I302532

公告本

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：93117590

※ 申請日期：93.6.18

※IPC 分類：C07C 65/05 (2006.01) C07C 333/40 (2006.01) C07C 213/02 (2006.01) C07C 217/56 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/34 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

雙芳氧基甲基芳羥羧酸

BIARYLOXYMETHYLARENECARBOXYLIC ACIDS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：（中文/英文）

1. 菲杜林　克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯　史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國　籍：（中文/英文）

瑞士　　SWITZERLAND

三、發明人：（共3 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 朱章安
   CHU, CHANG AN
2. 保羅　吉雷斯比
   GILLESPIE, PAUL
3. 傑佛遜　萊特　提雷
   TILLEY, JEFFERSON WRIGHT

住居所地址：（中文/英文）

1. 美國新澤西州礦丘市秋日路14號
   14 AUTUMN DRIVE, MINE HILL, NEW JERSEY 07803, U.S.A.
2. 美國新澤西州西田市塔瑪奎道739號
   739 TAMAQUES WAY, WESTFIELD, NEW JERSEY 07090, U.S.A.
3. 美國新澤西州北凱威爾市長青路19號
   19 EVERGREEN DRIVE, NORTH CALDWELL, NEW JERSEY 07006, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

1.中國大陸　PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
2.英國　UNITED KINGDOM
3.美國　U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年06月24日；60/480,900

2. 美國；2003年06月24日；60/482,147

3. 美國；2004年05月07日；60/569,356

☐ 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：

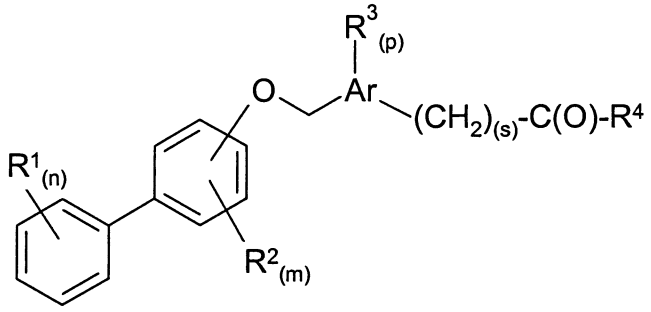
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於新穎之雙芳氧基甲基芳烴羧酸與其醫藥上可接受鹽、其製法、及雙芳氧基甲基芳烴羧酸與其醫藥上可接受鹽作為醫藥劑之應用，而且更特定言之，雙芳氧基甲基芳烴羧酸與其醫藥上可接受鹽作為治療或防止糖尿病(特別是第2型糖尿病)之醫藥劑之應用。本發明進一步關於含這些化合物之醫藥組合物。

詳言之，本發明關於式(I)之新穎雙芳氧基甲基芳烴羧酸



(I)

其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

m　為0、1、2、3或4；

p　為0、1或2，及

s　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽，

其條件為

a) 在Ar為呋喃基時，p與s為零，而且此化合物不為S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸或5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸，

b) 在Ar為苯基時，此化合物不為3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸或2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸，及

c) 在Ar為噻吩基時，此化合物不為5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸。

已發現式I化合物可用於治療及防止糖尿病，特別是第2型糖尿病。

【先前技術】

糖尿病為常見且嚴重之疾病，其在美國影響一千萬人[Harris, M. I. 之*Diabetes Care* **1998** *21 (3S) Supplement*, 11C]，使這些人陷於中風、心臟疾病、腎損壞、失明、及截肢之增加風險。糖尿病特性為降低之胰島素分泌及/或受損之週邊組織回應胰島素之能力，造成增加之血漿葡萄糖含量。糖尿病之發病率正在增加，而且此增加係伴隨增加之肥胖及久坐生活。現有兩種形式之糖尿病：胰島素相關性及非胰島素相關性，而絕大部份糖尿病患者係遭受此疾病之非胰島素相關形式，其已知為第2型糖尿病或非胰島素相關性糖尿病(NIDDM)。因為此嚴重之後果，控制糖尿病有緊急之需求。

NIDDM治療通常由減重，健康食療及運動計劃開始。然

而，這些因素經常無法控制糖尿病，而且已有許多種藥物治療，包括胰島素、二甲雙胍、磺醯脲、阿卡波糖、與噻唑啶二酮。這些治療各有缺點且對於治療糖尿病之新穎藥物仍有需求。

二甲雙胍為降低血漿葡萄糖含量驟升及增強週邊組織之胰島素敏感性之有效試劑，其主要經由糖原合成之增加[De Fronzo, R. A.之*Drugs* **1999**, *58 Suppl. 1*, 29]。二甲雙胍亦導致LDL膽固醇與三甘油酯之含量降低[Inzucchi, S. E.之*JAMA* **2002**, *287*, 360]。然而，其經過數年之期間失去其效果[Turner, R. C.等人之*JAMA* **1999**, *281*, 2005]。

噻唑啶二酮為核受體經過氧化物酶體-增殖劑活化之受體-γ之活化劑。其對於降低血液葡萄糖含量為有效的，而且其效果主要歸因於降低骨骼肌之胰島素抗性[Tadayyon, M.與Smith, S.A.之*Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 307]。使用噻唑啶二酮之缺點為體重增加。

磺醯脲結合胰β細胞上之磺醯脲受體，刺激胰島素分泌，結果降低血液葡萄糖含量。使用磺醯脲亦伴隨體重增加[Inzucchi, S. E.之*JAMA* **2002**, *287*, 360]，而且如同二甲雙胍，其隨時間經過而失效[Turner, R. C.等人之*JAMA* **1999**, *281*, 2005]。以磺醯脲治療之病人經常遭受之進一步問題為高血糖症[Salas, M.與Caro, J. J.之*Adv. Drug React. Tox. Rev.* **2002**, *21*, 205-217]。

阿卡波糖為酶α-葡萄糖苷酶(其在腸中分解二糖化物與複雜之碳水合物)之抑制劑。其具有較二甲雙胍或磺醯脲低

之效果，而且其造成腸部不適及腹瀉而經常導致使用中斷[Inzucchi, S. E.之*JAMA* **2002**, *287*, 360]。

因為這些治療均無法長期有效而無嚴重之副作用，對於治療第2型糖尿病之新穎藥物仍有需求。

在骨骼肌與肝臟中，使用葡萄糖有兩條主要路徑：糖酵解，或氧化性新陳代謝，其中葡萄糖氧化成丙酮酸；及糖原分解，或葡萄糖儲存，其中葡萄糖以聚合形式糖原儲存。糖原合成之關鍵步驟為葡萄糖衍生物UDP-葡萄糖加入生長中之糖原鏈，而且此步驟被酶糖原合成酶催化[Cid, E.等人之*J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 33614]。糖原合成酶有兩種同源質，其為在肝臟中[Bai, G.等人之*J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 7843]及在其他週邊組織(包括肌肉)中[Browner, M. F.等人之*Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, *86*, 1443]發現者。已有第2型糖尿病涉及糖原合成酶之臨床上及基因學證明。基本性及經胰島素刺激之糖原合成酶活性在得自糖尿病患者之肌細胞中顯著地低於在得自瘦非糖尿病患者之細胞中[Henry, R. R.等人之*J. Clin. Invest.* **1996**, *98*, 1231-1236；Nikoulina, S. E.等人之*J. Clin. Enocrinol. Metab.* **2001**, *86*, 4307-4314]。此外，數項研究已顯示，糖原含量在糖尿病患者中低於在對照病患中[Eriksson, J.等人之*N. Engl. J. Med.* **1989**, *331*, 337；Schulman, R. G.等人之*N. Engl. J. Med.* **1990**, *332*, 223；Thorburn, A. W.等人之*J. Clin. Invest.* **1991**, *87*, 489]，此外，基因學研究已顯示，在數個群體中，第2型糖尿病與GYS1基因(其將糖原合成酶之肌肉

同源質編碼)中之突變之間有關連[Orhu-Melander, M.等人之*Diabetes* **1999**, *48*, 918]。

糖原合成酶接受複雜之調節，其涉及在至少九個位置處之磷酸化[Lawrence, J. C., Jr.與Roach, P. J.之Diabetes 1997, 46, 541]。酶之去磷酸化形式為活性的。糖原合成酶由許多種酶磷酸化，其中最了解為糖原合成酶激酶3β (GSK3β)[Tadayyon, M.與Smith, S.A.之Expert Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 307]，而且糖原合成酶由蛋白磷酸第I型(PP1)及蛋白磷酸第2A型(PP2A)去磷酸化。此外，糖原合成酶由內生配位子，葡萄糖-6-磷酸酯調節，其係藉由造成酶之構象變化，使其較易被蛋白磷酸酶去磷酸化成為酶之活性形式，而別位地刺激糖原合成酶活性[Gomis, R. R.等人之J. Biol. Chem. 2002, 277, 23246]。

對於胰島素降低血液葡萄糖含量之效果，已提議數種機構，其各造成葡萄糖如糖原之儲存增加。首先，經由對血漿細胞膜補充葡萄糖傳輸子GLUT4而增加葡萄糖攝取[Holman, G. D.與Kasuga, M.之Diabetologia 1997, 40, 991]。其次，葡萄糖-6-磷酸鹽(糖原合成酶之別位活化劑)之濃度增加[Villar-Palasí, C.與Guinovart, J. J.之FASEB J. 1997, 11, 544]。第三，以胰島素受體之酪胺酸激酶活性開始之激酶串連造成GSK3β之磷酸化及去活化，因而防止糖原合成酶去活化[Cohen, P.之Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555；Yeaman, S. J.之Biochem. Soc. Trans. 2001, 29, 537]。

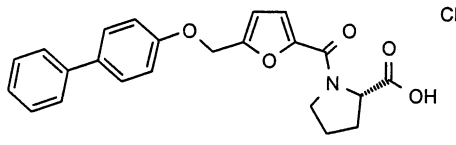
因為在糖尿病患者已發現糖原合成酶活性之顯著增加，

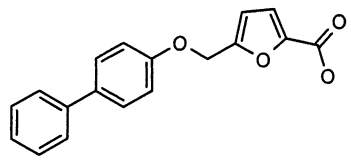
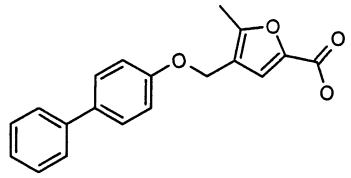
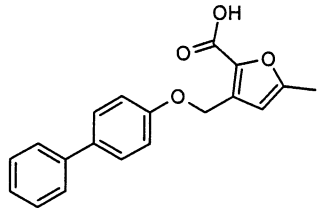
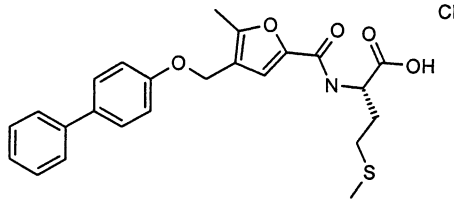
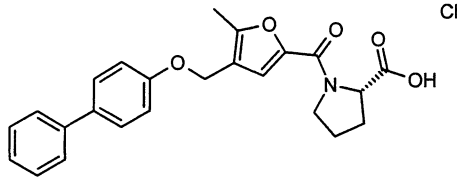
及因為其在葡萄糖利用中之關鍵角色，酶糖原合成酶之活化有治療第2型糖尿病之希望。唯一已知之酶之別位活化劑為葡萄糖-6-磷酸鹽[Leloir, L. F.等人之Arch. Biochem. Biophys. 1959, 81, 508]及葡萄胺-6-磷酸鹽[Virkamaki, A.與Yki-Jarvinen, H.之Diabetes 1999, 48, 1101]。

簡言之，已發現在此敘述之雙芳氧基甲基芳烴羧酸為糖原合成酶活性劑。結果，本發明之化合物可用於治療及/或預防第2型糖尿病，及/或受損之葡萄糖容忍性，及其中糖原合成酶之活化產生治療益處之其他病況。

一些雙芳氧基甲基芳烴羧酸在此技藝為已知的。然而，這些已知化合物均未結合因糖原合成酶活化導致之疾病之治療，或用於治療因糖原合成酶活化導致之疾病之任何醫藥組合物。Andersen, H. S.等人之WO 9740017號專利揭示在SH2抑制劑合成中作為中間物之3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸之結構及合成途徑。Winkelmann, E.等人之DE 2842243號專利揭示5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸作為低脂血試劑。Mueller, T.等人之DE 4142514號專利揭示2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸作為殺真菌劑。

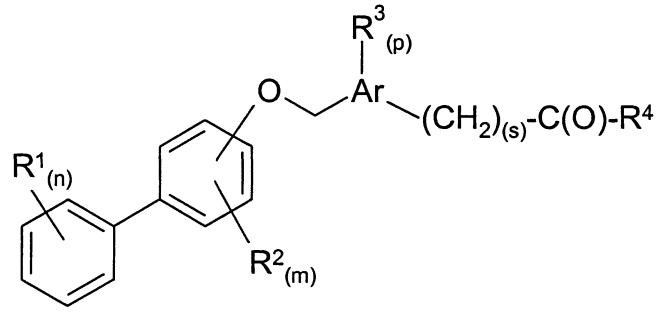
以下之化合物係由加州San Diego之ChemBridge Corporation或加州San Diego之ChemDiv, Inc.市售。其無發表之用途。

	S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸

	5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸
	4-(聯苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧酸
	3-(聯苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羧酸
	S-2-{[4-(聯苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-胺基}-4-甲基磺胺基-丁酸
	L-1-[4-(聯苯-4-基氧基甲基)-5-甲基-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸

【發明內容】

依照本發明之一個態樣，提供式(I)化合物



(I)

其中R^1、R^2、R^3、R^4、m、n、p、與s如以下所定義。

依照本發明之另一個態樣，提供一種包含式(I)化合物、或其醫藥上可接受鹽，及醫藥上可接受載劑及/或佐藥之醫藥組合物。

依照本發明之進一步態樣，提供一種治療或防止伴隨糖原合成酶活化之疾病之方法，其包含對病患視其需要投以治療上有效量之式(I)化合物。

本發明之這些及其他特點、態樣及優點可參考以下之說明及申請專利範圍而較佳地了解。

【實施方式】

除非另有指示，敘述以下之定義以描述及定義用以敘述本發明之各名詞之意義及範圍。

在本說明書中，名詞"低碳"用以表示包括一至七個，較佳為一至四個碳原子之基。

名詞"鹵素"表示氟、氯、溴、與碘，較佳為氟與氯。

名詞"烷基"，單獨或組合其他之基，指一至二十個碳原子，較佳為一至十六個碳原子，更佳為一至十個碳原子之分支或直鏈單價飽和脂族烴基團。

烷基可視情況地經，例如，鹵素、羥基、低碳烷氧基、低碳烷氧基羰基、NH_2、N(H、低碳烷基)及/或N(低碳烷基)$_2$取代。未取代烷基較佳。

名詞"低碳烷基"，單獨或組合其他之基，指一至七個碳原子，較佳為一至四個碳原子之分支或直鏈單價飽和脂族烴基團。此名詞進一步例示為如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基等。低碳烷基可視情況地具有如前關於名詞"烷基"所述之取代型式。未取代低碳烷基較佳。

名詞"烷氧基"指R'-O基，其中R'為烷基。名詞"低碳烷氧

基"指R'-O基，其中R'為低碳烷基。低碳烷氧基之實例為，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、與己氧基。烷氧基與低碳烷氧基可視情況地具有如前關於名詞"烷基"所述之取代型式。未取代烷氧基與低碳烷氧基較佳。

名詞"胺基酸"指天然胺基酸、其鏡像異構物、及非天然胺基酸。天然胺基酸包括丙胺酸(Ala)、精胺酸(Arg)、天冬醯胺酸(Asn)、天冬胺酸(Asp)、半胱胺酸(Cys)、麩醯胺酸(Gln)、麩胺酸(Glu)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、白胺酸(Leu)、離胺酸(Lys)、甲硫胺酸(Met)、苯基丙胺酸(Phe)、脯胺酸(Pro)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)、與纈胺酸(Val)。非天然胺基酸包括但不限於一氮四圜羧酸、2-胺基己二酸、3-胺基己二酸、β-丙胺酸、2-胺基丁酸、4-胺基丁酸、6-胺基己酸、2-胺基庚酸、2-胺基異丁酸、3-胺基異丁酸、2-胺基庚二酸、2,4-二胺基異丁酸、2,2'-二胺基庚二酸、2,3-二胺基丙酸、N-乙基甘胺酸、N-乙基天冬醯胺酸、羥基離胺酸、別羥基離胺酸、3-羥基脯胺酸、4-羥基脯胺酸、別異白胺酸、N-甲基甘胺酸、N-甲基異白胺酸、N-甲基纈胺酸、去甲纈胺酸、去甲白胺酸、鳥胺酸、與2-羧六氫吡啶。

名詞"芳基"關於芳族碳環或雜環或環系統，其較佳為具有5至6個碳原子。芳基之實例包括苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、與噁唑基，其可視情況地經低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、CN、CF_3、羥基、NO_2、NH_2、N(H、

低碳烷基)及/或N(低碳烷基)$_2$單或多取代。較佳取代基為低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、及/或NO_2。

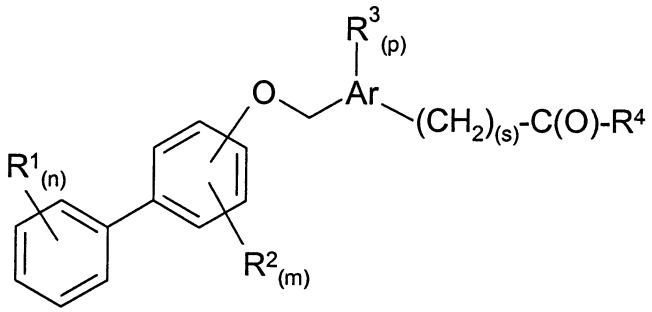
名詞"雜環"指5-或6-員環，其可包含1、2或3個選自氮、氧及/或硫之原子，如四氫吡啶、二氫呋喃、二氫哌喃、呋喃基、吡唑基、吡啶基、1,2-、1,3-與1,4-二吡基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、或咪唑基。雜環基可視情況地經芳基取代，或具有如前關於名詞"芳基"所述之取代型式。

名詞"醫藥上可接受鹽"包含式(I)化合物與無機或有機酸之鹽，如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、順丁烯二酸、乙酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸等，其對活生物體無毒性。較佳之酸鹽為甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、與甲磺酸鹽。

此名詞亦包含具有有機與無機陽離子之羧酸鹽，如鹼與鹼土金屬陽離子(例如，鋰、鈉、鉀、鎂、鋇、與鈣)；銨；或有機陽離子，例如，二苄銨、苄銨、2-羥乙銨、貳(2-羥乙基)銨、苯乙基苄銨等。以上之名詞包含之其他陽離子包括質子化形式之普羅卡因、金雞納鹽與N-甲基葡萄胺糖，及質子化形式之鹼性胺基酸，如甘胺酸、鳥胺酸、組胺酸、苯基甘胺酸、離胺酸、與精胺酸。

名詞"脫離基"關於在反應時去除或取代之基。脫離基之實例為鹵素、甲磺醯基與甲苯磺醯基。

詳言之，本發明關於式(I)化合物



(I)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；

p 為0、1或2，及

s 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽，

其條件為

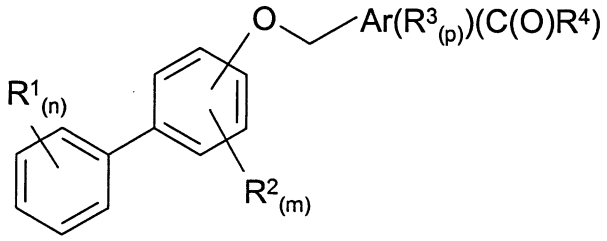
a) 在Ar為呋喃基時，p與s為零，而且此化合物不為S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸或5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸，

b) 在Ar為苯基時，此化合物不為3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸或2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸，及

c) 在Ar為噻吩基時，此化合物不為5-(聯苯-4-基氧基甲

基)-噻吩-2-羧酸。

在另一個具體實施例中，本發明關於式(Ia)化合物



(Ia)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽，

其條件為

a) 在Ar為呋喃基時，p為零，而且此化合物不為S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸或5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸，

b) 在Ar為苯基時，此化合物不為3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸或2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸，及

c) 在Ar為噻吩基時，此化合物不為5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸。

在一個較佳具體實施例中，本發明關於其中R^1、R^2與R^3為氫原子之式(I)或式(Ia)化合物。

在另一個較佳具體實施例中，本發明關於其中R^4為羥基之以上定義之式(I)或式(Ia)化合物。

此外，其中R^4為經其氮原子連接之脯胺酸之以上定義之式(I)或式(Ia)化合物，代表本發明之另一個較佳具體實施例。

其中Ar為芳基(較佳為苯基)之式(I)或式(Ia)化合物，代表本發明之另一個較佳具體實施例。

本發明之另一個較佳具體實施例關於其中Ar為呋喃基之以上定義之式(I)或式(Ia)化合物。

本發明之又一個較佳具體實施例關於其中Ar為噻吩基之以上定義之式(I)或式(Ia)化合物。

本發明之再一個較佳具體實施例關於其中Ar為噻唑基之以上定義之式(I)或式(Ia)化合物。

式(I)或式(Ia)化合物代表本發明之較佳具體實施例，而且式(I)或式(Ia)化合物之醫藥上可接受鹽亦個別地代表本發明之較佳具體實施例。

通式(I)或式(Ia)之較佳化合物為選自以下組成之群組者

3-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

5-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸；

6-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

6-(聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸；

(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸；及

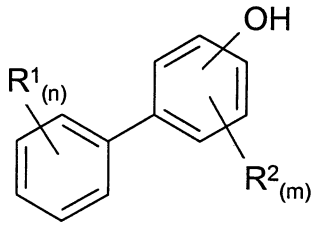
1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸。

應了解，本發明中通式(I)或式(Ia)之化合物可在官能基處衍生而提供可在活體中轉化回母化合物之衍生物。

式(I)或式(Ia)化合物可藉下示之方法、實例中所示之方法或藉類似方法製造。適合個別反應步驟之反應條件對熟悉此技藝者為已知的。原料為市售或可藉類似下示或在實例中所示之方法，或藉此技藝已知之方法製備。

在一個具體實施例中，本發明關於一種製備式I(或式Ia)化合物之方法，此方法包含

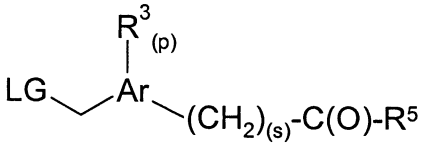
在鹼存在下，反應式(II)化合物



(II)

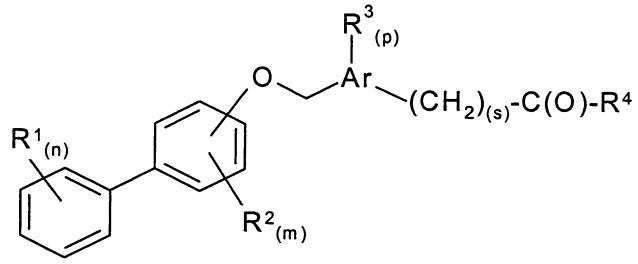
其中R^1、R^2、m、與n如前所定義，

與式(III)化合物



(III)

其中Ar、R^3、p、與s如前所定義，LG表示脫離基，如氯、溴或碘，及R^5表示保護基，繼而使保護基分離而得到式(I)化合物



(I) ，

其中R^4表示羥基，及Ar、R^1至R^3、m、n、p、與s如前所定義，及

視情況地在EDC與DMAP存在下，反應此化合物與胺基酸之酯，繼而使酯基分離，而得到其中R^4為經胺基酸之氮原子連接之胺基酸之式I化合物。

在另一個具體實施例中，本發明關於上述之方法，其條件為不製備化合物

S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸；

5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸；及

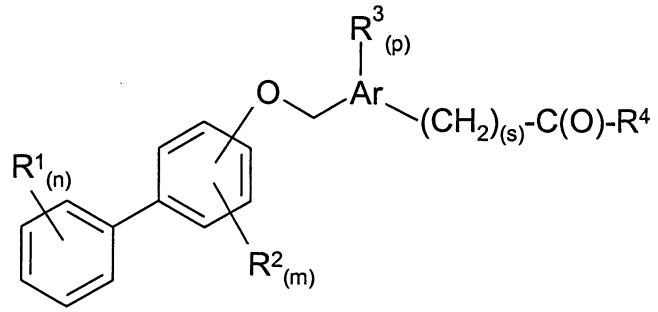
5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2羧酸。

如上所述，本發明之式(I)或式(Ia)化合物可作為用於治療及/或預防因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥劑。較佳為，本發明之化合物可用於治療第2型糖尿病。

因此，本發明亦關於包含以上定義之化合物及醫藥上可

接受載劑及/或佐藥之醫藥組合物。

在一個具體實施例中，本發明關於一種包含式(I)化合物



(I)

其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

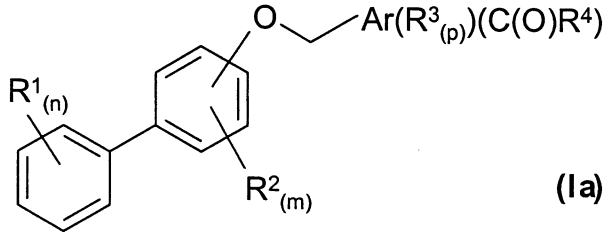
m　為0、1、2、3或4；及

p　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽；及

醫藥上可接受載劑及/或佐藥之醫藥組合物。

在一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含式(Ia)化合物



(Ia)

其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

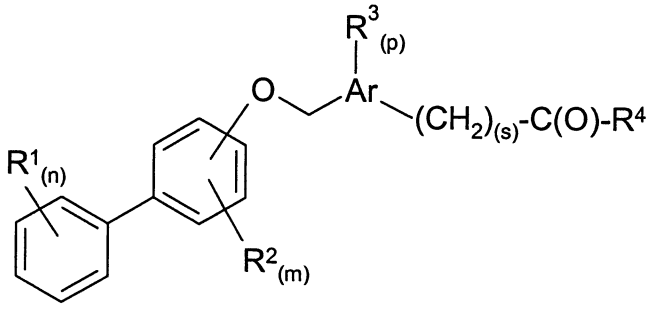
m　為0、1、2、3或4；及

p　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽；及

醫藥上可接受載劑及/或佐藥之醫藥組合物。

在另一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含式(I)化合物



(I)

其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

m　為0、1、2、3或4；及

p　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽之醫藥組合物；其條件為

a) 在Ar為呋喃基時，p為零，而且此化合物不為S-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-吡咯啶-2-羧酸或5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸，

b) 在Ar為苯基時，此化合物不為3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸或2-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸，及

c) 在Ar為噻吩基時，此化合物不為5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸。

在進一步較佳具體實施例中，本發明關於一種包含式(I)化合物，其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3為氫原子；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

m　為0、1、2、3或4；及

p　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽；及

醫藥上可接受載劑及/或佐藥之醫藥組合物。

在另一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中n為1且R^1選自甲基、甲氧基、鹵素、與硝基組成之群組之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

特佳為一種包含其中n為1且R^1為氯或溴之以上定義之式

(I)化合物之醫藥組合物。

在另一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中m為1且R^2為氫原子之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

在進一步較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中p為0之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

在另一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中Ar選自苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、與噻唑基組成之群組之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

在又一個較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中R^4為羥基之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

在進一步較佳具體實施例中，本發明關於一種包含其中R^4為經其氮原子連接化合物之脯胺酸之以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物。

在特佳具體實施例中，本發明關於一種包含以上定義之式(I)化合物之醫藥組合物，其中此化合物係選自

3-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

5-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸；

5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸；

6-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

6-(聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

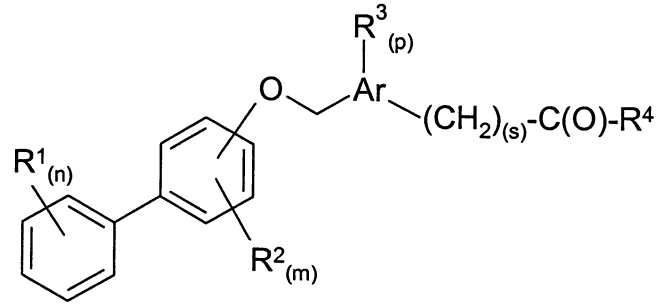
1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-L-吡咯啶-2-羧酸；

1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸；

(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸；及

1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸。

此外，在一個具體實施例中，本發明關於一種治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之方法，其包含對病患視其需要投以治療上有效量之式(I)化合物



(I)

其中

Ar　為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4　為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

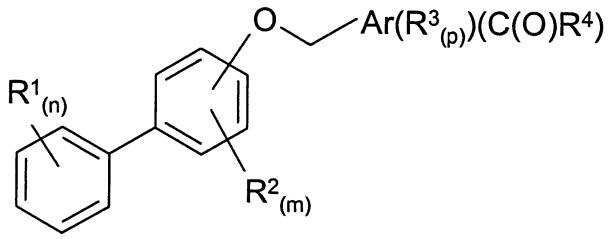
m　為0、1、2、3或4；及

p　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在較佳具體實施例中，此疾病為糖尿病。

在另一個具體實施例中，本發明關於一種治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之方法，其包含對病患視其需要投以治療上有效量之式(Ia)化合物



(Ia)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

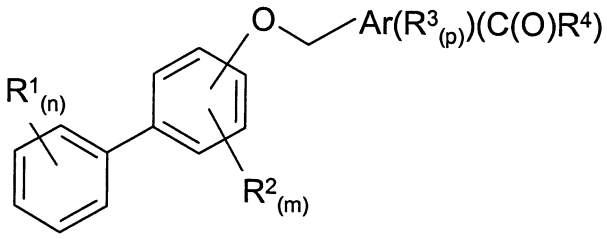
n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在一個較佳具體實施例中，本發明關於一種治療或防止糖尿病之方法，其包含對病患視其需要投以治療上有效量之式(Ia)化合物



(Ia)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

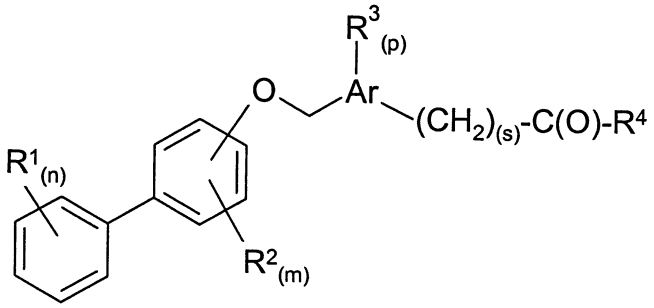
n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在另一個具體實施例中，本發明關於式(I)化合物作為醫藥劑之應用



(I)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、

二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

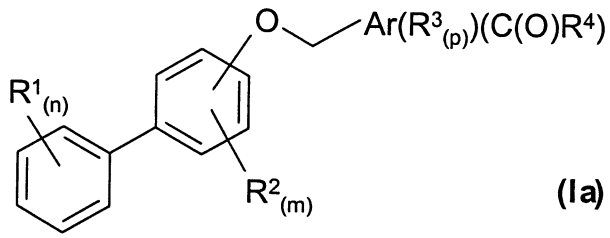
n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在另一個具體實施例中，本發明關於式(Ia)化合物作為醫藥劑之應用



(Ia)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

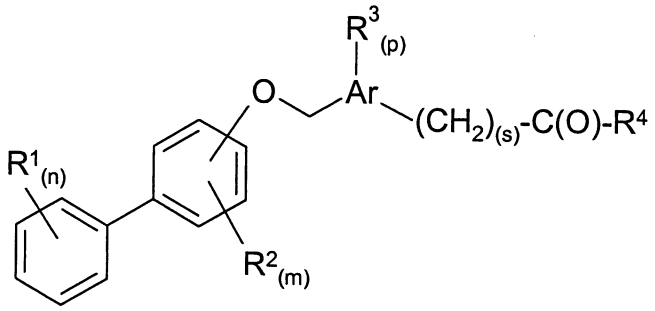
n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在進一步具體實施例中，本發明關於式I化合物用於製備作為用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥劑之應用



(I)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

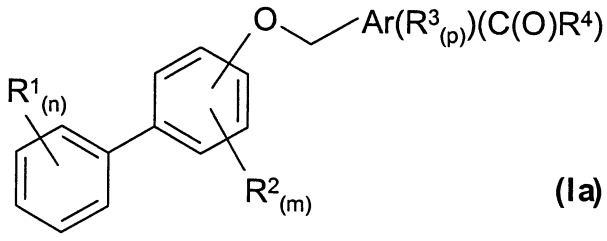
n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

在一個較佳具體實施例中，本發明關於式(Ia)化合物用於製備作為用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥劑之應用



(Ia)

其中

Ar 為芳族碳環或雜環；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：低碳烷基、低

碳烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經胺基酸之氮原子連接之胺基酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

更佳為，本發明關於選自以下組成之群組之化合物用於製備作為用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥劑之應用

3-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

3-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸；

5-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(4'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸；

5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸；

5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸；

6-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

6-(聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸；

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；

1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-L-吡咯啶-2-羧酸；

1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸；

(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸；及

1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸。

在較佳具體實施例中，本發明關於式(I)化合物用於製備作為用於治療或防止糖尿病之醫藥劑之應用。

式I或式(Ia)化合物及/或其醫藥上可接受鹽可作為醫藥劑，例如，腸內、非經腸胃、或局部投藥用醫藥製品之形式。例如，其可經口地投藥，例如，藥錠、包覆藥錠、糖衣藥丸、硬與軟膠囊、溶液、乳液、或懸浮液之形式，經直腸地投藥，例如，栓劑之形式，非經腸胃地投藥，例如，注射溶液或灌注溶液之形式，或局部地投藥，例如，軟膏、乳霜或油之形式。口服投藥較佳。

醫藥組合物之製造可以熟悉此技藝者熟知之方式，使所述之式(I)或式(Ia)化合物及/或其醫藥上可接受鹽，視情況地組合其他治療上有價值物質，及適當之無毒性、惰性、治療上相容性固態或液態載劑材料，如果需要，及一般之醫藥佐藥，一起成為制劑投藥形式而進行。

適當之載劑材料不僅為無機載劑材料，亦為有機載劑材料。因此，例如，可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽作為藥錠、包覆藥錠、糖衣藥丸、及硬膠囊之載劑材料。適合軟膠囊之載劑材料為，例如，蔬菜油、蠟、脂、及半固態與液態多醇(視活性成分之本性而定，然而，在軟膠囊之情形可能不需要載劑)。適合用於製造溶液與糖漿之載劑材料為，例如，水、多醇、蔗糖、轉化糖等。適合注射溶液之載劑材料為，例如，水、醇、多醇、

甘油、與蔬菜油。適合栓劑之載劑材料為，例如，天然或硬化油、蠟、脂、及半固態與液態多醇。適合局部製品之載劑材料為，例如，甘油酯、半合成與合成甘油酯、氫化油、液態蠟、液態鏈烷烴、液態脂肪醇、固醇、聚乙二醇、及纖維素衍生物。

可考量一般之安定劑、防腐劑、潤濕與乳化劑、稠度改良劑、味道改良劑、改變滲透壓之鹽、緩衝物質、溶解劑、著色劑與遮蔽劑、及抗氧化劑作為醫藥佐藥。

視欲控制之疾病、病患之年齡與個別病況、及投藥模式而定，式(I)或式(Ia)化合物之劑量可在廣泛之限制內改變，而且當然在各特定情形符合個別之需求。對於成人病患，可考量約1至1000毫克，特別是約1至100毫克之每日劑量。視疾病之嚴重性及精確之醫藥動力學外形而定，可將此化合物以一或多個每日劑量單位投藥，例如，1至4個劑量單位。

醫藥製品可方便地含約1-500毫克，較佳為1-100毫克之式(I)或式(Ia)化合物。

以下之實例用以更詳細地描述本發明。然而，其絕不意圖限制其範圍。

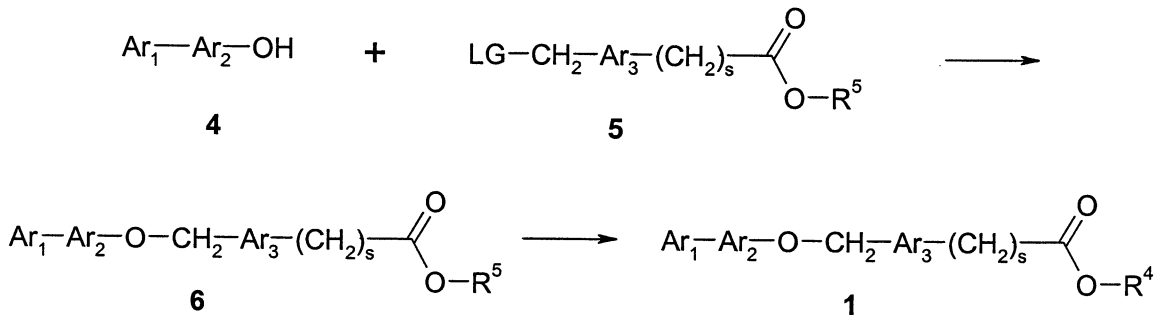
本發明之化合物可藉任何習知方法製備。適合用於合成這些化合物之方法提供於實例中。式(I)或式(Ia)化合物通常可依照下述合成途徑之一製備：親核性置換或鈴木偶合。這些反應之原料來源敘述於下。

親核性置換

如略圖1所示，本發明之化合物可藉由以式4化合物自式5化合物將脫離基LG親核性置換以形成式6化合物而製備，其中R^5表示常用於保護羧酸之保護基。然後將保護基分離而產生其中R^4為羥基之本發明式1化合物。

許多種保護基R^5對熟悉有機合成技藝者為已知的。例如，數種適當之保護基列於"Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.，第2版，John Wiley & Sons, N.Y. 1991]。較佳保護基為與用於製備本發明化合物之反應條件相容者。此保護基之實例為低碳烷基直鏈或分支酯(例如，甲基($R^5 = CH_3$)、乙基($R^5 = CH_2CH_3$)、或第三丁基($R^5 = CCH_3)_3$)酯)，或苄酯($R^5 = CH_2C_6H_5$)。

略圖1



化合物5中脫離基LG之親核性置換可藉任何習知方法進行。例如，在其中LG表示脫離基氯、溴、或碘之情形，反應可方便地藉由在約室溫至約100度間之溫度，在惰性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)中，在鹼(如鹼金屬氫化物(例如，氫化鈉)或鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鉀))存在下，以化合物4處理化合物5而進行。

藉由將羧酸保護基去保護而將化合物6(其中R^5表示常用於保護羧酸之保護基)轉化成化合物1係使用有機合成領域

已知之反應條件進行，而且其中許多種列於"Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.，第2版，John Wiley & Sons, N.Y. 1991]。例如，在其中R^5為甲基或乙基之情形，反應可方便地藉由在適當溶劑(如四氫呋喃、甲醇與水之混合物)中，以一當量鹼金屬氫氧化物(如氫氧化鉀、氫氧化鈉、或氫氧化鋰，較佳為氫氧化鋰)處理化合物而進行。反應可在約0度至約室溫間之溫度進行，較佳為在大約室溫。至於另一個實例，在其中R^5為可在酸性條件下分離之基(如第三丁基)之情形，此酯可經強無機酸(例如，氫鹵酸，如氫氯酸或氫溴酸)或強有機酸(例如，鹵化烷屬烴羧酸，如三氟乙酸)等處理。此反應係方便地在惰性有機溶劑(如二氯甲烷)存在下，及在約0度與約室溫間之溫度(較佳為在大約室溫)進行。至於最終(但非限制)實例，在其中R^5為可藉催化氫化分離之基，及其餘分子對此條件為安定的之進一步條件之情形，此反應可藉由在大約室溫及在大氣壓力下，在惰性溶劑(例如，醇，如乙醇)存在下，在貴重金屬觸媒(如鈀於碳上)存在下氫化而進行。

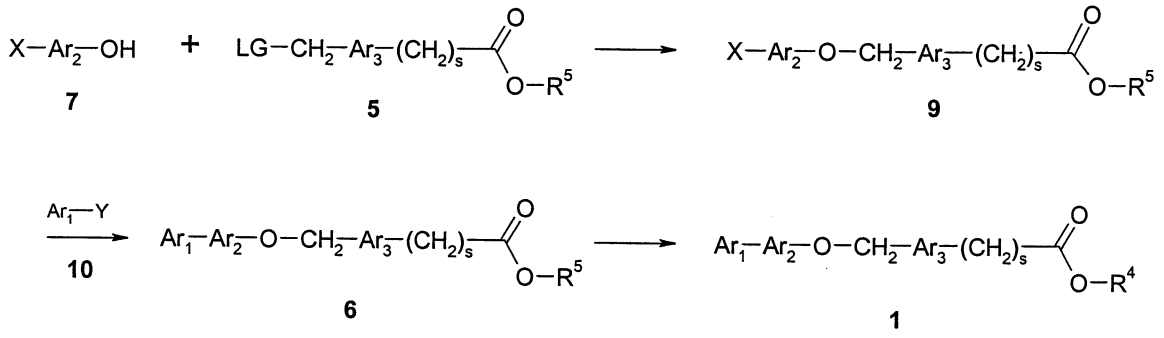
鈴木偶合

如略圖2所示，本發明之化合物可藉由以式7化合物(其中X表示可在經貴重金屬催化之偶合反應(如鈴木反應或Stille反應)中作為脫離基之基)自式5化合物將脫離基LG親核性置換，以形成式9化合物而開始之反應序列製備，其中R^5表示常用於保護羧酸之保護基。然後可在貴重金屬催化下，以式10之有機金屬試劑(例如，硼酸或有機錫試劑)反應

式9化合物，而產生式6之雙芳基化合物。然後將保護基分離而產生其中R^4為羥基之本發明式1化合物。

許多種保護基R^5對熟悉有機合成技藝者為已知的。例如，數種適當之保護基列於"Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.，第2版，John Wiley & Sons, N.Y. 1991]。較佳保護基為與用於製備本發明化合物之反應條件相容者。此保護基之實例為低碳烷基直鏈或分支酯(例如，甲基($R^5 = CH_3$)、乙基($R^5 = CH_2CH_3$)、或第三丁基($R^5 = CCH_3)_3$)酯)，或苄酯($R^5 = CH_2C_6H_5$)。

略圖2



化合物5中脫離基LG之親核性置換可藉任何習知方法進行。例如，在其中LG表示脫離基氯、溴、或碘之情形，反應可方便地藉由在約室溫至約100度間之溫度，在惰性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)中，在鹼(如鹼金屬氫化物(例如，氫化鈉)或鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鉀))存在下，以化合物7處理化合物5而進行。

式9化合物(其中X表示脫離基，如碘、溴、或三氟甲磺酸基)與式10化合物(其中Y表示硼酸、硼酸酯、三甲錫、或三正丁錫)反應產生式6化合物，可使用一般熟悉此技藝者已知之鈴木或Stille偶合條件進行。例如，此反應可方便地藉

由在約室溫至約100度間，而且較佳為在約室溫至約50度間之溫度，在方便之惰性溶劑(如極性非質子溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)或醚(例如，二噁烷)或水)中，在催化量之鈀(0)錯合物(例如，肆(三苯膦)鈀(0))或可原處還原產生鈀(0)之化合物(例如，乙酸鈀(II)或貳(三苯膦)-氯化鈀(II))存在下，在催化量之膦配位子(例如，三鄰甲苯膦或三第三丁膦)之視需要附帶存在下，亦在無機鹼(例如，鹼金屬碳酸鹽、碳酸氫鹽或磷酸鹽(例如，磷酸鉀或碳酸鈉))存在下，反應式9化合物(其中X表示碘)與式10化合物(其中Y表示$B(OH)_2$)而進行。

藉由將羧酸保護基去保護而將化合物6(其中R^5表示常用於保護羧酸之保護基)轉化成化合物1係使用有機合成領域已知之反應條件進行，而且其中許多種列於"Protective Groups in Organic Synthesis" [Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.，第2版，John Wiley & Sons, N.Y. 1991]。例如，在其中R^1為甲基或乙基之情形，反應可方便地藉由在適當溶劑(如四氫呋喃、甲醇與水之混合物)中，以一當量鹼金屬氫氧化物(如氫氧化鉀、氫氧化鈉、或氫氧化鋰，較佳為氫氧化鋰)處理化合物而進行。反應可在約0度至約室溫間之溫度進行，較佳為在大約室溫。至於另一個實例，在其中R^5為可在酸性條件下分離之基(如第三丁基)之情形，此酯可經強無機酸(例如，氫鹵酸，如氫氯酸或氫溴酸)或強有機酸(例如，鹵化烷屬烴羧酸，如三氟乙酸)等處理。此反應係方便地在惰性有機溶劑(如二氯甲烷)存在下，及在約0度與約室溫間

之溫度(較佳為在大約室溫)進行。至於最終(但非限制)實例，在其中R^5為可藉催化氫化分離之基，及其餘分子對此條件為安定的之進一步條件之情形，此反應可藉由在大約室溫及在大氣壓力下，在惰性溶劑(例如，醇，如乙醇)存在下，在貴重金屬觸媒(如鈀於碳上)存在下氫化而進行。

原料：式4化合物

許多種式4化合物為已知化合物且可依照文獻步驟合成。一些實例包括於表中。

名稱	**參考資料**
3-烯丙基-聯苯-4-醇	White等人之*J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3271
4'-溴-聯苯-4-醇	Bell等人之*J. Chem. Soc.* **1927**, 1131
2-(4-溴-聯苯)-嘧啶-5-醇	Kizner, T. A.等人之*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1990**, 801
4'-丁氧基-聯苯-4-醇	Pollino, Joel M.之*Synthesis* **2002**, 1277
3-第三丁基-聯苯-4-醇	Davis B. R.等人之*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1499
5-(4-第三丁基-苯基)-噻吩-3-醇	Hunter, G. A.等人之J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1995**, 1209
2-氯-聯苯-4-醇	Mattingly, P. G.等人之美國專利第5,145,790號
3-氯-聯苯-4-醇	Burckhalter等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1894
4'-氯-聯苯-4-醇	Abernethy等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1464
2',5'-二氯-聯苯-4-醇	Reich, I. L.等人之*J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3721
3,4'-二氯-聯苯-4-醇	Abernethy等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1464
3,5-二氯-聯苯-4-醇	Colbert等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2128
3,2'-二乙基-聯苯-4-醇	Schroetter, E.等人之*Pharmazie* **1974**, *29*, 374
2',4'-二氟-聯苯-4-醇	Hannah, J.等人之*J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1093

名稱	參考資料
4'-乙基-聯苯-4-醇	Leigh, T.等人之英國專利第1121722號
4'-氟-聯苯-4-醇	Takatsu, H.等人之*Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1984**, *108*, 157
4'-氟-3-甲基-聯苯-4-醇	Hannah, J.等人之*J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1093
6-(4-氟-苯基)-聯苯-3-醇	Walford, G. L.等人之*J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 339
4'-羥基-聯苯-4-甲醛	Revell, J. D.之*Org. Lett.* **2002**, *4*, 3071
1-(4'-羥基-聯苯-4-基)-乙酮	Boy, P.之*J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4482
4'-碘-聯苯-4-醇	Angeletti等人之*Gazz. Chim. Ital.* **1928**, *58*, 634
4'-甲氧基-聯苯-4-醇	Sakurai, H.等人之*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721
5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-醇	Pinkin, L. D.等人之*Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1987**, *23*, 345
3-甲基-聯苯-4-醇	Colbert等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 270
4'-甲基-聯苯-4-醇	Colbert等人之 *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 270
2'-硝基-聯苯-4-醇	Schultz等人之*Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *209*, 351
3-硝基-聯苯-4-醇	Behre, H.之WO 0177061號專利
4'-硝基-聯苯-4-醇	Bell等人之*J. Chem. Soc.* **1926**, 3047
2-(4-硝基-苯基)-嘧啶-5-醇	Kizner, T. A.等人之*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1990**, 801
6-苯基-吡啶-3-醇	Kurita, J.之*Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3166
2-苯基-嘧啶-5-醇	Maurer, F.等人之美國專利第5,010,193號
5-苯基-噻吩-3-醇	Friedlaender等人之*Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3391
3,5,4'-三氯-聯苯-4-醇	Abernethy等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1464
4'-三氟甲基-聯苯-4-醇	Le Barny, P.等人之*Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1985**, *127*, 413
2',4',6'-三甲基-聯苯-4-醇	Haefelinger, G.等人之Chem. Ber. **1978**, *111*, 1323

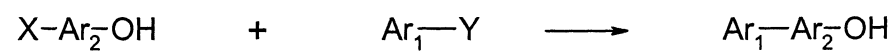
此外，許多種式4化合物為市售，其包括以下：

名稱	供應商

名稱	供應商
2-胺基-4-苯基酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-溴-4-苯基酚	英國Tintagel之Maybridge plc
4-氯-4'-羥基聯苯	奧瑞岡州Portland之TCI America
4,4'-二羥基聯苯	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3,4'-二甲基-聯苯-4-醇	英國Tintagel之Maybridge plc
2-氟-聯苯-4-醇	英國Cornwall之Bionet Research Ltd.
4-氟-4'-羥基-聯苯	英國Abingdon, Oxon之Apin Chemicals Ltd.
4-羥基-2'-硝基聯苯	奧瑞岡州Portland之TCI America
4-羥基-4'-胺基聯苯	英國Abingdon, Oxon之Apin Chemicals Ltd.
4'-羥基-4-聯苯腈	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4'-羥基-4-聯苯羧酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-羥基-4'-甲氧基聯苯	奧瑞岡州Portland之TCI America
4-羥基-4'-硝基聯苯	奧瑞岡州Portland之TCI America
2-碘-4-苯基酚	SALOR，威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-(4'-碘苯基)酚	英國Abingdon,Oxfordshire之Apin Chemicals Ltd.
4-(4-甲基苯基)酚	英國Tintagel之Maybridge plc
4'-羥基-聯苯-4-羧酸甲酯	英國Cornwall之Bionet Research Ltd.
2-硝基-4-苯基酚	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
4-苯基酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich

在文獻中未得知之式4化合物可使用本質已知之反應製備。例如，其可依照略圖3方便地製備。

略圖3



7　　10　　4

式7化合物(其中X表示脫離基，如碘、溴或三氟甲磺酸基)與式10化合物(其中Y表示硼酸、硼酸酯、三甲錫或三正丁錫)反應產生式6化合物，可使用一般熟悉此技藝者已知之

鈴木或Stille偶合條件進行。例如，此反應可方便地藉由在約室溫至約100度間，而且較佳為在約室溫至約50度間之溫度，在方便之惰性溶劑中，如極性非質子溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺)或醚(例如，二噁烷)或水，在催化量之鈀(0)錯合物(例如，肆(三苯膦)鈀(0))或可原處還原產生鈀(0)之化合物(例如，乙酸鈀(II)或貳(三苯膦)-氯化鈀(II))存在下，在催化量之膦配位子(例如，三鄰甲苯膦或三第三丁膦)之視需要附帶存在下，亦在無機鹼(例如，鹼金屬碳酸鹽、碳酸氫鹽或磷酸鹽(例如，磷酸鉀或碳酸鈉))存在下，反應式9化合物(其中X表示碘)與式10化合物(其中Y表示$B(OH)_2$)而進行。至於進一步實例，此反應可依照Sakurai, H.等人之J. Org. Chem. 2002, 67, 2721之條件進行，或者此反應可使用Revell, J. D.與Ganesan, A.之Org. Lett. 2002, 4, 3071之條件在固相上進行。

原料：式5化合物

許多種式5化合物(其中R^5表示常用於保護羧酸之保護基)為已知化合物且可依照文獻步驟合成。一些實例包括於表中。

名稱	參考資料
3-(溴甲基)-苯基-乙酸苄酯	A. Dorville等人之*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2551
4-(溴甲基)-苯基-乙酸苄酯	K. Shen等人之*J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 47311
2-(溴甲基)-苯基-乙酸第三丁酯	C. L. Newton等人之WO 2003011222號專利
2-(溴甲基)-苯基-乙酸乙酯	A. Peyman等人之美國專利第5242908號
3-(溴甲基)-苯基-乙酸乙酯	S. R. Kasibhatla等人之*J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1508

名稱	參考資料
2-(溴甲基)-苯基-乙酸甲酯	J. S. Sawyer等人之*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1200
2-(溴甲基)-苯基-乙酸甲酯	F. Roussi等人之*Tetrahedron* **1998**, *54*, 10363
3-(溴甲基)-苯基-乙酸甲酯	J. H. Musser等人之*J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 96
4-(溴甲基)-苯基-乙酸甲酯	K. C. Santhosh等人之*J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 703
3-[3-(溴甲基)苯基]-丙酸，第三丁酯	A. G. Caldwell與N. Whittaker之美國專利第4204068號
3-[4-(溴甲基)苯基]-丙酸，乙酯	M. Babej等人之德國專利第2331081號
3-[3-(溴甲基)苯基]-丙酸，甲酯	N. A. Norman之美國專利第4084058號
3-[4-(溴甲基)苯基]-丙酸，甲酯	D. V. Patel等人之WO 9623813號專利
4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-乙酸，乙酯	F. Palacios等人之*Org. Prep. Proc. Intl.* **1995, *27*, 603**
2-溴甲基-苯甲酸第三丁酯	Ziegler, T.等人之*Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 569-572
3-溴甲基-苯甲酸第三丁酯	Danho, W.等人之美國專利第5,508,437號
2-溴甲基-苯甲酸甲酯	Dvornikovs, V.等人之*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2160-2167
3-溴甲基-苯甲酸甲酯	Dvornikovs, V.等人之*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2160-2167
5-溴甲基-2-呋喃羧酸乙酯	Tsuboi, S.等人之*Bull. Chem. Soc. Japan* **1987**, *60*, 1807-1812
5-溴甲基-2-呋喃羧酸甲酯	Wityak, J.等人之*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2097-2100
6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯	Scopes, D. I. C.等人之*J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 490-501
2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯	Hallinan, E. A.等人之*Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1-6
5-溴甲基-噻吩-2-羧酸甲酯	Curtin, M. L.等人之*J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 74-95
3-氯甲基-苯甲酸苄酯	Chen, D.-W.等人之*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2796-2803

名稱	參考資料
2-氯甲基-苯甲酸乙酯	Gadient, F.等人之*Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1860-1870
3-氯甲基-苯甲酸甲酯	Matsukawa, T.等人之*Yakugaku Zasshi* **1950**, *70*, 535-537. *Chem. Abs.* 45:36092 (1951)
4-(氯甲基)-2-呋喃乙酸，乙酯	K.-T. Tang等人之*Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1333
5-氯甲基-2-呋喃羧酸正丁酯	Bremner, J. G. M.等人之美國專利第2,450,108號
5-氯甲基-2-呋喃羧酸乙酯	Chakraborty, T. K.等人之*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1317-1320
4-(氯甲基)-2-呋喃丙酸，甲酯	J. S. U與K. T. Kang之*Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 1019
5-(氯甲基)-2-呋喃丙酸，甲酯	J. W. Patterson與J. H. Fried之美國專利第3922289號
4-(氯甲基)-1H-咪唑-1-乙酸，2-丙烯酯，單氫氯酸鹽	V. M. Girijavallabhan等人之*J. Antibiot.*1986, *39*, **1182**
2-(氯甲基)-5-甲基-4-噁唑乙酸，甲酯	S. Shibata等人之WO 9401433號專利
5-(氯甲基)-2-甲基-3-噻吩乙酸，甲酯	M. C. Van Zandt與L. Geraci, Leo.之WO 2003044015號專利
3-(3-氯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸，甲酯	G. Beaton等人之WO 2003015785號專利
4-(氯甲基)-2-噁唑丙酸，乙酯	Y. Momose等人之WO 9803505號專利
2-(氯甲基)-苯基-乙酸甲酯	K. Hirai等人之WO 9700850號專利
4-(氯甲基)-苯基-乙酸甲酯	S. H. Park等人之EP 889020號專利
3-[4-(氯甲基)苯基]-丙酸，乙酯	T. Mase等人之EP 214732號專利
3-[4-(氯甲基)苯基]-丙酸，1-甲基乙酯	Y. Fukuda等人之WO 9747581號專利
6-氯甲基-吡啶-2-羧酸乙酯	Fornasier, R.等人之*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 233-238
6-(氯甲基)-3-吡啶丙酸，乙酯	T. H. Brown之EP 39989號專利
5-氯甲基-噻吩-2-羧酸甲酯	Kozmik, V.等人之*Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 1483-1486
4-(氯甲基)-2-噻吩乙酸，乙酯	K.-T. Tang等人之*Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1333

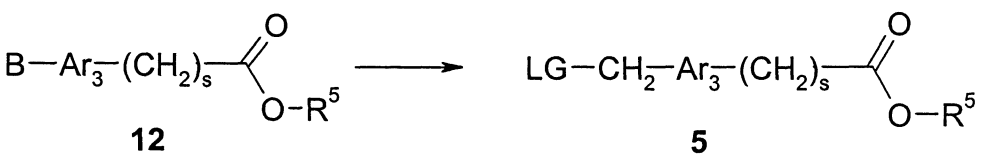
名稱	參考資料
4-(氯甲基)-2-噻吩乙酸，甲酯	M. C. Van Zandt與L. Geraci, Leo.之WO 2003044015號專利
4-(氯甲基)-2-噻吩丙酸，甲酯	K. T. Kang與J. S. U之*Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2647
5-(氯甲基)-2-噻吩丙酸，甲酯	J. W. Patterson與J. H. Fried之美國專利第3922289號
3-碘甲基-苯甲酸甲酯	Fuson, R. C.等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1180-1183
4-(碘甲基)-2-呋喃乙酸，乙酯	K.-T. Tang等人之*Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1333
5-碘甲基-2-呋喃羧酸烯丙酯	Greenspan, P. D.等人之*J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4524-4534
4-(碘甲基)-2-噻吩乙酸乙酯	K.-T. Tang等人之*Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1333
5-甲磺醯氧基甲基-呋喃-2-羧酸乙酯	Summers, J. B., Jr.等人之美國專利第5,486,525號

此外，許多種式5化合物為市售，其包括以下：

名稱	供應商
6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯	馬里蘭州Baltimore之ChemPacific
5-氯甲基-2-呋喃羧酸乙酯	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
5-氯甲基-2-呋喃羧酸甲酯	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-溴甲基-苯甲酸乙酯	康乃狄克州Waterbury之Pfaltz & Bauer, Inc.
2-溴甲基-苯甲酸甲酯	馬里蘭州Baltimore之ChemPacific
3-溴甲基-苯甲酸甲酯	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.

在文獻中未得知亦未市售之式5化合物可方便地藉由有機合成領域已知之反應製備，而且這些反應可通常如略圖4所示。

略圖4



12 **5**

以下敘述三個略圖4表示之反應之實例。如一般熟悉此技

藝者所明瞭，並非所有之反應均可用於製備所有之式5化合物，但是適合製備指定之式5化合物之反應對合成有機化學家為顯而易知的。

例如，式5化合物(其中LG表示氯)可藉由在約室溫至溶劑沸點間之溫度，較佳為在約35度攝氏，在適當之溶劑(例如，鹵化烷屬烴(如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等))中，在路易士酸觸媒(較佳為氯化鋅)存在下，以甲醛及氯化氫處理式12化合物(其中B表示氫)，而藉親電性芳族取代反應由式12化合物(其中B表示氫)製備。此反應明確地限於其中式12化合物在所需之連接點處易傾向親電子性芳族取代之情形，及其中式5化合物對礦物酸與路易士酸為安定的之情形。滿足這些標準之式5化合物之實例對一般熟悉此技藝者為已知的。此反應之實例可發現於Moldenhauer, O.等人之Justus Liebigs Ann. Chem. 1953, 580, 176。

式5化合物(其中LG表示溴)可藉由在適當之溫度，方便地為在溶劑之沸點，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，四氯化碳)或乙腈)中，在觸媒(如偶氮貳(異丁腈)或過氧化苯甲醯基)之視需要附帶存在下，及在光源之視需要附帶存在下，以N-溴琥珀醯亞胺或3,3-二甲基-N,N'-二溴尿囊素處理式12化合物(其中B表示CH_3)；或藉由在以白熱光照射下，在惰性溶劑(如水與芳族烴(例如，苯)或鹵化烷屬烴(例如，氯仿)之混合物)中，以溴處理式12化合物(其中B表示CH_3)而製備。式5化合物(其中LG表示氯)可藉由在適當之溫度，方便地為在溶劑之沸點，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，四

氯化碳)或乙腈)中，在觸媒(如偶氮貳(異丁腈)或過氧化苯甲醯基)之視需要附帶存在下，及在光源之視需要附帶存在下，以N-氯琥珀醯亞胺或氯化硫醯基處理式12化合物(其中B表示CH_3)；或藉由在以白熱光照射下，在惰性溶劑(如水與芳族烴(例如，苯)或鹵化烷屬烴(例如，氯仿或四氯化碳)之混合物)中，以氯處理式12化合物(其中B表示CH_3)而製備。

式5化合物(其中LG表示溴)可藉由在約0度至溶劑沸點間之溫度，方便地為在大約0度，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，二氯甲烷或四氯化碳))中，以三溴化磷或N-溴琥珀醯亞胺與三苯膦之混合物處理式12化合物(其中B表示CH_2OH)而製備。式5化合物(其中LG表示氯)可藉由在約0度至溶劑沸點間之溫度，方便地為在大約0度，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，二氯甲烷或四氯化碳))中，以氯化磺醯基或N-氯琥珀醯亞胺與三苯膦之混合物處理式12化合物(其中B表示CH_2OH)而製備。式5化合物(其中LG表示OSO_2E，其中E表示低碳烷基或芳基)可藉由在約0度至約室溫間之溫度，方便地為在大約0度，在惰性溶劑(如鹵化烴(例如，二氯甲烷))中，在鹼(例如，三乙胺或二乙基異丙胺)存在下，以氯化磺醯基ESO_2Cl(例如，氯化甲磺醯基或氯化對苯磺醯基)處理式12化合物(其中B表示CH_2OH)而製備。式5化合物(其中LG表示碘)可藉由在約50度至約80度間之溫度，方便地為在大約溶劑之沸點，在惰性溶劑(如酮(例如，丙酮或甲乙酮))中，以鹼金屬碘化物(例如，碘化鈉)處理式5化合物

(其中LG表示氯、溴或OSO_2E，其中E表示低碳烷基或芳基)而製備。

原料：式7化合物

許多種式7化合物(其中X表示脫離基，如氯、碘、溴或三氟甲磺酸基)為已知化合物且可依照文獻步驟合成。一些實例包括於表中。

名稱	參考資料
3-溴-4-氯-酚	Liedholm, B.之*Acta Chem. Scand Series B* **1984**, *B38*, 877-894
4-溴-2-氯-酚	Jaeger, R.等人之美國專利第4,223,166號
6-溴-5-氯-吡啶-3-醇	Koch, V.等人之*Synthesis* **1990**, 499-501
4-溴-2,6-二氯酚	Malm, J.等人之WO 02/62780號專利
5-溴-2-羥基-苯-磺醯胺	Meyer, W.等人之美國專利第4,479,821號
4-溴-3-硝基-酚	Lavoie, E. J.等人之美國專利第6,486,167號
3-溴-4-甲基-酚	Jacquesy, J. C.之*J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 110-111
5-溴-2-硝基-酚	Makosza, M.等人之*J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4199-4208
3-溴-酚	Matarasso-Tchiroukhine之E. *Ann. Chim. (Paris)* **1958**, *3*, 405-459 *Chem. Abs.* 53:34694
2-第三丁基-4-碘酚	Tashiro, M.等人之*J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 835-838
3,5-二甲基-4-碘酚	Lu, Y.等人之*Synthesis* **2001**, 1639-1644
3-碘-酚	Noelting與Stricker之*Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3019
5-溴-2-羥基-噻唑-4-羧酸乙酯	Serra, G.等人之*Heterocycles* **1995**, *41*, 2701-2712
5-溴-3-羥基-噻吩-2-腈	Binder, D.等人之*Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 391-395
6-溴-吡啶-2-醇	Wibaut, J. P.等人之*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1940**, *59*, 202-206
6-溴-吡啶-3-醇	den Hertog, H. J.等人之*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1950**, *69*, 1281-1288

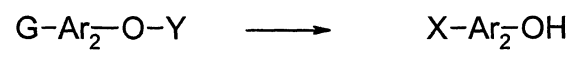
名稱	參考資料
2-氯-4,6-二甲基-嘧啶醇	Hurst, D. T.之*Heterocycles* **1984**, *22*, 79-84
2-氯-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-醇	Dohmori, R.等人之*Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 1908-1914
2-氯-嘧啶-5-醇	Hurst, D. T.等人之*J. Chem. Soc.* **1965**, 7116-7119
6-碘-吡啶-3-醇	Edgar, K. J.等人之*J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5287-5291

此外，許多種式7化合物為市售，其包括以下：

名稱	供應商
4-溴-2-氯-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-溴-2-氯-6-甲基-酚	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
5-溴-2,3-二氟-酚	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
4-溴-3,5-二甲基-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
5-溴-2-羥基-苯甲醯胺	SALOR，威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
5-溴-2-羥基-苯甲醯胺	南卡州West Columbia之Oakwood Products
5-溴-2-羥基-3-硝基-吡啶	南卡州West Columbia之Oakwood Products
3-溴-5-羥基-吡啶	荷蘭Rijswijk之Specs and Biospecs
4-溴-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-氯-3-氟-5-羥基-吡啶	北卡州Durham之Asymchem International, Inc.
5-氯-2-羥基-4,6-二甲基-菸鹼腈	英國Tintagel之Maybridge plc
2-氯-5-羥基-吡啶	北卡州Durham之Asymchem International, Inc.
2-羥基-5-溴-嘧啶	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
4-碘-2-甲基-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-碘-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-碘-酚	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich

在文獻中未得知亦未市售之式7化合物可方便地藉由有機合成領域已知之反應製備，如略圖5所示。

略圖5



13 7

式7化合物可使用有機合成領域已知之反應，由式13化合物製備，其中G與X表示選自氯、溴與碘之相同取代基，及Y表示甲基。許多種這些方法列於"Protective Groups in Organic Synthesis"(Greene, T. W.與Wuts, P. G. M.，第2版，John Wiley & Sons, N.Y. 1991)。例如，式7化合物可藉由以三甲基矽烷基碘處理式13化合物而形成，其中G與X表示選自氯、溴與碘之相同取代基，及Y表示甲基。此反應係方便地在約室溫至溶劑沸點間之溫度，較佳為在約50度，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，氯仿)或乙腈)中進行。或者，式7化合物可藉由在乙酸或水中，將式13化合物與溴化氫在回流加熱而形成，其中G與X表示選自氯、溴與碘之相同取代基，及Y表示甲基。至於第三種替代方案，式7化合物可藉由在約0度至約40度間之溫度，方便地為在大約室溫，在惰性溶劑(如鹵化烷屬烴(例如，氯仿或二氯甲烷))中，以三溴化硼處理式13化合物而形成，其中G與X表示選自氯、溴與碘之相同取代基，及Y表示甲基。

式7化合物(其中X表示氯及X之連接位置對羥基為對位)可藉由在約0度至約35度間之溫度，較佳為在大約室溫，在惰性溶劑(如醚或鹵化烴(例如，氯仿))中，以氯化硫醯基處理式13化合物(其中G表示氫及Y表示氫)而製備。式7化合物(其中X表示溴及X之連接位置對羥基為對位)可藉由在約0

度至約室溫間之溫度，較佳為在大約室溫，在惰性溶劑(如水或四氯化碳或乙酸)中，以溴處理式13化合物(其中G表示氫及Y表示氫)而製備。或者，相同之化合物7(其中X表示溴及X之連接位置對羥基為對位)可藉由在約0度至約室溫間之溫度，較佳為在大約室溫，在惰性溶劑(如鹵化烴(例如，二氯甲烷或氯仿))中，以三溴鹽(例如，三溴化四丁銨或三溴化苄基三甲銨)處理式13化合物(其中G表示氫及Y表示氫)而製備。化合物7(其中X表示碘及X之連接位置對羥基為對位)可藉由在約0度至約室溫間之溫度，較佳為在大約室溫，在無機鹼(如鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鈉)或鹼金屬碳酸鹽(例如，碳酸鈉))存在下，在惰性溶劑(如水)中，以碘或單氯化碘處理式13化合物(其中G表示氫及Y表示氫)而製備。相同之化合物7(其中X表示碘及X之連接位置對羥基為對位)可藉由在接近0度之溫度，在惰性溶劑(如水與醇(例如，甲醇)之混合物)中，以碘化鈉與次氯酸鈉處理式13化合物(其中G表示氫及Y表示氫)而製備。此最後之反應及數種替代方案敘述於Edgar, K. J.與Falling, S. N.之J. Org. Chem. 1990, 55, 5287-5291。

式7化合物(其中X表示氯、溴或碘)可藉由使用有機合成技藝已知之Sandmeyer反應，處理式13化合物(其中G表示NH_2及Y表示氫)而製備。此反應之細節可發現於Hodgson, H. H.之Chem.更新版1947, 40, 251-277，及Nonhebel, D.C.之Copper-catalyzed Single-electron Oxidations and Reductions，化學協會專刊(倫敦)1970, 24, 409-437 ISSN:

0577-618X。例如，可藉由在約-10度至約10度間之溫度，較佳為在大約零度，在水中在礦物酸(例如，氫氯酸或硫酸)存在下，以硝酸鈉處理而將式13化合物(其中G表示NH_2及Y表示氫)轉化成式13之重氮鹽中間物(其中G表示N_2^+及Y表示氫)。不必隔離，然後將此重氮鹽中間物藉由以氯化亞銅(I)處理而轉化成其中X表示氯之式7化合物，以溴化亞銅(I)處理而轉化成其中X表示溴之式7化合物，或以碘化鉀處理而轉化成其中X表示碘之式7化合物。

原料：式10化合物

許多種式10化合物(其中Y表示硼酸、硼酸酯、三甲錫或三正丁錫)為已知化合物且可依照文獻步驟合成。一些實例包括於表中。

名稱	**參考資料**
4-乙醯基-3-氟苯基-硼酸	Holmes-Farley, S. R.等人之美國專利第2003064963號
(5-第三丁氧基-呋喃-2-基)-三甲基-錫烷	Pearce, B. C.之*Syn. Commun.* **1992**, *22*, 1627-1643.
4-正丁基-苯基-硼酸	Glende, C.等人之*Mutation Res.* **2002**, *515*, 15-38
(5-氰基-2-噻吩基)-硼酸	Fensome, A.等人之美國專利第6,355,648號
4-[(二甲胺基)羰基]苯基-硼酸	Gravel, M.等人之*J. Org. Chem* **2002**, *67*, 3-15
3,5-二甲氧基-4-甲基苯基-硼酸	Ishiwata, H.等人之美國專利第2003027814號
2-(2,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咪	Baudoin, O.等人之*J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271
二甲基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咪-2-基)-苯基]-胺	Murata, M.之*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459

名稱	參考資料
2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-吡啶	Cho, J.-Y.等人之*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869
2-(1-乙氧基乙基)-苯基-硼酸	Dale, W. J.等人之*J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2598-2603
2-乙氧基-5-三丁錫基-噻唑	Wang, T.等人之WO 02/062423號專利
(5-乙基-呋喃-2-基)-三甲基-錫烷	Sasabe, M.等人之*Perkin 1* **2000**, 3786-3790
3-羥基-苯基-硼酸	Bean, F. R.與Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4421
6-甲氧基-4-甲基-3-吡啶基-硼酸	Arvanitis, A. G.之*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 289-291
2-甲氧基-苯基-硼酸	Rocca, P.等人之*Tetrahedron* **1993**, *49*, 49-64
2-(4-甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉	Ishiyama, T.等人之*Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450
(5-甲基-呋喃-2-基)-硼酸	Florentin, D.等人之*J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1265-1272
2-甲基-5-(三甲錫基)-噻唑	Wentland, M. P.等人之*J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1580-1596
2-硝基-苯基-硼酸	Groziak, M. P.等人之*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7597-7605
3-吡啶基-硼酸	Fischer, F. C.等人之*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, *93*, 21-24
3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲腈	Sebo, L.等人之*Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 93-113
4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯甲腈	Murata, M.之*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459
1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-乙酮	Fuerster, A.等人之*Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-544
2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-噻唑	Marcuccio, S.等人之美國專利第6399779號
4,4,5,5-四甲基-2-(4-硝基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉	Ishiyama, T.等人之*Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447-3450
3-硫-苯基-硼酸	Li, W.等人之*J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394-5397

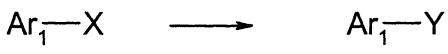
此外，許多種式10化合物(其中Y表示硼酸、硼酸酯、三甲錫或三正丁錫)為市售，其包括以下：

名稱	供應商
3-溴苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-(2-羧乙基)苯基硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
4-羧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-氯苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-氯苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-氰基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2,6-二氟苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3,5-二氟-(三正丁錫基)苯	英國Tintagel之Maybridge plc
2,4-二甲氧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2,5-二甲氧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-(二甲胺基)苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-乙氧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-氟聯苯-4-硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
3-氟苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-氟-2-甲基苯基硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
4-氟-(三正丁錫基)苯	英國Tintagel之Maybridge plc
3-甲醯基呋喃-2-硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
呋喃-2-硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-(羥甲基)苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-(羥甲基)苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-碘苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
(3-異丙基苯基)硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
(2-甲基苯基)硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-甲基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-甲氧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
[(4-甲基磺醯基)苯基]硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
5-甲基噻吩-2-硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-甲基(三正丁錫基)苯	英國Tintagel之Maybridge plc
1-萘硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-硝基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
4-苯氧基苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
2-噻吩硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich

名稱	供應商
噻吩-3-硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
三正丁基(2-呋喃基)錫	Aldrich Chemical Company, Inc.
三丁基(2-甲氧基苯基)錫烷	英國Tintagel之Maybridge plc
三正丁基(2-吡啶基)錫	Lancaster Synthesis Ltd.
2-(三氟甲基)苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3-(三氟甲氧基)苯基硼酸	威斯康辛州Milwaukee之Aldrich
3,4,5-三氟苯基硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
3,4,5-三甲氧基苯基硼酸	英國Lancashire之Lancaster Synthesis Ltd.
三甲基(苯基)錫	Aldrich Chemical Company, Inc.
3-(三正丁錫基)吡啶	英國Tintagel之Maybridge plc
三正丁基(2-噻吩基)錫	Aldrich Chemical Company, Inc.

在文獻中未得知亦未市售之式10化合物(其中Y表示硼酸、硼酸酯、三甲錫或三正丁錫)可藉由熟悉有機合成技藝者已知之步驟合成。例如，此型化合物可方便地由式11化合物(其中X表示溴或碘)依照略圖6，藉由在適合此反應之溫度(例如，對於與烷基鋰反應為在大約-78℃，或對於與鎂反應為在大約室溫)，在適當之惰性溶劑(如醚(如四氫呋喃或二乙醚))中，以烷基鋰(例如，正丁鋰)或鎂(以形成格任亞試劑)處理，繼而以硼酸三烷酯或氯化三烷錫處理形成式10化合物(其中Y各表示$B(OH)_2$或三烷錫)而合成。

略圖6



11 **10**

此外，此反應可在貴重金屬催化下進行。依照此途徑，在貴重金屬觸媒(較佳為鈀觸媒，如肆(三苯膦)鈀(0)或氯化鈀(II)或乙酸鈀(II))存在下，及在催化量之膦配位子(例如，三鄰甲苯膦或三第三丁膦)之視需要附帶存在下，方便地將

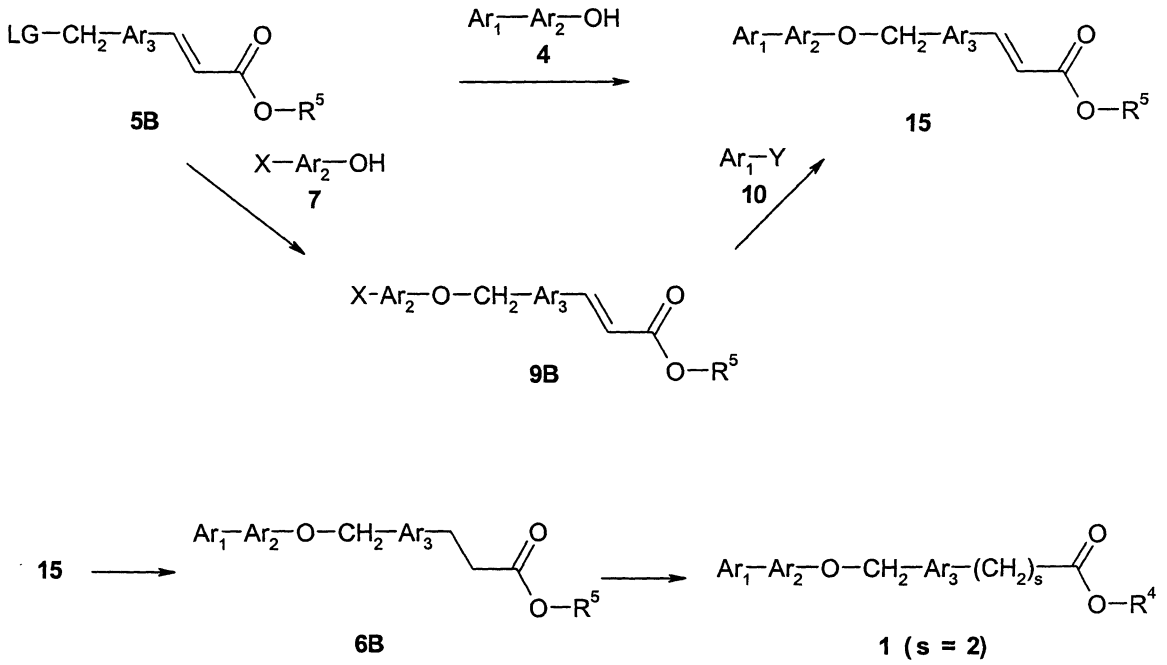
式11化合物與六烷基-二錫烷(如六甲基-二錫烷或六正丁基-二錫烷)或4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃或4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]二氧硼喃基]反應。在與六烷基-二錫烷反應之情形，此反應視情況地在有機鹼存在下進行，例如，第三胺(例如，三乙胺)，而在與二氧硼喃反應之情形，此反應係在無機鹼(例如，氟化銫或乙酸鉀，較佳為乙酸鉀)存在下進行。此反應方便地在約室溫至約100度間之溫度，而且較佳為在約室溫至約50度間之溫度，在適當之惰性溶劑(如極性非質子溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碸或乙腈)或芳族烴(例如，甲苯))中進行。至於另外之實例，可依照用於以下刊物指定反應條件：Baudoin, O.等人之J. Org. Chem. Soc. 2000, 65, 9268-9271；Ishiyama, T.等人之Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3447-3450；Hylarides, M. D.之J. Organomet. Chem. 1989, 367, 259-265；Read, M. W.等人之Org. Lett. 2000, 2, 3201-3204；Ishiyama, T.等人之Tetrahedron 1997, 57, 9813-9816；Fuerster, A.等人之Org. Lett. 2002, 4, 541-544。

其中s表示2之本發明化合物之製備

除了上述用於製備本發明化合物之方法，另外之方法可用於製備其中s表示2之式1化合物，如略圖7所示。依照此製程，直接藉由以式4化合物親核性置換，或藉由依照鈴木偶合法經中間物9B，將式5B化合物轉化成式15化合物。此親核性置換及鈴木偶合反應類似以上所述。

略圖7

略圖7



式15化合物可藉由使用貴重金屬觸媒氫化而轉化成式6B化合物。此反應可藉由在大約室溫及在大氣壓力下，在惰性溶劑(例如，醇，如乙醇)存在下，在貴重金屬觸媒(如鈀於碳上)存在下，以氫氣處理式15化合物而進行。

式6B化合物可藉由分離保護基R^5而轉化成其中s表示2之式1化合物。適合進行此反應之條件敘述於以上式6化合物成為式1化合物之轉化。

原料：式5B化合物

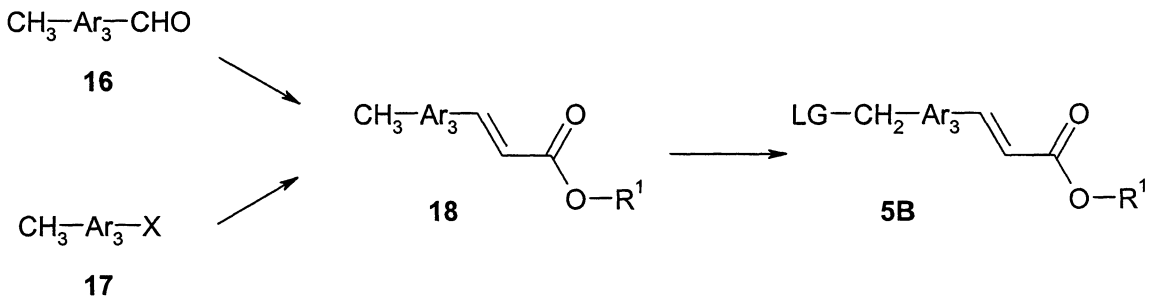
許多種式5B化合物為已知化合物且可依照文獻步驟合成。實例包括於表中。

名稱	參考資料
(2E)-3-[2-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	H. Juteau等人之*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 747
(2E)-3-[2-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，第三丁酯	D. A. Price之*Synlett* **1999**, 1919
(2E)-3-[3-(溴甲基)-2-吡啶基]-2-丙烯酸，乙酯	Y. Gareau等人之WO 9947497號專利

名稱	參考資料
(2E)-3-[4-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	P. L. Beaulieu等人之WO 2003010141號專利
(2E)-3-[4-(氯甲基)-5-甲基-2-噁唑基]-2-丙烯酸，乙酯	Y. Momose等人之WO 2004024705號專利
(2E)-3-[4-(氯甲基)苯基]-2-丙烯酸，乙酯	H. U. Blaser 等人之EP 40177號專利
(2E)-3-[5-(溴甲基)-3-呋喃基]-2-丙烯酸，甲酯	L. M. Pevzner等人之*Zhurnal Obshchei Khimii* **1997**, *67*, 1710
3-[3-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	D. A. R. Happer之*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 843
3-[3-(氯甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	D. A. R. Happer之*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 843
3-[4-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	H. Ohnishi等人之EP 501876號專利
3-[4-(溴甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	D. V. Patel等人之WO 9623813
3-[4-(氯甲基)苯基]-2-丙烯酸，甲酯	D. A. R. Happer *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 843

在文獻中未得知之式5B化合物可藉任何方便之方法製備。例如，其可方便地依照略圖8，由式16之芳基-羧甲醛或由式17之鹵芳族開始而製備。

略圖8



式16化合物可藉由與磷反應產生Wittig反應，或在Horner-Wadsworth-Emmons反應中與膦酸酯反應，而轉化成式18化合物。這些反應均為一般熟悉此技藝者所已知，而且進一步資訊可發現於，例如，"Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations"

[R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., N.Y. 1989，第173-184頁]及"Advanced Organic Chemistry" [J. March，第3版，Wiley Interscience, NY, 1985]。例如，式16化合物可在室溫附近之溫度，在惰性溶劑(如二氯甲烷或四氫呋喃或苯)中，以芳基(三苯亞膦基)-乙酸酯(如甲基(三苯亞膦基)乙酸酯)處理，而產生式18化合物。至於進一步之實例，式16化合物可在室溫附近之溫度，在惰性溶劑(如N,N-二甲基甲醯胺或二噁烷或四氫呋喃)中，在鹼(如氫化鈉或碳酸銫或碳酸鉀或乙氧化鈉)存在下，以膦基乙酸酯(如膦基乙酸三乙酯)處理，而產生式18化合物。

式17化合物(其中X表示可在經貴重金屬催化之偶合反應(如Heck反應)中作為脫離基之基)可藉由在貴重金屬催化下，與丙烯酸酯反應而轉化成式18化合物。例如，此反應可藉由在約室溫至約110度間之溫度，較佳為在大約100度，在惰性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺或乙腈)中，在鈀(0)來源(如乙酸鈀(II))存在下，在膦(如三苯膦或三鄰甲苯膦，較佳為三鄰甲苯膦)之視需要附帶存在下，在鹼(其可為有機鹼(例如，三乙胺)或無機鹼(例如，碳酸鉀、碳酸氫鈉、乙酸鉈(I)或乙酸銀))存在下，在相轉移觸媒(如氯化四正丁銨)之視需要附帶存在下，以丙烯酸酯(如丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯)處理式17化合物而進行。

式18化合物可藉由在惰性溶劑(如鹵化烴或鹵烴(如四氯化碳))中，在催化量之過氧化苯甲醯基或偶氮雙異丁腈(AIBN)存在下，以鹵化劑(如N-溴琥珀醯亞胺)處理之而轉

化成式5b化合物。此反應方便地在溶劑沸點附近之溫度或約80度(視何者較低)進行。

糖原合成酶因本發明化合物而活體外活化可藉以下之測試證明：

將每井12微升之含糖原(4.32毫克/毫升)、21.6 mM之UDP-葡萄糖、21.6 mM之磷(烯醇)丙酮酸酯、與2.7 mM之NADH於30 mM之甘胺醯甘胺酸，pH 7.3緩衝液之基質溶液，加入聚苯乙烯384井檢驗板(BD Biosciences)中。將於30 mM之甘胺醯甘胺酸中濃度不同(0-57 μM)，pH 7.3，40 mM之KCl，20 mM之$MgCl_2$加9.2%之DMSO之化合物溶液(8微升/井)加入此檢驗板(第5-24管)。將含糖原合成酶(16.88微克/毫升)、丙酮酸酯激酶(0.27毫克/毫升)、乳酸酯脫氫酶(0.27毫克/毫升)於50 mM之Tris-HCl，pH 8.0，27 mM DTT，與牛血漿酪蛋白(BSA，0.2毫克/毫升)之酶溶液(12微升/井)加入此檢驗板(第3-24管)。至於空白對照，將無糖原合成酶之酶溶液加入第1-2管之上半井中。除了酶溶液，將已知之活化劑，葡萄糖6-磷酸酯(18.9 mM)，加入第1-2管之下半井。在37℃培養反應混合物。然後每3分鐘至總共30分鐘，在Tecan Ultra讀取機上以340奈米讀取此檢驗板。

酶活性(有或無化合物)係藉反應速率計算且以每分鐘之光學密度變化(ΔOD)表示。濃度不同之化合物之糖原合成酶刺激百分比係以下式計算：

刺激% = 100 * R_s/R_t，

其中R_s為在化合物存在下之酶反應速率，及R_t為無化合物

存在下之酶反應速率。

SC2.0定義為刺激200%之酶活性所需之化合物濃度。本發明之較佳化合物具有0.1至100 μM範圍，較佳為0.1至20 μM範圍之SC2.0值。

在以上使用代表性式I化合物作為測試化合物之測試中得到之結果編列於下表中。

名稱	**SC2.0**
1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-L-吡咯啶-2-羧酸	1.4 μM
1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸	16.3 μM
2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸	10.3 μM
2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸	14.9 μM
2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸	3.1 μM
3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸	3.8 μM
3-(4'-甲氧基溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸	9.6 μM
5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸	0.8 μM
5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸	14.9 μM
5-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸	12.7 μM

實例

以下之實例描述用於合成本發明之化合物及調配物之較佳方法。

中間物1：2-溴甲基-苯甲酸甲酯

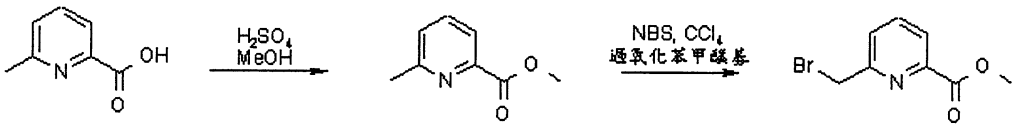


$C_9H_{10}O_2$
150.179

$C_9H_9BrO_2$
229.075

將鄰甲苯酸甲酯(13.5克，89.9毫莫耳)、NBS(17.6克，98.9毫莫耳)、與過氧化苯甲醯基(50毫克，0.2毫莫耳)於四氯化碳(250毫升)之混合物在回流加熱渡過週末。使反應混合物冷卻，然後將其過濾。將溶劑在低壓下蒸發且將殘渣以3%乙酸乙酯/己烷溶離而藉層析術純化，產生2-溴甲基-苯甲酸甲酯(7.7克，37%)如白色固體。1HNMR (CDCl3): δ 7.97 (dd, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). MS (APCI+): 231 (100), 229 (93)。

中間物2：6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯



$C_7H_5NO_2$
137.139

$C_8H_9NO_2$
151.166

$C_8H_8BrNO_2$
230.063

步驟1：6-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯

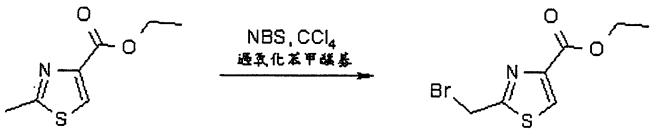
將6-甲基-吡啶-2-羧酸(10克，72.9毫莫耳)與濃硫酸(3.5毫升)於甲醇(300毫升)之混合物在回流加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫且在低壓下濃縮。將殘渣倒入碳酸氫鈉飽和水溶液(250毫升)中，及以乙酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將組合有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾，及蒸發而產生6-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(6.5克，59%)如無色油。^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J

= 7.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

步驟2：6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯

依照Wells, G. J.等人(WO 94/11398號專利)製備6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯：將6-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(6.5克，43.0毫莫耳)、過氧化苯甲醯基(25毫克，0.1毫莫耳)與NBS(8.5克，47.8毫莫耳)於四氯化碳(250毫升)之混合物在回流加熱過夜。將反應混合物冷卻至室溫，過濾，蒸發，及在急驟矽膠上以15%乙酸乙酯/己烷溶離而藉層析術純化，產生6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(2.0克，20%)如白色固體。^{1}HNMR (CDCl3): δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). MS (APCI+): 231 (45), 235 (42)。

中間物3：2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯



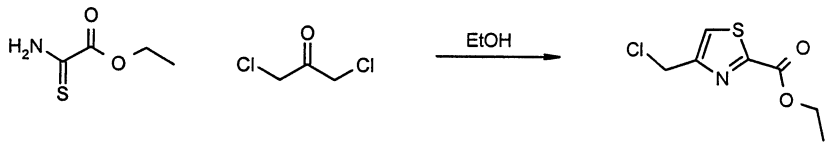
$C_7H_9NO_2S$
171.219

$C_7H_8BrNO_2S$
250.115

依照Kindon, N等人(美國專利第6,162,808號)製備2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯：將2-甲基-噻唑-4-羧酸(得自英國Tintagel之Maybridge plc；9.8克，57.2毫莫耳)、過氧化苯甲醯基(40毫克，0.165毫莫耳)與NBS(8.5克，47.8毫莫耳)於四氯化碳(250毫升)之混合物在回流加熱渡過週末。將反應混合物冷卻至室溫且在低壓下蒸發。使粗材料在乙酸乙酯與水之間分布。將有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾，蒸發，及在急驟矽膠上以20%乙酸乙酯/己烷溶離而藉層析術純化，

產生2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(4.4克，31%)如橙色油。^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 9.23 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (APCI+): 252 (100), 250 (90)。

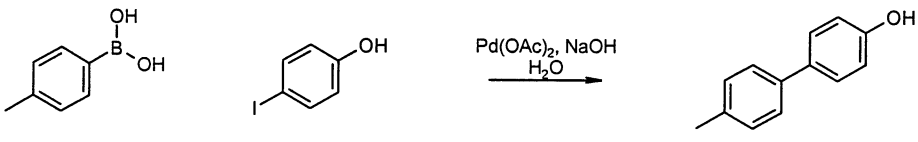
中間物4：4-氯甲基-噻唑-2-羧酸乙酯



$C_4H_7NO_2S$ 133.170　　$C_3H_4Cl_2O$ 126.971　　$C_7H_8ClNO_2S$ 205.664

依照Summers, J. B., Jr.等人(美國專利第5,486,525號)製備4-氯甲基-噻唑-2-羧酸乙酯：將硫草醯胺酸乙酯(7.0克，52.6毫莫耳)與1,3-二氯丙酮(7.0克，55.1毫莫耳)於乙醇(300毫升)之混合物在回流加熱過夜。將溶劑在低壓下蒸發，及使粗材料在二氯甲烷與碳酸氫鈉水溶液之間分布。將有機層乾燥(硫酸鎂)，過濾，蒸發，及在急驟矽膠上以15%乙酸乙酯/己烷溶離而藉層析術純化，產生4-氯甲基-噻唑-2-羧酸乙酯(4.0克，37%)如橙色油。^{1}HNMR ($CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS (APCI+): 206 (100)。

中間物5：4'-甲基-聯苯-4-醇



$C_7H_9BO_2$ 135.960　　C_6H_5IO 220.011　　$C_{13}H_{12}O$ 184.240

將乙酸鈀(II)(52毫克，0.23毫莫耳)加入4-碘酚(5.00克，22.7毫莫耳)、4-甲基-苯基-硼酸(3.4克，25.0毫莫耳)、氫氧

化鈉(3.6克，90毫莫耳)、與水(9毫升)之混合物。將混合物以水(9毫升)稀釋兩次以利於攪拌。發生放熱，而且在15分鐘後內溫為50℃。將反應混合物冷卻至室溫且使之攪拌過夜，及將固體濾出，以水清洗，及溶於乙酸乙酯。將有機溶液以水清洗，以1 M NaOH清洗三次，然後再以水清洗直到洗液為中性。然後將溶液乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發而產生4'-甲基-聯苯-4-醇(2克，48%)。

中間物6：5-(4-碘-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯



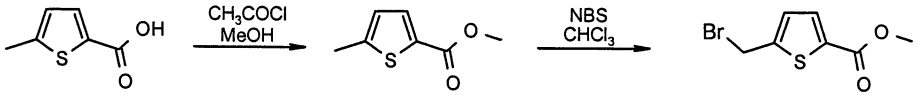
C_6H_5IO
220.011

C_7H_7ClO3
174.585

$C_{13}H_{11}IO_4$
358.135

將4-碘酚(10.08克，45.8毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)之溶液加入氫化鈉(60%；1.65克，41.2毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)之冰浴冷卻懸浮液。將冰浴移除且將混合物攪拌1小時。再度將混合物冷卻至~5℃且加入5-(氯-甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯(4.00克，22.9毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(60毫升)之溶液。將反應混合物在室溫攪拌過夜，然後將溶劑在低壓下蒸發且加入水。將混合物以乙酸乙酯萃取三次且將組合有機層以1 M NaOH清洗兩次，及各以水與鹽水清洗一次。將有機溶液乾燥(硫酸鎂)，過濾，蒸發，及使用Biotage 65 L純化系統，以3%二氯甲烷/甲苯溶離而純化，產生5-(4-碘-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯(2.3克，28%)如白色固體，及一些混合部份。

中間物7：5-溴甲基-噻吩-2-羧酸甲酯



$C_6H_6O_2S$
142.178

$C_7H_8O_2S$
156.205

$C_7H_7BrO_2S$
235.101

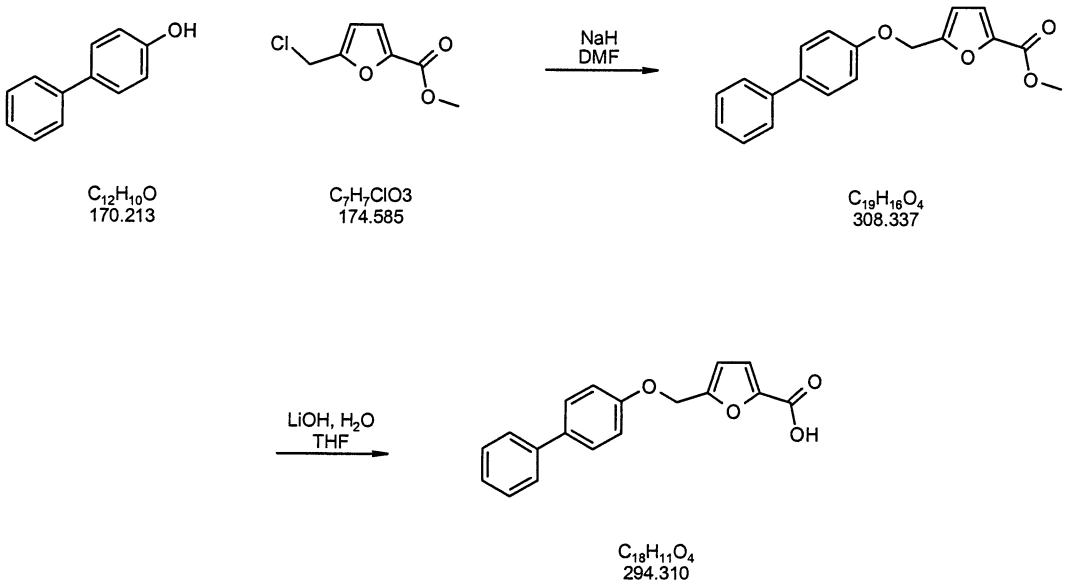
步驟1：5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯

將氯化乙醯基(5毫升)加入甲醇(40毫升)之0℃溶液且使此溶液加溫至室溫。加入5-甲基-噻吩-2-羧酸(Lancaster；1.58克，11.1毫莫耳)且使溶液在室溫攪拌渡過週末。將溶劑在低壓下蒸發且加入乙酸乙酯。將溶液以碳酸氫鈉水溶液萃取且將水層以乙酸乙酯反萃取。將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發而產生5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯(1.40克，81%)如黃色油。

步驟2：5-溴甲基-噻吩-2-羧酸甲酯

將N-溴琥珀醯亞胺(Aldrich；1.70克，9.6毫莫耳)與催化量之過氧化苯甲醯基加入5-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯(1.40克，9.0毫莫耳)於氯仿(15毫升)之溶液。將反應混合物在氬下在回流(~60℃)攪拌3小時，然後經Celite™過濾及在低壓下蒸發而產生5-溴甲基-噻吩-2-羧酸甲酯(2克)如黃色油，其無進一步純化而直接用於次一步驟。

中間物8：5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_{10}O$
170.213

C_7H_7ClO3
174.585

$C_{19}H_{16}O_4$
308.337

$C_{18}H_{11}O_4$
294.310

步驟1：5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯

將N,N-二甲基甲醯胺(400毫升)加入已以己烷清洗之氫化鈉(60%分散液；~16克，0.4莫耳)。將混合物冷卻至~5℃，然後加入4-苯基酚(73.12克，0.43毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(150毫升)之溶液。使混合物在室溫攪拌2.5小時，然後加入5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(25克，0.14毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)之溶液。將反應混合物在~105℃加熱2小時，然後使之冷卻，在低壓下蒸發，及加入水。將混合物以乙酸乙酯萃取三次，及將組合有機層以飽和鹽水清洗，乾燥(硫酸鎂)，過濾，蒸發，及使用Biotage 75L純化系統，以0-10%二氯甲烷/甲苯溶離而純化，產生5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯(20.5克，46%)

步驟2：5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸

將氫氧化鋰單水合物(5.10克，121.5毫莫耳)於水(50毫升)之溶液加入5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯(15.00克，48.6毫莫耳)於四氫呋喃(450毫升)之溶液。將反應混合

物在室溫攪拌72小時。將溶劑蒸發及加入水。將混合物以醚萃取三次。將不溶性白色固體濾出。將水溶液之pH調整至3且將所得混合物以乙酸乙酯(3 x 500毫升)萃取。將組合有機層以50%飽和鹽水清洗，然後在低壓下蒸發而產生5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(12.0克，84%)如白色固體。

用於製備雙芳氧基甲基芳烴-羧酸之一般步驟A

將碳酸鉀(150毫克，1.09毫莫耳)加入酚(0.30毫莫耳)於DMF(0.7毫升)之溶液，及將混合物攪動15分鐘。加入碘化鉀(4.5毫克，0.093毫莫耳)及氯-或溴甲基芳烴羧酸酯(0.41毫莫耳)於DMF(0.7毫升)之溶液。將所得混合物在80℃攪動2日。使反應混合物冷卻至室溫，及在乙酸乙酯(15毫升)與氫氧化鉀水溶液(1 M，15毫升)之間分布。使有機層通過硫酸鎂墊且真空乾燥而產生低碳烷酯。

將此低碳烷酯溶於四氫呋喃：甲醇：水(3:1:1)。加入氫氧化鋰單水合物(4當量)。將所得混合物在75℃攪動2日然後在低壓下蒸發，及使殘渣在乙酸乙酯(15毫升)與氫氧化鉀水溶液(0.5 M，15毫升)之間分布。將水層分離，藉由加入1 M HCl而酸化至pH 1，及以乙酸乙酯萃取兩次。使有機層通過硫酸鎂墊且真空乾燥。

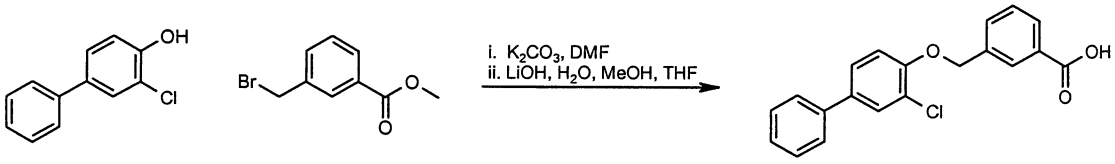
用於製備雙芳氧基甲基芳烴-羧酸之一般步驟B

將碳酸鉀(150毫克，1.09毫莫耳)加入酚(0.30毫莫耳)於DMF(0.7毫升)之溶液，及將混合物攪動15分鐘。加入碘化鉀(4.5毫克，0.093毫莫耳)及氯-或溴甲基芳烴羧酸酯(0.41

毫莫耳)於DMF(0.7毫升)之溶液。將所得混合物在80℃攪動2日。使反應混合物冷卻至室溫，及在乙酸乙酯(15毫升)與氫氧化鉀水溶液(1 M，15毫升)之間分布。使有機層通過硫酸鎂墊且真空乾燥而產生低碳烷酯。

將此低碳烷酯溶於四氫呋喃：甲醇：水(3:1:1)。加入氫氧化鋰單水合物(4當量)。將所得混合物在75℃攪動2日然後在乙酸乙酯(15毫升)與氫氧化鉀水溶液(0.5 M，15毫升)之間分布。將水層分離，藉由加入1 M HCl而酸化至pH 1，及以乙酸乙酯萃取兩次。使有機層通過硫酸鎂墊且真空乾燥。

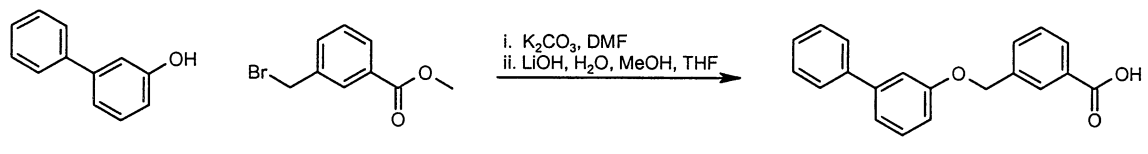
實例1：3-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_9H_9BrO_2$ 229.075　　$C_{20}H_{15}ClO_3$ 338.794

使用一般步驟A，由2-氯-4-苯基酚(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：76毫克。質譜MH+ = 339。

實例2：3-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸

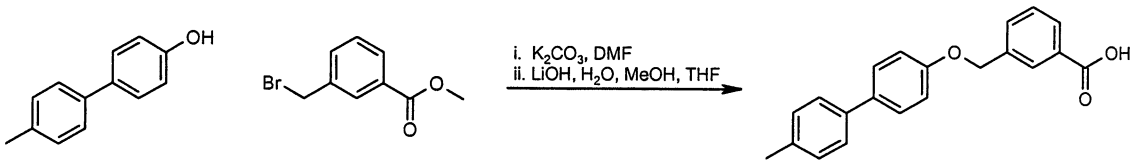


$C_{12}H_{10}O$ 170.213　　$C_9H_9BrO_2$ 229.075　　$C_{20}H_{16}O_3$ 304.349

使用一般步驟A，由3-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee

之Aldrich)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(聯苯-3-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：76毫克。質譜(ES) MH+ = 305。

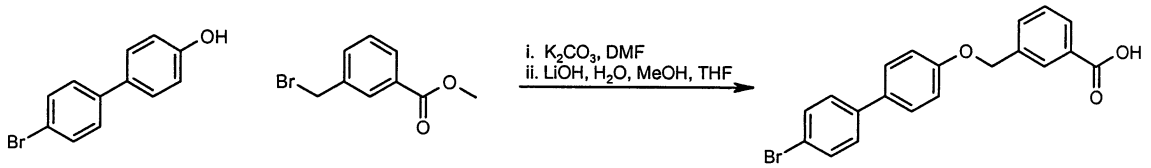
實例3：3-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



$C_{13}H_{12}O$ 184.240　　$C_9H_9BrO_2$ 229.075　　$C_{21}H_{18}O_3$ 318.376

使用一般步驟A，由4'-甲基-聯苯-4-醇(得自英國Cornwall，Tintagel之Maybridge plc或得自中間物5)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：66毫克。質譜(ES) MH+ = 319。

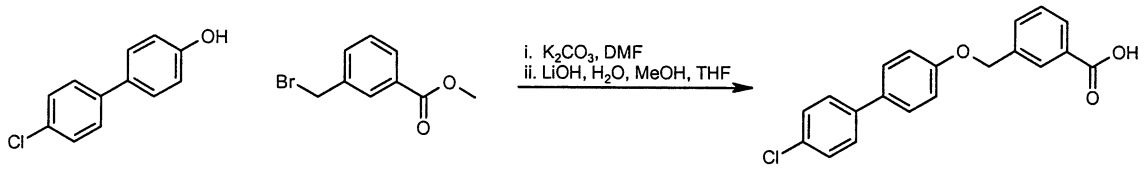
實例4：3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



$C_{12}H_9BrO$ 249.109　　$C_9H_9BrO_2$ 229.075　　$C_{20}H_{15}BrO_3$ 383.245

使用一般步驟A，由4-溴-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：91毫克。質譜(ES) MH+ = 383。

實例5：3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



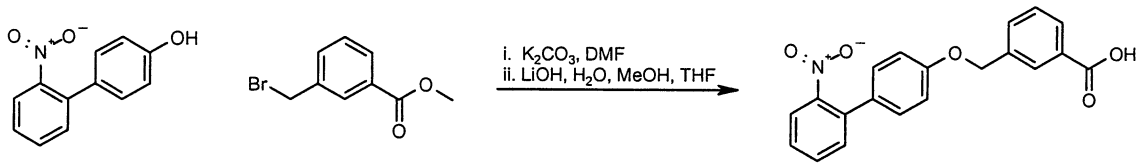
$C_{12}H_9ClO$
204.658

$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{20}H_{15}ClO_3$
338.794

使用一般步驟A，由4-氯-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：80毫克。質譜(ES) MH+ = 339。

實例6：3-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



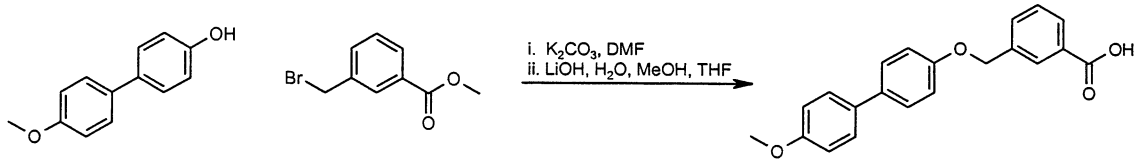
$C_{12}H_9NO_3$
215.210

$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{20}H_{15}NO_5$
349.346

使用一般步驟A，由4-羥基-2'-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：82毫克。質譜(ES) MH+ = 350。

實例7：3-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



$C_{13}H_{12}O_2$
200.239

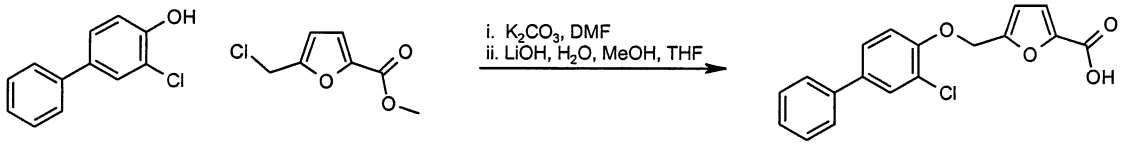
$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{21}H_{18}O_4$
334.375

使用一般步驟A，由4-羥基-4'-甲氧基聯苯(得自奧瑞岡州

Portland之TCI America)與3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(得自英國Lancashire，Morcambe之Lancaster Synthesis Ltd.)製備3-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：73毫克。質譜(ES) MH+ = 335。

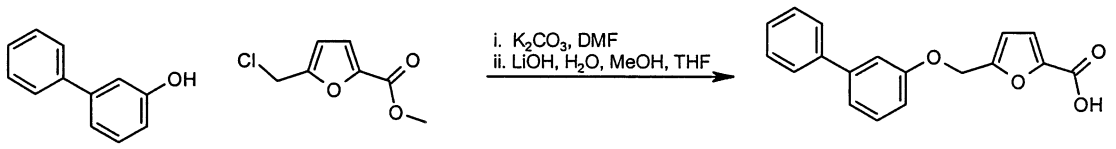
實例8：5-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{13}ClO_4$ 328.755

使用一般步驟A，由2-氯-4-苯基酚(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：66毫克。質譜(ES) MH+ = 329。

實例9：5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸

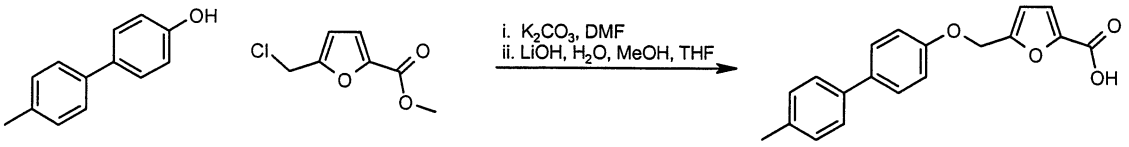


$C_{12}H_{10}O$ 170.213　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{14}O_4$ 294.310

使用一般步驟A，由3-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(聯苯-3-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：67毫克。質譜(ES) MH+ = 295。

實例10：5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸

方法1.得自4'-甲基-聯苯-4-醇與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯

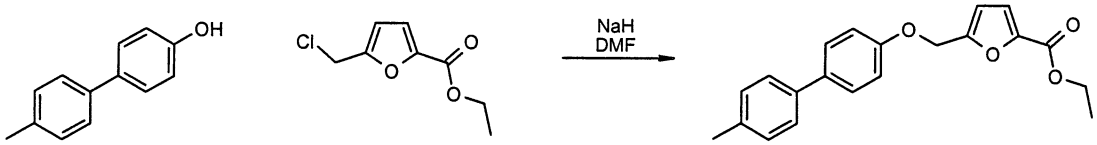


$C_{13}H_{12}O$
184.230

$C_7H_7ClO_3$
174.585

$C_{19}H_{16}O_4$
308.337

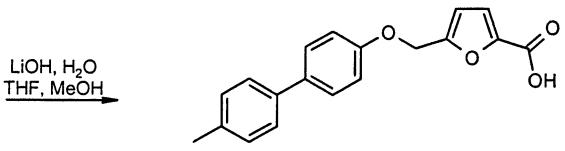
使用一般步驟A，由4'-甲基-聯苯-4-醇(購自英國Cornwall，Tintagel之Maybridge plc或得自中間物5)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：47毫克。質譜(ES) MH+ = 309。



$C_{13}H_{12}O$
184.240

C_8H_9ClO3
188.612

$C_{21}H_{20}O_4$
336.391



$C_{19}H_{16}O_4$
308.337

方法2.

步驟1：5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸乙酯

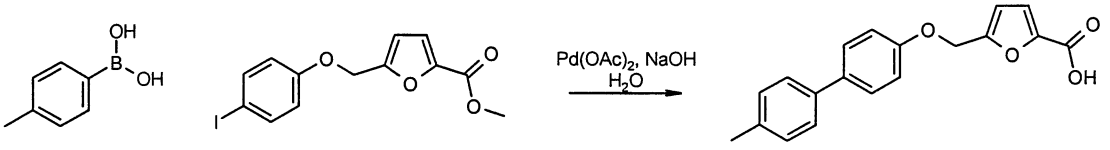
將4'-甲基-聯苯-4-醇(中間物5；2.0克，10.9毫莫耳)加入氫化鈉(60%分散液；384毫克，9.6毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)之懸浮液，而且在-5℃攪拌20分鐘。加入5-(氯-甲基)-呋喃-2-羧酸乙酯(1.6克，8.5毫莫耳)於N,N-二甲基甲

醯胺(60毫升)之溶液且在室溫將反應混合物攪拌過夜。使溶劑在低壓下蒸發且使殘渣在水與乙酸乙酯之間分布。將水層以乙酸乙酯萃取兩次，及將組合有機層以水與鹽水清洗，乾燥(硫酸鈉)，過濾，蒸發，及層析，以0-50%二氯甲烷/己烷溶離，而產生5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸乙酯(2.4克，84%)。

步驟2：5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸

將5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸乙酯(2.00克，5.9毫莫耳)於四氫呋喃(30毫升)與甲醇(10毫升)之溶液加入氫氧化鋰單水合物(0.476克，11.3毫莫耳)於水(15毫升)之溶液。加入甲醇(5毫升)與四氫呋喃(10毫升)，及在室溫將反應混合物攪拌過夜。將溶劑蒸發，及將殘渣懸浮於水中且以1 M HCl酸化至pH 2.5。將所得白色固體濾出，及在乙酸乙酯中懸浮兩次且蒸發而產生5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(1.6克，88%)如白色固體。

方法3. 得自5-(4-碘-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯與4-甲基-苯基-硼酸



$C_7H_9BO_2$
135.960

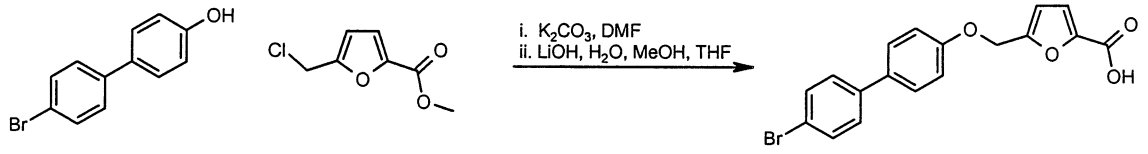
$C_{13}H_{11}IO_4$
358.135

$C_{19}H_{16}O_4$
308.337

將5-(4-碘-苯氧基甲基)-呋喃-2-羧酸甲酯(中間物6；100毫克，0.28毫莫耳)、4-甲基-苯基-硼酸(42毫克，0.31毫莫耳)、氫氧化鈉(45毫克，1.13毫莫耳)、乙酸鈀(II)(2毫克，

0.01毫莫耳)、與水(10毫升)之混合物在~50℃加熱過夜。將混合物過濾且將殘渣以水、乙酸乙酯、二氯甲烷、與甲醇清洗。將組合有機層以水與飽和鹽水清洗，乾燥(硫酸鎂)，過濾，及蒸發而產生5-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(80毫克，84%)如白色固體。

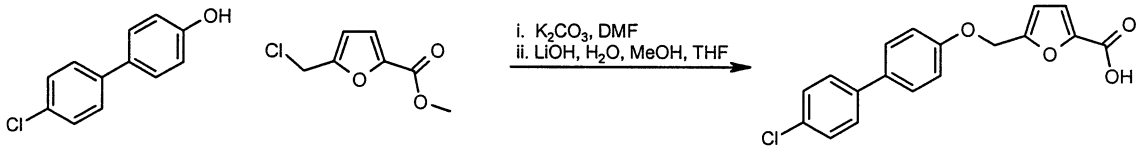
實例11：5-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_9BrO$ 249.109　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{13}BrO_4$ 373.206

使用一般步驟A，由4-溴-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：86毫克。質譜(ES) MH+ = 373。

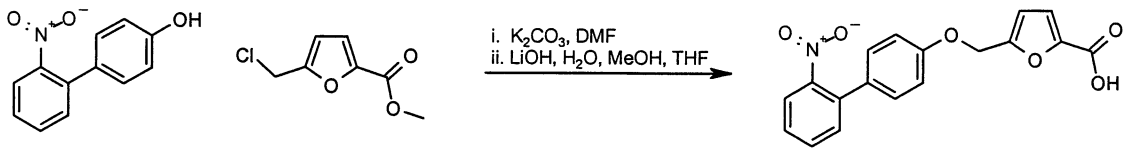
實例12：5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{13}ClO_4$ 328.755

使用一般步驟A，由4-氯-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：72毫克。質譜(ES) MH+ = 329。

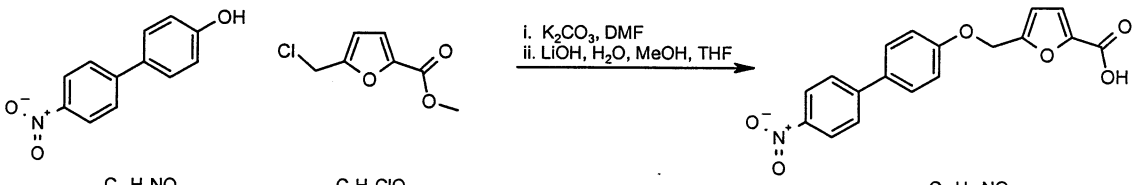
實例13：5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_9NO_3$ 215.210　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{13}NO_6$ 339.307

使用一般步驟A，由4-羥基-2'-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：82毫克。質譜(ES) MH+ = 340。

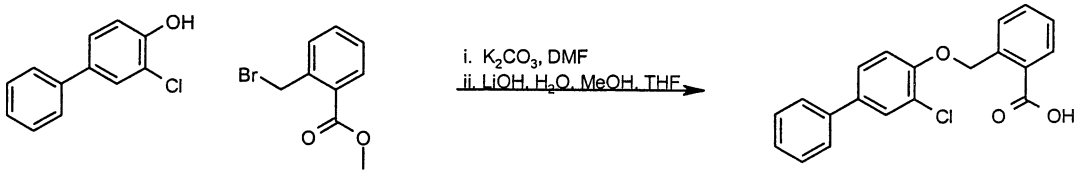
實例14：5-(4'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸



$C_{12}H_9NO_3$ 215.210　　$C_7H_7ClO_3$ 174.585　　$C_{18}H_{13}NO_6$ 339.307

使用一般步驟A，由4-羥基-4'-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-氯甲基呋喃-2-羧酸甲酯(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich，或得自英國Tintagel之Maybridge plc)製備5-(4'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸。產量：40毫克。質譜(ES) MH+ = 340。

實例15：2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸

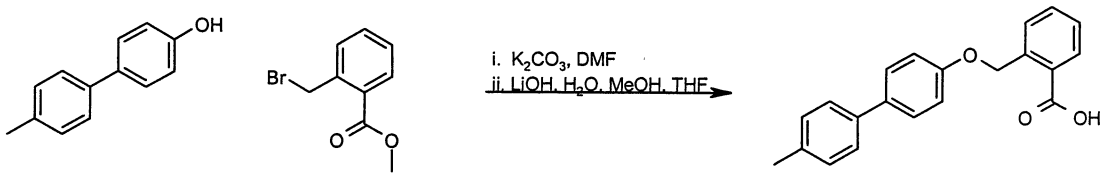


$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_9H_9BrO_2$ 229.075　　$C_{20}H_{15}ClO_3$ 338.794

使用一般步驟A，由2-氯-4-苯基酚(得自奧瑞岡州Portland

之TCI America)與2-溴甲基-苯甲酸甲酯(中間物1)製備2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：45毫克。質譜(ES) MH+ = 339。

實例16：2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



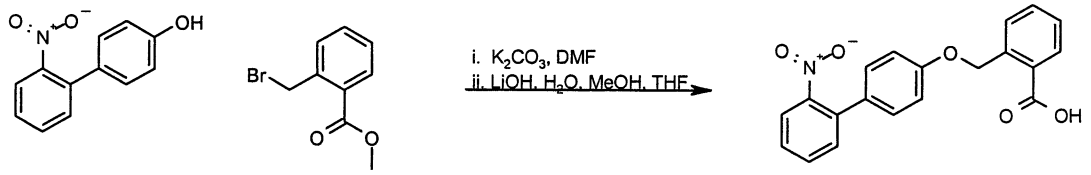
$C_{13}H_{12}O$
184.240

$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{21}H_{18}O_3$
318.376

使用一般步驟A，由4'-甲基-聯苯-4-醇(購自英國Cornwall，Tintagel之Maybridge plc，或得自中間物5)與2-溴甲基-苯甲酸甲酯(中間物1)製備2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：54毫克。質譜(ES) MH+ = 319。

實例17：2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



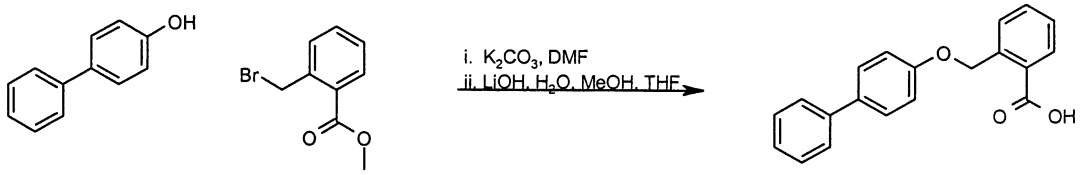
$C_{12}H_9NO_3$
215.210

$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{20}H_{15}NO_5$
349.346

使用一般步驟A，由4'-羥基-2-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-苯甲酸甲酯(中間物1)製備2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：69毫克。質譜(ES) MH+ = 350。

實例18：2-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸



$C_{12}H_{10}O$
170.213

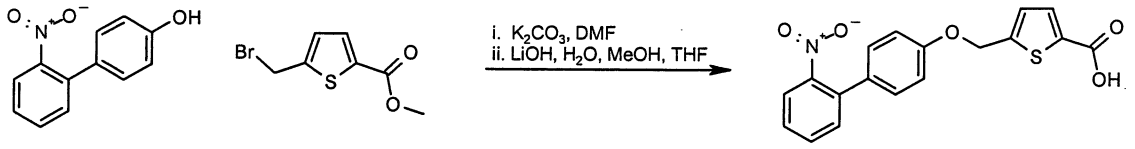
$C_9H_9BrO_2$
229.075

$C_{20}H_{16}O_3$
304.349

使用一般步驟A，由4-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與2-溴甲基-苯甲酸甲酯(中間物1)製備2-(聯苯-4-基氧基甲基)-苯甲酸。產量：50毫克。質譜(ES) MH+ = 305。

實例19：5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸

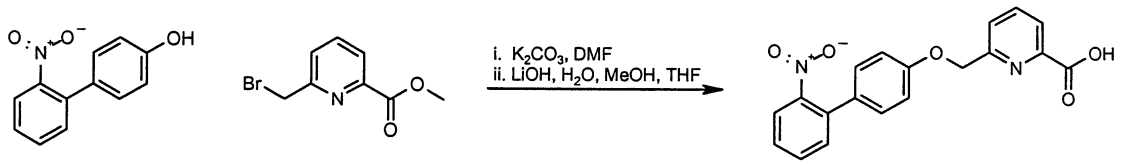
使用一般步驟A，由4-羥基-2'-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與5-溴甲基-噻吩-2-羧酸甲酯(中間物7)製備5-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻吩-2-羧酸。產



$C_{12}H_9NO_3$ 215.210　　$C_7H_7BrO_2S$ 235.101　　$C_{18}H_{13}NO_5S$ 355.372

量：80毫克。質譜(ES) MH+ = 356。

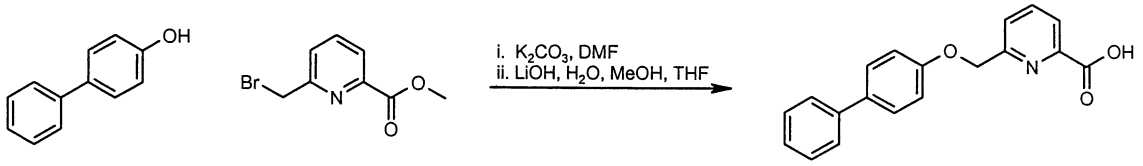
實例20：6-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸



$C_{12}H_9NO_3$ 215.210　　$C_8H_8BrNO_2$ 230.063　　$C_{19}H_{14}N_2O_5$ 350.334

使用一般步驟B，由4-羥基-2'-硝基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(中間物2)製備6-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸。產量：62毫克。質譜(ES) MH+ = 351。

實例21：6-(聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸

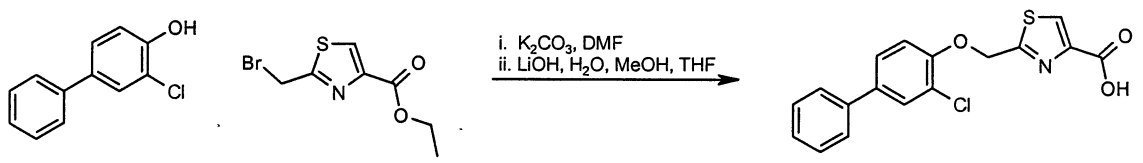


$C_{12}H_{10}O$ 170.213　　$C_8H_8BrNO_2$ 230.063　　$C_{19}H_{15}NO_3$ 305.336

使用一般步驟B，由4-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與6-溴甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(中間物2)製備6-(聯苯-4-基氧基甲基)-吡啶-2-羧酸。產量：68毫克。質譜(ES) MH+ = 306。

實例22：2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸

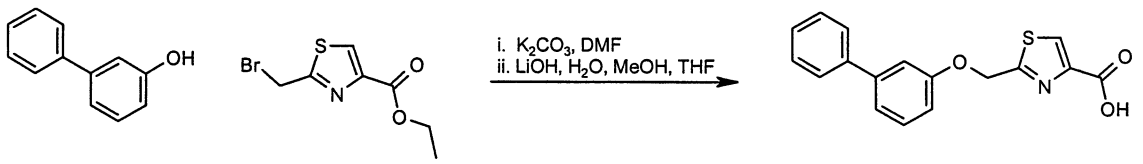
使用一般步驟B，由2-氯-4-苯基酚(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：82毫



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{12}ClNO_3S$ 345.807

克。質譜(ES) MH+ = 346。

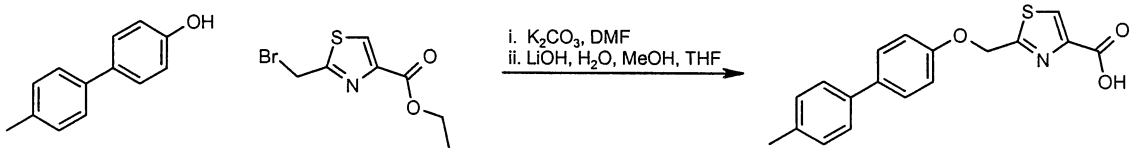
實例23：2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{12}H_{10}O$ 170.213　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{13}NO_3S$ 311.362

使用一般步驟B，由3-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：65毫克。質譜(ES) MH+ = 312。

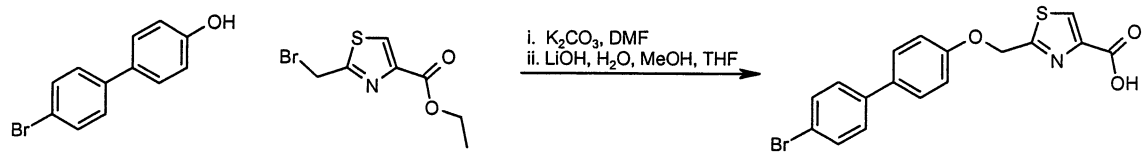
實例24：2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{13}H_{12}O$ 184.240　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{18}H_{15}NO_3S$ 325.389

使用一般步驟B，由4'-甲基-聯苯-4-醇(購自英國Cornwall, Tintagel之Maybridge plc，或得自中間物5)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：70毫克。質譜(ES) MH+ = 326。

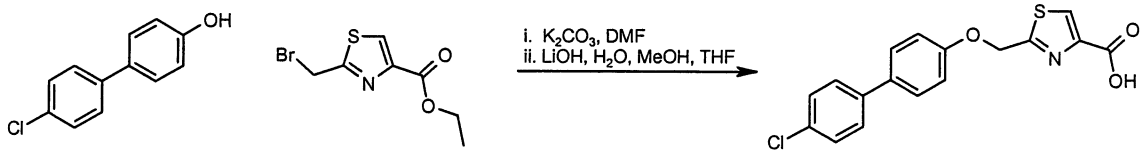
實例25：2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{12}H_9BrO$ 249.109　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{12}BrNO_3S$ 390.258

使用一般步驟B，由4-溴-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：82毫克。質譜(ES) MH+ = 390。

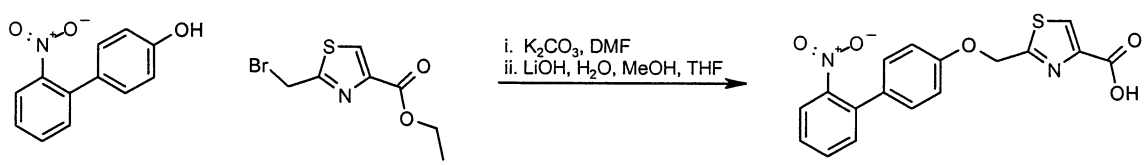
實例26：2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{12}ClNO_3S$ 345.807

使用一般步驟B，由4-氯-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：82毫克。質譜(ES) MH+ = 346。

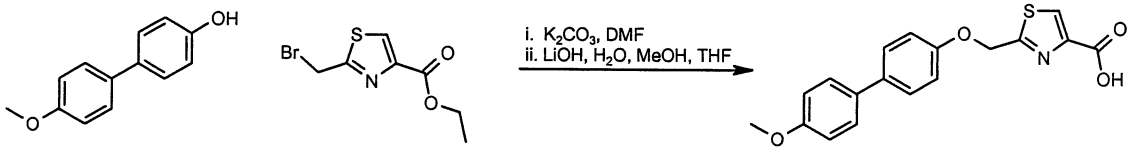
實例27：2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{12}H_9NO_3$ 215.210　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{12}N_2O_5S$ 356.360

使用一般步驟B，由4-羥基-4'-甲氧基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：82毫克。質譜(ES) MH+ = 357。

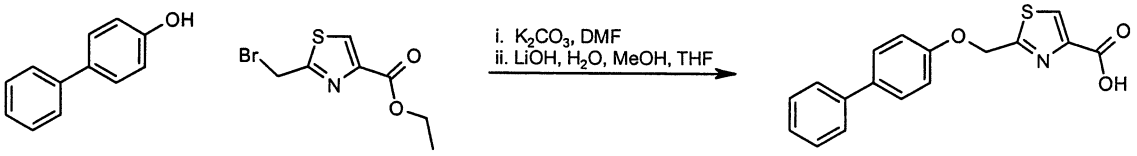
實例28：2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{13}H_{12}O_2$ 200.239　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{18}H_{15}NO_4S$ 341.389

使用一般步驟B，由4-氯-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：60毫克。質譜(ES) MH+ = 342。

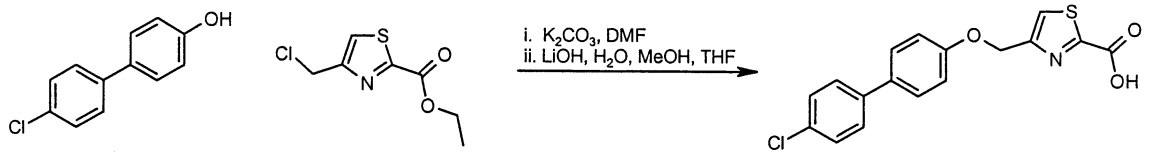
實例29：2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



$C_{12}H_{10}O$ 170.213　　$C_7H_8BrNO_2S$ 250.115　　$C_{17}H_{13}NO_3S$ 311.362

使用一般步驟B，由4-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與2-溴甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物3)製備2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：56毫克。質譜(ES) MH+ = 312。

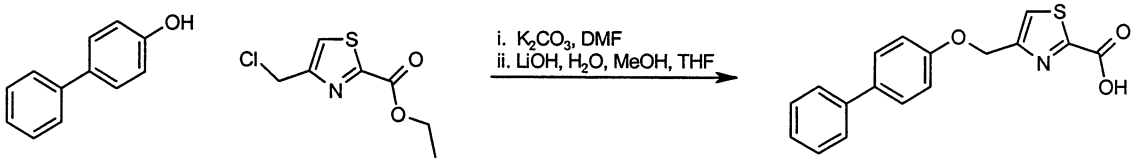
實例30：4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸



$C_{12}H_9ClO$ 204.658　　$C_7H_8ClNO_2S$ 205.664　　$C_{17}H_{12}ClNO_3S$ 345.807

使用一般步驟B，由4-氯-4'-羥基聯苯(得自奧瑞岡州Portland之TCI America)與4-氯甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物4)製備4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸。產量：71毫克。質譜(ES) MH+ = 346。

實例31：4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸



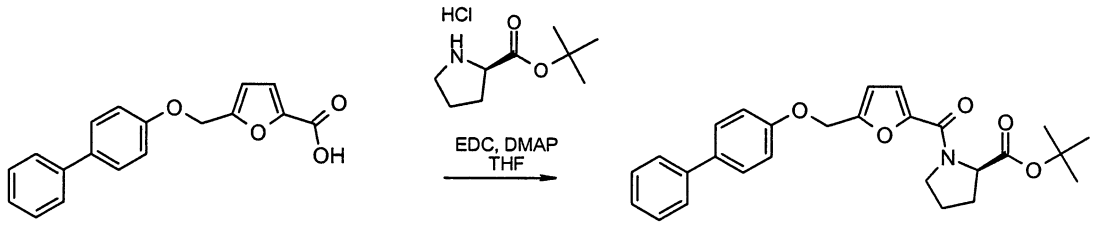
$C_{12}H_{10}O$
170.213

$C_7H_8ClNO_2S$
205.664

$C_{17}H_{13}NO_3S$
311.362

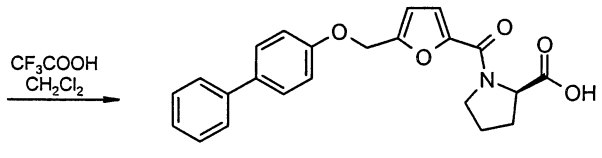
使用一般步驟B，由4-苯基酚(得自威斯康辛州Milwaukee之Aldrich)與4-氯甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(中間物4)製備4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸。產量：54毫克。質譜(ES) M-OH = 294。

實例32：1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸



$C_{18}H_{11}O_4$
294.310

$C_{27}H_{29}NO_5$
447.536



$C_{23}H_{21}NO_5$
391.428

步驟1：1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶

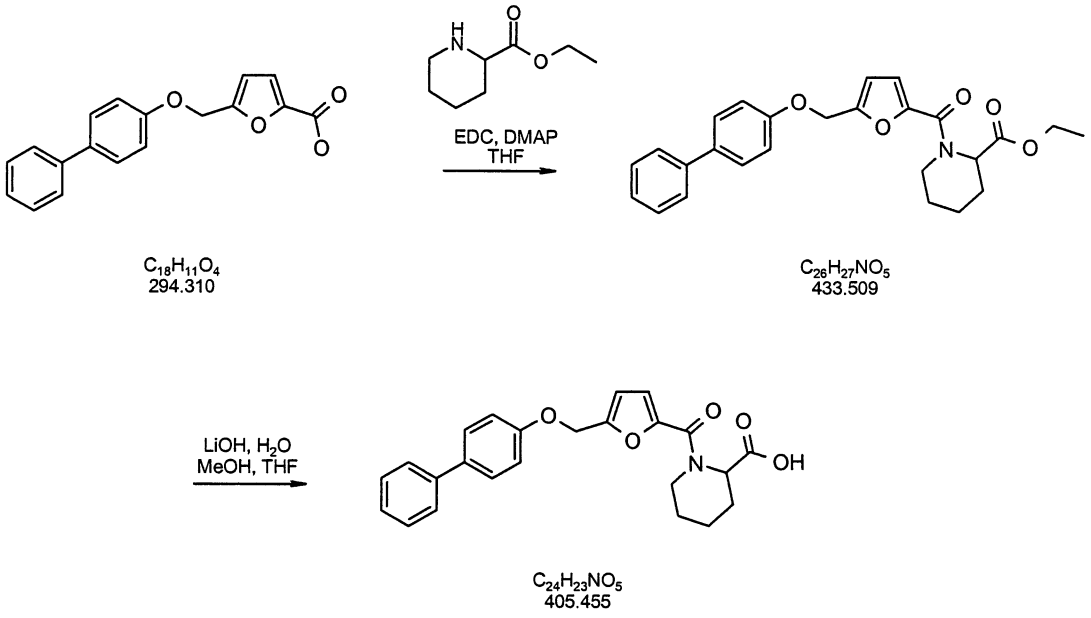
-2-羧酸甲酯

在室溫將5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(中間物8；0.134克，0.46毫莫耳)、D-脯胺酸第三丁酯氫氯酸鹽(Bachem；0.22克，1.1毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二醯亞胺氫氯酸鹽(Avocado；0.18克，0.95毫莫耳)、與N,N-二甲基甲醯胺(0.166克，1.36毫莫耳)於四氫呋喃(10毫升)之溶液攪拌16小時。將溶劑在低壓下蒸發，及加入水與乙酸乙酯。將水相以乙酸乙酯萃取三次，及將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，蒸發，及使用Biotage Flash 40純化系統，以二氯甲烷/丙酮9:1溶離而純化，產生5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸第三丁酯如白色固體(0.115克，56%)。

步驟2：1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸

在0℃將三氟乙酸(1毫升)加入5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸第三丁酯(0.115克，0.26毫莫耳)於二氯甲烷(4毫升)之溶液。使溶液加溫至室溫且攪拌過夜。將溶劑在低壓下蒸發，及加入乙酸乙酯。小心地加入碳酸氫鈉水溶液，將層分離及將有機層丟棄。將水層以1 M HCl酸化至pH 2，及以乙酸乙酯將所得混合物萃取三次。將有機層組合，乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發。將殘渣以醚粉碎，及將固體過濾而產生5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-D-吡咯啶-2-羧酸(64毫克，64%)如白色固體。

實例33：(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸



$C_{18}H_{11}O_4$
294.310

$C_{26}H_{27}NO_5$
433.509

$C_{24}H_{23}NO_5$
405.455

步驟1：(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸乙酯

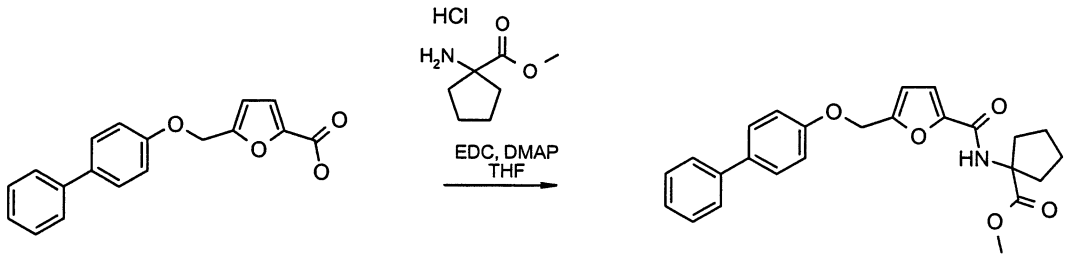
在室溫將5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(中間物8；0.098克，0.33毫莫耳)、哌啶甲酸乙酯(Aldrich；0.139克，0.88毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二醯亞胺氫氯酸鹽(Avocado；0.13克，0.68毫莫耳)、與N,N-二甲基甲醯胺(0.083克，0.68毫莫耳)於四氫呋喃(10毫升)之溶液攪拌16小時。將溶劑在低壓下蒸發，及加入水與乙酸乙酯。將水相以乙酸乙酯萃取三次，及將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，蒸發，及使用Biotage Flash 40純化系統，以二氯甲烷/丙酮9:1溶離而純化，產生(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸乙酯如無色油(0.085克，59%)。

步驟2：(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六

氫吡啶-2-羧酸

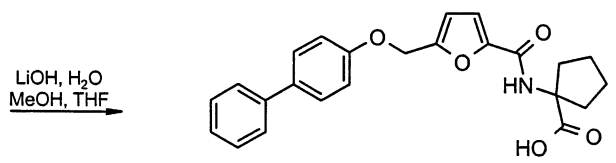
將氫氧化鋰單水合物(0.027克，0.64毫莫耳)於水(1毫升)之溶液加入(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸乙酯(0.085克，0.2毫莫耳)於四氫呋喃(3毫升)與甲醇(1毫升)之溶液。在室溫將混合物攪拌過夜，然後將溶劑在低壓下蒸發。加入水與乙酸乙酯，而且將混合物以1 M HCl酸化至pH 2，及以乙酸乙酯將混合物萃取三次。將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發。將殘渣以醚粉碎。藉Pasteur吸量管去除醚及溶解之雜質而產生(消旋)-1-[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-六氫吡啶-2-羧酸(66毫克，83%)如白色固體。

實例34：1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸



$C_{18}H_{11}O_4$
294.310

$C_{25}H_{25}NO_5$
419.482



$C_{24}H_{23}NO_5$
405.455

步驟1：1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸甲酯

將氯化乙醯基(1毫升)加入甲醇(10毫升)之冷卻溶液且使

此溶液加溫至室溫。加入環白胺酸(Aldrich；0.3克，2.3毫莫耳)且使溶液在室溫攪拌過夜。然後將溶劑蒸發而產生環白胺酸甲酯氫氯酸鹽如雜白色固體，然後將其組合5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羧酸(中間物8；0.085克，0.29毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)-碳化二醯亞胺氫氯酸鹽(Avocado；0.128克，0.67毫莫耳)、與N,N-二甲基甲醯胺(0.16克，1.3毫莫耳)於四氫呋喃(5毫升)之溶液。在室溫將反應混合物攪拌16小時。將溶劑在低壓下蒸發，及加入水與乙酸乙酯。將水相以乙酸乙酯萃取三次，及將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，蒸發，及使用Biotage Flash 40純化系統，以二氯甲烷/丙酮9:1溶離而純化，產生1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸甲酯如無色油(0.085克，59%)。

步驟2：1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸

將氫氧化鋰單水合物(0.027克，2.0毫莫耳)於水(1毫升)之溶液加入1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸甲酯(0.092克，0.22毫莫耳)於四氫呋喃(3毫升)與甲醇(1毫升)之溶液。在室溫將混合物攪拌過夜，然後將溶劑在低壓下蒸發。加入0.5 M NaOH且將溶液以醚萃取。將水層以1 M HCl酸化且以乙酸乙酯萃取三次。將組合有機層乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發而產生1-{[5-(聯苯-4-基氧基甲基)-呋喃-2-羰基]-胺基}-環戊烷羧酸(61毫克，69%)如白色固體。

糖原合成酶(GS)檢驗

進行以下之測試以測定式(I)化合物之活性。

將每井12微升之含糖原(4.32毫克/毫升)、21.6 mM之UDP-葡萄糖、21.6 mM之磷(烯醇)丙酮酸酯、與2.7 mM之NADH於30 mM之甘胺醯甘胺酸，pH 7.3緩衝液之基質溶液，加入聚苯乙烯384井檢驗板(BD Biosciences)中。將於30 mM之甘胺醯甘胺酸中濃度不同(0-57 μM)，pH 7.3，40 mM之KCl，20 mM之$MgCl_2$加9.2%之DMSO之化合物溶液(8微升/井)加入此檢驗板(第5-24管)。將含糖原合成酶(16.88微克/毫升)、丙酮酸酯激酶(0.27毫克/毫升)、乳酸酯脫氫酶(0.27毫克/毫升)於50 mM之Tris-HCl，pH 8.0，27 mM DTT，與牛血漿酪蛋白(BSA，0.2毫克/毫升)之酶溶液(12微升/井)加入此檢驗板(第3-24管)。至於空白對照，將無糖原合成酶之酶溶液加入第1-2管之上半井中。除了酶溶液，將已知之活化劑，葡萄糖6-磷酸酯(18.9 mM)，加入第1-2管之下半井。在37℃培養反應混合物。然後每3分鐘至總共30分鐘，在Tecan Ultra讀取機上以340奈米讀取此檢驗板。

酶活性(有或無化合物)係藉反應速率計算且以每分鐘之光學密度變化(ΔOD)表示。濃度不同之化合物之糖原合成酶刺激百分比係以下式計算：

刺激% = 100 * Rs/Rt，

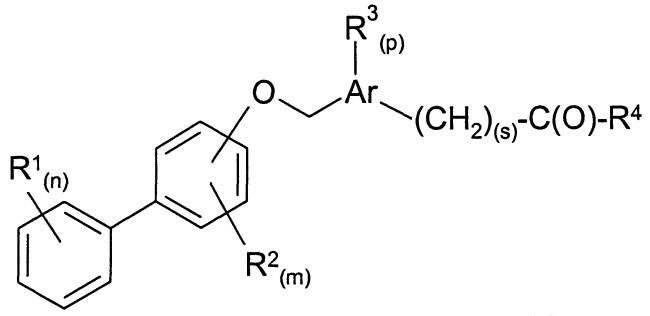
其中Rs為在化合物存在下之酶反應速率，及Rt為無化合物存在下之酶反應速率。

SC2.0定義為刺激200%之酶活性所需之化合物濃度。

當然應了解，以上關於本發明之較佳具體實施例，而且可進行修改而不背離如以下申請專利範圍所述之本發明之精神及範圍。

五、中文發明摘要：

本發明關於式(I)化合物

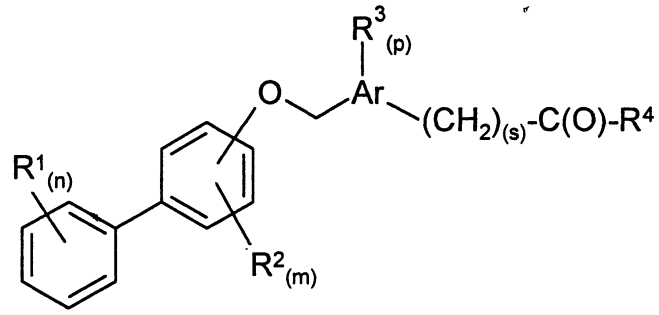


(I)

其中R^1、R^2、R^3、R^4、m、n、p、與s在說明及申請專利範圍中定義，及其醫藥上可接受鹽及其醫藥組合物。此化合物可用於治療及/或預防伴隨糖原合成酶活化之疾病，如糖尿病。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I)



(I)

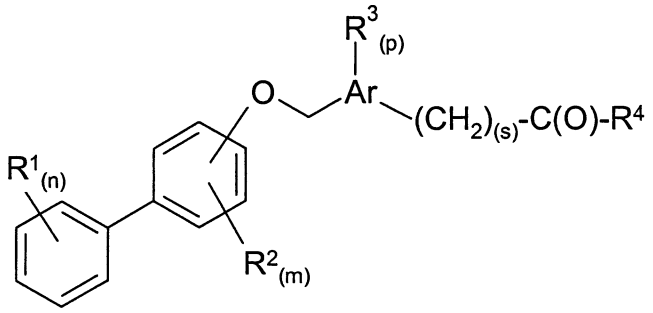
wherein R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p and s are as defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof and to pharmaceutical compositions thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases that are associated with the activation of the glycogen synthase enzyme, such as diabetes.

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:

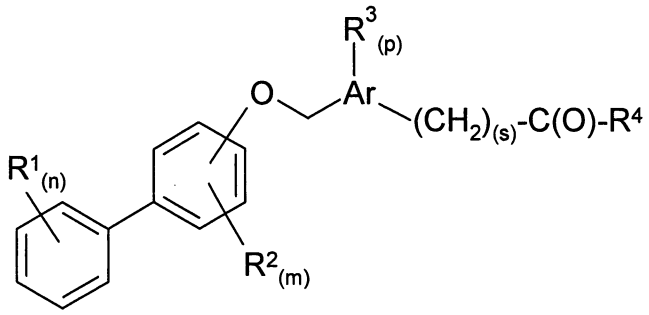
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中

Ar 係噻唑基；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

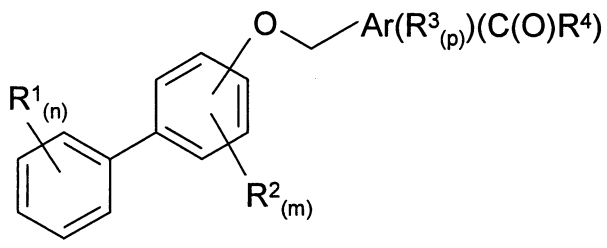
m 為0、1、2、3或4；

p 為0；及

s 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

2. 根據請求項1之化合物，其係式(Ia)化合物，



(Ia)

其中

Ar 係噻唑基；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；及

p 為0；

或其醫藥上可接受鹽。

3. 根據請求項1或2之化合物，其中R^1、R^2、與R^3為氫原子。

4. 根據請求項1或2之化合物，其中n為1，而且R^1選自甲基、甲氧基、鹵素、與硝基組成之群組。

5. 根據請求項4之化合物，其中鹵素為氯或溴。

6. 根據請求項1或2之化合物，其中m為1且R^2為氯原子。

7. 根據請求項1之化合物，其中p為0且s為0。

8. 根據請求項1或2之化合物，其中R^4為羥基。

9. 根據請求項1或2之化合物，其中R^4為經其氮原子連接化合物之脯胺酸。

10. 根據請求項1或2之化合物，其中化合物選自以下組成之群組

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

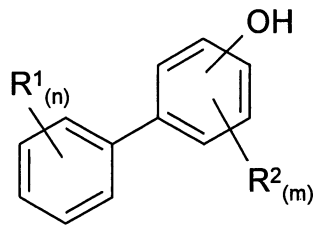
2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；及

4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸。

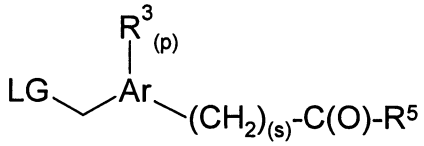
11. 一種製備根據請求項1之式I化合物之方法，此方法包含在鹼存在下，反應式(II)化合物



(II)

其中R^1、R^2、m、與n如請求項1項所定義，

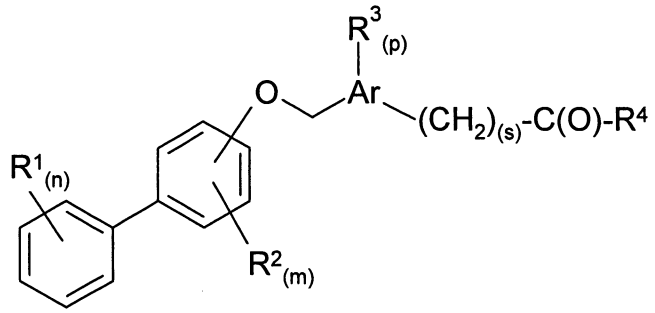
與式(III)化合物



(III)

其中Ar、R^3、p、與s如請求項1項所定義，LG表示脫離基，如氯、溴或碘，及R^5表示保護基，繼而使保護基分離而得到式(I)化合物

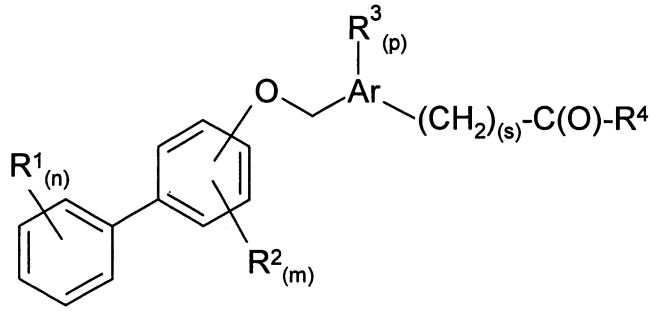
其中R^4表示羥基，及Ar、R^1至R^3、m、n、p、與s如請求項1項所定義，及



(I)

視情況地在EDC與DMAP存在下，反應此化合物與脯胺酸之酯，繼而使酯基分離，而得到其中R^4為經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸之式I化合物。

12. 一種用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥組合物，其包含式(I)化合物



(I)

其中

Ar 係噻唑基；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；

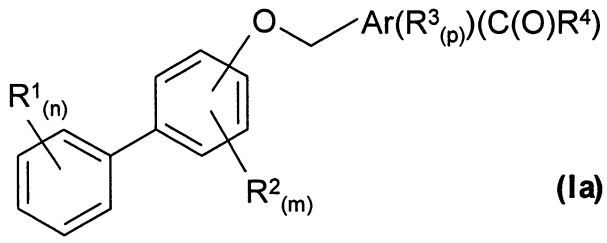
p 為0；及

s　為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽；及

醫藥上可接受載劑及/或佐藥。

13. 一種用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥組合物，其包含式(Ia)化合物



(Ia)

其中

Ar 係噻唑基；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸；

n　為0、1、2、3、4或5；

m　為0、1、2、3或4；

p　為0；或其醫藥上可接受鹽；及

醫藥上可接受載劑及/或佐藥。

14. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中R^1、R^2、與R^3為氫原子。

15. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中n為1，而且R^1選自甲基、甲氧基、鹵素、與硝基組成之群組。

16. 根據請求項15之醫藥組合物，其中鹵素為氯或溴。

17. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中m為1且R^2為氯原子。

18. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中R^4為羥基。

19. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中R^4為經其氮原子連接化合物之脯胺酸。

20. 根據請求項12或13之醫藥組合物，其中化合物選自以下組成之群組

2-(3-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-3-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-甲基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-溴-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(2'-硝基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

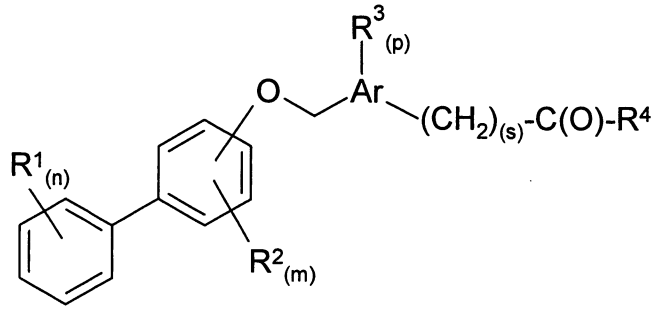
2-(4'-甲氧基-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

2-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-4-羧酸；

4-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸；及

4-(聯苯-4-基氧基甲基)-噻唑-2-羧酸。

21. 一種式I化合物用於製備作為用於治療或防止因糖原合成酶活化導致之疾病之醫藥劑之用途，



(I)

其中

Ar 係噻唑基；

R^1、R^2、與R^3獨立地選自以下組成之群組：C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、三氟甲基、鹵素、羥基、胺基、烷胺基、二烷胺基、氰基、與硝基；

R^4 為羥基或經脯胺酸之氮原子連接之脯胺酸；

n 為0、1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；

p 為0；及

s 為0、1或2；

或其醫藥上可接受鹽。

22. 根據請求項21之用途，其用於製備用於治療或防止糖尿病之醫藥劑。