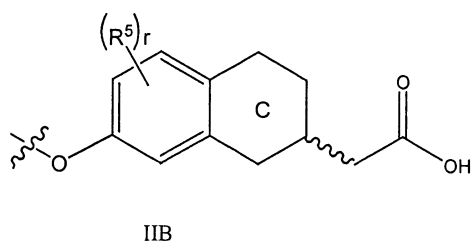
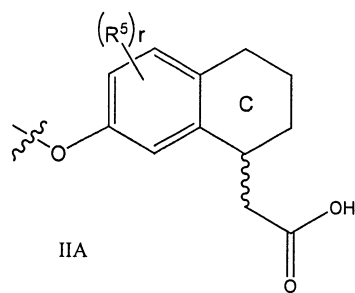
18. 如請求項 17 之化合物，其中 R^3 為甲基、乙基或丙基。

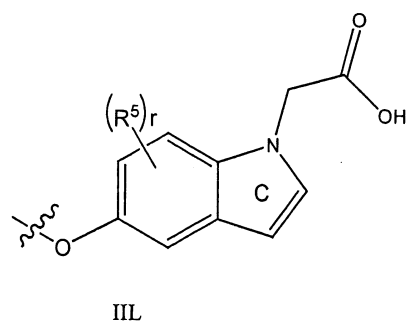
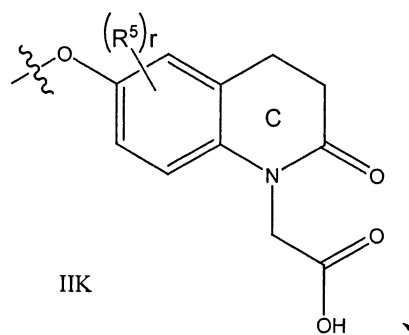
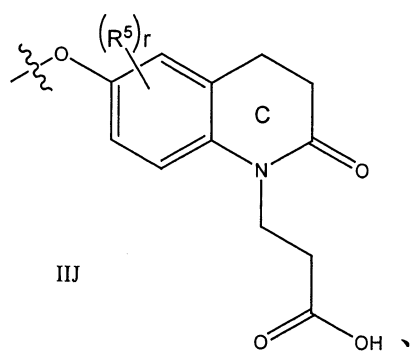
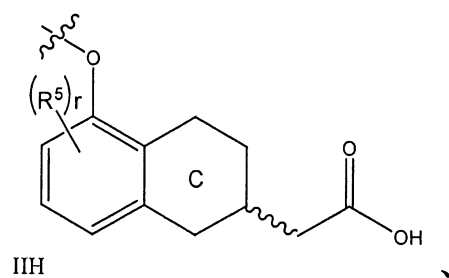
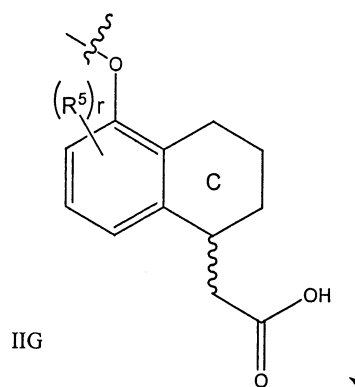
19. 如請求項 17 之化合物，其中 R^3 為甲基。

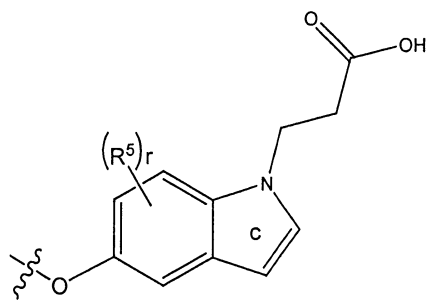
20. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中 C 為 5 員或 6 員碳環或雜環。

21. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中 C 為 5 員或 6 員碳環。

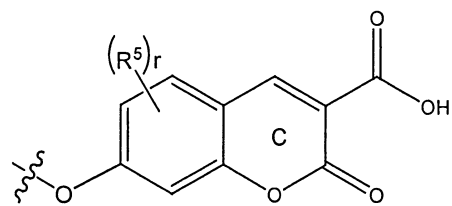
22. 如請求項 11 或請求項 12 之化合物，其中片段 D 具有選自下列之化學式：



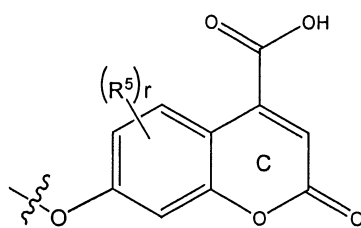




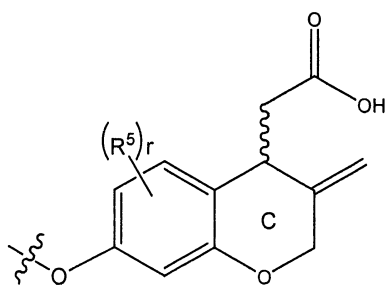
IIM



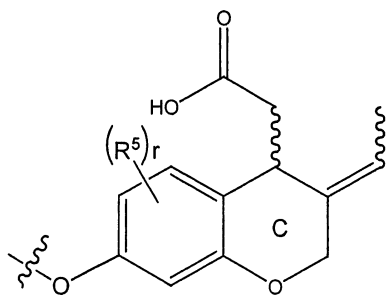
IIN



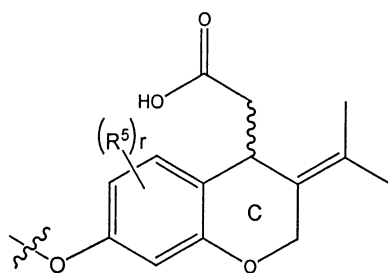
IIO



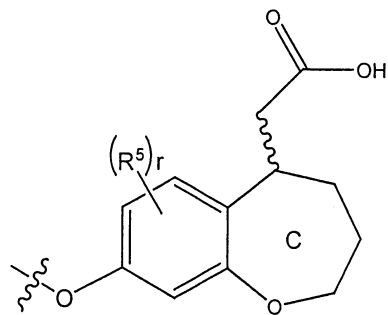
IIP



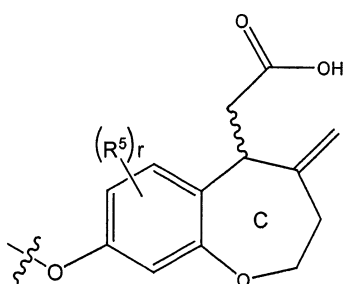
IIQ



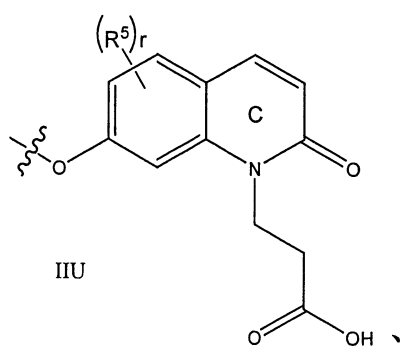
IIR



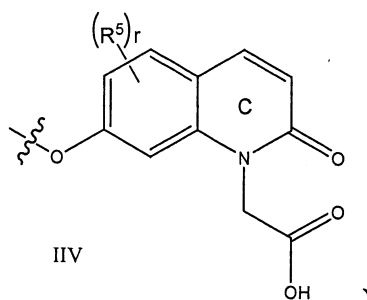
IIS



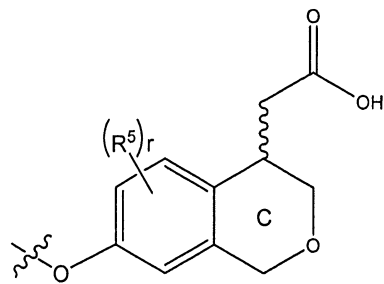
IIT



IIU

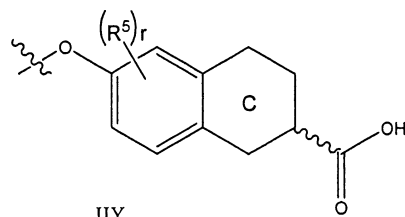


IIV



IIW

, 或

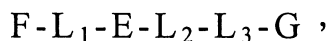


IIY

,

其中該C環可進一步經鹵基、C₁-C₆烷基、酮基、C₂-C₆烯基或式=CR^aR^{a'}之基團取代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基；且此外其中波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵時)，表示獨立之R對映異構體及S對映異構體或表示R對映異構體與S對映異構體之混合物，且當該波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物。

23. 一種具有式III之化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

E係選自芳基或雜環基；

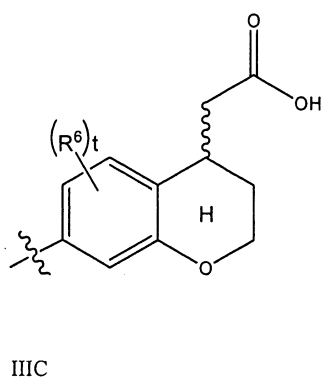
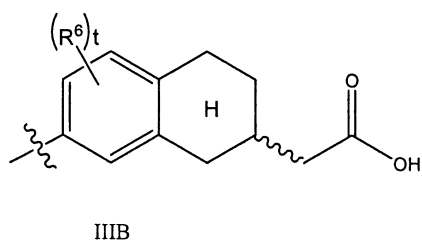
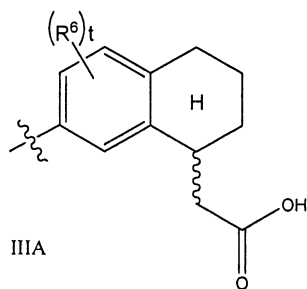
F係選自-H、芳基或雜環基；

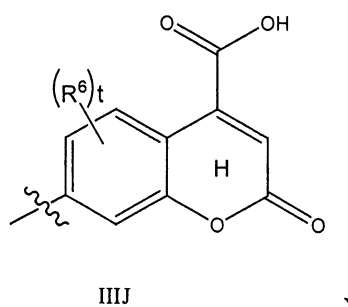
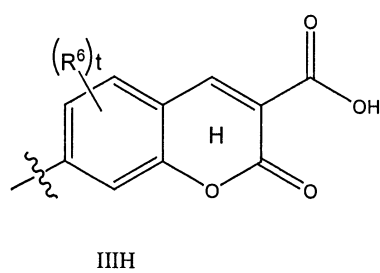
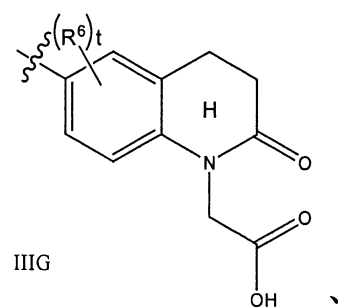
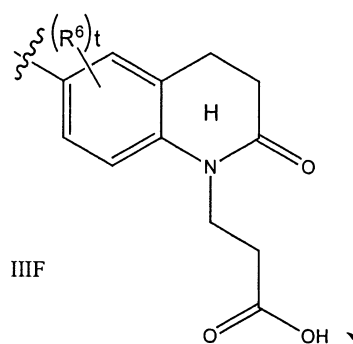
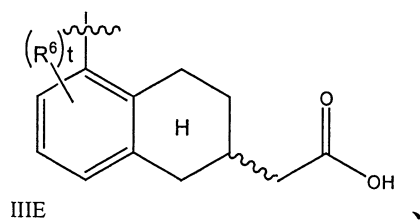
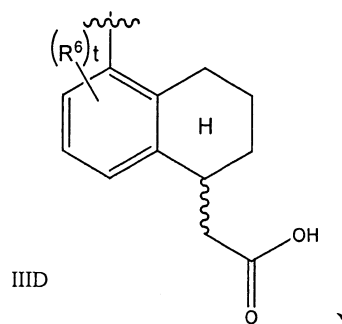
L₁係選自鍵、-O-、-NH-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-、-SO-或-SO₂-；

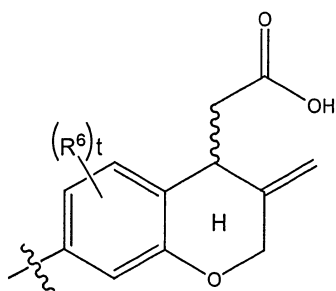
L₂係選自-(CH₂)_m-或-O-(CH₂)_m-，其中m係選自1或2；

L₃為-O-、-NH-、-S-，或L₂與L₃共同表示式-CH=CH-或-C(=CH₂)-之基團；且

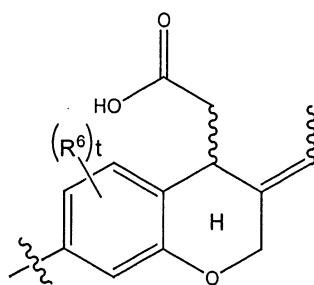
G係選自：



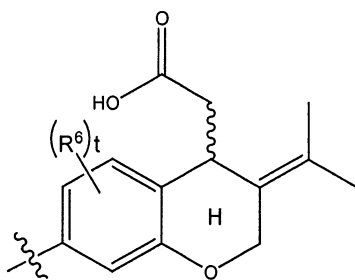




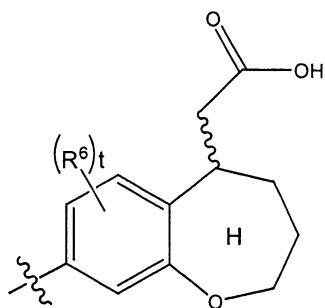
IIIK



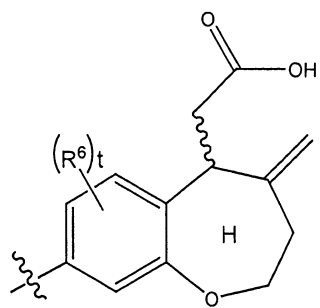
IIIL



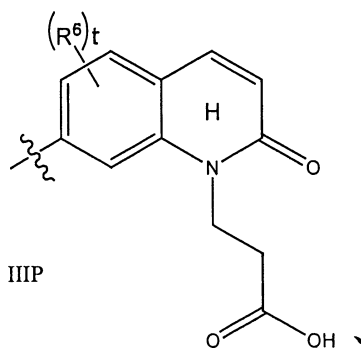
IIIM



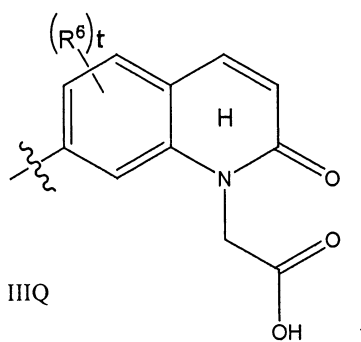
IIIN



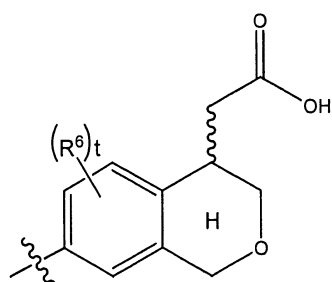
III O



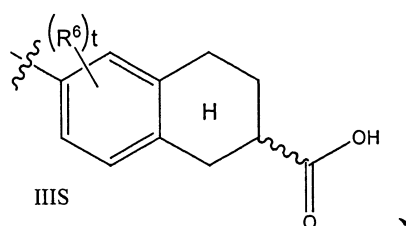
III P



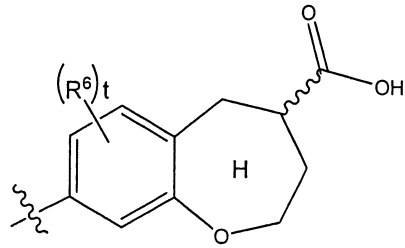
III Q



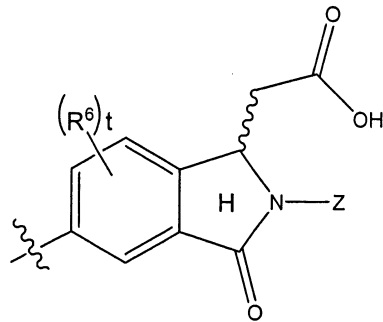
III R



III S

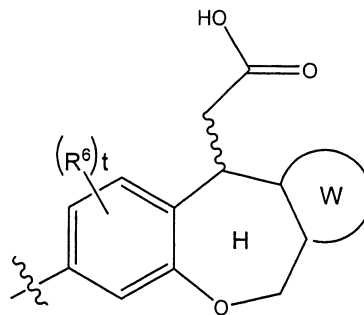


III T



III U

, 或



III V

,

其中：

R^6 係選自鹵基、 C_1 - C_6 烷基、-OH或 C_1 - C_6 烷氧基；

t係選自0、1或2；

若t為2，則各 R^6 為獨立選擇；

Z係選自H及 C_1 - C_6 烷基；且

W為雜環；

且此外其中該H環可進一步經鹵基、 C_1 - C_6 烷基、酮基、 C_2 - C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立

選自 H 或 C_1-C_4 烷基，且波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵時)，表示獨立之 R 對映異構體及 S 對映異構體或表示 R 對映異構體與 S 對映異構體之混合物，且當該波狀鍵連接至經雙鍵鍵結至另一碳原子之碳時，其表示獨立之順式異構體及反式異構體或表示順式異構體與反式異構體之混合物；

其中若 G 為 IIIT， L^3 為 $-O-$ ， L^2 為 $-(CH_2)-$ ， L^1 為鍵，E 為未經取代之苯環，且 F 與 L^2 係以間位取代模式定位於 E 上，則 F 不經兩個甲基取代，其中若 G 為 IIIT， L^3 為 $-O-$ ， L^2 為 $-(CH_2)-$ ， L^1 為 $-O-$ ，E 為未經取代之苯環，且 L^1 與 L^2 係以間位取代模式定位於 E 上，則 F 不為未經取代之苯環，且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經 1 至 3 個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經 1 至 5 個選自以下基團之取代基取代：

C_1-C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1-C_6 羥烷基，或

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基。

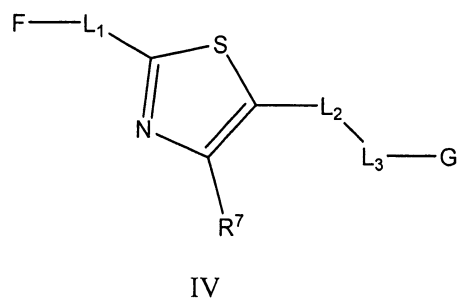
24. 如請求項23之化合物，其中 L_1 為鍵或-O-。

25. 如請求項23或請求項24之化合物，其中 L_3 為-O-。

26. 如請求項23或請求項24之化合物，其中 L_2 為 $-(CH_2)_m$ -且 m 為1。

27. 如請求項23或請求項24之化合物，其中E為視情況經取代之噻唑基。

28. 如請求項27之化合物，其中該式III之化合物為式IV之化合物：



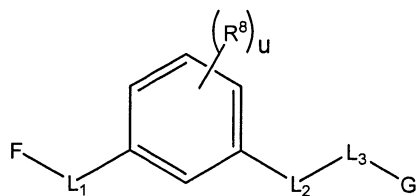
其中 R^7 係選自-H、鹵基或 C_1 - C_6 烷基。

29. 如請求項28之化合物，其中 R^7 為甲基。

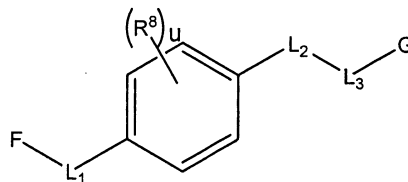
30. 如請求項23或請求項24之化合物，其中E為視情況經取

代之苯基。

31. 如請求項 30 之化合物，其中該式 III 之化合物為式 VA 或 VB 之化合物：



VA



VB

其中：

R^8 係選自鹵基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-OH 或 C_1 - C_6 烷氧基；

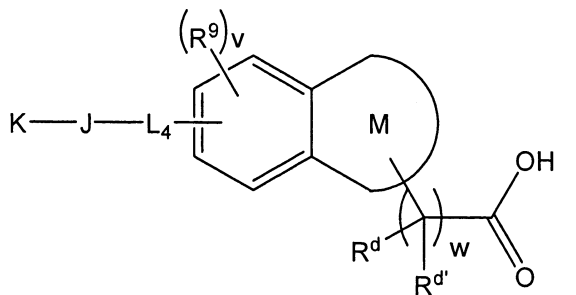
u 係選自 0、1 或 2；且

若 u 為 2，則各 R^8 為獨立選擇。

32. 如請求項 23 或請求項 24 之化合物，其中 F 為未經取代之苯基或為經至少一個氰基、 $-CF_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、-OH 或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基。

33. 如請求項 32 之化合物，其中 F 為經至少一個甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧基取代之苯基。

34. 一種具有式 VI 之化合物：



VI

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中，

J係選自芳基或雜環基；

K係選自 -H、-CF₃、鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、-O-芳基、芳基或雜環基；

M為5員至7員碳環或雜環；

L₄係選自 -CH₂CH₂-、-CH=CH-或 -C(=CH₂)-；

R⁹係選自鹵基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

v係選自0、1或2；

w係選自0、1或2；

若v為2，則各R⁹為獨立選擇；且

R^d與R^{d'}係獨立選自-H及鹵基，

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個選自以下基團之取代基取代：

C₁-C₆烷氧基，

視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1-C_6 羥烷基，或

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 羥烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基胺基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其中該等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

鹵基，

羥基，

硝基，或

$-O-$ 芳基，

且此外其中該M環可進一步經酮基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 或 C_1-C_4 烷基。

35. 如請求項34之化合物，其中 w 為 1。

36. 如請求項34或請求項35之化合物，其中 v 為 0。

37. 如請求項34或請求項35之化合物，其中 J 為視情況經取代之芳基。

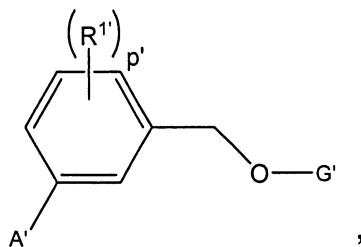
38. 如請求項34或請求項35之化合物，其中 J 為視情況經取代之噻唑基。

39. 如請求項34或請求項35之化合物，其中 M 為 6 員碳環或雜環。

40. 如請求項39之化合物，其中 M 為 6 員碳環。

41. 如請求項 1、11、23 或 34 中任一項之化合物，其中該 B 環、該 C 環、該 H 環或該 M 環係經 $=CR^aR^{a'}$ 基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 及 C_1-C_4 烷基。

42. 一種具有式 VII 之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥，

其中：

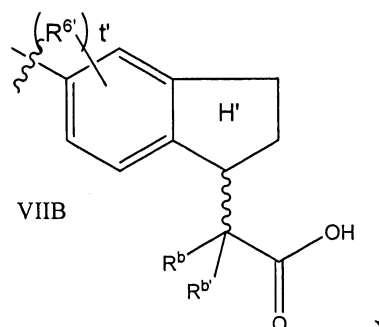
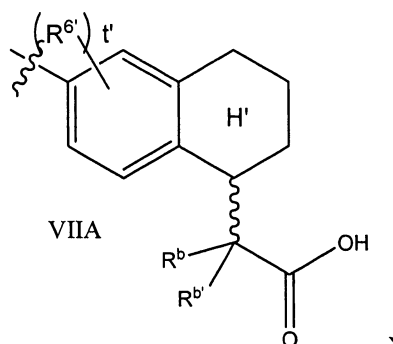
A'係選自芳基或雜環基；

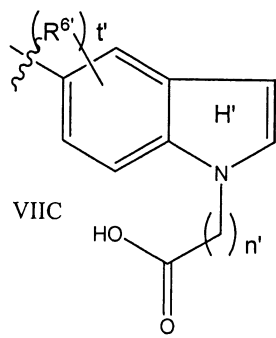
R^{1'}係選自鹵基、氰基、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基；

p'係選自0、1或2；

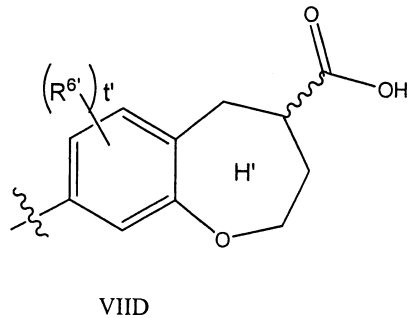
若p為2，則各R^{1'}為獨立選擇；且

G'係選自：





, 或



其中：

$R^{6'}$ 係選自鹵基、 C_1-C_6 烷基、 $-OH$ 或 C_1-C_6 烷氧基；

t' 係選自0、1或2；

若 t' 為2，則各 $R^{6'}$ 為獨立選擇；

R^b 與 $R^{b'}$ 係獨立選自 $-H$ 及鹵基；且

n' 係選自1或2，

且此外其中該 H' 環可進一步經鹵基、 C_1-C_6 烷基、酮基、 C_2-C_6 烯基或式 $=CR^aR^{a'}$ 之基團取代，其中 R^a 與 $R^{a'}$ 係獨立選自 H 或 C_1-C_4 烷基，且波狀鍵表示一連接點(當波狀鍵在繪製穿過一鍵時)，或表示獨立之 R 對映異構體及 S 對映異構體或表示 R 對映異構體與 S 對映異構體之混合物；

且此外其中上述烷基、芳基及雜環基以及雜環及碳環中之各者視情況且獨立經1至3個選自以下基團之取代基取代：

胺基，

芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，其視情況經1至5個
選自以下基團之取代基取代

C_1 - C_6 烷氧基，

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基，

芳基，

鹵基，

羥基，

雜芳基，

C_1 - C_6 羥烷基，或

-NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)；

C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_1 - C_6 烷氧
基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中該
等基團中之各者中可插入一或多個雜原子，

氰基，

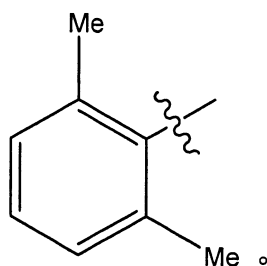
鹵基，

羥基，

硝基，或

-O-芳基，

且此外其中A'不具有下式：



43. 如請求項42之化合物，其中A'為經至少一個氰基、
-CF₃、C₁-C₆烷基、-OH或C₁-C₆烷氧基取代之苯基。
44. 如請求項42之化合物，其中A'為經至少一個-CF₃、-F、
-Cl、-Br、-I、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基或戊氧
基取代之苯基。
45. 如請求項42之化合物，其中p'為0。
46. 如請求項42之化合物，其中t'為0。
47. 如請求項42之化合物，其中G'為VIIA。
48. 如請求項42之化合物，其中G'為VIIB。
49. 如請求項42之化合物，其中G'為VIIC。
50. 如請求項42之化合物，其中G'為VIID。
51. 如請求項42之化合物，其中H'未經進一步取代。
52. 如請求項42之化合物，其中H'係經C₁-C₄烷基取代。
53. 如請求項42之化合物，其中H'係經式=CR^aR^{a'}之基團取
代，其中R^a與R^{a'}係獨立選自H或C₁-C₄烷基。
54. 一種醫藥組合物，其包含：醫藥學上可接受之載劑、稀
釋劑或賦形劑及如請求項1至53中任一項之化合物、其
醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立
體異構體或前藥。
55. 一種在活體外調節細胞中GPR40功能之方法，其包含：
使該細胞與如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥
學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異
構體或前藥或如請求項54之醫藥組合物接觸。
56. 一種在活體外調節GPR40功能之方法，其包含：使

GPR40與如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥或如請求項54之醫藥組合物接觸。

57. 一種如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造治療選自以下之疾病或病狀的藥物：第II型糖尿病、肥胖、高血糖症、葡萄糖不耐症、胰島素抵抗、高胰島素血症、高膽固醇血症、高血壓、高脂蛋白血症、高脂質血症、高甘油三酯血症、血脂異常、代謝症候群、症候群X、心血管疾病、動脈粥樣硬化、腎病、酮酸症、血栓性病變、腎炎、糖尿病性神經病變、糖尿病性視網膜病變、性功能障礙、皮膚病、消化不良、低血糖症、癌症或水腫。
58. 一種如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造治療對GPR40之調節具反應性之疾病或病狀的藥物。
59. 一種如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造供調節細胞中GPR40功能的藥物。
60. 一種如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造調節GPR40功能的藥物。

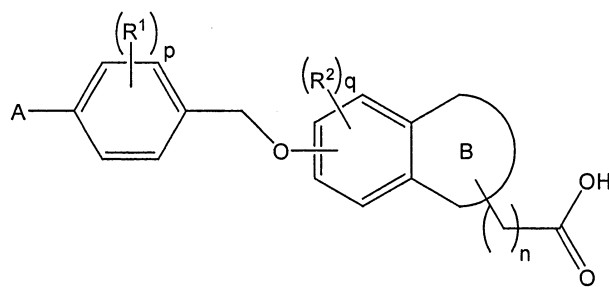
61. 一種如請求項1至53中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物、互變異構體、立體異構體或前藥之用途，其係用於製造在個體中調節循環胰島素濃度的藥物。

七、指定代表圖：

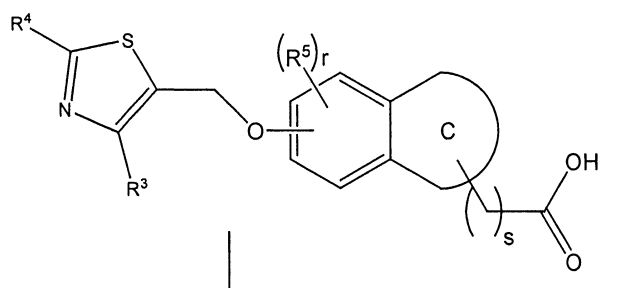
(一)本案指定代表圖為：(無)

(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：



I



D

II