I377197

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I377197B1**

(45)公告日： 中華民國 101 (2012) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：098138879 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl.： ***C07D213/63 (2006.01)*** ***C07C309/29 (2006.01)***
A61K31/435 (2006.01) ***A61K31/192 (2006.01)***
A61K31/185 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P11/02 (2006.01) *A61P37/08 (2006.01)*

(30)優先權：2008/11/17 美國 61/115,133
2009/07/01 美國 61/222,182

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：陳力 CHEN, LI (CN)；菲羅茲尼亞 法羅伯茲 FIROOZNIA, FARIBORZ (US)；吉爾斯比 保羅 GILLESPIE, PAUL (GB)；席元 HE, YUN (US)；林泰安 LIN, TAI-AN (US)；馬提茲 艾瑞克 MERTZ, ERIC (US)；蘇崇修 SO, SUNG-SAU (US)；貟紅英 YUN, HONGYING (CN)；張振山 ZHANG, ZHENSHAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
EP 1939175A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 163 頁

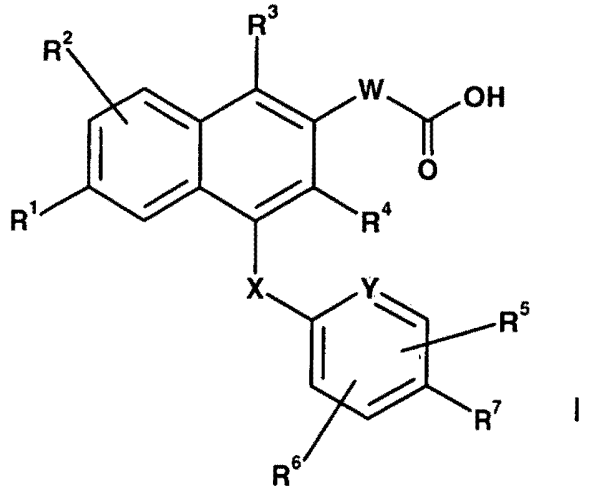
(54)名稱

萘乙酸

NAPHTHYLACETIC ACIDS

(57)摘要

本發明係關於式 I 化合物：

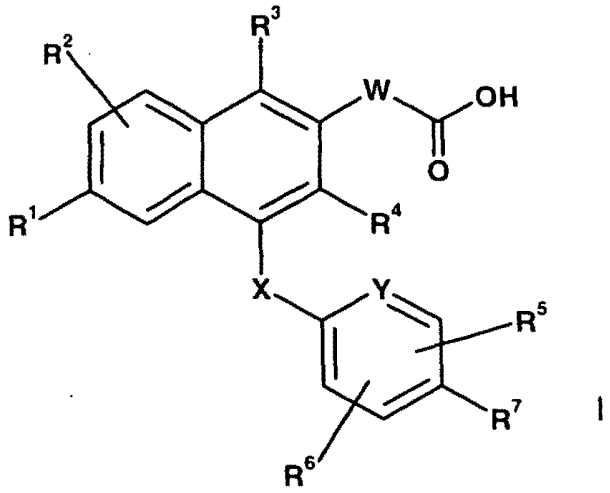


I

及其藥學上可接受之鹽類與酯類，其中 W、X、Y 及 R^1-R^7 係被定義於詳細說明文與請求項中。此外，本發明係關於製造與使用式 I 化合物之方法，以及含有此種化合物之醫藥組合物。式 I 化合物

係為對 CRTH2 受體之拮抗劑或部份催動劑，且可用於治療與該受體有關聯之疾病與病症，譬如氣喘。

The invention is concerned with the compounds of formula I:



I

and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein W, X, Y, and R^1- R^7 are defined in the detailed description and claims. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and using the compounds of formula I as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds of formula I are antagonists or partial agonists at the CRTH2 receptor and may be useful in treating diseases and disorders associated with that receptor such as asthma.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎經取代之萘-2-基乙酸，其製造，含有彼等之醫藥組合物，及其作為CRTH2拮抗劑或部份催動劑之用途。

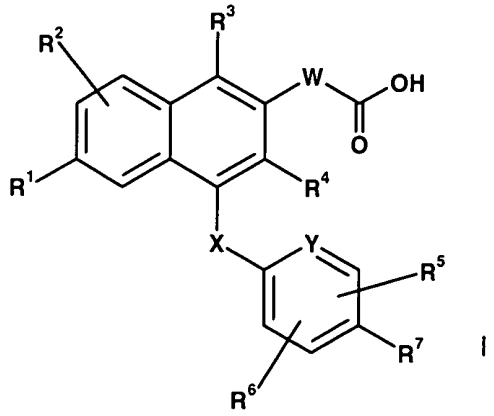
【先前技術】

前列腺素D_2(PGD2)為藉由經活化之肥大細胞所產生之主要類前列腺素，且已牽連過敏性疾病(譬如過敏性氣喘與異位性皮炎)之發病原理。經表現於T-輔助類型細胞上之化學吸引劑受體類同分子(CRTH2)係為前列腺素D_2受體之一，且係被表現於涉及過敏性發炎之效應子細胞上，譬如T輔助類型2 (Th2)細胞、嗜伊紅細胞及嗜鹼細胞(Nagata等人，*FEBS Lett* 459：195-199, 1999)。其已被証實會媒介Th2細胞、嗜伊紅細胞及嗜鹼細胞之PGD2-刺激之向化性(Hirai等人，*J Exp Med* 193：255-261, 2001)。再者，CRTH2會媒介呼吸道破裂與嗜伊紅細胞之去顆粒化作用(Gervais等人，*J Allergy Clin Immunol* 108：982-988, 2001)，引致Th2細胞中之預發炎細胞活素之生產(Xue等人，*J Immunol* 175：6531-6536)，且增強組織胺自嗜鹼細胞之釋出(Yoshimura-Uchiyama等人，*Clin Exp Allergy* 34：1283-1290)。使CRTH2編碼之基因之順序變種，該基因係差別地影響其mRNA安定性，係經証實與氣喘有關聯(Huang等人，*Hum Mol Genet* 13, 2691-2697, 2004)。會表現CRTH2之循環T細胞之經增加數目，亦已與異位性皮炎之嚴重性產生關聯(Cosmi等人，*Eur J Immunol* 30, 2972-2979, 2000)。此等發現指出CRTH2係在過

敏性疾病上扮演一項預發炎角色。因此，咸認CRTH2之拮抗劑可用於治療病症，譬如氣喘、過敏性發炎、COPD、過敏性鼻炎及異位性皮炎。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物：



及其藥學上可接受之鹽類與酯類，其中W、X、Y、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7係被定義於詳細說明文與請求項中。此外，本發明係關於製造與使用式I化合物之方法，以及含有此種化合物之醫藥組合物。式I化合物係為對CRTH2受體之拮抗劑或部份催動劑，且可用於治療與該受體有關聯之疾病與病症，譬如氣喘。

除非另有指出，否則於說明文與請求項中所使用之下述特定術語與措辭係定義如下：

"部份基團"一詞係指化學上經結合原子之一個原子或基團，其係藉由一或多個化學鍵連接至另一個原子或分子，於是形成分子之一部份。例如，式I之變數R^1-R^7係指藉由共價鍵連接至式I之核心結構之部份基團。

關於具有一或多個氫原子之特定部份基團，"經取代"一

詞係指以下事實，該部份基團之至少一個氫原子係被另一個取代基或部份基團置換。例如，"被鹵素取代之低碳烷基"一詞係指以下事實，低碳烷基(如下文定義)之一或多個氫原子係被一或多個鹵素原子置換(例如三氟甲基、二氟甲基、氟基甲基、氯基甲基等)。

"視情況經取代"一詞係指以下事實，部份基團(具有一或多個氫原子)之一或多個氫原子可以但並非必須被另一個取代基取代。

"烷基"一詞係指具有1至20個碳原子之脂族直鏈或分枝鏈飽和烴部份基團。在特定具體實施例中，烷基具有1至10個碳原子。

"低碳烷基"一詞係指具有1至7個碳原子之烷基部份基團。在特定具體實施例中，低碳烷基具有1至4個碳原子，而在其他特定具體實施例中，低碳烷基具有1至3個碳原子。低碳烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基及第三-丁基。

"低碳環烷基"一詞係指飽和或部份不飽和非芳族烴環部份基團，具有3至7個經結合在一起以形成環結構之碳原子。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

"低碳烷氧基"一詞係指部份基團-O-R，其中R為如前文定義之低碳烷基。低碳烷氧基部份基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基及第三-丁氧基。

"低碳烷氧羰基"一詞係指部份基團-C(O)-O-R，其中R為如前文定義之低碳烷基。低碳烷氧基羰基部份基團之實例包括甲氧羰基與乙氧羰基。

"雜原子"一詞係指氮、氧或硫。

"低碳雜環烷基"一詞係指飽和或部份不飽和非芳族環部份基團，具有3至7個經結合在一起以形成環結構之環原子，其中一、二或三個環原子為雜原子，然而其餘環原子為碳原子。低碳雜環烷基之實例包括六氫吡啶基、六氫吡咔基、四氫吡咯基及嗎福啉基。

"低碳烷胺基"一詞係指部份基團-N(R)，其中R為如前文定義之低碳烷基。低碳烷胺基之實例為甲胺基。

"低碳二烷胺基"一詞係指部份基團-N(R)(R')，其中R與R'均為如前文定義之低碳烷基。低碳二烷胺基之實例為二甲胺基。

"低碳烷基磺醯基"一詞係指部份基團-$S(O)_2$-R，其中R為如前文定義之低碳烷基。低碳烷基磺醯基之實例包括甲基磺醯基與乙基磺醯基。

"鹵素"一詞係指氟基、氯基、溴基或碘基之部份基團。

除非另有指出，否則"氫(hydrogen)"或"氫(hydro)"術語係指氫原子(-H)而非H_2之部份基團。

除非另有指出，否則"一種下式化合物"或"一種式化合物"或"下式化合物"或"式化合物"術語係指選自如藉由該化學式所定義之化合物種屬之任何化合物(包括任何此種化合物之任何藥學上可接受之鹽或酯，若未在其他情況下指

出時)。

"藥學上可接受之鹽"一詞係指保留自由態鹼或自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。鹽可與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，較佳為鹽酸，該有機酸類譬如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、柳酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、N-乙醯基半胱胺酸等。此外，鹽可藉由添加無機鹼或有機鹼至自由態酸中而製成。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽等。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、聚胺樹脂等。

本發明化合物可以藥學上可接受鹽之形式存在。本發明化合物亦可以藥學上可接受酯之形式存在(意即欲作為前體藥物使用之式I酸類之甲基與乙基酯類)。本發明化合物亦可經溶劑化合，意即水合。溶劑化合作用可在製造方法之過程中達成，或可發生，意即由於最初無水式I化合物之吸濕性質之結果(水合作用)。

具有相同分子式，但在其原子結合之性質或順序或其原子於空間中之排列上不同之化合物，係被稱為"異構物"。

差異在於其原子於空間中之排列之異構物，係被稱為"立體異構物"。非對映異構物為在一或多個對掌中心上具有相反組態之立體異構物，其不為對掌異構物。為彼此之不可重疊鏡像之帶有一或多個不對稱中心之立體異構物，係被稱為"對掌異構物"。當化合物具有例如一個不對稱中心時，若碳原子係被結合至四個不同基團，則一對之對掌異構物係為可能。對掌異構物可以其一或多個不對稱中心之絕對組態為特徵，且係藉由Cahn、Ingold及Prelog之R-與S-排序規則，或藉由其中該分子使偏極光平面旋轉之方式作描述，並稱為右旋或左旋(意即，個別為(+)或(-)-異構物)。對掌性化合物可以個別對掌異構物或以其混合物存在。含有相等比例對掌異構物之混合物係被稱為"外消旋混合物"。

化合物之"治療上有效量"一詞係意謂會有效預防、減輕或改善疾病之徵候，或延長被治療病患存活期之化合物量。治療上有效量之測定係在此項技藝之技術範圍內。根據本發明化合物之治療上有效量或劑量可在寬廣範圍內改變，且可以此項技藝中已知之方式測定。此種劑量係於各特定情況中對個別需要量作調整，包括被投予之特定化合物，投藥途徑，被治療之症狀，以及被治療之病患。一般而言，在對體重大約70公斤之成年人類口服或非經腸投藥之情況中，約0.1毫克至約5,000毫克，1毫克至約1,000毫克，或1毫克至100毫克之日服劑量可為適當，惟當需要時，可超過此下限與上限。日服劑量可以單一劑量或以分離劑量投予，或對非經腸投藥而言，其可以連續灌注給予。

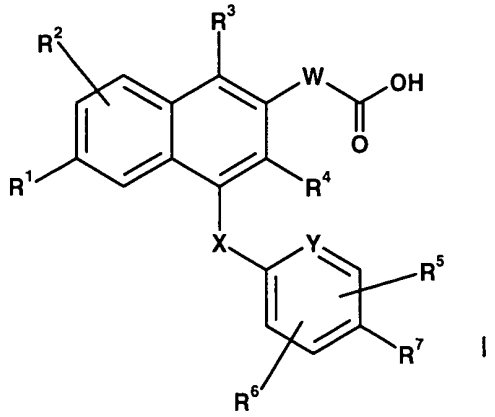
"藥學上可接受之載劑"一詞係意欲包括任何及所有可與醫藥用藥相容之物質，包括溶劑、分散媒質、塗層、抗細菌與抗真菌劑、等滲與吸收延遲劑及其他可與醫藥用藥相容之物質與化合物。除非達到任何習用媒質或作用劑係與活性化合物不相容之程度，否則其在本發明組合物中之使用係意欲被涵蓋在內。補充之活性化合物亦可被摻入組合物中。

關於製備此處組合物之可使用醫藥載劑可為固體、液體或氣體；因此，組合物可採取片劑、丸劑、膠囊、栓劑、粉末、以腸溶劑方式塗覆或其他經保護之配方(例如結合於離子交換樹脂上或包裝於脂質-蛋白質泡囊中)、持續釋出配方、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠等之形式。載劑可選自各種油類，包括石油、動物、植物或合成來源者，例如花生油、大豆油、礦油、芝麻油等。水、鹽水、右旋糖水溶液及二醇類係為較佳液體載劑，特別是(當與血液等滲時)用於可注射溶液。例如，供靜脈內投藥用之配方包括活性成份之無菌水溶液，其係經由使固體活性成份溶解於水中而製成，以產生水溶液，並賦與該溶液無菌。適當醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、乾燥脫脂牛奶、甘油、丙二醇、水、乙醇等。可使組合物接受習用醫藥添加劑，譬如防腐劑、安定劑、潤濕或乳化劑、用於調整滲透壓之鹽、緩衝劑等。適當醫藥載劑及其配方係描述於由E. W.

Martin所著之Remington氏醫藥科學中。此種組合物無論如何將含有有效量之活性化合物，伴隨著適當載劑，以致能夠製備適當劑型，供正確投藥至接受者。

在本發明方法之實施中，有效量之任一種本發明化合物或任何本發明化合物或其藥學上可接受鹽或酯之組合，係經由此項技藝中已知之任何常用與可接受之方法投予，單獨或合併。該化合物或組合物因此可以經口方式(例如面頰腔)、舌下方式、非經腸方式(例如肌內方式、靜脈內方式或皮下方式)、直腸方式(例如藉由栓劑或洗液)、經皮方式(例如皮膚電擊穿孔)或藉吸入(例如藉由氣溶膠)，且以固體、液體或氣體劑量形式(包括片劑與懸浮液)投予。投藥可以單一單位劑型，伴隨著連續療法，或隨意以單一劑量療法進行。治療組合物亦可呈油乳化液或分散液之形式，搭配親脂性鹽，譬如雙羥萘酸，或呈生物可降解之持續釋出組合物形式，用於皮下或肌內投藥。

詳言之，本發明係關於式I化合物：



I

及其藥學上可接受之鹽類與酯類，其中：

W為CH_2、CH_2-CH_2、C(H)(CH_3)、CH_2-C(H)(CH_3)或C(H)(CH_3)-CH_2；

X係選自下列組成之組群：

(1) O，(2) N(H)，(3) $N(CH_3)$，(4) S，(5) S(O)，及(6) $S(O)_2$；

Y為碳或氮；

R^1係選自下列組成之組群：

(1)氫，(2)鹵素，(3)視情況被氟基取代之甲基，(4)視情況被氟基取代之低碳烷氧基，(5)氰基，及(6)低碳烷基磺醯基；

R^2為氫、氟基、氯基、低碳烷基或低碳烷氧基；

R^3為氫、氟基、氯基、溴基或甲基；

R^4係選自下列組成之組群：

(1)氫，(2)鹵素，(3)視情況被氟基取代之低碳烷基，(4)低碳環烷基，及(5)乙烯基；

R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：

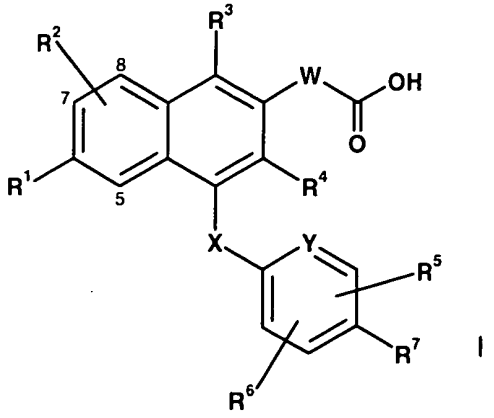
(1)氫，(2)鹵素，(3)低碳烷基，(4)氰基，及(5)低碳環烷基；

R^7為氰基或$S(O)_2$-R^8，其中R^8係選自下列組成之組群：

(1)低碳烷基，(2)低碳環烷基，(3)視情況被以下取代之苯基，(a)鹵素，(b)視情況被氟基取代之低碳烷基，或(c)低碳烷氧基，(4)低碳烷胺基，(5)低碳二烷胺基，(6)視情況被鹵素、低碳烷基或低碳烷氧基羰基取代之低碳雜環烷基，及(7) 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

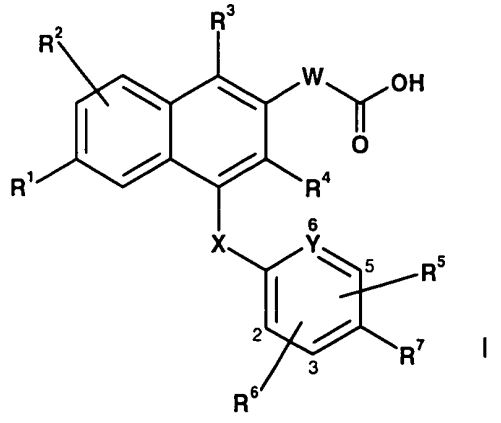
除非另有指明，否則在式I中(或在式I之任何亞屬化學式中)之R^2部份基團係在位置5、7或8處被結合至萘核心結構上之碳原子，替代在其他情況下將結合至該碳原子(未被R^2

取代)之氫原子，其中此種位置係如下文所示：



在一項特定具體實施例中，本發明係針對式I或式I之亞屬化學式之化合物(及其藥學上可接受之鹽類與酯類)，其中R^2係在位置5或7處被結合至萘核心結構(其中此種位置係如先前所示)。

除非另有指明，否則R^5與R^6部份基團(互相獨立地)係在位置2、3、5或6處被結合至式I中(或式I之任何亞屬化學式中)含有Y之環上之環碳原子之一，替代在其他情況下將結合至該碳原子(未被R^5或R^6取代)之氫原子，其中此種位置係如下文所示，其附帶條件是，R^5與R^6並非同時被結合至相同碳原子，且當Y為氮時不結合至Y：



因此，除非另有指明，否則關於式I或式I之亞種屬，"Y為碳或氮"或"Y為碳"或"Y為氮"術語係表示當Y為碳時，其

係被結合至氫原子、R^5或R^6；及當Y為氮時，其係未被結合至氫原子、R^5或R^6。

在一項特定具體實施例中，本發明係針對式I或式I之亞屬化學式之化合物(及其藥學上可接受之鹽類與酯類)，其中R^5或R^6之至少一個係在位置2處被結合至含有Y之環上之碳原子(其中位置2係如先前所示)。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I或式I之亞屬化學式之化合物(及其藥學上可接受之鹽類與酯類)，其中當Y為碳時，R^5或R^6之至少一個係在位置2或6處被結合至含有Y之環上之碳原子(其中位置2與6均如先前所示)。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I或式I之亞屬化學式之化合物(及其藥學上可接受之鹽類與酯類)，其中當Y為碳時，R^5與R^6係在位置2與6處被結合至含有Y之環上之碳原子(其中位置2與6均如先前所示)。

除非另有指明，否則式I之種屬及其任何亞種屬係涵蓋所有可能之立體異構物(意即(R)-對掌異構物、(S)-對掌異構物、非對映異構物)，以及其外消旋與呈比例混合物。

在一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$-$C(H)_2$。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為O。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或

其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為N(H)。

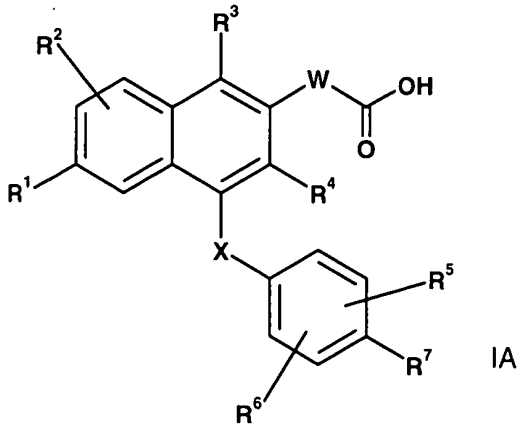
在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為S、S(O)或$S(O)_2$。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為S。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為S(O)。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中X為$S(O)_2$。

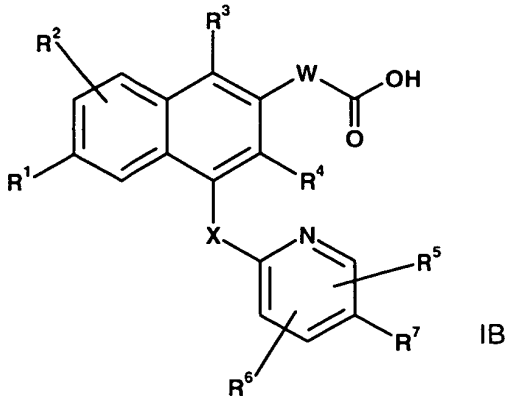
在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中Y為碳，如下文式IA(式I之亞種屬)中所描繪：



IA

其中W、X及R^1-R^7均如式I中所定義。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中Y為氮，如下文式IB(式I之亞種屬)中所描繪：



IB

其中W、X及R^1-R^7均如式I中所定義。

在一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為氫、氟基、氯基、溴基、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或甲磺醯基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為鹵素、甲基或甲氧基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為鹵素。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為氯基或氟基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為氯基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為氟基。

在一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為氫。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為氟基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或

其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為氯基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為甲基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為甲氧基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^1為氟基，且R^2為氫。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^3為氫、氟基或甲基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^3為氫。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^3為氟基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^3為甲基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^4為氫、氟基、甲基、乙基、乙烯基或環丙基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^4為氫、氟基或甲基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^4為氫。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^4為氟基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^4為甲基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：(1)氫，(2)鹵素，(3)低碳烷基，及(4)氰基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：(1)氫，(2)氟基，(3)氯基，(4)甲基，(5)乙基，(6)環丙基，及(7)氰基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：(1)氫，(2)氟基，(3)氯基，(4)甲基，及(5)氰基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5或R^6之至少一個為氫。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6均為氫。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5或R^6之至少一個為氫，而另一個為氟基、氯基或溴基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5或R^6之至少一個為氫，而另一個為甲基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或

其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6不皆為氰基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5或R^6之至少一個為氫，而另一個為氰基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^5與R^6均為鹵素。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)甲基，(2)乙基，(3)丙基，(4)異丙基，(5)丁基，(6)第二-丁基，(7)第三-丁基，(8)環丙基，(9)環丁基，(10)環戊基，(11)環己基，(12)視情況被鹵素、甲基或甲氧基取代之苯基，(13)二甲胺基，(14)二乙胺基，(15)四氫吡咯-1-基，(16)嗎福啉-4-基，(17)視情況被鹵素取代之六氫吡啶-1-基，(18)視情況被甲基取代之六氫吡咔-1-基，及(19)2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

在另一項具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)甲基，(2)乙基，(3)丙基，(4)異丙基，(5)丁基，(6)環丙基，(7)環丁基，(8)環戊基，(9)二甲胺基，(10)二乙胺基，(11)四氫吡咯-1-基，(12)嗎福啉-4-基，(13)4,4-二氟-六氫吡啶-1-基，(14)4-甲基-六氫吡咔-1-基，及(15)2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)甲基，(2)乙基，(3)丙基，(4)異丙基，(5)丁基，(6)環丙基，(7)環戊基，(8)二甲胺基，(9)二乙胺基，(10)四氫吡咯-1-基，(11)嗎福啉-4-基，(12) 4,4-二氟-六氫吡啶-1-基，(13) 4-甲基-六氫吡哄-1-基，及(14) 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)甲基，(2)乙基，(3)異丙基，(4)丁基，(5)二甲胺基，(6)二乙胺基，(7)四氫吡咯-1-基，(8) 4-甲基-六氫吡哄-1-基，及(9) 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

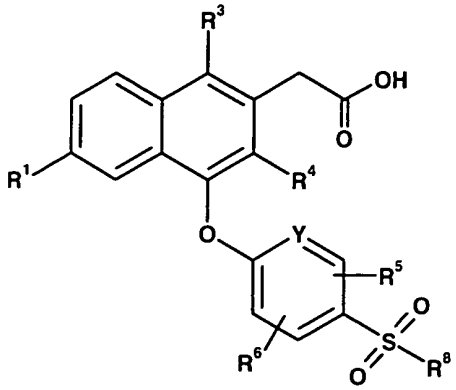
在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)乙基，(2)丙基，(3)異丙基，(4)環丙基，(5)丁基，及(6)環戊基。

在更特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8為乙基。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$，X為O，R^2為氫，且R^7為$S(O)_2$-R^8，如下文式IC(式I之亞種屬)中所描

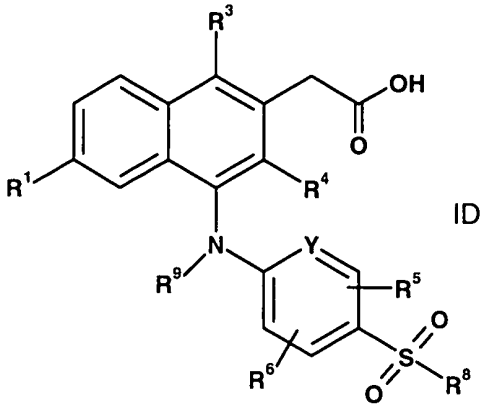
繪：



IC

其中Y、R^1、R^3-R^6及R^8均如式I中所定義。

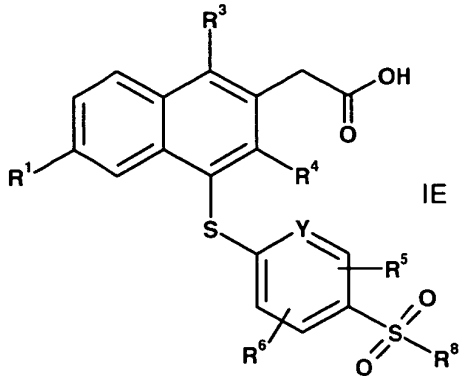
在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中R^2為氫，且R^7為$S(O)_2$-R^8，W為$C(H)_2$，及X為(R^9)，其中R^9為氫或甲基，如下文式ID(式I之亞種屬)中所描繪：



ID

其中Y、R^1、R^3-R^6及R^8均如式I中所定義。

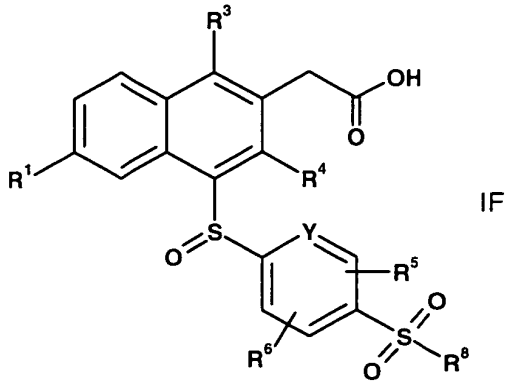
在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$，X為S，R^2為氫，且R^7為$S(O)_2$-R^8，如下文式IE(式I之亞種屬)中所描繪：



IE

其中Y、R^1、R^3-R^6及R^8均如式I中所定義。

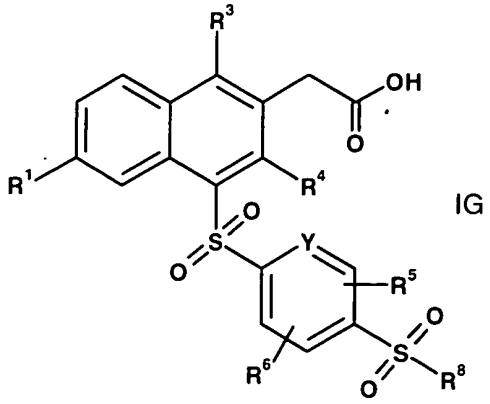
在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$，X為S(O)，R^2為氫，且R^7為$S(O)_2$-R^8，如下文式IF(式I之亞種屬)中所描繪：



IF

其中Y、R^1、R^3-R^6及R^8均如式I中所定義。

在另一項特定具體實施例中，本發明係針對式I化合物或其藥學上可接受之鹽類或酯類，其中W為$C(H)_2$，X為$S(O)_2$，R^2為氫，且R^7為$S(O)_2$-R^8，如下文式IG(式I之亞種屬)中所描繪：



IG

其中Y、R^1、R^3-R^6及R^8均如式I中所定義。

在更特殊具體實施例中，本發明係針對選自下列所組成組群之式I化合物：

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-4-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

[4-(4-環丙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲氧基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-三氟甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-三氟甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-三氟甲氧基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-三氟甲氧基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-7-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲氧基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-5-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6,7-二甲氧基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

[4-(4-環丙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-氯基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(2-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-2-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-乙烷磺醯基-3-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(2-氰基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-氯基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-

乙酸；

[4-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(丙烷-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

{4-[4-(丁烷-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸；

[4-(5-氯基-4-乙烷磺醯基-2-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-5-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-環戊烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-4-[4-(4-氟-苯磺醯基)-苯氧基]-3-甲基-萘-2-基}-乙酸；

[4-(4-苯磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(甲苯-4-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

{6-氟基-4-[4-(4-甲氧基-苯磺醯基)-苯氧基]-3-甲基-萘-2-基}-乙酸；

{4-[4-(4-氯-苯磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸；

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-二甲基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(四氫吡咯-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

[4-(4-二乙基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(嗎福啉-4-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

{4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸；

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸；

[4-(4-氰基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氯基-4-(4-氰基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[1,6-二氟-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸；

3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯亞磺醯基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯磺醯基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[6-溴基-4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸；

[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸；

[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸；

[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸，及

其任何藥學上可接受之鹽或酯。

在更特殊具體實施例中，本發明係針對選自下列所組成組群之式I化合物：

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[6-氟基-4-(2-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-乙烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(2-氰基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

{4-[4-(丁烷-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-

乙酸

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-二甲基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(四氫吡咯-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸

[4-(4-二乙基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

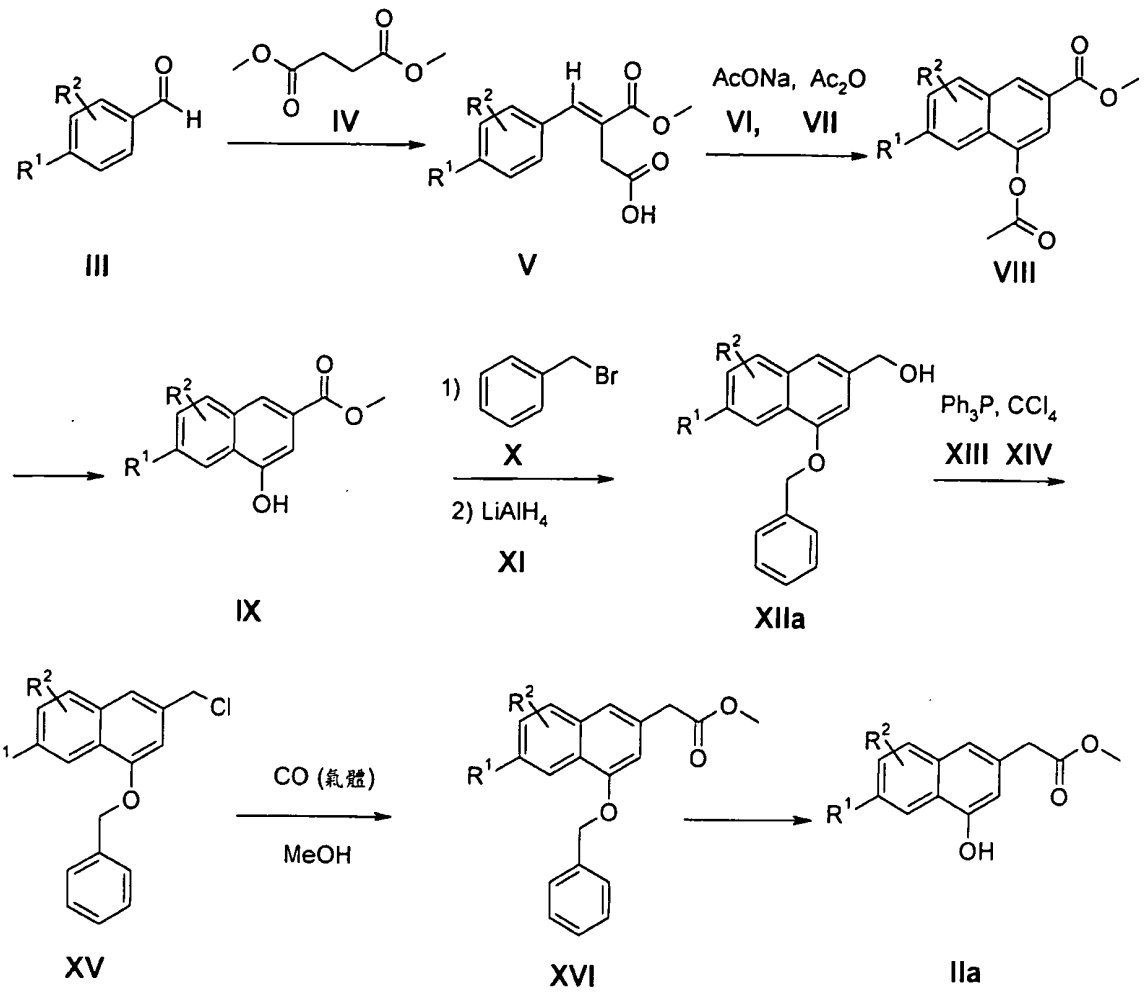
{6-氟基-3-甲基-4-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸。

根據本發明化合物之一般合成

本發明化合物可藉任何習用方式製成。關於合成此等化合物之適當方法係提供於實例中。一般而言，式I化合物可根據下文所示之圖式製成。除非另有指出，否則變數W、X、Y及R^1至R^8係以如前文關於式I種屬所定義之相同方式定義。

圖式1



式**IIa**之關鍵中間物可根據圖式1製成。於此方法中，在苯甲醛**III**與琥珀酸二甲酯(**IV**)間之Stobbe縮合反應，係獲得不飽和酸類**V**，其係接著於乙酸鈉(**VI**)與乙酸酐(**VII**)存在下進行環化作用，以產生化合物**VIII**。然後，萘衍生物**VIII**係藉由脫乙醯基反應，而被轉化成其相應之羥基類似物**IX**。羥基衍生物**IX**以溴化苄(**X**)之處理，接著使用氫化鋰鋁(**XI**)之還原作用，係獲得醇類**XIIa**。然後，化合物**XIIa**係經由以三苯膦(**XIII**)與四氯化碳(**XIV**)處理，而被轉化成其相應之氯基中間物**XV**。氯化物**XV**之轉化成甲基酯類**XVI**可在甲醇中，藉由鈀催化之羰基化反應達成。化合物**XVI**之氫解作用

係獲得中間物**IIa**。

在圖式1中所概述之第一個步驟內，不飽和酸類**V**可藉由苯甲醛**III**與琥珀酸二甲酯(**IV**)間之縮合反應而製成。反應可於鹼存在下，譬如甲醇鈉、甲醇鋰、第三-丁醇鈉、氫化鈉或第三-丁醇鉀，在有機溶劑中，譬如甲醇、第三-丁醇、甲苯或其混合物，於室溫與90℃間之溫度下進行數小時(參考資料：Dian, Y. L. 等人, *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 5255)。

不飽和酸類**V**之環化作用以產生萘衍生物**VIII**，可經由不飽和酸類**V**以乙酸鈉(**VI**)與乙酸酐(**VII**)，在室溫與140℃間之溫度下處理0.5至12小時而達成(參考資料：Boger, D. L. 等人, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 4894-4912；Kim, M. 等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。

乙酸鹽衍生物**VIII**可於鹼存在下，譬如甲醇鈉、第三-丁醇鉀、碳酸鉀或碳酸氫鈉，在溶劑中，譬如甲醇、水或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下，歷經10分鐘至數小時而被轉化成其相應之羥基化合物**IX**(參考資料：Kim, M. 等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。

羥基化合物**IX**以溴化苄(**X**)之處理係獲得其相應之苄基醚類。反應可於鹼存在下，譬如碳酸鉀或碳酸銫，在惰性有機溶劑中，譬如丙酮、乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，於室溫與60℃間之溫度下進行數小時。

上述苄基醚類以氫化鋰鋁(**XI**)之還原作用係獲得醇類**XIIa**。反應可在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃、乙醚、甲苯或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下進行數小時(參

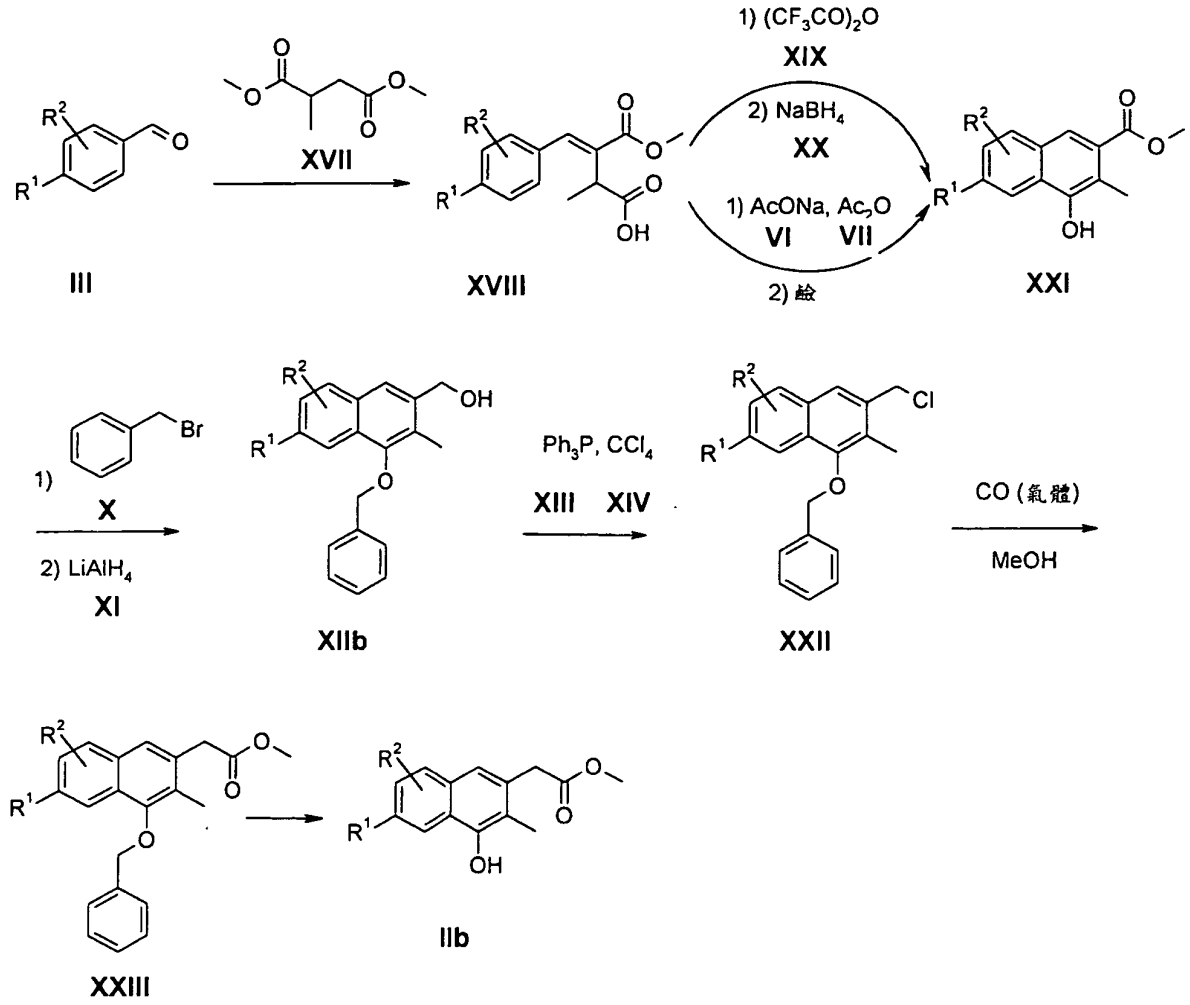
考資料：Chan W. K 等人，*J. Med. Chem.* 39 (1996) 3756-3768)。

中間物 **XV** 可經由醇類 **XIIa** 以三苯膦 **(XIII)** 與四氯化碳 **(XIV)**，在惰性有機溶劑中，譬如甲苯、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃，於 0℃ 與 120℃ 間之溫度下處理數小時而製成(參考資料：Kozhinov, D. V. 等人，*J. Org. Chem.* 69 (2004) 1378-1379)。

中間物 **XV** 之轉化成甲基酯類 **XVI** 可藉由鈀催化之羰基化反應，在 1 大氣壓一氧化碳下，於甲醇中達成。反應可於鈀觸媒存在下，譬如雙(三苯膦)二氯鈀 (II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)、乙酸鈀 (II) ($Pd(OAc)_2$)、肆(三苯膦)鈀 (0) ($Pd(PPh_3)_4$) 或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀 (0) ($Pd_2(dba)_3$)，於膦配位體存在或不存在下，譬如三環己基膦或三苯膦，在室溫與 90℃ 間之溫度下進行 10 分鐘至數小時(參考資料：Kozhinov, D. V. 等人，*J. Org. Chem.* 69 (2004) 1378-1379)。

苄基醚類 **XVI** 之氫解作用係獲得中間物 **IIa**。反應可於 10% 鈀/碳存在下，在 1 大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。應注意的是，當氫化作用係於 10% 鈀/碳存在下，在 1 大氣壓氫氣下進行較長反應期間時，苄基醚類 **XVI** 之氫解作用，其中 R^1 為 Cl 或 Br，可獲得 **IIa**，其中 R^1 係被還原成 H。

圖式2



式**IIb**之關鍵中間物可根據圖式2製成。於此方法中，在苯甲醛**III**與2-甲基-琥珀酸二甲酯(XVII)間之Stobbe縮合反應，係獲得不飽和酸類**XVIII**。不飽和酸類**XVIII**使用三氟乙酸酐(**XIX**)之環化作用，接著為還原作用，係獲得化合物**XXI**。或者，化合物**XXI**可經由不飽和酸類**XVIII**以乙酸鈉(**VI**)與乙酸酐(**VII**)處理，接著以鹼處理而獲得。羥基衍生物**XXI**以溴化苄(**X**)之處理，接著為還原作用，係獲得醇類**XIIb**。然後，醇類**XIIb**係經由以三苯膦(**XIII**)與四氯化碳(**XIV**)處理，而被轉化成其相應之氯化物**XXII**。氯化物**XXII**可在甲醇中，藉由鈀催化之羰基化反應，而被轉化成酯類

XXIII。化合物XXIII之氫解作用係獲得中間物IIb。

在圖式2中所概述之第一個步驟內，不飽和酸類XVIII可藉由苯甲醛III與2-甲基-琥珀酸二甲酯(XVII)間之縮合反應而製成。反應可於鹼存在下，譬如甲醇鈉、甲醇鋰、第三-丁醇鈉、氫化鈉或第三-丁醇鉀，在有機溶劑中，譬如甲醇、第三-丁醇、甲苯或其混合物，於室溫與90℃間之溫度下進行數小時(參考資料：Liu, J. 等人, *Org. Lett.* 4 (2002) 3521-3524；Bloomer, J. L. 等人, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7906-7912)。

萘衍生物XXI可藉由環化反應，接著為還原作用而製成。不飽和酸類XVIII之環化作用可經由以三氟乙酸酐(XIX)與三乙胺，在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃或二氯甲烷，於室溫下處理而達成。使用硼氫化鈉(XX)之後續還原作用可於醇性溶劑譬如甲醇中，在0℃與室溫間之溫度下進行(參考資料：Fuganti, C. 等人, *J. Chem. Res. (S)* 1998, 638-639)。

或者，萘衍生物XXI可以類似關於圖式1中之中間物IX所述之方式製成。不飽和酸類XVIII之環化作用可經由以乙酸鈉(VI)與乙酸酐(VII)，在室溫與140℃間之溫度下處理0.5至12小時而達成。所產生之乙酸鹽可經由以鹼，譬如甲醇鈉、第三-丁醇鉀、碳酸鉀或碳酸氫鈉，在溶劑中，譬如甲醇、水或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下處理10分鐘至數小時，而被轉化成其相應之羥基化合物XXI(參考資料：Boger, D. L. 等人, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 4894-4912；Kim, M. 等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。

羥基化合物XXI以溴化苄(X)之處理係獲得其相應之苄基

醚類。反應可於鹼存在下，譬如碳酸鉀或碳酸銫，在惰性有機溶劑中，譬如丙酮、乙腈或N,N-二甲基甲醯胺，於室溫與60℃間之溫度下進行數小時。

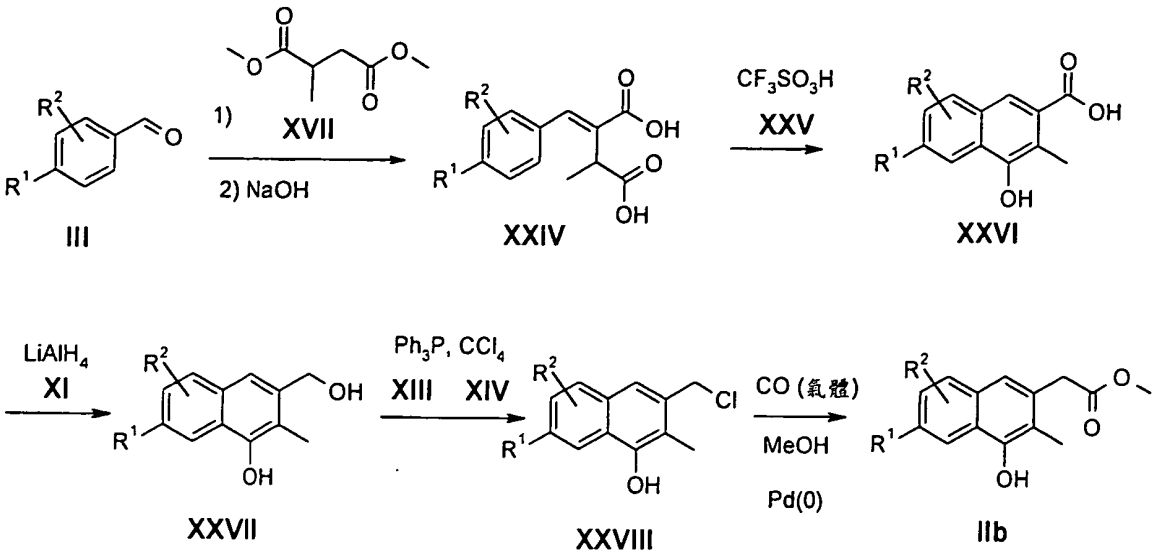
在上述苄基醚類中之酯部份基團以氫化鋰鋁(**XI**)之還原作用，係獲得醇類**XIIb**。反應可在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃、乙醚、甲苯或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下進行數小時。

醇類**XIIb**與三苯膦(**XIII**)及四氯化碳(**XIV**)之反應可在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺或二氯甲烷，於0℃與120℃間之溫度下進行數小時(參考資料：Kozhinov, D. V.等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 1378-1379)。

氯化物**XXII**之轉化成甲基酯類**XXIII**可藉由鈀催化之羰基化反應，在1大氣壓一氧化碳下，於甲醇中達成。反應可於鈀觸媒存在下，譬如雙(三苯膦)二氯鈀(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)、乙酸鈀(II) ($Pd(OAc)_2$)、肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$)，於膦配位體存在或不存在下，譬如三環己基膦或三苯膦，在室溫與90℃間之溫度下進行10分鐘至數小時(參考資料：Kozhinov, D. V.等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 1378-1379)。

苄基醚類**XXIII**之氫解作用係獲得中間物**IIb**。反應可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

圖式3



或者，羥基中間物**IIb**可根據圖式3製成。

於此方法中，在苯甲醛**III**與2-甲基-琥珀酸二甲酯(**XVII**)間之Stobbe縮合反應，接著為水解作用，係獲得不飽和二酸類**XXIV**。不飽和二酸類**XXIV**之環化作用，接著為還原作用，係獲得化合物**XXVII**。化合物**XXVII**以三苯膦(**XIII**)與四氯化碳(**XIV**)之處理，係獲得其相應之氯化物**XXVIII**。氯化物**XXVIII**可藉由鈀催化之羰基化反應，而被轉化成甲基酯類**IIb**。

於此方法中，Stobbe縮合可於鹼譬如氫化鈉存在下，在有機溶劑譬如甲苯中，於室溫下進行數小時。不飽和二酸類**XXIV**可經由縮合之產物以含水無機鹼，譬如氫氧化鈉，在有機溶劑譬如甲苯中，於室溫與100℃間之溫度下處理數小時而形成。

二酸類**XXIV**之環化作用可經由二酸類以三氟甲烷磺酸(**XXV**)，在室溫下處理數小時而達成。

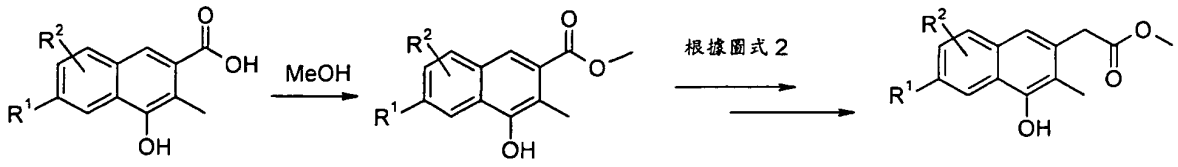
在中間物**XXVI**中之羧基部份基團以氫化鋰鋁(**XI**)之還原

作用，係獲得醇類**XXVII**。反應可在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃、乙醚、甲苯或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下進行數小時。

醇類**XXVII**與四氯化碳(**XIV**)，於三苯膦(**XIII**)存在下之反應，可在惰性有機溶劑中，譬如四氫呋喃、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺或二氯甲烷，於0℃與120℃間之溫度下進行數小時。

氯化物**XXVIII**之轉化成中間物**IIb**可以類似圖式1中關於製備甲基酯類**XVI**所述之方式，藉由羰基化反應達成。

圖式4

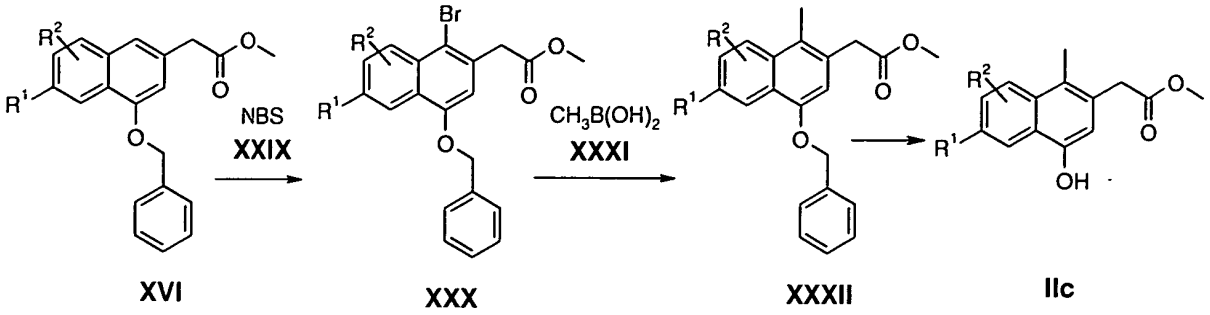


XXVI **XXI** **IIb**

或者，中間物**IIb**可根據圖式4製成，自4-羥基-萘甲酸化合物**XXVI**開始，其係描述於上文圖式3中。**XXVI**之酯化作用係形成萘甲酸甲酯**XXI**。**XXI**之轉化成中間物**IIb**可使用圖式2中所述之方法發生。

中間物**XXVI**可容易地於催化量之濃硫酸與過量之甲醇存在下，在室溫與80℃間之溫度下，歷經數小時而被轉化成4-羥基-萘甲酸甲酯中間物**XXI**。或者，酯化反應可於二氯化亞硫醯與過量甲醇存在下，在65℃與80℃間之溫度下進行數小時。所獲得之化合物**XXI**可使用上文圖式2中所述之方法，而被轉變成中間物**IIb**。

圖式5



式**IIc**之中間物可根據圖式5製成。於此方法中，中間物**XVI**之溴化作用，接著為Suzuki偶合反應，係獲得中間物**XXXII**。中間物**XXXII**之氫解作用係獲得羥基中間物**IIc**。

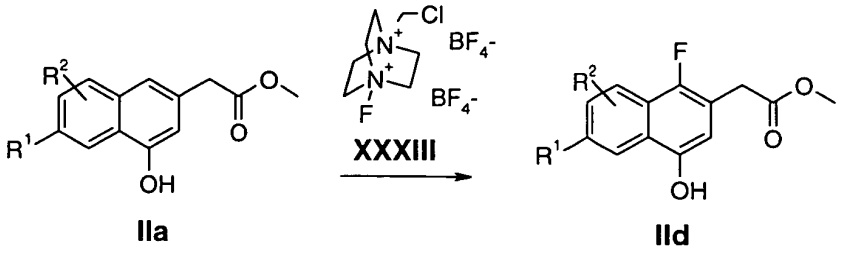
於此方法中，溴化作用可經由中間物**XVI**以N-溴基琥珀醯亞胺(NBS，**XXIX**)，在有機溶劑中，譬如乙腈、二氯甲烷、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、氯仿或四氯化碳中，於室溫下處理30分鐘至數小時而達成(參考資料：Hidemitsu U.等人，*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 2001, 229)。

中間物**XXX**與甲基二羥基硼烷(**XXXI**)之Suzuki偶合反應係獲得化合物**XXXII**。反應可於鈀觸媒存在下，譬如[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II) ($PdCl_2$(dppf))、乙酸鈀($Pd(OAc)_2$)或肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$)，於配位體，譬如三環己基膦、三苯膦或三-2-甲苯基膦，與鹼，譬如第三-丁醇鉀、氫氧化鈉、磷酸鉀、碳酸鉀或碳酸鈉存在或不存在下，在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、甲苯、四氫呋喃、1,4-二氧陸圜、水或其混合物，於130℃與180℃間之溫度下，在微波照射下進行15至30分鐘。或者，反應可在高溫譬如130℃下，未使用微波照射，進行較長反應時間(參考資料：Wallace, D. J.等人，*Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 6987-

6990)。

芐基醚類**XXXII**之氫解作用係獲得中間物**IIc**。反應可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

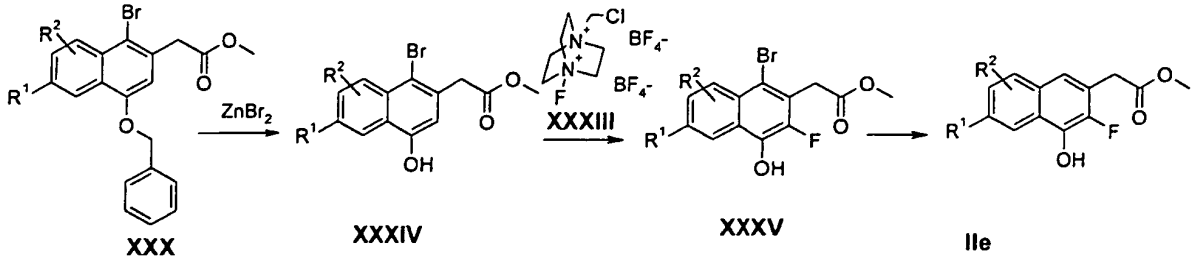
圖式6



IIa **IId**

式**IId**之中間物可根據圖式6製成。於此方法中，在化合物**IIa**（按上文圖式1中所述製成）與一般性地以**XXXIII**所示之Selectfluor®氟化試劑（空氣產物與化學品公司）間之反應，可在適當溶劑中，譬如乙腈、甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、三氟乙酸、水或其混合物，於0℃與80℃間之溫度下進行數小時（參考資料：Zupan M.等人，*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68 (1995) 1655-1660)。

圖式7



XXX **XXXIV** **XXXV** **IIe**

中間物**IIe**可根據圖式7製成。化合物**XXX**之脫苄基化作用，接著為氟化反應，係獲得中間物**XXXV**。化合物**XXXV**之氫解作用係獲得中間物**IIe**。

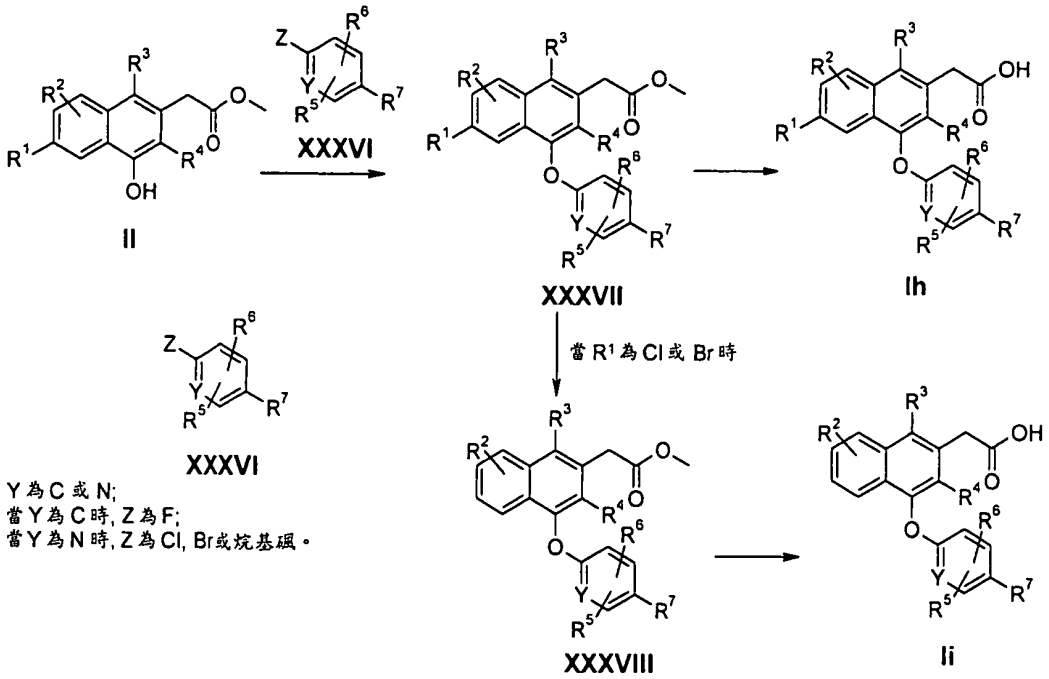
化合物**XXX**（按上文圖式5中所述製成）之脫苄基化作用

係獲得羥基中間物**XXXIV**。反應可經由芐基醚類**XXX**以溴化鋅，於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下處理數小時而達成(參考資料：Wu G等人, *Synthesis* 11 (2003) 1657-1660)。

化合物**XXXIV**之轉化成氟化衍生物**XXXV**可利用Selectfluor®氟化試劑(**XXXIII**)，在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、甲醇、三氟乙酸、水或其混合物，於0℃與80℃間之溫度下，歷經數小時而達成(參考資料：Zupan M.等人, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68 (1995) 1655-1660)。

溴-取代之衍生物**XXXV**之氫解作用係獲得中間物**IIe**。反應可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

圖式8



吾人感興趣之式**Ih**與**Ii**化合物可根據圖式8製成。在羥基中間物**II**與芳基衍生物**XXXVI**間之反應，接著為酯水解作

用，係獲得吾人感興趣之式**Ih**化合物。當R^1為Cl或Br時，中間物**XXXVII**之氫解作用，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Ii**化合物。

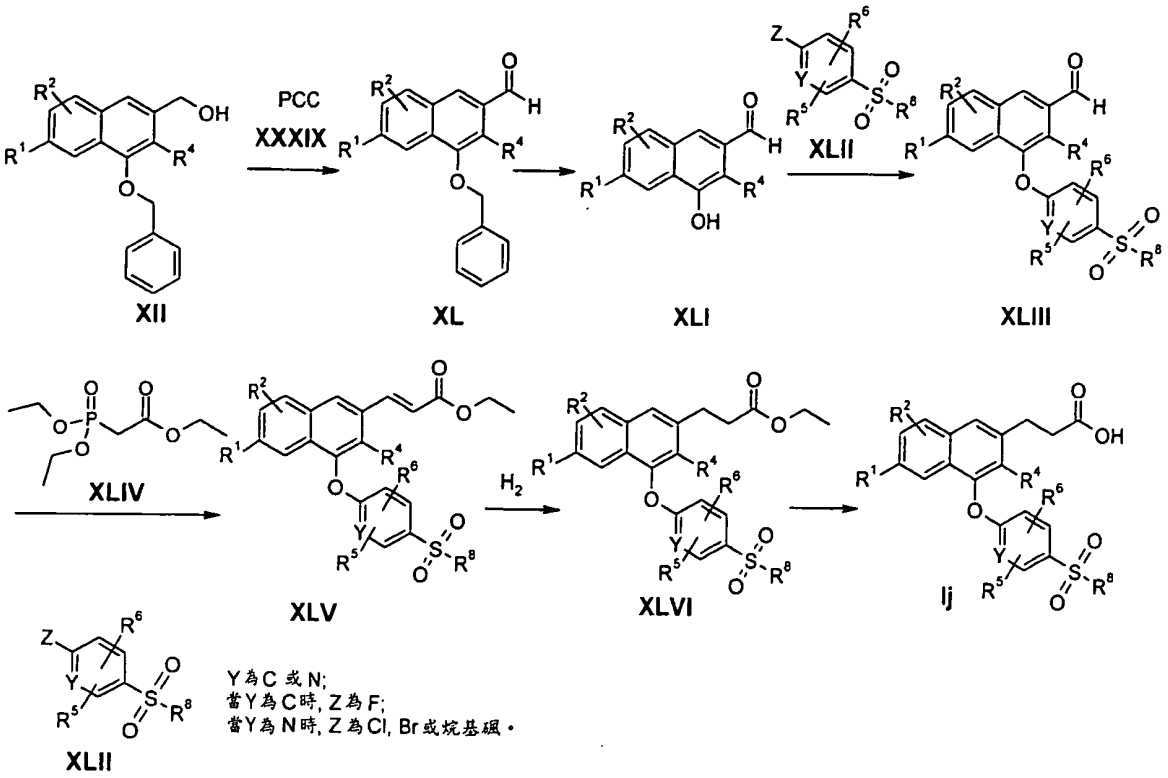
羥基中間物**II**(其係涵蓋得自圖式1-7之**IIa**、**IIb**、**IIc**、**IId**及**IIe**)之轉化成醚類**XXXVII**可經由將化合物**II**與芳基衍生物**XXXVI**以鹼，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，在適當有機溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞碸中處理而達成。反應可於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下進行30至60分鐘。或者，反應可在高溫下，未使用微波照射，進行較長時間。

甲基酯類**XXXVII**之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ih**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在惰性溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

中間物**XXXVII**之氫解作用可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

氫解反應產物之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ii**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在惰性溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

圖式9



吾人感興趣之式**Ij**化合物可根據圖式9製成。醇類**XII**(其係涵蓋得自圖式1與2之**XIIa**與**XIIb**)之氧化作用係獲得醛類**XL**。苄基醚類**XL**之氫解作用，接著為所形成萘酚**XLI**以芳基衍生物**XLII**之處理，係獲得醚中間物**XLIII**。醛類**XLIII**係藉由Horner-Wadsworth-Emmons反應而被轉化成烯類**XLV**。烯類**XLV**之氫化作用，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Ij**化合物。

中間物**XII**可使用氯鉻酸吡錠(PCC) (**XXXIX**)被氧化成醛類**XL**。反應可在適當溶劑譬如二氯甲烷中，於0℃與室溫間之溫度下進行數小時(參考資料：Thibault, M. E.等人, *J. Org. Chem.* 68 (2003), 8373-8378)。或者，轉化亦可使用氧化錳、重鉻酸吡錠、Dess-Martin過碘烷、2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)或硝酸鐵(III)單水合物作為氧化劑而達成。

化合物**XL**之脫苄基化作用係獲得羥基中間物**XLI**。反應可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下，歷經數小時而達成。

羥基中間物**XLI**之轉化成醚化合物**XLIII**可經由化合物**XLI**與化合物**XLII**以鹼，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，在適當有機溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞碸，於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下處理30至60分鐘而達成。或者，反應可在高溫下，未使用微波照射，進行較長時間。

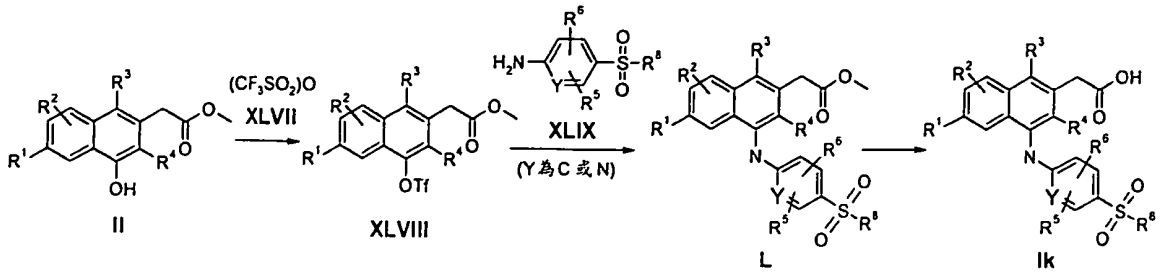
烯類**XLV**可藉由醛類**XLIII**與膦酸基乙酸三乙酯(**XLIV**)間之Horner-Wadsworth-Emmons反應而製成。反應可於鹼存在下，譬如氫化鈉、碳酸鉀、碳酸銫、乙醇鈉、第三-丁醇鉀、正-丁基鋰、三乙胺、1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰，在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、苯、二氯甲烷、四氫呋喃、1,4-二氧陸圜、乙醚、乙醇、水或其混合物，於0℃與60℃間之溫度下進行數小時(參考資料：Chan W. K.等人, *J. Med. Chem.* 39 (1996) 3756-3768)。

烯類**XLV**之氫化作用係獲得中間物**XLVI**。反應可於10%鈀/碳存在下，在1大氣壓氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

甲基酯類**XLVI**之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ij**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化

鈉或氫氧化鉀，在有機溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

圖式10



吾人感興趣之式**Ik**化合物可根據圖式10製成。於此方法中，羥基化合物**II**(其係涵蓋得自圖式1-7之**IIa**、**IIb**、**IIc**、**IId**及**IIe**)係以三氟甲烷磺酸酐(**XLVII**)處理，而得三氟甲烷磺酸酯**XLVIII**。在三氟甲烷磺酸酯**XLVIII**與經取代之芳基胺化合物**XLIX**間之反應，接著為水解反應，係獲得吾人感興趣之式**Ik**化合物。

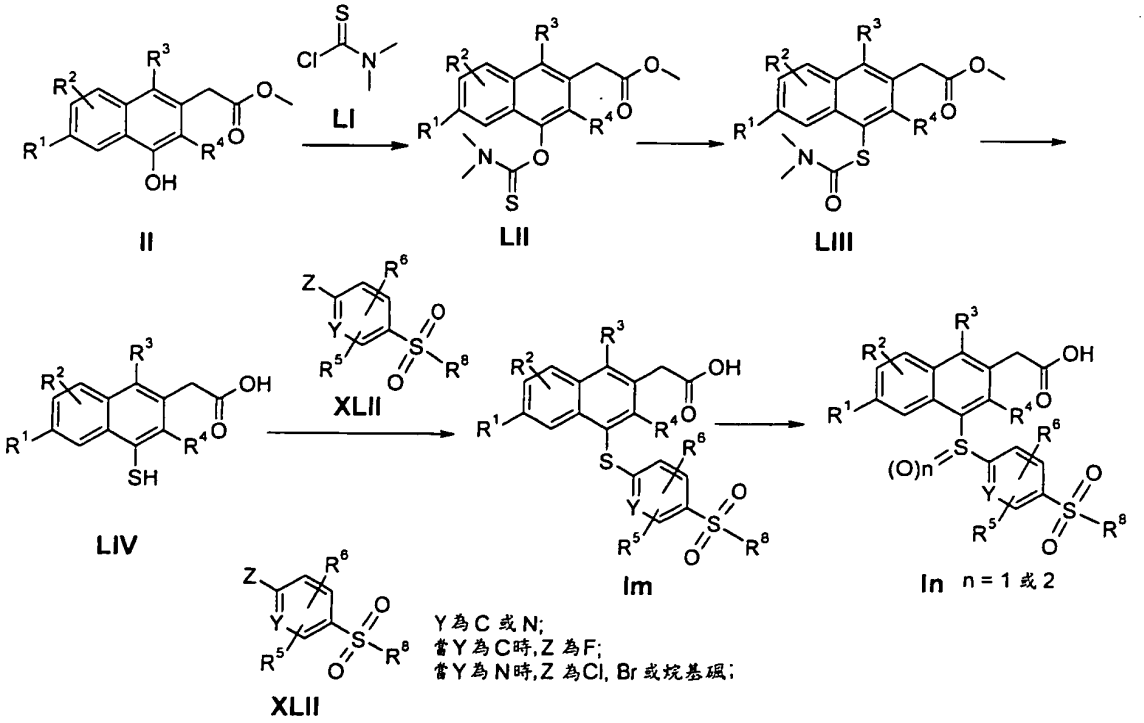
羥基化合物**II**可經由以三氟甲烷磺酸酐(**XLVII**)處理，而被轉化成三氟甲烷磺酸酯**XLVIII**。反應可於鹼存在下，譬如吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、N,N-二甲基-4-吡啶胺、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、氫化鈉或碳酸鉀，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或乙腈，於-78℃與室溫間之溫度下進行30分鐘至數小時(參考資料：Chan W. K.等人，*J. Med. Chem.* 39 (1996) 3756-3768)。

三氟甲烷磺酸酯**XLVIII**與芳基胺化合物**XLIX**之反應可於鈀觸媒存在下，譬如肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$)、乙酸鈀($Pd(OAc)_2$)或(參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$)，且併用膦配位體，譬如三環己基膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二

烯鐵、2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘、或二(第三-丁基)(1,1'-聯苯-2-基)膦，與鹼，譬如碳酸銫、碳酸鉀、第三-丁醇鈉或磷酸鉀，在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、甲苯或四氫呋喃，於130℃與180℃間之溫度下，在微波照射下進行15至30分鐘。或者，反應可在高溫譬如130℃下，未使用微波照射，進行較長反應時間(參考資料：Uwe S.等人，*Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 7111-7115)。

甲基酯類**L**之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ik**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在有機溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

圖式11



吾人感興趣之式**Im**與**In**化合物可根據圖式11製成。中間物**II**(其係涵蓋得自圖式1-7之**IIa**、**IIb**、**IIc**、**IId**及**IIe**)以氯

化二甲基胺硫甲醯(**LI**)之處理，係獲得二甲基胺硫甲醯基氧基化合物**LII**。二甲基胺硫甲醯基氧基化合物**LII**之Newman-Kwart重排係獲得中間物**LIII**。化合物**LIII**之水解作用，接著以芳基衍生物**XLII**之處理，係獲得硫基化合物**Im**。**Im**之氧化作用係獲得亞磺醯基或磺醯基化合物**In**。

中間物**II**之轉化成二甲基胺硫甲醯基氧基化合物**LII**可經由中間物**II**以氯化二甲基胺硫甲醯(**LI**)，於鹼存在下，譬如碳酸鉀、氫氧化鉀、三乙胺或氫化鈉，在適當溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、丙酮、水或其混合物，於室溫與100℃間之溫度下處理數小時而達成。

二甲基胺硫甲醯基氧基化合物**LII**之Newman-Kwart重排可經由於有機溶劑存在或不存在下，譬如N-甲基四氫吡咯酮、十四烷、二苯基醚或1,1-二氧硫伍圜，在150℃與300℃間之溫度下加熱10分鐘至數小時而達成(參考資料：Moseley, J. D. 等人, *Tetrahedron* 62 (2006) 4685-4689)。

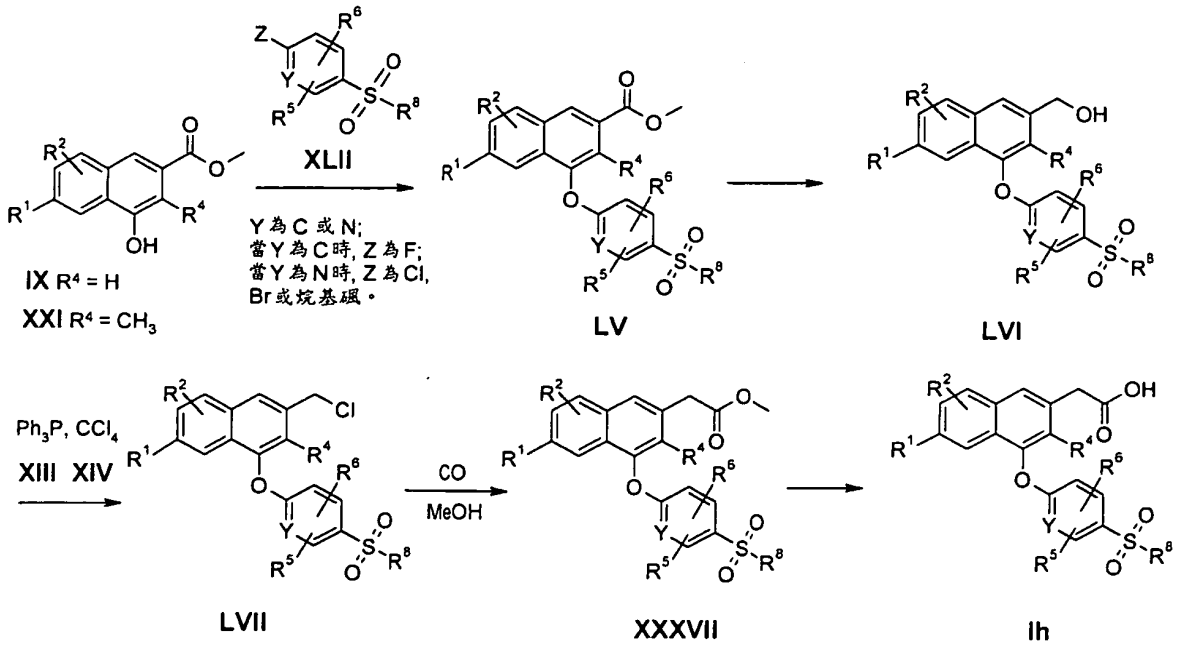
化合物**LIII**之水解作用可獲得化合物**LIV**。反應可於鹼存在下，譬如氫氧化鉀、氫氧化鈉或甲醇鈉，在適當溶劑中，譬如甲醇、乙醇、水或其混合物，於60℃與100℃間之溫度下進行30分鐘至數小時。

磺醯基化合物**Im**可經由化合物**LIV**與芳基衍生物**XLII**之反應而製成。反應可於鹼存在下，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，在適當溶劑中，譬如二甲亞碸或N,N-二甲基甲醯胺，於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下進行約30至60分鐘。或者，反應亦可在高溫下，未使用微波照射，進

行較長時間。

硫基化合物**Im**之氧化成亞磺醯基或磺醯基類似物**In**可使用氧化劑，譬如間-氯基過氧苯甲酸(m-CPBA)或過氧化氫，在惰性溶劑中，譬如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷(或水溶液，若使用過氧化氫時)，於0℃與室溫間之溫度下，歷經數小時而達成。

圖式12



吾人感興趣之式**Ih**化合物可替代地根據圖式12製成。在羥基化合物**IX**或**XXI**(按圖式1或圖式2中所述製成)與芳基衍生物**XLII**間之取代反應，接著為還原作用，係獲得醇類**LVI**。然後，醇類**LVI**係經由以四氯化碳(**XIV**)與三苯膦(**XIII**)處理，而被轉變成其相應之氯化物**LVII**。氯化物**LVII**之轉化成甲基酯類**XXXVII**可在甲醇中，藉由鈀催化之羰基化反應達成。甲基酯類**XXXVII**之酯水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ih**化合物。

羥基中間物**IX**或**XXI**之轉化成醚衍生物**LV**可經由化合物**IX**或**XXI**與化合物**XLII**以鹼，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，在適當有機溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞碸，於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下處理30至60分鐘而達成。或者，反應可在高溫下，未使用微波照射，進行較長時間。

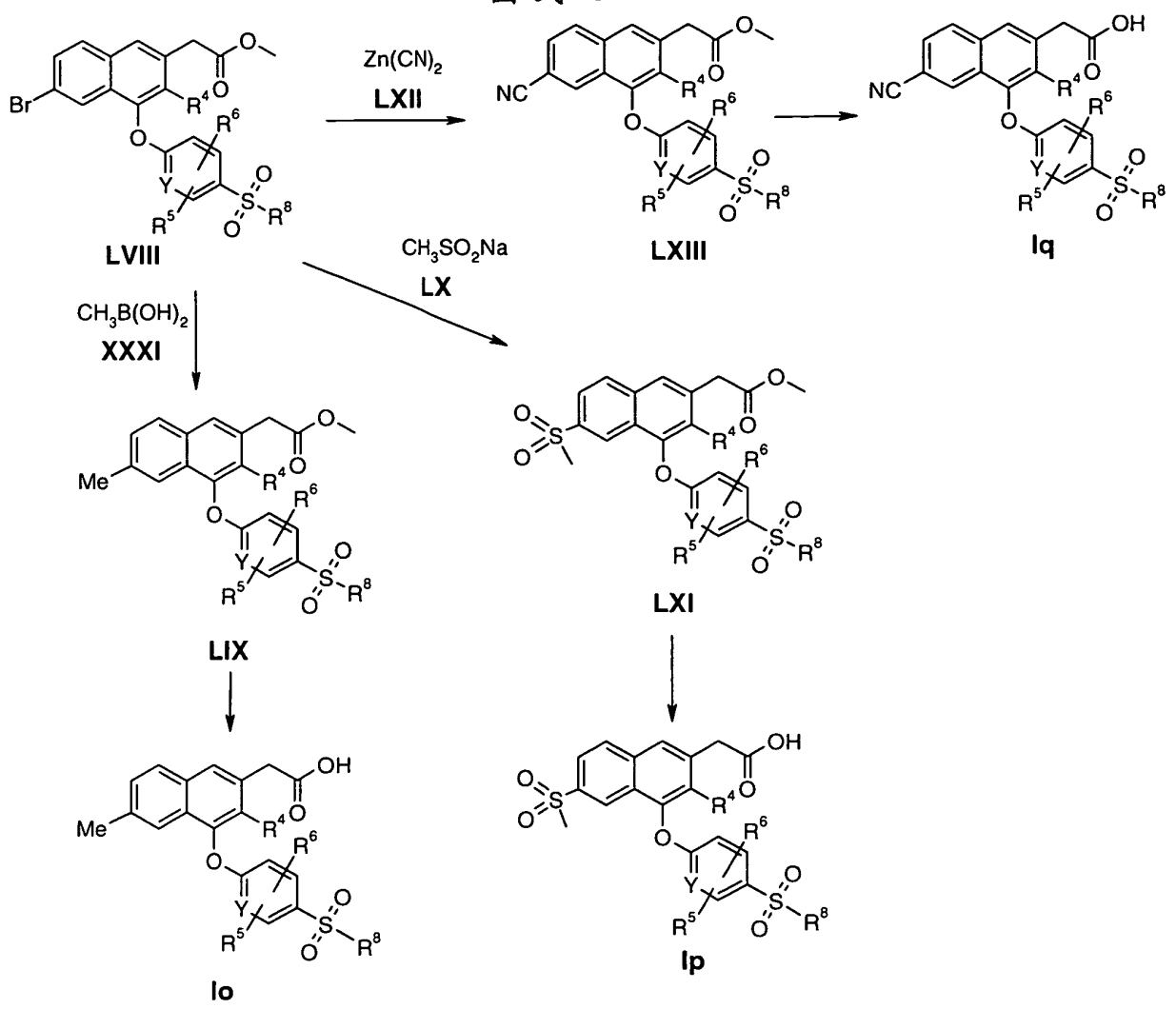
醇類**LVI**可經由甲基酯類**LV**以氫化二異丁基鋁，在有機溶劑譬如甲苯中，於-78℃與室溫間之溫度下處理數小時而形成。

氯化物**LVII**可經由醇類**LVI**以四氯化碳(**XIV**)與三苯膦(**XIII**)，在惰性有機溶劑中，譬如甲苯、乙腈、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃，於0℃與120℃間之溫度下處理數小時而製成。

氯化物**LVII**之轉化成甲基酯類**XXXVII**可使用類似圖式1中關於製備甲基酯類**XVI**所述之方法，藉由鈀催化之羰基化反應，在一氧化碳大氣下，於甲醇中達成。

如上文圖式8中所述，甲基酯類**XXXVII**之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ih**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在惰性溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

圖式13



吾人感興趣之化合物**Io**、**Ip**及**Iq**可根據圖式13製成，自溴-取代之萘乙酸甲基酯類**LVIII**開始。在溴基衍生物**LVIII**與甲基二羥基硼烷(**XXXI**)間之Suzuki偶合反應，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Io**化合物。溴基衍生物**LVIII**與甲烷亞磺酸鈉(**LX**)之碘化銅(I)催化之反應，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Ip**化合物。

溴基衍生物**LVIII**之轉化成氰基衍生物**LXIII**，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Iq**化合物。

溴基衍生物**LVIII**與甲基二羥基硼烷(**XXXI**)之Suzuki偶合

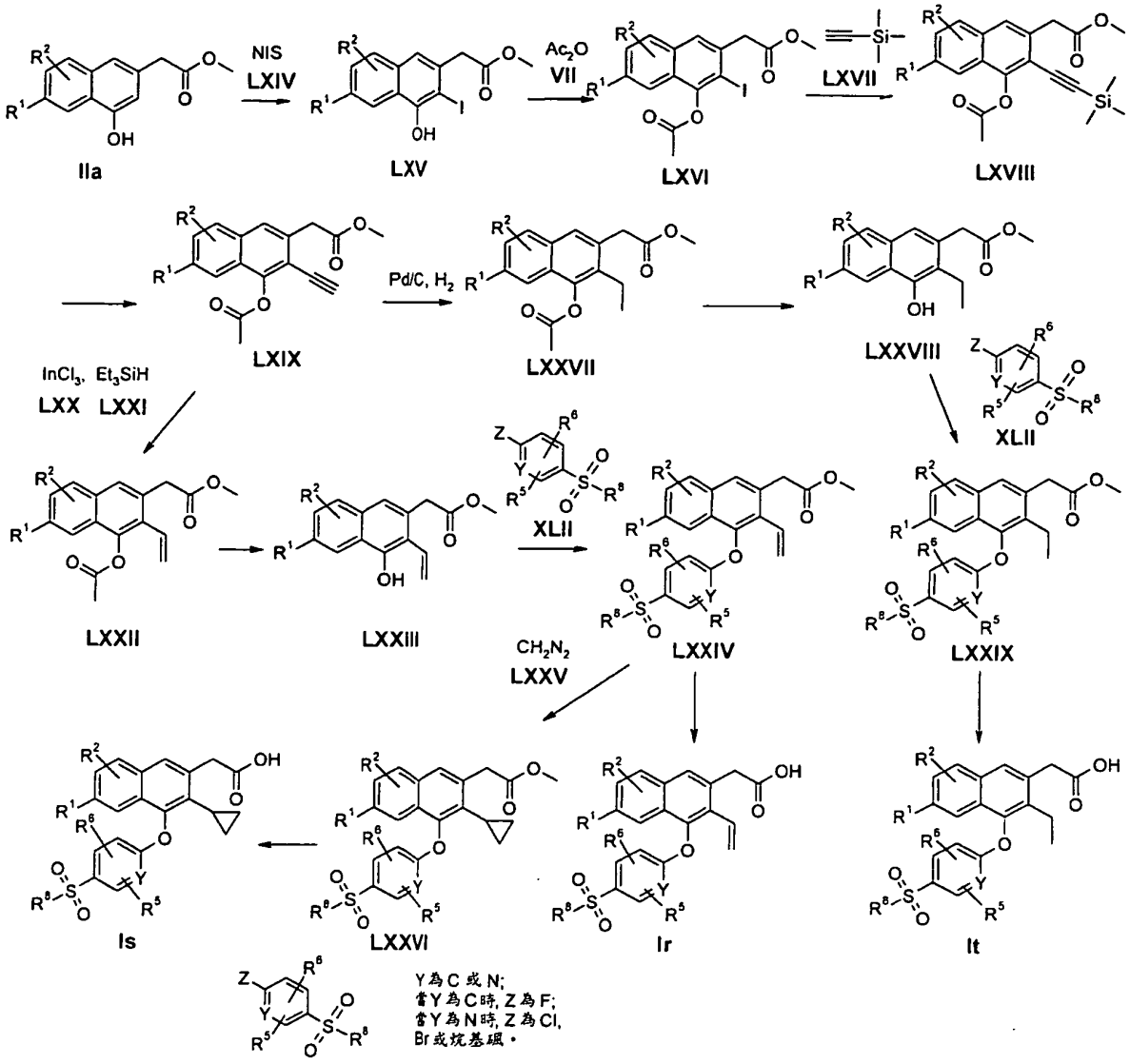
反應係獲得甲基衍生物**LIX**。反應可於鈀觸媒，譬如肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$)或[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II) ($PdCl_2(dppf)$)，與鹼，譬如第三-丁醇鉀、磷酸鉀或碳酸鈉存在下，在惰性溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、甲苯、四氫呋喃、水或其混合物，於130℃與180℃間之溫度下，在微波照射下進行15至30分鐘。或者，反應可在經加熱之溫度譬如130℃下，未使用微波照射，進行較長反應時間。

磺醯基化合物**LXI**可經由溴基衍生物**LVIII**與甲烷亞磺酸鈉(**LX**)之碘化銅(I)催化之反應而形成。反應可於觸媒碘化銅(I)與L-脯胺酸存在下，在極性溶劑中，譬如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸或1,4-二氧陸圜，於150℃下，在微波照射下進行30分鐘。或者，反應可在經加熱之溫度譬如110℃下，未使用微波照射，進行較長反應時間。

溴基衍生物**LVIII**之轉化成氰基衍生物**LXIII**可經由溴基衍生物以氰化鋅(**LXII**)，於觸媒譬如肆(三苯膦)鈀(0) ($Pd(PPh_3)_4$)存在下，在惰性有機溶劑譬如N,N-二甲基乙醯胺中，於經加熱之溫度譬如150℃下處理數小時而達成。

甲基酯類**LIX**、**LXI**或**LXIII**以類似上文關於製備**Ih**所述方式之水解作用，係個別獲得吾人感興趣之式**Io**、**Ip**及**Iq**化合物。

圖式14



吾人感興趣之式**Ir**、**Is**及**It**化合物可根據圖式14製成。於此方法中，中間物**IIa**之碘化作用，接著為醯化作用，係獲得碘基衍生物**LXVI**。乙炔衍生物**LXIX**可藉由碘基衍生物**LXVI**與三甲基矽烷基乙炔(**LXVII**)間之Sonogashira偶合反應，接著為氟化鉀所媒介之三甲基矽烷基移除而形成。乙炔衍生物**LXIX**之還原成烯烴**LXXII**，接著為烯烴**LXXII**以鹼之處理，係獲得其相應之羥基化合物**LXXIII**。醚中間物**LXXIV**可經由羥基中間物**LXXIII**以芳基衍生物**XLII**之處理而獲

得。醚中間物**LXXIV**之水解作用係獲得最後化合物**Ir**。環丙基衍生物**Is**可經由將中間物**LXXIV**以重氮甲烷(**LXXV**)處理，接著為水解反應而形成。乙炔衍生物**LXIX**之氫化作用，接著為以鹼之處理，係獲得羥基中間物**LXXVIII**。乙基衍生物**It**可藉由羥基中間物**LXXVIII**與芳基衍生物**XLII**間之反應，接著為水解反應而獲得。

在第一個步驟中，碘化作用可經由中間物**IIa**以N-碘基琥珀醯亞胺(NIS，**LXIV**)，在有機溶劑中，譬如氯仿、乙腈、二氯甲烷、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃或四氯化碳，於0℃與室溫間之溫度下處理30分鐘至數小時而達成。

乙酸鹽**LXVI**可藉由中間物**LXV**與乙酸酐(**VII**)之反應而形成。反應可於鹼譬如4-二甲胺基吡啶存在下，在有機溶劑譬如吡啶中，於室溫下進行數小時。

中間物**LXVIII**可藉由碘基衍生物**LXVI**與三甲基矽烷基乙炔(**LXVII**)間之偶合反應，於鈀觸媒，譬如雙(三苯膦)二氯鈀(II)或肆(三苯膦)鈀(0)，與銅(I)觸媒，譬如碘化銅(I)存在下產生。反應可於鹼存在下，譬如三乙胺或二異丙基乙胺，在惰性溶劑中，譬如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或甲苯，於150℃下，在微波照射下進行約6分鐘(Baldwin, K. P.等人，*Synlett* 11 (1993) 853)。

化合物**LXVIII**之三甲基矽烷基之移除而得乙炔**LXIX**，可經由以氟化鉀或氟化四丁基銨，在適當溶劑中，譬如水、四氫呋喃、二甲亞碸、N,N-二甲基甲醯胺、甲醇或其混合物，於室溫下，歷經數小時而達成。或者，鹼譬如碳酸鉀

或氫氧化鉀可被使用於三甲基矽烷基移除。反應可在適當溶劑中，譬如甲醇、四氫呋喃、水或其混合物，於室溫下進行數小時。

乙炔衍生物**LXIX**之還原作用係獲得烯烴**LXXII**。還原作用可經由乙炔衍生物**LXIX**以三氯化鋁(**LXX**)與三乙基矽烷(**LXXI**)，於三乙基甲硼烷存在下，在惰性有機溶劑中，譬如乙腈、四氫呋喃、己烷或其混合物，於-15℃與室溫間之溫度下處理數小時而達成(Hayashi, N.等人, *Org. Lett.* 6 (2004) 4981-4983)。或者，二苯基矽烷可作為氫化物來源使用(Hayashi, N.等人, *Org. Lett.* 7 (2005) 3093-3096)。

化合物**LXXII**可經由以鹼，譬如甲醇鈉、第三-丁醇鉀、碳酸鉀或碳酸氫鈉，在溶劑中，譬如甲醇、水或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下處理10分鐘至數小時，而被轉化成其相應之羥基化合物**LXXIII**(參考資料：Boger, D. L.等人, J. Org. Chem. 61 (1996) 4894-4912； Kim, M.等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。

羥基中間物**LXXIII**之轉化成醚類**LXXIV**可經由將羥基中間物**LXXIII**與芳基衍生物**XLII**以鹼，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，於碘化鉀存在下，在適當有機溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺、丙酮、二甲亞碸或其混合物中處理而達成。反應可於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下進行30至60分鐘。或者，反應可在高溫下，未使用微波照射，進行較長時間。

烯烴**LXXIV**之甲酯部份基團之水解作用係獲得最後化合

物 **Ir**。

反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在惰性溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

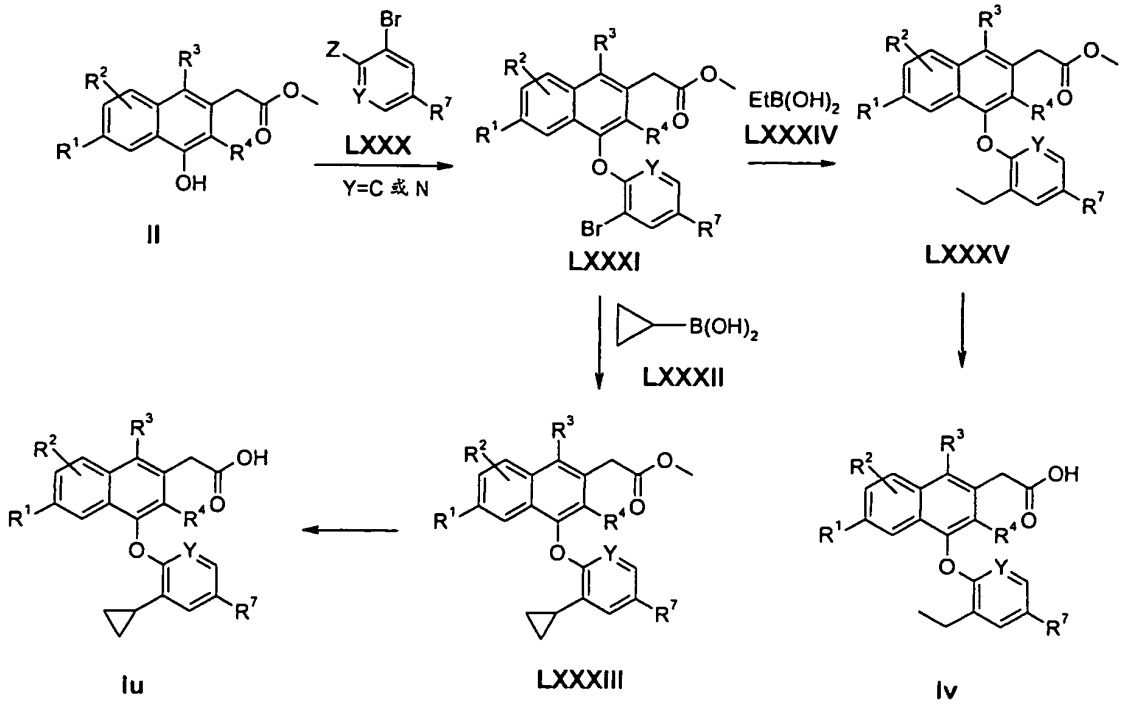
烯烴 **LXXIV** 之轉變成其相應之環丙基衍生物 **LXXVI** 可經由化合物 **LXXIV** 以重氮甲烷 **(LXXV)**，於鈀觸媒存在下，譬如鈀(II)乙醯丙酮、乙酸鈀或二氯化鈀雙(苯甲腈)，在溶劑中，譬如二氯甲烷、乙醚、四氫呋喃或其混合物，於0℃與室溫間之溫度下處理數小時而達成(參考資料：Staas, D. D. 等人 *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 6900)。

所產生之醚衍生物 **LXXVI** 以類似關於醚衍生物 **LXXIV** 所述方式之進一步水解作用，係獲得最後化合物 **Is**。

乙炔衍生物 **LXIX** 之氫化作用可於10%鈀/碳存在下，在40 psi之氫氣下，於有機溶劑中，譬如乙酸乙酯、甲醇或乙醇，在室溫下進行數小時。

以類似上文關於乙酸鹽 **LXXII** 之轉變成醚衍生物 **LXXIV** 所述之方式，化合物 **LXXVII** 可被轉化成其相應之醚類 **LXXIX**。所產生之醚衍生物 **LXXIX** 以類似關於醚衍生物 **LXXIV** 所述方式之水解作用，係獲得最後化合物 **It**。

圖式15



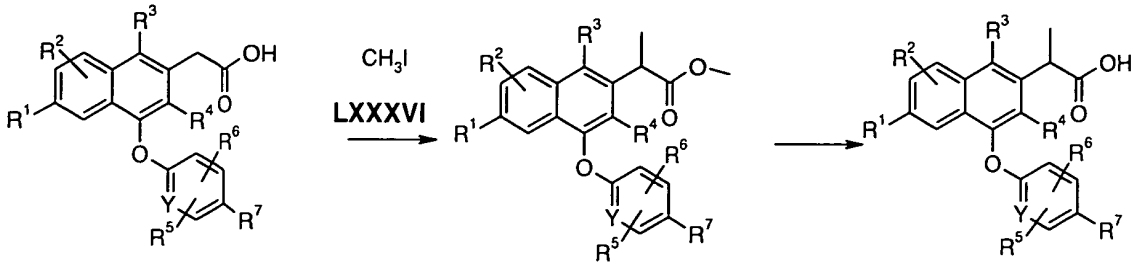
吾人感興趣之式**Iu**與**Iv**化合物可根據圖式15製成。於此方法中，溴基衍生物**LXXXI**可藉由羥基中間物**II**(其涵蓋得自圖式1-7之**IIa**、**IIb**、**IIc**、**IId**及**IIe**)與芳基衍生物**LXXX**間之反應而產生。在溴基衍生物與環丙基二羥基硼烷(**LXXXII**)間之Suzuki偶合反應，接著為水解反應，係獲得最後化合物**Iu**。在溴基衍生物與乙基二羥基硼烷(**LXXXIV**)間之Suzuki偶合反應，接著為水解反應，係獲得最後化合物**Iv**。

以類似圖式8中關於製備中間物**XXXVII**所述之方式，醚類**LXXXI**可藉由羥基中間物**II**與芳基衍生物**LXXX**間之反應而產生。

所產生醚類**LXXXI**之溴基可以類似圖式13中關於製備甲基中間物**LIX**所述之方式，藉由化合物**LXXXI**與乙基二羥基硼烷(**LXXXIV**)或環丙基二羥基硼烷(**LXXXII**)間之Suzuki偶合反應，而被轉化成乙基或環丙基。以類似圖式8中所述水解

步驟之方法，化合物**LXXXIII**與化合物**LXXXIV**之水解作用係個別獲得吾人感興趣之最後化合物**Iu**與**Iv**。

圖式16

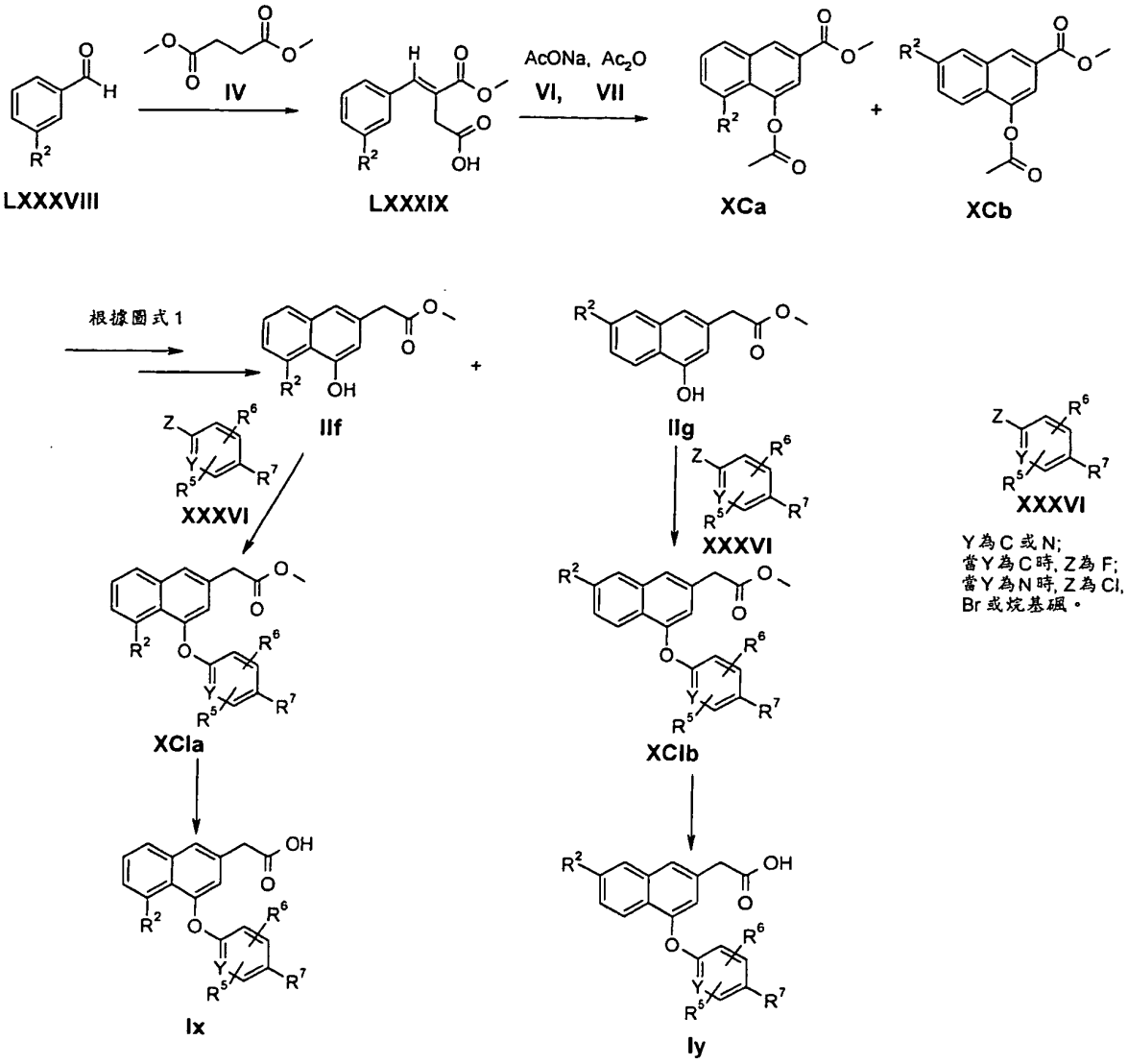


吾人感興趣之式**Iw**化合物可根據圖式16製成。於此方法中，化合物**Ih**以碘甲烷(**LXXXVI**)之處理，接著為水解作用，係獲得最後化合物**Iw**。

在此方法之第一個步驟中，中間物**LXXXVII**可經由化合物**Ih**以碘甲烷(**LXXXVI**)，於鹼譬如氫化鈉存在下，在惰性有機溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺中，於-30℃與-15℃間之溫度下處理數小時而形成。

以類似圖式8中所述水解步驟之方式，中間物**LXXXVII**之水解作用係獲得最後化合物**Iw**。

圖式17



吾人感興趣之式**Ix**與**Iy**化合物可根據圖式17製成。於此方法中，在經間位取代之苯甲醛**LXXXVIII**與琥珀酸二甲酯(**IV**)間之Stobbe縮合反應，係獲得不飽和酸類**LXXXIX**，其係接著於乙酸鈉(**VI**)與乙酸酐(**VII**)存在下進行環化作用，以產生化合物**XCa**與**XCb**之混合物。使用圖式1中所述之方法，萘衍生物**XCa**與**XCb**之混合物係接著被轉化成其相應之中間物**IIf**與**IIg**之混合物，將其藉管柱層析分離，而得中間物**IIf**與**IIg**。在羥基中間物**IIf**與芳基衍生物**XXXVI**間之反應，接

著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Ix**化合物。在羥基中間物**IIg**與芳基衍生物**XXXVI**間之反應，接著為酯水解作用，係獲得吾人感興趣之式**Iy**化合物。

在圖式17中所概述之第一個步驟內，不飽和酸類**LXXXIX**可藉由經間位取代之苯甲醛**LXXXVIII**與琥珀酸二甲酯(**IV**)間之縮合反應而製成。反應可於鹼存在下，譬如甲醇鈉、甲醇鋰、第三-丁醇鈉、氫化鈉或第三-丁醇鉀，在有機溶劑中，譬如甲醇、第三-丁醇、甲苯或其混合物，於室溫與90℃間之溫度下進行數小時(參考資料：Dian, Y. L. 等人, *Tetrahedron Lett.*, 32 (1991) 5255)。

不飽和酸類**LXXXIX**之環化作用以產生萘衍生物**XCa**與**XCb**之混合物，可經由不飽和酸類**LXXXIX**以乙酸鈉(**VI**)與乙酸酐(**VII**)，在室溫與140℃間之溫度下處理0.5至12小時而達成(參考資料：Boger, D. L. 等人, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 4894-4912；Kim, M. 等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。使用上文圖式1中所述之方法，萘衍生物**XCa**與**XCb**之混合物可被轉變成羥基中間物**IIf**與**IIg**之混合物，將其藉管柱層析分離，而得中間物**IIf**與**IIg**。

羥基中間物**IIf**之轉化成醚類**XCIa**可經由將化合物**IIf**與芳基衍生物**XXXVI**以鹼，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫，在適當有機溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞碸中處理而達成。反應可於100℃與150℃間之溫度下，在微波照射下進行30至60分鐘。

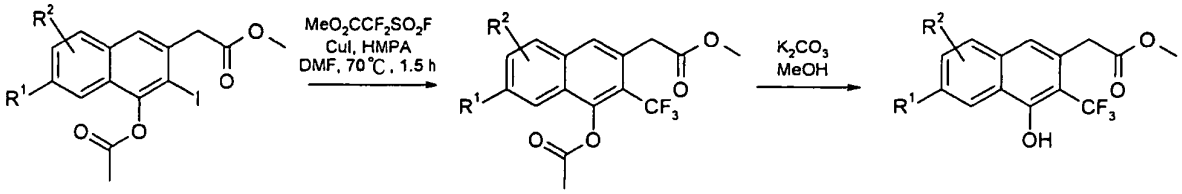
或者，反應可在高溫下，未使用微波照射，進行較長時

間。

甲基酯類**XCIa**之水解作用係獲得吾人感興趣之式**Ix**化合物。反應可於含水無機鹼存在下，譬如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，在惰性溶劑中，譬如1,4-二氧陸圜或四氫呋喃，於室溫下進行數小時。

羥基中間物**IIg**之轉化成吾人感興趣之式**Iy**化合物可以類似上文關於製備吾人感興趣之式**Ix**化合物所述之方式達成。

圖式18



LXVI　　XCII　　XCIII

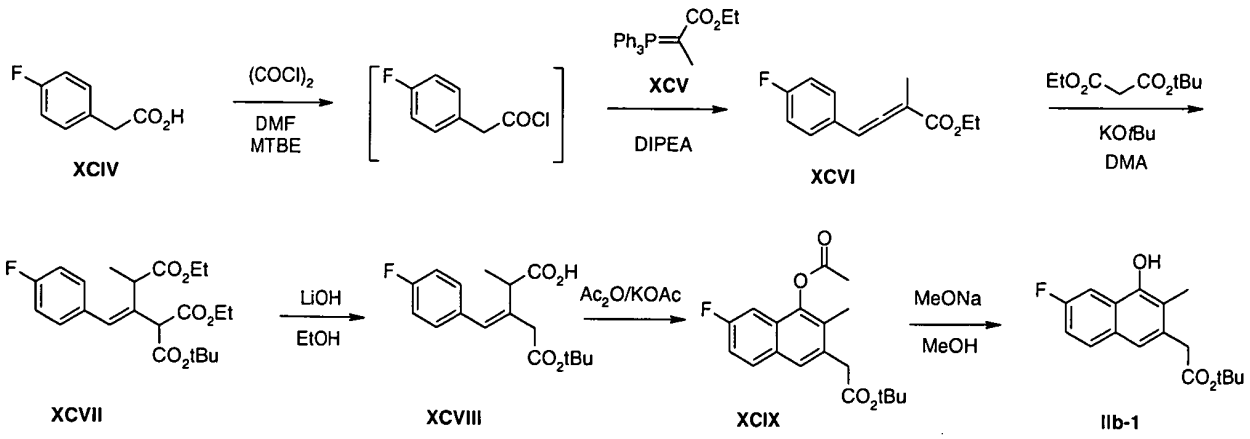
本發明化合物，當R^4表示三氟甲基時，可使用中間物**XCIII**製成，該中間物可按圖式18中所述製成。式**LXVI**中間碘化物(按上文圖式14中所述製成)以2,2-二氟-2-(氟基磺醯基)乙酸甲酯，在碘化銅(I)催化作用下之處理，係獲得式**XCII**中間物。當R^4表示三氟甲基時，在**XCII**中之乙醯基保護基可接著被移除，而得式**XCIII**酚類，其係相應於圖式8、10、11中之起始物質，且可使用此等圖式中所述之反應，用以製備吾人感興趣之式**Ii**、**Ik**、**Im**及**In**化合物(當R^4表示三氟甲基時)。

式**LXVI**中間物之轉化成式**XCII**中間物可使用任何習用方式達成。例如，式**LXVI**中間物可以市購可得之試劑2,2-

二氟-2-(氟基磺醯基)乙酸甲酯，於碘化銅(I)存在下，且於六甲基磷醯胺另外存在下，在惰性溶劑譬如N,N-二甲基甲醯胺中，於溫度約70℃下處理數小時，而得其相應之式**XCII**三氟甲基衍生物(參考資料：Briner, K. 等人 WO 2007028132)。

乙酸鹽衍生物**XCII**可於鹼存在下，譬如甲醇鈉、第三-丁醇鉀、碳酸鉀或碳酸氫鈉，在溶劑中，譬如甲醇、水或其混合物，於室溫與80℃間之溫度下，歷經10分鐘至數小時而被轉化成其相應之羥基化合物**XCIII**(參考資料：Kim, M. 等人, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 6945-6948)。

圖式19



關鍵中間物**IIb-1**(其可作為圖式8中之中間物**II**之替代物使用，以製造式**Ih**與**Ii**化合物)可按圖式19中所述製成。(4-氟苯基)-乙酸(**XCIV**)以氯化草醯之處理係當場產生其相應之氯化醯，其未經單離，但以Wittig型試劑**XCV**，於鹼存在下處理，以產生丙二烯衍生物**XCVI**。丙二烯與丙二酸第三-丁酯乙酯之共軛加成反應係產生三酯衍生物**XCVII**，其在水解作用與後續脫羧作用時會產生酸衍生物**XCVIII**。**XCVIII**

之乙酸酐-促進環化作用係提供萘衍生物**XCIX**，其在乙醯基之水解作用時會產生關鍵中間物**IIb-1**。

(4-氟苯基)-乙酸之轉化成其相應之氯化醯衍生物可藉此項技藝中所已知之方法達成。例如，反應可以氯化草醯與催化量之N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，在醚溶劑中，於室溫下進行。當場產生之氯化醯以鹼譬如N,N-二異丙基乙胺之後續處理，將會導致其相應烯酮之產生，其在以Wittig型試劑，譬如**XCV**，於醚溶劑中，在0-10℃間之溫度下處理時，會產生丙二烯衍生物**XCVI**。

在丙二烯衍生物**XCVI**與丙二酸第三-丁酯乙酯間之共軛加成反應以產生三-酯衍生物**XCVII**，係於鹼譬如第三-丁醇鉀存在下，在溶劑譬如N,N-二甲基乙醯胺中，於室溫下進行。

在**XCVII**中之兩種乙基酯類之酯水解作用可使用此項技藝中所已知之方法達成。例如，反應可使用含水鹼，譬如氫氧化鋰，於溶劑譬如乙醇存在下，在室溫下進行過夜。接著，後續脫羧作用反應可經由將所形成二酸之溶液，於回流下加熱數小時而進行，以產生**XCVIII**。

不飽和酸衍生物**XCVIII**之環化成萘**XCIX**係按前文所述(類似圖式2)，於乙酸酐與乙酸鉀或乙酸鈉存在下，在約85℃之溫度下，歷經數小時而達成。

然後，乙酸酯衍生物**XCIX**係在以鹼，譬如甲醇鈉，於溶劑譬如甲醇中，在室溫下處理時，進行水解作用，以產生酚中間物**IIb-1**。

【實施方式】

實例

雖然某些舉例之具體實施例係被描繪且描述於本文中，但本發明化合物可根據本文中一般所述之方法，及/或藉由一般熟諳此藝者可取用之方法，使用適當起始物質製成。

中間物與最後化合物係藉急驟式層析及/或製備型HPLC（高性能液相層析法）純化。急驟式層析係使用(1) Biotage SP1™系統與Quad 12/25藥筒模組（得自Biotage AB），或(2) ISCO CombiFlash®層析儀器（得自Teledyne Isco公司）進行；除非另有指明。所利用之矽膠品牌與孔隙大小為：(1) KP-SIL™ 60Å，粒子大小：40-60微米（得自Biotage AB）；(2)矽膠CAS登記編號：63231-67-4，粒子大小：47-60微米；或(3) ZCX，得自Qingdao Haiyang化學公司，孔隙大小：200-300網目或300-400網目。製備型HPLC係使用Xbridge™製備型C_{18}(5微米，OBD™ 30 x 100毫米）管柱（得自Waters公司）或SunFire™製備型C_{18}(5微米，OBD™ 30 x 100毫米）管柱，於逆相管柱上進行。

質量光譜法(MS)係使用Waters® Alliance® 2795-ZQ™ 2000（得自Waters公司）進行。質譜數據係僅一般性地顯示母離子，除非另有述及。在指出之情況下，對特定中間物或化合物係提供MS數據。

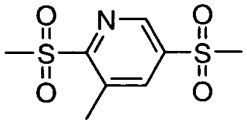
核磁共振光譜學(NMR)係使用Bruker Avance™ 400 MHZ數值NMR光譜儀（用於400 MHz下獲取之^{1}H NMR光譜）（得自Bruker BioSpin AG公司）進行。在指出之情況下，對特定中間物或化合物係提供NMR數據。

微波輔助之反應係在Biotage Initiator™ Sixty (得自 Biotage AB) 中進行。

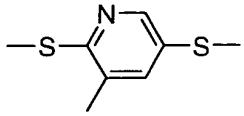
所有涉及空氣敏感性試劑之反應均在惰性大氣下進行。試劑係以自市售供應商接收時之情況使用，除非另有指明。

部份I：較佳中間物之製備

2,5-雙-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶之製備

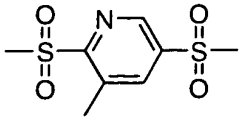


3-甲基-2,5-雙-甲硫基-吡啶



在氮大氣下，於5-溴基-2-氟基-3-甲基-吡啶(1.0克，5.3毫莫耳)在無水N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中之經冷卻(冰水浴)溶液內，分次添加甲烷硫醇化鈉(775毫克，11.1毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌15分鐘，然後在100℃下過夜。使反應混合物冷卻至室溫，倒入水中，並以乙醚(50毫升x 2)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得3-甲基-2,5-雙-甲硫基-吡啶，將其使用於下一步驟無需純化(參考資料：Testaferri, L. 等人, *Tetrahedron* 41 (1985) 1373-1384)。

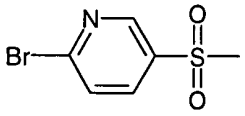
2,5-雙-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶



於3-甲基-2,5-雙-甲硫基-吡啶在二氯甲烷中之經冷卻(冰水浴)溶液(50毫升)內，添加間-氯基過氧苯甲酸(5.3克，80%

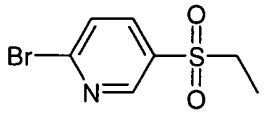
純度，24.6毫莫耳)。於室溫下攪拌2小時後，將混合物以飽和亞硫酸鈉水溶液(20毫升)處理，並攪拌15分鐘。分離有機層，以飽和碳酸鈉水溶液與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物自乙酸乙酯結晶，而得2,5-雙-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶(1.2克，91%產率，歷經兩個步驟)，為白色固體(參考資料：Testaferri, L. 等人，*Tetrahedron* 41 (1985) 1373-1384)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

2-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶之製備



以2-溴基-5-氟-吡啶、甲烷硫醇化鈉及間-氯基過氧苯甲酸開始，使用類似關於2,5-雙-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶所述之方法，獲得2-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶，為白色固體。

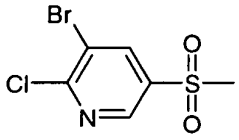
2-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶之製備



在-78℃及氮大氣下，於2,5-二溴基吡啶(2克，8.4毫莫耳)在乙醚(50毫升)中之溶液內，逐滴添加正-丁基鋰(1.6M，在己烷中，9.24毫莫耳)。將混合物在此溫度下攪拌1小時後，於-78℃下，慢慢添加二硫化二乙烷(1.15毫升，9.24毫莫耳)，並將混合物在此溫度下攪拌1小時，且於0℃下另外1小時。然後，以1N鹽酸(20毫升)使反應混合物淬滅。分離水層，且以乙醚(20毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾

燥，及在真空中濃縮。使殘留物溶於二氯甲烷(50毫升)中。在0℃下，於溶液中，分次添加間-氯基過氧苯甲酸(4.3克，80%純度，16.8毫莫耳)。在室溫下攪拌2小時後，將混合物以飽和亞硫酸鈉水溶液(20毫升)處理，並攪拌15分鐘。分離有機層，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(以石油醚中之30%乙酸乙酯溶離)，而得2-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶(400毫克，19%)，為白色固體(參考資料：Li J.等人，*Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 1805-1809)。

3-溴基-2-氯基-5-甲烷磺醯基-吡啶之製備

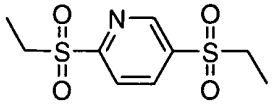


使亞硫酸鈉(4.80克，38.1毫莫耳)與碳酸氫鈉(6.10克，72.6毫莫耳)在水(100毫升)中之經攪拌溶液冷卻至15℃，並添加氯化5-溴基-6-氯吡啶-3-磺醯(10.00克，34.4毫莫耳)。於15℃下攪拌3小時後，接著在室溫及氮大氣下過夜，將混合物加熱至40℃，且添加2-氯乙酸(3.80克，40.2毫莫耳)與氫氧化鈉(1.90克，47.5毫莫耳)在水(20毫升)中之溶液。將所形成之混合物於回流下攪拌48小時，然後冷卻至室溫。藉過濾收集已沉澱之產物，以水(50毫升)洗滌，及藉管柱層析純化(以石油醚中之15-20%乙酸乙酯梯度溶離)，而得3-溴基-2-氯基-5-甲烷磺醯基-吡啶(1.80克，6.65毫莫耳)，為白色固體。

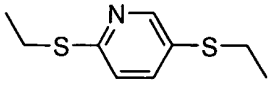
將2-氯乙酸(1.90克，20.1毫莫耳)與氫氧化鈉(0.80克，20.0毫莫耳)在水(10毫升)中之溶液添加至濾液中。將混合物於

回流下加熱過夜，然後蒸發，以移除大部份水(約100毫升)。使殘留物冷卻至室溫，接著以二氯甲烷(80毫升x 3)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(以石油醚中之15-20%乙酸乙酯梯度溶離)，而得另一批次之3-溴基-2-氯基-5-甲烷磺醯基-吡啶(1.30克，4.8毫莫耳，兩份批料之產率35.5%)，為白色固體(參考資料：*US* 5424481)。

2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶之製備

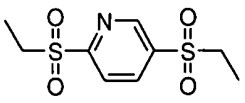


2,5-雙-乙基硫基-吡啶



於氮大氣下，在-5℃與0℃之間，於氫氧化鈉(16.0克，400毫莫耳)在二甲亞碸(200毫升)中之溶液內，添加乙硫醇(49.6克，798毫莫耳)，接著為2,5-二溴基吡啶(23.7克，100毫莫耳)。於180℃下加熱5小時後，使反應混合物冷卻至室溫，倒入水(340毫升)中，並以乙醚(400毫升x 2)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物(21.0克)直接使用於下一步驟，無需進一步純化(參考資料：Testaferri, L. 等人, *Tetrahedron* 41 (1985) 1373-1384)。

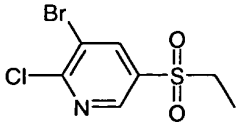
2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶



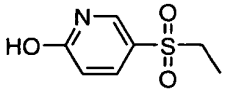
在0℃下，於粗製2,5-雙-乙基硫基-吡啶(上述製成)在6N鹽酸中之溶液內，(100毫升)添加次氯酸鈉水溶液(8.0%，500

毫升)。將所形成之沉澱物藉過濾收集，以水洗滌，在真空中乾燥，接著自乙醚再結晶，而得2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶(18.0克，70%)，為白色固體(參考資料：*US* 4371537)。

3-溴基-2-氯基-5-乙烷磺醯基-吡啶之製備

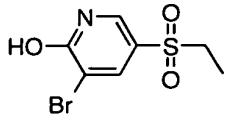


5-乙烷磺醯基-吡啶-2-醇



將氫氧化鉀(11.0克，196毫莫耳，50%)在水中之溶液添加至2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶(12.0克，45.6毫莫耳，使用上述方法製成)在水與四氫呋喃(100毫升，1:1，v/v)中之懸浮液內。於回流下加熱1小時後，以0.5N鹽酸使混合物酸化至pH 3，並在真空中濃縮，以移除溶劑。將殘留物以煮沸之乙醇(150毫升)研製，及過濾。使濾液在真空中濃縮，而得粗產物，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

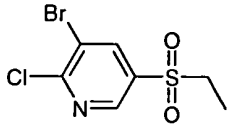
3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-醇



於上述製成之粗製5-乙烷磺醯基-吡啶-2-醇與乙酸鈉(3.74克，45.6毫莫耳)在乙酸(50毫升)中之溶液內，逐滴添加溴(7.3克，46.0毫莫耳)在乙酸(10毫升)中之溶液，歷經1小時期間。於室溫下攪拌過夜後，將另外之乙酸(10毫升)中之溴(7.3克，46.0毫莫耳)逐滴添加至反應混合物中，歷經1小時期間。在攪拌過夜後，使反應混合物溫熱至30℃，並攪

拌2小時。使混合物在真空中濃縮，以移除溶劑。將殘留物以水(100毫升)研製。藉過濾收集固體，以稀硫代硫酸鈉溶液洗滌，及在真空中乾燥，而得3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-醇(9.1克，75%，兩個步驟)，為白色固體(參考資料：Bargar, T. M. 等人, *J. Heterocyclic Chem.* 22 (1985) 1583-1592)。

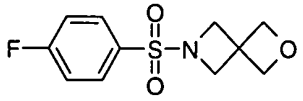
3-溴基-2-氯基-5-乙烷磺醯基-吡啶



將3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-醇(6.0克，22.5毫莫耳)在氯化磷醯(30毫升)中之懸浮液，於回流及氮大氣下加熱4小時。在真空中移除過量氯化磷醯後，將白色固體殘留物以經冷卻之水(200毫升)研製。將混合物攪拌1小時。

藉過濾收集固體，並在真空中乾燥，而得3-溴基-2-氯基-5-乙烷磺醯基-吡啶(5.5克，85.7%)，為白色固體(參考資料：Bargar, T. M. 等人, *J. Heterocyclic Chem.* 22 (1985) 1583-1592)。

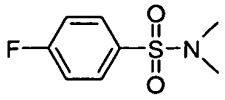
2-(4-氟-苯磺醯基)-2-氮-螺[3.3]庚烷之製備



於4-氟-苯磺醯胺(320毫克，1.83毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之經冷卻(冰水浴)溶液內，分次添加氫化鈉(150毫克，60%分散液，3.75毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌10分鐘後，添加3,3-雙-溴基甲基-環氧丙烷(440毫克，1.8毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後以1N鹽酸中和，並以乙酸乙酯(20毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升x 3)

洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得2-(4-氟-苯磺醯基)-2-氮-螺[3.3]庚烷(120毫克，26%)，為白色固體(參考資料：Blizzard T. A.等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 3861-3864)，對$C_{12}H_{14}FNO_2S$之MS計算值255，發現值(ESI^+)[$(M+H)^+$]256。

4-氟-N,N-二甲基-苯磺醯胺之製備

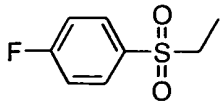


於室溫下，將氯化4-氟基苯磺醯(1.95克，10毫莫耳)與二甲胺鹽酸鹽(978毫克，12毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液逐滴添加至4-二甲胺基吡啶(3.05克，25毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，並在真空中濃縮。使殘留物藉由急驟式管柱純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得4-氟-N,N-二甲基-苯磺醯胺(1.02克，50%)，為白色固體。

下列磺醯胺類係以如關於4-氟-N,N-二甲基-苯磺醯胺所述之類似方式，經由氯化4-氟基苯磺醯與市購可得之胺類反應而製成。

起始氯化苯磺醯	起始胺	磺醯胺
氯化4-氟-苯磺醯	四氫吡咯	1-(4-氟-苯磺醯基)-四氫吡咯
氯化4-氟-苯磺醯	二乙胺	N,N-二乙基-4-氟-苯磺醯胺
氯化4-氟-苯磺醯	嗎福啉	4-(4-氟-苯磺醯基)-嗎福啉
氯化4-氟-苯磺醯	1-甲基-六氫吡啡	1-(4-氟-苯磺醯基)-4-甲基-六氫吡啡
氯化4-氟-苯磺醯	4,4-二氟-六氫吡啶	4,4-二氟-1-(4-氟-苯磺醯基)-六氫吡啶

1-乙烷磺醯基-4-氟-苯之製備



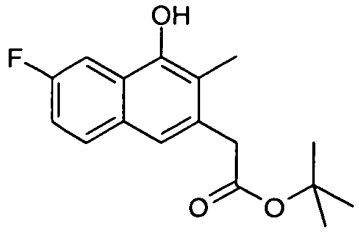
於磷酸氫鈉(14.2克，0.1莫耳)與亞硫酸鈉(25.2克，0.2莫耳)在水(200毫升)中之溶液內，添加氯化4-氟-苯磺醯(19.5克，0.1莫耳)。將混合物在60℃下攪拌過夜後，逐滴添加溴乙烷(32.7克，0.3莫耳)在丙酮(20毫升)中之溶液，接著以一份添加碘化四丁基銨(3.7克，0.01莫耳)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌5天，然後以水(50毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(100毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得1-乙烷磺醯基-4-氟-苯(11.9克，63%)，為黃色油(參考資料：Arnold, Leggy A. A. 等人, *Org. Lett*, 6 (2004), 3005-3007)。

下列碸-取代之氟-苯類係以如關於1-乙烷磺醯基-4-氟-苯所述之類似方式，以市購可得之烷基鹵化物與經取代之苯氯化磺醯類開始而製成。

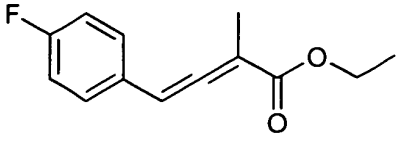
起始氯化苯磺醯	起始烷基鹵化物	碸取代之氟-苯
氯化4-氟-苯磺醯	溴乙烷	1-乙烷磺醯基-4-氟-苯
氯化4-氟-苯磺醯	碘化正-丙烷	1-氟基-4-(丙烷-1-磺醯基)-苯
氯化4-氟-苯磺醯	2-溴-丙烷	1-氟基-4-(丙烷-2-磺醯基)-苯
氯化4-氟-苯磺醯	溴化環丙烷	1-環丙烷磺醯基-4-氟-苯
氯化4-氟-苯磺醯	1-溴-丁烷	1-(丁烷-1-磺醯基)-4-氟-苯
氯化4-氟-苯磺醯	溴-環戊烷	1-環戊烷磺醯基-4-氟-苯
氯化4-氟基-3-甲基-苯磺醯	碘化甲烷	1-氟基-4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯
氯化4-氟基-3-甲基-苯磺醯	溴乙烷	4-乙烷磺醯基-1-氟基-2-甲基-苯

起始氯化苯磺醯	起始烷基鹵化物	碘取代之氟-苯
氯化4-氟基-2-甲基-苯磺醯	碘化甲烷	4-氟基-1-甲烷磺醯基-2-甲基-苯
氯化4-氟基-2-甲基-苯磺醯	溴乙烷	1-乙烷磺醯基-4-氟基-2-甲基-苯
氯化3-氯基-4-氟-苯磺醯	碘化甲烷	2-氯基-1-氟基-4-甲烷磺醯基-苯
氯化3-氯基-4-氟-苯磺醯	溴乙烷	2-氯基-4-乙烷磺醯基-1-氟-苯
氯化3,4-二氟-苯磺醯	碘化甲烷	1,2-二氟-4-甲烷磺醯基-苯
氯化3,4-二氟-苯磺醯	溴乙烷	4-乙烷磺醯基-1,2-二氟-苯
氯化3-氯基-4-氟-苯磺醯	溴乙烷	5-乙烷磺醯基-2-氟-苯甲腈
氯化2-氯基-4-氟-苯磺醯	碘化甲烷	2-氯基-4-氟基-1-甲烷磺醯基-苯
氯化2-氯基-4-氟-苯磺醯	溴乙烷	2-氯基-1-乙烷磺醯基-4-氟-苯
氯化2,4-二氟-苯磺醯	碘化甲烷	2,4-二氟-1-甲烷磺醯基-苯
氯化2,4-二氟-苯磺醯	溴乙烷	1-乙烷磺醯基-2,4-二氟-苯
氯化2,4,5-三氟-苯磺醯	碘化甲烷	1,2,4-三氟-5-甲烷磺醯基-苯
氯化2-氯基-4,5-二氟-苯磺醯	溴乙烷	1-氯基-2-乙烷磺醯基-4,5-二氟-苯
氯化5-氯基-2,4-二氟-苯磺醯	溴乙烷	1-氯基-5-乙烷磺醯基-2,4-二氟-苯

(6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸第三-丁酯之製備

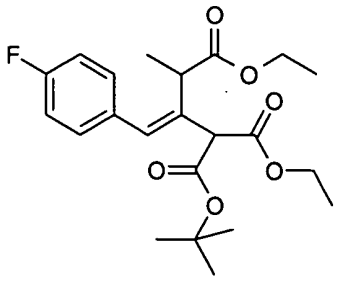


4-(4-氟苯基)-2-甲基-丁-2,3-二烯酸乙酯



在室溫下，於(4-氟苯基)-乙酸(22.33克，144.9毫莫耳)在100毫升甲基第三-丁基醚與250微升DMF中之溶液內，逐滴添加13.02毫升(146.3毫莫耳)氯化草醯，歷經30分鐘。將所形成之混合物於室溫下再攪拌20分鐘(HPLC顯示完成反應)，然後，將全部溶液逐滴添加至N,N-二異丙基乙胺(50.48毫升，289.8毫莫耳)與2-(三苯基亞正膦基)丙酸乙酯(50.0克，138.0毫莫耳)在100毫升甲基第三-丁基醚中之溶液內，歷經1小時，同時保持內部溫度在0-15℃之間。在添加完成後，當HPLC顯示完全反應時，將反應混合物於0-10℃下再攪拌10分鐘。接著，將反應混合物以100毫升庚烷稀釋，並在0-10℃下攪拌30分鐘。過濾所形成之固體，且以2 x 100毫升1:1甲基第三-丁基醚：庚烷洗滌。合併濾液與洗液，及以100毫升水、100毫升1M檸檬酸、2x100毫升水洗滌，然後，於25℃下/60毫米Hg下以共沸方式濃縮至總體積為~40毫升，以60毫升甲基第三-丁基醚稀釋殘留物。接著，將此溶液直接使用於下一步驟。

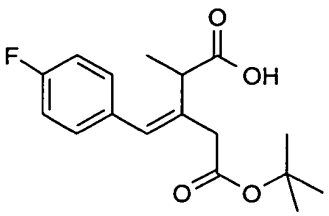
2-乙氧羰基-3-[1-(4-氟苯基)-亞甲-(E)-基]-4-甲基-戊二酸1-第三-丁酯5-乙酯



將丙二酸第三-丁酯乙酯(30.08克，151.8毫莫耳)添加至第三-丁醇鉀(16.30克，138.0毫莫耳)在200毫升N,N-二甲基乙醯

胺中之溶液內，同時使反應溫度保持在~25℃下。然後，於所形成之混合物中，添加上述製成之4-(4-氟苯基)-2-甲基-丁-2,3-二烯酸乙酯之溶液，其速率係致使反應溫度保持在20-28℃之間。於添加完成後，當HPLC顯示完全反應時，將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。接著，將混合物以100毫升1M檸檬酸與150毫升冰水處理，然後以400毫升甲基第三-丁基醚萃取。分離有機萃液，並以2x200毫升水洗滌，接著濃縮，產生56.36克黃色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

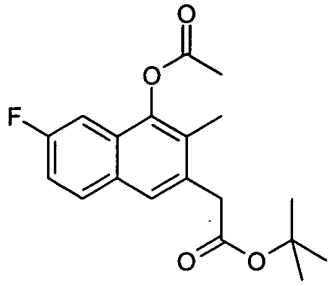
3-[1-(4-氟苯基)-亞甲-(Z)-基]-2-甲基-戊二酸5-第三-丁酯



使上述製成之丙二酸酯衍生物(56.36克，138毫莫耳)溶於280毫升無水乙醇中。慢慢添加氫氧化鋰(1M溶液，414.0毫升，414.0毫莫耳)，歷經15分鐘，並將所形成之反應混合物於室溫下攪拌過夜。然後，將溶液於回流下加熱3小時(HPLC分析顯示完成脫羧作用)。於此段時間，使溶液在30℃/30毫米Hg下濃縮，以移除~350毫升溶劑。使殘留物冷卻至10℃，且以濃鹽酸(32.0毫升，389.7毫莫耳)逐滴處理，以調整pH至2.75。接著，將反應混合物以甲基第三-丁基醚(400毫升)萃取。分離有機相，並以200毫升水洗滌，然後以17.00毫升在150毫升水中之1M碳酸鈉處理，以另外200毫升水洗滌，接著在30℃/80毫米Hg下以共沸方式濃縮，以產生油狀

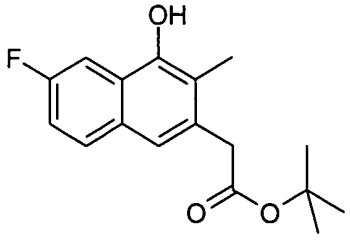
物。添加甲基第三-丁基醚(200毫升)，並使殘留物在30℃/80毫米Hg下以共沸方式濃縮，產生38.3克黃色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

(4-乙醯氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸第三-丁酯



使上述製成之3-[1-(4-氟苯基)-亞甲-(Z)-基]-2-甲基-戊二酸5-第三-丁酯(38.3克，124.2毫莫耳)溶於乙酸酐(96.00毫升，995.3毫莫耳)中。於此溶液中，添加乙酸鉀(18.66克，186.3毫莫耳)，且當HPLC分析顯示完全反應時，將反應混合物在85±2℃下攪拌10小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並以96毫升庚烷稀釋。於此溶液中，添加270毫升水，歷經1小時，同時保持內部溫度在~23℃下。接著，使混合物冷卻至0-5℃，且攪拌2小時。將所形成之固體過濾，然後以水(2x40毫升)、庚烷(2x40毫升)洗滌，接著在真空下乾燥，提供28.5克黃色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

(6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸第三-丁酯(IIb-1)



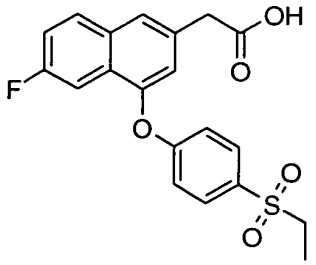
於上述製成之(4-乙醯氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸第三-丁酯(28.4克，85.44毫莫耳)在140毫升甲醇中之混合物內，

迅速逐滴添加甲醇鈉(在甲醇中之25%溶液，23.44毫升，102.5毫莫耳)。當HPLC分析顯示完全反應時，將所形成之反應混合物於室溫下攪拌20分鐘。使混合物冷卻至0℃，然後，以1N鹽酸溶液(111.1毫升，111.1毫莫耳)酸化至pH 2。接著，將混合物於0-5℃下再攪拌30分鐘。過濾所形成之固體，並以水(2x40毫升)洗滌，然後在真空下乾燥過夜(40℃)，產生23.7克淡黃色固體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (s, 1H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

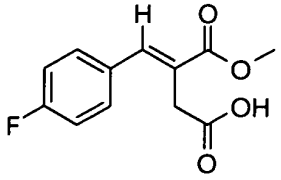
部份II：特定化合物之製備

實例1-1

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸



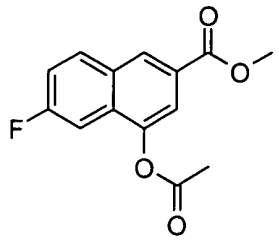
2-(4-氟-苯亞甲基)-琥珀酸1-甲酯



於第三-丁醇鉀(27克，242毫莫耳)與第三-丁醇(150毫升)之正在回流混合物中，逐滴添加4-氟-苯甲醛(20克，161毫莫耳)與琥珀酸二甲酯(28克，193.2毫莫耳)在第三-丁醇(100毫升)中之溶液。於回流下加熱3小時後，使混合物在真空中濃縮，以移除第三-丁醇。使殘留物溶於1N鹽酸(180毫升)

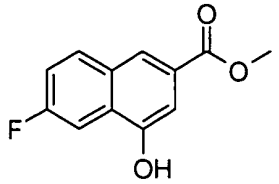
中。將所形成之水溶液以乙酸乙酯(100毫升x 3)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之30%乙酸乙酯溶離)，而得2-(4-氟-苯亞甲基)-琥珀酸1-甲酯(25.5克，66%)，為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 2H)。

4-乙醯氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯



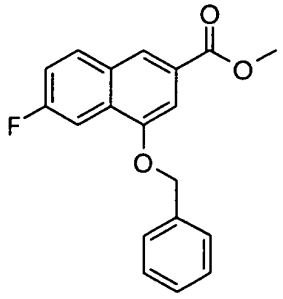
於2-(4-氟-苯亞甲基)-琥珀酸1-甲酯(2克，8.4毫莫耳)在乙酸酐(10毫升)中之溶液內，添加乙酸鈉(0.83克，10.1毫莫耳)。於回流下加熱6小時後，使混合物在真空中濃縮。使殘留物溶於1N鹽酸(20毫升)中。將水溶液以乙酸乙酯(15毫升x 3)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(10-20%乙酸乙酯在石油醚中)，而得4-乙醯氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯(1.1克，50%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.85, 2.53 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

6-氟基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯



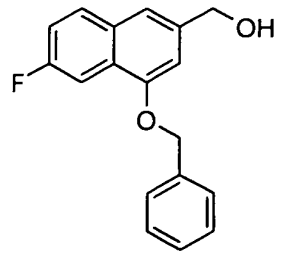
於4-乙醯氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯(1克，3.8毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液內，添加甲醇鈉(309毫克，5.7毫莫耳)。於室溫下攪拌1小時後，以1N鹽酸使反應混合物酸化至pH 3。將所形成之沉澱物藉過濾收集，並溶於乙酸乙酯中。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得900毫克粗製6-氟基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯，為淡黃色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

4-苄氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯



於6-氟基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯(4.6克，21毫莫耳)、碳酸鉀(5.8克，42毫莫耳)及丙酮(100毫升)之混合物中，添加溴化苄(5.47克，32毫莫耳)。在氮大氣及回流下激烈攪拌4小時後，使所形成之混合物冷卻至室溫，並過濾。使有機溶液在真空中濃縮，而得4-苄氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯(5.85克，90%)，為白色固體。

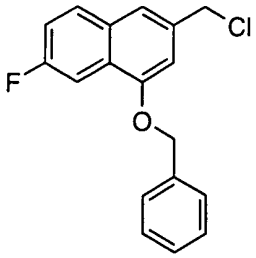
(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-甲醇



在0℃及氮大氣下，於氫化鋰鋁(1.4克，36.9毫莫耳)在四

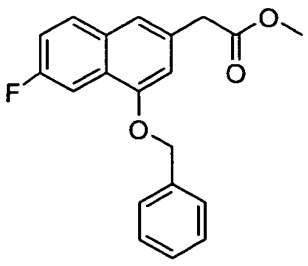
氫呋喃(30毫升)中之漿液內，添加4-苄氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯(5.8克，18.7毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之溶液。於氮大氣及60℃下加熱1小時後，使所形成之混合物冷卻至0℃，並添加1N鹽酸，以使反應淬滅。將水層以乙醚(50毫升x 4)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-甲醇(4.9克，93%)，為白色固體。

1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟-萘



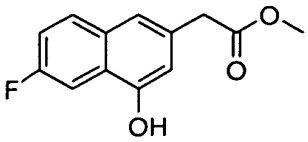
於三苯膦(2.8克，10.6毫莫耳)在無水四氫呋喃(16毫升)中之溶液內，添加四氯化碳(5毫升)。將混合物於室溫下攪拌10分鐘後，在氮大氣下，以固體添加(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-甲醇(1.5克，5.3毫莫耳)。於回流下攪拌2小時後，使所形成之混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以乙酸乙酯(100毫升)萃取。以水(50毫升x 2)洗滌有機層。將合併之水層以乙酸乙酯(100毫升)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之5%乙酸乙酯溶離)，而得1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟-萘(1.4克，87.5%)，為白色固體。

(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



於含有1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟-萘(5.4克，18毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯鈀(II)(630毫克，0.9毫莫耳)及碳酸鉀(2.6克，18.9毫莫耳)之經抽氣且接著充填一氧化碳(氣瓶)之燒瓶中，利用注射器添加甲醇(25毫升)與四氫呋喃(50毫升)。於室溫及一氧化碳大氣下攪拌過夜後，將所形成之混合物以水(100毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(100毫升)萃取。以水(50毫升x 2)洗滌有機層。將合併之水層以乙酸乙酯(150毫升)萃取，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(5.3克，91%)，為白色固體。

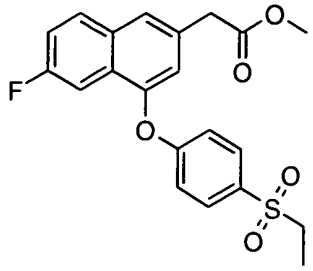
(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(876毫克，2.7毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液內，添加10%鈀/碳(132毫克)。將所形成之混合物於氫大氣(氣瓶)下激烈攪拌過夜，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(601毫克，95%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69-7.76 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.74

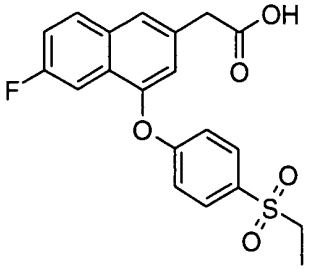
(s, 3H), 3.72 (s, 2H)。

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯



將含有(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(49毫克，0.21毫莫耳)、1-乙烷磺醯基-4-氟-苯(87毫克，0.427毫莫耳)，及碳酸鉀(73毫克，0.53毫莫耳)之密封管抽氣，並充填氮。添加無水N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)。在100℃下攪拌過夜後，使混合物冷卻至室溫，然後以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(10毫升x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(10毫升x 3)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之30%乙酸乙酯溶離)，而得[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯(67.6毫克，80%)，為白色固體。

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸

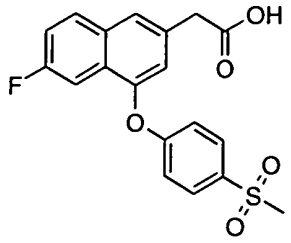
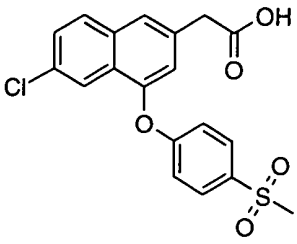
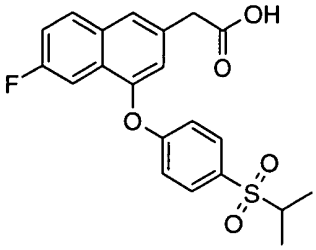
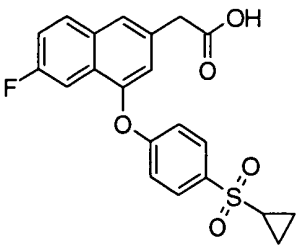
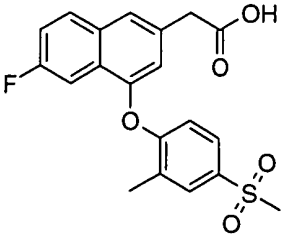
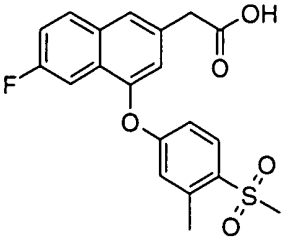


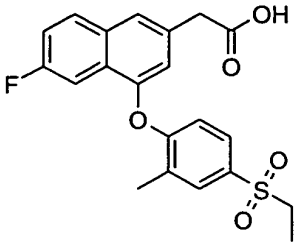
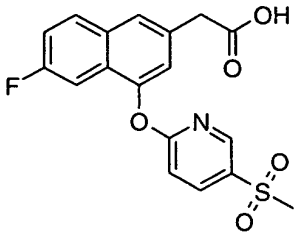
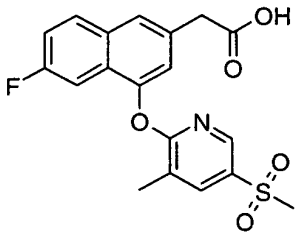
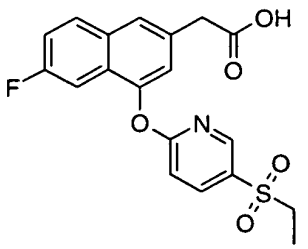
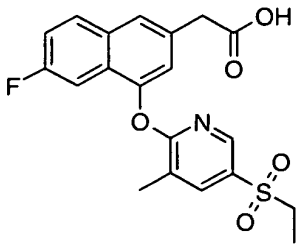
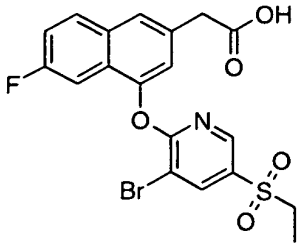
將5N氫氧化鋰(6毫升)添加至[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯(64毫克，0.16毫莫耳)在四氫呋喃(4毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌過夜後，以5N鹽酸使所形成之混合物酸化至pH 3，然後以乙酸乙酯(10毫升x 2)萃取。

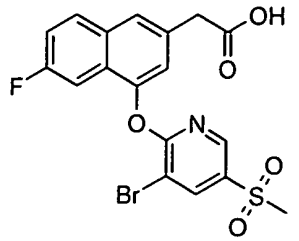
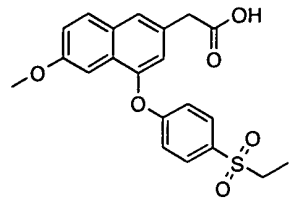
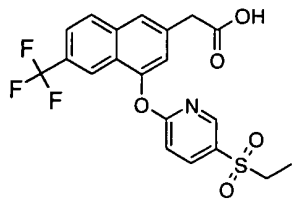
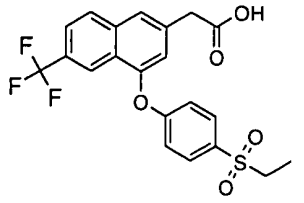
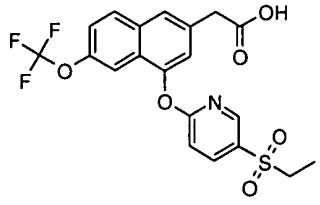
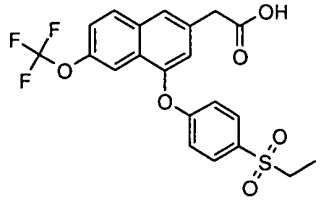
使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物自乙酯/石油醚(1:10)沉澱，而得[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸(25毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84-7.90 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 9.85, 2.53 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.65, 2.65 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{20}H_{17}FO_5S$之MS計算值388, 發現值(ESI^+) [$(M+H)^+$] 389。

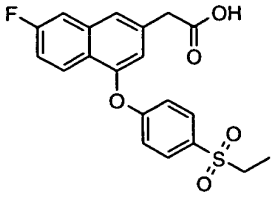
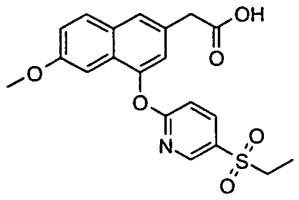
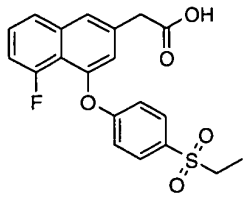
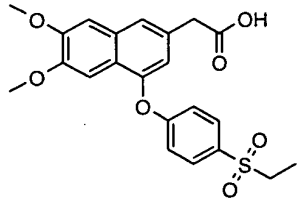
實例1-2至1-23

下列實例**1-2**至**1-23**係以類似實例**1-1**之方式，以4-氟-苯甲醛、4-氯-苯甲醛、4-甲氧基-苯甲醛、4-三氟甲基-苯甲醛、4-三氟甲氧基-苯甲醛、3,4-二甲氧基-苯甲醛及3-氟-苯甲醛開始而製成，以衍生(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯、(6-氯基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯、(4-羥基-6-甲氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯、(4-羥基-6-三氟甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯、(4-羥基-6-三氟甲氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯、(4-羥基-6,7-二甲氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯，並衍生(5-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯與(7-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(註：以3-氟-苯甲醛開始，可獲得(5-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯與(7-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯兩者。參閱圖式17)，然後，根據關於實例**1-1**所述之程序，個別將其以適當市購可得或所製成之磺醯基芳基衍生物進一步處理。

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$	結構
1-2	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸	7.82-7.89 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.98, 2.40 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.03 (s, 3H)	375	
1-3*	[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸	7.90-7.96 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.12 (s, 3H)	391	
1-4	{6-氟基-4-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	7.83-7.92 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.85, 2.53 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.65, 2.65 Hz, 1H), 7.13 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.07 Hz, 6H)	403	
1-5	[4-(4-環丙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	7.86-7.92 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 9.98, 2.65 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 3.79 (寬廣s, 2H), 2.45-2.53 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 4.80, 1.77 Hz, 2H), 1.07 (dd, J = 7.96, 1.89 Hz, 2H)	401	
1-6	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸	7.91 (寬廣s, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (dd, J = 8.46, 1.89 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.35 (td, J = 8.72, 2.53 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)	389	
1-7	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸	7.99 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.09, 5.31 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.65, 2.40 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)	389	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
1-8	[4-(4-乙烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	7.98 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.46, 2.15 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 10.23, 2.65 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.78, 2.65 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.21 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	403	
1-9**	[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸	8.56 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)	376	
1-10**	[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸	12.45 (s, 1H), 8.31 (寬廣s, 2H), 8.08 (寬廣s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)	390	
1-11**	[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	8.53 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35-7.55 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	390	
1-12*	[4-(5-乙烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.08, 6.06 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.95 Hz, 3H)	404	
1-13*	[4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	8.60 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.97, 5.18 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	468	

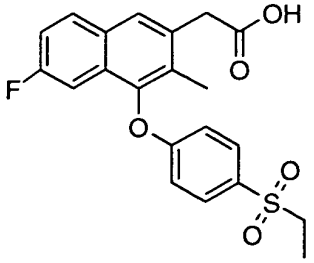
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
1-14*	[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸	8.65 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)	454	
1-15	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲氧基-萘-2-基]-乙酸	7.87 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H) 3.79 (s, 2H), 3.14 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	401	
1-16*	[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-三氟甲基-萘-2-基]-乙酸	8.55 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.27 (dd, 2H) 1.26 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	440	
1-17*	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-三氟甲基-萘-2-基]-乙酸	8.30 (s, 1H) 8.13 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 8.84 Hz, 2H) 7.80 (s, 1H) 7.76 (dd, J = 8.34, 1.26 Hz, 1H) 7.23-7.31 (m, 3H) 3.84 (s, 2H) 3.22 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 1.24 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	439	
1-18*	[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-三氟甲氧基-萘-2-基]-乙酸	8.55 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.26 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	456	
1-19*	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-三氟甲氧基-萘-2-基]-乙酸	8.05 (d, J = 9.09 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.46 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.20 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 7.33 Hz, 3H)	455	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
1-20*	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-7-氟-萘-2-基]-乙酸	8.02 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 8.78, 2.40 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.22 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	389	
1-21*	[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲氧基-萘-2-基]-乙酸	8.60 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.84, 2.40 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.25 (m. 2H), 7.21 (dd, J = 9.20, 2.40 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.20 (q, J = 7.45 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	402	
1-22*	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-5-氟-萘-2-基]-乙酸	7.87 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.50 (td, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.08 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.20 (q, J = 7.45 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	389	
1-23*	[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6,7-二甲氧基-萘-2-基]-乙酸	7.89 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.23 (q, J = 7.45 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	431	

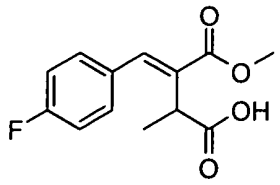
*使用 CD_3OD 作為溶劑；**使用 DMSO-d_6 作為溶劑。

實例 2-1

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

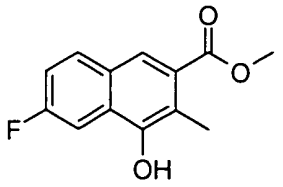


2-(4-氟-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸 1-甲酯



於無水甲醇(0.1毫升)小心添加至氫化鈉(60%，在礦油中，20克，0.5莫耳)在無水甲苯(200毫升)中之懸浮液內後，於氮氣流及室溫下，添加4-氟-苯甲醛(31克，0.25莫耳)與2-甲基-琥珀酸二甲酯(60克，0.38莫耳)在無水甲苯(100毫升)中之溶液。將所形成之混合物於室溫下攪拌30分鐘，然後藉由緩慢添加水(20毫升)使反應淬滅。經由添加濃鹽酸使混合物酸化，並以乙酸乙酯(200毫升x 3)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之30%乙酸乙酯溶離)，而得2-(4-氟-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸1-甲酯(20克，33%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d_6) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (q, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯

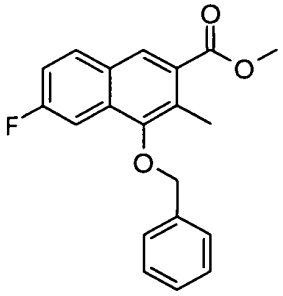


於2-(4-氟-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸1-甲酯(1克，4毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，以一份添加三氟乙酸酐(3.3克，15.7毫莫耳)，接著逐滴添加三乙胺(3.3毫升，24毫莫耳)。於室溫下攪拌4小時後，以5%鹽酸水溶液使混合物酸化至pH3，並以乙酸乙酯(30毫升)萃取。在真空中濃縮有機層。使殘留物溶於甲醇(15毫升)中。使所形成之溶

液冷卻至0℃，然後以硼氫化鈉(380毫克，10毫莫耳)處理，且攪拌1小時。將反應混合物以乙酸乙酯(20毫升)與5%鹽酸水溶液(20毫升)稀釋。分離水相，並以乙酸乙酯(15毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(40毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷中之10%乙酸乙酯溶離)，而得6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯(740毫克，80%)，為淡色固體。

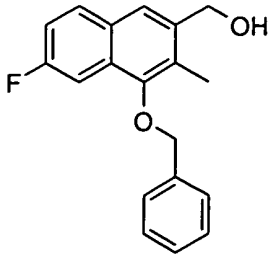
或者，6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯係以類似上文關於6-氟基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯製備所述之方式，經由將2-(4-氟-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸1-甲酯以乙酸酐與乙酸鈉，接著以甲醇鈉處理而獲得。

4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯



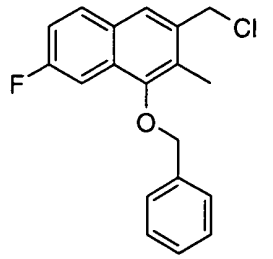
於6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯(8.0克，34.2毫莫耳)與碳酸鉀(9.45克，68.4毫莫耳)之混合物中，添加丙酮(100毫升)中之溴化苄(4.5毫升，37.6毫莫耳)。將所形成之混合物在氮大氣及回流下激烈攪拌10小時。使混合物冷卻，並過濾。使合併之有機溶液在真空中濃縮，而得4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯(10.4克，94%)，為白色固體。

(4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇



在0℃及氮大氣下，於氫化鋰鋁(1.8克，47.5毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)中之漿液內，添加4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯(10克，30.8毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)中之溶液。於60℃下加熱2小時後，使所形成之混合物冷卻至0℃，並以1N鹽酸處理，以使反應淬滅。將水層以乙醚(100毫升x 5)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得(4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇(8.4克，92%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.24 (td, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)。

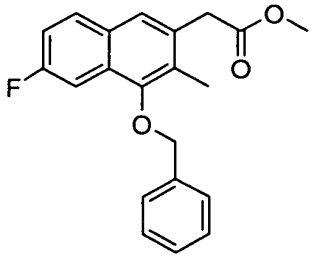
1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟基-2-甲基-萘



於三苯膦(7.1克，27.2毫莫耳)在無水四氫呋喃(32毫升)中之溶液內，添加四氯化碳(10毫升)。將混合物攪拌10分鐘，並在氮大氣下，以固體引進4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇(4克，13.6毫莫耳)。於回流下攪拌2小時後，將所形成之混合物以水稀釋，以乙酸乙酯(150毫升)萃取，且以水(50毫升x 2)洗滌。然後，將合併之水層以乙酸乙酯(150毫升)

萃取，並使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(5%乙酸乙酯在石油醚中)，而得1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟基-2-甲基-萘(3.5克，83%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (dd, J = 5.6, 9.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40-7.58 (m, 5H), 7.25 (td, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)；對$C_{19}H_{16}ClFO$之MS計算值314, 發現值(ESI^+) [$(M+H)^+$] 315。

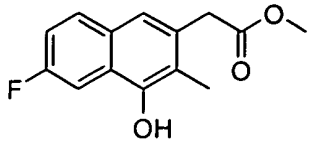
(4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯



將含有1-苄氧基-3-氯基甲基-7-氟基-2-甲基-萘(3.3克，10.4毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯鈀(II)(360毫克，0.5毫莫耳)及碳酸鉀(1.52克，11.0毫莫耳)之燒瓶抽氣，然後充填一氧化碳(氣瓶)。利用注射器添加甲醇(18毫升)與四氫呋喃(35毫升)。於室溫及一氧化碳大氣下攪拌過夜後，將所形成之混合物以水(50毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(100毫升)萃取。以水(50毫升x 2)洗滌有機層。將合併之水層以乙酸乙酯(150毫升)萃取，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(20%乙酸乙酯在石油醚中)，而得(4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(3.4克，96%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (dd, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.40-7.59 (m, 6H), 7.25 (td, J =

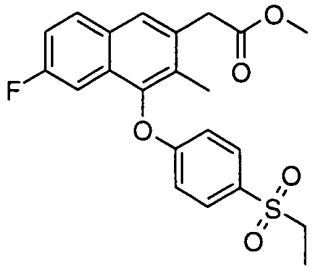
2.0, 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)；對 $C_{21}H_{19}FO_3$ 之 MS 計算值 338, 發現值 (ESI^+) [$(M+H)^+$] 339。

(6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於 (4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯 (3.4 克，10.0 毫莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中之溶液內，添加 10% 鈀/碳 (0.5 克)。將所形成之混合物於氫 (氣瓶) 大氣下激烈攪拌過夜。使濾液在真空中濃縮，而得 (6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯 (2.44 克，98%)，為白色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.69-7.74 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (td, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)；對 $C_{14}H_{13}FO_3$ 之 MS 計算值 248, 發現值 (ESI^+) [$(M+H)^+$] 249。

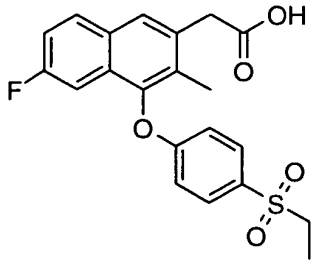
[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



將含有 6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯 (100 毫克，0.4 毫莫耳)、1-乙烷磺醯基-4-氟-苯 (152 毫克，0.8 毫莫耳) 及碳酸鉀 (111 毫克，0.8 毫莫耳) 之密封管抽氣，並充填氮。添加無水 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升)。在 100℃ 下攪拌過夜後，使混合物冷卻至室溫，接著以水 (10 毫升) 稀釋，且以乙酸乙酯 (10 毫升 x 2) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (10 毫升 x 3)

洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(160毫克，96%)。對$C_{22}H_{21}FO_5S$之MS計算值416，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 417。

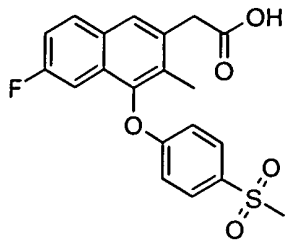
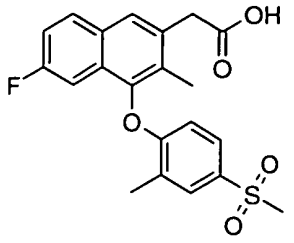
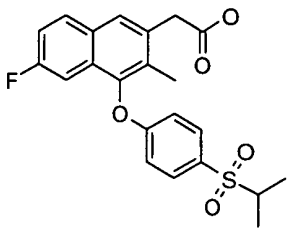
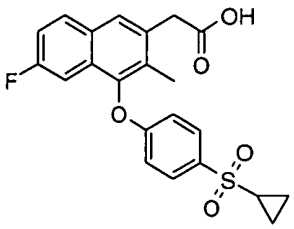
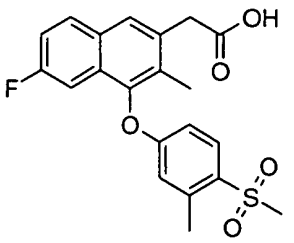
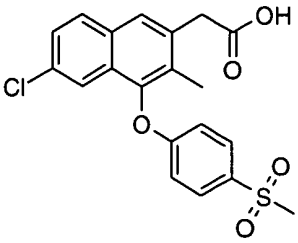
[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

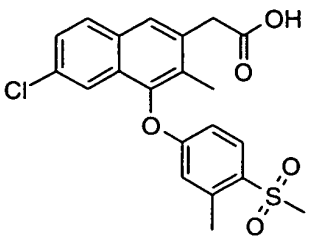
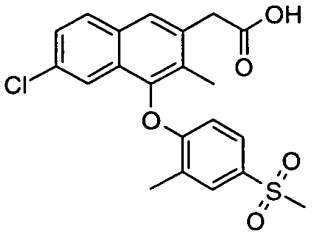
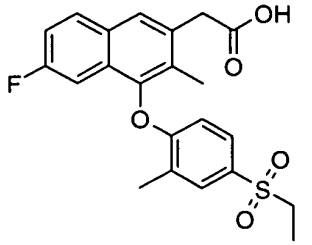
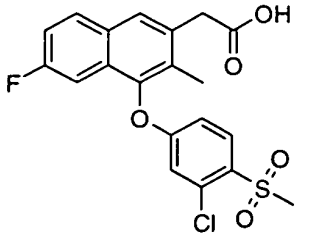
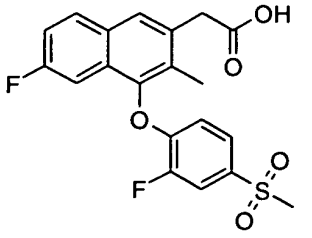


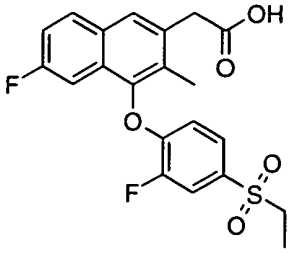
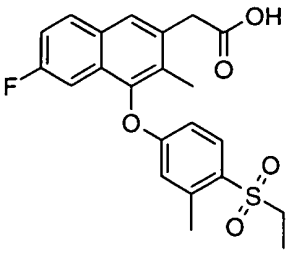
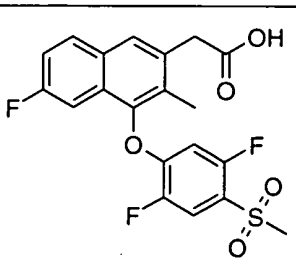
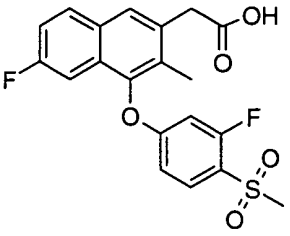
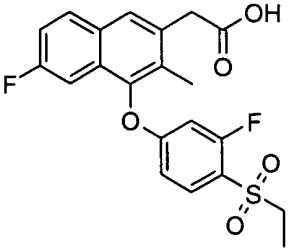
以[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(150毫克，0.36毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸(116毫克，80%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.82 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 9.98, 2.40 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{21}H_{19}FO_5S$之MS計算值402，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 403。

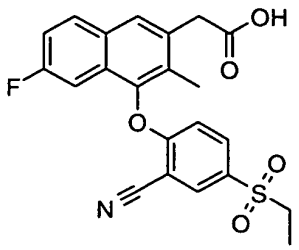
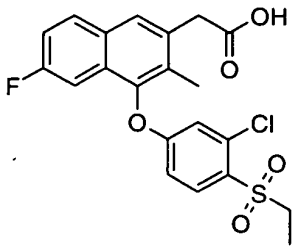
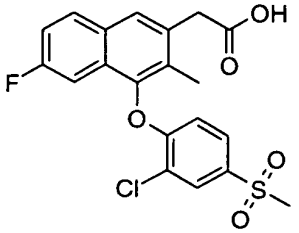
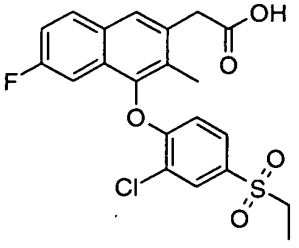
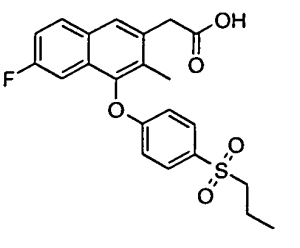
實例2-2至2-45

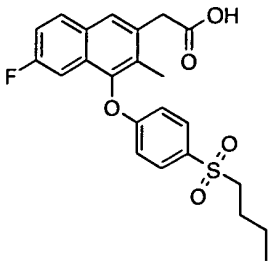
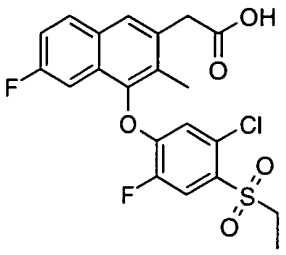
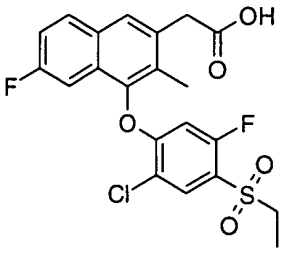
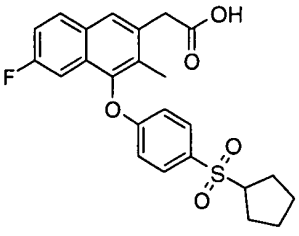
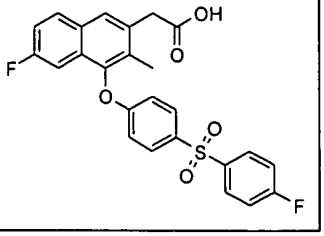
下列實例**2-2**至**2-45**係以類似實例**2-1**之方式，以4-氟-苯甲醛或4-氯-苯甲醛開始而製成，以衍生(6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯或(6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯，然後，根據關於實例**2-1**所述之程序，個別將其以適當市購可得或所製成之芳基衍生物進一步處理。

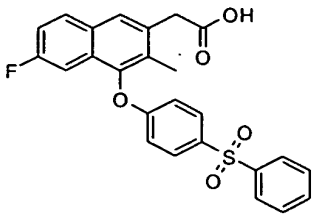
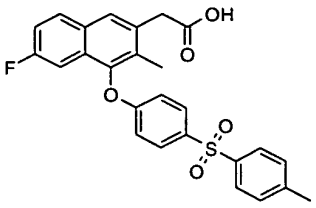
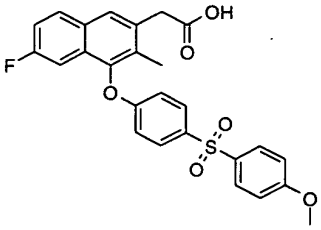
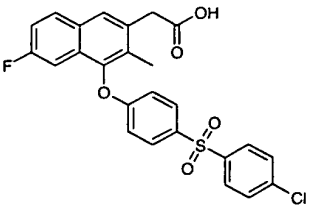
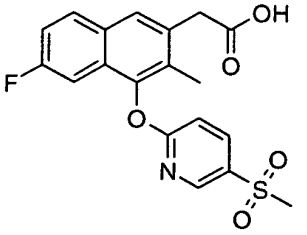
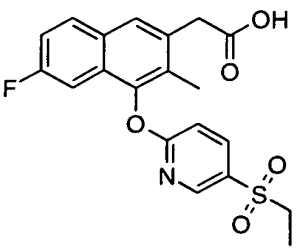
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
2-2	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.82-7.88 (m, 1H), 7.86 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)	389	
2-3	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.88 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.73, 5.43 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.21, 2.40 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.26 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)	403	
2-4	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(丙烷-2-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	7.84 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.82 Hz, 6H)	417	
2-5	[4-(4-環丙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.81 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.79-7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 9.98, 2.40 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.04 (m, 1H)	415	
2-6	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.92 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)	403	
2-7	[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.86 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)	405	

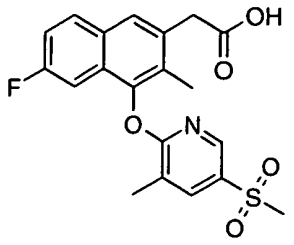
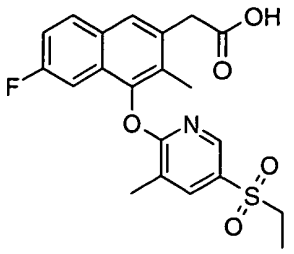
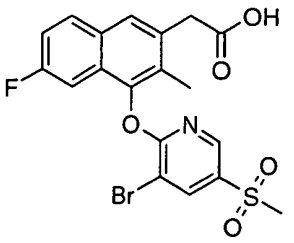
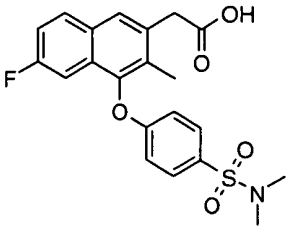
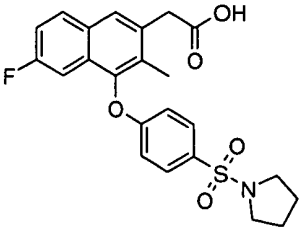
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$]	結構
2-8*	[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.91 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.59, 2.02 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)	419	
2-9	[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (寬廣s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.25 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)	419	
2-10	[4-(4-乙烷磺醯基-2-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.85 (寬廣s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.24 (寬廣s, 2H), 6.25 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.29 (t, J = 6.82 Hz, 3H)	417	
2-11	[4-(3-氯基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	(d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.72, 5.43 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (寬廣s, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 6.99 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.09, 2.02 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)	423	
2-12	[6-氟基-4-(2-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.85 (t, J = 8.34 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.85 Hz, 1H), 7.29 (寬廣s, 1H), 6.45 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)	407	

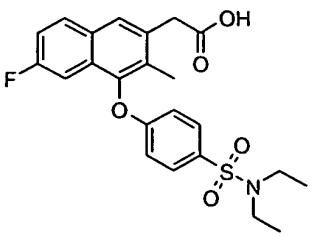
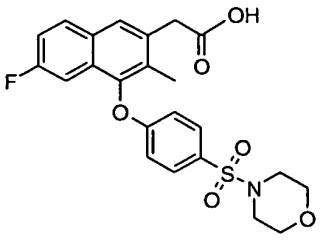
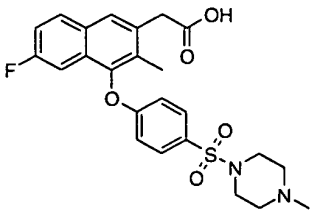
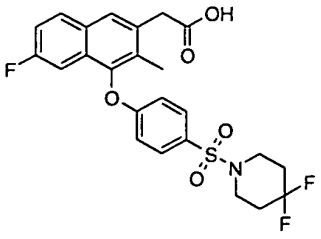
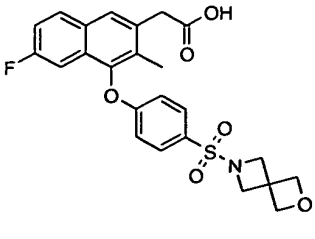
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
2-13	[4-(4-乙烷磺醯基-2-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.86 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.73, 2.15 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.59, 1.26 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.85, 2.27 Hz, 1H), 7.29 (寬廣s, 1H), 6.45 (t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	421	
2-14	[4-(4-乙烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.88 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.97, 5.18 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.14 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	417	
2-15	[4-(2,5-二氟-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.86 (ddd, J = 9.73, 5.43, 5.05 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.31 (ddd, J = 9.35, 7.07, 2.53 Hz, 2H), 6.17 (dd, J = 10.36, 6.32 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	425	
2-16	[6-氟基-4-(3-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.83-7.90 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (寬廣s, 1H), 7.25 (寬廣s, 1H), 6.75 (dd, J = 8.97, 1.89 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 11.49, 2.15 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)	407	
2-17	[4-(4-乙烷磺醯基-3-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.85 (ddd, J = 8.65, 4.23, 4.04 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (寬廣s, 1H), 7.25 (寬廣s, 1H), 6.75 (dd, J = 8.72, 2.15 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 11.12, 2.27 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.29 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	421	

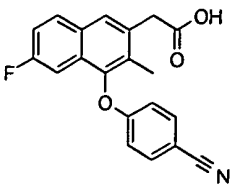
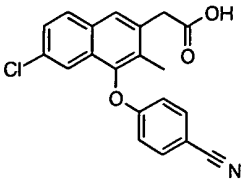
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$	結構
2-18	[4-(2-氟基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.29 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.97, 2.15 Hz, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31 (寬廣s, 2H), 6.49 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	428	
2-19	[4-(3-氯基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.02 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (寬廣s, 1H), 7.25 (寬廣s, 1H), 6.98 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.84, 2.27 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.41 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	437	
2-20	[4-(2-氯基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.12 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.84, 5.31 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.25 (寬廣s, 1H), 6.41 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)	423	
2-21	[4-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.08 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.09, 5.31 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.72, 2.15 Hz, 1H), 7.30 (寬廣s, 1H), 7.25 (寬廣s, 1H), 6.41 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	437	
2-22	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(丙烷-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	7.85 (t, 1H), 7.81 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 10.11, 2.53 Hz, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.92 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	417	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
2-23	{4-[4-(丁烷-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸	7.83-7.87 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.33 Hz, 3H)	431	
2-24	[4-(5-氯基-4-乙烷磺醯基-2-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.03 (d, J = 10.36 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.84, 5.31 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 6.43 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.39 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	455	
2-25	[4-(2-氯基-4-乙烷磺醯基-5-氟-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.10 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.47, 5.68 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.09-6.16 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.27 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	455	
2-26	[4-(4-環戊烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.83-7.87 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.21-2.26 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 2H)	443	
2-27	{6-氟基-4-[4-(4-氟-苯磺醯基)-苯氧基]-3-甲基-萘-2-基}-乙酸	7.92-7.98 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)	469	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$	結構
2-28	[4-(4-苯磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.94 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)	451	
2-29	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(甲苯-4-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	7.82 (t, J = 8.21 Hz, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.26 (寬廣s, 2H), 6.84 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)	465	
2-30	{6-氟基-4-[4-(4-甲氧基-苯磺醯基)-苯氧基]-3-甲基-萘-2-基}-乙酸	7.78-7.91 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	481	
2-31	{4-[4-(4-氯-苯磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸	7.82-7.89 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)	485	
2-32**	[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	12.50 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 10.36, 2.27 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)	390	
2-33**	[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.48 (寬廣s, 1H), 8.34 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 6.63, 3.79, 3.47 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (寬廣s, 2H), 7.31 (d, J = 10.11 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.36 (寬廣s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.13 (t, J = 6.95 Hz, 3H)	404	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$)	結構
2-34**	[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.29 (dd, J = 10.86, 2.02 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.48, 2.65 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)	404	
2-35**	[4-(5-乙烷磺醯基-3-甲基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.24 (d, J = 9.35 Hz, 5H), 8.22-8.27 (m, 5H), 8.01 (dd, J = 9.09, 5.81 Hz, 5H), 7.79 (s, 5H), 7.40 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 5H), 7.31 (dd, J = 10.48, 2.40 Hz, 5H), 3.83 (s, 2H), 3.31 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.45 Hz, 3H)	418	
2-36*	[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	8.67 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (td, J = 8.84, 2.27 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)	468	
2-37	[4-(4-二甲基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.84 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 1H), 7.70 (寬廣s, 3H), 7.36 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)	418	
2-38**	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(四氫吡咯-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	12.51 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.61, 2.53 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.11 (寬廣s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.64 (ddd, J = 6.38, 3.66, 3.35 Hz, 4H)	444	

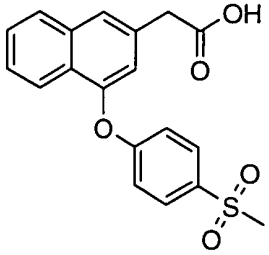
實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI^+, $[(M+H)^+]$)	結構
2-39**	[4-(4-二乙基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	12.51 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.36, 2.53 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.07 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.07 Hz, 6H)	446	
2-40**	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(嗎福啉-4-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	12.53 (寬廣s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.44 (td, J = 8.84, 2.78 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 10.23, 2.65 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59-3.65 (m, 4H), 2.84 (t, 4H), 2.18 (s, 3H)	460	
2-41**	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(4-甲基-六氫吡咔-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	12.53 (寬廣s, 1H), 8.07 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.45 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.44 (寬廣s, 8H), 2.77 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)	473	
2-42**	{4-[4-(4,4-二氟-六氫吡啶-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸	12.53 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H) 7.75 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.43 (td, J = 8.72, 2.53 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 10.36, 2.53 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.04-3.11 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.98-2.10 (m, 4H)	494	
2-43	{6-氟基-3-甲基-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸	7.85 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 9.98, 2.15 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 4.64 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)	472	

實例編號	系統名稱	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm	MS (ESI$^+$, $[(M+H)^+]$	結構
2-44	[4-(4-氰基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.83 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)	336	
2-45	[6-氟基-4-(4-氰基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸	7.78 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.84, 2.02 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)	352	

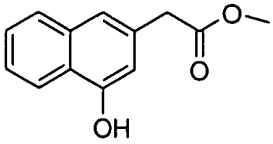
* 使用 CD_3OD 作為溶劑，供 ^{1}H NMR；** 使用 DMSO-d_6 作為溶劑，供 ^{1}H NMR。

實例 3-1

[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸

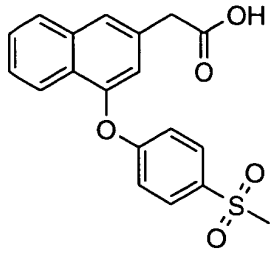


(4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(4-苄氧基-6-氯-萘-2-基)-乙酸甲酯(340毫克，1.0毫莫耳，使用類似上文關於4-苄氧基-6-氟-萘-2-羧酸甲酯製備，實例**1-1**之第1個-第7個步驟所述之方法製成)在甲醇中之溶液內，添加10%鈀/碳(10毫克)。將所形成之混合物於氫大氣(氣瓶)下在室溫下激烈攪拌過夜，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得(4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(200毫克，92.6%)，為白色固體。

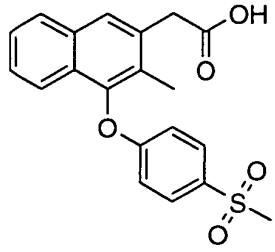
[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸



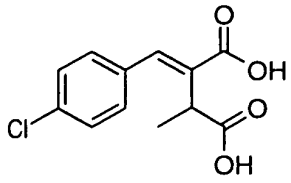
以(4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(108毫克，0.5毫莫耳)與1-氟基-4-甲烷磺醯基-苯(174毫克，1.0毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後兩個步驟所述之方法，獲得4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸(65.8毫克，37%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89-7.94 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 8.08, 4.04 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.11 (s, 3H)；對$C_{19}H_{16}O_5S$之MS計算值356, 發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 357。

實例3-2

[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸



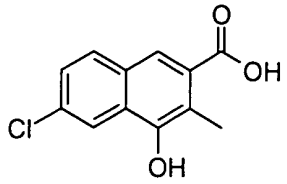
2-(4-氯-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸



於無水甲醇(0.1毫升)小心添加至氫化鈉(60%，在礦油中，16克，0.40莫耳)在無水甲苯(200毫升)中之懸浮液內後，於氮氣流及室溫下逐滴添加4-氯-苯甲醛(28克，0.20莫耳)與2-

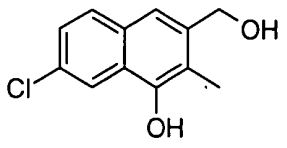
甲基-琥珀酸二甲酯(48克，0.30莫耳)在無水甲苯(100毫升)中之溶液。於室溫下攪拌2小時後，將所形成之混合物藉由逐滴添加2N氫氧化鈉(200毫升)稀釋，然後加熱至80℃，並於相同溫度下攪拌2小時。在自然地冷卻至室溫後，分離水層，以乙酸乙酯(100毫升x 3)洗滌，接著以2N鹽酸酸化至pH 2，且以乙酸乙酯(150毫升x 3)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物自乙酸乙酯/石油醚(10:1)沉澱，而得2-(4-氯-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸(13.4克，26%)，為黃色固體。

6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸



於含有三氟甲烷磺酸(40毫升)之燒瓶中，分次添加2-(4-氯-苯亞甲基)-3-甲基-琥珀酸(14.0克)。在室溫下攪拌18小時後，將所形成之混合物傾倒在冰水上，並攪拌15分鐘。藉過濾收集所形成之沉澱物，且溶於乙酸乙酯(150毫升)中。使溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物自乙酸乙酯/石油醚(1:10)沉澱，而得6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸(12.7克，97.6%)，為粉紅色固體。

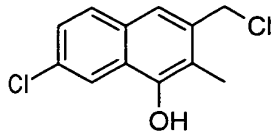
7-氯基-3-羥甲基-2-甲基-萘-1-醇



在0℃及氮大氣下，於氫化鋰鋁(4.1克)在四氫呋喃(80毫

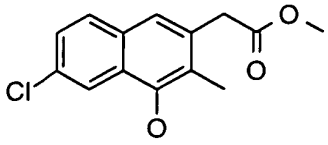
升)中之漿液內，添加6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸(12.7克，54毫莫耳)在四氫呋喃(80毫升)中之溶液。於60℃下加熱5小時後，使所形成之混合物冷卻至0℃，並以1N鹽酸處理，以使反應淬滅。將水層以乙酸乙酯(100毫升x 4)萃取。以鹽水(200毫升x 2)洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得7-氯基-3-羥甲基-2-甲基-萘-1-醇(8.5克，71%)，為白色固體。

7-氯基-3-氯基甲基-2-甲基-萘-1-醇



於三苯膦(20克，75.6毫莫耳)在無水四氫呋喃(165毫升)中之溶液內，添加四氯化碳(50毫升)。將混合物於室溫下攪拌20分鐘後，在氮大氣下，以固體添加7-氯基-3-羥甲基-2-甲基-萘-1-醇(8.4克，37.8毫莫耳)。於回流下攪拌2小時後，使所形成之混合物冷卻至室溫，並在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之5%乙酸乙酯溶離)，而得7-氯基-3-氯基甲基-2-甲基-萘-1-醇(8.7克，96%)，為白色固體。

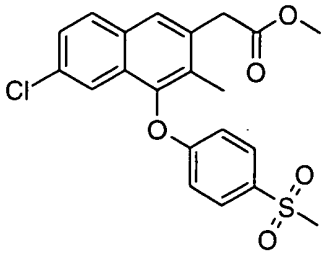
(6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於含有7-氯基-3-氯基甲基-2-甲基-萘-1-醇(8.64克，36毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯鈀(II)(1.26克，1.8毫莫耳)及碳酸鉀(5.2克，37.8毫莫耳)之經抽氣且接著充填一氧化碳(氣瓶)之燒瓶中，利用注射器添加甲醇(30毫升)與四氫呋喃(60毫升)。

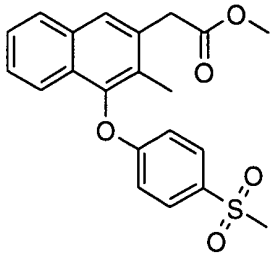
於室溫及一氧化碳大氣下攪拌過夜後，將所形成之混合物以水(100毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(100毫升)萃取。以水(50毫升x 2)洗滌有機層。將合併之水層以乙酸乙酯(150毫升)萃取，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得(6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(7.0克，74%)，為橘色固體。

[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



以(6-氯基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(132毫克，0.5毫莫耳)與1-氟基-4-甲烷磺醯基-苯(174毫克，1.0毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**之甲酯所述之方法，獲得[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(70毫克，33%)，為黃色油。

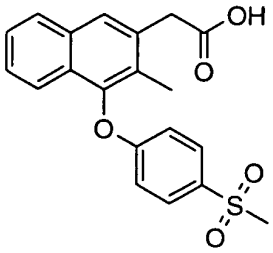
[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



於[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(110毫克，0.26毫莫耳)在甲醇(3毫升)中之溶液內，添加10%鈀/碳(10毫克)。將所形成之混合物在室溫及氫大氣(氣

瓶)下激烈攪拌過夜，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(68毫克，67%)，為無色油，將其直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

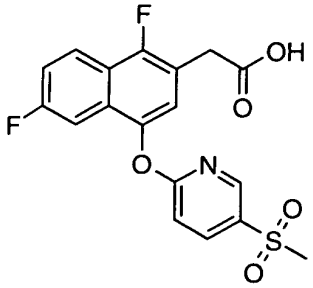
[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸



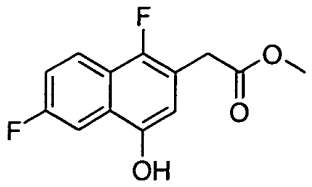
以[6-氯基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(68毫克)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸(24毫克，37%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.84 (d, J = 8.84 Hz, 3H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 23.43, 7.26, 6.69 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)；對$C_{20}H_{18}O_5S$之MS計算值370，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 371。

實例4-1

[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

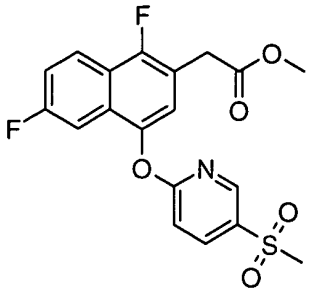


(1,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



在0℃下，於(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(100毫克，0.277毫莫耳)在乙腈(3毫升)中之溶液內，添加1-氯基甲基-4-氟基-1,4-重氮雙環并[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(255毫克，0.72毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，並以水稀釋，然後，以乙酸乙酯(20毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升x 3)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得(1,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(60毫克，86%)，為黃色固體。對$C_{13}H_{10}F_2O_3$之MS計算值252，發現值(ESI^+)[$(M+H)^+$]253。

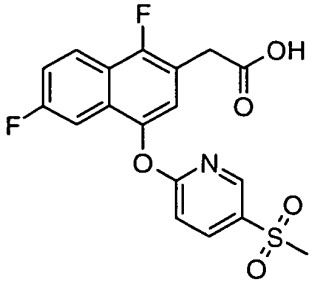
[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯



將(1,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克，0.198毫莫耳)、2-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶(52毫克，0.22毫莫耳)、碳酸鉀(60毫克，0.434毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(2.0毫升)之混合物在70℃下加熱3小時。使所形成之混合物冷卻至室溫，以1N鹽酸酸化至pH 3，並以乙酸乙酯(20毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升x 3)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-

基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(70毫克，87%)，為白色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

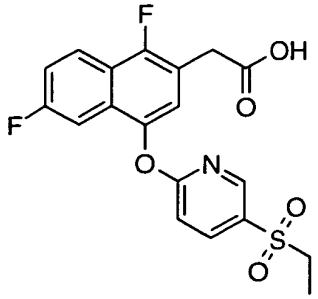
[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸



以[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(70毫克，0.172毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[1,6-二氟-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸(10毫克，15%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 9.35, 5.31 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 8.97, 2.53 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.28 (s, 3H)；對$C_{18}H_{13}F_2NO_5S$之MS計算值393，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 394。

實例4-2

[1,6-二氟-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

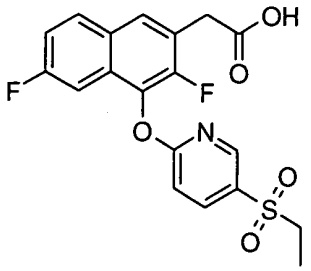


以(1,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克，0.198毫莫耳)與2-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶(52毫克，0.208毫莫耳)開始，使用類似關於實例**4-1**所述之方法，獲得[1,6-二氟-4-(5-

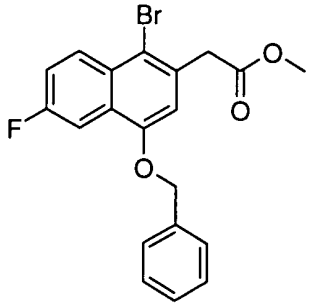
乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸(10毫克，12%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.42-7.76 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.37-3.40 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)；對$C_{19}H_{15}F_2NO_5S$之MS計算值407，發現值(ESI^+) [$(M+H)^+$] 408。

實例5-1

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸

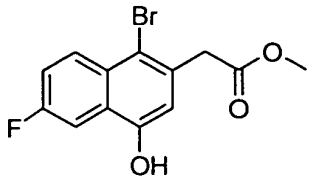


(4-苄氧基-1-溴基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



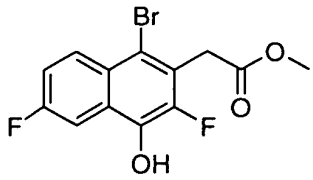
於(4-苄氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(350毫克，1.08毫莫耳)在乙腈(10毫升)中之經攪拌溶液內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(385毫克，2.16毫莫耳)。於室溫下攪拌1小時後，將所形成之混合物以水(20毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(20毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(15毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(以己烷中之0-20%乙酸乙酯梯度溶離)，而得(4-苄氧基-1-溴基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(400毫克，92%)，為白色固體。

(1-溴基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



在氬(氣瓶)大氣下，於(4-苄氧基-1-溴基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(400毫克，0.992毫莫耳)在乙酸乙酯(10毫升)中之溶液內，添加溴化鋅(670毫克，2.978毫莫耳)與10%鈀/碳(40毫克)。於室溫下攪拌1小時後，將所形成之混合物過濾。使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化(以在乙腈中之50-80%於水中之0.1%三氟乙酸梯度溶離，8分鐘)，而得(1-溴基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(200毫克，64.4%)，為白色固體。

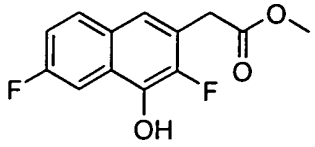
(1-溴基-3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



在0℃下，於(1-溴基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(135毫克，0.433毫莫耳)在乙腈(4毫升)中之溶液內，添加1-氯基甲基-4-氟基-1,4-重氮雙環并[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(230毫克，0.650毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，然後以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(20毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升x 3)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得(1-溴基-3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(60毫克，42%)，為黃色固體。對$C_{13}H_9BrF_2O_3$之MS

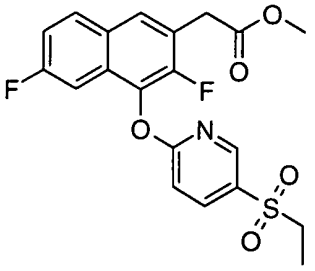
計算值330, 發現值(ESI+)[(M+H)+]331。

(3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



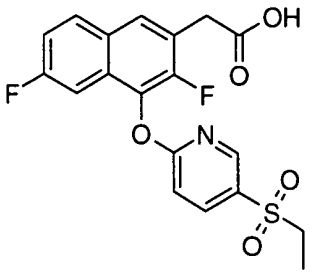
於(1-溴基-3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克，0.152毫莫耳)在甲醇中之溶液內，添加10%鈀/碳(10毫克)。於室溫及氫大氣下攪拌過夜後，將所形成之混合物過濾。使濾液在真空中濃縮，而得(3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(25毫克，65%)，為白色固體。

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸甲酯



以(3,6-二氟-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(25毫克，0.099毫莫耳)與2-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶(28毫克，0.112毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**之甲酯所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸甲酯(20毫克，48%)，為白色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

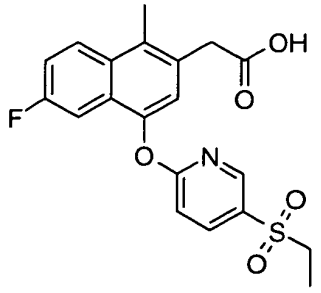
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸



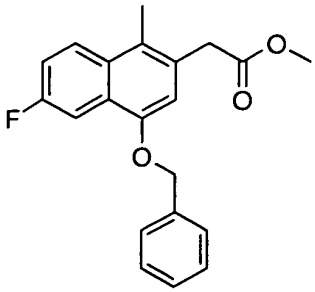
以[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸甲酯(20毫克，0.475毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3,6-二氟-萘-2-基]-乙酸(1.9毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.51 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.72, 2.65 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.23, 2.65 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 1.14 (t, J = 7.33 Hz, 3H)；對$C_{19}H_{15}F_2NO_5S$之MS計算值407，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 408。

實例6-1

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸



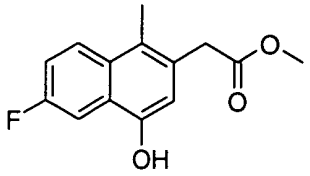
(4-苄氧基-6-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯



在氮大氣下，於(4-苄氧基-1-溴基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(100毫克，0.248毫莫耳，使用類似實例**5-1**第一個步驟之程序製成)、甲基二羥基硼烷(19.3毫克，0.322毫莫耳)、磷酸鉀(184毫克，0.868毫莫耳)及三環己基膦(69.4毫克，0.248毫

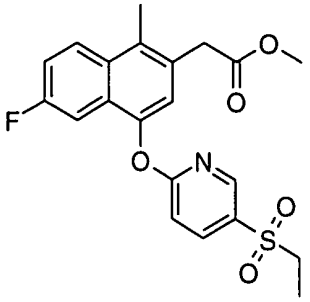
莫耳)在甲苯(4.0毫升)與水(2滴)中之溶液內，添加乙酸鈀(3毫克，0.0124毫莫耳)。於微波條件(150℃，30分鐘)下加熱後，使混合物冷卻至室溫，然後以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(15毫升x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(10毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(10%乙酸乙酯在己烷中)，而得(4-苄氧基-6-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克，59.5%)，為淡黃色固體。

(6-氟基-4-羥基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(4-苄氧基-6-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克)在甲醇中之溶液內，添加10%鈀/碳(10毫克)。於室溫及氫大氣下攪拌過夜後，將所形成之混合物過濾。使濾液在真空中濃縮，而得(6-氟基-4-羥基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(30毫克)，為白色固體。

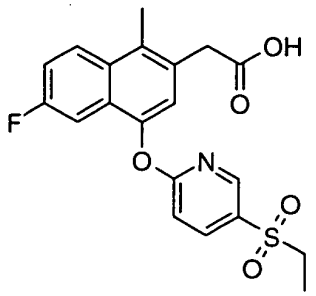
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



以(6-氟基-4-羥基-1-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(18毫克，0.073

毫莫耳)與2-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶(27毫克，0.109毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**之甲酯所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(22.7毫克，75%)，為淡黃色固體。

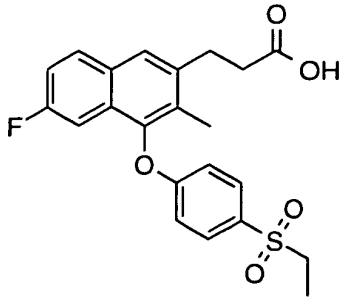
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸



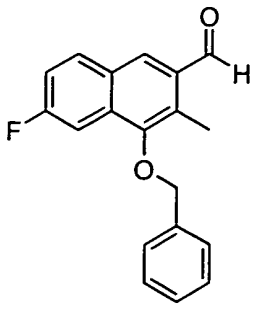
以[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(22.7毫克，0.054毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-1-甲基-萘-2-基]-乙酸(10毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.20-8.30 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.28 (t, J = 4.42 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.26 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{20}H_{18}FNO_5S$之MS計算值403，發現值(ESI^+)[$(M+H)^+$]404。

實例7-1

3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸

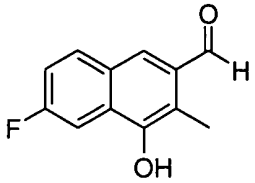


4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛



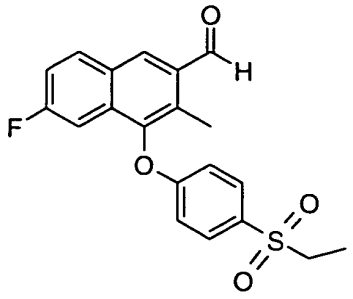
於(4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-基)-甲醇(180毫克，0.6毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，分次添加氯鉻酸吡錠(260毫克，1.2毫莫耳)。於室溫下攪拌3小時後，將所形成之暗色混合物以乙醚稀釋，並於室溫下攪拌10分鐘。經過短矽膠管柱過濾混合物，使濾液在真空中濃縮，而得4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(165毫克，93%)，為白色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 10.48, 2.40 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.82 Hz, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.32 (td, J = 8.65, 2.65 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.75 (s, 3H)。

6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧甲醛



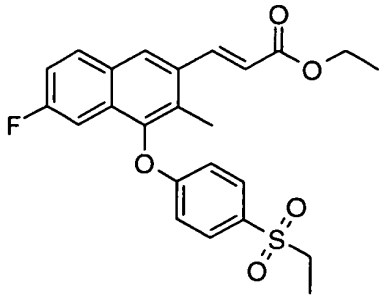
於4-苄氧基-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(165毫克，0.56毫莫耳)在乙酸乙酯(5毫升)中之溶液內，添加10%鈀/碳(7毫克)。將所形成之混合物於氫大氣(氣瓶)下激烈攪拌4小時，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(115毫克，99%)，為黃色固體，將其直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛



以6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(115毫克，0.6毫莫耳)與1-乙烷磺醯基-4-氟-苯(226毫克，1.2毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**之甲酯所述之方法，獲得4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(120毫克，57%)，為黃色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.33-7.45 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

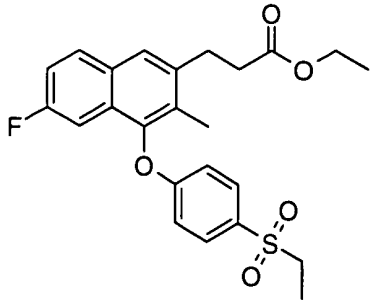
3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙烯酸乙酯



在0℃下，於氫化鈉(15毫克，0.37毫莫耳，60%，在礦油中)在無水四氫呋喃(1毫升)中之懸浮液內，逐滴添加無水四氫呋喃(2毫升)中之膦酸基乙酸三乙酯(83毫克，0.37毫莫耳)。使混合物自然地溫熱至室溫，且於室溫下攪拌30分鐘後，逐滴添加4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-羧甲醛(120毫克，0.33毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中之溶

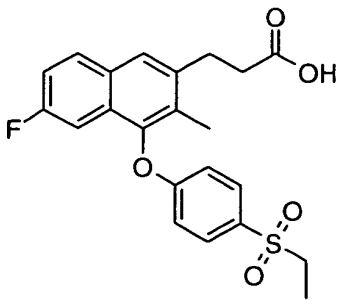
液。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。以水(10毫升)稀釋所形成之混合物，並以乙酸乙酯(10毫升x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(20%乙酸乙酯在石油醚中)，而得3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙烯酸乙酯(80毫克，56%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02-8.08 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 9.22, 5.43 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 10.23, 2.15 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 15.66 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.07 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H)。

3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸乙酯



於3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙烯酸乙酯(40毫克，0.09毫莫耳)在乙酸乙酯(3毫升)中之溶液內，添加10%鈀/碳(4毫克)。將所形成之混合物於氫(氣瓶)大氣下激烈攪拌過夜，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸乙酯(30毫克，75%)，為黃色固體，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。

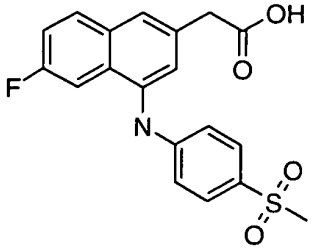
3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸



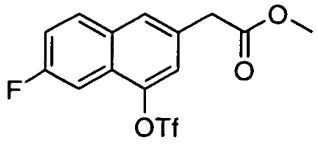
以3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸乙酯(30毫克，0.068毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得3-[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸(19毫克，68%)，為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78-7.85 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 10.11, 2.27 Hz, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.91 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 3.08-3.19 (m, 4H), 2.80 (t, J = 7.83 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{22}H_{21}FO_5S$之MS計算值416, 發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 417。

實例8-1

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸



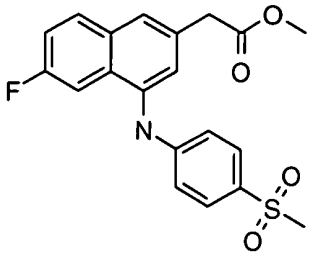
(6-氟基-4-三氟甲烷磺醯氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(350毫克，1.5毫莫耳)與三氟甲烷磺酸酐(506毫克，1.8毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中，已於冰浴中冷卻至0℃之混合物內，逐滴添加吡啶

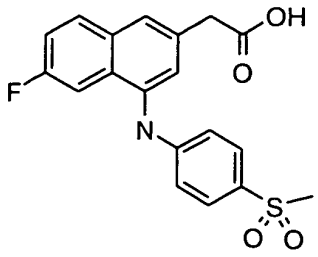
(0.6毫升)。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，然後在真空中濃縮。使殘留物溶於乙酸乙酯(50毫升)中。將所形成之溶液以水、1N鹽酸水溶液、水及鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(0-30%乙酸乙酯在己烷中)，而得(6-氟基-4-三氟甲烷磺醯氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯(450毫克，82%)，為淡黃色固體。

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸甲酯



於(6-氟基-4-三氟甲烷磺醯氧基-萘-2-基)-乙酸甲酯(115毫克，0.31毫莫耳)與4-甲烷磺醯基-苯胺(59毫克，0.35毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液內，添加(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(39毫克，0.063毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(14毫克，0.016毫莫耳)及碳酸銫(102毫克，0.31毫莫耳)。於微波條件(160℃，15分鐘)下加熱後，將所形成之混合物以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(15毫升x 3)萃取。將有機層以鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷中之0-50%乙酸乙酯梯度溶離)，而得[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(84.0毫克，69%產率)，為黃色固體。

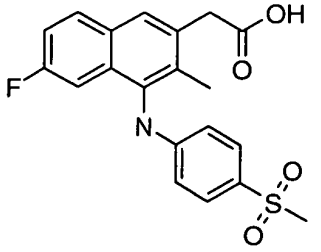
[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸



以[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(30毫克)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-萘-2-基]-乙酸(17毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.66 (寬廣 s., 1H), 7.61 (dd, J = 10.99, 2.65 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.06 (s, 3H)；對$C_{19}H_{16}FNO_4S$之MS計算值373, 發現值(ESI$^+$) [$(M+H)^+$] 374。

實例8-2

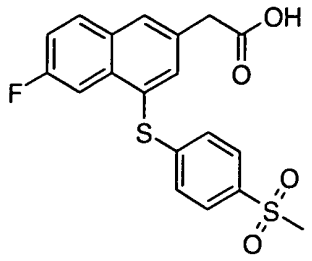
[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸



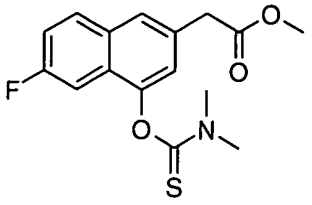
以6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-羧酸甲酯(36毫克)開始，使用類似關於實例**8-1**所述之方法，獲得[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基胺基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸(20毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (dd, J = 8.97, 5.68 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 10.36, 2.27 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)；對$C_{20}H_{18}FNO_4S$之MS計算值387, 發現值(ESI$^+$) [$(M+H)^+$] 388。

實例 9-1

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸

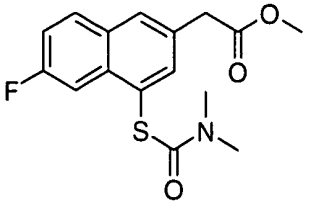


(4-二甲基胺硫甲醯基氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



將(6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(500毫克，2.14毫莫耳)、經微細研磨之碳酸鉀(591毫克，4.28毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之混合物於室溫下攪拌20分鐘。以一份添加氯化二甲基胺硫甲醯(290毫克，2.35毫莫耳)。於攪拌2小時後，將所形成之混合物以水(20毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(20毫升x 2)萃取。將合併之有機層以水(15毫升)與鹽水(20毫升)洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(以己烷中之0-30%乙酸乙酯梯度溶離)，而得(4-二甲基胺硫甲醯基氧基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(491毫克，71.5%)，為黃色油。

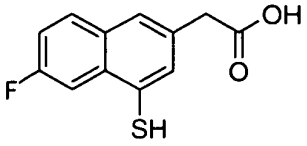
(4-二甲基胺甲醯基硫基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



將不含溶劑之(4-二甲基胺硫甲醯基氧基-6-氟-萘-2-基)-乙

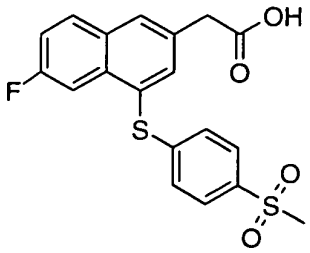
酸甲酯(100毫克，0.31毫莫耳)在240℃下加熱1小時，伴隨著空氣之激烈排除。然後，使所形成之褐色油藉急驟式管柱層析純化(以己烷中之20-30%乙酯梯度溶離)，而得(4-二甲基胺甲醯基硫基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(40毫克，40%)，為黃色油。

(6-氟基-4-巯基-萘-2-基)-乙酸



將(4-二甲基胺甲醯基硫基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(40毫克，0.13毫莫耳)與氫氧化鉀(72毫克，1.3毫莫耳)在甲醇(10毫升)中之溶液，於回流下加熱3小時。使所形成之混合物冷卻至室溫，以水(10毫升)稀釋，以2N鹽酸酸化，並以乙酸乙酯(10毫升x2)萃取。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得粗製(6-氟基-4-巯基-萘-2-基)-乙酸(30毫克)，為黃色固體。

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸

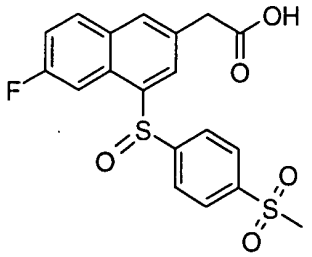


在氮大氣下，於(6-氟基-4-巯基-萘-2-基)-乙酸(30毫克，0.127毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中之溶液內，添加1-氟基-4-甲烷磺醯基-苯(43.4毫克，0.25毫莫耳)與碳酸鉀(35毫克，0.25毫莫耳)。於微波條件(100℃，30分鐘)下加熱後，

將所形成之混合物以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(10毫升x 3)萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(0-20%甲醇在二氯甲烷中)，而得[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸(37.0毫克，74.6%)，為灰白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86-7.93 (m, 4H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.34 (td, J = 8.53, 2.65 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.01 (s, 3H)；對$C_{19}H_{15}FO_4S_2$之MS計算值390, 發現值(ESI^+) [$(M+H)^+$] 391。

實例10-1

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯亞磺醯基)-萘-2-基]-乙酸

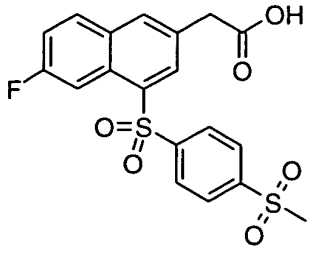


在0℃下，於6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸(25毫克，0.064毫莫耳)在二氯甲烷中之溶液內，添加間-氯基過氧苯甲酸(12.1毫克，0.07毫莫耳，80%純度)。於室溫下攪拌2小時後，使所形成之混合物在真空中濃縮。將殘留物藉製備型HPLC純化(以在乙腈中之30-50%於水中之0.1%三氟乙酸梯度溶離，8分鐘)，而得[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯亞磺醯基)-萘-2-基]-乙酸(12.0毫克，46%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.59 (寬廣s, 1H), 8.21 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.55 (td, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)；對$C_{19}H_{15}FO_5S_2$之MS計算值

406, 發現值 (ESI+) [(M+H)+] 407 。

實例 11-1

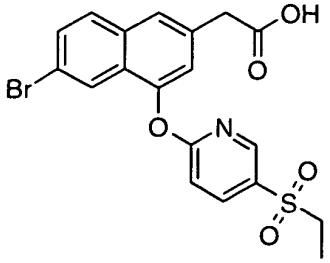
[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯磺醯基)-萘-2-基]-乙酸



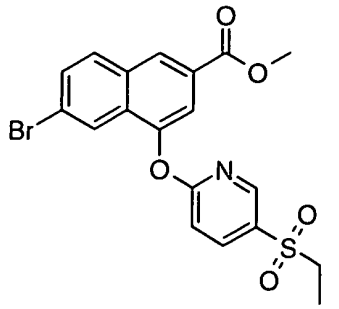
在 0℃ 下，於 6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯基硫基)-萘-2-基]-乙酸 (25 毫克，0.064 毫莫耳) 在二氯甲烷中之溶液內，添加間-氯基過氧苯甲酸 (41.4 毫克，0.192 毫莫耳，在水中之 80% 溶液)。於回流下攪拌 3 小時後，使所形成之混合物在真空中濃縮。將殘留物藉製備型 HPLC 純化 (以在乙腈中之 30-50% 於水中之 0.1% 三氟乙酸梯度溶離，8 分鐘)，而得 [6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯磺醯基)-萘-2-基]-乙酸 (18 毫克，66.7%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.65 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.24-8.31 (m, 3H), 8.11-8.23 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 10.23, 7.45 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.26 (s, 3H)；對 $C_{19}H_{15}FO_6S_2$ 之 MS 計算值 422，發現值 (ESI+) [(M+H)+] 423 。

實例 12-1

[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

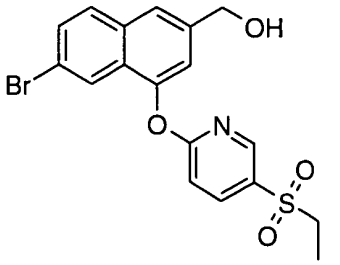


6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯



將6-溴基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯(423毫克，1.5毫莫耳)、碳酸鉀(414毫克，3毫莫耳)、2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶(420毫克，1.6毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)之混合物激烈攪拌，並在氬大氣及100℃下加熱過夜，然後冷卻至室溫，並以乙酸乙酯(10毫升)稀釋。以水(10毫升x 3)洗滌所形成之混合物。將合併之水層以乙酸乙酯(10毫升)萃取。合併有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉矽膠層析純化(矽膠100-200網目，30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯(280毫克，41%，粗產率)，為黃色固體。

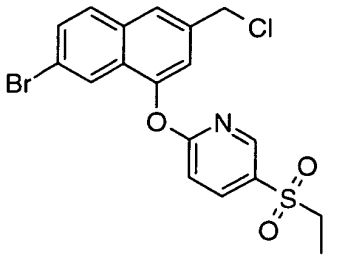
[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-甲醇



在-78℃及氮大氣下，於6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-羧酸甲酯(280毫克，0.63毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1M，在甲苯中，1.3毫升，1.3毫莫耳)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌(在-78℃與室溫間之總計攪拌時間為3

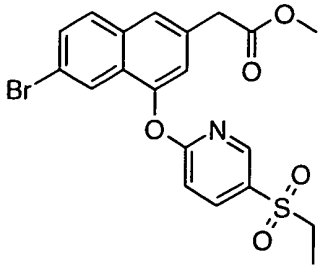
小時)。在0℃下，將反應混合物以酒石酸鉀鈉四水合物水溶液處理，溫熱至室溫，且於室溫下攪拌30分鐘。以乙酸乙酯(20毫升x 3)萃取所形成之混合物。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉矽膠層析純化(矽膠，100-200網目，30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-甲醇(263毫克，99%)，為無色油。

2-(7-溴基-3-氯基甲基-萘-1-基氧基)-5-乙烷磺醯基-吡啶



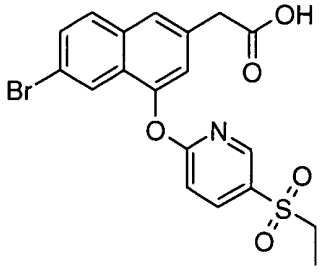
將三苯膦(330毫克，1.26毫莫耳)與四氯化碳(2毫升)在無水四氫呋喃(6毫升)中之溶液於氮大氣及室溫下攪拌10分鐘後，以固體引進[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-甲醇(265毫克，0.63毫莫耳)。將所形成之混合物於回流下加熱4小時，冷卻至室溫，然後以水(10毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(30毫升x 2)萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉矽膠層析純化(矽膠，100-200網目，5%乙酸乙酯在石油醚中)，而得2-(7-溴基-3-氯基甲基-萘-1-基氧基)-5-乙烷磺醯基-吡啶(210毫克，76%)，為黃色油。

[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯



於含有2-(7-溴基-3-氯基甲基-萘-1-基氧基)-5-乙烷磺醯基-吡啶(210毫克，0.46毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯鈀(II)(16毫克，0.023毫莫耳)及碳酸鉀(67毫克，0.48毫莫耳)之經抽氣且接著充填一氧化碳(氣瓶)之燒瓶中，利用注射器添加甲醇(2毫升)與四氫呋喃(4毫升)。於室溫及一氧化碳大氣下攪拌3小時後，將反應混合物以水(5毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(20毫升)萃取。將有機層以水(10毫升x 2)洗滌。以乙酸乙酯(20毫升)萃取合併之水層，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉管柱層析純化(矽膠，100-200網目，20%乙酸乙酯在石油醚中)，而得[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(245毫克，99%)，為黃色固體。

[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

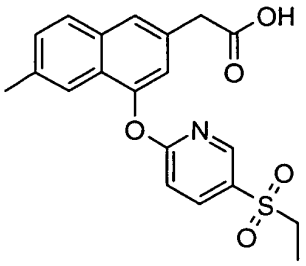


以[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(23毫克，0.05毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸(10.2毫克，45%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz,

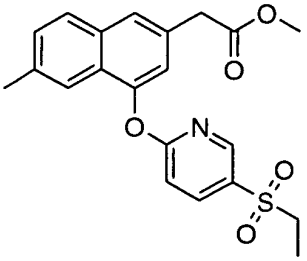
$CDCl_3$) δ ppm 8.63 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.72, 1.89 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.17 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對 $C_{19}H_{16}BrNO_5S$ 之 MS 計算值 449，發現值 (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 450。

實例 13-1

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸



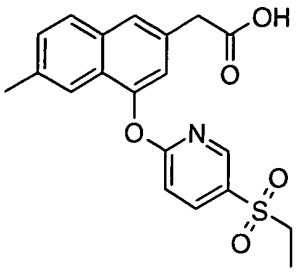
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



將 [6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯 (30 毫克，0.07 毫莫耳，實例 **12-1** 之甲酯)、甲基二羥基硼烷 (7 毫克，0.11 毫莫耳)、肆 (三苯膦) 鈀 (0) (8 毫克，0.007 毫莫耳)、磷酸鉀 (45 毫克，0.21 毫莫耳) 及甲苯 (0.5 毫升) 之混合物在氬大氣及 115℃ 下攪拌過夜。以水 (5 毫升) 稀釋所形成之混合物，然後以乙酸乙酯 (20 毫升 x 2) 萃取。將合併之有機層以鹽水 (20 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉製備型 TLC 純化 (20% 乙酸乙酯在石油醚中)，而得 [4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-

乙酸甲酯(20毫克)，為無色油。

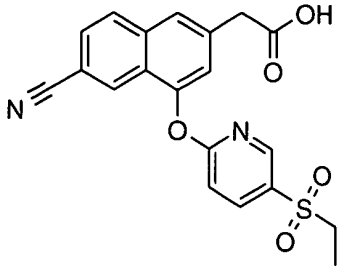
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸



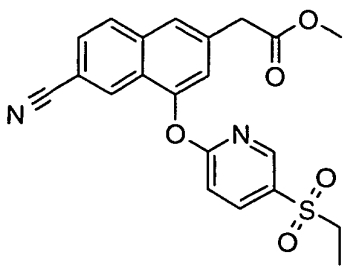
以[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(20毫克，0.05毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸(4.5毫克，17%，兩個步驟)，為白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.66 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.72, 2.40 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.16 (q, J = 7.16 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{20}H_{19}NO_5S$之MS計算值385，發現值(ESI^+) $[(M+H)^+]$ 386。

實例14-1

[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

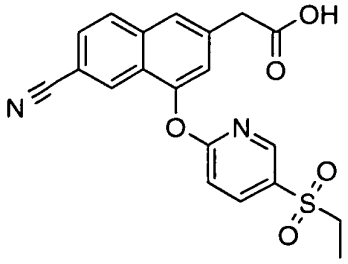


[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯



將[6-溴基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(29毫克，0.07毫莫耳，實例**12-1**之甲酯)、氰化鋅(10毫克，0.084毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(18毫克，0.014毫莫耳)及N,N-二甲基乙醯胺(0.2毫升)之混合物於氬大氣及150℃下攪拌24小時。以水(5毫升)稀釋反應混合物，並以乙酸乙酯(20毫升x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉製備型TLC純化(30%乙酸乙酯在石油醚中)。而得[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(17毫克)，為白色固體。

[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸

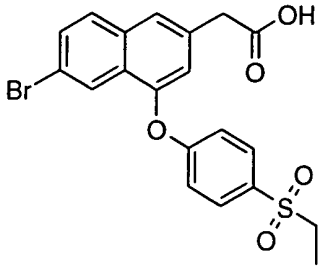


以[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(17毫克，0.04毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[6-氰基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-萘-2-基]-乙酸(1.1毫克)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.61 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.25-8.30 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.59, 1.26 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.01 Hz, 5H), 7.31 (d, J = 8.84 Hz, 5H), 3.90 (s, 2H), 3.19 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 1.37 (t, J =

7.45 Hz, 3H)；對 $C_{20}H_{16}N_2O_5S$ 之 MS 計算值 396, 發現值 (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397。

實例 15-1

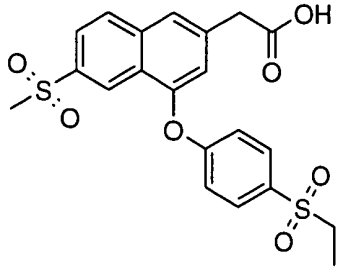
[6-溴基-4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸



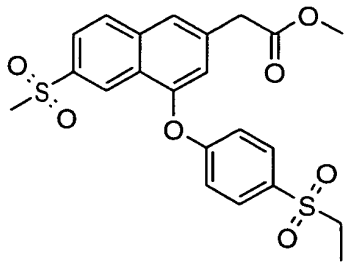
以 6-溴基-4-羥基-萘-2-羧酸甲酯與 1-乙烷磺醯基-4-氟-苯開始，使用類似關於實例 **14-1** 所述之方法，獲得 [6-溴基-4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸 (10.4 毫克，63%)，為黃色固體。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對 $C_{20}H_{17}BrO_5S$ 之 MS 計算值 448, 發現值 (ESI^+) [$(M+H)^+$] 449。

實例 16-1

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲烷磺醯基-萘-2-基]-乙酸

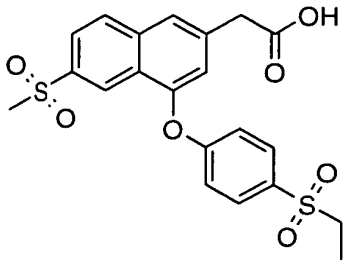


[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲烷磺醯基-萘-2-基]-乙酸甲酯



將[6-溴基-4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-萘-2-基]-乙酸甲酯(32毫克，0.07毫莫耳，實例**15-1**之甲酯)、甲烷亞磺酸鈉(10毫克，0.09毫莫耳)、L-脯胺酸(4毫克，0.028毫莫耳)、碘化銅(I)(3毫克，0.014毫莫耳)及二甲亞碸(0.3毫升)之混合物在氬大氣及115℃下攪拌過夜。以水(5毫升)稀釋所形成之混合物，並以乙酸乙酯(20毫升x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉製備型TLC純化(30%乙酸乙酯在石油醚中)，而得[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲烷磺醯基-萘-2-基]-乙酸甲酯(11毫克)，為黃色固體。

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲烷磺醯基-萘-2-基]-乙酸

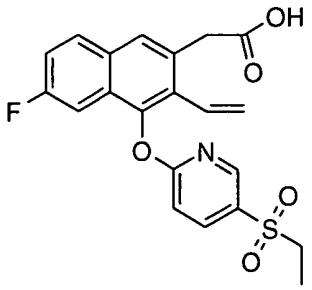


以[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-甲烷磺醯基-萘-2-基]-乙酸甲酯(11毫克，0.024毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-甲基-萘-2-基]-乙酸(8毫克，26%，兩個步驟)，為黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.59

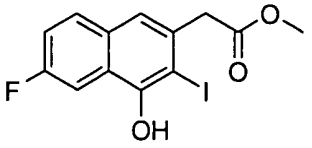
Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.17 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對 $C_{21}H_{20}O_7S_2$ 之 MS 計算值 448, 發現值 (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 449 。

實例 17-1

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸

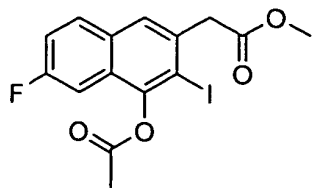


(6-氟基-4-羥基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯



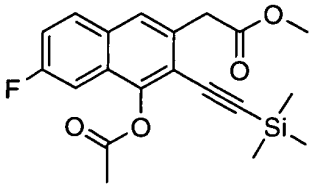
在 0℃ 下，於 (6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯 (600 毫克，2.56 毫莫耳，關於實例 **1-1** 第 8 個步驟之產物) 在氯仿 (260 毫升) 中之溶液內，添加 N-碘基琥珀醯亞胺 (577 毫克，2.56 毫莫耳)。使混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌 2 小時。將所形成之混合物以 10% 酸性硫酸鈉水溶液 (100 毫升) 稀釋。分離有機層，以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化 (以石油醚中之 15% 乙酸乙酯溶離)，而得 (6-氟基-4-羥基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯 (500 毫克，54%)，為白色固體。

(4-乙醯氧基-6-氟基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(6-氟基-4-羥基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯(500毫克，1.4毫莫耳)與4-二甲胺基吡啶(34毫克，0.28毫莫耳)在吡啶(3毫升)中之經攪拌溶液內，添加乙酸酐(160微升，1.7毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜後，將所形成之混合物以10%鹽酸(20毫升)稀釋，並以乙酸乙酯(30毫升x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(30毫升x 2)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化(以石油醚中之20%乙酸乙酯溶離)，而得(4-乙醯氧基-6-氟基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯(300毫克，53%)，為白色固體。

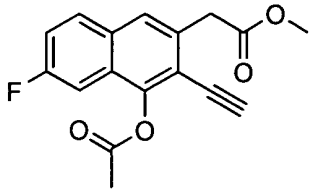
(4-乙醯氧基-6-氟基-3-三甲基矽烷基乙炔基-萘-2-基)-乙酸甲酯



在氬大氣下，於(4-乙醯氧基-6-氟基-3-碘-萘-2-基)-乙酸甲酯(300毫克，0.75毫莫耳)與三乙胺(3毫升)在N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液內，添加雙(三苯膦)二氯鈀(II)(53毫克，0.075毫莫耳)、碘化銅(42毫克，0.229毫莫耳)及三甲基矽烷基乙炔(108毫克，1.12毫莫耳)。在150℃下使用微波照射加熱6分鐘後，使所形成之混合物冷卻，以乙酸乙酯(20毫升)稀釋，並以鹽水(15毫升x 2)洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化(以

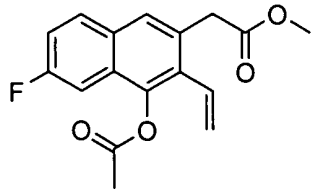
石油醚中之10%乙酸乙酯溶離），而得(4-乙醯氧基-6-氟基-3-三甲基矽烷基乙炔基-萘-2-基)-乙酸甲酯(208毫克，75%)，為淡黃色固體。

(4-乙醯氧基-3-乙炔基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(4-乙醯氧基-6-氟基-3-三甲基矽烷基乙炔基-萘-2-基)-乙酸甲酯(200毫克，0.538毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺與水(6毫升，v/v=150:1)中之溶液內，添加氟化鉀(156毫克，2.7毫莫耳)。將所形成之混合物於室溫下攪拌4小時，然後倒入水(10毫升)中，並以乙酸乙酯(10毫升x 3)萃取。合併有機層，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化(以石油醚中之10%乙酸乙酯溶離)，而得(4-乙醯氧基-3-乙炔基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(153毫克，95%)，為淡黃色固體。

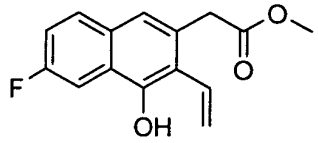
(4-乙醯氧基-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯



將裝有三氯化鈰(88毫克，0.40毫莫耳)之圓底燒瓶(5毫升)在100℃及減壓下加熱1小時，並充填氮。利用注射器添加三乙基矽烷(46毫克，0.4毫莫耳)在乙腈(4毫升)中，已冷卻至0℃之溶液。將混合物在0℃下攪拌5分鐘後，添加(4-乙醯氧基-3-乙炔基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(60毫克，0.20毫莫

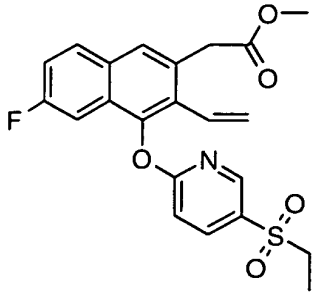
耳)與三乙基甲硼烷溶液(在四氫呋喃中之1M溶液，20微升，0.02毫莫耳)。將所形成之混合物在0℃下攪拌3小時，然後倒入水(10毫升)中，並以乙酸乙酯(10毫升x 3)萃取。合併有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化(以石油醚中之10%乙酸乙酯溶離)，而得(4-乙醯氧基-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯(38毫克，62.9%)，為淡色固體。

(6-氟基-4-羥基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯



將(4-乙醯氧基-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯(38毫克，0.126毫莫耳)、甲醇鈉(10.1毫克，0.189毫莫耳)及甲醇(4毫升)之混合物於室溫下攪拌2小時。在以濃鹽酸使反應混合物酸化至pH 5後，沉澱物形成，將其藉過濾收集，並溶於乙酸乙酯(20毫升)中。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得粗產物(6-氟基-4-羥基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯(32毫克，97.7%)，為淡黃色固體。

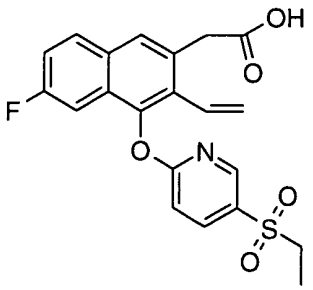
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸甲酯



將(6-氟基-4-羥基-3-乙烯基-萘-2-基)-乙酸甲酯(22毫克，

0.084 毫莫耳)、2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶(33 毫克，0.126 毫莫耳)、碘化鉀(5 毫克)與碳酸銫(68 毫克，0.21 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(0.5 毫升)及丙酮(1.5 毫升)之混合物，使用微波照射在100℃下加熱30分鐘。然後，使混合物在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化(以石油醚中之0-50%乙酸乙酯梯度溶離)，而得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸甲酯(13 毫克，36.1%)，為黃色固體。

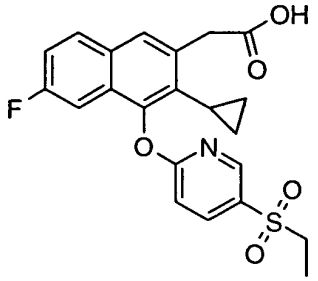
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸



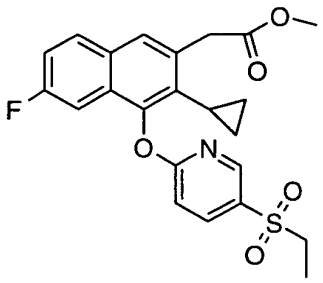
以[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸甲酯(8.6 毫克，0.02 毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸(1.4 毫克)，為灰白色黏稠油。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 17.94, 11.62 Hz, 1H), 5.47-5.58 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.27 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{21}H_{18}FNO_5S$之MS計算值415，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 416。

實例 18-1

[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸

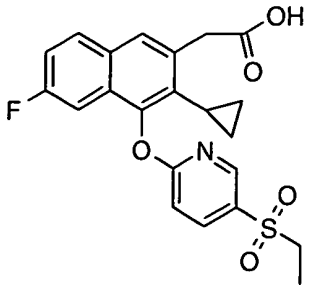


[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯



在0℃及氬大氣下，於[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-乙烯基-萘-2-基]-乙酸甲酯(6.0毫克，0.014毫莫耳，實例**17-1**之甲酯)在四氫呋喃中之經冷卻溶液內，以兩份添加重氮甲烷(0.1M，5毫升)在乙醚中之溶液，接著為乙酸鈀(1毫克)。在0℃下攪拌2小時後，將反應混合物以乙酸(0.2毫升)處理，以使反應淬滅，然後過濾。使濾液在真空中濃縮，而得[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯之粗產物，為黃色油。

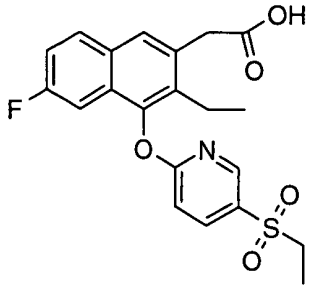
[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸



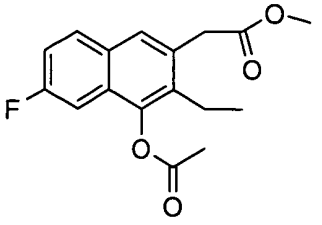
以[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[3-環丙基-4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸(3.3毫克，66%，兩個步驟)，為白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 9.15 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 9.60, 5.56 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19-8.29 (m, 3H), 4.80 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.94 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.37-1.52 (m, 2H)；對$C_{22}H_{20}FNO_5S$之MS計算值429, 發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 430。

實例19-1

4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸



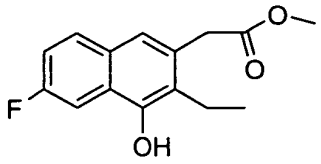
(4-乙醯氧基-3-乙基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯



於(4-乙醯氧基-3-乙炔基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克)

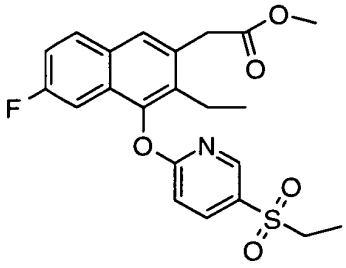
在甲醇中之溶液內，添加10%鈀/碳(10毫克)。使所形成之混合物於40 psi之氫下2小時氫化，並過濾。使濾液在真空中濃縮，而得(4-乙醯氧基-3-乙基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克)，為無色油。

(3-乙基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯



將(4-乙醯氧基-3-乙基-6-氟-萘-2-基)-乙酸甲酯(50毫克，0.164毫莫耳)、甲醇鈉(13毫克，0.247毫莫耳)及甲醇(4毫升)之混合物於室溫下攪拌2小時。在以濃鹽酸使反應混合物酸化至pH 5後，沉澱物形成，然後，將其藉過濾收集，並溶於乙酸乙酯(20毫升)中。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得(3-乙基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯之粗產物(42毫克，97.7%)，為淡黃色固體。

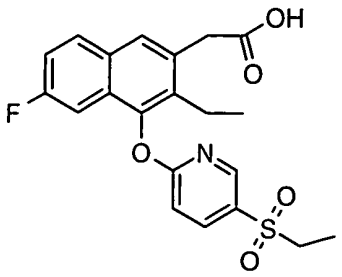
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯



以(3-乙基-6-氟基-4-羥基-萘-2-基)-乙酸甲酯(15毫克，0.057毫莫耳)與2,5-雙-乙烷磺醯基-吡啶(30毫克，0.115毫莫耳)開始，使用類似關於實例**17-1**之甲酯所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯

(15 毫克，61.1%)，為淡黃色固體。

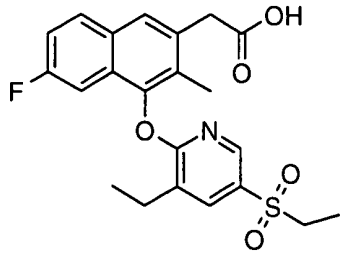
[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸



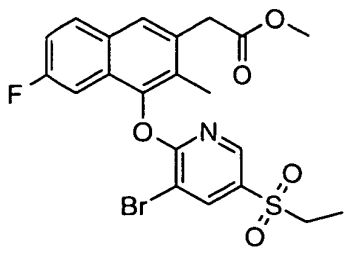
以[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸甲酯(15 毫克)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-乙基-6-氟-萘-2-基]-乙酸(6.0 毫克)，為白色半固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.84, 2.53 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.09, 5.56 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 10.23, 2.40 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.26 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{21}H_{20}FNO_5S$之MS計算值417，發現值(ESI^+) $[(M+H)^+]$ 418。

實例20-1

[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

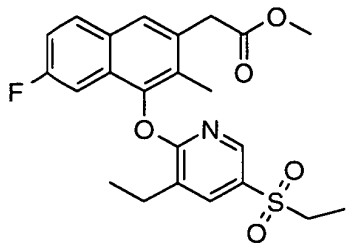


[4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



以6-氟基-4-羥基-3-甲基-萘-2-基)-乙酸甲酯(124毫克，0.50毫莫耳)與3-溴基-2-氯基-5-乙烷磺醯基-吡啶(157毫克，0.55毫莫耳)開始，使用類似關於實例**2-1**之甲酯所述之方法，獲得[4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(183毫克，73.9%)，為白色固體。

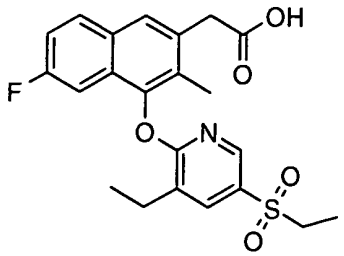
[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



將[4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(42毫克，0.085毫莫耳)、乙基二羥基硼烷(15毫克，0.20毫莫耳)、雙(三苯膦)二氯鈀(II)(7.0毫克，0.01毫莫耳)、磷酸鉀(64毫克，0.30毫莫耳)、三苯膦(15.2毫克，0.05毫莫耳)及甲苯(1毫升)之混合物於氬大氣及100℃下攪拌過夜。過濾所形成之混合物。使濾液在真空中濃縮。將殘留物藉製備型TLC純化(20%乙酸乙酯在石油醚中)，而得[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(18毫克，47.6%)，為白色固體。

[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-

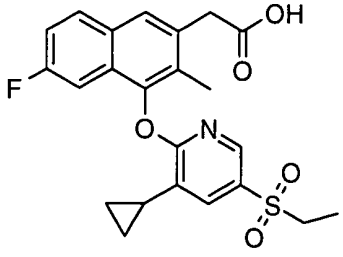
基]-乙酸



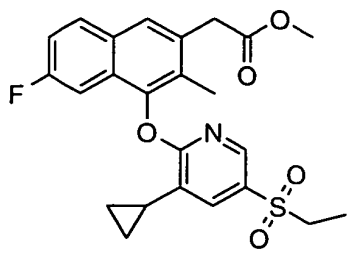
以[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(18毫克)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得[4-(5-乙烷磺醯基-3-乙基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸(2.9毫克)，為白色粉末。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.20-2.24 (m, 3H), 1.50 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{22}H_{22}FNO_5S$之MS計算值431，發現值(ESI^+) [$(M+H)^+$] 432。

實例21-1

[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

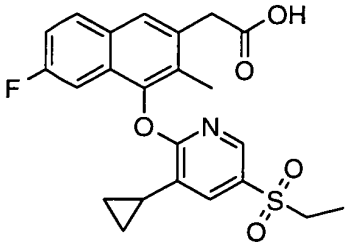


[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯



以 4-(3-溴基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(49 毫克，0.10 毫莫耳)與環丙基二羥基硼烷(17 毫克，0.20 毫莫耳)開始，使用類似關於實例 **20-1** 之甲酯所述之方法，獲得[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(25 毫克，54.7%)，為白色固體。

[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸



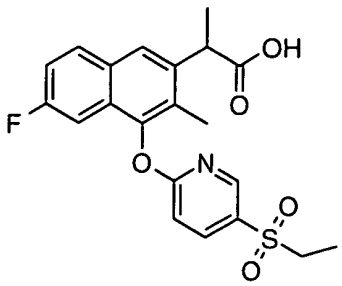
以[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸甲酯(25 毫克)開始，使用類似關於實例 **1-1** 最後步驟所述之方法，獲得[4-(3-環丙基-5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸(2.4 毫克)，為白色粉末。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.97, 5.43 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 1.22-1.26 (m, 2H), 0.91-1.04 (m, 2H)；對

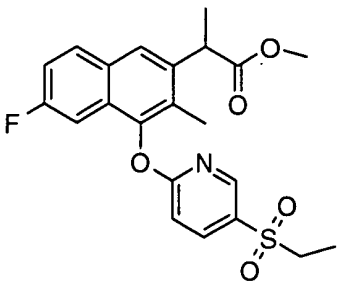
$C_{23}H_{22}FNO_5S$ 之 MS 計算值 443, 發現值 (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 444。

實例 22-1

2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸



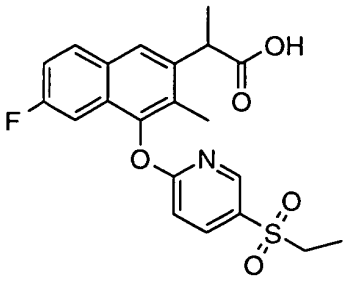
2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸甲酯



於 [4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸 (226.5 毫克，0.56 毫莫耳，實例 **2-33**) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中，已冷卻至 -30℃ 之溶液內，添加氫化鈉 (50 毫克，1.12 莫耳，60%，在礦油中)。將混合物在 -30℃ 下攪拌 30 分鐘，然後於相同溫度下，以碘甲烷 (76 微升) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液逐滴處理。使混合物溫熱至 0℃，並於相同溫度下攪拌 2 小時。將所形成之混合物以乙酸乙酯 (230 毫升) 稀釋，以飽和氯化銨水溶液 (10 毫升 x 2) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物藉由急驟式管柱純化，而得 2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-

氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸甲酯(220毫克，85.1%)，為白色固體。

2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸



以2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸甲酯(220毫克，0.510毫莫耳)開始，使用類似關於實例**1-1**最後步驟所述之方法，獲得2-[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-丙酸(205毫克，96.4%)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 6.06, 2.78 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, J = 5.31, 3.54 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 4.14 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 3.26 (q, J = 7.33 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.07 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.45 Hz, 3H)；對$C_{21}H_{20}FNO_5S$之MS計算值417，發現值(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 418。

化合物之活性與利用

式I化合物係具有有價值之藥理學性質。已發現該化合物係為對CRTH2受體之拮抗劑或部份催動劑，且可用於治療與該受體有關聯之疾病與病症，譬如氣喘。本發明化合物作為CRTH2受體拮抗劑或部份催動劑之活性係藉由下述生物學檢測証實。

人類CRTH2受體結合檢測

採用一種使用[^{3}H]雷馬脫扁(ramatroban)作為競爭放射性配位體之全細胞受體結合檢測，以評估對人類CRTH2之化合物結合活性。放射性配位體[^{3}H]雷馬脫扁係根據Sugimoto等人(*Eur. J. Pharmacol.* 524, 30-37, 2005)合成至比活性為42 Ci/毫莫耳。

安定地表現人類CRTH2之細胞系係使用FuGene®6轉移感染試劑(得自Roche)，經由使CHO-K1細胞以個別隱藏人類CRTH2與G-α16 cDNA之兩種哺乳動物表現載體轉染而被建立。表現CRTH2之安定無性繁殖系係經選擇，其方式是將各無性繁殖系以BM16 (BD Pharmingen™，得自Becton, Dickinson公司之BD Biosciences部門)染色，其係為對人類CRTH2之大白鼠單株抗體。細胞係被保持為單層培養物，在含有10%牛胎兒血清、100單位/毫升青黴素、100微克/毫升鏈黴素、2 mM麩醯胺、用於CRTH2之0.5毫克/毫升G418(基因素)及0.2毫克/毫升潮黴素-B(用於G-α16)之Ham氏F-12培養基中。關於全細胞受體結合檢測，係將單層細胞以PBS(磷酸鹽緩衝之鹽水)沖洗一次，使用乙二胺四乙酸鹽(得自Lonza公司之Versene™EDTA)解離，並在1.5 x 10^6個細胞/毫升下懸浮於含有10 mM $MgCl_2$與0.06% BSA(牛血清白蛋白)之PBS中。

結合反應(0.2毫升)係在室溫下，於含有1.5 x 10^5個細胞、10 mM $MgCl_2$、0.06% BSA、20 nM [^{3}H]雷馬脫扁及在不同濃度下之待測化合物之PBS中，在96-井板中進行。於1小時結合反應後，細胞係在GF™/B濾器微板(得自PerkinElmer公司之具有嵌入玻璃纖維之微滴定板)上採集，並使用Filtermate™

採集器(得自PerkinElmer公司之採集與洗滌來自微板細胞之細胞採集器)，以PBS洗滌5次。於添加50微升Microscint™ 20閃爍流體(得自PerkinElmer公司)至濾板之各井後，經結合至細胞之放射活性係使用微板閃爍計數器(TopCount® NXT，得自PerkinElmer公司)測定。得自非專一性結合之放射活性係經由在反應混合物中，以10 μM之15 (R)-15-甲基PGD_2(得自Cayman化學公司)置換化合物而測得。於化合物不存在下之經結合至細胞之放射活性(總結合)係經由在反應混合物中，以0.25% DMSO(二甲亞碸)置換化合物而測得。專一性結合數據係經由將非專一性結合之放射活性自各結合數據扣除而獲得。

IC_{50}值係被定義為總專一性結合之50%抑制作用所需要之經測試化合物之濃度。為計算IC_{50}值，抑制百分比數據係針對各化合物，對7種濃度測定。關於每一濃度下之化合物之抑制百分比係根據下式計算，[1-(於化合物存在下之專一性結合)/(總專一性結合)]x100。然後，IC_{50}值係經由使抑制百分比數據吻合至XLfit®軟體Excel增加程式中之S形劑量-回應(4參數計算術)模式[得自ID Business Solutions公司，205型，其中F(x) = (A+(B-A)/(1+((C/x)^D)))]而獲得。

前文實例之化合物係使用上述人類CRTH2受體結合檢測進行測試。檢測之結果顯示所測試之所有化合物均具有展示範圍為低於0.0010 μM至0.3785 μM之IC_{50}值之結合活性，如下文所示者：

實例編號	人類CRTH2結合 IC_{50} (μM)
實例1-1	0.0023
實例1-2	0.0031
實例1-3	0.0085
實例1-4	0.0067
實例1-5	0.0093
實例1-6	0.0071
實例1-7	0.0035
實例1-8	0.0033
實例1-9	0.0037
實例1-10	0.0033
實例1-11	0.0056
實例1-12	0.0025
實例1-13	0.0023
實例1-14	0.0191
實例1-15	0.0053
實例1-16	0.0191
實例1-17	0.0105
實例1-18	0.0026
實例1-19	0.0026
實例1-20	0.0181
實例1-21	0.0047
實例1-22	0.0054
實例1-23	0.09729
實例2-1	0.0032
實例2-2	0.0023
實例2-3	0.0075
實例2-4	0.0028
實例2-5	0.0035
實例2-6	0.0027
實例2-7	0.0022

實例編號	人類CRTH2結合 IC_{50} (μM)
實例2-8	0.0045
實例2-9	0.0027
實例2-10	0.0073
實例2-11	0.0030
實例2-12	0.0018
實例2-13	0.0024
實例2-14	0.0016
實例2-15	0.0026
實例2-16	0.0034
實例2-17	0.0037
實例2-18	0.0017
實例2-19	0.0124
實例2-20	0.0025
實例2-21	0.0024
實例2-22	0.0024
實例2-23	0.0021
實例2-24	0.0082
實例2-25	0.0024
實例2-26	0.0023
實例2-27	0.0029
實例2-28	0.0050
實例2-29	0.0028
實例2-30	0.0027
實例2-31	0.0036
實例2-32	0.0009
實例2-33	0.0027
實例2-34	0.0031
實例2-35	0.0029
實例2-36	0.00002
實例2-37	0.0019

實例編號	人類CRTH2結合 IC_{50} (μM)
實例2-38	0.0022
實例2-39	0.0020
實例2-40	0.0063
實例2-41	0.0017
實例2-42	0.0029
實例2-43	0.0018
實例2-44	0.0100
實例2-45	0.1344
實例3-1	0.0129
實例3-2	0.0047
實例4-1	0.0079
實例4-2	0.0213
實例5-1	0.0031
實例6-1	0.0321
實例7-1	0.1302
實例8-1	0.0033
實例8-2	0.0026
實例9-1	0.0075
實例10-1	0.0103
實例11-1	0.0077
實例12-1	0.0053
實例13-1	0.0737
實例14-1	0.0033
實例15-1	0.0054
實例16-1	0.0915
實例17-1	0.01245
實例18-1	0.0067
實例19-1	0.0175
實例20-1	0.0029
實例21-1	0.0028

實例編號	人類CRTH2結合 IC_{50} (μM)
實例22-1	0.3785

使用螢光計成像板讀取器之鈣通量檢測法

細胞培養條件：

先前以G-α16轉染之CHO-K1細胞係接著以人類CRTH2受體與新黴素抗藥性基因轉染。在800微克/毫升G418(基因素)中選擇後，個別無性繁殖系係以使用抗人類CRTH2 IgG染色為基礎，檢測關於其受體表現，接著在Ca^{2+}通量檢測中檢測關於其對13,14-二氫-15-酮基前列腺素D_2(DK-PDG_2)(配位體)之回應。然後，使正無性繁殖系藉由限制稀釋無性繁殖法進行無性繁殖。將經轉染之細胞在經補充10%牛胎兒血清、2 mM麩醯胺、100 U/毫升青黴素/100微克/毫升鏈黴素、200微克/毫升潮黴素B及800微克/毫升G418(基因素)之Ham氏F-12培養基中培養。細胞係以胰蛋白酶-EDTA(胰蛋白酶-乙二胺四乙酸)採集，並使用ViaCount®試劑(得自Guava技術公司，其含有兩種使試劑使用者能夠區別可存活與不可存活細胞之DNA-結合染料)計數。將細胞懸浮液體積以完全生長培養基調整至2.5 x 10^5個細胞/毫升。將50微升之液份分配至BD Falcon™ 384井黑色/透明微板(得自Becton, Dickinson公司之BD Biosciences部門)中，並將微板放置在37℃ CO_2培養器中過夜。隔天，將微板使用於此檢測中。

染料裝填與檢測：

含有染料之裝填緩衝劑(來自FLIPR®鈣3檢測套件，得自MDS分析技術與MDS公司之分子裝置部門)係經由使一瓶

之內容物溶解至含有20 mM HEPES (4-(2-羥乙基)-1-六氫吡哄乙烷磺酸)與2.5 mM羧苯磺胺(probenecid)之200毫升Hank氏平衡鹽溶液中而製成。將生長培養基自細胞板移除，並將含有20 mM HEPES、0.05% BSA及2.5 mM羧苯磺胺之25微升Hank氏平衡鹽溶液(HBSS)添加至各井中，接著為25微升經稀釋之染料，使用多重滴器分配器。然後，將板於37℃下培養1小時。

在培養期間，待測化合物板係藉由添加90微升HBSS/20 mM HEPES/0.005% BSA緩衝劑至2微升經序列稀釋之化合物中而製成。為製備經序列稀釋之化合物，使化合物之20 mM儲備液溶於100% DMSO中。化合物稀釋板係按下述安裝：井#1接受5微升化合物加上10微升DMSO。井2-10接受10微升DMSO。將5微升混合，並從井#1轉移至井#2中。1:3連續稀釋係持續10個步驟。將2微升經稀釋之化合物轉移至384井"檢測板"之複製井中，接著添加90微升緩衝劑。

於培養之後，將細胞與"檢測板"兩種板帶到螢光計成像板讀取器(FLIPR®)，並將20微升經稀釋之化合物藉由FLIPR®轉移至細胞板。然後，將板在室溫下培養1小時。於1小時培養之後，使板返回FLIPR®，並將20微升4.5X濃縮之配位體添加至細胞板中。在檢測期間，螢光讀數係每1.5秒同時地取自細胞板之全部384個井。取得五個讀數，以建立安定基線，接著將20微升試樣快速(30微升/秒)且同時地添加至細胞板之各井中。螢光係在試樣添加之前、期間及之後連續地監測，歷經100秒之總經過時間。於催動劑添加後之各井

中之回應(在吸收峰螢光上之增加)係經測定。在配位體刺激之前，得自各井之最初螢光讀數係作為得自該井數據之零基線值使用。回應係以緩衝劑對照組之%抑制表示。IC_{50}值，其係被定義為緩衝劑對照組之50%抑制作用所需要之化合物濃度，係經由使對於10種濃度之抑制百分比數據吻合至S形劑量-回應(4參數計算術)模式，使用Genedata Screener® Condoseo軟體程式[得自Genedata AG，205型，其中F(x) = (A+(B-A)/(1+((C/x)^D)))]計算而得。

在結合檢測中所測試之特定代表性化合物係使用上述FLIPR®檢測法測試(實例1-1至2-5、2-7至2-18、2-20、2-23至2-26、2-28至2-35、2-37至11-1、15-1及16-1)。FLIPR®檢測之結果顯示除了實例1-1與7-1(其係個別展示IC_{50}值為5與4.198 μM)之外，此等化合物係展示範圍為低於0.0001 μM至1.4078 μM之IC_{50}值。

在Th2細胞中之DK-PGD_2-所引致之IL-13生產檢測

在T輔助類型2 (Th2)細胞中13,14-二氫-15-酮基前列腺素D_2(DK-PGD_2)-所引致之IL-13生產之抑制係被應用，以評估化合物細胞功效。

Th2細胞之培養物係根據下述程序建立自健康人類志願者之血液。首先，將末梢血液單核細胞(PBMC)藉由Ficoll-Hypaque密度梯度離心自50毫升新鮮血液單離，接著使用$CD4^+$T細胞單離套件II(得自Miltenyi Biotec公司)之$CD4^+$細胞純化。然後，使$CD4^+$T細胞分化成Th2細胞，其方式是將細胞在含有10%人類AB血清(得自Invitrogen公司之血型AB之

血清)、50 U/毫升之重組人類間白血球活素-2 (rhIL-2)(得自PeproTech公司)及100毫微克/毫升之重組人類間白血球活素-4 (rhIL-4)(得自PeproTech公司)之X-VIVO 15®培養基(得自Cambrex BioScience Walkersville公司)中培養7天。將Th2細胞使用CD294 (CRTH2)微珠粒套件(得自Miltenyi Biotec公司)單離，並在含有10%人類AB血清與50 U/毫升之rhIL-2之X-VIVO 15®培養基中放大2至5週。一般而言，當藉由螢光活化之細胞分選，使用經共軛至藻紅蛋白(PE)之BM16抗體(如前文所述)分析時，於檢測中所使用Th2細胞之70%至80%為CRTH2-陽性。

為測定細胞抑制功效，將不同濃度下之化合物在37℃下，於含有10%人類AB血清之200微升X-VIVO 15®培養基中，與2.5 x 10^4個Th2細胞及500 nM DK-PGD_2一起培養4小時。對培養基之IL-13生產係藉由ELISA(酵素-連結免疫吸著檢測)，使用"立即ELISA™"套件(得自Bender MedSystems公司)，根據賣方所建議之程序偵測。IL-13藉由Th2細胞之自發性生產係於DK-PGD2刺激不存在下測得，並將該數值自各化合物存在下者扣除，用於抑制百分比與IC_{50}計算。

關於不同濃度下化合物之間白血球活素13 (IL-13)生產之抑制百分比係根據下式計算而得，[1-(於化合物存在下之IL-13生產)/(於0.15% DMSO存在下之IL-13生產)]x100。IC_{50}值，其係被定義為IL-13生產之50%抑制作用所需要之化合物濃度，係經由使對於7種濃度之抑制百分比數據吻合至XLfit®軟體Excel增加程式中之S形劑量-回應(4參數計算術)

模式[ID Business Solutions公司，205型，其中F(x) = (A+(B-A)/(1+((C/x)^D)))]計算而得。

在結合檢測中所測試之代表性化合物係使用前述DK-PGD_2-所引致之IL-13生產檢測法測試(實例1-2至1-13、2-1至2-8、2-10至2-30、2-32至5-1、8-1及9-1至11-1)。DK-PGD_2-所引致之IL-13生產檢測之結果顯示此等化合物係展示在抑制IL-13生產上之活性，具有範圍為0.0007 μM至1.7419 μM之IC_{50}值。

因此，本發明化合物係為有用的，因所測試之化合物係在至少一種上述三種檢測中顯示某種活性(意即在CRTH2受體上之結合)，因此可作為拮抗劑或部份催動劑用以治療與此受體有關聯之疾病與病症，譬如氣喘。

在一項具體實施例中，本發明係關於一種治療及/或預防與CRTH2受體調制有關聯之疾病與病症之方法，此方法包括對人類或動物投予治療上有效量之式I化合物。用於治療及/或預防炎性或過敏性疾病或病症之方法係為較佳。此種疾病或病症可包括(但不限於)氣喘、慢性阻塞肺病(COPD)、過敏性鼻炎、過敏性發炎及異位性皮炎。

本發明亦針對投予治療上有效量之式I化合物，且併用或伴隨著其他藥物或活性劑，用於治療炎性或過敏性疾病與病症。在一項具體實施例中，本發明係關於一種治療及/或預防此種疾病或病症之方法，其包括對人類或動物同時、相繼或個別地投予治療上有效量之式I化合物與另一種藥物或活性劑(譬如另一種消炎或抗過敏藥物或藥劑)。此

等其他藥物或活性劑可具有相同、類似或完全不同之作用模式。適當其他藥物或活性劑可包括但不限於：β2-腎上腺素能催動劑，譬如舒喘寧(albuterol)或沙美特醇(salmeterol)；皮質類固醇，譬如地塞米松或福路替卡松(fluticasone)；抗組織胺類，譬如若拉提定(loratidine)；白三烯素拮抗劑，譬如蒙帖路卡斯特(montelukast)或雜呋路卡斯特(zafirlukast)；抗-IgE抗體治療劑，譬如歐馬利祖馬(omalizumab)；抗傳染劑，譬如梭鏈孢酸(特別是用於治療異位性皮炎)；抗真菌劑，譬如克羅三馬唑(clotrimazole)(特別是用於治療異位性皮炎)；免疫壓抑劑，譬如塔可利馬斯(tacrolimus)與皮美洛利馬(pimecrolimus)；在其他受體上作用之其他PGD2拮抗劑，譬如DP拮抗劑；磷酸二酯酶類型4之抑制劑，譬如西若米拉斯特(cilomilast)；會調制細胞活素生產之藥物，譬如TNF-α轉化酶(TACE)之抑制劑；會調制Th2細胞活素IL-4與IL-5活性之藥物，譬如阻斷單株抗體與可溶性受體；PPAR-γ催動劑，譬如若西葛塔宗(rosiglitazone)；及5-脂肪氧化酶抑制劑，譬如吉留通(zileuton)。

除非有相反陳述，否則在實例中之所有化合物均按所述製成及特徵鑒定。於本文中引用之所有專利與刊物均據此以其全文併入供參考。

I377197

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98138879

※ 申請日：98.11.16　※IPC 分類：~~C07C; C07D; A61K~~

C07D 213/63 (2006.01)
C07C 309/29 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

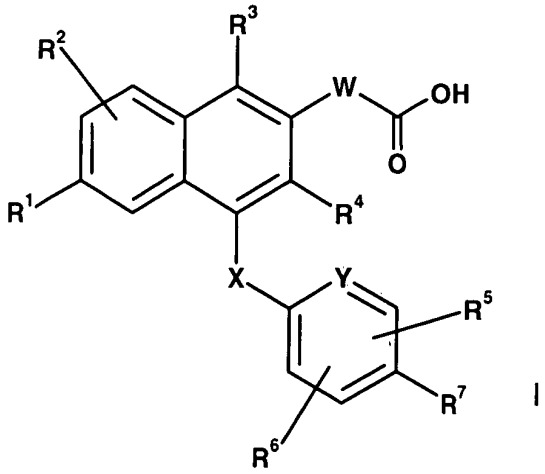
一、發明名稱：（中文/英文）

萘乙酸

NAPHTHYLACETIC ACIDS

二、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物：

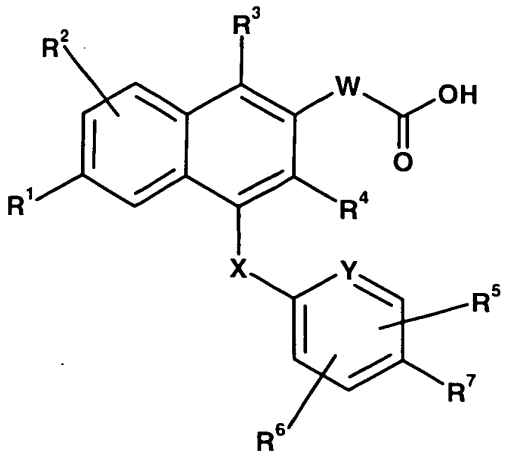


I

及其藥學上可接受之鹽類與酯類，其中W、X、Y及R^1-R^7係被定義於詳細說明文與請求項中。此外，本發明係關於製造與使用式I化合物之方法，以及含有此種化合物之醫藥組合物。式I化合物係為對CRTH2受體之拮抗劑或部份催動劑，且可用於治療與該受體有關聯之疾病與病症，譬如氣喘。

三、英文發明摘要：

The invention is concerned with the compounds of formula I:



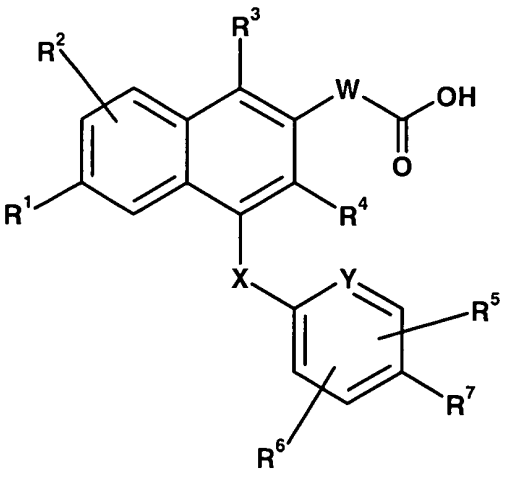
and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein W, X, Y, and R^1- R^7 are defined in the detailed description and claims. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and using the compounds of formula I as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds of formula I are antagonists or partial agonists at the CRTH2 receptor and may be useful in treating diseases and disorders associated with that receptor such as asthma.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



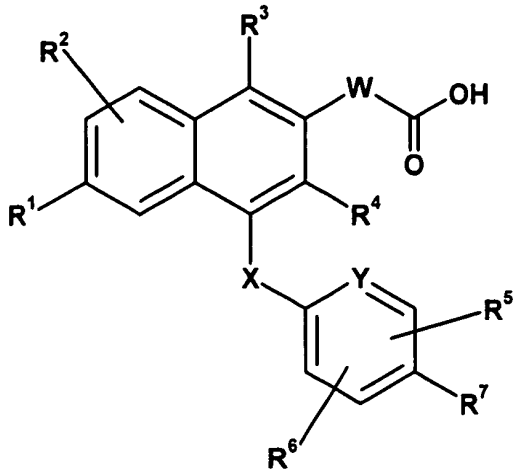
I

公告本

101 6 28

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物，



I

或其藥學上可接受之鹽或酯，其中：

W為$C(H)_2$、$C(H)_2$-$C(H)_2$、$C(H)(CH_3)$、CH_2-$C(H)(CH_3)$或$C(H)(CH_3)$-CH_2；

X係選自下列組成之組群：

(1) O，

(2) N(H)，

(3) $N(CH_3)$，

(4) S，

(5) S(O)，及

(6) $S(O)_2$；

Y為碳或氮；

R^1係選自下列組成之組群：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3) 甲基，視情況被氟基取代，

(4) C_{1-7}烷氧基，視情況被氟基取代，

(5)氰基，及

(6)C_{1-7}烷基磺醯基；

R^2為氫、氟基、氯基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基；

R^3為氫、氟基、氯基、溴基或甲基；

R^4係選自下列組成之組群：

(1)氫，

(2)鹵素，

(3)C_{1-7}烷基，視情況被氟基取代，

(4)C_{3-7}環烷基，及

(5)乙烯基；

R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：

(1)氫，

(2)鹵素，

(3)C_{1-7}烷基，

(4)氰基，及

(5)C_{3-7}環烷基；

R^7為氰基或$S(O)_2$-R^8，其中R^8係選自下列組成之組群：

(1)C_{1-7}烷基，

(2)C_{3-7}環烷基，

(3)C_{1-7}烷胺基，

(4)C_{1-7}二烷胺基，

(5)低碳雜環烷基，視情況被鹵素、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基羰基取代，及

(6)2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基；

其中

"低碳雜環烷基"係指飽和或部份不飽和非芳族環部份基團，具有3至7個經結合在一起以形成環結構之環原子，其中一、二或三個環原子為雜原子，然而其餘環原子為碳原子；且

該藥學上可接受之酯係欲作為前體藥物使用之式I酸類之甲基與乙基酯類。

2. 如請求項1之化合物，其中W為$C(H)_2$。

3. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中X為O。

4. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中X為N(H)。

5. 如請求項1或2中任一項之化合物，其中X為S、S(O)或$S(O)_2$。

6. 如請求項1之化合物，其中W為$C(H)_2$，X為O，Y為碳，且R^7為$S(O)_2$-R^8。

7. 如請求項1之化合物，其中W為$C(H)_2$，X為O，Y為氮，且R^7為$S(O)_2$-R^8。

8. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^2為氫。

9. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^1為鹵素。

10. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^1為氟基，且R^2為氫。

11. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^3為氫、氟基或甲基。

12. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^3為氫。

13. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^4為氫、

氟基或甲基。

14. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^4為甲基。

15. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^5與R^6係互相獨立地選自下列組成之組群：(1)氫，(2)氟基，(3)氯基，(4)甲基，及(5)氰基。

16. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^5或R^6之至少一個為氫。

17. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^5與R^6均為氫。

18. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1)甲基，

(2)乙基，

(3)丙基，

(4)異丙基，

(5)丁基，

(6)環丙基，

(7)環丁基，

(8)環戊基，

(9)二甲胺基，

(10)二乙胺基，

(11)四氫吡咯-1-基，

(12)嗎福啉-4-基，

(13)4,4-二氟-六氫吡啶-1-基，

(14) 4-甲基-六氫吡咔-1-基，及

(15) 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

19. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1) 甲基，(2) 乙基，(3) 異丙基，(4) 丁基，(5) 二甲胺基，(6) 二乙胺基，(7) 四氫吡咯-1-基，(8) 4-甲基-六氫吡咔-1-基，及(9) 2-氧-6-氮-螺[3.3]庚-6-基。

20. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8係選自下列組成之組群：

(1) 乙基，

(2) 丙基，

(3) 異丙基，

(4) 環丙基，

(5) 丁基，及

(6) 環戊基。

21. 如請求項1、2、6及7中任一項之化合物，其中R^7為$S(O)_2$-R^8，且R^8為乙基。

22. 如請求項1之化合物，其係選自下列組成之組群：

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[6-氟基-4-(4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[6-氟基-4-(2-氟基-4-甲烷磺醯基-苯氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-乙烷磺醯基-3-甲基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(2-氰基-4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

{4-[4-(丁烷-1-磺醯基)-苯氧基]-6-氟基-3-甲基-萘-2-基}-乙酸

[6-氟基-4-(5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(3-溴基-5-甲烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

[4-(4-二甲基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(四氫吡咯-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸

[4-(4-二乙基胺磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(4-甲基-六氫吡哄-1-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸

{6-氟基-3-甲基-4-[4-(2-氧-6-氮-螺[3.3]庚烷-6-磺醯基)-苯氧基]-萘-2-基}-乙酸。

23. 如請求項1之化合物，其係[4-(4-乙烷磺醯基-苯氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸。

24. 如請求項1之化合物，其係[4-(5-乙烷磺醯基-吡啶-2-基氧基)-6-氟基-3-甲基-萘-2-基]-乙酸。

25. 一種如請求項20、21或22之化合物之藥學上可接受鹽。

26. 一種如請求項20、21或22之化合物之藥學上可接受酯。

27 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1至22中任一項之化合物與藥學上可接受之載劑。

28. 一種如請求項1至22中任一項之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療氣喘、慢性阻塞肺病(COPD)、過敏性鼻炎、過敏性發炎及異位性皮炎。