



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200914002

(43)公開日：中華民國98(2009)年4月1日

(21)申請案號：097133999

(22)申請日：中華民國97(2008)年9月5日

(51)Int. Cl. : **A61K31/435 (2006.01)**

A61K31/465 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/09/07 德國

10 2007 042 754.0

(71)申請人：拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人：巴菲克 BAERFACKER, LARS；芭芭拉 ALBRECHT-KUEPPER, BARBARA；寇彼得 KOLKHOF, PETER；尤蘭達 CANCHO GRANDE, YOLANDA；尼特斯 NITSCHKE, ADAM；韓瑞奇 MEIER, HEINRICH；卡斯坦 SCHMECK, CARSTEN；史伯格 SCHAMBERGER, JENS；盧斯格 LUSTIG, KLEMENS

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：共 246 頁

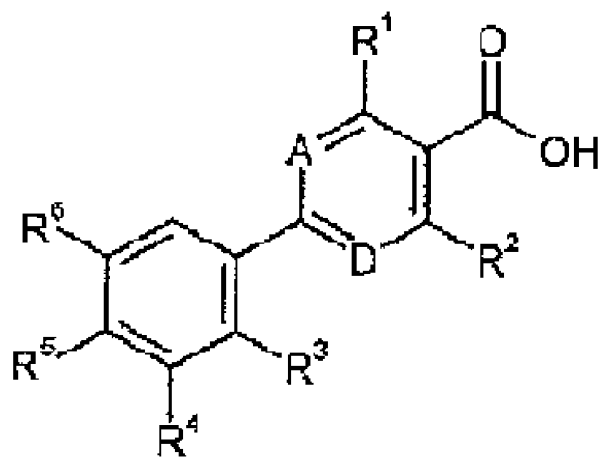
(54)名稱

經取代之6-苯基菸酸及其用途

SUBSTITUTED 6-PHENYLNICOTINIC ACIDS AND THEIR USE

(57)摘要

本發明係關於新穎經取代之6-苯基菸酸衍生物，關於其等之製備方法，關於其等於治療及/或預防疾病之用途，宜用來治療及/或預防心血管疾病，特別為血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭。



(J)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200914002

(43)公開日：中華民國98(2009)年4月1日

(21)申請案號：097133999

(22)申請日：中華民國97(2008)年9月5日

(51)Int. Cl. : **A61K31/435 (2006.01)**

A61K31/465 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P9/04 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/09/07 德國

10 2007 042 754.0

(71)申請人：拜耳保健股份有限公司 BAYER HEALTHCARE AG

德國

(72)發明人：巴菲克 BAERFACKER, LARS；芭芭拉 ALBRECHT-KUEPPER, BARBARA；寇彼得 KOLKHOF, PETER；尤蘭達 CANCHO GRANDE, YOLANDA；尼特斯 NITSCHKE, ADAM；韓瑞奇 MEIER, HEINRICH；卡斯坦 SCHMECK, CARSTEN；史伯格 SCHAMBERGER, JENS；盧斯格 LUSTIG, KLEMENS

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：共 246 頁

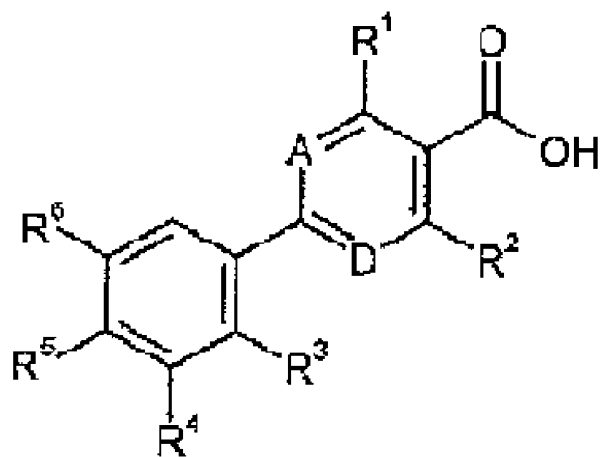
(54)名稱

經取代之6-苯基菸酸及其用途

SUBSTITUTED 6-PHENYLNICOTINIC ACIDS AND THEIR USE

(57)摘要

本發明係關於新穎經取代之6-苯基菸酸衍生物，關於其等之製備方法，關於其等於治療及/或預防疾病之用途，宜用來治療及/或預防心血管疾病，特別為血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭。



(J)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎經取代之6-苯基菸酸衍生物，關於其等之製備方法，關於其等於治療及/或預防疾病之用途
5 及關於其等於製備用來治療及/或預防疾病之醫藥品的用途，宜用來治療及/或預防心血管疾病，特別為血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭。

【先前技術】

10 雖然有很多成功的治療法，心血管疾病仍然為一嚴重的大眾健康問題。使用可抑制HMG-CoA還原酶之斯德丁(statins)來治療時，可非常成功的降低LDL膽固醇(LDL-C)血漿濃度及冒風險患者之致死率；然而，治療具有不良HDL-C/LDL-C比率及/或高三酸甘油酯血症之患
15 者之方便的治療方針迄今仍不可得。

現今，除了菸酸，纖維酸衍生物(fibrates)為具有此等風險之患者的唯一治療方向。其等降低了上昇的三酸甘油酯濃度達20-50%，降低LDL-C達10-15%，改變低密度致動脈粥樣硬化之LDL顆粒尺寸成為正常密度之較不易
20 致動脈粥樣硬化之LDL並提高HDL濃度達10-15%。

纖維酸衍生物係作用為過氧化物酶體-增生劑-活化之受體(PPAR)- α (天然1990，347，645-50)的弱激動劑。PPAR- α 為核受體，其可藉由結合至此等基因之促進子範圍中的DNA序列而調節標靶基因之表現[亦請參見PPAR

回應元件(PPRE)]。PPREs業於多種編碼調節脂肪代謝之蛋白質的基因中確認。PPAR- α 係高度表現於肝臟，且其活化反應因此造成較低的VLDL生成/分泌且降低了載脂蛋白CIII (ApoCIII)之合成。相對的，載脂蛋白A1 (ApoA1)

5 之合成則提高。

迄今所認知纖維酸衍生物之缺點乃其等與受體之相互作用很微弱(EC_{50} 於 μM 範圍)，其依序反應出如上所述相對言微小的藥理效果。

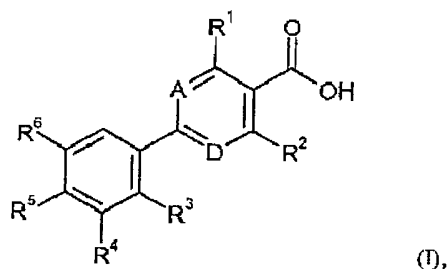
WO 98/45268係請求具有PDE 4D-及TNF-抑制活性
10 之菸草鹼胺衍生物以治療呼吸疾病以及過敏，發炎性及類風濕性疾病。US 5,217,982中係說明環戊基-經取代之吡啶用來治療高血壓。WO 2004/043925係說明作為C5a受體配合子之具有各種取代基之2-芳基吡啶，其係用來治療發炎，免疫及心血管疾病。WO 2005/030751係說明經取代
15 之吡啶衍生物作為DPP-IV抑制劑以治療糖尿病。WO 2005/049573及WO 2005/049606中係說明經取代之菸酸酯作為合成法之中間體而無生物作用。特定2-甲基吡啶衍生物之製備法係公開於合成法，1997，11：1321-1324。1,4-二氫-4-側氧基菸酸衍生物之製備法係公開於雜環類，
20 1979，13(1)：239-246。WO 2006/103120中係揭示雜環化合物及其等用來治療老年癡呆症之用途。WO 2006/124874中係說明經取代之吡啶用來治療癌症。WO 2006/028958係請求2-芳基吡啶用來治療腫瘤疾病。WO 2006/097220係請求4-苯氧基-2-苯基嘧啶羧酸且WO

2008/031500及WO 2008/031501係請求4-苯氧基-及2-苯氧基菸酸作為PPAR- α 調節子以治療脂質異常及動脈硬化。WO 2008/016643係揭示經取代之2-及4-胺基吡啶以治療各種疾病。

- 5 本發明之一目標係提供新穎的化合物，其適用作為PPAR- α 調節子以治療及/或預防，特別為心血管疾病及與已知技藝化合物相較時較佳之代謝物穩定性。

【發明內容】

- 10 本發明係關於式(I)化合物，



其中

環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一者代表 C R⁷，

其中

- 15 R⁷ 代表氫、甲基或乙基，

R¹ 代表(C₃-C₁₀)-烷基、(C₃-C₇)-環烷基、-NR^AR^B、-OR^C或-SR^D，

其中(C₃-C₁₀)-烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、
20 (C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基及(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立

選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

- 5 其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

- 10 其中

R^A 代表氫或(C₁-C₃)-烷基，

R^B 代表(C₁-C₁₀)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₁₀)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：羥基、(C₁-C₄)-烷氧基及(C₃-C₇)-環烷基、

- 15 其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

- 20 且

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

但如果 R^A 代表氫，則 R^B 不代表甲基，

R^C 及 R^D 代表 (C_2-C_{10}) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

其中 (C_2-C_{10}) -烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基及 (C_3-C_7) -環烷基，

其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

或

R^1 代表甲基、乙基、甲氧基或甲硫基，

其中甲基、乙基、甲氧基及甲硫基係被取代基 (C_3-C_7) -環烷基所取代，

其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂單位可被氧所代替，

R² 代表(C₁-C₃)-烷基或環丙基，

其中(C₁-C₃)-烷基可被 1 至 3 個氟取代基所取代，

5 R³ 代表氫或氟，

R⁴ 代表氫、氟、氯或甲基，

R⁵ 代表氫、鹵素、硝基、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、三氟甲氧基或甲氧基，

R⁶ 代表氫、氟、氯或甲基，

10 其中至少基團R³、R⁴、R⁵及R⁶中之一者不為氫，及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

如果下文中提及之式(I)所包含之化合物非呈鹽類，溶劑合物或該鹽類之溶劑合物，根據本發明之化合物為式(I)化合物及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物，

15 下文所提及之式(I)所包含之各式化合物及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物以及下文所提及作為具體例之式(I)所包含之化合物及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

根據其等之結構，根據本發明之化合物可以其立體異構型式(對映體，非對映立體異構物)存在。因此，本發明包括對映體或非對映立體異構物及其等之個別混合物。由對映體及/或非對映立體異構物之此等混合物，其可依照已知之方式單離出立體異構均勻組成。

如果根據本發明之化合物可以互變異構體型式存

在，本發明包括所有的互變異構型式。

於本發明之內文中，較佳之鹽類為根據本發明之化合物的製藥上可接受的鹽類。本發明亦包括鹽類，其本身並不適用於製藥應用，但其等可，例如，用來單離或
5 純化根據本發明之化合物。

根據本發明化合物之生理上可接受的鹽類包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽類，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、
10 萘二磺酸、醋酸、三氟醋酸、丙酸、乳酸、酒石酸、羥基丁二酸、檸檬酸、反式丁烯二酸、順式丁烯二酸及苯甲酸之鹽類。

根據本發明化合物之製藥上可接受的鹽類亦包括習用鹼之鹽類，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，鹼金屬鹽類(例如鈉鹽及鉀鹽)，鹼土金屬鹽類(例如鈣鹽及鎂
15 鹽)及由氮及具有1至16個碳原子之有機胺所衍生之銨鹽，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲基胺基乙醇、普魯卡因、二苄胺、
20 N-甲基嗎福啉、精胺酸、離胺酸、乙烯二胺及N-甲基六氫吡啶。

於本發明之內文中，溶劑合物為那些根據本發明化合物之型式，其，為固態或液態，藉由與溶劑分子結合成一錯合物。水合物為與水結合之溶劑合物的特別型式。於本發明之內文中，較佳之溶劑合物為水合物。

再者，本發明亦包括根據本發明之前藥。"前藥"一詞係包括化合物，其本身可為生物活性或不活性，但其於身體內時，係轉化為根據本發明之化合物(例如代謝的或水解的)。

- 5 特別的，本發明亦包括式(I)羧酸之可水解的酯類衍生物。應瞭解的是，作為酯類，其等可於生理介質中被水解且特別於生體內可藉由酵素或化學方法水解為游離羧酸。此等酯類宜為直鏈或分支(C₁-C₆)-烷基酯類其中該烷基基團可被羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、胺基、單-(C₁-C₄)-
10 烷基胺基及/或二-(C₁-C₄)-烷基胺基所取代。特別佳者為式(I)化合物之甲基或乙基酯。

於本發明之內文中，除非特別說明，該取代基具有下列意義：

- 於本發明之內文中，烷基代表具有於各情況中註明
15 之碳原子數目的直鏈或分支烷基基團。下列基團係藉由舉例說明及藉由較佳者而提及：甲基、乙基、正丙基，異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、第三丁基、正戊基、異戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-
20 甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基及1,4,4-三甲基戊基。

於本發明之內文中，環烷基代表一具有3至7個碳原子之單環飽和烷基基團。下列基團係藉由舉例說明及藉

由較佳者而提及：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

於本發明之內文中，烷氧基代表一直鏈或分支具有1至4個碳原子之烷氧基基團。下列基團係藉由舉例說明及藉由較佳者而提及：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、異丁氧基及第三丁氧基。

於本發明之內文中，鹵素包括氟、氯、溴及碘。宜為氯或氟。

於本發明之內文中，單烷基胺基代表一含有一個包含1至6個碳原子之直鏈或分支烷基取代基之胺基。下列基團係藉由舉例說明及藉由較佳者而提及：甲基胺基，乙基胺基，正丙基胺基，異丙基胺基及第三丁基胺基。

於本發明之內文中，二烷基胺基代表具有兩個相同或不同於每一情況中具有1至6個碳原子之直鏈或分支烷基取代基的胺基。下列基團係藉由舉例說明及藉由較佳者而提及：N,N-二甲基胺基、N,N-二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-甲基-N-正丙基胺基、N-異丙基-N-正丙基胺基、N-第三丁基-N-甲基胺基、N-乙基-N-正戊基胺基及N-正己基-N-甲基胺基。

如果根據本發明之化合物的基團係經取代的，除非另有說明，該基團可被單-或多取代。於本發明之內文中，出現大於一次之所有基團之意義各自獨立。具有一個、兩個或三個相同或不同取代基之取代較佳。特別佳者具有一個取代基之取代。

於本發明之內文中，較佳者為下式(I)化合物，

其中

環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一個代表 CR^7 ，

其中

5 R^7 代表氫或甲基，

R^1 代表 (C_3-C_8) -烷基、環丙基、 $-NR^A R^B$ 或 $-OR^C$ ，

其中 (C_3-C_8) -烷基可被一個或二個選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、甲氧基、乙氧基及三氟甲氧基，

10 且

其中環丙基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

其中

R^A 代表氫或 (C_1-C_3) -烷基，

15 R^B 代表 (C_1-C_8) -烷基、環丙基、環戊基或環己基，

其中 (C_1-C_8) -烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：甲氧基、乙氧基、環丙基、環戊基及環己基，

其中環丙基，環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

20

且

其中環丙基，環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三

氟甲基及甲氧基，

但如果 R^A 代表氫則 R^B 不代表甲基，

R^C 代表(C₂-C₈)-烷基、環丙基、環戊基或環己基，

其中(C₂-C₈)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：甲氧基、乙氧基、環丙基、環戊基及環己基，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

且

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

或

R^1 代表甲基、乙基或甲氧基，

其中甲基、乙基及甲氧基各自被環丙基、環戊基或環己基所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

且

其中於所有提及之環戊基及環己基中，CH₂ 單位可被氧所代替，

R^2 代表乙基、異丙基或三氟甲基，

R^3 代表氫，

R^4 代表氫或氟，

R^5 代表氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^6 代表氫或氟，

- 5 其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，
及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

特別佳者為下式(I)化合物，其中

環員A及D中之一者代表N且另一個代表CH，

- 10 R^1 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、
-NR^AR^B 或-OR^C，其中

R^A 代表氫、甲基或乙基，

R^B 代表乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、
1-甲基丙基或環丙基，

- 15 其中環丙基可被選自包括下列基團之取代基所
取代：氟、甲基及三氟甲基，

R^C 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基
丙基、環丙基、環戊基或環己基，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下
列基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

20 或

R^1 代表甲氧基或乙氧基，

其中甲氧基及乙氧基各自被環丙基、環戊基或環己
基所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下

列基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

R^2 代表乙基或三氟甲基，

R^3 代表氫，

R^4 代表氫或氟，

5 R^5 代表氫、氯或甲基，

R^6 代表氫或氟，

其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，

及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

特別佳者亦為下式(I)化合物，其中環員 A 及 D 中之
10 一者代表 N 且另一個代表 CH，

R^1 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基
或-OR^C，

其中

R^C 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基
15 丙基、環丙基、環戊基或環己基，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下
列基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

或

R^1 代表甲氧基或乙氧基，

20 其中甲氧基及乙氧基各自被環丙基、環戊基或環己
基所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下
列基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

R^2 代表乙基或三氟甲基，

R^3 代表氫，

R^4 代表氫或氟，

R^5 代表氫、氯或甲基，

R^6 代表氫或氟，

- 5 其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，
及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

於本發明之內文中，較佳者亦為如下所提及之化合物：

- 6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸
10 6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸鈉鹽
2-乙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基菸酸
6-(4-甲基苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸鉀鹽
2-(異丙基胺基)-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸
6-(4-氯苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸
15 2-異丁基-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸
2-乙氧基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸
6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-異丁基-菸酸
6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-(1-甲基乙基)菸酸
6-(4-氯苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸鈉鹽
20 及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

於本發明之內文中，較佳者亦為下式(I)化合物，
其中

R^2 代表三氟甲基。

於本發明之內文中，較佳者亦為下式(I)化合物，

其中

R^2 代表甲基或乙基。

於本發明之內文中，較佳者亦為下式(I)化合物，

其中

5 R^1 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或1-甲基丙基。

於本發明之內文中，較佳者亦為下式(I)化合物，

其中

R^1 代表(C₃-C₈)-烷基或-OR^C，

10 其中(C₃-C₈)-烷基可被一個或二個選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、甲氧基、乙氧基及三氟甲氧基，且其中

R^C 代表(C₂-C₈)-烷基、環丙基、環戊基或環己基，

15 其中(C₂-C₈)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：甲氧基、乙氧基、環丙基、環戊基及環己基，

且

其中環丙基，環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基。

20 於本發明之內文中，較佳者亦為下式(I)化合物，

其中

R^1 代表甲基、乙基或甲氧基，

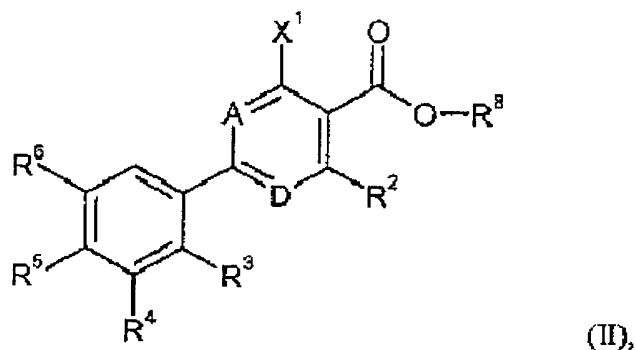
其中甲基、乙基及甲氧基各自被環丙基、環戊基或環己基所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基。

該於各別基團組合或較佳基團組合中之各個基團的定義，與特別給定組合基團獨立，亦可被其他組合之基團定義所代替。

更特別佳者為兩個或多個前述較佳範圍之組合。

本發明又提供製備根據本發明之式(I)化合物的方法，其特點在於將式(II)化合物



其中 A、D、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義， X^1 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為氯，且 R^8 代表(C₁-C₄)-烷基，

亦或

[A]於惰性溶劑中於一鹼及一適當的鈀催化劑存在之下與式(III-A)化合物進行反應



其中

R^{1A} 代表甲基、乙基、(C₃-C₁₀)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中甲基及乙基係被(C₃-C₇)-環烷基所取代，
 其中(C₃-C₁₀)-烷基可被一個或二個各自獨立選自
 包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、
 羥基、(C₁-C₄)-烷氧基，三氟甲氧基及(C₃-C₇)-環
 5 烷基，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自
 獨立選自包括下列基團之取代基所取代：
 氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲
 基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三
 10 氟甲氧基，

且

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立
 選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、
 側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟
 15 乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂ 單位可被氧
 所代替，

且

20 X² 代表式-B(OR⁹)₂ 或-ZnHal 基團，

其中

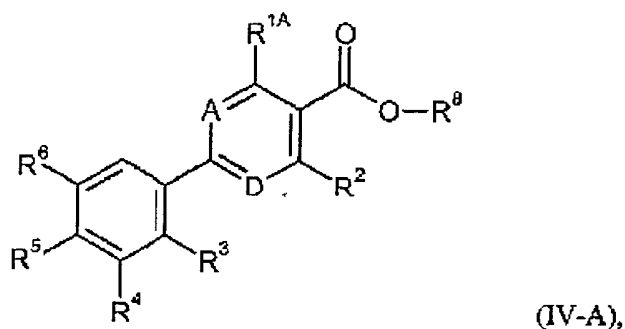
Hal 代表鹵素，特別為氯、溴或碘，

且

R⁹ 代表氫或(C₁-C₄)-烷基，

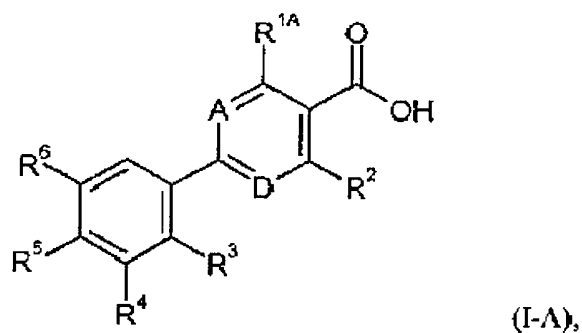
或

兩個 R^9 一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ 橋，
而得到式(IV-A)化合物，



其中 A、D、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^8 各具有
上述之意義，

且其等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-A)
之羧酸，



其中 A、D、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述
之意義，

且式(I-A)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/
或(ii)鹼或酸來轉化為其等之溶劑合物，鹽類及/或鹽
類之溶劑合物，

15 或

[B] 於惰性溶劑中於一鹼存在之下與式(III-B)化合物進
行反應



其中

R^{1B} 代表甲氧基、甲硫基、 $-NR^A R^B$ 、 $-OR^C$ 或 $-SR^D$ ，

其中甲氧基及甲硫基係被取代基(C₃-C₇)-環烷基所取代，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

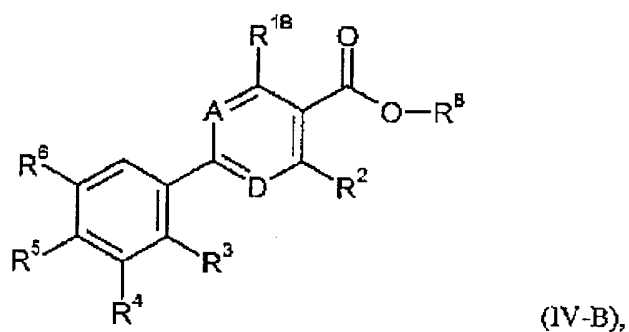
且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂ 單位可被氧所代替，

且

其中 R^A 、 R^B 、 R^C 及 R^D 具有上述之意義，

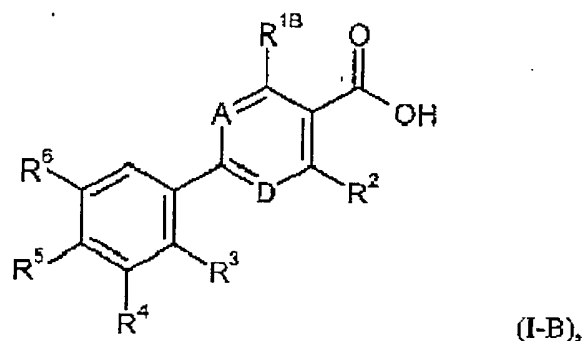
而得到式(IV-B)化合物



其中 A、D、 R^{1B} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^8 各具有上述之意義，

且這些係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-B)

羧酸

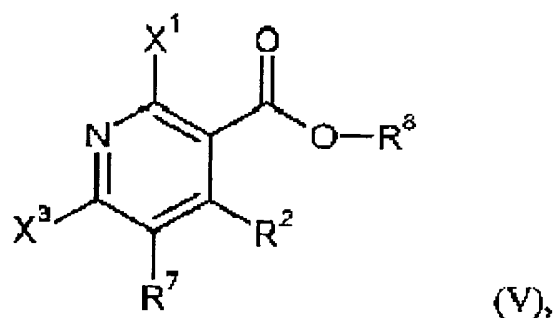


其中 A、D、 R^{1B} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義，

並將該式(I-B)化合物，如果適當，用適當的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸來轉化為其等之溶劑合物，鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

式(III-A)及(III-B)化合物為市售可得者，已知於文獻或可依類似於文獻中之已知製法來製備。

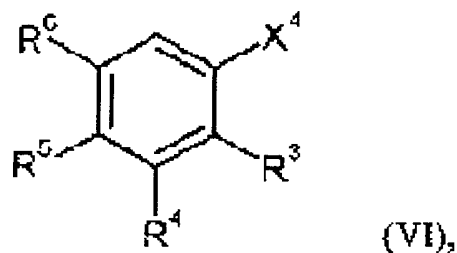
10 式(II)化合物，其中 A 代表 N 且 D 代表 CR^7 者可藉由與式(V)化合物偶合而製備



其中 R^2 、 R^7 、 R^8 及 X^1 具有上述之意義，且

X^3 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為氯，

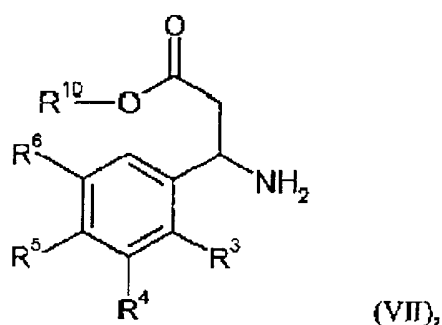
15 於一惰性溶劑中於一適當的過渡金屬催化劑且如果適當於一鹼存在之下，與式(VI)化合物進行反應，



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義，且
 X^4 代表 $-B(OR^9)_2$ 、 $-ZnHal$ 或 $-MgHal$ 基團，
 其中 Hal 及 R^9 具有上述之意義。

5 式(V)及(VI)化合物為市售可得者，已知於文獻或可依
 類似於文獻中之已知製法來製備。

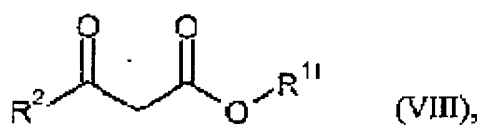
式(II)化合物其中A代表CH且D代表N可藉由將式(VII)
 化合物



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義，
 且

R^{10} 代表 (C_1-C_4) -烷基或苄基，

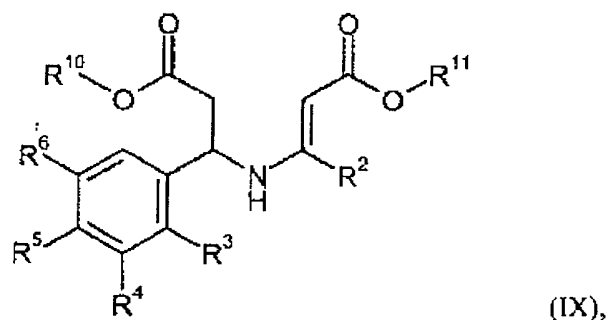
首先於惰性溶劑中於一酸存在之下與式(VIII)化合物進行
 反應



其中 R^2 具有上述之意義，且

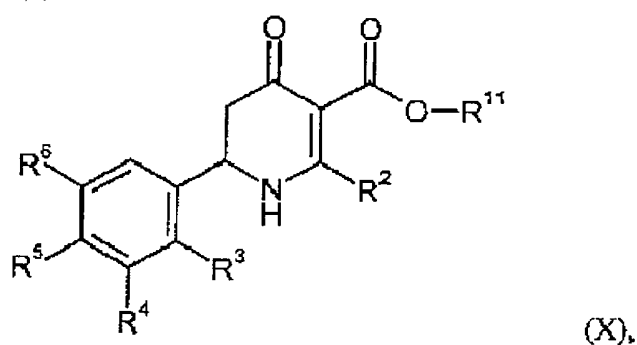
R^{11} 代表 (C_1-C_4) -烷基或苄基，

而得到式(IX)化合物



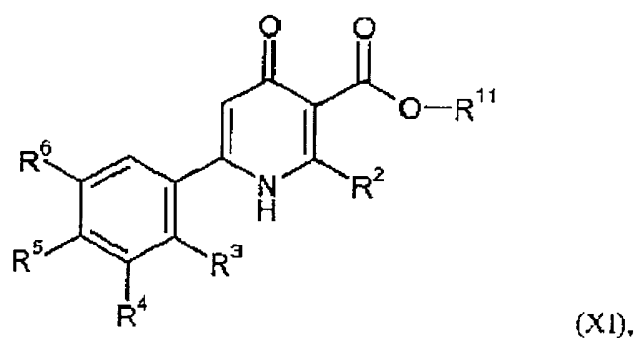
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 及 R^{11} 各具有上述之意義，

然後將其於一惰性溶劑中於一鹼存在之下予以環化而得到式(X)化合物

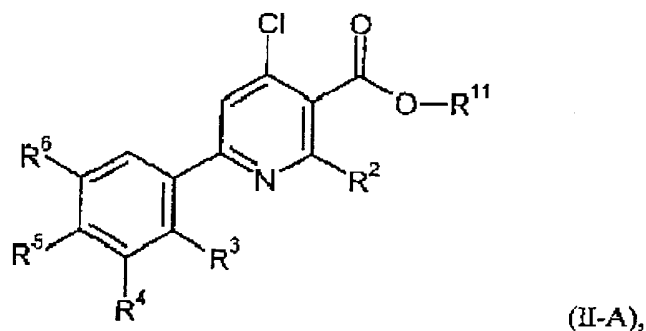


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{11} 各具有上述之意義，

並將其於一惰性溶劑中藉助於一適當的氧化劑，例如，2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌，予以氧化而得到式(XI)化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{11} 各具有上述之意義，
且然後將其藉助於一適當的鹵化劑，例如，磷醯氯，而
轉化為式(II-A)化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{11} 各具有上述之意義。

式(VII)及(VIII)化合物為市售可得者，已知於文獻或
可依類似於文獻中之已知製法來製備。

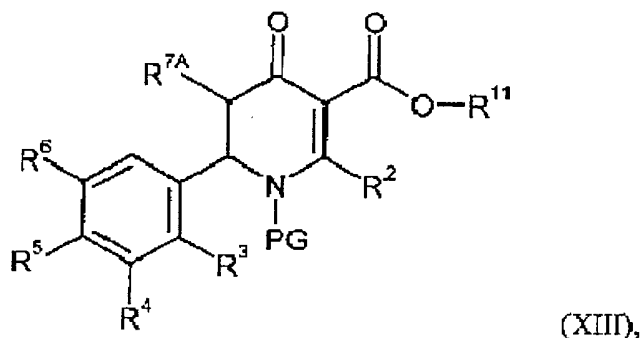
式(II)化合物，其中A代表 CR^{7A} 且D代表N，其中 R^{7A}
代表甲基或乙基，可藉由將式(X)化合物，其中該氮原子
係以被保護之型式存在，於一鹼存在之下用式(XII)化合
物



其中 R^{7A} 具有上述之意義，且

X^5 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為溴或碘，

予以轉化為式(XIII)化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7A} 及 R^{11} 各具有上述之意義，且

PG 代表一暫時保護基，特別為對-甲氧基苄基，

並將式(XIII)化合物進一步根據類似於製法(X) $\rightarrow$ (XI) $\rightarrow$

5 (II-A)之標準方法於移除該保護基後進行反應而製備。

本發明亦提供製備根據本發明式(I)化合物的方法，其中 A 代表 CH 且 D 代表 N，其特點在於將式(XI)化合物於一惰性溶劑中在光延(Mitsunobu)條件下與式(III-C)化合物進行反應



其中

R^{1C} 代表甲氧基或 $-OR^C$ ，

其中甲氧基係被取代基(C_3 - C_7)-環烷基所取代，

15 其中(C_3 - C_7)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C_1 - C_4)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C_1 - C_4)-烷氧基及三氟甲氧基，

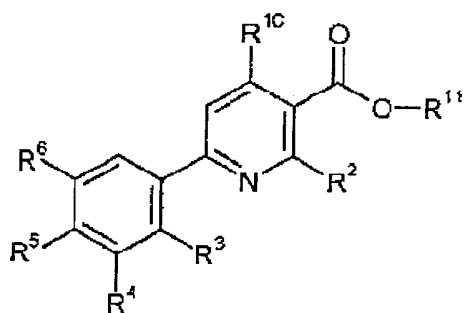
且

20 其中於所有提及之環烷基中， CH_2 單位可被氧所代替，

且

其中 R^C 具有上述之意義，

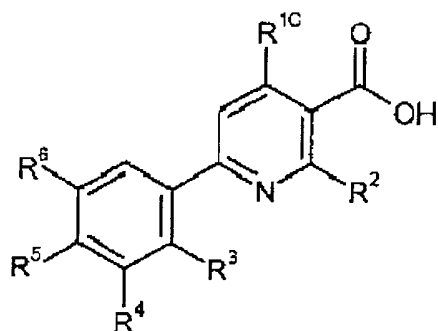
而得到式(IV-C)化合物



(IV-C),

其中 R^{1C} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{11} 各具有上述之意義，

且其等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-C)羧酸

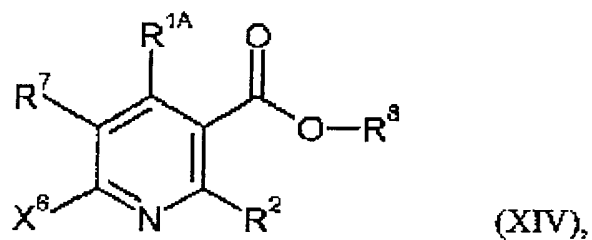


(I-C),

其中 R^{1C} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義，
且式(I-C)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸來轉化為其等之溶劑合物，鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

10 式(III-C)化合物為市售可得者，已知於文獻或可依類似於文獻中之已知製法來製備。

本發明又提供製備根據本發明之式(I)化合物的方法，其中 A 代表 CR^7 且 D 代表 N，其特點在於將式(XIV)化合物

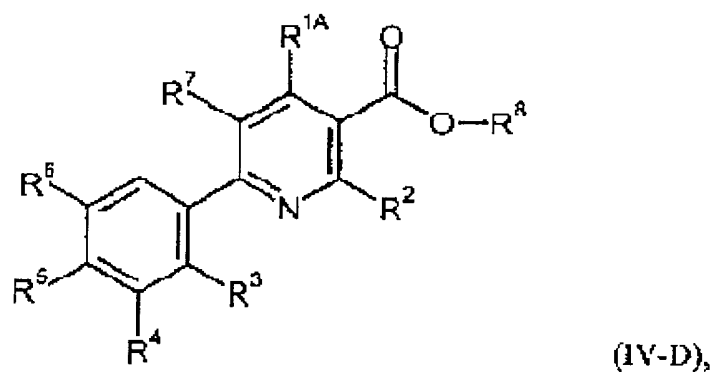


其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^7 及 R^8 各具有上述之意義，

且

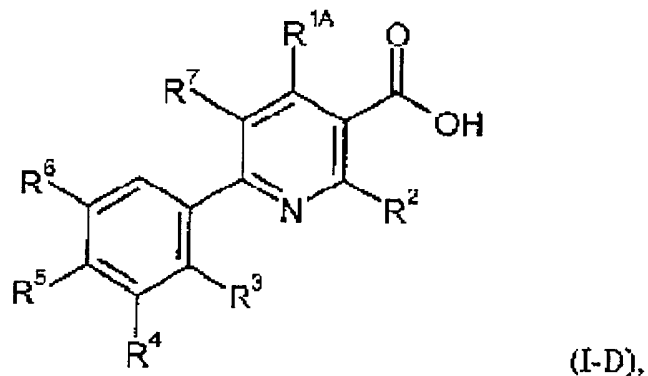
X^6 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為氯，

- 5 於一惰性溶劑中於一適當的過渡金屬催化劑且如果適當於一鹼存在之下，與式(VI)化合物進行反應而得到式(IV-D)化合物，



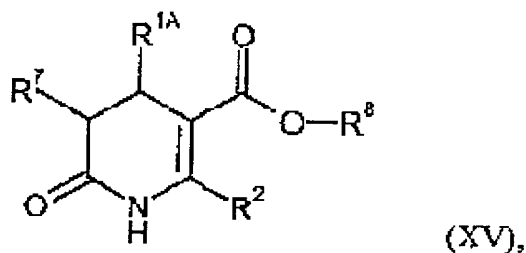
其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各具有上述之意義，

且其等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-D)羧酸



其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各具有上述之意義，
且式(I-D)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/或(ii)
鹼或酸來轉化為其等之溶劑合物，鹽類及/或鹽類之溶劑
合物。

5 式(XIV)化合物可藉由將式(XV)化合物



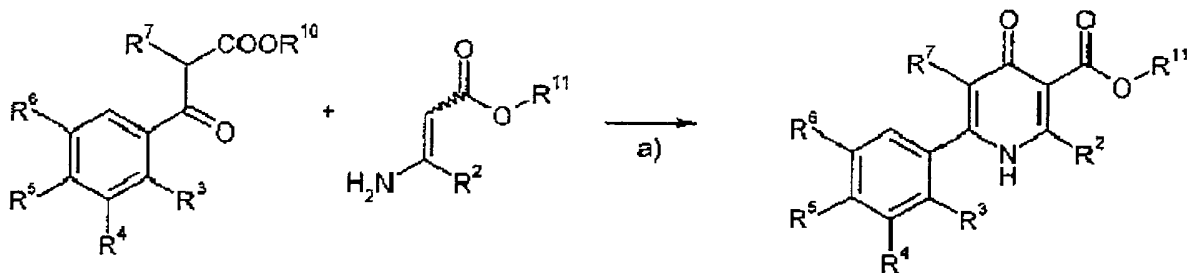
其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^7 及 R^8 具有上述之意義，

於惰性溶劑中用適當的氧化劑，例如，2,3-二氯-5,6-二氯
基-1,4-苯醌，及一適當的鹵化劑，例如，磷醯氯進行反應
10 而製備。

式(XV)化合物為市售可得者，已知於文獻或可依類
似於文獻中之已知製法來製備。

式(XI)化合物亦可依類似於麥可貝等，於雜環類
1979，13(1)，239-246中之方法來製備，如下列合成圖式
15 所示：

圖式1

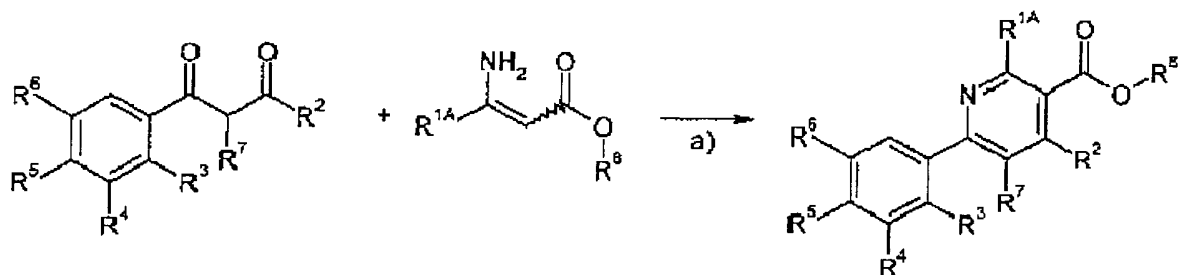


[a]二甲苯，4Å 分子篩，迴流溫度]

式(I)化合物，其中 A 代表 N 且 D 代表 CR^7 亦可依類似於勝山等於合成法，239-246，1997 之方法來製備，如下列合成圖式所示：

5

圖式 2



[a]乙腈或乙醇，迴流溫度]

偶合反應(II) + (III-A) $\rightarrow$ (IV-A)，(V) + (VI) $\rightarrow$ (II) 及(XIV) + (VI) $\rightarrow$ (IV-D)中之過渡金屬催化劑，催化劑配合子及輔助鹼係已知於文獻中者[參見，例如，J. 翰生等，化學回顧 102，1359-1469 (2002)]且為市售可得者。較佳者為使用鈀或鎳催化劑。

於硼酸偶合反應(II) + (III-A) [$X^2 = -B(OR^9)_2$] $\rightarrow$ (IV-A)，(V) + (VI) [$X^4 = -B(OR^9)_2$] $\rightarrow$ (II)及(XIV) + (VI) [$X^4 = -B(OR^9)_2$] $\rightarrow$ (IV-D)時，該反應係在輔助鹼存在之下且如果適當於另外的催化劑配合子存在之下進行。較佳者係使用雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物作為催化劑，三-(鄰甲基)膦作為其他的配合子及以碳酸鉀水溶液作為輔助鹼。於有機鋅化合物之情況時[$X^2 = -ZnHal$ 於(III-A)及 $X^4 = -ZnHal$ 於(VI)]，所使用之催化劑宜為四(三苯基膦)鈀

(0)。

硼酸偶合反應(II) + (III-A) $[X^2 = -B(OR^9)_2] \rightarrow$
 (IV-A), (V) + (VI) $[X^4 = -B(OR^9)_2] \rightarrow$ (II)及(XIV) + (VI)
 $[X^4 = -B(OR^9)_2] \rightarrow$ (IV-D)中之惰性溶劑為，例如，醇類，
 5 例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇、
 醚類，例如，二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚
 或二乙烯乙二醇二甲醚、烴類，例如，苯、甲苯、二甲
 苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，或其他溶劑，例如二
 10 甲基甲醯胺、二甲亞砷、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、N-
 甲基吡咯啉酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。亦可使用所提溶
 劑之混合物。宜使用二甲基甲醯胺或二噁烷。

偶合反應(II) + (III-A) $[X^2 = -B(OR^9)_2] \rightarrow$ (IV-A), (V)
 + (VI) $[X^4 = -B(OR^9)_2] \rightarrow$ (II)及(XIV) + (VI) $[X^4 =$
 $-B(OR^9)_2] \rightarrow$ (IV-D)通常係在由-20°C至+150°C之溫度範
 15 圍間，宜在由0°C至+80°C之範圍間進行，如果適當可在
 微波爐中進行。該反應可在周遭，上昇或下降之壓力下
 進行(例如由0.5至5巴)。

反應步驟(II) + (III-B) $\rightarrow$ (IV-B)中之惰性溶劑為，例
 如，醚類，例如，二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二
 20 甲醚或二乙烯乙二醇二甲醚、烴類，例如苯、甲苯、二
 甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份，或其他溶劑，例如
 二甲基甲醯胺、二甲亞砷、N,N'-二甲基丙烯脲(DMPU)、
 N-甲基吡咯啉酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。亦
 可使用所提及溶劑之混合物。宜使用二甲基甲醯胺或四

氮呋喃。

反應步驟(II) + (III-B) $\rightarrow$ (IV-B)中之適當鹼為習用之無機鹼。這些特別包括鹼金屬氫氧化物，例如，氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀、鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽類，
5 例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣或碳酸銻、鹼金屬氫化物，例如，氫化鈉或氫氧化鉀，或有機金屬鹼類，例如正丁基鋰。較佳者為氫化鈉及正丁基鋰。如 $R^{1B} = -NR^A R^B$ ，亦可使用第三有機胺作為鹼，特別為三乙胺。於本文中，以1莫耳式(III-B)化合物計，該鹼之使用量為
10 由1至5莫耳，使用量宜為由1.2至3莫耳。

反應(II) + (III-B) $\rightarrow$ (IV-B)通常係在由0°C至+150°C，宜為在由+20°C至+120°C之溫度範圍間進行。該反應可在周遭，上昇或下降之壓力下進行(例如由0.5至5巴)。通常，該反應係於周遭壓力下進行。

15 該光延反應(XI) + (III-C) $\rightarrow$ (IV-C) [參見：a) 修赫，D. L. "光延反應"有機反應；約翰威利父子公司，1992，第42冊，第335頁。b) 修赫，D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996，28，127.]係用三苯基膦，或三-正丁基膦，1,2-雙(二苯基膦)乙烷(DPPE)，二苯基(2-吡啶基)膦(Ph₂P-Py)，(對
20 二甲基胺基苯基)二苯基膦(DAP-DP)，三(4-二甲基胺基苯基)-膦(三-DAP)及適當的二烷基氮雜二羧酸酯，例如，二乙基氮雜二羧酸酯(DEAD)，二異丙基氮雜二羧酸酯(DIAD)，二第三丁基氮雜二羧酸酯，N,N,N',N'-四甲基氮雜二羧酸酯(TMAD)，1,1'-(氮雜二羧基)二六氫吡啶

(ADDP) 或 4,7- 二 甲 基 -3,5,7- 六 氫 -1,2,4,7- 四 吡 辛 (tetrazocine)-3,8-二酮(DHTD)來進行。較佳為使用三苯基磷及二異丙基氮雜二羧酸酯(DIAD)。

光延反應(XI) + (III-C) $\rightarrow$ (IV-C)中之惰性溶劑為，例如，醚類，例如，四氫呋喃、二乙醚、烴類，例如苯，甲苯、二甲苯、鹵化烴類，例如二氯甲烷，二氯乙烷或其他溶劑，例如乙腈。亦可使用所提及溶劑之混合物。較宜使用者為THF。

該光延反應(XI) + (III-C) $\rightarrow$ (IV-C)通常係在由-78°C至+180°C之溫度範圍間，宜在由0°C至+50°C間進行，如果適當可在微波爐中進行。該反應可在周遭，上昇或下降之壓力下進行(例如由0.5至5巴)。

該烷化反應(X) + (XII) $\rightarrow$ (XIII)通常係在由-78°C至+50°C，宜在由-78°C至+20°C之溫度範圍間進行。該反應可在周遭，上昇或下降之壓力下進行(例如由0.5至5巴)。通常，該反應係在周遭壓力下進行。

烷化反應(X) + (XII) $\rightarrow$ (XIII)之適當鹼為習用之有機及無機鹼。這些包括鹼金屬氫化物，例如氫化鈉或氫氧化鉀，及鹽胺類，例如鹽胺鈉，雙-(三甲基矽烷基)鹽胺鋰，二異丙基鹽胺鋰，或有機金屬化合物，例如正丁基鋰或苯基鋰。較佳者為二異丙基鹽胺鋰及雙(三甲基矽烷基)鹽胺鋰。

烷化作用(X) + (XII) $\rightarrow$ (XIII)中之惰性溶劑為，例如，醚類，例如四氫呋喃、二乙醚、烴類，例如苯、甲苯、

二甲苯、鹵化烴類，例如，二氯甲烷、二氯乙烷，或其他溶劑，例如乙腈。其亦可能使用所提及溶劑之混合物。較宜使用者為THF。

反應步驟(IV-A) → (I-A)、(IV-B) → (I-B)，(IV-C) →

5 (I-C)及(IV-D) → (I-D)中羧酸酯之水解作用係藉由習用方法來進行，如果適當於微波爐中，藉由將酯類於惰性溶劑中用酸或鹼處理而進行，其中首先形成之鹽類係藉由隨即用酸處理而轉化為游離羧酸。於第三丁酯之情況時，酯裂解反應宜使用酸來進行。

10 羧酸之水解作用中適當的惰性溶劑為水或習用於酯裂解作用之有機溶劑。這些宜包括醇類，例如，甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇，或醚類，例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚，或其他溶劑，例如丙酮、乙腈、二氯甲烷、二甲基甲醯胺或二甲
15 亞砷。其亦可使用所提及溶劑之混合物。於鹼性酯水解作用之情況時，較佳者係使用水及二噁烷、四氫呋喃、甲醇及/或乙醇之混合物。於與三氟醋酸進行反應之情況時，較佳者係使用二氯甲烷，且於與氯化氫進行反應之情況時，較佳者係使用四氫呋喃、二乙醚、二噁烷或水。

20 酯類之水解作用中的適當鹼類為習用之無機鹼類。這些宜包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，例如，氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀或氫氧化鋇，或鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽類，例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。特別佳者為使用氫氧化鈉或氫氧化鋰。

酯類裂解中的適當酸類通常為硫酸，氯化氫/氫氯酸，溴化氫/氫溴酸、磷酸、醋酸、三氟醋酸、甲苯磺酸、甲烴磺酸或三氟甲烴磺酸，或其混合物，如果適當可添加水。較佳者，於第三丁酯之情況時為氯化氫或三氟醋酸且於甲酯之情況時為氫氯酸。

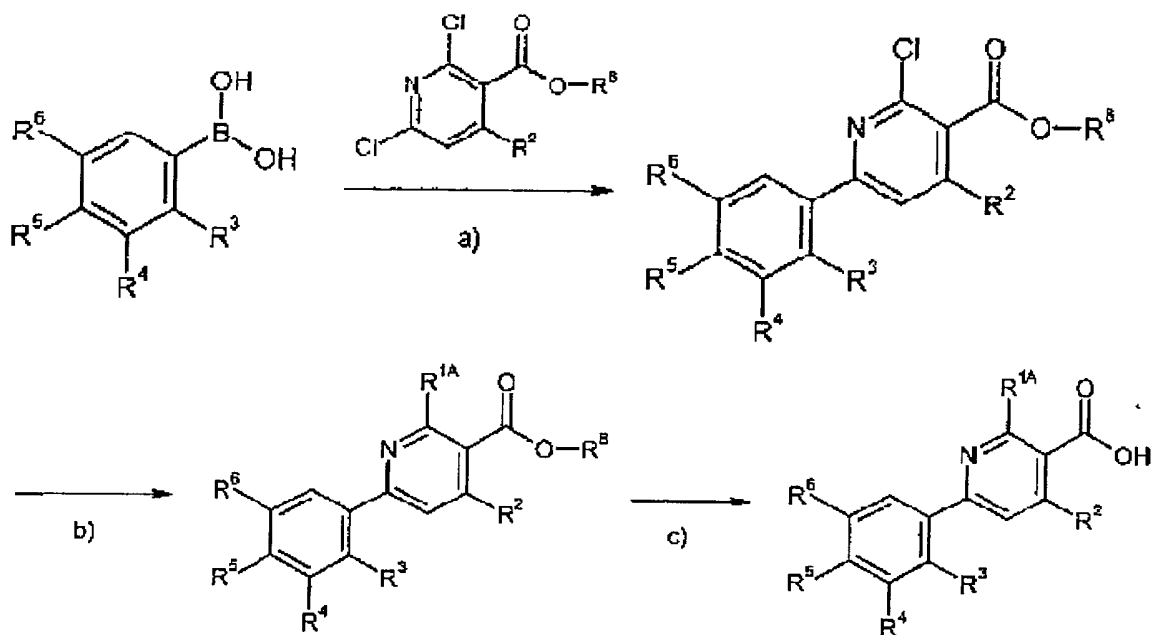
於苄酯之情況時，該裂解係於氫化條件下於惰性溶劑中在一適當催化劑存在之下進行，特別為10%鈀於碳上。所採用的氫源亦可為甲酸銨。

苄酯之氫化反應中的適當惰性溶劑為水或習用於酯裂解中之有機溶劑。這些特別包括醇類，例如，甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇，醚類，例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚，或其他溶劑，例如丙酮、乙腈、二氯甲烷、二甲基甲醯胺或二甲亞砜。亦可使用所提及溶劑之混合物。

該酯裂解作用通常係在由 0°C 至 +100°C 之溫度範圍間進行，宜在由 0°C 至 +50°C 範圍間。該反應可在周遭，上昇或下降之壓力下進行(例如由 0.5 至 5 巴)。

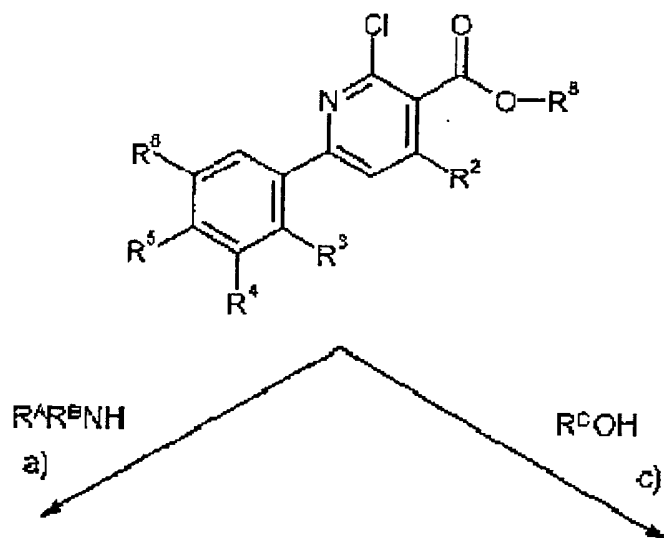
根據本發明化合物之製備法係藉由下列合成圖式來闡明。

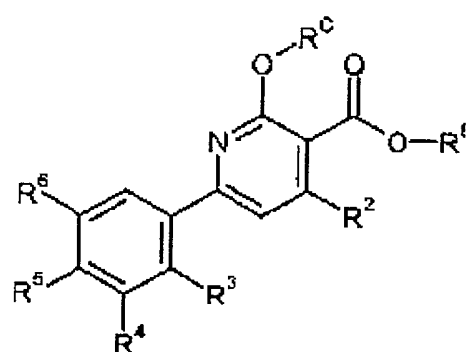
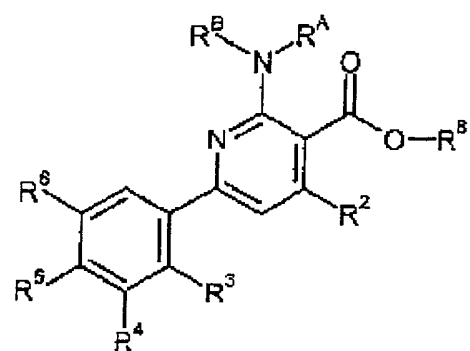
圖式 3



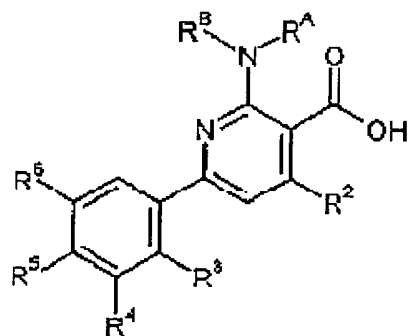
[a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 三-2-甲 苯基 磷, 水性 K_2CO_3 , DMF, RT; b) R^{1A} -B(OH) $_2$ 或 R^{1A} -ZnCl, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, RT; c) KOH, 異丙醇, RT – 迴流溫度]。

圖 示 4

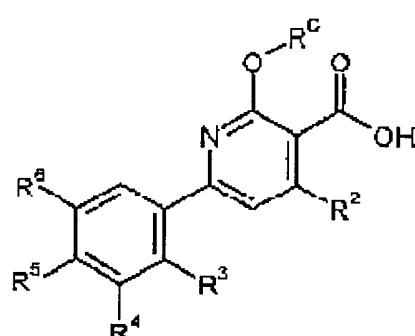




b)

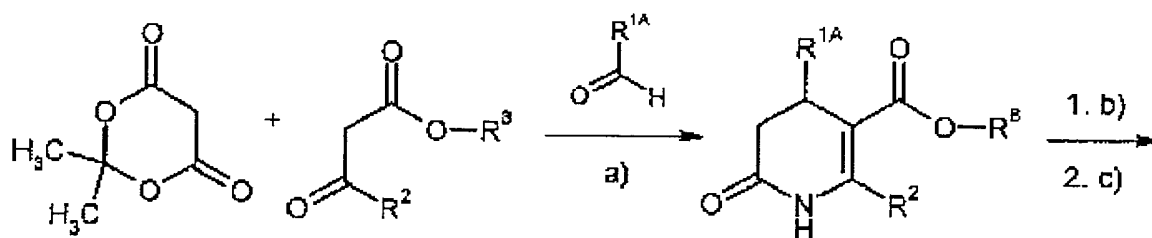


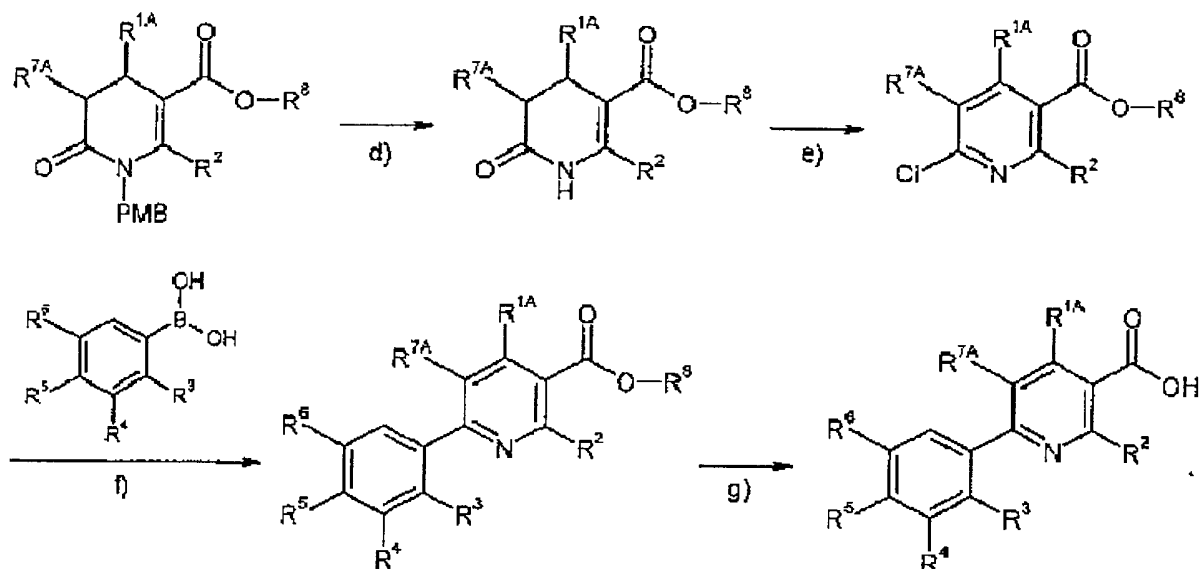
d)



- [a) 三乙胺，THF，迴流溫度；b) KOH，異丙醇或乙醇，RT至130°C；c) 正-BuLi或NaH，THF；RT，然後迴流溫度；
5 d) 水性NaOH，乙醇，90°C]。

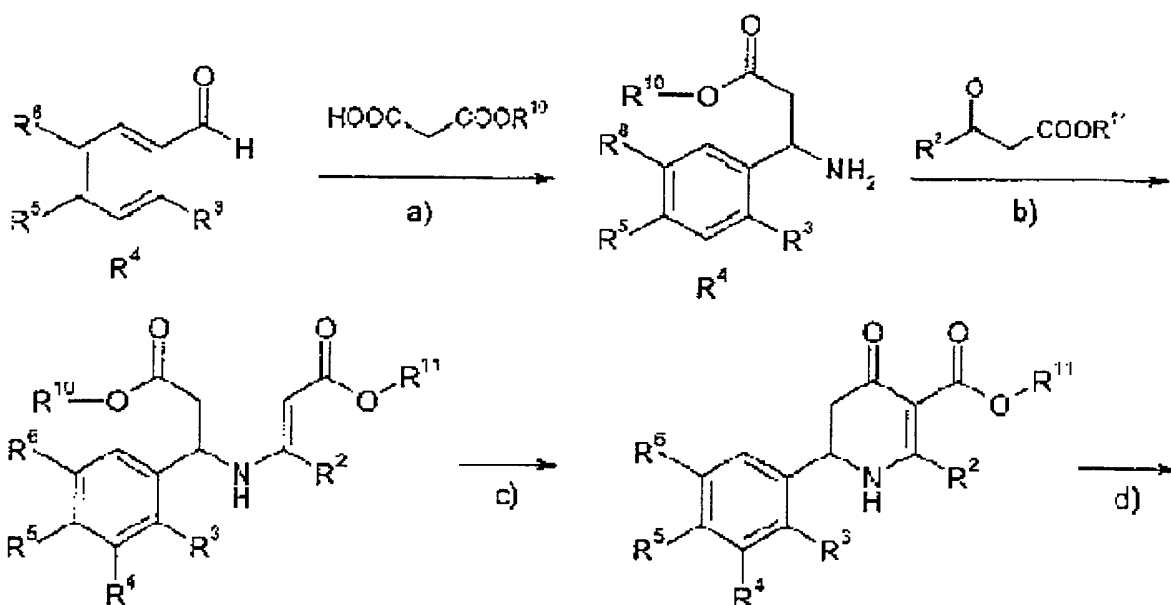
圖式 5

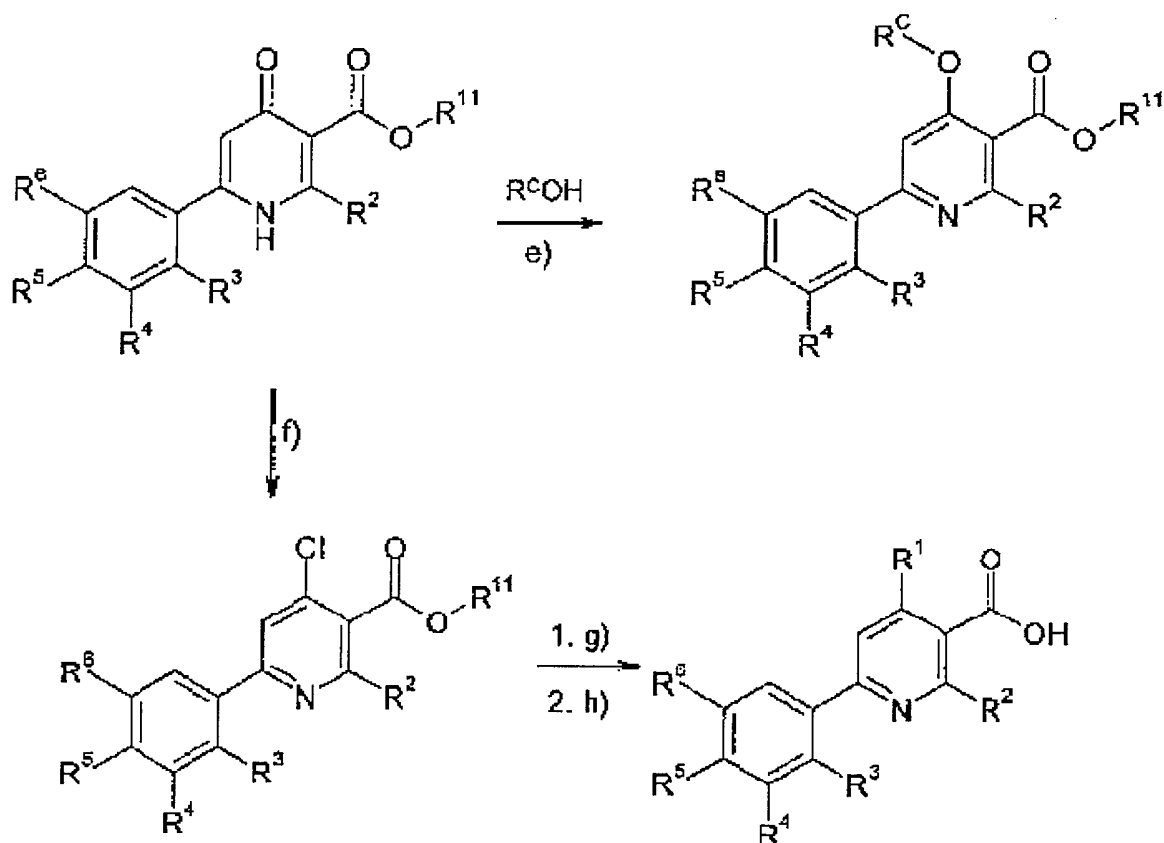




- [a) 醋酸鉍，醋酸，迴流溫度；b) NaH，DMF，對甲氧基苄基溴化物， $0^{\circ}\text{C} - \text{RT}$ ；c) $R^{7A}-\text{I}$ ，LHMDS，THF， $-78^{\circ}\text{C} - \text{RT}$ ；d)：硝酸鉍鉍，乙腈，RT；e)：DDQ， POCl_3 ，苯，迴流溫度；f) K_2CO_3 ， $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ，三-2-甲苯基膦加入，二噁烷， 60°C ；g) KOH，異丙醇或乙醇，RT 至 160°C]。

圖式 6





- [a) 醋酸銨，乙醇，迴流溫度；b) 醋酸，苯，迴流溫度，
 5 水分離器；c) KOtBu，tBuOH，60°C；d) DDQ，苯；e)
 DIAD，三苯基磷；f) POCl₃，DMF；g) 於 R¹ = -NR^AR^B
 時：HNR^AR^B，三乙胺，THF，迴流溫度，R¹ = -OR^C：
 HOR^C，NaH，THF，迴流溫度，於 R¹ = R^{1A} 時：R^{1A}-B(OH)₂
 或 R^{1A}-ZnCl，K₂CO₃，Pd(PPh₃)₄，DMF，RT，h) KOH，
 10 異丙醇或乙醇，RT 至 160°C]。

根據本發明之化合物具備有用的製藥特性且可用來
 預防及治療人類或動物之疾病。

- 根據本發明之化合物為高功效PPAR- α 調節劑且另
 外具有提高的代謝穩定性。其等特別適用於初期及/或二
 15 期預防及治療於脂肪酸及葡萄糖代謝之障礙所造成的心

血管疾病。此等疾病包括血脂異常(高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、餐後血漿三酸甘油酯上昇之濃度、低 α 高脂蛋白血症(lipoproteinaemia)、合併之高脂血症)、動脈硬化及代表性疾病(代謝徵候群、高血糖症、胰島素-依賴性糖尿病、非胰島素-依賴性糖尿病、妊娠期糖尿病、高胰島素血症、胰島素抵抗、葡萄糖耐受不良、肥胖(肥胖病)及糖尿病後期併發症例如視網膜病變、腎病變及神經病變)。

作為高功效PPAR- α 調節劑，根據本發明之化合物特別適用於初期及/或二期預防及治療心臟衰竭。

於本發明之內文中，心臟衰竭一詞包括特定及相關型式之疾病兩者，例如，右心衰竭、左心衰竭、全身性衰竭、高血壓誘發之心臟衰竭、缺血性心肌病、擴張型心肌病、先天性心臟缺損、心臟瓣膜缺損、伴隨著心臟瓣膜缺損、二尖瓣狹窄、二尖瓣功能不全、主動脈狹窄、主動脈功能不全、三尖瓣狹窄、三尖瓣功能不全、肺動脈瓣狹窄、肺動脈瓣功能不全之心臟衰竭、合併之心臟瓣膜缺損、心肌發炎(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心臟衰竭、酒精性心肌病、心臟堆積性疾病，及舒張期及收縮期心臟衰竭。

其他可藉由根據本發明之化合物來治療之心血管疾病為高血壓、局部缺血、心肌梗塞、心絞痛、心肌功能不全、再狹窄、肺動脈高血壓、纖維蛋白原及低密度LDL之上昇濃度以及血漿素原活化子抑制劑1(PAI-1)之上昇

濃度。

此外，根據本發明之化合物可用來治療及/或預防癌症疾病，例如，皮膚癌、乳癌、腦腫瘤、頭/頸腫瘤、脂肪瘤、眼睛、胃腸道、甲狀腺、肝臟，胰臟、呼吸器官、
5 腎臟、輸尿管、前列腺、生殖道及其等之遠端轉移以及淋巴瘤、肉瘤及白血病(leukemias)之惡性腫瘤。

此外，根據本發明之化合物亦可用來治療及/或預防微-及大血管傷害(血管炎)、再灌注傷害、動脈及靜脈栓塞、水腫、中樞神經系統疾病及神經變性疾病(中風、老年癡呆症、帕金森氏症、癡呆、癲癇、憂鬱症、多發性硬化)、發炎性疾病、免疫疾病(克氏疾病、潰瘍性結腸炎、紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、氣喘)、慢性阻塞性肺疾病(慢性支氣管炎、COPD)、腎臟病(血管球性腎炎)、甲狀腺疾病(甲狀腺機能亢進)、胰臟病(胰腺炎)、肝纖維素、
10 皮膚病(牛皮癬、痤瘡、濕疹、神經性皮膚炎、皮膚炎、角膜炎、疤痕形成、疣形成、凍瘡)、敗血病、病毒疾病(HPV, HCMV、HIV)、惡病質、骨質疏鬆、痛風、失禁，以及於傷口癒合及血管生成時。

根據本發明化合物的活性可，例如，於生體內藉由
20 說明於實驗段落之交互活化作用分析來檢測。

根據本發明化合物之生體內活性可，例如，藉由實驗段落中說明之測試來檢驗。

本發明亦提供根據本發明之化合物於治療及/或預防疾病，特別是上述疾病之用途。

本發明亦提供根據本發明化合物於製備用來治療及/或預防疾病，特別是上述疾病之醫藥品的用途。

本發明亦提供使用有效量之至少一種根據本發明之化合物來治療及/或預防疾病，特別是上述疾病之醫藥品的方法。

本發明亦提供根據本發明之化合物於治療及/或預防血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭之方法中的用途。

根據本發明之化合物可單獨使用或，如果需要，與其他活性化合物合併使用。本發明亦提供包括至少一種根據本發明之化合物及一種或多種其等活性化合物之醫藥品，特別是用來治療及/或預防上述疾病。

組合中之適當活性化合物，藉由舉例說明及藉由較佳者為：

調節脂肪代謝之物質、抗糖尿病劑、低血壓試劑、灌注-促進劑及/或抗血栓劑以及抗氧化劑、化學激動受體拮抗劑、p38-激酶抑制劑、NPY激動劑、食慾激素(orexin)激動劑、食慾抑制劑、PAF-AH抑制劑、消炎藥(COX抑制劑、LTB₄-受體拮抗劑)、止痛藥(阿斯匹靈)、抗憂鬱藥及其他精神治療藥劑。

本發明特別係提供包括至少一種根據本發明之化合物及至少一種脂肪代謝調節活性化合物，一種抗糖尿病劑，低血壓化合物及/或一種抗血栓試劑之組合。

較佳者，根據本發明之化合物可與一種或多種下列者合併：

- 脂肪代謝調節活性化合物，藉由舉例說明及藉由較佳者係來自下列者：HMG-CoA還原酶抑制劑、HMG-CoA還原酶表現抑制劑、角鯊烯合成抑制劑、ACAT抑制劑、LDL受體感應子、膽固醇吸收抑制劑、聚合之膽汁酸吸附劑、膽汁酸再吸收抑制劑、MTP抑制劑、脂肪酶抑制劑、LpL活化劑、纖維酸衍生物、菸酸、CETP抑制劑、PPAR- γ 及/或PPAR- δ 激動劑、RXR調節劑、FXR調節劑、LXR調節劑、甲狀腺激素及/或甲狀腺擬物、ATP檸檬酸鹽裂解酶抑制劑、Lp(a)拮抗劑、大麻酚受體1拮抗劑、瘦體素受體激動劑、蛙皮素受體激動劑、組織胺受體激動劑及抗氧化劑/基團清除劑，
- 於Rote Liste 2004/II，第12章中提及之抗糖尿病劑，以及，藉由舉例說明及藉由較佳者係來自下列者：磺醯脲、雙胍、邁亭尼(meglitinide)衍生物、葡糖甙酶抑制劑、噁二唑啉酮、噻唑啉二酮、GLP 1受體激動劑、高血糖素拮抗劑、胰島素致敏原、CCK 1受體激動劑、瘦體素受體激動劑、於糖質新生之刺激反應及/或糖原分解、葡萄糖吸收調節以及鉀道開口中涉及之肝酵素之抑制劑，例如，那些揭示於WO 97/26265及WO 99/03861中者，
- 低血壓化合物，藉由舉例說明及藉由較佳者係來自下列者：鈣拮抗劑、血管緊張素AII拮抗劑、ACE抑制劑、 β -受體阻斷劑、 α -受體阻斷劑、ECE抑制劑及

血管肽酶抑制劑；

- 抗栓塞劑，藉由舉例說明及藉由較佳者係來自下列者：血小板凝集抑制劑或抗凝結劑；
- 利尿劑；
- 5 • 醛固醇及礦物質皮質酮受體拮抗劑；
- 升壓素受體拮抗劑；
- 有機硝酸化物及 NO 提供者；
- 正向-影響肌縮能的化合物；
- 抑制環鳥苷單磷酸鹽(cGMP)及/或環腺苷單磷酸鹽(cAMP)降解之化合物，例如，磷醯-二酯酶(PDE) 1，
10 2，3，4 及/或 5 抑制劑，特別為 PDE 5 抑制劑，例如昔多芬(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)及他達那非(tadalafil)，以及 PDE 3 抑制劑，例如米力農(milrinone)；
- 15 • 促進鈉尿的肽，例如，"心房促進鈉尿的肽"(ANP，阿那立肽(anaritide)、「B-型促進鈉尿的肽"或"大腦促進鈉尿的肽"(BNP，人腦利鈉肽(nesiritide))、「C-型促進鈉尿的肽"(CNP)以及尿鈉素(urodilatin)；
- 鈣致敏原，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，左
20 西孟旦(levosimendan)；
- 鉀補充劑；
- 鳥苷酸環酶之NO-獨立，但血紅素依賴之刺激劑，例如，特別為於 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301及WO 03/095451中說明之化合物；

- 鳥苷酸環酶之 NO-及血紅素-獨立活化劑，例如，特別為於 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778，WO 01/19780、WO 02/070462 及 WO 02/070510 中說明之化合物；
- 5 • 人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)抑制劑，例如，西維來司(sivelestat)及DX-890 (Reltran)；
- 抑制信號傳導串聯之化合物，例如，酪胺酸-激酶抑制劑，特別為索拉非尼(orafenib)、伊馬替尼(imatinib)，吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)；及/或
- 10 • 調節心臟能量代謝之化合物，例如，依脫-目息(eto-moxir)、二氯醋酸(dichloroacetate)、雷諾嗪(ranolazine)及曲美他嗪(trimetazidine)。

應瞭解的是脂肪代謝調節活性化合物之意義宜為來自下列者：HMG-CoA 還原酶抑制劑、角鯊烯合成抑制劑、ACAT 抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、MTP 抑制劑、脂肪酶抑制劑、甲狀腺激素及/或甲狀腺擬物、菸酸受體激動劑、CETP 抑制劑、PPAR- γ 激動劑、PPAR- δ 激動劑、聚合之膽汁酸吸附劑、膽汁酸再吸收抑制劑、抗氧化劑/

20 基團清除劑以及大麻酚受體 1 拮抗劑。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：HMG-CoA還原酶抑制劑，來自斯德丁種類者，例如藉由舉例說明及藉由較佳者，洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀

(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、羅伐他汀(rosuvastatin)、薛利伐史達丁(cerivastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物與
5 下列者合併給藥：角鯊烯合成抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，BMS-188494或TAK-475。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係
與下列者合併給藥：ACAT抑制劑，例如，藉由舉例說明
及藉由較佳者，甲亞油醯胺(melinamide)、帕替麥布
10 (pactimibe)、依魯麥布(eflucimibe)或SMP-797。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係
與下列者合併給藥：膽固醇吸收抑制劑，例如，藉由舉
例說明及藉由較佳者，依澤替米貝(ezetimibe)、替奎安
(tiqueside)或帕馬甘(pamaqueside)。

15 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係
與下列者合併給藥：MTP抑制劑，例如，藉由舉例說明
及藉由較佳者，因皮塔派(implitapide)或JTT-130。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係
與下列者合併給藥：脂肪酶抑制劑，例如，藉由舉例說明
20 及藉由較佳者，羅氏纖。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係
與下列者合併給藥：甲狀腺激素及/或甲狀腺擬物，例如，
藉由舉例說明及藉由較佳者，D-甲狀腺素或3,5,3'-三碘甲
狀腺原胺酸(T3)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：菸酸受體之激動劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，菸酸、阿西莫司(acipimox)、阿昔呋喃(acifran)或銳迪可(radecol)。

- 5 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥： CETP抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，托喜措皮(torcetrapib)、JTT-705或CETP疫苗(Avant)。

- 10 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥： PPAR- γ 激動劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，吡格列酮或羅格列酮。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥： PPAR- δ 激動劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，GW-501516。

- 15 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：聚合之膽汁酸吸附劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，考來烯胺(cholestyramine)、考來替泊(colestipol)、考來索萬(colesolvam)、膽固膠(CholestaGel)或考來替蘭(colestimide)。

- 20 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：膽汁酸吸收抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，ASBT (= IBAT)抑制劑，例如，AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：抗氧化劑/基團清除劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，普羅布考(probucol)、AGI-1067、BO-653或AEOL-10150。

- 5 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：大麻酚受體1拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，利莫那班(rimonabant)或SR-147778。

10 應瞭解的是抗糖尿病劑之意義，宜為，胰島素及胰島素衍生物，以及口服有效之低血糖活性化合物。於本文中，胰島素及胰島素衍生物包括動物、人類或生物科技來源之胰島素兩者以及其混合物。口服有效之低血糖活性化合物宜包括磺醯脲類、雙胍、邁亭尼衍生物、葡萄糖甙酶抑制劑及PPAR- γ 激動劑。

- 15 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：胰島素。

20 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：磺醯脲，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，甲苯磺胺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)或格列齊特(gliclazide)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：雙胍，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者為，甲福明(metformin)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：邁亭尼衍生物，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，瑞格列奈(repaglinide)或那格列奈(nateglinide)。

- 5 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：葡糖甙酶抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，米格列醇(miglitol)或糖祿錠(acarbose)。

- 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：PPAR- γ 激動劑，例如來自噻唑啉基二酮類者，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，吡格列酮(pioglitazone)或羅格列酮(rosiglitazone)。
- 10

應瞭解的是該低血壓試劑之意義宜為來自下列之化合物：鈣拮抗劑、血管緊張素AII拮抗劑、ACE抑制劑、 β -受體阻斷劑、 α -受體阻斷劑及利尿劑。

- 15 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：利尿劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，小管利尿劑，例如呋喃苯胺酸(furosemide)、丁苯氧酸(bumetanide)或托拉塞米(torsemide)，或噻吡利尿劑或類噻吡利尿劑，例如氯噻吡或氫氯噻吡。

- 20 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：醛固醇或礦物質皮質酮受體拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，螺旋內酯或依普利酮(eplerenone)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物a係

與下列者合併給藥：升壓素受體拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利伐普坦(lixivaptan)或SR-121463。

5 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：有機硝酸化物或NO提供者，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，硝普鈉(sodium nitroprusside)、硝酸甘油、單硝酸異山梨醇、二硝酸異山梨醇、嗎多敏(molsidomin)或SIN-1，或與吸入性NO合併給藥。

10 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：正向-影響肌縮能的化合物，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，強心甙(地高辛(digoxin))、 β -腎上腺素能的多巴胺能的激動劑，例如異丙基腎上腺素(isoproterenol)、腎上腺素、去甲腎上腺素、多巴胺或多巴酚丁胺。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：鈣拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、維拉帕米(verapamil)或地爾硫卓(diltiazem)。

20 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：血管緊張素AII拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，氯沙坦(losartan)、鰐沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、恩布沙坦(embusartan)或替米沙坦(telmisartan)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：ACE抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、昆諾普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或泉多普利(trandopril)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥： β -受體阻斷劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、滴目露(timolol)、品多洛爾(pindolol)、心得舒(alprenolol)、鹽酸心得平(oxprenolol)、環戊丁心安(penbutolol)、氯甲苯心安(bupranolol)、三甲苯心安(metipranolol)、納多洛爾(nadolol)、甲哌啉心安(mepindolol)、卡洛爾(carazalol)、鹽酸甲磺胺心定(sotalol)、甲氧乙心安(metoprolol)、環丙甲氧心安(betaxolol)、塞利洛爾(celiprolol)、比索洛爾(bisoprolol)、卡替洛爾(carteolol)、艾司馬洛爾(esmolol)、柳氮苄心定(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、阿達洛爾(adaprolol)、蘭地洛爾(landiolol)、奈必洛爾(nebivolol)、依泮洛爾(epanolol)或布新洛爾(bucindolol)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥： α -受體阻斷劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，哌唑啉(prazosin)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係

與下列者合併給藥：抗交感神經試劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，血壓平(reserpine)、可樂定(clonidine)或 α -甲基-多巴，或與鉀道激動劑合併，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者、長壓定(minoxidil)、二氮吡、雙胍苯酞吡或胍苯酞吡。

應瞭解的是抗血栓劑之意義宜為來自下列者：血小板凝集抑制劑或抗凝結劑。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：血小板凝集抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，阿斯匹靈、氯吡多(clopidogrel)、三氯匹定(ticlopidine)或噻達莫(dipyridamol)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：凝血酶抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，希美加群(ximelagatran)、美加拉群(melagatran)、比伐盧定(bivalirudin)或克立生(clexane)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：GPIIb/IIIa拮抗劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，替羅非班(tirofiban)或阿昔單抗(abciximab)。

於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：因子Xa抑制劑，例如，藉由舉例說明及藉由較佳者，利伐沙班(rivaroxaban) (BAY 59-7939)、DU-176b、阿普沙班(apixaban)、奧米沙班(otamixaban)，非德沙班(fidexaban)、雷扎沙班

(razaxaban)、磺達肝癸鈉(fondaparinux)、因堆芮內(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

- 5 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：肝精或低分子量(LMW)之肝精衍生物。

 於本發明之較佳具體例中，根據本發明之化合物係與下列者合併給藥：維生素K拮抗劑，例如，藉由舉例說
10 明及藉由較佳者，香豆素(coumarin)。

 於本發明之內文中，特別佳之組合為包括至少一種根據本發明之化合物以及一種或多種選自包括下列之其他活性化合物：HMG-CoA還原酶抑制劑(斯德丁)、利尿劑、 β -受體阻斷劑、有機硝酸化物及NO提供者，ACE抑
15 制劑、血管緊張素AII拮抗劑、醛固醇及礦物質皮質酮受體拮抗劑、升壓素受體拮抗劑、血小板凝集抑制劑及抗凝結劑，以及其等於治療及/或預防上述疾病之用途。

 根據本發明之化合物可單獨用來治療及/或預防癌症疾病或，如果想要，可與其他抗腫瘤劑合併。本發明特
20 別係提供至少一種根據本發明之化合物與至少一種選自包括下列之其他抗腫瘤劑之組合：烷基化劑、抗代謝物、由植物所衍生之抗腫瘤劑、荷爾蒙療法之活性化合物、拓撲異構酶抑制劑、喜樹鹼衍生物、激酶抑制劑、標的醫藥品，抗體、免疫共軛體、干擾素及/或免疫調節劑、抗

血管生成化合物、反義-RNA及RNA干擾素，及其他抗腫瘤醫藥品。

下列係藉由舉例說明及藉由較佳者而提及作為組合中之適當活性化合物：

- 5 • 烷基化劑，例如，氮芥N-氧化物，環磷醯胺，異環磷醯胺(ifosfamide)、塞替派(thiotepa)、雷莫司汀(ranimustin)、尼目司汀(nimustin)、替莫唑胺(temozolomid)、六甲蜜胺(altretamine)、阿帕魁喹(apaziquone)、布它林辛(brostallicin)、苯達莫司汀(10 bendamustin)、卡莫司汀(carmustin)、雌二醇氮芥(estrामustin)、夫惕莫司汀(fotemustin)、葡磷醯胺(glufosfamide)、馬磷醯胺(mafosfamide)及二溴衛矛醇(mitolactol)；鉑-協調之烷基化劑，例如，舉例說明，順鉑、炭鉑、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及沙鉑(15 satraplatin)；
- 抗代謝物，例如，滅殺除癌錠(methotrexate)、6-巯嘌呤肌苷(6-mercaptopurin riboside)、巯嘌呤(mercaptopurin)、5-氟脲嘧啶(5-fluorouracil)單獨或與20 下列者合併：亞葉酸(leucovorin)、替加氟(tegafur)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)、依諾他濱(enocitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、5-阿扎胞

苷(5-azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱
 (cladribine)、克羅拉濱(clofarabine)、地西他濱
 (decitabine)、依氟鳥氨酸(eflornithine)、
 (ethynylcytidine)、(cytosine arabinoside)、羥基脲
 5 (hydroxyurea)、美法倫(melphalan)、奈拉濱
 (nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鈉
 (ocfosfat)、二鈉皮蜜垂散(disodium premetrexed)、平
 司他汀(pentostatin)、皮垂散(pelitrexol)、雷替曲塞
 (raltitrexed)、參派(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、
 10 阿糖腺苷(vidarabine)、長春新鹼(vincristine)、及長
 春瑞濱(vinorelbine)；

• 荷爾蒙療法之活性化合物，例如，艾森美坦
 (exemestane)、柳菩林(Lupron)、瑞寧得(anastrozole)、
 多西骨化醇(doxercalciferol)、法屈唑(fadrozole)、福
 美斯坦(formestane)、11-β羥基類固醇脫氫酶-1抑制
 15 劑、17-α羥基酶/17,20裂解酶抑制劑，例如阿比特龍
 醋酸鹽(abiraterone acetate)、5-α-還原酶抑制劑，例
 如，非那雄胺(finasterid)及依皮惕銳(epristerid)，抗
 雌激素，例如他摩西芬(tamoxifen)檸檬酸鹽及氟維斯
 20 群(fulvestrant)、曲司達(Trelstar)、托瑞米芬
 (toremifene)、雷洛昔芬(raloxifen)、拉索昔芬
 (lasofoxifen)、雷他唑(letrozole)、抗雄激素，例如比
 卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、美服培酮
 (mifepristone)、尼魯胺(nilutamide)、康士得(Casodex)

以及抗黃體酮、及其等之組合；

- 衍生自植物之抗腫瘤劑，例如，有絲分裂抑制劑，例如埃博黴素沙構匹隆(epothilones sagopilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)及埃博黴素B、長春新鹼(vinblastine)、長春氟寧(vinflunine)、多西紫杉醇(docetaxel)、及紫杉醇(paclitaxel)；
- 細胞毒性拓撲異構酶(topoisomerase)抑制劑，例如，阿柔比星(aclarubicin)、多柔比星(doxorubicin)、安那非(amonafid)、貝洛替康(belotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、虹膜素咁(irinotecan)、多帕莢(topotecan)、依迪卡因(edotecarin)、表柔比星(epimbicin)、鬼白乙叉甙(etoposide)、依喜替康(exatecan)、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托沙措(mitoxantron)、吡柔比星(pirambicin)、皮沙措(pixantron)、魯比替康(rubitecan)、索布散(sobuzoxan)、它夫夕(tafluposid)，及其等之組合；
- 免疫活性化合物，藉由舉例說明及藉由較佳者係來自下列者：干擾素，例如，干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、及干擾素 γ -n1、及其他免疫興奮劑，例如，L19-IL2及其他IL2衍生物、惠爾血添(filgrastim)、香菇多醣(lentinan)、裂皺菌素(sizofilan)、希拉細(TheraCys)、烏苯美司(ubenimex)、重組白介素(aldesleukin)、阿崙單抗

- 5 (alemtuzumab)、BAM-002、達卡巴嗪(dacarbazine)、
達克單抗(daclizumab)、地尼白介素(denileukin)、吉
妥單抗(gemtuzumab)、奧唑米星(ozogamicin)、伊莫
單抗(ibritumomab)、明欣利迪(imiquimod)、雷諾格
10 拉斯蒂姆(lenograstim)、香菇多醣(lentinan)、(黑色素
瘤)疫苗(Corixa 公司)、莫拉司亭(molgramostim)、沙
格司亭(sargramostim)、他索納明(tasonermin)、替西
白介素(teceleukin)、希馬發辛(thymafasin)、托西莫
單抗(tositumomab)、維如利金(Virulizin)、伊靶單抗
15 (epratuzumab)、米妥莫單抗(mitumomab)、奧革單抗
(oregovomab)、小鼠單抗(pemtumomab)及浦唯奇
(Provenge)；
- 免疫調節劑，例如，雲芝多醣K (krestin)、香菇多醣
(lentinan)、西佐糖(sizofiran)、必醫你舒(picibanil)，
20 普目(ProMun)及百士欣(ubenimex)；
 - 抗血管生成化合物，例如，阿曲汀(acitretin)、阿非
博希(aflibercept)、血管抑素(angiostatin)、阿皮丁
(Aplidin)、阿現塔(Asentar)、阿西替尼(axitinib)、芮
西汀(Recentin)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、卑萬尼
25 丙胺酸鹽(brivanib alaninate)、西崙吉肽
(cilengitide)、坎貝他汀(combretastatin)、DAST、內
皮抑素(endostatin)、芬維 A 胺(fenretinide)、常山酮
(halofuginone)、帕若帕尼(pazopanib)、雷必單抗
(ranibizumab)、瑞馬司他(rebimastat)、睿幕瓦

(Removab)、雷利米得 (Revlimid)、索拉非尼 (sorafenib)、瓦他拉尼 (vatalanib)、角鯊胺 (squalamine)、舒尼替尼 (sunitinib)、替拉替尼 (telatinib)、沙利竇邁 (thalidomide)、烏克蘭 (Ukrain) 及維它辛 (Vitaxin)；

- VEGF抑制劑，例如，索拉非尼 (sorafenib)、DAST、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、舒尼替尼 (sunitinib)、芮西汀 (Recentin)、阿西替尼 (axitinib)、阿非博希 (aflibercept)、替拉替尼 (telatinib)、卑萬尼丙胺酸鹽 (brivanib alaninate)、瓦他拉尼 (vatalanib)、帕若帕尼 (pazopanib) 及雷必單抗 (ranibizumab)；
- 抗體，例如，曲妥珠單抗 (trastuzumab)、希土邁 (cetuximab)、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、美羅華 (rituximab)、汰萊單抗 (ticilimumab)、萊皮單抗 (ipilimumab)、露蜜單抗 (lumiliximab)、埃坦單抗 (catumaxomab)、阿塔希 (atacicept)、奧革單抗 (oregovomab) 及阿憐土邁 (alemtuzu-mab)；
- EGFR (HER¹) 抑制劑，例如，希土邁 (cetuximab)、帕尼單抗 (panitumumab)、維克替比 (vectibix)、吉非替尼 (gefitinib)、埃羅替尼 (erlotinib) 及匝替嗎 (zactima)；
- HER²抑制劑，例如，拉帕替尼 (lapatinib)、曲妥珠單抗 (trastuzumab) 及帕妥珠單抗 (pertuzumab)；
- mTOR抑制劑，例如，恬西羅莫司 (temsirolimus)、西

羅莫司(sirolimus)/雷帕黴素(rapamycin)及依維莫司(everolimus)；

- cMet抑制劑；
- PI3K及AKT抑制劑；
- 5 • CDK抑制劑，例如，羅可維丁(roscovitine)及費維皮多(flavopiridol)；
- 紡錘體組裝檢控點抑制劑及標的之有絲分裂抑制劑，例如PLK抑制劑，歐若拉(Aurora)抑制劑(例如希樸丁(hesperadin))，checkpoint激酶抑制劑及KSP抑制劑；
- 10 • HDAC抑制劑，例如，帕比司他(panobinostat)、伏立諾他(vorinostat)、MS275、必林司他(belinostat)及LBH589；
- 組蛋白甲基轉化酶抑制劑，例如，(Vidaza)；
- 15 • HSP90及HSP70抑制劑；
- 蛋白酶體抑制劑，例如硼替左米(bortezomib)及卡夫左米(carfilzomib)；
- 絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如，MEK抑制劑及Raf抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib)；
- 20 • 法呢基轉移酶抑制劑，例如，惕發蜜(tipifamib)；
- 酪胺酸激酶抑制劑，例如，達沙替尼(dasatinib)、尼羅拜(nilotinib)、DASt、博舒替尼(bosutinib)、索拉非尼(sorafenib)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、舒尼替尼(sunitinib)、AZD2171、阿西替尼(axitinib)、阿非博

- 希(aflibercept)、替拉替尼(telatinib)、伊馬替尼甲磺酸鹽(imatinib mesylate)、卑萬尼丙胺酸鹽(brivanib alaninate)、帕若帕尼(pazopanib)、雷必單抗(ranibizumab)、瓦他拉尼(vatalanib)、希土邁(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、維克替比(vectibix)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)及 c-Kit 抑制劑；
- 5
- 維生素D受體激動劑；
- 10
- 腎上腺類皮質素，例如地塞米松(dexamethasone)；
 - 沙利竇邁或沙利竇邁類似物，例如蘭萊竇邁(lenalidomid)；
 - Bcl-2蛋白質抑制劑，例如，歐貝托磊(obatoclax)、歐臨森鈉(oblimersen sodium)及棉酚(gossypol)；
- 15
- CD20受體拮抗劑，例如，美羅華(rituximab)；
 - 核糖核苷還原酶抑制劑，例如，吉西他濱(gemcitabin)；
 - 腫瘤壞死脫噬作用-誘導配子受體 1 激動劑，例如，邁倘麥(mapatumumab)；
- 20
- 5-羥基色胺受體拮抗劑，例如，rEV598、扎利羅登(xaliproden)、鹽酸帕洛諾司瓊(palonosetron hydrochloride)、格拉司瓊(granisetron)、辛朵(Zindol)及AB-1001；
 - 整合素抑制劑包括 α 5- β 1整合素抑制劑，例如

E7820、JSM 6425、富隆單抗(volociximab)及內皮抑素(endostatin)；

- 雄性激素受體拮抗劑包括，例如癸酸諾龍(nandrolone decanoate)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、安卓(Android)、普助(Prost-aid)、安卓馬丁(andromustine)，比卡魯胺、氟他胺(flutamide)、離塞普特隆(apo-cyproterone)、離-氟他胺(apo-flutamide)、氯地孕酮(chlormadinone acetate)、安卓酷(Androcur)、泰百(tabi)、塞普特隆醋酸鹽及尼魯胺(nilutamide)；
- 芳香酶抑制劑，例如，阿那曲唑(anastrozole)、雷他唑(letrozole)、睾內酯酮(testolactone)、艾森美坦、胺基苯乙哌啶酮(glutethimide)及福美斯坦(formestane)；
- 15 • 基質金屬蛋白酶抑制劑；
- 其他於癌症療法中使用之活性化合物包括，例如，口服9-順式視黃酸(alitretinoin)、安疲精(Ampligen)、阿曲生坦(atrasentan)、蓓薩羅丁(bexarotene)、硼替左米(bortezomib)、波生坦(bosentan)、骨化三醇(calcitriol)、舒靈酸礬(exisulind)、夫惕莫司汀(fotemustin)、鄱多內(brondonate)、滅特復星(miltefosine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、I-門冬醯胺酶(I-asparaginase)、甲基苄肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、培門冬

酶(pegaspargase)、平司他汀(pentostatin)、他扎羅汀(tazaroten)、威凱(Velcade)、硝酸鎳(gallium nitrate)、坎夫醯胺(canfosfamide)、達芮帕辛(darinaparsin)及全反視黃素(tretinoin)。

- 5 根據本發明之化合物亦可與放射性治療及/或外科處置合併來治療癌症疾病。

本發明亦提供醫藥品，其包括至少一種根據本發明之化合物，通常與一種或多種惰性無毒性製藥上適當的輔助劑一起，及其等為了上述目的之用途。

- 10 根據本發明之化合物可全身性及/或局部使用。為此目的，其等可依適當方式給藥，例如，經口給藥、非經腸胃給藥、經肺給藥、經鼻給藥、經舌下給藥、經舌給藥、經頰給藥、經直腸給藥、經皮膚給藥、經皮給藥、經結膜給藥、局部給藥或作為植入物或支架(stent)。

- 15 為此給藥途徑，根據本發明之化合物可依適當的給藥型式給藥。

- 口服給藥之適當的給藥型式為根據已知技藝運作且係迅速的及/或改良之型式釋放根據本發明之化合物且其包括根據本發明之化合物於結晶及/或不定型及/或溶解的型式，例如，錠劑(未包埋或包埋錠劑，例如為腸衣包埋或可以延遲方式溶解或為不溶性且其控制根據本發明之化合物的釋放)，膜片/糯米紙囊劑或錠劑其可在口腔迅速溶解、膜片/凍乾藥劑、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、顆粒、藥丸、粉末、乳化液、懸浮液、氣溶
- 20

膠或溶液。

非經腸胃給藥可藉由阻止生物性吸收步驟而進行(例如經靜脈、經動脈、經心臟、經脊椎或經腰椎給藥)，或合併生物性吸收(例如經肌肉、經皮下、經皮內、經皮或經腹膜)。非經腸胃給藥之適當給藥型式尤其為溶液、懸浮液、乳化液、凍乾藥劑或無菌粉末型式之注射或灌注製劑。

其他適當的給藥途徑為，例如，適於吸入給藥之醫藥品(尤其為粉末吸入體、霧化劑)、鼻滴劑、溶液或漿液、供經舌給藥、舌下給藥或經頰給藥之錠劑、膜片/糯米紙囊劑、栓劑、給藥至耳朵或眼睛之製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、振盪混合物)、親脂性懸浮液、油膏、乳液、經皮治療組(例如貼布)、乳劑、漿狀體、泡沫、傾倒用粉末，植入物或支架。

較佳者為經口或非經腸胃給藥，特別為經口給藥或經靜脈給藥。

根據本發明之化合物可轉化為所提及之給藥型式。此可於一本身已知之方式藉由與惰性無毒性之製藥上適當的輔助劑調合而進行。這些輔助劑尤其是包括載體(例如微晶纖維素、乳糖、甘露醇)、溶劑(例如液態聚乙二醇)、乳化劑及分散劑或可濕性粉末(例如十二烷基硫酸鈉，聚氧基山梨糖醇酐油酸化物)、黏合劑(例如聚乙烯吡咯啉酮)，合成及天然聚合物(例如白朮)、穩定劑(例如抗氧化劑，例如，抗壞血酸)、顏料(例如無機染料，例如，

氧化鐵)，及香料及/或矯味劑。

通常，經發現於經腸胃外給藥之情況時以約0.001至1毫克/公斤，宜為約0.01至0.5毫克/公斤體重給藥而得到有效結果時為最佳。於經口給藥之情況時，該劑量為由約
5 0.01至100毫克/公斤，較佳者為由約0.01至20毫克/公斤且最佳者為由0.1至10毫克/公斤體重。

除此之外，有時需將所提及之劑量等分，亦即根據體重，給藥途徑，對於活性化合物之個別回應，製劑之型式及給藥發生的時間及間隔。因此，於某些情況時投
10 服較上述最少劑量為少時即足夠，然而於其他情況時需超過所提及之較高上限。於較大劑量之給藥情況時，可預期將其等分為複數個個別劑量而於一天期間給藥。

下列實例係闡明本發明。本發明並非止於實例部分。

除非另有指明，於測試及實例中之百分比係指重量
15 百分比；份為重量份數。於每一情況中，溶劑比例，稀釋比例及液體/液體溶液濃度係以體積計。

縮寫及頭字詞：

abs.	絕對
20 Ac ₂ O	醋酸酐
AcOH	醋酸
aq.	水性
d	天
TLC	薄層色層分離法

	DCI	直接化學電離(於MS)
	dd	雙峰再雙峰(於NMR)
	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
	DIAD	二異丙基氮雜二羧酸酯
5	DMF	二甲基甲醯胺
	DMSO	二甲亞砷
	dt	三峰再雙峰(於NMR)
	eq.	當量(s)
	ESI	電噴灑電離(於MS)
10	h	小時
	HPLC	高壓，高功效液體色層分離法
	LHMDS	N,N-雙三甲基矽烷基醯胺鋰
	LC-MS	液體色層分離法-偶合之質譜法
	min	分鐘
15	MPLC	中壓色層分離法
	MS	質譜法
	mz	複數峰，中心(於NMR)
	n-Bu	正丁基
	NMR	核磁共振光譜
20	o-Tol	鄰-甲苯基
	Ph	苯基
	RP	逆相(於HPLC)
	RT	室溫
	R _t	維持時間(於HPLC)

sbr	單峰，廣域(於NMR)
sept	七重峰(於NMR)
t-Bu	第三丁基
THF	四氫呋喃
5 tt	三峰再三峰(於 NMR)
UV	紫外線光譜
v/v	體積比(混合物)

LC-MS-及 HPLC 方法：

- 10 方法1 (LC-MS)：MS儀器型式：Micromass ZQ；HPLC儀器型式：HP 1100系列；UV DAD；管柱：Phenomenex Gemini 3R 30 毫米 x 3.00 毫米；流動相A：1升水 + 0.5毫升50%強度甲酸，流動相B：1升乙腈 + 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0分鐘90% A → 2.5分鐘30% A → 3.0分鐘5% A → 4.5分鐘5% A；流速：0.0分鐘1毫升/分鐘 → 2.5分鐘/3.0分鐘/4.5分鐘2毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV檢驗：210 毫微米。

- 20 方法2 (LC-MS)：MS儀器型式：Micromass ZQ；HPLC儀器型式：Waters Alliance 2795；管柱：Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 毫米 x 4 毫米；流動相A：1 升水 + 0.5毫升50%強度甲酸，流動相B：1升乙腈 + 0.5毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0分鐘90% A → 0.1分鐘90% A → 3.0分鐘5% A → 4.0分鐘5% A → 4.01分鐘90%

A；流速：2毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV檢驗：210 毫微米。

方法3 (LC-MS)：MS儀器型式：Micromass ZQ；HPLC儀器型式：Waters Alliance 2795；管柱：Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 x 4.6 毫米；流動相A：1升水 + 0.5毫升50%強度甲酸；流動相B：1升乙腈+ 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘10% B → 7.0 分鐘 95% B → 9.0 分鐘95% B；烘箱：35°C；流速：0.0分鐘1.0毫升/分鐘 → 7.0 分鐘 2.0毫升/分鐘→ 9.0 分鐘 2.0毫升/分鐘；UV檢驗：210 毫微米。

方法4 (LC-MS)：儀器：Micromass Quattro LCZ及HPLC Agilent系列1100；管柱：Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 毫米 x 4 毫米；流動相A：1升水+ 0.5毫升50%強度甲酸，流動相B：1升乙腈 + 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0分鐘90% A → 0.1分鐘90% A → 3.0分鐘5% A → 4.0分鐘5% A → 4.1分鐘90% A；流速：2毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV檢驗：208- 400 毫微米。

方法5 (LC-MS)：儀器：Micromass Platform LCZ及HPLC Agilent系列1100；管柱：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 毫米；流動相A：1升水 + 0.5毫升50%強度甲酸，流動

相B：1升乙腈+ 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0分鐘100%
A → 0.2分鐘100% A → 2.9分鐘30% A → 3.1分鐘10% A
→ 5.5分鐘10% A；烘箱：50°C；流速：0.8毫升/分鐘；UV
檢驗：210 毫微米。

5

方法6 (LC-MS)：儀器：Micromass QuattroPremier及 Waters
UPLC Acquity；管柱：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 x 1
毫米；流動相A：1升水+ 0.5毫升50%強度甲酸，流動相B：
1升乙腈+ 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0分鐘90% A →
10 0.1分鐘90% A → 1.5分鐘10% A → 2.2分鐘10% A；烘
箱：50°C；流速：0.33毫升/分鐘；UV檢驗：210 毫微米。

方法7 (LC-MS)：儀器：Micromass Quattro Micro MS及
HPLC Agilent series 1100；管柱：Thermo Hypersil GOLD
15 3 μ 20 x 4 毫米；流動相A：1升水+ 0.5毫升50%強度甲酸，
流動相B：1升乙腈+ 0.5毫升50%強度甲酸；梯度：0.0分
鐘100% A → 3.0分鐘10% A → 4.0分鐘10% A → 4.01分鐘
100% A (流速2.5毫升) → 5.00分鐘100% A烘箱：50°C；
流速：2毫升/分鐘；UV檢驗：210 毫微米。

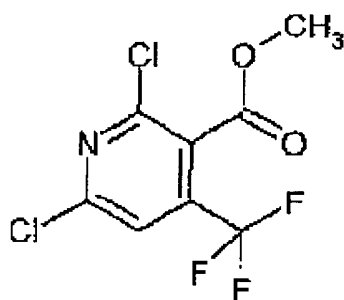
20

【實施方式】

起始物質及中間體：

實例 1A

2,6-二氯-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



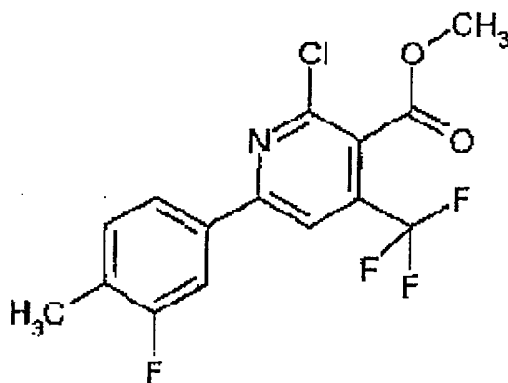
將 100 毫升甲醇及 4.37 毫升(53.9 毫莫耳)於一冰浴中冷卻。然後將 10.0 克(35.9 毫莫耳)含有 2,6-二氯-4-(三氟甲基)菸醯氯[Y. Tsuzuki 等, 醫藥化學期刊 47, 2097-2109 (2004)]於 40 毫升二氯甲烷之溶液逐滴加入。將混合物於用冰冷卻時攪拌 1 小時然後於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於一旋轉蒸發器上濃縮。將殘質於醋酸乙酯中提取並用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗然後用飽和氯化鈉水溶液清洗。將有機相用硫酸鎂乾燥且在減壓下將溶劑藉由蒸餾法移除。將殘質藉由管柱色層分離法予以純化(矽膠：異己烷/醋酸乙酯= 95 / 5)。如此得到 8.98 克(理論值之 91%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.62$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 275$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 8.28 (s, 1H)。

實例 2A

2-氯-6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



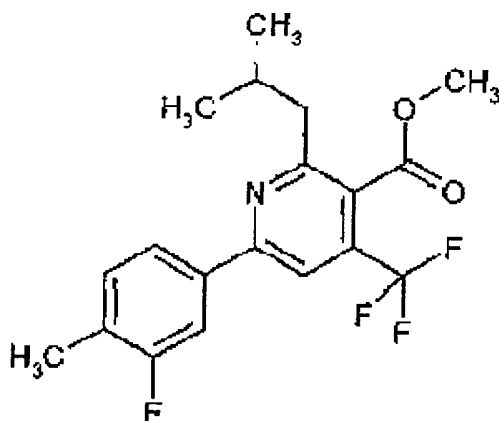
首先將8.50克(31.0毫莫耳)實例1A及4.78克(31.0毫莫耳)3-氟-4-甲基-苯基硼酸加至175毫升二噁烷中。然後將93毫升(186毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物
 5 於室溫攪拌10分鐘。將2.18克(3.10毫莫耳)雙(三苯基膦)鈹(II)氯化物及0.944克(3.10毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於60°C攪拌過夜。冷卻後，將250毫升醋酸乙酯加入，將含水相分離出來並將該有機相用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗。將有機相用硫酸鎂乾燥並將溶
 10 劑於減壓下藉由蒸餾法移除。將殘質藉由管柱色層分離法予以純化(矽膠：異己烷/醋酸乙酯 = 95 / 5)。將產物由正戊烷中結晶出來並藉由過濾法單離出來。將其用一點點正戊烷清洗並於高度真空中乾燥。如此得到8.22克(理論值之76%)標的化合物。

15 LC-MS (方法2)： R_t = 2.64分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 348 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 2.32 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.48 (t, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 8.50 (s, 1H)。

20 實例3A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



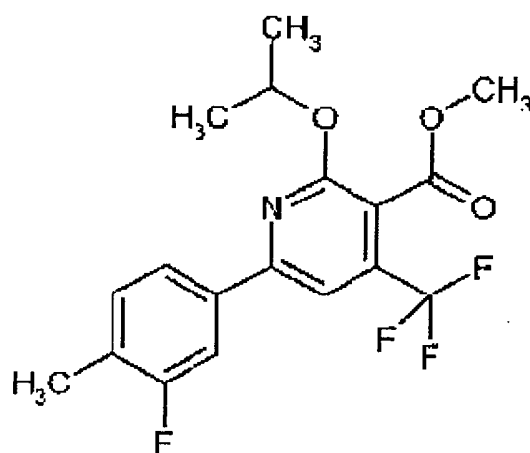
首先將5.00克(14.4毫莫耳)實例2A加至100毫升絕對DMF中。然後迅速的將於THF中之57.5毫升(28.8毫莫耳)異丁基溴化鋅(0.5M溶液)迅速的逐滴加入，並將0.831克(0.719毫莫耳)四(三苯基膦)鈀(0)加入。反應開始後(輕微放熱反應)，將混合物於室溫再攪拌2小時然後於水及醋酸乙酯中提取。將反應混合物經由矽藻土過濾。將有機相分離出來並用水然後用飽和氯化鈉水溶液清洗。用硫酸鎂乾燥後，將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。將殘質藉由管柱色層分離法予以純化(矽膠：環己烷 → 環己烷/醋酸乙酯= 10 / 1)。將於此方式中得到的輕度污染產物餾份合併起來且於一旋轉蒸發器上移除揮發性成分後，藉由製備性HPLC再次予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到3.14克(理論值之59%)標的化合物。

LC-MS (方法1)： R_t = 3.43分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 370 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.92 (d, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.71 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 8.25 (s, 1H)。

5 實例4A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丙氧基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



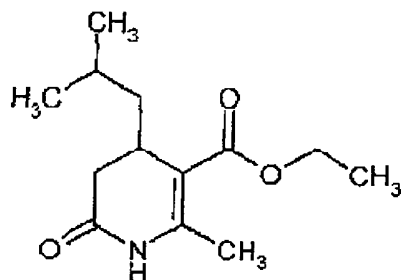
首先將200毫克(0.575毫莫耳)實例2A加至7毫升四氫呋喃中，並將0.863毫升(1.76毫莫耳)異丙氧化鋰溶液(2M
10 於THF)加入。然後將該混合物於室溫攪拌過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到172毫克(理論值之81%)標的化合物。

15 MS (ESIpos): m/z = 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.36 (d, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.48 (sept, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.94-8.01 (m, 3H)。

實例5A

4-異丁基-2-甲基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸乙酯



首先將6.13克(47.1毫莫耳)乙醯醋酸乙酯，6.79克(47.1
 5 毫莫耳)2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮及2.99克(51.8毫
 莫耳)醋酸鉍加至50毫升醋酸中，並將5.053毫升(47.1毫莫
 耳)3-甲基丁醛加入。然後將該混合物於溫度為130℃之油
 浴中攪拌過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除
 後，將殘質於100毫升醋酸乙酯中提取並將100毫升水加
 10 入。將含水相用醋酸乙酯萃取。然後將合併之有機相用
 2M碳酸鈉水溶液然後用濃氯化鈉水溶液清洗。用硫酸鎂
 乾燥後，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物於25
 毫升二異丙基醚中提取並溶解於熱溶劑中。然後先用3毫
 升正戊烷進行結晶法。將沉澱的固體藉由過濾法單離出
 15 來然後用2毫升二異丙基醚清洗。於高度真空中乾燥而得
 到1.40克(理論值之12%)標的化合物。

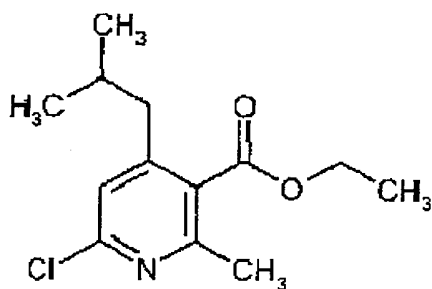
LC-MS (方法3)： $R_t = 1.76$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 240$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.84 (d, 3H)，
 20 0.86 (d, 3H)，1.14 (t, 2H)，1.21 (t, 3H)，1.52 (sept, 1H)，
 2.17 (s, 3H)，2.21 (d, 1H)，2.86 (q, 1H)，4.07 (mz, 2H)，

9.69 (s, 1H)。

實例6A

6-氯-4-異丁基-2-甲基菸酸乙酯



5

10

將975毫克(4.07毫莫耳)實例5A，924毫克(4.07毫莫耳)DDQ及1.90毫升(20.4毫莫耳)磷醯氯溶解於40毫升苯中並於迴流溫度攪拌過夜。冷卻後，將混合物於100毫升水中提取並用1N氫氧化鈉水溶液予以鹼化且用100毫升醋酸乙酯(3x)萃取。將有機相合併，乾燥並濃縮。藉由管柱色層分離法進行操作(矽膠：環己烷/醋酸乙酯=7/3)。於高度真空中乾燥而得到549毫克(理論值之53%)標的化合物。

15

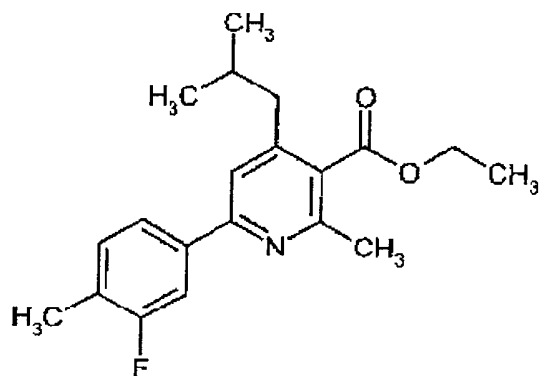
LC-MS (方法2)： $R_t = 2.31$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 256$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.84 (d, 6H)，1.32 (t, 3H)，1.84 (sept, 1H)，2.42 (s, 3H)，2.47 (d, 2H)，4.37 (q, 2H)，7.34 (s, 1H)。

20

實例7A

6-(3-氯-4-甲基苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸乙酯



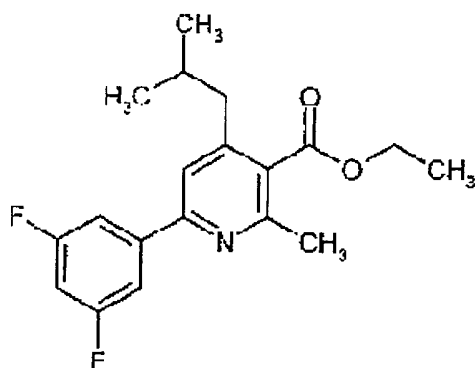
首先將100.0毫克(0.391毫莫耳)實例6A及60.2毫克(0.391毫莫耳)3-氟-4-甲基-苯基硼酸加至5毫升二噁烷中。然後將1.17毫升(2.34毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入，
 5 並將該混合物於室溫攪拌10分鐘。將27.4毫克(0.039毫莫耳)雙(三苯基膦)鈹(II)氯化物及11.9毫克(0.039毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於60°C攪拌過夜。冷卻後，將20毫升醋酸乙酯及20毫升水加入。將含水相用10毫升醋酸乙酯萃取。將有機相合併且用硫酸鎂乾燥。
 10 將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。如此得到72毫克(理論值之56%)標的化合物。

LC-MS (方法1)： R_t = 3.35分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 330
 15 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H)，
 1.33 (t, 3H)，1.93 (sept, 1H)，2.29 (s, 3H)，3.32 (s, 3H)，
 4.38 (q, 2H)，7.41 (t, 1H)，7.77 (s, 1H)，7.85-7.92 (m, 2H)。

20 實例8A

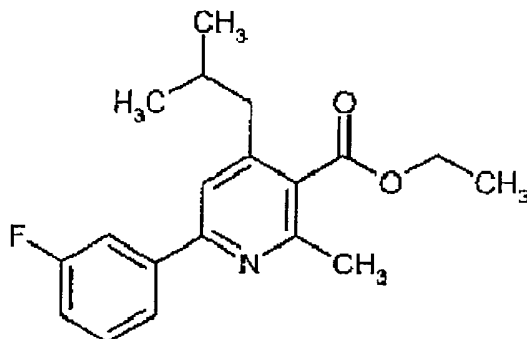
6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸乙酯



- 首先將100.0毫克(0.391毫莫耳)實例6A及60.2毫克(0.391毫莫耳)3,5-二氟苯基硼酸加至5毫升二噁烷中。然後將1.17毫升(2.34毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入並將該混合物於室溫攪拌10分鐘。將27.4毫克(0.039毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及11.9毫克(0.039毫莫耳)三-2-甲基苯基膦加入。然後將該混合物於60°C攪拌過夜。冷卻後，將20毫升醋酸乙酯及20毫升水加入。將含水相用10毫升醋酸乙酯萃取。將有機相合併且用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。如此得到90毫克(理論值之69%)標的化合物。
- LC-MS (方法1)： $R_t = 3.34$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 334$ $[M+H]^+$ 。
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.96 (sept, 1H), 4.39 (q, 2H), 7.34 (tt, 1H), 7.81-7.92 (m, 3H)。

實例 9A

6-(3-氟苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸乙酯



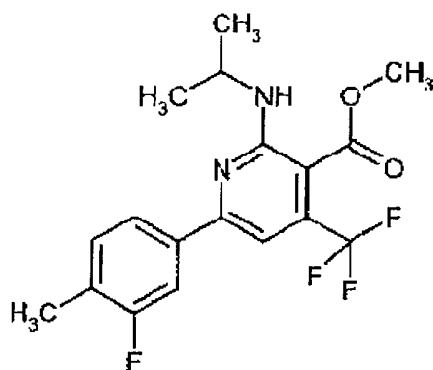
首先將 100.0 毫克(0.391 毫莫耳)實例 6A 及 54.7 毫克
 5 (0.391 毫莫耳)3-氟苯基硼酸加至 5 毫升二噁烷中。然後
 將 1.17 毫升(2.34 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入並將該混
 合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 27.4 毫克(0.039 毫莫耳)雙(三
 苯基膦)鉀(II)氯化物及 11.9 毫克(0.039 毫莫耳)三-2-甲
 基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，
 10 將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸
 鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產
 物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%
 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 64 毫克(理論值
 之 52%)標的化合物。

15 LC-MS (方法1)： $R_t = 3.24$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 316$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.88 (d, 6H)，
 1.34 (t, 3H)，1.94 (sept, 1H)，3.32 (s, 3H)，4.39 (q, 2H)，
 7.30 (dt, 1H)，7.54 (mz, 1H)，7.81 (s, 1H)，7.93 (mz, 1H)，
 20 7.98 (d, 1H)。

實例10A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(異丙基氨基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



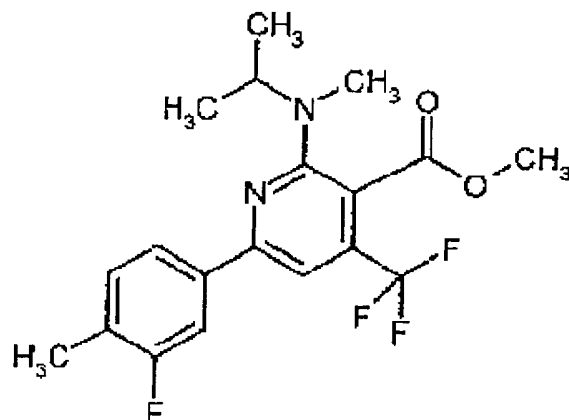
- 5 首先將 150.0 毫克(0.431 毫莫耳)實例 2A 及 0.055 毫升(0.647 毫莫耳)異丙胺加至 3 毫升 THF 中。然後將 0.150 毫升(1.08 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於 70°C 密閉槽中反應過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水
- 10 含 0.1% 甲酸，梯度 20:80 → 95:5)。如此得到 95 毫克(理論值之 59%)標的化合物。

LC-MS (方法2)： $R_t = 2.99$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 371$ $[M+H]^+$ 。

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.25 (d, 6H)，
- 15 2.30 (s, 3H)，3.88 (s, 3H)，4.40 (mz, 1H)，6.67 (d, 1H)，7.41 (d, 1H)，7.44 (s, 1H)，7.87-7.95 (m, 2H)。

實例11A

- 6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-[異丙基(甲基)胺基]-4-(三氟甲基)菸酸甲酯
- 20 菸酸甲酯



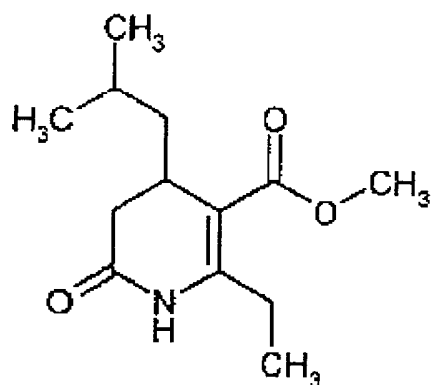
首先將 150.0 毫克(0.431 毫莫耳)實例 2A 及 0.067 毫
升(0.647 毫莫耳)N-甲基丙-2-胺加至 3 毫升 THF 中。然後
將 0.150 毫升(1.08 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於
5 70°C 密閉槽中反應過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上
移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙
腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 96
毫克(理論值之 58%)標的化合物。

LC-MS (方法2)： $R_t = 2.93$ 分鐘；MS (ESI^{neg})： $m/z = 385$
10 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.20 (d, 6H)，
2.30 (s, 3H)，2.79 (s, 3H)，3.87 (s, 3H)，4.71 (sept, 1H)，
7.42 (t, 1H)，7.57 (s, 1H)，7.87-7.95 (m, 2H)。

15 實例 12A

2-乙基-4-異丁基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸甲酯



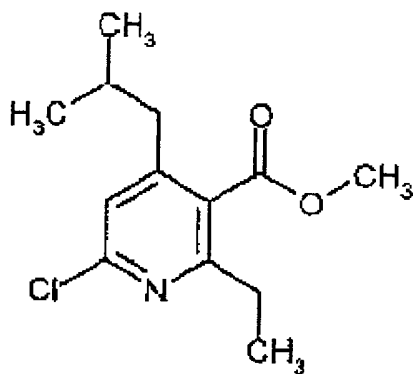
首先將500毫克(5.81毫莫耳)3-側氧基戊酸甲酯，755
毫克(5.81毫莫耳)2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮及492
毫克(6.39毫莫耳)醋酸鉍加至5毫升醋酸中，並將0.623毫
5 升(5.81毫莫耳)3-甲基丁醛加入。然後將該混合物於室溫
及於130°C各攪拌14小時。將揮發性成分於一旋轉蒸發器
上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙
腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中
乾燥得到390毫克(理論值之28%)標的化合物。

10 LC-MS (方法4)： $R_t = 1.91$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 238$
[M-H]⁻。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ [ppm] = 0.84 (d, 3H)，
0.86 (d, 3H)，1.04 (t, 3H)，1.13 (t, 2H)，1.51 (sept, 1H)，
2.21 (d, 1H)，2.38-2.57 (m, 2H)，2.67 (mz, 1H)，2.86 (q,
15 1H)，3.63 (s, 3H)，9.70 (s, 1H)。

實例13A

6-氯-2-乙基-4-異丁基菸酸甲酯



將1160毫克(4.85毫莫耳)實例12A，1100毫克(4.85毫莫耳)DDQ及2.26毫升(24.2毫莫耳)磷醯氯溶解於40毫升苯中並於迴流溫度攪拌過夜。冷卻後，將該混合物於100毫升水中提取，用1N氫氧化鈉水溶液予以鹼化並用100毫升醋酸乙酯(3x)萃取。將有機相合併，用硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由管柱色層分離法操作(矽膠：環己烷/醋酸乙酯=9 / 1)。於高度真空中乾燥而得到584毫克(理論值之42%)標的化合物90% (LC-MS)。

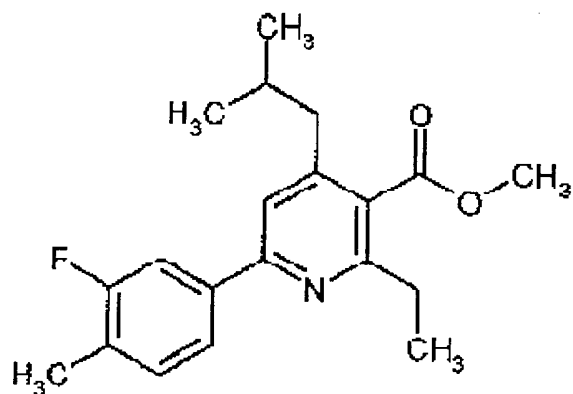
LC-MS (方法4)： R_t = 2.55分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 256 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.83 (d, 6H)，1.17 (t, 3H)，1.83 (sept, 1H)，2.45 (d, 2H)，2.66 (q, 2H)，3.89 (s, 3H)，7.35 (s, 1H)。

15

實例14A

2-乙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基菸酸甲酯



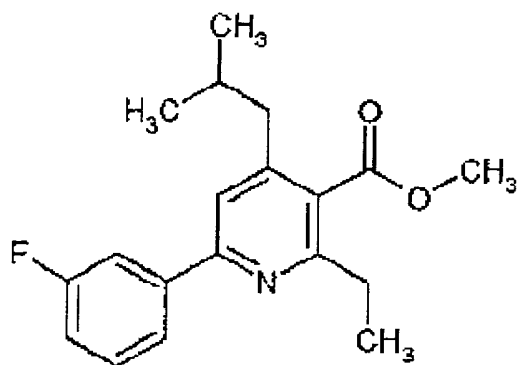
首先將 149.0 毫克(0.583 毫莫耳)實例 13A 及 89.7 毫克(0.583 毫莫耳)3-氟-4-甲基苯基硼酸加至 5 毫升二噁烷中。然後將 1.75 毫升(3.50 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入
 5 並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 40.9 毫克(0.058 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 17.7 毫克(0.058 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除
 10 後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 137 毫克(理論值之 64%)標的化合物。

LC-MS (方法2)： R_t = 2.92分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 330 $[M+H]^+$ 。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.92 (sept, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H)。

實例15A

2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-異丁基菸酸甲酯



首先將 100.0 毫克(0.352 毫莫耳)實例 13A 及 49.2 毫克(0.352 毫莫耳)3-氟苯基硼酸加至 5 毫升二噁烷中。然後將 1.06 毫升(2.11 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 24.7 毫克(0.035 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 10.7 毫克(0.035 毫莫耳)三-2-甲

5 基苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用

10 硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 56 毫克(理論值之 50%)標的化合物。

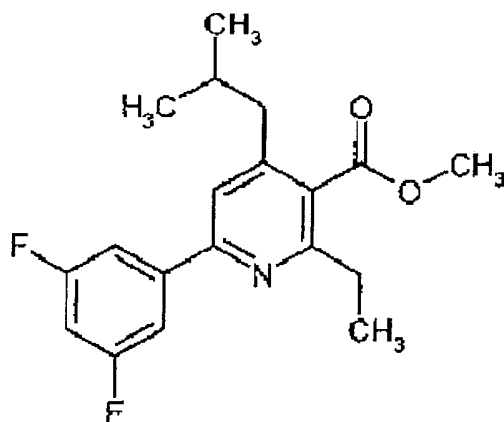
LC-MS (方法4)： $R_t = 2.95$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 316$

15 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H)，1.27 (t, 3H)，1.93 (sept, 1H)，2.76 (q, 2H)，3.90 (s, 3H)，7.30 (dt, 1H)，7.55 (mz, 1H)，7.82 (s, 1H)，7.95 (mz, 1H)，8.00 (d, 1H)。

實例 16A

2-乙基-6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基菸酸甲酯



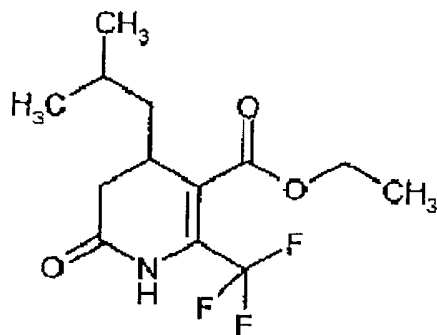
首先將 100.0 毫克(0.352 毫莫耳)實例 13A 及 55.6 毫
 5 克(0.352 毫莫耳)3,5-二氟苯基硼酸加至 5 毫升二噁烷中。
 然後將 1.06 毫升(2.11 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入並將
 該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 24.7 毫克(0.035 毫莫耳)
 雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 10.7 毫克(0.035 毫莫耳)三-2-
 甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻
 10 後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用
 硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，
 將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含
 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 73 毫克(理
 論值之 62%)標的化合物。

15 LC-MS (方法1)： R_t = 3.37分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 334
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H)，
 1.26 (t, 3H)，1.95 (sept, 1H)，2.76 (q, 2H)，3.91 (s, 3H)，
 7.35 (tt, 1H)，7.84-7.93 (m, 3H)。

實例 17A

4-異丁基-6-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸乙酯

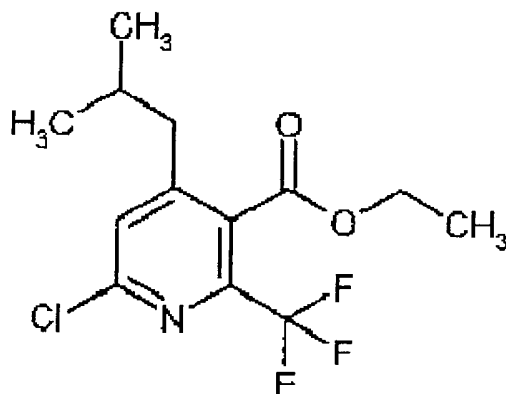


首先將 2.00 克(23.2 毫莫耳)乙基-4,4,4-三氟-3-側氧基
丁酸酯，3.35 克(23.2 毫莫耳) 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-
二酮及 1.97 克(25.5 毫莫耳)醋酸銨加至 20 毫升醋酸中，
並將 2.49 毫升(23.2 毫莫耳)3-甲基丁醛加入。然後將混合
物於迴流溫度攪拌過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器
10 上移除後再將 8.95 克(116.1 毫莫耳)醋酸銨添加到殘質
中，並將該混合物於 180°C 攪拌過夜。冷卻後，將混合
物於 200 毫升醋酸乙酯/水(1/1)中提取，並將該含水相用
醋酸乙酯(2x)萃取。將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將該
溶劑於一旋轉蒸發器上移除。藉由管柱色層分離法操作
15 (矽膠：環己烷/醋酸乙酯=4 / 1)。於高度真空中乾燥而得
到 1.40 克(理論值之 19%)標的化合物。

LC-MS (方法 5)： $R_t = 3.56$ 分鐘；MS (ESI^{neg})： $m/z = 292$
[M-H]⁻。

20 實例 18A

6-氯-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



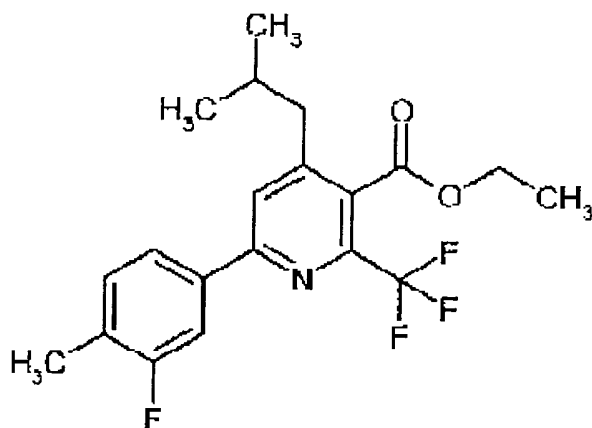
將 1.40 克(4.77 毫莫耳)實例 17A，1.084 克(4.77 毫莫耳)DDQ 及 2.25 毫升(23.87 毫莫耳)磷醯氯溶解於 40 毫升
 5 苯中並於迴流溫度攪拌過夜。冷卻後，將混合物於 100 毫升水中提取，用 1N 氫氧化鈉水溶液予以鹼化並用 100 毫升醋酸乙酯(3x)萃取。將有機相合併，用硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由管柱色層分離法進行操作(矽膠：環己烷/醋酸乙酯= 9 / 1)。於高度真空中乾燥得到 700 毫克(理論值之
 10 45%)標的化合物。

LC-MS (方法1)： R_t = 3.08分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 310 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H)，
 1.31 (t, 3H)，1.93 (sept, 1H)，2.57 (d, 2H)，4.41 (q, 2H)，
 15 7.95 (s, 1H)。

實例19A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



首先將100.0毫克(0.323毫莫耳)實例18A及49.7毫克(0.323毫莫耳)3-氟-4-甲基苯基硼酸加至4毫升二噁烷中。然後將0.969毫升(1.97毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入，並

5 將該混合物於室溫攪拌10分鐘。將22.7毫克(0.032毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及9.8毫克(0.032毫莫耳)三-2-甲基苯基膦加入。然後將該混合物於60℃攪拌過夜。冷卻後，將20毫升醋酸乙酯及20毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由

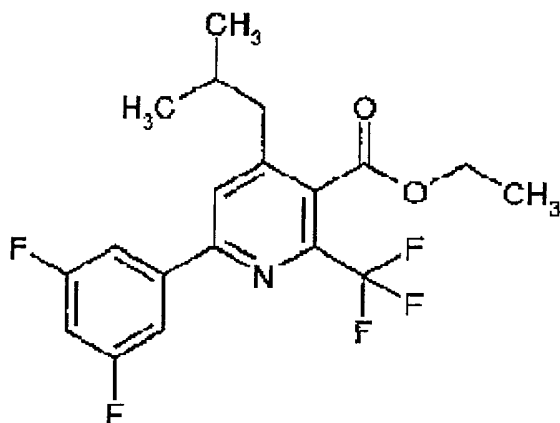
10 製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。如此得到73毫克(理論值之59%)標的化合物。

LC-MS (方法2)： R_t = 3.00分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 384 $[M+H]^+$ 。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.90 (d, 6H)，1.32 (t, 3H)，2.02 (sept, 1H)，2.32 (s, 3H)，2.61 (d, 2H)，4.41 (q, 2H)，7.48 (t, 1H)，7.94 (mz, 1H)，7.96 (s, 1H)，8.32 (s, 1H)。

實例 20A

6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



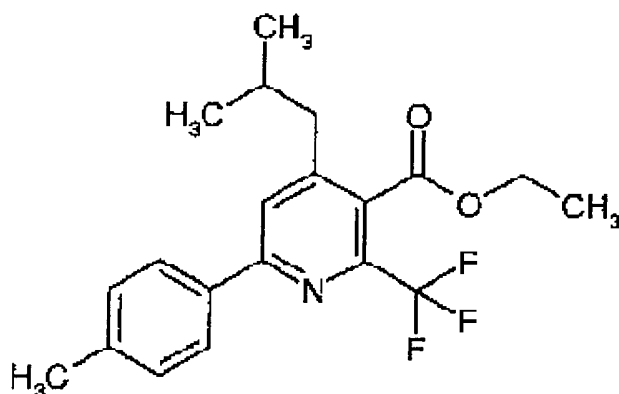
- 首先將 100.0 毫克 (0.323 毫莫耳) 實例 18A 及 51.0 毫克 (0.323 毫莫耳) 3,5-二氟苯基硼酸加至 4 毫升二噁烷中。然後將 0.969 毫升 (1.97 毫莫耳) 2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 22.7 毫克 (0.032 毫莫耳) 雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 9.8 毫克 (0.032 毫莫耳) 三-2-甲
- 10 苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 57 毫克(理論值之 46%)標的化合物。
- 15 LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.94$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 388$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.90 (d, 6H)，1.32 (t, 3H)，2.05 (sept, 1H)，2.62 (d, 2H)，4.42 (q, 2H)，

7.46 (tt, 1H), 7.92 (mz, 2H), 8.43 (s, 1H)。

實例21A

4-異丁基-6-(4-甲基苯基)-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



5

首先將 100.0 毫克(0.323 毫莫耳)實例 18A 及 43.9 毫克(0.323 毫莫耳) 4-甲基苯基硼酸加至 4 毫升二噁烷中。然後將 0.969 毫升(1.97 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 22.7 毫克(0.032 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 9.8 毫克(0.032 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20:80 → 95:5)。如此得到 54 毫克(理論值之 46%)標的化合物。

15

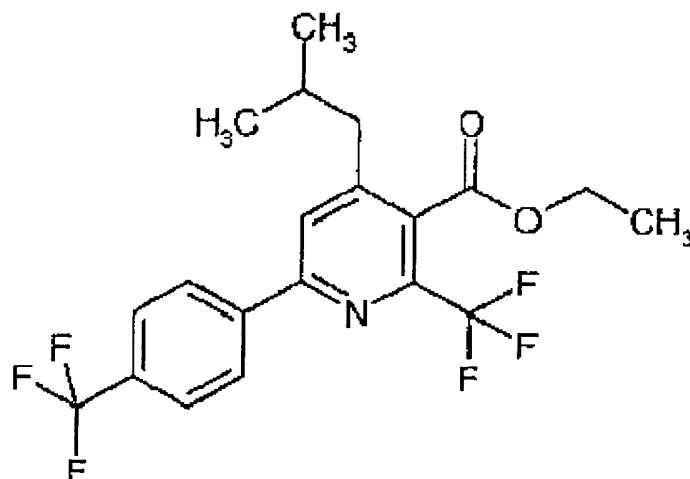
LC-MS (方法1)： R_t = 3.42 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 366 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.90 (d, 6H),

1.32 (t, 3H), 2.00 (sept, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (d, 2H),
4.40 (q, 2H), 7.37 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 8.24 (s, 1H)。

實例22A

5 4-異丁基-2-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸乙酯



首先將 100.0 毫克(0.323 毫莫耳)實例 18A 及 61.3 毫克(0.323 毫莫耳)4-(三氟甲基)-苯基硼酸加至 4 毫升二噁烷中。然後將 0.969 毫升(1.97 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 22.7 毫克(0.032 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 9.8 毫克(0.032 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60℃ 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 57 毫克(理論值之 42%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.44$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 420$

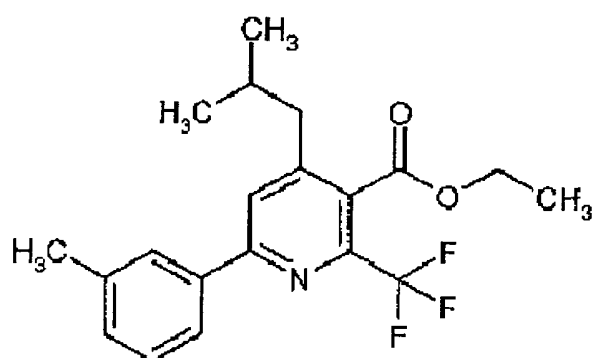
$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 1.33 (t, 3H), 2.03 (sept, 1H), 2.65 (d, 2H), 4.42 (q, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 8.42 (s, 1H)。

5

實例 23A

4-異丁基-6-(3-甲基苯基)-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



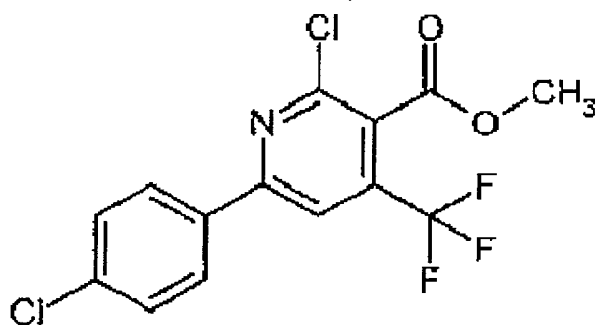
- 首先將 100.0 毫克(0.323 毫莫耳)實例 18A 及 43.9 毫
 10 克(0.323 毫莫耳)3-甲基苯基硼酸加至 4 毫升二噁烷中。
 然後將 0.969 毫升(1.97 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，
 並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 22.7 毫克(0.032 毫
 莫耳)雙(三苯基膦)鈹(II)氯化物及 9.8 毫克(0.032 毫莫耳)
 三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。
 15 冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機
 相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除
 後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水
 含 0.1%甲酸，梯度 20:80 $\rightarrow$ 95:5)。如此得到 53 毫克(理
 論值之 45%)標的化合物。
 20 LC-MS (方法 1) : R_t = 3.42 分鐘 ; MS (ESIpos) : m/z = 366

$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.90 (d, 6H),
 1.32 (t, 3H), 2.01 (sept, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (d, 2H),
 4.41 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.99
 5 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。

實例 24A

2-氯-6-(4-氯苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



10 首先將 3.00 克(10.9 毫莫耳)實例 1A 及 1.71 克(10.9
 毫莫耳)4-氯苯基硼酸加至 100 毫升二噁烷中。然後將 32.8
 毫升(65.6 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物
 於室溫攪拌 10 分鐘。將 0.768 克(1.10 毫莫耳)雙(三苯基
 15 磷)鈹(II)氯化物及 0.333 克(1.10 毫莫耳)三-2-甲基磷
 加入。然後將混合物於 60°C 攪拌 1 小時。冷卻後，將 250
 毫升醋酸乙酯/水(1/1)加入，將含水相移除並將該有機相
 用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗。用硫酸鎂乾燥後，將
 溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將殘質藉由製備性
 20 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：
 80 → 95 : 5)。如此得到 3.29 克(理論值之 86%)標的化合

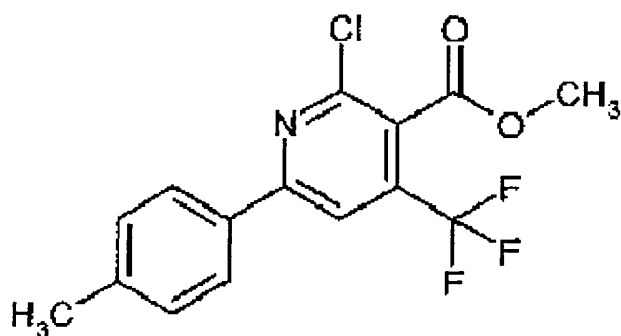
物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.65$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 350$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 3.97 (s, 3H),
5 7.64 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.52 (s, 1H)。

實例 25A

2-氯-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



10 首先將 3.00 克(10.9 毫莫耳)實例 1A 及 1.49 克(10.9 毫莫耳)4-甲基苯基硼酸加至 100 毫升二噁烷中。然後將 32.8 毫升(65.6 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 0.768 克(1.10 毫莫耳)雙(三
15 苯基膦)鉀(II)氯化物及 0.333 克 (1.10 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌 1 小時。冷卻後，將 250 毫升醋酸乙酯/水(1/1)加入，將含水相移除並將該有機相用水及用飽和氯化鈉水溶液清洗。用硫酸鎂乾燥後，將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將殘質藉由
20 製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20 : 80 $\rightarrow$ 95 : 5)。如此得到 2.79 克(理論值之 76%)標

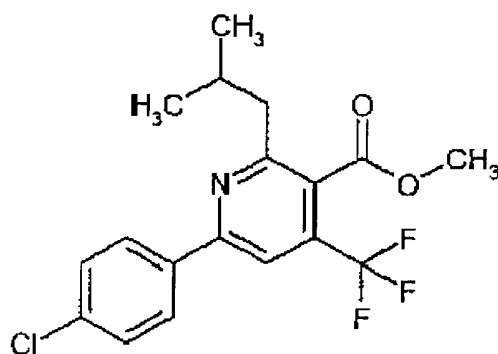
的化合物。

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.61$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 330$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.40 (s, 3H),
 5 3.97 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.43 (s, 1H)。

實例26A

6-(4-氯苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



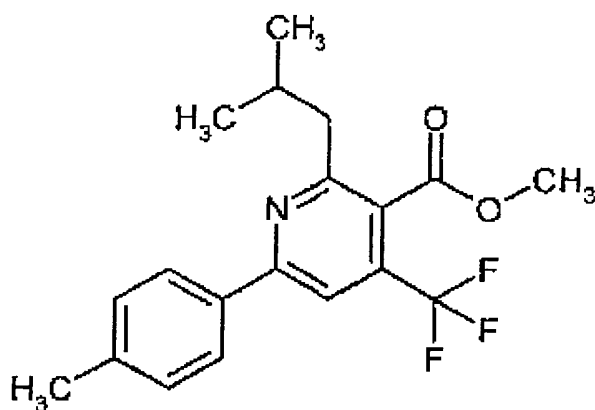
10 首先將81.5毫克(0.800毫莫耳)異丁基硼酸，317.7毫克
 (1.371毫莫耳)氧化銀(I)，42.0毫克(0.051毫莫耳)1,1'-雙(二
 苯基膦)二茂(絡)鐵鈮(II)氯化物/二氯甲烷絡合物及237毫
 克(1.714毫莫耳)碳酸鉀於動態氬氣氛圍中加入。然後將10
 毫升四氫呋喃及200.0毫克(0.571毫莫耳)實例24A加入，然
 15 後將混合物於迴流溫度攪拌2天。冷卻後，將反應混合物
 經由矽藻土過濾並於水及醋酸乙酯之間分佈。將有機相
 分離出來並用硫酸鎂乾燥。然後將溶劑於減壓下藉由蒸
 餾法移除。將殘質藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙
 腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。如此得到106
 20 毫克(理論值之50%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.99$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 372$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.92 (d, 6H),
2.25 (sept, 1H), 2.71 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.62 (d, 2H),
5 8.24-8.30 (m, 3H)。

實例 27A

2-異丁基-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



10 首先將 86.6 毫克(0.849 毫莫耳)異丁基硼酸，337.4 毫克(1.456 毫莫耳)氧化銀(I)，44.6 毫克(0.055 毫莫耳)1,1'-
雙(二苯基膦)二茂(絡)鐵鈮(II)氯化物/二氯甲烷絡合物及
251 毫克(1.820 毫莫耳)碳酸鉀於動態氬氣氛圍中加入。然後將 10 毫升四氫呋喃及 200.0 毫克(0.607 毫莫耳)實例
15 25A 加入，然後將該混合物於迴流溫度攪拌 2 天。冷卻
後，將反應混合物經由矽藻土過濾並於水及醋酸乙酯之間分佈。將有機相分離出來並用硫酸鎂乾燥。然後將該
溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。將殘質藉由製備性 HPLC
予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度 20：80 →

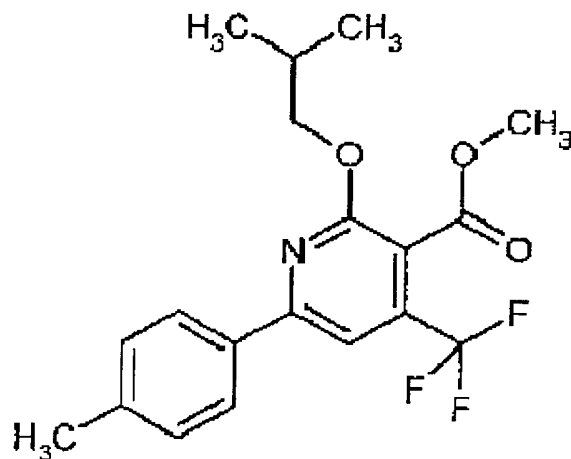
95 : 5)。如此得到 61 毫克(理論值之 29%)標的化合物。

LC-MS (方法2) : $R_t = 2.96$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 352$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.92 (d, 6H),
 5 2.25 (sept, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.70 (d, 2H), 3.93 (s, 3H),
 7.36 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 8.18 (s, 1H)。

實例28A

2-異丁氧基-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



10

首先將 50.6 毫克(0.682 毫莫耳) 2-甲基丙-1-醇加至 2
 毫升四氫呋喃中，並將 27.3 毫克(0.682 毫莫耳)氫化鈉
 (60%於石蠟油)加入。然後將 150 毫克(0.455 毫莫耳)實例
 25A 以含於 2 毫升四氫呋喃之溶液加入，並將該混合物於
 15 迴流溫度攪拌 2 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移
 除後，將殘質於水中提取並用醋酸乙酯(2x10 毫升)萃取。
 將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於減壓下藉由蒸
 餾法移除，然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流

動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 29 毫克(理論值之 17%)標的化合物。

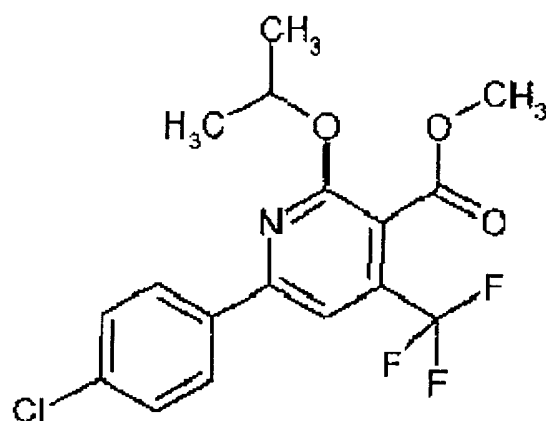
LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.75$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 368$

5 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 0.98 (d, 6H), 2.06 (sept, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.29 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (d, 2H)。

10 實例 29A

6-(4-氯苯基)-2-異丙氧基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



15 首先將 38.6 毫克(0.643 毫莫耳)丙-2-醇加至 2 毫升四氫呋喃中，並將 25.7 毫克(0.643 毫莫耳)氫化鈉(60%於石蠟油)加入。然後將 150 毫克(0.428 毫莫耳)實例 24A 以一於 2 毫升四氫呋喃之溶液加入，並將該混合物於迴流溫度攪拌 2 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將殘質於水中提取並將該混合物用醋酸乙酯(2x10 毫升)萃

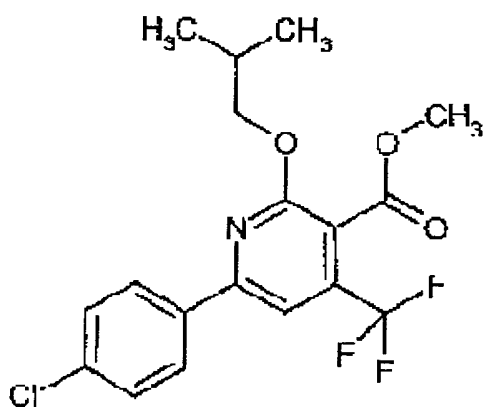
取。將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除，然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20:80 → 95:5)。於高度真空中乾燥而得到 49 毫克(理論值之 31%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.69$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 374$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.35 (d, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.48 (sept, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.23 (d, 2H)。

實例 30A

6-(4-氯苯基)-2-異丁氧基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



首先將 47.6 毫克(0.643 毫莫耳) 2-甲基丙-1-醇加至 2 毫升四氫呋喃中，並將 25.7 毫克(0.643 毫莫耳)氫化鈉(60%於石蠟油)加入。然後將 150 毫克(0.428 毫莫耳)實例 24A 以一含於 2 毫升四氫呋喃之溶液加入，並將該混合物於迴流溫度攪拌 2 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上

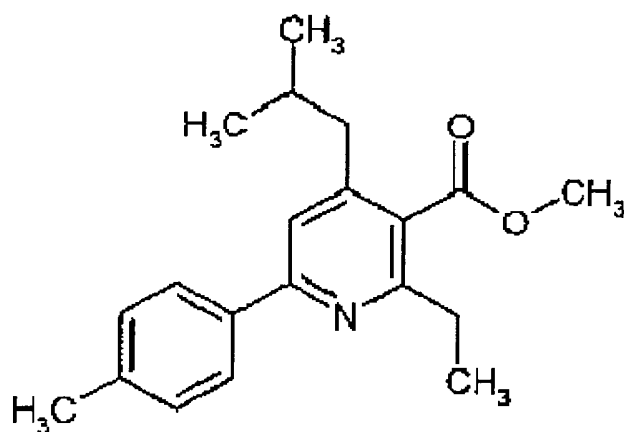
移除後，將殘質於水中提取並將混合物用醋酸乙酯(2x10
毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於減
壓下藉由蒸餾法移除，然後將該產物藉由製備性 HPLC
予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 →
5 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 52 毫克(理論值之 31%)
標的化合物。

LC-MS (方法6)： R_t = 1.77 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 388
[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ [ppm] = 0.98 (d, 6H),
10 2.06 (sept, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.29 (d, 2H), 7.61 (d, 2H),
7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 2H)。

實例31A

2-乙基-4-異丁基-6-(4-甲基苯基)菸酸甲酯



15

首先將 200.0 毫克(0.782 毫莫耳)實例 13A 及 106 毫克
(0.782 毫莫耳) 4-甲基-苯基硼酸加至 6 毫升二噁烷中。然
後將 2.35 毫升(4.69 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將

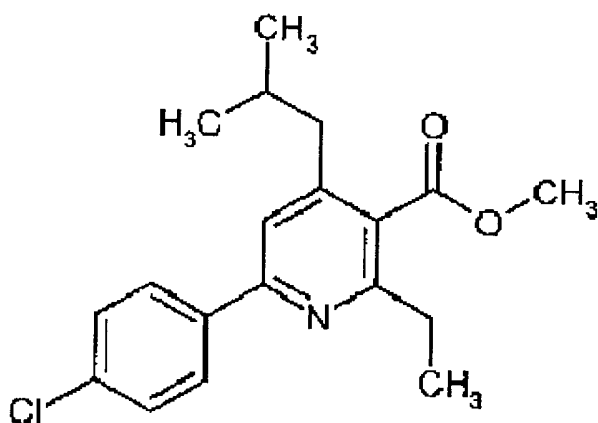
該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 54.9 毫克(0.078 毫莫耳)雙(三苯基膦)鈹(II)氯化物及 23.8 毫克(0.078 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用
 5 硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 83 毫克(理論值之 34%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.15$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 312$
 10 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.90 (sept, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.03 (d, 2H)。

15 實例 32A

6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-異丁基菸酸甲酯



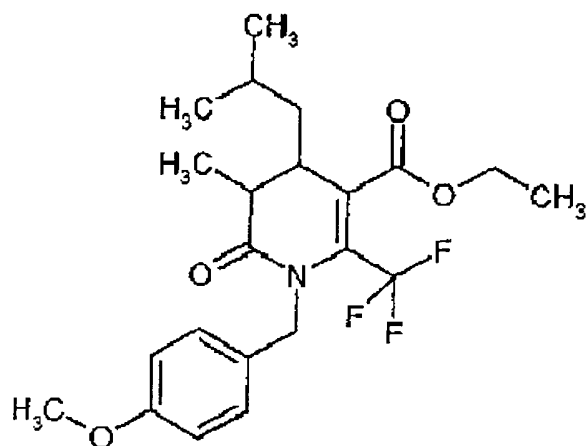
首先將 200.0 毫克(0.782 毫莫耳)實例 13A 及 122 毫克(0.782 毫莫耳)4-氯-苯基硼酸加至 6 毫升二噁烷中。然後

- 將 2.35 毫升(4.69 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 54.9 毫克(0.078 毫莫耳)雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物及 23.8 毫克(0.078 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 146 毫克(理論值之 56%)標的化合物。
- 10 LC-MS (方法1)： $R_t = 3.26$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 332$ $[M+H]^+$ 。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.87 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.92 (sept, 1H), 2.75 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.17 (d, 2H)。

15

實例33A

4-異丁基-1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫-吡啶-3-羧酸乙酯



首先將1.60克(5.45毫莫耳)實例17A加至12毫升DMF中，並將0.262克(6.54毫莫耳)氫化鈉(60%於石蠟油)一次一點點加入。將混合物冷卻至0°C，然後將1.11克(5.51毫莫耳)對甲氧基苄基溴化物加入。然後將冰浴移除，並將該混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑蒸餾出來並將殘質於醋酸乙酯及水之間分佈。將有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到1.42克(理論值之63%)4-異丁基-1-(4-甲氧基苄基)-6-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸乙酯。中間體係藉由LC-MS{(方法1)： $R_t = 3.06$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 414 [M+H]^+$ }來確認。將987毫克(2.39毫莫耳)依此方式得到的化合物於12毫升THF中提取並冷卻至-78°C。然後將3.58毫升(3.58毫莫耳)六甲基二矽疊氮化鋰溶液(1M於THF)逐滴加入。攪拌10分鐘後，將甲基碘逐滴加入並將該反應混合物緩緩的於2小時期間回暖至室溫。將反應物用水來水解並用二乙醚萃取。將有機相用飽和氯化銨水溶液清洗並用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到910毫克(理論值之56%根據實例17A)為非對映立體異構上純型式之標的化合物。

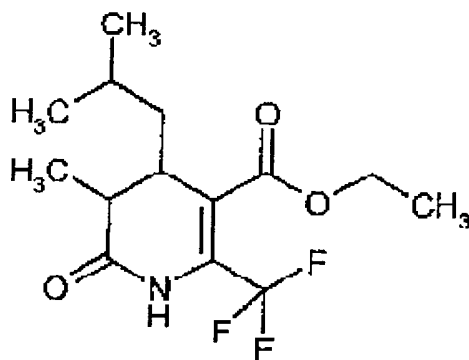
LC-MS (方法1)： $R_t = 2.97$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 428$

$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.65 (d, 3H), 0.72 (d, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.95 (m, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.32 (t, 3H), 1.47 (mz, 1H), 2.44-2.52 (2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 3H), 5.28 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.26 (d, 2H)。

實例 34A

4-異丁基-5-甲基-6-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸乙酯



10

首先將 427 毫克(1.00 毫莫耳)實例 33A 加至 6 毫升乙腈中。將混合物於冰浴中冷卻，然後將 3.19 毫升(6.39 毫莫耳)鉍硝酸鈾(IV)溶液(2M 於 THF)逐滴加入。移除冰浴，然後將該混合物於室溫攪拌過夜。將 20 毫升水加入，然後將該混合物用 25 毫升二氯甲烷萃取三次。將合併之有機相用水清洗並用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 170 毫克(理論值之 55%)標的化合物。

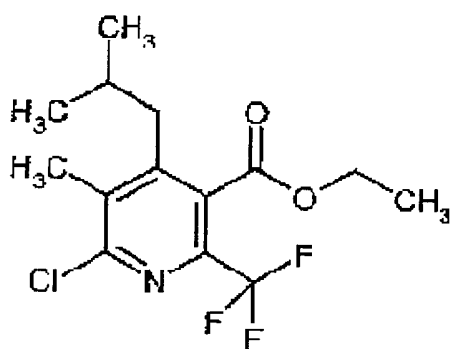
20

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.60$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 308$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 0.86-0.95 (m, 6H), 1.21 (d, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.44 (mz, 1H), 1.68
5 (sept, 1H), 2.58 (q, 2H), 2.67 (dd, 2H), 7.13 (sbr, 1H)。

實例35A

6-氯-4-異丁基-5-甲基-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



10 將 210 毫克(0.683 毫莫耳)實例 34A, 155 毫克(0.683 毫莫耳)DDQ 及 0.32 毫升(3.42 毫莫耳)磷醯氯溶解於 5 毫升苯中並於迴流溫度攪拌過夜。冷卻後, 將混合物於 10 毫升水中提取, 用 1N 氫氧化鈉水溶液使呈鹼性並用 10 毫升醋酸乙酯(3x)予以萃取。將有機相合併, 用硫酸鎂乾
15 燥並濃縮。操作係藉由管柱色層分離法予以進行(矽膠: 環己烷/醋酸乙酯 = 9 / 1)。於高度真空中乾燥而得到 84 毫克(理論值之 38%)標的化合物。

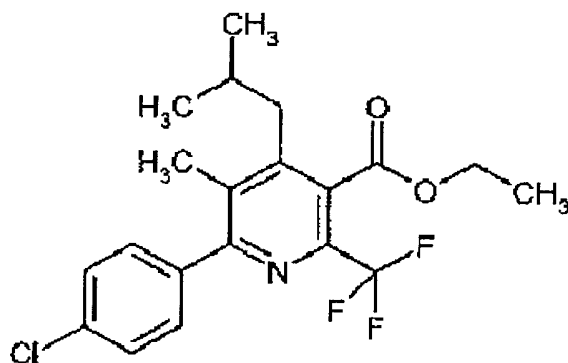
LC-MS (方法1) : $R_t = 2.97$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 324$ $[M+H]^+$ 。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 0.92 (d, 6H), 1.38

(t, 3H), 1.93 (sept, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.66 (d, 2H), 4.41 (q, 2H)。

實例36A

5 6-(4-氯苯基)-4-異丁基-5-甲基-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



首先將 84 毫克(0.259 毫莫耳)實例 35A 及 43 毫克(0.272 毫莫耳)4-氯苯基硼酸加至 4 毫升二噁烷中。然後將 0.778 毫升(1.56 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入，並將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。將 18.2 毫克(0.026 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 7.9 毫克(0.026 毫莫耳)三-2-甲

10 基苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌過夜。冷卻後，將 20 毫升醋酸乙酯及 20 毫升水加入。將有機相用硫酸鎂乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，

15 將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 80 毫克(理論值之 77%)標的化合物。

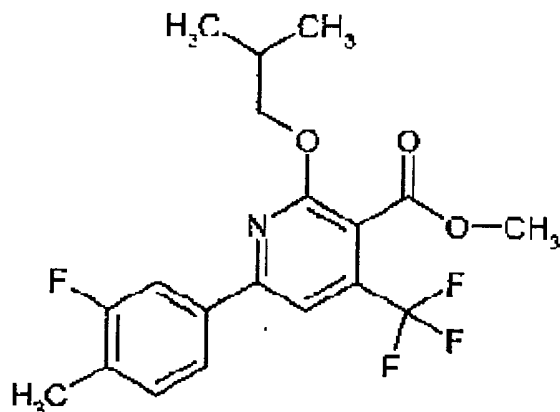
LC-MS (方法1)： R_t = 3.26分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 400 $[M+H]^+$ 。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ [ppm] = 0.96 (d, 6H), 1.41

(t, 3H), 1.99 (sept, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.70 (d, 2H), 4.43 (q, 2H), 7.44 (s, 4H)。

實例 37A

5 6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁氧基-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

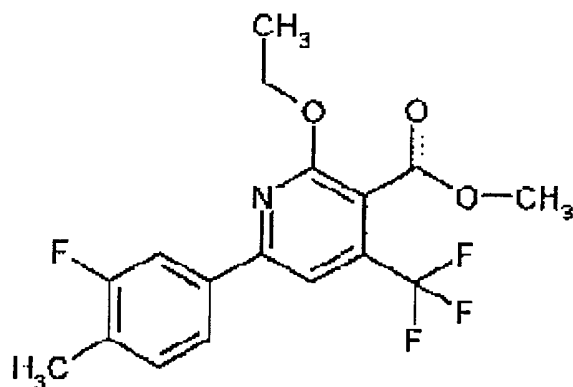


首先將32毫克(0.431毫莫耳)2-甲基丙醇及34毫克(0.803毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至5毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。然後將
10 100毫克(0.288莫耳)實例2A以於2毫升四氫呋喃中之溶液加入。然後將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此
15 得到55毫克(理論值之50%)標的化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 3.16$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 386$ $[M+H]^+$ 。

實例 38A

2-乙氧基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

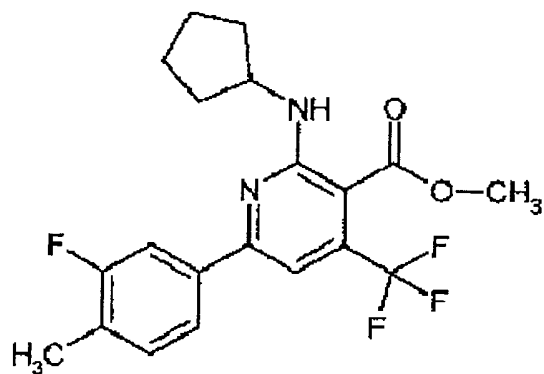


首先將20毫克(0.431毫莫耳)乙醇及17毫克(0.431毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至5毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。然後將100毫克(0.288毫莫耳)實例2A以於2毫升四氫呋喃中之溶液加入，並將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作時，將水加至反應混合物中。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到28毫克(理論值之28%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.30$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 358$ $[M+H]^+$ 。

15 實例 39A

2-(環戊基胺基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

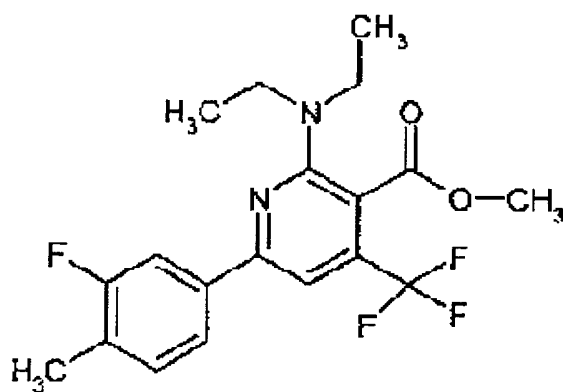


將含 100 毫克(0.288 毫莫耳)實例 2A 及 37 毫克(0.431 毫莫耳)環戊胺之 2 毫升 1,2-乙二醇於 120°C 攪拌 3 天。未經取進一步操作，將反應混合物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 42 毫克(理論值之 37%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 3.59 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 397 $[M+H]^+$ 。

10 實例 40A

2-(二乙基胺基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



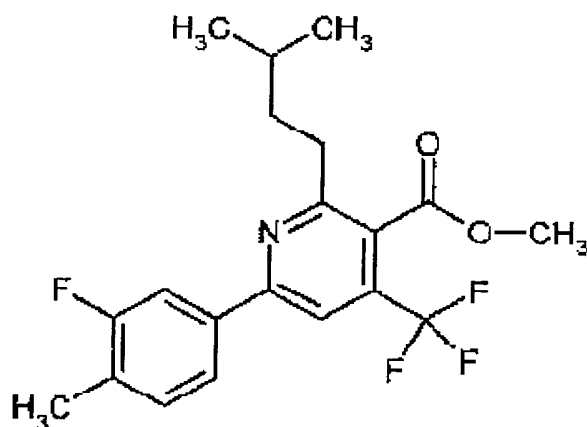
將含 100 毫克(0.288 毫莫耳)實例 2A 及 32 毫克(0.431 毫莫耳)二乙胺之 2 毫升 1,2-乙二醇於 120°C 攪拌 3 天。未經取

進一步操作，將反應混合物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到32毫克(理論值之29%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.44$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 385$
5 $[M+H]^+$ 。

實例 41A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(3-甲基丁基)-4-(三氟甲基)菸酸甲
酯

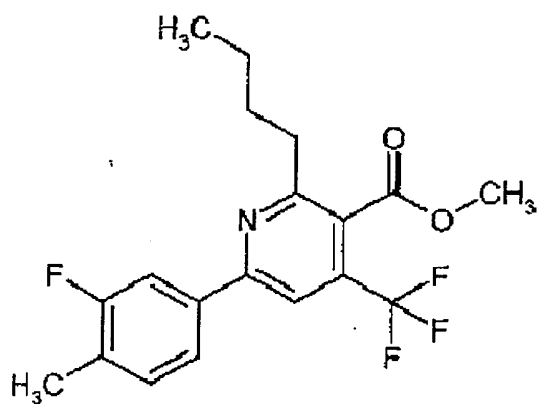


10

於氬氣氛圍中，首先將100毫克(0.288毫莫耳)實例2A
加至2毫升DMF中。然後將1.15毫升(0.575毫莫耳)異丁基
溴化鋅溶液(0.5M於THF中)逐滴加入。然後將17毫克
(0.014毫莫耳)四(三苯基膦)鈀(0)加入，並將該混合物於室
15 溫攪拌72小時。未經取進一步操作，將反應混合物藉由
製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 →
90：10)。如此得到33毫克(理論值之30%)標的化合物。
LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.53$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 384$
 $[M+H]^+$ 。

實例 42A

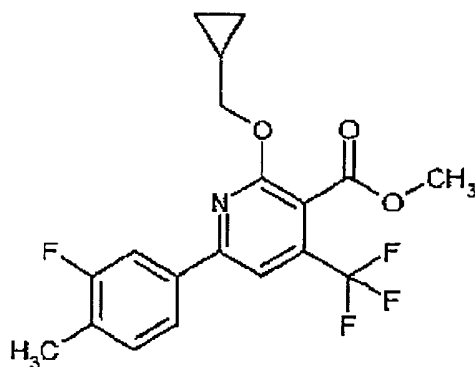
2-丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



將 100 毫克(0.288 毫莫耳)實例 2A 溶解於 2 毫升 DMF
 5 中。然後將 1.15 毫升(0.575 毫莫耳)丁基溴化鋅溶液(0.5M
 於 THF)及 17 毫克(0.014 毫莫耳)四(三苯基膦)鈀(0)加
 入。將反應混合物於室溫攪拌過夜。然後將醋酸乙酯/水
 (1/1)加入，並將該混合物經由矽藻土過濾並將該有機相
 於減壓下蒸發至乾。將殘質藉由製備性 HPLC 予以純化
 10 (流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 49
 毫克(理論值之 46%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.48$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 370$
 $[M+H]^+$ 。

15 實例 43A2-(環丙基甲氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸
 甲酯

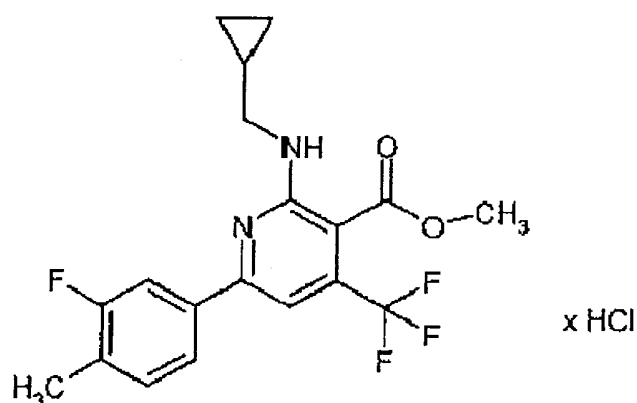


首先將 31 毫克(0.431 毫莫耳)環丙基甲醇及 34 毫克
(0.863 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫
升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後
5 將 100 毫克(0.288 莫耳)實例 2A 以含於 2 毫升四氫呋喃中
之溶液加入，並將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作
時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發
性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性
HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：
10)。如此得到 37 毫克(理論值之 34%)標的化合物。

LC-MS (方法 4)： $R_t = 3.02$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 384$
[M+H]⁺。

實例 44A

15 2-[(環丙基甲基)胺基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)
菸酸甲酯氫化氫

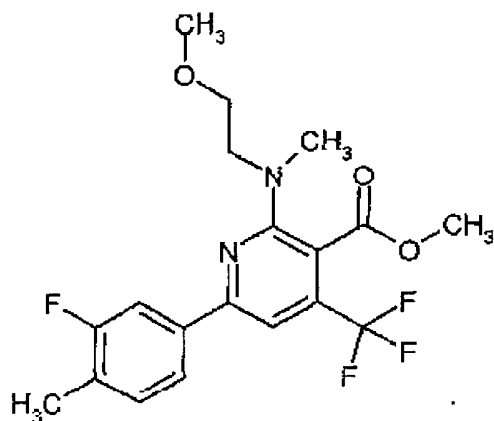


將 50 毫克(0.144 毫莫耳)實例 2A, 15 毫克(0.216 毫莫耳)1-環丙基甲烷胺及 37 毫克(0.360 毫莫耳)三乙胺以含於 2 毫升 THF 中之溶液於室溫攪拌 72 小時。檢驗反應物, 顯示轉化反應不完全。因此, 再將 10 毫克(0.144 毫莫耳)環丙基甲烷胺及 29 毫克(0.288 毫莫耳)三乙胺加入。然後將該溶液於 80°C 再次攪拌過夜。操作時, 將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後, 將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相: 乙腈/水, 梯度 10: 90 → 90: 10)。如此得到定量產量之標的化合物。

LC-MS (方法 6): $R_t = 1.75$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 383$ $[M+H]^+ - HCl$ 。

15 實例 45A

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

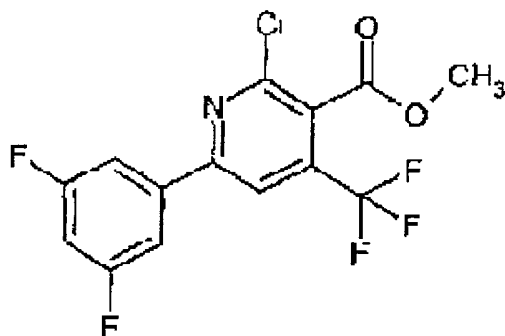


將 50 毫克(0.144 毫莫耳)實例 2A, 20 毫克(0.216 毫莫耳)2-甲氧基-N-甲基乙胺及 37 毫克(0.360 毫莫耳)三乙胺於室溫時攪拌至 2 毫升 THF 中達 72 小時。檢驗反應物，
 5 顯示轉化反應不完全。因此，再將 13 毫克(0.144 毫莫耳)2-甲氧基-N-甲基乙胺及 29 毫克(0.288 毫莫耳)三乙胺加入。然後將該混合物於 80°C 攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流
 10 動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 30 毫克(理論值之 52%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.59$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 400[M+H]^+$ 。

15 實例 46A

2-氯-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

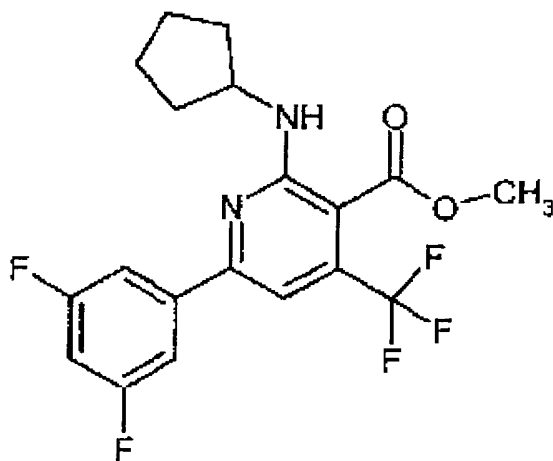


首先將4.0克(14.60毫莫耳)實例1A加至80毫升二噁烷中。於氫氣中，將2.31克(14.60毫莫耳) (3,5-二氟苯基)硼酸及43.8毫升(87.60毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入。將混合物攪拌10分鐘。然後將1.03克(1.46毫莫耳)雙(三苯基膦)鈰(II)氯化物及0.44克(1.460毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入。然後將該反應混合物於60°C加熱過夜。冷卻後，將醋酸乙酯/水(1/1)添加到該混合物中。將有機相分離出來並用飽和碳酸氫鈉水溶液然後用飽和氯化鈉水溶液清洗。然後將其於硫酸鈉上乾燥。將溶劑於減壓下蒸餾出來，並將該殘質於矽膠上進行管柱色層分離(流動相：環己烷/醋酸乙酯30/1)。如此得到4.76克(理論值之58%)標的化合物。LC-MS (方法1)： $R_t = 3.09$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 352$ $[M+H]^+$ 。

15

實例47A

2-(環戊基胺基)-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

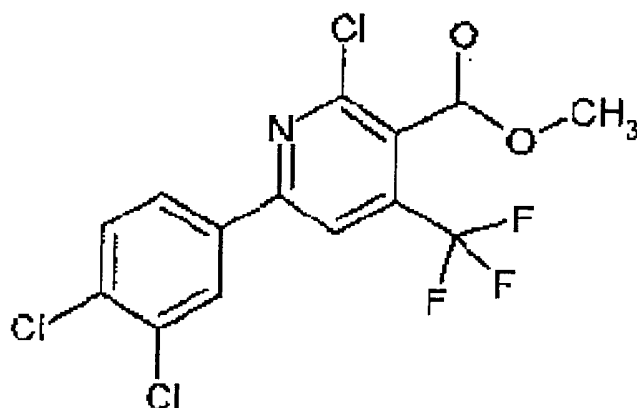


於室溫時，將50毫克(0.142毫莫耳)實例46A，18毫克
(0.213毫莫耳)環戊胺及37毫克(0.360毫莫耳)三乙胺於2毫
升THF中攪拌72小時。檢驗反應物，顯示僅有不完全轉化
5 反應。因此，再將12毫克(0.142毫莫耳)環戊胺及29毫克
(0.284毫莫耳)三乙胺加入並再次將該混合物於80°C攪拌
36小時。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將殘
質藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：
90 → 90：10)。如此得到56毫克(理論值之99%)標的化合
10 物。

LC-MS (方法1)： R_t = 3.55分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 401
[M+H]。

實例48A

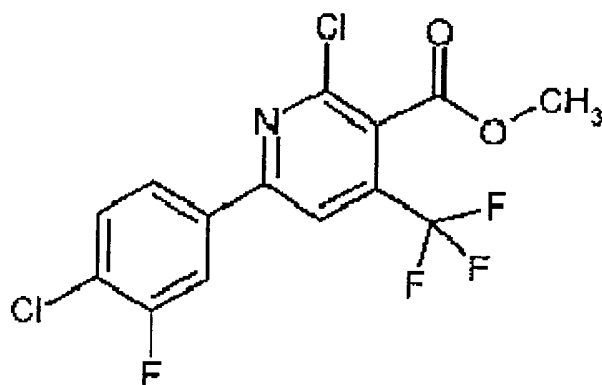
15 2-氯-6-(3,4-二氯苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



- 首先將 1.0 克(3.649 毫莫耳)實例 1A 加至 11 毫升二噁烷中。於氫氣中，將 0.70 克(3.649 毫莫耳) (3,4-二氯苯基)硼酸及 10.9 毫升(21.896 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加入。
- 5 將該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。然後將 0.26 克(0.365 毫莫耳)雙(三苯基膦)鉀(II)氯化物及 0.11 毫克(0.365 毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入，並將該反應混合物於 60°C 攪拌 1 小時。冷卻後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將醋酸乙酯/水(1/1)添加到殘質中，將含水相分離出來並
- 10 將該有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。用飽和氯化鈉水溶液清洗後，將有機相用硫酸鈉乾燥。將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該殘質於矽膠上進行管柱色層分離(流動相：環己烷/醋酸乙酯 40/1)。如此得到 1.12 克(理論值之 67%)標的化合物。
- 15 LC-MS (方法 2)： R_t = 2.78 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 386 $[M+H]^+$ 。

實例 49A

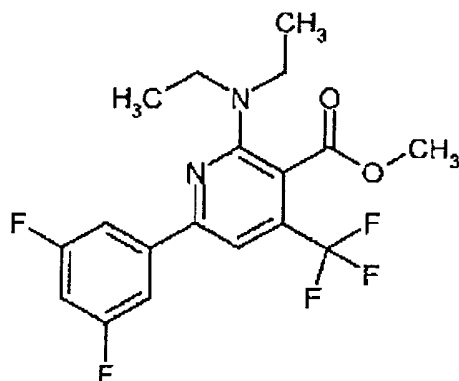
2-氯-6-(4-氯-3-氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



- 首先將 3.0 克(10.948 毫莫耳)實例 1A 加至 32 毫升二
 噁烷中。於氫氣中，將 1.90 克(10.948 毫莫耳) (4-氯-3-氟
 苯基)硼酸及 32.8 毫升(65.687 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液加
 5 入。將混合物攪拌 10 分鐘。然後將 0.77 克(1.095 毫莫耳)
 雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物及 0.33 克(1.095 毫莫耳)三-2-
 甲苯基膦加入。然後將反應混合物於 60°C 攪拌 2 小時。
 冷卻後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除，將醋酸
 乙酯/水(1/1)添加到殘質上，並將該含水相分離出來。將
 10 有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及用飽和氯化鈉水溶液清
 洗。於硫酸鈉上乾燥後，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。
 然後將該殘質於矽膠上進行管柱色層分離(流動相：環己
 烷/醋酸乙酯 40/1)。如此得到 3.72 克(理論值之 81%)標的
 化合物。
- 15 LC-MS (方法1)： R_t = 3.07 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 370
 $[M+H]^+$ 。

實例 50A

2-(二乙基胺基)-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯

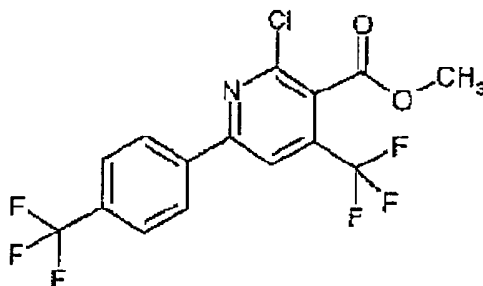


首先將 50 毫克(0.142 毫莫耳)實例 46A, 16 毫克(0.213 毫莫耳)二乙胺及 36 毫克(0.355 毫莫耳)三乙胺於 80°C 之 2 毫升 THF 中攪拌過夜然後於 60°C 再攪拌 2 天。然而，
 5 當檢驗反應物，僅發現不完全轉化反應。因此，再將 10 毫克(0.142 毫莫耳)二乙胺及 29 毫克(0.248 毫莫耳)三乙胺加入，並再次將該混合物於 80°C 攪拌 36 小時。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：
 10 10)。如此得到 21 毫克(理論值之 39%)標的化合物。

LC-MS (方法 7)： $R_t = 3.10$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 389$ $[M+H]^+$ 。

實例 51A

15 2-氯-4-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸甲酯



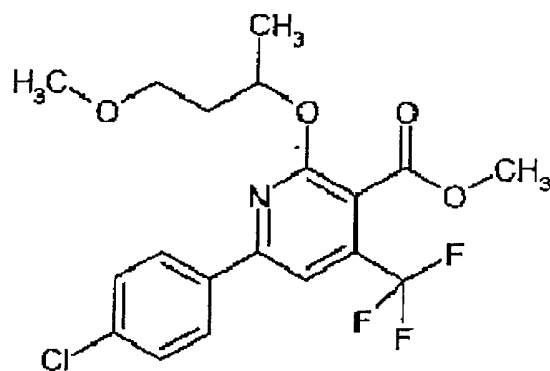
首先將 1.0 克(3.649 毫莫耳)實例 1A 加至 11 毫升二噁
 烷中。然後於氫氣中，將 0.693 克(3.649 毫莫耳) (4-三氟
 甲基苯基)硼酸及 10.9 毫升(21.896 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶
 液加入。將混合物攪拌 10 分鐘。然後將 0.26 克(0.365 毫
 5 莫耳)雙(三苯基膦)鈀(II)氯化物及 0.11 克(0.365 毫莫耳)
 三-2-甲苯基膦加入。然後將該混合物於 60°C 攪拌 1 小
 時。冷卻後，將反應混合物於一旋轉蒸發器上濃縮。將
 醋酸乙酯/水(1/1)加至殘質中，並將該含水相分離出來。
 然後將有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液及用飽和氯化鈉水
 10 溶液清洗。於硫酸鈉上乾燥後，將溶劑於減壓下藉由蒸
 餾法移除並將粗產物於矽膠上進行管柱色層分離(流動
 相：環己烷/醋酸乙酯 40/1)。如此得到 1.46 克(理論值之
 78%)標的化合物。

LC-MS (方法2)： $R_t = 2.65$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 384$
 15 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.99 (s, 3H),
 7.91 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.62 (s, 1H)。

實例 52A

20 6-(4-氯苯基)-2-(3-甲氧基-1-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)菸
 酸甲酯



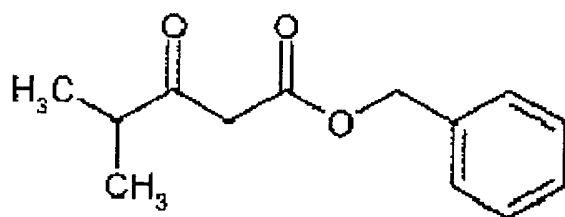
首先將 44 毫克(0.440 毫莫耳)4-甲氧基丁-2-醇及 34 毫克(0.857 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後將 100 毫克(0.286 莫耳)實例 24A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將混合物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 37 毫克(理論值之 31%)標的化合物。

LC-MS (方法1)： $R_t = 3.23$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 418$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ [ppm] = 1.36 (d, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.41-5.49 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (d, 2H)。

實例53A

4-甲基-3-側氧基戊酸苄酯



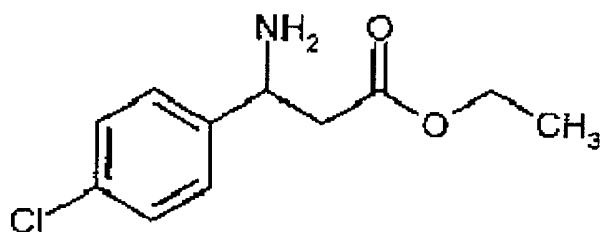
將 3 克分子篩(4Å)於 100W 微波爐中活化 5 分鐘。然後首先將依此方法所得到的分子篩加入並將 200 毫升無水甲苯加入。然後將 4.9 克(30.97 毫莫耳)異丁醯醋酸乙酯及 4.02 克(37.2 毫莫耳)苄醇加入。將反應混合物於迴流溫度加熱 6 小時。冷卻後，將該分子篩過濾出來並將溶劑於減壓下蒸餾出來。將殘質於矽膠上進行色層分離(流動相：環己烷/醋酸乙酯 10/1)。如此得到 4.70 克(理論值之 65%)標的化合物。

10 LC-MS (方法2)： $R_t = 1.87$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 221$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.02 (d, 6H), 2.69 (sept, 1H), 3.74 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.30-7.41 (5H)。

15 實例54A

3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸乙酯



將10克(71.1毫莫耳)4-氯苄醛，9.40克(71.1毫莫耳)單乙基丙二酸酯及10.9克(142.3毫莫耳)醋酸銨於60毫升乙

醇中提取，並將該混合物於迴流時攪拌過夜。冷卻後，將50毫升1N氫氯酸添加到殘質中並將該混合物用醋酸乙酯清洗。將含水相用碳酸鉀予以鹼化然後用二氯甲烷(2x)萃取。將有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10:90 → 90:10)。如此得到1.80克(理論值之11%)標的化合物。

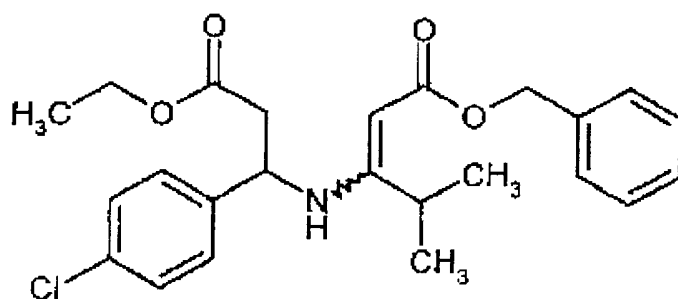
MS (ESIpos) : $m/z = 228 [M+H]^+$ 。

LC-MS (方法6) : $R_t = 0.66$ 分鐘。

10

實例55A

3-{[1-(4-氯苯基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基]胺基}-4-甲基戊-2-烯酸苄酯



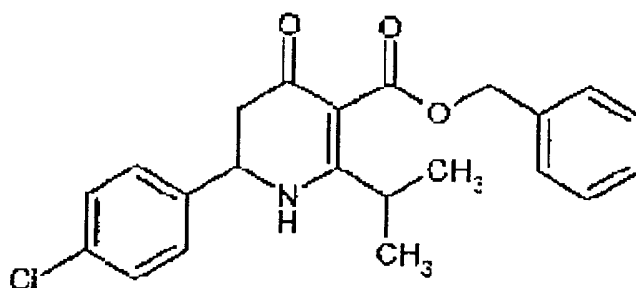
15 將1.80克(7.91毫莫耳)實例54A，1.92克(8.70毫莫耳)實例53A及0.905毫升(15.8毫莫耳)醋酸於30毫升苯中提取並於水分離器中迴流攪拌過夜。冷卻後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，將含水相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於減壓下蒸餾出來。將殘質藉由製備性MPLC予以純化
20 (Biotage 40M筒；流動相：異己烷/醋酸乙酯9/1)。如此得

到2.06克(理論值之52%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 3.20$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 430$ $[M+H]^+$ 。

5 實例 56A

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-側氧基-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸苄酯



將2.00克(4.65毫莫耳)實例55A於15毫升第三丁醇中
 10 提取，並將0.626克(5.58毫莫耳)第三丁醇鉀一次一點點加入。將該混合物於室溫攪拌1小時然後於一冰浴中冷卻。將混合物用15毫升1N氫氯酸予以酸化然後用20毫升水稀釋。然後將該混合物用氯仿(3x)萃取。將有機相合併且用硫酸鎂乾燥，並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將殘質
 15 藉由製備性MPLC予以純化(Biotage 40M筒；流動相：異己烷/醋酸乙酯9/1)。如此得到0.90克(理論值之50%)標的化合物。

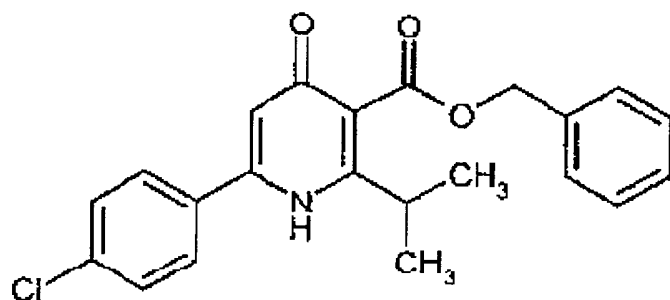
LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.42$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 384$ $[M+H]^+$ 。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.15 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.66 (dd, 1H), 3.07 (sept, 1H), 4.82 (dt, 1H),

5.09 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.41 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.30 (d, 1H)。

實例 57A

- 5 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸苄酯



將 276 毫克(0.719 毫莫耳)實例 56A 及 228 毫克(1.007 毫莫耳)DDQ 於 15 毫升苯中提取並於室溫攪拌 2 小時。

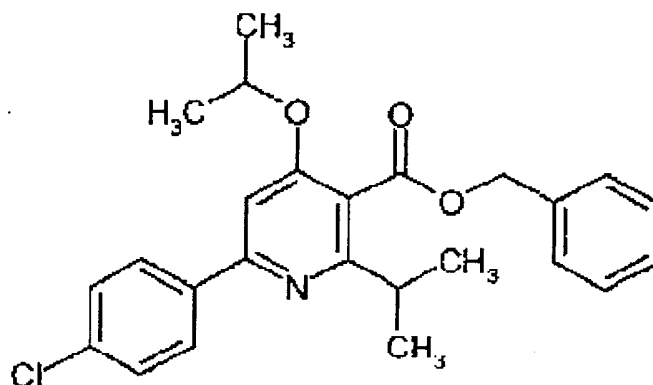
- 10 將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除並將殘質懸浮於一點點乙腈中。將該殘質藉由過濾法單離出來並再次用一點點乙腈提取。將殘質均勻懸浮於超音波浴中並再次藉由過濾法予以純化。然後於高度真空中乾燥而得到 264 毫克(理論值之 96%)呈固體之標的化合物。

- 15 LC-MS (方法1): $R_t = 2.75$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 382$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18 (d, 6H), 2.93 (sept, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 11.27 (s, 1H)。

實例 58A

6-(4-氯苯基)-4-(1-甲基乙氧基)-2-(1-甲基乙基)菸酸苄酯



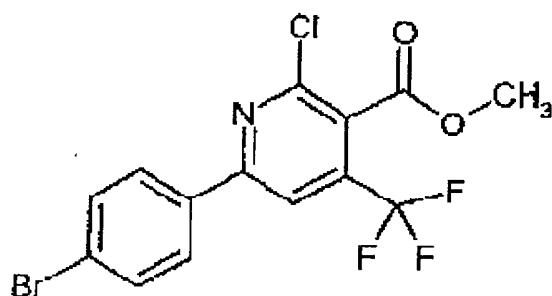
首先將 90 毫克(0.236 毫莫耳)實例 57A，19 μ l (0.247
5 毫莫耳)2-丙醇及 64.9 毫克(0.247 毫莫耳)三苯基膦加至 3
毫升 THF 中。20 分鐘後，將 4.8 μ l (0.247 毫莫耳)DIAD
逐滴加入。然後將該反應混合物於室溫進行反應過夜。
將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由製備
性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10:90 $\rightarrow$ 90:
10)。如此得到 67 毫克(理論值之 67%)標的化合物。

LC-MS (方法6)： R_t = 1.83分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 424
[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz，DMSO-d₆)： δ [ppm] = 1.21 (d, 6H)，
1.23 (d, 6H)，2.91 (sept, 1H)，5.01 (sept, 1H)，5.36 (s, 2H)，
15 7.33-7.48 (m, 5H)，7.52 (s, 1H)，7.56 (d, 2H)，8.18(d, 2H)。

實例59A

2-氯-4-(三氟甲基)-6-(4-溴苯基)菸酸甲酯



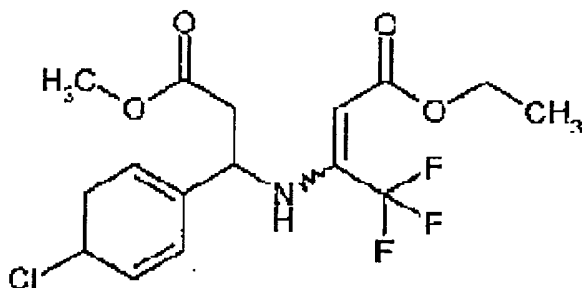
首先將1.0克(3.649毫莫耳)實例1A加至10毫升二噁烷中。於氫氣中，然後將0.733克(3.649毫莫耳)4-溴苯基硼酸及10.9毫升(21.896毫莫耳)2M碳酸鉀水溶液加入。將混合物攪拌10分鐘。然後將0.26克(0.365毫莫耳)雙(三苯基膦)鈦(II)氯化物及0.11克(0.365毫莫耳)三-2-甲苯基膦加入，並將該反應混合物於60℃攪拌過夜。冷卻後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將醋酸乙酯/水(1/1)加至
 10 賸餘之殘質中，並將含水相分離出來。將有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液且用飽和氯化鈉水溶液清洗。於硫酸鈉上乾燥後，將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將殘質於矽膠上進行管柱色層分離法(流動相：環己烷/醋酸乙酯40/1)。然後進一步之操作係藉由製備性HPLC予以進行(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到271
 15 毫克(理論值之19%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.59$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 395$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 3.97 (s, 3H), 7.78 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.53 (s, 1H)。

實例 60A

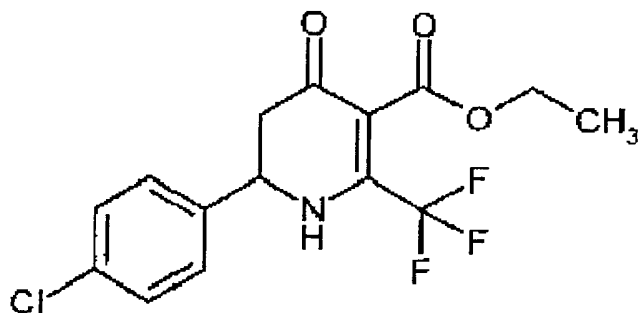
3-{[1-(4-氯苯基)-3-甲氧基-3-側氧基丙基]胺基}-4,4,4-三
 氟丁-2-烯酸乙酯



- 5 將9.17克(42.9毫莫耳)3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯
 [藉著由氯化氫中釋放出來而可得，參見M. Y. 阿希通
 等，雜環，28，1015-1035 (1989)]，6.90毫升(47.2毫莫
 耳)4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯及5.04毫升(88.0毫莫耳)
 醋酸於200毫升苯中提取並於一水分離器中迴流攪拌過
 10 夜。冷卻後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，將
 有機相用硫酸鎂乾燥並將該溶劑於減壓下蒸餾出來。如
 此得到14.89克(理論值之82%)純度為90%之標的化合
 物。其未經任何進一步純化作用，即使用於隨即之反應
 中。
- 15 LC-MS (方法6)： $R_t = 1.54$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 380$
 $[M+H]^+$ 。

實例 61A

- 6-(4-氯苯基)-4-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氫吡啶-3-
 20 羧酸乙酯

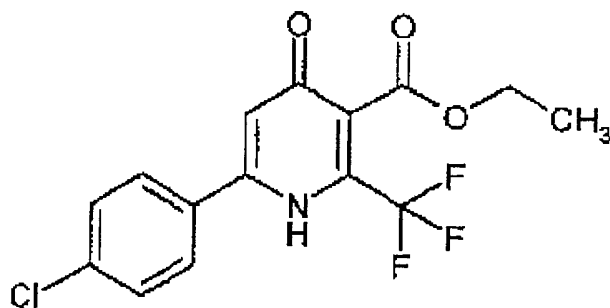


將 14.60 克 (34.6 毫莫耳) 實例 60A 於 100 毫升第三丁醇中提取，並將 4.66 克 (41.5 毫莫耳) 第三丁醇鉀一次一點點加入。將該混合物於室溫攪拌 2 小時然後於一冰浴中冷卻。將混合物用 120 毫升 1N 氫氯酸予以酸化且然後用 20 毫升水稀釋。然後將該混合物用氯仿 (3x) 萃取。將有機相合併且用硫酸鎂乾燥，並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由管柱色層分離法予以純化 (矽膠，流動相：環己烷/醋酸乙酯 = 10/1 → 5/1)。如此得到 11.39 克 (~理論值之 70%) 餾份，其得到純度為 70-80% 之標的化合物。此餾份未經任何進一步純化作用，即使用於隨即之反應中。

10 LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.82$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 348$ $[M+H]^+$ 。

15 實例 62A

6-(4-氯苯基)-4-側氧基-2-(三氟甲基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯



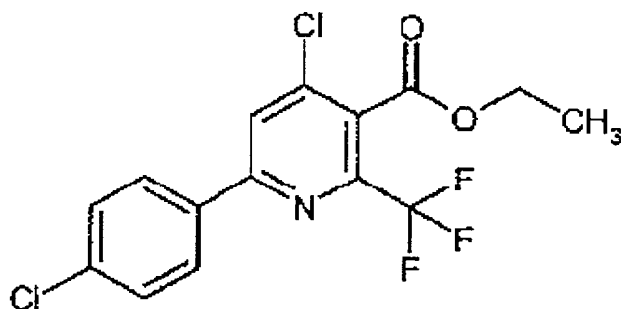
將 6.41 克(18.43 毫莫耳)實例 61A 及 5.89 克(25.81 毫莫耳)DDQ 於 230 毫升苯中提取並於室溫攪拌過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除並將該殘質懸浮於乙腈中。將殘質藉由過濾法單離出來並再次於一點點乙腈中提取。將殘質均勻的懸浮於超音波浴中並再次藉由過濾法予以純化。於高度真空中乾燥而得到 3.86 克(理論值之 96%)標的化合物。

LC-MS (方法1) : $R_t = 2.81$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 346$
 10 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 12.30 (s, 1H)。

15 實例 63A

4-氯-6-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



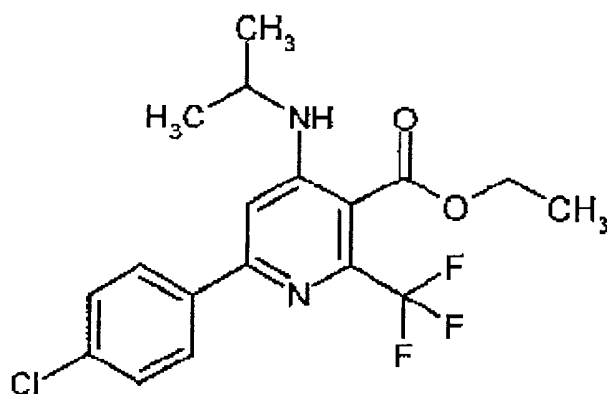
首先將 400 毫克(1.16 毫莫耳)實例 62A 加至 0.5 毫升 DMF 中。將混合物於冰浴中冷卻，然後將 2.0 毫升磷醯氯逐滴加入。然後將該混合物於迴流溫度攪拌 3 小時。冷卻後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除並將殘質於二氯甲烷中提取。將該混合物用水及 2N 碳酸鈉水溶液清洗。用硫酸鎂乾燥後，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並藉由管柱色層分離法於矽膠上用二氯甲烷予以純化。如此得到 419 毫克(理論值之 99%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.74$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 364$ $[M]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 4.46 (q, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.71 (s, 1H)。

實例 64A

6-(4-氯苯基)-4-[(1-甲基乙基)胺基]-2-(三氟甲基)菸酸乙酯



首先將 117 毫克(0.321 毫莫耳)實例 63A 及 112 μ l (0.803 毫莫耳)三乙胺加至 3 毫升 THF 中，將 109 μ l (0.803

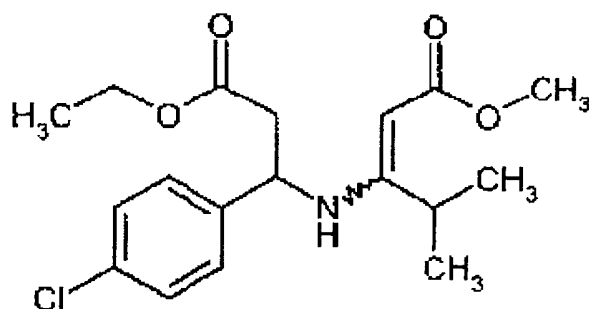
毫莫耳)異丙胺加入並將該混合物於 40°C 反應 12 小時。
 TLC 顯示出不完全轉化。因此，將該混合物於 70°C 再加
 熱 24 小時。然後將該混合物懸浮於水中，用醋酸乙酯萃
 取並用硫酸鎂乾燥，且將該溶劑於一旋轉蒸發器上移
 5 除。然後將該粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動
 相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 56 毫克
 (理論值之 45%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.33$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 387$
 $[M+H]^+$ 。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22 (d, 6H),
 1.29 (t, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 6.43 (d, 1H),
 7.39 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.15 (d, 2H)。

實例 65A

15 3-{[1-(4-氯苯基)-3-乙氧基-3-側氧基丙基]胺基}-4-甲基
 戊-2-烯酸甲酯

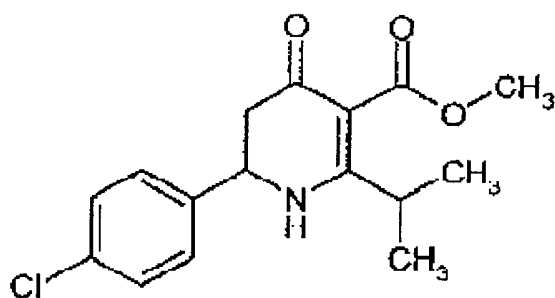


將 5.70 克(25.0 毫莫耳)乙基-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸
 酯[V. 維尼等，合成法 14，2023-2036 (2002)]，3.993 毫
 20 升(27.5 毫莫耳) 4-甲基-3-側氧基戊酸甲酯及 2.87 毫升

(50.1 毫莫耳)醋酸於 70 毫升苯中提取並於一水分離器中迴流過夜。冷卻後，將混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，將有機相用硫酸鎂乾燥並將該溶劑於減壓下蒸餾出來。如此得到 8.57 克(理論值之 68%)純度為 70%之標的化合物。該餾份未經進一步操作即使用於隨即之步驟中。
 LC-MS (方法6)： $R_t = 1.48$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 354$ $[M+H]^+$ 。

實例66A

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-側氧基-1,4,5,6-四氫吡啶-3-羧酸甲酯



將 8.57 克(24.2 毫莫耳)實例 65A 於 90 毫升第三丁醇中提取，並將 3.26 克(29.1 毫莫耳)第三丁醇鉀一次一點點加入。將該混合物於室溫攪拌 2 小時然後於一冰浴中冷卻。將混合物用 50 毫升水予以水解並用 50 毫升 1N 氫氯酸予以酸化。然後將該混合物用氯仿(3x)萃取。將有機相合併且用硫酸鎂乾燥，並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。如此得到 7.07 克(理論值之 87%)純度為 93%(LC-MS)之標的化合物。

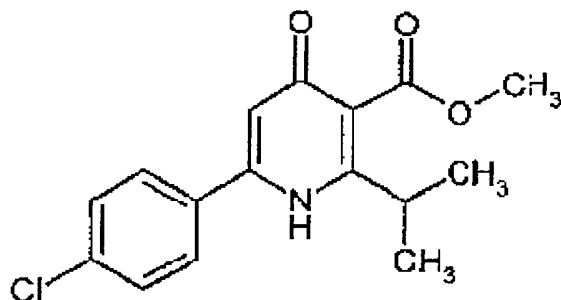
LC-MS (方法6)： $R_t = 0.99$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 38$

$[M+H]^+$ 。

實例 67A

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧

5 酸甲酯



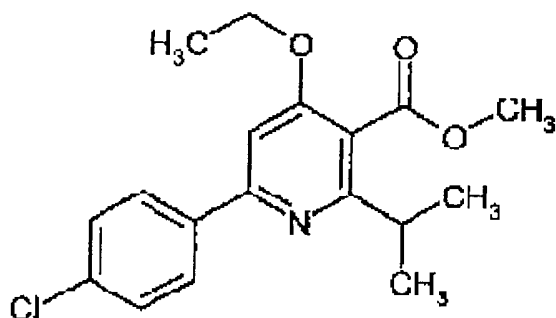
將 7.07 克(22.97 毫莫耳)實例 66A 及 7.30 克(32.16 毫莫耳)DDQ 於 150 毫升苯中提取並於室溫攪拌過夜。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由製備性
10 MPLC 予以純化(Biotage 40M 筒；流動相：異己烷/醋酸乙酯 4/1)。如此得到 2.15 克(理論值之 23%)純度為 90%之標的化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 2.19 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 306
[$M+H$] $^+$ 。

15 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 2.97 (sept, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 11.21 (s, 1H)。

實例 68A

20 6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-(1-甲基乙基)菸酸甲酯



首先將 1.90 克(6.21 毫莫耳)實例 67A，380 μ l (6.53 毫莫耳)乙醇及 1.71 克(6.53 毫莫耳)三苯基膦加至 80 毫升 THF 中。20 分鐘後，將 1.26 毫升(6.53 毫莫耳)DIAD 逐滴加入。然後將該反應混合物於室溫進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由製備性 MPLC 予以純化(Biotage 40M 筒；流動相：異己烷/醋酸乙酯 4/1)。如此得到 1.77 克(理論值之 85%)標的化合物。

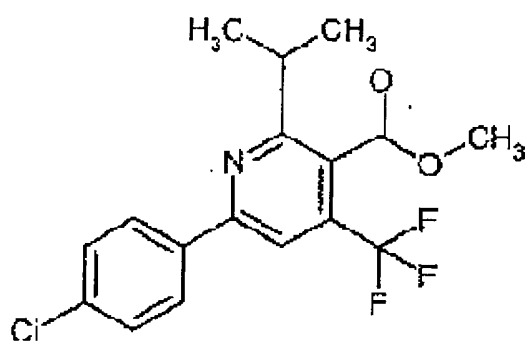
10 LC-MS (方法6)： R_t = 1.83分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 424 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.32 (t, 3H), 2.93 (sept, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)。

15

實例69A

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯



將 150 毫克(0.599 毫莫耳)1-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮[勝山等，合成法，1321-1324 (1997)]及 171 毫克(1.20 毫莫耳)3-胺基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯[賀茲等，
 5 有機化學期刊，68，1701-1707 (2003)]於 2 毫升乙腈中於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將殘質藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 34 毫克(理論值之 16%)標的化合物。

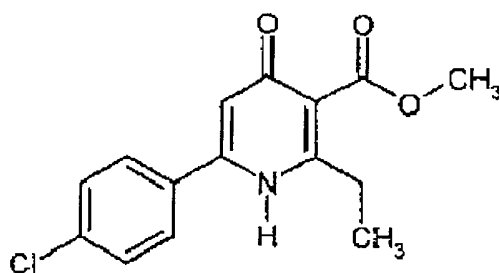
10 LC-MS (方法 6)： R_t = 1.73 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 358 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz，DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.31 (d, 6H)，3.11 (sept, 1H)，3.95 (s, 3H)，7.63 (d, 2H)，8.27 (s, 1H)，8.30 (d, 2H)。

15

實例 70A

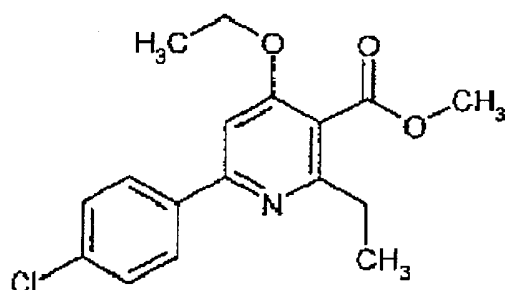
6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-3-羧酸甲酯



將 2.00 克(8.82 毫莫耳)3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙酸乙酯及 1.25 克(9.71 毫莫耳)3-胺基戊-2-烯酸甲酯[皮納等，美國化學協會期刊，124，14552-14553 (2002)]於 12 毫升
 5 二甲苯中提取，將藉由加熱而乾燥之 3.50 克分子篩(4Å)加入並將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。將該分子篩藉由過濾法移除並用甲醇/氯仿(1/1)清洗。將合併之有機相於一旋轉蒸發器上濃縮並將粗產物藉由製備性
 10 MPLC 予以純化(Biotage 40M 筒；流動相：異己烷/醋酸乙酯 4/1)。如此得到 550 毫克(理論值之 21%)標的化合物。
 LC-MS (方法 6)： $R_t = 0.91$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 292$ $[M+H]^+$ 。

實例 71A

15 6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-乙基菸酸甲酯



首先將 180 毫克(0.617 毫莫耳)實例 70A，38 μ l (0.648 毫莫耳)乙醇及 170 毫克(0.648 毫莫耳)三苯基膦加至 10

毫升 THF 中。20 分鐘後，將 125 μ l (0.648 毫莫耳)DIAD 逐滴加入。然後將反應混合物於室溫進行反應過夜。藉由製備性 HPLC 進行操作(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到 78 毫克(理論值之 38%)標的化合物。

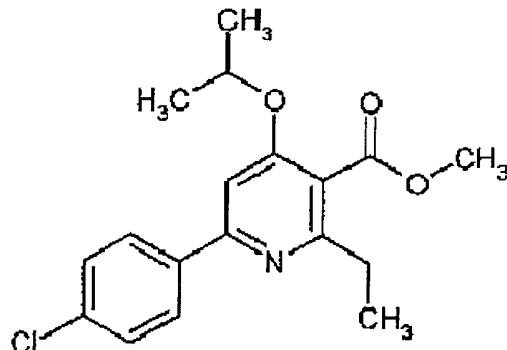
5 LC-MS (方法 2)： R_t = 2.41 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 320 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.67 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.19 (d, 2H)。

10

實例 72A

6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-(1-甲基乙氧基)菸酸甲酯



首先將 180 毫克(0.617 毫莫耳)實例 70A，50 μ l (0.648 毫莫耳)異丙醇及 170 毫克(0.648 毫莫耳)三苯基膦加至 10 毫升 THF 中。20 分鐘後，將 125 μ l (0.648 毫莫耳)DIAD 逐滴加入。然後將反應混合物於室溫進行反應過夜。藉由製備性 HPLC 進行操作(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到 80 毫克(理論值之 39%)標的化合物。

20 LC-MS (方法 2)： R_t = 2.52 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 334

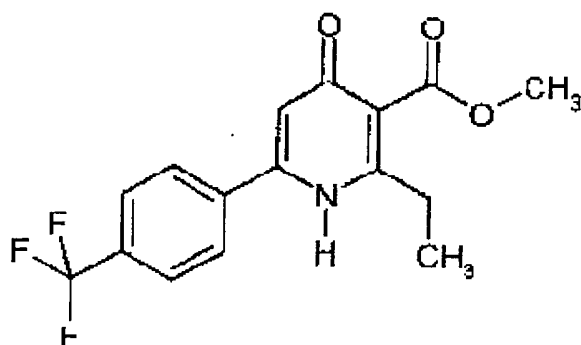
$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (d, 6H), 2.66 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.02 (sept, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)。

5

實例 73A

2-乙基-4-側氧基-6-[4-(三氟甲基)苯基]-1,4-二氫吡啶-3-羧酸甲酯



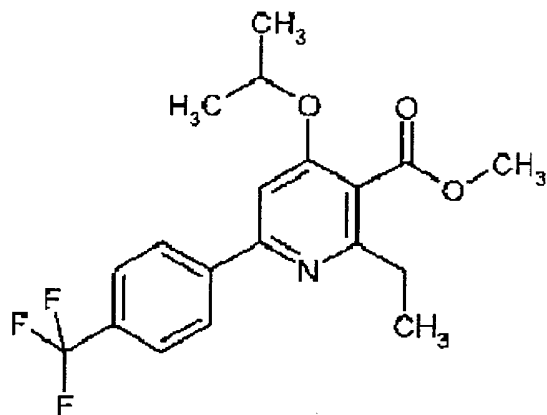
10 將 1.00 克(3.84 毫莫耳)3-側氧基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸甲酯及 546 毫克(4.23 毫莫耳)3-胺基戊-2-烯酸甲酯 [皮納等, 美國化學協會期刊, 124, 14552-14553 (2002)] 於 4 毫升二甲苯中提取, 將藉由加熱而乾燥之 1.50 克分子篩(4Å)加入並將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。將
15 該分子篩藉由過濾法移除並用甲醇/氯仿(1/1)清洗。將合併之有機相於一旋轉蒸發器上濃縮並將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相: 乙腈/水, 梯度 10:90 → 90:10)。如此得到 270 毫克(理論值之 21%)標的化合物。

LC-MS (方法 2): R_t = 1.55 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 326

20 $[M+H]^+$ 。

實例 74A

2-乙基-4-(1-甲基乙氧基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸甲酯



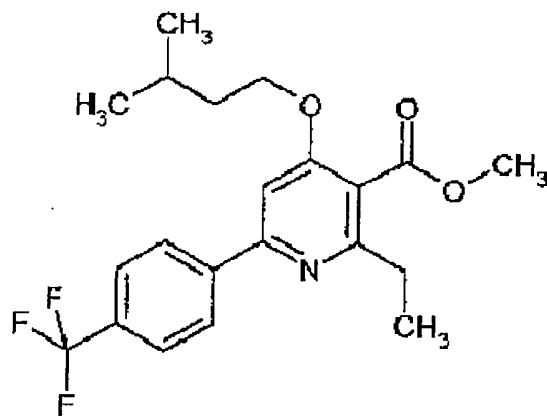
首先將 180 毫克(0.553 毫莫耳)實例 73A，44 μ l (0.581
 5 毫莫耳)2-丙醇及 152 毫克(0.581 毫莫耳)三苯基膦加至 10
 毫升 THF 中。20 分鐘後，將 112 μ l (0.581 毫莫耳)DIAD
 逐滴加入。然後將反應混合物於室溫進行反應過夜。然
 而，TLC 顯示轉化反應不完全。因此，再將 44 μ l (0.581
 毫莫耳)2-丙醇，152 毫克(0.581 毫莫耳)三苯基膦及 112 μ l
 10 (0.581 毫莫耳)DIAD 計量加入。90 分鐘後，則將該反應
 混合物直接藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/
 水，梯度 10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到 152 毫克(理論值
 之 70%)標的化合物。

LC-MS (方法6)： R_t = 1.57分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 368
 15 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz，DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24 (t, 3H)，
 1.29 (d, 6H)，2.68 (q, 2H)，3.85 (s, 3H)，5.05 (sept, 1H)，
 7.63 (s, 1H)，7.86 (d, 2H)，8.36 (d, 2H)。

實例 75A

2-乙基-4-(3-甲基丁氧基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸甲酯



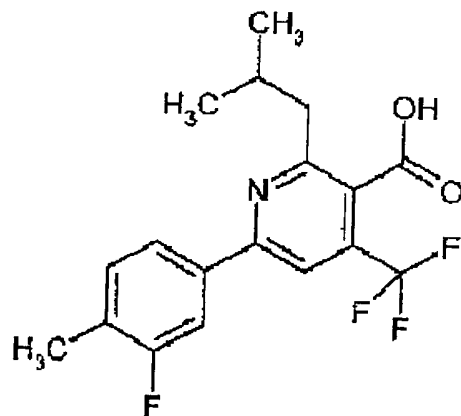
首先將90毫克(0.277毫莫耳)實例73A，32 μ l (0.291毫莫耳)3-甲基丁-1-醇及76毫克(0.291毫莫耳)三苯基膦加至5毫升THF中。20分鐘後，將56 μ l(0.291毫莫耳)DIAD逐滴加入。然後將該反應混合物於室溫進行反應超過72小時。然而，TLC顯示轉化反應不完全。因此，再將32 μ l (0.291毫莫耳)3-甲基丁-1-醇，76毫克(0.291毫莫耳)三苯基膦及56 μ l (0.291毫莫耳)DIAD計量加入。90分鐘後，則將該反應混合物直接藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到60毫克(理論值之53%)標的化合物。

LC-MS (方法6)： R_t = 1.73分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 396 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.94 (d, 6H)，1.25 (t, 3H)，1.62 (mz, 2H)，1.76 (sept, 1H)，2.70 (q, 2H)，3.84 (s, 3H)，4.28 (t, 2H)，7.64 (s, 1H)，7.87 (d, 2H)，8.37 (d, 2H)。

實施例：實例 1

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸



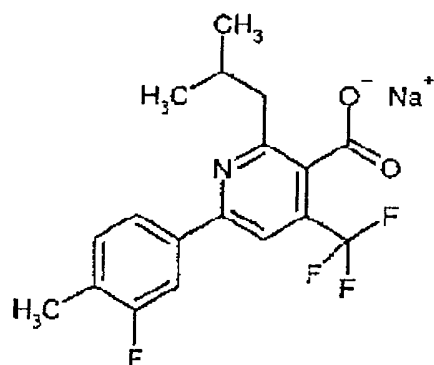
5 將 2.92 克(7.91 毫莫耳)實例 3A 於 50 毫升異丙醇中提取，並將 2.21 克(39.5 毫莫耳)氫氧化鉀加入。然後將該混合物於迴流溫度攪拌 3 天。冷卻後，將揮發性成分於減壓下藉由蒸餾法移除。將殘質於水中提取並將該產生的混合物用 1N 氫氯酸予以酸化。將沉澱的產物藉由過濾
10 法移除然後用水及用正戊烷清洗。於高度真空中乾燥而得到 2.39 克(理論值之 81%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.24$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 356$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.93 (d, 6H),
15 2.23-2.35 (m, 4H), 2.77 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 14.17 (s, 1H)。

實例 2

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸鈉鹽



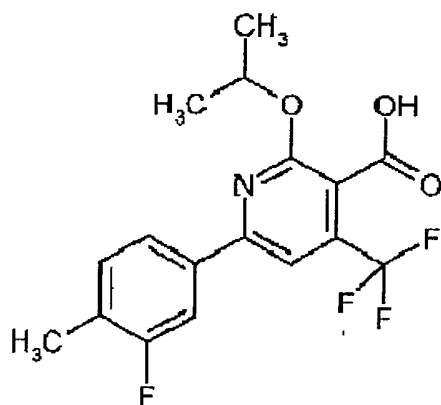
將2.15克(5.81毫莫耳)實例1於20毫升乙醇中提取，並將5.81毫升(5.81毫莫耳)1M氫氧化鈉水溶液加入。於室溫攪拌1小時後，將反應混合物過濾，將濾出物濃縮並將殘質於高度真空中乾燥。如此得到2.17克(理論值之95%)標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.91 (d, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H)。

10

實例 3

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丙氧基-4-(三氟甲基)菸酸



將150毫克(0.431毫莫耳)實例4A於5毫升異丙醇中提取，並將1.29毫升(1.29毫莫耳)1M氫氧化鈉水溶液加入。

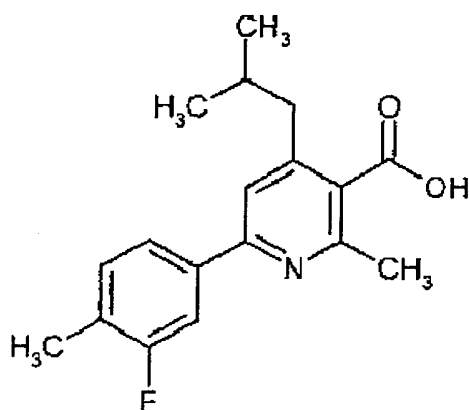
然後將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。冷卻後，將揮發性成分於減壓下藉由蒸餾法移除。將殘質於水中提取並將該產生的混合物用氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯萃取，將萃出物用硫酸鎂乾燥並將該揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到70毫克(理論值之45%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.05$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 358$
 10 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.37 (d, 6H), 2.31 (s, 3H), 5.48 (sept, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.89-8.00 (m, 3H), 13.80 (s, 1H)。

15 實例 4

6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸



將 70 毫克(5.81 毫莫耳)實例 7A 於 5 毫升甲醇中提取，並將 0.637 毫升(0.637 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加

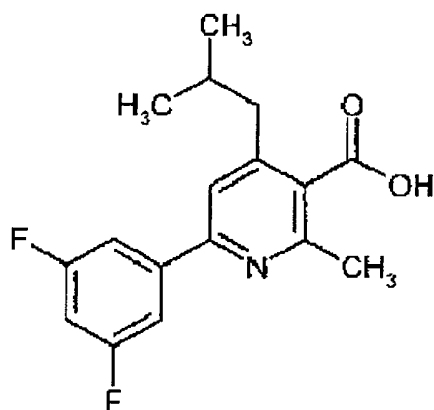
入。然後將該混合物於 70°C 之密閉槽中進行反應過夜。
將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以
酸化，並將沉澱的產物單離出來。藉由製備性 HPLC 進
行最後的純化反應(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度
5 20 : 80 → 95 : 5)。於高度真空中乾燥而得到 47 毫克(理
論值之 45%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.24$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 302$
[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.88 (d, 6H),
10 1.99 (sept, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.59 (d, 2H),
7.42 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H)。

實例 5

6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸



15

將 90 毫克(0.270 毫莫耳)實例 8A 於 4 毫升甲醇中提
取，並將 0.810 毫升(0.810 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加
入。然後將該混合物於 140°C 單一型式微波(Emrys
Optimizer)中進行反應達 45 分鐘。將混合物濃縮，於 10

毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化，並將沉澱的產物單離出來。於高度真空中乾燥而得到 56 毫克(理論值之 65%)標的化合物。

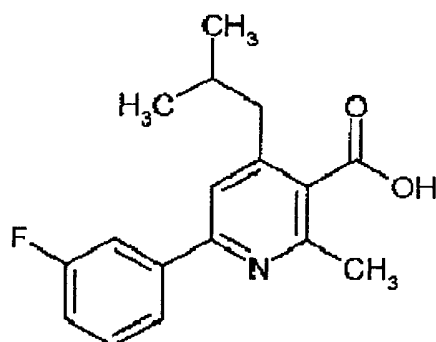
LC-MS (方法 4) : $R_t = 2.17$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 306$

5 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.88 (d, 6H), 2.01 (sept, 1H), 2.57 (d, 2H), 7.33 (tt, 1H), 7.81-7.91 (m, 3H), 13.60 (s, 1H)。

10 實例 6

6-(3-氟苯基)-4-異丁基-2-甲基菸酸



將 64 毫克(0.203 毫莫耳)實例 9A 於 3 毫升甲醇中提取，並將 0.609 毫升(0.609 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加入。然後將該混合物於 140°C 單一型式微波 (Emrys Optimizer) 中進行反應達 45 分鐘。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化，並將沉澱的產物單離出來。於高度真空中乾燥而得到 38 毫克(理論值之 65%)標的化合物。

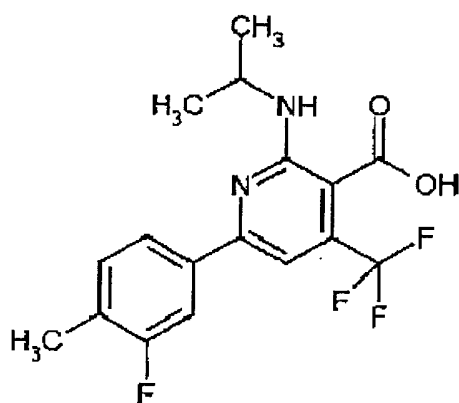
20 LC-MS (方法 2) : $R_t = 1.55$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 288$

$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.88 (d, 6H),
1.99 (sept, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58 (d, 2H), 7.27 (dt, 1H),
7.54 (q, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.91 (mz, 1H), 7.96 (d, 1H),
5 13.49 (s, 1H)。

實例 7

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(異丙基胺基)-4-(三氟甲基)菸酸



10 將 95 毫克(0.257 毫莫耳)實例 10A 於 4 毫升甲醇中提取，並將 0.770 毫升(0.770 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加入。然後將該混合物於 70°C 於一密閉槽中進行反應過夜。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸
15 予以酸化，並將沉澱的產物單離出來。於高度真空中乾燥而得到 63 毫克(理論值之 69%)標的化合物。

LC-MS (方法 4) : R_t = 2.79 分鐘 ; MS (ESIpos) : m/z = 357
 $[M+H]^+$ 。

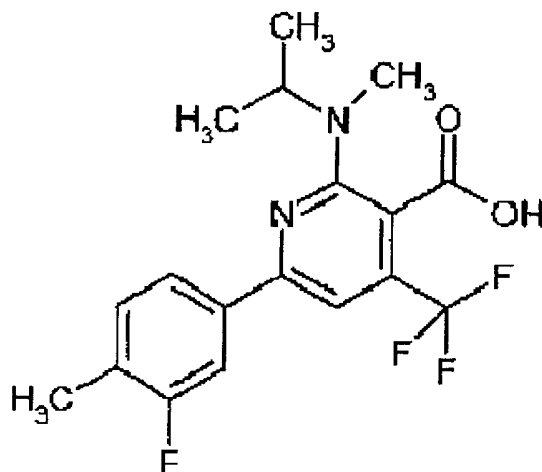
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.25 (d, 6H),
2.30 (s, 3H), 4.36 (mz, 1H), 6.78 (sbr, 1H), 7.38-7.47 (m,

2H), 7.90 (mz, 1H), 7.92 (s, 1H), 13.92 (sbr, 1H)。

實例 8

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-[異丙基(甲基)胺基]-4-(三氟甲基)

5 菸酸



將 96 毫克 (0.250 毫莫耳) 實例 11A 於 4 毫升甲醇中提取，並將 0.749 毫升 (0.749 毫莫耳) 1M 氫氧化鈉水溶液加入。然後將該混合物於 120°C 單一型式微波 (Emrys
10 Optimizer) 進行反應達 1 小時。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將水於減壓下蒸餾出來。然後藉由製備性 HPLC 進行最後的操作 (流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20 : 80 → 95 : 5)。於高度真空中乾燥而得到 16 毫克 (理論值之 17%) 標的化合物。

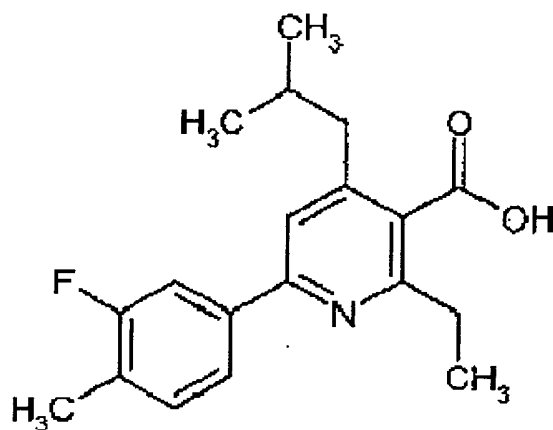
15 LC-MS (方法 4) : $R_t = 2.64$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 371$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.20 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.64 (sept, 1H), 7.42 (t, 1H),

7.53 (s, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 13.77 (s, 1H)。

實例 9

2-乙基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基菸酸



5

將 137 毫克(0.416 毫莫耳)實例 14A 於 8 毫升 2-丙醇中提取，並將 2.00 毫升(4.000 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於 180°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 2 小時。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 2N 氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯(3x20 毫升)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將該溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 77 毫克(理論值之 58%)標的化合物。

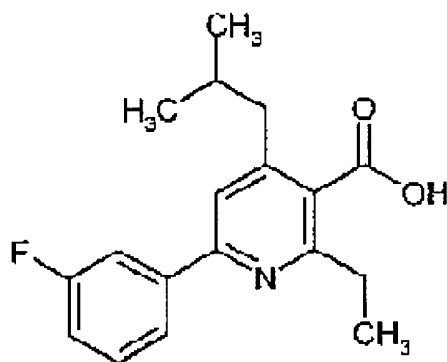
LC-MS (方法 1)： $R_t = 2.69$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 316$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.88 (d, 6H)，

1.28 (t, 3H), 1.99 (sept, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.56 (d, 2H), 2.82 (q, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H)。

5 實例 10

2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-異丁基菸酸



將56毫克(0.178毫莫耳)實例15A於3毫升甲醇中提取，並將0.533毫升(0.533毫莫耳)1M氫氧化鈉水溶液加入。然後將該混合物於140°C單一型式微波(Emrys Optimizer)中進行反應達45分鐘。檢測反應物，顯示出不完全轉化反應(TLC：矽膠，環己烷/醋酸乙酯 = 7 / 3)。將該混合物於160°C微波爐中再反應30分鐘。將混合物濃縮，於10毫升水中提取並用2N氫氯酸予以酸化。將揮發性成分於減壓下藉由蒸餾法移除，然後將該產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到19毫克(理論值之36%)標的化合物。

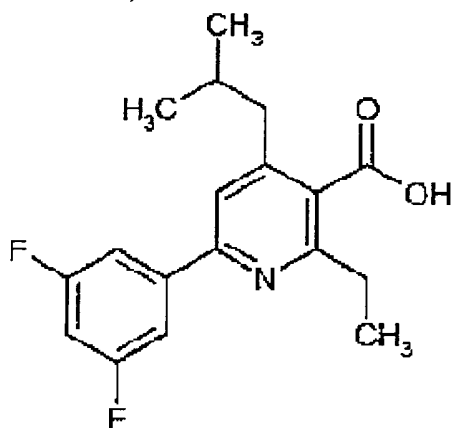
LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.00$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 302$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.88 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 2.00 (sept, 1H), 2.56 (d, 2H), 2.82 (q, 2H), 7.29 (dt, 1H), 7.54 (mz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.93 (mz, 1H), 7.99 (d, 1H), 13.56 (sbr, 1H)。

5

實例 11

2-乙基-6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基菸酸



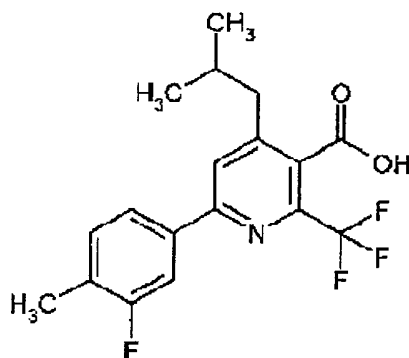
將 73 毫克(0.219 毫莫耳)實例 16A 於 4 毫升甲醇中提
 10 取，並將 0.657 毫升(0.657 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加入。然後將該混合物於 140°C 單一型式微波 (Emrys Optimizer) 中進行反應達 45 分鐘。檢驗反應物，顯示轉化反應不完全(TLC：矽膠，環己烷/醋酸乙酯 = 7 / 3)。將混合物於 160°C 微波爐中再進行反應 30 分鐘。將混合物濃
 15 縮，於 10 毫升水中提取並用 2N 氫氯酸予以酸化。將揮發性成分於減壓下藉由蒸餾法移除然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20 : 80 $\rightarrow$ 95 : 5)。於高度真空中乾燥而得到 7 毫克(理論值之 10%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.32$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 320$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.88 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 2.02 (sept, 1H), 2.56 (d, 2H), 2.82 (q, 2H),
5 7.31 (tt, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 13.55 (s, 1H)。

實例 12

6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸



10 將 73.0 毫克(0.190 毫莫耳)實例 19A 於 4 毫升乙醇中
提取，並將 0.286 毫升(0.571 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液
加入。然後將該混合物於 160°C 單一型式微波(Emrys
Optimizer)中進行反應達 60 分鐘。幾乎未偵察到任何轉化
反應(TLC)。因此，再加入 2.00 毫升(4.00 毫莫耳)2M 氫
15 氧化鉀水溶液。將混合物於 180°C 微波爐中加熱達 30 分
鐘。然後將該混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 2N
氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯萃取並用硫酸鎂
乾燥，並將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產
物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%
20 甲酸，梯度 20 : 80 $\rightarrow$ 95 : 5)。如此得到 28 毫克(理論值

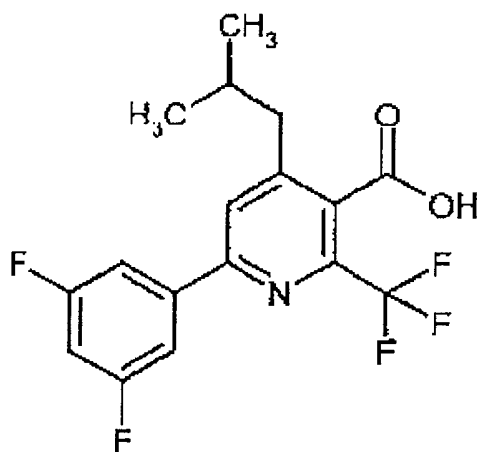
之 39%)標的化合物。

LC-MS (方法 6) : $R_t = 1.44$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 356$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.89 (d, 6H),
 5 2.07 (sept, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (d, 2H), 7.47 (t, 1H),
 7.92 (mz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 14.15 (sbr, 1H)。

實例 13

6-(3,5-二氟苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸



10

將 57.0 毫克(0.147 毫莫耳)實例 20A 於 4 毫升乙醇中
 提取，並將 0.221 毫升(0.441 毫莫耳)2M 氫氧化鉀溶液加
 入。然後將混合物於 160°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)
 中進行反應達 60 分鐘。幾乎未偵察到任何轉化反應
 15 (TLC)。因此，再加入 2.00 毫升(4.00 毫莫耳)2M 氫氧化
 鉀溶液。將混合物於 180°C 微波爐中加熱達 30 分鐘。然
 後將該混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 2N 氫氯酸
 予以酸化。將混合物用醋酸乙酯萃取且用硫酸鎂乾燥，

並將溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20 : 80 → 95 : 5)。如此得到 14 毫克(理論值之 26%) 標的化合物。

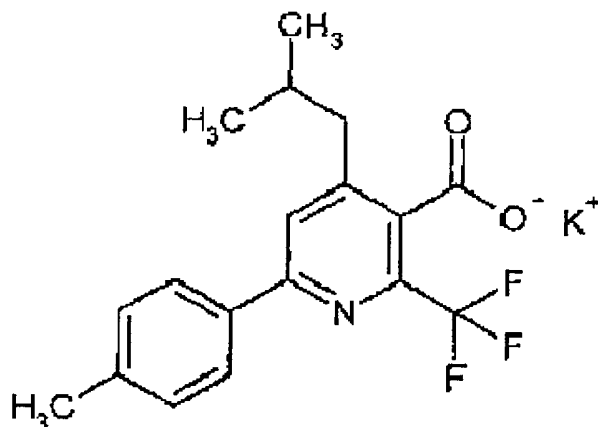
5 LC-MS (方法 6) : $R_t = 1.39$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 360$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.89 (d, 6H) , 2.09 (sept, 1H) , 2.64 (d, 2H) , 7.43 (tt, 1H) , 7.89 (mz, 2H) , 8.36 (s, 1H) , 14.23 (sbr, 1H)。

10

實例 14

6-(4-甲基苯基)-4-異丁基-2-(三氟甲基)菸酸鉀鹽



15 將 54.0 毫克 (0.148 毫莫耳) 實例 21A 於 4 毫升乙醇中提
取，並將 0.222 毫升 (0.443 毫莫耳) 2M 氫氧化鉀溶液加入。
然後將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。幾乎未偵察
到任何轉化反應(TLC)。因此，再加入 2.00 毫升 (4.00 毫莫
耳) 2M 氫氧化鉀溶液。將混合物於 180°C 微波爐中加熱達

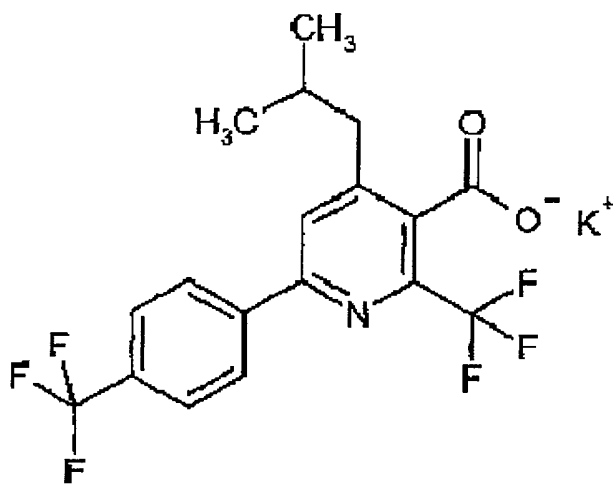
30分鐘。將該混合物濃縮然後以一鹼性溶液藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 21 毫克(理論值之 38%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.15$ 分鐘；MS (ESI^{neg})： $m/z = 336$ [M-K⁺]。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ [ppm] = 0.86 (d, 6H), 2.15 (sept, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.57 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 2H)。

10 實例 15

4-異丁基-2-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸鉀鹽



將 57.0 毫克(0.136 毫莫耳)實例 22A 於 4 毫升乙醇中提取，並將 0.204 毫升(0.408 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。幾乎未偵察到任何轉化反應(TLC)。因此，再加入 2.00 毫升(4.00 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液。將混合物於 180°C 微波爐中加熱達 30 分鐘。將該混合物濃縮然後以一鹼性溶

液藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 38 毫克(理論值之 65%)標的化合物。

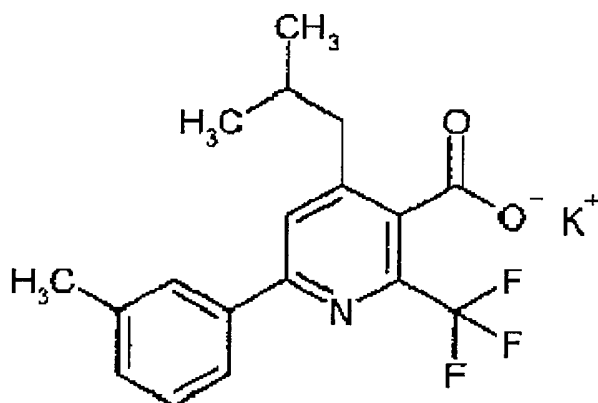
LC-MS (方法1)： $R_t = 3.38$ 分鐘；MS (ESI^{neg})： $m/z = 390$

5 $[M-K^+]^-$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.88 (d, 6H), 2.18 (sept, 1H), 2.62 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.29 (d, 2H)。

10 實例 16

4-異丁基-6-(3-甲基苯基)-2-(三氟甲基)菸酸鉀鹽



將 53.0 毫克(0.145 毫莫耳)實例 23A 於 4 毫升乙醇中
提取，並將 0.218 毫升(0.435 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液
15 加入。然後將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。幾乎
未偵察到任何轉化反應(TLC)。因此，再加入 2.00 毫升
(4.00 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液。然後將混合物於 180°C
單一型式微波(Emrys Optimizer)中加熱達 30 分鐘。將該

混合物濃縮然後藉由製備性 HPLC 而以一鹼性溶液純化 (流動相：乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 30 毫克(理論值之 55%)標的化合物。

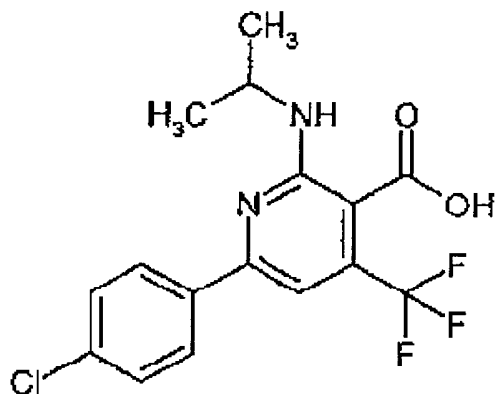
LC-MS (方法1)： $R_t = 3.15$ 分鐘；MS (ESI^{neg})： $m/z = 336$

5 [M-K⁺]。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)： δ [ppm] = 0.86 (d, 6H), 2.16 (sept, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)。

10 實例 17

6-(4-氯苯基)-2-(異丙基胺基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 150.0 毫克(0.428 毫莫耳)實例 24A 及 0.147 毫
升(1.714 毫莫耳)異丙胺加至 3 毫升 THF 中。將 0.149 毫
15 升(1.071 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行
反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後。
將依此方式得到的粗物質於 4 毫升乙醇中提取，並將 1.07
毫升(2.14 毫莫耳) 2M 氫氧化鉀溶液加入。然後將混合物
於 140°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 30

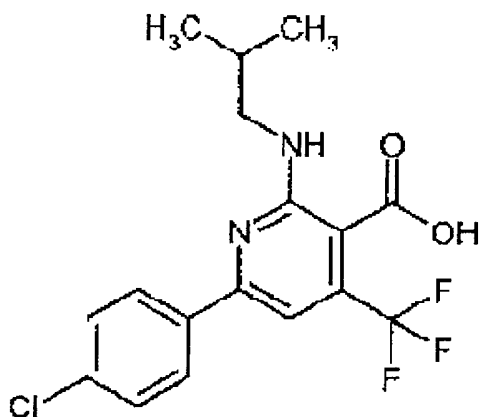
分鐘。將混合物加至水中並用 1N 氫氯酸予以酸化。將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度
5 20：80 → 95：5)。如此得到 20 毫克(理論值之 13%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： R_t = 1.56 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 359 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.25 (d, 6H),
10 4.36 (m, 1H), 6.81 (mz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.57 (d, 2H),
8.18 (d, 2H), 13.97 (sbr, 1H)。

實例 18

6-(4-氯苯基)-2-(異丁基胺基)-4-(三氟甲基)菸酸



15

首先將 150.0 毫克(0.428 毫莫耳)實例 24A 及 0.170 毫升(1.714 毫莫耳)異丁胺加至 3 毫升 THF 中。將 0.149 毫升(1.071 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將

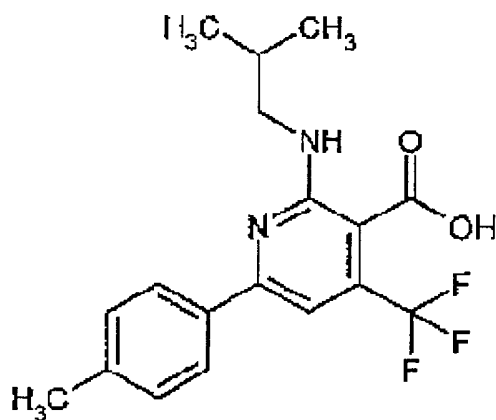
依此方法得到的粗物質於 4 毫升乙醇中提取，並將 1.07 毫升(2.14 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於 140°C 單一型式微波(Emrys Optimizer) 中加熱達 30 分鐘。將混合物添加到水中並用 1N 氫氯酸予以酸化。

- 5 將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 20 毫克(理論值之 13%) 標的化合物。
- 10 LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.79$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 372$ $[M+H]^+$ 。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.93 (d, 6H), 1.98 (sept, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 13.94 (s, 1H)。

15

實例 19

2-(異丁基胺基)-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 150.0 毫克(0.455 毫莫耳)實例 25A 及 0.181 毫

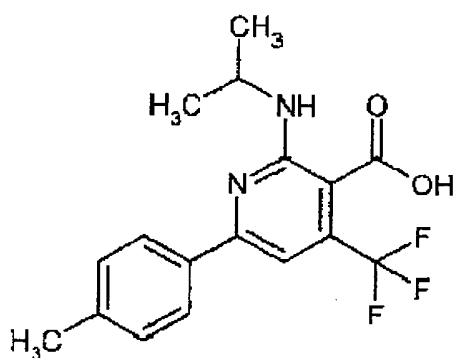
升(1.820 毫莫耳)異丁胺加至 3 毫升 THF 中。將 0.159 毫
 升(1.137 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行
 反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將
 依此方式得到的物質於 4 毫升乙醇中提取，並將 1.138 毫
 5 升(2.28 毫莫耳) 2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合
 物於 140°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)加熱達 30 分
 鐘。將混合物添加到水中並用 1N 氫氯酸予以酸化。將該
 混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾
 燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將產物
 10 藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 20：
 80 → 95：5)。如此得到 30 毫克(理論值之 19%)標的化合
 物。

LC-MS (方法2)： $R_t = 2.68$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 353$
 $[M+H]^+$ 。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.93 (d, 6H),
 1.98 (sept, 1H), 2.37 (s, 3H), 7.19 (mz, 1H), 7.32 (d, 2H),
 7.34 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 13.85 (sbr, 1H)。

實例20

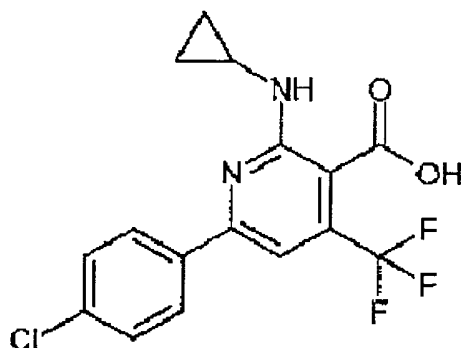
20 2-(異丙基胺基)-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



- 首先將 150.0 毫克(0.455 毫莫耳)實例 25A 及 0.155 毫升(1.820 毫莫耳)異丙胺加至 3 毫升 THF 中。將 0.159 毫升(1.137 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將依此方式得到的粗物質於 4 毫升乙醇中提取，然後將 1.138 毫升(2.28 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於單一型式微波(Emrys Optimizer)中加熱達 30 分鐘。將混合物添加到水中並用 1N 氫氯酸予以酸化。將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 20 毫克(理論值之 13%)標的化合物。
- 15 LC-MS (方法6)： R_t = 1.52分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 339 $[M+H]^+$ 。
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.83 (mz, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 13.87 (sbr, 1H)。

實例 21

6-(4-氯苯基)-2-(環丙基氨基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 150.0 毫克(0.428 毫莫耳)實例 24A 及 0.119 毫
 5 升(1.714 毫莫耳)環丙胺加至 3 毫升 THF 中。將 0.149 毫
 升(1.071 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行
 反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將
 依此方式得到的粗物質於 4 毫升乙醇中提取，並將 1.07
 毫升(2.14 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混
 10 合物於 140°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中加熱達 30
 分鐘。將混合物添加到水中並用 1N 氫氯酸予以酸化。將
 該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂
 乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該
 產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度
 15 20：80 → 95：5)。如此得到 22 毫克(理論值之 14%)標的
 化合物。

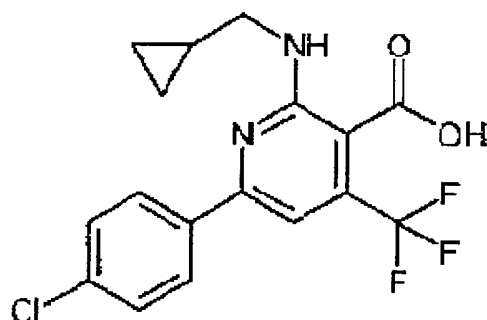
LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.51$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 357$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.52-0.58 (m,
 20 2H)，0.79 (mz, 2H)，2.89 (mz, 1H)，7.14 (sbr, 1H)，7.50 (s,

1H), 7.57 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 13.88 (sbr, 1H)。

實例 22

6-(4-氯苯基)-2-[(環丙基甲基)胺基]-4-(三氟甲基)菸酸



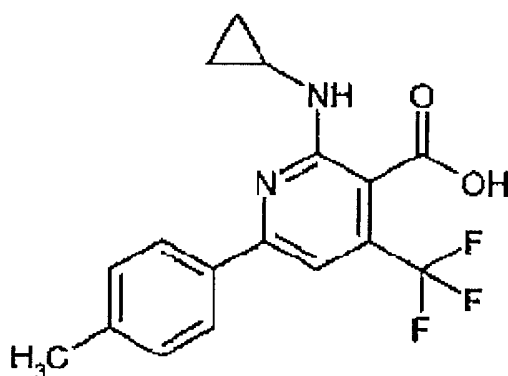
5

首先將150.0毫克(0.428毫莫耳)實例24A及0.147毫升(1.714毫莫耳)環丙基甲烷胺加至3毫升THF中。將0.149毫升(1.071毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行反應達5天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將依此
10 方式得到的粗物質於4毫升乙醇中提取，並將1.07毫升(2.14毫莫耳)2M氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於140°C單一型式微波(Emrys Optimizer)中加熱達30分鐘。將混合物添加到水中並用1N氫氯酸予以酸化。將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度20：80 →
15 95：5)。如此得到62毫克(理論值之39%)標的化合物。
LC-MS (方法 1)：R_t= 3.51 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 371 [M+H]⁺。
20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm] = 0.28 (mz,

2H), 0.45 (mz, 2H), 1.19 (mz, 1H), 3.38 (d, 2H), 7.15 (sbr, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 13.96 (sbr, 1H)。

5 實例 23

2-(環丙基氨基)-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將150.0毫克(0.455毫莫耳)實例25A及0.126毫升(1.820毫莫耳)環丙胺加至3毫升THF中。將0.159毫升(1.137毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室溫進行反應達5天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將依此方式得到的粗物質於4毫升乙醇中提取，並將1.14毫升(2.28毫莫耳)2M氫氧化鉀水溶液加入。然後將該混合物於140°C單一型式微波(Emrys Optimizer)中加熱達30分鐘。

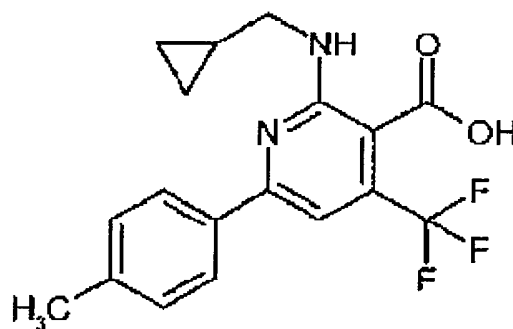
10 將混合物添加到水中並用1N氫氯酸予以酸化。將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移除。然後將該產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度20：80 → 95：5)。如此得到5毫克(理論值之3%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 3.23$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 337$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.55 (mz, 2H),
0.79 (mz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.91 (mz, 1H), 7.13 (sbr, 1H),
5 7.32 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 13.82 (sbr, 1H) 。

實例 24

2-[(環丙基甲基)胺基]-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



10 首先將 150.0 毫克(0.455 毫莫耳)實例 25A 及 0.156 毫
升(1.820 毫莫耳)環丙基甲烷胺加至 3 毫升 THF 中。將
0.159 毫升(1.137 毫莫耳)三乙胺加入，並將該混合物於室
溫進行反應達 5 天。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移
除。將依此方式得到的粗物質於 4 毫升乙醇中提取，並
15 將 1.14 毫升(2.28 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。然後
將該混合物於 140°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中加
熱達 30 分鐘。將該混合物添加至水中並用 1N 氫氯酸予
以酸化。將該混合物用醋酸乙酯(2x)萃取，將合併之有機
相用硫酸鎂乾燥然後將該溶劑於減壓下藉由蒸餾法移
20 除。然後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：

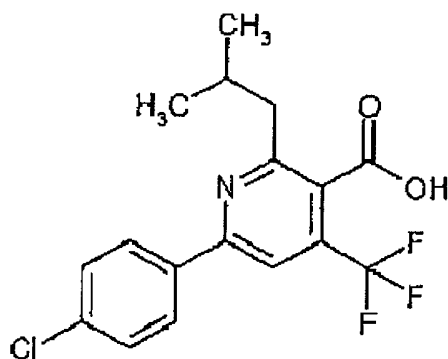
乙腈/水，梯度 20：80 → 95：5)。如此得到 25 毫克(理論值之 16%)標的化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.57$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 351$ $[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 0.28 (mz, 2H)，0.45 (mz, 2H)，1.19 (mz, 1H)，2.37 (s, 3H)，3.39 (d, 2H)，7.16 (sbr, 1H)，7.32 (d, 2H)，7.35 (s, 1H)，8.04 (d, 2H)，13.86 (sbr, 1H)。

10 實例 25

6-(4-氯苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸



- 將 100 毫克 (0.269 毫莫耳) 實例 26A 於 4 毫升乙醇中提取，並將 2.00 毫升 (4.00 毫莫耳) 2M 氫氧化鉀水溶液加入。
- 15 將混合物於 80°C 攪拌過夜。然而，由於僅達成部分轉化反應，將該混合物於 160°C 單一型式微波 (Emrys Optimizer) 中再進行反應達 45 分鐘。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將該混合物用醋酸乙酯 (2x10 毫升) 萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑
- 20 於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性 HPLC 予以

純化(流動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到59毫克(理論值之61%)標的化合物。

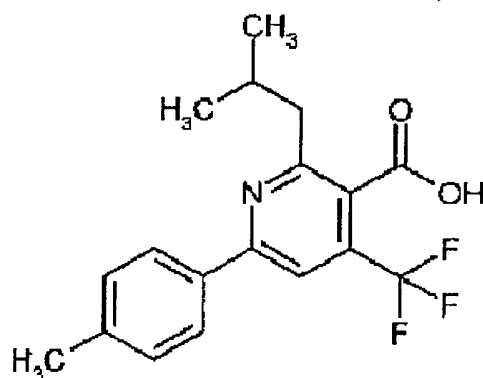
LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.50$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 358$

5 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.93 (d, 6H), 2.29 (sept, 1H), 2.78 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 14.18 (sbr, 1H)。

10 實例 26

2-異丁基-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



將60毫克(0.171毫莫耳)實例27A於2.4毫升乙醇中提取，並將2.00毫升(4.00毫莫耳)2M氫氧化鉀水溶液加入。

15 將混合物於80°C攪拌過夜。然而，由於僅達成部分轉化反應，將該混合物於160°C單一型式微波(Emrys Optimizer)中再進行反應45分鐘。將混合物濃縮，於10毫升水中提取並用1N氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯(2x10毫升)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流

20

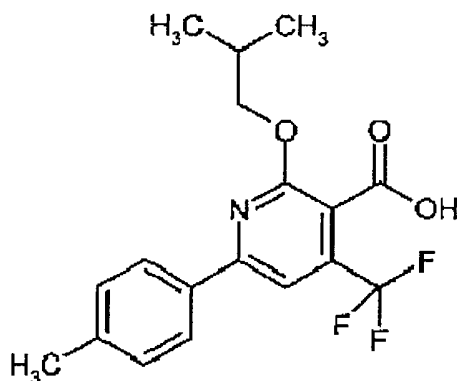
動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到45毫克(理論值之43%)標的化合物。

LC-MS (方法6)： $R_t = 1.47$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 338$ $[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.93 (d, 6H), 2.29 (sept, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.77 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 8.08-8.16 (m, 3H), 14.10 (sbr, 1H)。

實例 27

- 10 2-異丁氧基-6-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



- 將29毫克(0.079毫莫耳)實例28A於1.0毫升乙醇中提取，並將0.50毫升(1.00毫莫耳)2M氫氧化鉀水溶液加入。將混合物於80°C攪拌過夜。然而，由於僅達成部分轉化反應，將該混合物於160°C單一型式微波(Emrys Optimizer)中再進行反應45分鐘。將混合物濃縮，於10毫升水中提取並用1N氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯(2x10毫升)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流

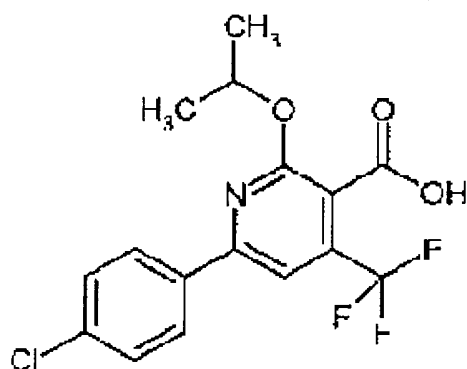
動相：乙腈/水含0.1%甲酸，梯度20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到14毫克(理論值之50%)標的化合物。

LC-MS (方法6)： $R_t = 1.50$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 354$ $[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 0.99 (d, 6H), 2.07 (sept, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 13.82 (sbr, 1H)。

實例 28

- 10 6-(4-氯苯基)-2-異丙氧基-4-(三氟甲基)菸酸



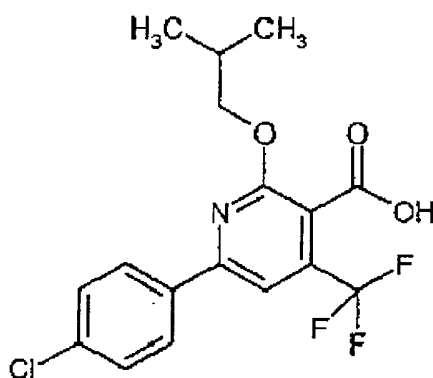
- 將 49 毫克(0.131 毫莫耳)實例 29A 於 2.0 毫升乙醇中提取，並將 0.50 毫升(1.00 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加入。將混合物於 80°C 攪拌過夜。將混合物濃縮，於 10 毫
 15 升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯(2x10 毫升)萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 14 毫克(理論值之 50%)
 20 標的化合物。

LC-MS (方法 6) : $R_t = 1.45$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 360$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.36 (d, 6H) ,
5.48 (sept, 1H) , 7.60 (d, 2H) , 7.90 (s, 1H) , 8.22 (d, 2H) ,
5 13.82 (sbr, 1H) 。

實例 29

6-(4-氯苯基)-2-異丁氧基-4-(三氟甲基)菸酸



10 將 52 毫克 (0.134 毫莫耳) 實例 30A 於 2.0 毫升乙醇中提取，並將 0.50 毫升 (1.00 毫莫耳) 2M 氫氧化鉀水溶液加入。將混合物於 80°C 攪拌過夜。將混合物濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸乙酯 (2x10 毫升) 萃取，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥並將溶劑於一
15 旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化 (流動相：乙腈/水含 0.1% 甲酸，梯度 20 : 80 $\rightarrow$ 95 : 5)。於高度真空中乾燥而得到 28 毫克 (理論值之 56%) 標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.61$ 分鐘 ; MS (ESI neg) : $m/z = 372$

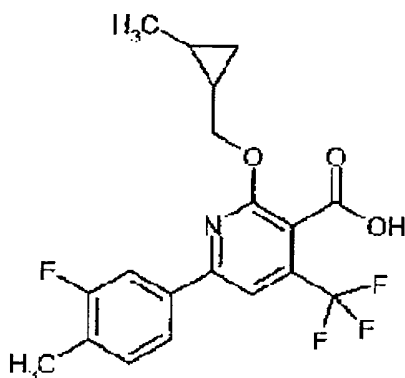
[M-H]⁻。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.99 (d, 6H), 2.07 (sept, 1H), 4.28 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 13.90 (sbr, 1H)。

5

實例 30

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-[(2-甲基環丙基)甲氧基]-4-(三氟甲基)菸酸



10 首先將37毫克(0.431毫莫耳)(2-甲基環丙基)甲醇及17
毫克(0.431毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至
5毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌60分鐘。然
後將含100毫克(0.288毫莫耳)2-氯-6-(3-氟-4-甲基苯
基)-4-(三氟甲基)菸酸甲酯(實例2A)之2毫升四氫呋喃加
15 入。將混合物於迴流溫度攪拌3小時然後於室溫攪拌過
夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。
將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製
備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10:90 → 90:
10)。如此得到20毫克(理論值之18%)標的化合物。

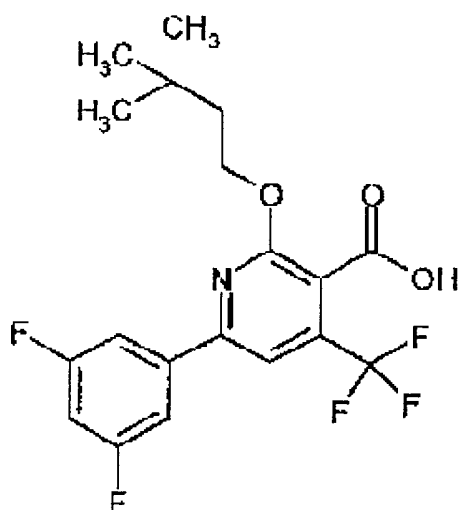
20 LC-MS (方法 1): R_t = 3.25 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 384

$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 0.31-0.36 (m, 1H), 0.53-0.57 (m, 1H), 0.79-0.85 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 1.09 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.42 (dd, 1H), 4.41 (dd, 1H),
5 7.44 (t, 1H), 7.91(s, 1H), 7.95-7.99 (2H), 13.86 (sbr, 1H)。

實例 31

6-(3,5-二氟苯基)-2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將35毫克(0.341毫莫耳)3,3-二甲基丁-1-醇及14毫克(0.341毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至5毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌60分鐘。然後將100毫克(0.288莫耳)實例46A以含於2毫升四氫呋喃之
15 溶液加入。然後將反應混合物於迴流溫度攪拌3小時並於室溫攪拌過夜。操作時，將水加入，將反應混合物用2M氫氧化鈉水溶液予以鹼化並用醋酸乙酯萃取並將含水相

用1N氫氯酸調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到12毫克(理論值之11%)標的化合物。

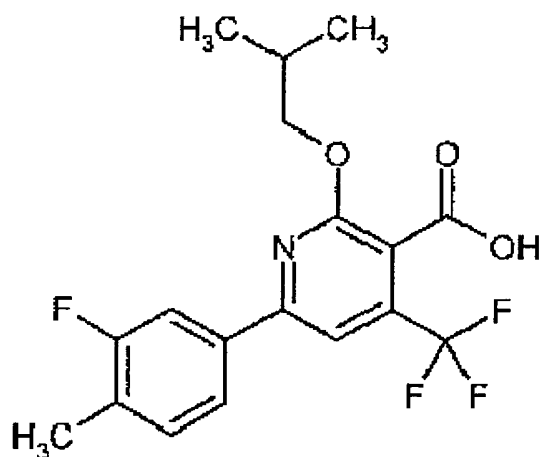
5 LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.42$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 404$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 0.98 (s, 9H), 1.68 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 13.96 (sbr, 1H)。

10

實例 32

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-異丁氧基-4-(三氟甲基)菸酸



將114毫克(2.854毫莫耳)氫氧化鈉添加到呈含於2毫
 15 升乙醇及1毫升水之55毫克(0.14毫莫耳)實例37A之溶液中，並將混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性HPLC予以純化

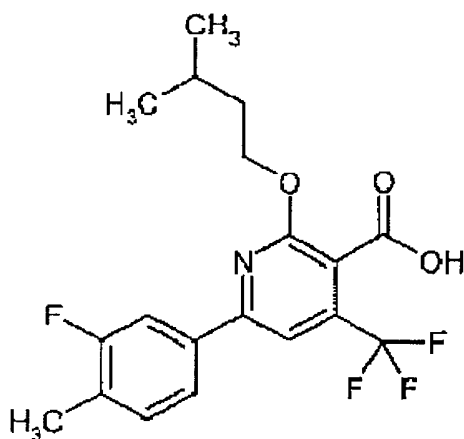
(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 20 毫克(理論值之 38%)標的化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.55$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 372$ $[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.00 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 3H), 13.87 (sbr, 1H)。

實例 33

- 10 6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



- 首先將 38 毫克(0.431 毫莫耳)3-甲基-1-丁醇及 17 毫克(0.431 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油) 加至 3 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 60 分鐘。然後將 100 毫克(0.288 莫耳)實例 2A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。然後將該混合物於迴流溫度攪拌 7 小時且於室溫攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除

後，將該混合物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 16 毫克(理論值之 15%)標的化合物。

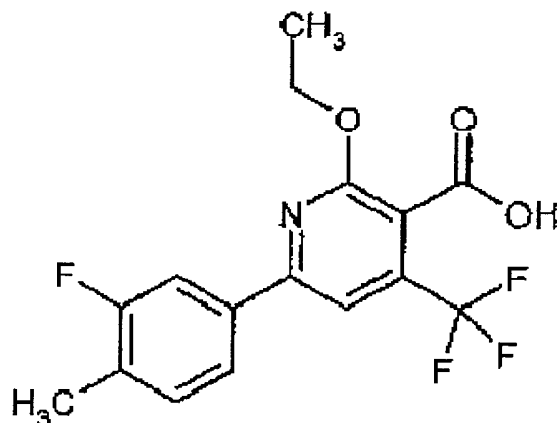
LC-MS (方法 1)： R_t = 3.35 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 386
5 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.94 (d, 6H)，
1.66 (m, 2H)，1.78 (m, 1H)，2.30 (s, 3H)，4.54 (t, 2H)，
7.45 (t, 1H)，7.92 (s, 1H)，7.96-8.00 (m, 2H)，13.86 (sbr, 1H)。

10

實例 34

2-乙氧基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



將 60 毫克(1.511 毫莫耳)氫氧化鈉添加到含 27 毫克
15 (0.076 毫莫耳)實例 38A 之 2 毫升乙醇及 1 毫升水中，並
將該混合物於 90°C 攪拌 4 小時。操作時，將反應混合物
用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸
發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動

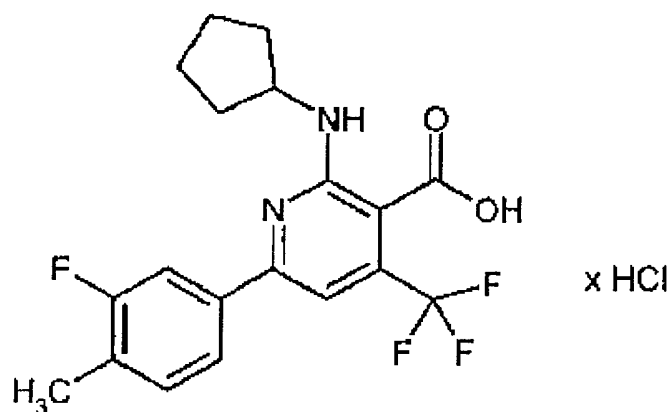
相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 13 毫克 (理論值之 78%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 2.99$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 344$ $[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.37 (t, 3H), 2.30 (s, 1H), 4.55 (q, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.92-7.99 (3H), 13.85 (sbr, 1H)。

實例 35

- 10 2-(環戊基胺基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸氫氯酸鹽



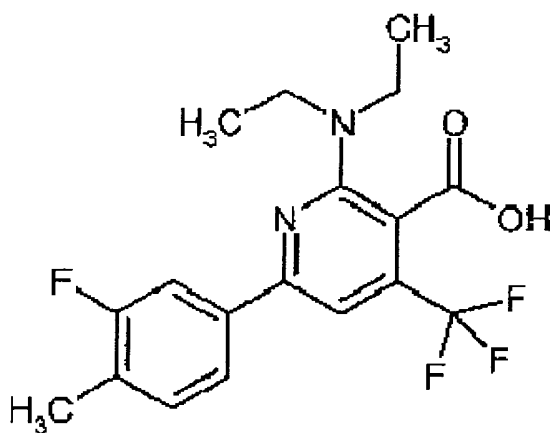
- 將 85 毫克 (2.12 毫莫耳) 氫氧化鈉添加到含 42 毫克 (0.106 毫莫耳) 實例 39A 之 2 毫升乙醇及 1 毫升水中，並將該
 15 混合物於 80°C 攪拌 4 小時。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上
 移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化 (流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 35 毫克 (理論值之 78%) 標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.76$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 383$
 $[M+H-HCl]^+$ 。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.47-1.73 (m, 6H), 2.04-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 6.96
 5 (sbr, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.90-7.93 (m, 2H), 13.95 (sbr, 1H)。

實例 36

2-(二乙基氨基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



10

將 65 毫克 (1.64 毫莫耳) 氫氧化鈉添加到含 31 毫克
 (0.082 毫莫耳) 實例 40A 之 2 毫升乙醇及 1 毫升水中，並將該
 混合物於 80°C 攪拌 3 天。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯
 酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移
 15 除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化 (流動相：乙腈/
 水，梯度 10:90 $\rightarrow$ 90:10)。如此得到 6 毫克 (理論值之 20%)
 標的化合物。

LC-MS (方法 6) : $R_t = 1.42$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 371$

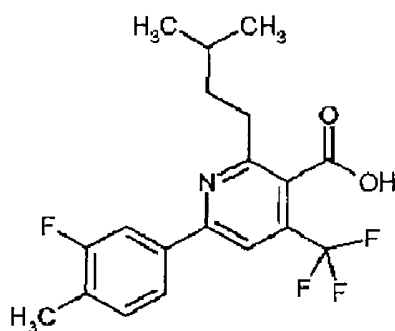
$[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.71 (t, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.53 (q, 4H), 7.42 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 13.85 (sbr, 1H)。

5

實例 37

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-(3-甲基丁基)-4-(三氟甲基)菸酸



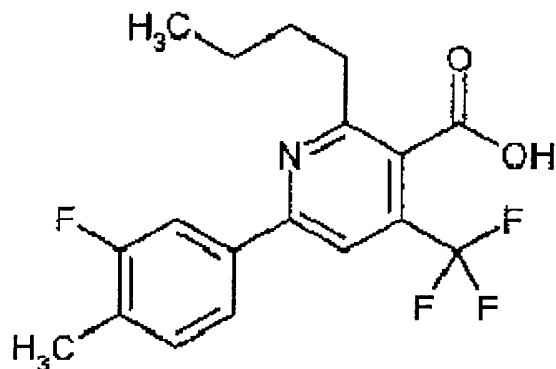
將 62 毫克(1.56 毫莫耳)氫氧化鈉添加到含 30 毫克
 10 (0.078 毫莫耳)實例 41A 之 2 毫升乙醇及 1 毫升水中。然後將該混合物於 80°C 攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 14 毫克
 15 (理論值之 48%)標的化合物。

LC-MS (方法 6) : R_t = 1.59 分鐘 ; MS (ESIpos) : m/z = 370 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.92 (d, 6H), 1.58-1.69 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.89 (dd, 2H), 7.45 (t,
 20 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 14.19 (sbr, 1H)。

實例 38

2-丁基-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



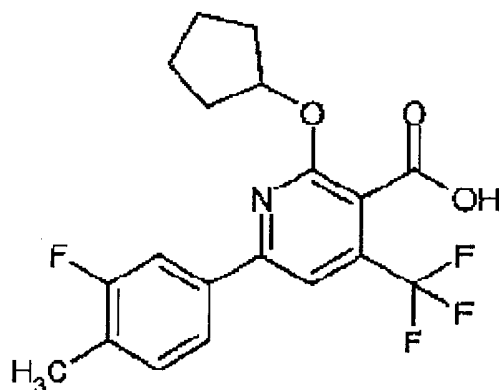
將 0.68 毫升 2M 氫氧化鈉水溶液添加到含 25 毫克
 5 (0.068 毫莫耳)實例 42A 之 1.5 毫升乙醇中。將該混合物
 於迴流溫度攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯
 酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移
 除後，將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/
 水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 8 毫克(理論值之
 10 35%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.36$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 356$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.92 (t, 3H)，
 1.37 (m, 2H)，1.76 (m, 2H)，2.31 (s, 3H)，2.88 (t, 2H)，
 15 7.45 (t, 1H)，7.97 (s, 1H)，7.99 (d, 1H)，8.17 (s, 1H)，14.26
 (sbr, 1H)。

實例 39

2-(環戊基氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



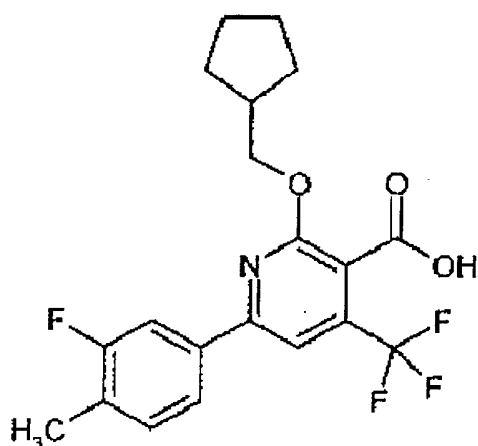
首先將 37 毫克(0.431 毫莫耳)環戊醇及 17 毫克(0.431 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 3 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 60 分鐘。然後將 100 毫克(0.288 毫莫耳)實例 2A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。然後將該混合物於迴流時攪拌 3 小時且於室溫攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 25 毫克(理論值之 23%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.23$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 382$ $[M-H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.60-1.80 (m, 6H)，1.99-2.02 (m, 2H)，2.31 (s, 3H)，5.59-5.63 (m, 1H)，7.45 (t, 1H)，7.96 (s, 1H)，7.98 (d, 1H)，13.79 (sbr, 1H)。

實例 40

2-(環戊基甲氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



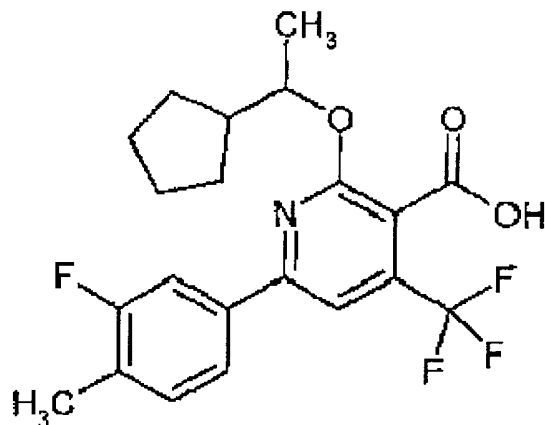
首先將43毫克(0.431毫莫耳)環戊基甲醇及17毫克(0.431毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌60分鐘。然後將
 5 100毫克(0.288莫耳)實例2A以含於2毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌3小時然後於室溫攪拌過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將該混合物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：
 10 90 → 90：10)。如此得到22毫克(理論值之29%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.36$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 398$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.33-1.42 (m, 2H)，1.53-1.63 (m, 4H)，1.71-1.78 (m, 2H)，2.31 (s, 3H)，
 15 2.28-2.36 (m, 1H)，4.38 (d, 2H)，7.45 (t, 1H)，7.92 (s, 1H)，7.95-7.99 (m, 2H)，13.84 (sbr, 1H)。

實例 41

2-(環戊基甲氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



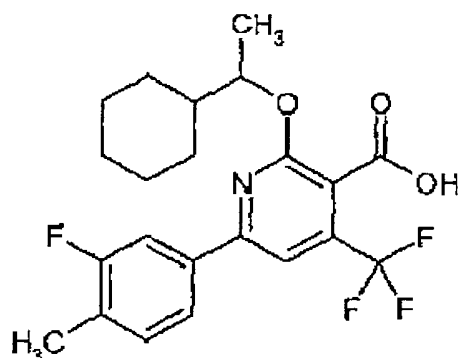
首先將49毫克(0.431毫莫耳)1-環戊基乙醇及17毫克
 5 (0.431毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌60分鐘。然後將
 含100毫克(0.288毫莫耳)實例2A之2毫升四氫呋喃加入。將
 該混合物於迴流時攪拌3小時然後於室溫攪拌過夜。操作
 時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發
 10 性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性
 HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10:90 → 90:10)。
 如此得到16毫克(理論值之14%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.39$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 412$
 $[M+H]^+$ 。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.30-1.73 (m, 11H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 5.22-5.27 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 13.78 (sbr, 1H)。

實例 42

2-(1-環己基乙氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



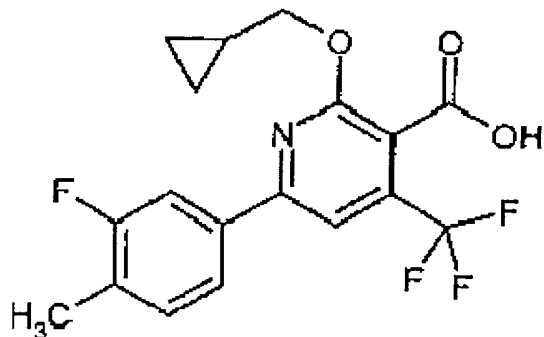
5 首先將55毫克(0.431毫莫耳)1-環己基乙醇及17毫克(0.431毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌60分鐘。然後將100毫克(0.288毫莫耳)實例2A以含於2毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌3小時然後於室溫攪拌
10 過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到13毫克(理論值之11%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.47$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 426$
15 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.01-1.23 (m, 5H)；1.32 (d, 3H)，1.53-1.79 (m, 5H)，1.85 (dm, 1H)，2.31 (s, 3H)，5.17-5.23 (m, 1H)，7.45 (t, 1H)，7.88 (s, 1H)，7.92 (s, 1H)，7.95 (d, 1H)，13.81 (sbr, 1H)。

實例 43

2-(環丙基甲氧基)-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



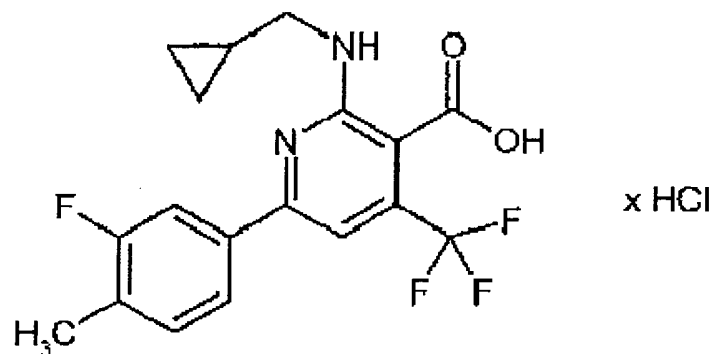
將77毫克(1.930毫莫耳)氫氧化鈉添加到含有37毫克
 5 (0.097毫莫耳)實例43A於1毫升乙醇及0.5毫升水中。然後
 將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作時，將反應混合
 物用1N氫氯酸予以調整至pH 1。將揮發性成分於一旋轉
 蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性HPLC予以純化(流
 動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到8毫克
 10 (理論值之22%)標的化合物。

LC-MS (方法 5)： R_t = 4.07 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 370
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.37-0.41 (m,
 2H)，0.54-0.59 (m, 2H)，1.25-1.34 (m, 1H)，2.31 (s, 3H)，
 15 4.35 (d, 2H)，7.45 (t, 1H)，7.92 (s, 1H)，7.95-7.99 (m, 2H)，
 13.88 (sbr, 1H)。

實例 44

2-[(環丙基甲基)胺基]-6-(3-氟-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)
 20 菸酸氫氯酸鹽



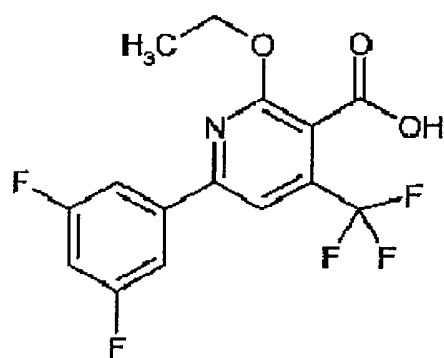
將1.33毫升2M氫氧化鈉溶液添加到含84毫克(0.201毫
莫耳)實例44A之2.6毫升乙醇中。將該混合物於80°C攪拌
過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH
5 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉
由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10:90 →
90:10)。如此得到14毫克(理論值之17%)標的化合物。

LC-MS (方法 6): $R_t = 1.53$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 369[M+H]^+$ 。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26-0.30 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H), 1.16-1.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (2, 1H), 13.92 (sbr, 1H)。

15 實例 45

6-(3,5-二氟苯基)-2-乙氧基-4-(三氟甲基)菸酸



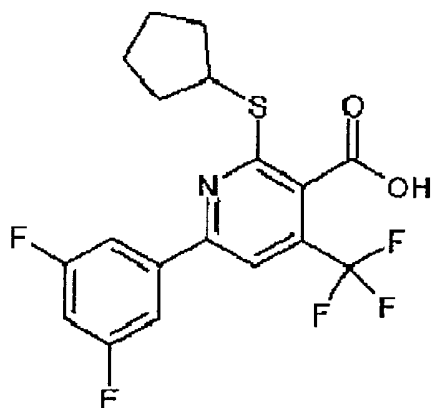
首先將 20 毫克(0.427 毫莫耳)乙醇及 34 毫克(0.853 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 3 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後將 100 毫克(0.284 毫莫耳)實例 46A 於 2 毫升四氫呋喃加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸調整至 pH 1 並將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 22 毫克(理論值之 22%)標的化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.24$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 348[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.38 (t, 3H), 4.56 (q, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 13.98 (sbr, 1H)。

實例 46

2-(環戊基硫代)-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸



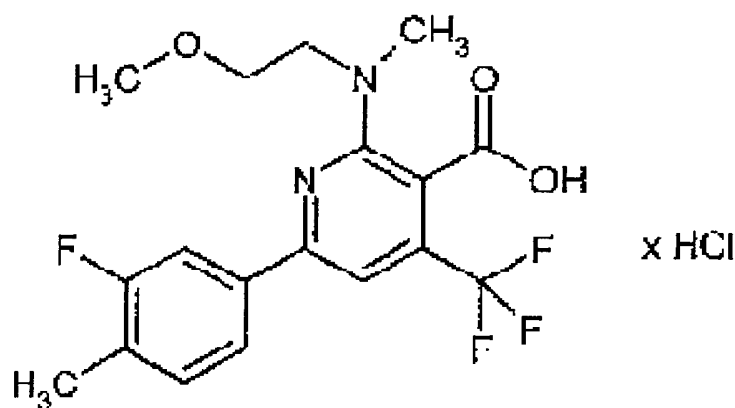
首先將 44 毫克(0.424 毫莫耳)環戊基硫醇及 17 毫克
(0.427 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫
升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 60 分鐘。然後
5 將 100 毫克(0.284 莫耳)實例 46A 以含於 2 毫升四氫呋喃
之溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，
將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除，將粗產物於醋酸
乙酯/水中提取並將該混合物用 1N 氫氯酸予以酸化至 pH
1 並用醋酸乙酯萃取。將合併之有機相連續用飽和氯化鈉
10 水溶液清洗，於硫酸鎂上乾燥並於減壓下濃縮。將粗產
物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度
10：90 → 90：10)。如此得到 33 毫克(理論值之 29%)標
的化合物。

LC-MS (方法 2)： R_t = 2.58 分鐘；MS (ESIpos)： m/z =
15 404 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.55-1.72 (m,
6H), 2.17-2.22 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 7.32 (t, 1H),
7.84 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H)。

實例 47

6-(3-氟-4-甲基苯基)-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-4-(三氟甲基)菸酸氫氯酸鹽



- 5 將 0.75 毫升(1.499 毫莫耳)2M 氫氧化鈉水溶液添加到含有 30 毫克(0.075 毫莫耳)實例 45A 於 1.5 毫升乙醇之溶液中。將反應混合物於 80°C 攪拌 30 小時。檢驗反應物，顯示轉化反應不完全。因此，再加入 0.75 毫升(1.499 毫莫耳)2M 碳酸鉀水溶液。將該混合物於 90°C 攪拌過夜。
- 10 操作時，將乙醇於減壓下蒸餾出來並將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將所形成之結晶藉由過濾法移除，用水清洗並於高度真空中乾燥。如此得到 21 毫克(理論值之 66%)標的化合物。

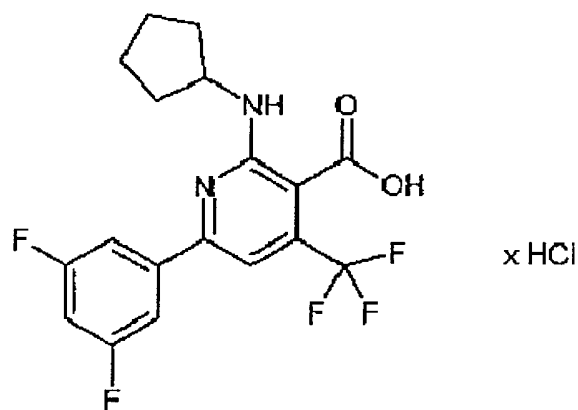
LC-MS (方法 7)：R_t= 2.55 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 387

- 15 [M+H]⁺-HCl。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm] = 2.30 (s, 3H)，3.12 (s, 3H)，3.26 (s, 3H)，3.61 (t, 2H)，3.78 (t, 3H)，7.42 (t, 1H)，7.53 (s, 1H)，7.87 (s, 1H)，7.90 (s, 1H)，13.86 (sbr, 1H)。

實例 48

2-(環戊基胺基)-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸氫氯酸鹽

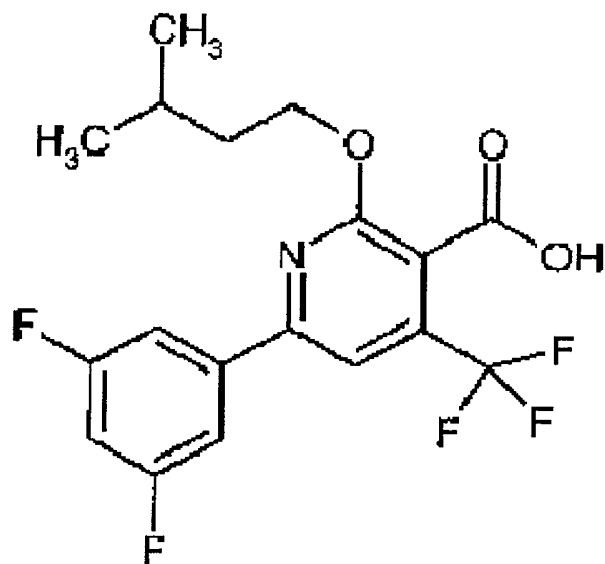


- 5 將 2.65 毫升(5.30 毫莫耳)2M 氫氧化鈉水溶液添加到含有 53 毫克(0.132 毫莫耳)實例 47A 於 2.6 毫升乙醇之溶液中。將反應混合物於 90°C 攪拌 4 小時並於室溫攪拌 72 小時。檢驗反應物，顯示轉化反應不完全。因此，再加入 1.3 毫升(2.60 毫莫耳)2M 氫氧化鈉水溶液。將該混合物於 90°C 攪拌 2 小時。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除後，將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 90：10)。如此得到 31 毫克(理論值之 55%)標的化合物。
- 15 LC-MS (方法 6)：R_t= 1.57 分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 387 [M+H]⁺-HCl。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ [ppm] = 1.48-1.72 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.91 (sbr, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 14.06 (sbr, 1H)。

實例 49

6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



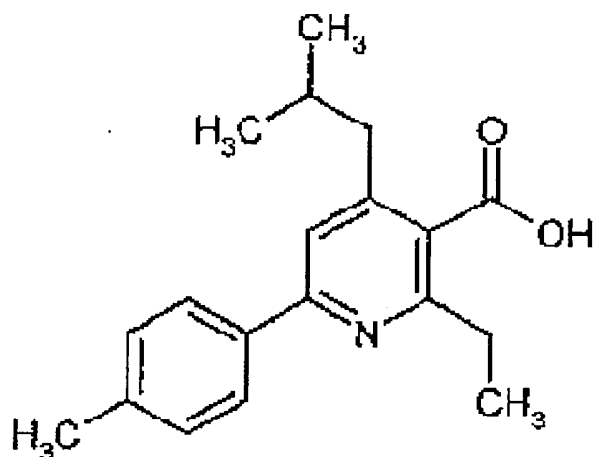
首先將 37 毫克(0.427 毫莫耳)3-甲基丁醇及 37 毫克
 5 (0.427 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 3 毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後
 將 100 毫克(0.284 莫耳)實例 47A 以含於 2 毫升四氫呋喃
 之溶液加入。將該混合物於迴流溫度攪拌過夜。操作時，
 將反應混合物用 1N 氫氯酸調整至 pH 1 並將該產物藉由
 10 製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 →
 90：10)。如此得到 4 毫克(理論值之 4%)標的化合物。

LC-MS (方法 2)： $R_t = 2.60$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 390$
 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.94 (d, 6H)，
 15 1.65 (dd, 2H)，1.75-1.82 (m, 1H)，4.55 (t, 1H)，7.41 (t,
 1H)，7.95-7.98 (m, 2H)，8.05 (s, 1H)，13.96 (sbr, 1H)。

實例 50

2-乙基-4-異丁基-6-(4-甲基苯基)菸酸



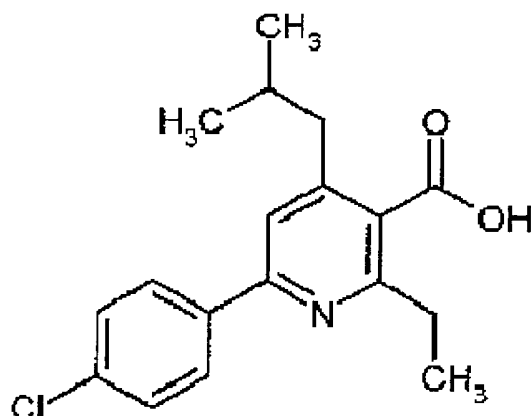
- 5 將 83 毫克(0.267 毫莫耳)實例 31A 於 4.0 毫升乙醇中
提取，並將 2.00 毫升(4.00 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加
入。然後將該混合物於 170°C(壓力控制於 18 巴)單一型式
微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 45 分鐘。將混合物
濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將
10 混合物用醋酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取，將合併之有機相用
硫酸鎂乾燥並將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物
藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲
酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 45
毫克(理論值之 57%)標的化合物。
- 15 LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.95$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 298[M+H]^+$ 。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.88 (d, 6H),
1.27 (t, 3H), 1.97 (sept, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.80 (q, 2H),

7.30 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.01 (d, 2H), 13.45 (sbr, 1H)。

實例 51

6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-異丁基-菸酸

5



將 146 毫克(0.440 毫莫耳)實例 32A 於 4.8 毫升乙醇中
提取，並將 2.40 毫升(4.80 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液加
入。然後將該混合物於 170°C(壓力控制於 18 巴)單一型式
10 微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 45 分鐘。將混合物
濃縮，於 10 毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將
該混合物用醋酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。然後將合併之有
機相用硫酸鎂乾燥並將該溶劑於一旋轉蒸發器上移除。
將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含
15 0.1%甲酸，梯度 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而
得到 62 毫克(理論值之 44%)標的化合物。

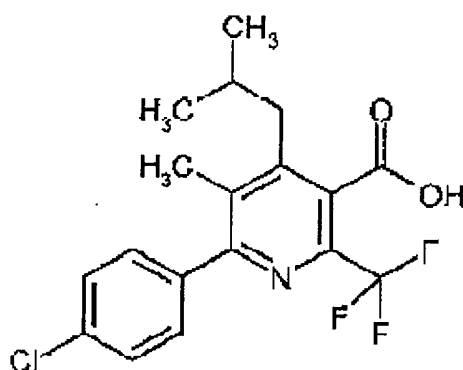
LC-MS (方法 1)： R_t = 2.52 分鐘；MS (ESIpos)： m/z =
318 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.88 (d, 6H)，

1.28 (t, 3H), 1.98 (sept, 1H), 2.56 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 13.53 (sbr, 1H)。

實例 52

5 6-(4-氯苯基)-4-異丁基-5-甲基-2-(三氟甲基)菸酸



將 52 毫克(0.124 毫莫耳)實例 36A 於 1.8 毫升乙醇中
提取，並將 0.31 毫升(0.618 毫莫耳)2M 氫氧化鉀水溶液
加入。然後將該混合物於 160-180°C 單一型式微波(Emrys
10 Optimizer)中進行反應達 90 分鐘。將混合物濃縮，於 10
毫升水中提取並用 1N 氫氯酸予以酸化。將混合物用醋酸
乙酯(3x10 毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鎂乾燥
並將該溶劑於一旋轉蒸發器上移除。將粗產物藉由製備
性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水含 0.1%甲酸，梯度
15 20：80 → 95：5)。於高度真空中乾燥而得到 6 毫克(理論
值之 13%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： R_t = 2.98 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 372 $[M+H]^+$ 。

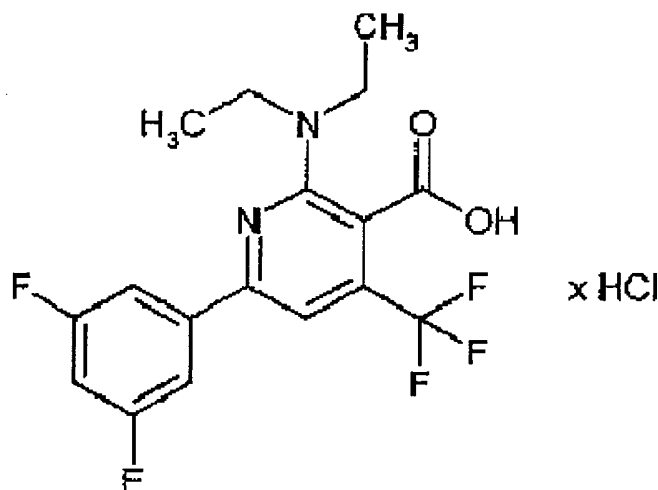
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ [ppm] = 0.97 (d, 6H), 2.05

(sept, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.76 (d, 2H), 7.45 (s, 4H)。

實例 53

2-(二乙基氨基)-6-(3,5-二氟苯基)-4-(三氟甲基)菸酸氫氯

5 酸鹽



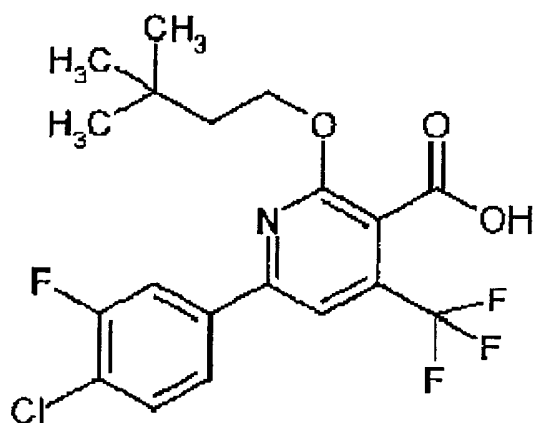
將 20 毫克(0.052 毫莫耳)實例 50A 於 1 毫升乙醇中提取，並將 0.51 毫升(1.030 毫莫耳)2M 氫氧化鈉水溶液加入。將該混合物於 90°C 攪拌過夜。然後將 42 毫克(1.040
10 毫莫耳)氫氧化鈉溶液加入。然後將反應混合物於 90°C 加熱 4 小時。然後將該混合物於 150°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 55 分鐘。將混合物用 1N 氫氯酸予以酸化，濃縮並於醋酸乙酯中萃取。然後將混合物用水及飽和氯化鈉水溶液清洗。用硫酸鎂乾燥後將溶劑於
15 一旋轉蒸發器上移除。將殘質於高度真空中乾燥。如此得到 15 毫克(理論值之 70%)標的化合物。

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.81$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 375$ $[M+H]^+ - HCl$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.19 (t, 6H), 3.53 (q, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 13.98 (sbr, 1H)。

5 實例 54

6-(4-氯-3-氟苯基)-2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 37 毫克(0.357 毫莫耳)3,3-二甲基-1-丁醇及 29 毫克(0.713 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 4 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將 100 毫克(0.238 毫莫耳)實例 49A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 8 毫克(理論值之 7%)標的化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 2.77分鐘; MS (ESIpos): m/z = 420

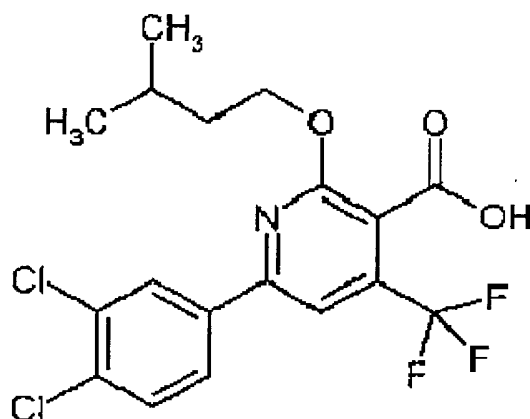
$[M+H]^+-HCl$ 。

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.98 (s, 9H), 1.68 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 7.76 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 13.92 (sbr, 1H)。

5

實例 55

6-(3,4-二氯苯基)-2-(3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 29 毫克(0.221 毫莫耳)3-甲基丁醇及 27 毫克
 10 (0.663 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 4 毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後
 將 100 毫克(0.221 毫莫耳)實例 48A 以含於 2 毫升四氫呋喃
 中之溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，
 將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1，將溶劑於一
 15 旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純
 化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到
 47 毫克(理論值之 51%)標的化合物。

LC-MS (方法 2): R_t = 2.80 分鐘; MS (ESIpos): m/z =

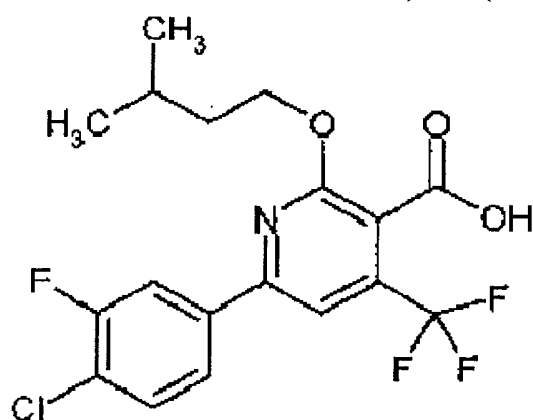
424[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (d, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 4.54 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 13.93 (sbr, 1H)。

5

實例 56

6-(4-氯-3-氟苯基)-2-(3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



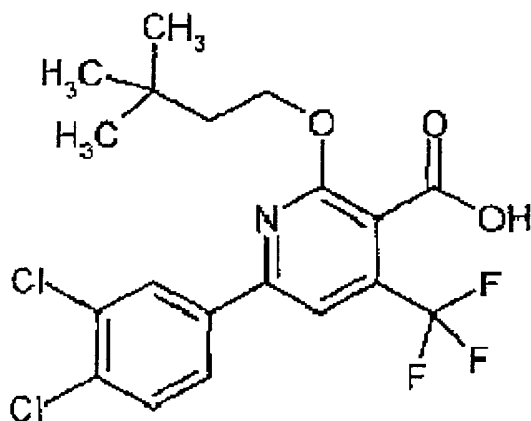
首先將32毫克(0.357毫莫耳)3-甲基丁醇及29毫克
 10 (0.713毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌45分鐘。然後將
 100毫克(0.238毫莫耳)實例49A以含於2毫升四氫呋喃中之
 溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，將
 反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1，將溶劑於一旋
 15 轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性HPLC予以純化
 (流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到8
 毫克(理論值之8%)標的化合物。

LC-MS (方法2)：R_t= 2.70分鐘；MS (ESIpos)：m/z = 406[M+H]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 4.54 (t, 2H), 7.76 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 13.89 (sbr, 1H)。

5 實例 57

6-(3,4-二氯苯基)-2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將34毫克(0.332毫莫耳)3,3-二甲基丁醇及27毫克
 10 (0.663毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌45分鐘。然後將
 100毫克(0.221毫莫耳)實例48A以含於2毫升四氫呋喃中之
 溶液加入。將該混合物於迴流時攪拌過夜。操作時，將
 反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1，將溶劑於一旋
 15 轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性HPLC予以純化
 (流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到20
 毫克(理論值之21%)標的化合物。

LC-MS (方法 2): R_t = 2.93 分鐘; MS (ESIpos): m/z =

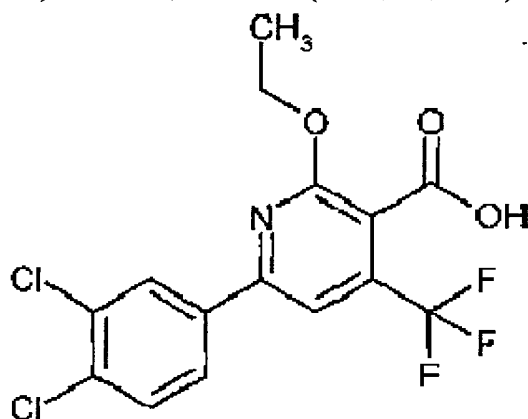
338[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99 (s, 9H), 1.60 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.35 (s, 1H)。

5

實例 58

6-(3,4-二氯苯基)-2-乙氧基-4-(三氟甲基)菸酸



首先將15毫克(0.332毫莫耳)乙醇及26毫克(0.663毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至4毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌45分鐘。然後將100毫克(0.221毫莫耳)實例48A以含於2毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於80°C攪拌過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸予以調整至pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上
10 移除並將該產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到18毫克(理論值之22%)標的化合物。

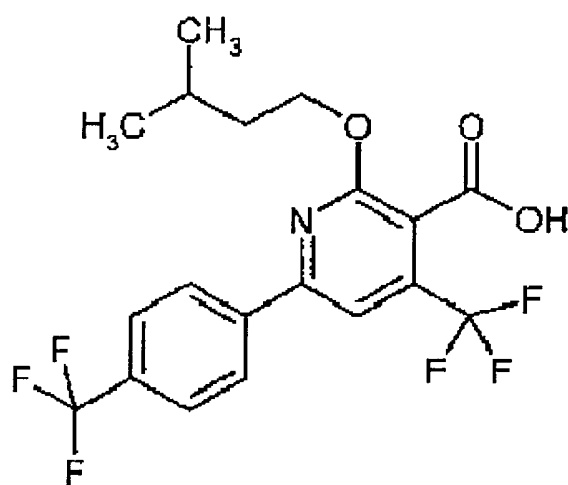
15

LC-MS (方法 1): R_t = 3.12 分鐘; MS (ESIpos): m/z = 380[M+H]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.37 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 13.97 (sbr, 1H)。

5 實例 59

2-(3-甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸



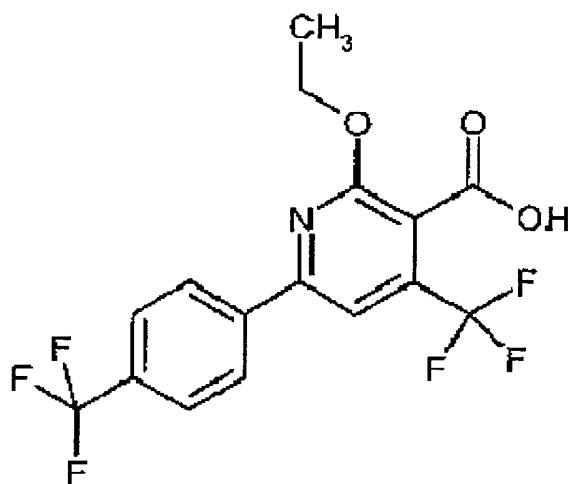
首先將 39 毫克(0.440 毫莫耳)3-甲基-1-丁醇及 36 毫克
 10 (0.880 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫
 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後
 將 150 毫克(0.293 莫耳)實例 51A 以含於 2 毫升四氫呋喃
 中之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜並於室溫進
 行反應過周末。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以
 15 調整至 pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物
 藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：
 90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到 51 毫克(理論值之 41%)標的化
 合物。

LC-MS (方法 1): $R_t = 3.27$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 422[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.94 (d, 1H), 1.66 (dd, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 4.56 (t, 1H), 7.90 (d, 2H),
5 8.02 (s, 1H), 8.41 (d, 2H), 13.95 (sbr, 1H)

實例 60

2-乙氧基-4-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸



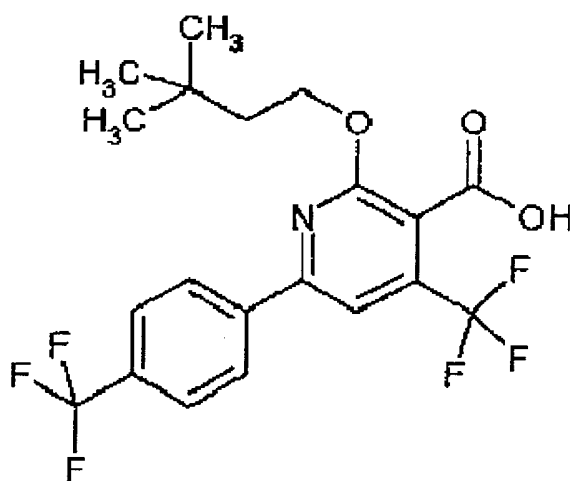
10 首先將 20 毫克(0.440 毫莫耳)乙醇及 36 毫克(0.880 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將 150 毫克(0.293 毫莫耳)實例 51A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜並於室溫進行反應
15 過周末。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相: 乙腈/水, 梯度 10:90 $\rightarrow$ 90:10)。如此得到 32 毫克(理論值之 29%)標的化合物。

LC-MS (方法 7): $R_t = 2.63$ 分鐘; MS (ESIpos): $m/z = 380[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.38 (t, 3H), 4.57 (q, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 13.98 (sbr, 1H)。

實例 61

2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸



10

15

首先將 45 毫克(0.440 毫莫耳)3,3-二甲基-1-丁醇及 35 毫克(0.880 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 5 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將 150 毫克(0.293 莫耳)實例 51A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜並於室溫進行反應過周末。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度

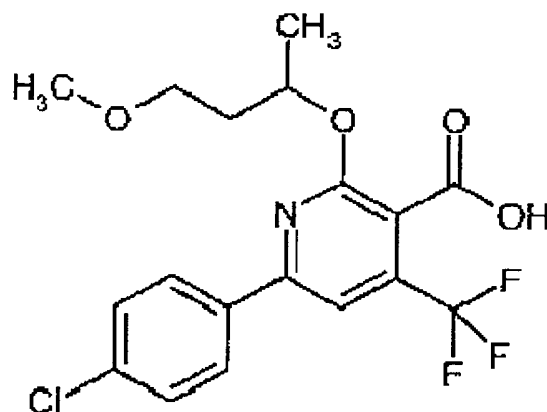
10 : 90 → 90 : 10)。如此得到 34 毫克(理論值之 26%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 3.35$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 436[M+H]^+$ 。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 0.98 (s, 9H), 1.70 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 13.95 (sbr, 1H)。

實例 62

- 10 6-(4-氯苯基)-2-(3-甲氧基-1-甲基丙氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



- 15 將 0.846 毫升(1.728 毫莫耳)2M 氫氧化鈉水溶液加至一含 44 毫克(0.428 毫莫耳)實例 52A 於 2 毫升乙醇之溶液中。將反應混合物於 80°C 攪拌 4 小時。操作時，將該乙醇於減壓時蒸餾出來並將反應混合物用 1N 氫氯酸予以調整至 pH 1 且重複用二氯甲烷萃取。將有機相於硫酸鈉上乾燥。將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除而得到 24 毫

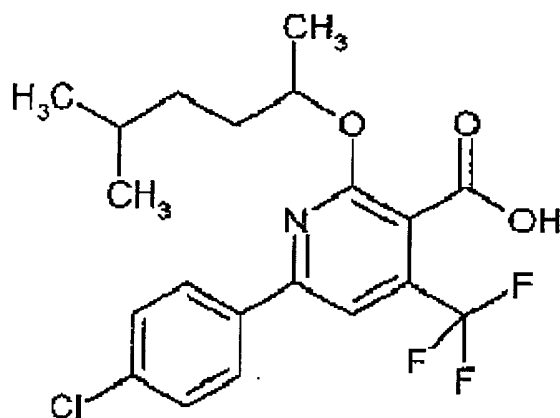
克(理論值之 68%)標的化合物。

LC-MS (方法 1) : $R_t = 2.94$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 404[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.38 (d, 3H),
 5 1.86-1.96 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 5.42-5.48 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 13.82 (sbr, 1H)。

實例 63

10 6-(4-氯苯基)-2-[(1,4-二甲基戊基)氧基]-4-(三氟甲基)菸酸



首先將 50 毫克 (0.428 毫莫耳) 5-甲基-2-己醇及 35 毫克
 (0.857 毫莫耳) 氫化鈉 (60% 強度分散液於礦物油) 加至 3 毫
 15 升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後將
 100 毫克 (0.286 毫莫耳) 實例 24A 以含於 2 毫升四氫呋喃中之
 溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜。將溶劑於一旋轉
 蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化 (流

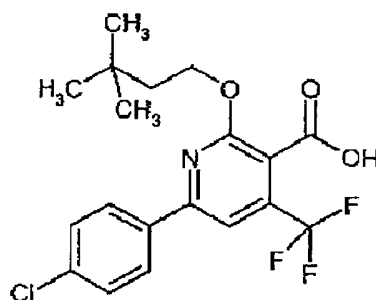
動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到55毫克(理論值之46%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 3.41$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 416[M+H]^+$ 。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ [ppm] = 0.85 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 1.16-1.38 (m, 5H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 3H), 8.09 (d, 1H)。

10 實例 64

6-(4-氯苯基)-2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將43毫克(0.428毫莫耳)3,3-二甲基-1-丁醇及35毫克(0.857毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至3
 15 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌30分鐘。然後將100毫克(0.286毫莫耳)實例24A以含於2毫升四氫呋喃中之溶液加入。將該混合物於80°C攪拌過夜。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性HPLC予以純化
 (流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到30
 20 毫克(理論值之26%)標的化合物。

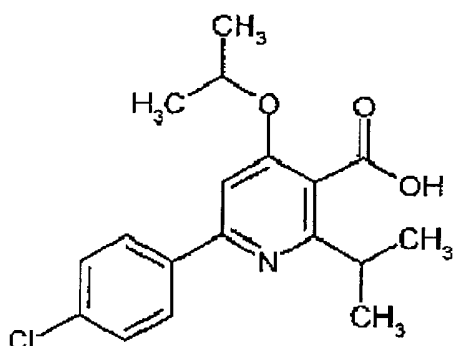
LC-MS (方法 1) : $R_t = 3.38$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 402[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 0.98 (s, 9H), 1.65 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.52-7.55 (m, 3H), 8.11 (d, 1H)。

5

實例 65

6-(4-氯苯基)-4-(1-甲基乙氧基)-2-(1-甲基乙基)菸酸



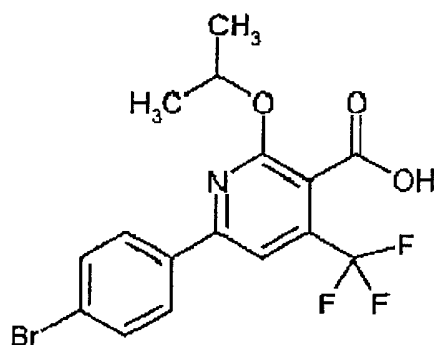
將 67 毫克(0.158 毫莫耳)實例 58A, 11.0 毫克(0.174 毫莫耳)甲酸鉍及 16.8 毫克鉍(10%於碳上)於 4 毫升甲醇中提取, 將 0.1 毫升水加入並將該混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物經由矽藻土過濾並將濾出物於一旋轉蒸發器上濃縮。將殘質藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相: 乙腈/水, 梯度 10:90 $\rightarrow$ 90:10)。濃縮產物餾份後, 將水及醋酸乙酯加入, 將混合物用 1N 氫氯酸調整至 pH 2 並將有機相分離出來。將混合物用水及飽和氯化鈉水溶液清洗, 於硫酸鎂上乾燥並濃縮, 並將殘質於高度真空中乾燥。如此得到 8 毫克(理論值之 15%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.02$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 334[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 3.03 (sept, 1H), 5.00 (sept, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.18 (d, 2H)。

5 實例 66

6-(4-溴苯基)-2-(1-甲基乙氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



首先將21毫克(0.342毫莫耳)2-丙醇及28毫克(0.684毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至2毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌45分鐘。然後將90毫克(0.228毫莫耳)實例59A以含於2毫升四氫呋喃之溶液加入。將該混合物於80°C攪拌過夜。操作時，將反應混合物用1N氫氯酸調整至pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性HPLC予以純化(流動相：乙腈/水，梯度10：90 → 90：10)。如此得到24毫克(理論值之25%)標的化合物。

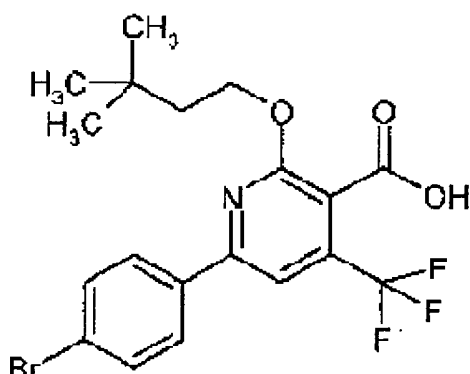
LC-MS (方法 1) : R_t = 3.04 分鐘 ; MS (ESIpos) : m/z = 404 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.36 (d, 6H), 5.43-5.51 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (d,

2H)。

實例 67

6-(4-溴苯基)-2-(3,3-二甲基丁氧基)-4-(三氟甲基)菸酸



5

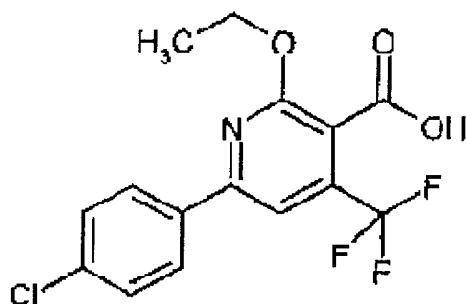
首先將 35 毫克(0.342 毫莫耳)3,3-二甲基丁醇及 28 毫克(0.684 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 2 毫升四氫呋喃中。然後將反應混合物於室溫攪拌 45 分鐘。然後將 90 毫克(0.228 莫耳)實例 59A 以含於 2 毫升四
 10 氫呋喃之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜。操作時，將反應混合物用 1N 氫氯酸調整至 pH 1，將溶劑於一旋轉蒸發器上移除並將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 36 毫克(理論值之 36%)標的化合物。

15 LC-MS (方法 1)： R_t = 3.364 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 446[M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ [ppm] = 0.98 (s, 9H), 1.68 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 13.88 (sbr, 1H)。

實例 68

6-(4-氯苯基)-2-乙氧基-4-(三氟甲基)菸酸



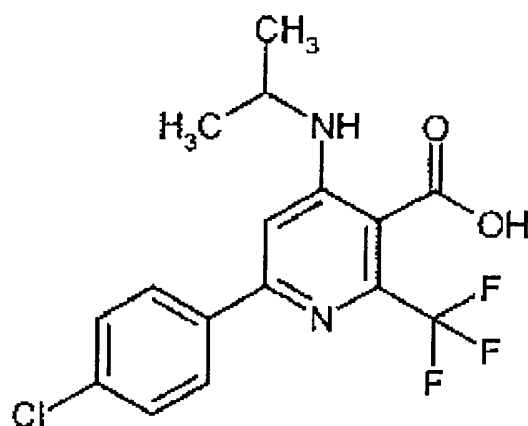
首先將 20 毫克(0.428 毫莫耳)乙醇及 34 毫克(0.817 毫莫耳)氫化鈉(60%強度分散液於礦物油)加至 2 毫升四氫呋喃中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。然後將 100 毫克(0.286 毫莫耳)實例 24A 以含於 2 毫升四氫呋喃之溶液加入。將該混合物於 80°C 攪拌過夜。將反應混合物直接藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10 : 90 → 90 : 10)。如此得到 7 毫克(理論值之 8%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.31$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z = 346[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 1.92 (q, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (sbr, 1H), 8.16 (d, 2H)。

實例 69

6-(4-氯苯基)-4-[(1-甲基乙基)胺基]-2-(三氟甲基)菸酸



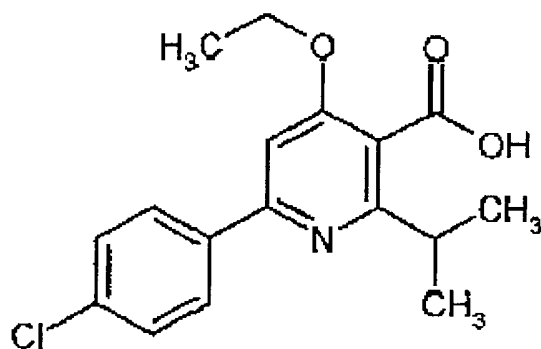
首先將 56 毫克(0.145 毫莫耳)實例 64A 及 725 μ l (1.448 毫莫耳)2N 氫氧化鉀水溶液加至 3 毫升乙醇中並於 160°C 單一型式微波(Emrys Optimizer)中進行反應達 30 分鐘。

- 5 將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。然後將粗產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 $\rightarrow$ 90：10)。如此得到 20 毫克(理論值之 39%)標的化合物。LC-MS (方法 1)： R_t = 3.04 分鐘；MS (ESIpos)： m/z = 359 $[M+H]^+$ 。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22 (d, 6H), 4.09 (mz, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 13.92 (sbr, 1H)。

實例 70

- 15 6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-(1-甲基乙基)菸酸



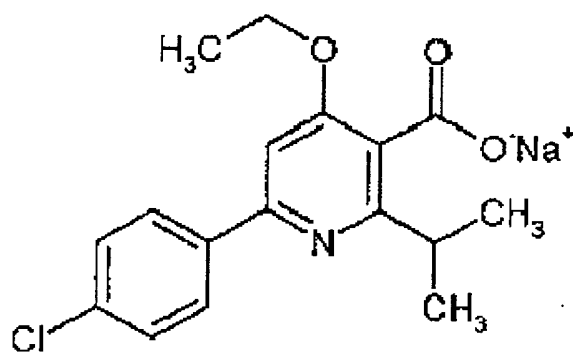
將 1.77 克(5.31 毫莫耳)實例 68A 溶解於 50 毫升二噁
 烷中。然後將 1.49 克(26.5 毫莫耳)粉末狀氫氧化鉀加入，
 然後將該混合物於迴流溫度攪拌 2 小時。將揮發性成分
 5 於一旋轉蒸發器上移除。然後將殘質於水中提取並用 1N
 氫氯酸予以酸化，並將含水相用醋酸乙酯(2x)萃取。將合
 併之有機相用硫酸鎂乾燥，將溶劑於一旋轉蒸發器上移
 除並將該產物由正戊烷中結晶出來。依此方式得到的粗
 產物仍含有雜質。因此，最後將其藉由製備性 HPLC 予
 10 以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此
 得到 1.46 克(理論值之 86%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.21$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 320[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.25 (d, 6H)，
 15 1.38 (t, 3H)，3.05 (sept, 1H)，4.29 (q, 2H)，7.48 (s, 1H)，
 7.57 (d, 2H)，8.19 (d, 2H)，13.23 (sbr, 1H)。

實例 71

6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-(1-甲基乙基)菸酸鈉鹽

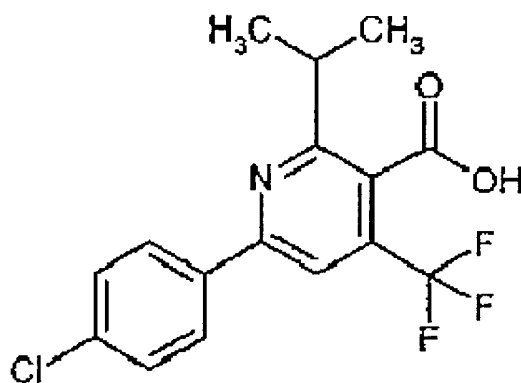


將 885 毫克(2.77 毫莫耳)實例 68A 於 25 毫升乙醇中提取，並將 2.67 毫升(2.77 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加入。於室溫攪拌 2 小時後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。然後將殘質於 20 毫升甲苯/甲醇(1/1)中提取並再次濃縮。將此操作再重複兩次。然後將殘質於高度真空中乾燥過夜。如此得到 924 毫克(理論值之 98%)呈固體之標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 6H), 1.30 (t, 3H), 3.24 (sept, 1H), 4.13 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.11 (d, 2H)。

實例 72

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基乙基)-4-(三氟甲基)菸酸



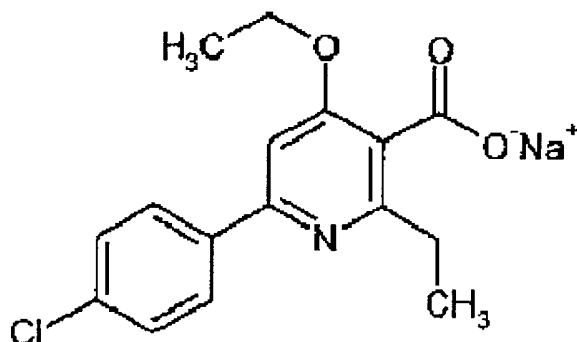
將 34 毫克(0.095 毫莫耳)實例 69A 溶解於 2 毫升二噁
 烷中，將 37 毫克(0.67 毫莫耳)氫氧化鉀加入並將該混合
 物於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋
 轉蒸發器上移除。將混合物於 5 毫升水中提取並用 5 毫
 5 升 1N 氫氯酸予以酸化。用醋酸乙酯(2x)萃取後，將合併
 之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移
 除。然後將產物由正戊烷中結晶出來並藉由過濾法單離
 出來。如此得到 25 毫克(理論值之 77%)標的化合物。

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.46$ 分鐘 ; MS (ESIpos) : $m/z =$
 10 $344[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.32 (d, 6H),
 3.25 (sept, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.28 (d, 2H)。

實例 73

15 6-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-乙基菸酸鈉鹽



將 78 毫克(0.244 毫莫耳)實例 71A 溶解於 5 毫升二噁
 烷中，將 68 毫克(1.22 毫莫耳)氫氧化鉀加入並將該混合
 物於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋
 轉蒸發器上移除。將混合物於 5 毫升水中提取並用 5 毫
 20 轉蒸發器上移除。將混合物於 5 毫升水中提取並用 5 毫

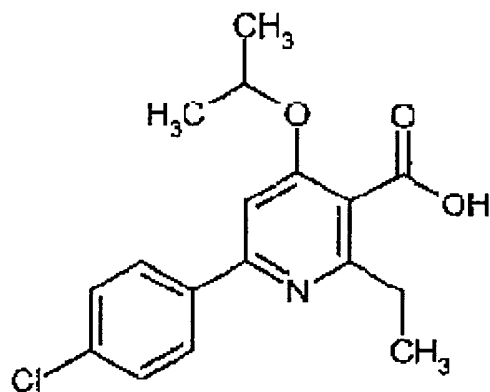
升 1N 氫氯酸予以酸化。用醋酸乙酯(2x)萃取後，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。然後將產物由正戊烷中結晶出來。由於沉澱中仍然含有雜質，將其藉由添加 1N 氫氧化鈉水溶液且最後藉由
5 製備性 HPLC 予以純化而以一鹽溶解(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 5 毫克(理論值之 6%)標的化合物。

LC-MS (方法1)： $R_t = 1.41$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 306$ $[M-Na+2H]^+$ 。

10 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.22 (t, 3H)，1.32 (t, 3H)，2.65-2.68 (2H)，4.22 (q, 2H)，7.37 (s, 1H)，7.53 (d, 2H)，8.14 (d, 2H)。

實例 74

15 6-(4-氯苯基)-2-乙基-4-(1-甲基乙氧基)菸酸



將 80 毫克(0.240 毫莫耳)實例 72A 溶解於 5 毫升二噁烷中，將 67 毫克(1.20 毫莫耳)氫氧化鉀加入並將混合物於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋轉

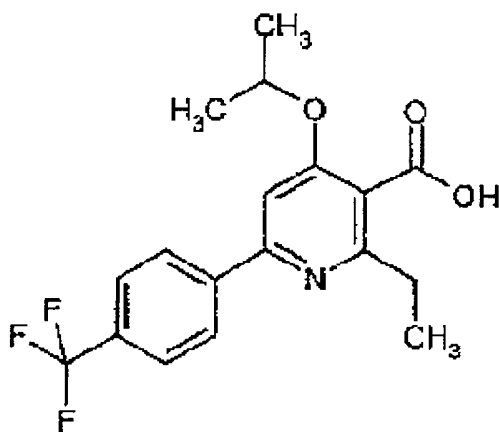
蒸發器上移除。將混合物於 5 毫升水中提取並用 5 毫升 1N 氫氯酸予以酸化。用醋酸乙酯(2x)萃取後，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。然後將該產物由正戊烷中結晶出來。由於該沉澱中仍含有雜質，將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 7 毫克(理論值之 9%)標的化合物。

LC-MS (方法 1)： $R_t = 1.53$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 320$ $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.70 (q, 2H), 5.01 (sept, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 13.16 (sbr, 1H)。

實例 75

15 2-乙基-4-(1-甲基乙氧基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸



將 152 毫克(0.414 毫莫耳)實例 74A 溶解於 5 毫升二噁烷中，將 116 毫克(2.07 毫莫耳)氫氧化鉀加入並將該混合

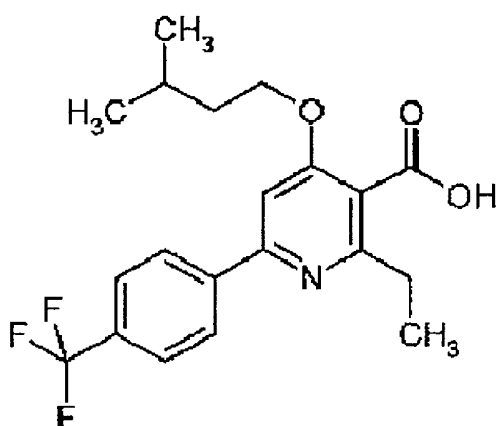
物於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將混合物於 5 毫升水中提取並用 5 毫升 1N 氫氯酸予以酸化。用醋酸乙酯(2x)萃取後，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移
 5 除。然後將產物由正戊烷中結晶出來。由於該沉澱中仍含有雜質，最後將該產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 76 毫克(理論值之 48%)標的化合物。

LC-MS (方法 6)： R_t = 1.05 分鐘；MS (ESIpos)： m/z =
 10 354 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)： δ [ppm] = 1.26 (t, 3H)，
 1.31 (d, 6H)，2.73 (q, 2H)，5.04 (sept, 1H)，7.60 (s, 1H)，
 7.86 (d, 2H)，8.35 (d, 2H)，13.22 (sbr, 1H)。

15 實例 76

2-乙基-4-(3-甲基丁氧基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]菸酸

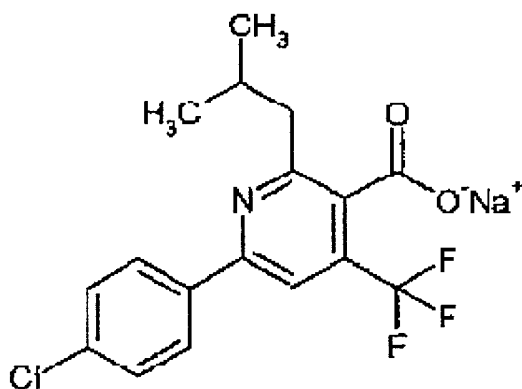


將 60 毫克(0.152 毫莫耳)實例 75A 溶解於 3 毫升二噁

- 烷中，將 43 毫克(0.759 毫升)氫氧化鉀加入並將該混合物於迴流溫度進行反應過夜。然後將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。將混合物於水中提取並用 5 毫升 1N 氫氯酸予以酸化。用醋酸乙酯(2x)萃取兩次後，將合併之有機相用硫酸鎂乾燥。將溶劑於一旋轉蒸發器上移除。然後將產物由正戊烷中結晶出來。由於該沉澱中含有雜質，最後將產物藉由製備性 HPLC 予以純化(流動相：乙腈/水，梯度 10：90 → 90：10)。如此得到 39 毫克(理論值之 65%)標的化合物。
- 10 LC-MS (方法 6)： $R_t = 1.32$ 分鐘；MS (ESIpos)： $m/z = 382[M+H]^+$ 。
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)： δ [ppm] = 0.94 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.79 (sept, 1H), 2.74 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.36 (d, 2H), 13.27 (sbr, 1H)。
- 15

實例 77

6-(4-氯苯基)-2-異丁基-4-(三氟甲基)菸酸鈉鹽



將 1.15 克(3.14 毫莫耳)實例 25 於 15 毫升乙醇中提取，並將 3.14 毫升(3.14 毫莫耳)1M 氫氧化鈉水溶液加入。於室溫攪拌 2 小時後，將揮發性成分於一旋轉蒸發器上移除。然後將該殘質由 20 毫升甲苯/甲醇(1/1)中結晶
5 出來。然後將產物由丙酮中再結晶出來並於高度真空中乾燥過夜。如此得到 940 毫克(理論值之 77%)呈一固體之標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 0.91 (d, 6H),
2.36 (sept, 1H), 2.76 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.83 (s, 1H),
10 8.14 (d, 2H)。

B. 藥理活性之評估

根據本發明之化合物的藥理活性可藉由下列分析來證明：

15

B-1 : 細胞的交互活化作用分析：

a) 測試原則：

使用細胞分析來確認過氧化物酶體增生劑-經活化受體 α (PPAR- α)之活化劑。

20

由於哺乳類細胞中含有不同的內源性核受體，其可將一不含糊的結果說明變複雜，使用一嵌合系統其中人類 PPAR α 受體配子體結合結構區係融合至酵母菌轉譯因子 GAL4之DNA結合結構區。該產生的GAL4-PPAR α 嵌合體係共轉染並穩定的表現於具有受體構築之CHO細胞。

b) 選殖：

該 GAL4-PPAR α 表現構築中含有 PPAR α 之配子體結合結構區(胺基酸 167-468)其係經 PCR-放大並選殖至傳介體 pcDNA3.1。此傳介體業已含有傳介體 pFC2-dbd
5 (Stratagene)之 GAL4 DNA 結合結構區(胺基酸 1-147)。該報導構築，其含有胸腺嘧啶激酶促進子上游之 GAL4 結合位置的五個附本，表現螢火蟲螢光素酶(北美螢火蟲)接著為 GAL4-PPAR α 之活化及結合。

10 c) 測試之實施：

於測試之前一天，將平穩的表現上述 GAL4-PPAR α 嵌合體之 CHO(中國倉鼠卵巢)細胞及螢光素酶報導基因構造披覆於介質(Optimem, GIBCO)，2%經活化之碳-純化之死小牛胎兒血清(Hyclone)，1.35 mM 丙酮酸鈉
15 (GIBCO)，0.2%碳酸氫鈉(GIBCO)含有 1×10^3 細胞於 96-孔洞微滴定盤並保持於細胞培育室(96% 大氣濕度，5% 體積/體積 CO_2 ，37°C)。於測試當天，將欲測試之物質於上述介質中(但不添加小牛血清)洗提並添加至細胞。於 6
20 小時之刺激期之後，用攝影機測量螢光素酶活性。該所測得之有關的光單位，為物質濃度之函數，可得到 S 型之刺激曲線。該 EC_{50} 值係用電腦程式 GraphPad PRISM (Version 3.02)來計算。

代表性實例化合物之 EC_{50} 值係列於下表中：

表

實例號碼	EC ₅₀ [nM]
2	11
7	83
22	100
34	95
42	120
47	180
49	42
51	24
67	182
71	86
77	13

B-2：纖維蛋白原之確認：

為了確定對於血漿纖維蛋白原濃度之功效，將威斯塔
 5 雄鼠或 NMRI 雄鼠用即將檢測之物質藉由用胃管給藥或
 藉由添加到飲食中來處理達 4-9 天期間。於麻醉終了時，
 藉由心臟穿刺取得檸檬酸血液。血漿纖維蛋白原濃度係
 根據克勞施方法[A. 克勞施，血液學報 17，237-46 (1957)]
 藉由使用人類纖維蛋白原作為標準來測量凝血酶時間而
 10 確定。

B-3：發現可提高經人類 ApoA1 基因(hApoA1)及/或較低
的血清甘油三酸酯(TG)轉染之基因轉殖老鼠血清中
載脂蛋白 A1 (ApoA1)及 HDL 膽固醇(HDL-C)濃度
之藥理活性物質的測試：

5 即將進行生體內測試其等之HDL-C提昇活性的物質
係經口給藥至雄性基因轉殖hApoA1老鼠。於起始測試之
一天前，將動物隨意分成相同動物數目之組別，通常n = 7
- 10。於整個實驗期間，該動物自由飲水及進食。將物質
每日經口給藥一次達7天。為此目的，將測試物質溶解於
10 含有1+1+8比例之Solutol HS 15 + 乙醇 + 食鹽水(0.9%)
溶液中或含有2+8比例之Solutol HS 15 + 食鹽水(0.9%)溶
液中。將溶解的物質以每公斤體重10毫升體積之劑量藉
由胃管給藥。以完全相同的方式處理但僅給與溶劑(10毫
升/公斤體重)，而無測試物質之動物當作控制組。

15 於第一次給予物質之前，藉由穿刺各隻老鼠後眼眶靜
脈叢而取得血液樣品，以測定ApoA1，血清膽固醇，HDL-C
及血清甘油三酸酯(TG)(零值)。隨即，使用胃管將測試物
質首度投服至動物體。最後一次投服物質24小時之後(於
開始處理之後第8天)，再次藉由穿刺各隻老鼠後眼眶靜脈
20 叢而取得血液樣品，以測定同樣的參數。將血液樣品離
心並，於獲得血清後，使用Cobas Integra 400 plus儀器
(Cobas Integra，Roche Diagnostics GmbH，漫漢市，德國)
以各別的套組(TRIGL，CHOL2，HDL-C及APOAT)來確
定TG，膽固醇，HDL-C及人類ApoA1。HDL-C 係藉由凝

膠過濾法及柱後衍生以MEGA膽固醇試劑(Merck KGaA)用類似於Garber等之方法[脂肪研究期刊，41 1020-1026 (2000)]來確定。

5 測試物質於HDL-C，hApoA1及TG濃度之功效係藉由將對於第一個血液樣本(零值)所測得之數值由對於第二個血液樣本(處理後)所測得之數值扣除來確認。確定一組中之所有HDL-C，hApoA1及TG值之差異的平均值並與控制組差異的平均值相較。當變化業經均一化檢驗之後，用學生的t-測試來進行統計評估。

10 與控制組相較，於統計顯著方式($p < 0.05$)可提昇經處理動物之 HDL-C 至少 20%或其於統計顯著方式($p < 0.05$)可降低 TG 至少 25%之物質被認為藥理上有效的。

B-4：DOCA/鹽模式：

15 於老鼠，給予脫氧皮質酮醋酸鹽(DOCA)以及高鹽飲食及單側移除腎臟誘發高血壓，其特點為相對低的腎素濃度。此等內分泌性高血壓(DOCA為醛固醇之直接先質)，亦即，依據所選擇的DOCA濃度，心肌肥大以及進一步的終末器官，例如腎臟肥大，特點尤其在於蛋白尿
20 及腎小動脈血管球硬化。於此老鼠模式中，其因此可能可以檢驗測試物質之任何抗肥大及終末器官保護作用。

將約8周大(體重在250及300克之間)Sprague Dawley (SD)雄鼠的左腎移除。為此目的，將老鼠用1.5-2% 強度含有異氟烷之66% N₂O及33% O₂混合物來麻醉並經由側

面切口來移除腎臟。假手術動物，其未移除腎臟，作為後來的控制組動物。

腎臟移除的SD老鼠於其飲用水中接受1%氯化鈉，且，每周一次，將含有脫氧皮質酮醋酸鹽之皮下注射劑(溶解於芝麻油；來自西革馬公司)注射於肩胛之間(高劑量：皮下100毫克/公斤/周；一般劑量：皮下30毫克/公斤/周)。

即將於生體內檢測其等之保護作用的物質係經由胃管或經由飲食(來自Ssniff)或飲用水來給藥。於起始測試之一天前，將動物隨意分成相同動物數目之組別，通常 $n = 10$ 。於整個實驗期間，該動物自由飲水及進食。將物質經由胃管每天給藥，進食或飲水一次達4至6周。對照組包括以相同方式處理之動物，但其等僅接受溶劑或飲食或飲水而無測試物質。

測試物質之活性係藉由測量血動力參數來確認[血壓，脈搏，心臟收縮力(dp/dt)，弛豫時間(tau)，最大左心室壓力，左心室舒張末壓力(LVEDP)]，測量心臟，腎臟及肺臟的重量，測量蛋白質排放以及測量生物標記之基因表現(例如ANP，心房促進鈉尿的肽，及BNP，大腦促進鈉尿的肽)其係藉由RT/TaqMan-PCR接著為由心臟組織之RNA單離作用。

於檢測均一性之變化之後，使用學生之 t-測試來進行統計評估。

B-5：代謝物穩定度之確認

為了確定測試化合物之代謝穩定度，將後者於試管內用肝微粒體培育或，較宜用各種類動物之原始新鮮肝細胞(例如來自老鼠及狗者)以及來自人類源頭者以獲得並儘量比較肝相 I 及相II 代謝之代謝物譜。

- 5 該測試化合物係於10-20 μM 濃度培育。為此目的，製備濃度為1-2 mM之含有物質之乙腈儲備溶液且然後以1：100之稀釋滴定至培育混合物中。將肝微粒體於37°C時在含有或不含有產生NADPH之系統之含有1 mM NADP^+ ，10 mM葡萄糖6-磷酸鹽及1單位葡萄糖6-磷酸鹽
- 10 脫氫酶之50 mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中培育。將原始肝細胞於37°C時在威廉E介質懸浮液中培育。於0 - 4小時之培育時間後，將培育混合物用乙腈驟冷(最終濃度為約30%)並將蛋白質於約15000 x g時離心出來。將依此方式驟冷之樣品直接進行分析或於-20°C儲存直到進行分析。
- 15 用高效液體色層分離法及紫外線和質譜檢定法(HPLC-UV-MS/MS)進行分析。為此目的，將該培育樣品之上層清液用適當的C18逆相管柱及可變的流動相之乙腈及10 mM甲酸銨水溶液之混合物進行色層分離。該UV色層譜以及質譜MS/MS數據可用來確定該代謝物並闡明
- 20 其等之結構。

C. 製藥組成物之實例

根據本發明之化合物可用下列方法轉化為製藥製劑：

錠劑：

組成物：

100 毫克根據本發明之化合物，50 毫克乳糖(單水合物)，50 毫克玉米澱粉(土生)，10 毫克聚乙炔吡咯啉酮(PVP 25) (來自 BASF，盧特微克斯哈芬市，德國)及 2 毫克硬脂酸鎂。

錠劑重量 212 毫克。直徑 8 毫米，圓弧半徑 12 毫米。

生產：

將含有根據本發明化合物，乳糖及澱粉之混合物與 5% 強度(m/m)PVP 於水之溶液一起顆粒化。將該顆粒乾燥然後與硬脂酸鎂一起混合達 5 分鐘。將此混合物用習用之錠劑壓印機來壓製(參見如上錠劑之尺寸)。使用 15kN 之壓製力量作為壓製之準則。

可口服給藥之懸浮液：組成物：

100 毫克根據本發明化合物，1000 毫克乙醇(96%)，400 毫克羅德膠(Rhodigel)[®](來自 FMC 之黃蓍膠，賓洲，USA)及 99 克水。

10 毫升相關於 100 毫克根據本發明化合物之單一劑量的口服懸浮液。

生產：

將羅德膠懸浮於乙醇中，並將根據本發明之化合物添加到該懸浮液中。於攪拌時將水加入。將該混合物攪拌約 6 小時直到羅德膠完全膨脹。

可經口給藥之溶液：

組成物：

500毫克根據本發明之化合物，2.5克聚山梨酸酯及97克聚乙二醇400。20克相關於100毫克根據本發明化合物之單一劑量的口服溶液。

生產：

將根據本發明之化合物於攪拌時懸浮於含有聚乙二醇及聚山梨酸酯之混合物中。繼續攪拌直到根據本發明之化合物完全溶解。

10

經由靜脈之溶液：

將根據本發明之化合物以下列飽和溶解度之濃度溶解於生理上可接受的溶劑中(例如等滲食鹽水，葡萄糖溶液5%及/或PEG 400溶液30%)。將溶液予以殺菌過濾並填充至無菌及不含致熱源之注射容器中。

15

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97133999

※申請日：97.9.5

※IPC 分類：

A61K 31/435 (2006.01,
A61K 31/465 (2006.01,
A61P 3/06 (2006.01,
A61P 9/10 (2006.01,
A61P 9/04 (2006.01,
~~A61P 9/04~~

一、發明名稱：

經取代之 6-苯基菸酸及其用途

SUBSTITUTED 6-PHENYLNICOTINIC ACIDS AND THEIR
USE

二、中文發明摘要：

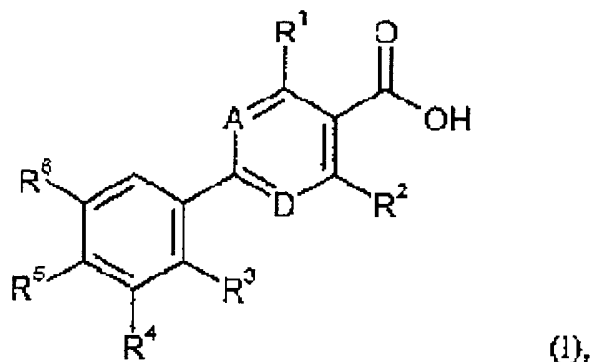
本發明係關於新穎經取代之 6-苯基菸酸衍生物，關於其等之製備方法，關於其等於治療及/或預防疾病之用途，宜用來治療及/或預防心血管疾病，特別為血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭。

三、英文發明摘要：

The present application relates to novel substituted 6-phenylnicotinic acid derivatives, to processes for their preparation, to their use for the treatment and/or prophylaxis of diseases, preferably for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disorders, in particular dyslipidaemias, arteriosclerosis and heart failure.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



其中

5 環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一者代表 CR^7 ，

其中

R^7 代表氫、甲基或乙基，

R^1 代表 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基、 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{C}}$ 或 $-\text{SR}^{\text{D}}$ ，

10 其中 $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ -烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基、三氟甲氧基及 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基，

其中 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側
15 氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、
20 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -

烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中

R^A 代表氫或(C₁-C₃)-烷基，

5 R^B 代表(C₁-C₁₀)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₁-C₁₀)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：羥基、(C₁-C₄)-烷氧基及(C₃-C₇)-環烷基，

10 其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

15 其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

但如果 R^A 代表氫，則 R^B 不代表甲基，

R^C 及 R^D 代表(C₂-C₁₀)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

20 其中(C₂-C₁₀)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：羥基、(C₁-C₄)-烷氧基及(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥

基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選
 5 自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側
 氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、
 (C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

或

R¹ 代表甲基、乙基、甲氧基或甲硫基，

10 其中甲基、乙基、甲氧基及甲硫基係被取代基(C₃-C₇)-
 環烷基所取代，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選
 自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側
 氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、
 15 (C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂單位可被氧所代替，

R² 代表(C₁-C₃)-烷基或環丙基，

其中(C₁-C₃)-烷基可被 1 至 3 個氟取代基所取代，

20 R³ 代表氫或氟，

R⁴ 代表氫、氟、氯或甲基，

R⁵ 代表氫、鹵素、硝基、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、
 三氟甲氧基或甲氧基，

R⁶ 代表氫、氟、氯或甲基，

其中至少基團 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中之一者不為氫，
及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(I)化合物，其中
環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一個代表 CR^7 ，

5 其中

R^7 代表氫或甲基，

R^1 代表 (C_3-C_8) -烷基、環丙基、 $-NR^A R^B$ 或 $-OR^C$ ，

其中 (C_3-C_8) -烷基可被一個或二個選自包括下列基團
之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、甲氧基、乙
10 氧基及三氟甲氧基，

且

其中環丙基可被選自包括下列基團之取代基所取
代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

其中

15 R^A 代表氫或 (C_1-C_3) -烷基，

R^B 代表 (C_1-C_8) -烷基、環丙基、環戊基或環己基，

其中 (C_1-C_8) -烷基可被選自包括下列基團之取代
基所取代：甲氧基、乙氧基、環丙基、環戊基及
環己基，

20 其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下
列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三
氟甲基及甲氧基，

且

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列

基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

但如果 R^A 代表氫則 R^B 不代表甲基，

R^C 代表(C₂-C₈)-烷基、環丙基、環戊基或環己基，

5 其中(C₂-C₈)-烷基可被選自包括下列基團之取代基所取代：甲氧基、乙氧基、環丙基、環戊基及環己基，

10 其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

且

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

15 或

R^1 代表甲基、乙基或甲氧基，

其中甲基、乙基及甲氧基各自被環丙基、環戊基或環己基所取代，

20 其中環丙基，環戊基及環己基可被選自包括下列基團之取代基所取代：氟、甲基、乙基、三氟甲基及甲氧基，

且

其中於所有提及之環戊基及環己基中，CH₂ 單位可被氧所代替，

R^2 代表乙基、異丙基或三氟甲基，

R^3 代表氫，

R^4 代表氫或氟，

R^5 代表氫、氟、氯、三氟甲基或甲基，

5 R^6 代表氫或氟，

其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，

及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所請求之式(I)化合物，

其中

10 環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一個代表 CH，

R^1 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基、
-NR^AR^B 或 -OR^C，其中

R^A 代表氫、甲基或乙基，

R^B 代表乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、

15 1-甲基丙基或環丙基，

其中環丙基可被選自包括下列基團之取代基所取代：
氟、甲基及三氟甲基，

R^C 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙
基、環丙基、環戊基或環己基，

20 其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列
基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

或

R^1 代表甲氧基或乙氧基，

其中甲氧基及乙氧基各自被環丙基、環戊基或環己基

所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列
基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

R^2 代表乙基或三氟甲基，

5 R^3 代表氫，

R^4 代表氫或氟，

R^5 代表氫、氯或甲基，

R^6 代表氫或氟，

其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，

10 及其鹽類，溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中所請求之式(I)化合物，
其中

環員 A 及 D 中之一者代表 N 且另一個代表 CH，

R^1 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙基
15 或-OR^C，

其中

R^C 代表正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基丙
基、環丙基、環戊基或環己基，

20 其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列
基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

或

R^1 代表甲氧基或乙氧基，

其中甲氧基及乙氧基各自被環丙基、環戊基或環己基
所取代，

其中環丙基、環戊基及環己基可被選自包括下列
基團之取代基所取代：氟、甲基及三氟甲基，

R^2 代表乙基或三氟甲基，

R^3 代表氫，

5 R^4 代表氫或氟，

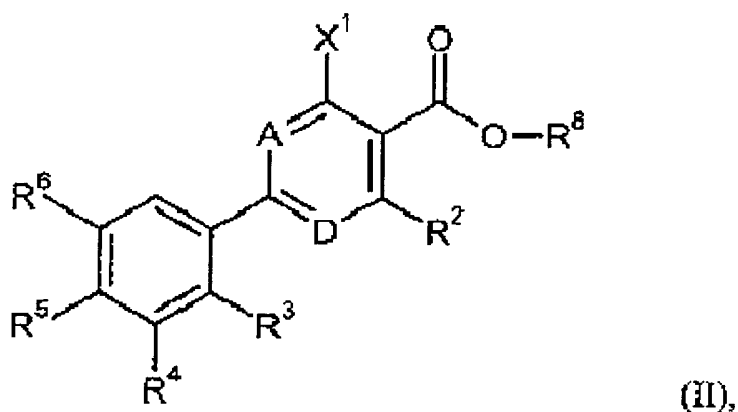
R^5 代表氫、氯或甲基，

R^6 代表氫或氟，

其中基團 R^4 、 R^5 及 R^6 中之至少一個不為氫，

及其鹽類、溶劑合物及該鹽類之溶劑合物。

- 10 5. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所請求
之式(I)化合物的方法，其特徵在於將式(II)化合物



其中 A、D、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之意義，

- 15 X^1 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為氯，

且

R^8 代表(C₁-C₄)-烷基，

[A]於惰性溶劑中於一鹼及一適當的鈀催化劑存在之下
與式(III-A)化合物進行反應



其中

R^{1A} 代表甲基、乙基、(C₃-C₁₀)-烷基或(C₃-C₇)-環烷基，

5 其中甲基及乙基係被(C₃-C₇)-環烷基所取代，

且

其中(C₃-C₁₀)-烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、
10 羥基、(C₁-C₄)-烷氧基、三氟甲氧基及(C₃-C₇)-環烷基，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

15 且

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

20 且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂ 單位可被氧所代替，

且

X^2 代表式-B(OR⁹)₂ 或-ZnHal 基團，

其中

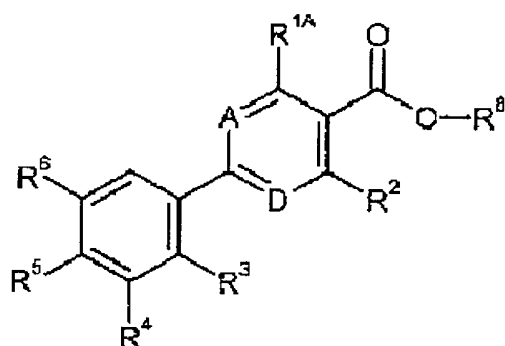
Hal 代表鹵素，特別為氯、溴或碘，

且

R^9 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基，

或

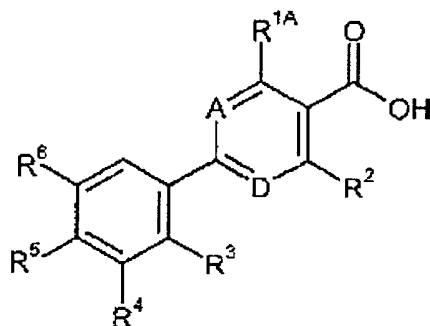
兩個 R^9 基團一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ 橋，
而得到式(IV-A)化合物，



(IV-A),

其中 A、D、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^8 各具有
上述之意義，

且其等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-A)
之羧酸，



(I-A),

其中 A、D、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述
之意義，

且式(I-A)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/

或(ii)鹼或酸來轉化為彼等之溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑合物，

或

[B] 於惰性溶劑中於一鹼存在之下與式(III-B)化合物進行反應



其中

R^{1B} 代表甲氧基、甲硫基、 $-NR^A R^B$ 、 $-OR^C$ 或 $-SR^D$ ，

其中甲氧基及甲硫基係被取代基(C₃-C₇)-環烷基所取代，

其中(C₃-C₇)-環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、(C₁-C₄)-烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、(C₁-C₄)-烷氧基及三氟甲氧基，

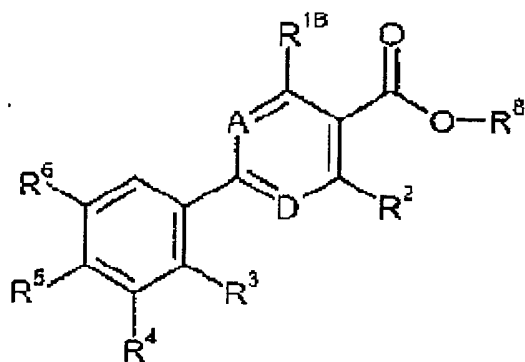
且

其中於所有提及之環烷基中，CH₂ 單位可被氧所代替，

且

其中 R^A 、 R^B 、 R^C 及 R^D 具有如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之意義，

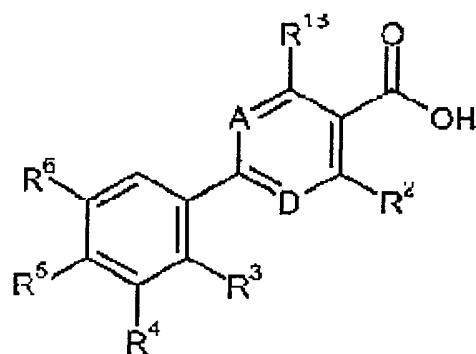
而得到式(IV-B)化合物



(IV-B),

其中 A、D、R^{1B}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁸ 各具有上述之意義，

且這些係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-B)羧酸

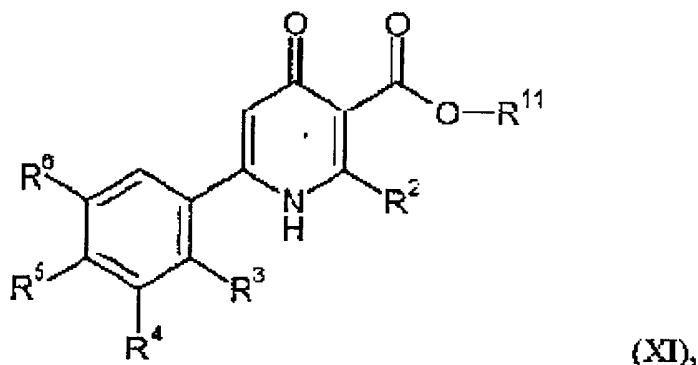


(I-B),

其中 A、D、R^{1B}、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各具有上述之意義，

並且將該式(I-B)化合物，如果適當，用適當的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸來轉化為其等之溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

6. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所請求之式(I)化合物且其中 A 代表 CH 且 D 代表 N 的方法，其特徵在於將式(XI)化合物



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 具有如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之意義，

且

5 R^{11} 代表 (C_1-C_4) -烷基或苄基，

於一惰性溶劑中在光延(Mitsunobu)條件下與式(III-C)化合物進行反應



其中

10 R^{1C} 代表甲氧基或 $-OR^C$ ，

其中甲氧基係被 (C_3-C_7) -環烷基所取代，

其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、
15 (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

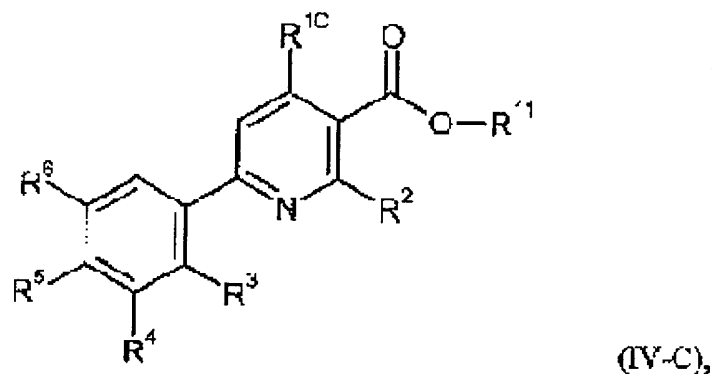
且

其中於所有提及之環烷基中， CH_2 單位可被氧所代替，

且

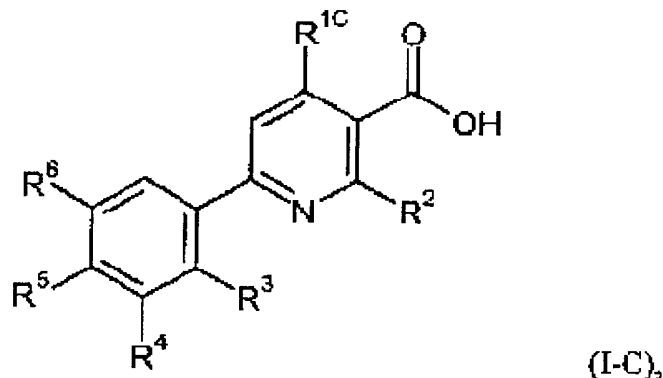
20 其中 R^C 具有如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項

所述之意義，
而得到式(IV-C)化合物



其中 R^{1C} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^{11} 各具有上述之意義，

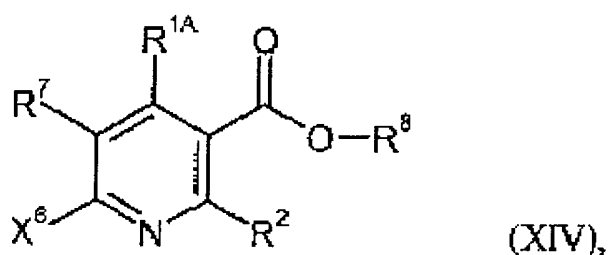
且其等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-C)羧酸



其中 R^{1C} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有上述之意義，

且式(I-C)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/或(ii)
鹼或酸來轉化為彼等之溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑
合物。

7. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所請求
之式(I)化合物且其中 A 代表 CR^7 且 D 代表 N 的方法，
其特徵在於將式(XIV)化合物



其中 R^2 及 R^7 各具有如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之意義，

R^{1A} 代表甲基、乙基、 (C_3-C_{10}) -烷基或 (C_3-C_7) -環烷基，

5 其中甲基及乙基係被 (C_3-C_7) -環烷基所取代，

其中 (C_3-C_{10}) -烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、三氟甲基、羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基、三氟甲氧基及 (C_3-C_7) -環烷基，

10 其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟、羥基、側氧基、 (C_1-C_4) -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、 (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

且

15 其中 (C_3-C_7) -環烷基可被一個或二個各自獨立選自包括下列基團之取代基所取代：氟，羥基，側氧基， (C_1-C_4) -烷基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙基， (C_1-C_4) -烷氧基及三氟甲氧基，

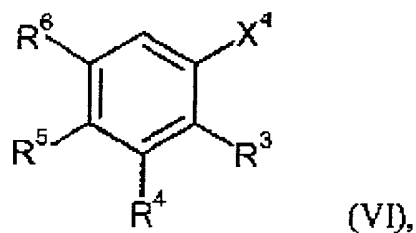
且

20 其中於所有提及之環烷基中， CH_2 單位可被氧所代替，

R^8 代表 (C_1-C_4) -烷基，

且

X^6 代表一適當的釋離基，例如，鹵素，特別為氯，
於一惰性溶劑中於一適當的過渡金屬催化劑且如果
適當於一鹼存在之下，與式(VI)化合物進行偶合反應，



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各具有如申請專利範圍第 1 至
4 項中任一項所述之意義，

X^4 代表 $-B(OR^9)_2$ 、 $-ZnHal$ 或 $-MgHal$ 基團，

其中

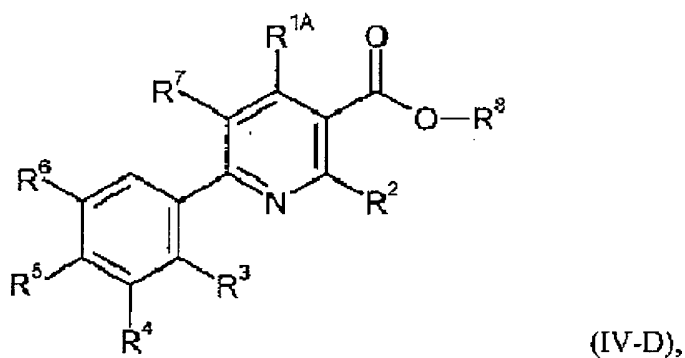
Hal 代表鹵素，特別為氯、溴或碘，

且

R^9 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基，

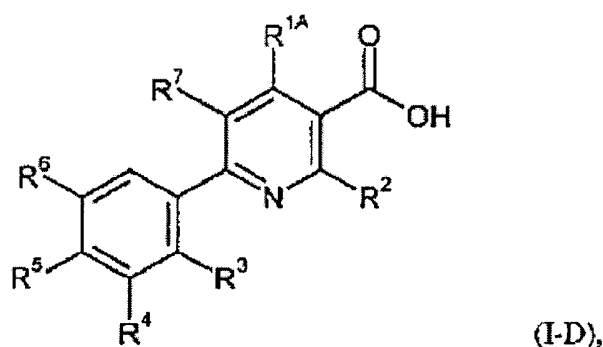
或

兩個 R^9 基團一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$ 橋，
而得到式(IV-D)化合物，



其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各具有上述之意義，

且彼等係藉由鹼性或酸性水解反應而轉化為式(I-D)之羧酸，



其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各具有上述之意義，

且式(I-D)化合物，如果適當，係用適當的(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸來轉化為彼等之溶劑合物、鹽類及/或鹽類之溶劑合物。

8. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所界定之式(I)化合物，其係用來治療及/或預防疾病。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所界定之式(I)化合物，其係用於治療及/或預防血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭之方法中。

10. 一種如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所界定之式(I)化合物於製備用於治療及/或預防血脂異常，動脈硬化及心臟衰竭之醫藥品的用途。

11. 一種醫藥品，其係包括如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所界定之式(I)化合物以及一惰性無毒性製藥

上適當的輔助劑。

12. 一種醫藥品，其係包括如申請專利範圍第 1 至 6 項中
任一項所界定之式(I)化合物以及一種或多種其他選
自 HMG-CoA 還原酶抑制劑、利尿劑、 β -受體阻斷劑、
5 有機硝酸化物及 NO 提供者、ACE 抑制劑、血管緊張
素 AII 拮抗劑、醛固醇及礦物質皮質酮受體拮抗劑、
升壓素受體拮抗劑、血小板凝集抑制劑及抗凝結劑。
13. 如申請專利範圍第 10 或 11 項中所界定之醫藥品，其
係用來治療及/或預防血脂異常、動脈硬化及心臟衰
10 竭。
14. 一種用來治療及/或預防人類及動物血脂異常、動脈硬
化及心臟衰竭之方法，其包括使用有效量之至少一種
如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所界定之式(I)化
合物或如申請專利範圍第 11 至 13 項中任一項所界定
15 之醫藥品。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

