



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I345563B1

(45)公告日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：099108854

(22)申請日：中華民國 91 (2002) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D263/32 (2006.01)

A61K31/421 (2006.01)

(30)優先權：2001/07/27 美國

US 60/308,500

2002/04/16 美國

US 60/373,048

(71)申請人：拜耳保健有限責任公司 (美國) BAYER HEALTHCARE LLC (US)

美國

(72)發明人：德 瑞克 LOWE, DEREK B. (US)；韋 菲利 WICKENS, PHILIP L. (CA)；馬欣 MA, XIN (CN)；張明寶 ZHANG, MINGBAO (CN)；布 威廉 BULLOCKI, WILLIAM H. (US)；孔 菲利 COISH, PHILIP D. G. (CA)；慕 恩格 MUGGE, INGO A. (DE)；安 瑞斯 STOLLE, ANDREAS (DE)；汪明 WANG, MING (US)；王雅敏 WANG, YAMIN (CN)；張承智 ZHANG, CHENGZHI (CA)；張海軍 ZHANG, HAI-JUN (CN)；朱雷 ZHU, LEI (US)；堤愛美 TSUTSUMI, MANAMI (JP)；詹 姆士 LIVINGSTON, JAMES (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 169 頁

(54)名稱

氫茛乙酸衍生物及其作為藥劑之用途、中間體及製備方法

INDANE ACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS, INTERMEDIATES, AND METHOD OF PREPARATION

(57)摘要

本發明係有關適用於治療如：糖尿病、肥胖症、高血脂症與動脈硬化症之新穎氫茛乙酸衍生物。本發明亦有關適用於製備氫茛乙酸衍生物之中間物與其製法。

This invention relates to novel indane acetic acid derivatives which are useful in the treatment of diseases such as diabetes, obesity, hyperlipidemia, and atherosclerotic diseases. The invention also relates to intermediates useful in preparation of indane acetic derivatives and to methods of preparation.

六、發明說明：

本申請案主張 2001 年 7 月 27 日申請之美國臨時申請案序號 60/308,500 與 2002 年 4 月 16 日申請之美國臨時申請案序號 60/373,048 之權益，其內容已以引用之方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關適用於治療如：糖尿病、肥胖症、高血脂症與動脈硬化症之新穎氫茛乙酸衍生物。本發明亦有關於適用於製備氫茛乙酸衍生物之中間物與其製法。

【先前技術】

II 型糖尿病為最常見之一種糖尿病，有 90-95% 高血糖患者罹患這種疾病。II 型糖尿病中，出現胰臟 β -細胞質量降低，胰島素分泌出現數種顯著缺陷，且對胰島素之組織敏感性下降。這種糖尿病之症狀與後果包括疲勞、頻尿、口渴、視線模糊、經常感染、傷口癒合緩慢、糖尿病神經傷害、視網膜病變、微血管與大血管傷害、及心臟病與腎臟病。

抵抗胰島素之代謝作用為 II 型糖尿病之特色之一。胰島素抗性之特徵為胰島素敏感之目標器官(例如：脂肪細胞與骨骼肌)中之葡萄糖吸收與利用受損，且抑制肝醣輸出之過程受損。胰島素功能不足、周邊胰島素抗性、及無法壓制肝醣輸出之結果造成空腹時高血糖。胰臟 β -細胞藉由增加分泌胰島素來彌補胰島素抗性。然而， β -細胞無法維持這種高胰島素輸出量，最後導致葡萄糖所誘發之胰島素分泌下降，破壞葡萄糖穩衡，而發展成糖尿病。血中胰島素過高與胰島素抗性、血中三酸甘油酯過高、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇含量

低、及低密度脂蛋白(LDL)血漿濃度增高等現象有關。胰島素抗性及血中胰島素過高與此等代謝病症之相關性稱為"X 症候群"，且與提高高血壓及冠狀動脈疾病危險性有強烈相關性。

肥胖症為脂肪組織過度累積所致。過多脂肪組織與嚴重醫學病症之發展有關，例如：II 型糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高血脂、肥胖、及某些惡性病。肥胖細胞亦會透過腫瘤壞死因子(TNF α)與其他分子之產生而影響葡萄糖穩衡。

已知動脈硬化疾病係由許多因素造成，例如：高血壓、糖尿病、低量 HDL、及高量 LDL。與動脈硬化有關之疾病包括心血管疾病、冠狀動脈心臟病(CHD)、腦血管疾病、及周邊血管疾病。冠狀動脈心臟病包括 CHD 死亡、心肌梗塞、及冠狀動脈血管再生。腦血管疾病包括絕血性或出血性休克，及暫時性絕血發作。

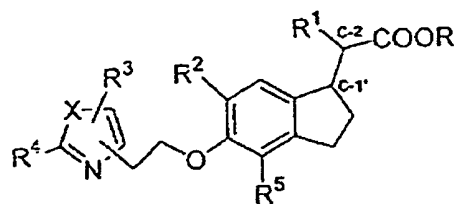
因此，儘管已有一些藥物可用於治療此等疾病，但仍需要安全且有效治療此等疾病之藥劑，及其適用之製備方法。

【發明內容】

本發明係有關適用於治療糖尿病與相關病變，例如，X 症候群、葡萄糖耐性受損、空腹葡萄糖失衡及血中胰島素過高；肥胖症、動脈硬化症、血脂異常症、及相關病變如：血中三酸甘油酯過高、HDL 膽固醇含量低、及血中膽固醇過高；心血管疾病；及腦血管疾病之化合物。

本發明之說明

本發明涵括式 I 化合物



(I)

其中

R 為 H 或 C₁-C₆ 烷基；

R¹ 為 H、COOR、C₃-C₈ 環烷基，

或 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、或 C₁-C₆ 烷氧基，
其各可未取代或經氟、亞甲二氧基苯基、或苯基(其
可未取代或經 R⁶ 取代)取代；

R² 為 H、鹵基、或 C₁-C₆ 烷基(其可未取代或經 C₁-C₆
烷氧基，氧代基或氟取代)；或

R² 為苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻
唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、
呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌
啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌啶基或嗎啶基，
其各可未取代或經 R⁶ 取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、或苯基(其可未取代或經 R⁶
取代)；

X 為 O 或 S；

R⁴ 為 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₈-環烷基，其各可未取代或
經氟、氧代基、或 C₁-C₆ 烷氧基(其可未取代或經 C₁-C₆
烷氧基取代)、或苯基(其可視需要經 R⁶ 取代)取代；

或其各可視需經下列基團取代：苯基、萘基、呋喃
基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啶基、吡咯啶
基、四氫噻吩基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、
異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、
四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、
嘧啶基、吡啶基、嗒啶基、哌啶基、嗎啶基、苯並呋喃

基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、
 吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯並噻吩基、苯並噻吩基、
 苯並咪唑基、苯並異噻吩基、苯並異噻吩基、苯並二噻
 吩基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、二
 氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二噻吩
 基，

其各可未取代或經 R^6 取代；

或 C_1 - C_6 烷基，其亦可經 C_3 - C_8 環烷基取代，或經苯氧
 基取代(其可未取代或經 R^6 取代或經下列基團取
 代：苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫
 呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、噻吩
 基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、異噻吩基、異噻吩
 基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶
 基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、
 吡嗪基、噻嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、
 二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、
 吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、苯並噻吩基、苯並噻
 吩基、苯並咪唑基、苯並異噻吩基、苯並異噻吩基、
 苯並二噻吩基、噻吩基、異噻吩基、噻吩基、噻吩
 基、噻吩基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或
 1,4-苯並二噻吩基，

其各可未取代或經 R^6 取代)；

或

R^4 為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃
 基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、噻吩基、
 噻吩基、咪唑基、吡唑基、異噻吩基、異噻吩基、
 三唑基、噻二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、
 哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡
 嗪基、噻嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二

氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並呋唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並異呋唑基、苯並異噻唑基、苯並二呋茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹呋唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二呋烷基，

其各可未取代或經 R^6 取代，或經下列基團取代：苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌啉基、嗎啉基、苯並二呋茂基、二氫苯並呋喃基、吲哚基、嘧啶基或苯氧基，

其各可未取代或經 R^6 取代；

R^5 為 H、鹵基、或 C_1-C_6 烷基(其可視需要經氧代基取代)；

R^6 為鹵基、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基(其可視需要經氧代基或羥基取代)，或 C_1-C_6 烷氧基(其可視需要經氟取代)；及其醫藥上可接受之鹽與酯類。

上述名詞之定義如下：

" C_1-C_6 烷基"指含有 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷基。此等基團包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、新戊基、2-戊基、正-己基、2-己基、3-己基、2,3-二甲基丁基，等等。

" C_2-C_6 烯基"指含有 2 至約 6 個碳原子與一個或多個雙鍵之直鏈或分支烯基。此等基團包括：乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-異丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基，等等。

" C_3-C_8 環烷基"指含有 3 至約 8 個碳原子之飽和單環

狀烷基。此等基團包括：環丙基、環戊基、環己基，等等。

"C₁-C₆烷氧基"指含有 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷氧基。此等基團包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基，等等。

"鹵基"指氟、氯、溴或碘。

當烷基、環烷基、烯基或烷氧基如上述經氟取代時，可在任何可利用之碳原子上經一個或多個氟原子取代，至多可達全氟取代之程度。

當烷基取代基如上述經氧代基取代時，係指經雙鍵氧原子取代，與其所附接之碳共同形成羰基-(C=O)-。

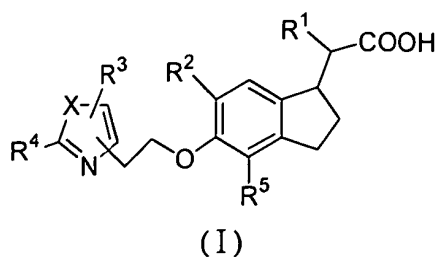
當如上述之任何部份基團經取代時，可在該部份基團之任何可利用位置上具有一個或多個指定之取代基。當任何部份基團上有兩個或更多個取代基時，各取代基之定義分別與任何其他取代基獨立，因此可相同或相異。

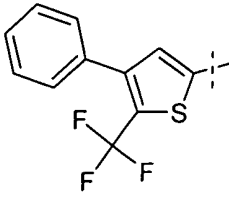
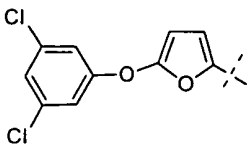
"可視需要經取代"一詞指所修飾之部份基團可未取代或經指定之取代基(群)取代。

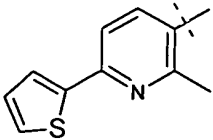
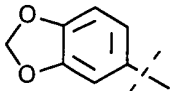
R³ 可附接在式 I 化合物之雜環部份基團之 4 或 5 位置(亦即可利用之碳原子上)，因此，分子之其餘部份將附接在其餘可利用之碳原子上。

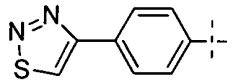
本發明例舉之式 I 化合物實例(但未加以限制)示於表 1。

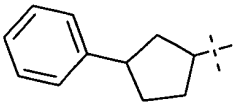
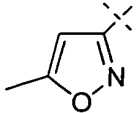
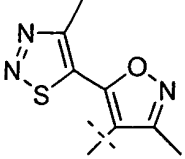
表 1. 式 I 化合物實例

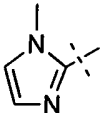
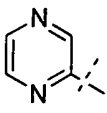
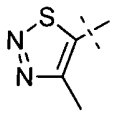
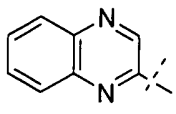
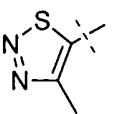
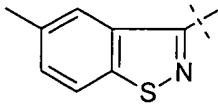
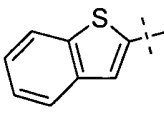
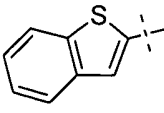


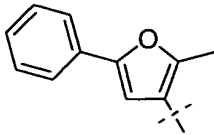
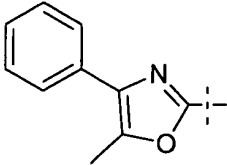
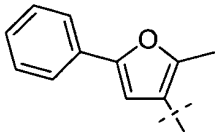
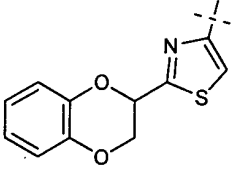
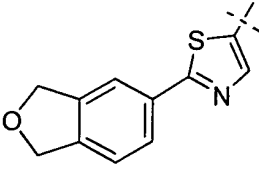
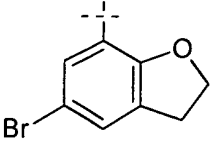
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
1	H	H	H	CH ₃	H	O
2	H	H	H	n-正丁基	H	O
3	H	H	H	環丙基	H	O
4	H	H	H	環戊基	H	O
5	H	H	H	環辛基	H	O
6	H	H	H	Ph	H	O
7	H	H	H	Ph	H	S
8	H	H	H	2-Cl Ph	H	O
9	H	H	H	2,3-d-F Ph	H	O
10	H	H	H	2,4-di-CH ₃ Ph	H	O
11	H	H	H	2-噻吩基	H	O
12	H	H	H		H	O
13	H	H	H	2-呋喃基	H	O
14	H	H	H	2-呋喃基	H	S
15	H	H	H	2-(4-CH ₃)呋喃基	H	O
16	H	H	H		H	O
17	H	H	H	4-F Ph	H	O
18	H	H	H	4-F Ph	H	S
19	H	H	CH ₃	4-F Ph	H	O
20	H	H	Et	4-F Ph	H	O
21	H	H	Et	4-F Ph	H	S
22	H	H	Et	3-吡啶基	H	O

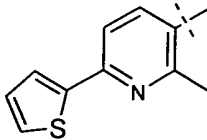
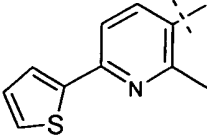
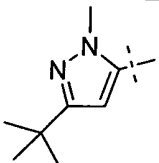
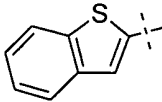
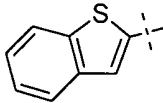
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
23	H	H	Et		H	O
24	H	H	異丙基	4-F Ph	H	O
25	H	H	異丙基	2,4-二-F Ph	H	O
26	H	H	n-正丁基	2,4-二-F Ph	H	O
27	H	H	n-正己基	2,4-二-F Ph	H	O
28	H	H	Ph	2,4-二-F Ph	H	O
29	H	H	4-F Ph	2,4-二-F Ph	H	O
30	H	CH ₃	Et	Ph	H	O
31	H	CH ₃	Et	Ph	H	S
32	H	CH ₃	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
33	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	O
34	H	H	Et	3-CH ₃ O Ph	H	S
35	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
36	H	H	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
37	H	H	Et	4-EtO Ph	H	S
38	H	H	Et	4-EtO Ph	H	O
39	H	H	Me		H	O
40	H	H	Me	PhCH ₂	H	O
41	H	H	Me	3-Cl-4-F-Ph	H	O
42	H	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O
43	H	H	Me	3-Me-4-F-Ph	H	O
44	H	H	Me	3-NH ₂ -4-Me-Ph	H	O
45	H	H	Et	4-Et-Ph	H	O
46	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
47	H	H	Et	4-CN-Ph	H	O

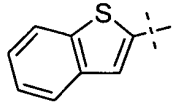
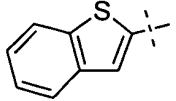
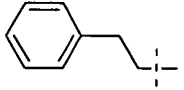
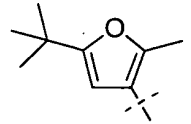
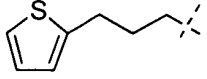
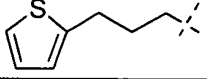
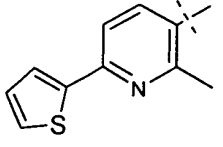
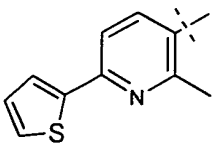
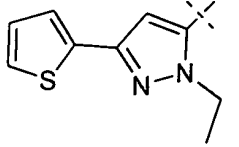
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
48	H	H	Et	4-(Et) ₂ N-Ph	H	O
49	H	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O
50	H	H	Me	4- <i>t</i> -Bu-Ph	H	O
51	H	H	Me	4-Et-Ph	H	O
52	H	H	Me	4- <i>n</i> -Bu-Ph	H	O
53	H	H	Et	4- <i>n</i> -Pr-Ph	H	O
54	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	O
55	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	H	S
56	H	CH ₃	Et	4-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
57	H	CH ₃	Et	3,4-二-CH ₃ O Ph	CH ₃	O
58	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	O
59	H	CH ₃	Et	4-Ph Ph	CH ₃	S
60	H	CH ₃	Et		CH ₃	O
61	H	CH ₃	Ph	環丙基	H	O
62	H	CH ₃	Ph	環己基	H	O
63	H	CH ₃	Ph	環己基	H	S
64	H	CH ₃	p-F Ph	環己基	H	O
65	H	Cl	<i>i</i> -Pr	Ph	H	O
66	H	Cl	<i>i</i> -Pr	Ph	H	S
67	H	Cl	<i>i</i> -Pr	Ph	Cl	O
68	H	Cl	<i>i</i> -Pr	4-CH ₃ Ph	Cl	O
69	H	Br	CH ₃	Ph	Br	O
70	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	O
71	H	Br	CH ₃	3-F Ph	Br	S
72	H	CH ₃ CO	CH ₃	<i>n</i> -正丙基	CH ₃ CO	O
73	H	CH ₂ OCH ₃	Et	2-噻吩基	H	O
74	H	Ph	H	2,4-二-Cl Ph	H	O

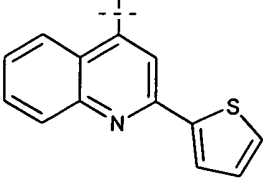
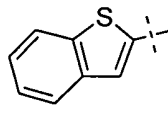
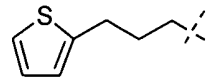
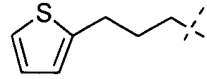
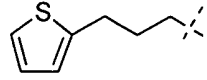
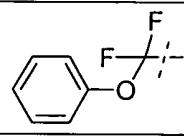
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
75	H	Ph	H	2,4-二-Cl Ph	H	S
76	H	Ph	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	O
77	H	Ph	Et	2,4-二-Cl Ph	H	O
78	H	Ph	Ph	2,4-二-Cl Ph	H	O
79	H	Ph	Ph	2,4-二-Cl Ph	H	S
80	H	Ph	4-CH ₃ O-Ph	2,4-二-Cl Ph	H	O
81	H	4-F Ph	CH ₃	4-F Ph	H	O
82	H	4-F Ph	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	O
83	H	3-吡啶基	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	O
84	H	3-吡啶基	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	S
85	H	2-噻吩基	CH ₃	Ph	H	O
86	H	2-噻吩基	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	O
87	H	2-噻吩基	CH ₃	2,4-二-Cl Ph	H	S
88	H	2-噻吩基	CH ₃	3-吡啶基	H	O
89	H	2-噻吩基	CH ₃	環戊基	H	O
90	H	2-噻吩基	CH ₃		H	O
91	H	2-噻吩基	CH ₃	Ph	2-噻吩基	O
92	CH ₃	H	H	Ph	H	O
93	CH ₃	H	H	Ph	H	S
94	CH ₃	H	H	2-噻吩基	H	O
95	CH ₃	H	H	2-噻吩基	H	S
96	CH ₃	H	H		H	O
97	CH ₃	H	H		H	O

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
98	CH ₃	H	H		H	O
99	CH ₃	H	H	2-吡啶基	H	O
100	CH ₃	H	H		H	O
101	CH ₃	H	CH ₃	環丁基	H	O
102	CH ₃	H	CH ₃	環己基	H	O
103	CH ₃	H	CH ₃	環己基	H	S
104	CH ₃	H	CH ₃	3,4-二-F Ph	H	O
105	CH ₃	H	CH ₃	3,4-二-F Ph	H	S
106	CH ₃	H	CH ₃	2-吡啶基	H	O
107	CH ₃	H	CH ₃		H	O
108	CH ₃	H	CH ₃		H	O
109	CH ₃	H	Et	Ph	H	O
110	CH ₃	H	Et	Ph	H	S
111	CH ₃	H	Et	4-CF ₃ Ph	H	O
112	CH ₃	H	Et		H	O
113	CH ₃	H	Et	2-萘基	H	O
114	CH ₃	H	Et		H	O
115	CH ₃	H	Et		H	O
116	CH ₃	H	Et		H	S

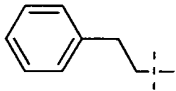
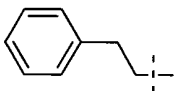
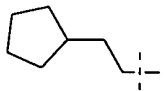
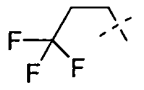
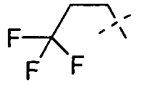
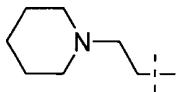
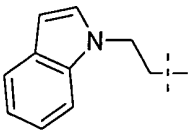
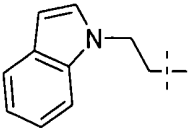
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
117	CH ₃	H	Et		H	O
118	CH ₃	H	Et		H	O
119	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	O
120	CH ₃	H	i-Pr	Ph	H	S
121	CH ₃	H	i-Pr	3,4-二-F Ph	H	O
122	CH ₃	H	i-Pr	3,4-二-Cl Ph	H	O
123	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	O
124	CH ₃	H	i-Pr	4-Ph Ph	H	S
125	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	O
126	CH ₃	H	i-Pr	4-(4-ClPh)Ph	H	S
127	CH ₃	H	i-Pr		H	O
128	CH ₃	H	i-Pr		H	O
129	CH ₃	H	i-Pr		H	O
130	CH ₃	H	i-Pr		H	O
131	CH ₃	H	i-Pr	3-(5-CH ₃)吡啶基	H	O

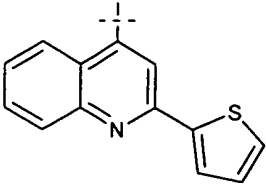
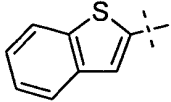
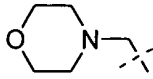
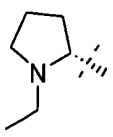
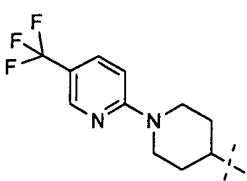
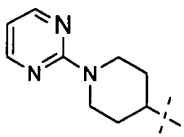
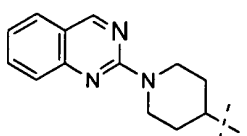
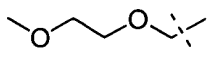
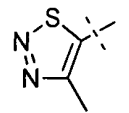
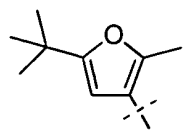
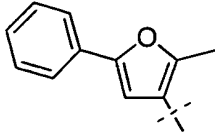
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
132	CH ₃	H	i-Pr		H	O
133	CH ₃	H	i-Pr		H	S
134	CH ₃	H	i-Pr		H	O
135	CH ₃	CH ₃	i-Pr	3,4-二-Cl Ph	CH ₃	O
136	CH ₃	n-正丙基	i-Pr	3,4-二-Cl Ph	n-正丙基	O
137	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	O
138	CH ₃	Cl	i-Pr	4-Cl Ph	H	S
139	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	H	O
140	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
141	CH ₃	Cl	i-Pr	3-CH ₃ O Ph	Cl	S
142	CH ₃	Cl	i-Pr		Cl	O
143	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	H	O
144	CH ₃	Br	i-Pr	3-Cl Ph	H	O
145	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	O
146	CH ₃	Br	i-Pr	Ph	Br	S
147	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	O
148	CH ₃	CH ₃	i-Pr	Ph	H	S
149	CH ₃	CH ₃	i-Pr	2-Cl Ph	H	O
150	CH ₃	CH ₃	i-Pr		H	O
151	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	O

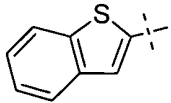
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
152	CH ₃	CH ₃ CO	i-Pr	3-F Ph	H	S
153	CH ₃	n-PrCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
154	CH ₃	n-BuCO	i-Pr	3-F Ph	H	O
155	CH ₃	H	n-Bu	Ph	H	O
156	CH ₃	H	n-Bu		H	O
157	CH ₃	H	n-Bu		H	S
158	CH ₃	H	n-Bu	2-Cl Ph	H	O
159	CH ₃	H	n-Bu	2,4 二-F Ph	H	O
160	CH ₃	H	n-Bu	3,4 二- CH ₃ O Ph	H	O
161	CH ₃	H	n-Bu		H	O
162	CH ₃	H	n-Bu	2-呋喃基	H	O
163	CH ₃	H	n-Bu		H	O
164	CH ₃	H	n-Bu		H	O
165	CH ₃	H	n-Bu		H	S
166	CH ₃	H	n-Bu		H	O
167	CH ₃	H	n-Bu		H	S
168	CH ₃	H	n-Bu		H	O

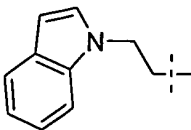
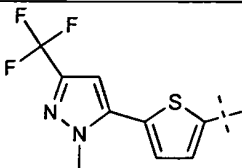
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
169	CH ₃	H	n-Bu		H	O
170	CH ₃	Br	n-Bu	2,4 二-F Ph	Br	O
171	CH ₃	Cl	n-Bu	2,4 二-F Ph	H	O
172	CH ₃	H	n-正戊基	Ph	H	O
173	CH ₃	H	n-正戊基	2,4 二-F Ph	H	O
174	CH ₃	H	n-正戊基	2,4 二-F Ph	H	S
175	CH ₃	H	n-正戊基	4-吡啶基	H	O
176	CH ₃	H	n-正戊基		H	O
177	CH ₃	Cl	n-正戊基	Ph	H	O
178	CH ₃	Cl	n-正戊基	Ph	H	S
179	CH ₃	H	Ph		H	O
180	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	O
181	CH ₃	H	2-Cl Ph		H	S
182	CH ₃	H	H	PhOCH ₂	H	O
183	CH ₃	H	H	(4-CH ₃ Ph)OCH ₂	H	O
184	CH ₃	H	H		H	O
185	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	O
186	CH ₃	H	CH ₃	Et	H	S
187	CH ₃	H	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
188	CH ₃	H	CH ₃	t-butyl	H	O
189	CH ₃	H	Et	3-(5-CH ₃)吡啶基	H	O
190	CH ₃	H	Et	4-吡啶基	H	O

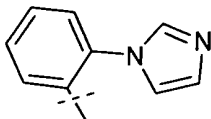
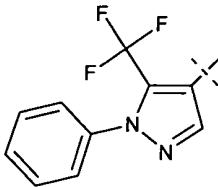
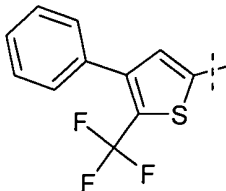
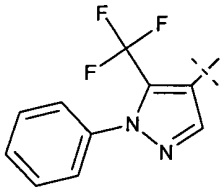
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
191	CH ₃	H	Et	4-吡啶基	H	S
192	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
193	CH ₃	Et	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
194	CH ₃	Et	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
195	CH ₃	n-正丙基	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
196	CH ₃	n-正丙基	CH ₃	PhOCH ₂	n-正丙基	O
197	CH ₃	n-正丁基	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
198	CH ₃	n-正己基	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
199	CH ₃	n-正己基	CH ₃	PhOCH ₂	H	S
200	CH ₃	n-正己基	異丙基	3-Cl Ph	H	O
201	CH ₃	n-正己基	Ph	3-Cl Ph	H	O
202	CH ₃	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
203	CH ₃	Ph	n-正丁基	3,4-二-F Ph	H	O
204	CH ₃	3-F Ph	CH ₃	1-萘基	H	O
205	CH ₃	4-吡啶基	H	4-CF ₃ Ph	H	O
206	CH ₃	4-吡啶基	H	4-CF ₃ Ph	H	S
207	CH ₃	Cl	CH ₃	3,5-二-F-Ph	H	O
208	CH ₃	Br	CH ₃	CF ₃ CF ₂	H	O
209	CH ₃	Br	n-正丁基	CF ₃ CF ₂	H	O
210	CH ₃	Br	n-正丁基	CF ₃ CF ₂	Br	O
211	CH ₃	Br	Ph	CF ₃ CF ₂	Br	O
212	CH ₃	2-呋喃基	CH ₃	異丁基	H	O
213	CH ₃	2-呋喃基	CH ₃	異丁基	H	S
214	CH ₃	2-呋喃基	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
215	CH ₃	2-呋喃基	CH ₃	2-萘基	H	O
216	CH ₃	2-呋喃基	i-Pr	異丁基	H	O
217	CH ₃	EtCO	n-正丙基	3-CH ₃ O Ph	EtCO	O

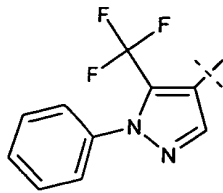
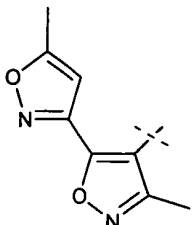
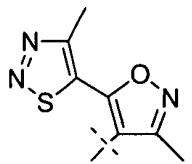
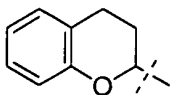
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
218	Et	H	H	cyclopropyl	H	O
219	Et	H	H	4-F Ph	H	O
220	Et	H	H	3,5-二-F-Ph	H	O
221	Et	H	H	4-Cl PhCH ₂	H	O
222	Et	H	H	2-喹啉基	H	O
223	Et	H	CH ₃	PhCH ₂	H	O
224	Et	H	CH ₃	4-F PhCH ₂	H	O
225	Et	H	CH ₃	3,4-二-F-PhOCH ₂	H	O
226	Et	H	CH ₃		H	O
227	Et	H	CH ₃		H	S
228	Et	H	CH ₃		H	O
229	Et	H	CH ₃		H	O
230	Et	H	CH ₃		H	S
231	Et	H	CH ₃		H	O
232	Et	H	CH ₃		H	O
233	Et	H	CH ₃		H	S
234	Et	H	CH ₃	2-喹啉基	H	O

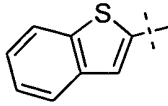
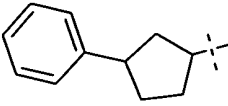
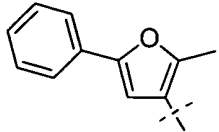
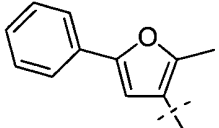
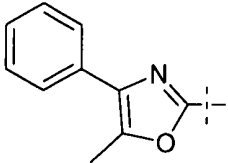
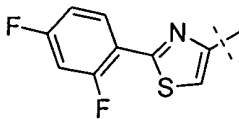
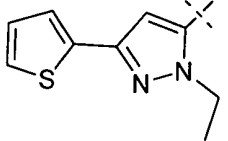
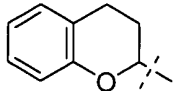
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
235	Et	H	CH ₃		H	O
236	Et	H	CH ₃		H	O
237	Et	H	CH ₃		H	O
238	Et	H	CH ₃		H	O
239	Et	H	CH ₃		H	O
240	Et	H	CH ₃		H	O
241	Et	H	CH ₃		H	O
242	Et	H	CH ₃		H	O
243	Et	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
244	Et	H	CH ₃		H	O
245	Et	Cl	CH ₃		H	O
246	Et	Br	CH ₃		H	O

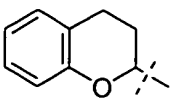
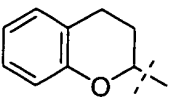
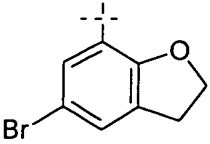
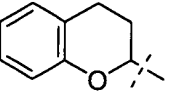
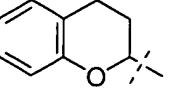
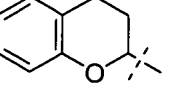
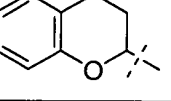
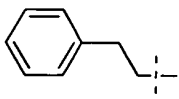
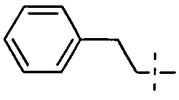
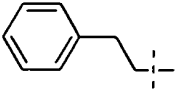
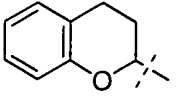
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
247	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	O
248	Et	H	Et	4-Ph Ph	H	S
249	Et	H	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
250	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	H	O
251	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
252	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	O
253	Et	CH ₃	CH ₃	2-F Ph	CH ₃	S
254	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	O
255	Et	3-Cl Ph	Et	4-Ph Ph	H	S
256	Et	CH ₃ CO	H	4-F Ph	H	O
257	Et	CH ₃ CO	異丙基	4-F Ph	H	O
258	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	H	O
259	Et	CH ₃ CO	CH ₃	環己基	CH ₃ CO	O
260	Et	CH ₃ CO	CH ₃	4-F Ph	CH ₃ CO	O
261	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	O
262	Et	CH ₃ CO	Ph	4-F Ph	CH ₃ CO	S
263	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	H	O
264	Et	Cl	Et	4-(4-CH ₃ Ph)Ph	Cl	O
265	Et	Cl	Et		Cl	O
266	Et	Br	Ph	2-OCH ₃ Ph	Br	O
267	CF ₃ CH ₂	H	H	n-正丁基	H	O
268	CF ₃ CH ₂	H	H	Ph	H	O
269	CF ₃ CH ₂	H	H	3-吡啶基	H	O
270	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	環戊基	H	O
271	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
272	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S

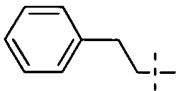
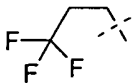
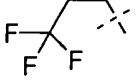
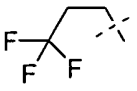
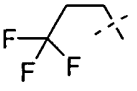
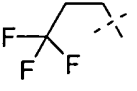
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
273	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃	4-(CHF ₂ O)Ph	H	O
274	CF ₃ CH ₂	H	CH ₃		H	O
275	CF ₃ CH ₂	H	n-正丁基	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
276	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	O
277	CF ₃ CH ₂	H	Ph	Ph	H	S
278	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-(5-CF ₃)呋喃基	H	O
279	CF ₃ CH ₂	H	Ph	2-噻吩基	H	O
280	CF ₃ CH ₂	H	4-F Ph	Ph	H	O
281	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	O
282	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	H	S
283	CF ₃ CH ₂	CH ₃	H	2-F Ph	CH ₃	O
284	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Et	3-CF ₃ Ph	H	O
285	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-正丁基	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
286	CF ₃ CH ₂	CH ₃	n-正丁基	(4-F Ph)OCH ₂	H	S
287	CF ₃ CH ₂	CH ₃	Ph	2-噻吩基	H	O
288	n-正丙基	H	H	CH ₃	H	O
289	n-正丙基	H	H	CH ₃	H	S
290	n-正丙基	H	H	n-正丙基	H	O
291	n-正丙基	H	H	環丁基	H	O
292	n-正丙基	H	H	環庚基	H	O
293	n-正丙基	H	H	3,4-二-CH ₃ Ph	H	O
294	n-正丙基	H	H	2-噻吩基	H	O
295	n-正丙基	H	H	2-噻吩基	H	S
296	n-正丙基	H	H		H	O

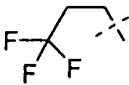
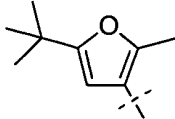
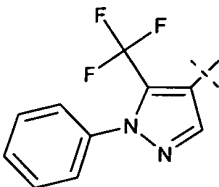
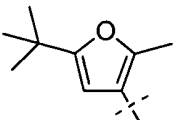
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
297	n-正丙基	H	CH ₃	CH ₃	H	O
298	n-正丙基	H	CH ₃	CH ₃	H	S
299	n-正丙基	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
300	n-正丙基	H	CH ₃	2-噻吩基	H	O
301	n-正丙基	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)噻吩基)	H	O
302	n-正丙基	H	CH ₃	2-(5-(CH ₃)噻吩基)	H	O
303	n-正丙基	H	CH ₃		H	O
304	n-正丙基	H	CH ₃		H	O
305	n-正丙基	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	O
306	n-正丙基	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	H	S
307	n-正丙基	CH ₃	CH ₃	3-Br Ph	CH ₃	O
308	n-正丙基	CH ₃	CH ₃		H	O
309	n-正丙基	CH ₃	CH ₃		H	O
310	n-正丙基	n-正丙基	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
311	n-正丙基	n-正丙基	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
312	n-正丙基	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
313	n-正丙基	CH ₃ CO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
314	n-正丙基	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
315	n-正丙基	PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	PrCO	O

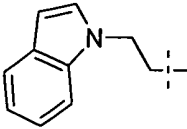
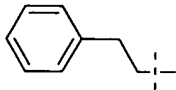
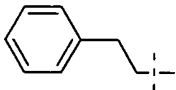
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
316	n-正丙基	Cl	CH ₃		H	O
317	n-正丙基	Cl	CH ₃		H	O
318	n-正丙基	Cl	CH ₃		H	O
319	n-正丙基	Cl	H	Ph	Cl	O
320	n-正丙基	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
321	n-正丙基	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
322	n-正丙基	Cl	n-正丙基	3-CH ₃ O Ph	Cl	O
323	n-正丙基	Cl	n-正丙基	3-吡啶基	Cl	O
324	異丙基	H	H	Ph	H	O
325	異丙基	H	H	2-喹啉基	H	O
326	異丙基	H	H		H	O
327	異丙基	H	CH ₃	CH ₃	H	O
328	異丙基	H	CH ₃	t-第三丁基	H	O
329	異丙基	H	CH ₃	n-正庚基	H	O
330	異丙基	H	CH ₃	n-正庚基	H	S
331	異丙基	H	CH ₃	2,4-二-F Ph	H	O
332	異丙基	H	CH ₃	2,4-二-F Ph	H	S
333	異丙基	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
334	異丙基	H	n-正丙基	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O

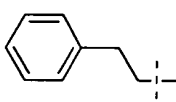
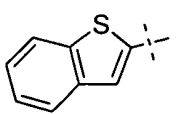
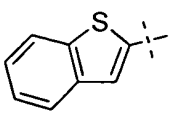
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
335	異丙基	H	n-正丙基	3, 5-二-Cl Ph	H	O
336	異丙基	H	Ph	2,4-二-CF ₃ Ph	H	O
337	異丙基	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
338	異丙基	CH ₃	Et		H	O
339	異丙基	CH ₃	Et		H	O
340	異丙基	CH ₃	Et		H	O
341	異丙基	CH ₃	Et		H	S
342	異丙基	CH ₃	Et		H	O
343	異丙基	CH ₃	Et		H	O
344	異丙基	CH ₃	Et		H	O
345	異丙基	Et	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
346	異丙基	Et	CH ₃	3-Et Ph	H	O
347	異丙基	n-正丙基	H	PhOCH ₂	H	O
348	異丙基	n-正丙基	H	PhOCH ₂	n-正丙基	O
349	異丙基	n-正丙基	H		H	O

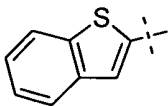
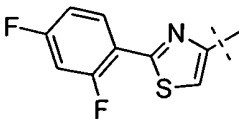
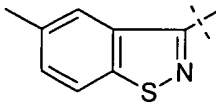
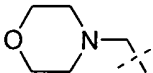
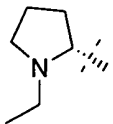
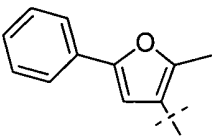
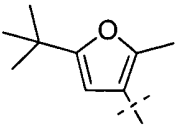
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
350	異丙基	n-正丙基	H		n-正丙基	O
351	異丙基	n-正丙基	H		H	S
352	異丙基	n-正丙基	H		H	O
353	異丙基	n-正丙基	n-正丁基		H	O
354	異丙基	n-正丙基	Ph		H	O
355	異丙基	n-正丁基	H		H	O
356	異丙基	n-正己基	H		H	O
357	異丙基	Ph	H	CH ₃	H	O
358	異丙基	Ph	H	n-正丙基	H	O
359	異丙基	Ph	H	n-正丙基	H	S
360	異丙基	Ph	H		H	O
361	異丙基	Ph	H		H	S
362	異丙基	Ph	CH ₃		H	O
363	異丙基	Ph	CH ₃		H	O
364	異丙基	Cl	Et	Ph	H	O
365	異丙基	Cl	Et	Ph	H	S

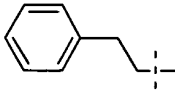
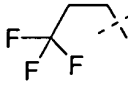
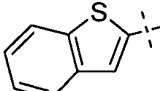
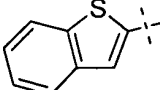
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
366	異丙基	Cl	Et	2-CH ₃ Ph	Cl	O
367	異丙基	Cl	n-正丙基	3-F Ph	H	O
368	異丙基	Cl	異丙基	3-F Ph	H	O
369	異丙基	Cl	4-F Ph	3-F Ph	H	O
370	異丙基	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	O
371	異丙基	Br	Et	2-CH ₃ Ph	Br	S
372	n-正丁基	H	H	環己基	H	O
373	n-正丁基	H	H	Ph	H	O
374	n-正丁基	H	H	4-F Ph	H	O
375	n-正丁基	H	H	3, 5-二-Cl Ph	H	O
376	n-正丁基	H	H	3, 5-二-Cl Ph	H	S
377	n-正丁基	H	CH ₃	3,4-二-CH ₃ OPh	H	O
378	n-正丁基	H	CH ₃	4-F PhOCH ₂	H	O
379	n-正丁基	H	CH ₃		H	O
380	n-正丁基	H	CH ₃	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
381	n-正丁基	H	CH ₃		H	O
382	n-正丁基	H	CH ₃		H	S
383	n-正丁基	H	Et		H	O
384	n-正丁基	H	n-正丙基	環丁基	H	O
385	n-正丁基	H	n-正丙基		H	O
386	n-正丁基	H	異丙基		H	O

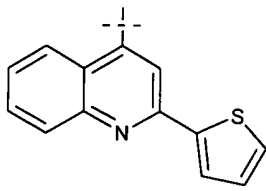
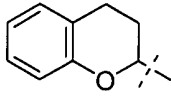
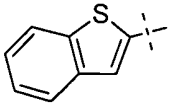
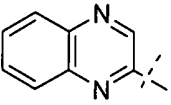
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
387	n-正丁基	H	Ph	n-正丙基	H	O
388	n-正丁基	H	Ph		H	O
389	n-正丁基	H	Ph	Ph	H	O
390	n-正丁基	H	Ph	Ph	H	S
391	n-正丁基	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
392	n-正丁基	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ Ph	CH ₃	O
393	n-正丁基	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
394	n-正丁基	CH ₃	Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
395	n-正丁基	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-二-CH ₃ Ph	H	O
396	n-正丁基	Cl	CH ₃		H	O
397	n-正丁基	Cl	CH ₃		H	O
398	n-正丁基	Cl	Ph		H	O
399	n-正戊基	H	H	CH ₃	H	O
400	n-正戊基	H	H	CH ₃	H	S
401	n-正戊基	H	H	Et	H	O
402	n-正戊基	H	H	環戊基	H	O
403	n-正戊基	H	H	環戊基	H	S
404	n-正戊基	H	H	環庚基	H	O
405	n-正戊基	H	H	Ph	H	O
406	n-正戊基	H	H	Ph	H	S
407	n-正戊基	H	H	2-呋喃基	H	O

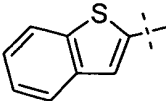
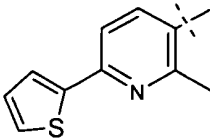
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
408	n-正戊基	H	H	2-(5-CF ₃)呋喃基	H	O
409	n-正戊基	H	H	2-噻吩基	H	O
410	n-正戊基	H	H	3,4-二-Cl Ph	H	O
411	n-正戊基	H	CH ₃	n-正丁基	H	O
412	n-正戊基	H	CH ₃	n-正丁基	H	S
413	n-正戊基	H	CH ₃		H	O
414	n-正戊基	H	CH ₃	PhOCH ₂	H	O
415	n-正戊基	H	CH ₃	PhCH ₂ OCH ₂	H	O
416	n-正戊基	H	Et	2-F Ph	H	O
417	n-正戊基	H	Et	2-F Ph	H	S
418	n-正戊基	H	4-CH ₃ Ph	2-F Ph	H	O
419	n-正戊基	CH ₃	Et	4-CH ₃ Ph	H	O
420	n-正戊基	Cl	CH ₃	n-正丁基	H	O
421	n-正戊基	Cl	CH ₃	Ph	H	O
422	n-正戊基	Cl	CH ₃	Ph	H	S
423	n-正戊基	Cl	CH ₃	4-Ph Ph	H	O
424	n-正戊基	Cl	CH ₃		H	O
425	n-正戊基	Cl	CH ₃		Cl	O
426	n-正戊基	PrCO	CH ₃	4-CH ₃ Ph	PrCO	O
427	n-正戊基	Ph	CH ₃	3-Br Ph	H	O
428	n-正戊基	2-噻吩基	CH ₃	3-Br Ph	2-噻吩基	O
429	n-正己基	H	H	2-F Ph	H	O
430	n-正己基	H	CH ₃	環戊基	H	O
431	n-正己基	H	CH ₃	環戊基	H	O

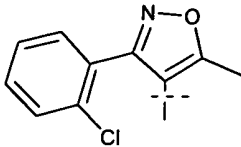
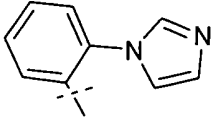
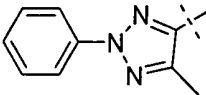
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
432	n-正己基	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
433	n-正己基	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
434	n-正己基	H	Et	2-F Ph	H	O
435	n-正己基	H	n-正丙基	2-F Ph	H	O
436	n-正己基	H	異丙基	2-F Ph	H	O
437	n-正己基	H	Ph	2-F Ph	H	O
438	n-正己基	CH ₃ CO	CH ₃	2,4-二-CH ₃ Ph	H	O
439	n-正己基	CH ₃ OCH ₂	CH ₃	2,4-二-CH ₃ Ph	H	O
440	n-正己基	Ph	Et	Ph	H	O
441	n-正己基	Ph	Et	Ph	H	S
442	n-正己基	Ph	Et	4-吡啶基	H	O
443	n-正己基	Br	Et	Ph	Br	O
444	n-正己基	Br	Et	2-F Ph	Br	O
445	環丙基	H	H	環戊基	H	O
446	環丙基	H	H	2,4-二-Cl Ph	H	O
447	環丙基	H	H		H	O
448	環丙基	H	CH ₃	3-F Ph	H	O
449	環丙基	H	CH ₃	3-F Ph	H	S
450	環丙基	H	CH ₃		H	O
451	環丙基	H	Et		H	O
452	環丙基	H	n-正丙基	4-CF ₃ Ph	H	O
453	環丙基	H	異丙基	Ph	H	O
454	環丙基	H	異丙基	3-吡啶基	H	O
455	環丙基	H	n-正丁基	4-CF ₃ Ph	H	O

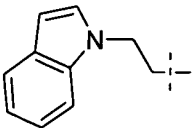
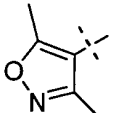
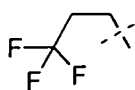
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
456	環丙基	H	n-正己基	Ph	H	O
457	環丙基	H	n-正己基	4-CF ₃ Ph	H	O
458	環丙基	H	Ph	Ph	H	O
459	環丁基	H	CH ₃	4-CH ₃ Ph	H	O
460	環丁基	H	Et		H	O
461	環丁基	H	Et		H	O
462	環丁基	H	Et		H	O
463	環丁基	H	Et		H	O
464	環丁基	H	Et		H	O
465	環丁基	H	4-F Ph		H	O
466	環丁基	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	O
467	環丁基	Cl	CH ₃	3-Cl Ph	Cl	S
468	環戊基	H	H	3-CF ₃ Ph	H	O
469	環戊基	H	CH ₃	2,4-二-CF ₃ Ph	H	O
470	環戊基	H	CH ₃	2,4-二-CF ₃ Ph	H	S
471	環戊基	H	n-正丁基		H	O
472	環戊基	H	3-F Ph	4-CH ₃ Ph	H	O
473	環戊基	CH ₃	CH ₃	Ph	H	O
474	環戊基	CH ₃	CH ₃	3,5-二-Cl Ph	H	O

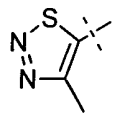
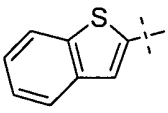
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
475	環戊基	CH ₃	CH ₃	Ph	H	S
476	環戊基	Et	CH ₃	Ph	H	O
477	環戊基	Cl	CH ₃	Ph	Cl	O
478	環戊基	Cl	CH ₃	Ph	Cl	S
479	環己基	H	H	3-F Ph	H	O
480	環己基	H	H	2, 4-二-CH ₃ Ph	H	O
481	環己基	H	H		H	O
482	環己基	H	CH ₃	n-正丙基	H	O
483	環己基	H	CH ₃	n-正丙基	H	S
484	環己基	H	CH ₃		H	O
485	環己基	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
486	環己基	H	CH ₃	3-Cl Ph	H	S
487	環己基	H	CH ₃		H	O
488	環己基	H	Et		H	O
489	環己基	H	n-正丙基	4-CF ₃ Ph	H	O
490	環己基	H	n-正丙基	3-吡啶基	H	O
491	環己基	H	異丙基	Ph	H	O
492	環己基	H	異丙基	3-吡啶基	H	O
493	環己基	H	n-異丙基	3-Cl Ph	H	O
494	環己基	H	n-異戊基	3-Cl Ph	H	O
495	環己基	H	n-異己基	4-CF ₃ Ph	H	O
496	環己基	H	4-F Ph	Ph	H	O
497	環己基	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	O

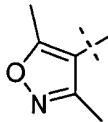
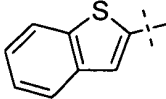
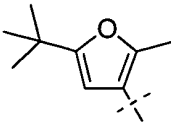
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
498	環己基	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃ Ph	H	S
499	環己基	CH ₃	Et	3-吡啶基	CH ₃	O
500	環己基	Et	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	Et	O
501	環己基	2-噻吩基	i-Pr	3-吡啶基	H	O
502	環己基	Cl	CH ₃	2,3-二-CH ₃ Ph	H	O
503	環己基	Cl	CH ₃	2,3-二-CH ₃ Ph	H	S
504	2-丙烯基	H	H	CH ₃	H	O
505	2-丙烯基	H	H	異戊基	H	O
506	2-丙烯基	H	H	環戊基	H	O
507	2-丙烯基	H	H	Ph	H	O
508	2-丙烯基	H	H	Ph	H	S
509	2-丙烯基	H	H	2-噻啉基	H	O
510	2-丙烯基	H	H		H	O
511	2-丙烯基	H	CH ₃		H	O
512	2-丙烯基	H	CH ₃	2,4-二-F Ph	H	O
513	2-丙烯基	H	CH ₃	2,4-二-F Ph	H	S
514	2-丙烯基	H	CH ₃	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
515	2-丙烯基	H	Et	2-萘基	H	O
516	2-丙烯基	H	Et	2-萘基	H	S
517	2-丙烯基	H	Et		H	O
518	2-丙烯基	H	Et		H	O
519	2-丙烯基	H	n-正內基	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O

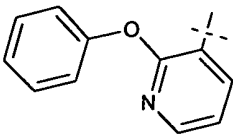
編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
520	2-丙烯基	H	Ph	2,4-di-CF ₃ Ph	H	O
521	2-丙烯基	H	4-F Ph	2-F-4-CF ₃ Ph	H	O
522	2-丙烯基	CH ₃	Et		H	O
523	2-丙烯基	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	O
524	2-丙烯基	Cl	CH ₃	3-CF ₃ Ph	Cl	S
525	2-丙烯基	Br	Et	3-CF ₃ Ph	Br	O
526	2-異丁烯基	H	H	3-吡啶基	H	O
527	2-異丁烯基	H	H		H	O
528	2-異丁烯基	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
529	2-異丁烯基	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
530	2-異丁烯基	H	CH ₃	4-(CF ₃ O)Ph	H	S
531	2-異丁烯基	H	n-正丁基	4-(CH ₃ O)Ph	H	O
532	2-異丁烯基	H	n-正丁基	(4-F Ph)OCH ₂	H	O
533	2-異丁烯基	H	n-正丁基	(4-CH ₃ O) PhCH ₂ CH ₂	H	O
534	2-異丁烯基	H	Ph	2-噻吩基	H	O
535	2-異丁烯基	H	4-F Ph	Ph	H	O
536	2-異丁烯基	CH ₃ CO	Ph	環己基	H	O
537	2-異丁烯基	CH ₃ CO	Ph	3-F Ph	H	O
538	4-戊烯基	H	CH ₃	Ph	H	O
539	4-戊烯基	H	CH ₃	Ph	H	S

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
540	5-己烯基	H	H	Ph	H	O
541	5-己烯基	H	CH ₃	2-F Ph	H	O
542	5-己烯基	H	CH ₃	2-F Ph	H	S
543	5-己烯基	H	CH ₃		H	O
544	5-己烯基	H	異丙基	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
545	5-己烯基	H	Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
546	5-己烯基	CH ₃ CO	CH ₃	2-CH ₃ Ph	CH ₃ CO	O
547	CH ₃ O	H	H	環丁基	H	O
548	CH ₃ O	H	H	2,4-二-F Ph	H	O
549	CH ₃ O	H	H	(4-CH ₃) PhCH ₂	H	O
550	CH ₃ O	H	H	2-喹啉基	H	O
551	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	O
552	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	S
553	CH ₃ O	H	CH ₃	3-CF ₃ Ph	H	O
554	CH ₃ O	H	CH ₃	2-呋喃基	H	O
555	CH ₃ O	H	CH ₃	2-呋喃基	H	S
556	CH ₃ O	H	CH ₃	2-噻吩基	H	O
557	CH ₃ O	H	CH ₃	3-(4-(OCH ₃)噻吩基)	H	O
558	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
559	CH ₃ O	H	n-正丙基	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
560	CH ₃ O	H	4-F Ph	4-(CF ₃ O)Ph	H	O
561	CH ₃ O	Br	異丁基	3-CF ₃ Ph	Br	O
562	CH ₃ O	H	CH ₃		H	O
563	EtO	3-F Ph	Et	環戊基	H	O

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
564	EtO	H	H	CH ₃	H	O
565	EtO	H	H	CH ₃	H	S
566	EtO	H	H	3,4-二-CH ₃ Ph	H	O
567	EtO	H	CH ₃	n-正丙基	H	O
568	EtO	H	CH ₃	環丁基	H	O
569	EtO	H	CH ₃	環庚基	H	O
570	EtO	H	CH ₃	環庚基	H	S
571	EtO	H	CH ₃		H	O
572	EtO	H	CH ₃	3,4-二-F Ph	H	O
573	EtO	H	CH ₃		H	O
574	EtO	H	n-正丁基	2-噻吩基	H	O
575	EtO	H	Ph	2-噻吩基	H	O
576	EtO	CH ₃	CH ₃	4-Br Ph	H	O
577	EtO	Cl	CH ₃	n-正己基	H	O
578	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	O
579	EtO	Cl	CH ₃	2-Cl Ph	H	S
580	EtO	Cl	n-正丁基	Ph	Cl	O
581	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	O
582	(i-Pr)O	H	H	CH ₃	H	S
583	(i-Pr)O	H	H	3, 5-二-Cl Ph	H	O
584	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
585	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	O
586	(i-Pr)O	H	CH ₃	3-Cl-5-F Ph	H	S

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
587	(i-Pr)O	H	CH ₃		H	O
588	(i-Pr)O	H	異丙基	4-Br Ph	H	O
589	(i-Pr)O	H	4-F Ph	3,4-二-F Ph	H	O
590	(i-Pr)O	CH ₃	Et	2-噻吩基	H	O
591	(i-Pr)O	CH ₃ CO	Et	2-噻吩基	CH ₃ CO	O
592	(i-Pr)O	Cl	3-F Ph	2,4-二-F Ph	Cl	O
593	n-BuO	H	H	環戊基	H	O
594	n-BuO	H	H	環辛基	H	O
595	n-BuO	H	H	環辛基	H	S
596	n-BuO	H	Et	環辛基	H	O
597	n-BuO	H	Et	Ph	H	O
598	n-BuO	H	Et	2,4-二-F Ph	H	O
599	n-BuO	H	Et	PhOCH ₂	H	O
600	n-BuO	H	異丙基	環辛基	H	O
601	n-BuO	H	n-正己基	環辛基	H	O
602	n-BuO	CH ₃	CH ₃	3,5-二-F Ph	H	O
603	n-BuO	PrCO	Et	3,5-二-CH ₃ Ph	H	O
604	n-BuO	Br	Ph	環辛基	Br	O
605	(n-正戊基)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O
606	(n-正戊基)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	S
607	(n-正戊基)O	H	CH ₃	2-萘基	H	O
608	(n-正戊基)O	H	CH ₃		H	O
609	(n-正己基)O	H	CH ₃	環丙基	H	O
610	(n-正己基)O	H	CH ₃	n-正戊基	H	O
611	(n-正己基)O	H	CH ₃	3-Br Ph	H	O

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
612	(n-正己基)O	H	CH ₃	2-萘基	H	O
613	(n-異己基)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	O
614	(n-異己基)O	CH ₃ OCH ₂	Et	Ph	H	S
615	CO ₂ H	H	H	3, 5-二-Cl Ph	H	O
616	CO ₂ H	H	CH ₃	3, 5-二-Cl Ph	H	O
617	CO ₂ H	H	丙基	Ph	H	O
618	CO ₂ H	H	丙基		H	O
619	CO ₂ H	H	CH ₃	Ph	H	O
620	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
621	CO ₂ H	H	CH ₃		H	O
622	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	3, 5-二-Cl Ph	H	O
623	CO ₂ H	CH ₃	異丙基	3-Br Ph	H	O
624	CO ₂ H	CH ₃	異丙基	3-Br Ph	CH ₃	O
625	CO ₂ H	CH ₃	4-F Ph	丙基	H	O
626	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	H	O
627	CO ₂ H	Et	H	4-F Ph	Et	O
628	CO ₂ H	Et	CH ₃	4-F Ph	Et	O
629	CO ₂ H	Et	丙基	Ph	H	O
630	CO ₂ H	Et	丙基	Ph	H	S
631	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-呋喃基	H	O
632	CO ₂ H	Ph	CH ₃	2-呋喃基	H	S
633	CO ₂ H	3-Br Ph	Ph	2-噻吩基	H	O
634	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-Cl Ph	H	O
635	CO ₂ H	n-PrCO	H	3-吡啶基	H	O

編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X
636	CO ₂ H	n-PrCO	H		H	O
637	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	H	O
638	CO ₂ H	n-PrCO	CH ₃	3-Cl Ph	n-PrCO	O
639	CO ₂ H	n-正戊基 CO	Ph	3-Cl Ph	H	O

式 I 化合物之鹽可於化合物之最終單離與純化過程中，於原位製備，或由純化之化合物呈其游離鹼型與合適之有機或無機酸反應，並單離所形成之鹽。同樣地，當式 I 化合物含有羧酸部份基團時(例如：R = H)，該化合物之鹽之製法為由該化合物另與合適之有機或無機鹼反應，並單離所形成之鹽。"醫藥上可接受之鹽"指本發明化合物之相當無毒性之無機或有機酸加成鹽(參見例如：Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19, 1977)。

式 I 化合物之代表性化合物包括由例如：無機或有機酸或鹼，依相關技藝已知之方法形成之習知無毒性鹽及四級銨鹽。例如：此等酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、肉桂酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油基磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、衣康酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、

十一碳烷酸鹽，等等。

鹼鹽包括例如：鹼金屬鹽如：鉀鹽與鈉鹽，鹼土金屬鹽如：鈣鹽與鎂鹽，及與有機鹼形成之銨鹽如：二環己胺及 N-甲基-D-葡糖胺。此外，共軛鹼中之含鹼性氮基團可經如下列之製劑四級化：低碳數烷基鹵化物如：甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物與碘化物；硫酸二烷基酯如：硫酸二甲酯、二乙酯與二丁酯；及硫酸二戊酯、長鏈鹵化物如：癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基之氯化物、溴化物與碘化物；芳烷基鹵化物如：苯甲基與苯乙基溴化物，等等。

本發明式 I 酯化合物為無毒性醫藥上可接受之酯，例如：烷基酯如：甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、或戊酯。亦可使用其他酯如，例如：甲酯或苯基 C₁-C₅ 烷基酯。式 I 化合物可經多種習知方法酯化，包括由適當酸酐、羧酸、或醯基氯與式 I 化合物之醇基反應。適當酸酐可與醇於可促進醯化反應之鹼(如：1,8-雙[二甲胺基]荼或 N,N-二甲胺基吡啶)之存在下反應。適當羧酸可與醇於脫水劑(如：二環己基碳化二亞胺、1-[3-二甲胺丙基]-3-乙基碳化二亞胺)，或可用於排除水以驅動反應之其他水溶性脫水劑之存在下，及可視需要使用醯化觸媒進行反應。亦可使用適當羧酸，於三氟乙酸酐之存在下，及可視需要選用吡啶之存在下，或於 N,N-羰基二咪唑與吡啶之存在下進行酯化。醯基氯與醇之反應可使用醯化觸媒(如：4-DMAP 或吡啶)進行。

習此技藝之人士咸了解如何成功進行醇之此等酯化法與其他酯化法。

此外，式 I 化合物上之敏感性或反應性基團可能需在上述任何形成酯之方法中加以保護及脫除保護。通常可依相關技藝已知之方法添加及脫除保護基(參見例

如：T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley, New York, (1999))。

式 I 化合物可包含一個或多個不對稱中心，依所需之各種不同取代基之位置與性質而定。不對稱碳原子可呈(R)或(S)組態。較佳異構物為其絕對組態可產生具有較高所需生物活性之式 I 化合物之異構物。某些情況下，亦可能因繞著指定鍵結(例如：連接指定化合物之兩個芳香環之中心鍵結)之旋轉受到限制而產生不對稱性。

環上之取代基亦可能呈順式或反式型，且雙鍵上之取代基可能呈 Z 或 E 型。

所有異構物(包括對映異構物或非對映異構物)不論係由不對稱中心之性質形成或由上述旋轉限制性所形成之分開、純化或部份純化異構物或其消旋混合物均包括在本發明範圍內。該等異構物之純化法及該異構性混合物之分離法均可利用相關技藝已知之標準技術完成。

【實施方式】

製備本發明化合物所採用之特定方法依所需之明確化合物而定。此等因素如：所選用之特定 X 部份基團，及可能在分子上不同位置之特定取代基，均會影響本發明特定化合物製程。此等因素係習此技藝之人士咸了解者。

通常，本發明化合物可依相關技藝已知之標準方法及其已知之類似方法製備。式 I 化合物通常可依反應圖 1、2 與 3 之方法合成。反應圖 1 與 2 說明如何製備中間物，用於反應圖 3 中進行偶合，產生式 I 化合物。

反應圖 1 之途徑(A)提出一種製備化合物 4 與 5 之方法，其中 R¹為 C₁-C₆ 低碳數烷基或苯甲基，R³ 不為

氫，且 X 為 O。第一步出示利用相關技藝已知之方法保護自商品取得之天冬胺酸鹽衍生物化合物 1 之酸根，例如：形成矽烷基酯後，與適當之 R^4 -酸衍生物， R^4COY 進行 N-醯化反應，其中 Y 為脫離基，如：鹵基。最後，利用相關技藝已知之方法脫除保護，如，例如：若使用矽烷基酯時，操作水相，產生化合物 2。或者，由化合物 1 之保護型與游離羧酸(如： R^4COOH)，於脫水劑(如：DCC 或 EDCI)之存在下縮合，亦產生化合物 2。然後利用多種方法轉化化合物 2 形成化合物 3，其中 R^3 如式 I 化合物之定義。例如，其中一種方法為當 $R^3=Me$ 時，典型地使用乙酸酐與吡啶進行習知之達金-威斯特(Dakin-West)反應。當 R^3 不為氫時，化合物 2 可經如：亞硫醯氯之試劑轉化成醯基氯，與格林納試劑(如： R^3Mg -鹵基)反應，產生化合物 3。亦可採用其他方法，由酸與酸衍生物形成化合物 3 之酮，例如：使用習此技藝之人士已知之溫瑞伯(Weinreb)醯胺進行。化合物 3 隨後再於酸脫水條件下，使用例如：磷醯氯，或硫酸與乙酸酐之混合物，通常在加熱下，進行環化，產生化合物 4，其中 X 為 O，且 R^3 基附接在 5-位置上。

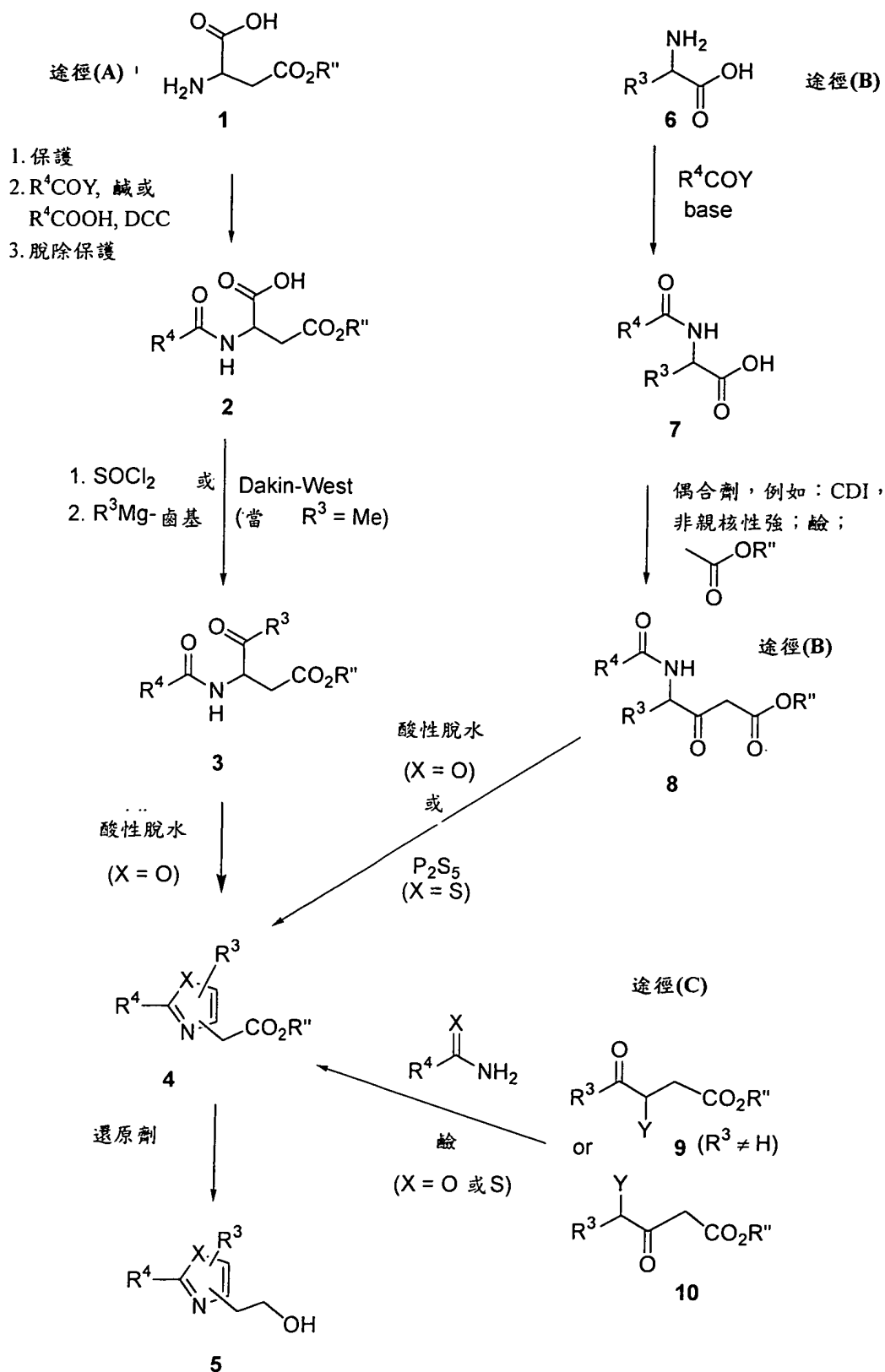
習此技藝之人士咸了解，化合物 4 與化合物 5 可隨 R^3 、 CH_2CO_2R'' 與 CH_2CH_2OH 基團之附接點出現兩種位置異構物。利用途徑(B)可製備化合物 4，其中 R^3 附接在 4-位置上，且羧甲基側鏈附接在 5-位置上，亦即基團之位置與途徑(A)之結果相反。途徑(B)中，可由自商品取得之胺基酸化合物 6 於鹼性條件下(例如：使用氫氧化鈉水溶液)，與適當 R^4 -酸衍生物(例如： R^4COY)進行醯化反應，其中 Y 為脫離基(如：氯)，產生 N-醯化產物 7。化合物 7 隨後再與乙酸酯於非親核性強鹼之存在下偶合，製備酮基酯 8，其中 R'' 為 C_1 - C_6 烷基或苯甲基。

化合物 8 使用脫水劑(如： POCl_3)環化，產生化合物 4，其中 $\text{X}=\text{O}$ 且 R_3 附接在 4 位置上。化合物 8 與親核性 S 試劑(如： P_2S_5)，於溶劑(如：吡啶或乙腈/三乙胺)中反應，必要時可加熱，產生化合物 4，其中 $\text{X}=\text{S}$ 且 R^3 附接在 4 位置上。

反應圖 1 之途徑(C)出示由酮基酯 9 或 10(其中 Y 為脫離基如：鹵基且 R'' 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或苯甲基)製備化合物 4 之方法。依所需終產物中之 R^3 基是否為氫或附接在 4 或 5 位置而定，選用化合物 9 或 10 作為起始物。因此，化合物 9 或 10 可與醯胺或硫醯胺(其中 X 為 O 或 S)反應，產生化合物 4。酮基酯 9 或 10 可自商品取得，或可依相關技藝已知之方法製備，如：由可自商品取得之酮基酯 9 或 10(其中 Y 為氫)進行溴化反應。其中 X 為 O 之醯胺($\text{R}^4\text{C}(=\text{X})\text{NH}_2$)可自羧醯胺商品取得，或可由相應之酸或醯基氯，依習知方法製備。其中 X 為 S 之硫醯胺($\text{R}^4\text{C}(=\text{X})\text{NH}_2$)可自硫醯胺商品取得，或可由相應之醯胺，依習知方法製備，例如：使用勞森試劑(Lawesson's reagent)製備。酮基酯 9 與醯胺或硫醯胺於鹼之存在下反應，分別產生化合物 4 之嘮唑或噻唑，其中 R^3 不為氫，且位於 4-位置。酮基酯 10 與醯胺或硫醯胺於鹼之存在下反應，分別產生化合物 4 之嘮唑或噻唑，其中 R^3 位於 5-位置。

途徑(A)、(B)與(C)分別產生化合物 4，其中 R^3 與 R^4 分別如上述式 I 之定義，且其中 R'' 為低碳數烷基或苯甲基。化合物 4 隨後可使用還原劑(如：氫化鋰鋁、氫硼化鋰或其他合適氫離子供體)，於相關技藝已知之條件下還原成化合物 5。

反應圖 1



反應圖 2 說明自商品取得之羥基酮 11 轉化成受保護之衍生物 12 之方法，其係與 R^7 -Y，於鹼之存在下反應，其中 R^7 為 C_1 - C_6 烷基(其可視需要經苯基或氧代基取代)、 C_1 - C_6 三烷矽烷基、芳烷矽烷基、或 COR^8 ；且 R^8 為 C_1 - C_6 烷基或苯基，其可視需要經 C_1 - C_6 烷基、鹵基或硝基取代；且 Y 為脫離基。"C₁-C₆ 三烷矽烷基"指三個分別獨立選出之 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷基鍵結在矽上，且包括如：三甲矽烷基、第三丁基二甲矽烷基，等等。"芳烷矽烷基"指至少一個苯基或經取代之苯基鍵結在矽上，與適當數目之分別獨立選出之 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷基亦鍵結在矽上，且包括如：第三丁基二苯矽烷基、甲基二苯矽烷基、二甲基五氟苯矽烷基，等等。"脫離基"包括如：I、Br、與 Cl；羧酸根如：乙酸根與三氟乙酸根；及芳基與烷基磺酸根如：甲磺酸根與對甲苯磺酸根，等等。

化合物 12 經由例如：與親電子性鹵素來源反應，或於路易士酸及 R^2 -Y(其中 Y 如上述定義)之存在下進行弗利德-克拉弗特反應(Friedel-Crafts reaction)經 R^2 取代(如式 I 中之定義)，產生經取代之酮 13。或者，依此方式形成之鹵化化合物(例如：經溴或碘取代)可與多種偶合對象，於習此技藝之人士習知之如：鈰與鎳等元素之錯化物與化合物之金屬催化下反應，形成其他經取代之酮 13。此等觸媒實例包括肆(三苯基膦)鈰(0)與[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]二氯鈰(II)，及類似之鎳(0)與鎳(II)化合物；且偶合對象實例包括二羥硼酸與酯(習知之鈴木偶合反應(Suzuki coupling)，其係於溶劑中(如：甲苯)，於鹼之存在下(如：碳酸鉀)進行)，及有機金屬(如：格林納試劑(Grignard reagents)、有機鋅(耐希偶合法(Negishi coupling))，及有機錫衍生物(史狄爾偶合法

(Stille coupling))，其反應條件係習知者。此外，此等鹵化化合物可與二級胺(如：哌啶)，採用類似之鈀或鎳觸媒(哈威(Hartwig)或布瓦(Buchwald)偶合法)進行偶合，產生其他經取代之酮 13。

化合物 13 再與鹵素來源或 R^5-Y (其中 R^5 如式 I 中之定義)，於類似條件下反應，產生經取代之化合物 14。可使用相關技藝分別習知之威特反應(Wittig reaction)或豪能-伊慕斯-瓦沃特改良法(Horner-Emmons-Wadsworth variation)轉化 14 形成化合物 15。例如：由化合物 14 與亞磷羧基乙酸三烷基酯(其中 R'' 為低碳數烷基且 R 如式 I 中之定義)，於強鹼(如：氫化鈉)之存在下反應，產生化合物 15。同樣地，化合物 13 可轉化成化合物 15，其中 R^5 為 H。

雖然反應中產生 15 之異構物混合物，但不論 E 或 Z 異構物或此二者之混合物均可經由催化性氫化反應或使用習此技藝之人士習知可進行 1,4(共軛)加成反應之氫化物試劑還原，轉化成相應之化合物 17。此途徑特別有利於製備化合物 17，其中 R^1 為氫。

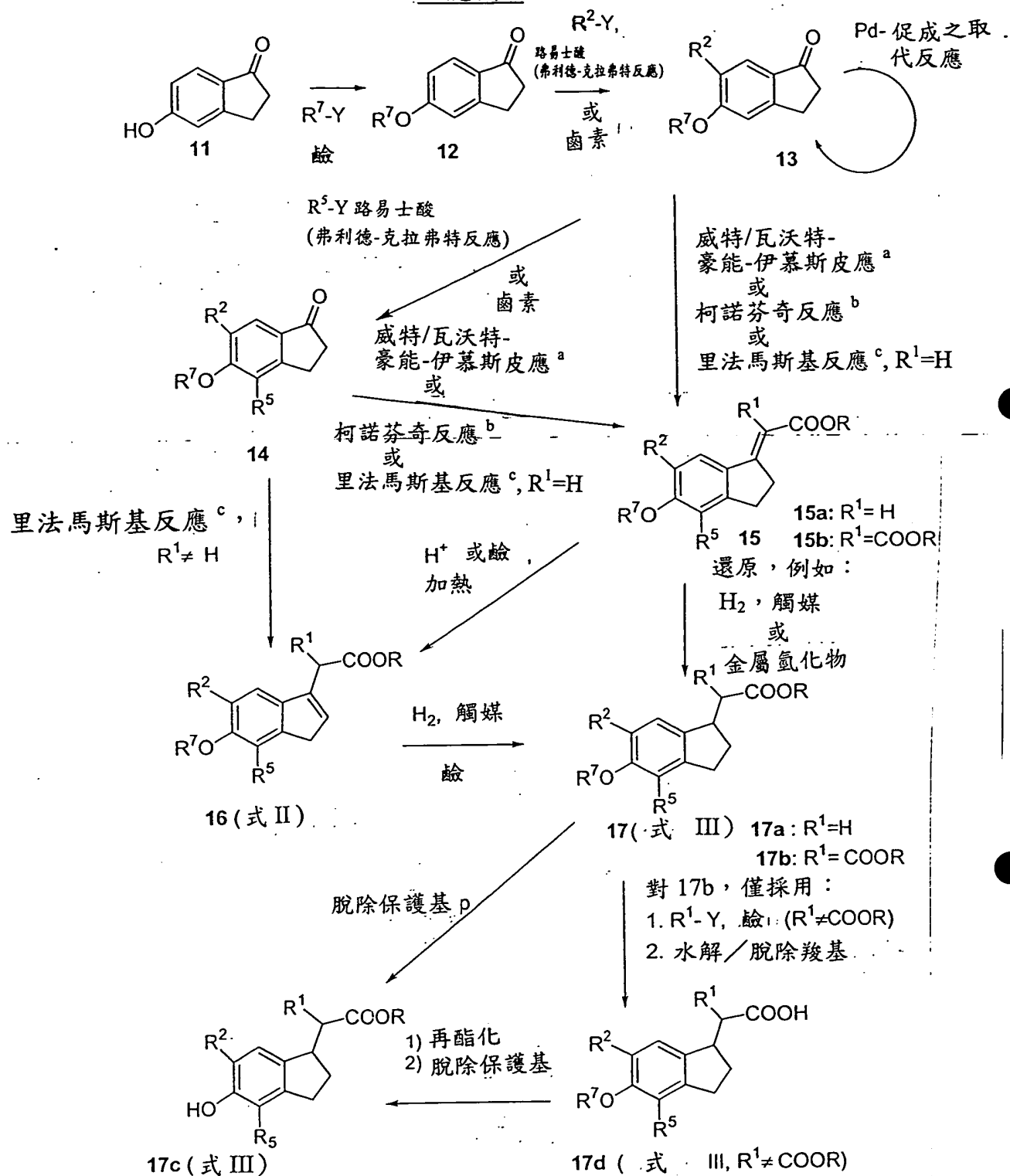
化合物 17(其中 R^1 為 COOR)可利用標準縮合反應製備，例如：習知之柯諾芬奇反應(Knoevenagel reaction)。此時，可由酮 13 或 14 與合適之活性氫偶合對象，於酸性試劑(如：四氯化鈦)或鹼性試劑(如：哌啶)之影響下，於適當溶劑中反應。產物 15b(化合物 15，其中 R^1 為 COOR)可還原成 17b(化合物 17，其中 R^1 為 COOR)，其可進一步於鹼之存在下烷化成另一種 R^1 基團，經水解與脫除羧基，形成 17d(化合物 17，其中 R^1 不為 COOH，且 R 為 H)。17d 經再酯化，脫除保護基 R^7 後，產生 17c。再酯化反應可採用標準條件，使用習知之費雪酯化法(Fischer esterification)進行，其係使用

酸與醇處理，或與重氮烷基試劑或親電子物(如，例如：甲基碘或硫酸二甲酯)反應。化合物 17(其中 R^1 為烷氧基)之製法類似酮 13 或 14 之縮合反應，使用式 $R^1CH=C(OR'')O$ -烷矽烷基之矽烷基烯醇酯(其中 R^1 為烷氧基)，於酸性試劑(如：四氯化鈦)之影響下，及於氫與如上述觸媒之存在下還原中間化合物 15，其中 R^{15} 為烷氧基。

化合物 13 或 14 之一般偶合反應經由里法馬斯基反應(Reformatsky reaction)產生化合物 16(式 II)(當 R^1 為烷基)，或化合物 15a(當 R^1 為 H)。由酮與適當有機鋅試劑(其係由 Zn 與 R^1CHYCO_2R ，其中 Y 為鹵基，於原位製備)縮合。如式 R^1CHYCO_2R 之 α -鹵基酯化合物可為市售商品試劑或依習此技藝之人士習知之方法，由可自商品取得之 $R^1CH_2CO_2R$ 化合物鹵化製備。

16 轉化成 17 之反應可採用標準氫化條件進行，例如：Pd/C 與氫；及脫除化合物 17 之保護基，其中 R^7 為保護基團，形成化合物 17c，其中 R^7 為氫，此反應可採用標準方式進行。例如：當 R^7 基團為烷基(例如：甲基)時，可使用如：鹼金屬硫醇鹽之試劑進行親核性裂解，產生化合物 17a。或者，當 R^7 為甲基時之化合物 17 可與路易斯酸(如：溴甲硼烷)反應，轉化成化合物 17c。當 R^7 為苯甲基時，化合物 17 可於氫化條件下轉化成 17c，典型地採用如：鈀之觸媒。其中 R^7 不為氫之化合物 17 中，脫除 R^7 保護基以形成羥基化合物 17c 之其他條件則依習此技藝之人士所選用之特定保護基團而定。

反應圖 2

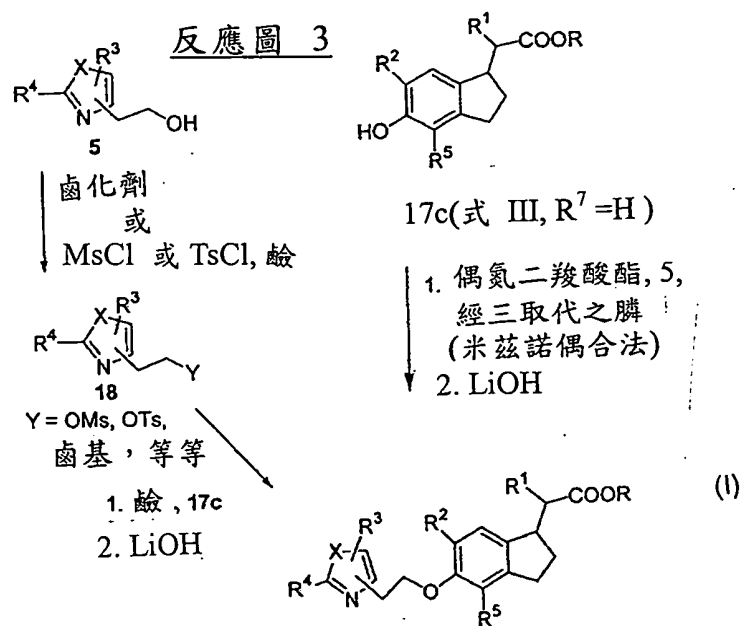


註:

- a. $(\text{R}''\text{O})_2\text{P(=O)CHR}^1\text{COOR}$, 其中 $\text{R}^1 = \text{H}$, 強鹼
 b. $\text{R}^1\text{CH}_2\text{COOR}$, 其中 $\text{R}^1 = \text{COOR}$, 酸或鹼觸媒
 c. $\text{R}^1\text{CHBrCO}_2\text{R}$, Zn

製備式 I 化合物之最後步驟示於反應圖 3 中。醇 5(反應圖 1)與羥基氫茛 17c(反應圖 2)經由米茲諾反應(Mitsunobu)偶合，使用偶氮二羧酸酯試劑(如：DEAD)及磷(如：三苯基磷)促進反應，產生式 I 化合物。或者，使醇 5 之羥基與鹵化劑(如：亞硫醯氯或 CCl_4 /三苯基磷)反應，轉化成脫離基如：鹵基、甲苯磺酸根(OTs)或甲磺酸根(OMs)；或於鹼之存在下與 Y-鹵基化合物反應，其中 Y 為甲苯磺醯基(Ts)或甲磺醯基(Ms)，產生化合物 18。化合物 18 可與化合物 17c 於鹼之存在下反應，產生式 I 化合物。

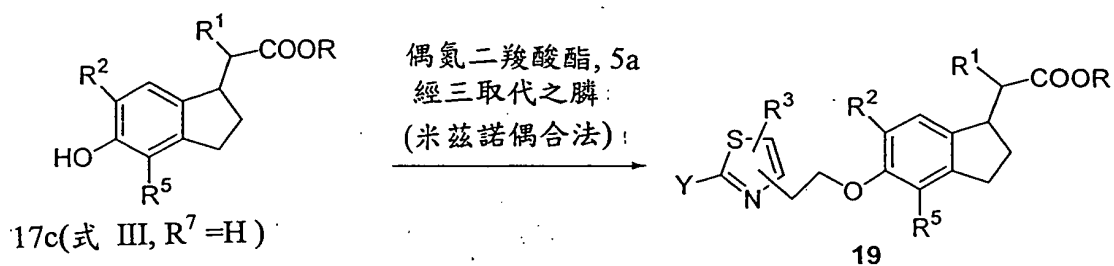
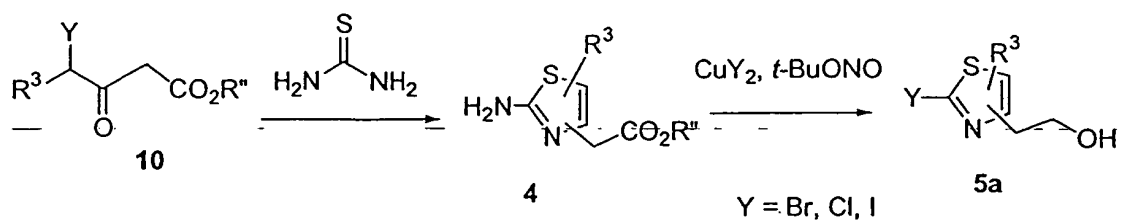
式 I 中 R 為烷基之化合物可於合適溶劑中(例如：甲醇、THF、或水、或其混合物)，以鹼(例如：KOH)加熱處理，轉化成式 I 中 R 為 H 之化合物。或者，此轉化法可使用親核物(如：碘化物或氰化物)，於合適溶劑中(如：吡啶)進行。此外，當 R 為苯甲基時，裂解成式 I 中 R 為 H 之化合物之反應可採用相關技藝已知之方式進行氫解反應。



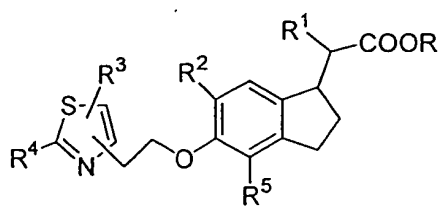
另一種適用於製備式 I 中 $X=S$ 且 R^4 基團含有一個或多個對反應圖 1 或 2 之反應條件不安定之 R^6 取代基之途徑示於反應

圖 3a。

反應圖 3a



1. $R^4B(OH)_2$
PdCl₂(dppf)
鹼
2. LiOH (for I, R = H)



(I, X = S)

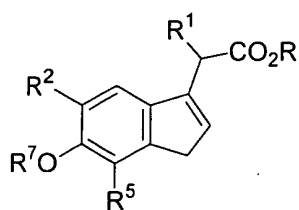
反應圖 3a 中，2-氨基噻唑 4 可使用硫脲製備(類似反應圖 1 途徑 C)並如上述轉化成 2-鹵基噻唑 5a(Erlenmeyer et al., Helv. Chim. Acta 28:362-363, 1945)。然後類似反應圖 3 之方法，進行 5a 之米茲諾偶合法，產物 19 在進行鈀催化之交叉偶合反應，引進 R^4 取代基。依反應圖 3 水解後，產生式 I 中 $R=H$ 之化合物。

上述反應圖將進一步說明於本文說明之明確實例中。

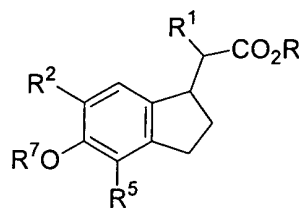
本發明之鹽與酯很容易依上述習知化學法製備。

本發明進一步有關反應圖 2 所示之新穎式 II(化合物 16)與 III(化合物 17，包括化合物 17a-d)化合物。此等化合物適用於製備式 I 化合物，且進一步說明如下。

本發明涵括式 II 與式 III 化合物，



(II)

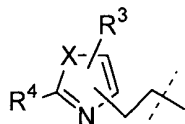


(III)

其中

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、與 X 如上述式 I 中之定義；且

R^7 為 H 、 C_1 - C_6 烷基(其可視需要經苯基或氧代基取代)、 C_1 - C_6 三烷矽烷基、芳烷矽烷基、 COR^8 、 $COOR^8$ ，或



R^8 為 C_1 - C_6 烷基，或苯基(其可視需要經 C_1 - C_6 烷基、鹵基或硝基取代)；

及其鹽。

C₁-C₆ 三烷矽烷基指三個分別獨立選出之 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷基鍵結在矽上，且包括如：三甲矽烷基、第三丁基二甲矽烷基，等等。

芳烷矽烷基指至少一個苯基或經取代之苯基鍵結在矽上，與適當數目之分別獨立選出之 1 至約 6 個碳原子之直鏈或分支烷基亦分別鍵結在矽上，且包括如：第三丁基二苯矽烷基、甲基二苯矽烷基、二甲基五氟苯矽烷基，等等。

本發明之鹽很容易依本文中上述一般化學方法製備。

式 II 與式 III 化合物可分別含有一個或多個不對稱中心，依所需之不同取代基之位置與性質而定。不對稱碳原子可呈(R)或(S)組態。較佳異構物為彼等所具有之絕對組態所產生之式 II 或式 III 化合物適用於生產具有所需較高生物活性之化合物。某些情況下，亦可能因繞著指定鍵結(例如：連接指定化合物之兩個芳香環之中心鍵結)之旋轉受到限制而產生不對稱性。

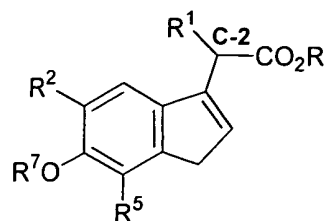
環上之取代基亦可能呈順式或反式型，且雙鍵上之取代基可能呈 Z 或 E 型。

所有異構物(包括對映異構物或非對映異構物)不論係由不對稱中心之性質形成或由上述旋轉限制性所形成之分開、純化或部份純化異構物或其消旋混合物均包括在本發明範圍內。該等異構物之純化法及該異構性混合物之分離法均可利用相關技藝已知之標準技術完成。

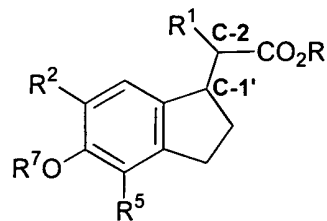
例如：式 II 化合物可包含一個不對稱中心(標記為 C-2)，且式 III 化合物可包含兩個不對稱中心(標記為 C-2 與 C-1')，結果產生對映異構物與非對映異構物。此等式 II 與式 III 化合物與其他化合物之實例示於本發明下表 2 中。

表 2

化合物 II 與 III 之實例



(II)



(III)

編號	化學式	絕對組態		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
1	II	R	---	H	H	H	CH ₃
2	III	R	R	H	H	H	CH ₃
3	II	R	---	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
4	III	R	S	Cl	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
5	II	S	---	H	H	H	CH ₃
6	III	S	S	H	H	H	CH ₃
7	II	R	---	CH ₃	H	H	CH ₃
8	III	R	R	CH ₃	H	H	CH ₃
9	II	S	---	CH ₃	H	H	CH ₃
10	III	S	R	CH ₃	H	H	CH ₃
11	II	R	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
12	III	R	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
13	II	S	---	CH ₃	H	H	PhCH ₂
14	III	S	S	CH ₃	H	H	PhCH ₂
15	II	R	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
16	III	R	R	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
17	II	S	---	CH ₃	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
18	II	R	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
19	III	R	S	CH ₃	H	H	t-BuCO

編號	化學式	絕對組態		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
20	II	S	---	CH ₃	H	H	t-BuCO
21	III	S	S	CH ₃	H	H	t-BuCO
22	II	R	---	CH ₃	CH ₃	H	PhCH ₂
23	II	R	---	CH ₃	CH ₃ CO	H	PhCH ₂
24	II	S	---	CH ₃	2-噻吩基	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
25	III	S	R	CH ₃	2-噻吩基	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
26	II	S	---	CH ₃	Ph	H	CH ₃
27	II	R	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
28	II	S	---	CH ₃	Cl	H	CH ₃
29	III	S	S	CH ₃	Cl	H	CH ₃
30	II	R	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
31	III	R	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
32	II	S	---	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
33	III	S	R	CH ₃	Br	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
34	II	S	---	CH ₃	Cl	Cl	CH ₃
35	II	R	---	Et	H	H	CH ₃
36	III	R	R	Et	H	H	CH ₃
37	II	S	---	Et	H	H	PhCH ₂
38	III	S	S	Et	H	H	PhCH ₂
39	II	R	---	Et	H	H	t-Bu
40	II	S	---	Et	H	H	t-Bu
41	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
42	III	S	S	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
43	II	R	---	Et	n-正丙基	H	CH ₃
44	II	S	---	Et	Ph	H	CH ₃
45	II	S	---	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

編號	化學式	絕對組態		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
46	III	S	R	Et	3-Cl Ph	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
47	II	S	---	Et	4-吡啶基	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
48	III	S	S	Et	4-吡啶基	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
49	II	S	---	Et	CH ₃	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
50	II	R	---	Et	n-正丙基	Cl	CH ₃
51	II	R	---	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
52	III	R	R	Et	Br	Br	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
53	II	S	---	CF ₃ CH ₂	H	H	CH ₃
54	II	S	---	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
55	III	S	S	CF ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₃	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
56	II	S	---	n-正丙基	H	H	(i-Pr) ₃ Si
57	II	R	---	n-正丙基	PrCO	PrCO	t-Bu
58	II	R	---	n-正丙基	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
59	III	R	R	n-正丙基	Cl	Cl	(i-Pr) ₃ Si
60	II	S	---	異丙基	CH ₃	H	CH ₃
61	III	S	R	異丙基	CH ₃	H	CH ₃
62	II	R	---	異丙基	n-正己基	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
63	III	R	S	異丙基	n-正己基	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
64	II	S	---	n-正丁基	H	H	PhCH ₂
65	II	S	---	n-正丁基	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
66	III	S	S	n-正丁基	CH ₃ OCH ₂	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
67	II	R	---	n-正丁基	Cl	H	CH ₃
68	II	R	---	n-正戊基	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
69	II	S	---	n-正戊基	2-噻吩基	2-噻吩基	CH ₃
70	III	S	S	n-正戊基	2-噻吩基	2-噻吩基	CH ₃
71	II	R	---	n-正己基	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

編號	化學式	絕對組態		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
72	III	R	S	n-正己基	CH ₃ CO	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
73	II	R	---	n-正己基	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
74	III	R	R	n-正己基	Ph	H	Ph(CH ₃) ₂ Si
75	II	R	---	環丙基	H	H	t-BuCO
76	II	S	---	環丙基	CH ₃	H	(i-Pr) ₃ Si
77	II	S	---	環丁基	H	H	CH ₃
78	III	S	S	環丁基	H	H	CH ₃
79	II	S	---	環丁基	Cl	Cl	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
80	II	R	---	環戊基	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
81	III	R	S	環戊基	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
82	II	S	---	環己基	Et	Et	CH ₃
83	II	R	---	環己基	2-噻吩基	H	CH ₃ CO
84	II	R	---	環己基	Cl	H	CH ₃
85	III	R	R	環己基	Cl	H	CH ₃
86	II	S	---	2-丙烯基	H	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
87	II	R	---	2-丙烯基	CH ₃	H	CH ₃ CO
88	II	S	---	2-異丁烯基	CH ₃ CO	H	CH ₃
89	II	S	---	5-己烯基	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃
90	II	S	---	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
91	III	S	R	CH ₃ O	H	H	PhCH ₂
92	II	R	---	CH ₃ O	3-F Ph	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂
93	II	S	---	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
94	III	S	R	EtO	Cl	Cl	PhCH ₂
95	II	R	---	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
96	III	R	R	(i-Pr)O	H	H	PhCH ₂
97	II	S	---	(n-正戊基)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si

編號	化學式	絕對組態		R ¹	R ²	R ⁵	R ⁷
		C-2	C-1'				
98	III	S	S	(n-正戊基)O	CH ₃	H	t-Bu(CH ₃) ₂ Si
99	II	S	---	CO ₂ H	H	H	(4-CH ₃ O)PhCH ₂

本發明另一項具體實施例為製備具有特定異構物組態之化合物之改良法，其中該特定組態係最終所需之式 I 終產物所需之組態。該改良法所產生中間化合物之非對映異構性遠超過過去所能達到之程度。

例如：過去在反應圖 2 之氫化步驟期間未進行立體性控制下，由式 II 中 R¹ 為烷基之化合物氫化所產生之產物為式 III 非對映異構物之不均等混合物，由於起始物之不對稱性而有利於其中一對對映異構物。此等化合物之分離方法可逐步分離成對之對映異構物，然後利用結晶法或對掌性 HPLC 解析。先解析起始物形成單一對映異構物之方法可產生其中一種單一對映異構物含量較高之混合物，同樣亦可分離。

然而，當需要特定相對組態(亦即同側型(如下文中定義))時，R¹ 為烷基時之收量低，因為相關技藝中說明之氫化步驟條件有利於另一種(亦即反側)非對映異構物。

由此改良法可知所需之異構物組態呈同側型，其中例如：式 Va 與 Vb 化合物(示於反應圖 4 與 5)中，環戊烷環之 R⁹ 基團與 2' 亞甲基碳均在平面上或平面下。反側非對映異構物之例如：R⁹ 在平面上而 2' 亞甲基在平面下。此點進一步舉例說明於下圖 1 與 2 中，其中楔形實線鍵代表該鍵指向平面上方，而楔形虛線鍵代表該鍵指向平面下方。

圖 1. 式 V 之同側非對映異構物

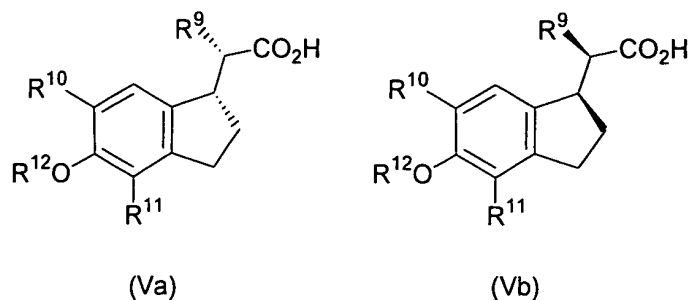
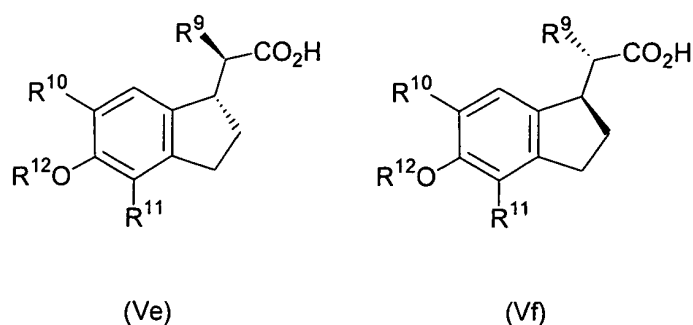


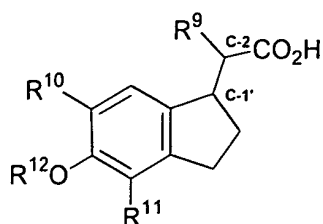
圖 2. 式 V 之反側非對映異構物



本發明之改良法所產生之同側型(圖 1 與反應圖 4 及 5 所示之式 Va 與 Vb)之非對映異構性顯著高於一般可能達到之程度。

在此方法中用為起始物之中間化合物(反應圖 4 與 5 之化合物 IV)係與反應圖 2 中式 II 化合物(化合物 16)有關，且可依相同或類似方法製備。此等中間物可於某些條件下反應，產生與式 III 化合物(反應圖 2 之化合物 17 與 17)有關之式 V 化合物，或直接產生式 I 化合物。然而由於改良法之限制，使得只有某些取代基適合完成此製法。

因此，本發明係有關製備相當高量同側型式 V 化合物之改良方法



其中

R^9 為甲氧基(其可視需要經氟取代)，

C_2-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、或 C_4-C_8 環烷基，其各可視需要經氟、亞甲二氧苯基或苯基(其可視需要經 R^{13} 取代)取代，或

R^{10} 為氫、氟、甲基(其可視需要經氟、氧代基取代)，或 C_2-C_6 烷基，其可未取代或經 C_1-C_6 烷氧基，氧代基或氟取代；或

經下列基團取代：苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、

咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、

四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基或嗎啉基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；

或

R^{10} 為苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基或嗎啉基，

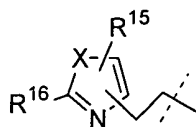
其各可未取代或經 R^{13} 取代；

R^{11} 為鹵基或 C_1-C_6 烷基(其可視需要經氧代基取代)；

R^{12} 為氫、甲基(其可視需要經氟或氧代基取代)；

C_2-C_6 烷基(其可視需要經苯基、氟或氧代基取代)；

C_1-C_6 三烷矽烷基、芳烷矽烷基、 COR^{14} 、 $COOR^{14}$ 、或



R^{13} 為氟、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基(其可視需要經氧代基取代)、

或 C_1-C_6 烷氧基(其可視需要經氟取代)；

R^{14} 為 C_1-C_6 烷基，或苯基(其可視需要經 C_1-C_6 烷基或氟取代)；

R^{15} 為氫、 C_1-C_6 -烷基或苯基(其係經 R^{13} 取代)；

R^{16} 為甲基，其可視需要經氟、氧代基取代，或

經下列基團取代：苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並呋唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並異呋唑基、苯並異噻唑基、苯並二呋茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹呋唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二呋烷基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；或

C_4-C_8 環烷基或 C_2-C_6 烷基，其各可未取代或經氟、甲氧基、 C_2-C_6 烷氧基(其可經苯基或 C_1-C_6 烷氧基取代)、氧代基取代，或經下列基團取代：苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並呋唑基、苯並異噻唑基、苯並二呋茂基、喹啉基、異喹啉基、

喹唑啉基、喹喏唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫
 苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二喏烷基，
 其各可未取代或經 R^{13} 取代；

或

C_2-C_6 烷基，其亦可經 C_4-C_8 環烷基取代或苯氧基取代，
 其可未取代或經 R^6 取代或經下列基團取代：苯
 基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃
 基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、喏唑基、
 噻唑基、咪唑基、吡唑基、異喏唑基、異噻唑基、
 三唑基、喏二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、
 哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、
 吡嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、
 二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、
 吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並喏唑基、苯並
 噻唑基、苯並咪唑基、苯並異喏唑基、苯並異噻
 唑基、苯並二喏茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑
 啉基、喹喏唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並
 硫吡喃基或 1,4-苯並二喏烷基，

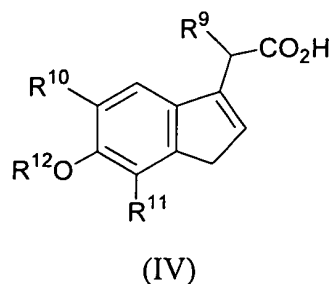
其各可未取代或經 R^{13} 取代；或

R^{16} 為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋
 喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、喏唑基、
 噻唑基、咪唑基、吡唑基、異喏唑基、異噻唑基、
 三唑基、喏二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、
 哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡
 嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二
 氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲
 哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並喏唑基、苯並噻
 唑基、苯並咪唑基、苯並異喏唑基、苯並異噻
 唑基、苯並二喏茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑
 啉基、喹喏唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並
 硫吡喃基或 1,4-苯並二喏烷基，

呋唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或
1,4-苯並二呋烷基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；或經下列基團取代：
苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪
唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑
基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、
四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基、嗎啉基、嘧啶基
或苯氧基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；及
X 為 O 或 S；
其包括氫化式 IV 化合物之消旋混合物或單離其光學異
構物



其中取代基如上述定義，
其係於氫來源、觸媒之存在下，及可視需要在鹼之存在
下進行。

相當高量同側型指呈 Va 或 Vb 組態之一種或兩種
化合物之含量至少約 70%或以上。此數值相當於同側非
對映異構物占至少約 40%de(非對映異構性超量)。同側
非對映異構物之非對映異構性超量之計算公式如下：

$$\%de(\text{同側}) = \frac{[\text{同側}] - [\text{反側}]}{[\text{同側}] + [\text{反側}]} \times 100 = \frac{\text{同側非對映異構物}\% - \text{反側非對映異構物}\%}{\text{同側非對映異構物}\% + \text{反側非對映異構物}\%}$$

其中

% de(同側)代表同側非對映異構物之非對映異構性超量

[同側]代表同側非對映異構物之濃度

[反側]代表反側非對映異構物之濃度

且其中

$$\% \text{ 同側} + \% \text{ 反側} = 100\%.$$

因此，由 70%同側非對映異構物與 30%反側非對映異構物之混合物計算得到同側非對映異構物之 40% de：

$$40\% \text{ de (同側)} = 70\% \text{ 同側非對映異構物} - 30\% \text{ 反側非對映異構物}$$

觸媒指相關技藝已知可進行氫化反應之任何過渡金屬觸媒 (P.A.Chaloner, Handbook of Co-ordination Catalysis in Organic Chemistry, Butterworth, 1986)，且包括均相氫化觸媒。均相觸媒為一種至少可部份溶於反應介質中且可使雙鍵於氫之存在下還原之觸媒。此等觸媒包括例如： $\text{ClRh}[\text{P}(\text{Ph})_3]_3$ (威京森氏觸媒 (Wilkinson's catalyst))、(1,5-環辛二烯)三環己基膦吡啶銨(I)六氟磷酸鹽、(1,5-環辛二烯)雙(甲基二苯基膦)銨(I)六氟磷酸鹽 (蟹形樹觸媒 (Crabtree's catalysts)，等等。

鹼指其 pK_b 足以於原位與羧酸形成鹽之物質 (參見例如："Advanced Organic Chemistry"，第 3 版，Jerry March, pp 220-222)。此反應所使用之鹼可為任何無機或有機鹼，且可溶於反應介質中，此等鹼包括例如：單-、二-與三(C_1 - C_6 烷基)胺，如：異丙胺、二異丙胺、三乙胺，等等；其他一級胺如，例如：環己烷甲基胺及乙醇胺；其他二級胺如，例如：嗎啉與哌啶；其他三級胺如，例如：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯與 1,5-重氮雙環[4.3.0]壬-5-烯，及無機鹼，如，例如：鹼金屬與鹼

土金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽，及光學活性鹼如：奎寧、辛可寧或(+)-或(-)- α -甲基苯甲胺。

此等鹼亦包括例如：下文述及之適用於解析反應之對掌性鹼。

氫來源指任何可傳送氫至反應介質之方式，且包括使用氫氣。氫化反應可於相當大之氫氣壓力範圍下進行，亦即約常壓至約 1000 psi，以約 20 至約 100psi 較佳。合適之氫化反應溶劑包括(但不限於)：質子性溶劑如：乙醇、甲醇、水、2-丙醇、第三丁醇、甲基溶纖素，等等，及其混合物，或可視需要使用其與可相容之非質子性溶劑(如：THF)之混合物，以使氫化觸媒、鹼、及起始物分別至少可部份溶解。

起始之式 IV 茚乙酸衍生物或式 V 氫茚乙酸衍生物之解析法可採用相關技藝習知之方式進行，例如：使用光學活性鹼作為解析劑如，例如：容易取得之鹼如：奎寧、辛可寧或(+)-或(-)- α -甲基苯甲胺。鹼之選擇將依所形成鹽之溶解性而定，以方便利用差異再結晶法解析。可選用絕對組態相反之鹼來分離各對映異構物之鹽。例如：反應圖 4 之具體實施例中，可分離所需對映異構物 IVc 或 IVd，而不需要之對映異構物則於鹼性條件下再循環進入消旋化反應，形成式 IV 起始物。

合適之結晶溶劑指對混合物中一種非對映異構物鹽之溶解度大於另一種非對映異構物之溶解度，以便利利用再結晶法分離之溶劑。此等溶劑包括例如：乙腈、丙酮、第三丁醇、2-丙醇、乙醇、甲醇，等等，及其混合物。

水性礦物酸包括例如：常用之無機酸如：鹽酸或硫酸，等等。

該方法可以式 IV 消旋物 (參見反應圖 4)，或以式

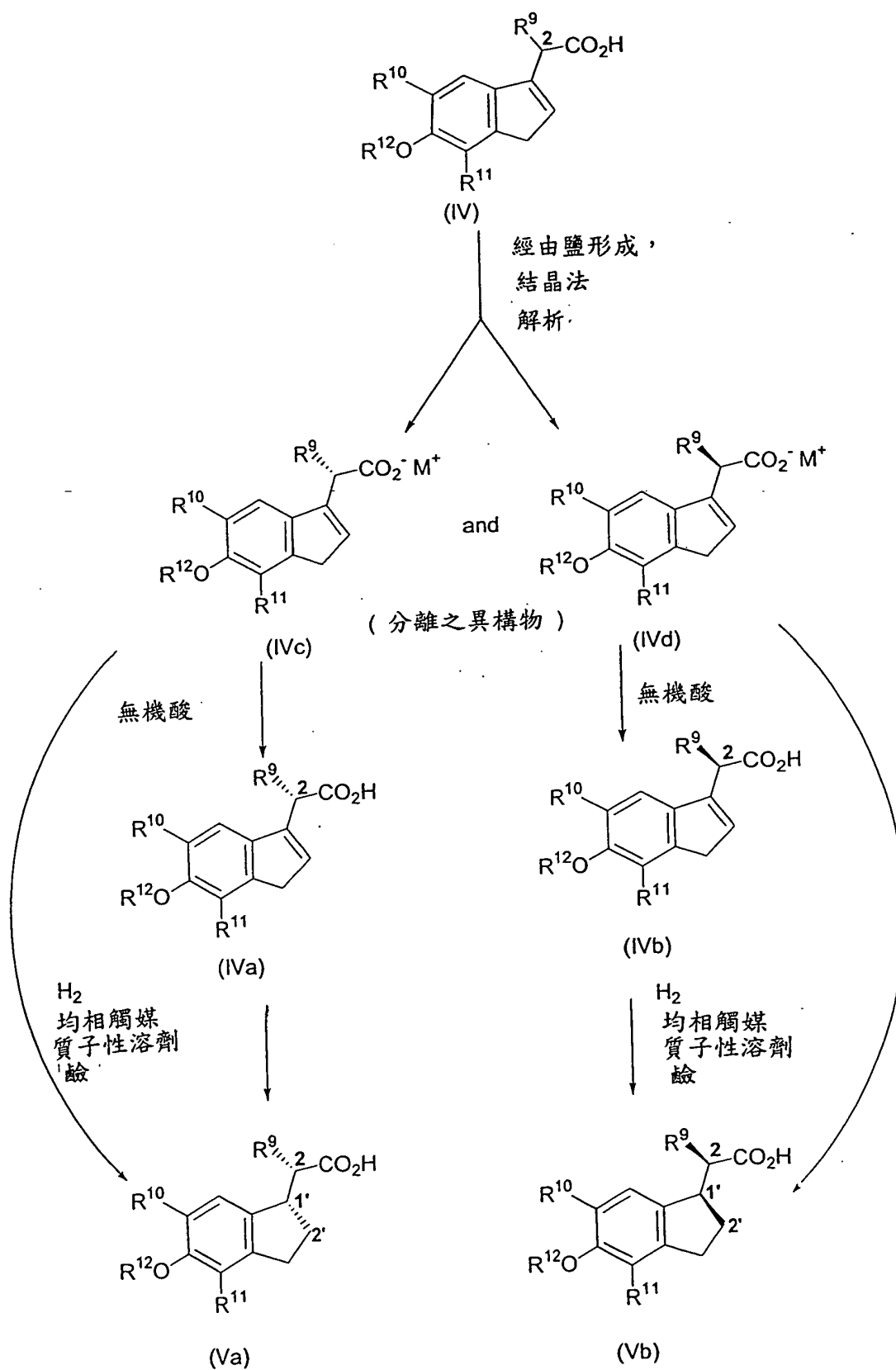
V 中一個不對稱碳之組態相當於所需終產物組態之化合物(參見反應圖 5)為起始物進行。最好以通常呈純組態之化合物為起始物，但不論哪一種方法均可產生同側型含量相當高之所需組態終產物(V)。

此方法之一項具體實施例示於反應圖 4 之實例中，且包括下列步驟：

- (1)以合適鹼性解析劑處理 IV，形成 IVc 與 IVd 之非對映異構物鹽，
- (2)於合適結晶溶劑中結晶，分離 IVc 與 IVd 之非對映異構物鹽，
- (3)可視需要以水性礦物酸處理，自分離之鹽中釋出個別之對映體 IVa 與 IVb，及
- (4)於均相氫化觸媒、合適溶劑及鹼之存在下氫化還原分離之 IVc 與 IVd 非對映異構物鹽或個別之對映體 IVa 與 IVb，其中 M^+ 為選自下列之陽離子：鹼金屬、鹼土金屬、銨及單-、二-、三-或四烷基銨或芳烷基銨，且 R^9-R^{12} 如上述定義。

產物 Va 與 Vb 之對映異構性純度分別相當於所使用之異構物 IVa 或 IVb 之對映異構性純度，但不一定包括任何顯著量之其他(反側)非對映異構物。

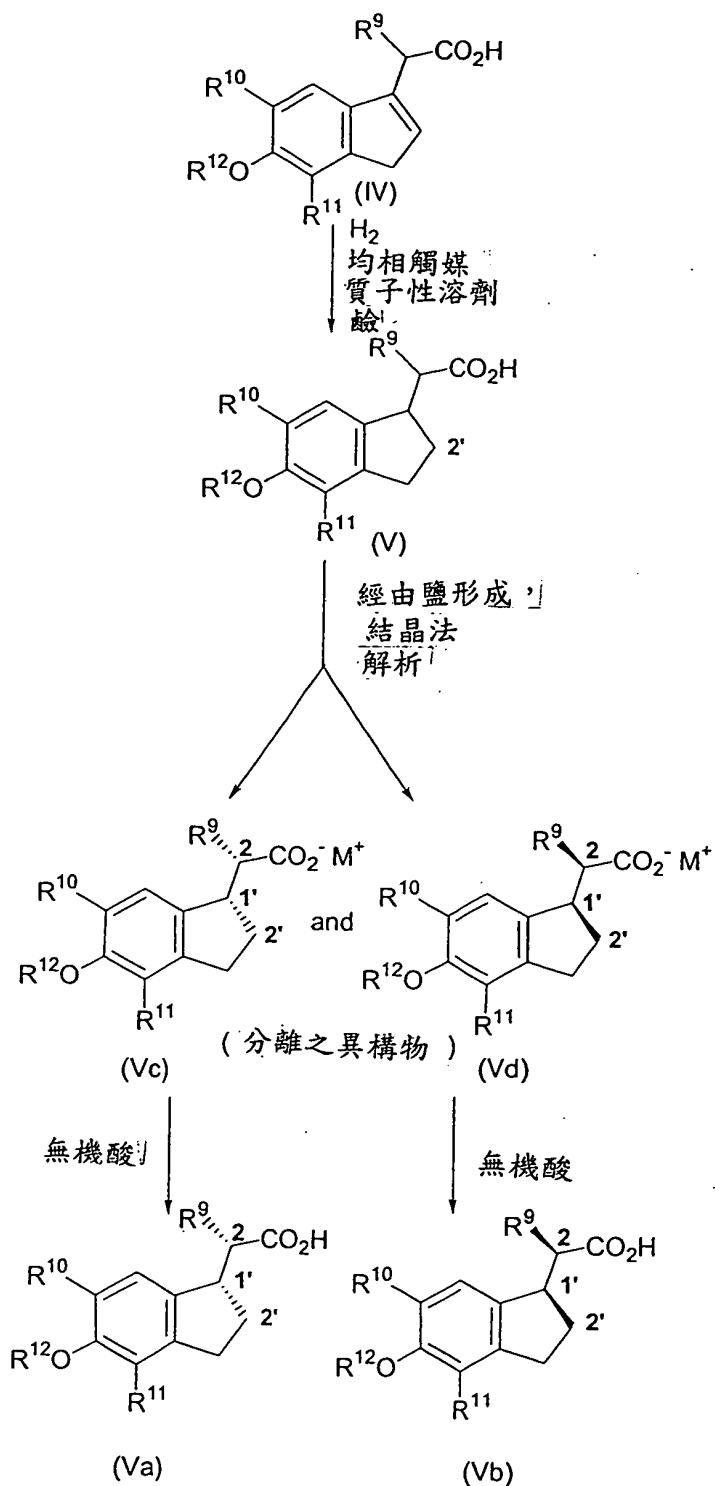
反應圖 4



此方法之第二項具體實施例示於反應圖 5 中，且包括下列步驟：

- (1)於均相氫化觸媒、合適溶劑及鹼之存在下氫化還原式 IV 茛羧酸，
- (2)以合適鹼性解析劑處理 V，形成 Vc 與 Vd 之非對映異構物鹽，
- (3)於合適結晶溶劑中結晶，分離 Vc 與 Vd 之非對映異構物鹽，及
- (4)以水性礦物酸處理，自分離之鹽中釋出個別之對映體 Va 與 Vb。

反應圖 5

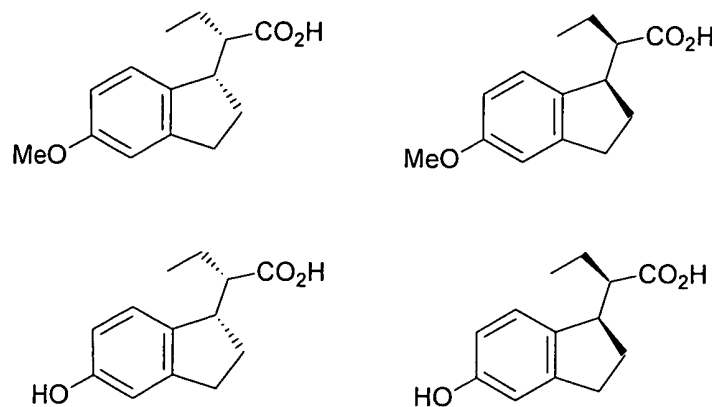


式 IV 或式 V 化合物之消旋物之解析法可利用相關技藝習知之方式解析，如：對掌性 HPLC、對掌性鹽衍生物、

對掌性酯衍生物之結晶法，等等。

IVa、IVb、IVc、IVd、Va 與 Vb 之絕對對掌性可採用習此技藝之人士已知之數種方法決定。X-射線結晶學法可在某些已建立之條件下提供此等資料。例如：可由結晶晶格中所含另一種已知對掌性之組成分(如：呈鹽、錯化物或共價鍵結基團型式之對掌性解析劑或輔劑)決定。當所分析之化合物含有足夠質量之原子(如：溴或碘)時，可利用相關技藝已知之另一種方法重原子散射技術。亦可採用其他涉及光學性質及利用平面極化光之方法。例如：習此技藝之人士咸了解可採用這種環形雙色技術測定特定結構或結構種類。

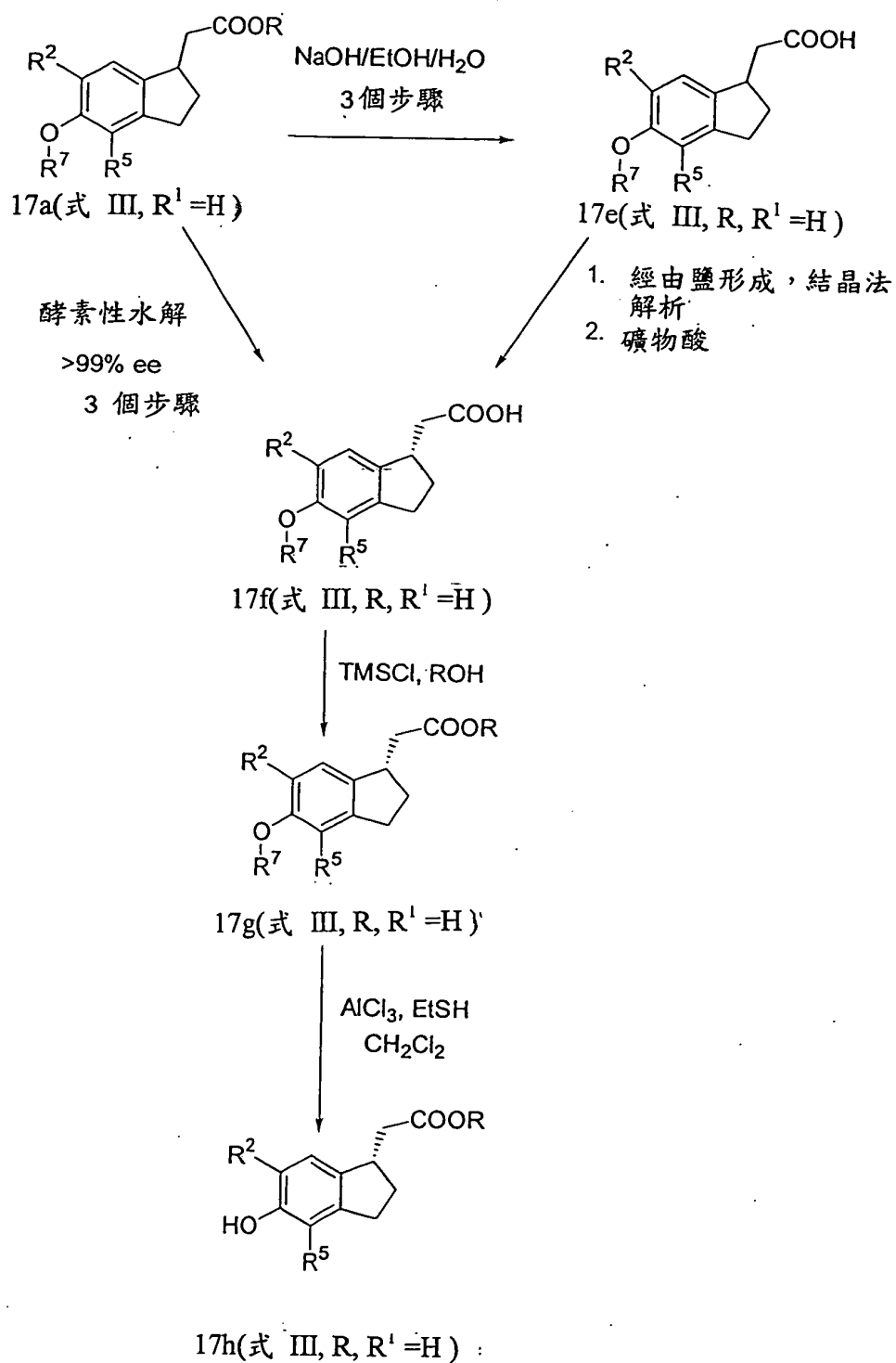
可使用本發明方法製備之明確中間物實例示於下列實例中，且加以限制，並可用於製備具有相同絕對組態之式 I 化合物。



式 III 中 $R^1=H$ 之化合物亦可依反應圖 6 所示光學活性方法製備。消旋性酯 17a(式 III 中 R^1 為 H)之解析法可利用 Amano 脂酶 PS 進行選擇性酵素水解法，產生 17f。或者，可由 17a 水解所製得 17e 之解析法可經由與光學活性胺，例如：(S)-(-)- α -甲基-苯甲胺形成非對映異構物性鹽後，進行結晶，然後以礦物酸處理此鹽，再形成羧酸。17f 進一步轉化成中間物 17g 與 17h 之反應可類似反

應圖 2 中 17c 之製法進行：再酯化及脫除 R^7 保護基。

反應圖 6



式 I 化合物可有效治療 II 型糖尿病(包括與糖尿病性血脂異常及其他糖尿病性併發症有關者)，及許多其他相關醫藥用途，如：高血糖症、血中胰島素過高症、葡萄糖耐性受損、空腹葡萄糖失衡、血脂異常症、血中三酸甘油酯過高、X 症候群、及胰島素抗性。此外，本發明化合物亦可有效調節如：肥胖症等病變之食慾與食物攝取，治療動脈硬化症、高血脂症、血中膽固醇過高、HDL 含量低、高血壓、心血管疾病(包括動脈硬化、冠狀動脈心臟病、冠狀動脈疾病、及高血壓)、腦血管疾病及周邊血管疾病；治療狼瘡、多囊性卵巢症候群、癌之發生、及增生。式 I 化合物亦適用於治療與例如：細胞分化產生脂肪堆積細胞、調節胰島素敏感性及血糖濃度有關之生理病變，其涉及例如：胰臟 β 細胞功能異常、胰島素分泌性腫瘤與/或因胰島素之自體抗體、胰島素受體之自體抗體、或刺激胰臟 β 細胞之自體抗體引起之自體免疫低血糖症，形成動脈硬化斑之巨噬細胞分化作用、發炎反應、癌之發生、增生、脂肪細胞基因表現、脂肪細胞分化作用、胰臟 β 細胞質量減少、胰島素分泌、組織對胰島素之敏感性、脂肪瘤細胞生長、多囊性卵巢疾病、慢性停止排卵、雄性素分泌過度、黃體酮產生、膽固醇形成、及細胞中氧化還原電位與氧化壓力、氧化氮合成酶(NOS)生產、增加 γ 羧胺醯基轉肽酶、過氧化氫酶、血漿三酸甘油酯、HDL 與 LDL 膽固醇含量，等等。

特別適用之式 I 化合物為具有降低血糖濃度與血清三酸甘油酯效力，及提高血清中 HDL 膽固醇含量之化合物。

因此，本發明式 I 化合物應具有作為醫療劑之價

值。因此，本發明一項具體實施例包括一種為患者治療上述病症之方法，其包括對該患者投與含有可有效治療該目標病症之式 I 化合物之組合物。

如上述，式 I 化合物可單獨投與或與一種或多種其他降血糖劑組合投與。組合療法包括投與含有式 I 化合物與一種或多種其他降血糖劑之單一醫藥劑型調配物，及呈其分開之醫藥劑型調配物投與式 I 化合物與個別之其他降血糖劑。例如：式 I 化合物與降血糖劑可共同呈單一口服劑量組合物投與患者，如：藥錠或膠囊，或各劑量可呈分開之口服劑量調配物投與。

若採用分開之劑量調配物時，式 I 化合物與一種或多種其他降血糖劑基本上可同時(例如：併行)投藥，或分開間隔時間(例如：依序)投藥。

例如：式 I 化合物與一種或多種下列其他降血糖劑組合投藥：胰島素；雙胍類(如二甲雙胍或丁二胍)；磺醯脲類(如：乙醯己醯胺、氯丙醯胺、甲磺氮卓脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、葛佈得(glyburide)葛皮得(glipizide)、葛卡得(glyclazide)；或任何其他促胰島素分泌素如，例如：里帕耐得(repaglinide)與納特耐得(nateglinide)； α -醣苷酶抑制劑如：阿卡佈斯(acarbose)、弗力佈斯(voglibose)或米格力妥(miglitol)；或 β_3 -腎上腺素激導性受體促效劑如：CL-316,243。

呈游離鹼型或組合物形式之式 I 化合物亦可用於研究及診斷，或作為分析參考標準物，等等，其係相關技藝已知者。因此，本發明包括包含惰性載體與有效量式 I 化合物或其鹽或酯之組合物。惰性載體為不會與所承載之化合物交互作用且可為所承載之化合物提供擔體、運

送、膨脹、追蹤物質等方式之任何物質。化合物之有效量指對所進行之特定方法可產生結果或影響時之用量。

另一方面，本發明提出一種治療患者疾病之方法，其中該疾病與血中胰島素、葡萄糖、游離脂肪酸(FFA)、膽固醇、或三酸甘油酯之生理有害濃度有關，其包括對該患者投與醫療有效量之式 I 化合物。另一方面，本發明提出一種治療患者疾病之方法，其中該疾病與血中胰島素、葡萄糖、游離脂肪酸(FFA)、或三酸甘油酯之生理有害濃度有關，其包括對該患者投與醫療有效量之式 I 化合物及醫療有效量之其他降血糖劑如，例如：胰島素；雙胍類化合物，等等。

由於已知磺醯脲類與其他促胰島素分泌劑可刺激胰島素釋出，但無法作用在胰島素抗性上，而式 I 化合物可作用在胰島素抗性上，因此此等藥物之組合可用於治療胰島素分泌及胰島素抗性兩者均有缺陷之病症上。因此，本發明亦提出一種為患者治療 II 型糖尿病之方法，其包括對該患者投與式 I 化合物及一種或多種其他降血糖劑如，例如：磺醯脲類、雙胍類、 β -腎上腺素激導性受體促效劑、 α -糖苷酶抑制劑、及胰島素。式 I 化合物亦可與 HMG Co-A 還原酶抑制劑(抑制素(statins))、膽酸結合性樹脂或纖維酸衍生物組合，以改善患有血脂異常及胰島素抗性之個體內之脂質形態。式 I 化合物亦可與調節高血壓之製劑組合(例如：血管收縮素轉化酶(ACE)、 β -阻斷劑、鈣通道阻斷劑)及調節患有胰島素抗性或 2 型糖尿病之個體之體重。

下列明確實例係說明本發明，不應以任何方式構成

本發明之限制範圍。

明確實例

HPLC-電噴灑質譜(HPLC ES-MS)係採用加裝四元幫浦、可變式波長偵測器、YMC Pro C18 2.0 mm x 23 mm 管柱，及進行電噴灑離子化之 Finnigan LCQ 離子捕捉質譜儀之 Hewlett-Packard 1100 HPLC 取得。HPLC 使用之梯度溶離係在 4 分鐘內，由 90% A 至 95% B。緩衝液 A 為 98% 水，2% 乙腈與 0.02% TFA，且緩衝液 B 為 98% 乙腈，2% 水與 0.018% TFA。光譜係依據來源中離子數目使用可變式離子時間，掃描 140-1200 amu。

質子 (^1H) 核磁共振 (NMR) 光譜係採用 General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) 光譜儀，使用 Me_4Si (δ 0.00) 或殘餘質子化溶劑 (CHCl_3 δ 7.26； MeOH δ 3.30； DMSO δ 2.49) 為標準物測定。碳 (^{13}C) NMR 光譜係採用 General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) 光譜儀，使用溶劑 (CDCl_3 δ 77.0； $\text{d}_3\text{-MeOD}$ ； δ 49.0； $\text{d}_6\text{-DMSO}$ δ 39.5) 為標準物測定。

對掌性分離法係採用商品 Chiracel^R AD HPLC 管柱，以添加 0.1% 三氟乙酸之異丙醇之己烷溶液梯度 (1% 至 15%) 溶離。

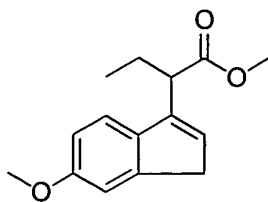
縮寫與頭字語

本文所採用下列縮寫之定義如下：

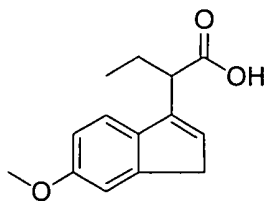
Ac_2O	乙酸酐
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶，
anhy	無水

BOC	第三丁氧羰基
n-BuOH	正丁醇
t-BuOH	第三丁醇
t-BuOK	第三丁醇鉀
GDI	羰基二咪唑
CD ₃ OD	甲醇-d ₆
Celite ^R	矽藻土過濾劑， ^R Celite Corp
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CI-MS	化學離子化質譜
conc	濃縮
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
de	非對映異構性超量
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
dec	分解
DIA	二異丙胺
DIBAL-H	二異丁基鋁氫氧化物
DMAP	4-(N,N-二甲胺基)吡啶
DME	二甲氧乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDCI	1-(3-二甲胺丙基)-3 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
ee	對映異構性超量
ELSD	蒸發性光散射偵測器
ES-MS	電噴灑質譜
EtOAc	乙酸乙酯

EtOH	乙醇(100%)
EtSH	乙硫醇
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
GC-MS	氣相質譜
HPLC	高效液相層析法
IPA	異丙胺
LAH	氫化鋰鋁
LC-MS	液相層析質譜
LDA	二異丙基胺化鋰
m/z	質量-電價比例
MeCN	乙腈
NMM	4-甲基嗎啉
Ph ₃ P	三苯基膦
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]二氯鈀(II)
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀
P(O)Cl ₃	磷醯氯
R _f	滯留係數(TLC)
RT	滯留時間(HPLC)
rt	室溫
TEA	三乙胺
THF	四氫呋喃
TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析法
TMAD	N,N,N',N'-四甲基乙二胺
TMSCl	三甲矽烷基氯

實例 12-(6-甲氧基-1H-茚-3-基)丁酸甲酯之製法

在烘乾之 5-L 四頸圓底燒瓶上加裝溫度計、冷凝器、滴加漏斗及機械攪拌器。於 Ar 蒙氣保護下，使含 5-甲氧基-1-氫茚酮(80.0 g, 494 mmol)、Zn 粉(Lancaster, 56.2 g, 865 mmol)之 2 L 無水 THF 懸浮液於 60°C(內溫)下攪拌，同時經由滴加漏斗緩緩添加含溴丁酸甲酯(134.1 g, 741 mmol)之 400 mL 無水 THF 溶液。添加完畢後，反應混合物於 60°C(內溫)下攪拌 1 小時。以 TLC 分析法追蹤 1N HCl 水溶液操作過程。反應完成後，於冰-水浴中冷卻後，添加 3 L 1N HCl 溶液。保持反應溫度在 20°C 以下，以 1 L EtOAc 萃取混合物。有機層以水洗滌至 pH 6.0-7.0，然後以飽和 NaCl 溶液洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到產物(127 g, >99%)，黃色油狀物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.28(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.22(s, 1H), 3.72(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.28(s, 2H), 1.95(m, 1H), 1.80(m, 1H), 0.88(t, 3H)。

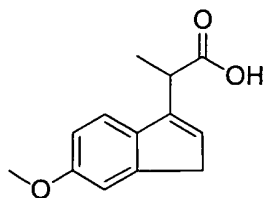
實例 2a2-(6-甲氧基-1H-茚-3-基)丁酸之製法

在含實例 1 製備之酯(14.0 g, 58.9 mmol)之 140 mL MeOH 溶液中添加含 KOH(6.4 g, 113.8 mmol)之 5mL 水溶

液。反應混合物於 60°C (反應爐溫度) 下攪拌 2 小時。TLC 顯示轉化率為 70%。緩緩添加 KOH (3.0 g, 53.6 mmol) 之 100 mL 水溶液至反應中。1 小時後，反應完成。冷卻至室溫後，減壓排除溶劑。殘質溶於 500 mL 水中，以 EtOAc 洗滌。水層於冰-水浴中冷卻後，以濃 HCl 酸化至 pH < 3.0。以 300 mL CH₂Cl₂ 萃取產物，以水 (2 x 100 mL) 洗滌後，脫水 Na₂SO₄。濾出 Na₂SO₄ 後，CH₂Cl₂ 溶液與 3.0 g 木炭攪拌 2 小時。經 Celite^R 過濾排除木炭。排除溶劑與真空乾燥後。得到標題產物 (12.5 g, 95%) 之淺褐色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (b, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (t, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.90 (t, 3H)。

實例 2b

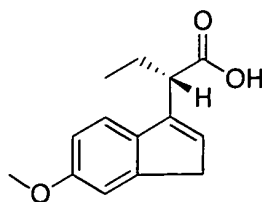
2-(6-甲氧基-1H-茚-3-基)丙酸之製法



依實例 1 與 2a 之相同方法，以 5-甲氧基-1-氫茚酮及 2-溴丙酸甲酯製備此物質。收率：68%。¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.34 (d, J=9, 1H), 7.07 (d, J=2, 1H), 6.85 (dd, J=9, J=2, 1H), 6.32 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 1.56 (d, J=7, 3H)。

實例 3

(2S)-2-(6-甲氧基-1H-茚-3-基)丁酸之製法



於室溫下，在含實例 2a 製備之消旋性茚酸 (300 g,

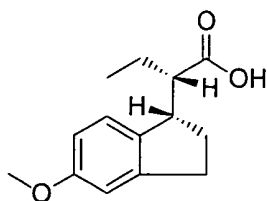
1.29 mol)之 4.5 L CH_3CN 溶液中添加奎寧(324 g, 1.0 mol)。混合物攪拌 1 小時後，形成溶液。經微纖維濾紙真空過濾排除少量不溶物。濾液於 Ar 下機械攪拌一夜。24 小時後，取出少量固體樣本，分析其為 76.2% ee。再攪拌 2 天後停止。過濾懸浮液。濾塊以 CH_3CN (3 x 200 mL)洗滌後，於 40°C 下真空乾燥 3 小時。固體與 4.5L CH_3CN 於 70°C 下攪拌至所有固體均形成溶液為止。使溶液緩緩回升室溫。所得懸浮液於室溫下攪拌 24 小時。懸浮液過濾。濾塊以 CH_3CN (3 x 250 mL)洗滌後，於 40°C 下真空乾燥 24 小時。收集奎寧鹽之白色固體(254.6 g, 收率 35.4%, 96.8% ee)。

取奎寧鹽(544.3 g, 0.98mol)溶於 4.0L CH_2Cl_2 中，得到澄清溶液。於附有底部開闢之 22-L 圓底燒瓶中與 4.0L 2N HCl 溶液激烈攪拌。30 分鐘後，使混合物沉降。分離底層，以 1L CH_2Cl_2 萃取上層。合併之 CH_2Cl_2 層以水(3 x 2.0 L)洗滌至 pH 5.0-6.0 後，經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到產物(230.8 g, 99%, 96.8% ee)之固體。 ^1H NMR 符合實例 2a 所述之消旋物。

依類似方式處理母液，產生(R)異構物。或者，取母液經鹼性水性條件處理，以進行消旋化，並回收消旋性起始物。

實例 4

(2S)-2-[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丁酸之製法

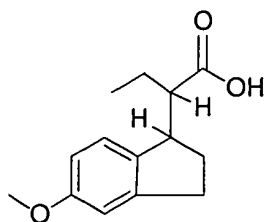


取含實例 3 產物(105 g, 453 mmol)、 $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$ (21.0

g, 5% eq.)與三乙胺(68.8 g, 679.5 mmol)之 EtOH(945 mL)與 THF(105mL)溶液於 2-L 加壓瓶中，於 60 psi H₂ 下振盪 16 小時。減壓排除溶劑。所得混合物於 1.5 L 1N HCl 溶液與 1.5 L CH₂Cl₂ 中攪拌。水層以 CH₂Cl₂(2 x 250 mL)萃取。合併之 CH₂Cl₂ 層以 1L 1N HCl 溶液洗滌，與 1L 1N NaOH 溶液攪拌。有機層以 1N NaOH 溶液(2 x 0.5 L)萃取。合併之水層以 CH₂Cl₂(2 x 250 mL)洗滌，於 15°C 以下緩緩添加濃 HCl 溶液酸化至 pH2.0-3.0。酸性混合物經 CH₂Cl₂(2 x 1.5 L)萃取，以水(2 x 0.5 L)洗滌至 pH 5.0-6.0。以鹽水洗滌後，經無水 Na₂SO₄ 脫水，減壓蒸發排除溶劑。得到產物(101.0 g, 收率 95%, 96.8% ee)之淺黃色油狀物。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.20(s, 1H), 7.04(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 3.70(s, 3H), 3.28(m, 1H), 2.72(m, 2H), 2.32(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.36(m, 1H), 0.82(t, 3H)。

實例 5a

同側-2-[5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丁酸之製法



取含消旋性茛酸(實例 2, 980 mg, 4.2 mmol)、ClRh(PPh₃)₃(139 mg, 0.15 mmol)、NaHCO₃(378 mg, 4.5 mmol)之 EtOH(20 mL)與水(10 mL)懸浮液於 500 加壓瓶中，於 60 psi H₂ 下振盪 30 小時。再添加 ClRh(PPh₃)₃ (300 mg, 0.33 mmol)至反應混合物中，再氫化 3 天。之後，減壓排除 EtOH，殘質加 200 mL 水稀釋。過濾排除黑色固

體，濾液經 EtOAc(2 x 200 mL)洗滌。水溶液以濃 HCl 酸化，以 CH₂Cl₂(2x100 mL)萃取。合併之 CH₂Cl₂ 層以鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水。真空排除溶劑，產生氫茛酸之淺黃色油狀物(600 mg, 60%)。產物混合物為非對映異構性混合物(87:13)，經 NMR 分析，由反側異構物 NMR 波峰 δ 7.11(d, 1H)及同側異構物波峰 δ 7.03(d, 1H) 之積分基比例測得其中偏向同側異構物。

產物解析成光學異構物之方法如下：於室溫下，在機械攪拌之含同側氫茛乙酸[(2R,1R)與(2S,1S),14.69 g, 62.7 mmol]之乙腈(290 mL)溶液中，一次添加全量(R)-(+)-(α -甲基苯甲胺(8.49 mL, 65.9 mmol)。所得混合物攪拌一夜。有少量固體形成。反應混合物濃縮至乾。殘質再加熱溶於乙腈(200 mL)中。開始進行磁鐵攪拌，使沉澱形成。混合物攪拌一夜。過濾收集固體，以少量冷乙腈洗滌 3 次。固體真空乾燥 1.5 小時(8.1g, 86% ee)。取微濕之固體於乙腈(120 mL)中再結晶，產生 6.03g(2S)-2-[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丁酸，(R)- α -甲基苯甲胺鹽(94.4% ee)。自不同濾液中收集第二批產物(0.89 g, 97.6% ee)。解析總收率為 31%(占消旋物中(2S,1S)酸最高含量之 62%)。此物質與實例 4 產物相同。

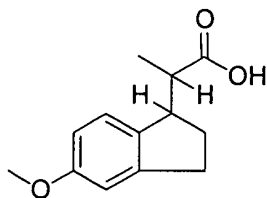
亦可採用對掌性 HPLC 分析本實例與實例 4 之光學純度；管柱：Chiracel AD, 4.6 (I.D.) x 250 mm；移動相，A：0.1% TFA(三氟乙酸)之己烷溶液，B：0.1% TFA 之 IPA(異丙醇)溶液；方法，等濃度 95%A (5%B)，20 分鐘；流速，1.5 mL/分鐘；檢測器(UV), 284 nm。四種可能非對映異構物之滯留時間為 5.163 分鐘(2S,1R)，6.255 分鐘(2R,1S)，10.262 分鐘(2R, 1R)與 14.399 分鐘(2S, 1S)。

第一個代號(2S 或 2R)代表與羧基相鄰之碳(2-位置)之絕對組態；第二個代號(1S 或 1R)代表氫茛環碳(1-位置)之絕對組態。

各波峰之立體化學分佈係由對掌性 HPLC 分析化合物 5 之不均等(同側/反側)消旋性非對映異構性混合物決定，提出 4 個底線解析之波峰。依據 UV 積分結果，波峰 3 與 4，及波峰 1 與 2 代表一對對映異構物。由 X-射線結構分析法測得波峰 4 之絕對組態為 2S,1S。相應之對映異構物波峰 3 則確定為 2R,1R 組態。與依實例 4 所述還原對掌性酸(實例 3)所得次要產物比較，波峰 1 為 (2S,1R)-非對映異構物(滯留時間：5.363 分鐘,面積約 0.97%)。剩餘之波峰 2 則可確定為 2R,1S 組態之化合物。

實例 5b

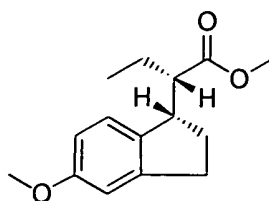
同側-2-[5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丙酸之製法



依實例 4 之相同方法，以(消旋性)實例 2b 為起始物，製備化合物，收率 71%，>99ee：¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.18(s,1H),7.03(d,J=8,1H),6.75(d,J=2,1H),6.67(dd,J₁=8,J₂=2,1 H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (m, 1 H), 2.72 (m, 3H), 2.03 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 0.89 (d,J= 7,3H)；¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ 12.626, 28.228, 31.950, 43.300, 46.445, 55.607, 110.054, 112.510, 124.552, 136.702,146.411, 159.464, 182.330。

實例 6

(2S)-2-[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]丁酸甲酯之製法

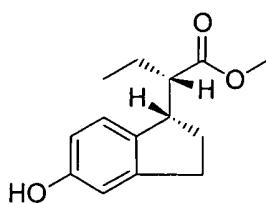


取含實例 4 製備之酸 (220.0 g, 0.94 mol)、 NaHCO_3 (237.0g, 2.82 mol)、 CH_3I (200 g, 1.41 mol) 之 2.0L DMF 懸浮液於 Ar 與室溫下攪拌 18 小時。NMR 分析顯示反應達 95%。添加 CH_3I (100 g)，續於室溫下攪拌 24 小時，使反應完成。反應混合物倒至 4.0L 水中，以 EtOAc (2 x 2 L) 萃取。有機層依序以水 (2 x 1L)、1L 1N NaOH 溶液、水 (2 x 1 L) 及 500 mL 鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到產物 (233 g, 99%) 之淺黃色油狀物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.90(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.66(dd, 1H), 3.70(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.20(m, 1H), 2.80(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.58(m, 1H), 1.40(m, 1H), 0.80(t, 3H)。

實例 7

(2S)-2-[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丁酸甲酯之製

法

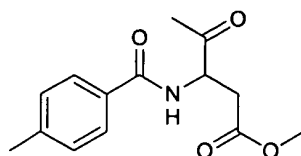


於 Ar 下，在含實例 6 製備之化合物 (233g, 0.94 mol) 之 2.5 L CH_2Cl_2 冷溶液 (冰水浴) 中緩緩添加 AlCl_3 (630 g, 4.7mol)。反應溫度保持在 20°C 以下，反應轉呈紫色。經由滴加漏斗添加 EtSH (345mL, 4.7 mol) 至反應混合物中，內溫保持在 15°C 以下。於 20°C 以下攪拌 2 小時後，由 NMR 分析判斷反應已完成。反應混合物在強烈攪拌下

緩緩倒至 2.5L 冰水中。分離有機層，水層以 1L CH_2Cl_2 萃取。合併之 CH_2Cl_2 層以水(4 x 1 L)洗滌至 pH 6.0-7.0 後，經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到產物 (216 g, 98%) 之白色固體。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.10(s, 1H), 6.78(d, 1H), 6.58(d, 1H), 6.50(dd, 1H), 3.60(s, 3H), 3.20(q, 1H), 2.70(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.08(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 0.80(t, 3H)。

實例 8

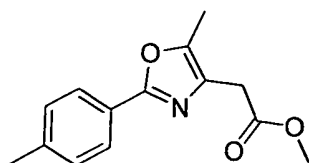
3-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-4-氧代戊酸甲酯之製法



在含 L-天冬胺酸 β -甲酯鹽酸鹽(250 g, 1.36 mol)之低溫冷卻($<5^\circ\text{C}$) CH_2Cl_2 (4 L)懸浮液中，以穩定流速添加 Et_3N (440 g, 4.35 mol)後，緩緩添加 Me_3SiCl (324 g, 2.99 mol)。使混合物回升至 25°C ，攪拌 1 小時後，再冷卻($<10^\circ\text{C}$)，滴加對甲苯醯基氯(205 g, 1.36 mol)。使混合物攪拌 16 小時緩緩回升室溫。反應混合物以 CH_2Cl_2 (500 mL)稀釋，以 1 N HCl (500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到醯胺產物(310 g, 91%)之白色固體。再溶於吡啶(1.25 L)中，添加 DMAP(5 g)。緩緩添加乙酸酐(840 mL)，再於 90°C 下加熱 2 小時。冷卻之溶液倒至 7 L 冰水中，以 6L EtOAc 萃取。有機層以 2N HCl (3 x 1 L)及 1N NaOH (1L)洗滌，經 MgSO_4 脫水，與濃縮，產生標題化合物之白色固體(301 g, 93%)。

實例 9

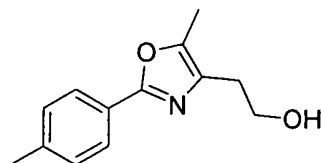
[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙酸甲酯之製法



取實例 8 製備之中間物(280 g, 1.06 mol)溶於乙酸酐(650 mL)中後，緩緩添加濃 H_2SO_4 (60 mL)。反應溫度達 80°C 。然後保持反應溫度在 85°C 下 1 小時，冷卻，真空排除乙酸酐。殘質倒至冰水(2 L)中，以 EtOAc(共 4 L)萃取。有機層與 1 N NaOH(500 mL)攪拌 1 小時，分層後，以 MgSO_4 脫水，濃縮，產生標題酯化合物之澄清油狀物(223 g, 87%)，會慢慢固化成白色固體。

實例 10

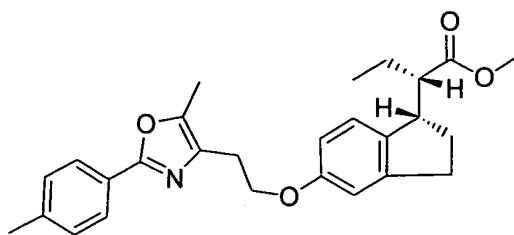
2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙醇之製法



取實例 9 製備之噁唑酯(300 g, 1.22 mol)溶於 THF(2.7 L)中，以每次 5 g 之份量添加 LiBH_4 固體(26.6 g, 1.22 mol)，同時保持溫度在 45°C 以下。反應在添加後 1 小時內完成。濃縮溶劑體積一半後，倒至水(3 L)中。緩緩添加 1 N HCl(1 L)酸化混合物。有白色沉澱形成，過濾收集，於烘箱中，經 P_2O_5 乾燥，產生所需之噁唑酯(214 g, 83%)。

實例 11

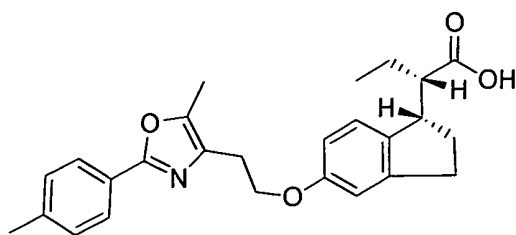
(2S)-2-(((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)丁酸甲酯之製法



取含實例 7 製備之羥基氫茛羧酸酯(208 g, 889 mmol)、實例 10 製備之呋唑醇(212 g, 977 mmol)、ADDP(335 g, 1.33 mol)、 Ph_3P (348 g, 1.33 mol)之 6.0L 無水 THF 懸浮液於室溫與 Ar 下攪拌。以 ^1H NMR 追蹤反應。2 天後，不再有進一步反應。過濾排出固體後，減壓排除 TH。所得混合物於 3 L 50/50 EtOAc/己烷混合物中攪拌 10 分鐘，形成更多固體，並過濾排除。濾液濃縮，以 25/75 EtOAc/己烷混合物進行相同處理。排除溶劑後，所得油狀混合物經矽膠(3.0 kg)管柱使用 CH_2Cl_2 (10.0L) 與 20% CH_3CN / CH_2Cl_2 (10.0L) 為溶劑純化。收集含產物之溶離份，濃縮。粗產物溶於 4.0L CH_2Cl_2 中，未反應之羥基化合物經 1N NaOH(3 x 1L)洗滌排除。 CH_2Cl_2 層經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，產生產物(358 g, 93%)之淺黃色油狀物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78(d, 2H), 7.30(d, 2H), 6.90(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.65(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.60(s, 3H), 3.25(q, 1H), 2.90(t, 2H), 2.75(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 0.80(t, 3H)。

實例 12

(2S)-2-((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)丁酸之製法

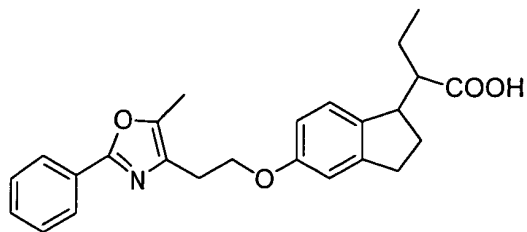


於室溫下，在含 LiOH(90.4 g, 3.76 mol)之 1.3L 水與 1.3L MeOH 溶液中添加含實例 11 製備之酯(325 g, 0.75 mol)之 3.9L THF 溶液。溶液轉呈混濁。此混合物於 60 °C(反應爐溫度)下加熱 4 小時，TLC(50%tOAc/己烷)分析顯示轉化約 50%。添加含 LiOH(30.1 g, 1.25 mol)之水(200 mL)溶液至反應混合物中。2 小時後，TLC 分析顯示反應達約 85%。再次添加含 LiOH(30.1 g, 1.25mol)之水(200 mL)溶液。2 小時後，TLC 分析顯示仍殘留極少量酯起始物。反應混合物冷卻至室溫後，減壓排除 THF 與 MeOH。殘質加水稀釋至固體溶解(共使用 60L 水)。緩緩添加濃 HCl 溶液至此水溶液中，至達 pH 2.0-3.0 止。過濾收集固體，於家庭用真空下乾燥一夜。此固體與 15L EtOAc 及 2 L 1N HCl 溶液攪拌 30 分鐘。分離 EtOAc 層，以 1N HCl 溶液(2x1 L)洗滌。有機層以水(4 x 2 L)洗滌至 pH=5.0-6.0。在 Ar 保護下，於常壓下蒸餾濃縮 EtOAc 溶液至 2.5L，再靜置冷卻至室溫。有白色固體沉澱。再於冰水浴中冷卻 2 小時，濾出固體，以 500 mL 冷 EtOAc 洗滌。在 35°C 及高度真空下乾燥至恆定重量後，收集終產物(266 g, 81%, 98% ee)之白色晶體。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.82(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.05(d, 1H), 6.75(d, 1H), 6.70(dd, 1H), 4.20(t, 2H), 3.42(q, 1H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.20(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.45(m, 1H), 0.90(t, 3H)。對掌性純度

99% ee, $[\alpha]_D = +16.11$ (CHCl₃), mp 149.5-150.5°C。

實例 13

2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸之製法



步驟 1. 在含 5-甲氧基-氫茛酮(10 g)之甲苯(150 mL)溶液中添加 AlCl_3 (15 g)。混合物回流 4 小時，至出現沉澱止。所得混合物冷卻，倒至冰水(150mL)中。過濾沉澱，以水洗滌後，風乾，產生所需產物(8.5 g, 90%)。

步驟 2. 取苯甲基溴(17 g)、5-羥基-氫茛酮(15 g)、 K_2CO_3 (20 g)、及 200 mL 丙酮於圓底燒瓶(500 mL)中混合。混合物回流 1 小時。濾出 K_2CO_3 ，濾液蒸發。所得殘質自 EtOAc 中結晶，產生 18g 產物(75%)。

步驟 3. 取含 5-苯甲氧基-氫茛酮(1.14 g, 4.79mmol)與丙二酸二乙酯(0.844 g, 5.29 mmol)之 THF(20 mL)溶液於氫氣下冷卻至 0°C ，滴加 TiCl_4 (10 mL, 1M CH_2Cl_2 溶液)。最後添加吡啶(2 mL)。所得混合物於室溫下攪拌一夜。過濾後，添加 EtOAc(30 mL)至濾液中。以鹽水(20 mL x 3)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 脫水，與蒸發。殘質經矽膠層析法分離，產生 800 mg 產物(50%)。

步驟 4. 取步驟 3 產物(1.7 g)溶於 MeOH(25 mL)中，添加含 Pd-C(300 mg)之 MeOH 漿物，置入 60psi H_2 之帕爾(Parr)振盪器中 6 小時。過濾與濃縮後，產生 1.2 g 產物(92%)。

步驟 5. 取 $\text{P}(\text{Ph})_3$ (420 mg)與 ADDP(420 mg)溶於 0°C 之 THF(5 mL)中，攪拌 10 分鐘。添加含喹啉(300 mg)與苯酚(430 mg)之 THF 溶液至燒瓶中。所得混合物攪拌 24 小時，過濾。濾液蒸發，所得殘質經矽膠層析法分離，產生產物(320 mg, 45%)。

步驟 6. 取步驟 5 製備之中間物(160 mg)溶於 THF(5mL)中，添加碘乙烷(0.5 mL)與 t-BuOK(50 mg)至溶液中，攪拌一夜。過濾後，產物經 TLC 分離，產生 100

mg(65%)。

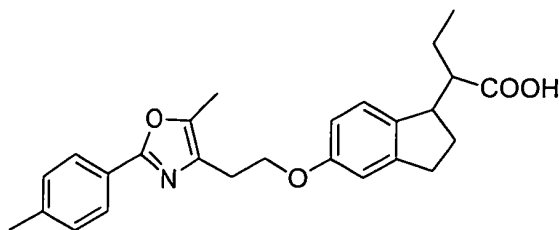
步驟 7. 取步驟 6 製備之中間物 (30 mg) 溶於 DMSO(1mL) 中。添加 LiCl (160 mg) 至燒瓶中。混合物回流 5 小時。由所得之混合物中，經由 TLC 分離產物，產生 13mg(52%)。

步驟 8. 取步驟 7 製備之中間物，依實例 2 所述，於 KOH 水溶液中水解，得到產物：LC-MS, RT 3.57 分鐘，M+1 406；¹H NMR (CD₂Cl₂): δ (0.93 t, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 6.60(dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.90 (m, 2H)。

採用實例 1-13 之方法及有時候使用一般說明中所述之對掌性 HPLC 分離法，使用適當起始物，製備下列化合物及依類似方法鑑定：

實例 14

2-(5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丁酸

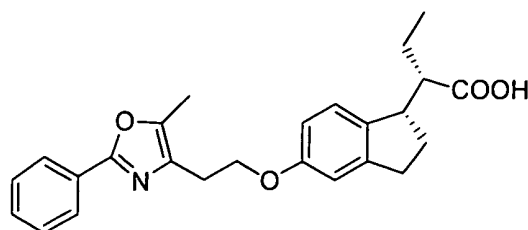


LC-MS, RT 3.70 分鐘, M+1 420；¹H NMR (CD₂Cl₂): δ 0.93(t, 3H), 1.40-1.70(m, 2H), 1.80-2.20(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.60-2.80(m, 2H), 2.90(t, 2H), 3.20-3.40 (m, 1H), 4.10(t, 2H), 6.60(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 7.00(d, 1H), 7.2

0(m,3H),7.80(m,2H)。

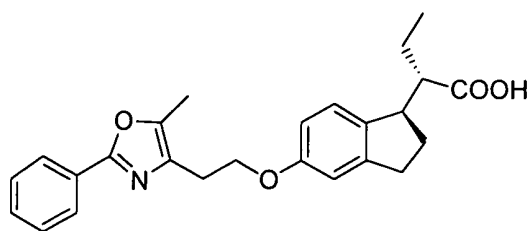
實例 15

(2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-𪗇唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



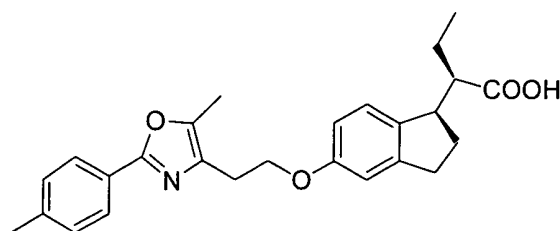
實例 16

(2S)-2-{(1R)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-𪗇唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



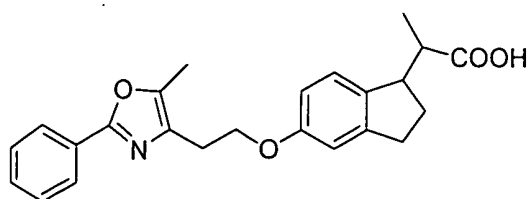
實例 17

(2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-甲基-2-[4-甲基苯基]-1,3-𪗇唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



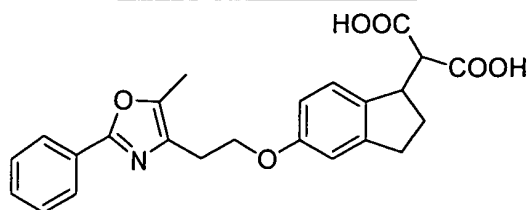
實例 18

2-(5-{2-[5-甲基-2-苯基-1,3-𪗇唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸

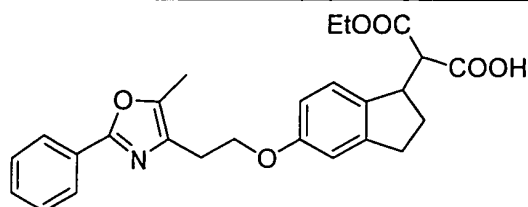


實例 19

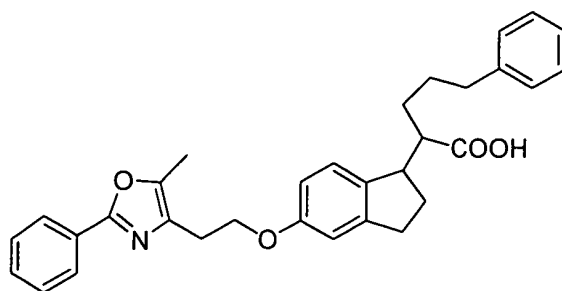
2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-𨾏唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-
茚-1-基}丙二酸

實例 20

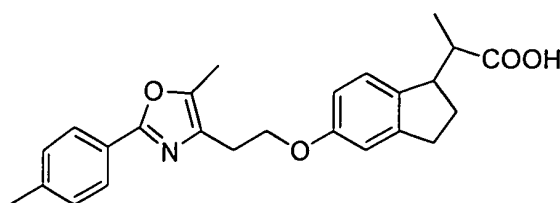
3-乙氧基-2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-𨾏唑-4-基)乙氧基]-2,3-
二氫-1H-茚-1-基}-3-氧代丙酸

實例 21

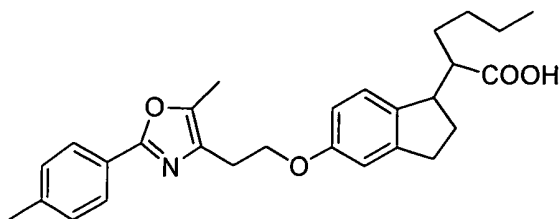
2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-𨾏唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-
茚-1-基}-5-苯基戊酸

實例 22

2-(5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-𨾏唑-4-基]乙氧基}-2,3-二
氫-1H-茚-1-基)丙酸

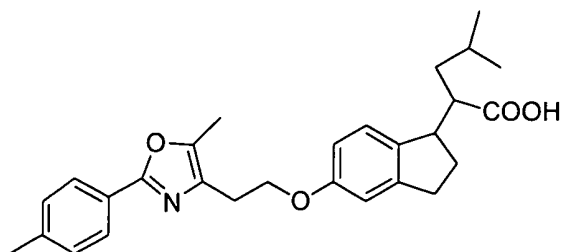
實例 23

2-(5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙氧基}-2,3-二
氫-1H-茚-1-基)己酸



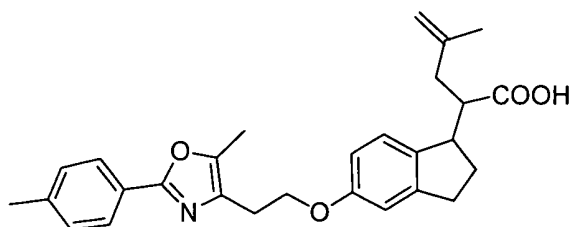
實例 24

4-甲基-2-(5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙氧
基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)戊酸



實例 25

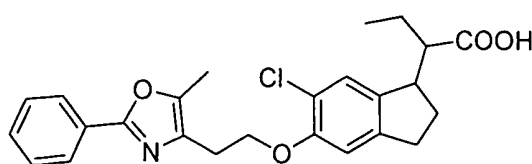
4-甲基-2-(5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙氧
基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-4-戊烯酸

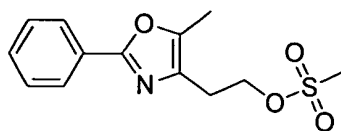


實例 26

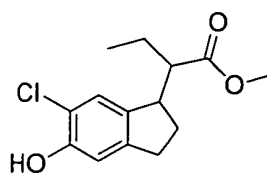
經由甲磺酸 2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙酯與 2-(6-氯-5-
羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丁酸甲酯製備 2-{6-氯-5-[2-(5-甲基
-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸之

方法

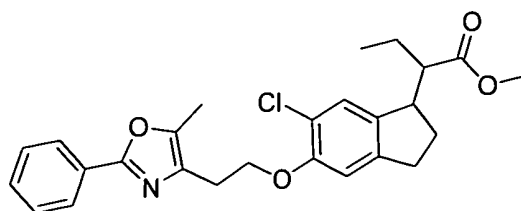




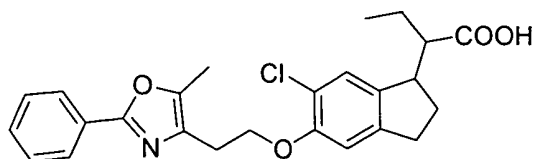
步驟 1. 在含 2-苯基-4-甲基-5-羥乙基噁唑 (500 mg, 2.5 mmol) 之 12.5 mL THF 溶液中添加甲磺醯氯 (0.21 mL, 2.75 mmol) 與三乙胺 (0.42 mL, 3 mmol)。反應溶液於室溫與氫氣下攪拌 2 小時後，真空濃縮。所得殘質溶於乙酸乙酯中，以 1% 鹽酸水溶液 (3 次) 與鹽水洗滌。經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，產生 (617 mg, 88%)：ES-MS m/z 282 ($(M+H)^+$)；HPLC RT 2.67； ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2.33 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 4.41 (t, 2H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 2H)。



步驟 2. 添加硫醯氯 (0.035 mL, 0.43 mmol) 至含 4-羥基-2,3-二氫-1-(2-丁酸酯) (100 mg, 0.43 mmol) 之 2.15 mL 乙酸溶液中。反應溶液於室溫下攪拌 30 分鐘後，真空濃縮。殘質溶於乙酸乙酯中，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，產生 63 mg 所需中間物之黃色油狀粗產物，未再純化即用於下一個步驟：GC-MS 269, ($(M+H)^+$)；GC RT (分鐘) 8.71； ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0.81 (t, 3H), 1.40-1.63 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.40-2.80 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 9.84 (s, 1H)。



步驟 3.取含步驟 2 所得產物(30.5 mg,0.12 mmol)之 0.6mL DMF 溶液於冰浴中冷卻至 0°C。添加 60%氫化鈉之油勻散液 (5.2mg, 0.13 mmol)，離開冰浴。反應混合物於室溫下攪拌 1 小時後，添加步驟 1 之甲磺酸酯(34 mg, 0.12 mmol)，反應混合物於 50°C 下加熱 24 小時後，冷卻至 0°C。再添加 9.6mg NaH (60%油勻散液)，重新加熱 2 小時，之後冷卻反應混合物至室溫，攪拌 48 小時。此時，添加乙酸乙酯，以水與鹽水(3 次)洗滌有機溶液，經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。所得殘質經矽膠急驟層析法，使用 5:1 己烷：乙酸乙酯為溶離液純化，產生產物(19 mg,35%)之非對映異構物混合物(3:1)：ES-MS m/z 454 ((M+H)⁺)； HPLC RT (分鐘) 4.21；¹H NMR (d₆-DMSO) δ 0.80 (t, 3H), 1.38-1.63 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.63-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.49 (s, 2.3H), 3.58 (s, 0.7H), 4.22 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H)。

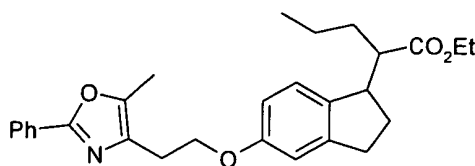


步驟 4.在水解條件下，使步驟 3 之酯產物轉化成酸(非對

映異構物之 混合物 3:2): ES-MS m/z 440 ($(M+H)^+$); HPLC RT(分鐘) 3.69; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 0.83 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 7.00-7.02 (d, 1H), 7.12 (s, 0.24H), 7.21 (s, 0.37H), 7.47-7.48 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H)。

實例 27

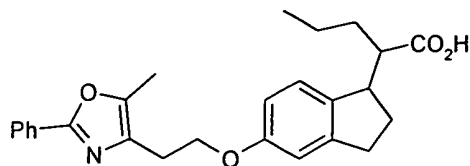
2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}戊酸乙酯之製法



在於 Ar(氣體)氣流下冷卻之含有攪拌棒且烘乾之 15 mL 圓底燒瓶中添加 2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}乙酸乙酯(0.070 g, 0.17 mmol)後，添加 0.2mL THF。此攪拌溶液冷卻至 -78°C 後，滴加雙(三甲矽烷基)胺化鋰(1.0M 己烷溶液, 0.86 mL, 0.86 mmol)。鹼添加完畢時，溶液於 -78°C 下攪拌 1 小時後，經由針筒添加碘丙烷(0.142 g, 0.86 mmol)。使內容物緩緩回升室溫，並維持 1 小時。將燒瓶內容物倒至 5 mL NH_4Cl 水溶液中後，以乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 脫水，真空濃縮，產生 3.0 mg (收率 4.0%)無色膜狀產物： ^1H NMR (300 MHz, d_6 -丙酮) δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 4.11 (q, 7.2 Hz, 2H), 3.33 (q, 6.6 Hz, 1H), 2.94 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.14 (m, 2 H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (qt, 10.2, 3.9 Hz, 2H), 1.21 (t, 7.2 Hz, 3 H), 0.852 (t, 7.5 Hz, 3 H); 質譜產生 MH^+ 448.2 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ 之計算分子量=447.57)。

實例 28

2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}戊酸之製法

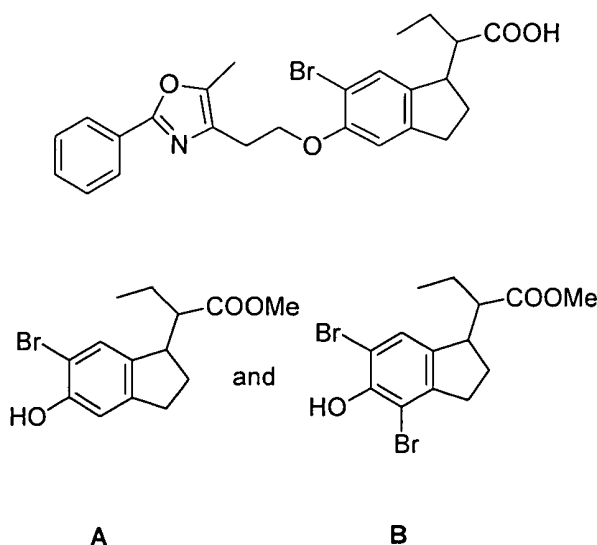


依上述實例 2 之方法水解實例 27 產物，產生產物如下：

^1H NMR (300 MHz, d_6 -丙酮)； δ 7.96 (dd, 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.10 (d, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, 6.9 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.91 (t, 6.9 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.859 (td, 6.9, 1.5 Hz, 3H)；質譜 MH^+ 420.1 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 之計算分子量 = 419.51)。

實例 29

經由 2-(6-溴-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丁酸甲酯製備 2-{6-溴-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸之方法



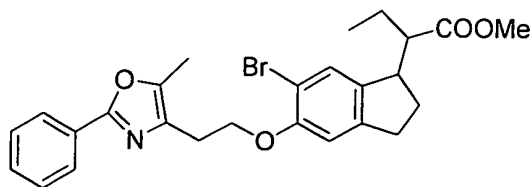
步驟 1. 取含溴(0.032 mL, 0.60 mmol)之二噁烷(3 mL)溶液冷卻至 0°C 15 分鐘後，添加含 2-(5-羥基-氫茛-1-基)-丁酸甲酯(141 mg, 0.60 mmol)之二噁烷(3 mL)溶液。5 分鐘後，離開冰浴，反應於室溫下攪拌 4 小時。經旋轉蒸發法排除溶劑。殘質經管柱層析法純化(8% EtOAc 之己烷溶液)，得到單溴中間物(A)(145 mg, 77%)與二溴中間物(B)(20 mg)之無色油狀物。

A : R_f = 0.46 (4 : 1 己烷 : EtOAc) : GC-MS (+Cl) : m/z = 313

(M⁺) : ¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 0.840 (m, 3H), 1.511 (m, 2H), 1.905 (m, 1H), 2.091 (m, 1H), 2.410-2.793 (m, 3H), 3.212 (m, 1H), 3.505 與 3.512 (s, 3H), 6.713 與 6.753 (s, 1H), 7.034 與 7.274 (s, 1H), 9.932 與 9.934 (s, OH)。

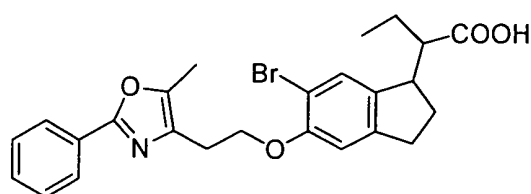
B : R_f = 0.30 (4 : 1 己烷 : EtOAc) : GC-MS (+Cl) : m/z = 393

(M⁺) : ¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 0.817 (m, 3H), 1.459-1.596 (m, 2H), 1.910 (m, 1H), 2.101 (m, 1H), 2.433-2.768 (m, 3H), 3.371 (m, 1H), 3.400 與 3.596 (s, 3H), 7.168 與 7.357 (s, 1H), 9.535 與 9.542 (s, OH)。



步驟 2. 於 0°C 下，在含上述步驟 1(A)產物(118 mg, 0.38 mmol)之 DMF(3.8 mL)溶液中添加 NaH(60% 礦物油中, 30 mg)。1 小時後，添加實例 26 步驟 1 製備之甲磺酸酯。混合物加熱至 50°C 30 小時。加水稀釋溶液後，以乙酸乙酯萃

取 3 次。合併之有機層以水與鹽水洗滌後，脫水(Na_2SO_4)與濃縮。殘質經管柱層析法純化(10%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生產物(63 mg, 34%)； $R_f=0.46$ (2 :1 己烷 : EtOAc)； ES/MS : $m/z=498(\text{MH}^+)$ ； ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$)： δ 0.847 (m,3H), 1.468(m,2H), 1.812(m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.340 (s, 3H), 2.525 - 2.788 (m, 3H), 2.902 (m, 2H), 3.236 (m,1H), 3.481 與 3.586 (s, 3H), 4.211 (m, 2H), 6.969 (s, 1H), 7.347 與 7.386 (s, 1H), 7.452 (m, 3H), 7.833 (m, 2H)。

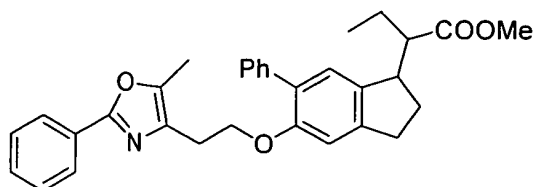
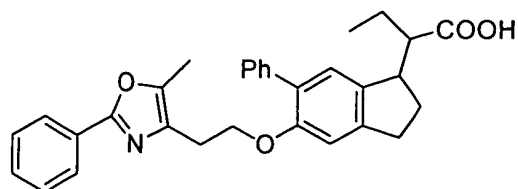


步驟 3.在含上述步驟 2 產物(5.6 mg)之甲醇溶液中添加 3N KOH(1mL)後，添加 THF 後，直至混濁溶液轉呈澄清為止。混合物回流一夜。添加濃 HCl 調至 pH2 後，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併有機層，脫水，濃縮，產生白色固體(4 mg)。 $R_f=0.18$ (2 :1 己烷 :EtOAc)； ES/MS : $m/z=484(\text{MH}^+)$ ； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)： δ 0.832 (m, 3H), 1.468 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146(m, 1H), 2.405 (m, 1H), 2.788 (m, 2H), 2.904 (m, 2H), 3.015 (m, 1H), 3.136 與 3.138 (s,3H), 4.209 (m, 2H), 6.987 與 7.344 (s, 1H), 6.972 與 7.251 (s, 1H), 7.487 (m, 3H), 7.882 (m, 2H)。

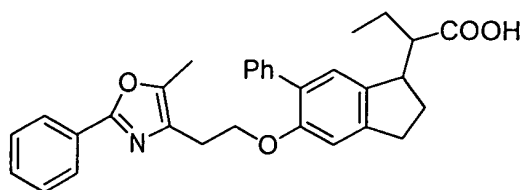
實例 30

經由 2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-6-苯基-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸甲酯製備 2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-6-苯基-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸之

方法



步驟 1. 取含實例 29 步驟 2 產物與 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 之 THF(1.5mL)混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加苯基二羥硼酸(13.2 mg, 0.108 mmol)與 2N NaOH 至溶液中。混合物回流加熱 14 小時。溶液冷卻，加水稀釋，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水。粗產物經管柱層析法，以 5% 乙酸乙酯之己烷溶液溶離。得到所需產物(8.6 mg)。 $R_f = 0.48$ (2:1 己烷 :EtOAc)；ESLC-MS : $m/z = 496$ (MH^+)； $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 0.804 (m, 3H), 1.541 (m, 2H), 1.880 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.090 (s, 3H), 2.247 - 2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.199 (m, 1H), 3.524 與 3.537 (s, 3H), 4.190 (m, 2H), 6.970 (s, 1H), 7.062 (s, 1H), 7.275 (m, 5H), 7.472 (m, 3H), 7.868 (m, 2H)。

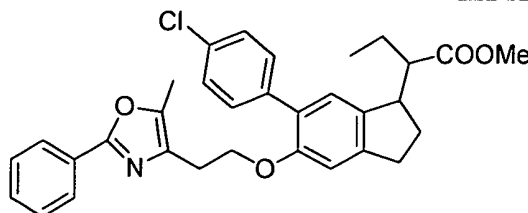


步驟 2. 依上述方法水解酯，產生產物 : $R_f = 0.16$ (2:1 己烷 :EtOAc)；ESLC-MS : $m/z = 482$ (MH^+)； $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) : δ 0.923 (m, 3H), 1.504 (m, 2H), 1.812 (m, 1H), 2.146 (m, 1H), 2.188 (s, 3H), 2.334 (m, 2H), 2.432 (m, 2H), 2.539 (m, 1H), 2.625 (m, 1H), 4.287 (m, 2H), 7.059 (s, 1H), 7.160 (s, 1H), 7.351

(m, 5H), 7.544 (m, 3H), 7.971 (m, 2H)。

實例 31

2-{6-(4-氯苯基)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸甲酯之製法

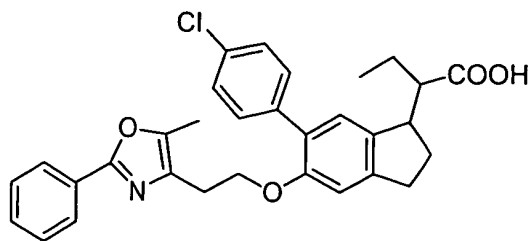


取含實例 29 步驟 2 產物 (71.4 mg, 0.14 mmol)、 NaHCO_3 (14.3 mg, 0.17 mmol)、4-氯苯基二羥硼酸 (26.8 mg, 0.17 mmol) 之乙二醇二甲醚 (1.5 mL) 與水 (0.4 mL) 之混合物脫氣 20 分鐘。添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 至溶液中。混合物加熱至回流 2 天。混合物濃縮後，經管柱層析法 (10% EtOAc 之己烷溶液) 純化，得到所需產物 (25 mg)。 $R_f = 0.51$ (2:1 己烷:EtOAc)；ESLC-MS: $m/z = 530 (\text{MH}^+)$ ； $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.841 (m, 3H), 1.557 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 1.987 (m, 1H), 2.146 (s, 3H), 2.247-2.698 (m, 3H), 2.791 (m, 2H), 3.214 (m, 1H), 3.487 與 3.5538 (s, 3H), 4.189 (m, 2H), 6.993 (s, 1H), 7.080 (s, 1H), 7.308 (s, 4H), 7.493 (m, 3H), 7.868 (m, 2H)。

依上述實例 26-31 之方法，但改用適當起始物，製備下列化合物並鑑定：

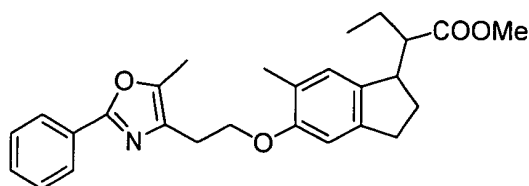
實例 32

2-{6-氯-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



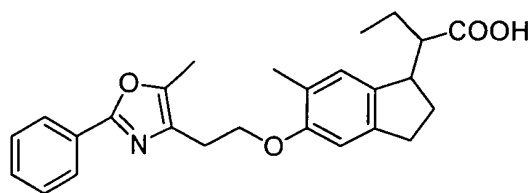
實例 33

2-{6-甲基-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二
氫-1H-茛-1-基}丁酸甲酯



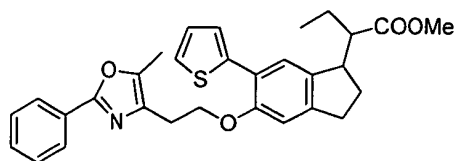
實例 34

2-{6-甲基-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二
氫-1H-茛-1-基}丁酸



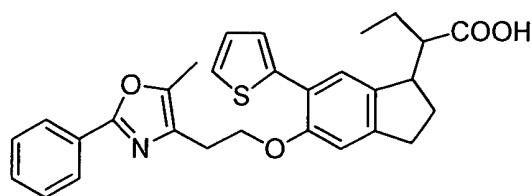
實例 35

2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-6-(2-噻吩
基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸甲酯



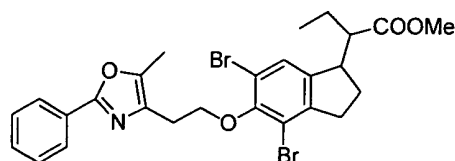
實例 36

2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-6-(2-噻吩
基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸



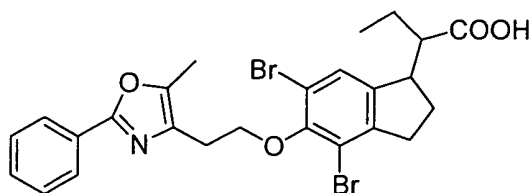
實例 37

2-{4,6-二溴-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸甲酯



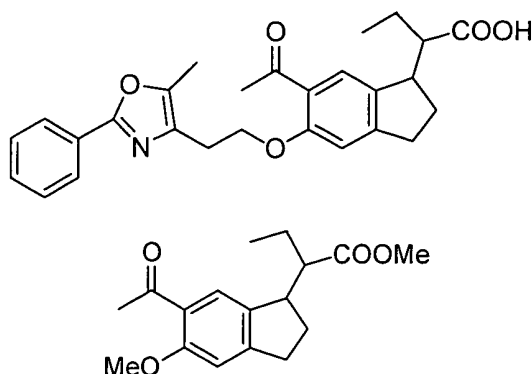
實例 38

2-{4,6-二溴-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸



實例 39

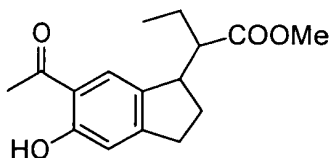
經由 2-(6-乙醯基-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸甲酯製備 2-{6-乙醯基-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸之方法



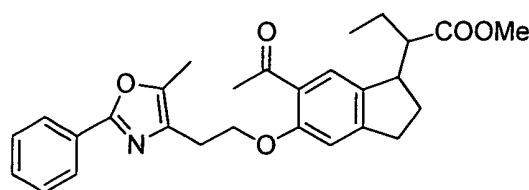
步驟 1. 於 0°C 下，在含 AlCl_3 (103 mg, 0.78 mmol) 之二氯甲烷 (2.5 mL) 溶液中添加乙醯氯 (0.044 mL, 0.63 mmol) 後，滴加含

5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基-丁酸甲酯(130 mg, 0.52 mmol)之二氯甲烷溶液(2.7 mL)。混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。離開冰浴，混合物於室溫下攪拌 16 小時。混合物倒至冰上，添加 4 滴濃 HCl。此混合物以二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機層以水、0.05N NaOH 及水洗滌。有機層脫水，濃縮，經層析法，以 10% EtOAc:己烷純化，產生所需產物(103 mg, 68%)。

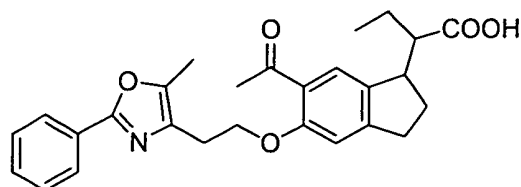
R_f=0.28 (4:1 己烷 :EtOAc) : GC-MS (+Cl) : m/z = 291(M⁺) ; ¹H NMR (DMSO -d₆) : δ 0.840(m, 3H), 1.536 (m, 2H), 1.876 (m, 1H), 2.108 (m, 1H), 2.505 (s, 3H), 2.521 (m, 1H), 2.760-2.889 (m, 2H), 3.236 (m, 1H), 3.511 與 3.589 (s, 3H), 3.836 (s, 3H), 7.012 與 7.253(s, 1H), 7.440 (s, 1H)。



步驟 2. 在含 AlCl₃(238 mg, 1.77 mmol)之 CH₂Cl₂(1 mL)溶液中添加步驟 1 產物(103 mg, 0.35 mmol)之 CH₂Cl₂(2 mL)溶液。混合物冷卻至 0°C 5 分鐘後，緩緩添加 EtSH(0.13 mL, 1.77 mmol)。混合物於此溫度下攪拌 4.5 小時。混合物倒至冰水上，攪拌 10 分鐘，以 CH₂Cl₂ 萃取 2 次。合併之有機層以水洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮，產生產物(86mg, 89%). R_f= 0.51 (4:1 己烷 : EtOAc) ; GC-MS (+Cl) : m/z = 276(M⁺) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.841 (m, 3H), 1.574 (m, 2H), 1.888 (m, 1H), 2.094 (m, 1H), 2.585 (s, 3H), 2.639(m, 1H), 2.729 - 2.847 (m, 2H), 3.244 (m, 1H), 3.513 與 3.628 (s, 3H), 6.774 與 7.503(s, 1H), 6.792 與 7.715 (s, 1H), 12.117 與 12.143 (s, 1H)。



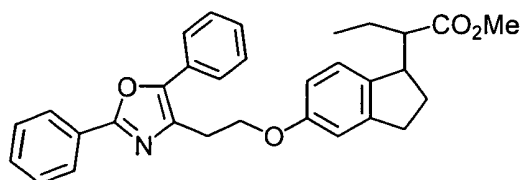
步驟 3. 由步驟 2 之羥基茚乙酸酯與實例 26 步驟 2 之甲磺酸酯偶合。ESCL-MS : $m/z=462(MH^+)$



步驟 4. 類似上述方法水解步驟 3 產物，產生產物： $R_f=0.08$ (2 : 1 己烷 : EtOAc) ; ESCL-MS : 採用上述方法之組合，但改用適當起始物，製備下列多種化合物。

實例 40

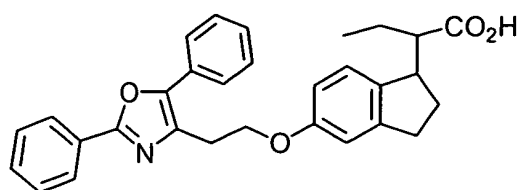
2-{5-[2-(2,5-二苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸甲酯



收率 : 0.09 g, 46% ; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.83-0.93 (t, 3 H), 1.55-1.78 (m, 2 H), 1.87-1.97 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 2.44-2.52 (m, 1 H), 2.67-2.80 (m, 1 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.23-3.33 (t, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 4.34-4.43 (t, 2 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.05-7.14 (d, 1 H), 7.33-7.39 (t, 1 H), 7.43-7.51 (m, 5 H), 7.78-7.84 (d, 2 H), 8.06-8.12 (m, 2 H)。

實例 41

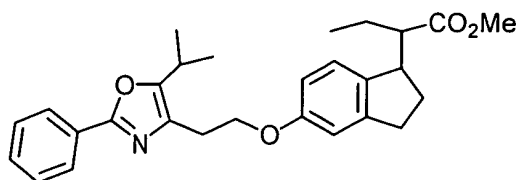
2-{5-[2-(2,5-二苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}

基}丁酸

收率 : 0.07 g, 70% ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.23-1.47 (m, 1 H), 1.57-1.78 (m, 1 H), 1.88-2.07 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.43-2.56 (m, 1 H), 2.68-2.97 (m, 2 H), 3.27-3.35 (t, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.34-4.41 (t, 2 H), 6.66-6.73 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.02-7.16 (d, 1 H), 7.34-7.40 (t, 1 H), 7.43-7.52 (m, 5 H), 7.78-7.83 (d, 2 H), 8.05-8.12 (m, 2 H)。

實例 42

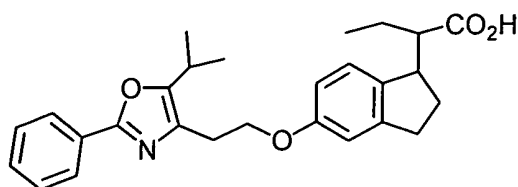
2-{5-[2-(5-異丙基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸甲酯



收率 : 0.09 g, 45% : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.78-0.96 (t, 3 H), 1.26-1.32 (d, 6H), 1.51-1.62 (m, 1 H), 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.07-2.21 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.75 (m, 1 H), 2.77-2.98 (m, 1H), 2.91-2.98 (t, 2 H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.62 (s, 3 H), 4.10-4.17 (t, 2 H), 6.60-6.68 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.01-7.13 (d, 1 H), 7.33-7.45 (m, 3 H), 7.94-8.00 (d, 2 H)。

實例 43

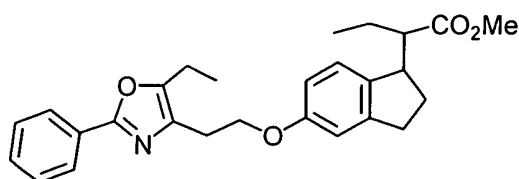
2-{5-[2-(5-異丙基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



收率 : 0.08 g, 97% ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.91-0.98 (t, 3 H), 1.30-1.36 (d, 6H), 1.58-1.79 (m, 2 H), 1.89-2.05 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.44-2.57 (m, 1 H), 2.69-2.80 (m, 1 H), 2.83-2.96 (m, 1 H), 2.97-3.02 (t, 2 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.24-3.32 (m, 1H), 4.14-4.21 (t, 2 H), 6.63-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.04-7.16 (d, 1 H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.94-8.00 (d, 2 H)。

實例 44

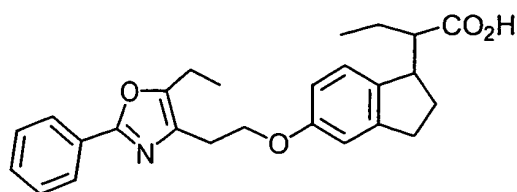
2-{5-[2-(5-乙基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚基}丁酸甲酯



收率 : 0.14 g, 60% ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.91 (t, 3 H), 1.25-1.35 (t, 3H), 1.58-1.77 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 1 H), 2.10-2.22 (m, 1 H), 2.44-2.64 (m, 2 H), 2.68-2.80 (q, 2 H), 2.82-2.93 (m, 1 H), 2.95-3.01 (t, 2 H), 3.25-3.34 (m, 1 H), 3.62 (s, 3H), 4.16-4.25 (t, 2 H), 6.66-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.08-7.14 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (m, 2 H).

實例 45

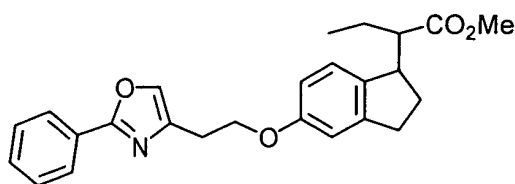
2-{5-[2-(5-乙基-2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸



收率 : 0.05 g, 60% ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.98 (m, 3 H), 1.21-1.33 (m, 3 H), 1.37-1.54 (m, 1 H), 1.56-1.78 (m, 2 H), 1.87-2.29 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.79 (q, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.96-3.01 (t, 2 H), 3.27-3.49 (m, 1 H), 4.14-4.23 (t, 2 H), 6.65-6.71 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.03-7.17 (d, 1 H), 7.38-7.46 (m, 3 H), 7.95-8.01 (d, 2 H)。

實例 46

2-{5-[2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚基}丁酸甲酯

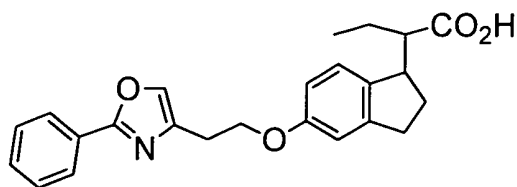


收率 : 0.18 g, 80% ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.82-0.92 (t, 3 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.67-1.77 (m, 1 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.43-2.52 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.21-4.30 (t, 2 H), 6.69-6.74 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11-7.16 (d, 1 H), 7.41-7.47 (m, 3 H), 7.55-7.58 (m, 1 H), 7.99-8.05 (m, 2 H)。

實例 47

2-{5-[2-(2-苯基-1,3-噁唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸

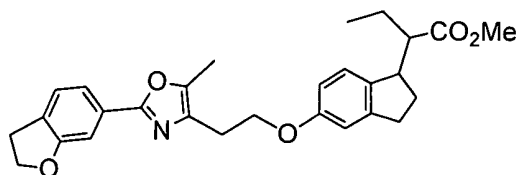
丁酸



收率：0.07 g, 46%； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.84-1.01 (m, 3 H), 1.36-1.51 (m, 1 H), 1.59-1.81 (m, 1 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.11-2.29 (m, 1 H), 2.43-2.64 (m, 1 H), 2.68-2.81 (m, 1 H), 2.82-3.00 (m, 2 H), 3.02-3.11 (t, 2 H), 3.23-3.37 (m, 1 H), 4.17-4.28 (t, 2 H), 6.66-6.74 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.04-7.19 (m, 1 H), 7.39-7.47 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.98-8.05 (m, 2 H)。

實例 48

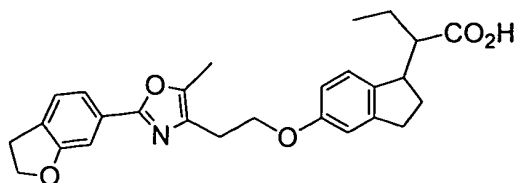
2-(5-{2-[2-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-6-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)丁酸甲酯



收率：0.17 g, 58%； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.86-0.97 (t, 3 H), 1.41-1.53 (m, 1 H), 1.61-1.77 (m, 1 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.04-2.20 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.49-2.56 (m, 1 H), 2.71-2.92 (m, 2 H), 2.93-3.00 (t, 2 H), 3.21-3.32 (t, 2 H), 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.18-4.24 (t, 2 H), 4.54-4.70 (t, 2 H), 6.70-6.76 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.82-6.89 (d, 1 H), 6.92-7.01 (d, 1 H), 7.75-7.80 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H)。

實例 49

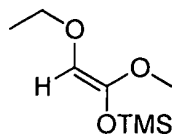
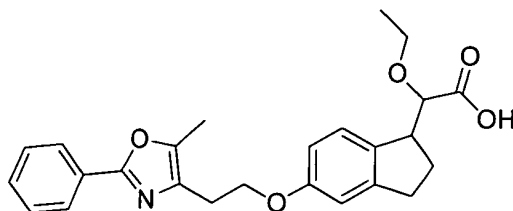
2-(5-{2-[2-(2,3-二氫-1-苯並呋喃-6-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)丁酸



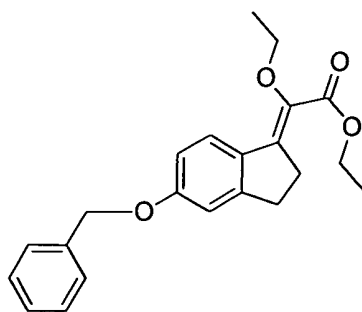
收率：0.10 g, 99%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.90-1.04 (t, 3 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.60-1.76 (m, 1 H), 1.83-1.97 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.48-2.60 (m, 1 H), 2.69-2.90 (m, 2 H), 2.92-3.01 (t, 2 H), 3.18-3.28 (t, 2 H), 3.39-3.50 (m, 1 H), 4.08-4.12 (t, 2 H), 4.46-4.64 (t, 2 H), 6.76-6.71 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.77-6.84 (d, 1 H), 7.01-7.09 (d, 1 H), 7.71-7.78 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H)。

實例 50

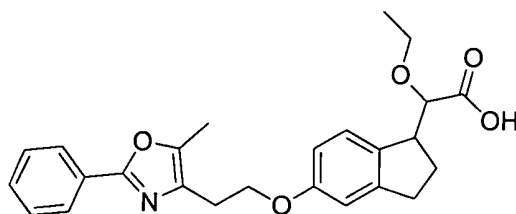
經由[(5-苯甲氧基)-2,3-二氫-1H-亞茛-1-基](乙氧基)乙酸乙酯製備乙氧基-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}乙酸之方法



步驟 1. 添加 LDA (由 11mmol DIA 與 11mmol BuLi 製備) 至 -78°C 下，含 2-乙氧乙酸甲酯 (10mmol) 之 50ml THF 溶液中，攪拌 1 小時後，添加 TMSCl (30mmol)。混合物真空濃縮，未再純化即直接用於下一個步驟。



步驟 2. 緩緩添加 5-苯甲氧基-1-氫茛酮之 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液至 -78°C 下，含 TiCl_4 之 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液中，於 -60°C 攪拌 10 分鐘，冷卻至 -78°C 。緩緩添加含步驟 1 產物之 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液，攪拌 10 分鐘。以飽和 K_2CO_3 中止反應，過濾，以乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉脫水。經管柱層析法後，產生無色油狀產物。LC-MS $\text{MH}^+ = 353.1$, RT = 4.00 分鐘；NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.9 (1 H, d), 7.25 (5H, m), 6.78 (2 H, m), 4.93 (2H, s), 4.15 (2H, q), 3.75 (2H, q), 3.05 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.22 (6H, m)。

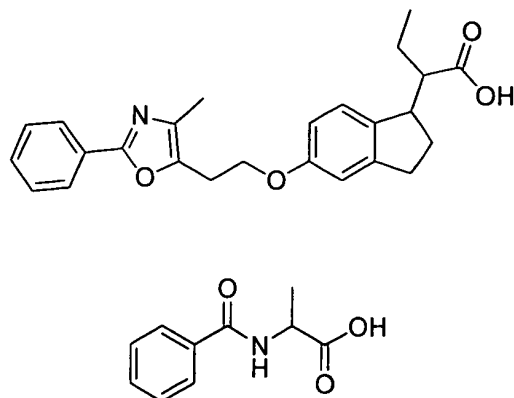


步驟 3. 使用步驟 2 產物作為起始物，類似實例 13 步驟 4-8 之方法製備所需終產物，並鑑定：LC-MS $[\text{MH}^+] = 422.2$, RT = 3.25 分鐘；NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.26 (1 H, d), 7.55 (2H, m), 7.16 (2H, d), 6.70 (3H, m), 4.16 (2H, q), 3.63 (2H, t) 3.5 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.50 (3H, s), 1.10 (3H, m)。

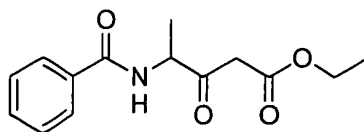
實例 51

經由 2-(4-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-5-基)乙醇製備 2-{5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}丁酸

之方法

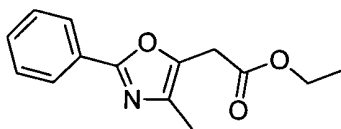


步驟 1. 於室溫下，在含氫氧化鈉(8.98g, 224.49 mmol)之水(112.25mL)溶液中添加 DL-丙胺酸(10 g, 112.25 mmol)。所得溶液於 75°C 下加熱，緩緩添加苯甲醯氯(15.77 g, 112.25 mmol)。反應加熱 30 分鐘後，於冰浴中冷卻至 0°C。添加濃 HCl 調至 pH 1 後，經多孔玻璃濾器濾出白色固體，經 P₂O₅ 真空乾燥一夜。不需要純化。產生 N-苯甲醯基丙胺酸(19.6 g, 90.4% 收率)之白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.61 (s br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 4.40 (q, 1H), 1.39 (d, 3H)。

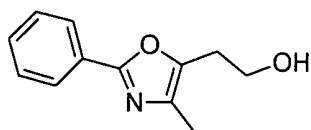


步驟 2. 在第一個燒瓶中，取 N-苯甲醯基丙胺酸(2 g, 10.35 mmol)溶於 THF(20 mL)，添加羰基二咪唑(CDI)(1.84 g, 11.39 mmol)。所得混合物於室溫下攪拌 1 小時，冷卻至 -78°C。在第二個燒瓶中，取乙酸乙酯(3.83 g, 43.48 mmol)之 THF(40 mL)溶液冷卻至 -78°C，添加預冷至 -78°C 之 LDA(24.3 mL, 48.51 mmol, 2M THF 溶液)。所得溶液於 -78°C 下攪拌 30

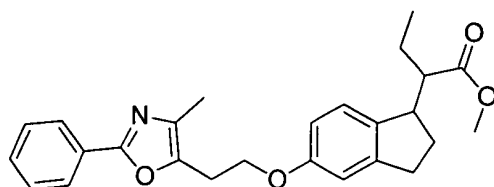
分鐘，將所得之烯醇鋰經導管加至第一個燒瓶中。所得白色漿物於 -78°C 下攪拌 30 分鐘，回升至 -10°C 。以飽和 NH_4Cl 水溶液中止反應。分層，有機層經 MgSO_4 脫水，減壓排除溶劑。粗產物未再純化即直接用於下一個步驟。產生 4-(苯甲醯胺基)-3-氧代戊酸乙酯(2.6 g, 收率 95.5%)之白色固體。ES-MS m/z 263.4 ($(\text{MH})^+$)；HPLC RT (分鐘) 1.53¹； ^1H NMR (丙酮- d_6) δ 8.13 (s br, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.19-4.01 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.15 (t, 3H)。



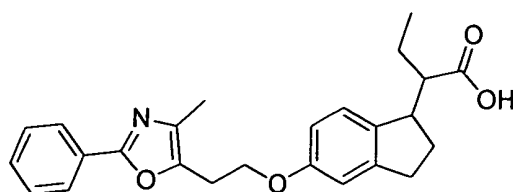
步驟 3. 於室溫下，在含粗產物 4-(苯甲醯胺基)-3-氧代戊酸乙酯 (0.6 g, 2.28 mmol) 之 DMF (4 mL) 混合物中添加 POCl_3 (1.04 g, 6.84 mmol)。所得溶液於 90°C 下加熱 1 小時後，冷卻至室溫，倒至冰中 30 分鐘。小心添加水溶液至飽和 NaHCO_3 水溶液中。經 EtOAc 分層，合併之有機萃液經 MgSO_4 脫水，減壓排除溶劑。粗產物經 Biotage 小管柱，使用 0 至 50% EtOAc/己烷溶劑梯度純化。產生 (4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)乙酸乙酯 (0.269g, 收率 48%) 之黃色油狀物。ES-MS m/z 246.2 ($(\text{MH})^+$)；HPLC RT (分鐘) 2.77； ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 4.20 (q, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)。



步驟 4.於室溫下，在(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)乙酸乙酯 (0.922 g, 3.76 mmol)之 THF(6 mL)溶液中添加 LiBH_4 2M/THF (9.41 mL, 4.70 mmol)。反應於室溫下攪拌一夜後，以 2 N HCl 處理至 pH 7。減壓排除溶劑 THF，添加 EtOAc，分層。合併之有機萃液經 MgSO_4 脫水，真空濃縮。粗產物經 Biotage，使用 10 至 100% EtOAc/己烷為溶劑混合物純化。產生 2-(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)乙醇(0.193 g, 收率 25%)之無色油狀物，ES-MS m/z 204.2 $(\text{MH})^+$ ；HPLC RT (分鐘) 2.02； ^1H NMR(丙酮- d_6) δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 3.95 (s br, 1H), 3.82 (t, 2H)m, 2.90(t, 2H), 2.13 (s, 3H)。



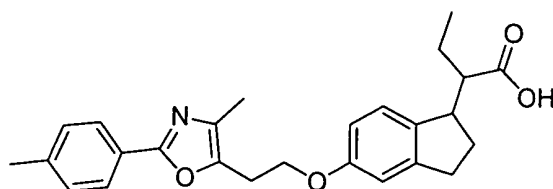
步驟 5.緩緩添加 DEAD(0.84 mL, 5.28 mmol)之 THF(1.5 mL)溶液至含步驟 3 產物(4.95 mmol)、5-羥基-2,3-二氫-茚-1-基-2-丁酸甲酯(0.78 g, 3.3mmol)、 PPh_3 (1.4 g, 5.28 mmol)之 THF(13 mL)溶液。混合物於室溫下攪拌一夜。混合物過濾，以水、鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，濃縮。經管柱層析法產生無色油狀產物。LC-MS $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{H}]^+ = 420.4$ ，RT= 4.00 分鐘； ^1H NMR(CDCl_3)： δ 7.9 (2H, d), 7.45 (2H, dd), 7.1(d), 6.6-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.3 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.6-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1 H, m), 2.21 (3H, s), 1.95 (1 H, m), 1.56-1.6 (3H, br, m), 0.88 (3H, t)。



步驟 6. 添加 KOH(0.5 mL, 3 N) 至含步驟 4 產物(42mg, 0.1 mmol) 之 THF/MeOH(1 mL, THF : MeOH 8 : 2) 溶液中。混合物於 70°C 下攪拌 6 小時後，冷卻。以 1N HCl 調至 pH4。混合物以乙酸乙酯萃取(3 x 2 mL)。合併之有機層經硫酸鈉脫水，真空濃縮。經管柱層析法(2 : 8/己烷 : 乙酸乙酯)產生白色固體產物(33 mg, 81%)。LC-MS [$C_{25}H_{27}NO_4H$] $^{+}$ = 406.3, RT = 3.37 分鐘; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 8.0 (2H, d), 7.45 (2H, dd), 7.15 (1H, d), 6.7-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.3 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.6-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1H, m), 2.21 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.56-1.6 (3H, br, m), 0.88 (3H, t)。

類似上述實例 51 之方法，但改用適當起始物，製備下列化合物並鑑定。

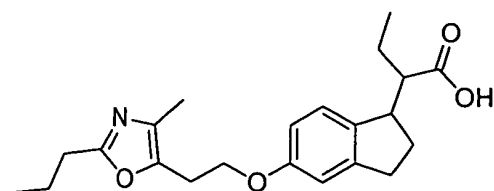
實例 52



LC-MS [$C_{26}H_{29}NO_4H$] $^{+}$ = 420.3, RT = 3.52 分鐘; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.87 (2H, d), 7.25 (2H, dd), 7.1 (1H, d), 6.6-6.8 (3H, m), 4.2 (2H, t), 3.45 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.15 (2H, t), 2.7-3.0 (2H, m, br), 2.5 (1 H, m), 2.4 (3H, s) 1.95 (1 H, m), 1.56-1.60 (3H, br, m), 0.88 (3H, t)。

實例 53

2-{5-[2-(4-甲基-2-丙基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丁酸

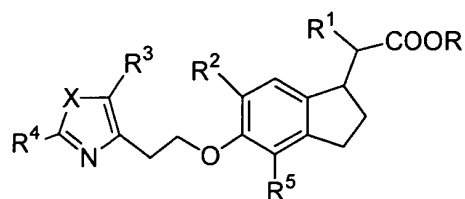


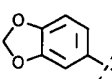
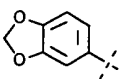
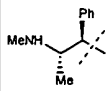
LC-MS $[C_{22}H_{29}NO_4H]^+ = 372.3$, RT = 3.16 分鐘; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.1 (1H, d), 6.6 (2H, d), 4.2 (2H, t), 3.3 (1H, m), 3.3 (1H, m), 2.8 (2H, t), 2.7 (1H, m), 2.6 (2H, t), 2.4 (2H, m), 2.2 (3H, s), 2.0-1.8 (2H, br, m), 0.88 (3H, t)。

類似上述實例 1-53 之方法，但改用適當起始物，製備下表 3 中所示之式 Ia 化合物。

表 3

式(Ia)化合物之製備實例



編號		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 或 NMR
54	H	Et	H	Me	PhOCH ₂ -	H	O	436.2
55	H	Et	H	Me	PhCH ₂ -	H	O	420
56	H	H	H	Me	Ph	H	O	378.2
57	Me	Ph(CH ₂) ₃ -	H	Me	Ph	H	O	3.45/3.52 (t, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.83 (d, 2H)
58	Et	EtO ₂ C-	H	Me	Ph	H	O	478.2
59	Et	Et	H	Me	Ph	H	O	434.3
60	H	MeO	H	Me	Ph	H	O	3.30 (s, 3H), 4.04 (d, 1H), 7.98 (m, 2H)
61	Et	EtO	H	Me	Ph	H	O	450.3
62	H	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	2.51 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 8.32 (m, 2H)
63	Et	CF ₃ CH ₂ -	H	Me	Ph	H	O	1.18 (t, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.98 (d, 2H)
64	Me	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	432.3
65	H	cyc-Pr	H	Me	Ph	H	O	0.02 (m, 1H), 0.12 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 7.94 (m, 2H)
66	H		H	Me	Ph	H	O	512.3
67	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
68	H		H	Me	Ph	H	O	526.4
69	H	Et	H	Me	Ph	H	S	422.3
70		Et	H	Me	Ph	H	S	
71	Me	Et	H	Me	Ph	H	O	0.82 (t, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 7.90 (m, 2H)

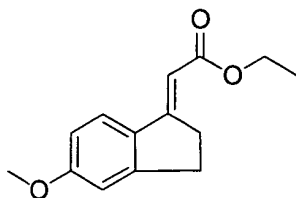
編號		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 或 NMR
72	H	Et	H	<i>i</i> -Pr	Ph	H	O	434.3
73	H	Et	H	Ph	Ph	H	O	468.3
74	H	Me	H	Me	Ph	H	S	422.3
75	Me	Me	H	Me	Ph	H	S	
76	Me	Et	MeC(O)-	Me	Ph	H	O	462.4
77	Me	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	526.4
78	H	Et	4-MeO-Ph	Me	Ph	H	O	512.3
79	Me	Et	4-吡啶基	Me	Ph	H	O	497.3
80	H	Et	H	Me	環戊基	H	O	398
81	H	Et	H	Me	環己基	H	O	412
82	H	Et	H	Me	4-Ph-Ph-	H	O	482
83	Et	EtO ₂ C-	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	492.3
84	H	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	482.4
85	Et	<i>n</i> -Bu	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	476.3
86	Et	Me	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	434.3
87	Et	PhCH ₂ -	H	Me	4-Me-Ph-	H	O	510.4
88	H	Et	H	Me	4-MeO-Ph	H	O	436.1
89	H	Et	H	Me	4- <i>i</i> -Pr-Ph	H	O	448.2
90	H	Et	H	Me	4-F-PhCH ₂ -	H	O	438.3
91	H	Et	H	Me	4-F-Ph	H	O	424.3
92	H	Et	H	Me	4-Et-Ph	H	O	434.3
93	H	Et	H	Me	4-Cl-PhOCH ₂ -	H	O	470.2
94	H	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	O	440
95	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
96	Me	Et	H	Me	4-Cl-Ph	H	S	470.3
97	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	490.3

編號		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 或 NMR
98	Me	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	S	504.3
99	H	Et	H	Me	4-CF ₃ -Ph	H	O	474.3
100	H	Et	H	Me	4-(<i>n</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
101	H	Et	H	Me	4-(<i>i</i> -Bu)-Ph	H	O	462.3
102	H	Et	H	Me	3-Me-Ph	H	O	420.4
103	H	Et	H	Me	3-MeO-Ph	H	O	436.3
104	H	Et	H	Me	3-Me-5- 異噁唑基	H	O	411.3
105	H	Et	H	Me	3-F-Ph	H	O	424.2
106	H	Et	H	Me	3-F-4-Me-Ph	H	O	438.2
107	H	Et	H	Me	4-F-3-Me-Ph	H	O	438.3
108	Me	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	470.3
109	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	O	440.3
110	H	Et	H	Me	3-Cl-Ph	H	S	456.3
111	H	Et	H	Me	3-CF ₃ -Ph	H	O	474.2
112	H	Et	H	Me	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	H	O	542.1
113	H	Et	H	Me	3,4-Me ₂ -Ph	H	O	434.3
114	H	Et	H	Me	3,4-Cl ₂ -Ph	H	O	474.2
115	H	Et	H	Me	2,3-Cl ₂ -Ph	H	O	474.1
116	H	Et	H	Me	3,4-(MeO) ₂ -Ph	H	O	466.3
117	H	Et	H	Me	3,4-亞甲基二氧	H	O	466.3
118	H	Et	H	Me	2-噻吩基	H	O	412
119	H	Et	H	Me	2-萘基	H	O	456.3
120	H	Et	H	Me	2-Me-Ph	H	O	420.3
121	H	Et	H	Me	2-呋喃基	H	O	396
122	H	Et	H	Me	2-F-Ph	H	O	424.1
123	H	Et	H	Me	2-苯並噻吩基	H	O	462.2

編號		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺ 或 NMR
124	H	Et	H	Me	2,6-F ₂ -Ph	H	O	442.2
125	H	Et	H	Me	3,4-F ₂ -Ph	H	O	442.2
126	H	Et	H	Me	2,4-Cl ₂ -Ph	H	O	473
127	H	Et	H	Me	1-萘基	H	O	456.3
128	Me	Et	H	Me		H	O	0.90 (t, 3H), 3.45 (bs, 4H), 3.74 (s, 3H)

實例 129

(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-亞茛-1-基)乙酸乙酯之製法

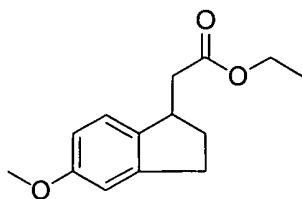


在含 5-甲氧基氫茛酮(150 g, 0.91 mol)之無水四氫呋喃(4.5 L)溶液中添加鋅(30 篩目, 103.64 g, 1.59 mol)與氯化亞銅(I)(4.53 g, 0.045 mol)。懸浮液於 Ar 蒙氣下攪拌，並回流 15 分鐘，緩緩滴加約 25% 量之溴乙酸乙酯 (133 mL, 1.18 mol) 至回流混合物中。於室溫下冷卻及攪拌一夜後，TLC 顯示含有所需產物，表示已形成反應性鋅物質。滴加其餘溴乙酸乙酯；出現放熱反應(內溫提高至 35°C)。4 小時後，TLC 顯示反應已完成。待固體沉降至燒瓶底部後，虹吸排出液體，留下少量液體覆蓋固體。在此燒瓶中再添加 5-甲氧基氫茛酮(157.6 g, 共 1.86 mol)、無水四氫呋喃(4.5 L)、與鋅(80.92 g, 共 2.73 mol)。滴加溴乙酸乙酯(140 mL, 共 2.36 mol)。出現放熱反應(內溫提高至 35°C)。當攪拌之混合物冷卻至室溫時，TLC 顯示反應已完成。待固體沉降後，虹吸排出液體。合併之反應溶液真空濃縮至約 2 升體積。將液體倒至足量 1N 鹽酸水溶液(於

冰水中冷卻)中，調至 pH 1。以乙酸乙酯萃取產物(2 x 1 L, 1 x 500 mL)。合併之萃液以水、鹽水(各 1 升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，產生深紅色油狀物，會逐漸固化(438.3 g; 理論收量 = 432 g)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.5 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.2 (t, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 1.3 (t, 3H)。MS (CI) m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 130

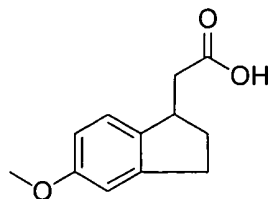
(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸乙酯之製法



取實例 129 之粗產物溶於無水乙醇(2.6L)中，40psi 氫氣下，經 10%Pd/C(21.6g)氫化。經 Celite 過濾，濃縮濾液，產生 433.3 g 褐色油狀物(兩個步驟之收率 99%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.1 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (dd, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.3 (t, 3H)。MS (CI) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 131

(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸之製法

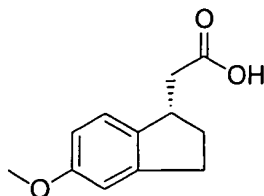


在含實例 130 製備之酯粗產物(416 g, 1.77 mol)之 1L EtOH 溶液中添加 NaOH(142 g, 3.54 mol)之 1.5L 水溶液。此

混濁反應混合物加熱至回流，此期間轉呈深紅色，且反應轉呈均勻。1 小時後，冷卻至室溫，減壓排除 EtOH。以 Et₂O (3 x 500 mL) 洗滌鹼性水層後，以濃 HCl 酸化至約 pH4，此時有油狀殘質形成。以 Et₂O (4 x 500 mL) 萃取混合物。合併之萃液以水 (2 x 300 mL)、鹽水洗滌後，經 Na₂SO₄ 脫水。過濾與減壓蒸發溶劑，真空乾燥一夜後，產生標題化合物 (305 g, 83%) 之黃色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.65(dd, 1H), 3.71(s, 3H), 3.47(m, 1H), 2.80(m, 3H), 2.35(m, 2H), 1.71(m, 1H)。MS (CI) m/z 207[M+H]⁺。

實例 132

[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸之製法

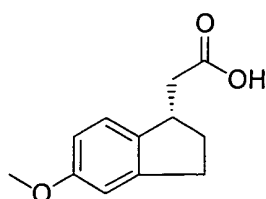


於室溫下，在含實例 131 製備之酸 (341.0 g, 1.65 mol) 之 8.2 L 試劑級丙酮溶液中攪拌滴加 (S)-(-)-α-甲基苯甲胺 (223.8 mL, 1.74 mol)。添加期間有濃稠白色沉澱形成。再添加 500 mL 丙酮，續攪拌 1 小時。過濾收集固體，以 300 mL 丙酮洗滌，抽吸乾燥。取固體再懸浮於丙酮 (8.2 L) 中，加溫至回流，直至所有固體均溶解止。溶液緩緩冷卻一夜，此期間有白色沉澱形成。懸浮液冷卻至 0°C 後，過濾，以 500 mL 丙酮洗滌固體。抽吸乾燥後，取樣本經 HPLC 分析顯示為 95% ee。依上述，使用 6.7 L 丙酮重覆再結晶過程。HPLC 分析顯示 99% ee。抽吸乾燥後，得到 192 g 鹽。此鹽懸浮於 2 L EtOAc 與 1 L 1 N HCl 溶液中，於分離漏斗中振盪，此時鹽溶解。分離有機層，以

1N HCl(500 mL)、水(2 x 300 mL)與鹽水洗滌後，經 Na₂SO₄ 脫水。減壓排除溶劑，產生油狀物，很快就固化。真空乾燥後，得到標題產物(120.5 g,35%)之灰白色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.73(dd, 1H), 3.79(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.79(dd, 1 H), 2.46(dd, 1 H), 2.43(m, 1 H), 1.80(m, 1H)。MS (ESI) m/z 207 [M+H]⁺。

實例 133

[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸之製法

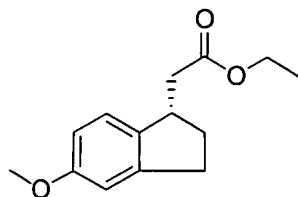


實例 132 之另一種方法為經由酵素方法製備標題化合物。因此，取含實例 130 製備之酯粗產物(500.0 g,2.13 mol；由 HPLC 測定純度為 87%)之 1 L 試劑級丙酮、2.5 L 磷酸鹽緩衝液(pH 7.0, 0.05 M)與 2.5 L 去離子水溶液，一次添加全量 Amano 脂酶 PS(150 g)處理，混合物於室溫下充分攪拌一夜。HPLC 分析樣本(取樣溶於 IPA 後過濾形成之均質液)顯示有一個波峰相當於未反應之 R-酯，另一個波峰則相當於所需之 S-酸。其中出現微量 S-酯與 R-酸。一次添加全量 2N HCl(500 mL, 確實達約 pH2) 至反應中，攪拌 20 分鐘。過濾混合物，以 EtOAc(2 x 500mL)與水(500 mL)依序洗滌固體。合併之濾液經 1L EtOAc 稀釋，共同激烈攪拌兩層。停止攪拌後，分層。出現乳液，但可因添加 NaCl 固體而打破，並攪拌。排除水層，依相同方式以 EtOAc(3x1 L)萃取。合併之有機萃液以水(4 x 500 mL)及鹽水洗滌。所得有機層以 5% Na₂CO₃ 溶液(8 x500 mL)萃取。有機層之 HPLC 分析顯示其中不含 S-對映異構性

酸。合併之 Na_2CO_3 萃液以 EtOAc (2 x 1 L) 洗滌後，添加 2N HCl 酸化至約 pH2。有白色固體沉澱，並有 CO_2 釋出。混合物經 EtOAc (3 x 1 L) 萃取。合併之萃液以水 (2 x 1 L) 與鹽水洗滌後，經 Na_2SO_4 脫水。HPLC 分析此溶液顯示該物質為 98% ee。減壓排除溶劑，產生油狀物，很快就固化。真空乾燥後，得到標題產物 (172.9 g) 之灰白色固體。此物質自煮沸之己烷 (8.8 L) 中再結晶。冷卻一夜後，過濾收集淺黃色針狀物，以己烷 (200 mL) 洗滌，抽吸乾燥。真空乾燥後，得到標題產物 (146.9 g, 自起始酯粗產物得到 38%) 之淺黃色針狀物。 ^1H NMR 結果如上。

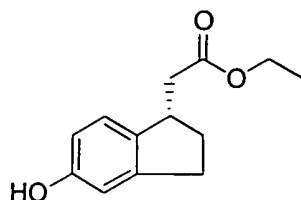
實例 134

[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯之製法



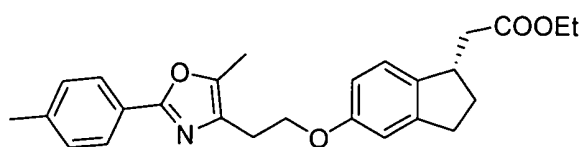
於室溫與氫氣下，在含實例 132 或 133 所製備之酸 (305 g, 1.48 mol) 之 4.8L 無水 EtOH 溶液中滴加氯三甲矽烷 (413 mL, 3.25 mol)。添加期間之溫度上升約 5°C 。反應攪拌一夜。減壓蒸發 EtOH ，產生兩相之液體混合物。於 500 mL 冰-水中稀釋後，以 EtOAc (2 x 750 mL) 萃取。合併之萃液以水 (3 x 300 mL) 與飽和 NaHCO_3 (200 mL) 依序洗滌。有機相再以水 (300 mL) 及鹽水依序洗滌一次，經 Na_2SO_4 脫水。排除溶劑與真空乾燥後，得到標題化合物 (354 g, 102%) 之淺黃色油狀物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.18(q, 2H), 3.78(s, 3H), 3.52(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.72(dd, 1H), 2.37(0, 2H), 1.74(m, 1H), 1.28(1, 3H)。MS (CI) m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 135

[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯之製法

於氫氣下，在含實例 134 所製備化合物(346 g, 1.48 mol)之 4.2L CH_2Cl_2 冰冷(冰水浴)溶液中分批添加 AlCl_3 (984.6 g, 7.38 mol)，使反應溫度保持在 10°C 以下。此淺褐色懸浮液攪拌 10 分鐘後，滴加 EtSH (546 mL, 7.38 mol)，其滴加速率應保持反應溫度在 5°C 以下。於 10°C 以下攪拌 2.5 小時後，反應混合物在強烈攪拌下，緩緩倒至 6 L 冰水中。分離有機層，水層經 CH_2Cl_2 (3 x 1 L) 萃取。合併之 CH_2Cl_2 層以水 (2x1 L) 洗滌後，經 Na_2SO_4 脫水。減壓排除溶劑，產生之褐色油狀物經矽膠填料過濾(以 0-10% EtOAc /己烷溶離)。收集溶離份，排除溶劑與真空乾燥後，得到標題化合物(314 g, 96%)之濃稠黃色油狀物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.92(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.55(dd, 1H), 4.10(q, 2H), 3.43(q, 1H), 2.75(m, 2H), 2.64(dd, 1H), 2.31(dd, 1H), 2.29(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.20 (t, 3H)。MS (CI) m/z 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

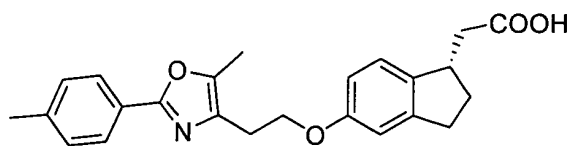
實例 136

2-(((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)(1,3-噁唑-4-基)]乙氧基}氫茚基)乙酸乙酯之製法


取含實例 135 製備之[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯(507.5 mg, 2.30 mmol)與實例 10 製備之 2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呋唑-4-基]乙醇(500 mg, 2.30 mmol)、TMAD(792.6 mg, 4.60 mmol)及 Ph_3P (1.21 g, 4.60 mmol)之 15 mL 無水 DCM 懸浮液於室溫與氫氣下攪拌 12 小時。減壓排除 DCM。殘質經矽膠急驟層析法, 使用 1% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離, 產生 2-((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)(1,3-呋唑-4-基)]乙氧基}氫茚基)乙酸乙酯(776.3 mg, 1.85 mmol, 80.5%)。HPLC/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 420.5。

實例 137

2-((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)(1,3-呋唑-4-基)]乙氧基}氫茚基)乙酸之製法

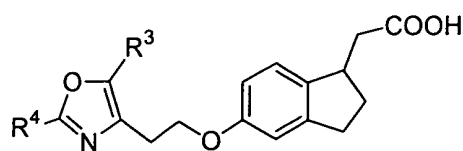


添加含 2-((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)(1,3-呋唑-4-基)]乙氧基}氫茚基)乙酸乙酯(實例 136, 776.3 mg, 1.85 mmol)之 THF(4.0 ml)溶液至室溫下, 含 LiOH 水溶液(2 M, 3.7 ml, 7.4 mmol)、水(2.0 ml)與 EtOH(4.0 ml)之混合物中。所得混合轉呈混濁。此混合物於 40°C 下加熱(油浴溫度)。1.5 小時後完成反應。冷卻至室溫後, 緩緩添加 1N HCl 溶液至混合物中, 直至 pH4.0 為止。以 EtOAc (3 x 20 ml)萃取化合物。合併之 EtOAc 層脫水(Na_2SO_4)及蒸發。殘質經急驟層析法, 產生 2-((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)(1,3-呋唑-4-基)]乙氧基}氫茚基)乙酸(616.8 mg, 1.57 mmol, 85%)之白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.03(d, 1H), 6.74(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 4.19(t, 2H), 3.45(q, 1H), 2.93(t, 2H), 2.78(m,

2H), 2.51(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.53(m, 2H)。

類似上述實例 129-137 之方法，但改用適當起始物，製備下表 4 中所示之式 Ia 化合物。

表 4
式(Ia)化合物之製備實例



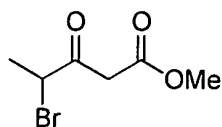
(Ia)

編號	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
138	Me	4-MeO-Ph	408.5
139	Me	3-MeO-Ph	408.5
140	Me	4-Et-Ph	406.5
141	Me	4-CF ₃ -Ph	446.5
142	Me	2-萘基	428.5
143	Me	4-(t-Bu)-Ph	434.6
144	Me	4-(n-Bu)-Ph	434.6
145	Me		422.5
146	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	406.5
147	Me	4-Me-Ph	392.5
148	Me	3-F-Ph	396.5
149	Me	2-苯並噻吩基	434.5
150	Me	4-i-Pr-Ph	420.6
151	Me	cyc-環戊基	370.5
152	Me	cyc-環己基	384.5

編號	R ³	R ⁴	LC/MS [M+H]
153	Me	PhCH ₂	392.5
154	Me	4-F-3-Me-Ph	410.5
155	Me	3-F-4-Me-Ph	410.5
156	Me	4-F-Ph	396.5
157	Et	Ph	392.5
158	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	447.4
159	n-Pr	Ph	406.5
160	Me	4-Ph-Ph	454.5
161	Me	3-Cl-Ph	412.4
162	Me	3-Me-Ph	392.5
163	Me	4-CN-Ph	403.4
164	Me	3-CN-Ph	403.4
165	Me	4-Cl-Ph	412.4
166	Me	3-CF ₃ -Ph	446.4
167	Et	4-Et-Ph	420.5
168	Et	4-Me-Ph	406.5
169	Et	4-MeO-Ph	422.4

實例 170

4-溴-3-氧代戊酸甲酯之製法

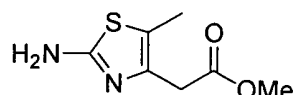


於 Ar 蒙氣下，在乾燥之三頸燒瓶中添加含丙醯基乙酸甲酯(20g, 154mmol)之 CHCl₃(100ml)溶液。使用滴加漏斗，於 0

℃下，在 2 小時內滴加溴(7.9ml, 24.6g, 154mmol)。使反應緩緩回升室溫，反應混合物攪拌一夜。緩緩添加飽和 Na_2CO_3 溶液(40 mL)，反應混合物再攪拌 15 分鐘後，分離溶劑層，以 CH_2Cl_2 (50 mL)萃取水層。合併之有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾及減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(10:1 己烷/ EtOAc)，產生所需溴化物之淺黃色油狀物(25 g, 78%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.80 (d, 3H), 3.64-3.92 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (q, 1H)。

實例 171

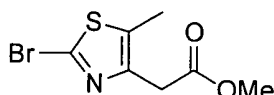
(2-胺基-5-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酸甲酯之製法



在含實例 170 之溴化物(18 g, 86 mmol)之甲苯(100 mL)溶液中添加硫脲(10.5 g, 138 mmol)。反應混合物加熱至 100°C 1 小時，冷卻至室溫，減壓排除溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 (100 mL)中，添加飽和 NaHCO_3 溶液(75 mL)，激烈攪拌混合物 10 分鐘。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，及減壓濃縮。殘質自 CH_2Cl_2 /己烷中再結晶，產生產物(10 g, 63%)之白色固體。 $(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})$: LC-MS, RT 0.76 分鐘, $\text{M}+\text{H}$ 187.0; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.23 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.83-4.95 (寬 s, 2H)。

實例 172

(2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙酸甲酯之製法

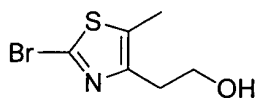


於 -20°C 下，在含 CuBr_2 (4.03 g, 18.1 mmol)與亞硝酸第三丁酯(2.82 mL, 23.8 mmol)之 MeCN (210 mL)溶液中添加實例

170 之化合物(2.95 g, 15.9 mmol)。反應混合物緩緩回升至 15 °C，此時有 N₂ 釋出。再於 15°C 下攪拌 2 小時後，以 Et₂O(400 mL)稀釋反應混合物，以 10% HCl 溶液(200 mL)洗滌。分離溶劑層，水相再經 Et₂O(2 x 300 mL)萃取，合併之有機層脫水(MgSO₄)，過濾，及減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(98 : 2, 己烷/EtOAc)，產生實例 172 之溴化物(1.6 g, 40%)之無色油狀物，靜置時會固化。(C₇H₈BrNO₂S) : LC-MS, RT 2.56 分鐘, M+H 250.3 ; ¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.26 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.61 (s, 3H)。

實例 173

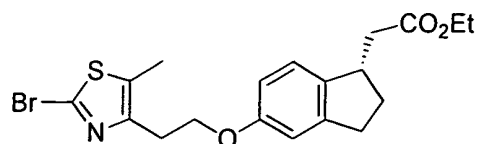
2-(2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙醇之製法



於-78°C 下，在含實例 172 製備之酯(3.80 g, 15.2 mmol) 之 CH₂Cl₂(100mL)溶液中添加 DIBAL-H(33.4 mL, 33.4 mmol 1.0 M 甲苯溶液)。15 分鐘後，溶液回升至 0°C，再攪拌 90 分鐘。滴加 2 N HCl 水溶液(50 mL)中止過量之 DIBAL-H 之反應。分離溶劑層，以 CH₂Cl₂ (2 x 200 mL) 萃取水層。合併之有機層脫水(MgSO₄)，過濾，及減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法(5 : 2 己烷/EtOAc)純化，產生產物(2.5 g, 74%)之黃色油狀物，靜置時會固化。(C₆H₈BrNOS) LC-MS, RT 1.38 分鐘, M+H 221.0 ; ¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.31 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.90-3.00 (寬 s, 1H), 3.89 (t, 2H)。

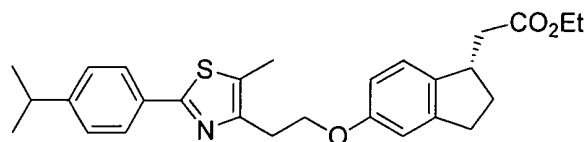
實例 174

{(1S)-5-[2-(2-溴-5-甲基-1,3-噻唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}乙酸乙酯之製法



步驟 1. 在含實例 173 產物(975 mg, 4.39 mmol)與[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯(1.06 g, 4.83 mmol)之 THF(20 mL)溶液中添加 Ph_3P (1.88 g, 7.46 mmol)與 ADDP(1.96 g, 7.46 mmol)。混合物於室溫下激烈攪拌 72 小時，減壓排除溶劑，殘質經矽膠急驟層析法純化(6 : 1 己烷/EtOAc)，產生產物(1.4 g, 76%)之無色油狀物，靜置時會固化。
($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{S}$) LC-MS, RT 3.92 分鐘, $\text{M}+\text{H}$ 424.5; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (t, 3H), 1.65-1.81 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 3.44-3.56 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.03 (d, 1H)。

[(1S)-5-{2-[2-(4-異丙基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯之製法

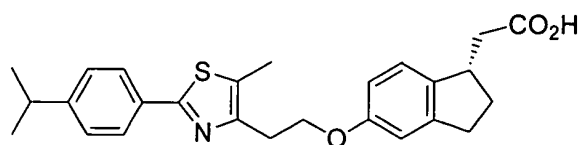


步驟 2. 在含甲苯(15 mL)與 1,4-二噁烷(3 mL)之混合物中添加步驟 1 化合物(300 mg, 0.708 mmol)、4-異丙基苯二羥硼酸(464 mg, 2.83 mmol)與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (52 mg, 0.071 mmol)。使 Ar 氣流通過混合物 30 分鐘後，添加 2 N Na_2CO_3 溶液(3.7 mL, 7.08 mmol)，反應加熱至 75°C 18 小時。反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc(200 mL)稀釋，以飽和 NaHCO_3 溶液(50 mL)洗滌。有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾與減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(8 : 1 己烷/EtOAc)，產生產物(305 mg, 93%)之無色油狀物。
($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$) LC-MS, RT 5.17 分鐘,

M+H 464.5 ; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.17-1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.65-1.82 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.78-3.00 (m, 3H), 3.17 (t, 2H), 3.46-3.57 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.55 (AB quartet, 4H)。

實例 175

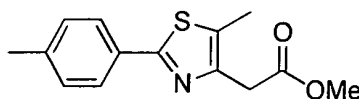
((1S)-5-{2-[2-(4-異丙基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸之製法



在含實例 174(305 mg, 0.657 mmol)之 THF(8 mL)、水(8 mL)與 EtOH(4 mL)混合物溶液中添加 LiOH(63 mg, 2.63 mmol)。反應混合物激烈攪拌 24 小時，加水(20 mL)稀釋，以 Et_2O (10 mL)洗滌。水相使用 1 N HCl 酸化至約 pH 1 後，以 CH_2Cl_2 (4 x 50 mL)萃取。合併之有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾，減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(95 : 5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)，產生產物(189 mg, 66%)之白色固體。(C₂₆H₂₉NO₃S)LC -MS, RT 3.95 分鐘, M+H 436.4 ; ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.74-2.98 (m, 4H), 3.18 (t, 2H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.51 (AB quartet, 4H)。

實例 176

[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-4-基]乙酸甲酯之製法

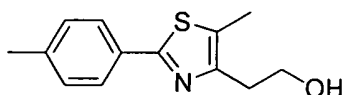


在含實例 170 溴化物(1.15 g, 5.52 mmol)之甲苯(20 mL)溶液中添加 4-甲基硫苯醯胺(1.0 g, 6.6 mmol)。反應混合物加熱

至回流 15 小時，冷卻至室溫，以 EtOAc(150 mL)稀釋，以飽和 NaHCO₃ 溶液(50 mL)及飽和 NH₄Cl 溶液(50 mL)依序洗滌。有機層脫水(Na₂SO₄)，過濾，減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(9 : 1 己烷/EtOAc)，產生粉紅色油狀產物，靜置時會固化(1.14 g, 62%)。¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 7.49 (AB quartet, 4H) ; R_f(0.4, 溶離液 9 : 1 己烷/EtOAc)。

實例 177

2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-4-基]乙醇之製法

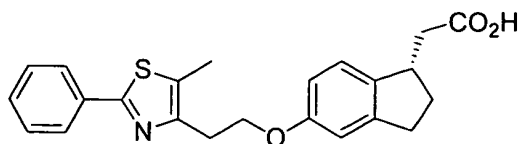


於 0°C 下，在含實例 176 噻唑(1.14 g, 4.37 mmol)之 THF(60 mL)溶液中，分批添加 LiAlH₄(663 mg, 17.5 mmol)。30 分鐘後，反應混合物回升室溫，再攪拌 60 分鐘，反應混合物冷卻至 0°C，依序滴加水(5 mL)、1N NaOH (10 mL)及水(5 mL)中止過量之 LiAlH₄ 之反應。混合物以飽和羅氏鹽(Rochelle salt)稀釋，以 EtOAc(4 x 75 mL)萃取。合併之有機相脫水(Na₂SO₄)，過濾，減壓濃縮。殘質經矽膠急驟層析法純化(3 : 2 己烷/EtOAc)，產生產物之白色固體(830 mg, 82%)。(C₁₃H₁₅NOS) : LC-MS, RT 2.50 分鐘, M+H 234.2 ; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.92-4.01 (寬 t, 2H), 4.04-4.15 (寬 s, 1H), 7.45 (AB quartet, 4H)。

採用上述實例 170-177 中兩種方法之一合成下列化合物。

實例 178

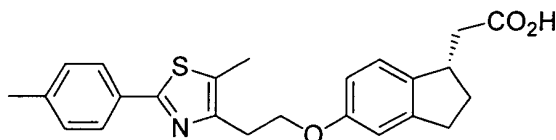
{(1S)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-噻唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}乙酸



(C₂₃H₂₃NO₃S) : LC-MS RT 3.56 分鐘, M + H 394.2 ; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.61-1.78(m, 1H), 2.19-2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.91 (m, 3H), 3.12 (t, 2H), 3.17-3.26 (m, 1H), 4.12(t, 2H), 6.70(d, 1H), 6.79(s, 1H), 6.98(d, 1H), 7.21-7.40(m, 3H), 7.74-7.83(m, 2H).

實例 179

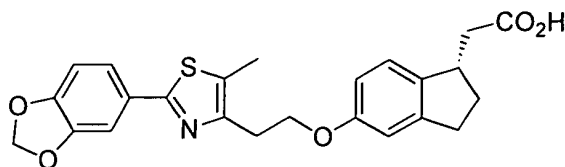
((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



(C₂₄H₂₅NO₃S) : LC-MS, RT 3.57 分鐘, M+H 408.5 ; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.61-1.68 (m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.25-2.37 [隱藏] (m, 2H), 2.63-2.79(m, 3H), 3.09(t, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (AB quartet, 4H), 7.81-8.30 (br, 1H)。

實例 180

((1S)-5-{2-[2-(1,3-苯並二呋茂-5-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸

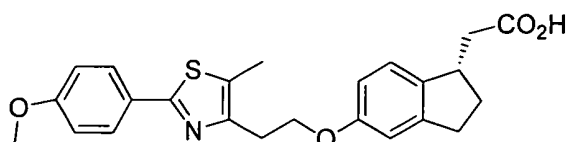


(C₂₄H₂₅NO₅S) : LC-MS, RT 4.04 分鐘, M+H 438.5 ; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.71-1.83(m, 1H), 2.36-2.51 (m, 2H), 2.45(s,

3H), 2.76-2.96 (m, 3H), 3.15(t, 2H), 3.48-3.58(m, 1H), 4.29(t, 2H), 6.00(s, 2H), 6.72(dd, 1H), 6.78(s, 1H), 6.82(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.32-7.40(m, 2H)。

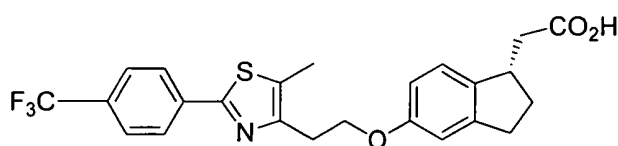
實例 181

((1S)-5-{2-[2-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



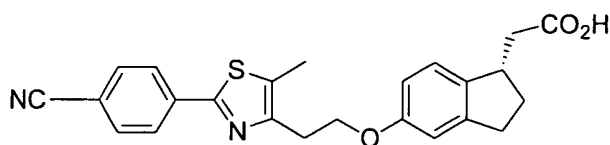
實例 182

[(1S)-5-(2-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸



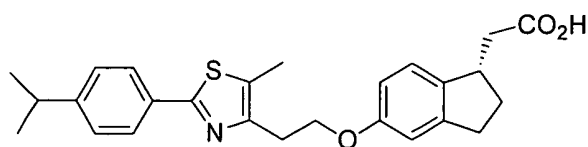
實例 183

((1S)-5-{2-[2-(4-氰基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



實例 184

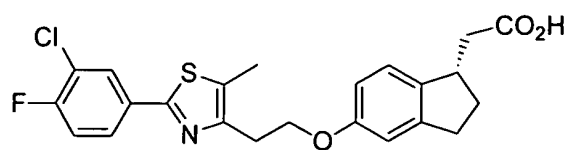
((1S)-5-{2-[2-(4-異丙基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



實例 185

((1S)-5-{2-[2-(3-氯-4-氟苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸

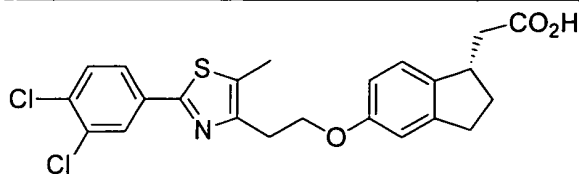
基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸



實例 186

((1S)-5-{2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧

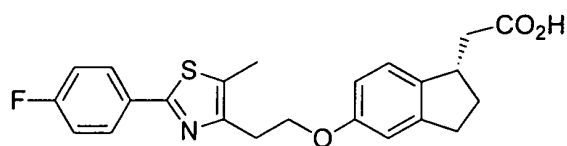
基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸



實例 187

((1S)-5-{2-[2-(4-氟苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-

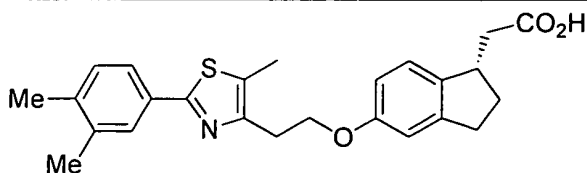
二氫-1H-茛-1-基)乙酸



實例 188

((1S)-5-{2-[2-(3,4-二甲基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧

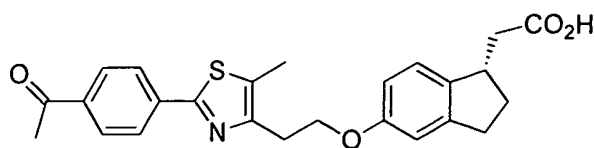
基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸



實例 189

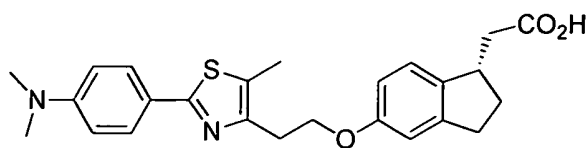
((1S)-5-{2-[2-(4-乙酰基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧

基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸



實例 190

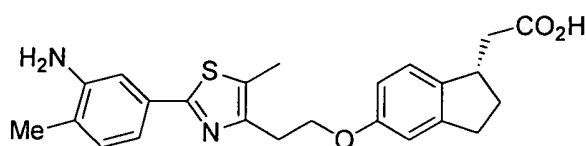
[(1S)-5-(2-{2-(4-二甲基胺基)苯基}-5-甲基-1,3-噻唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸



實例 191

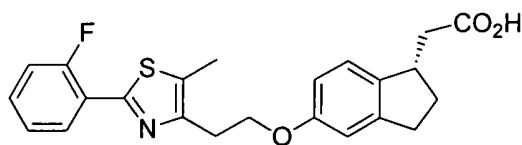
((1S)-5-{2-[2-(3-胺基 4-甲基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸

TFA



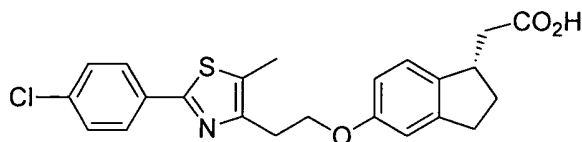
實例 192

((1S)-5-{2-[2-(2-氟苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



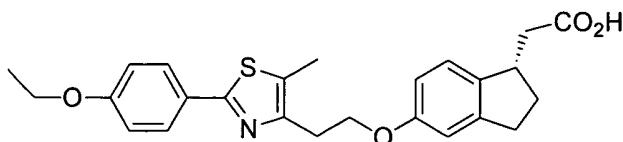
實例 193

((1S)-5-{2-[2-(4-氯苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



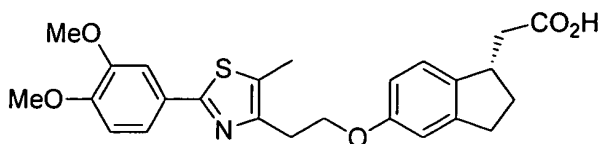
實例 194

((1S)-5-{2-[2-(4-乙氧基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



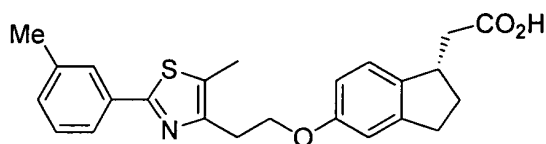
實例 195

((1S)-5-{2-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



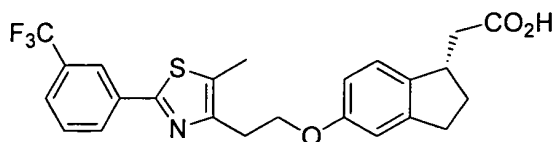
實例 196

((1S)-5-{2-[5-甲基-2-(3-甲基苯基)-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



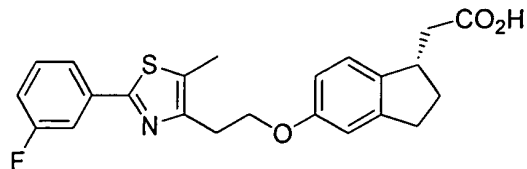
實例 197

[(1S)-5-(2-{5-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸



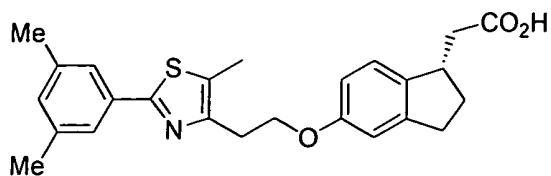
實例 198

((1S)-5-{2-[2-(3-氟苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



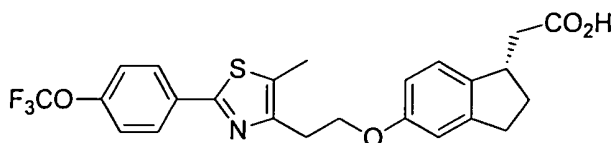
實例 199

((1S)-5-{2-[2-(3,5-二甲基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



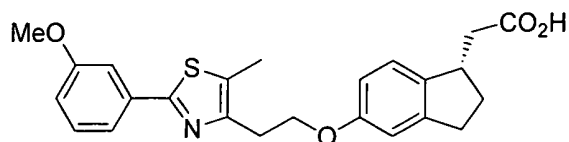
實例 200

[(1S)-5-(2-{5-甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



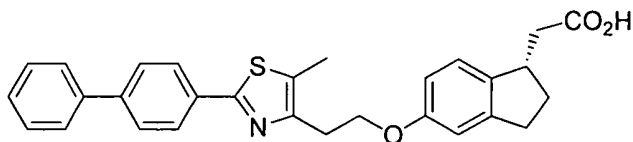
實例 201

((1S)-5-{2-[2-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



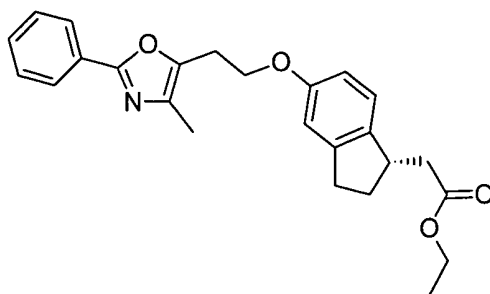
實例 202

((1S)-5-{2-[2-(1,1'-聯苯-4-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸



實例 203

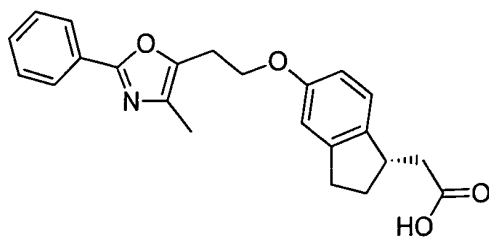
{(1S)-5-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-噁唑-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}乙酸乙酯之製法



添加 ADDP (0.205 g, 0.81 mmol) 至含 PPh_3 (0.212 g, 0.81 mmol), [(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯 (0.107 g, 0.49 mmol) 與 2-(4-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-5-基)乙醇 (實例 51 步驟 4, 0.110 g, 0.54 mmol) 之 THF (5 mL) 混合物中。反應於室溫下攪拌一夜, 再添加 ADDP (0.136 g, 0.54 mmol) 與 PPh_3 (0.141 g, 0.54 mmol) 及 CH_2Cl_2 (5 mL)。溶液於室溫下攪拌 24 小時, 過濾。濾液蒸發, 所得混合物經 Biotage, 使用 0 至 50% EtOAc/己烷梯度純化。產生 {(1S)-5-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}乙酸乙酯 (0.145 g, 收率 66%) 之黃色油狀物。ES-MS m/z 406.2 ($(\text{MH})^+$); HPLC RT (分鐘) 3.89; ^1H NMR (丙酮- d_6) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.27-2.51 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.08 (t, 3H)。

實例 204

{(1S)-5-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}乙酸之製法



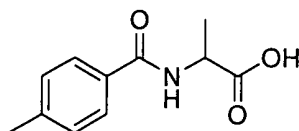
取 {(1S)-5-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1 H-茛-1-基}乙酸乙酯 (0.135 g, 0.33 mmol) 溶於 EtOH (6 mL) 中, 添加 LiOH (0.024 g, 1.0 mmol)。添加水 (3 mL), 添加 THF 至混濁溶液轉呈澄清為止。所得混合物於室溫下攪拌一夜。添加 HCl (2N) 調至 pH 2。然後以乙酸乙酯洗滌 3 次。合併有機層, 脫水, 及濃縮, 產生 {(1S)-5-[2-(4-甲基-2-苯基-1,3-

嘧啶-5-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茛-1-基}乙酸(0.039 g,收率 30.6%)之無色油狀物。ES-MS m/z 378.2 ($(MH)^+$) : HPLC RT (分鐘) 3.22 ; 1H NMR (丙酮- d_6) δ 8.1 (s br 1H) 8.0-7.95 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.15(d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.27 (t, 2H) 3.47-3.40 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.90-2.68 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.68(m, 1H)。

類似上述實例 51、203 與 204 之方法，但改用適當起始物，製備下列化合物並鑑定。

實例 205

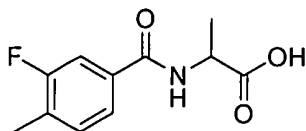
N-(4-甲基苯甲醯基)丙胺酸之製法



1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.60 (s br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.38 (q, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (d, 3H)。

實例 206

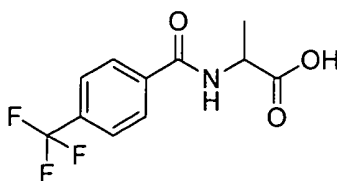
N-(3-氟-4-甲基苯甲醯基)丙胺酸之製法

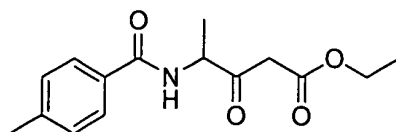
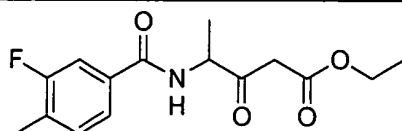
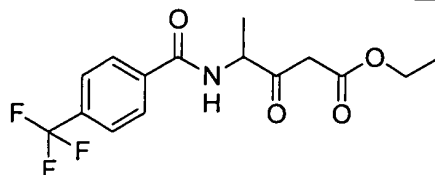
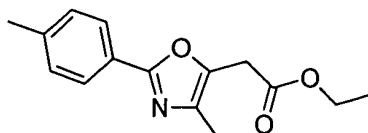
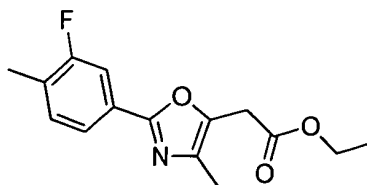


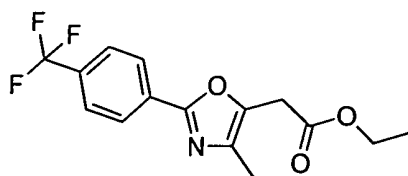
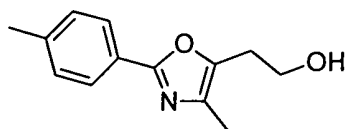
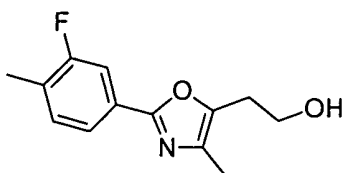
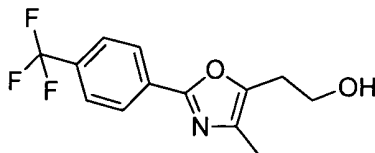
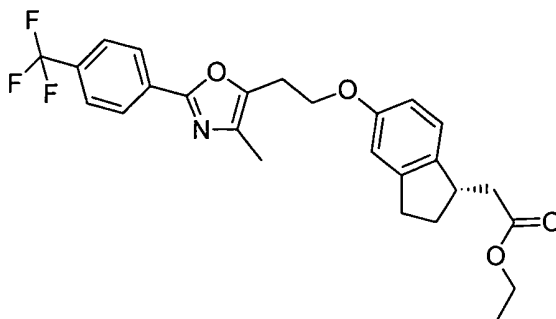
1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.54 (s br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 4.38 (q, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d, 3H)。

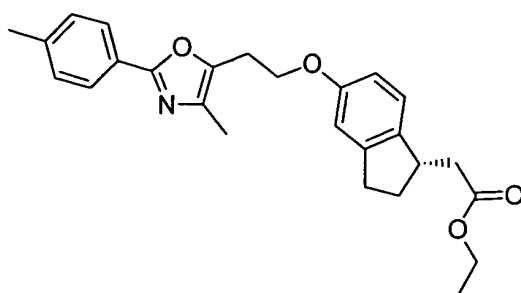
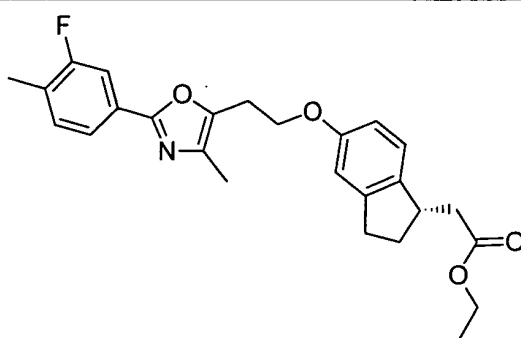
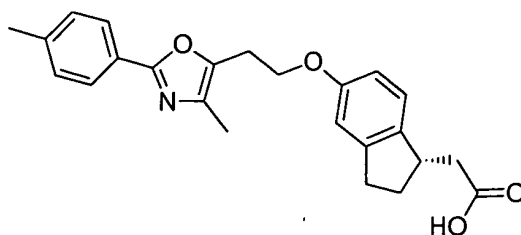
實例 207

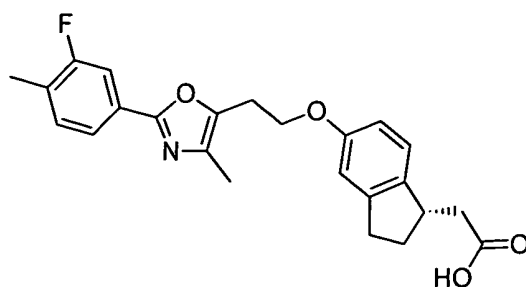
N-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]丙胺酸之製法



實例 2084-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]-3-氧代戊酸乙酯之製法實例 2094-[(3-氟-4-甲基苯甲醯基)胺基]-3-氧代戊酸乙酯之製法實例 2103-氧代-4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}戊酸乙酯之製法實例 211[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]乙酸乙酯之製法實例 212[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-基]乙酸乙酯之製法實例 213{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-5-基}乙酸乙酯之製法法

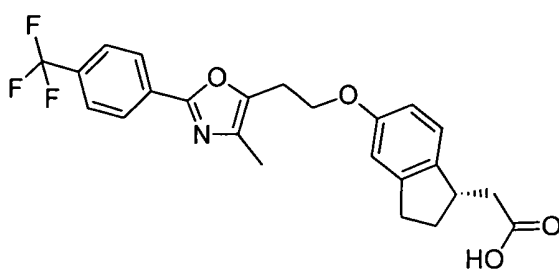
實例 2142-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]乙醇之製法實例 2152-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-甲基-1,3-噁唑-5-基]乙醇之製法實例 2162-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-5-基}乙醇之製法實例 217[(1S)-5-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-5-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯之製法實例 218((1S)-5-{2-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-噁唑-5-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯之製法

基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸乙酯之製法實例 219((1S)-5-{2-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-甲基-1,3-呔唑-5-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸乙酯之製法實例 220((1S)-5-{2-[4-甲基-2-(4-甲基苯基)-1,3-呔唑-5-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸之製法實例 221((1S)-5-{2-[2-(3-氟-4-甲基苯基)-4-甲基-1,3-呔唑-5-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸之製法



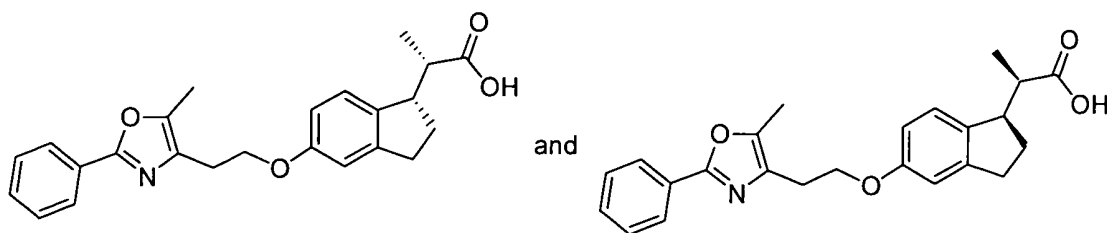
實例 222

[(1S)-5-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-呔唑-5-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸之製法

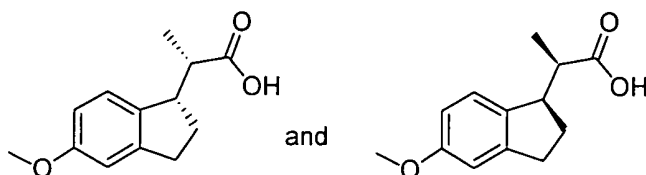


實例 223

(2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呔唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸與(2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呔唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸之製法



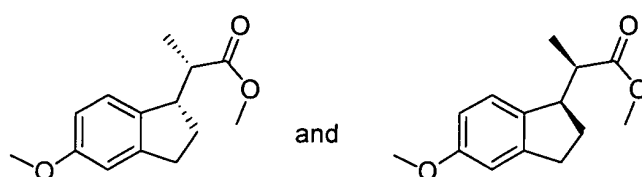
步驟 1.(2S)-2-[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸與(2R)-2-[(1R)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸之製法



類似實例 4 之方法，由酸起始物(實例 2b)反應，其係於 60 psi H₂ 下，使用 4.5g 起始物、1.04g 觸媒與 4.5 mL 三乙胺於

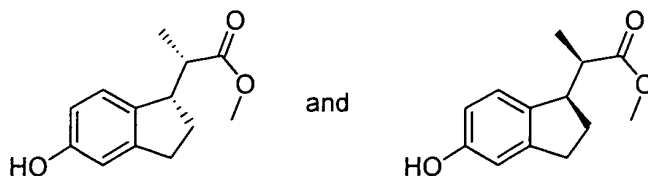
45 mL 乙醇與 5 mL THF 中反應。進行標準萃取法，產生 3.22 g 產物。LC/MS 滯留時間 2.41 分鐘，NMR (d_6 -DMSO)：0.87 (d, 3H, α -甲基), 1.75 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 3.66 (s, 3H, 甲氧基), 6.65(m, 1H, 芳基), 6.76 (s, 1H, 芳基), 7.04 (d, 1H, 芳基) 12.18 (bs, 1H, 酸)。

步驟 2：(2S)-2-[(1S)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸甲酯與(2R)-2-[(1R)-5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸甲酯之製法



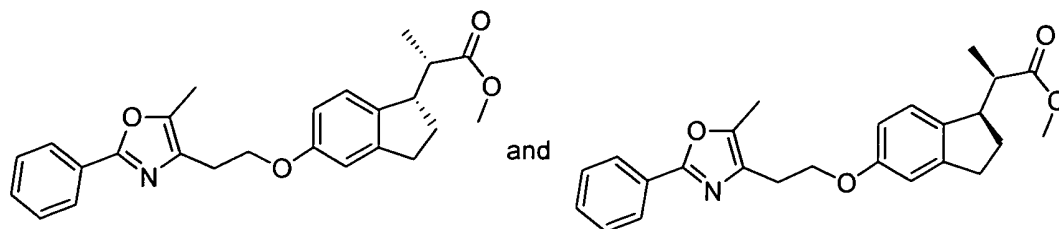
類似實例 6 之方法，由 1.5g 酸起始物、0.93ml 碘甲烷與 1.75g 碳酸氫鈉於 10ml 甲醇中，於標準酯化條件下反應。操作後，產生 1.53 g, 96%. NMR (CD_2Cl_2)：1.05 (d, 3H, α -甲基), 1.88 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, 甲氧基), 3.77 (s, 3H, 酯)。

步驟 3.(2S)-2-[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸甲酯與(2R)-2-[(1R)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基]丙酸甲酯之製法



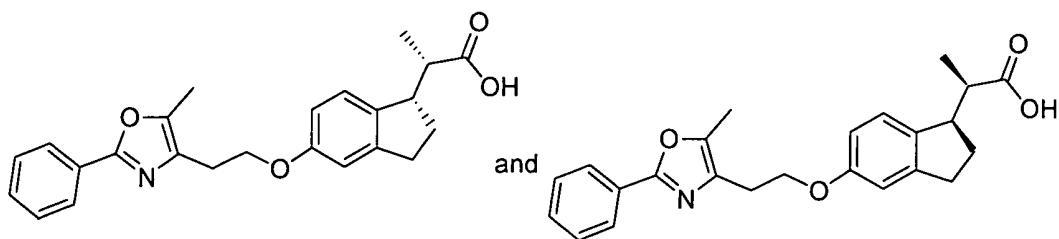
使用實例 7 所述之脫甲基條件(1.53g 起始物，4.35 g $AlCl_3$ ，與 2.4 mL 乙硫醇，於 20mL 二氯甲烷中)，得到 1.21g 產物(84%)。(NMR (CD_2Cl_2)：1.05(d,3H, α -甲基),1.88(m, 1H), 2.18(m, 1H),3.45 (m, 1H), 3.67 (s, 3H, 酯), 6.60(m,1H, 芳基),6.69(s,1H,芳基),6.93(d, 1H,芳基)。

步驟 4 : (2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸甲酯與 (2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸甲酯之製法



使用實例 11 所述之標準米茲諾偶合法(0.100g 苯酚起始物, 0.110 g 呋唑乙醇, 0.143g 三苯基膦, 與 0.137gADDP, 於 2 mL 二氯甲烷中), 經層析法, 以 15% EtOAc/己烷溶離後, 得到 0.107 g (58%) 產物。NMR (CD_2Cl_2) : 1.62-1.87 (m, 4H), 2.40 (s, 3H, 呋唑 甲基), 2.98 (t, 2H, 亞甲基), 3.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H, 酯), 6.60 (s, 1H, 芳基), 6.64 (m, 1H, 芳基), 7.42 (m, 3H, 芳基), 8.00 (m, 2H, 芳基)。

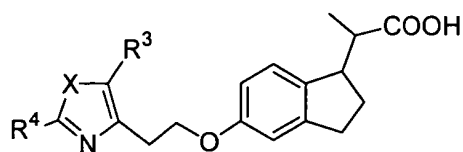
步驟 5. (2S)-2-{(1S)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸與 (2R)-2-{(1R)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-1,3-呋唑-4-基)乙氧基]-2,3-二氫-1H-茚-1-基}丙酸之製法



以 0.090g 酯起始物進行 LiOH 水解法, 產生 0.082g(95%) 產物。NMR (CD_3OD) : 0.4-0.75 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.75 (t, 2H, 亞甲基), 2.00 (m, 1H), 2.99 (t, 2H, 亞甲基), 5.39 (s, 1H, 芳基), 5.48 (m, 1H, 芳基), 5.83 (d, 1H, 芳基), 6.27 (m, 3H, 芳基),

6.76 (m, 2H, 芳基)。

類似上述方法與使用適當起始物，製備其他(2S,1S)與(2R,1R)化合物，其係呈非對映異構性(亦即同側，{(2S, 1S)/(2R, 1R)}及/或反側{(2R, 1S)/(2S, 1R)})混合物，或呈單一對映異構物。此等化合物綜合說明於表 5 中。

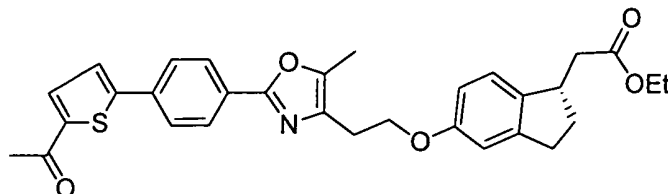


實例 No.	R ³	R ⁴	X	異構物	HPLC RT (min)	LC-MS [M+H] ⁺
224	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.10	460.0
225	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	O	同側消旋物	4.10	460.0
226	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	同側消旋物	4.32	420.4
227	Me	3,4-(Me) ₂ -Ph	O	2S,1S	4.32	420.4
228	Me	3-Me-Ph	O	同側消旋物	4.19	406.3
229	Me	4-CF ₃ -Ph	O	同側消旋物	3.73	460.2
230	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2S,1S	3.73	460.2
231	Me	4-CF ₃ -Ph	O	2R,1R	3.73	460.2
232	Me	4-Cl-Ph	O	同側消旋物	3.61	426.2
233	Me	4-Et-Ph	O	同側消旋物	3.70	420.3
234	Me	4-Et-Ph	O	2S,1S	3.70	420.3
235	Me	4-Et-Ph	O	2R,1R	3.70	420.3
236	Me	4-Et-Ph	O	同側／反側混合物	3.70	420.3
237	Me	4-Et-Ph	O	2R,1S	3.70	420.3
238	Me	4-Et-Ph	O	2S,1R	3.70	420.3
239	Me	4-MeO-Ph	O	同側消旋物	3.37	422.3
240	Me	4-MeO-Ph	O	2R,1R	3.37	422.3
241	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.37	422.3
242	Me	4-n-Bu-Ph	O	同側消旋物	4.08	448.4
243	Me	4-t-Bu-Ph	O	2S,1S	4.59	448.4
244	Et	4-t-Bu-Ph	O	同側消旋物	4.59	448.4

245	Me	4-MeO-Ph	O	2S,1S	3.58	-
246	Me	4-Cl-Ph	S	同側消旋物	3.84	442.2
247	Me	4-Me-Ph	S	同側消旋物	4.34	422.3

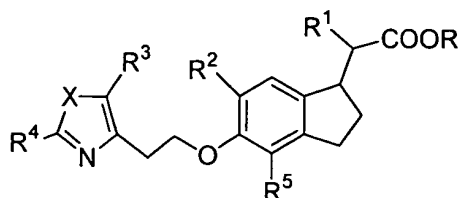
實例 248

[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-乙醯基-2-噻吩基)-1,1'-聯苯-4-基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯之製法



在含((1S)-5-{2-[2-(4-溴苯基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-基]乙氧基}-2,3-二氫-1H-茛-1-基)乙酸乙酯(0.100 g, 0.21 mmol)[由2-[5-甲基-2-(4-溴苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙醇與[(1S)-5-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯(實例 135)製備]、1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂絡鐵)二氯鈣(II) (16.9 mg, 0.02 mmol)與5-乙醯基-2-噻吩基二羥硼酸(0.062 g, 0.41mmol)之脫氣甲苯與二噁烷(4 : 1, 2 mL)溶液中添加2 M 碳酸鈉水溶液(0.5 mL)。混合物於85°C下加熱16小時。真空蒸發溶劑，殘質溶於甲醇中與乙腈中，經C8逆相萃取卡管過濾。蒸發溶劑，殘質溶於乙腈中，經HPLC純化，得到[(1S)-5-(2-{2-[4'-(5-乙醯基-2-噻吩基)-1,1'-聯苯-4-基]-5-甲基-1,3-噁唑-4-基}乙氧基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基]乙酸乙酯，收率46%(50 mg, 0.09 mmol) MS (電噴灑)530.4(M+H)⁺，¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (t, 3H), 1.71 (m, 1H), 2.37 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 4.17(m, 4H), 6.67 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.01 (d, 2H)。

類似實例 248 之方法與起始物，及實例 11 所述之水解法，製備其他化合物，此等化合物綜合說明於表 6 中。



實例 No.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	LC-MS [M+H] ⁺
249	H	H	H	Me		H	O	493.3
250	H	H	H	Me		H	O	484.2
251	H	H	H	Me		H	O	502.2

化合物分析法

本發明化合物活性可利用相關技藝已知之試管內、活體外與活體內分析法證實。例如：可採用下列分析法證實該藥劑於治療糖尿病與相關疾病上之效力，如：X 症候群、葡萄糖耐性受損、空腹葡萄糖失衡及血中胰島素過高或動脈硬化症及相關病變如：血中三酸甘油酯過高及血中膽固醇過高。

胰島素受體於經化合物處理之 3T3-L1 細胞中之結合性

接種 3T3-L1 細胞至 Costar 平底 TC 中，每孔 9300 個細胞，培養一週，至融合後 2 天為止(例如：細胞已達最高密度)。然後以含 0.5uM 似人類胰島素生長因子(IGF-1)與試驗化合物之分化培養基處理 2 天(杜氏改良伊格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)，100 ug/ml 睪酮素/鏈酮素，2 mM L-麩醯胺，10%胎牛血清)。處理後，培養基換成分化培養基，培養細胞 4 天。然後分析細胞之胰島素受體活性。以緩衝液洗滌細胞後，與 0.1nM ¹²⁵I-胰島素及(+/-) 100 nM 無標記之胰島素培養，於室溫下培養 1 小時。然後以緩衝液洗滌細胞 3 次，溶於 1N NaOH 中，於 γ 計數計上計數。若達到平頂期時，則測定 EC50 值，並分析最大刺激百分比。

活體內分析法

血糖濃度測定法

自 db/db 小白鼠(得自傑克森實驗室(Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME))抽血(自眼睛或尾靜脈)，依平均葡萄糖濃度當量分組。經口投與試驗化合物(含於醫藥上可接受之媒劑中，經胃管投與)，每天一次，共 14 天。此時，再自動物眼睛或尾靜脈抽血，測定葡萄糖濃度。每次之葡萄糖濃度均採用葡萄糖測定計(Glucometer Elite XL (Bayer Corporation, Elkhart, IN))測定。

三酸甘油酯濃度測定法

自 hApoA1 小白鼠(得自傑克森實驗室(Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME))抽血(自眼睛或尾靜脈)，依血清中平均三酸甘油酯濃度當量分組。經口投與試驗化合物(含於醫藥上可接受之媒劑中，經胃管投與)，每天一次，共 8 天。再自動物眼睛或尾靜脈抽血，測定血清中三酸甘油酯濃度。每次之三酸甘油酯濃度均採用自動分析儀(Technicon Axon Autoanalyzer (Bayer Corporation, Tarrytown, NY))測定。

HDL-膽固醇濃度測定法

為了測定血漿中 HDL-膽固醇濃度，自 hApoA1 小白鼠抽血，依血漿平均 HDL-膽固醇濃度當量分組。對小白鼠經口投與媒劑或試驗化合物，每天一次，共 7 天，第 8 天時，再度抽血。採用臨床分析系統(Synchron Clinical System (CX4) (Beeckman Coulter, Fuller-ton, CA))分析血漿 HDL-膽固醇。

膽固醇、HDL-膽固醇、三酸甘油酯與葡萄糖總量之測定法

另一項活體內分析法中，自肥胖猴子抽血，然後經口投與媒劑或試驗化合物，每天一次，共 4 週，然後再抽血。採用臨床分析系統(Synchron Clinical System (CX4) (Beeckman

Coulter, Fuller-ton, CA))分析血清中膽固醇、HDL-膽固醇、三酸甘油酯與葡萄糖總量。脂蛋白次項分析法係採用 Oliver 等人(Proc. Natl. Acad. Sci USA 98 : 5306-5311,2001)說明之 NMR 光譜分析法進行。

對心血管參數之效應之測定法

亦分析心血管參數(例如：心跳速度與血壓)。對 SHR 大鼠經口投與媒劑或試驗化合物，每天一次，共 2 週。採用 Grinsell 等人(Am. J. Hypertens. 13 : 370-375, 2000)說明之尾夾法(tail-cuff method)測定心跳速度與血壓。猴子之心跳速度與血壓則採用 Shen 等人(J. Pharmacol. Exp Therap. 278 : 1435-1443,1996)說明之方法追蹤。

上述分析法係測定本發明化合物，且由所得之活性圖形發現其對血糖濃度及血清中三酸甘油酯濃度有影響，因此，可用於治療糖尿病與相關病變，如：X 症候群、葡萄糖耐性受損、空腹葡萄糖失衡及血中胰島素過高或動脈硬化症及相關病變如：血中三酸甘油酯過高及血中膽固醇過高。

醫藥組合物

依據上述試驗，或其他習知用於測定其於治療哺乳動物之上述病症上之效力之分析法，並由此等結果與已知用於治療此等病症之醫藥之結果比較時，即很容易決定治療各所需處理病症時之有效化合物劑量。治療其中一種病症時之活性成分投藥量可依據如：所使用之特定化合物與劑量單位、投藥模式、處理時間期、所治療患者之年齡與性別，及所治療病症之性質與程度等因素有很大變化。

所投與活性成份之總量之範圍通常在每天約 0.001 mg/kg 至約 200 mg/kg 體重，以約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg 體重較佳。單位劑量可包含約 0.05mg 至約 1500mg 活性成份，且可

每天投與一次或多次。採用注射法(包括靜脈內、肌內、皮下、及非經腸式注射法)及輸液技術投與之每日劑量可為約 0.01 至約 200 mg/kg。直腸療法之每日劑量可為 0.01 至 200mg/kg 體重。穿皮式投藥濃度可能需維持每日劑量在 0.01 至約 200 mg/kg。

當然，各患者明確初始劑量與後續劑量療程將由參與之診斷醫師依據病症之性質與嚴重性、所使用明確化合物之活性、患者之年齡、患者之飲食、投藥時間、投藥途徑、藥物排泄速率、藥物組合，等等因素決定。本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽所需之治療模式與劑量數可由習此技藝之人士採用習知之治療試驗法確認。

本發明化合物可呈適當調配之醫藥組合物投與有需要之患者，以達成所需之醫藥效果。就本發明之目的而言，患者為有需要治療特定病症或疾病之哺乳動物，包括人類。因此，本發明包括醫藥組合物，其係由醫藥上可接受之載體與醫藥有效量之本文中說明之方法所判定之化合物，或其醫藥上可接受之鹽或酯組成。醫藥上可接受之載體為在配合活性成份之有效活性之濃度下對患者相當無毒且無害之任何載體，因此載體可能引起之任何副作用不會破壞活性成份之有利效力。化合物之醫藥有效量指對所治療之特定病症會產生或影響時之用量。本文中說明之方法所判定之化合物可與醫藥上可接受之載體，使用任何有效之一般單位劑型投藥，其包括例如：立即釋放與緩釋製劑，經口、非經腸式、局部，等等。

供經口投藥之化合物可調配物成固體或液體製劑，如，例如：膠囊、丸劑、錠劑、糖衣錠、口含錠、融熔物、粉劑、溶液、懸浮液或乳液，且可依據相關技藝已知用於製造醫藥組合物之方法製備。固體單位劑型可為膠囊，其可為一般硬

殼或軟殼明膠囊型，其中包含例如：界面活性劑、潤滑劑與惰性填料如：乳糖、蔗糖、磷酸鈣與玉米澱粉。

另一項具體實施例中，本發明化合物可與習知之錠劑基質組合壓成錠劑，如：乳糖、蔗糖及玉米澱粉，與結合劑如：金合歡膠、玉米澱粉或明膠；有助於投藥後之錠劑崩解與溶解之崩解劑，如：馬鈴薯澱粉、藻酸、玉米澱粉、及關華豆膠；可改善錠劑在製粒過程中之流速，以防止錠劑材料附著在壓錠模頭與打孔機表面上之潤滑劑，例如：滑石、硬脂酸或硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅；及可加強錠劑美觀品質且可提高患者接受度之染料；著色劑；與調味劑等物質組合。適用於口服液體劑型之賦形劑為如：水與醇類，例如：乙醇、苯甲醇、及聚乙二醇，其可添加或不添加醫藥上可接受之界面活性劑、懸浮劑或乳化劑。可包含其他各種不同材料作為包衣或修飾單位劑量之物理型式。例如：錠劑、丸劑或膠囊可包覆蟲膠、糖衣，或兩者。

可勻散性粉劑與粒劑適用於製備水性懸浮液。其中活性成份與勻散劑或濕化劑、懸浮劑、及一種或多種防腐劑混合。合適之勻散劑或濕化劑與懸浮劑之實例已如上說明。亦可包含其他賦形劑，例如：上述甜味劑、調味劑與著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油性乳液。該油性相可為蔬菜油如：液態石蠟或蔬菜油之混合物。合適乳化劑可為(1)天然膠類如：金合歡膠與黃耆膠，(2)天然磷脂類如：大豆與卵磷脂，(3)衍生自脂肪酸與己糖醇酸酐之酯或部份酯，例如：山梨糖醇酐單油酸酯，及(4)該部份酯與乙二醇之縮合產物，例如：聚乙二醇山梨糖醇酐單油酸酯。乳液中亦可包含甜味劑與調味劑。

油性懸浮液之調配法可使活性成份懸浮於蔬菜油中，

如，例如：花生油、橄欖油、芝麻油、或椰子油；或礦物油如：液態石蠟。油性懸浮液可包含增稠劑如，例如：蜂蠟、硬性石蠟、或鯨蠟醇。懸浮液亦可包含一種或多種防腐劑，例如：對羥基苯甲酸乙酯或正丙酯；一種或多種著色劑；一種或多種調味劑；及一種或多種甜味劑如：蔗糖或糖精。

糖漿或馳劑可使用甜味劑調配，如，例如：甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。此等調配物亦可包含鎮痛劑、及防腐劑、調味劑與著色劑。

本發明化合物亦可以非經腸式投藥，亦即經皮下、靜脈內、肌內、或腹膜內，其係由化合物在生理上可接受之稀釋劑中，與醫藥用載體形成注射劑型投藥，該醫藥載體可為無菌液體或液體之混合物如：水、生理食鹽水、右旋糖與相關糖之水溶液；醇如：乙醇、異丙醇、或十六碳烷醇；二醇類如：丙二醇或聚乙二醇；甘油縮酮如：2,2-二甲基-1,1-二噁茂烷-4-甲醇，醚類如：聚(乙二醇)400；油類；脂肪酸；脂肪酸酯或甘油酯；或乙醯基化脂肪酸甘油酯，其中可添加或不添加醫藥上可接受之界面活性劑如：肥皂或清潔劑、懸浮劑如：果膠、聚羧乙烯製劑、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、或羧甲基纖維素，或乳化劑與其他醫藥輔劑。

本發明非經腸式調配物中可使用之油類可來自石油、動物油、蔬菜油或合成油，例如：花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄欖油、凡士林與礦物油。合適之脂肪酸包括油酸、硬脂酸、與異硬脂酸。合適之脂肪酸酯為例如：油酸乙酯與肉荳蔻酸異丙酯。合適皂類包括脂肪鹼金屬鹽、銨鹽與三乙胺鹽，及合適清潔劑包括陽離子性清潔劑，例如：二甲基二烷基銨鹵化物、烷基吡啶鎘鹵化物、及烷基胺乙酸鹽；陰離子性清潔劑，例如：烷基、芳基與烯烴磺酸酯，烷

基、烯烴、醚與單甘油酯硫酸酯，與磺基琥珀酸酯；非離子性清潔劑，例如：脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇醯胺、及聚氧乙烯聚丙烯共聚物；及兩性清潔劑，例如：烷基- β -胺基丙酸酯，及 2-烷基-咪唑啉四級銨鹽，及其混合物。

本發明之非經腸式組合物典型地在溶液中包含約 0.5% 至約 25% 重量比之活性成份。亦可使用防腐劑與緩衝劑。為了使注射位置之刺激性降至最小或消除，此等組合物可包含親水性-親脂性平衡值(HLB)約 12 至約 17 之非離子性界面活性劑。此等調配物中之界面活性劑用量範圍可在約 5% 至約 15% 重量比。界面活性劑可為具有上述 HLB 之單一組成分，或可為具有所需 HLB 之兩種或多種組成分之混合物。

非經腸式用調配物中使用之界面活性劑實例為聚乙二醇山梨糖醇酐脂肪酸酯類，例如：山梨糖醇酐單油酸酯及環氧乙烷與疏水性基質(由氧化丙烯與丙二醇縮合形成)之高分子量加合物。

醫藥組合物可呈無菌注射用水性懸浮液。此等懸浮液可依據已知方法，使用合適勻散劑或濕化劑及懸浮劑調配如，例如：羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃耆膠及金合歡膠；勻散劑或濕化劑，其可為天然磷脂如：卵磷脂、伸烷基氧化物與脂肪酸之縮合產物例如：聚氧乙烯硬脂酸酯、環氧乙烷與長鏈脂系醇之縮合產物例如：十七伸乙基氧鯨蠟醇、環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部份酯之縮合產物，如：聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酸酐之部份酯之縮合產物，如：聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。

無菌注射劑亦可為含於無毒性非經腸式可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌注射液或懸浮液。可使用之稀釋劑與溶劑為

例如：水、林格氏溶液(Ringer's solution)、及等張性氯化鈉溶液。此外，經常使用無菌固定油類作為溶劑或懸浮介質。為了此目的可使用任何品牌之固定油類，包括合成之單酸與二酸甘油酯。此外，可使用如油酸之脂肪酸來製備注射劑。

本發明之組合物亦可呈栓劑型式經直腸投與藥物。此等組合物之製法為混合藥物與合適之無刺激性賦形劑，其在一般溫度下呈固態，但在直腸溫度下則呈液態，因此可於直腸中熔化釋出藥物。此等物質為例如：可可奶油與聚乙二醇。

本發明方法使用之另一種調配物係採用穿皮式傳送裝置("貼布")。此等穿皮式貼布可用於提供連續或不連續輸送定量之本發明化合物。傳送藥劑之穿皮式貼布之構造與用法係相關技藝已知(參見例如：美國專利案 No.5,023,252，其內容已以引用之方式併入本文中)。此等貼布可用於連續式、脈衝式、或依需要傳送藥劑。

可能需要或必要經由機械傳送裝置將醫藥組合物送給患者。用於傳送藥劑之機械傳送裝置之構造與用途係相關技藝習知。例如：直接投藥至腦部之直接技術通常涉及裝設藥物傳送導管至患者之腦室系統，以繞過血腦障壁。其中一種用於傳送藥劑至體內特定解剖區之植入式傳送系統說明於美國專利案 No.5,011,472，其內容已以引用之方式併入本文中。

本發明組合物亦可包含其他習知之醫藥上可接受之化合成分，通常指必須或需要之載體或稀釋劑。本發明任何組合物均可添加抗氧化劑(如：抗壞血酸)或使用其他防腐劑加以防腐。可採用常用於製備此等適當組合物劑型之方法製備。

可適當用於調配供所需投藥途徑用組合物之常用醫藥成分包括：酸化劑，例如(但不限於)：乙酸、檸檬酸、富馬酸、鹽酸、硝酸；及鹼化劑如(但不限於)：氨溶液、碳酸銨、二乙

醇胺、單乙醇胺、氫氧化鉀、硼酸鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺、三乙醇胺(trolamine)。

其他醫藥成分包括例如(但不限於)：吸附劑(例如：粉末狀纖維素與活性碳)；氣霧劑推進劑(例如：二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ 、與 CClF_3)；空氣置換劑(例如：氮氣與氫氣)；抗真菌防腐劑(例如：苯甲酸、對氧苯甲酸丁酯、對氧苯甲酸乙酯、對氧苯甲酸甲酯、對氧苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉)；抗微生物防腐劑(例如：氯苄烷銨、氯化苄乙氧銨、苯甲醇、鯨蠟基吡啶鎘氯化物、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯基汞與乙基汞硫代水楊酸鈉)；抗氧化劑(例如：抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血基酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯、次磷酸、單硫代甘油、棓酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、甲醛次硫酸鈉、偏亞硫酸氫鈉)；結合性材料(例如：嵌段聚合物、天然與合成橡膠、聚丙烯酸酯、聚胺基甲酸酯、矽酮類與苯乙烯-丁二烯共聚物)；緩衝劑(例如：偏磷酸鉀、一鹼價磷酸鉀、乙酸钠、無水檸檬酸鈉與檸檬酸鈉二水合物)；承載劑(例如：金合歡糖漿、芳香系糖漿、芳香系馳劑、櫻桃糖漿、可可糖漿、柳橙糖漿、糖漿、玉米油、礦物油、花生油、芝麻油、注射用制菌性氯化鈉與注射用制菌性水)；螯合劑(例如：乙二胺四乙酸二鈉與乙二胺四乙酸)；著色劑(例如：FD&C 紅色 3 號、FD&C 紅色 20 號、FD&C 黃色 6 號、FD&C 藍色 2 號、D&C 綠色 5 號、D&C 橙色 5 號、D&C 紅色 8 號、醬色與紅色氧化鐵)；澄清劑(例如：皂土)；乳化劑(但不限於：金合歡膠、鯨蠟基聚乙二醇、鯨蠟醇、甘油基單硬脂酸酯、卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯、聚乙烯 50 硬脂酸酯)；包埋劑(例如：明膠與纖維素乙酸酯酞酸酯)；調味劑(例如：茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、柳橙油、辣薄荷與香草)；保濕劑(例如：甘油、

丙二醇與山梨糖醇)；研磨劑(例如：礦物油與甘油)；油類(例如：花生油、礦物油、橄欖油、花生油、芝麻油與蔬菜油)；油膏基質(例如：羊毛脂、親水性油膏、聚乙二醇油膏、凡士林、親水性凡士林、白色油膏、黃色油膏、與玫瑰水油膏)；滲透加強劑(穿皮式傳送)(例如：單元醇或多元醇、飽和或不飽和脂肪醇、飽和或不飽和脂肪酯、飽和或不飽和二羧酸、精油、磷脂醯基衍生物、腦磷脂、萜烯、醯胺、醚、酮、與脲類)；增塑劑(例如：酞酸二乙酯與甘油)；溶劑(例如：醇、玉米油、棉籽油、甘油、異丙醇、礦物油、油酸、花生油、純水、注射用水、注射用無菌水及輸液用無菌水)；硬化劑(例如：鯨蠟醇、鯨蠟基酯蠟、微晶蠟、石蠟、硬脂醇、白蠟、與黃蠟)；栓劑基質(例如：可可奶油與聚乙二醇(混合物))；界面活性劑(例如：氯苄烷銨、nonoxynol 10、oxtoxynol 9、聚山梨酸酯 80、月桂基硫酸酯鈉與山梨糖醇酐單棕櫚酸酯)；懸浮劑(例如：洋菜、皂土、聚羧乙烯製劑、羧甲基纖維素鈉、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、高嶺土、甲基纖維素、黃耆膠與鋁矽酸鎂鹽)；甜味劑(例如：阿斯巴甜、右旋糖、甘油、甘露糖醇、丙二醇、糖精鈉、山梨糖醇與蔗糖)；壓錠抗附著劑(例如：硬脂酸鎂與滑石)；錠劑結合劑(例如：金合歡膠、藻酸、羧甲基纖維素鈉、可壓縮糖、乙基纖維素、明膠、液態葡萄糖、甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、與預糊化澱粉)；錠劑與膠囊稀釋劑(例如：二鹼價磷酸鈣、高嶺土、乳糖、甘露糖醇、微晶纖維素、纖維素粉末、沉澱碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈉、山梨糖醇與澱粉)；錠劑包衣劑(例如：液態葡萄糖、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、纖維素乙酸酯酞酸酯與蟲膠)；錠劑直接壓縮賦形劑(例如：二鹼價磷酸鈣)；錠劑崩解

劑(例如：藻酸、羧甲基纖維素鈣、微晶纖維素、polacrillin potassium、藻酸鈉、澱粉羥乙酸鈉與澱粉)；錠劑滑動劑(例如：膠體矽石、玉米澱粉與滑石)；錠劑潤滑劑(例如：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、硬脂酸與硬脂酸鋅)；錠劑/膠囊不透明劑(例如：二氧化鈦)；錠劑磨光劑(例如：巴西棕櫚蠟與白蠟)；增稠劑(例如：蜂蠟、鯨蠟基醇與石蠟)；等張性劑(例如：右旋糖與氯化鈉)；黏度增加劑(例如：藻酸、皂土、聚羧乙烯製劑、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸鈉、及黃耆膠)；及濕化劑(例如：十七伸乙基氧鯨蠟醇、卵磷脂、聚乙烯山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、及聚氧乙烯硬脂酸酯)。

本文說明之化合物可呈單一藥劑單獨投藥或與一種或多種其他藥劑組合投藥，其中該組合不會引起無法接受之副作用。例如：本發明化合物可與已知之抗肥胖劑組合，或與已知抗糖尿病劑或其他藥劑，及其混合物與組合一起組合使用。

本文說明之方法所指定之化合物亦可呈游離型或組合物形式用於研究與診斷，或作為分析用參考標準物，等等。因此，本發明包括由惰性載體與有效量之本文說明之方法所指定之化合物或其鹽或酯所組成之組合物。惰性載體為不會與所承載之化合物交互作用且可為所承載之化合物提供擔體、運送、膨脹、追蹤物質等等之方式之任何物質。化合物之有效量指可對所進行之特定方法產生結果或影響時之用量。

適合經皮下、靜脈內、肌內，等等投藥之調配物；合適之醫藥載體；及調配與投藥技術可依相關技藝已知之方法進行(參見例如：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第 20 版，2000 年)。

下列實例係說明本發明，且不應以任何方式限制本發明

之範圍。

膠囊調配物

膠囊配方如下：

本發明化合物	40mg
澱粉	109mg
硬脂酸鎂	1mg

混合組成分，通過適當篩網，填入硬明膠囊中。

錠劑調配物

錠劑配方如下：

本發明化合物	25mg
微晶纖維素	200mg
二氧化矽膠體	10mg
硬脂酸	5.0mg

混合組成分，壓縮成錠劑。可包覆適當水性或非水性包衣，以提高適口性，改善外觀及安定性或延緩吸收性。

無菌 IV 溶液

使用無菌注射用水製備本發明所需化合物之 5mg/ml 溶液。若必須時可調整 pH。以無菌之 5%右旋糖稀釋溶液至 1-2mg/ml，供 60 分鐘 IV 輸液投藥用。

肌內投藥用懸浮液

製備下列肌內投藥用懸浮液：

本發明化合物	50mg/ml
羧甲基纖維素鈉	5mg/ml
TWEEN 80	4mg/ml
氯化鈉	9mg/ml
苯甲醇	9mg/ml

此懸浮液係供肌內投藥。

硬殼膠囊

各以 100mg 活性成份粉末、150mg 乳糖、50mg 纖維素與 6mg 硬脂酸鎂填充標準兩段式硬明膠囊，製備大量單位膠囊。

軟明膠囊

製備含活性成份之食用油(如：大豆油、棉籽油或橄欖油)之混合物，利用正向置換幫浦注入熔融膠囊中，形成含 100mg 活性成份之軟明膠囊。膠囊經洗滌與乾燥。活性成份可溶於聚乙二醇、甘油與山梨糖醇之混合物中，製成可與水互溶之醫藥混合物。

立即釋放錠劑/膠囊

依習知方法與新穎方法製備固態口服劑型。此等單位在未喝水下口服，供立即溶解及傳送醫藥。由活性成份於含如：糖、明膠、果膠與甜味劑等成分之液體中混合。此等液體經冷凍乾燥及固態萃取技術固化形成固體錠劑或膜衣錠。藥物化合物可與黏塑性與熱塑性糖及聚合物或發泡性組成分壓縮成多孔性母質，不需要使用水即可立即釋放藥物。

習此技藝之人士咸了解，本發明可在不偏離本文所設定範圍內進行改變與修飾。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

中文說明書 - 附件(一)
Specification in Chinese - Encl. (I)
(民國 99 年 3 月 25 日送呈)
(Submitted on March 25, 2010)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：99108854

※ 申請日期：91.7.26

※ IPC 分類：

C07D263/32 (2006.01)

原申請案號：91116663

A61K31/42 (2006.01)

案

一、發明名稱：(中文/英文)

氫茛乙酸衍生物及其作為藥劑之用途、中間體及製備方法

INDANE ACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS
PHARMACEUTICAL AGENTS, INTERMEDIATES, AND METHOD
OF PREPARATION

二、中文發明摘要：

本發明係有關適用於治療如：糖尿病、肥胖症、高血脂症與動脈硬化症之新穎氫茛乙酸衍生物。本發明亦有關適用於製備氫茛乙酸衍生物之中間物與其製法。

三、英文發明摘要：

This invention relates to novel indane acetic acid derivatives which are useful in the treatment of diseases such as diabetes, obesity, hyperlipidemia, and atherosclerotic diseases. The invention also relates to intermediates useful in preparation of indane acetic derivatives and to methods of preparation.

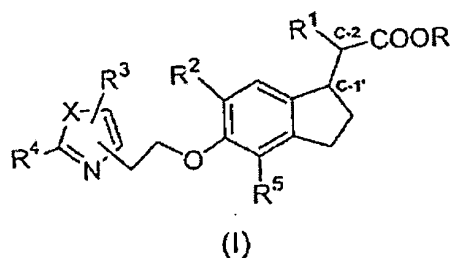
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

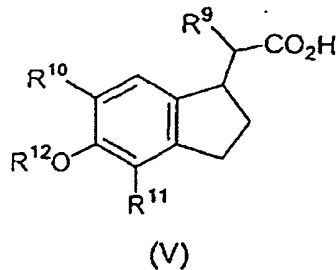
無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

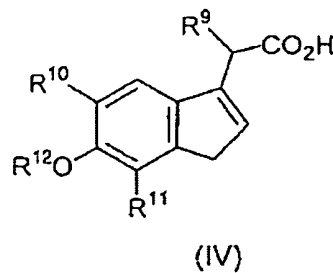


七、申請專利範圍：

1. 一種製備式 V 化合物之方法



其包括之步驟為由式 IV 化合物，在氫來源與觸媒之存在下，進行立體專一性氫化反應



其中

R^9 為視需要經氟取代之甲氧基， C_2 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、或 C_4 - C_8 環烷基，其各可視需要經氟、亞甲二氧苯基或苯基(其可視需要經 R^{13} 取代)取代，或

R^{10} 為氫、氟、甲基(其可視需要經氟、氧代基取代)，或 C_2 - C_6 烷基，其可未取代或經 C_1 - C_6 烷氧基，氧代基或氟取代；或

經下列基團取代：苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基或嗎啉基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；

或

R^{10} 為苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基或嗎啉基，

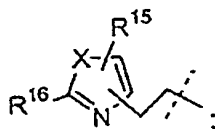
其各可未取代或經 R^{13} 取代；

R^{11} 為鹵基或視需要經氧代基取代之 C_1-C_6 烷基；

R^{12} 為氫、視需要經氟或氧代基取代之甲基；

視需要經苯基、氟或氧代基取代之 C_2-C_6 烷基；

C_1-C_6 三烷矽烷基、芳烷矽烷基、 COR^{14} 、 $COOR^{14}$ 、或



R^{13} 為氟、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基(其可視需要經羥基或氧代基取代)、或 C_1-C_6 烷氧基(其可視需要經氟取代)；

R^{14} 為 C_1-C_6 烷基，或視需要經 C_1-C_6 烷基或氟取代之苯基；

R^{15} 為氫、 C_1-C_6 烷基或苯基(其係經 R^{13} 取代)；

R^{16} 為甲基，其可視需要經氟、氧代基取代，或

經下列基團取代：苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啶基、吡咯啉基、四氫噻吩基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、呋唑基、苯並呋唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並異呋唑基、苯並異噻唑基、苯並二呋茂基、喹啉基、異喹

啉基、喹啉基、喹啉基、二氫苯並吡喃基、二氫
 苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二噁烷基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；或

C_4 - C_8 環烷基或 C_2 - C_6 烷基，其各可未取代或經氟、甲氧基、
 C_2 - C_6 烷氧基(其可經苯基或 C_1 - C_6 烷氧基取代)、氧代基
 取代，或經下列基團取代：苯基、萘基、呋喃基、噻吩
 基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氫
 噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、
 異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡
 啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、
 吡嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯並呋喃基、二氫
 苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻吩基、吲哚基、
 吲哚啉基、吲唑基、苯並噁唑基、苯並異噻唑基、苯並
 二噁茂基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、
 二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或 1,4-苯並二噁烷
 基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；

或

C_2 - C_6 烷基，其亦可經 C_4 - C_8 環烷基取代或苯氧基取代，其
 可未取代或經 R^6 取代或經下列基團取代：苯基、萘基、
 呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡
 咯啉基、四氫噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑
 基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑
 基、四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃基、四氫硫吡
 喃基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、哌嗪基、嗎啉基、苯
 並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、二氫苯並噻
 吩基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並噁唑基、苯並

噻唑基、苯並咪唑基、苯並異噁唑基、苯並異噻唑基、
 苯並二噁茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁唑
 啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基或 1,4-苯並
 二噁烷基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；或

R^{16} 為苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四氫呋喃基、
 吡咯啉基、吡咯啉基、四氫噻吩基、噁唑基、噻唑基、
 咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二
 唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哌啶基、四氫吡喃
 基、四氫硫吡喃基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、哌嗪基、
 嗎啉基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、苯並噻吩基、
 二氫苯並噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、苯並噁
 唑基、苯並噻唑基、苯並咪唑基、苯並異噁唑基、苯並
 異噻唑基、苯並二噁茂基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉
 基、喹噁唑啉基、二氫苯並吡喃基、二氫苯並硫吡喃基
 或 1,4-苯並二噁烷基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；或經下列基團取代：苯基、
 呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、
 吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻
 二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯啉基、哌啶基、四氫吡
 喃基、四氫硫吡喃基、哌嗪基、嗎啉基、嘧啶基、吲哚
 基或苯氧基，

其各可未取代或經 R^{13} 取代；及

X 為 O 或 S；

其中該觸媒為以過渡金屬為主之均相觸媒，其係選自下列
 各物組成之群中：ClRh[P(Ph)₃]₃(威京森氏觸媒(Wilkinson's
 catalyst))、(1,5-環辛二烯)三環己基膦吡啶銨(I)六氟磷酸鹽、

(1,5-環辛二烯)雙(甲基二苯基膦)鉍(I) 六氟磷酸鹽(蟹形樹觸媒(Crabtree's catalysts))；該氫來源為氫氣；且該氫化反應係於常壓至約 1000 psi 之氫氣壓下進行。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該氫化反應係於鹼之存在下進行。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 V 化合物為同側型。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 IV 化合物為消旋性混合物。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 IV 化合物含高量對映異構性。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中該式 V 化合物為至少約 40%de。
7. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中該鹼係選自下列各物組成之群中：單(C₁-C₆ 烷基)胺、二(C₁-C₆ 烷基)胺、三(C₁-C₆ 烷基)胺、三級胺、無機鹼，及光學活性鹼。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該氫化反應係於約 20psi 至約 100psi 之氫氣壓下進行。
9. 一種製備式 V 化合物之方法，其包括下列步驟：

以解析劑處理，形成 IV 化合物之非對映異構物鹽，

於結晶溶劑中結晶，分離該非對映異構物鹽，及

於觸媒與溶劑之存在下氫化還原分離之非對映異構物鹽，

其中式 V 與式 IV 化合物如申請專利範圍第 1 項之定義；其中該觸媒為以過渡金屬為主之均相觸媒，其係選自下列各物組成之群中：ClRh[P(Ph)₃]₃(威京森氏觸媒(Wilkinson's catalyst))、(1,5-環辛二烯)三環己基膦吡啶鉍(I)六氟磷酸

鹽、(1,5-環辛二烯)雙(甲基二苯基膦)銻(I) 六氟磷酸鹽(蟹形樹觸媒(Crabtree's catalysts))；該氫化反應係於常壓至約 1000 psi 之氫氣壓下進行；該解析劑為選自下列各物組成之群中之光學活性鹼：奎寧、辛可寧、(+)- α -甲基苯甲胺與(-)- α -甲基苯甲胺；且該結晶溶劑為選自下列各物組成之群中：乙腈、丙酮、第三丁醇、2-丙醇、乙醇、甲醇與其混合物。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其尚包括以水性礦物酸處理，自分離之非對映異構物鹽中釋出對映體之步驟。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中該還原步驟係於鹼之存在下進行。

12. 一種製備式 V 化合物之方法，其包括下列步驟：

於氫化觸媒與溶劑之存在下氫化還原式 IV 化合物形成式 V 化合物，

以解析劑處理，形成式 V 化合物之非對映異構物鹽，

於結晶溶劑中結晶，分離非對映異構物鹽，及

以水性礦物酸處理，自分離之鹽中釋出個別之對映體，

其中式 V 與式 IV 化合物如申請專利範圍第 1 項之定義；

其中該氫化反應係於常壓至約 1000psi 之氫氣壓下進行；該氫化觸媒係選自下列各物組成之群中：

$\text{ClRh}[\text{P}(\text{Ph})_3]_3$ (威京森氏觸媒(Wilkinson's catalyst))、(1,5-環辛二烯)三環己基膦吡啶銻(I)六氟磷酸鹽、(1,5-環辛二烯)雙(甲基二苯基膦)銻(I)六氟磷酸鹽(蟹形樹觸媒(Crabtree's catalysts))；該解析劑為選自下列各物組成之群中：

奎寧、辛可寧、(+)- α -甲基苯甲胺與(-)- α -甲基苯甲胺；且該結晶溶劑為選自下列各物組成之群中：乙腈、丙酮、第三丁醇、2-丙醇、乙醇、甲醇與其混合物。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中該還原步驟係於鹼之存在下進行。