



(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 I881947 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：108126983

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07C311/21 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

C07C59/64 (2006.01)

C07C311/14 (2006.01)

C07D209/08 (2006.01)

C07D209/44 (2006.01)

C07D213/71 (2006.01)

C07D215/58 (2006.01)

C07D217/08 (2006.01)

C07D277/24 (2006.01)

C07D295/185(2006.01)

C07D305/06 (2006.01)

C07D307/14 (2006.01)

C07D333/62 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/31

日本

2018-143024

(71)申請人：日商小野藥品工業股份有限公司(日本)ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：能島梢司 NOJIMA, SHOJI(JP)；佐佐木健二 SASAKI, KENJI(JP)；神戸透 KAMBE,

TOHRU(JP)；古根村崇 KONEMURA, TAKASHI(JP)；後藤義一 GOTO,

YOSHIKAZU(JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

審查人員：簡正芳

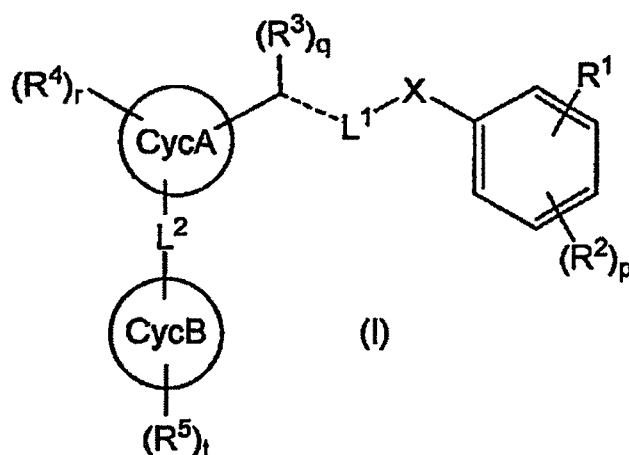
申請專利範圍項數：6 項 圖式數：1 共 172 頁

(54)名稱

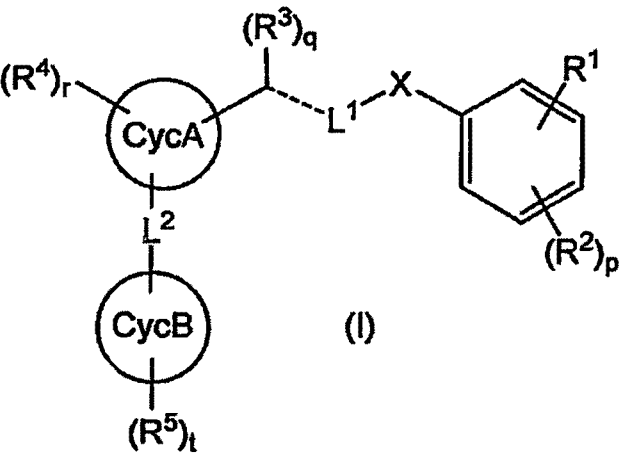
苯衍生物

(57)摘要

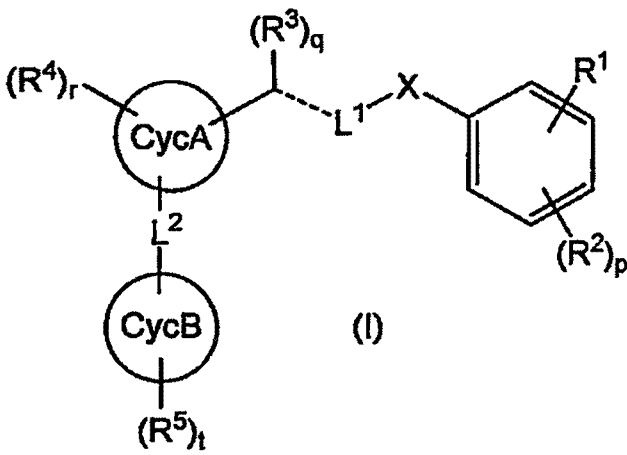
由於通式(I)(式中所有記號如說明書記載)所示之化合物或其鹽具有強力的神經保護及/或修復作用，因而可成為神經障礙(例如慢性炎症性脫髓性多發神經炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、結節性動脈周圍炎、過敏性血管炎、糖尿病性末梢神經障礙、絞扼性神經障礙、化學療法藥投予所伴隨之末梢神經障礙或恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)所伴隨之末梢神經障礙等)之治療劑。



Since a compound represented by the general formula (I) (in the formula, all symbols are as described in the specification) or a salt thereof has a strong neuroprotective and/or restoration action, it can be a therapeutic agent for neuropathy (for example, chronic inflammatory demyelinating polyneuritis, Guillain-Barre syndrome, nodular periarteritis, allergic vasculitis, diabetic peripheral neuropathy, strangulated neuropathy, peripheral neuropathy associated with chemotherapy administration, or peripheral neuropathy associated with Charcot-Marie-Tooth disease and etc.).



特徵化學式：



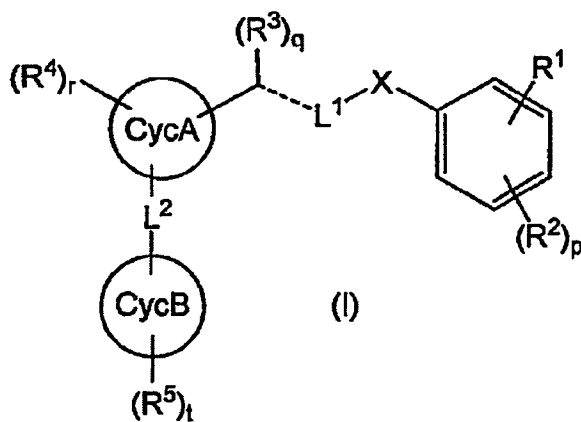
【發明摘要】

【中文發明名稱】 苯衍生物

【英文發明名稱】 BENZENE DERIVATIVES

【中文】

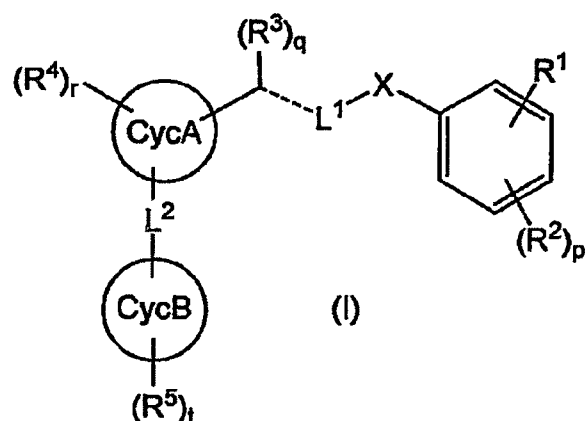
由於通式(I)(式中所有記號如說明書記載)所示之化合物或其鹽具有強力的神經保護及／或修復作用，因而可成為神經障礙(例如慢性炎症性脫髓性多發神經炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、結節性動脈周圍炎、過敏性血管炎、糖尿病性末梢神經障礙、絞扼性神經障礙、化學療法藥投予所伴隨之末梢神經障礙或恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)所伴隨之末梢神經障礙等)之治療劑。



【英文】

Since a compound represented by the general formula (I) (in the formula, all symbols are as described in the specification) or a salt thereof has a strong neuroprotective and/or restoration action, it can be a therapeutic agent for neuropathy (for example, chronic inflammatory

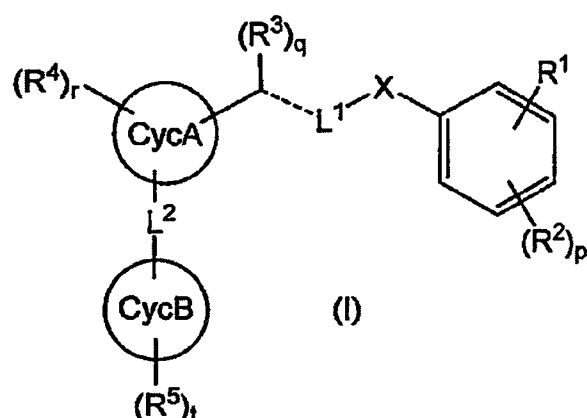
demyelinating polyneuritis, Guillain-Barre syndrome, nodular periarteritis, allergic vasculitis, diabetic peripheral neuropathy, strangulated neuropathy, peripheral neuropathy associated with chemotherapy administration, or peripheral neuropathy associated with Charcot-Marie-Tooth disease and etc.).



【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



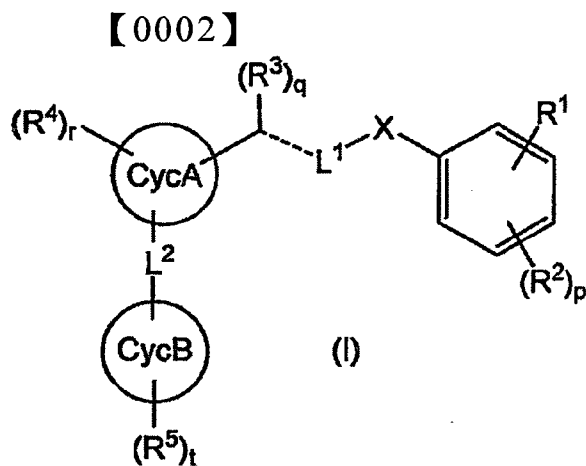
【發明說明書】

【中文發明名稱】 苯衍生物

【英文發明名稱】 BENZENE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於以下之通式(I)所示之化合物或其鹽(以下，有時略記為本發明化合物)：



【0003】 式中，所有記號表示與後述相同的意義。

【先前技術】

【0004】 神經系統大致區分成中樞神經系統及末梢神經系統，其中，末梢神經系統聯繫腦及脊髓與身體末梢，擔負神經傳達。末梢神經系統可分類成體性神經系統(腦脊髓神經系統)及自律神經系統。再者，體性神經系統分成腦神經及脊髓神經。此外，若將體性神經系統加以機能性地分類，則從感覺受器所產生之神經訊號(興奮)傳遞至中樞神經者係被分類成向心性或感覺性神經纖維，相對於此，從腦／脊髓往肌肉或腺體等效應器傳遞

神經訊號者係被分類成離心性或運動性神經纖維。腦神經為從腦所發出之末梢神經且已知為 12 對，某些係由感覺性神經纖維所構成，某些係由運動性神經纖維所構成，或某些係由混合性神經纖維所構成。第 1～第 12 個神經對係分別被稱為嗅神經、視神經、動眼神經、滑車神經、三叉神經、外旋神經、顏面神經、內耳神經、舌咽神經、迷走神經、副神經、舌下神經。此等之中，由感覺性或混合性神經纖維所構成之神經係已知嗅神經、視神經、三叉神經、顏面神經、內耳神經、舌咽神經、迷走神經。脊髓神經為從脊髓所發出之末梢神經且已知為左右 31 對，並已知 8 對之頸神經、12 對之胸神經、5 對之腰神經、5 對之薦神經及 1 對之尾骨神經。脊髓神經全部皆由混合性神經纖維所構成，包含通往皮膚等之感覺纖維(後根)及通往骨骼肌之運動纖維(前根)。

【0005】 感覺性神經纖維(亦即感覺神經)係擔負將視覺器、聽覺器、嗅覺器、味覺器及皮膚等之感覺受器所接收之光、聲音、溫度或接觸等刺激正確地傳遞至中樞神經系統之機能。傳遞至中樞神經系統之神經訊號最終傳達至大腦皮質之各感覺區，例如視覺區、聽覺區等，正常地辨識出感覺。然而，此等感覺神經有時會由於例如病毒感染、腫瘤、癌症、糖尿病、缺血、外傷、壓迫、藥物或放射線療法等，而使軸索、髓鞘或許旺氏細胞(Schwann's cell)等受到侵襲，引起細胞死亡或脫髓等各式各樣的神經障礙。其結果，在產生障礙之感覺神經係未能施行正確的神經傳達，故例如重聽或神經障礙性疼痛等疾病便會發病。除此以外，不僅是特定的感覺神經，包含感覺神經在內之各式各樣的末梢神經有時會有由於例如代謝疾病、自體免疫疾病等疾病、外傷、藥物中毒等原因而同時承受障礙之末梢神經

障礙。本病症有單一神經、不同區域之 2 種以上神經、或多數神經同時承受障礙之情形。其症狀可列舉末梢部的刺痛、麻痺、灼熱感、關節的固有覺降低、振動覺降低、疼痛(亦包含神經障礙性疼痛)、異常感覺、發冷或發熱等，非常複雜且涉及多方面。

【0006】 然而，如上述之末梢神經系統疾病有時為其發生機制不明之疾病、有時為神經的物理性損傷，故在治療該等時，主要施行以症狀改善等為目的之對症療法，幾乎仍未知能作為直接作用於承受障礙之神經系統之根本治療的臨床上有用藥劑。

【發明內容】

〔發明所欲解決之課題〕

【0007】 本發明之課題係在於提供具有神經保護及／或修復作用之化合物。

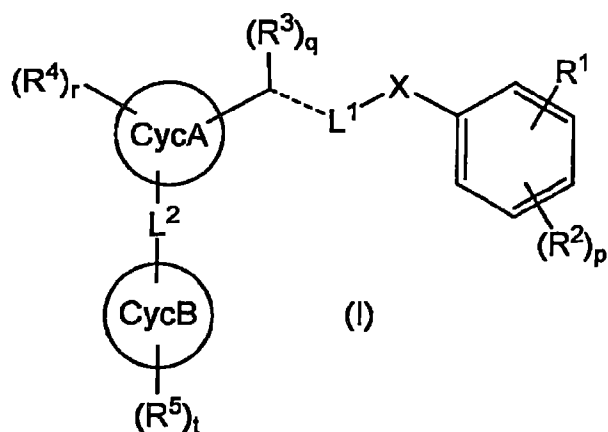
〔解決課題之手段〕

【0008】 本發明者等人為了解決前述課題而致力檢討之結果，發現以下所示之通式(I)所示之化合物具有強力的神經保護及／或修復作用，遂完成本發明。

亦即，本發明係關於下述者。

[1]一種通式(I)所示之化合物或其鹽：

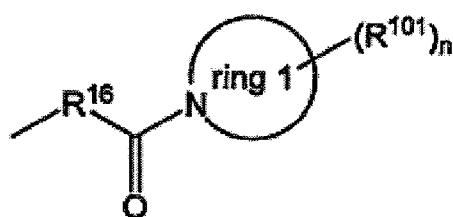
【0009】



【0010】 [式中， R^1 表示(1)- R^{11} -COOR¹²、(2)- R^{13} -CONR¹⁴R¹⁵、(3)- R^{17} -CN、(4)- R^{18} -CONHS(O)₂-R¹⁹、(5)- R^{20} -CycD、或

【0011】

(6)



【0012】 (基中，ring1 表示 3~6 員含氮單環式飽和雜環， R^{101} 表示(1)鹵素原子、(2)C1~4 烷基、或(3)C1~4 鹵烷基，n 表示 0 至 3 的整數，n 為 2 以上時，複數個 R^{101} 可相同亦可不同)；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{20} 各自獨立地表示(1)可經 1~3 個鹵素原子取代之 C1~6 伸烷基、(2)可經 1~3 個鹵素原子取代之 C2~6 伸烯基、或(3)可經 1~3 個鹵素原子取代之 C2~6 伸炔基，基中，在伸烷基、伸烯基或伸炔基為分枝鏈之情況下，從同一個碳原子分枝出之 2 個 C1~2 烷基可共同形成 C3~5 的飽和碳環；

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{19} 各自獨立地表示(1)氫原子、(2) $C1\sim4$ 烷基、或(3) $C1\sim4$ 鹵烷基；

CycD 表示三唑或四唑；

R^2 表示(1)鹵素原子、(2) $C1\sim4$ 烷基、或(3) $C1\sim4$ 鹵烷基， p 表示 0 至 3 的整數， p 為 2 以上時，複數個 R^2 可各自相同亦可不同；

X 表示(1) CH_2 、或(2)氧原子；

L^1 表示(1)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 $C3\sim7$ 伸烷基、(2)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 $C3\sim7$ 伸烯基、(3)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 $C3\sim7$ 伸炔基、或(4)(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 $C1\sim3$ 伸烷基)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 $C1\sim3$ 伸烷基)；

R^{L1a} 表示(1)鹵素原子、(2)羥基、(3)側氧基、或(4) $C1\sim2$ 烷基， R^{L1a} 為 2 個以上時，複數個 R^{L1a} 可相同亦可不同，再者，鍵結至同一個碳原子之 2 個 R^{L1a} 各自為 $C1\sim2$ 烷基時，該 $C1\sim2$ 烷基可與所鍵結之碳原子共同形成 $C3\sim5$ 的飽和碳環；

【0013】

【0014】 表示單鍵、雙鍵或三鍵；

R^3 表示(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4) $C1\sim2$ 烷基、或(5)亞甲基， q 表示 0 至 2 的整數；

【0015】

【0016】 為單鍵且 q 為 2 之情況下，複數個 R^3 可相同亦可不同，此外，在至少一個 R^3 為甲基之情況下，可與所鄰接之 L^1 中之碳原子共同形成環丙烷；

CycA 表示(1)C5~10 單環式或二環式碳環、或(2)5~10 員單環式或二環式雜環；

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)羥基、(3)C1~4 烷基、(4)C1~4 鹵烷基、(5)C1~4 烷氧基、(6)C1~4 鹵烷氧基、(7)氰基、或(8)-SO₂-C1~2 烷基， r 表示 0 至 6 的整數， r 為 2 以上時，複數個 R^4 可各自相同亦可不同；

L^2 表示- R^{31} - L^3 - R^{32} -；

L^3 表示(1)-NR²⁰¹-S(O)-、(2)-NR²⁰²-S(O)₂-、(3)-NR²⁰³-C(O)-、(4)-CR²⁰⁴(OH)-、(5)-NR²⁰⁵-、(6)-S(O)-、或(7)-S(O)₂-；

R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 及 R^{205} 各自獨立地表示(1)氫原子、(2)C1~4 烷基、或(3)C1~4 鹵烷基，基中，烷基或鹵烷基可經(1)羥基、(2)側氧基、(3)C3~6 單環式碳環、或(4)3~6 員單環式雜環取代；

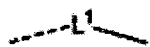
R^{31} 及 R^{32} 各自獨立地表示(1)鍵結鍵，或(2)可經選自由鹵素原子、羥基及側氧基所組成之群組中之 1~3 個取代基取代之 C1~3 伸烷基；

CycB 表示(1)C5~10 單環式或二環式碳環、或(2)5~10 員單環式或二環式雜環；

R^5 表示(1)鹵素原子、(2)C1~6 烷基、(3)C2~6 烯基、(4)C2~6 炔基、(5)C1~6 鹵烷基、(6)C2~6 鹵烯基、(7)C2~6 鹵炔基、(8)C1~6 烷氧基、或(9)C1~6 鹵烷氧基， t 表示 0 至 6 的整數， t 為 2 以上時，複數個 R^5 可各自相同亦可不同]。

[2]如前述[1]之化合物或其鹽，其中，通式(I)中，

【0017】



【0018】 為(1)=CH-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸烷基)-、(2)-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~7 伸烷基)-、或(3)-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基，在(1)~(3)中之 R^{L1a} 表示與[1]相同的意義。

[3]如前述[1]或[2]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中， R^1 為- R^{11} -COOR¹²。

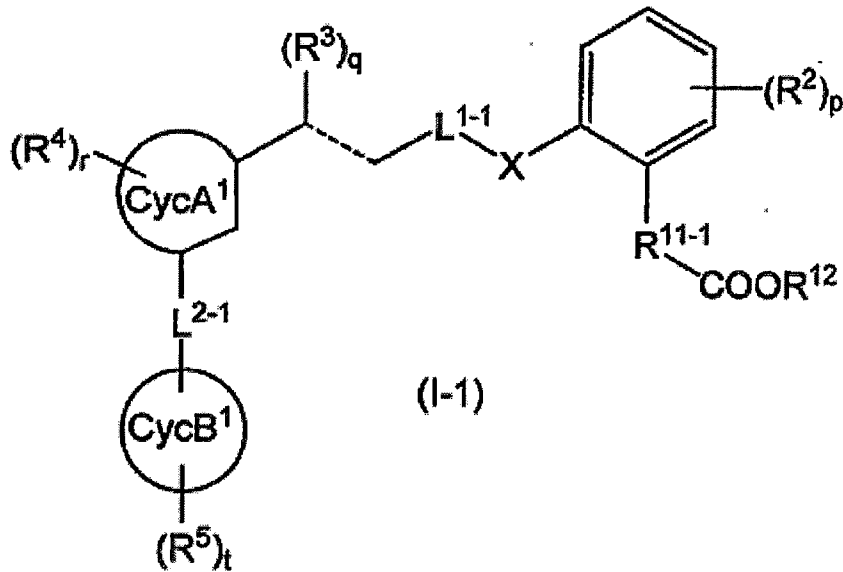
[4]如前述[1]~[3]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中， L^2 為(1)-NR²⁰²-S(O)₂-、或(2)-CR²⁰⁴(OH)-CH₂-。

[5]如前述[1]~[4]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中，CycA 為 C5~6 單環式碳環。

[6]如前述[1]~[5]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中，CycB 為 C5~6 單環式碳環。

[7]如前述[1]~[6]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中，通式(I)為通式(I-1)：

【0019】



【0020】 [式中， R^{11-1} 表示 C2~4 伸烷基， L^{1-1} 表示可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~4 伸烷基， $CycA^1$ 及 $CycB^1$ 各自獨立地表示 C5~6 單環式碳環， L^{2-1} 表示(1)-NH-S(O)₂-、或(2)-CH(OH)-CH₂-，其他記號表示與前述[1]相同的意義]。

[8]如前述[1]~[7]中任一項所記載之化合物或其鹽，其中，X 為氧原子。

[9]如前述[1]之化合物或其鹽，其係

- (1) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、
- (2) 3-[2-[(3S)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸、
- (3) 3-[2-[(3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸、
- (4) 3-[2-[(E,3R)-5-[4-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(5) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(環戊基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(6) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(7) 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丁酸、

(8) 3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基丁-3-烯氧基]苯基]丙酸、

(9) (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸、

(10) (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸、

(11) 3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(12) 3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(13) 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(14) 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(15) 3-[2-[2-[2-[3-(苯磺醯胺)苯基]乙氧基]乙氧基]苯基]丙酸、

(16) 3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-側氧基己基]苯基]丙酸、或

(17) 3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3,3-二氟戊氧基]苯基]丙酸或其鹽。

[10]一種醫藥組成物，其含有前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽。

[11]一種許旺氏細胞(Schwann's cell)分化促進劑，其含有前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽。

[12]一種神經障礙之預防及／或治療劑，其含有前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽。

[13]如前述[12]所記載之劑，其中，神經障礙為末梢神經障礙。

[14]如前述[13]所記載之劑，其中，末梢神經障礙為慢性炎症性脫髓性多發神經炎、格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)、結節性動脈周圍炎、過敏性血管炎、糖尿病性末梢神經障礙、絞扼性神經障礙、化學療法藥投予所伴隨之末梢神經障礙、或恰克-馬利-杜斯氏症(Charcot-Marie-Tooth disease)所伴隨之末梢神經障礙。

[15]一種神經障礙之預防及／或治療方法，其特徵為將前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽的有效量投予至哺乳動物。

[16]如前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽，其係使用於神經障礙的預防及／或治療；或者是

[17]一種前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽之用途，其係用於製造神經障礙之預防及／或治療劑。

[18]一種用於神經保護及／或修復之醫藥組成物，其含有前述[1]所記載之通式(I)所示之化合物或其鹽；

[19]如前述[18]所記載之醫藥組成物，其中，神經保護及／或修復為經由神經膠質細胞(例如小神經膠質細胞(microglia)、星狀細胞(astrocyte)、寡樹突細胞(oligodendrocyte)、室管膜細胞(ependymal cell)、許旺氏細胞、衛星細胞等)而進行之神經保護及／或修復；或者是

[20]如前述[19]所記載之醫藥組成物，其中，經由神經膠質細胞而進行之神經保護及／或修復為因促進許旺氏細胞的髓鞘化所引發之神經保護及／或修復。

〔發明效果〕

【0021】 由於本發明化合物具有強力的神經保護及／或修復作用，故有用於治療神經障礙，例如末梢神經障礙。

【圖式簡單說明】

【0022】

第 1 圖表示在鏈佐黴素(streptozotocin)模型中，以 0.3mg/kg 的投予量投予實施例 11、36、37 及 84 之化合物時之侵害感受閾值(縱軸表示侵害感受閾值，橫軸表示鏈佐黴素投予後之經過日數)。

【實施方式】

【0023】 以下，對本發明詳細地進行說明。

【0024】 在本發明中，所謂 3~6 員含氮單環式飽和雜環，係指含有至少 1 個以上氮原子之單環式飽和雜環，可列舉例如氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、咪唑啉、三唑啉、四唑啉、吡唑啉、哌啉、哌啶、全氫嘧啶、全氫嗒啶、四氫嘯啶(即嘯啶)、四氫異嘯啶(即異嘯啶)、四氫噻啶(即噻啶)、四氫異噻啶(即異噻啶)、四氫呋啶、四氫嘯二啶(即嘯二啶)、四氫嘯啶、四氫嘯二啶、四氫噻二啶(即噻二啶)、四氫噻啶、四氫噻二啶、嗎啉、硫代嗎啉。

【0025】 在本發明中，所謂鹵素原子，係意指氟、氯、溴、碘等。

【0026】 在本發明中，C1~4 烷基係含直鏈狀或分枝鏈狀 C1~4 烷基，可列舉例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

【0027】 在本發明中，所謂 C1~4 鹵烷基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C1~4 烷基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基或 4-溴丁基。

【0028】 在本發明中，C1~6 伸烷基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C1~6 伸烷基，可列舉例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基或該等之異構物。

【0029】 在本發明中，C2~6 伸烯基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C2~6 伸烯基，可列舉例如伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、伸己烯基或該等之異構物。

【0030】 在本發明中，C2~6 伸炔基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C2~6 伸炔基，可列舉例如伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基或該等之異構物。

【0031】 在本發明中，直鏈 C3~7 伸烷基可列舉例如伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基或伸庚基。

【0032】 在本發明中，直鏈 C3~7 伸烯基可列舉例如伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、伸己烯基、伸庚烯基或該等之異構物。

【0033】 在本發明中，直鏈 C3~7 伸炔基可列舉例如伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基或該等之異構物。

【0034】 在本發明中，所謂 C1~2 烷基，係指甲基或乙基。

【0035】 在本發明中，所謂 C3~5 的飽和碳環，可列舉例如環丙烷、環丁烷、環戊烷。

【0036】 在本發明中，所謂 C5~10 單環式或二環式碳環，可列舉例如環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環戊二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯、苯、并環戊二烯(pentalene)、全氫并環戊二烯、萸、全氫萸、茛、全氫茛、二氫茛、茛、二氫茛、四氫茛、全氫茛。

【0037】 在本發明中，所謂 5~10 員單環式或二環式雜環，係指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之 5~10 員單環式或二環式雜環，可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、氮雜環庚烯(azepine)、二氮雜環庚烯(diazepine)、呋喃、哌喃、氧雜環庚烯、噻吩、噻喃、硫雜環庚烯、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噁二唑、噁吡、噁二吡、氧雜氮雜環庚烯、氧雜二氮雜環庚烯、噻二唑、噻吡、噻二吡、硫雜氮雜環庚烯、硫雜二氮雜環庚烯、吡啶、異吡啶、吡嗪、苯并呋喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、異苯并噻吩、二硫雜萘、吡啶、喹啉、異喹啉、喹啉、噻吩、噻吡、噻二吡、噻三吡、吡啶、吡啶、咪唑、咪唑、三唑、三唑、四唑、四唑、吡啶、吡啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫吡嗪、四氫吡嗪、哌嗪、二

氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒吡、四氫嗒吡、全氫嗒吡、二氫氮雜環庚烯、四氫氮雜環庚烯、全氫氮雜環庚烯、二氫二氮雜環庚烯、四氫二氮雜環庚烯、全氫二氮雜環庚烯、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫吡喃、四氫吡喃、二氫氧雜環庚烯、四氫氧雜環庚烯、全氫氧雜環庚烯、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫硫雜環庚烯、四氫硫雜環庚烯、全氫硫雜環庚烯、二氫嘮唑、四氫嘮唑(即嘮唑啉)、二氫異嘮唑、四氫異嘮唑(即異嘮唑啉)、二氫噻唑、四氫噻唑(即噻唑啉)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(即異噻唑啉)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫嘮二唑、四氫嘮二唑(即嘮二唑啉)、二氫嘮吡、四氫嘮吡、二氫嘮二吡、四氫嘮二吡、二氫氧雜氮雜環庚烯、四氫氧雜氮雜環庚烯、全氫氧雜氮雜環庚烯、二氫氧雜二氮雜環庚烯、四氫氧雜二氮雜環庚烯、全氫氧雜二氮雜環庚烯、二氫噻二唑、四氫噻二唑(即噻二唑啉)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、二氫硫雜氮雜環庚烯、四氫硫雜氮雜環庚烯、全氫硫雜氮雜環庚烯、二氫硫雜二氮雜環庚烯、四氫硫雜二氮雜環庚烯、全氫硫雜二氮雜環庚烯、嗎啉、硫代嗎啉、氧雜硫雜環己烷(oxathiane)、吡啶啉、異吡啶啉、二氫苯并呋喃、全氫苯并呋喃、二氫異苯并呋喃、全氫異苯并呋喃、二氫苯并噻吩、全氫苯并噻吩、二氫異苯并噻吩、全氫異苯并噻吩、二氫吡啶、全氫吡啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫異喹啉、四氫異喹啉、全氫異喹啉、二氫呋吡、四氫呋吡、全氫呋吡、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫喹啉、四氫喹啉、全氫喹啉、二氫噻吩、四氫噻吩、全氫噻吩、苯并氧雜硫雜環己烷、二氫苯并嘮吡、二氫苯并噻吡、吡吡并嗎啉、二氫苯并嘮啉、全氫苯并嘮啉、二氫苯并噻

唑、全氫苯并噻唑、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二氧雜環戊烷、二噁
 烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷、二氧雜二氫茚、苯并二噁烷、二氫苯
 并吡喃(chromane)、苯并二硫雜環戊烷、苯并二硫雜環己烷。

【0038】 在本發明中，C1~4 烷氧基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C1~4 烷氧基，可列舉例如甲氧基、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。

【0039】 在本發明中，所謂 C1~4 鹵烷氧基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C1~4 烷氧基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-溴丙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、1-氟丁氧基、4-氟丁氧基、1-氯丁氧基。

【0040】 在本發明中，所謂 C3~6 單環式碳環，可列舉例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯。

【0041】 在本發明中，所謂 3~6 員單環式雜環，係指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之 3~6 員單環式雜環，可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、呋喃、哌喃、噻吩、噻喃、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噁二唑、噁吡、噁二吡、噻二唑、噻吡、噻二吡、氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、三唑啉、三唑啶、四唑啉、四唑啶、吡唑啉、吡唑啶、二氫吡啶、四氫吡啶、哌啶、二氫吡嗪、四氫吡嗪、哌嗪、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫嗒嗪、四氫嗒嗪、全氫嗒嗪、氧雜環丙烷、氧雜環丁烷、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫哌喃、四氫哌喃、硫雜環丙烷、硫雜環丁烷、二氫

噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫噤唑、四氫噤唑(即噤唑啉)、二氫異噤唑、四氫異噤唑(即異噤唑啉)、二氫噻唑、四氫噻唑(即噻唑啉)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(即異噻唑啉)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫噤二唑、四氫噤二唑(即噤二唑啉)、二氫噤吡、四氫噤吡、二氫噤二吡、四氫噤二吡、二氫噻二唑、四氫噻二唑(即噻二唑啉)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、嗎啉、硫代嗎啉、氧雜硫雜環己烷、二氧雜環戊烷、二噤烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷。

【0042】 在本發明中，所謂 5~6 員單環式雜環，係指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之 5~6 員單環式雜環，可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啉、吡啶、嘧啶、噻吡、呋喃、哌喃、噻吩、噻喃、噤唑、異噤唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噤二唑、噤吡、噤二吡、噻二唑、噻吡、噻二吡、吡咯啉、吡咯啉、咪唑啉、咪唑啉、三唑啉、三唑啉、四唑啉、四唑啉、吡唑啉、吡唑啉、二氫吡啉、四氫吡啉、哌啉、二氫嘧啶、四氫嘧啶、全氫嘧啶、二氫噻吡、四氫噻吡、全氫噻吡、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫哌喃、四氫哌喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二氫噻喃、四氫噻喃、二氫噤唑、四氫噤唑(即噤唑啉)、二氫異噤唑、四氫異噤唑(即異噤唑啉)、二氫噻唑、四氫噻唑(即噻唑啉)、二氫異噻唑、四氫異噻唑(即異噻唑啉)、二氫呋咕、四氫呋咕、二氫噤二唑、四氫噤二唑(即噤二唑啉)、二氫噤吡、四氫噤吡、二氫噤二吡、四氫噤二吡、二氫噻二唑、四氫噻二唑(即噻二唑啉)、二氫噻吡、四氫噻吡、二氫噻二吡、四氫噻二吡、嗎啉、硫代嗎啉、氧雜硫雜環己烷、二氧雜環戊烷、二噤烷、二硫雜環戊烷、二硫雜環己烷。

【0043】 在本發明中，所謂 5～6 員單環式芳香族雜環，係指包含選自氧原子、氮原子及硫原子中之雜原子之 5～6 員單環式芳香族雜環，可列舉例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、呋咕、噁二唑、噻二唑。

【0044】 在本發明中，C1～3 伸烷基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C1～3 伸烷基，可列舉例如亞甲基、伸乙基、伸丙基或該等之異構物。

【0045】 在本發明中，C1～6 烷基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C1～6 烷基，可列舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基或該等之異構物。

【0046】 在本發明中，C2～6 烯基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C2～6 烯基，可列舉例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基或該等之異構物。

【0047】 在本發明中，C2～6 炔基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C2～6 炔基，可列舉例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基或該等之異構物。

【0048】 在本發明中，所謂 C1～6 鹵烷基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C1～6 烷基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1-氟丙基、2-氯丙基、3-氟丙基、3-氯丙基、4,4,4-三氟丁基、4-溴丁基、1-氟戊基、2-氯己基。

【0049】 在本發明中，所謂 C2～6 鹵烯基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C2～6 烯基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如 1-氟乙烯基、

2-氟乙烯基、2-氯乙烯基、五氟乙烯基、1-氟丙烯基、2-氯丙烯基、3-氟丙烯基、3-氯丙烯基、4,4,4-三氟丁烯基、4-溴丁烯基、1-氟戊烯基、2-氯己烯基。

【0050】 在本發明中，所謂 C2~6 鹵炔基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C2~6 炔基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如 1-氟乙炔基、2-氟乙炔基、2-氯乙炔基、五氟乙炔基、1-氟丙炔基、2-氯丙炔基、3-氟丙炔基、3-氯丙炔基、4,4,4-三氟丁炔基、4-溴丁炔基、1-氟戊炔基、2-氯己炔基。

【0051】 在本發明中，C1~6 烷氧基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C1~6 烷氧基，可列舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基。

【0052】 在本發明中，所謂 C1~6 鹵烷氧基，係指直鏈狀或分枝鏈狀 C1~6 烷氧基經 1 個以上鹵素原子取代而得之基，可列舉例如三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-溴丙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、1-氟丁氧基、4-氟丁氧基、1-氯丁氧基、2-氟戊氧基、3-氯己氧基。

【0053】 在本發明中，直鏈 C2~6 伸烷基可列舉例如伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基。

【0054】 在本發明中，直鏈 C3~7 伸烷基可列舉例如伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基。

【0055】 在本發明中，直鏈 C1~3 伸烷基可列舉例如亞甲基、伸乙基、伸丙基。

【0056】 在本發明中，所謂 C5~6 單環式碳環，可列舉例如環戊烷、環己烷、環戊烯、環己烯、環戊二烯、環己二烯、苯。

【0057】 在本發明中，C2~4 伸烷基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C2~4 伸烷基，可列舉例如伸乙基、伸丙基、伸丁基或該等之異構物。

【0058】 在本發明中，C3~4 伸烷基係包含直鏈狀或分枝鏈狀 C3~4 伸烷基，可列舉例如伸丙基、伸丁基或該等之異構物。

【0059】 在本發明中，

【0060】

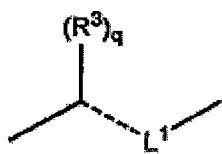
【0061】 係意指單鍵、雙鍵或三鍵，在雙鍵之情況下，包含順式體或反式體。

【0062】 在本發明中， L^3 的鍵結的方向並無限定，例如，在 L^3 為 $NR^{202}-S(O)_2-$ 之情況下， L^2 可為 $-R^{31}-NR^{202}-S(O)_2-R^{32}$ ，亦可為 $-R^{31}-S(O)_2-NR^{202}-R^{32}$ 。

【0063】 在本發明中，在沒有特別提及之前提下，烷基、烯基、炔基、伸烷基、伸烯基、伸炔基及烷氧基係包含直鏈或分枝鏈者。

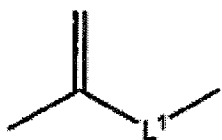
【0064】 在本發明中，當 R^3 採用亞甲基時，係意指屬於通式(I)中之部分結構之式

【0065】



【0066】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]係採用下述結構：

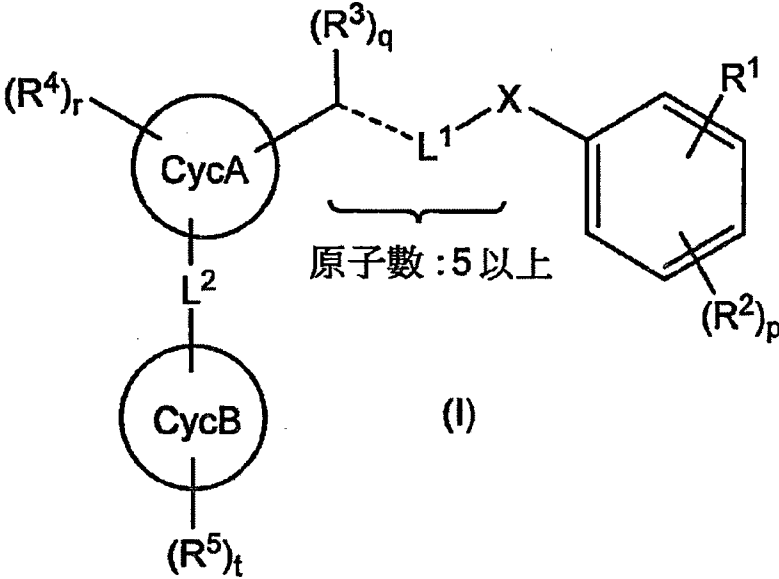
【0067】



【0068】 。

【0069】 本發明化合物係 CycA-苯環間之原子數為 5 以上之下述通式(I)中所示之化合物或其鹽。

【0070】

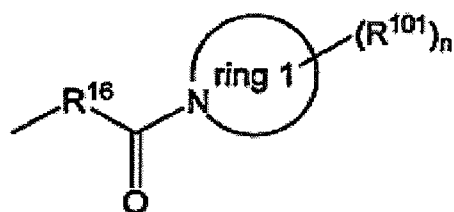


【0071】 在本發明中， R^1 較佳為 $-R^{11}-COOR^{12}$ ，更佳為 $-R^{11}-COOH$ 。此外， R^{11} 各自較佳為可經 1~3 個鹵素原子取代之 C1~6 伸烷基，更佳為可經 1~3 個鹵素原子取代之 C2~4 伸烷基。

【0072】 在本發明中， R^1 為

【0073】

(6)



【0074】 時，ring1 更佳為 6 員含氮單環式飽和雜環，再佳為嗎啉。

【0075】 在本發明中， R^{101} 較佳為氫原子。

【0076】 在本發明中， R^{11} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{20} 各自較佳為可經 1~3 個鹵素原子取代之 C1~6 伸烷基，更佳為可經 1~3 個鹵素原子取代之 C2~4 伸烷基。

【0077】 在本發明中， R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{19} 各自較佳為氫原子。

【0078】 在本發明中， R^2 較佳為鹵素原子或 C1~4 烷基。

【0079】 在本發明中，X 較佳為氧原子。

【0080】 在本發明中， L^1 較佳為(1)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~7 伸烷基、或(2)(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)，更佳為可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~7 伸烷基。

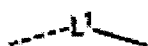
【0081】 在本發明中，

【0082】

【0083】 較佳為單鍵或雙鍵。

【0084】 在本發明中，

【0085】



【0086】

較佳為(1)=CH-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸烷基)-、(2)-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~7 伸烷基)-、或(3)-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-，在(1)~(3)中之 R^{L1a} 表示與前述相同的意義；

更佳為(1)=CH-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸烷基)-、或(2)-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~7 伸烷基)-，在(1)~(2)中之 R^{L1a} 表示與前述相同的意義；

再佳為(1)=CH-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3 伸烷基)-、或(2)-(可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C4 伸烷基)-，在(1)~(2)中之 R^{L1a} 表示與前述相同的意義。

【0087】 在本發明中， R^{L1a} 較佳為經基、鹵素原子或側氧基，更佳為經基。

【0088】 在本發明中， R^3 較佳為氫原子。

【0089】 在本發明中，CycA 較佳為(1)C5~6 單環式碳環、或(2)5~10 員單環式或二環式雜環，更佳為苯或 5~6 員單環式芳香族雜環。

【0090】 在本發明中，CycA 較佳為苯、環己烷、吡啶、噻唑、異吡啶或四氫噻啉，更佳為苯、異吡啶或四氫噻啉，再佳為苯。

【0091】 在本發明中， R^4 較佳為鹵素原子、C1~4 烷基或 C1~4 鹵烷基，更佳為鹵素原子、甲基或三鹵甲基。

【0092】 在本發明中， L^3 較佳為- NR^{201} -S(O)₂-或-CR²⁰⁴(OH)。

【0093】 在本發明中， L^2 較佳為 $-NR^{201}-S(O)_2-$ 或 $-CR^{204}(OH)-CH_2-$ 。

【0094】 在本發明中， R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 及 R^{205} 各自較佳為氫原子、C1~4 烷基、經經基取代之 C1~4 烷基、經 C3~6 單環式碳環取代之 C1~4 烷基、或經 3~6 員單環式雜環取代之 C1~4 烷基，更佳為氫原子。其中，經 C3~6 單環式碳環取代之 C1~4 烷基較佳為經環丙烷或苯取代之 C1~4 烷基，經 3~6 員單環式雜環取代之 C1~4 烷基較佳為經氧雜環丁烷、四氫呋喃或四氫吡喃取代之 C1~4 烷基。

【0095】 在本發明中， R^{31} 較佳為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基，更佳為鍵結鍵。

【0096】 在本發明中， R^{32} 較佳為鍵結鍵或 C1~3 伸烷基，更佳為 C1~3 伸烷基。

【0097】 在本發明中，CycB 較佳為(1)C5~6 單環式碳環或(2)5~6 員單環式雜環，更佳為苯或 5~6 員單環式芳香族雜環。

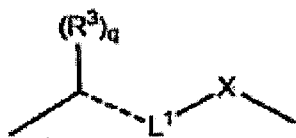
【0098】 在本發明中，CycB 較佳為環戊烷、苯、環己烷、噻吩、吡啶或苯并呋喃，更佳為苯。

【0099】 在本發明中， R^5 較佳為鹵素原子、C1~4 烷基、C1~4 鹵烷基或 C1~4 烷氧基，更佳為鹵素原子、C1~4 烷基、三鹵甲基或 C1~4 烷氧基。

【0100】 在本發明中， r 及 t 各自較佳為 0~3 的整數，更佳為 0~2 的整數。

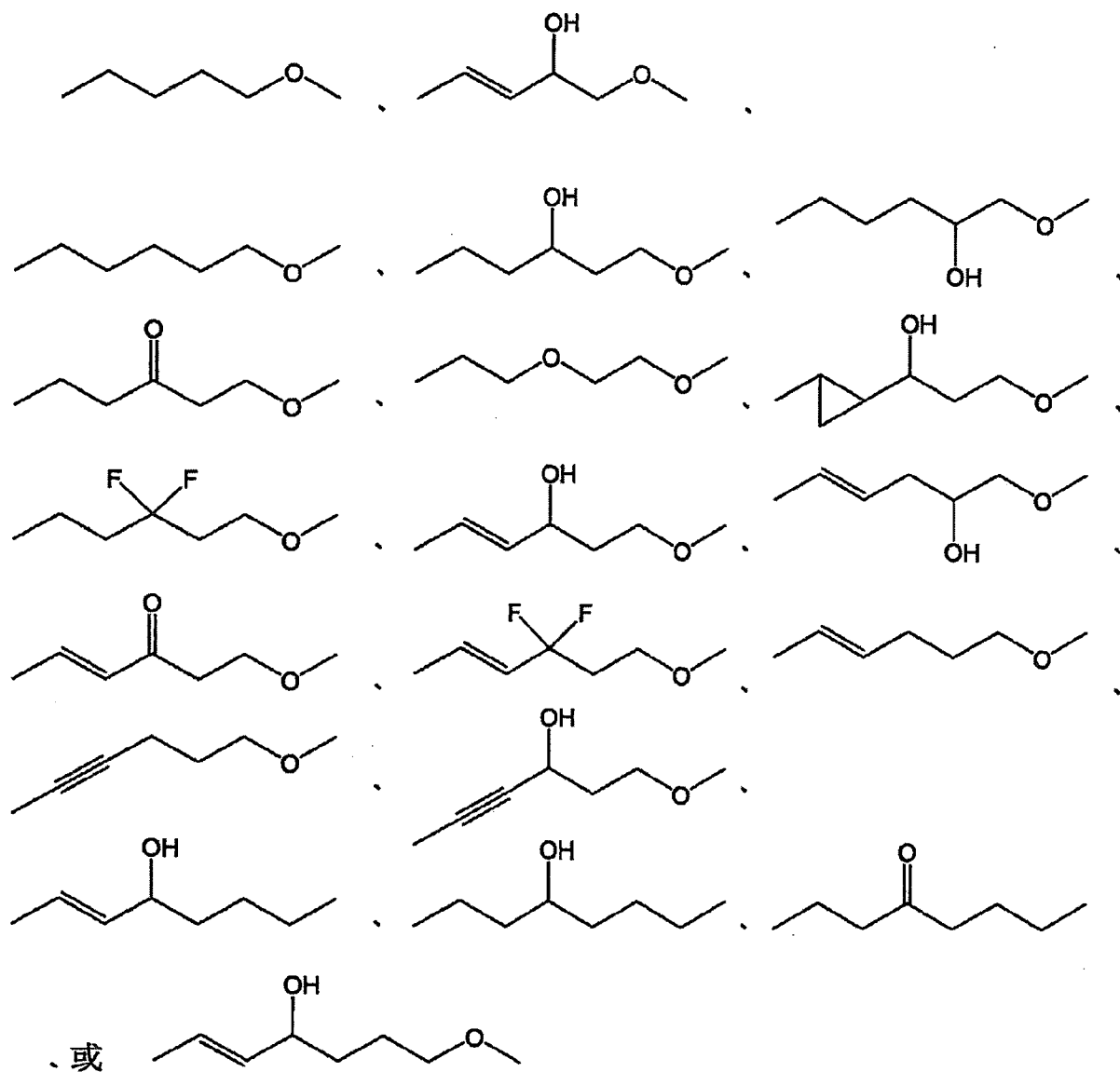
【0101】 在本發明中，屬於通式(I)中之部分結構之

【0102】



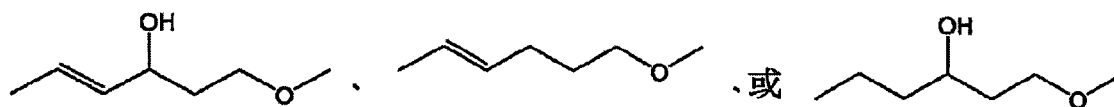
【0103】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義] 的結構，較佳為

【0104】



【0105】，更佳為

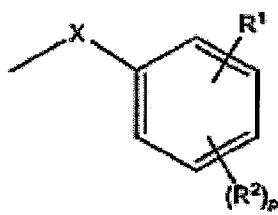
【0106】



【0107】。

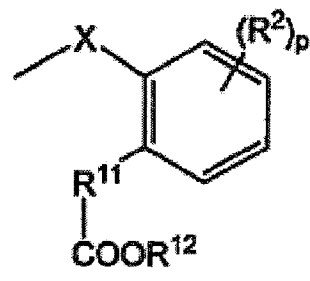
【0108】 在本發明中，屬於通式(I)中之部分結構之式

【0109】



【0110】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]，較佳為

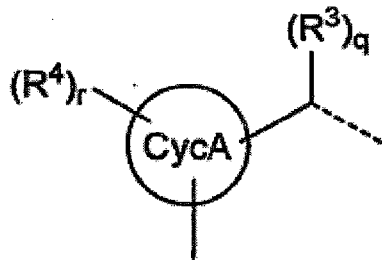
【0111】



【0112】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]。

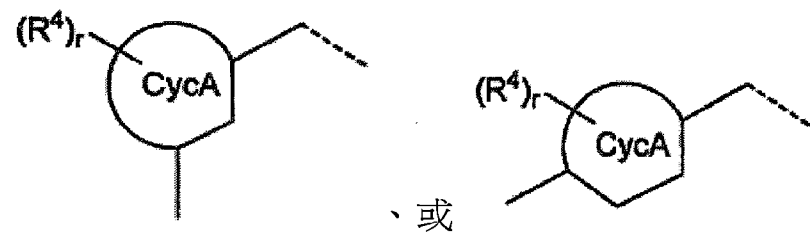
【0113】 在本發明中，屬於通式(I)中之部分結構之式

【0114】



【0115】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]，較佳為

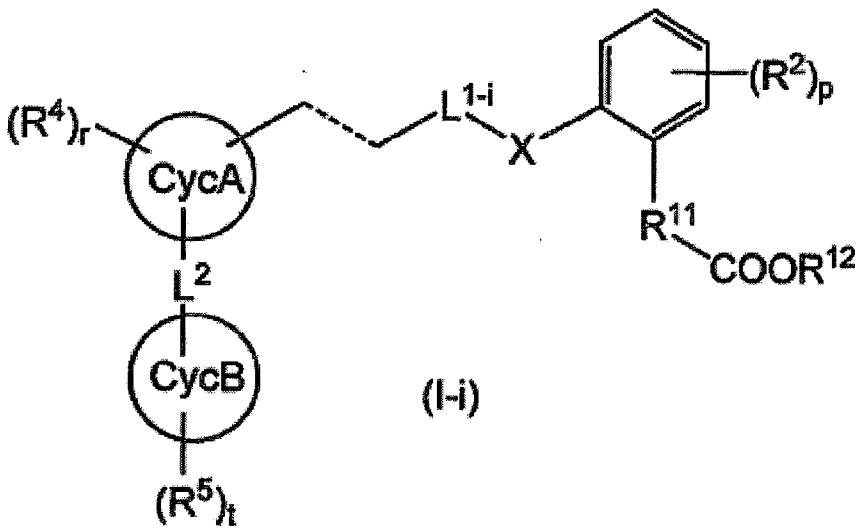
【0116】



【0117】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]。

【0118】 在本發明中，通式(I)之某一態樣可列舉通式(I-i)：

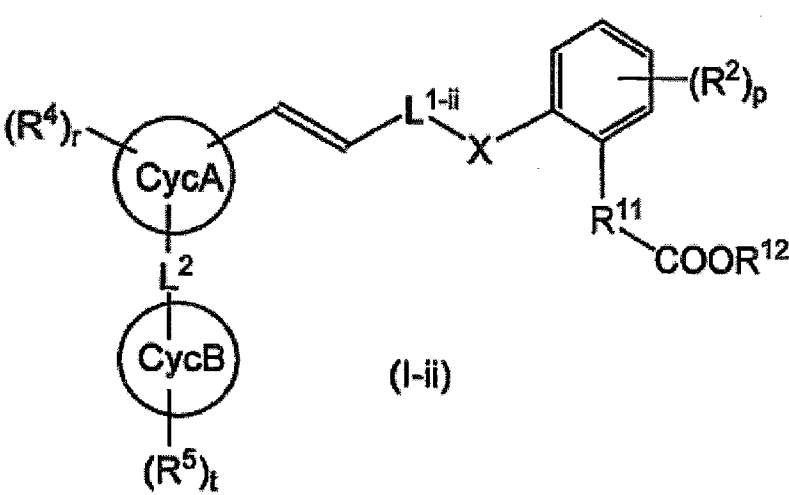
【0119】



【0120】 [式中， L^{1-i} 表示(1)可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~4 伸烷基、或(2)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-，其他記號表示與前述相同的意義]。

【0121】 在本發明中，通式(I-i)之某一態樣可列舉通式(I-ii)：

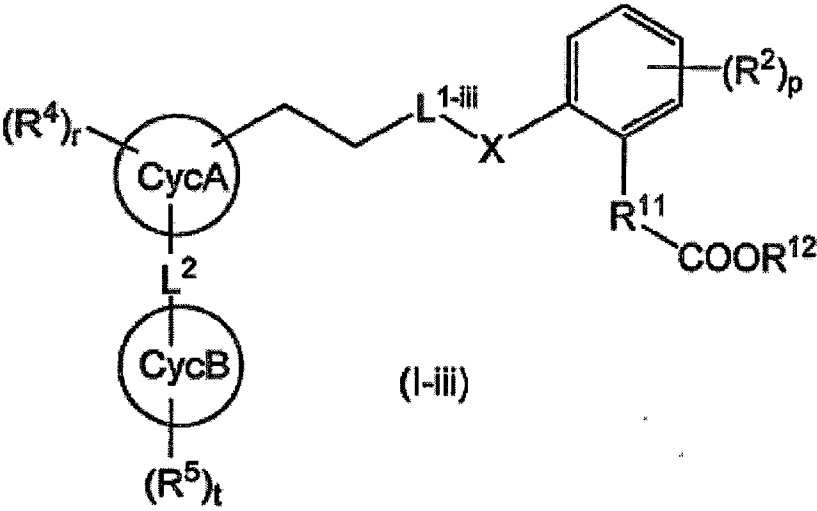
【0122】



【0123】 [式中， L^{1-ii} 表示可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~4 伸烷基，其他記號表示與前述相同的意義]、

通式(I-iii)：

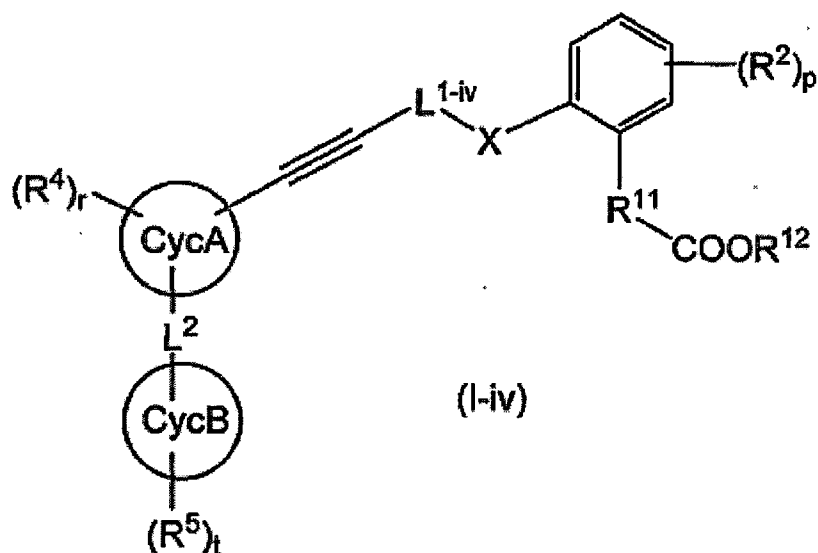
【0124】



【0125】 [式中， L^{1-iii} 表示(1)可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~4 伸烷基、或(2)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-，其他記號表示與前述相同的意義]、或

通式(I-iv)：

【0126】



【0127】 [式中， L^{1-iv} 表示可經 1~3 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~4 伸烷基，其他記號表示與前述相同的意義]。

【0128】 通式(I-i)、(I-ii)、(I-iii)或(I-iv)所示之化合物或其鹽之某一態樣，可列舉如下之化合物或其鹽：

- (1) R^{11} 為 C2~4 伸烷基者；
- (2) X 為氧原子者；
- (3) R^{L1a} 為羥基者；
- (4) CycA 為(i)C5~6 單環式碳環、或 5~10 員單環式或二環式雜環，
(ii)苯或 5~6 員單環式芳香族雜環，(iii)C5~6 單環式碳環，或(iv)苯、環己烷、吡啶、噻唑、異吡啶或四氫喹啉者；
- (5) CycB 為(i)C5~6 單環式碳環或 5~6 員單環式雜環，(ii)苯或 5~6 員單環式芳香族雜環，(iii)C5~6 單環式碳環，或(iv)環戊烷、苯、環己烷、噻吩、吡啶或苯并呋喃者；
- (6) L^2 為- NR^{201} - $S(O)_2$ -或- $CR^{204}(OH)-CH_2$ -者；或

(7) R^{11} 、 X 、 R^{L1a} 、CycA、CycB 及 L^2 以外之記號為前述基(例如視為「較佳」、「更佳」或「再佳」之基)者；

(8) 上述(1)~(7)所記載之定義中之二者以上之組合者。

在本發明中，通式(I-i)、(I-ii)、(I-iii)或(I-iv)所示之化合物或其鹽較佳為如下之化合物或其鹽：

(1) X 為氧原子， L^2 為 $-NR^{201}-S(O)_2-$ 或 $-CR^{204}(OH)-CH_2-$ 者；

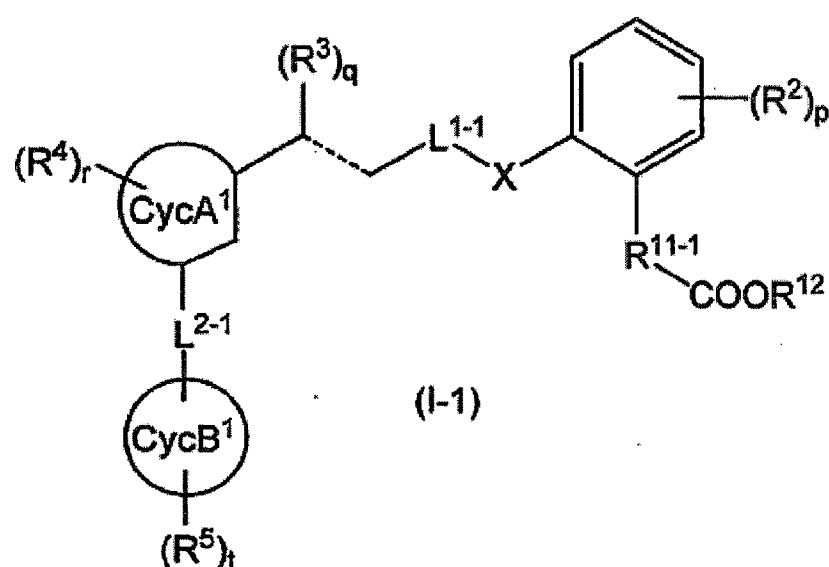
(2) X 為氧原子， L^2 為 $-NR^{201}-S(O)_2-$ 或 $-CR^{204}(OH)-CH_2-$ ，CycA 及 CycB 為 C5~6 單環式碳環者；

(3) R^{11} 為 C2~4 伸烷基， X 為氧原子， L^2 為 $-NR^{201}-S(O)_2-$ 或 $-CR^{204}(OH)-CH_2-$ ，CycA 及 CycB 為 C5~6 單環式碳環者；或

(4) X 為氧原子， R^{L1a} 為羥基， L^2 為 $-NR^{201}-S(O)_2-$ 或 $-CR^{204}(OH)-CH_2-$ ，CycA 及 CycB 為 C5~6 單環式碳環者。

【0129】 在本發明中，通式(I)之另一態樣可列舉通式(I-1)：

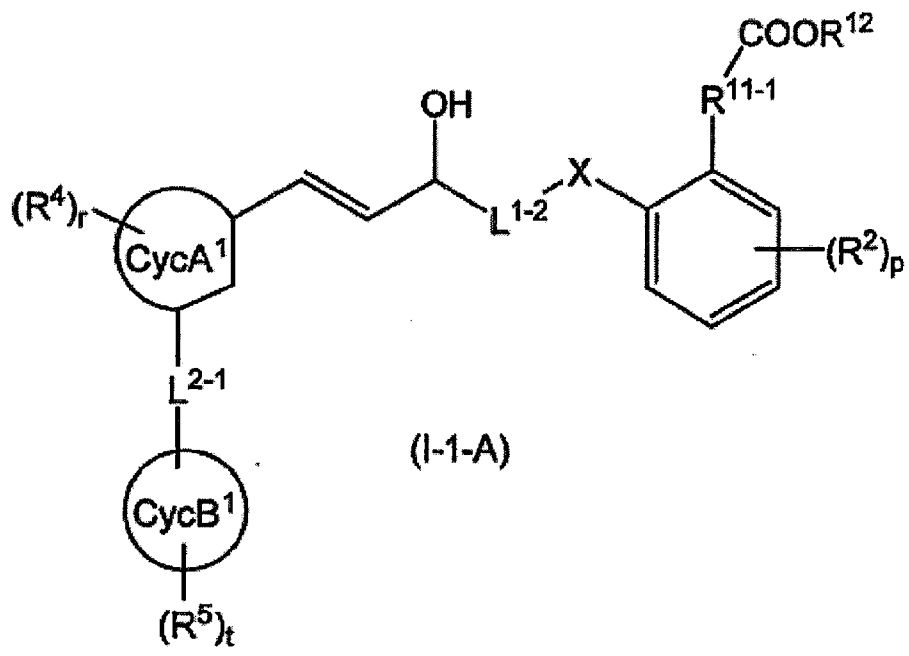
【0130】



【0131】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]。

在本發明中，通式(I-1)較佳為通式(I-1-A)：

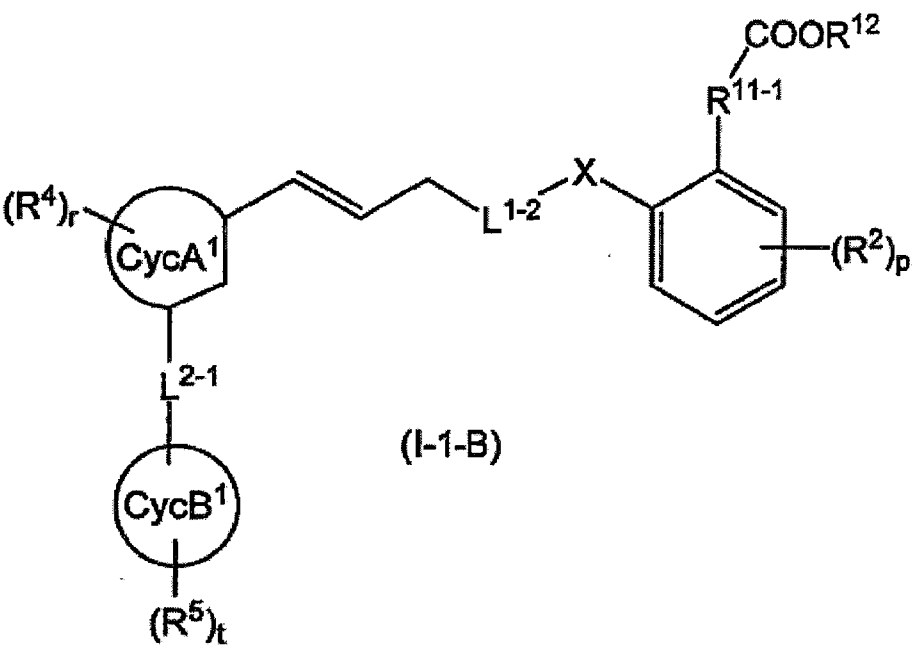
【0132】



【0133】 [式中， L^{1-2} 表示直鏈 C2~3 伸烷基，其他記號表示與前述相同的意義]、

通式(I-1-B)：

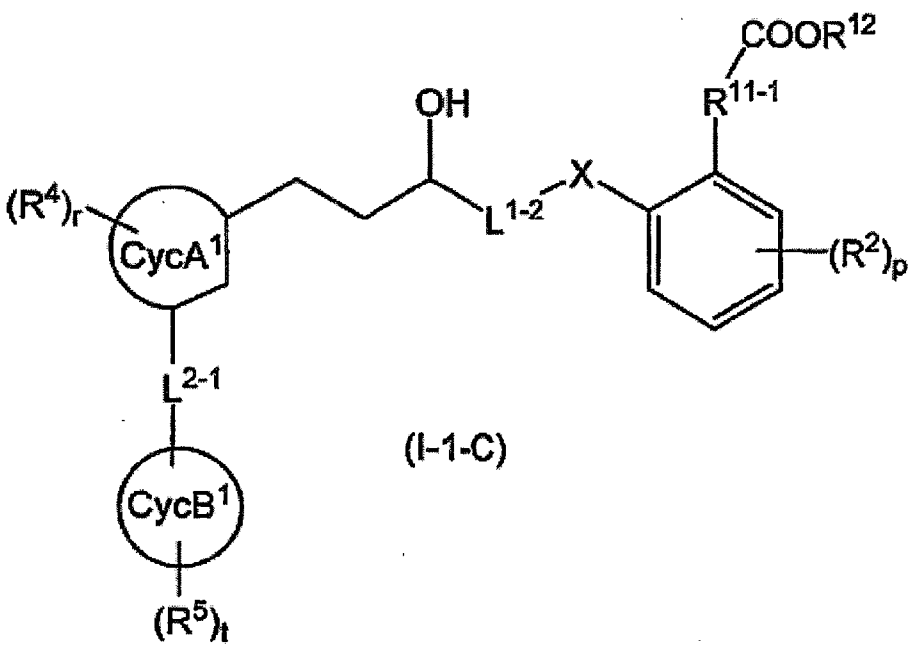
【0134】



【0135】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]、

通式(I-1-C)：

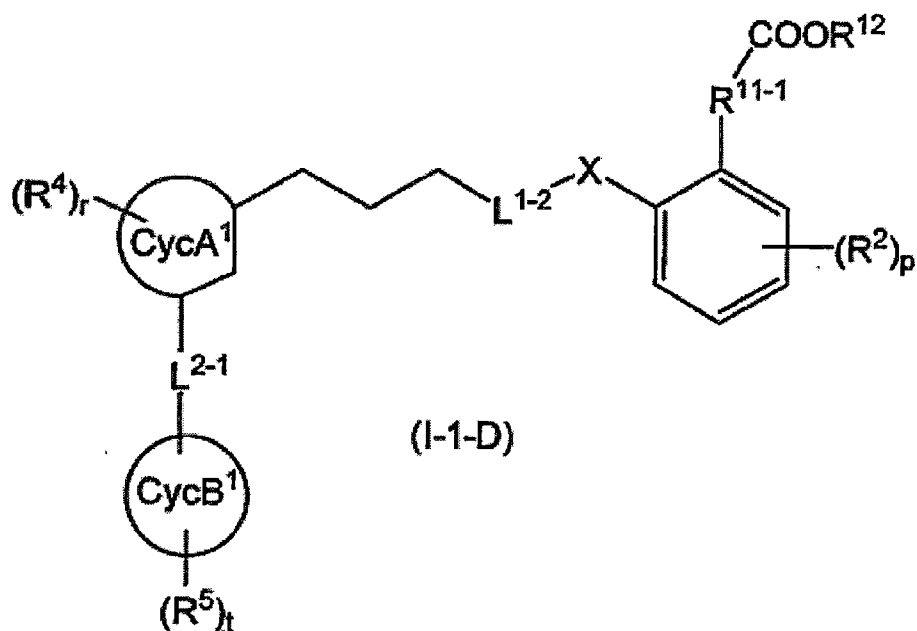
【0136】



【0137】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]、或

通式(I-1-D)：

【0138】



【0139】 [式中，所有記號表示與前述相同的意義]。

【0140】 通式(I-1-A)、(I-1-B)、(I-1-C)或(I-1-D)所示之化合物或其鹽之某一態樣可列舉如下之化合物或其鹽：

- (1) X 為氧原子者；
- (2) CycA¹ 為苯、環己烷、吡啶、噻唑、異吲哚啉或四氫喹啉者；
- (3) CycB¹ 為環戊烷、苯、環己烷、噻吩、吡啶或苯并呋喃者；
- (4) X、CycA¹ 及 CycB¹ 以外之記號為前述基(例如視為「較佳」、「更佳」或「再佳」之基)者；
- (5) 上述(1)~(4)所記載之定義中之二者以上之組合者。

【0141】 [異構物]

在本發明中，在沒有特別指明之前提下，對熟習該項技術者而言，顯而易見地，記號

【0142】



【0143】 係表示鍵結至紙面的另一面側(即 α 配置)，

【0144】



【0145】 係表示鍵結至紙面的前面側(即 β 配置)，

【0146】



【0147】 係表示其為 α 配置與 β 配置之任意比率的混合物。

【0148】 在本發明中，在沒有特別指示之前提下，異構物係包括此全部。例如，烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、伸烷基、伸烯基、伸炔基、亞烷基、亞烯基係包含直鏈者及分枝鏈者。再者，本發明亦皆包含：雙鍵、環、縮合環中之異構物(E 體、Z 體、順式體、反式體)，因不對稱碳的存在等所造成之異構物(R 體、S 體、 α 配置、 β 配置、鏡像異構物、非鏡像異構物)，具有旋光性之光學活性體(D 體、L 體、d 體、l 體)，由層析分離所得之極性體(高極性體、低極性體)，平衡化合物，旋轉異構物，此等之任意比例的混合物，消旋混合物。

【0149】 此外，本發明中之光學活性化合物不僅是 100% 純者，亦可包含未達 50% 的其他光學異構物。

【0150】 在本發明中，關於本發明化合物之記載係皆包括通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化體、其溶媒合物、或其共結晶，或者是通式(I)所示之化合物之鹽之 N-氧化體、其溶媒合物、或其共結晶。

【0151】 通式(I)所示之化合物係以公知的方法轉換成相應的鹽。鹽較佳為水溶性者。此外，鹽較佳為藥學上可容許之鹽。該種鹽可列舉鹼金屬(鋰、鉀、鈉等)之鹽、鹼土金屬(鈣、鎂等)之鹽、其他金屬(銀、鋅等)之鹽、銨鹽、藥學上可容許之有機胺(四甲基銨、膽鹼、三乙基胺、甲基胺、二甲基胺、乙基胺、二乙基胺、環戊基胺、苄基胺、苄乙基胺、第三丁基胺、乙二胺、哌啶、哌啶、單乙醇胺、二乙醇胺、參(羥基甲基)胺基甲烷、N-苄基-2-苄乙基胺、二甲基胺乙醇(deanol)、2-(二乙基胺基)乙醇、1-(2-羥基乙基)吡咯啉、離胺酸、精胺酸、N-甲基-D-還原葡萄糖胺等)之鹽、酸加成物鹽(無機酸鹽(鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽等)、有機酸鹽(醋酸鹽、三氟醋酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、安息香酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、萘二磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽等)等)等。

【0152】 通式(I)所示之化合物或其藥學上可容許之鹽，能以未發生溶媒合化之形態存在，亦能以與水、乙醇等藥學上可容許之溶媒發生溶媒合化之形態存在。溶媒合物較佳為低毒性且水溶性者，更佳為水合物。通式(I)所示之化合物及其鹽能以公知的方法轉換成溶媒合物。

【0153】 所謂通式(I)所示之化合物之 N-氧化體，係表示通式(I)所示之化合物之氮原子經氧化者。此外，通式(I)所示之化合物之 N-氧化體亦可進一步成為上述鹼(土)金屬鹽、銨鹽、有機胺鹽、酸加成物鹽。

【0154】 通式(I)所示之化合物或其藥學上可容許之鹽，亦能以與適切的共結晶形成劑形成共結晶之形態存在。共結晶較佳為與藥學上可容許

之共結晶形成劑所形成之藥學上可容許者。就共結晶而言，典型上係定義為由 2 種以上的不同的分子間相互作用所形成之結晶。此外，共結晶亦可為中性分子與鹽之複合體。共結晶可藉由公知的方法而調製，例如藉由熔解結晶化、或藉由來自溶媒之再結晶、或藉由將成分一起加以物理性粉碎，而予以調製。適當的共結晶形成劑可列舉有機酸(蘋果酸、琥珀酸、己二酸、葡萄糖酸、酒石酸、安息香酸、4-羥基安息香酸、3-羥基安息香酸、菸鹼酸、異菸鹼酸等)、有機胺(咪唑、二乙醇胺、三乙醇胺、參(羥基甲基)胺基甲烷、N-苄基-苯乙基胺、二甲基胺乙醇、2-(二乙基胺基)乙醇、1-(2-羥基乙基)吡咯啉、4-(2-羥基乙基)嗎啉、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、甘胺酸、組胺酸、脯胺酸等)、其他有機化合物(咖啡因、糖精等)等。

【0155】 通式(I)所示之化合物之前藥，係指在生體內藉由酵素或胃酸等所引發之反應而轉換成通式(I)所示化合物之化合物。通式(I)所示之化合物之前藥，例如在通式(I)所示之化合物具有胺基之情況下，可列舉該胺基經醯基化、烷基化、磷酸化而得之化合物(例如通式(I)所示之化合物之胺基經二十醯基化、丙胺醯基化、戊基胺基羧基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羧基化、四氫呋喃基化、吡咯啉甲基化、三甲基乙醯基氧基甲基化、乙醯基氧基甲基化、第三丁基化而得之化合物等)；在通式(I)所示之化合物具有羥基之情況下，可列舉該羥基經醯基化、烷基化、磷酸化、硼酸化而得之化合物(例如通式(I)所示之化合物之羥基經乙醯基化、棕櫚醯基化、丙醯基化、三甲基乙醯基化、琥珀醯基化、富馬醯基化、丙胺醯基化、二甲基胺基甲基羧基化而得之化合物等)；在通式(I)所示之化合物具有羧基之情況下，可列舉該羧基經酯化、醯胺化而得之化合物(例如通

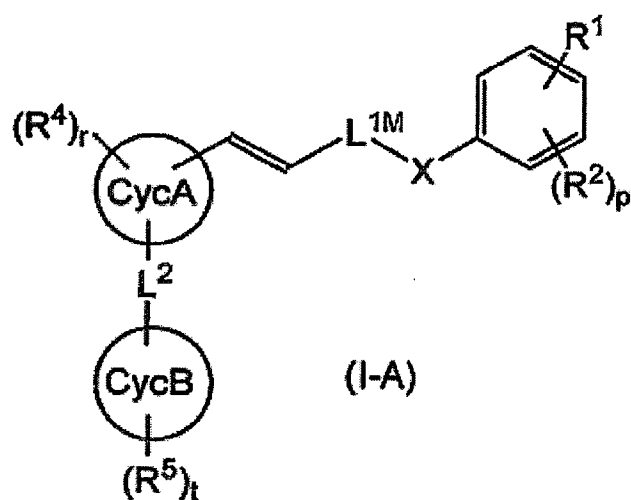
式(I)所示之化合物之羧基經乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、三甲基乙醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己基氧基羰基乙基酯化、甲基醯胺化而得之化合物等)等。此等化合物可藉由本身公知的方法予以製造。此外，通式(I)所示之化合物之前藥亦可為溶媒合物。此外，通式(I)所示之化合物之前藥亦可為在如廣川書店 1990 年刊「醫藥品的開發」第 7 卷「分子設計」163-198 頁所記載之生理條件下轉變成通式(I)所示化合物者。再者，通式(I)所示之化合物亦可經同位素(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等)等所標識。

【0156】 [本發明化合物之製造方法]

本發明化合物可藉由將公知的方法(例如 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)所記載之方法)或實施例所示之方法等加以適宜改良並組合使用而予以製造。

【0157】 通式(I)所示之化合物中，通式(I-A)所示之化合物可藉由以下之反應步驟式 1 所示之方法予以製造：

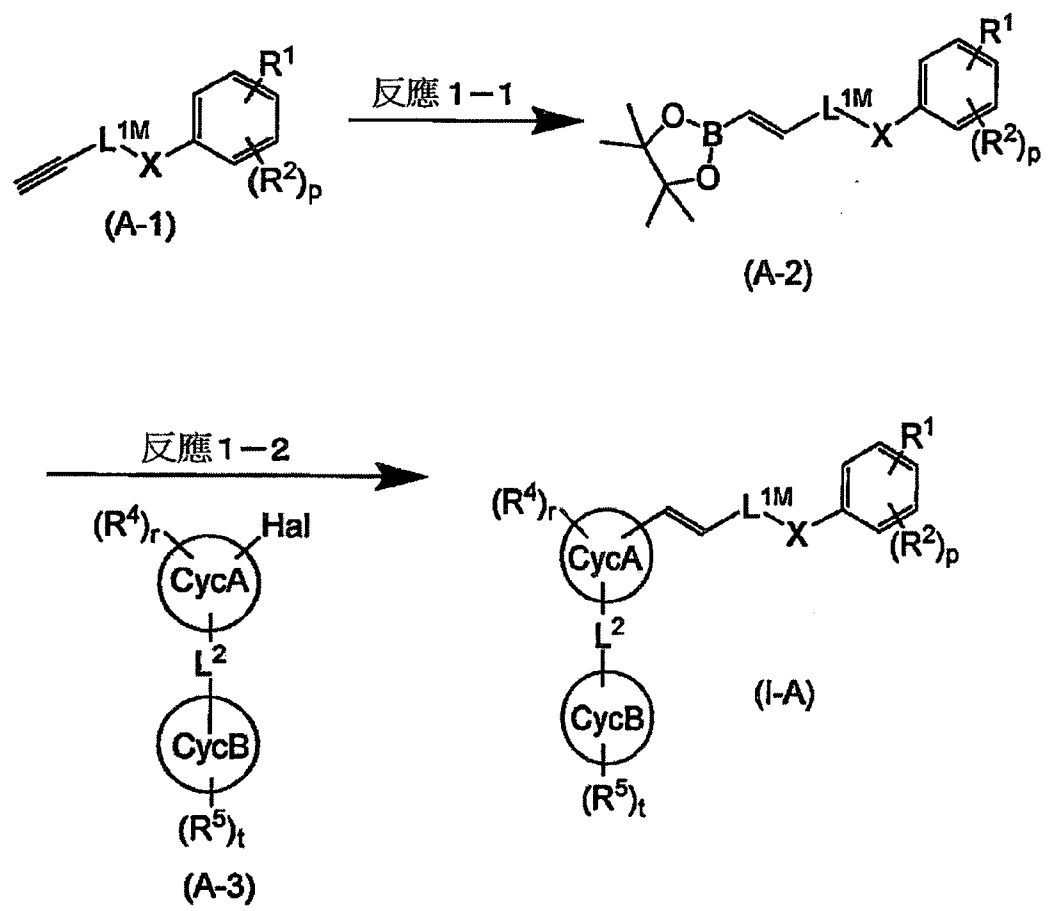
【0158】



【0159】 (式中， L^{1M} 表示(1)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸烷基、(2)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸烯基、(3)可經 1~4 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C2~6 伸炔基、或(4)(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)-O-(可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C1~3 伸烷基)，其他記號表示與前述相同的意義)

【0160】

反應步驟式 1



【0161】 (式中，Hal 表示鹵素原子，其他記號表示與前述相同的意義)。

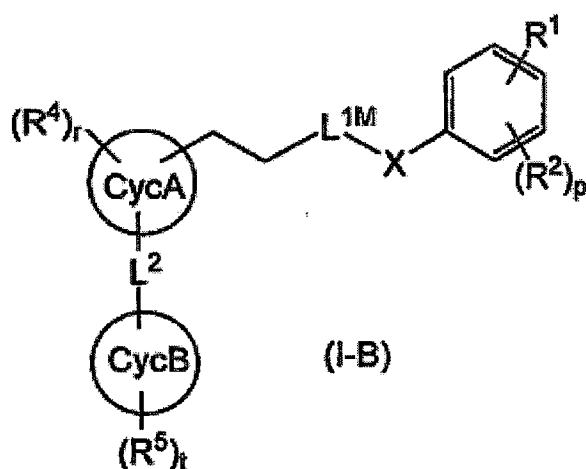
【0162】 反應步驟式 1 中，反應 1-1 可藉由使用通式(A-1)所示之化合物及 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷進行親核加成反應而施行。此親核加成反應係屬公知，例如在有機溶媒(己烷、庚烷、辛烷、苯、甲苯、四氫呋喃(以下略記為 THF)、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙基醚或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中或無溶媒條件下，於 0~120℃的溫度施行。此外，在促進反應之目的下，亦可在觸媒的存在下施行。該觸媒可列舉例

如甲酸、醋酸、安息香酸、4-二甲基胺基安息香酸、施瓦茨試劑(Schwartz's reagent)(CAS 註冊編號：37342-97-5)等。

【0163】反應步驟式 1 中，反應 1-2 可藉由使用通式(A-2)所示之化合物及通式(A-3)所示之化合物進行鈴木偶合反應而施行。此鈴木偶合反應係屬公知，例如可在有機溶媒(甲苯、苯、N,N-二甲基甲醯胺(以下略記為DMF)、THF、甲醇、乙醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮、二噁烷、二甲基乙醯胺等)、或水、或者是該等中之 2 者以上之混合溶媒等中，在鈀觸媒(肆(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯雙(三苯基膦)鈀($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$)、醋酸鈀($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、雙(三-第三丁基膦)鈀(0)($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$)等)的存在下，在鹼(氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙基胺、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、碳酸銨、磷酸三鉀、氟化鈹、氫氧化鋇、氟化四丁基銨等)的存在下，於室溫～120°C 施行。

【0164】再者，可藉由使用通式(I-A)所示之化合物進行還原反應而製造通式(I-B)所示之化合物：

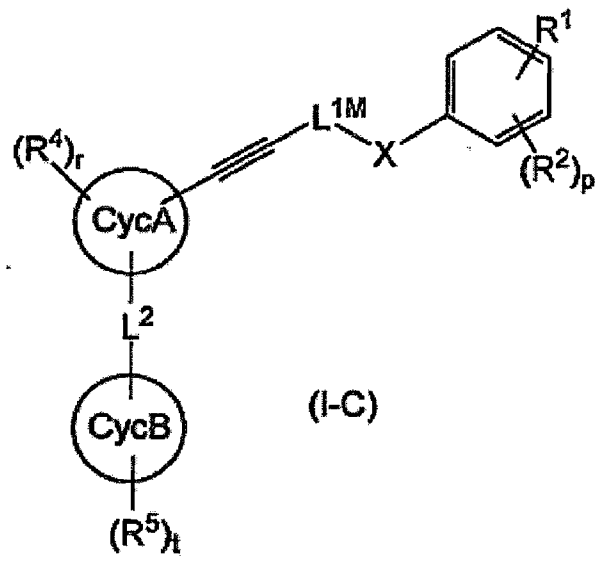
【0165】



【0166】 式中，所有記號表示與前述相同的意義。此還原反應係屬公知，可藉由以下之方法施行。可列舉例如(1)使用金屬之還原反應、(2)二醯亞胺還原反應等。(1)使用金屬之還原反應係例如在有機溶媒(例如 THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙基醚、甲醇、乙醇、苯、甲苯、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、DMF、醋酸乙酯、醋酸、水或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中，在氫化觸媒(鈀-碳、鈀黑、鈀、氫氧化鈀、二氧化鈀、鈀-碳、鎳、雷氏鎳、氯化鈦等)的存在下，在酸(鹽酸、硫酸、次氯酸、硼酸、四氟硼酸、醋酸、對甲苯磺酸、草酸、三氟醋酸(以下略記為 TFA)、甲酸等)的存在下或不存在下，於常壓或加壓下之氫環境下，於 0~200℃ 施行。(2)二醯亞胺還原反應係例如可在有機溶媒(甲苯、苯、DMF、THF、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮、二噁烷、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中，在胼化合物(胼、胼一水合物、甲苯磺醯胼等)及鹼(氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈉等)的存在下或不存在下，於 0~120℃ 施行。

【0167】 通式(I)所示之化合物中，通式(I-C)所示之化合物可藉由以下之反應步驟式 2 所示之方法予以製造：

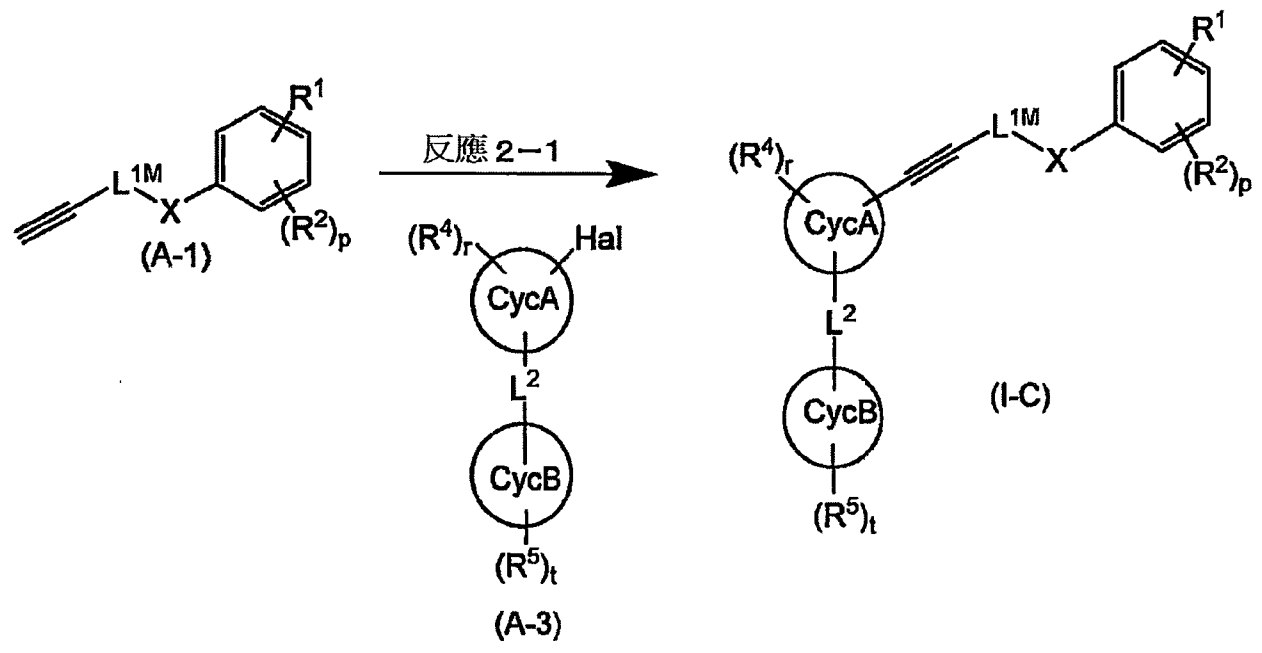
【0168】



【0169】 (式中之記號表示與前述相同的意義)

【0170】

反應步驟式 2



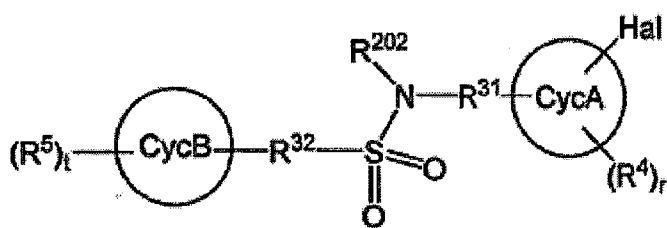
【0171】 (式中，所有記號表示與前述相同的意義)。

【0172】 反應步驟式 2 中，反應 2-1 可藉由將通式(A-1)所示之化合物及通式(A-3)所示之化合物進行菌頭反應而施行。此菌頭反應係屬公知，藉由例如在有機溶媒(醋酸乙酯、醋酸異丙酯、苯、甲苯、二甲苯、庚烷、

環己烷、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、2-丙醇、聚乙二醇、二甲基亞砜、DMF、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈)、或水、或者是該等中之 2 者以上之混合溶媒等中，或無溶媒條件下，在鹼(二乙基胺、三乙基胺、丙基胺、二異丙基胺、二異丙基乙基胺、二丁基胺、三丁基胺、吡咯啉、哌啉、N-甲基哌啉、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、吡啶、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀、氟化鉀等)存在下，在觸媒(鈀觸媒(肆(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯雙(三苯基膦)鈀($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$)、醋酸鈀($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、雙(三-第三丁基膦)鈀(0)($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$)等)或該等與銅觸媒(碘化銅(I)等)之混合物等)存在下，在相間移動觸媒(例如氯化四丁基銨、溴化四丁基銨、碘化四丁基銨、醋酸四丁基銨等)的存在下或不存在下，於室溫 $\sim 120^\circ\text{C}$ 進行反應而施行。

【0173】 反應步驟式 1 及 2 中之通式(A-3)所示之化合物中，通式(A-3-1)所示之化合物可藉由以下之反應步驟式 3 所示之方法予以製造：

【0174】

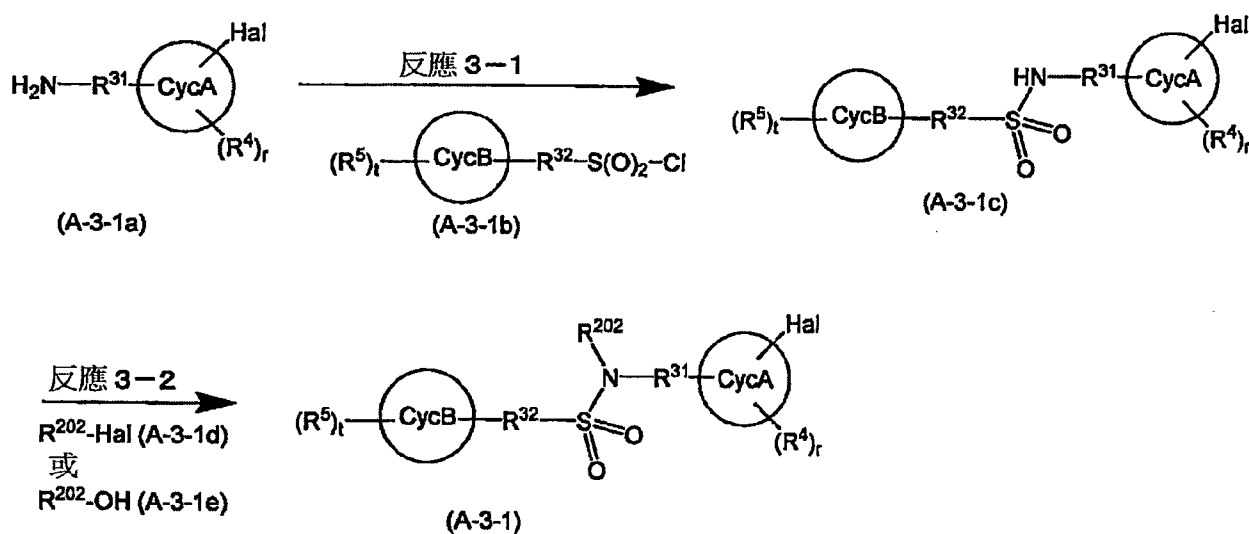


(A-3-1)

【0175】 (式中，所有記號表示與前述相同的意義)

【0176】

反應步驟式 3



【0177】 (式中，所有記號表示與前述相同的意義)。

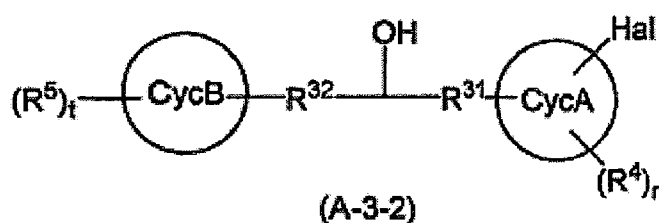
【0178】 反應步驟式 3 中，反應 3-1 可藉由將通式(A-3-1a)所示之化合物及通式(A-3-1b)所示之化合物進行磺醯胺化反應而施行。此磺醯胺化反應係屬公知，藉由例如在有機溶媒(醋酸乙酯、醋酸異丙酯、苯、甲苯、二甲苯、庚烷、環己烷、THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、2-丙醇、二甲基亞砷、DMF、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中或無溶媒條件下，在鹼(二異丙基乙基胺、吡啶、三乙基胺、二甲基苯胺、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀等)的存在下或不存在下，在觸媒(4-二甲基胺基吡啶等)的存在下或不存在下，於 0~120℃ 進行反應而施行。

【0179】 反應步驟式 3 中，反應 3-2 可藉由將通式(A-3-1c)所示之化合物及通式(A-3-1d)所示之化合物進行烷基化反應，或藉由將通式(A-3-1c)所示之化合物及通式(A-3-1e)所示之化合物進行光延反應，而施行之。此烷基化反應係屬公知，藉由例如在有機溶媒(DMF、二甲基亞砷、氯仿、

二氯甲烷、二乙基醚、THF、甲基第三丁基醚、乙腈、水或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中，在鹼(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鋇、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉、雙(三甲基矽基)胺化鋰、雙(三甲基矽基)胺化鉀、雙(三甲基矽基)胺化鈉等)的存在下，於 0~100℃ 進行反應而施行。此光延反應係屬公知，藉由例如在有機溶媒(二氯甲烷、二乙基醚、THF、乙腈、苯、甲苯等)中，在偶氮化合物(偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺)等)及膦化合物(三苯基膦、三丁基膦、三甲基膦、聚合物支撐三苯基膦等)的存在下，於 0~80℃ 進行反應而施行。

【0180】 反應步驟式 1 及 2 中之通式(A-3)所示之化合物中，通式(A-3-2)所示之化合物可藉由以下之反應步驟式 4 所示之方法予以製造：

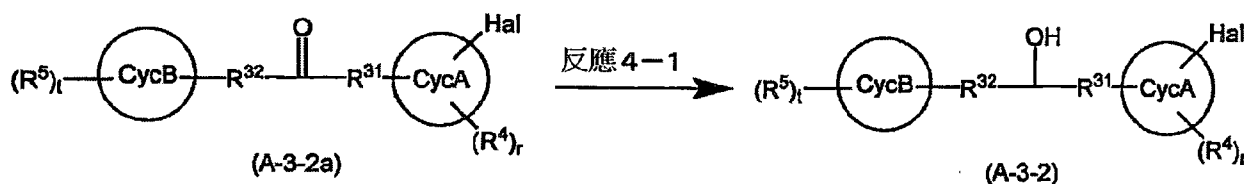
【0181】



【0182】 (式中，所有記號表示與前述相同的意義)

【0183】

反應步驟式 4



【0184】 (式中，所有記號表示與前述相同的意義)。

【0185】 反應步驟式 4 中，反應 4-1 係藉由將通式(A-3-2a)所示之化合物在有機溶媒(例如 THF、二甲氧基乙烷、甲苯、二氯甲烷、二乙基醚、二噁烷、甲醇等)中，在氯化銻的存在下或不存在下，使用還原劑(例如硼氫化鈉、硼氫化鋅等)，於-20~50℃進行反應而施行。此外，在僅選擇性地製造其中一種立體異構物之情況下，係使用不對稱還原劑(例如氯二異松莖烯基硼烷等)、或不對稱輔助劑與還原劑之組合((R)-2-甲基-CBS-氧雜氮雜硼雜環戊烷與氫化硼/THF 錯合物或硼烷二甲基硫醚錯合物、(S)-(-)-聯萘酚與氫化鋁鋰等)，於-100~50℃的溫度施行。

【0186】 在反應步驟式 1、反應步驟式 2、反應步驟式 3 或反應步驟式 4 中，若在各通式所示之化合物中存在保護基之情況下，可視需要施行脫保護反應。此保護基的脫保護反應係屬公知，可藉由以下之方法施行。可列舉例如(1)藉由鹼水解所引發之脫保護反應、(2)在酸性條件下之脫保護反應、(3)藉由氫解所引發之脫保護反應、(4)矽基(silyl)的脫保護反應、(5)使用金屬之脫保護反應、(6)使用金屬錯合物之脫保護反應等。

【0187】 若具體地說明此等方法，則如下述：

(1) 藉由鹼水解所引發之脫保護反應，係例如在有機溶媒(例如甲醇、THF、二噁烷等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(例如氫氧化鋇、氫氧化鈣等)或碳酸鹽(例如碳酸鈉、碳酸鉀等)或其水溶液或者此等之混合物，於 0~40℃ 施行。

(2) 在酸條件下之脫保護反應，係例如在有機溶媒(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、醋酸乙酯、甲醇、異丙醇、THF、苯甲醚等)中，在有機酸(例如醋酸、三氟醋酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)或者此等之混合物(例如溴化氫／醋酸等)中，在 2,2,2-三氟乙醇的存在下或不存在下，於 0~100℃ 施行。

(3) 藉由氫解所引發之脫保護反應，係例如在溶媒(例如醚系(例如 THF、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙基醚等)、醇系(例如甲醇、乙醇等)、苯系(例如苯、甲苯等)、酮系(例如丙酮、甲基乙基酮等)、腈系(例如乙腈等)、醯胺系(例如 DMF 等)、水、醋酸乙酯、醋酸或該等中之 2 者以上之混合溶媒等)中，在觸媒(例如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀-碳、氧化鉑、雷氏鎳等)的存在下，於常壓或加壓下之氫環境下或在甲酸銨存在下，於 0~200℃ 施行。

(4) 矽基的脫保護反應，係例如在可與水摻混之有機溶媒(例如 THF、乙腈等)中，使用氟化四丁基銨，於 0~40℃ 施行。此外，例如在有機酸(例如醋酸、三氟醋酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等)或無機酸(例如鹽酸、硫酸等)或者此等之混合物(例如溴化氫／醋酸等)中，於 -10~100℃ 施行。

(5) 使用金屬之脫保護反應，係例如在酸性溶媒(例如醋酸、pH4.2~7.2的緩衝液或該等溶液與 THF 等有機溶媒之混合液)中，在粉末鋅的存在下，若有必要則在施加超音波之同時，於 0~40℃ 施行。

(6) 使用金屬錯合物之脫保護反應，係例如在有機溶媒(例如二氯甲烷、DMF、THF、醋酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇等)、水或該等之混合溶媒中，在捕集試劑(例如氫化三丁基錫、三乙基矽烷、雙甲酮(dimedone)、嗎啉、二乙基胺、吡咯啉等)、有機酸(例如醋酸、甲酸、2-乙基己酸等)及／或有機酸鹽(例如 2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)的存在下，在膦系試劑(例如三苯基膦等)的存在下或不存在下，使用金屬錯合物(例如肆三苯基膦鈮(0)、二氯化雙(三苯基膦)鈮(II)、醋酸鈮(II)、氯化參(三苯基膦)銻(I)等)，於 0~40℃ 施行。

【0188】再者，除了上述以外，亦可藉由例如 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 所記載之方法施行脫保護反應。

【0189】羥基之保護基可列舉例如甲基、三苯甲基(trityl)、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-四氫吡喃基(THP)、三甲基矽基(trimethylsilyl, 即 TMS)、三乙基矽基(TES)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、乙醯基(Ac)、三甲基乙醯基、苄醯基、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

【0190】胺基之保護基可列舉例如苄基氧基羰基、第三丁氧基羰基、烯丙基氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙醯

基、9-苄基甲氧基羰基、苄基(Bn)、對甲氧基苄基、苄基氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)等。

【0191】 關於羥基、胺基之保護基，除了上述以外，只要是可輕易地且選擇性地脫離之基，即無特別限制。例如使用 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 所記載者。

【0192】 在本說明書中之各反應中，作為起始原料而使用之化合物，例如通式(A-1)、(A-3)、(A-3-1a)、(A-3-1b)所示之化合物係屬公知、或者可藉由公知的方法輕易地製造。

【0193】 在本說明書中之各反應中，對發明所屬技術領域中具有通常知識者而言，顯而易見地，伴隨加熱之反應係可使用水浴、油浴、砂浴或微波來施行。

【0194】 在本說明書中之各反應中，亦可適宜地使用擔持於高分子聚合物(例如聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)而成之固相擔持試劑。

【0195】 在本說明書中之各反應中，反應生成物可藉由通常的純化手段來純化，例如可藉由在常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠或矽酸鎂之高效液相層析、薄層層析、離子交換樹脂、清除樹脂(scavenger resin)或管柱層析或者洗淨、再結晶等方法予以純化。純化可在每個反應中皆施行，亦可在數個反應終了後再施行。

【0196】 [毒性]

本發明化合物的毒性係充分地低，可安全地使用於作為醫藥品。

【0197】 [對醫藥品的應用]

本發明化合物具有神經保護及／或修復作用。

本發明化合物係在一實施形態中，具有持續性優異的神經保護及／或修復作用。

因此，本發明化合物係有用於治療例如伴隨神經障礙之疾病。

【0198】 在本發明中，神經保護及／或修復作用之某一態樣可列舉經由神經膠質細胞(例如小神經膠質細胞、星狀細胞、寡樹突細胞、室管膜細胞、許旺氏細胞、衛星細胞等)而進行之神經保護及／或修復作用。經由神經膠質細胞而進行之神經保護及／或修復作用之某一態樣可列舉許旺氏細胞的髓鞘化促進作用。

【0199】 在本發明中，神經障礙係包含末梢神經障礙、中樞神經障礙。伴隨末梢神經障礙之疾病可列舉例如：糖尿病性神經障礙，尿毒症所伴隨之代謝性末梢神經障礙，維生素 B 缺乏所伴隨之末梢神經障礙，白喉、肉毒桿菌食物中毒、疱疹病毒(帶狀疱疹)等感染症所伴隨之末梢神經障礙，抗痙攣藥的苯妥英(Phenytoin)、抗菌藥(氯黴素、硝基呋喃妥因(Nitrofurantoin)、磺醯胺系藥劑等)、化學療法藥(紫杉烷系：太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)等，鉑製劑：奧沙利鉑(Oxaliplatin)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、噻達鉑(Nedaplatin)等，長春花生物鹼系：長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)等)、鎮靜藥(巴比妥(Barbital)、環己巴比妥(Hexobarbital)等)的投予所伴隨之藥劑性末梢神經障礙，慢性炎症性脫髓性多發神經炎，格林-巴利症候群，絞扼性神經障礙(例如腕隧道症候群、胸廓出口症候群、肘隧道症候群、梨狀肌症候群、跗骨隧道症候群、腓骨神經絞扼障礙等)，多灶性運動神經病

變等免疫性末梢神經障礙，結節性動脈周圍炎、過敏性血管炎、全身性紅斑性狼瘡等過敏疾病所伴隨之末梢神經障礙，鉛、水銀、砷、鉍等重金屬、稀釋劑(thinner)等有機溶媒、有機磷系殺蟲劑、磷酸三鄰甲苯酯(TOCP)等毒性物質、酒精的攝取所伴隨之中毒性末梢神經障礙，癌壓迫神經所引發之末梢神經障礙，遺傳性疾病(例如甲狀腺機能低下症、腎衰竭、恰克-馬利-杜斯氏症、雷夫蘇姆氏症(Refsum's disease)、紫質症、法布瑞氏症(Fabry's disease)、遺傳性壓癱神經病變等)所伴隨之末梢神經障礙等。

【0200】伴隨中樞神經障礙之疾病可列舉例如：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、路易氏體型失智症、額顳葉退化症、進行性核上性麻痺、大腦皮質基底核退化症、亨丁頓氏症(Huntington's Disease)、肌張力不全症、普利昂病(prion disease)、多系統萎縮症、脊髓小腦退化症、肌萎縮性側索硬化症、原發性側索硬化症、脊髓延髓性肌萎縮症、脊髓性肌萎縮症、痙攣性截癱、脊髓空洞症、多發性硬化症、視神經脊髓炎、同心圓硬化症、急性散在性腦脊髓炎、炎症性瀰漫性硬化症、亞急性硬化症全腦炎、進行性多灶性白質腦症等感染性神經障礙、低氧腦症、橋腦中心髓鞘破壞症等中毒／代謝性神經障礙、賓斯溫葛氏症(Binswanger's disease)等血管性神經障礙等。

【0201】在本發明中，末梢神經障礙的預防及／或治療之某一態樣可列舉末梢神經障礙性疼痛的預防及／或治療。

【0202】本發明化合物與其他藥物之併用藥，能以在一個製劑中摻合兩種成分而得之摻合劑的形態進行投予，此外，亦可採取製成個別的製劑來進行投予之形態。在前述製成個別的製劑來進行投予之情況下，係包含

同時投予及有時間差之投予。此外，有時間差之投予係可先投予本發明化合物後再投予其他藥物，亦可先投予其他藥物後再投予本發明化合物。各個投予方法可相同亦可不同。

【0203】藉由上述併用藥而發揮預防及／或治療效果之疾病並無特別限定，只要是補足及／或增強本發明化合物之預防及／或治療效果之疾病即可。

【0204】用於補足及／或增強本發明化合物對伴隨神經障礙之疾病之預防及／或治療效果之其他藥物，可列舉例如醛糖還原酵素抑制藥、維生素劑、腦保護藥。醛糖還原酵素抑制藥可列舉依帕司他(Epalrestat)。維生素劑可列舉甲鈷胺(Mecobalamin)等。腦保護藥可列舉依達拉奉(Edaravone)。

【0205】此外，關於與本發明化合物進行組合之併用藥，不僅是包含到目前為止所發現者，亦包含今後所發現者。

【0206】本發明化合物通常係全身或局部地以經口或非經口的形式進行投予。經口劑可列舉例如內服用液劑(例如酏劑、糖漿劑、藥劑上可容許之水劑、懸浮劑、乳劑)、內服用固形劑(例如錠劑(包含舌下錠、口腔內崩解錠)、丸劑、膠囊劑(包含硬膠囊、軟膠囊、明膠膠囊、微膠囊)、散劑、顆粒劑、口含錠劑(troche))等。非經口劑可列舉例如液劑(例如注射劑(玻璃體內注射劑、皮下注射劑、靜脈內注射劑、肌肉內注射劑、腹腔內注射劑、點滴劑等)、點眼劑(例如水性點眼劑(水性點眼液、水性懸浮點眼液、黏性點眼液、可溶化點眼液等)、非水性點眼劑(非水性點眼液、非水性懸浮點眼液等))等)、外用劑(例如軟膏(眼軟膏等))、點耳劑等。此等製劑亦可為速釋

性製劑、緩釋性製劑等釋放控制劑。此等製劑可藉由公知的方法，例如日本藥典所記載之方法等予以製造。

【0207】 作為經口劑之內服用液劑，係藉由例如將有效成分溶解、懸浮或乳化於一般所使用之稀釋劑(例如純化水、乙醇或該等之混液等)中而予以製造。再者，此液劑亦可含有潤濕劑、懸浮化劑、乳化劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、保存劑、緩衝劑等。

【0208】 作為經口劑之內服用固形劑，係例如將有效成分與賦形劑(例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等)、黏合劑(例如羥基丙基纖維素、聚乙烷基吡咯啉酮、偏矽酸鋁酸鎂等)、崩解劑(例如纖維素甘醇酸鈣等)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂等)、安定劑、溶解輔助劑(麩胺酸、天冬胺酸等)等進行混合，依照常法予以製劑化。此外，亦可依需要以包衣劑(例如白糖、明膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素酞酸酯等)進行被覆，或者以 2 層以上的層進行被覆。

【0209】 作為非經口劑之外用劑，係藉由公知的方法或通常所使用之配方予以製造。例如，軟膏劑係使有效成分研和或熔融於基劑中而予以製造。軟膏基劑係選自公知或通常所使用者。例如，將選自下列者予以單獨或混合 2 種以上使用：高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(例如己二酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)、蠟類(例如蜂蠟、鯨蠟、地蠟等)、界面活性劑(例如聚氧伸乙基烷基醚磷酸酯等)、高級醇(例如鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇等)、矽油(例如二甲基聚矽氧烷等)、烴類(例如親水凡士林、白色凡士林、純化羊毛脂、流動石蠟等)、二醇類(例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚乙二醇

(macrogol)等)、植物油(例如蓖麻油、橄欖油、芝麻油、松節油等)、動物油(例如貂油、卵黃油、角鯊烷、角鯊烯等)、水、吸收促進劑、斑疹防止劑。再者，亦可包含保濕劑、保存劑、安定化劑、抗氧化劑、著香劑等。

【0210】 作為非經口劑之注射劑係包括溶液、懸浮液、乳濁液及在使用時溶解或懸浮於溶劑中來使用之固形的注射劑。注射劑係例如使有效成分溶解、懸浮或乳化於溶劑中而使用。溶劑係使用例如注射用蒸餾水，生理食鹽水，植物油，如丙二醇、聚乙二醇、乙醇等醇類等，以及該等之組合。再者，此注射劑亦可包含安定劑、溶解輔助劑(例如麩胺酸、天冬胺酸、聚山梨糖醇酯 80(註冊商標)等)、懸浮化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑、保存劑等。此等係在最終步驟中藉由滅菌或無菌操作法予以製造。此外，亦可製造無菌的固形劑(例如凍結乾燥品)，並在其使用前溶解於無菌化或無菌的注射用蒸餾水或其他溶劑中而使用。

【0211】 在依上述目的使用本發明化合物或本發明化合物與其他藥劑之併用劑時，通常係全身或局部地以經口或非經口的形式進行投予。投予量係依年齡、體重、症狀、治療效果、投予方法、處理時間等而有所不同，通常以成人每一人每一次 1ng 至 1000mg 的範圍一日一次至數次經口投予，或以成人每一人每一次 0.1ng 至 10mg 的範圍一日一次至數次非經口投予，或以一日 1 小時至 24 小時的範圍於靜脈內持續投予。當然，如前述，因投予量係依各種條件而變動，故亦會有以少於上述投予量之量即充分之情形，此外，亦會有必須超越範圍來進行投予之情形。

〔實施例〕

【0212】 以下，藉由實施例來詳述本發明，但本發明不受此等所限定。

【0213】藉由層析所分離之處及 TLC 所示之括弧內之溶媒係表示所使用之溶出溶媒或展開溶媒，比例係表示體積比。

將以下之實施例中之 LC/MS 分析所使用之條件示於下述。管柱：YMC Triart C18，2.0mm×30mm，1.9μm；流量：1.0mL/min；溫度：30℃；移動相 A：0.1%TFA 水溶液；移動相 B：0.1%TFA 乙腈溶液：梯度(記載移動相 A：移動相 B 之比率)：0～0.10 分鐘(95：5)，0.10～1.20 分鐘(從 95：5 至 5：95)，1.20 分鐘～1.50 分鐘(5：95)。

NMR 之處所示之括號內係表示測定所使用之溶媒。

本說明書中所使用之化合物名，一般係使用按照 IUPAC 的規則來命名之電腦程式(Advanced Chemistry Development 公司之 ACD/Name(註冊商標))或按照 IUPAC 命名法而命名者。

【0214】實施例 1：3-(2-羥基苯基)丙酸異丙酯

在 3,4-二氫香豆素(50.0g)的異丙醇(500mL)溶液中，加入硫酸(0.26mL)，將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮，將所獲得之殘渣以醋酸乙酯稀釋。以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(73.2g)。

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.20, 2.66-2.70, 2.87-2.91, 4.95-5.08, 6.86-6.91, 7.06-7.15, 7.35。

【0215】實施例 2：3-(2-(2-(1,3-二氧雜環己-2-基)乙氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 1 所製造之化合物(2.00g)及 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷(2.43g)的 DMF(4mL)溶液中，加入磷酸鉀(2.85g)，將反應混合物於 70℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物注入至 1M 鹽酸中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=95：5→4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(2.73g)。

TLC：Rf 0.57(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0216】 實施例 3：3-(2-(3-側氧基丙氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 2 所製造之化合物(500mg)及二甲基吡啶(0.40mL)的二氯甲烷(1.5mL)溶液冷卻至-15℃，加入三甲基矽基三氟甲烷磺酸酯(0.42mL)。將反應混合物於 0℃ 攪拌 2 小時。在反應溶液中加入冰(10g)，於 0℃ 攪拌 15 分鐘。加入水及醋酸乙酯，於 0℃ 攪拌 20 小時，將反應混合物注入至 1M 鹽酸及醋酸乙酯中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(443mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.20, 2.50-2.55, 2.93-2.96, 4.33, 4.98, 6.85-6.92, 7.14-7.19, 9.90。

【0217】 實施例 4：3-(2-((3-羥基-5-(三甲基矽基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

將三甲基矽基乙炔(5.0mL)的 THF(70mL)溶液冷卻至-70℃，加入正丁基鋰(1.6M 己烷溶液，20mL)，將反應混合物於-70℃ 攪拌 30 分鐘。滴加實施例 3 所製造之化合物(7.15g)的 THF(10mL)溶液，將反應混合物於 0℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物注入至飽和氯化銨水溶液中，以醋酸乙酯萃取。

將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=95：5→7：3)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.8g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.17, 1.19, 2.22-2.33, 2.56, 2.87-2.98, 4.09-4.23, 4.70, 3.60-4.93-5.03, 6.86-6.91, 7.14-7.18。

【0218】 實施例 5：3-(2-((3-羥基戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 4 所製造之化合物(6.89g)的 THF(38mL)溶液冷卻至 0°C，加入氟化四丁基銨(以下略記為 TBAF)(1.0M THF 溶液，7.3mL)。將反應混合物於 0°C 攪拌 10 分鐘。將反應混合物注入至 1M 鹽酸中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=95：5→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(5.06g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19, 2.20-2.26, 2.43, 2.50-2.59, 2.87-2.96, 4.08-4.26, 4.74, 4.99, 6.86-6.91, 7.14-7.21。

【0219】 實施例 6：(R)-3-(2-((3-羥基戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 5 所製造之化合物(1.2g)的庚烷(24mL)溶液中，加入醋酸乙烯酯(4mL)。加入 CHIRAZYME L-5 CA(商品名)(0.4g)，將反應混合物於 45°C 攪拌 9 小時。將反應混合物以矽藻土(Celite)(商品名)過濾後，將濾液減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=95：5→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(0.54g，>99%

ee)。將所獲得之化合物以高效液相層析(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IB(4.6mm×250mm)，移動相：己烷：2-丙醇=95：5，流速：1mL/min，波長：254nm，管柱溫度：40℃)進行分析之結果，保持時間為 10.6 分鐘。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19, 2.20-2.26, 2.41, 2.50-2.59, 2.90-2.96, 4.08-4.26, 4.74, 4.99, 6.86-6.91, 7.14-7.21。

【0220】 實施例 7: (R)-3-(2-((3-((三甲基矽基)氧基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 6 所製造之化合物(500mg)的 DMF(3.4mL)溶液冷卻至 0℃，加入氯三甲基矽烷(0.24mL)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=100：0→9：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(600mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.17, 1.21, 2.18, 2.43, 2.54-2.59, 2.90-2.95, 4.06-4.15, 4.67, 4.99, 6.83-6.89, 7.14-7.20。

【0221】 實施例 8: (R,E)-3-(2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3-((三甲基矽基)氧基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 7 所製造之化合物(2.45g)的庚烷(6mL)溶液中，加入 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.09g)及 4-二甲基胺基安息香酸(53.9mg)，於 100℃攪拌 13 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，進行濃縮。

藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=20：1→3：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.45g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.14。

【0222】 實施例 9：N-(3-溴苯基)苯磺醯胺

在 3-溴苯胺(1.02g)的二氯甲烷(20mL)溶液中，於 0℃ 加入吡啶(0.95mL)、N,N-二甲基胺基吡啶(以下略記為 DMAP)(72.4mg)及苯磺醯氯(1.10g)，於室溫攪拌 2 小時。將反應溶液濃縮後，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.96g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98。

【0223】 實施例 10：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯

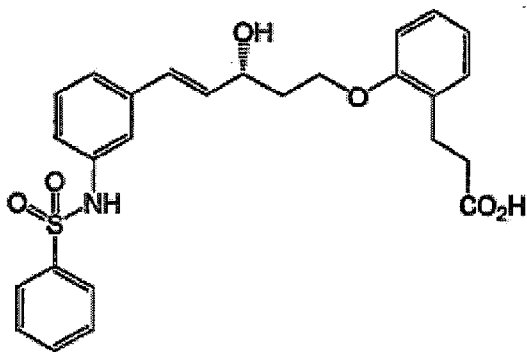
在實施例 8 所製造之化合物(2.00g)的 THF(18mL)溶液中，加入實施例 9 所製造之化合物(1.18g)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)(CAS 註冊編號：1310584-14-5)(0.30g)及 2M 磷酸三鉀水溶液(5.7mL)，於 60℃ 攪拌 2 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。在所獲得之殘渣的 THF(6mL)中，加入 TBAF(1.0M THF 溶液，6.3mL)，於室溫攪拌 1 小時。在反應溶液中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.41g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21, 2.05-2.17, 2.21, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.11-4.19, 4.62, 5.02, 6.25, 6.55, 6.72, 6.85-6.91, 6.99, 7.09-7.22, 7.41-7.45, 7.53, 7.75-7.78。

【0224】 實施例 11: 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

【0225】



【0226】 在實施例 10 所製造之化合物(680mg)的 THF(5mL)及甲醇(1mL)的溶液中，加入 1M 氫氧化鋰水溶液(5mL)，於 30℃ 攪拌 18 小時。加入 1M 鹽酸而使其成為酸性，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，藉由減壓濃縮，而獲得具有以下物性值之標題化合物(600mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.05-2.10, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.17, 4.51-4.56, 6.24, 6.53, 6.86, 6.93, 6.98, 7.12-7.20, 7.45-7.50, 7.56, 7.75-7.78。

【0227】 實施例 12(1)~(13)：

藉由使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

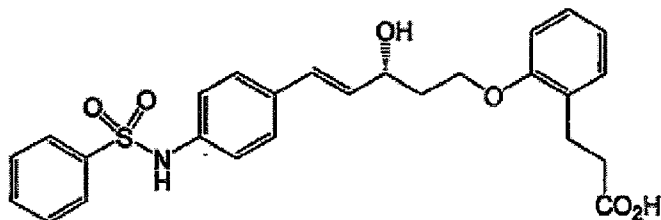
【0228】 實施例 12(1)：3-[2-[(E,3R)-5-(3-苄醯胺苯基)-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ ： δ 2.10-2.15, 2.59-2.63, 2.93-2.97, 4.13, 4.21, 4.60, 6.39, 6.67, 6.86, 6.95, 7.16, 7.24, 7.33, 7.52-7.63, 7.81, 7.95-7.97。

【0229】 實施例 12(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[4-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

【0230】



【0231】 HPLC 保持時間(分鐘)：0.92；

MS(ESI, Pos.)：464(M+H-H₂O)⁺。

【0232】 實施例 12(3)：3-[2-[(E,3R)-5-(4-苄醯胺苯基)-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ ： δ 2.10-2.14, 2.58-2.63, 2.93-2.97, 4.13, 4.20, 4.58, 6.32, 6.64, 6.86, 6.95, 7.15-7.20, 7.44-7.55, 7.60, 7.67-7.71, 7.93-7.97。

【0233】 實施例 12(4)：3-[2-[(E,3R)-5-[2-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

MS(ESI, Pos.)：464(M+H-H₂O)⁺。

【0234】 實施例 12(5)：3-[2-[(E,3R)-5-(2-苄醯胺苯基)-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.89；

MS(ESI, Pos.)：428(M+H-H₂O)⁺。

【0235】 實施例 12(6)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苄基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.85；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.05-2.10, 2.57-2.61, 2.92-2.95, 4.10, 4.17, 4.33, 4.52, 6.19, 6.49-6.56, 6.69-6.71, 6.85, 6.93, 7.04, 7.15-7.24, 7.29-7.33, 7.37-7.39。

【0236】 實施例 12(7)：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(苯基胺磺醯基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

MS(ESI, Pos.)：464(M+H-H₂O)⁺。

【0237】 實施例 12(8)：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(苯基胺甲醯基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

MS(ESI, Pos.)：428(M+H-H₂O)⁺。

【0238】 實施例 12(9)：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.08-2.13, 2.58-2.62, 2.93-2.98, 3.06, 4.11, 4.19, 4.56, 4.84, 6.27, 6.62, 6.86, 6.94, 7.10-7.31。

【0239】 實施例 12(10)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺甲基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

MS(ESI, Pos.)：478($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

【0240】 實施例 12(11)：3-[2-[(E,3R)-5-[2-(苯磺醯胺甲基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.99-2.07, 2.11-2.19, 2.68-2.72, 2.95-3.08, 4.12-4.26, 4.73-4.78, 6.12, 6.59, 6.86-6.92, 7.04-7.11, 7.16-7.23, 7.33-7.38, 7.44-7.48, 7.64-7.67。

【0241】 實施例 12(12)：3-[2-[(E,3R)-5-[1-(苯磺醯基)-2-甲基吡啶-4-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

MS(ESI, Pos.)：502($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$) $^+$ 。

【0242】 實施例 12(13)：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(2-羥基-1-苯基丙-2-基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

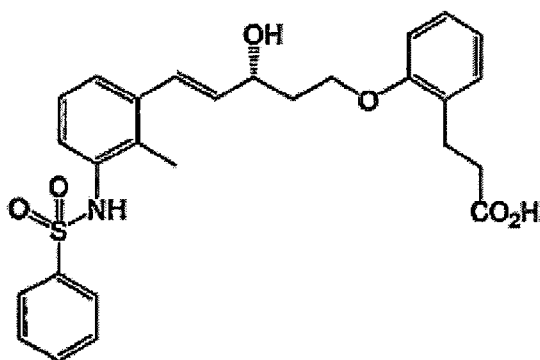
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.10-2.15, 2.65-2.68, 2.94-3.14, 4.12-4.22, 4.62, 6.28, 6.64, 6.86-6.91, 7.00-7.02, 7.15-7.28, 7.44。

【0243】 實施例 13(1)~(19)：

藉由使用相應的胺化合物來代替實施例 9 所使用之 3-溴苯胺，進行與實施例 9→實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0244】 實施例 13(1)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

【0245】



【0246】 HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.96, 2.07-2.12, 2.56-2.60, 2.90-2.94, 4.10, 4.18, 4.57, 6.12, 6.78, 6.84-6.93, 7.04, 7.15-7.20, 7.36, 7.47-7.51, 7.60, 7.65-7.67。

【0247】 實施例 13(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[5-(苯磺醯胺)-2-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.05-2.11, 2.19, 2.56-2.60, 2.91-2.95, 4.09, 4.19, 4.56, 6.01, 6.76, 6.84-6.94, 6.99, 7.12-7.20, 7.44-7.48, 7.56, 7.73-7.75。

【0248】 實施例 13(3) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-5-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.96 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.93-1.98, 2.12, 2.45-2.49, 2.79-2.83, 3.98, 4.05, 4.41, 6.09, 6.37, 6.69, 6.74, 6.80-6.83, 7.03-7.08, 7.34-7.38, 7.44, 7.63-7.66。

【0249】 實施例 13(4) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.94 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.89-1.97, 1.91, 2.46-2.50, 2.81-2.84, 3.98, 4.06, 4.40, 5.98, 6.37, 6.75, 6.83, 6.90, 6.97, 7.04-7.09, 7.34-7.38, 7.46, 7.56-7.58。

【0250】 實施例 13(5) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-氟苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.94 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.03-2.09, 2.55-2.59, 2.89-2.93, 4.09, 4.16, 4.53, 6.36, 6.63, 6.86, 6.92, 7.06, 7.15-7.19, 7.30-7.37, 7.45-7.49, 7.57, 7.75-7.77。

【0251】 實施例 13(6)：3-[2-[(E,3R)-5-[5-(苯磺醯胺)-2-氟苯基]-3-
羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.90-2.01, 2.45-2.49, 2.79-2.83, 3.99, 4.07,
4.43, 6.17, 6.56, 6.75, 6.81-6.88, 7.03-7.09, 7.34-7.38, 7.45, 7.60-7.63。

【0252】 實施例 13(7)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-5-氟苯基]-3-
羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.92-1.98, 2.44-2.48, 2.78-2.82, 3.98, 4.06,
4.42, 6.17, 6.39, 6.68, 6.70-6.82, 7.03-7.08, 7.37-7.41, 7.47, 7.68-7.71。

【0253】 實施例 13(8)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-氟苯基]-3-
羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.92；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.95-2.00, 2.45-2.49, 2.81-2.84, 4.00, 4.07,
4.44, 6.10, 6.45, 6.75, 6.81-6.86, 7.04-7.10, 7.34-7.39, 7.47, 7.64-7.66。

【0254】 實施例 13(9)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-(三氟甲基)
苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.94-2.00, 2.43-2.47, 2.78-2.82, 3.99, 4.06,
4.45, 6.08, 6.74, 6.79-6.85, 7.03-7.10, 7.32-7.43, 7.50, 7.58-7.60。

【0255】 實施例 13(10)：3-[2-[(E,3R)-5-[5-(苯磺醯胺)-2-(三氟甲基)
苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.94-2.00, 2.43-2.47, 2.79-2.83, 3.99, 4.07, 4.47, 6.09, 6.73-6.82, 7.04-7.08, 7.27, 7.38-7.42, 7.48, 7.73-7.76。

【0256】 實施例 13(11)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-5-(三氟甲基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.91-2.03, 2.42-2.46, 2.79-2.83, 3.99, 4.07, 4.46, 6.25, 6.49, 6.74, 6.81, 7.03-7.07, 7.16, 7.22-7.26, 7.37-7.41, 7.47, 7.67-7.70。

【0257】 實施例 13(12)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-(三氟甲基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.94-2.00, 2.46-2.50, 2.80-2.84, 4.00, 4.08, 4.46, 6.19, 6.49, 6.76, 6.84, 7.05-7.10, 7.24, 7.28, 7.39-7.52, 7.67-7.70。

【0258】 實施例 13(13)：3-[2-[(E,3R)-5-[6-(苯磺醯胺)吡啶-2-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.85；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.92-2.00, 2.45-2.49, 2.79-2.83, 3.96-4.10, 4.47, 6.42, 6.64, 6.75, 6.79-6.83, 6.88, 7.03-7.08, 7.36-7.49, 7.85-7.88。

【0259】 實施例 13(14)：3-[2-[(E,3R)-5-[1-(苯磺醯基)-2,3-二氫吡啶-6-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.11-2.16, 2.59-2.63, 2.82-2.86, 2.94-2.98, 3.94-3.98, 4.14, 4.22, 4.60, 6.34, 6.66, 6.87, 6.96, 7.05-7.09, 7.16-7.21, 7.48-7.52, 7.63, 7.66, 7.78-7.81。

【0260】 實施例 13(15):3-[2-[(E,3R)-5-[1-(苯磺醯基)-2,3-二氫吡啶-4-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.04-2.09, 2.51-2.55, 2.70-2.89, 3.89-3.96, 4.08, 4.14, 4.53, 6.23, 6.50, 6.83, 6.90, 7.08-7.19, 7.48-7.53, 7.63, 7.78-7.81。

【0261】 實施例 13(16):3-[2-[(E,3R)-5-[2-(苯磺醯基)-1,3-二氫異吡啶-5-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.06-2.10, 2.55-2.59, 2.89-2.93, 4.10, 4.17, 4.54, 4.60, 6.31, 6.60, 6.85, 6.92, 7.13-7.18, 7.28-7.30, 7.58-7.68, 7.90-7.93。

【0262】 實施例 13(17):3-[2-[(E,3R)-5-[1-(苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-喹啉-7-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.59-1.66, 2.10-2.15, 2.40-2.43, 2.59-2.63, 2.93-2.97, 3.82-3.85, 4.14, 4.21, 4.59, 6.31, 6.62, 6.86, 6.94-7.01, 7.16-7.21, 7.45-7.49, 7.59-7.63, 7.79。

【0263】 實施例 13(18):3-[2-[(E,3R)-5-[1-(苯磺醯基)-3,4-二氫-2H-喹啉-5-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 1.00;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.50-1.57, 2.01-2.15, 2.19-2.37, 2.53-2.57, 2.88-2.92, 3.75-3.78, 4.07, 4.16, 4.56, 6.12, 6.67, 6.84, 6.90, 7.13-7.21, 7.32, 7.45-7.49, 7.56-7.65。

【0264】 實施例 13(19):3-[2-[(E,3R)-5-[2-(苯磺醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-7-基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 1.00;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2.07-2.12, 2.57-2.61, 2.87-2.95, 3.36-3.39, 4.11, 4.18, 4.25, 4.55, 6.29, 6.57, 6.85, 6.93, 7.05, 7.14-7.19, 7.23, 7.59-7.70, 7.87-7.89。

【0265】 實施例 14: N-(3-溴苯基)-N-(氧雜環丁-2-基甲基)苯磺醯胺
在實施例 9 所製造之化合物(313mg)的 THF(2mL)溶液中，加入氧雜環丁-2-基甲醇(132mg)、三苯基磷(394mg)、偶氮二羧酸二乙酯(40%甲苯溶液，0.68mL)，於室溫攪拌 2 小時。藉由將反應溶液以矽膠管柱層析(己烷:醋酸乙酯=4:1→1:1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(381mg)。

TLC: R_f 0.34(己烷:醋酸乙酯=2:1)

【0266】 實施例 15: 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(氧雜環丁-2-基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 14 所製造之化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.06-2.10, 2.48-2.69, 2.91-2.95, 3.80, 4.00, 4.10, 4.18, 4.47-4.64, 4.83, 6.21, 6.55, 6.87, 6.94-6.96, 7.03, 7.17-7.21, 7.27, 7.38, 7.50-7.54, 7.60-7.65。

【0267】 實施例 16(1)~(8)：

藉由使用相應的醇化合物來代替實施例 14 所使用之氧雜環丁-2-基甲醇，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 14→實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0268】 實施例 16(1)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(氧雜環丁-3-基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

¹H-NMR(CD₃OD)：δ 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 3.04, 3.95, 4.10, 4.18, 4.36-4.40, 4.55, 4.63-4.67, 6.22, 6.55, 6.85-6.97, 7.16-7.21, 7.29, 7.40, 7.52-7.56, 7.62-7.67。

【0269】 實施例 16(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(氧雜環戊-2-基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.72, 1.84-1.99, 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.92-2.95, 3.57, 3.66-3.80, 3.89, 4.10, 4.18, 4.55, 6.22, 6.56, 6.87, 6.94-6.97, 7.05, 7.16-7.21, 7.28, 7.38, 7.49-7.53, 7.58-7.64。

【0270】 實施例 16(3) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(氧雜環戊-3-基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.97 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.74, 1.95, 2.06-2.11, 2.25, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 3.57-3.61, 3.67-3.73, 3.87, 4.10, 4.19, 4.55, 6.23, 6.56, 6.87, 6.94-6.96, 7.02, 7.16-7.21, 7.30, 7.41, 7.50-7.54, 7.57-7.65。

【0271】 實施例 16(4) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(氧雜環己-2-基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.10 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.26, 1.39-1.55, 1.68, 1.82, 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.92-2.95, 3.23-3.30, 3.51, 3.70, 3.87, 4.10, 4.18, 4.55, 6.20, 6.56, 6.87, 6.93-6.96, 7.02, 7.16-7.21, 7.28, 7.38, 7.49-7.53, 7.58-7.63。

【0272】 實施例 16(5) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(丙-2-基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : R_f 0.31(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.04, 1.98-2.21, 2.67, 2.89-3.01, 4.10-4.24, 4.55-4.66, 6.22, 6.59, 6.85-6.92, 7.07, 7.16-7.28, 7.38-7.57, 7.76。

【0273】 實施例 16(6) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(2-甲基丙基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.34(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.91, 1.57, 2.08-2.15, 2.67, 2.97, 3.30, 4.10-4.24, 4.62, 6.20, 6.57, 6.83-6.92, 7.08, 7.16-7.25, 7.31, 7.40-7.47, 7.51-7.60。

【0274】 實施例 16(7) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(環丙基甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.79(醋酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.09-0.13, 0.38-0.43, 0.80-0.90, 2.09-2.18, 2.67, 2.97, 3.42, 4.11-4.23, 4.63, 6.22, 6.58, 6.86-6.93, 7.14-7.26, 7.33, 7.44, 7.55, 7.63。

【0275】 實施例 16(8) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(2-苯基乙基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.74(醋酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.07-2.21, 2.64-2.71, 2.74-2.81, 2.94-3.01, 3.72-3.80, 4.11-4.24, 4.63, 6.22, 6.59, 6.81-6.93, 7.09-7.26, 7.31-7.45, 7.51-7.60。

【0276】 實施例 17 : N-(3-溴苯基)-N-(2-側氧基丙基)苯磺醯胺

在實施例 9 所製造之化合物(1.00g)的 DMF(6mL)溶液中，於冰冷下加入氫化鈉(60%於礦物油中，141mg)，於室溫攪拌。30 分鐘後，加入氯丙酮(0.52mL)，於室溫攪拌 4 小時。在反應液中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得

之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=80：20→50：50)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.10g)。

TLC：Rf 0.42(己烷：醋酸乙酯=2：1)

【0277】 實施例 18：N-(3-溴苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)苯磺醯胺

在實施例 17 所製造之化合物(313mg)的 THF(3mL)溶液中，於冰冷下加入溴化甲基鎂(0.95M THF 溶液，1.0mL)，於室溫攪拌一晚。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=80：20→50：50)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(50mg)。

TLC：Rf 0.58(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0278】 實施例 19：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基-(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 18 所製造之化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.18, 2.06-2.10, 2.58-2.62, 2.92-2.96, 3.66, 4.10, 4.18, 4.54, 6.20, 6.55, 6.87, 6.95, 6.99, 7.05, 7.17-7.21, 7.25, 7.35, 7.46-7.54, 7.60。

【0279】 實施例 20(1)~(4)：

藉由使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 17 所使用之氯丙酮，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 17→實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0280】 實施例 20(1)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(甲基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 3.20, 4.10, 4.19, 4.55, 6.24, 6.57, 6.87, 6.93-7.00, 7.08, 7.17-7.20, 7.27, 7.36, 7.50-7.56, 7.63。

【0281】 實施例 20(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(乙基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.01；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.07, 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.92-2.96, 3.66, 4.11, 4.19, 4.55, 6.22, 6.57, 6.87, 6.92-6.96, 7.01, 7.16-7.21, 7.29, 7.39, 7.50-7.54, 7.59-7.65。

【0282】 實施例 20(3)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(苄基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.07；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.04-2.09, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.08, 4.16, 4.52, 4.80, 6.14, 6.48, 6.85-6.89, 6.93-6.96, 7.14-7.28, 7.54-7.58, 7.63-7.69。

【0283】 實施例 20(4)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[苯磺醯基(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC：R_f 0.49(己烷：醋酸乙酯=1：2)；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 2.08-2.17, 2.62-2.70, 2.94-3.00, 4.11-4.26, 4.62, 6.21, 6.57, 6.83-6.93, 7.10, 7.17-7.25, 7.36, 7.47, 7.57-7.63。

【0284】 實施例 21：(R)-1-(3-溴苯基)-2-苯基乙-1-醇

在 1-(3-溴苯基)-2-苯基乙酮(CAS 註冊編號：40396-53-0) (2.00g)的 THF(70mL)溶液中，於-20℃加入(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷(1.0M 甲苯溶液，3.6mL)及硼烷／二甲基硫醚(2.0M THF 溶液，3.6mL)，於同溫攪拌 1 小時。在反應溶液中於-20℃加入甲醇(1mL)，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.91g，96%ee)。將所獲得之化合物以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IA (10mm×250mm)，移動相：CO₂：乙腈：甲醇=90：9：1，流速：30mL/min，壓力：100bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，保持時間為 5.6 分鐘。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.08。

【0285】 實施例 22：3-(2-(((R,E)-3-羥基-5-(3-((R)-1-羥基-2-苯基乙基)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

藉由使用實施例 21 所製造之化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.21。

【0286】 實施例 23：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 22 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.08-2.13, 2.58-2.62, 2.93-2.98, 3.06, 4.11, 4.19, 4.56, 4.84, 6.28, 6.62, 6.86, 6.94, 7.10-7.31。

【0287】 實施例 24：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用(S)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替實施例 21 所使用之(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 21→實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.08-2.13, 2.58-2.62, 2.93-2.98, 3.06, 4.11, 4.19, 4.56, 4.84, 6.27, 6.61, 6.86, 6.94, 7.10-7.31。

【0288】 實施例 25：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用 2-(3-溴苯基)-1-苯基乙酮(CAS 註冊編號：27798-44-3)來代替實施例 21 所使用之 1-(3-溴苯基)-2-苯基乙酮，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 21→

實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.10-2.15, 2.64-2.68, 2.94-3.05, 4.10-4.21, 4.59-4.64, 4.92, 6.27, 6.61, 6.86-6.91, 7.05-7.24, 7.27-7.37。

【0289】 實施例 26：3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(2S)-2-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用(S)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替實施例 25 所使用之(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 25 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.10-2.15, 2.63-2.67, 2.94-3.05, 4.10-4.22, 4.59-4.64, 4.91, 6.27, 6.61, 6.86-6.91, 7.06-7.08, 7.14-7.24, 7.28-7.38。

【0290】 實施例 27：1-(3-溴苯基)-3-苯基丙-1-醇

將 3-溴苄醛(500mg)的 THF(13.5mL)溶液冷卻至 0℃，加入氯化苯基鎂(1.0M THF 溶液，3.5mL)，將反應混合物於 0℃攪拌 30 分鐘。將反應混合物注入至飽和氯化銨溶液中，以甲基第三丁基醚萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10：0→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(610mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.85, 1.98-2.15, 2.65-2.80, 4.65-4.69, 7.18-7.31, 7.39-7.42, 7.51。

【0291】 實施例 28 : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(1-羥基-3-苯基丙基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 27 所製造之化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 1.82-2.03, 2.36-2.40, 2.47-2.63, 2.81-2.85, 3.96-4.09, 4.46-4.51, 6.22, 6.54, 6.69-6.79, 6.98-7.29。

【0292】 實施例 29 : 1-(3-溴苯基)-2-甲基-2-苯基丙-1-醇

在 1-(3-溴苯基)-2-苯基-乙酮(CAS 註冊編號 : 40396-53-0) (220mg) 的甲苯(0.4mL)溶液中，加入氫氧化鉀(179mg)及 18-冠-6-醚(4mg)及甲基碘(0.29mL)，將反應混合物於 70°C 攪拌 4 小時。在反應混合物中加入水，以 2-甲氧基-2-甲基丙烷萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。在所獲得之殘渣的甲醇(1.5mL)溶液中，加入硼氫化鈉(61mg)，將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷 : 醋酸乙酯 = 9 : 1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(129mg)。

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.15(條件)。

【0293】 實施例 30 : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(1-羥基-2-甲基-2-苯基丙基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 29 所製造之化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.08-2.13, 2.64-2.68, 2.94-2.97, 4.08-4.21, 4.59, 4.75, 6.15, 6.56, 6.86-6.91, 6.97-7.00, 7.09, 7.15-7.25, 7.30-7.38。

【0294】 實施例 31：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙醯胺

在實施例 11 所製造之化合物(50mg)的 THF(1mL)溶液中，於冰冷下加入三乙基胺(0.021mL)及氯甲酸異丁酯(0.016mL)，將反應混合物於 0℃ 攪拌 10 分鐘。於 0℃ 加入氨(0.5M 1,4-二噁烷溶液，0.4mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物減壓濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 1：1→0：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(38mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.88；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.09-2.21, 2.54-2.63, 3.01, 4.13-4.23, 4.59, 5.70, 6.36, 6.54, 6.87-6.94, 7.00-7.22, 7.40-7.53, 7.79-7.82, 7.93。

【0295】 實施例 32(1)～(3)：

藉由使用相應的胺化合物來代替實施例 31 所使用之氨，進行與實施例 31 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0296】 實施例 32(1)：N-[3-[(E,3R)-3-羥基-5-[2-(3-嗎啉-4-基-3-側氧基丙基)苯氧基]戊-1-烯基]苯基]苯磺醯胺

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.09-2.19, 2.60-2.65, 2.92-2.99, 3.41, 3.50-3.70, 4.09-4.23, 4.57, 6.30, 6.52, 6.85-6.91, 7.02-7.20, 7.40-7.56, 7.78-7.81。

【0297】 實施例 32(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-N,N-二甲基丙醯胺

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.09-2.19, 2.60-2.65, 2.86-3.03, 4.09-4.22, 4.55, 6.33, 6.51, 6.84-6.91, 6.98-7.00, 7.12-7.20, 7.23-7.26, 7.40-7.52, 7.78-7.83, 7.98。

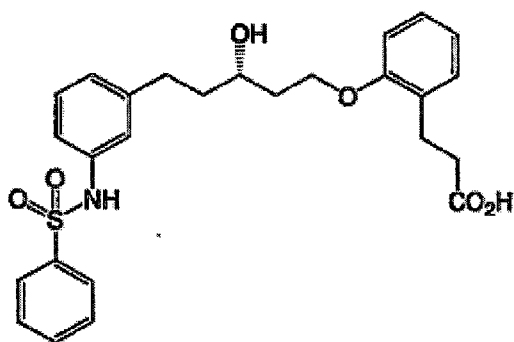
【0298】 實施例 32(3)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-N-甲基丙醯胺

HPLC 保持時間(分鐘)：0.90；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.07-2.19, 2.41-2.53, 2.82, 2.93-2.97, 4.10-4.22, 4.60, 5.58, 6.31, 6.54, 6.86-6.90, 7.02-7.20, 7.40-7.54, 7.78。

【0299】 實施例 33：3-[2-[(3S)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸

【0300】



【0301】 在實施例 11 所製造之化合物(1.1g)的甲醇(10mL)溶液中，加入 5%鈀-碳(200mg)，於氫環境下，於室溫攪拌 1 小時。將反應溶液過濾後，將濾液減壓濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=70：30→醋酸乙酯：甲醇=95：5)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.05g)。

TLC：Rf 0.30(己烷：醋酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.69-2.02, 2.59-2.75, 2.90-2.96, 3.89, 4.05-4.18, 6.85-7.00, 7.11-7.22, 7.36-7.43, 7.44-7.53, 7.76。

【0302】 實施例 34：3-[2-[(3S)-5-[3-(苄基胺基)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 12(6)所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.81；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.74-1.90, 2.00, 2.51-2.55, 2.59, 2.70, 2.85-2.89, 3.85, 4.07-4.16, 4.31, 6.47-6.56, 6.85, 6.92, 7.00, 7.13-7.23, 7.28-7.32, 7.36-7.38。

【0303】 實施例 35：3-(2-(((S)-3-羥基-5-(3-((R)-1-羥基-2-苯基乙基)苯基)戊基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

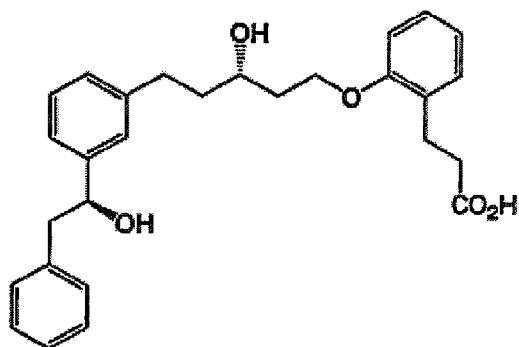
在實施例 22 所製造之化合物(782mg)的 THF(10mL)溶液中，於室溫加入對甲苯磺醯肼(2.66g)及醋酸鈉(1.17g)，於 80℃攪拌 19 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，

減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷:醋酸乙酯=7:3→1:1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(515mg)。

HPLC 保持時間(分鐘): 1.22。

【0304】 實施例 36: 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸

【0305】



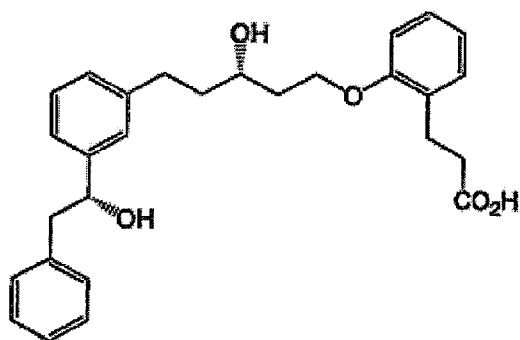
【0306】 藉由使用實施例 35 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘): 0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.74-1.81, 1.89, 2.02, 2.52-2.56, 2.66, 2.79, 2.86-2.90, 2.94, 3.05, 3.86, 4.08-4.19, 4.82, 6.85, 6.94, 7.08-7.23。

【0307】 實施例 37: 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸

【0308】



【0309】藉由使用(S)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替實施例 21 所使用之(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 21→實施例 10→實施例 35→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.74-1.81, 1.89, 2.02, 2.52-2.56, 2.66, 2.79, 2.86-2.90, 2.94, 3.05, 3.86, 4.08-4.19, 4.81, 6.85, 6.94, 7.08-7.23。

【0310】實施例 38：3-(2-((3R)-3-羥基-3-(2-(3-(苯基磺醯胺)苯基)環丙基)丙氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 10 所製造之化合物(50mg)的二氯甲烷(2mL)溶液冷卻至 0℃，加入二乙基鋅(1M 己烷溶液，0.5mL)，接著將二碘甲烷(128mg)反應混合物於 0℃ 攪拌 1 個半小時。於 0℃ 加入飽和氯化銨水溶液，於室溫攪拌 5 分鐘。將反應混合物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10：0→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(15mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10。

【0311】 實施例 39：3-[2-[(3R)-3-[2-[3-(苯磺醯胺)苯基]環丙基]-3-羥基丙氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 38 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.92；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 0.85-0.92, 1.03-1.08, 1.72-1.75, 2.03-2.09, 2.57, 2.91, 4.06-4.15, 6.68-6.69, 6.73-6.75, 6.84-6.89, 7.06, 7.14-7.20, 7.44-7.57, 7.72-7.74。

【0312】 實施例 40：5-((3-硝基苄基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑

將 5-[(3-硝基苄基)硫基]-1-苯基-1H-四唑[J. Org. Chem. (2001), 80, pp.11611-11617](8.50g)的乙腈(150mL)及乙醇(150mL)溶液冷卻至 0°C ，耗費 10 分鐘滴加鉬酸銨四水合物(3.35g)的過氧化氫水溶液(35%，26mL)。將反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時，於室溫攪拌 2 個半小時。將反應液再次冷卻至 0°C ，耗費 20 分鐘緩慢地加入硫代硫酸鈉水溶液(1M，150mL)。減壓濃縮，將殘渣以醋酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。使所獲得之油狀物懸浮於己烷與醋酸乙酯之混合溶媒中，濾取藍色固體。使固體溶解於二氯甲烷中，將所產生之固體過濾，將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(7.71g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 5.12, 7.46-7.64, 7.82, 8.27, 8.35。

【0313】 實施例 41：(R)-1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)丁-2-醇

在(R)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]丁-1,2-二醇(CAS 註冊編號：213978-61-1)(13.5g)的 DMF(300mL)溶液中，加入 DMAP(0.73g)及咪唑(6.08g)，將反應混合物於 0℃ 攪拌 5 分鐘。加入氯-第三丁基-二甲基矽烷(8.93g)，於室溫攪拌整夜。在反應液中加入醋酸乙酯稀釋後，將有機層以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(18.1g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.02, 0.83, 1.65-1.71, 2.73, 3.62-3.41, 3.74, 3.74-3.76, 4.39, 6.82, 7.18-7.21。

【0314】 實施例 42：苄酸(R)-1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)丁-2-基酯

將實施例 41 所製造之化合物(5.60g)及吡啶(27mL)的二氯甲烷(55mL)溶液冷卻至 0℃，加入 N,N-二異丙基乙基胺(27mL)及 DMAP(0.2g)。在反應溶液中加入苄基氯(2.5mL)，於室溫攪拌整夜後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣倒入醋酸乙酯中，將有機層以 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10 : 0 $\rightarrow$ 7 : 3)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(6.31g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.00, 0.01, 0.85, 2.02-2.08, 3.53-3.57, 3.76, 3.79, 4.40, 5.27-5.30, 6.81, 7.21, 7.42, 7.53-7.56, 8.01。

【0315】 實施例 43：苄酸(R)-1-羥基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)丁-2-基酯

將實施例 42 所製造之化合物(6.31g)的 THF(170mL)溶液冷卻至 0℃，加入醋酸(3.6mL)及氟化四丁基銨(1.0M THF 溶液，21.2mL)，於室溫攪拌整夜。將所獲得之殘渣倒入醋酸乙酯中，將有機層以飽和氨水、飽和碳酸氫鈉水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(4.10g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.06-2.09, 2.57, 3.54-3.65, 3.78, 3.80-3.86, 4.41-4.46, 5.27-5.30, 6.84, 7.23, 7.43, 7.56, 8.02。

【0316】 實施例 44：苄酸(R)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-側氧基丁-2-基酯

使二鉻酸吡啶鎂(10.6g)及分子篩(商品名)(21.7g)懸浮於二氯甲烷(30mL)中，在其溶液中滴加實施例 43 所製造之化合物(3.1g)的二氯甲烷溶液(100mL)。於室溫攪拌 2 個半小時後，以二乙基醚稀釋，過濾。將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.27-2.40, 3.57-3.70, 3.76, 4.43, 5.40, 6.82, 7.15-7.24, 7.45, 7.60, 8.03, 9.64。

【0317】 實施例 45：苄酸(R,E)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯

將實施例 40 所製造之化合物(3.56g)的 THF(70mL)溶液冷卻至-70℃，加入六甲基二矽胺化鉀(0.5M 甲苯溶液，22.5mL)。將反應液於-70℃攪拌

30 分鐘，耗費 5 分鐘滴加實施例 44 所製造之化合物(3.09g)的 THF(20mL)溶液，將反應溶液於室溫攪拌整夜。在反應液中加入醋酸乙酯稀釋後，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(2.23g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.11-2.24, 3.60, 3.75, 6.81, 7.22, 7.43-7.47, 7.56-7.63, 8.04-8.09, 8.21。

【0318】 實施例 46：苄酸(R,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯、或苄酸(S,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯

在實施例 45 所製造之化合物(2.23g)的二氯甲烷(100mL)及磷酸緩衝液(pH7, 100mL)溶液中，於室溫加入 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(2.26g)，於室溫激烈地攪拌 3 個半小時。將反應混合物倒入醋酸乙酯中，將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：4)進行純化，而獲得標題化合物之混合物(1.25g)。將所獲得之混合物使用 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IA(20mm×250mm)，移動相：CO₂：甲醇=90：10，流速：100mL/min，壓力：120bar，波長：254nm，管柱溫度：35℃)施行光學離析(optical resolution)。將在前述光學離析條件中所獲得之光學活性體以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IA(10mm×250mm)，移動相：CO₂：甲醇=75：22.5：2.5，流速：30mL/min，壓力：100bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，苄

酸(R,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯及苈酸(S,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯的保持時間分別為 5.4 分鐘及 8.5 分鐘。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.04, 2.10-2.14, 3.77-3.82, 5.92-5.95, 6.47, 6.79, 7.46-7.51, 7.60, 7.68, 8.08-8.12, 8.26。

【0319】 實施例 47：2-(2-羥基苯基)-2-甲基丙酸甲酯

在 2-(2-羥基苯基)醋酸甲酯(CAS 註冊編號：22446-37-3)(1.5g)的 THF(120mL)溶液中，於-78℃加入二異丙基胺化鋰(2.0M THF 溶液，18mL)，於同溫攪拌 1.5 小時。在反應溶液中，於-78℃加入甲基碘(5.2g)，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應溶液中加入水(40mL)及醋酸(1mL)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。將所獲得之殘渣(1.8g)溶解於 THF(150mL)中後，於-78℃加入二異丙基胺化鋰(2.0M THF 溶液，10mL)，於同溫攪拌 1.5 小時。在反應溶液中，於-78℃加入甲基碘(2.85g)，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應溶液中加入水(40mL)及醋酸(1mL)，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(石油醚：醋酸乙酯=7：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(538mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.42, 3.51, 6.70-6.83, 7.05, 7.19, 9.49。

【0320】 實施例 48：1-(2-羥基苈基)環丙烷-1-羧酸甲酯

在環丙基甲腈(CAS 註冊編號：5500-21-0)(3.35g)的 THF(50mL)溶液中，於室溫加入雙(三甲基矽基)胺化鈉(1.0M THF 溶液，75mL)，攪拌 20 分鐘。在反應溶液中，於室溫加入 1-(氯甲基)-2-甲氧基苈(CAS 註冊編號：

7035-02-1)(7.83g)，於加熱回流下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，在反應溶液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(石油醚：醋酸乙酯 = 10 : 1)進行純化，而獲得腈化合物之粗生成物(6.00g)。在所獲得之腈化合物之粗生成物(4.50g)的甲醇(50mL)溶液中，於室溫加入濃硫酸(20mL)，於加熱回流下攪拌 5 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，減壓濃縮。在所獲得之殘渣中加入冰水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，藉由減壓濃縮而獲得酯化合物之粗生成物(3.20g)。在所獲得之酯化合物之粗生成物(2.00g)的二氯甲烷(30mL)溶液中，於-10℃滴加三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液，18.2mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應溶液減壓濃縮後，將所獲得之殘渣以高效液相層析(移動相 A(0.1%三氟醋酸(以下略記為 TFA)水溶液)：移動相 B(0.1%TFA／乙腈) = 95 : 5→5 : 95)進行分取純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(550mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.11, 1.39, 2.90, 3.67, 6.87, 6.99, 7.18, 8.45。

【0321】 實施例 49：4-(2-羥基苯基)-2,2-二甲基丁酸甲酯

在 4-(2-羥基苯基)丁酸甲酯(CAS 註冊編號：93108-07-7)(3.00g)的 THF(150mL)溶液中，於-78℃加入二異丙基胺化鋰溶液(2.0M THF 溶液，22.5mL)，於同溫攪拌 30 分鐘。在反應溶液中，於-78℃加入甲基碘(6.3g)，於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以高效液相層析(移動相 A(0.1%TFA 水溶液)：移動相 B(0.1%TFA／乙腈) = 95 : 5→5 : 95)進行分取純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(538mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.17, 1.67-1.73, 2.38-2.43, 3.59, 6.66-6.76, 6.95-7.00, 9.19。

【0322】 實施例 50：1-(2-甲氧基苯乙基)環丙烷-1-羧酸甲酯

在二氯化雙(環戊二烯基)鈦(IV)(CAS 註冊編號：1271-19-8)(34.6g)的 THF(200mL)溶液中，於室溫加入鋅(18.2g)，於同溫攪拌 1 小時。在反應溶液中，於室溫加入 2-(1-乙醯氧基甲基)-2-丙烯酸甲酯(CAS 註冊編號：30982-08-2)(11.0g)及 1-(氯甲基)-2-甲氧基苯(CAS 註冊編號：7035-02-1)(10.9g)的 THF(200mL)溶液，於同溫攪拌整夜。在反應溶液中加入水，以二乙基醚萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(石油醚：醋酸乙酯=5：1→2：1)進行純化，而獲得酯化合物之粗生成物(13.0g)。在所獲得之酯化合物(3.00g)之粗生成物的二乙基醚(100mL)溶液中，於冰冷下加入醋酸鈣(II)及二偶氮甲烷(0.5M 二乙基醚溶液，32.6mL)，於室溫攪拌 4 小時。在反應溶液中加入醋酸(4mL)及水，以二乙基醚萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，藉由減壓濃縮，而獲得具有以下物性值之標題化合物(3.00g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 0.70, 1.21, 1.76-1.88, 2.76-2.87, 3.70, 3.83, 6.80-6.96, 7.11-7.32。

【0323】 實施例 51：1-(2-羥基苯乙基)環丙烷-1-羧酸甲酯

在實施例 50 所製造之化合物(3.00g)的二氯甲烷(100mL)溶液中，於-78°C 滴加三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液，38.4mL)，於同溫攪拌 5 小時。在反應溶液中加入甲醇(30mL)及水，以二氯甲烷萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以高效液相層析(移動相 A(0.5%碳

酸氫銨水溶液)：移動相 B(乙腈)=80：20→25：75)進行分取純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(515mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 0.73, 1.06, 1.67-1.79, 2.58-2.70, 3.58, 6.63-6.80, 6.95-7.01, 9.17。

【0324】 實施例 52：(E)-3-(2-(苄基氧基)-5-氟苯基)丙烯酸乙酯

使氫化鈉(60%於礦物油中，1.80g)懸浮於 DMF(30mL)中，將溶液冷卻至 0°C。加入膦鹼基醋酸三乙酯(10.0g)，於 0°C 攪拌 30 分鐘後，滴加 2-苄基氧基-5-氟-苄醛(CAS 註冊編號：312314-37-7)(8.70g)的 DMF(10mL)溶液，於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合液倒入冰水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(13.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.33, 4.24, 5.13, 6.47, 6.85-7.00, 7.21-7.41, 7.99-8.05。

【0325】 實施例 53：3-(5-氟-2-羥基苯基)丙酸乙酯

在實施例 52 所製造之化合物(11.0g)的乙醇(18mL)的溶液中加入鈰碳(1.95g)，於氫環境下，於室溫攪拌 3 小時。將反應液以矽藻土(商品名)過濾，將濾液減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(5.8g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.24, 2.71, 2.86, 4.15, 6.77-6.83, 7.23。

【0326】 實施例 54：苄酸(R,E)-5-(2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯

在實施例 46 所製造之苺酸(R,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯(110mg)、(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯(CAS 註冊編號：6236-69-7)(90mg)以及三苯基膦(130mg)的 THF(1mL)溶液中加入偶氮二羧酸二異丙酯(以下略記為 DIAD)(0.1mL)，於室溫攪拌整夜。減壓濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：2)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(200mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.43-2.55, 3.78, 4.24, 5.94-5.98, 6.46-6.53, 6.82, 6.90, 6.96, 7.29-7.33, 7.44-7.51, 7.57-7.60, 7.68, 8.00, 8.07-8.10, 8.23-8.24。

【0327】 實施例 55：苺酸(R,E)-1-(3-胺基苯基)-5-(2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯氧基)戊-1-烯-3-基酯

在實施例 54 所製造之化合物(160mg)的乙醇溶液(7mL)中加入四氯化錫(310mg)，於 70°C 攪拌 3 個半小時。將反應液恢復至室溫後，倒入醋酸乙酯中，將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：2)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(120mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.39-2.52, 3.66, 3.79, 4.20, 5.90, 6.28, 6.53, 6.57-6.59, 6.68, 6.73, 6.79, 6.89, 6.94, 7.09, 7.28-7.32, 7.42-7.47, 7.49-7.50, 7.54-7.58, 8.01, 8.05-8.07。

【0328】 實施例 56：苺酸(R,E)-5-(2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-1-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-1-烯-3-基酯

將實施例 55 所製造之化合物(60mg)及吡啶(0.016mL)的二氯甲烷溶液(1mL)冷卻至 0℃，加入苯基磺醯氯(0.018mL)，一面恢復至室溫一面攪拌整夜。在反應溶液中加入 1M 鹽酸及飽和食鹽水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：0→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(62mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.41-2.45, 3.87, 4.18-4.22, 5.84-5.88, 6.30-6.34, 6.51, 6.64, 6.89, 6.99, 7.05-7.19, 7.30-7.34, 7.38-7.50, 7.50-7.52, 7.56-7.59, 7.74-7.77, 8.04-8.07。

【0329】 實施例 57：(E)-3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙-2-烯酸

在實施例 56 所製造之化合物(62mg)的 THF(1.5mL)及甲醇(0.5mL)的溶液中加入 1M 氫氧化鋰水溶液(0.5mL)，於室溫攪拌 7 小時。在反應溶液中加入 1M 鹽酸及飽和食鹽水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(二氯甲烷：甲醇=10：0→9：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(29mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.89；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.91-2.04, 4.10-4.22, 4.36, 5.12, 6.21-6.25, 6.44, 6.55, 6.93-6.99, 7.08-7.11, 7.16, 7.36-7.40, 7.52-7.55, 7.58-7.61, 7.66-7.68, 7.75-7.77, 7.85, 10.27, 12.31。

【0330】 實施例 58: N-[3-[(E,3R)-5-[2-(2-氰基乙基)苯氧基]-3-羥基戊-1-烯基]苯基]苯磺醯胺

藉由使用相應的酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘): 0.99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.07-2.19, 2.60-2.65, 2.89-3.00, 4.10-4.23, 4.58, 6.24, 6.44, 6.56, 6.89-6.95, 7.10-7.27, 7.42-7.46, 7.52-7.56, 7.75-7.78。

【0331】 實施例 59: 1-[2-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]乙基]環丙烷-1-羧酸甲酯

藉由使用實施例 51 所製造之酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘): 1.10;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.71, 1.22, 1.79-1.83, 2.07-2.15, 2.44, 2.77-2.81, 3.65, 4.10-4.23, 6.24, 6.44, 6.55, 6.83-6.94, 7.08-7.20, 7.41-7.45, 7.51-7.55, 7.75-7.77。

【0332】 實施例 60: 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2,2-二甲基丁酸甲酯

藉由使用實施例 49 所製造之酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.53, 1.56, 2.33-2.45, 3.63, 4.10-4.19, 5.95, 6.46, 6.71-6.91, 7.17-7.24, 7.45-7.52, 7.57-7.68。

【0333】 實施例 61(1)～(8)：

藉由使用相應的酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0334】 實施例 61(1)：(E)-3-[4-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙-2-烯酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.85；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 1.84-1.92, 4.06-4.17, 4.32-4.33, 5.07, 5.60-6.00, 6.10, 6.21, 6.37, 6.44, 6.94-6.97, 7.09-7.11, 7.16, 7.48-7.63, 7.75, 10.27, 12.15。

【0335】 實施例 61(2)：3-[4-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.86；

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ ： δ 1.80-1.84, 1.87-1.96, 2.48, 2.74, 3.95-4.01, 4.01-4.08, 4.28-4.34, 5.04, 6.21, 6.43, 6.82-6.94, 6.93-6.96, 7.08-7.13, 7.17, 7.51-7.56, 7.57-7.59, 7.75-7.78, 10.27, 12.04。

【0336】 實施例 61(3)：(E)-3-[3-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙-2-烯酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.89；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.83-1.98, 4.06-4.17, 4.31-4.35, 5.06, 6.20-6.25, 6.44, 6.54, 6.94-6.99, 7.09-7.11, 7.17, 7.23-7.26, 7.31, 7.52-7.61, 7.75-7.77, 10.27, 12.35。

【0337】 實施例 61(4):3-[3-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.89 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.81-1.95, 2.51, 2.78, 4.31, 5.05, 6.21, 6.43, 6.73-6.79, 6.93-6.96, 7.09-7.10, 7.14-7.18, 7.52-7.55, 7.58-7.61, 7.75-7.78, 10.25, 12.10。

【0338】 實施例 61(5):2-[3-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2-甲基丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.93 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.44, 1.81-1.97, 3.99-4.10, 4.30-4.35, 5.05, 6.21, 6.44, 6.79-6.82, 6.84-6.85, 6.88-6.90, 6.93-6.96, 7.08-7.10, 7.16, 7.23, 7.51-7.55, 7.57-7.61, 7.75-7.78, 10.25, 12.30。

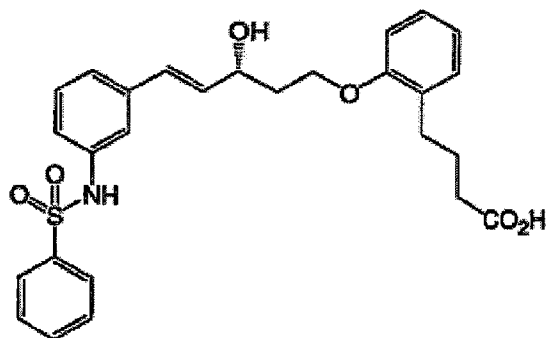
【0339】 實施例 61(6):2-[4-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2-甲基丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.92 ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.44, 1.83-1.93, 3.99-4.08, 4.29-4.33, 5.04, 6.21, 6.42, 6.86-6.88, 6.93-6.95, 7.07-7.09, 7.16, 7.23-7.25, 7.51-7.55, 7.57-7.60, 7.75-7.77, 10.25, 12.30。

【0340】 實施例 61(7):4-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丁酸

【0341】



【0342】 HPLC 保持時間(分鐘): 0.95 ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.92-2.00, 2.12, 2.28-2.42, 2.68-2.71, 4.07-4.20, 4.63, 6.85-6.96, 7.08-7.19, 7.40-7.59, 7.59-7.63, 7.75-7.77。

【0343】 實施例 61(8):3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2,2-二甲基丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 0.95

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.21, 2.05-2.15, 2.96, 4.07-4.15, 4.60, 6.23, 6.53, 6.85-7.00, 7.07-7.20, 7.40-7.63, 7.76-7.78。

【0344】 實施例 62:2-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2-甲基丙酸

藉由使用實施例 47 所製造之酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯,進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作,而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘): 0.95 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.63-1.65, 2.09-2.14, 4.13-4.21, 4.58, 6.28, 6.52, 6.82-6.84, 7.00-7.06, 7.15-7.19, 7.40-7.62, 7.76-7.78。

【0345】 實施例 63：1-[[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]甲基]環丙烷-1-羧酸

藉由使用實施例 48 所製造之化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38-1.40, 2.11-2.16, 4.13-4.18, 4.58, 6.28, 6.54, 6.85-7.20, 7.38-7.52, 7.74-7.76。

【0346】 實施例 64：4-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]-2,2-二甲基丁酸

藉由使用實施例 49 所製造之化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28, 1.74-1.91, 2.08-2.17, 2.61, 4.01-4.16, 4.62, 6.22, 6.51, 6.81-7.17, 7.39-7.43, 7.48-7.53, 7.75-7.78。

【0347】 實施例 65：1-[2-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]乙基]環丙烷-1-羧酸

藉由使用實施例 51 所製造之酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 0.66-0.76, 1.19-1.30, 1.64-1.72, 1.79-1.88, 2.08-2.14, 2.75-2.89, 4.10-4.21, 4.65, 6.28, 6.55, 6.83-6.90, 6.96-7.00, 7.07-7.18, 7.35-7.39, 7.46-7.52, 7.73-7.76。

【0348】 實施例 66(1)~(3)：

藉由使用相應的內酯化合物來代替實施例 1 所使用之 3,4-二氫香豆素，進行與實施例 1→實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0349】 實施例 66(1):3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-5-溴苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.06-2.10, 2.56-2.60, 2.88-2.92, 4.07-4.19, 4.51, 6.23, 6.53, 6.86-6.88, 6.97-7.00, 7.11-7.19, 7.29-7.32, 7.46-7.50, 7.54-7.58, 7.76-7.78。

【0350】 實施例 66(2):3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-5-甲基苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.92-1.96, 2.13, 2.42-2.46, 2.75-2.79, 3.63-4.03, 4.41, 6.11, 6.42, 6.69, 6.84-6.89, 6.99-7.06, 7.34-7.46, 7.64-7.66。

【0351】 實施例 66(3):3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-4-甲基苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 0.97;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.92-1.97, 2.18, 2.41-2.45, 2.74-2.78, 3.93-4.06, 4.42, 6.11, 6.41, 6.56, 6.64, 6.86-6.92, 7.00-7.07, 7.33-7.46, 7.64-7.66。

【0352】 實施例 67:3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-5-氟苯基]丙酸

藉由使用實施例 53 所製造之酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯,進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作,而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘): 0.94;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.09-2.15, 2.67-2.71, 2.93-2.97, 4.10-4.15, 4.59, 6.27, 6.54, 6.77-6.80, 6.84-6.90, 6.95-7.00, 7.08-7.10, 7.16, 7.40-7.44, 7.50-7.55, 7.76-7.78。

【0353】 實施例 68(1)~(2):

藉由使用相應的醛化合物來代替實施例 52 所使用之 2-苄基氧基-5-氟-苄醛,並使用相應的酚化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯,進行與實施例 52→實施例 53→實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作,而獲得以下之實施例化合物。

【0354】 實施例 68(1):3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-6-氟苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 2.09-2.15, 2.61-2.65, 2.97-3.01, 4.10-4.17, 4.60, 6.26, 6.54, 6.65-6.70, 6.97-7.00, 7.05-7.18, 7.41-7.44, 7.50-7.54, 7.76-7.79。

【0355】 實施例 68(2)：3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]-3-氟苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 2.09-2.15, 2.69-2.73, 3.01-3.05, 4.22-4.24, 4.67, 6.30, 6.58, 6.95-7.01, 7.10-7.20, 7.42-7.45, 7.51-7.54, 7.77-7.79。

【0356】 實施例 69：3-[2-[(E,3S)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

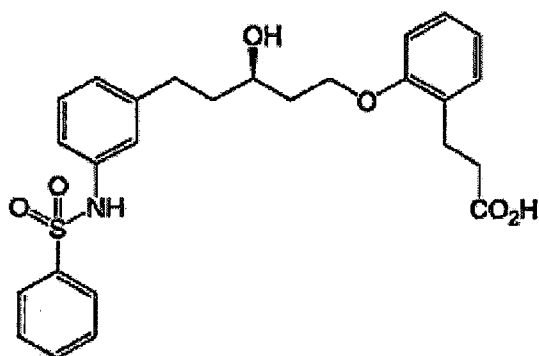
藉由使用實施例 1 所製造之化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，並使用實施例 54 所製造之苄酸(S,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯來代替實施例 54 所使用之苄酸(R,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ ： δ 2.05-2.10, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.17, 4.51-4.56, 6.24, 6.53, 6.86, 6.93, 6.98, 7.12-7.20, 7.45-7.50, 7.56, 7.75-7.78。

【0357】 實施例 70：3-[2-[(3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸

【0358】



【0359】 藉由使用實施例 69 所製造之化合物，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

¹H-NMR(CD₃OD)：δ 1.69-2.02, 2.59-2.75, 2.90-2.96, 3.89, 4.05-4.18, 6.85-7.00, 7.11-7.22, 7.36-7.43, 7.44-7.53, 7.76。

【0360】 實施例 71：(R,E)-3-(2-((5-(3-胺基苯基)-3-((三甲基矽基)氧基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 8 所製造之化合物(1.00g)的 THF(10mL)溶液中，加入 3-溴苯胺(421mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈣(II)(0.30g)及 2M 磷酸三鉀水溶液(5.7mL)，於 70°C 攪拌 19 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(515mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.82。

【0361】 實施例 72：(R,E)-3-(2-((5-(3-((4-氟苯基)磺醯胺)苯基)-3-羥基戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 71 所製造之化合物(50mg)的 THF(1mL)溶液中，於室溫加入吡啶(0.018mL)、DMAP(2.7mg)及 4-氟苯磺醯氯(CAS 註冊編號：349-88-2)(25.6mg)，於同溫攪拌 16 小時。在反應溶液中於室溫加入 TBAF(1.0M THF 溶液，0.27mL)，於同溫攪拌 1 小時。在反應溶液中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以高效液相層析(移動相 A(0.1%TFA 水溶液)：移動相 B(0.1%TFA／乙腈)=90：0→10：90)進行分取純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(515mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.11。

【0362】 實施例 73：3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-氟苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 72 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.18, 4.55, 6.26, 6.55, 6.86, 6.93, 6.99, 7.13-7.25, 7.79-7.82。

【0363】 實施例 74(1)～(21)：

藉由使用相應的磺醯基化合物來代替實施例 72 所使用之 4-氟苯磺醯氯，進行與實施例 72→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0364】 實施例 74(1): 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-氯苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 0.98;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.06-2.11, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.18, 4.55, 6.26, 6.55, 6.86, 6.93, 6.99, 7.13-7.21, 7.48-7.51, 7.71-7.75。

【0365】 實施例 74(2): 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(4-甲基苯基)磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 0.96;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.06-2.11, 2.37, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.18, 4.54, 6.24, 6.54, 6.86, 6.93, 6.98, 7.11-7.20, 7.27-7.30, 7.63-7.66。

【0366】 實施例 74(3): 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 1.01;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.06-2.10, 2.57-2.61, 2.91-2.95, 4.10, 4.18, 4.54, 6.27, 6.55, 6.86, 6.93, 6.99, 7.15-7.22, 7.80-7.83, 7.93-7.95。

【0367】 實施例 74(4): 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-丁基苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 1.08;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 0.93, 1.31-1.36, 1.55-1.63, 2.06-2.10, 2.57-2.67, 2.91-2.95, 4.11, 4.18, 4.54, 6.24, 6.54, 6.86, 6.93, 6.98, 7.11-7.20, 7.28-7.30, 7.65-7.68。

【0368】 實施例 74(5):3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-氟苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.96 ;

MS(ESI , Pos.) : $482(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$ 。

【0369】 實施例 74(6):3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-氯苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

MS(ESI , Pos.) : $498(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$ 。

【0370】 實施例 74(7):3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(3-甲基苯基)磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.97 ;

MS(ESI , Pos.) : $478(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$ 。

【0371】 實施例 74(8) : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.00 ;

MS(ESI , Pos.) : $532(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$ 。

【0372】 實施例 74(9):3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(2-氟苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.94 ;

MS(ESI, Pos.) : $482(M+H-H_2O)^+$ 。

【0373】 實施例 74(10) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(2-氯苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : $498(M+H-H_2O)^+$ 。

【0374】 實施例 74(11) : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(2-甲基苯基)磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.97 ;

MS(ESI, Pos.) : $478(M+H-H_2O)^+$ 。

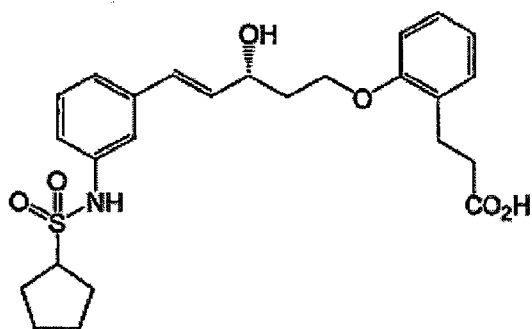
【0375】 實施例 74(12) : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.99 ;

MS(ESI, Pos.) : $532(M+H-H_2O)^+$ 。

【0376】 實施例 74(13) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(環戊基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

【0377】



【0378】 HPLC 保持時間(分鐘) : 0.93 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 1.60-1.67, 1.74-1.81, 1.90-2.05, 2.08-2.13, 2.58-2.62, 2.92-2.96, 3.56, 4.13, 4.20, 4.58, 6.35, 6.62, 6.86, 6.94, 7.14-7.20, 7.26-7.32。

【0379】 實施例 74(14):3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(氧雜環己-4-基磺醯基胺基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.48(醋酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.88-2.00, 2.15-2.20, 2.63-2.74, 2.90-3.02, 3.22-3.35, 4.04, 4.17, 6.38, 6.60, 6.88, 7.13-7.28。

【0380】 實施例 74(15) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苄基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.55(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.13-2.18, 2.67, 2.96, 4.13-4.22, 4.34, 4.64, 6.35, 6.61, 6.89, 6.96, 7.06, 7.13-7.36。

【0381】 實施例 74(16):3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(吡啶-2-基磺醯基胺基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.36(醋酸乙酯) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.06-2.23, 2.72, 3.02, 4.16, 4.60, 6.31, 6.52, 6.86-6.93, 7.01, 7.10-7.22, 7.46, 7.85, 7.97, 8.41, 8.65。

【0382】 實施例 74(17) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(1-苯并呋喃-3-基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.98 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.08-2.13, 2.69, 2.96, 4.11, 4.55-4.62, 6.21, 6.52, 6.84-6.92, 6.99-7.03, 7.09-7.19, 7.30-7.40, 7.50, 7.70, 8.05。

【0383】 實施例 74(18) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(4-丁氧基苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.40(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.95, 1.40-1.50, 1.68-1.79, 2.10-2.14, 2.68, 2.96, 3.93, 4.10-4.19, 4.60, 6.26, 6.52, 6.81-6.91, 6.97-7.09, 7.12-7.24, 7.68。

【0384】 實施例 74(19) : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-(噻吩-3-基磺醯基胺基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.35(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.10-2.15, 2.68, 2.96, 4.09-4.20, 4.62, 6.27, 6.54, 6.84-6.92, 7.00-7.23, 7.27-7.32, 7.86。

【0385】 實施例 74(20) : 3-[2-[(E,3R)-3-羥基-5-[3-[(2-丙基苯基)磺醯基胺基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.38(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.00, 1.64-1.74, 2.10-2.15, 2.70, 2.93-3.01, 4.10-4.19, 4.60, 6.26, 6.53, 6.85-6.92, 7.02-7.06, 7.10-7.24, 7.33, 7.45, 7.95。

【0386】 實施例 74(21) : 3-[2-[(E,3R)-5-[3-[(3-丁基苯基)磺醯基胺基]苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.38(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.86, 1.18-1.28, 1.42-1.53, 2.08-2.14, 2.57, 2.69, 2.97, 4.10-4.21, 4.61, 6.25, 6.53, 6.84-6.92, 6.98, 7.04-7.21, 7.29-7.32, 7.55-7.60。

【0387】 實施例 75：3-[2-[(3S)-5-[3-(環戊基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 74(13)所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.93；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.55-1.63, 1.74-2.07, 2.52-2.56, 2.73, 2.84, 2.85-2.89, 3.53, 3.89, 4.09-4.19, 6.85, 6.93, 7.02, 7.08-7.19, 7.23。

【0388】 實施例 76：(R,E)-3-(2-((3-羥基-5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸甲酯

在實施例 11 所製造之化合物(500mg)的甲醇(10mL)溶液中，於冰冷下加入三甲基矽基二偶氮甲烷(2.0M 己烷溶液，2.6mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應溶液中於冰冷下加入醋酸，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：3→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(495mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.03。

【0389】 實施例 77：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-側氧基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸甲酯

在實施例 76 所製造之化合物(495mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中，於室溫加入二氧化錳(868mg)，於同溫攪拌 20 小時。將反應溶液以矽藻土(商品名)過濾後，將濾液減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：3→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(439mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.59-2.63, 2.88-2.92, 3.08-3.11, 3.68, 4.31-4.34, 6.80, 6.85-6.92, 7.12, 7.18-7.34, 7.42-7.56, 7.77-7.80。

【0390】 實施例 78：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-側氧基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 11 所製造之化合物來代替實施例 77 所使用之(R,E)-3-(2-((3-羥基-5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸甲酯，進行與實施例 77 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.44-2.48, 2.81-2.85, 3.22, 3.25, 4.33-4.37, 6.82, 6.86, 6.97, 7.14-7.21, 7.29, 7.33-7.39, 7.48-7.52, 7.56-7.63, 7.79-7.81。

【0391】 實施例 79：3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-側氧基戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 78 所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.47-2.51, 2.80-2.85, 2.88-2.91, 4.21-4.24, 6.85-6.95, 7.09-7.21, 7.44-7.48, 7.54, 7.74-7.76。

【0392】 實施例 80：3-[2-[5-[3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]-3-側氧基戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 12(9)所製造之化合物來代替實施例 78 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 78→實施例 79 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.48-2.52, 2.80-2.96, 3.03-3.08, 4.25, 4.82, 6.85-6.94, 7.08-7.22。

【0393】 實施例 81：3-(2-(戊-4-炔-1-基氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 1 所製造之化合物(3.00g)的 N,N-二甲基乙醯胺(25mL)溶液中，於室溫加入碳酸鉍(9.39g)，於同溫攪拌 15 分鐘。在反應溶液中於室溫加入 5-氯-1-戊炔(CAS 註冊編號：14267-92-6)(1.63g)，於 60°C 攪拌 3 小時。在反應溶液中加入水，以二乙基醚萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 1:0→5:1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(2.40g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.13。

【0394】 實施例 82：(E)-3-(2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 81 所製造之化合物(1.00g)的庚烷(2mL)溶液中，於室溫加入 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.17g)及 4-二甲基胺基安息香酸(60.2mg)，於 100℃攪拌 4 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，進行濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=20：1→4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(503mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.38。

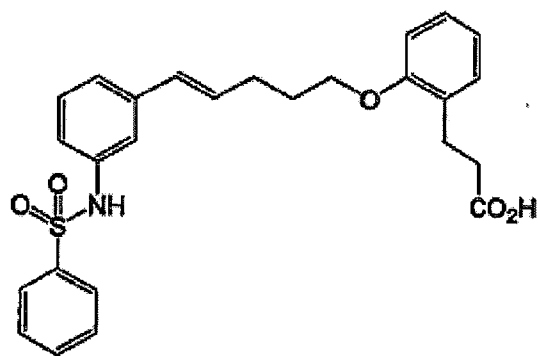
【0395】 實施例 83：(E)-3-(2-((5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 82 所製造之化合物(180mg)的 THF(3mL)溶液中，加入實施例 9 所製造之化合物(168mg)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈹(II)(0.035g)及 2M 磷酸三鉀水溶液(0.67mL)，於 60℃攪拌 1 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(113mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.24。

【0396】 實施例 84：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

【0397】



【0398】 在實施例 83 所製造之化合物(146mg)的 THF(0.5mL)及甲醇(0.1mL)的溶液中，加入 1M 氫氧化鋰水溶液(0.5mL)，於 50℃ 攪拌 8 小時。加入 1M 鹽酸，使其成為酸性，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，藉由減壓濃縮，而獲得具有以下物性值之標題化合物(105mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.95-2.03, 2.41-2.46, 2.57-2.61, 2.92-2.95, 4.03-4.06, 6.24, 6.36, 6.86, 6.90-6.95, 7.06-7.08, 7.11-7.19, 7.45-7.49, 7.55, 7.75-7.78。

【0399】 實施例 85：3-[2-[(E)-5-[4-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用 1-(4-溴苯基)-2-苯基乙-1-醇(CAS 註冊編號：20498-64-0)來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.97-2.03, 2.41-2.45, 2.67-2.71, 2.96-3.03, 4.04, 4.86-4.90, 6.23-6.30, 6.44, 6.83-6.89, 7.16-7.34。

【0400】 實施例 86：3-[2-[(E)-5-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 21 所製造之化合物來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.20；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.00, 2.43, 2.64-2.70, 2.95-3.07, 4.04, 4.89, 6.28, 6.44, 6.83-6.89, 7.15-7.39。

【0401】 實施例 87：3-[2-[(E)-5-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用(S)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替實施例 21 所使用之(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 21→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.20；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.00, 2.44, 2.66-2.70, 2.95-3.07, 4.04, 4.89, 6.28, 6.45, 6.83-8.89, 7.15-7.40。

【0402】 實施例 87(1)～(10)：

藉由使用相應的胺化合物來代替實施例 9 所使用之 3-溴苯胺，進行與實施例 9→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

【0403】 實施例 87(1)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-(三氟甲基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.08；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.92-1.99, 2.36-2.42, 2.64-2.68, 2.93-2.97, 3.99, 5.98, 6.02, 6.58-6.65, 6.81, 6.88, 7.00, 7.15-7.20, 7.39-7.45, 7.51-7.56, 7.65, 7.70-7.73。

【0404】 實施例 87(2)：3-[2-[(E)-5-[5-(苯磺醯胺)-2-(三氟甲基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.97-2.04, 2.43-2.49, 2.74-2.78, 3.00-3.04, 4.04, 6.25-6.32, 6.66, 6.85, 6.91, 7.10-7.25, 7.44-7.48, 7.53-7.58, 7.84-7.87。

【0405】 實施例 87(3)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-5-(三氟甲基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.11；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.96-2.02, 2.41-2.46, 2.72-2.76, 2.97-3.01, 4.03, 6.31-6.40, 6.84, 6.90, 7.15-7.25, 7.43-7.48, 7.52-7.57, 7.79-7.82。

【0406】 實施例 87(4)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-(三氟甲基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.98-2.05, 2.45-2.50, 2.68-2.72, 2.97-3.01, 4.04, 6.36-6.47, 6.80-6.91, 7.15-7.22, 7.37-7.44, 7.51-7.55, 7.74-7.79。

【0407】 實施例 87(5)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-氰基苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.01；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.95-2.02, 2.44-2.49, 2.64-2.68, 2.93-2.97, 4.01, 6.44, 6.60, 6.82, 6.88, 7.15-7.20, 7.31-7.32, 7.42-7.50, 7.52-7.60, 7.82-7.85。

【0408】 實施例 87(6)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-氰基苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.98-2.04, 2.46-2.51, 2.57-2.61, 2.92-2.96, 4.04-4.07, 6.38-6.46, 6.87, 6.92, 7.16-7.20, 7.24, 7.34, 7.49-7.55, 7.60, 7.75-7.78。

【0409】 實施例 87(7)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-2,4-二氯苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.07；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.87-1.94, 2.36-2.41, 2.44-2.48, 2.81, 3.95, 6.25, 6.59, 6.74, 6.79, 7.03-7.08, 7.22, 7.39-7.43, 7.49-7.53, 7.67-7.70。

【0410】 實施例 87(8)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-4-甲基磺醯基苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.98-2.05, 2.46-2.50, 2.67-2.50, 2.77, 2.96-3.00, 4.03, 6.40-6.42, 6.84, 6.90, 7.16-7.22, 7.47-7.52, 7.58, 7.64, 7.71, 7.91-7.94。

【0411】 實施例 87(9) : 3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)-5-甲基磺醯基苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.99 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.97-2.03, 2.44-2.49, 2.72-2.76, 2.97-3.03, 4.04, 6.36, 6.41-6.48, 6.84, 6.90, 7.15-7.22, 7.40, 7.45-7.49, 7.54-7.58, 7.77, 7.82-7.84。

【0412】 實施例 87(10) : 3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺甲基)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.10 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.96-2.02, 2.39-2.44, 2.66-2.70, 2.93-2.97, 4.03, 4.12, 5.33, 6.24, 6.36, 6.83-6.90, 6.96-6.99, 7.14-7.21, 7.47-7.52, 7.54-7.59, 7.84-7.88。

【0413】 實施例 88(1)~(2) :

藉由使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 83→實施例 35→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

【0414】 實施例 88(1) : 3-[2-[5-[3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊氧基]苯基]丙酸

TLC : R_f 0.61(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 2) ;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.47-1.55, 1.67-1.74, 1.79-1.85, 2.58, 2.65, 2.88, 2.97-3.07, 3.96, 4.89, 6.79-6.88, 7.09-7.33。

【0415】 實施例 88(2):3-[2-[5-[4-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘): 1.1;

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) : \delta$ 1.47-1.80, 2.48-2.56, 2.64-2.69, 2.82-2.88, 3.02-3.06, 3.95, 4.89-4.93, 6.79-6.87, 7.11-7.34。

【0416】 實施例 89 : (R)-3-[2-[5-[3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊氧基]苯基]丙酸、或(S)-3-[2-[5-[3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基]戊氧基]苯基]丙酸

將實施例 88(1)所製造之化合物使用 SFC(使用管柱: Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IF(10mm×250mm), 移動相: CO_2 : 乙腈: 甲醇 = 75 : 22.5 : 2.5, 流速: 30mL/min, 壓力: 100bar, 波長: 220nm, 管柱溫度: 35°C)施行光學離析。將在前述光學離析條件中所獲得之實施例 88(1)之光學活性體以 SFC(使用管柱: Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IF(10mm×250mm), 移動相: CO_2 : 乙腈: 甲醇 = 75 : 22.5 : 2.5, 流速: 30mL/min, 壓力: 100bar, 波長: 220nm, 管柱溫度: 35°C)進行分析之結果, 第一波峰及第二波峰的保持時間分別為 14.9 分鐘及 19.1 分鐘。

【0417】 實施例 90 : 4-溴-N-甲氧基-N-甲基噻唑-2-羧醯胺

在 4-溴噻唑-2-羧酸(1.0g)的二氯甲烷(9.6mL)溶液中, 加入 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽(609mg)及二異丙基乙基胺(2.5mL)及 1-(氯-1-吡咯啶基亞甲基)吡咯啶鎘六氟磷酸鹽(2.4g), 於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物減壓

濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.0g)。

TLC：Rf 0.3(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0418】 實施例 91：1-(4-溴噻唑-2-基)-2-苯基乙-1-酮

在實施例 90 所製造之化合物(300mg)的二乙基醚(1mL)溶液中，於 0℃加入溴化苄基鎂(0.1M 二乙基醚溶液，40mL)，於室溫攪拌 1 小時。在反應混合物中加入飽和氯化銨溶液，以二乙基醚萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=8：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(181mg)。

TLC：Rf 0.7(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0419】 實施例 92：3-[2-[(E)-5-[2-(1-羥基-2-苯基乙基)-1,3-噻唑-4-基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 91 所製造之化合物來代替實施例 21 所使用之 1-(3-溴苯基)-2-苯基乙酮，並使用(RS)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替實施例 21 所使用之(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷，且使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 21→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 1.92-2.00, 2.41-2.48, 2.80-2.84, 2.85-2.90, 3.10-3.15, 4.01-4.06, 4.80-4.85, 5.83, 6.60-6.72, 6.85, 6.95, 7.14-7.18, 7.21-7.25。

【0420】 實施例 93：3-[2-[(E)-5-[4-(1-羥基-2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用 2-溴噻唑-4-羧酸來代替實施例 90 所使用之 4-溴噻唑-2-羧酸，並使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 83 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 90→實施例 91→實施例 21(惟，使用(RS)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷來代替(R)-甲基氧雜氮雜硼雜環戊烷)→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.98-2.05, 2.41-2.47, 2.66-2.70, 2.96-3.00, 3.08, 3.34, 4.03, 5.18, 6.42-6.46, 6.58, 6.62, 6.83-6.89, 6.93, 7.16-7.25, 7.27-7.34。

【0421】 實施例 94：3-[2-[5-[5-(1-羥基-2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 93 所製造之化合物來代替實施例 35 所使用之 3-(2-(((R,E)-3-羥基-5-(3-((R)-1-羥基-2-苯基乙基)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯，進行與實施例 35 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.56-1.64, 1.80-1.90, 2.57-2.61, 2.94, 3.05, 3.09-3.11, 3.96, 5.14, 6.80, 6.86, 7.14-7.25, 7.29-7.33, 7.46。

【0422】 實施例 95：3-[2-[5-[2-(1-羥基-2-苯基乙基)-1,3-噻唑-5-基]戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 92 所製造之化合物來代替實施例 35 所使用之 3-(2-(((R,E)-3-羥基-5-(3-((R)-1-羥基-2-苯基乙基)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯，進行與實施例 35 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.51-1.59, 1.68-1.85, 2.57-2.61, 2.84, 2.90, 3.09, 3.27, 3.97, 5.14, 6.81, 6.86, 7.13-7.25, 7.28-7.32, 7.39。

【0423】 實施例 95(1)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]-N-甲基磺醯基丙醯胺

在實施例 84 所製造之化合物(100mg)的 DMF(1mL)溶液中，加入甲烷磺醯胺(102mg)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(124mg)及 DMAP(78.7mg)，於室溫攪拌 23 小時。在反應混合物中加入 1M 鹽酸，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→0：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(80.7mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.97-2.04, 2.37-2.42, 2.64-2.67, 2.96-2.99, 3.19, 4.05, 6.22, 6.33, 6.73, 6.85-6.92, 7.06-7.08, 7.13-7.17, 7.21, 7.41-7.45, 7.50-7.54, 7.76-7.78。

【0424】 實施例 95(2)：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙醯胺

藉由使用實施例 84 所製造之化合物來代替實施例 31 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 31 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.95-2.02, 2.40-2.45, 2.60-2.64, 3.03-3.07, 4.04, 5.55, 5.82, 6.29, 6.34-6.41, 6.86, 6.89-6.95, 7.03-7.06, 7.11-7.22, 7.41-7.44, 7.49-7.53, 7.82-7.85, 8.25。

【0425】 實施例 95(3)：N-[3-[(E)-5-[2-(2-氟基乙基)苯氧基]戊-1-烯基]苯基]苯磺醯胺

在實施例 95(2)所製造之化合物(100mg)的 THF(1mL)溶液中，於冰冷下加入吡啶(0.052mL)及三氟醋酸酐(67.8mg)，於同溫攪拌 1 小時。加入甲醇及 1M 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 1 小時。將反應溶液注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1 $\rightarrow$ 1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(91.0mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.95-2.02, 2.37-2.42, 2.61-2.65, 2.95-2.99, 4.03, 6.20, 6.34, 6.49, 6.84-6.94, 7.05-7.25, 7.41-7.46, 7.51-7.55, 7.75-7.78。

【0426】 實施例 95(4)：N-[3-[(E)-5-[2-[2-(1H-四唑-5-基)乙基]苯氧基]戊-1-烯基]苯基]苯磺醯胺

在實施例 95(3)所製造之化合物(43.0mg)的甲苯(0.5mL)溶液中，加入三甲基矽基疊氮化物(44.0mg)及氧化二丁基錫(24.0mg)，於 100 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌一

晚。藉由將反應溶液以矽膠管柱層析(己烷:醋酸乙酯:甲醇=50:50:3→0:100:3)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(15.0mg)。

HPLC 保持時間(分鐘): 0.99;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.92-1.99, 2.34-2.39, 3.11-3.15, 3.30-3.34, 4.02, 6.20, 6.30, 6.83-6.90, 7.30-7.22, 7.39-7.43, 7.49-7.53, 7.76-7.78。

【0427】 實施例 95(5): (E)-(3-(5-(2-(3-胺基-3-側氧基丙基)苯氧基)戊-1-烯-1-基)苯基)(苯基磺醯基)胺甲酸異丁酯

在實施例 84 所製造之化合物(100mg)的 THF(1mL)溶液中，於冰冷下加入三乙基胺(0.20mL)及氯甲酸異丁酯(110mg)，將反應混合物於室溫攪拌 10 分鐘。在反應溶液中於冰冷下加入氨(28%水溶液，0.5mL)，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應溶液注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷:醋酸乙酯=1:1→0:1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(120mg)。

HPLC 保持時間(分鐘): 1.11。

【0428】 實施例 95(6): N-[3-[(E)-5-[2-[2-(1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基]苯氧基]戊-1-烯基]苯基]苯磺醯胺

在實施例 95(5)所製造之化合物(120mg)的 DMF(0.2mL)溶液中，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(0.5mL)，於 100°C 攪拌 4 小時。將反應溶液減壓濃縮後，加入醋酸(1mL)及胼一水合物(0.1mL)，於 100°C 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，在反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷:醋酸乙酯=1:1→0:1)進行純化。在所獲得之殘渣(48mg)的甲

醇(1mL)溶液中，加入 2M 氫氧化鈉水溶液(0.2mL)，於室溫攪拌一晚。將反應混合物以 1M 磷酸二氫鈉水溶液中中和，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯：甲醇=50：50：3→0：100：3)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(24.0mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.90；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.95-2.02, 2.38-2.43, 3.08-3.18, 4.04, 6.22, 6.32, 6.84-6.89, 6.94-6.97, 7.02, 7.07-7.21, 7.39-7.43, 7.49-7.53, 7.67, 7.75-7.77, 8.04。

【0429】 實施例 96：(E)-3-(2-((4-羥基-6-(3-(苯基磺醯胺)苯基)己-5-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

藉由使用 2-(3-溴丙基)-1,3-二噁烷來代替實施例 2 所使用之 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁烷，進行與實施例 2→實施例 3→實施例 4→實施例 5→實施例 7→實施例 8→實施例 10 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.43(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0430】 實施例 97：3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 96 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.82-1.95, 2.67-2.71, 2.98-3.02, 3.97-4.04, 4.36-4.40, 6.20, 6.52, 6.83, 6.87-6.91, 7.00-7.04, 7.10-7.21, 7.40-7.45, 7.49-7.54, 7.66, 7.78-7.81。

【0431】 實施例 98：(R,E)-3-(2-((4-羥基-6-(3-(苯基磺醯胺)苯基)己-5-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯、或(S,E)-3-(2-((4-羥基-6-(3-(苯基磺醯胺)苯基)己-5-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 96 所製造之化合物使用 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IC(20mm×250mm)，移動相：CO₂：甲醇＝85：15，流速：100mL/min，壓力：120bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)施行光學離析。將在前述光學離析條件中所獲得之實施例 96 之光學活性體以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IC(10mm×250mm)，移動相：CO₂：甲醇＝85：15，流速：30mL/min，壓力：120bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，第一波峰及第二波峰的保持時間分別為 13.6 分鐘及 15.8 分鐘。

【0432】 實施例 99：(R)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯氧基]苯基]丙酸、或(S)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 98 所製造之第一波峰的光學活性體來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.82-1.95, 2.67-2.71, 2.98-3.02, 3.97-4.04, 4.36-4.40, 6.20, 6.52, 6.83, 6.87-6.91, 7.00-7.04, 7.10-7.21, 7.40-7.45, 7.49-7.54, 7.66, 7.78-7.81。

【0433】 實施例 100 : (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯氧基]苯基]丙酸、或(S)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 98 所製造之第二波峰的光學活性體來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.96 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.82-1.95, 2.67-2.71, 2.98-3.02, 3.97-4.04, 4.36-4.40, 6.20, 6.52, 6.83, 6.87-6.91, 7.00-7.04, 7.10-7.21, 7.40-7.45, 7.49-7.54, 7.66, 7.78-7.81。

【0434】 實施例 101 : 3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 97 所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.96 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.58-1.67, 1.72-2.00, 2.65-2.09, 2.93-3.07, 3.59-3.65, 3.95-4.05, 6.82-6.93, 6.98-7.01, 7.12-7.22, 7.40-7.45, 7.50-7.54, 7.77-7.80。

【0435】 實施例 102：(R)-3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己氧基]苯基]丙酸、或(S)-3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己氧基]苯基]丙酸

將實施例 101 所製造之化合物使用 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IB(20mm×250mm)，移動相：CO₂：乙腈：甲醇＝80：18：2，流速：100mL/min，壓力：120bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)施行光學離析。將在前述光學離析條件中所獲得之實施例 101 之光學活性體以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IB(20mm×250mm)，移動相：CO₂：乙腈：甲醇＝80：18：2，流速：100mL/min，壓力：120bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，第一波峰及第二波峰的保持時間分別為 9.6 分鐘及 12.3 分鐘。

【0436】 實施例 103：3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-側氧基己氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 97 所製造之化合物來代替實施例 78 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 78→實施例 79 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：R_f 0.45(己烷：醋酸乙酯＝1：2)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.01-2.10, 2.61-2.75, 2.83, 2.96, 3.96, 6.78-6.82, 6.86-6.91, 6.96, 7.10, 7.14-7.21, 7.42, 7.51, 7.68-7.84。

【0437】 實施例 104(1)~(2)：

藉由使用相應的酚化合物來代替實施例 81 所使用之 3-(2-經基苯基)丙酸異丙酯，進行與實施例 81→實施例 82→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0438】 實施例 104(1)：2-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]醋酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.01；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.89-1.96, 2.33-2.38, 3.67, 4.01, 6.14, 6.29, 6.68, 6.85-6.94, 7.00-7.28, 7.39-7.43, 7.48-7.52, 7.74-7.77。

【0439】 實施例 104(2)：4-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丁酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.07；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.93-2.00, 2.37-2.43, 2.70, 4.00, 6.21, 6.33, 6.82-6.92, 7.04-7.19, 7.40-7.44, 7.49-7.53, 7.75-7.78。

【0440】 實施例 105(1)~(3)：

藉由使用相應的鹵化物化合物來代替實施例 81 所使用之 5-氯-1-戊炔，進行與實施例 81→實施例 82→實施例 83→實施例 84 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0441】 實施例 105(1)：3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁-3-烯氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.01；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.52-2.56, 2.67-2.71, 2.88-2.92, 4.10-4.13, 6.31, 6.46, 6.86, 6.93-6.98, 7.09-7.20, 7.44-7.49, 7.52-7.57, 7.75-7.78。

【0442】 實施例 105(2) : 3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]己-5-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.44(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.65-1.76, 1.77-1.88, 2.25-2.31, 2.69-2.75, 2.99-3.05, 3.99, 6.18, 6.33, 6.83, 6.89, 6.95-7.00, 7.10-7.21, 7.44, 7.53, 7.67, 7.81。

【0443】 實施例 105(3) : 3-[2-[(E)-7-[3-(苯磺醯胺)苯基]庚-6-烯氧基]苯基]丙酸

TLC : Rf 0.44(己烷 : 醋酸乙酯 = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.61-1.73, 1.77-1.88, 2.27, 2.76-2.82, 3.02-3.07, 4.01, 6.29-6.33, 6.83-6.93, 7.08-7.23, 7.45, 7.53, 7.84, 8.75。

【0444】 實施例 106 : 3-(2-((4-羥基-5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊基)氧基)苯基)丙酸甲酯

將實施例 84 所製造之化合物(200mg)溶解於醋酸乙酯(1mL)中。加入甲醇(1mL)、三甲基矽基二偶氮甲烷(2M 己烷溶液, 0.3mL), 於室溫攪拌一晚。將反應液減壓濃縮, 將所獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(2mL)中。加入飽和重碳酸鈉水溶液(2mL)、間氯過安息香酸(171mg), 於室溫攪拌 5 小時。在反應溶液中, 加入飽和硫代硫酸鈉水溶液後, 以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉乾燥後, 減壓濃縮。將殘渣溶解於甲醇(2mL)中, 加入 5% 鈀-碳(20mg), 於氫環境下, 於室溫攪拌 3 小時。將

反應溶液過濾後，將濾液減壓濃縮，藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=70：30→醋酸乙酯)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(53mg)。

TLC：Rf 0.31(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0445】 實施例 107：3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 106 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.60(醋酸乙酯)；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.50-1.68, 1.68-1.74, 1.77-2.00, 2.61-2.70, 2.72-2.79, 2.92-2.99, 3.87, 3.95-4.05, 6.82-7.03, 7.15-7.21, 7.38-7.45, 7.48-7.53, 7.77。

【0446】 實施例 108：3-(2-(4-側氧基丁基)苯基)丙酸乙酯

在 3-[2-(4-羥基丁基)苯基]丙酸乙酯(CAS 註冊編號：864677-94-1)(0.56g)的二氯甲烷(9mL)溶液中，於 0℃加入碳酸氫鈉(0.56g)及 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘雜氧雜環戊烯-3(1H)-酮(CAS 註冊編號：87413-09-0)(1.13g)，將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和硫代硫酸鈉水溶液洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(0.34g)。

TLC : Rf 0.30(己烷 : 醋酸乙酯 = 4 : 1)。

【0447】 實施例 109:3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸

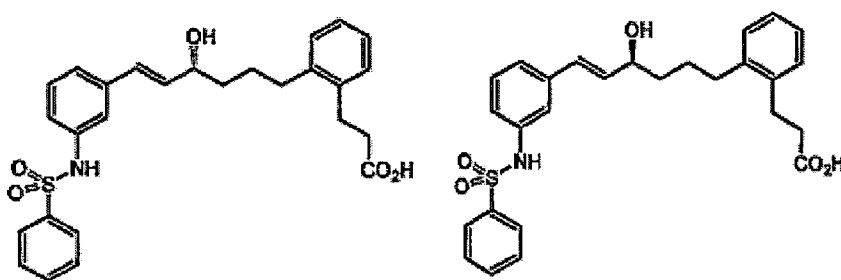
藉由使用實施例 108 所製造之化合物來代替實施例 4 所使用之 3-(2-(3-側氧基丙氧基)苯基)丙酸異丙酯，進行與實施例 4→實施例 5→實施例 7→實施例 8→實施例 10→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.95 ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.79, 2.66-2.72, 2.97-3.01, 4.30-4.35, 6.16, 6.49, 6.98-7.07, 7.13-7.17, 7.40-7.53, 7.77-7.79。

【0448】 實施例 110 : (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸、或(S)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸

【0449】



【0450】 將實施例 109 所製造之化合物使用 SFC(使用管柱 : Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IC(20mm×250mm), 移動相 : CO_2 : 甲醇 = 85 : 15, 流速 : 100mL/min, 壓力 : 120bar, 波長 : 220nm, 管柱溫度 : 35°C) 施行光學離析。將在前述光學離析條件中所獲得之實施例 109 之光學活性

體以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IC (10mm×250mm)，移動相：CO₂：甲醇＝85：15，流速：30mL/min，壓力：100bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，第一波峰及第二波峰的保持時間分別為 12.4 分鐘及 14.4 分鐘。

【0451】 實施例 111：3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己基]苯基]丙酸

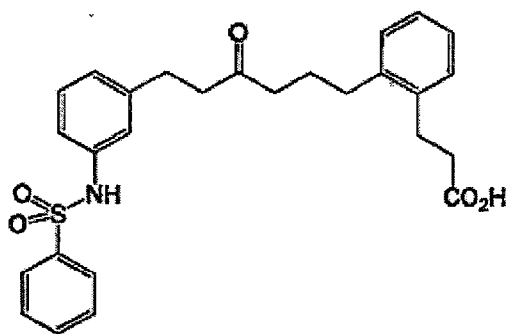
藉由使用實施例 109 所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.37-1.61, 2.39-2.58, 2.84, 6.79-6.81, 6.98-7.08, 7.30-7.42, 7.61-7.63。

【0452】 實施例 112：3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-側氧基己基]苯基]丙酸

【0453】



【0454】 藉由使用實施例 109 所製造之化合物來代替實施例 78 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，

進行與實施例 78→實施例 79 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.75-1.83, 2.44-2.47, 2.54-2.61, 2.65-2.69, 2.75-2.79, 2.92-2.96, 6.90-6.94, 7.09-7.14, 7.18, 7.43-7.48, 7.54, 7.74-7.76。

【0455】 實施例 113：3-(2-((5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 81 所製造之化合物(1.5g)及實施例 9 所製造之化合物(1.7g)的 DMF(6mL)溶液中，加入三乙基胺(6mL)、二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(100mg)、碘化銅(I)(50mg)，於 60°C 攪拌一晚。在反應溶液中加入水後，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1→0：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.57g)。

TLC：Rf 0.39(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0456】 實施例 114：3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-炔氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 113 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羟基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.06-2.12, 2.55-2.59, 2.64-2.67, 2.92-2.96, 4.13-4.16, 6.87, 6.95, 7.03-7.07, 7.12-7.20, 7.45-7.50, 7.56, 7.74-7.77。

【0457】 實施例 115 : (R)-3-(2-((5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)-3-((三甲基矽基)氧基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

藉由使用實施例 7 所製造之化合物來代替實施例 113 所使用之 3-(2-(戊-4-炔-1-基氧基)苯基)丙酸異丙酯，進行與實施例 113 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.12。

【0458】 實施例 116 : (R)-3-(2-((3-羥基-5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 115 所製造之化合物(170mg)的 THF(1mL)溶液中，於室溫加入 TBAF(1.0M THF 溶液，0.48mL)，於同溫攪拌 20 分鐘。藉由將反應溶液以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 7 : 3 $\rightarrow$ 己烷：醋酸乙酯 = 1 : 1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(82.8mg)。

HPLC 保持時間(分鐘) : 1.12。

【0459】 實施例 117 : 3-[2-[(3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-炔氧基]苯基]丙酸

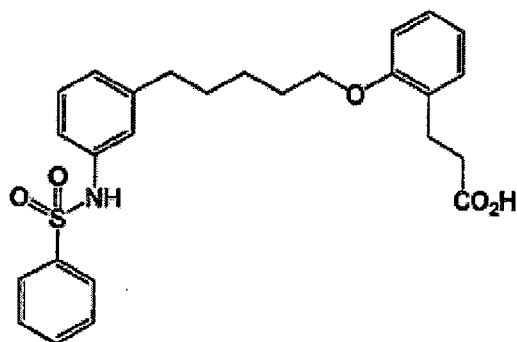
藉由使用實施例 116 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘) : 0.93；

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 2.19-2.30, 2.57-2.60, 2.91-2.95, 4.16-4.26, 4.85, 6.88, 6.96, 7.07-7.22, 7.46-7.51, 7.57, 7.75-7.77。

【0460】 實施例 118：3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊氧基]苯基]丙酸

【0461】



【0462】 藉由使用實施例 114 所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羟基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.42(己烷：醋酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.42-1.49, 1.58-1.65, 1.75-1.82, 2.55, 2.67, 2.95, 3.95, 6.80-6.97, 7.10-7.21, 7.27, 7.40, 7.49, 7.76。

【0463】 實施例 119：(Z)-3-(2-((5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 113 所製造之化合物(100mg)的醋酸乙酯(10mL)溶液中，於室溫加入林德拉觸媒(Lindlar catalyst)(含有鈦 5 重量%)(10.0mg)及喹啉(12.8mg)，於同溫，在氬環境下攪拌 5 小時。藉由將反應溶液以矽膠管柱

層析(己烷：醋酸乙酯=7：3→1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(92.3mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.23。

【0464】 實施例 120：3-[2-[(Z)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 119 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.89-1.95, 2.37-2.43, 2.49-2.53, 2.83-2.87, 3.97-4.00, 5.74, 6.38, 6.83-6.89, 6.96-7.02, 7.13-7.19, 7.41-7.45, 7.51, 7.72-7.76。

【0465】 實施例 121：3-[2-[(Z,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 116 所製造之化合物來代替實施例 119 所使用之 3-((5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-炔-1-基)氧基)苯基]丙酸異丙酯，進行與實施例 119→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.92；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.00-2.07, 2.44-2.48, 2.77-2.80, 4.02, 4.11, 4.75, 5.72, 6.46, 6.83-6.88, 6.92-7.04, 7.12-7.18, 7.42-7.47, 7.52, 7.74-7.77。

【0466】 實施例 122：(E)-3-(2-(3-(苄基氧基)-2-羥基丙氧基)苯基)丙烯酸乙酯

在(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸乙酯(CAS 註冊編號：6236-62-0)(1.92g)及二異丙基乙基胺(0.69mL)的六甲基磷醯胺(20mL)溶液中，加入苄基環氧丙基醚(6.57g)，將反應混合物於 80℃ 攪拌 19 小時。將反應液冷卻至室溫後，注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(2.66g)。

TLC：Rf 0.33(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0467】 實施例 123：(E)-3-(2-(3-(苄基氧基)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丙氧基)苯基)丙烯酸乙酯

在實施例 122 所製造之化合物(300mg)及咪唑(200mg)的 DMF(3mL)溶液中，於 0℃ 加入第三丁基二甲基矽基氯(330mg)，將反應混合物於室溫攪拌 5 日。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=9：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(380mg)。

TLC：Rf 0.41(己烷：醋酸乙酯=9：1)。

【0468】 實施例 124：3-(2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-羥基丙氧基)苯基)丙酸乙酯

將實施例 123 所製造之化合物(380mg)及 5% 鈰碳(50% wet，180mg)的乙醇(8mL)溶液於氫環境下，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物以矽藻

土(商品名)過濾後，藉由將濾液濃縮，而獲得具有以下物性值之標題化合物(290mg)。

TLC：Rf 0.34(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0469】 實施例 125：3-(2-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-側氧基丙氧基)苯基)丙酸乙酯

在實施例 124 所製造之化合物(290mg)及碳酸氫鈉(190mg)的二氯甲烷(3mL)溶液中，於 0℃加入 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘雜氧雜環戊烯-3(1H)-酮(390mg)，將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和硫代硫酸鈉水溶液洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(250mg)。

TLC：Rf 0.40(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

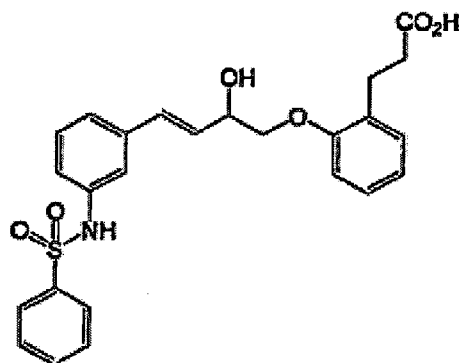
【0470】 實施例 126：(E)-3-(2-((2-羥基-4-(3-(苯基磺醯胺)苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸乙酯

藉由使用實施例 125 所製造之化合物來代替實施例 45 所使用之苄酸(R)-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-1-側氧基丁-2-基酯，進行與實施例 45→實施例 55→實施例 56→實施例 116 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.43(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0471】 實施例 127：3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基丁-3-烯氧基]苯基]丙酸

【0472】



【0473】藉由使用實施例 126 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.59-2.72, 2.93-3.08, 4.00, 4.17, 4.68-4.72, 6.40, 6.64, 6.84, 6.90-6.94, 7.03-7.07, 7.13-7.22, 7.38-7.52, 7.76-7.79。

【0474】實施例 128：(S,E)-3-(2-((2-羥基-4-(3-(苯基磺醯胺)苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸乙酯、或(R,E)-3-(2-((2-羥基-4-(3-(苯基磺醯胺)苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸乙酯

將實施例 126 所製造之化合物使用 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IB(20mm×250mm)，移動相： CO_2 ：2-丙醇=83：17，流速：100mL/min，壓力：120bar，波長：220nm，管柱溫度：35℃)施行光學離析。將在前述光學離析條件中所獲得之實施例 126 之光學活性體以 SFC(使用管柱：Daicel 股份有限公司 CHIRALPAK-IB(10mm×250mm)，移動相： CO_2 ：2-丙醇=83：17，流速：30mL/min，壓力：100bar，波

長：220nm，管柱溫度：35℃)進行分析之結果，第一波峰及第二波峰的保持時間分別為 12.6 分鐘及 14.6 分鐘。

【0475】 實施例 129: 3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基丁-3-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 128 所製造之第一波峰的光學活性體來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.59-2.72, 2.93-3.08, 4.00, 4.17, 4.68-4.72, 6.40, 6.64, 6.84, 6.90-6.94, 7.03-7.07, 7.13-7.22, 7.38-7.52, 7.76-7.79。

【0476】 實施例 130: 3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基丁-3-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 128 所製造之第二波峰的光學活性體來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.59-2.72, 2.93-3.08, 4.00, 4.17, 4.68-4.72, 6.40, 6.64, 6.84, 6.90-6.94, 7.03-7.07, 7.13-7.22, 7.38-7.52, 7.76-7.79。

【0477】 實施例 131：N-(3-溴苯基)-N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺

在 3-溴苯胺(500mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中，加入三乙基胺(1.6mL)及 DMAP(177mg)及苯磺酸酐(1.9g)，於室溫攪拌 18 小時。在反應混合物中加入水，以二氯甲烷萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(950mg)。

TLC：Rf 0.30(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0478】 實施例 132：N-(3-(4-羥基丁-1-炔-1-基)苯基)-N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺

在實施例 131 所製造之化合物(949mg)的 DMF(4mL)溶液中，加入三乙基胺(1.5mL)及 3-丁烯-1-醇(220mg)及碘化銅(40mg)及二氯化雙(三苯基膦鈣)(147mg)，於 80°C 攪拌 2 小時。在反應混合物中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(771mg)。

TLC：Rf 0.30(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0479】 實施例 133：N-(3-(4-羥基丁基)苯基)-N-(苯基磺醯基)苯磺醯胺

將實施例 132 所製造之化合物(600mg)及 20%氫氧化鈣碳(50%wet，150mg)的甲醇(5mL)溶液於氫環境下，於室溫攪拌 9 小時。將反應混合物以矽藻土(商品名)過濾後，藉由將濾液濃縮，而獲得具有以下物性值之標題化合物(575mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00。

【0480】 實施例 134：3-[3-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]丙酸

在實施例 133 所製造之化合物(45mg)的 THF(0.5mL)溶液中，加入 3-(3-羥基苯基)丙酸甲酯(22mg)及 DIAD(82mg)及三苯基膦(40mg)，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮。在所獲得之殘渣的甲醇(0.5mL)及 1,2-二甲氧基乙烷(0.5mL)溶液中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液(0.4mL)，於 45℃攪拌 19 小時。在反應混合物中，加入 2M 鹽酸，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(14mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.66-1.75, 2.61, 2.74, 2.94, 3.94, 6.71-6.73, 6.79-6.86, 6.91-7.00, 7.14, 7.21, 7.37-7.41, 7.47-7.52, 7.72-7.74。

【0481】 實施例 135(1)~(6)：

藉由使用相應的酚化合物來代替實施例 134 所使用之 3-(3-羥基苯基)丙酸甲酯，進行與實施例 134 同樣的目標之操作，而獲得以下之實施例化合物。

【0482】 實施例 135(1)：3-[4-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]丙酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.64-1.74, 2.55-2.61, 2.86, 3.91, 6.80-6.84, 6.92-6.94, 7.11-7.15, 7.42-7.46, 7.50-7.54, 7.73-7.76。

【0483】 實施例 135(2)：4-[2-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]丁
酸

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.77-1.83, 1.96-2.03, 2.48, 2.60, 2.71-2.75, 3.97, 6.82, 6.87-6.90, 7.05-7.07, 7.11-7.20, 7.39-7.43, 7.47-7.52, 7.78-7.81。

【0484】 實施例 135(3)：4-[3-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]丁
酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.70-1.74, 1.95-2.02, 2.40, 2.59, 2.65, 3.93, 6.71-6.78, 6.86, 6.93-6.95, 7.12-7.21, 7.39-7.43, 7.48-7.52, 7.74-7.77。

【0485】 實施例 135(4)：2-[2-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]醋
酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.94；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.68-1.72, 2.57, 3.65, 3.96, 6.80-6.94, 7.13, 7.21-7.24, 7.37-7.42, 7.47-7.52, 7.74-7.77。

【0486】 實施例 135(5)：2-[3-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]醋
酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.74-1.77, 2.57-2.60, 3.66, 3.98, 6.83-6.86, 6.91-6.96, 7.11, 7.19-7.26, 7.36-7.43, 7.48-7.52, 7.75-7.78。

【0487】 實施例 135(6)：3-[2-[4-[3-(苯磺醯胺)苯基]丁氧基]苯基]丙
酸

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.70-1.86, 2.61, 2.66-2.70, 2.97-3.01, 3.97, 6.82, 6.87-6.91, 7.03-7.06, 7.12-7.21, 7.40-7.44, 7.48-7.53, 7.60, 7.78-7.81。

【0488】 實施例 136：(E)-3-(2-((5-(3-硝基苯基)-3-側氧基戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

藉由使用 3-溴硝基苯來代替實施例 10 所使用之 N-(3-溴苯基)苯磺醯胺，進行與實施例 10→實施例 77 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC：Rf 0.43(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0489】 實施例 137：(E)-3-(2-((3,3-二氟-5-(3-硝基苯基)戊-4-烯-1-基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

將實施例 136 所製造之化合物(205mg)溶解於二氯甲烷(0.4mL)中，加入三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(1.5mL)，於室溫攪拌 3 日。將反應溶液注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=90：10→醋酸乙酯)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(29mg)。

TLC：Rf 0.66(己烷：醋酸乙酯=2：1)。

【0490】 實施例 138：3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3,3-二氟戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 137 所製造之化合物來代替實施例 55 所使用之苄酸(R,E)-5-(2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-1-(3-硝基苯基)

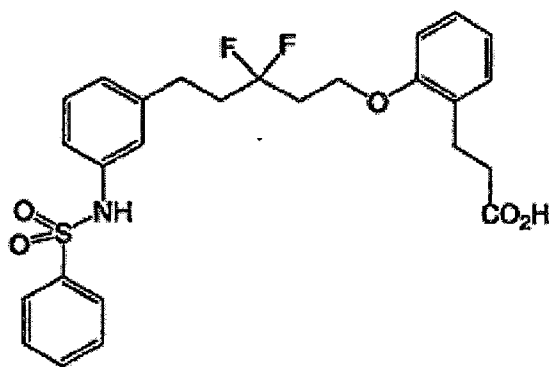
戊-1-烯-3-基酯，進行與實施例 55→實施例 56→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC : Rf 0.22(己烷：醋酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.50-2.62, 2.72, 2.93, 4.20, 6.30, 6.80-6.95, 7.05, 7.12-7.25, 7.43, 7.53, 7.78, 7.89。

【0491】 實施例 139 : 3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3,3-二氟戊氧基]苯基]丙酸

【0492】



【0493】 藉由使用實施例 138 所製造之化合物來代替實施例 33 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羟基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸，進行與實施例 33 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

TLC : Rf 0.20(己烷：醋酸乙酯=1：2)；

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2.14-2.47, 2.67-2.74, 2.76-2.84, 2.88-2.98, 4.13-4.21, 6.79-6.88, 6.89-7.07, 7.11-7.25, 7.42, 7.52, 7.79。

【0494】 實施例 140 : (S)-5-((2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)乙基)硫基)-1-苯基-1H-四唑

在 2-[(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基]乙醇(CAS 註冊編號：32233-43-5)(2.00g)的 THF(25mL)溶液中，於室溫加入 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(CAS 註冊編號：86-93-1)(3.66g)、三苯基膦(5.38g)及 DIAD(1.10g)，於同溫攪拌 1 小時。將反應溶液減壓濃縮後，藉由矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(4.14g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97。

【0495】 實施例 141：(S)-5-((2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊-4-基)乙基)磺醯基)-1-苯基-1H-四唑

在實施例 140 所製造之化合物(4.14g)的乙腈(15mL)及乙醇(15mL)溶液中，於冰冷下加入鉬酸銨四水合物(1.57g)及 30 重量%過氧化氫水(8.3mL)，於室溫攪拌 16 小時。將反應溶液減壓濃縮後，將所獲得之水層以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣溶解於 2,2-二甲氧基丙烷(8.3mL)中後，於室溫加入對甲苯磺酸一水合物(129mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應溶液以醋酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(3.96g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.96。

【0496】 實施例 142：(S,E)-N-(3-(4,5-二羥基戊-1-烯-1-基)苯基)苯磺醯胺

在實施例 141 所製造之化合物(1.04g)的 1,2-二甲氧基乙烷(15mL)溶液中，於-78℃加入雙(三甲基矽基)胺化鉀(0.5M 甲苯溶液，15.3mL)，於同溫攪拌 10 分鐘。在反應溶液中，於-78℃加入 N-(3-甲醯基苯基)苯磺醯胺(CAS 註冊編號：151721-35-6)(800mg)的 1,2-二甲氧基乙烷(5mL)溶液，於室溫攪拌 1 小時。在反應溶液中加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=10：1)進行純化。將所獲得之殘渣溶解於甲醇(3mL)中後，於室溫加入 2M 鹽酸(3mL)，於 50℃攪拌 30 分鐘。將反應溶液予以冰冷後，以 2M 氫氧化鈉水溶液中和，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=1：0→9：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(675mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.73。

【0497】 實施例 143：苄酸(S,E)-1-羥基-5-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-4-烯-2-基酯

在實施例 142 所製造之化合物(450mg)及咪唑(131mg)的 DMF(5mL)溶液中，於冰冷下耗費 5 分鐘滴加第三丁基二甲基氯矽烷(0.7M DMF 溶液，2mL)後，於室溫攪拌 24 小時。將反應溶液予以冰冷後，加入咪唑(131mg)及第三丁基二甲基氯矽烷(213mg)，於室溫攪拌 5 小時。在反應溶液中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣溶解於二氯甲烷(5mL)中後，於冰冷下加入吡啶(0.42mL)、苄醯氯(215mg)及 DMAP(15.7mg)，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應溶液予以冰冷後，加入苄醯氯(215mg)，於室溫攪拌 1.5 小時。在反應溶液中加入飽和

碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→2：1)進行純化。將所獲得之殘渣溶解於 THF(3mL)及醋酸(0.30mL)中後，於冰冷下加入 TBAF(1.0M THF 溶液 1.6mL)，於室溫攪拌 12 小時。在反應溶液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→2：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(292mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.97。

【0498】 實施例 144：苄酸(S,E)-1-碘-5-(3-(苯基磷醯胺)苯基)戊-4-烯-2-基酯

在實施例 143 所製造之化合物(147mg)的 DMF(1mL)溶液中，於室溫加入咪唑(68.6mg)及三苯基膦(106mg)。在反應溶液中於冰冷下加入碘(102mg)，於 50℃攪拌 1.5 小時。將反應溶液予以冰冷後，加入三苯基膦(26.0mg)及碘(25.0mg)，於 50℃攪拌 30 分鐘。藉由將反應溶液以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=7：1→3：2)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(121mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.20。

【0499】 實施例 145：苄酸(S,E)-1-(2-(3-異丙氧基-3-側氧基丙基)苯氧基)-5-(3-(苯基磷醯胺)苯基)戊-4-烯-2-基酯

在實施例 1 所製造之化合物(68.4mg)的 DMF(0.5mL)溶液中，於冰冷下加入氫化鈉(60%於礦物油中，13.1mg)，於室溫攪拌 15 分鐘。在反應溶液中，於室溫加入實施例 144 所製造之化合物(60mg)的 DMF(0.5mL)溶液，

於 60°C 攪拌 2 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，藉由矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 7 : 1 → 3 : 2)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物 (12.1mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.29。

【0500】 實施例 146：3-[2-[(E,2S)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 145 所製造之化合物來代替實施例 57 所使用之苯酸 (R,E)-5-(2-((E)-3-甲氧基-3-側氧基丙-1-烯-1-基)苯氧基)-1-(3-(苯基磺醯胺)苯基)戊-1-烯-3-基酯，進行與實施例 57 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.95

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.50, 2.59-2.65, 2.95-2.99, 3.95-4.02, 4.09, 6.29, 6.43, 6.86-6.96, 7.08-7.10, 7.12-7.20, 7.44-7.48, 7.54, 7.75-7.77。

【0501】 實施例 147：2-(3-硝基苯乙氧基)醋酸

將 2-(3-硝基苯基)乙醇(CAS 註冊編號：52022-77-2)(2.00g)的 DMF (4mL)溶液冷卻至 0°C，加入氫化鈉(60%於礦物油中，0.7g)，於 0°C 攪拌 15 分鐘。滴加溴醋酸異丙酯(2.6g)，於 0°C 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10 : 0 → 2 : 1)進行純化，而獲得酯化合物(1.80g)。使其溶解於甲醇(15mL)中，加入氫氧化鈉(2N 水溶液，10mL)，於室溫攪拌整夜。將反應混合物注入至 2M 鹽酸中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以

水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(1.15g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.05-3.07, 3.84-3.87, 4.14, 7.48, 7.58-7.60, 8.09-8.14。

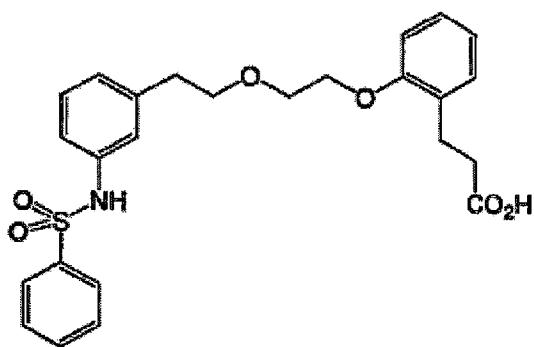
【0502】 實施例 148：2-(3-硝基苯乙氧基)乙-1-醇

將實施例 147 所製造之化合物(1.15g)及 4-甲基嗎啉(0.8mL)的 THF (10mL)溶液冷卻至 0°C ，滴加氯甲酸異丁酯(0.8mL)。於室溫攪拌 30 分鐘，濾取所生成之白色固體。將濾液冷卻至 0°C ，加入硼氫化鈉(1.15g)，於 0°C 攪拌 10 分鐘後，加入少量的水，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10 : 0 $\rightarrow$ 1 : 1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(1.15g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.82, 3.00-3.03, 3.56-3.58, 3.69-3.78, 7.47, 7.56-7.58, 8.07-8.13。

【0503】 實施例 149：3-[2-[2-[2-[3-(苯磺醯胺)苯基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸

【0504】



【0505】藉由使用實施例 148 所製造之化合物來代替實施例 54 所用之苄酸(R,E)-5-羥基-1-(3-硝基苯基)戊-1-烯-3-基酯，並使用實施例 1 所製造之化合物來代替實施例 54 所使用之(E)-3-(2-羥基苯基)丙-2-烯酸甲酯，進行與實施例 54→實施例 55→實施例 56→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.99；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 2.70-2.80, 3.17-3.18, 3.56-3.60, 3.68-3.71, 4.05-4.08, 6.84-6.96, 7.09-7.19, 7.50-7.60, 7.74-7.76。

【0506】實施例 150：(S)-2-(3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯基)醋酸第三丁酯

在(1S)-1-(3-溴苯基)-2-苯基-乙醇(412mg)的 THF(0.5mL)溶液中加入溴-(2-第三丁氧基-2-側氧基-乙基)鋅(0.5M THF 溶液，9mL)及雙(三-第三丁基膦)鈾(76mg)，於 70°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫，加入飽和氯化銨水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(296mg)。

TLC：R_f 0.40(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0507】實施例 151：2-(3-((1S)-2-苯基-1-((四氫-2H-嘧啶-2-基)氧基)乙基)苯基)醋酸第三丁酯

在實施例 150 所製造之化合物(296mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中，加入 3,4-二氫-2H-嘧啶(239mg)及 4-甲苯磺酸吡啶鎗(71mg)，於室溫攪拌 1.5 小時。在反應混合物中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。將有

機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(341mg)。

TLC：Rf 0.60(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0508】 實施例 152：2-(3-((1S)-2-苯基-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯基)乙-1-醇

在實施例 151 所製造之化合物(341mg)的 THF(4mL)溶液中，加入水(0.15mL)及硼氫化鋰(187mg)，於 40℃ 攪拌 16 小時。在反應混合物中加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(236mg)。

TLC：Rf 0.50(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0509】 實施例 153：2-(3-((1S)-2-苯基-1-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)苯乙氧基)醋酸第三丁酯

在實施例 152 所製造之化合物(236mg)的 DMF(2mL)溶液中，加入溴醋酸第三丁酯(424mg)及氫化鈉(60%於礦物油中，87mg)，於室溫攪拌 2.5 小時。在反應混合物中，加入飽和氯化鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(250mg)。

TLC：Rf 0.60(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0510】 實施例 154：2-(3-((1S)-2-苯基-1-((四氫-2H-嘧喃-2-基)氧基)乙基)苯乙氧基)乙-1-醇

在實施例 153 所製造之化合物(250mg)的 THF(0.5mL)溶液中，加入水(0.1mL)及硼氫化鋰(123mg)，於 40℃ 攪拌 2.5 小時。在反應混合物中，加入水，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(107mg)。

TLC：Rf 0.30(己烷：醋酸乙酯=1：1)。

【0511】 實施例 155：(S)-3-(2-(2-(3-(1-羥基-2-苯基乙基)苯乙氧基)乙氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 154 所製造之化合物(107mg)的二氯甲烷(1mL)溶液中，加入實施例 1 所製造之化合物(90mg)、三苯基磷(114mg)及 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶(110mg)，於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=5：1)進行純化，而獲得酯化合物(181mg)。在所獲得之酯化合物(181mg)的 THF(0.6mL)溶液中，加入水(0.8mL)及醋酸(3.2mL)，於 50℃ 攪拌 7 小時。在反應混合物中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以醋酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯=4：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(97mg)。

TLC：Rf 0.20(己烷：醋酸乙酯=4：1)。

【0512】 實施例 156：3-[2-[2-[2-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]乙氧基]乙氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 155 所製造之化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.10；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.59-2.63, 2.90-2.94, 3.00-3.03, 3.76-3.80, 3.84-3.86, 4.10-4.13, 4.88, 6.82, 7.13-7.21, 7.22-7.32。

【0513】 實施例 157：3-[2-[2-[2-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]乙氧基]乙氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 21 所製造之化合物來代替實施例 150 所使用之(1S)-1-(3-溴苯基)-2-苯基-乙醇，進行與實施例 150→實施例 151→實施例 152→實施例 153→實施例 154→實施例 155→實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.00；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 2.58-2.62, 2.90-2.95, 2.99-3.06, 3.77-3.81, 3.84-3.86, 4.10-4.13, 4.88, 6.82, 6.88, 7.13-7.21, 7.25-7.32。

【0514】 實施例 158：(反-4-(3-羥基丙基)環己基)胺甲酸第三丁酯

將反-3-[4-(第三丁氧基羰基胺基)環己基]丙酸甲酯(500mg)的 THF (5mL)溶液冷卻至 0℃，加入硼氫化鋰(72.8mg)的 THF(1mL)溶液，於室溫攪拌 15 分鐘，於 50℃攪拌 3 個半小時。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(429mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95-1.28, 1.44, 1.53-1.60, 1.75-1.78, 1.98-2.01, 2.27-2.31, 3.36, 3.62, 4.36。

【0515】 實施例 159：(反-4-(3-側氧基丙基)環己基)胺甲酸第三丁酯
將實施例 158 所製造之化合物(429mg)的二氯甲烷(8.3mL)溶液冷卻至 0°C ，加入 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘雜氧雜環戊烯-3(1H)-酮 (848mg)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10：0 $\rightarrow$ 1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(429mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.96-1.28, 1.44, 1.53-1.60, 1.62-1.75, 1.98-2.01, 2.42-2.46, 3.36, 4.38。

【0516】 實施例 160：(E)-5-(反-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)戊-2-烯酸乙酯

將二乙基膦醯基醋酸乙酯(747mg)的 THF(5mL)溶液冷卻至 0°C ，加入氫化鈉(60%於礦物油中，145mg)，於 0°C 攪拌 15 分鐘。在反應混合物中加入實施例 159 所製造之化合物(429mg)的 THF(5mL)溶液，於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10：0 $\rightarrow$ 1：1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(270mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95-1.38, 1.44, 1.53-1.59, 1.74-1.77, 1.98-2.01, 2.17-2.31, 3.36, 4.09-4.17, 4.35, 5.78-5.83, 6.91-7.00。

【0517】 實施例 161：5-(反-4-((第三丁氧基羰基)胺基)環己基)戊酸乙酯

在實施例 160 所製造之化合物(270mg)的乙醇(10mL)的溶液中加入鈹碳(54mg)，於氫環境下，於室溫攪拌 1 個半小時。將反應液以矽藻土(商品名)過濾，將濾液減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(282mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.95-1.38, 1.44, 1.53-1.59, 1.74-1.77, 1.98-2.01, 2.17-2.31, 3.36, 4.09-4.17, 4.35, 5.78-5.83, 6.91-7.00。

【0518】 實施例 162：(反-4-(5-羥基戊基)環己基)胺甲酸第三丁酯

將實施例 161 所製造之化合物(282mg)的 THF(5mL)溶液冷卻至 0°C ，加入硼氫化鋰(36mg)，於 50°C 攪拌 3 小時。將反應混合物注入至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(270mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.92-1.32, 1.44, 1.53-1.60, 1.73-1.78, 1.98-2.01, 2.26-2.31, 3.36, 3.64, 4.36。

【0519】 實施例 163：5-(反-4-胺基環己基)戊-1-醇鹽酸鹽

在實施例 162 所製造之化合物(140mg)中加入氯化氫(4.0M 二噁烷溶液，6mL)，將反應混合物於室溫攪拌 1 個半小時後，進行濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(180mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 0.88-0.97, 1.15-1.42, 1.73-1.76, 1.90-1.93, 2.91, 3.36-3.75, 7.86。

【0520】 實施例 164：苯磺酸 5-(反-4-(苯基磺醯胺)環己基)戊基酯

將實施例 163 所製造之化合物(180mg)及吡啶(2mL)之二氯甲烷(2mL)的溶液冷卻至 0°C，加入 DMAP(5mg)。滴加苯磺醯氯(0.14mL)，於室溫攪拌整夜。將反應混合物注入至 1M 鹽酸中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮，獲得具有以下物性值之標題化合物(180mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.84-0.89, 1.07-1.83, 3.04-3.09, 3.98-4.27, 7.51-8.07。

【0521】 實施例 165：3-(2-((5-(反-4-(苯基磺醯胺)環己基)戊基)氧基)苯基)丙酸異丙酯

在實施例 164 所製造之化合物(180mg)及 1-甲基-2-吡咯啉酮(2mL)溶液中，加入碳酸鉍(377mg)，將反應混合物於 50°C 攪拌 2 小時。將反應混合物注入至水中，以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。藉由將所獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷：醋酸乙酯 = 10 : 0 → 2 : 1)進行純化，而獲得具有以下物性值之標題化合物(60mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.83-0.92, 1.07-1.84, 2.53-2.57, 2.89-2.93, 3.04-3.12, 3.92-3.95, 4.26-4.27, 4.96-5.02, 6.79-6.86, 7.13-7.17, 7.48-7.59, 7.87-7.89。

【0522】 實施例 166：3-[2-[5-[4-(苯磺醯胺)環己基]戊氧基]苯基]丙酸

藉由使用實施例 165 所製造之酯化合物來代替實施例 11 所使用之 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸丙-2-基

酯，進行與實施例 11 同樣的目標之操作，而獲得具有以下物性值之標題化合物。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.20；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 0.83-0.92, 1.07-1.83, 2.64-2.68, 2.92-2.96, 3.05-3.13, 3.93-3.96, 4.42-4.43, 6.80-6.88, 7.14-7.20, 7.48-7.59, 7.87-7.89。

【0523】 以下列示生物學實驗例，基於此等實驗方法，確認本發明化合物之效果。

【0524】 生物學實驗例 1：使用許旺氏細胞之活體外(in vitro)試驗(試驗方法)

1) 大鼠許旺氏細胞的調製

在無塵操作台內將出生後 0~2 日之新生仔大鼠的後根神經節(以下略記為 DRG)摘出，回收於 DMEM 中。將回收後之試管於室溫進行 400g 之 3 分鐘離心分離，除去上清液後，添加 0.25% 膠原蛋白酶溶液。藉由 37°C 之 30 分鐘保溫培養而使摘出之 DRG 分散/分離後，於室溫進行 400g 之 3 分鐘離心分離，除去上清液後，添加 0.25% 胰蛋白酶(trypsin)/EDTA 及 DNaseI。在 37°C 之 30 分鐘保溫培養後，以經添加 10%FBS 之 DMEM(10%FBS-DMEM)將胰蛋白酶去活化，於室溫進行 400g 之 3 分鐘離心分離。除去上清液後，添加 10%FBS-DMEM 而調製細胞懸浮液，使其通過過濾器(直徑 70 μm)。計算已通過過濾器之細胞懸浮液的細胞數，在調製成 2.0×10^5 個細胞/mL 後，以各 100 μL /孔接種於經聚-D-離胺酸塗覆之 96 孔黑色/透明盤(black-clear plate)，以 CO_2 保溫培養器在 5% CO_2 、95% 空氣、37°C 的條件下靜置培養。

2) 化合物的添加

以抽吸器抽吸除去細胞培養盤之培養基，添加經添加 1% 之已透析之 FBS 及 $100\mu\text{mol/L}$ 之二丁醯基環狀 AMP 的 DMEM。然後，添加已溶解於 DMSO 中之本發明化合物溶液，以 CO_2 保溫培養器在 5% CO_2 、95% 空氣、 37°C 的條件下靜置培養。另外，細胞培養盤孔中之本發明化合物的終濃度設為 0.1、0.3、1 或 $3\mu\text{mol/L}$ 。

3) 細胞免疫染色

在化合物處置後 3 日，在細胞培養盤之各孔中添加甲醛，於室溫靜置 30 分鐘以上。除去上清液後，添加 0.3% TritonX-100 溶液，於室溫靜置 20 分鐘以上。除去上清液後，添加 $5\mu\text{g/mL}$ 抗髓鞘質相關糖蛋白抗體(anti-myeline-associated glycoprotein antibody，亦即抗 MAG 抗體)溶液，於室溫靜置 60 分鐘以上或於 4°C (容許範圍： $1\sim 9^\circ\text{C}$) 靜置一晚。以 0.1% TritonX-100 溶液洗淨 3 次後，添加 $10\mu\text{g/mL}$ Alexa fluor 488 抗小鼠 IgG 溶液，於室溫靜置 60 分鐘以上或於 4°C 靜置一晚。以 0.1% TritonX-100 溶液洗淨 4 次後，添加 $1\mu\text{g/mL}$ Hoechst33342 溶液，將核染色。

【0525】 (評估方法)

算出螢光影像的 MAG 陽性面積及細胞核數，分別將 5 個視野/孔之總和定為各孔的 MAG 陽性面積及細胞核數。然後，算出將各孔的 MAG 陽性面積除以細胞核數而得之值(MAG/細胞核數值)，藉由下式求出相對於媒介物組之許旺氏細胞分化促進率。

【0526】 [數 1]

相對於媒介物組之許旺氏細胞分化促進率(%) = { (本發明化合物的
MAG／細胞核數值)-A } ／(B-A)×100

A：未處置之盤的 MAG／細胞核數值

B：媒介物組的 MAG／細胞核數值

【0527】 (結果)

添加有 0.3 或 3μmol／L 的本發明化合物溶液時之相對於媒介物組之
許旺氏細胞分化促進率(% of vehicle 值)係如下所示。由此，可認為本發明
化合物具有強力的神經保護及／或修復作用。

【0528】 [表 1]

實施例 No.	% of vehicle		實施例 No.	% of vehicle	
	0.3μmol/L	3μmol/L		0.3μmol/L	3μmol/L
10	86.2	593.4	37	170.6	914.9
11	113.7	248.1	39	211.3	322.6
12 (1)	120.0	274.5	74 (13)	79.9	184.2
12 (5)	146.7	234.5	74 (15)	204.5	428.1
12 (6)	143.5	435.1	74 (16)	212.0	300.5
12 (7)	110.8	379.4	74 (17)	85.6	252.4
12 (8)	157.9	458.8	74 (19)	187.0	270.0
12 (11)	202.8	505.4	75	181.0	244.4
13 (15)	219.1	325.8	77	115.1	255.6
13 (16)	169.9	376.9	84	161.9	445.3
13 (19)	142.1	598.0	93	107.7	373.7
26	195.5	438.6	103	198.7	353.9
28	187.8	628.2	112	255.0	503.7
32 (1)	408.0	1007.4	139	208.6	541.0
32 (2)	340.3	787.5	149	159.6	644.6
36	125.7	732.1	166	103.7	464.6

【0529】 生物學實驗例 2：使用鏈佐黴素誘發大鼠模型之試驗

為了評估本發明化合物在糖尿病性末梢神經障礙中之治療效果，施行使用鏈佐黴素模型之活體內(in vivo)試驗。

(試驗方法)

1) 模型製作法

藉由對大鼠進行單次靜脈內投予 55mg/kg 的鏈佐黴素(以下略記為 STZ)而予以製作。

2) 侵害感受閾值的測定

在進行 STZ 投予之前，將大鼠放入測定用的透明壓克力籠中 10 分鐘以上且 1 次以上，使大鼠對測定環境馴化。將 0.4、0.6、1、2、4、6、8、15g 的 8 根 von Frey 纖維絲從金屬網床的下方垂直地施用於後肢足底部。將迅速的逃避反應或足部擺動反應視為陽性反應(有反應)。本發明化合物係在 STZ 投予後 14 日至 28 日為止以 1 日 1 次進行經口投予，投予量設為 0.03、0.3 或 3mg/kg。此外，關於侵害感受閾值，係在 STZ 投予前、STZ 投予後 14 日(本發明化合物的投藥開始日)、21 日(投藥開始後 7 日)、28 日(投藥開始後 14 日)及 35 日(休藥後 7 日)，於本發明化合物的投予 2 小時後進行測定。

【0530】(評估方法)

依照 Chaplan 等人之方法(J Neurosci Methods. 1994; 53:55-63)，以上下(up-down)法測定侵害感受閾值。此外，侵害感受閾值的改善率係依據下式而予以算出。

【0531】[數 2]

$$\text{侵害感受閾值改善率(\%)} = (\text{在 STZ 投予後之各經過日數之侵害感受閾值} - \text{B}) / (\text{A} - \text{B}) \times 100$$

A: STZ 投与前之侵害感受閾值

B：在 STZ 投予後 14 日之侵害閾值

【0532】 (結果)

以 0.3mg/kg 的投予量投予本發明化合物時之侵害感受閾值之結果係示於第 1 圖，侵害感受閾值改善率係示於表 2。在所有化合物中，在末梢神經障礙中皆確認到強力的鎮痛作用。此外，例如實施例 11 之化合物，係從投藥開始後 7 日起確認到侵害感受閾值的改善，其作用即便在休藥後 7 日亦持續，確認到持續的鎮痛作用。

【0533】 [表 2]

實施例 No.	侵害感受閾值改善率(%)											
	初次單次投藥後			投藥開始後7日			投藥開始後14日			休藥後7日		
11	-14.6	±	6.37	26.6	±	9.30	27.1	±	8.39	41.1	±	13.71
12 (1)	6.2	±	5.72	17.4	±	17.19	44.6	±	11.54	9.1	±	13.37
13 (15)	-15.4	±	14.26	15.9	±	7.17	8.5	±	11.50	7.1	±	9.51
13 (16)	-6.0	±	3.87	25.8	±	5.28	29.6	±	8.19	-7.8	±	14.90
36	3.6	±	7.07	57.1	±	13.78	64.2	±	13.02	57.4	±	10.74
37	-11.9	±	10.78	61.3	±	16.58	78.9	±	9.85	58.7	±	19.84
74 (13)	2.6	±	1.69	28.3	±	7.44	57.3	±	17.63	76.3	±	13.41
84	5.7	±	2.48	35.0	±	16.24	49.9	±	11.50	58.8	±	12.51

【0534】生物學實驗例 3：反應性代謝物測定試驗

將本發明化合物之反應性代謝物與四級銨麩胱甘肽(quaternary ammonium glutathione，亦即 QA-GSH)之複合體以 LC/MS/MS 進行半

定量(Soglia JR et al., Chem. Res. Toxicol. 19(3), 480-490, 2006)，測定依存於 NADPH 之反應性代謝物量。

在 100mM 磷酸緩衝液(pH7.4)187.5 μ L 中，添加 20mg/mL 的人類肝微粒體(Xenotech)12.5 μ L(終濃度：1mg/mL)、10mmol/L QA-GSH 25 μ L(終濃度：1mmol/L)、0.5mmol/L 本發明化合物溶液(DMSO：乙腈：水=5：38：57)5 μ L(本發明化合物的終濃度：10 μ mol/L)。以 37°C 的水浴預保溫培養 3 分鐘後，添加 25mmol/L NADPH 20 μ L(終濃度：2mmol/L)而開始反應。在反應 1 小時後，摻混含有 IS 之乙腈 500 μ L 而停止反應。將已停止反應之試料中所生成之反應性代謝物與 QA-GSH 之複合體(QA-GS 加成物)以 LC/MS/MS 進行分析。測定係與 QA-GS 加成物內部標準物質(IS)一起實施。

【0535】 依據下式，算出 QA-GS 加成物濃度。

【0536】 [數 3]

QA-GS 加成物濃度=(QA-GS 加成物的波峰面積)/(IS 的波峰面積) $\times$ IS 濃度

【0537】 (結果)

本發明化合物的 QA-GS 加成物濃度較低，例如，實施例 11、36、37、74(13)、84 及 149 之化合物的 QA-GS 加成物濃度皆為 200nmol/L 以下。

【0538】 生物學實驗例 4：Hand-1EST 試驗

使用以從小鼠 ES 細胞分化成心肌之分化過程中之活細胞數及分化效率作為指標之 POCA(註冊商標)Hand1-EST(DS Pharma Biomedical 股份

有限公司)，測定本發明化合物的生殖發生毒性(Le Coz F et al., J. Toxicol., 40(2):251-61.2015)。

【0539】調製本發明化合物的 1000mg/mL DMSO 溶液。將本發明化合物的 1000mg/mL DMSO 溶液以心肌分化培養基進行稀釋，調製本發明化合物的 1000 μ g/mL 液(DMSO 的終濃度 0.1%)。一面以目視確認沉澱物的有無，一面以心肌分化培養基(DMSO 的終濃度 0.1%)依序進行 3 倍稀釋，將無沉澱物之濃度視為最大溶解度並加以記錄。

【0540】將已融解之 Hand1-ES 細胞(以 pGL4.17 作為載體，將螢光素酶基因轉形至心肌分化標記 Hand1 基因之啟動子區域及其下游而得之小鼠 ES 細胞)懸浮於未分化維持培養基中後，接種於經明膠塗覆之 60mm 皿，培養 2~3 日。培養 2~3 日後，將經胰蛋白酶處理之 Hand1-ES 細胞以 2×10^6 個細胞/5mL 繼代於經明膠塗覆之 60mm 皿，培養一晚。然後，將經胰蛋白酶處理之 Hand1-ES 細胞懸浮於心肌分化培養基中後，以 750 個細胞/50 μ L/孔接種於 PrimeSurface(註冊商標)U 底 96 孔盤，培養 2 小時。2 小時後，添加包含本發明化合物或屬於陽性對照之 5-FU 的心肌分化培養基 50 μ L(本發明化合物的終濃度：1000、333、111、37.0、12.3、4.12 及 1.37 μ g/mL，5-FU 的終濃度：1、0.333、0.111、0.0370、0.0123、0.00412 及 0.00137 μ g/mL，DMSO 的終濃度：0.1%)，培養 5 日。使本發明化合物或 5-FU 暴露 5 日後，為了測定活細胞數，添加 CellTiter-Fluor(註冊商標)(Promega)，使用 SpectraMax M5e plate reader(Molecular Devices)，測定激發波長 Ex 390nm 及螢光波長 Em 505nm 的螢光。再者，為了測定分化效率，添加 Steady-Glo(註冊商標)(Promega)，使用 SpectraMax M5e

plate reader，測定發光。將所求出之最大溶解度、活細胞數的 50%抑制濃度及分化效率的 50%抑制濃度輸入至專用解析軟體 POCA Hand1-EST Analysis Software 中，判定催畸形性風險。判定之基準係將 Provability 未達 0.52 視為低風險，將 0.52 以上視為高風險(Nagahori et al., Toxicology Letters 259, 44-51)。

【0541】 (結果)

本發明化合物中，例如，實施例 84、86 及 87 之化合物係 probability 未達 0.52，可認為催畸形性的風險較低。

【0542】 [製劑例]

(製劑例 1)

將以下之各成分依常法進行混合後，予以打錠，而獲得一錠中含有 10mg 的活性成分之錠劑共 1 萬錠。

- 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸
... 100g
- 羧基甲基纖維素鈣
... 20g
- 硬脂酸鎂
... 10g
- 微結晶纖維素
... 870g

【0543】 (製劑例 2)

將以下各成分依常法進行混合後，以除塵過濾器進行過濾，每 5ml 填充於安瓿中，以高壓釜進行加熱滅菌，而獲得 1 安瓿中含有 20mg 的活性成分之安瓿共 1 萬瓶。

- 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸
... 200g
- 甘露糖醇
... 20g
- 蒸餾水
... 50L

〔產業上之可利用性〕

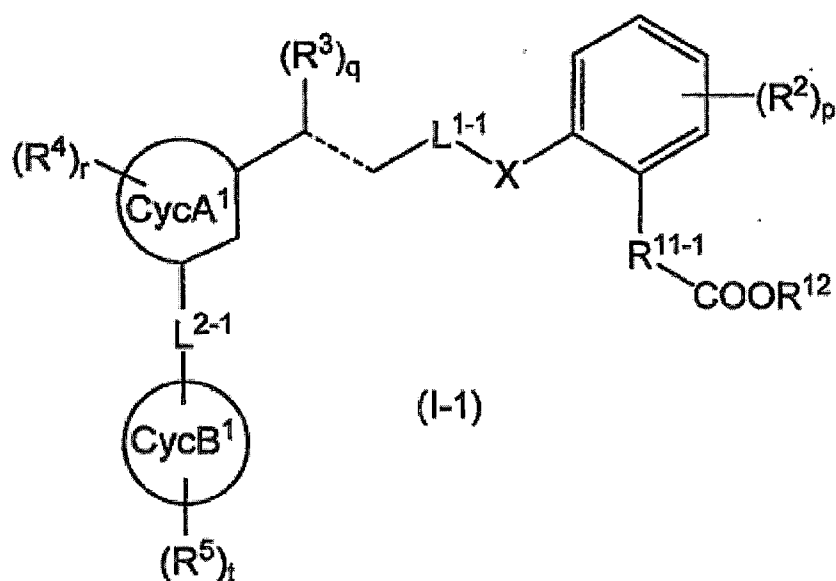
【0544】 由於本發明化合物具有強力的神經保護及／或修復作用，故有用於預防及／或治療伴隨神經障礙之疾病。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種通式(I-1)所示之化合物或其鹽，



式(I-1)中， R^{12} 各自獨立地表示(1)氫原子、(2)C1~4 烷基、或(3)C1~4 鹵烷基； R^{11-1} 表示 C2~4 伸烷基；

R^2 表示(1)鹵素原子、(2)C1~4 烷基、或(3)C1~4 鹵烷基， p 表示 0 至 3 的整數， p 為 2 以上時，複數個 R^2 可各自相同亦可不同；

X 表示(1) CH_2 、或(2)氧原子；

L^{1-1} 表示可經 1~2 個 R^{L1a} 取代之直鏈 C3~4 伸烷基；

R^{L1a} 表示(1)鹵素原子、(2)羟基、(3)側氧基、或(4)C1~2 烷基， R^{L1a} 為 2 個以上時，複數個 R^{L1a} 可相同亦可不同，再者，鍵結至同一個碳原子之 2 個 R^{L1a} 各自為 C1~2 烷基時，該 C1~2 烷基可與所鍵結之碳原子共同形成 C3~5 的飽和碳環；

表示單鍵、雙鍵或三鍵；

R^3 表示(1)氫原子、(2)鹵素原子、(3)羥基、(4) $C1\sim 2$ 烷基、或(5)亞甲基， q 表示 0 至 2 的整數；

為單鍵且 q 為 2 之情況下，複數個 R^3 可相同亦可不同，此外，在至少一個 R^3 為甲基之情況下，可與所鄰接之 L^1 中之碳原子共同形成環丙烷；

$CycA^1$ 及 $CycB^1$ 各自獨立地表示 $C5\sim 6$ 單環式碳環；

R^4 表示(1)鹵素原子、(2)羥基、(3) $C1\sim 4$ 烷基、(4) $C1\sim 4$ 鹵烷基、(5) $C1\sim 4$ 烷氧基、(6) $C1\sim 4$ 鹵烷氧基、(7)氰基、或(8)- SO_2 - $C1\sim 2$ 烷基， r 表示 0 至 6 的整數， r 為 2 以上時，複數個 R^4 可各自相同亦可不同；

L^{2-1} 表示(1)- $NH-S(O)_2$ -或(2)- $CH(OH)-CH_2$ -；

R^5 表示(1)鹵素原子、(2) $C1\sim 6$ 烷基、(3) $C2\sim 6$ 烯基、(4) $C2\sim 6$ 炔基、(5) $C1\sim 6$ 鹵烷基、(6) $C2\sim 6$ 鹵烯基、(7) $C2\sim 6$ 鹵炔基、(8) $C1\sim 6$ 烷氧基、或(9) $C1\sim 6$ 鹵烷氧基， t 表示 0 至 6 的整數， t 為 2 以上時，複數個 R^5 可各自相同亦可不同。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中， X 為氧原子。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其係

(1) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(2) 3-[2-[(3S)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸、

(3) 3-[2-[(3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊氧基]苯基]丙酸、

(4) 3-[2-[(E,3R)-5-[4-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(5) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(環戊基磺醯基胺基)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(6) 3-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)-2-甲基苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(7) 4-[2-[(E,3R)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3-羥基戊-4-烯氧基]苯基]丁酸、

(8) 3-[2-[(E)-4-[3-(苯磺醯胺)苯基]-2-羥基丁-3-烯氧基]苯基]丙酸、

(9) (R)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸、

(10) (S)-3-[2-[(E)-6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-羥基己-5-烯基]苯基]丙酸、

(11) 3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸、

(12) 3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(13) 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1R)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(14) 3-[2-[(3S)-3-羥基-5-[3-[(1S)-1-羥基-2-苯基乙基]苯基]戊氧基]苯基]丙酸、

(15) 3-[2-[2-[2-[3-(苯磺醯胺)苯基]乙氧基]乙氧基]苯基]丙酸、

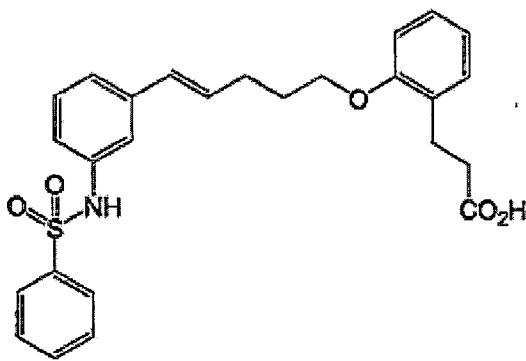
(16) 3-[2-[6-[3-(苯磺醯胺)苯基]-4-側氧基己基]苯基]丙酸、或

(17) 3-[2-[5-[3-(苯磺醯胺)苯基]-3,3-二氟戊氧基]苯基]丙酸或其鹽。

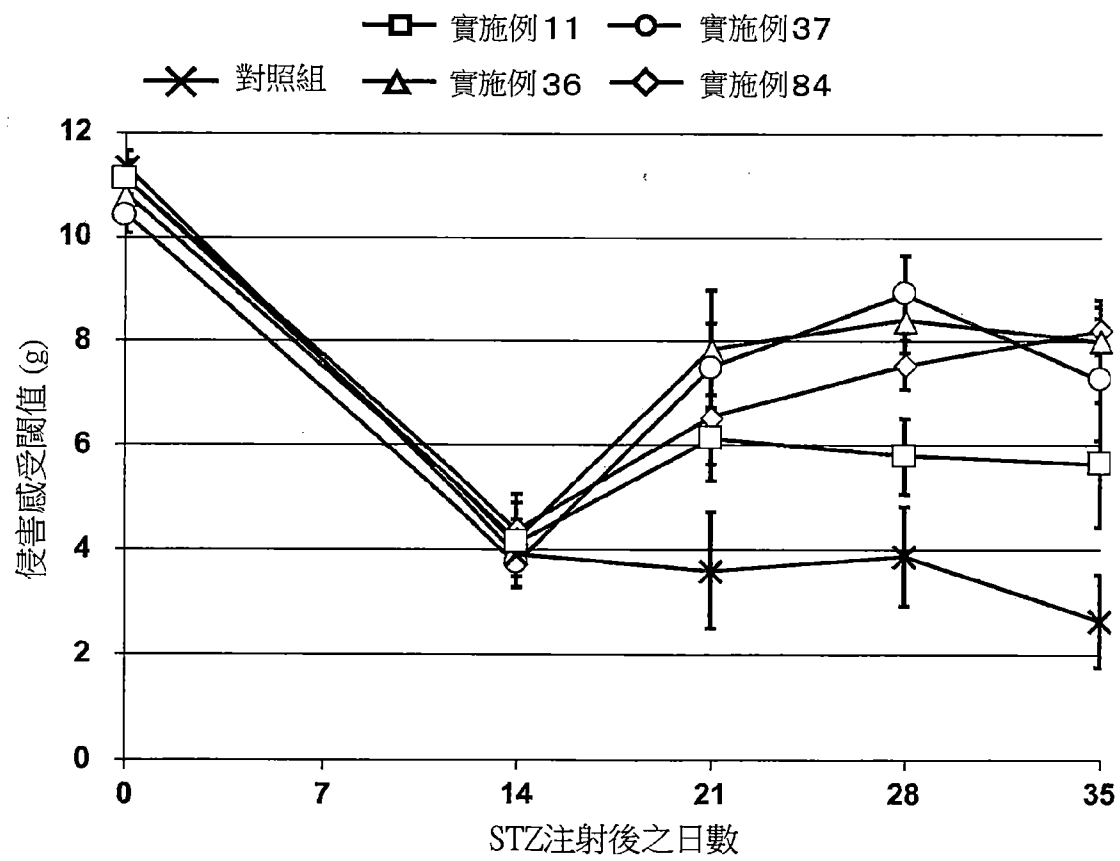
【第4項】一種醫藥組成物，其含有申請專利範圍第 1 項所述之通式(I-1)所示之化合物或其鹽。

【第5項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該化合物為 3-[2-[(E)-5-[3-(苯磺醯胺)苯基]戊-4-烯氧基]苯基]丙酸。

【第6項】如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其鹽，其中，該化合物為具有下述結構之化合物，



【發明圖式】



【第1圖】