

公告本

I235748
CONF-40297v

申請日期	90.12.24
案 號	90132011
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書
~~新~~型

一、發明 新 名稱	中 文	二氫萘衍生物化合物及以該化合物為有效成分之藥劑
	英 文	DIHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVES AND MEDICINE CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT
二、發明 人 創作	姓 名	1. 田嶋久男 HISAO TAJIMA 2. 中山孝介 YOSHISUKE NAKAYAMA 3. 福島大吉 DAIKICHI FUKUSHIMA
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	1.2.3.地址同 日本國大阪府三島郡島本町櫻井3丁目1番1號 小野藥品工業股份有限公司 水無瀬總合研究所內 c/o MINASE RESEARCH INSTITUTE, ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, OSAKA, JAPAN
	姓 名 (名稱)	小野藥品工業股份有限公司 ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町2丁目1番5號 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA, JAPAN
	代 表 人 姓 名	上野利雄 TOSHIO UENO

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區)申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
2000 年 12 月 25 日 特願 2000-392723 (主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂線

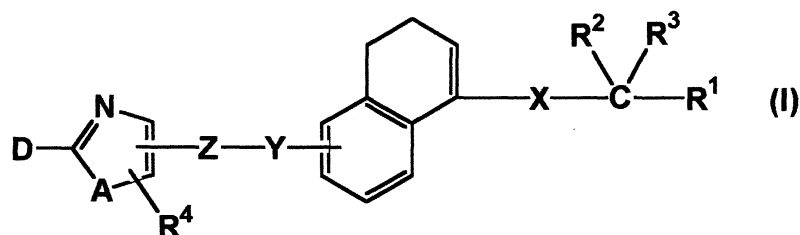
五、發明說明(1)

[技術範疇]

本發明係關於二氫萘衍生物化合物。

更詳細而言，本發明係關於

(1)一種通式(I)所示之二氫萘衍生物化合物或其非毒性鹽：



(式中，所有記號表示與後述者相同之意義)；

(2)彼等之製造方法；以及

(3)含有彼等做為有效成分之藥劑。

[技術背景]

最近，在與脂肪細胞分化標記基因之表現誘導有關之轉錄基因之研究方面，對於作為核內受體之過氧化物酶體增殖劑活性化受體(Peroxisome Proliferator Activated Receptor；(以下簡稱為 PPAR))頗為注目。PPAR 係選殖來自各種動物之 cDNA，發現複數個同功酶基因，而在哺乳類中已知有 α ， δ 及 γ 3 種(參照 J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)；Gene Expression., 4, 281 (1995)；Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)；Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992))。再者，已知 γ 型主要在脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臟及小腸中表現； α 型主要在脂肪組織、肝臟及網膜中表現； δ 型則未見到組織特異

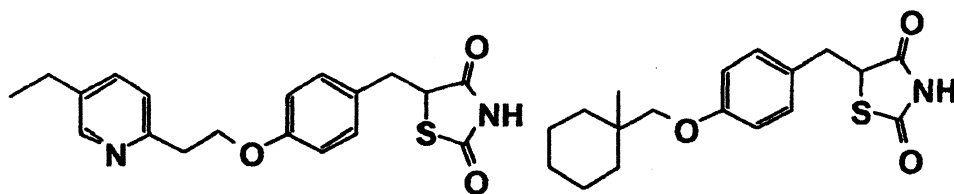
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (2)

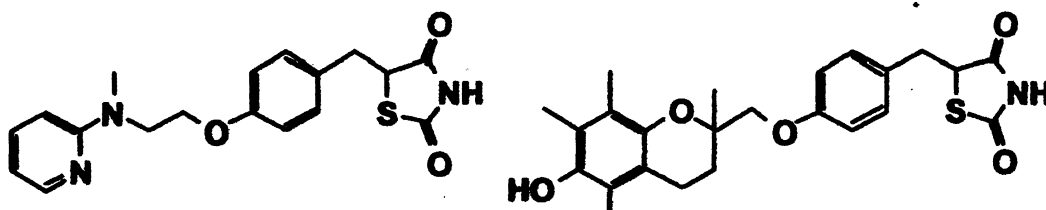
性而係普遍地表現(參照 *Endocrinology*, 137, 354 (1996))。

以下所示之噻唑啉衍生物，已知可做為胰島素非依存型糖尿病(NIDDM)之治療藥，為矯正糖尿病患高血糖用之血糖下降劑。又，其在高胰島素血症之矯正或改善，耐糖能之改善或血清脂質之降低方面顯示效果，被認為係有望做為胰島素抵抗性改善藥之化合物。



匹格安酮(Pioglitazone)

西格安酮(Siglitazone)



BRL 49653

挫格安酮(Troglitazone)

又，此等噻唑啉衍生物之細胞內標的蛋白質之一為 PPAR γ 受體，已判明可以增大 PPAR γ 之轉錄活性(參照 *Endocrinology*, 137, 4189 (1996)；*Cell.*, 83, 803 (1995)；*Cell*, 83, 813 (1995)；*J. Biol. Chem.*, 270, 12953 (1995))。因此，增大 PPAR γ 轉錄活性之 PPAR γ 活性化劑(激動劑)，被認為有望做為降血糖劑及/或降脂質劑。又，由於已知 PPAR γ 激動劑會使 PPAR γ 蛋白自身表現亢進(*Genes & Development*, 10, 974 (1996))，因此咸認為係不僅使 PPAR γ 活性化而且會使 PPAR γ 蛋白自身表現增加之藥劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3)

而在臨床上有用。

核內受體 PPAR γ 與脂肪細胞分化有關(參照 J. Biol. Chem., 272, 5637 (1997)以及 Cell, 83, 803 (1995)), 已知能將其活性化之噻唑啉衍生物會促進脂肪細胞分化。最近曾報告在人類中, 噻唑啉衍生物會使體脂肪增生, 體重增加及引起肥胖(參照 Lancet, 349, 952 (1997))。因此, 咸認為抑制 PPAR γ 活性之拮抗劑或能減少 PPAR γ 蛋白自身表現之藥劑在臨床上亦有用。另外, 在 Science, 274, 2100 (1996)中, 介紹可將 PPAR γ 磷酸化而抑制其活性之化合物, 基於此, 雖未結合於 PPAR γ 蛋白上但可抑制其活性之藥劑亦被認為在臨床上有用。

因此, PPAR γ 受體之活性化劑(激動劑)或能增加蛋白自身表現之 PPAR γ 蛋白表現控制劑被期待可做為降血糖劑, 降脂質劑, 糖尿病、肥胖、綜合症 X、高膽固醇血症及高脂蛋白血症等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓、循環系統疾病及過食症等之預防及/或治療劑。

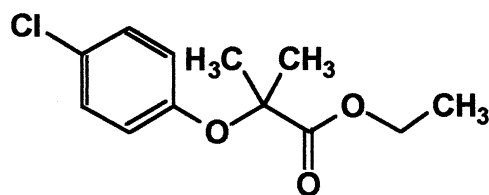
另一方面, 抑制 PPAR γ 受體之轉錄活性之拮抗劑或能抑制蛋白自身表現之 PPAR γ 蛋白表現控制劑被期待可以做為降血糖劑, 糖尿病、肥胖、綜合症 X 等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓及過食症等之預防及/或治療劑。

又, 已知以下所示之烷酸酯系(fibrate)化合物, 例如安妥明(clofibrate)可做為降脂質劑,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (4)



安妥明(clofibrate)

已判明烷酸酯系化合物之細胞內標的蛋白質之一為 PPAR α 受體(參照 Nature, 347, 645(1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Biochemistry, 32, 5598 (1993))。基於此，苯氧烷酸酯(fibrate)系化合物為能活性化之 PPAR α 受體之控制劑，被認為有降低脂質之作用，而被期待做為高脂血症等之預防及/或治療劑。

除此之外，與 PPAR α 相關之生物活性，最近在 WO9736579 號說明書中被報告具有抗肥胖作用。又，在 J. Lipid Res., 39, 17 (1998)中，報告藉由 PPAR α 受體之活性化，有高密度脂蛋白(HDL)膽固醇上升作用，以及低密度脂蛋白(LDL)膽固醇，超低密度脂蛋白(VLDL)膽固醇及三酸甘油酯之降低作用。在 Diabetes, 46, 348 (1997)中，報告藉由烷酸酯系化合物之一：苯妥明(benzafibrate)，可見到血中脂肪酸組成及高血壓之改善，以及胰島素抵抗性之改善。因此將 PPAR α 受體活性化之激動劑及使 PPAR α 蛋白本身表現亢進之 PPAR α 控制劑不僅可做為降脂質劑及高脂血症治療藥，而且可期待具有 HDL 膽固醇上升作用，LDL 膽固醇及/或 VLDL 膽固醇減少作用，以及抑制動脈硬化進展、治療動脈硬化及抑制肥胖之效果，同時被認為有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

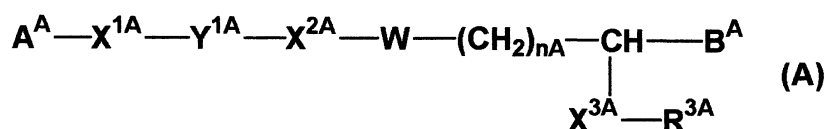
五、發明說明 (5)

望做為降血糖劑而治療及預防糖尿病，改善高血壓，減輕綜合症 X 之危險因子以及預防缺血性心血管疾病之發病。

另一方面，有關有意義活性化 PPAR δ 受體之配位體及 PPAR δ 受體之生物活性之報告很少。

PPAR δ 有時被稱為 PPAR β ，或者在人類之場合亦被稱為 NUC1。至目前為止，有關 PPAR δ 之生物活性，在 WO9601430 號說明書中指出 hNUC1B (與人類 NUC1 有 1 個胺基酸不同之 PPAR 亞型) 顯示可以抑制人類 PPAR α 及甲狀腺激素受體之轉錄活性。又，最近發現對於 PPAR δ 蛋白質有高親和性及可有意義活性化 PPAR δ 之化合物 (激動劑) (WO9728149 說明書)，而且此等化合物有 HDL (高密度脂蛋白) 膽固醇上升作用。因此，能夠活性化 PPAR δ 之激動劑有提昇 HDL 膽固醇之作用，而可以期待其能抑制動脈硬化進展、治療動脈硬化以及做為降脂質劑及降血糖劑，進而治療高脂血症，做為降血糖劑，治療糖尿病，減輕綜合症 X 之危險因子以及預防缺血性心臟病之發病。

舉例而言，在 WO9828254 號說明書中，記載通式 (A) 所示之化合物或其鹽類：

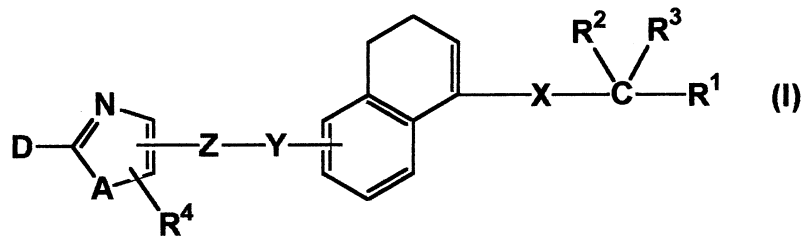


(式中， A^A 表示可具有取代基之芳基或雜環基， A^{1A} 表示結合鍵或氧原子等， Y^{1A} 表示可具有取代基且碳數為 1 至 8 之伸烷基鏈， A^{2A} 表示結合鍵或氧原子等， W 表示可具有取代基之萘環等， B^A 表示羧基等， X^{3A} 表示氧原子等， R^{3A}

五、發明說明 (7)

亦即，本發明係關於

(1)一種通式(I)所示之二氫萘衍生物化合物或其非毒性鹽：



[式中，

X 表示 (1)單鍵或 (2) $C_{1\sim4}$ 伸烷基；

Y 表示 (1)-O-基或 (2)-S-基；

Z 表示 $C_{1\sim4}$ 伸烷基；

A 表示 (1)-O-基或 (2)-S-基；

R^1 表示 (1) $COOR^5$ 基、(2) $CONH_2$ 基、(3) $CONHOH$ 基、
(4) CH_2OH 基、(5) CHO 基、(6)1H-四唑-5-基或 (7)3,5-二酮
異嘔唑啉-4-基；

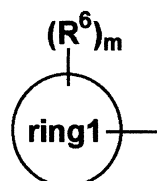
R^5 表示 (1)氫原子或 (2) $C_{1\sim8}$ 烷基；

R^2 及 R^3 各獨立表示 (1)氫原子、(2) $C_{1\sim8}$ 烷基、(3) $C_{1\sim8}$ 烷氧
基或 (4)被苯基取代之 $C_{1\sim8}$ 烷氧基；

R^4 表示 (1)氫原子或 (2) $C_{1\sim8}$ 烷基；

D 表示 D^1 、 D^2 或 D^3 ，其中

D^1 表示



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (12)

并噻吡、吡喃并嗎啉、二氫苯并噻唑、全氫苯并噻唑、二氫苯并噻唑、全氫苯并噻唑、二氫苯并咪唑、全氫苯并咪唑、二噻烷、二硫戊環、二噻烷、二噻茛滿、苯并二噻烷、色滿、苯并二硫戊環、及苯并二噻烷等。

本發明中，PPAR 控制劑係指包含 PPAR α 型、 γ 型、 δ 型、 α 及 γ 型、 α 及 δ 型、 γ 及 δ 型、 α 、 γ 及 δ 型控制劑全部。再者，本發明之較佳控制模式，為 PPAR α 型控制劑、PPAR γ 型控制劑、PPAR δ 型控制劑、PPAR α 及 γ 型控制劑、及 PPAR α 及 δ 型控制劑，其中以 PPAR α 及 γ 型控制劑為特佳。

再者，本發明之 PPAR 控制劑，亦包含 PPAR 激動劑及 PPAR 拮抗劑。其中以 PPAR 激動劑為較佳，而以 PPAR α 型激動劑、PPAR γ 型激動劑、PPAR δ 型激動劑、PPAR α 及 γ 型激動劑、PPAR α 及 δ 型激動劑為更佳，其中又以 PPAR α 及 γ 型激動劑為特佳。

在本發明中，如無特別指示予以限定，將包含全部異構物。舉例而言，包含烷基、烷氧基及伸烷基中之直鏈及分枝鏈者。更且，雙鍵、環、稠合環中之異構物(E、Z、順式及反式異構體)，因存在不對稱碳而產生之異構物(R及S異構體， α 及 β 異構體，以及對映異構物及非對映異構物)，具有旋光性之光學活性體(D、L、d及l體)，藉由層析法產生之極性體(高極性體、低極性體)，平衡化合物，以及彼等以任意比例混合之混合物及消旋混合物，全部包含於本發明中。

五、發明說明 (13)

在本發明中，除非特別限定，係本業人士使用之明顯記號，



係表示向紙面對側(亦即 α -配置)鍵結者，



係表示向紙面手前側(亦即 β -配置)鍵結者，



係表示 α -配置、 β -配置或彼等之混合物。

本發明化合物可藉由公知之方法變換為非毒性鹽。

非毒性鹽以醫藥上容許且為水溶性者為佳。

本發明化合物之非毒性鹽，例如為鹼金屬(鉀、鈉及銦等)之鹽，鹼土金屬(鈣及鎂等)之鹽，銨鹽(四甲基銨鹽及四丁基銨鹽等)，有機胺(三乙胺、甲胺、二甲胺、環戊胺、苄胺、苯乙胺、六氫吡啶、單乙醇胺、二乙醇胺、參(羥甲基)甲胺、離胺酸、精胺酸、N-甲基-D-還原葡糖胺等)之鹽，酸加成鹽(無機酸鹽(鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽等)及有機酸鹽(乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、安息香酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡糖醛酸鹽及葡糖酸鹽等)等)。

本發明亦包含通式(I)所示本發明化合物之溶媒合物，及上述本發明化合物之鹼(土)金屬鹽、銨鹽、有機胺鹽及酸加成鹽之溶媒合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (14)

溶媒合物以非毒性且水溶性者為較佳。適當之溶媒合物者，例如為水及醇系溶媒(乙醇等)等之溶媒合物。

本說明書中，X 以單鍵或 $C_{1\sim4}$ 伸烷基為較佳，而其中以 $C_{1\sim4}$ 伸烷基為特佳。 $C_{1\sim4}$ 伸烷基，以伸甲基($-\text{CH}_2-$)、伸乙基($-(\text{CH}_2)_2-$)或伸丙基($-(\text{CH}_2)_3-$)為較佳，而其中以伸甲基($-\text{CH}_2-$)為特佳。

本說明書中，Y 以 -O-基或 -S-基為較佳，而其中以 -O-基為特佳。

本說明書中，Z 以伸甲基($-\text{CH}_2-$)、或伸乙基($-(\text{CH}_2)_2-$)為較佳，而其中以伸乙基($-(\text{CH}_2)_2-$)為特佳。

本說明書中， R^1 以 COOR^5 基、 CH_2OH 基或 1H-四唑-5-基為較佳，而其中以 COOR^5 基為特佳。

本說明書中， R^2 及 R^3 以氫原子、 $C_{1\sim8}$ 烷基或 $C_{1\sim8}$ 烷氧基為較佳，而其中以氫原子為特佳。

本說明書中， R^4 以 $C_{1\sim8}$ 烷基為較佳，而其中以甲基為特佳。

本說明書中，D 以 D^1 或 D^2 為較佳，而其中以 D^1 為特佳。

本說明書中，A 以 -O-基或 -S-基為較佳，而其中以 -O-基為特佳。

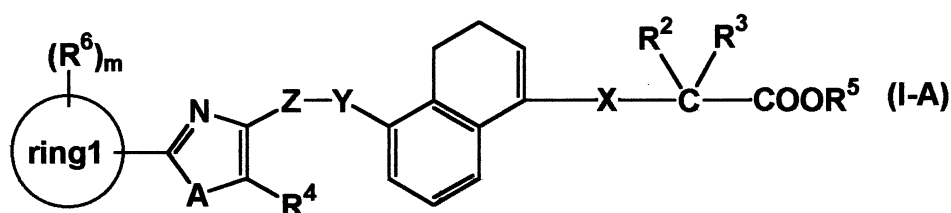
本說明書中，環 1 以部份或全部為飽和之 $C_{3\sim7}$ 單環式碳環芳基為較佳，而其中以 $C_{3\sim7}$ 單環式碳環芳基為特佳，其中又以苯環為更佳。

本說明書中，環 2 以含有從氧原子、氮原子或硫原子

五、發明說明 (15)

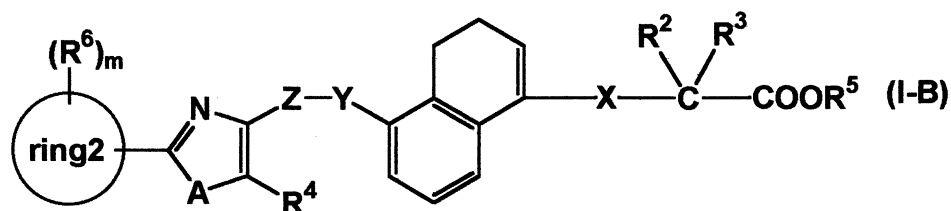
中選出之 1 至 2 個雜原子，且部份或全部為飽和之 $C_{3\sim7}$ 員單環或雙環式雜環芳基為較佳，而其中以吡啶環、四氫吡啶環、六氫吡啶環、六氫吡嗪環、硫嗎啉環、嗎啉環、吡唑環、吡嗪環或 1,3-二噁茛滿環為特佳。

通式(I)所示化合物中，較佳之化合物為通式(I-A)所示之化合物：



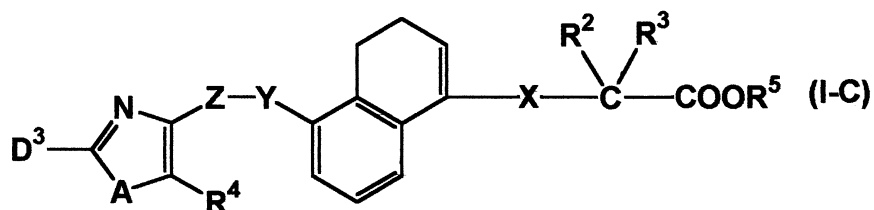
(式中，所有記號均表示與前述相同之意義)，

通式(I-B)所示之化合物：



(式中，所有記號均表示與前述相同之意義)，以及

通式(I-C)所示之化合物：



(式中，所有記號均表示與前述相同之意義)。

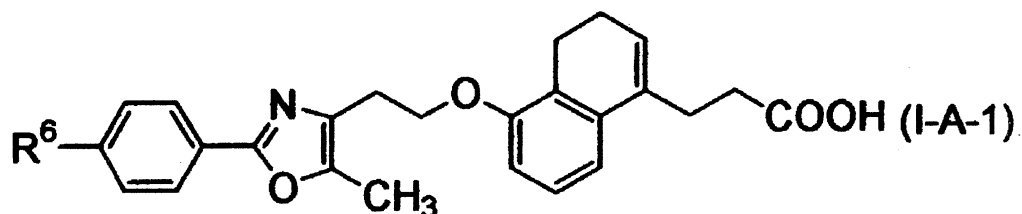
本發明之具體化合物，為例如表 1 至表 13 所示之化合物、實施例之化合物及彼等之無毒性鹽類。

各表中，Me 表示甲基，Et 表示乙基，Pr 表示丙基，i-Pr 表示異丙基，t-Bu 表示第三丁基，其他記號表示與前

五、發明說明 (16)

述相同之意義。

表 1



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

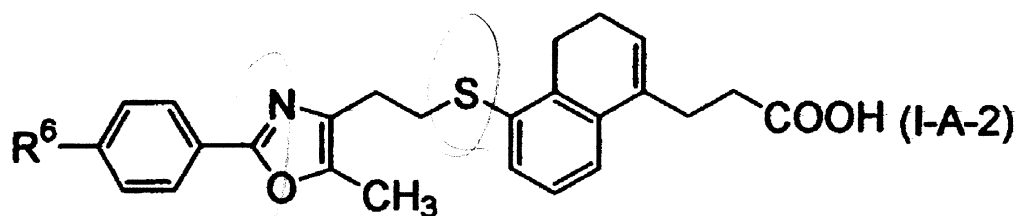
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

表 2



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

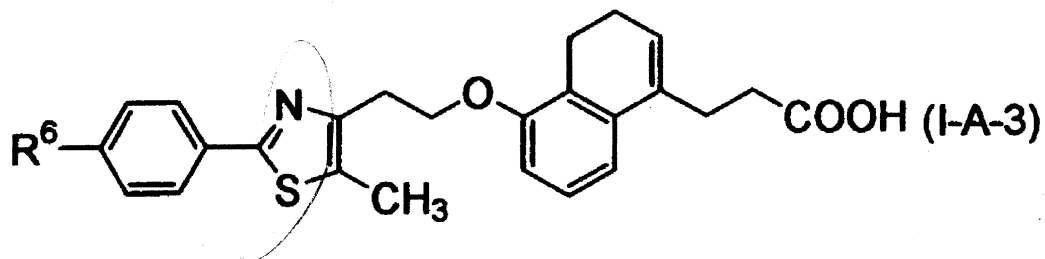
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

表 3



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

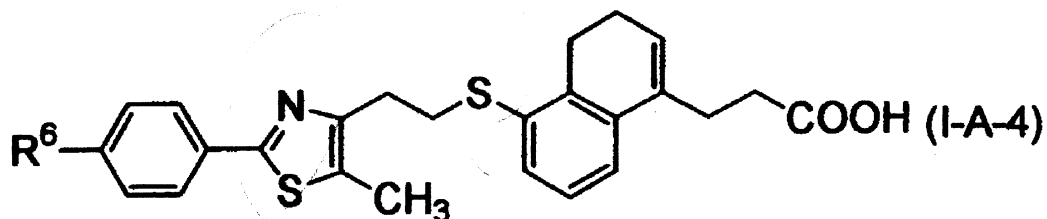
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)

表 4



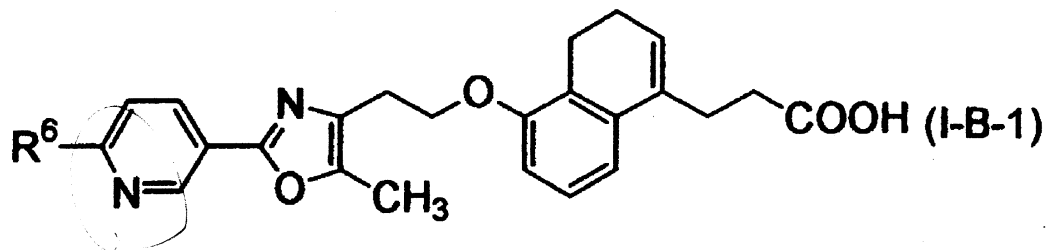
編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

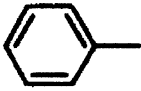
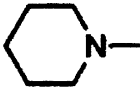
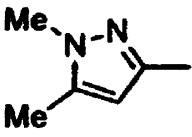
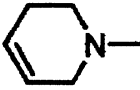
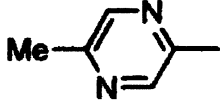
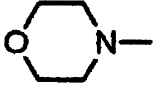
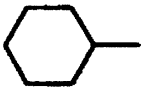
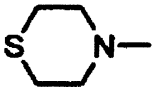
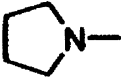
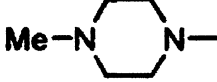
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (20)

表 5



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

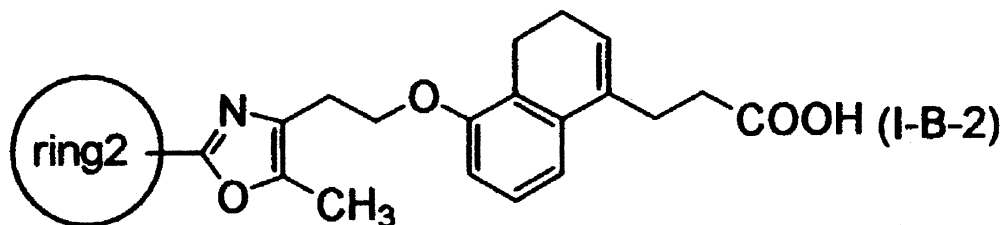
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

表 6



編號	ring2	編號	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

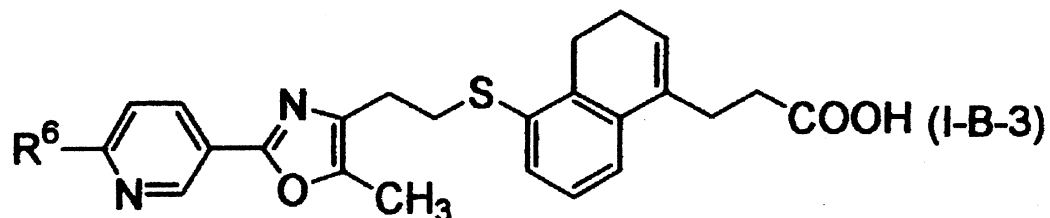
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

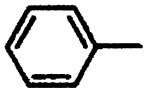
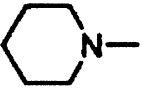
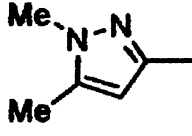
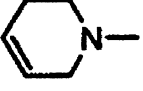
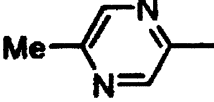
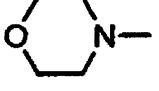
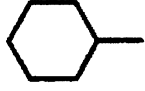
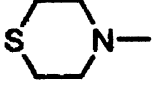
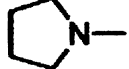
訂

線

五、發明說明 (22)

表 7



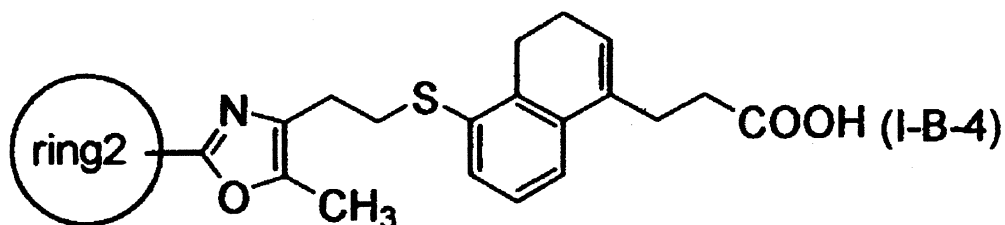
編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (23)

表 8



編號	ring2	編號	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

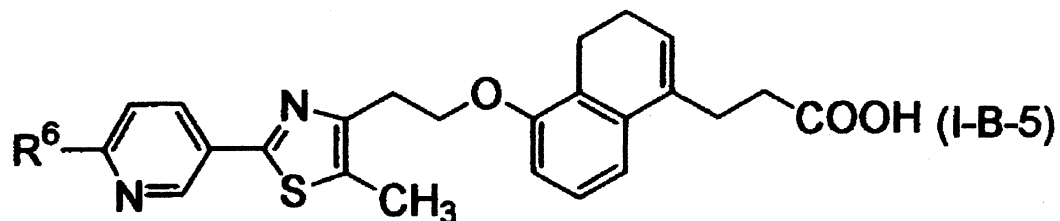
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

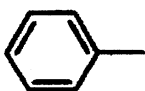
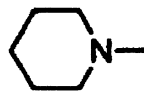
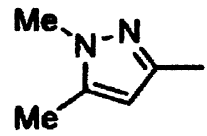
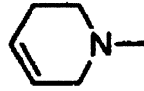
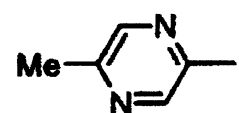
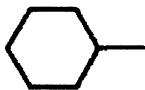
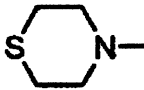
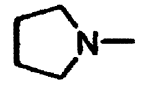
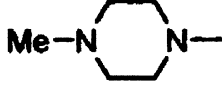
訂

線

五、發明說明 (24)

表 9



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

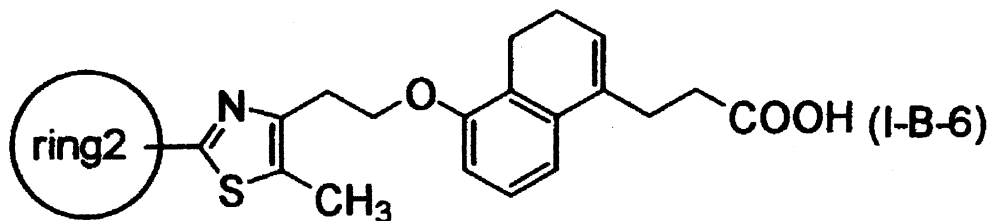
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (25)

表 10



編號	ring2	編號	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

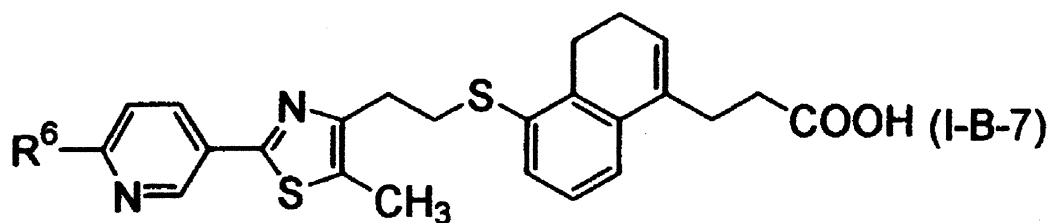
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (26)

表 11



編號	R ⁶	編號	R ⁶
1	H	12	OCF ₃
2	Me	13	CF ₃
3	Pr	14	NO ₂
4	i-Pr	15	NMe ₂
5	t-Bu	16	OMe
6	Cl	17	SMe
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

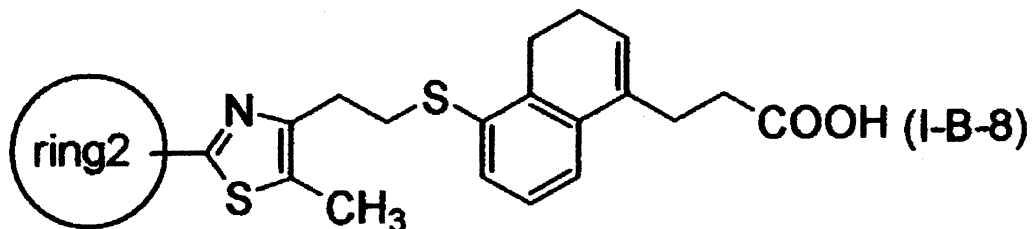
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (27)

表 12



編號	ring2	編號	ring2
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

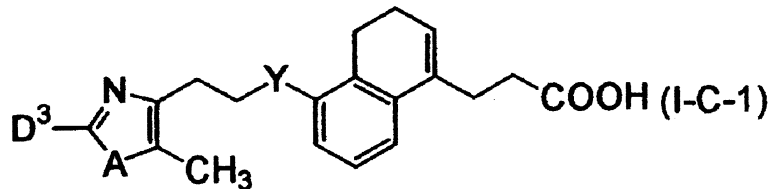
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

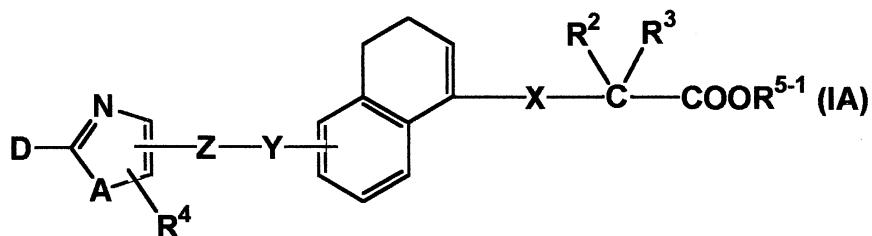
五、發明說明 (28)

表 13



編號	D ¹	A	編號	D ¹	A
1	Me	-O-	11	Me	-S-
2	Et	-O-	12	Et	-S-
3	Pr	-O-	13	Pr	-S-
4	i-Pr	-O-	14	i-Pr	-S-
5	t-Bu	-O-	15	t-Bu	-S-
6	Me	-O-	16	Me	-S-
7	Et	-O-	17	Et	-S-
8	Pr	-O-	18	Pr	-S-
9	i-Pr	-O-	19	i-Pr	-S-
10	t-Bu	-O-	20	t-Bu	-S-

(1) 通式(I)所示之本發明化合物中，R¹表示 COOR⁵，且 R⁵表示 C_{1~8} 烷基之化合物，亦即通式(IA)所示之化合物：



(式中，R⁵⁻¹表示 C_{1~8} 烷基，其他記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

通式(IA)所示之化合物，係藉由將通式(II)所示之化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

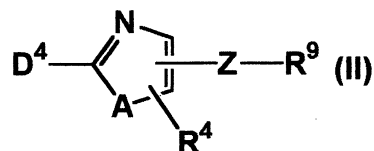
裝

訂

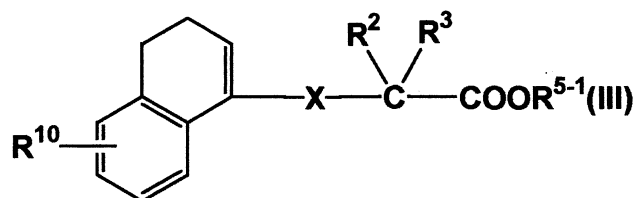
線

五、發明說明 (29)

物：



(式中， R^9 表示脫離基(鹵素原子、甲磺醯氧基及甲苯磺醯氧基等)； D^4 表示與 D 相同之意義，但 D^4 表示之基所包含之胺基必須被保護之情況，則予以保護；以及其他記號表示與前述相同之意義)與通式(III)所示之化合物：



(式中， R^{10} 表示 OH 基或 SH 基，以及其他記號表示與前述相同之意義)反應而製造，如需要，尚可進行保護基之脫保護反應。

該反應為公知之反應，舉例而言，可在有機溶媒(四氫呋喃(THF)、乙醚、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、戊烷、己烷、苯、甲苯、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砜(DMSO)、六甲基磷醯胺(HMPA)等)中，於鹼(氫化鈉、碳酸鉀、三乙胺、吡啶、碘化鈉及碳酸銨等)存在下，於 0 至 $80^\circ C$ 下進行。

保護基之脫保護反應可藉由以下之方法進行。

胺基保護基之脫保護反應，為眾所週知，為例如

- (1)酸性條件下之脫保護反應，及
- (2)藉由加氫分解之脫保護反應等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（ 30 ）

若更具體地說明此等方法，則為

(1)酸性條件下之脫保護反應，例如在有機溶媒(二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、苯甲醚、甲醇、乙醇及異丙醇等)中，或有機溶媒不存在下或其水溶液中，於有機酸(乙酸、三氟乙酸及甲磺酸等)或無機酸(鹽酸及硫酸等)或其之混合物(氫溴酸/乙酸等)中，在 0 至 100℃ 下進行。

(2)藉由加氫分解之脫保護反應，例如在溶媒[醚系(四氫呋喃、二噁烷、二甲氧乙烷及乙醚等)，醇系(甲醇及乙醇等)，苯系(苯及甲苯等)，酮系(丙酮及甲基乙基酮等)，腈系(乙腈等)，鹽胺系(二甲基甲鹽胺等)，水，乙酸乙酯，乙酸或其 2 種以上之混合溶媒等]中，於觸媒(鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、氧化鈀、蘭尼鎳等)存在下，於常壓或加壓之氫氣蒙氣下，或甲酸銨存在下，在 0 至 200℃ 之溫度進行。

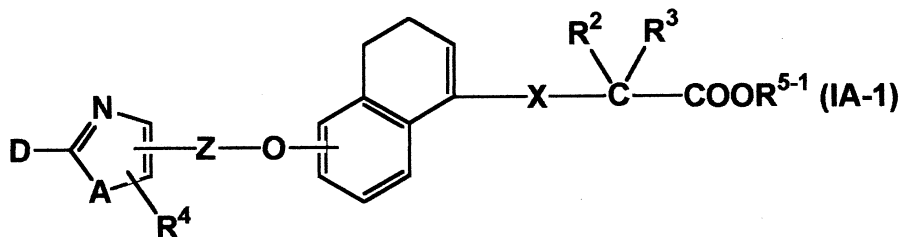
胺基之保護基例如為苄氧羰基、第三丁氧羰基、三氟乙酯基及 9-芴甲氧羰基等。

胺基之保護基，除上述以外，只要為可容易且選擇性地脫離之基即可，並無特別限定。舉例而言，可使用 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999 所記載者。

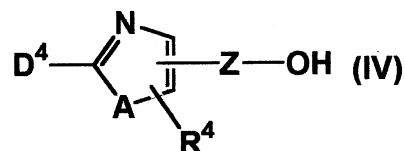
對於本業人士而言此可容易地理解，藉由運用此等之脫保護反應，可輕易地製造本發明化合物。

再者，通式(IA)所示之化合物中 Y 表示 -O-基之化合物，亦即通式(IA-1)所示之化合物：

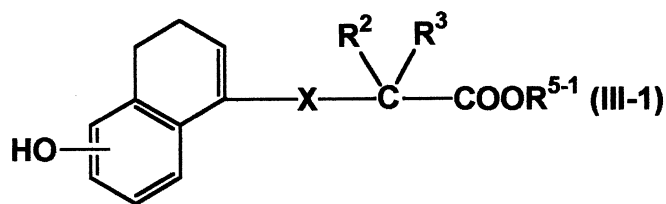
五、發明說明 (31)



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)，可藉由將通式 (IV) 所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)與通式 (III-1) 所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)反應而製造，如需要尚可進行保護基之脫保護反應。

該反應為公知，例如可藉由在有機溶媒(二氯甲烷、乙醚、四氫呋喃、乙腈、苯或甲苯等)中，於偶氮化合物(偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羧基)二-六氫吡啶或 1,1'-偶氮貳(N,N-二甲基甲醯胺)等)及磷化合物(三苯磷、三丁基磷或三甲基磷等)存在下，與相當量之醇化合物於 0 至 60°C 反應而進行。

保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

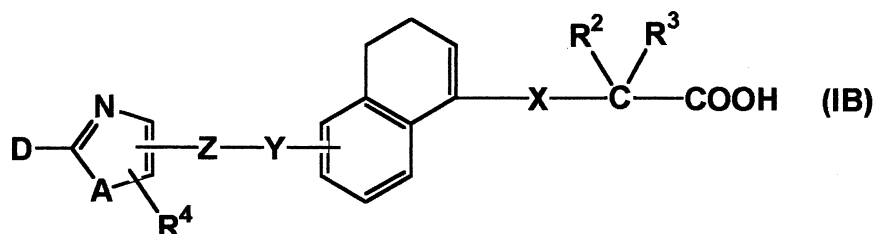
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (32)

(2)通式(I)所示之本發明化合物中 R^1 表示 COOH 之化合物，亦即，通式(IB)所示之化合物：



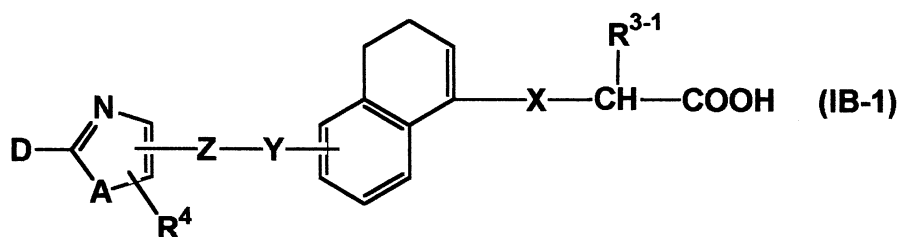
(式中，所有記號表示與前述相同之意義) 可藉由以下所示之方法製造。

通式(IB)所示之化合物，可藉由將通式(IA)所示之化合物付諸於加水分解反應而製造。

前述之加水分解反應為公知之反應，舉例而言為：

- (1)在可與水互溶之有機溶媒(THF、二噁烷、乙醇或甲醇等)或其混合溶媒中，使用鹼(氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、碳酸鉀或碳酸鈉等)之水溶液，或
- (2)在烷醇(甲醇或乙醇等)中，使用上述之鹼於無水條件下進行。此等反應通常可在 0 至 100°C 之溫度下進行。

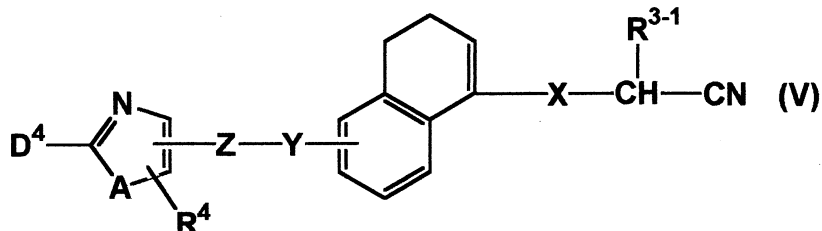
再者，通式(IB)所示之化合物中， R^2 表示氫原子且 R^3 表示 $\text{C}_{1\sim 8}$ 烷氧基之化合物，亦即，通式(IB-1)所示之化合物：



(式中， R^{3-1} 表示 $\text{C}_{1\sim 8}$ 烷氧基，其他記號表示與前述相同之

五、發明說明 (33)

意義)，可藉由將通式(V)所示之化合物：

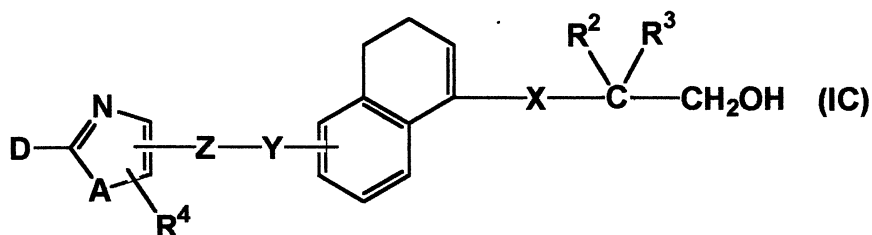


(式中，所有記號表示與前述相同之意義)付諸於加水分解反應而製造，如需要亦可進行保護基之脫保護反應。

該加水分解反應為公知，例如藉由在可與水混合之有機溶媒[(含水)甲醇、(含水)乙醇、二噁烷或四氫呋喃等)或其混合溶媒中，於鹼(氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰等)之水溶液存在下，於室溫至回流溫度下反應而進行。

保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

(3)通式(I)所示之化合物中 R^1 表示 CH_2OH 基之化合物，亦即，通式(IC)所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

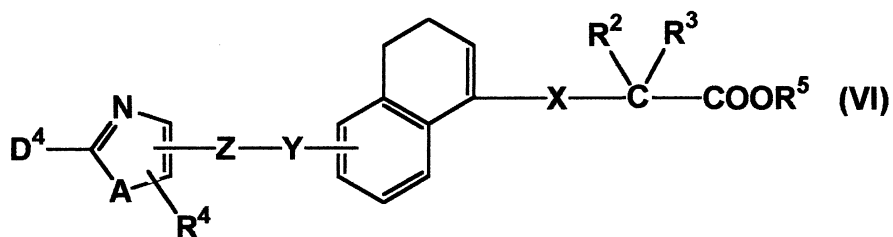
通式(IC)所示之化合物，可藉由將通式(VI)所示之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

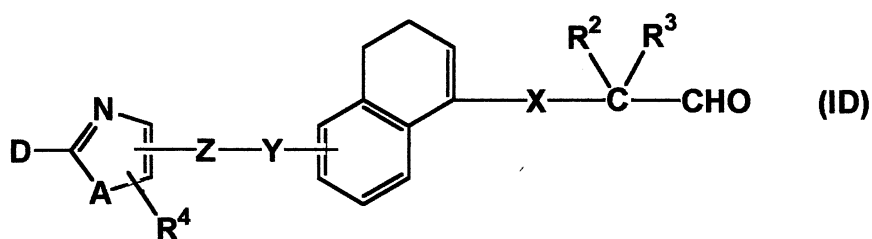
五、發明說明 (34)



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)付諸於還原反應而製造，如需要可進行保護基之脫保護反應。

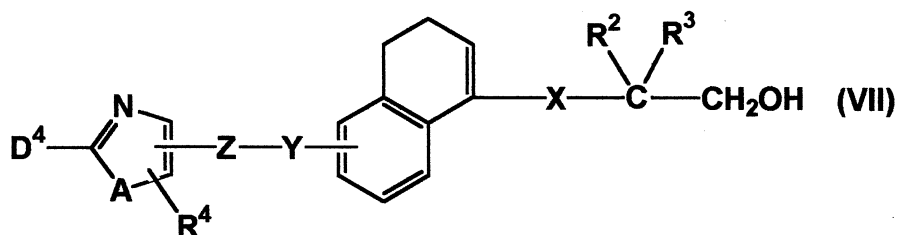
該還原反應為公知，例如可藉由在有機溶媒(乙醚、二噁烷、甲苯或二氯甲烷等)中，使用還原劑(氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁或氫化硼鋰等)於-78至80℃下進行反應。

保護基之脫保護反應可藉由與前述相同之方法進行。
(4)通式(I)所示之化合物中 R^1 表示 CHO 基之化合物，亦即通式(ID)所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

通式(ID)所示之化合物，可藉由將通式(VII)所示之化合物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (35)

(式中，所有記號表示與前述相同之意義)付諸於氧化反應而製造，如需要亦可進行保護基之脫保護反應。

該氧化反應為公知，例如

- (1)使用史萬氧化(Swern oxidation)之方法、
- (2)使用德斯-馬丁試藥(Dess-Martin oxidation)之方法、及
- (3)使用田波試藥氧化(TEMPO oxidation)之方法。

若將此等方法更具體地說明，則為：

- (1)使用史萬氧化之方法者，例如，藉由在惰性有機溶媒(氯仿或二氯甲烷等)中，將草醯氯及二甲基亞砷於 -78°C 反應，再將得到之溶液與醇化合物反應，進而與三級胺(三乙胺等)在 -78 至 20°C 下反應而進行。
- (2)使用德斯-馬丁試藥之方法者，例如，藉由在惰性有機溶媒(氯仿或二氯甲烷等)中，於德斯-馬丁試藥(1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧環戊烯基-3-(1H)-酮)存在下，在 0 至 40°C 反應而進行。
- (3)使用田波試藥之方法，例如藉由在惰性有機溶媒(氯仿或二氯甲烷等)中，於田波試藥(2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶氧化物，自由基)存在下，在 20 至 60°C 下反應而進行。

此等(1)、(2)及(3)之反應，任一種均以在惰性氣體(氮氣或氬氣等)蒙氣下，於無水條件進行為較佳。

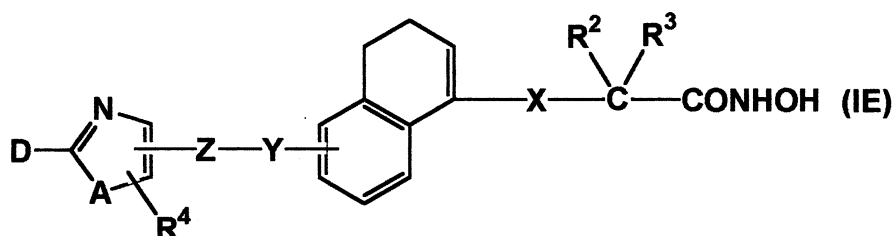
該氧化反應，除上述者以外，只要為可容易且選擇性地將醇類氧化成酮類即可，並無特別限定。舉例而言，可使用瓊茲氧化、藉由PCC之氧化、三氧化硫·吡啶錯合物之氧化，或「Comprehensive Organic Transformations」

五、發明說明 (36)

(Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614)所記載者。

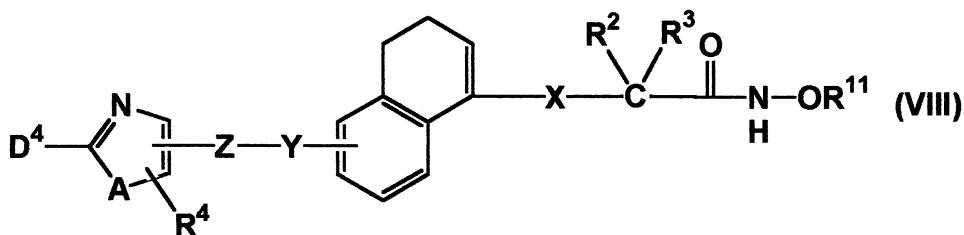
保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

(5)通式(I)所示之化合物中 R^1 表示 CONHOH 基之化合物，亦即，通式(IE)所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

通式(IE)所示之化合物，可藉由將通式(VIII)所示之化合物：



(式中， R^{11} 表示被苯基或 $C_{1\sim 8}$ 烷氧基取代之 $C_{1\sim 8}$ 烷基，以及其他記號表示與前述相同之意義)付諸於 R^{11} 基之脫保護反應而製造，如需要亦可進行保護基之脫保護反應。

R^{11} 基之脫保護反應(酸性條件下之脫保護反應或藉由加氫分解之脫保護反應)為公知，舉例而言，可藉由以下所示之方法進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

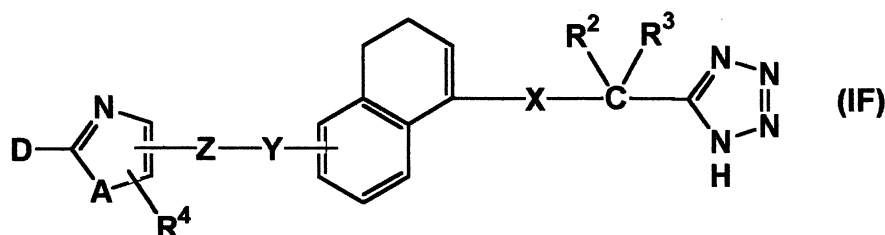
五、發明說明 (37)

酸性條件下之脫保護反應為公知，例如可在有機溶媒(二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯及苯甲醚等)中，於有機酸(乙酸、三氟乙酸、甲磺酸或三甲矽烷基碘化物等)或無機酸(鹽酸及硫酸等)或其混合物(氫溴酸/乙酸等)中，在 0 至 100°C 溫度下進行。

藉由加氫分解之脫保護反應為公知，例如，可在惰性溶媒[醚系(例如四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚等)，醇系(例如甲醇及乙醇等)，苯系(例如苯及甲苯等)，酮系(例如丙酮及甲基乙基酮等)，腈系(例如乙腈等)，鹽胺系(例如二甲基甲鹽胺等)，水，乙酸乙酯，乙酸或其 2 種以上之混合溶媒等]中，於氫化觸媒(例如鈀-碳、鈀黑、鈀、氫氧化鈀、二氧化鈀、鎳、蘭尼鎳等)存在下，於無機酸(例如鹽酸、硫酸、次氯酸、硼酸、或四氟硼酸等)或有機酸(例如乙酸、對甲苯磺酸、草酸、三氟乙酸或甲酸等)存在或未存在下，於常壓或加壓之氫氣蒙氣下或甲酸銨存在下，在 0 至 200°C 之溫度進行。使用酸之情況，亦可使用其鹽類。

D⁴ 基中之保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

(6)通式(I)所示之化合物中 R¹ 表示 1H-四唑-5-基之化合物，亦即，通式(IF)所示之化合物：



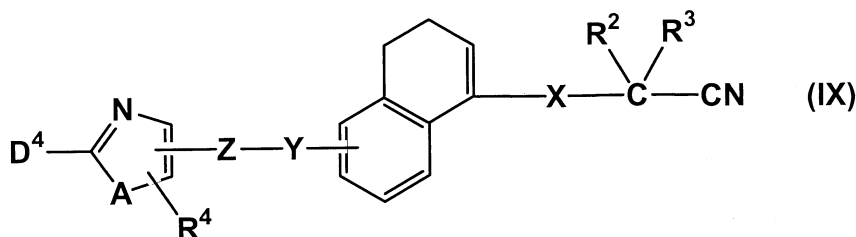
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (38)

(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

通式(IF)所示之化合物，可藉由將通式(IX)所示之化合物

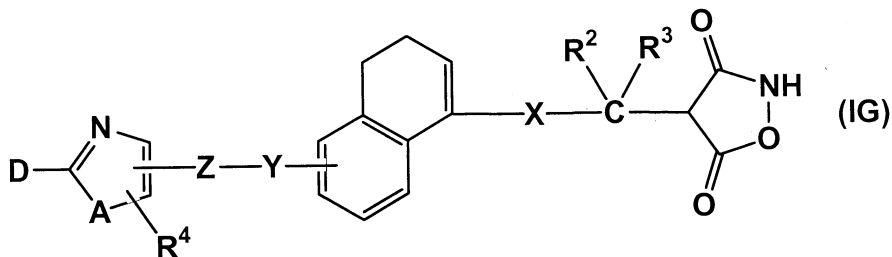


(式中，所有記號表示與前述相同之意義)與疊氮試藥反應而製造，如需要，可進行保護基之脫保護反應。

該反應為公知之反應，例如可藉由在有機溶媒(甲苯或苯等)中，使用疊氮試藥(三甲基錫疊氮化物、三甲矽烷基疊氮化物、或疊氮化鈉等)於 50°C 至回流溫度下反應而進行。

保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

(7)通式(I)所示之化合物中 R¹ 表示 3,5-二酮基異噁唑啉-4-基之化合物，亦即，通式(IG)所示之化合物：



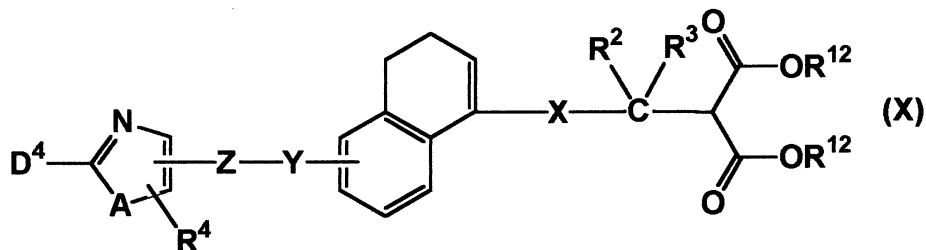
(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (39)

通式(IG)所示之化合物，可藉由將通式(X)所示之化合物：

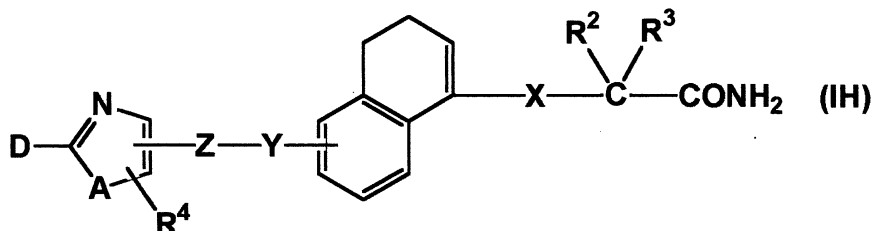


(式中， R^{12} 表示 $C_{1\sim 8}$ 烷基，以及其他記號表示與前述者相同之意義)與羥胺反應而製造，如需要尚可進行保護基之脫保護反應。

該反應為公知，例如可藉由在有機溶媒(甲醇及乙醇等)中，於鹼(甲醇鈉、乙醇鈉等)存在下，於 0°C 至 50°C 下與羥胺反應而進行。

保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

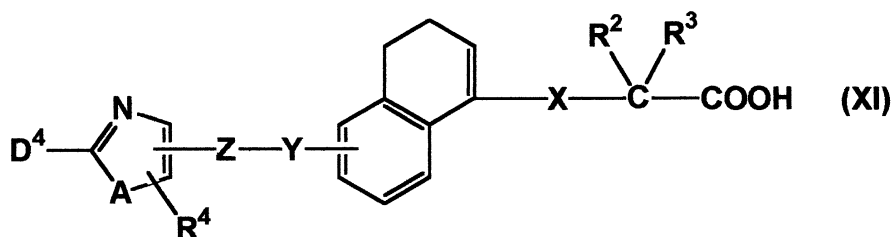
(8)通式(I)所示之本發明化合物中 R^1 表示 CONH_2 基之化合物，亦即通式(IH)所示之化合物：



(式中，所有記號表示與前述相同之意義)可藉由以下所示之方法製造。

通式(IH)所示之化合物，可藉由將通式(XI)所示之化合物：

五、發明說明 (40)



(式中，所有記號表示與前述相同之意義。)與氨進行醯胺化反應而製造，如需要可進行保護基之脫保護反應。

醯胺化反應為公知之反應，例如

- (1)使用醯基鹵之方法；
- (2)使用混合酸酐之方法；以及
- (3)使用縮合劑之方法等。

若將此等方法具體地說明，則

(1)使用醯基鹵之方法，例如藉由將羧酸在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氫呋喃等)中或無溶媒下，與醯基鹵化劑(草醯氯、亞硫醯氯等)於 -20°C 至回流溫度下反應，將得到之醯基鹵於三級胺(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲胺基吡啶等)存在下，與胺在惰性有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氫呋喃等)中，於 0 至 40°C 下反應而進行。再者，亦可藉由在有機溶媒(二噁烷或四氫呋喃等)中，使用鹼水溶液(小蘇打水或氫氧化鈉溶液等)，與醯基鹵於 0 至 40°C 溫度下反應而進行。

(2)使用混合酸酐之方法，例如可藉由將羧酸在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氫呋喃等)中或無溶媒下，於三級胺(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺及二甲胺基吡啶等)存在下，與醯基鹵(三甲基乙醯氯、對甲苯磺醯氯或甲磺醯氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（ 41 ）

等)或酸衍生物(氯甲酸乙酯及氯甲酸異丁酯等)於 0 至 40℃ 反應，將得到之混合酸酐於有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氫呋喃等)中，與胺在 0 至 40℃ 下反應而進行。

(3)使用縮合劑之方法，舉例而言，藉由將羧酸及胺在有機溶媒(氯仿、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、乙醚或四氫呋喃等)中或其混合溶媒中，或無溶媒下，以及三級胺(吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、二甲基苯胺及二甲胺基吡啶等)存在或不存在下，使用縮合劑(1,3-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳化二亞胺(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡啶碘化物、甲基·3-甲基-2-氯吡啶·對甲苯磺酸酯、甲磺醯氧基苯并三唑、1-丙基膦酸環狀酐(PPA)等)，使用或未使用 1-羥基苯并三唑(HOBt)下，於 0 至 40℃ 反應而進行。

再者，(1)、(2)及(3)之反應，任一種均以在惰性氣體(氬氣或氮氣等)蒙氣下，於無水條件下進行為較佳。

保護基之脫保護反應，可藉由與前述相同之方法進行。

通式(II)及(IV)所示之化合物，可為公知之化合物，或可依照公知之方法或實施例記載之方法而製造。

舉例而言，通式(IV)所示之化合物中，2-(5-甲基-2-苯基嘓唑-4-基)乙醇，可依照 J. Med. Chem., 35, 1853-1864 (1992)記載之方法製造。

舉例而言，通式(IV)所示之化合物中，2-(5-甲基-2-(嗎啉-4-基)嘓唑-4-基)乙醇，可依照 J. Med. Chem., 41, 5037-

五、發明說明（ 42 ）

5054 (1998)記載之方法製造。

通式(II)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(VIII)、(IX)及(X)所示之化合物，可為公知之化合物，或依照公知之方法或實施例記載之方法而製造。

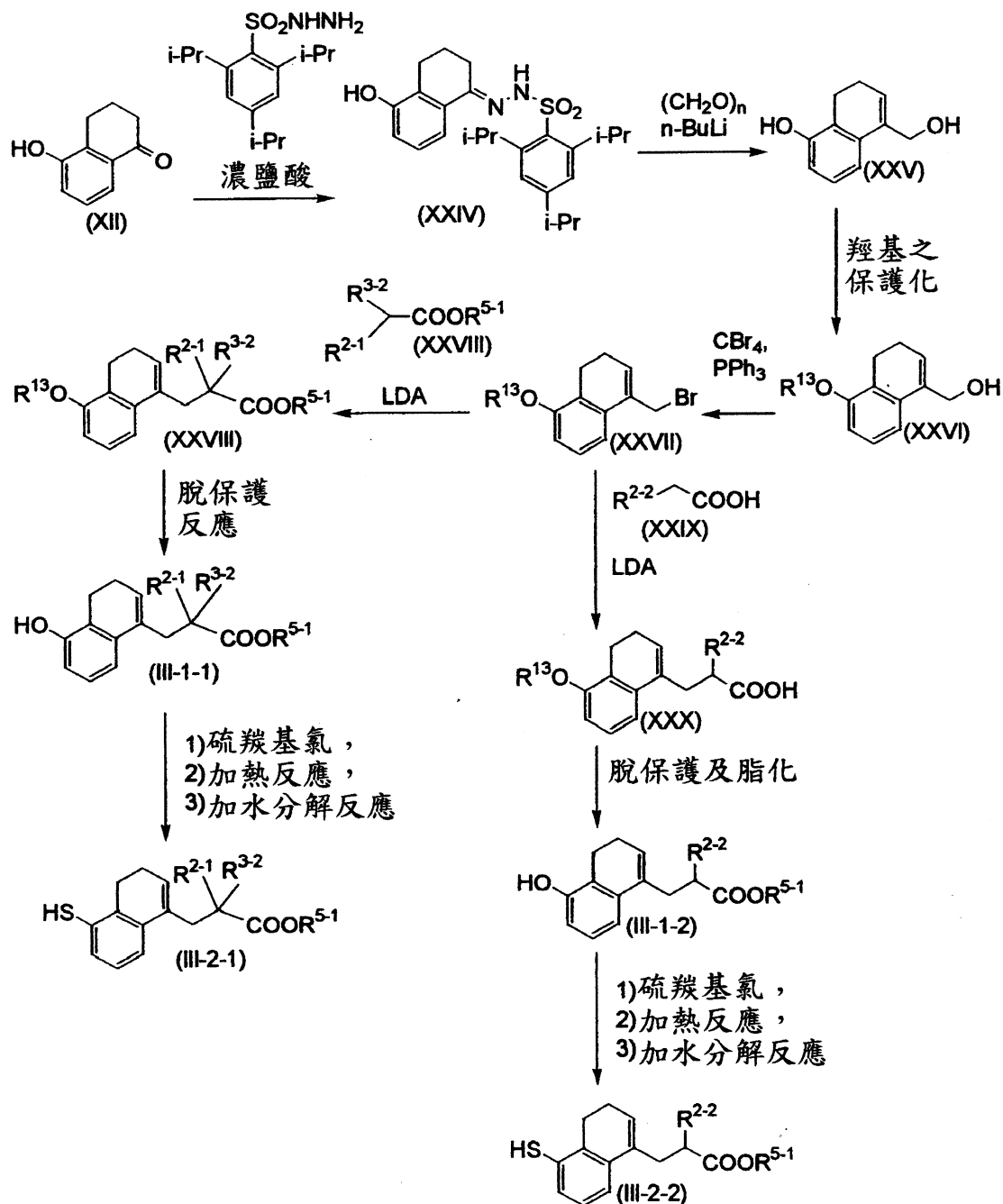
舉例而言，通式(II)、(III)、(III-1)、(IV)、(V)、(VIII)、(IX)及(X)所示之化合物，可依照反應步驟式 1 至 10 所示之方法而製造。

反應步驟式中， R^{13} 表示羥基之保護基(甲氧甲基、2-四氫吡喃基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、乙醯基、苄基、4-甲氧苄基及三甲基乙醯基等)， R^{14} 表示鹵素原子， X^1 表示 $C_{1\sim5}$ 伸烷基， X^2 表示 $C_{1\sim4}$ 伸烷基，Me 表示甲基，i-Pr 表示異丙基， $(CH_2O)_n$ 表示三聚甲醛，n-BuLi 表示正丁基鋰，Ph 表示苯基， R^{2-1} 表示 $C_{1\sim8}$ 烷基， R^{3-2} 表示 $C_{1\sim8}$ 烷基，LDA 表示二異丙胺化鋰， R^{2-2} 表示苯基取代之 $C_{1\sim8}$ 烷氧基，p-TsOH 表示對甲苯磺酸，TMSCN 表示氰化三甲矽烷基，Et 表示乙基， Z^1 表示單鍵，或 $C_{1\sim3}$ 伸烷基， Z^2 表示 $C_{1\sim2}$ 伸烷基， R^{4-1} 表示 $C_{1\sim8}$ 伸烷基， Z^3 表示 $C_{2\sim3}$ 伸烷基，以及其他記號表示與前述相同之意義。

訂線

五、發明說明 (44)

反應步驟式 2

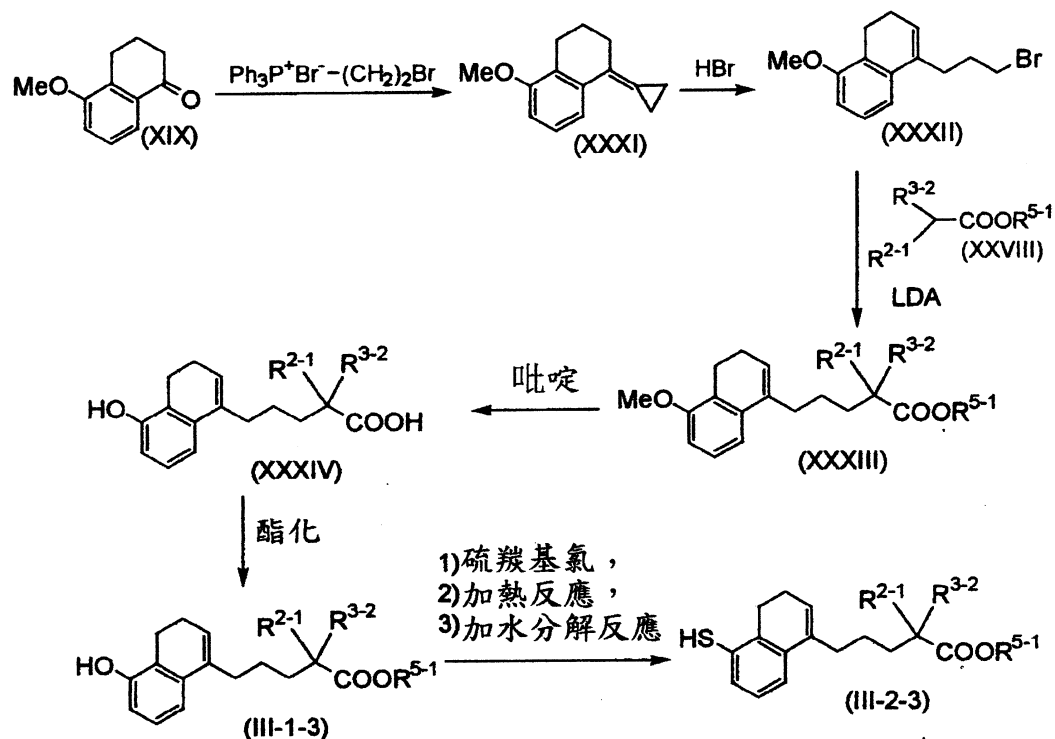


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

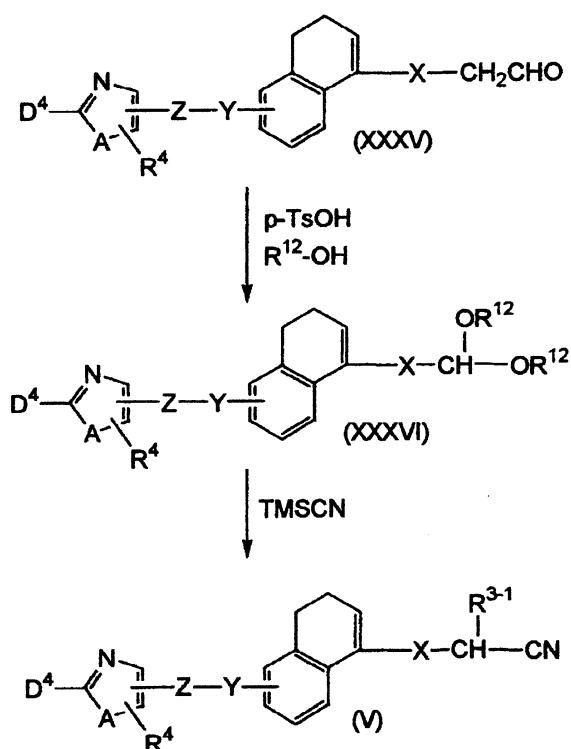
訂線

五、發明說明 (45)

反應步驟式 3



反應步驟式 4



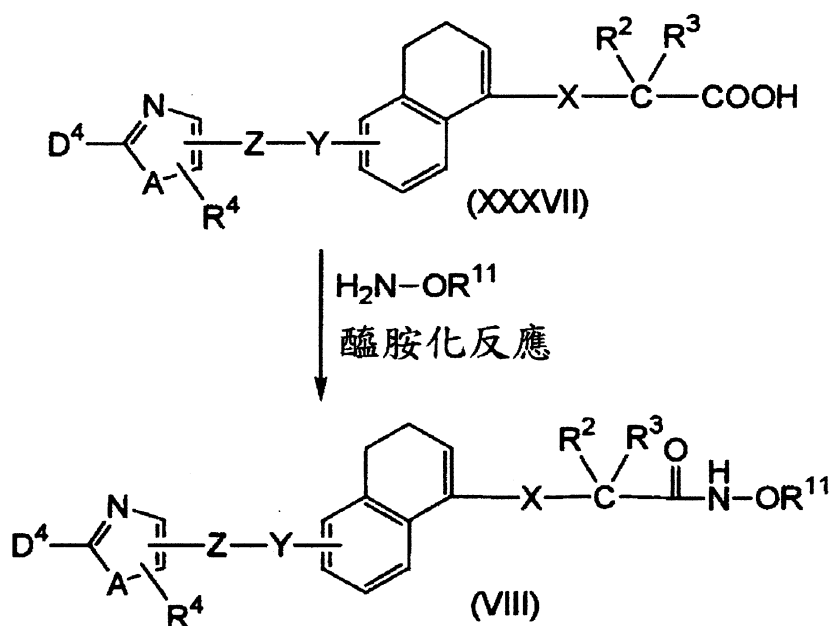
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

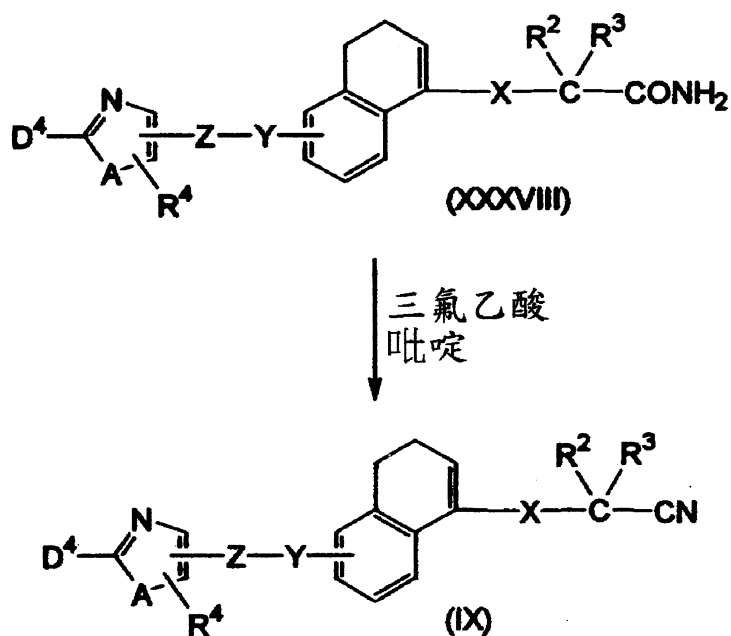
線

五、發明說明 (46)

反應步驟式 5



反應步驟式 6

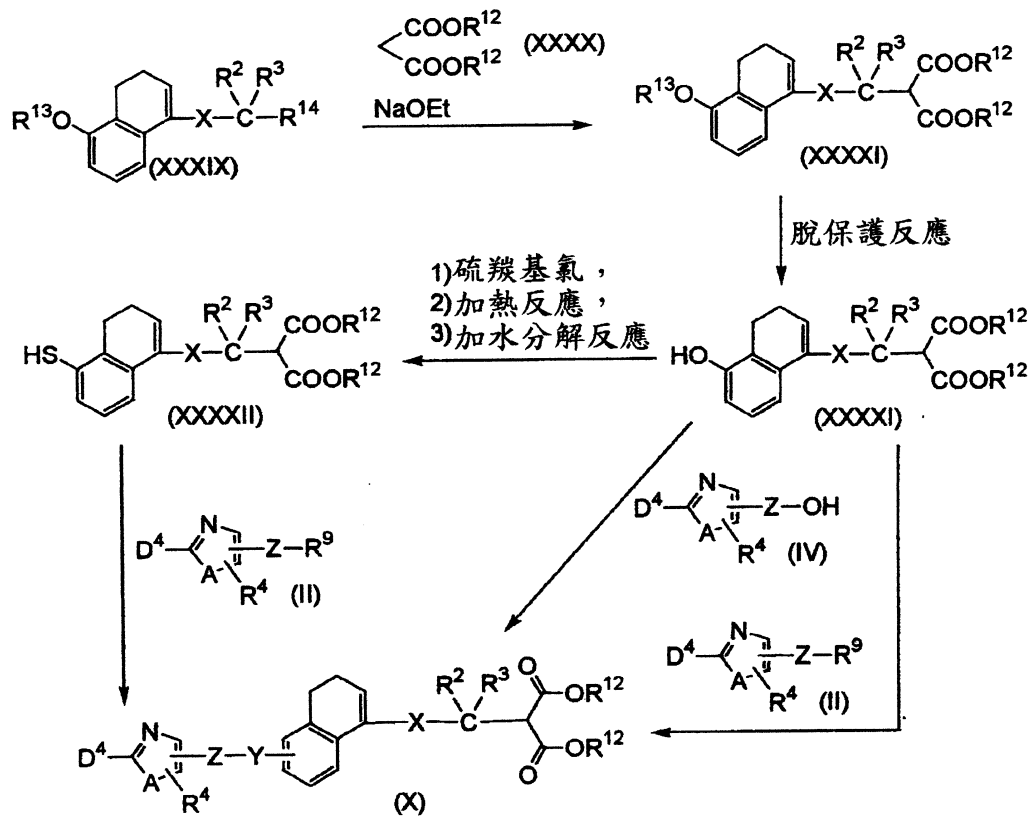


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

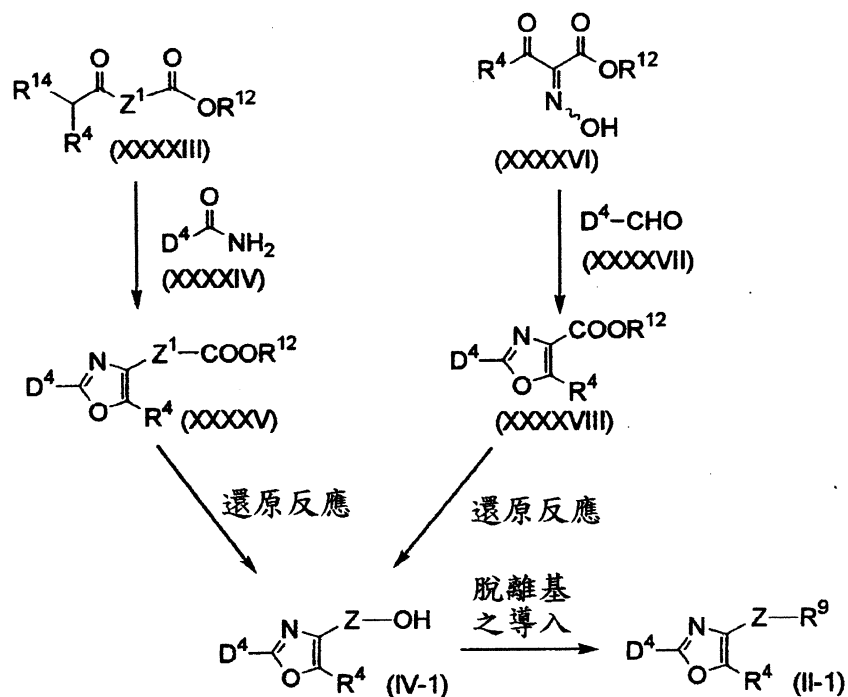
訂線

五、發明說明 (47)

反應步驟式 7



反應步驟式 8



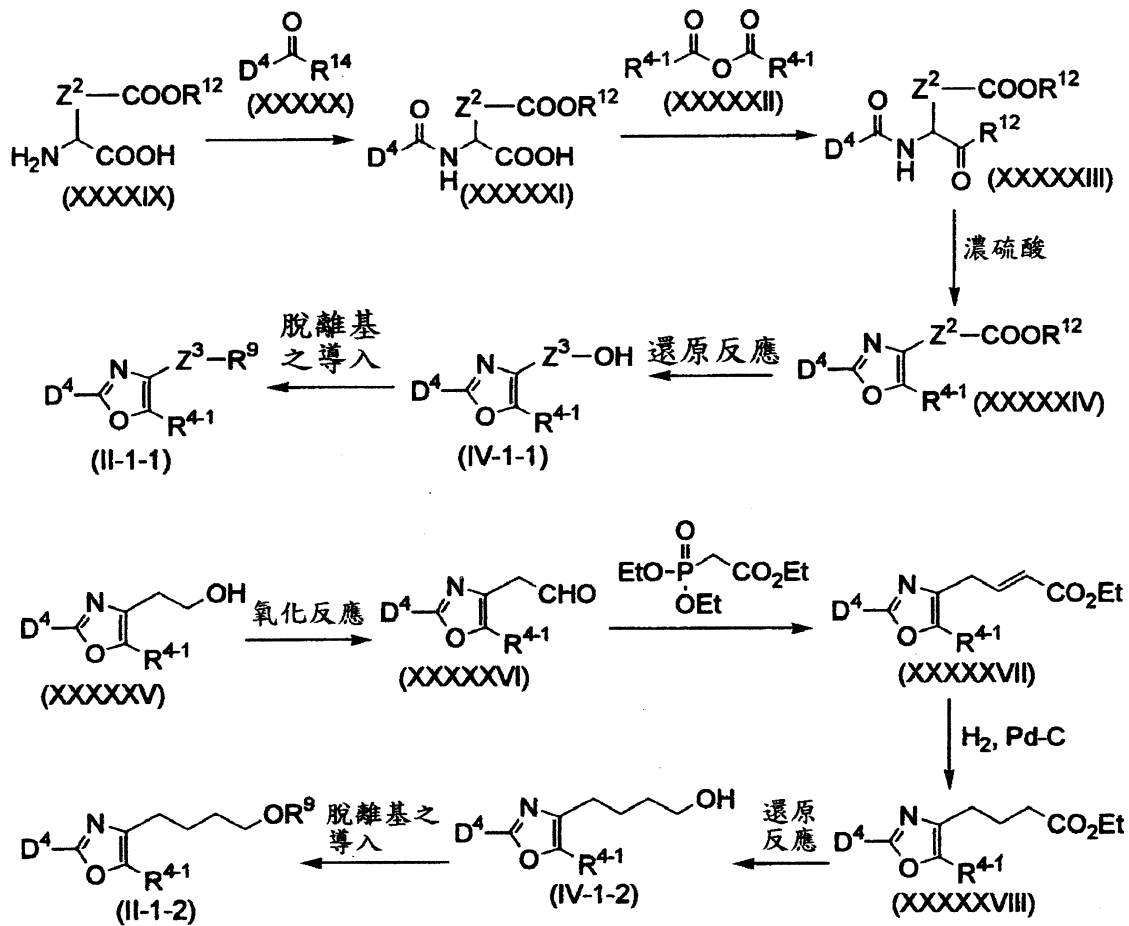
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)

反應步驟式 9

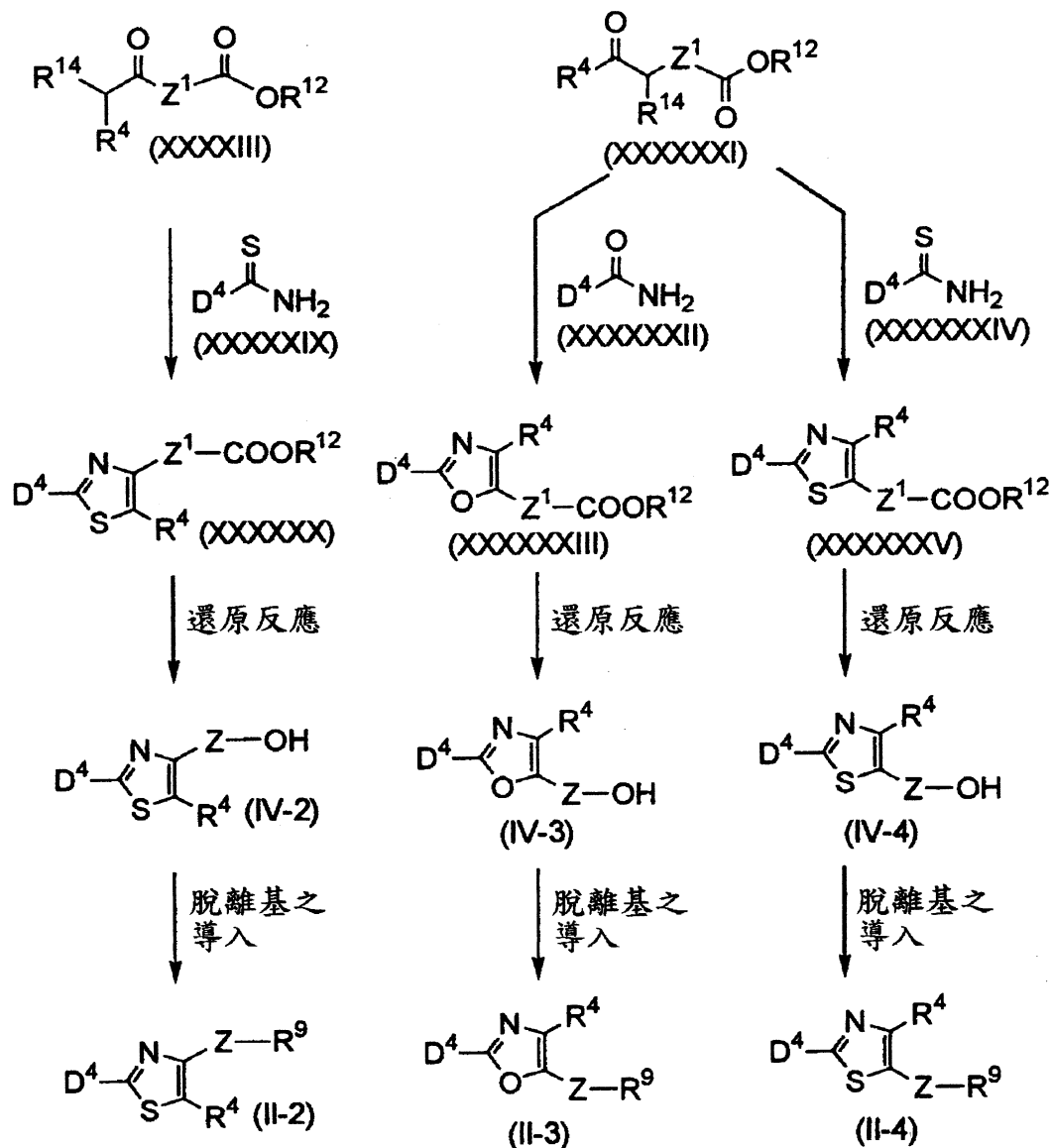


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (49)

反應步驟式 10



反應步驟式中，做為起始原料用之通式(XII)、(XIV)、(XVII)、(XIX)、(XX)、(XXVIII)、(XXXV)、(XXXVII)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XXXX)、(XXXXIII)、(XXXXIV)、(XXXXVI)、(XXXXVII)、(XXXXIX)、(XXXXX)、(XXXXXII)、(XXXXXIX)、(XXXXXXI)、(XXXXXXII)、及(XXXXXXIV)所示之化合物可為公知之化合物，或藉由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (50)

公知之方法輕易地製造。

本說明書中之各反應中，反應生成物可藉由通常之精製手段，例如常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽凝膠或矽酸鎂之高效液體層析法、薄層層析法或管柱層析法、或洗淨、再結晶等方法精製。精製可在各反應階段中進行，亦可在幾個反應終了後進行。

[藥理活性]

通式(I)所示之本發明化合物具有 PPAR 控制活性，可用下述實驗證明。

PPAR α 激動劑活性及 PPAR γ 激動劑活性之測定

(1)使用人類 PPAR α 或 γ 受體之蟲螢光素酶分析材料之調製

全體操作係依據基本的遺傳工程手法，以及活用酵母一單雜交系統或二雜交系之常用方法。

做為在胸苷激酶(TK)啟動子支配下之蟲螢光素酶基因表現載體者，係從 PicaGene Basic Vector 2(商品名，東洋墨水公司，目錄編號 309-04281)切出蟲螢光素酶構造基因，從具有 TK 啟動子之 pTK β (Clonetech 公司，目錄編號 6179-1)取得所需之最小啟動子活性，藉此做成在 TK 啟動子(-105/+51)支配下之蟲螢光素酶基因表現載體 pTK-Luc。在 TK 啟動子上游插入作為酵母之基本轉錄因子之 Ca14 蛋白之回應序列，UAS 反覆 4 次之加強子序列，而構築 4 x UAS-TK-Luc，以做為報信子基因。以下顯示所用之加強子序列(序列編號 1)。

五、發明說明（ 51 ）

序列編號 1：重覆 Gal4 蛋白回應序列所得之加強子序列
5'-T (CGACGGAGTACTGTCCTCCG)x 4 AGCT-3'

如下述做成表現嵌合受體蛋白之載體，其中嵌合受體蛋白係在酵母 Gal4 蛋白之 DNA 結合領域之羧基終端，融合核內受體之人類 PPAR α 或 γ 受體之配體結合領域而成。亦即，將 PicaGene Basic Vector 2 (商品名，東洋墨水公司，目錄編號 309-04281) 做為基本表現載體，啟動子及加強子領域保持原樣，以及將構造基因交換成嵌合受體蛋白之基因。

在編碼 Gal4 蛋白之 DNA 結合領域第 1 號至第 147 號胺基酸序列之 DNA 下游，以譯碼區相合之方式融合編碼人類 PPAR α 或 γ 受體之配體結合領域之 DNA，然後插在 PicaGene Basic Vector 2 之啟動子及加強子領域下游。此時，表現之嵌合蛋白全部局限在核內，在人類 PPAR α 或 γ 受體之配體結合領域之胺基終端，配置來自 SV40 T-抗原之核移行信號 AlaProLysLysLysArgLysValGly (序列編號 2)，另一方面，在羧基終端依次配置做為表現蛋白質檢出用之抗原決定部位標籤序列之流感病毒血凝素抗原決定部位 TyrProTyrAspValProAspTyrAla (序列編號 3)，以及轉譯停止密碼子，以製成 DNA 序列。

做為人類 PPAR α 或 γ 受體之配體結合領域之構造基因部分記載於 R. Mukherjee 等人 (參照 J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994))，M.E. Green 等人 (參照 Gene Expression, 4, 281 (1995))，A. Elbrecht 等人 (參照 Biochem

五、發明說明（ 52 ）

Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996))或 A. Schmidt 等人(參照 Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)), 與人類 PPAR 之構造作比較, 使用編碼下列者之 DNA:

人類 PPAR α 配體結合領域: Ser¹⁶⁷-Tyr⁴⁶⁸

人類 PPAR γ 配體結合領域: Ser¹⁷⁶-Tyr⁴⁷⁸

(人類 PPAR γ 1 受體及人類 PPAR γ 2 受體中, 相當於 Ser²⁰⁴-Tyr⁵⁰⁶, 為全部相同的鹼基序列)。又, 為了監測對於基本轉譯之影響, 同時調整具有只編碼 Gal4 蛋白之 DNA 領域之第 1 號至第 147 號胺基酸序列而未編碼 PPAR 配體結合領域之 DNA 之表現載體。

(2) 使用人類 PPAR γ 或 γ 受體之蟲螢光素酶測定

做為宿主細胞之 CV-1 細胞依照常用方法培養。亦即, 在度百科改質伊格培養基(DMEM)中添加牛胎血清(GIBCO BRL 公司, 目錄編號 26140-061)並使終濃度為 10%, 繼而添加終濃度為 50 U/ml 之青黴素 G 及 50 μ g/ml 之硫酸鏈黴素, 然後於 5% CO₂ 中於 37°C 培養。

將報信子基因及 Gal4-PPAR 表現載體之二 DNA 導入宿主細胞內進行轉染之時, 將細胞預先以 2 x 10⁶ 細胞播種在 10 cm 皿中, 施行用不含血清之培養基洗淨一次之操作後, 加入相同的培養基 10 ml。將報信子基因 10 μ g, Gal4-PPAR 表現載體 0.5 μ g 與脂費特胺(LipofectAmine, 商品名, GIBCO BRL 公司, 目錄編號 18324-012)50 μ l 充分混合, 然後添加至上述培養皿中。於 37°C 連續培養 5 至 6 小時, 添加 10 ml 含有 20% 透析牛胎血清(GIBCO BRL 公司, 目

五、發明說明 (53)

錄編號 26300-061)之培養基。於 37°C 培養一夜後，細胞藉由胰蛋白酶處理使之分裂，以 8000 個細胞/100 ml DMEM-10%透析血清/穴之細胞密度再播種於 96 穴皿中，培養數小時而細胞附著之時，添加包含檢定濃度之 2 倍濃度之本發明化合物之 DMEM-10%透析血清溶液 100 μ l。於 37°C 培養 42 小時，使細胞溶解，然後依照常用方法測定蟲螢光素酶活性。

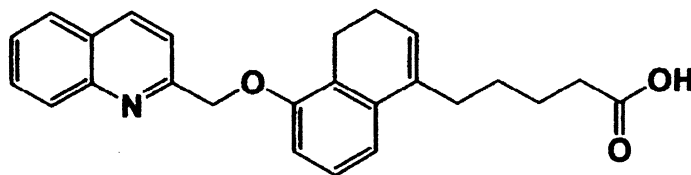
又，在本實驗中，對於 PPAR α ，以添加能有意義地活性化蟲螢光素酶基因之轉錄之陽性對照化合物碳環素 (Carbacycline)(參照 Eur. J. Biochem., 233, 242 (1996); Genes & Development, 10, 974 (1996))10 μ M 時之蟲螢光素酶活性當做 1.0，而將添加本發明化合物 10 μ M 時之蟲螢光素酶活性示於表 1 中。

再者，以添加能有意義對 PPAR γ 活性化蟲螢光素酶基因之轉錄，且以降血糖劑上市之陽性對照化合物挫格安酮(參照 Cell., 83 863 (1995), Endocrinology, 137, 4189 (1996)以及 J. Med. Chem., 39, 665 (1996))10 μ M 時之蟲螢光素酶活性當做 1.0，而將添加本發明化合物 10 μ M 時之相對活性示於表 2 中。

再者，對於有希望之化合物，重覆進行 3 次以檢討再現性，又，確認是否有用量依存性。

又，使用下文所示之 WO911255 號說明書實施例 3(35)記載之化合物做為比較化合物。

五、發明說明 (54)



WO9911255 號說明書實施例 3(35)記載之化合物

表 14

化合物編號	以陽性對照化合物(卡巴環素(Carbacycline))之活性做為 1 時之相對活性
實施例 2	0.45
比較化合物	0.01

表 15

化合物編號	以陽性對照化合物(挫格安酮)之活性做為 1 時之相對活性
實施例 2	2.6
比較化合物	0.004

本發明化合物降低血糖及血中脂質之作用，例如可以藉由下述方法測定。

血糖及血中脂質之降低作用(1)：

購入 8 週齡之雄性 KKAY/Ta Jc1 小鼠(1 群 5 隻)後，在個別籠子內進行 1 星期之預備飼育。在預備飼育期間，自由攝取固形飼料及從給水瓶自由攝取自來水。接下來之 3 日換為粉末飼料並進行馴化飼育，然後開始實驗。於實驗開始當日(0 日)測定體重，用顯微毛細管從尾靜脈採血後，測定血糖值。以血糖值為指標，藉由層別無作為化法進行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (55)

分群，每群 5 隻。第二日，於上午測定體重，以後 6 日，投與包含 0.03%(w/w)或 0.01%(w/w)或 0.003%(w/w)之本發明化合物之飼料或粉末飼料進行飼育。於投與開始第 4 日及第 7 日上午，測定體重及攝餌量，從平均攝餌量換算為投與用量。在投與開始後第 6 日進行尾靜脈採血，並測定血糖值及血漿中三酸甘油酯(TG)值(即飽食時之血糖及 TG 值)。於投與開始第 7 日測定體重後，在乙醚麻醉下從腹部大靜脈採血。使用市售之套組測定血中胰島素及游離脂肪酸(NEFA)，以及 GOT 及 GPT。又，摘出肝臟並測定其濕重。從外側左葉之一部分萃取總 RNA，藉由北方吸漬法測定二種酵素之基因表現度。又，攝餌量在對照群(只給與粉末飼料)及本發明化合物群(給與含 0.03%、0.01% 或 0.003% 之本發明化合物之粉末飼料)兩者中，未見到有意義之差異，從平均攝餌量換算得之投與量，在含 0.03% 本發明化合物之飼料投與群中為約 40 mg/kg/日。

在 KKAY/Ta 小鼠中，飽食時之血糖，血中胰島素，NEFA 值或血漿中 TG 值之降低作用暗示本發明化合物具有做為糖尿病、高脂血症及動脈硬化症等之預防及/或治療劑之可能性。又該作用來自 PPAR γ 在身體中之活性化。另一方面暗示肝重量增加及肝之二種酵素之表現量增大反映 PPAR α 在身體中之活性化。

血糖及血中脂質之降低作用(2)：

購入 8 週齡之雄性 Zucker fa/fa 大鼠(系統名 Crj-[ZUC]-fa/fa)及正常對照動物瘦型大鼠(系統名 Crj-[ZUC]-lean)

五、發明說明 (56)

後，在個別籠子內進行約 2 星期之預備飼育。在預備飼育期間，自由攝取固形飼料及從給水瓶自由攝取自來水。又，從投與開始前 5 日用經口探針進行擬似投與，然後開始實驗。實驗期間，實施一般狀態觀察，將未見到特別異常之 10 週齡動物提供實驗。於實驗開始日之上午進行體重測定，用顯微毛細管從尾靜脈採血後，測定血糖・游離脂肪酸(NEFA)・TG，以及 HbA1c 濃度。其中，以 HbA1c 值及體重為指標，藉由層別無作為化法分群，每群 5 隻。此外，以使其他參數之平均值不會產生偏差之方式任意替換。分群之後第二日，於上午測定體重後，根據該體重，用經口探針強制經口投與本發明化合物連續 13 日。又，對於對照群及正常對照群(瘦型大鼠)，投與作為媒體之 0.5%MC。

於投與開始第 1, 4, 7, 10 及 13 日之上午測定攝餌量，然後算出平均攝餌量。於投與開始第 7 日，用顯微毛細管從尾靜脈採血後，測定血糖・NEFA・TG，以及 HbA1c 濃度。又，於投與開始第 14 日實施口服糖負荷試驗(OGTT)，以及評價耐糖能改善作用。OGTT 係從前一日(投與開始後第 13 日)絕食及從第二日(投與開始後第 14 日)實施採血後，經口投與 40%葡萄糖液，其量為 2 g/5 ml/kg。糖負荷後，於 60 及 120 分鐘後用顯微毛細管從尾靜脈採血，並測定血糖值。

OGTT 終了後，再開始給餌，於投與開始第 15 日投與本發明化合物。於投與開始之第 16 日上午測定體重，用乙醚麻醉大鼠及從腹部大靜脈採血，然後用市售之套組測定

五、發明說明 (57)

血糖・血中胰島素・NEFA・TG 以及 GOT、GPT。又，摘出肝臟並測定其濕重。

在 Zucker fa/fa 大鼠中飽食時之血糖、血中胰島素、NEFA、HbA1c 值或血漿中 TG 值之降低作用暗示本發明化合物具有做為糖尿病、高脂血症及動脈硬化症等之預防及/或治療劑之可能性。又，在 OGTT 中，空腹時血糖值之降低以及耐糖能改善作用暗示本發明化合物具有做為糖尿病之預防及/或治療劑之可能性。又該作用來自 PPAR γ 在身體中之活性化。另一方面暗示肝重量增加係反映 PPAR α 在身體中之活性化。

血糖及血中脂質之降低作用(3)：

購入時年齡為 3 至 4 歲且平均體重為約 3kg 之雄性卡尼庫猿猴，將已實施法定檢疫之全部動物再置於試驗實施設施中進行檢疫及馴化約 1 個月以上後。動物，被個別收容於猿猴籠子中，每日給餌一次，每次約 100 g 市售固形飼料。馴化進行而動物每日約在 1 小時以內吃完飼料。又從自動給水裝置自由攝取上自來水。繼而進行 14 日間之預備飼育，試驗開始前 2 週及 1 週實施體重測定後，從後肢隱藏靜脈採血，並實施血液學檢查(紅血球數・血比容・血色素量・血小板數及白血球之測定)以及血液化學的檢查(GOT・GPT・鹼性磷酸酶・總蛋白質・尿中氮・肌胺酸酐・肌胺酸酐激酶・總膽紅素・血糖・總膽固醇・HDL・LDL・TG 之測定)。此外，觀察一般狀態，選擇在馴化及預備飼育期間順利發育之個體來使用。又，包含預備飼育期間，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(58)

每日測定全部動物之攝餌量。

依據各動物馴化期間終止日之體重，藉由層別無作為化法分群，每群 3 隻。於投與開始第 1，3，7，10 及 14 日之上午測定體重，依據最新體重投與本發明化合物。將稀釋液或含有本發明化合物 3 至 100 mg/kg/日之藥液使用營養導管及注射筒反覆經鼻胃內投與，每日 1 次，共 14 日。於投與開始第 1，7 及 14 日投與本發明化合物之前採血，實施上述血液學檢查及血液化學檢查，以查明本發明化合物隨著時間對於血糖值之影響。又，在投與開始前 3 週及投與後第 14 日，於投與後 1，2 及 4 小時以及給餌(攝取時間為 1 小時)後 1，2 及 3 小時，從後肢隱藏靜脈或前腕皮靜脈採血，並測定血糖・TG 值。

在正常卡尼庫猿猴中，空腹時血漿 TG 值之降低作用暗示本發明化合物具有做為高脂血症及動脈硬化症等之預防及/或治療劑之可能性。該作用被認為係反映 PPAR α 在身體中之活性化。同樣地，抑制在食餌負荷後之 TG 上升亦可確認此點。此外，從其他血液生化學之參數可一併評價是否有毒性變化。

[毒性]

通式(I)所示之本發明化合物毒性非常低，被認為在做為醫藥使用上十分安全。

[產業上之利用可能性]

[做為醫藥品之適用性]

通式(I)所示之本發明化合物及其無毒性鹽，具有控制

五、發明說明 (59)

PPAR 之作用，可期待用於做為降血糖劑，降脂質劑，及糖尿病、肥胖、綜合症 X、高膽固醇血症及高脂蛋白血症等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓、循環系統疾病、過食症及缺血性心疾病等之預防及/或治療劑，HDL 膽固醇上昇劑、LDL 膽固醇及/或 VLDL 膽固醇減低劑、糖尿病或綜合症 X 之危險因子減輕劑。

再者，由於通式(I)所示之本發明化合物及其無毒性鹽，特別具有 PPAR α 激動作用及/或 PPAR γ 激動作用，因此被期待用於做為降血糖劑，降脂質劑，及糖尿病、肥胖、綜合症 X、高膽固醇血症及高脂蛋白血症等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓、循環系統疾病、過食症等之預防及/或治療劑，又因具有提昇 HDL 膽固醇之作用、降低 LDL 膽固醇及/或 VLDL 膽固醇之作用，因此有抑制動脈硬化進展及治療該症，以及抑制肥胖之效果，以及被期待做為降血糖劑而治療及預防糖尿病、改善高血壓，減輕綜合症 X 危險因子，以及做為缺血性心疾病之發病之預防劑。

本發明使用之通式(I)表示之化合物及其無毒性鹽做為上述目的使用時，通常可以全身性或局部性，或者經口或非經口之形式投與。

投與量係隨著年齡、體重、症狀、治療效果、投與方法及處理時間等而異，通常成人每人每次經口投與劑量在 1mg 至 1000mg 之範圍內，1 日 1 次至數次；或成人每人每次之非經口劑量在 1mg 至 100mg 之範圍內，1 日 1 次至數

五、發明說明 (60)

次(以靜脈內投與為佳)，或1日1小時至24小時連續性地從靜脈內投與。

當然地，如前述之投與量將依照各種條件而變動，有比上述投與量少而足夠之情況，亦有必須超過該範圍之情況。

投與通式(I)所示之化合物時，可使用供經口投與之固體組成物、液體組成物及其他組成物，及供非經口投與之注射劑、外用劑及栓劑等。

供經口投與之固體組成物可包含錠劑、丸劑、膠囊劑、散劑或顆粒劑等。

膠囊劑中包含硬膠囊劑及軟膠囊劑。

此種固體組成物中，一種或一種以上之活性物質，係與至少一種不活性稀釋劑，例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羥丙基纖維素、微晶纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、偏矽酸鋁酸鎂混合。依照常法，組成物亦可含有不活性稀釋劑以外之添加劑，例如潤滑劑如硬脂酸鎂等、崩散劑如纖維素二醇酸鈣等、安定劑如乳糖等、以及溶解輔助劑如穀胺酸或天冬胺酸等。錠劑或丸劑可依照需要以白糖、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯等胃溶性或腸溶性物質之膜包覆，再者亦可以2層以上包覆。更且，亦包含如明膠等可被吸收之物質之膠囊。

供經口投與之液體組成物可包含藥劑上容許之乳化劑、溶液劑、糖漿劑或酏劑等。此種液體組成物中，一種或一種以上之活性物質係含在一般使用之不活性稀釋劑

五、發明說明 (61)

(例如精製水、乙醇等)中。該組成物除不活性稀釋劑以外，亦可含有濕潤劑及懸浮劑等輔助劑、甘味劑、風味劑、芳香劑及防腐劑。

供經口投與之其他組成物係包含一種或一種以上之活性物質，其亦包含根據本身公知之方法處方之噴霧劑。該組成物除不活性稀釋劑以外，亦可含有如亞硫酸氫鈉類等安定劑及賦予等張性之緩衝劑(例如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸等等張劑)。噴霧劑之製造方法，例如詳細記載於美國專利第 2,868,691 號及美國專利第 3,095,355 號者中。

根據本發明之非經口投之注射劑，可包含無菌之水性及/或非水性溶液劑、懸浮劑及乳化劑。水性之溶液劑及懸浮劑，包含注射用蒸餾水及生理食鹽水。非水性之溶液劑及懸浮劑，例如為丙二醇、聚乙二醇、如橄欖油之植物油、如乙醇之醇類、聚山梨酸酯 80(登錄商標)等。再者，亦可將無菌之水性及非水性溶液劑、懸浮劑及乳化劑混合使用。此等組成物尚可含有防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定劑(例如乳糖)及溶解輔助劑(例如穀胺酸或天冬胺酸)等輔助劑。此等物質需通過能將細菌保留之過濾器過濾，或藉由殺菌劑之添加或照射法進行無菌化。再者此等製造之無菌組成物(例如凍結乾燥品)於使用前，亦可使用無菌化或無菌之注射用蒸餾水或其他溶媒溶解。

供非經口投與之其他組成物含有一種或一種以上之活性物質，包含藉常用方法處方之外用溶液劑、軟膏、塗佈劑、供直腸內投與之栓劑及供陰道內投與之栓劑等。

五、發明說明 (62)

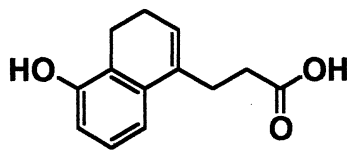
實施本發明之最佳形態

以下，藉由參考例及實施例詳述本發明，然而本發明並不受其等之限定。

藉由層析法分離之場合，TLC 所示括弧內之溶媒，係顯示使用之溶出溶媒或展開溶媒，比例係表示體積比。在 NMR 場合所示之括弧內之溶媒，係顯示測定中使用之溶媒。

參考例 1

3-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



將 3-(5-甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸 (25.1g，公知化合物 (參考 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1739-1742 (1987))) 加至鹽酸·吡啶 (200g) 中，於 180°C 攪拌 3 小時。將反應混合物放冷後，用水稀釋，水層以濃鹽酸調成酸性。將水層用乙酸乙酯萃取。萃取液再用飽和碳酸鈉水溶液萃取。將合併之水層用濃鹽酸調成酸性後，用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮，得到具有下列物性值之標題化合物 (11.8g)。

TLC : R_f 0.42 (氯仿 : 甲醇 = 6 : 1)

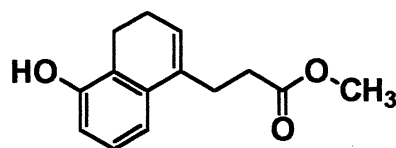
NMR (CDCl₃) : δ 9.21(s, 1H), 6.98(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.71(d, J=7.6Hz, 1H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.82(t, J=4.4

五、發明說明 (63)

Hz, 1H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.36(m, 2H), 2.12(m, 2H)。

參考例 2

3-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



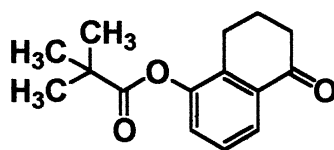
將無水甲醇(40ml)冷卻至 -10°C ，在氫氣氣流下，緩慢滴加亞硫醯氯(5.92ml)，然後在 -10°C 攪拌 20 分鐘。於此溶液中添加參考例 1 製造之化合物(11.8g)，並在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮，用苯共沸 2 次。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿 $\rightarrow$ 氯仿：甲醇=50：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(10.6g)。

TLC：Rf 0.72 (氯仿：甲醇=10：1)

NMR(CDCl_3)： δ 7.06(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 5.88(t, J=4.4Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 3.68(s, 3H), 2.82-2.62(m, 4H), 2.58-2.49(m, 2H), 2.26(m, 2H)。

參考例 3

5-三甲基乙醯氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮



在 5-羥基-1-萘滿酮(30.0g)之吡啶(180ml)溶液中添加 4-二甲氨基吡啶(1.13g)後，冰冷下滴入三甲基乙醯氯

五、發明說明 (64)

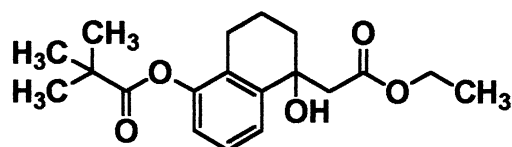
(25.0ml)，於並室溫攪拌一晚。將反應混合物用冰水冷卻，添加濃鹽酸，並用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=9：1→5：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(45.4g)。

TLC：Rf 0.42 (己烷：乙酸乙酯=5：1)

NMR(CDCl₃)：δ 7.95(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 2.79(t, J=6.0Hz, 2H), 2.65(dd, J=7.6, 6.0Hz, 2H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

參考例 4

2-(1-羥基-5-三甲基乙醯氧基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)乙酸乙酯



在鋅(16.9g)之無水苯(60ml)懸浮液中添加碘(觸媒量)，回流後，滴加參考例 3 製造之化合物(45.4g)及溴乙酸乙酯(25.0ml)之無水苯(120ml)溶液，並回流一晚。放冷至室溫，將反應混合物加入冰水中，添加濃鹽酸後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=8：1→5：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(33.5g)。

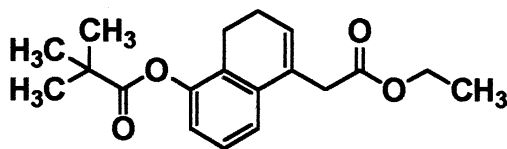
五、發明說明 (65)

TLC : Rf 0.52 (己烷 : 乙酸乙酯 = 85 : 15)

NMR(CDCl₃) : δ 7.42(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.17(t, J=8.0Hz, 1H), 6.85(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 4.16(q, J=7.0Hz, 2H), 4.10-3.90(br, 1H), 2.80(d, J=14.0Hz, 1H), 2.76(d, J=14.0Hz, 1H), 2.68-2.40(m, 2H), 2.12-1.44(m, 4H), 1.35(s, 9H), 1.24(t, J=7.0Hz, 3H)。

參考例 5

2-(5-三甲基乙醯氧基-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯



在參考例 4 製造之化合物(33.5g)之甲苯(80ml)溶液中，添加對甲苯磺酸水合物(1.52g)並回流 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=20：1→10：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(13.2g)。

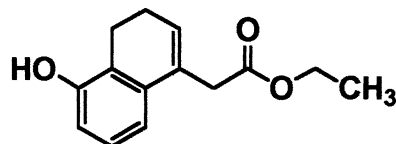
TLC : Rf 0.56 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 6.01(t, J=4.5Hz, 1H), 4.14(q, J=7.0Hz, 2H), 3.44-3.40(m, 2H), 2.63(t, J=8.0Hz, 2H), 2.36-2.23(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.22(t, J=7.0Hz, 3H)。

參考例 6

五、發明說明 (66)

2-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯



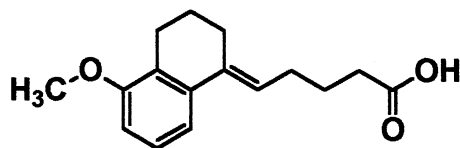
冰冷下，在參考例 5 製造之化合物(13.2g)之乙醇(50ml)溶液中，滴入乙醇鈉之乙醇溶液(20ml，2.6M)，於室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物加至 2N 鹽酸及冰之混合物中後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=4：1→2：1)精製，將得到之油以己烷及乙酸乙酯之混合溶媒結晶化。更且，將得到之結晶以己烷及乙酸乙酯之混合溶媒再結晶，得到具有下列物性值之標題化合物(7.73g)。

TLC：R_f 0.34 (己烷：乙酸乙酯=3：1)

NMR(CDCl₃)：δ 7.00(t, J=8.0Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.63(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 5.25(brs, 1H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 3.44-3.41(m, 2H), 2.74(t, J=8.0Hz, 2H), 2.36-2.23(m, 2H), 1.23(t, J=7.0Hz, 3H)。

參考例 7

5-(5-甲氧基-3,4-二氫亞萘-1(2H)-基)戊酸



在(4-羧丁基)三苯膦鎢基溴化物(25.0g)之無水四氫呋

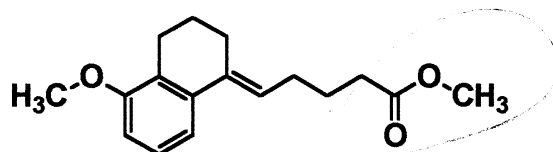
五、發明說明 (67)

喃(200ml)溶液中，添加第三丁醇鉀(12.7g)，於 30°C 攪拌 1 小時。於反應混合物中添加 5-甲氧基-1-萘滿酮(5.0g)之四氫呋喃(20ml)溶液，然後在室溫下攪拌一晚。將反應混合物倒入飽和氯化銨水溶液及冰之混合物中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液濃縮，得到具有下列物性值之粗製標題化合物。得到之化合物不需精製，直接用於以下之反應。

TLC: Rf 0.34 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

參考例 8

5-(5-甲氧基-3,4-二氫亞萘-1(2H)-基)戊酸甲酯



在參考例 7 製造之化合物之無水二甲基甲醯胺(40ml)溶液中，添加甲基碘化物(5.3ml)及碳酸鉀(17.6g)，並於室溫攪拌一晚。將反應混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷: 乙酸乙酯=5: 1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(6.80g)。

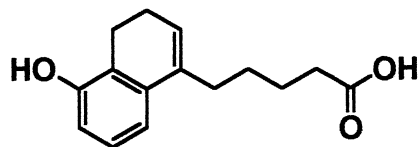
TLC: Rf 0.72 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

NMR(CDCl₃): δ 7.18(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.10(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.70(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 5.96(brt, J=7.2Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.71(t, J=6.4Hz, 2H), 2.48-2.18(m, 6H), 1.89-1.71(m, 4H)。

參考例 9

五、發明說明 (68)

5-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)戊酸

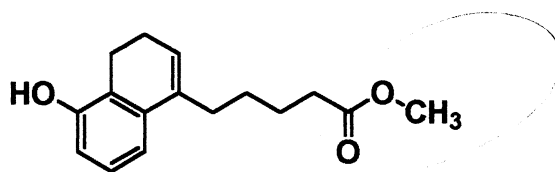


將參考例 8 製造之化合物(6.83g)，及吡啶鹽酸鹽(39g)之混合物，於 180℃ 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物中加入水，然後用乙酸乙酯萃取。將萃取液依序用 2N 鹽酸及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮，得到具有下列物性值之粗製標題化合物。得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

TLC: Rf 0.12 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

參考例 10

5-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯



在 -30℃ 下於甲醇(25ml)中添加亞硫醯氯(1.9ml)，然後在 -20℃ 攪拌 15 分鐘。在反應溶液中添加參考例 9 製造之化合物溶於甲醇(10ml)之溶液，並於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物濃縮，殘餘物用乙酸乙酯稀釋。稀釋液用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷: 乙酸乙酯=4: 1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(4.91g)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

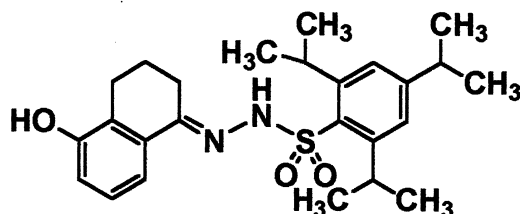
五、發明說明 (69)

TLC : Rf 0.48 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(t, J=7.8Hz, 1H), 6.86(brd, J=7.8Hz, 1H), 6.68(dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 5.85(t, J=4.4Hz, 1H), 4.96(brs, 1H), 3.66(s, 3H), 2.70(t, J=8.0Hz, 2H), 2.49-2.17(m, 6H), 1.89-1.45(m, 4H)。

參考例 11

N'-((1E)-5-羥基-3,4-二氫亞萘-1(2H)-基)-2,4,6-三異丙基苯磺醯肼



在 2,4,6-三異丙基苯磺醯肼(36.8g)及 5-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-酮(20.0g)之甲醇(250ml)溶液中，於室溫下添加濃鹽酸(4.3ml)，然後在 40℃ 攪拌 2 小時。將反應混合物於冰冷下攪拌 1 小時。濾取析出之結晶。將濾取物用甲醇洗淨後，於減壓下乾燥，得到具有下列物性值之標題化合物(49.2g)。

TLC : Rf 0.28 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.57(br, 1H), 7.56(d, J=8.1Hz, 1H), 7.16(s, 2H), 6.99(t, J=8.1Hz, 1H), 6.71(d, J=8.1Hz, 1H), 4.37 - 4.24(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.69(t, J=6.0Hz, 2H), 2.43(t, J=6.6Hz, 2H), 1.96 - 1.85(m, 2H), 1.30(d, J=6.9Hz, 12H), 1.23(d, J=6.9Hz, 6H)。

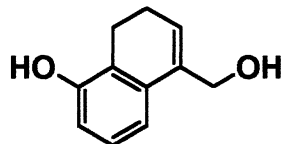
參考例 12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (70)

5-羥基-3,4-二氫萘-1-基甲醇



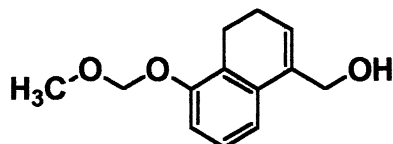
在參考例 11 製造之化合物(49.2g)之無水四氫呋喃(510ml)溶液中，於 -78°C 滴入正丁基鋰(221ml, 1.56M, 於己烷中)，然後在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物升溫至 0°C 後，在 0°C 攪拌 30 分鐘。冰冷下，於反應物中添加三聚甲醛(11.7g)，升溫至室溫後攪拌 1 小時。冰冷下，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液後，進行分液。水層用乙酸乙酯萃取。合併之有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=3：1 $\rightarrow$ 1：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(15.7g)。

TLC：Rf 0.28 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

NMR(CDCl_3)： δ 9.17(brs, 1H), 6.94(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.74(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.68(dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.01(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.50(brs, 1H), 4.25(d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 2.60(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.22 - 2.09(m, 2H)。

參考例 13

5-甲氧甲氧基-3,4-二氫萘-1-基甲醇



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

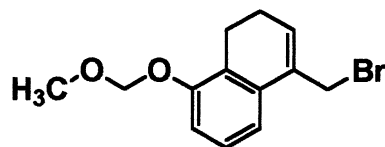
訂線

五、發明說明 (71)

在參考例 12 製造之化合物(15.7g)之無水四氫呋喃(135ml)溶液中，於冰冷下添加氫化鈉(3.75g，63.1%)，在室溫攪拌 30 分鐘。在反應混合物中於冰冷下滴入氯甲基甲醚(7.41ml)，並在室溫攪拌 13 小時。於反應混合物中添加冰水及飽和氯化銨水溶液，且用乙酸乙酯萃取。將萃取液依序用水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=4：1→2：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(15.1g)。TLC：Rf 0.38 (己烷：乙酸乙酯=2：1) NMR(CDCl₃)：δ 7.16(t, J=7.8Hz, 1H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00(d, J=7.8Hz, 1H), 6.14(t, J=4.5Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.51(brs, 2H), 3.49(s, 3H), 2.82(t, j=8.1Hz, 2H), 2.30(td, j=8.1, 4.5Hz, 2H), 1.46(brs, 1H)。

參考例 14

1-溴甲基-5-甲氧甲氧基-3,4-二氫萘



在參考例 13 製造之化合物(7.53g)及三苯膦(9.59g)之二氯甲烷(110ml)溶液中，於冰冷下添加四溴化碳(12.1g)，然後在冰冷下攪拌 40 分鐘。將反應混合物濃縮。於殘餘物中添加乙醚及己烷之混合溶媒(5：1)，將得到之粗精製物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=20：1→10：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(6.32g)。

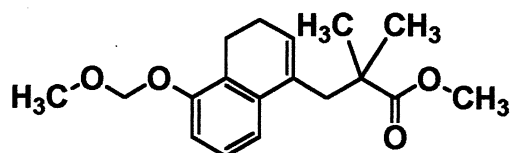
五、發明說明 (72)

TLC : Rf 0.76 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.20(t, J=8.1Hz, 1H), 7.12(d, J=8.1Hz, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.30(t, J=4.8Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.36(s, 2H), 3.49(s, 3H), 2.83(t, J=8.7Hz, 2H), 2.31(td, J=8.7, 4.8Hz, 2H)。

參考例 15

2,2'-二甲基-3-(5-甲氧甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



在 2-甲基丙酸甲酯(5.11ml)之無水四氫呋喃(30ml)溶液中，於冰冷下滴入二異丙胺化鋰(22.3ml)，然後在 30℃ 攪拌 30 分鐘。於反應混合物中，於冰冷下滴入參考例 14 製造之化合物(6.32g)之無水四氫呋喃(20ml)溶液，然後在室溫攪拌 2 小時。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，且用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 1 → 6 : 1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(7.02g)。

TLC : Rf 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.10(t, J=8.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 5.85(t, J=4.5Hz, 1H), 3.49(s, 3H), 3.47(s, 3H), 2.74(t, J=7.8Hz, 2H), 2.72(s, 2H), 2.17(td, J=7.8, 4.5Hz, 2H), 1.15(s, 6H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (73)

參考例 16

2,2'-二甲基-3-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



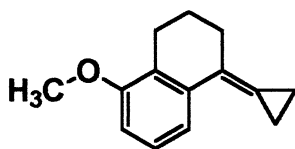
在參考例 15 製造之化合物(6.78g)之甲醇(110ml)溶液中添加 4N 氯化氫-二噁烷溶液(8.4ml)，並於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物濃縮，殘餘物用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮。得到具有下列物性值之標題化合物(5.78g)。

TLC : Rf 0.30 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.03(t, J=8.1Hz, 1H), 6.89(d, J= 8.1Hz, 1H), 6.65(dd, J=1.2, 8.1Hz, 1H), 5.85(t, J=4.5Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 3.46(s, 3H), 2.71(d, J=1.2Hz, 2H), 2.67(t, J=8.1Hz, 2H), 2.20(td, J=8.1, 4.5Hz, 2H), 1.56(s, 6H)。

參考例 17

1-亞環丙基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘



冰冷下在(3-溴丙基)三苯磷溴化物(19.8g)之無水四氫呋喃(200ml)溶液中添加第三丁醇鉀(9.58g)，然後於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加 5-甲氧基-1-萘滿酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (74)

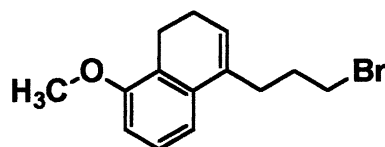
(5.0g)，並於室溫攪拌 5 小時。將反應混合物添加於飽和氯化鈉水溶液中，水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(5.66g)。

TLC：Rf 0.86 (己烷：乙酸乙酯=10：1)

NMR(CDCl₃)： δ 7.56(d, J=7.8Hz, 1H), 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.76(t, J=6.4Hz, 2H), 2.66-2.56(m, 2H), 1.94-1.80(m, 2H), 1.51-1.40(m, 2H), 1.12-1.02(m, 2H)。

參考例 18

1-(3-溴丙基)-5-甲氧基-3,4-二氫萘



在參考例 17 製造之化合物(5.00g)之乙酸(60ml)溶液中添加 47% 氫溴酸水溶液(20ml)，並於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物添加於冰水中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(7.05g)。

TLC：Rf 0.69 (己烷：乙酸乙酯=10：1)

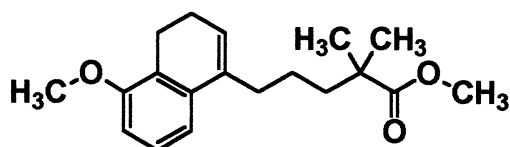
NMR(CDCl₃)： δ 7.16(t, J=7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.92(t, J=4.6Hz, 1H), 3.83(s,

五、發明說明 (75)

3H), 3.44(t, J=6.6Hz, 2H), 2.74(t, J=7.6Hz, 2H), 2.65-2.55(m, 2H), 2.28-2.15(m, 2H), 2.13-1.98(m, 2H)。

參考例 19

2,2-二甲基-5-(5-甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯

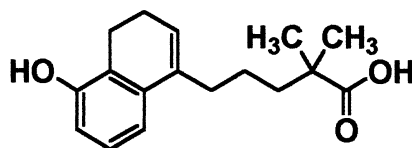


於冰冷下，在 2-甲基丙酸甲酯(3.30g)之無水四氫呋喃(15ml)溶液中，添加二異丙胺化鋰(16.5ml, 2.0M)，在 30℃ 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，於反應混合物中添加參考例 18 製造之化合物(3.00g)之無水四氫呋喃(5ml)溶液，然後在室溫攪拌 3 小時。將反應混合物加入飽和氯化銨水溶液中，且用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=100：1→20：1)精製，得到具有下列物性值之粗製標題化合物(3.68g)。得到之化合物不需精製，可直接使用於以下之反應。

TLC：R_f 0.84 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

參考例 20

2,2-二甲基-5-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)戊酸



將參考例 19 製造之化合物(3.68g)及吡啶鹽酸鹽(17g)

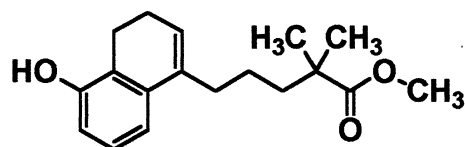
五、發明說明 (76)

之混合物，於 180°C 攪拌一晚。冷卻至室溫後，於反應混合物中加入水，並用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮，得到具有下列物性值之粗製標題化合物。得到之化合物不需精製，可直接用於以下之反應。

TLC: Rf 0.30 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)。

參考例 21

2,2-二甲基-5-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯



在冷甲醇(11ml)中添加亞硫醯氯(0.86ml)，在 -20°C 攪拌 15 分鐘。在反應液中添加參考例 20 製造之化合物之甲醇(5ml)溶液，然後於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，殘餘物用乙酸乙酯稀釋。將稀釋液用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷: 乙酸乙酯=8: 1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(2.02g)。

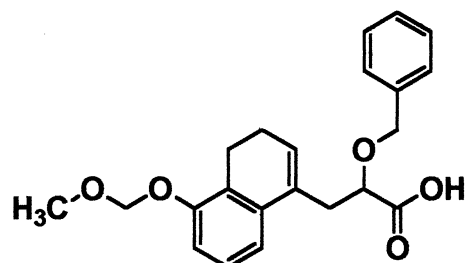
TLC: Rf 0.66 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

NMR(CDCl₃): δ 7.05(t, J=8.0Hz, 1H), 6.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.68(dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.8Hz, 1H), 5.01(brs, 1H), 3.60(s, 3H), 2.70(t, J=8.0Hz, 2H), 2.44-2.32(m, 2H), 2.30-2.17(m, 2H), 1.75-1.34(m, 4H), 1.15(s, 6H)。

參考例 22

五、發明說明 (77)

2-苄氧基-3-(5-甲氧甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

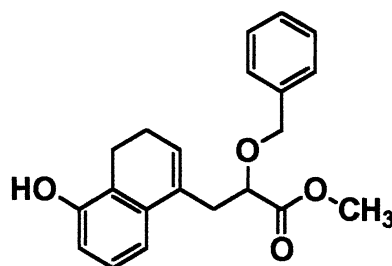


在氫氣蒙氣下，在 2-苄氧基乙酸(0.30ml)之四氫呋喃(7ml)溶液中，於 -78°C 滴入二異丙胺化鋰(2.4ml)，然後在 0°C 攪拌 10 分鐘。將上述得到之溶液於 -78°C 加至參考例 14 製造之化合物(600mg)之四氫呋喃(3ml)溶液中，並在室溫攪拌 12 小時。將反應混合物倒至飽和氯化銨水溶液後，進行分液。將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥且濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿：甲醇=50：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(99mg)。

TLC：Rf 0.33 (己烷：乙酸乙酯=4：1)

參考例 23

2-苄氧基-3-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



在參考例 22 製造之化合物(99mg)之甲醇(4ml)溶液中添加 4N 氫氯酸-二噁烷溶液(0.1ml)，於室溫攪拌 15 小時。將反應混合物濃縮，得到具有下列物性值之標題化合物。

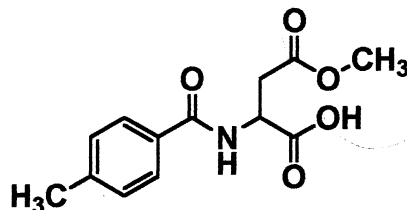
五、發明說明 (78)

得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

TLC：Rf 0.48 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

參考例 24

3-甲氧羰基-2-(4-甲苄醯胺基)丙酸



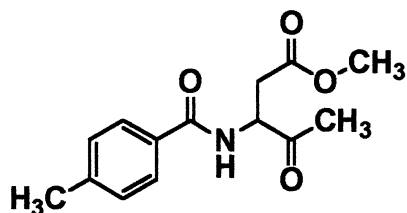
將 L-天冬胺酸 β -甲酯鹽酸鹽 (184g) 溶於水 (1.3L) 中，添加碳酸氫鈉 (277g) 後，滴入四氫呋喃 (450ml) 溶液及 4-甲苄醯氯 (146ml) 之四氫呋喃 (50ml) 溶液，然後在室溫攪拌 15 小時。將反應混合物用乙酸乙酯洗淨，水層用 2N 鹽酸中和至 pH2~3 後，用乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮，得到具有下列物性值之標題化合物 (255g)。得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

TLC：Rf 0.28 (氯仿：甲醇=5：1)

NMR(CDCl₃)： δ 7.71(d, J=8.1Hz, 2H), 7.34(d, J=7.8Hz, 1H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 5.08(ddd, J=7.5, 4.5, 4.5Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.18(dd, J=17.1, 4.5Hz, 1H), 3.00(dd, J=17.1, 4.5Hz, 1H), 2.40(s, 3H)。

參考例 25

3-乙醯基-3-(4-甲苄醯胺基)丙酸甲酯



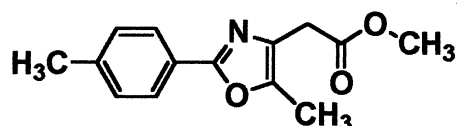
五、發明說明 (79)

在參考例 24 製造之化合物(255g)之吡啶(480ml)溶液中添加乙酸酐(453ml)及 4-二甲胺基吡啶(3.52g)後，於 90℃ 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物濃縮。將殘餘物倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用水、2N 鹽酸及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮，得到具有下列物性值之標題化合物。

TLC: Rf 0.23 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

參考例 26

2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙酸甲酯



在參考例 25 製造之化合物之乙酸酐(450ml)溶液中添加濃硫酸(86ml)，然後於 90℃ 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水中，水層用 5N 氫氧化鈉水溶液中和至中性後，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用 1 N 氫氧化鈉水溶液、水及飽和食鹽水依序洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將得到之油放置一晚。所得之固體以己烷洗淨後，進行吸濾，得到具有下列物性值之標題化合物(183g)。

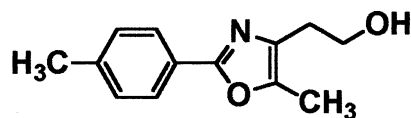
TLC: Rf 0.61 (己烷: 乙酸乙酯=2: 1)

NMR(CDCl₃): δ 7.87(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.57(s, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

參考例 27

2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙醇

五、發明說明 (80)



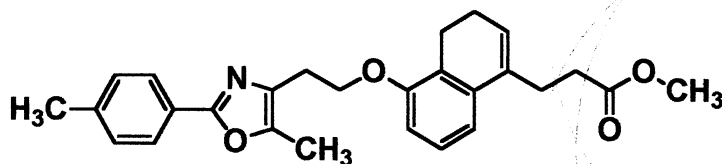
將氫化鋰鋁(18.6g)在冰冷下懸浮於無水四氫呋喃(250ml)中，滴入參考例 26 製造之化合物(120g)之無水四氫呋喃(250ml)溶液，然後在冰冷下攪拌 30 分鐘。在反應混合物中滴入飽和硫酸鈉水溶液，進行分液。將有機層用無水硫酸鎂乾燥後，以矽藻土過濾。將濾液濃縮。將殘餘物放置一晚。將得到之結晶以己烷及乙酸乙酯之混合溶媒(10:1)洗淨，得到具有下列物性值之粗製標題化合物(80.0g)。

TLC: R_f 0.18 (己烷: 乙酸乙酯=2:1)

NMR(CDCl₃): δ 7.86(m, 2H), 7.23(m, 2H), 3.92(br, 2H), 2.71(t, J=6.0Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

實施例 1

3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



在參考例 2 製造之化合物(600mg)之二氯甲烷(15ml)溶液中添加參考例 27 製造之化合物(617mg)、三苯膦(1.02g)及 1,1'-(偶氮二羰基)二-六氫吡啶(978mg)，於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以乙醚稀釋後，用矽藻土過濾。將濾液於減壓下濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷:乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (81)

酸乙酯=9:1→7:1→5:1→7:2)精製，得到具有下列物性值之本發明化合物(1.00g)。

TLC: Rf 0.59 (己烷: 乙酸乙酯=2:1)

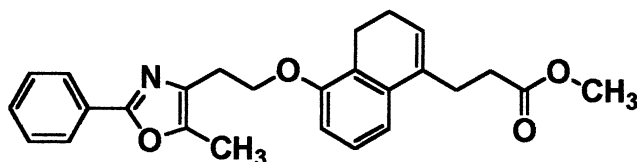
NMR(CDCl₃): δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 6.94-6.74(m, 2H), 5.87(dd, J=4.6, 4.6Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.85-2.63(m, 4H), 2.60-2.45(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.30-2.10(m, 2H)。

實施例 1(1)至實施例 1(46)

使用對應之酚衍生物(參考例 6、參考例 10、參考例 16、參考例 21、參考例 23 及 2-(5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)乙酸·乙酯)替代參考例 2 製造之化合物，以及使用對應之醇衍生物代替參考例 27 製造之化合物，並付諸於實施例 2 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 1(1)

3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



TLC: Rf 0.59 (己烷: 乙酸乙酯=2:1)

NMR(CDCl₃): δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.13(t, J=8.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 5.87(brt, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67(s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

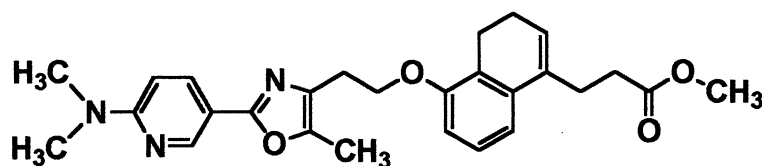
訂
線

五、發明說明 (82)

3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82-2.65(m, 4H), 2.58-2.47(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.27-2.11(m, 2H)。

實施例 1(2)

3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

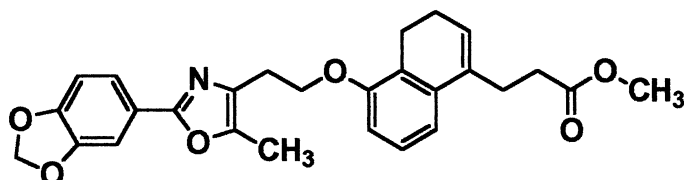


TLC : Rf 0.16(己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.74(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81(d, J=8.0Hz, 1H), 6.52(dd, J=9.0, 0.8Hz, 1H), 5.87(brt, J=4.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.8Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.14(s, 6H), 2.96(t, J=6.8Hz, 2H), 2.82-2.65(m, 4H), 2.57-2.47(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.27-2.11(m, 2H)。

實施例 1(3)

3-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



TLC : Rf 0.49(己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

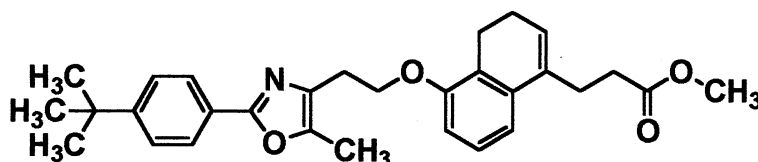
NMR(CDCl₃) : δ 7.51(dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.43(d, J=1.6Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 6.94-6.76(m, 3H), 6.01

五、發明說明 (83)

(s, 2H), 5.87(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.84-2.62(m, 4H), 2.60-2.45(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.26-2.10(m, 2H)。

實施例 1(4)

3-(5-(2-(2-(4-第三丁基苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

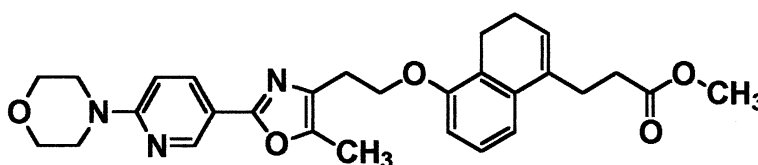


TLC : Rf 0.61 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.44(d, J=8.6Hz, 2H), 7.12(dd, J=8.2, 8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 5.87(t, J=6.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82-2.63(m, 4H), 2.58-2.47(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.26-2.10(m, 2H), 1.34(s, 9H)。

實施例 1(5)

3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



TLC : Rf 0.75 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.76(d, J=1.8Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.8,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

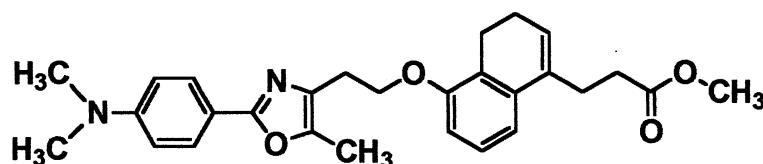
訂
線

五、發明說明 (84)

1.8Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.0, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 6.64(d, J=8.8Hz, 1H), 5.87(m, 1H), 4.23(t, J=6.4Hz, 2H), 3.82(m, 4H), 3.59(m, 4H), 2.96(t, J=6.4Hz, 2H), 2.83-2.63(m, 4H), 2.57-2.48(m, 2H), 2.08(m, 2H)。

實施例 1(6)

3-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

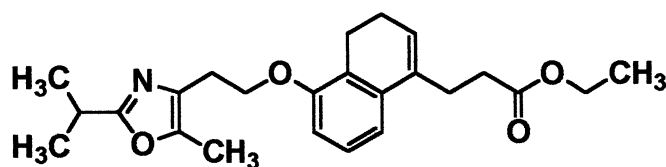


TLC : Rf 0.37 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80(d, J=9Hz, 2H), 7.15(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H), 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H)。

實施例 1(7)

3-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : Rf 0.57 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

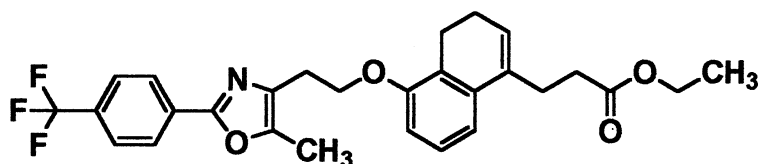
NMR(CDCl₃) : δ 7.15(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.90(d,

五、發明說明 (85)

$J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.90(t, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.20-4.10(m, 4H), 3.00(m, 1H), 2.90(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.75(m, 2H), 2.65(t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.55(t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.20(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.35-1.20(m, 9H)。

實施例 1(8)

3-(5-(2-(2-(4-三氟甲苄基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

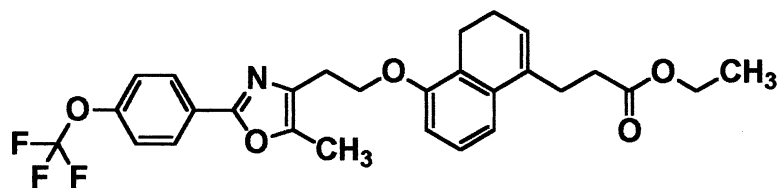


TLC : R_f 0.73 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl_3) : δ 8.10(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.70(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.15(dd, $J=8, 8\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.80(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.15(q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.00(t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

實施例 1(9)

3-(5-(2-(2-(4-三氟甲氧苄基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : R_f 0.74 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

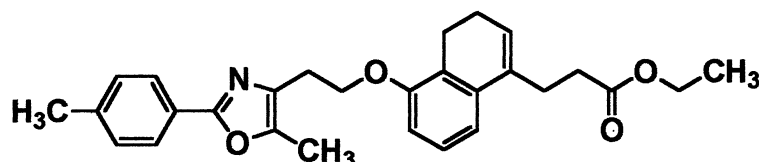
NMR(CDCl_3) : δ 8.00(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.25(d, $J=9\text{Hz}$, 2H),

五、發明說明 (86)

7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=6Hz, 2H), 2.80-2.60(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

實施例 1(10)

3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

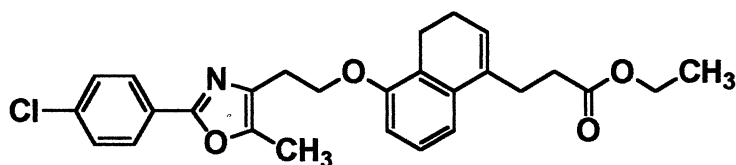


TLC : R_f 0.58 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 4.15(q, J=10Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=10Hz, 3H)。

實施例 1(11)

3-(5-(2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : R_f 0.64 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

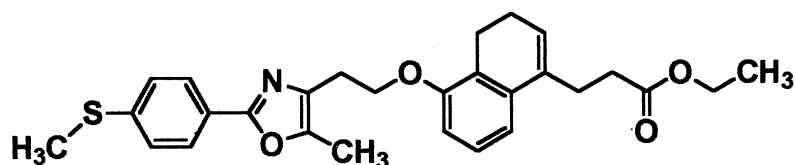
NMR(CDCl₃) : δ 7.95(d, J=8Hz, 2H), 7.40(d, J=8Hz, 2H),

五、發明說明 (87)

7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=6Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

實施例 1(12)

3-(5-(2-(2-(4-甲硫苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

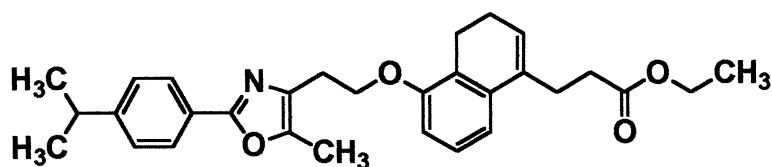


TLC : Rf 0.50 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.50(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

實施例 1(13)

3-(5-(2-(2-(4-異丙基苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : Rf 0.65 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

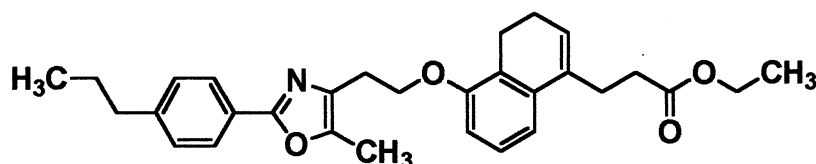
線

五、發明說明 (88)

7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00-2.90(m, 3H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.20(d, J=8Hz, 6H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)。

實施例 1(14)

3-(5-(2-(2-(4-丙苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

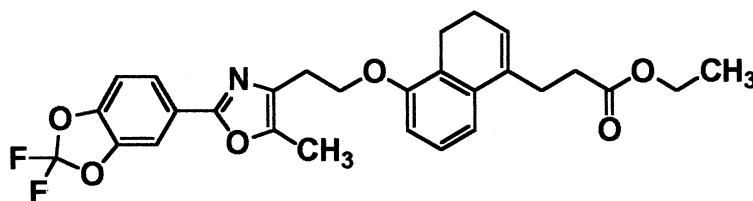


TLC : R_f 0.65 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 6.90(m, 1H), 6.75(m, 1H), 5.85(m, 1H), 4.25(t, J=6Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=6Hz, 2H), 2.80-2.60(m, 8H), 2.55(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H), 0.95(t, J=8Hz, 3H)。

實施例 1(15)

3-(5-(2-(2-(2,2-二氟-1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : R_f 0.61(己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

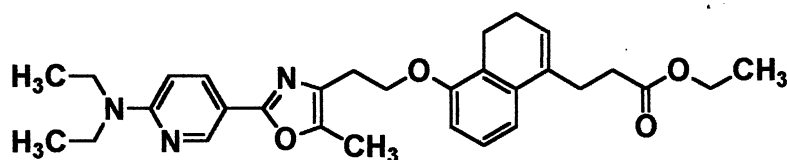
訂
線

五、發明說明 (89)

NMR(CDCI₃) : δ 7.75(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 4.15(q, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.55(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

實施例 1(16)

3-(5-(2-(2-(6-二乙胺吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

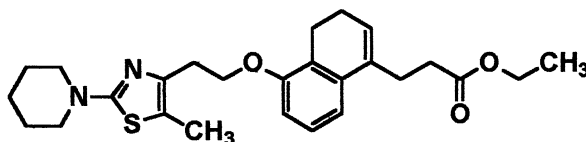


TLC : R_f 0.32 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCI₃) : δ 8.71(d, J=2.4Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 6.47(d, J=9.0Hz, 1H), 5.87(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.55(q, J=7.2Hz, 4H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82-2.62(m, 4H), 2.58-2.44(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.26-2.10(m, 2H), 1.34-1.12(m, 9H)。

實施例 1(17)

3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



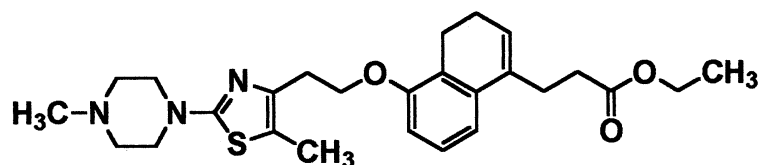
五、發明說明 (90)

TLC : R_f 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.36(t, J=4.8Hz, 4H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(t, J=7.2Hz, 2H), 2.70(t, J=8.7Hz, 2H), 2.51(t, J=8.7Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.23 - 2.14(m, 2H), 1.70 - 1.53(m, 6H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(18)

3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



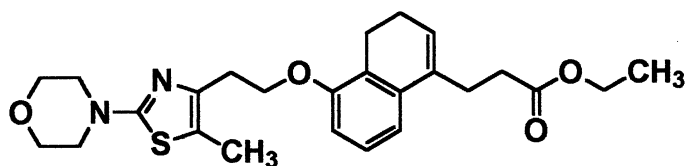
TLC : R_f 0.47 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.5Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.41(t, J=5.1Hz, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(t, J=8.1Hz, 2H), 2.69(t, J=8.4Hz, 2H), 2.55 - 2.45(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.23 - 2.13(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(19)

3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

五、發明說明 (91)

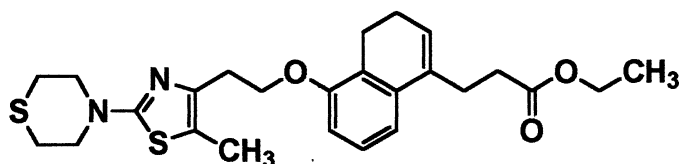


TLC : R_f 0.36 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.13(t, J=8.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 5.87(t, J=4.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.79(t, J=4.8Hz, 4H), 3.37(t, J=4.8Hz, 4H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(t, J=7.8Hz, 2H), 2.69(t, J=7.8Hz, 2H), 2.51(t, J=7.8Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.24 - 2.14(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(20)

3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : R_f 0.62 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.5Hz, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.77 - 3.70(m, 4H), 2.94(t, J=6.6Hz, 2H), 2.80 - 2.64(m, 8H), 2.50(t, J=7.8Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.23 - 2.13(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(21)

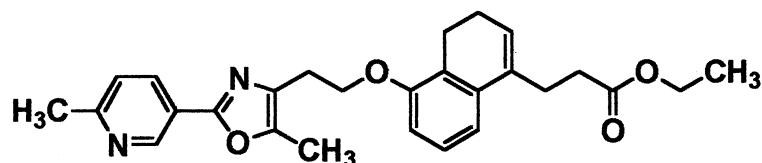
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (92)

3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

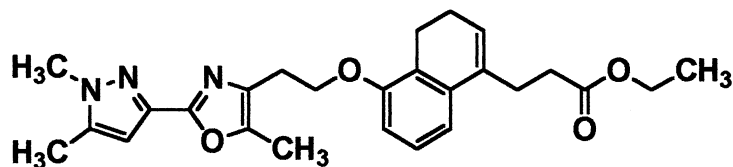


TLC : Rf 0.47 (氯仿 : 甲醇 = 19 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 9.07(d, J=1.8Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.21(d, J=8.1Hz, 1H), 7.14(t, J=7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(t, J=4.2 Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=9.0Hz, 2H), 2.69(t, J=8.4Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.50(t, J=8.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(22)

3-(5-(2-(2-(1,5-二甲吡唑-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : Rf 0.56 (氯仿 : 甲醇 = 19 : 1)

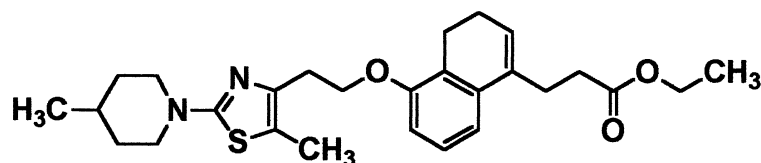
NMR(CDCl₃) : δ 7.12(t, J=8.1Hz, 1H), 6.88(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.85(m, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=7.5Hz, 2H), 2.68(t, J=8.4Hz, 2H),

五、發明說明 (93)

2.50(t, J=8.4Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.23 - 2.13(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(23)

3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯

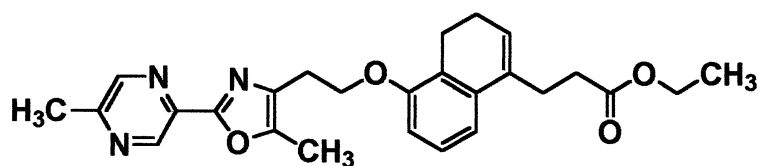


TLC : Rf 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90-5.84(m, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.90-3.72(m, 2H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.80-2.65(m, 4H), 2.54-2.47(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.74-1.50(m, 3H), 1.34-1.20(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 3H)。

實施例 1(24)

3-(5-(2-(2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : Rf 0.28 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

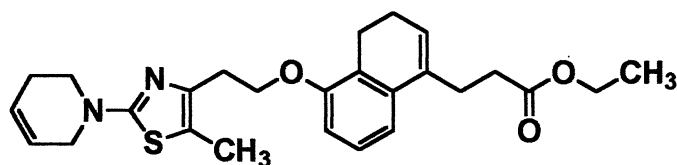
NMR(CDCl₃) : δ 9.16(m, 1H), 8.51(m, 1H), 7.13(dd, J=7.8,

五、發明說明 (94)

7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.87(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.28(t, J=6.3Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.03(t, J=6.3Hz, 2H), 2.80-2.60(m, 7H), 2.53-2.46(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.22-2.13(m, 2H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(25)

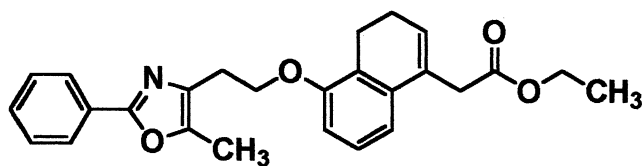
3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯



TLC : R_f 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

實施例 1(26)

2-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯



TLC : R_f 0.42 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

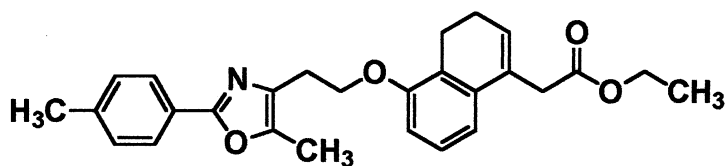
NMR(CDCl₃) : δ 8.01-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.11(t, J=8.0Hz, 1H), 6.82(d, J=8.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 5.98(t, J=4.6Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 3.42-3.39(m, 2H), 2.99(t, J=7.2Hz, 2H), 2.76(t, J=8.2Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.33-2.19(m, 2H),

五、發明說明 (95)

1.21(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(27)

2-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯

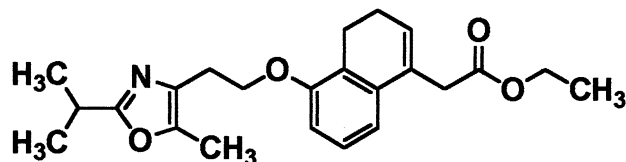


TLC : Rf 0.57 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.10(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.81(m, 2H), 5.97(t, J=4.5Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.46(s, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(t, J=8.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.27(m, 2H), 1.21(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(28)

2-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯



TLC : Rf 0.45 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR (CDCl₃) : δ 7.10(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.86-6.74(m, 2H), 5.98(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.15(q, J=6.9Hz, 2H), 4.15(t, J=8.4Hz, 2H), 3.40(d, J=1.2Hz, 2H), 2.99(sept.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

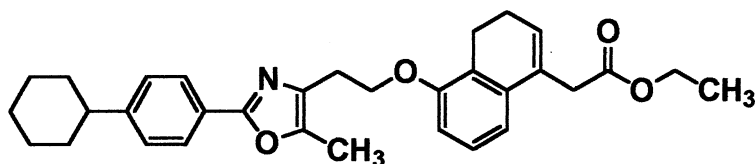
線

五、發明說明 (96)

$J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.88(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.74(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.20(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.31(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.22(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

實施例 1(29)

2-(5-(2-(2-(4-環己苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯

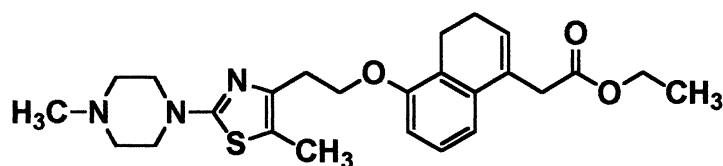


TLC : R_f 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl_3) : δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.10(dd, $J=8.1$, 8.1Hz, 1H), 6.86-6.76(m, 2H), 5.98(t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.24(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.12(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.40(d, $J=1.2\text{Hz}$, 2H), 2.98(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.76(t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.32-2.20(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.54-1.26(m, 5H), 1.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 1(30)

2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯



TLC : R_f 0.21 (甲醇 : 乙酸乙酯 = 1 : 10)

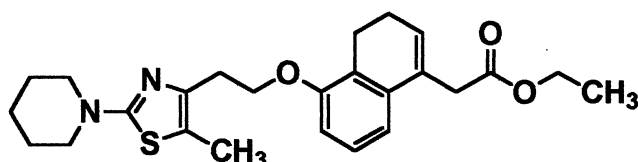
NMR(CDCl_3) : δ 7.10(dd, $J=8.1$, 8.1Hz, 1H), 6.81(d,

五、發明說明 (97)

J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 5.98(brt, 1H), 4.20(t, J=6.9Hz, 2H), 4.13(q, J=6.9Hz, 2H), 3.44-3.36(m, 6H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 2.50(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.31-2.21(m, 2H), 1.22(t, J=6.9Hz, 3H)。

實施例 1(31)

2-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯

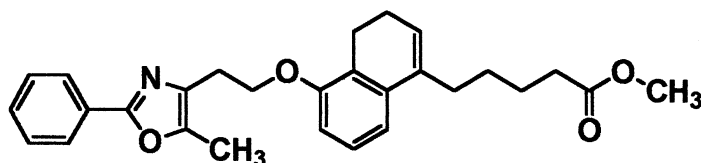


TLC : Rf 0.58 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.10(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.85-6.76(m, 2H), 5.98(dd, J=4.8, 4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.40(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.95(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 2.33-2.20(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.70-1.54(m, 6H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 1(32)

5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯



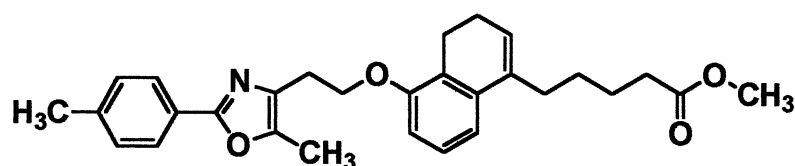
TLC : Rf 0.52 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

五、發明說明 (98)

NMR(CDCl₃) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.4Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.8Hz, 2H), 2.43(t, J=7.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.32(t, J=7.8Hz, 2H), 2.25-2.11(m, 2H), 1.86-1.44(m, 4H)。

實施例 1(33)

5-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯

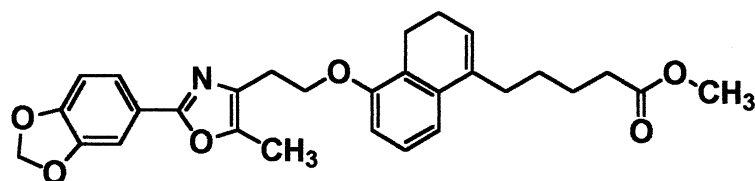


TLC : R_f 0.41 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 6.90-6.65(m, 2H), 5.85(t, J=7Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.70(t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.10(m, 12H), 1.80-1.50(m, 4H)。

實施例 1(34)

5-(5-(2-(2-(1,3-二噁茚滿-5-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯



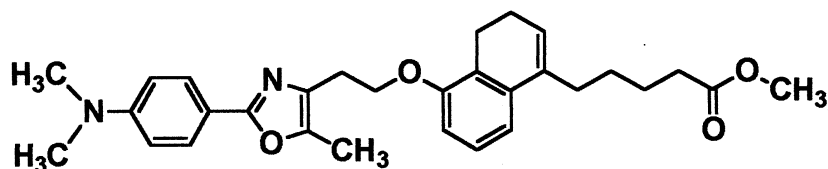
TLC : R_f 0.31(己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

五、發明說明 (99)

NMR(CDCl₃) : δ 7.55(dd, J=8, 1Hz, 1H), 7.45(d, J=1Hz, 1H), 7.10(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.90-6.85(m, 3H), 6.00(s, 2H), 5.85(t, J=7Hz, 1H), 4.20(t, J=6.5Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.00(t, J=6.5Hz, 2H), 2.70, (t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.10(m, 9H), 1.80-1.50(m, 4H)。

實施例 1(35)

5-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯

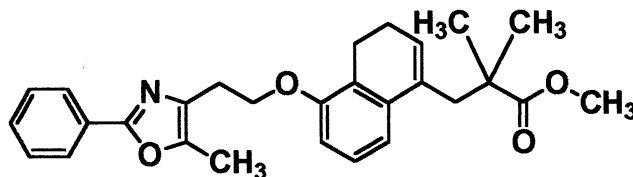


TLC : R_f 0.33(己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6.5Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.95(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.50-2.10(m, 6H), 1.80-1.50(m, 4H)。

實施例 1(36)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙戊酸甲酯



TLC : R_f 0.62 (己烷 : 乙酸乙酯=2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.02 - 7.94(m, 2H), 7.48 - 7.34(m, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

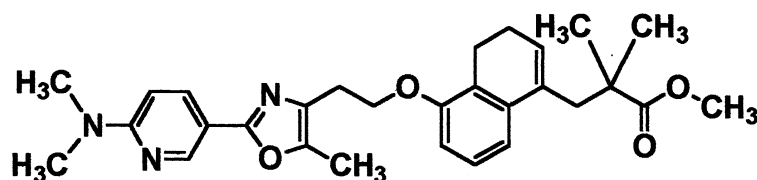
訂線

五、發明說明 (100)

7.08(t, J=8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.8Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t, J=5.1Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.19 - 2.09(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

實施例 1(37)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

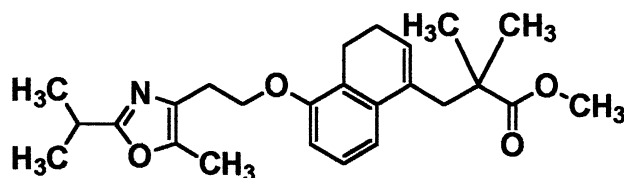


TLC : Rf 0.38 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.73(d, J=2.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 6.52(d, J=9.0Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.14(s, 6H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t, J=8.1Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

實施例 1(38)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



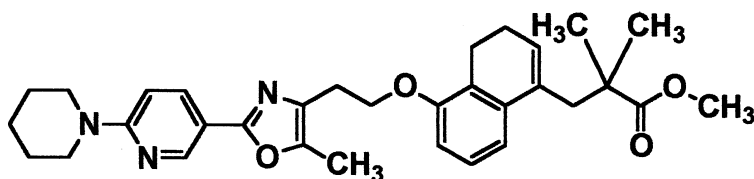
五、發明說明 (101)

TLC : R_f 0.63 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(dd, J=8.4, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.74(d, J=8.4Hz, 1H), 5.83(m, 1H), 4.16(t, J=6.6Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 2.99(quint., J=7.2Hz, 1H), 2.89(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.66(t, J=8.1Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.80-2.40(m, 2H), 1.31(d, J=7.2Hz, 6H), 1.14(s, 6H)。

實施例 1(39)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



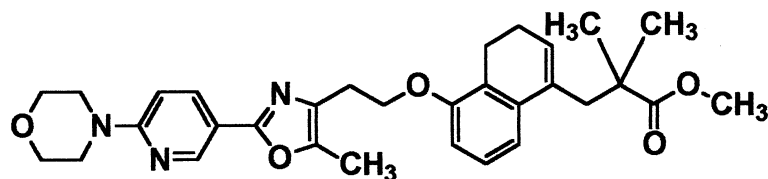
TLC : R_f 0.38 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.73(dd, J=2.4, 0.6Hz, 1H), 7.98(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.77(d, J=7.8Hz, 1H), 6.65(dd, J=9.0, 0.6Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.22(t, J=6.6Hz, 2H), 3.68-3.54(m, 4H), 3.46(s, 3H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.74-2.62(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.20-2.06(m, 2H), 1.78-1.54(m, 6H), 1.13(s, 6H)。

實施例 1(40)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

五、發明說明 (102)

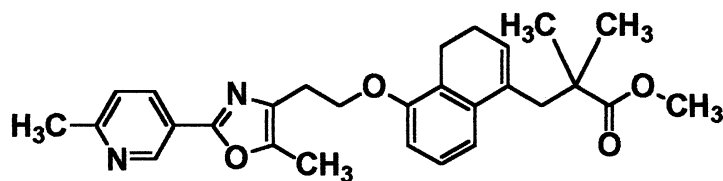


TLC : R_f 0.65 (氯仿 : 甲醇 = 8 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.76(dd, J=2.4, 0.9Hz, 1H), 8.04(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.90(d, J=7.8Hz, 1H), 6.77(d, J=7.8Hz, 1H), 6.65(dd, J=9.0, 0.9Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 3.86-3.78(m, 4H), 3.64-3.54(m, 4H), 3.46(s, 3H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76-2.62(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.13(m, 2H), 1.78-1.54(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

實施例 1(41)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



TLC : R_f 0.53 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 9.08(d, J=1.8Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.22(d, J=8.1Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.5Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.67(t, J=8.1Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.14(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

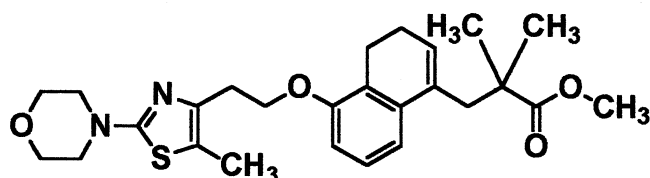
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (103)

實施例 1(42)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

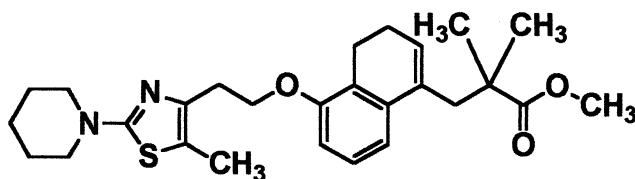


TLC : Rf 0.40 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(dd, J=8.1, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.9Hz, 2H), 3.79(t, J=4.8Hz, 4H), 3.37(t, J=4.8Hz, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.67(t, J=7.2Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

實施例 1(43)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯



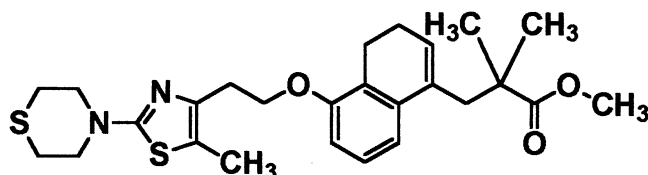
TLC : Rf 0.90 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.07(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 3.46(s, 3H), 3.36(m, 4H), 2.95(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 2.68(t, J=8.4Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.61(m, 6H), 1.14(s, 6H)。

五、發明說明 (104)

實施例 1(44)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

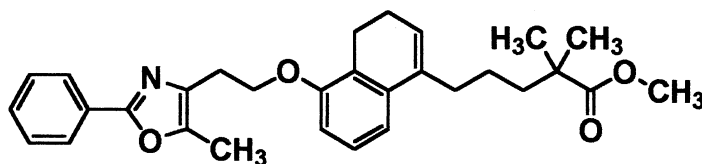


TLC : R_f 0.76 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(dd, J=8.1, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.75(d, J=8.1Hz, 1H), 5.83(t, J=4.8Hz, 1H), 4.19(t, J=6.6Hz, 2H), 3.76-3.73(m, 4H), 3.47(s, 3H), 2.94(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71-2.67(m, 8H), 2.25(s, 3H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

實施例 1(45)

2,2-二甲基-5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯



TLC : R_f 0.68 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.11(t, J=7.8Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 5.82(t, J=4.4Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.6Hz, 2H), 2.44-2.32(m, 2H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.65-1.33(m, 4H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

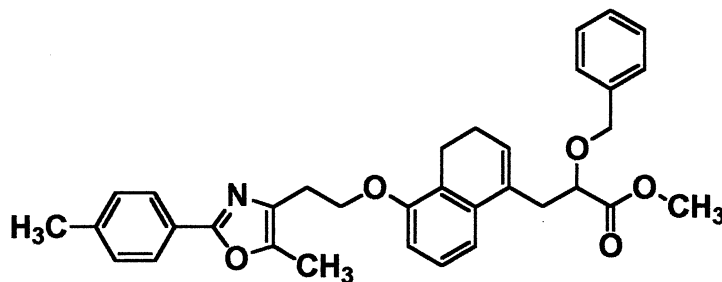
訂線

五、發明說明 (105)

1.14(s, 6H)。

實施例 1(46)

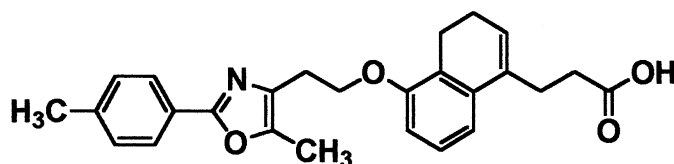
2-苄氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯

TLC : R_f 0.27 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.87(m, 2H), 7.26-7.18(m, 7H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.84(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.63(d, J=11.7Hz, 1H), 4.34(d, J=11.7Hz, 1H), 4.26(t, J=6.6Hz, 2H), 4.16(dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 3.70(s, 3H), 3.04-2.58(m, 6H), 2.38(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H)。

實施例 2

3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



將實施例 1 製造之化合物(950mg)溶於甲醇(8.0ml)及四氫呋喃(8.0ml)中，添加 2N 氫氧化鈉水溶液(3.3ml)，然後於室溫下攪拌一晚。於反應混合物中添加冷 1N 鹽酸並

五、發明說明 (106)

調成酸性後，用乙酸乙酯及四氫呋喃之混合溶媒萃取。將萃取液且用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下乾燥。將殘餘物藉由乙酸乙酯及四氫呋喃之混合溶媒再結晶，得到具有下列物性值之本發明化合物(745mg)。

TLC : Rf 0.63 (氯仿 : 甲醇=8 : 1)

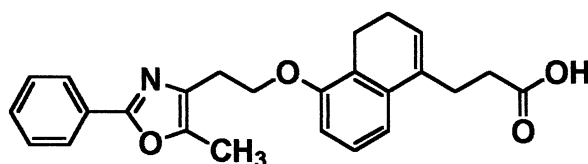
NMR(DMSO- d_6) : δ 7.79(d, J=8.2Hz, 2H), 7.29(d, J=8.2Hz, 2H), 7.14(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 6.97-6.78(m, 2H), 5.84(brt, 1H), 4.19(t, J=5.8Hz, 2H), 2.91(t, J=5.8Hz, 2H), 2.75-2.20(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.20-1.94(m, 2H)。

實施例 2(1)至實施例 2(41)

使用實施例 1(1)至實施例 1(9)、實施例 1(11)至實施例 1(27) 及實施例 1(32)至實施例 1(46)製造之化合物，代替實施例 1 所製造之化合物，付諸於與實施例 2 同樣之操作，且視需要用公知之方法變換為相當之鹽類，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 2(1)

3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : Rf 0.51 (氯仿 : 甲醇=10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.13(t, J=8.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.0Hz, 1H), 6.81(d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

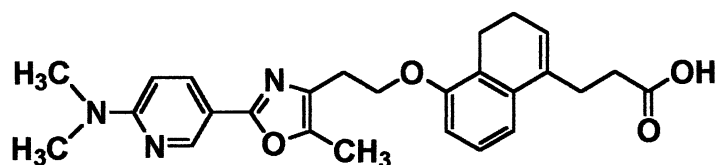
訂
線

五、發明說明 (107)

$J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.89(brt, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.25(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.00(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.52(m, 6H), 2.37(s, 3H), 2.27-2.12(m, 2H)。

實施例 2(2)

3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

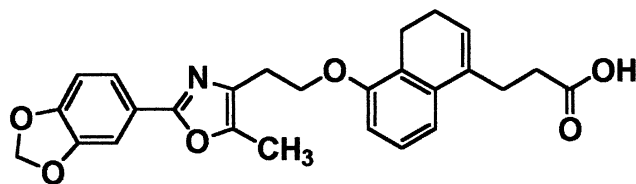


TLC : Rf 0.47 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.73(dd, $J=2.4, 0.4\text{Hz}$, 1H), 8.00(dd, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53(dd, $J=9.0, 0.4\text{Hz}$, 1H), 5.89(brt, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.23(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.14(s, 6H), 2.97(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.52(m, 6H), 2.34(s, 3H), 2.26-2.12(m, 2H)。

實施例 2(3)

3-(5-(2-(2-(1,3-二噁茚滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : Rf 0.61 (氯仿 : 甲醇 = 8 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.43(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.35(s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

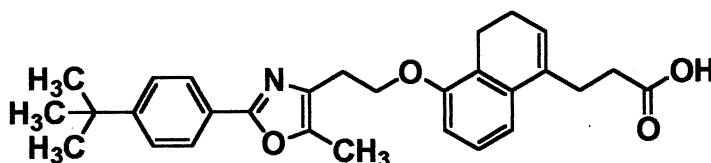
訂
線

五、發明說明 (108)

7.14(dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 1H), 6.96-6.75(m, 2H), 6.09(s, 2H), 5.84(brt, 1H), 4.18(t, J=6.0Hz, 2H), 2.90(t, J=6.0Hz, 2H), 2.75-2.20(m, 6H), 2.31(s, 3H), 2.20-1.94(m, 2H)。

實施例 2(4)

3-(5-(2-(2-(4-第三丁基苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

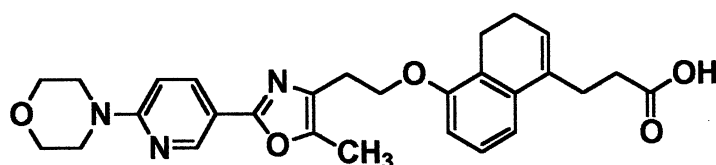


TLC : R_f 0.47 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.90(d, J=8.6Hz, 2H), 7.44(d, J=8.6Hz, 2H), 7.12(dd, J=7.8, 7.6Hz, 1H), 6.88(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.88(t, J= 6.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.4Hz, 2H), 2.99(t, J=6.4Hz, 2H), 2.84-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.19(m, 2H), 1.33(s, 9H)。

實施例 2(5)

3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : R_f 0.32 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

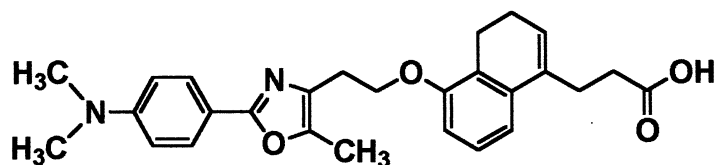
NMR(DMSO-d₆) : δ 8.61(d, J=2.4Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.8,

五、發明說明 (109)

2.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.4, 7.4Hz, 1H), 6.96-6.82(m, 3H), 5.84(t, J=4.4Hz, 1H), 4.17(t, J=6.4Hz, 2H), 3.68(m, 4H), 3.53(m, 4H), 2.89(t, J=6.4Hz, 2H), 2.69-2.45(m, 4H), 2.43-2.28(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

實施例 2(6)

3-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

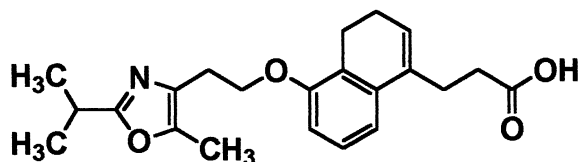


TLC : Rf 0.50 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80(d, J=9Hz, 2H), 7.15(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H), 5.90(t, J=4Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.00(s, 6H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.80-2.50(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.20(m, 2H)。

實施例 2(7)

3-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : Rf 0.43 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.15(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.85(d, J=7.5Hz, 1H), 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 5.90(t, J=4Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

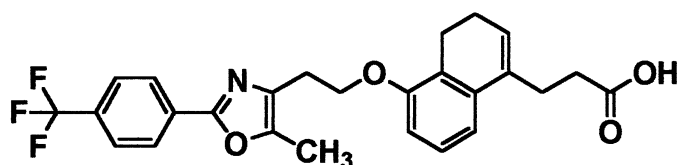
線

五、發明說明 (110)

4.20(t, J=6Hz, 2H), 3.00(m, 1H), 2.90(t, J=6Hz, 2H),
2.75(m, 2H), 2.65(t, J=8.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.5Hz, 2H),
2.20(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.30(d, J=6Hz, 6H)。

實施例 2(8)

3-(5-(2-(2-(4-三氟甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

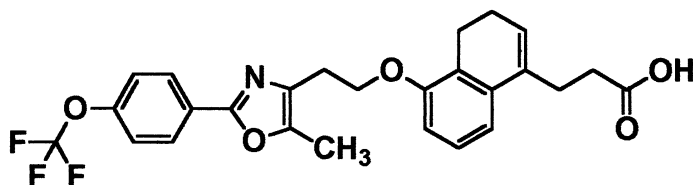


TLC : R_f 0.60 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 8.10(d, J=8Hz, 2H), 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.70-2.50(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.10(m, 2H)。

實施例 2(9)

3-(5-(2-(2-(4-三氟甲氧基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : R_f 0.51 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

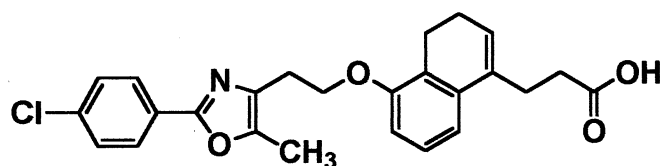
NMR(DMSO-d₆) : δ 8.00(d, J=9Hz, 2H), 7.50(d, J=9Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 2H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.70-2.50(m, 4H),

五、發明說明 (111)

2.40(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

實施例 2(10)

3-(5-(2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

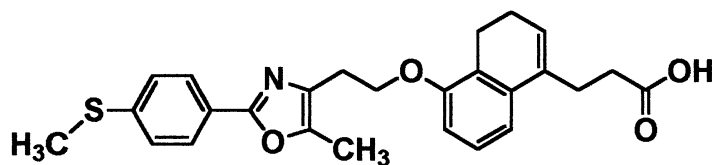


TLC : R_f 0.60 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.95(d, J=8Hz, 2H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

實施例 2(11)

3-(5-(2-(2-(4-甲硫苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



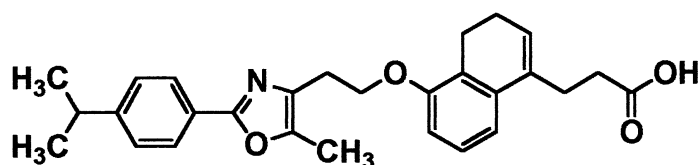
TLC : R_f 0.49 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=7Hz, 2H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.65-2.55(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

五、發明說明 (112)

實施例 2(12)

3-(5-(2-(2-(4-異丙苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

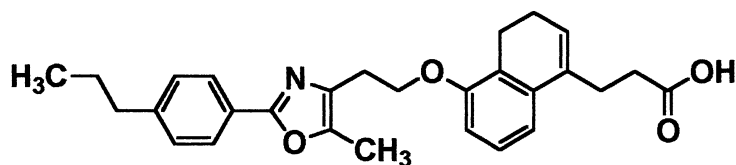


TLC : R_f 0.58 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 3.00-2.90(m, 3H), 2.65-2.50(m, 4H), 2.40-2.35(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H), 1.20(d, J=8Hz, 6H)。

實施例 2(13)

3-(5-(2-(2-(4-丙苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



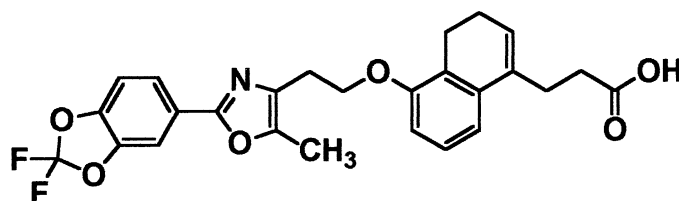
TLC : R_f 0.53 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6Hz, 2H), 2.95(t, J=6Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 8H), 2.40-2.35(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H), 0.90(t, J=8Hz, 3H)。

五、發明說明 (113)

實施例 2(14)

3-(5-(2-(2-(2,2-二氟-1,3-二噁茚滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

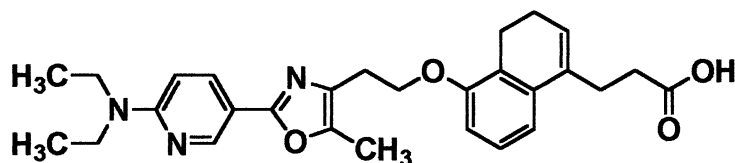


TLC : R_f 0.51 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.85(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 1H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=7Hz, 2H), 2.95(t, J=7Hz, 2H), 2.65-2.50(m, 4H), 2.40-2.35(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.10(m, 2H)。

實施例 2(15)

3-(5-(2-(2-(6-二乙胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : R_f 0.54 (氯仿 : 甲醇 = 8 : 1)

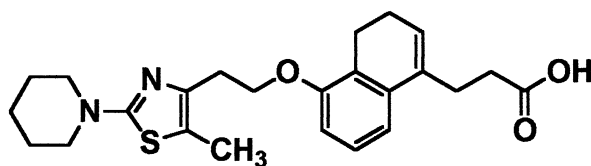
NMR(DMSO-d₆) : δ 8.56(d, J=2.4Hz, 1H), 7.88(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.13(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.65(d, J=9.0Hz, 1H), 5.84(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.17(t, J=6.3Hz, 2H), 3.51(q, J=6.9Hz, 4H), 3.32(brs, 1H), 2.88(t, J=6.9Hz, 2H), 2.70-2.46(m, 4H),

五、發明說明 (114)

2.36(t, J=7.2Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18-2.00(m, 2H), 1.10(t, J=6.9Hz, 6H)。

實施例 2(16)

3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸鹽酸鹽

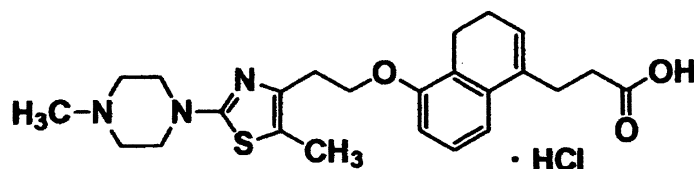


TLC : Rf 0.55 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 12.10(br, 1H), 7.13(t, J=8.1Hz, 1H), 6.87(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 5.85(t, J=4.5 Hz, 1H), 4.13(t, J=6.6Hz, 2H), 3.39 - 3.22(m, 4H), 2.83(t, J=6.6Hz, 2H), 2.61(t, J=7.2Hz, 2H), 2.55(t, J=7.8Hz, 2H), 2.36(t, J=7.8Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H), 1.58 - 1.48(m, 6H)。

實施例 2(17)

3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鹽酸鹽



TLC : Rf 0.30 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

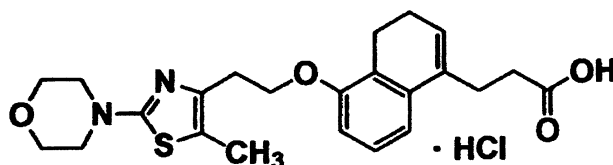
NMR(DMSO-d₆) : δ 12.05(br, 1H), 7.13(t, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2

五、發明說明 (115)

Hz, 1H), 4.13(t, J=6.6Hz, 2H), 3.27(t, J=4.8Hz, 4H), 2.84(t, J=6.6Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.1Hz, 2H), 2.41 - 2.32(m, 6H), 2.19(s, 6H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

實施例 2(18)

3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鹽酸鹽

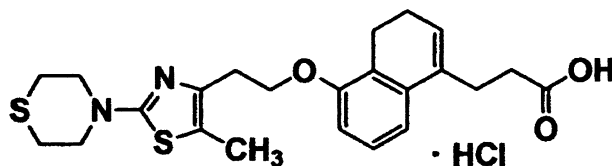


TLC : R_f 0.45 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 12.02(br, 1H), 7.13(t, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2 Hz, 1H), 4.14(t, J=6.3Hz, 2H), 3.66(t, J=4.8Hz, 4H), 3.25(t, J=4.8Hz, 4H), 2.85(t, J=6.3Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.55(t, J=8.1Hz, 2H), 2.36(t, J=8.1Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.14-2.04(m, 2H)。

實施例 2(19)

3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鹽酸鹽



TLC : R_f 0.45 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

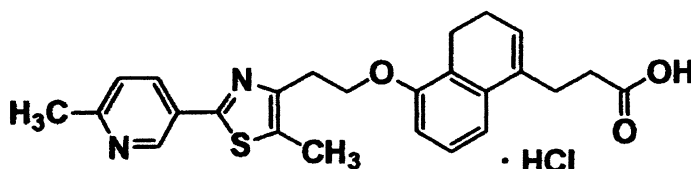
NMR(DMSO-d₆) : δ 12.09(br, 1H), 7.13(t, J=7.8Hz, 1H),

五、發明說明 (116)

6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.85(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(t, J=4.2 Hz, 1H), 4.14(t, J=6.6Hz, 2H), 3.67 - 3.58(m, 4H), 2.84(t, J=6.6Hz, 2H), 2.66 - 2.49(m, 8H), 2.36(t, J=8.1Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.15 - 2.05(m, 2H)。

實施例 2(20)

3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸・鹽酸鹽

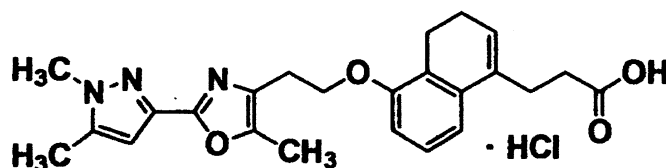


TLC : R_f 0.48 (氯仿 : 甲醇=9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 12.09(br, 1H), 8.94(d, J=2.1Hz, 1H), 8.11(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 7.37(d, J=8.1Hz, 1H), 7.14(t, J=8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t, J=4.2Hz, 1H), 4.20(t, J=6.0Hz, 2H), 2.93(t, J=6.0Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.56(t, J=8.4Hz, 2H), 2.51(s, 3H), 2.40(t, J=7.5Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

實施例 2(21)

3-(5-(2-(2-(1,5-二甲吡唑-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸・鹽酸鹽



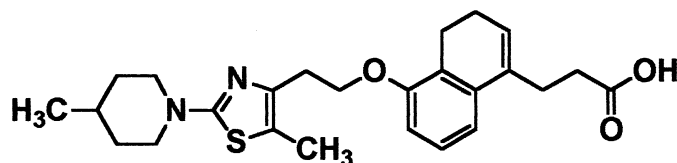
五、發明說明 (117)

TLC : R_f 0.39 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 12.09(br, 1H), 7.14(t, J=8.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.84(t, J=4.2Hz, 1H), 4.17(t, J=6.3Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 2.88(t, J=6.3Hz, 2H), 2.61(t, J=7.5Hz, 2H), 2.54(t, J=7.8Hz, 2H), 2.36(t, J=7.5Hz, 2H), 2.28(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.14 - 2.04(m, 2H)。

實施例 2(22)

3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



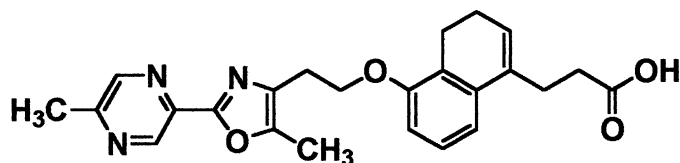
TLC : R_f 0.55 (乙酸乙酯)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.04(t, J=7.8Hz, 1H), 6.77(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=7.8Hz, 1H), 5.78-5.72(m, 1H), 4.04(t, J=6.6Hz, 2H), 3.70-3.58(m, 2H), 2.84-2.74(m, 2H), 2.80(bs, 1H), 2.74(t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.40(m, 4H), 2.30-2.23(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.60-1.35(m, 3H), 1.14-0.94(m, 2H), 0.80(d, J=6.6Hz, 3H)。

實施例 2(23)

3-(5-(2-(2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

五、發明說明 (118)

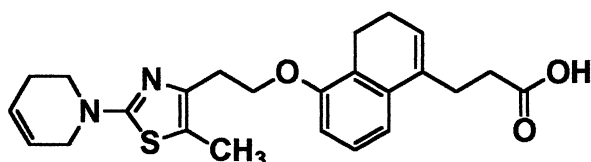


TLC : Rf 0.51 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(DMSO- d_6) : δ 12.08(br, 1H), 9.06(m, 1H), 8.60(m, 1H), 7.14(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.90(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.22(t, J=6.3Hz, 2H), 2.97(t, J=6.3Hz, 2H), 2.65-2.52(m, 7H), 2.38(s, 3H), 2.40-2.32(m, 2H), 2.13-2.04(m, 2H)。

實施例 2(24)

3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : Rf 0.40 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.87(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.92-5.84(m, 2H), 5.78-5.70(m, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 3.86(dt, J=5.4, 2.7Hz, 2H), 3.54(t, J=5.7Hz, 2H), 2.97(t, J=6.9Hz, 2H), 2.80-1.60(br, 1H), 2.80-2.72(m, 2H), 2.70(t, J=8.1Hz, 2H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.30-2.18(m, 4H), 2.26(s, 3H)。

實施例 2(25)

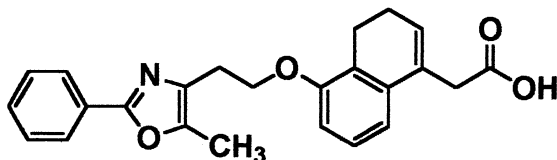
2-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (119)

基)乙酸

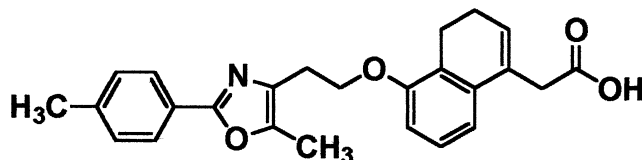


TLC : Rf 0.54 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.01-7.92(m, 2H), 7.48-7.36(m, 3H), 7.09(t, J=8.0Hz, 1H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.00(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.4Hz, 2H), 3.43(brs, 2H), 2.98(t, J=6.4Hz, 2H), 2.75(t, J=8.0Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.32-2.18(m, 2H)。

實施例 2(26)

2-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸



TLC : Rf 0.45 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 6.00(t, J=4.5Hz, 1H), 4.02(t, J=6.6Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 2.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.75(t, J=6.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.26(m, 2H)。

實施例 2(27)

5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-

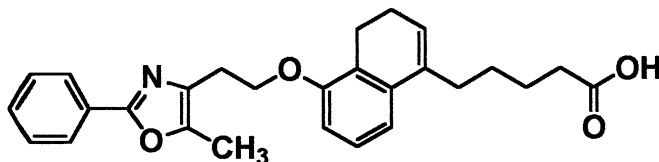
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (120)

基)戊酸

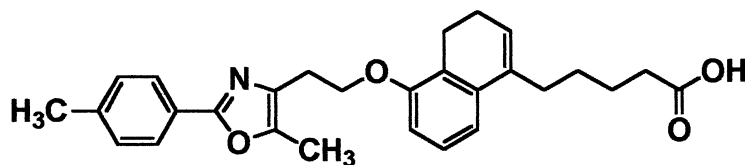


TLC : Rf 0.55 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 8.02-7.94(m, 2H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.87(t, J=8.0Hz, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 5.84(t, J=4.6Hz, 1H), 4.25(t, J=6.4Hz, 2H), 3.00(t, J=6.4Hz, 2H), 2.71(t, J=7.4Hz, 2H), 2.50-2.30(m, 7H), 2.25-2.10(m, 2H), 1.78-1.45(m, 4H)。

實施例 2(28)

5-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸



TLC : Rf 0.27 (氯仿 : 甲醇 = 20 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.85(d, J=8Hz, 2H), 7.20(d, J=8Hz, 2H), 7.15(dd, J=8, 8Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 5.85(t, J=7Hz, 1H), 4.25(t, J=7Hz, 2H), 3.00(t, J=7Hz, 2H), 2.70(t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.30(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.80-1.50(m, 4H)。

實施例 2(29)

5-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-

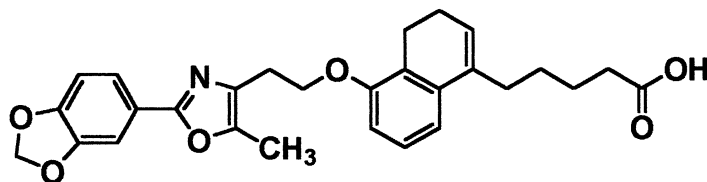
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (121)

3,4-二氫萘-1-基)戊酸

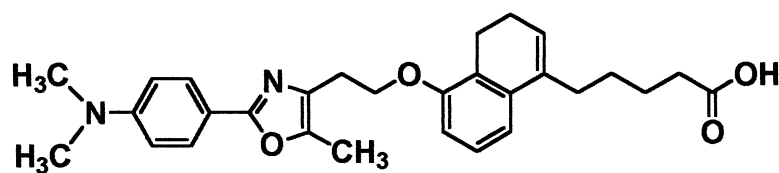


TLC : R_f 0.20 (氯仿 : 甲醇 = 20 : 1)

NMR(CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.55(dd, J=8Hz, 1H), 7.45(d, J=1Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.90(d, J=7.5Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 6.00(s, 2H), 5.85(t, J=4Hz, 1H), 4.20(t, J=6.5Hz, 2H), 2.95(t, J=6.5Hz, 2H), 2.70(t, J=8Hz, 2H), 2.50-2.20(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.20(m, 2H), 1.80-1.45(m, 4H)。

實施例 2(30)

5-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸



TLC : R_f 0.55 (氯仿 : 甲醇 = 9 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 6.90-6.70(m, 4H), 5.85(m, 1H), 4.20(t, J=6.5Hz, 2H), 3.00(s, 6H), 2.95(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.50-2.10(m, 6H), 1.80-1.50(m, 4H)。

實施例 2(31)

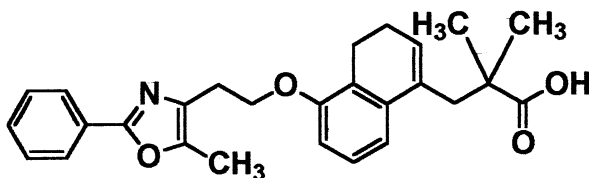
2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (122)

二氫萘-1-基)丙酸

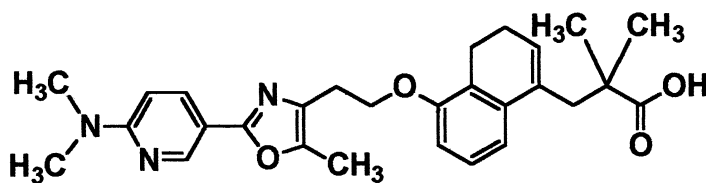


TLC : Rf 0.35 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 12.07(br, 1H), 7.93 - 7.86(m, 2H), 7.53-7.42(m, 3H), 7.09(t, J=8.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t, J=4.2Hz, 1H), 4.19(t, J=6.3Hz, 2H), 2.93(t, J=6.3Hz, 2H), 2.65(s, 2H), 2.55(t, J=7.8Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.08 - 1.98(m, 2H), 0.99(s, 6H)。

實施例 2(32)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



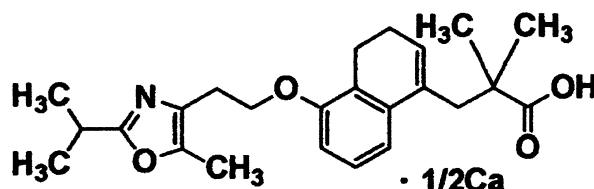
TLC : Rf 0.62 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 19)

NMR(CDCl₃) : δ 8.73(d, J=2.7Hz, 1H), 8.05(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.08(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=7.8Hz, 1H), 6.58(d, J=8.7Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.23(t, J=6.3Hz, 2H), 3.20(s, 6H), 2.96(t, J=6.3Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.68(t, J=7.5Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.15(s, 6H)。

五、發明說明 (123)

實施例 2(33)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘓唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·1/2 鈣鹽

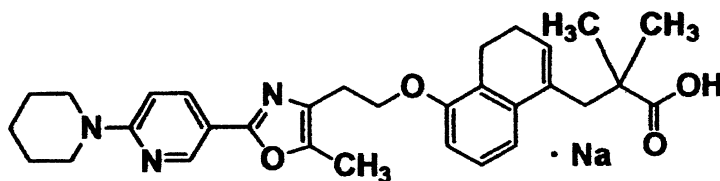


TLC : R_f 0.86 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 19)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.06(m, 1H), 7.58(d, J=7.5Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.88(m, 1H), 4.10(t, J=6.9Hz, 2H), 2.94(quint, J=6.9Hz, 1H), 2.79(t, J 6.6Hz, 2H), 2.63(s, 2H), 2.50(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.20(d, J=6.9Hz, 6H), 0.89(s, 6H)。

實施例 2(34)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘓唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鈉鹽



TLC : R_f 0.59 (氯仿 : 甲醇 = 8 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 8.57(d, J=2.1Hz, 1H), 7.90(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.97(d, J=7.5Hz, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 1H), 6.81(d, J=8.1Hz, 1H), 5.84(t, J=4.5Hz, 1H), 4.15(t, J=6.3Hz, 2H), 3.68-3.50(m, 4H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

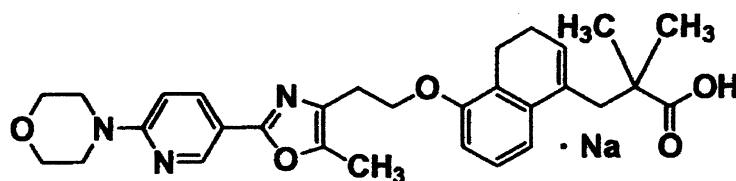
訂 · 線

五、發明說明 (124)

2.88(t, J=6.3Hz, 2H), 2.66-2.48(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.14-1.92(m, 2H), 1.70-1.38(m, 6H), 0.85(s, 6H)。

實施例 2(35)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鈉鹽

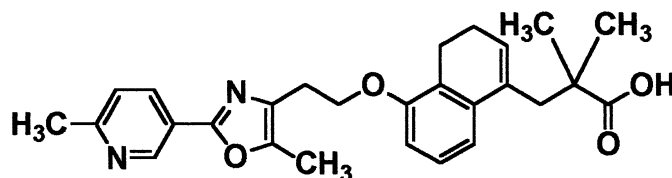


TLC : Rf 0.56 (氯仿 : 甲醇=8 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 8.61(d, J=2.1Hz, 1H), 7.97(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 6.91(d, J=9.0Hz, 1H), 6.81(d, J=7.5Hz, 1H), 5.84(t, J=4.5Hz, 1H), 4.16(t, J=6.0Hz, 2H), 3.76-3.62(m, 4H), 3.60-3.44(m, 4H), 2.89(t, J=6.0Hz, 2H), 2.64-2.48(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.14-1.92(m, 4H), 0.84(s, 6H)。

實施例 2(36)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基嘮唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸·鈉鹽



TLC : Rf 0.48 (己烷 : 乙酸乙酯=1 : 19)

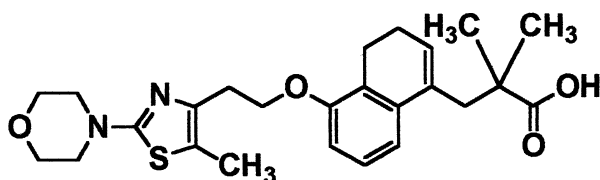
NMR(CDCl₃) : δ 9.05(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.22(d, J=8.1Hz, 1H), 7.07(dd, J=8.1, 8.1, Hz,

五、發明說明 (125)

1H), 6.96(d, J=8.1Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 5.91(m, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.68(t, J=7.8Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.15(s, 6H)。

實施例 2(37)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

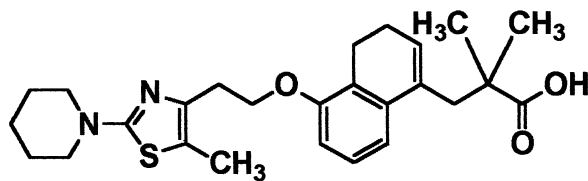


TLC : Rf 0.72 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 19)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(dd, J=8.1, 7.5Hz, 1H), 6.95(d, J=7.5Hz, 1H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 5.90(t, J=4.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.6Hz, 2H), 3.79(t, J=4.8Hz, 4H), 3.39(m, 4H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 2.67(t, J=7.8Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

實施例 2(38)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : Rf 0.76 (氯仿 : 甲醇 = 19 : 1)

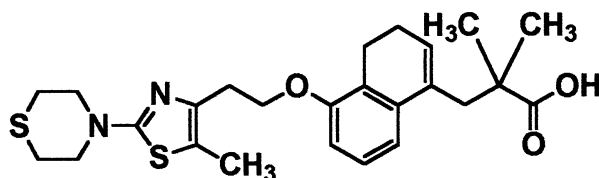
NMR(CDCl₃) : δ 7.07(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.94(d,

五、發明說明 (126)

J=7.8Hz, 1H), 6.76(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90(t, J=4.8Hz, 1H), 4.20(t, J=6.9Hz, 2H), 3.36(m, 4H), 2.95(t, J=6.9Hz, 2H), 2.76(s, 2H), 6.69(t, J=8.4Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.62(m, 6H), 1.14(s, 6H)。

實施例 2(39)

2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

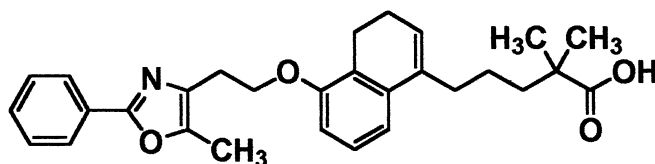


TLC : R_f 0.73 (氯仿 : 甲醇=19 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.08(dd, J=8.7, 8.7Hz, 1H), 6.95(d, J=8.7Hz, 1H), 6.76(d, J=8.7Hz, 1H), 5.91(m, 1H), 4.20(t, J=6.6Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 2.94(t, J=6.6Hz, 2H), 2.77(s, 2H), 2.68(m, 6H), 2.25(s, 3H), 2.15(m, 2H), 1.15(s, 6H)。

實施例 2(40)

2,2-二甲基-5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸



TLC : R_f 0.49 (氯仿 : 甲醇=10 : 1)

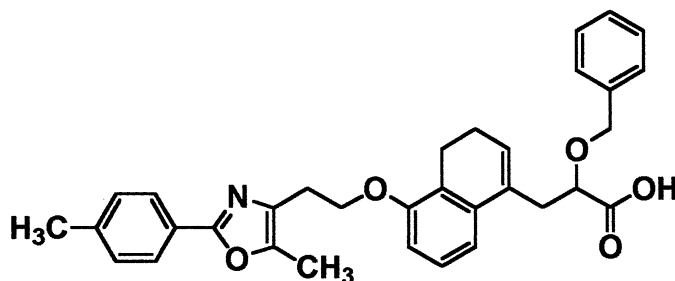
NMR(CDCl₃) : δ 8.01-7.92(m, 2H), 7.48-7.36(m, 3H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H), 6.86(d, J=8.0Hz, 1H), 6.77(d,

五、發明說明 (127)

J=8.0Hz, 1H), 5.83(t, J=4.6Hz, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.70(t, J=7.8Hz, 2H), 2.46-2.32(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.24-2.11(m, 2H), 1.67-1.40(m, 4H), 1.17(s, 6H)。

實施例 2(41)

2-苄氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



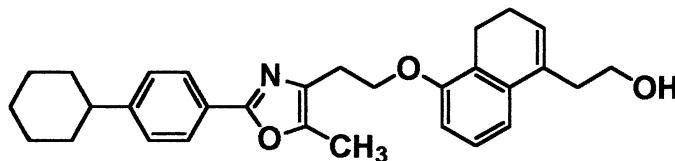
TLC : R_f 0.38 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(m, 2H), 7.34-7.12(m, 7H), 7.08(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.99(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.57(d, J=11.7Hz, 1H), 4.41(d, J=11.7Hz, 1H), 4.29-4.20(m, 2H), 4.16(dd, J=9.0, 3.6Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 3.00(t, J=6.6Hz, 2H), 2.90-2.66(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.25-2.12(m, 2H)。

實施例 3

2-(5-(2-(2-(4-環己基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇

五、發明說明 (128)



於氫化鋁鋁(147mg)之四氫呋喃(7.0ml)懸浮液中，於 0℃ 滴入實施例 1(29)製造之化合物(1.93g)之四氫呋喃(12ml)溶液，然後於室溫攪拌 1.5 小時。使反應混合物成 0℃ 後，添加飽和硫酸鈉水溶液，析出物以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物從己烷及乙酸乙酯之混合溶媒中再結晶，得到具有下列物性值之本發明化合物(1.26g)。

TLC：R_f 0.50 (己烷：乙酸乙酯=1：1)

NMR(CDCl₃)：δ 7.92-7.84(m, 2H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.13(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 7.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.81(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(t, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.82-3.68(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.78-2.66(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.30-2.16(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.54-1.14(m, 5H)。

實施例 3(1)至實施例 3(5)

使用實施例 1(27)、實施例 1(28)、實施例 1(30)、實施例 1(31) 及實施例 2 製造之化合物代替實施例 1(29)製造之化合物，並付諸於與實施例 3 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

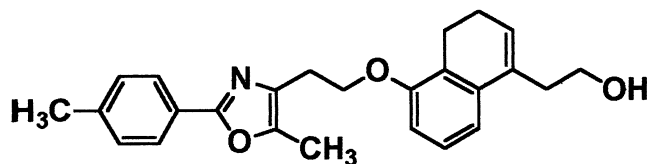
實施例 3(1)

2-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (129)

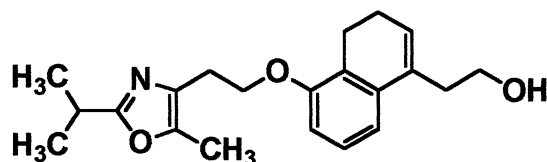


TLC : Rf 0.27 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.1Hz, 1H), 6.81(d, J=8.1Hz, 1H), 5.94(t, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.76(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.78-2.67(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(m, 2H)。

實施例 3(2)

2-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇



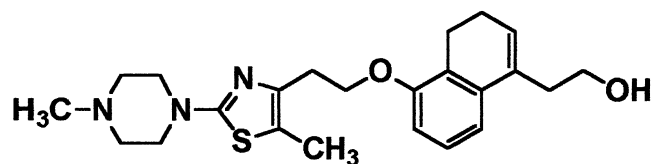
TLC : Rf 0.34 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 3.82-3.70(m, 2H), 2.99(sept., J=6.9Hz, 1H), 2.89(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76-2.66(m, 4H), 2.28-2.16(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.31(d, J=6.9Hz, 6H)。

實施例 3(3)

2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇

五、發明說明 (130)

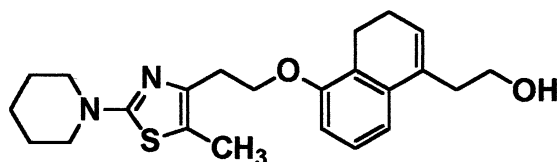


TLC : Rf 0.26 (甲醇 : 乙酸乙酯 = 1 : 5)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.88(d, J=8.1Hz, 1H), 6.80(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(brt, 1H), 4.22(t, J=6.6Hz, 2H), 3.76(t, J=6.6Hz, 2H), 3.40(brt, 4H), 2.96(t, J=6.6Hz, 2H), 2.76-2.67(m, 4H), 2.50(brt, 4H), 2.33(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.26-2.17(m, 2H)。

實施例 3(4)

2-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇



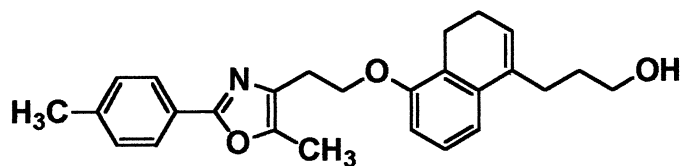
TLC : Rf 0.27 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 5.95(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.21(t, J=6.9Hz, 2H), 3.75(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.77-2.68(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.27-2.18(m, 2H), 1.72-1.53(m, 6H)。

實施例 3(5)

3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醇

五、發明說明 (131)

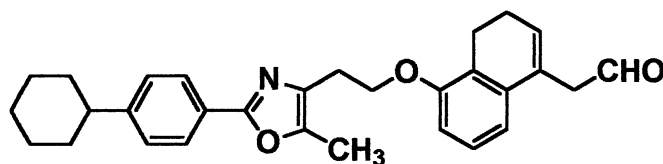


TLC : R_f 0.55 (乙酸乙酯 : 己烷 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 6.91(d, J=7.8Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.90-5.84(m, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.68(t, J=6.6Hz, 2H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.8Hz, 2H), 2.52(t, J=7.8Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.24-2.14(m, 2H), 1.78(quint, J=7.8Hz, 2H), 1.58(s, 1H)。

實施例 4

2-(5-(2-(2-(4-環己基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛



於實施例 3 製造之化合物(1.20g)之乙酸乙酯(12ml)及二甲基亞砷(5.0ml)之混合溶液中添加二異丙基乙胺(2.7ml)，再於-10℃滴入三氧化硫·吡啶錯合物(1.25g)之二甲基亞砷(6.5ml)溶液，並在-10℃下攪拌 2 小時。將反應混合物倒入冷水中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮，得到具有下列物性值之粗製標題化合物(1.57g)。得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (132)

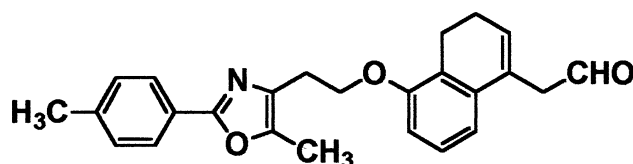
TLC : Rf 0.60 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

實施例 4(1)至實施例 4(4)

使用實施例 3(1)至實施例 3(4)製造之化合物代替實施例 3 製造之化合物，並付諸於與實施例 4 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 4(1)

2-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛

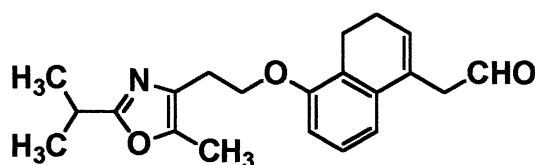


TLC : Rf 0.58 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 9.63(t, J=1.5Hz, 1H), 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.24(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.73(d, J=7.8Hz, 1H), 6.02(t, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.43(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.78(t, J=8.4Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.31(m, 2H)。

實施例 4(2)

2-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛



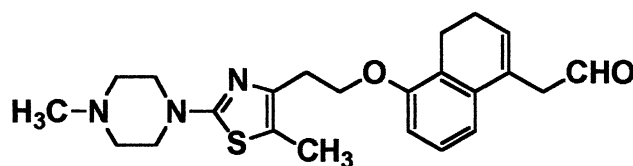
五、發明說明 (133)

TLC : Rf 0.62 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 9.64(t, J=2.4Hz, 1H), 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 6.73(d, J=7.8Hz, 1H), 6.03(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.6Hz, 2H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.99(sept., J=6.9Hz, 1H), 2.89(t, J=6.6Hz, 2H), 2.77(t, J=8.1Hz, 2H), 2.36-2.16(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.31(d, J=6.9Hz, 6H)。

實施例 4(3)

2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛



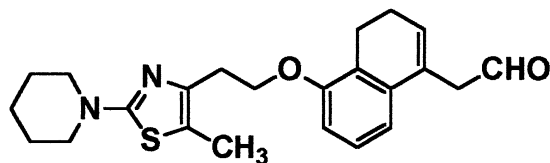
TLC : Rf 0.25 (甲醇 : 乙酸乙酯 = 1 : 5)

NMR(CDCl₃) : δ 9.64(t, J=2.4Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.82(d, J=8.1Hz, 1H), 6.73(d, J=8.1Hz, 1H), 6.03(brt, 1H), 4.22(t, J=6.9Hz, 2H), 3.46-3.37(m, 6H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.78(dd, J=8.4, 8.4Hz, 2H), 2.51(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.34-2.23(m, 2H)。

實施例 4(4)

2-(5-(2-(2-(六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛

五、發明說明 (134)

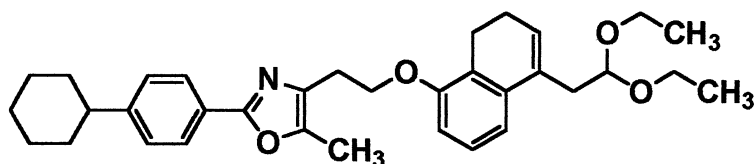


TLC : Rf 0.57 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 9.64(t, J=2.7Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.82(d, J=8.1Hz, 1H), 6.72(d, J=8.1Hz, 1H), 6.02(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.22(t, J=6.9Hz, 2H), 3.44(m, 2H), 3.36(m, 4H), 2.96(t, J=6.9Hz, 2H), 2.78(dd, J=8.1, 8.1Hz, 2H), 2.36-2.26(m, 2H), 2.25(s, 3H), 1.72-1.54(m, 6H)。

參考例 28

2-(4-環己基)-4-(2-((5-(2,2-二乙氧乙基)-7,8-二氫萘-1-基)乙基)-5-甲基噁唑



於實施例 4 製造之化合物之乙醇(7.8ml)溶液中添加對甲苯磺酸水合物(300ml)，並在 90℃ 攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冷飽和碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=15：1→9：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(1.04g)。

TLC : Rf 0.38 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

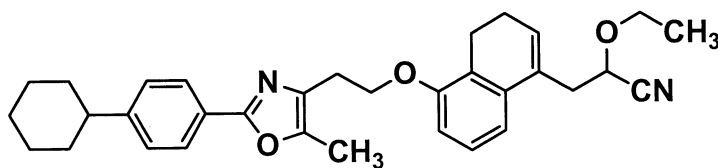
訂
線

五、發明說明 (135)

NMR(CDCl₃) : δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.93(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.8Hz, 1H), 5.97(t, J=4.5Hz, 1H), 4.64(m, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 3.74-3.58(m, 2H), 3.52-3.38(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.80-2.64(m, 4H), 2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.26-2.14(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.52-1.20(m, 5H), 1.16(t, J=6.9Hz, 6H)。

參考例 29

3-(5-(2-(2-(4-環己苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)-2-乙氧基丙腈



於參考例 28 製造之化合物(1.00g)之二氯甲烷(9.5ml)溶液中添加三甲矽烷基氰化物(0.76ml)及三氟化硼醚錯鹽(0.14ml)，在室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物倒入冷碳酸氫鈉水溶液中，用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1→7：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(837mg)。得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

TLC : R_f 0.27 (己烷：乙酸乙酯=5：1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.14(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 6.88-6.76(m, 2H), 6.09(t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

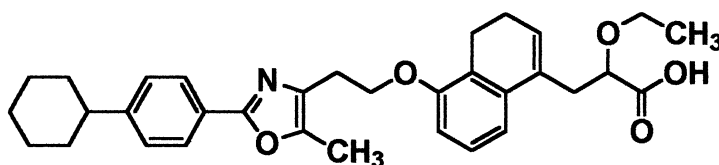
線

五、發明說明 (136)

$J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.18(m, 3H), 3.80(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.10-2.44(m, 7H), 2.36(s, 3H), 2.32-2.10(m, 2H), 1.96-1.70(m, 5H), 1.52-1.14(m, 8H)。

實施例 5

2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-環己苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



於參考例 29 製造之化合物之乙醇(11ml)溶液中添加 5N 氫氧化鈉水溶液(3.8ml)，然後在 90℃ 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冷水中，用第三丁基甲醚洗淨。將水層用 2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取。萃取液用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿：甲醇=12：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(676mg)。

TLC：R_f 0.42 (氯仿：甲醇=8：1)

NMR(CDCl₃)： δ 7.94-7.84(m, 2H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.13(dd, $J=7.8$, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.98(t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.24(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.04(dd, $J=8.7$, 4.2Hz, 1H), 3.54(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.99(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.90-2.44(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.26-2.12(m, 2H), 1.96-1.68(m, 5H), 1.52-1.16(m, 5H), 1.12(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

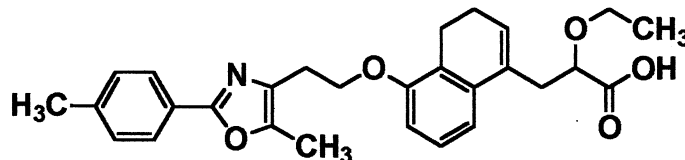
五、發明說明 (137)

實施例 6(1)至實施例 6(4)

使用實施例 4(1)至實施例 4(4)製造之化合物代替實施例 4 製造之化合物，並付諸於與參考例 28→參考例 29→實施例 5 同樣之操作，得到以下所示之本發明化合物。

實施例 6(1)

2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : R_f 0.42 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.82(d, J=7.8Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 4.26 & 4.25 (各 t, J=6.6Hz, 總計 2H), 4.04(dd, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 3.49(m, 2H), 3.08(m, 1H), 2.99(t, J=6.6Hz, 2H), 2.86 & 2.81(各 t, J=6.6Hz, 總計 1H), 2.72-2.52(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.21(m, 2H), 1.12(t, J=6.9Hz, 3H)。

實施例 6(2)

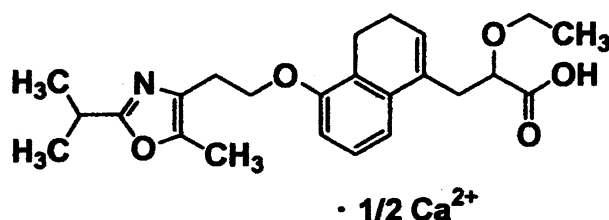
2-乙氧基-3-(5-(2-(2-異丙基-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸 · 1/2 鈣鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (138)

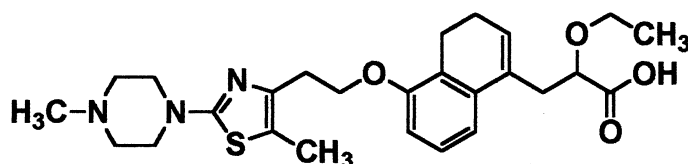


TLC : R_f 0.42 (氯仿 : 甲醇 = 8 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.07(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=7.8Hz, 1H), 6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 5.85(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.09(t, J=6.3Hz, 2H), 3.74-3.46(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.02-2.56(m, 5H), 2.54-2.30(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.16-1.94(m, 2H), 1.20(d, J=6.6Hz, 6H), 0.92(t, J=6.9Hz, 3H)。

實施例 6(3)

2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸



TLC : R_f 0.35 (氯仿 : 甲醇 = 5 : 1)

NMR(CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.11(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.99(d, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=8.1Hz, 1H), 5.98(dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 4.22(m, 2H), 3.98(dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 3.66-3.46(m, 5H), 3.44-3.32(m, 1H), 3.02-2.45(m, 10H), 2.52(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.22-2.10(m, 2H), 1.10(t, J=6.9Hz, 3H)。

實施例 6(4)

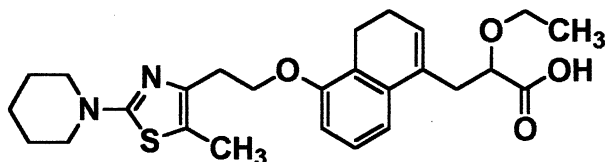
2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (139)

氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸

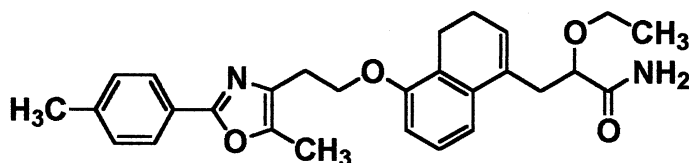


TLC : R_f 0.45 (氯仿 : 甲醇 = 10 : 1)

NMR(CDCl₃) : δ 7.12(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=8.1Hz, 1H), 5.98(dd, J=4.5, 4.5Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 4.03(dd, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 3.55(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.37(m, 4H), 3.06(m, 1H), 2.97(t, J=6.9Hz, 2H), 2.82(ddd, J=15.9, 7.5, 7.5Hz, 1H), 2.74-2.51(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.25-2.14(m, 2H), 1.72-1.55(m, 6H), 1.12(t, J=6.9Hz, 3H)。

實施例 7

2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺



於 3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)-2-乙氧基丙腈(146mg, 使用實施例 4(1)製造之化合物代替實施例 4 製造之化合物, 並付諸於與參考例 28→參考例 29 同樣之操作而製造)之乙醇(4ml)及四氫呋喃(4ml)混合溶液中, 添加 5N 氫氧化鈉水溶液(0.66ml), 並加熱回流 5 小時。放冷至室溫後, 將反應混

五、發明說明 (140)

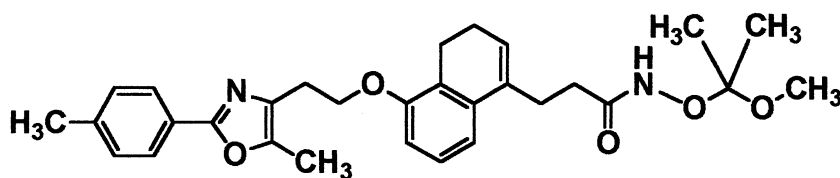
合物濃縮。將殘餘物用水稀釋。將稀釋液用 1N 鹽酸調成酸性後，以乙醚萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿：甲醇=50：1→30：1)精製，得到具有下列物性值之本發明化合物(75mg)。

TLC：Rf 0.63 (氯仿：甲醇=10：1)

NMR(CDC1₃)： δ 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 7.04(d, J=7.8Hz, 1H), 6.81(d, J=7.8Hz, 1H), 6.55(br s, 1H), 5.97(t, J=4.5Hz, 1H), 5.37(br s, 1H), 4.26 & 4.25(各 t, J=6.6Hz, 總計 2H), 3.88(dd, J=9.6, 3.0Hz, 1H), 3.41(m, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.89 & 2.84(各 t, J=6.6Hz, total 1H), 2.62-2.48(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(m, 2H), 1.07(t, J=6.9Hz, 3H)。

參考例 30

N-(1-甲基-1-甲氧乙氧基)-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基嘓啶-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺



於實施例 2 製造之化合物(208mg)及 2-胺氧基-2-甲氧丙烷(57.7mg)之二甲基甲醯胺(5ml)溶液中，添加 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺·鹽酸鹽(115mg)、1-羥基苯并三唑(81mg)及三乙胺(83 μ l)，並在室溫攪拌一晚。將反

五、發明說明 (141)

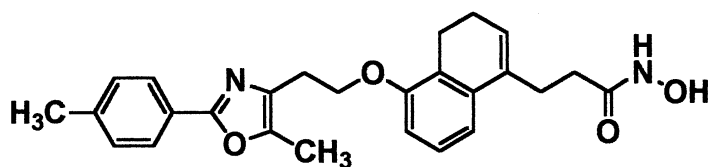
應混合物濃縮。將殘餘物用二氯甲烷稀釋。將稀釋液用 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後濃縮。將殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿：甲醇=50：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(239mg)。

TLC：Rf 0.44 (氯仿：甲醇=10：1)

NMR(CDCl₃)： δ 7.86(d, J=7.8Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.23(d, J=7.8Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 5.92(m, 1H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.95(s, 3H), 2.88(s, 3H), 2.80(m, 2H), 2.70(t, J=8.1Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.17(m, 2H)。

實施例 8

N-羥基-3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺



於參考例 30 製造之化合物(239mg)之甲醇(2ml)溶液中添加 4N 氯化氫-二噁烷溶液(1.1ml)，並在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，並用乙醚固化。將固化物從甲醇中結晶，得到具有下列物性值之本發明化合物(40mg)。

TLC：Rf 0.48 (氯仿：甲醇=10：1)

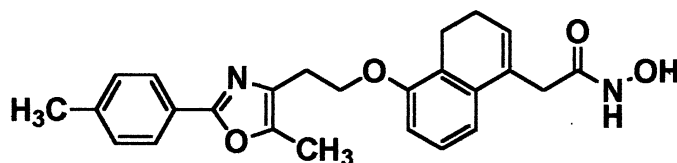
NMR(DMSO-d₆)： δ 10.35(s, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H),

五、發明說明 (142)

7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 5.82(m, 1H), 4.19(t, J=6.3Hz, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.67-2.53(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.15-2.03(m, 4H)。

實施例 9

N-羥基-3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醯胺



使用實施例 2(26)製造之化合物代替實施例 2 製造之化合物，藉由付諸於與參考例 30→實施例 8 同樣之操作，得到具有下列物性值之本發明化合物。

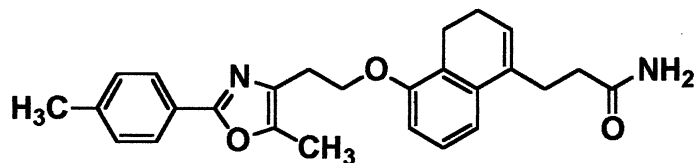
TLC: R_f 0.36 (氯仿: 甲醇=10: 1)

NMR(DMSO-d₆): δ 10.47(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.79(d, J=8.1Hz, 2H), 7.29(d, J=8.1Hz, 2H), 7.09(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.3Hz, 2H), 3.07(s, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.59(t, J=8.4Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.13(m, 2H)。

實施例 10

3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺

五、發明說明 (143)



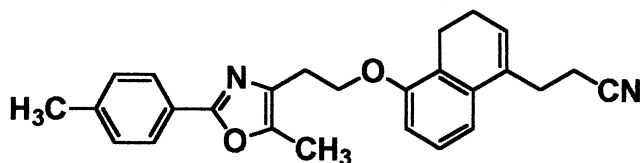
於冰冷下，於實施例 2 製造之化合物(625mg)之二氯甲烷(15ml)懸浮液中添加草醯氯(1.31ml)及二甲基甲醯胺(1滴)，然後在室溫攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮。將殘餘物與苯共沸。將得到之油溶於四氫呋喃(15ml)中，於冰冷下添加 28% 氨水直到生成白色沉澱物，攪拌 30 分鐘。藉由將反應混合物濃縮，得到具有下列物性值之本發明化合物(408mg)。得到之化合物不需精製，直接使用於以下之反應。

TLC : Rf 0.38 (氯仿 : 甲醇=10 : 1)

NMR(DMSO- d_6) : δ 7.78(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(dd, J=8.7, 8.7Hz, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 6.73(br, 1H), 5.82(t, J= 4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.3Hz, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.62-2.52(m, 4H), 2.19(m, 2H), 2.07(m, 2H)。

參考例 31

3-(5-(2-(2-(4-甲基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙腈



於實施例 10 製造之化合物之二噁烷(15ml)溶液中添

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (144)

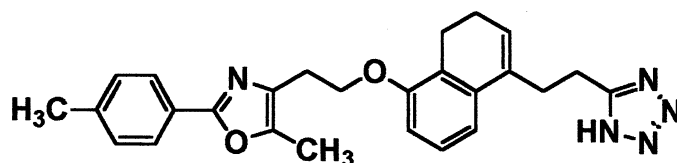
加吡啶(363 μ l)及三氟乙酸(423 μ l)，然後在室溫攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，殘餘物用乙酸乙酯稀釋。將稀釋液用 1N 鹽酸、水及飽和食鹽水依序洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(533mg)。

TLC：Rf 0.48 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

NMR(CDCl₃)： δ 7.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.14(dd, J=7.8, 7.5Hz, 1H), 6.83(d, J=7.5Hz, 1H), 6.77(d, J=7.5Hz, 1H), 5.98(t, J=4.5Hz, 1H), 4.25(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.82-2.68(m, 4H), 2.53(t, J=7.8Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.24(m, 2H)。

實施例 11

5-(2-(5-(2-(5-甲基-2-(4-甲苯基)噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氮萘-1-基)乙基)-1H-四唑



於實施例 31 製造之化合物(212mg)之甲苯(5ml)溶液中添加疊氮三甲基錫(163mg)，在氬氣氣流下回流 6 小時。放冷後，將反應混合物藉由矽凝膠管柱層析法(氯仿：甲醇=50：1)精製，得到具有下列物性值之本發明化合物(83mg)。

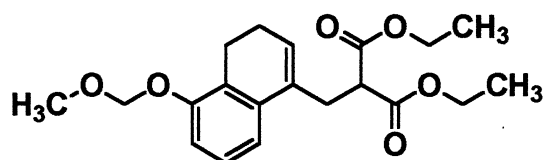
TLC：Rf 0.43 (氯仿：甲醇=10：1)

五、發明說明 (145)

NMR(DMSO- d_6) : δ 7.79(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.29(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.15(dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 6.94(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.92(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.81(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.19(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.02(m, 2H), 2.91(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.81(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.54(t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.33(s, 6H), 2.04(m, 2H)。

參考例 32

((5-甲氧甲氧基-3,4-二氫萘-1-基)甲基)丙二酸二乙酯

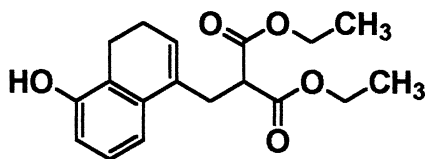


於參考例 14 製造之化合物(400mg)之乙醇(1.5ml)溶液中添加丙二酸二乙酯(0.28ml)及乙醇鈉(0.55ml, 2.6M 於乙醇), 在 80°C 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後, 於反應混合物中添加乙酸及水, 用乙酸乙酯萃取。將萃取液用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後濃縮, 得到具有下列物性值之粗製標題化合物。得到之化合物不需精製, 直接使用於以下之反應。

TLC : R_f 0.64 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

參考例 33

((5-羥基-3,4-二氫萘-1-基)甲基)丙二酸二乙酯



冰冷下, 於參考例 32 製造之化合物之乙醇(5ml)溶液

五、發明說明 (146)

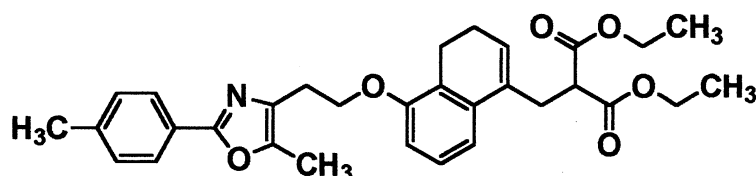
中添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.7ml)，並在室溫攪拌一晚。將反應混合物濃縮。殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=10：1→5：1)精製，得到具有下列物性值之標題化合物(428mg)。

TLC：R_f 0.43 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

NMR(CDCl₃)：δ 7.06(d, J=7.8Hz, 1H), 6.86(d, J=7.8Hz, 1H), 6.70(dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 5.93(brt, J=4.6Hz, 1H), 5.27(brs, 1H), 4.19(q, J=7.2Hz, 4H), 3.63(t, J=7.8Hz, 1H), 3.06(dd, J=7.8, 1.0Hz, 2H), 2.67(t, J=7.8Hz, 2H), 2.28-2.15(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 6H)。

參考例 34

((5-(2-(5-甲基-2-(4-甲苯基)呋唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)甲基)丙二酸二乙酯



於參考例 33 製造之化合物(456mg)及參考例 27 製造之化合物(373mg)之二氯甲烷(10ml)溶液中添加三苯膦(561mg)及 1,1'-(偶氮二羰基)二-六氫吡啶(539mg)，在室溫攪拌一晚。將反應混合物濃縮，於殘餘物中添加乙醚，濾去不溶物。將濾液濃縮，殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法(己烷：乙酸乙酯=6：1)精製，將得到之固體從二異丙醚中再結晶，得到具有下列物性值之標題化合物(422mg)。

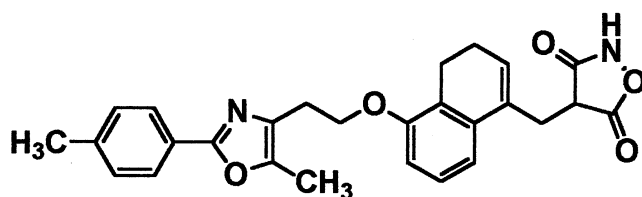
TLC：R_f 0.54 (己烷：乙酸乙酯=2：1)

五、發明說明 (147)

NMR(CDCl₃) : δ 7.86(d, J=8.1Hz, 2H), 7.23(d, J=8.1Hz, 2H), 7.13(dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 6.88(d, J=7.5Hz, 1H), 6.81(d, J=7.5Hz, 1H), 5.91(t, J=4.5Hz, 1H), 4.29(t, J=6.6Hz, 2H), 4.17(q, J=7.2Hz, 2H), 4.16(q, J=7.2Hz, 2H), 3.59(t, J=7.5Hz, 1H), 3.05(t, J=7.8Hz, 2H), 2.98(t, J=6.6Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.16(m, 2H), 1.23(t, J=7.2Hz, 6H)。

實施例 12

4-((5-(2-(5-甲基-2-(4-甲苯基)噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)甲基)異噁唑啉-3,5-二酮



於羥胺鹽酸鹽(87.5mg)之無水甲醇(10ml)溶液中，在氫氣氣流下添加甲醇鈉之甲醇溶液(542 μ l, 25wt%)，在室溫攪拌 5 分鐘。過濾不溶物，在氫氣氣流下於濾液中添加參考例 34 製造之化合物(434mg)之無水四氫呋喃(5ml)溶液，在 60℃ 攪拌 6 小時。將反應混合物濃縮。將殘餘物用 1N 鹽酸稀釋。將稀釋液用乙醚與四氫呋喃之混合溶媒萃取。萃取液用無水硫酸鎂乾燥後濃縮。將殘餘物從甲醇中再結晶，得到具有下列物性值之本發明化合物(123mg)。

TLC : R_f 0.36 (氯仿 : 甲醇 : 乙酸 = 20 : 2 : 1)

NMR(DMSO-d₆) : δ 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(dd, J=7.8, 7.8Hz, 1H), 6.98(d, J=7.8Hz, 1H),

五、發明說明 (148)

6.89(d, J=7.8Hz, 1H), 5.66(t, J=4.5Hz, 1H), 4.18(t, J=6.3Hz, 2H), 3.08(br s, 2H), 2.91(t, J=6.3Hz, 2H), 2.56(t, J=8.1Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.09(m, 2H)。

[製劑例]

製劑例 1

將以下各成分藉由常用方法混合後打錠，得到每一錠中含有 50mg 活性成分之錠劑 100 錠。

- 3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸 5.0g
- 羧甲基纖維素鈣(崩散劑) 0.2g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑) 0.1g
- 微結晶纖維素 4.7g

製劑例 2

將以下各成分藉由常用方法混合後，藉由常用方法將溶液滅菌，每 5ml 充填於安瓿，藉由常用方法冷凍乾燥，得到每一安瓿中含有 20mg 活性成分之安瓿 100 支。

- 3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基嘔唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸 2.0 g
- 甘露醇 20 g
- 蒸餾水 1000 ml

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (149)

序列表

<110> 小野藥品公司

<120> 丁酸衍生物

<130> ONP4028PCT

<150> JP 2000-392723

<151> 2000-12-25

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 包括重複 4 次之 Gal4 蛋白質回應序列之加強子序列

<400> 1

tcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt actgtcctcc gcgacggagt

actgtcctcc 60

gcgacggagt actgtcctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> 未知

<220>

訂線

五、發明說明 (150)

<223> 衍生自 SV-40 T-抗原之核定位信號

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 流感病毒

<220>

<223> 凝血素抗原決定部位

<400> 3

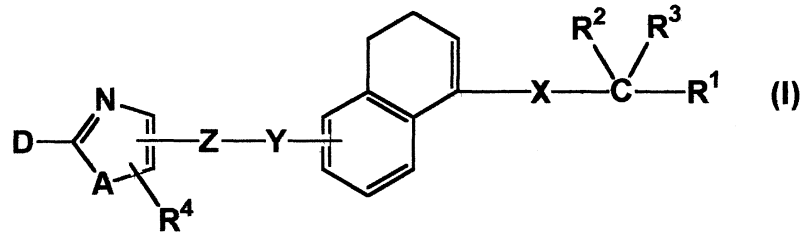
Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

四、中文發明摘要（發明之名稱：二氫萘衍生物化合物及以該化合物）
為有效成分之藥劑

本發明係關於一種通式(I)所示之化合物及其鹽：



(式中之記號如說明書中所記載者)，以及含有該化合物做為有效成分之過氧化物酶體增殖藥活性化受體控制劑。

通式(I)之化合物，具有控制過氧化物酶體增殖藥活性化受體之活性，可做為降血糖劑，降脂質劑，糖尿病、肥胖、綜合症 X、高膽固醇血症及高脂蛋白血症等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓、循環系統疾病、

英文發明摘要（發明之名稱：

)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

過食症及缺血性心臟病等之預防及/或治療劑，HDL 膽固醇上升劑，LDL 膽固醇及/或 VLDL 膽固醇之減少劑，以及糖尿病或綜合症 X 之危險因子減輕劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

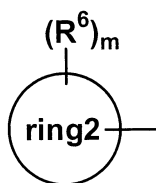
英文發明摘要（發明之名稱：

)

五、發明說明 (8)

(環 1 表示可部份或全部為飽和之 $C_{3\sim 10}$ 員單環或雙環式碳環芳基)，

D^2 表示



(環 2 表示含有從氧原子、氮原子或硫原子中選出之 1 至 4 個雜原子，且可部份或全部為飽和之 $C_{3\sim 10}$ 員單環或雙環式雜環芳基)，及

D^3 表示 $C_{1\sim 8}$ 烷基；

R^6 表示 (1) 氫原子、(2) $C_{1\sim 8}$ 烷基、(3) 硝基、(4) NR^7R^8 基、(5) 鹵素原子、(6) $C_{1\sim 8}$ 烷氧基、(7) $C_{1\sim 8}$ 烷硫基、(8) CF_3 基、(9) CF_3O 基、(10) 可部份或全部為飽和之 $C_{3\sim 10}$ 單環或雙環式碳環芳基，或 (11) 含有從氧原子、氮原子或硫原子中選出之 1 至 4 個雜原子，且可部份或全部為飽和之 3 至 10 員單環或雙環式雜環芳基，

R^7 及 R^8 各獨立表示 (1) 氫原子或 (2) $C_{1\sim 8}$ 烷基，

m 表示 1 至 3]；

(2) 彼等之製造方法；以及

(3) 含有彼等做為有效成分之藥劑。

[發明之詳細說明]

本說明書中，所謂 $C_{1\sim 8}$ 烷基，為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基及彼等之異構物。

本說明書中，所謂 $C_{1\sim 4}$ 伸烷基，為伸甲基、伸乙基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(9)

伸丙基、伸丁基及彼等之異構物。

本說明書中，所謂 $C_{1\sim5}$ 伸烷基，為伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、五伸甲基及彼等之異構物。

本說明書中，所謂 $C_{1\sim2}$ 伸烷基，為伸甲基、伸乙基及彼等之異構物。

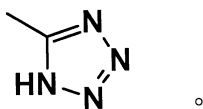
本說明書中，所謂 $C_{1\sim3}$ 伸烷基，為伸甲基、伸乙基、伸丙基及彼等之異構物。

本說明書中，所謂 $C_{2\sim3}$ 伸烷基，為伸乙基、伸丙基及彼等之異構物。

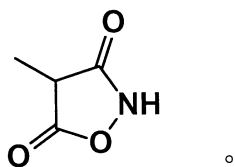
本說明書中，所謂 $C_{1\sim8}$ 烷氧基，為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基及彼等之異構物。

本說明書中，所謂鹵素原子，意指氯、溴、氟及碘。

本說明書中，所謂 1H-四唑-5-基者，意指



本說明書中，所謂 3,5-二酮基異噁唑啉-4-基，意指



本說明書中，環 1 及 R^6 所表示之可部份或全部為飽和之 $C_{3\sim10}$ 單環或雙環式碳環芳基為，例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷、環壬烷、環癸烷、環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、環戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

二烯、環己二烯、環庚二烯、環辛二烯、苯、戊搭烯、萹、全氫萹、全氫戊搭烯、茛、全氫茛、茛滿(indane)、蔡、四氫蔡、全氫蔡等。

[illegible]

再者，含有從氧原子、氮原子或硫原子中選出之 1 至 4 個雜原子且可部份或全部為飽和之 3 至 10 員單環或雙環式雜環芳基者，為例如氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、吡咯啉、吡咯啟、咪唑啉、咪唑啟、三唑啉、三唑啟、四唑啉、四唑啟、吡唑啉、吡唑啟、二氫吡啟、四氫吡啟、六氫吡啟、二氫吡咩、四氫吡咩、六氫吡咩、二氫嘧啟、四氫嘧啟、全氫嘧啟、二氫嗒咩、四氫嗒咩、全氫嗒咩、二氫吡庚因、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
—
線

94.3.10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂——線

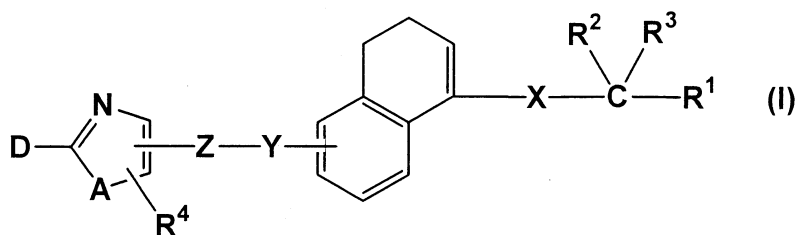
94.3.10 修正
補充

第 90432011 號專利申請案

申請專利範圍修正本

(94 年 3 月 10 日)

1. 一種通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽：



(式中，

X 表示 (1) 單鍵或 (2) $C_{1\sim4}$ 伸烷基；

Y 表示 (1) -O-基或 (2) -S-基；

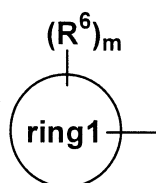
Z 表示 $C_{1\sim4}$ 伸烷基；

A 表示 (1) -O-基或 (2) -S-基；

R^1 表示 (1) $COOR^5$ 基、(2) $CONH_2$ 基、(3) $CONHOH$ 基、
(4) CH_2OH 基、(5) CHO 基、(6) 1H-四唑-5-基或 (7) 3,5-
二酮基異噁唑啉-4-基；

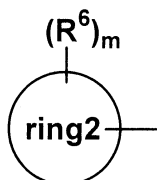
 R^5 表示 (1) 氫原子或 (2) $C_{1\sim8}$ 烷基；

R^2 及 R^3 各獨立表示 (1) 氫原子、(2) $C_{1\sim8}$ 烷基、(3) $C_{1\sim8}$
烷氧基或 (4) 被苯基取代之 $C_{1\sim8}$ 烷氧基；

 R^4 表示 (1) 氫原子或 (2) $C_{1\sim8}$ 烷基；D 表示 D^1 或 D^2 ，其中 D^1 表示

(環 1 表示可部份或全部為飽和之 $C_{3\sim 10}$ 單環或雙環式碳環芳基)，

D^2 表示



(環 2 表示含有從氧原子、氮原子或硫原子中選出之 1 至 4 個雜原子，且部份或全部可為飽和之 3 至 10 員單環或雙環式雜環芳基)；

R^6 表示 (1) 氫原子、(2) $C_{1\sim 8}$ 烷基、(3) 硝基、(4) NR^7R^8 基、(5) 鹵素原子、(6) $C_{1\sim 8}$ 烷氧基、(7) $C_{1\sim 8}$ 烷硫基、(8) CF_3 基、(9) CF_3O 基、(10) 部份或全部可為飽和之 $C_{3\sim 10}$ 單環或雙環式碳環芳基，或 (11) 含有從氧原子、氮原子或硫原子中選出之 1 至 4 個雜原子且部份或全部可為飽和之 3 至 10 員單環或雙環式雜環芳基，

R^7 及 R^8 各獨立表示 (1) 氫原子或 (2) $C_{1\sim 8}$ 烷基，

m 表示 1 至 3]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中， D 係表示 D^1 ，且 R^1 表示 $COOR^5$ 基者。
3. 如申請專利範圍第 1 項之通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中， D 係表示 D^1 ，且 R^1 表示 $CONH_2$ 基、 $CONHOH$ 基、 CH_2OH 基、 CHO 基、1H-四唑-5-基或 3,5-二酮基異噁唑啉-4-基者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中，該 D 係表示 D^2 ，且 R^1 表示 $COOR^5$ 基者。
5. 如申請專利範圍第 1 項之通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中，D 係表示 D^2 ，且 R^1 表示 $CONH_2$ 基、 $CONHOH$ 基、 CH_2OH 基、 CHO 基、1H-四唑-5-基或 3,5-二酮基異噁唑啉-4-基者。
6. 如申請專利範圍第 2 項之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中該衍生物為：
 - 1) 3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
 - 2) 3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
 - 3) 3-(5-(2-(2-(4-第三丁基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
 - 4) 3-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
 - 5) 3-(5-(2-(2-(4-三氟甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
 - 6) 3-(5-(2-(2-(4-三氟甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
 - 7) 3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
 - 8) 3-(5-(2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-

二氫萘-1-基)丙酸乙酯、

9) 3-(5-(2-(2-(4-甲硫苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、

10) 3-(5-(2-(2-(4-異丙苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、

11) 3-(5-(2-(2-(4-丙苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、

12) 2-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯、

13) 2-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯、

14) 2-(5-(2-(2-(4-環己苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯、

15) 5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯、

16) 5-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯、

17) 5-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯、

18) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、

19) 2,2-二甲基-5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯、

20) 2-苄氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)

- 乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 21) 3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 22) 3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 23) 3-(5-(2-(2-(4-第三丁基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 24) 3-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 25) 3-(5-(2-(2-(4-三氟甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 26) 3-(5-(2-(2-(4-三氟甲氧基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 27) 3-(5-(2-(2-(4-氯苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 28) 3-(5-(2-(2-(4-甲硫苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 29) 3-(5-(2-(2-(4-異丙基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 30) 3-(5-(2-(2-(4-丙基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 31) 2-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸、
- 32) 2-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸、

33) 5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸、

34) 5-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸、

35) 5-(5-(2-(2-(4-二甲胺苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸、

36) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

37) 2,2-二甲基-5-(5-(2-(2-苯基-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸、

38) 2-苄氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

39) 2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-環己基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、或

40) 2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸。

7. 如申請專利範圍第3項之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中該化合物為：

1) 2-(5-(2-(2-(4-環己基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇、

2) 2-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇、

3) 3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-

二氫萘-1-基)丙醇、

4) 2-(5-(2-(2-(4-環己苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛、

5) 2-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛、

6) 2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺、

7) N-羥基-3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺、

8) N-羥基-2-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醯胺、

9) 3-(5-(2-(2-(4-甲苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙醯胺、

10) 5-(2-(5-(2-(5-甲基-2-(4-甲苯基)噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙基)-1H-四唑、或

11) 4-((5-(2-(5-甲基-2-(4-甲苯基)噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)甲基)異噁唑啉-3,4-二酮。

8. 如申請專利範圍第4項之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中該化合物為：

1) 3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、

2) 3-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、

3) 3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-

- 基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 4) 3-(5-(2-(2-(2,2-二氟-1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 5) 3-(5-(2-(2-(6-二乙胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 6) 3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 7) 3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 8) 3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 9) 3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 10) 3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 11) 3-(5-(2-(2-(1,5-二甲吡唑-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 12) 3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 13) 3-(5-(2-(2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 14) 3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸乙酯、
- 15) 2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)

- 乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯、
- 16) 2-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙酸乙酯、
- 17) 5-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸甲酯、
- 18) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 19) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 20) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 21) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 22) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 23) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 24) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸甲酯、
- 25) 3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 26) 3-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 27) 3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基噻唑-4-

- 基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 28) 3-(5-(2-(2-(2,2-二氟-1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 29) 3-(5-(2-(2-(6-二乙胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 30) 3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 31) 3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 32) 3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 33) 3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 34) 3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 35) 3-(5-(2-(2-(1,5-二甲吡唑-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 36) 3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 37) 3-(5-(2-(2-(5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 38) 3-(5-(2-(2-(1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、
- 39) 5-(5-(2-(2-(1,3-二噁茛滿-5-基)-5-甲基噁唑-4-基)

乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)戊酸、

40) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-二甲胺吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

41) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

42) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-(嗎啉-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

43) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

44) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

45) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

46) 2,2-二甲基-3-(5-(2-(2-(硫嗎啉-4-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、

47) 2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸、或

48) 2-乙氧基-3-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸。

9. 如申請專利範圍第5項之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，其中該化合物為：

1) 2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇、

2) 2-(5-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸。

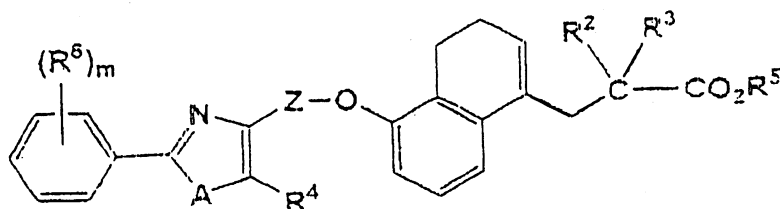
基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醇、

3) 2-(5-(2-(2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)

乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛、或

4) 2-(5-(2-(2-(六氫吡咩-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)乙醛。

10. 一種過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係含有下列通式表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽做為有效成分：



[式中所有記號具有與申請專利範圍第 1 項中之記號相同之意義]。

11. 如申請專利範圍第 10 項之過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)之 α 及 γ 型控制劑。
12. 如申請專利範圍第 10 項之過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)之 α 及 γ 型激動劑。
13. 如申請專利範圍第 10 項之過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係降血糖劑及/或降脂質劑。
14. 如申請專利範圍第 10 項之過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係糖尿病、肥胖、綜合症 X、高膽

固醇血症及高脂蛋白血症等代謝異常疾病、高脂血症、動脈硬化症、高血壓、循環系統疾病、過食症及缺血性心臟疾病之預防及/或治療劑。

15.如申請專利範圍第 10 項之過氧化物酶體增殖藥活性化受體(PPAR)控制劑，係 HDL 膽固醇上昇劑、LDL 膽固醇及/或 VLDL 膽固醇減低劑及糖尿病或綜合症 X 之危險因子減輕劑。

16.如申請專利範圍第 6 項之通式(I)表示之二氫萘衍生物或其無毒性鹽，係 3-(5-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-甲基噁唑-4-基)乙氧基)-3,4-二氫萘-1-基)丙酸或其無毒性鹽。