



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200924742

(43)公開日：中華民國98(2009)年6月16日

(21)申請案號：097140805

(22)申請日：中華民國97(2008)年10月24日

(51)Int. Cl.:

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/10/26

日本

2007-279697

(71)申請人：日本煙草產業股份有限公司 JAPAN TOBACCO INC.

日本

(72)發明人： 巖田隆司 SHIMADA, TAKASHI；上野弘資 UENO, HIROSHI；堤一弘 TSUTSUMI, KAZUHIRO；青柳幸一 AOYAGI, KOUICHI；真部知幸 MANABE, TOMOYUKI；佐佐木信也 SASAKI, SHIN-YA；加藤晉 KATOH, SUSUMU

(72)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 247 頁

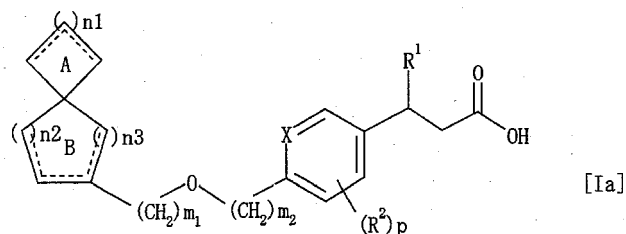
(54)名稱

螺化合物及其醫藥用途

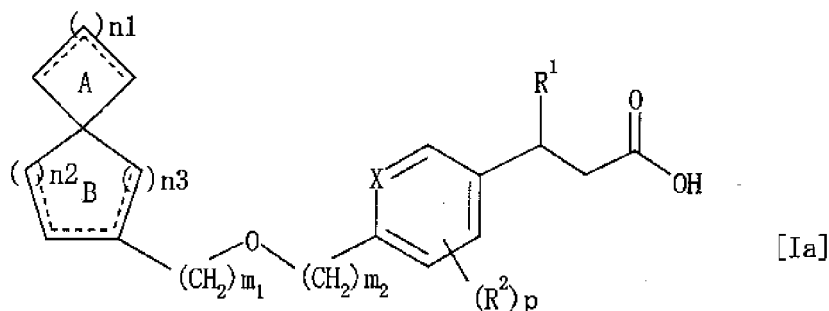
SPIRO COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供下通式[Ia]表示之螺化合物：



其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200924742

(43)公開日：中華民國98(2009)年6月16日

(21)申請案號：097140805

(22)申請日：中華民國97(2008)年10月24日

(51)Int. Cl.:

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/426 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/10/26

日本

2007-279697

(71)申請人：日本煙草產業股份有限公司 JAPAN TOBACCO INC.

日本

(72)發明人： 巖田隆司 SHIMADA, TAKASHI；上野弘資 UENO, HIROSHI；堤一弘 TSUTSUMI, KAZUHIRO；青柳幸一 AOYAGI, KOUICHI；真部知幸 MANABE, TOMOYUKI；佐佐木信也 SASAKI, SHIN-YA；加藤晉 KATOH, SUSUMU

(72)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 247 頁

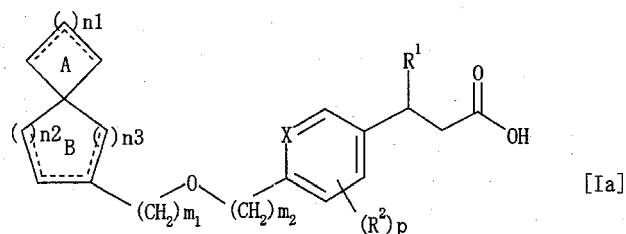
(54)名稱

螺化合物及其醫藥用途

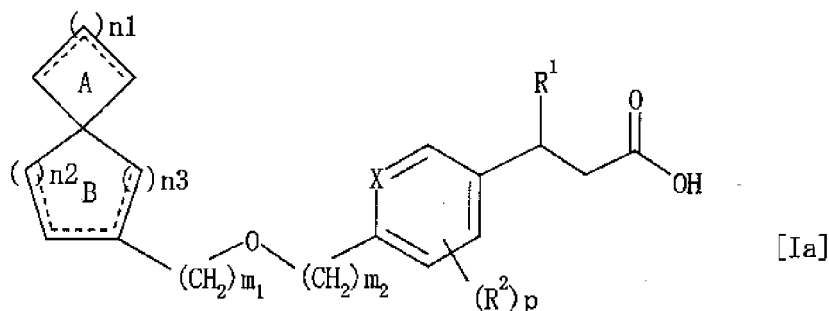
SPIRO COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供下通式[Ia]表示之螺化合物：



其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 GPR40 促效劑活性之螺化合物，其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，含有該螺化合物之醫藥組成物及其醫藥用途。

【先前技術】

糖尿病(DM)是一種特徵為糖和脂質代謝異常的疾病，且有由於異常高血糖濃度(血中葡萄糖濃度)所導致各種特殊病徵的複雜性的風險。世界上患有糖尿病的病患之數目自 2006 年起估計有超過 1.8 億人。

有報導指出糖尿病的起因與環境因素有關，例如除遺傳因素以外的飲食過量、肥胖及缺乏運動。糖尿病主要分類成第 1 型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病(IDDM))及第 2 型糖尿病(非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM))。而大多數病患(約 90%)係受第 2 型糖尿病之苦。

第 1 型糖尿病的特徵是缺乏胰臟中之蘭氏(Langerhans)小島的胰島素分泌 β 細胞，而第 2 型糖尿病則是由於胰臟 β 細胞之對葡萄糖敏感度降低及周邊組織(例如肌肉、脂肪和肝臟)之對胰島素敏感度降低而缺少胰島素分泌之兩種原因所引起。

目前，治療及預防糖尿病係使用運動療法和膳食療法，且亦使用醫藥療法。

現今典型醫藥療法使用包含胰島素療法及口服降血糖劑。口服降血糖劑(OHAs)包含磺醯脲類(SUs)、雙胍類、 α

-葡萄糖苷酶抑制劑類(α GIs)及四氫噻唑衍生物類(TZDs)。

然而，這些藥品具有例如低血糖、肝損害及胃腸疾病之副作用，因此使用這些藥品之有效方法已經被研究並發展。此外，基於新穎機制的治療及預防方法的研究正積極進行中。

G 蛋白偶合性受體(G protein-coupled receptors)(GPCRs)的新進研究致使發現 GPR40(G 蛋白偶合性受體 40)，亦稱為游離脂肪酸受體 1(FFR1)，該受體為具有 7 個穿膜區(transmembrane domains)之蛋白質，且該受體的配位體為游離脂肪酸，特別是中鏈和長鏈脂肪酸。GPR40 已知係在齧齒動物中之胰臟內，特別是胰臟 β 細胞中高度表現。同時，GPR40 在人類腦中以及胰臟 β 細胞亦有表現。

關於 GPR40 之功能，咸知游離脂肪酸(GPR40 之配位體)對胰臟 β 細胞中之 GPR40 作用，因而使 β 細胞依葡萄糖濃度而分泌胰島素。此外，GPR40 基因剔除小鼠(knockout mice)之分析揭示 GPR40 可能涉及肥胖和糖尿病之病理學。

至於 GPR40 相關之疾病，已知有糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常(impaired glucose tolerance)、胰島素抗性、空腹血糖異常(impaired fasting glucose)、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、酮酸中毒、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常(dyslipemia)、高脂蛋白血症、代謝症候群、肥胖症、動脈粥狀硬化等。由於這些原因，故注意到以 GPR40 作為

糖尿病的新標靶。

【發明內容】

(發明所欲解決之問題)

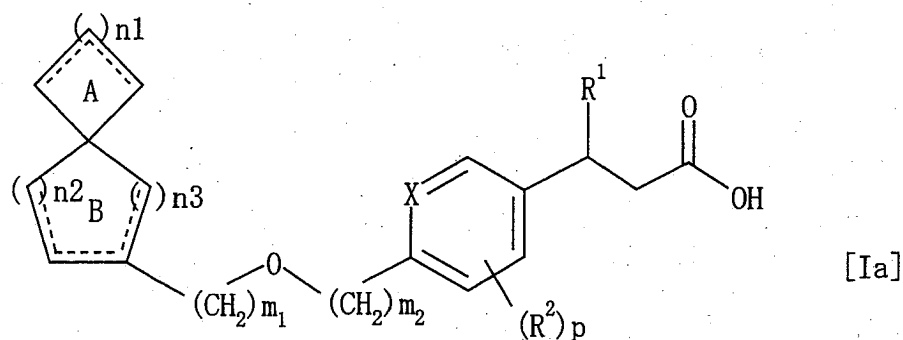
本發明之目的係提供一種用於調節 GPR40 功能之藥劑，特別是，一種作為 GPR40 促效劑用以治療或預防糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常、空腹血糖異常等之藥劑。

(解決問題之手段)

本案發明人已積極進行研究以發展出一種作為 GPR40 促效劑用以治療或預防糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常、空腹血糖異常等之藥劑，並且發現一種具有 GPR40 促效劑活性之螺化合物。基於此等發現，本案發明人已進行更進一步的研究並且完成本發明。

因而，本發明係關於下列者。

1) 一種下通式[Ia]之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物：



(式中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_2-C_6 烯基，

(4) C_2-C_6 炔基，

(5) C_1-C_6 烷氧基，

(6) 羥基 C_1-C_6 烷基，

(7) C_1-C_6 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基，

(8) $-CONR^{11}R^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，

(9) 苯基或

(10) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代；

R^2 為

(1) 鹵原子，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) 羥基或

(4) C_1-C_6 烷氧基；

p 為 0，1，2 或 3；

X 為碳原子或氮原子；

m_1 為 0，1 或 2；

m_2 為 0 或 1；

螺環 AB 可經 1 至 5 個相同或不同的選自下列基團所組成群組之取代基取代：

(1) 羥基，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_1-C_6 烷氧基及

(4) 酮基；

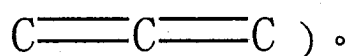
n_1 為 0, 1, 2, 3 或 4;

n_2 為 1, 2, 3 或 4;

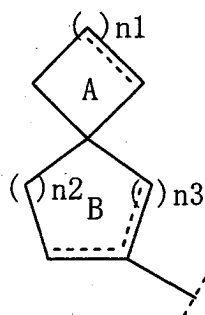
n_3 為 0, 1 或 2, 限制條件為 $n_2 + n_3$ 為 2, 3 或 4; 以及

下列符號表示之鍵結:

意指單鍵或雙鍵, 限制條件為三個相鄰碳原子不會構成下式表示之丙二烯鍵:



2) 如上述第 1) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, 該螺環 AB 以下式表示:



(式中, 各符號係如上文所定義)。

3) 如上述第 1) 或 2) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, 該螺環 AB 之環 A 的雙鍵數為 0 或 1。

4) 如上述第 1) 至 3) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, 該螺環 AB 之環 B 的雙鍵數為 0 或 1。

5) 如上述第 1) 至 4) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, n_3 為 1 或 2。

6) 如上述第 1) 至 5) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中，該螺環 AB 可經 1 至 3 個相同或不同取代基取代。

7) 如上述第 1) 至 6) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_2-C_6 烯基，

(4) C_2-C_6 炔基，

(5) C_1-C_6 烷氧基，

(6) C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6)烷基，

(7) $-CONR^{11}R^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，或

(8) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代。

8) 如上述第 1) 至 7) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_2-C_6 烯基，

(3) C_2-C_6 炔基，

(4) C_1-C_6 烷氧基或

(5) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代。

9) 如上述第 1) 至 8) 項中任一項之螺化合物、其醫藥

上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， p 為 0 或 1。

10) 如上述第 1) 至 9) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^2 為

(1) C_1-C_6 烷基，

(2) 羥基或

(3) C_1-C_6 烷氧基。

11) 如上述第 1) 至 10) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， $m1$ 為 0 或 1。

12) 一種醫藥組成物，包括如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，以及醫藥上可接受之載劑。

13) 一種 GPR40 促效劑藥劑，包括如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

14) 一種胰島素分泌促進劑或降血糖劑，包括如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

15) 一種用於治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物，包括如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

16) 一種如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備 GPR40 促效劑藥劑。

17) 一種如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備胰島素分泌促進劑或降血糖劑。

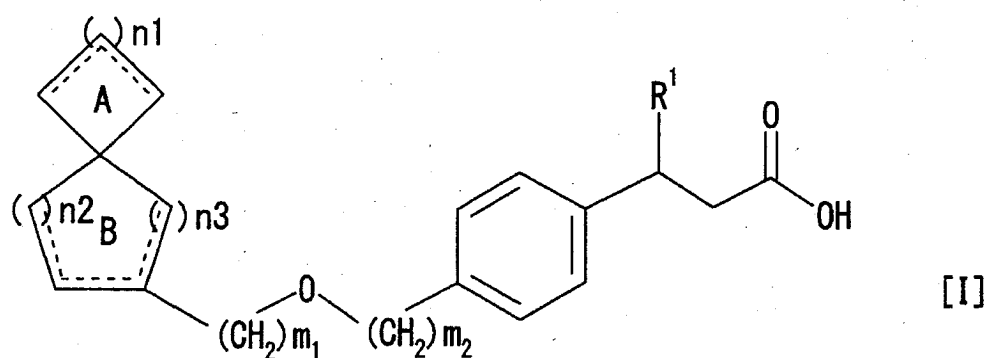
18) 一種如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物。

19) 一種活化 GPR40 之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

20) 一種用於促進胰島素分泌或降低血中葡萄糖濃度之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

21) 一種用於治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如上述第 1) 至 11) 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

22) 一種下通式[I]之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物：



(式中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_1 - C_4 烷基，

(3) C_2 - C_4 烯基，

(4) C_2 - C_4 炔基，

(5) C_1 - C_4 烷氧基，

(6) 羥基 C_1 - C_4 烷基，

(7) C_1 - C_4 烷氧基 (C_1 - C_4) 烷基，

(8) $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，

(9) 苯基或

(10) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1 - C_4 烷基取代；

m_1 為 0，1 或 2；

m_2 為 0 或 1；

螺環 AB 可經 1 至 5 個相同或不同的選自下列基團之取代基取代：

(1) 羥基及

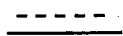
(2) C_1 - C_4 烷基；

n_1 為 2, 3 或 4;

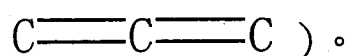
n_2 為 1, 2 或 3;

n_3 為 0, 1 或 2, 限制條件為 $n_2 + n_3$ 為 2 或 3; 以及

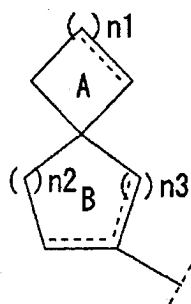
下列符號表示之鍵結:



表示單鍵或雙鍵, 限制條件為三個相鄰碳原子不會構成下式表示之丙二烯鍵:



23) 如上述第 22)項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, 該螺環 AB 以下式表示:



(式中, 各符號係如上文所定義)。

24) 如上述第 22)項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, 該螺環 AB 之相同或不同的取代基數為 1、2 或 3。

25) 如上述第 22)項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物, 其中, R^1 為

(1) 氫原子,

(2) C_1-C_4 烷基,

(3) C_2-C_4 烯基,

(4) C_2-C_4 炔基,

(5) C_1-C_4 烷氧基，

(6) C_1-C_4 烷氧基(C_1-C_4)烷基，

(7) $-CONR^{11}R^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1-C_4 烷基，或

(8) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_4 烷基取代。

26) 如上述第 23) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_2-C_4 烯基，

(3) C_2-C_4 炔基，

(4) C_1-C_4 烷氧基或

(5) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_4 烷基取代。

27) 如上述第 22) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， m_1 為 0 或 1。

28) 如上述第 22) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， m_2 為 0。

29) 如上述第 22) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， n_1 為 2 或 3。

30) 如上述第 22) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， n_2 為 1 或 2。

31) 如上述第 22) 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， n_3 為 1 或 2。

32) 一種醫藥組成物，包括如上述第 22)至 31)項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，以及醫藥上可接受之載劑。

33) 一種 GPR40 促效劑藥劑，包括如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

34) 一種胰島素分泌促進劑或降血糖劑，包括如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

35) 一種用於治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物，包括如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。

36) 一種如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備 GPR40 促效劑藥劑。

37) 一種如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備胰島素分泌促進劑或降血糖劑。

38) 一種如上述第 22)至 31)項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物。

(發明之功效)

根據本發明之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽及其溶劑合物，係適用為用於調節 GPR40 功能之藥劑，特別是，胰島素分泌促進劑或降血糖劑以作為 GPR40 促效劑。該螺化合物、其醫藥上可接受之鹽及其溶劑合物亦適用為用於治療或預防糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常等之藥劑。

【實施方式】

本文所用之取代基係定義如下列者。

“C₁-C₆ 烷基”意指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，且包含，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基及己基。較佳為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。更佳為乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第二丁基。

“C₂-C₆ 烯基”意指具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烯基，且包含，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、正戊烯基、異戊烯基、新戊烯基、1-甲基丙烯基、正己烯基、異己烯基、1,1-二甲基丁烯基、2,2-二甲基丁烯基、3,3-二甲基丁烯基、3,3-二甲基丙烯基及 2-乙基丁烯基。較佳為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈烯基。更佳為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基或異丙烯基。

“C₂-C₆ 炔基”意指具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈炔基，且包含，例如乙炔基、丙-2-炔-1-基(炔丙基)、

丙-1-炔-1-基、1-丁炔-1-基、1-丁炔-3-基、1-丁炔-4-基、2-丁炔-1-基、戊炔基及己炔基。較佳為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈炔基。更佳為乙炔基、丙-2-炔-1-基(炔丙基)或丙-1-炔-1 基。

“ C_1-C_6 烷氧基”為式- $O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 表示之取代基，且包含，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙基氧基、正丁氧基、異丁基氧基、第二丁基氧基、第三丁基氧基(第三丁氧基)、戊基氧基、第三戊基氧基及己基氧基。較佳為 C_1-C_4 烷氧基、式- $O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 表示之烷氧基。更佳為甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙基氧基。

“ C_2-C_6 伸烷基”意指具有 2 至 6 個碳原子之直鏈伸烷基，且可經 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基或酮基取代。其實例包含 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 及 $-(CH_2)_6-$ 。

“羥基 C_1-C_6 烷基”意指上述定義之“ C_1-C_6 烷基”經羥基單取代或雙取代，較佳為經羥基單取代，且包含，例如，羥甲基、2-羥乙基、1-羥基-1-甲基乙基、1,2-二羥乙基、3-羥丙基、4-羥丁基、5-羥戊基及 6-羥己基。較佳為羥基 C_1-C_4 烷基。更佳為羥甲基。

“ C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6)烷基”意指上述定義之“ C_1-C_6 烷基”經上述定義之“ C_1-C_6 烷氧基”單取代或雙取代，且包含，例如，甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、第三丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基-1-甲基乙基、1,2-二甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、2,3-

二乙氧基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、5-乙氧基戊基、6-甲氧基己基、6-乙氧基己基、戊基氧基甲基及己基氧基甲基。較佳為 C_1-C_4 烷氧基(C_1-C_4)烷基。更佳為單- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-取代之(C_1-C_4)烷基，例如 甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、第三丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基-1-甲基乙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基及 4-甲氧基丁基。又更佳為甲氧基甲基。

式-CONR¹¹R¹²表示之基團包含，例如，胺甲鹽基、甲基胺基羰基、二甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、二乙基胺基羰基、甲基(乙基)胺基羰基、正丙基胺基羰基、甲基(正丙基)胺基羰基、正丁基胺基羰基、二正丁基胺基羰基、正戊基胺基羰基、二正戊基胺基羰基、甲基(正戊基)胺基羰基、己基胺基羰基、二己基胺基羰基及甲基(己基)胺基羰基。較佳為甲基胺基羰基或二甲基胺基羰基。

“有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的 5 員雜芳基”，其亦稱為有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，較佳為有至少一個氮原子的 5 員雜芳基。更佳為有 1 至 4 個氮原子、及一個氧原子及/或一個硫原子之 5 員雜芳基。5 員雜芳基之實例包含吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基及 1,3,4-噻二唑基。較佳為四唑基、噁唑基或噻唑基，且更佳為四唑基或噁唑基。特別佳為四唑基。

5 員雜芳基之取代基較佳為 C_1-C_6 烷基，更佳為 C_1-C_4 烷基。又更佳為甲基、乙基、正丙基或異丙基。特別佳為甲基。

“鹵原子”意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，且較佳為氟原子或氯原子。

“離去基”意指氯原子、溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基、乙醯基或三氟甲磺醯氧基，且較佳為溴原子或碘原子。

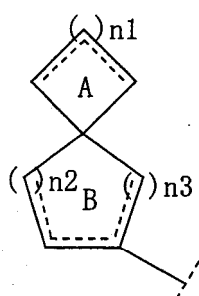
下文解釋之製備方法中，離去基 LV_1 較佳為氯原子、溴原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基，更佳為氯原子、溴原子或甲磺醯氧基。

離去基 LV_2 較佳為氯原子、溴原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基、乙醯基或三氟甲磺醯氧基，更佳為甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基或乙醯基。

較佳地， L_1 及 L_2 各獨立為氯原子、溴原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基、二甲基銻基或三氟甲磺醯氧基。更佳地， L_1 及 L_2 各獨立為溴原子或甲磺醯氧基。

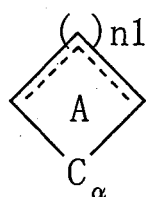
本文所用之“羥基保護基”意指醚系或乙醯系羥基保護基。該醚系羥基保護基意指，例如，四氫吡喃基、苄基、對甲氧基苄基、第三丁基二苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或三甲基矽烷基，且較佳為四氫吡喃基、對甲氧基苄基、第三丁基二苯基矽烷基或第三丁基二甲基矽烷基。該乙醯系羥基保護基為乙醯基、苯甲醯基或對硝基苯甲醯基，較佳為乙醯基。

以下列局部結構式表示之“螺環 AB”：

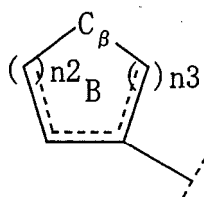


(式中，各符號係如上文所定義)

意指含有兩個單環之單螺烴，其中，以下列局部結構式

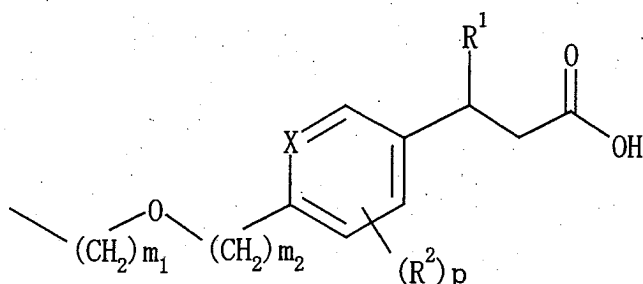


表示之環 A 的碳原子 α 為與以下列局部結構式



表示之環 B 的碳原子 β 為相同之螺碳原子，且該二環皆在螺碳原子處經螺化縮合(螺鍵結)。鍵結至環 B 之下列符號：

意指下示之局部結構式：

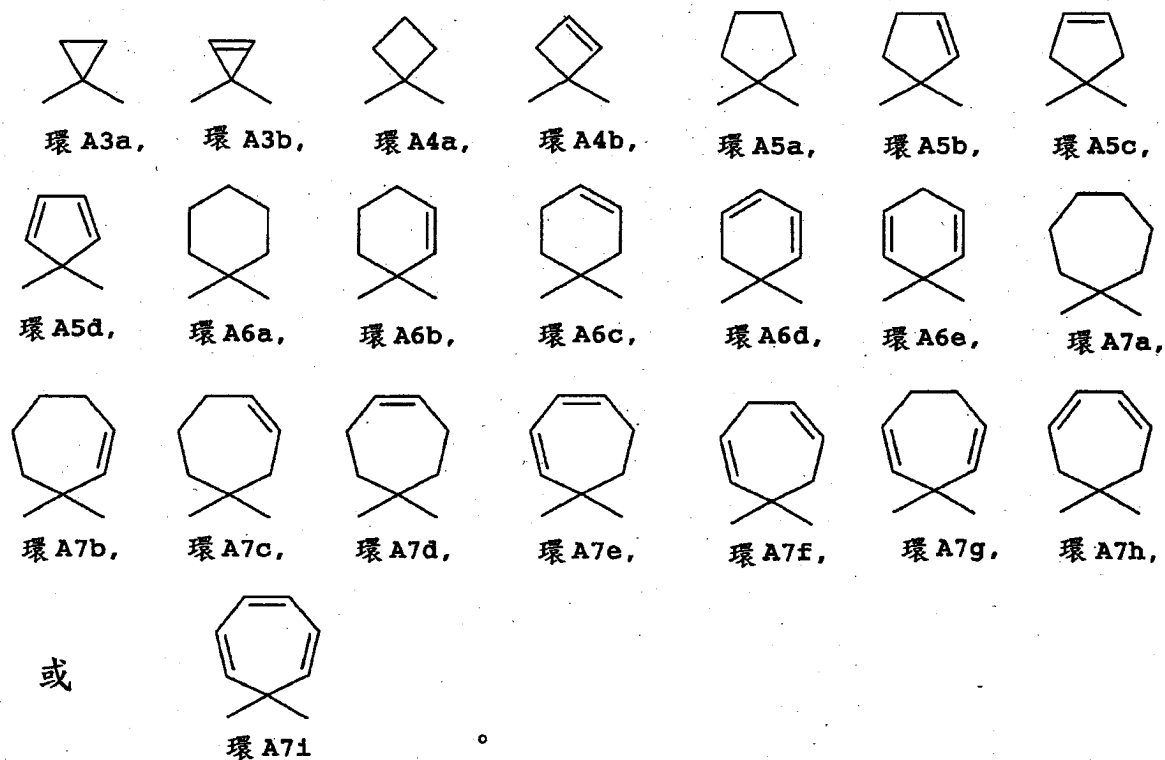


“螺環 AB 之環 A” 意指上述螺環 AB 之環 A 部分，其

為視需要具有 1 至 3 個雙鍵之 3 至 7 員飽和或不飽和烴環，較佳為該環中有一個雙鍵。

$n1$ 為 0, 1, 2, 3 或 4, 較佳為 2 或 3。

“螺環 AB 之環 A”之實例係如下列者：



較佳為環 A3a、環 A4a、環 A5a、環 A5b、環 A5c、環 A5d、環 A6a、環 A6b、環 A6c、環 A6d、環 A6e、環 A7a、環 A7b、環 A7c、環 A7d、環 A7e、環 A7f、環 A7g、環 A7h 或環 A7i。更佳為環 A3a、環 A4a、環 A5a、環 A5b、環 A5c、環 A5d、環 A6a、環 A6b、環 A6c、環 A6d、環 A6e、環 A7a、環 A7b、環 A7c 或環 A7d。又更佳為環 A3a、環 A4a、環 A5a、環 A6a、環 A6b 或環 A7a。

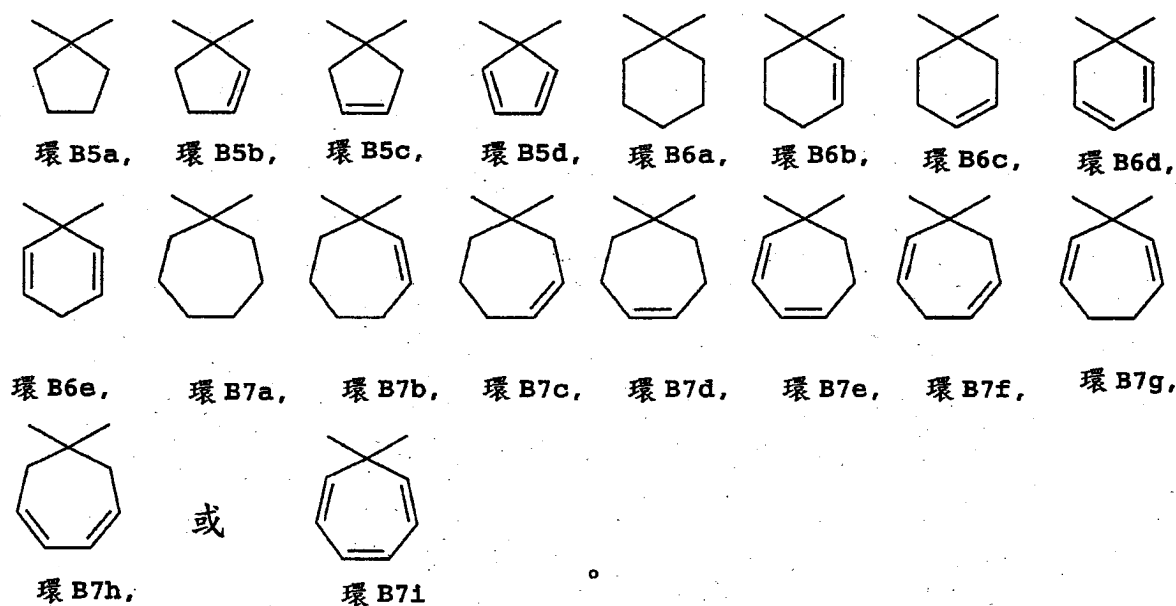
本發明之另一具體實施例中，較佳為環 A5a、環 A5b、環 A5c、環 A5d、環 A6a、環 A6b、環 A6c、環 A6d、環 A6e、

環 A7a、環 A7b、環 A7c、環 A7d、環 A7e、環 A7f、環 A7g、環 A7h 或環 A7i。更佳為環 A5a、環 A5b、環 A5c、環 A6a、環 A6b、環 A6c、環 A7a、環 A7b、環 A7c 或環 A7d。又更佳為環 A5a、環 A6a、環 A6b 或環 A7a。

“螺環 AB 之環 B”意指上述螺環 AB 之環 B 部分，其為視需要具有 1 個或 2 個雙鍵之 5 員、6 員或 7 員飽和或不飽和烴環，較佳為該環中有一個雙鍵。

n_2 為 1, 2, 3 或 4; n_3 為 0, 1 或 2; 且 $n_2 + n_3$ 為 2, 3 或 4。較佳地, n_2 為 1, 2 或 3; n_3 為 0, 1 或 2; 且 $n_2 + n_3$ 為 2 或 3。更佳者, n_2 為 1 或 2; n_3 為 1 或 2; 且 $n_2 + n_3$ 為 3。

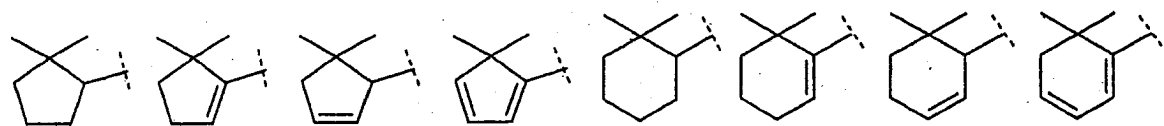
“螺環 AB 之環 B”之實例係如下列者：



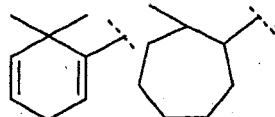
較佳為環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B5d、環 B6a、環 B6b、環 B6c、環 B6d、環 B6e 或環 B7a。更佳為環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b、環 B6c 或環 B7a。本發明之另一具體實施例中，較佳為環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B5d、

環 B6a、環 B6b、環 B6c、環 B6d 或環 B6e。

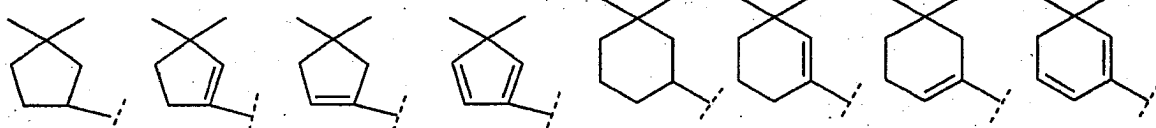
更具體言之，“螺環 AB 之環 B”之實例係下列者：



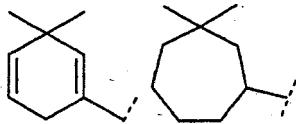
環 B5a α , 環 B5b α , 環 B5c α , 環 B5d α , 環 B6a α , 環 B6b α , 環 B6c α , 環 B6d α ,



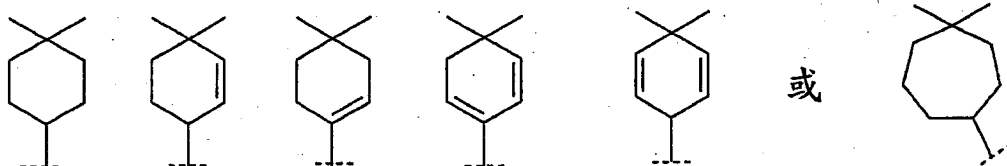
環 B6e α , 環 B7a α ,



環 B5a β , 環 B5b β , 環 B5c β , 環 B5d β , 環 B6a β , 環 B6b β , 環 B6c β , 環 B6d β ,

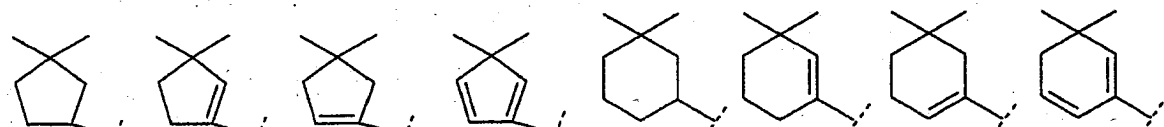


環 B6e β , 環 B7a β ,

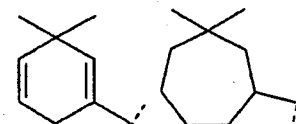


環 B6a γ , 環 B6b γ , 環 B6c γ , 環 B6d γ , 環 B6e γ , 環 B7a γ 。

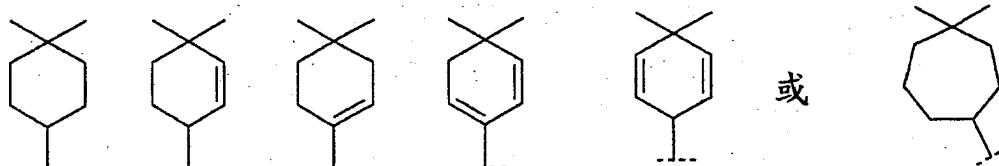
較佳為下列者：



環 B5a β , 環 B5b β , 環 B5c β , 環 B5d β , 環 B6a β , 環 B6b β , 環 B6c β , 環 B6d β ,

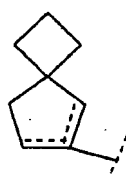
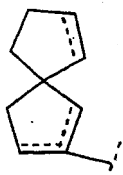
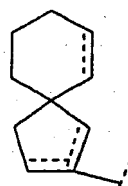
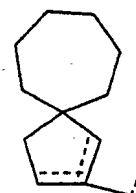
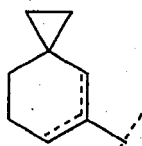
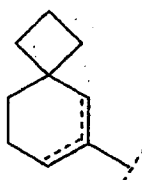
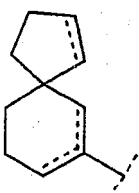
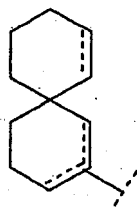
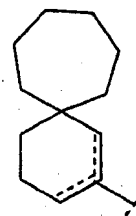
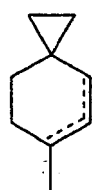
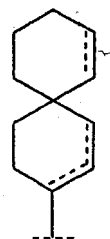
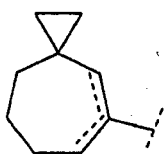
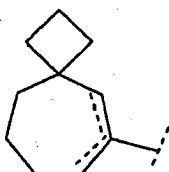
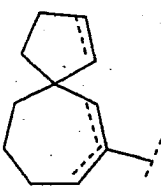
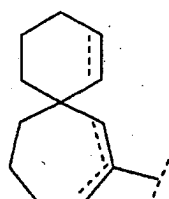
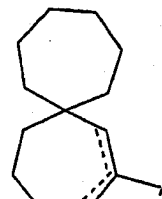
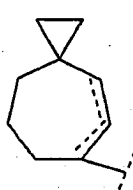
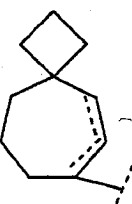
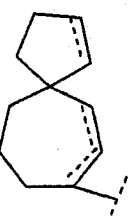
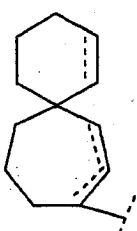
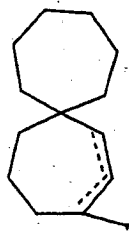


環 B6e β , 環 B7a β ,



環 B6a γ , 環 B6b γ , 環 B6c γ , 環 B6d γ , 環 B6e γ , 環 B7a γ 。

螺環 AB 較佳為下列者：

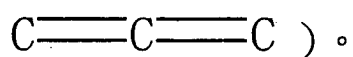
環 A3aB5 β ,環 A4aB5 β ,環 A5B5 β ,環 A6B5 β ,環 A7aB5 β ,環 A3aB6 β ,環 A4aB6 β ,環 A5B6 β ,環 A6B6 β ,環 A7aB6 β ,環 A3aB6 γ ,環 A4aB6 γ ,環 A5B6 γ ,環 A6B6 γ ,環 A7aB6 γ ,環 A3aB7 β ,環 A4aB7 β ,環 A5B7 β ,環 A6B7 β ,環 A7aB7 β ,環 A3aB7 γ ,環 A4aB7 γ ,環 A5B7 γ ,環 A6B7 γ ,環 A7aB7 γ

或

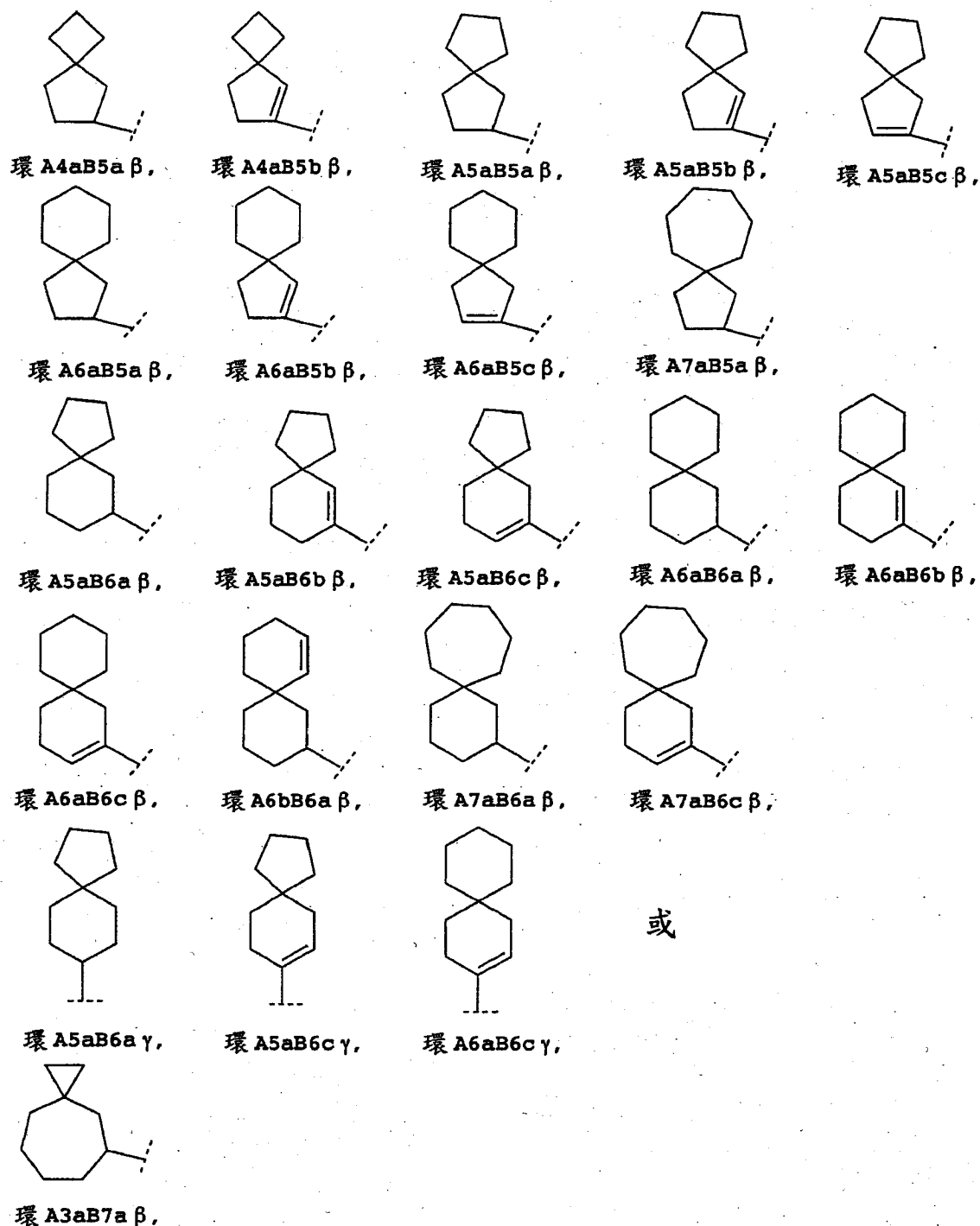
(式中，下列表示之符號：



表示單鍵或雙鍵，限制條件為三個相鄰碳原子不會構成下式表示之丙二烯鍵：



更佳地，該螺環 AB 係以下式表示者：



亦即，其為無雙鍵之螺環，例如環 A4aB5aβ、環 A5aB5aβ、環 A6aB5aβ、環 A7aB5aβ、環 A5aB6aβ、環 A6aB6aβ、環 A7aB6aβ、環 A5aB6aγ或環 A3aB7aβ；或為有一個雙鍵之螺環，例如環 A4aB5bβ、環 A5aB5bβ、環 A5aB5cβ、環 A5aB6bβ、環 A5aB6cβ、環 A6aB6bβ、環 A6aB6cβ、環 A6bB6aβ、環

A7aB6c β 、環 A5aB6c γ 或環 A6aB6c γ 。

又更佳為環 A5aB6a β 、環 A5aB6b β 、環 A5aB6c β 、環 A6aB6a β 、環 A6aB6b β 或環 A6aB6c β 。

至於無雙鍵之螺環，特別佳為環 A5aB6a β 或環 A6aB6a β 。

至於有一個雙鍵之螺環，特別佳為環 A5aB6b β 、環 A5aB6c β 、環 A6aB6b β 或環 A6aB6c β 。

相同地，在另一具體實施例中，螺環 AB 較佳係組合環 A5a、環 A5b、環 A5c、環 A6a、環 A6b、環 A6c、環 A7a、環 A7b、環 A7c 或環 A7d 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c。該螺環 AB 更佳係組合環 A5a、環 A6a、環 A6b、環 A7a 或環 A7d 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c。

又更佳地，該螺環 AB 係組合環 A5a 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c；組合環 A6a 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c；組合環 A6b 與環 B6a；組合環 A7a 與環 B5a、環 B6a 或環 B6c；或組合環 A7d 與環 B5a、環 B6a 或環 B6c。

相同地，在另一具體實施例中，螺環 AB 更佳係組合環 B5a 與環 A5a、環 A6a、環 A7a 或環 A7d；組合環 B5b 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B5c 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B6a 與環 A5a、環 A6a、環 A6b、環 A7a 或環 A7d；組合環 B6b 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B6c 與環 A5a、環 A6a、環 A7a 或環 A7d。

另外，在本發明之另一具體實施例中，螺環 AB 較佳係組合環 A3a、環 A4a、環 A5a、環 A6a、環 A6b、環 A7a 或環 A7d 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b、環 B6c、環 B7a 或環 B7b。更佳地，螺環 AB 係組合環 A3a 與環 B7a 或環 B7b；組合環 A4a 與環 B5a 或環 B5c；組合環 A5a 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c；組合環 A6a 與環 B5a、環 B5b、環 B5c、環 B6a、環 B6b 或環 B6c；組合環 A6b 與環 B6a；組合環 A7a 與環 B5a、環 B6a 或環 B6c；或組合環 A7d 與環 B5a、環 B6a 或環 B6c。

相同地，在另一具體實施例中，螺環 AB 較佳係組合環 B5a 與環 A5a、環 A6a、環 A7a 或環 A7d；組合環 B5b 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B5c 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B6a 與環 A5a、環 A6a、環 A6b、環 A7a 或環 A7d；組合環 B6b 與環 A5a 或環 A6a；組合環 B6c 與環 A5a、環 A6a、環 A7a 或環 A7d；組合環 B7a 與環 A3a；或組合環 B7b 與環 A3a。

“可經相同或不同取代基取代”表示螺環 AB 係未經取代或經一個或多個相同或不同取代基取代。

“螺環 AB”之取代基為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個，相同或不同 C₁-C₆ 烷基、羥基、酮基或 C₁-C₆ 烷氧基，更佳為 1 至 3 個相同或不同 C₁-C₆ 烷基或羥基。該 C₁-C₆ 烷基較佳為 C₁-C₄ 烷基。另外，螺環 AB 之取代基又更佳為 1 至 5 個相同或不同甲基、乙基、正丙基、異丙基或羥基。特別佳為 1 至 3 個相同或不同甲基、乙基、正丙基、異丙基或羥基。

再者，未經取代之螺環 AB 係較佳者。

“螺環 AB 之環 A”之取代基為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個，相同或不同 C_1-C_6 烷基、羥基、酮基或 C_1-C_6 烷氧基，更佳為 1 至 3 個相同或不同 C_1-C_6 烷基、羥基或酮基。該 C_1-C_6 烷基較佳為 C_1-C_4 烷基。另外，環 A 之取代基又更佳為 1 至 5 個相同或不同甲基、乙基、正丙基或異丙基。特別佳為 1 至 3 個相同或不同甲基、乙基、正丙基或異丙基。

再者，“螺環 AB 之環 A”較佳係未經取代。

“螺環 AB 之環 B”之取代基為 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個，相同或不同 C_1-C_6 烷基、羥基、酮基或 C_1-C_6 烷氧基。較佳為 1 至 5 個(較佳地 1 至 3 個)相同或不同 C_1-C_6 烷基、羥基或酮基。更佳為 1 至 5 個相同或不同 C_1-C_4 烷基或羥基。又更佳為 1 至 3 個相同或不同 C_1-C_4 烷基或羥基。

再者，“螺環 AB 之環 B”較佳係未經取代。

R^1 較佳為 C_2-C_6 炔基或 C_1-C_6 烷氧基。

鍵結至 R^1 之碳原子之組態為消旋物(RS 或(+−))、R、S、(−)或(+)，且較佳為 S 或(−)。

R^2 較佳為 C_1-C_6 烷基，羥基或 C_1-C_6 烷氧基。

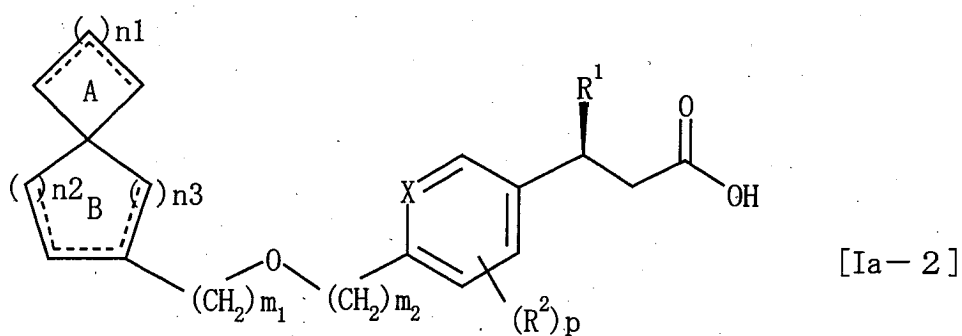
P 為 0, 1, 2 或 3，較佳為 0 或 1，更佳為 0。

X 較佳為碳原子。

m1 較佳為 0 或 1，更佳為 1。

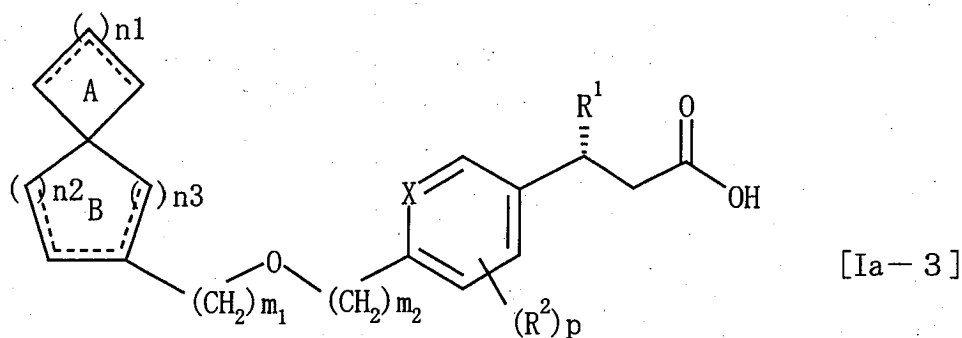
m2 較佳為 0。

通式 [Ia] 較佳係下列者：



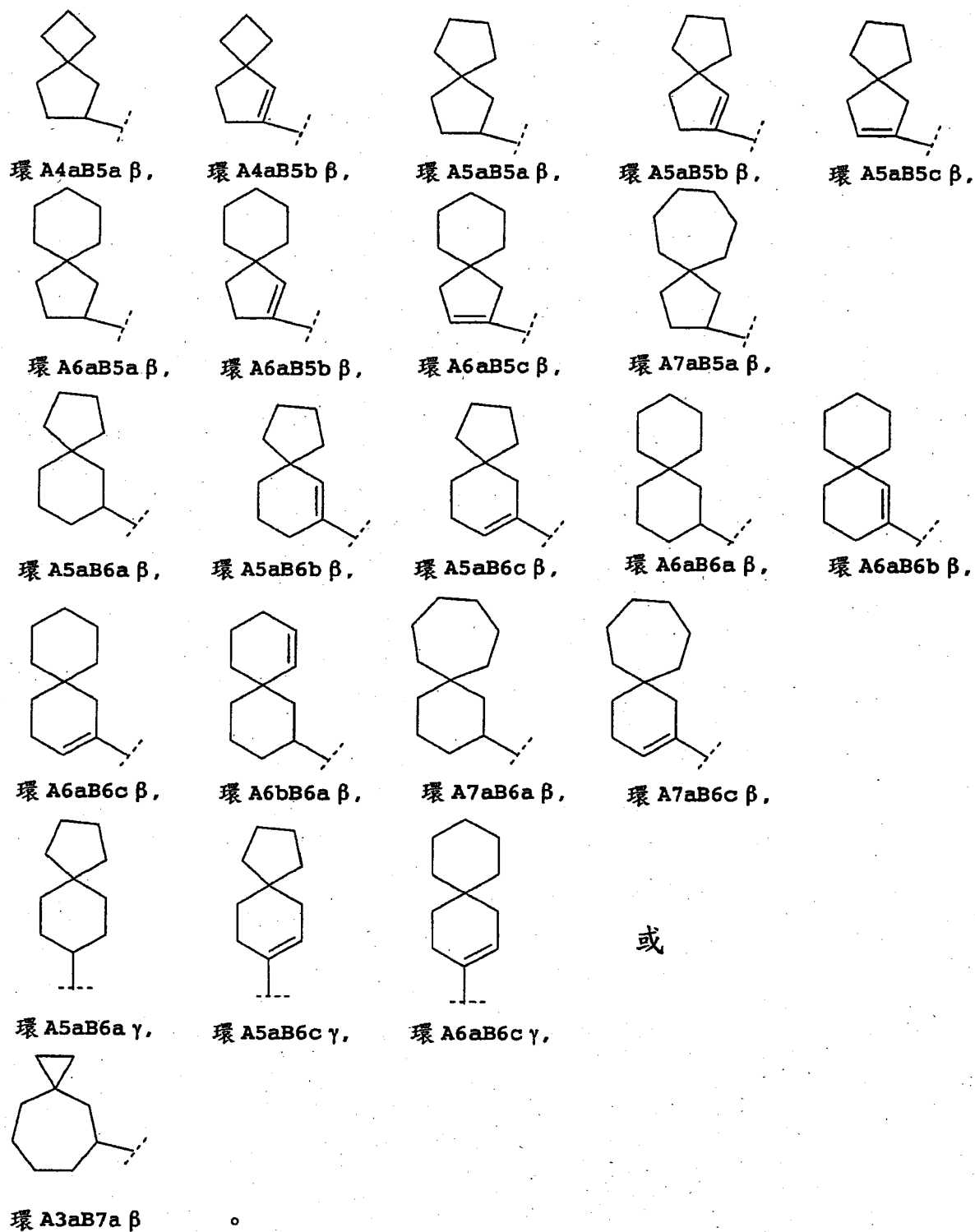
(式中，各符號係如上文所定義)。

同樣地，較佳者係

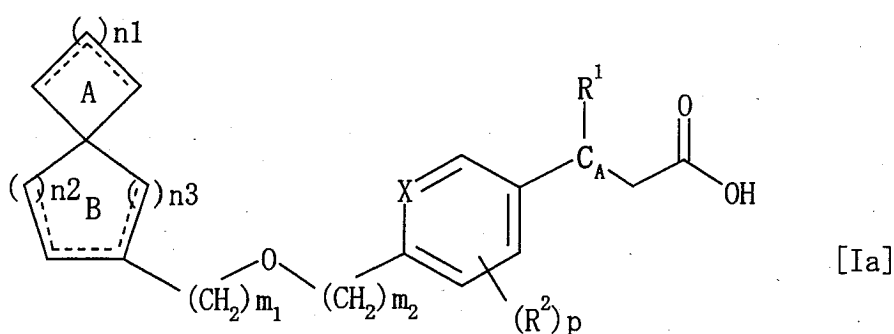


(式中，各符號係如上文所定義)。

更佳係通式[Ia-2]或[Ia-3]，其中，“螺環AB”係下列者：



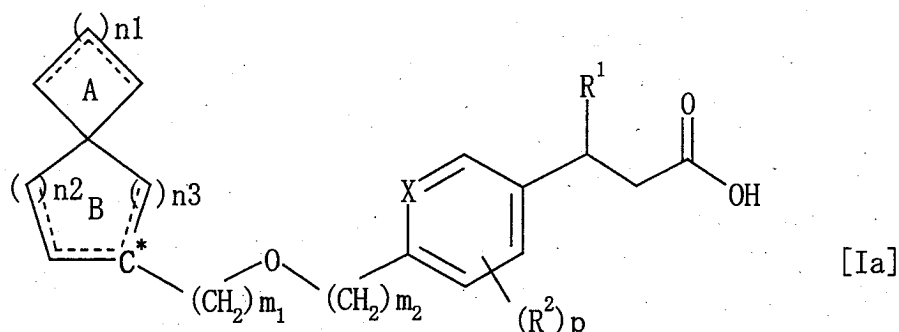
“苺基型碳原子(benzylic carbon atom)”意指在通式[Ia]或[I]中以如下文“C_A”表示且經 R¹ 取代之碳原子(亦即，次甲基中之碳原子)：



(式中，各符號係如上文所定義)。

當碳原子為手性的(chiral)碳原子時，“在苺基型碳處之手性(chirality)”意指上述之“苺基型碳原子”之手性。該手性表示成，例如，消旋物、R-異構物、S-異構物、(-)-異構物或(+)-異構物。同樣將適用在如本文說明書中所用之通式[I]、[Ia]及其中間物中之彼等碳原子。

“在螺接點處之碳原子”意指如下文在通式[Ia]或[I]中於螺環AB之環B的碳原子當中以C*表示之碳原子：



(式中，各符號係如上文所定義)。

當碳原子為手性碳原子時，“在螺接點處之碳原子之手性”意指上述之“在螺接點處之碳原子”之手性。該手性表示成，例如，消旋物、R-異構物、S-異構物、(-)-異構物、(+)-異構物、手性：A 或手性：B。同樣將適用在如本文說明書中所用之通式[I]、[Ia]及其中間物中之彼等碳原子。

“通式[I]表示之化合物(後文中稱為本發明之化合物或化合物[I])之醫藥上可接受之鹽”或“通式[Ia]表示之化合物(後文中稱為本發明之化合物或化合物[Ia])之醫藥上可接受之鹽”可為任何鹽，限制條件為該鹽為與本發明之化合物所形成之無毒的鹽。例如，就分子中有鹼性基團(例如胺基)之化合物而言，可使用與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽及與酸性胺基酸形成之鹽。就分子中有酸性基團(例如羧基及磺基)之化合物而言，可使用與無機鹼形成之鹽、與有機鹼形成之鹽及與鹼性胺基酸形成之鹽等。

與無機酸形成之鹽之實例包含與鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、氫溴酸等形成之鹽。

與有機酸形成之鹽之實例包含與草酸、馬來酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。與酸性胺基酸形成之鹽之實例包含與天門冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽。

與無機鹼形成之鹽之實例包含鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或銨鹽。較佳係鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽，且更佳係鈉鹽或鈣鹽。

與有機鹼形成之鹽之實例包含與甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、參(羥基甲基)甲胺、二環己胺、N,N-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲吡啶、膽鹼、辛可寧(cinchonine)、葡甲胺(meglumine)等形成之鹽。較佳係與乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二

環己胺或 N,N-二苄基乙二胺形成之鹽。

與鹼性胺基酸形成之鹽之實例包含與離胺酸、精胺酸等形成之鹽。較佳係與離胺酸形成之鹽。

各鹽根據就其本身而言之已知方法可經由將通式[I]或[Ia]表示之化合物與無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸或鹼性胺基酸或酸性胺基酸反應而獲得。

“溶劑合物”意指與溶劑分子配位之以通式[I]或[Ia]表示之化合物、或其醫藥上可接受之鹽(包含水合物)。該溶劑合物較佳為醫藥上可接受之溶劑合物，且包含，例如，通式[I]或[Ia]表示之化合物之一水合物、1/2 水合物、二水合物、一水合鈉鹽、單甲醇鹽(monomethanolate)、單乙醇鹽(monoethanolate)、1-丙醇鹽(1-propanolate)、2-丙醇鹽、單乙腈化物(monoacetonitrilate)及二鹽酸鹽 2/3 乙醇鹽。

溶劑合物可經由就其本身而言之已知方法而獲得。

另外，存在有各種式[I]或[Ia]表示之化合物之異構物。例如，可存在 E-及 Z-幾何異構物。此外，在手性碳原子存在於分子之情況中，鏡像異構物及非鏡像異構物能以基於該手性碳原子的立體異構物形態存在。在軸手性(axial chirality)存在於分子之情況中，可基於該軸手性存在有立體異構物。有時候，也可存在互變異構物。因此，所有這些異構物及其混合物皆包含在本發明之範疇中。

通式[I]或[Ia]表示之化合物可以同位素例如 ^3H 、 ^{14}C 及 ^{35}S 標記。

較佳者係通式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物實質上係經純化。更佳地，通式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物係經純化以具有 80% 或更高之純度。

根據本發明，通式[I]或[Ia]表示之化合物之前藥可適用作為藥劑。“前藥”意指本發明之化合物之衍生物，該衍生物具有化學上或代謝上可降解的基團，且一旦對活體進行投藥，將在生理狀態下經例如水解作用、溶劑分解作用或降解作用而恢復其原始化合物型式後顯現原來的醫藥效果。非共價鍵結的錯合物及鹽亦包含在內。前藥係用於，例如，改善口服投藥之吸收率或將藥物運送到標靶處。本發明之化合物之修飾位點(modification site)可為高反應性官能基，例如羥基、羧基、胺基及巰基。

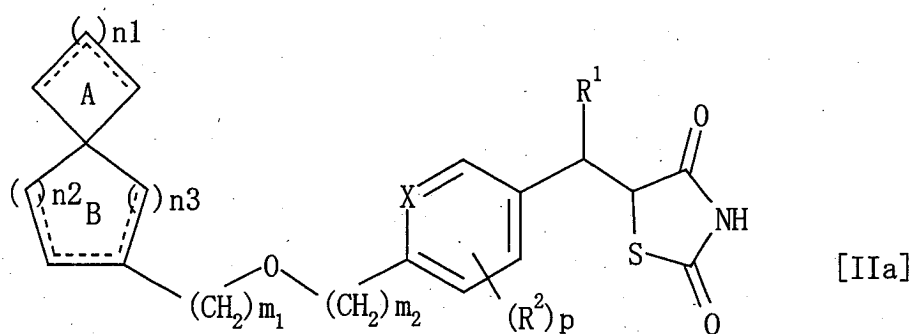
具體而言，羥基之修飾基包含乙醯基、丙醯基、異丁醯基、特戊醯基、棕櫚醯基、苯甲醯基、4-甲基苯甲醯基、二甲基胺甲醯基、二甲基胺基甲基羰基、磺酸基、丙胺醯基或延胡索醯基。3-羧基苯甲醯基或 2-羧基乙基羰基等之鈉鹽亦包含在內。

具體而言，羧基之修飾基包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、特戊醯氧基甲基、羧基甲基、二甲基胺基甲基、1-(乙醯氧基)乙基、1-(乙氧基羰基氧基)乙基、1-(異丙基氧基羰基氧基)乙基、1-(環己基氧基羰基氧基)乙基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁呢-4-基)甲基、苄基、苯基、鄰甲苯基、嗎啉-4-基乙基、N,N-二乙

基胺甲醯甲基或酞基。

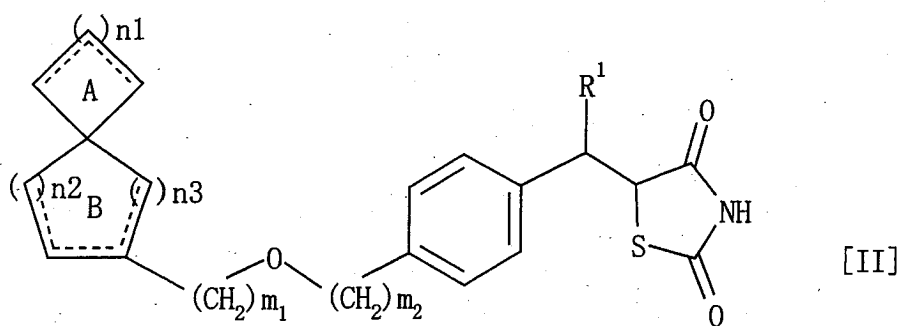
具體而言，胺基之修飾基包含第三丁基、二十二醯基 (docosanoyl group)、特戊醯基甲基氧基、丙胺醯基、己基胺甲醯基、戊基胺甲醯基、3-甲基硫基-1-(乙醯基胺基)丙基羰基、1-磺酸基-1-(3-乙氧基-4-羥基苯基)甲基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁呋-4-基)甲基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二噁呋-4-基)甲氧基羰基、四氫呋喃基或吡咯啉基 (pyrrolidyl) 甲基。

本發明中，以下通式 [IIa] 或 [II] 表示之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物呈現與通式 [I] 或 [Ia] 表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物一樣的效果，且可如通式 [I] 或 [Ia] 表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物一樣地使用。



(式中，各符號係如上文所定義)。

通式 [IIa] 表示之化合物之較佳實例係下式表示之化合物：



(式中，各符號係如上文所定義)。

又，通式 [IIa] 及 [II] 中之各取代基係如通式 [I] 或 [Ia] 中所定義。

本發明之醫藥組成物根據醫藥製劑所屬領域中之本身已知的方法可以適當用量經由將通式 [I] 或 [Ia] 表示之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物與至少一種醫藥上可接受之載劑等適當地混合而予以製備。該醫藥組成物中之通式 [I] 或 [Ia] 表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物的用量為該組成物之總重之約 0.1 至 100 重量%，但仍依劑型、劑量等而變化。

本發明之醫藥組成物之實例包含口服製劑，例如錠劑、膠囊劑、粒劑、粉劑、片劑、糖漿、乳劑、懸浮液等；或非經腸胃製劑，例如外用製劑、栓劑、注射劑、眼部滴劑、經鼻製劑、經肺製劑等。

“醫藥上可接受之載劑”包含習知用作為醫藥製劑材料的各種有機或無機載劑物質，且實例為固體製劑型式之填充劑、崩散劑、黏結劑、流化劑、潤滑劑等；或液體製劑型式之溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、緩衝劑、舒緩劑等。再者，若有所需，可使用其他賦型劑，例如保存

劑、抗氧化劑、著色劑及甜味劑。

填充劑之實例包含乳糖、蔗糖、D-甘露醇、D-山梨醇、玉米澱粉、糊精、微結晶纖維素、結晶纖維素、羧甲基纖維素(carmellose)、羧甲基纖維素鈣、羧甲基澱粉鈉、低取代之羥丙基纖維素、阿拉伯膠及輕質無水矽酸。

崩散劑之實例包含羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(crospovidone)、低取代之羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及結晶纖維素。

黏結劑之實例包含羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚維酮(povidone)、結晶纖維素、蔗糖、糊精、澱粉、明膠、羧甲基纖維素鈉、阿拉伯膠及聚乙烯吡咯啉酮。

流化劑之實例包含輕質無水矽酸及硬脂酸鎂。

潤滑劑之實例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石及矽酸膠。

溶劑之實例包含純化水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(macrogol)、芝麻油、玉米油及橄欖油。

溶解助劑之實例包含丙二醇、D-甘露醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三乙醇胺、碳酸鈉及檸檬酸鈉。

懸浮劑之實例包含氯化苯二甲烴銨(benzalkonium chloride)、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、丙二醇、聚維酮、甲基纖維素及單硬脂酸甘油酯。

等張劑之實例包含葡萄糖、D-山梨醇、氯化鈉及 D-甘露醇。

緩衝劑之實例包含磷酸氫鈉、醋酸鈉、碳酸鈉、及檸檬酸鈉。

舒緩劑之實例包含苯甲醇。

保存劑之實例包含對羥苯甲酸乙酯、氯丁醇、苯甲醇、脫水乙酸鈉及山梨酸。

抗氧化劑之實例包含亞硫酸鈉及抗壞血酸。

著色劑之實例包含食用色素(例如食用色素紅色 2 號或 3 號、或食用色素黃色 4 號或 5 號等)及 β -胡蘿蔔素。

甜味劑之實例包含糖精鈉、甘草酸二鉀及阿斯巴甜。

本發明之醫藥組成物可經口服或非經腸胃(例如局部、經直腸、經靜脈)投予至人類以及其他哺乳動物(例如小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、貓、犬、豬、牛、馬、羊、猴子等)。劑量係取決於投藥個體、疾病、症狀、劑型、投藥途徑等而變化。例如，當組成物係以口服投藥至體重約 60 公斤之成人病患時，本發明之式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物(其為有效成分)之劑量通常為每日約 1 毫克(mg)至 2 克(g)範圍。上述劑量可每日一次投予或每日以數等份投予。

通式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物係適合用於治療或預防與 GPR40 有關之疾病。

“與 GPR40 有關之疾病”包含糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常、胰島素抗性、空腹血糖異常、糖尿病神經病變、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、酮酸中毒、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、血脂異常、

高脂蛋白血症、代謝症候群、肥胖症及動脈粥狀硬化。具體言之，咸以糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常為例示。

糖尿病意指第 1 型及第 2 型糖尿病，且較佳為第 2 型糖尿病。

經以通式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽、其溶劑合物或含有上述者之任一者投藥之適合的投藥個體較佳係患有上述與 GPR40 有關之疾病的病患，最佳為患有選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病的病患。

“予以治療(treating)”、“被治療(being treated)”及“治療(treatment)”意指改善或治癒症狀或疾病及/或與之相關的徵兆，並同時改善之。

“予以預防(preventing)”、“被預防(being prevented)”及“預防(prevention)”意指用於延緩或預防症狀或疾病的開始及與之相關的徵兆之方法，用以預防投藥個體罹患症狀或疾病之方法，或用於降低投藥個體罹患症狀或疾病的風險之方法。

通式[I]或[Ia]表示之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物係適用為用於調節 GPR40 功能之藥劑(GPR40 促效劑藥劑)，且特別是由於其 GPR40 促效劑活性而作為胰島素分泌促進劑及降血糖劑。

例如，在日本、美國及世界衛生組織(WHO)建議用於糖尿病之診斷標準係如下列者。

根據 1999 年由日本糖尿病學會(Japan Diabetes Society)(JDS)對糖尿病所議定之診斷標準，糖尿病意指為具下列情況之任一者：空腹血漿葡萄糖濃度(FPG)為 126 mg/dl 或更高，2 小時負荷後血漿葡萄糖濃度(2hPG)在 75 克口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)為 200 mg/dl 或更高，及基礎血漿葡萄糖濃度為 200 mg/dl 或更高。

另外，不屬於上述糖尿病亦不屬於具有空腹血漿葡萄糖濃度低於 110 mg/dl 或 2 小時負荷後血漿葡萄糖濃度在 75 克口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)低於 140 mg/dl 之一般型的情況係定義為邊緣型(borderline type)(葡萄糖調節受損：IGR)。

根據 1998 年由 WHO 及 1997 年由美國糖尿病協會(American Diabetes Association)(ADA)對糖尿病所議定之診斷標準，糖尿病意指為空腹血漿葡萄糖濃度為 126 mg/dl 或更高以及 2 小時負荷後血漿葡萄糖濃度在 75 克口服葡萄糖耐受試驗為 200 mg/dl 或更高之情況。

這些標準也大量地著重在檢測高風險糖尿病的族群(前期糖尿病(prediabetes))。在從前期糖尿病轉變成糖尿病期間之症狀包含葡萄糖耐量異常(IGT)、空腹血糖異常(IFG)及其組合。葡萄糖耐量異常意指符合空腹血漿葡萄糖濃度 < 126 mg/dl 及 2 小時負荷後血漿葡萄糖濃度在 75 克口服葡萄糖耐受試驗 ≥ 140 mg/dl 但 < 200 mg/dl 之情況。空腹血糖異常意指符合空腹血漿葡萄糖濃度 ≥ 110 mg/dl 但 < 126 mg/dl 及 2 小時負荷後血漿葡萄糖濃度在 75 克口

服葡萄糖耐受試驗 $<140\text{ mg/dl}$ 之情況(ADA 定義空腹血糖異常為符合空腹血漿葡萄糖濃度 $\geq 100\text{ mg/dl}$ 但 $<126\text{ mg/dl}$ 之情況)。

本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物亦可用作為用於預防或治療經由上述新標準訂定之糖尿病、邊緣型糖尿病、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常之藥劑。再者，本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物可預防糖尿病以及從邊緣型糖尿病、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常進展為糖尿病。

本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物係適用為用於治療磺醯脲類療法之繼發性失效型糖尿病。在治療磺醯脲類療法之繼發性失效型糖尿病中，磺醯脲類化合物或快速作用胰島素分泌促進劑皆無法行使胰島素分泌促進效果，因此其降血糖效果係不符合要求的。即使對患有上述糖尿病之病患，仍可使用本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

磺醯脲類化合物意指具有磺醯脲骨架之化合物或其衍生物，且包含甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopyramide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)及格列丁唑(glybuzole)。

快速作用胰島素分泌促進劑意指不具磺醯脲骨架且如

同磺醯脲類化合物能促進胰島素從胰臟的 β 細胞分泌之化合物，且包含雙胍類(glinide)化合物例如瑞格列奈(repaglinide)、綏格列奈(senaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物。

在醫藥領域中可以習知方式將通式[I]或[Ia]表示之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物組合使用(有時後文稱為組合用途)一種或多種藥物(有時後文稱為組合用途之藥物)。

通式[I]或[Ia]表示之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物及組合用途之藥物可經投藥而沒有投藥時間的限制。彼等可以組合製劑之型式投予至投藥個體，或可同時投藥或於某時間間隔分別投藥。它們可使用作為套組型式之藥劑，其包括本發明之醫藥組成物及組合用途之藥物。組合用途之藥物的劑量可使用與臨床領域中所用的劑量一致，且可根據投藥個體、疾病、症狀、劑型、投藥途徑、用藥期間、及其組合等而適當地選擇。組合用途之藥物的用藥方法並不特別地限制且可利用任何方法，只要本發明之化合物、其鹽或其溶劑合物及組合用途之藥物係經組合。

組合用途之藥物包含

- (1)用於治療或預防高脂血症之藥物；
- (2)用於治療或預防肥胖症之藥物；
- (3)用於治療或預防糖尿病之藥物；
- (4)用於治療或預防糖尿病併發症之藥物；以及

(5)用於治療或預防高血壓之藥物。上述經組合之藥物之一至三者可與通式[I]或[Ia]表示之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物組合使用。

“用於治療及/或預防高脂血症之藥物”包含，例如，載脂蛋白(apolipoprotein)-A1(Apo-A1)誘導劑、膽固醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑、內皮脂酶抑制劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、脂蛋白脂酶(LPL)活化劑、微粒體甘油三酯轉運蛋白(MTP)抑制劑、PPAR α 受體促效劑及 PPAR δ 受體促效劑。

“用於治療及/或預防肥胖症之藥物”包含，例如，乙醯輔酶 A 羧化酶 1(ACC1)抑制劑、乙醯輔酶 A 羧化酶 2(ACC2)抑制劑、鈴蟾素受體亞型 3(BRS-3)促效劑、二醯基甘油醯基轉移酶(DGAT)抑制劑、葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體拮抗劑、瘦素受體促效劑、黑細胞促素皮促素(melanocortin)(MC)受體促效劑、神經肽 Y5(NPY5)受體拮抗劑、脂滴包被蛋白(perilipin)抑制劑、解偶蛋白(UCP)誘導劑/活化劑、11 β -HSD-1 抑制劑、脂聯素(adiponectin)受體促效劑、AMP-活化蛋白激酶(AMPK)活化劑、PPAR γ 受體促效劑/拮抗劑及 β 3 腎上腺素受體促效劑。

“用於治療及/或預防糖尿病之藥物”包含，例如，胰島素製劑(注射劑)、果糖-1,6-雙磷酸酶(FBPase)抑制劑、升糖素受體拮抗劑、糖皮質素受體拮抗劑、葡萄糖激酶活化劑、麩醯胺：果糖-6-磷酸酯胺基轉移酶(GFAT)抑制劑、肝醣磷酸化酶(GP)抑制劑、肝醣合成酶激酶 3(GSK-3)抑制劑、GPR40 促效劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶(PEPCK)抑制

劑、蛋白質酪胺酸磷酸酯酶 1B(PTPase 1B)抑制劑、丙酮酸鹽去氫酶激酶(PDHK)抑制劑、SGLUT 抑制劑、含 SH2 功能區肌醇磷酸酶(SH2 domain-containing inositol phosphatase)(SHIP2)抑制劑、二肽基肽酶 IV(DPP-IV)抑制劑、tGLP-1 胜肽類似物、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、胰島素敏感性增進劑、磺醯脲受體促效劑(SU 製劑)、快速作用胰島素分泌促進藥物(那格列奈(nateglinide))、tGLP-1 受體之低分子量促效劑、口服低分子量胰島素製劑、雙胍、11 β -HSD-1 抑制劑、脂聯素受體促效劑、AMP-活化蛋白激酶(AMPK)活化劑、PPAR γ 受體促效劑/拮抗劑及 β 3 腎上腺素受體促效劑。

“用於治療或預防糖尿病併發症之藥物”包含，例如，晚期糖基化終產物(advanced glycation end products)(AGE)產生抑制劑、醛糖還原酶抑制劑、血管收縮素 II 受體拮抗劑、血管收縮素-轉化酵素(ACE)抑制劑及蛋白質激酶 C β (PKC β)抑制劑。

“用於治療或預防高血壓之藥物”包含，例如， α 阻斷劑、 β 阻斷劑、血管收縮素-轉化酵素抑制劑(ACE 抑制劑)、鈣通道阻斷劑及腎素抑制劑。

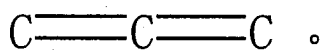
製備本發明之化合物之例示性方法將在後文中說明，但本發明並不限於其中。咸瞭解本發明之化合物可根據本身習知的方法製備。在製備本發明之化合物時，反應順序可適當地變化。亦即，任何步驟皆可能先執行或任何取代基皆可能先進行反應，只要它被認為是合理的。

任何轉換取代基之步驟(亦即,取代基之轉換或另外的修飾,包含,例如取代基之氧化或還原)可在各步驟間視需要地插入。反應性官能基,若有的話,可適當地經保護或去保護。再者,任何例示性試劑以外之其他的試劑可被適當地使用以促進反應。另外,可在無水的情況下進行反應(例如,在氮氣環境下)。

在各步驟所得之化合物可經由適當地選自結晶、再結晶、蒸餾、液-液分離、管柱層析及製備型 HPLC 等或其組合之傳統方法而單離及純化。在一些實例中,可不需在各步驟單離或純化所得之化合物而開始進行下一步驟。

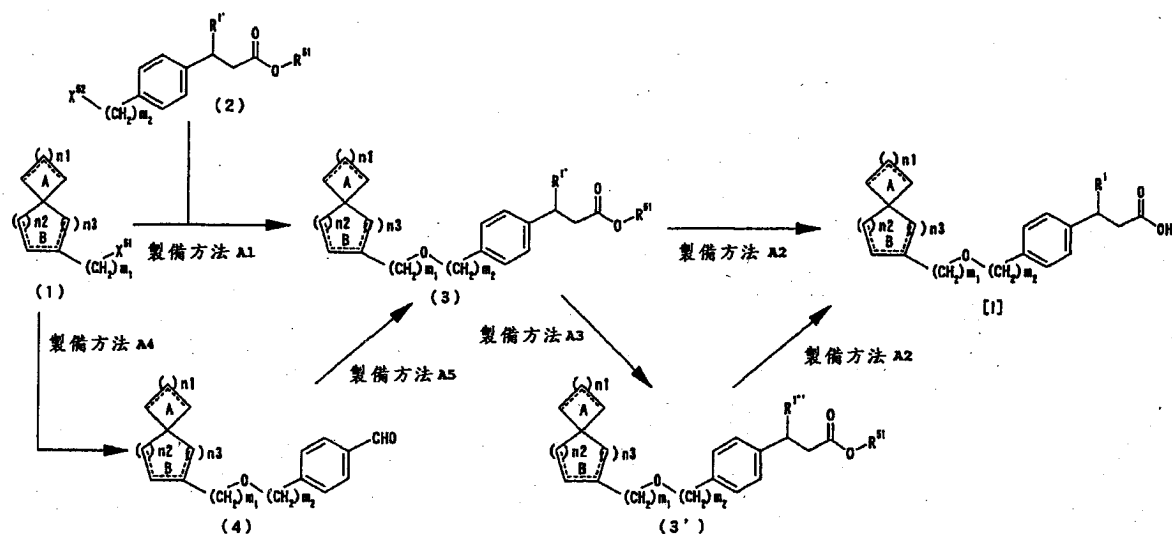
後文製備方法中,“室溫”意指 1 至 40°C 溫度。又,下式中,以下符號表示之鍵結:

表示單鍵或雙鍵,限制條件為三個相鄰碳原子不會構成下式表示之丙二烯鍵:



另外,例如,“(通)式(1)表示之化合物”亦可表示為“化合物(1)”。

製備方法 A



(式中, $R^{1'}$ 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、苯基、羥基、具有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 5 員雜芳基, 且其可經 C_1-C_6 烷基或二(C_1-C_6 烷氧基)甲基取代;

$R^{1''}$ 為 C_1-C_6 烷氧基、羥基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6 烷基、 $-CONR^{11}R^{12}$ (R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同, 且各表示氫原子或 C_1-C_6 烷基), 或具有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 5 員雜芳基, 且其可經 C_1-C_6 烷基取代;

X^{51} 及 X^{52} 為相同或不同, 且各表示羥基或離去基;

R^{51} 為 C_1-C_6 烷基; 且其他符號係如上文所定義。)

製備方法 A 之實施例係以下文製備方法 A1 至 A5 顯示。

製備方法 A1

根據下列步驟 1 或步驟 1', 化合物(3)可經由化合物(1)及化合物(2)而獲得。

步驟 1

在溶劑內於室溫或加熱下, 化合物(3)可經由將化合物

(1)(其中, X^{51} 為羥基)與化合物(2)(其中, X^{52} 為羥基)縮合而獲得。試劑較佳為 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、三苯基膦等。溶劑較佳為, 例如, 醚溶劑諸如四氫呋喃。

步驟 1'

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下, 化合物(3)可經由反應化合物(1)(其中, X^{51} 為羥基)與化合物(2)(其中, X^{52} 為離去基), 或反應化合物(1)(其中, X^{51} 為離去基)與化合物(2)(其中, X^{52} 為羥基)而獲得。離去基較佳為氯原子、溴原子、碘原子或甲磺醯氧基, 且更佳為氯原子、溴原子或碘原子。鹼較佳為鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鉀或碳酸鈉。溶劑較佳為極性溶劑諸如 N,N-二甲基甲醯胺。

製備方法 A2

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下, 通式[I]表示之化合物可經由水解化合物(3)或化合物(3')而獲得。鹼較佳為氫氧化鈉、氫氧化鉀等水溶液。溶劑較佳為, 例如, 醚溶劑諸如四氫呋喃, 醇溶劑諸如甲醇或其混合物。

製備方法 A3

根據下列方法, 化合物(3')可經由化合物(3)而獲得。

製備方法 A3 之實施例係以下文製備方法 A3-1 至 A3-5 顯示。

製備方法 A3-1

根據下列步驟, 化合物(3')(其中, $R^{1'}$ 為羥基 C_1-C_6 烷基)可經由化合物(3)(其中, R^1 為二(C_1-C_6 烷氧基)甲基)而獲得。

步驟 1

在溶劑內於酸性條件及在室溫或加熱下，醛中間產物可經由將化合物(3)(其中， $R^{1'}$ 為二(C_1-C_6 烷氧基)甲基)去保護而獲得。酸較佳為樟腦磺酸、三氟乙酸等。溶劑較佳為酮溶劑例如丙酮。

步驟 2

在溶劑內於室溫或加熱下，化合物(3')(其中， $R^{1''}$ 為羥基 C_1-C_6 烷基)可經由還原上述步驟 1 所獲得之醛中間產物而獲得。還原劑較佳為硼氫化鈉。溶劑較佳為醇溶劑例如甲醇。

製備方法 A3-2

在溶劑內於鹼的存在及按需要於添加劑之存在且在冷卻或加熱下，化合物(3')(其中， $R^{1''}$ 為 C_1-C_6 烷氧基(C_1-C_6 烷基))可經由烷基化上述製備方法 A3-1 步驟 2 所獲得之化合物(3')(其中， $R^{1''}$ 為羥基 C_1-C_6 烷基)而獲得。鹼較佳為有機胺例如 N,N-二異丙基乙基胺或 2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶。烷基化劑較佳為三(C_1-C_6 烷基)氧鎢四氟硼酸鹽或 C_1-C_6 烷基溴化物或碘化物。該三(C_1-C_6 烷基)氧鎢四氟硼酸鹽較佳為三甲基氧鎢四氟硼酸鹽或三乙基氧鎢四氟硼酸鹽。該 C_1-C_6 烷基碘化物較佳為甲基碘、乙基碘、正丙基碘或異丙基碘。當烷基化劑為 C_1-C_6 烷基溴化物或碘化物時，添加劑較佳為氧化銀(I)或三氟甲烷磺酸銀(I)。溶劑較佳為鹵化烴溶劑例如氯仿或二氯甲烷。

製備方法 A3-3

根據下列步驟，化合物(3') (其中， $R^{1'}$ 為 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)) 可經由上述製備方法 A3-1 步驟 1 所獲得之醛中間產物而獲得。

步驟 1

在溶劑內於添加劑的存在及在室溫或加熱下，羧酸中間產物可經由氧化上述製備方法 A3-1 步驟 1 所獲得之醛中間產物而獲得。氧化劑較佳為亞氯酸鈉，而添加劑較佳為磷酸二氫鈉及 2-甲基-2-丁烯。溶劑較佳為醇溶劑例如第三丁醇，極性溶劑例如水或其混合物。

步驟 2

以慣用方法，化合物(3') (其中， $R^{1'}$ 為 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$) (R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基) 可經由將上述步驟 1 所獲得之羧酸中間產物與 $\text{HN R}^{11}\text{R}^{12}$ (R^{11} 及 R^{12} 係如上文所定義) 縮合而獲得。

製備方法 A3-4

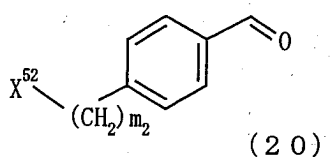
在溶劑內於疊氮化劑(azidation agent)及脫水劑的存在且在室溫或加熱下，化合物(3') (其中， $R^{1'}$ 為 $\text{N-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})_4$ 唑基) 可經由反應上述製備方法 A3-3 步驟 2 所獲得之化合物(3') (其中， $R^{1'}$ 為 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$) (此處 R^{11} 為氫原子，且其他符號係如上文所定義) 而獲得。脫水劑較佳為三氟甲磺酸酐。疊氮化劑較佳為疊氮化鈉。溶劑較佳為極性溶劑例如乙腈。

製備方法 A3-5

以與上述製備方法 A3-2 相同方法，化合物(3') (其中， $R^{1'}$ 為 C_1-C_6 烷氧基) 可經由化合物(3) (其中， R^1 為羥基) 而獲得。

製備方法 A4

以與上述製備方法 A1 步驟 1 或步驟 1' 相同方法，化合物(4) 可經由化合物(1) 與下列化合物(20) 而獲得：



(其中，各符號係如上文所定義)。化合物(20) 較佳為 4-羥基苯甲醛。

製備方法 A5

根據下列方法，化合物(3) 可經由化合物(4) 而獲得。

製備方法 A5 之實施例係以下文製備方法 A5-1 至 A5-2 顯示。

製備方法 A5-1

在溶劑內於鹼的存在及在冷卻或室溫下，化合物(3) (其中， R^1 為羥基) 可經由化合物(4) 與式： $CH_3CO_2R^{51}$ (符號係如上文所定義) 表示之醋酸酯之醇醛反應而獲得。鹼較佳為二異丙胺鋰。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

製備方法 A5-2

根據下列步驟，化合物(3) (其中， R^1 為氫原子) 可經由化合物(4) 而獲得。

步驟 1

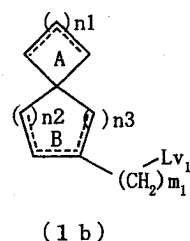
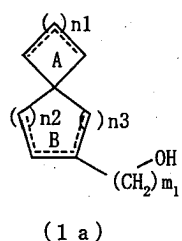
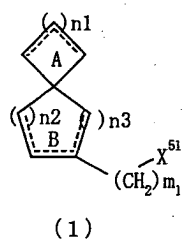
在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下， α, β -不飽

和酯中間產物可經由反應化合物(4)與二(C_1-C_6)烷基磷醯基乙酸試劑而獲得。鹼較佳為氫化鈉等。二(C_1-C_6)烷基磷醯基乙酸試劑較佳為磷醯基乙酸三乙酯。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 2

在溶劑內於室溫或加熱下，化合物(3)(其中， $R^{1'}$ 為氫原子)可經由還原上述步驟 1 中所獲得之 α, β -不飽和酯中間產物而獲得。還原方法較佳為在催化劑的存在中進行催化氫化。催化劑較佳為鈀碳。溶劑較佳為極性溶劑例如醋酸乙酯。視需要地，可添加二苯硫醚等作為添加劑。

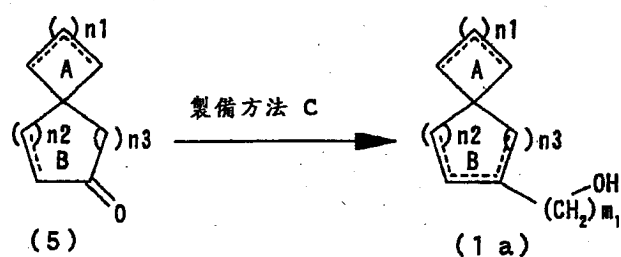
製備方法 B



(式中， Lv_1 為離去基，且其他符號係如上文所定義)

化合物(1)表示化合物(1a)或化合物(1b)，及化合物(1b)可經由一般方法轉換化合物(1a)為具有離去基之化合物而製得。例如，在溶劑內於添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(1b)可經由反應化合物(1a)與鹵化劑而獲得。鹵化劑較佳為 N-溴琥珀醯亞胺。添加劑較佳為三苯膦。溶劑較佳為鹵化烴溶劑例如氯仿。

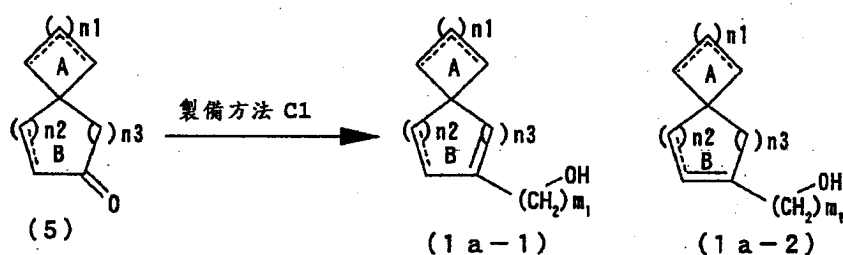
製備方法 C



(式中，符號係如上文所定義)。

根據下列製備方法 C1 用以製備化合物(1a-1)、化合物(1a-2)或化合物(1a-5)(其中，在側鏈 $(\text{CH}_2)_{m1}\text{OH}$ 所鍵結之螺環 AB 之環 B 的螺接點處之碳原子為 sp^2 碳原子);或下列製備方法 C2 用以製備化合物(1a-6)、化合物(1a-7)、化合物(1a-8)或化合物(1a-9)(其中，在螺接點處之相同碳原子為 sp^3 碳原子)，化合物(1a)可由化合物(5)而獲得。實施例係顯示於下列製備方法 C1 至 C2。

製備方法 C1

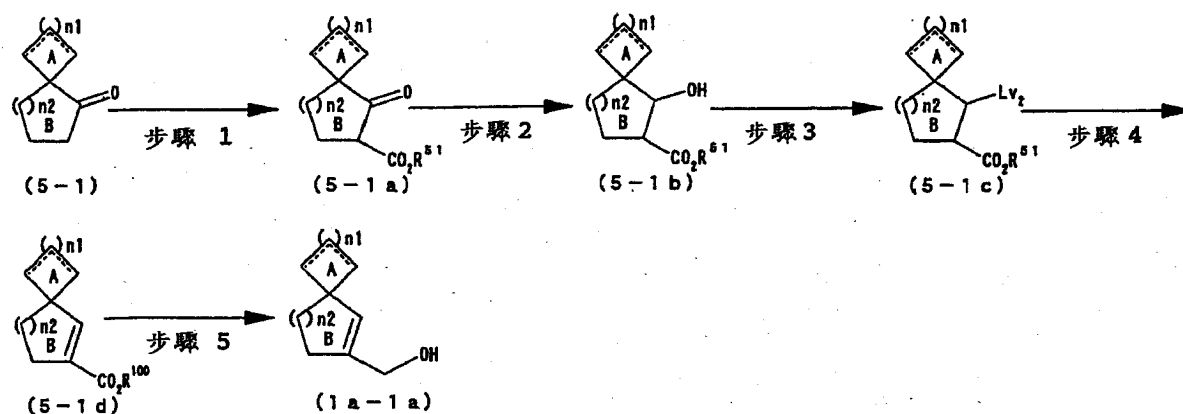


(式中，符號係如上文所定義)。

製備方法 C1 之實施例係以下文製備方法 C1-1 至 C1-3 顯示。

製備方法 C1-1

在化合物(1a-1)中當 $n3$ 為 1(化合物(1a-1a)之例中):



(式中， R^{100} 為 C_1-C_6 烷基， Lv_2 為離去基，且其他符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下，化合物(5-1a)可經由反應化合物(5-1)與二(C_1-C_6 烷基)碳酸酯而獲得。該二(C_1-C_6 烷基)碳酸酯較佳為碳酸二甲酯。鹼較佳為氫化鈉、第三丁醇鉀等。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 2

在溶劑內於室溫或加熱下，化合物(5-1b)可經由反應化合物(5-1a)與還原劑(例如硼氫化鈉)而獲得，或是在氫氣下經由化合物(5-1a)與催化劑(例如氧化鉑)之催化還原而獲得。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃，醇溶劑例如甲醇，或其混合物。

步驟 3

在溶劑內於鹼的條件及在室溫或加熱下，化合物(5-1c)可經由反應化合物(5-1b)與甲磺醯氯等而獲得。鹼較佳為有機鹼例如三乙胺或吡啶。溶劑較佳為鹵化烴溶劑例如氯仿。視需要地，可添加 4-二甲基胺基吡啶等作為添加劑。

步驟 4

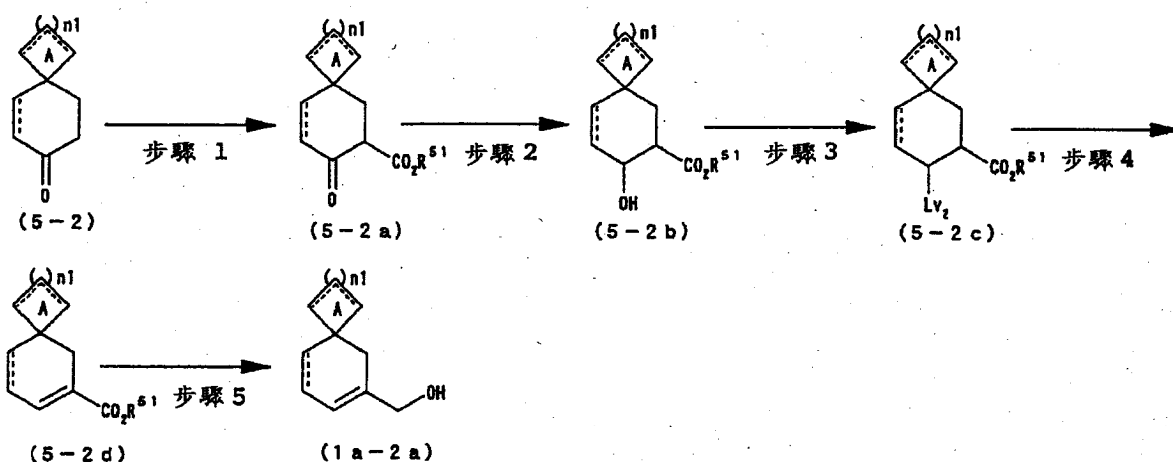
在溶劑內於鹼的條件及在室溫或加熱下，化合物(5-1d)可經由反應化合物(5-1c)而獲得。鹼較佳為有機鹼例如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 5

在溶劑內在冷卻或室溫下，化合物(1a-1a)可經由還原化合物(5-1d)而獲得。還原劑較佳為氫化二異丁基鋁。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

製備方法 C1-2

化合物(1a-2)中當 n_2 為 2 且 n_3 為 1(化合物(1a-2a)之例中)：



(式中，符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於鹼的條件及在室溫或加熱下，化合物(5-2a)可經由反應化合物(5-2)與二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)碳酸酯而獲得。該二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)碳酸酯較佳為碳酸二甲酯。鹼較佳為氫化鈉等。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 2

在溶劑內在室溫或加熱下，化合物(5-2b)可經由反應化合物(5-2a)與還原劑(例如硼氫化鈉)而獲得。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃，醇溶劑例如甲醇，或其混合物。

步驟 3

在溶劑內於鹼的條件及在室溫下，化合物(5-2c)可經由反應化合物(5-2b)與甲磺醯氯等而獲得。鹼較佳為有機鹼例如三乙胺或吡啶。溶劑較佳為鹵化烴溶劑例如氯仿。視需要地，可添加 4-二甲基胺基吡啶等作為添加劑。

步驟 4

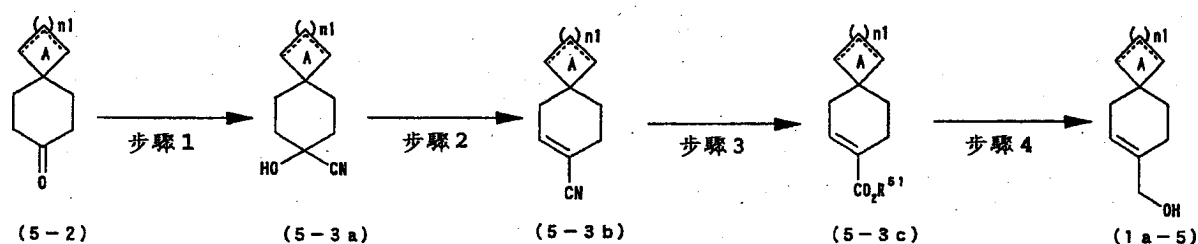
在溶劑內於鹼的條件及在室溫或加熱下，化合物(5-2d)可經由反應化合物(5-2c)而獲得。鹼較佳為有機鹼例如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 5

在溶劑內在冷卻或室溫下，化合物(1a-2a)可經由還原化合物(5-2d)而獲得。還原劑較佳為氫化二異丁基鋁。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

製備方法 C1-3

化合物(1a-2)中當 n_2 為 1 且 n_3 為 2(化合物(1a-5)之例中)：



(式中，符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(5-3a)可經由反應化合物(5-2)與氰化劑而獲得。氰化劑較佳為氰化三甲基矽烷。添加劑較佳為四正丁基氟化銨。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 2

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下，化合物(5-3b)可經由反應化合物(5-3a)與氯化劑而獲得。鹼較佳為吡啶。氯化劑較佳為亞硫醯氯。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

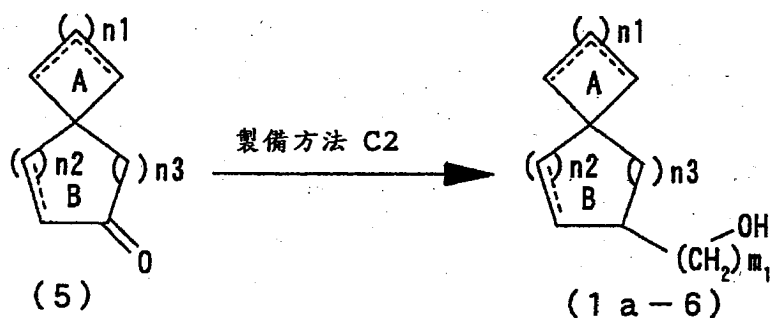
步驟 3

在溶劑內於酸性條件及在室溫或加熱下，化合物(5-3c)可經由反應化合物(5-3b)而獲得。酸較佳為濃硫酸。溶劑較佳為醇溶劑例如乙醇。

步驟 4

以與製備方法 C1-1 步驟 5 相同方法，化合物(1a-5)可經由反應化合物(5-3c)而獲得。

製備方法 C2



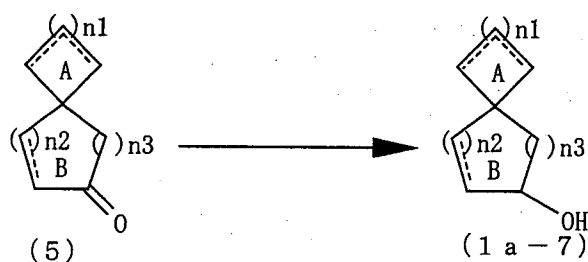
(式中符號係如上文所定義)。

製備方法 C2 之實施例係以下文製備方法 C2-1 至 C2-3 顯示。

化合物(1a-6)(其中，在側鏈 $(CH_2)_{m_1}OH$ 所鍵結之螺環 AB 之環 B 的螺接點處之碳原子為 sp^3 碳原子)可經由下列製備方法以及經由催化氫化反應而還原上述製備方法 C1(即 C1-1、C1-2 或 C1-3)所獲得之化合物(亦即，化合物(1a-1a)、化合物(1a-2a)或化合物(1a-5))而獲得。

製備方法 C2-1

化合物(1a-6)中當 m_1 為 0(化合物(1a-7)之例中)：

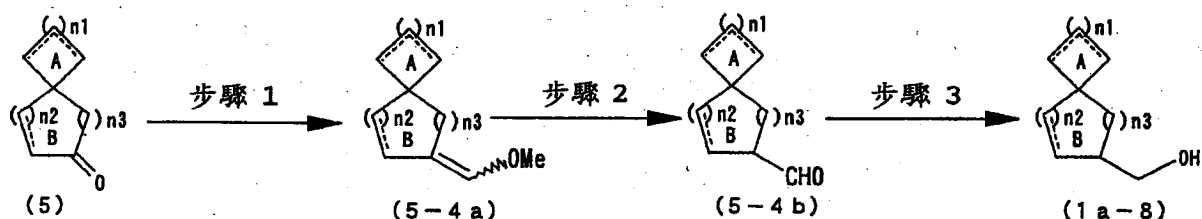


(式中符號係如上文所定義)。

在溶劑內在室溫或加熱下，化合物(1a-7)可經由反應化合物(5)與還原劑例如硼氫化鈉而獲得。溶劑較佳為醇溶劑例如甲醇。

製備方法 C2-2

化合物(1a-6)中當 m_1 為 1(化合物(1a-8)之例中)：



(式中符號係如上文所定義)。

化合物(1a-8)可透過下列步驟而獲得。

步驟 1

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下，化合物(5-4a)可經由反應化合物(5)與重氮磷酸酯化合物而獲得。重氮磷酸酯化合物較佳為(1-重氮-2-酮基-丙基)磷酸二甲酯。鹼較佳為鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鉀。溶劑較佳為醇溶劑例如甲醇。

步驟 2

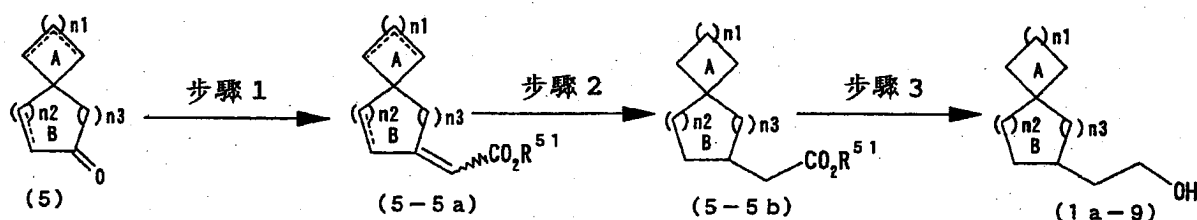
在溶劑內於酸性條件及在室溫下，化合物(5-4b)可經由反應上述化合物(5-4a)而獲得。酸較佳為稀釋鹽酸水溶液。溶劑較佳為極性溶劑例如乙腈。

步驟 3

在溶劑內在室溫或加熱下，化合物(1a-8)可經由反應上述化合物(5-4b)與還原劑例如硼氫化鈉而獲得。溶劑較佳為醇溶劑例如甲醇。

製備方法 C2-3

化合物(1a-6)中當 m_1 為 2(化合物(1a-9)之例中)：



(式中符號係如上文所定義)。

化合物(1a-9)可透過下列步驟而獲得。

步驟 1

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下，化合物(5-5a)可經由化合物(5)之霍納-埃蒙斯反應(Horner-Emmons reaction)而獲得。鹼較佳為第三丁醇鈉。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。

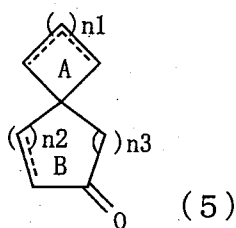
步驟 2

在溶劑內於室溫下，化合物(5-5b)可經由還原上述化合物(5-5a)而獲得。還原方法較佳為在催化劑的存在中進行催化氫化。催化劑較佳為鈀碳。溶劑較佳為醇溶劑例如乙醇。

步驟 3

在溶劑內在冷卻或室溫下，化合物(1a-9)可經由還原上述化合物(5-5b)而獲得。還原劑較佳為氫化鋁鋰等。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

製備方法 D



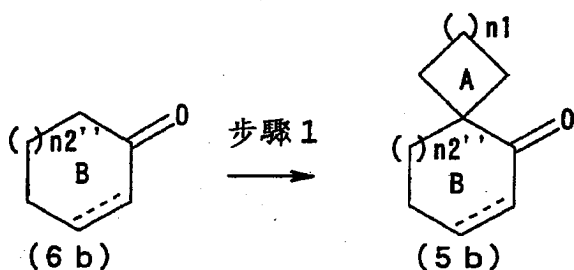
(式中符號係如上文所定義)。

根據下列製備方法 D1 用以形成具有螺環 AB 之環 B 的化合物中之環 A，或下列製備方法 D2 用以形成具有螺環 AB 之環 A 的化合物中之環 B，可獲得化合物(5)。實施例係以下文製備方法 D1 至 D2 顯示。

製備方法 D1

製備方法 D1 之實施例係以下文製備方法 D1-1 至 D1-2 顯示。

製備方法 D1-1

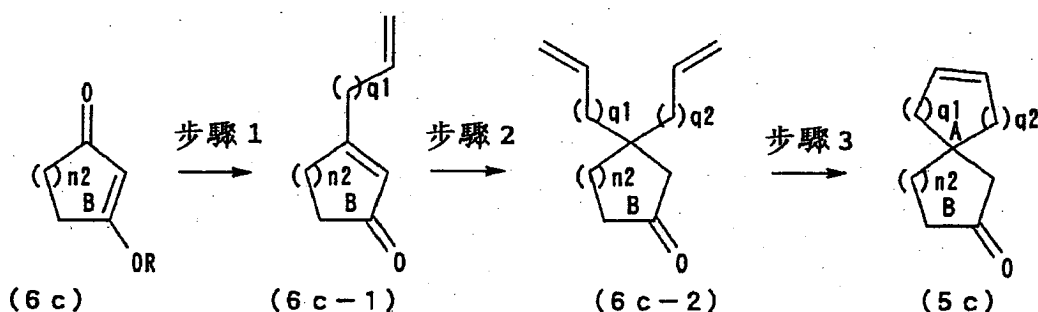


(式中， $n2'$ 為 0、1 或 2，且其他符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於鹼的存在及在室溫或加熱下，化合物(5b)可經由反應化合物(6b)與 $L_1-C_2-C_6$ 伸烷基- L_2 (L_1 及 L_2 為相同或不同，且各表示離去基)而獲得。鹼較佳為第三丁醇鉀。 $L_1-C_2-C_6$ 伸烷基- L_2 較佳為 $L-C_2-C_6$ 伸烷基- L (L 較佳為鹵原子例如氯原子或溴原子)。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。視需要地，反應可使用超音波。

製備方法 D1-2



(式中，R 為 C_1-C_6 烷基， $q1$ 為 1 或 2， $q2$ 為 1 或 2，且其他符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內在冷卻或室溫下，化合物(6c-1)可經由化合

物(6c)之格任亞反應(Grignard reaction)而獲得。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 2

在溶劑內於添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(6c-2)可經由化合物(6c-1)之格任亞反應而獲得。添加劑較佳為鹵化銅例如碘化銅(I)或鹼金屬鹵化物例如溴化鋰。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 3

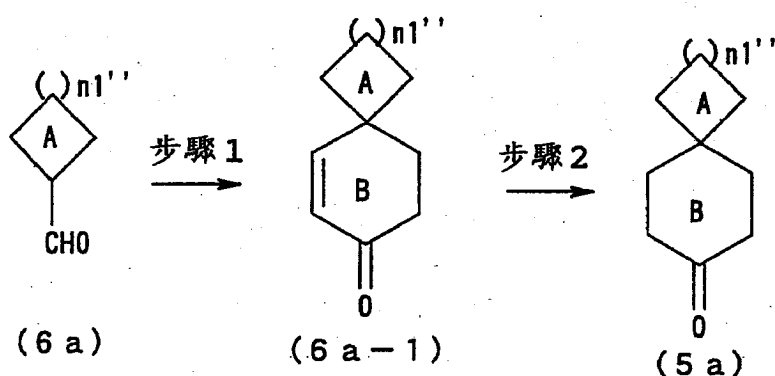
在溶劑內於催化劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(5c)可經由反應化合物(6c-2)而獲得。催化劑較佳為格拉布催化劑(Grubbs catalyst)例如苯亞甲基[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基]二氯(三環己基膦)鈦。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。

製備方法 D2

製備方法 D2 之實施例係以下文製備方法 D2-1 至 D2-3

顯示。

製備方法 D2-1



(式中, $n1''$ 為 2、3、4 或 5, 且其他符號係如上文所定義)。

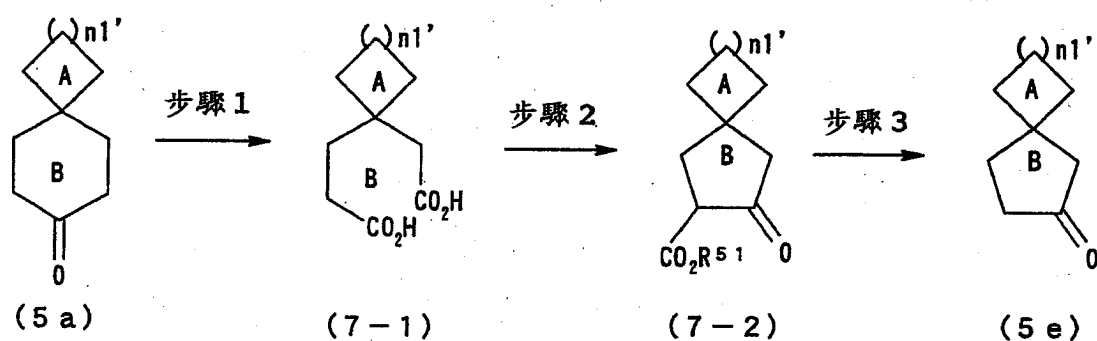
步驟 1

在溶劑內於酸催化劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(6a-1)可經由反應化合物(6a)與甲基乙烯基酮而獲得。酸催化劑較佳為濃硫酸。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。

步驟 2

在溶劑內在室溫下，化合物(5a)可經由還原化合物(6a-1)而獲得。還原方法較佳為在催化劑的存在中進行催化氫化。催化劑較佳為鈀碳。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

製備方法 D2-2



(式中， $n1'$ 為 2、3 或 4，且其他符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於鹼性條件及在室溫或加熱下，化合物(7-1)可經由氧化製備方法 D2-1 所得之化合物(5a)而獲得。鹼較佳為氫氧化鈉，及氧化劑較佳為過錳酸鉀。溶劑較佳為極性溶劑例如水。

步驟 2

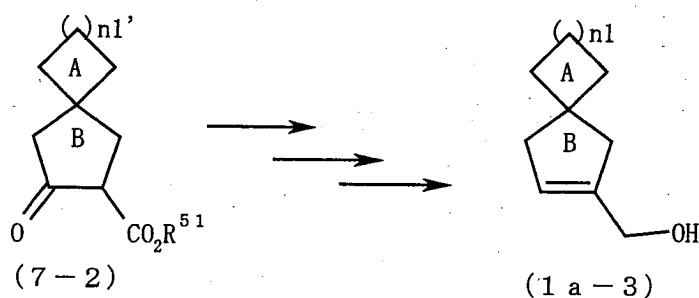
於烷化劑的存在及鹼性條件且在室溫或加熱下，化合物(7-2)可在溶劑內經由反應化合物(7-1)而獲得。鹼較佳

為鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鉀或碳酸鈉。烷化劑較佳為溴化苄基。溶劑較佳為極性溶劑例如乙腈或 N,N-二甲基甲醯胺。

步驟 3

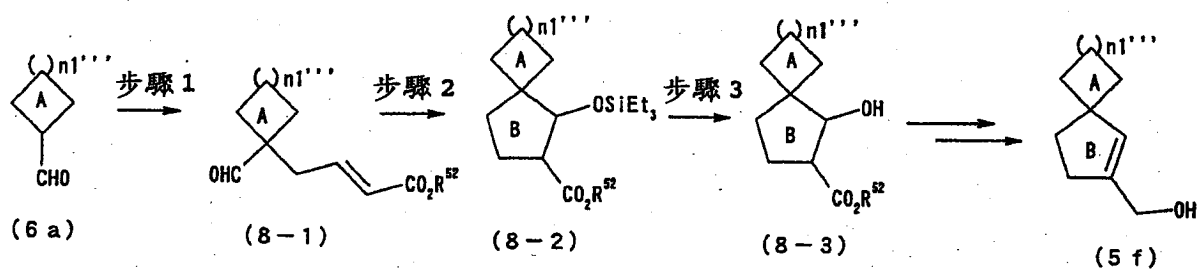
根據普遍方法，化合物(5e)可在溶劑內經由去羧基化合物(7-2)而獲得。例如，化合物(5e)可經由水解化合物(7-2)接著再加熱而獲得。

其間，以與製備方法 C1-1 步驟 2 至 5 相同方法，化合物(1a-3)(其中，n1 為 2、3 或 4)可經由反應上述所獲得之化合物(7-2)而獲得。



(式中符號係如上文所定義)。

製備方法 D2-3



(式中，n1''' 為 2 或 3，R⁵² 為 C₁-C₆ 烷基，且其他符號係如上文所定義)。

步驟 1

在溶劑內於酸催化劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(8-1)可經由反應化合物(6a)與 2-羥基-3-丁烯酸甲酯而獲得。酸催化劑較佳為對甲苯磺酸等。溶劑較佳為芳香族

烴溶劑例如甲苯。

步驟 2

在溶劑內於催化劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(8-2)可經由反應化合物(8-1)與三乙基矽烷而獲得。催化劑較佳為參(三苯基膦)氯化鉍(I)。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。

步驟 3

以一般方法，化合物(8-3)可經由去保護化合物(8-2)而獲得。

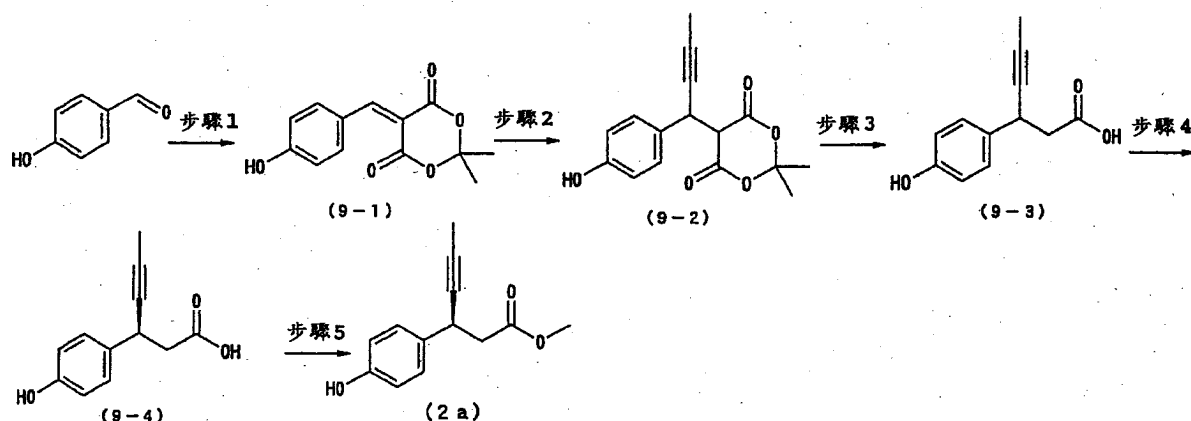
以與製備方法 C1-1 步驟 3 至 5 相同方法，化合物(5f)可經由反應上述所獲得之化合物(8-3)而獲得。

製備方法 E

製備方法 A 中之化合物(2)可如下列化合物(2a)、(2b)、(2c)或(2d)而獲得。

製備方法 E 之實施例係以下文製備方法 E1 至 E3 顯示。

製備方法 E1



步驟 1

在溶劑內在室溫或加熱下，化合物(9-1)可經由反應

4-羥基苯甲醛與丙二酸亞異丙酯(Meldrum's acid)而獲得。溶劑較佳為極性溶劑例如水。

步驟 2

在冷卻或室溫之溶劑內，化合物(9-2)可經由反應化合物(9-1)與 1-丙炔溴化鎂而獲得。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 3

化合物(9-3)可在溶劑內經由加熱化合物(9-2)而獲得。溶劑較佳為酮溶劑例如 3-戊酮，極性溶劑例如水，或其混合物。

步驟 4

光學活性化合物(9-4)可依習用方法在溶劑內經由反應化合物(9-3)與光學活性鹼性化合物接著經由再結晶作用及去鹽作用而獲得。溶劑較佳為醇溶劑例如 2-丙醇。光學活性鹼性化合物較佳為(1S, 2R)-1-胺基-2-節醇或(S)- α -甲苄胺。

步驟 5

在冷卻或室溫之溶劑內，化合物(2a)可經由反應化合物(9-4)與烷化劑而獲得。烷化劑較佳為三甲基矽烷基重氮甲烷等。溶劑較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯，醇溶劑例如甲醇，或其混合物。

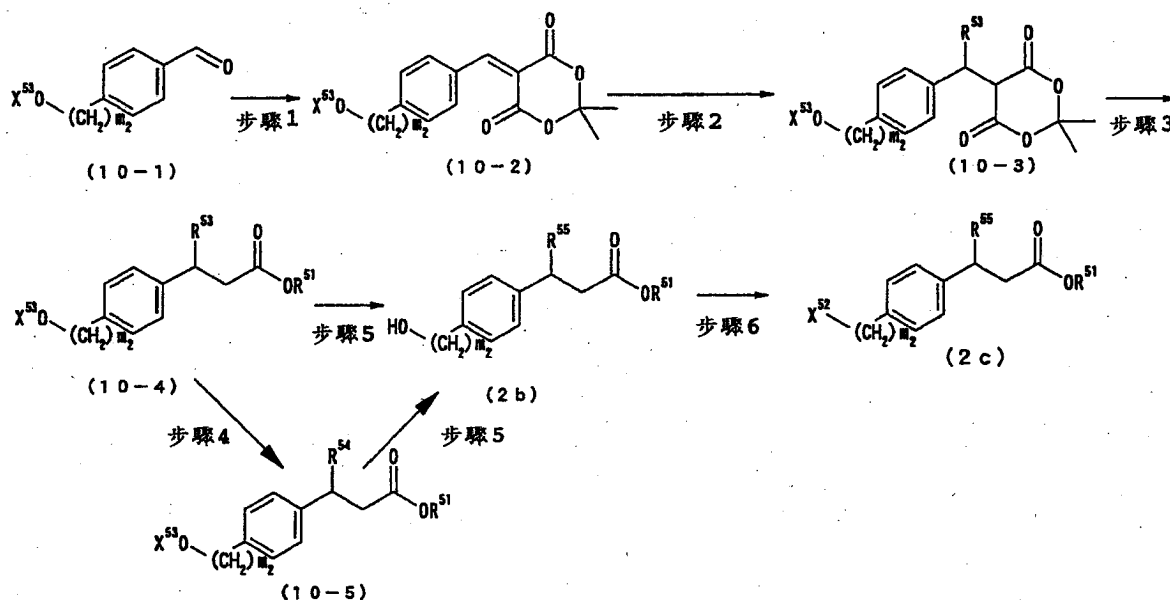
化合物(2a)，其為消旋物，可從化合物(9-3)經由實行此步驟而獲得。

製備方法 E2

化合物(2b)或(2c)可根據下列方法以及製備方法 E1 而獲得。

製備方法 E2 之實施例係以下文製備方法 E2-1 顯示。

製備方法 E2-1



(式中， X^{53} 為羥基保護基， R^{53} 為 C_2 - C_6 炔基、苯基、或具有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 5 員雜芳基，且其可經 C_1 - C_6 烷基(例如，2-噁唑基)取代； R^{54} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、或二(C_1 - C_6 烷氧基)甲基； R^{55} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、苯基、具有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 5 員雜芳基，且其可經 C_1 - C_6 烷基(例如，2-噁唑基)或二(C_1 - C_6 烷氧基)甲基取代；且其他符號係如上文所定義)

步驟 1

在溶劑內於酸催化劑及添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(10-2)可經由反應化合物(10-1)與丙二酸亞異丙酯而獲得。酸較佳為醋酸。添加劑較佳為吡咯啉。溶劑

較佳為芳香族烴溶劑例如甲苯。

步驟 2

在冷卻或室溫之溶劑內，化合物(10-3)可經由反應化合物(10-2)與親核劑而獲得。親核劑較佳為 C_2-C_6 炔基溴化鎂、苯基溴化鎂等。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃。

步驟 3

化合物(10-4)可在溶劑內經由加熱化合物(10-3)而獲得。溶劑較佳為醇溶劑例如乙醇，極性溶劑例如吡啶，或其混合物。

步驟 5

化合物(2b)可依習用方法經由去保護 X^{53} (其為化合物(10-4)或化合物(10-5)中之羥基保護基)而獲得。例如，當該保護基為四氫吡喃基時，化合物可在室溫或加熱下，在溶劑內於酸催化劑的存在下經由反應化合物(10-4)或化合物(10-5)而獲得。酸較佳為樟腦磺酸。溶劑較佳為醇溶劑例如乙醇。

步驟 6

在溶劑內於添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(2c)可經由反應化合物(2b)與鹵化劑而獲得。鹵化劑較佳為 N-溴琥珀醯亞胺。添加劑較佳為三苯基膦。溶劑較佳為鹵化烴溶劑例如氯仿。

步驟 4

根據下列方法，化合物(10-5)可從化合物(10-4)獲得。

步驟 4-1

在溶劑內於室溫下，化合物(10-5)(其中， R^{54} 為 C_1-C_6 烷基)可經由還原化合物(10-4)(其中， R^{53} 為 C_2-C_6 炔基)而獲得。還原方法較佳為催化氫化，且催化劑較佳為鈀碳。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃，醇溶劑例如甲醇，或其混合物。

步驟 4-2

在溶劑內於室溫下，化合物(10-5)(其中， R^{54} 為 C_2-C_6 烯基)可經由還原化合物(10-4)(其中， R^{53} 為 C_2-C_6 炔基)而獲得。還原方法較佳為催化氫化，且催化劑較佳為硫酸鋁-鈀。溶劑較佳為醚溶劑例如四氫呋喃，醇溶劑例如甲醇，或其混合物。

步驟 4-3

透過下列步驟，化合物(10-5)(其中， R^{54} 為二(C_1-C_6 烷氧基)甲基)可從化合物(10-5)(其中， R^{54} 為 C_2-C_6 烯基)而獲得。

步驟 4-3-1

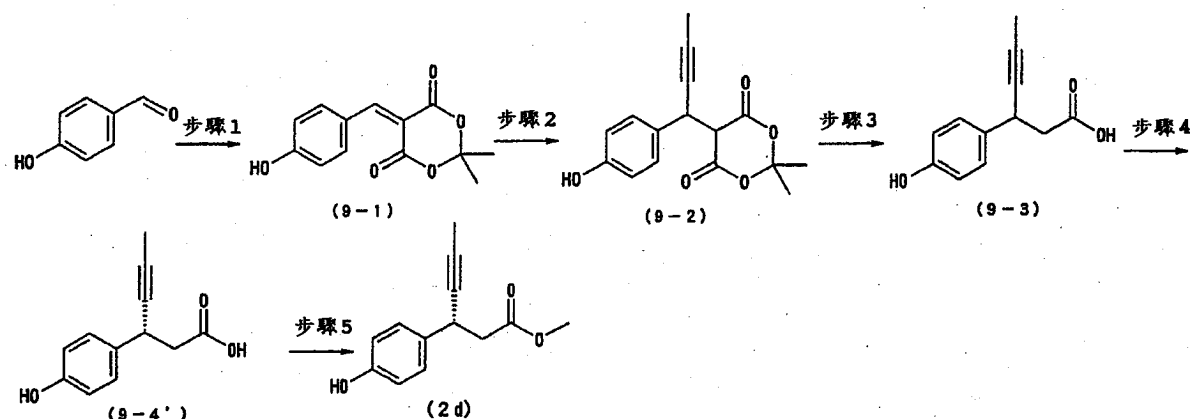
在溶劑內於鹼的存在及在室溫下，化合物(10-5)(其中， R^{54} 為醛基)可經由兩步驟氧化化合物(10-5)(其中， R^{54} 為 C_2-C_6 烯基)而獲得。鹼較佳為 2,6-二甲吡啶。第一步驟之氧化劑較佳為四氧化鐵，而第二步驟之氧化劑較佳為過碘酸鈉。溶劑較佳為醚溶劑例如 1,4-二噁烷，極性溶劑例如水，或其混合物。

步驟 4-3-2

在溶劑內於酸催化劑的存在及在室溫或加熱下，化合

物(10-5)(其中, R^{54} 為二(C_1-C_6 烷氧基)甲基)可經由反應上述步驟 4-3-1 所獲得之化合物(10-5)(其中, R^{54} 為醛基)而獲得。酸較佳為樟腦磺酸。溶劑較佳為醇溶劑例如甲醇。

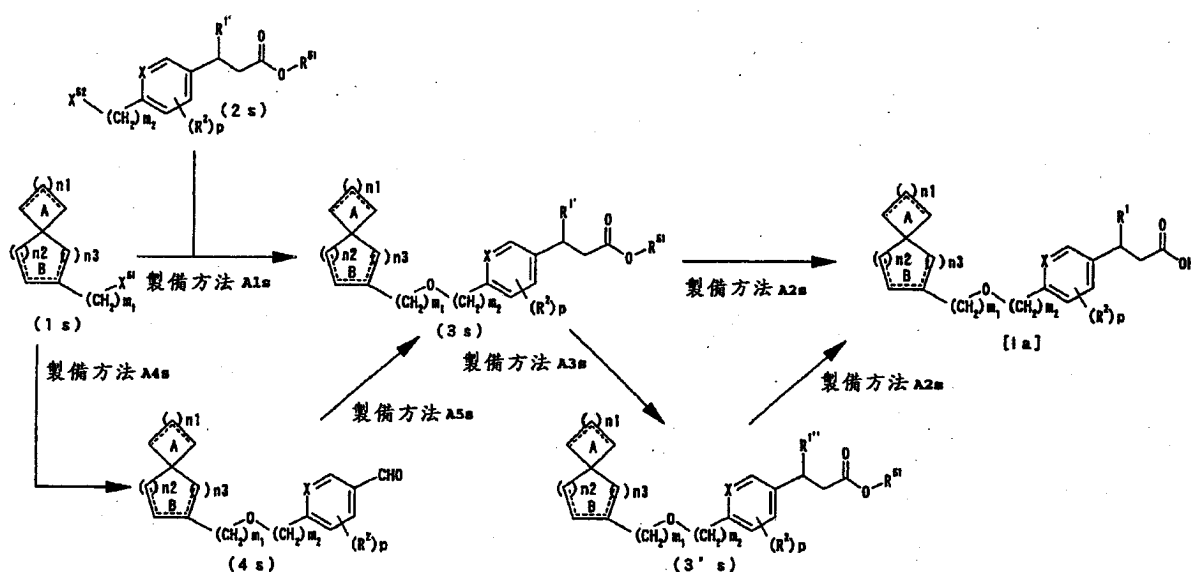
製備方法 E3



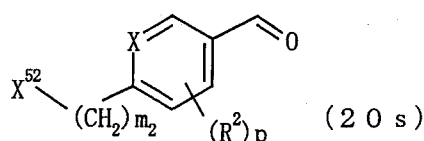
化合物(9-4')或化合物(2d)可經由與製備方法 E1-1 相同反應,使用(1R, 2S)-1-胺基-2-莖醇或(R)- α -甲苄胺作為步驟 4 中之光學活性鹼性化合物而獲得。

通式[Ia]表示之化合物之製備方法 As(製備方法 A1s、A2s、A3s、A4s 及 A5s)可分別以與上述通式[I]表示之化合物之製備方法 A(製備方法 A1、A2、A3、A4 及 A5)相同方法來進行。

製備方法 As



(式中符號係如上文所定義，及製備方法 A4s 中，可使用下式化合物(20s)：



(式中符號係如上文所定義))。

通式[1a]中，當 X 為氮原子及 m_2 為 0 時，下文製備方法 A1s 較上文製備方法 A1 為佳。

製備方法 A1s

步驟 1

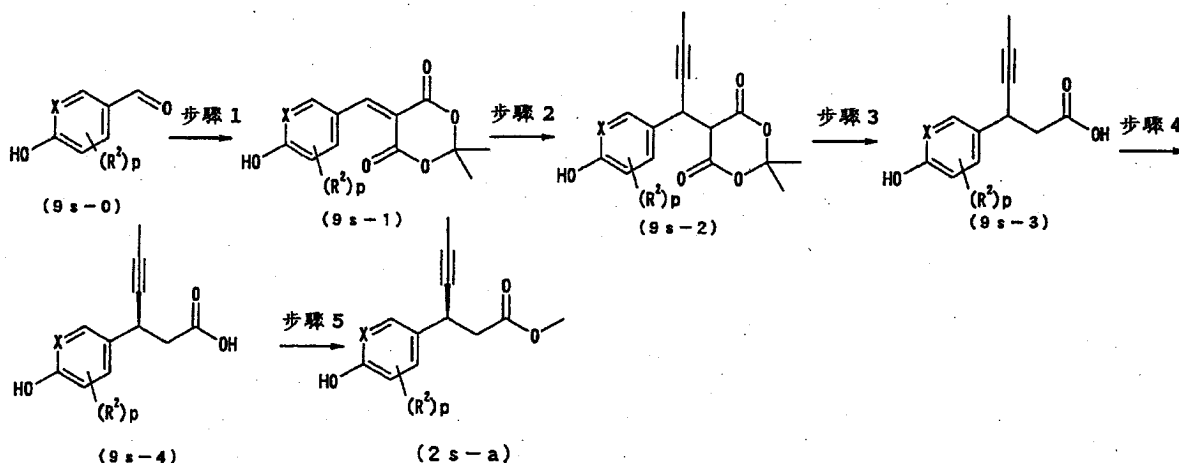
在溶劑內於鹼及添加劑的存在及在室溫或加熱下，化合物(3s)(其中，通式[1a]中之 X 為氮原子)可經由反應化合物(1s)(其中， X^{51} 為羥基)與化合物(2s)(其中， m_2 為 0 及 X^{52} 為溴原子或碘原子)而獲得。鹼較佳為碳酸鈉。添加劑較佳為醋酸鈣(II)、2-(二-第三丁基膦基)-1,1'-聯苯等。溶劑較佳為，例如，芳香族烴溶劑例如甲苯。

製備方法 Es

製備方法 As 中之化合物(2s)可依下列化合物(2s-a)、化合物(2s-b)、化合物(2s-c)或化合物(2s-d)而獲得。這些化合物可以與上述製備方法 E(製備方法 E1、E2 或 E3)相同方法而獲得。

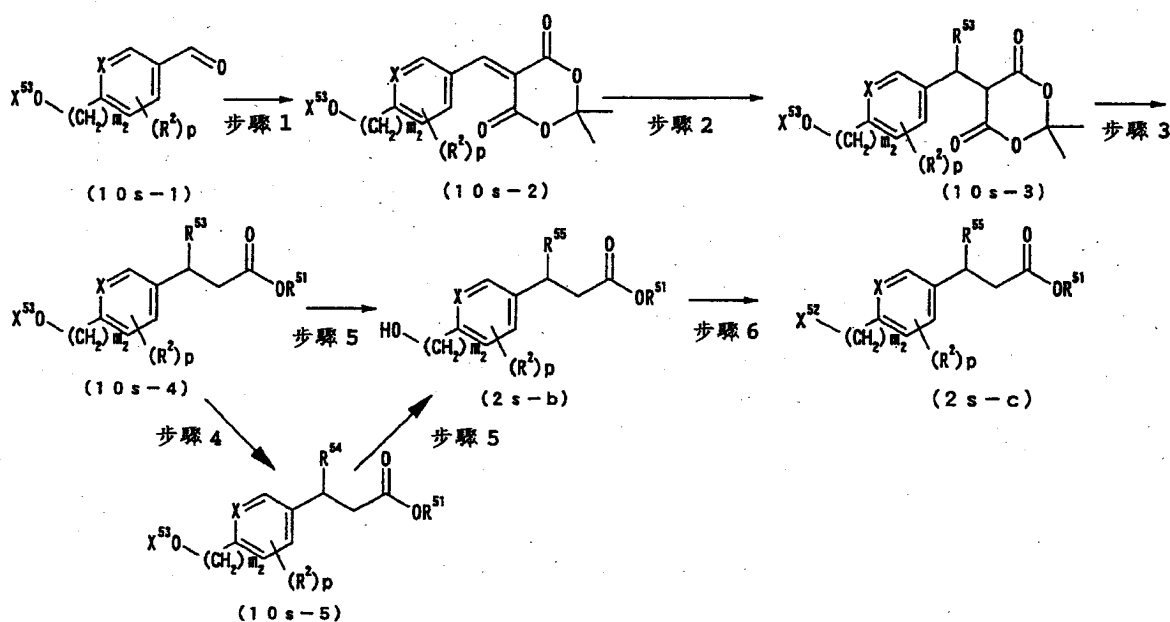
製備方法 Es 之實施例係以下文製備方法 Es1 至 Es3 顯示。

製備方法 Es1



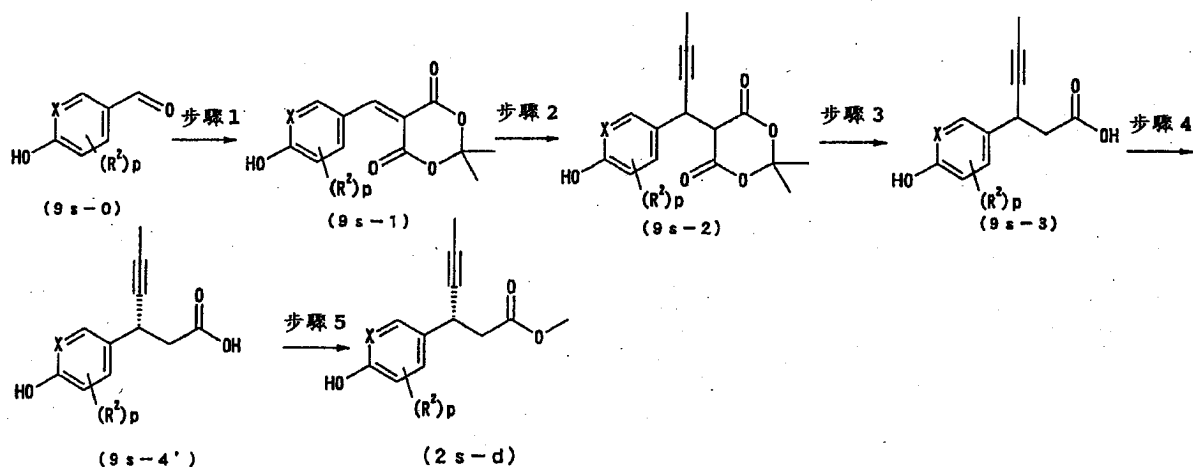
(式中符號係如上文所定義)。

製備方法 Es2



(式中符號係如上文所定義)。

製備方法 Es3



(式中符號係如上文所定義)。

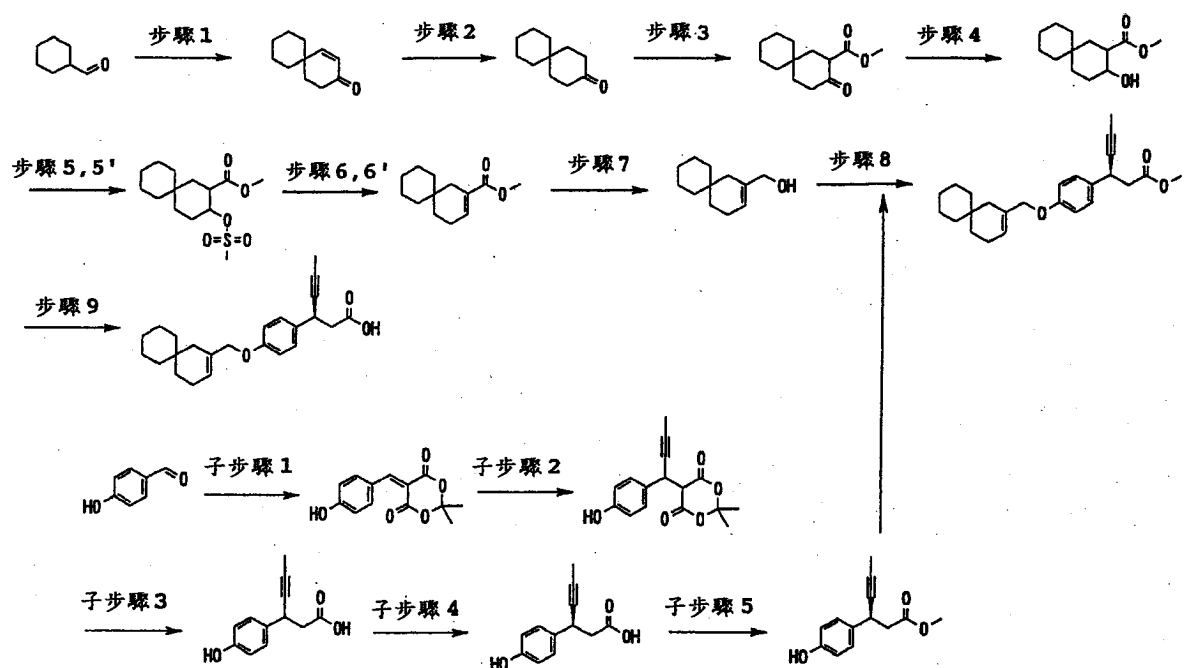
實施例

本發明化合物之製備方法將藉由後文提供之實施例更詳細說明，但本發明並不限於該等實施例。

下列實施例中，“室溫”意指 1 至 40°C 之溫度。實施例中，除非另行指明，否則“%”意指重量%。

實施例 1

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有環己烷甲醛(10.7 mL)之甲苯(100 mL)溶液中依序地加入甲基乙烯基酮(15 mL)及濃硫酸(0.1 mL)。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後再於回流下加熱同時攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應混合物，接著分離有機層。然後，以甲苯萃取水層後，合併有機層，以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：20 至 1：12)，製得螺[5.5]十一-1-烯-3-酮(8.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63-1.45(10H, m), 1.92(2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.44(2H, t, $J=6.5$ Hz), 5.89(1H, d, $J=10.2$ Hz), 6.85(1H, d, $J=10.2$ Hz).

步驟 2

於含有步驟 1 所獲得之螺[5.5]十一-1-烯-3-酮(8.9 g)之四氫呋喃(360 mL)溶液中加入 5% 鈹碳(0.89 g)，接著

在常壓下於氫環境中，將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾，並濃縮濾液，獲得螺[5.5]十一烷-3-酮(9.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.43(10H, m), 1.71(4H, t, $J=7.2$ Hz), 2.33(4H, t, $J=7.2$ Hz).

步驟 3

於含有碳酸二甲酯(17.9 g)之四氫呋喃(130 mL)溶液中加入 60%氫化鈉(9.9 g)及第三丁醇鉀(0.14 g)。於 2 小時內在 85°C 將以與步驟 2 相同方法所獲得之螺[5.5]十一烷-3-酮(20.6 g)之四氫呋喃(120 mL)溶液加入混合物中，接著在 85°C 攪拌反應混合物 1.5 小時。冷卻至室溫及添加 15%醋酸水溶液(94.2 mL)後，以醋酸乙酯萃取反應混合物。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 3-酮基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(29.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.53(14H, brm), 2.07(2H, s), 2.26(2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.76(3H, s), 12.13(1H, s).

步驟 4

在冰冷卻下分三部分將硼氫化鈉(4.67 g)加入於含有步驟 3 所獲得之 3-酮基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(29.6 g)之甲醇(200 mL)-四氫呋喃(50 mL)混合溶劑的溶液中，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 1 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液至反應混合物後，濾除所得之不溶物。在真空中蒸發濾液中之甲醇，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化

(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：10 至 1：3)，製得反-3-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(4.15 g)及順-3-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(4.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (反式異構物, CDCl_3) δ : 1.05-1.25(3H, m), 1.37-1.52(10H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 1.90-1.97(1H, m), 2.44-2.51(1H, m), 2.74(1H, brs), 3.72(3H, s), 3.74-3.80(1H, m).

$^1\text{H-NMR}$ (順式異構物, CDCl_3) δ : 1.23-1.31(3H, m), 1.67-1.36(11H, m), 1.69-1.77(2H, m), 2.58(1H, td, $J=8.6$, 2.3Hz), 3.08(1H, brs), 3.71(3H, s), 4.16-4.20(1H, m).

步驟 5

在冰冷卻下，於含有以與步驟 4 相同方法所獲得之反-3-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(2.0 g)之氯仿(40 mL)溶液中依序地加入三乙胺(1.7 mL)及甲磺醯氯(0.75 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。然後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，接著以氯仿萃取。將有機層脫水及濃縮，製得反-3-甲磺醯氧基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(3.0 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.31(5H, m), 1.40-1.46(8H, brm), 1.72-1.81(2H, m), 1.95(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.17-2.23(1H, m), 2.77(1H, ddd, $J=5.0, 13.2, 11.4\text{Hz}$), 3.00(3H, s), 3.72(3H, s).

步驟 5'

在冰冷卻下，於含有以與步驟 4 相同方法所獲得之順

-3-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(1.2 g)之氯仿(25 mL)溶液中依序地加入吡啶(0.6 mL)、4-二甲基氨基吡啶(32 mg)及甲磺醯氯(1.85 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。然後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，接著以氯仿萃取兩次。將有機層脫水及濃縮，製得順-3-甲磺醯氧基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(1.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.60(10H, brm), 1.65(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 1.70-1.76(1H, m), 1.84(1H, dt, $J=15.1, 2.2\text{Hz}$), 2.13(1H, dd, $J=15.1, 3.2\text{Hz}$), 2.58(1H, td, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 2.69(1H, dt, $J=13.1, 3.2\text{Hz}$), 3.00(3H, s), 3.07-3.09(1H, m), 3.72(3H, s).

步驟 6

於含有步驟 5 所獲得之反-3-甲磺醯氧基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(3.0 g)之四氫呋喃(20 mL)溶液中加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(2.65 mL)，接著在 70 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌反應混合物 6 小時。在冷卻至室溫及添加 2N 鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得螺[5.5]十一-2-烯-2-羧酸甲酯(1.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.37(4H, m), 1.41-1.50(8H, m), 2.10-2.13(2H, m), 2.16-2.22(2H, m), 3.74(3H, s), 6.94-6.96(1H, m).

步驟 6'

將於步驟 5' 所獲得之順-3-甲磺醯氧基-螺[5.5]十一

烷-2-羧酸甲酯(1.7 g)進行與步驟 6 相同條件之反應，製得螺[5.5]十一-2-烯-2-羧酸甲酯(0.42 g)。

步驟 7

在氬環境下於 -70°C ，於含有以與步驟 6 或 6' 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-烯-2-羧酸甲酯(1.9 g)之四氫呋喃(40 mL)溶液中滴加氫化二異丁基鋁之 1M 甲苯溶液(21 mL)，接著在 -70°C 攪拌反應混合物 1 小時。然後，添加 2N 鹽酸水溶液後，反應混合物加熱至室溫及以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4)，製得螺[5.5]十一-2-烯-2-基-甲醇(1.59 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.35(4H, m), 1.40-1.49(8H, m), 1.85-1.88(2H, m), 2.01-2.07(2H, m), 3.98(2H, d, $J=4.9$ Hz), 5.61-5.65(1H, m).

步驟 8

於含有以與步驟 7 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-烯-2-基-甲醇(0.45 g)之四氫呋喃(7 mL)溶液中依序地加入下述子步驟 5 所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(0.73 g)、三苯膦(0.92 g)及 1,1'-偶氮(N,N-二甲基甲醯胺)(0.6 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 4 小時。然後，濃縮反應混合物，及殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4)，製得(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(0.82 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.34(5H, m), 1.40-1.46(7H, m),

1.83(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 1.90(2H, s), 2.04(2H, s), 2.64(1H, dd, $J=15.1, 7.1\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.1, 8.3\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 4.02-4.09(1H, m), 4.34(2H, s), 5.73(1H, s), 6.85(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

步驟 9

於含有步驟 8 所獲得之(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(0.82 g)之四氫呋喃(4 mL)-甲醇(4 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 14 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:1)，製得(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(0.77 g)，為所欲化合物。

子步驟 1

於加熱至 75°C 之含有 4-羥基苯甲醛(35 g)之水(300 mL)的懸浮液中加入含有丙二酸亞異丙酯(Meldrum's acid)(43.4 g)之水的懸浮液(300 mL)，接著反應混合物依序在 75°C 攪拌 8.5 小時，在室溫攪拌 14 小時及在冰冷卻下攪拌 2 小時。過濾所得之結晶物，以冰冷水洗滌及在真空中脫水，製得 5-(4-羥基苯亞甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(47.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71(6H, s), 6.89(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.25(1H, s), 10.93(1H, s).

子步驟 2

在氬環境下於 11°C，在 40 分鐘內於 1-丙炔溴化鎂(800 mL)之 0.5M 四氫呋喃溶液中滴加含有於子步驟 1 所獲得之 5-(4-羥基苯亞甲基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(47.3 g)之四氫呋喃(650 mL)溶液，接著在室溫攪拌反應混合物 1 小時。然後，於反應混合物中依序地加入氯化銨水溶液(34 g/1 L)及己烷(1 L)，接著移除有機層。將飽和硫酸氫鉀水溶液加至水層並調整 pH 至 1 後，該水層以醋酸乙酯萃取兩次。有機層脫水及濃縮，製得 5-[1-(4-羥基苯基)-丁-2-炔基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(54.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60(3H, s), 1.77(3H, s), 1.81(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 4.60(1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 4.83(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 6.67(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.30(1H, s).

子步驟 3

於含有子步驟 2 所獲得之 5-[1-(4-羥基苯基)-丁-2-炔基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(54.8 g)之 3-戊酮(200 mL)懸浮液中加入水(100 mL)，接著在 100°C 攪拌反應混合物 2 天。冷卻至室溫後，以氯化鈉使反應混合物之水層飽和，接著以 3-戊酮萃取。有機層脫水及濃縮，接著由醋酸乙酯-己烷混合之溶劑再結晶殘餘物，製得 3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(34.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.76(3H, brs), 2.55(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 3.87(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.68(2H, dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$),

7.13(2H, dd, $J=8.6, 1.2\text{ Hz}$), 9.28(1H, s), 12.20(1H, s).

子步驟 4

在 70°C 下，於含有以與子步驟 3 相同方法所獲得之 3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(34.2 g)之 2-丙醇(560 mL)溶液中加入含有(1S, 2R)-1-胺基-2-莖醇(26.1 g)之 2-丙醇(560 mL)溶液。此混合物在室溫攪拌 20 小時後，過濾所得之結晶物及加熱溶解於 2-丙醇(1.1 L)。此混合物在室溫進一步攪拌 15 小時後，過濾所得之結晶物及加熱溶解於 2-丙醇(800 mL)。此混合物在室溫攪拌 18 小時後，過濾所得之結晶物及懸浮於醋酸乙酯(150 mL)-水(60 mL)。懸浮液在劇烈攪拌中加入硫酸氫鉀水溶液直至該懸浮液變為溶液。反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(10.9 g, 99.4%ee)。經手性 HPLC 分析測定光學純度(管柱: Daicel Chiralpak AD-RH, 移動相: 15 體積/體積%(v/v%) 含 0.01% 三氟乙酸之乙腈水溶液)。

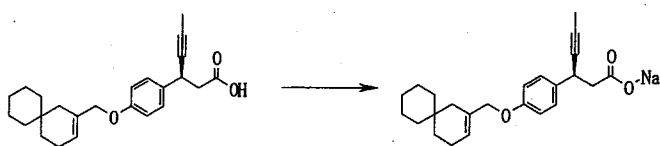
子步驟 5

在冰冷卻下，於含有子步驟 4 所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(10.9 g)之甲苯(100 mL)-甲醇(33 mL)混合溶劑的溶液中滴加三甲基矽烷基重氮甲烷(2M, 32 mL)之己烷溶液 10 分鐘，接著在室溫攪拌 1 小時。然後，於反應混合物中加入醋酸(0.93 mL)，接著濃縮。殘餘物經矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯: 己烷(體積比)=1:3 至 1:2)，製得(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(10.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 2.66(1H, dd, $J=15.2, 7.1\text{Hz}$), 2.77(1H, dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.03-4.09(1H, m), 4.80(1H, s), 6.78(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

實施例 2

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



於含有實施例 1 所獲得之化合物(0.77 g)之乙醇(7 mL)溶液中加入 4N 氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)，接著在室溫攪拌 30 分鐘。濃縮反應混合物，並在將乙醇加入殘餘物後，該反應混合物進一步經共沸蒸餾濃縮兩次(後文中簡稱為“經乙醇共沸蒸餾化”)。殘餘物於真空中脫水兩次，製得 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(0.73 g)，為所欲化合物。

實施例 3

製備 (S)-3-[4-(螺[5.6]十二-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 1 之步驟 1 至 7 相同方法，經由環庚烷甲醛獲得螺[5.6]十二-2-烯-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.20(14H, m), 1.78-1.80(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 3.98(2H, s), 5.65-5.68(1H, m).

步驟 2

以與實施例 1 之步驟 8 至 9 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲之(S)-3-[4-(螺[5.6]十二-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸。

實施例 4

製備(S)-3-[4-(螺[5.6]十二-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 相同方法，經由實施例 3 所獲得之化合物獲得所欲之化合物。

實施例 5

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 1 之步驟 1 至 7 相同方法，經由環戊烷甲醛獲得螺[4.5]癸-7-烯-7-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22(1H, brs), 1.37-1.42(4H, m), 1.46(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.61-1.68(4H, m), 1.89-1.92(2H, m), 2.06-2.12(2H, m), 3.98(2H, s), 5.64-5.68(1H, m).

步驟 2

以與實施例 1 之步驟 8 至 9 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲之化合物。

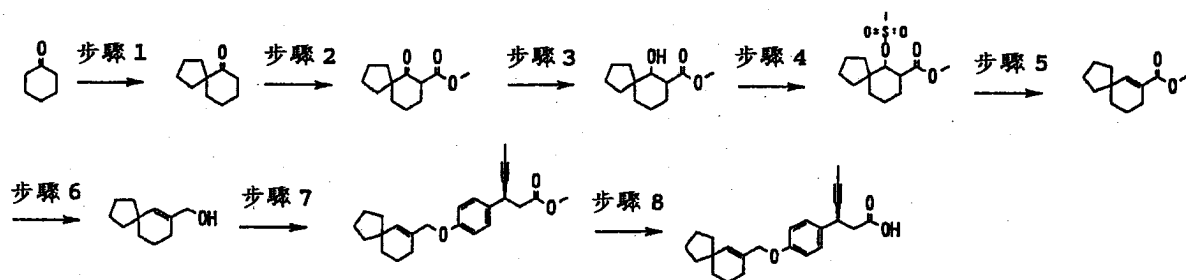
實施例 6

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 相同方法，經由以與實施例 5 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲之化合物。

實施例 7

製備 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有第三丁醇鉀(22.4 g)之甲苯(120 mL)懸浮液中加入環己酮(9.82 g)及 1,4-二溴丁烷(21.6 g)之甲苯(30 mL)溶液同時攪拌，接著反應混合物在 95°C 攪拌 3.5 小時。在冷卻至室溫及加入冰冷水(100 mL)及 2N 鹽酸水溶液(50 mL)至反應混合物後，分離有機層。然後，水層以醋酸乙酯萃取，合併有機層，以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物在真空中(90 至 100°C/3 至 4 mmHg)蒸餾，製得螺[4.5]癸-6-酮(7.85 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.43(2H, m), 1.54-1.63(4H, m), 1.69-1.74(4H, m), 1.79-1.86(2H, m), 2.01-2.09(2H, m), 2.38-2.42(2H, m).

步驟 2

於 85°C 在氬環境下，於含有 60% 氫化鈉(4.59 g)及第三丁醇鉀(1.52 g)之四氫呋喃(100 mL)懸浮液中加入碳酸

二甲酯(7.89 mL)。在 1.5 小時內於此混合物中滴加含有以與步驟 1 相同方法所獲得之螺[4.5]癸-6-酮(8.74 g)之四氫呋喃(70 mL)溶液。反應混合物在回流下加熱 3 小時。冰冷卻後，於反應混合物中依序地加入醋酸(7.3 mL)、水(85 mL)及醋酸乙酯(175 mL)，接著分離有機層。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：100 至 1：90)，製得 6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(9.99 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07-1.18(0.5H, m), 1.39-1.50(1.5H, m), 1.53-1.87(8.5H, m), 1.98-2.29(3H, m), 2.37-2.44(0.5H, m), 3.57(0.5H, dd, $J=12.2, 6.2\text{Hz}$), 3.74(1.5H, s), 3.74 (1.5H, s), 12.41(0.5H, s).

步驟 3

在室溫於氫環境下(<0.3 Mpa)，於含有步驟 2 所獲得之 6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(9.99 g)之甲醇(200 mL)溶液中加入氧化鉑(0.2 g)過夜。然後，反應混合物透過矽藻土過濾，及濃縮濾液。殘餘物加入醋酸乙酯(30 mL)及正己烷(30 mL)後，濾除所得之不溶物。濃縮濾液，然後在真空中脫水，製得 6-羥基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(10.11 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-2.12(13H, m), 2.31-2.56(2H, m), 2.86(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 3.64-3.75(4H, m).

步驟 4

在冰冷卻下，於含有步驟 3 所獲得之 6-羥基-螺[4.5]

癸烷-7-羧酸甲酯(10.1 g)及三乙胺(19.9 mL)之氯仿(100 mL)溶液中滴加甲磺醯氯(5.2 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 2 小時。然後，添加三乙胺(10 mL)後，反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘。冰冷卻後，將冰冷水(30 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)加入反應混合物中，接著分離有機層。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得粗製 6-甲磺醯氧基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(22 g)。

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之粗製 6-甲磺醯氧基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(22 g)之四氫呋喃(135 mL)溶液中加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(13.8 mL)，接著在 60°C 攪拌反應混合物 1.5 小時。冰冷卻及添加 1N 鹽酸水溶液(102 mL)後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=3：97 至 25：75)，製得螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(5.485 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.75(12H, m), 2.22(2H, ddd, $J=6.3, 6.3, 1.9\text{Hz}$), 3.72(3H, s), 6.76(1H, brs).

步驟 6

於-70°C 在氬環境下，在 15 分鐘內於含有步驟 5 所獲得之螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(3.50 g)之四氫呋喃(70 mL)溶液中滴加氫化二異丁基鋁(54.6 mL)之 1M 甲苯溶液，接著在-70°C 攪拌反應混合物 2 小時。溫度升至-15°C 後，於反應混合物中依序地加入 2N 鹽酸水溶液(60 mL)及醋酸

乙酯(100 mL)，接著分離有機層。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=3：97 至 15：85)，製得螺[4.5]癸-6-烯-7-甲醇(2.375 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.30(1H, m), 1.42-1.47(6H, m), 1.60-1.69(6H, m), 1.97(2H, brdd, $J=6.3, 6.3\text{Hz}$), 3.98(2H, s), 5.46(1H, s).

步驟 7

在冰冷卻下，於含有步驟 6 所獲得之螺[4.5]癸-6-烯-7-甲醇(1.0 g)、以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(1.77 g)及三苯膦(2.64 g)之四氫呋喃(14 mL)溶液中加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(2.26 g)，接著在室溫攪拌 1.5 小時。濃縮反應混合物後，將甲苯(15 mL)及己烷(45 mL)加入殘餘物中，接著在室溫攪拌 10 分鐘。濾除所得之不溶物，並濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比))=4：96 至 8：92)，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(2.085 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.48(6H, m), 1.62-1.69(6H, m), 1.82(3H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.03(2H, brdd, $J=6.3, 6.3\text{Hz}$), 2.65(1H, dd, $J=15.2, 7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.2, 8.2\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 4.02-4.08(1H, m), 4.33(2H, s), 5.58(1H, s), 6.84-6.88(2H, m), 7.24-7.27(2H, m).

步驟 8

於含有步驟 7 所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.33 g)之四氫呋喃(13 mL)-甲醇(13 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(4.6 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物過夜。然後，於該反應混合物中依序地加入 2N 鹽酸水溶液(5.1 mL)、醋酸乙酯(100 mL)及硫酸鈉(50 g)，接著攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物，及濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)= 20：80)，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(895 mg)，為所欲化合物。

實施例 8

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



於含有以與實施例 7 相同方法所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(1.12 g)之乙醇(30 mL)溶液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液(2.97 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。濃縮反應混合物，及殘餘物經乙醇共沸蒸餾化兩次。該殘餘物在真空中於 60°C 脫水一天，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(1.15 g)，為所欲化合物。

實施例 9

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 7 之步驟 1 至 6 相同方法，經由環己酮及 1,5-二溴戊烷，獲得螺[5.5]十一-1-烯-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.53(12H, m), 1.55-1.57(1H, m), 1.62(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 1.97(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.99(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.55(1H, s).

步驟 2

以與實施例 7 之步驟 7 至 8 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

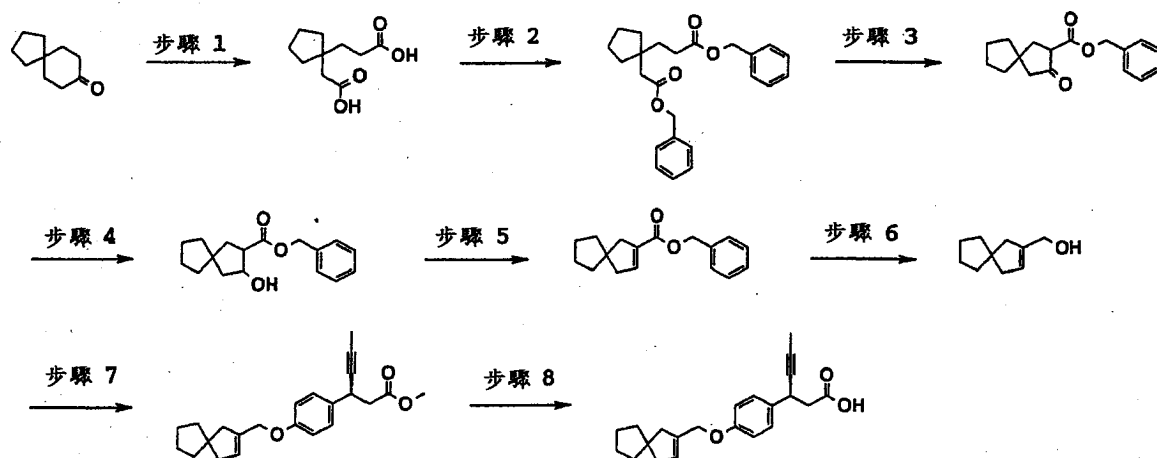
實施例 10

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 8 相同方法，經由以與實施例 9 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 11

製備 (S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有過錳酸鉀(55.3 g)之 1N 氫氧化鈉水溶液(300 mL)中加入以與實施例 1 之步驟 1 及 2 相同方法由環戊烷甲醛獲得之螺[4.5]癸-8-酮(10.6 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 3 小時。然後，於反應混合物中加入亞硫酸鈉水溶液，接著在室溫攪拌反應混合物 15 分鐘。濾除反應混合物中之不溶物，及濾液以二乙醚洗滌。所得之水溶液經由於其內添加濃鹽酸而酸化，及以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮，製得含有 3-(1-羧基甲基-環戊基)-丙酸之粗製產物(12.75 g)。

步驟 2

在 50°C，於含有步驟 1 所獲得之含有 3-(1-羧基甲基-環戊基)-丙酸之粗製產物(12.75 g)之乙腈(150 mL)-N, N-二甲基甲醯胺(50 mL)之混合溶劑的溶液中依序地加入苄基溴(18.3 mL)及碳酸鉀(57 g)，接著在 50°C 攪拌 2 小時。然後，添加苄基溴(9 mL)及碳酸鉀(30 g)後，反應混合物在 60°C 加熱 45 分鐘。冷卻至室溫及將冰冷水加入反應混

合物後，該反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=10：1)，製得含有 3-(1-苄氧基羰基甲基-環戊基)-丙酸苄酯之粗製產物(14.9 g)。

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之含有 3-(1-苄氧基羰基甲基-環戊基)-丙酸苄酯之粗製產物(14.9 g)之四氫呋喃(150 mL)溶液中加入第三丁醇鉀(6.6 g)，接著在室溫攪拌 2 小時。然後，在冰冷卻下於反應混合物中滴加醋酸(5 mL)之水(100 mL)溶液，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=20：1 至 10：1)，製得含有 3-酮基-螺[4.4]壬烷-2-羧酸苄酯之粗製產物(5.23 g)。

步驟 4

在冰冷卻下，於含有步驟 3 所獲得之含有 3-酮基-螺[4.4]壬烷-2-羧酸苄酯之粗製產物(5.23 g)之甲醇(100 mL)溶液中加入硼氫化鈉(254 mg)，接著在冰冷卻下攪拌 30 分鐘。然後，添加 10%硫酸氫鉀水溶液(10 mL)至反應混合物中後，於真空中蒸發掉甲醇，接著以醋酸乙酯萃取。有機層脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=10：1 至 3：1)，製得 3-羥基-螺[4.4]壬烷-2-羧酸苄酯(較低極性異構物；1.29 g，較高極性異構物；2.23 g)。

較低極性異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.66(9H, m), 1.78 (1H, dd, $J=13.1$, 10.1Hz), 1.93-2.02(2H, m), 2.13(1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 2.80-2.88(1H, m), 4.46(1H, ddd, $J=15.1$, 7.4, 3.8Hz), 5.17(2H, s), 7.30-7.42(5H, m).

較高極性異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.51(2H, m), 1.68-1.52(7H, m), 1.74(1H, dd, $J=14.1$, 3.2Hz), 1.82-1.91(2H, m), 2.88-2.94(2H, m), 4.45-4.51(1H, m), 5.17(2H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.29-7.42(5H, m).

步驟 5

於步驟 4 所獲得之 3-羥基-螺[4.4]壬烷-2-羧酸苄酯 (較低極性異構物 ; 1.29 g, 較高極性異構物 ; 2.23 g) 進行以與實施例 1 之步驟 5、5' 及 6 相同條件之反應, 製得螺[4.4]壬-2-烯-2-羧酸苄酯 (3.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.44(8H, m), 2.42(2H, q, $J=2.5\text{Hz}$), 2.52(2H, q, $J=2.2\text{Hz}$), 5.18(2H, s), 6.75-6.78(1H, m), 7.29-7.39(5H, m).

步驟 6

於步驟 5 所獲得之螺[4.4]壬-2-烯-2-羧酸苄酯 (3.2 g) 進行以與實施例 1 之步驟 7 相同條件之反應, 製得螺[4.4]壬-2-烯-2-基-甲醇 (1.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.54(4H, m), 1.62-1.68(4H, m), 2.25-2.30(4H, m), 4.16(2H, s), 5.53-5.57(1H, m).

步驟 7

於步驟 6 所獲得之螺[4.4]壬-2-烯-2-基-甲醇(0.8 g)及以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲得之(S)-3-(4-羥基-苯基)-己-4-炔酸甲酯(1.6 g)進行以與實施例 1 之步驟 8 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.55 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59-1.56(4H, m), 1.62-1.67(4H, m), 1.84(3H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 2.29-2.33(4H, m), 2.66(1H, dd, $J=15.3, 6.8\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.03-4.09(1H, m), 4.52(2H, s), 5.64-5.68(1H, m), 6.87(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27(3H, d, $J=8.3\text{Hz}$).

步驟 8

於步驟 7 所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.55 g)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(1.37 g)，為所欲化合物。

實施例 12

製備(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 11 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 13

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 11 之步驟 1 至 6 相同方法，經由環己烷甲醛，獲得螺[4.5]癸-2-烯-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.36(10H, m), 2.14-2.19(4H, m), 4.12-4.16(2H, m), 5.47-5.50(1H, m).

步驟 2

以與實施例 11 之步驟 7 至 8 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

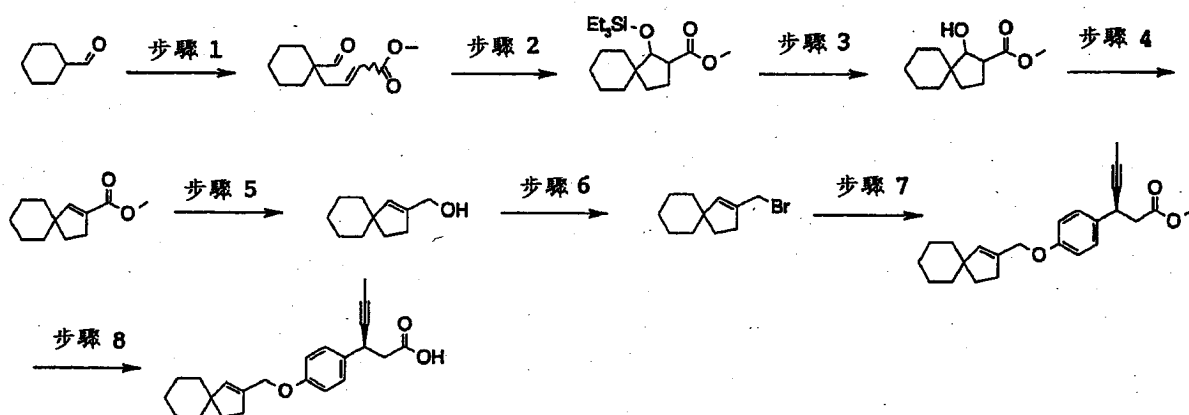
實施例 14

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 12 相同方法，經由以與實施例 13 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 15

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有環己烷甲醛(6.3 mL)及 2-羥基-3-丁烯酸甲酯

(5 mL)之甲苯(40 mL)溶液中加入對甲苯磺酸一水合物(20 mg)，且反應混合物在回流下使用迪安-斯塔克裝置(Dean-Stark apparatus)加熱 16.5 小時。冷卻至室溫後，反應混合物在真空中濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=50：1 至 10：1)，製得 4-(1-甲醯基-環己基)-丁-2-烯酸甲酯(3.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.42(4H, m), 1.53-1.58(4H, m), 1.85-1.91(2H, m), 2.33(2H, dd, $J=7.7, 1.3\text{Hz}$), 3.72(3H, s), 5.84(1H, dt, $J=15.7, 1.3\text{Hz}$), 6.81(1H, ddd, $J=7.7, 15.7, 7.8\text{Hz}$), 9.48(1H, s).

步驟 2

在氬環境下，在 10 分鐘內於含有步驟 1 所獲得之 4-(1-甲醯基-環己基)-丁-2-烯酸甲酯(3.7 g)及參(三苯膦)氯化鉍(I)(163 mg)之甲苯(80 mL)溶液中滴加三乙基矽烷(5.9 mL)，接著在 55°C 攪拌反應混合物 27 小時。冷卻至室溫及加入碳酸氫鈉水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=20：1)，製得 1-三乙基矽氧基-螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯(5.0 g)。

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之 1-三乙基矽氧基-螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯(5.0 g)之四氫呋喃(30 mL)溶液中加入四正丁基氟化銨之 1M 四氫呋喃溶液(18.4 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 30 分鐘。然後，添加氯化銨水溶液後，反應混

合物以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=5：1)，製得 1-羥基-螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯(較低極性異構物；1.6 g，較高極性異構物；0.95 g)。

較高極性異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.53(6H, m), 1.58-1.61(4H, m), 1.76-1.85(2H, m), 1.89-1.98(1H, m), 2.02(1H, d, $J=4.5$ Hz), 2.71-2.79(1H, m), 3.72(3H, s), 3.77(1H, dd, $J=9.0$, 4.2Hz).

步驟 4

於步驟 3 所獲得之 1-羥基-螺[4.5]癸烷-2-羧酸甲酯(較高極性異構物；0.95 g)進行以與實施例 1 之步驟 5 及 6 相同條件之反應，製得螺[4.5]癸-1-烯-2-羧酸甲酯(800 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.52(10H, brm), 1.77(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56(2H, td, $J=7.4$, 1.8Hz), 3.73(3H, s), 6.69(1H, s).

步驟 5

於步驟 4 所獲得之螺[4.5]癸-1-烯-2-羧酸甲酯(800 mg)進行以與實施例 1 之步驟 7 相同條件之反應，製得螺[4.5]癸-1-烯-2-基-甲醇(675 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.50(14H, brm), 1.73(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.31(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.16(2H, d, $J=6.5$ Hz), 5.56(1H, s).

步驟 6

在冰冷卻下，於含有步驟 5 所獲得之螺[4.5]癸-1-烯-2-基-甲醇(50 mg)之氯仿(1 mL)溶液中加入三苯膦(87 mg)及 N-溴琥珀醯亞胺(87 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 1 小時。然後，反應混合物在真空中濃縮，且殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷)，製得 2-溴甲基-螺[4.5]癸-1-烯(55 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.51(10H, brm), 1.75(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.42(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.04(2H, s), 5.71(1H, s).

步驟 7

於含有步驟 6 所獲得之 2-溴甲基-螺[4.5]癸-1-烯(55 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)溶液中加入以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(60 mg)及碳酸鉀(93 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 15 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=50:1 至 20:1)，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(71 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.59(10H, brm), 1.76(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.84(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.39(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.66(1H, dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=15.3, 7.8\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.04-4.08(1H, m), 4.52(2H, s), 5.68(1H, s),

6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.27(2H, d, J=8.7Hz).

步驟 8

於步驟 7 所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(71 mg)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(57 mg)，為所欲化合物。

實施例 16

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 15 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 17

製備(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 15 之步驟 1 至 5 相同方法，經由環戊烷甲醛，獲得螺[4.4]壬-1-烯-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56-1.47(4H, m), 1.69-1.63(4H, m), 1.80(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(2H, t, J=7.2Hz), 4.18(2H, d, J=4.6Hz), 5.48(1H, s).

步驟 2

以與實施例 15 之步驟 6 至 8 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

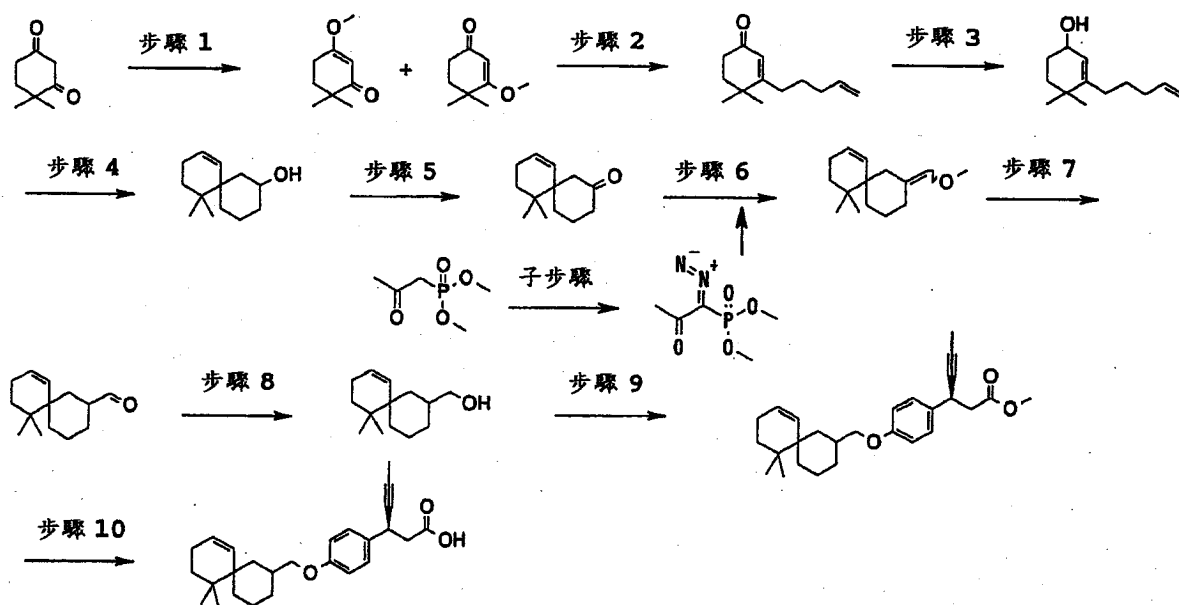
實施例 18

製備 (S)-3-[4-(螺[4.4]壬-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 16 相同方法，經由上述實施例 17 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 19

製備 (3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有 4,4-二甲基-環己烷-1,3-二酮(6.0 g)之甲醇(80 mL)溶液中加入對甲苯磺酸一水合物(813 mg)，接著在回流下加熱反應混合物 2 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=3:1)，製得較低極性異構物(3.7 g)及較高極性異構物(1.1 g)。

較低極性異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12(6H, s), 1.81(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.44(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.69(3H, s), 5.27(1H, s).

較高極性異構物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20(6H, s), 1.83(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.41(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.68(3H, s), 5.26(1H, s).

步驟 2

在氬環境下，在 20 分鐘內於鎂(237 mg)滴加 5-溴-1-戊烯(1.15 mL)之四氫呋喃(15 mL)溶液，接著在室溫攪拌反應混合物 30 分鐘。在冰冷卻下，於反應混合物中滴加含有於步驟 1 所獲得之較低極性異構物(1.0 g)之四氫呋喃(10 mL)溶液，接著在室溫攪拌反應混合物過夜。然後，在冰冷卻下添加 12%鹽酸水溶液(10 mL)後，反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=10：1)，製得 4,4-二甲基-3-戊-4-烯基-環己-2-烯酮(1.07 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17(6H, s), 1.61(2H, tt, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$), 1.86(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.12(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.22(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.45(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.95-5.08(2H, m), 5.75-5.87(2H, m).

步驟 3

在冰冷卻及氮環境下，於含有氫化鋰鋁(250 mg)之二乙醚(20 mL)懸浮液中滴加含有於步驟 2 所獲得之 4,4-二甲基-3-戊-4-烯基-環己-2-烯酮(1.05 g)之二乙醚(5 mL)溶液，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 30 分鐘。然後，依

序滴加水(0.25 mL)、4N 氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)及水(0.75 mL)後，反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘。濾除所得之不溶物後，濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=15：1 至 10：1)，製得 4,4-二甲基-3-戊-4-烯基-環己-2-烯醇(830 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98(3H, s), 1.04(3H, s), 1.32-1.65(5H, m), 1.83-1.92(1H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.08(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.12-4.21(1H, m), 4.93-5.06(2H, m), 5.37-5.41(1H, m), 5.75-5.90(1H, m).

步驟 4

於步驟 3 所獲得之 4,4-二甲基-3-戊-4-烯基-環己-2-烯醇(810 mg)中加入甲酸(60 mL)，接著反應混合物在室溫攪拌 2 小時然後再於 50°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫及加水後，反應混合物以氯仿萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經以與步驟 3 相同條件還原，製得 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-醇(340 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86(3H, s), 0.89(3H, s), 1.11(1H, dq, $J=4.6, 11.6\text{Hz}$), 1.21-1.44(4H, m), 1.49-1.71(3H, m), 1.79(1H, dq, $J=11.6, 2.1\text{Hz}$), 1.98-2.03(3H, m), 3.82-3.89(1H, m), 5.57-5.63(1H, m), 5.71(1H, dd, $J=10.3, 2.0\text{Hz}$).

步驟 5

在冰冷卻下，於含有步驟 4 所獲得之 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-醇(320 mg)之氯仿(10 mL)溶液中加

入 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮 (Dess-Martin periodinane; 735 mg), 接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 3 小時。然後, 添加亞硫酸鈉水溶液至反應混合物後, 於真空中蒸發掉氯仿。於殘餘物中加入碳酸氫鈉水溶液, 接著以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷: 醋酸乙酯(體積比)=20:1), 製得 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-酮(290 mg)。

步驟 6

在冰冷卻下, 於步驟 5 所獲得之 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-酮(290 mg)及於下列子步驟所獲得之(1-偶氮-2-酮基丙基)-膦酸二甲酯(435 mg)之甲醇(6 mL)溶液中加入碳酸鉀(420 mg), 接著在室溫攪拌反應混合物過夜。然後, 添加氯化銨水溶液後, 反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷: 醋酸乙酯(體積比)=15:1), 製得 8-(1-甲氧基亞甲基)-5,5-二甲基-螺[5.5]十一-1-烯(240 mg)。

步驟 7

於含有步驟 6 所獲得之 8-(1-甲氧基亞甲基)-5,5-二甲基-螺[5.5]十一-1-烯(240 mg)之乙腈(6 mL)溶液中加入 1N 鹽酸水溶液(1.1 mL), 接著在室溫攪拌反應混合物 3 小時。然後, 添加飽和鹽水後, 反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌, 脫水及濃縮。所得之殘餘物溶解於甲醇(5.4 mL)-水(0.6 mL)之混合溶液。於該溶液中加入碳酸鉀

(150 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 2 小時。然後，添加水後，反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=40：1)，製得 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-甲醛(195 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91-0.86(6H, m), 1.08-1.79(9H, m), 1.94-2.06(3H, m), 2.45-2.56(1H, m), 5.62-5.70(1H, m), 5.76-5.83(1H, m), 9.59-9.63(1H, m).

步驟 8

在冰冷卻下，於含有步驟 7 所獲得之 11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-甲醛(195 mg)之甲醇(5 mL)溶液中加入硼氫化鈉(55 mg)，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 15 分鐘。然後，添加 0.5N 氫氧化鈉水溶液(10 mL)後，反應混合物以二乙醚萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=10：1 至 5：1)，製得(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基)-甲醇(190 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85(6H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 1.04(1H, t, $J=12.2\text{Hz}$), 1.17-1.85(10H, m), 1.95-2.02(2H, m), 3.40-3.47(2H, m), 5.59(1H, dt, $J=10.2, 3.0\text{Hz}$), 5.85(1H, dt, $J=10.2, 2.3\text{Hz}$).

步驟 9

將步驟 8 所獲得之(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基)-甲醇(67 mg)及以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法

所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(77 mg)進行以與實施例 1 之步驟 8 相同條件之反應，製得(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(119 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87(6H, s), 0.90-0.96(1H, m), 1.15(1H, t, $J=12.4\text{Hz}$), 1.68-1.33(7H, m), 1.83(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 1.93(1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 1.98-2.12(3H, m), 2.66(1H, dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 3.69-3.76(2H, m), 4.03-4.09(1H, m), 5.62(1H, td, $J=3.0, 10.2\text{Hz}$), 5.89(1H, dt, $J=10.2, 2.0\text{Hz}$), 6.84(2H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=9.4\text{Hz}$).

步驟 10

將步驟 9 所獲得之(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(119 mg)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(104 mg)，為所欲化合物。

子步驟

在冰冷卻及氮環境下，在 10 分鐘內於含有 60%氫化鈉(2.5 g)之甲苯(100 mL)-四氫呋喃(40 mL)懸浮液中滴加 2-酮基丙基膦酸二甲酯(10 g)之四氫呋喃(40 mL)溶液，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 1 小時。然後，在 10 分鐘內於反應混合物中滴加含有對十二烷基苯磺醯疊氮(22 g)之四氫呋喃(40 mL)溶液，接著在冰冷卻至室溫範圍內攪拌 3

小時。然後，反應混合物在真空中濃縮，且所得之殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=1：1)，製得(1-偶氮-2-酮基-丙基)-膦酸二甲酯(4.2 g)。

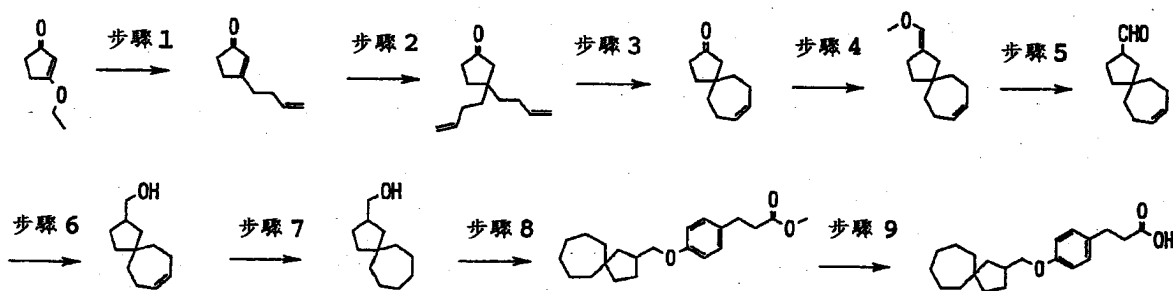
實施例 20

製備(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 19 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 21

製備 3-[4-(螺[4.6]十一-2-基甲氧基)苯基]-丙酸



步驟 1

在 -78°C 於氮環境下，在 10 分鐘內於含有 3-乙氧基環戊-2-烯酮(2.37 g)之四氫呋喃(30 mL)溶液中滴加 3-丁烯基溴化鎂之 0.5M 四氫呋喃溶液(38.4 mL)，接著在 -78°C 下攪拌 3 小時然後再於室溫攪拌過夜。然後，添加 2N 鹽酸水溶液後，攪拌反應混合物 30 分鐘再以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化，製得 3-(3-丁烯基)環戊-2-烯酮(1.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37(4H, dtd, $J=17.90, 5.65, 2.95\text{Hz}$),

2.50-2.61(4H, m), 5.04-5.09(2H, m), 5.75-5.89(1H, m), 5.98(1H, s).

步驟 2

在 -78°C 於氮環境下，在 6 分鐘內於含有碘化銅(I) (2.6 g)及溴化鋰(1.2 g)之四氫呋喃(25 mL)懸浮液中滴加 3-丁烯基溴化鎂之 0.5M 四氫呋喃溶液(26.5 mL)，接著在 -78°C 下攪拌反應混合物 40 分鐘。然後，添加三氟化硼二乙醚錯合物(0.554 mL)後 5 分鐘，於反應混合物中加入步驟 1 所獲得之 3-(3-丁烯基)環戊-2-烯酮(0.6 g)。半小時後，添加三氟化硼二乙醚錯合物(0.250 mL)後，反應混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時，然後在移除乾冰/乙醇浴後進一步在室溫攪拌過夜。然後，添加飽和氯化銨水溶液及 28% 氨水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序以氨水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化，製得 3,3-二丁-3-烯基環戊酮(380 mg)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48-1.57(4H, m), 1.84(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 1.95-2.09(4H, m), 2.11(2H, s), 2.28(2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.95-5.08(4H, m), 5.79-5.85(2H, m).

步驟 3

以氫氣將含有於步驟 2 所獲得之 3,3-二丁-3-烯基環戊酮(380 mg)之甲苯(80 mL)溶液中之氣體除去。添加苯亞甲基[1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基]二氯(三環己基膦)鈦(84 mg)後，反應混合物在回流下加熱 6 小時。冷卻至室溫後，濃縮反應混合物。殘餘物經由矽膠管柱層

析術，製得螺[4.6]十一-8-烯-2-酮(350 mg)。

步驟 4

在冰冷卻下，於含有步驟 3 所獲得之螺[4.6]十一-8-烯-2-酮(350 mg)及以與實施例 19 之子步驟相同方法所獲得之(1-偶氮-2-酮基-丙基)-磷酸二甲酯(768 mg)之甲醇(10 mL)溶液中加入碳酸鉀(830 mg)，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 2.5 小時。然後，將反應混合物倒進水中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 2-(1-甲氧基亞甲基)螺[4.6]十一-8-烯(900 mg)，為粗製產物。

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之粗製 2-(1-甲氧基亞甲基)螺[4.6]十一-8-烯(900 mg)之乙腈(10 mL)溶液中加入 1N 鹽酸水溶液(2 mL)，接著在室溫攪拌 4 小時。然後，將反應混合物倒進水中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化，製得螺[4.6]十一-8-烯-2-甲醛(44 mg)。

步驟 6

於含有步驟 5 所獲得之螺[4.6]十一-8-烯-2-甲醛(44 mg)之甲醇(1 mL)溶液中加入硼氫化鈉(9 mg)，接著在室溫攪拌過夜。然後，添加鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得螺[4.6]十一-8-烯-2-甲醇(44 mg)。

步驟 7

將含有於步驟 6 所獲得之螺[4.6]十一-8-烯-2-甲醇 (44 mg) 及 5% 鈀碳 (4 mg) 之四氫呋喃 (1 mL)-乙醇 (1 mL) 懸浮液在氫環境中攪拌 3 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾，並濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化，製得螺[4.6]十一烷-2-甲醇 (43 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (1H, dd, $J=12.43, 9.42\text{Hz}$), 1.24-1.36 (3H, m), 1.44-1.53 (12H, m), 1.69 (1H, dd, $J=12.40, 7.72\text{Hz}$), 1.74-1.83 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 3.53 (2H, d, $J=5.27\text{Hz}$).

步驟 8

在冰冷卻下，於含有步驟 7 所獲得之螺[4.6]十一烷-2-甲醇 (43 mg)、3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (51 mg) 及三苯膦 (74 mg) 之四氫呋喃 (1 mL) 溶液中加入 1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺) (49 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物過夜。濃縮反應混合物，且殘餘物經由矽膠管柱層析術純化，製得 3-[4-(螺[4.6]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯 (75 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (1H, dd, $J=12.6, 9.3\text{Hz}$), 1.41-1.49 (15H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.40-2.43 (1H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

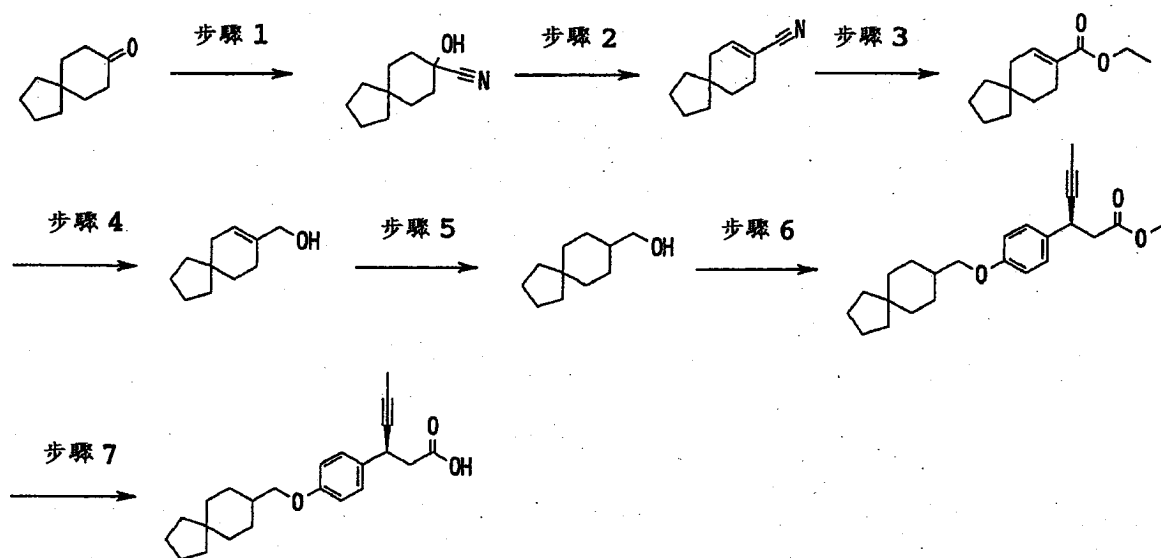
步驟 9

於含有步驟 8 所獲得之 3-[4-(螺[4.6]十一-2-基甲氧

基)-苯基]-丙酸甲酯(75 mg)-乙醇(1 mL)-四氫呋喃(1 mL)混合溶劑之溶液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液(0.22 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 5 小時。然後，濃縮反應混合物後，於殘餘物中滴加 2N 鹽酸水溶液。沉澱物經過濾、以水洗滌及真空乾燥，製得 3-[4-(螺[4.6]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(70.6 mg)，為所欲化合物。

實施例 22

製備 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有以與實施例 1 之步驟 1 及 2 相同方法經由環戊烷甲醛所製造之螺[4.5]癸-8-酮(4.2 g)之四氫呋喃(30 mL)溶液中依序地加入三甲基氰矽烷(2.9 mL)及四正丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(1M, 22 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 4 小時。然後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及

濃縮，製得 8-羥基-螺[4.5]癸烷-8-甲腈(3.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.47(4H, m), 1.54-1.65(8H, m), 1.76-1.80(4H, m).

步驟 2

於含有步驟 1 所獲得之 8-羥基-螺[4.5]癸烷-8-甲腈(3.9 g)之四氫呋喃(30 mL)溶液中依序地加入吡啶(4.4 mL)及亞硫醯氯(1.8 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 15 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以二乙醚萃取。有機層依序以 1N 鹽酸水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得螺[4.5]癸-7-烯-8-甲腈(2.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35-1.44(4H, m), 1.54(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.62-1.67(4H, m), 2.06(2H, dd, $J=6.4, 2.4\text{Hz}$), 2.24-2.30(2H, m), 6.55-6.59(1H, m).

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之螺[4.5]癸-7-烯-8-甲腈(2.8 g)之乙醇(30 mL)溶液中加入濃硫酸(3 mL)，接著反應混合物在回流下加熱同時攪拌 5 天。冷卻至室溫及加水後，反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯:己烷(體積比)=1:4)，製得螺[4.5]癸-7-烯-8-羧酸乙酯(2.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.36-1.42(4H, m), 1.52(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.61-1.66(4H, m), 2.07(2H, dd, $J=6.4, 2.6\text{Hz}$), 2.29-2.31(2H, m), 4.18(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$),

6.90-6.94(1H, m).

步驟 4

在氫環境下於 -78°C ，於含有步驟 3 所獲得之螺[4.5]癸-7-烯-8-羧酸乙酯(2.8 g)之四氫呋喃(40 mL)溶液中滴加氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(0.99 M, 41 mL)，接著在 -78°C 攪拌反應混合物 1 小時。然後，添加 2N 鹽酸水溶液及升溫至室溫後，反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4)，製得螺[4.5]癸-7-烯-8-基-甲醇(1.95 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.41(4H, m), 1.51(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.59-1.65(4H, m), 1.90-1.93(2H, m), 2.04-2.06(2H, m), 4.00(2H, s), 5.62(1H, s).

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之螺[4.5]癸-7-烯-8-基-甲醇(0.7 g)之四氫呋喃(7 mL)-甲醇(7 mL)混合溶劑之溶液中加入 5%鈹碳(70 mg)，接著在常壓下於氫環境中反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時，然後再於 0.3MPa 增壓下於氫環境中攪拌 3 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾，且濃縮濾液。殘餘物溶於甲醇(5 mL)中。於溶液中加入硼氫化鈉(0.14 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 30 分鐘。添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4)，製得螺[4.5]

癸-8-基-甲醇(0.528 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.12(2H, m), 1.23-1.64(15H, brm), 3.46(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

步驟 6

將於步驟 5 所獲得之螺[4.5]癸-8-基-甲醇(0.528 g)進行以與實施例 1 之步驟 5 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13-1.21(2H, m), 1.27-1.29(3H, m), 1.33-1.43(3H, m), 1.48-1.60(6H, m), 1.71-1.76(3H, m), 1.82(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.65(1H, dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.3, 8.5\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 3.74(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.02-4.07(1H, m), 6.83(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 7

將於以步驟 6 相同方法所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.3 g)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(1.09 g)，為所欲化合物。

實施例 23

製備(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 22 所獲得之

化合物，獲得所欲化合物。

實施例 24

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 22 之步驟 1 至 5 相同方法，經由實施例 1 之步驟 2 所獲得之螺[5.5]十一烷-3-酮，獲得螺[5.5]十一-3-基-甲醇。

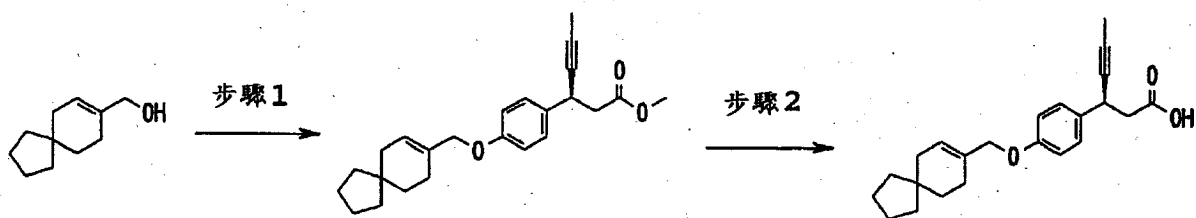
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.02(4H, m), 1.26-1.21(4H, m), 1.42-1.39(7H, m), 1.57-1.51(2H, m), 1.68-1.65(2H, m), 3.47(2H, brs).

步驟 2

以與實施例 22 之步驟 6 至 7 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 25

製備 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

將於實施例 22 之步驟 4 所獲得之螺[4.5]癸-7-烯-8-基-甲醇(0.5 g)及以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲

得之(S)-3-(4-羥基-苯基)-己-4-炔酸甲酯(0.803 g)進行以與實施例 1 之步驟 8 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.05 g)。

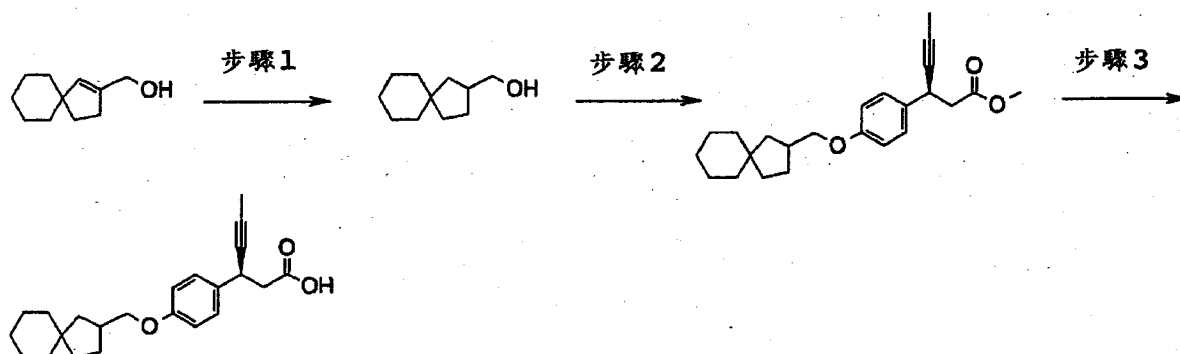
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.40(4H, m), 1.52-1.56(2H, m), 1.60-1.65(4H, m), 1.82(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 1.93-1.96(2H, m), 2.08-2.13(2H, m), 2.64(1H, dd, $J=15.1, 7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.1, 8.3\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 4.03-4.08(1H, m), 4.36(2H, s), 5.73(1H, s), 6.85(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 2

將於步驟 1 所獲得之(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(1.0 g)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(0.924 g)，為所欲化合物。

實施例 26

製備(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於含有實施例 15 之步驟 5 所獲得之螺[4.5]癸-1-烯-2-基-甲醇(50 mg)之四氫呋喃(1 mL)溶液中加入 5%鈀碳(5 mg)，接著在常壓下於氫環境中反應混合物在室溫攪拌 20 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾，並濃縮濾液。殘餘物溶於甲醇(1 mL)中。於溶液中加入硼氫化鈉(10 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 1 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，脫水及濃縮，製得螺[4.5]癸-2-基-甲醇(30 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.03(1H, m), 1.31-1.47(12H, brm), 1.66-1.81(3H, m), 2.13-2.23(1H, m), 3.53(2H, d, $J=6.8$ Hz).

步驟 2

將於步驟 1 所獲得之螺[4.5]癸-2-基-甲醇(30 mg)及以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲得之(S)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(52 mg)進行以與實施例 1 之步驟 8 相同條件之反應，製得(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(49 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10(1H, dd, $J=13.0, 9.2\text{Hz}$), 1.36-1.49(10H, m), 1.78-1.83(5H, m), 2.38-2.46(1H, m), 2.65(1H, dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.3, 8.5\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 3.81(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 4.02-4.07(1H, m), 6.83(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

步驟 3

將於步驟 2 所獲得之(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(49 mg)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(20 mg)，為所欲化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11(1H, dd, $J=12.4, 9.6\text{Hz}$), 1.48-1.29(13H, m), 1.85-1.79(5H, m), 2.44-2.42(1H, m), 2.84-2.69(2H, m), 2.84-2.69(2H, m), 3.82(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.06-4.04(1H, brm), 6.85(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

實施例 27

製備(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由以與實施例 26 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 28

製備(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 26 之步驟 1 相同方法，經由以與實施例 1 之步驟 7 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-烯-2-基-甲醇，獲得螺[5.5]十一-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65(1H, t, $J=13.2\text{Hz}$), 0.75-0.97(2H, m), 1.81-1.18(16H, m), 3.41(2H, d, $J=4.1\text{Hz}$).

步驟 2

以與實施例 26 之步驟 2 至 3 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 29

製備 (3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 27 相同方法，經由以與實施例 28 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 30

製備 (3S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

步驟 1

以與實施例 26 之步驟 1 相同方法，經由以與實施例 17 之步驟 1 相同方法所獲得之螺[4.4]壬-1-烯-2-基-甲醇，獲得螺[4.4]壬-2-基-甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18(1H, td, $J=9.0, 3.3\text{Hz}$), 1.38-1.31 (1H, m), 1.53-1.42(6H, m), 1.64-1.57(4H, m), 1.69(1H, dd, $J=12.6, 8.0\text{Hz}$), 1.85-1.75(1H, m), 2.22(1H, tt, $J=16.0, 5.3\text{Hz}$), 3.54(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

步驟 2

以與實施例 26 之步驟 2 至 3 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

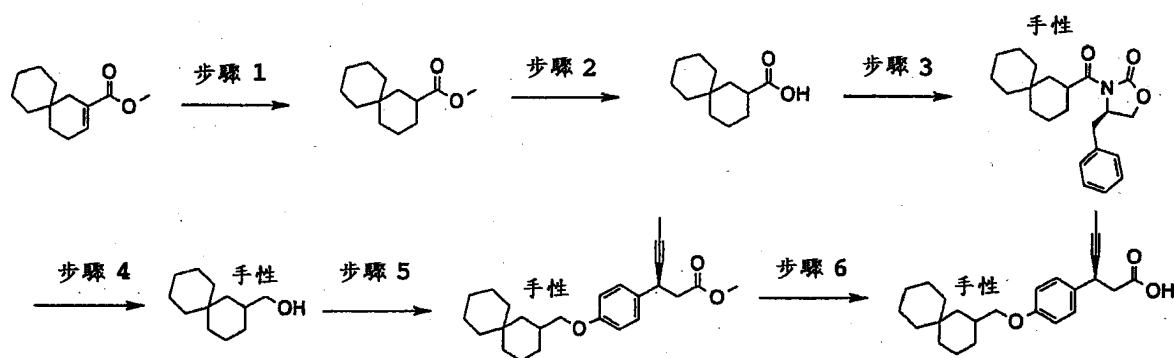
實施例 31

製備 (3S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

以與實施例 27 相同方法，經由實施例 30 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 32

製備 (3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(手性：A)



步驟 1

於含有以與實施例 1 之步驟 6 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-烯-2-羧酸甲酯(300 mg)之四氫呋喃(15 mL)溶液中加入 5%鈀碳(50 mg)，接著在 0.3Mpa 之增壓下於氫環境中反應混合物在室溫攪拌 4 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾。在真空中濃縮濾液，製得螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(300 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98(1H, td, $J=13.2, 4.1\text{Hz}$), 1.16(1H, t, $J=13.2\text{Hz}$), 1.22-1.50(13H, m), 1.65(1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 1.82-1.94(2H, m), 2.47(1H, tt, $J=12.3, 3.6\text{Hz}$), 3.67(3H, s).

步驟 2

於含有以與步驟 1 相同方法所獲得之螺[5.5]十一烷

-2-羧酸甲酯(500 mg)之四氫呋喃(5 mL)-甲醇(5 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(3.57 mL)，接著在 50°C 攪拌反應混合物 3 小時。冷卻至室溫後，將 2N 鹽酸水溶液(3.57 mL)加入該反應混合物中。在真空中蒸發掉反應混合物中之甲醇，接著以醋酸乙酯萃取。有機層經脫水然後濃縮，製得螺[5.5]十一烷-2-羧酸(440 mg)。

步驟 3

於含有以與步驟 2 相同方法所獲得之螺[5.5]十一烷-2-羧酸(570 mg)之氯仿(6 mL)溶液中加入亞硫醯氯(0.425 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(0.06 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 2.5 小時。然後，濃縮反應混合物，及將所得之殘餘物溶於四氫呋喃(6 mL)中。在冰冷卻下，於溶液中依序地加入三乙胺(1.21 mL)、(R)-4-苄基-2-噁唑啉酮(670 mg)及 4-二甲基胺基吡啶(35 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 12 小時。然後，添加冰冷水後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以硫酸氫鉀水溶液洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷：醋酸乙酯(體積比)=20：1)，製得(4R)-4-苄基-3-(螺[5.5]十一烷-2-羧基)-噁唑啉-2-酮(較低極性異構物(手性：A)；430 mg，較高極性異構物(手性：B)；390 mg)。

較低極性異構物(手性：A)：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98-1.06(1H, m), 1.12-1.29(3H, m), 1.38-1.63(11H, m), 1.70(1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 1.78-1.85(1H, m), 1.92(1H, dd, $J=12.6, 2.2\text{Hz}$), 2.79(1H, dd, $J=13.4$,

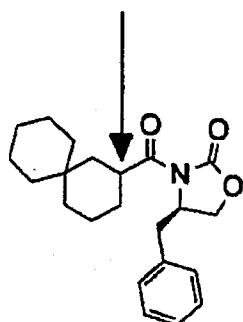
9.5Hz), 3.26(1H, dd, $J=13.4, 3.2\text{Hz}$), 3.67-3.75(1H, m), 4.14-4.23(2H, m), 4.65-4.71(1H, m), 7.22-7.37(5H, m).

較高極性異構物(手性: B):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02(1H, td, $J=13.0, 4.6\text{Hz}$), 1.18-1.28(3H, m), 1.37-1.66(11H, m), 1.67-1.82(2H, m), 1.91-1.98(1H, m), 2.77(1H, dd, $J=13.2, 9.5\text{Hz}$), 3.26(1H, dd, $J=13.2, 3.3\text{Hz}$), 3.72(1H, tt, $J=12.1, 3.3\text{Hz}$), 4.14-4.24(2H, m), 4.63-4.69(1H, m), 7.17-7.40(5H, m).

如此處所用，當在螺接點處之碳原子為手性的碳原子時，例如，以下式表示之碳原子：

在螺接點處
之碳原子



手性: A 意指在較低極性異構物中之螺接點處的碳原子之手性。又，經由具有上述手性之化合物而獲得之下列化合物將以在其末端處註明(手性: A)來表示。同樣地，手性: B 意指在較高極性異構物中之螺接點處的碳原子之手性。又，經由具有上述手性之化合物而獲得之下列化合物將以在其末端處註明(手性: B)來表示。

步驟 4

在冰冷卻及氮環境下，於含有氫化鋰鋁(55 mg)之四氫

呋喃(5 mL)懸浮液中滴加含有於步驟 3 所獲得之(4R)-4-苄基-3-(螺[5.5]十一烷-2-羰基)-呋唑啉-2-酮(手性:A)(425 mg)之四氫呋喃(5 mL)溶液,接著在冰冷卻至室溫的範圍內攪拌反應混合物 1.5 小時。然後,於反應混合物中依序地加入水(0.06 mL)、4N 氫氧化鈉水溶液(0.06 mL)及水(0.18 mL),接著在室溫攪拌反應混合物 30 分鐘。濾除反應混合物中之沉澱的不溶物,及在真空中濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯:己烷(體積比)=1:20 至 1:10),製得螺[5.5]十一-2-基-甲醇(手性:A)(185 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65(1H, t, $J=13.2\text{Hz}$), 0.75-0.97 (2H, m), 1.81-1.18(16H, m), 3.41(2H, d, $J=4.1\text{Hz}$).

步驟 5

將於步驟 4 所獲得之螺[5.5]十一-2-基-甲醇(手性:A)(100 mg)及以與實施例 1 之子步驟 5 相同方法所獲得之(S)-3-(4-羥基-苄基)-己-4-炔酸甲酯進行以與實施例 1 之步驟 8 相同條件之反應,製得(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苄基]-己-4-炔酸甲酯(手性:A)(200 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76(1H, t, $J=12.6\text{Hz}$), 0.86-0.99 (2H, m), 1.30-1.20(3H, m), 1.49-1.37(9H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.82(3H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 1.87-1.99(2H, m), 2.65 (1H, dd, $J=15.2, 8.4\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.2, 8.4\text{Hz}$), 3.65-3.72(5H, m), 4.03-4.07(1H, m), 6.83(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

步驟 6

將於步驟 5 所獲得之(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(手性：A)(200 mg)進行以與實施例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(手性：A)(190 mg)，為所欲化合物。

實施例 33

製備(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(手性：A)

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 32 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 34

製備(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(手性：B)

步驟 1

以與實施例 32 之步驟 4 相同方法，經由實施例 32 之步驟 3 所獲得之較高極性異構物(手性：B)，獲得螺[5.5]十一-2-基-甲醇(手性：B)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65(1H, t, $J=13.2\text{Hz}$), 0.75-0.97(2H, m), 1.81-1.18(16H, m), 3.41(2H, d, $J=4.1\text{Hz}$).

步驟 2

以與實施例 32 之步驟 5 至 6 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 35

製備(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(手性：B)

以與實施例 33 相同方法，經由以與實施例 34 相同方法所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 36

製備(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(手性：A)

步驟 1

以與實施例 32 之步驟 1 至 3 相同方法，經由以與實施例 1 之步驟 1 至 6 及 6' 相同方法從環戊烷甲醛所獲得之螺[4.5]癸-7-烯-7-羧酸甲酯，獲得(4R)-4-苄基-3-(螺[4.5]癸烷-7-羧基)-噁唑啉-2-酮之較低極性異構物(手性：A)及較高極性異構物(手性：B)。

較低極性異構物(手性：A)：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.75(15H, m), 1.90-1.96(1H, m), 2.77(1H, dd, $J=13.2, 9.5\text{Hz}$), 3.27(1H, dd, $J=13.2, 3.4\text{Hz}$), 3.59-3.67(1H, m), 4.15-4.23(2H, m), 4.63-4.69(1H, m), 7.20-7.23(2H, m), 7.26-7.36(3H, m).

較高極性異構物(手性：B)：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.83(16H, m), 2.76(1H, dd, $J=13.2, 9.6\text{Hz}$), 3.27(1H, dd, $J=13.2, 3.2\text{Hz}$), 3.57-3.65(1H, m), 4.15-4.22(2H, m), 4.65-4.71(1H, m), 7.20-7.24(2H, m), 7.25-7.36(3H, m).

步驟 2

以與實施例 32 之步驟 4 相同方法，經由步驟 1 所獲得之較低極性異構物(手性：A)，獲得螺[4.5]癸-7-基-甲醇(手性：A)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84(1H, dddd, $J=12.7, 12.7, 12.7, 3.9$ Hz), 0.92(1H, dd, $J=12.7, 12.7\text{Hz}$), 1.15(1H, ddd, $J=12.7, 12.7, 3.9\text{Hz}$), 1.25-1.67(14H, m), 1.71-1.78(1H, m), 3.43(2H, t, $J=5.1\text{Hz}$).

步驟 3

以與實施例 32 之步驟 5 至 6 相同方法，經由步驟 2 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 37

製備(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(手性：A)

以與實施例 33 相同方法，經由實施例 36 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 38

製備(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(手性：B)

步驟 1

以與實施例 32 之步驟 4 相同方法，經由實施例 36 之步驟 1 所獲得之較高極性異構物(手性：B)，獲得螺[4.5]癸-7-基-甲醇(手性：B)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.84(1H, dddd, $J=12.7, 12.7, 12.7, 3.9$ Hz), 0.92(1H, dd, $J=12.7, 12.7\text{Hz}$), 1.15(1H, ddd, $J=12.7,$

12.7, 3.9Hz), 1.24-1.67(14H, m), 1.71-1.78(1H, m), 3.43(2H, brs).

步驟 2

以與實施例 32 之步驟 5 至 6 相同方法，經由上述步驟 1 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

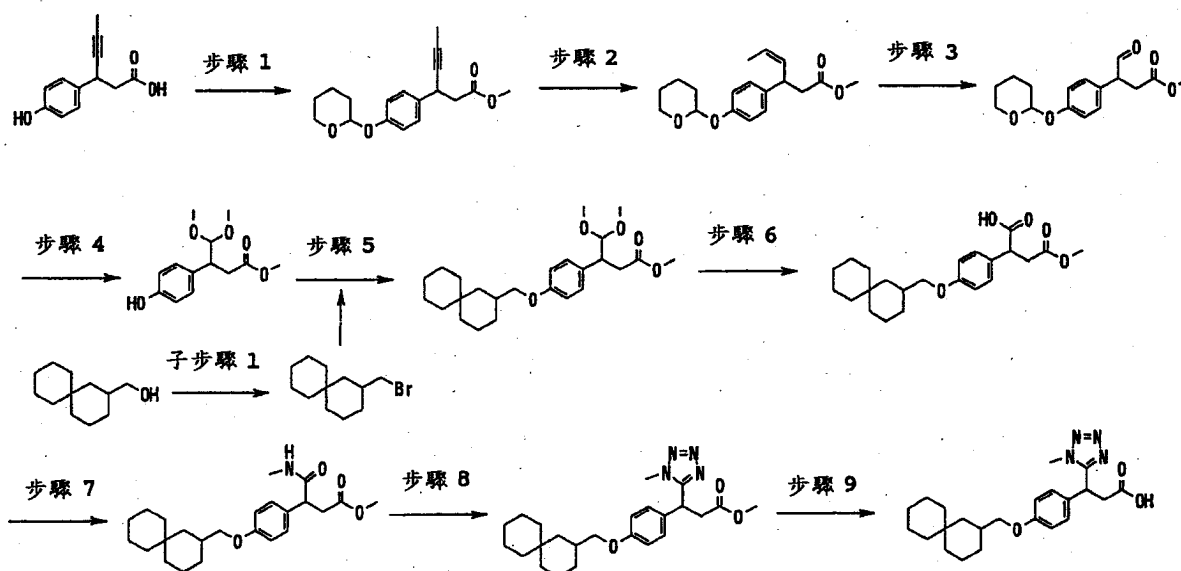
實施例 39

製備 (3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(手性:B)

以與實施例 33 相同方法，經由實施例 38 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 40

製備 3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

在冰冷卻下，在 8 分鐘內於含有以與實施例 1 之子步驟 3 相同方法所獲得之 3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(3.0 g)

之甲苯(30 mL)-甲醇(10 mL)混合溶劑之溶液中滴加三甲基矽烷基重氮甲烷之己烷溶液(2M, 8.8 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 2 小時。然後，濃縮反應混合物，及將殘餘物溶於氯仿(60 mL)中。在冰冷卻下，於溶液中依序地加入 3,4-二氫-2H-吡喃(1.6 mL)及樟腦磺酸(0.17 g)，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 2 小時。然後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物中後，在真空中蒸發去除甲醇，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4 至 1：3)，製得 3-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(4.07 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.73(3H, m), 1.82-1.89(5H, m), 1.96-2.06(1H, m), 2.66(1H, dd, $J=15.3, 7.0\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=15.3, 8.6\text{Hz}$), 3.59-3.61(1H, m), 3.68(3H, s), 3.87-3.94(1H, m), 4.05-4.09(1H, m), 5.40(1H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 7.00(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 2

於含有步驟 1 所獲得之 3-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(4.07 g)之醋酸乙酯(70 mL)溶液中依序地加入喹啉(1.52 mL)及 5%硫酸鋇-鈹(0.4 g)，接著在常壓下於氫環境中反應混合物在室溫攪拌 15.5 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾後，將水及 1N 鹽酸水溶液

加入濾液中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以 1N 鹽酸水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 (Z)-3-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-苯基]-己-4-烯酸甲酯 (3.83 g)。

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之 (Z)-3-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-苯基]-己-4-烯酸甲酯 (3.83 g) 之二噁烷 (60 mL)-水 (15 mL) 混合溶劑之溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (2.8 mL)。然後，在 5 分鐘內於此內滴加四氧化鐵之第三丁醇溶液 (5 mg/mL, 12 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 3 分鐘。然後，在 7 分鐘內於反應混合物中滴加過碘酸鈉水溶液 (10.3 g/25 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 2 小時。添加醋酸乙酯至反應混合物中後，分離有機層。有機層依序地以 1N 鹽酸水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化 (醋酸乙酯：己烷 (體積比)=1：4 至 1：3)，製得 4-酮基-3-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-苯基]-丁酸甲酯 (2.59 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.72(3H, m), 1.84-1.88(2H, m), 1.95-2.03(1H, m), 2.58(1H, dd, $J=16.9, 6.2\text{Hz}$), 3.13(1H, dd, $J=16.9, 8.3\text{Hz}$), 3.58-3.64(1H, m), 3.66(3H, s), 3.85-3.93(1H, m), 4.15-4.07(1H, m), 5.41(1H, q, $J=3.1\text{Hz}$), 7.04-7.12 (4H, m), 9.67(1H, s).

步驟 4

於含有步驟 3 所獲得之 4-酮基-3-[4-(四氫吡喃-2-基

氧基)-苯基]-丁酸甲酯(1.29 g)之甲醇(13 mL)溶液中加入樟腦磺酸(98 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 6 小時。然後，添加 1N 氫氧化鈉水溶液(0.42 mL)後，濃縮反應混合物。於殘餘物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：2 至 2：3)，製得 3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲氧基丁酸甲酯(0.99 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60(1H, dd, $J=15.7, 9.0\text{Hz}$), 2.85(1H, dd, $J=15.7, 5.7\text{Hz}$), 3.29(3H, s), 3.39-3.43(1H, m), 3.58(3H, s), 4.38(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.95(1H, s), 6.74(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$).

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之 3-(4-羥基苯基)-4,4-二甲氧基丁酸甲酯(0.257 g)及於下列子步驟 1 所獲得之 2-溴甲基-螺[5.5]十一烷(0.225 g)之 N,N -二甲基甲醯胺(3 mL)溶液中加入碳酸鉀(0.597 g)，接著在 80°C 攪拌反應混合物 2.5 小時。然後，添加水後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：20 至 1：6)，製得 4,4-二甲氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丁酸甲酯(0.297 g)。

步驟 6

將三氟乙酸(6mL)分成三部分每小時加入含有以與步驟 5 相同方法所獲得之 4,4-二甲氧基-3-[4-(螺[5.5]十一

-2-基甲氧基)-苯基]-丁酸甲酯(820 mg)之丙酮(8 mL)溶液中，接著在室溫攪拌反應混合物 3 小時。然後，在冰冷卻下添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮以製得粗製醛。於粗製醛之第三丁醇(6 mL)-水(1.5 mL)混合溶劑之溶液中依序地加入磷酸二氫鈉(88 mg)、2-甲基-2-丁烯(0.3 mL)及亞氯酸鈉(218 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 1 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 2-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀酸 4-甲酯(310 mg)。

步驟 7

於含有步驟 6 所獲得之 2-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀酸 4-甲酯(310 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)溶液中依序地加入 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(163 mg)、1-羥基苯并三唑水合物(115 mg)及甲基胺之四氫呋喃溶液(2M, 0.53 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 13 小時。然後，添加水後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序以 1N 鹽酸水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：1)，製得 N-甲基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀醯胺酸甲酯(278 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77(1H, t, $J=15.1\text{Hz}$), 0.88-1.02

(2H, m), 1.21-1.29(2H, m), 1.38-1.54(10H, m), 1.66-2.02(4H, m), 2.61(1H, dd, $J=16.6, 6.3\text{ Hz}$), 2.75(3H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 3.28(1H, dd, $J=16.6, 8.5\text{ Hz}$), 3.66(3H, s), 3.70(2H, dd, $J=5.6, 2.8\text{ Hz}$), 3.87(1H, dd, $J=8.6, 6.3\text{ Hz}$), 5.36-5.43(1H, m), 6.86(2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

步驟 8

於含有步驟 7 所獲得之 N-甲基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀醯胺酸甲酯(178 mg)之乙腈(5 mL)溶液中依序地加入疊氮化鈉(85 mg)及三氟甲磺酸酐(0.29 mL), 接著在室溫攪拌反應混合物 24 小時。然後, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液後, 反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠薄層管柱層析術純化(醋酸乙酯: 己烷(體積比)=1:1), 製得 3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(41 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75(1H, t, $J=12.1\text{ Hz}$), 0.86-0.99(2H, m), 1.19-1.28(2H, m), 1.36-1.99(14H, m), 3.00(1H, dd, $J=17.4, 5.5\text{ Hz}$), 3.53(1H, dd, $J=17.4, 8.8\text{ Hz}$), 3.63-3.70(5H, m), 3.82(3H, s), 4.57(1H, dd, $J=5.5, 8.8\text{ Hz}$), 6.83(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

步驟 9

於含有步驟 8 所獲得之 3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(41 mg)

之四氫呋喃(1 mL)-甲醇(0.5 mL)-水(0.5 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(0.144 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 18 小時。然後，添加 1N 鹽酸水溶液(0.3 mL)後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠薄層管柱層析術純化(醋酸：醋酸乙酯：氯仿(體積比)=0.1：1：10)，製得 3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(39 mg)，為所欲化合物。

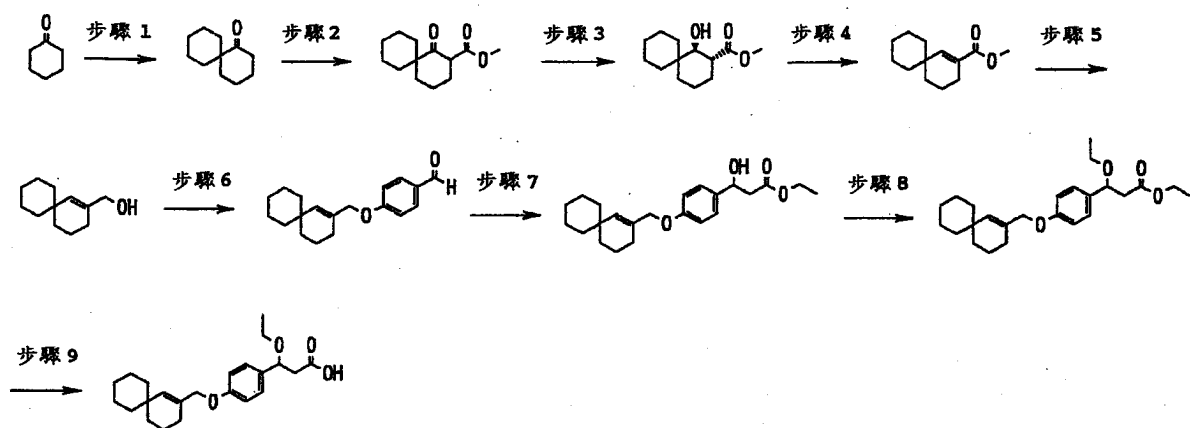
子步驟 1

於含有以與實施例 26 之步驟 1 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-基甲醇(0.65 g)(其係經由以與實施例 1 之步驟 7 相同方法所獲得之螺[5.5]十一-2-烯-2-基-甲醇而獲得)之氯仿(10 mL)溶液中依序地加入三苯膦(1.12 g)及 N-溴琥珀醯亞胺(0.76 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 19 小時。然後，添加己烷後，濾除沉澱物及濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：4)，製得 2-溴甲基-螺[5.5]十一烷(0.83 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69(1H, t, $J=13.2\text{Hz}$), 0.81-0.96 (2H, m), 1.19-1.24(2H, m), 1.91-1.36(14H, m), 3.25(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$).

實施例 41

製備 3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

於含有第三丁醇鉀(24.4 g)之甲苯(100 mL)懸浮液中
加入環己酮(10.67 g)及 1,5-二溴戊烷(25 g)之甲苯(50 mL)
溶液同時攪拌。混合物在 100°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫
後，過濾所得之固體及以甲苯洗滌。濃縮濾液，及將殘餘
物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：
15)，製得螺[5.5]十一烷-1-酮(11.85 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.51(8H, m), 1.66-1.74(4H, m),
1.79-1.91(4H, m), 2.38(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

步驟 2

在室溫於含有 60% 氫化鈉(5.7 g)及第三丁醇鉀(1.6 g)
之四氫呋喃(200 mL)懸浮液中加入碳酸二甲酯(9.6 mL)同
時攪拌。反應混合物在回流下加熱。在 1 小時內於反應混
合物中滴加於步驟 1 所獲得之螺[5.5]十一烷-1-酮(11.85
g)之四氫呋喃(40 mL)溶液，接著在回流下加熱反應混合物
2 小時。冰冷卻後，將醋酸(14.6 mL)滴加至反應混合物中。
然後，將反應混合物倒進飽和鹽水中，接著以醋酸乙酯萃

取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：15)，製得 1-酮基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(13.02 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29-1.74(8H, m), 1.78-1.98(6H, m), 2.16-2.22(2H, m), 3.74(3H, s), 12.64(1H, m).

步驟 3

在冰冷卻下，於含有步驟 2 所獲得之 1-酮基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(13.02 g)之甲醇(300 mL)溶液中將硼氫化鈉(2.2 g)分成小份加入，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 30 分鐘。然後，添加飽和鹽水後，進一步滴加 2N 鹽酸水溶液至反應混合物中直到氣體的放出停止，接著以醋酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：8 至 1：5)，製得反-1-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(2.74 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82(1H, tt, $J=13.6, 5.0\text{Hz}$), 1.07-1.22(2H, m), 1.31-1.67(10H, m), 1.84-2.01(2H, m), 2.17(1H, dt, $J=12.0, 4.2\text{Hz}$), 2.39(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.52-2.59(1H, m), 3.42(1H, dd, $J=10.7, 4.2\text{Hz}$), 3.71(3H, s).

步驟 4

於含有步驟 3 所獲得之反-1-羥基-螺[5.5]十一烷-2-羧酸甲酯(2.74 g)之氯仿(20 mL)溶液中加入三乙胺(2.02 mL)。在冰冷卻下，於反應混合物中滴加甲磺醯氯(1.03 mL)之氯仿(5 mL)溶液，接著在室溫攪拌反應混合物過夜。然

後，添加水後，隨即洗滌反應混合物。將分離的有機層脫水及濃縮。於殘餘物中加入四氫呋喃(30 mL)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.62 mL)，接著在 60°C 加熱反應混合物 3 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒進水中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以 1N 鹽酸水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：8)，製得螺[5.5]十一-1-烯-2-羧酸甲酯(2.075 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.65(14H, m), 2.20-2.27(2H, m), 3.73(3H, s), 6.84(1H, s).

步驟 5

在 -70°C 於氬環境中，在 15 分鐘內於含有步驟 4 所獲得之螺[5.5]十一-1-烯-2-羧酸甲酯(2.07 g)之四氫呋喃(30 mL)溶液中滴加氫化二異丁基鋁(30 mL)之 1M 甲苯溶液，接著在 -70°C 攪拌反應混合物 1 小時。然後在小心添加甲醇(2 mL)及 6N 鹽酸水溶液(5 mL)至反應混合物後，溫度提高至室溫。將反應混合物倒進飽和鹽水中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：5)，製得螺[5.5]十一-1-烯-2-甲醇(1.685 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.53(12H, m), 1.55-1.57(1H, m), 1.62(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 1.97(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.99(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.55(1H, s).

步驟 6

在冰冷卻下，於含有以與步驟 5 相同方法獲得之螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基-4-羥基苯甲醛(2.589 g)及三苯膦(5.56 g)之四氫呋喃(100 mL)溶液中滴加 94%偶氮二羧酸 1,1'-二異丙酯(4.446 mL)之四氫呋喃(3 mL)溶液，接著在室溫攪拌反應混合物過夜。然後，濃縮反應混合物且殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:9)，製得 4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯甲醛(4.27 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.51(12H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.03(2H, dt, $J=6.2, 2.7\text{Hz}$), 4.46(2H, s), 5.70(1H, s), 7.01(2H, dt, $J=9.3, 2.3\text{Hz}$), 7.82(2H, dt, $J=9.3, 2.3\text{Hz}$), 9.89(1H, s).

步驟 7

在 -78°C 於氬環境下，在 15 分鐘內於含有醋酸乙酯(2.2 mL)之四氫呋喃(100 mL)溶液中滴加二異丙胺鋰之 2M 庚烷/四氫呋喃/乙苯溶液(11.25 mL)，接著在 -78°C 攪拌反應混合物 30 分鐘。然後，在 10 分鐘內於反應混合物中滴加於步驟 6 所獲得之 4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯甲醛(4.27 g)之四氫呋喃(15 mL)溶液，接著在 -78°C 攪拌反應混合物 40 分鐘。溫度回溫至室溫後，小心將飽和氯化銨水溶液(100 mL)加入反應混合物中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:4 至 1:3)，製得 3-羥基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-

苯基]-丙酸乙酯(4.98 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(3H, dq, $J=10.4, 2.7\text{Hz}$), 1.30-1.49(8H, m), 1.54(2H, s), 1.64(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 2.01-2.04(4H, m), 2.67(1H, dd, $J=16.2, 3.9\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=16.4, 9.3\text{Hz}$), 3.11(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 4.15-4.22(2H, m), 4.36(2H, s), 5.08(1H, dt, $J=9.1, 3.4\text{Hz}$), 5.67(1H, s), 6.90(2H, dt, $J=9.3, 2.5\text{Hz}$), 7.25-7.29(2H, m).

步驟 8

在冰冷卻下，在 5 分鐘內於含有步驟 7 所獲得之 3-羥基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(4.98 g)及 N,N-二異丙基乙胺(6.97 mL)之氯仿(100 mL)溶液中滴加三乙基氧鎢四氟硼酸鹽之 1M 二氯甲烷溶液(20 mL)，接著反應混合物在冰冷卻下攪拌 10 分鐘然後再於室溫攪拌 2.5 小時。然後，濃縮反應混合物且殘餘物以醋酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：5)，製得 3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(2.175 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.13(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22(3H, td, $J=7.6, 3.1\text{Hz}$), 1.31-1.50(10H, m), 1.53(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 1.64(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 2.06(2H, dt, $J=12.8, 7.1\text{Hz}$), 2.5(1H, dd, $J=15.0, 5.1\text{Hz}$), 2.79(1H, dd, $J=15.0, 8.9\text{Hz}$), 3.28-3.41(2H, m), 4.12(2H, ddd, $J=14.3, 7.1, 2.1\text{Hz}$), 4.35(2H, s), 4.68(1H, dd, $J=8.9, 5.1\text{Hz}$), 5.67(1H, s),

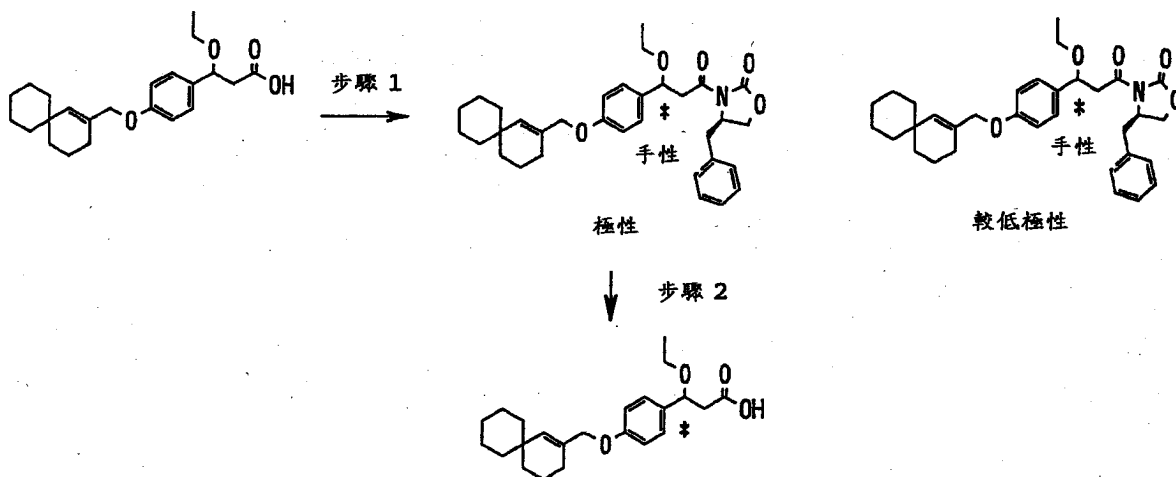
6.89(2H, dt, J=9.2, 2.4Hz), 7.23(2H, dt, J=9.2, 2.4Hz).

步驟 9

在冰冷卻下，於含有以與步驟 8 相同方法所獲得之 3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(3.169 g)之乙醇(10 mL)-四氫呋喃(10 mL)混合溶劑之溶液中加入 4N 氫氧化鈉水溶液(4 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 10 分鐘。然後，添加乙醇(5 mL)及四氫呋喃(5 mL)後，反應混合物在室溫攪拌過夜。然後，反應混合物以飽和鹽水稀釋，並於其內加入 2N 鹽酸水溶液(8 mL)，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(2.95 g)。

實施例 42

製備(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

在-35°C於含有實施例 41 所獲得之 3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(2.95 g)及

三乙胺(3.3 mL)之四氫呋喃(60 mL)溶液中滴加特戊醯氯(1.265 mL)之四氫呋喃(5 mL)溶液，接著在 -35°C 至 -30°C 攪拌反應混合物 30 分鐘。然後，於反應混合物中滴加(R)-4-苄基-2-噁唑啉酮(1.82 g)及溴化鋰(892 mg)之四氫呋喃(10 mL)溶液，接著在 2 小時內將溫度升溫至 0°C 同時攪拌反應混合物。將反應混合物倒進冰冷水中，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由中壓製備型矽膠層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：5)，製得(R)-4-苄基-3-{3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙醯基}噁唑啉-2-酮。

較低極性非鏡像異構物(1.24 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.34-1.54(15H, m), 1.64(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 2.02-2.10(1H, m), 2.78(1H, dd, $J=13.5, 9.4\text{Hz}$), 3.10(1H, dd, $J=16.1, 5.0\text{Hz}$), 3.29(1H, dd, $J=13.5, 3.1\text{Hz}$), 3.37(2H, ddt, $J=16.5, 7.0, 2.7\text{Hz}$), 3.67(1H, dd, $J=16.2, 8.7\text{Hz}$), 4.36(2H, s), 4.62-4.68(1H, m), 4.82(1H, dd, $J=8.7, 5.1\text{Hz}$), 5.67(1H, s), 6.88-6.92(2H, m), 7.21-7.36(7H, m).

較高極性非鏡像異構物(1.18 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14(3H, t, $J=7.12\text{Hz}$), 1.34-1.49(9H, m), 1.55(2H, s), 1.64(2H, tt, $J=9.2, 3.1\text{Hz}$), 2.04(2H, q, $J=3.5\text{Hz}$), 2.70(1H, dd, $J=13.4, 9.5\text{Hz}$), 3.18(1H, dd, $J=16.2, 4.1\text{Hz}$), 3.25(1H, dd, $J=13.4, 3.3\text{Hz}$), 3.34-

3.41(2H, m), 3.50(1H, dd, $J=16.2, 9.4\text{Hz}$), 4.18(2H, dt, $J=12.6, 5.0\text{Hz}$), 4.36(2H, s), 4.67-4.72(1H, m), 4.84(1H, dd, $J=9.4, 4.1\text{Hz}$), 5.67(1H, s), 6.90(2H, dt, $J=9.3, 2.4\text{Hz}$), 7.15-7.18(2H, m), 7.27-7.34(5H, m).

步驟 2

在冰冷卻下，於含有步驟 1 所獲得之(R)-4-苄基-3-[3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙醯基}噁唑啉-2-酮(較高極性非鏡像異構物 1.178 g)之四氫呋喃(20 mL)及水(5 mL)之溶液中加入 4N 氫氧化鋰水溶液(1.1 mL)及 30%過氧化氫水溶液(0.88 mL)之混合物，接著在室溫攪拌反應混合物。1.5 至 5.5 小時後，於反應混合物中進一步加入 4N 氫氧化鋰水溶液(0.55 mL)及 30%過氧化氫溶液(0.44 mL)之混合物，接著在室溫攪拌反應混合物。7 小時後，在冰冷卻下，於反應混合物中依序地加入亞硫酸鈉(2.785 g)及硫酸氫鉀(1.2 g)水溶液(30 mL)，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：3)，製得(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(443 mg)，為所欲化合物。

此化合物之比旋光度係如下列者。

$[\alpha]_D^{25} -33.3^\circ$ (c1.020, EtOH)

實施例 43

製備(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸鈉鹽

以與實施例 2 或 4 相同方法，經由實施例 42 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 44

製備(+)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

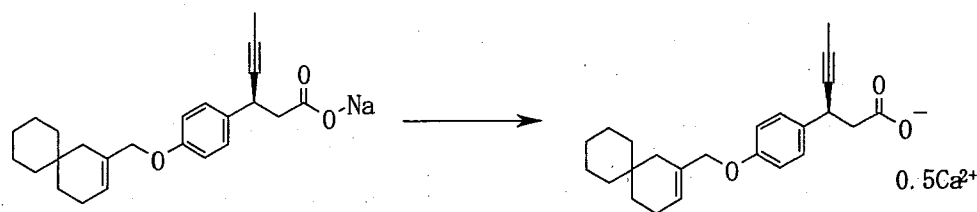
以與實施例 42 之步驟 2 相同方法，經由實施例 42 之步驟 1 所獲得之較低極性非鏡像異構物，獲得所欲化合物。

實施例 45 至 89

以與實施例 1 至 44 之任一者相同製備方法製造表 1 至 13 中所示之化合物。

實施例 90

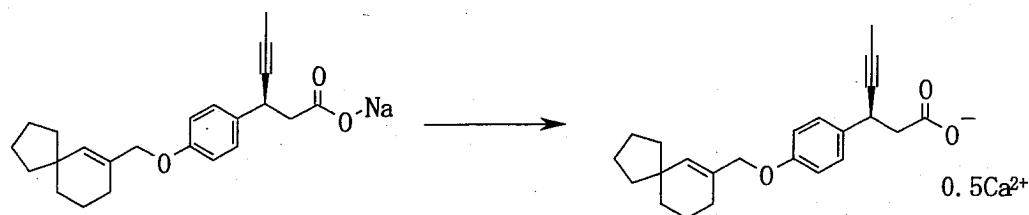
製備(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽



於含有以與實施例 2 相同方法所獲得之(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(2.33 g)之水(60 mL)溶液中加入 0.1M 氯化鈣水溶液(30 mL)，接著在室溫攪拌混合物 1 小時。過濾及乾燥沉澱物，製得(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽(1.82 g)。

實施例 91

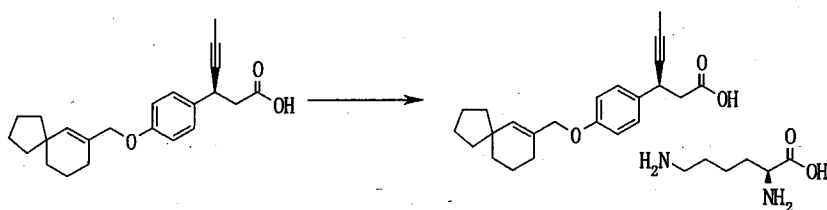
製備 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽



於含有以與實施例 8 相同方法所獲得之 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽 (2.50 g) 之水 (35 mL) 溶液中依序地加入 0.1M 氯化鈣水溶液 (33.4 mL) 及水 (20 mL)，接著在室溫攪拌混合物 0.5 小時。過濾及乾燥沉澱物，製得 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽 (2.47 g)。

實施例 92

製備 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽

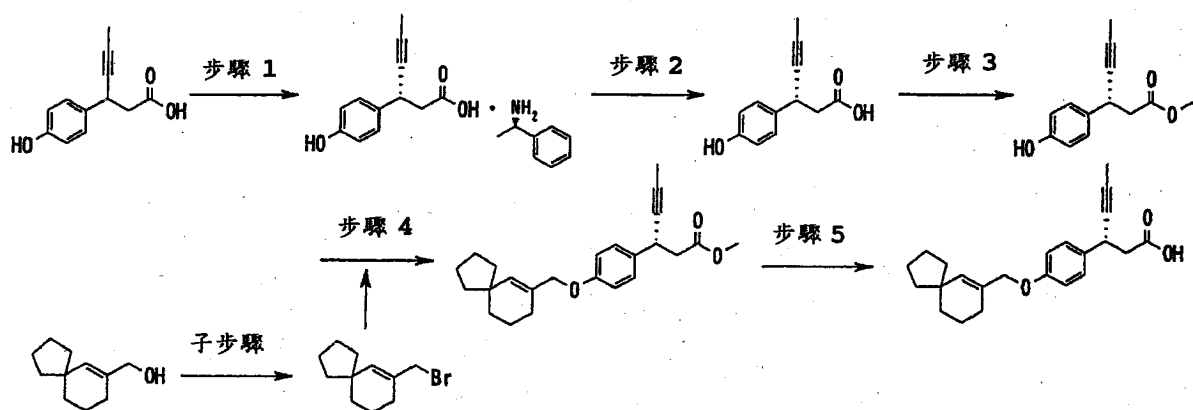


在 60°C 於含有以與實施例 7 相同方法所獲得之 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (82.5 mg) 之 2-丙醇 (1.75 mL) 溶液中加入 L-離胺酸 (32.5 mg) 之水 (0.14 mL) 溶液。混合物在 50°C 攪拌 12 小時然後於室溫攪拌 8 小時。沉澱物經過濾，以 2-丙醇洗滌及乾燥，製得 (S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己

-4-炔酸 L-離胺酸鹽 (87.8 mg)。

實施例 93

製備 (R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

在 85°C 於含有以與實施例 1 之子步驟 3 相同方法所獲得之 3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸 (100 mg) 之 2-丙醇 (2 mL) 溶液中加入 (R)- α -甲基苄基胺 (58 mg)。混合物依序地在 85°C 攪拌 0.5 小時，在 40°C 攪拌 2 小時及在室溫攪拌過夜。過濾所得之結晶體然後再乾燥，製得 (R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸 (R)- α -甲基苄基胺鹽 (68 mg, 66% ee)。期間，在 75°C 於 (R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸 (300 g, 58% ee) (其係經由濃縮以與實施例 1 之子步驟 4 關於再結晶相同方法所獲得之濾液副產物，及以與實施例 1 之子步驟 4 關於結晶相同方法在酸條件下萃取濃縮物而獲得) 之 2-丙醇 (6 L) 溶液中加入 (R)- α -甲基苄基胺 (151 g)。此溶液在 80°C 加熱並於其內加入先前獲得之 (R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔

酸(R)- α -甲基苄基胺鹽(30 mg)。混合物在 80°C 攪拌 2 小時，及進一步攪拌 20 小時同時逐漸地冷卻至室溫。過濾所得之結晶物然後再溶於 2-丙醇(5.5 L)同時加熱。混合物在 65°C 攪拌 4 小時，及進一步攪拌過夜同時逐漸地冷卻至室溫。將所得之結晶物過濾及乾燥，製得(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(R)- α -甲基苄基胺鹽(181 g, 98%ee)。光學純度經由手性 HPLC 分析測定(管柱：

DaicelChiralpakAD-RH, 移動相：15 體積/體積%含有 0.01% 三氟乙酸之乙腈水溶液)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28(3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.75(3H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 2.32-2.55(2H, m), 3.88(1H, ddd, $J=8.0, 3.0, 8.5\text{Hz}$), 4.04(1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.67(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.17-7.25(1H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.35-7.42(2H, m).

步驟 2

將於步驟 1 所獲得之(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(R)- α -甲基苄基胺鹽(40 g)懸浮於醋酸乙酯(300 mL)-飽和硫酸氫鉀水溶液(30 mL)中。劇烈地攪拌懸浮液直到它變為溶液，接著以醋酸乙酯萃取反應混合物兩次。有機層依序地以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(25 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.76(3H, brs), 2.55(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$),

3.87(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 6.68(2H, dd, $J=8.6, 1.4\text{Hz}$), 7.13(2H, dd, $J=8.6, 1.2\text{Hz}$), 9.28(1H, s), 12.20(1H, s).

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸(25 g)之甲醇(125 mL)溶液中加入濃硫酸(1.25 mL), 接著在 80°C 攪拌混合物 2.5 小時。冷卻至室溫後, 將水(100 mL)及碳酸氫鈉(4.14 g)加入反應混合物中, 接著濃縮混合物。於反應混合物中加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液, 接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經以甲苯共沸蒸餾, 製得(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(28.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 2.66(1H, dd, $J=15.2, 7.1\text{Hz}$), 2.77(1H, dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.03-4.09(1H, m), 4.80(1H, s), 6.78(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 4

於含有步驟 3 所獲得之(R)-3-(4-羥基苯基)-己-4-炔酸甲酯(15 g)及以下列子步驟所獲得之 7-溴甲基-螺[4.5]癸-6-烯(17.3 g)之 N,N -二甲基甲醯胺(150 mL)溶液中加入碳酸鉀(12.4 g), 接著在室溫攪拌反應混合物 19 小時。於反應混合物中加入水, 接著以正己烷萃取兩次。將有機層合併, 依序地以水及飽和鹽水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯: 己烷(體積比)=1:100 至 1:30), 製得(R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基)甲氧

基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(23.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.48(6H, m), 1.62-1.69(6H, m), 1.82(3H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.03(2H, brdd, $J=6.3, 6.3\text{Hz}$), 2.65(1H, dd, $J=15.2, 7.0\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.2, 8.2\text{Hz}$), 3.66(3H, s), 4.02-4.08(1H, m), 4.33(2H, s), 5.58(1H, s), 6.84-6.88(2H, m), 7.24-7.27(2H, m).

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之(R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(23.5 g)之四氫呋喃(94 mL)-甲醇(94 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(48 mL)，接著在室溫攪拌混合物過夜。於反應混合物中加入 2N 鹽酸水溶液(48 mL)，接著以正己烷萃取兩次。將有機層合併，以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得(R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(26 g)。

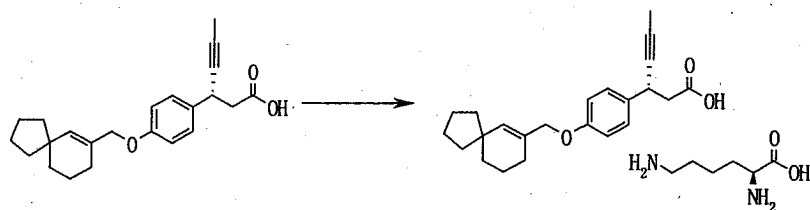
子步驟

在冰冷卻下，於含有以與實施例 7 之步驟 6 相同方法所獲得之螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基(21.1 g)之四氫呋喃(320 mL)溶液中加入三乙胺(1.25 mL)，然後再於此內滴加甲磺醯氯(10.8 mL)，接著在冰冷卻下攪拌混合物 1.5 小時。於反應混合物中加入溴化鋰(33 g)，接著在冰冷卻下攪拌混合物 2 小時。於反應混合物中加入水，接著以正己烷萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得 7-溴甲基-螺[4.5]癸-6-烯(29.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.31-1.46(6H, m), 1.53-1.68(6H, m), 1.98-2.06(2H, m), 4.07(2H, s), 5.72(1H, s).

實施例 94

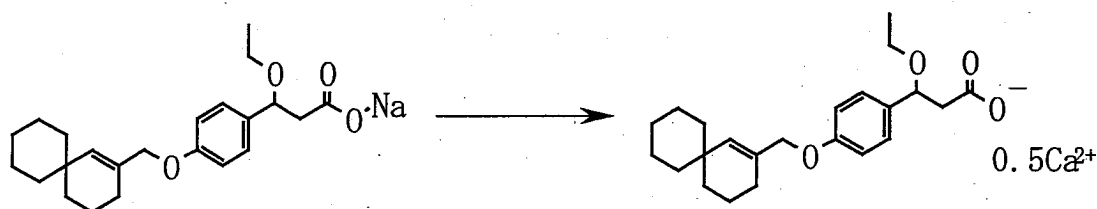
製備 (R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽



在 70°C ，於含有實施例 93 所獲得之 (R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (5.0 g) 之 2-丙醇 (75 mL) 溶液中加入 L-離胺酸 (2.07 g) 之水 (5.75 mL) 溶液，接著攪拌過夜同時混合物逐漸地冷卻至室溫。將沉澱物過濾然後再乾燥，製得 (R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽 (5.64 g)。

實施例 95

製備 (-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 0.5 鈣鹽

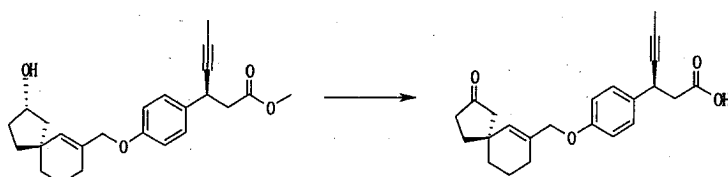


於含有以與實施例 43 相同方法所獲得之 (-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸鈉鹽 (3.71 g) 之水 (70 mL) 溶液中加入 0.1M 氯化鈣水溶液

(47.1 mL)，接著在室溫攪拌混合物 0.5 小時。將沉澱物過濾然後再乾燥，製得(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 0.5 鈣鹽(3.60 g)。

實施例 96

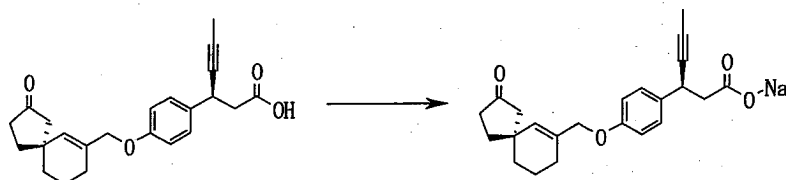
製備(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



以與實施例 102 相同方法，經由於實施例 98 之步驟 3 所獲得之(3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(120 mg)，獲得(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(40 mg)。

實施例 97

製備(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

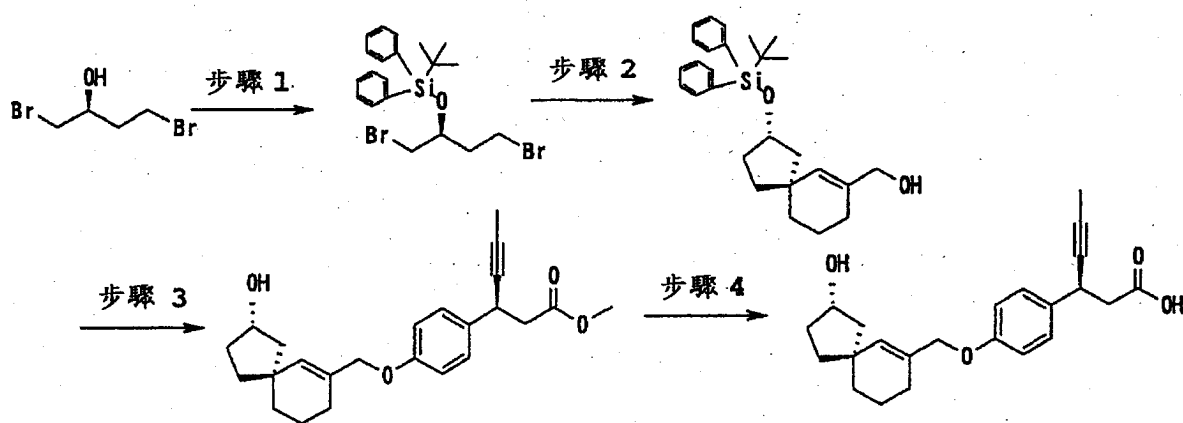


在-10℃，於含有以與實施例 96 相同方法所獲得之(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(82 mg)之乙醇(5 mL)-水(1 mL)混合溶劑之溶液中滴加 0.1N 氫氧化鈉水溶液(2.13 mL)，接著在-10℃攪

拌反應混合物 15 分鐘。濃縮反應混合物，且殘餘物經以乙醇共沸蒸餾。殘餘物在真空中乾燥，製得(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽(87 mg)。

實施例 98

製備(3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

在冰冷卻下，於含有(S)-1,4-二溴-2-丁醇(5.0 g)之N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)溶液中加入咪唑(1.91 g)及第三丁基氯二苯基矽烷(7.1 mL)，接著在室溫攪拌混合物 13 小時。於反應混合物中進一步加入咪唑(0.59 g)及第三丁基氯二苯基矽烷(1.77 mL)，接著在室溫攪拌混合物 7 小時。於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以 1N 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：50)，製得((S)-3-溴-1-溴甲基-丙氧基)-第三丁基二苯基矽烷(8.56 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09(9H, s), 2.16-2.26(2H, m), 3.27(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.01-4.06(1H, m), 7.38-7.50(6H, m), 7.73-7.70(4H, m).

步驟 2

以與實施例 104 之步驟 4 至 7 相同方法，經由以與步驟 1 相同方法所獲得之((S)-3-溴-1-溴甲基-丙氧基)-第三丁基二苯基矽烷(9.7 g)，獲得[(2S, 5S)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-基]-甲醇(0.90 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.18-1.23(1H, m), 1.35-1.43(1H, m), 1.62-1.85(8H, m), 1.93-1.98(2H, m), 3.94(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.34(1H, tt, $J=5.1, 5.1\text{Hz}$), 5.32(1H, s), 7.35-7.45(6H, m), 7.65-7.68(4H, m).

步驟 3

以與實施例 104 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 2 所獲得之[(2S, 5S)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-基]-甲醇(452 mg)，獲得(3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(335 mg)。

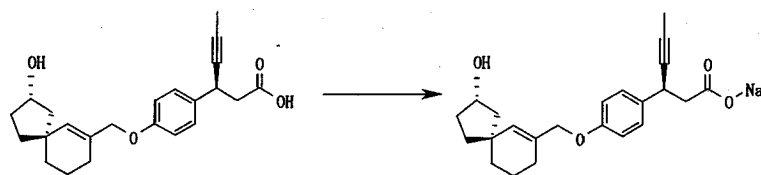
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.78(9H, m), 1.83(3H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 1.89(1H, dd, $J=13.8, 5.4\text{Hz}$), 1.98-2.07(3H, m), 2.66(1H, dd, $J=15.1, 7.0\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=15.1, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.03-4.09(1H, m), 4.32(2H, s), 4.38-4.44(1H, m), 5.56(1H, s), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 4

以與實施例 1 之步驟 9 相同方法，經由於步驟 3 所獲得之 (3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯 (77 mg)，獲得 (3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (37 mg)。結構組態係經由 NMR 光譜 (NOESY, HSQC) 測定。

實施例 99

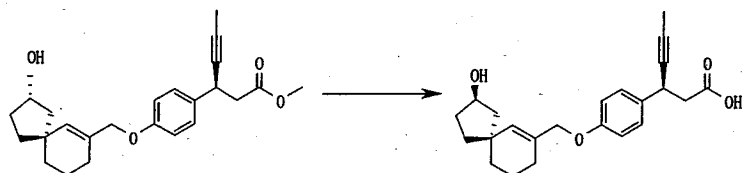
製備 (3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



以與實施例 97 相同方法，經由於實施例 98 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 100

製備 (3S)-3-[4-((2R, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

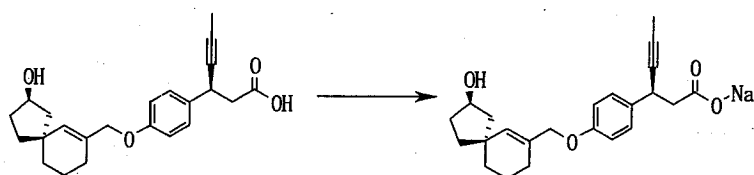


以與實施例 106 相同方法，經由以與實施例 98 之步驟 3 相同方法所獲得之 (3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯 (65 mg)，獲

得(3S)-3-[4-((2R, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(33 mg)。結構組態係經由 NMR 光譜(NOESY, HSQC)測定。

實施例 101

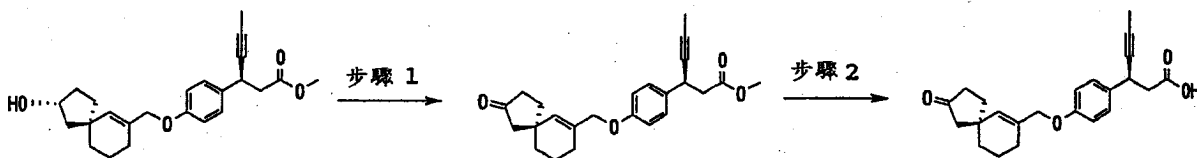
製備(3S)-3-[4-((2R, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



以與實施例 97 相同方法，經由實施例 100 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 102

製備(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



在冰冷卻下，於含有實施例 104 之步驟 9 所獲得之(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(195 mg)之氯仿(2 mL)溶液中加入 1,1,1-參(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮(Dess-Martin periodinane; 259 mg)，接著混合物在冰冷卻下攪拌 3 小時然後再於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物中加入亞硫酸鈉水溶液，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃

縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:6 至 1:4)，製得(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(190 mg)。

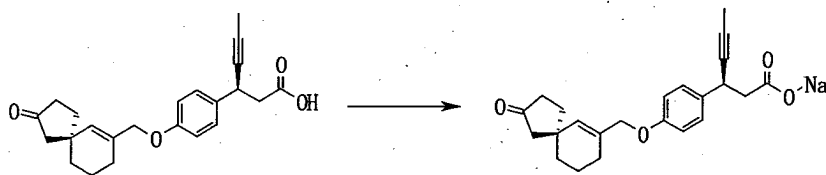
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.43-1.71(4H, m), 1.77(3H, d, $J=2.3$ Hz), 1.79-1.84(2H, m), 1.98-2.07(3H, m), 2.15-2.26(3H, m), 2.68(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.56(3H, s), 3.94-3.99(1H, m), 4.36(2H, s), 5.69(1H, s), 6.87(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 2

以與實施例 1 之步驟 9 相同方法，經由於步驟 1 所獲得之(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(190 mg)，獲得(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(129 mg)。

實施例 103

製備(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽

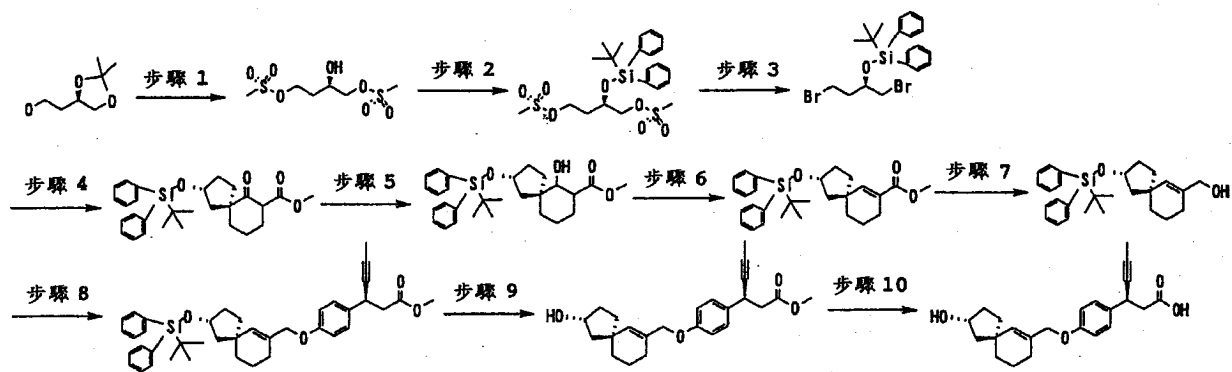


以與實施例 97 相同方法，經由實施例 102 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 104

製備(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基

甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

於(4R)-4-(2-羥基乙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷(10.27 g)中加入 2N 鹽酸水溶液(20 mL)，接著在室溫攪拌混合物 5 分鐘。反應混合物經濃縮，及經以甲苯共沸蒸餾。將殘餘物溶於吡啶(40 mL)，及在冰冷卻下於此內滴加甲磺醯氯(10.87 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 1 小時。在冰冷卻下添加 2N 鹽酸水溶液後，反應混合物依序地以醋酸乙酯萃取兩次及以醋酸乙酯：四氫呋喃(體積比)=1：1 萃取 1 次。將有機層合併，脫水然後再濃縮。殘餘物經以醋酸乙酯再結晶，製得甲磺酸(R)-3-羥基-4-甲磺醯氧基-丁酯(7.88 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.66-1.75(1H, m), 1.83-1.91(1H, m), 3.17(3H, s), 3.18(3H, s), 3.79-3.87(1H, m), 4.03-4.08(1H, m), 4.11-4.16(1H, m), 4.27-4.32(2H, m), 5.35(1H, brs).

步驟 2

在冰冷卻下，於含有步驟 1 所獲得之甲磺酸(R)-3-羥基-4-甲磺醯氧基-丁酯(7.5 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)

溶液中加入咪唑(2.9 g)及第三丁基氯二苯基矽烷(10.3 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 12 小時。在冰冷卻下於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：2 至 1：1)，製得甲磺酸(R)-3-((第三丁基二苯基矽烷氧基)-4-甲磺醯氧基-丁酯(11.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.01(9H, s), 1.91(2H, dt, $J=6.1, 6.1$ Hz), 3.00(3H, s), 3.06(3H, s), 3.99-4.12(3H, m), 4.15-4.29(2H, m), 7.41-7.51(6H, m), 7.61-7.66(4H, m).

步驟 3

於含有步驟 2 所獲得之甲磺酸(R)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)-氧基)-4-甲磺醯氧基-丁酯(10.9 g)之 N,N -二甲基甲醯胺(80 mL)溶液中加入溴化鋰(5.7 g)，接著在 105°C 攪拌混合物 2 小時。在冰冷卻下於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經以甲苯共沸蒸餾，製得((R)-3-溴-1-溴甲基-丙氧基)-第三丁基二苯基矽烷(10.8 g)，為所欲粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09(9H, s), 2.16-2.26(2H, m), 3.27(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.01-4.06(1H, m), 7.38-7.49(6H, m), 7.67-7.73(4H, m).

步驟 4

以與實施例 7 之步驟 1 至 2 相同方法，經由於步驟 3

所獲得之粗製((R)-3-溴-1-溴甲基-丙氧基)-第三丁基二苯基矽烷(10.3 g)，獲得(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(1.65 g)，為粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.47-2.22(12H, m), 3.67-3.71(0.5H, m), 3.73(3H, s), 4.44-4.49(1H, m), 7.35-7.45(6H, m), 7.62-7.71(4H, m), 12.27(0.5H, s).

步驟 5

在冰冷卻下，於含有步驟 4 所獲得之粗製(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(1.65 g)之甲苯(1.6 mL)溶液中加入三氟乙酸(5 mL)及三乙基矽烷(0.52 mL)，接著在冰冷卻下攪拌混合物 3 小時。然後，於反應混合物中滴加碳酸鉀(4.95 g)之水(20 mL)溶液，且混合物在冰冷卻下攪拌 10 分鐘，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮，製得(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-6-羥基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(1.76 g)，為粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.21-2.04(13H, m), 3.50-3.73(2H, m), 3.69(3H, s), 4.27-4.39(1H, m), 7.35-7.44(6H, m), 7.64-7.69(4H, m).

步驟 6

在冰冷卻下，於含有步驟 5 所獲得之粗製(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-6-羥基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(1.76 g)之吡啶(5 mL)溶液中加入甲磺醯氯(0.25

mL)，接著在室溫攪拌混合物 15 小時。然後，於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。將殘餘物溶於四氫呋喃(10 mL)中。於此溶液中加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(0.88 mL)，接著在 70°C 攪拌混合物 3.5 小時。冷卻至室溫及添加水後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以 1N 鹽酸水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：30 至 1：25)，製得(2R,5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(0.615 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.46-1.54(1H, m), 1.61-1.85(8H, m), 2.19-2.23(2H, m), 2.37(1H, s), 3.70(3H, s), 4.38(1H, tt, $J=5.8, 3.9\text{Hz}$), 6.60(1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.35-7.46(6H, m), 7.64-7.68(4H, m).

步驟 7

在冰冷卻下，於含有步驟 6 所獲得之(2R,5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(615 mg)之甲苯(7 mL)溶液中滴加雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉(65%甲苯溶液；486 mg)，接著在冰冷卻下攪拌混合物 0.5 小時。於反應混合物中滴加 1M 羅謝耳鹽(Rochelle salt)水溶液(10 mL)，接著在室溫攪拌 2 小時，及反應混合物以甲苯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：6 至 1：5)，製得[(2R,5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-

螺[4.5]癸-6-烯-7-基]-甲醇(539 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.18-1.23(1H, m), 1.35-1.43(1H, m), 1.62-1.86(8H, m), 1.93-1.98(2H, m), 3.94(2H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 4.34(1H, tt, $J=5.1, 5.1\text{Hz}$), 5.32(1H, s), 7.35-7.45(6H, m), 7.65-7.69(4H, m).

步驟 8

以與實施例 7 之步驟 7 相同方法，經由於步驟 7 所獲得之[(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-基]-甲醇(529 mg)，獲得(3S)-3-{4-[(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基]-苯基}-己-4-炔酸甲酯(738 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06(9H, s), 1.37-1.44(1H, m), 1.64-1.81(9H, m), 1.83(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 2.00-2.05(2H, m), 2.65(1H, dd, $J=15.2, 6.8\text{Hz}$), 2.75(1H, dd, $J=15.2, 8.3\text{Hz}$), 3.67(3H, s), 4.02-4.08(1H, m), 4.28(2H, s), 4.32-4.37(1H, m), 5.44(1H, s), 6.83(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35-7.45(6H, m), 7.65-7.69(4H, m).

步驟 9

於含有步驟 8 所獲得之(3S)-3-{4-[(2R, 5R)-2-(第三丁基二苯基矽烷氧基)-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基]-苯基}-己-4-炔酸甲酯(738 mg)之四氫呋喃(3.7 mL)溶液中加入四正丁基氟化銨(1M 四氫呋喃溶液；2.97 mL)，接著在室溫攪拌混合物 17 小時。於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘

餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：3)，製得(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(395 mg)。

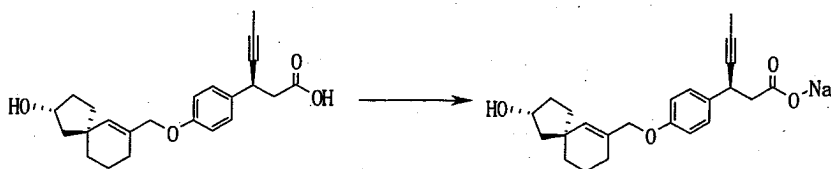
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34-1.42(2H, m), 1.47-1.63(6H, m), 1.65-1.71(1H, m), 1.77(3H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 1.80-1.89(1H, m), 1.92-1.97(2H, m), 2.68(2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 3.56(3H, s), 3.92-4.00(1H, m), 4.12-4.20(1H, m), 4.31(2H, s), 4.49(1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 5.57(1H, s), 6.86(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

步驟 10

以與實施例 1 之步驟 9 相同方法，經由於步驟 9 所獲得之(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯(75 mg)，獲得(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(71 mg)。結構組態係經由 NMR 光譜(NOESY, HSQC)測定。

實施例 105

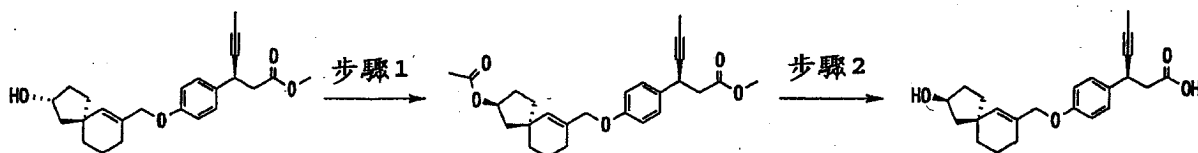
製備(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



以與實施例 97 相同方法，經由實施例 104 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 106

製備 (3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

在冰冷卻下，於含有以與實施例 104 之步驟 9 相同方法所獲得之 (3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯 (133 mg) 之四氫呋喃 (1.5 mL) 溶液中依序地加入三苯膦 (119 mg)、醋酸 (0.03 mL) 及偶氮二羧酸二甲酯 (0.168 mL)，接著在室溫攪拌混合物 16 小時。濃縮反應混合物，且殘餘物經由矽膠薄層管柱層析術純化 (醋酸乙酯：己烷 (體積比)=1:5)，製得 (3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-乙醯氧基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯 (107 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41-1.70 (8H, m), 1.77 (3H, d, $J=2.6$ Hz), 1.84-1.91 (1H, m), 1.94-1.98 (5H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.93-4.00 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.04-5.10 (1H, m), 5.66 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

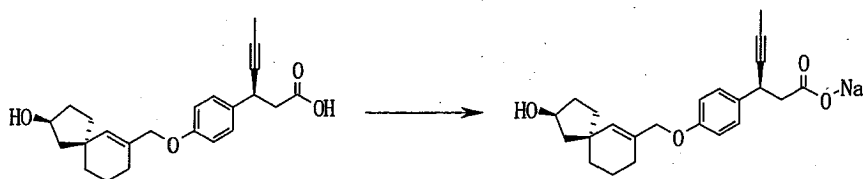
步驟 2

在冰冷卻下，於含有步驟 1 所獲得之 (3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-乙醯氧基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸甲酯 (107 mg) 之甲醇 (0.65 mL)-四氫呋喃

(0.65 mL)混合溶劑之溶液中加入 2N 氫氧化鈉水溶液(0.28 mL)，接著在室溫攪拌混合物過夜。於反應混合物中加入 2N 鹽酸水溶液(0.28 mL)，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠薄層管柱層析術純化(醋酸：甲醇：氯仿(體積比)=0.1：1：20)，製得(3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(79 mg)。結構組態係經由 NMR 光譜(NOESY, HSQC)測定。

實施例 107

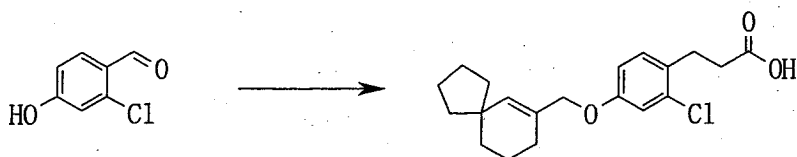
製備(3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽



以與實施例 97 相同方法，經由實施例 106 所獲得之化合物，獲得所欲化合物。

實施例 108

製備 3-[2-氯-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸

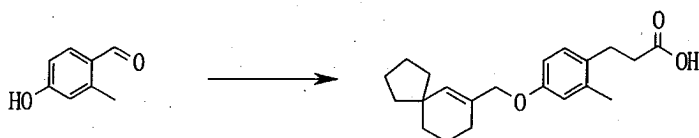


以與實施例 110 之步驟 2 及 4 至 6 相同方法，經由 2-氯-4-羥基苯甲醛(250 mg)，獲得 3-[2-氯-4-(螺[4.5]癸

-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(75 mg)。

實施例 109

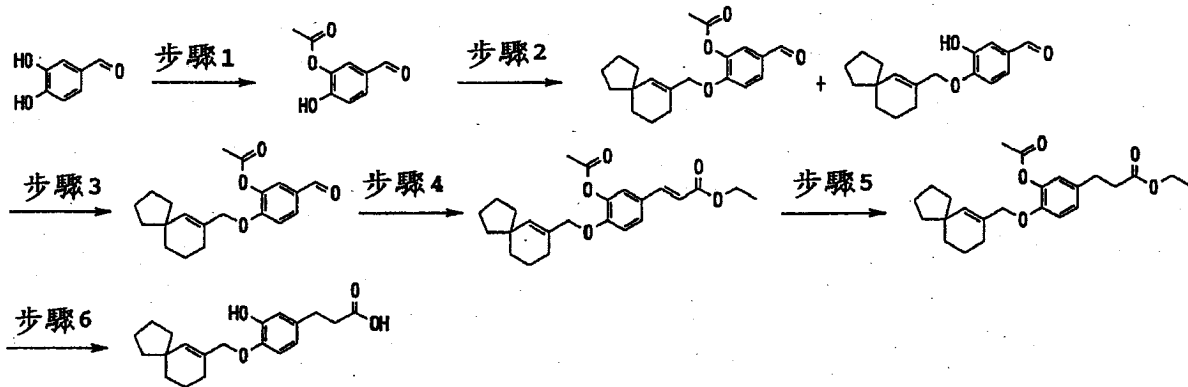
製備 3-[2-甲基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸



以與實施例 110 之步驟 2 及 4 至 6 相同方法，經由 4-羥基-2-甲基苯甲醛(507 mg)，獲得 3-[2-甲基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(107 mg)。

實施例 110

製備 3-[3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

在冰冷卻下，於含有 3,4-二羥基苯甲醛(5.0 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(36 mL)溶液中加入 60%氫化鈉(1.45 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 10 分鐘。然後，添加醋酸酐(3.6 mL)後，反應混合物在室溫攪拌 1 小時。在冰冷卻下，於反應混合物中加入 2N 鹽酸水溶液，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃

縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：2 至 1：1)，製得 5-甲醯基-2-羥基苯基醋酸酯 (4.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (丙酮- d_6) δ : 2.29(3H, s), 7.13(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$), 9.35 (1H, brs), 9.85(1H, s).

步驟 2

在冰冷卻下，於含有步驟 1 所獲得之 5-甲醯基-2-羥基苯基醋酸酯 (2.1 g) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液中依序地加入三苯膦 (4.3 g)、以與實施例 7 之步驟 6 相同方法所獲得之螺[4.5]癸-6-烯-7-甲醇 (3.55 g) 及 1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺) (2.8 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。添加二乙醚至反應混合物中後，濾除不溶物及濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：9 至 1：6)，製得 5-甲醯基-2-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基醋酸酯及 3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯甲醛之混合物 (1.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯甲醛, CDCl_3) : 1.45-1.50(6H, m), 1.63-1.70(6H, m), 2.04(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.54(2H, s), 5.64(1H, s), 5.79(1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.85(1H, s).

步驟 3

在冰冷卻下，於含有步驟 2 所獲得之 5-甲醯基-2-(螺

[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基醋酸酯及 3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯甲醛之混合物(1.7 g)之氯仿(9 mL)溶液中加入三乙胺(1.7 mL)及乙醯氯(0.4 mL), 接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 1 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液後, 反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯: 己烷(體積比)=1:19 至 1:9), 製得 5-甲醯基-2-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基醋酸酯(1.59 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.49(6H, m), 1.63-1.71(6H, m), 1.99(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 2.33(3H, s), 4.48(2H, s), 5.61(1H, s), 7.08(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$), 9.87(1H, s).

步驟 4

在氬環境及冰冷卻下, 於含有 60%氫化鈉(0.118 g)之四氫呋喃(11.5 mL)溶液中加入磷醯基乙酸三乙酯(0.64 mL), 接著在冰冷卻下攪拌 10 分鐘。於此混合物中加入於步驟 3 所獲得之 5-甲醯基-2-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基醋酸酯(0.75 g)之四氫呋喃(3.8 mL)溶液, 接著在室溫攪拌 10 分鐘。添加冰冷水後, 反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌, 脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷 $\rightarrow$ 醋酸乙酯: 己烷(體積比)=1:19 至 1:9), 製得(E)-3-[3-乙醯氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯(0.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.38(3H, m), 1.43-1.53(6H, m), 1.60-1.69(6H, m), 1.99(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.32(3H, s), 4.26(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.42(2H, s), 5.58(1H, s), 6.29(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$).

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之(E)-3-[3-乙醯氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙烯酸乙酯(0.43 g)之醋酸乙酯(8 mL)溶液中加入 10%鈀碳(86 mg)及硫化二苯基(1.08 mL)之 0.1M 醋酸乙酯溶液，接著在增壓(0.4 MPa)下於氫環境及室溫中攪拌 6 小時。反應混合物透過矽藻土過濾，並濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷→醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:19 至 1:9)，製得 3-[3-乙醯氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(0.332 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.44-1.51(6H, m), 1.62-1.68(6H, m), 1.99(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.30(3H, s), 2.59(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.89(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.35(2H, s), 5.56(1H, s), 6.89(2H, t, $J=4.1\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$).

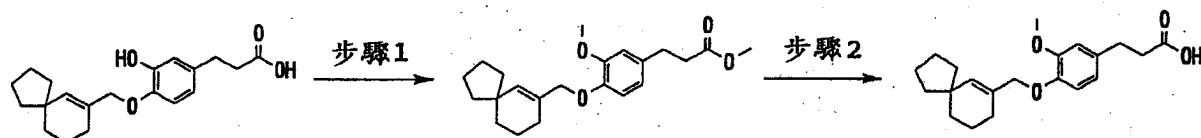
步驟 6

以與實施例 1 之步驟 9 相同方法，經由於步驟 5 所獲得之 3-[3-乙醯氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(100 mg)，獲得 3-[3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-

烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(51 mg)。

實施例 111

製備 3-[3-甲氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

於含有以與實施例 110 相同方法所獲得之 3-[3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(188 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入甲基碘(0.082 mL)及碳酸鉀(0.30 mg)，接著在室溫攪拌混合物 16 小時。於反應混合物中加入 1N 鹽酸水溶液，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：40 至 1：10)，製得 3-[3-甲氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(176 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.47(6H, m), 1.61-1.68(6H, m), 2.04-2.09(2H, m), 2.60-2.64(2H, m), 2.90(2H, t, $J=7.9$ Hz), 3.68(3H, s), 3.85(3H, s), 4.42(2H, s), 5.56(1H, s), 6.69(1H, dd, $J=8.1, 2.1$ Hz), 6.72(1H, d, $J=2.1$ Hz), 6.82(1H, d, $J=8.1$ Hz).

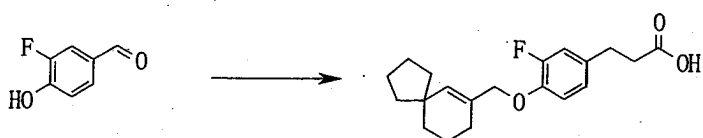
步驟 2

將於步驟 1 所獲得之 3-[3-甲氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(176 mg)進行以與實施

例 1 之步驟 9 相同條件之反應，製得 3-[3-甲氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(159 mg)。

實施例 112

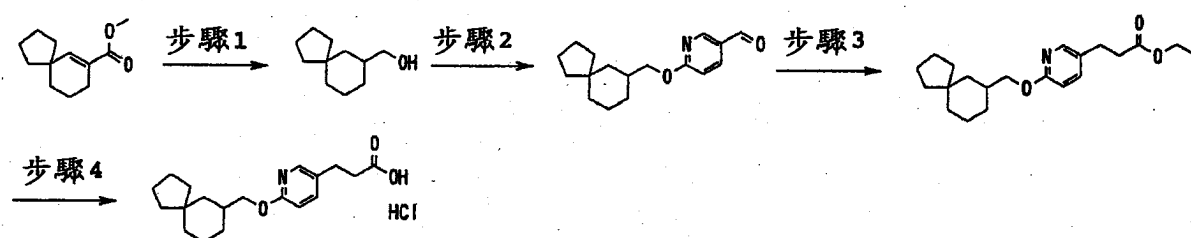
製備 3-[3-氟-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸



以與實施例 110 之步驟 2 及 4 至 6 相同方法，經由 3-氟-4-羥基苯甲醛(500 mg)，獲得 3-[3-氟-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(80 mg)。

實施例 113

製備 3-[6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-基]-丙酸鹽



步驟 1

於含有以與實施例 7 之步驟 5 相同方法所獲得之螺[4.5]癸-6-烯-7-羧酸甲酯(4.5 g)之四氫呋喃(45 mL)溶液中加入 5% 鈹碳(0.5 g)，接著在增壓(0.4 MPa)下於氫環境及室溫中攪拌 17 小時。反應混合物透過矽藻土過濾且濾液以四氫呋喃(50 mL)洗滌。在氫環境下於 -70°C ，於此溶液中滴加氫化二異丁基鋁之 1M 甲苯溶液(70 mL)，接著在

1.5 小時內提高溫度至 -20°C 同時攪拌反應混合物。將 2N 鹽酸水溶液加入反應混合物中，及使溫度回溫至室溫，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷 $\rightarrow$ 醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：9)，製得螺[4.5]癸-7-基-甲醇(3.6 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84(1H, qd, $J=12.6, 4.2\text{Hz}$), 0.92(1H, t, $J=12.6\text{Hz}$), 1.15(1H, td, $J=12.6, 4.2\text{Hz}$), 1.27(1H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 1.31-1.67(13H, m), 1.71-1.78(1H, m), 3.42(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$).

步驟 2

於醋酸鈹(II)(135 mg)、2-(二-第三丁基膦基)-1,1'-聯萘(478 mg)及碳酸銨(3.9 g)之混合物中加入甲苯(15 mL)，接著在氫環境下於室溫攪拌 10 分鐘。於此反應混合物中加入於步驟 1 獲得之螺[4.5]癸-7-基-甲醇(1.0 g)及 6-溴吡啶-3-甲醛(1.1 g)，接著在 90°C 攪拌混合物 1.5 小時。反應混合物透過矽藻土過濾並濃縮濾液。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：49 至 1：9)，製得 6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-甲醛(0.313 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.23(4H, m), 1.32-1.52(4H, m), 1.55-1.68(9H, m), 1.82-1.97(2H, m), 4.19(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05(1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 8.60(1H, dd, $J=2.3, 0.6\text{Hz}$), 9.94(1H, d, $J=0.6\text{Hz}$).

步驟 3

將於步驟 2 所獲得之 6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-甲醛(0.313 g)進行以與實施例 110 之步驟 4 及 5 相同條件之反應，製得 3-[6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-基]-丙酸乙酯(36 mg)。

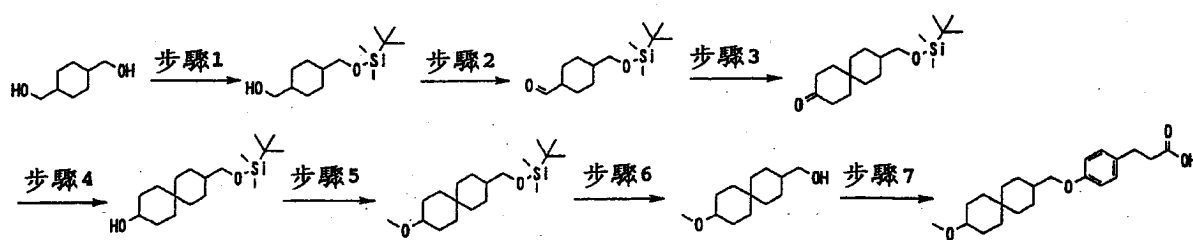
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.08(4H, m), 1.15-1.31(3H, m), 1.38-1.50(7H, m), 1.56-1.67(9H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.58(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.03(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.13(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

步驟 4

於含有步驟 3 所獲得之 3-[6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-基]-丙酸乙酯(36 mg)之四氫呋喃(0.36 mL)-乙醇(0.36 mL)混合溶劑之溶液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液(0.21 mL)，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。然後，於反應混合物中加入 1N 鹽酸水溶液，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物溶於氯化氫之 1,4-二噁烷溶液(4M, 0.5 mL)中，並於此內加入己烷(0.5 mL)同時攪拌。過濾所得之固體然後再乾燥，製得 3-[6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-基]-丙酸鹽酸鹽(33 mg)。

實施例 114

製備 3-[4-(9-甲氧基-螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

於含有環己烷-1,4-二甲醇(10.0 g)之 N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)溶液中依序地加入第三丁基二甲基氯矽烷(8.9 g)及咪唑(9.5 g)，接著在室溫攪拌反應混合物 16 小時。於反應混合物中加入冰及飽和溴化鋰水溶液，接著以二乙醚萃取。有機層以飽和溴化鋰水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：9 至 2：3)，製得[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-環己基]-甲醇(8.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04(6H, s), 0.85-1.05(3H, m), 0.89(9H, s), 1.21-1.31(2H, m), 1.33-1.56(3.4H, m), 1.61-1.72(0.6H, m), 1.82(2H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 3.41(1.4H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.47(2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 3.55(0.6H, dd, $J=6.7, 5.8\text{Hz}$).

步驟 2

在冰冷卻下，於含有步驟 1 所獲得之[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-環己基]-甲醇(8.5 g)之氯仿(85 mL)溶液中加入 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3-(1H)-酮(Dess-Martin periodinane; 15.3g)，接著在冰冷卻下攪拌混合物 2.5 小時。添加亞硫酸鈉水溶液及碳

酸氫鈉水溶液後，反應混合物透過矽藻土過濾，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：19 至 1：9)，製得 4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-環己烷甲醛(6.9 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06(6H, s), 0.85-0.93(9H, m), 0.93-1.09(2H, m), 1.23-1.33(1H, m), 1.40-1.69(3H, m), 1.88-1.92(2H, m), 2.00-2.04(1H, m), 2.09-2.22(1H, m), 3.38-3.44(2H, m), 9.63(0.5H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 9.71(0.5H, s).

步驟 3

以與實施例 1 之步驟 1 至 2 相同方法，經由於步驟 2 所獲得之 4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-環己烷甲醛(1.16 g)，獲得 9-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-螺[5.5]十一烷-3-酮(1.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04(6H, s), 0.90(9H, s), 1.12(2H, qd, $J=12.8, 3.4\text{Hz}$), 1.25(2H, td, $J=12.8, 3.4\text{Hz}$), 1.43-1.54(1H, m), 1.61-1.67(4H, m), 1.73-1.79(4H, m), 2.28(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.35(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.45(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$).

步驟 4

在冰冷卻下，於含有步驟 3 所獲得之 9-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-螺[5.5]十一烷-3-酮(1.5 g)之甲醇(24 mL)溶液中加入硼氫化鈉(0.17 g)，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 0.5 小時。添加飽和檸檬酸水溶液後，反應混合物在真空中濃縮，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以

飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1:19 至 1:4)，製得 9-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-螺[5.5]十一烷-3-醇 (0.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.01(6H, s), 0.84(9H, s), 0.87-1.21 (7H, m), 1.29-1.55(5H, m), 1.65-1.73(3H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.38(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.57-3.61(1H, m).

步驟 5

在冰冷卻下，於含有步驟 4 所獲得之 9-(第三丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-螺[5.5]十一烷-3-醇(309 mg)之 N,N -二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入 60%氫化鈉(60 mg)，接著在室溫攪拌反應混合物 5 分鐘。於反應混合物中加入碘甲烷(0.19 mL)，接著在室溫攪拌 15 分鐘。於反應混合物中進一步加入 60%氫化鈉(120 mg)及碘甲烷(0.38 mL)，接著在室溫攪拌 15 分鐘。在冰冷卻下於反應混合物中加入 1N 鹽酸水溶液，接著以二乙醚萃取三次。將有機層脫水然後再濃縮，製得第三丁基-(9-甲氧基螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-二甲基矽烷(393 mg)，為粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04(6H, s), 0.90(9H, s), 0.95-1.20 (8H, m), 1.27-1.58(4H, m), 1.72-1.87(5H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.34(3H, s), 3.42(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$).

步驟 6

在冰冷卻下，於含有步驟 5 所獲得之粗製第三丁基-(9-甲氧基螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-二甲基矽烷(393 mg)

之四氫呋喃(5 mL)溶液中加入四正丁基氟化銨(3 mL)之 1M 四氫呋喃溶液，接著在室溫攪拌反應混合物 1.5 小時。於反應混合物中加入水，接著以醋酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：19 至 1：4)，製得(9-甲氧基螺[5.5]十一-3-基)甲醇(217 mg)。

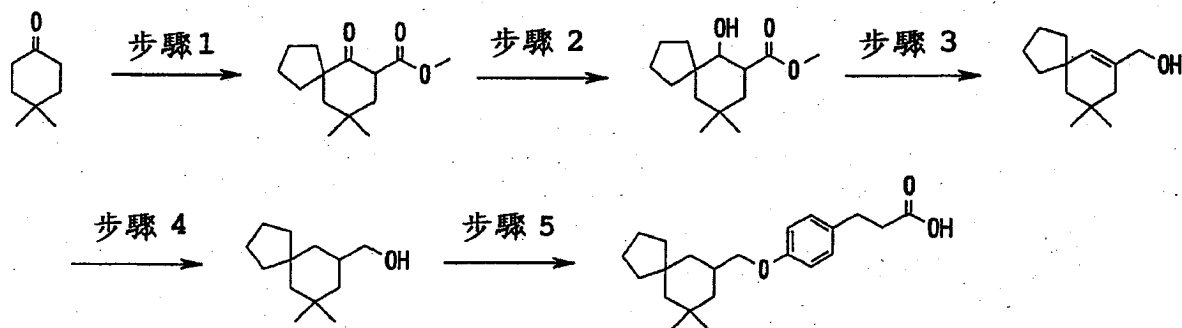
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-1.51(4H, m), 1.56(4H, m), 1.70-1.89(7H, m), 3.12-3.18(1H, m), 3.33(3H, s), 3.47(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

步驟 7

以與實施例 21 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 6 所獲得之(9-甲氧基螺[5.5]十一-3-基)甲醇(208 mg)，獲得 3-[4-(9-甲氧基-螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸(109 mg)。

實施例 115

製備 3-[4-(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

以與實施例 7 之步驟 1 至 2 相同方法，經由 4,4-二甲

基環己酮(800 mg)，獲得 9,9-二甲基-6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(461 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96(4.2H, s), 1.02(0.9H, s), 1.21(0.9H, s), 1.49-1.89(8H, m), 2.01-2.07(4H, m), 3.74(3H, s), 3.78(0.3H, dd, $J=13.9, 5.3\text{Hz}$), 12.46(0.7H, s).

步驟 2

於含有步驟 1 所獲得之 9,9-二甲基-6-酮基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(450 mg)之甲醇(4.5 mL)溶液中加入二水合氯化鈣(417 mg)，接著在冰冷卻下攪拌 15 分鐘。然後，將硼氫化鈉(90 mg)分成三部分加入反應混合物中，接著在冰冷卻下攪拌反應混合物 1.5 小時。於反應混合物中依序地加入 2N 鹽酸水溶液、甲苯及飽和鹽水，並攪拌混合物 5 分鐘，接著分離水層。有機層依序地以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：19 至 1：6)，製得 6-羥基-9,9-二甲基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(341 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91-1.02(6H, m), 1.18-1.72(8H, m), 1.73-2.01(4H, m), 2.44(0.6H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.63(0.6H, ddd, $J=13.6, 10.1, 3.0\text{Hz}$), 2.76(0.4H, dq, $J=13.5, 1.8\text{Hz}$), 2.89(0.4H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.62(0.6H, dd, $J=10.6, 4.1\text{Hz}$), 3.69(0.4H, s), 3.72(3H, s).

步驟 3

以與實施例 104 之步驟 6 相同方法，經由於步驟 2 所獲得之 6-羥基-9,9-二甲基-螺[4.5]癸烷-7-羧酸甲酯(330

mg)，獲得(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基)-甲醇(243 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96(6H, s), 1.49-1.54(4H, m), 1.56(2H, s), 1.62-1.70(4H, m), 1.78(2H, s), 3.99(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.50(1H, s).

步驟 4

以與實施例 22 之步驟 5 相同方法，經由於步驟 3 所獲得之(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基)-甲醇(199 mg)，獲得(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-7-基)-甲醇(169 mg)。

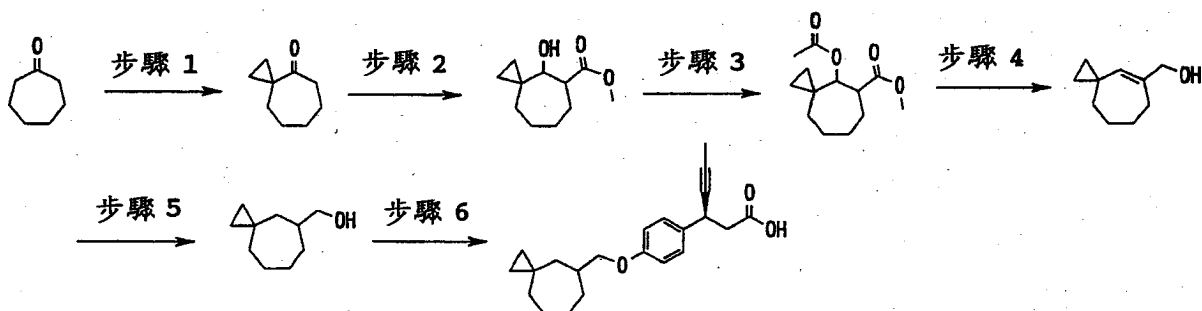
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90(3H, s), 0.96(3H, s), 1.23-1.57(10H, m), 1.57-1.69(4H, m), 1.69-1.81(1H, m), 3.45(2H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

步驟 5

以與實施例 21 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 4 所獲得之(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-7-基)-甲醇(100 mg)，獲得 3-[4-(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸(129 mg)。

實施例 116

製備(3S)-3-[4-(螺[2.6]壬-5-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

在氮環境下，於含有第三丁醇鉀(3.48 g)之第三丁醇(32 mL)懸浮液中加入環庚酮(1.9 mL)同時攪拌，接著在室溫攪拌混合物 0.5 小時。然後，在 1.6 小時內將碘化(2-氯乙基)-二甲基銻(3.7 g)分成八部份加入反應混合物中，接著在室溫攪拌混合物 16.5 小時。於反應混合物中加入水，接著以二乙醚萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(二乙醚：己烷(體積比)=1：15)，製得螺[2.6]壬-4-酮(1.40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67(2H, ddd, $J=3.4, 3.4, 3.4\text{Hz}$), 1.24(2H, ddd, $J=3.4, 3.4, 3.4\text{Hz}$), 1.66-1.73(6H, m), 1.73-1.78(2H, m), 2.63-2.66(2H, m).

步驟 2

以與實施例 7 之步驟 2 及實施例 115 之步驟 2 相同方法，經由於步驟 1 所獲得之螺[2.6]壬-4-酮(1.40 g)，獲得 4-羥基-螺[2.6]壬烷-5-羧酸甲酯(1.47 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.31-0.44(3H, m), 0.57-0.63(1H, m), 0.74-0.80(1H, m), 1.55-1.71(3H, m), 1.77-1.84(2H, m), 2.08-2.25(2H, m), 2.66(1H, dt, $J=11.1, 2.2\text{Hz}$), 2.71(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 3.22(1H, s), 3.69(3H, s).

步驟 3

在氮環境及冰冷卻下，於含有步驟 2 所獲得之 4-羥基-螺[2.6]壬烷-5-羧酸甲酯(0.899 g)之氯仿(18 mL)溶液中依序地加入三乙胺(6.33 mL)、4-二甲基氨基吡啶(0.11 g)

及醋酸酐(2.15 mL)，接著在室溫攪拌混合物 3.5 小時。在冰冷卻反應混合物及於其內加入飽和碳酸氫鈉水溶液後，反應混合物以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(二乙醚：己烷(體積比)=1：9)，製得 4-乙醯氧基-螺[2.6]壬烷-5-羧酸甲酯(1.06 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.35-0.40(1H, m), 0.43-0.48(1H, m), 0.50-0.55(1H, m), 0.72-0.77(1H, m), 0.82-0.89(1H, m), 1.55-1.74(3H, m), 1.77-1.85(1H, m), 1.87-1.95(1H, m), 1.97-2.15(2H, m), 2.07(3H, s), 2.78(1H, dq, $J=11.2, 1.8$ Hz), 3.63(3H, s), 4.64(1H, t, $J=0.9\text{Hz}$).

步驟 4

於含有步驟 3 所獲得之 4-乙醯氧基-螺[2.6]壬烷-5-羧酸甲酯(1.06 g)之甲苯(11 mL)溶液中加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.3 mL)，接著在 120°C 攪拌反應混合物 5.5 小時。冰冷卻反應混合物後，於其內加入水(25 mL)及 1N 鹽酸水溶液(25 mL)，接著以醋酸乙酯萃取。有機層依序地以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(二乙醚：己烷(體積比)=1：20)，製得螺[2.6]壬-4-烯-5-基-甲醇(0.32 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49-0.57(4H, m), 1.27(1H, brs), 1.46(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.65-1.75(4H, m), 2.22(2H, dd, $J=6.8, 4.1\text{Hz}$), 3.95(2H, s), 5.24(1H, s).

步驟 5

於含有步驟 4 所獲得之螺[2.6]壬-4-烯-5-基-甲醇(170 mg)之乙醇(3.4 mL)溶液中加入氧化鉑(35 mg)，接著在室溫中於常壓及氫環境下攪拌反應混合物 2 小時。然後，反應混合物透過矽藻土過濾。將濾液濃縮，且殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：7)，製得螺[2.6]壬-5-基-甲醇(164 mg)。

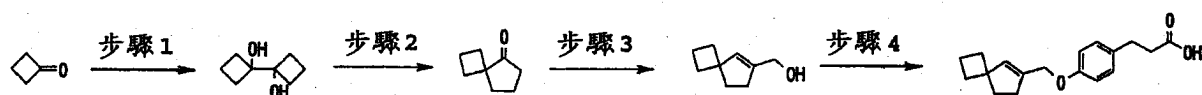
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.23-0.36(3.6H, m), 0.86-0.93(0.4H, m), 1.12-1.37(4H, m), 1.44-1.83(7H, m), 3.35-3.44(2H, m).

步驟 6

以與實施例 1 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 5 所獲得之螺[2.6]壬-5-基-甲醇(100 mg)，獲得(3S)-3-[4-(螺[2.6]壬-5-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(157 mg)。

實施例 117

製備 3-[4-(螺[3.4]辛-5-烯-6-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 1

在氫環境下，於含有氯化鋰(2.12 g)之四氫呋喃(60 mL)溶液中加入碘化鈔(II)(5.0 g)，接著在室溫攪拌混合物 15 分鐘。於此反應混合物中滴加環丁酮(825 mg)之四氫呋喃(5 mL)溶液，接著在室溫攪拌混合物 1 小時。在冰冷卻下，於反應混合物中加入飽和硫代硫酸鈉水溶液，接著以二乙醚萃取 3 次。將有機層合併，以飽和鹽水洗滌，脫水

及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(醋酸乙酯：己烷(體積比)=1：19 至 3：2)，製得雙環丁基-1,1'-二醇(399 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.71(2H, m), 1.93-2.07(6H, m), 2.15(2H, s), 2.27-2.37(4H, m).

步驟 2

於以與步驟 1 相同方法所獲得之雙環丁基-1,1'-二醇(1.95 g)中加入 10%硫酸水溶液(20 mL)，接著在 90°C 攪拌混合物 3 小時。將反應混合物冰冷卻及以二乙醚萃取。有機層依序地以水及飽和鹽水洗滌，脫水及濃縮。殘餘物經由矽膠管柱層析術純化(己烷→二乙醚：己烷(體積比)=1：6)，製得螺[3.4]辛-5-酮(583 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.86(4H, m), 1.90-2.03(4H, m), 2.17(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.23-2.30(2H, m).

步驟 3

以與實施例 116 之步驟 2 至 4 相同方法，經由於步驟 2 所獲得之螺[3.4]辛-5-酮(545 mg)，獲得螺[3.4]辛-5-烯-6-基-甲醇(116 mg)。

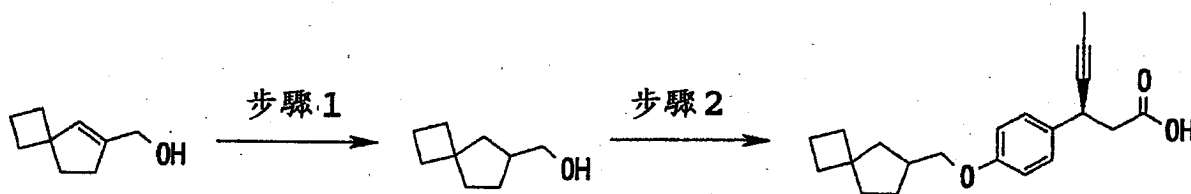
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.90(2H, m), 1.92-2.10(6H, m), 2.30(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.17(2H, s), 5.73(1H, s).

步驟 4

以與實施例 21 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 3 所獲得之螺[3.4]辛-5-烯-6-基-甲醇(58 mg)，獲得 3-[4-(螺[3.4]辛-5-烯-6-基甲氧基)-苯基]-丙酸(108 mg)。

實施例 118

製備 (3S)-3-[4-(螺[3.4]辛-6-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸



步驟 1

以與實施例 116 之步驟 5 相同方法，經由於實施例 117 之步驟 3 所獲得之螺[3.4]辛-5-烯-6-基-甲醇(50 mg)，獲得螺[3.4]辛-6-基-甲醇(53 mg)。

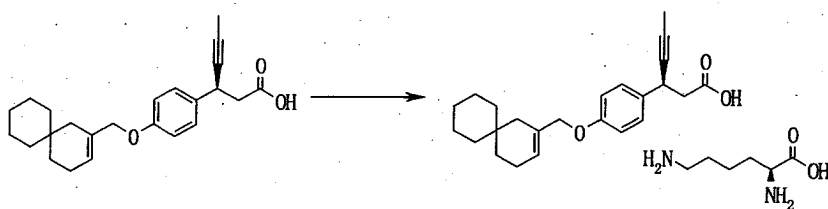
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.32(3H, m), 1.63(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.70-1.79(1H, m), 1.79-1.91(7H, m), 2.08-2.20(1H, m), 3.49(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

步驟 2

以與實施例 1 之步驟 8 至 9 相同方法，經由於步驟 1 所獲得之螺[3.4]辛-6-基-甲醇(50 mg)，獲得(3S)-3-[4-(螺[3.4]辛-6-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(88 mg)。

實施例 119

製備 (S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽

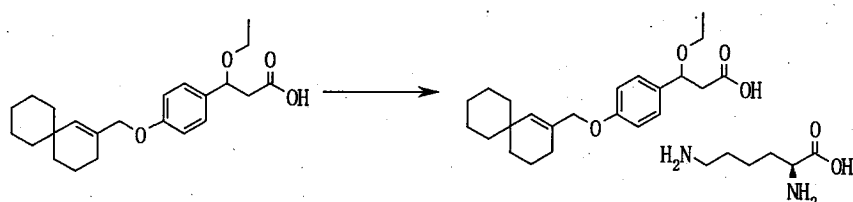


在 50°C ，於含有以與實施例 1 相同方法所獲得之(S)

-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸(50 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)-水(0.059 mL)混合溶劑之溶液中加入 50%L-離胺酸水溶液(0.032 mL), 接著攪拌過夜同時逐漸地冷卻混合物回溫至室溫。將沉澱物過濾然後再乾燥, 製得(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽(45 mg)。

實施例 120

製備(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 L-離胺酸鹽



在 50°C, 於含有以與實施例 42 相同方法所獲得之(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(50 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.75 mL)-水(0.044 mL)混合溶劑之溶液中加入 50%L-離胺酸水溶液(0.032 mL), 接著攪拌過夜同時逐漸地冷卻混合物回溫至室溫。將沉澱物過濾然後再乾燥, 製得(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 L-離胺酸鹽(52 mg)。

於實施例 1 至 120 所獲得之化合物之結構式係顯示在表 1 至 17 中。表 1 至 17 中, 經苯基或吡啶基取代之次甲基中之碳原子之手性係以“在苄基型碳處之手性”表示。

關於實施例 1 至 120 所獲得之化合物, 化合物名稱及

NMR 數據係分別顯示於表 18 至 26 及表 27 至 38 中。

表 1

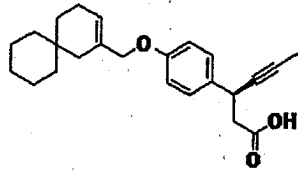
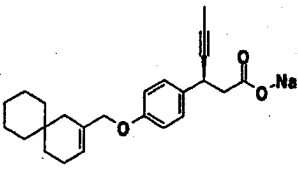
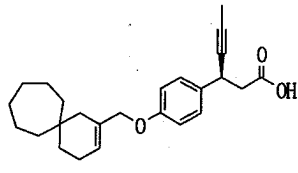
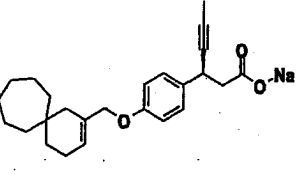
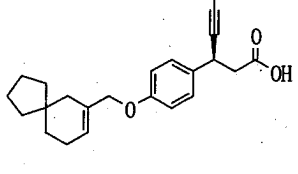
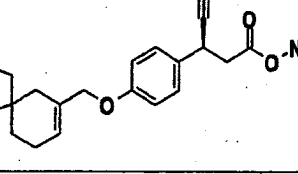
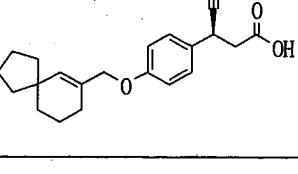
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
1		S-異構物	—	—
2		S-異構物	—	—
3		S-異構物	—	—
4		S-異構物	—	—
5		S-異構物	—	—
6		S-異構物	—	—
7		S-異構物	—	—

表 2

實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
8		S-異構物	—	—
9		S-異構物	—	—
10		S-異構物	—	—
11		S-異構物	—	—
12		S-異構物	—	—
13		S-異構物	—	—
14		S-異構物	—	—

表 3

實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
15		S-異構物	—	—
16		S-異構物	—	—
17		S-異構物	—	—
18		S-異構物	—	—
19		S-異構物	消旋物	螺-C6 : 消旋物
20		S-異構物	消旋物	螺-C6 : 消旋物
21		—	消旋物	—

表 4

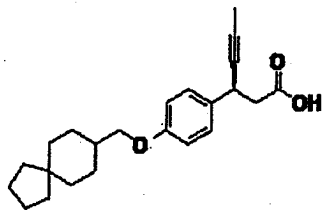
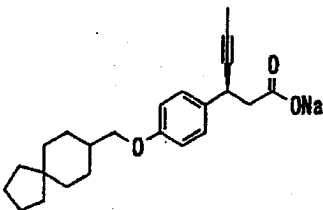
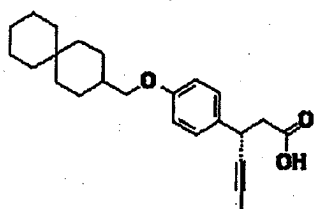
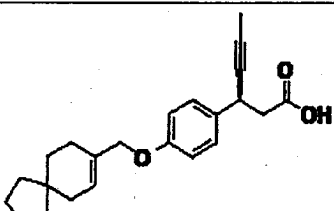
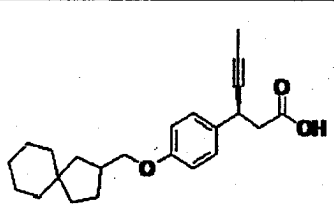
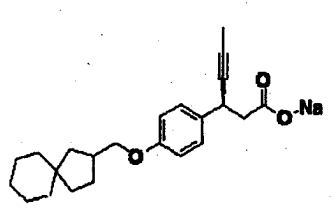
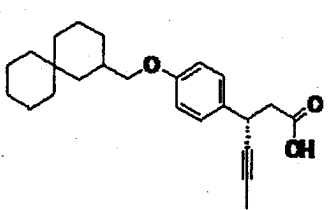
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
22		S-異構物	—	—
23		S-異構物	—	—
24		S-異構物	—	—
25		S-異構物	—	—
26		S-異構物	消旋物	—
27		S-異構物	消旋物	—
28		S-異構物	消旋物	—

表 5

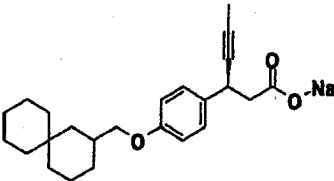
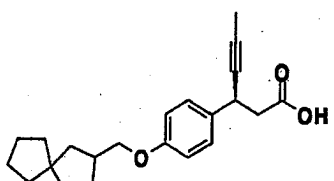
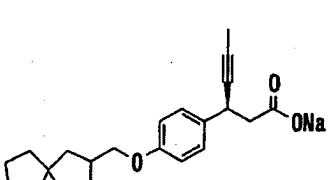
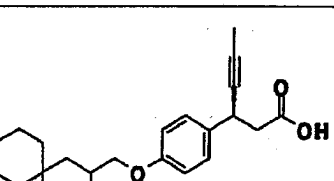
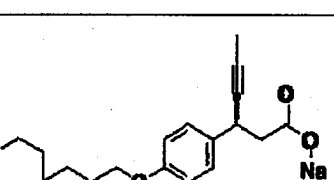
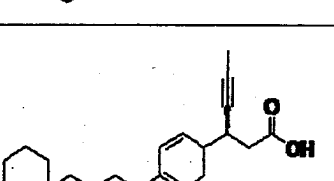
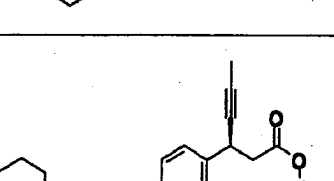
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
29		S-異構物	消旋物	—
30		S-異構物	消旋物	—
31		S-異構物	消旋物	—
32		S-異構物	手性：A	—
33		S-異構物	手性：A	—
34		S-異構物	手性：B	—
35		S-異構物	手性：B	—

表 6

實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
36		S-異構物	手性：A	—
37		S-異構物	手性：A	—
38		S-異構物	手性：B	—
39		S-異構物	手性：B	—
40		消旋物	消旋物	—
41		消旋物	—	—
42		(-)-異構物	—	—

表 7

實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
43		(-)-異構物	—	—
44		(+)-異構物	—	—
45		消旋物	—	—
46		—	消旋物	—
47		消旋物	消旋物	—
48		—	消旋物	螺-C6 : 消旋物
49		—	消旋物	—

表 8

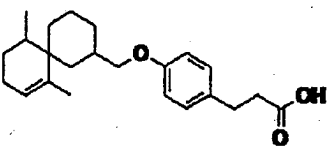
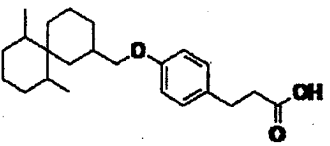
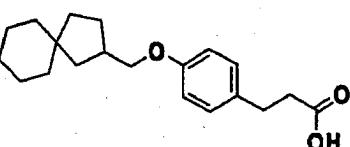
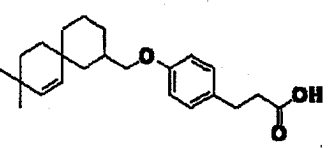
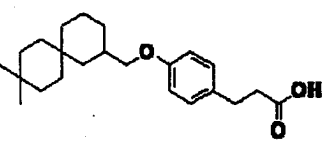
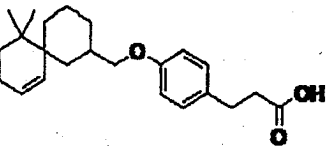
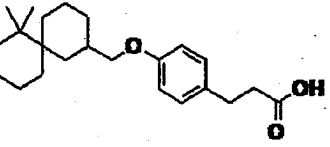
實施例 編號	結構式	在苺基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
50		—	消旋物	螺-C6, C11: 消旋物
51		—	消旋物	螺-C7, C11: 消旋物
52		—	消旋物	—
53		—	消旋物	螺-C6: 消旋物
54		—	消旋物	—
55		—	消旋物	螺-C6: 消旋物
56		—	消旋物	螺-C6: 消旋物

表 9

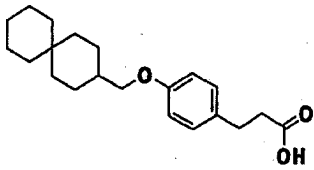
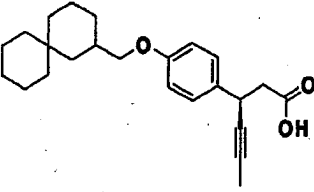
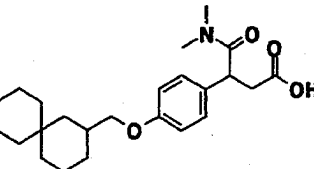
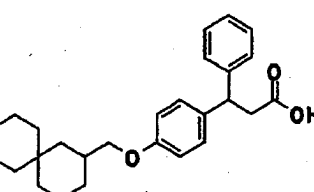
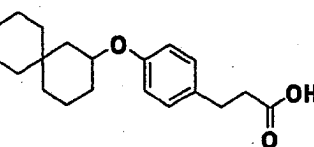
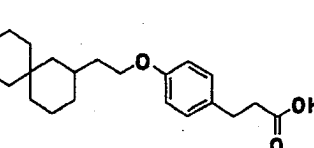
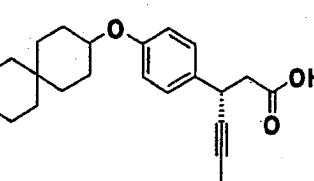
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
57		—	—	—
58		R-異構物	消旋物	—
59		消旋物	消旋物	—
60		消旋物	消旋物	—
61		—	消旋物	—
62		—	消旋物	—
63		S-異構物	—	—

表 10

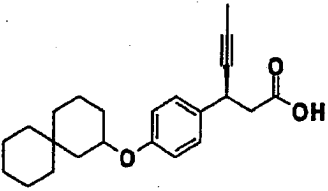
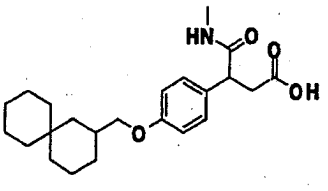
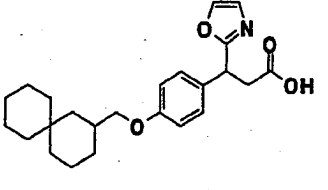
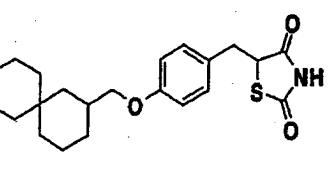
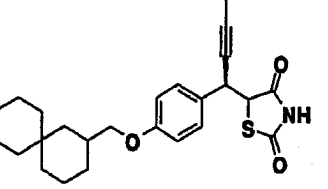
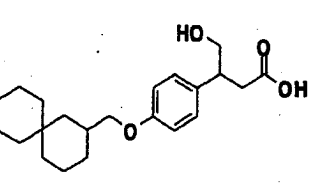
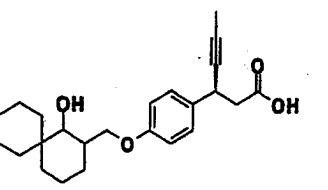
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
64		S-異構物	消旋物	—
65		消旋物	消旋物	—
66		消旋物	消旋物	—
67		—	消旋物	四氫噻唑- 二酮-C5: 消旋物
68		S-異構物	消旋物	四氫噻唑- 二酮-C5: 消旋物
69		消旋物	消旋物	—
70		S-異構物	消旋物	螺-C1-C2: 順式異構物

表 11

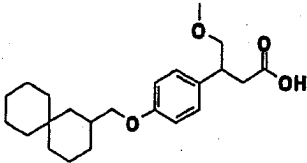
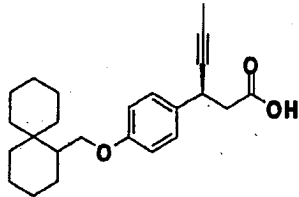
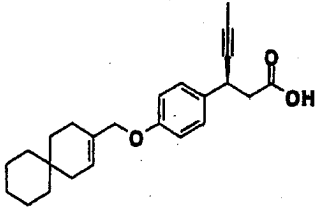
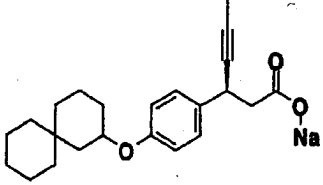
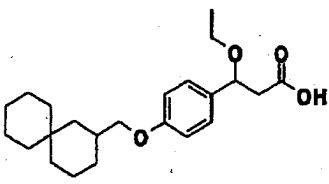
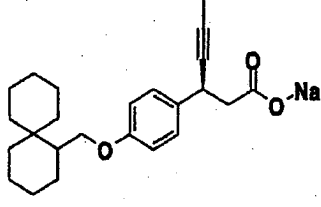
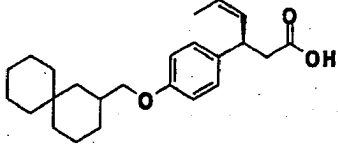
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
71		消旋物	消旋物	—
72		S-異構物	消旋物	—
73		S-異構物	—	—
74		S-異構物	消旋物	—
75		消旋物	消旋物	—
76		S-異構物	消旋物	—
77		R-異構物	消旋物	—

表 12

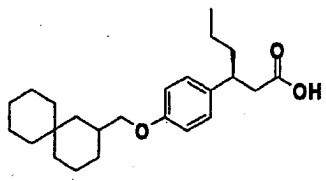
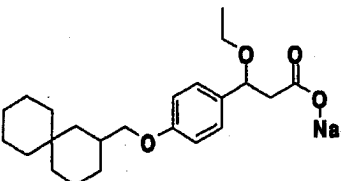
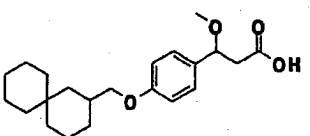
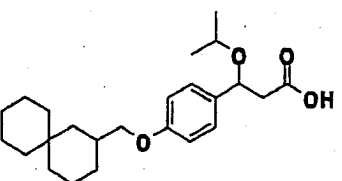
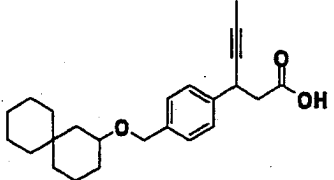
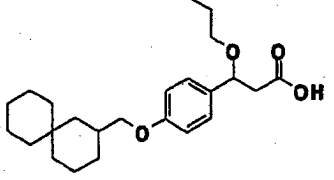
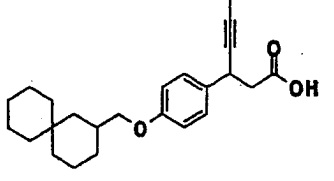
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
78		S-異構物	消旋物	—
79		消旋物	消旋物	—
80		消旋物	消旋物	—
81		消旋物	消旋物	—
82		消旋物	消旋物	—
83		消旋物	消旋物	—
84		消旋物	消旋物	—

表 13

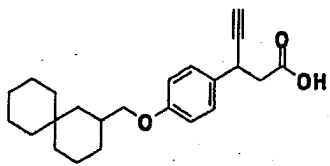
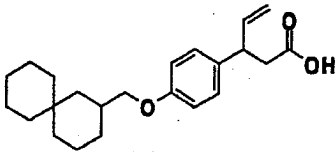
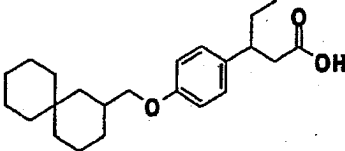
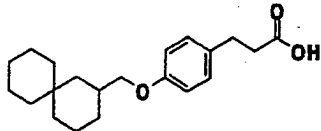
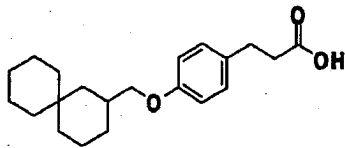
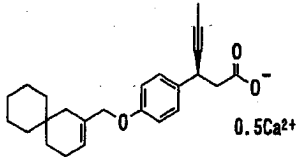
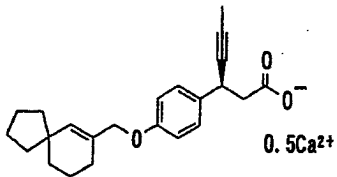
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
85		消旋物	消旋物	—
86		消旋物	消旋物	—
87		消旋物	消旋物	—
88		—	手性：A	—
89		—	手性：B	—
90		S-異構物	—	—
91		S-異構物	—	—

表 14

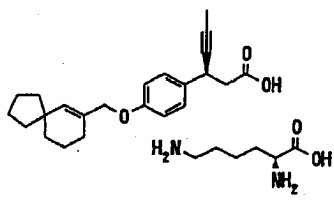
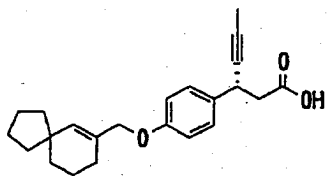
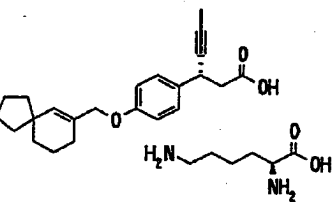
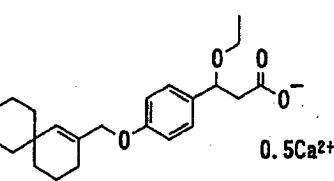
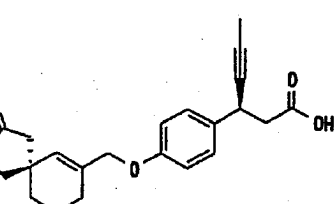
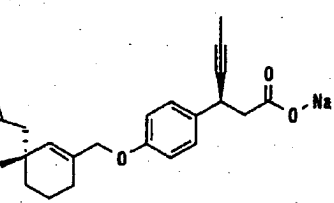
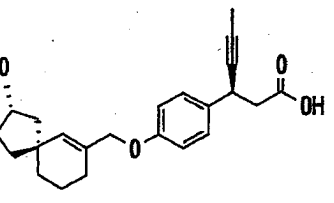
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
92		S-異構物	—	—
93		R-異構物	—	—
94		R-異構物	—	—
95		(-)-異構物	—	—
96		S-異構物	—	螺-C5 : S-異構物
97		S-異構物	—	螺-C5 : S-異構物
98		S-異構物	—	螺-C2 : S-異構物 螺-C5 : S-異構物

表 15

實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
99		S-異構物	—	螺-C2 : S-異構物 螺-C5 : S-異構物
100		S-異構物	—	螺-C2 : R-異構物 螺-C5 : S-異構物
101		S-異構物	—	螺-C2 : R-異構物 螺-C5 : S-異構物
102		S-異構物	—	螺-C5 : R-異構物
103		S-異構物	—	螺-C5 : R-異構物
104		S-異構物	—	螺-C2 : R-異構物 螺-C5 : R-異構物
105		S-異構物	—	螺-C2 : R-異構物 螺-C5 : R-異構物

表 16

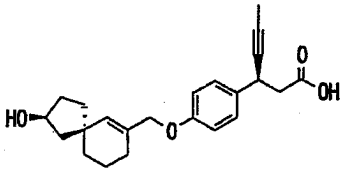
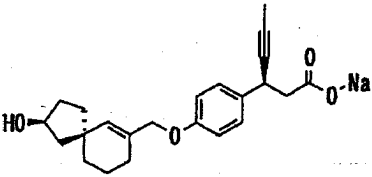
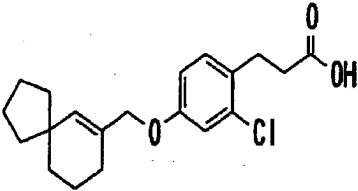
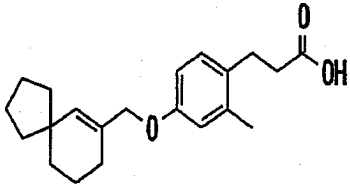
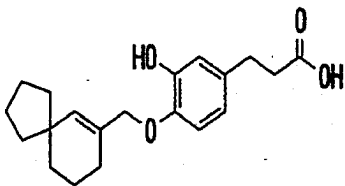
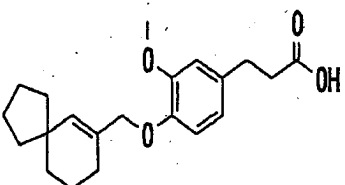
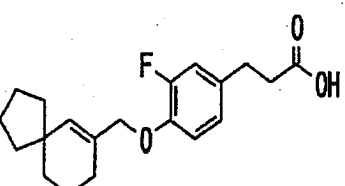
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
106		S-異構物	—	螺-C2 : S-異構物 螺-C5 : R-異構物
107		S-異構物	—	螺-C2 : S-異構物 螺-C5 : R-異構物
108		—	—	—
109		—	—	—
110		—	—	—
111		—	—	—
112		—	—	—

表 17

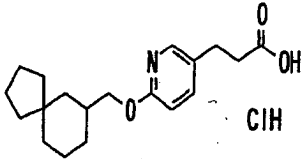
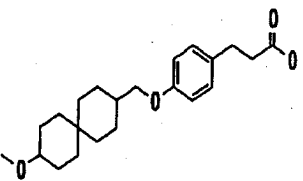
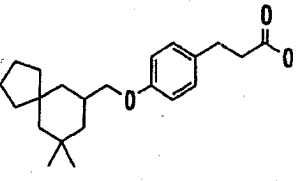
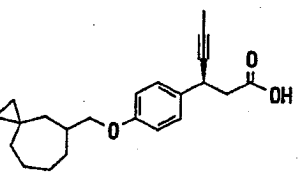
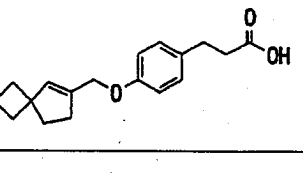
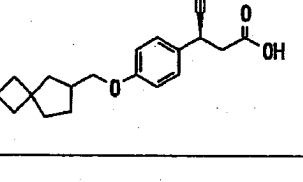
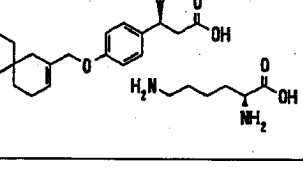
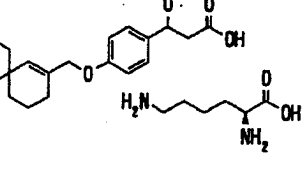
實施例 編號	結構式	在苄基型 碳處之手性	在螺接點處 之碳之手性	其他手性碳
113		—	消旋物	—
114		—	—	螺結構 (軸手性): 消旋物
115		—	消旋物	—
116		S-異構物	消旋物	—
117		—	—	—
118		S-異構物	消旋物	—
119		S-異構物	—	—
120		(-)-異構物	—	—

表 18

實施例編號	化合物名稱
1	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
2	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
3	(S)-3-[4-(螺[5.6]十二-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
4	(S)-3-[4-(螺[5.6]十二-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
5	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
6	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
7	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
8	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
9	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
10	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
11	(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
12	(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
13	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
14	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽

表 19

實施例編號	化合物名稱
15	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸
16	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-1-烯-2-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
17	(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-1-烯-2-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸
18	(S)-3-[4-(螺[4.4]壬-1-烯-2-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
19	(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一 -7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
20	(3S)-3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一 -7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉 鹽
21	3-[4-(螺[4.6]十一-2-基甲氧基)-苯基]- 丙酸
22	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯 基]-己-4-炔酸
23	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-8-基甲氧基)-苯 基]-己-4-炔酸 鈉鹽
24	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯 基]-己-4-炔酸
25	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-烯-8-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸
26	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯 基]-己-4-炔酸
27	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯 基]-己-4-炔酸 鈉鹽
28	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)- -苯基]-己-4-炔酸

表 20

實施例編號	化合物名稱
29	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
30	(3S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
31	(3S)-3-[4-(螺[4.4]壬-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
32	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (手性：A)
33	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽 (手性：A)
34	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (手性：B)
35	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽 (手性：B)
36	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (手性：A)
37	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽 (手性：A)
38	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 (手性：B)
39	(3S)-3-[4-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽 (手性：B)
40	3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
41	3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
42	(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

表 21

實施例編號	化合物名稱
43	(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸鈉鹽
44	(+)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
45	3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸鈉鹽
46	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
47	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
48	3-[4-(8,8-二甲基-螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
49	3-[4-(螺[5.6]十二-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
50	3-[4-(7,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
51	3-[4-(7,11-二甲基-螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
52	3-[4-(螺[4.5]癸-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
53	3-[4-(9,9-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
54	3-[4-(9,9-二甲基-螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
55	3-[4-(11,11-二甲基-螺[5.5]十一-7-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
56	3-[4-(7,7-二甲基-螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

表 22

實施例編號	化合物名稱
57	3-[4-(螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸
58	(3R)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
59	N,N-二甲基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀醯胺酸
60	3-苯基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
61	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基氧基)-苯基]-丙酸
62	3-[4-(2-螺[5.5]十一-2-基-乙氧基)-苯基]-丙酸
63	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-3-基氧基)-苯基]-己-4-炔酸
64	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基氧基)-苯基]-己-4-炔酸
65	N-甲基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-琥珀醯胺酸
66	3-噁唑-2-基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
67	5-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苄基]-四氫噻唑-2,4-二酮
68	5-{(1S)-1-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丁-2-炔基}-四氫噻唑-2,4-二酮
69	4-羥基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丁酸
70	(3S)-3-[4-(1-羥基-螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

表 23

實施例編號	化合物名稱
71	4-甲氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丁酸
72	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
73	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-3-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
74	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
75	3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
76	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-1-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
77	(Z)-(3R)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-烯酸
78	(3S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-己酸
79	3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 鈉鹽
80	3-甲氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
81	3-異丙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
82	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基氧基甲基)-苯基]-己-4-炔酸
83	3-丙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸
84	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-庚-4-炔酸

表 24

實施例編號	化合物名稱
85	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-戊-4-炔酸
86	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-戊-4-烯酸
87	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-戊酸
88	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(手性:A)
89	3-[4-(螺[5.5]十一-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸(手性:B)
90	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽
91	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 0.5 鈣鹽
92	(S)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽
93	(R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
94	(R)-3-[4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽
95	(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 0.5 鈣鹽
96	(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
97	(3S)-3-[4-((5S)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 鈉鹽
98	(3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸

表 25

實施例編號	化合物名稱
99	(3S)-3-[4-((2S, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
100	(3S)-3-[4-((2R, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
101	(3S)-3-[4-((2R, 5S)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
102	(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
103	(3S)-3-[4-((5R)-2-酮基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
104	(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
105	(3S)-3-[4-((2R, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
106	(3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
107	(3S)-3-[4-((2S, 5R)-2-羥基-螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸鈉鹽
108	3-[2-氯-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸
109	3-[2-甲基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸
110	3-[3-羥基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸
111	3-[3-甲氧基-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸
112	3-[3-氟-4-(螺[4.5]癸-6-烯-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸

表 26

實施例編號	化合物名稱
113	3-[6-(螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-吡啶-3-基]-丙酸鹽酸鹽
114	3-[4-(9-甲氧基-螺[5.5]十一-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸
115	3-[4-(9,9-二甲基-螺[4.5]癸-7-基甲氧基)-苯基]-丙酸
116	(3S)-3-[4-(螺[2.6]壬-5-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
117	3-[4-(螺[3.4]辛-5-烯-6-基甲氧基)-苯基]-丙酸
118	(3S)-3-[4-(螺[3.4]辛-6-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸
119	(S)-3-[4-(螺[5.5]十一-2-烯-2-基甲氧基)-苯基]-己-4-炔酸 L-離胺酸鹽
120	(-)-3-乙氧基-3-[4-(螺[5.5]十一-1-烯-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸 L-離胺酸鹽

表 27

實施例編號	化合物之 NMR 數據
1	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.28 (12H, m), 1.84 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.90 (2H, s), 2.05 (2H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.8, 8.5$ Hz), 4.06-4.04 (1H, m), 5.73 (1H, s), 4.34 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
2	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.29-1.18 (4H, m), 1.32-1.43 (8H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.84 (2H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 14.6, 7.42$ Hz), 2.2 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 3.92-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.68-5.73 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
3	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.30 (2H, m), 1.40-1.55 (12H, m), 1.81-1.86 (5H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.8, 8.6$ Hz), 4.02-4.09 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.76-5.80 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
4	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.50-1.23 (14H, m), 1.47 (2H, s), 1.74 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.95-2.02 (2H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 14.6, 6.5$ Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.71-5.76 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
5	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.31-1.36 (4H, m), 1.41 (2H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 1.56-1.61 (4H, m), 1.78 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.89 (2H, br s), 2.03-2.07 (2H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.74 (1H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 12.23 (1H, s).

6	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.37-1.31 (4H, m), 1.41 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.55-1.62 (4H, m), 1.76 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.87-1.90 (2H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz), 3.94-4.01 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.71-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).
7	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.39-1.44 (6H, m), 1.57-1.66 (6H, m), 1.78 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.98 (2H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz), 2.57-2.60 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.23 (1H, br s).
8	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.40-1.45 (6H, m), 1.57-1.65 (6H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.98 (2H, dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz), 3.94-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).
9	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.34 (14H, m), 1.84 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.03 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.5, 6.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
10	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27-1.48 (12H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.00-1.95 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

表 28

實施例編號	化合物之 NMR 數據
11	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.45-1.55 (4H, m), 1.63-1.57 (4H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.23-2.26 (4H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.52 (2H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.23 (1H, br s).
12	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.63-1.48 (8H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.23-2.30 (5H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.61-5.65 (1H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
13	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-1.35 (10H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.18-2.23 (4H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 15.7, 8.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 15.7, 8.5$ Hz), 4.01-4.08 (1H, m), 4.5 (2H, s), 5.58-5.62 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).
14	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.45-1.32 (10H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.08-2.17 (5H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 14.5, 6.8$ Hz), 3.95-3.99 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.56-5.60 (1H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).
15	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.27 (10H, m), 1.76 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 1.85 (3H, d, $J = 3.0$ Hz), 2.39 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.7, 8.5$ Hz), 4.52 (2H, s), 4.08-4.03 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

16	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.47-1.30 (10H, m), 1.68 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.10 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 14.6, 6.8$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.99-3.94 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
17	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.48 (7H, m), 1.86-1.82 (6H, m), 2.40 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz), 4.08-4.04 (1H, m), 4.53 (2H, s), 5.60 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
18	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58-1.50 (8H, m), 1.76-1.73 (5H, m), 2.12 (1H, dd, $J = 14.7, 7.5$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 14.7, 6.7$ Hz), 2.34 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 4.50 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
19	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98-0.84 (7H, m), 1.14 (1H, t, $J = 12.5$ Hz), 1.26-1.72 (7H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.88-2.13 (4H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 15.7, 6.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.7, 8.4$ Hz), 3.67-3.74 (2H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 5.61 (1H, dt, $J = 10.6, 3.5$ Hz), 5.88 (1H, dt, $J = 10.6, 2.0$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
20	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.95-0.81 (7H, m), 1.13 (1H, t, $J = 12.4$ Hz), 1.29-1.47 (4H, m), 1.51-1.62 (3H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.79-1.87 (1H, m), 1.92-2.01 (3H, m), 2.08 (1H, dd, $J = 14.7, 7.5$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 14.7, 6.7$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.92-3.99 (1H, m), 5.59 (1H, dt, $J = 10.4, 3.5$ Hz), 5.88 (1H, dt, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

表 29

實施例編號	化合物之 NMR 數據
21	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (1H, dd, $J = 12.8, 9.3$ Hz), 1.48 (15H, m), 1.91-1.77 (2H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
22	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.11 (8H, m), 1.65-1.50 (7H, m), 1.77-1.73 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 15.5, 6.7$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.07-4.04 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
23	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78-1.04 (17H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J = 14.5, 7.42$ Hz), 2.3 (1H, dd, $J = 14.5, 6.8$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.93-3.99 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
24	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28-1.02 (7H, m), 1.40-1.37 (8H, m), 1.68-1.65 (2H, m), 1.80 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.77-2.67 (2H, m), 3.73 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.04-4.01 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
25	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.38 (4H, m), 1.65-1.51 (6H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.94 (2H, s), 2.11 (2H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 6.8, 14.6$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 14.6, 7.7$ Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

26	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (1H, dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz), 1.48-1.29 (13H, m), 1.85-1.79 (5H, m), 2.44-2.42 (1H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.06-4.04 (1H, br m), 6.85 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).
27	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.07 (1H, dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz), 1.47-1.30 (14H, m), 1.78-1.73 (5H, m), 2.11 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.36 (1H, td, $J = 15.5, 7.9$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.2 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).
28	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 0.97-0.89 (2H, m), 1.26-1.21 (3H, m), 1.53-1.41 (8H, m), 1.72 (3H, t, $J = 16.9$ Hz), 1.83 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.92-1.88 (2H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 15.8, 6.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.6, 8.5$ Hz), 3.71-3.67 (2H, m), 4.06-4.03 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
29	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.9$ Hz), 0.96-0.83 (2H, m), 1.53-1.16 (12H, m), 1.61-1.75 (5H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.07 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 3.92-3.98 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
30	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (1H, dd, $J = 12.8, 8.7$ Hz), 1.63-1.40 (9H, br m), 1.86-1.79 (5H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.47-2.44 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.6, 8.5$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.06-4.03 (1H, br m), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

表 30

實施例編號	化合物之 NMR 數據
31	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (1H, dd, $J = 12.6, 8.5$ Hz), 1.62-1.37 (11H, m), 1.71-1.69 (1H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.86-1.77 (1H, m), 2.12 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz), 2.44-2.33 (1H, m), 3.80 (2H, dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz), 3.98-3.96 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
32	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 0.96-0.84 (2H, m), 1.17-1.21 (2H, m), 1.33-1.54 (10H, m), 1.61-1.75 (2H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.79-1.92 (2H, m), 2.58 (2H, dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 12.23 (1H, br s).
33	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.68$ Hz), 0.97-0.84 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.32-1.46 (9H, m), 1.47-1.54 (1H, m), 1.61-1.72 (2H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 2.10 (1H, dd, $J = 14.7, 6.8$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 14.7, 6.8$ Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
34	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.5$ Hz), 0.96-0.84 (2H, m), 1.15-1.24 (2H, m), 1.33-1.45 (9H, m), 1.47-1.54 (1H, m), 1.62-1.91 (7H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.23 (1H, br s).
35	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 0.84-0.96 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.34-1.52 (10H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.79-1.91 (2H, m), 2.08 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 14.5, 6.8$ Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m).

	m), 6.77 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
36	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (1H, dddd, $J = 12.8, 12.8, 12.8, 3.7$ Hz), 1.02 (1H, dd, $J = 12.8, 12.8$ Hz), 1.15 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.7$ Hz), 1.30-1.48 (6H, m), 1.51-1.63 (6H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.57-2.60 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.21 (1H, br s).
37	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (1H, dddd, $J = 12.7, 12.7, 12.7, 3.7$ Hz), 1.01 (1H, dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz), 1.15 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.7$ Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.50-1.62 (6H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.75-1.82 (2H, m), 2.13 (1H, dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).
38	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (1H, dddd, $J = 12.8, 12.8, 12.8, 3.8$ Hz), 1.02 (1H, dd, $J = 12.8, 12.8$ Hz), 1.15 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 3.8$ Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.51-1.63 (6H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 1.78 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.53-2.63 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.21 (1H, br s).
39	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (1H, dddd, $J = 12.7, 12.7, 12.7, 3.7$ Hz), 1.01 (1H, dd, $J = 12.7, 12.7$ Hz), 1.15 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 3.7$ Hz), 1.29-1.47 (6H, m), 1.50-1.62 (6H, m), 1.75 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.76-1.83 (2H, m), 2.24 (1H, dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 14.8, 7.3$ Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 3.93-3.98 (1H, m), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

表 31

實施例編號	化合物之 NMR 數據
40	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (1H, t, $J = 12.52$ Hz), 0.86-0.99 (2H, m), 1.19-1.25 (2H, m), 1.35-1.60 (9H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.06-2.09 (1H, m), 2.88-3.04 (1H, m), 3.41-3.54 (1H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.50-4.63 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
41	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99-1.04 (3H, m), 1.23-1.49 (12H, m), 1.54-1.60 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 5.2, 14.8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 8.7, 14.8$ Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.57 (1H, dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz), 5.66 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 12.11 (1H, br s).
42	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30-1.51 (12H, m), 1.64 (2H, tt, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 2.01-2.16 (2H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 15.7, 4.1$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.66 (1H, dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.91 (2H, dt, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.22 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz).
43	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (3H, dt, $J = 22.9, 7.9$ Hz), 1.30-1.60 (13H, m), 1.97-2.07 (3H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz), 3.13-3.29 (4H, m), 4.34 (2H, s), 4.59 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
44	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30-1.51 (12H, m), 1.64 (2H, tt, $J = 9.2, 3.1$ Hz), 2.01-2.16 (2H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 15.7, 4.1$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 15.7, 9.7$ Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.66 (1H, dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.91 (2H, dt,

	J = 9.3, 2.4 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz).
45	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48-1.24 (12H, m), 1.55-1.61 (2H, m), 1.96-2.04 (3H, m), 2.30 (1H, dd, J = 14.4, 7.0 Hz), 3.12-3.25 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.58 (1H, t, J = 6.6 Hz), 5.67 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.3 Hz).
46	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.76 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.97-0.90 (2H, m), 1.30-1.23 (3H, m), 1.57-1.42 (9H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 1.96-1.92 (2H, m), 2.65 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.67 (2H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz).
47	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.99-0.83 (2H, m), 1.49-1.24 (11H, br m), 1.87-1.74 (8H, m), 2.67 (1H, dd, J = 6.6, 15.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 8.6, 15.6 Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.7 Hz).
48	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.72-1.03 (10H, m), 1.15-1.48 (10H, m), 1.64-1.99 (3H, m), 2.45 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.72 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.68 (2H, t, J = 13.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.10 (1H, s).
49	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.74 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.94-0.87 (2H, m), 1.67 (1H, d, J = 12.4 Hz), 1.50-1.36 (15H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.81-1.77 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.32 (2H, s), 3.68 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz).

表 32

實施例編號	化合物之 NMR 數據
50	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.81 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.01-0.89 (1H, m), 1.18 (1H, t, J = 12.9 Hz), 1.28-2.08 (14H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 1.9, 6.2 Hz), 5.28-5.33 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.06 (1H, s).
51	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ca. 2 : 1 非鏡像異構性混合物 δ : 0.76 (2H Me, d, J = 6.8 Hz), 0.87 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.98 (1H Me, d, J = 7.3 Hz), 1.15-2.10 (17H, m), 2.47 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.66-3.76 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, s).
52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10 (1H, dd, J = 13.0, 9.2 Hz), 1.42 (13H, tt, J = 17.7, 5.8 Hz), 1.86-1.77 (2H, m), 2.47-2.37 (1H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz).
53	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.94-1.12 (9H, m), 1.33-1.65 (8H, m), 1.78-2.01 (2H, m), 2.46 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66-3.73 (2H, m), 5.11 (0.5H, d, J = 9.9 Hz), 5.29 (0.5H, d, J = 9.9 Hz), 5.34 (0.5H, d, J = 10.4 Hz), 5.82 (0.5H, d, J = 10.4 Hz), 6.81 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.07 (1H, s).
54	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.71-0.94 (9H, m), 1.16-1.26 (6H, m), 1.34-1.54 (4H, m), 1.64-1.92 (4H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 6.79-6.82 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.07 (1H, s).

55	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.83 (6H, s), 0.86-0.95 (1H, m), 1.13 (1H, t, $J = 12.5$ Hz), 1.46-1.29 (4H, m), 1.51-1.62 (3H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 1.92-2.03 (3H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.59 (1H, dt, $J = 9.9, 3.1$ Hz), 5.9 (1H, dt, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.05 (1H, s).
56	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.77-0.87 (7H, m), 1.02 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 1.20-1.53 (12H, m), 1.61-1.68 (1H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.74 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.65-3.74 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.06 (1H, s).
57	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.06 (2H, m), 1.27-1.21 (4H, m), 1.45-1.40 (8H, m), 1.79-1.63 (5H, m), 2.65 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
58	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.73 (1H, t, $J = 12.8$ Hz), 0.96-0.88 (2H, m), 1.51-1.21 (11H, m), 1.69-1.65 (6H, m), 1.88-1.84 (2H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 3.62-3.57 (2H, m), 3.98-3.95 (1H, m), 6.73 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
59	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 0.86-0.96 (2H, m), 1.16-1.22 (2H, m), 1.33-1.54 (10H, m), 1.61-1.92 (4H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 16.8, 4.6$ Hz), 2.79 (3H, s), 2.85-2.93 (4H, m), 3.67-3.72 (2H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 10.1, 4.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.06 (1H, br s).

表 33

實施例編號	化合物之 NMR 數據
60	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.74 (1H, dd, $J = 12.6$, 12.6 Hz), 0.83-0.95 (2H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.32-1.52 (10H, m), 1.61-1.73 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.96 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.3 Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 8.7$, 6.3 Hz), 4.34 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 12.06 (1H, br s).
61	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.90 (1H, m), 1.02-1.17 (2H, m), 1.24-1.69 (13H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.65 (2H, dt, $J = 7.4$, 3.6 Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.32 (1H, tt, $J = 10.6$, 4.2 Hz), 6.81 (2H, dt, $J = 9.2$, 2.5 Hz), 7.08-7.11 (2H, m).
62	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.65-0.94 (3H, m), 1.17-1.52 (12H, m), 1.59-1.78 (6H, m), 2.65 (2H, dt, $J = 7.2$, 3.6 Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.83 (2H, dt, $J = 9.3$, 2.5 Hz), 7.11 (2H, dt, $J = 9.3$, 2.5 Hz).
63	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.18-1.60 (14H, m), 1.74-1.78 (5H, m), 2.50 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.92 (1H, td, $J = 7.6$, 2.4 Hz), 4.28 (1H, td, $J = 8.3$, 4.0 Hz), 6.85 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.22 (1H, s).
64	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-0.92 (16H, m), 1.82-1.85 (3H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m).
65	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72-0.81 (1H, m), 0.87-0.99 (2H, m), 1.18-1.27 (2H, m), 1.37-1.50 (8H, m), 1.51-1.60 (1H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.83-2.01 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 16.3$, 4.63 Hz), 2.75 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 16.3$, 9.0 Hz), 3.65-3.77 (2H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz), 5.49-5.69 (1H, m), 6.81-6.89 (2H, m), 7.12-7.21 (2H,

	m).
66	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.74 (1H, dd, $J = 12.6$, 12.6 Hz), 0.84-0.95 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.34-1.52 (10H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 16.5$, 6.3 Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 16.5$, 9.2 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J = 9.2$, 6.3 Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, s), 12.39 (1H, br s).
67	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 1.00-0.87 (2H, m), 1.28-1.20 (3H, m), 1.45 (9H, m), 1.73 (2H, t, $J = 15.8$ Hz), 1.98-1.86 (2H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 14.1$, 9.4 Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 14.1$, 4.0 Hz), 3.69 (2H, dd, $J = 7.0$, 2.0 Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 9.6$, 4.0 Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.87 (1H, s).
68	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79-0.75 (1H, m), 0.96-0.90 (2H, m), 1.28-1.20 (3H, m), 1.48-1.41 (10H, m), 1.72 (2H, t, $J = 15.3$ Hz), 1.89 (3H, d, $J = 2.8$ Hz), 1.96-1.95 (1H, m), 3.70-3.67 (2H, m), 4.49 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.65-4.64 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
69	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.76 (1H, dd, $J = 12.6$, 12.6 Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.17-1.22 (2H, m), 1.33-1.53 (10H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 15.5$, 9.6 Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 15.5$, 5.4 Hz), 3.00-3.07 (1H, m), 3.39 (1H, dd, $J = 10.0$, 7.5 Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 10.0$, 6.0 Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 9.6$, 6.0 Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 9.6$, 6.0 Hz), 4.69 (1H, br s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 11.88 (1H, br s).

表 34

實施例編號	化合物之 NMR 數據
70	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.24 (16H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.64$ Hz), 2.14 (1H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.64, 6.59$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 15.60, 7.80$ Hz), 3.70 (1H, s), 3.87 (1H, dd, $J = 9.23, 5.46$ Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.67$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.70$ Hz).
71	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.76 (1H, dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.17-1.24 (2H, m), 1.35-1.53 (10H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 15.7, 8.7$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz), 3.19 (3H, s), 3.21-3.24 (1H, m), 3.36-3.40 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 9.5, 6.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
72	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-0.99 (1H, m), 1.17-1.10 (1H, m), 1.80-1.21 (16H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.91-1.87 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 15.6, 6.7$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.6, 8.4$ Hz), 3.74 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.07-4.02 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28 (6H, d, $J = 8.8$ Hz).
73	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.24 (4H, m), 1.50-1.40 (8H, m), 1.83 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 1.90 (2H, s), 2.05 (2H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.7, 6.6$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz), 4.06-4.02 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
74	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00-1.58 (16H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.03-1.90 (2H, m), 2.08 (1H, dd, $J = 14.3, 6.6$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 14.3, 6.6$ Hz), 3.92-3.99 (1H, m), 4.32-

	4.40 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz).
75	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88-0.99 (2H, m), 1.17-1.28 (6H, m), 1.42-2.01 (14H, m), 2.62 (1H, dd, J = 15.66, 3.97 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 15.8, 9.6 Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, ddd, J = 13.5, 7.3, 4.7 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 9.7, 4.0 Hz), 6.88 (2H, dt, J = 10.9, 3.5 Hz), 7.22 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz).
76	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02-0.99 (1H, m), 1.75-1.13 (17H, m), 1.90-1.85 (1H, m), 2.12 (1H, dd, J = 14.7, 7.4 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 14.7, 6.8 Hz), 3.72 (1H, t, J = 8.6 Hz) 3.98-3.93 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
77	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.97-0.90 (2H, m), 1.22-1.20 (3H, m), 1.77-1.41 (13H, m), 1.90-1.85 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J = 15.1, 8.7 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 3.68 (2H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 4.16-4.10 (1H, m), 5.55-5.51 (2H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz).
78	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-0.72 (6H, m), 1.22-1.14 (4H, m), 1.75-1.51 (13H, m), 1.97-1.86 (2H, m), 2.66-2.51 (2H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.70-3.66 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz).
79	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.73-0.96 (3H, m), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.18-1.88 (16H, m), 2.05 (1H, dd, J = 14.5, 6.5 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 14.5, 7.0 Hz), 3.13-3.26 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz).

表 35

實施例編號	化合物之 NMR 數據
80	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-1.00 (3H, m), 1.21-1.26 (2H, m), 1.43-2.01 (14H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 15.7, 4.1$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J = 15.7, 9.5$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.69-3.77 (2H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz), 6.90 (2H, ddd, $J = 9.0, 4.4, 2.1$ Hz), 7.24 (2H, dt, $J = 9.3, 2.4$ Hz).
81	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-1.00 (3H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.21-1.26 (2H, m), 1.43-1.79 (12H, m), 1.88-2.04 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J = 15.7, 3.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 15.7, 9.6$ Hz), 3.53-3.62 (1H, m), 3.73 (2H, dq, $J = 15.6, 5.0$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m).
82	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.77-1.57 (16H, m), 1.78 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.87-1.99 (2H, m), 2.62 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 3.34-3.53 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 12.26 (1H, br s).
83	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 0.90 (3H, dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz), 0.94-1.00 (1H, m), 1.22 (2H, dt, $J = 17.9, 5.2$ Hz), 1.43-1.79 (15H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.63 (1H, dt, $J = 11.8, 3.9$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 15.7, 9.9$ Hz), 3.26-3.37 (2H, m), 3.73 (2H, tt, $J = 10.2, 4.1$ Hz), 4.66 (1H, dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.23 (2H, ddd, $J = 9.7, 5.3, 2.9$ Hz).
84	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 0.86-0.99 (2H, m), 1.13 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.20-1.27 (3H, m), 1.37-2.03 (13H, m), 2.21 (2H, ddd, $J = 15.0, 7.5, 2.2$ Hz), 2.75 (2H, ddd, $J = 33.4, 15.5, 7.6$ Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.06 (1H, td, $J = 6.5, 2.1$ Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m).

85	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (1H, t, J = 12.6 Hz), 0.86-0.99 (2H, m), 1.20-1.24 (2H, m), 1.38-1.49 (8H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 15.9, 6.4 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 15.9, 8.4 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz).
86	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.75 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.96 (2H, m), 1.18-1.24 (2H, m), 1.34-1.53 (10H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.54 (1H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 3.65-3.73 (3H, m), 4.98 (2H, br d, J = 14.0 Hz), 5.89-5.98 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 12.06 (1H, br s).
87	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.69 (3H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 0.76 (1H, dd, J = 12.6, 12.6 Hz), 0.85-0.97 (2H, m), 1.18-1.24 (2H, m), 1.35-1.53 (11H, m), 1.56-1.75 (3H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.39 (1H, dd, J = 15.3, 8.0 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 15.3, 6.5 Hz), 2.77-2.84 (1H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 11.93 (1H, br s).
88	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.00-0.87 (2H, m), 1.21-1.27 (2H, m), 1.39-1.59 (10H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.66-3.74 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).
89	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.01-0.87 (2H, m), 1.20-1.27 (2H, m), 1.39-1.59 (10H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.66-3.74 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz).

表 36

實施例編號	化合物之 NMR 數據
90	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19-1.43 (12H, m), 1.74 (3H, s), 1.82-1.84 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).
91	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38-1.45 (6H, m), 1.55-1.65 (6H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 4.29 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
92	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27-1.39 (8H, m), 1.47-1.74 (13H, m), 1.91 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 14.7, 7.0$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz), 2.73 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.28 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.84-3.91 (1H, m), 4.27 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
93	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38-1.44 (6H, m), 1.56-1.65 (6H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.97 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.58 (2H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz), 3.89-3.96 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.22 (1H, s).
94	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27-1.42 (8H, m), 1.44-1.52 (2H, m), 1.53-1.70 (8H, m), 1.73 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.94 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.28 (2H, dq, $J = 40.2, 7.4$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.19 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.88-3.95 (1H, m), 4.29 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

95	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.27-1.48 (12H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.61 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
96	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42-1.71 (4H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.98-2.07 (3H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.36 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.13 (1H, br s).
97	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42-1.71 (4H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 1.98-2.11 (4H, m), 2.17-2.27 (4H, m), 3.92-3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
98	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.42 (2H, m), 1.47-1.63 (6H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (1H, br s), 5.57 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (3H, d, $J = 8.8$ Hz), 12.28 (1H, br s).
99	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34-1.42 (2H, m), 1.47-1.62 (6H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz), 3.96 (1H, td, $J = 7.0, 2.6$ Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 5.56 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

表 37

實施例編號	化合物之 NMR 數據
100	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.78-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.56 (2H, dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz), 3.93 (1H, td, $J = 7.7, 2.3$ Hz), 4.13-4.18 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
101	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz), 3.96 (1H, td, $J = 7.4, 2.3$ Hz), 4.12-4.18 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.52 (1H, br s), 5.67 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
102	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.44-1.70 (4H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.80-1.85 (2H, m), 1.99-2.08 (3H, m), 2.16-2.27 (3H, m), 2.57 (2H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 3.94 (1H, td, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 4.36 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (3H, d, $J = 8.6$ Hz).
103	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42-1.70 (4H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.78-1.85 (2H, m), 1.98-2.30 (8H, m), 3.96 (1H, td, $J = 7.0, 2.3$ Hz), 4.33 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
104	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36-1.44 (2H, m), 1.48-1.64 (6H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.57 (2H, dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz), 3.93 (1H, td, $J = 7.6, 2.4$ Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

105	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.43 (2H, m), 1.48-1.63 (6H, m), 1.68 (1H, dd, $J = 13.3, 6.7$ Hz), 1.74 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.53 (1H, br s), 5.56 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
106	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.43 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 1.78-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 3.93 (1H, td, $J = 7.5, 2.3$ Hz), 4.13-4.19 (1H, m), 4.32 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).
107	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.42 (4H, m), 1.47-1.71 (5H, m), 1.74 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.77-1.85 (1H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz), 3.96 (1H, td, $J = 7.5, 2.6$ Hz), 4.12-4.19 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.51 (1H, br s), 5.67 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).
108	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.38-1.43 (6H, m), 1.55-1.65 (6H, m), 1.94-1.96 (2H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 4.34 (2H, d, $J = 15.3$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 12.17 (1H, s).
109	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.46-1.49 (6H, m), 1.62-1.70 (6H, m), 1.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.29 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.88$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 12.08 (1H, s).

表 38

實施例編號	化合物之 NMR 數據
110	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.49 (6H, m), 1.62-1.70 (6H, m), 2.02-2.05 (2H, m), 2.65 (2H, dt, $J = 7.3, 3.5$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.40 (2H, s), 5.59 (1H, s), 5.64 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 6.79 (2H, t, $J = 4.1$ Hz).
111	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.51 (6H, m), 1.59-1.70 (6H, m), 2.06 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 4.42 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.67-6.78 (2H, m), 6.80-6.87 (1H, m).
112	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.38-1.42 (6H, m), 1.55-1.63 (6H, m), 1.98 (2H, t, $J = 5.68$ Hz), 2.47-2.50 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.54$ Hz), 4.40 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.58 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 8.45, 1.2$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 12.11 (1H, s).
113	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97-1.22 (3H, m), 1.35-1.50 (6H, m), 1.54-1.69 (6H, m), 1.88 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.95-2.03 (1H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.99 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
114	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99-1.30 (6H, m), 1.34-1.52 (4H, m), 1.67-1.91 (7H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.14-3.20 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.82 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).
115	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.89 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.22-1.62 (10H, m), 1.60-1.66 (4H, m), 1.97 (1H, brs), 2.45-2.51 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.68-3.75 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 12.06 (1H, s).

116	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.26-0.31 (4H, m), 1.17-1.26 (2H, m), 1.36-1.38 (1H, m), 1.56-1.65 (6H, m), 1.76-1.83 (4H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 3.90-3.94 (1H, m), 6.83 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.23 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 12.23 (1H, s).
117	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.90 (2H, m), 1.93-2.11 (6H, m), 2.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.52 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).
118	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.30-1.40 (2H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 1.71-1.91 (8H, m), 1.77 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.26-2.38 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.93 (1H, ddq, $J = 8.0, 7.2, 2.4$ Hz), 6.83-6.86 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 12.26 (1H, br s).
119	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15-1.40 (14H, m), 1.45-1.52 (2H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.71 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.79 (2H, brs), 1.95 (2H, brs), 2.21 (1H, dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 14.7, 7.4$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.24 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.85-3.93 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).
120	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.24-1.68 (21H, m), 1.93 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.14 (1H, dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 14.6, 7.9$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.18 (3H, m), 4.30 (2H, s), 4.56 (1H, dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

本發明之製備例係如下列者，但本發明並不限於該等實施例。

製備例 1 (膠囊製劑)

1) 實施例 1 之化合物	30 mg
2) 微晶纖維素	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) 硬酯酸鎂	1 mg

將成分 1) 至 4) 混合及填裝至明膠膠囊。

製備例 2 (錠劑)

1) 實施例 1 之化合物	10 g
2) 乳糖	50 g
3) 玉米澱粉	15 g
4) 羧甲纖維素鈣	44 g
5) 硬酯酸鎂	1 g

將 1)、2) 及 3) 之總量及 30 g 4) 以水捏揉，在真空中乾燥及過篩，製得粒狀粉末。將 14 g 4) 及 1 g 5) 與該粒狀粉末混合且混合物經壓錠機壓縮製錠。以此方法，製備 1,000 錠每錠含有 10 mg 實施例 1 之化合物的錠劑。

測試例 1

使用穩定表達 GPR40 之細胞來評估測試化合物對 Ca^{2+} 移動之影響

測試方法

(1) 細胞

使用穩定表達人類 GPR40 之 HEK293 細胞。

(2) 細胞培養基調製及細胞培養

準備細胞懸浮物，以使上述及之細胞在細胞培養基(補充有 10%(v/v)胎牛血清(Biowest)及 1%(v/v)青黴素-鏈黴素(penicillin-streptomycin)溶液(Invitrogen)之 D-MEM (Nikken Bio Medical Laboratory))中有 6×10^5 細胞/mL。將該細胞懸浮物以 25 μ l/孔之體積放置在 384 孔盤(塗有多聚-D-離胺酸之盤;Falcon)中，並將該盤在 37°C 於 5% CO₂ 環境中培養過夜。將各測試化合物以如下文之濃度加入細胞中，然後經以 FLIPR^{TETRA}(Molecular Devices)測量細胞內鈣濃度之改變。在 FLIPR 分析前，配製下列調製溶液。

(3) 配製用於 FLIPR 分析之調製溶液

首先，配製分析緩衝液以用於配製螢光染料溶液及稀釋緩衝溶液。該分析緩衝液係經由將 1M HEPES 溶液(Invitrogen)加進 Hanks' 平衡鹽溶液(Invitrogen)內，接著以 1M NaOH (Nacalai Tesque)調整 pH 到 7.4 而配製。接著，配製螢光染料溶液及稀釋緩衝溶液。螢光染料溶液係根據附於 Fluo-4NW 鈣分析套組(Invitrogen)之使用說明書，接著加入胎牛血清蛋白(Sigma)至 0.1% (w/v)最終濃度而配製。稀釋緩衝溶液係經由加入胎牛血清蛋白(Sigma)至分析緩衝液以獲得 0.1% (w/v)最終濃度而調配。

(4) FLIPR 分析之預處理

從經培養過夜之細胞培養盤移除培養基上清液後，將螢光染料溶液以 25 μ l/孔之體積加入該盤中。將該盤在 37°C 於 5% CO₂ 環境中培養 90 分鐘以促使螢光染料進入到細胞

中。期間，將溶於二甲基亞砷(DMSO; Nacalai Tesque)之測試化合物(亦即，實施例中所製備之化合物)以稀釋緩衝溶液稀釋，以調製各濃度之各化合物溶液。此外，調製棕櫚酸溶液作為陽性對照組溶液(後文中簡稱為 PosiC)。將如上述調製之 40 μ l 等份之各樣品溶液加入 384 孔聚丙烯盤之各孔內以調製成化合物盤。最後，螢光染料完全攝入細胞中後，將細胞盤及化合物盤設置於 FLIPR^{TETRA}。

(5) FLIPR 分析

上述預處理後，藉由 FLIPR^{TETRA} 在加入 25 μ l 之各濃度的各測試化合物溶液後測量細胞內鈣濃度之改變。

各濃度之各測試化合物的 GPR40 促效劑活性係以將由 80 μ M 棕櫚酸(GPR40 促效劑)誘發之細胞內鈣濃度設為 100% 之相對活性濃度(% PosiC)所決定。接著，基於 % PosiC 值來計算符合 50% PosiC 之各化合物濃度，以比較測試化合物之促效劑活性。

(6) 結果

結果係顯示於表 39 至 42。表中，對於 50% posiC 值，“++++”表示 0.01 μ M 或更多但少於 0.1 μ M，“+++”表示 0.1 μ M 或更多但少於 1 μ M，“++”表示 1 μ M 或更多但少於 10 μ M，及“+”表示 10 μ M 或更多。

表中，“N.T.”表示“未測試”。

表 39

實施例編號	50% PosiC 值
1	++++
2	++++
3	N. T.
4	++++
5	N. T.
6	+++
7	N. T.
8	+++
9	+++
10	N. T.
11	+++
12	N. T.
13	N. T.
14	+++
15	N. T.
16	+++
17	+++
18	N. T.
19	++++
20	N. T.
21	+
22	+++
23	N. T.
24	+++
25	+++
26	N. T.
27	+++
28	++++
29	+++
30	+++

表 40

實施例編號	50% PosiC 值
31	N. T.
32	+++
33	N. T.
34	+++
35	N. T.
36	N. T.
37	+++
38	N. T.
39	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	N. T.
44	++
45	N. T.
46	++
47	+++
48	++
49	++
50	+++
51	++
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	+++
60	++

表 41

實施例編號	50% PosiC 值
61	+
62	+
63	+++
64	+++
65	++
66	+++
67	+
68	++
69	++
70	+++
71	++
72	++
73	+++
74	N. T.
75	+++
76	N. T.
77	+++
78	++
79	N. T.
80	++
81	+++
82	++
83	+++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
89	++
90	N. T.

表 42

實施例編號	50% PosiC 值
91	+++
92	+++
93	N. T.
94	++
95	N. T.
96	N. T.
97	+++
98	N. T.
99	++
100	N. T.
101	+++
102	N. T.
103	+++
104	N. T.
105	++
106	N. T.
107	+++
108	++
109	++
110	+++
111	+
112	+
113	++
114	+
115	++
116	++
117	++
118	+++
119	+++
120	+++

測試例 2

使用大鼠之分離蘭氏小島評估測試化合物對胰島素分泌的影響

測試方法

(1) 大鼠之蘭氏小島係從雄性 Wister 大鼠(Charles River Laboratories)所分離。

(2) 調製用於分離蘭氏小島之各溶液

調製用於分離蘭氏小島之各溶液。經由將膠原蛋白酶以 1 mg/mL 之濃度溶於含有 1%(v/v)硫酸卡那黴素(kanamycin sulfate)(Invitrogen)之 Hanks' 平衡鹽溶液(Invitrogen) (後文中稱為 HBSS/1%(v/v)卡那黴素溶液)而調製膠原蛋白酶溶液。Ficoll-Conray 溶液 A 係經由將 Ficoll(Nacalai Tesque)溶於 Milli Q 水中，接著於其內加入 Conray400(Conray 為 Daiichi Pharmaceutical Co. 之註冊商標)而調製。Ficoll-Conray 溶液 D 係經由混合等體積上述溶液 A 及 Otsuka 蒸餾水(Otsuka Pharmaceutical Factory)而調製。Ficoll-Conray 溶液 C 係經由混合等體積 Ficoll-Conray 溶液 A 及 D 而調製，而 Ficoll-Conray 溶液 B 係經由混合等體積 Ficoll-Conray 溶液 A 及 C 而調製。用於蘭氏小島之培養基係經由將 10% (v/v)胎牛血清(Biowest)及 1% (v/v)硫酸卡那黴素(Invitrogen)補充於 D-MEM(低葡萄糖)(Nikken Bio Medical Laboratory)(後文中稱為 D-MEM(LG)/10% FBS/1%卡那黴素)而調製。

(3) 用於從 Wister 大鼠分離蘭氏小島之方法

大鼠以戊巴比妥(pentobarbital)麻醉並進行剖腹手術以露出腹部器官。在十二指腸端將總膽管夾住然後再從肝臟側邊插管後，緩慢地將膠原蛋白酶溶液(1 mg/ml)注入以填滿胰臟。將胰臟取出然後在 37°C 於 5% CO₂ 環境中培養約 20 分鐘。將經分解之胰臟懸浮於 HBSS/1%(v/v)卡那黴素溶液及將該懸浮物移至玻璃管。將該懸浮物離心然後移除上清液後，將所得之沉澱物懸浮於 3.8 mL 之 Ficoll-Conray 溶液 A。於此懸浮液上，依序地添加 1.8 mL 之 Ficoll-Conray 溶液 B、1.8 mL 之 Ficoll-Conray 溶液 C 及 2.0 mL 之 Ficoll-Conray 溶液 D。離心後，將存在於溶液 C 及 D 間之邊界處的蘭氏小島收集到 6 mL 之 D-MEM (LG)/10% FBS/1%卡那黴素，接著進一步離心。移除上清液後，將沉澱物再懸浮於 6 mL 之 D-MEM (LG)/10% FBS/1%卡那黴素。移除污染物後，將懸浮物維持在 37°C 於 5% CO₂ 環境中直到它用於評估化合物。

(4) 評估測試化合物對胰島素分泌的影響之方法

將 D-MEM (LG)/10% FBS/1%卡那黴素以 1.5 mL/孔之體積加入 6 孔盤(Falcon)。以立體顯微鏡選出差不多相同尺寸之蘭氏小島後，將 5 個小島放入各孔中。將蘭氏小島移至另一充滿無游離脂肪酸之 3.3 mM 含葡萄糖之克-林(Krebs Ringer)重碳酸鹽/0.2%(w/v)胎牛血清蛋白(Sigma)(後文中稱為 KRB/0.2% BSA 溶液)之 6 孔盤(Falcon)，並在 37°C 於 5% CO₂ 環境中培養。60 分鐘後，將上述 KRB/0.2% BSA 溶液換為含有各個測試化合物之 3.3 mM 或 11.2 mM 含葡萄

糖之 KRB/0.2% BSA 溶液，接著在 37°C 於 5% CO₂ 環境中培養 60 分鐘。將該各個測試化合物溶於二甲基亞砷(DMSO; Nacalai Tesque)中，且在將測試化合物加入細胞後 DMSO 的最終濃度為 1%(v/v)。在加入各個測試化合物的 60 分鐘後，收集上清液。在上清液中之胰島素濃度係經使用超靈敏大鼠胰島素套組(Morinaga Institute of Biological Science)測定。評估結果以相對活性濃度(%對照組)顯示，其表示為經各個測試化合物處理之群組相對於對照組之胰島素分泌濃度。

測試例 3

Wister 大鼠之葡萄糖耐量試驗

將雄性 Wister 大鼠(Charles River Laboratories)自實驗日之前一天禁食約 16 小時。經口服投予 0.1 至 30 mg/kg 體重之劑量的各個測試化合物後 30 分鐘，大鼠經口服投予 2 g/kg 體重之劑量的葡萄糖溶液。投予後之 0、30、60 及 120 分鐘，經由各大鼠之尾靜脈收集血液樣品(約 200 μ l)以測定血糖濃度及血漿胰島素濃度。血糖濃度係經使用全自動生化分析儀(biochemistry automatic analyzer)以己糖激酶方法測定。血漿胰島素濃度係經使用超靈敏大鼠胰島素套組(Morinaga Institute of Biological Science)以 ELISA 測定。將各個測試化合物懸浮於 0.5% (w/v) 甲基纖維素中以用於口服投予。對照組投予 0.5%(w/v) 甲基纖維素溶液。為了評估，與對照組進行成對比較或多重比較測試以測定功效。

[產業利用性]

本發明之化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物係適用為治療或預防糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常、空腹血糖異常等之 GPR40 促效劑藥劑。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97140805

※申請日：97.10.24

※IPC 分類：

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

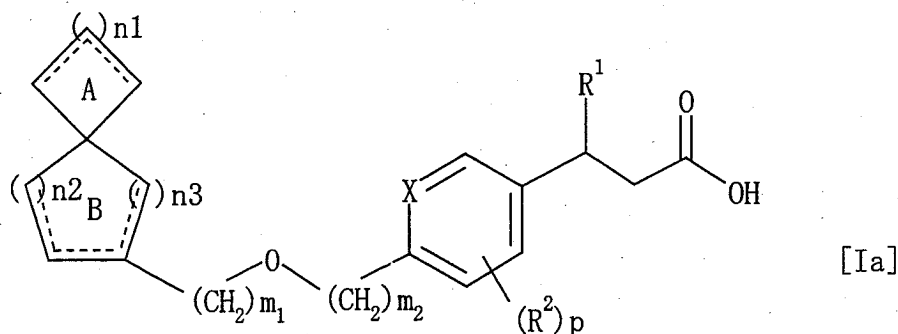
一、發明名稱：(中文/英文)

螺化合物及其醫藥用途

SPIRO COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

二、中文發明摘要：

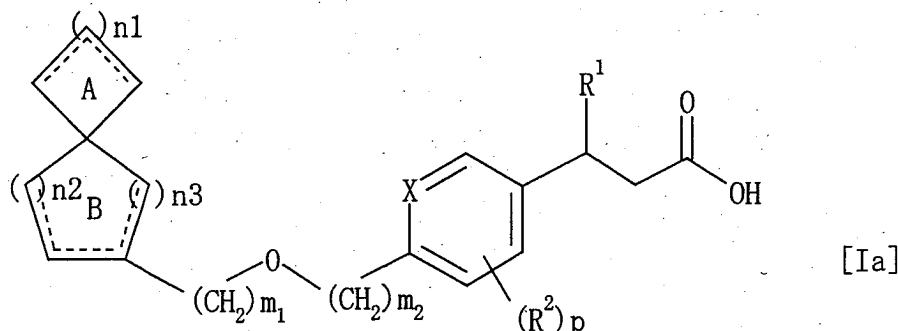
本發明提供下通式 [Ia] 表示之螺化合物：



其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

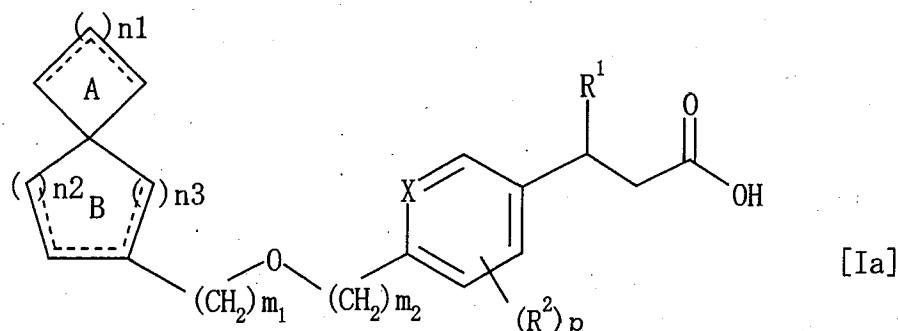
三、英文發明摘要：

The spiro compound represented by the following general formula [Ia], its pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof



七、申請專利範圍：

1. 一種下通式[Ia]之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物：



(式中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_2-C_6 烯基，

(4) C_2-C_6 炔基，

(5) C_1-C_6 烷氧基，

(6) 羥基 C_1-C_6 烷基，

(7) C_1-C_6 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基，

(8) $-CONR^{11}R^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，

(9) 苯基或

(10) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代；

R^2 為

(1) 鹵原子，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) 羥基或

(4) C_1-C_6 烷氧基；

p 為 0, 1, 2 或 3；

X 為碳原子或氮原子；

m1 為 0, 1 或 2；

m2 為 0 或 1；

螺環 AB 可經 1 至 5 個相同或不同的選自下列基團所組成群組之取代基取代：

(1) 羥基，

(2) C_1-C_6 烷基，

(3) C_1-C_6 烷氧基及

(4) 酮基；

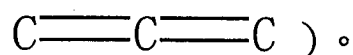
n1 為 0, 1, 2, 3 或 4；

n2 為 1, 2, 3 或 4；

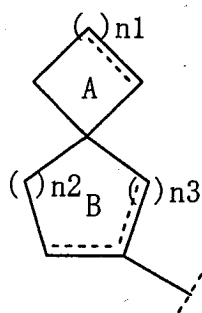
n3 為 0, 1 或 2，限制條件為 $n2 + n3$ 為 2, 3 或 4；及

下列符號表示之鍵結：

意指單鍵或雙鍵，限制條件為三個相鄰碳原子不會構成下式表示之丙二烯鍵：



2. 如申請專利範圍第 1 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中，該螺環 AB 以下式表示：



(式中，各符號係如上所定義)。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中，該螺環 AB 之環 A 的雙鍵數為 0 或 1。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中，該螺環 AB 之環 B 的雙鍵數為 0 或 1。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， n_3 為 1 或 2。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中，該螺環 AB 可經 1 至 3 個相同或不同取代基取代。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^1 為
 - (1) 氫原子，
 - (2) C_1-C_6 烷基，
 - (3) C_2-C_6 烯基，
 - (4) C_2-C_6 炔基，
 - (5) C_1-C_6 烷氧基，

(6) C_1-C_6 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基，

(7) $-CONR^{11}R^{12}$ ，其中， R^{11} 及 R^{12} 為相同或不同，且各表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，或

(8) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^1 為

(1) 氫原子，

(2) C_2-C_6 烯基，

(3) C_2-C_6 炔基，

(4) C_1-C_6 烷氧基或

(5) 有至少一個選自氮原子、氧原子及硫原子所組成群組之雜原子的 5 員雜芳基，且其可經 C_1-C_6 烷基取代。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， p 為 0 或 1。

10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， R^2 為

(1) C_1-C_6 烷基，

(2) 羥基或

(3) C_1-C_6 烷氧基。

11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物，其中， m_1 為 0 或 1。

12. 一種醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合

物，以及醫藥上可接受之載劑。

13. 一種 GPR40 促效劑藥劑，包括如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。
14. 一種胰島素分泌促進劑或降血糖劑，包括如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。
15. 一種用於治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物作為有效成分。
16. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備 GPR40 促效劑藥劑。
17. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備胰島素分泌促進劑或降血糖劑。
18. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物之用途，係用於製備治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之醫藥組成物。
19. 一種活化 GPR40 之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合

物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

20. 一種用於促進胰島素分泌或降低血糖濃度之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

21. 一種用於治療或預防選自糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐量異常及空腹血糖異常所組成群組之疾病之方法，包括以醫藥有效量對哺乳動物投予如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之螺化合物、其醫藥上可接受之鹽或其溶劑合物。

四、指定代表圖：本案無化學式。

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

