



(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 201427971 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102141762

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/16 美國

61/727,262

2013/03/12 美國

61/777,294

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：艾沃斯 布魯斯 A ELLSWORTH, BRUCE A. (US)；史俊 SHI, JUN (CN)；艾文
威廉 R EWING, WILLIAM R. (US)；茱莉卡 伊莉莎白 A JURICA, ELIZABETH
A. (US)；赫南德茲 安德列斯 S HERNANDEZ, ANDRES S. (ES)；吳錫茂 WU,
XIMAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 202 頁

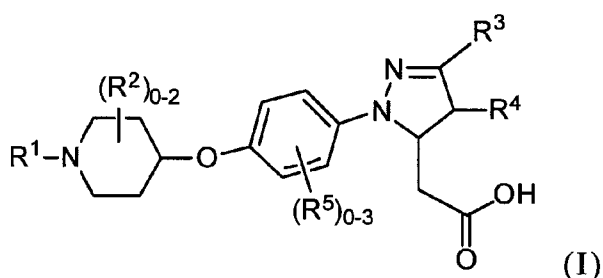
(54)名稱

二氫吡唑 G P R 4 0 調節劑

DIHYDOPYRAZOLE GPR40 MODULATORS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量係如本文中所定義。該等化合物為可用作醫藥之 GPR40 G 蛋白耦合受體調節劑。

實例 81 異構體 2 之形式 N-1 之實驗及模擬粉末 X 射線繞射(PXRD)圖案(CuK α $\lambda=1.5418$ Å)

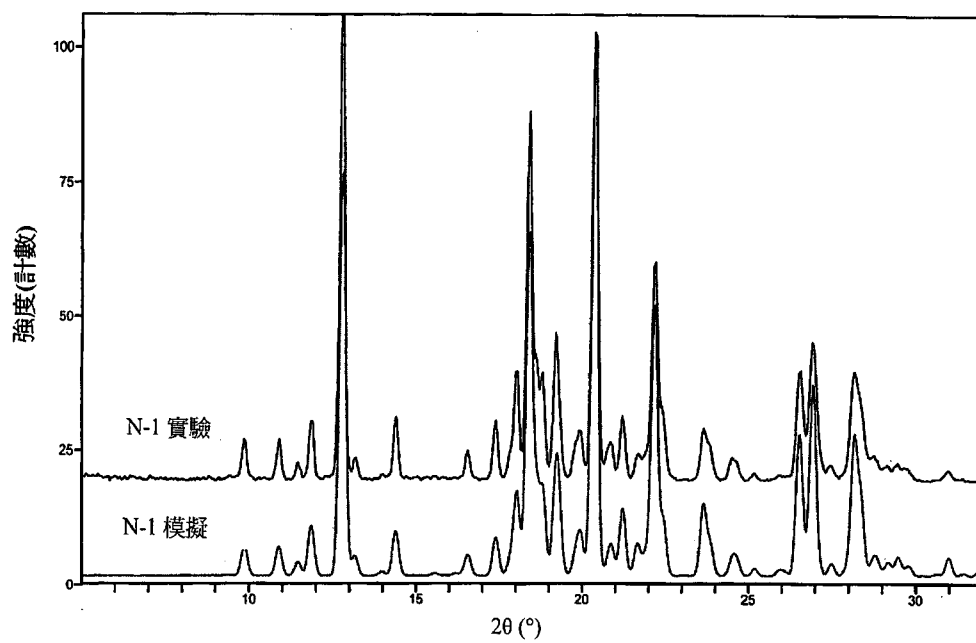


圖 1



(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 201427971 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：102141762

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/16 美國

61/727,262

2013/03/12 美國

61/777,294

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：艾沃斯 布魯斯 A ELLSWORTH, BRUCE A. (US)；史俊 SHI, JUN (CN)；艾文
威廉 R EWING, WILLIAM R. (US)；茱莉卡 伊莉莎白 A JURICA, ELIZABETH
A. (US)；赫南德茲 安德列斯 S HERNANDEZ, ANDRES S. (ES)；吳錫茂 WU,
XIMAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：6 共 202 頁

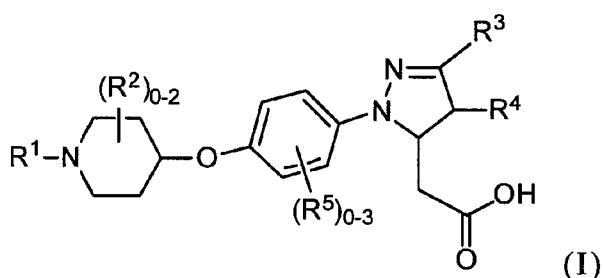
(54)名稱

二氫吡唑 G P R 4 0 調節劑

DIHYDOPYRAZOLE GPR40 MODULATORS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量係如本文中所定義。該等化合物為可用作醫藥之 GPR40 G 蛋白耦合受體調節劑。

發明摘要

※ 申請案號：102/41762

※ 申請日：102.11.15

C07D401/12 (2006.01)

※IPC 分類：C07D401/14 (2006.01)

【發明名稱】

二氫吡唑GPR40調節劑

A61K31/454 (2006.01)

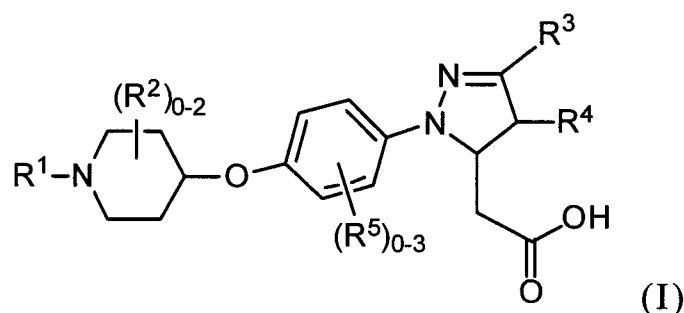
A61K31/4545 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

DIHYDROPYRAZOLE GPR40 MODULATORS

【中文】

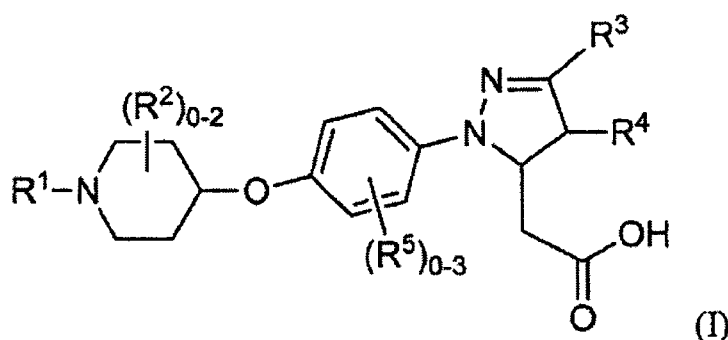
本發明提供式(I)化合物：



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽，其中所有變量係如本文中所定義。該等化合物為可用作醫藥之GPR40 G蛋白偶合受體調節劑。

【英文】

The present invention provides compounds of Formula (I):



or a stereoisomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein all of the variables are as defined herein. These compounds are GPR40 G protein-coupled receptor modulators which may be used as medicaments.

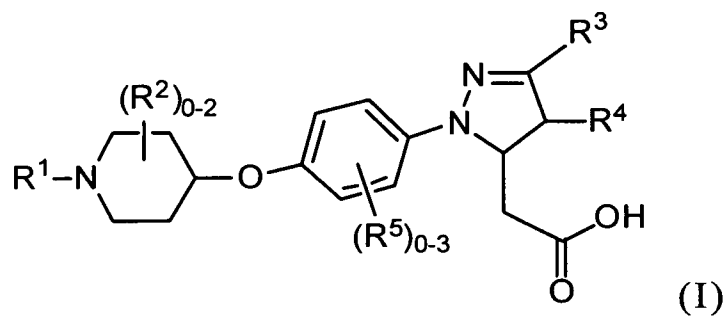
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【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】：



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】

二氫吡唑GPR40調節劑

DIHYDROPYRAZOLE GPR40 MODULATORS

【技術領域】

本發明提供新穎的羧酸取代之二氫吡唑化合物及其類似物(其係GPR40蛋白偶合受體調節劑)、含有其之組合物及使用其(例如)治療或預防糖尿病及相關病狀之方法。

【先前技術】

糖尿病係愈演愈烈的逐漸使人衰弱之病症，其導致各種微血管及大血管併發症及發病率。糖尿病之最常見類型2型糖尿病的特徵在於與在一段時間的代償性高胰島素血症後胰島素分泌不足有關的漸增胰島素抗性。已證明游離脂肪酸(FFA)主要藉由增強葡萄糖刺激胰島素分泌(GSIS)來影響自 β 細胞之胰島素分泌。已知 β 細胞中所表現之G-蛋白偶合受體(GPCR)因應血漿葡萄糖含量之變化來調節胰島素釋放。GPR40 (亦稱為脂肪酸受體1 (FFAR1))係優先地於胰島中且具體而言於 β 細胞中表現並介導中鏈到長鏈脂肪酸誘導之胰島素分泌的膜結合FFA受體。GPR40亦於其中活化促進諸如GLP-1、GIP、CCK及PYY等腸促胰島素激素之分泌的腸內分泌細胞中表現。為藉助增強之血糖控制降低2型糖尿病之醫療負擔，GPR40調節劑化合物有希望發揮腸促胰島素效應以促進GSIS以及與寬範圍之抗糖尿病藥物之潛在組合。

本發明係關於新穎的具有調節GPR40之能力之經取代二氫吡唑化合物。因此，該等化合物潛在地可用於治療或預防糖尿病及相關病

狀。

【發明內容】

本發明提供可用作GPR40調節劑之經取代二氫吡啶化合物及其類似物，包括其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明亦提供製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

本發明亦提供本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之一者之結晶形式。

本發明化合物可用於治療及/或預防與GPR40有關之多種疾病或病症，例如糖尿病及相關病況、與糖尿病相關之微血管併發症、與糖尿病相關之大血管併發症、心血管疾病、代謝症候群及其組成病狀、葡萄糖代謝障礙、肥胖症及其他疾病。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用於製造用以治療及/或預防多種與GPR40相關之疾病或病症之醫藥。

本發明化合物可單獨使用、與本發明其他化合物組合使用或與一或多種其他藥劑組合使用。

自以下詳細說明及申請專利範圍，將明瞭本發明之其他特徵及優點。

【圖式簡單說明】

藉由參照下文所闡述之附圖來闡釋本發明。

圖1顯示2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-

甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸(實例81，異構體2)之形式N-1之實驗(在室溫下)及模擬(在約23°C之溫度(T)下)粉末X射線繞射(PXRD)圖案($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)。

圖2顯示實例81異構體2之形式N-1之示差掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖。

圖3顯示實例81異構體2之形式N-1之熱重分析(TGA)溫度記錄圖。

圖4顯示實例81異構體2之形式N-1之等溫吸濕曲線。

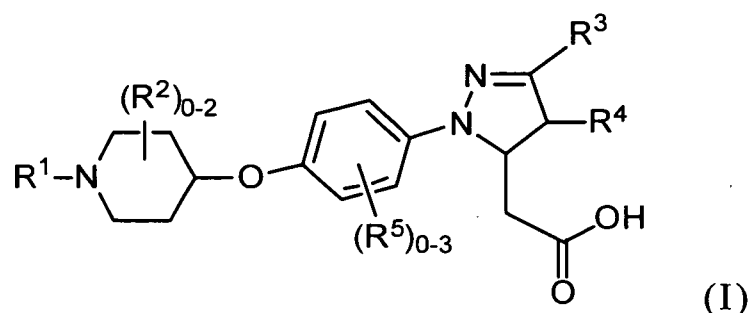
圖5顯示在大鼠中實例81異構體2與BMS DPP4i之急性組合研究之葡萄糖波動曲線。

圖6顯示來自實例81異構體2與BMS DPP4i之組合研究之在向大鼠投與後的血漿GLP-1含量。

【實施方式】

I. 本發明化合物

在第一態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 獨立地為經0個至3個 R^6 取代之苯基或經0個至3個 R^6 取代之吡啶基；

R^2 在每次出現時獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷基；

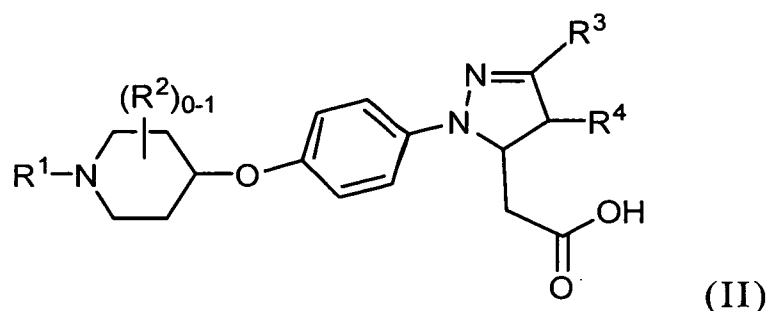
R^3 係獨立地選自：CF₃、4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph、2-鹵基-4-CN-Ph及嘧啶-2-基；

R^4 獨立地為C₁₋₄烷基或環丙基甲基；

R^5 在每次出現時獨立地為鹵素；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：OH、鹵素、CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

在第二態樣中，本發明提供屬於第一態樣範圍內之式(II)化合物：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在第三態樣中，本發明提供屬於第一或第二態樣範圍內之式(I)、(II)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^1 獨立地為經0個至3個 R^6 取代之苯基或經0個至2個 R^6 取代之吡啶基；

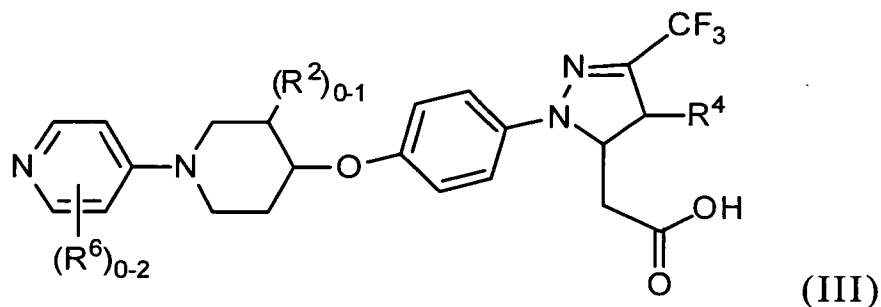
R^2 獨立地為鹵素或C₁₋₄烷基；

R^3 係獨立地選自：CF₃、4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph、2-鹵基-4-CN-Ph及嘧啶-2-基；

R^4 獨立地為C₁₋₄烷基或環丙基甲基；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、CN、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

在第四態樣中，本發明提供屬於第一、第二及第三態樣中之任一者範圍內之式(III)化合物：



或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在第五態樣中，本發明包含屬於任一上述態樣範圍內之式(I)、(II)或(III)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^2 獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷基；

R^4 獨立地為 C_{1-4} 烷基；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

在第六態樣中，本發明包括屬於任一上述態樣範圍內之式(I)、(II)或(III)之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^2 獨立地為 C_{1-4} 烷基；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

在第七態樣中，本發明包括屬於任一上述態樣範圍內之式(III)化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

R^2 係甲基；

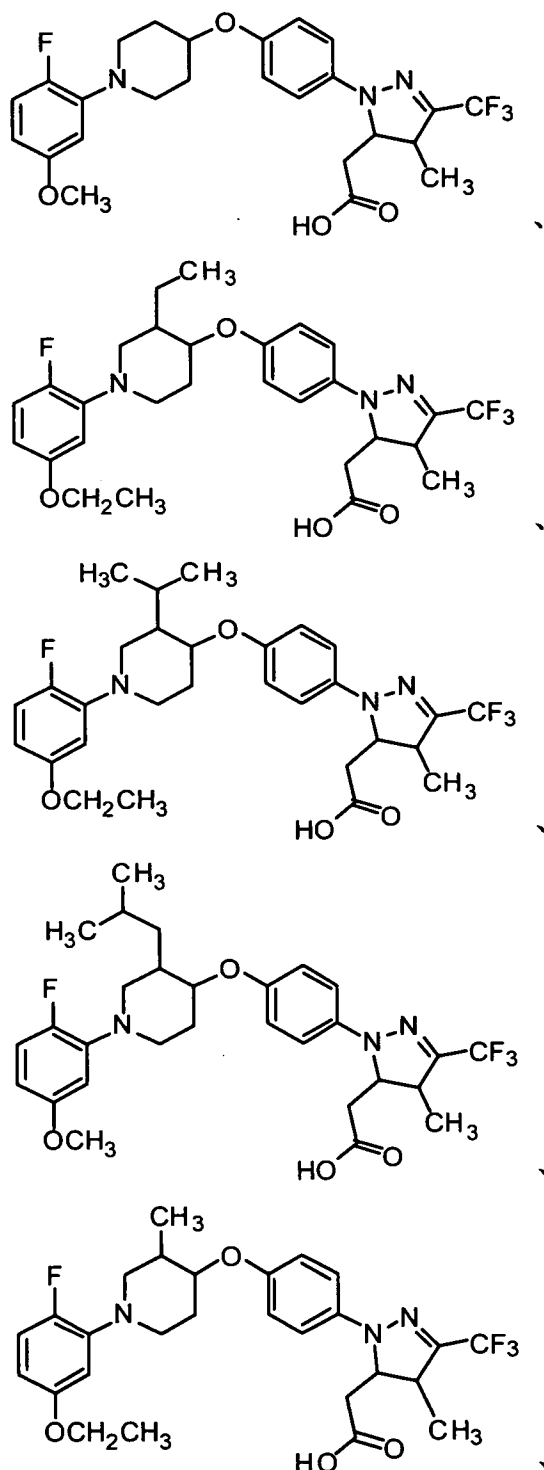
R^4 係甲基；且

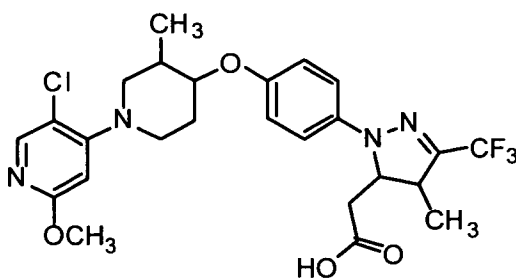
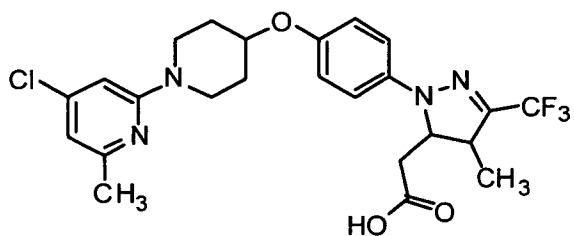
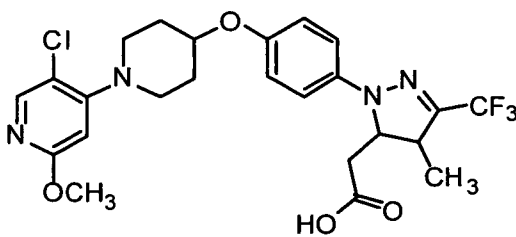
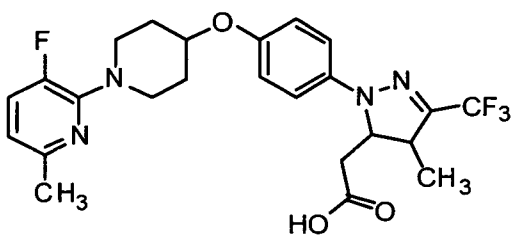
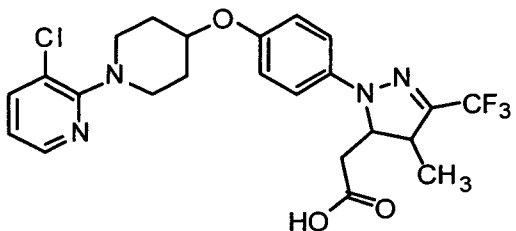
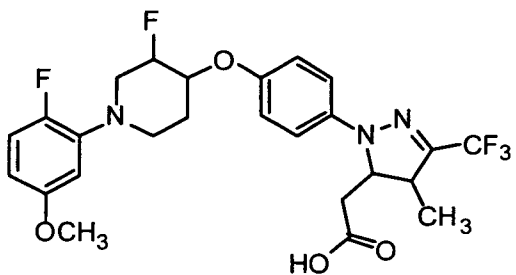
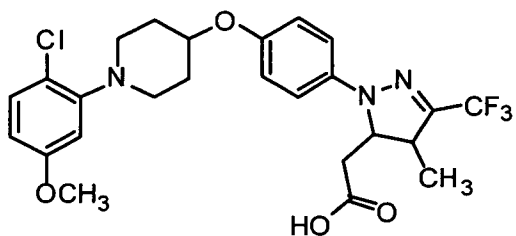
R⁶在每次出現時係獨立地選自：Cl及甲氧基。

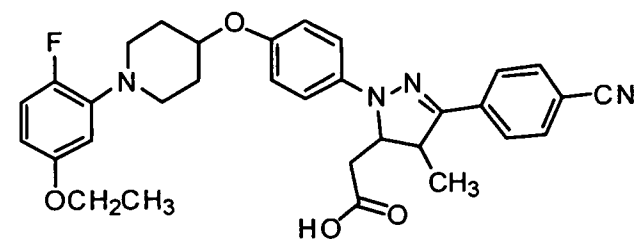
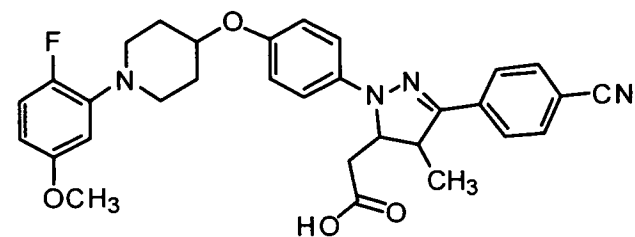
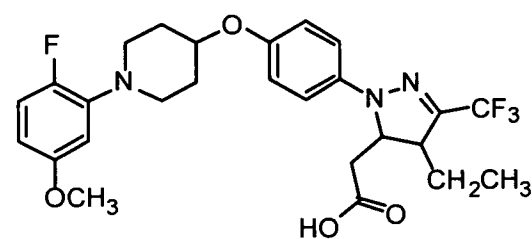
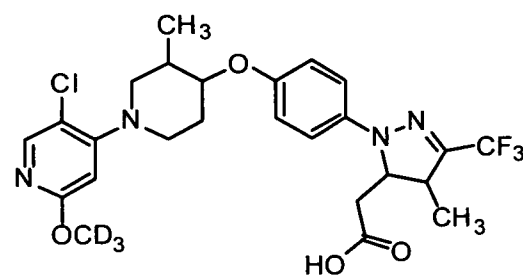
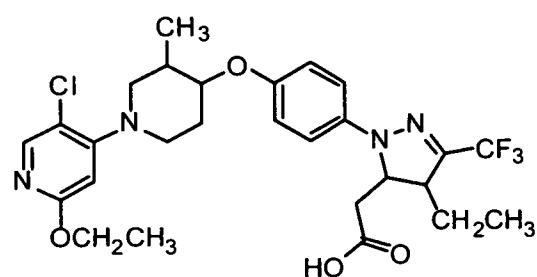
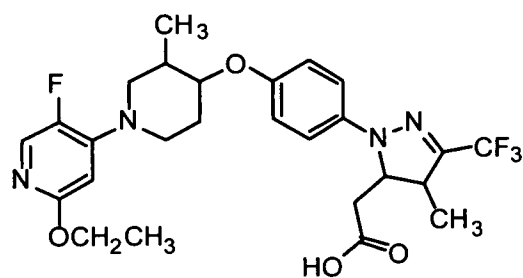
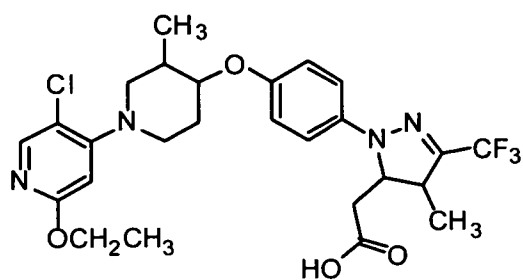
在第七態樣中，本發明包括選自例示實例之化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

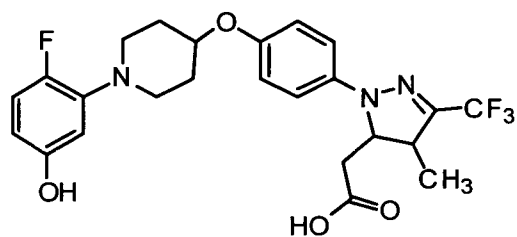
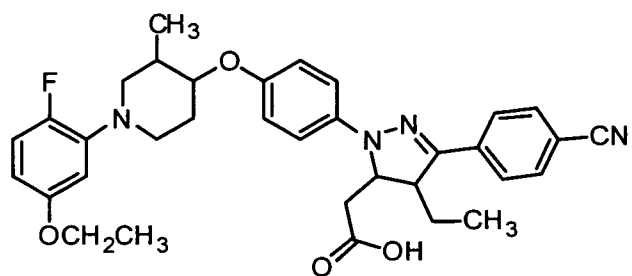
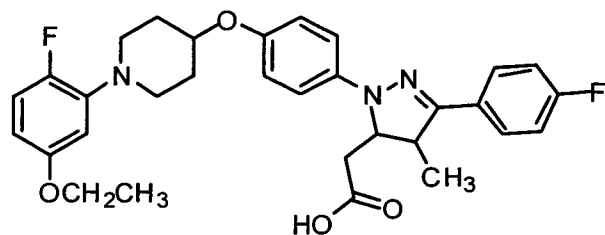
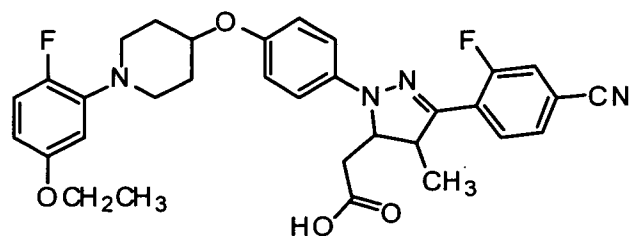
在另一態樣中，本發明包括選自來自屬於任一上述態樣範圍內之例示實例之任一化合物子組列表或單一化合物之化合物。

在第八態樣中，本發明包括選自以下之化合物：







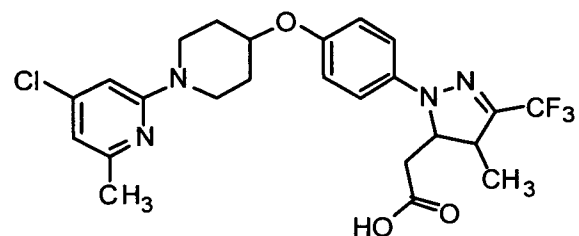
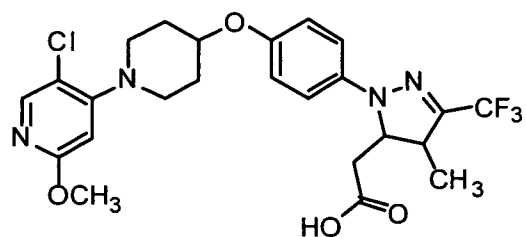
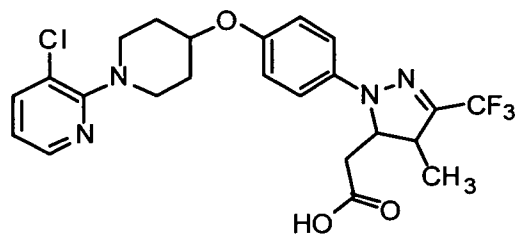


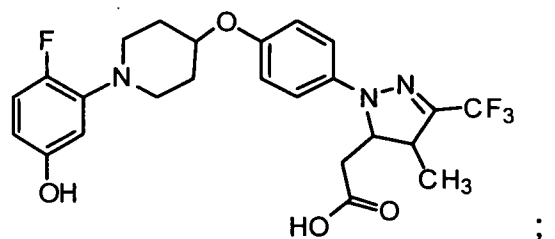
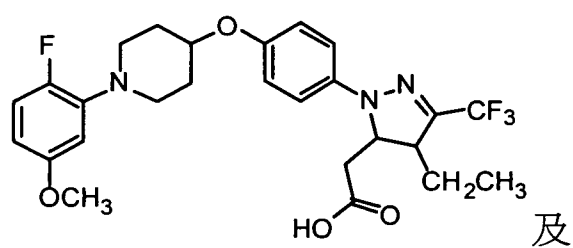
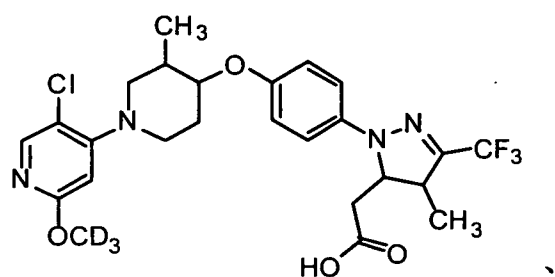
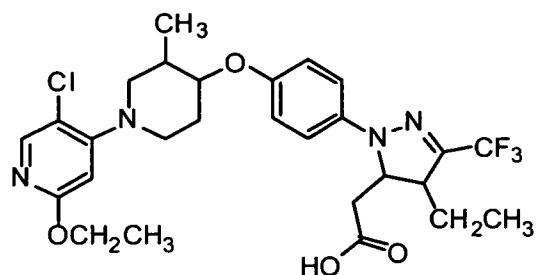
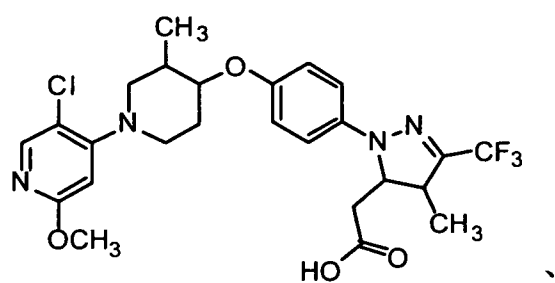
及

;

或其立體異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

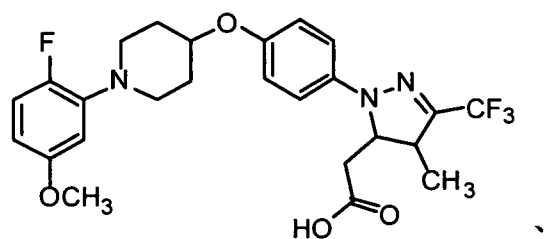
在第九態樣中，本發明包括選自以下之化合物：

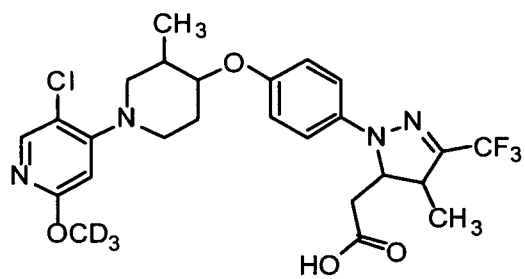
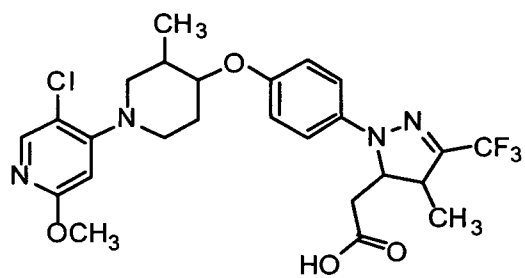
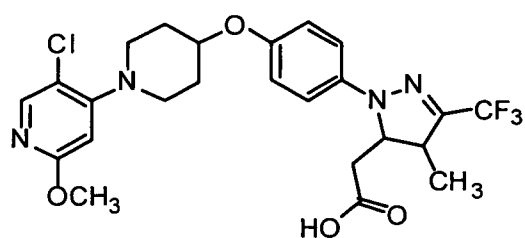
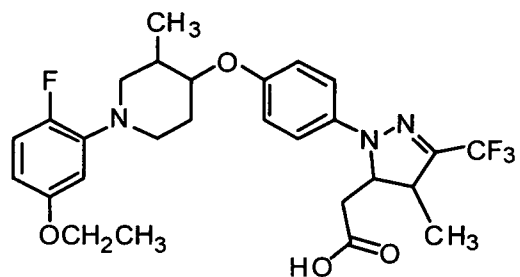
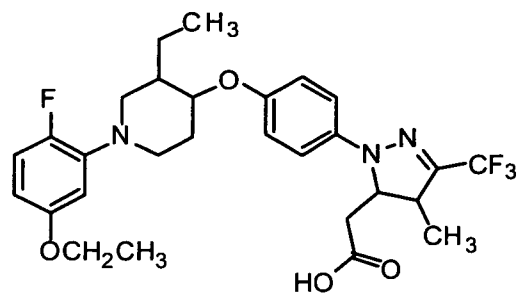




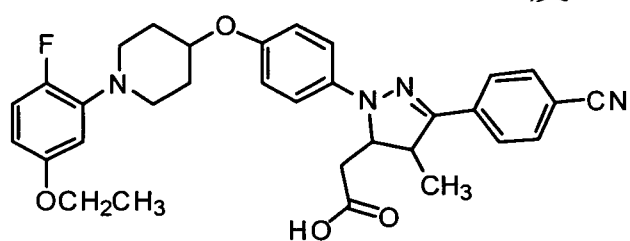
或其立體異構體、或醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

在第十態樣中，本發明包括選自以下之化合物：





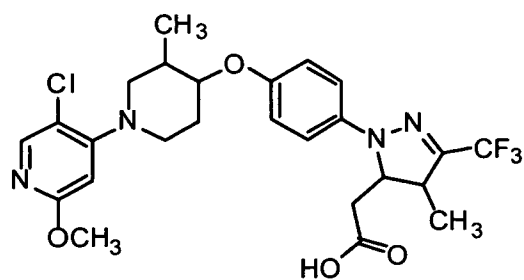
及



;

或其立體異構體、或醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

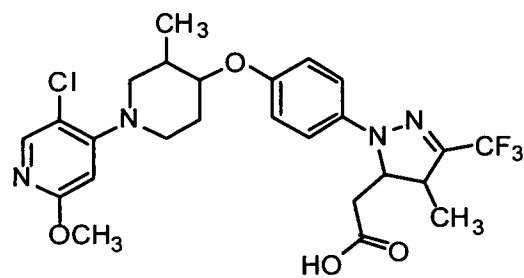
在另一態樣中，本發明提供



或其立體異構體、或醫藥上可接受之

鹽或溶劑合物。

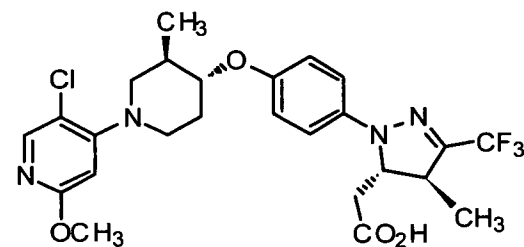
在另一態樣中，本發明提供



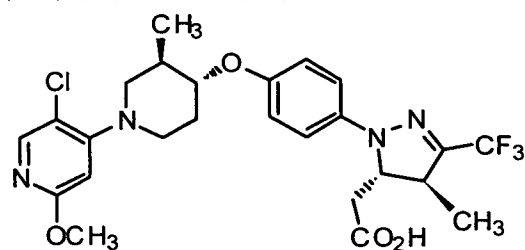
或其立體異構體或醫藥上可接受之

鹽。

在另一態樣中，本發明提供



或其醫藥上可接受之鹽。

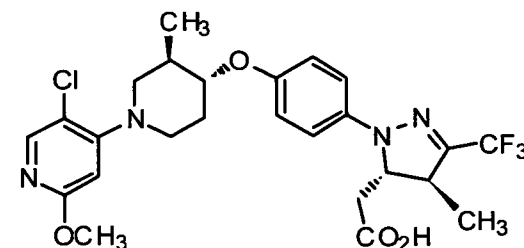


在另一態樣中，本發明提供

或其醫藥

上可接受之鹽之結晶形式。

在另一態樣中，本發明提供下式之N-1形式：



(實例81，異構體2)。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵

在於實質上等於以下值之單位晶胞參數：

晶胞尺寸：

$$a = 10.1890(3) \text{ \AA}$$

$$b = 13.4473(6) \text{ \AA}$$

$$c = 18.8524(7) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空間群： $P2_12_12_1$

分子/不對稱單元：1

$$\text{密度(計算值)} = 1.391 \text{ g/cm}^3$$

其中該晶體係處於約 23°C 之溫度下。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於實質上與圖1中所顯示一致之X射線粉末繞射圖案。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於在大約室溫下包含四個或更多個選自以下之 2θ 值之X射線粉末繞射圖案： 9.9 ± 0.1 、 10.9 ± 0.1 、 11.9 ± 0.1 、 12.8 ± 0.1 、 14.4 ± 0.1 、 17.4 ± 0.1 、 18.4 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 21.4 ± 0.1 及 22.2 ± 0.1 。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於在大約室溫下包含六個或更多個選自以下之 2θ 值之X射線粉末繞射圖案： 9.9 ± 0.1 、 10.9 ± 0.1 、 11.9 ± 0.1 、 12.8 ± 0.1 、 14.4 ± 0.1 、 17.4 ± 0.1 、 18.4 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 21.4 ± 0.1 及 22.2 ± 0.1 。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於在大約室溫下包含以下 2θ 值之X射線粉末繞射圖案： 9.9 ± 0.1 、 10.9 ± 0.1 、 11.9 ± 0.1 、 12.8 ± 0.1 、 14.4 ± 0.1 、 17.4 ± 0.1 、 18.4 ± 0.1 、 20.4 ± 0.1 、 21.4 ± 0.1 及 22.2 ± 0.1 。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於實質上與圖2中所顯示一致之示差掃描量熱法溫度記錄圖，具有高於大約186°C之吸熱轉變。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於實質上與圖3中所顯示一致之熱重分析溫度記錄圖。

在另一態樣中，本發明提供實例81異構體2之N-1形式，其特徵在於實質上與圖4中所顯示一致之等溫吸濕曲線。

在另一實施例中， R^1 係經0個至3個 R^6 取代之苯基。

在另一實施例中， R^1 係經0個至2個 R^6 取代之苯基。

在另一實施例中， R^1 係經0個至1個 R^6 取代之苯基。

在另一實施例中， R^1 係經0個至2個 R^6 取代之吡啶基。

在另一實施例中， R^1 係經0個至1個 R^6 取代之吡啶基。

在另一實施例中， R^2 獨立地為鹵素。

在另一實施例中， R^2 獨立地為 C_{1-4} 烷基。

在另一實施例中， R^3 係 CF_3 。

在另一實施例中， R^3 係獨立地選自：4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph、2-鹵基-4-CN-Ph及嘧啶-2-基。

在另一實施例中， R^3 係獨立地選自：4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph及2-鹵基-4-CN-Ph。

在另一實施例中， R^4 係 C_{1-4} 烷基。

在另一實施例中， R^4 係環丙基甲基。

在另一實施例中， R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

在另一實施例中， R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素及 C_{1-4} 烷基。

在另一實施例中， R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素及 C_{1-4} 烷

氧基。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 10 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 5 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.2 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

在另一實施例中，本發明化合物具有 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 之hGPR40 EC_{50} 值。

II. 本發明之其他實施例

在另一實施例中，本發明提供包含本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者之組合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑以及本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含：醫藥上可接受之載劑及治療有效量之本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物中之至少一者。

在另一實施例中，本發明提供製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之製程。

在另一實施例中，本發明提供用於製造本發明化合物或其立體異構體、互變異構體、醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之中間體。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他治療劑之醫藥組

合物。本發明之其他治療劑之實例包括(但不限於) 抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗視網膜病變劑、抗神經病變劑、抗腎病變劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗絕血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗血脂異常劑、抗血脂異常劑、抗高血糖劑、抗高三酸甘油酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄劑、抗胰臟炎劑、降脂劑、厭食劑、記憶增強劑、抗癡呆劑、認知促進劑、食慾抑制劑、心臟衰竭治療劑、外周動脈疾病治療劑及抗炎劑。

在較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑為(例如)二肽基肽酶-IV (DPP4)抑制劑(例如，選自沙格列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)及「BMS DPP4i」之成員)及/或鈉-葡萄糖轉運體-2 (SGLT2)抑制劑(例如，選自達格列淨(dapagliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、依帕列淨(empagliflozin)及瑞格列淨(remagliflozin)之成員)。

在較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑為(例如) DPP4抑制劑(例如選自沙格列汀、西他列汀、維格列汀、利格列汀、阿格列汀及「BMS DPP4i」之成員)。

在較佳實施例中，本發明提供醫藥組合物，其中其他治療劑為(例如) SGLT2抑制劑(例如，選自達格列淨、卡格列淨、依帕列淨及瑞格列淨之成員)。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

可根據本發明預防、調節或治療之與GPR40之活性有關之疾病或病症的實例包括(但不限於)糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊

娠糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、視網膜病變、神經病變、腎病變、糖尿病性腎病、急性腎損傷、心腎性症候群、急性冠狀動脈症候群、傷口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心功能異常、鬱血性心臟衰竭、心肌絕血、中風、代謝症候群、高血壓、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂異常(dislipidemia)、血脂異常(dyslipidemia)、高血脂、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低的高密度脂蛋白(HDL)、高的低密度脂蛋白(LDL)、非心臟絕血、胰臟炎、脂質失調症、神經變性疾病、認知損傷、癡呆及諸如NASH (非酒精性脂肪性肝炎)、NAFLD (非酒精性脂肪肝疾病)及肝硬化等肝病。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防糖尿病、高血糖症、妊娠糖尿病、肥胖症、血脂異常、高血壓及認知損傷之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防糖尿病之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防高血糖症之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防肥胖症之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防血脂異常之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防高血壓之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防認知損傷之方法，其包含向需要該治療及/或預防之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於療法中之本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供用於在療法中用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症之本發明化合物。

在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物用於製造用以治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症之醫藥之用途。

在另一實施例中，本發明提供用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症之方法，其包含：向有需要之患者投與治療有效量之第一及第二治療劑，其中第一治療劑係本發明化合物。較佳地，第二治療劑係(例如) DPP4抑制劑(例如選自沙格列汀、西他列汀、維格列汀、利格列汀及阿格列汀之成員)。

在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供同時、分開或依序用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

若需要時，則本發明化合物可與一或多種其他類型抗糖尿病劑及/或一或多種其他類型治療劑組合使用，其可以同一劑型經口投與、以分開之經口劑型投與或藉由注射投與。可視情況與本發明之GPR40受體調節劑組合採用之其他類型抗糖尿病劑可為一種、兩種、三種或更多種抗糖尿病劑或抗高血糖劑，該等抗糖尿病劑或抗高血糖劑可以同一劑型經口投與、以分開之經口劑型投與或藉由注射投與以產生其他藥理學益處。

與本發明之GPR40受體調節劑組合使用之抗糖尿病劑包括(但不限於)胰島素促泌素或胰島素敏化劑、其他GPR40受體調節劑或其他抗糖尿病劑。該等藥劑包括(但不限於) DPP4抑制劑(例如，西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀及維格列汀)、雙胍類(例如，二甲雙胍及苯乙雙胍)、磺醯基脲(例如，格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)及格列吡嗪(glipizide))、葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、PPAR γ 激動劑(例如，噻唑烷二酮(例如，羅格列酮(rosiglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))、PPAR α/γ 雙重激動劑(例如，莫格列紮(muraglitazar)、替格列紮(tesaglitazar)及阿格列紮(aleglitazar)))、葡糖激酶活化劑、GPR119受體調節劑(例如，MBX-2952、PSN821及APD597)、GPR120受體調節劑(例如，如Shimpukade, B.等人，*J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)中所闡述)、SGLT2抑制劑(例如，達格列淨、卡格列淨、依帕列淨及瑞格列淨)、MGAT抑制劑(例如，如Barlind, J.G.等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9):2721-2726 (2013)；或US 2013/0143843 A1中所闡述)、糊精類似物(例如普蘭林肽(pramlintide))及/或胰島素。

本發明之GPR40受體調節劑亦可視情況與用於治療糖尿病併發症之藥劑組合採用。該等藥劑包括PKC抑制劑及/或AGE抑制劑。

本發明之GPR40受體調節劑亦可視情況與一或多種降低食慾劑及

/或減肥劑組合採用，該等降低食慾劑及/或減肥劑係(例如)安非拉酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬特明(phentermine)、奧利司他(orlistat)、西布曲明(sibutramine)、羅卡西林(lorcaserin)、普蘭林肽、妥泰(topiramate)、MCHR1受體拮抗劑、胃泌酸調節素(oxyntomodulin)、納曲酮(naltrexone)、糊精肽、NPY Y5受體調節劑、NPY Y2受體調節劑、NPY Y4受體調節劑、西替利斯他(cetilistat)、5HT2c受體調節劑及諸如此類。本發明之GPR40受體調節劑亦可與類升糖素肽1受體(GLP-1 R)之激動劑(例如艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)、GPR-1(1-36)醯胺、GLP-1(7-36)醯胺、GLP-1(7-37))組合採用，該等藥劑可經由注射、經鼻內或藉由經皮或經頰裝置投與。

本發明可以其他具體形式體現，此並不背離其精神或基本特徵。本發明涵蓋本文所提及之本發明較佳態樣之所有組合。應理解，本發明之任一及所有實施例可結合任一其他實施例或多個實施例來闡述其他實施例。亦應理解，實施例之每一個別要素係自身獨立之實施例。另外，實施例之任一要素意欲與任一實施例之任一及所有其他要素組合以闡述其他實施例。

III. 化學

在說明書及隨附申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋所有立體及光學異構體及其存在該等異構體之外消旋物。除非另外指明，否則所有對掌性(鏡像異構體及非鏡像異構體)及外消旋形式均屬於本發明範圍內。該等化合物中亦可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統及諸如此類之許多幾何異構體，且所有該等穩定異構體均涵蓋於本發明內。闡述本發明化合物之順式及反式(或E-及Z-)幾何異構體，且其可分離成異構體混合物或分開之異構體形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式加以分離。可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學

活性起始材料合成來製備光學活性形式。用於製備本發明化合物及其中製得之中間體之所有製程均視為本發明之一部分。在製備鏡像異構體或非鏡像異構體產物時，其可藉由習用方法(例如藉由層析或分段結晶)進行分離。視製程條件而定，以游離(中性)或鹽形式獲得本發明之最終產物。該等最終產物之游離形式及鹽均屬於本發明範圍內。若需要，則可將化合物之一種形式轉化成另一形式。可將游離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成游離化合物或另一種鹽；可將本發明異構體化合物之混合物分離成個別異構體。本發明化合物、其游離形式及鹽可以多種互變異構體形式存在，其中氫原子轉置至分子之其他部分上且由此分子原子之間之化學鍵發生重排。應理解，可存在之所有互變異構體形式均包含於本發明內。

本文所用之術語「烷基」或「伸烷基」意欲包括具有指定碳原子數之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。例如，「C₁至C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」表示具有1個至6個碳原子之烷基。烷基可未經取代或經取代(其中至少一個氫經另一化學基團替代)。烷基之實例包括(但不限於)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如，正丙基及異丙基)、丁基(例如，正丁基、異丁基、第三丁基)及戊基(例如，正戊基、異戊基、新戊基)。在使用「C₀烷基」或「C₀伸烷基」時，其意欲表示直接鍵。

「烯基」或「伸烯基」意欲包括具有指定碳原子數及一或多個、較佳地一個至兩個碳-碳雙鍵(其可存在於沿鏈之任一穩定點處)之直鏈或具支鏈構型之烴鏈。例如，「C₂-C₆烯基」或「C₂₋₆烯基」(或伸烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基。烯基之實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基及4-甲基-3-戊烯基。

術語「烷氧基」或「烷基氧基」係指-O-烷基。例如，「C₁-C₆烷

氧基」或「C₁₋₆烷基氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基氧基。實例性烷基氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷基硫基」或「硫代烷基」代表指定數量之碳原子藉助硫橋進行附接之如上文所定義之烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵基」或「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。「鹵代烷基」意欲包括具有指定碳原子數且經1或多個鹵素取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。鹵代烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵代烷基之實例亦包括意欲包括具有指定碳原子數且經一或多個氟原子取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團之「氟烷基」。

「鹵代烷基氧基」或「鹵代烷基硫基」代表指定數量之碳原子藉助氧橋進行附接之如上文所定義之鹵代烷基。例如，「C₁₋₆鹵代烷基氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵代烷基氧基。鹵代烷基氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，「鹵代烷基硫基」或「硫代鹵代烷基」代表指定數量之碳原子藉助硫橋進行附接之如上文所定義之鹵代烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「環烷基」係指環狀烷基，其包括單環、雙環或多環系統。例如，「C₃₋₆環烷基」或「C₃₋₆環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅及C₆環烷基。環烷基實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降莖烷基。具支鏈環烷基(例如1-甲基環丙基及2-甲基環丙基)包括於「環烷基」之定義中。術語「環烯基」係指環狀烯基。C₄₋₆環烯基意欲包括C₄、C₅及C₆環烯基。環烯基實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。

本文所用之「碳環」、「碳環基」或「碳環殘基」意欲指任何穩定之3員、4員、5員、6員、7員或8員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員或13員雙環或三環，其中之任一者可為飽和的、部分不飽和的、不飽和的或芳香族。該等碳環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環庚烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷、茚基、苯基、萘基、二氫茚基、金剛烷基、蒽基及四氫萘基(四氫萘)。如上文所顯示，橋接環亦包括於碳環之定義內(例如，[2.2.2]雙環辛烷)。除非另外指定，否則較佳碳環係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基、二氫茚基及四氫萘基。在使用術語「碳環」時，其意欲包括「芳基」。在一或多個、較佳地一個至三個碳原子連接兩個非毗鄰碳原子時，則產生橋接環。較佳橋係一或兩個碳原子。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在環橋接時，針對環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

本文所用之術語「雙環碳環」或「雙環碳環基團」意欲指含有兩個稠合環且由碳原子組成之穩定9員或10員碳環系統。在兩個稠合環中，一個環係稠合至第二環之苯并環；且第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5員或6員碳環。雙環碳環基團可在任一碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雙環碳環基團可在任一碳上經取代。雙環碳環基團之實例係(但不限於)萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基及二氫茚基。

「芳基」係指單環或雙環芳香族烴，其包括(例如)苯基及萘基。芳基部分已眾所周知且闡述於(例如) *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, Lewis, R.J.編輯, John Wiley & Sons公司, New York (1997)中。「C₆₋₁₀芳基」係指苯基及萘基。

本文所用之術語「苺基」係指一個氫原子經苯基替代之甲基。

本文所用之術語「雜環」、「雜環基」或「雜環基團」意指穩定的3員、4員、5員、6員或7員單環或雙環或7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員或14員多環雜環，其為飽和的、部分不飽和的或完全不飽和的，且其含有碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子；且包括任一上文所定義雜環稠合至苯環之任何多環基團。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(亦即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 p 為0、1或2)。氮原子可經取代或未經取代(亦即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。雜環可在任何雜原子或碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雜環基可在碳或氮原子上經取代。雜環中之氮可視情況經四級銨化。較佳地，若雜環基中之S及O原子總數超過1，則該等雜原子彼此不相鄰。較佳地，雜環中之S及O原子總數不大於1。在使用術語「雜環」時，其意欲包括雜芳基。

雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、氮雜環丁基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、噻啉基、吡基、吡烯基、噻啉基、十氫噻啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咕基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、二氫吲哚基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛紅醯基(isatinoyl)、異苯并呋喃基、異吡基、異吡唑基、異二氫吡啶基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異噻唑并吡啶基、異噁唑基、異噁唑并吡啶基、亞甲基二氧基苯基、嗎啉基、萘啶基、八氫異噻啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑啉基、



噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑啶基呋啶基、羧吡啶基、嘧啶基、啡啶基、啡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁噻基、啡噁嗪基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、4-六氫吡啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶并吡啶基、吡啶基、噻嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、2-吡咯啶酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啶啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹噁啉基、吡啶基、四唑基、四氫呋喃基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕啉基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺環化合物。

5員至10員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1*H*-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、羧吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、靛紅醯基、異喹啉基、八氫異喹啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基、異噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、異噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

5員至6員雜環之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、咪唑基、咪唑啉基、吲哚基、四唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、噁二唑基、噁

唑啉基、四氫呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。亦包括含有(例如)上述雜環之稠合環及螺環化合物。

本文所用之術語「雙環雜環」或「雙環雜環基團」意欲指穩定的9員或10員雜環系統，其含有兩個稠合環且由碳原子及1個、2個、3個或4個獨立地選自由N、O及S組成之群之雜原子組成。在該兩個稠合環中，一個環係5-或6員單環芳香族環，其包含5員雜芳基環、6員雜芳基環或苯并環且各自稠合至第二環。第二環係飽和、部分不飽和或不飽和之5員或6員單環，且包含5員雜環、6員雜環或碳環(限制條件係在第二環係碳環時第一環並非苯并環)。

雙環雜環基團可在任何雜原子或碳原子處附接至其側基，從而得到穩定結構。若所得化合物穩定，則本文所闡述之雙環雜環基團可在碳或氮原子上經取代。較佳地，若雜環基中之S及O原子總數超過1，則該等雜原子彼此不相鄰。較佳地，雜環中之S及O原子總數不大於1。

雙環雜環基團之實例係(但不限於)喹啉基、異喹啉基、呋嗪基、喹唑啉基、吲哚基、異吲哚基、二氫吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫-喹啉基、2,3-二氫-苯并呋喃基、吡嗪基、1,2,3,4-四氫-喹喔啉基及1,2,3,4-四氫-喹唑啉基。

本文所用之術語「芳香族雜環基團」或「雜芳基」意欲指包括至少一個諸如硫、氧或氮等雜原子環成員之穩定單環及多環芳香族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、噁吩基、呋唑基、苯并咪唑基、二氫吲哚基、苯并二氧戊環基及

苯并二噁烷。雜芳基係經取代或未經取代。氮原子係經取代或未經取代(亦即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(亦即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中p為0、1或2)。

5員至6員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。

本文所用之術語「芳香族雜環基團」或「雜芳基」意欲指包括至少一個諸如硫、氧或氮等雜原子環成員之穩定單環及多環芳香族烴。雜芳基包括(但不限於)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、二氫吡啶基、苯并二氧戊環基及苯并二噁烷。雜芳基係經取代或未經取代。氮原子係經取代或未經取代(亦即，若定義，則為N或NR，其中R係H或另一取代基)。氮及硫雜原子可視情況發生氧化(亦即， $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中p為0、1或2)。

5員至6員雜芳基之實例包括(但不限於)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑啉基、四唑基、異噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啉基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。

橋接環亦包括於雜環之定義中。在一或多個、較佳地一個至三個原子(亦即，C、O、N或S)連接兩個非毗鄰碳或氮原子時，產生橋接環。橋接環之實例包括(但不限於)一個碳原子、兩個碳原子、一個氮原子、兩個氮原子及碳-氮基團。應注意，橋總是將單環轉化成三環。在環橋接時，針對環所列舉之取代基亦可存在於橋上。

術語「抗衡離子」係用於代表帶負電荷物質(例如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根)或帶正電荷物質(例如鈉離子(Na^+)、鉀離子(K^+)、鈣離子(Ca^{2+})、銨離子(R_nNH_m^+ ，其中 $n=0-4$ 且 $m=0-4$)及諸如此類)。

在環結構內使用虛環時，此指示該環結構可為飽和的、部分飽和的或不飽和的。

本文所用之術語「胺保護基團」意指在有機合成技術中已知用於保護胺基團之任一基團，其對於酯還原劑、二取代肼、R4-M及R7-M、親核劑、肼還原劑、活化劑、強鹼、受阻胺鹼及環化劑係穩定的。符合該等準則之該等胺保護基團包括列示於Greene, T.W.等人，*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第4版，Wiley (2007)及*The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*，第3卷，Academic Press, New York (1981) (其揭示內容以引用方式併入本文中)中之彼等。胺保護基團之實例包括(但不限於)以下類型：(1) 醯基類型，例如甲醯基、三氟乙醯基、鄰苯二甲醯基及對甲苯磺醯基；(2) 芳香族胺基甲酸酯類型，例如苄基氧基羰基(Cbz)及經取代苄基氧基羰基、1-(對聯苯)-1-甲基乙氧基羰基及9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc)；(3) 脂肪族胺基甲酸酯類型，例如第三丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二異丙基甲氧基羰基及烯丙基氧基羰基；(4) 環狀烷基胺基甲酸酯類型，例如環戊基氧基羰基及金剛烷基氧基羰基；(5) 烷基類型，例如三苯基甲基及苄基；(6) 三烷基矽烷，例如三甲基甲矽烷；(7) 含有硫醇之類型，例如苯基硫羰基及二硫雜琥珀醯基；及(8) 烷基類型，例如三苯基甲基、甲基及苄基；及經取代烷基類型，例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基及第三丁基；及三烷基矽烷類型，例如三甲基甲矽烷。

如本文中所提及，術語「經取代」意指至少一個氫原子係經非氫基團替代，限制條件係維持正常化合價且該取代得到穩定化合物。

本文所用之環雙鍵係形成於兩個毗鄰環原子之間的雙鍵(例如， $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，可藉由使用氧化劑(例如，mCPBA及/或過氧化氫)進行處理來將該等氮原子轉化成N-氧化物以獲得本發明之其他化合物。因此，所顯示及主張之氮原子均視為涵蓋所顯示氮及其N-氧化物($N\rightarrow O$)衍生物二者。

當任何變量在化合物之任何組成或式中出现一次以上時，其每次出現時之定義均獨立於其在其他每種情況下出現時之定義。因此，例如，若顯示基團經0個至3個R取代，則該基團可視情況經至多三個R基團取代，且在每次出現時獨立於R之定義來選擇R。

當鍵結至取代基之鍵顯示為與連接環中之兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環上之任一原子。在列示取代基但未指明該取代基中鍵結至具有給定式之化合物的其餘部分上之原子時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子來鍵結。

取代基及/或變量之組合僅在該等組合可產生穩定化合物時才容許存在。

片語「醫藥上可接受」在本文中用於係指彼等如下化合物、材料、組合物及/或劑型：在合理醫學判斷之範圍內，其適於與人類及動物之組織接觸使用而無過高毒性、刺激性、過敏反應及/或其他問題或併發症並與合理的益處/風險比率相稱。

本文所用之「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製造其酸或鹼鹽來改質母體化合物。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性基團(例如胺)之無機或有機酸鹽；及酸性基團(例如羧酸)之鹼性或有機鹽。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。例如，該等習用無毒鹽包括衍生自諸如以下等無機酸之彼等：鹽酸、氫溴

酸、硫酸、胺磺酸、磷酸及硝酸；及自諸如以下等有機酸製得之鹽：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、撲酸(pamoic acid)、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羥乙磺酸及諸如此類。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，可藉由在水或有機溶劑或二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸反應來製備該等鹽；通常，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第22版，Allen, L. V. Jr.編輯；Pharmaceutical Press, London, UK (2012) (其揭示內容以引用方式併入本文中)。

此外，式I化合物可具有前藥形式。本發明之範圍及精神內之前藥係在活體內轉化以提供生物活性劑(亦即，式I化合物)之任一化合物。前藥之各種形式在業內已眾所周知。該等前藥衍生物之實例可參見：

a) Bundgaard, H. 編輯，*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)及Widder, K.等人編輯，*Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985)；

b) Bundgaard, H., 第5章，「Design and Application of Prodrugs」，*A Textbook of Drug Design and Development*，第113頁至第191頁，Krosgaard-Larsen, P.等人編輯，Harwood Academic Publishers (1991)；

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992)；

d) Bundgaard, H.等人，*J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988)；



e) Kakeya, N.等人，*Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)；及

f) Rautio, J.編輯，*Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*，第47卷，Wiley-VCH (2011)。

含有羧基之化合物可形成生理學可水解之酯，該等酯藉由在機體中自身水解以產生式I化合物來用作前藥。較佳地經口投與該等前藥，此乃因在許多情形下主要在消化酶之影響下發生水解。非經腸投與可用於酯自身具有活性之情形或彼等在血液中發生水解之情形。式I化合物之生理學可水解酯之實例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氫茛基、鄰苯二甲醯基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷醯基氧基-C₁₋₆烷基(例如，乙醯氧基甲基、新戊醯基氧基甲基或丙醯基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如，甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺醯基氧基甲基、苯基甘胺醯基氧基甲基、(5-甲基2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯4-基)-甲基)-之酯及用於(例如)青黴素及頭孢菌素技術中之其他熟知生理學可水解酯。可藉由業內已知之習用技術來製備該等酯。

前藥之製備為業內所熟知，且係闡述於(例如) King, F.D.編輯，*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版，複製，2006)；Testa, B.等人，*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003)；Wermuth, C.G.編輯，*The Practice of Medicinal Chemistry*，第3版，Academic Press, San Diego, CA (2008)中。

本發明亦包括本發明之同位素標記化合物，其中一或多個原子係經具有相同原子數但原子量或質量數與在自然界中通常發現之原子量或質量數不同之原子替代。適宜包含於本發明化合物中之同位素之實例包括如下元素之同位素：氫(例如²H (亦表示為用於氘之「D」)及

^3H)、碳(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)、氮(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)、氧(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)。本發明之某些同位素標記化合物(例如納入放射性同位素之彼等)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氚(^3H)及碳-14(^{14}C)因其易於納入且易於檢測而尤其可用於此目的。用諸如氘(^2H)等較重同位素取代可因較強代謝穩定性而提供某些治療優點，例如活體內半衰期延長或劑量要求降低，且因此在某些環境下可較佳。用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代可在正電子發射斷層掃描(PET)研究中用於檢查受質受體佔據情況。本發明之同位素標記化合物通常可藉由熟習此項技術者所習知之習用技術來製備，或可藉由與本文所述方法類似之方法使用適當的同位素標記試劑替代原本採用之未經標記試劑來製備。

術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子(無論有機還是無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形中，例如，在一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物將能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則配置及/或無序配置存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量量之溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物。實例性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法在業內已眾所周知。

本文中用於描述具體形式(例如「N-1」等)之名稱並不受限而排除任何其他具有類似或相同物理及化學特徵之物質，而該等名稱僅用作欲依照本文中所呈現之描述資訊解釋之標識符。

表示成份數量、重量百分比、溫度等且前面有單詞「約」之所有數值不應理解為僅為近似值，以便高於及低於所述數值之略微變化可用於達成與所述數值實質上相同之結果。因此，除非指示相反情形，否則前面有單詞「約」之數值參數為可視試圖獲得之期望性質而

變化之近似值。最低限度地，且並非試圖限制申請專利範圍之範疇之等效內容之教義的應用，每一數字參數均應至少根據所報告有效數位的數量且藉由使用普通舍入技術來解釋。

所有量測受實驗誤差約束，且在本發明之涵蓋範圍內。

當藉由任一所揭示圖或表闡述或描述本發明時，應理解，涵蓋屬於實驗及技術之限制及/或誤差容限內之所有變化形式。

本文所用之「多型」係指具有相同化學結構/組成但形成晶體之分子及/或離子具有不同空間配置的結晶形式。

本文所用之「非晶形」係指不為結晶之分子及/或離子之固體形式。非晶形固體不展示具有尖銳最大值之確定X射線繞射圖案。

可以實質上純之相均質性來提供結晶形式之樣品，此表明存在顯著量之單晶形式及視情況少量之一或多種其他結晶形式。可藉由諸如粉末X射線繞射(PXRD)或固態核磁共振光譜(SSNMR)等技術來測定樣品中一種以上結晶形式之存在。例如，在比較實驗量測之PXRD圖案與模擬之PXRD圖案時額外峰之存在可指示樣品中之一種以上結晶形式。模擬之PXRD可自單晶X射線數據計算。參見Smith, D.K., 「A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Patterns」, Lawrence 輻射Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (1963年4月)。

較佳地，結晶形式具有實質上純的相均質性，如由實驗量測之PXRD圖案中之總峰面積之小於10%、較佳地小於5%且更佳地小於2%係由模擬之PXRD圖案中不存在之額外峰引起所指示。最佳者為如下結晶形式，其具有實質上純的相均質性，且在實驗量測之PXRD圖案中之總峰面積之小於1%係由模擬之PXRD圖案中不存在之額外峰引起。

本文所用之「實質上純」在與結晶形式相關使用時意指如下之

化合物：具有大於90重量% (包括大於90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%及99重量%)之純度，且基於該化合物之重量，亦包括等於約100重量%之化合物Ia。剩餘材料包含該化合物之其他形式及/或由其製備引起之反應雜質及/或處理雜質。例如，化合物I之結晶形式可視為實質上純，此乃因其具有大於90重量%之純度，如藉由當前已知且業內通常接受之方式所量測，其中小於10重量%之剩餘材料包含化合物Ia之其他形式及/或反應雜質及/或處理雜質。

反應雜質及/或處理雜質之存在可藉由業內已知之分析技術(例如層析、核磁共振光譜、質譜及/或紅外光譜)來測定。

本文所用之參數「分子/不對稱單元」係指結晶化合物之不對稱單元形式之分子數。

本文所用之單位晶胞參數「分子/單位晶胞」係指結晶化合物之單位晶胞形式之分子數。

本文所用之縮寫定義如下：「1×」係一次，「2×」係兩次，「3×」係三次，「℃」係攝氏度，「eq」係當量(equivalent或equivalents)，「g」係克(gram或grams)，「mg」係毫克(milligram或milligrams)，「L」係升(liter或liters)，「mL」係毫升(milliliter或milliliters)，「μL」係微升(microliter或microliters)，「N」係正常，「M」係莫耳，「mmol」係毫莫耳(millimole或millimoles)，「min」係分鐘，「h」係小時，「rt」係室溫，「RT」係滯留時間，「atm」係大氣壓，「psi」係磅/立方英吋，「conc.」係濃縮物，「aq」係「水溶液」，「sat」或「sat'd」係飽和，「MW」係分子量，「mp」係熔點，「MS」或「Mass Spec」係質譜，「ESI」係電噴射電離質譜，「HR」係高解析度，「HRMS」係高解析度質譜，「LCMS」係液相層析質譜，「HPLC」係高壓液相層析，「RP HPLC」係逆相HPLC，「TLC」或「tlc」係薄層



層析，「NMR」係核磁共振光譜，「nOe」係核奧佛豪瑟效應光譜 (nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「 ^1H 」係質子，「 δ 」係德耳塔(delta)，「s」係單峰，「d」係雙重峰，「t」係三重峰，「q」係四重峰，「m」係多重峰，「br」係寬峰，「Hz」係赫茲(hertz)，且「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者所熟知之立體化學符號。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	異丙基
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	異丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Hex	己烷
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
<i>i</i> -PrOH或IPA	異丙醇
AcOH或HOAc	乙酸
Ag_2CO_3	碳酸銀
AgOAc	乙酸銀
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)二六氫吡啶
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DBAD	偶氮二甲酸二-第三丁酯
PPh_3	三苯基磷
PBu_3	三丁基磷
CDCl_3	氘-氯仿
CHCl_3	氯仿
cDNA	互補DNA

DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亞砜
EDTA	乙二胺四乙酸
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	二乙醚
AlCl ₃	氯化鋁
Boc	第三丁基氧基羰基
DCM	二氯甲烷
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
Cs ₂ CO ₃	碳酸銨
HCl	鹽酸
H ₂ SO ₄	硫酸
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KCN	氰化鉀
mCPBA或m-CPBA	間氯過氧苯甲酸
Pd/C	碳載鈀
PhSO ₂ Cl	苯磺酰氯
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	二異丙基乙胺
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀
Pd ₂ (dba) ₃	叁(二亞苺基丙酮)二鈀
Sphos	2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯
Sphos pre.cat.	氯(2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基苯基)]鈀(II)-甲基-第三丁基醚加合物
LiHMDS	雙(三甲基矽烷基)胺基鋰
9-BBN	9-硼雜雙環[3.3.1]壬烷
BBr ₃	三溴化硼
H ₂ O ₂	過氧化氫
DIEA或Hünig鹼	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
PS	聚苯乙烯

SiO ₂	氧化矽
SnCl ₂	氯化錫(II)
SELECTFLUOR®	1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化雙環[2.2.2]辛烷雙 (四氟硼酸鹽)
L-selectride	三-第二丁基硼氫化鋰
TBAF	四-正丁基氟化鉍
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TMSCl	氯三甲基矽烷
TBSOTf	三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯
TBSCl	第三丁基二甲基矽烷基氯
TMSCHN ₂	三甲基矽烷基重氮甲烷
KOAc	乙酸鉀
MgSO ₄	硫酸鎂
MsCl	甲磺酰氯
MsOH或MSA	甲磺酸
NaCl	氯化鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
Na ₂ SO ₃	亞硫酸鈉
Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化銨
NH ₄ OH	氫氧化銨
LG	離去基團
PG	保護基團

可以熟習有機合成技術者已知之諸多方式來製備本發明化合

物。可使用下述方法以及合成有機化學技術中已知之合成方法或藉由熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成本發明化合物。較佳方法包括(但不限於)闡述於下文中之彼等。在適用於所用試劑及材料且適用於所實現轉變之溶劑或溶劑混合物中實施反應。熟習有機合成技術者應瞭解，分子上存在之官能團應與所建議之轉化保持一致。有時此需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定製程方案而非另一種以獲得本發明之期望化合物。

可使用此部分中所闡述之反應及技術來製備本發明之新穎化合物。同樣，在下文所闡述合成方法之說明中，應理解，所有所建議反應條件(包括溶劑選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序)均選擇用於該反應之標準條件，該等條件應由熟習此項技術者容易地識別。熟習此項技術者將易於明瞭與反應條件相容之取代基之限制且然後必須使用替代方法。

合成

可藉由在以下反應圖及工作實例中闡述之實例性製程以及熟習此項技術者所使用之相關公開文獻程序來製備式(I)化合物。用於該等反應之實例性試劑及程序呈現於下文及工作實例中。下文製程中之保護及去保護可藉由業內通常已知之程序來實施(例如參見Greene, T.W.等人 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007))。有機合成及官能團轉變之一般方法參見：Trost, B.M.等人編輯，*Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991)；Smith, M.B.等人，*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 第6版, Wiley & Sons, New York, NY (2007)；Katritzky, A.R.等人編輯，*Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 第2版, Elsevier Science公司, Tarrytown,



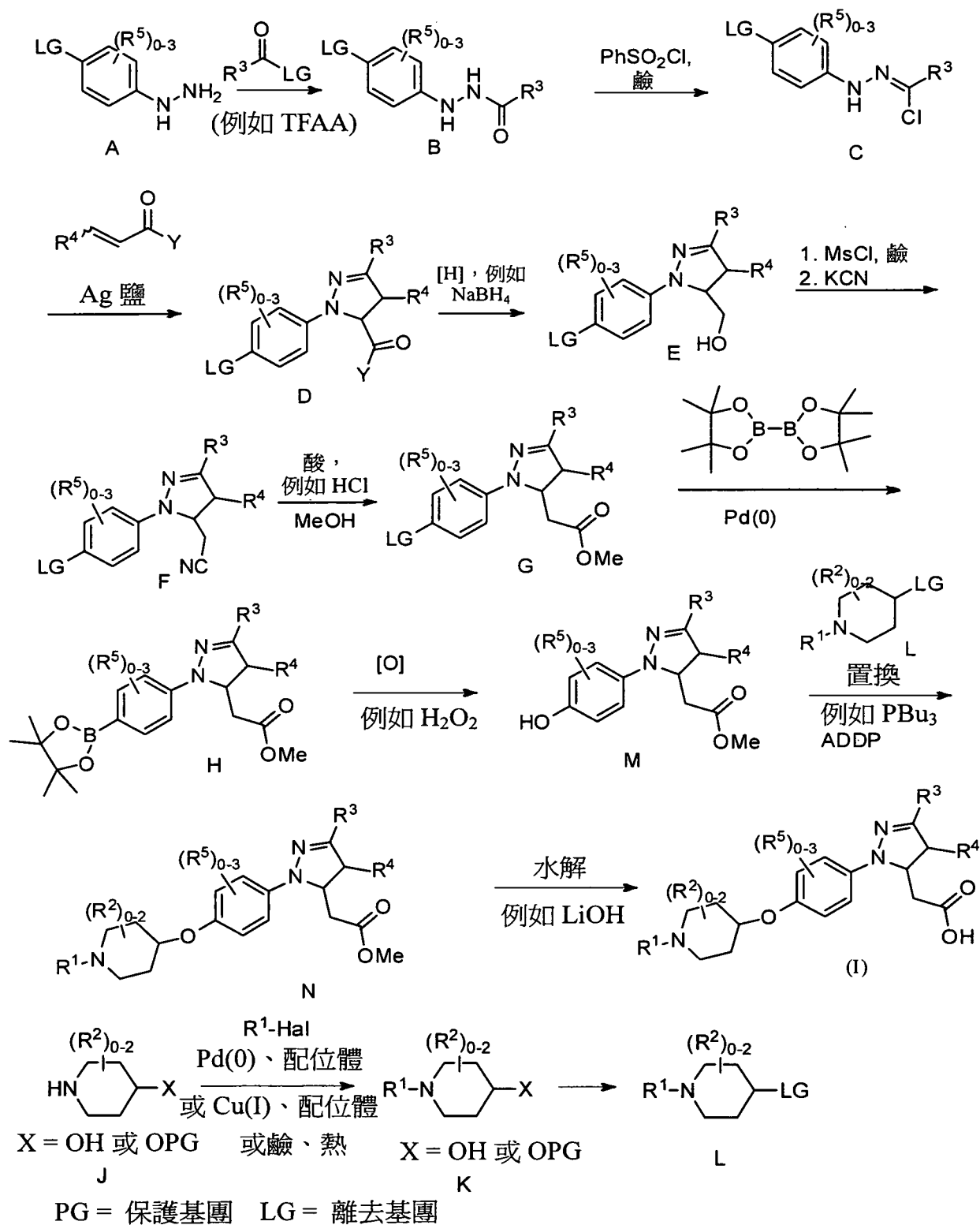
NY (2004) ; Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers公司, New York, NY (1999)及其中之參考文獻。

合成各種各樣用作起始材料製備本發明化合物之經取代二氫吡啶化合物之方法為業內所熟知。用於製備二氫吡啶材料之方法之實例參見以下參考文獻及其中的引文：Katritzky等人編輯，*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press公司, New York (1996)；Sibi, M.P.等人，*Organic Letters*, 11(23):5366 (2009)；Sibi, M.P.等人，*J. Am. Chem. Soc.*, 127(23):8276 (2005)；Manyem, S.等人，*J. Comb. Chem.*, 9:20 (2007)；Garanti, L.等人，*Tetrahedron: Asymmetry*, 13:1285 (2002)；Molteni, G., *Tetrahedron: Asymmetry*, 15:1077 (2004)；Benassuti, L.D.等人，*Tetrahedron*, 60:4627 (2004)；Shimizu, T.等人，*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57:787 (1984)。

式(I)化合物可如反應圖1中所顯示來製備。含有LG (例如 = F、Cl、Br及諸如此類)之肼A利用三氟乙酸酐轉化成醯肼B，接著用苯基磺醯基氯處理，形成脲醯氯C。脲醯氯C可與 α,β -不飽和羰基化合物(其中Y係諸如(4S)-苯基噁唑烷酮及諸如此類等對掌性助劑或烷氧基)經受[3+2]環加成，從而得到反應圖1中所繪示之二氫吡啶D。D中之羰基經由還原劑(例如NaBH₄或LiBH₄)之還原導致羥基E。E之羥基經由(例如)甲烷磺醯氯之活化及利用氰化物試劑(例如氰化鈉、氰化鉀或三甲基氰矽烷)之置換導致腓F。腓F可藉由酸性甲醇解轉化成甲酯G。中間體G可藉由金屬催化之硼化(例如藉由Pd(dppf)Cl₂催化)轉化成酮酸酯H。H中之酮酸酯基團經由利用(例如) H₂O₂氧化之裂解導致酚M。L (合成顯示於下文)中之羥基與酚M經由(例如) PBu₃及ADDP、或PPh₃及DEAD、或PPh₃及DBAD之置換生成中間體N。中間體N可藉由水解經由氫氧化物試劑(例如LiOH或NaOH)轉化成式(I)化合物。中間體L可自胺J合成。胺J經由金屬催化之胺化或S_NAr反應(例如Pd (0) 5

Cu(I)或熱與鹼)轉化成中間體K。K中之X基團經由(例如)甲苯磺醯氯之活化導致中間體L。

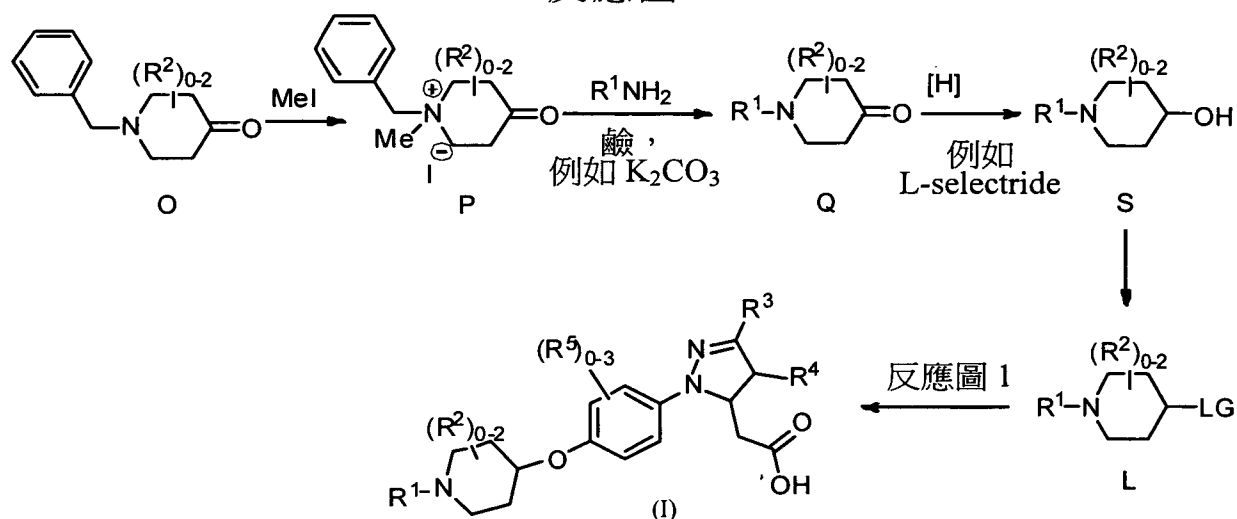
反應圖 1



另一選擇為，式(I) 化合物可以胺O起始來合成；用MeI處理O提供銨鹽P。P利用 R^1NH_2 及鹼轉化成Q (例如 Tortolani, D.R. 等人，

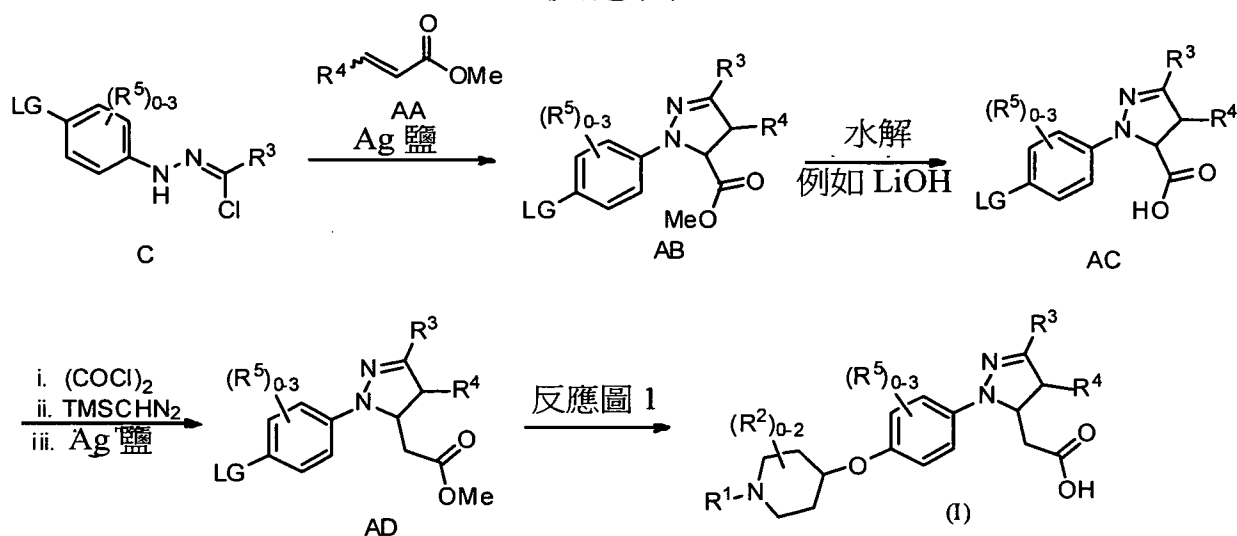
Organic Letters, 1(8):1261-1263 (1999)中所闡述)，接著用還原劑(例如 L-selectride)處理，形成反應圖2中所顯示之醇S。經由(例如甲磺醯氯)S中之羥基至離去基團之轉變得到中間體L。中間體L可根據反應圖1中所闡述之合成步驟轉化成式(I)化合物。

反應圖2



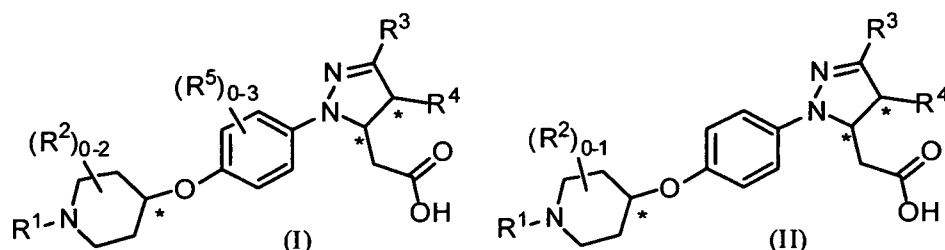
另一選擇為，式(I)化合物可經由中間體C與經取代丙烯酸AA在Ag鹽之存在下反應以提供反應圖4中所繪示之二氫吡唑AB來合成。甲酯AB可經由(例如) LiOH水解，從而提供羧酸AC。羧酸AC可經由Arndt-Eistert同系化轉化成酯AD。中間體AD可根據反應圖1中所闡述之合成步驟轉化成式(I)化合物。

反應圖4



本文中所闡述之本發明化合物可具有不對稱中心。例如，如下

文所指示，式(I)或式(II)中之對掌性碳原子以S或R構型存在。



因此，每一式(I)或式(II)化合物之立體異構體構型均視為本發明之一部分。在未指示中間體或最終化合物之立體化學之結構中，其未經測定。

IV. 生物學

糖尿病係影響全世界超過1億人之嚴重疾病。其係診斷為一組特徵為導致血糖升高之葡萄糖體內恆定異常之病症。糖尿病係具有內在相關之代謝、血管及神經病症狀之症候群。代謝異常之特徵通常為高血糖症以及由胰島素分泌缺乏或減少及/或胰島素作用失效引起之碳水化合物、脂肪及蛋白質代謝變化。血管症候群係由導致心血管、視網膜及腎臟併發症之血管異常組成。外周及自主神經系統異常亦係糖尿病症候群之一部分。顯著地，糖尿病係由疾病造成之全球死亡之第四主要病因，係發達國家腎衰竭之最大病因，係工業化國家視力損失之主要病因，且在發展中國家的盛行率增加最快。

佔糖尿病病例之90%之2型糖尿病的特徵在於與在一段時間的代償性高胰島素血症後胰島素分泌不足有關的增加的胰島素抗性。尚未完全瞭解 β 細胞繼發性衰竭之原因。已假設敏感性之後天性胰島損傷或耗竭及/或遺傳因素引起對胰島分泌不足。

已證明游離脂肪酸(FFA)主要藉由增強葡萄糖刺激胰島素分泌(GSIS)來影響自 β 細胞之胰島素分泌。儘管葡萄糖已識別為自 β 細胞之胰島素分泌之主要刺激劑，但諸如胺基酸、激素及FFA等其他刺激物亦調控胰島素分泌。因此，在正常環境下，因應食物攝取之自 β 細胞



之胰島素分泌係由諸如葡萄糖、胺基酸及FFA等營養素及如促胰島素類升糖素肽1 (GLP-1)等激素之複合刺激物誘發。亦已知脂肪酸刺激若干腸飽食激素(包括膽囊收縮素(CCK)、GLP-1及肽YY (PYY))之分泌。

已知 β 細胞中所表現之G-蛋白偶合受體(GPCR)因應血漿葡萄糖含量之變化來調節胰島素釋放。GPR40 (亦稱為脂肪酸受體1 (FFAR1))係優先地於胰島中且具體而言於 β 細胞中表現之膜結合FFA受體。GPR40 (例如人類GPR40 RefSeq mRNA ID NM_005303；例如小鼠GPR40 RefSeq mRNA ID NM_194057)係位於染色體19q13.12處之GPCR。GPR40係藉由中鏈到長鏈脂肪酸活化，且由此誘發信號傳導級聯，從而導致 β 細胞中 $[Ca^{2+}]_i$ 之含量增加及胰島素分泌之後續刺激(Itoh等人, *Nature*, 422:173-176 (2003))。已顯示GPR40之選擇性小分子激動劑促進GSIS，並減少小鼠中之血糖(Tan等人, *Diabetes*, 57:2211-2219 (2008))。簡言之，當在葡萄糖耐受性測試之前向正常小鼠或因遺傳突變而易患糖尿病之小鼠投與GPR40之活化劑時，觀察到葡萄糖耐受性得以改良。在該等經治療小鼠中亦觀測到血漿胰島素含量短暫增加。亦已顯示，GPR40激動劑恢復來自新生STZ大鼠之胰臟 β 細胞中之GSIS，此表明GPR40激動劑將在具有受損 β 細胞功能及質量之糖尿病中有效。已知脂肪酸刺激若干腸飽食激素(包括膽囊收縮素(CCK)、GLP-1及肽YY (PYY))之分泌，且已顯示GPR40與分泌該等激素之細胞共位(Edfalk等人, *Diabetes*, 57:2280-2287 (2008)；Luo等人, *PLOSone*, 7:1-12 (2012))。亦已知脂肪酸在神經發育及功能中起作用，且已報導GPR40為脂肪酸對神經元之效應之潛在調節劑(Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008))。

考慮到全世界受2型糖尿病折磨之患者群體之增加，業內需要有效且具有極少不良事件之新穎療法。為藉助增強之血糖控制降低2型

糖尿病之醫療負擔藉助，在此研究本發明之GPR40調節劑化合物促進GSIS之促胰島素效應以及與寬範圍之抗糖尿病藥物之潛在組合。

術語「調節劑」係指具有增強(例如「激動劑」活性)或部分地增強(例如「部分激動劑」活性)或抑制(例如「拮抗劑」活性或「逆激動劑」活性)生物活性或過程(例如酶活性或受體結合)之功能性質之能力的化學化合物；該增強或抑制可取決於具體事件(例如信號轉導路徑之活化、受體內化)之發生，及/或可僅在特定細胞類型中表現。

亦期望且較佳地尋找與已知抗糖尿病劑相比在一或多種以下種類中具有有利及改良特性之化合物，該等種類之特性係以實例給出且並不意欲具有限制性：(a) 藥物動力學性質，包括經口生物可用度、半衰期及清除率；(b) 醫藥性質；(c) 劑量需求；(d) 降低血液藥物濃度峰穀特性之因子；(e) 增加受體處之活性藥物濃度之因子；(f) 降低臨床藥物-藥物相互作用傾向之因子；(g) 降低不良副作用之可能之因子，包括選擇性對其他生物標靶；及(h) 改良治療指數且具有較小低血糖症傾向。

本文所用之術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

本文所用之術語「受試者」係指可潛在地受益於GPR40調節劑治療之任一人類或非人類有機體。實例性受試者包括具有代謝疾病風險因子之任一年齡之人類。常見風險因子包括(但不限於)年齡、性別、體重、家族史或胰島素抗性體徵(例如黑色棘皮病、高血壓、血脂異常或多囊性卵巢症候群(PCOS))。

本文所用之「治療」(treating或treatment)涵蓋哺乳動物(特定而言人類)中之疾病狀態之治療，且包括：(a) 抑制該疾病狀態，亦即阻止其發展；及/或(b) 減輕該疾病狀態，亦即使該疾病狀態消退。

本文所用之「預防」(prophylaxis或prevention)涵蓋哺乳動物(特定而言人類)中之亞臨床疾病狀態之預防性治療，其旨在減小發生臨



床疾病狀態之概率。基於已知與一般群體相比增加患有臨床疾病狀態之風險之因子來選擇用於預防性療法之患者。「預防」療法可分為(a) 初級預防及(b) 二級預防。將初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病狀態之個體，而將二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病狀態之二次發生。

本文所用之「風險減小」涵蓋降低臨床疾病狀態之發生機率之療法。由此，初級及二級預防療法係風險減少之實例。

「治療有效量」意欲包括在單獨或組合投與時可有效調節GPR40及/或預防或治療本文所列示病症之本發明化合物之量。在應用於組合中時，該術語係指活性成份之得到預防性或治療效應之組含量，不管係組合投與、連續投與抑還是同時投與。

活體外GPR40分析

基於FDSS之細胞內鈣分析

使用pDEST 3xFLAG[®]基因表現系統生成表現GPR40之細胞系，並將其培養於包含以下組份之培養基中：F12 (Gibco編號11765)、10%剝奪脂質之胎牛血清、250 $\mu\text{g/mL}$ 博來黴素(zeocin)及500 $\mu\text{g/mL}$ G418。為實施基於螢光成像板讀數儀(FLIPR)之鈣通量分析來量測細胞內 Ca^{2+} 反應，以20,000個細胞/20 μL 培養基/孔之密度將表現GPR40之細胞平鋪於384孔板(BD BIOCOAT[®]編號356697)上之酚紅及無血清DMEM (Gibco編號21063-029)中，並培育過夜。使用BD套組編號80500-310或80500-301，在37°C下利用20 μL /孔具有1.7 mM丙磺舒(probenecid)及Fluo-3之漢克氏緩衝鹽溶液(Hank's buffered salt solution)將細胞培育30 min。將化合物溶解於DMSO中，並用分析緩衝液稀釋至期望濃度，並以3 $\times$ 溶液(20 μL /孔)添加至細胞中。運行螢光/發光讀數儀FDSS (Hamamatsu)來讀取細胞內 Ca^{2+} 反應。

在上文所闡述之人類GRP40活體外分析中測試下文中所揭示之例

示實例，且發現該等實例具有hGRP40調節活性(以hGPR40 EC₅₀報告)。

HEK293/GPR40誘導型細胞系中之GPR40 IP-One HTRF分析

使用穩定地經四環素誘導型人類、小鼠或大鼠GPR40受體轉染之人類胎腎HEK293細胞確立人類、小鼠及大鼠GPR40介導之細胞內IP-One HTRF分析。於含有DMEM (Gibco目錄編號12430-047)、10%經認證FBS (Sigma，目錄編號F2442)、200 µg/ml潮黴素(Invitrogen，目錄編號16087-010)及1.5 µg/ml殺稻瘟菌素(Invitrogen，目錄編號R210-01)之生長培養基中常規培養細胞。將約1200萬個至1500萬個細胞置於具有生長培養基之T175組織培養燒瓶(BD FALCON® 353112)中，並在37°C下利用5% CO₂培育16小時至18小時(過夜)。第二天，用含有1000 ng/mL之四環素(Fluka Analytical，目錄編號87128)之生長培養基交換分析培養基，以在具有5% CO₂之37°C培育器將GPR40表現誘導18小時至24小時。誘導後，用PBS (Gibco，目錄編號14190-036)洗滌細胞，並利用Cell Stripper (CELLGRO®，目錄編號25-056-CL)進行分離。將10 mL至20 mL生長培養基添加至燒瓶中，且將細胞收集於50 mL管(FALCON®，目錄編號352098)中，並以1000 RPM旋轉5分鐘。抽吸培養基，且將細胞再懸浮於10 mL來自Cisbio IP-One套組(Cisbio，目錄編號62IPAPEJ)之1×IP-One刺激緩衝液中。將細胞稀釋至於刺激緩衝液中 1.4×10^6 個細胞/mL。

藉由BIOCEL® (Agilent)於REMP分析板(Matrix目錄編號4307)中之DMSO中3倍11點連續稀釋測試化合物。將化合物轉移至Echo板(LABCYTE，目錄編號LP-0200)中，且藉由Echo acoustic奈米分配器(LABCYTE，型號ECHO550)將20 nL之經稀釋化合物轉移至分析板(來自Perkin Elmer之proxi-plate，目錄編號6008289)中。然後藉由Thermo (SN 836 330) CombiDrop將14 µL之經稀釋細胞添加至該分析板中，並



在室溫下培育45分鐘。然後將3 μ L與來自Cisbio IP-One套組之染料D2偶合之IP1添加至該分析板中，接著添加3 μ L來自該套組之Lumi4TM-Tb穴狀化合物(cryptate) K。在室溫下將該板再培育1小時，然後於Envision (Perkin Elmer型號2101)上以HTRF方案讀數。以測試化合物之活化百分比($100\% = \text{最大反應}$)對測試化合物在一濃度範圍內之活化數據繪圖。針對背景進行校正 $[(\text{低對照之樣品讀數平均值}) / (\text{高對照之平均值} - \text{低對照之平均值})]$ (低對照係不具有任何化合物之DMSO)後，測定EC₅₀值。EC₅₀係定義為產生50%之最大反應之測試化合物濃度，並使用4參數邏輯等式擬合數據來進行量化。以0.625 μ M之最終濃度相對於BMS標準參考化合物計算所觀測到之最大Y值(Y_{max}%)。

在上文所闡述之人類GRP40活體外分析中測試一些下文中所揭示之例示實例，且發現該等實例具有hGRP40調節活性(報導為hGPR40 IP1 EC₅₀)。

活體內GPR40分析

急性經口葡萄糖耐受性測試

將10週大的C57BL6小鼠個別圈養，並在研究當天禁食5小時。自帶切口尾部實施尾部靜脈取樣，以獲得血漿樣品。在t = 0時獲取基線血漿樣品。利用與葡萄糖(2g/kg)共投與之媒劑或化合物經口治療小鼠。其後在20 min、40 min、60 min、120 min及180 min時自經治療小鼠之尾部取樣，提供用於生成葡萄糖波動曲線之數據，自該等曲線生成0 min至180 min血糖波動特性。曲線下面積(AUC)允許評估藉由化合物治療造成之葡萄糖降低。將血液樣品收集於經EDTA處理之管(MICROVETTE® CB300, Sarstedt, Numbrecht, Germany)中，儲存於冰上，並以6000 rpm旋轉10分鐘。在同一天血使用AU680臨床化學分析儀(Beckman Coulter, Brea, CA)分析漿葡萄糖。統計學分析係利用鄧奈特事後測試(Dunnett's post hoc test)之單因子ANOVA或雙因子司徒

登氏t測試(two-way student's t test) (若適宜)。小於0.05之P值視為統計學顯著。葡萄糖減少係報導為相對於媒劑治療群組之AUC (0 min至180 min)變化%。例如，「急性經口葡萄糖耐受性：在0.3 mg/kg下-50%」代表上文所闡述研究之結果，因此投與0.3 mg/kg之指定實例導致相對於媒劑治療動物葡萄糖AUC (0 min至180 min)減少50%。

大鼠中之急性經口葡萄糖耐受性測試

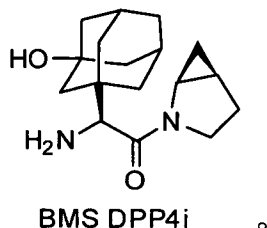
使用雌性SPRAGUE DAWLEY[®]大鼠(CRL, Wilmington MA)。將大鼠送至動物飼養所，並適應1週。使大鼠在研究前一天的晚上自5 PM開始禁食。在研究時禁食過夜之大鼠為180克至200克。實施尾部靜脈取樣以獲得基線血漿樣品。基於藉由Accu-Chek血糖測計儀(Roche, Indianapolis, IN)測定之禁食血漿葡萄糖讀數將大鼠隨機分至治療群組。以4mL/Kg體重利用40% PEG400 (Sigma, St. Louis, MO)、10% CREMOPHOR[®] (Sigma, St. Louis, MO)及50%蒸餾水利用或不利用化合物向大鼠給藥。對於接受與GPR40激動劑組合之BMS DPP4i之大鼠，藉由供給藥化合物來實施投與。在化合物給藥後1小時收集血漿樣品，以測定在BMS DPP4i之存在及不存在下葡萄糖及活性GLP-1含量之基線變化。其後自尾部靜脈取樣提供時間點數據，來計算AUC₀₋₁₂₀葡萄糖作為2小時葡萄糖降低效力之標記物。將血液樣品收集於經EDTA處理之管(MICROVETTE[®] CB300, Sarstedt, Numbrecht, Germany)中，儲存於冰上，並以6000 rpm旋轉10分鐘。在同一天血使用AU680臨床化學分析儀(Beckman Coulter, Brea, CA)分析漿葡萄糖。統計學分析係利用鄧奈特事後測試(Dunnett's post hoc test)之單因子ANOVA或雙因子司徒登氏t測試(two-way student's t test) (若適宜)。小於0.05之P值視為統計學顯著。葡萄糖減少係報導為相對於媒劑治療群組之AUC (0 min至120 min)變化%。禁食激素反應係給藥後1小時相對於基線含量之差異。藉由ELISA (Millipore, Billerica, MA)量測活性



GLP-1含量(GLP-1 (7-36)醯胺及GLP-1 (7-37))。

BMS DPP4i - 參考化合物

BMS DPP4i係揭示於Simpkins, L.等人, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 17(23):6476-6480 (2007) (化合物 48) 及 WO 2005/012249 (實例3)中。BMS DPP4i具有下式：



以 10 mg/kg 向大鼠單獨及與本發明之實例 81 異構體 2 組合投與 BMS DPP4i，如圖 5 及圖 6 中所繪示。如圖 5 中所繪示，BMS DPP4i 與實例 81 異構體 2 之組合在經口葡萄糖耐受性測試期間所展示之血漿葡萄糖減少大於單獨的實例 81 異構體 2 或 BMS DPP4i。如圖 6 中所繪示，BMS DPP4i 與實例 81 異構體 2 之組合在經口葡萄糖耐受性測試期間所顯示之活性 GLP-1 增加大於單獨的實例 81 異構體 2 或 BMS DPP4i。

本發明化合物具有作為 GPR40 調節劑之活性，且由此可用於治療與 GPR40 活性有關之疾病。經由調節 GPR40，本發明化合物可較佳地用於調節胰島素及/或腸激素(例如 GLP-1、GIP、PYY、CCK 及糊精)之產生/分泌。

因此，可向哺乳動物(較佳人類)投與本發明化合物以治療各種病狀及病症，包括(但不限於)治療、預防或減緩以下疾病之進展：糖尿病及相關病狀、與糖尿病有關之微血管併發症、與糖尿病有關之大血管併發症、心血管疾病、代謝症候群及其各種組成病狀、炎症性疾病及其他疾病。因此，據信本發明化合物可用於預防、抑制或治療糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、視網膜病變、神經病變、腎病變、糖尿病性腎病、急性腎損

傷、心腎性症候群、急性冠狀動脈症候群、傷口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症(急性冠狀動脈症候群、心肌梗塞、心絞痛、外周血管疾病、間歇性跛行、心肌絕血、中風、心臟衰竭)、代謝症候群、高血壓、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂異常、高血脂、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低HDL、高LDL、血管再狹窄、外周動脈疾病、脂質失調症、諸如NASH (非酒精性脂肪性肝炎)、NAFLD (非酒精性脂肪肝疾病)及肝硬化等肝病、神經變性疾病、認知損傷、癡呆及治療與糖尿病相關之副作用、脂質營養不良及由皮質類固醇治療造成之骨質疏鬆症。

代謝症候群或「症候群X」係闡述於以下文獻中：Ford等人，*J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002)及Arbeeney等人，*Curr. Med. Chem. – Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001)中。

GPR40係於神經元細胞中表現，並與腦中神經元死亡之發展及維持有關，如Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008)中所闡述。

V. 醫藥組合物、調配物及組合

可藉由任一適宜方式投與本發明化合物以用於任一上述用途，例如，經口，例如錠劑、膠囊(各包括持續釋放或定時釋放之調配物)、丸劑、粉劑、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥之分散液)、糖漿及乳液；經舌下；經頰；非經腸，例如藉由皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或輸注技術(例如，以無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，包括向鼻膜投與，例如藉由吸入噴霧；局部，例如以乳膏或軟膏形式；或經直腸，例如以栓劑形式。其可單獨投與，但通常使用基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑投與。

術語「醫藥組合物」意指包含本發明化合物與至少一種其他醫



藥上可接受之載劑之組合之組合物。「醫藥上可接受之載劑」係指業內通常接受用於將生物活性劑遞送至動物(特定而言哺乳動物)之介質，包括(亦即)佐劑、賦形劑或媒劑，例如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調控劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑及分散劑，此取決於投與模式及劑型之性質。

根據熟習此項技術者範圍內之諸多因素來調配醫藥上可接受之載劑。該等因素包括(但不限於)：所調配活性劑之類型及性質；含有活性劑之組合物欲投與之受試者；組合物之預期投與途徑；及所靶向之治療適應症。醫藥上可接受之載劑包括水性及非水性液體介質以及各種固體及半固體劑型。該等載劑亦可包括除活性劑外之諸多不同成份及添加劑，該等其他成份出於熟習此項技術者所熟知之各種原因包括於調配物中，例如，穩定活性劑、黏合劑等。關於適宜的醫藥上可接受之載劑及載劑選擇中所涉及之因素的描述可參見多個容易獲得之來源，例如Allen, L. V. Jr.等人，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2卷)，第22版，Pharmaceutical Press (2012)。

當然，本發明化合物之劑量方案視已知因素而有所變化，例如特定藥劑之藥效動力學特性及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀及重量；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能，及期望效應。

根據一般導則，在用於指定效應時，每一活性成份之日經口劑量將介於約0.001 mg/天至約5000 mg/天之間，較佳地介於約0.01 mg/天至約1000 mg/天之間，且最佳地介於約0.1 mg/天至約250 mg/天之間。在恒速輸注期間，靜脈內最佳劑量將介於約0.01 mg/kg/分鐘至約10 mg/kg/分鐘之間。本發明化合物可以單一日劑量投與，或可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與總日劑量。

該等化合物通常以與根據預期投與形式(例如，經口錠劑、膠囊、酏劑及糖漿)適當選擇且與習用醫藥實踐相符合之適宜醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式進行投與。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克活性成份/劑量單位至約2000毫克活性成份/劑量單位。在該等醫藥組合物中，以組合物之總重計，活性成份通常將以約0.1重量%至95重量%之量存在。

用於經口投與之典型膠囊含有至少一種本發明化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。使該混合物穿過60網目篩，並包裝成1號明膠膠囊。

藉由以無菌方式將至少一種本發明化合物(250 mg)置於小瓶中、以無菌方式凍乾並密封來產生典型可注射製劑。為進行使用，將小瓶內容物與2 mL生理鹽水混合，以產生可注射製劑。

本發明範圍包括(單獨或與醫藥載劑組合)包含治療有效量之至少一種本發明化合物作為活性成份之醫藥組合物。視情況，本發明化合物可單獨使用、與本發明其他化合物組合使用或與一或多種其他治療劑(例如抗糖尿病劑或其他醫藥活性材料)組合使用。

本發明化合物可與其他GPR40調節劑或一或多種可用於治療上述病症之其他適宜治療劑組合採用，該等治療劑包括：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗視網膜病變劑、抗神經病變劑、抗腎病變劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗絕血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗血脂異常劑、抗血脂異常劑、抗高血糖劑、抗高三酸甘油酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄劑、抗胰臟炎劑、降脂劑、厭食劑、記憶增強劑、抗癡呆劑或認知促進劑、食慾抑制劑、心臟衰竭治療劑、外周動脈病治療劑及抗炎劑。

若需要時，則本發明化合物可與一或多種其他類型抗糖尿病劑



及/或一或多種其他類型治療劑組合使用，其可以同一劑型經口投與、以分開之經口劑型投與或藉由注射投與。可視情況與本發明之GPR40受體調節劑組合採用之其他類型抗糖尿病劑可為一種、兩種、三種或更多種抗糖尿病劑或抗高血糖劑，該等抗糖尿病劑或抗高血糖劑可以同一劑型經口投與、以分開之經口劑型投與或藉由注射投與以產生其他藥理學益處。

與本發明化合物組合使用之抗糖尿病劑包括(但不限於)胰島素促泌素或胰島素敏化劑、其他GPR40受體調節劑或其他抗糖尿病劑。該等藥劑包括(但不限於)二肽基肽酶IV抑制劑(DPP4i；例如，西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、維格列汀)、雙胍類(例如，二甲雙胍、苯乙雙胍)、磺醯基脲(例如，格列本脲、格列美脲、格列吡嗪)、葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖、米格列醇)、PPAR γ 激動劑(例如，噻唑烷二酮(例如，羅格列酮、吡格列酮)、PPAR α/γ 雙重激動劑(例如，莫格列紮、替格列紮、阿格列紮)、葡糖激酶活化劑(如Fyfe, M.C.T.等人，*drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)中所闡述，且該文獻以引用方式併入本文中)、其他GPR40受體調節劑(例如TAK-875)、GPR119受體調節劑(例如，MBX-2952、PSN821、APD597)、GPR120受體調節劑(例如，如Shimpukade, B.等人，*J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)中闡述)、鈉-葡萄糖轉運體-2 (SGLT2)抑制劑(例如，達格列淨、卡格列淨、依帕列淨、瑞格列淨)、11b-HSD-1抑制劑(例如，MK-0736、BI35585、BMS-823778及LY2523199)、MGAT抑制劑(例如，如Barlind, J.G.等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9):2721-2726 (2013)；或US 2013/0143843 A1中所闡述)、糊精類似物(例如普蘭林肽)及/或胰島素。關於用於治療糖尿病之當前及新出現療法之綜述可參見：Mohler, M.L.等人，*Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009) 及 Mizuno, C.S. 等人，*Current Medicinal*

Chemistry, 15:61-74 (2008)。

式I之GPR40受體調節劑亦可視情況與用於治療糖尿病之併發症之藥劑組合採用。該等藥劑包括PKC抑制劑及/或AGE抑制劑。

式I之GPR40受體調節劑亦可視情況與一或多種降低食慾劑組合採用，該等降低食慾劑係(例如)安非拉酮、苯甲曲秦、芬特明、奧利司他、西布曲明、羅卡西林、普蘭林肽、妥泰、MCHR1受體拮抗劑、胃酸調節素、納曲酮、糊精肽、NPY Y5受體調節劑、NPY Y2受體調節劑、NPY Y4受體調節劑、西替利斯他、5HT2c受體調節劑及諸如此類。結構I之化合物亦可與類升糖素肽1受體(GLP-1 R)之激動劑(例如艾塞那肽、利拉魯肽、GPR-1(1-36)醯胺、GLP-1(7-36)醯胺、GLP-1(7-37))組合採用(如Habener之美國專利第5,614,492號中所揭示，該專利之揭示內容以引用方式併入本文中)，該等藥劑可經由注射、經鼻內或藉由經真皮或經頰裝置投與。關於用於治療肥胖症之當前及新出現療法之綜述可參見：Melnikova, I.等人，*Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006)；Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009)；Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009)；及Elangbam, C.S., *Vet. Pathol*, 46(1):10-24 (2009)。

在與本發明化合物組合使用時，上述其他治療劑可(例如)以彼等在*Physicians' Desk Reference*中指定、如上述專利中或由熟習此項技術者以其他方式確定之量使用。

特定而言，在以單一劑量單位形式提供時，組合之活性成份之間可能存在化學相互作用。出於此原因，當將本發明化合物及第二治療劑組合成單一劑量單元時，其調配法應使得儘管將活性成份組合成單一劑量單元，但仍使活性成份之間之物理性接觸最小化(亦即減小)。例如，可對其中一種活性成份包覆腸溶性包衣。藉由以腸溶性包衣包覆其中一種活性成份，可能不僅使所組合活性成份間之接觸最



小化，且亦可能控制其中一種組份在胃腸道中之釋放，以使得該其中一種組份不在胃中釋放而是在腸中釋放。其中一種活性成份亦可使用會影響在整個胃腸道內之持續釋放且亦用於使所組合活性成份間之物理性接觸最小化之材料包覆。此外，可另外以腸溶性包衣包覆持續釋放之組份，以使得僅在腸中釋放此組份。另一方式可涉及調配組合產品，其中一種組份使用持續及/或腸釋放聚合物包覆，且另一組份亦使用聚合物(例如低黏度等級之羥丙基甲基纖維素(HPMC)或業內已知之其他適當材料)包覆，從而進一步分離活性組份。聚合物包衣係用於形成阻隔與另一組份交互作用之另一個障壁。

藉助本發明，熟習此項技術者將易於明瞭可使本發明組合產品中各組份(無論以單一劑型投與還是在相同時間藉由相同方式以分開形式投與)間之接觸最小化的該等以及其他形式。

本發明化合物可單獨投與或與一或多種其他治療劑組合投與。「組合投與」或「組合療法」意指向所治療哺乳動物同時投與本發明化合物及一或多種其他治療劑。在組合投與時，每一組份可同時投與或在不同時間點以任一順序依序投與。因此，可分開投與每一組份但時間足夠接近以提供期望治療效應。

本發明化合物亦可用作涉及GPR40受體之測試或分析中之標準或參考化合物，例如用作品質標準或對照。該等化合物可提供於商業套組中以(例如)用於涉及GPR40或抗糖尿病活性之醫藥研究。例如，本發明化合物可用作分析中之參考以比較其已知活性與具有未知活性之化合物。此將確保實驗者適當實施分析且提供比較依據，尤其在測試化合物係參考化合物之衍生物之情形下。在研發新分析或方案時，可使用本發明化合物測試其有效性。

本發明化合物亦可用於涉及GPR40之診斷分析中。

本發明亦涵蓋製品。本文所用之製品意欲包括(但不限於)套組及

包裝。本發明製品包含：(a) 第一容器；(b) 醫藥組合物，其位於第一容器內，其中該組合物包含：第一治療劑，該第一治療劑包含：本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽形式；及(c) 包裝插頁，其陳述該醫藥組合物可用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症(如先前所定義)。在另一實施例中，包裝插頁陳述該醫藥組合物可與第二治療劑組合使用(如先前所定義)以用於治療及/或預防多種與GPR40有關之疾病或病症。該製品可進一步包含：(d) 第二容器，其中組份(a)及(b)位於第二容器內且組份(c)位於第二容器內或位於其外側。位於第一及第二容器內意指各別容器將物品容納於其邊界內。

第一容器係用於容納醫藥組合物之貯器。此容器可用於製造、儲存、運送及/或個別/整體出售。第一容器意欲涵蓋瓶、罐、小瓶、燒瓶、注射器、管(例如，用於乳膏製備)或用於製造、容納、儲存或分佈醫藥產物之任一其他容器。

第二容器係用於容納第一容器及視情況包裝插頁者。第二容器之實例包括(但不限於)盒(例如，紙板或塑膠)、條板箱、紙箱、袋(例如，紙袋或塑膠袋)、小袋及包。包裝插頁可經由膠帶、膠水、釘或另一附接方法物理附接至第一容器外側，或其可在與第一容器並無任一物理附接方式下置於第二容器內側。另一選擇為，包裝插頁位於第二容器外側。在位於第二容器外側時，較佳地，包裝插頁經由膠帶、膠水、釘或另一附接方法發生物理附接。另一選擇為，其可毗鄰或接觸第二容器外側且並無物理附接。

包裝插頁係標記、標籤、標記物等，其列舉與位於第一容器內之醫藥組合物相關之資訊。所列舉資訊通常由管理出售製品之區域之管理機構(例如，美國食品與藥物管理局(United States Food and Drug Administration))確定。較佳地，包裝插頁具體列舉已批准使用醫藥組合物之適應症。包裝插頁可由任一材料製得，人們可在該材料上閱讀



其中或其上所含有之資訊。較佳地，包裝插頁係上面形成(例如，印刷或施加)有期望資訊之可印刷材料(例如，紙、塑膠、紙板、箔、黏著劑背襯紙或塑膠等)。

在下文闡述實例性實施例之過程中將明瞭本發明之其他特徵，給予該等實例性實施例以用於闡釋本發明且並不意欲限制本發明。

VI. 實例

提供以下實例以用於闡釋性目的、用作本發明之部分範圍及特定實施例，且並不意欲限制本發明範圍。除非另外指明，否則縮寫及化學符號具有其通常習用含義。除非另外指定，否則使用本文所揭示之反應圖及其他方法來製備、分離及表徵本文所闡述之化合物或可使用該等反應圖及其他方法進行製備。

實例之表徵或純化中所採用之HPLC/MS及製備型/分析型HPLC方法

使用以下方法於 Shimadzu SCL-10A 液相層析儀及 Waters MICROMASS[®] ZQ質譜儀(去溶劑化氣體：氮；去溶劑化溫度：250°C；離子源溫度：120°C；正離子電噴霧條件)上實施分析型HPLC/MS (除非另有說明)：

經2 min 0%至100%溶劑B之線性梯度，其中保持在100% B下1分鐘；

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：PHENOMENEX[®] Luna C18 (2) 30 mm×4.60 mm；5 m粒子(加熱至40°C之溫度)；

流速：5 mL/min；

溶劑A：10% ACN，90%水，0.1% TFA；或10% MeOH，90%水，0.1% TFA；及

溶劑B：90% ACN，10%水，0.1% TFA；或90% MeOH，10%水，0.1% TFA。

在Shimadzu SCL-10A液相層析儀上使用20%至100%溶劑B之線性梯度(經10 min或30 min，其中在100%溶劑B下保持2 min或5 min (分別))實施製備型HPLC (除非另有說明)；

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ C18 30×100 mm；

流速：20 mL/min；

溶劑A：10% ACN，90%水，0.1%三氟乙酸；及

溶劑B：90% ACN，10%水，0.1%三氟乙酸。

具有以下條件之製備型LC/MS (除非另有說明)：

梯度：經25分鐘25%至100% B，然後在100% B下保持5分鐘；

管柱：Waters XBridge C18，19×250 mm，5- μ m粒子；

保護管柱：Waters XBridge C18，19×10 mm，5- μ m粒子；

流動相A：具有10-mM乙酸銨之5:95乙腈:水；

流動相B：具有10-mM乙酸銨之95:5乙腈:水；

流速：20 mL/min。

於Shimadzu SIL-10A上使用以下方法實施分析型HPLC (除非另有說明)以測定化合物純度(除非另有所述，否則實例中所列示之滯留時間係指管柱之滯留時間1)：

正交法：

經15 min 10%至100%溶劑B之線性梯度；

在220 nm及254 nm下之UV可視化；

管柱1：SunFire C18 3.5 μ m，4.6×150mm；

管柱2：Xbridge Phenyl 3.5 μ m，4.6×150 mm；

流速：1 mL/min (對於兩種管柱)；

溶劑A：5% MeCN- 95% H₂O- 0.05% TFA；及

溶劑B：95% MeCN -5% H₂O-0.05% TFA。

或

Zorbax方法：

經8 min所述起始百分比至100%溶劑B之線性梯度；

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：ZORBAX[®] SB C18 3.5 μm ，4.6×75 mm；

流速：2.5 mL/min；

溶劑A：10% MeOH-90% H₂O-0.2% H₃PO₄；及

溶劑B：90% MeOH-10% H₂O-0.2% H₃PO₄。

或

分析型LC/MS方法：

梯度：經3分鐘0%至100% B，然後在100% B下保持0.75分鐘；

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1×50 mm，1.7- μm 粒子；

流動相A：具有10 mM乙酸銨之5:95乙腈:水；或具有0.05% TFA之5:95乙腈:水；

流動相B：具有10 mM乙酸銨之95:5乙腈:水；或具有0.05% TFA之95:5乙腈:水；

溫度：50°C；

流速：1.11 mL/min。

在Berger Multigram II SFC層析儀上使用以下方法實施製備型對掌性SFC層析(除非另有說明)：

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：CHIRALPAK[®] AD-H SFC，250×21 mm ID，5 μm ；

流速：60.0 mL/min，150巴背壓；及

流動相：60/40，CO₂/MeOH。

於Aurora分析型SFC層析儀上使用以下方法實施分析型對掌性SFC層析(除非另有說明)：

在220 nm下進行UV可視化；

管柱：CHIRALPAK® AD-H，250×4.6 mm ID，5 μm；

流速：3 mL/min，150巴背壓；及

流動相：60/40，CO₂/MeOH。

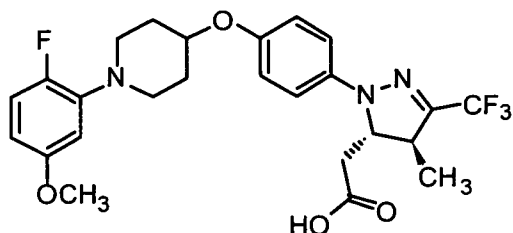
實例之表徵中所採用之NMR

使用在400 MHz或500 MHz下操作之JEOL®或Bruker FOURIER®轉變光譜儀獲得¹H NMR光譜(除非另有說明)。在闡釋區域選擇性化學之一些情形下，使用400 MHz Bruker FOURIER®轉變光譜儀實施¹H-nOe實驗。

以化學位移(多重性、氫數、偶合常數(以Hz表示))形式報告光譜數據，且對於¹H NMR光譜而言以相對於內標準物(四甲基甲矽烷= 0 ppm)之ppm (δ單位)形式進行報告，或參照殘餘溶劑峰(CD₃SOCD₂H為2.49 ppm，CD₂HOD為3.30 ppm，CHD₂CN為1.94，CHCl₃為7.26 ppm，CDHCl₂為5.32 ppm)。

實例1

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



1A. 1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇：利用氫氣吹掃2-溴-1-氟-4-甲氧基苯(650 mg, 3.2 mmol)、六氫吡啶-4-醇(800 mg, 7.9 mmol)及2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯(52 mg, 0.13 mmol)存於

THF (3.2 mL)中之混合物。添加叁(二亞苺基丙酮)二鋇(0) (58 mg, 0.063 mmol)，且接著添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1 N，存於THF中，15.2 mL，15.2 mmol)。在室溫下將該混合物利用氬氣吹掃若干分鐘，且然後在70°C下加熱2.5 h。將該反應混合物用NaHCO₃水溶液稀釋，並用EtOAc萃取。相繼用H₂O及鹽水洗滌有機萃取物，且乾燥(MgSO₄)並濃縮有機層。經由矽膠層析純化殘餘物得到呈油狀物之期望產物(330 mg，46%產率)。對於C₁₂H₁₆FNO₂，LC-MS分析計算值：225.26，實驗值[M+H] 226.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.92 (1 H, dd, *J*=12.09, 8.79 Hz), 6.51 (1 H, dd, *J*=7.15, 3.30 Hz), 6.40 (1 H, dt, *J*=8.79, 3.02 Hz), 3.85 (1 H, td, *J*=8.52, 4.40 Hz), 3.76 (3 H, s), 3.27 - 3.46 (2 H, m), 2.74 - 2.91 (2 H, m), 1.95 - 2.14 (2 H, m), 1.75 (2 H, dtd, *J*=12.85, 9.10, 9.10, 3.57 Hz), 1.45 (1 H, d, *J*=4.40 Hz)。

1B. 4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯：在室溫下向存於CH₂Cl₂ (10 mL)中之1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(1.0 g, 4.4 mmol)及4-甲基苯-1-磺醯氯(1.7 g, 8.9 mmol)中逐滴添加吡啶(3.5 g, 44 mmol)。在室溫下將該反應攪拌16 h。用EtOAc稀釋該反應混合物，且相繼用H₂O及鹽水洗滌有機層。將所得有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化殘餘物得到期望產物(淺黃色固體，1.5 g，87%產率)。對於C₁₉H₂₂FNO₄S，LC-MS分析計算值：379.45，實驗值[M+H] 380.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.76 (m, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J*=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.33 (m, 2H), 4.79 - 4.58 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22 (ddd, *J*=11.8, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.91 (ddd, *J*=11.8, 7.4, 3.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 - 1.84 (m, 4H)。

1C. N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醯肼。在室溫下向(4-溴苯基)肼鹽酸鹽(100 g, 447 mmol)存於DCM (1500 mL)之經攪拌懸浮液中逐滴添

加TFAA (68.4 mL, 492 mmol)存於DCM (150 mL)中之溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌2 h，且將TFAA (45 mL, 324 mmol)緩慢添加至該反應混合物中。5 min後，不再留下任何固體。將該反應混合物濃縮至約一般體積，且用己烷(約1L)稀釋該混合物，從而產生灰白色結晶沈澱物。過濾該混合物且用己烷沖洗固體。在高真空下在50°C下將所得固體乾燥12 h，從而得到呈灰白色結晶化合物之N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醯肼(103 g, 364 mmol, 81%產率)。將母液濃縮，並再溶解於DCM中，且添加3 g之N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醯肼。將該混合物攪拌20 min，且添加己烷，從而得到懸浮液，將該懸浮液過濾並乾燥，從而得到另外6.3 g (+4.96%產率)呈灰白色結晶化合物之N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醯肼。LCMS: RT = 2.52 min (86.6%), m/z 計算值為282, 284, 實驗值為305, 307 [M+Na]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (br. s., 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 6.06 (br. s., 1H)。

1D. (Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙腈醯肼。在室溫下向N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙醯肼(111 g, 393 mmol)存於EtOAc (1500 mL)中之溶液中逐滴添加苯磺醯基肼(53.8 mL, 413 mmol)。將該混合物冷卻至0°C，且逐滴添加Hunig鹼(72.8 mL, 413 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用EtOAc稀釋所得混合物，且用水(3×2L)洗滌有機層。將合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到呈黃色液體之(Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙腈醯肼(119 g, 393 mmol, 100%產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。分析型HPLC: RT = 3.93 min (83.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br. s., 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.11 - 6.94 (m, 2H)。

1E. (S,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮。在-5°C下經5 min向5 L 3頸燒瓶中之(S)-(+)-4-苯基-2-噁唑啉酮(84.4 g, 517 mmol)、氯化



鉀(22.81 g, 538 mmol)及三乙胺(79 mL, 564 mmol)存於THF (1200 mL)中之溶液中添加巴豆酸酐(76 mL, 512 mmol)。在添加期間該反應溫度略有增加。使該混合物升溫至室溫，從而產生白色乳狀溶液。於室溫下將該反應混合物攪拌過夜。經由添加0.2M HCl水溶液(600 mL)使該反應淬滅，從而得到約7之pH之水層。分離兩個層，且用EtOAc (400 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到淺褐色油狀物(200 mL)。向該油狀物中添加MeOH (200 mL)。晶體從一開始緩慢形成，且繼續形成15 min。藉由過濾收集產物，且用MeOH (200 mL)沖洗固體，從而得到白色固體。自MeOH濾液收集更多產物，且將材料合併並乾燥，從而得到101.6 g呈白色晶體之(S,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮。

1F. (S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮。在N₂氛圍下向(Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙腈醯氨(94.3 g, 313 mmol)及(S,E)-3-丁-2-烯醯基-4-苯基噁唑啉-2-酮(65.1 g, 282 mmol)存於1,4-二噁烷(782 mL)中之溶液中添加碳酸銀(103 g, 375 mmol)，且在50℃下將該混合物攪拌過夜。藉助CELITE®過濾該反應混合物，且用EtOAc洗滌濾餅。濃縮濾液，從而得到油狀物，經由矽膠層析將其純化，從而得到黃色油狀物。經由己烷-乙醚(7;3)結晶純化殘餘物，從而得到呈白色結晶化合物之(S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(72 g, 145 mmol, 46.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.31 (m, 5H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.93 - 6.81 (m, 2H), 5.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J*=8.8, 4.2 Hz, 1H), 4.82 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J*=9.2, 4.2 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J*=7.0, 1.5 Hz, 1H), 1.50 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

1G. ((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡

唑-5-基)甲醇。向(S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(93.8 g, 189 mmol)存於THF (1420 mL)中之溶液中以兩份添加NaBH₄ (7.15 g, 189 mmol)存於水(56.8 mL)中之溶液。經5 min緩慢添加第一份，且內部溫度自20.5℃升至28.9℃，且更快速地添加第二份。在室溫下將所得混合物攪拌4 h。將該反應混合物冷卻至2℃，且添加10% KHSO₄ (180 mL)同時維持內部溫度< 10℃。將所得混合物攪拌30 min，且蒸發該混合物。用EtOAc (900 mL)及水(900 mL)稀釋殘餘物。萃取各層，並用鹽水洗滌有機層。經Na₂SO₄乾燥有機層，且將該溶液過濾並蒸發，從而得到102 g之白色半固體，經由矽膠層析將其純化，從而得到85 g呈白色固體之((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)甲醇。LCMS：RT = 3.64 min (93.6%)，*m/z*計算值為336、338，實驗值為337、339 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 4.07 (q, *J*=4.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.36 (dd, *J*=7.2, 0.6 Hz, 3H)。

1H. 甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)甲酯。向((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)甲醇(85 g, 252 mmol)存於THF (750 mL)中之經冷卻(0℃至5℃)溶液中添加三乙胺(70.3 mL, 504 mmol)及甲烷磺醯氯(22.59 mL, 290 mmol)。觀測到白色沈澱物。在室溫下將該混合物攪拌30 min，且如藉由LCMS監測來判斷該反應是否完全。用EtOAc (250 mL)及NaHCO₃飽和水溶液稀釋該混合物。萃取各層，且用EtOAc萃取回水層。相繼用水及鹽水洗滌合併之有機層。經MgSO₄乾燥有機層，且將該溶液過濾並蒸發，從而得到甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)甲酯(103 g，



248 mmol，98%產率)。LCMS：滯留時間3.60 min (94.7%)， m/z 計算值為414、416，實驗值為415、417 [M+H]。

1I. 2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈。將KCN (9.89 g, 147 mmol)存於DMSO (700 mL)中之懸浮液加熱至60°C並持續1 h，並冷卻至40°C。向此混合物中添加甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯(51 g, 123 mmol)存於50 mL之DMSO之溶液。在40°C下將該混合物加熱9 h，且將該反應混合物於冰浴中冷卻，並攪拌過夜。用冰(450 g)、EtOAc (500 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(250 mL)稀釋該反應混合物。將該混合物攪拌15分鐘，且分離各層。用EtOAc (200 mL)萃取水層，且用鹽水洗滌合併之有機層。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，並蒸發，從而得到呈微淡紅色油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(39 g, 113 mmol，92%產率)。LCMS：RT = 3.55 min (88.3%)， m/z 計算值為345、347，實驗值為368、380 [M+Na]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 3.56 - 3.31 (m, 1H), 2.78 (dd, J =16.9, 3.5 Hz, 1H), 2.50 (dd, J =16.9, 9.0 Hz, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 3H)。

1J. 2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：經45 min向甲醇(1 L)及二氯甲烷(1.5 L)之經冷卻(0°C)溶液中添加乙醯氯(0.33L, 4.7 mol)。將所得混合物攪拌1 h，且添加2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(90 g, 0.26 mol)，且在室溫下將該混合物攪拌2 h。在真空下蒸發該反應混合物，且用上文所生成之HCl/甲醇/二氯甲烷溶液處理殘餘物。於室溫下將該反應混合物攪拌過夜。在真空下蒸發該反應混合物，且將殘餘物溶解於藉由如上文所述混合甲醇與乙醯氯(在0°C

下用0.33 L之乙醯氨處理1 L甲醇45 min)分開形成的HCl/甲醇中。在室溫下將該反應混合物攪拌過夜，並在40°C下加熱1 h。用1 L之乙腈稀釋該反應混合物，且在真空下蒸發該混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，且相繼用2×飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌該混合物。經Na₂SO₃乾燥合併之有機層，過濾該混合物，且蒸發該溶液。經由二氧化矽層析純化殘餘物，從而得到80.5 g呈淺黃色油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯。對於C₁₄H₁₄BrF₃N₂O₂，LC-MS分析計算值：378.02，實驗值[M+H] 379.5、381.5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.37 (m, 2 H), 7.01 - 6.94 (m, 2 H), 4.45 - 4.37 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.23 - 3.15 (m, 1 H), 2.79 (dd, *J* = 3.0, 16.3 Hz, 1 H), 2.41 (dd, *J* = 10.3, 16.3 Hz, 1 H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H)。¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 170.57, 142.50, 132.29, 129.58, 123.02, 119.45, 115.78, 113.60, 77.43, 65.06, 52.08, 45.52, 34.81, 17.70。¹⁹F-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -63.25。

1K. 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：利用氬氣吹掃2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1.517 g, 4.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜戊硼烷)(1.63 g, 6.4 mmol)、乙酸鉀(1.26 g, 12.8 mmol)及1,1'-(聯苯膦基)二茂鐵)二氧化鈮(0.16 g, 0.20 mmol)存於DMF (8 mL)中之混合物。在80°C下將該反應混合物加熱2 h。用EtOAc稀釋該反應混合物，且相繼用H₂O及鹽水洗滌有機層。將所得有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化殘餘物得到呈膠狀物之期望產物(2.36 g)。產物未經進一步純化即使用。

1L. 2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-



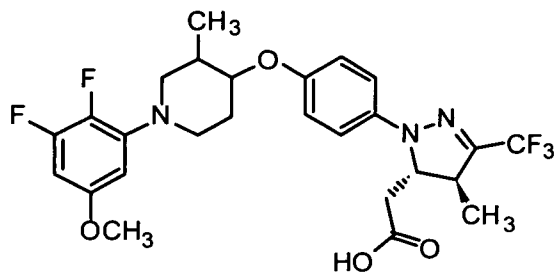
二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯存於乙酸乙酯(75 mL)中之溶液中逐滴添加過氧化氫(30 wt.%, 存於水中, 15 mL)。於室溫下攪拌該反應混合物。1 h後, 添加其他過氧化氫溶液(6.5 mL)及15 mL EtOAc。在室溫下將該混合物攪拌7 h後, 用冰水浴冷卻該反應混合物, 且用亞硫酸鈉水溶液使該反應緩慢淬滅。用EtOAc萃取該混合物。將有機萃取物用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之期望產物(1.1 g, 85%產率)。對於C₁₄H₁₅F₃N₂O₃, LC-MS分析計算值: 316.28, 實驗值[M+H] 317.2。

1M. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯: 向存於DMF (7 mL)中之4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯(1.22 g, 2.96 mmol)及2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(0.94 g, 3.0 mmol)中添加碳酸銨(2.22 g, 6.81 mmol)。在60°C下將該反應混合物加熱16 h。該反應混合物將冷卻至室溫, 並用碘甲烷(698 mg, 4.92 mmol)處理, 並在室溫下攪拌1 h。將該反應混合物用EtOAc稀釋, 用H₂O、鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈膠狀物之期望產物(660 mg, 42%產率)。對於C₂₆H₂₉F₄N₃O₄, LC-MS分析計算值: 523.52, 實驗值[M+H] 524.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.53 (dd, *J*=7.1, 3.3 Hz, 1H), 6.41 (dt, *J*=8.8, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (tt, *J*=7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.33 (ddd, *J*=11.4, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J*=11.7, 8.1, 3.3 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J*=15.9, 3.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.34 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

實例1：向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯 (533 mg, 1.02 mmol)存於THF (20 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1 N, 存於水中, 1.43 mL, 1.43 mmol), 且在室溫下攪拌該混合物。16 h後, 添加氫氧化鋰(1 N, 2.64 mL, 2.64 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌3 h。用冰水浴冷卻該反應混合物, 且用1 N HCl使該溶液酸化。用CH₂Cl₂萃取該混合物。將有機萃取物乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮, 且經由RP-Prep HPLC純化殘餘物。蒸發含有產物之流分, 且用CH₃CN及1 N HCl處理殘餘物, 且將該混合物凍乾, 從而得到呈淺黃色固體之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (480 mg, 84%產率)。對於C₂₅H₂₇F₄N₃O₄, LC-MS分析計算值: 509.19, 實驗值[M+H] 510.2。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.13 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.74 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (dt, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 5.67 (br.s, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (ddd, J=11.6, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.11 (ddd, J=11.9, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.5, 9.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法): RT = 9.1 min, HI: 97%。hGPR40 EC₅₀ = 114 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 17 nM。急性經口葡萄糖耐受性: 在0.3 mg/kg下-47%。

實例8

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (異構體1及異構體2)



8A. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶：在140℃下將1,2,3-三氟-5-甲氧基苯(530 mg, 3.3 mmol)與4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(300 mg, 1.3 mmol)存於DMSO (3 mL)中之混合物加熱20 h。將該反應混合物用NaHCO₃水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈黃色油狀物之4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶(230 mg, 47%產率)。對於C₁₉H₃₁F₂NO₂Si，LC-MS分析計算值371.21，實驗值[M+H] 372.1。

8B. 1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇：向順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶(230 mg, 0.61 mmol)存於THF (1mL)中之溶液中添加1 M 四丁基氟化銨(3 mL, 3 mmol)，並在室溫下攪拌8 h。將該反應混合物用NaHCO₃水溶液淬滅並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(105 mg, 65%產率)。對於C₁₃H₁₇F₂NO₂，LC-MS分析計算值257.12，實驗值[M+H] 258.0。

8C. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向存於DMF (4 mL))中之三苯基膦(140 mg, 0.53 mmol)中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.072 mL, 0.46 mmol)及2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)

S

乙酸甲酯(1J, 120 mg, 0.38 mmol)，且然後將該混合物攪拌5 min，接著添加1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(98 mg, 0.38 mmol)，且然後在室溫下攪拌過夜。將該反應混合物用NaHCO₃水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及然後鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(40 mg, 19%產率)。對於C₂₇H₃₀F₅N₃O₄，LC-MS分析計算值555.22，實驗值[M+H] 556.0。

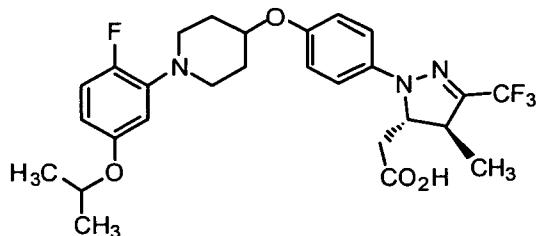
實例 8 (異構體 1)及(異構體 2)：向2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(55 mg, 0.099 mmol)存於THF (1 mL)及H₂O (0.10 mL)中之經攪拌溶液中添加2 M 氫氧化鋰(0.074 mL, 0.15 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌3 h，且然後用EtOAc稀釋，並用6 N HCl酸化。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。將其分離開以提供4種異構體。經由對掌性製備型SFC分離所得產物，從而產生兩種呈黃色油狀物之非鏡像異構體：2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (11 mg, 19%產率，異構體 1)：對於C₂₆H₂₈F₅N₃O₄，LC-MS分析計算值541.20，實驗值[M+H] 542.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.40 - 6.15 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.85 (dd, J=16.4, 2.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，10%溶劑B開始)：RT = 11.7 min，HI：



95%。hGPR40 EC_{50} = 796 nM。2-(((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (16 mg, 26%產率, 異構體2)：對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$, LC-MS分析計算值541.20, 實驗值[M+H] 542.2。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.40 - 6.15 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.85 (dd, J =16.4, 2.9 Hz, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.35 (d, J =7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J =6.6 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始)：RT = 11.7 min, HI：95%。hGPR40 EC_{50} = 237 nM。

實例9

2-(((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



9A. 1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-醇：向1,2-二氟-4-異丙氧基苯(950 mg, 5.52 mmol)及六氫吡啶-4-醇(1.1 g, 11 mmol)中添加DMSO (7 mL)。於140°C下將該混合物加熱過夜。將該反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅, 並用EtOAc萃取。將有機萃取物用 H_2O 及然後鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈黃色油狀物之1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(666 mg, 70%產率)。對於 $C_{14}H_{20}FNO_2$, LC-MS分析計算值253.15, 實驗值[M+H] 254.2。

9B. 2-(((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧

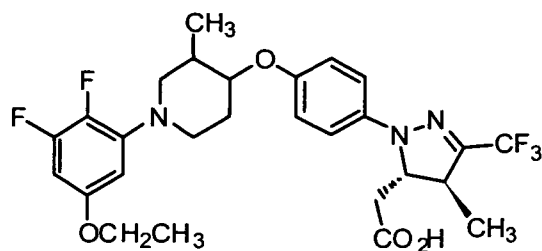
基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯：將三苯基膦(123 mg, 0.47 mmol)與(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.064 mL, 0.40 mmol)存於DMF (0.5 mL)中之混合物攪拌5 min。且添加存於DMF (0.2 mL)中之2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1J, 101 mg, 0.32 mmol)，接著添加存於DMF (0.25 mL)中之1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(85 mg, 0.34 mmol)。於室溫下將該反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物用NaHCO₃水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及然後鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(62 mg, 33%產率)。對於C₂₈H₃₃F₄N₃O₄，LC-MS分析計算值551.24，實驗值[M+H] 552.0。

遵循與實例8相同之程序製備實例9 (白色固體，13 mg)。對於C₂₇H₃₁F₄N₃O₄，LC-MS分析計算值537.23，實驗值[M+H] 537.9。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J*=9.1 Hz, 4H), 6.93 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 10H)。分析型HPLC (正交法，10%溶劑B開始)：RT = 10.4 min，HI：95%。hGPR40 EC₅₀ = 374 nM。

實例10

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (異構體1及異構體2)





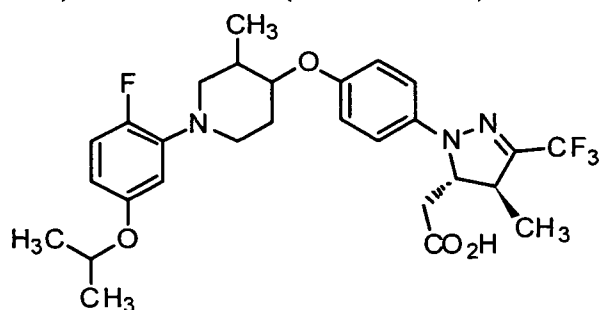
10A. 順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基六氫吡啶：在140℃下5-乙氧基-1,2,3-三氟苯(403 mg, 2.29 mmol)與順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(350 mg, 1.53 mmol)存於DMSO (2 mL)中之混合物加熱18 h。將該反應混合物用H₂O淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及然後鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到順呈黃色油狀物之式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基六氫吡啶(340 mg, 58%產率)。對於C₂₀H₃₃F₂NO₂Si, LC-MS分析計算值385.22, 實驗值[M+H] 386.0。

實例10 (異構體1及異構體2)：遵循針對實例8之程序製備異構體1 (白色固體, 13mg)及異構體2 (白色固體, 17 mg)。2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (異構體1)：對於C₂₇H₃₀F₅N₃O₄, LC-MS分析計算值555.22, 實驗值[M+H] 555.9。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04-7.09 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.22-6.33 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.94 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.89 (q, J=7.4 Hz, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.72 (dd, J=15.5, 2.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J=12.2, 9.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=15.4, 10.2 Hz, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.0 Hz, 1H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始)：RT = 11.7 min, HI : 97%。hGPR40 EC₅₀ = 1203 nM。2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-

2,3-二氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (異構體2)：對於 $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值555.2，實驗值[M+H]⁺ 555.9。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04-7.09 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.22-6.33 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.94 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.82 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.89 (q, *J*=7.4 Hz, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.72 (dd, *J*=15.5, 2.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J*=12.2, 9.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J*=15.4, 10.2 Hz, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.39 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.11 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，10%溶劑B開始)：RT = 11.7 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 315 nM。

實例12

2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl。



12A. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶：在140°C下將4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(250 mg, 1.09 mmol)、1,2-二氟-4-異丙氧基苯(225 mg, 1.30 mmol)及碳酸氫鈉(92 mg, 1.09 mmol)存於DMSO (1 mL)中之混合物加熱28 h。將該反應混合物用H₂O淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用H₂O及然後鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之期望產物(50 mg，12.0%產率)。對於



$C_{21}H_{36}FNO_2Si$ ，LC-MS分析計算值381.25，實驗值[M+H] 382.0。

12B. 1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇：向4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶(80 mg, 0.21 mmol)存於THF (1 mL)中之溶液中添加1 M四丁基氟化銨(1.0 mL, 1.04 mmol)，並在室溫下將該混合物攪拌28 h。將該反應混合物用 NH_4Cl 水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用 H_2O 及然後鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由矽膠層析純化得到黃色油狀物之期望產物呈(25 mg, 45%產率)。對於 $C_{15}H_{22}FNO_2$ ，LC-MS分析計算值267.16，實驗值[M+H] 268.0。

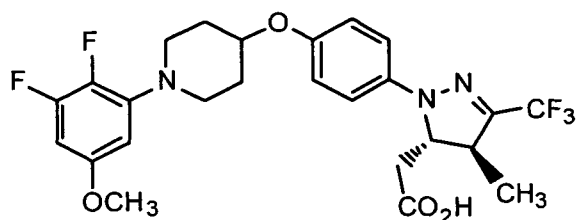
12C. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：對2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 30 mg, 0.09 mmol)、1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(25 mg, 0.09 mmol)及三苯基膦(37 mg, 0.14 mmol)存於THF (0.8 mL)中之混合物進行超音波處理10 min，然後添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-第三丁酯(32 mg, 0.14 mmol)。於室溫下將該混合物攪拌過夜。將該反應混合物用 $NaHCO_3$ 水溶液淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用 H_2O 及然後鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈黃色油狀物之期望產物(26 mg, 49%產率)。對於 $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值565.26，實驗值[M+H] 566.0。

實例 12：向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(26 mg, 0.05 mmol)存於THF (0.25 mL)及 H_2O (0.03 mL)中之懸浮液中添加2 M氫氧化鋰(0.04 mL, 0.07 mmol)，且在室溫下將該混合物攪拌3 h。將該反應用EtOAc稀釋，並用6 N HCl酸化。收集有機層，且將水層用 CH_2Cl_2 萃取兩次。將合併之有機物乾燥(Na_2SO_4)，並

濃縮。經由對掌性製備型SFC分離所得產物，從而產生2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙氧基苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (油狀物，6 mg，21%)。對於 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值：551.2，實驗值[M+H] 552.1。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83-6.97 (m, 3H), 6.50 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.30-6.44 (m, 1H), 4.32-4.51 (m, 2H), 3.83 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 2H), 2.56 (dd, $J=12.0, 9.8$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=16.4, 10.3$ Hz, 1H), 2.09-2.21 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 1H), 1.29-1.37 (m, 9H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.11 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，10%溶劑B開始)：RT = 11.2 min，HI：99%。hGPR40 EC_{50} = 311 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 253 nM。

實例16

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



16A. 1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇：向1,2,3-三氟-5-甲氧基苯(1 g, 6.17 mmol)中添加六氫吡啶-4-醇(1.87 g, 18.51 mmol)及DMSO (10 mL)。給該反應加蓋，並將其置於140°C油浴中3 h。過濾該反應混合物，且用2 mL之EtOAc將固體沖洗至濾液中。將濾液添加至50 mL之水及50 mL之EtOAc中，充分攪拌該混合物，使其沉降，且然後去除下部水層。用另外3×50 mL之水洗滌EtOAc層。使EtOAc層穿過30 mm id×40 mm矽膠塞，使用總共200 mL之EtOAc。在真空下濃縮濾液，從而得到呈棕褐色固體之產物(1.02 g，68%產率)。對於



$C_{12}H_{15}F_2NO_2$ ，LC-MS分析計算值243.11，實驗值[M+H] 244.1。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33 (dd, $J=5.8, 3.0$ Hz, 1H), 6.27 - 6.17 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 - 3.19 (m, 2H), 3.02 - 2.78 (m, 2H), 2.04 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.40 (m, 1H)。

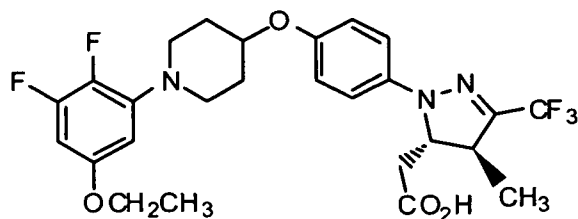
16B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向三苯基膦(107 mg, 0.407 mmol)及DMF (1 mL)之溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.055 mL, 0.349 mmol)，且在室溫下將該混合物攪拌5 min。將此混合物添加至黏稠琥珀色油狀物2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1 J, 92 mg, 0.291 mmol)中，且將該混合物攪拌5分鐘。向此琥珀色溶液中添加1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(77 mg, 0.317 mmol)，且將該混合物攪拌5小時。用5 mL之水及20 mL之EtOAc淬滅該反應混合物。用另外3×5 mL之水洗滌有機層，且然後在真空下自有機層去除溶劑。經由矽膠層析純化殘餘物，從而得到呈淺琥珀色油狀物之期望產物(39 mg, 24%產率)。對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值541.20，實驗值[M+H] 542.2。

實例 16：向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(39 mg, 0.072 mmol)及THF (1 mL)中添加水(0.1 mL)，且然後添加氫氧化鋰(2 M水溶液) (0.090 mL, 0.18 mmol)。3 h後，將該反應混合物添加至10 mL之EtOAc中，且然後添加5 mL之己烷。振盪該混合物，且然後使其沉降。乳液已經形成。去除2 mL至3 mL之上部己烷層，在該混合物之頂部留下2 mL至3 mL之乳液。添加3滴2 N HCl水溶液，使得打破該乳液，且在下部水層中現出現白色渾濁。去除剩餘

己烷層。水層為pH 2 (pH紙)。用5×3 mL之CH₂Cl₂萃取水層，將合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在真空下濃縮，從而提供2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (棕褐色發泡體，34 mg，82%產率)。對於C₂₅H₂₆F₅N₃O₄，LC-MS分析計算值527.18，實驗值[M+H] 528.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.40 - 6.22 (m, 2H), 4.40 (dt, *J*=10.5, 3.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 5H), 3.35 (ddd, *J*=11.6, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 3.23 (td, *J*=3.6, 2.5 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J*=11.6, 7.9, 3.3 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J*=16.5, 3.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J*=16.5, 10.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.03 - 1.80 (m, 4H), 1.36 (d, *J*=7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，10%溶劑B開始)：RT=10.8 min，HI：99%。hGPR40 EC₅₀ = 273 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 133 nM。

實例17

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

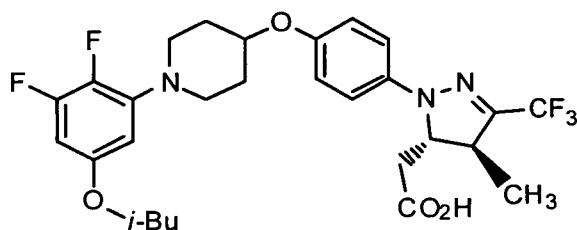


17A. 5-乙氧基-1,2,3-三氟苯：向存於丙酮(33 mL)中之3,4,5-三氟苯酚(5 g, 33.8 mmol)及碳酸鉀(11.7 g, 84 mmol)中添加溴乙烷(3.8 mL, 50.6 mmol)。在氮氣下使該混合物回流16小時。過濾該反應，且用5 mL之CH₂Cl₂洗滌固體，從而提供稍微渾濁的濾液，將其濃縮以去除CH₂Cl₂，且然後過濾，從而提供呈微黃色液體之產物(4.5 g，76%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (dd, *J*=9.5, 5.6 Hz, 2H), 3.96 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

遵循針對實例16之程序製備實例17 (淺棕褐色發泡體, 52 mg)。
 對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$, LC-MS分析計算值541.20, 實驗值[M+H] 542.2。
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 6.40 - 6.21 (m, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.35 (ddd, $J=11.6, 7.8, 3.2$ Hz, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.00 (ddd, $J=11.8, 7.9, 3.4$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=16.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=16.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.79 (m, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 6H)。
 分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT=13.4 min, HI: 98%。
 hGPR40 EC_{50} = 286 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 294 nM。

實例18

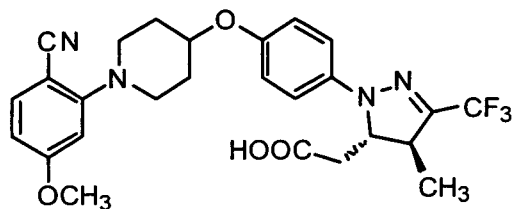
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-異丁氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例16之程序製備實例18 (黏性的灰白色發泡體, 24 mg)。
 對於 $C_{28}H_{32}F_5N_3O_4$, LC-MS分析計算值569.23, 實驗值[M+H] 570.2。
 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 2H), 6.38 - 6.24 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 3.64 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.35 (ddd, $J=11.5, 7.8, 3.3$ Hz, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.01 (ddd, $J=11.7, 7.8, 3.6$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=16.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=16.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。
 分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT=8.5 min, HI: 98%。
 hGPR40 EC_{50} = 4763 nM。

實例21

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟基-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA

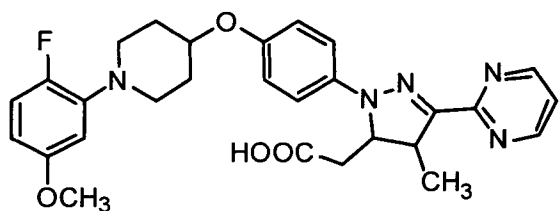


21A. 2-(4-羥基六氫吡啶-1-基)-4-甲氧基苯甲腈：在70℃下將存於乙腈(3.31 mL)中之2-氟-4-甲氧基苯甲腈(0.5g, 3.31 mmol)及六氫吡啶-4-醇(1.0 g, 9.92 mmol)與K₂CO₃ (1.37 g, 9.92 mmol)之反應混合物攪拌16 h。冷卻至室溫。用水稀釋並用二氯甲烷萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，並在真空中濃縮，從而得到0.77 g黃色油狀物。經由矽膠層析純化得到呈澄清無色油狀物之(0.77g, 3.24mmol, 98%產率)。對於C₁₃H₁₆N₂O₂，LC-MS分析計算值232.12，實驗值[M+H] 233.0。

遵循針對實例1之程序製備實例21 (琥珀色油狀物，71 mg)。對於C₂₆H₂₇F₃N₄O₄，LC-MS分析計算值516.20，實驗值[M+H] 517.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (br. s., 1H), 7.65 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.18 - 6.89 (m, 5H), 6.82 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.40 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.97 (t, *J*=9.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 - 3.32 (m, 2H), 3.31 - 3.14 (m, *J*=5.8, 3.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*=16.5, 2.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.39 (m, *J*=16.5, 10.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.35 (d, *J*=7.1 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，0%溶劑B開始)：RT = 9.3 min，HI：98%。hGPR40 EC₅₀ = 680 nM。

實例22

2-(1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(嘧啶-2-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA異構體1及異構體2

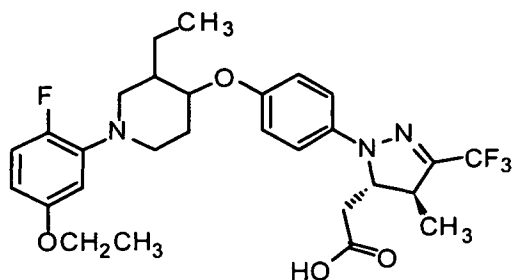


遵循針對實例1之程序使用丁-2-烯酸甲酯代替1E並利用對掌性製備型SFC分離製備實例22 (紅色油狀物, 11 mg)。異構體1: 對於 $C_{28}H_{30}FN_5O_4$, LC-MS分析計算值519.23, 實驗值[M+H] 520.2。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 3H), 6.63 (dd, $J=7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.47 (dt, $J=8.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.60 (dt, $J=11.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (qd, $J=7.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J=11.6, 8.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.04 (ddd, $J=11.6, 7.7, 3.3$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J=16.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.17 (td, $J=8.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax 方法, 0%溶劑B開始): RT = 5.1 min, HI: 98%。hGPR40 EC_{50} = 2038 nM。異構體2: 對於 $C_{28}H_{30}FN_5O_4$, LC-MS分析計算值519.23, 實驗值[M+H] 520.2。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=12.0, 8.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=6.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.58 (dt, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J=6.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=16.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.43 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 0%溶劑B開始): RT = 5.0 min, HI: 92%。hGPR40 EC_{50} = 5570 nM。

實例25

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-基)氧基)

苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (異構體1及2)



25A. 1-苄基-3-乙基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯：向1-苄基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯(1.0 g, 3.8 mmol)存於ACN (9.6 mL)中之溶液中添加KOtBu (1 N, 存於THF中) (5.7 mL, 5.7 mmol)及碘乙烷(0.46 mL, 5.7 mmol)。於室溫下將該反應混合物攪拌過夜。將該反應混合物傾倒至飽和NH₄Cl中，並用EtOAc萃取。將有機層用洗滌鹽水，經Na₂SO₄乾燥並濃縮，從而得到無色油狀物為1-苄基-3-乙基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯之粗材料(0.90 g, 3.11 mmol, 81%產率)。對於C₁₇H₂₃NO₃，LC-MS分析計算值289.17，實驗值[M+H] 290.0。

25B. 1-苄基-3-乙基六氫吡啶-4-酮：向含有1-苄基-3-乙基-4-側氧基六氫吡啶-3-甲酸乙酯(800 mg, 2.8 mmol)之經密封小瓶中添加6 N HCl (8 mL, 48 mmol)。在100°C下將該反應混合物加熱16 h。向該反應混合物中傾倒冷5 N NaOH，以調整pH為約8，且用EtOAc萃取該混合物。將有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。經由矽膠層析純化得到無色油狀物(0.31g, 1.427 mmol, 51.6%產率)。對於C₁₄H₁₉NO，LC-MS分析計算值217.15，實驗值[M+H] 218.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27 (s, 5H), 3.64 - 3.31 (m, 2H), 3.02 - 2.70 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (dd, J=11.0, 9.5 Hz, 1H), 1.39 - 0.98 (m, 2H), 0.79 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

25C. 1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎘鹽：向1-苄

基-3-乙基六氫吡啶-4-酮(0.46 g, 2.10 mmol)存於丙酮(2.10 mL)中之溶液中添加碘甲烷(0.16 mL, 2.60 mmol)。於室溫下將該反應混合物攪拌過夜。去除溶劑，且在真空下乾燥殘餘物，從而得到淺黃色泡沫狀1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎘碘鹽(0.58g, 1.60 mmol, 76%產率)。對於 $C_{15}H_{22}NO$ ，LC-MS分析計算值232.17，實驗值[M+H] 232.0。

25D. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-酮：向5-乙氧基-2-氟苯胺(100 mg, 0.64 mmol)存於EtOH (1.3 mL) /水(0.6 mL)中之溶液中添加1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎘碘鹽(301 mg, 0.84 mmol)及 K_2CO_3 (13 mg, 0.097 mmol)。於100℃下將該反應混合物加熱過夜。將該反應混合物傾倒至水中並用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。經由矽膠層析純化得到無色油狀物1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-酮(155 mg, 0.58 mmol, 91%產率)。 1H NMR (500 MHz, CD_3Cl) δ ppm 6.95 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.14 - 3.88 (m, 2H), 3.74 - 3.48 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.92 (dd, $J=11.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.69 (dddd, $J=14.2, 10.0, 5.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.07 - 1.77 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 4H), 1.04 - 0.83 (m, 3H)。

25E. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-順式-3-乙基六氫吡啶-4-醇：向1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-酮(0.51 g, 1.92 mmol)存於MeOH (7.7 mL)中之0℃溶液中添加 $NaBH_4$ (0.084 g, 2.2 mmol)。1 h後，經由添加1.5 M K_2HPO_4 來使該反應淬滅，且濃縮該混合物以去除MeOH。將所得混合物用水稀釋，並用二氯甲烷萃取。將有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc中，並藉助矽膠塞過濾。經由矽膠層析純化得到1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-順式-3-乙基六氫

吡啶-4-醇(180 mg, 0.673 mmol, 35.0%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 6.90 (dd, *J*=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=7.3, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (dt, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.85 (m, 3H), 3.31 - 2.96 (m, 3H), 2.82 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 3H), 1.59 - 1.33 (m, 5H), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。

25F. 2-(1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 56 mg, 0.18 mmol)、PPh₃ (70 mg, 0.27 mmol)及偶氮二甲酸二-第三丁酯(61 mg, 0.27 mmol)存於甲苯(0.88 mL)中之溶液中添加1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-順式-3-乙基六氫吡啶-4-醇(57 mg, 0.21 mmol)。在60°C下將該反應混合物攪拌2.5 h。將該反應混合物裝載至矽膠管柱上用於純化，接著裝載至RP-Prep HPLC上。將經純化材料溶解於EtOAc中，並用飽和NaHCO₃萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，並經Na₂SO₄乾燥。濃縮有機層，從而得到呈無色泡沫狀之2-(1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(42 mg, 0.074 mmol, 41.9%產率)。對於C₂₉H₃₅F₄N₃O₄，LC-MS分析計算值：565.26，實驗值[M+H] 566.2。

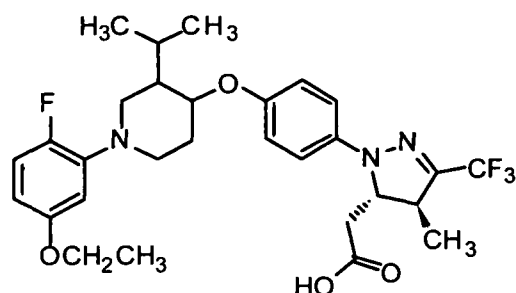
實例25 (異構體1及2)：向存於THF (1.4 mL) /水(0.14 mL)中之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(42 mg, 0.074 mmol)中添加氫氧化鋰(1 N，存於水中，0.22 mL, 0.22 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1 h。將該反應混合物用水稀釋，並用1 N HCl酸化。用CH₂Cl₂萃取該混合物。將有機萃取物乾燥(MgSO₄)，並濃縮，從而提供非鏡像異構體混合物。藉由對掌性製備



型SFC分離非鏡像異構體，從而提供2種異構體。獲得呈無色發泡體之實例25 (異構體1) (17.5 mg, 39.0%)。對於 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值：551.24，實驗值[M+H] 552.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.04 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.71 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=9.6$ Hz, 3H), 2.32 (br. s., 3H), 1.37 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 3H), 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法)：RT = 11.3 min，HI：97%。hGPR40 EC_{50} = 1019 nM。獲得呈無色發泡體之實例25 (異構體2) (17.0mg, 37.1%)。對於 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值551.24，實驗值[M+H] 552.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.05 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.77 - 3.54 (m, 4H), 3.44 - 3.22 (m, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.71 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 1.38 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法)：RT = 11.3 min，HI：95%。hGPR40 EC_{50} = 113 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 21 nM。急性經口葡萄糖耐受性：在0.3 mg/kg下-38%。

實例26

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-異丙基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (異構體1及2)



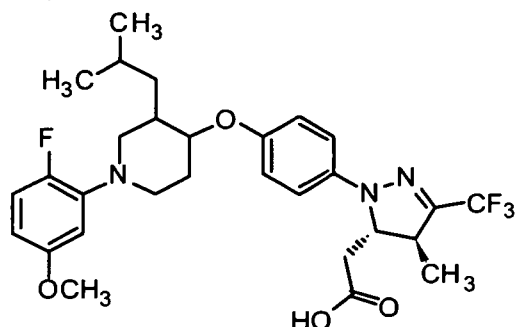
遵循針對實例25之程序製備實例26 (異構體1) (灰棕色發泡體，20 mg)。對於 $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值：565.26，實驗值[M+H] 566.0。 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.04 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 4H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法)：RT = 11.5 min，HI：100%。hGPR40 EC_{50} = 1904 nM。

遵循針對實例25之程序製備實例26 (異構體2) (灰棕色發泡體, 21.0 mg)。對於 $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$, LC-MS分析計算值: 565.24, 實驗值 [M+H] 566.0。 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.03 - 7.87 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.05 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J=3.3$ Hz, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=16.5, 3.0$ Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 4H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法): RT = 11.5 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 82 nM。

實例27

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-異丁基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (異構

體1及2)

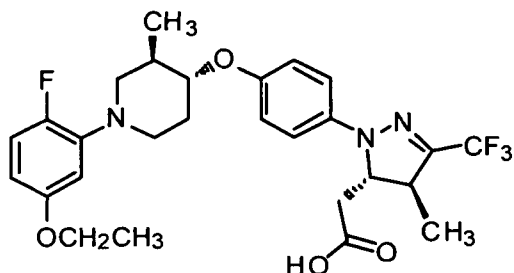


遵循針對實例25之程序製備實例27 (異構體1) (灰棕色發泡體, 38 mg)。對於 $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$, LC-MS分析計算值: 579.27, 實驗值 $[M+H]$ 580.3。 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.92 - 7.66 (m, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.04 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.73 - 3.46 (m, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=12.5, 7.2$ Hz, 3H), 2.73 (dd, $J=16.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 0.92 (dd, $J=7.3, 6.3$ Hz, 6H)。分析型HPLC (正交法): $RT = 14.6$ min, HI: 96%。hGPR40 $EC_{50} = 412$ nM。hGPR40 IP1 $EC_{50} = 90$ nM。

遵循針對實例25之程序製備實例27 (異構體2) (灰棕色發泡體, 21 mg)。對於 $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$, LC-MS分析計算值: 579.27, 實驗值 $[M+H]$ 580.4。 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.77 - 7.57 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.04 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 4H), 1.74 - 1.54 (m, 2H), 1.37 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=6.3$ Hz, 6H)。分析型HPLC (正交法): $RT = 14.8$ min, HI: 100%。hGPR40 $EC_{50} = 34$ nM。hGPR40 IP1 $EC_{50} = 84$ nM。

實例29

2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl鹽



29A. 5-乙氧基-2-氟苯胺：向(5-乙氧基-2-氟苯基)胺(10.1 g, 55.0 mmol)存於MeOH (220 mL)中之溶液中添加14.8 M NH₄OH水溶液(18.6 mL, 275 mmol)，且然後添加氧化亞銅(1.57 g, 11.0 mmol)。在空氣下將該反應混合物攪拌7 h。濃縮該反應混合物。將粗材料溶解於EtOAc/Hex (2:1)中。將材料藉助CELITE[®]過濾並濃縮。藉由急驟層析純化粗材料，從而提供呈褐色油狀物之5-乙氧基-2-氟苯胺(4.10 g, 26.4 mmol, 48%產率)。對於C₈H₂₀FNO，LC-MS分析計算值155.17，實驗值[M+H] 156.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dd, *J*=10.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (dt, *J*=8.8, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 1.37 (t, *J*=6.9 Hz, 3H)。

29B. 1-苄基-1,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎨碘鹽：在室溫下向1-苄基-3-甲基六氫吡啶-4-酮(14.0 g, 68.9 mmol)存於丙酮(68.9 mL)中之溶液中逐滴添加MeI (8.61 mL, 138 mmol)。濃縮該反應混合物，從而獲得呈淺黃色發泡體之1-苄基-1,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎨碘鹽(24 g, 69.5 mmol, 101%產率)。對於C₁₄H₂₀NO，LC-MS分析計算值：218.15，實驗值[M+H] 219.2。

29C. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-酮：向5-乙氧基-2-氟苯胺(7.87 g, 50.7 mmol)存於EtOH (103 mL)中之溶液中添加



K_2CO_3 (1.05 g, 7.61 mmol)、1-苄基-1,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎘碘鹽(26.3 g, 76.0 mmol)及水(46.6 mL)。將該反應混合物加熱至 95°C 過夜。將該反應混合物冷卻至室溫，並用 EtOAc/水稀釋。分離各層，且用 EtOAc (2×) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，並濃縮。藉由急驟層析純化粗產物，從而提供呈無色油狀物之 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-酮(10.12 g, 40.3 mmol, 79%產率)，將其固化過夜。對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ ，LC-MS 計算值 251.13，實驗值 $[\text{M}+\text{H}]$ 252.2。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=7.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.44 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, $J=11.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.49 (dt, $J=14.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

29D. (順式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇：在 -78°C 下向 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-酮(4.920 g, 19.58 mmol)存於 THF (98 mL) 中之溶液中添加 L-Selectride (23.49 mL, 23.49 mmol) 存於 THF 中之 1 M 溶液。1 h 後，將該反應混合物用 1 M NaOH 水溶液(23.49 mL, 23.49 mmol)淬滅，並升溫至 0°C 。逐滴添加 30% H_2O_2 水溶液(7.40 mL, 72.4 mmol)，且將該反應混合物升溫至室溫，並攪拌 1 h。用 EtOAc /水稀釋該反應混合物，且分離各層。用 EtOAc (2×) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥 (MgSO_4)，並濃縮。藉由急驟層析純化粗產物，從而提供呈無色油狀物之(順式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(4.453 g, 17.58 mmol, 90%產率)。對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ ，LC-MS 分析計算值：253.31，實驗值 $[\text{M}+\text{H}]$ 254.0。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.37 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.90 (br. s., 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (dd,

$J=11.4, 9.8$ Hz, 1H), 2.05 (dqt, $J=10.1, 6.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.38 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

29E. (3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇：藉由對掌性SFC層析純化(順式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(29.15 g, 115 mmol)。在濃縮後獲得呈無色油狀物之(3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(13.54 g, 53.50 mmol, 47%產率)。對於 $C_{14}H_{18}FNO_2$ ，LC-MS分析計算值：251.13，實驗值[M+H] 252.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J=7.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.44 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, $J=11.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.49 (dt, $J=14.1, 3.3$ Hz, 1H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。

29F. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向(3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(2.48 g, 9.78 mmol)、2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 3.09 g, 9.78 mmol)及 Bu_3P (3.86 mL, 15.6 mmol)存於甲苯(122 mL)中之溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二基雙(六氫吡啶-1-基甲酮) (3.95 g, 15.6 mmol)。對該反應混合物進行超音波處理2 h。將該反應混合物傾倒至己烷中，並過濾。藉由急驟層析純化粗產物，從而提供呈無色油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(2.60 g, 4.70 mmol, 48%產率)。對於 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值：551.57，實驗值[M+H] 552.4。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.95 - 6.86



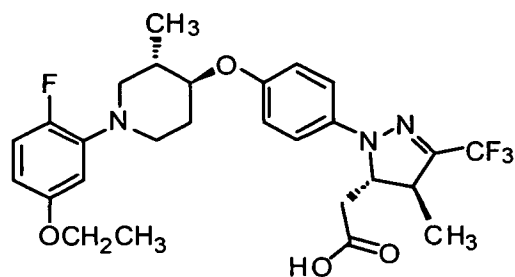
(m, 3H), 6.51 (dd, $J=7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.39 (dt, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J=10.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.83 (td, $J=9.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=12.1, 9.6$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=16.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例29：向2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(2.57 g, 4.66 mmol)存於THF (85 mL)及水(8.5 mL)中之溶液中添加1 M LiOH水溶液(58.2 mL, 23.3 mmol)，且在室溫下攪拌該反應混合物，直至完成1 h為止。濃縮該反應混合物以去除THF，且添加己烷。乳液形成。儘可能分離各層。將鹽水添加至乳液中，徹底分離各層。利用1 M HCl水溶液使合併之水層及鹽水水層酸化至pH 2。用CH₂Cl₂ (3×)萃取產物，且將合併之有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮，從而提供呈白色發泡體之2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸(2.4720 g, 4.60 mmol, 99%產率)。向2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸(7.72 g, 14.4 mmol)存於乙腈(50 mL)中之溶液中添加3 N HCl水溶液(9.57 mL, 28.7 mmol)。濃縮該溶液。將2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl (8.08 g, 14.0 mmol, 97%產率)分離為灰白色固體。對於C₂₇H₃₁F₄N₃O₄，LC-MS分析計算值：537.55，實驗值[M+H] 538.3。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.99 (br. s., 1H), 7.24 (ddd, $J=12.0, 9.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 3H)₅

4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.18 (td, $J=10.0$, 4.1 Hz, 1H), 4.04 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=12.4$, 4.1 Hz, 1H), 3.42 (td, $J=11.8$, 4.4 Hz, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 2.83 (br. s., 1H), 2.73 (dd, $J=16.5$, 3.0 Hz, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (正交法) $RT=13.3$ min, HI: 97%。hGPR40 $EC_{50} = 154$ nM。hGPR40 IP1 $EC_{50} = 11$ nM。急性經口葡萄糖耐受性: 在 0.3 mg/kg 下 -52% (兩個實驗之平均值)。

實例30

2-((4S,5S)-1-(4-(((3S, 4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

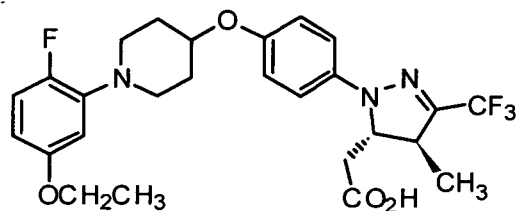


遵循針對實例25之程序製備實例30 (灰白色固體, 26.8 mg)。對於 $C_{27}H_{31}F_4N_3O_4$, LC-MS分析計算值: 537.55, 實驗值[M+H] 538.3。 1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.53 (dd, $J=7.4$, 3.0 Hz, 1H), 6.43 (dt, $J=8.9$, 3.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.98 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.92 (td, $J=9.2$, 4.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=16.4$, 3.2 Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=12.1$, 9.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, $J=16.4$, 9.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 3H), 1.30 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (正交法): 13.3 min, HI: 97%。hGPR40 $EC_{50} = 1200$ nM。

實例32



2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



32A. 2-溴-4-乙氧基-1-氟苯：在60℃下將3-溴-4-氟苯酚(2 g, 10.47 mmol)、碳酸鉀(1.74 g, 12.57 mmol)及溴乙烷(4 mL, 52.4 mmol)及乙腈(10.5 mL)之混合物加熱過夜。將NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×50 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，並乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮，從而提供2-溴-4-乙氧基-1-氟苯(澄清油狀物，1.9 g，8.67 mmol，83%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (dt, *J*=6.1, 3.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 3.98 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)。

32B. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-醇：利用氬氣吹掃六氫吡啶-4-醇(460 mg, 4.5 mmol)、2-溴-4-乙氧基-1-氟苯(495 mg, 2.26 mmol)及Sphos pre.cat. (15 mg, 0.023 mmol)存於THF (4.5 mL)中之混合物，且添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(9.0 mL, 9.04 mmol)。在70℃下將該反應混合物加熱2.5 h。將NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，並乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮。經由矽膠層析純化得到1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-醇(黃色油狀物，254 mg，1.051 mmol，46.5%產率)。對於C₁₃H₁₈FNO₂，LC-MS分析計算值239.13，實驗值[M+H] 240.2。

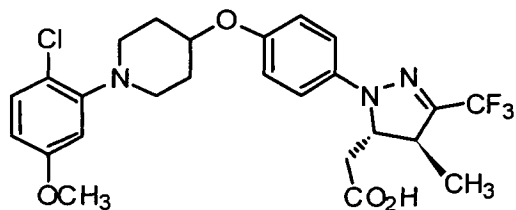
遵循針對實例1之程序製備實例32。對於C₂₆H₂₉F₄N₃O₄，LC-MS分析計算值523.52，實驗值[M+H] 524.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN)₅

δ ppm 8.00 (dd, $J=5.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=12.2, 9.2$ Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 3H), 4.70 (br. s., 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.08 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J=9.9$ Hz, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.62 (br. s., 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT = 11.8 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 217 nM。

遵循針對實例32之程序製備實例33及實例35至實例56。

實例33

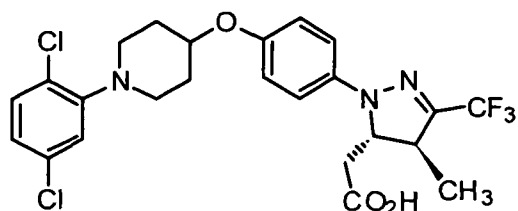
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例33 (1.2 mg): 對於 $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_4$, LC-MS 分析計算值 525.95, 實驗值 $[M+H]$ 526.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.24 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 2.4 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 103 nM。

實例35

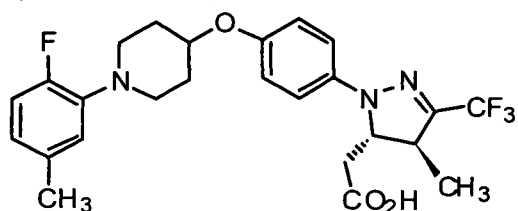
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-二氯苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 35 (2.2 mg)：對於 $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 530.37，實驗值 $[M+H]$ 530.0。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 4.48 - 4.38 (m, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J=11.5, 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=15.9, 10.9$ Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 2.7 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 254 nM。

實例 36

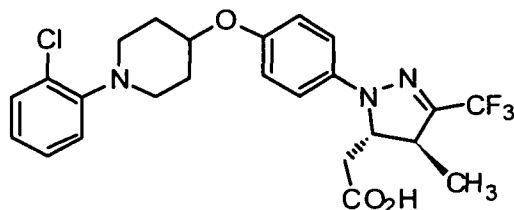
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 36 (5.9 mg)：對於 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 493.50，實驗值 $[M+H]$ 494.2。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=12.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.96 (ddd, $J=11.5, 8.3, 3.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 1.9 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 440 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 86 nM。

實例37

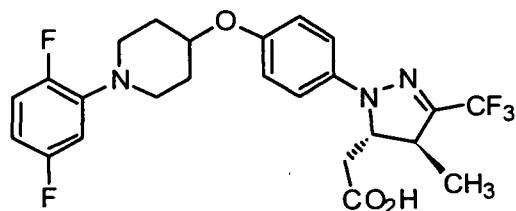
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 37 (3.3 mg)：對於 $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 495.93，實驗值 $[M+H]$ 496.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.35 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 3H), 7.03 - 6.91 (m, 3H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=15.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 2.4 min，HI：98%。hGPR40 EC₅₀ = 448 nM。

實例38

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-二氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



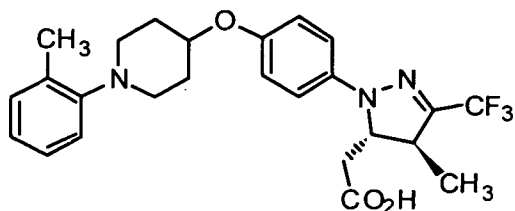
實例 38 (2.8 mg)：對於 $C_{24}H_{24}F_5N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 497.46，實驗值 $[M+H]$ 498.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.09 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.01 - 6.90 (m, 3H), 6.73 (ddd, $J=10.3, 7.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=15.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J=15.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.32 (d,



$J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始):
RT = 2.4 min, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 475 nM。

實例39

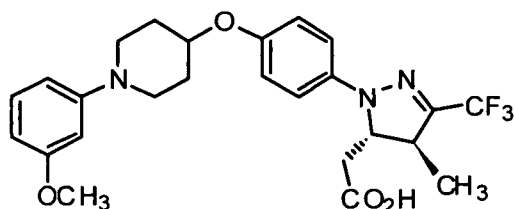
2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(鄰甲苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 39 (8.6 mg): 對於 C₂₅H₂₈F₃N₃O₃, LC-MS 分析計算值 475.51, 實驗值[M+H] 476.2。¹H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 3H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始):
RT = 1.8 min, HI: 96%。hGPR40 EC₅₀ = 498 nM。

實例40

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

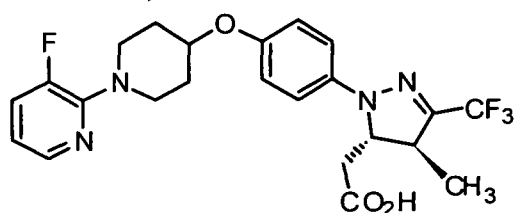


實例 40 (1.2 mg): 對於 C₂₅H₂₈F₃N₃O₄, LC-MS 分析計算值 491.51, 實驗值[M+H] 492.2。¹H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.16 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.25 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。

$J=4.0$ Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=15.9$, 3.0 Hz, 1H), 2.26 (dd, $J=15.4$, 10.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 1.7 min, HI: 97%。hGPR40 EC_{50} = 620 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 107 nM。

實例41

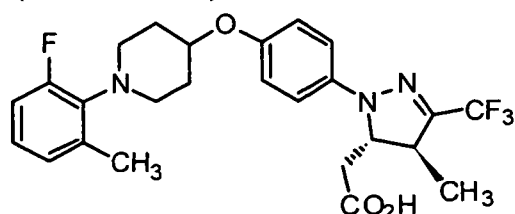
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例41 (5.6 mg): 對於 $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3$, LC-MS 分析計算值 480.46, 實驗值[M+H] 481.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.32 (ddd, $J=13.4$, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (ddd, $J=7.9$, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 3H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9$, 2.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=15.6$, 10.7 Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J=9.8$, 6.8, 3.7 Hz, 2H), 1.89 (dt, $J=12.9$, 4.0 Hz, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 1.9 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 628 nM。

實例42

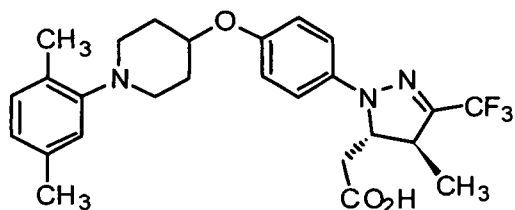
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-6-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 42 (1.2 mg)：對於 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 493.50，實驗值[M+H] 494.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 4H), 6.89 - 6.79 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 3.29 - 3.03 (m, 5H), 2.78 (dd, $J=16.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.85 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.34 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法，0%溶劑B開始)：RT = 2.6 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 796 nM。

實例43

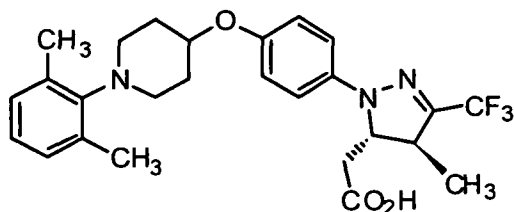
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-二甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 43 (8.3 mg)：對於 $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 489.54，實驗值[M+H] 490.2。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.33 (dd, $J=16.1, 10.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (dd, $J=11.9, 3.0$ Hz, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法，0%溶劑B開始)：RT = 1.9 min，HI：98%。hGPR40 EC₅₀ = 1074 nM。

實例44

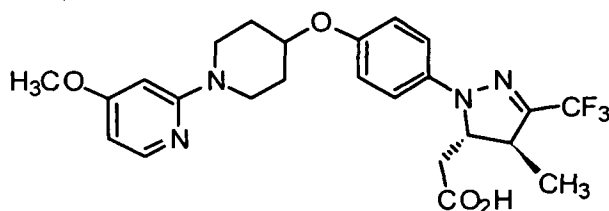
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,6-二甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 44 (5.7 mg)：對於 $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 489.54，實驗值 $[M+H]$ 490.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.88 (m, 5H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 5H), 2.78 (dd, $J=16.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (dt, $J=8.2, 3.8$ Hz, 2H), 1.85 (dtd, $J=12.7, 8.8, 4.0$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 2.5 min，HI：99%。hGPR40 EC₅₀ = 1338 nM。

實例 45

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-甲氧基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

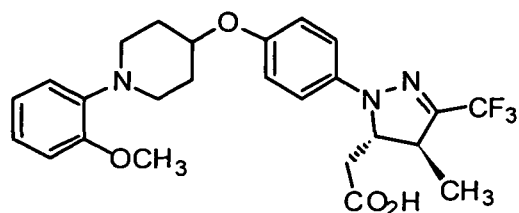


實例 45 (4.2 mg)：對於 $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ ，LC-MS 分析計算值 492.50，實驗值 $[M+H]$ 493.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.91 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.31 (dd, $J=5.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.48 (tt, $J=7.4, 3.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=15.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 1.6 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 1523 nM。

實例 46



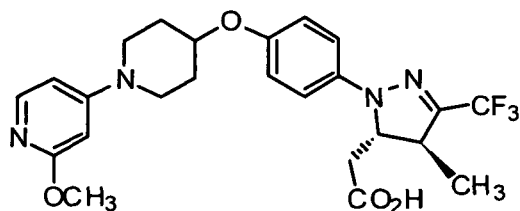
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 46 (3.6 mg)：對於 $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ ，LC-MS 分析計算值 491.51，實驗值[M+H] 492.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 4H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 3H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J=15.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.97 (dt, $J=12.9, 4.0$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 1.6 min，HI：99%。hGPR40 EC₅₀ = 1697 nM。

實例 47

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-甲氧基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

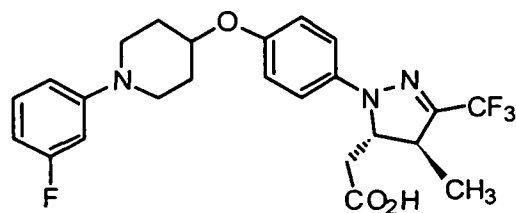


實例 47 (4.8 mg)：對於 $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ ，LC-MS 分析計算值 492.50，實驗值[M+H] 493.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.76 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.52 (dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.51 (tt, $J=6.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.37 (td, $J=8.7, 4.0$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J=5.9, 4.0$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=15.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=15.9, 10.4$ Hz, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)。

1.77 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 1.6 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 1910 nM。

實例48

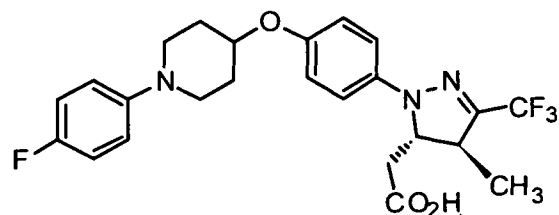
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 48 (7.4 mg): 對於 $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$, LC-MS 分析計算值 479.47, 實驗值[M+H] 480.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.65 (dt, $J=12.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (td, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J=12.4, 8.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=15.9, 10.4$ Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 2.1 min, HI: 93%。hGPR40 EC_{50} = 2272 nM。

實例49

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

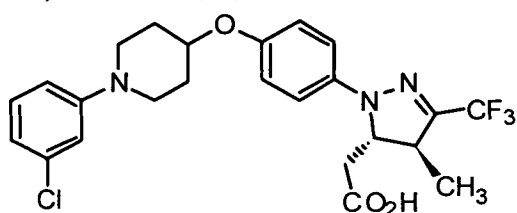


實例 49 (1.8 mg): 對於 $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$, LC-MS 分析計算值 479.47, 實驗值[M+H] 480.2。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ

ppm 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 6H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=15.9, 10.4$ Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 1.7 min, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 2646 nM。

實例50

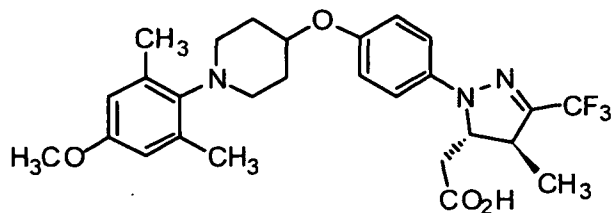
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 50 (7.4 mg): 對於 C₂₄H₂₅ClF₃N₃O₃, LC-MS 分析計算值 495.93, 實驗值[M+H] 496.1。¹H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.17 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.87 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J=12.4, 8.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=15.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=16.1, 10.7$ Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.4$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 2.2 min, HI: 97%。hGPR40 EC₅₀ = 2839 nM。

實例51

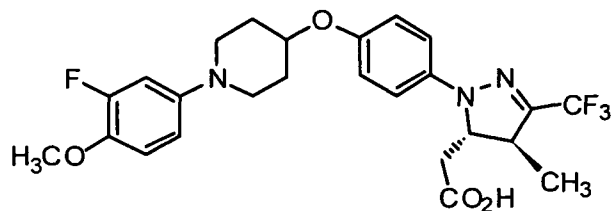
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 51 (0.9 mg)：對於 $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ ，LC-MS 分析計算值 519.56，實驗值 $[M+H]$ 520.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.60 - 6.48 (m, 2H), 4.46 - 4.32 (m, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 3H), 3.28 - 3.07 (m, 5H), 2.78 (dd, $J=16.3$, 3.0 Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (br. s., 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.34 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 2.3 min，HI：97%。hGPR40 EC_{50} = 3063 nM。

實例 52

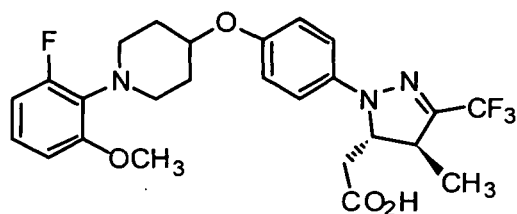
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 52 (4.4 mg)：對於 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ ，LC-MS 分析計算值 509.50，實驗值 $[M+H]$ 510.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.07 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.79 (dd, $J=14.1$, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J=8.8$, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=16.1$, 2.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=15.9$, 10.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型 HPLC (分析型 LC/MS 方法，0% 溶劑 B 開始)：RT = 1.7 min，HI：97%。hGPR40 EC_{50} = 3621 nM。

實例 54

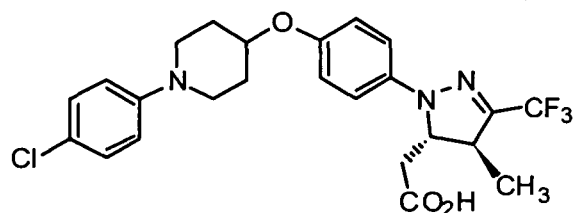
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-6-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



實例 54 (0.5 mg)：對於 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ ，LC-MS 分析計算值 509.50，實驗值 $[M+H]$ 510.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.11 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.98 (td, $J=8.3, 6.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 4.44 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.74 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法，0%溶劑B開始)：RT = 1.8 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 5896 nM。

實例 56

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸

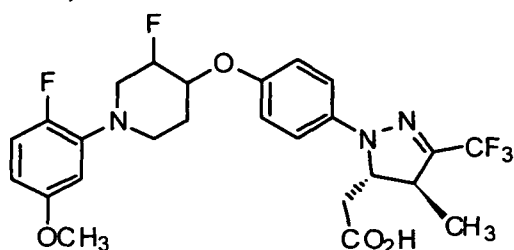


實例 56 (9 mg)。對於 $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ ，LC-MS 分析計算值 495.93，實驗值 $[M+H]$ 496.1。 1H NMR (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.19 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 4.42 (dt, $J=7.3, 3.5$ Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=5.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J=12.3, 8.5, 3.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=16.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.06 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

1H), 2.34 (dd, $J=15.9, 10.4$ Hz, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶劑B開始): RT = 1.9 min, HI: 94%. hGPR40 EC₅₀ = 6268 nM。

實例57

2-((4S,5S)-1-(4-((3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (異構體1、2、3及4)



57A. 4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯: 向4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(1.27g, 5.44 mmol)存於DMF (4 mL)中之溶液中添加氫三甲基矽烷(0.83 mL, 6.53 mmol), 接著添加三乙胺(1.52 mL, 10.89 mmol)。將所得異質混合物升溫至80°C, 並攪拌16 h。將經冷卻混合物用己烷(50 mL)稀釋, 用飽和NaHCO₃ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌, 然後經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮, 從而提供呈澄清油狀物之4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5 g, 4.91 mmol, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.08 (m, 5H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.60 (br. s., 1H), 3.77 (q, $J=2.3$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.94 (br. s., 2H), 0.04 -0.04 (m, 9H)。

57B. 3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯: 在室溫下經10 min向4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.52 g, 4.98 mmol)存於乙腈(31 mL)中之溶液中逐份添加SELECTFLUOR® (2.1 g, 6.0 mmol)。將該混合物攪拌2 h, 然後濃縮至乾燥, 並在EtOAc與鹽水之間分配。用EtOAc萃取水層, 且將合併之有機相用鹽

水洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並濃縮。經由二氧化矽層純化析得到呈固體之3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(1.2 g, 4.78 mmol, 96%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 - 7.30 (m, 5H), 5.27 - 5.16 (m, 2H), 4.97 - 4.70 (m, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.59 - 3.28 (m, 2H), 2.72 - 2.41 (m, 2H)。

57C. 3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯：向3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(880 mg, 3.50 mmol)存於MeOH (7 mL)中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉(130 mg, 3.50 mmol)。1 h後，將10% KHSO_4 (10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×30 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。經由矽膠層析純化得到3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(870 mg, 3.44 mmol, 98%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.47 - 7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.75 - 4.52 (m, 1H), 4.07 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.04 (m, 2H), 2.22 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 1.93 - 1.63 (m, 2H)。

57D. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯：在0°C下向存於DCM (1.62 mL)中之3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(410 mg, 1.62 mmol)及三乙胺(670 μl , 4.86 mmol)之溶液中添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(390 μl , 1.70 mmol)。1 h後，將 NaHCO_3 飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×30 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮，從而提供4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(450 mg, 1.22 mmol, 76%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.36 - 7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.24 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02-0.05 (m, 6H)。

57E. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶：將4-((第

三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(440 mg, 1.20 mmol)及活化碳載Pd (127 mg, 0.120 mmol)存於MeOH (12 mL)中之混合物利用H₂吹掃30 min, 並在H₂氣球下在室溫下攪拌1 h。將該混合物藉助CELITE[®]過濾, 用EtOAc (30 mL)及MeOH (30 mL)洗滌, 並濃縮, 從而提供呈澄清油狀物之4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶(270 mg, 1.16 mmol, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.50 - 4.27 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J*=13.1, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (d, *J*=3.8 Hz, 6H)。

57F. 4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶: 利用氫氣吹掃4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶(194 mg, 0.83 mmol)、4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(185 mg, 0.83 mmol)及Sphos pre.cat. (6 mg, 8 μmol)存於THF (1.7 mL)中之混合物, 且添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1 mL, 1.0 mmol)。在70℃下將該反應混合物加熱2 h。將NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物, 且將合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌, 並乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並濃縮。經由矽膠層析純化得到4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(182 mg, 0.49 mmol, 58%產率)。對於C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si, LC-MS分析計算值374.16, 實驗值[M+H] 374.9。

57G. 1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-醇: 向4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(192 mg, 0.51 mmol)存於THF (1.0 mL)中之混合物中添加TBAF (0.6 mL, 0.61 mmol)。在23℃下將該反應攪拌2 h。將飽和NaHCO₃水溶液

(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，並乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈白色發泡體之1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-醇(110 mg, 0.42 mmol, 82%產率)。對於 $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ ，LC-MS分析計算值260.07，實驗值[M+H] 261.0。

57H. 4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯：向3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(74 mg, 0.30 mmol)、4-甲基苯-1-磺醯氯(290 mg, 1.52 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(4 mg, 0.03 mmol)存於DCM (600 μl)中之溶液中逐滴添加吡啶(245 μl , 3.04 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌20 h。將該反應混合物用EtOAc稀釋，並相繼用有機層 H_2O 及鹽水洗滌。將有機層乾燥並濃縮。藉由層析純化得到4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯(蠟狀固體，74 mg, 0.19 mmol, 61%產率)。對於 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ ，LC-MS分析計算值397.12，實驗值[M+H] 398.0。

57I. 2-((4S,5S)-1-(4-((3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：在60°C下將4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯(96 mg, 0.24 mmol)、2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 80 mg, 0.25 mmol)及碳酸鉍(160 mg, 0.48 mmol)存於DMF (0.48 mL)中之溶液加熱48 h。用EtOAc (10 mL)稀釋該反應混合物，且將有機層用水(10 mL)洗滌三次並用鹽水(10 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。藉由層析及RP-Prep HPLC純化提供非鏡像異構體混合物。藉由對掌性製備型SFC分離各非鏡像異構體，從而提供4種異構體。

異構體1：對於 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ ，LC-MS分析計算值541.20，實驗值

[M+H] 542.2。

異構體2：對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值541.20，實驗值[M+H] 542.2。

異構體3：對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值541.20，實驗值[M+H] 542.2。

異構體3：對於 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值541.20，實驗值[M+H] 542.2。

遵循針對實例1之程序製備實例57之四種異構體。

實例57 (異構體1，黃色固體，0.9 mg)：對於 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值527.49，實驗值[M+H] 528.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.13 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd, $J=7.2$, 3.1 Hz, 1H), 6.68 (dt, $J=9.0$, 3.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 3.13 (ddd, $J=12.3$, 9.3, 3.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4$, 3.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=16.6$, 9.5 Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=8.9$, 4.1 Hz, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 11.5 min，HI：99%。hGPR40 EC_{50} = 292 nM。

實例57 (異構體2，黃色固體，1.2 mg)：對於 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ ，LC-MS分析計算值527.49，實驗值[M+H] 528.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.14 - 7.07 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=7.2$, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (dt, $J=9.0$, 3.2 Hz, 1H), 5.06 - 4.87 (m, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J=12.3$, 9.4, 3.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4$, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.6$, 9.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 11.4 min，HI：99%。hGPR40 EC_{50} = 119



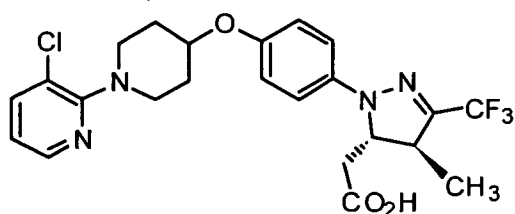
nM。

實例57 (異構體3, 黃色固體, 0.9 mg): 對於 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$, LC-MS分析計算值527.49, 實驗值[M+H] 528.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.18 - 7.00 (m, 6H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.36 (dt, $J=12.2, 7.6$ Hz, 2H), 3.21 (ddd, $J=12.3, 9.3, 3.3$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J=16.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 11.6 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 716 nM。

實例57 (異構體4, 黃色固體, 1.2 mg): 對於 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$, LC-MS分析計算值527.49, 實驗值[M+H] 528.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.16 - 4.96 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.22 (m, 4H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.42 (td, $J=9.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 11.4 min, HI: 97%。hGPR40 EC_{50} = 66 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 11 nM。

實例58

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



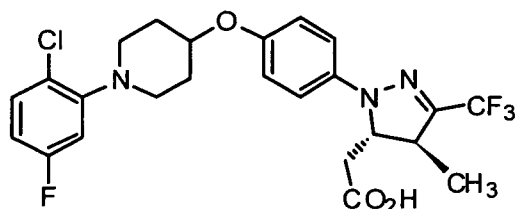
58A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：在室溫下向三苯基磷(43 mg, 0.16 mmol)及(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙基酯(22 μ l, 0.14 mmol)存於THF (118 μ l)中之經攪拌溶液中添加2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(37 mg, 0.12 mmol)，接著添加1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-醇(遵循針對實例32之程序合成，25 mg, 0.12 mmol)。在50°C下將該反應混合物攪拌30 min。蒸發溶劑，且純化殘餘物。藉由層析純化得到2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(54 mg, 0.11 mmol, 90%產率)。對於 $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_3$ ，LC-MS分析計算值510.17，實驗值[M+H] 511.1。

遵循針對實例32之程序製備實例58 (黃色油狀物，9.5 mg)。對於 $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_3$ ，LC-MS分析計算值496.15，實驗值[M+H] 497.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.26 - 8.10 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=7.8$, 6.3 Hz, 1H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04 - 6.94 (m, 2H), 4.63 (dt, $J=6.8$, 3.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.58 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=5.5$, 4.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4$, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.3$, 9.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 12.4 min，HI：99%。hGPR40 EC_{50} = 293 nM。

遵循針對實例58之程序製備實例59至實例64。

實例59

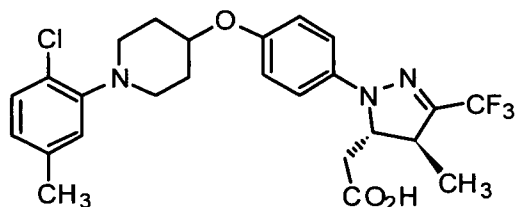
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl



實例59 (白色發泡體, 7 mg): 對於 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析計算值513.14, 實驗值 $[M+H]$ 514.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.85 (br. s., 1H), 7.57 (dd, $J=8.9, 5.6$ Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.46 - 3.28 (m, 3H), 2.75 (dd, $J=16.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.62 - 2.39 (m, 3H), 2.16 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 50%溶劑B開始): RT = 10.2 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 361 nM。

實例60

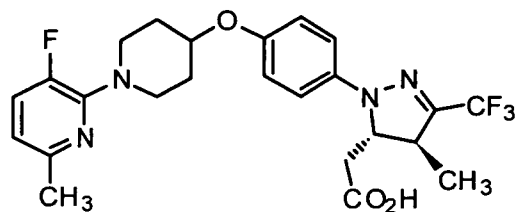
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



實例60 (澄清油狀物, 6 mg): 分析對於 $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_3$, LC-MS計算值509.17, 實驗值 $[M+H]$ 510.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.21 (br. s., 1H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.15 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.53 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 11.7 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 364 nM。

實例61

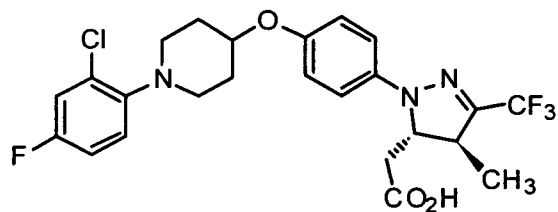
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



實例61 (黃色固體, 35 mg): 對於 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_3$, LC-MS分析計算值494.19, 實驗值[M+H] 495.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.71 (dd, $J=13.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=8.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.46 - 3.29 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 7.6 min, HI: 99%。hGPR40 $EC_{50} = 366$ nM。

實例62

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-4-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

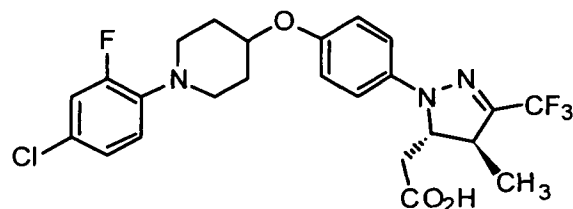


實例62 (白色發泡體, 3 mg): 對於 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析計算值513.14, 實驗值[M+H] 514.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.08 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=12.2, 8.9$ Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 2.19 (br. s., 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.33

(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法(管柱2), 50%溶劑B開始):
RT = 10.0 min, HI: 97%。hGPR40 EC_{50} = 382 nM。

實例63

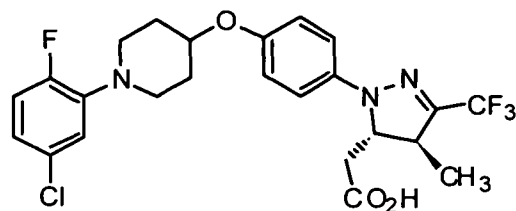
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



實例63 (白色發泡體, 15 mg): 對於 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析計算值513.14, 實驗值[M+H] 514.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.42 (dd, $J=6.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=12.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 3.97 - 3.82 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.44 - 3.28 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.66 - 2.47 (m, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法(管柱2), 50%溶劑B開始): RT = 6.8 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 398 nM。

實例64

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

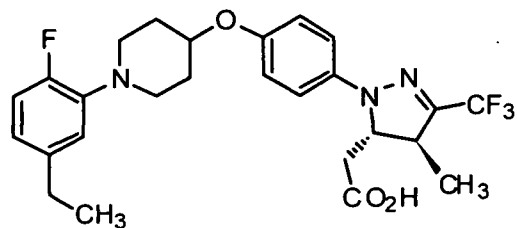


實例64 (白色發泡體, 9 mg): 對於 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析計算值513.14, 實驗值[M+H] 514.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=9.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 5

4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4$, 3.1 Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 50%溶劑B開始): RT = 13.3 min, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 512 nM。

實例65

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

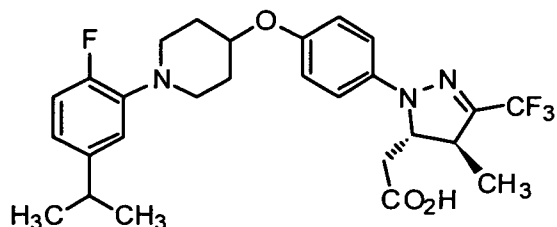


遵循針對實例32之程序製備實例65 (灰色固體, 26 mg)。對於 C₂₆H₂₉F₄N₃O₃, LC-MS分析計算值507.22, 實驗值[M+H] 508.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.23 (dd, $J=7.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=12.5$, 8.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.61 (br. s., 2H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 4H), 2.52 (dd, $J=16.4$, 9.7 Hz, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.32 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.7$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT = 13.5 min, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 583 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 297 nM。

實例66

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-異丙基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

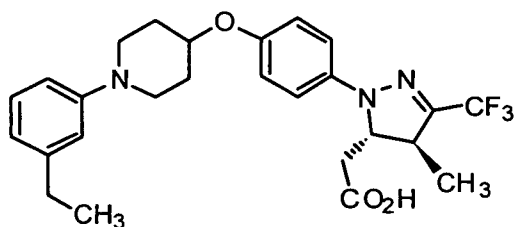




遵循針對實例32之程序製備實例66 (灰色固體, 10 mg)。對於 $C_{27}H_{31}F_4N_3O_3$, LC-MS分析計算值521.23, 實驗值[M+H]⁺ 522.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.29 (dd, *J*=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, *J*=12.4, 8.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.53 - 4.40 (m, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 2H), 3.59 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.58 (m, 3H), 2.52 (dd, *J*=16.6, 9.5 Hz, 1H), 2.33 (br. s., 2H), 1.33 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 6H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT = 13.9 min, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 600 nM。

實例 71

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-乙基苯基)六氢吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

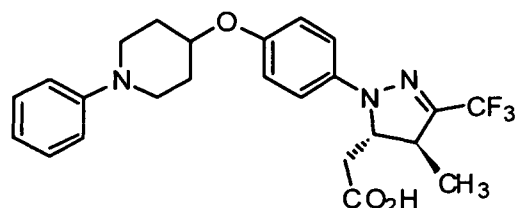


遵循針對實例32之程序製備實例71 (灰色固體, 29 mg)。對於 $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$, LC-MS分析計算值489.22, 實驗值[M+H] 490.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 4.74 (br. s., 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 3.80 (br. s., 2H), 3.46 (br. s., 2H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 5H), 2.53 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法(管柱2), 10%溶劑B

開始) : RT = 10.1 min , HI : 90% 。 hGPR40 EC₅₀ = 1182 nM 。 hGPR40 IP1 EC₅₀ = 224 nM 。

實例72

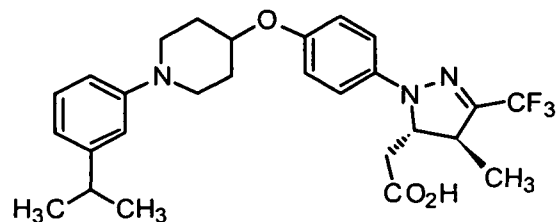
2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-苯基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例58之程序製備實例72 (微黃色發泡體 , 46 mg) 。對於C₂₄H₂₆F₃N₃O₃ , LC-MS分析計算值461.48 , 實驗值[M+H] 462.1 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.95 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.70 - 7.46 (m, 3H), 7.22 - 6.94 (m, 4H), 4.72 (br. s., 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 3.78 (br. s., 2H), 3.49 (br. s., 1H), 3.36 (td, J=5.6, 1.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.69 (m, 3H), 2.53 (dd, J=16.6, 9.5 Hz, 3H), 2.23 (br. s., 1H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3H) 。分析型HPLC (正交法 , 30%溶劑B開始) : RT = 6.3 min , HI : 97% 。 hGPR40 EC₅₀ = 1932 nM 。

實例73

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-異丙基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

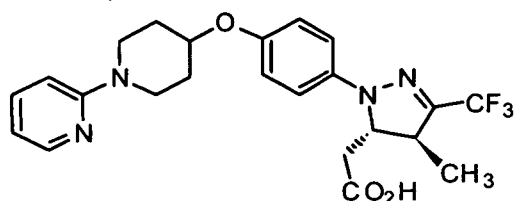


遵循針對實例32之程序製備實例73 (灰色固體 , 29 mg) 。對於C₂₇H₃₂F₃N₃O₃ , LC-MS分析計算值503.24 , 實驗值[M+H] 504.1 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (br.

s., 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 3.77 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.36 (td, $J=5.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 2H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=7.0$ Hz, 6H)。分析型HPLC (正交法, 10%溶劑B開始): RT = 9.5 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 2121 nM。

實例74

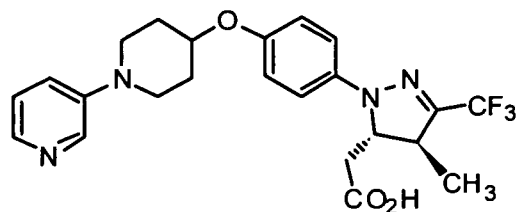
2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例58之程序製備實例74 (澄清油狀物, 2.5 mg)。對於 $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$, LC-MS分析計算值462.19, 實驗值[M+H] 462.9。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.03 - 7.88 (m, 1H), 7.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.90 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.64 (tt, $J=6.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 2H), 3.81 (ddd, $J=13.7, 7.3, 3.8$ Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 4.9 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 2606 nM。

實例75

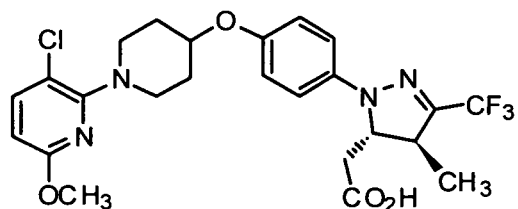
2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(吡啶-3-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例58之程序製備實例75 (澄清油狀物, 2.2 mg)。對於 $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$, LC-MS分析計算值462.19, 實驗值[M+H] 463.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.21 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (dd, $J=9.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.49 - 3.32 (m, 3H), 2.75 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J=16.4, 9.7$ Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 5.0 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 7680 nM。

實例76

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

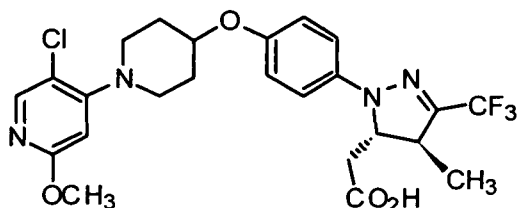


遵循針對實例58之程序製備實例76 (黃色固體, 12 mg)。對於 $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析計算值526.16, 實驗值[M+H] 527.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.28 (br. s., 1H), 4.69 (dt, $J=6.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 40%溶劑B開始): RT = 11.8 min, HI:

100%。hGPR40 EC₅₀ = 649 nM。

實例 77

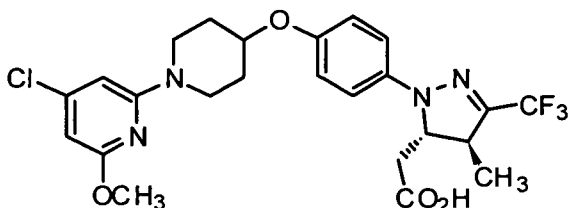
2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例 81 (異構體 2) 之程序製備實例 77 (白色固體, 4 mg)。對於 C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₄, LC-MS 分析計算值 526.16, 實驗值 [M+H] 526.8。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (ddd, J=12.7, 8.5, 3.6 Hz, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.76 (dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H)。分析型 HPLC (正交法, 40% 溶劑 B 開始): RT = 11.3 min, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 110 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM。急性經口葡萄糖耐受性: 在 0.3 mg/kg 下 -38%。

實例 78

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

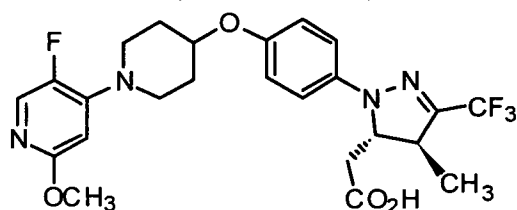


遵循針對實例 58 之程序製備實例 78 (白色固體, 1 mg)。對於 C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₄, LC-MS 分析計算值 526.16, 實驗值 [M+H] 526.8。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (ddd, J=12.7, 8.5, 3.6 Hz, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.76 (dd, J=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.3, 9.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 4.46 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.55 (br. s., 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 3H), 2.29 (br. s., 3H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 40%溶劑B開始): RT = 13.6 min, HI: 98%。hGPR40 EC_{50} = 1990 nM。

實例79

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

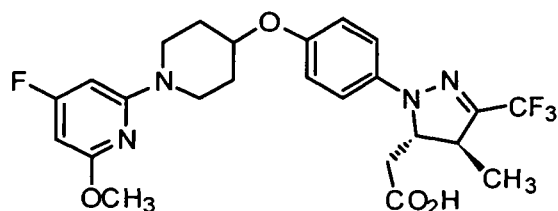


遵循針對實例58之程序製備實例79 (白色發泡體, 5 mg)。對於 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$, LC-MS分析計算值510.19, 實驗值[M+H] 511.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.36 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.68 (ddd, $J=13.7, 7.7, 3.5$ Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 7.6 min, HI: 98%。hGPR40 EC_{50} = 163 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 94 nM。

實例80

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

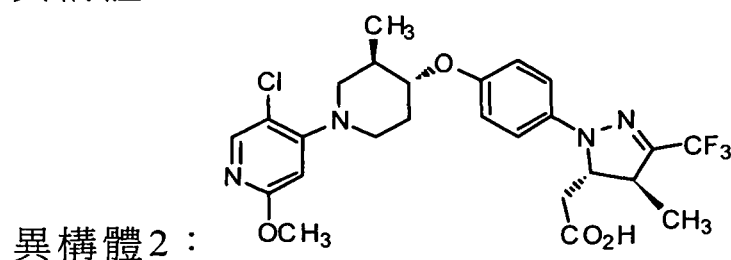
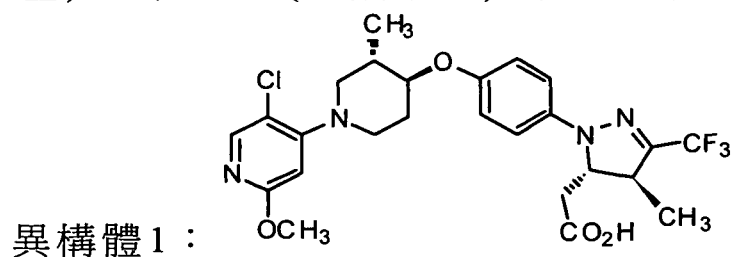




遵循針對實例58之程序製備實例80 (白色固體, 9 mg)。對於 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$, LC-MS分析計算值510.19, 實驗值[M+H] 511.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.72 (dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.59 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.37 (ddd, $J=7.0, 4.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.63 - 2.48 (m, 3H), 2.30 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 3H)。HPLC (正交法, 40%溶劑B開始): RT = 12.2 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 2559 nM。

實例81

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



81A. 4-溴-5-氯吡啶-2-胺: 在 $-20^{\circ}C$ 下向4-溴吡啶-2-胺(30 g, 173 mmol)存於DMF (350 mL)中之經攪拌溶液中添加1-氯吡咯啶-2,5-二酮(24 g, 182 mmol)。使該反應混合物在室溫下攪拌24 h。將該反應混合物傾倒至1 M NaOH (300 mL)之冷溶液中, 且用 Et_2O (2×400 mL)萃取

該混合物。將合併之萃取物用水(3×200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。使粗材料自DCM再結晶，從而提供呈紅色固體之4-溴-5-氯吡啶-2-胺(22 g, 106 mmol, 61%產率)。對於C₅H₄BrClN₂，LC-MS分析計算值205.93，實驗值[M+H]⁺ 206.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.49 (br. s., 2H)。

81B. 4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶：在0℃下向MeOH (390 mL)中添加氯三甲基矽烷(49 mL, 386 mmol)，且將該溶液升溫至室溫，並攪拌30 min。向所得溶液中添加4-溴-5-氯吡啶-2-胺(20 g, 96 mmol)，且將該混合物攪拌15 min。向該反應混合物中添加亞硝酸鈉(2.7 g, 40 mmol)，且在50℃下將該溶液攪拌3 h。在真空下蒸發該反應混合物，且用EtOAc稀釋殘餘物。經由添加1 N NaOH將水層之pH調整至pH = 約12，且用EtOAc將該溶液萃取3×。濃縮合併之有機層，且經由自MeOH及H₂O中再結晶來純化殘餘物，從而得到呈白色針狀結晶之4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(18 g, 81 mmol, 84%產率)。對於C₆H₅BrClNO，LC-MS分析計算值222.92，實驗值[M+H]⁺ 223.9。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃,) δ 8.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 4H)。

81C. 外消旋-1-苄基-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇：在-78℃下向1-苄基-3-甲基六氫吡啶-4-酮(24.8 g, 122 mmol)存於THF (102 mL)中之溶液中逐滴添加L-Selectride (183 mL, 183 mmol)存於THF中之1 M溶液。在-78℃下將該反應混合物攪拌1 h 30 min。向此溶液中添加EtOH (22 mL)、水(55 mL)及1 M NaOH (55 mL)。將該反應混合物升溫至0℃，且逐滴添加30% H₂O₂水溶液(55 mL)。將該反應混合物升溫至室溫同時攪拌2 h。用EtOAc稀釋該反應混合物，且過濾不可溶白色固體。將濾液用飽和NaHCO₃、H₂O/鹽水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並濃縮，從而得到呈油狀物之粗產物。經由矽膠層析純化得到呈白色固體之外消旋-(3R, 4S)-1-苄基-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇(22.2 g, 88%

產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.20 (m, 5H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.60 - 1.73 (m, 7H), 0.97 (d, 3H)。

81D. 外消旋-1-苄基-4-順式-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶：在0℃下向外消旋-1-苄基-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇(21.9 g, 107 mmol)存於CH₂Cl₂ (107 mL)及三乙胺(45 mL, 320 mmol)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(29 mL, 130 mmol)。在0℃下將該反應混合物攪拌1 h。將NaHCO₃飽和水溶液(180 mL)緩慢添加至該反應混合物中。將該溶液濃縮，用EtOAc稀釋，相繼用H₂O及鹽水洗滌，且將所得有機層乾燥(MgSO₄)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之外消旋-1-苄基-4-順式-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(32 g, 92%產率)。對於C₁₉H₃₃NOSi，LC-MS分析計算值319.56，實驗值[M+H]⁺ 320.3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.19 (m, 5H), 3.73 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.45 (br. s., 2H), 2.44 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.12 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.50 (m, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 9H), 0.82 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.00 (s, 6H)。

81E. 外消旋-順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶：在室溫下在氫氣氛圍下(1 atm, 氣球)將外消旋-1-苄基-4-順式-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(16 g, 49 mmol)及10%碳載鈀(3.2 g)存於MeOH (500 mL)中之混合物攪拌24 h。藉助CELITE[®]過濾該混合物，且濃縮濾液，從而得到呈油狀物之外消旋-4-順式-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(11.3 g, 100%產率)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (d, 3H), 0.00 (s, 6H)。

81F. 外消旋-4-(順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶：在110℃下將4-溴-5-氯-2-甲氧基吡

啖(9.7 g, 44 mmol)、外消旋-4-順式-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶(10 g, 44 mmol)及 K_2CO_3 (12 g, 87 mmol)存於DMSO (15 mL)中之混合物劇烈攪拌過夜。用水稀釋該反應混合物，且用EtOAc萃取該混合物。相繼用 H_2O 及鹽水洗滌有機萃取物，且將所得有機層乾燥($MgSO_4$)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之外消旋-4-(順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(14.3 g, 77%產率)。對於 $C_{18}H_{31}ClN_2O_2Si$ ，LC-MS分析計算值:370.18，實驗值[M+H] 371.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 4H), 3.19 (dtd, $J=11.7, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.78 (t, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 12H), 0.00 (s, 6H)。

81G. 外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇：向外消旋-4-(順式-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(10 g, 27 mmol)存於THF (27 mL)中之混合物中添加TBAF (81 mL, 81 mmol)。在23℃下將該反應攪拌16 h。向該反應混合物中緩慢添加 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(100 mL)，且用EtOAc (2×100 mL)萃取所得混合物。相繼用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機萃取物，且將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈白色發泡體之外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇(7g, 99%產率)。對於 $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ ，LC-MS分析計算值:256.10，實驗值[M+H] 257.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=11.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.08 (qd, $J=6.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。



81H. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-反式-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1 J, 111 mg, 0.35 mmol)及外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇(100 mg, 0.39 mmol)存於THF (130 μ l)中之溶液中添加三苯基磷(143 mg, 0.55 mmol)。然後將該反應容器降至超音波處理浴中，並進行超音波處理若干分鐘，從而得到澄清且高黏度的溶液。在進行超音波處理的同時，將(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(74 μ L, 0.47 mmol)逐滴添加至該反應混合物中，且使超音波處理繼續進行120 min。向該反應混合物中緩慢添加NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)，且用EtOAc (2 $\times$ 10 mL)萃取該混合物。相繼用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機萃取物，且將有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮。藉由層析純化得到呈白色發泡體之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-反式-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(65 mg, 0.12 mmol, 30%產率)。對於C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄，LC-MS分析計算值：554.19，實驗值[M+H] 555.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.41 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 4H), 3.54 (dd, *J*=12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.64 (m, 3H), 2.43 (dd, *J*=16.0, 10.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J*=8.8, 3.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.36 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.19 - 1.13 (m, 3H)。

實例81 (異構體1及2)：在室溫下向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(65 mg, 0.12 mmol)存於THF (0.53 mL)及水(53 μ L)中之經攪拌溶液中添加1N LiOH溶液(350 μ L)，

0.35 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1 h。將該反應混合物冷卻至0℃，且添加3 N HCl (0.4 mL)之溶液。將該反應混合物升溫至室溫。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於CH₃CN中，過濾。藉由RP-Prep HPLC純化提供非鏡像異構體混合物。藉由對掌性製備型SFC分離非鏡像異構體。蒸發含有產物之流分，且將殘餘物溶解於DCM中，並用3 N HCl (3 mL)處理。濃縮所得混合物，從而提供呈單一立體異構體之實例81異構體1及異構體2。實例81異構體1 (白色發泡體，20 mg)：對於C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄，LC-MS分析計算值540.18，實驗值[M+H] 541.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.25 (br.s, 1H), 4.16 (td, *J*=8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (dd, *J*=13.2, 3.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.16 (dd, *J*=13.3, 9.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J*=16.4, 9.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 11.9 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 319 nM。實例81異構體2 (白色發泡體，20 mg)：對於C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄，LC-MS分析計算值540.18，實驗值[M+H] 541.0。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 6.50 (br.s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.16 (td, *J*=8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (dd, *J*=13.2, 3.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.16 (dd, *J*=13.3, 9.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*=16.4, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J*=16.4, 9.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.33 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 11.9 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 71 nM。

81I. (3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇：

藉由對掌性製備型SFC分離外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-順式-甲基六氫吡啶-4-醇(81G, 9.6 g, 37.5 mmol)異構體，從而提供呈單一鏡像異構體之(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(白色發泡體，4 g, 15.6 mmol)。對於 $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$ ，LC-MS分析計算值:256.10，實驗值[M+H] 257.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=11.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.08 (qd, $J=6.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

81J. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸酯：向2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 4.6 g, 15 mmol)及(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(3.4 g, 13 mmol)存於甲苯(166 mL)中之溶液中添加三丁基膦(5.5 mL, 21 mmol)。在攪拌的同時，將(E)-二氮烯-1,2-二基雙(六氫吡啶-1-基甲酮) (5.4 g, 21 mmol)逐份添加至該反應混合物中，且在50℃下將所得混合物加熱120 min。該將混合物冷卻至室溫，且將150 mL之己烷添加至該混合物中，且白色沈澱物形成。過濾該混合物，且將濾液濃縮，並經由矽膠層析純化，從而得到2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(4.7 g, 8.5 mmol, 64%產率)。對於 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$ ，LC-MS分析計算值554.19，實驗值[M+H] 555.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=16.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.08 (qd, $J=6.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.42 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

2.67 (dd, $J=12.3, 9.0$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J=16.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.36 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例 81 異構體 2 (中性形式)：在室溫下向 2-(((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(5.5 g, 9.9 mmol)存於 THF (90 mL)及水(9 mL)中之經攪拌溶液中添加 2 N LiOH 溶液(12 mL, 24 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌 16 h，且在 0°C 下添加 1 N HCl (25 mL, 25 mmol)達 pH = 4-5。蒸發溶劑，且用 EtOAc 將殘餘物萃取 3×。經 Na₂SO₄ 乾燥有機萃取物；將該溶液過濾並濃縮。自異丙醇再結晶殘餘物，從而得到呈白色固體之實例 81 異構體 2 (中性形式) (4.3 g, 7.7 mmol, 78%產率)。對於 C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄，LC-MS 分析計算值 540.18，實驗值 [M+H] 541.0。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.52 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (td, $J=8.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.64 (dd, $J=16.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 1H), 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。HPLC (正交法，30%溶劑 B 開始)：RT = 11.9 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 71 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 9 nM。急性經口葡萄糖耐受性：在 0.3 mg/kg 下 -54%。

實例 81 異構體 2 之形式 N-1

藉由將 3 mg 之實例 81 異構體 2 (中性形式)添加至 0.7 mL 之乙酸乙酯中來使適於 X 射線繞射分析之晶體生長。在室溫下經一天緩慢蒸發溶液之後，獲得無色稜鏡型晶體。自溶液分離單晶用於 X 射線分析。

在Bruker-AXS APEX2 CCD系統上使用Cu K α 輻射($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)收集單晶數據。利用APEX2軟體包/程序套(APEX2數據收集及處理使用者介面：APEX2使用者手冊v1.27；BRUKER AXS公司，5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA)實施所量測強度數據之索引及處理。

若需要，在數據收集期間於Oxford低溫系統(Oxford Cryosystems Cryostream冷卻器：Cosier, J.等人，*J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986))的冷流中冷卻晶體。

藉由直接方法達成該等結構，並基於觀測到反射使用結晶學包SHELXTL (APEX2數據收集及處理使用者介面：APEX2使用者手冊v1.27；BRUKER AXS公司，5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA)進行精修。

經由全矩陣最小平方來精修所衍生的原子參數(坐標及溫度因子)。在精修中最小化之函數為 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。R係定義為 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ ，而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)_2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ ，其中w係基於所觀測強度中之誤差之適當加權函數。在所有精修階段檢驗差圖。將氫引入具有各向同性溫度因子之理想化位置，但任何氫參數均不改變。

實例81異構體2之形式N1之晶體結構數據

單位晶胞尺寸：

$$a = 10.1890(3) \text{ \AA}$$

$$b = 13.4473(6) \text{ \AA}$$

$$c = 18.8524(7) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{體積} = 2583.05(17) \text{ \AA}^3$$

晶體系統：斜方結構

空間群： $P2_12_12_1$

分子/不對稱單元：1

密度(計算值) = 1.391 g/cm^3

在約23℃之溫度下量測結晶形式。

根據 Stout 等人，*X-ray Structure Determination : A Practical Guide*, MacMillan (1968) (先前以引用的方式併入本文中)中所闡述之程序自單晶X射線結晶學分析獲得單位晶胞參數。

表1：在室溫下實例81異構體2之形式N1之分數原子座標

ATOM	X	Y	Z	ATOM	X	Y	Z
1 C1	0.8041	0.2154	0.4137	34 H17	0.1774	0.1229	-0.0341
2 C2	0.9001	0.2380	0.3555	35 H18	0.1294	0.0133	-0.0465
3 H1	0.9426	0.3023	0.3640	36 C18	0.1973	0.0361	0.0550
4 C3	0.8049	0.2453	0.2919	37 H19	0.1478	-0.0202	0.0745
5 H2	0.8371	0.2041	0.2527	38 C19	0.3353	-0.0002	0.0394
6 C4	0.7813	0.3516	0.2658	39 H20	0.3315	-0.0561	0.0078
7 H3	0.6987	0.3547	0.2403	40 H21	0.3771	-0.0197	0.0829
8 H4	0.7756	0.3962	0.3062	41 H22	0.3848	0.0523	0.0176
9 C5	0.8909	0.3843	0.2180	42 C20	-0.0942	0.0974	-0.0546
10 C6	1.0036	0.1563	0.3465	43 C21	-0.0565	0.0934	-0.1249
11 H5	1.0554	0.1516	0.3888	44 H23	0.0322	0.0935	-0.1365
12 H6	1.0592	0.1721	0.3070	45 C22	-0.1500	0.0891	-0.1782
13 H7	0.9607	0.0939	0.3379	46 C23	-0.3160	0.0884	-0.0978
14 C7	0.8340	0.2163	0.4898	47 H24	-0.4054	0.0853	-0.0879
15 C8	0.5723	0.1745	0.2834	48 C24	-0.2305	0.0944	-0.0419
16 C9	0.5695	0.1799	0.2100	49 C25	-0.1909	0.0901	-0.3024
17 H8	0.6428	0.2025	0.1855	50 H25	-0.2472	0.0330	-0.3000
18 C10	0.4584	0.1517	0.1729	51 H26	-0.1428	0.0891	-0.3462
19 H9	0.4572	0.1558	0.1236	52 H27	-0.2430	0.1495	-0.3001



20 C11	0.3489	0.1176	0.2087	53 CL1	-0.2951	0.0883	0.0430
21 C12	0.3521	0.1127	0.2816	54 F1	0.7345	0.1997	0.5309
22 H10	0.2785	0.0900	0.3060	55 F2	0.9228	0.1516	0.5089
23 C13	0.4616	0.1408	0.3189	56 F3	0.8838	0.3020	0.5093
24 H11	0.4617	0.1373	0.3682	57 N1	0.6849	0.2017	0.3213
25 C14	0.1930	0.1193	0.1095	58 N2	0.6882	0.1927	0.3928
26 H12	0.2501	0.1739	0.0942	59 N3	-0.0048	0.0985	0.0013
27 C15	0.0540	0.1576	0.1196	60 N4	-0.2780	0.0869	-0.1666
28 H13	0.0014	0.1067	0.1424	61 O1	0.8794	0.3954	0.1554
29 H14	0.0555	0.2154	0.1503	62 O2	1.0029	0.3957	0.2518
30 C16	-0.0076	0.1852	0.0491	63 H28	1.0760	0.4130	0.2247
31 H15	-0.0976	0.2065	0.0564	64 O3	0.2354	0.0831	0.1775
32 H16	0.0405	0.2400	0.0278	65 O4	-0.1014	0.0883	-0.2444
33 C17	0.1295	0.0681	-0.0130				

使用Bruker C2 GADDS獲得X射線粉末繞射(PXRD)數據。放射為Cu K α (40 KV, 40 mA)。樣品-檢測器距離為15 cm。將粉末樣品置於直徑為1 mm或更小之密封玻璃毛細管中；在數據收集期間旋轉毛細管。大約針對 $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 收集數據，且樣品暴露時間為至少1000秒。對所得二維繞射弧進行積分以產生在 2° 至 $35^\circ 2\theta$ 之近似範圍中之傳統一維PXRD圖案，其中步長為 $0.05^\circ 2\theta$ 。

室溫下之特徵繞射峰位置($^\circ 2\theta \pm 0.1$)係基於高品質圖案，該高品質圖案係使用具有旋轉毛細管之繞射儀(CuK α)所收集且 2θ 經NIST其他適宜標準校準。

N-1
9.9
10.9
11.9
12.8
14.4

17.4
18.4
20.4
21.2
22.2

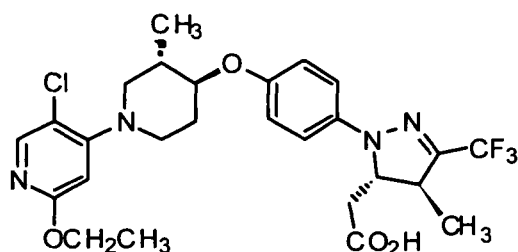
在TA INSTRUMENTS®模型Q2000、Q1000或2920中實施示差掃描量熱法(DSC)實驗。將樣品(約1 mg至10 mg)稱重至鋁盤中並精確記錄至百分之一毫克，且轉移至DSC中。使用氮氣以50 mL/min吹掃儀器。在室溫與300°C之間以10°C/min加熱速率收集數據。繪製曲線且吸熱峰指向下。

在TA INSTRUMENTS®模型Q5000、Q500或2950中實施熱重分析(TGA)TGA實驗。將樣品(約4 mg至30 mg)置於預先配衡之鉑盤中。藉由儀器精確量測樣品之重量並記錄至千分之一毫克。使用氮氣以100 mL/min吹掃爐。在室溫與300°C之間以10°C/min加熱速率收集數據。

使用大約10 mg之樣品於VTI SGA-100對稱蒸氣分析儀中收集等溫吸濕曲線。在60°C下乾燥樣品，直至獲得0.0005 wt%/min之損失速率並持續10分鐘為止。在25°C及3或4%、5%、15%、25%、35%、45%、50%、65%、75%、85%及95% RH下測試樣品。當達到0.0003 wt%/min之速率35分鐘或最長600分鐘時，達到每一RH下之平衡。

實例82

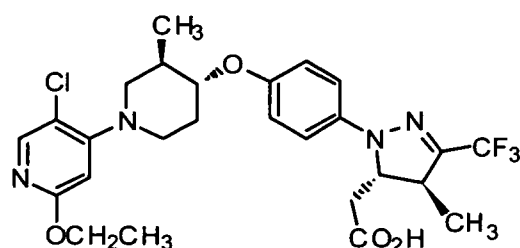
2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(5-氯-2-乙氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



遵循針對實例81之程序製備實例82 (白色發泡體, 15 mg)。對於 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析計算值554.19, 實驗值[M+H] 555.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.09 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.00 (td, $J=9.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.51 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.31 (m, 6H), 1.12 (dd, $J=6.5, 4.0$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 13.5 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 760 nM。

實例83

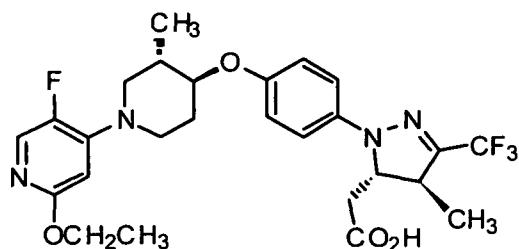
2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-乙氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸 HCl



遵循針對實例81之程序製備實例83 (白色發泡體, 15 mg)。對於 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析計算值554.19, 實驗值[M+H] 555.0。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.01 (td, $J=8.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.51 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 6H), 1.12 (dd, $J=6.3, 3.5$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 13.5 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 224 nM。

實例84

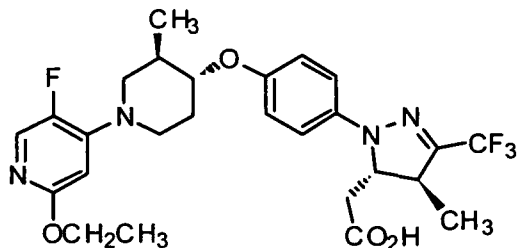
2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(2-乙氧基-5-氟吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸
HCl



遵循針對實例81之程序製備實例84 (白色發泡體, 20 mg)。對於 $C_{26}H_{30}F_4N_4O_4$, LC-MS分析計算值538.22, 實驗值[M+H] 539.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.29 - 6.12 (m, 1H), 4.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.00 (td, $J=9.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.65 (m, 2H), 2.46 (dd, $J=16.2, 9.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 (dt, $J=4.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 6H), 1.09 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 7.5 min, HI: 99%。hGPR40 EC_{50} = 2575 nM。

實例85

2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2-乙氧基-5-氟吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸
HCl



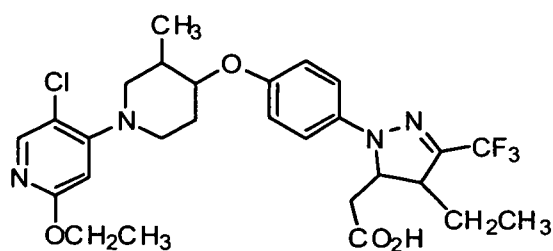
遵循針對實例81之程序製備實例85 (白色發泡體, 20 mg)。對於



$C_{26}H_{30}F_4N_4O_4$ ，LC-MS分析計算值538.22，實驗值[M+H] 539.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.29 - 6.12 (m, 1H), 4.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.00 (td, $J=9.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.34 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.65 (m, 2H), 2.46 (dd, $J=16.2, 9.7$ Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.02 (dt, $J=4.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 6H), 1.09 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 7.6 min，HI：100%。
hGPR40 EC_{50} = 277 nM。

實例86

2-(1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸(異構體1、2及3)



86A. 2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙醯肼：在0℃下向(4-甲氧基苯基)肼(6 g, 43.4 mmol)存於THF (150 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加TFAA (6.0 mL, 43.4 mmol)。在0℃下將所得混合物攪拌2 h。LCMS顯示反應完全。然後將該混合物濃縮，並藉由層析純化，從而提供呈紅色固體之2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(9 g, 38.4 mmol, 89%產率)。對於 $C_9H_9F_3N_2O_2$ ，LC-MS分析計算值234.06，實驗值[M+H] 235.0。

86B. (Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙腈醯肼：在0℃下向2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(5 g, 21.4 mmol)存於EtOAc (100

mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加苯磺醯基氯(3.4 mL, 25.6 mmol), 接著添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.6 mL, 32.0 mmol)。然後將所得混合物升溫至室溫, 並在室溫下攪拌12 h。LCMS顯示反應完全。然後, 將NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)緩慢添加至該反應混合物中。然後用EtOAc (2×50 mL)萃取該混合物, 且將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並濃縮。藉由層析純化得到呈紅色油狀物之(Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞醯氯(3 g, 11.9 mmol, 56%產率)。對於C₉H₈ClF₃N₂O, LC-MS分析計算值252.03, 實驗值[M-H] 251.0。

86C. 4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲酸甲酯: 向(Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞醯氯(3.4 g, 13.46 mmol)及(E)-戊-2-烯酸甲酯(1.5 g, 13.5 mmol)存於1,4-二噁烷(27 mL)中之混合物中添加碳酸銀(3.7 g, 13.5 mmol)。利用氬氣將該混合物吹掃三次。然後, 將該混合物加熱至65°C過夜。將該混合物藉助CELITE®過濾, 並用DCM洗滌。濃縮合併之濾液。藉由層析純化得到呈黃色油狀物之4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(2.1 g, 6.4 mmol, 47%產率)。對於C₁₅H₁₇F₃N₂O₃, LC-MS分析計算值330.12, 實驗值[M+H] 331.1。

86D. 4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇: 將4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(2.3 g, 6.96 mmol)溶解於EtOH (23.2 mL)及THF (11.61 mL)中, 且在23°C下將NaBH₄ (0.53 g, 13.93 mmol)緩慢添加至該溶液中。1小時後, 將10% KHSO₄ (10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。然後用EtOAc (2×30 mL)萃取該混合物, 且將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇(1.8 g, 5.95 mmol, 86%產率)。對於C₁₄H₁₇F₃N₂O₂, LC-MS分析計算值



302.12，實驗值[M+H] 303.0。

86E. 甲烷磺酸4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯：在0°C下向4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇(2.2 g, 7.28 mmol)存於二氯甲烷(14.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(5.0 mL, 36.4 mmol)及甲烷磺醯氯(1.7 mL, 21.8 mmol)，並攪拌30 min。LCMS顯示反應完成。TLC (1:2 EtOAc:己烷)顯示起始材料完全消耗。然後，將飽和NaHCO₃ (200 mL)緩慢添加至該反應混合物中。然後用EtOAc (2×200 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈白色發泡體之甲烷磺酸(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯(2.4 g, 6.31 mmol, 87%產率)。對於C₁₅H₁₉F₃N₂O₄S，LC-MS分析計算值380.10，實驗值[M+H] 381.0。

86F. 2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈：將甲烷磺酸4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯(1.24 g, 3.26 mmol)存於DMSO (6.5 mL)中之溶液用氰化鉀(0.32 g, 4.89 mmol)處理，並在40°C及氬氣下攪拌。藉由LC/MS監測反應。16 h後，LCMS顯示完成。冷卻至室溫後，將其用NaHCO₃ (約200 mL)及EtOAc (200 mL)稀釋。分離各層後，然後用EtOAc (3×200mL)萃取水層。將合併之有機萃取物用水(3×)、鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈油狀物之2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈。對於C₁₅H₁₆F₃N₃O，LC-MS分析計算值311.13，實驗值[M+H] 312.0。

86G. 2-(4-乙基-1-(4-羥基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈：在-78°C下向2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(900 mg, 2.89 mmol)存於DCM (14 mL)中之經攪拌溶液中添加三溴化硼(547 µl, 5.78 mmol)。完成添加後，

在 -78°C 下將該反應混合物攪拌15 min，且然後經2 h時期使其升溫至 0°C 。LCMS顯示無起始材料。在 0°C 下利用無水MeOH (10 mL)使該反應混合物淬滅，且然後使其升溫至室溫。蒸發該混合物，且將殘餘物在0.1M HCl (20 mL)與 CH_2Cl_2 (40 mL)之間分配。用 CH_2Cl_2 (2×20 mL)萃取水層，且將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈黃色油狀物之2-(4-乙基-1-(4-羥基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈 (600 mg, 2.02 mmol, 70% 產率)。對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ，LC-MS分析計算值297.11，實驗值[M+H] 298.0。

86H. 2-(1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈：向2-(4-乙基-1-(4-羥基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈 (174 mg, 0.58 mmol)及(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇 (150 mg, 0.58 mmol)存於THF (195 μl)中之溶液中添加三苯基膦 (215 mg, 0.82 mmol)。然後將該反應容器降至超音波處理浴中，並進行超音波處理若干分鐘(以允許混合)，從而得到澄清且高黏度的溶液。在進行超音波處理的同時，將(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-第三丁酯 (161 mg, 0.70 mmol)逐滴添加至該反應混合物中，且對該反應混合物進行超音波處理120 min。LCMS顯示期望質量之產物。然後，將 NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。然後用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水 (20 mL)及鹽水 (20 mL)洗滌，並乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。藉由層析純化得到油狀物2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈 (80 mg, 0.15 mmol, 26% 產率)。對於 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ，LC-MS分析計算值535.20，實驗值[M+H] 536.0。

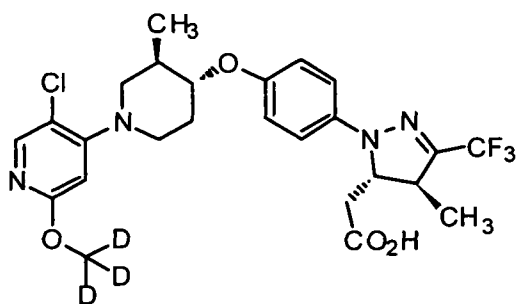
實例86 (異構體1、2及3)：向3.6 M HCl存於MeOH/MeOAc (326

μL , 1.174 mmol)中之溶液中添加2-(1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(37 mg, 0.069 mmol)，且在室溫下將該反應攪拌48 h。將該反應混合物用乙腈稀釋，並蒸發以去除甲醇及乙腈。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，並用 NaHCO_3 飽和水溶液($2 \times 100 \text{ mL}$)、水及鹽水洗滌。然後將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並濃縮。將殘餘物溶解於室溫下之THF (124 μL)及水(13 μL)中，添加2M LiOH (345 μL , 0.69 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1 h，且LCMS顯示無起始材料。然後，在 0°C 下添加3 N HCl (0.4 mL)，並使其升溫至室溫。蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於 CH_3CN 中，過濾。藉由RP-Prep HPLC純化提供非鏡像異構體混合物。藉由對掌性製備型SFC分離非鏡像異構體，從而提供遵循針對實例81之程序製備之呈單一立體異構體之實例86異構體1、2及3。實例86異構體1 (灰白色固體，5 mg)：對於 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ ，LC-MS分析計算值554.19，實驗值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, $J=9.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (td, $J=8.9, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.31 (dd, $J=3.5, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.52 (dd, $J=16.2, 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.12 (d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)。HPLC (正交法，30%溶劑B開始)：RT = 12.5 min，HI：98%。hGPR40 EC_{50} = 73 nM。實例86異構體2 (灰白色固體，5 mg)：對於 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$ ，LC-MS分析計算值554.19，實驗值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (d, $J=9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (td, $J=8.9, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.20 (dd, $J=3.7, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.12 (d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.5 \text{ Hz}$, 3H)。

2H), 2.41 (dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=12.4, 5.8$ Hz, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 3H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 12.5 min, HI: 96%。hGPR40 EC_{50} = 599 nM。實例86異構體3 (灰白色固體, 5 mg): 對於 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析計算值554.19, 實驗值[M+H] 555.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.01 (td, $J=8.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.31 (dd, $J=3.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.52 (dd, $J=16.3, 9.3$ Hz, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.81 - 1.59 (m, 3H), 1.12 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 12.5 min, HI: 95%。hGPR40 EC_{50} = 1932 nM。

實例87

2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2- d_3 -甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

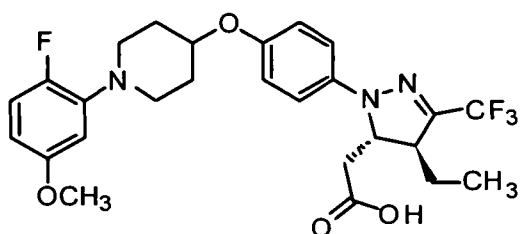


遵循針對實例81之程序製備實例87 (白色發泡體, 60 mg)。對於 $C_{25}H_{25}D_3ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析計算值543.19, 實驗值[M+H] 544.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.16 (td, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=12.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H),

3.16 (dd, $J=13.2, 9.7$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J=16.3, 3.0$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (br. s., 1H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶劑B開始): RT = 11.6 min, HI: 100%。hGPR40 EC_{50} = 74 nM。hGPR40 IP1 EC_{50} = 6 nM。

實例88

2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸(異構體1及2)



88A. 2,2,2-三氟-*N'*-(4-甲氧基苯基)乙醯肼: 在0°C下向(4-甲氧基苯基)肼(6.0 g, 42.1 mmol)存於THF (150 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加2,2,2-三氟乙酸酐(6.44 mL, 46.3 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌2.5 h, 且然後再逐滴添加一定量之三氟乙酸酐(2.38 mL, 16.9 mmol)。再在0°C下攪拌5 min後, 將該混合物濃縮, 並經由矽膠層析純化, 從而得到呈灰白色固體之期望產物(6.48 g, 65.7%產率): LC-MS [$M+Na$] 257。

88B. 2,2,2-三氟-*N'*-(4-甲氧基苯基)乙脲醯氯: 在室溫下向2,2,2-三氟-*N'*-(4-甲氧基苯基)乙醯肼(6.48 g, 22.14 mmol)存於EtOAc (120 mL)中之經攪拌溶液中添加苯磺醯基氯(3.44 mL, 26.6 mmol)。將該溶液冷卻至0°C, 且向該溶液中逐滴添加*N,N*-二異丙基乙胺(5.80 mL, 33.2 mmol)。在0°C下將所得混合物攪拌20 min, 且然後升溫至室溫。在室溫下攪拌過夜後, 將該混合物用EtOAc稀釋, 並用飽和NaHCO₃

及水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，且經由矽膠層析(0%至10% EtOAc)純化粗物質，從而提供呈淡紅色液體之期望產物(4.22 g, 75%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 253、255。

88C. (4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯：在真空下對2,2,2-三氟-*N'*-(4-甲氧基苯基)乙脞醯氯(1.20 g, 4.51 mmol)、(*E*)-戊-2-烯酸甲酯(1.593 g, 13.54 mmol)及碳酸銀(2.489 g, 9.03 mmol)存於二噁烷(20 mL)中之經攪拌混合物進行超音波處理，並利用氬氣再填充三次。將該混合物加熱至65°C，並在此溫度下攪拌過夜。然後，過濾該混合物，且用 CH_2Cl_2 沖洗濾餅。將合併之濾液濃縮，並經由矽膠層析純化，從而提供呈淡紅色油狀物之期望產物(910 mg, 61.1%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 331。

88D. ((4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)甲醇：向(4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-甲酸甲酯(910 mg, 2.76 mmol)存於THF (5.0 mL)及EtOH (10 mL)中之經攪拌溶液中添加硼氫化鈉(208 mg, 5.51 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌過夜，且然後用1M HCl淬滅。在室溫下將該水性混合物攪拌2.5天。將該混合物濃縮，並經由矽膠層析純化，從而提供呈淡紅色油狀物之期望產物(705 mg, 85%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 303。

88E. 甲烷磺酸((4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)甲酯：在0°C下向((4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)甲醇(705 mg, 2.146 mmol)存於 CH_2Cl_2 (10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(0.251 mL, 3.22 mmol)，且然後添加三乙胺(0.748 mL, 5.36 mmol)。將所得混合物攪拌過夜，同時使得溫度達到室溫。將該反應混合物用 CH_2Cl_2 稀釋，並用飽和 NaHCO_3 及水洗滌。將有機層乾燥



(Na_2SO_4)，並濃縮，且經由矽膠層析純化粗物質，從而得到呈淡黃色油狀物之期望產物(678 mg，83%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 381。

88F. 2-((4*S*,5*S*)及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈：向甲烷磺酸((4*S*,5*R*)-及(4*R*,5*S*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)甲酯(678 mg, 1.782 mmol)之經攪拌溶液中添加氰化鉀(239 mg, 3.56 mmol)。將所得混合物加熱至50℃，並在此溫度下攪拌19 h。於此時間後，將該反應混合物冷卻至室溫，用飽和 NaHCO_3 稀釋，並用EtOAc萃取。將有機萃取物用飽和 NaCl 洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。經由矽膠層析純化提供呈淡橙色油狀物之期望產物(512 mg，91%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 312。

88G. 2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,4*S*)-4-乙基-1-(4-羥基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈：在-78℃及氬氣下向2-((4*S*,5*S*)及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈(512 mg, 1.628 mmol)存於 CH_2Cl_2 (4.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三溴化硼(0.308 mL, 3.26 mmol)。在-78℃下將所得混合物攪拌10 min，然後使其升溫至0℃，並攪拌1 h。此時，將該反應混合物用MeOH (20 mL)淬滅，使其升溫至室溫，並攪拌1 h。濃縮該混合物，且經由矽膠層析純化粗物質，從而提供呈淡黃色固體之期望產物(427 mg，82%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 298。

88H. 4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯：在室溫下向1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(1.25 g, 5.55 mmol)存於 CH_2Cl_2 (25 mL)中之經攪拌溶液中添加4-甲基苯-1-磺醯氯(1.270 g, 6.66 mmol)，接著添加吡啶(2.244 mL, 27.7 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜，且然後用水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，且經由矽膠層析純化粗物質，從而得到呈白色固體之期望產物(1.38 g, 82%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 312。

g, 65.5%產率): LC-MS [M+H] 380。

88I. 2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈: 向4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯(390 mg, 1.0 mmol)與2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-羥基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈(430 mg, 1.4 mmol)存於DMF (10 mL)中之經攪拌混合物中添加碳酸鉍(1.0 g, 3.1 mmol)。將所得混合物加熱至50°C, 並在此溫度下攪拌過夜。然後, 將該混合物用水稀釋, 並用EtOAc萃取。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮, 且經由矽膠層析純化粗物質, 從而提供呈淡黃色油狀物之期望產物(206 mg, 36.5%產率): LC-MS [M+H] 505。

88J. 2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸甲酯: 將2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈溶解於約3M HCl/MeOH [MeOAc溶液, 6.85 mL, 藉由在0°C下將AcCl (1.45 mL)添加至MeOH (5.4 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。使所得溶液在室溫下靜置3.5天, 且然後蒸發。經由矽膠層析純化提供呈無色油狀物之期望產物(102 mg, 46.5%產率): LC-MS [M+H] 538。

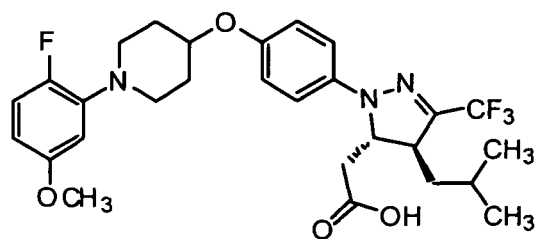
實例88 (異構體1、2): 向2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸甲酯(102 mg, 0.190 mmol)存於THF (3.0 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(9.1 mg, 0.38 mmol)存於水(0.5 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。用水稀釋該混合物, 且藉由逐滴添加1 M稀HCl來將該水性混合物之pH調整至1。用 CH_2Cl_2 萃取該水



性混合物，且將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，從而得到呈黏稠油狀物之外消旋產物。藉由對掌性製備型SFC分離鏡像異構體以提供：實例88異構體1 (白色固體，42 mg，41%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 524。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (m, 1H, 重疊), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.70 - 6.35 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 2H) 2.83 (dd, $J = 16.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.24 - 1.88 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法，50%溶劑B開始)：RT = 7.45 min，HI：96%。hGPR40 $\text{EC}_{50} = 78$ nM。hGPR40 IP1 $\text{EC}_{50} = 18$ nM。實例88異構體2 (白色固體，44 mg，44%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 524。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (m, 1H, 重疊), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.70 - 6.35 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 2H) 2.83 (dd, $J = 16.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.24 - 1.88 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法，0%溶劑B開始)：RT = 7.45 min，HI：98%。hGPR40 $\text{EC}_{50} = 7454$ nM。

實例89

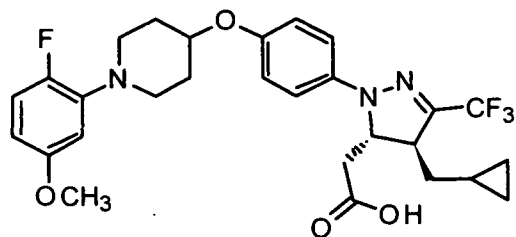
2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-異丁基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸(異構體1及2)



自(*E*)-5-甲基己-2-烯酸甲酯遵循針對實例88之程序製備實例89異構體1 (白色固體, 15 mg)及異構體2 (白色固體, 16 mg)。實例89異構體1: LC-MS [M+H] 552。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.53 (dd, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 1H) 6.41 (dt, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 3H) 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H) 0.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶劑B開始): RT = 8.18 min, HI: 96%。hGPR40 EC₅₀ = 7962 nM。實例89異構體2: LC-MS [M+H] 552。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.53 (dd, *J* = 7.2, 3.1 Hz, 1H) 6.41 (dt, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 3H) 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H) 0.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶劑B開始): RT = 8.17 min, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 390 nM。

實例90

2-((4*S*,5*S*)-及(4*R*,5*R*)-4-(環丙基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸(異構體1及2)



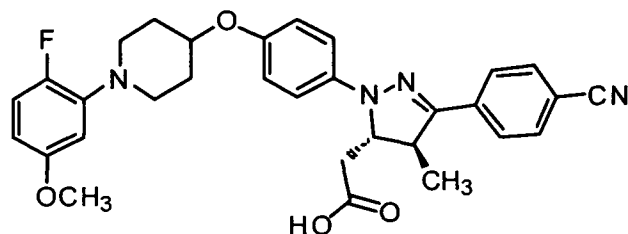
90A. (*E*)-4-環丙基丁-2-烯酸苄基酯: 在0°C及氬氣下向之經攪拌溶液中氫化鈉(0.7 g, 18 mmol)存於THF (20 mL)中緩慢添加2-(二甲氧

基磷醯基)乙酸苄基酯(3.8 g, 14 mmol)存於THF (5.0 mL)中之溶液。在0°C下將該混合物攪拌15 min，直至其變成澄清溶液為止，且然後，逐滴添加2-環丙基乙醛(1.0 g, 12 mmol)存於THF (5.0 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫，並在室溫下攪拌6 h。將該反應混合物用水淬滅，並用EtOAc萃取。將有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)並濃縮，且經由矽膠層析純化粗物質，從而提供呈無色油狀物之期望產物(1.3 g，44%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{Na}]$ 239。

自(*E*)-4-環丙基丁-2-烯酸苄基酯遵循針對實例88之程序製備實例90異構體1 (白色固體，39 mg)及異構體2 (白色固體，45 mg)。實例90異構體1：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 550。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.54 (dd, $J=7.2, 3.0$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J=8.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.98 (m, 2H) 2.82 (dd, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=16.0, 10.3$ Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.48 (m, 1H) 0.76 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.19 - 0.08 (m, 2H)。分析型HPLC (Zorbax方法，50%溶劑B開始)：RT = 7.89 min，HI：98%。hGPR40 $\text{EC}_{50} = 1626$ nM。實例90異構體2：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 550。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.54 (dd, $J=7.2, 3.0$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J=8.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.98 (m, 2H) 2.82 (dd, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=16.0, 10.3$ Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.48 (m, 1H) 0.76 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.44 (m, 1H), 0.19 - 0.08 (m, 2H)。分析型HPLC (Zorbax方法，50%溶劑B開始)：RT = 7.87 min，HI：97%。hGPR40 $\text{EC}_{50} = 156$ nM。

實例91

2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸TFA



91A. 4-((2-(4-甲氧基苯基)亞胼基)甲基)苯甲腈：向4-甲氧基苯基胼鹽酸鹽(626 mg, 3.51 mmol)及4-氰基苯甲醛(421 mg, 3.21 mmol)存於DMF (3.5 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.0 mL, 7.14 mmol)。在室溫及氬氣下將該混合物攪拌47 h，添加水(6.8 mL)，並繼續攪拌1 h。將所得固體過濾，用水(6 mL)沖洗，並溶解於CH₂Cl₂ (100 mL)中。將CH₂Cl₂溶液乾燥(Na₂SO₄，過夜)並濃縮，從而提供呈淡褐色固體之期望產物(857 mg，97%產率)：LC-MS [M+H] 252。

91B. 4-氰基-*N'*-(4-甲氧基苯基)苯胼醯溴：在0℃及氬氣下將*N*-溴琥珀醯亞胺(612 mg, 3.41 mmol)添加至4-((2-(4-甲氧基苯基)亞胼基)甲基)苯甲腈(855 mg, 3.10 mmol)存於THF (5.1 mL)中之經攪拌溶液中。在0℃下將該混合物攪拌2.5 h，且然後在減壓下蒸發。經由矽膠層析純化提供呈淡褐色固體之期望產物(650 mg，56.6%產率)：LC-MS [M+H] 330、332。

91C. 4-((4*S*,5*R*)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((*S*)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈及4-((4*R*,5*S*)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((*S*)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈：將含有4-氰基-*N'*-(4-甲氧基苯基)苯并胼醯溴(416 mg, 1.121 mmol)及(*S*,*E*)-3-(丁-2-烯醯基)-4-苯基噁唑啉-2-酮(300 mg, 1.271 mmol)存於二噁烷(16 mL)中之溶液之燒瓶排空，並用氬氣回填。將碳酸銀(877 mg, 3.15 mmol)添加至該溶液中，將所得懸浮液攪

拌並加熱至50℃。在此溫度下攪拌14.5 h後，將該反應混合物冷卻至室溫，並藉助CELITE[®]過濾。用EtOAc (120 mL)沖洗濾餅，且合併之濾液及沖洗液濃縮。對粗物質進行層析，從而提供呈黃色固體之4-((4*S*,5*R*)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((*S*)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(152 mg, 28%產率)：LC-MS [M+H] 481。二氧化矽管柱之進一步溶析得到非鏡像異構體之混合物(270 mg, 50%產率)、接著係呈黃色固體之4-((4*R*,5*S*)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((*S*)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(18 mg, 3%產率)：LC-MS [M+H] 481。

91D. 4-((4*S*,5*R*)-5-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈：在室溫下向4-((4*S*,5*R*)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((*S*)-2-側氧基-4-苯基噁唑啉-3-羰基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(171 mg, 0.356 mmol)存於THF (6.0 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(83 mg, 2.172 mmol)存於水(1.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌4.4 h後，將該反應混合物冷卻至0℃，並用10% KHSO₄ (10 mL)淬滅。使所得水性混合物升溫至室溫，並攪拌2 h。在減壓下將有機溶劑大部分蒸發掉，且用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取剩餘的水性混合物。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。粗物質之層析提供呈黃色油狀物之期望產物(138 mg, 99%產率)：LC-MS [M+H] 322。

91E. 甲烷磺酸((4*S*,5*R*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)甲酯：在0℃下向4-((4*S*,5*R*)-5-(羥基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(138 mg, 0.35 mmol)及甲烷磺醯氯(0.030 mL, 0.386 mmol)存於CH₂Cl₂ (3.1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.078 mL, 0.557 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌30 min，並在升溫至室溫的同時攪拌3.2 h。然後，將該混合物用

EtOAc (50 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×30 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將EtOAc溶液乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。在真空下乾燥得到呈黃色油狀物之期望產物(154 mg, 91%產率)：LC-MS [M+H] 400。

91F. 4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈：向甲烷磺酸((4*S*,5*R*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)甲酯(154 mg, 0.320 mmol)存於DMSO (1.4 mL)中之溶液中添加氰化鉀(25 mg, 0.372 mmol)。將該混合物加熱至40℃，並在此溫度下攪拌12 h，將該混合物冷卻至室溫，用4/1 EtOAc/Hex (60 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×30 mL)、水(2×30 mL)及飽和NaCl (30 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。經由矽膠層析純化得到呈黃色油狀物之期望產物(94 mg, 87%產率)：LC-MS [M+H] 331。

91G. 4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈：在0℃下向4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈(93 mg, 0.28 mmol)存於CH₂Cl₂(0.8 mL)中之溶液中添加三氟化硼-二甲硫錯合物(0.18 mL, 1.7 mmol)。在0℃下將該反應混合物攪拌20 min，且然後在室溫下攪拌2.7 h。將該反應混合物冷卻至0℃，並用MeOH (6.0 mL)、接著AcCl (0.2 mL)使該反應淬滅。使該混合物升溫至室溫，攪拌1.5 h，並蒸發。將殘餘物吸收於EtOAc (50 mL)中，並用5% NaHCO₃ (2×25 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。經由矽膠層析純化提供呈黃色油狀物之期望產物(87 mg, 97%產率)：LCMS [M+H] 317。

91H. 甲烷磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯：在0℃下向1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-醇(146 mg, 0.62 mmol)及甲烷磺醯氯(0.067 mL, 0.86 mmol)存於CH₂Cl₂ (6.2 mL)中之溶液中添加三乙

胺(0.18 mL, 1.285 mmol)。在0℃下將該混合物攪拌30 min，並在升溫至室溫的同時攪拌5.0 h。然後，將該混合物用EtOAc (60 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×30 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將EtOAc溶液乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。在真空下乾燥得到呈黃色固體之期望產物(180 mg, 93%產率)：LC MS [M+H] 304。

91I. 4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈：向4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈(41 mg, 0.128 mmol)存於DMF (0.25 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(粉末, 30 mg, 0.215 mmol)及甲烷磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基酯(61 mg, 0.195 mmol)。將該混合物加熱至85℃，並在此溫度下攪拌24 h。然後，將該混合物冷卻至室溫，用1/1 EtOAc/Hex (60 mL)稀釋，並用5% NaHCO₃ (2×30 mL)、水(30 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。藉由兩次連續層析(SiO₂，首先95/5 CH₂Cl₂/乙醚，且然後7/3 Hex/EtOAc)純化提供呈黃色油狀物之期望產物(23 mg, 32.5%產率)：LCMS [M+H] 524。

91J. 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸甲酯及4-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯：將4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈(22 mg, 0.040 mmol)溶解於約3M HCl/MeOH、MeOAc、CH₂Cl₂溶液[6.3 mL，藉由在0℃下將AcCl (1.3 mL)添加至3/2 CH₂Cl₂/MeOH (5.0 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。在室溫下將所得溶液攪拌12.0 h，然後用MeCN (6 mL)稀釋，並蒸發。將殘餘物吸收於EtOAc (50 mL)中，並

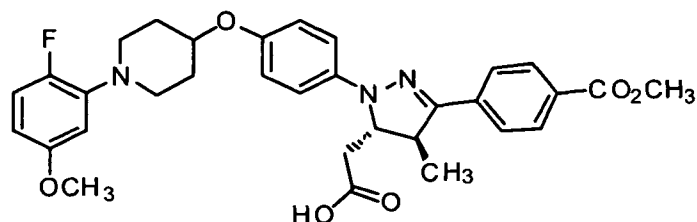
用5% NaHCO₃ (2×30 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。藉由製備型RP-HPLC純化粗物質。將含有較緩慢移動組份之流分合併，用固體NaHCO₃鹼化，並在室溫下部分蒸發，以去除大部分MeCN。用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取剩餘的水性混合物，且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。在真空下乾燥提供呈黃色固體之2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸甲酯(6 mg, 27%產率)：LC-MS [M+H] 557。將含有較快速移動組份之流分合併，用固體NaHCO₃鹼化，並在室溫下部分蒸發，以去除大部分MeCN。用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取剩餘的水性混合物，且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。將濃縮物溶解於1/1 CH₂Cl₂/MeOH (4.0 mL)中，並使其在室溫下靜置7天，以使能夠轉化成較緩慢移動之衍生物。濃縮該溶液，從而得到呈黃色固體之4-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(10 mg, 0.015 mmol, 36.3%產率)：LC-MS [M+H] 590。

實例91：在室溫下向2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸甲酯(6.0 mg, 10 μmol)存於THF (0.4 mL)及水(0.04 mL)中之經攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(0.03 mL, 0.030 mmol)。在室溫下攪拌5.0 h後，使該反應混合物部分蒸發，以去除大部分THF。將剩餘溶液於水(30 mL)與Hex (10 mL)之間分配。藉由逐滴添加1 M HCl來使水層酸化至pH 2，並用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。藉由製備型RP-HPLC純化粗物質(5.5 mg)。將含有期望酸之流分合併，並在室溫下部分蒸發，以去除大部分MeCN。用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取剩餘的水性混合物，且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。在真空下乾燥提供呈黃色固體之期望產

物(3.5 mg, 51.5%產率): HPLC-50% B開始(RT 6.75, 面積% 100); LC-MS [M+H]⁺ 543. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 6.50 (dt, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 16.2, 10.6 Hz, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶劑B開始): RT = 6.75 min, HI: 100%。hGPR40 EC₅₀ = 62 nM。

實例92

2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸TFA

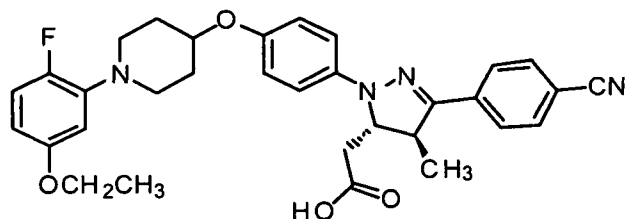


在室溫下向4-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(10 mg, 0.015 mmol)存於THF (0.5 mL)及水(0.04 mL)中之經攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(0.03 mL, 0.03 mmol)。在室溫下攪拌2.4 h後, 將該混合物冷卻至0°C, 並用1 M HCl (0.04 mL)酸化。將水性混合物在CH₂Cl₂ (40 mL)與水(15 mL)之間分配。藉由逐滴添加1M HCl來將水層pH調整至2, 且振盪雙相混合物。收集有機層, 且用CH₂Cl₂ (2×10 mL)萃取水層。將合併之有機層乾燥(Na₂SO₄), 並蒸發。藉由製備型RP-HPLC純化粗物質(8 mg)。將含有期望酸之流分合併, 並在室溫下部分蒸發, 以去除大部分MeCN。用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取剩餘的水性混合物, 且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。在真空下乾燥提供呈黃色固體之2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1*S*

(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸TFA (5.0 mg, 49.0%產率) : LC-MS [M+H] 576. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.58 (dt, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (dd, *J* = 16.3, 2.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 16.3, 10.4 Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). 分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶劑B開始) : RT = 7.28 min, HI : 99%. hGPR40 EC₅₀ = 139 nM.

實例93

2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸



93A. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-醇 : 在160°C下在微波反應器中將六氫吡啶-4-醇(607 mg, 5.88 mmol)、4-乙氧基-1,2-二氟苯(0.4 mL, 2.83 mmol)、吡啶(0.6 mL)及DMSO (1.2 mL)之混合物加熱20 h。然後, 將該混合物在1/4 Hex/EtOAc (50 mL)與2% NaHCO₃ (30 mL)之間分配。將有機層用2% NaHCO₃ (2×20 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。經由矽膠層析(3/2 Hex/EtOAc)純化得到呈無色油狀物之期望產物(222 mg, 32.1%產率) : LCMS [M+H] 240。

93B. 4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈 : 在室溫下向4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡

唑-3-基)苯甲腈(310 mg, 0.970 mmol)、1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-醇(368 mg, 1.492 mmol)及三苯基膦(420 mg, 1.585 mmol)存於THF (5.8 mL)中之經攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(375 mg, 1.596 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌25 h，且然後濃縮。藉由兩次連續層析(SiO_2 ，首先95/5 CHCl_3 /乙醚，且然後4/1至3/2 Hex/EtOAc)純化殘餘物，從而得到呈黃色油狀物之期望產物(390 mg, 74.0%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 538。

93C. 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸甲酯：將4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(389 mg, 0.716 mmol)溶解於約2.5 M HCl/MeOH 、 MeOAc 、 CH_2Cl_2 溶液[36.6 mL，藉由在0°C下將 AcCl (6.6 mL)添加至3/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30.0 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。在室溫下將所得溶液攪拌6.5 h，且然後蒸發至約5 mL之體積。將油狀剩餘物自 MeOH (2×20 mL)汽提，吸收於 EtOAc (100 mL)中，並用5% NaHCO_3 (2×50 mL)及飽和 NaCl (40 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。經由矽膠層析純化提供呈黃色油狀物之期望產物(75 mg, 18%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 571。

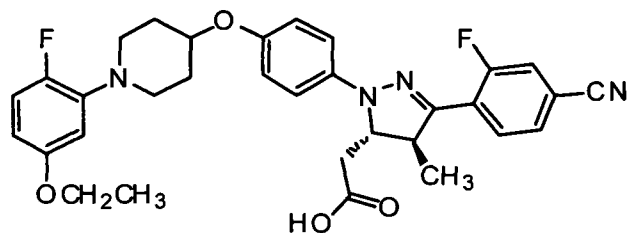
實例 93：在室溫下向2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸甲酯(17 mg, 0.03 mmol)存於THF (0.9 mL)及水(0.09 mL)中之經攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(0.09 mL, 0.09 mmol)。在室溫下攪拌4.5 h後，使該反應混合物部分蒸發，以去除大部分THF。將剩餘混合物在水(50 mL)與Hex (15 mL)之間分配。藉由逐滴添加1 M HCl 來使水層酸化至pH 2，且然後用 CH_2Cl_2 (3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。在真空下乾燥殘餘物，從而提

供呈黃色固體之期望產物(16.7 mg, 92%產率): LC-MS [M+H] 557。

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 16.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 16.3, 10.5$ Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 0%溶劑B開始): RT = 8.23 min, HI: 98%。hGPR40 $\text{EC}_{50} = 82$ nM。hGPR40 IP1 $\text{EC}_{50} = 7$ nM。急性經口葡萄糖耐受性: 在0.3 mg/kg下-56%。

實例94

2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸



94A. 自3-氟-4-甲醯基苯甲腈遵循用於製備4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(91G)之程序製備4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-3-氟苯甲腈: LC-MS [M+H] 335。

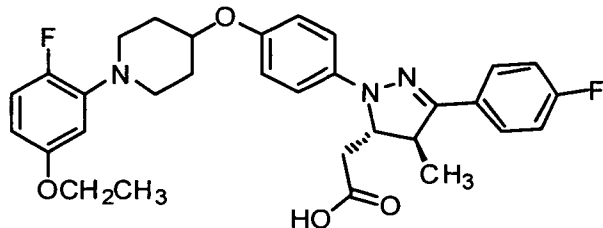
自4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)-3-氟苯甲腈遵循針對實例93之程序製備實例94 (黃色固體, 11.7 mg), 但最終酸之純化係藉由該反應混合物之酸化、利用 CH_2Cl_2 之萃取及層析(SiO_2 , 95/5 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$)來達成。LC-MS [M+H] 575。

^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.2$,

1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (dd, $J = 12.4, 8.8$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (dt, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 10.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 16.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 16.3, 10.3$ Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) 。 1.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 分析型HPLC (Zorbax方法, 0%溶劑B開始): RT = 8.16 min, HI: 100%。hGPR40 $EC_{50} = 59$ nM。

實例95

2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸



95A. 自4-氟苯甲醛及(4-溴苯基)肼遵循用於製備4-((4*S*,5*S*)-5-(氟基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)苯甲腈(實例91G)之程序製備2-((4*S*,5*S*)-1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙腈。LC-MS $[M+H]$ 372、374。

95B. 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙腈: 向2-((4*S*,5*S*)-1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙腈(511 mg, 1.373 mmol)存於DMF (15 mL)中之經攪拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜戊硼烷) (558 mg, 2.196 mmol)、乙酸鉀(404 mg, 4.12 mmol)及1,1'-雙(聯苯膦基)二茂鐵二氯化鈣(II)二氫甲烷錯合物(56.5 mg, 0.069 mmol)。利用氬氣將所得反應混

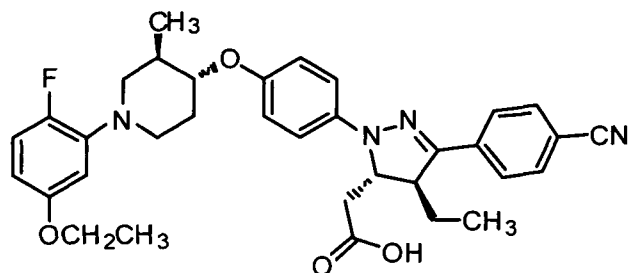
合物吹掃三次，且然後加熱至80℃。在此溫度下攪拌過夜後，將該反應混合物冷卻至室溫，用水稀釋，並用CH₂Cl₂萃取。將合併之有機萃取物用飽和NaCl洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，並經由矽膠層析純化，從而提供呈淡黃色固體之期望產物(447 mg，72.2%產率)。LC-MS [M+H] 420。

95C. 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氟苯基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈：在室溫下經2 min向2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈(447 mg, 0.991 mmol)存於乙酸乙酯(10.0 mL)中之經攪拌溶液中添加30%過氧化氫(3.04 mL, 29.7 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌5 h。此時，將該反應混合物冷卻至0℃，並藉由緩慢添加亞硫酸鈉水溶液來淬滅。將該水性混合物用水稀釋，並用CH₂Cl₂萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，並經由矽膠層析(0%至60% EtOAc/Hex)純化，從而提供呈黑色固體之期望產物(226 mg，73.7%產率)：LC-MS [M+H] 310。

自2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氟苯基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙腈遵循針對實例93之程序製備實例95 (淡黃色固體，10 mg)。將所得TFA鹽用當量量之LiOH處理，用水稀釋，且藉由逐滴添加1 M HCl來將該水性混合物之pH調整至2。用CH₂Cl₂萃取該水性混合物，且將有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。LC-MS [M+H] 550。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (m, 2H), 7.09 (m, 4H), 6.92 (m, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.99 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.84 (dd, *J* = 16.0, 2.9 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 16.0, 10.5 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法，0%溶劑B開始)：RT = 8.81 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 108 nM。

實例99

2-((4*S*,5*S*)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-5-基)乙酸



99A. (*E*)-戊-2-烯酸酐：向(*E*)-戊-2-烯酸(5 g, 48.9 mmol)存於CH₂Cl₂ (50 mL)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(6.82 mL, 48.9 mmol)。利用氬氣吹掃所得溶液，且然後冷卻至0°C。以份形式緩慢添加三光氣(2.90 g, 9.79 mmol)，且在完成添加後，使所得混合物升溫至室溫，並在氬氣下攪拌過夜。藉由將氮吹至該反應混合物上來去除溶劑，且將殘餘白色固體吸收於EtOAc (20 mL)中。過濾所得懸浮液，且用Et₂O沖洗濾餅。濃縮合併之濾液，從而提供呈橙色液體之期望產物(5.10 g，定量產率)：LC-MS [M+Na] 205。

99B. (*S,E*)-3-(戊-2-烯醯基)-4-苯基噁唑啉-2-酮：在-20°C下向(*S*)-4-苯基噁唑啉-2-酮(3.8 g, 23 mmol)、氯化鉀(1.017 g, 24 mmol)及三乙胺(4.32 mL, 31 mmol)存於THF (50 mL)中之明亮懸浮液中逐滴添加(*E*)-戊-2-烯酸酐(5.09 g, 27.9 mmol)。完成添加後，去除冷浴，且使該混合物升溫至室溫。在室溫下將該混合物攪拌2.5天，且用EtOAc稀釋所得黏稠懸浮液。相繼用0.2M HCl、飽和NaHCO₃、水和飽和NaCl洗滌該混合物。將有機層乾燥(Na₂SO₄)並濃縮，從而得到橙色液體，經由矽膠層析將其純化，從而提供呈白色固體之期望產物(4.37 g，76%產率)：LC-MS [M+H] 246。

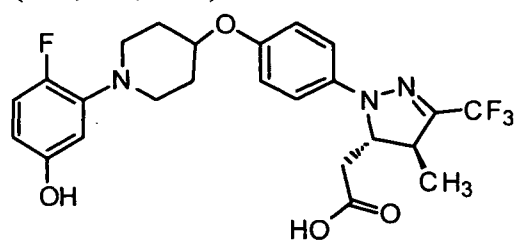
99C. 自(*S,E*)-3-(戊-2-烯醯基)-4-苯基噁唑啉-2-酮遵循用於製備4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-4,5-二氫-1*H*-吡唑-3-基)

苯甲腈(91G)之程序製備4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-4-乙基-1-(4-羥基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈：LC-MS [M+H] 331。

自4-((4*S*,5*S*)-5-(氰基甲基)-4-乙基-1-(4-羥基苯基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-3-基)苯甲腈及(3*R*,4*S*)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇遵循針對實例93之程序製備實例99 (黃色固體，5.0 mg)，但不需要藉由製備型RP-HPLC進行純化：LC-MS [M+H] 585。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 選定峰) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91, 1H, 重疊), 6.53 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 15.8, 3.0 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H, 重疊), 2.39 (dd, *J* = 15.8, 10.4 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法，50%溶劑B開始)：RT = 8.47 min, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 25 nM。hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM。

實例102

2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-羥基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸



102A. 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-羥基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1*H*-吡啶-5-基)乙酸乙酯：向EtOH (0.86 mL)之溶液中添加乙醯氯(0.18 mL, 2.6 mmol)，以生成無水HCl。添加後，將該混合物升溫至室溫，且添加2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-

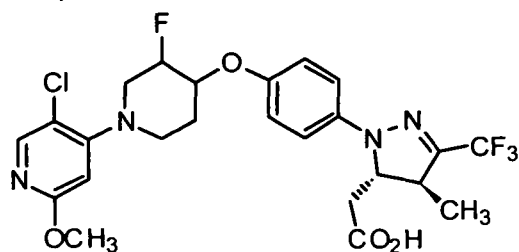


4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸(實例1, 0.044 g, 0.086 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌1.5 h。將該反應混合物蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於CH₂Cl₂ (0.6 mL)中, 並冷卻至-78℃, 且添加BBr₃ (0.8 mL, 8.46 mmol)。將該反應混合物攪拌2 h, 並升溫至-40℃過夜。將該反應溶液傾倒於冰上, 且30 min攪動後, 用乙酸乙酯萃取該混合物。將有機層用洗滌鹽水, 經MgSO₄乾燥, 過濾並蒸發, 從而得到85 mg之黃色油狀物, 經由二氧化矽層析將其純化, 從而得到25 mg呈澄清油狀物之期望產物。對於C₂₆H₂₉F₄N₃O₄, 分析計算值: 523.21, LCMS實驗值[M+H] = 524.1。

實例102: 向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羥基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸乙酯(0.01 g, 0.019 mmol)存於乙腈(0.3 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(3 mg, 0.1 mmol), 且將該混合物攪拌1 h。用乙腈及1 N HCl稀釋該反應混合物, 且經由製備型逆相HPLC純化該混合物。蒸發含有產物之流分, 以去除乙腈。用CH₂Cl₂將水層萃取2×。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 且傾倒出有機層。蒸發該溶液, 從而得到8 mg之白色發泡體, 將其再溶解於乙腈及3 M HCl (水溶液)中。將該混合物攪拌5 min, 然後蒸發, 並置於幫浦上過夜, 從而得到8 mg呈白色固體之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羥基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸。對於C₂₄H₂₅F₄N₃O₄, LCMS分析計算值: 495.18; 實驗值[M+H] = 496.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.61 (br. s., 1H), 7.12 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.70 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.28 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.33 (br. s., 2H), 3.18 (br. s., 1H), 2.58 (dd, J=16.4, 3.3 Hz, 2H), 2.34 (dd, J=16.4, 9.6 Hz, 4H), 1.15 (d, J=7.3 Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法): RT=10.2 min, HI: 98%。hGPR40 EC₅₀ = 190 nM。

實例A1 (異構體1)及(異構體2)

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



A1A. 4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯：

向4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(1.3 g, 5.4 mmol)存於DMF (4 mL)中之溶液中添加氯三甲基矽烷(0.8 mL, 6.53 mmol)，接著添加三乙胺(1.5 mL, 10.89 mmol)。將所得異質混合物升溫至80℃，並攪拌16 h。將經冷卻混合物用己烷(50 mL)稀釋，用飽和NaHCO₃ (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，從而提供呈澄清油狀物之4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5 g, 4.91 mmol, 90%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.08 (m, 5H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.60 (br. s., 1H), 3.77 (q, *J*=2.3 Hz, 2H), 3.42 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.94 (br. s., 2H), 0.04 -0.04 (m, 9H)。

A1B. 3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯：在室溫下經10 min向4-((三甲基矽烷基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5 g, 4.98 mmol)存於乙腈(31 mL)中之溶液中逐份添加SELECTFLUOR[®] (2.1 g, 5.97 mmol)。將該混合物攪拌2 h，然後濃縮至乾燥，並在EtOAc與鹽水之間分配。用EtOAc萃取水層，且將合併之有機相用洗滌鹽水，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，從而提供呈固體之3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(1.2 g, 4.78 mmol, 96%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 - 7.30 (m, 5H), 5.27 - 5.16 (m, 2H), 4.97 - 4.70 (m, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.59 - 3.28 (m, 2H),



2.72 - 2.41 (m, 2H)。

A1C. 3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯：向3-氟-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(880 mg, 3.50 mmol)存於MeOH (7 mL)中之溶液中緩慢添加硼氫化鈉(130 mg, 3.50 mmol)。1 h後，將10% KHSO₄ (10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×30 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮，從而提供3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(870 mg, 3.44 mmol, 98%產率)。對於C₁₃H₁₆FNO₃，LC-MS分析計算值，實驗值[M+H] 253.26 254。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.75 - 4.52 (m, 1H), 4.07 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.04 (m, 2H), 2.22 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 1.93 - 1.63 (m, 2H)。

A1D. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯：在0℃下向3-氟-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(410 mg, 1.62 mmol)存於DCM (1.6 mL)及三乙胺(670 μL, 4.86 mmol)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷基酯(390 μL, 1.70 mmol)。1 h後，將NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×30 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮，從而提供4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(450 mg, 1.224 mmol, 76%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.43 - 4.22 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.24 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02-0.05 (m, 6H)。

A1E. 4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶：利用H₂將4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-甲酸苄基酯(440 mg, 1.20 mmol)及活化碳載Pd (127 mg, 0.120 mmol)存於MeOH (12 mL)中之混合物吹掃30 min，並在氛圍H₂下在室溫下攪拌1 h。將該混

合物藉助CELITE®過濾，用EtOAc (30 mL)及MeOH (30 mL)洗滌，並濃縮，從而提供呈澄清油狀物之4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶(270 mg, 1.157 mmol, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 - 4.27 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J*=13.1, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 1H), 1.73 - 1.50 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (d, *J*=3.8 Hz, 6H)。

A1F. 4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶：利用氬氣吹掃4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶(194 mg, 0.83 mmol)、4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(185 mg, 0.83 mmol)及Sphos預觸媒(6 mg, 8.3 μmol)存於THF (1.7 mL)中之混合物，且添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(存於THF中之1 M溶液，1 mL, 1.0 mmol)。在70°C下將該反應加熱2 h，且將NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，並乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮。藉由層析純化得到4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(182 mg, 0.49 mmol, 58%產率)。對於C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si，LC-MS分析計算值374.16，實驗值[M+H] 374.9。

A1G. 1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-醇：向4-(4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-氟六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(192 mg, 0.51 mmol)存於THF (1.0 mL)中之混合物中添加TBAF (0.6 mL, 0.61 mmol)。在23°C下將該反應混合物攪拌2 h，且將NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)緩慢添加至該反應混合物中。然後用EtOAc (2×10 mL)萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，並乾燥(Na₂SO₄)，過濾，並濃縮。藉由層析純化得到呈白色發泡體之1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-醇(110 mg，



0.42 mmol，82%產率)。對於 $C_{11}H_{24}ClFN_2O_2$ ，LC-MS分析計算值260.07，實驗值[M+H] 261.0。

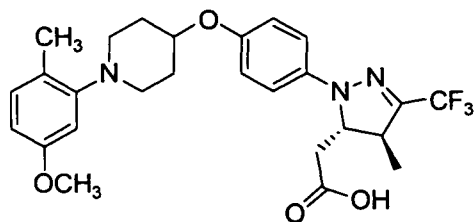
A1H. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：向2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(86 mg, 0.27 mmol)及1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-醇(47 mg, 0.18 mmol)存於甲苯(2.2 mL)中之溶液中添加三丁基磷(75 μ L, 0.29 mmol)。在攪拌的同時，將(E)-二氮烯-1,2-二基雙(六氫吡啶-1-基甲酮) (73 mg, 0.29 mmol)逐份添加至該反應混合物中，且在50°C下將該反應混合物加熱120 min。將該混合物冷卻至室溫，且將6 mL己烷添加至該混合物中，且形成白色固體。過濾該混合物，並濃縮濾液。藉由層析純化產生呈白色發泡體之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(20 mg，0.036 mmol，20%產率)。對於 $C_{25}H_{27}ClF_4N_4O_4$ ，LC-MS分析計算值558.2，實驗值[M+H] 559.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.86 - 4.61 (m, 1H), 4.31 (ddd, $J=10.6, 7.5, 3.6$ Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.41 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=16.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J=16.1, 10.1$ Hz, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

實例A1 (異構體1)及(異構體2)：在室溫下向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(18 mg, 0.032 mmol)存於THF (0.3 mL)及水(30 μ L)中之經攪拌溶液中添加2 N LiOH溶液(40 μ L, 0.081 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌16 h。然後，在0°C下添

加1 N HCl (80 μ L, 0.081 mmol)達pH = 4至5，接著升溫至室溫。蒸發溶劑，且將殘餘物用EtOAc萃取3次。將有機部分經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由對掌性製備型SFC分離非鏡像異構體，從而提供呈單一立體異構體之實例A1異構體1及異構體2。實例A1異構體1：(白色固體，5 mg)。對於C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄，LC-MS分析計算值544.2，實驗值[M+H] 545.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.03 (s, 1H), 7.20 - 6.97 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 3.19 (dt, *J*=12.4, 7.3 Hz, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 3H)。HPLC (正交法，50%溶劑B開始)：RT = 9.2 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 184 nM。實例A1異構體2：(白色固體，5 mg)。對於C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄，LC-MS分析計算值544.2，實驗值[M+H] 545.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.03 (s, 1H), 7.15 - 6.92 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.92 - 4.58 (m, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.08 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.84 (dd, *J*=8.7, 3.9 Hz, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H)。HPLC (正交法，50%溶劑B開始)：RT = 9.1 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 218 nM。

實例A2

2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-基氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



A2A. 1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-酮。向圓底燒瓶中添加5-甲氧基-2-甲基苯胺(265 mg, 1.93 mmol)、K₂CO₃ (40 mg, 0.29

mmol)及乙醇(2.5 mL)。在100℃下經20 min向此混合物中添加1-苄基-1-甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-鎘碘鹽(960 mg, 2.9 mmol)存於水(1 mL)中之漿液，且繼續攪拌及加熱1 h。將該溶液冷卻至室溫，且然後將其用CH₂Cl₂ (2×20 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(20 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。經由二氧化矽層析純化殘餘物，從而得到呈澄清油狀物之1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-酮(120 mg, 0.55 mmol, 28%產率)。對於C₁₃H₁₇NO₂，LC-MS分析計算值：219.1，實驗值[M+H] 220.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (t, *J*=6.1 Hz, 4H), 2.63 (t, *J*=6.1 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H)。

A2B. 1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-醇。向圓底燒瓶中添加1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-酮(110 mg, 0.49 mmol)、THF (2 mL)及NaBH₄ (19 mg, 0.49 mmol)，且在室溫下將該溶液攪拌30 min。用水(1 mL)使該反應淬滅，且將該混合物在EtOAc (30 mL)與水(15 mL)之間分配。將有機層分離，用鹽水(10 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。經由二氧化矽層析純化粗產物，從而得到呈澄清油狀物之1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-醇(95 mg, 0.43 mmol, 87%產率)。對於C₁₃H₁₉NO₂，LC-MS分析計算值：221.3，實驗值[M+H] 222.2。¹H NMR (500 MHz, 氫仿-d) δ 7.09 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.27 - 2.23 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.75 (dtd, *J*=12.7, 9.3, 3.7 Hz, 2H), 1.48 (br. s., 1H)。

A2C. 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-基氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯。向圓底燒瓶中添加1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-醇(35 mg, 0.16 mmol)、2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-5

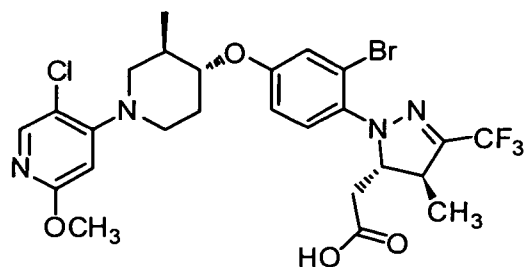
吡啶-5-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.16 mmol)、甲苯(1 mL)、Bu₃P (0.062 mL, 0.25 mmol)及1,1'-(偶氮二羰基)二六氫吡啶(63.8 mg, 0.253 mmol)。於65°C下將該反應混合物攪拌1 hr。將該反應溶液冷卻，並用庚烷稀釋。過濾該混合物，並濃縮濾液。經由矽膠層析純化殘餘物，從而得到呈澄清油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(45 mg, 0.087 mmol, 55%產率)。對於C₂₇H₃₂F₃N₃O₄，LC-MS分析計算值：519.2，實驗值[M+H] 520.2。

實例A2：向圓底燒瓶中添加2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(45 mg, 0.087 mmol)、2 M LiOH (0.26 mL, 0.52 mmol)及THF (1 mL)。在室溫下將該反應溶液攪拌1.5 h，且用1 N HCl使該溶液酸化至pH <4。用EtOAc (10 mL)萃取該混合物。用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌有機層，且然後將其經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物，從而得到2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸(31 mg, 0.062 mmol, 71%產率)。對於C₂₆H₃₀F₃N₃O₄，LC-MS分析計算值：505.2，實驗值[M+H] 506.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.99 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 6.59 (br. s., 1H), 6.55 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=3.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.05 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J*=9.9 Hz, 2H), 2.66 (dd, *J*=16.2, 3.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。hGPR40 EC₅₀ = 161 nM。

實例A3

2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六

氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸



A3A. (4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶：在室溫下向((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇(1G, 285 mg, 0.845 mmol)及咪啉(151 mg, 2.198 mmol)存於二氯甲烷(2.7 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基二甲基矽烷基氯(171 mg, 1.10 mmol)存於CH₂Cl₂ (1.4 mL)中之溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌19 h。於此時間後，將該混合物用EtOAc (70 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×30 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。粗物質之層析(SiO₂，9/1Hex/乙醚)提供呈無色油狀物之(4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶(351 mg，92%產率)：LC-MS [M+H] 451, 453.

A3B. (4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶：將含有(4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶(351 mg, 0.778 mmol)、雙(戊醯)二硼(230 mg, 0.897 mmol)及乙酸鉀(232 mg, 2.340 mmol)存於DMF (1.4 mL)中之懸浮液之燒瓶排空，並用氬氣回填。將[1,1-雙(聯苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)與二氯甲烷(32 mg, 0.039 mmol)之錯合物添加至懸浮液中，且在氬氣下藉由超音波輻照使該混合物脫氣5 min。將該混合物加熱至80℃，並在此溫度下攪拌6.0 h。

此時，使該反應混合物冷卻至室溫，同時再攪拌12 h。藉助CELITE®過濾該反應混合物，且用EtOAc (80 mL)沖洗濾餅。將合併之濾液及沖洗液用10% Na₂CO₃ (2×40 mL)、水(40 mL)及飽和NaCl (40 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並蒸發。在室溫下向殘餘物及咪唑(116 mg, 1.69 mmol)存於CH₂Cl₂ (2.1 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基二甲基矽烷基氯(132 mg, 0.85 mmol)存於CH₂Cl₂ (1.1 mL)中之溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌14 h，且然後用EtOAc (80 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×40 mL)及飽和NaCl (40 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。對粗物質進行層析(SiO₂，95/5至9/1 Hex/乙醚)，從而提供呈無色油狀物之(4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑(318 mg, 82%產率)：LC-MS [M+H] 499。

A3C. 4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)苯酚：在室溫下向(4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑(227 mg, 0.455 mmol)存於EtOAc (2.0 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加30%過氧化氫(0.7 mL, 6.85 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌21 h。於此時間後，將該混合物冷卻至0℃，並用10% Na₂S₂O₃ (11 mL)處理。在室溫下將所得水性混合物攪拌2 h，且然後用EtOAc (3×40 mL)萃取。將有機萃取物用飽和NaCl (20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。粗殘餘物之層析(SiO₂，7/3 Hex/EtOAc)提供呈白色固體之4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-1-基)苯酚(156 mg, 88%產率)：LC-MS [M+H] 389。

A3D. 3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯酚：在0°C下向4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯酚(44.5 mg, 0.115 mmol)存於CH₂Cl₂ (2.3 mL)中之經攪拌溶液中以三份添加溴化過溴化吡啶鎘(41 mg, 0.115 mmol)。該溶液在添加一份後變成紫色，並對其進行攪拌，直至其變回澄清為止，然後添加下一份。在添加最後一份後，攪拌該反應混合物直至消色為止，且然後用10% Na₂S₂O₃ (4.0 mL)淬滅。使該水性混合物升溫至室溫，並攪拌30 min。將最終混合物在EtOAc (50 mL)與水(10 mL)之間分配。將有機層用5% NaHCO₃ (2×30 mL)和飽和NaCl (20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。在室溫下向殘餘物存於CH₂Cl₂ (0.5 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基二甲基矽烷基氯(32 mg, 0.206 mmol)存於CH₂Cl₂ (0.25 mL)中之溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌7.3 h。此時，添加其他咪啉(28 mg, 0.407 mmol)以及第三丁基二甲基矽烷基氯(32 mg, 0.206 mmol)存於二氯甲烷(0.25 mL)中之溶液，並在室溫下再繼續攪拌11 h。將該混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，並用飽和NaHCO₃ (2×20 mL)及飽和NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。向所得殘餘物存於DMF (0.45 mL)中之溶液中添加水(0.05 mL)，接著添加碳酸銨(30 mg, 0.092 mmol)。所得黃色溶液將攪拌在室溫下26 h。於此時間後，將該溶液用醚(40 mL)稀釋，並用飽和NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發，且對粗物質進行層析(SiO₂, 4/1 Hex/EtOAc)，從而得到異構體芳基溴之混合物(30 mg)。藉由層析分離此異構體混合物(SiO₂, 96/4 CHCl₃/乙醚)，從而提供呈無色油狀物之3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯酚(11 mg, 14.21%產率)：LC-MS [M+H] 467、469。

A3E. 4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶：在室溫下向3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯酚(10.2 mg, 0.022 mmol)、(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(81I, 11 mg, 0.042 mmol)及三苯基膦(13 mg, 0.049 mmol)存於THF (0.2 mL)中之經攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(11 mg, 0.047 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌59 h，且然後蒸發。對殘餘物進行層析(SiO_2 ，96/4 CHCl_3 /乙醚)，從而提供呈無色油狀物之4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(14 mg，66%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 705、707、709。

A3F. ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇：將4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基六氫吡啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶溶解於約1.1 M HCl/MeOH 、 MeOAc 溶液[3.25 mL，藉由在0℃下將 AcCl (0.25 mL)添加至 MeOH (3.0 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。在室溫下使所得溶液靜置12 h。於此時間後，將該溶液用 MeCN (4 mL)稀釋並蒸發。將殘餘物吸收於 EtOAc (40 mL)中，並用5% NaHCO_3 (2×20 mL)及飽和 NaCl (20 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。粗物質之層析(SiO_2 ，4/1至7/3 Hex/EtOAc)提供呈無色油狀物之((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲

醇(9 mg, 82%產率): LC-MS [M+H] 591、593。

A3G. 甲烷磺酸((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯: 在0°C下向((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲醇(9 mg, 0.016 mmol)及甲烷磺醯氯(2 µL, 0.026 mmol)存於CH₂Cl₂ (0.3 mL)中之溶液中添加三乙胺(5 µl, 0.036 mmol)。在0°C下將該混合物攪拌30 min, 並在升溫至室溫的同時攪拌3.0 h。然後, 將該混合物用EtOAc (30 mL)稀釋, 並用飽和NaHCO₃ (2×15 mL)及飽和NaCl (15 mL)洗滌。將EtOAc溶液乾燥(Na₂SO₄), 並蒸發。在真空下乾燥得到呈淡黃色油狀物之甲烷磺酸((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯(10 mg, 97%產率): LC-MS [M+H] 669、671。

A3H. 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈: 向甲烷磺酸((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)甲酯(10 mg, 0.015 mmol)存於DMSO (0.2 mL)中之溶液中添加氰化鉀(2.0 mg, 0.030 mmol)。將該混合物加熱至40°C, 並在此溫度下在氬氣下攪拌8.5 h。此時, 將該混合物冷卻至室溫, 並再攪拌12 h。將該混合物用EtOAc (40 mL)稀釋, 並用飽和NaHCO₃ (2×15 mL)、水(2×15 mL)及飽和NaCl (10 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄), 並濃縮。對粗物質進行層析(SiO₂, 7/3 Hex/EtOAc), 從而得到呈無色油狀物之2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(10 mg, 97%產率): LC-MS [M+H] 669、671。

基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(7 mg, 78%產率)：LC-MS [M+H] 600、602。

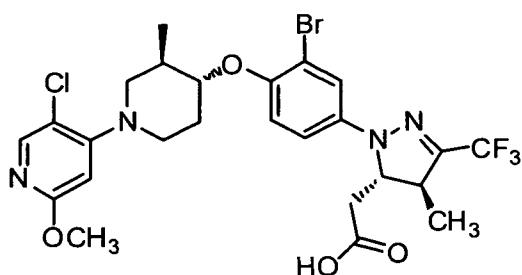
A3I. 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：將2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(7 mg, 0.012 mmol)溶解於約3M HCl/MeOH、CH₂Cl₂、MeOAc溶液[3.8 mL，藉由在0℃下將AcCl (0.8 mL)添加至3/2 CH₂Cl₂/MeOH溶液(3.0 mL)中且然後在室溫下攪拌20 min來製備]中。在室溫下使所得溶液靜置29 h。於此時間後，蒸發該溶液，且自MeOH (2×4 mL)汽提剩餘油狀材料。將殘餘物溶解於約3 M HCl/MeOH、MeOAc溶液[3.8 mL，藉由在0℃下將AcCl (0.8 mL)添加至MeOH (3.0 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。將所得溶液加熱至40℃，且在此溫度下使其靜置23.0 h。於此時間後，將該溶液將冷卻至室溫，用MeCN (4 mL)稀釋並蒸發。將殘餘物吸收於EtOAc (40 mL)中，並用飽和NaHCO₃ (2×35 mL)及飽和NaCl (30 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。對粗物質進行層析(SiO₂, 4/1 Hex/EtOAc)，從而提供呈無色油狀物之2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(7 mg, 89%產率)：LC-MS [M+H] 633、635。

實例A3：在室溫下向2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(6.5 mg, 10.25 μmol)存於THF (0.5 mL)及水(0.04 mL)中之經攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(0.04 mL, 0.040 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌13.5 h，且然後部分

蒸發以去除大部分THF。將剩餘溶液在水(40 mL)與Hex (15 mL)之間分配。藉由逐滴添加1 M HCl來使水層酸化至pH 2，且然後用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。在真空下乾燥殘餘物，從而提供呈白色固體之2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸(6 mg, 89%產率)：LC-MS [M+H] 619, 621. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.99 (dt, *J* = 4.1, 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 12.2, 9.3 Hz, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法，0%溶劑B開始)：RT = 8.69 min，HI：97%。hGPR40 EC₅₀ = 844 nM。

實例A4

2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙酸



A4A. 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙腈：將含有2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-5-基)乙腈(1I, 645 mg, 1.863 mmol)、雙(戊醯)二硼(560 mg, 2.183 mmol)及乙酸鉀(573 mg, 5.78 mmol)存於DMF (3.4 mL)中之懸浮液之燒瓶排空，

並用氬氣回填。將[1,1-雙(聯苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷(76 mg, 0.093 mmol)之錯合物添加至懸浮液中，且在氬氣下藉由超音波輻照5 min使該混合物脫氣。將該混合物加熱至78℃，並在此溫度下攪拌10.8 h。於此時間後，藉助CELITE®過濾該反應混合物，且用EtOAc (130 mL)沖洗濾餅。用10% Na₂CO₃ (50 mL)、飽和NaHCO₃ (70 mL)、水(70 mL)及飽和NaCl (50 mL)洗滌合併之濾液及沖洗液。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，並蒸發。對粗物質進行層析(SiO₂，4/1至7/3 Hex/EtOAc)，從而提供呈無色油狀物之2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(642 mg, 88%產率)：LC-MS [M+H] 394。

A4B. 2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈：在室溫下向2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(572 mg, 1.455 mmol)存於EtOAc (6.4 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加30%過氧化氫(2.3 mL, 22.52 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌22 h。於此時間後，將該混合物冷卻至0℃，並用10% Na₂S₂O₃ (35 mL)處理。在室溫下將所得水性混合物攪拌2 h，且然後用EtOAc (3x50 mL)萃取。將有機萃取物用飽和NaCl (40 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。粗物質之層析(SiO₂，3/2 Hex/EtOAc)提供呈淡黃色油狀物之2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(391 mg, 94%產率)：LC-MS [M+H] 284。

A4C. 2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈：在室溫下向2-((4S,5S)-1-(4-羥基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(179 mg, 0.489 mmol)、(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-醇(81I, 228 mg, 0.881

mmol)及三苯基膦(262 mg, 0.988 mmol)存於THF (2.9 mL)中之經攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(231 mg, 0.984 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌24 h，且然後蒸發。對殘餘物進行層析(SiO_2 230目至400目，96/4 CHCl_3 /乙醚)，從而提供呈無色油狀物之2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(257 mg，87%產率)：LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 600、602。

A4D. 2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：將2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(258 mg, 0.425 mmol)溶解於約3M HCl/MeOH 、 CH_2Cl_2 、 MeOAc 溶液[12.6 mL，藉由在 0°C 下將 AcCl (2.6 mL)添加至3/2 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶液(10.0 mL)中且然後在室溫下攪拌20 min來製備]中。在室溫下使所得溶液靜置18 h。蒸發該溶液，且自 MeOH (2×10 mL)汽提剩餘油狀材料。將殘餘物溶解於約3M HCl/MeOH 、 MeOAc 溶液[12.6 mL，藉由在 0°C 下將 AcCl (2.6 mL)添加至 MeOH (10.0 mL)中且然後在室溫下攪拌30 min來製備]中。將所得溶液加熱至 40°C ，並在此溫度下使其靜置23.0 h。於此時間後，將該溶液冷卻至室溫，用 MeCN (10 mL)稀釋，並蒸發。將殘餘物吸收於 EtOAc (60 mL)中，並用飽和 NaHCO_3 (2×35 mL)及飽和 NaCl (30 mL)洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，並濃縮。對粗物質進行層析(SiO_2 , 4/1 Hex/EtOAc)，從而提供呈白色固體之2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯：2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯

基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙腈(247 mg, 92%產率)：LC-MS [M+H] 633、635。

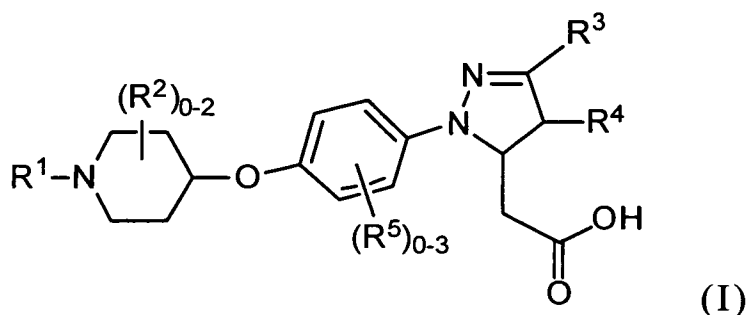
實例A4：在室溫下向2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(44 mg, 0.069 mmol)存於THF (2.0 mL)及水(0.2 mL)中之經攪拌溶液中添加1.0 M氫氧化鋰水溶液(0.2 mL, 0.200 mmol)。在室溫下攪拌4.5 h後，使該反應混合物部分蒸發，以去除大部分THF。將剩餘溶液在水(50 mL)與Hex (15 mL)之間分配。藉由逐滴添加1 M HCl來使水層酸化至pH 2，且然後用CH₂Cl₂ (3×30 mL)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(Na₂SO₄)，並濃縮。在真空下乾燥殘餘物，從而提供呈白色固體之2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基六氫吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氫-1H-吡啶-5-基)乙酸(43 mg, 100%產率)：LC-MS [M+H] 619, 621. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.97 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.02 (dt, *J* = 3.9, 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.5, 3.1 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法，50%溶劑B開始)：RT = 8.55 min，HI：100%。hGPR40 EC₅₀ = 45 nM。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，



或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 獨立地為經0個至3個 R^6 取代之苯基或經0個至3個 R^6 取代之吡啶基；

R^2 在每次出現時獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷基；

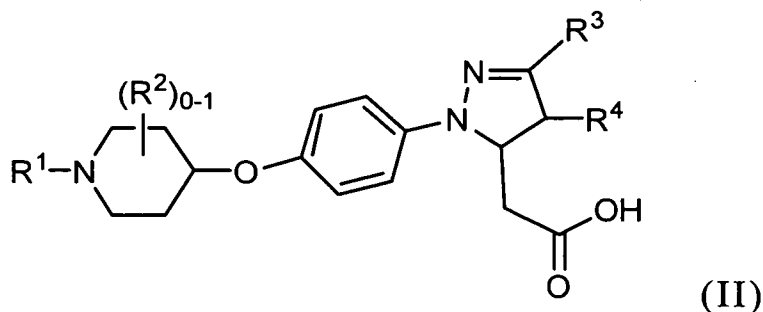
R^3 係獨立地選自： CF_3 、4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C_{1-2} 烷基)-Ph、2-鹵基-4-CN-Ph及嘧啶-2-基；

R^4 獨立地為 C_{1-4} 烷基或環丙基甲基；

R^5 在每次出現時獨立地為鹵素；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：OH、鹵素、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(II)：



或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之化合物，其中：

R^1 獨立地為經0個至3個 R^6 取代之苯基或經0個至2個 R^6 取代之吡啶基；

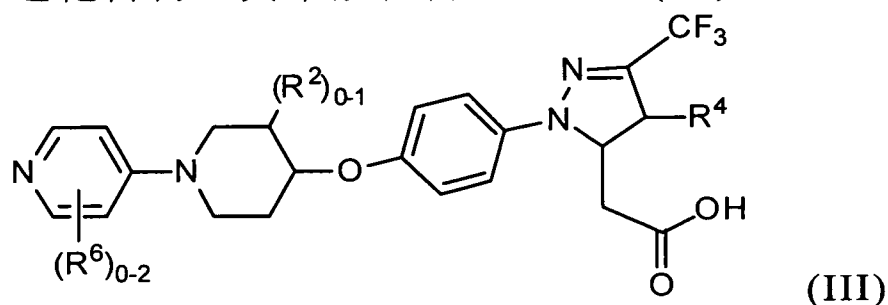
R^2 獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷基；

R^3 係獨立地選自： CF_3 、4-鹵基-Ph、4-CN-Ph、4- $CO_2(C_{1-2}$ 烷基)-Ph、2-鹵基-4-CN-Ph及嘧啶-2-基；

R^4 獨立地為 C_{1-4} 烷基或環丙基甲基；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

4. 如請求項3之化合物，其中該化合物具有式(III)：



或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。

5. 如請求項4之化合物，其中：

R^2 獨立地為鹵素或 C_{1-4} 烷基；

R^4 獨立地為 C_{1-4} 烷基；且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、CN、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

6. 如請求項5之化合物，其中：

R^2 獨立地為 C_{1-4} 烷基；

且

R^6 在每次出現時係獨立地選自：鹵素、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

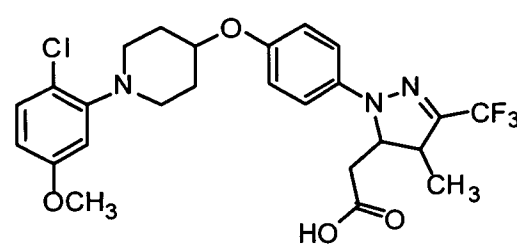
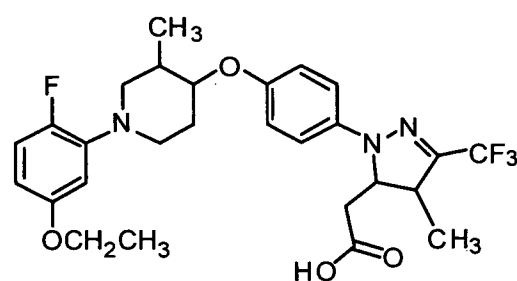
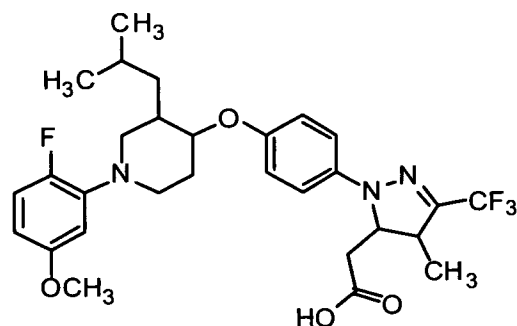
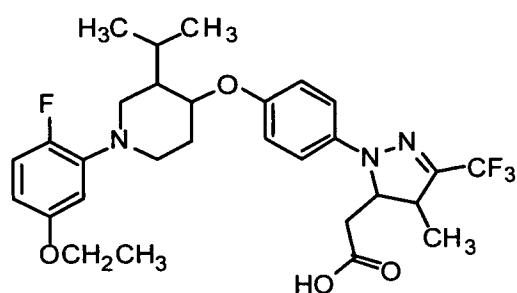
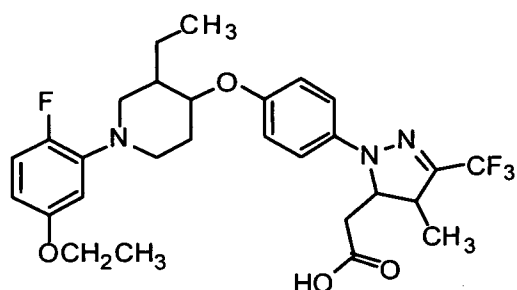
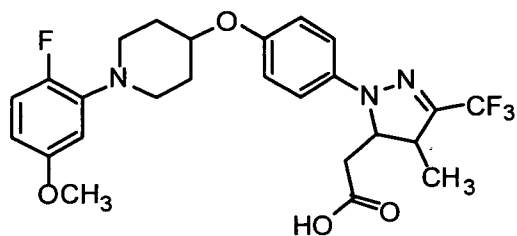
7. 如請求項6之化合物，其中：

R^2 係甲基；

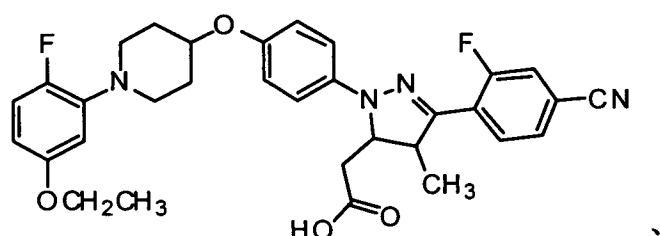
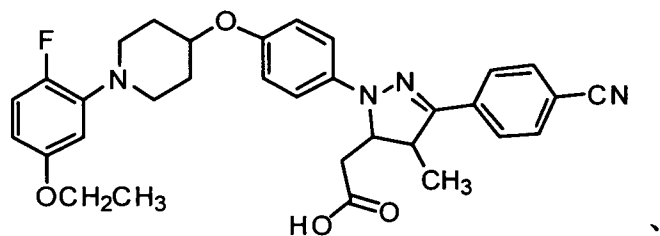
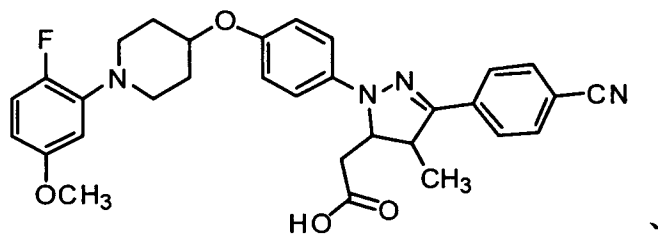
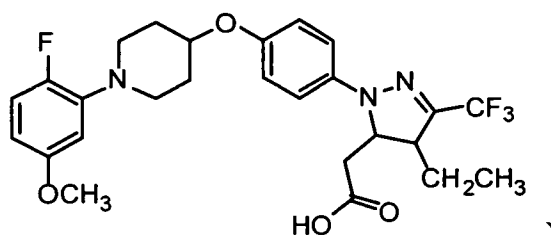
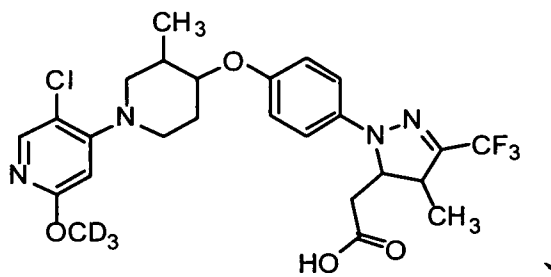
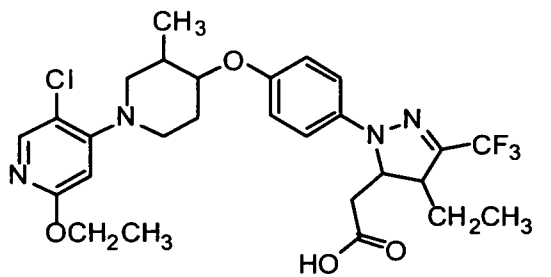
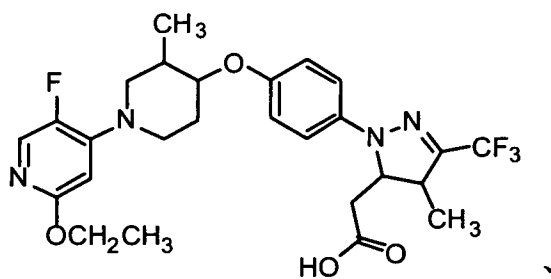
R^4 係甲基；且

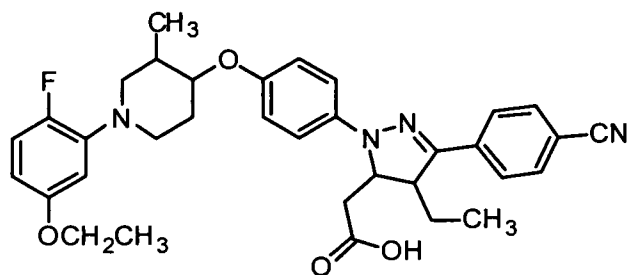
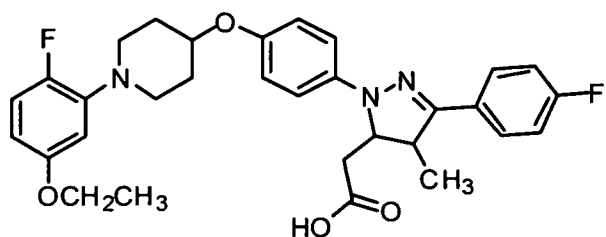
R^6 在每次出現時係獨立地選自：Cl及甲氧基。

8. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

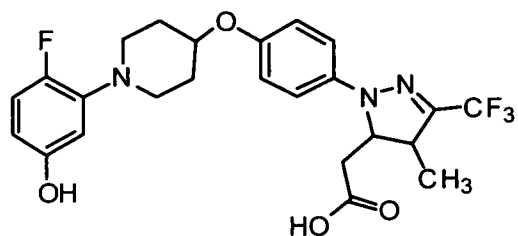








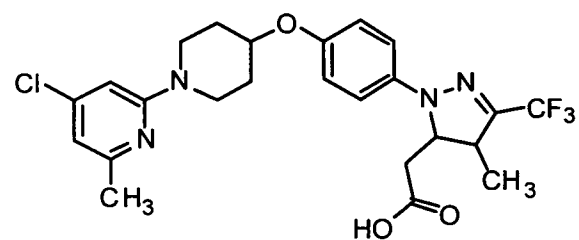
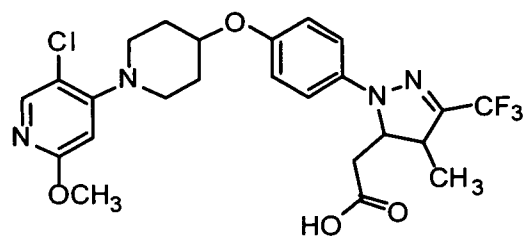
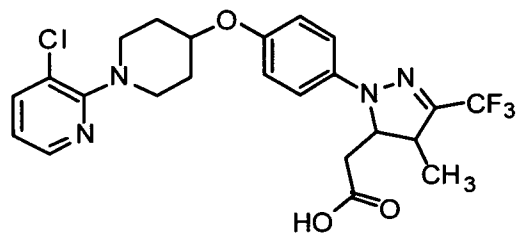
及

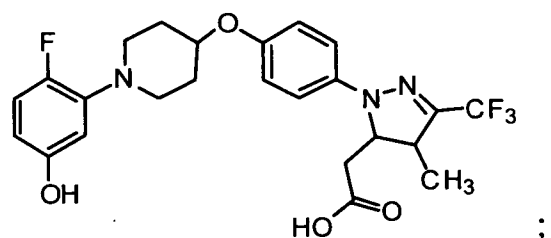
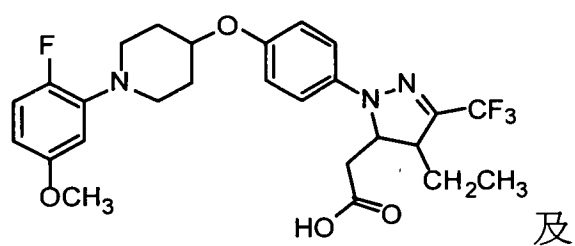
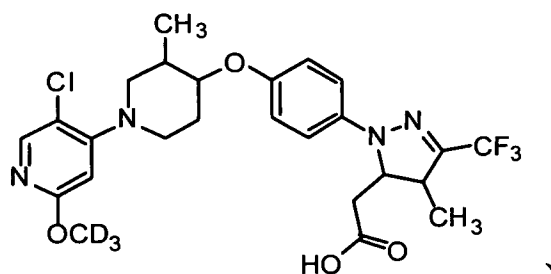
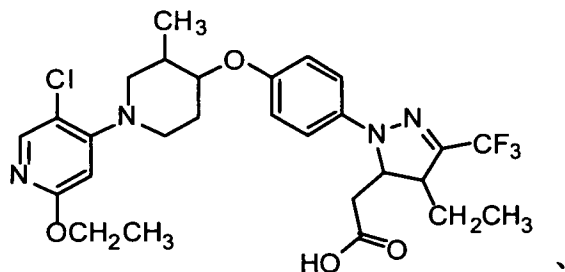
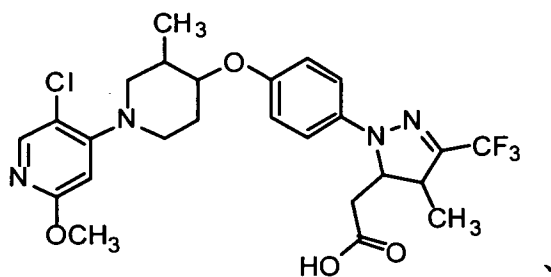


;

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

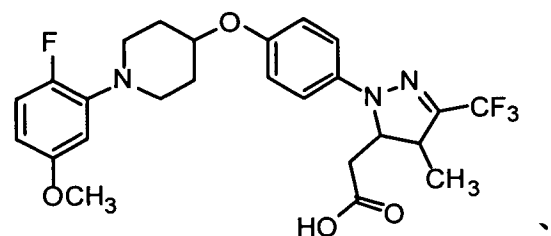
9. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

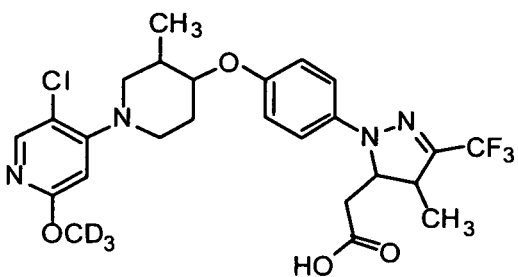
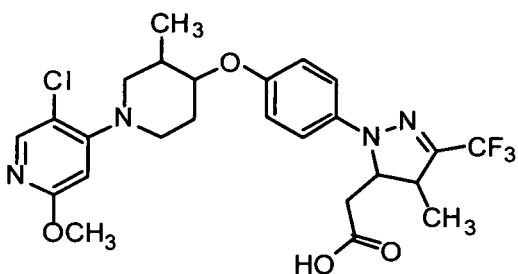
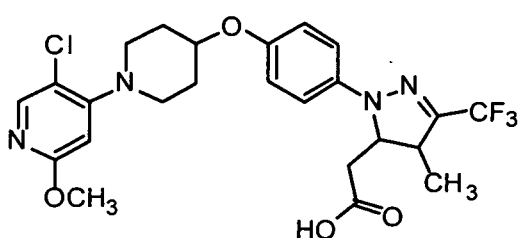
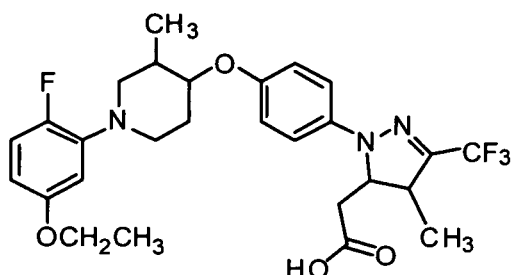
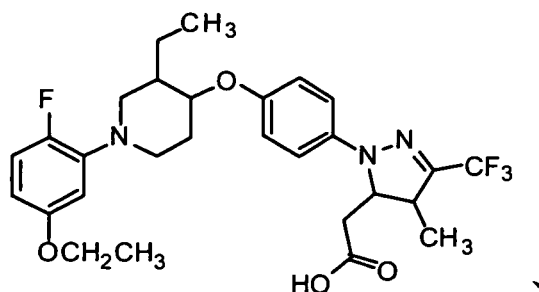




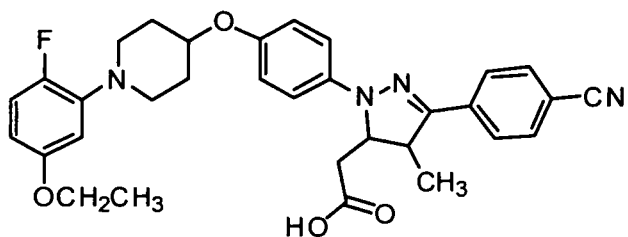
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

10. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：





及



;

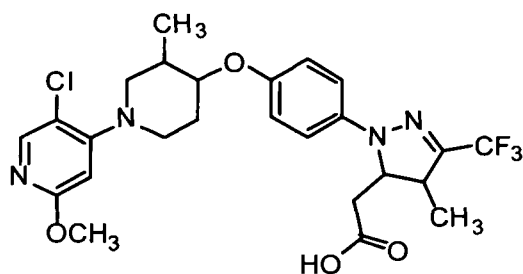
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

11. 如請求項1、2及8至10中任一項之化合物，其用於預防、調節或治療糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、胰島

素抗性、高胰島素血症、視網膜病變、神經病變、腎病變、糖尿病性腎病、急性腎損傷、心腎性症候群、急性冠狀動脈症候群、傷口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心功能異常、鬱血性心臟衰竭、心肌絕血、中風、代謝症候群、高血壓、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂異常 (dislipidemia)、血脂異常 (dyslipidemia)、高血脂、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低的高密度脂蛋白、高的低密度脂蛋白、非心臟絕血、胰臟炎、脂質失調症、神經變性疾病、認知損傷、癡呆、肝病及肝硬化。

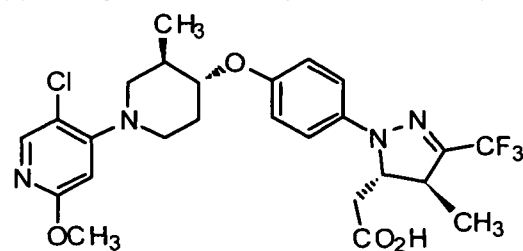
12. 如請求項11之化合物，其中該化合物係與另一治療劑同時、分開或依序使用。

13. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有下式：



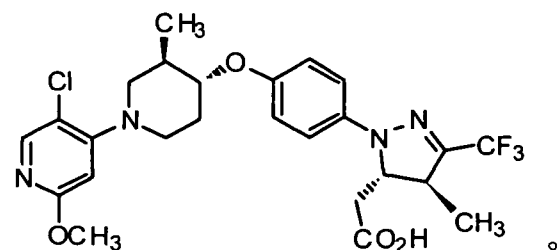
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

14. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽。

15. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有下式：



16. 一種醫藥組合物，其包含：醫藥上可接受之載劑及如請求項1至10中任一項之化合物或其立體異構體、互變異構體或醫藥上可接受之鹽。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他適宜治療劑：抗糖尿病劑、抗高血糖劑、抗高胰島素血症劑、抗視網膜病變劑、抗神經病變劑、抗腎病變劑、抗動脈粥樣硬化劑、抗絕血劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、抗血脂異常劑、抗血脂異常劑、抗高血糖劑、抗高三酸甘油酯血症劑、抗高膽固醇血症劑、抗再狹窄劑、抗胰臟炎劑、降脂劑、厭食劑、記憶增強劑、抗癡呆劑、認知促進劑、食慾抑制劑、心臟衰竭治療劑、外周動脈病治療劑及抗炎劑。
18. 如請求項16之醫藥組合物，其進一步包含二肽基肽酶-IV抑制劑及/或鈉-葡萄糖轉運體-2抑制劑。
19. 一種如請求項15之化合物之結晶形式，其中該結晶形式係N-1形式。
20. 如請求項19之結晶形式，其中該N-1形式的特徵在於實質上等於以下數值之單位晶胞參數：

晶胞尺寸：

$$a = 10.1890(3) \text{ \AA}$$

$$b = 13.4473(6) \text{ \AA}$$

$$c = 18.8524(7) \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

空間群： $P2_12_12_1$

分子/不對稱單元：1

$$\text{密度(計算值)} = 1.391 \text{ g/cm}^3$$

其中該晶體係處於約23℃之溫度下。

21. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其用於製造用以預防、調節或治療以下疾病之醫藥：糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、胰島素抗性、高胰島素血症、視網膜病變、神經病變、腎病變、糖尿病性腎病、急性腎損傷、心腎性症候群、急性冠狀動脈症候群、傷口癒合延遲、動脈粥樣硬化及其後遺症、心功能異常、鬱血性心臟衰竭、心肌絕血、中風、代謝症候群、高血壓、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂異常、血脂異常、高血脂、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低的高密度脂蛋白、高的低密度脂蛋白、非心臟絕血、胰臟炎、脂質失調症、神經變性疾病、認知損傷、癡呆、肝病及肝硬化。
22. 如請求項21之用途，其中該醫藥進一步包含另一治療劑或與其同時、分開或依序使用。

圖式

實例 81 異構體 2 之形式 N-1 之實驗及模擬粉末 X 射線繞射(PXRD)圖案($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)

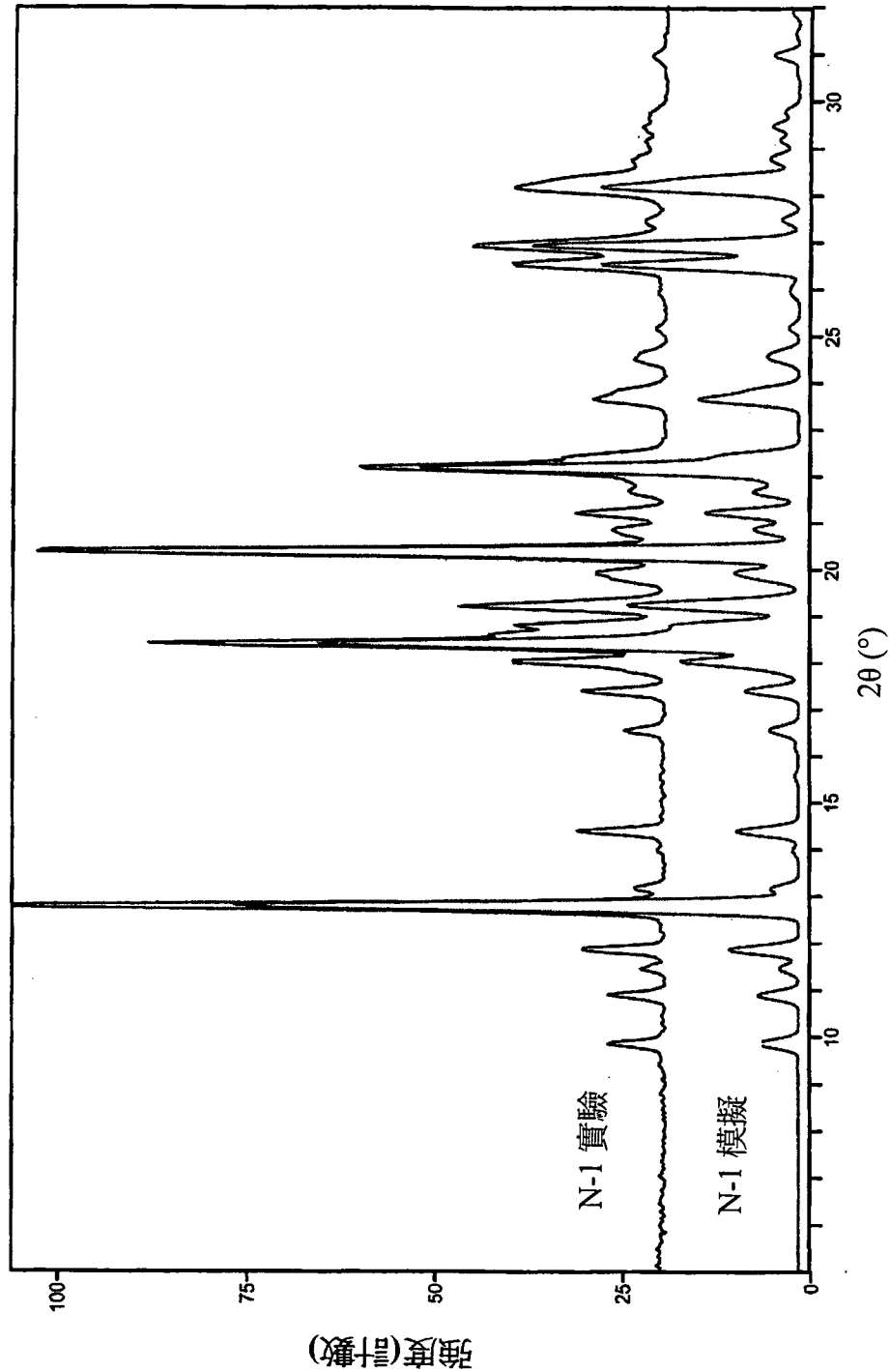


圖 1

實例 81 異構體 2 之形式 N1 之示差掃描量熱法(DSC)溫度記錄圖

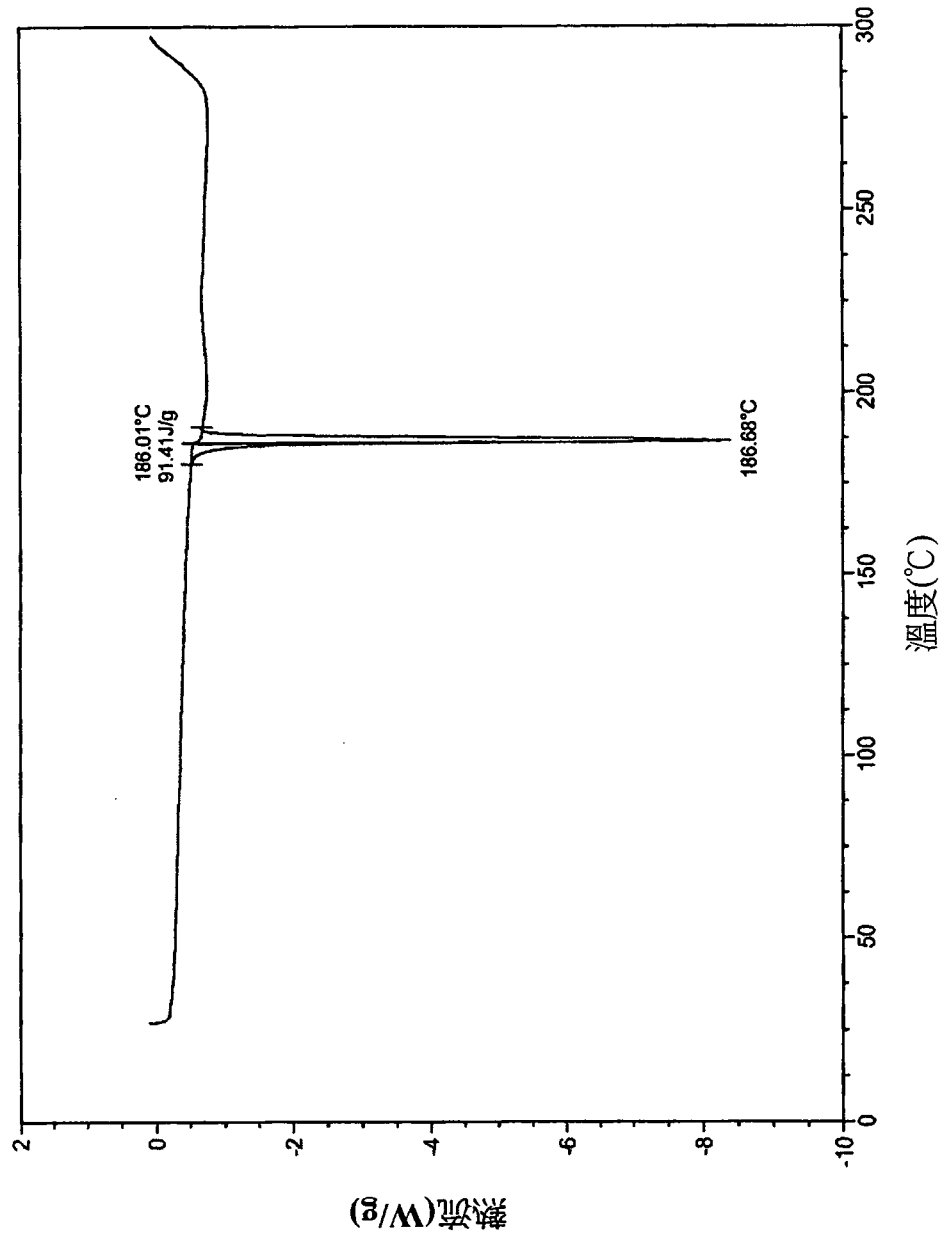


圖 2

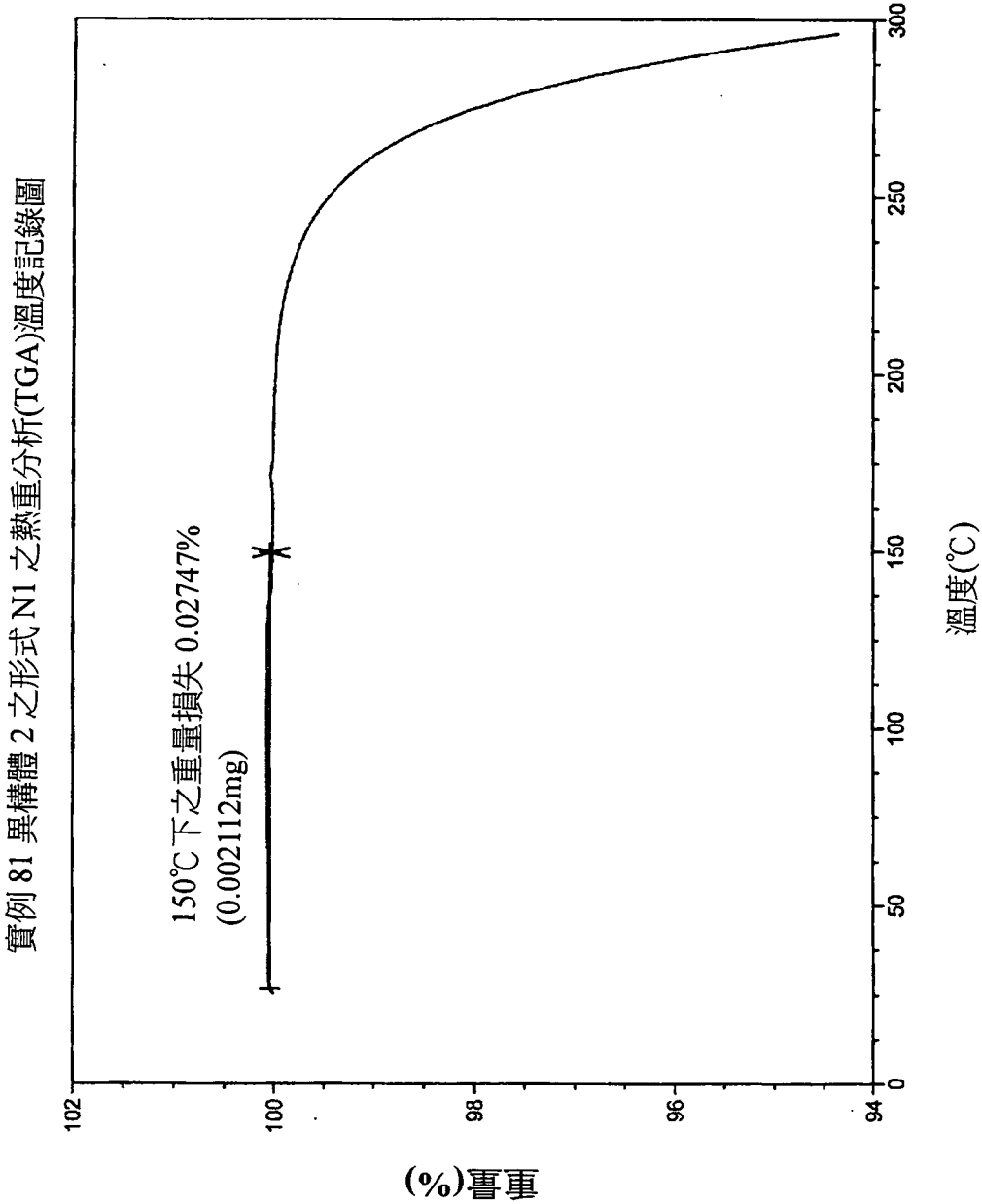


圖 3

實例 81 異構體 2 之形式 N1 之等溫吸濕曲線

吸附/脫附等溫線

●—吸附 1 -●-脫附 1

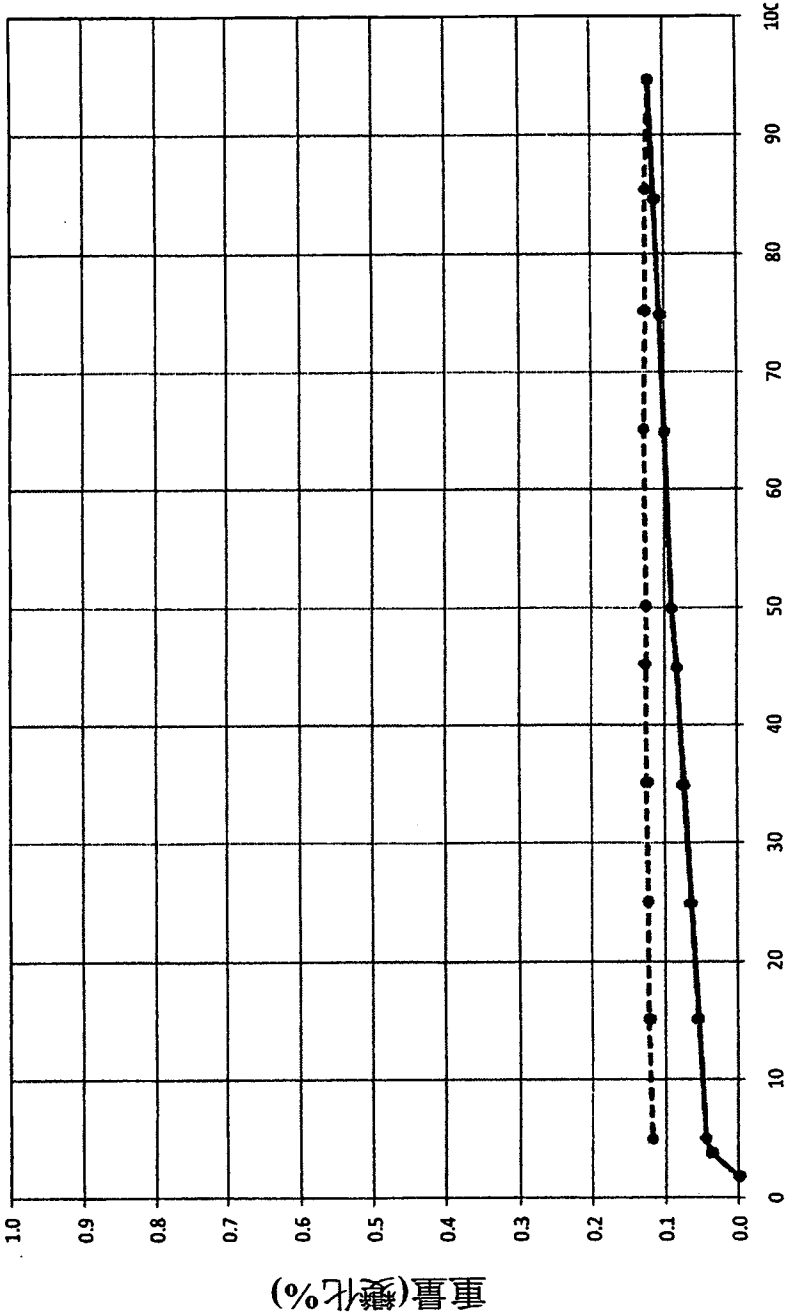


圖 4

來自實例 81 異構體 2 與 BMS DPP4i 之急性組合研究之大鼠葡萄糖波動曲線

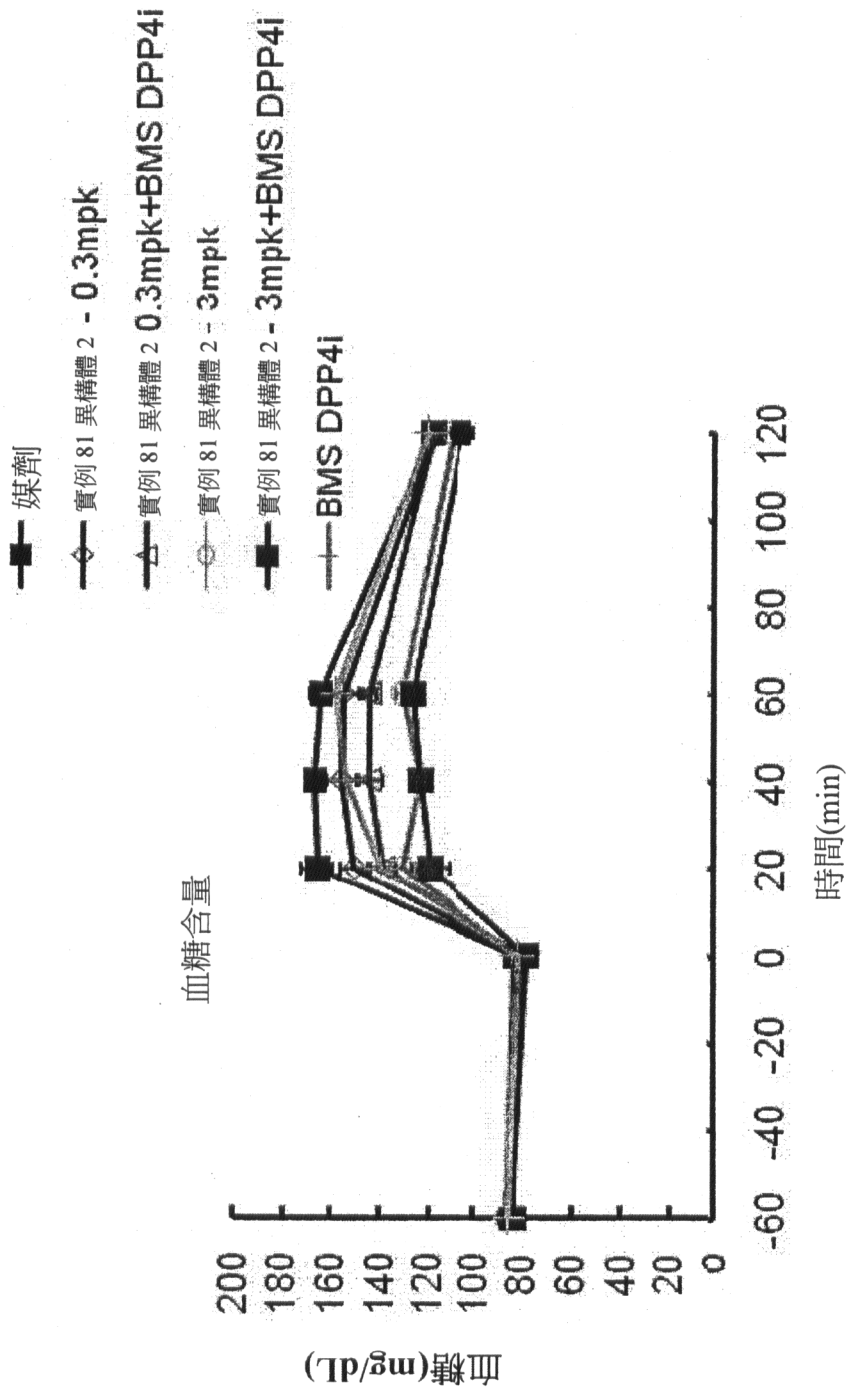


圖 5

來自實例 81 異構體 2 與 BMS DPP4i 之組合研究之在向大鼠投藥後之 GLP-1 血漿含量

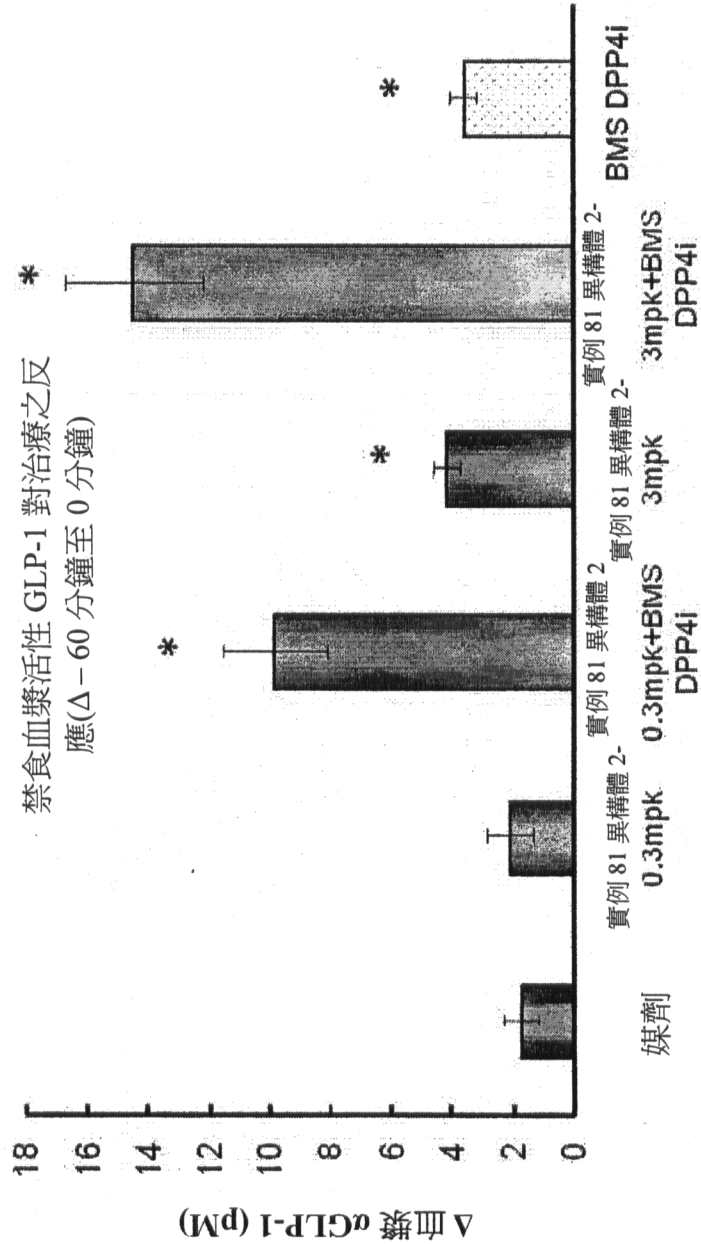


圖 6

*相對於媒劑，-P<0.01