



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201406739 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115310

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D307/80 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/30

歐洲專利局

12166095.5

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

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：欣梅爾斯巴齊 法蘭克 HIMMELSBACH, FRANK (DE)；艾克哈德特 瑪夏斯

ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；朗可珀夫 艾爾柯 LANGKOPF, ELKE (DE)；彼

德斯 史緹芬 PETERS, STEFAN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 96 頁

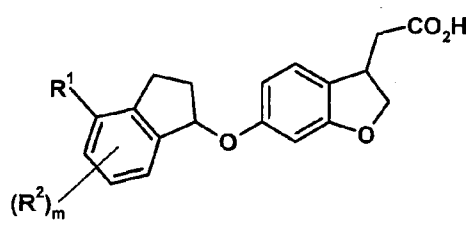
(54)名稱

新穎二氫茚基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

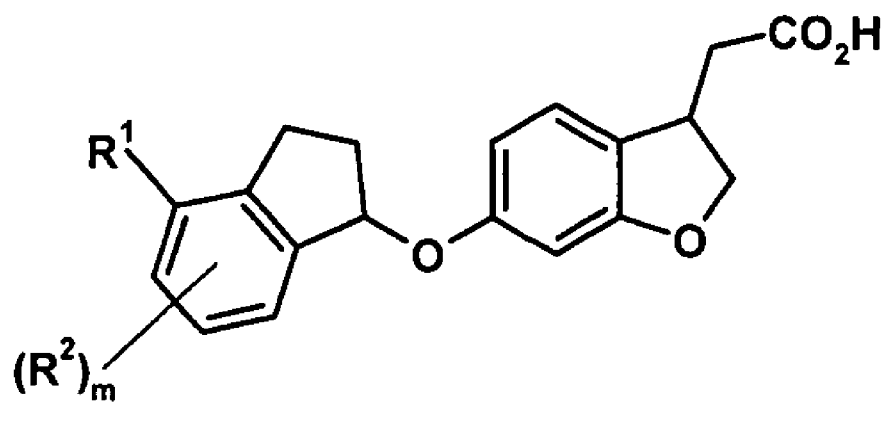
(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物，



I

其中基團 R^1 、 R^2 及 m 如請求項 1 中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，詳言之結合於 GPR40 受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，詳言之 2 型糖尿病。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201406739 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：102115310

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D307/80 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/30

歐洲專利局

12166095.5

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

INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：欣梅爾斯巴齊 法蘭克 HIMMELSBACH, FRANK (DE)；艾克哈德特 瑪夏斯

ECKHARDT, MATTHIAS (DE)；朗可珀夫 艾爾柯 LANGKOPF, ELKE (DE)；彼

德斯 史緹芬 PETERS, STEFAN (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 96 頁

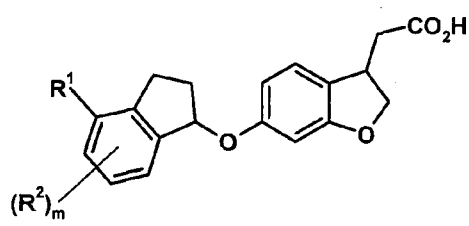
(54)名稱

新穎二氫茚基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

(57)摘要

本發明係關於通式 I 化合物，



I

其中基團 R^1 、 R^2 及 m 如請求項 1 中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，詳言之結合於 GPR40 受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，詳言之 2 型糖尿病。

發明摘要

※ 申請案號：102115310

※ 申請日：102.4.29

IPC 分類：C07D 307/80 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 A61K 31/343 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01)

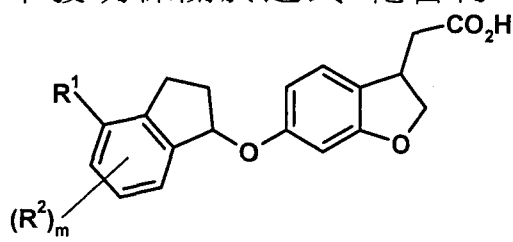
【發明名稱】

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

【中文】

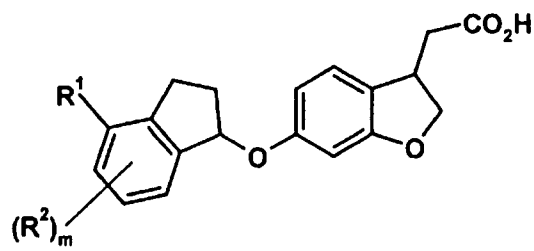
本發明係關於通式I化合物，



其中基團 R^1 、 R^2 及 m 如請求項1中所定義，該等化合物具有有價值的藥理學性質，詳言之結合於GPR40受體並調節其活性。該等化合物適於治療及預防可受此受體影響之疾病，諸如代謝疾病，詳言之2型糖尿病。

【英文】

The present invention relates to compounds of general formula I,



wherein the groups R¹, R² and m are defined as in claim 1, which have valuable pharmacological properties, in particular bind to the GPR40 receptor and modulate its activity. The compounds are suitable for treatment and prevention of diseases which can be influenced by this receptor, such as metabolic diseases, in particular diabetes type 2.

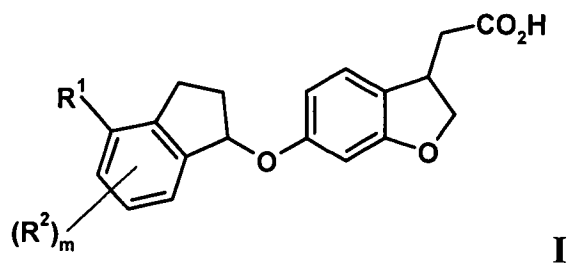
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸

NEW INDANYLOXYDIHYDROBENZOFURANYLACETIC ACIDS

【技術領域】

本發明係關於新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸，其為G蛋白偶合受體40(GPR40，亦稱為游離脂肪酸受體FFAR 1)之促效劑；其製備方法；含有此等化合物之醫藥組合物；及其用於預防及/或治療可藉由調節GPR40之功能影響之疾病的醫學用途。特定言之，本發明之醫藥組合物適於預防及/或治療代謝疾病，諸如糖尿病，更特定言之2型糖尿病，及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

【先前技術】

代謝疾病係由異常代謝過程引起之疾病，且可為因遺傳性酶異常所致之先天性疾病或因內分泌器官疾病或重要代謝器官(諸如肝臟或胰臟)衰竭所致之後天性疾病。

糖尿病係源自多個病因因素之疾病病況或過程，且定義為與引起器官損傷及代謝過程功能障礙相關之慢性高血糖症。可依據糖尿病之病源學區分因胰島素絕對缺乏(胰島素分泌缺乏或減少)或相對缺乏所致的若干種糖尿病形式。I型糖尿病(IDDM，胰島素依賴性糖尿病)通常發生在20歲以下之青少年中。假定其具有自體免疫病源學，導致胰島炎(insulinitis)，且隨後破壞負責胰島素合成之蘭格漢氏島(islets of Langerhans)之 β 細胞。另外，在成人潛伏性自體免疫糖尿病(LADA；Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001)中， β 細胞正因自體免疫攻擊而被

破壞。由剩餘胰島細胞產生之胰島素的量過低，導致血糖含量升高(高血糖症)。II型糖尿病通常在年齡較大時發生。其尤其與肝臟及骨骼肌中之胰島素抗性相關，且亦與蘭格漢氏島之缺陷相關。高血糖含量(以及高血脂含量)轉而又導致 β 細胞功能損傷及 β 細胞凋亡增加。

持續或不適當控制之高血糖症與多種病變有關。糖尿病係一種強致殘性疾病，因為現今常見抗糖尿病藥物對血糖含量之控制不足以完全防止出現高及低血糖含量。血糖含量在超出範圍時具有毒性且引起長期併發症，例如視網膜病、腎病、神經病及周邊血管疾病。糖尿病個體實質上亦存在多種相關病狀(諸如肥胖症、高血壓、中風、心臟病及高脂質血症)之風險。

肥胖症與繼發疾病(諸如心血管疾病、高血壓、糖尿病、高脂質血症)之風險增加及死亡率增加相關。糖尿病(胰島素抗性)及肥胖症係「代謝症候群」之一部分，代謝症候群定義為若干種疾病之間的關聯(亦稱為X症候群、胰島素抗性症候群或致命四重奏(deadly quartet))。此等疾病常發生在同一患者身上且為形成II型糖尿病及心血管疾病之主要風險因素。已提出需要控制脂質含量及葡萄糖含量以治療II型糖尿病、心臟病及代謝症候群之其他事件(參見例如Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002)。

游離脂肪酸受體GPR40(亦稱為FFAR、FFAR1或FFA1)係細胞表面受體及G蛋白偶合受體之基因超家族的成員，其最初基於預計相應蛋白質中存在七個假定跨膜區域而鑑別為所謂孤兒受體(orphan receptor)，亦即無已知配位體之受體(Sawzdargo等人 (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547)。發現GPR40在若干個特定細胞類型中高度表現：胰臟 β 細胞及分泌胰島素之細胞株，以及在腸內分泌細胞、味覺細胞中高度表現，且據報導在免疫細胞、脾細胞及人腦與猴腦中表現。與此同時，認為不同鏈長之脂肪酸代表GPR40之內源

性配位體，其活化主要與調節細胞內信號傳導G蛋白之Gq家族及伴隨誘導高鈣含量關聯，但亦已報導活化Gs及Gi蛋白可調節cAMP之細胞內含量。GPR40尤其可被長鏈FFA，特定言之油酸酯，以及PPAR- γ 促效劑羅格列酮(rosiglitazone)活化。

已認識到充當GPR40活化劑之脂肪酸經由在分泌胰島素之細胞中表現的GPR40受體增加胰島素之血漿葡萄糖升高誘導性分泌(Itoh等人 (2003) *Nature* 422: 173-176；Briscoe等人 (2003) *J. Biol. Chem.* 278: 11303-11311；Kotarsky等人 (2003) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301: 406-410)。儘管最初存在爭論，但GPR40促效劑之使用似乎適於增加胰島素釋放以用於治療糖尿病(參見例如 *Diabetes* 2008, 57, 2211；*J. Med. Chem.* 2007, 50, 2807)。通常，長期糖尿病治療會導致胰島活性逐漸降低，因此在長時間治療後，2型糖尿病患者需要每天改用胰島素注射來治療。GPR40促效劑可具有恢復或保留胰島功能之潛力，因此GPR40促效劑有益之處亦可在於其可延緩或防止2型糖尿病患者之胰島功能降低及喪失。

充分確定腸促胰島素GLP-1(升糖素樣肽-1)及GIP(葡萄糖依賴性促胰島素肽；亦稱為胃抑制肽)會刺激胰島素分泌且由DPP-4活體內快速失活。此等肽基激素由位於小腸上皮中之內分泌細胞分泌。當此等內分泌細胞感覺到消化道內腔中之葡萄糖濃度增加時，其會充當腸促胰島素釋放之觸發器。腸促胰島素經由循環而輸送至胰臟之 β 細胞中且在預期到由消化膳食引起血糖增加時促使 β 細胞分泌更多胰島素。指出GPR40對腸內分泌細胞釋放腸促胰島素(包括CCK、GLP-1、GIP、PYY及可能存在之其他細胞)之調節作用的其他研究表明，GPR40調節劑亦可間接地促進胰臟 β 細胞釋放胰島素，例如藉由GLP-1及可能存在之GIP對胰島素釋放之協同效應，且其他釋放腸促胰島素亦可促進GPR40調節對代謝疾病之總有益作用。經由血漿腸促胰島素

含量提高實現之GPR40調節對胰島素釋放之間接作用可藉由共投與負責腸促胰島素降解之酶抑制劑(諸如DPP-4之抑制劑)進一步增強。

胰島素不平衡導致諸如II型糖尿病(一種嚴重代謝疾病)之病狀。在調節胰島素分泌中調節GPR40功能指示能夠調節GPR40功能之治療劑可適用於治療諸如糖尿病之病症及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

[發明目的]

本發明之目的在於提供新穎化合物，下文描述為式I化合物，詳言之新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸，其對於G蛋白偶合受體GPR40具有活性，值得注意的是其為G蛋白偶合受體GPR40之促效劑。

本發明之另一目的在於提供新穎化合物，詳言之新穎二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸，其在活體外及/或活體內對G蛋白偶合受體GPR40具有活化作用且具有適合之藥理學及藥物動力學性質以將其用作藥劑。

本發明之另一目的在於提供有效GPR40促效劑，詳言之用於治療代謝病症，例如糖尿病、血脂異常及/或肥胖症。

本發明之另一目的在於提供治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法。

本發明之另一目的在於提供一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明之化合物。

本發明之另一目的在於提供至少一種本發明之化合物與一或多種其他治療劑之組合。

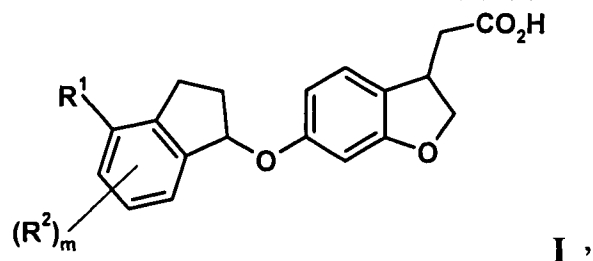
熟習此項技術者根據上文及下文之描述及實例將變得顯而易知本發明之其他目的。

GPR40調節劑為此項技術所已知，例如WO 2004041266(EP

1559422)、WO 2007033002及WO 2009157418中所揭示之化合物。本發明之二氫茛基氧基二氫苯并呋喃乙酸可提供若干優勢，諸如增強之效能、高代謝及/或化學穩定性、高選擇性及耐受性、增強之溶解性及可形成穩定鹽。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於一種式I化合物



其中

R^1 選自由苯基- CH_2 -及雜芳基- CH_2 -組成之群 R^1 -G1，

其中苯基及雜芳基視情況經1至5個 R^3 基團取代，且兩個- CH_2 -部分皆視情況經1或2個 H_3C -基團取代，

其中雜芳基為含有1個-NH-基團、1個-O-或-S-原子之5員雜芳環，或

含有1個-NH-基團、1個-O-或-S-原子及另外1或2個=N-原子之5員雜芳環，或

含有1、2或3個=N-原子之6員雜芳環；

R^2 選自由F、Cl、Br、NC-、 F_2HC -、 F_3C -、 F_2HC-O -及 F_3C-O -組成之群 R^2 -G1；

R^3 選自由F、Cl、Br、I、NC-、 O_2N -、 H_2N -、 C_{1-4} -烷基-NH-、 $(C_{1-4}$ -烷基) $_2N$ -、 C_{1-4} -烷基、 C_{2-4} -烯基、 C_{2-4} -炔基、HO-、HO- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O) $_2$ -、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{3-6} -環烷基-O-組成之群 R^3 -G1，其中任何烷基及環烷基或子部分視情況經1至5個氟原子取

代，較佳經1至3個氟原子取代；及

m為選自1及2之整數；

其中在上文所提及之任何定義中且若未另外規定，則任何烷基或子基團可為直鏈或分支鏈，

其同功異型物、互變異構體、立體異構體、代謝物、前藥、溶劑合物、水合物及鹽，尤其為其與無機酸或有機酸或無機鹼或有機鹼形成之生理學上可接受之鹽，或其組合。

定義中所用之延長部分-Gn意欲鑑別各別取代基之種類n。舉例而言， R^1-G1 定義取代基 R^1 之種類1。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之一或多種通式I化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療有需要之患者的藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀之方法，其特徵在於向該患者投與通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供一種治療有需要之患者的代謝疾病或病症(諸如糖尿病、血脂異常及/或肥胖症)之方法，其特徵在於向該患者投與治療有效量之通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一態樣，提供通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於如上文及下文所述之治療方法的藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於如上文及下文所述之治療方法。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，其包括向需要該治療之患者投與治療有效量之通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與治療有效量之一或多種其他治療劑的組合之步驟。

在另一態樣中，本發明係關於通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他治療劑的組合之用途，其用於治療藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含通式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

熟習此項技術者根據如上文及下文所述之說明書及實驗部分將變得顯而易知本發明之其他態樣。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

除非另有規定，否則基團、殘基及取代基，尤其 R^1 、 R^2 、 R^3 及 m 如上文及下文所定義。若殘基、取代基或基團在化合物中出現若干次，則其可具有相同或不同含義。下文將給出本發明化合物之個別基團及取代基的一些較佳含義。此等定義中之任一者及每一者可彼此組合。

R^1 :

R^1 -G1 :

基團 R^1 較佳選自如上文所定義之群 R^1 -G1。

R^1 -G2 :

根據一個實施例，基團 R^1 選自由苯基- CH_2 -及雜芳基- CH_2 -組成之群 R^1 -G2，

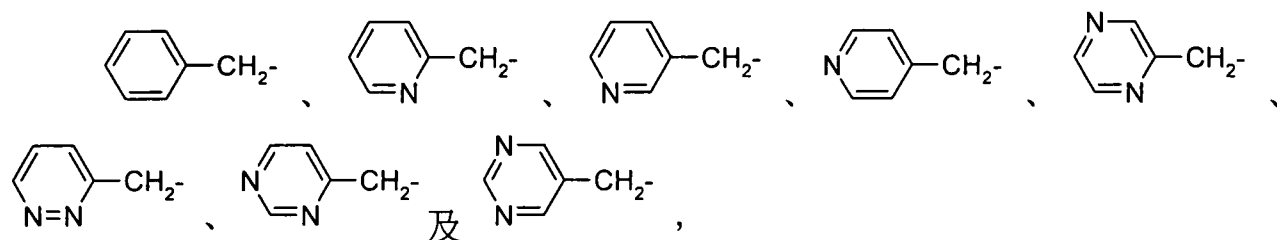
其中該苯環視情況經1至5個獨立地選自 R^3 之基團取代，該雜芳環視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代，且兩個- CH_2 -部分皆視情況經1或2個 H_3C -基團取代，及

其中雜芳基為含有1個-NH-基團、1個-O-或-S-原子及另外1或2個

=N-原子之5員雜芳環，或含有1或2個=N-原子之6員雜芳環。

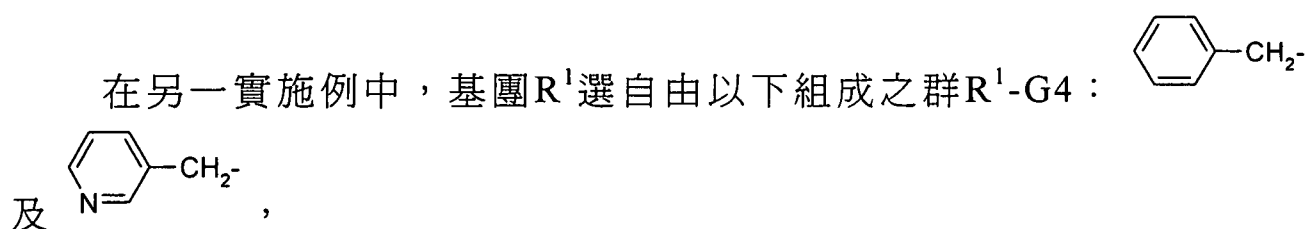
R¹-G3：

根據一個實施例，基團R¹選自由以下組成之群R¹-G3：



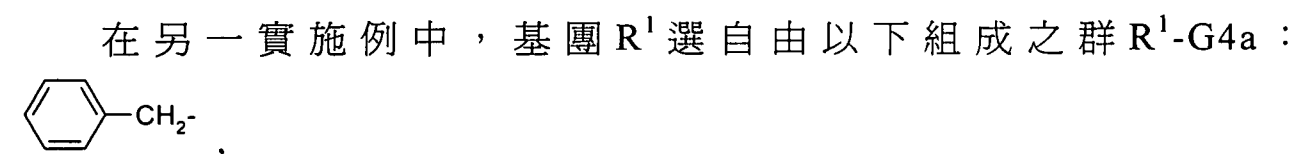
其中該苯基及各雜芳族基團視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代，且各-CH₂-部分視情況經1或2個H₃C-基團取代。

R¹-G4：



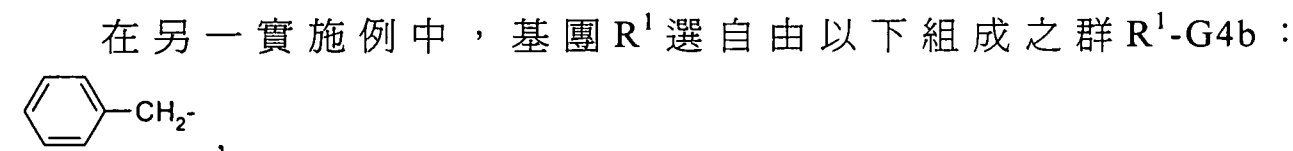
其中該苯基及吡啶基視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代，且兩個-CH₂-部分視情況經1或2個H₃C-基團取代。

R¹-G4a：



其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代，且該-CH₂-部分視情況經1或2個H₃C-基團取代。

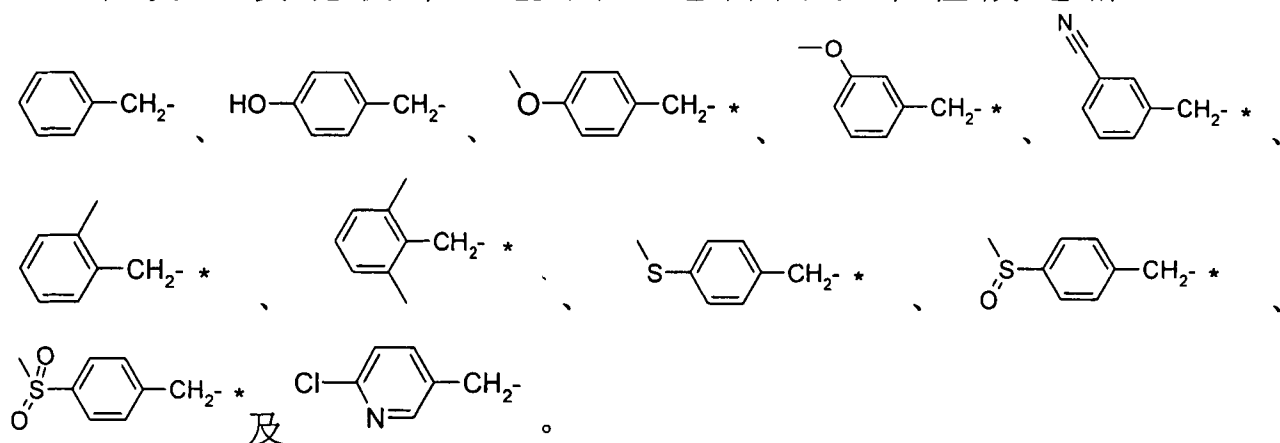
R¹-G4b：



其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代。

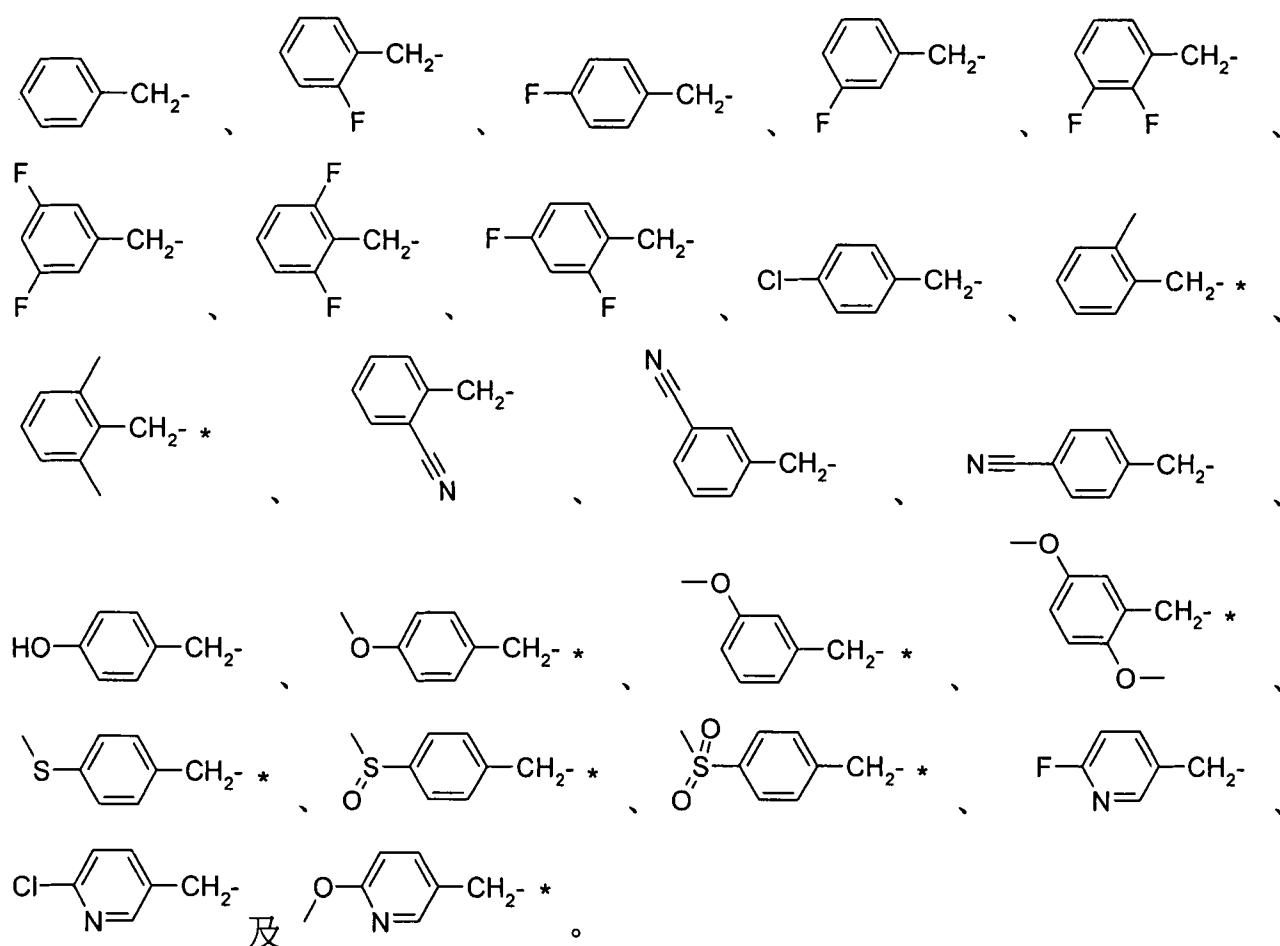
R¹-G5：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由以下組成之群 R^1 -G5：



R^1 -G5a：

在另一實施例中，基團 R^1 選自由以下組成之群 R^1 -G5a：



R^2 ：

R^2 -G1：

基團 R^2 較佳選自如上文所定義之基團 R^2 -G1。

R^2 -G2：

在另一實施例中，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G2：F、Cl、 F_3C -、NC-及 F_3C-O -。

R^2 -G3：

在另一實施例中，基團 R^2 選自由以下組成之群 R^2 -G3：F、 F_3C -及NC-。

R^3 ：

R^3 -G1：

基團 R^3 較佳選自如上文所定義之基團 R^3 -G1。

R^3 -G2：

在另一實施例中，基團 R^3 選自由以下組成之群 R^3 -G2：F、Cl、Br、NC-、 C_{1-4} -烷基-NH-、 $(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ N-、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC -、 F_3C -、HO-、HO- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O) $_2$ -、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{3-6} -環烷基-O-。

R^3 -G3：

在另一實施例中，基團 R^3 選自由以下組成之群 R^3 -G3：F、Cl、NC-、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC -、 F_3C -、HO-、HO- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O) $_2$ -、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{4-6} -環烷基-O-。

R^3 -G4：

在另一實施例中，基團 R^3 選自由以下組成之群 R^3 -G4：F、Cl、NC-、 H_3C -、 F_2HC -、 F_3C -、HO-、HO- CH_2 -、 H_3C-O -、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 $H_3C-O-CH_2$ -、 H_3C-S -、 $H_3C-S(=O)$ -及 $H_3C-S(=O)_2$ -。

R^3 -G5：

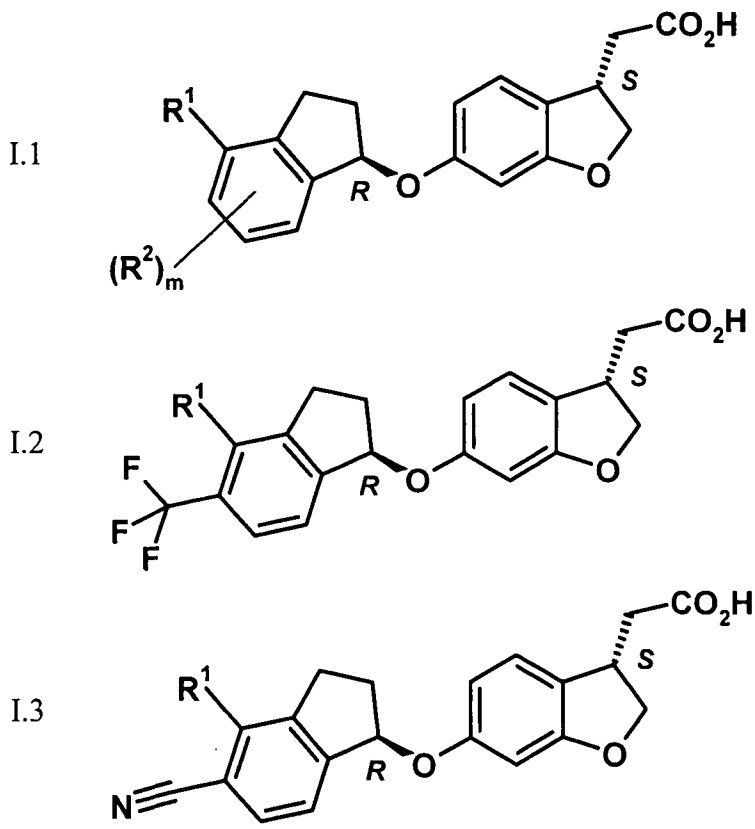
在另一實施例中，基團 R^3 選自由以下組成之群 R^3 -G5：Cl、 H_3C -、NC-、HO-、 H_3C-O -、 H_3C-S -、 $H_3C-S(=O)$ -及 $H_3C-S(=O)_2$ -。

R³-G5a :

在另一實施例中，基團R³選自由以下組成之群R³-G5：F、Cl、H₃C-、NC-、HO-、H₃C-O-、H₃C-S-、H₃C-S(=O)-及H₃C-S(=O)₂-。

m表示1或2，較佳為1。

使用通式I.1至I.3描述式I化合物之以下較佳實施例，其中涵蓋其任何互變異構體、溶劑合物、水合物及鹽，尤其為其醫藥學上可接受之鹽。



本發明之較佳子類實施例(E)的實例如下表中所示，其中各實施例之各取代基係根據上文所述之定義來定義，且其中式I及I.1之所有其他取代基均根據上文所述之定義來定義：

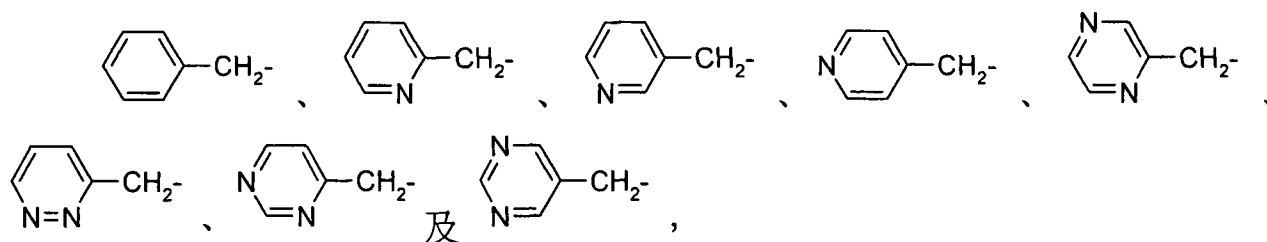
E	R ¹ -	R ² -	R ³ -	m
E-1	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G1	1、2
E-2	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G2	1、2
E-3	R ¹ -G1	R ² -G1	R ³ -G3	1、2
E-4	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G1	1、2
E-5	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G2	1、2
E-6	R ¹ -G2	R ² -G1	R ³ -G3	1、2
E-7	R ¹ -G3	R ² -G1	R ³ -G1	1、2

E	R ¹ -	R ² -	R ³ -	m
E-8	R ¹ -G3	R ² -G1	R ³ -G2	1、2
E-9	R ¹ -G3	R ² -G1	R ³ -G3	1、2
E-10	R ¹ -G4a	R ² -G1	R ³ -G1	1、2
E-11	R ¹ -G4a	R ² -G1	R ³ -G2	1、2
E-12	R ¹ -G4a	R ² -G1	R ³ -G3	1、2
E-13	R ¹ -G4a	R ² -G1	R ³ -G4	1、2
E-14	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G1	1、2
E-15	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G2	1、2
E-16	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G3	1、2
E-17	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G4	1、2
E-18	R ¹ -G2	R ² -G2	R ³ -G5	1、2
E-19	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G1	1、2
E-20	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G2	1、2
E-21	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G3	1、2
E-22	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G4	1、2
E-23	R ¹ -G2	R ² -G3	R ³ -G5	1、2
E-24	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G1	1、2
E-25	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G2	1、2
E-26	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G3	1、2
E-27	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G4	1、2
E-28	R ¹ -G3	R ² -G2	R ³ -G5	1、2
E-29	R ¹ -G4a	R ² -G2	R ³ -G1	1、2
E-30	R ¹ -G4a	R ² -G2	R ³ -G2	1、2
E-31	R ¹ -G4a	R ² -G2	R ³ -G3	1、2
E-32	R ¹ -G4a	R ² -G2	R ³ -G4	1、2
E-33	R ¹ -G4a	R ² -G2	R ³ -G5	1、2
E-34	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G1	1、2
E-35	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G2	1、2
E-36	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G3	1、2
E-37	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G4	1、2
E-38	R ¹ -G3	R ² -G3	R ³ -G5	1、2
E-39	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G1	1、2
E-40	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G2	1、2
E-41	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G3	1、2
E-42	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G4	1、2
E-43	R ¹ -G4a	R ² -G3	R ³ -G5	1、2
E-44	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G1	1、2
E-45	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G2	1、2
E-46	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G3	1、2
E-47	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G4	1、2
E-48	R ¹ -G4b	R ² -G3	R ³ -G5	1、2
E-49	R ¹ -G5	R ² -G1	-	1、2
E-50	R ¹ -G5	R ² -G2	-	1、2
E-51	R ¹ -G5a	R ² -G3	-	1

E	R ¹ -	R ² -	R ³ -	m

較佳為式I及I.1之化合物，其中

R¹選自由以下組成之群：



其中該苯基及各雜芳族基團視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代，且各-CH₂-部分視情況經1或2個H₃C-基團取代；

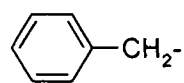
R²選自由以下組成之群：F、Cl、F₃C-、NC-及F₃C-O-；

R³選自由以下組成之群：F、Cl、NC-、C₁₋₄-烷基、F₂HC-、F₃C-、HO-、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-、F₂HC-O-、F₃C-O-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-環烷基-及C₄₋₆-環烷基-O-；及

m為1或2，較佳為1；及其醫藥學上可接受之鹽。

更佳為彼等式I及I.1之化合物，其中

R¹為



，其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代，且該-CH₂-部分視情況經1或2個H₃C-基團取代；

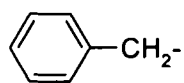
R²選自由以下組成之群：F、F₃C-及NC-；

R³選自由以下組成之群：F、Cl、NC-、C₁₋₄-烷基、F₂HC-、F₃C-、HO-、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-、F₂HC-O-、F₃C-O-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-環烷基-及C₄₋₆-環烷基-O-；及

m為1或2，較佳為1；及其醫藥學上可接受之鹽。

尤其較佳為彼等式I及I.1之化合物，其中

R¹ 爲



，其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自R³之基團取代；

R²選自由以下組成之群：F、F₃C-及NC-；

R³選自由以下組成之群：F、Cl、NC-、C₁₋₄-烷基、F₂HC-、F₃C-、HO-、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-、F₂HC-O-、F₃C-O-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-環烷基-及C₄₋₆-環烷基-O-；及

m爲1或2，較佳爲1；及其醫藥學上可接受之鹽。

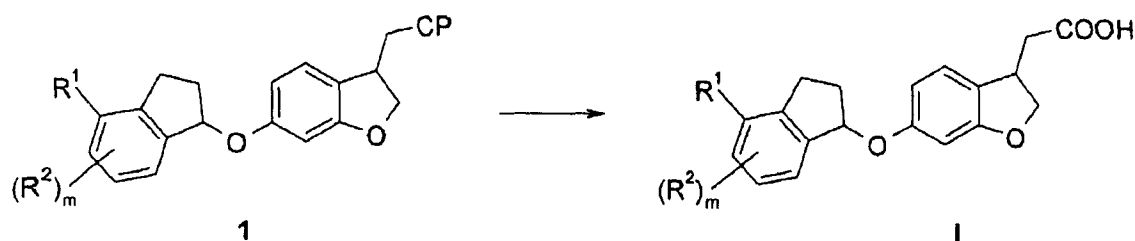
下文實驗部分中描述尤其較佳化合物，包括其互變異構體及立體異構體、其鹽或其任何溶劑合物或水合物。

本發明之化合物及其中間物可使用熟習此項技術者已知及有機合成文獻中所述之合成方法來獲得。較佳地，類似於下文中更充分說明之製備方法(尤其如實驗部分中所述)獲得化合物。在一些情況下，可改變進行反應流程時所採用之順序。亦可使用熟習此項技術者已知但本文未詳細描述之此等反應之變化。熟習此項技術者研究以下流程後將顯而易知製備本發明化合物之一般方法。起始化合物可購得，或可藉由文獻或本文中所述之方法來製備，或可以類似或相似方式製備。在進行反應之前，可使用習知保護基保護化合物中之任何相應官能基。此等保護基可在反應順序內之適合階段使用熟習此項技術者所熟悉之方法再裂解。

如流程1中所略述，本發明之化合物I較佳由前驅體1得到，其帶有呈經保護或遮蔽形式之羧酸官能基；R¹、R²及m具有如上文及下文所定義之含義。適於羧酸之前驅體基團可爲例如羧酸酯、羧酸醯胺、氰基、烯烴、噁唑或噻唑。所有此等基團均藉由有機化學文獻中所述

及熟習此項技術者已知之不同方法來轉化為羧酸官能基。較佳前驅體基團為C₁₋₄烷基或羧酸苯甲酯，其中每一者可另外經氟、甲基及/或甲氧基單取代或多取代。此等酯基可由諸如鹽酸或硫酸之酸或更佳諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬氫氧化物水解，產生羧酸官能基；該水解較佳在0℃至120℃下在水性溶劑(諸如水)及四氫呋喃、1,4-二噁烷、醇(例如甲醇、乙醇及異丙醇)或二甲亞砜中進行。第三丁酯較佳在例如三氟乙酸或鹽酸之酸性條件下在諸如二氯甲烷、1,4-二噁烷、異丙醇或乙酸乙酯之溶劑中裂解。苯甲酯宜在過渡金屬、較佳鈮/碳存在下使用氫氣裂解。在芳環上帶有諸如甲氧基之推電子基的苯甲酯亦可在氧化條件下移除；硝酸銻鉍(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基醌(DDQ)為兩種常用於此方法之試劑。

流程1

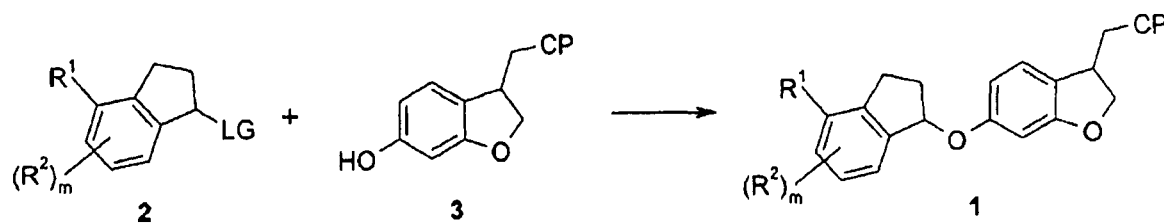


CP = COOH之經遮蔽或保護形式，例如CO₂C₁₋₄烷基、CO₂CH₂芳基、CON(C₁₋₄烷基)₂、CN、CH=CH₂、噻唑-2-基、噁唑-2-基

化合物1轉而又可由帶有離去基之二氫茚2及裝飾有羧酸前驅體基團之苯酚3獲得(流程2)；流程2中之R¹、R²及m具有如上文及下文所定義之含義。2中之離去基LG經由親核取代經3中之O置換；適合之LG可為Cl、Br、I、甲磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基及三氟甲磺醯氧基。反應通常在諸如以下之鹼存在下進行：三乙胺、乙基二異丙胺；1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯、碳酸鹽，例如Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃及Cs₂CO₃；氫氧化物，例如LiOH、NaOH及KOH；醇鹽，例如NaOMe、NaOEt及KOtBu；氫化物，例如NaH及KH；醯胺，

例如 NaNH_2 、 $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$ 及 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ ；及氧化物，例如 CaO 及 Ag_2O 。諸如銀鹽(例如 AgNO_3 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 及 Ag_2CO_3)、冠醚(例如12-冠-4、15-冠-5及18-冠-6)、六甲基磷醯胺(HMPT)及1,3-二甲基-3,4,5,6-二氫-2-嘧啶酮(DMPU)之添加劑對於反應進行可能有益或甚至是必要的。較佳溶劑為二甲亞砜、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、乙腈、丙酮、1,4-二噁烷、四氫呋喃、醇(例如乙醇或異丙醇)、水或其混合物，而並非所有溶劑均可與以上所提及之各添加劑及鹼組合。適合之反應溫度在 -20°C 至 140°C 之範圍內。

流程2



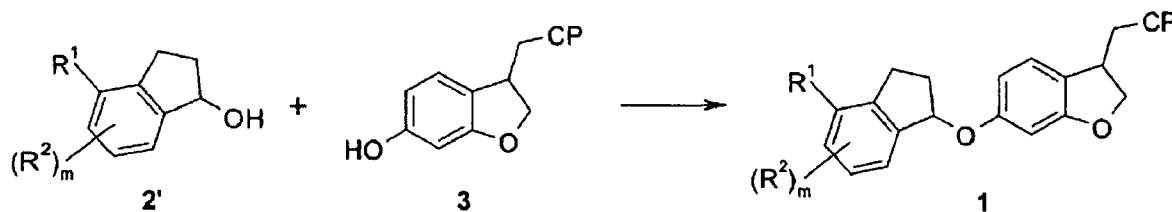
LG = 離去基，例如 Cl 、 Br 、 I 、 OSO_2Me 、 OSO_2Ph 、 OSO_2Tol 、 OSO_2CF_3

CP = COOH 之經遮蔽或保護形式，例如 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 CO_2CH_2 芳基、

$\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 CN 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、噻唑-2-基、噁唑-2-基

組合構建嵌段2及3之替代性反應為光延反應(Mitsunobu reaction)或其變化(流程3)；流程3中之 R^1 、 R^2 及 m 具有如上文及下文所定義之含義。反應通常在 -30°C 至 100°C 下在四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷或其混合物中由磷及偶氮二羧酸酯或醯胺進行。通常所用之磷為三苯基磷及三丁基磷，其通常與偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二甲酸二(4-氯苯甲酯)、偶氮二甲酸二苯甲酯、偶氮二甲酸二第三丁酯、偶氮二甲酸雙(二甲基醯胺)、偶氮二甲醯二哌啶或偶氮二甲醯二嗎啉組合。

流程3



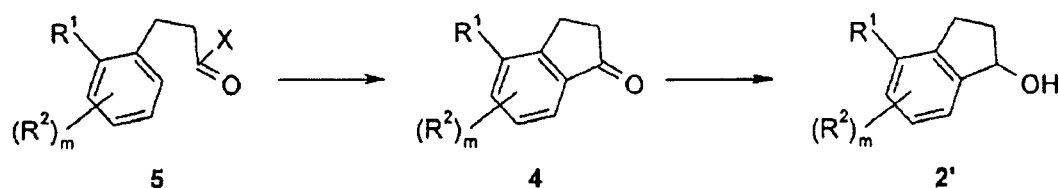
CP = COOH之經遮蔽或保護形式，例如 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 CO_2CH_2 芳基、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、CN、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、噻唑-2-基、噁唑-2-基

中間物2'宜由二氫茚酮4獲得，二氫茚酮4又可由苯基丙酸衍生物5製備(流程4)；流程4中之 R^1 、 R^2 及m具有如上文及下文所定義之含義。對於分子內醯化(弗瑞德-克來福特醯化反應(Friedel-Crafts acylation))5→4，已報導許多方法。反應可由羧酸、羧酸酯、羧酸酐、羧醯氯或羧醯氟或腈作為起始物質，使用路易斯酸(Lewis acid)作為催化劑來進行。以下路易斯酸為一些更常用路易斯酸：氫溴酸、氫碘酸、鹽酸、硫酸、磷酸、 P_4O_{10} 、三氟乙酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸、 ClSO_3H 、 $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 $\text{Tb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ 、 SnCl_4 、 FeCl_3 、 AlBr_3 、 AlCl_3 、 SbCl_5 、 BCl_3 、 BF_3 、 ZnCl_2 、蒙脫石、 POCl_3 及 PCl_5 。反應可例如在 0°C 至 180°C 下在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、硝基苯、氯苯、二硫化碳、其混合物中或在無另一溶劑之情況下在過量路易斯酸中進行。羧酸較佳在 0°C 至 120°C 下在聚磷酸中進行反應，而羧醯氯較佳在 0°C 至 80°C 下在二氯甲烷或1,2-二氯乙烷中與 AlCl_3 反應。

流程4中酮基之隨後還原為有機合成中之標準轉化，其可用硼氫化鋰、硼氫化鈉、氫化鋰鋁或氫化二異丁基鋁來實現。雖然硼氫化鈉在 0°C 至 60°C 下以水性溶液或醇溶液形式使用，但所提及之其他還原劑較佳係在 -80°C 至 60°C 下在諸如四氫呋喃、乙醚、二氯甲烷及甲苯之惰性溶劑中使用。酮基之還原亦可以立體選擇性方式進行，得到呈對映異構增濃或純形式之醇。適合之對掌性還原劑為與對映異構純的[1,3,2]噁氮硼雜環戊烯組合之硼烷(科里-巴克什-柴田反應(Corey-

Bakshi-Shibata reaction)或科里-伊津野反應(Corey-Itsuno reaction))或在對映異構純的過渡金屬催化劑存在下之甲酸、甲酸酯、氫氣或矽烷。用於前一方法之典型反應條件為在0℃至60℃下，硼烷(與例如二甲硫複合)及(*R*)-3,3-二苯基-1-甲基四氫-1*H*,3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]噁氮硼雜環戊烯或(*S*)-3,3-二苯基-1-甲基四氫-1*H*,3*H*-吡咯并[1,2-*c*][1,3,2]噁氮硼雜環戊烯，在例如二氯甲烷、甲苯、甲醇、四氫呋喃或其混合物中。使用諸如釕錯合物(例如氯{[(1*S*,2*S*)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)-醯胺基}-(均三甲苯)釕(II))之對掌性過渡金屬催化劑，可在-20℃至60℃下，使用例如甲酸，在例如三乙胺之鹼存在下，在二氯甲烷中傳遞高對映異構過量之羥基化合物。

流程4



X = 例如OH、Cl

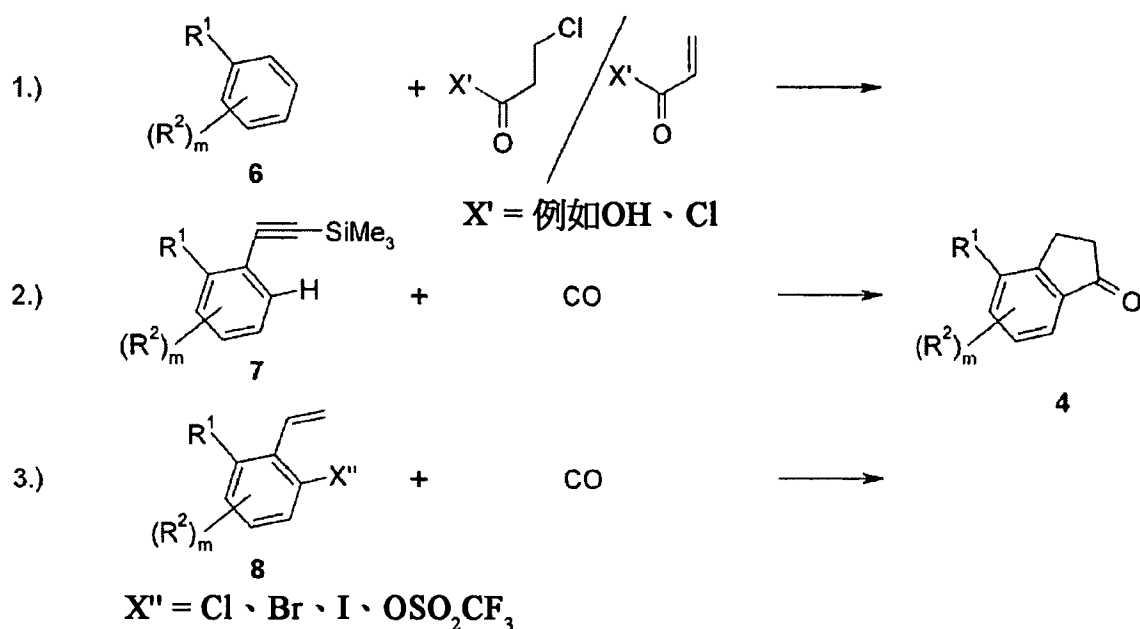
或者，二氫茚酮4可如流程5中所述合成； R^1 、 R^2 及m具有如上文及下文所定義之含義。以苯6及3-鹵基-丙酸或其衍生物或丙烯酸或其衍生物作為起始物質，可經由弗瑞德-克來福特烷基化與醯化反應之組合以一鍋式反應或以兩個各別反應獲得所需二氫茚酮4(反應式1.))。此等反應由諸如三氟甲磺酸、硫酸、磷酸、 $AlCl_3$ 、 $ZnCl_2$ 及五氧化二磷之路易斯酸催化，且較佳在0℃至140℃下，在無另一溶劑之情況下，在過量路易斯酸或二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、環己烷或二硫化碳中進行。較佳組合包含化合物6、3-氯-丙醯氯及 $AlCl_3$ ，在二氯甲烷或1,2-二氯乙烷中，在20℃至80℃下。

以乙炔苯7作為起始物，可藉由與一氧化碳進行過渡金屬催化反應而得到二氫茚酮4(反應式2.))。銻為較佳催化劑鹼，其與膦(例如三

苯基膦)及鹼(例如三乙胺)組合，且在150℃至200℃下，在溶劑(較佳四氫呋喃)中，在高一氧化碳壓力(較佳50巴至150巴)下使用(參見例如 *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5386-92)。

在過渡金屬存在下經2-鹵基或假鹵基取代之苯乙烯**8**與一氧化碳之組合亦允許製備二氫茚酮**4**(反應式3.))。鈀催化劑為較佳且與一氧化碳或六羰基鉑一起用作一氧化碳來源。較佳溶劑為N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮及1,4-二噁烷，其較佳在20℃至150℃下藉由習知加熱或微波輻射來使用。吡啶及氯化四丁基銨為用於此轉化之較佳添加劑(參見例如 *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4804-7及 *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 346-9)。

流程5



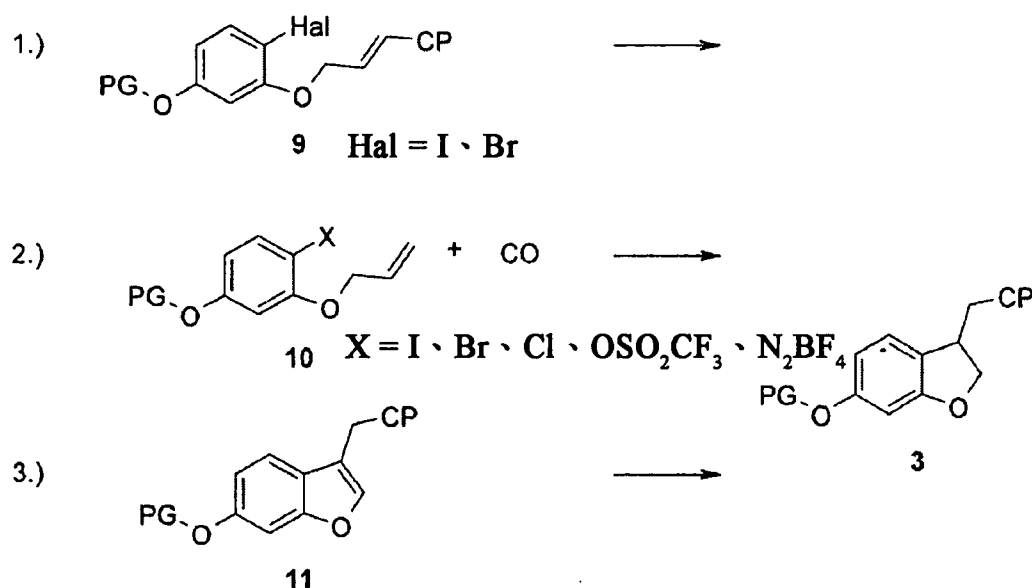
構建嵌段**3**之常見合成途徑概述於流程6中。2-碘或溴醚**9**可經由使當場產生之碳陰離子或自由基與雙鍵加成且隨後由質子捕獲環狀陰離子及由氫化物來源捕獲環狀自由基而轉化為二氫茚**3**(反應式1.))。nBuLi、iPrMgCl、iPrMgCl*LiCl、Mg、Mg*LiCl、Zn及Zn*LiCl為使C-I或C-Br鍵轉化成親核性足以與雙鍵加成之C-M鍵(M = Li、MgI、ZnI等)之較佳試劑。與鋰及鎂試劑之反應較佳在-100℃至60℃下在己

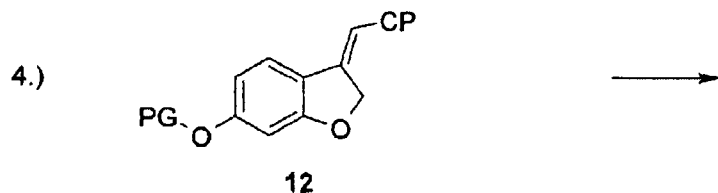
烷、四氫呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯或其混合物中進行。Zn較佳在0℃至100℃下在四氫呋喃、二甲亞砷、N-甲基吡咯啉酮或其混合物中使用。常用於自由基路徑之反應條件為例如氫化三丁基錫、偶氮二異丁腈，在苯中，在60℃至100℃下(參見例如*J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4072-8)；及NaH₃B(CN)，在N,N-二甲基甲醯胺中，在UV照射下，在20℃至120℃下(參見例如*Synlett* **2005**, 2248-50)。

烯丙醚**10**與一氧化碳組合為獲得二氫茚**3**之另一可能途徑(反應式2.))。反應較佳使用鈀催化劑在作為一氧化碳來源之一氧化碳或六羰基鉑存在下進行(參見例如*Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2102-5)。

以苯并呋喃**11**或二氫苯并呋喃**12**作為起始物質，在還原雙鍵後產生二氫茚**3**。氫氣為較佳還原劑，其主要與諸如鈀/碳、阮尼鎳(Raney nickel)及PtO₂之過渡金屬催化劑組合使用。在1巴至100巴之氫氣壓力及20℃至120℃之溫度下，較佳使用N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、醇(例如甲醇及乙醇)、乙酸、水或其混合物作為溶劑。此反應亦可以立體選擇性方式進行，得到呈對映異構性增濃或純形式之化合物**3**。

流程6





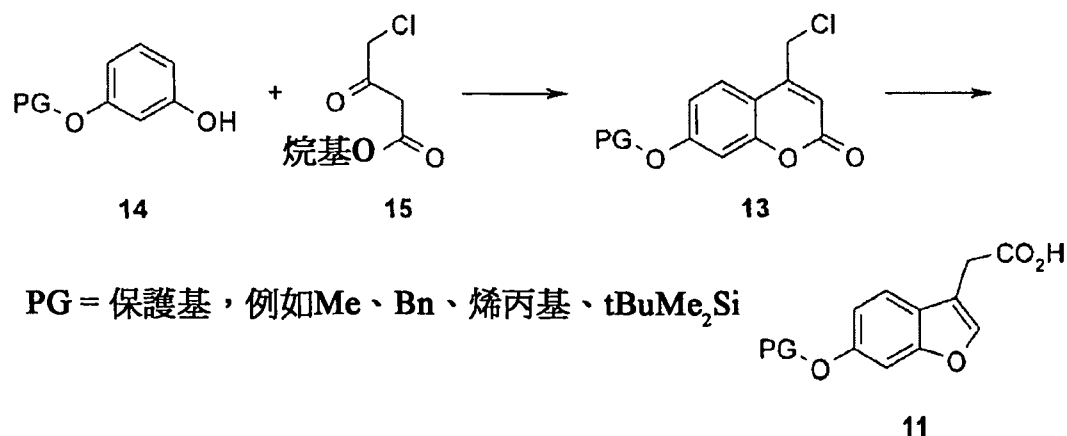
PG = 保護基，例如Me、Bn、烯丙基、tBuMe₂Si

CP = COOH之經遮蔽或保護形式，例如CO₂C₁₋₄烷基、CO₂CH₂芳基、

CON(C₁₋₄烷基)₂、CN、CH=CH₂、噻唑-2-基、噁唑-2-基

流程6中起始化合物之合成包含有機合成中所用之標準程序。中間物**11**可例如如流程7中所述來製備。化合物**11**可因此由化合物**13**獲得，化合物**13**又可由酚**14**及酯**15**組裝。後一轉化可在0°C至120°C下，在路易斯酸(例如硫酸、ZrCl₄、InCl₃、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、HI或大孔樹脂(amberlyst))存在下，在甲苯、二氯甲烷、乙酸、乙醇、水中或在無溶劑而路易斯酸過量之情況下達成。化合物**13**轉化為中間物**11**較佳在0°C至100°C下在鹼性條件下用氫氧化鈉水溶液實現。

流程7

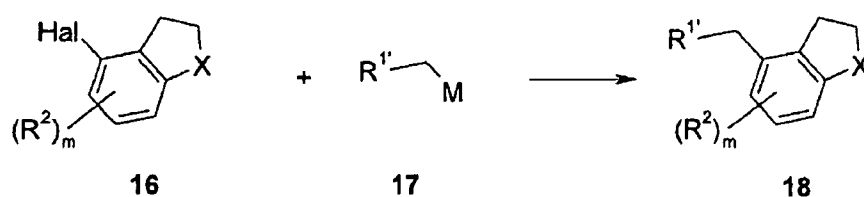


殘基R¹可在反應順序之幾乎任何階段經由過渡金屬催化反應連接於本發明之化合物的苯并部分(流程8)；R¹、R²及m具有如上文及下文所定義之含義。R¹較佳用作在苯甲基碳原子處帶有金屬殘基之親核反應搭配物；適合之金屬殘基可為鹵化鎂或擬鹵化鎂、鹵化鋅或擬鹵化鋅、酮酸、酮酸酯及三氟酮酸酯。苯并部分較佳用作帶有離去基(諸如Cl、Br、I、三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯)之親電子反應搭配物。適合之過渡金屬催化劑衍生自鈹、鎳、銅或鐵。活性催化劑

可為過渡金屬之元素形式，諸如鈮/碳、或鐵或鈮之奈米粒子；或過渡金屬之鹽，諸如氟化物、氯化物、溴化物、乙酸鹽、三氟甲磺酸鹽或三氟乙酸鹽，其較佳與諸如以下之配位體組合：膦，例如三第三丁基膦、三環己基膦、視情況經取代之聯苯-二環己基-膦、視情況經取代之聯苯-二第三丁基-膦、1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵、三苯基膦、三甲苯基膦或三呋喃基膦；亞磷酸鹽；1,3-經二取代之咪唑碳烯；1,3-經二取代之咪唑啉碳烯；二苯亞甲基丙酮；烯丙基或膺。視親核試劑之反應性而定，反應可在-10℃至160℃下在苯、甲苯、乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、乙醇、水或其混合物中進行。諸如鹵化物鹽(例如氯化鋰、氟化鉀、氟化四丁基銨)、氫氧化物來源(諸如氫氧化鉀)、碳酸鈉或碳酸鉀、胺(諸如三乙胺、二異丙胺及乙基二異丙胺)、銀鹽(諸如三氟甲磺酸銀)及/或銅鹽(諸如碘化亞銅或氯化亞銅)之添加劑對於反應進行可能有益或甚至是必要的。

可在相同或類似條件下顛倒所述之反應搭配物(反應性碳)的反應性，亦即化合物**16**為帶有M之親核試劑且化合物**17**為帶有離去基之親電子劑，得到相同產物。

流程8

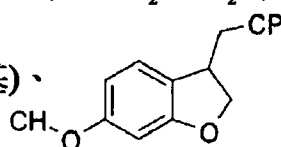


Hal = 例如Cl、Br、I、OSO₂CF₃

M = 例如MgCl/Br/I、ZnCl/Br/I、B(OH)₂、B(OCMe₂CMe₂O)、BF₃K

R'-CH₂ = R'或其前驅體

X = 例如C(=O)、CH(OH)、CH(O-保護基)、



CP = 參見流程1

所呈現之合成途徑可依保護基之使用而定。舉例而言，在反應

期間可由習知保護基保護存在之可能反應性基團(諸如羥基、羰基、羧基、胺基、烷基胺基或亞胺基)，該等保護基在反應後再次裂解。適於各別官能基之保護基及其移除為熟習此項技術者所熟知且描述於有機合成文獻中。

通式I化合物可解析為如下文所提及之其對映異構體及/或非對映異構體。因此，舉例而言，順式/反式混合物可解析為其順式及反式異構體，且外消旋化合物可分離成其對映異構體。

順式/反式混合物可例如藉由層析解析為其順式及反式異構體。以外消旋物形式存在之通式I化合物可藉由本身已知之方法分離成其光學對映體，且通式I化合物之非對映異構混合物可利用其不同物理化學性質、使用本身已知之方法(例如層析及/或分步結晶)解析為其非對映異構體；若此後獲得之化合物為外消旋物，則其亦可如上文所提及解析為對映異構體。

外消旋物較佳藉由對掌性相管柱層析或藉由自光學活性溶劑結晶或藉由與光學活性物質反應，從而與外消旋化合物形成鹽或衍生物(諸如酯或醯胺)來解析。鹽可由對映異構純的酸(用於鹼性化合物)及由對映異構純的鹼(用於酸性化合物)形成。非對映異構衍生物可由對映異構純的輔助化合物(例如酸、其活化衍生物或醇)形成。由此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物的分離可藉由利用其不同物理化學性質(例如溶解度差異)來達成，游離對映體可藉由適合試劑之作用自純的非對映異構鹽或衍生物釋放。常用於該目的之光學活性酸以及適用作輔助殘基之光學活性醇為熟習此項技術者所已知。

如上文所提及，式I化合物可轉化成鹽，尤其對於醫藥用途轉化為醫藥學上可接受之鹽。如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物藉由製成其酸式鹽或鹼式鹽而改質。

本發明之化合物亦宜使用以下實例中所述之方法獲得，該等方法亦可出於此目的與熟習此項技術者已知之來自文獻的方法組合。

術語及定義

本文中未具體定義之術語應由熟習此項技術者根據本發明及上下文來賦予其應有之含義。然而，如本說明書中所使用，除非相反規定，否則以下術語具有所指示之含義且將遵守以下約定。

術語「本發明之化合物 (compound(s) according to this invention)」、「式(I)化合物」、「本發明之化合物(compound(s) of the invention)」及其類似術語表示本發明之式(I)化合物，包括其互變異構體、立體異構體及其混合物、及其鹽(尤其為其醫藥學上可接受之鹽)、及該等化合物之溶劑合物及水合物，包括該等互變異構體、立體異構體及其鹽之溶劑合物及水合物。

術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」涵蓋預防性(亦即防治性)治療或治療性(亦即治癒性及/或緩解性)治療。因此，術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」包含對已發展該病狀(尤其為表現形式)之患者的治療性治療。治療性治療可為旨在減輕特定適應症之症狀的症狀治療，或旨在逆轉或部分逆轉該適應症之病狀或中止或減慢疾病進展的病因治療。因此，本發明之組合物及方法可用於例如一段時間之治療性治療以及長期療法。此外，術語「治療(treatment)」及「治療(treating)」包含預防性治療，亦即治療處於發展上文所提及病狀之風險的患者，從而降低該風險。

當本發明提及需要治療之患者時，其主要指治療哺乳動物，尤其為人類。

術語「治療有效量」意謂以下情況之本發明化合物之量：(i)治療或預防特定疾病或病狀；(ii)減輕、改善或消除特定疾病或病狀之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病或病狀之一或

多種症狀的發作。

除非另外指示，否則如本文中所使用，術語「調節(modulated)」或「調節(modulating)」或「調節(modulate(s))」係指用一或多種本發明之化合物活化G蛋白偶合受體GPR40。

除非另外指示，否則如本文中所使用，術語「介導(mediated)」或「介導(mediating)」或「介導(mediate)」係指(i)治療(包括預防)特定疾病或病狀；(ii)減輕、改善或消除特定疾病或病狀之一或多種症狀；或(iii)預防或延緩本文所述之特定疾病或病狀之一或多種症狀的發作。

如本文中所使用，術語「取代」意謂指定原子、基團或部分上之任何一或多個氫經選自所指示之群的基團置換，其限制條件為不超過該原子之正常原子價，且該取代產生可接受之穩定化合物。

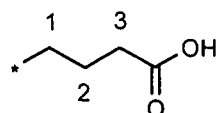
在下文定義之基團(group)、基團(radical)或部分中，通常在基團之前指出碳原子數目，例如C₁₋₆烷基意謂具有1至6個碳原子之烷基(alkyl group)或烷基(alkyl radical)。一般而言，對於包含兩個或兩個以上子基團之基團，最後列出之子基團為基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃烷基-」意謂芳基鍵結於C₁₋₃烷基-，C₁₋₃烷基-鍵結於核心或該取代基所連接之基團。

在以化學名稱及化學式形式描述本發明之化合物的情況下，倘若存在任何差異，則應以化學式為準。

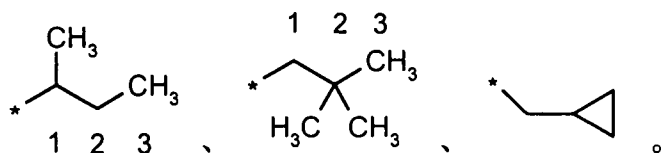
在子式中可使用星號指示連接於所定義之核心分子之鍵。

取代基之原子編號以最接近核心或取代基所連接之基團的原子開始。

舉例而言，術語「3-羧基丙基-」表示以下取代基：



其中羧基連接於丙基之第三個碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」表示以下基團：



在子式中可使用星號指示連接於所定義之核心分子之鍵。

在基團之定義中，術語「其中各X、Y及Z基團視情況經.....取代」及其類似術語表示各基團X、各基團Y及各基團Z各自作為各別基團或各自作為所構成基團之一部分可如所定義經取代。舉例而言，定義「R^{ex}表示H、C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-環烷基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-O-，其中各烷基視情況經一或多個L^{ex}取代。」或其類似定義意謂在包含術語烷基之上文所提及基團之每一者中，亦即在基團C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-環烷基-C₁₋₃-烷基及C₁₋₃-烷基-O-之每一者中，烷基部分可如所定義經L^{ex}取代。

除非特定指示，否則在整個說明書及隨附申請專利範圍中，特定化學式或名稱應涵蓋其互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等.....)及外消旋體，以及不同比例之各別對映異構體的混合物、非對映異構體之混合物、或存在該等異構體及對映異構體之任一上述形式之混合物，以及其鹽(包括其醫藥學上可接受之鹽)及溶劑合物(例如水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物)。

片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指如下彼等化合物、物質、組合物及/或劑型：其在正確醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物的組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且與合理之權益/風險比相稱。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之

衍生物，其中母化合物藉由製成其酸式或鹼式鹽而改質。

除上文所提及者外之酸的鹽(例如適用於純化或分離本發明之化合物(例如三氟乙酸鹽))亦構成本發明之一部分。

術語鹵素一般表示氟、氯、溴及碘。

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

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

術語「 C_{2-n} 烯基」在該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由雙鍵鍵結的情況下用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 烷基」定義中所定義之基團。舉例而言，術語 C_{2-3} 烯基包括 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

術語「 C_{2-n} 伸烯基」在該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由

雙鍵鍵結的情況下用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 伸烷基」定義中所定義之基團。舉例而言，術語 C_{2-3} 伸烯基包括 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 。

術語「 C_{2-n} 炔基」在該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由參鍵鍵結的情況下用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 伸烷基」定義中所定義之基團。舉例而言，術語 C_{2-3} 炔基包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 。

術語「 C_{2-n} 伸炔基」在該基團之彼等碳原子中之至少兩者彼此由參鍵鍵結的情況下用於具有至少兩個碳原子之如「 C_{1-n} 伸烷基」定義中所定義之基團。舉例而言，術語 C_{2-3} 伸炔基包括 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 。

如單獨或與另一基團組合使用，術語「 C_{3-n} 碳環基」表示具有3至 n 個C原子之單環、雙環或三環、飽和或不飽和烴基。烴基較佳為非芳族基團。較佳地，3至 n 個C原子形成一或兩個環。在雙環或三環環系統之情況下，環可彼此經由單鍵連接或可稠合或可形成螺環或橋連環系統。舉例而言，術語 C_{3-10} 碳環基包括 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、八氫併環戊二烯基、八氫茚基、十氫萘基、二氫茚基、四氫萘基。最佳地，術語 C_{3-n} 碳環基表示 C_{3-n} 環烷基，尤其為 C_{3-7} 環烷基。

單獨或與另一基團組合之術語「 C_{3-n} 環烷基」(其中 n 為整數4至 n)表示具有3至 n 個C原子之環狀、飽和、未分支烴基。環基可為單環、雙環、三環或螺環，最佳為單環。該等環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、雙環[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、降蒎基、降莖伯基、降薈基、金剛烷基等。

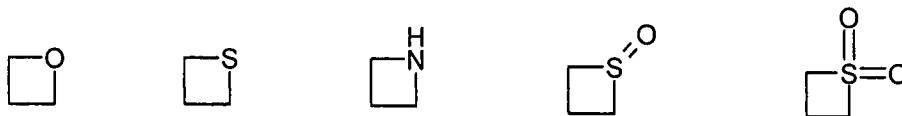
單獨或與另一基團組合之術語「 C_{3-n} 環烯基」(其中 n 為整數3至 n)表示具有3至 n 個C原子之環狀、不飽和但非芳族、未分支烴基，其中

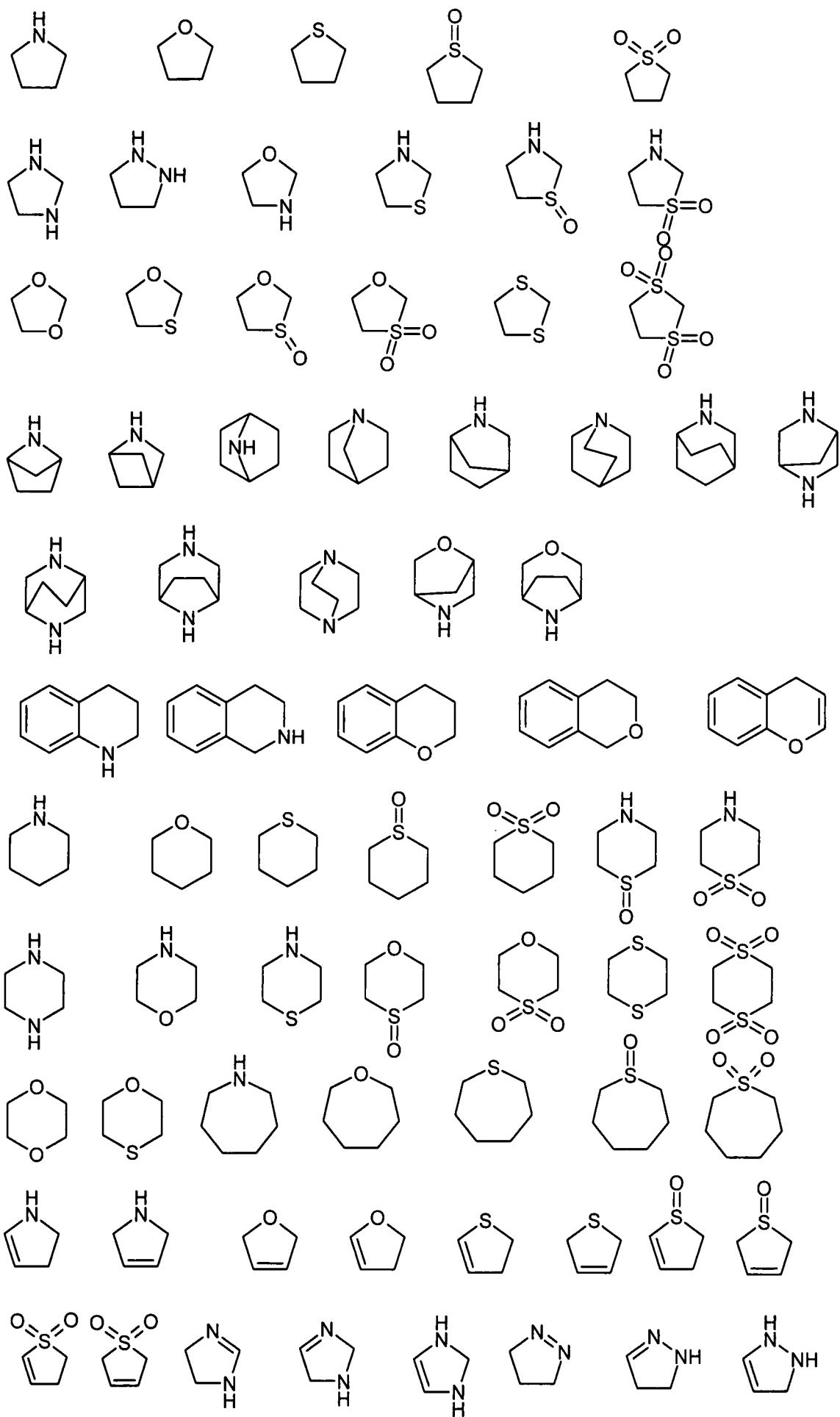
至少兩者彼此由雙鍵鍵結。舉例而言，術語C₃₋₇環烯基包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基及環庚三烯基。

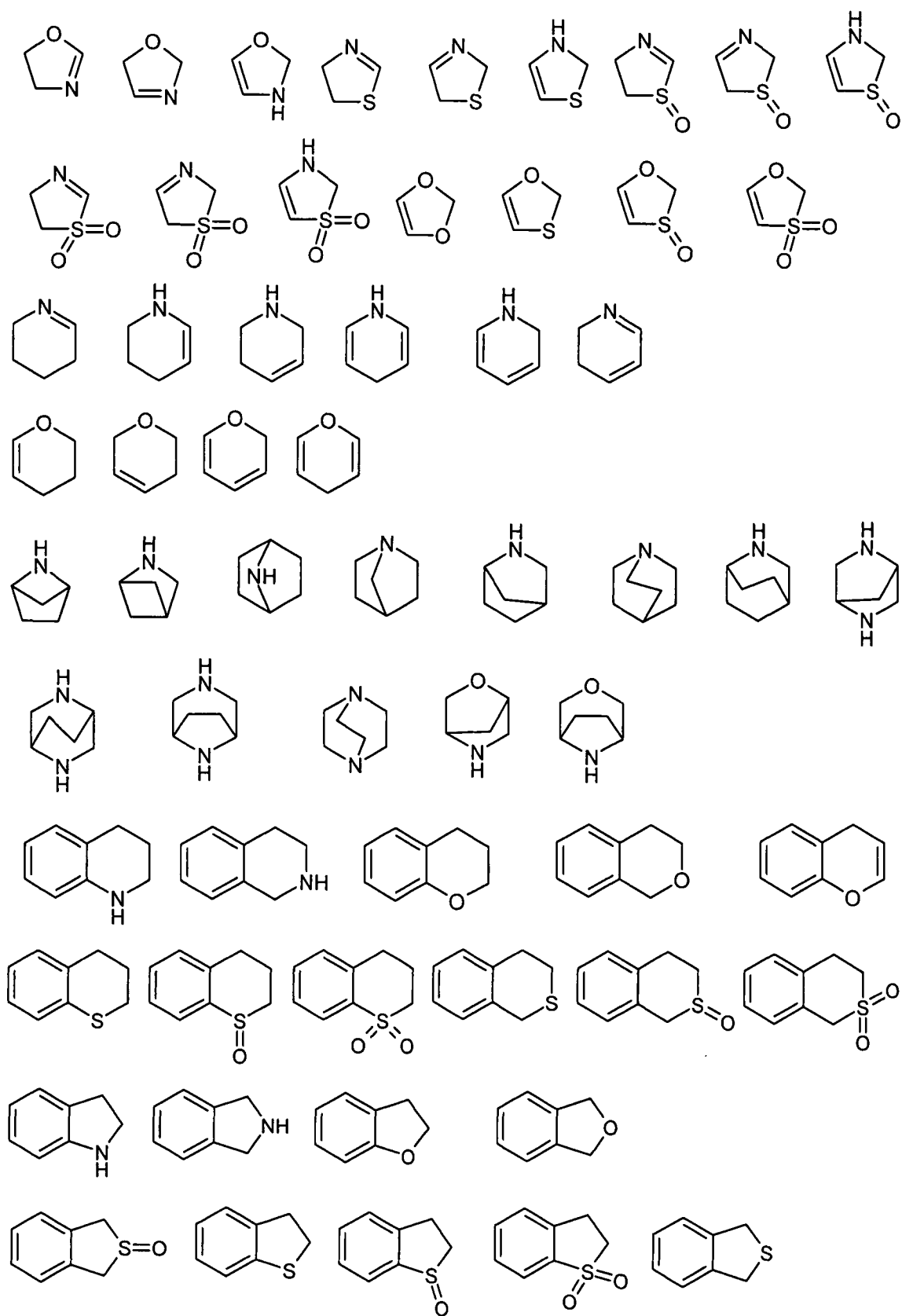
除非另外規定，否則如本文中所使用，單獨或與另一基團組合之術語「芳基」表示含有6個碳原子之碳環芳族單環基，其可進一步與可為芳族、飽和或不飽和之第二5或6員碳環基稠合。芳基包括(但不限於)苯基、二氫茚基、茚基、萘基、蒽基、菲基、四氫萘基及二氫萘基。更佳地，如本文中所使用，單獨或與另一基團組合之術語「芳基」表示苯基或萘基，最佳為苯基。

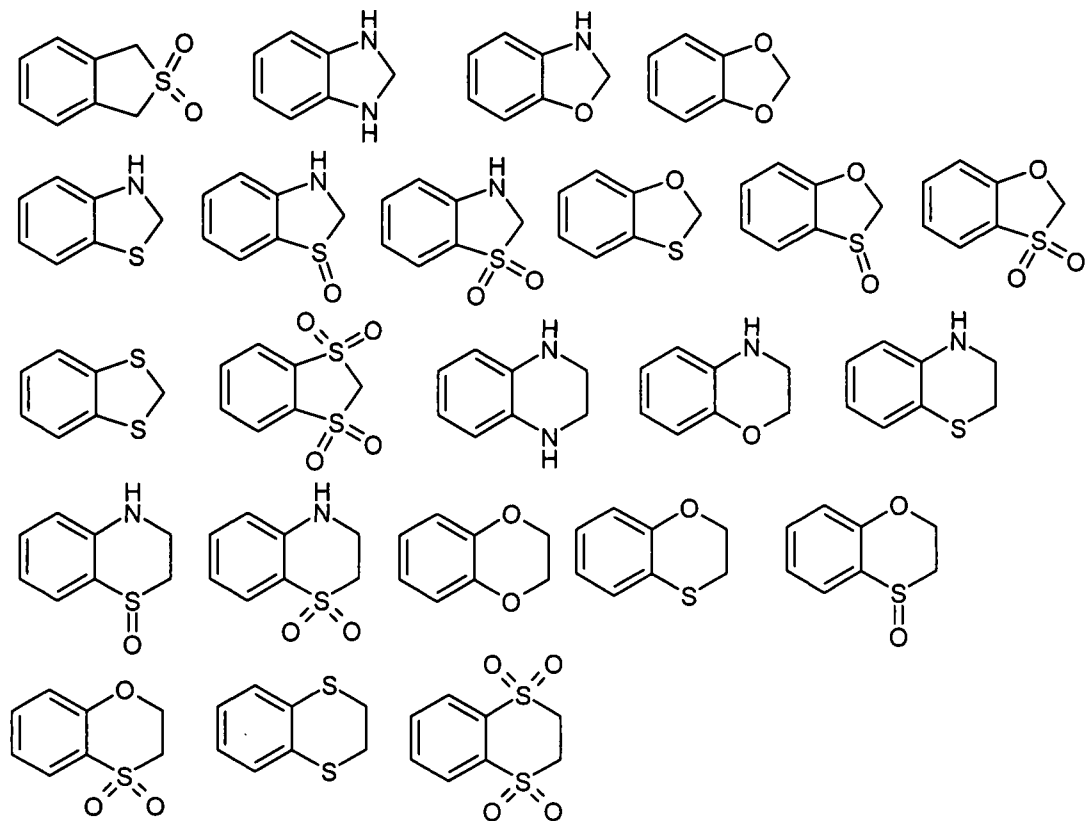
除非另外規定，否則術語「雜環基」意謂含有一或多個選自N、O或S(O)_r(其中r = 0、1或2)之雜原子的飽和或不飽和單碳環、雙碳環、三碳環或螺碳環，較佳為單環、雙環或螺環環系統，其另外可具有羰基。更佳地，如本文中所使用，單獨或與另一基團組合之術語「雜環基」意謂含有1、2、3或4個選自N、O或S(O)_r(其中r = 0、1或2)之雜原子的飽和或不飽和、甚至更佳為飽和單環、雙環或螺環環系統，其另外可具有羰基。術語「雜環基」意欲包括所有可能之異構形式。該等基團之實例包括氮丙啶基、環氧乙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、吡咯啶基、四氫呋喃基、哌啶基、四氫哌喃基、氮雜環庚烷基、哌嗪基、嗎啉基、四氫呋喃酮基、四氫哌喃酮基、吡咯啶酮基、哌啶酮基、哌嗪酮基、嗎啉酮基。

因此，術語「雜環基」包括以下例示性結構，其未描述為基團，因為各形式可經由共價鍵連接於任何原子，只要維持適當原子價即可：



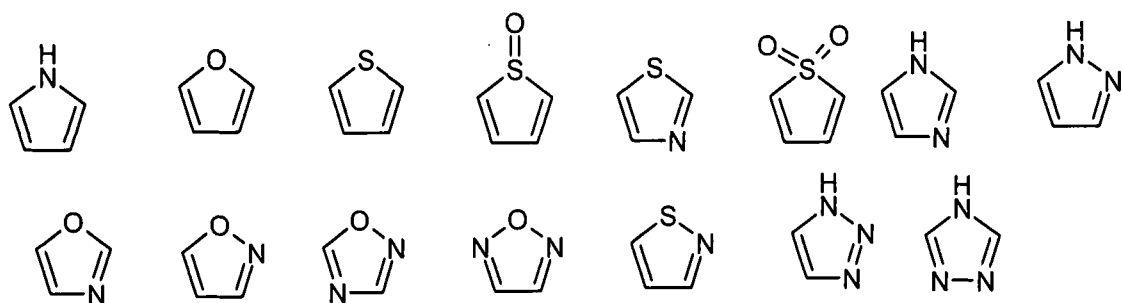


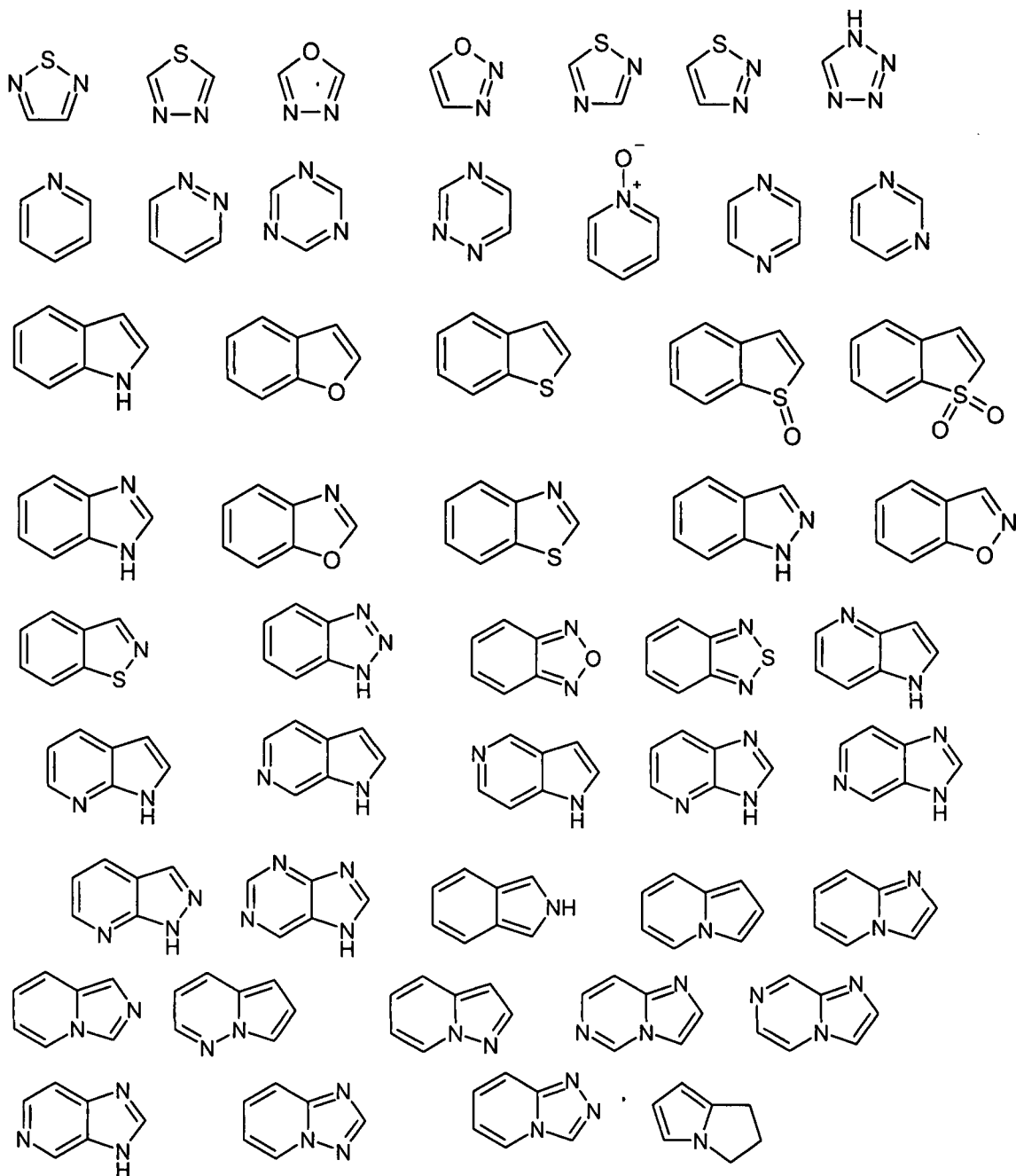




除非另外規定，否則術語「雜芳基」意謂含有一或多個選自N、O或S(O)_r(其中r = 0、1或2)之雜原子的單環或多環、較佳單環或雙環環系統，其中至少一個雜原子為芳環之一部分，且其中該環系統可具有羰基。更佳地，如本文中所使用，單獨或與另一基團組合之術語「雜芳基」意謂含有1、2、3或4個選自N、O或S(O)_r(其中r = 0、1或2)之雜原子的單環或雙環環系統，其中至少一個雜原子為芳環之一部分，且其中該環系統可具有羰基。術語「雜芳基」意欲包括所有可能之異構形式。

因此，術語「雜芳基」包括以下例示性結構，其未描繪為基團，因為各形式可經由共價鍵連接於任何原子，只要維持適當原子價即可：





上文所給出之許多術語可重複用於化學式或基團之定義中且在各情況下彼此獨立地具有上文所給出之含義之一。

藥理學活性

可使用以下分析證明本發明化合物之活性：

分析I：

使用IPOne分析系統進行IP₁積聚量測-在分析之前24小時將穩定表現人類GPR40受體之1321N1細胞(Euroscreen，比利時)接種於塗有膠原蛋白之黑色透明底384孔盤中含有10% FCS、1%丙酮酸鈉及400

$\mu\text{g/mL}$ G418之培養基中。根據製造商之說明書(Cisbio Bioassays, 法國)分析IP₁。簡言之, 改用不含LiCl之刺激緩衝液(Hepes 10 mM、CaCl₂ 1 mM、MgCl₂ 0.5 mM、KCl 4.2 mM、NaCl 146 mM及葡萄糖 5.5 mM, pH 7.4)替換培養基開始分析。在37°C、10% CO₂下添加已在含有LiCl之刺激緩衝液中稀釋至50 mM最終LiCl濃度之化合物, 刺激細胞1小時。添加製造商提供之HTRF-結合物(IP1-d2及抗-IP1穴狀化合物 Tb)及溶胞緩衝液終止分析。在室溫下培育1小時後, 使用EnVision™(Perkin Elmer)量測培養盤。接著使用在665/615 nm下所獲得之螢光比率, 使用GraphPad Prism 5(Graphpad Software Inc, USA), 藉由內插法, 使用IP₁參考曲線及隨後進行S形曲線擬合, 在可變希爾斜率(hill slope)下計算pEC₅₀值。

本發明之化合物之EC₅₀值通常在約1 nM至約10 μM 之範圍內, 較佳小於1 μM , 更佳小於100 nM。

在分析I中所測定之本發明化合物之EC₅₀值展示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]
1	5	2	36	3	24	4	5
5	6	6	8	7	18	8	325
9	29	10	3	11	12	12	479
13	5	14	4	15	35	16	5

分析II:

使用IPOne分析系統進行IP₁積聚量測-在分析之前24小時將穩定表現人類GPR40受體之1321N1細胞(Euroscreen, 比利時)接種於白色384孔盤中含有10% FCS、1%丙酮酸鈉及400 $\mu\text{g/mL}$ G418之培養基中。根據製造商之說明書(Cisbio Bioassays, 法國)分析IP₁。簡言之, 改用刺激緩衝液(Hepes 10 mM、CaCl₂ 1 mM、MgCl₂ 0.5 mM、KCl 4.2 mM、NaCl 146 mM、葡萄糖5.5 mM及LiCl 50 mM, pH 7.4)替換培養基開始分析。在37°C、5% CO₂下添加已使用含有LiCl之刺激緩衝

液稀釋的化合物，刺激細胞1小時。添加製造商提供之HTRF-結合物(IP1-d2及抗-IP1穴狀化合物Tb)及溶胞緩衝液終止分析。在室溫下培育1小時後，使用EnVision™(Perkin Elmer)量測培養盤。接著使用665/615 nm下所獲得之螢光比率，使用Assay Explorer 3.3軟體(Accelrys, Inc.)，藉由內插法，使用IP₁參考曲線及隨後進行S形曲線擬合，在可變希爾斜率下計算pEC₅₀值。

本發明之化合物通常EC₅₀值在約1 nM至約10 μM之範圍內，較佳小於1 μM，更佳小於100 nM。

在分析II中所測定之本發明化合物之EC₅₀值展示於下表中。化合物之編號對應於實驗部分中實例之編號。

實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]	實例	EC ₅₀ [nM]
17	24	18	27	19	23	20	589
21	15	22	6	23	11	24	12
25	2	26	2	27	5	28	5
29	3	30	2	31	2	32	8
33	2	34	4	35	2	36	2
37	4	38	1	40	5		

鑒於其調節G蛋白偶合受體GPR40之活性(尤其拮抗活性)的能力，本發明之通式I化合物(包括其相應鹽)理論上適於治療可藉由活化G蛋白偶合受體GPR40影響或介導之所有彼等疾病或病狀。

因此，本發明係關於一種作為藥劑之通式I化合物。

此外，本發明係關於本發明之通式I化合物或醫藥組合物之用途，其用於治療及/或預防患者(較佳為人類)之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療哺乳動物之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，該方法包括向需要該治療之患者(較佳為人類)投與治療有效量之本發明化合物或醫藥組合物之步驟。

由G蛋白偶合受體GPR40之促效劑介導之疾病及病狀涵蓋代謝疾

病或病狀。根據一個態樣，本發明之化合物及醫藥組合物尤其適於治療糖尿病(尤其為2型糖尿病、1型糖尿病)、糖尿病併發症(例如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變)、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝障礙、胰島素抗性、代謝症候群、不同起因之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。

本發明之化合物及醫藥組合物亦適於預防 β 細胞退化症，例如胰臟 β 細胞凋亡或壞死。本發明之化合物及醫藥組合物亦適於改善或恢復胰臟細胞之功能以及增加胰臟 β 細胞之數目及大小。

因此，根據另一態樣，本發明係關於本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防、延緩、減慢代謝疾病之進展及/或治療代謝疾病，尤其用於改善患者之血糖控制及/或 β 細胞功能。

在另一態樣中，本發明係關於本發明之式I化合物及醫藥組合物，其用於預防、延緩、減慢2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及相關病理性病狀之進展及/或治療2型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病併發症及相關病理性病狀。

另外，本發明之化合物及醫藥組合物適用於一或多種以下治療過程：

-用於預防、延緩、減慢代謝疾病之進展或治療代謝疾病的過程，諸如1型糖尿病、2型糖尿病、葡萄糖耐受性不足、胰島素抗性、高血糖症、高脂質血症、高膽固醇血症、血脂異常、X症候群、代謝症候群、肥胖症、高血壓、慢性全身性炎症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化、內皮功能障礙或骨相關疾病(諸如骨質疏鬆症、類風濕性關節炎或骨關節炎)；

-用於改善血糖控制及/或降低空腹血糖、餐後血糖及/或糖基化血紅蛋白HbA1c之過程；

-用於預防、延緩、減慢或逆轉葡萄糖耐受性受損、胰島素抗性
及/或代謝症候群進展為2型糖尿病之過程；

-用於預防、延緩、減慢選自糖尿病併發症之病狀或疾病之進展
或治療選自糖尿病併發症之病狀或疾病的過程，諸如視網膜病變、腎
病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管病變；

-用於減輕體重或防止體重增加或促進體重減輕之過程；

-用於預防或治療胰臟 β 細胞降解及/或改善及/或恢復胰臟 β 細胞之
功能及/或恢復胰臟胰島素分泌之功能的過程；

-用於維持及/或改善胰島素敏感性及/或預防或治療高胰島素血症
及/或胰島素抗性之過程。

詳言之，本發明之化合物及醫藥組合物適於治療肥胖症、糖尿病
(包含1型糖尿病及2型糖尿病，較佳為2型糖尿病)及/或糖尿病併發
症(諸如視網膜病變、腎病變或神經病變、糖尿病足、潰瘍或大血管
病變)。

本發明之化合物最尤其適於治療2型糖尿病。

每天可施用之通式I化合物的劑量範圍通常為每公斤體重0.001
mg至10 mg，例如每公斤患者體重0.01 mg至8 mg。各劑量單位宜含有
0.1 mg至1000 mg，例如0.5 mg至500 mg。

實際治療有效量或治療劑量當然將視熟習此項技術者已知之因
素而定，諸如患者之年齡及體重、投藥途徑及疾病嚴重程度。在任何
情況下，均應以允許根據患者之獨特病狀傳遞治療有效量之劑量及方
式投與該化合物或組合物。

可藉由口服、經皮、吸入、非經腸或舌下途徑投與本發明之化
合物、組合物，包括與一或多種其他治療劑之任何組合。在可能之投
藥方法中，經口或靜脈內投藥為較佳。

醫藥組合物

適於投與視情況與一或多種其他治療劑組合之式I化合物的製劑對於一般技術者將顯而易知且包括例如錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、口含錠、糖衣錠、溶液、糖漿、酏劑、藥囊、可注射劑、吸入劑及粉末等。口服調配物、尤其固體形式(例如錠劑或膠囊)為較佳。醫藥學活性化合物之含量宜在整個組合物之0.1重量%至90重量%範圍內，例如在1重量%至70重量%範圍內。

適合之錠劑可例如藉由混合一或多種式I化合物與已知賦形劑(例如惰性稀釋劑、載劑、崩解劑、佐劑、界面活性劑、黏合劑及/或潤滑劑)來獲得。錠劑亦可由若干層組成。熟習此項技術者根據其專業知識將熟悉適於所需製劑之特定賦形劑、載劑及/或稀釋劑。較佳者為適於所需特定調配物及投藥方法者。本發明之製劑或調配物可使用熟習此項技術者熟悉之本身已知的方法來製備，諸如藉由混合或組合至少一種本發明之式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽與一或多種賦形劑、載劑及/或稀釋劑。

組合療法

本發明之化合物可進一步與一或多種、較佳一種其他治療劑組合。根據一個實施例，其他治療劑係選自適用於治療上述疾病或病狀(尤其與例如糖尿病、肥胖症、糖尿病併發症、高血壓、高脂質血症之代謝疾病或病狀相關之疾病或病狀)之治療劑之群。適於該等組合之其他治療劑尤其包括例如加強一或多種活性物質對於所提及之適應症之一的治療作用及/或允許降低一或多種活性物質之劑量的治療劑。

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

抗糖尿病劑為例如二甲雙胍、磺醯基脲、那格列奈

(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑啉二酮、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調節劑、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、DPPIV抑制劑、SGLT2-抑制劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物或澱粉素及澱粉素類似物、克洛瑟(cycloset)、11 β -HSD抑制劑。其他適合之組合搭配物為蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑、影響肝臟中葡萄糖產生失調之物質(諸如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷酸化酶之抑制劑)、升糖素受體拮抗劑及磷烯醇丙酮酸酯羧激酶抑制劑、肝糖合成酶激酶或丙酮酸酯脫氫酶、 α 2-拮抗劑、CCR-2拮抗劑或葡萄糖激酶活化劑。一或多種降脂劑亦適合作為組合搭配物，例如HMG-輔酶A還原酶抑制劑、纖維酸酯、菸鹼酸及其衍生物、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調節劑、PPAR- δ 促效劑、ACAT抑制劑或膽固醇吸收抑制劑(諸如膽汁酸結合物質，諸如迴腸膽汁酸輸送抑制劑)、MTP抑制劑或HDL升高化合物(諸如CETP抑制劑或ABC1調節劑)。

用於治療超重及/或肥胖症之治療劑為例如大麻素1受體拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑、 β 3-促效劑、瘦素或瘦素模擬物、5HT2c受體促效劑。

用於治療高血壓、慢性心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之治療劑為例如A-II拮抗劑或ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用抗高血壓劑、 α -2-腎上腺素激導性受體拮抗劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血小板聚集抑制劑及其他治療劑或其組合。血管緊張素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病併發症，其通常與諸如氫氯苯噻嗪(hydrochlorothiazide)之利尿劑組合。

上文所提及之組合搭配物之劑量通常為正常推薦之最低劑量之1/5至正常推薦劑量之1/1。

本發明之化合物及/或包含本發明之化合物(視情況與一或多種其他治療劑組合)之醫藥組合物較佳結合運動及/或飲食投與。

因此，在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物與一或多種如上文及下文所述之其他治療劑的組合之用途，其用於治療可藉由活化G蛋白偶合受體GPR40影響或介導之疾病或病狀，尤其上文及下文所述之疾病或病狀。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療患者之藉由活化G蛋白偶合受體GPR40介導之疾病或病狀的方法，該方法包括向需要該治療之患者(較佳為人類)投與治療有效量之本發明之化合物與治療有效量之一或多種如上文及下文所述之其他治療劑的組合之步驟。

本發明之化合物與其他治療劑之組合可同時或錯時使用。

本發明之化合物及一或多種其他治療劑可同時存在於一種調配物中，例如錠劑或膠囊，或分別存在於兩種相同或不同調配物中，例如呈所謂分裝部分之套組形式。

因此，在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物及一或多種如上文及下文所述之其他治療劑，以及視情況選用之一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明之其他特點及優點根據以實例方式說明本發明原理之以下更詳細實例而將變得顯而易知。

實例

術語「周圍溫度」及「室溫」可互換使用且表示約20°C之溫度。

前言：

通常，獲得所製備化合物之¹H-NMR及/或質譜。使用Merck矽膠60 F₂₅₄盤及254 nm之UV光測定R_f值。

用於表徵產物之分析型HPLC參數(TFA表示三氟乙酸)：

方法：	1
裝置：	具有DA及MS偵測器之Agilent 1200
管柱：	XBridge C18，3×30 mm，2.5 μm

管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% TFA]	溶劑% [甲醇]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.0	95	5	2.2	60
0.05	95	5	2.2	60
1.40	0	100	2.2	60
1.80	0	100	2.2	60

方法：		2		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18 , 3×30 mm , 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% TFA]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：		3		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18 , 3×30 mm , 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% TFA]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：		4		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		Sunfire , 3×30 mm , 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% TFA]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：		5		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1100		
管柱：		XBridge C18 , 4.6×30 mm , 3.5 μm		

管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% HCOOH]	溶劑% [甲醇]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.0	50	50	4	60
0.15	50	50	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

方法：		6		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18, 3.0 x 30 mm , 2.5 µm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% NH ₄ OH]	溶劑% [乙腈]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60
0.2	97.0	3.0	2.2	60
1.2	0.0	100.0	2.2	60
1.25	0.0	100.0	3.0	60
1.4	0.0	100.0	3.0	60

方法：		7		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		XBridge C18 , 3×30 mm , 2.5 µm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% NH ₃]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法：		8		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		Sunfire C18 , 3×30 mm , 2.5 µm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O , 0.1% TFA]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	溫度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

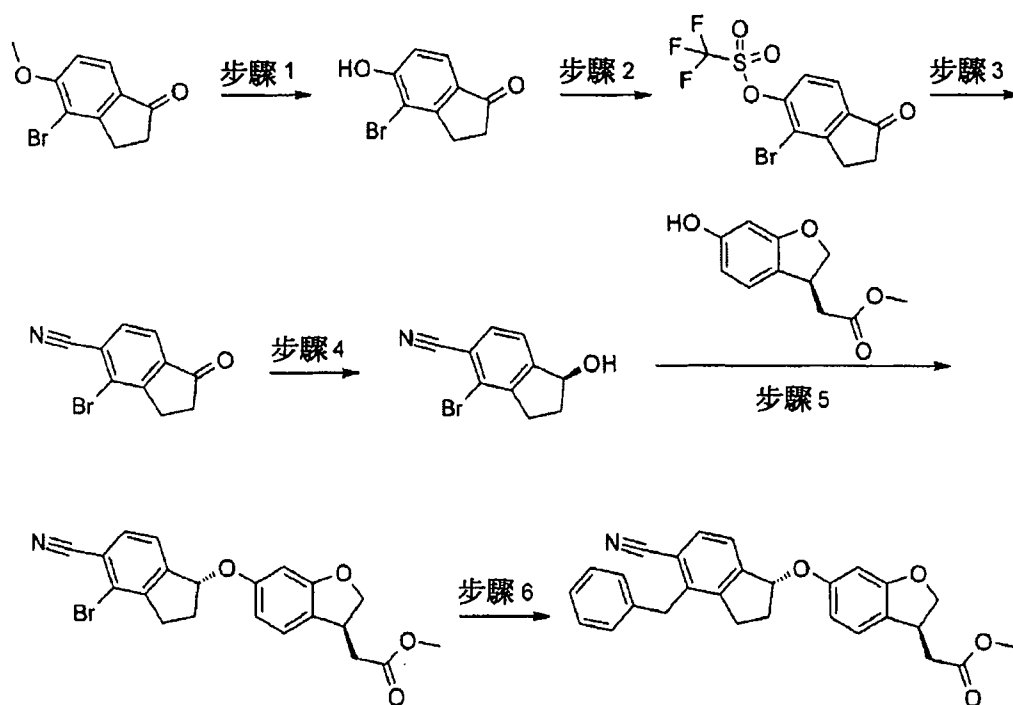
方法：		9		
裝置：		具有DA及MS偵測器之Agilent 1200		
管柱：		Sunfire , 3×30 mm , 2.5 µm		

管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	溶劑% [H ₂ O, 0.1% TFA]	溶劑% [CH ₃ CN]	流速[ml/min]	溫度 [°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

以下實例意欲說明本發明而非對其進行限制：

中間物1

{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：4-溴-5-羥基-二氫茚-1-酮

將甲硫醇鈉(2.00 g)添加至裝有攪拌棒、4-溴-5-甲氧基-二氫茚-1-酮(1.58 g)及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之微波小瓶中。密封該小瓶且將混合物加熱至130°C並在此溫度下攪拌2小時。冷卻至室溫後，將混合物分配於乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間。分離水相且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機相且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且用乙醚濕磨殘餘物。濾出沈澱物並在真空中乾燥，得到標題化合物。LC(方

法1): $t_R = 0.84$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 227/229$ (Br) [M+H]⁺。

步驟2：三氟-甲烷磺酸4-溴-1-側氧基-二氫茛-5-基酯

將三氟甲烷磺酸酐(4.0 mL)逐滴添加至冷卻至0℃的4-溴-5-羥基-二氫茛-1-酮(5.0 g)及2,6-二甲基吡啶(5.1 mL)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中。移除冷卻浴且在室溫下攪拌混合物2小時。將溶液分配於飽和NH₄Cl水溶液與二氯甲烷之間。分離有機相，用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯99:1→50:50)，得到標題化合物。LC(方法2): $t_R = 1.08$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 359/361$ (Br) [M+H]⁺。

步驟3：4-溴-1-側氧基-二氫茛-5-甲腈

在室溫下將Zn(CN)₂(0.60 g)及1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵(0.92 g)添加至三氟-甲烷磺酸4-溴-1-側氧基-二氫茛-5-基酯(5.90 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中。用Ar淨化混合物5分鐘，隨後添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(760 mg)。將混合物加熱至70℃且在此溫度下攪拌1小時。冷卻至室溫後，添加乙酸乙酯且用水及鹽水洗滌所得混合物。乾燥(MgSO₄)有機相並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯99:1→50:50)，得到標題化合物。LC(方法2): $t_R = 0.88$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 234/236$ (Br) [M-H]⁻。

步驟4：(S)-4-溴-1-羥基-二氫茛-5-甲腈

將甲酸(1.8 mL)添加至在冰浴中冷卻之三乙胺(5.7 mL)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中。添加4-溴-1-側氧基-二氫茛-5-甲腈(3.20 g)且用Ar淨化燒瓶5分鐘。添加氫{[(1S,2S)-(-)-2-胺基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺醯基)醯胺基}-(均三甲苯)鈱(II)(0.40 g；或者，當場由N-[(1S,2S)-2-胺基-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺醯胺及二氫(對異丙基甲苯)-鈱(II)二聚物形成催化劑)且在室溫下攪拌混合物2小時。用二氯甲烷稀釋混合物且用水及鹽水洗滌且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且對殘餘

物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯80:20→20:80)，得到標題化合物。

LC(方法2): $t_R = 0.84$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 260/262$ (Br) $[M+Na]^+$ 。

步驟5： $\{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基\}$ -乙酸甲酯

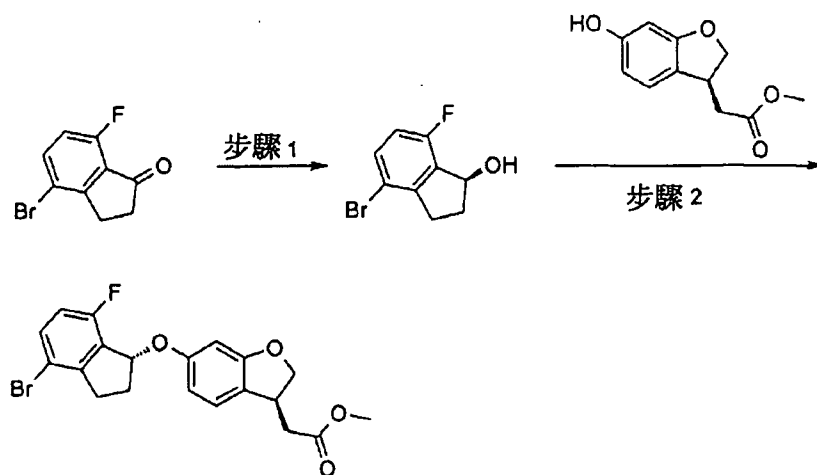
在 $-10^\circ C$ 下經45分鐘將偶氮二甲酸二第三丁酯(3.30 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液逐滴添加至 $(S)-(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)$ -乙酸甲酯(關於製備，參見WO 2008001931；2.10 g)、 $(S)-4-溴-1-羥基-二氫茛-5-甲腈$ (2.40 g)及三正丁基磷(3.8 mL)於四氫呋喃(25 mL)中之溶液中。攪拌所得溶液30分鐘，接著用乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌所得溶液且乾燥($MgSO_4$)。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯99:1→70:30)，得到標題化合物。LC(方法2): $t_R = 1.15$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 428/430$ (Br) $[M+H]^+$ 。

步驟6： $\{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基\}$ -乙酸甲酯

用Ar淨化裝有攪拌棒、 $\{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基\}$ -乙酸甲酯(0.10 g)及四氫呋喃(1 mL)之燒瓶5分鐘。添加溴化苯甲基鋅(0.5 mol/L於四氫呋喃中，1.5 mL)及肆(三苯基磷)鈹(30 mg)且將混合物加熱至 $60^\circ C$ 。在 $60^\circ C$ 下攪拌混合物隔夜，接著冷卻至室溫。添加 NH_4Cl 水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥($MgSO_4$)合併之萃取物並濃縮。粗標題化合物不經進一步純化即可使用。LC(方法4): $t_R = 1.23$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 462$ $[M+Na]^+$ 。

中間物2

$\{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基\}$ -乙酸甲酯



步驟1：(S)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-醇

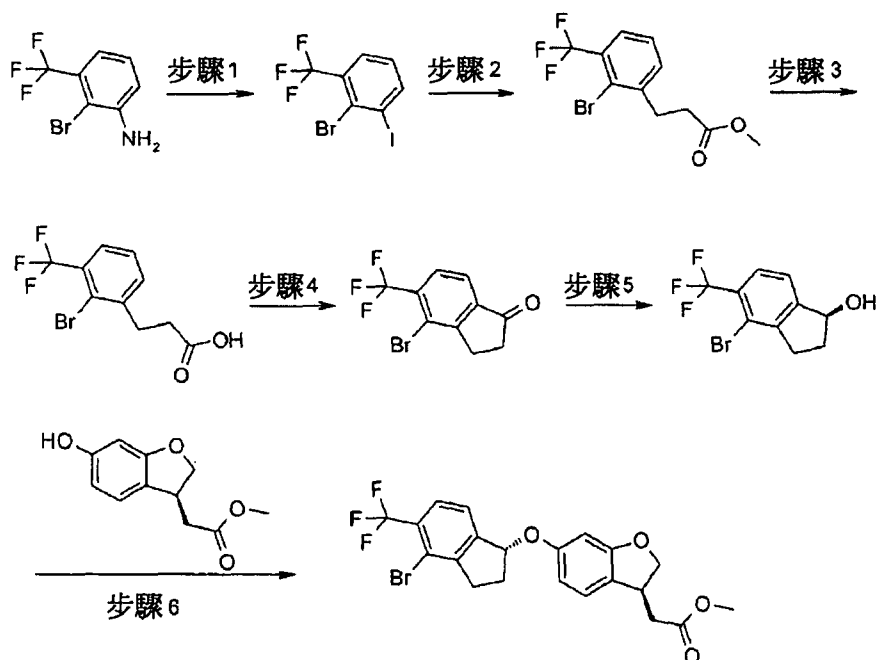
按照類似於中間物1之步驟4中所述之程序，由4-溴-7-氟-二氫茚-1-酮製備標題化合物。LC(方法1): $t_R = 1.04$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 213/215$ (Br) $[M+H-H_2O]^+$ 。

步驟2：{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

在 -10°C 下經45分鐘將偶氮二甲酸二第三丁酯(18.0 g)於四氫呋喃(80 mL)中之溶液逐滴添加至[(S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯(關於製備，參見WO 2008001931；11.0 g)、(S)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-醇(11.95 g)及三正丁基磷(19.3 mL)於四氫呋喃(320 mL)中之溶液中。攪拌所得溶液30分鐘，接著分配於飽和 NaHCO_3 水溶液與二氯甲烷之間。分離水相且用二氯甲烷萃取。乾燥(MgSO_4)合併之有機相並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯90:10→70:30)，得到標題化合物。LC(方法1): $t_R = 1.41$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 421/423$ (Br) $[M+H]^+$ 。

中間物3

{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



步驟1：2-溴-1-碘-3-三氟甲基-苯

在約5℃下將NaNO₂(0.15 g)於水(0.5 mL)中之冰冷溶液添加至2-溴-3-三氟甲基-苯胺(0.48 g)、濃H₂SO₄(2 mL)及水(1.8 mL)之混合物中。在冷卻浴中攪拌混合物20分鐘，接著傾倒於KI(0.56 g)及I₂(0.56 g)於水(0.5 mL)中之溶液中。氣體析出停止後，將混合物加熱至40℃且在此溫度下攪拌1小時。使混合物冷卻至室溫且添加Na₂SO₃水溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物且乾燥(Na₂SO₄)合併之萃取物並濃縮。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯95:5→90:10)，得到標題化合物。

步驟2：3-(2-溴-3-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯

用Ar淨化裝有攪拌棒、2-溴-1-碘-3-三氟甲基-苯(4.04 g)、N,N-二異丙基乙胺(4.0 mL)、丙烯醛二甲基縮醛(1.76 g)、氯化四丁基銨(3.30 g)及無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之微波專用小瓶5分鐘。添加乙酸鈣(II)(0.13 g)，密封該小瓶，且在120℃下在微波爐中攪拌混合物20分鐘。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯稀釋混合物且用1 M HCl水溶液及鹽水洗滌所得混合物且乾燥(Na₂SO₄)。蒸發溶劑且對殘餘物進行層析(環己烷/乙酸乙酯90:10)，得到標題化合物。

步驟3：3-(2-溴-3-三氟甲基-苯基)-丙酸

按照類似於實例1中所述之程序，由3-(2-溴-3-三氟甲基-苯基)-丙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法5): $t_R = 0.93$ 分鐘；質譜(ESI^-): $m/z = 295/297$ (Br) $[M-H]^-$ 。

步驟4：4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-酮

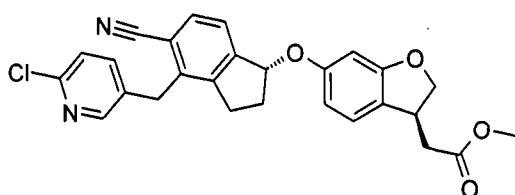
在75°C下攪拌含3-(2-溴-3-三氟甲基-苯基)-丙酸(3.25 g)之三氟甲烷-磺酸(30 mL)2.5小時。冷卻至室溫後，將混合物傾倒於水中且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌合併之有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯 90:10→80:20)，得到標題化合物。LC(方法5): $t_R = 0.90$ 分鐘。

步驟5：(S)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-醇

按照類似於中間物1之步驟4中所述之程序，由4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-酮製備標題化合物。LC(方法5): $t_R = 0.94$ 分鐘；質譜(ESI^-): $m/z = 279/281$ (Br) $[M-H]^-$ 。

步驟6：{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

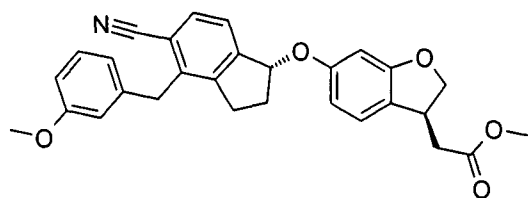
按照類似於中間物2之步驟2中所述之程序，由[(S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸甲酯及(S)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-醇製備標題化合物。LC(方法5): $t_R = 1.62$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 471/473$ (Br) $[M+H]^+$ 。

中間物4**{(S)-6-[(R)-4-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯**

按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化6-氯-吡啶-3-基甲基鋅製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.17$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 475/477$ [M+H]⁺。

中間物5

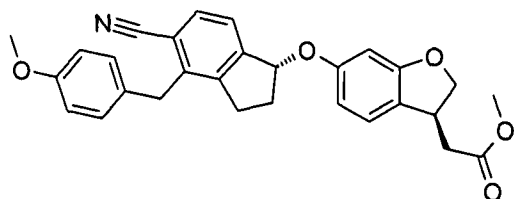
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化3-甲氧基-苯甲基鋅製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 492$ [M+Na]⁺。

中間物6

{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

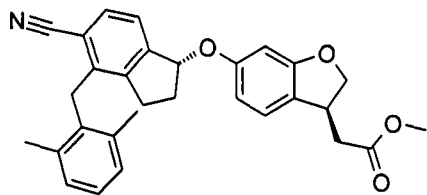


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化4-甲氧基-苯甲基鋅製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 492$ [M+Na]⁺。

中間物7

{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-

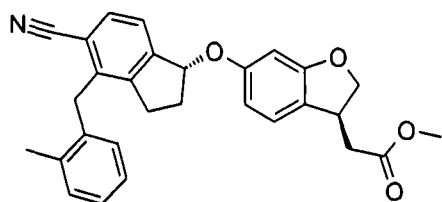
苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在高真空(約1毫巴)下將裝有攪拌棒及無水LiCl(49 mg)之燒瓶加熱至180℃。30分鐘後，使該燒瓶冷卻至室溫，用Ar填充，且在Ar氛圍下添加Zn粉(84 mg)。對燒瓶進行再抽空(約1毫巴)且加熱至180℃。再30分鐘後，使燒瓶冷卻至室溫並再次用Ar填充。添加四氫呋喃(無水，0.5 mL)且用1,2-二溴乙烷(2 μL)及氯化三甲基矽烷(1.5 μL)(關於比較，參見例如*Synthesis* **2009**, 681-6)活化Zn。逐滴添加溴化2,6-二甲基苯甲基(0.23 g)於四氫呋喃(無水，2 mL)中之溶液。攪拌混合物30分鐘，隨後添加含{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(0.10 g)之四氫呋喃(無水，2 mL)及二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II) (Pd-PEPPSI-IPr，20 mg)。將混合物加熱至60℃且在此溫度下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加NH₄Cl水溶液且用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並濃縮。藉由逆相HPLC(MeCN/水/NH₄OH)純化殘餘物，得到標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.28$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 468$ [M+H]⁺。

中間物8

{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

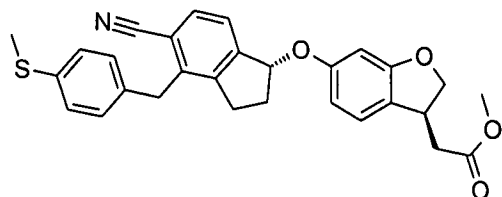


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-

氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化2-甲基-苯甲基鋅製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 476 [M+Na]^+$ 。

中間物9

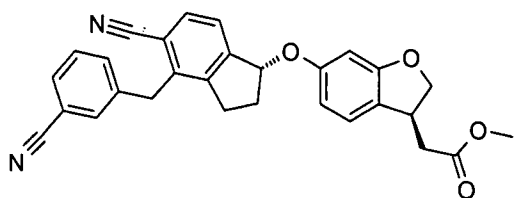
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化4-甲基硫基-苯甲基製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.12$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 508 [M+Na]^+$ 。

中間物10

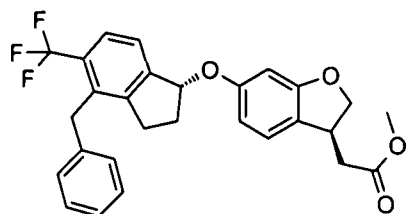
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氰基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化3-氰基-苯甲基鋅製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.18$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 487 [M+Na]^+$ 。

中間物11

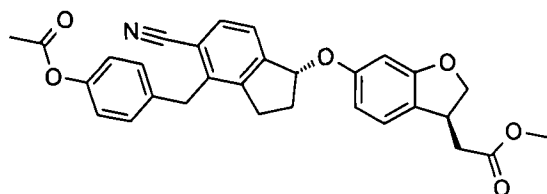
{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化苯甲基鋅製備標題化合物。LC(方法3): $t_R = 0.94$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 505 [M+Na]^+$ 。

中間物12

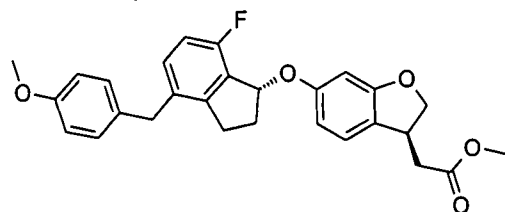
{(S)-6-[(R)-4-(4-乙醯氧基-苯甲基)-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化4-乙醯氧基-苯甲基製備標題化合物。

中間物13

{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

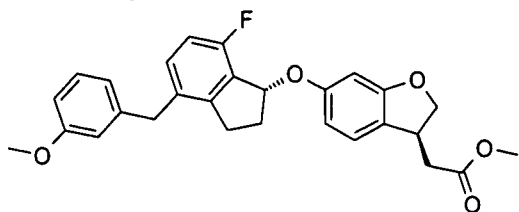


由{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(84 mg)、氯化4-甲氧基-苯甲基鋅(0.5 mol/L於四氫呋喃中，1.2 mL)及肆(三苯基膦)-鈹(23 mg)製備標題化合物。在Ar氛圍下添加經脫氣之四氫呋喃(1 mL)，且將混合物加熱至60°C並在此溫度下

震盪隔夜。冷卻至室溫後，用4 N鹽酸水溶液(1 mL)酸化混合物，接著用飽和氨水溶液中中和。分離有機相，用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，且藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.16$ 分鐘。

中間物14

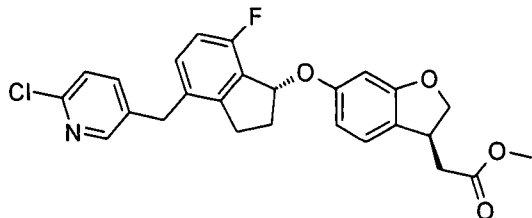
{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



由{{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(84 mg)、氯化3-甲氧基-苯甲基鋅(0.5 mol/L於四氫呋喃中，1.2 mL)及肆(三苯基膦)-鈹(23 mg)製備標題化合物。在Ar氛圍下添加經脫氣之四氫呋喃(1 mL)，且將混合物加熱至60℃並在此溫度下震盪隔夜。用4 N鹽酸水溶液(1 mL)酸化混合物，接著用飽和氨水溶液中中和。分離有機相，用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，且藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.17$ 分鐘。

中間物15

{{(S)-6-[(R)-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

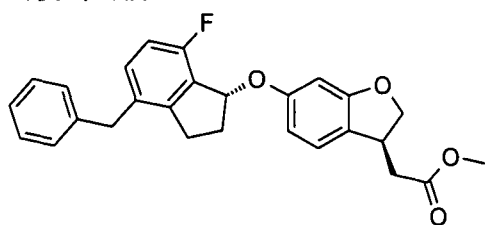


由{{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(84 mg)、氯化(2-氯-吡啶-5-基)甲基鋅(0.5 mol/L於四氫呋喃中，1.2 mL)及肆(三苯基膦)-鈹(23 mg)製備標題化合物。在Ar氛

圍下添加經脫氣之四氫呋喃(1 mL)，且將混合物加熱至60℃並在此溫度下震盪隔夜。用4 N鹽酸水溶液(1 mL)酸化混合物，接著用飽和氨水溶液中中和。分離有機相，用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，且藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.04$ 分鐘。

中間物16

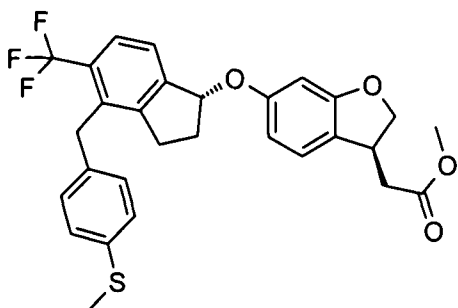
{{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



由{{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(84 mg)、溴化苯甲基鋅(0.5 mol/L於四氫呋喃中，1.2 mL)及肆(三苯基磷)-鈹(23 mg)製備標題化合物。在Ar氛圍下添加經脫氣之四氫呋喃(1 mL)，且將混合物加熱至60℃並在此溫度下震盪隔夜。用4 N鹽酸水溶液(1 mL)酸化反應混合物，接著用飽和氨水溶液中中和。分離有機相，用N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋，且藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.19$ 分鐘。

中間物17

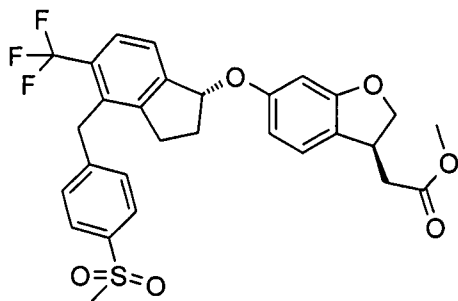
{{(S)-6-[(R)-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化4-甲基硫基-苯甲基製備標題化合物。

中間物18

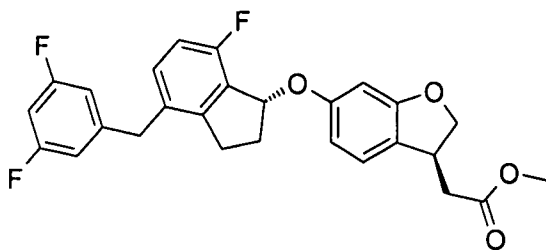
{(S)-6-[(R)-4-(4-甲磺醯基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下將3-氯-過氧苯甲酸(70%，76 mg)添加至{(S)-6-[(R)-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(65 mg)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌溶液3小時，接著濃縮。將殘餘物溶解於甲醇中且進行層析(HPLC，乙腈/水)，得到標題化合物。LC(方法3): $t_R = 0.65$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 583$ [M+Na]⁺。

中間物19

{(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

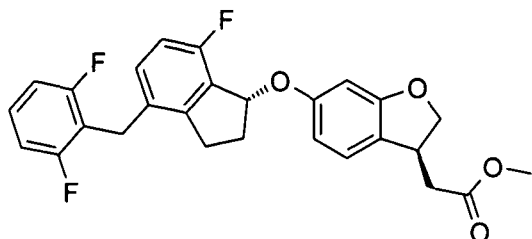


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化3,5-二氟苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)]

亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法9): $t_R = 0.91$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 491$ [M+Na]⁺。

中間物20

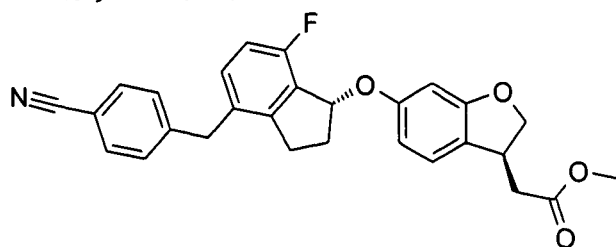
{(S)-6-[(R)-4-(2,6-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2,6-二氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法9): $t_R = 0.91$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 491$ [M+Na]⁺。

中間物21

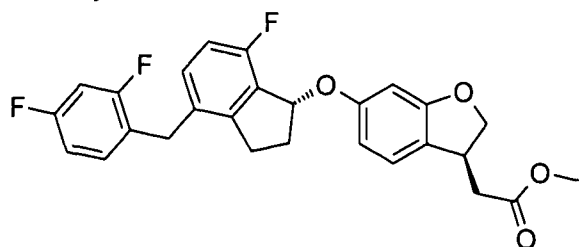
{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化4-氰基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法9): $t_R = 0.74$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 458$ [M+H]⁺。

中間物22

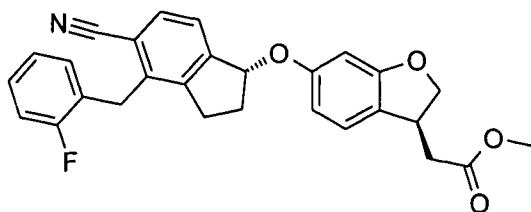
{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2,4-二氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法9): $t_R = 0.91$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 491$ [M+Na]⁺。

中間物23

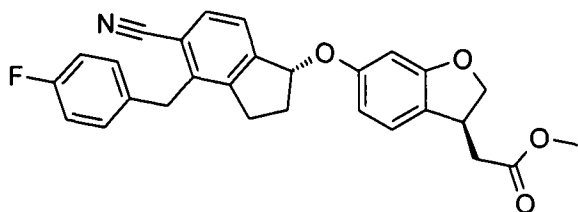
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及2-氟-苯甲基溴化物製備標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.19$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 458$ [M+H]⁺。

中間物24

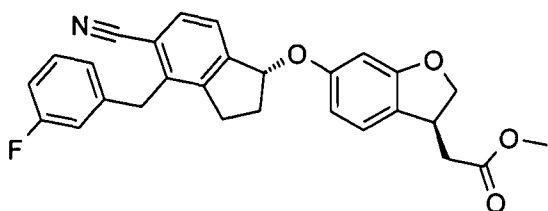
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化4-氟-苯甲基製備標題化合物。LC(方法6): $t_R = 1.18$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 458$ $[M+H]^+$ 。

中間物25

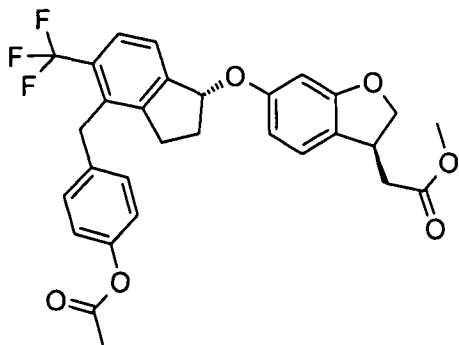
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化3-氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法4): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 458$ $[M+H]^+$ 。

中間物26

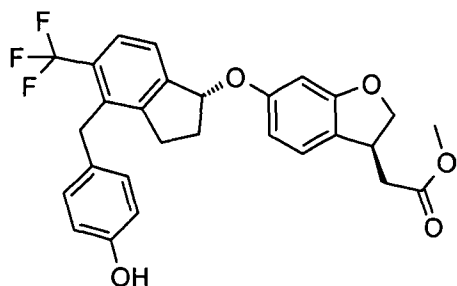
{(S)-6-[(R)-4-(4-乙醯氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及4-乙醯氧基-苯甲基溴化物製備標題化合物。LC(方法8): $t_R = 1.27$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 541$ [M+H]⁺。

中間物27

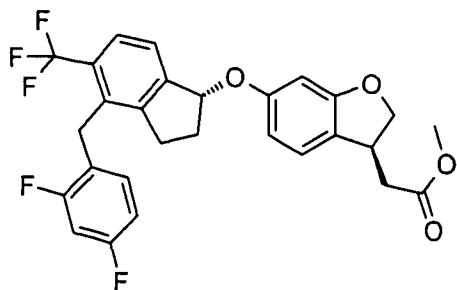
{(S)-6-[(R)-4-(4-羥基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下攪拌{(S)-6-[(R)-4-(4-乙醯氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(0.19 g)、K₂CO₃(0.08 g)及甲醇(5 ml)之混合物2小時。用1 N HCl水溶液中中和溶液並濃縮。將水添加至殘餘物中，用乙酸乙酯萃取所得混合物。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯)，得到標題化合物。LC(方法8): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 521$ [M+Na]⁺。

中間物28

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

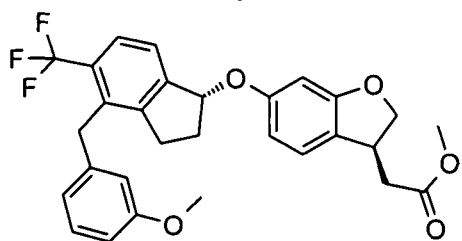


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-

三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2,4-二氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法3): $t_R = 0.98$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 541 [M+Na]^+$ 。

中間物29

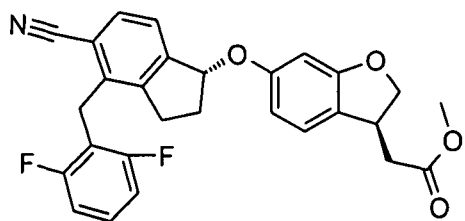
{{(S)-6-[(R)-4-(3-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化3-甲氧基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法8): $t_R = 1.30$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 535 [M+Na]^+$ 。

中間物30

{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

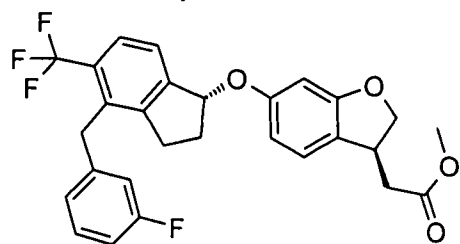


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2,6-二氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。

LC(方法4): $t_R = 1.22$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 476 [M+H]^+$ 。

中間物31

{{(S)-6-[(R)-4-(3-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

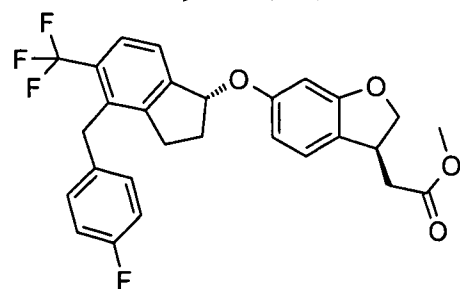


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化3-氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。

LC(方法7): $t_R = 0.98$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 523 [M+Na]^+$ 。

中間物32

{{(S)-6-[(R)-4-(4-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

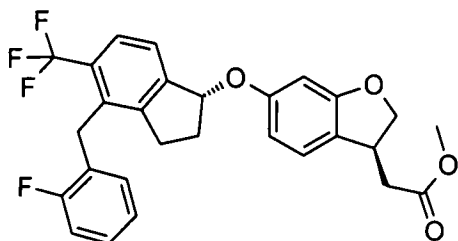


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化4-氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。

LC(方法6): $t_R = 1.28$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 501 [M+H]^+$ 。

中間物33

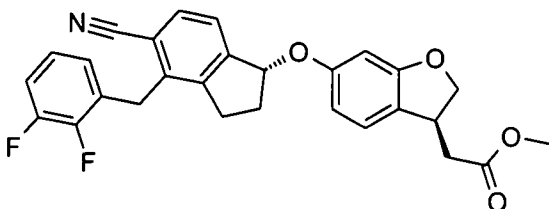
{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化2-氟-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法6): $t_R = 1.29$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 501 [M+H]^+$ 。

中間物34

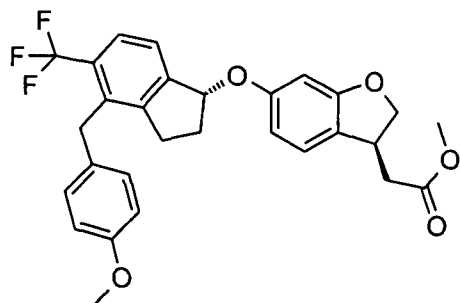
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,3-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物7所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2,3-二氟-苯甲基製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.25$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 476 [M+H]^+$ 。

中間物35

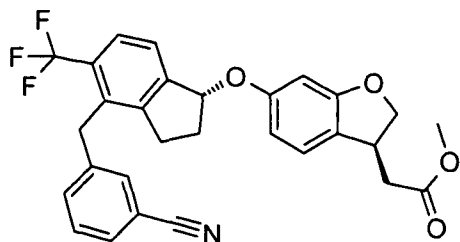
{(S)-6-[(R)-4-(4-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下將碘甲烷(8 μ L)添加至{(S)-6-[(R)-4-(4-羥基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(30 mg)、 K_2CO_3 (15 mg)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，接著進行層析(HPLC；乙腈/水)，得到標題化合物。LC(方法6): t_R = 1.26分鐘；質譜(ESI⁺): m/z = 535 [M+Na]⁺。

中間物36

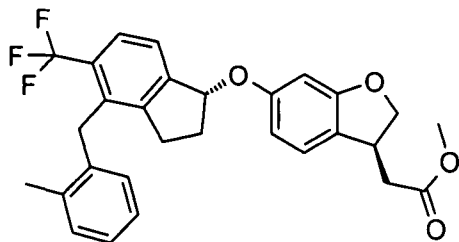
{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化3-氰基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法6): t_R = 1.23分鐘；質譜(ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺。

中間物37

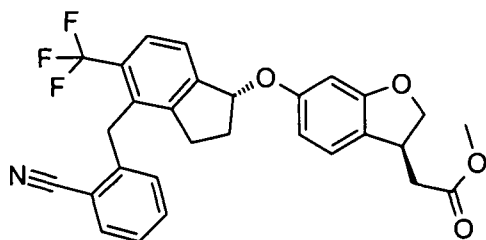
{(S)-6-[(R)-4-(2-甲基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化2-甲基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法6): $t_R = 1.29$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 497$ [M+H]⁺。

中間物38

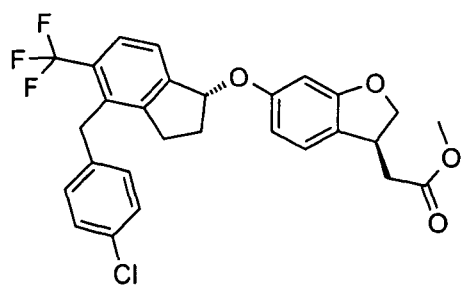
{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及溴化2-氰基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法6): $t_R = 1.23$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 508$ [M+H]⁺。

中間物39

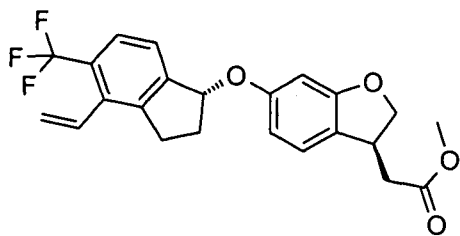
{(S)-6-[(R)-4-(4-氯-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化4-氯-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法3): $t_R = 1.01$ 分鐘。

中間物40

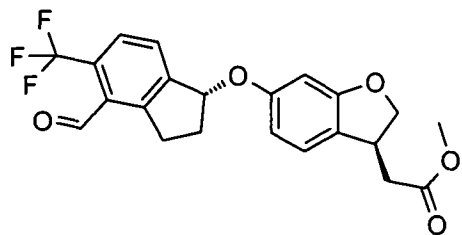
{(S)-6-[(R)-5-三氟甲基-4-乙烯基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



用Ar淨化裝有攪拌棒、{(S)-6-[(R)-4-溴-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(1.00 g)、乙烯基酮酸頻哪醇酯(0.39 g)、 K_3PO_4 (1.80 g)、甲苯(8 mL)及水(0.8 mL)之燒瓶10分鐘。添加乙酸鈀(II)(24 mg)及二環己基-(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)-膦(S-Phos, 87 mg)，密封該燒瓶，且將混合物加熱至100°C。在此溫度下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(木炭/ Na_2SO_4)並濃縮。粗產物不經進一步純化即可送至下一反應步驟。LC(方法2): $t_R = 1.26$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 457 [M+Na]^+$ 。

中間物41

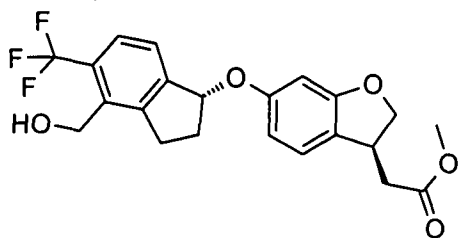
{(S)-6-[(R)-4-甲醯基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下將NaIO₄(1.80 g)及OsO₄(4%水溶液，50 μL)添加至{(S)-6-[(R)-5-三氟甲基-4-乙烯基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(1.25 g)、四氫呋喃(16 mL)及水(4 mL)之混合物中。在50℃下攪拌混合物隔夜。冷卻至室溫後，添加水且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯)，得到標題化合物。LC(方法2): t_R = 1.19分鐘；質譜(ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺。

中間物42

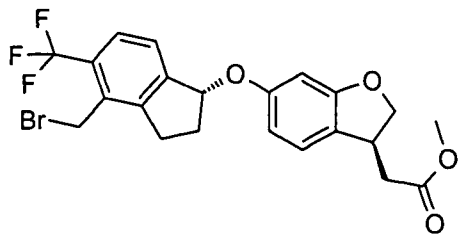
{(S)-6-[(R)-4-羥基甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



在室溫下將NaBH₄(18 mg)添加至{(S)-6-[(R)-4-甲醯基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(0.20 g)於四氫呋喃(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加1 N HCl水溶液且用乙酸乙酯萃取混合物。用鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮，得到標題化合物。粗產物不經進一步純化即可送至下一反應步驟。LC(方法2): t_R = 1.19分鐘；質譜(ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺。

中間物43

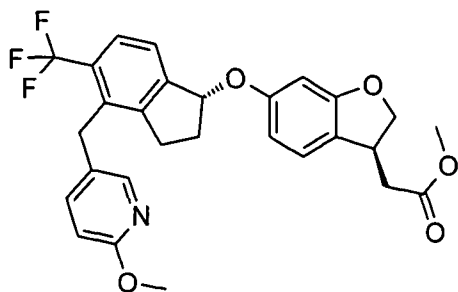
{(S)-6-[(R)-4-溴甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



將甲磺醯溴(0.96 mL)添加至在冰浴中冷卻之{(S)-6-[(R)-4-羥基甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(2.00 g)及三乙胺(1.98 mL)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中。移除冷卻浴，且在室溫下攪拌溶液隔夜。再添加二氯甲烷，且用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌所得溶液，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯)，得到標題化合物。LC(方法2): t_R = 1.24分鐘。

中間物44

{(S)-6-[(R)-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

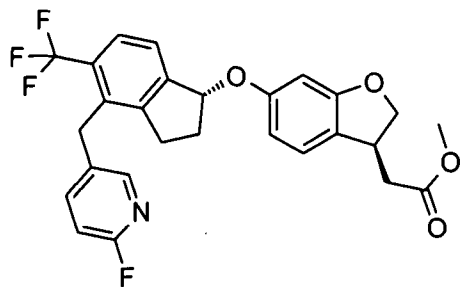


用Ar淨化裝有攪拌棒、2 M Na₂CO₃水溶液(0.13 mL)、{(S)-6-[(R)-4-溴甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(50 mg)、2-甲氧基-吡啶-5-羧酸(16 mg)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之燒瓶5分鐘。添加[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]-二氯鈹(II)*CH₂Cl₂錯合物(5 mg)且將混合物加熱至65℃。在65℃下攪拌混合物隔夜，接著冷卻至室溫。添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用

鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(MgSO₄)並濃縮。對殘餘物進行層析(HPLC；乙腈/水/氨)，得到標題化合物。LC(方法2): $t_R = 1.23$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 514$ [M+H]⁺。

中間物45

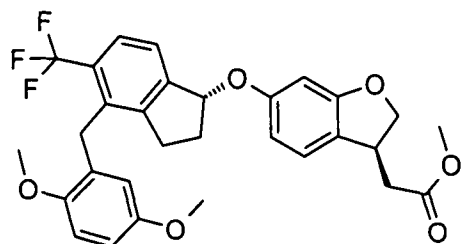
{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯



用Ar淨化裝有攪拌棒、2 M Na₂CO₃水溶液(85 μ L)、{(S)-6-[(R)-4-溴甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(40 mg)、2-氟-吡啶-5-酮(12 mg)、乙醇(0.25 mL)及甲苯(1 mL)之燒瓶5分鐘。添加肆(三苯基膦)-鈾(0)(5 mg)且將混合物加熱至80°C。在80°C下攪拌混合物隔夜，接著冷卻至室溫。添加水且用乙酸乙酯萃取所得混合物。用鹽水洗滌合併之萃取物，乾燥(MgSO₄)並濃縮。對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯)，得到標題化合物。LC(方法2): $t_R = 1.00$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 502$ [M+H]⁺。

中間物46

{(S)-6-[(R)-4-(2,5-二甲氧基-苯基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯

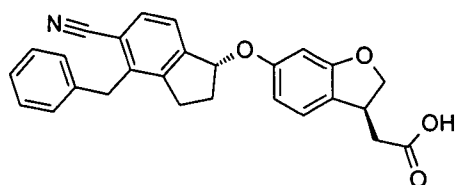


按照類似於中間物1之步驟6中所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-溴-5-

三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯及氯化2,5-二甲氧基-苯甲基鋅製備標題化合物；使用二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基]-(3-氯吡啶基)-鈀(II)(Pd-PEPPSI-IPr)作為催化劑。LC(方法3): $t_R = 0.94$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 565 [M+Na]^+$ 。

實例1

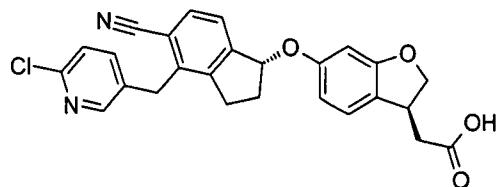
{{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



在室溫下將1 M NaOH水溶液(0.60 mL)添加至{{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(0.10 g)於甲醇(3 mL)中之溶液中。在40℃下攪拌混合物1小時。用水稀釋混合物且用1 M HCl水溶液中中和。用乙酸乙酯萃取所得混合物，且用鹽水洗滌合併之萃取物且乾燥($MgSO_4$)。蒸發溶劑且對殘餘物進行矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯50:50→0:100)，得到標題化合物。在此程序後之產物不夠純的情況下，將產物送至逆相HPLC(MeCN/水)。LC(方法4): $t_R = 1.14$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 424 [M+H]^+$ 。

實例2

{{(S)-6-[(R)-4-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸

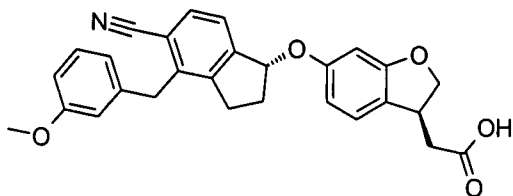


按照類似於實例1所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-4-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製

備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.07$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 461/463$ (Cl) $[M+H]^+$ 。

實例3

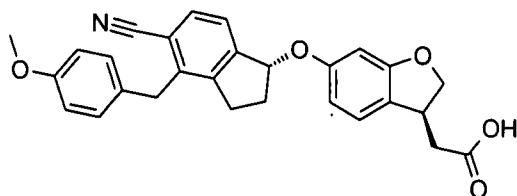
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.12$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 456$ $[M+H]^+$ 。

實例4

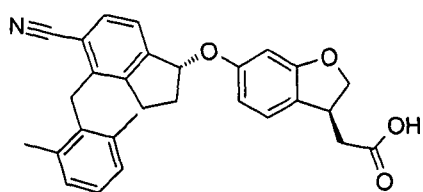
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲氧基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.12$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 456$ $[M+H]^+$ 。

實例5

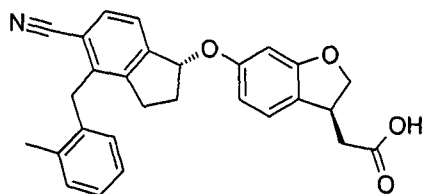
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.20$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 452$ [M-H]⁻。

實例6

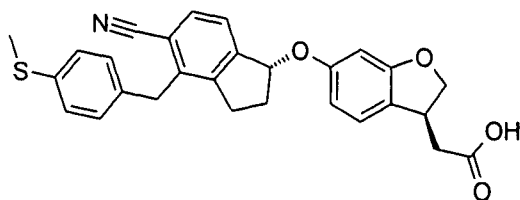
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-甲基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.16$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 438$ [M-H]⁻。

實例7

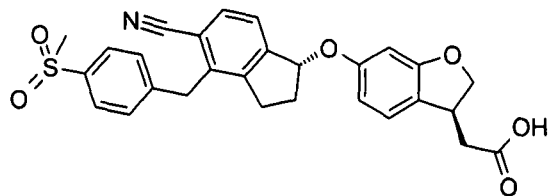
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.02$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 470$ [M-H]⁻。

實例8

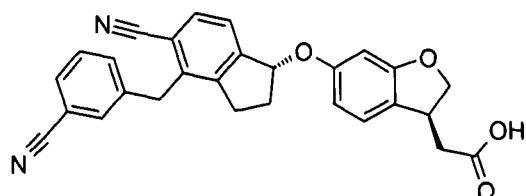
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲磺酰基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



在室溫下將3-氯過氧苯甲酸(26 mg)添加至{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸(20 mg)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物3小時，接著濃縮。藉由逆相HPLC(MeCN/水)純化殘餘物，得到標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.01$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 502$ [M-H]⁻。

實例9

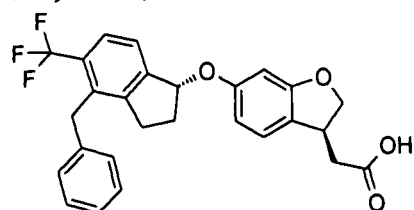
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氰基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氰基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.08$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 449$ [M-H]⁻。

實例10

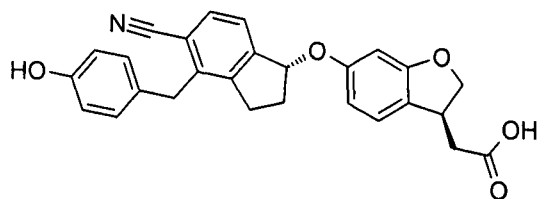
{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法3): $t_R = 0.75$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 467$ [M-H]⁻。

實例11

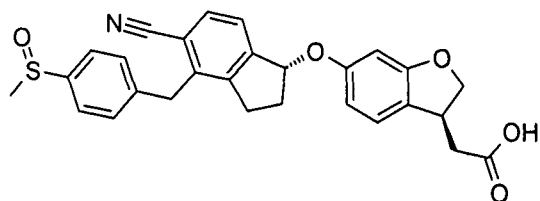
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-羥基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-乙醯氧基-苯甲基)-5-氰基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.16$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 440$ [M-H]⁻。

實例12

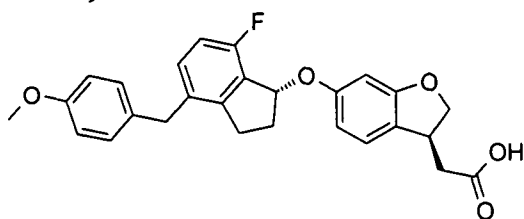
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲亞磺醯基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



在室溫下將過氧化氫水溶液(35%，5 μ L)添加至{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-甲基硫基-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸(120 mg)於1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(1.5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時，接著用乙酸乙酯稀釋。用Na₂S₂O₃水溶液、1 M HCl水溶液及鹽水洗滌所得混合物，且乾燥(Na₂SO₄)。蒸發溶劑，得到標題化合物。LC(方法4): $t_R = 0.98$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 488$ [M+H]⁺。

實例13

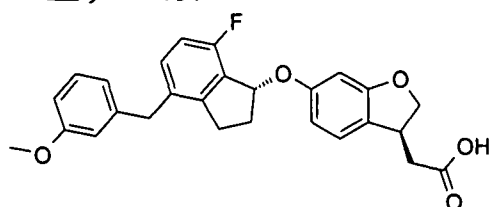
{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}乙酸



將{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(4-甲氧基苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}乙酸甲酯(40.9 mg)溶解於四氫呋喃(4 mL)中且添加1 N氫氧化鈉水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用1 N鹽酸水溶液(0.4 mL)酸化。將溶液送至逆相HPLC(MeCN/水)，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 0.71$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 447$ [M-H]⁻。

實例14

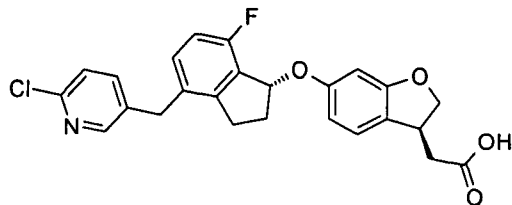
{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



將{{(S)-6-[(R)-7-氟-4-(3-甲氧基苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(30 mg)溶解於四氫呋喃(4 mL)中且添加1 N氫氧化鈉水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用1 N鹽酸水溶液(0.4 mL)酸化。將溶液送至逆相HPLC(MeCN/水)，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 0.71$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 447$ [M-H]⁻。

實例15

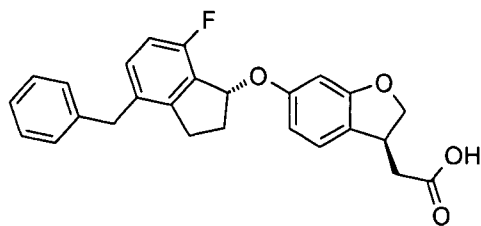
{{(S)-6-[(R)-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



將{(S)-6-[(R)-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(18.6 mg)溶解於四氫呋喃(4 mL)中且添加1 N氫氧化鈉水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用1 N鹽酸水溶液(0.4 mL)酸化。將溶液送至逆相HPLC(MeCN/水)，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 0.66$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 452/454$ (Cl) [M-H]⁻。

實例16

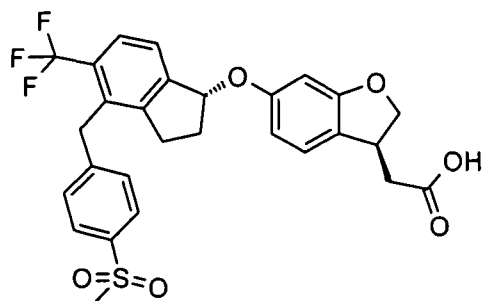
{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



將{(S)-6-[(R)-4-苯甲基-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯(18.6 mg)溶解於四氫呋喃(4 mL)中且添加1 N氫氧化鈉水溶液(0.4 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著用1 N鹽酸水溶液(0.4 mL)酸化。將溶液送至逆相HPLC(MeCN/水)，得到標題化合物。LC(方法6): $t_R = 0.72$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 417$ [M-H]⁻。

實例17

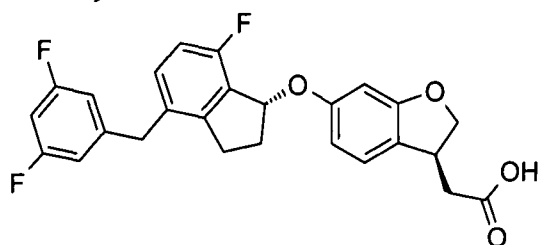
{(S)-6-[(R)-4-(4-甲磺醯基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-甲磺醯基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法3): $t_R = 0.33$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 545$ [M-H]⁻。

實例18

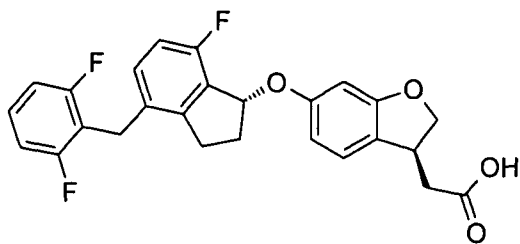
{(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3,5-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法9): $t_R = 0.70$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 453$ [M-H]⁻。

實例19

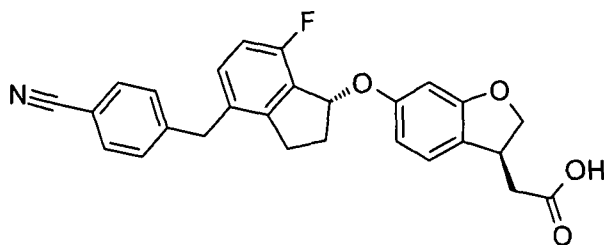
{(S)-6-[(R)-4-(2,6-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,6-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法9): $t_R = 0.70$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 453$ [M-H]⁻。

實例20

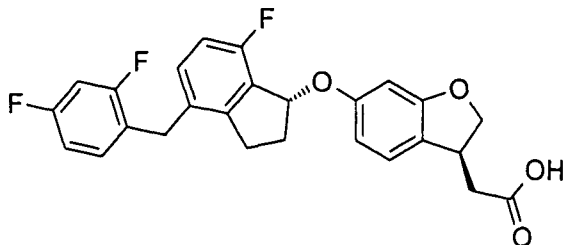
{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-氰基-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法9): $t_R = 0.46$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 442$ [M-H]⁻。

實例21

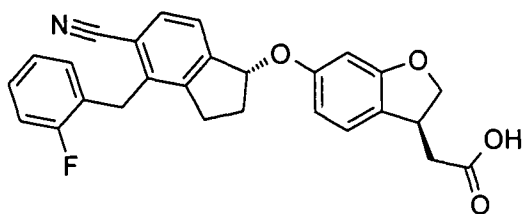
{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法9): $t_R = 0.70$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 453$ [M-H]⁻。

實例22

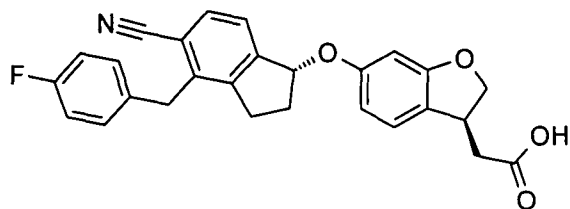
{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法2): t_R = 1.13分鐘；質譜(ESI⁻): m/z = 442 [M-H]⁻。

實例23

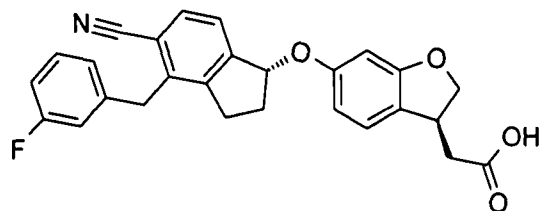
{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(4-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法6): t_R = 0.80分鐘；質譜(ESI⁻): m/z = 442 [M-H]⁻。

實例24

{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氟-苯甲基)-二氫茛-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸

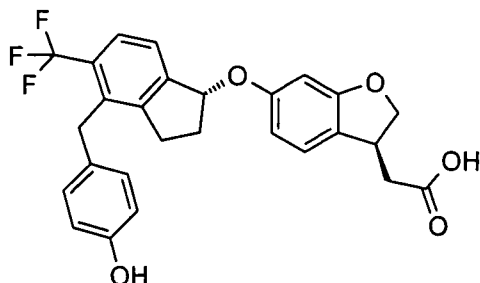


按照類似於實例1所述之程序，由{{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(3-氟-苯

甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法8): $t_R = 1.16$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 442$ [M-H]⁺。

實例25

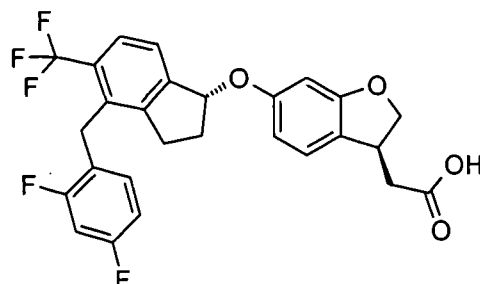
{(S)-6-[(R)-4-(4-羥基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-羥基-苯甲基)-7-氟-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用 1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法8): $t_R = 1.14$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 483$ [M-H]⁺。

實例26

{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸

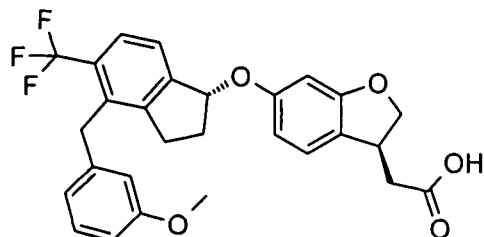


按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,4-二氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方

法3): $t_R = 0.81$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 503$ [M-H]⁻。

實例27

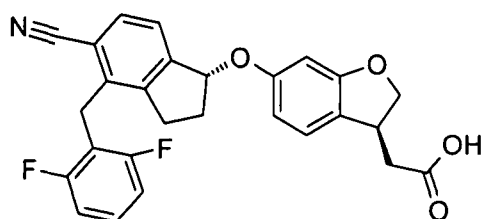
{(S)-6-[(R)-4-(3-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法8): $t_R = 1.24$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 497$ [M-H]⁻。

實例28

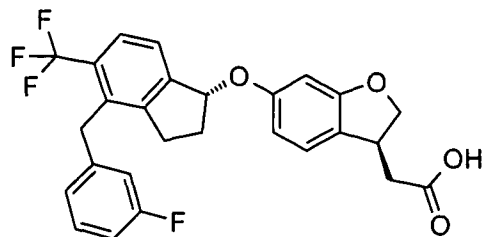
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,6-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物。LC(方法4): $t_R = 1.15$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 460$ [M-H]⁻。

實例29

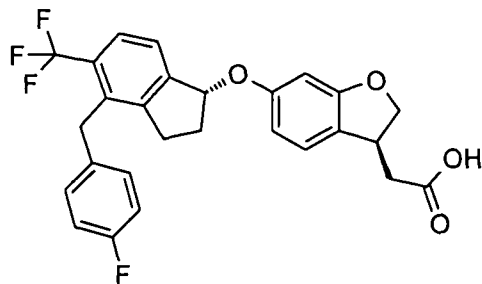
{(S)-6-[(R)-4-(3-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法8): $t_R = 1.26$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 485$ [M-H]⁻。

實例30

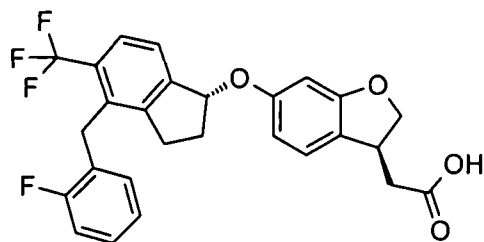
{(S)-6-[(R)-4-(4-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法6): $t_R = 0.88$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 485$ [M-H]⁻。

實例31

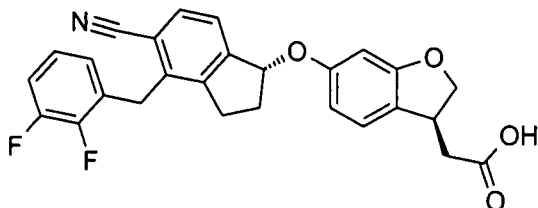
{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法6): $t_R = 0.89$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 485$ [M-H]⁻。

實例32

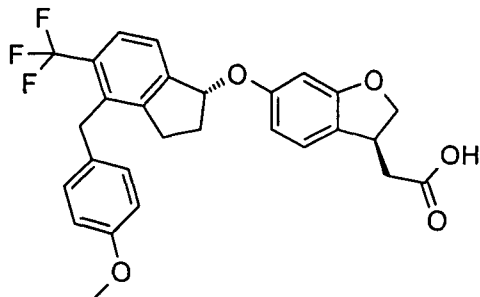
{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,3-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-5-氰基-4-(2,3-二氟-苯甲基)-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法4): $t_R = 1.16$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 460$ [M-H]⁻。

實例33

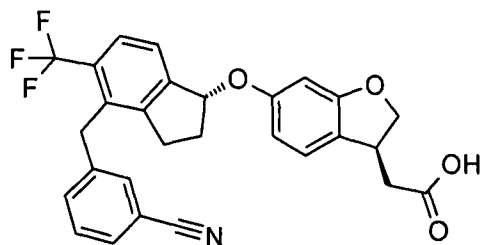
{(S)-6-[(R)-4-(4-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法6): $t_R = 0.89$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 497$ [M-H]⁻。

實例34

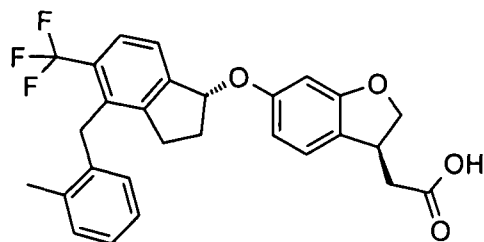
{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(3-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法6): $t_R = 0.85$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 492$ [M-H]⁻。

實例35

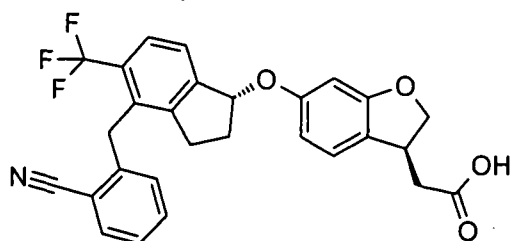
{(S)-6-[(R)-4-(2-甲基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-甲基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法6): $t_R = 0.91$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 481$ [M-H]⁻。

實例36

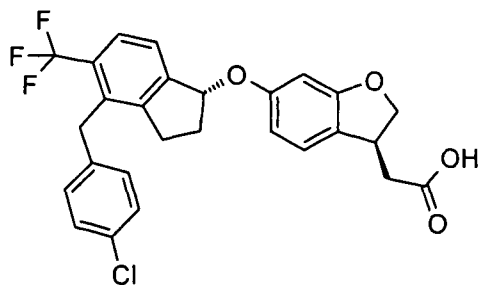
{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氰基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/氨)純化粗產物。LC(方法6): $t_R = 0.84$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 494$ [M+H]⁺。

實例37

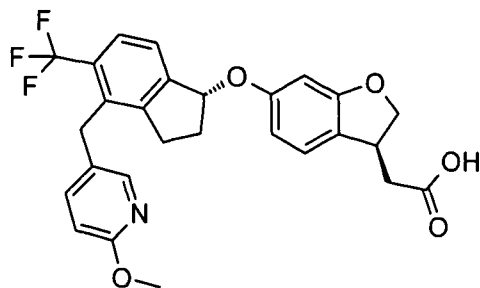
{(S)-6-[(R)-4-(4-氯-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(4-氯-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法3): $t_R = 0.89$ 分鐘；質譜(ESI⁻): $m/z = 501/503$ (Cl) [M-H]⁻。

實例38

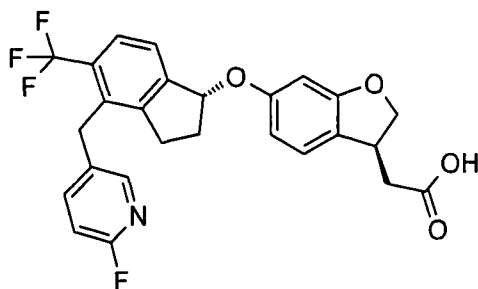
{(S)-6-[(R)-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-甲氧基-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法2): $t_R = 1.13$ 分鐘；質譜(ESI⁺): $m/z = 500$ [M+H]⁺。

實例39

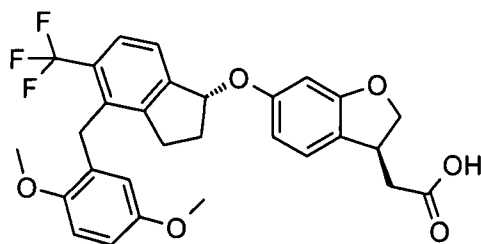
{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2-氟-吡啶-5-基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；藉由HPLC(乙腈/水/三氟乙酸)純化粗產物。LC(方法2): $t_R = 1.14$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

實例40

{(S)-6-[(R)-4-(2,5-二甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸



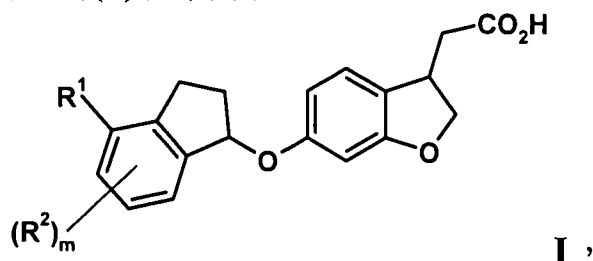
按照類似於實例1所述之程序，由{(S)-6-[(R)-4-(2,5-二甲氧基-苯甲基)-5-三氟甲基-二氫茚-1-基氧基]-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基}-乙酸甲酯製備標題化合物；在使酯皂化後，蒸發有機溶劑，將水添加至殘餘物中，且用1 N HCl水溶液中和所得混合物。攪拌水溶液後，標題化合物自溶液沈澱，收集沈澱物且乾燥。LC(方法3): $t_R = 0.75$ 分鐘；質譜(ESI^+): $m/z = 529 [M+H]^+$ 。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中

R¹選自由苯基-CH₂-及雜芳基-CH₂-組成之群R¹-G1，

其中苯基及雜芳基視情況經1至5個R³基團取代，且兩個-CH₂-部分皆視情況經1或2個H₃C-基團取代，

其中雜芳基為含有1個-NH-基團、1個-O-或1個-S-原子之5員雜芳環，或

含有1個-NH-基團、1個-O-或-S-原子及另外1或2個=N-原子之5員雜芳環，或

含有1、2或3個=N-原子之6員雜芳環；

R²選自由F、Cl、Br、NC-、F₂HC-、F₃C-、F₂HC-O-及F₃C-O-組成之群R²-G1；

R³選自由F、Cl、Br、I、NC-、O₂N-、H₂N-、C₁₋₄-烷基-NH-、(C₁₋₄-烷基)₂N-、C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、HO-、HO-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-O-、C₁₋₄-烷基-O-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-環烷基-及C₃₋₆-環烷基-O-組成之群R³-G1，其中任何烷基及環烷基或子部分視情況經1至5個氟原子取代，較佳經1至3個氟原子取代；及

m為選自1或2之整數；

其中在上文所提及之任何定義中且若未另外規定，則任何烷

基或子基團可為直鏈或分支鏈，
或其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 選自由苯基- CH_2 -及雜芳基- CH_2 -組成之群 R^1 -G2，

其中該苯環視情況經1至5個獨立地選自 R^3 之基團取代，該雜芳環視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代，且兩個- CH_2 -部分皆視情況經1或2個 H_3C -基團取代，及

其中雜芳基為含有1個-NH-基團、1個-O-或-S-原子及另外1或2個=N-原子之5員雜芳環，或含有1或2個=N-原子之6員雜芳環；
或其鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中 R^2 選自由F、Cl、 F_3C -、NC-及 F_3C-O -組成之群 R^2 -G2；

或其鹽。

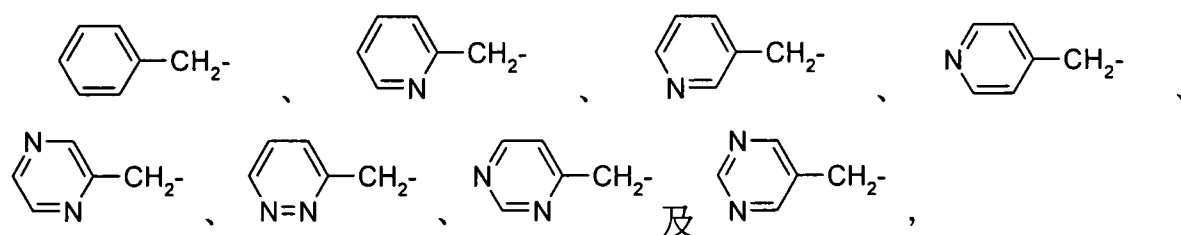
4. 如請求項1之化合物，其中

R^3 選自由F、Cl、Br、NC-、 C_{1-4} -烷基-NH-、 $(C_{1-4}$ -烷基) $_2$ N-、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC -、 F_3C -、HO-、HO- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O -、 F_3C-O -、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O) $_2$ -、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{3-6} -環烷基-O-組成之群 R^3 -G2；

或其鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中

R^1 選自由以下組成之群 R^1 -G3：



其中該苯基及各雜芳族基團視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代，且各 $-CH_2-$ 部分視情況經1或2個 H_3C- 基團取代；

R^2 選自由F、Cl、 F_3C- 、 $NC-$ 及 F_3C-O- 組成之群 R^2-G2 ；

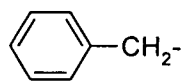
R^3 選自由F、Cl、 $NC-$ 、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC- 、 F_3C- 、 $HO-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O- 、 F_3C-O- 、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)₂-、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{4-6} -環烷基-O-組成之群 R^3-G3 ；及

m為1或2，較佳為1；

或其鹽。

6. 如請求項1之化合物，其中，

R^1 選自由以下組成之群 R^1-G4a ：



，其中該苯基視情況經1至3個獨立地選自 R^3 之基團取代，且該 $-CH_2-$ 部分視情況經1或2個 H_3C- 基團取代；

R^2 選自由F、 F_3C- 及 $NC-$ 組成之群 R^2-G3 ；

R^3 選自由F、Cl、 $NC-$ 、 C_{1-4} -烷基、 F_2HC- 、 F_3C- 、 $HO-$ 、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_2HC-O- 、 F_3C-O- 、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)-、 C_{1-4} -烷基-S(=O)₂-、 C_{3-6} -環烷基-及 C_{4-6} -環烷基-O-組成之群 R^3-G3 ；及

m為1或2，較佳為1；

或其鹽。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥劑。

8. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療可藉由調節GPR40功能來影響之疾病或病狀，尤其用於預防及/或治療代謝疾病，諸如糖尿病，更特定言之2型糖尿病，

及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常。

9. 一種如請求項1至6中任一項之化合物的醫藥學上可接受之鹽。
10. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至6中任一項之化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
11. 一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療可藉由調節GPR40功能來影響之疾病或病狀，尤其用於預防及/或治療代謝疾病，諸如糖尿病，更特定言之2型糖尿病，及與該疾病相關之病狀，包括胰島素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂異常的藥劑。
12. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至6中任一項之化合物或一或多種其醫藥學上可接受之鹽及一或多種其他治療劑，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其包含一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一種選自由以下組成之群的其他治療劑：抗糖尿病劑、用於治療超重及/或肥胖症之藥劑、及用於治療高血壓、心臟衰竭及/或動脈粥樣硬化之藥劑。