



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201004917 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：098121093

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07C59/13 (2006.01)

C07C59/135 (2006.01)

C07D213/64 (2006.01)

C07C255/54 (2006.01)

C07D307/88 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/25

日本

2008-165756

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：戶田成洋 TODA, NARIHIRO (JP)；吉田昌生 YOSHIDA, MASAO (JP)；高野理惠子 TAKANO, RIEKO (JP)；井上雅大 INOUE, MASAHIRO (JP)；本田雄 HONDA, TAKESHI (JP)；松本康嗣 MATSUMOTO, KOJI (JP)；中島隆太郎 NAKASHIMA, RYUTARO (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 264 頁

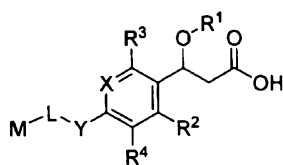
(54)名稱

羧酸化合物

CARBOXYLIC ACID COMPOUND

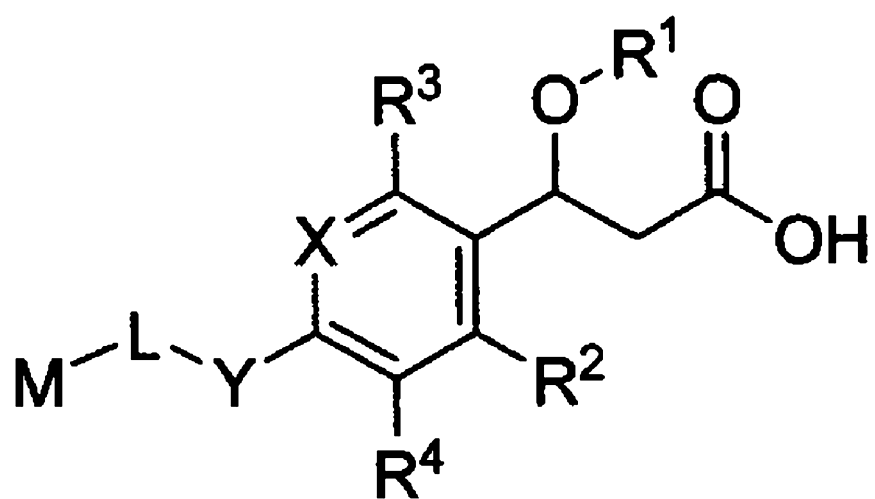
(57)摘要

發現具有優異活性及安全性之糖尿病等之治療藥及/或預防藥。下述一般式 (I) 所代表之化合物或其藥理上可容許的鹽：



(I)

[式中，X 表示為=C(R⁵)-或=N-；Y 為-O-或-NH-；L 為單鍵或可取代之 C1-C3 伸烷基；M 為可取代之 C3-C10 環烷基、可取代之 C6-C10 芳基或可取代之雜環基；R¹ 為 C1-C6 烷基、C3-10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族酯基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基；R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 各自相同或相異為氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵烷基、C1-C3 烷氧基或硝基；惟，上述 R¹ 與 R² 之烷基部分可結合而形成含有 1 個氧原子的 5-6 員雜環]。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201004917 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：098121093

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07C59/13 (2006.01)

C07C59/135 (2006.01)

C07D213/64 (2006.01)

C07C255/54 (2006.01)

C07D307/88 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/25

日本

2008-165756

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：戶田成洋 TODA, NARIHIRO (JP)；吉田昌生 YOSHIDA, MASAO (JP)；高野理惠子 TAKANO, RIEKO (JP)；井上雅大 INOUE, MASAHIRO (JP)；本田雄 HONDA, TAKESHI (JP)；松本康嗣 MATSUMOTO, KOJI (JP)；中島隆太郎 NAKASHIMA, RYUTARO (JP)

(74)代理人：何金塗

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：42 項 圖式數：0 共 264 頁

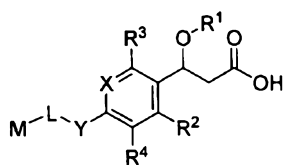
(54)名稱

羧酸化合物

CARBOXYLIC ACID COMPOUND

(57)摘要

發現具有優異活性及安全性之糖尿病等之治療藥及/或預防藥。下述一般式 (I) 所代表之化合物或其藥理上可容許的鹽：



(I)

[式中，X 表示為=C(R⁵)-或=N-；Y 為-O-或-NH-；L 為單鍵或可取代之 C1-C3 伸烷基；M 為可取代之 C3-C10 環烷基、可取代之 C6-C10 芳基或可取代之雜環基；R¹ 為 C1-C6 烷基、C3-10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族酯基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基；R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 各自相同或相異為氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵烷基、C1-C3 烷氧基或硝基；惟，上述 R¹ 與 R² 之烷基部分可結合而形成含有 1 個氧原子的 5-6 員雜環]。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有降低血糖等作用之新穎化合物及其藥理上可容許的鹽。

本發明更進一步係關於含有上述化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分之糖尿病、食後高血糖症、耐糖能障礙、酮中毒、酸中毒、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血脂症、性機能障礙、皮膚疾病、關節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾病、消化不良、記憶學習障礙、肥胖、高血壓、浮腫、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、脂肪毒性、高胰島素血症、癌等之治療藥及/或預防藥（較佳為糖尿病之治療藥及/或預防藥）。

再者，本發明係關於含有上述化合物作為有效成分之上述疾病之預防或治療用之組成物、製造上述疾病之預防或治療用醫藥之上述化合物之用途、或將上述化合物之藥理的有效量投與哺乳動物（較佳為人類）之上述疾病之預防或治療方法。

【先前技術】

專利文獻 1～3 揭示具有與本發明化合物之一部份共通的部分構造且作為糖尿病之治療藥為有用者之記載之某化合物。

專利文獻 2 揭示的化合物雖具有與本發明化合物之一部份共通的部分構造，但專利文獻 2 揭示的化合物，於羧酸之 a 位上必須有環丙烷環的點，與本發明之化合物之構造完全

相異。

專利文獻 3 揭示的化合物雖具有與本發明化合物之一部份共通的部分構造，但專利文獻 3 揭示的化合物於本發明化合物必須的羧酸之 β 位上不具有烷氧基，於此點與本發明化合物之構造完全相異。

先前技術文獻

專利文獻 1：國際公開第 2006/011615 號小冊（對應的美國專利申請案之公開編號：US 2008/319077）

專利文獻 2：國際公開第 2005/051890 號小冊

專利文獻 3：國際公開第 2005/086661 號小冊（對應的美國專利申請案之公開編號：US 2007/142384）

【發明內容】

發明揭示

發明欲解決的課題

本發明者們不斷專心研究的結果，發現後述式 (I) 所表示之化合物基於其特異的化學構造，具有預料不到之優異的降低血糖等作用活性，又於作為安定性等之醫藥品之物性亦具有優異性質，作為高血糖症、糖尿病及與此等疾病有關的病態或疾病之預防・治療藥為安全且有用的醫藥，基於此等見解而完成本發明。

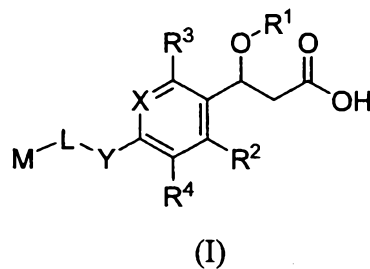
即，本發明具有血糖降低作用、胰島素分泌促進作用等，作為對糖尿病（I 型糖尿病、II 型糖尿病、妊娠糖尿病等）、食後高血糖症、耐糖能障礙、酮中毒、酸中毒、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血脂症（高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低 HDL 血症、食後

高血壓症等)、性機能障礙、皮膚疾病、關節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾病、消化不良、記憶學習障礙、肥胖、高血壓、浮腫、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、脂肪毒性、高胰島素血症、癌等之疾病，尤其是 II 型糖尿病、食後高血糖症等之疾病之預防・治療劑為有用的。

解決課題用之手段

本發明為：

(1) 下述一般式 (I) 所表示之化合物或其藥理上可容許的鹽：



[式中，X 表示 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$ ，Y 表示 $-O-$ 或 $-NH-$ ，L 表示可經鹵素原子、C1-C3 鹵烷基或 C1-C3 烷基取代之 C1-C3 伸烷基或單鍵，M 表示 C3-C10 環烷基（該環烷基可與 1 個苯基或與含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基縮環，可進一步經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）、C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基（該雜環基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）， R^1 表示 C1-C6 烷基、C3-C10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族鹽基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基， R^2 、

R^3 、 R^4 及 R^5 各自相同或相異表示氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵烷基、C1-C3 烷氧基或硝基；

上述 R^1 與 R^2 之烷基部分可結合並形成含有 1 個氧原子的 5-6 員雜環；

(取代基群 a)

鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基 (該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基取代)、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基 (該 C1-C6 脂肪族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基、C6-C10 芳基 (該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代)]]；

(2) 如上述 (1) 記載之化合物，其中 X 為 $=C(R^5)-$ ， R^5 為氫原子；

(3) 如上述 (1) 或 (2) 記載之化合物，其中 Y 為 -O-；

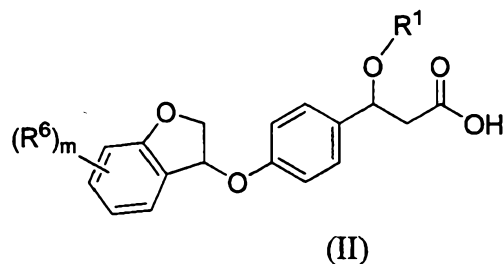
(4) 如上述 (1) 至 (3) 中任一項記載之化合物，其中 L 為單鍵或 C1-C3 伸烷基；

(5) 如上述 (1) 至 (4) 中任一項記載之化合物，其中 M 為 C3-C10 環烷基 (該環烷基可與 1 個苯基縮環，可進一步經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代) 或 C6-C10 芳基 (該芳基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代)；

(6) 如上述 (1) 至 (5) 中任一項記載之化合物，其

中 R^2 、 R^3 及 R^4 為氫原子；

(7) 下述一般式 (II) 所表示之化合物



[式中， R^1 表示 C1-C6 烷基、C3-C10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族鹽基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基， m 表示 0 至 3 任一個之整數， R^6 表示相同或相異之鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基取代）、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基（該 C1-C6 脂肪族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基或 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）]；

(8) 如上述 (7) 記載之化合物，其中 R^1 為 C1-C6 烷基；

(9) 如上述 (7) 記載之化合物，其中 R^1 為乙基；

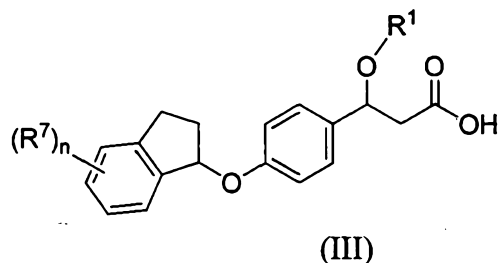
(10) 如上述 (7) 至 (9) 中任一項記載之化合物，其中 m 為 1 或 2；

(11) 如上述 (7) 至 (10) 中任一項記載之化合物，

其中 R^6 相同或相異為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烷氧基或 C1-C6 鹵烷氧基；

(12) 如上述 (7) 至 (10) 中任一項記載之化合物，其中 R^6 相同或相異為 C1-C6 鹵烷基或 C1-C6 鹵烷氧基；

(13) 下述一般式 (III) 所代表之化合物：



[式中， R^1 表示 C1-C6 烷基、C3-C10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族鹽基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基， n 表示 0 至 3 之任一整數， R^7 相同或相異為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基取代）、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基（該 C1-C6 脂肪族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基或 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）]；

(14) 如上述 (13) 記載之化合物，其中 R^1 為 C1-C6 烷基；

(15) 如上述 (13) 記載之化合物，其中 R^1 為乙基；

(16) 如上述 (13) 至 (15) 中任一項記載之化合物，
其中 n 為 1 或 2；

(17) 如上述 (13) 至 (16) 中任一項記載之化合物，
其中 R^7 相同或相異為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、
C1-C6 鹵烷氧基或 C3-C10 環烷基；

(18) 如上述 (13) 至 (16) 中任一項記載之化合物，
其中 R^7 相同或相異為氟原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟
甲基或三氟甲氧基；

(19) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙
酸、(3S)-3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸、
3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸、
(3S)-3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙
酸、3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸、3-{4-[(4-
氟基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸、3-[4-(3,5-二氯苯氧
基)苯基]-3-乙氧基丙酸、3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙
氧基丙酸、(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}
苯基)丙酸、(3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧
基}苯基)-3-乙氧基丙酸、(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟
甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸、
(3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-
乙氧基丙酸或(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫
-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(20) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二
氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(21) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-

茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(22) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸；

(23) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(24) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(25) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(26) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸；

(27) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸；

(28) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(29) (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸；

(30) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸；

(31) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸；

(32) 上述(2)至(31)中任一項記載之化合物之藥理上可容許之鹽；

(33) 一種醫藥，其含有上述(1)至(31)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(34) 一種降血糖藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(35) 一種胰島素分泌促進藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(36) 一種糖尿病之治療藥或預防藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(36-1) 一種 II 型糖尿病之治療藥或預防藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(36-2) 一種 II 型糖尿病之治療藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(37) 一種食後高血糖症之治療藥或預防藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(38) 一種耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤或高胰島素血症之治療藥或預防藥，其含有上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(39) 一種酮中毒、酸中毒、高血脂症、性機能障礙、皮膚疾病、關節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾病、消化不良、記憶學習障礙、高血壓、浮腫、脂肪萎縮、脂肪毒性或癌之治療藥或預防藥，其含有上述(1)至(32)中任

一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分；

(40) 一種上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造胰島素分泌促進藥或血糖降低藥；

(41) 一種上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造選自糖尿病、食後高血糖症、耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤及高胰島素血症的疾病之預防藥或治療藥；

(41-1) 一種上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造選自糖尿病及食後高血糖症的疾病之預防藥或治療藥；

(41-2) 一種上述(1)至(32)中任一項記載之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造II型糖尿病之預防藥或治療藥；

(42) 一種選自糖尿病、食後高血糖症、耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤及高胰島素血症的疾病之預防或治療方法，其包含將上述(1)至(32)記載之化合物或其藥理上可容許的鹽或酯之藥理的有效量投與哺乳動物；

(42-1) 一種選自糖尿病及食後高血糖症的疾病之預防或治療方法，其包含將上述(1)至(32)記載之化合物或其藥理上可容許的鹽或酯之藥理的有效量投與哺乳動物；

(42-2) 一種 II 型糖尿病之預防或治療方法，其包含將上述 (1) 至 (32) 記載之化合物或其藥理上可容許的鹽或酯之藥理的有效量投與哺乳動物。

於本發明，所謂「C1-C3 烷基」，係具有 1 個至 3 個碳原子之直鏈狀或分枝鏈狀之烷基，例如，可列舉甲基、乙基或 n-丙基。於 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 L 之 C1-3 伸烷基之取代基，較佳為甲基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷基」，係具有 1 個至 6 個碳原子之直鏈狀或分枝鏈狀之烷基，例如，可列舉前述「C1-3 烷基」之例所列舉的基，或 n-丁基、異丁基、s-丁基、第三丁基、n-戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、n-己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或 2-乙基丁基。於 R^1 ，較佳為乙基。於取代基群 a，較佳為碳數 1 至 3 個之烷基，最佳為甲基。於 R^6 及 R^7 ，較佳為碳數 1 至 3 個之烷基，最佳為乙基或甲基。

於本發明，所謂「C3-C10 環烷基」，係可縮環的 3 至 10 員飽和環狀烴基，例如，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、降萘基、金剛烷基、2,3-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯基(annulenyl)。於 M，較佳為與 3 至 7 員飽和環狀烴基或與苯基縮環的 C3-C7 環烷基，更佳為環己基、2,3-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基或 6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯基，於 R^1 、 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為 3 至 7 員飽和環狀烴基，更佳為環丙基、環丁基、

環戊基或環己基。

於本發明，所謂「C1-C3 鹵烷基」，係於前述「C1-3 烷基」以鹵素原子取代的基，例如，可列舉三氟甲基、三氯甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-溴乙基、2-氯乙基、2-氟乙基、2-碘乙基、3-氯丙基、2,2-二溴乙基，於 L 之 C1-3 烷基之取代基，較佳為三氟甲基，於 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 ，較佳為三氟甲基或二氟甲基。

於本發明，所謂「C1-C6 鹵烷基」，係於前述「C1-6 烷基」以鹵素原子取代的基，例如，可列舉作為前述「C1-3 鹵烷基」之例所舉例的基，或 4-氟丁基、6-碘己基、2,2-二溴乙基。於 R^1 ，較佳為三氟甲基或二氟乙基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為三氟甲基或二氟甲基。

於本發明，所謂「C1-C6 胺基烷基」係於前述「C1-6 烷基」以胺基取代的基，例如，可列舉胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為胺基甲基。

於本發明，所謂「C1-C6 羥基烷基」係於前述「C1-6 烷基」以羥基取代的基，例如，可列舉羥基甲基、羥基乙基、1-羥基乙基、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基、羥基己基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為羥基甲基或 1-羥基乙基。

於本發明，所謂「C1-C3 烷氧基」，係前述「C1-3 烷基」與氧原子結合的基，例如，可列舉甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧基等碳數 1 至 3 個之直鏈或分枝鏈烷氧基。於 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 ，較佳為甲氧基或乙氧基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷氧基」，係前述「C1-6 烷基」與氧原子結合的基，例如，可列舉作為前述「C1-3 烷氧基」之例所列舉的基，或 n-丁氧基、異丁氧基、s-丁氧基、第三丁氧基、n-戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、n-己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基等碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷氧基。於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為甲氧基或乙氧基。

於本發明，所謂「C1-C6 鹵烷氧基」，係前述「C1-6 鹵烷基」與氧原子結合的基，例如，可列舉三氟甲氧基、三氯甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、氟甲氧基、2,2,2-三氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-溴乙氧基、2-氯乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二溴乙氧基等基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為三氟甲氧基或二氟甲氧基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基」，係前述「C1-6 烷基」與前述「C1-6 烷氧基」結合的基，例如，可列舉甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、n-丙氧基甲基、n-丙氧基乙基、異丙氧基甲基、n-丁氧基甲基、異丁氧基甲基、s-丁氧基甲基、第三丁氧基甲基、n-戊氧基甲基、異戊氧基甲基、2-甲基丁氧基甲基、新戊氧基甲基、n-己氧基甲基、4-甲基戊氧基甲基、3-甲基戊氧基甲基、2-甲基戊氧基甲基、3,3-二甲基丁氧基甲基、2,2-二甲基丁氧基甲基、1,1-二甲基丁氧基甲基等碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷氧基。於 R^1 ，較佳為甲氧基甲基，於 R^6 、 R^7 及取

代基群 a，較佳為甲氧基甲基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷硫基」，係前述「C1-6 烷基」結合硫原子的基，例如，可列舉甲硫基、乙硫基、t-丁硫基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為甲硫基。

於本發明，所謂「C2-C6 烯基」，係碳數 2 至 6 個之直鏈或分枝鏈烯基，例如，可列舉乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-乙基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、1-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基。於 R^1 ，較佳為碳數 3 至 5 個之直鏈或分枝鏈烯基，更佳為乙烯基。

於本發明，所謂「C2-C6 炔基」，係碳數 2 至 6 個之直鏈或分枝鏈炔基，例如，可列舉乙炔基、2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-甲基-2-丙炔基、2-乙基-2-丙炔基、2-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-甲基-2-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、2-甲基-2-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基。於 R^1 ，較佳為碳數 3 至 5 個之直鏈或分

於本發明，所謂「含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基」，係含有 1 至 3 個硫原子、氧原子或氮原子的 4 至 10 員雜環基，例如，可列舉呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、異嘧啶基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-嘧二唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、哌喃基、吡啶基、嗒咭基、嘍咭基、吡咭基等芳香族雜環基及嗎福啉基、硫嗎福啉基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、哌啶基、四氫哌喃基等對應此等基之部分或完全還原型之基。又，上述「4 至 10 員雜環基」可與其他環式基縮環，例如，可列舉苯并呋喃基、色烯基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、酞基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、異吲哚基、2,3-二氫-1-苯并呋喃基、3,4-二氫-1H-異色烯基、1,2,3,4-四氫喹

於本發明，所謂「C1-C6 脂肪族醯基」，係碳數 1 至 6 個之脂肪族烴基與羰基結合的基，例如，可列舉甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、戊醯基、異戊醯基等烷基羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基等鹵素化烷基羰基、甲氧基乙醯基等低級烷氧基烷基羰基、(E)-2-甲基-2-丁烯醯基等不飽和烷基羰基等。於 R^1 、 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷基胺基」，係前述「C1-6 烷基」與胺基結合的基，例如，可列舉甲基胺基、乙基胺基、n-丙基胺基、異丙基胺基、n-丁基胺基、異丁基胺基、s-丁基胺基、第三丁基胺基、n-戊基胺基、異戊基胺基、2-甲基丁基胺基、新戊基胺基、1-乙基丙基胺基、n-己基胺基、異己基胺基、4-甲基戊基胺基、3-甲基戊基胺基、2-甲基戊基胺基、1-甲基戊基胺基、3,3-二甲基丁基胺基、2,2-二甲基丁基胺基、1,1-二甲基丁基胺基、1,2-二甲基丁基胺基、1,3-二甲基丁基胺基、2,3-二甲基丁基胺基、或 2-乙基丁基胺基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基。

於本發明，所謂「C3-C10 環烷基胺基」，係前述「C3-C10 環烷基」與胺基結合的基，例如，可列舉環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基、環庚基胺基、降萘基胺基、金剛烷基胺基。於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為 3 至 7 員飽和環狀烴胺基。

於本發明，所謂「C1-C6 二烷基胺基」，係胺基上有 2 個相同或相異的前述「C1-6 烷基」取代的基，例如，可列舉

N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N,N-二 n-丙基胺基、N,N-二異丙基胺基、N,N-二 n-丁基胺基、N,N-二異丁基胺基、N,N-二 s-丁基胺基、N,N-二第三丁基胺基、N,N-二 n-戊基胺基、N,N-二異戊基胺基、N,N-二 2-甲基丁基胺基、N,N-二新戊基胺基、N,N-二 1-乙基丙基胺基、N,N-二 n-己基胺基、N,N-二異己基胺基、N,N-二 4-甲基戊基胺基、N,N-二 3-甲基戊基胺基、N,N-二 2-甲基戊基胺基、N,N-二 1-甲基戊基胺基、N,N-乙基甲基胺基、N,N-異丙基甲基胺基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為二甲基胺基或二乙基胺基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷氧基胺基」，係前述「C1-6 烷氧基」與胺基結合的基，例如，可列舉甲氧基胺基、乙氧基胺基、n-丙氧基胺基、異丙氧基胺基、n-丁氧基胺基、異丁氧基胺基、s-丁氧基胺基、第三丁氧基胺基、n-戊氧基胺基、異戊氧基胺基、2-甲基丁氧基胺基、新戊氧基胺基、n-己氧基胺基、4-甲基戊氧基胺基、3-甲基戊氧基胺基、2-甲基戊氧基胺基、3,3-二甲基丁氧基胺基、2,2-二甲基丁氧基胺基、1,1-二甲基丁氧基胺基、1,2-二甲基丁氧基胺基、1,3-二甲基丁氧基胺基、2,3-二甲基丁氧基胺基等碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷氧基胺基。於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為甲氧基胺基、乙氧基胺基、n-丙氧基胺基。

於本發明，所謂「C1-C6 脂肪族醯基胺基」，係碳數 1 至 6 個之脂肪族烴基或氫原子與羰基胺基結合的基，例如，可列舉甲醯基胺基、乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、異丁醯基胺基、戊醯基胺基、三甲基乙醯基胺基、戊醯基胺基、異戊醯基胺基等烷基羰基胺基、氯乙醯基胺基、二氯乙

鹽基胺基、三氯乙鹽基胺基、三氟乙鹽基胺基等鹵素化烷基羰基胺基、甲氧基乙鹽基胺基等低級烷氧基烷基羰基胺基、(E)-2-甲基-2-丁烯鹽基胺基等不飽和烷基羰基胺基等。於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為乙鹽基胺基。

於本發明，所謂「C1-C6 烷基磺鹽基」，係前述「C1-6 烷基」通過磺鹽基而結合的基，例如，可列舉甲烷磺鹽基、乙烷磺鹽基、n-丙烷磺鹽基、異丙烷磺鹽基、n-丁烷磺鹽基、異丁烷磺鹽基、s-丁烷磺鹽基、第三丁烷磺鹽基、n-戊烷磺鹽基、異戊烷磺鹽基、2-甲基丁烷磺鹽基、新戊烷磺鹽基、n-己烷磺鹽基、4-甲基戊烷磺鹽基、3-甲基戊烷磺鹽基、2-甲基戊烷磺鹽基、3,3-二甲基丁烷磺鹽基、2,2-二甲基丁烷磺鹽基、1,1-二甲基丁烷磺鹽基、1,2-二甲基丁烷磺鹽基、1,3-二甲基丁烷磺鹽基、2,3-二甲基丁烷磺鹽基。於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為碳數 1 至 4 個之直鏈或分枝鏈烷鏈磺鹽基，最佳為甲烷磺鹽基。

於本發明，所謂「C1-C6 二烷基胺基磺鹽基」，係前述「C1-C6 二烷基胺基」通過磺鹽基而結合的基，例如，可列舉 N,N-二甲基胺基磺鹽基、N,N-二乙基胺基磺鹽基、N,N-二 n-丙基胺基磺鹽基、N,N-二異丙基胺基磺鹽基、N,N-二 n-丁基胺基磺鹽基、N,N-二異丁基胺基磺鹽基、N,N-二 s-丁基胺基磺鹽基、N,N-二第三丁基胺基磺鹽基、N,N-二 n-戊基胺基磺鹽基、N,N-二異戊基胺基磺鹽基、N,N-二 2-甲基丁基胺基磺鹽基、N,N-二新戊基胺基磺鹽基、N,N-二 1-乙基丙基胺基磺鹽基、N,N-二 n-己基胺基磺鹽基、N,N-二異己基胺基磺鹽基、N,N-二 4-甲基戊基胺基磺鹽基、N,N-二 3-甲

基戊基胺基磺醯基、N,N-二 2-甲基戊基胺基磺醯基、N,N-二 1-甲基戊基胺基磺醯基、N,N-乙基甲基胺基磺醯基、N,N-異丙基甲基胺基磺醯基，於 R^6 、 R^7 及取代基群 a，較佳為二甲基胺基磺醯基或二乙基胺基磺醯基。

於本發明，所謂「鹵素原子」，係氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，於 L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及及取代基群 a，較佳為氯原子或氟原子。

於本發明，所謂「藥理上可容許之鹽」，係因為於具有胺基等鹼性基的場合，經由使其與酸反應，又，於具有羧基等酸性基的場合，經由使與鹼反應，可作成鹽，而表示其鹽。

作為基於鹼性基的鹽，較佳可列舉氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽等鹵素化氫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等低級鏈烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；及甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。較佳為鹵素化氫酸鹽或無機酸鹽。

另一方面，作為基於酸性基的鹽，較佳可列舉鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鐵鹽等之金屬鹽；鉍鹽等無機鹽、t-辛基胺鹽、二苄基胺鹽、嗎福啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、伸乙基二胺鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、胍鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、二環

己基胺鹽、N,N'-二苄基伸乙基二胺鹽、氯普魯卡因

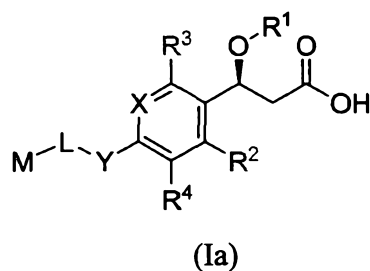
(chloroprocaine) 鹽、普魯卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基
 苄乙基胺鹽、哌吡鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲
 烷鹽等有機鹽等之胺鹽；及甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、
 鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。

又，具有前述一般式(I)的羧酸化合物具有各種異構物。
 於前述一般式(I)，此等異構物及此等異構物之等量及非等量
 混合物全部以單一式表示。因此，本發明包含此等異構物及
 此等異構物之各種比率之混合物全部。又，本發明亦包含以
 各種放射性同位素[氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、碳-14(^{14}C)
 等]或非放射性同位素[重氫(^2H)等]標示的化合物。

又本發明於具有前述一般式(I)的羧酸化合物及其鹽形
 成溶劑合物(例如，水合物)的場合，亦包含此等全部。

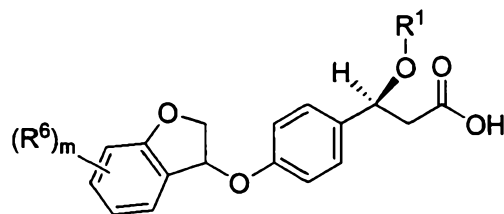
再者，本發明亦包含於活體內經代謝而變換成具有前述
 一般式(I)的羧酸化合物或其鹽的化合物(例如，前述一般式
 (I)之羧酸部分為經酯化的衍生物等)全部。

上述一般式(I)較佳為上述一般式(II)、上述一般式
 (III)、或下述一般式(Ia)



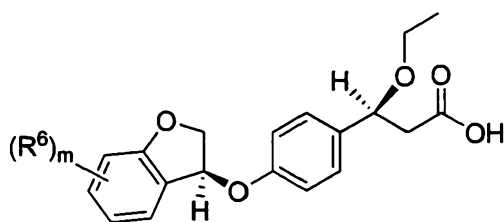
[式中， X 、 Y 、 L 、 M 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 表示與前
 述同意義]。

上述一般式(II)較佳為下述一般式(IIa)



(IIa)

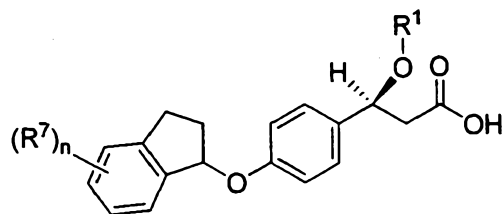
[式中， R^1 表示與前述同意義， m 表示 0 至 3 之任一
 整數， R^6 為表示相同或相異之鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6
 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基
 取代）、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6
 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、
 羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族醯基、胺基、
 C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、
 C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族醯基胺基（該 C1-C6 脂肪
 族醯基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6
 烷基磺醯基、C1-C6 二烷基胺基磺醯基、C3-C10 環烷基或
 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）]，特
 佳為下述一般式 (IIb)



(IIb)

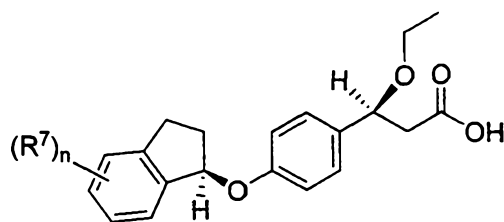
[式中， R^6 及 m 表示與前述同意義]。

上述一般式 (III) 較佳為下述一般式 (IIIa)



(IIIa)

[式中， R^1 表示與前述同意義， n 表示 0 至 3 之任一
整數， R^7 表示相同或相異之鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6
鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基
取代）、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6
烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、
羧基、C1-C6 烷氧基羧基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、
C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、
C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基（該 C1-C6 脂肪
族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6
烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基或
C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）]，特
佳為下述一般式 (IIIb)



(IIIb)

[式中， R^7 及 n 表示與前述同意義]。

X 較佳為 $=C(R^5)-$ ，更佳為 $=CH-$ 。

Y 較佳為 $-O-$ 。

L 較佳為單鍵或 C1-C3 伸烷基，更佳為單鍵。

M 較佳為 C3-C10 環烷基（該環烷基可與 1 個苯基或含

有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基縮環，進一步可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代），更佳為 C3-C10 環烷基（該環烷基與 1 個苯基縮環，進一步可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或苯基（該苯基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代），特佳為 2,3-二氫茛基（該 2,3-二氫茛基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或 2,3-二氫苯并呋喃基（該 2,3-二氫苯并呋喃基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）。

R^1 較佳為 C1-6 烷基、C1-C6 鹵烷基，更佳為 C1-6 烷基，特佳為乙基。

R^2 較佳為氫原子。

R^3 較佳為氫原子。

R^4 較佳為鹵素原子或氫原子，更佳為氫原子。

R^5 較佳為鹵素原子或氫原子，更佳為氫原子。

R^6 較佳為 C1-C6 鹵烷基或 C1-C6 鹵烷氧基，更佳為三氟甲基或三氟甲氧基。

R^7 較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 鹵烷氧基或 C3-C10 環烷基，更佳為氟原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基或三氟甲氧基。

m 較佳為 1 或 2。

n 較佳為 1 或 2。

取代基群 a 於取代 M 之 C3-C10 環烷基的場合，較佳為鹵素原子。

取代基群 a 於取代 M 之與苯基縮環的 C3-C10 環烷基的

場合，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基。

取代基群 a 於取代 M 之與含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基縮環的 C3-C10 環烷基的場合，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基。

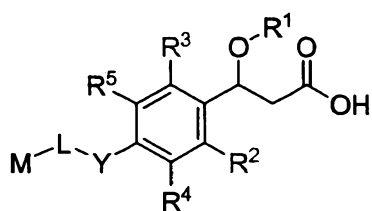
取代基群 a 於取代 M 之 C6-C10 芳基的場合，較佳為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基。

取代基群 a 於取代 M 之含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基的場合，較佳為 C1-C6 烷基、C6-C10 芳基。

本發明之作爲具有前述一般式(I)的羧酸化合物之具體例，可列舉以下例示的化合物。惟，本發明未限定於下述例示化合物。

又，以下之表 1~表 2 中各自表示「Me」爲甲基，「Et」爲乙基，「ⁿPr」爲正丙基，「ⁱPr」爲異丙基，「^cPr」爲環丙基，「ⁱBu」爲異丁基，「^tBu」爲第三丁基，「^cHex」爲環己基，「^cPn」爲環戊基，「MeO」爲甲氧基，「EtO」爲乙氧基，「Ph」爲苯基，「Bn」爲苄基，「Naph」爲萘基，「Pyr」爲吡啶基，「Piperidinyl」爲哌啶基，「Pirazolyl」爲吡唑基，「Piperadinyll」爲哌嗪基，「Pyrrolidinyl」爲吡咯啉基，「Pyrimidyl」爲嘧啶基，「Thiazolyl」爲噻唑基，「Bzthiazolyl」爲苯并噻唑基，「1,2,3-triazolyl」爲 1,2,3-三唑基，「quinolinyl」爲喹啉基，「furanlyl」爲呋喃基，「Bzfuranyll」爲苯并呋喃基，「pyrrolyl」爲吡咯基，「thienyl」爲噻吩基，「^cHexenyl」爲環己烯基，「CN」爲氰基，「NO₂」爲硝基，「CF₃」

為三氟甲基，「 CF_3O 」為三氟甲氧基，「3,4-di-Cl-Bn」為3,4-二氯苄基，「 $t\text{BuO-C(=O)}$ 」為第三丁氧基羰基，「Ind」為茛基，「DHInd」為2,3-二氫茛基，「DHBzf」為2,3-二氫苯并呋喃基，「DHoxazolyl」為4,5-二氫噁唑基，「THNaph」為1,2,3,4-四氫萘基，「THannul」為6,7,8,9-四氫-5H-苯并[7]輪烯基，「 $\text{DH}^c\text{PentaPyridyl}$ 」為6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶基。



(I-A)

表 1

No.	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1-1	0	Ph-	Et	H	H	H	H
1-2	0	4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-3	0	2-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-4	0	3-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-5	0	4-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-6	0	3-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-7	0	2-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-8	0	4-Bn-Ph-	Et	H	H	H	H
1-9	0	4-Bn-Ph-	Me	H	H	H	H
1-10	0	2-Bn-Ph-	Et	H	H	H	H
1-11	0	3,5-di-Cl-Ph-	Me	H	H	H	H
1-12	0	2,4-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-13	0	3,4-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-14	0	2,3-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-15	0	3,5-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-16	0	2,5-di-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-17	0	2,6-di-Cl-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-18	0	2-Br-4-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-19	0	3-Cl-6-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-20	0	3-F-6-Ph-Ph-	Et	H	H	H	H
1-21	0	2-Cl-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-22	0	2-Cl-5-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-23	0	2-Br-5-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-24	0	2-(4-Cl)PhO-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-25	0	2-(4-Cl)PhO-Ph-	Et	H	H	H	H
1-26	0	2-Cl-4-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-27	0	3-Cl-5-F-Ph-	Et	H	H	H	H
1-28	0	2-F-5-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-29	0	2,4-di-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-30	0	2-Br-4-CF ₃ -Ph-	Et	H	H	H	H
1-31	0	2,4-di-Cl-3,5-di-Me-Ph-	Et	H	H	H	H
1-32	0	2,4,5-tri-Cl-Ph-	Et	H	H	H	H
1-33	0	2,4-di-Cl-3,5-di-Me-Ph-	*Pr	H	H	H	H
1-34	0	4-CF ₃ -Ph-CF ₂ -	Et	H	H	H	H
1-35	0	3-Cl-Ph-C(Me)H-	Et	H	H	H	H
1-36	0	4-CF ₃ -Ph-C(Me)H-	Et	H	H	H	H
1-37	0	4-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-38	0	2-Me-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-39	0	3,4-di-Cl-Ph-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-40	0	3,4-di-Cl-Ph-(CH ₂) ₃ -	Et	H	H	H	H

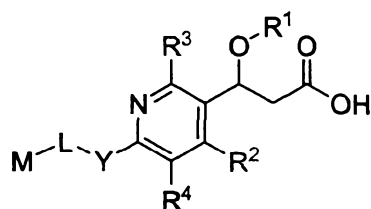
1-41	0	4-Cl-Ph-C(CF ₃)H-	Et	H	H	H	H
1-42	0	3- ⁱ PrO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-43	0	3-NO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-44	0	4-NO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-45	0	3-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-46	0	4-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-47	0	2-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-48	0	4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-49	0	3-CN-Bn-	Et	H	H	H	H
1-50	0	3-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-51	0	3-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-52	0	4-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-53	0	2-Me-Bn-	ⁱ Pr	H	H	H	H
1-54	0	2-Me-Bn-	MeC(=O)-	H	H	H	H
1-55	0	4-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-56	0	2-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-57	0	2-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-58	0	3-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-59	0	4-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-60	0	3-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-61	0	2-N(Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-62	0	4-N(Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-63	0	2-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-64	0	3-N(Me ₂)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-65	0	3-N(Me ₂)SO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-66	0	3-MeSO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-67	0	2-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-68	0	3,4-di-Cl-Bn-	CF ₃ CH ₂ -	H	H	H	H
1-69	0	3,4-di-Cl-Bn-	ⁱ Pr-	H	H	H	H
1-70	0	3,4-di-Cl-Bn-	Ph-	H	H	H	H
1-71	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	MeO	H	H
1-72	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	Me
1-73	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	NO ₂
1-74	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	Cl	H	H
1-75	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	F
1-76	0	3,4-di-Cl-Bn-	Me	F	H	H	H
1-77	0	3,4-di-Cl-Bn-	CHF ₂ -CH ₂ -	H	H	H	H
1-78	0	3,5-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-79	0	2,3-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-80	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-81	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	F	H	H	H
1-82	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	Br
1-83	0	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	Br	Br

1-84	NH	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-85	0	2-Cl-3-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-86	0	3-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-87	0	3-MeOCH ₂ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-88	0	3,5-di-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-89	0	2-Br-5-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-90	0	3-MeO-2-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-91	0	2-MeO-3-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-92	0	3-Cl-6-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-93	0	4-Cl-6-MeO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-94	0	3,5-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-95	0	4-F-6-Me-Bn-	Et	H	H	H	H
1-96	0	2-Cl-3-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-97	0	2,4-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-98	0	2-Cl-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-99	0	3-F-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-100	0	4-CF ₃ -5- ¹ PrO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-101	0	4-Cl-5-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-102	0	3-Cl-5-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-103	0	4-Cl-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-104	0	4-CHF ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-105	0	3-N(Me) ₂ C(=O)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-106	0	4-F-6-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-107	0	4-CF ₃ -6-Ph-Bn-	Et	H	H	H	H
1-108	0	2,3-di-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-109	0	3,4-di-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-110	0	4-N(Me) ₂ C(=O)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-111	0	4-MeSO ₂ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-112	0	3-NH ₂ -4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-113	0	3-CF ₃ (C=O)NH-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-114	0	3-(1-pyrrolyl)-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-115	0	3-(1-pyrrolyl)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-116	0	3-NH(Me)-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-117	0	4-F-5-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-118	0	3,4-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-119	0	3,5-di-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-120	0	3-Cl-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-121	0	2-F-3-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-122	0	3-Cl-4-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-123	0	4-Cl-5-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-124	0	3-F-2-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-125	0	2,4-di-Cl-5-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-126	0	2-Cl-3-F-Bn-	Et	H	H	H	H

1-127	0	2, 4, 5-tri-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-128	0	3-Cl-4-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-129	0	2, 3-di-F-4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H	H
1-130	0	3-F-4-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-131	0	4-F-5-CF ₃ O-Bn-	Et	H	H	H	H
1-132	0	4-Cl-6-F-Bn-	Et	H	H	H	H
1-133	0	3-Cl-2-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-134	0	4-Cl-6-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-135	0	3-Cl-6-PhO-Bn-	Et	H	H	H	H
1-136	0	2-(3-Pyr-O)Bn-	Et	H	H	H	H
1-137	0	2-(4-Pyr-O)Bn-	Et	H	H	H	H
1-138	0	2-(5-Cl-2-Pyr-O)-Bn-	Et	H	H	H	H
1-139	0	2-(4-Cl)PhO-4-Cl-Bn-	Et	H	H	H	H
1-140	0	3-(2-Me)Pyr-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-141	0	3-(6-CF ₃)Pyr-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-142	0	2-(5-CF ₃)Pyr-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-143	0	2-(6-Me)Pyr-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-144	0	2-(3-Cl-5-CF ₃)Pyr-	Et	H	H	H	H
1-145	0	2-(6-Me)Pyr-	Et	H	H	H	H
1-146	0	3-(1-Ph)piperidinyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-147	0	4-(1-Ph)piperidinyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-148	0	4-(1-BuO-C(=O)-piperidinyl)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-149	0	2-pyrazinyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-150	0	5-(1, 3-di-Me)-pirazolyl-	Et	H	H	H	H
1-151	0	1-(4-CN)Naph-	Et	H	H	H	H
1-152	0	4-(1-F-Naph)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-153	0	4-Cl-Naph-	Et	H	H	H	H
1-154	0	1-(4-CF ₃)Naph-	Et	H	H	H	H
1-155	0	4-(2-Ph)DHoxazolyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-156	0	2-(5-CF ₃)thienyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-157	0	6-(1, 1, 4, 4-tetra-Me)THNaph-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-158	0	1-THNaph-	Et	H	H	H	H
1-159	0	1-(5-CF ₃)THNaph-	Et	H	H	H	H
1-160	0	4-(8-CF ₃)quinolinyl-	Et	H	H	H	H
1-161	0	4-(7-Cl)quinolinyl-	Et	H	H	H	H
1-162	0	4-(2-Me)quinolinyl-	Et	H	H	H	H
1-163	0	5-(2-(4-CF ₃)Ph-4-Me)Thiazolyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-164	0	2-Bzthiazolyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-165	0	4-(2-Ph-5-Me-1, 2, 3-triazolyl)-CH ₂ -	Et	H	H	H	H

1-166	0	4-[2-(4-Cl-Ph)thiazolyl] -CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-167	0	2-(4-CF ₃)thiazolyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-168	0	2-(5-CF ₃)furanyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-169	0	3-DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-170	0	3-(7-CF ₃)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-171	0	3-(7-CF ₃)Bz furanyl-	Et	H	H	H	H
1-172	0	^c Hex-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-173	0	^c Hex-(CH ₂) ₂ -	Et	H	H	H	H
1-174	0	4-CF ₃ - ^c Hex-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-175	0	4- ^c Hexenyl-CH ₂ -	Et	H	H	H	H
1-176	0	1-(4-CF ₃)Ind-	Et	H	H	H	H
1-177	0	1-DHInd-	Et	H	H	H	H
1-178	0	2-DHInd-	Et	H	H	H	H
1-179	0	1-(5-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-180	0	1-(6-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-181	0	1-(4-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-182	0	1-(4,6-di-F)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-183	0	1-(4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-184	0	1-(6-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-185	0	1-(5-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-186	0	1-(3,3-di-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-187	0	1-(4-Et)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-188	0	1-(4- ⁱ Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-189	0	1-(4- ^t Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-190	0	1-(4- ^c Pr)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-191	0	1-(4- ^c Hex)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-192	0	1-(5-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-193	0	1-(6-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-194	0	1-(4-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-195	0	1-(4-Cl-5-MeO)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-196	0	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-197	0	1-(5-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-198	0	1-(6-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-199	0	1-(7-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-200	0	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-201	0	1-(4,6-di-Cl)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-202	0	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-203	0	1-(6-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-204	0	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	F	H	H	H
1-205	0	5-(1-CF ₃)THannul-	Et	H	H	H	H
1-206	0	5-(1-Cl)THannul-	Et	H	H	H	H
1-207	0	7-(4-CF ₃)DH ^c PentaPyridyl-	Et	H	H	H	H

1-208	O	3-(7-CF ₃ O)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-209	O	3-(7-Et)DHBzf-	Et	H	H	H	H
1-210	O	1-(5-F-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-211	O	1-(4-CHF ₂)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-212	O	1-(6-F-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-213	O	1-(4,6-di-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-214	O	1-(4-CF ₃ O)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-215	O	1-(6-Me-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-216	O	1-(6-F-3-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-217	O	1-(5-Me-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-218	O	1-(5-Cl-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-219	O	1-(4-CF ₃ -6-OH)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-220	O	1-(2-F-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-221	O	1-(6-MeO-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-222	O	1-(5-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-223	O	1-(7-Me-4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-224	O	1-(6-Cl-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-225	O	1-(5-F-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-226	O	1-(5-Cl-4-Me)DHInd-	Et	H	H	H	H
1-227	NH	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H	H



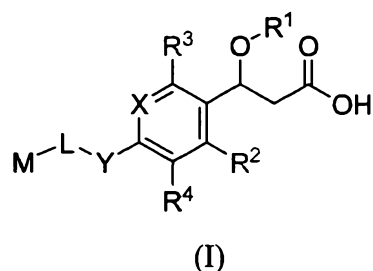
(I-B)

表 2

No.	Y	M-L-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-1	O	2-Me-Bn-	Et	H	H	H
2-2	O	2-MeO-Bn-	Et	H	H	H
2-3	O	3-MeO-Bn-	Et	H	H	H
2-4	O	3-PhO-Bn-	Et	H	H	H
2-5	O	4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H
2-6	O	4-CF ₃ -Bn-	Me	H	H	H
2-7	O	4-CF ₃ -Bn-	-CH ₂ -		H	H
2-8	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	HC≡C-CH ₂ -	H	H	H
2-9	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	H	H
2-10	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	MeO-CH ₂ -	H	H	H
2-11	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	MeC(=O)-	H	H	H
2-12	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	Me	H	H	H
2-13	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	Et	H	H	H
2-14	O	3-(2,6-di-Me-Ph)Bn-	-CH ₂ -		H	H
2-15	O	3,4-di-Cl-Bn-	Et	H	H	H
2-16	O	1-DHInd-	Et	H	H	H
2-17	O	1-(4-Cl)DHInd-	Et	H	H	H
2-18	O	1-(4-CF ₃)DHInd-	Et	H	H	H
2-19	O	2-furanyl-CH ₂ -	Et	H	H	H
2-20	O	3-furanyl-CH ₂ -	Et	H	H	H
2-21	NH	4-CF ₃ -Bn-	Et	H	H	H

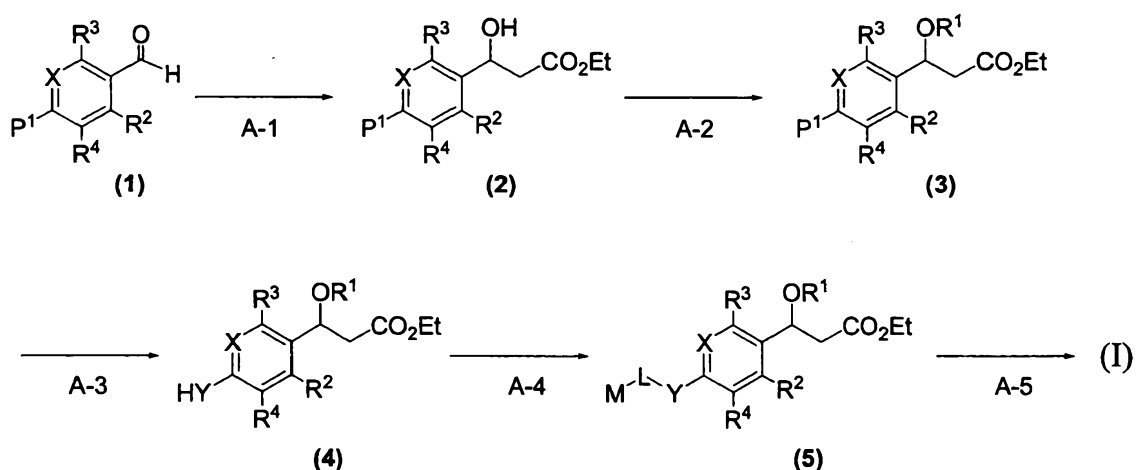
上述表中，作為較佳者可列舉 1-15、1-16、1-48、1-67、1-80、1-151、1-170、1-183、1-187、1-190、1-200、1-202、1-208、1-210、1-211、1-212、1-213、1-214 或 2-5，更佳可列舉 1-170、1-183、1-187、1-190、1-202、1-208、1-210、1-211、1-212、1-213 或 1-214，特佳可列舉 1-170、1-183、1-202、1-208、1-212 或 1-214。

本發明之具有下述一般式(I)的化合物，例如，依以下之方法使用公知化合物作為出發原料，可製造一般式(I)的化合物。

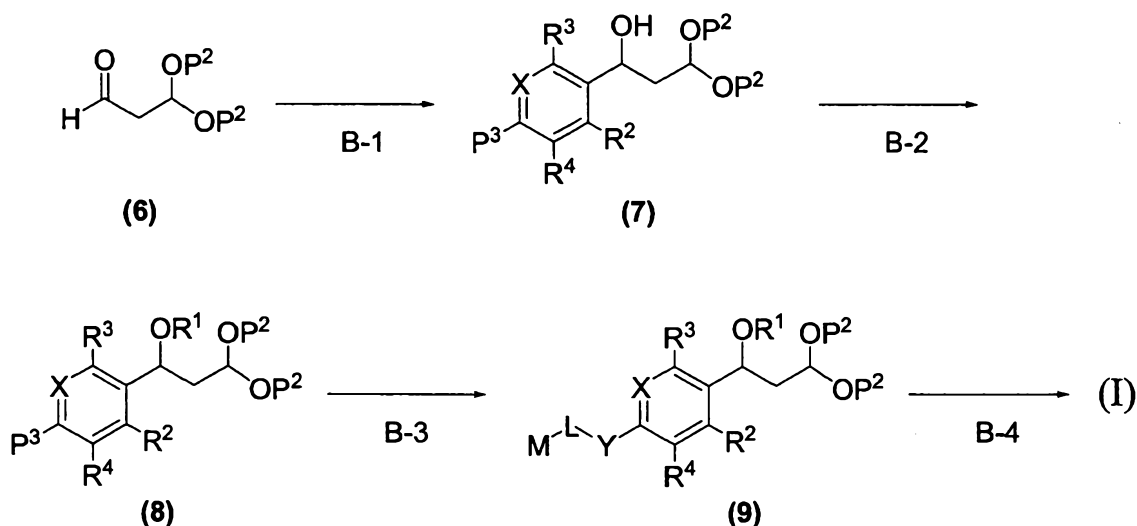


於上述式中及以下之記載，X、Y、L、M、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵表示與前述同意義。

A 工程



B 工程



於上述工程中及以下之記載，P¹表示可經鹵素原子、硝

基或矽烷基保護的羥基， P^2 表示 C1-6 烷基， P^3 表示鹵素原子。

於上述工程中及以下之記載， P^1 之定義中所謂保護羥基的「矽烷基」，只要於有機合成化學領域中使用的基即可，未特別限定，例如，可列舉 Green · Wuts 著，「有機化學合成中的保護基，第 3 版 (Protective groups in organic synthesis)」(美國，Wiley-Interscience 公司)記載之於羥基保護之適當的各種矽烷基。

製造本發明之化合物 (I) 的工程，可視所欲化合物選擇上述之 A 工程或 B 工程。

以下，開始說明各工程。

(A 工程)

(第 A-1 工程)

於化合物 (1)，導入與乙酸酯之醛醇 (Aldol) 反應相當的取代基，製造化合物 (2) 的工程。

作為溶劑，只要未阻礙反應，某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類，較佳為二乙基醚、二甲氧基乙烷或四氫呋喃。

作為試藥，可列舉烷基鋰等之有機鋰試藥、烷基鎂鹵化物等之格利雅 (Grignard) 試藥、烷基鋅等之有機鋅試藥、烷基錫等之有機錫試藥、烷基矽烷等之有機矽試藥等，較佳為有機鋰試藥、格利雅試藥、有機矽試藥，視必要，可使與路易士酸、金屬鹽等共存。

作為乙酸酯，只要為乙酸之烷基酯即可，未特別限定，

較佳爲乙酸乙酯。

反應溫度爲 -100°C 至 100°C ，較佳爲 -78°C 至 0°C 。

反應時間爲 0.5 小時至 12 小時，較佳爲 0.5 小時至 3 小時。

(第 A-2 工程)

本工程爲於化合物(2)之經保護的羧酸之 β 位上存在的羥基上導入烷基，作成化合物(3)的工程。

作爲溶劑，只要未阻礙反應者即可，未特別限定，例如，可列舉二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯等鹵素化烴類、苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類，較佳爲芳香族烴類。

作爲試藥，只要用於羥基之烷基化者即可，未特別限定，較佳爲氧化銀(I)等氧化金屬與碘乙烷等鹵素化烷基。

反應溫度爲室溫至 150°C ，較佳爲 50°C 至 120°C 。

反應時間爲 0.5 小時至 24 小時，較佳爲 0.5 小時至 12 小時。

(第 A-3 工程)

本工程爲於化合物(3)之 P^1 爲經保護的羥基之場合經由去保護，於 P^1 爲硝基之場合經由還原而作成胺基，而作化合物(4)的工程。

羥基之去保護可依據有機合成化學領域中周知之方法達成，例如，可列舉記載於 Green · Wuts 著，「有機化學合成中的保護基第 3 版(Protective groups in organic synthesis)」(美國，Wiley-Interscience 公司)之方法。

硝基到胺基的還原，可依據有機合成化學領域中周知之

還原方法達成。較佳為於觸媒及氫氣存在下進行的氫化反應。

(第 A-4 工程)

本工程係，於不活性溶劑中、鹼存在下，經由使化合物(4)之 H-Y-(HO-或 H₂N-)，與所欲的取代位置為經鹵素化的 M-L 基反應，而導入 M-L 基，作化合物(5)的工程。

經鹵素化的 M-L 基可以公知之方法或依據公知之方法製造。

作為溶劑，只要為未阻礙反應、可某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類、甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基偶磷基三醯胺等醯胺類、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、異佛爾酮、環己酮等酮類，較佳為丙酮、二甲基甲醯胺或四氫呋喃。

作為鹼，只要不影響化合物(4)之取代位置以外之部分者即可，未特別限定，例如，可列舉碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬重碳酸鹽類；甲醇鋰、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬烷氧化物類；三乙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)等有機胺類；丁基鋰、鋰二異丙基醯胺(LDA)、鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺等有

機金屬鹼類或上述鹼之組合。較佳為金屬碳酸鹽類。

反應溫度為室溫至 150℃，較佳為室溫至 100℃。

反應時間為 0.5 小時至 24 小時較佳為 1 小時至 12 小時。

又，第 A-4 工程經由使化合物(4)與相當於 M-L-OH 的醇於通常之光延反應之條件下反應亦可達成。

(第 A-5 工程)

本工程為製造目的化合物(I)的工程，經由將化合物(5)之羧酸之酯水解而達成。

酯之水解方法可依一般有機合成化學技術中周知之方法進行，例如，記載於 Green · Wuts 著，「有機化學合成中的保護基第 3 版 (Protective groups in organic synthesis) (美國，Wiley-Interscience 公司) 之方法。

又，P¹ 表示鹵素原子或羥基的場合，於化合物(1)，在第 A-1 工程之前，亦可經由進行第 A-4 工程，達成目的化合物(I)之合成。

(B 工程)

(第 B-1 工程)

本工程為經由將依公知方法可調製的化合物(6)與鹵素化芳香環基，於鹼存在下反應，而製造化合物(7)的工程。

鹵素化芳香環基可以公知之方法或可依據公知之方法製造。

作為溶劑，只要未阻礙反應、可溶解起始物質者即可，未特別限定，較佳可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類，更佳為二乙基醚、二甲氧基乙烷或四氫呋喃。

作為使用的鹼，例如，可列舉丁基鋰、鋰二異丙基醯胺（LDA）、鋰雙（三甲基矽烷基）醯胺等有機金屬鹼類。

反應溫度為 -100°C 至 100°C ，較佳為 -78°C 至 0°C 。

反應時間為 0.5 小時至 12 小時，較佳為 0.5 小時至 3 小時。

(第 B-2 工程)

本工程係於化合物(7)之羥基導入 R^1 基，而作化合物(8)的工程。

作為試藥，使用公知之方法或依據公知之方法可製造的經鹵素化 R^1 基。

作為溶劑，只要未阻礙反應，可某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類、甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基偶磷基三醯胺等醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺或四氫呋喃。

反應較佳為鹼存在下進行，作為使用的鹼，只要是通常之烷基化反應中使用的鹼即可，未特別限定，例如，碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬重碳酸鹽類；氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物類，較佳為鹼金屬氫氧化物類。

反應溫度為 0°C 至 100°C ，較佳為 0°C 至 50°C 。

反應時間為 0.5 小時至 24 小時，較佳為 1 小時至 12 小時。

(第 B-3 工程)

本工程為，於 Y 為 -O- 之場合，經由將化合物(8)與相當於 M-L-OH 的醇進行親核取代反應，於 Y 為 -NH- 之場合，經由將化合物(8)與相當於 M-L-NH₂ 的胺進行胺基化反應，而作化合物(9)的工程。

(a) Y 為 -O- 之場合

作為試藥，可使用以公知之方法或依據公知之方法製造的醇。

反應較佳為於鹼存在下進行，作為使用的鹼，只要為通常之烷基化反應所使用的鹼即可，未特別限定，例如，碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬重碳酸鹽類；氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物類，較佳為鹼金屬氫氧化物類。

作為溶劑，只要未阻礙反應，可某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類、甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基偶磷基三醯胺等醯胺類，較佳為醚類。

反應溫度為 0℃ 至 150℃，較佳為 0℃ 至 100℃。

反應時間為 0.5 小時至 24 小時，較佳為 1 小時至 12 小時。

(b) Y 為 -NH- 之場合、

作為試藥，可使用以公知之方法或依據公知之方法製造的胺。

反應較佳為於觸媒存在下進行，作為使用的觸媒，只要為通常之烷基化反應所使用的觸媒即可，未特別限定，例

如，可列舉 PEPPSI [1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯吡啶基)鈹(II)二氯化物觸媒等之過渡金屬觸媒類、碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽類；碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬重碳酸鹽類；甲醇鋰、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等金屬烷氧化物類；三乙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)等有機胺類；丁基鋰、鋰二異丙基醯胺(LDA)、鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺等有機金屬鹼類。較佳為過渡金屬觸媒類、金屬烷氧化物類。

作為溶劑，只要未阻礙反應，可某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類、甲醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基偶磷基三醯胺等醯胺類，較佳為二甲基甲醯胺或四氫呋喃。

反應溫度為室溫至 150℃，較佳為 50℃ 至 120℃。

反應時間為 0.5 小時至 24 小時，較佳為 3 小時至 12 小時。

(第 B-4 工程)

本工程為製造目的化合物(I)的工程，於不活性溶劑中，酸存在下，經由將化合物(9)之醛之保護基 P¹ 去保護，再氧化成為羧酸而達成。

使用的溶劑或酸之種類依保護基而異，但一般可依據有機合成化學之技術中周知之方法，例如，Green · Wuts 著、「有機化學合成中的保護基第 3 版 (Protective groups in organic synthesis)」(美國，Wiley-Interscience 社)記載之方法進行。

作為醛之氧化脂之際之溶劑，只要未阻礙反應，可某程度溶解起始物質者即可，未特別限定，例如，二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等醚類、甲醇、乙醇、t-丁醇、異丙醇等醇類、水或此等之混合溶劑。較佳為 t-丁醇、四氫呋喃、水或此等之混合溶劑。

於氧化反應所使用的試藥，只要是通常由醛到羧酸之氧化反應所用者即可，未特別限定，例如，可列舉亞氯酸鈉等之亞氯酸金屬鹽、2-甲基 2-丁烯等之氯捕捉劑等。

反應溫度為 0℃ 至 60℃，較佳為 0℃ 至室溫。

反應時間為 0.5 小時至 24 小時，較佳為 0.5 小時至 6 小時。

上述各工程之反應終了後，目的化合物依常法，自反應混合物採取。例如，將反應混合物適當中和，又，於不溶物存在的場合，經由過濾去除後，加入與水及乙酸乙酯等不會混和的有機溶劑，以水等洗淨後，分離含有目的化合物的有機層，以無水硫酸鎂等乾燥後，經由餾除溶劑而獲得。

獲得的目的物若必要的話，依常法，例如，再結晶、再沉澱，或通常於有機化合物之分離純化所慣用的方法，例如，適當地組合吸附管柱層析法、分配管柱層析法等之使用合成

吸附劑的方法、使用離子交換層析之方法，或經矽膠或烷基化矽膠之順相・逆相管柱層析法，經由以適切的溶離劑溶出而可分離、純化。

亦可進一步視需要經由對掌性管柱進行光學活性體之分離、純化。

本發明之具有前述一般式(I)的羧酸化合物、其藥理上可容許的鹽，以各種形態被投與。作為其投與形態，並未特別限定，視各種製劑形態、患者之年齡、性別、其他條件、疾病之程度等決定。例如，於錠劑、丸劑、散劑、顆粒劑、糖漿劑、液劑、懸浮劑、乳劑、顆粒劑及膠囊劑之場合係經口投與。又於注射劑之場合，單獨或與葡萄糖、胺基酸等之通常的補充液混合而靜脈內投與，更視需要單獨於肌肉內、皮內、皮下或腹腔內投與。栓劑之場合經直腸內投與。較佳為經口投與。

此等之各種製劑，依常法於主藥中使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、溶解劑、矯味矯臭、包衣劑等既知之醫藥製劑領域中通常使用的已知輔助劑而可製劑化。

於成形錠劑形態之際，可廣泛使用此領域向來公知者作為載體，例如，可列舉乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑、水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啉酮等之結合劑、乾燥澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂末、昆布多糖(laminaran)末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩解劑、

白糖、硬脂精(stearin)、可可脂、氫化油等之崩解抑制劑、第4級鉍鹽、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑、甘油、澱粉等之保濕劑、澱粉、乳糖、高嶺土、皂土、膠體狀矽酸等之吸附劑、純化滑石、硬脂酸鹽、硼酸末、聚乙二醇等之潤滑劑等。再者錠劑為視需要施予通常劑皮的錠劑，例如，可作成糖衣錠、包覆明膠錠、腸溶被錠、膜衣錠或二層錠、多層錠。

於成形丸劑之形態之際，可廣泛使用此領域向來公知者作為載體，例如，可列舉葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑、阿拉伯樹膠粉末、黃蓍膠(tragacanth)粉末、明膠、乙醇等之結合劑、昆布多糖瓊脂等之崩解劑等。

於成形栓劑形態之際，可廣泛使用此領域向來公知者作為載體，例如，可列舉聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

被調製作為注射劑的場合，液劑及懸浮劑為經殺菌，且與血液為等張者較佳，成形此等液劑、乳劑及懸浮劑之形態之際，可使用作為稀釋劑之領域中慣用者全部，例如，可列舉水、乙基醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醯醇、聚氧化異硬脂醯醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯類等。又，此場合，調製等張性溶液，可使醫藥製劑中含有充分量之食鹽、葡萄糖，或甘油，或可添加通常之溶解輔助劑、緩衝劑、無痛化劑等。

更視必要可使含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等其他醫藥品。

上述醫藥製劑中所含有效成分化合物之量並未特別限

定，可於廣範圍適宜選擇，但通常於全組成物中含有 1~70 重量%，較佳為作成含有 1~30 重量%者為適當的。

投與量依症狀、年齡、體重、投與方法及劑型等而異，通常相對於成人可 1 日 1 至數回投與，下限為 0.001mg/kg（較佳為 0.01mg/kg，更佳為 0.1mg/kg），上限為 200mg/kg（較佳為 20mg/kg，更佳為 10mg/kg）。

本發明之化合物可與前述之本發明認為有效的疾病之各種治療或預防劑併用。該併用係可同時投與或別個地連續或按照所欲時間間隔投與。同時投與製劑可為配合劑亦可為別個製劑化者。

發明之效果

本發明化合物之羧酸化合物及其藥理上可容許的鹽具有優異的血糖降低作用、胰島素分泌促進作用等，作為糖尿病（尤其是 II 型糖尿病）、食後高血糖症、耐糖能障礙、酮中毒、酸中毒、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高血脂症、性機能障礙、皮膚疾病、關節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾病、消化不良、記憶學習障礙、肥胖、高血壓、浮腫、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、胰島素過敏、胰島素瘤、脂肪毒性、高胰島素血症、癌等之治療藥或預防藥為有用的。

又，本發明之化合物，被認為因於血中之蛋白質結合率低，難以遭受體內之 UDP 葡萄糖醛酸轉移酵素（UGT）、細胞色素（cytochrome）P450（CYP）等之酵素之代謝，而顯示優異的作用效果，同時有所謂其效果持續的特徵。再者，因毒性低，安全性優異，一般認為作為醫藥極為有用。

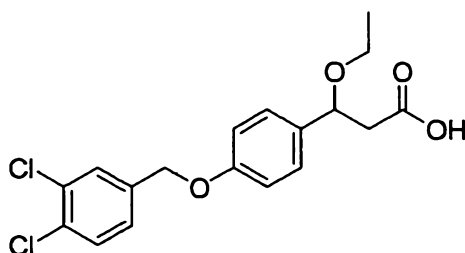
【實施方式】

實施發明用之最佳形態

其次舉實施例等進一步更詳細地說明本發明，但本發明未限定於此等實施例。

實施例

< 實施例 1 > 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-80)



(1A) 3-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯基)-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (15 mL、0.15 mol) 溶解於四氫呋喃 (120 mL)，於 -78℃ 加入 1M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫呋喃溶液 (130 mL、0.13 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 30 分鐘。之後，於 -78℃ 加入溶解於四氫呋喃 (100 mL) 之 4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯甲醛 (18.2 g、77.0 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 1 小時。

於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-75：25, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (24.9 g、定量的)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.18 (6H, s), 0.98 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.65-2.79 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.08 (1H, dt, $J=3.2, 9.1\text{Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(1B) 3-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯

將於 (1A) 製造的 3-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯基)-3-羥基丙酸乙酯 (4.00 g、12.3 mmol) 溶解於甲苯 (100 mL)，於室溫加入碘乙烷 (4.92 mL、61.5 mmol) 與氧化銀(I) (12.0 g、61.5 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，將減壓下餾除溶劑所獲得的殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-30：70, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (3.06 g、產率 70%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.19 (6H, s), 0.98 (9H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.54 (1H, dd, $J=5.1, 14.8\text{Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J=9.0, 15.2\text{Hz}$), 3.30-3.40 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.68 (1H, dd, $J=5.1, 9.0\text{Hz}$), 6.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(1C) 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯

將於 (1B) 製造的 3-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯 (3.06 g、8.68 mmol) 溶解於四氫呋喃 (100 mL)。將反應溶液冷卻至 0℃，滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液 (1.0 M、13.0 mL、13.0 mmol) 後，於室溫攪拌 3 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機

物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-75：25, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（2.11 g、產率 98%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J=5.0, 14.8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 3.29-3.41 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=5.0, 8.9$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(1D) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將於 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (124 mg、0.520 mmol) 溶解於丙酮 (5 mL)，於室溫下加入溴化 3,4-二氯苄基 (87 μL 、0.62 mmol) 與碳酸鉀 (108 mg、0.78 mmol)，氮氣氛圍下，於 60 $^\circ\text{C}$ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (164 mg，產率 79%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J=5.5, 15.3$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.30-3.41 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J=5.5, 9.0$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.25-7.29 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(1E) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

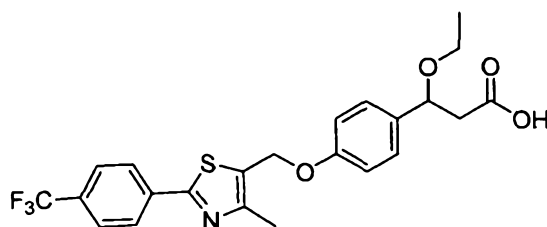
將於 (1D) 製造的 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (164 mg、0.413 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL) 中，於室溫加入 1 當量濃度 (以下，記載為 1N) 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以己烷/乙酸乙酯 (5/1, v/v) 洗淨，獲得呈白色固體之標題的化合物 (121 mg，產率 79%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=4.3, 15.6\text{ Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=9.8, 15.6\text{ Hz}$), 3.35-3.46 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.8\text{ Hz}$), 5.01 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.25-7.28 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 367 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

< 實施例 2 > 3-乙氧基-3-[4-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲氧基)苯基]丙酸 (例示化合物編號: 1-163)



(2A) 3-乙氧基-3-[4-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲氧基)苯基]丙酸乙酯

將於實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙

酸乙酯 (108 mg、0.453 mmol) 與 {4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基} 甲醇 (124 mg、0.453 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μ L、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (120 mg，產率 54%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): d 1.15 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=4.9, 15.1$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 3.32-3.41 (2H, m), 4.11-4.16 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.9, 8.8$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

(2B) 3-乙氧基-3-[4-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲氧基)苯基]丙酸

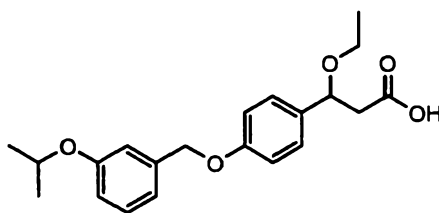
將於 (2A) 製造的 3-乙氧基-3-[4-({4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲氧基)苯基]丙酸乙酯 (120 mg、0.243 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

將反應液於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以己烷/乙酸乙酯 (5/1, v/v) 洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (50 mg，產率 44%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz}): \delta 1.20 (3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{ Hz}), 2.52 (3\text{H}, \text{s}), 2.63 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.3, 15.6\text{ Hz}), 2.84 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.4, 15.6\text{ Hz}), 3.38-3.46 (2\text{H}, \text{m}), 4.70 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.3, 9.4\text{ Hz}), 5.20 (2\text{H}, \text{s}), 6.99 (2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{ Hz}), 7.30 (2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{ Hz}), 7.68 (2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{ Hz}), 8.03 (2\text{H}, \text{d}, J=8.2\text{ Hz}).$

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z: 464 (\text{M}-\text{H})^-.$

< 實施例 3 > 3-乙氧基-3-{4-[(3-異丙基氧基苄基)氧基]苯基}丙酸
丙酸 (例示化合物編號: 1-42)



(3A) 3-乙氧基-3-{4-[(3-異丙基氧基苄基)氧基]苯基}丙酸
乙酯

將於實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 3-異丙基氧基苄基醇 (118 mg、0.710 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2 mL)，於室溫加入三苯基膦 (165 mg、0.629 mmol) 與偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、290 μL 、0.640 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。

減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (115 mg、71%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz}): \delta 1.12 (3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{ Hz}), 1.21 (3\text{H}, \text{t}, J=7.0\text{ Hz}), 1.31 (6\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{ Hz}), 2.53 (1\text{H}, \text{dd}, J=5.1, 15.2\text{ Hz}), 2.77 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.0, 15.2\text{ Hz}), 3.26-3.39 (2\text{H}, \text{m}),$

4.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.54 (1H, h, $J=6.3$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.82 (1H, m), 6.90-6.97 (4H, m), 7.21-7.28 (3H, m).

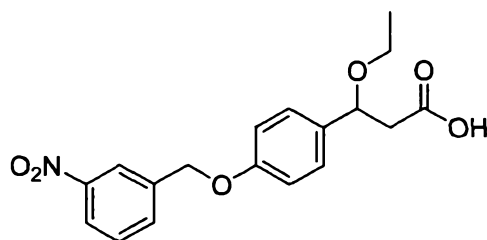
(3B) 3-乙氧基-3-{4-[(3-異丙基氧基苄基)氧基]苯基}丙酸

將 (3A) 製造的 3-乙氧基-3-{4-[(3-異丙基氧基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯 (115 mg、0.298 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1 mL) 與乙醇 (1 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80 : 20-50 : 50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (102 mg、96%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.18-1.22 (3H, m), 1.36 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=4.4, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.8, 15.6$ Hz), 3.35-3.48 (2H, m), 4.59 (1H, h, $J=6.3$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J=4.4, 9.8$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, m), 6.97-7.02 (4H, m), 7.26-7.33 (3H, m).

< 實施例 4 > 3-乙氧基-3-{4-[(3-硝基苄基)氧基]苯基}丙酸
(例示化合物編號：1-43)



(4A) 3-乙氧基-3-{4-[(3-硝基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (200 mg、0.839 mmol) 與 3-硝基苄基醇 (200 mg、0.926 mmol) 溶解於丙酮 (4 mL)，於室溫加入碳酸鉀 (136 mg、0.984 mmol)，於室溫攪拌 12 小時。

過濾反應液，減壓餾除溶劑。所得殘渣中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-90：10, v/v) 純化，獲得呈淡黃色油狀物質之標題目的化合物 (278 mg、89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=5.4, 15.1$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 3.33-3.44 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J=5.4, 8.8$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=7.8, 8.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.35 (1H, s).

(4B) 3-乙氧基-3-{4-[(3-硝基苄基)氧基]苯基}丙酸

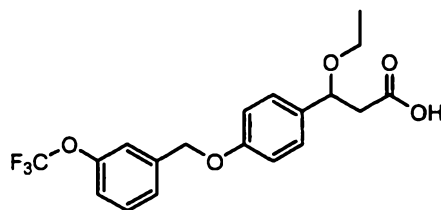
將 (4A) 製造的 3-乙氧基-3-{4-[(3-硝基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯 (50 mg、0.13 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1 mL) 與乙醇 (1 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

將 1N 鹽酸加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v) 純化，獲得呈淡

黃色固體之標題目的化合物 (30 mg、70%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J=4.3$, 16.0 Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.4$, 16.0 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 4.65 (1H, dd, $J=4.3$, 9.4 Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=7.8$, 8.2 Hz), 7.74 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.29 (1H, s).

< 實施例 5 > 3-乙氧基-3-(4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-45)



(5A) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 3-三氟甲氧基苄基醇 (123 mg、0.640 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2 mL)，於室溫加入三苯基膦 (165 mg、0.629 mmol) 與偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、290 μL 、0.638 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-95: 5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (124 mg、72%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.12 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J=5.1$, 14.9 Hz), 2.78 (1H, dd, $J=9.0$, 14.9 Hz), 3.27-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz),

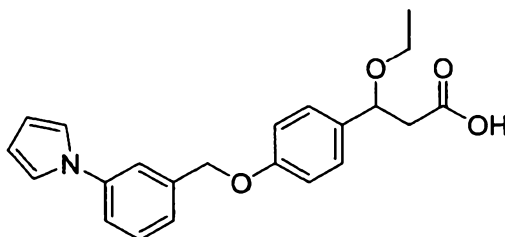
4.68 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16 (1H, m), 7.24-7.31 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz).

(5B) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸

將 (5A) 製造的 3-乙氧基-3-(4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸乙酯 (75 mg、0.18 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1 mL) 與乙醇 (1 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，於室溫攪拌 4 小時。反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (60 mg、86%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, m), 7.23-7.30 (3H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz).

< 實施例 6 > 3-乙氧基-3-(4-{[3-(1H-吡咯-1-基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-115)



(6A) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(1H-吡咯-1-基)苄基]氧基}苯基)

丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 3-(1H-吡咯-1-基)苄基甲醇 (104 mg、0.600 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2 mL)，於室溫加入三苯基膦 (165 mg、0.629 mmol) 與偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、290 μ L、0.638 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v) 純化，獲得呈淡黃色油狀物質之標題目的化合物 (107 mg，產率 65%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.12 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J=5.1, 15.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 3.27-3.40 (2H, m), 4.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.33-6.35 (2H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.08-7.09 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.4, 7.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=1.6, 2.0$ Hz).

(6B) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(1H-吡咯-1-基)苄基]氧基}苯基)

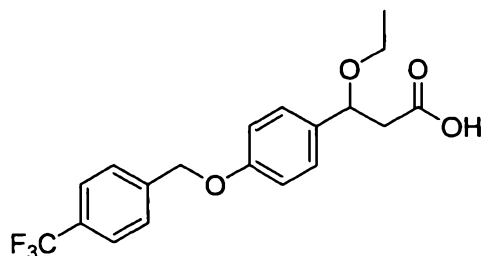
丙酸

將(6A)製造的 3-乙氧基-3-(4-{[3-(1H-吡咯-1-基)苄基]氧基}苯基)丙酸乙酯 (107 mg、0.272 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1 mL) 與乙醇 (1 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，於室溫攪拌 4 小時。反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無

水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物（80 mg，產率 80%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.32-6.35 (2H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=1.6, 2.0$ Hz).

< 實施例 7 > 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸
丙酸（例示化合物編號：1-48）



(7A) 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸
乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 [4-(三氟甲基)苯基]甲醇 (111 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μL 、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。將反應液冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純

化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（125 mg，產率 75%）。

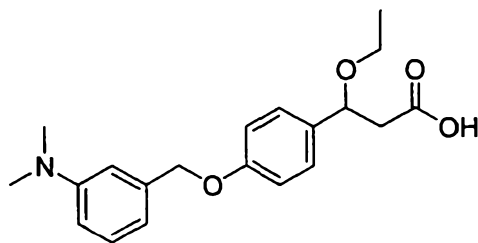
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=5.5, 15.3$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.31-3.39 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=5.1, 8.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (3H, t, $J=4.3$ Hz), 7.36 (3H, s).

(7B) 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸

將 (7A) 製造的 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸乙酯 (125 mg、0.315 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。將反應液減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（103 mg，產率 78%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.7, 15.7$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.33-3.43 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

< 實施例 8 > 3-(4-{[3-(二甲基胺基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸（例示化合物編號：1-64）



(8A) 3-(4-{[3-(二甲基胺基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 [3-(二甲基胺基)苄基]甲醇 (95 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μ L、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50 $^{\circ}$ C 攪拌 4 小時。將反應液冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 100:0-95:5, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (119 mg，產率 76%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=5.1, 14.9$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 2.96 (6H, s), 3.30-3.34 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=5.1, 9.4$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.78 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.26 (3H, m).

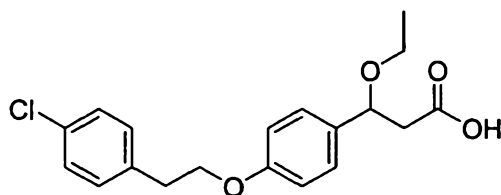
(8B) 3-(4-{[3-(二甲基胺基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸

將 (8A) 製造的 3-(4-{[3-(二甲基胺基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯 (119 mg、0.320 mmol) 溶解於四氫

呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (58 mg, 產率 53%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 2.95 (6H, s), 3.33-3.42 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22-7.26 (3H, m).

< 實施例 9 > 3-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-37)



(9A) 3-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 2-(4-氯苯基)乙醇 (99 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μL 、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質

之標題目的化合物 (151 mg, 產率 95%)。

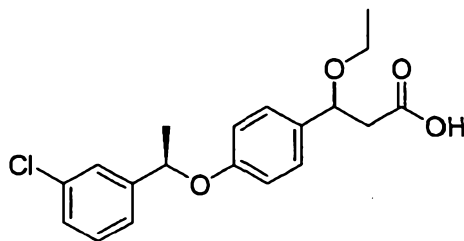
^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J=5.0, 15.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 3.06 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.30-3.38 (2H, m), 4.14 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=5.0, 8.9$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(9B) 3-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將 (9A) 製造的 3-{4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (151 mg, 0.400 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4 mL) 與乙醇 (4 mL), 於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (3 mL), 於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-70: 30, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (131 mg, 產率 94%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.06 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.35-3.44 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 10 > 3-{4-[(1R)-1-(3-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-35)



(10A) 3-{4-[(1R)-1-(3-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 (1S)-1-(3-氯苯基)乙醇 (99 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μ L、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.95：5, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (142 mg，產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.21 (3H, td, $J=4, 6, 7.3$ Hz), 1.61 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J=5.0, 15.2$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=8.9, 14.4$ Hz), 3.27-3.37 (2H, m), 4.11 (2H, qd, $J=2.8, 7.1$ Hz), 4.62-4.66 (1H, m), 5.25 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, s).

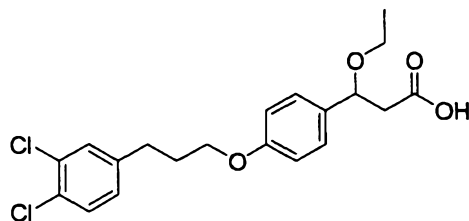
(10B) 3-{4-[(1R)-1-(3-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將 (10A) 製造的 3-{4-[(1R)-1-(3-氯苯基)乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (142 mg、0.377 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4 mL) 與乙醇 (4 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (3 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的

殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（130 mg，產率 100%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.15 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.61 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J=4.3, 16.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.32-3.41 (2H, m), 4.61-4.65 (1H, m), 5.25 (1H, q, $J=6.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, s).

< 實施例 11 > 3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸（例示化合物編號：1-40）



(11A) 3-(3,4-二氯苯基)丙醇

將 (2E)-3-(3,4-二氯苯基)丙烯酸（800 mg、3.69 mmol）溶解於四氫呋喃（80 mL），冷卻至 0℃。加入氫化鋰鋁（280 mg、7.38 mmol），升溫至室溫，攪拌 8 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物（229 mg，產率 30%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.31 (1H, brs), 1.83-1.90

(2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.67 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(11B) 3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 (11A) 合成的 3-(3,4-二氯苯基)丙醇 (129 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μ L、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (130 mg，產率 73%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.03-2.10 (2H, m), 2.56 (1H, dd, $J=5.1, 15.2$ Hz), 2.76-2.83 (3H, m), 3.29-3.41 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J=4.1, 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

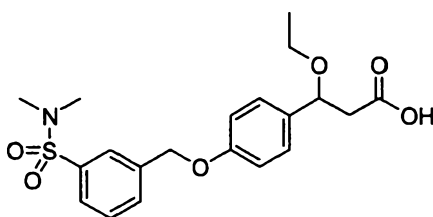
(11C) 3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將 (11B) 製造的 3-{4-[3-(3,4-二氯苯基)丙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (130 mg、0.306 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水

溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (70 mg，產率 58%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.06-2.11 (2H, m), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.8, 16$ Hz), 3.34-3.45 (2H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=3.9, 9.3$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

< 實施例 12 > 3-[4-({3-[(二甲基胺基)磺醯基]苄基}氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-65)



(12A) N,N-3-三甲基苯磺醯胺

將氯化 3-甲基磺醯基 (600 mg、3.15 mmol) 溶解於四氫呋喃 (40 mL) 並冷卻至 0℃。加入 2M 二甲基胺四氫呋喃溶液 (2.36 mL、4.73 mmol)、吡啶 3 mL，升溫至室溫，攪拌 3 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：

乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (565 mg, 產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 2.45 (3\text{H}, \text{s}), 2.71 (6\text{H}, \text{s}), 7.40-7.45 (2\text{H}, \text{m}), 7.57-7.59 (2\text{H}, \text{m})$.

(12B) 3-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺

將(12A)合成的 N,N-3-三甲基苯磺醯胺 (560 mg、2.81 mmol)、N-溴琥珀醯亞胺 (500 mg、2.81 mmol)、a,a'-偶氮雙異丁腈 (23 mg、0.141 mmol) 溶解於四氯化碳 (50 mL), 加熱回流 3 小時。將反應溶液回到室溫後, 加入水, 有機物以氯化亞甲基提取。有機層以 10% 鹽酸水溶液、飽和碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-90 : 0, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (270 mg, 產率 35%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 2.73 (6\text{H}, \text{s}), 4.53 (2\text{H}, \text{s}), 7.54 (1\text{H}, \text{t}, J=7.4 \text{ Hz}), 7.64 (1\text{H}, \text{d}, J=7.8 \text{ Hz}), 7.71 (1\text{H}, \text{d}, J=7.8 \text{ Hz}), 7.80 (1\text{H}, \text{s})$.

(12C) 3-[4-({3-[(二甲基胺基)磺醯基]苄基}氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (130 mg、0.546 mmol) 溶解於丙酮 (6 mL), 於室溫加入 (12B) 製造的 3-(溴甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺 (182 mg、0.655 mmol) 與碳酸鉀 (113 mg、0.819 mmol), 氮氣氛圍下, 於 60°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後, 過濾反應液, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷:

乙酸乙酯 = 100 : 0-75 : 25, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (154 mg, 產率 65%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.70 (6H, s), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 3.31-3.39 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.84 (1H, s).

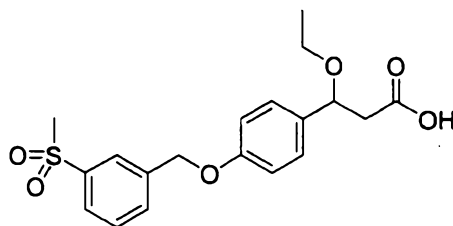
(12D) 3-[4-({3-[(二甲基胺基)磺醯基]苄基}氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

將 (12C) 製造的 3-[4-({3-[(二甲基胺基)磺醯基]苄基}氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (150 mg, 0.344 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (126 mg, 產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=4.7, 15.6$ Hz), 2.67 (6H, s), 2.83 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 3.32-3.39 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.7, 9.4$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, d,

$J=7.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s).

< 實施例 13 > 3-乙氧基-3-(4-{[3-(甲基磺醯基)苄基]氧基}苯基)丙酸
(例示化合物編號：1-66)



(13A) [3-(甲基磺醯基)苄基]甲醇

將 3-(甲基磺醯基)苯甲酸 (540 mg、2.70 mmol) 溶解於四氫呋喃 (40 mL) 並冷卻至 0°C。加入氫化鋰鋁 (102 mg、2.70 mmol)，升溫至室溫，攪拌 3 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (257 mg，產率 51%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$: d 1.26 (1H, brs), 3.06 (3H, s), 4.81 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s).

(13B) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(甲基磺醯基)苄基]氧基}苯基)丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 與 (13A) 製造的 [3-(甲基磺醯基)苄基]甲醇 (117 mg、0.630 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40%

偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μL 、0.680 mmol)，氮氣
 氛圍下，於 50°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，
 所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：
 5, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (199 mg，
 產率 99%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23
 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.81 (1H, dd,
 $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 4.23 (2H, q,
 $J=7.3$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.96
 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.9$
 Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.04 (1H,
 s).

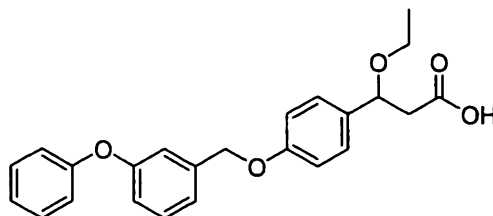
(^{13}C) 3-乙氧基-3-(4-{[3-(甲基磺醯基)苄基]氧基}苯基)丙
 酸

將 (13B) 製造的 3-乙氧基-3-(4-{[3-(甲基磺醯基)苄基]
 氧基}苯基)丙酸乙酯 (190 mg、0.436 mmol) 溶解於四氫呋
 喃 (4 mL) 與乙醇 (4 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶
 液 (3 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘
 渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和
 食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而
 獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：
 0-50:50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (105
 mg，產率 64%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64
 (1H, dd, $J=4.7, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.7$ Hz), 3.08

(3H, s), 3.33-3.44 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.04 (1H, s).

< 實施例 14 > 3-乙氧基-3-{4-[(3-苯氧基苄基)氧基]苯基}丙酸
酸 (例示化合物編號: 1-60)



(14A) 3-乙氧基-3-{4-[(3-苯氧基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯

將實施例 1 (1C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸乙酯 (100 mg、0.420 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (2.0 mL)，於室溫中依序加入氯化 3-苯氧基苄基 (116 μ L、0.63 mmol) 與碳酸鉀 (174 mg、1.26 mmol)、碘化鉀 (觸媒量，約 5 mg)，氮氣氛圍下，於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 4 小時。於反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-80: 20, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (165 mg，產率 93%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.14 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.29-3.42 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.09-7.19 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.32-7.38 (3H, m).

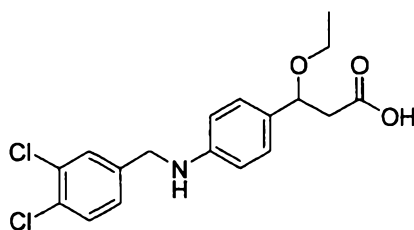
(14B) 3-乙氧基-3-{4-[(3-苯氧基苄基)氧基]苯基}丙酸

將(14A)製造的3-乙氧基-3-{4-[(3-苯氧基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯(165 mg、0.392 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)與乙醇(1.5 mL)，於室溫加入2N氫氧化鈉水溶液(0.60 mL)，於室溫攪拌18小時。將水加到反應液後，加入2N鹽酸(0.60 mL)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=90：10-50：50, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(165 mg，產率93%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=16.0$ Hz, 3.8 Hz), 2.84 (1H, dd, $J=16.0$ Hz, 9.6 Hz), 3.35-3.48 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J=9.6$ Hz, 3.8 Hz), 5.04 (2H, s), 6.93-6.99 (3H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.08-7.19 (3H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.39 (3H, m)

MS(FAB)m/z: 431 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

< 實施例 15 > 3-{4-[(3,4-二氯苄基)胺基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-84)



(15A) 3-羥基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯

將乙酸乙酯(3.55 g、40.3 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)，於-78℃加入1M鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺己烷溶液

(40.0 mL、40.0 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 20 分鐘。之後，於 -78℃ 加入 4-硝基苯甲醛 (5.08 g、33.6 mmol) 之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 30 分鐘。於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-20：80, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (4.31 g、產率 54%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.68-2.79 (2H, m), 3.65 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.24 (1H, dt, $J=3.5, 8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.23 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(15B) 3-乙氧基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯

將 (15A) 製造的 3-羥基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯 (4.31 g、18.0 mmol) 溶解於甲苯 (150 mL)，於室溫加入碘乙烷 (4.32 mL、54.1 mmol) 與氧化銀(I) (12.5 g、54.1 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-30：70, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (2.20 g、產率 46%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=5.4, 15.6$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=8.8, 15.6$ Hz), 3.36-3.45 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.85 (1H, dd, $J=5.3, 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

(15C) 3-(4-胺基苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯

將(15B)製造的 3-乙氧基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯(300 mg、1.12 mmol) 溶解於乙酸乙酯(10 mL)，於室溫加入 10% 鈰碳(100 mg)，氫氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。反應液以賽利特(Celite)過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈無色油狀物質之粗生成物(310 mg)。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): δ 1.13 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J=5.4, 15.1$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 3.66 (2H, br s), 4.11-4.15 (2H, m), 4.63 (1H, dd, $J=5.4, 8.8$ Hz), 6.66 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

(15D) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)胺基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將(15C)製造的 3-(4-胺基苯基)-3-乙氧基丙酸乙酯(310 mg、1.30 mmol) 溶解於丙酮(10 mL)，於室溫加入溴化 3,4-二氯苄基(313 mg、1.30 mmol) 與碳酸鉀(180 mg、1.30 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(235 mg，產率 45%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J=5.1, 14.9$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=9.0, 14.9$ Hz), 3.27-3.41 (2H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.62 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 6.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.41

(1H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz).

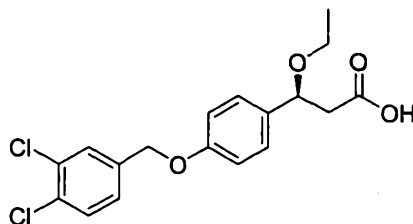
(15E) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)胺基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將 (15D) 製造的 3-{4-[(3,4-二氯苄基)胺基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (235 mg、0.593 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL) 與乙醇 (5 mL), 於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (3 mL), 於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-0: 100, v/v) 純化, 獲得呈黃色固體之標題目的化合物 (43 mg, 產率 20%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.60 (1H, dd, J=4.0, 15.6 Hz), 2.82 (1H, dd, J=9.8, 15.6 Hz), 3.32-3.47 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.61 (1H, dd, J=4.0, 9.8 Hz), 6.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS(ESI)m/z: 366 (M-H) $^-$.

< 實施例 16 > (3S)-3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-80)

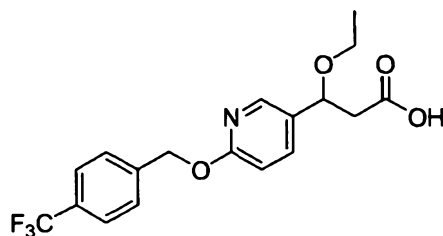


將實施例 1 (1E) 製造的 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯

基}-3-乙氧基丙酸 (150 mg) 溶解於己烷 (6 mL) 與異丙醇 (3 mL)，使用 CHIRALPAK AS 半分管柱 (Daicel 化學工業股份有限公司製，2.0 cm × 25.0 cm) 經由高速液體層析作光學分割 (條件：流速：20 mL/min，溶劑：己烷/異丙醇/三氟乙酸 = 95/5/0.1 <v/v>，偵測波長：220 nm)。

減壓餾除經光學分割的溶液之溶劑，獲得保持時間 17 分鐘之化合物 (3R)-3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (白色固體，37 mg，產率 25%)，獲得保持時間 25 分鐘之化合物 (3S)-3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (白色固體，39 mg，產率 26%)。

< 實施例 17 > 3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸 (例示化合物編號：2-5)



(17A) 1-(6-溴吡啶-3-基)-3,3-二乙氧基丙烷-1-醇

將 2,5-二溴吡啶 (15.7 g、66.3 mmol) 溶解於二乙基醚 (500 mL)，於 -78℃ 加入 1.6M n-丁基鋰己烷溶液 (42.0 mL、67.2 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 45 分鐘。之後，於 -78℃ 加入依據 Tetrahedron 1992, vol. 48, No.10, pp. 1895-1910. 記載所製造的 3,3-二乙氧基丙醛 (7.57 g、51.8 mmol) 之二乙基醚溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 1 小時。於 -78℃ 將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾

除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-30 : 70, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題的化合物（4.33 g，產率 27%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.94-2.09 (2H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.65-3.82 (2H, m), 3.93 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J=4.3, 5.9$ Hz), 4.98 (1H, dt, $J=2.2, 9.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(17B) 2-溴-5-(1,3,3-三乙氧基丙基)吡啶

將 (17A) 製造的 1-(6-溴吡啶-3-基)-3,3-二乙氧基丙烷-1-醇 (4.33 g、14.2 mmol)，溶解於四氫呋喃 (30 mL) 與二甲基甲醯胺 (300 mL)，於室溫加入碘乙烷 (2.3 mL、28.5 mmol)。接著，於 0℃ 加入 60% 氫化鈉 (813 mg、21.3 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1 小時。將水加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題的化合物 (3.63 g、產率 79%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.44-3.56 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.40 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 4.61 (1H, dd, $J=4.3, 7.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=2.4,$

8.2 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.4 Hz).

(17C) 5-(1,3,3-三乙氧基丙基)-2-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶

將 4-三氟甲基苄基醇 (318 mg、1.81 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (10 mL)，於 0℃ 加入 60% 氫化鈉 (86 mg、2.3 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 30 分鐘。接著，於 0℃ 加入 (17B) 製造的 2-溴-5-(1,3,3-三乙氧基丙基)吡啶 (500 mg、1.50 mmol) 之二甲基甲醯胺溶液，氮氣氛圍下，於 60℃ 攪拌 1 小時。將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-60 : 40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (325 mg，產率 51%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 1.15 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.20 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.22 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.82-1.89 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.44-3.56 (2H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J=5.1, 9.0 Hz), 4.60 (1H, dd, J=4.7, 7.4 Hz), 5.44 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.63 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.4 Hz).

(17D) 3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸

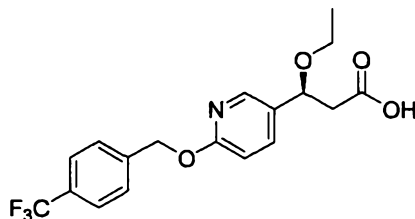
將 (17C) 製造的 5-(1,3,3-三乙氧基丙基)-2-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶 (325 mg、0.760 mmol) 溶解於丙酮 (10 mL) 與水 (5 mL)，加入觸媒量之對甲苯磺酸，於 60℃ 攪拌

2 小時。減壓下餾除溶劑，於所得殘渣中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物 (260 mg)。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃/水/第三丁醇/2-甲基-2-丁烯 (3/1/3/0.5, v/v) 之混合溶劑 (15 mL)，加入磷酸二氫鈉·二水合物 (300 mg)。於其中，在 0℃ 滴入將亞氯酸鈉 (300 mg) 溶解於水 (1 mL) 的水溶液，同溫下攪拌 30 分鐘。於 0℃ 將硫代硫酸鈉水溶液加到反應液後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (205 mg, 產率 76%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.9, 16.1$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J=8.8, 16.1$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J=4.9, 8.8$ Hz), 5.44 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62-7.64 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS(ESI) m/z : 368 (M-H^-).

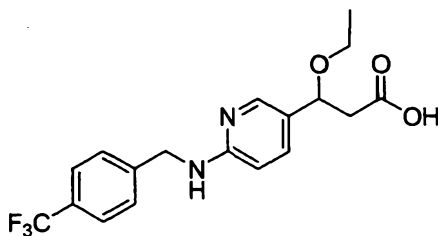
< 實施例 18 > (3S)-3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸 (例示化合物編號：2-5)



將實施例 17 (17D) 製造的 3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲

基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸(200 mg)溶解於己烷(6 mL)與異丙醇(3 mL)，使用 CHIRALPAK AD 半分管柱(DaiceI 化學工業股份有限公司製，2.0 cm × 25.0 cm)經由高速液體層析作光學分割(條件：流速：20 mL/min，溶劑：己烷/異丙醇/三氟乙酸 = 90/10/0.1 <v/v>，偵測波長：220 nm)。減壓餾除經光學分割的溶液之溶劑，獲得保持時間為 7 分鐘之化合物(3S)-3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸(白色固體，45 mg，產率 23%)，保持時間為 10 分鐘之化合物(3R)-3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸(白色固體，47 mg，產率 24%)。

< 實施例 19 > 3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}吡啶-3-基)丙酸 (例示化合物編號：2-21)



(19A) 5-(1,3,3-三乙氧基丙基)-N-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-胺

將實施例 17(17B)製造的 2-溴-5-(1,3,3-三乙氧基丙基)吡啶(328 mg、0.987 mmol)與 4-三氟甲基苄基胺(346 mg、1.98 mmol)溶解於 1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)，加入第三丁醇鉀(346 mg、1.98 mmol)與[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)亞咪唑-2-基](3-氯吡啶基)鉍(II)二氯化物(34 mg, 5 mol%)，於氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以

飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（25 mg，產率 6%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.19 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.21 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.82-1.87 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 3.24-3.37 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 4.26 (1H, dd, $J=5.4, 8.8$ Hz), 4.58-4.61 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 6.37 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(19B) 3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]胺基}吡啶-3-基)丙酸

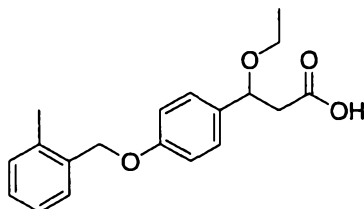
將(19A)製造的 5-(1,3,3-三乙氧基丙基)-N-[4-(三氟甲基)苄基]吡啶-2-胺(25 mg, 0.059 mmol)，溶解於丙酮(5 mL)與水(2 mL)，加入觸媒量之對甲苯磺酸，於 60℃ 攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑，將飽和碳酸氫鈉水溶液加到所得殘渣中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物(20 mg)。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃/水/第三丁醇/2-甲基-2-丁烯(3/1/3/0.5, v/v)之混合溶劑(3 mL)，加入磷酸二氫鈉·二水合物(20 mg)。於其中，於 0℃ 滴入將亞氯酸鈉(20 mg)溶解於水(1 mL)的水溶液，於同溫攪拌 30 分鐘。將乙酸乙酯加到反應液中，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓

餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯：甲醇 = 100：0：0-0：100：0-0：90：10，v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（5.8 mg，產率 27%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J=8.6, 14.9$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J=6.3, 14.9$ Hz), 3.35-3.42 (2H, m), 4.43-4.54 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J=7.0, 7.8$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.94 (1H, s).

MS(ESI)m/z: 367 (M-H) $^-$.

< 實施例 20 > 3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸
(例示化合物編號：1-67)



(20A) 4-[(2-甲基苄基)氧基]苯甲醛

將 4-羥基苯甲醛（10.0 g、81.9 mmol）與溴化 2-甲基苄基（40.0 g、98.3 mmol）溶解於二甲基甲醯胺（100 mL），加入碳酸鉍（18.2 g、123 mmol），氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1 小時。將水加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40，v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（19.2 g、產率 103%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.39 (3H, s), 5.13 (2H, s),

7.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 9.90 (1H, s).

(20B) 3-羥基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (9.00 g、102 mmol) 溶解於四氫呋喃 (200 mL), 於 -78°C 加入 1M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺己烷溶液 (102 mL、102 mmol), 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 20 分鐘。之後, 於 -78°C 加入 (20A) 製造的 4-[(2-甲基苄基)氧基]苯甲醛 (19.2 g、84.9 mmol) 之四氫呋喃溶液, 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 30 分鐘。於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以己烷/乙酸乙酯 (34/1, v/v) 洗淨, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (22.4 g、產率 84%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J=3.9, 16.4$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=9.4, 16.4$ Hz), 3.16 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.19 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, dt, $J=3.5, 9.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.19-7.28 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

(20C) 3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯

將 (20B) 製造的 3-羥基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯 (392 mg、1.25 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL), 於室溫加入碘乙烷 (140 μL 、1.75 mmol) 與氧化銀(I) (347 mg、1.50 mmol), 氮氣氛圍下, 於 100°C 攪拌 10 小時。冷卻至室

溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（120 mg，產率 28%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.14 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.56 (1H, dd, $J=4.9, 15.1$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 3.31-3.42 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J=4.9, 8.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.20-7.29 (5H, m), 7.40 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

(20D) 3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸

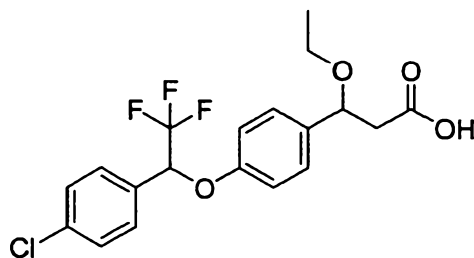
將 (20C) 製造的 3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸乙酯 (120 mg, 0.350 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (3 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中，加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以己烷/二乙基醚 (3/1, v/v) 洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (71 mg，產率 64%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.63 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.4, 16.0$ Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20-7.28 (5H, m), 7.40 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

MS(ESI)m/z: 313 (M-H^-).

< 實施例 21 > 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-41)



(21A) 三氟甲烷磺酸 1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酯

將 1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙醇 (1.20 g、5.70 mmol)

溶解於二乙基醚 (80 mL)，並冷卻至 0℃。加入 63% 氫化鈉 (217 mg、5.70 mmol) 攪拌 1 小時後，滴入氯化三氟甲烷磺醯基 (0.910 mL、8.55 mmol)。使反應溶液升溫至室溫，攪拌 2 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-93: 7, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (495 mg, 產率 25%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 5.83 (1H, q, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(21B) 4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯甲醛

將 (21A) 所得三氟甲烷磺酸 1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙酯 (337 mg、0.983 mmol)、4-羥基苯甲醛 (120 mg、0.983 mmol)、碳酸鉀 (320 mg、0.983 mmol) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL)，於室溫攪拌 5 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以

無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5，v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物（101 mg，產率 33%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 5.50 (1H, q, $J=6.1$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 9.87 (1H, s).

(21C) 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯（0.0378 mL、0.381 mmol）溶解於四氫呋喃（1.50 mL），於 -78°C 加入 1M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺己烷溶液（0.0378 mL、0.381 mmol），氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 20 分鐘。之後，於 -78°C 加入 (21B) 製造的 4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯甲醛（100 mg、0.318 mmol）之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 30 分鐘。 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-20：80，v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（88 mg，產率 69%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 16.4$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=9.0, 16.4$ Hz), 3.23 (1H, t, $J=2.7$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.37 (1H, q, $J=6.3$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25 (2H,

d, $J=8.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(21D) 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將(21C)製造的 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-羥基丙酸乙酯 (88 mg、0.218 mmol) 溶解於甲苯 (5 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.0870 mL、1.09 mmol) 與氧化銀(I) (253 mg、1.09 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (77 mg，產率 82%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.12 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.21 (3H, td, $J=3.9, 7.0$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J=8.6, 15.2$ Hz), 3.27-3.35 (2H, m), 4.11 (2H, qd, $J=2.4, 7.1$ Hz), 4.63-4.67 (1H, m), 5.36 (1H, q, $J=6.3$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

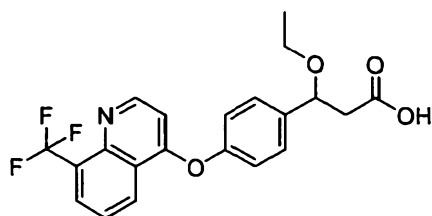
(21E) 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將(21D)製造的 3-{4-[1-(4-氯苯基)-2,2,2-三氟乙氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (77 mg、0.179 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2 mL) 與乙醇 (2 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.5 mL)，於室溫攪拌 4 小時。於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層

以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（70 mg，產率 97%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=3.9, 16.0$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=9.3, 15.2$ Hz), 3.31-3.38 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 5.37 (1H, q, $J=5.9$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 22 > 3-乙氧基-3-(4{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)丙酸（例示化合物編號：1-160）



（22A）4-{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯甲醛

將 4-氯-8-(三氟甲基)喹啉 (500 mg、2.16 mmol)、4-羥基苯甲醛 (264 mg、2.16 mmol)、碳酸鉀 (845 mg、2.59 mmol) 溶解於 N,N-二甲基乙醯胺 (20 mL)，於 100℃ 攪拌 5 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（680 mg，產率 99%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz):d6.82 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=11$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 10.05 (1H, s).

(22B) 3-羥基-3-(4-{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.255 mL、2.57 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於 -78°C 加入 1M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺己烷溶液 (2.57 mL、2.57 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 1 小時。之後，於 -78°C 加入 (22A) 合成的 4-{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯甲醛 (680 mg、2.14 mmol) 之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下， -78°C 攪拌 2 小時。於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-30 : 70, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (730 mg，產率 84%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz):d1.30 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.77 (1H, s), 2.79 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 3.49 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.24 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.19-5.23 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=5.1$ Hz).

(22C) 3-乙氧基-3-(4{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)

丙酸乙酯

將 (22B) 製造的 3-羥基-3-(4-{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)丙酸乙酯 (730 mg、1.80 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.72 mL、9.00 mmol) 與氧化銀(I) (2.09 g、9.00 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (384 mg，產率 49%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.63 (1H, dd, $J=5.1, 15.2\text{ Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J=8.9, 15.2\text{ Hz}$), 3.40-3.48 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.81 (1H, dd, $J=5.1, 9.0\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.84 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).

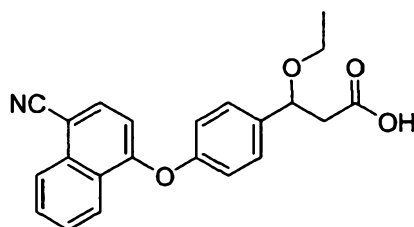
(22D) 3-乙氧基-3-(4{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)丙酸

將 (22C) 製造的 3-乙氧基-3-(4{[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}苯基)丙酸乙酯 (380 mg、0.877 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4 mL) 與乙醇 (4 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (3 mL)，於室溫攪拌 4 小時。於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶

劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（乙酸乙酯：甲醇 = 100：0-90：10, v/v）純化，獲得呈無色非晶形狀物質之標題目的化合物（340 mg，產率 96%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.72 (1H, dd, $J=4.3, 15.7\text{ Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=9.0, 15.6\text{ Hz}$), 3.43-3.52 (2H, m), 4.82 (1H, dd, $J=4.7, 9.4\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.87 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).

< 實施例 23 > 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸（例示化合物編號：1-151）



(23A) 4-(4-甲醯基苯氧基)-1-萘腈

將 4-羥基苯甲醛（300 mg、2.46 mmol）溶解於二甲基乙醯胺（8.0 mL），於室溫依序加入 4-氟-萘-1-甲腈（463 mg、0.420 mmol）與碳酸鉀（1.20 g、3.69 mmol），氮氣氛圍下，於 120℃ 攪拌 2 小時。使反應液回到室溫後，加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5-70：30, v/v）純化，獲得標題目的化合物（515 mg，產率 77%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 7.00 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.24

(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.72-7.66 (1H, m), 7.83-7.78 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.97(2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.31 (2H, d, $J=9.4$ Hz), 10.0 (1H, s).

(23B) 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.370 mL、3.76 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5.0 mL), 於 -78°C 加入 1.0M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫呋喃溶液 (3.4 mL、3.39 mmol), 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 30 分鐘。之後, 於 -78°C 加入使 (23A) 製造的 4-(4-甲醯基苯氧基)-1-萘腈 (515 mg、1.88 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5.0 mL) 的溶液, 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 1 小時。於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 90:10-60:40, v/v) 純化, 獲得標題目的化合物 (669 mg, 產率 98%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.30 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.76-2.80 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.23 (3H, q, $J=7.2$ Hz), 5.15-5.22 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.74-7.81 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(23C) 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (23B) 製造的 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-羥基丙酸乙酯 (669 mg、1.85 mmol) 溶解於甲苯 (8.0 mL)

於室溫加入碘乙烷(0.745 mL、9.26 mmol)與氧化銀(I)(2.15 g、9.26 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-60：40, v/v)純化，獲得呈無色固體之標題目的化合物(560 mg，產率 78%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=15.1$ Hz, 5.1 Hz), 2.84 (1H, dd, $J=15.1$ Hz, 9.0 Hz), 3.37-3.49 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 5.1 Hz), 6.76 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

(23D) 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將(23C)製造的 3-{4-[(4-氰基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯(250 mg、0.642 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)與乙醇(1.5 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液(0.355 mL、0.706 mmol)，於室溫攪拌 18 小時。將水加到反應液中後，加入 2N 鹽酸(0.355 mL、0.706 mmol)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 90：10-45：55, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(188 mg，產率 81%)。

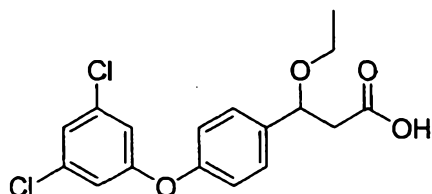
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=4.3, 15.8$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J=9.2, 15.8$ Hz), 3.42-3.54 (2H, m), 4.79 (1H, dd, $J=4.3, 9.2$ Hz), 6.77 (1H, d,

$J=8.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (2H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 7.74-7.82 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(FAB)m/z: 384 ($M+Na$)⁺.

< 實施例 24 > 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

(例示化合物編號: 1-15)



(24A) 4-(3,5-二氯苯氧基)苯甲醛

將 3,5-二氯苯酚 (500 mg, 3.07 mmol) 溶解於二甲基乙醯胺 (8.0 mL), 於室溫依序加入 4-氯苯甲醛 (0.390 mL, 0.368 mmol) 與碳酸鉀 (1.50 g, 3.69 mmol), 氮氣氛圍下, 於 150°C 攪拌 3 小時。使反應液回到室溫後, 加入水, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-85: 15, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (364 mg, 產率 44%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 6.98 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 7.13 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, 類 t, $J=1.9$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.98 (1H, s).

(24B) 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.270 mL, 2.72 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL), 於 -78°C 加入 1.0M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫

呋喃溶液 (2.5 mL、2.45 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 30 分鐘。之後，於 -78℃ 加入將 (24A) 製造的 4-(3,5-二氯苯氧基)苯甲醛 (364 mg、1.36 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL) 的溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 1 小時。於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95 : 5-70 : 30, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (419 mg，產率 87%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.80-2.71 (2H, m), 3.39 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 4.21 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.18-5.13 (1H, m), 6.85 (2H, brs), 7.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.07 (1H, brs), 7.41 (2H, d, $J=8.5$ Hz).

(24C) 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (24B) 製造的 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (210 mg、0.591 mmol) 溶解於甲苯 (5.0 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.335 mL、4.14 mmol) 與氧化銀(I) (959 mg、4.14 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 90 分鐘。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v) 純化，獲得呈無色固體之標題目的化合物 (93 mg，產率 41%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.25 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J=15.1$ Hz, 5.0 Hz), 2.82 (1H, dd, $J=15.1$ Hz, 8.8 Hz), 3.35-3.47 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.0$

Hz), 4.76 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.0 Hz), 6.88 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 7.02 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.09 (1H, 類 t, $J=1.9$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

(24D) 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

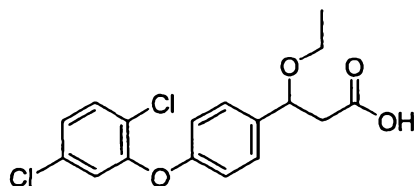
將(24C)製造的 3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (93 mg、0.243 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1.5 mL) 與乙醇 (1.5 mL), 於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.185 mL、0.364 mmol), 於室溫攪拌 18 小時。將水加到反應液後, 加入 2N 鹽酸 (0.185 mL、0.364 mmol), 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 90: 10-50: 50, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (44 mg, 產率 51%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=4.1, 15.6$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 4.76 (1H, dd, $J=4.1, 9.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=1.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (1H, 類 t, $J=1.7$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS(FAB)m/z: 377 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

< 實施例 25 > 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

(例示化合物編號: 1-16)



(25A) 4-(2,5-二氯苯氧基)苯甲醛

將 2,5-二氯苯酚 (500 mg、3.07 mmol) 溶解於二甲基乙醯胺 (8.0 mL)，於室溫依序加入 4-氯苯甲醛 (0.390 mL、0.368 mmol) 與碳酸鉀 (1.50 g、3.69 mmol)，氮氣氛圍下，於 150℃ 攪拌 3 小時。

使反應液回到室溫後，加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-85：15, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (354 mg，產率 43%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 7.05 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 9.96 (1H, s).

(25B) 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.260 mL、2.66 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL)，於 -78℃ 加入 1.0M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫呋喃溶液 (2.4 mL、2.39 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 30 分鐘。之後，於 -78℃ 加入將 (25A) 製造的 4-(2,5-二氯苯氧基)苯甲醛 (354 mg、1.33 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL) 的溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 1 小時。

於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-70：30, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (343 mg，產率 73%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.81-2.69 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.18-5.12 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.37-7.43 (3H, m).

(25C) 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將(25B)製造的 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (183 mg、0.515 mmol) 溶解於甲苯 (4.0 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.290 mL、3.61 mmol) 與氧化銀(I) (836 mg、3.61 mmol)，氮氣氛圍下，於 100°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈無色固體之標題目的化合物 (128 mg，產率 65%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.17 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=5.1, 15.2\text{ Hz}$), 2.81 (1H, dd, $J=9.0, 15.2\text{ Hz}$), 3.46-3.33 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.75 (1H, dd, $J=5.1, 9.0\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

(25D) 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

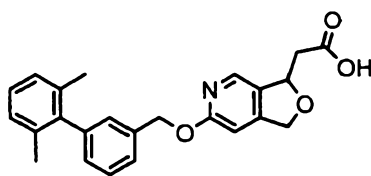
將(25C)製造的 3-[4-(2,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (128 mg、0.334 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1.5 mL) 與乙醇 (1.5 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.200 mL、0.400 mmol)，於室溫攪拌 18 小時。將水加到反應液中後，加入 2N 鹽酸 (0.200 mL、0.400 mmol)，以乙酸乙酯提

取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 90：10-55：45, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（79 mg，產率 67%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=4.0, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.51-3.39 (2H, m), 4.74 (1H, dd, $J=4.0, 9.4$ Hz), 7.02-6.96 (3H, m), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

MS(FAB) m/z : 393 ($M+K$) $^+$.

< 實施例 26 > 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-*c*]吡啶-3-基乙酸（例示化合物編號：2-14）



(26A) 5-溴-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶

將依據歐洲第1559422號公報記載而製造的(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲醇（46.8 g、0.220 mol）溶解於二甲基甲醯胺（500 mL），於0℃加入氫化鈉（約63%，油性；12.6 g、0.331 mol），氮氣氛圍下，於0℃攪拌30分鐘。之後，將2,5-二溴吡啶（52.1 g、0.220 mol）加到反應液，氮氣氛圍下，於60℃攪拌3小時。將水加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-25：1, v/v）純化，獲得呈白色固體

之標題目的化合物 (49.9 g , 產率 62%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 2.03 (6H, s), 5.39 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.09-7.14 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J=6.2, 8.6\text{ Hz}$), 7.24 (1H, brs), 7.39-7.47 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J=2.9, 9.2\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$).

(26B) 5-溴 -2-[(2',6'-二甲基聯苯基 -3-基)甲氧基]異煙鹼醛

將二異丙基胺 (1.00 mL、7.08 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL), 氮氣氛圍下, 於 0°C 加入 n -丁基鋰己烷溶液 (1.61 M、4.30 mL、6.92 mmol), 於 0°C 攪拌 20 分鐘。之後, 於 -78°C 加入 (26A) 製造的 5-溴 -2-[(2',6'-二甲基聯苯基 -3-基)甲氧基]吡啶 (2.25 g、6.11 mmol) 之四氫呋喃溶液, 於 -78°C 攪拌 2 小時。之後, 於 -78°C 滴入二甲基甲醯胺 (0.600 mL、7.75 mmol), 升溫至室溫。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中, 有機物以二乙基醚提取。有機層以水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 99 : 1, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.01 mg, 產率 25%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 2.00 (6H, s), 5.40 (2H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.15 (1H, dd, $J=6.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.19-7.22 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 8.39 (1H, s), 10.3 (1H, s).

(26C) 5-溴 -2-[(2',6'-二甲基聯苯基 -3-基)甲氧基]吡啶 -4-基甲醇

將 (26B) 製造的 5-溴 -2-[(2',6'-二甲基聯苯基 -3-基)甲氧基]異煙鹼醛 (351 mg、0.886 mmol) 溶解於甲醇 (3 mL)

與四氫呋喃 (3 mL)，於 0℃ 加入氫化硼鈉 (42 mg、1.11 mmol)，於 0℃ 攪拌 10 分鐘。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (339 mg，產率 98%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 2.01 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 2.05 (6H, s), 4.72 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.43 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.11-7.15 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.20 (1H, s).

(26D) 3-({5-溴-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲氧基)丙烯酸乙酯

將 (26C) 製造的 5-溴-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-4-基甲醇 (155 mg、0.389 mmol) 與丙炔酸乙酯 (71 mg、0.72 mmol) 溶解於二氯甲烷 (3 mL)，於室溫加入三丁基磷 (15 mg、0.074 mmol)，於室溫攪拌 1 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (192 mg，產率 99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00 (6H, s), 4.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.87 (2H, s), 5.32 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 5.37 (2H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.64

(1H, d, $J=12.9$ Hz), 8.20 (1H, s).

(26E) 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-*c*]吡啶-3-基乙酸乙酯

將 (26D) 製造的 3-({5-溴-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-4-基}甲氧基)丙烯酸乙酯 (188 mg、0.379 mmol) 與 *a,a'*-偶氮雙異丁腈 (10 mg、0.061 mmol) 溶解於甲苯 (13 mL)，升溫至 110°C。加熱回流下以 1 小時滴入氫化三丁基錫 (143 mg、0.491 mmol) 之甲苯溶液後，加熱回流 5 小時。冷卻至室溫後，於反應液中加入水 (0.05 mL) 與 1,8-二氮雜雙環[2,2,2]十一-7-烯 (0.05 mL)，於室溫攪拌 15 分鐘。過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-80：20, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (50 mg, 產率 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): d 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.01 (6H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.95 (1H, m), 5.04 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.61 (1H, dd, $J=6.3, 6.6$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.06-7.10 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.21 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.99 (1H, s).

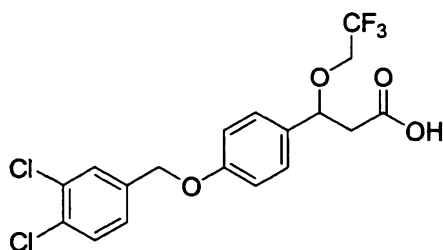
(26F) 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-*c*]吡啶-3-基乙酸

將 (26E) 製造的 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-1,3-二氫呋喃并[3,4-*c*]吡啶-3-基乙酸乙酯 (40 mg、0.096 mmol) 溶解於乙醇 (1.5 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，於室溫攪拌 2 小時。於反應液中加入 1N 鹽

酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-70：30, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（12 mg，產率 31%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.01 (6H, s), 4.98 (1H, m), 5.06 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.61 (1H, dd, $J=6.3, 6.6\text{ Hz}$), 6.66 (1H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J=6.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, m), 7.38-7.45 (2H, m), 8.05 (1H, s).

< 實施例 27 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸（例示化合物編號：1-68）



(27A) 4-[(4-溴苯氧基)甲基]-1,2-二氯苯

將 4-溴苯酚（1.07 g、6.18 mmol）、3,4-二氯苄基醇（1.42 g、8.02 mmol）、三苯基磷（2.10 g、8.01 mmol）溶解於四氫呋喃（30 mL），於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液（2.2 M、3.65 mL、8.03 mmol），氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（2.25 g、定量的）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 4.98 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.24 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d,

$J=8.2\text{ Hz}$), $7.52\text{ (1H, d, } J=2.0\text{ Hz)}$).

(27B) 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙烷-1-醇

將(27A)製造的 4-[(4-溴苯氧基)甲基]-1,2-二氯苯(2.25 g、6.18 mmol) 溶解於四氫呋喃(25 mL)，氮氣氛圍下，於 -78°C 加入 *n*-丁基鋰己烷溶液(1.61 M、3.80 mL、6.12 mmol)，於 -78°C 攪拌 1 小時。之後，於 -78°C 加入 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙醛(1.20 g、6.37 mmol)，於 -78°C 攪拌 5 分鐘後，升溫至室溫。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 95:5-80:20, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(1.22 g、產率 45%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{ MHz})$: δ 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.88 (1H, m), 1.95 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 4.91 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.54 (1H, m).

(27C) 第三丁基{3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基}二甲基矽烷

將(27B)製造的 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙烷-1-醇(300 mg、0.680 mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(343 mg、1.36 mmol)、

三丁基膦 (0.34 mL、1.36 mmol) 溶解於甲苯 (20 mL)。氮氣氛圍下，於室溫攪拌 10 分鐘後，於反應溶液滴入 2,2,2-三氟乙醇 (0.10 mL、1.37 mmol) 後，於室溫激烈攪拌 3 小時。過濾反應液，溶劑經減壓餾除後，所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (245 mg, 產率 69%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.03 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.79 (1H, m), 2.06 (1H, m), 3.52-3.70 (3H, m), 3.76 (1H, m), 4.55 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(27D) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙醛

將 (27C) 製造的第三丁基 {3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基} 二甲基矽烷 (240 mg、0.458 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)。於室溫滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液 (1.0 M、0.60 mL、0.60 mmol) 至反應溶液，於室溫攪拌 1 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。將所得粗生成物溶解於二氯甲烷 (5 mL)。於室溫加入碳酸氫鈉 (228 mg、2.71 mmol) 與戴斯-馬丁過碘烷 (Dess-Martin periodinane) (255 mg、0.601 mmol) 至反應溶液中，於室溫攪拌 1 小時。

於反應液中加入二乙基醚、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（95 mg，產率 51%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.69 (1H, ddd, $J=1.6, 4.3, 16.8$ Hz), 3.02 (1H, ddd, $J=2.0, 8.6, 16.8$ Hz), 3.60-3.71 (2H, m), 4.94 (1H, dd, $J=4.3, 8.6$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.79 (1H, dd, $J=1.6, 2.0$ Hz).

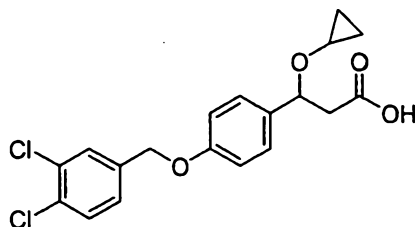
(27E) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸

將 (27D) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙醛 (95 mg, 0.233 mmol) 與磷酸二氫鈉 (250 mg, 1.60 mmol) 溶解於四氫呋喃、t-丁醇、水、2-甲基-2-丁烯之混合溶劑 (6/6/2/1, 5 mL)，於室溫加入亞氯酸鈉 (80%, 68 mg, 0.602 mmol)，於室溫攪拌 3 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (89 mg，產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 2.68 (1H, dd, $J=4.9, 16.1$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J=8.8, 16.1$ Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 4.86 (1H,

dd, $J=4.9, 8.8$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.25-7.30 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.54 (1H, m).

< 實施例 28 > 3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]
丙酸 (例示化合物編號: 1-69)



(28A) 第三丁基 {3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙烯基
氧基丙氧基}二甲基矽烷

將實施例 27 (27B) 製造的 3-(第三丁基二甲基矽烷基
氧基)-1-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙烷-1-醇 (300 mg、
0.680 mmol)、三氟乙酸鈣(II) (12 mg、0.036 mmol)、4,7-
二苯基-1,10-菲繞啉 (12 mg、0.036 mmol) 溶解於丁基乙烯
基醚 (5 mL)，加入三乙基胺 (20 μ L、0.14 mmol)，氮氣雰
圍下，於 80 $^{\circ}$ C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減
壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙
酸乙酯 = 100: 0-96: 4, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之
標題目的化合物 (275 mg, 產率 87%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s),
0.91 (9H, s), 1.85 (1H, m), 2.07 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.57
(1H, m), 3.95 (1H, dd, $J=1.6, 6.6$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J=1.6,$
14.1 Hz), 4.90 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.29 (1H,
dd, $J=6.6, 14.1$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22 (2H, d,
 $J=9.0$ Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.54

(1H, d, J=2.0 Hz).

(28B) 第三丁基 {3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙氧基}二甲基矽烷

將 (28A) 製造的第三丁基 {3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙烯基氧基丙氧基}二甲基矽烷 (250 mg、0.535 mmol) 與二碘甲烷 (0.43 mL、5.4 mmol) 溶解於二氯甲烷 (10 mL)。於氮氣氛圍下，於室溫緩慢滴入二乙基鋅己烷溶液 (1.0 M、2.6 mL、2.6 mmol) 至反應溶液後，於室溫攪拌 15 分鐘。於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-96 : 4, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (113 mg, 產率 44%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.29-0.63 (4H, m), 0.90 (9H, s), 1.74 (1H, m), 1.95 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=5.1, 8.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0 Hz).

(28C) 3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙醛

將 (28B) 製造的第三丁基 {3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙氧基}二甲基矽烷 (110 mg、0.228 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL)。於室溫滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液 (1.0 M、0.30 mL、0.30 mmol) 至反應溶液後，於室溫攪拌 1 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙

酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。

將所得粗生成物溶解於二氯甲烷 (3 mL)。於室溫加入碳酸氫鈉 (111 mg、1.32 mmol) 與戴斯-馬丁過碘烷 (125 mg、0.295 mmol) 至反應溶液，於室溫攪拌 1 小時。將二乙基醚、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液加到反應液中。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-95 : 5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (74 mg、89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.34-0.47 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 2.60 (1H, ddd, $J=1.6, 4.3, 16.4$ Hz), 2.91 (1H, ddd, $J=2.3, 9.0, 16.4$ Hz), 3.14 (1H, m), 4.87 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.72 (1H, dd, $J=1.6, 2.3$ Hz).

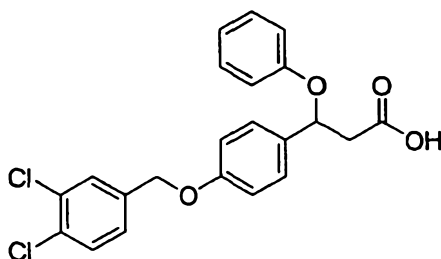
(28D) 3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙酸

將 (28C) 製造的 3-環丙基氧基-3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙醛 (74 mg、0.20 mmol) 與磷酸二氫鈉 (240 mg、1.54 mmol) 溶解於四氫呋喃、*t*-丁醇、水、2-甲基-2-丁烯之混合溶劑 (6/6/2/1、5 mL)，於室溫加入亞氯酸鈉 (80%、65 mg、0.57 mmol)，於室溫攪拌 3 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。

其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（62 mg、80%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.31-0.50 (2H, m), 0.55-0.66 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.82 (1H, ddd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.16 (1H, m), 4.79 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 29 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙酸
(例示化合物編號：1-70)



(29A) 第三丁基 {3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙氧基} 二甲基矽烷

將實施例 27 (27B) 製造的 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]丙烷-1-醇 (200 mg、0.453 mmol) 與苯酚 (56 mg、0.60 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，於室溫加入三苯基磷 (120 mg、0.458 mmol) 與偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、230 μL 、0.506 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 5 小時。減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (68 mg，產率 29%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ -0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.95 (1H, m), 2.19 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.31 (1H, dd, $J=5.1, 8.6$ Hz), 6.83-6.86 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(29B) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙醛

將 (29A) 製造的第三丁基 {3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙氧基} 二甲基矽烷 (68 mg, 0.13 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL)。於室溫滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液 (1.0 M, 0.20 mL, 0.20 mmol) 至反應溶液後，於室溫攪拌 1 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。將所得粗生成物溶解於二氯甲烷 (3 mL)。於室溫加入碳酸氫鈉 (54 mg, 0.64 mmol) 與戴斯-馬丁過碘烷 (70 mg, 0.17 mmol) 至反應溶液，於室溫攪拌 1 小時。

於反應液中加入二乙基醚、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-95: 5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (42 mg, 產率 80%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.84 (1H, ddd, $J=1.6, 4.3, 16.8$ Hz), 3.13 (1H, ddd, $J=2.3, 8.6, 16.8$ Hz), 4.98 (2H, s), 5.66 (1H, dd, $J=4.3, 8.6$ Hz), 6.82-6.93 (5H, m), 7.17-7.22

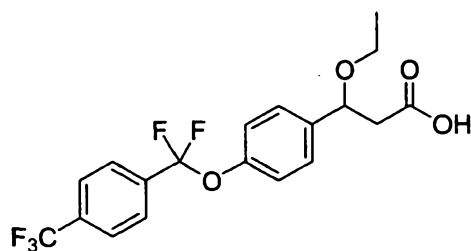
(2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.85 (1H, dd, $J=1.6, 2.3$ Hz).

(29C) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙酸

將(29B)製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-苯氧基丙醛 (42 mg、0.11 mmol) 與磷酸二氫鈉 (123 mg、0.788 mmol) 溶解於四氫呋喃、*t*-丁醇、水、2-甲基-2-丁烯之混合溶劑 (6/6/2/1、4 mL)，於室溫加入亞氯酸鈉 (80%、33 mg、0.29 mmol)，於室溫攪拌 4 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (39 mg，產率 89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.80 (1H, dd, $J=4.7, 16.0$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J=8.6, 16.0$ Hz), 4.97 (2H, s), 5.58 (1H, dd, $J=4.7, 8.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.88-6.93 (3H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 30 > 3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-34)



(30A) 1-溴-4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯

將 4-溴苯酚 (470 mg、2.72 mmol) 與 1-氯二氟甲基-4-三氟甲基苯 (1.07 g、4.64 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (50 mL)，於 0℃ 加入氫化鈉 (63%、156 mg、4.10 mmol)，氮氣氛圍下，於 60℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (690 mg，產率 69%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 7.14 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(30B) 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}丙烷-1-醇

將 (30A) 製造的 1-溴-4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯 (174 mg、0.474 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 加入 *n*-丁基鋰己烷溶液 (1.61 M、0.35 mL、0.56 mmol)，於 -78℃ 攪拌 1 小時。之後，於 -78℃ 加入 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙醛 (130 mg、0.690 mmol)，於 -78℃ 攪拌 5 分鐘後，升溫至室溫。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 97：3-90：10, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (199

mg, 產率 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.10 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.88-2.01 (2H, m), 3.88 (2H, dd, $J=5.0, 6.4$ Hz), 3.94 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 4.98 (1H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

(30C) 第三丁基[3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙氧基]二甲基矽烷

將 (30B) 製造的 3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}丙烷-1-醇 (190 mg, 0.399 mmol) 與碘乙烷 (0.10 mL, 1.25 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL) 與二甲基甲醯胺 (1 mL), 於室溫加入氫化鈉 (63%, 23 mg, 0.60 mmol), 氮氣氛圍下, 於 60°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後, 將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中, 有機物以二乙基醚提取。有機層以水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-90: 10, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (168 mg, 產率 83%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.77 (1H, ddd, $J=5.4, 7.8, 13.7$ Hz), 1.97 (1H, ddd, $J=4.9, 5.4, 13.7$ Hz), 3.28-3.42 (2H, m), 3.56 (1H, ddd, $J=5.4, 5.4, 10.3$ Hz), 3.77 (1H, ddd, $J=4.9, 7.8, 10.3$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J=5.5, 8.8$ Hz), 7.24 (2H,

d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

(30D) 3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙醛

將(30C)製造的第三丁基[3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙氧基]二甲基矽烷(100 mg、0.198 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)。於室溫滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液(1.0 M、0.30 mL、0.30 mmol)至反應溶液後，於室溫攪拌1小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。

將所得粗生成物溶解於二氯甲烷(3 mL)。於室溫加入碳酸氫鈉(83 mg、0.99 mmol)與戴斯-馬丁過碘烷(131 mg、0.309 mmol)至反應溶液，於室溫攪拌30分鐘。於反應液中加入二乙基醚、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和硫代硫酸鈉水溶液。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-96：4, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(25 mg，產率33%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.62 (1H, ddd, $J=1.6, 4.3, 16.6$ Hz), 2.90 (1H, ddd, $J=2.3, 9.0, 16.6$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 4.81 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 9.79 (1H, dd, $J=1.6, 2.3$

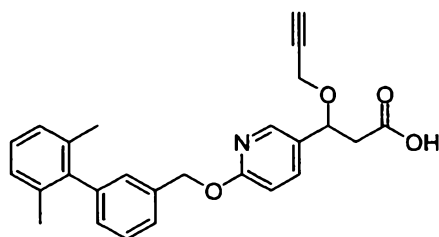
Hz).

(30E) 3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸

將(30D)製造的3-{4-[二氟(4-三氟甲基苯基)甲氧基]苯基}-3-乙氧基丙醛(25 mg、0.065 mmol)與磷酸二氫鈉(84 mg、0.54 mmol)溶解於四氫呋喃、t-丁醇、水、2-甲基-2-丁烯之混合溶劑(6/6/2/1、3 mL)，於室溫加入亞氯酸鈉(80%、22 mg、0.19 mmol)，於室溫攪拌3小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=80：20-60：40, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(10 mg，產率38%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.4, 16.0$ Hz), 3.37-3.50 (2H, m), 4.76 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

< 實施例 31 > 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙酸(例示化合物編號：2-8)



(31A) 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]煙鹼醛

將實施例 26 (26A) 製造的 5-溴-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶 (49.9 g、0.135 mol) 溶解於二乙基醚 (500 mL)，於 -78℃ 加入 2.7M n-丁基鋰己烷溶液 (59 mL、0.163 mol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 50 分鐘。之後，於 -78℃ 加入二甲基甲醯胺 (21 mL、0.271 mol)，氮氣氛圍下，以 1 小時升溫攪拌至 0℃。

於反應液中，於 0℃ 加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.5：1, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (38.3 g、產率 89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.03 (6H, s), 5.54 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J=2.2, 8.6\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 9.98 (1H, s).

(31B) 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (23.5 mL、0.242 mol) 溶解於四氫呋喃 (200 mL)，於 -78℃ 加入 1.0M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫呋喃溶液 (205 mL、0.205 mol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 15 分鐘。之後，於 -78℃ 加入將 (31A) 製造的 6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]煙鹼醛 (38.3 g、0.121 mol) 溶解於四氫呋喃 (300 mL) 的溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 90 分鐘。

於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙

酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 10：1-1：1, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（48.4 g、產率 99%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03 (6H, s), 2.65-2.82 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.12 (1H, dt, $J=3.5, 9.4$ Hz), 5.42 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.14 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.25 (1H, brs), 7.41-7.45 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

(31C) 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙烷-1-醇

將四氫呋喃 (250 mL) 加到氫化鋁鋰 (9.2 g、0.242 mol)，氮氣氛圍下，於 0℃ 攪拌，於 0℃ 滴入 (31B) 製造的 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-羥基丙酸乙酯 (48.4 g、0.119 mol) 之四氫呋喃 (350 mL) 溶液，於室溫攪拌 1 小時。

於 0℃ 依序將水 (9.2 mL)、15% 氫氧化鈉水溶液 (9.2 mL)、水 (27.6 mL) 加到反應液中，適宜攪拌後，經賽利特過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於二氯甲烷 (450 mL)，依序加入吡啶 (29 mL, 0.348 mol)、氯化三苯基甲基 (33.9 g、0.122 mol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 12 小時。將水加到反應液中有機物以二氯甲烷提取。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食

鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（51.7 g、產率 72%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.85-1.97 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.04-2.14 (1H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 4.90 (1H, dt, $J=3.3, 8.3$ Hz), 5.41 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.08-7.14 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.1, 8.8$ Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.29-7.35 (6H, m), 7.41-7.47 (8H, m), 7.58 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(31D) 2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-5-[1-(丙-2-炔-1-基氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]吡啶

將 (31C) 製造的 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙烷-1-醇 (350 mg、0.578 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (3.0 mL)，於 0℃ 加入氫化鈉 (約 63%、油性；44 mg、1.16 mmol)，氮氣氛圍下，於 0℃ 攪拌 30 分鐘。之後，於 0℃ 加入溴化炔丙基 (0.087 mL、1.16 mmol)，氮氣氛圍下，於 40℃ 攪拌 3 小時。

於 0℃ 反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-75：25, v/v）純化，獲得標題目的化合物 (312 mg，產率 99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.82-1.91 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.13-2.23 (1H, m), 2.36 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 2.94-3.01 (1H,

m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=2.4, 15.6$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J=2.4, 15.6$ Hz), 4.79 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 5.41 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.14 (3H, m), 7.15-7.24 (4H, m), 7.26-7.32 (7H, m), 7.40-7.47 (8H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

(31E) 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙烷-1-醇

於(31D)製造的2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-5-[1-(丙-2-炔-1-基氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]吡啶(312 mg、0.485 mmol)中加入80%乙酸(10 mL)，於70℃攪拌4小時。反應液經減壓餾除後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=90：10-60：40, v/v)純化，獲得標題目的化合物(138 mg，產率71%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.82-1.91 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.16-2.06 (2H, m), 2.44 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 3.72-3.88 (2H, m), 3.85 (1H, dd, $J=2.4, 15.6$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=2.4, 15.6$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J=4.5, 9.2$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.1, 8.8$ Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

(31F) 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙酸

將 (31E) 製造的 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙烷-1-醇 (138 mg, 0.344 mmol) 溶解於二氯甲烷 (4.0 mL), 於 0°C 加入戴斯-馬丁過碘烷 (219 mg, 0.516 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 3 小時。

於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水與飽和硫代硫酸鈉水溶液, 有機物以二乙基醚提取。有機層以水和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

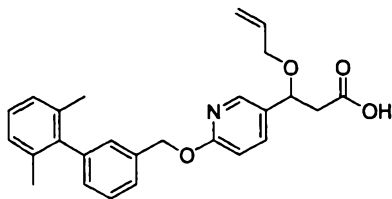
將粗生成物溶解於第三丁基醇:四氫呋喃:水 (5:2:2, 4.5 mL), 依序加入 2-甲基-2-丁烯 (0.37 mL, 3.44 mmol)、磷酸二氫鈉二水合物 (268 mg, 1.72 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 194 mg, 1.72 mmol), 於室溫攪拌 90 分鐘。

將水加到反應液中以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯 = 90:10-55:45, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (118 mg, 產率 83%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.02 (6H, s), 2.43 (1H, t, $J=2.6$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J=5.3, 15.8$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J=8.4, 15.8$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J=2.3, 15.6$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=2.3, 15.6$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J=5.3, 8.4$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.24 (1H, brs), 7.41-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS(FAB)m/z: 416 (M+H)⁺.

< 實施例 32 > 3-(烯丙基氧基)-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙酸 (例示化合物編號: 2-9)



(32A) 5-[1-(烯丙基氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶

將實施例 31 (31C) 製造的 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙烷-1-醇 (250 mg、0.413 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (2.5 mL)，於 0℃ 加入氫化鈉 (約 63%，油性；32 mg、0.825 mmol)，氮氣氛圍下，於 0℃ 攪拌 50 分鐘。之後，於 0℃ 加入溴化烯丙基 (0.070 mL、0.825 mmol)，氮氣氛圍下，於 45℃ 攪拌 4 小時。

於 0℃ 反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-75：25, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (263 mg，產率 99%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.81-1.91 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.06-2.22 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J=5.6, 8.0 Hz), 5.10-5.22 (2H, m), 5.41 (2H, s), 5.75-5.86 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.10-7.14 (3H, m), 7.15-7.25 (4H, m),

7.25-7.32 (7H, m), 7.40-7.46 (8H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.4$, 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(32B) 3-(烯丙基氧基)-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙烷-1-醇

於(32A)製造的 5-[1-(烯丙基氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]-2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶 (263 mg、0.407 mmol) 中加入 80%乙酸 (10 mL)，於 70℃ 攪拌 90 分鐘。

將反應液減壓餾除後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-55：45, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (126 mg，產率 77%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.80-1.89 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.05-2.14 (1H, m), 2.41 (1H, dd, $J=4.1$, 6.5 Hz), 3.74-3.84 (3H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.55 (1H, dd, $J=4.3$, 9.4 Hz), 5.16-5.27 (2H, m), 5.43 (2H, s), 5.82-5.93 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.3$, 8.6 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.41-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=2.4$, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(32C) 3-(烯丙基氧基)-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙酸

將(32B)製造的 3-(烯丙基氧基)-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙烷-1-醇 (126 mg、0.312

mmol) 溶解於二氯甲烷 (4.0 mL), 於 0°C 加入戴斯-馬丁過碘烷 (200 mg, 0.468 mmol), 氮氣氛圍下、於室溫攪拌 3 小時。

於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水與飽和硫代硫酸鈉水溶液, 有機物以二乙基醚提取。有機層以水和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於第三丁基醇:四氫呋喃:水 (5:2:2, 4.5 mL), 依序加入 2-甲基-2-丁烯 (0.27 mL, 2.50 mmol)、磷酸二氫鈉二水合物 (243 mg, 1.56 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 176 mg, 1.56 mmol), 於室溫攪拌 90 分鐘。

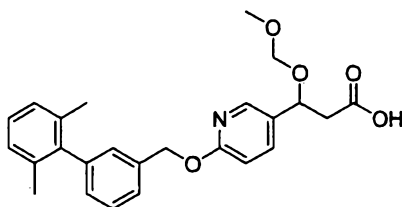
將水加到反應液中以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯 = 90:10-55:45, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (106 mg, 產率 81%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}): \delta 2.02 (6\text{H}, \text{s}), 2.64 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.9, 15.6 \text{ Hz}), 2.91 (1\text{H}, \text{dd}, J=8.9, 15.6 \text{ Hz}), 3.81 (1\text{H}, \text{dd}, J=6.4, 12.7 \text{ Hz}), 3.89-3.99 (1\text{H}, \text{m}), 4.78 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.9, 8.9 \text{ Hz}), 5.15-5.26 (2\text{H}, \text{m}), 5.42 (2\text{H}, \text{s}), 5.81-5.90 (1\text{H}, \text{m}), 6.84 (1\text{H}, \text{d}, J=8.8 \text{ Hz}), 7.07-7.13 (2\text{H}, \text{m}), 7.16 (1\text{H}, \text{dd}, J=6.4, 8.3 \text{ Hz}), 7.23-7.28 (2\text{H}, \text{m}), 7.40-7.46 (2\text{H}, \text{m}), 7.60 (1\text{H}, \text{dd}, J=2.4, 8.8 \text{ Hz}), 8.11 (1\text{H}, \text{d}, J=2.4 \text{ Hz}).$

MS(FAB)m/z: 418 (M+H)⁺.

< 實施例 33 > 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶

-3-基}-3-(甲氧基甲氧基)丙酸 (例示化合物編號：2-10)



(33A) 2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-5-[1-(甲氧基甲氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]吡啶

將實施例 31 (31C) 製造的 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙烷-1-醇 (250 mg、0.413 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (2.5 mL)，於 0℃ 加入氫化鈉 (約 63%，油性；32 mg、0.83 mmol)，氮氣氛圍下，於 0℃ 攪拌 50 分鐘。之後，於 0℃ 依序加入氯甲基甲基醚 (0.063 mL、0.825 mmol)、碘化四 n-丁基銨 (8.0 mg、0.021 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 5 小時。於 0℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.75：25, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (85 mg，產率 32%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.86-1.97 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.11-2.23 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.78 (1H, dd, $J=5.8, 8.2\text{Hz}$), 5.41 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.09-7.15 (3H, m), 7.15-7.35 (11H, m), 7.38-7.48 (8H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

(33B) 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1-醇

於 (33A) 製造的 2-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]-5-[1-(甲氧基甲氧基)-3-(三苯甲基氧基)丙基]吡啶 (85 mg、0.131 mmol) 中加入 80% 乙酸 (5.0 mL)，於 70℃ 攪拌 90 分鐘。反應液經減壓餾除後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 85：15-45：55, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (39 mg，產率 73%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.86-1.95 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 2.17 (1H, dd, $J=5.1, 6.2$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.72-3.88 (2H, m), 4.53 (2H, s), 4.82 (1H, dd, $J=4.5, 9.2$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.14 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.5, 8.8$ Hz), 7.23-7.26 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

(33C) 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(甲氧基甲氧基)丙酸

將 (33B) 製造的 3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(甲氧基甲氧基)丙烷-1-醇 (39 mg、0.096 mmol) 溶解於二氯甲烷 (1.0 mL)，於 0℃ 加入戴斯-馬丁過碘烷 (60 mg, 0.14 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 3 小時。

於反應液中加入飽和碳酸氫鈉水與飽和硫代硫酸鈉水溶液，有機物以二乙基醚提取。有機層以水和食鹽水洗淨

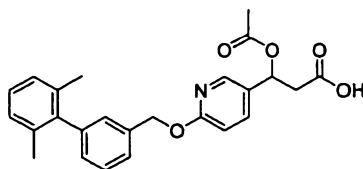
後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於第三丁基醇:四氫呋喃:水 (5:2:2, 1.8 mL)，依序加入 2-甲基-2-丁烯 (0.10 mL, 0.96 mmol)、磷酸二氫鈉二水合物 (75 mg, 0.48 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80% ; 54 mg, 0.48 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。將水加到反應液中以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯 = 90:10-50:50, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (35 mg, 產率 89%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 2.02 (6H, s), 2.68 (1H, dd, $J=5.2, 16.2$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J=9.0, 16.2$ Hz), 3.33 (3H, s), 4.51 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 4.55 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J=5.2, 9.0$ Hz), 5.42 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13-7.08 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.0, 8.8$ Hz), 7.26-7.22 (1H, m), 7.47-7.40 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.7, 8.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

MS(FAB)m/z: 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

< 實施例 34 > 3-乙醯氧基-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙酸 (例示化合物編號: 2-11)



(34A) 乙酸 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶

-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙基

將實施例 31 (31C) 製造的 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙烷-1-醇 (250 mg、0.413 mmol) 溶解於吡啶 (3.0 mL)，於 0℃ 加入無水乙酸 (0.116 mL、1.24 mmol)，氮氣氛圍下，於 65℃ 攪拌 4 小時。於反應液中加入飽和氯化碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-80：20, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (212 mg，產率 79%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.95 (3H, s), 2.03 (6H, s), 1.97-2.06 (1H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 5.40 (2H, s), 5.97 (1H, dd, $J=6.2, 8.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.15-7.32 (11H, m), 7.38-7.47 (8H, m), 7.51 (1H, dd, $J=2.3, 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

(34B) 乙酸 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-羥基丙基

將 (34A) 製造的乙酸 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-(三苯甲基氧基)丙基 (209 mg、0.323 mmol) 加到 80% 乙酸 (10 mL)，於 70℃ 攪拌 90 分鐘。

反應液經減壓餾除後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 85：

15-45 : 55, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (77 mg, 產率 59%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.89 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 2.03 (6H, s), 1.96-2.05 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.10-2.19 (1H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 5.42 (2H, s), 5.96 (1H, dd, $J=4.9, 9.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.3, 8.6$ Hz), 7.24 (1H, brs), 7.40-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

(34C) 3-乙醯氧基-3-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}丙酸

將(34B)製造的乙酸 1-{6-[(2',6'-二甲基聯苯基-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}-3-羥基丙基 (75 mg, 0.185 mmol) 溶解於二氯甲烷 (1.5 mL)，於 0°C 加入戴斯-馬丁過碘烷 (118 mg, 0.277 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1 小時。

將飽和碳酸氫鈉水與飽和硫代硫酸鈉水溶液加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於第三丁基醇:四氫呋喃:水 (5:2:2, 2.7 mL)，依序加入 2-甲基-2-丁烯 (0.195 mL, 1.85 mmol)、磷酸二氫鈉二水合物 (144 mg, 0.925 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80% ; 105 mg, 0.925 mmol)，於室溫攪拌 2.5 小時。

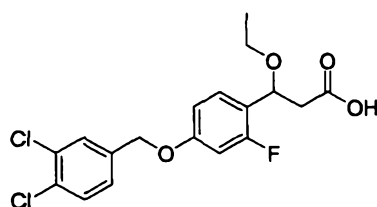
將水加到反應液中以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 90 :

10-45 : 55, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (56 mg, 產率 72%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.02 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.80 (1H, dd, $J=5.7, 16.2\text{ Hz}$), 3.06 (1H, dd, $J=8.4, 16.2\text{ Hz}$), 5.41 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=5.7, 8.4\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.08-7.13 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J=6.2, 8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, brs), 7.39-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

MS(FAB) m/z : 420 ($M+H$) $^+$.

< 實施例 35 > 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苄基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-81)



(35A) 4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苄甲腈

將 2-氟-4-羥基苄甲腈 (350 mg, 2.55 mmol) 與 3,4-二氯苄基醇 (542 mg, 3.06 mmol) 溶解於四氫呋喃 (7.0 mL), 於室溫加入三苯基膦 (803 mg, 3.06 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (1.40 mL, 3.06 mmol), 氮氣氛圍下, 於 50°C 攪拌 5 小時。冷卻至室溫後, 減壓餾除溶劑, 所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-65: 35, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (676 mg, 產率 89%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 5.06 (2H, s), 6.76-6.85 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.48-7.59 (3H, m).

(35B) 4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯甲醛

將 (35A) 製造的 4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯甲腈 (676 mg、2.28 mmol) 溶解於二氯甲烷 (12 mL)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 加入 0.99M 氫化二異丁基鋁甲苯溶液 (4.6 mL、4.57 mmol)，一邊緩慢升溫至室溫一邊攪拌 12 小時。

於 0℃，反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以 1N 鹽酸、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v) 純化，獲得呈無色固體之標題目的化合物 (411 mg, 產率 60%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 5.08 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=2.3, 12.1$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=2.3, 8.4$ Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.86 (1H, 類 t, $J=8.4$ Hz), 10.2 (1H, s).

(35C) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苄基}-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.270 mL、2.75 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL)，於 -78℃ 加入 1.0M 鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺四氫呋喃溶液 (2.5 mL、2.47 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 30 分鐘。之後，於 -78℃ 加入將 (35B) 製造的 4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯甲醛 (411 mg、1.37 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0 mL) 的溶液，氮氣氛圍下，於 -78℃ 攪拌 1 小時。

於 -78℃ 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠

管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5-70：30, v/v）純化，獲得標題目的化合物（491 mg，產率 92%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.69-2.80 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.32-5.38 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J=2.4$, 12.1 Hz), 6.77 (1H, dd, $J=2.4$, 9.0 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=1.1$ Hz).

(35D) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (35C) 製造的 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-3-羥基丙酸乙酯 (245 mg、0.633 mmol) 溶解於甲苯 (5.0 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.355 mL、4.43 mmol) 與氧化銀 (I) (1.02 g、4.43 mmol)，氮氣氛圍下，於 100℃ 攪拌 2 小時。

冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-75：25, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (223 mg，產率 85%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.25 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.7$, 15.3 Hz), 2.77 (1H, dd, $J=9.1$, 15.3 Hz), 3.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.03 (1H, dd, $J=4.7$, 9.1 Hz), 6.65 (1H, dd, $J=2.7$, 11.7 Hz), 6.76 (1H, dd, $J=2.4$, 8.4 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, 類 t, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(35E) 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苄基}-3-乙氧基丙酸

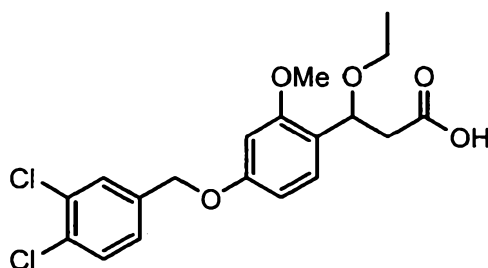
將 (35D) 製造的 3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-2-氟苄基}-3-乙氧基丙酸乙酯 (223 mg、0.537 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2.0 mL) 與乙醇 (2.0 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.405 mL、0.805 mmol)，於室溫攪拌 4 小時。

將水加到反應液後，加入 2N 鹽酸 (0.405 mL、0.805 mmol)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (150 mg，產率 72%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=4.0, 15.9$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=9.4, 15.9$ Hz), 3.42-3.50 (2H, m), 5.00 (2H, s), 5.03 (1H, dd, $J=4.0, 9.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J=2.2, 11.8$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.33 (1H, 類 t, $J=8.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

MS(FAB)m/z: 409 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

< 實施例 36 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苄基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-71)



(36A) 4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯甲醛

將 4-羥基-2-甲氧基苯甲醛 (408 mg、2.68 mmol)、3,4-二氯苄基醇 (665 mg、3.76 mmol)、三苯基膦 (980 mg、3.74 mmol) 溶解於四氫呋喃 (8 mL)，於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、1.71 mL、3.76 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (801 mg，產率 96%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 3.91 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.53 (1H, m), 6.58 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 10.3 (1H, s).

(36B) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.50 mL、5.1 mmol) 溶解於四氫呋喃 (15 mL)，於 -78°C 加入鋰二異丙基醯胺四氫呋喃溶液 (1.01 M、5.0 mL、5.1 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 1 小時。之後，於 -78°C 加入 (36A) 製造的 4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯甲醛 (801 mg、2.57 mmol) 之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 30 分鐘。

於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.01 g、產率 98%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=9.1, 16.0$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=3.9, 16.0$ Hz), 3.40 (1H, br), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.97 (2H, s), 5.26 (1H, m), 6.46-6.50 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(36C) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (36B) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (400 mg, 1.00 mmol) 溶解於甲苯 (8 mL), 於室溫加入碘乙烷 (0.32 mL, 4.00 mmol) 與氧化銀(I) (703 mg, 3.03 mmol), 氮氣氛圍下, 於 110°C 攪拌 2 小時。

冷卻至室溫後, 過濾反應液, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 97: 3-90: 10, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (324 mg, 產率 77%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=9.4, 15.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=3.9, 15.2$ Hz), 3.32-3.46 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.11-4.18 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.05 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 6.48-6.52 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(36D) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-乙氧基丙

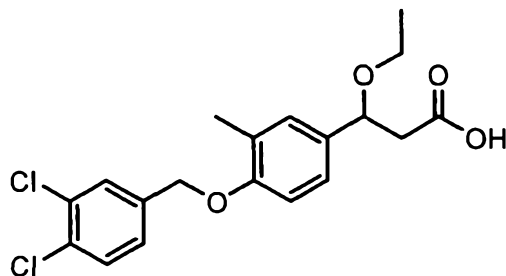
酸

將 (36C) 製造的 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苄基)丙酸乙酯 (320 mg、0.313 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (279 mg, 產率 84%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.38-3.54 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.07 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 6.49-6.54 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 37 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苄基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-72)



(37A) 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯甲醛

將 4-羥基-3-甲基苯甲醛 (365 mg、2.68 mmol)、3,4-二氯苄基醇 (665 mg、3.76 mmol)、三苯基膦 (980 mg、3.74

mmol) 溶解於四氫呋喃 (8 mL), 於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、1.71 mL、3.76 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑, 殘渣經矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-95: 5, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (542 mg, 產率 69%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 2.31 (3\text{H}, \text{s}), 5.10 (2\text{H}, \text{s}), 6.92 (1\text{H}, \text{d}, J=8.2 \text{ Hz}), 7.26 (1\text{H}, \text{m}), 7.46 (1\text{H}, \text{d}, J=8.2 \text{ Hz}), 7.52 (1\text{H}, \text{m}), 7.68 (1\text{H}, \text{m}), 7.71 (1\text{H}, \text{s}), 9.85 (1\text{H}, \text{s})$.

(37B) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.36 mL、3.7 mmol) 溶解於四氫呋喃 (15 mL), 於 -78°C 加入鋰二異丙基鹽胺四氫呋喃溶液 (1.01 M、3.7 mL、3.7 mmol), 氮氣氛圍下, -78°C 攪拌 1 小時。之後, 於 -78°C 加入 (37A) 製造的 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯甲醛 (542 mg、1.84 mmol) 之四氫呋喃溶液, 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 30 分鐘。

於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中, 有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 80: 20-60: 40, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (610 mg, 產率 83%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 1.27 (3\text{H}, \text{t}, J=7.0 \text{ Hz}), 2.28 (3\text{H}, \text{s}), 2.68 (1\text{H}, \text{dd}, J=3.5, 16.4 \text{ Hz}), 2.75 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.4, 16.4 \text{ Hz}), 3.17 (1\text{H}, \text{d}, J=3.5 \text{ Hz}), 4.19 (2\text{H}, \text{q}, J=7.0 \text{ Hz}),$

5.02 (2H, s), 5.06 (1H, ddd, $J=3.5, 3.5, 9.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(37C) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (37B) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (610 mg、1.59 mmol) 溶解於甲苯 (8 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.50 mL、6.3 mmol) 與氧化銀(I) (1.11 g、4.79 mmol)，氮氣氛圍下，於 110°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (533 mg，產率 82%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J=5.1, 14.9$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=9.0, 14.9$ Hz), 3.29-3.42 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.66 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

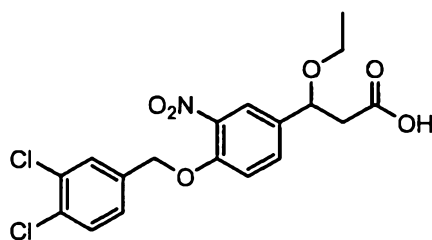
(37D) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯基]-3-乙氧基丙酸

將 (37C) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-甲基苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (530 mg、1.44 mmol) 溶解於四氫呋喃 (6 mL) 與乙醇 (6 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40，v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（431 mg，產率 78%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.60 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.30-3.45 (2H, m), 4.63 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.09 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 38 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-乙氧基丙酸（例示化合物編號：1-73）



(38A) 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯甲醛

將 4-羥基-3-硝基苯甲醛（448 mg、2.68 mmol）、3,4-二氯苄基醇（665 mg、3.76 mmol）、三苯基膦（980 mg、3.74 mmol）溶解於四氫呋喃（8 mL），於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液（2.2 M、1.71 mL、3.76 mmol），氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除溶劑，所得殘渣以己烷/二氯甲烷（6/1，v/v）洗淨，獲得呈黃色固體之標題目的化合物（351 mg，產率 40%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 5.26 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=2.0$, 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=2.0$, 8.6 Hz), 8.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.93 (1H, s).

(38B) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.21 mL、2.1 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL), 於 -78°C 加入鋰二異丙基醯胺四氫呋喃溶液 (1.01 M、2.1 mL、2.1 mmol), 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 1 小時。之後, 於 -78°C 加入 (38A) 製造的 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯甲醛 (351 mg、1.08 mmol) 之四氫呋喃溶液, 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 30 分鐘。

於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中, 有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 70: 30-50: 50, v/v) 純化, 獲得呈淡黃色固體之標題目的化合物 (390 mg, 產率 87%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.28 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.70-2.74 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.13 (1H, m), 5.17 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=2.0$, 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(38C) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (38B) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (390 mg、0.941 mmol) 溶解於甲苯 (8 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.30 mL、3.8 mmol) 與氧化銀(I) (662 mg、2.86 mmol)，氮氣氛圍下，於 110℃ 攪拌 2 小時。

冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-80：20, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (232 mg，產率 56%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J=5.5, 15.6$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=8.6, 15.6$ Hz), 3.36 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J=5.5, 8.6$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(38D) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-乙氧基丙酸

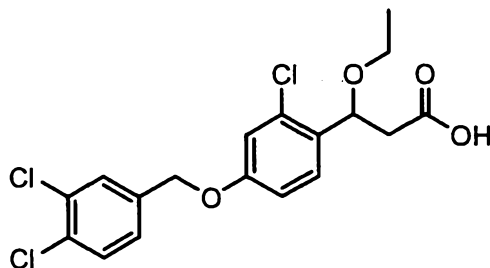
將 (38C) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-硝基苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (70 mg、0.18 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2 mL) 與乙醇 (2 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 60：40-30：70, v/v) 純化，獲得呈淡黃色固體之標

題目的化合物 (51 mg , 產率 70%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=5.1, 16.0$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.0, 16.0$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.74 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.18 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 39 > 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號 : 1-74)



(39A) 2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯甲醛

將 2-氯-4-羥基苯甲醛 (324 mg、2.07 mmol)、3,4-二氯苄基醇 (513 mg、2.90 mmol)、三苯基磷 (760 mg、2.90 mmol) 溶解於四氫呋喃 (8 mL)，於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、1.32 mL、2.90 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣經己烷/二氯甲烷 (6/1, v/v) 洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (244 mg，產率 37%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 5.06 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.24 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

Hz), 10.3 (1H, s).

(39B) 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.15 mL、1.5 mmol) 溶解於四氫呋喃 (15 mL), 於 -78°C 加入鋰二異丙基醯胺四氫呋喃溶液 (1.01 M、1.5 mL、1.5 mmol), 氮氣氛圍下, 於 -78°C 攪拌 1 小時。之後, 於 -78°C 加入 (39A) 製造的 2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基) 苯甲醛 (244 mg、0.773 mmol) 之四氫呋喃溶液, 氮氣氛圍下於 -78°C 攪拌 30 分鐘。

於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中, 有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 80: 20-60: 40, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (280 mg, 產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=9.8, 16.8$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J=2.7, 16.8$ Hz), 3.50 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.97 (2H, s), 5.41 (1H, ddd, $J=2.7, 3.5, 9.8$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(39C) 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (39B) 製造的 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (280 mg、0.694 mmol) 溶解於甲苯 (8 mL), 於室溫加入碘乙烷 (0.23 mL、2.9 mmol) 與氧化銀(I) (488

mg、2.11 mmol)，氮氣氛圍下，於 110℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5，v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（248 mg，產率 83%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J=9.4, 15.2$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=3.9, 15.2$ Hz), 3.38 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.97 (2H, s), 5.12 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.23 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

(39D) 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

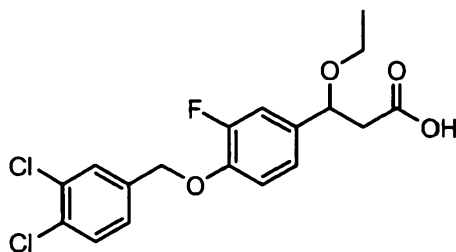
將 (39C) 製造的 3-[2-氯-4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯 (240 mg、0.619 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL)，於室溫攪拌 6 小時。

將 2N 鹽酸加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40，v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (203 mg，產率 81%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=9.8, 16.0$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J=3.5, 16.0$ Hz), 3.44 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.15 (1H, dd, $J=3.5, 9.8$ Hz),

6.91 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

< 實施例 40 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苄基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-75)



(40A) 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯甲醛

將 3-氟-4-羥基苯甲醛 (400 mg、2.85 mmol)、3,4-二氯苄基醇 (665 mg、3.76 mmol)、三苯基磷 (980 mg、3.74 mmol) 溶解於四氫呋喃 (8 mL)，於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、1.71 mL、3.76 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除反應液之溶劑之殘渣經矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-95: 5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (680 mg，產率 80%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 5.16 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.85 (1H, s).

(40B) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苄基]-3-羥基丙酸乙酯

將乙酸乙酯 (0.15 mL、1.5 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，於 -78°C 加入鋰二異丙基醯胺四氫呋喃溶液 (1.01 M、1.5 mL、1.5 mmol)，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 1 小時。之

後，於 -78°C 加入 (40A) 製造的 4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯甲醛 (208 mg、0.740 mmol) 之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下，於 -78°C 攪拌 30 分鐘。

於 -78°C 將飽和氯化銨水溶液加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-70：30, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (251 mg, 產率 84%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63-2.73 (2H, m), 3.38 (1H, d, $J=3.1$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.05 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J=2.0, 12.1$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(40C) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯

將 (40B) 製造的 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯基]-3-羥基丙酸乙酯 (251 mg、0.622 mmol) 溶解於甲苯 (8 mL)，於室溫加入碘乙烷 (0.50 mL、6.3 mmol) 與氧化銀(I) (1.11 g、4.79 mmol)，氮氣氛圍下，於 110°C 攪拌 2 小時。

冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑。將所得殘渣再度溶解於甲苯 (8 mL)，於室溫加入碘乙烷 (4.92 mL、61.5 mmol) 與氧化銀(I) (12.0 g、61.5 mmol)，氮氣氛圍下，於 110°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾

除溶劑。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（125 mg，產率 48%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J=5.1, 15.2$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=8.6, 15.2$ Hz), 3.30-3.42 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J=5.1, 8.6$ Hz), 5.07 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.01 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=2.0, 11.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

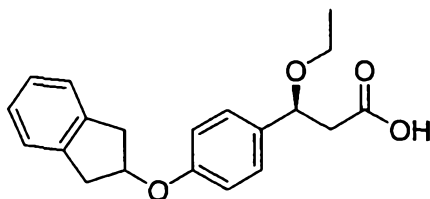
(40D) 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯基]-3-乙氧基丙酸

將(40C)製造的3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)-3-氟苯基]-3-乙氧基丙酸乙酯（125 mg、0.301 mmol）溶解於四氫呋喃（1 mL）與乙醇（1 mL），於室溫加入2N氫氧化鈉水溶液（0.5 mL），於室溫攪拌6小時。於反應液中加入2N鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（93 mg，產率 80%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.6$ Hz), 3.33-3.45 (2H, m), 4.66 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.01 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=2.0, 11.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.2$ Hz), 7.46 (1H, d,

$J=8.2\text{ Hz}$), $7.54\text{ (1H, d, } J=2.0\text{ Hz)}$.

< 實施例 41 > (3S)-3-[4-(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-178)



(41A) (3S)-3-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯基]-3-羥基丙酸甲酯

將三乙基胺 (21.6 g、213 mmol) 冷卻至 0°C ，緩慢滴入甲酸 (11.5 g、250 mmol)。於室溫加入依據 WO 2003020690(A1)之記載製造的 3-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯 (22.0 g、71.3 mmol) 與氯 [(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](p-甲基異丙基苯)鈦(II) (0.90 g、1.61 mmol)，氮氣氛圍下，於 35°C 攪拌 8 小時。反應溶液經減壓餾除，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-80：20, v/v) 純化，獲得呈淡黃色油狀物質之標題目的化合物 (12.8 g、產率 58%)。

又，絕對立體配置依據 Journal of the American Chemical Society, 1991 年, vol. 113(11), p. 4092-4096.之方法確認。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$: δ 0.19 (6H, s), 0.98 (9H, s), 2.68 (1H, dd, $J=3.5, 16.4\text{ Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J=9.4, 16.4\text{ Hz}$), 3.08 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 3.72 (3H, s), 5.08 (1H, ddd, $J=3.1, 3.5, 9.4\text{ Hz}$), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

(41B) (3S)-3-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸甲酯

將 (41A) 製造的 (3S)-3-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯基]-3-羥基丙酸甲酯 (12.7 g、40.9 mmol) 溶解於甲苯 (150 mL)，於室溫加入碘乙烷 (11.5 mL、144 mmol) 與氧化銀(I) (28.5 g、123 mmol)，氮氣氛圍下，於 110℃ 攪拌 1.5 小時。

冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑。所得殘渣再度溶解於甲苯 (150 mL)，於室溫加入碘乙烷 (11.5 mL、144 mmol) 與氧化銀(I) (28.5 g、123 mmol)，氮氣氛圍下，於 110℃ 攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，過濾反應液，減壓餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (10.2 g、產率 74%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.20 (6H, s), 0.98 (9H, s), 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=4.7, 15.2$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 3.28-3.41 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.68 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(41C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯

將 (41B) 製造的 (3S)-3-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸甲酯 (10.2 g、30.1 mmol) 溶解於四氫呋喃 (150 mL)。將反應溶液冷卻至 0℃，滴入氟化四丁基銨四氫呋喃溶液 (1.0 M、36.0 mL、36.0 mmol) 後，於 0

℃ 攪拌 1.5 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（6.7 g、產率 100%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J=4.9, 15.1$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=8.8, 15.1$ Hz), 3.32-3.44 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=4.9, 8.8$ Hz), 5.01 (1H, br), 6.84 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

(41D) (3S)-3-[4-(2,3-二氫-1H-茛-2-基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸甲酯

將 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (100 mg、0.446 mmol) 與茛滿-2-醇 (90 mg、0.669 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基磷 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μL 、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (103 mg，產率 68%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=4.7, 15.3$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=8.9, 15.2$ Hz), 3.20 (2H, dd, $J=2.7, 16.4$ Hz), 3.31-3.41 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.70 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 5.14-5.19 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=5.5$ Hz),

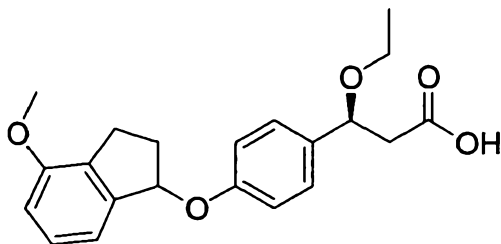
7.24-7.26 (4H, m).

(41E) (3S)-3-[4-(2,3-二氫-1H-茛-2-基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸

將 (41D) 製造的 (3S)-3-[4-(2,3-二氫-1H-茛-2-基氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸甲酯 (103 mg、0.303 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (88 mg，產率 92%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.21 (2H, dd, $J=2.7, 16.8$ Hz), 3.33-3.44 (4H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.14-5.19 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18-7.26 (6H, m).

< 實施例 42 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-丙酸 (例示化合物編號：1-194)



(42A) (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-

基)氧基]苯基}-丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (100 mg、0.446 mmol) 與 4-甲氧基-1-茛滿醇 (110 mg、0.669 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μ L、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50 $^{\circ}$ C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.95：5, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (87 mg，產率 53%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J=4.6, 8.9, 18.3$ Hz), 2.53-2.61 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J=9.4, 15.2$ Hz), 2.84-2.91 (1H, m), 3.08 (1H, ddd, $J=5.1, 8.6, 16.4$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.72 (1H, dd, $J=5.1, 9.4$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=4.3, 6.3$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.23-7.29 (3H, m).

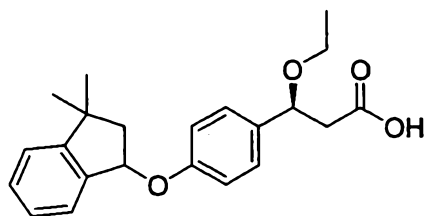
(42B) (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-丙酸

將 (42A) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-丙酸甲酯 (87 mg、0.235 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，

減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（67 mg，產率 79%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J=4.6, 8.9, 17.9$ Hz), 2.53-2.60 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 15.7$ Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.09 (1H, ddd, $J=5.5, 9.0, 16.5$ Hz), 3.35-3.48 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=4.0, 9.4$ Hz), 5.76 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.23-7.29 (3H, m).

< 實施例 43 > (3S)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸甲酯（例示化合物編號：1-186）



（43A）(3S)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸甲酯

將實施例 41（41C）製造的(3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯（100 mg、0.446 mmol）與 3,3-二甲基茚滿-1-醇（110 mg、0.669 mmol）溶解於四氫呋喃（10 mL），於室溫加入三苯基膦（178 mg、0.680 mmol）與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液（309 μL 、0.680 mmol），氮氣氛圍下，於 50 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-95 : 5, v/v）純

化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物（101 mg，產率 62%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.39 (3H, s), 2.12 (1H, dd, $J=4.7, 13.7$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J=7.0, 13.7$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.31-3.43 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 5.74 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.24-7.30 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.1$ Hz).

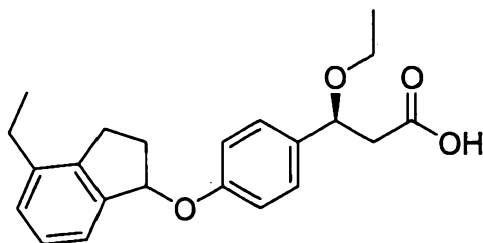
(43B) (3S)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸甲酯

將 (43A) 製造的 (3S)-3-{4-[(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸甲酯 (101 mg、0.274 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (44 mg，產率 44%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.12 (1H, dd, $J=4.7, 13.7$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J=6.7, 13.3$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J=4.3, 15.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=9.8, 16.0$ Hz), 3.37-3.49 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3$,

9.7 Hz), 5.75 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24-7.30 (4H, m), 7.37 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

< 實施例 44 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-乙基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-丙酸 (例示化合物編號: 1-187)



(44A) 4-乙基茚滿-1-酮

將 4-溴茚滿-1-酮 (600 mg, 2.84 mmol) 溶解於甲苯 (10 mL), 加入乙基硼酸 (105 mg, 8.52 mmol)、氧化銀(I) (274 mg, 7.10 mmol)、碳酸鉀 (196 mg, 8.52 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]鈀(II)二氯化物二氯甲烷錯合物 (46 mg, 0.0568 mmol), 氮氣氛圍下, 於 100°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後, 過濾反應液, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-80: 20, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (421 mg, 產率 92%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta$ 1.28 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.70-2.75 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

(44B) 4-乙基茚滿-1-醇

將 (44A) 合成的 4-乙基茚滿-1-酮 (160 mg, 0.998 mmol)

溶解於四氫呋喃 (5 mL) 並冷卻至 0℃。加入氫化硼鈉 (57 mg、1.50 mmol)，滴入甲醇 (2 mL)，於室溫攪拌 8 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (162 mg，產率 100%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.22 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.69 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 1.92-2.00 (1H, m), 2.46-2.54 (1H, m), 2.63 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.77 (1H, ddd, $J=6.3, 8.6, 14.9$ Hz), 3.04 (1H, ddd, $J=5.1, 8.6, 16.0$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J=6.2, 11.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.22 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

(44C) (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-乙基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (100 mg、0.446 mmol) 與 (44B) 合成的 4-乙基茚滿-1-醇 (109 mg、0.669 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (178 mg、0.680 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (309 μL 、0.680 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 4 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (93 mg，產率 56%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.23 (1H, ddd, $J=4.3, 9.0, 18.3$ Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.66 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.0, 15.2$ Hz), 2.85 (1H, m), 3.10 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 16.0$ Hz), 3.31-3.41 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H, dd, $J=5.1, 9.4$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=4.3, 6.7$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.23 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.26-7.32 (5H, m).

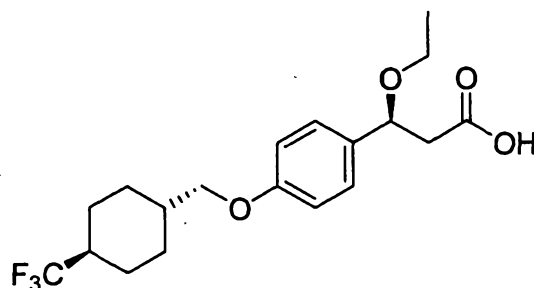
(44D) (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-丙酸

將 (44C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}-丙酸甲酯 (92 mg, 0.250 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與乙醇 (3 mL), 於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL), 於室溫攪拌 4 小時。於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-70: 30, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (80 mg, 產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.23 (1H, ddd, $J=5.5, 9.0, 18.0$ Hz), 2.53-2.60 (2H, m), 2.66 (2H, q, $J=7.9$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 2.86-2.92 (1H, m), 3.11 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 16.1$ Hz), 3.35-3.47 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz),

5.76 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.23 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.25-7.29 (5H, m).

< 實施例 45 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-174)



(45A) [反式-4-(三氟甲基)環己基]甲醇

將反式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸 (1.5 g、7.65 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)。將反應溶液冷卻至 0℃，加入氫化鋰鋁 (435 mg、11.5 mmol) 後，於室溫攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至 0℃，加入水 (0.4 mL)、5N 氫氧化鈉水溶液 (0.4 mL)、水 (1.2 mL) 後，過濾。濾液中加入乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑獲得呈無色油狀物質之粗生成物 (1.18 g)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.00 (2H, dq, $J=3.1, 12.5$ Hz), 1.28-1.38 (2H, m), 1.44-1.55 (1H, m), 1.90-2.02 (5H, m), 3.48 (2H, d, $J=6.3$ Hz).

(45B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基}苯基)丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (150 mg、0.669 mmol) 與 (45A) 製造的 [反

式-4-(三氟甲基)環己基]甲醇 (183 mg、1.00 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，於室溫加入三苯基膦 (350 mg、1.34 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (600 μ L、1.34 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 3 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-80 : 20, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (103 mg，產率 40%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.07-1.17 (2H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30-1.43 (2H, m), 1.74-1.86 (1H, m), 1.95-2.05 (5H, m), 2.56 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.30-3.39 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

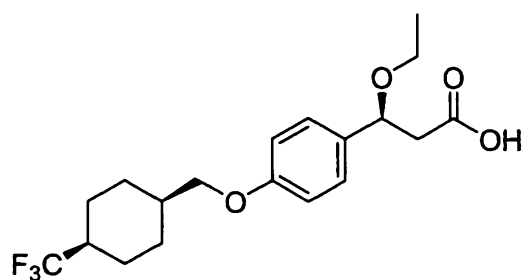
(45C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基}苯基)丙酸

將 (45B) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[反式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基}苯基)丙酸甲酯 (100 mg、0.257 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與甲醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其經分取薄層層析 (乙酸乙酯) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (40 mg，產率 41%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.07-1.18 (2H, m), 1.18 (3H,

t, $J=7.0$ Hz), 1.31-1.43 (2H, m), 1.74-1.86 (1H, m), 1.91-2.03 (5H, m), 2.62 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=9.8, 16.0$ Hz), 3.33-3.46 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 46 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[順式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-174)



(46A) [順式-4-(三氟甲基)環己基]甲醇

將順式-4-(三氟甲基)環己烷羧酸 (1.5 g、7.65 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)。將反應溶液冷卻至 0°C ，加入氫化鋰鋁 (435 mg、11.5 mmol) 後，於室溫攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至 0°C ，加入水 (0.4 mL)、5N 氫氧化鈉水溶液 (0.4 mL)、水 (1.2 mL) 後，過濾。於濾液中加入乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈無色油狀物質之粗生成物 (1.26 g)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.51-1.62 (4H, m), 1.65-1.73 (4H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 3.62 (2H, d, $J=7.4$ Hz).

(46B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[順式-4-(三氟甲基)環己基]甲

氧基 } 苯基) 丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (150 mg、0.669 mmol) 與 (46A) 製造的 [順式-4-(三氟甲基)環己基]甲醇 (183 mg、1.00 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，於室溫加入三苯基膦 (350 mg、1.34 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (600 μ L、1.34 mmol)，氮氣氛圍下，於 50 $^{\circ}$ C 攪拌 3 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-80 : 20, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (73 mg，產率 28%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.58-1.84 (8H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.56 (1H, dd, $J=5.1$, 15.3 Hz), 2.81 (1H, dd, $J=9.0$, 15.3 Hz), 3.31-3.39 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J=5.1$, 9.0 Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(46C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[順式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基 } 苯基) 丙酸

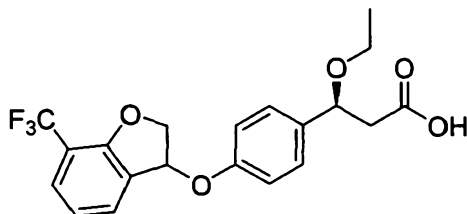
將 (46B) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[順式-4-(三氟甲基)環己基]甲氧基 } 苯基) 丙酸甲酯 (73 mg、0.188 mmol) 溶解於四氫呋喃 (3 mL) 與甲醇 (3 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL)，於室溫攪拌 4 小時。

於反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其經分取薄層層析 (乙酸乙酯)

純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（24 mg，產率 34%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.58-1.83 (8H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.62 (1H, dd, $J=3.9$, 15.6 Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.8$, 15.6 Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.91 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J=3.9$, 9.8 Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 47 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物編號: 1-170)



(47A) 2-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

將依據 European Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 2001, pp. 2911-2915.之記載製造的 2-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸（9.64 g、46.8 mmol）溶解於甲醇（100 mL），加入濃硫酸（8 mL），氮氣氛圍下，於 80℃ 加熱回流 15 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，於殘渣中加入水，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（5.80 g、產率 56%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, t,

$J=7.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 11.54 (1H, s).

(47B) 2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯

將(47A)製造的 2-羥基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(5.80 g、26.3 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(100 mL)，於室溫加入溴乙酸乙酯(5.28 g、31.6 mmol)與碳酸鉀(7.28 g、52.6 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1 小時。

將水加到反應液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-60 : 40, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(7.83 g、產率 97%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.34 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.66 (2H, s), 7.32 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(47C) 2-(羧基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸

將(47B)製造的 2-(2-乙氧基-2-側氧基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(4.83 g、15.8 mmol)溶解於甲醇(100 mL)，於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液(50 mL)，於 70°C 攪拌 4 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸，過濾析出的固體，獲得呈白色固體之標題目的化合物(2.96 g、產率 71%)。

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400\text{MHz})$: d 4.42 (2H, s), 7.30 (1H, t,

$J=7.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(47D) 7-(三氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基乙酸

於 (47C) 製造的 2-(羧基甲氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酸 (2.96 g、11.2 mmol) 中加入乙酸鈉 (1.38 g、16.8 mmol)、無水乙酸 (12 mL)、乙酸 (1.8 mL)，氮氣氛圍下，於 130 °C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-60 : 40, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (470 mg，產率 17%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{ MHz})$: d 2.40 (3H, s), 7.36 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s).

(47E) 7-(三氟甲基)-1-苯并呋喃-3-酮

將 (47D) 製造的 7-(三氟甲基)-1-苯并呋喃-3-基乙酸 (470 mg、1.92 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL)，於室溫加入 1N 鹽酸 (5 mL)，於 70 °C 攪拌 6 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入乙酸乙酯，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-60 : 40, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (197 mg，產率 51%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{ MHz})$: 4.77 (2H, s), 7.21 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(47F) 7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇

將 (47E) 製造的 7-(三氟甲基)-1-苯并呋喃-3-酮 (197 mg、0.975 mmol) 溶解於甲醇 (10 mL)，於室溫加入氫化硼鈉 (100 mg、2.64 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (151 mg，產率 76%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 4.59 (1H, dd, $J=2.7, 11.0$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=6.7, 11.0$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J=2.7, 6.7$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

(47G)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (166 mg、0.740 mmol) 與 (47F) 製造的 7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇 (151 mg、0.740 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，於室溫加入三苯基膦 (291 mg、1.11 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (500 μL 、1.11 mmol)，氮氣氛圍下，於 50°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (115 mg，產率 38%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.16 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=5.4, 15.6$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=8.8, 15.6$ Hz), 3.32-3.42 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=5.4, 8.8$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J=2.4, 10.7$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J=6.6, 10.7$ Hz), 5.91-5.93 (1H, m), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.8$ Hz).

(47H)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸

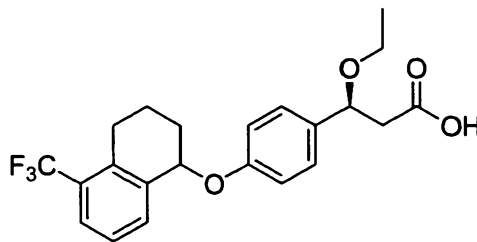
將 (47G) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸甲酯 (115 mg, 0.280 mmol) 溶解於甲醇 (5 mL), 於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL), 於室溫攪拌 3 小時。

於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-0: 100, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (97 mg, 產率 87%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.20 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.4, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.37-3.47 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.4, 9.3$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J=2.9, 10.7$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J=6.4, 10.7$ Hz), 5.92-5.94 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.3$ Hz).

MS(ESI)m/z: 395 (M-H)⁻.

< 實施例 48 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-159)



(48A) 4-[2-(三氟甲基)苯基]丁醛

將依據 Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry (1997), 102(2-3), 179-188.之記載製造的 4-[2-(三氟甲基)苯基]丁烷腈 (5.76 g、27.0 mmol) 溶解於二氯甲烷 (100 mL)，於 -78℃ 加入氫化二異丁基鋁二氯甲烷溶液 (1M、31.8 mL、31.8 mmol) 後，升溫至室溫並攪拌 1 小時。於反應溶液中加入 1N 鹽酸後，有機物以二氯甲烷提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-60: 40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (5.08 g、產率 87%)。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): d 1.94-2.00 (2H, m), 2.53 (2H, dt, J=1.5, 7.3 Hz), 2.82 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.31 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.80 (1H, t, J=1.5 Hz).

(48B) 4-[2-(三氟甲基)苯基]丁烷酸

將 (48A) 製造的 4-[2-(三氟甲基)苯基]丁醛 (5.08 g、23.5 mmol) 溶解於四氫呋喃/水/第三丁醇/2-甲基-2-丁烯

(3/1/3/0.5, v/v) 之混合溶劑 (80 mL)，加入磷酸二氫鈉·二水合物 (5.0 g)。於其中，於 0℃ 滴入將亞氯酸鈉 (4.0 g) 溶解於水 (10 mL) 的水溶液，於同溫度攪拌 1 小時。

於 0℃，將亞硫酸鈉水溶液加到反應液後，加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 純化，所得固體以己烷洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (4.14 g、產率 76%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.95-2.01 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(48C) 5-(三氟甲基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮

於 0℃，將氯磺酸 (2 mL) 加到 (48B) 製造的 4-[2-(三氟甲基)苯基]丁烷酸 (246 mg、1.06 mmol) 中，於同溫度攪拌 1 小時。

將反應液加到冰水中，停止反應。有機物以乙酸乙酯提取，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (160 mg，產率 70%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 2.16-2.21 (2H, m), 2.70 (2H, dd, $J=6.4, 6.8$ Hz), 3.14 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(48D) 5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇

將(48C)製造的 5-(三氟甲基)-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(160 mg、0.747 mmol) 溶解於甲醇(5 mL)，於 0℃ 加入氫化硼鈉(20 mg、0.53 mmol)，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應溶液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(149 mg，產率 93%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.78-1.93 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 4.82 (1H, dd, $J=4.9, 5.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(48E) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯(154 mg、0.689 mmol) 與 (48D) 製造的 5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-醇(149 mg、0.689 mmol) 溶解於四氫呋喃(5 mL)，於室溫加入三苯基膦(271 mg、1.03 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(470 μL 、1.03 mmol)，氮氣氛圍下，於 60℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(30 mg，產率 10%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.16 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.79-1.88 (1H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.12-2.19 (1H, m),

2.58 (1H, dd, $J=4.9, 15.6$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.08-3.14 (1H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=4.9, 9.3$ Hz), 5.38 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.28-7.31 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

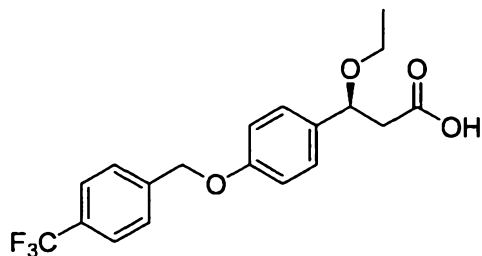
(48F) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]氧基}苯基)丙酸

將 (48E) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯 (30 mg, 0.071 mmol) 溶解於甲醇 (5 mL), 於室溫加入 1N 氫氧化鈉水溶液 (2 mL), 於室溫攪拌 3 小時。減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 1N 鹽酸, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑獲得呈固體之粗生成物。其以己烷洗淨, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (17 mg, 產率 59%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.22 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.81-1.87 (1H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.9, 15.7$ Hz), 2.83-2.91 (2H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.39-3.51 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 5.39 (1H, t, $J=4.4$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

$\text{MS}(\text{ESI}) m/z$: 407 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

< 實施例 49 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-48)



將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (1.50 g、6.69 mmol) 與 4-三氟甲基苄基醇 (1.65 g、9.37 mmol)、三苯基膦 (2.46 g、9.38 mmol) 溶解於四氫呋喃 (40 mL)，於室溫緩慢滴入偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (2.2 M、4.26 mL、9.37 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。

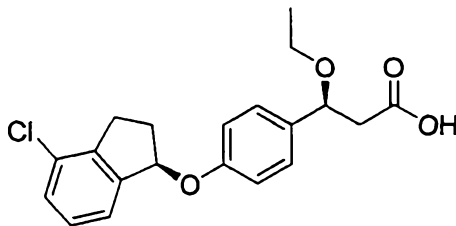
減壓餾除反應液之溶劑，所得殘渣通過矽膠墊 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20, v/v)，減壓餾除溶劑。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃 (25 mL) 與乙醇 (25 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (12 mL)，於室溫攪拌 5 小時。

於反應液中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-60：40, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (2.17 g、88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.4, 16.1$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=9.8, 16.1$ Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J=4.4, 9.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(ESI)m/z: 367 (M-H) $^-$.

< 實施例 50 > (3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-200)



(50A) (3S)-3-(4-苄基氧基苯基)-3-羥基丙酸甲酯

將三乙基胺 (21.2 g、210 mmol) 冷卻至 0℃，緩慢滴入甲酸 (11.3 g、245 mmol)。於室溫加入依據 WO 2004050632(A1)之記載製造的 3-[4-(苄基氧基)苯基]-3-側氧基丙酸甲酯 (18.3 g、64.4 mmol)，氮氣氛圍下，於 35℃ 攪拌 15 分鐘成為均一溶液。加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈎(II) (1.00 g、1.61 mmol)，氮氣氛圍下，於 35℃ 攪拌 2 小時。

將反應溶液減壓餾除，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 80：20-50：50, v/v) 純化，標題目的化合物黃色固體 (16.2 g、產率 90%)。

又，絕對立體配置依據 Journal of the American Chemical Society, 1991 年, vol. 113(11), p. 4092-4096.之方法決定。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.51 (1H, dd, $J=3.9, 16.4\text{ Hz}$), 2.58 (1H, dd, $J=9.4, 16.4\text{ Hz}$), 2.90 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 3.54 (3H, s), 4.88 (2H, s), 4.91 (1H, ddd, $J=3.1, 3.9, 9.4\text{ Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.14-7.26 (5H, m).

(50B) (1S)-1-(4-苄基氧基苯基)丙烷-1,3-二醇

使氫化鋰鋁 (3.67 g、96.7 mmol) 懸浮於四氫呋喃 (200 mL)，於 0℃ 緩慢滴入 (50A) 製造的 (3S)-3-(4-苄基氧基苯基)-3-羥基丙酸甲酯 (16.2 g、56.6 mmol) 之四氫呋喃溶液，氮氣氛圍下，於 0℃ 攪拌 1 小時。

於 0℃ 緩慢於反應液中加入水與 5N 氫氧化鈉水溶液。過濾反應液，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以己烷/二乙基醚/乙酸乙酯 (10/2/1, v/v/v) 洗淨後，自己烷/乙酸乙酯 (1/1, v/v) 再結晶，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (10.2 g、產率 70%)。

^1H NMR (CDCl₃, 500 MHz): d 1.92 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 4.93 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29-7.47 (7H, m).

(50C) (1S)-1-(4-苄基氧基苯基)-3-(三異丙基矽烷基氧基)丙烷-1-醇

將 (50B) 製造的 (1S)-1-(4-苄基氧基苯基)丙烷-1,3-二醇 (10.0 g、38.7 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (90 mL)，加入咪唑 (3.20 g、47.0 mmol)。將反應溶液冷卻至 0℃，加入氯化三異丙基矽烷基 (8.70 mL、40.7 mmol) 後，於室溫攪拌 3 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-80：20, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (15.5 g、產率 97%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.02-1.16 (21H, m), 1.87 (1H, m), 1.96 (1H, m), 3.87-3.98 (3H, m), 4.93 (1H, ddd, $J=2.5, 2.9, 8.6$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.30-7.44 (5H, m).

(50D) (3S)-3-(4-苄基氧基苯基)-3-乙氧基丙基氧基三異丙基矽烷

將 (50C) 製造的 (1S)-1-(4-苄基氧基苯基)-3-(三異丙基矽烷基氧基)丙烷-1-醇 (15.2 g、36.7 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (100 mL)，加入碘乙烷 (5.80 mL、72.5 mmol)。將反應溶液冷卻至 0°C ，加入氫化鈉 (63%、2.2 g、57.8 mmol) 後，於室溫攪拌 3 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，有機物以二乙基醚提取。有機層以水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-90 : 10, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (14.3 g、產率 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.01-1.09 (21H, m), 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.76 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.61 (1H, ddd, $J=5.5, 5.9, 10.2$ Hz), 3.82 (1H, ddd, $J=5.1, 7.8, 10.2$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29-7.46 (5H, m).

(50E) 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚

將 (50D) 製造的 (3S)-3-(4-苄基氧基苯基)-3-乙氧基丙

基氧基三異丙基矽烷 (14.1 g、31.9 mmol) 溶解於四氫呋喃 (120 mL)，於室溫加入雷尼鎳 (raney nickel) (W.R.Grace 公司製 2800) 懸浮液 (24 mL)，氫氣氛圍下，於室溫攪拌 14 小時。過濾反應液，減壓餾除溶劑後，所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-80：20, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (11.2 g、產率 100%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.01-1.07 (21H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.76 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 3.60 (1H, ddd, $J=5.5, 5.9, 9.8$ Hz), 3.81 (1H, ddd, $J=5.1, 7.8, 9.8$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz), 4.99 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(50F) (1S)-4-氯茛滿-1-醇

於甲酸 (1.35 mL、35.3 mmol) 與三乙基胺 (4.2 mL、30.3 mmol) 之混合物中加入依據 Journal of Medicinal Chemistry, 2003 年, vol. 46(3), pp. 399-408. 之記載製造的 4-氯茛滿-1-酮 (1.68 g、10.1 mmol) 之二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (314 mg、0.504 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-65：35, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.63 g、產率 96%)。

標題目的化合物之絕對立體配置 (S 配置) 變換為 a-甲氧基-a-(三氟甲基)苯基乙酸酯, 依據 Journal of the American Chemical Society, 1991 年, vol. 113(11), p. 4092-4096. 之方法確認。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz): d 1.76 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 1.93-2.02 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 5.29 (1H, dt, $J=6.3, 6.5$ Hz), 7.20 (1H, 類 t, $J=7.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.3$ Hz). (50G) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇

將 (50F) 製造的 (1S)-4-氯茛滿-1-醇 (1.63 g、9.67 mmol) 及 (50E) 製造的 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚 (2.84 g、8.05 mmol) 溶解於四氫呋喃 (40 mL), 於室溫加入三苯基膦 (2.54 g、9.67 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (4.4 mL、9.67 mmol), 氮氣氛圍下, 於 50°C 攪拌 8 小時。

冷卻至室溫後, 減壓餾除溶劑, 以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-65: 35, v/v) 粗純化, 獲得粗生成物。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃 (30 mL), 於 0°C 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (12.5 mL、12.5 mmol), 氮氣氛圍下, 於 40°C 攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 90: 10-60: 40, v/v) 純化, 獲得呈無色固體之標題目的化合物 (1.81 g、

產率 65%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.80-1.89 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 2.93-3.02 (1H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.30-3.47 (2H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 4.49 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=4.5, 6.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.22 (1H, 類 t, $J=8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31-7.35 (2H, m).

(50H) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸

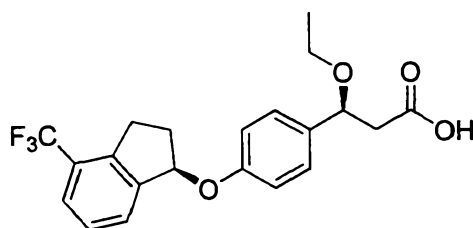
將 (50G) 製造的 (3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇 (1.50 g、4.32 mmol) 溶解於乙腈 (50 mL)，於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.8; 50 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (2,2,6,6-tetramethyl-piperidine-N-oxyl) (135 mg、0.865 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 2.44 g, 21.6 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (1.70 mL、0.865 mmol)，於 0℃ 攪拌 2 小時。於反應液中加入乙酸乙酯，以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-55：45, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.32 g、產率 85%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.5, 15.6$ Hz), 2.94-3.01 (1H, m),

3.14-3.21 (1H, m), 3.37-3.50 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.9$, 9.5 Hz), 5.78 (1H, dd, $J=4.1$, 6.6 Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, 類 t, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.34 (4H, m).

MS(FAB)m/z: 399 ($M+K$)⁺.

< 實施例 51 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-202)



(51A) (1S)-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇

於甲酸 (0.995 mL、26.2 mmol) 與三乙基胺 (3.10 mL、22.5 mmol) 之混合物中加入 4-(三氟甲基)茚滿-1-酮 (1.50 g、7.49 mmol) 之二氯甲烷 (4.0 mL) 溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (233 mg、0.375 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。

將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5-65: 35, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.49 g、產率 98%)。

標題目的化合物之絕對立體配置 (S 配置) 變換為 α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基乙酸酯，依據 Journal of the American Chemical Society, 1991 年, vol. 113(11), p. 4092-4096. 之方

法確認。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.78-1.79 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.95-2.05 (1H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 5.29 (1H, dt, $J=6.7, 6.7\text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).
(51B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{\[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將 (51A) 製造的 (1S)-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇 (1.48 g、7.33 mmol) 與實施例 50 (50E) 製造的 4-{\[(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚 (2.34 g、6.65 mmol) 溶解於四氫呋喃 (35 mL)，於室溫加入三苯基膦 (1.93 g、7.33 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (3.35 mL、7.33 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 10 小時。將反應液冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v) 粗純化，獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於四氫呋喃 (30 mL)，於 0℃ 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (10.0 mL、10.0 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 85：15-60：40, v/v) 純化，獲得標題目的化合物 (1.59 g、產率 63%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$),

1.81-1.90 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m),
2.59-2.69 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J=4.3, 6.7$ Hz), 3.06-3.16
(1H, m), 3.27-3.47 (3H, m), 3.75-3.86 (2H, m), 4.49 (1H, dd,
 $J=3.9, 9.0$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.7, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d,
 $J=8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38 (1H, t, $J=7.0$ Hz),
7.60 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

(51C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫
-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

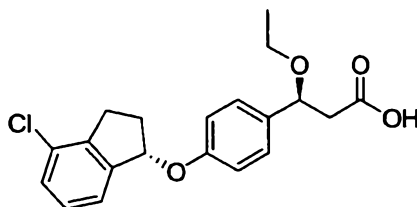
將 (51B) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲
基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇 (1.59 g、4.18
mmol) 溶解於乙腈 (50 mL)，於 0°C 依序加入磷酸緩衝液 (pH
6.8; 50 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (131 mg、0.836
mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 2.36 g, 20.9 mmol)、次亞氯
酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (1.65 mL、0.836 mmol)，於
0°C 攪拌 2.5 小時。將乙酸乙酯加到反應液中，以飽和硫代
硫酸鈉水溶液、1N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水
硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗
生成物以矽膠管柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 100: 0-95: 5, v/v)
純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.30 g、產率
79%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz),
2.22-2.31 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.1,$
15.8 Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.7, 15.8$ Hz), 3.07-3.17 (1H, m),
3.27-3.37 (1H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.1,$
9.7 Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.5, 6.9$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz),

7.30 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.38 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

MS(FAB) m/z : 433 ($M+K$)⁺.

< 實施例 52 > (3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-200)



(52A) (1R)-4-氯茚滿-1-醇

於甲酸 (0.240 mL、6.30 mmol) 與三乙基胺 (0.750 mL、5.40 mmol) 之混合物中加入依據 Journal of Medicinal Chemistry, 2003 年, vol. 46(3), p. 399-408. 之記載製造的 4-氯茚滿-1-酮 (300 mg、1.80 mmol) 之二氯甲烷 (1.0 mL) 溶液後, 於室溫加入氯[(1R,2R)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (55 mg、0.090 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 2 小時。減壓餾除反應液之溶劑, 所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5-65: 35, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (270 mg, 產率 89%)。

標題目的化合物之絕對立體配置 (R 配置) 變換為 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯, 依據 Journal of the American Chemical Society, 1991 年, vol. 113(11), p. 4092-4096. 之方法確認。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d1.76 (1H, d, $J=7.0$ Hz),

1.93-2.02 (1H, m), 2.48-2.59 (1H, m), 2.80-2.90 (1H, m),
3.07-3.16 (1H, m), 5.30 (1H, dt, J=6.2, 6.4 Hz), 7.21 (1H,
類 t, J=7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.32 (1H, d, J=7.3
Hz).

(52B) (3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}
苯基)-3-乙氧基丙酸甲酯

將 (52A) 製造的 (1R)-4-氯茚滿-1-醇 (169 mg、1.00
mmol) 與實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基
苯基)丙酸甲酯 (150 mg、0.669 mmol) 溶解於四氫呋喃 (4.0
mL), 於室溫加入三苯基磷 (260 mg、1.00 mmol) 與 40%
偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (0.450 mL、1.00 mmol), 氮氣
氛圍下, 於 50℃ 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後, 減壓餾除溶劑,
所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5-80: 20,
v/v) 純化, 獲得標題目的化合物 (176 mg, 產率 70%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d 1.16 (3H, t, J=7.1 Hz),
2.18-2.28 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J=5.0, 15.2 Hz), 2.55-2.66
(1H, m), 2.83 (1H, dd, J=9.0, 15.2 Hz), 2.92-3.02 (1H, m),
3.13-3.22 (1H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H,
dd, J=5.0, 9.0 Hz), 5.78 (1H, dd, J=4.3, 7.1 Hz), 6.97 (2H, d,
J=8.6 Hz), 7.21 (1H, 類 t, J=7.8 Hz), 7.25-7.35 (4H, m).

(52C) (3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}
苯基)-3-乙氧基丙酸

將 (52B) 製造的 (3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二氫-1H-茚
-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸甲酯 (174 mg、0.464 mmol)
溶解於四氫呋喃 (2.0 mL) 與甲醇 (2.0 mL), 於室溫加入

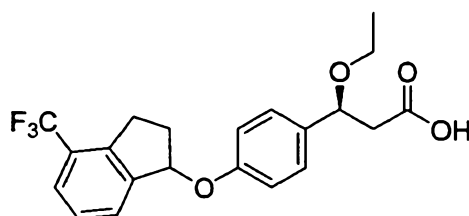
2N 氫氧化鈉水溶液 (0.700 mL、1.39 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。

將水加到反應液後，加入 2N 鹽酸 (0.700 mL、1.39 mmol)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-55：45, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (150 mg，產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.9, 16.1$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.6, 15.8$ Hz), 2.93-3.02 (1H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.1, 9.6$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=4.3, 6.7$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7.2, 8.0$ Hz), 7.26-7.35 (4H, m).

MS(FAB) m/z : 399 ($M+K$) $^+$.

< 實施例 53 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-202)



(53A) 4-(三氟甲基)茚滿-1-醇

將 4-(三氟甲基)茚滿-1-酮 (300 mg、1.50 mmol) 溶解於甲醇 (2.5 mL) 與四氫呋喃 (2.5 mL)，於 0°C 加入氫化硼鈉 (85 mg、2.25 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機

物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5-67：33, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（291 mg，產率 96%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.78-1.79 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 1.95-2.05 (1H, m), 2.62-2.51 (1H, m), 3.05-2.93 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 5.29 (1H, dt, $J=6.7, 6.7$ Hz), 7.37 (1H, 類 t, $J=7.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

(53B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯

將(53A)製造的4-(三氟甲基)茚滿-1-醇(200 mg、0.986 mmol)與實施例41(41C)製造的(3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯(150 mg、0.657 mmol)溶解於四氫呋喃(4.0 mL)，於室溫加入三苯基磷(260 mg、0.986 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(0.450 mL、0.986 mmol)，氮氣氛圍下，於50℃攪拌5小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 95：5-80：20, v/v）純化，獲得標題目的化合物（181 mg，產率 66%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.22-2.32 (1H, m), 2.59 (1H, dd, $J=4.7, 15.3$ Hz), 2.56-2.69 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.06-3.17 (1H, m), 3.27-3.46 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.73 (1H, dd, $J=4.7, 9.0$ Hz), 5.77 (1H, brt, $J=5.5$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.38 (1H, 類 t, $J=7.5$ Hz), 7.58-7.64 (2H, m).

(53C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸

將 (53B) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯 (181 mg、0.443 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2.0 mL) 與甲醇 (2.0 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.665 mL、1.33 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。

將水加到反應液後，加入 2N 鹽酸 (0.665 mL、1.33 mmol)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-55：45, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (135 mg，產率 77%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.22-2.31 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.0, 15.7$ Hz), 2.70-2.58 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=9.6, 15.7$ Hz), 3.07-3.17 (1H, m), 3.27-3.37 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.0, 9.6$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.9, 6.1$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38 (1H, 類 t, $J=7.6$ Hz), 7.63-7.58 (2H, m).

MS(FAB)m/z: 433 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.

依據上述實施例 1~53 之方法，製造以下所示實施例之化合物。

< 實施例 54-1 > 3-異丙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號：1-53)

MS(ESI)m/z: 327 (M-H)⁻.

< 實施例 54-2 > (3S)-3-(4-{[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-85)

MS(ESI)m/z: 401 (M-H)⁻.

< 實施例 54-3 > 3-(4-{[4-(二氟甲基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-104)

MS(ESI)m/z: 349 (M-H)⁻.

< 實施例 54-4 > (3S)-3-{4-[(2,3-二氟苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-108)

MS(ESI)m/z: 335 (M-H)⁻.

< 實施例 54-5 > 3-乙氧基-3-(4-{[(3R)-1-苯基哌啶-3-基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-146)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d 1.16 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26-1.36 (1H, m), 1.71-1.92 (3H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J=4.7, 15.6 Hz), 2.68 (1H, dd, J=9.8, 11.1 Hz), 2.76-2.87 (2H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.57 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.76 (1H, dd, J=3.1, 12.1 Hz), 3.85-3.96 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 6.84 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.90 (2H, d, J=9.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.23-7.27 (4H, m).

< 實施例 54-6 > 3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-1-苯基哌啶-3-基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-146)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.26-1.37 (1H, m), 1.71-1.92 (3H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J=4.3, 16.0 Hz), 2.69 (1H, dd, J=9.8, 11.8 Hz),

2.77-2.87 (2H, m), 3.34-3.46 (2H, m), 3.57 (1H, d, J=12.1 Hz), 3.76 (1H, dd, J=3.1, 12.1 Hz), 3.86-3.95 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=3.9, 9.4 Hz), 6.84 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.24-7.28 (4H, m).

< 實施例 54-7 > 3-乙氧基-3-{4-[(1-苯基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-147)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (1H, dd, J=4.3, 13.0 Hz), 1.58 (1H, dd, J=3.1, 12.7 Hz), 1.95-1.98 (3H, m), 2.64 (1H, dd, J=4.3, 16.0 Hz), 2.76 (2H, td, J=2.3, 12.5 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.7 Hz), 3.36-3.36 (2H, m), 3.74 (2H, d, J=12.1 Hz), 3.87 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J=4.3, 9.8 Hz), 6.85 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.29 (4H, m).

< 實施例 54-8 > 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-46)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.65 (1H, dd, J=3.9, 15.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.8, 16.0 Hz), 3.35-3.49 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=4.3, 9.8 Hz), 5.06 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=8.6 Hz).

< 實施例 54-9 > 3-(4-{[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-96)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.45 (1H, dd, J=4.3, 15.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J=9.3, 15.6 Hz),

3.37-3.46 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.22 (2H, s),
6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, t,
J=7.4 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz).

< 實施例 54-10 > 3-(4-{[4-氯-3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-101)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.64 (1H, dd, J=4.3, 15.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz),
3.33-3.42 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=4.7, 9.4 Hz), 5.04 (2H, s),
6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.2 Hz).

< 實施例 54-11 > 3-(4-{[3-氯-5-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-102)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.64 (1H, dd, J=3.9, 15.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz),
3.36-3.44 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=3.9, 9.3 Hz), 5.05 (2H, s),
6.95 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (2H, s), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.38 (1H, s).

< 實施例 54-12 > 3-乙氧基-3-{4-[(4-氟-1-萘基)甲氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-152)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J=4.3, 15.6 Hz), 2.87 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz),
3.35-3.46 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.43 (2H, s),
7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.8, 10.1 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J=5.4, 7.4 Hz), 7.60 (2H, t,

$J=4.5\text{ Hz}$), 8.04-8.06 (1H, m), 8.17 (1H, t, $J=4.7\text{ Hz}$).

< 實施例 54-13 > 3-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-103)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6\text{ Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6\text{ Hz}$), 3.34-3.44 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.4\text{ Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.53-7.55 (2H, m), 7.76 (1H, s).

< 實施例 54-14 > 3-{4-[(7-氯喹啉-4-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-161)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.73 (1H, dd, $J=5.1, 15.3\text{ Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=8.6, 15.2\text{ Hz}$), 3.45-3.52 (2H, m), 4.83 (1H, dd, $J=5.5, 9.0\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.49 (2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=2.0, 9.0\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$).

< 實施例 54-15 > (3S)-3-(4-{[3,4-雙(三氟甲基)苄基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-118)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J=4.3, 16.0\text{ Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.7\text{ Hz}$), 3.37-3.46 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.4\text{ Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s).

< 實施例 54-16 > (3S)-3-(4-{[3-氯-4-(三氟甲基)苄基]氧基}

苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-120)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.0, 15.6$ Hz), 3.35-3.43 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.7, 9.4$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

< 實施例 54-17 > (3S)-3-{4-[(3-氯-4-氟苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-122)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.3, 15.3$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.34-3.42 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.7, 9.4$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

< 實施例 54-18 > (3S)-3-{4-[(4-氯-3-氟苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-123)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.34-3.44 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

< 實施例 54-19 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[2,3,5-三氟苄基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-127)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz),

3.34-3.46 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.7, 9.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.95-7.00 (3H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.32-7.39 (1H, m).

< 實施例 54-20 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-130)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.37-3.45 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26-7.35 (4H, m).

< 實施例 54-21 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-氟-3-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-131)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.18 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.38-3.43 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.3$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=8.6, 10.8$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=7.1$ Hz).

< 實施例 54-22 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-183)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.18-2.26 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.87 (2H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.02-3.10 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.15

(1H, t, J=7.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.26-7.29 (3H, m).

< 實施例 54-23 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(6-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-184)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.16-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J=3.9, 16.1 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.8, 16.0 Hz), 2.86-2.92 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 5.72 (1H, dd, J=4.3, 6.6 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.24-7.29 (3H, m).

< 實施例 54-24 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-192)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.3, 15.1 Hz), 2.85-2.94 (2H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 3.34-3.48 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.70 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.71 (1H, dd, J=3.6, 6.7 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=8.2 Hz).

< 實施例 54-25 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(6-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-193)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.17-2.25 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J=3.9, 15.6 Hz), 2.84-2.90 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz),

3.03-3.11 (1H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.70 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 5.72 (1H, dd, J=4.7, 6.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J=2.8, 8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.01 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, m).

< 實施例 54-26 > (3S)-3-{4-[(4-氯-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸(例示化合物編號:1-195)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.23-2.30 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.7, 15.7 Hz), 2.87 (1H, dd, J=9.0, 15.6 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J=4.6, 9.3 Hz), 5.74 (1H, dd, J=3.9, 6.6 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.26-7.29 (3H, m).

< 實施例 54-27 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(5-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}丙酸(例示化合物編號:1-185)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.17-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.50-2.58 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.3, 15.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.7 Hz), 2.86-2.92 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.7 Hz), 5.72 (1H, dd, J=3.9, 6.6 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8 Hz).

< 實施例 54-28 > 3-[4-(2,4-二氯-3,5-二甲基苯氧基)苯基]-3-丙氧基丙酸(例示化合物編號:1-33)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz),

1.54-1.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 15.7$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.8, 15.7$ Hz), 3.26-3.40 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS(FAB)m/z: 419 (M+Na)⁺.

< 實施例 54-29 > (3S)-3-{4-[(5-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-197)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.0, 15.7$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.5, 15.7$ Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.0, 9.5$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=3.9, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=1.6, 8.3$ Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

MS(FAB)m/z: 399 (M+K)⁺.

< 實施例 54-30 > (3S)-3-{4-[(6-氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-198)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.8, 15.6$ Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=4.7, 6.7$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS(FAB)m/z: 399 (M+K)⁺.

< 實施例 54-31 > (3S)-3-{4-[(4,6-二氯-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-201)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.19-2.29 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.0, 15.8$ Hz), 2.58-2.69 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 15.8$ Hz), 2.88-2.97 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.0, 9.4$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=4.9, 6.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

$\text{MS}(\text{FAB})m/z$: 417 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

< 實施例 54-32 > 3-乙氧基-3-{4-[(4-氟聯苯基-2-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-20)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J=4.0, 15.8$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.4, 15.8$ Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.0, 9.4$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J=2.5, 10.0$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 7.48-7.53 (2H, m).

$\text{MS}(\text{FAB})m/z$: 403 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

< 實施例 54-33 > 3-乙氧基-3-(4-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-141)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.2, 15.7$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.3, 15.7$ Hz), 3.47-3.35 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.2, 9.3$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.80 (1H, s).

MS(FAB)m/z: 370 (M+H)⁺.

< 實施例 54-34 > 3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-2-呋喃基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-168)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.63 (1H, dd, J=4.0, 15.7 Hz), 2.84 (1H, dd, J=9.6, 15.7 Hz), 3.35-3.49 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=4.0, 9.6 Hz), 5.04 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.0 Hz).

MS(FAB)m/z: 397 (M+K)⁺.

< 實施例 54-35 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(1R)-1,2,3,4-四氫萘-1-基氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-158)

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): d1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=3.9, 15.6 Hz), 2.73-2.82 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=9.8, 15.6 Hz), 2.87-2.95 (1H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 5.38 (1H, dd, J=4.1, 4.1 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=1.5, 7.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J=1.0, 7.3 Hz).

MS(FAB)m/z: 379 (M+K)⁺.

< 實施例 54-36 > 3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]甲氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-167)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): d1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.63 (1H, dd, J=4.1, 15.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J=9.5, 15.9 Hz), 3.35-3.48 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=4.1, 9.5 Hz), 5.39 (2H, s),

7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J=0.8 Hz).

MS(FAB)m/z: 414 (M+K)⁺

< 實施例 54-37 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-202)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21-2.31 (1H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=9.8, 15.7 Hz), 2.94-3.04 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=3.9, 9.8 Hz), 5.78 (1H, dd, J=4.7, 6.6 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.67 (1H, s).

MS(FAB)m/z: 417 (M+Na)⁺.

< 實施例 54-38 > (3S)-3-乙氧基-3-{4-[(4-氟-2,3-二氫-1H-茛-1-基)氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-181)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.21-2.31 (1H, m), 2.56-2.66 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.0, 15.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J=9.7, 15.9 Hz), 2.91-3.02 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=4.0, 9.7 Hz), 5.77 (1H, dd, J=4.7, 6.3 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.33 (2H, m).

MS(FAB)m/z: 367 (M+Na)⁺.

< 實施例 54-39 > (3S)-3-(4-{[(2S)-4,6-二氫-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-201)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz),

2.19-2.29 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.0, 15.8 Hz), 2.58-2.69 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=9.4, 15.8 Hz), 2.88-2.97 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.0, 9.4 Hz), 5.74 (1H, dd, J=4.9, 6.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz).

MS(FAB)m/z: 433 (M+K)⁺.

< 實施例 54-40 > (3S)-3-{4-[(4,6-二氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-182)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.20-2.31 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J=4.1, 15.9 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J=9.5, 15.9 Hz), 2.86-2.96 (1H, m), 3.07-3.17 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.1, 9.5 Hz), 5.73 (1H, dd, J=5.0, 6.2 Hz), 6.78 (1H, dt, J=2.0, 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz).

MS(FAB)m/z: 401 (M+K)⁺.

< 實施例 54-41 > 3-乙氧基-3-{4-[(6-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-145)

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.63 (1H, dd, J=4.3, 16.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J=9.4, 16.0 Hz), 3.33-3.47 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.68 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.09 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.4, 8.2 Hz).

< 實施例 54-42 > 3-{4-[(3-{[1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-基]氧基}苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-148)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.57-1.88 (4H, m), 2.65 (1H, dd, $J=5.5, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=8.6, 15.6$ Hz), 3.26-3.42 (4H, m), 3.53-3.67 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.66 (1H, dd, $J=5.5, 8.6$ Hz), 5.07 (2H, s), 6.84-6.99 (5H, m), 7.23-7.31 (3H, m).

● < 實施例 54-43 > 3-[6-(3,4-二氯苄基氧基)吡啶-3-基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 2-15)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=5.4, 15.6$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.40 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J=5.4, 9.3$ Hz), 5.33 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.10 (1H, s).

● < 實施例 54-44 > 3-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基甲氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-164)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.4, 16.0$ Hz), 3.33-3.46 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.04 (1H, m).

< 實施例 54-45 > 3-乙氧基-3-{4-[(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基]苯基}丙酸 (例示化合物編號: 1-165)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.63 (1H, dd, $J=4.3$, 15.6 Hz), 2.84 (1H, dd, $J=9.4$, 15.6 Hz), 3.33-3.46 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=4.3$, 9.4 Hz), 5.20 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J=7.8$, 7.8 Hz), 8.01 (2H, d, $J=7.8$ Hz).

< 實施例 54-46 > 3-[4-(3,4-二氯苄基氧基)苯基]-3-(2,2-二氟乙氧基)丙酸 (例示化合物編號: 1-77)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 2.66 (1H, dd, $J=4.7$, 16.0 Hz), 2.90 (1H, dd, $J=9.0$, 16.0 Hz), 3.52 (2H, dt, $J=4.3$, 14.1 Hz), 4.79 (1H, dd, $J=4.7$, 9.0 Hz), 5.02 (2H, s), 5.82 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

< 實施例 54-47 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]胺基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-227)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.18 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.95 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J=3.9$, 16.0 Hz), 2.63 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=9.8$, 16.0 Hz), 3.03 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.62 (1H, dd, $J=3.9$, 9.8 Hz), 5.01 (1H, dd, $J=6.9$, 7.1 Hz), 6.68 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

< 實施例 54-48 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-甲基-4-(三

氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物
編號：1-215)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.24 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.05 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=4.7, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40 (2H, m).

< 實施例 54-49 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R,3R)-3-甲基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物編號：1-216)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.33 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.33 (1H, ddd, $J=7.4, 8.2, 12.9$ Hz), 2.48 (1H, ddd, $J=1.6, 7.0, 12.9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 3.73 (1H, m), 4.72 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J=7.0, 7.4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.2, 8.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

< 實施例 54-50 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R,3S)-3-甲基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物編號：1-216)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.41 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.07 (1H, ddd, $J=1.2, 1.8, 14.1$ Hz), 2.61 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.4,$

15.6 Hz), 3.36-3.51 (2H, m), 3.63 (1H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.61 (1H, dd, J=1.2, 6.3 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.2 Hz).

< 實施例 54-51 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-甲基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-217)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.19 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.22 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J=4.3, 15.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz), 3.13 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.33-3.51 (2H, m), 4.70 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.69 (1H, dd, J=3.9, 6.3 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz).

< 實施例 54-52 > (3S)-3-(4-{[(1R)-5-氯-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-218)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.25 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J=4.3, 15.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz), 3.17 (1H, m), 3.30-3.48 (3H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.4 Hz), 5.68 (1H, dd, J=4.3, 6.3 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.2 Hz).

< 實施例 54-53 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-219)

號：1-222)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.25 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=4.3$, 15.6 Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4$, 15.6 Hz), 2.98 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3$, 9.4 Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.7$, 6.6 Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.50-7.52 (2H, m), 7.56 (1H, m).

< 實施例 54-54 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-7-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-207)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.36 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 4.68 (1H, m), 5.75 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=5.5$ Hz).

< 實施例 54-55 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-223)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.33 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.59 (1H, dd, $J=4.7$, 15.2 Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.0$, 15.2 Hz), 3.13 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 4.72 (1H, dd, $J=4.7$, 9.0 Hz), 5.76 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

< 實施例 54-56 > (3S)-3-(4-{[(1R)-6-氯-4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-224)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.22 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.80 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 16.0$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.8, 15.6$ Hz), 3.00 (1H, ddd, $J=5.5, 9.0, 16.0$ Hz), 3.36-3.50 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.8$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 54-57 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-225)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.21 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.26 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.37-3.51 (2H, m), 4.69 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=3.5, 7.0$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=8.2, 10.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

< 實施例 54-58 > (3S)-3-(4-{[(1R)-5-氯-4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-226)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.25

(1H, m), 2.33 (3H, s), 2.58 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J=3.9, 15.6 Hz), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz), 2.89 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.36-3.51 (2H, m), 4.69 (1H, dd, J=3.9, 9.4 Hz), 5.72 (1H, dd, J=3.9, 6.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.29 (3H, m).

< 實施例 54-59 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-乙基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-209)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.24 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.62-2.69 (3H, m), 2.85 (1H, dd, J=9.4, 15.6 Hz), 3.48-3.36 (2H, m), 4.62 (1H, dd, J=2.8, 11.0 Hz), 4.72-4.67 (2H, m), 5.90 (1H, dd, J=2.4, 6.3 Hz), 6.90 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6 Hz).

< 實施例 54-60 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-羥基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-219)

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.64 (1H, brs), 2.21-2.29 (1H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=9.0, 15.7 Hz), 2.97-3.04 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=4.3, 9.0 Hz), 5.69 (1H, dd, J=4.7, 6.7 Hz), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz).

< 實施例 54-61 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1S,2S)-2-氟-4-(三

氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物
編號: 1-220)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J=4.7, 15.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=9.0, 15.6$ Hz), 3.37-3.47 (3H, m), 3.70 (1H, ddd, $J_{\text{H,F}}=19.6$ Hz, $J=6.7, 19.6$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 2.85 (1H, dtd, $J_{\text{H,F}}=51.2$ Hz, $J=3.1, 5.9$ Hz), 5.80 (1H, dd, $J_{\text{H,F}}=16.4$ Hz, $J=2.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=7.6, 7.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

< 實施例 54-62 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物編號: 1-221)

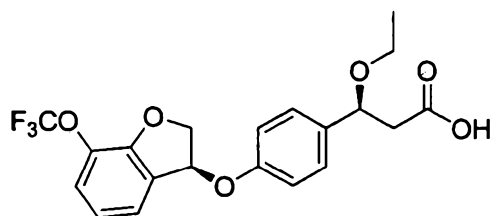
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.19-2.28 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 2.97-3.07 (1H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.70 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=5.0, 7.0$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

MS(ESI) m/z : 423 (M-H) $^+$.

< 實施例 54-63 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸(例示化合物編號: 1-202)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.22-2.30 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=4.3, 16.0$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 16.0$ Hz), 3.07-3.15 (1H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.9, 9.4$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.3, 7.0$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

< 實施例 55 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號: 1-208)



(55A) [2-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酸

將 2-(三氟甲氧基)苯酚 (1.00 g、5.61 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (5 mL)，於 0°C 加入氫化鈉 (63%、320 mg、8.40 mmol)，氮氣氛圍下，攪拌 10 分鐘。於室溫加入溴乙酸 (0.95 g、6.84 mmol) 與氫化鈉 (63%、425 mg、11.2 mmol) 之二甲基甲醯胺 (5 mL) 懸濁溶液，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 6 小時。

於反應液中加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。其以矽膠管柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 95: 5-84: 16, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (1.16 g、

產率 88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 4.73 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=1.2, 8.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, m), 7.24-7.31 (2H, m).

(55B) 7-(三氟甲氧基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 (55A) 製造的 [2-(三氟甲氧基)苯氧基]乙酸 (200 mg、0.847 mmol) 溶解於二氯甲烷 (5 mL)，於室溫加入氯化草酸 (0.11 mL、1.26 mmol) 與二甲基甲醯胺 (1 滴)，氮氣氛圍下，攪拌 2 小時。

減壓餾除溶劑後，將所得殘渣溶解於二氯甲烷 (5 mL)，於 0℃ 加入氯化鋁 (340 mg、2.55 mmol)，於室溫攪拌 3 小時。

將反應液加到冰水中使反應終止，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 95：5-90：10, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (7 mg，產率 4%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 4.77 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$).

(55C) (3R)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇

於甲酸 (0.20 mL、5.3 mmol) 與三乙基胺 (450 mg、4.45 mmol) 之混合物中加入 (55B) 製造的 7-(三氟甲氧基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (160 mg、0.734 mmol) 後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲

苯)鈎(II) (22.0 mg、0.0350 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 40 分鐘。

反應液直接以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=100:0-50:50, v/v)純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物(160 mg, 產率 99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 2.11 (1H, br), 4.55 (1H, dd, $J=2.9, 10.7$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J=6.8, 10.7$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J=2.9, 6.8$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=7.3, 8.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

(55D) {[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基}(三異丙基)矽烷

將(55C)製造的(3R)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(155 mg、0.704 mmol)與實施例 50(50E)製造的4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚(207 mg、0.587 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL), 於室溫加入三苯基磷(185 mg、0.705 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(0.32 mL、0.704 mmol), 氮氣氛圍下, 於 50 °C 攪拌 3 小時。

減壓餾除溶劑, 以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=100:0-90:10, v/v)純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(110 mg, 產率 34%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.05-1.09 (21H, m), 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.78 (1H, m), 2.00 (1H, m), 3.27-3.43 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J=5.1, 8.2$ Hz),

4.73 (1H, dd, J=3.1, 10.9 Hz), 4.79 (1H, dd, J=6.6, 10.9 Hz), 5.94 (1H, dd, J=3.1, 6.6 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J=7.4, 8.2 Hz), 7.23 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.4 Hz).

(55E)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將 (55D) 製造的 {[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基} (三異丙基)矽烷 (110 mg, 0.198 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL), 於 0℃ 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (0.40 mL, 0.40 mmol), 氮氣氛圍下, 於 50℃ 攪拌 6 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-60: 40, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (60.0 mg, 產率 76%)。

¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): d 1.19 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.84 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.80 (1H, br), 3.31-3.44 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J=3.9, 9.3 Hz), 4.72 (1H, dd, J=2.9, 10.7 Hz), 4.81 (1H, dd, J=6.3, 10.7 Hz), 5.95 (1H, dd, J=2.9, 6.3 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.24 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J=7.3 Hz).

(55F)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫

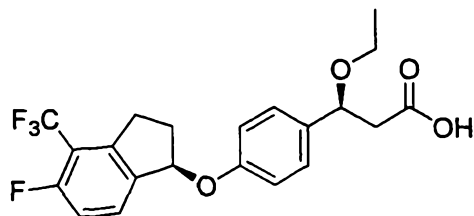
-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸

將 (55E) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇 (60.0 mg、0.151 mmol) 溶解於乙腈 (2 mL)，於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.9; 2 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (8.0 mg、0.051 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 80 mg, 0.71 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.06 mL)，於 10℃ 攪拌 3 小時。

於 0℃，於反應液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液作成 pH8-9 後，加入亞硫酸鈉水溶液。以 1N 鹽酸作成 pH3-4 後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (46 mg，產率 74%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.0, 15.6$ Hz), 3.35-3.48 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.0$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J=3.1, 10.9$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J=6.3, 10.9$ Hz), 5.95 (1H, dd, $J=3.1, 6.3$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=7.4, 8.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

< 實施例 56 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-210)



(56A) 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙酸

將二乙基膦酸基乙酸乙酯 (4.71 g、21.0 mmol) 溶解於四氫呋喃 (20 mL)，於 0℃ 加入氫化鈉 (63%、0.75 g、19.7 mmol)，氮氣氛圍下，攪拌 30 分鐘。於 0℃ 加入 3-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛 (2.88 g、15.0 mmol) 之四氫呋喃 (3 mL) 溶液，氮氣氛圍下，攪拌 30 分鐘。

加入飽和氯化銨水溶液，有機物以二乙基醚提取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。

將所得淡黃色之油狀物質溶解於乙醇 (20 mL)，於室溫加入 25% 氫氧化鈉 (2 g)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。反應液以賽利特過濾，減壓餾除溶劑。

將所得淡黃色油狀物質溶解於甲醇 (15 mL) 與四氫呋喃 (5 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (15 mL)，於室溫攪拌 10 小時。

加入 2N 鹽酸，減壓下餾除溶劑後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以己烷：乙酸乙酯 = 95:5, v/v 洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (2.21 g、產率 62%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 2.65-2.77 (2\text{H}, \text{m}), 3.13-3.26$

(2H, m), 7.04-7.23 (2H, m), 7.47 (1H, m).

(56B) 5-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮

於(56A)製造的 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙酸(1.00 g、4.23 mmol)中，於 0℃ 滴入氯磺酸(5 mL)，於 45℃ 攪拌 6 小時。

將反應液加到冰水中使反應終止，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 95：5-80：20, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(740 mg，產率 80%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.74-2.78 (2H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.95 (1H, m).

(56C) (1S)-5-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇

將甲酸(1.00 mL、26.5 mmol)與三乙基胺(2.35 g、23.2 mmol)之混合物加到(56B)製造的 5-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮(740 mg、3.39 mmol)後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II)(70.0 mg、0.113 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 4 小時。

反應液直接以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(710 mg，產率 95%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): 1.83 (1H, br), 1.99 (1H, m), 2.53 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.31 (1H, m), 5.22 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.53 (1H, m).

(56D) {[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基}(三異丙基)矽烷

將 (56C) 製造的 (1S)-5-氟-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇 (519 mg、2.36 mmol) 與實施例 50 (50E) 製造的 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚 (650 mg、1.84 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (655 mg、2.50 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (1.13 mL、2.49 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1.5 小時。

減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-90：10, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (850 mg，產率 83%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.05-1.09 (21H, m), 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.78 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.48 (1H, dd, $J=4.6, 8.6$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, m).

(56E) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將 (56D) 製造的 {[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟

-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基}(三異丙基)矽烷 (850 mg、1.53 mmol) 溶解於四氫呋喃 (6 mL)，於 0℃ 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (2.00 mL、2.00 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 3 小時。

將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (570 mg，產率 94%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 40\text{MHz})$: d 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.84 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 4.47 (1H, dd, $J=3.9, 9.3$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.54 (1H, m).

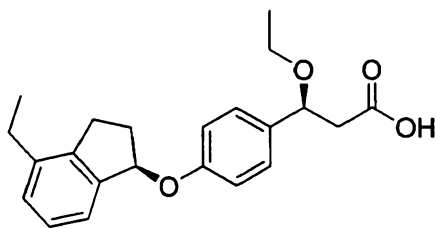
(56F) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

將 (56E) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇 (570 mg、1.43 mmol) 溶解於乙腈 (6 mL)，於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.9; 6 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (23 mg、0.15 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 390 mg, 3.45 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.55 mL)，於 10℃ 攪拌 1.5 小時。

於 0℃，於反應液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液作成 pH8-9 後，加入亞硫酸鈉水溶液。以 1N 鹽酸作成 pH3-4 後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50，v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（410 mg，產率 70%）。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.20 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.28 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.4, 15.6$ Hz), 3.14 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=8.6, 10.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=4.3, 8.6$ Hz).

< 實施例 57 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸（例示化合物編號：1-187）



(57A) 4-乙基茚滿酮

將 4-溴-1-茚滿酮（600 mg、2.84 mmol）溶解於甲苯（10 mL），加入硼酸乙酯（105 mg、8.52 mmol）、氧化銀（I）（274 mg、7.10 mmol）、碳酸鉀（196 mg、8.52 mmol）、[1,1'-雙（二苯基膦）二茂鐵]鈾（II）二氯化物二氯甲烷錯合物（46 mg、0.0568 mmol），氮氣氛圍下，於 100℃ 加熱回流 4 小時。

冷卻至室溫後，過濾反應液，餾除溶劑而獲得組成生物。所得組成生物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100:0-80:20, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題化合物（421 mg，產率 92 %）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.28 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.70-2.75 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

（57B）(1S)-4-乙基茛滿-1-醇

於甲酸（0.20 mL、5.11 mmol）與三乙基胺（0.61 mL、4.38 mmol）之混合物中加入（57A）製造的 4-乙基茛滿-1-酮（234 mg、1.46 mmol）之二氯甲烷（6.0 mL）溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II)（45 mg、0.073 mmol），氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100:0-90:10, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物（232 mg，產率 98 %）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.22 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.71 (1H, brs), 1.92-2.00 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.62 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 2.78 (1H, ddd, $J=6.6, 8.2, 15.2$ Hz), 3.03 (1H, ddd, $J=4.7, 8.6, 16.0$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J=6.2, 11.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.2$ Hz).

(57C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將(57B)製造的(1S)-4-乙基茛滿-1-醇(193 mg、1.19 mmol)與實施例50(50E)製造的4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚(350 mg、0.99 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)，於室溫加入三苯基膦(337 mg、1.29 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(0.59 mL、1.29 mmol)，氮氣氛圍下，於50℃攪拌8小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-95 : 5, v/v)粗純化，獲得粗生成物。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃(30 mL)，於0℃加入1.0 M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液(0.98 mL、0.98 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌2小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(220 mg，產率 65 %)。

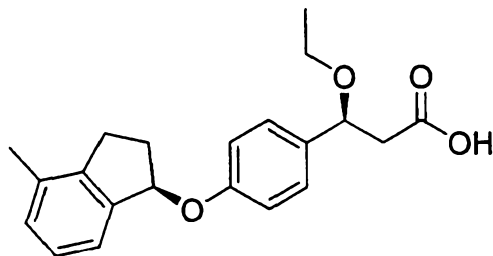
^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.19 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.65 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 2.85 (1H, m), 3.10 (1H, ddd, $J=5.4, 8.6, 14.0$ Hz), 3.30-3.46 (2H, m), 3.80 (2H, dd, $J=3.5, 7.8$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J=3.9, 9.0$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=4.3, 7.0$ Hz), 6.69 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.21-7.30 (4H, m).

(57D) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

將(57C)製造的(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇(220 mg、0.65 mmol)溶解於乙腈(25 mL)，於0℃依序加入磷酸緩衝液(pH 6.8; 25 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基(10 mg、0.065 mmol)、亞氯酸鈉(含有80%; 118 mg, 1.30 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液(有效氯濃度5%)(0.13 mL、0.065 mmol)，於室溫攪拌2小時。於反應液加入乙酸乙酯，以1N鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-80：20, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(218 mg, 產率95%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.18-2.26 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.62-2.67 (3H, m), 2.86 (1H, dd, $J=9.4, 15.7$ Hz), 2.87-2.92 (1H, m), 3.10 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 14.4$ Hz), 3.35-3.49 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=3.9, 6.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz), 7.26-7.29 (3H, m).

<實施例 58> (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-183)



(58A) (1S)-4-甲基茚滿-1-醇

於甲酸 (0.91 mL、23.9 mmol) 與三乙基胺 (0.29 mL、21.0 mmol) 之混合物中，加入 4-甲基茚滿-1-酮 (1.00 g、6.84 mmol) 之二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液後，於室溫加入氯 [(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺] (均三甲苯) 鈦 (II) (128 mg、0.210 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 100 : 0.75 : 25, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (0.94 g、產率 93%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.68 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.92-2.00 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.45-2.54 (1H, m), 2.74 (1H, ddd, $J=6.2, 8.2, 14.8\text{ Hz}$), 2.99 (1H, ddd, $J=5.1, 8.6, 13.7\text{ Hz}$), 5.26 (1H, dd, $J=7.0, 12.1\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=7.4, 7.4\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$).

(58B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將 (58A) 製造的 (1S)-4-甲基茚滿-1-醇 (252 mg、1.70 mmol) 與實施例 50 (50E) 製造的 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚 (500 mg、1.42 mmol) 溶解

於四氫呋喃 (50 mL)，於室溫加入三苯基膦 (484 mg、1.85 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (0.84 mL、1.85 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 8 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-95：5, v/v) 粗純化，獲得粗生成物。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃 (30 mL)，於 0℃ 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (1.3 mL、1.30 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-75：25, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (228 mg，產率 49 %)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.53-2.61 (1H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.06 (1H, ddd, $J=5.4, 8.6, 14.5$ Hz), 3.30-3.46 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=3.9, 9.0$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=3.9, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.24-7.28 (3H, m).

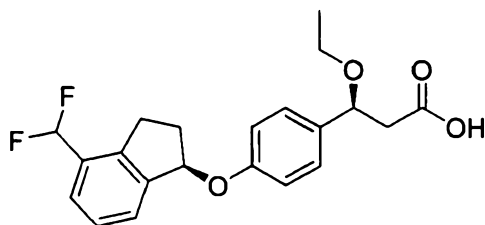
(58C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

將 (58B) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇 (228 mg、0.70 mmol) 溶解於乙腈 (25 mL)，於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.8;

25 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (11 mg、0.070 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 127 mg, 1.40 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.14 mL、0.07 mmol), 於室溫攪拌 2 小時。於反應液中加入乙酸乙酯, 以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-65: 35, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (155 mg, 產率 65%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): d 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.52-2.61 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=4.3, 15.6$ Hz), 2.81-2.89 (2H, m), 3.06 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 14.5$ Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=3.9, 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.26-7.28 (3H, m).

< 實施例 59 > (3S)-3-(4-{[(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號: 1-211)



(59A) (1S)-4-溴茚滿-1-醇

於甲酸 (1.20 mL、31.5 mmol) 與三乙基胺 (3.76 mL、27.0 mmol) 之混合物中加入 4-溴茚滿-1-酮 (1.90 g、9.00 mmol) 之二氯甲烷 (6.0 mL) 溶液後, 於室溫加入氯

[(1S,2S)-N-(p-甲 苯 磺 醯 基)-1,2-二 苯 基 乙 烷 二 胺](均 三 甲 苯) 鈎(II) (168 mg、0.270 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 2 小時。將水加到反應液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5-65: 35, v/v)純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物(1.90 g、產率 99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 1.77 (1\text{H}, \text{d}, J=7.4 \text{ Hz}),$

1.93-2.01 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.83 (1H, dt, $J=8.2, 16.4 \text{ Hz}$), 3.08 (1H, ddd, $J=4.3, 8.6, 16.5 \text{ Hz}$), 5.32 (1H, dd, $J=7.0, 12.5 \text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.8, 7.8 \text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=7.4 \text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.8 \text{ Hz}$).

(59B) (1S)-1-(烯丙基氧基)-4-溴茛滿

將(59A)製造的(1S)-4-溴茛滿-1-醇(1.82 g、8.54 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)並於冷卻至 0℃時, 加入氫化鈉(358 mg、9.40 mmol), 攪拌 1 小時。於其中滴入溴化烯丙基(0.82 mL、9.40 mmol), 於室溫攪拌 5 小時。

將水加到反應液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-90: 10, v/v)純化, 獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(2.16 g、產率 100%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}): \delta 2.05-2.14 (1\text{H}, \text{m}), 2.33-2.41 (1\text{H}, \text{m}), 2.83 (1\text{H}, \text{ddd}, J=5.5, 8.6, 16.4 \text{ Hz}), 3.09 (1\text{H}, \text{ddd}, J=5.9, 8.6, 16.8 \text{ Hz}), 4.04-4.13 (2\text{H}, \text{m}), 5.04 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.3,$

6.6 Hz), 5.20 (1H, dd, $J=1.6, 10.2$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J=1.6, 17.2$ Hz), 5.91-6.01 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.7, 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

(59C) (1S)-1-(烯丙基氧基)茛滿-4-甲醛

將 (59B) 製造的 (1S)-1-(烯丙基氧基)-4-溴茛滿 (2.16 g、8.53 mmol) 溶解於四氫呋喃 (30 mL) 並於冷卻至 -78°C 時，將 *n*-丁基鋰 (1.55 M、10.2 mmol、7.13 mL) 滴入，氮氣流下攪拌 1 小時。於其中，滴入 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1.07 mL、12.8 mmol)，攪拌 2 小時。

升溫至室溫後，將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-60：40, v/v) 純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (0.89 g、產率 52%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.12-2.20 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 3.20 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 14.1$ Hz), 3.46 (1H, ddd, $J=5.5, 8.6, 14.1$ Hz), 4.07-4.17 (2H, m), 5.01 (1H, dd, $J=4.7, 7.1$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J=1.9, 10.5$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J=1.5, 17.2$ Hz), 5.93-6.03 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 10.2 (1H, s).

(59D) (1S)-1-(烯丙基氧基)-4-(二氟甲基)茛滿

將 (59C) 製造的 (1S)-1-(烯丙基氧基)茛滿-4-甲醛 (0.89 g、4.40 mmol) 與雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫 (1.38 mL、7.48 mmol) 溶解於二氯甲烷 (30 mL) 時，將乙醇 (0.88 mmol、0.051 mL) 滴入，於室溫攪拌 5 小時。

將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-90 : 10, v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物（0.66 g、產率 67 %）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.12-2.18 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.99 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=1.6, 10.6$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J=1.6, 17.2$ Hz), 5.93-6.02 (1H, m), 6.68 (1H, t, $J_{\text{H-F}}=55.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

(59E) (1S)-4-(二氟甲基)茛滿-1-醇

將 (59D) 製造的 (1S)-1-(烯丙基氧基)-4-(二氟甲基)茛滿 (0.60 g、2.68 mmol) 與二氯化物肆 (三苯基膦) 鈦 (154 mg、0.13 mmol) 溶解於乙醇 (10 mL)，加熱回流 2 小時。

將減壓下餾除溶劑所獲得的殘渣溶解於甲醇 (5.0 mL)，加入 p-甲苯磺酸 (46 mg、0.26 mmol)，於室溫攪拌 2 小時。

將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-80 : 20, v/v）純化，獲得呈黃色油狀物質之標題目的化合物 (0.39 g、產率 79 %)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.86 (1H, brs), 1.96-2.03

(1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.94 (1H, td, $J=8.6, 7.4$ Hz), 3.16-3.24 (1H, m), 5.26 (1H, dd, $J=5.9, 6.2$ Hz), 6.68 (1H, t, $J_{H-F}=55.5$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

(59F) (3S)-3-(4-{(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基}氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇

將(59E)製造的(1S)-4-(二氟甲基)茛滿-1-醇(313 mg、1.70 mmol)與實施例 50 (50E)製造的 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚(499 mg、1.42 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)，於室溫加入三苯基磷(558 mg、2.13 mmol)與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(0.97 mL、2.13 mmol)，氮氣氛圍下，於 50℃ 攪拌 8 小時。

冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-95 : 5, v/v)粗純化，獲得粗生成物。將所得粗生成物溶解於四氫呋喃(30 mL)，於 0℃ 加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液(2.0 mL、2.02 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(447 mg，產率 87 %)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.82-1.89 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 2.85 (1H, t, $J=4.7$ Hz), 3.07 (1H, dt, $J=7.8$,

7.0 Hz), 3.24-3.46 (3H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 4.49 (1H, dd, $J=3.9, 9.0$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=4.7, 7.0$ Hz), 6.71 (1H, t, $J_{H-F}=56.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=7.5, 7.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

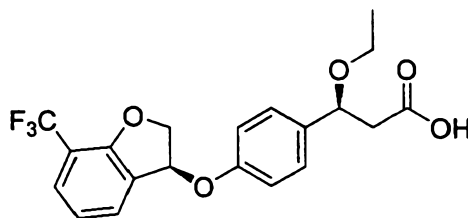
(59G) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸

將 (59F) 製造的 (3S)-3-(4-{[(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇 (447 mg, 1.23 mmol) 溶解於乙腈 (25 mL), 於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.8; 25 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (19 mg, 0.123 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 223 mg, 2.46 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.24 mL, 0.123 mmol), 於室溫攪拌 2 小時。於反應液加入乙酸乙酯, 以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 100: 0-65: 35, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (404 mg, 產率 87%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.26 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.31-2.24 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.3, 16$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=4.3, 16$ Hz), 3.03-3.11 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.39-3.49 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=4.3, 9.4$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=4.3, 6.6$ Hz), 6.71 (1H, t, $J_{H-F}=54.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.4$

Hz).

< 實施例 60 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸 (例示化合物編號：1-170)



(60A) (3R)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇

於甲酸 (60 μ L、1.56 mmol) 與三乙基胺 (186 μ L、1.33 mmol) 之混合物中，加入實施例 47 (47E) 製造的 7-(三氟甲基)-1-苯并呋喃-3-酮 (90 mg、0.445 mmol) 之二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (8.4 mg、0.013 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌一晚。

以此反應液經矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-30：70, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (86 mg，產率 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.95 (1H, d, $J=7.43$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J=2.7, 11.0$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=6.7, 11.0$ Hz), 5.43 (1H, dt, $J=2.7, 7.0$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

(60B) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸甲酯

將實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯

基)丙酸甲酯(80 mg、0.357 mmol)與(60A)製造的(3R)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(77 mg、0.357 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)，於室溫加入三苯基膦(140 mg、0.535 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(250 μ L、0.535 mmol)，氮氣氛圍下，於60℃攪拌3小時。冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-60：40, v/v)純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(50 mg，產率34%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.16 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=5.1, 15.3$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J=9.0, 15.3$ Hz), 3.33-3.42 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.71 (1H, dd, $J=5.1, 9.0$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J=2.7, 11.0$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J=6.7, 11.0$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J=2.7, 6.7$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.4$ Hz).

(60C) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸

將(60B)製造的(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸甲酯(50 mg、0.12 mmol)溶解於甲醇(5 mL)，於室溫加入1N氫氧化鈉水溶液(2 mL)，於室溫攪拌1小時。

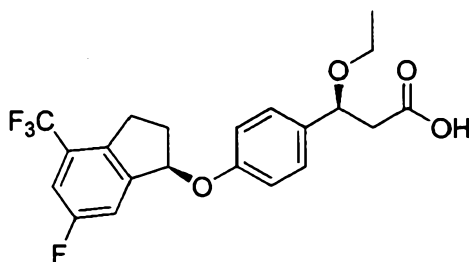
於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入1N鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管

柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100，v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（32 mg，產率 66%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.20 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.63 (1H, dd, $J=4.4, 15.6$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J=9.3, 15.6$ Hz), 3.37-3.47 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=4.4, 9.3$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J=2.9, 10.7$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J=6.4, 10.7$ Hz), 5.92-5.94 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=7.3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 395 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

< 實施例 61 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸（例示化合物編號：1-212）



（61A）(2E)-3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙烯酸乙酯

將二乙基膦酸基乙酸乙酯（8.75 g、39.0 mmol）溶解於四氫呋喃（100 mL），於 0℃ 加入氫化鈉（60%、1.98 g、52.0 mmol），氮氣氛圍下，攪拌 30 分鐘。於 0℃ 加入 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛（5.00 g、26.0 mmol），氮氣氛圍下，攪拌 1 小時。

加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而

獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-70：30, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（3.72 g、產率 54%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.35 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 4.28 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.36 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J=2.7, 9.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=5.0, 9.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=2.0, 15.6$ Hz).

(61B) 3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙酸

將 (61A) 製造的 (2E)-3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙烯酸乙酯 (3.72 g、14.2 mmol) 溶解於乙醇 (50 mL)，於室溫加入 10% 氫氧化鈉 (500 mg)，氫氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。反應液經賽利特過濾，減壓餾除溶劑，獲得無色油狀物質 (3.88 g)。

將所得無色油狀物質溶解於乙醇 (100 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (30 mL)，於室溫攪拌 1 小時。

於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v）純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (3.56 g、產率 100%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d2.67 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.19 (1H, dt, $J=2.7, 8.2$ Hz), 7.34-7.38 (2H, m).

(61C) 6-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮

於 0℃，於 (61B) 製造的 3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]丙酸 (3.40 g、14.4 mmol) 中滴入氯磺酸 (30 mL)，於 60℃ 攪拌 20 分鐘。

將反應液加到冰水中使反應終止，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (2.58 g、產率 82%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.79-2.82 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s).

(61D) (1S)-6-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-醇

於甲酸 (391 μL 、10.2 mmol) 與三乙基胺 (1.21 mL、8.71 mmol) 之混合物中加入 (61C) 製造的 6-氟-4-(三氟甲基)茚滿-1-酮 (633 mg、2.90 mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (54.8 mg、0.087 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 1 小時。

將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0.0：100, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (573 mg，產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: 1.86 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$),
1.99-2.06 (1H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m),
3.17-3.22 (1H, m), 5.23 (1H, dt, $J=6.4, 6.8\text{ Hz}$), 7.24-7.30
(2H, m).

(61E){[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基}(三異丙基)矽烷

將(61D)製造的(1S)-6-氟-4-(三氟甲基)茛滿-1-醇(573 mg、2.60 mmol)與實施例50(50E)製造的4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚(918 mg、2.60 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)，於室溫加入三苯基膦(1.37 g、5.20 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(2.00 mL、4.32 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌1小時。

減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v)粗純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(1.27 mg，產率88%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d1.07-1.09 (21H, m), 1.17 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.76-1.82 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.63-2.70 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J=5.4, 8.3\text{ Hz}$), 5.72 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.26-7.33 (4H, m).

(61F)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇

將(61E)製造的{[(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三

氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙基]氧基}(三異丙基)矽烷(1.20 g、2.16 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL),加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液(4.5 mL、4.50 mmol),氮氣氛圍下,於室溫攪拌 2 小時。

將水加到反應液中,以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後,以無水硫酸鈉乾燥、過濾,減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯=100:0-0:100, v/v)純化,獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物(0.647 g、產率 75%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.79 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 3.02-3.08 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=3.9, 9.3$ Hz), 5.72 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26-7.31 (4H, m).

(61G) (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

將(61F)製造的(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙烷-1-醇(587 mg、1.47 mmol)溶解於乙腈(14 mL),於 0℃依序加入磷酸緩衝液(pH 6.8; 14 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基(23 mg、0.147 mmol)、亞氯酸鈉(含有 80%; 328 mg, 2.94 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液(有效氯濃度 5%)(0.280 mL、0.147 mmol),於室溫攪拌 5 小時。

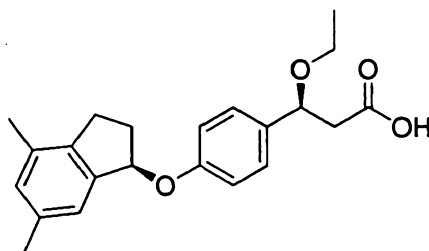
於反應液中,於 0℃加入 1N 氫氧化鈉水溶液作成 pH8-9

後，加入亞硫酸鈉水溶液。以 1N 鹽酸作成 pH3-4 後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100，v/v）純化，獲得呈固體之粗生成物。所得固體以己烷/乙酸乙酯洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物（370 mg，產率 61%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.23-2.32 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=3.9, 15.6$ Hz), 2.64-2.72 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=9.8, 15.6$ Hz), 3.01-3.10 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=3.9, 9.8$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J=5.5, 6.7$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26-7.32 (4H, m).

MS(ESI) m/z : 411 ($M-H$) $^-$.

< 實施例 62 > (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸（例示化合物編號：1-213）



(62A) (2E)-3-(2,4-二甲基苯基)丙烯酸乙酯

將二乙基膦酸基乙酸乙酯（10.0 g、44.7 mmol）溶解於四氫呋喃（100 mL），於 0℃ 加入氫化鈉（60%、2.10 g、55.9 mmol），氮氣氛圍下，攪拌 30 分鐘。於 0℃ 加入 2,4-二甲基苯甲醛（5.00 g、37.3 mmol），氮氣氛圍下，攪拌 1 小時。

加入 1N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v）純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物（6.87 g、產率 90%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.33 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$).

(62B) 3-(2,4-二甲基苯基)丙酸

將 (62A) 製造的 (2E)-3-(2,4-二甲基苯基)丙烯酸乙酯 (6.87 g、33.6 mmol) 溶解於乙醇 (100 mL)，於室溫加入 5% 鈀碳 (1.20 g)，氫氣氛圍下，於室溫攪拌 3 小時。反應液以賽利特過濾，減壓餾除溶劑，獲得無色油狀物質。

將所得無色油狀物質溶解於四氫呋喃 (50 mL) 與甲醇 (50 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (30 mL)，於室溫攪拌 1 小時。

於減壓下餾除溶劑所得的殘渣中加入 2N 鹽酸，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (5.63 g、產率 94%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: 2.29 (6H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

(62C) 4,6-二甲基茚滿-1-酮

於 (62B) 製造的 3-(2,4-二甲基苯基)丙酸 (5.63 g、14.4 mmol) 中加入多磷酸 (138 g)，於 90℃ 攪拌 1 小時。

將反應液加到冰水中使反應終止，有機物以二氯甲烷提取。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (4.62 g、產率 91%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.68-2.71 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, s).

(62D) (1S)-4,6-二甲基茚滿-1-醇

於甲酸 (395 μL 、10.5 mmol) 與三乙基胺 (1.25 mL、9.00 mmol) 之混合物中加入 (62C) 製造的 4,6-二甲基茚滿-1-酮 (480 mg、3.00 mmol) 之二氯甲烷 (5 mL) 溶液後，於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (37 mg、0.060 mmol)，氮氣氛圍下，於 40℃ 攪拌 3 小時。

將反應液以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (423 mg，產率 87%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: 1.63 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.92-1.98 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.45-2.52 (1H,

m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 5.22 (1H, dt, $J=4.9$, 6.8 Hz), 6.92 (1H, s), 7.07 (1H, s).

(62E) {[(3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙基]氧基}(三異丙基)矽烷

將 (62D) 製造的 (1S)-4,6-二甲基茛滿-1-醇 (423 mg、2.60 mmol) 與實施例 50 (50E) 製造的 4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚 (835 mg、2.37 mmol) 溶解於四氫呋喃 (10 mL)，於室溫加入三苯基膦 (932 mg、3.55 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (1.60 mL、3.55 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 30 分鐘。

減壓餾除溶劑，矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (669 mg，產率 57%)。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): d 1.06-1.07 (21H, m), 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.76-1.84 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 4.45 (1H, dd, $J=5.1$, 8.2 Hz), 5.71 (1H, dd, $J=4.3$, 7.0 Hz), 6.96 (1H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

(62F) (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇

將 (62E) 製造的 {[(3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二

氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙基]氧基}(三異丙基)矽烷 (669 mg、1.35 mmol) 溶解於四氫呋喃 (5 mL)，加入 1.0M 氟化四 n-丁基銨四氫呋喃溶液 (3.0 mL、3.00 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌 2 小時。

將水加到反應液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-30：70, v/v) 純化，獲得呈無色油狀物質之標題目的化合物 (316 mg，產率 69%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: δ 1.19 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.82-1.88 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.19-2.24 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.77-2.83 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=3.9, 6.4$ Hz), 2.97-3.03 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=3.9, 8.8$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J=3.9, 6.8$ Hz), 6.97 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.25 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

(62G) (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸

將 (62F) 製造的 (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇 (316 mg、0.928 mmol) 溶解於乙腈 (8 mL)，於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.8; 8 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (15 mg、0.093 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 226 mg, 1.86 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.19 mL、0.093 mmol)，

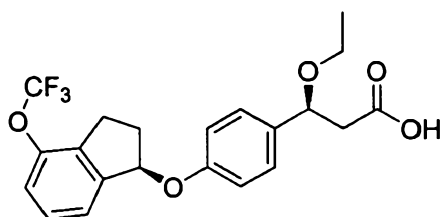
於室溫攪拌 5 小時。

於 0℃，於反應液中加入 1N 氫氧化鈉水溶液作成 pH8-9 後，加入亞硫酸鈉水溶液。以 1N 鹽酸作成 pH3-4 後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 100：0-0：100，v/v）純化，獲得呈固體之粗生成物。所得固體以己烷洗淨，獲得呈白色固體之標題目的化合物（212 mg，產率 64%）。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.18-2.23 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.65 (1H, dd, $J=3.9, 15.6\text{ Hz}$), 2.77-2.82 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=9.8, 15.6\text{ Hz}$), 2.97-3.04 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 4.68 (1H, dd, $J=3.9, 9.8\text{ Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=3.9, 6.4\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})m/z$: 353 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

< 實施例 63 > (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]氧基}苯基)丙酸（例示化合物編號：1-214）



(63A) (2E)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙烯酸甲酯

將二甲基膦酸基乙酸甲酯（7.3 mL、50.6 mmol）之四氫呋喃（40 mL）溶液，於 0℃ 緩慢加到氫化鈉（約 63%、油

性；1.93 g、50.6 mmol) 與四氫呋喃 (80 mL) 之懸浮液，氮氣氛圍下，攪拌30分鐘。緩慢添加2-(三氟甲氧基)苯甲醛 (8.01 g、42.1 mmol) 之四氫呋喃 (40 mL) 溶液後，氮氣氛圍下，於室溫攪拌2小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 100：0-85：15, v/v) 純化，獲得呈無色油狀之標題目的化合物 (12.2 g，定量的)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{ MHz})$: d 3.83 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$), 7.35-7.28 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$).

(63B) 3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙酸

於(63A)製造的(2E)-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙烯酸甲酯 (12.2 g、49.6 mmol) 之甲醇溶液中，氮氣氛圍下，加入10%鈰碳 (1.10 g)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌1.5小時。反應系以氮置換後，加入二氯甲烷 (90 mL)，經賽利特過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將所得粗生成物溶解於甲醇 (80 mL)，於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (42 mL、84 mmol)，於室溫攪拌30分鐘。將水加到反應液後，加入 2N 鹽酸 (42 mL、84 mmol)，有機物以二氯甲烷提取。有機層以水、飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (8.86 g、產率 76%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.69 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.20-7.33 (4H, m).

(63C) 4-(三氟甲氧基)茚滿-1-酮

於(63B)製造的3-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙酸(1.06 g、4.53 mmol)中加入多磷酸(20 g)，於70~80度加熱攪拌2小時。反應液中加入冰水後，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-50 : 50, v/v)純化，獲得呈薄橙色油狀之標題目的化合物(336 mg，產率34%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 2.75 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.19 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 7.51-7.42 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=7.1, 1.6\text{ Hz}$).

(63D) (1S)-4-(三氟甲氧基)茚滿-1-醇

於甲酸(0.225 mL、5.85 mmol)與三乙基胺(0.70 mL、5.02 mmol)之混合物，加入(63C)製造的4-(三氟甲氧基)茚滿-1-酮(362 mg、1.67 mmol)之二氯甲烷(1.2 mL)溶液後，於室溫加入氫[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II)(50 mg、0.084 mmol)，氮氣氛圍下，於室溫攪拌2小時。將反應液減壓餾除，所得之粗生成物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 100 : 0-70 : 30, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(361 mg，產率99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.79 (1H, brs), 1.94-2.03 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m),

5.30 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.15 (1H, brd, J=7.9 Hz), 7.30 (1H, 類 t, J=7.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=7.4 Hz).

(63E)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯

將 (63D) 製造的 (1S)-4-(三氟甲氧基)茛滿-1-醇 (143 mg、0.655 mmol) 與實施例 41 (41C) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-羥基苯基)丙酸甲酯 (110 mg、0.504 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2.5 mL), 於室溫加入三苯基磷 (175 mg、0.655 mmol) 與 40% 偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液 (0.300 mL、0.655 mmol), 氮氣氛圍下, 於 60°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後, 減壓餾除溶劑, 所得殘渣以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5-75: 25, v/v) 純化, 獲得呈無色油狀之標題目的化合物 (141 mg, 產率 66%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 1.16 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.19-2.29 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J=15.1, 4.9 Hz), 2.54-2.67 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J=15.1, 8.9 Hz), 2.93-3.04 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J=8.9, 4.9 Hz), 5.78 (1H, dd, J=7.0, 4.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (1H, brd, J=7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=7.4 Hz).

(63F)(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸

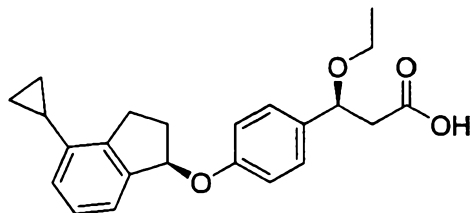
將 (63E) 製造的 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸甲酯 (141 mg、0.332 mmol) 溶解於四氫呋喃 (1.5 mL) 與甲醇 (1.5 mL),

於室溫加入 2N 氫氧化鈉水溶液 (0.500 mL、1.00 mmol) 與水 (0.500 mL)，於室溫攪拌 1.5 小時。將水加到反應液後，加入 2N 鹽酸 (0.500 mL、1.00 mmol)，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 90：10-50：50, v/v) 純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物 (135 mg，產率 99%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 1.21 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.20-2.29 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=15.8, 4.0$ Hz), 2.58-2.69 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 9.6$ Hz), 2.94-3.04 (1H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 4.71 (1H, dd, $J=9.6, 4.0$ Hz), 5.79 (1H, dd, $J=6.9, 4.5$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.21 (1H, brd, $J=7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

MS(FAB) m/z : 449 ($M+K$) $^+$.

< 實施例 64 > (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸 (例示化合物編號：1-190)



(64A) 4-環丙基茛滿-1-酮

於 4-溴茛滿-1-酮 (300 mg、1.42 mmol) 之甲苯 (6.0 mL) 溶液中，依序加入水 (0.30 mL)、環丙基硼酸 (158 mg、1.85 mmol)、磷酸鉀 (1.05 g、4.97 mmol)、三環己基磷 (0.48 M、甲苯溶液；0.295 mL、0.142 mmol)、乙酸鈣 (16 mg、0.071

mmol), 氮氣氛圍下, 於 100℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後, 將水加到反應液中, 以乙酸乙酯提取有機物。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。其以矽膠管柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-80 : 20, v/v) 純化, 獲得呈淡黃色固體之標題目的化合物 (211 mg, 產率 86%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 0.71-0.77 (2H, m), 1.01-1.07 (2H, m), 1.92-2.01 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$).

(64B) (1S)-4-環丙基茛滿-1-醇

於甲酸 (0.164 mL、4.31 mmol) 與三乙基胺 (0.510 mL、3.68 mmol) 之混合物中, 加入 (64A) 製造的 4-環丙基茛滿-1-酮 (211 mg、1.23 mmol) 之二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液後, 於室溫加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (23 mg、0.037 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 1 小時。於反應液中, 於室溫再度加入氯[(1S,2S)-N-(p-甲苯磺醯基)-1,2-二苯基乙烷二胺](均三甲苯)鈦(II) (15 mg、0.025 mmol), 氮氣氛圍下, 於室溫攪拌 3.5 小時。反應液經減壓餾除, 所得之粗生成物以矽膠管柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-75 : 25, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (207 mg, 產率 97%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 0.66-0.71 (2H, m), 0.91-0.98 (2H, m), 1.66 (1H, brs), 1.84-1.92 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.48-2.57 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.12-3.21 (1H, m),

5.26 (1H, brs), 6.82 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=7.4$ Hz).

(64C) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇

將(64B)製造的(1S)-4-環丙基茛滿-1-醇(207 mg、1.19 mmol)與實施例50(50E)製造的4-{(1S)-1-乙氧基-3-[(三異丙基矽烷基)氧基]丙基}苯酚(504 mg、1.43 mmol)溶解於四氫呋喃(5.0 mL)，於室溫加入三苯基膦(375 mg、1.43 mmol)與40%偶氮二羧酸二乙基甲苯溶液(0.650 mL、1.43 mmol)，氮氣氛圍下，於50℃攪拌4小時。將反應液冷卻至室溫後，減壓餾除溶劑，以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0-91：9, v/v)粗純化，獲得粗生成物。未進行進一步純化而用於下一反應。

將粗生成物溶解於四氫呋喃(5.0 mL)，於0℃加入1.0M 氟化四n-丁基銨四氫呋喃溶液(1.40 mL、1.40 mmol)，氮氣氛圍下，於40℃攪拌2小時。將飽和氯化銨水溶液加到反應溶液中，以乙酸乙酯提取有機物。有機層以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、過濾，減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得之粗生成物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=90：10-40：60, v/v)純化，獲得呈白色固體之標題目的化合物(198 mg，產率47%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: d 0.67-0.72 (2H, m), 0.93-0.98 (2H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.81-1.94 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.88 (1H, brs), 2.97-3.06 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.30-3.47 (2H,

m), 3.77-3.84 (2H, m), 4.48 (1H, dd, $J=9.2, 4.1$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=6.8, 4.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m).

(64D) (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基

將 (64C) 製造的 (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙烷-1-醇 (198 mg, 0.562 mmol) 溶解於乙腈 (6.0 mL), 於 0℃ 依序加入磷酸緩衝液 (pH 6.8; 6.0 mL)、2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基 (17.5 mg, 0.112 mmol)、亞氯酸鈉 (含有 80%; 318 mg, 2.81 mmol)、次亞氯酸鈉水溶液 (有效氯濃度 5%) (0.215 mL, 0.112 mmol), 於 0℃ 攪拌 1 小時。於反應液中加入水 (6 mL)、2N NaOH 水溶液 (1 mL) 後, 於 0℃ 傾注到飽和亞硫酸鈉水溶液。加入 2N 鹽酸調整至 pH 3~4, 有機物以乙酸乙酯提取, 以水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾, 減壓餾除溶劑而獲得粗生成物。所得粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 90: 10-50: 50, v/v) 純化, 獲得呈白色固體之標題目的化合物 (186 mg, 產率 90%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 0.67-0.73 (2H, m), 0.92-0.99 (2H, m), 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.86-1.94 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=16.0, 3.8$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J=16.0, 9.6$ Hz), 2.97-3.06 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.36-3.53 (2H, m), 4.70 (1H, dd, $J=9.6, 3.8$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=6.9, 4.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.01

(2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23-7.31 (1H, m).

MS(FAB)m/z: 405 (M+K)⁺.

< 試驗例 1 >

經口之糖負荷試驗

(1) 使用動物

市售之遺傳性肥胖耐糖能不全大鼠

(Crlj:ZUC-Lepr^{fa}/Lepr^{fa} 大鼠，雄性，使用時為 11 週齡，日本 Charles River(股)販售)

(2) 實驗方法・結果

使大鼠自由攝取飼料 (FR-2, 船橋農場股份有限公司) 2 週的預備飼育後，斷食 15~18 小時，作為供試驗動物使用。使被驗化合物濃度成為 0.075 至 0.25 mg/mL 的方式，使用 0.5% 甲基纖維素 (和光純藥工業(股)) 溶液調製為懸浮液，各組 6 隻大鼠以 0.3 至 1 mg/kg 之用量強制經口投與。對照組係將 0.5% 甲基纖維素溶液以 4 mL/kg 經口投與。經口之糖負荷係於被驗化合物投與 30 分鐘後將葡萄糖溶液 (大塚糖液 50%:(股)大塚製藥工業) 以 2g/kg 之用量進行經口投與。

採血係由大鼠尾靜脈進行，血糖值於經口之糖負荷 30 分鐘後使用全自動血糖測定器 (Glucoroder GXT:(股)A&T) 測定，由下述式，算出血糖降低率 (%)。血糖降低率示於表 3。

血糖降低率 (%) = [1 - (被驗化合物投與組血糖值 / 對照組血糖值)] × 100

表 3

實施例編號	用量(mg/kg)	血糖降低率(%)	實施例編號	用量(mg/kg)	血糖降低率(%)
1	1	25	53	1	41
16	1	39	55	0.3	38
17	1	38	56	0.3	40
18	1	35	57	1	50
20	1	15	58	1	35
23	1	16	59	0.3	32
24	1	37	60	1	48
25	1	39	61	0.3	34
49	1	37	62	0.3	33
50	1	38	63	1	45
51	1	42	64	0.3	30
52	1	15			

再者，進行經採血血液之離心分離，而分離血漿。血漿進行去蛋白處理，供應至液體層析・質量分析機以算出化合物濃度。基於所得化合物濃度，使用 Win Nonlin (Pharsight 公司) 等之解析軟體，可算出血中化合物之最高血中濃度、AUC、半衰期等。

< 試驗例 2 >

胰島素分泌促進作用之評價試驗

於經口之糖負荷試驗時之採血樣品，測定血漿胰島素值。胰島素值以放射免疫測定法測定，使用 Rat Insulin RIA 套組 (Millipore corporation)。

由以上之試驗，得知本發明之化合物具有胰島素分泌促進作用。

由上述之試驗，得知本發明化合物具有優異的血糖降低作用、胰島素分泌促進作用、食後血糖抑制作用、耐糖能不全改善作用等。再者，關於本發明之化合物，經由常法，可確認體內動態優異、反應性代謝物難以生成、血中之蛋白質結合率低、對水之溶解性高、難以遭受 UDP 葡萄糖醛酸轉移酵素（UGT）、可與細胞色素 P450（CYP）等之酵素之代謝、細胞色素 P450（CYP）阻礙作用、CYP 誘導作用或毒性（細胞障礙性、呼吸鏈阻礙作用等）充分背離等。因此，本發明之化合物被認為作為高血糖症、糖尿病及與此等疾病有關的病態或疾病之預防・治療藥為有用的。

< 製劑例 >

（1）膠囊劑

實施例化合物 1	10 mg
乳糖	110 mg
玉米澱粉	57 mg
硬脂酸鎂	3 mg

合計	180 mg

充份混合上述所示各成分之粉末，經塞進膠囊中可製造膠囊劑。

（2）錠劑

實施例化合物 20	10 mg
乳糖	86 mg

玉米澱粉	42 m g
微結晶纖維素	6 m g
羥基丙基纖維素	5 m g
硬脂酸鎂	1 m g

合計 150 m g

充份混合上述所示各成分之粉末，壓縮成型各為 150mg 重量之錠劑。若必要，此等之錠劑可作糖衣或膜衣。

(3) 顆粒劑

實施例化合物 52	10 m g
乳糖	710 m g
玉米澱粉	210 m g
微結晶纖維素	40 m g
羥基丙基纖維素	30 m g

合計 1000 m g

充份混合上述所示各成分之粉末，將添加結合劑之水溶液混練而得的練合物作成顆粒後，經由將乾燥的顆粒物使用粉碎造粒整粒機而強制地通過篩，可製造顆粒劑。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

(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：98121093

G07C 59/13 (2006.01)

※申請日：98.6.24

※IPC 分類：G07C 59/35 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

G07D 213/64 (2006.01)

羧酸化合物

G07C 255/54 (2006.01)

CARBOXYLIC ACID COMPOUND

G07D 307/88 (2006.01)

二、中文發明摘要：

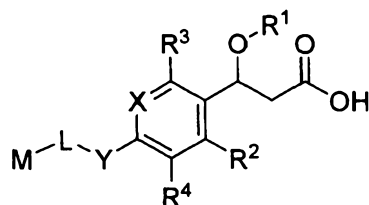
A61K 31/92 (2006.01)

發現具有優異活性及安全性之糖尿病等之治療藥及/或預防藥。

A61K 31/435 (2006.01)

下述一般式 (I) 所代表之化合物或其藥理上可容許的鹽：

A61K 31/207 (2006.01)



A61K 31/343 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

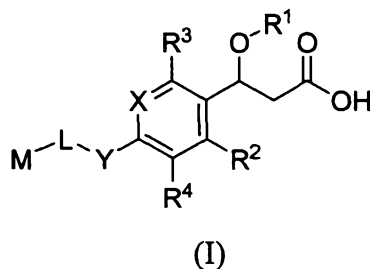
(I)

[式中，X 表示為 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$ ；Y 為 $-O-$ 或 $-NH-$ ；L 為單鍵或可取代之 C1-C3 伸烷基；M 為可取代之 C3-C10 環烷基、可取代之 C6-C10 芳基或可取代之雜環基； R^1 為 C1-C6 烷基、C3-10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族酯基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基； R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各自相同或相異為氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵烷基、C1-C3 烷氧基或硝基；惟，上述 R^1 與 R^2 之烷基部分可結合而形成含有 1 個氧原子的 5-6 員雜環]。

三、英文發明摘要：

It is found that a medicine having the excellent activity and safety for treating and/or preventing diabetes.

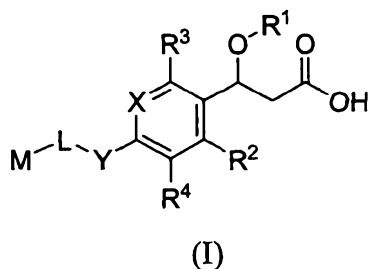
A compound is represented by the following formula (I) or the pharmacologically acceptable salts thereof:



[wherein, X represents $=C(R^5)-$ or $=N-$; Y is $-O-$ or $-NH-$; L is a single bond or an optionally substituted C1-C3 alkylene; M is an optionally substituted C3-C10 cycloalkyl, an optionally substituted C6-C10 aryl or an optionally substituted heterocyclic group; R^1 is C1-C6 alkyl, C3-10 cycloalkyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 alkenyl, C1-C6 alkynyl, C1-C6 aliphatic acyl, C1-C6 alkoxy C1-C6 alkyl or C6-C10 aryl; R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently same or different hydrogen atom, halogen atom, C1-C3 alkyl, C1-C3 haloalkyl, C1-C3 alkoxy or nitro; with the proviso that the above-mentioned alkyl moiety of R^1 and R^2 optionally bind to form a 5-6 members heterocycle containing one oxygen atom].

七、申請專利範圍：

1. 一種下述一般式 (I) 所表示之化合物，



[式中，

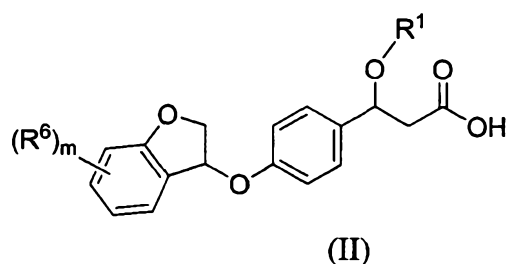
X 表示 $=C(R^5)-$ 或 $=N-$ ，Y 表示 $-O-$ 或 $-NH-$ ，L 表示可經鹵素原子、C1-C3 鹵烷基或 C1-C3 烷基取代之 C1-C3 伸烷基或單鍵，M 表示 C3-C10 環烷基（該環烷基可與 1 個苯基或與含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基縮環，可進一步經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）、C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或含有選自氮、氧及硫之相同或相異的 1-3 個之雜原子的 4-10 員雜環基（該雜環基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）， R^1 表示 C1-C6 烷基、C3-C10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族醯基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基， R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各自相同或相異表示氫原子、鹵素原子、C1-C3 烷基、C1-C3 鹵烷基、C1-C3 烷氧基或硝基；上述 R^1 與 R^2 之烷基部分可結合並形成含有 1 個氧原子的 5-6 員雜環；

（取代基群 α ）

鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基取代）、C1-C6 烷氧

基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基（該 C1-C6 脂肪族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基、C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）；或其藥理上可容許的鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 $=C(R^5)-$ ， R^5 為氫原子。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 Y 為 $-O-$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 L 為單鍵或 C1-C3 伸烷基。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 M 為 C3-C10 環烷基（該環烷基可與 1 個苯基縮環，可進一步經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）或 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個選自取代基群 α 的基取代）。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^4 為氫原子。
7. 一種下述一般式 (II) 所表示之化合物，



[式中， R^1 表示C1-C6烷基、C3-C10環烷基、C1-C6鹵烷基、C1-C6烯基、C1-C6炔基、C1-C6脂肪族鹽基、C1-C6烷氧基C1-C6烷基或C6-C10芳基， m 表示0至3任一個之整數， R^6 表示相同或相異之鹵素原子、C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基、C1-C6羥基烷基（該羥基烷基可經1個C1-C6烷基取代）、C1-C6烷氧基C1-C6烷基、C1-C6胺基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6鹵烷氧基、C6-C10芳氧基、C1-C6烷硫基、羧基、C1-C6烷氧基羰基、羥基、C1-C6脂肪族鹽基、胺基、C1-C6烷基胺基、C3-C10環烷基胺基、C1-C6二烷基胺基、C1-C6烷氧基胺基、C1-C6脂肪族鹽基胺基（該C1-C6脂肪族鹽基胺基可經1至3個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6烷基磺鹽基、C1-C6二烷基胺基磺鹽基、C3-C10環烷基或C6-C10芳基（該芳基可經1至5個C1-C6鹵烷基取代）]]。

8.如申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^1 為C1-C6烷基。

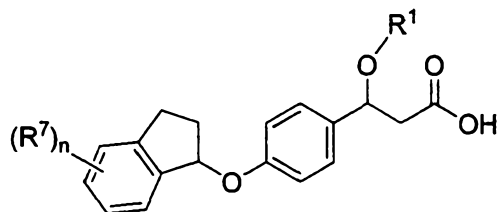
9.如申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^1 為乙基。

10.如申請專利範圍第7至9項中任一項之化合物，其中 m 為1或2。

11.如申請專利範圍第7至10項中任一項之化合物，其中 R^6 相同或相異為鹵素原子、C1-C6烷基、C1-C6鹵烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6鹵烷氧基。

12.如申請專利範圍第7至10項中任一項之化合物，其中 R^6 相同或相異為C1-C6鹵烷基或C1-C6鹵烷氧基。

13.一種下述一般式（III）所代表之化合物，



(III)

[式中， R^1 表示 C1-C6 烷基、C3-C10 環烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 烯基、C1-C6 炔基、C1-C6 脂肪族鹽基、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基或 C6-C10 芳基， n 表示 0 至 3 之任一一個整數， R^7 相同或相異為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 羥基烷基（該羥基烷基可經 1 個 C1-C6 烷基取代）、C1-C6 烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 胺基烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、C6-C10 芳氧基、C1-C6 烷硫基、羧基、C1-C6 烷氧基羰基、羥基、C1-C6 脂肪族鹽基、胺基、C1-C6 烷基胺基、C3-C10 環烷基胺基、C1-C6 二烷基胺基、C1-C6 烷氧基胺基、C1-C6 脂肪族鹽基胺基（該 C1-C6 脂肪族鹽基胺基可經 1 至 3 個鹵素原子取代）、氰基、硝基、C1-C6 烷基磺鹽基、C1-C6 二烷基胺基磺鹽基、C3-C10 環烷基或 C6-C10 芳基（該芳基可經 1 至 5 個 C1-C6 鹵烷基取代）]。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^1 為 C1-C6 烷基。

15. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R^1 為乙基。

16. 如申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之化合物，其中 n 為 1 或 2。

17. 如申請專利範圍第 13 至 16 項中任一項之化合物，其中 R^7 相同或相異為鹵素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、C1-C6 鹵烷氧基或 C3-C10 環烷基。

18. 如申請專利範圍第13至16項中任一項之化合物，其中R⁷相同或相異為氟原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基或三氟甲氧基。

19. 一種下列式之化合物，

3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸、

(3S)-3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸、3-

乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-基)丙酸

、(3S)-3-乙氧基-3-(6-{[4-(三氟甲基)苄基]氧基}吡啶-3-

基)丙酸、3-乙氧基-3-{4-[(2-甲基苄基)氧基]苯基}丙酸、

3-{4-[(4-氟基-1-萘基)氧基]苯基}-3-乙氧基丙酸、

3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸、3-[4-(2,5-二

氯苯氧基)苯基]-3-乙氧基丙酸、(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(

三氟甲基)苄基]氧基}苯基)丙酸、(3S)-3-(4-{[(1R)-4-氯

-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸、

(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-

茛-1-基]氧基}苯基)丙酸、(3S)-3-(4-{[(1S)-4-氯-2,3-二

氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸或(3S)-3-乙氧

基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基

)丙酸。

20. 一種(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。

21. 一種(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。

22. 一種(3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸。

23. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-5-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。
24. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-乙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。
25. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。
26. 一種 (3S)-3-(4-{[(1R)-4-(二氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸。
27. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(3S)-7-(三氟甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-基]氧基}苯基)丙酸。
28. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。
29. 一種 (3S)-3-(4-{[(1R)-4,6-二甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸。
30. 一種 (3S)-3-乙氧基-3-(4-{[(1R)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)丙酸。
31. 一種 (3S)-3-(4-{[(1R)-4-環丙基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]氧基}苯基)-3-乙氧基丙酸。
32. 一種如申請專利範圍第2至31項中任一項之化合物之藥理上可容許之鹽。
33. 一種醫藥，其含有如申請專利範圍第1至31項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。
34. 一種降血糖藥，其含有如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。
35. 一種胰島素分泌促進藥，其含有如申請專利範圍第1至32

項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。

36.一種糖尿病之治療藥或預防藥，其含有如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。

37.一種食後高血糖症之治療藥或預防藥，其含有如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。

38.一種耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤或高胰島素血症之治療藥或預防藥，其含有如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。

39.一種酮中毒、酸中毒、高血脂症、性機能障礙、皮膚疾病、關節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾病、消化不良、記憶學習障礙、高血壓、浮腫、脂肪萎縮、脂肪毒性或癌之治療藥或預防藥，其含有如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽作為有效成分。

40.一種如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造胰島素分泌促進藥或降血糖藥。

41.一種如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或藥理上可容許之鹽之用途，其用於製造選自糖尿病、食後高血糖症、耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定

糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤及高胰島素血症的疾病之預防藥或治療藥。

42. 一種選自糖尿病、食後高血糖症、耐糖能障礙、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥胖、胰島素抵抗性、不安定糖尿病、胰島素過敏、胰島素瘤及高胰島素血症的疾病之預防或治療方法，其包含將如申請專利範圍第1至32項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽或酯之藥理的有效量投與哺乳動物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

