

發明專利說明書 200530228

(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： 93137074

※申請日期： 93.12.1

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

吲哚化合物

Indole compounds

C07D 413/12, 209/04,  
401/12, 403/12, 405/12,  
407/04, 417/06,  
A61K 31/423, 31/404,  
31/41, 31/4439, 31/4709,  
31/538, 31/5413,  
A61P 3/10, 3/04, 5/06, 9/10

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

財團法人國家衛生研究院

NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES

代表人：(中文/英文) 吳成文 / WU, CHENG-WEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

35, Keyan Road, Zhunan Town, Miaoli County

國 籍：(中文/英文) 中華民國 / R. O. C.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 謝興邦 / HSIEH, HSING-PANG

2. 聶拉赫 馬印朵歐 / NERRAJ MAHINDROO

3. 徐祖安 / HSU, TSU-AN

4. 黃建富 / HUANG, CHIEN-FU

5. 陳新 / CHEN, XIN

6. 趙宇生 / CHAO, YU-SHENG

國 籍：(中文/英文) 1.3.4.5.6. 中華民國 / R.O.C. 2. 印度 / INDIA

**四、聲明事項：**

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 ； 2003 年 12 月 4 日 ； 60/526,872

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種吡啶化合物，尤指一種適用於抑制過氧化酶體增殖活化受體之相關疾病的吡啶化合物。

5

### 【先前技術】

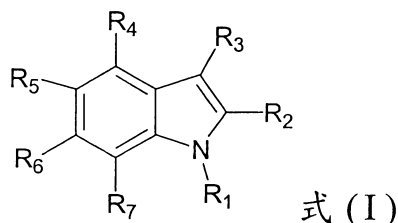
在21世紀，糖尿病為危害人體健康的主要疾病之一。病患人數預估在2010年高達1億五千萬到2億兩千萬人，到2025年時甚至可達到3億人；大多數病患皆罹患特徵為具胰島素抗性的第二型糖尿病，而至今治療第二型糖尿病大多數仍依賴於減低高血糖之現象，此侷限了治療的效能同時產生明顯的副作用，因此確實需要發展出更有療效的第二型糖尿病治療藥物。

有實驗結果顯示脂肪在肌肉與肝臟的堆積會造成胰島素抗性的發生，且減少肥胖或是降低脂肪大多可以有效增加胰島素的敏感度；過氧化酶體增殖活化受體(PPARs)屬於調節脂質代謝之細胞核受器的一族；例如過氧化酶體增殖活化受體 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )在脂肪細胞中大量表現並且驅使分化之進行。胰島素增敏劑(Thiazolidinediones, TZDs)為PPAR $\gamma$ 的拮抗劑，已經被證實對於治療第二型糖尿病有效；且研究建議TZDs可以藉由隔離脂肪細胞中脂質或是降低肌肉中脂肪的堆積，而促進肌肉胰島素的活動並增進胰島素的感受度。

## 【發明內容】

本發明係提供一種可藉由與PPARs(例PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 或PPAR $\delta$ )結合以治療第二型糖尿病的吡啶化合物。

本發明更提供一抑制PPARs相關疾病的方法，包括以  
5 一有效劑量投予一個體一如下式(I)之化合物：

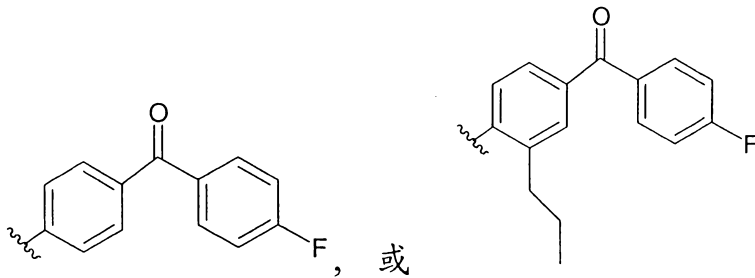
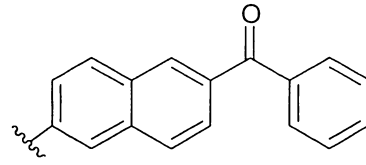
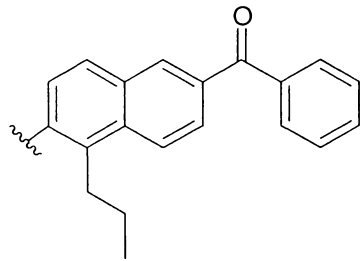
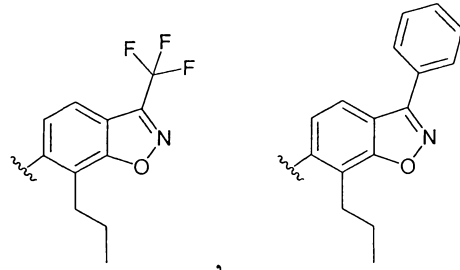


上式中， $R_1$ 為 $(CR_bR_c)_n-X-R_a$ ，其中 $n$ 為2-5， $X$ 為 $N(R_d)$ 、氧或硫，或是 $X$ 與 $R_a$ 一起為雜芳基； $R_a$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、雜芳基或芳基，或 $R_a$ 與 $X$ 一起為  
10 雜芳基；每一 $R_b$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；每一 $R_c$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基，芳基或雜芳基； $R_d$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$   
15 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$ 或是 $C(O)R_e$ ；其餘每一個分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、  
20 芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$ 或是 $C(O)R_e$ ； $R_e$ 與 $R_f$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或

是雜芳基。

例如，投予一如式(I)的化合物給一個罹患PRAR相關疾病之個體，其中式(I)化合物中之 $R_a$ 為雜芳基或芳基，或是 $R_a$ 與X一起為雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或是 $COOR_e$ ，其餘的分別為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧或是 $C(O)R_e$ 。在此

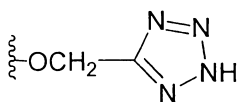
化合物中， $R_a$ 可以為



，且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、

10  $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

$O(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或



，其中R為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

「治療」一詞係指投予一種或多種吡啶化合物於一個罹患 PRAR 相關疾病、併發症或易感染此疾病體質之個體，以達治療的效果，例如，治癒、減緩、改變、影響、改善或是預防 PRAR 相關疾病、相關併發症或易感染此疾病的傾向。「有效劑量」一詞係指一種或多種活性吡啶化合物，對接受治療之病患有治療效果所需之量。

PRAR 相關疾病(失調或是症狀)的例子包括糖尿病(例如，第一型糖尿病或是第二型糖尿病)、高血糖症、低葡萄糖耐受症、X 症候群(Syndrome X)、胰島素阻抗性、肥胖(例如，腹部型肥胖)、脂質異常、血脂異常症、高脂血症、血糖過高、高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、低量高密度脂蛋白、高量低密度脂蛋白、動脈硬化(以及相關病症如心絞痛、跛行、心臟病或是中風)、血管再狹窄、腸激躁症、發炎性疾病(例如發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、骨性關節炎、多發性硬化症、氣喘、血管炎、痛風、胰臟炎、缺血/再灌注傷害、凍瘡或成人呼吸困窘症候群)、神經退化性疾病、視網膜病變、贅瘤、癌症(例如前列腺癌、胃癌、乳癌、膀胱癌、肺癌或大腸癌，或是脂肪細胞癌如脂肪肉瘤)、血管新生、阿茲罕默症、皮膚病變(例如，痤瘡、牛皮癬、皮膚炎、濕疹或是角化病)、高血壓、卵巢性高雄性素症、骨質疏鬆症以及骨質減少。

「烷基」一詞係指一飽和或是不飽和，直鏈或分支，非芳香性碳氫基團，如  $-CH_3$ ， $-CH_2-$ ， $-CH_2-CH=CH_2-$  或分支

-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>。「環烷基」一詞係指一飽和或是不飽和，非芳香性環狀碳氫基團，如環己烷基或是環己烯基。「雜環烷基」一詞係指一飽和或不飽和，非芳香基，至少包含一雜原子環之環狀基團，如4-四氫吡喃基或4-吡喃基。「芳基」一詞係指包含一個或多個芳香環之一碳氫基團。芳基基團範例包括苯基、苯醚基、萘基、萘醚基、茋基、蔥基以及菲基。「雜芳基」一詞係指包含一種或多種含有至少一雜原子之芳香環。雜芳基基團範例包括呋喃基、呋喃醚基、萸基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、奎林基、雜奎林基與吲哚基。「烷氧基」一詞係指一直鏈或是分支，飽和或是不飽和，包含一氧基之非芳香碳氫基團，如-OCH<sub>3</sub>或-OCH=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。「芳氧基」一詞係指含至少一芳香環與結合於芳香環的氧基之基團，如苯氧基。「雜芳氧基」一詞係含至少一具有至少一雜原子環與一結合其上之氧基的芳香環，如4-pyrindinoxy。「烷硫基」一詞係指一直鏈或是分支，飽和或是不飽和，包含一硫基的非芳香性碳氫基團，如-SCH<sub>3</sub>或-SCH=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。「芳硫基」一詞係指一含有至少一包含至少一環雜原子與一結合於芳香環之硫基的芳香環，如苯硫基。「烷胺基」係指一胺基結合於上述定義之烷基，如-NHCH<sub>3</sub>或-NHCH=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。「雙烷胺基」係指一胺基結合於兩個上述定義之烷基，如-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-N(CH<sub>3</sub>)(CH=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。「芳胺基」係指一胺基結合於上述定義之芳基，如苯胺基。「雙芳胺基」係指一胺基結合於兩個上述定義之芳基，如雙苯胺基。

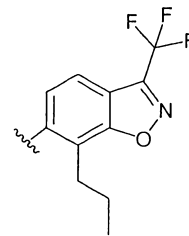
假使無特別指出，此處所指之烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷胺基、雙烷胺基、芳胺基與雙芳胺基，均包括取代與非取代基兩者。可能取代於環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、芳胺基與雙芳胺基包括C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>環烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、氫氧基、鹵素、硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷硫基、芳硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>磺酰烷基、磺酰芳基、氰基、氨基、酰基、酰氧基、羧基、與羧酸酯基。另一方面，亦可能取代於烷基、烷氧基、烷硫基、烷胺基與雙烷胺基，包括上述除了C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基與C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基之外的取代基。環烷基與雜環烷基亦可以與芳基或雜芳基融合。

於另一觀點，本發明之特徵在於一種治療一與PPAR相關疾病的方法，包括將如上述式(I)之化合物以一有效劑量投予一個體，除了R<sub>1</sub>為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>雜環烷基、芳基、雜芳基、C(O)R<sub>a</sub>或是SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>之外，其中R<sub>a</sub>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基或雜芳基；且R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>與R<sub>7</sub>其中之一為(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-X-R<sub>b</sub>、O-(CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)<sub>m</sub>-X-R<sub>b</sub>或O-C(R<sub>d</sub>R<sub>e</sub>)R<sub>c</sub>，而其餘分別為氫、氫氧基、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>雜環烷基、芳基、雜芳基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、芳硫基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧

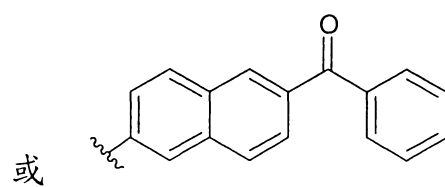
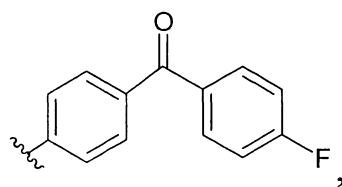
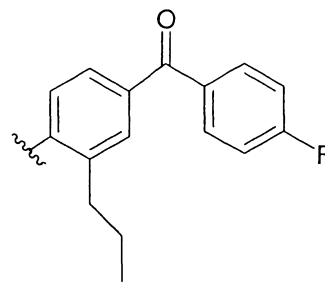
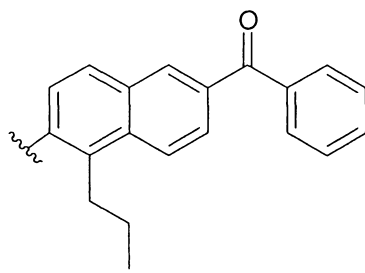
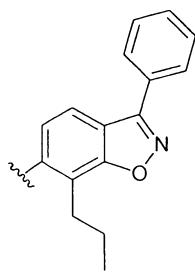
化氮、氰基、磺基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f\text{R}_g)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $\text{COOR}_f$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ ；  
 或是 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中之一為 $(\text{CR}_d\text{R}_e)_n\text{-X-R}_b$ 、  
 $\text{O}-(\text{CR}_d\text{R}_e)_n\text{-X-R}_b$ 或 $\text{O-C}(\text{R}_d\text{R}_e)\text{R}_c$ ，且其餘分別為氫、氫氧  
 基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、  
 5 芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$   
 烷硫基、芳硫基、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 雙烷胺基、  
 芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f\text{R}_g)$ 、  
 $\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $\text{COOR}_f$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ ；其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $\text{N}(\text{R}_h)$ 、  
 氧或硫，或是 $X$ 與 $\text{R}_b$ 一起為雜芳基； $\text{R}_b$ 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、  
 10 雜芳基、 $\text{COOR}_i$ 或選擇性的以氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基、  
 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧、芳氧基、雜  
 芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_i$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_i$   
 取代之芳基，或是 $\text{R}_b$ 與 $X$ 一起為雜芳基； $\text{R}_c$ 為氫、氫氧基、  
 鹵素、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙  
 15 芳胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、雜芳基、 $\text{COOR}_i$ ，或選擇性的以氫氧  
 基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、  
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化  
 氮、氰基、 $\text{COOR}_i$ 或是 $\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 取代之芳基；每一個 $\text{R}_d$ 各別  
 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或是雜芳基；每一個 $\text{R}_e$ 各別為氫、  
 20  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或是雜芳基；每一個 $\text{R}_f$ 與 $\text{R}_g$ 各別為氫、  
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或是雜芳基；每一個 $\text{R}_h$ 與 $\text{R}_i$ 各別為氫、  
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

例如，可將上述式(I)的化合物投與一已罹患PPAR相關  
 疾病之個體，其中 $\text{R}_1$ 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{SO}_2\text{R}_a$ ；且 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、

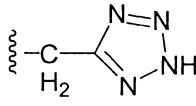
$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 或 $O-C(R_dR_e)R_c$ ，其餘各別為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $COOR_f$ ； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_dR_e)_n-X-R_b$ 或 $O-(CR_dR_e)_n-X-R_b$ ，及其他各別為氫； $n$ 為2； $R_b$ 為雜芳基  
5 或以 $C_3$ - $C_6$ 烷基、雜芳基或 $C(O)R_i$ 取代之芳基；且 $R_c$ 為



$COOR_i$ 。在此化合物中， $R_b$  可以為



氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、

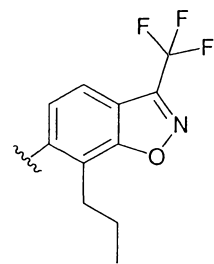
10  $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$  或 ；其中 $R$ 為  
15 氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基、或雜芳基。

另外，於另一觀點，本發明之特徵在於上述之式(I)化合物。在此化學式中， $R_1$  為  $(CR_cR_d)_m-X-R_a$  或  $(CR_cR_d)_n-X-R_b$ ，其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $N(R_e)$ 、氧或硫，  
15 或 $X$ 與 $R_a$ 或是 $X$ 與 $R_b$ 一起為雜芳基； $R_a$ 為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、

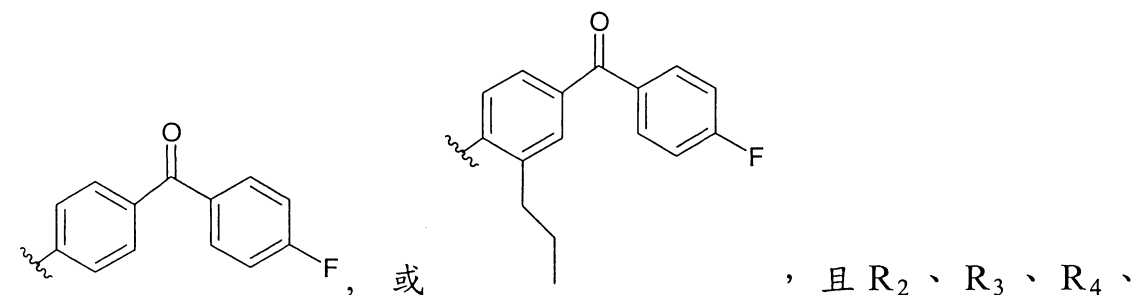
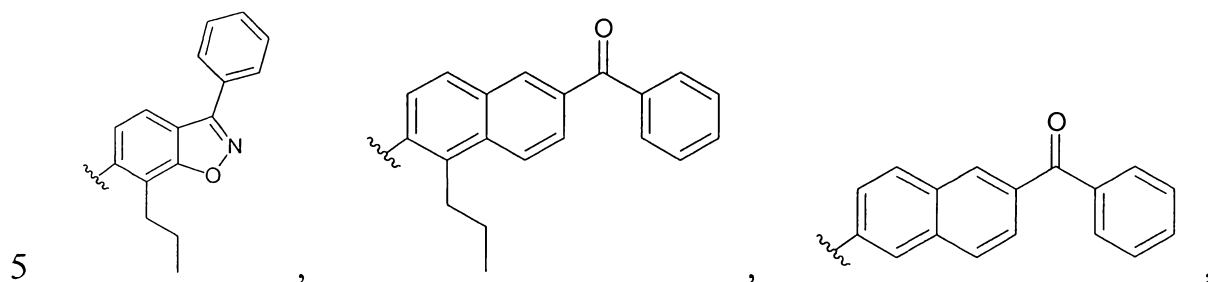
$C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、雜芳基或是選擇性的以氫  
 氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、  
 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化  
 氮、氰基、 $COOR_f$ 或 $C(O)R_f$ 取代之芳基，或是 $R_a$ 與 $X$ 一起為  
 5 雜芳基； $R_b$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環  
 烷基、雜芳基，或選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、  
 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳  
 基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_f$ 或 $C(O)R_f$ 取代之芳基，  
 或是 $R_b$ 與 $X$ 一起為雜芳基；每一個 $R_c$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、  
 10 芳基或是雜芳基；每一個 $R_d$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或  
 是雜芳基；每一個 $R_e$ 與 $R_f$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是  
 雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $C_1-C_6$ 烷基、  
 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷  
 氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、  
 15  $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧  
 化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；  
 且其餘各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環  
 烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$   
 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、  
 20 芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、  
 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ； $R_g$ 與 $R_h$ 每一個分別為氫、 $C_1-C_6$   
 烷基、芳基或雜芳基。

根據式(I)結構，其中一組化合物之 $R_a$ 為雜芳基或選擇  
 性的以 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、雜芳基、 $C(O)R_f$ 或二氧

化氮取代之芳基，或是  $R_a$  與  $X$  一起為雜芳基； $R_b$  為雜芳基； $n$  為 2； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為氫氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $COOR_e$ ；其餘各別為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、



$C_1$ - $C_6$  烷氧或  $C(O)R_e$ 。在這些化合物中， $R_a$  可為



且  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

$(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或

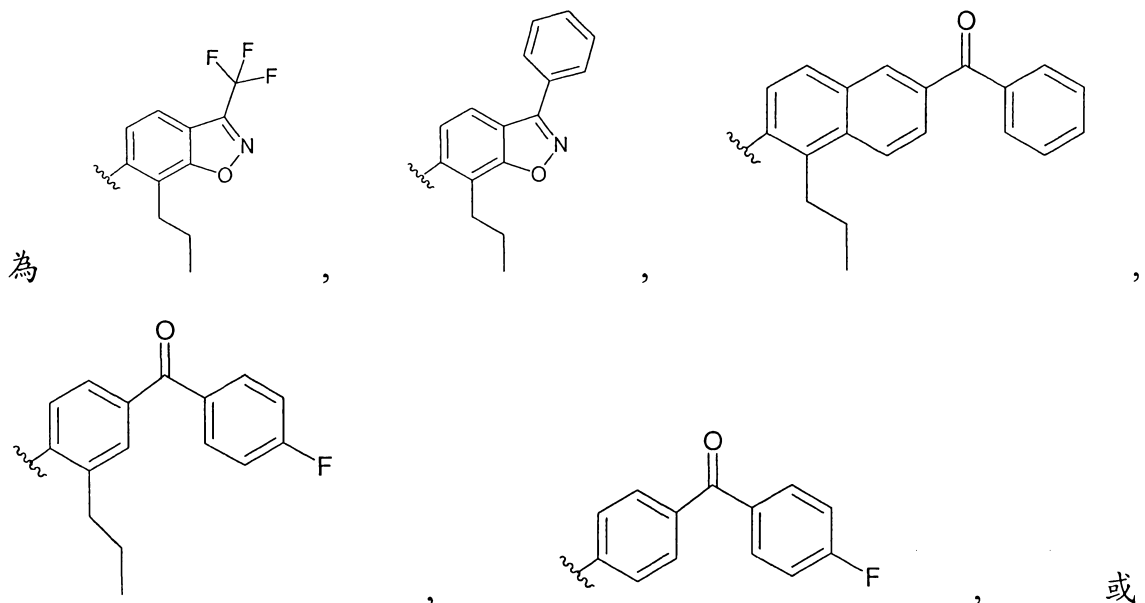
10 ，其中  $R$  為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基或是雜芳基。

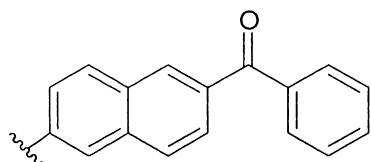
於另一觀點，本發明之特徵在於上述式(I)化合物，除了  $R_1$  為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_{15}$  環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)R_a$  或  $SO_2R_a$  之外，其中  $R_a$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基、

雜芳基或是選擇性的以 $\text{CF}_3$ 、氫氧基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、  
 芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、芳基、  
 雜芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_b$ 或 $\text{C(O)R}_b$ 取代之芳基；  
 $\text{R}_b$ 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、  
 5  $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中之一為 $(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 、 $\text{O-(CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 或  
 $\text{O-C(R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ；而其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷  
 基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$   
 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、  
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧  
 10 化氮、氰基、磺基、 $\text{SO}_2\text{N(R}_g\text{R}_h)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $\text{COOR}_g$ 或 $\text{C(O)R}_g$ ；  
 或 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中之一為 $(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ 、  
 $\text{O-(CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ 或 $\text{O-C(R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ；而其餘各別為氫、氫氧  
 基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、  
 芳基、雜芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷  
 15 硫基、芳硫基、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 雙烷胺基、芳  
 胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $\text{SO}_2\text{N(R}_g\text{R}_h)$ 、  
 $\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $\text{COOR}_g$ 或 $\text{C(O)R}_g$ ；其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $\text{X}$ 為 $\text{N(R}_i)$ 、  
 氧或是硫，或是 $\text{X}$ 與 $\text{R}_c$ 一起為雜芳基； $\text{R}_c$ 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、  
 $\text{COOR}_j$ 、含有至少兩個芳香環連結一起之雜芳基，或選擇  
 20 性的以氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$   
 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳  
 基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_j$ 或 $\text{C(O)R}_j$ 取代之芳基，或 $\text{R}_c$   
 與 $\text{X}$ 一起為雜芳基； $\text{R}_d$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$   
 烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、

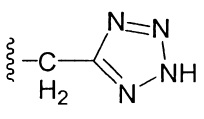
雜芳基、 $\text{COOR}_i$ ，或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_j$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$ 取代之芳基；每一 $\text{R}_e$ 分別為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或  
 5 雜芳基；每一 $\text{R}_f$ 分別為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且 $\text{R}_g$ 與 $\text{R}_h$ 每一個分別為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $\text{R}_i$ 與 $\text{R}_j$ 每一個分別為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

根據式(I)結構，其中一組化合物之 $\text{R}_1$ 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{SO}_2\text{R}_a$ ； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中之一為  
 10  $(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 、 $\text{O}-(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 或 $\text{O-C}(\text{R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ，而其餘各別為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧或 $\text{COOR}_g$ ；或是 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中之一為 $(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ 或 $\text{O}-(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ ，而其餘各別為氫； $n$ 為2； $\text{R}_c$ 為包含至少  
 15  $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$ 取代之芳基；且 $\text{R}_d$ 為 $\text{COOR}_j$ 。在此些化合物中， $\text{R}_c$





, 並且  $R_1$  可為 氫、 $\text{CH}_2\text{COOR}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOR}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 、

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{COOR}$  或 , 其中  $R$  為 氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、芳基或雜芳基。

- 5 於另一觀點，本發明之特徵在於上述之式 (I) 之化合物中，除了  $R_1$  為  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  雜環烷基、雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_a$  或是選擇性的以  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_a$ 、或是  $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$
- 10 取代之芳基；其中  $\text{R}_a$  為  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、雜芳基或是選擇性的以  $\text{CF}_3$ 、氫氧基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_b$  或  $\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  取代之芳基； $\text{R}_b$  為 氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、芳基或雜芳基；且  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$  其中之一為
- 15  $(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 、 $\text{O}-(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$  或  $\text{O-C}(\text{R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ；而其餘各別為 氫、氫氧基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷硫基、芳硫基、胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、
- 20  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_g\text{R}_h)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $\text{COOR}_g$  或  $\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ ；或是  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$  與  $\text{R}_7$  其中之一為  $(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ 、 $\text{O}-(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$  或  $\text{O-C}(\text{R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ；而其餘各別為 氫、氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  烷

基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_3-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或  
 5  $C(O)R_g$ ；其中  $m$  為 3-5； $n$  為 2-5； $X$  為  $N(R_i)$ 、氧或硫； $R_c$  為  $C_1-C_6$  烷基、 $COOR_j$ 、雜芳基或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$  或是  $C(O)R_j$  取代之芳基； $R_d$  為氫、氫氧基、鹵素、胺基、  
 10  $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$  烷基、雜芳基、 $COOR_i$  或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$  或  $C(O)R_j$  取代之芳基；每一個  $R_e$  分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳  
 15 基或雜芳基；每一個  $R_f$  分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；並且每一個  $R_g$  與  $R_h$  分別為氫  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基； $R_i$  為  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基； $R_j$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

根據式 (I) 結構，其中一組化合物之  $R_c$  為雜芳基；在這些化合物中， $R_c$  可以為嘧啶基， $X$  可以為氮甲基或硫，且  $R_1$  可以為  $CH_2COOR$ ；其中  $R$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

除此之外，本發明包含一具有至少一種上述吡啶化合物有效劑量以及一醫藥可接受載體的醫藥組成物。本發明

更包含一具有至少一有效劑量之上述吡啶化合物與四乙基秋蘭姆化二硫，以及一種醫藥可接受載體的醫藥組成物。上述之吡啶化合物為對於一種或數種PPAR(例如，PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$ 、PPAR $\alpha/\gamma$ 或PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ )具拮抗或

5 是具部分拮抗活性的有效接合子。上述之吡啶化合物包含化合物本身，以及其可用的鹽類與前趨藥物。上述鹽類可在化合物上之帶正電荷取代基(例如胺基)與陰離子之間形成，適合之陰離子包含但不限於氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、檸檬酸根、烷磺酸根、三氟乙

10 酸根、及乙酸根。同樣地，在化合物上之帶負電荷取代基(例如羧基)可與陽離子形成一鹽類。適合之陽離子包含但不限於鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子、及銨離子，例如四甲基銨離子。前趨藥物之實例，包含在投予患者時能夠提供活性吡啶化合物之酯類以及其他醫藥上可接受之衍生

15 物。

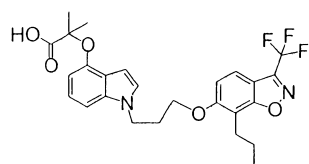
本發明另一觀點為一包含一種或數種上述用於治療PPAR相關疾病之吡啶化合物的組成物，而使用此組成物以製造上述治療之藥劑亦在本發明之範疇中。

本發明之數項化合物將詳述於後。其他關於本發明之

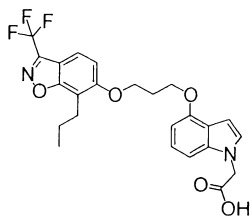
20 特徵，目的及優點將於實施例及權利要求範圍中詳述。

### 【實施方式】

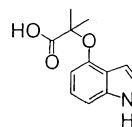
以下為化合物1-175的結構圖，作為說明本發明之示範化合物：



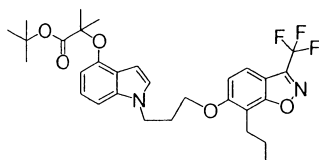
Compound 1



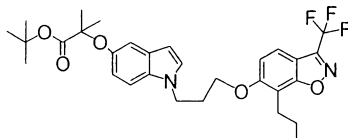
Compound 2



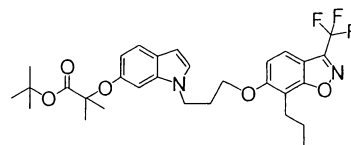
Compound 3



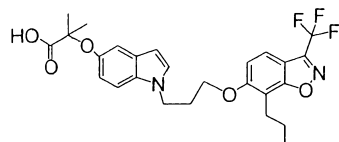
Compound 4



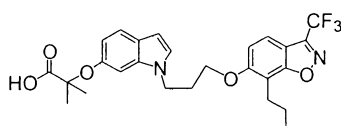
Compound 5



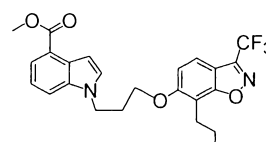
Compound 6



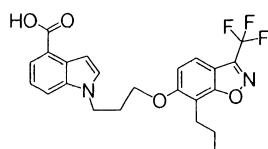
Compound 7



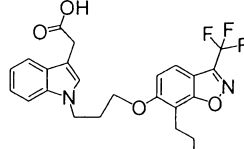
Compound 8



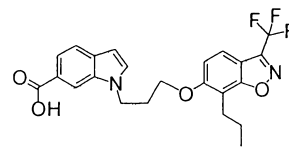
Compound 9



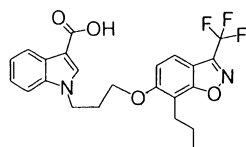
Compound 10



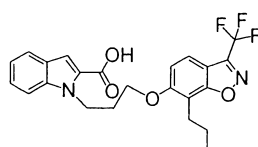
Compound 11



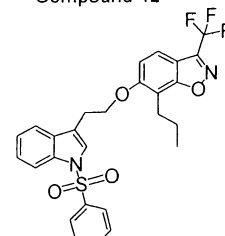
Compound 12



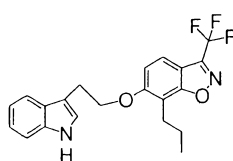
Compound 13



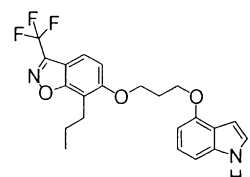
Compound 14



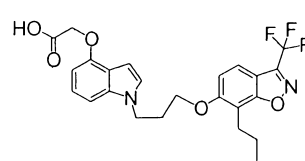
Compound 15



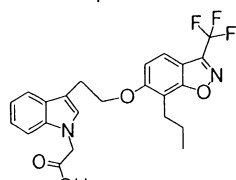
Compound 16



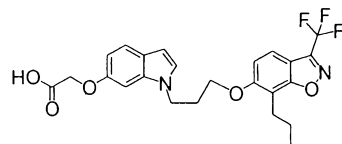
Compound 17



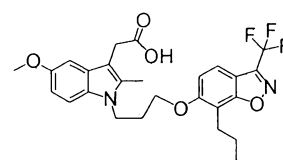
Compound 18



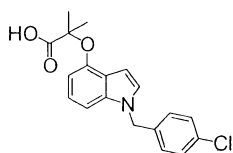
Compound 19



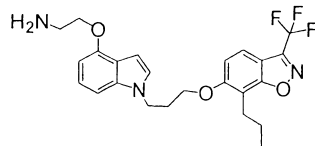
Compound 20



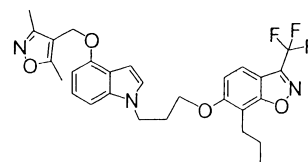
Compound 21



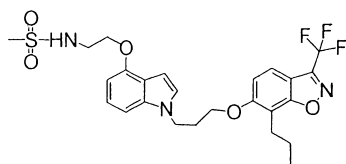
Compound 22



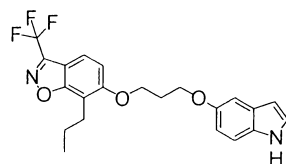
Compound 23



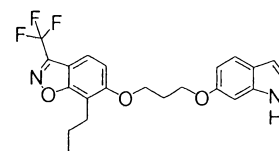
Compound 24



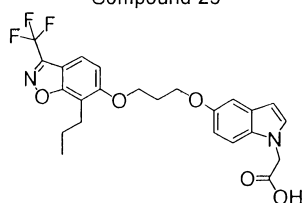
Compound 25



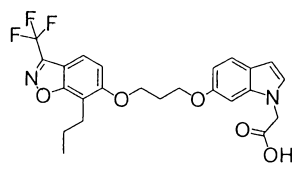
Compound 26



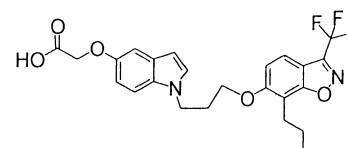
Compound 27



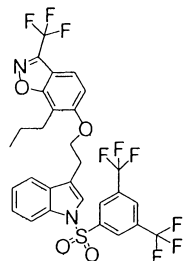
Compound 28



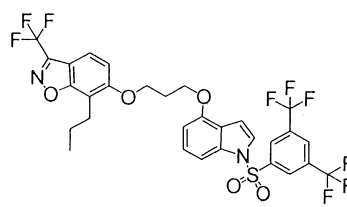
Compound 29



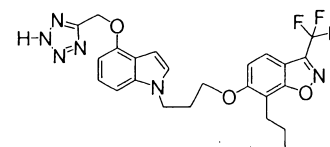
Compound 30



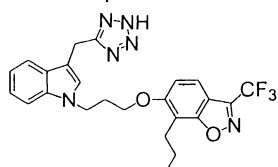
Compound 31



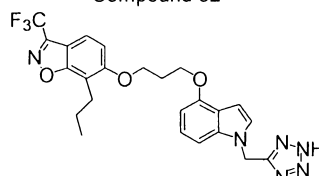
Compound 32



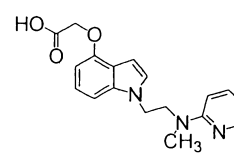
Compound 33



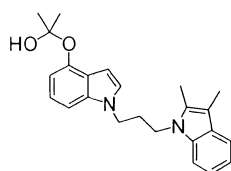
Compound 34



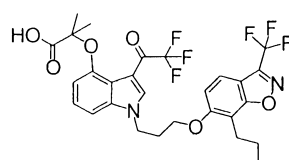
Compound 35



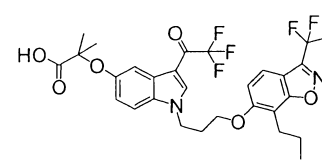
Compound 36



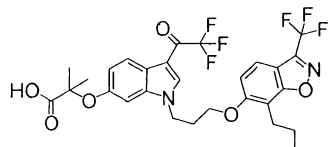
Compound 37



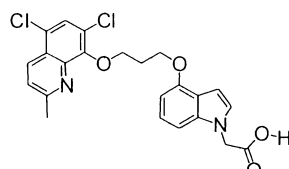
Compound 38



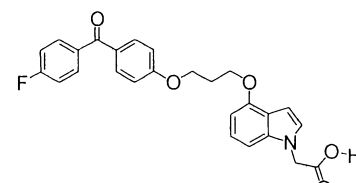
Compound 39



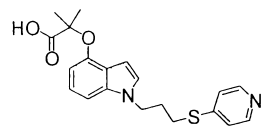
Compound 40



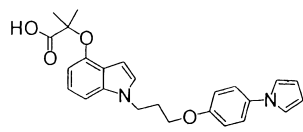
Compound 41



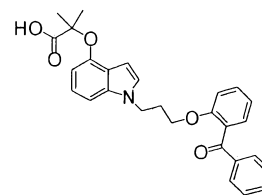
Compound 42



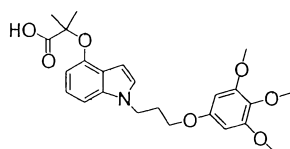
Compound 43



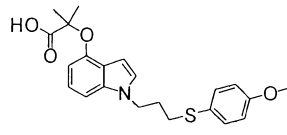
Compound 44



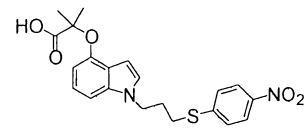
Compound 45



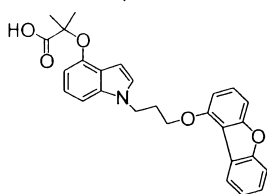
Compound 46



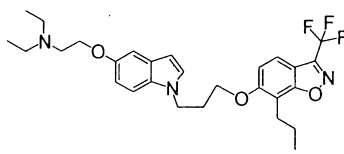
Compound 47



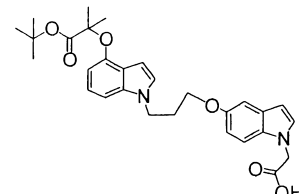
Compound 48



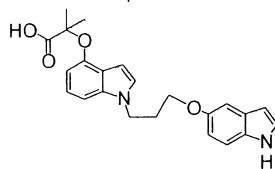
Compound 49



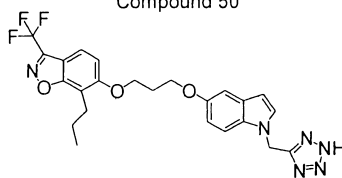
Compound 50



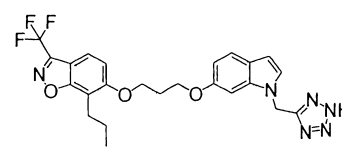
Compound 51



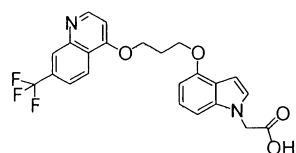
Compound 52



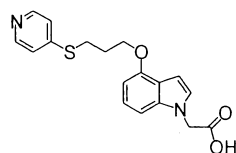
Compound 53



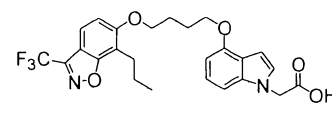
Compound 54



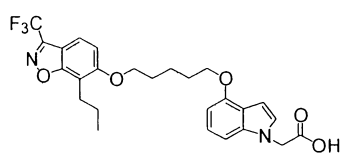
Compound 55



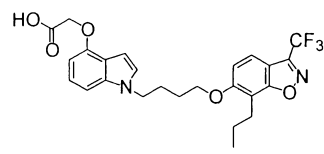
Compound 56



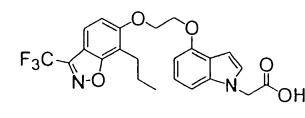
Compound 57



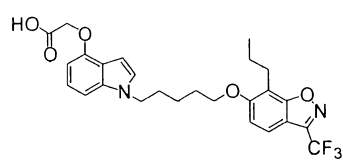
Compound 58



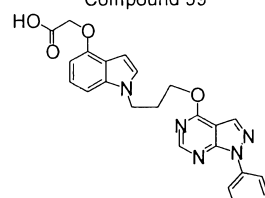
Compound 59



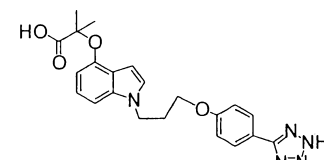
Compound 60



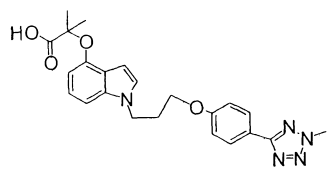
Compound 61



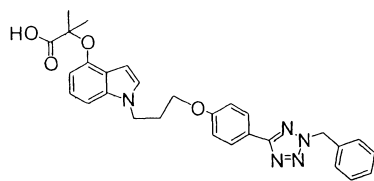
Compound 62



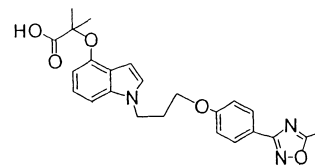
Compound 63



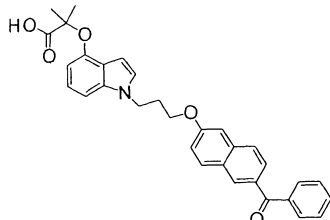
Compound 64



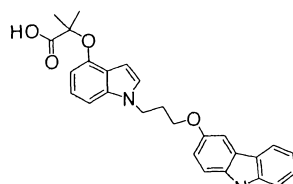
Compound 65



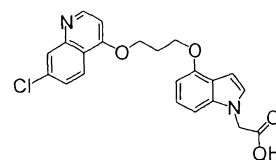
Compound 66



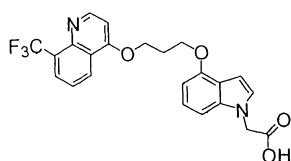
Compound 67



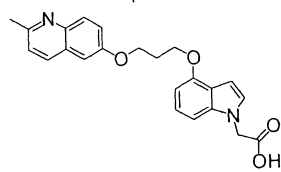
Compound 68



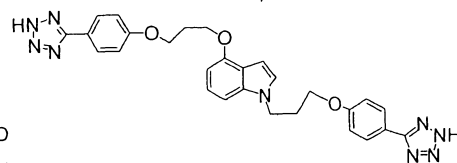
Compound 69



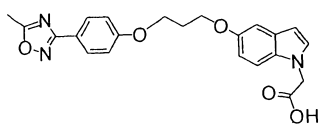
Compound 70



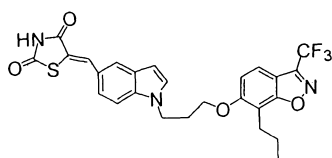
Compound 71



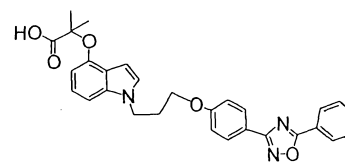
Compound 72



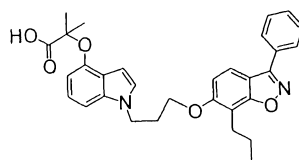
Compound 73



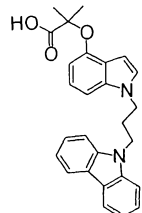
Compound 74



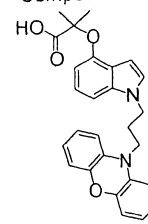
Compound 75



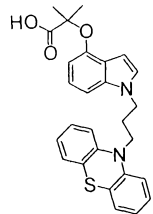
Compound 76



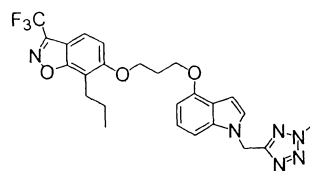
Compound 77



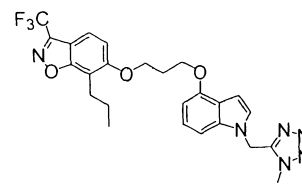
Compound 78



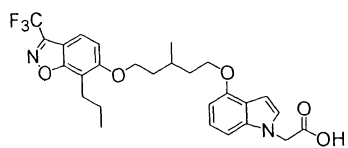
Compound 79



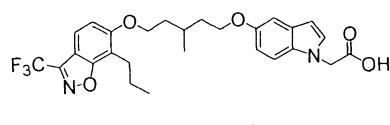
Compound 80



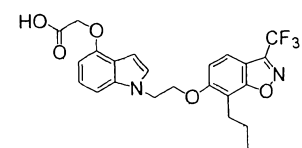
Compound 81



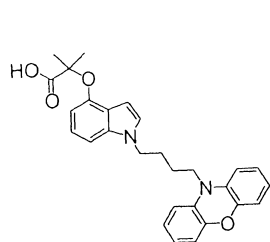
Compound 82



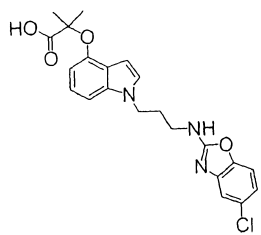
Compound 83



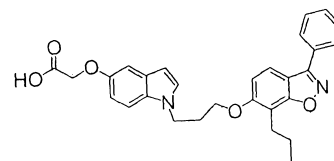
Compound 84



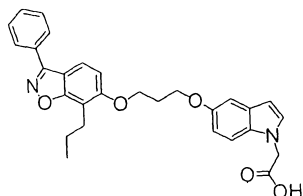
Compound 85



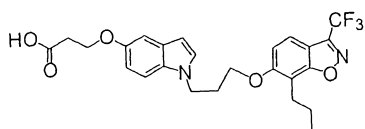
Compound 86



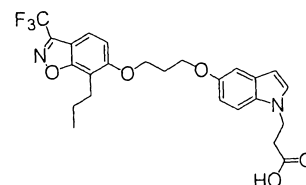
Compound 87



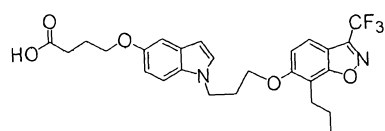
Compound 88



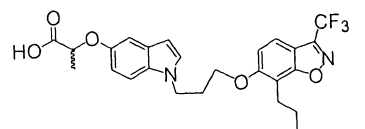
Compound 89



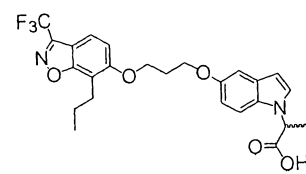
Compound 90



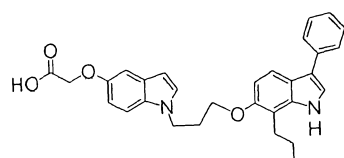
Compound 91



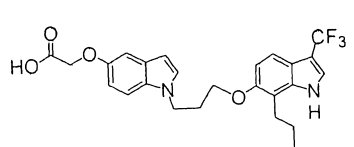
Compound 92



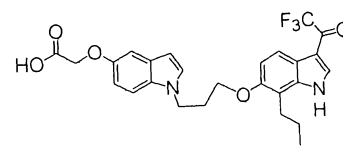
Compound 93



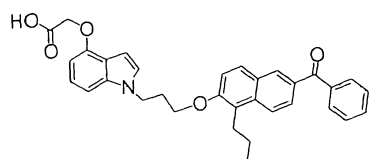
Compound 94



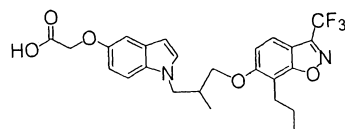
Compound 95



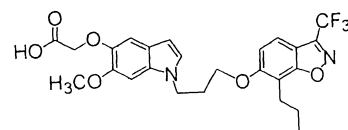
Compound 96



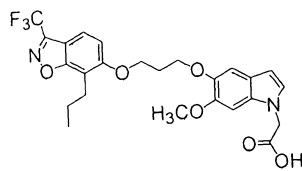
Compound 97



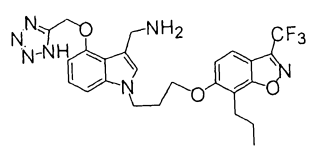
Compound 98



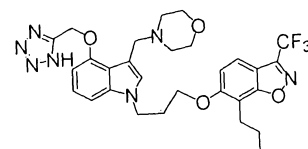
Compound 99



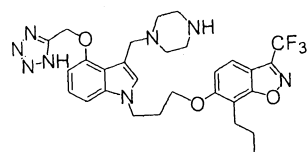
Compound 100



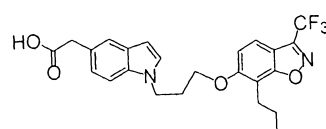
Compound 101



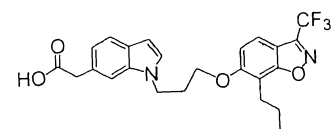
Compound 102



Compound 103

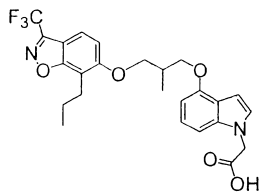


Compound 104

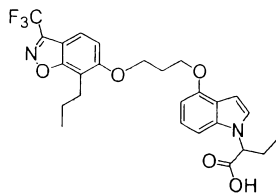


Compound 105

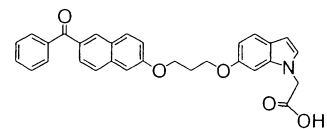




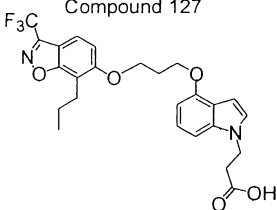
Compound 127



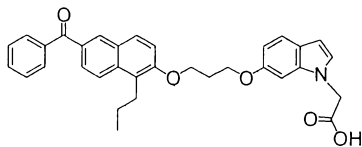
Compound 128



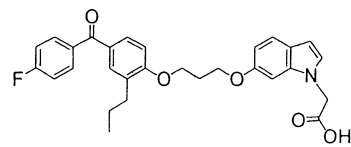
Compound 129



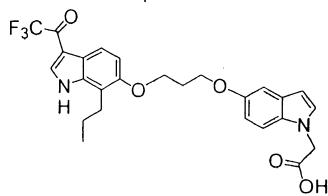
Compound 130



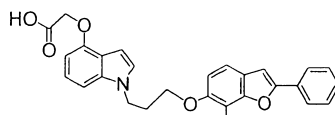
Compound 131



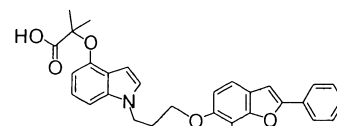
Compound 132



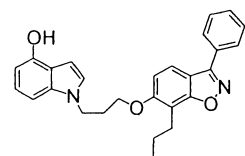
Compound 133



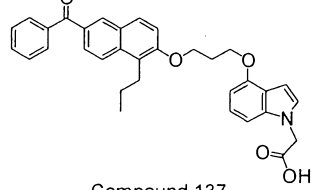
Compound 134



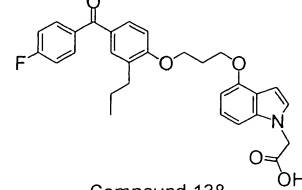
Compound 135



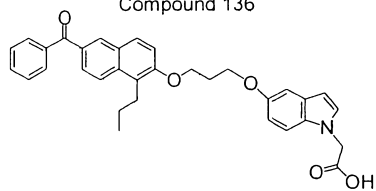
Compound 136



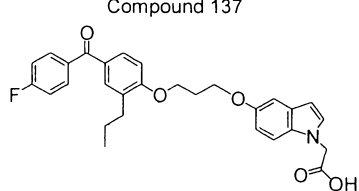
Compound 137



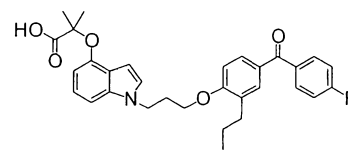
Compound 138



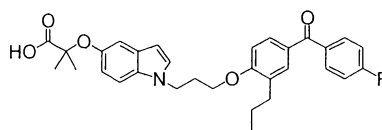
Compound 139



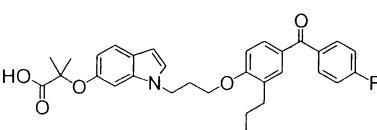
Compound 140



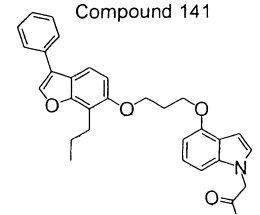
Compound 141



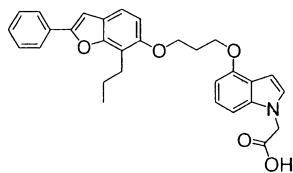
Compound 142



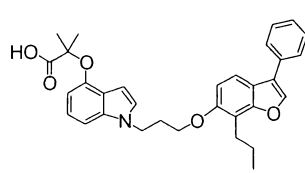
Compound 143



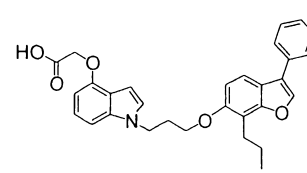
Compound 144



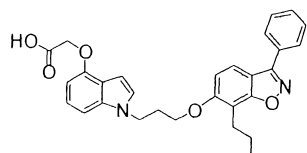
Compound 145



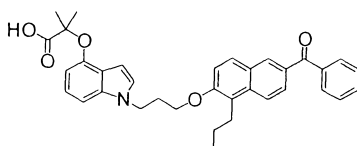
Compound 146



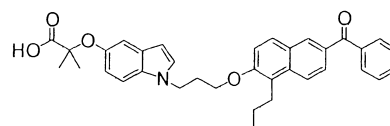
Compound 147



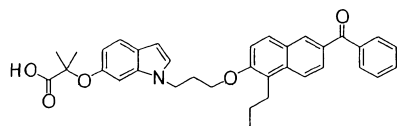
Compound 148



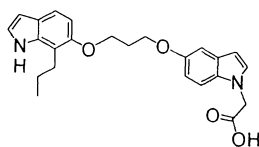
Compound 149



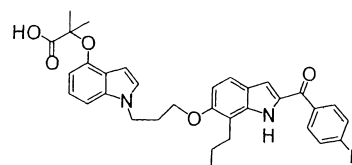
Compound 150



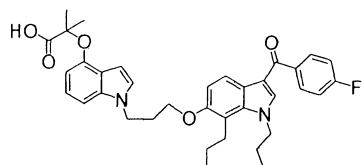
Compound 151



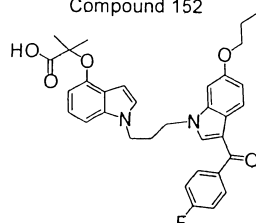
Compound 152



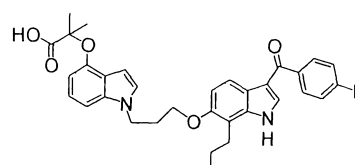
Compound 153



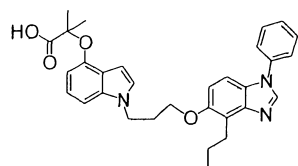
Compound 154



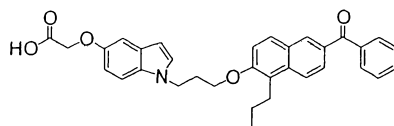
Compound 155



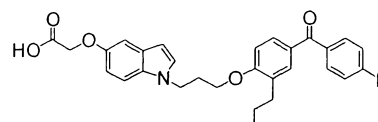
Compound 156



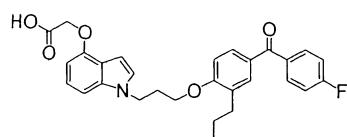
Compound 157



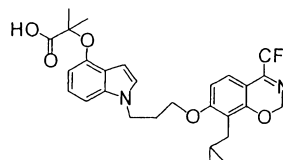
Compound 158



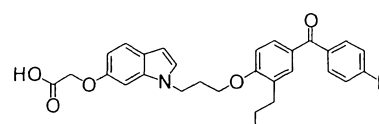
Compound 159



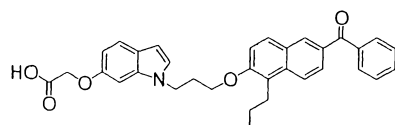
Compound 160



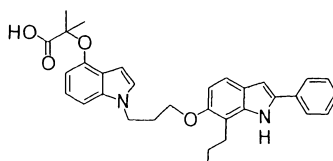
Compound 161



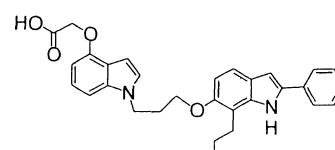
Compound 162



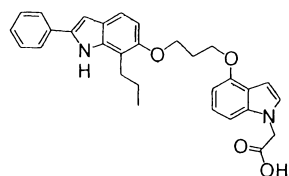
Compound 163



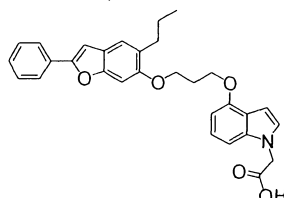
Compound 164



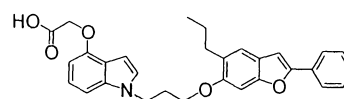
Compound 165



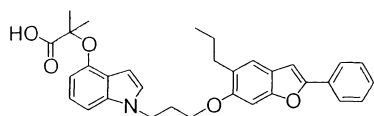
Compound 166



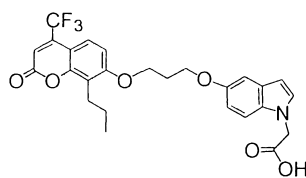
Compound 167



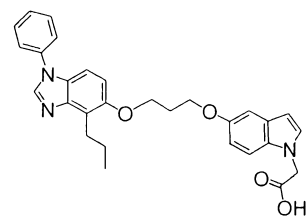
Compound 168



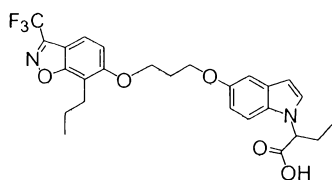
Compound 169



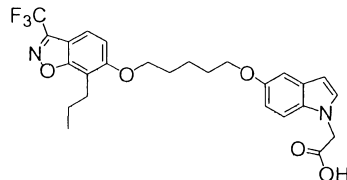
Compound 170



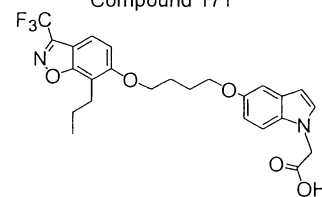
Compound 171



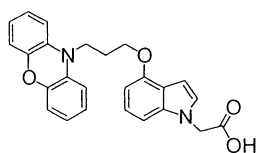
Compound 172



Compound 173



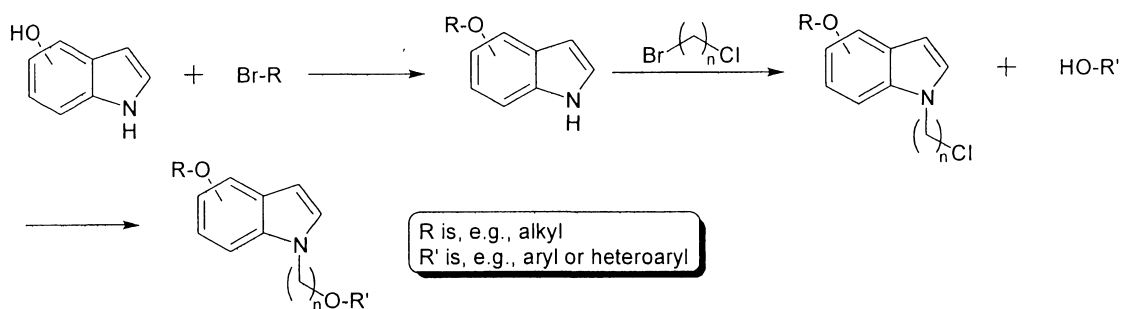
Compound 174



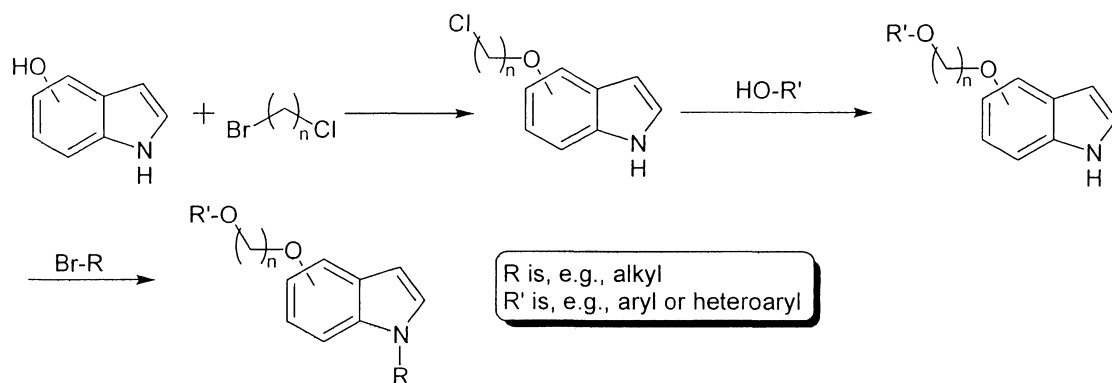
Compound 175

上述吡啶化合物可藉由本領域中具有通常知識者所習知之方法製備。例如，可藉由以下之流程圖I與II，說明吡啶化合物範例之兩種典型合成路徑。詳細製備化合物之步驟請見實施例1-175。

流程圖 I：



流程圖 II：



如流程圖 I 所示，羥基吲哚可與一被各種不同取代基（例如， $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ）所取代之含溴烷基，於一等價鹼中進行反應，以形成一含烷氧取代基之吲哚。本發明之吲哚化合物可藉由與含烷氧取代基之吲哚以及一包含溴基團與氯基團的鍵結化合物反應，接著再與一含有羥基之芳香化合物反應。另一方面，如同流程圖 II 所示，在等價鹼中，羥基吲哚可以先與一鍵結化合物反應，接著再與一含有羥基之芳香化合物反應，以取得一含烷氧取代基之吲哚。接著，含烷氧取代基之吲哚可以與被多種官能基取代的含溴烷基反應，而得本發明所述之吲哚化合物。

其他吲哚化合物可使用其他適合的起始物，利用上述合成方式或其他於本領域中已熟知的合成方法製備之。上述的方法可於其實施之前或之後，額外加入其他步驟，以加入或移除適合的保護基團，合成出最終之吲哚化合物。另外，多種合成步驟可以在不同的順序或步驟中呈現，以提供所需的化合物。合成化學之轉換與保護基理論（保護與去保護）有利於合成可利用的吲哚化合物為已熟知的技術，且於下列文獻中皆有敘述：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W.

Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed.,  
5 Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 以及其後續版本。

本發明所述之吡啶化合物可能包含一非芳香雙鍵與單一或多個不對稱中心。因此，可形成如消旋化合物與外消旋混合物，單一鏡像異構物，獨立非對映異構體，非對映  
10 異構體混合物與正-或反-像異構結構。所有異構物皆考慮其內。

同時，本發明之醫藥組成物包含至少一種上述吡啶化合物有效劑量與一醫藥可接受之載體。此外，本發明涵蓋投予一種或是多種吡啶化合物有效劑量於一感染與  
15 PPAR 相關疾病之病患的方法；如熟習此項技藝者之所知，有效劑量亦可能依治療之疾病種類，投藥的路徑，受試者的利用率與其他治療合併使用而改變。

上述之吡啶化合物可單獨投予或與其他治療性試劑同時施予。治療性試劑例如包含降脂藥劑，抗糖尿病藥劑(例如，磺醯尿素類或雙胍類)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑、或胰島素或其他胰島素分泌促進劑。降脂劑如膽固醇合成抑制劑，特別為 3-羥基-3-甲基-戊二基輔 A 還原酶抑制子  
20 (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor)(例如 lovastatin、simvastatin、pravastatin、  
25 fluvastatin、atorvastatin、rivastatin、itavastatin 或

rosuvastatin)。其他降脂劑包括膽固醇吸收抑制劑(例如，甾醇酯、甾酮苷如替奎安(tiqueside)、或是azetidinones，如加辛伐他汀(ezetimibe)，膽固醇O-醯基轉移酶抑制劑(例如，avasimibe)、菸鹼酸、膽酸螯合劑、微脂粒三酸甘油脂傳送抑制劑或是膽酸再攝取抑制劑。

除此之外，一包含二硫化四乙基秋蘭姆(二硫龍，ANTABUSE™)與一PPAR拮抗劑之組成物，在與PPAR結合後可發生協同效果，而特別的是，單一的二硫化四乙基秋蘭姆對於PPAR為較弱的拮抗劑。然而，結合二硫化四乙基秋蘭姆與一PPAR拮抗劑(例如，rosiglitazone、pioglitazone或是上述任何一種吡嗪化合物)共同使用時，表現出與單獨為PPAR拮抗劑使用時更佳的PPAR結合活性。例如，一包含0.5 $\mu$ M rosiglitazone 與10 $\mu$ M二硫化四乙基秋蘭姆之溶液，比一只含0.5 $\mu$ M rosiglitazone之溶液，多出五倍的PPAR $\gamma$ 轉活化的活性。如另一例子，一包含10 $\mu$ M化合物1與10 $\mu$ M二硫化四乙基秋蘭姆之溶液，比一只包含10 $\mu$ M化合物1之溶液，多出三倍的PPAR $\gamma$ 轉活化的活性。

為實行本發明所述之方法，可將包含一種或數種上述吡嗪化合物之組成物，經由靜脈，口服，經鼻，經直腸，局部或是舌下等方式投藥。「靜脈投藥」在此指的是皮下，腹腔，靜脈注射，肌肉注射，關節腔內注射，主動脈注射，關節液內注射，胸腔注射，脊髓內注射，疾病部位內注射，顱內注射，或其他適合的投藥技術。

無菌注射組成物的製備可以是一無菌注射液或懸浮

液，含無毒性、經由非腸道途徑可接受的稀釋液或溶劑，例如1,3-丁二醇溶液。在這些可接受的載體與溶劑中，可利用的為甘露糖醇，水，Ringer's溶液，以及等張氯化鈉溶液。此外，不易揮發的油在習知係作為溶劑或懸浮介質（如合成之單甘油酯或雙甘油酯）。脂肪酸，如油酸及其甘油衍生物也有助於注射劑的製備，為天然的醫藥上可接受油脂，例如橄欖油或蓖麻油，尤其是在其為聚氧化乙烯的形式下。這些油脂液體或懸浮液也可包含一長鏈的醇類稀釋劑，分散劑，羧甲基纖維素或是其他相似的分散劑。其他一般使用的介面活性劑如Tweens或是Spans或其他相似的乳化劑或是一般醫藥製造業所使用於醫藥可接受之固態、液態或其他可用於劑型開發目的之劑量型式的生物可利用增強劑。

以口服方式投予的組成物可以是任何一種可接受的口服方式，包含但不限於：膠囊，錠劑，乳狀液以及水樣懸浮液，分散液及液體等。常用的錠劑載體包含：乳糖與玉米澱粉。潤滑劑如硬脂酸鎂，也常被應用於錠劑中。以膠囊型式口服時，有效稀釋劑為乳糖與乾玉米澱粉。在以水樣懸浮液或乳狀液型式提供口服時，可利用乳化法或懸浮劑將活性物質懸浮或稀釋於油相中。如有需要，可添加入特定的甜味劑，風味劑或著色劑。

一吸入劑組成物可依醫藥配方之技藝中習知之技術製備，如製成食鹽水溶液之組成物，使用苯甲醇或其他適合之防腐劑，增加生體可用率之吸收促進劑，氟碳化合物，

及/或其他技藝中已知之溶解劑或分散劑。一含一種或多種活性吡啶化合物之組成物亦可以栓劑形式經由直腸給藥。

醫藥組成物之載體必須為「可接受」，意為與配方中之活性成分相容(且較佳是使配方安定)及對接受治療之病患無害。一或多種安定劑可用以作為醫藥賦形劑，以遞送一具活性之吡啶化合物。其他載體之實例包括膠狀二氧化矽，硬酯酸鎂，纖維素，十二烷基硫酸鈉，及D&C黃色10號。

本發明之吡啶化合物可經由初步體外分析方式篩選其對於治療PPAR相關疾病的效果(見下述之實施例176與177)，並佐以動物試驗與臨床試驗證明。其他方法亦可使熟習該項技藝者明顯的理解。

下列特定具體實施例僅解釋為說明性，無論以任何方式皆不限制本揭示之其餘者。不須再進一步詳述，相信上述已能充分表達本發明，且可由熟習本項技藝者據以實施。本文所引述之所有公告將全部併入本文以供參考。

實施例1、化合物1之製備：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啉-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

取一含4-羥基吡啶(0.100 g, 0.75 mmol, 1.0 eq)、粉末狀氫氧化鉀(0.046 g, 0.83 mmol, 1.1 eq)與DMSO(二甲基亞砜)(2 mL)之混合物，在室溫中攪拌一小時，接著以滴入方式加入乙基2-溴-2-甲基丙酸(0.161 g, 0.12 mL, 0.83 mmol, 1.1 eq)。反應持續攪拌兩小時再加入15ml水；混合液以乙基乙酸(2x30 mL)進行萃取。混和所收集之有機層，並以水

(6x25 mL)與濃鹽水(2x20 mL)沖洗，再以無水硫酸鈉乾燥之，並以真空抽氣移除溶劑；殘留物經由快速液相層析法，於矽洋菜膠上以己烷/乙基乙酸(95/5)作為萃取液，純化得  
5 2-(1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基丙酸乙基乙酯(0.144g, 產率 80%)。

將2-(1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基丙酸乙基乙酯(0.100 g, 0.40 mmol, 1.0 eq)、粉末狀氫氧化鉀(0.034 g, 0.61 mmol, 1.5 eq)與DMSO(3 mL)混合，並於室溫中攪拌十分鐘；接著  
10 加入1-溴-3-氯丙烷(0.12 mL, 0.191 g, 1.21 mmol, 3.0 eq)於混合液中；反應混合物再攪拌1.5小時後，再加入15ml水。混合液以乙基乙酸(2x30mL)進行萃取。混合所收集之有機層，並以水(6x25 mL)與濃鹽水(2x20mL)沖洗，再以無水硫酸鈉乾燥之；再以真空方式移除溶劑以得2-[1-(3-氯丙烷基)-1H-吡啶-4-基氧]-2-甲基丙酸乙基乙酯(0.127g, 產率：  
15 97%)，為一濃稠油狀液體，可直接用於下階段步驟而不用再經純化步驟。

將一含2-[1-(3-氯丙烷基)-1H-吡啶-4-基氧]-2-甲基丙酸乙基乙酯(0.100 g, 0.31 mmol, 1.0 eq)、7-丙烷基-3-三氟  
20 甲基-苯[d]雜唑-6-ol(0.076 g, 0.31 mmol, 1.0 eq)、碳酸鉀(0.064 g, 0.46 mmol, 1.5 eq)、碘化鉀(0.010 g, 0.06 mmol, 0.2 eq)與DMF(二甲基甲酰胺, 3 mL)之混合物加熱至110°C反應1.5小時；將反應液冷卻至室溫後再加入20 mL水。混合液以乙基乙酸(2x20 mL)萃取。混合所收集之有機層，並以水(6x25mL)與濃鹽水(2x20mL)沖洗，並以無水硫酸鈉乾

燥之。再以真空方式移除溶劑，以己烷/乙基乙酸(95/5)為萃取液過濾於一短矽膠管柱而得一油狀殘留物 2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸乙基乙酯(0.140 g, 產率: 85%)。

- 5 將 2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸乙基乙酯(0.100 g, 0.19 mmol, 1 eq)與氫氧化鋰(0.018 g, 0.75 mmol, 4 eq)加入一乙醇與水混合液中(10 mL, 4:1)。將此懸浮液迴流 2 小時後，以真空方式移除溶劑。加入 0.5 N 鹽酸於殘留物中，
- 10 再將此且混合液以乙醚(2x20 mL)萃取之。混合所收集之有機層，並以水(2x20 mL)與濃鹽水(2x20 mL)沖洗，以無水硫酸鈉乾燥之；再以真空方式移除溶劑，以得 2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸(化合物 1, 0.086 g, 產率: 90%)。
- 15  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.05 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.69 (s, 6H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.36 (p, 2H), 3.01 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.40 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.56-6.60 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.10 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H).
- 20 LC/MS ( $M+1$ ) $^+$ : 505.

實施例 2、化合物 2 之製備：{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

- 25 將一含 4-氫氧吡啶(0.100 g, 0.75 mmol, 1.0 eq), 粉末狀氫氧化鉀(0.042 g, 0.75 mmol, 1.0 eq)與二甲基亞砷(3

mL)之混合物，在室溫中攪拌一小時再加入1-溴-3-氯丙烷 (0.118 g, 0.75 mmol, 1.0 eq)，於室溫再攪拌0.5小時，再加入15ml水；混合液以乙基乙酸(2x30 mL)進行萃取；混合所收集之有機層，並以水(6x25mL)與濃鹽水(2x20 mL)沖洗，  
5 以無水硫酸鈉乾燥之；再以真空方式移除溶劑，殘留物經由快速液相層析法，於矽洋菜膠上以己烷/乙基乙酸(95/5)作為萃取液純化得4-(3-氯丙氧基)-1H-吡啶(0.130 g, 產率: 83%)。

將4-(3-氯丙氧基)-1H-吡啶(0.100 g, 0.48 mmol)、7-丙  
10 烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-ol (0.117 g, 0.48 mmol)、碳酸鉀 (0.099 g, 0.72 mmol)、碘化鉀(0.016 g, 0.10 mmol)與二甲基亞砷(5 mL)混合後，加熱至110°C反應1.5小時；將混合液降溫至室溫；加入水(10 mL)與乙基乙酸(10 mL)並攪拌五分鐘；將有機層進行分離；並再以乙基乙酸(10 mL)  
15 萃取水層；收集所有有機層，以水(6x20mL)與濃鹽水(2x20 mL)沖洗，並無水硫酸鈉乾燥之；接著以真空方式移除溶劑，經以己烷/二氯甲烷(50/50)為萃取液，利用一短矽膠管柱過濾得一油狀殘留物：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟  
20 甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸乙基乙酯(0.156 g, 產率: 78%)。

一混合液含6-[3-(1H-吡啶-4-基氧)-丙氧基]-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶(0.100 g, 0.24 mmol)、甲基-2-溴乙酸 (0.109 g, 0.72 mmol)、碳酸鉀 (0.050 g, 0.36 mmol)、碘化鉀(0.008 g, 0.05 mmol)與乙腈(15 mL)，攪拌並迴流12

小時後，降溫至室溫並過濾之，以移除懸浮鹽類。以真空方式移除溶劑，此時殘留物將分層於二氯甲烷層與水層間；收集有機層並以水(2x20 mL)與濃鹽水(2x20 mL)沖洗，再以無水硫酸鈉乾燥之；以真空方式移除溶劑；殘留物經由快速液相層析法，於矽洋菜膠上以己烷/乙基乙酸(95/5)作為萃取液，純化得{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸甲酯(0.089g, 產率: 76%)。

將{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸甲酯(0.080g, 0.16 mmol)與氫氧化鋰(0.016g, 0.65 mmol)加入於乙醇與水混合液(10 mL, 4:1)中。混合液迴流兩小時後，以真空方式移除溶劑。加入0.5 N鹽酸於殘留物中，並且以乙醚(2x20 mL)進行萃取；收集有機層並以水(2x20 mL)與濃鹽水(2x10 mL)沖洗，並以無水硫酸鈉乾燥之；溶劑移除以得{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸(化合物2, 0.073 g, 產率: 94%)。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.42 (p, 2H), 2.91 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.34-4.38 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.56 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (dd,  $J=0.9, 3\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J= 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

25 實施例3、製備化合物3：2-(1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物3之方式類似於實施例1的第一與第四段之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.40 (s, 6H), 6.21 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.28 (t, J=2.1Hz, 1H), 6.77 (t, J=8.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.83 (t, J=2.1Hz, 1H), 9.86 (bs, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 220.

實施例4、製備化合物4：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸叔丁酯

製備化合物4之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.65 (s, 6H) 1.75-1.83 (m, 2H), 2.36 (p, 2H), 3.00 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.37 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.44 (dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=3Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 561.

實施例5、製備化合物5：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-丙酸叔丁酯

製備化合物5之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.51 (s, 6H) 1.71-1.81 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.35 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.36 (d, J=3Hz, 1H), 6.84 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 6.91 (d,

J=9Hz, 1H), 7.01 (d, J=3Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.1Hz, 1H),  
7.17 (d, J=9Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 561.

- 5 實施例6、製備化合物6：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟  
甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基氧}-丙酸  
叔丁酯

製備化合物6之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.49 (s,  
10 9H), 1.56 (s, 6H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.35 (p, 2H), 3.01 (t,  
J=7.5Hz, 2H), 4.01 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.33 (t, J=6.3Hz, 2H),  
6.41 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.76 (dd, J=2.1, 5.4Hz, 1H), 6.95 (d,  
J=9.3Hz, 2H), 6.96 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 1H),  
7.53 (d, J=8.7Hz, 1H).

15 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 561.

實施例7、製備化合物7：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟  
甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-丙酸

製備化合物7之方式類似於實施例1之敘述。

20 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H),  
1.56 (s, 6H) 1.75-1.85 (m, 2H), 2.38 (p, 2H), 3.00 (t,  
J=7.5Hz, 2H), 4.02 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.40 (t, J=6.6Hz, 2H),  
6.44 (d, J=3Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.4, 9Hz, 1H), 6.93 (d,  
J=8.7Hz, 1H), 7.08 (d, J=3Hz, 1H), 7.19 (d, J=9Hz, 1H),  
25 7.23 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 505.

實施例8、製備化合物8：2-甲基-2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基氧}-丙酸

製備化合物8之方式類似於實施例1之敘述。

- <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.03 (t, J = 7.5Hz, 3H),  
5 1.55 (s, 6H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.33 (p, 2H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.33 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.44 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.79 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.96 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H).  
10 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 505.

實施例9、製備化合物9：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

製備化合物9之方式類似於實施例1之敘述。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.37 (p, 2H), 3.00 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=3Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.89 (dd, J=0.9, 7.5Hz, 1H).  
20 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 461.

實施例10、製備化合物10：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-羧酸

製備化合物10之方式類似於實施例1之敘述。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.38 (p, 2H), 3.00 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.01

(t, J=5.4Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.13 (d, J=3Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.90(d, J=7.5Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 447.

5

實施例 11、製備化合物 11：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

製備化合物 11 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.02 (t, J = 7.5Hz, 3H),  
10 1.73-1.81 (m, 2H), 2.35 (p, 2H), 2.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.00 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.37 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=9Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.5Hz, 1H).

15 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 461.

實施例 12、製備化合物 12：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-羧酸

製備化合物 12 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.04 (t, J = 7.5Hz, 3H),  
20 1.75-1.85 (m, 2H), 2.43 (p, 2H), 3.03 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.03 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.55 (d, J=3Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.25 (d, J=3Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85 (dd, J=0.9, 8.7Hz,  
25 1H), 8.19 (s, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 447.

實施例 13、製備化合物 13：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-3-羧酸

製備化合物 13 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H),  
5 1.72-1.84 (m, 2H), 2.43 (p, 2H), 2.99 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.07  
(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.46 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H),  
7.25-7.33 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H),  
7.90 (s, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H).

LC/MS ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>: 447.

10

實施例 14、製備化合物 14：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-2-羧酸

製備化合物 14 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H),  
15 1.72-1.81 (m, 2H), 2.38 (p, 2H), 2.99 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.10  
(t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  
1H), 7.13 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J=7.5$ , 1H), 7.37 (s, 1H),  
7.40 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  
 $J=8.1\text{Hz}$ , 1H).

20 LC/MS ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>: 447.

實施例 15、製備化合物 15：6-[2-(1-苯磺酸-1H-吡啶-3-基)-乙氧基]-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物 15 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.53-1.65  
25 (m, 2H), 2.80 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (t,  
 $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.41 (m, 4H),

7.48-7.58 (m, 4H), 7.84-7.87(m, 2H), 8.00(d, J=8.1Hz, 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 529.

實施例16、製備化合物16：6-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙氧基]-7-  
5 丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物16之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.59-1.72  
(m, 2H), 2.89 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.35  
(t, J=6.6Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H),  
10 7.38 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.65 (d,  
J=8.1Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 389.

實施例17、製備化合物17：6-[3-(1H-吡啶-4-基氧)-丙氧  
15 基]-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑

製備化合物17之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.98 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.66-1.78  
(m, 2H), 2.45 (p, 2H), 2.94 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.36-4.41 (m,  
4H), 6.58 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 7.04 (d, J=  
20 8.4Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20  
(bs, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 419.

實施例18、製備化合物18：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
25 苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物18之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.69 (m, 2H), 2.21 (p, 2H), 2.86 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.26 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.61 (s, 2H), 6.31 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 6.81-6.96 (m, 4H), 7.39  
5 (d,  $J= 9.0\text{Hz}$ , 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

實施例 19、製備化合物 19：{3-[2-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d] 雜唑-6-基氧)-乙基]-吡啶-1-基}-乙酸

10 化合物 19 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 2.90 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.31 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.36 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.81 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.05  
15 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.29 (m, 2H),  
7.52 (d,  $J= 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 447.

實施例 20、製備化合物 20：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d] 雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基氧}-乙酸

20 製備化合物 20 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.00 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.96 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.92 (t,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.27 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.48 (s, 2H), 6.38 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.72-6.80 (m, 2H), 6.84 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ,  
25 1H), 7.35 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

實施例 21、製備化合物 21：{5-甲氧基-2-甲基-1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

製備化合物 21 之方式類似於實施例 1 之敘述。

5  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.02 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 2.27 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.99 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 6.76 (dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=9.0$  Hz, 10 1H), 7.52 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 505.

實施例 22、製備化合物 22：2-[1-(4-氯-苯)-1H-吡啶-4-基氧]-2-甲基-丙酸

15 製備化合物 22 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.68 (s, 6H), 5.22 (s, 2H), 6.55 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.90-7.04 (m, 5H), 7.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 344.

20

實施例 23、製備化合物 23：2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙胺基

製備化合物 23 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 25 1.72-1.84 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 2.21 (p, 2H), 2.99 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H),

4.13 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.37 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=3Hz, 1H), 6.88-6.98 (m, 3H), 7.08 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 462.

5

實施例24、製備化合物24：6-{3-[4-(3,5-雙甲基-雜唑-4-基甲氧基)-吡啶-1-基]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物24之方式類似於實施例1之敘述。

10 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.03 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.36(m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.99 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.00 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.5Hz, 1H),  
15 J=8.1Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.5, 8.1Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 528.

實施例25、製備化合物25：N-(2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙基)-甲磺酰胺

製備化合物25之方式類似於實施例1之敘述。

25 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.04 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.36 (p, 2H), 3.00 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.64 (q, J=5.1, 5.4, 5.1Hz, 2H), 3.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.26 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.40 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.50 (d, J=7.5Hz,

1H), 6.53 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.09 (t, J= 7.5Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 540.

5 實施例 26、製備化合物 26：6-[3-(1H-吡啶-5-基氧)-丙氧基]-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物 26 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.94 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.90 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.23 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.44-6.45 (m, 1H), 6.85 (dd, J=1.2, 8.7Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (bs, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 419.

15 實施例 27、製備化合物 27：6-[3-(1H-吡啶-6-基氧)-丙氧基]-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物 27 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.93 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.90 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.21 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.79 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 8.04 (bs, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 419.

25 實施例 28、製備化合物 28：{5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物28之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.91 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.23 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.32 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.45 (d, J=3Hz, 1H), 6.87 (dd, J=1.5, 8.7Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

10 實施例29、製備化合物29：{6-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物29之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.92 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.89 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.22 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.48 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.70 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.80 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

20 實施例30、製備化合物30：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物30之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H) 2.62 (bs, 2H), 2.91-2.98 (t, 2H), 3.90 (bs, 2H), 4.29 (bs, 2H), 4.55 (bs, 2H), 6.34 (bs, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.95-7.08 (m, 2H), 7.18-7.22 (bd, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 477.

實施例31、製備化合物31：6-{2-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯磺酸)-1H-吡啶-3-基]-乙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]

5 雜唑

製備化合物31之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.57-1.62 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 3.24 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.34 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.29-7.59 (m, 5H),  
10 7.97-8.00 (m, 2H), 8.26 (s, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 665.

實施例32、製備化合物32：6-{3-[1-(3,5-雙-三氟甲基-苯磺酸)-1H-吡啶-4-基氧]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]

15 雜唑

製備化合物32之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.38 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 4.27 - 4.32 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=3.6 Hz,  
20 1H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.27 (s, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 695.

實施例33、製備化合物33：7-丙烷基-6-{3-[4-(2H-四氮唑-5-基甲氧基)-吡啶-1-基]-丙氧基}-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑

製備化合物33之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm): MeOH- $d_4$   $\delta$  0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.28 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.99 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.93-7.06 (m, 4H), 7.52 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 501.

實施例 34、製備化合物 34：7-丙烷基-6-{3-[3-(2H-四氮唑-1-5-基甲基)-吡啶-1-基]-丙氧基}-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

10 製備化合物 34 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$ +MeOH- $d_4$   $\delta$  1.00 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.35 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 4.08 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.38-4.44 (m, 4H), 6.99-7.14 (m, 4H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.56 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H).

15 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 485.

實施例 35、製備化合物 35：7-丙烷基-6-{3-[1-(2H-四氮唑-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙氧基}-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物 35 之方式類似於實施例 2 之敘述。

20  $^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$  + MeOH- $d_4$   $\delta$  0.89 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.60-1.69 (m, 2H), 2.39 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.40 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 6.55-6.59 (m, 2H), 6.97-7.09 (m, 2H), 7.17 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H).

25 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 501.

實施例 36、製備化合物 36：{1-[2-(甲基-嘓啶-2-基-胺基)-

乙基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物36之方式類似於實施例1之敘述。

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 326.

5 實施例37、製備化合物37：2-{1-[3-(2,3-di甲基-吡啶-1-基)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-二甲基甲醇

製備化合物37之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.65 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.25 (p, J=7Hz, 2H), 4.01 (t, J=7Hz, 2H),  
10 4.10 (t, J=7Hz, 2H), 6.56-6.61 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 5H), 7.44-7.47 (m, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 405.

15 實施例38、製備化合物38：2-甲基-2-[1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-3-(2,2,2-三氟-乙酰)-1H-吡啶-4-基氧]-丙酸

製備化合物38之方式類似於實施例1之敘述。

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 601.

20 實施例39、製備化合物39：2-甲基-2-[1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-3-(2,2,2-三氟-乙酰)-1H-吡啶-5-基氧]-丙酸

製備化合物39之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.03 (t, J = 7.5Hz, 3H),  
25 1.62 (s, 6H) 1.75-1.82 (m, 2H), 2.47 (p, 2H), 2.99 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.09 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.50 (t, J=6.6Hz, 2H),

6.96 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.1, 9Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 601.

5

實施例40、製備化合物40：2-甲基-2-[1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-3-(2,2,2-三氟-乙酰)-1H-吡啶-6-基氧]-丙酸

製備化合物40之方式類似於實施例2之敘述。

10 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.42 (p, 2H), 2.97 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 1H).

15 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 601.

實施例41、製備化合物41：{4-[3-(5,7-雙氯-2-甲基-8-羥基喹啉)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物41之方式類似於實施例2之敘述。

20 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.39 (t, J=6Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 4.40 (t, J=6Hz, 2H), 4.53 (t, J=6Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.49-6.52 (m, 2H), 6.71 (d, J=8Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.01 (t, J=8, 1H), 7.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H).

25 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 460.

實施例42、製備化合物42：(4-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-苯氧]-

丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物42之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.37 (t, J=6Hz, 2H),  
4.27-4.33 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.64  
5 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93-7.15 (m, 6H),  
7.72-7.78 (m, 4H).

HRMS-FAB (M<sup>+</sup>): 447.15.

10 實施例43、製備化合物43：2-甲基-2-{1-[3-(噻啶-4-硫基)-  
丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物43之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.71(s, 6H), 2.14-2.18 (t, J=6.6 Hz,  
2H), 2.74-2.79(t, J=7.2 Hz, 2H), 4.19-4.23 (t, J=6.0 Hz, 2H),  
6.53-6.56 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.63-6.64 (d, J=3.3 Hz, 1H),  
15 6.74-6.76 (d, J=5.1 Hz, 2H), 6.85-6.88 (d, J=8.1 Hz, 1H),  
6.94-6.97 (m, 2H), 8.17 (bs, 4H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 371.

20 實施例44、製備化合物44：2-甲基-2-{1-[3-(4-吡咯-1-基-  
苯氧基)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物44之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.66 (s, 6H), 2.24-2.28 (t, J=6.0 Hz,  
2H), 3.82-3.85 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.30-4.34 (t, J=6.6Hz, 2H),  
6.30-6.31 (t, J=2.1 Hz, 2H), 6.53-6.54 (d, J=3.0 Hz, 2H),  
25 6.86-6.89 (dd, J1=2.1 Hz, J2=4.8 Hz, 2H), 6.97-6.98 (t,  
J=2.1 Hz, 2H), 7.01-7.03 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.24-7.27 (dd,

J1=2.1 Hz, J2=4.2 Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 419.

- 實施例45、製備化合物45：2-{1-[3-(2-苯甲醯基-苯氧基)-  
5 丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物45之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.63 (s, 6H), 1.94-1.98 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 6.41-6.42 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.55-6.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.78-6.79 (d, J=3.0 Hz, 1H),  
10 6.83-6.88 (t, J1=7.5 Hz, J2=7.8 Hz, 2H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.53-7.55 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.84-7.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 458.

- 15 實施例46、製備化合物46：2-甲基-2-{1-[3-(3,4,5-三甲氧基-  
-苯氧基)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物46之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.67 (s, 6H), 2.26-2.30 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.77-3.85 (m, 11H), 4.32-4.36 (t, J=6.6 Hz, 2H),  
20 6.53-6.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.56-6.58 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.01-7.02 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.05-7.07 (d, J=7.2 Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 444.

- 實施例47、製備化合物47：2-{1-[3-(4-甲氧基-苯硫基)-丙  
25 烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物47之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.65 (s, 6H), 2.04-2.08 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.71-2.75 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.25 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 6.51-6.52 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.56-6.59 (t,  $J=3.9$  Hz, 1H), 6.79-6.83 (dd,  $J_1=2.1$  Hz,  $J_2=4.5$  Hz, 1H),  
5 7.00-7.01 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 7.04-7.06 (d,  $J=3.9$  Hz, 2H), 7.28-7.31 (dd,  $J_1=2.1$  Hz,  $J_2=4.5$  Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 400.

實施例 48、製備化合物 48：2-甲基-2-{1-[3-(4-氮-苯硫基)-  
10 丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物 48 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.68 (s, 6H), 2.19-2.33 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.88-2.93 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.26-4.31 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 6.56-6.57 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 2H), 7.04-7.07  
15 (m, 3H), 7.11-7.16 (dd,  $J_1=1.8$  Hz,  $J_2=4.8$  Hz, 2H), 8.00-8.04 (dd,  $J_1=1.8$  Hz,  $J_2=5.1$  Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 417.

實施例 49、製備化合物 49：2-{1-[3-(二苯並呋喃-1-基氧)-  
20 丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物 49 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.65 (s, 6H), 2.30-2.34 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.93-3.97 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.36-4.41 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 6.51-6.52 (t,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.56-6.58 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H),  
25 7.00-7.06 (m, 3H), 7.10-7.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51-7.54 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.83-7.86 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 444.

5 實施例 50、製備化合物 50：雙乙基-(2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙基)-胺

製備化合物 50 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.74-1.81 (m, 2H), 2.33 (p, 2H), 2.66 (q, J=7.2Hz, 4H), 2.91 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.98 (t, J=7.5Hz, 2H),  
10 3.96 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.09 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.34 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=9Hz, 3H), 7.00 (d, J= 3.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.7Hz, 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 518.

15

實施例 51、製備化合物 51：2-{1-[3-(1-羧甲基-1H-吡啶-5-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸叔丁酯

製備化合物 51 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.42 (s, 6H), 1.62 (s, 6H), 2.26 (p, 2H), 3.89 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.32 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.40-6.44 (m, 2H), 6.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.80 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 5H), 7.10 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 507.

25

實施例 52、製備化合物 52：2-{1-[3-(1H-吡啶-5-基氧)-丙烷

基]-1H-吡啶-4-基氧]-2-甲基-丙酸

製備化合物52之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.62 (s, 6H), 2.28 (p, 2H), 3.91 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.42-6.44  
5 (m, 1H), 6.49 (dd, J=0.6, 3.3Hz, 1H), 6.58 (dd, J=0.6, 7.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.7Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 393.

10 實施例53、製備化合物53: 7-丙烷基-6-{3-[1-(2H-四唑並-5-基甲基)-1H-吡啶-5-基氧]-丙氧基}-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物53之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.88 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H),  
15 4.19 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.78 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 501.

20 實施例54、製備化合物54: 7-丙烷基-6-{3-[1-(2H-四唑並-5-基甲基)-1H-吡啶-6-基氧]-丙氧基}-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物54之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): DMSO-d<sub>6</sub> δ 0.79-0.85 (m, 3H), 1.53-1.65 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 4.14- 4.19 (m,  
25 2H), 4.30-4.36 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.37 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (bs, 1H), 7.25 (d, J=3.3 Hz, 1H),

7.36-7.43 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 501.

5 實施例 55、製備化合物 55：{4-[3-(7-三氟甲基-喹啉-4-基  
氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 55 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.46 (m, 2H), 4.34 (t,  
J=5.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.49 (d,  
J=7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.89 (d,  
10 J=2.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.5, 9.0  
Hz) 8.19 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 1H) 8.64 (d, J=5.4 Hz,  
1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 445.

15 實施例 56、製備化合物 56：{4-[3-(噻啶-4-硫基)-丙氧基]-  
吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 56 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.26 (m, 2H), 3.29 (t,  
J= 7.2 Hz, 2H), 4.27 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.50 (d,  
20 J=7.5 Hz, 1H) 6.65 (d, J=3.3 Hz, 1H) 6.92, (d, J= 8.1 Hz, 1H)  
7.07 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 8.12 (d, J=6.0 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 343.

25 實施例 57、製備化合物 57：{4-[4-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜啶-6-基氧)-丁氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 57 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.99 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H),  
1.60-1.82 (m, 2H), 2.15 (bs, 4H), 2.89-3.00 (m, 2H),  
4.23-4.33 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 6.54-6.60 (m, 2H),  
6.90-6.98 (m, 1H), 7.03-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H),  
5 7.61 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 491.

實施例 58、製備化合物 58：{4-[5-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-戊氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

10 製備化合物 58 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.94 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H),  
1.65-1.72 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 4H),  
2.91 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 4H), 4.86 (s, 2H),  
6.50-6.55 (m, 2H), 6.87 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.00 -7.10 (m,  
15 2H), 7.20 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 505.

實施例 59、製備化合物 59：{1-[4-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-丁基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

20 製備化合物 59 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.89 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H),  
1.55-1.70 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.01- 2.10 (m, 2H),  
2.80-2.90 (m, 2H), 4.06 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.24 (t,  $J=6.3$  Hz,  
2H), 4.72 (s, 2H), 6.40 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=3.0$  Hz,  
25 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.55 (d,  $J=9.0$   
Hz, 1H).  
LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 491.

實施例 60、製備化合物 60：{4-[2-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-乙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 60 之方式類似於實施例 2 之敘述。

- 5  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.90 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H),  
1.50-1.79 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 4.47-4.60 (m, 4H),  
4.80 (s, 2H), 6.48 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H),  
6.93 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=9.0$  Hz,  
1H), 7.63 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H).
- 10 LC/MS ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 463.

實施例 61、製備化合物 61：{1-[5-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜唑-6-基氧)-戊基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物 61 之方式類似於實施例 1 之敘述。

- 15  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  0.92 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H),  
1.45-1.70 (m, 4H), 1.78-1.95 (m, 4H), 2.75-2.89 (m, 2H),  
3.98-4.20 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 6.44 (bs, 1H), 6.64 (bs, 1H),  
6.90-7.07 (m, 4H), 7.45-7.57 (m, 1H).
- LC/MS ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 505.

20

實施例 62、製備化合物 62：{1-[3-(1-苯基-1H-吡啶並[3,4-d]  
噻啶-4-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物 62 之方式類似於實施例 1 之敘述。

- $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  2.06 (p, 2H), 3.30 (t,  
25  $J=6.3$  Hz, 2H), 4.17 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.74 (s, 2H) 6.42 (d,  
 $J=7.5$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 3H),

7.37-7.50 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.22 (s, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 444.

- 5 實施例63、製備化合物63：2-甲基-2-(1-{3-[4-(2H-四唑並-5-基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-丙酸

製備化合物63之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.62 (s, 6H), 2.51 (p, 2H), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.46-6.54 (m, 2H), 6.88-7.03 (m, 5H), 7.90 (d, J=8.7Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 422.

- 實施例64、製備化合物64：2-甲基-2-(1-{3-[4-(2-甲基-2H-5-基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-丙酸

- 15 製備化合物64之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.70 (s, 6H), 2.59 (p, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.60 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 5H), 8.00 (d, J=8.7Hz, 2H).

- 20 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 437.

- 實施例65、製備化合物65：2-(1-{3-[4-(2-苯基-2H-四唑並-5-基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物65之方式類似於實施例1之敘述。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.66 (s, 6H), 2.58 (p, 2H), 4.24 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.59 (t, J=6.3Hz, 2H), 5.15 (s,

2H), 6.58-6.61 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 5H), 7.35-7.48 (m, 5H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 512.

- 5 實施例 66、製備化合物 66: 2-甲基-2-(1-{3-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁唑-3-基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-丙酸

製備化合物 66 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.71(s, 6H), 2.29 (p, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.90 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.34 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00-7.07 (m, 5H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 436.

- 15 實施例 67、製備化合物 67: 2-{1-[3-(6-苯甲醯基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物 67 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.65 (s, 6H), 2.33-2.37 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.98-4.01 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.36-4.40 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.53 (bs, 2H), 7.00-7.10 (m, 4H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.47-7.52 (t, J<sub>1</sub>=7.2 Hz, J<sub>2</sub>=7.5 Hz, 2H), 7.57-7.59 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.70-7.73 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 3H), 7.79-7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 508.

- 25 實施例 68、製備化合物 68: 2-{1-[3-(9H-咪唑-3-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物 68 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.65 (s, 6H), 2.28-2.32 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.88-3.91 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.35-4.40 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 6.50-6.51 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.57-6.59 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H),  
5 6.72-6.72 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.11-7.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.32-7.34 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.89-7.96 (m, 3H).

LC/MS ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 443.

10 實施例 69、製備化合物 69：{4-[3-(7-氯-喹啉-4-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 69 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  2.42 (m, 2H), 4.32 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.52 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.41 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=1.8$ , 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H).

LC/MS ( $M+1$ )<sup>+</sup>: 411.

20

實施例 70、製備化合物 70：{4-[3-(8-三氟甲基-喹啉-4-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 70 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  2.44 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.49 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.99 (d,  $J=6.96$  Hz, 1H),

8.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.1 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 445.

實施例 71、製備化合物 71：{4-[3-(2-甲基-喹啉-6-基氧)-丙  
5 氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 71 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.03 (m, 2H), 2.54 (s,  
3H), 4.22 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 6.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.50  
(d, J=3.3 Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17  
10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.88  
(d, J=9.3 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 391.

實施例 72、製備化合物 72：4-{3-[4-(2H-四唑並-5-基)-苯氧  
15 基]-丙氧基}-1-{3-[4-(2H-四唑並-5-基)-苯氧基]-丙烷  
基}-1H-吡啶

製備化合物 72 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.53-2.64 (m, 4H),  
4.20-4.26 (m, 4H), 4.55 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.91 (t, J=7.2Hz,  
20 2H), 6.50 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.0Hz, 1H) 6.90-6.96  
(m, 5H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 4H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 538.

實施例 73、化合物 73：(5-{3-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁唑-3-基)-  
25 苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物 73 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  2.29 (p, 2H), 2.64 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 6.45 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (dd,  $J=2.4, 8.7\text{Hz}$ , 1H) 6.98 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.94 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H).

5 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 408.

實施例 74、製備化合物 74：5-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基甲基}-2,4-噁唑烷二酮

10 製備化合物 74 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$   $\delta$  1.03 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.37 (p, 2H), 2.98 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.44 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.57 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 530.

實施例 75、製備化合物 75：2-甲基-2-(1-{3-[4-(5-苯基-[1,2,4]噁唑-3-基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-丙酸

製備化合物 75 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.67 (s, 6H), 2.30 (p, 2H), 3.91 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.51 (dd,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94-7.02 (m, 5H), 7.52-7.60 (m, 3H), 8.07 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 8.19 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 498.

實施例 76、製備化合物 76：2-甲基-2-{1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物 76 之方式類似於實施例 1 之敘述。

- 5  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.67 (s, 6H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 3.00 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.51-6.61 (m, 2H), 6.85 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.01-7.13 (m, 4H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.90-7.92 (m, 2H).
- 10 LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 513.

實施例 77、製備化合物 77：2-[1-(3-吡啶-9-基-丙烷基)-1H-吡啶-4-基氧]-2-甲基-丙酸

製備化合物 77 之方式類似於實施例 1 之敘述。

- 15  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.67 (s, 6H), 2.41-2.45 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 4.10-4.15 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.25-4.30 (t,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 2H), 6.57-6.58 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 2H), 6.61 (s, 1H), 6.88-6.91 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.36-7.41 (t,  $J_1=7.2\text{ Hz}$ ,  $J_2=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 8.06-8.09 (d,  $J=7.8$
- 20 Hz, 2H).
- LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 427.

實施例 78、製備化合物 78：2-甲基-2-[1-(3-吡嗪-10-基-丙烷基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙酸

- 25 製備化合物 78 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.69 (s, 6H), 2.20-2.25 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,

2H), 4.28-4.42 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.13-6.15 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.61-6.83 (m, 8H), 7.01-7.04 (m, 4H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 443.

- 5 實施例 79、製備化合物 79：2-甲基-2-[1-(3-吩惡嗪-10-基-丙烷基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙酸

製備化合物 79 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.61 (s, 6H), 2.26-2.30 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.74-3.78 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.21-4.25 (t, J=6.6 Hz, 2H),  
10 6.36-6.37 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.72-6.75 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.83-6.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 4H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.20-7.23 (m, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 459.

- 15 實施例 80、製備化合物 80：6-{3-[1-(2-甲基-2H-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]

製備化合物 80 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.85-0.95 (m, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.41 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 6.56 (dd, J=6.0, 3.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.55 (d, J=9.0 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 515.

- 25 實施例 81、製備化合物 81：6-{3-[1-(1-甲基-1H-四唑並-5-基甲基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-

苯[d]雜唑

製備化合物81之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.85-0.92 (m, 3H),  
1.65-1.80 (m, 2H), 2.43 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.80-3.00 (m,  
5 2H), 3.71 (s, 3H), 4.30-4.42 (m, 4H), 5.71 (s, 2H), 6.60 (d,  
J=7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz,  
1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 515.

10 實施例82、製備化合物82：{4-[3-甲基-5-(7-丙烷基-3-三氟  
甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-戊氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物82之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H),  
1.17-1.63 (m, 3H), 1.85-1.63 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 4H),  
15 2.85-2.95 (m, 2H), 4.12-4.25 (m, 4H), 4.72 (s, 2H),  
6.40-6.58 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H), 6.96 (bs, 1H),  
7.02-7.15 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 519.

20 實施例83、製備化合物83：{5-[3-甲基-5-(7-丙烷基-3-三氟  
甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-戊氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物83之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.95-1.02 (m, 3H),  
1.05-1.12 (m, 3H), 1.65-1.83 (m, 4H), 1.89-2.10 (m, 4H),  
25 2.85-2.95 (m, 2H), 4.03-4.13 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H),  
4.74 (s, 2H), 6.39 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=6.6 Hz, 1H),

7.05-7.20 (m, 4H), 7.55 (d, J=9.0 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 519.

5 實施例 84、製備化合物 84：{1-[2-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
5 苯[d] 雜唑-6-基氧)-乙基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物 84 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> + MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.87 (t, J=7.5 Hz, 3H),  
1.49-1.58 (m, 2H), 2.74 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.40-4.46 (m, 2H),  
4.60-4.65 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.46 (d, J=6.0 Hz, 1H),  
10 6.65-6.70 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H),  
7.53 (d, J=8.1 Hz, 1H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 463.

15 實施例 85、製備化合物 85：2-甲基-2-[1-(4-吩惡嗪-10-基-  
15 丁基)-1H-吡啶-4-基氧]-丙酸

製備化合物 85 之方式類似於實施例 1 之敘述。

HRMS-FAB (M<sup>+</sup>): 456.20.

20 實施例 86、製備化合物 86：2-{1-[3-(5-氯-苯並惡唑-2-基胺)-  
20 丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物 86 之方式類似於實施例 1 之敘述。

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 428.

25 實施例 87、製備化合物 87：{1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]  
25 雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物 87 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.05 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.38 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.89-7.92 (m, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 485.

10 實施例 88、製備化合物 88：{5-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 88 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.68-1.73 (m, 2H), 2.38 (p, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.31-4.37 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 3H), 7.24-7.64 (m, 4H), 7.90-7.92 (m, 2H).

LC/MS (M+1)<sup>+</sup>: 485.

20 實施例 89、製備化合物 89：3-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-丙酸

製備化合物 89 之方式類似於實施例 1 之敘述。

25 實施例 90、製備化合物 90：3-{5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-丙酸

製備化合物 90 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.94 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.22 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J=3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 3H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 1H).

實施例91、製備化合物91：4-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-丁酸

製備化合物91之方式類似於實施例1之敘述。

10

實施例92、製備化合物92：2-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-丙酸

製備化合物92之方式類似於實施例1之敘述。

15 實施例93、製備化合物93：2-{5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啞-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-丙酸

製備化合物93之方式類似於實施例2之敘述。

20 實施例94、製備化合物94：{1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物94之方式類似於實施例1之敘述。

實施例95、製備化合物95：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-1H-吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

25 製備化合物95之方式類似於實施例1之敘述。

實施例96、製備化合物96：(1-{3-[7-丙烷基-3-(2,2,2-三氟-乙酰)-1H-吡啶-6-基氧]-丙烷基}-1H-吡啶-5-基氧)-乙酸

製備化合物96之方式類似於實施例1之敘述。

5 實施例97、化合物97：{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物97之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.59-1.71 (m, 2H), 2.26 (p, 2H), 3.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.94 (t, J=5.4  
10 Hz, 2H), 4.33 (t, J= 6.6Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.34-6.37 (m, 1H), 6.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 8.12 (d, J=1.5 Hz, 1H).

15

實施例98、製備化合物98：{1-[2-甲基-3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物98之方式類似於實施例1之敘述。

20 實施例99、製備化合物99：{6-甲氧基-1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物99之方式類似於實施例1之敘述。

25 實施例100、製備化合物100：{6-甲氧基-5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物100之方式類似於實施例2之敘述。

實施例101、製備化合物101：C-[1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-4-(1H-四唑並-5-基甲氧基)-1H-吡啶-3-基]-甲基胺

製備化合物101之方式類似於實施例1之敘述。

實施例102、製備化合物102：6-{3-[3-嗎啉-4-基甲基-4-(1H-四唑並-5-基甲氧基)-吡啶-1-基]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物102之方式類似於實施例1之敘述。

實施例103、製備化合物103：6-{3-[3-哌嗪-1-基甲基-4-(1H-四唑並-5-基甲氧基)-吡啶-1-基]-丙氧基}-7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑

製備化合物103之方式類似於實施例1之敘述。

實施例104、製備化合物104：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基}-乙酸

製備化合物104之方式類似於實施例1之敘述。

實施例105、製備化合物105：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基}-乙酸

製備化合物105之方式類似於實施例1之敘述。

25

實施例106、製備化合物106：{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基}-乙酸

製備化合物106之方式類似於實施例1之敘述。

5 實施例107、製備化合物107：{1-[3-(甲基-嘧啶-2-基-胺)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物107之方式類似於實施例1之敘述。

實施例108、製備化合物108：{4-[3-(甲基-嘧啶-2-基-胺)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物108之方式類似於實施例2之敘述。

實施例109、製備化合物109：5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-1H-吡啶-2-羧酸

15 製備化合物109之方式類似於實施例2之敘述。

實施例110、製備化合物110：{2-甲基-5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙氧基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

製備化合物110之方式類似於實施例2之敘述。

20

實施例111、製備化合物111：4-{1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丁酸

製備化合物111之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H),  
25 1.72-1.82 (m, 2H), 2.20 (p, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.65 (t,

J=7.2Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.2, 7.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.17 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.49 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 7.07 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50(d, J=9.0Hz, 1H).

5

實施例112、製備化合物112：{5-[3-(6-苯甲醯基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物112之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 2.23-2.32 (m, 2H), 4.16 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.26 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.36 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.04-7.14(m, 4H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.69-7.74(m, 4H), 7.81 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.5 Hz, 1H).

15 HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 479.17.

實施例113、製備化合物113：{4-[3-(6-苯甲醯基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物113之方式類似於實施例2之敘述。

20 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 2.35-2.45 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73-7.81 (m, 4H), 7.85 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, 25 J=1.2 Hz, 1H).

HRMS-FAB (M<sup>+</sup>): 479.17.

實施例 114、製備化合物 114：(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-5-基氧)-乙酸

製備化合物 114 之方式類似於實施例 1 之敘述。

5 實施例 115、製備化合物 115：(6-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物 115 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 2.26-2.34 (m, 2H), 4.19 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.46-6.49 (m, 10 1H), 6.66 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69-7.81 (m, 4H).

HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 447.15.

15 實施例 116、製備化合物 116：[6-(3-吩惡嗪-10-基-丙氧基)-吡啶-1-基]-乙酸

製備化合物 116 之方式類似於實施例 2 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.10-2.19 (m, 2H), 3.78-3.83 (m, 2H), 4.15 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.40 20 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.54-6.67 (m, 6H), 6.70-6.82 (m, 4H), 7.03 (d, J=3.3 Hz, 1H), , 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H).

HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 414.16.

25 實施例 117、製備化合物 117：(5-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物 117 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  2.30-2.35 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 6.48 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J=2.4, 8.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.75-7.82 (m, 4H).

5 HRMS-EI ( $\text{M}^+$ ): 447.15.

實施例 118、製備化合物 118：[5-(3-吩惡嗪-10-基-丙氧基)-  
吡啶-1-基]-乙酸

製備化合物 118 之方式類似於實施例 2 之敘述。

10

實施例 119、製備化合物 119：{4-[3-(2-苯甲醯基-4-氯-苯氧基)-  
丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 119 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  2.35-2.42 (m, 2H), 4.05-4.10 (m,  
15 2H), 4.59 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.38 (d,  $J=7.8$  Hz,  
1H), 6.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.13-7.20  
(m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 8.05 (d,  
 $J=7.8$  Hz, 2H).

HRMS-EI ( $\text{M}^+$ ): 463.12.

20

實施例 120、製備化合物 120：[4-(3-咪唑-9-基-丙氧基)-  
吡啶-1-基]-乙酸

製備化合物 120 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.97-2.03 (m, 2H), 3.74 (t,  $J=5.9$   
25 Hz, 2H), 4.09 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.24 (d,  $J=7.8$   
Hz, 1H), 6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H),

6.96 (s, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 4H),  
7.41-7.45 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H).

HRMS-EI ( $M^+$ ): 398.16.

- 5 實施例121、製備化合物121：[4-(4-吩惡嗪-10-基-丁氧基)-  
吡啶-1-基]-乙酸

製備化合物121之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  1.82-1.97(m, 4H),  
3.49-3.60 (m, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 4.74 (s, 2H),  
10 6.41-6.48 (m, 4H), 6.49-6.58 (m, 4H), 6.61-6.69 (m, 2H),  
6.82 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H).  
HRMS-EI ( $M^+$ ): 428.17.

- 15 實施例122、製備化合物122：1-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-  
苯[d]雜啞-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-ol

製備化合物122之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.71-1.84  
(m, 2H), 2.33 (p, 2H), 2.98 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J=5.7$   
Hz, 2H), 4.35 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.34 (d,  
20  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J=2.4$  Hz, 8.7Hz, 1H), 6.90 (d,  
 $J=8.7$  Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.18 (d,  $J= 8.7$  Hz, 1H),  
7.50 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H).

- 25 實施例123、製備化合物123：2-{1-[3-(3-氟基-7-丙烷基-1H-  
吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物123之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.39-1.70 (m, 2H), 2.30 (p, 2H), 2.88 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.00 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.39 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.49 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.63 (bs, 1H).

實施例 124、製備化合物 124：{1-[3-(3-氰基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

10 製備化合物 124 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.36-1.63 (m, 2H), 2.20 (p, 2H), 2.82 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.80 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.43 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.00-7.18 (m, 3H), 7.41 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (bs, 1H).

實施例 125、製備化合物 125：{4-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

20 製備化合物 125 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.968 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 3H), 1.710-1.771 (m, 2H), 2.415-2.450 (m, 2H), 2.934 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.335 (q,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.880 (s, 2H), 6.595 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.682 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.878 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.986 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.029 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.155 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.508-7.556 (m, 2H), 7.648 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.933 (dd,  $J = 1.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H).

實施例126、製備化合物126：{5-[3-(3-氰基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物126之方式類似於實施例2之敘述。

- 5  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.36-1.51 (m, 2H), 2.40 (p, 2H), 2.73 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.14-4.18 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 6.37-6.38 (m, 1H), 6.80 (dd,  $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J= 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.09 (t,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H).
- 10

實施例127、製備化合物127：{4-[2-甲基-3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物127之方式類似於實施例2之敘述。

- 15  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (d,  $J=10.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.83 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.07-4.20 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.48 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.57 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J= 3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.44 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H).
- 20

實施例128、製備化合物128：2-{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-丁酸

製備化合物128之方式類似於實施例2之敘述。

- 25  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.81-0.88 (m, 6H), 1.54-1.66 (m, 2H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.33 (p, 2H), 2.82 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.24-4.29 (m, 4H), 4.78 (dd,  $J=6.0, 9.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.47 (d,

J=7.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 3H), 7.44(d, J=8.7Hz, 1H).

5 實施例129、化合物129：{6-[3-(6-苯甲醯基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物129之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub> δ 2.34-2.42 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 2H), 4.33-4.40 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H),  
10 7.42-7.55 (m, 5H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.18 (s, 1H).

HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 479.17.

15 實施例130、製備化合物130：3-{4-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d]雜啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-丙酸

製備化合物130之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.54-1.64 (m, 2H), 2.33 (p, 2H), 2.74 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.25-4.35 (m, 6H), 6.45-6.48 (m, 2H), 6.89  
20 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.96 (t, J=1.5 Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 1H).

實施例131、製備化合物131：{6-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

25 製備化合物131之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub> δ 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H),

1.60-1.72 (m, 2H), 2.29-2.37 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 2H),  
 4.23 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.32 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H),  
 6.41 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.95 (d, J=3.0 Hz,  
 1H), 7.40-7.54 (m, 4H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.76 (d, J=9.0  
 5 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.91 (dd, J=1.8, 9.0 Hz, 1H),  
 8.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H).

HRMS-FAB ( $M^+$ ): 521.22.

10 實施例132、製備化合物132：(6-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-  
 丙烷基-苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物132之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3+\text{MeOH}-d_4$   $\delta$  0.93 (t, J=7.4Hz, 3H),  
 1.55-1.65(m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H),  
 4.15-4.27 (m, 4H), 4.65 (s, 2H), 6.41 (d, J=3.0 Hz, 1H),  
 15 6.72-6.78 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.0 Hz,  
 1H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J=9.3 Hz, 1H),  
 7.58-7.62 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 2H).

HRMS-EI ( $M^+$ ): 489.2.

20 實施例133、製備化合物133：(5-{3-[7-丙烷基-3-(2,2,2-三  
 氟-乙酰)-1H-吡啶-6-基氧]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物133之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.00 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.56-1.64  
 (m, 2H), 2.25 (p, 2H), 3.01 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.95 (t,  
 25 J=5.4 Hz, 2H), 4.52 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.39 (m,  
 1H), 6.79 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.7 Hz, 1H),  
 7.00 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.82 (s,

1H), 8.05 (bs, 1H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1H).

實施例134、製備化合物134：{1-[3-(2-苯基-7-丙烷基-苯並呋喃-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

5 製備化合物134之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.044 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.784-1.839 (m, 2H), 2.284-2.313 (m, 2H), 3.009 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.938 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.389 (t, J = 6.8Hz, 2H), 4.803 (s, 2H), 6.446 (dd, J = 2.8, 5.6Hz, 1H), 6.607 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.727 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.925 (s, 1H), 7.026-7.088 (m, 3H), 7.251-7.323 (m, 2H), 7.422 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.821 (dd, J = 1.2, 8.4Hz, 2H).

實施例135、製備化合物135：2-甲基-2-{1-[3-(2-苯基-7-丙烷基-苯並呋喃-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物135之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.100 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.705 (s, 6H), 1.835-1.899 (m, 2H), 2.297-2.343 (m, 2H), 3.064 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.954 (t, J = 5.6Hz, 2H), 4.388 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.591-6.619 (m, 2H), 6.755 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.952 (s, 1H), 7.027-7.142 (m, 3H), 7.294-7.356 (m, 2H), 7.455 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.862 (d, J = 7.2Hz, 2H).

實施例136、製備化合物136：1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-ol

製備化合物136之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.053 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 3H), 1.627-1.709 (m, 2H), 2.295 (quintet,  $J = 4.0, 8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.791 (quintet,  $J = 4.0, 4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.913 (t,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 2H), 4.342 (t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 2H), 6.261 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.503 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.547 (dd,  $J = 0.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.934 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.960 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.038 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.384 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.450-7.475 (m, 2H), 7.524-7.537 (m, 1H), 7.606-7.621 (m, 2H).

10 實施例137、製備化合物137：{4-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物137之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3+\text{MeOH}-d_4$   $\delta$  1.01 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.60-1.71 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 15 4.35-4.41 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 6.55 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.62 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=3.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.75 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J=1.8, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 20 8.19 (d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H).

HRMS-FAB ( $\text{M}^+$ ): 521.22.

實施例138、製備化合物138：(4-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

25 製備化合物138之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3+\text{MeOH}-d_4$   $\delta$  0.92 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 2H),

4.22-4.29 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 6.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 2H).

5 HRMS-EI ( $M^+$ ): 489.20.

實施例139、製備化合物139：{5-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物139之方式類似於實施例2之敘述。

10  $^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.01 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.25 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.33 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H),  
15 7.45-7.51 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.74 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H).

HRMS-FAB ( $M^+$ ): 521.22.

20 實施例140、製備化合物140：(5-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

製備化合物140之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3+\text{MeOH}-d_4$   $\delta$  0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H),  
25 4.16 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.24 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.03-7.16 (m, 4H),

7.57-7.63 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 2H).

HRMS-EI ( $M^+$ ): 489.20.

5 實施例 141、製備化合物 141: 2-(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物 141 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.03 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.71-1.76 (m, 2H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.73 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.98 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.39 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J=1.2, 6.9$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.59 (dd,  $J=2.1, 8.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H).

HRMS-EI ( $M^+$ ): 517.23.

15 實施例 142、製備化合物 142: 2-(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-5-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物 142 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.03 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.34-2.37 (m, 2H), 2.73 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H), 3.97 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.39 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J=1.2, 6.9$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=2.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 5H), 7.59 (dd,  $J=2.4, 8.9$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H).

25 HRMS-EI ( $M^+$ ): 517.23.

實施例 143、製備化合物 143: 2-(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-

丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-6-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物 143 之方式類似於實施例 1 之敘述。

- <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.02 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.56 (s, 6H),  
 1.67-1.75 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.72 (t, J=7.2 Hz, 2H),  
 5 3.95 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.33(t, J=6.3 Hz, 2H), 6.45 (d, J=3  
 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=1.8, 8.7 Hz,  
 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, J=3 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.4 Hz,  
 2H), 7.5 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H),  
 7.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H).  
 10 HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 517.22.

實施例 144、製備化合物 144: {4-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯並  
 呋喃-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 144 之方式類似於實施例 2 之敘述。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.952 (t, J = 7.2Hz, 3H),  
 1.674-1.712 (m, 2H), 2.366-2.395 (m, 2H), 2.885-2.910 (m,  
 2H), 4.273 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.352 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.830  
 (s, 2H), 6.581 (d, J = 7.8Hz, 1H), 6.670 (dd, J = 0.6, 3.0Hz,  
 1H), 6.845 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.941 (d, J = 2.4Hz, 1H),  
 20 6.950 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.130 (t, J = 8.4Hz, 1H),  
 7.320-7.347 (m, 1H), 7.427-7.455 (m, 2H), 7.547 (d, J =  
 8.4Hz, 1H), 7.608-7.624 (m, 2H), 7.696 (s, 1H).

- 實施例 145、製備化合物 145: {4-[3-(2-苯基-7-丙烷基-苯並  
 25 呋喃-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 145 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.960 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H),  
 1.705-1.793 (m, 2H), 2.372 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.931 (t,  $J =$   
 7.2Hz, 2H), 4.258 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.354 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ ,  
 2H), 6.585 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.678 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H),  
 5 6.863 (dd,  $J = 5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.914 (s, 1H), 6.972 (d,  $J =$   
 3.6Hz, 1H), 7.117-7.332 (m, 4H), 7.408 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H),  
 7.806 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H).

實施例146、製備化合物146：2-甲基-2-{1-[3-(3-苯基-7-丙  
 10 烷基-苯並呋喃-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物146之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.050 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H),  
 1.760-1.816 (m, 2H), 2.302-2.332 (m, 2H), 2.986 (t,  $J =$   
 7.6Hz, 2H), 3.967 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.387 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  
 15 2H), 6.543 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.575 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H),  
 6.814 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.029 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.069 (s,  
 1H), 7.108 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.355 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H),  
 7.452 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.542 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H),  
 7.614-7.635 (m, 2H), 7.727 (s, 1H).

20

實施例147、製備化合物147：{1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯並  
 呋喃-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物147之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.051 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H),  
 25 1.847-1.872 (m, 2H), 2.294-2.324 (m, 2H), 3.000 (t,  $J =$   
 7.2Hz, 2H), 3.962 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.389 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,  
 2H), 4.807 (s, 2H), 6.448 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.816 (d,  $J =$

8.4Hz, 1H), 7.016-7.112 (m, 3H), 7.351 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.457 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.545 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.622-7.643 (m, 2H), 7.734 (s, 1H).

5 實施例148、製備化合物148：{1-[3-(3-苯基-7-丙烷基-苯[d]雜唑-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物148之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.024 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.776-1.811 (m, 2H), 2.155 (br m 2H), 2.992 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.955 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.365 (t, J = 6.4Hz, 2H), 4.899 (s, 2H), 6.418 (d, J = 7.2Hz 2H), 6.611 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.815 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.989-7.037 (m, 3H), 7.493-7.526 (m, 3H), 7.594 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.906 (d, J = 6.6Hz, 1H).

15 實施例149、製備化合物149：2-{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物149之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.12 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 3.18 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.07 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.44(t, J=6.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J=3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=0.6, 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 4H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.97(dd, J=1.8, 9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H).

25 HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 549.25.

實施例150、製備化合物150：2-{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基

基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-2-甲基-丙酸

製備化合物150之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H),  
 1.73-1.81 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H),  
 5 4.08 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.44 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.44 (d, J=2.7  
 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.7 Hz,  
 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.59-7.62 (m,  
 1H), 7.76 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (dd,  
 J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.8  
 10 Hz, 1H).

HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 549.25.

實施例151、製備化合物151：2-{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷  
 基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基氧}-2-甲基-丙酸

15 製備化合物151之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.11 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H),  
 1.53-1.77 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 3.18 (t, J=7.5 Hz, 2H),  
 4.05 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.46 (d, J=2.4  
 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.4 Hz,  
 20 1H), 7.08 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 1H),  
 7.54-7.49 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.75 (d, J=9 Hz, 1H),  
 7.85 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H),  
 8.07 (d, J=9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1H).

HRMS-EI (M<sup>+</sup>): 549.25.

25

實施例152、製備化合物152：{5-[3-(7-丙烷基-1H-吡啶-6-  
 基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物152之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.89 (t, J = 7.5Hz, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 2.21 (p, 2H), 2.73 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.08-4.19 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.39 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H).

10 實施例153、製備化合物153：2-(1-{3-[2-(4-氟-苯甲醯基)-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物153之方式類似於實施例1之敘述。

15 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.35 (p, 2H), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.02 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.55 (dd, J=0.6, 3.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=0.6, 7.5Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.06-7.25 (m, 6H), 7.49 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 9.18 (bs, 1H).

20 實施例154、製備化合物154：2-(1-{3-[3-(4-氟-苯甲醯基)-1,7-di丙烷基-1H-吡啶-6-基氧]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物154之方式類似於實施例1之敘述。

25 <sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.36 (p, 2H), 3.00 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.04 (t, J=5.7

Hz, 2H), 4.21 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.07-7.27 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H).

5

實施例 155、製備化合物 155: 2-(1-{3-[3-(4-氟-苯甲醯基)-6-丙氧基-吡啶-1-基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸  
製備化合物 155 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.35 (p, 2H), 3.96 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.52 (dd, J=0.6, 3.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=0.6, 7.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.95-7.20 (m, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.7 Hz, 1H).

15

實施例 156、製備化合物 156: 2-(1-{3-[3-(4-氟-苯甲醯基)-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-2-甲基-丙酸

製備化合物 156 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.00 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.41 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 5H), 7.60 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.13 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H).

實施例 157、製備化合物 157：2-甲基-2-{1-[3-(1-苯基-4-丙烷基-1H-苯咪唑-5-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物 157 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.73 (s, 5 6H), 1.73-1.84 (m, 2H), 2.33 (p, 2H), 3.13 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.97 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.41 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 5H), 8.27 (s, 1H).

10

實施例 158、製備化合物 158：{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-5-基氧}-乙酸

製備化合物 158 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.63-1.71 15 (m, 2H), 2.27 (p, 2H), 3.09 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.96 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.33 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 0.9, 3.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 20 1H), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H) 8.12 (d, J=1.8 Hz, 1H).

實施例 159、製備化合物 159：(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-5-基氧)-乙酸

25 製備化合物 159 之方式類似於實施例 1 之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.56-1.66

(m, 2H), 2.25 (p, 2H), 2.63 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.28 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.33 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 4.2, 9.0 Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.1, 5.1 Hz, 1H ), 7.68-7.73 (m, 2H).

實施例 160、製備化合物 160：(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-4-基氧)-乙酸

10 製備化合物 160之方式類似於實施例 1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H ), 1.59-1.67 (m, 2H), 2.26 (p, 2H), 2.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.88 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.31 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-7.09 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H ), 7.69-7.73 (m, 2H).

實施例 161、製備化合物 161：2-{1-[3-(8-環丙烷基甲基-4-三氟甲基-2H-苯[e][1,3]惡嗪-7-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-2-甲基-丙酸

20 製備化合物 161之方式類似於實施例 1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.20-0.25 (m, 2H), 0.34-0.39 (m, 2H), 0.75-0.82(m, 1H), 1.59 (s, 6H), 2.29 (p, 2H), 2.62 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.94 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=5.4, 6.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 11.49 (s, 1H).

實施例 162、製備化合物 162：(1-{3-[4-(4-氟-苯甲醯基)-2-丙烷基-苯氧基]-丙烷基}-1H-吡啶-6-基氧)-乙酸

製備化合物 162 之方式類似於實施例 1 之敘述。

5  $^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.96 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.18 (p, 2H), 2.66 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.76 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.18 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.40 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J=1.8, 8.7$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J=8.4$  Hz, 10 2H), 7.53 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H).

實施例 163、製備化合物 163：{1-[3-(6-苯甲醯基-1-丙烷基-萘基-2-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-6-基氧}-乙酸

15 製備化合物 163 之方式類似於實施例 1 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.06 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.22 (p, 2H), 3.12 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.87 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 4.26 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.36 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=2.4$  Hz, 20 1H), 7.10 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.26-7.49 (m, 3H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.81 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7.96 (dd,  $J=1.2, 8.3$  Hz, 2H), 7.97 (dd,  $J=1.8, 8.7$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 8.14 (s 1H).

25 實施例 164、製備化合物 164：2-甲基-2-{1-[3-(2-萘基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物164之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.033 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.641 (s, 6H), 1.729-1.804 (m, 2H), 2.275-2.334 (m, 2H), 2.914 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.980 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.385 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.511 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.613 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.707-6.738 (m, 2H), 7.055-7.093 (m, 2H), 7.145 (s, 1H), 7.171 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.361 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.427 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.647 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.070 (br s, 1H).

10 實施例165、製備化合物165：{1-[3-(2-苯基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

製備化合物165之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  1.033 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.748-1.803 (m, 2H), 2.264-2.325 (m, 2H), 2.911 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.971 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.389 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.808 (s, 2H), 6.452 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 6.615 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.705 (s, 1H), 6.727-6.740 (m, 1H), 7.045 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.083 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.293 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.358 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.427 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.643 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.057 (br s, 1H).

實施例166、製備化合物166：{4-[3-(2-苯基-7-丙烷基-1H-吡啶-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物166之方式類似於實施例2之敘述。

25  $^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.923 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.645-1.713 (m, 2H), 2.334-2.392 (m, 2H), 2.810-2.856 (m, 2H), 4.266 (q,  $J = 6.0, 12.8$  Hz, 2H), 4.361 (q,  $J = 6.0, 12.4$

Hz, 2H), 4.828 (s, 2H), 6.572 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.665 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.727 (s, 1H), 6.830-6.861 (m, 2H), 7.013-7.145 (m, 2H), 7.277 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.359-7.430 (m, 3H), 7.627 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.017 (br s, 1H).

5

實施例167、製備化合物167：{4-[3-(2-苯基-5-丙烷基-苯並呋喃-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物167之方式類似於實施例2之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.861 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H),  
10 1.512-1.579 (m, 2H), 2.304-2.345 (m, 2H), 2.581 (t,  $J = 7.2$   
Hz, 2H), 4.172 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.280 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H),  
4.711 (s, 2H), 6.497 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.586 (d,  $J = 2.8$  Hz,  
1H), 6.822 (s, 2H), 6.920 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.954-7.059  
15 (m, 2H), 7.191-7.222 (m, 2H), 7.324 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H),  
7.707 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H).

HRMS-EI ( $\text{M}^+$ ): 483.20.

實施例168、製備化合物168：{1-[3-(2-苯基-5-丙烷基-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-乙酸

20 化合物168之方式類似於實施例1之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.923 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H),  
1.601-1.657 (m, 2H), 2.213-2.244 (m, 2H), 2.656 (t,  $J = 7.2$   
Hz, 2H), 3.867 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.326 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H),  
4.657 (s, 2H), 6.346 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.523 (d,  $J = 2.8$  Hz,  
25 1H), 6.900-7.024 (m, 5H), 7.178-7.231 (m, 2H), 7.316 (t,  $J =$   
8.0 Hz, 2H), 7.709 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

實施例169、製備化合物169：2-甲基-2-{1-[3-(2-苯基-5-丙烷基-苯並呋喃-6-基氧)-丙烷基]-1H-吡啶-4-基氧}-丙酸

製備化合物169之方式類似於實施例1之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub> δ 0.908 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.503 (s, 5 6H), 1.561-1.636 (m, 2H), 2.156-2.201 (m, 2H), 2.632 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.809 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.275 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.401 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.854-6.905 (m, 3H), 6.964-6.983 (m, 2H), 7.163-7.198 (m, 2H), 7.300 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.691 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

10

實施例170、化合物170：{5-[3-(2-氧-8-丙烷基-4-三氟甲基-2H-苯並吡喃-7-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物170之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 15 1.53-1.61 (m, 2H), 2.34 (p, 2H), 2.83 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.21 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.44 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.85 (dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H).

20

實施例171、製備化合物171：{5-[3-(1-苯基-4-丙烷基-1H-苯咪唑-5-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物171之方式類似於實施例2之敘述。

<sup>1</sup>H NMR (ppm): CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub> δ 0.98 (t, J = 7.5Hz, 3H), 25 1.67-1.75 (m, 2H), 2.27 (p, 2H), 3.02 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.19 (t, J=5.7Hz, 4H), 4.58 (s, 2H), 6.34 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.79

(dd,  $J=2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.93-7.08 (m, 4H), 7.25 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.54 (m, 5H), 8.05 (s, 1H).

實施例 172、製備化合物 172：2-{5-[3-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-丙氧基]-吡啶-1-基}-丁酸

製備化合物 172 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.88-0.96 (m, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 4H), 2.90 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 4.22 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.31 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.82 (dd,  $J=6.0, 9.6$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=3\text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.53 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H).

實施例 173、製備化合物 173：{5-[5-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-戊氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 173 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.97 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.86-1.99 (m, 4H), 2.92 (t,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 2H), 4.05 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 4.81 (s, 2H), 6.45 (d,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (dd,  $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.07-7.11 (m, 3H), 7.16 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=8.7\text{ Hz}$ , 1H).

實施例 174、製備化合物 174：{5-[4-(7-丙烷基-3-三氟甲基-苯[d] 雜唑-6-基氧)-丁氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

製備化合物 174 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H NMR}$  (ppm):  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3H), 1.62-1.75

(m, 2H), 1.94-2.10 (m, 4H), 2.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.38 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.7 Hz, 1H).

5

實施例 175、製備化合物 175：[4-(3-吩惡嗪-10-基-丙氧基)-吡啶-1-基]-乙酸

製備化合物 175 之方式類似於實施例 2 之敘述。

$^1\text{H}$  NMR (ppm):  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$   $\delta$  2.12-2.22 (m, 2H),  
10 3.73-3.83 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.49 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.52-6.65 (m, 5H), 6.66-6.73 (m, 4H), 6.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.0 Hz, 1H).  
HRMS-EI ( $\text{M}^+$ ): 414.16.

15 實施例 176、快速磷光閃爍標記測定法

快速磷光閃爍標記測定法 (SPA) 係於每孔含 100  $\mu\text{L}$  體積之 96 孔微滴盤 (catalog number 6005290, Packard Instrument, Meriden, CT) 中進行。測定之用緩衝液包含 10 mM Tris-Cl, pH 7.2、1 mM 乙烯二胺四醋酸、10% (w/v) 甘油、10 mM 鉬酸鈉、1 mM 二硫代蘇糖醇、0.5 mM 苯甲基醯氟、2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  苯甲脒與 0.1% 乾燥奶粉。將 Protein A-yttrium silicate SPA 微珠 (catalog number RPN143, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) 懸浮溶解於上述 50 ml 分析緩衝液中，但以 0.01% 的疊碳鈉取代乾燥奶粉。重  
20 組 GST-hPPAR $\gamma^{\text{LBD}}$  之製備先稀釋 400 倍，並將稀釋液製備為  
25 最終約 5 nM 濃度之溶液。將山羊抗 GST 標記抗體 (catalog

number 27-4577-01, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) 稀釋400倍，再以此溶液配置約2000倍之稀釋液。將一測試用化合物溶解於DMSO中，得一最終濃度為 $10\mu\text{M}$ 之溶液。將 $60\text{ Ci/mmol } [^3\text{H}] \text{ BRL-49653}$ (一種PPAR $\gamma$ 受體分子溶液，  
5 American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO)以乙醇稀釋425倍，再將稀釋液配置至最終濃度為 $7.8\text{ nM}$ 。將 $20\mu\text{L}$ 包含GST-PPAR $\gamma^{\text{LBD}}$ 、山羊抗GST標記抗體、懸浮均勻的protein A-yttrium silicate SPA微珠，以及測試用化合物依序加入微量盤中的每一格。最後，將 $20\mu\text{L}$ 稀釋過的  
10 BRL49653溶液加入每一格中；反應盤反應於 $4^\circ\text{C}$ 輕微震盪24小時。放射活性使用微盤式閃爍冷光分析儀定量之。

PPAR $\alpha$ 與PPAR $\delta$ 的SPA結合分析如同上述的步驟操作。

在上述的175個範例化合物中有118個被用以測試對於PPARs的結合活性。進一步而言，在PPAR $\alpha$ 結合分析中，  
15 16個化合物出現 $\text{IC}_{50}$ 值(測試化合物可使50% PPAR上的 $[^3\text{H}] \text{ BRL-49653}$ 被取代之濃度)低於 $1\mu\text{M}$ ；且13個化合物出現 $\text{IC}_{50}$ 值介於 $1\mu\text{M}$ 與 $10\mu\text{M}$ 之間。在PPAR $\gamma$ 結合分析中，55個化合物顯示 $\text{IC}_{50}$ 低於 $1\mu\text{M}$ ，且49個化合物顯示 $\text{IC}_{50}$ 值介於  
20  $1\mu\text{M}$ 與 $10\mu\text{M}$ 之間。在PPAR $\delta$ 結合分析中，14個化合物顯示 $\text{IC}_{50}$ 低於 $1\mu\text{M}$ ，且36個化合物顯示 $\text{IC}_{50}$ 值介於 $1\mu\text{M}$ 與 $10\mu\text{M}$ 之間。

#### 實施例177、PPAR 轉活

Huh-7細胞以 $6 \times 10^4$ 細胞數/格之濃度接種於24孔細胞

培養盤中，且於含有10%胎牛血清、100單位/mL盤尼西林G與100 mg/mL streptomycin sulfate的高葡萄糖Dulbecco's modified Eagle's培養液，並於10%二氧化碳相對濃度與37°C中培養；培養24小時後，利用Fugene 6轉染試劑

5 (Roche, Penzberg, Germany)根據使用手冊進行轉染試驗。每一格中加入0.5 µl Fugene 6、0.05 µg pGAL4-PPAR $\gamma$ (LBD)質體、0.14µg的pG5-TK-Luc報導質體以及0.25ng的pRL-SV40 Renilla冷光酶質體，作為轉染混合物的內部控制組；細胞則培養於轉染混合物在37°C與10%二氧化碳環

10 境隔夜；接著將細胞培養於新鮮的高糖Dulbecco's modified Eagle's medium，以及逐漸增加濃度的測試化合物一日。由於測試化合物溶解於DMSO，因此控制組細胞亦培養於一相同濃度之DMSO溶液中。DMSO最高濃度為0.1%，並且經證實不會影響轉染效率。在處理一天後，回收細胞並根

15 據使用手冊利用Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI)溶解細胞。在細胞萃取物中的冷光酶活性可以經由冷光酶分析套組(Promega, Madison, WI)分析並以SIRIUS-0冷光計數器計數(Berthold detection systems, Pforzheim, Germany)。簡言之，50 µL的冷光酶分析套組II(LAR II)加

20 入於一含有5 µL細胞溶解物的試管中，接著計量試管中的螢火蟲冷光酶活性；加入50µL的Stop & Glo試劑於試管中，測量混合物中Renilla冷光酶活性；轉活結果可以螢火蟲冷光酶活性除以Renilla冷光酶活性的比例呈現。

上述175個範例化合物中，取118個測試對於PPAR轉活

活性的效率分析。更進一步說明，在PPAR $\alpha$ 轉活分析中，43個化合物顯示EC<sub>50</sub>值(使50% PPAR報導子之活性達最高之測試化合物濃度)低於1 $\mu$ M，且其中12個化合物出現EC<sub>50</sub>值介於1  $\mu$ M與10 $\mu$ M之間。在PPAR $\gamma$ 轉活分析中，15個化合物顯示EC<sub>50</sub>值並且33個化合物出現EC<sub>50</sub>值介於1 $\mu$ M與10 $\mu$ M之間。在PPAR $\delta$ 轉活分析中，9個化合物顯示EC<sub>50</sub>值並且13個化合物出現EC<sub>50</sub>值介於1  $\mu$ M與10 $\mu$ M之間。

本說明書中所揭示之全部特徵可以任何方式組合。本說明書中所揭示之特徵可被相同、相當、或類似目的之另一種特徵所取代。因此，除非另有指明，否則所揭示之各特徵僅為一般性之相當或類似特徵之實例。

數種關於本發明之實施例已詳述於上。熟習本項技藝者應可理解本發明之必要特徵，且在不背離本發明之精神與範疇下，均可由熟習本項技藝者據以實施，因此其他具體實施例亦在本申請專利範圍內。

#### 【圖式簡單說明】

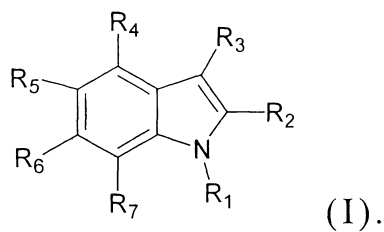
無

#### 20 【主要元件符號說明】

無

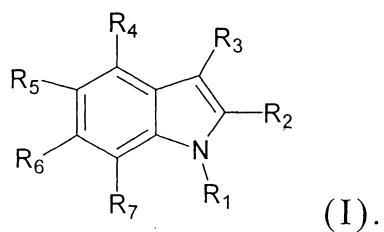
## 五、中文發明摘要：

本發明係有關於一種以特定吲哚化合物抑制過氧化酶體增殖活化受體之相關疾病的方法；吲哚化合物為下列式(I)，每種變化將分別定義其特性。



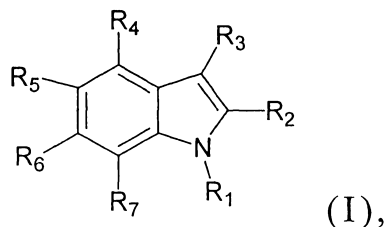
## 六、英文發明摘要：

This invention relates to treating peroxisome proliferator-activated receptors related diseases with certain indole compounds. The indole compounds are of formula (I) below. Each variable is defined in the specification.



## 十、申請專利範圍：

1. 一種抑制與過氧化酶體增殖活化受體相關疾病之方法，包括提供一有效劑量予一主體如下式(I)之化合物：



5 其中，

$R_1$ 為 $(CR_bR_c)_n-X-R_a$ ，其中 $n$ 為2-5， $X$ 為 $N(R_d)$ 、氧、硫或 $X$ 與 $R_a$ 一起為雜芳基； $R_a$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基，雜芳基或芳基，或 $R_a$ 與 $X$ 一起為雜芳基；每一 $R_b$ 各自為氫， $C_1-C_6$ 烷基，芳基或雜芳基；每一 $R_c$ 各自為氫， $C_1-C_6$ 烷基，芳基或雜芳基； $R_d$ 為氫， $C_1-C_6$ 烷基，芳基或是雜芳基；且

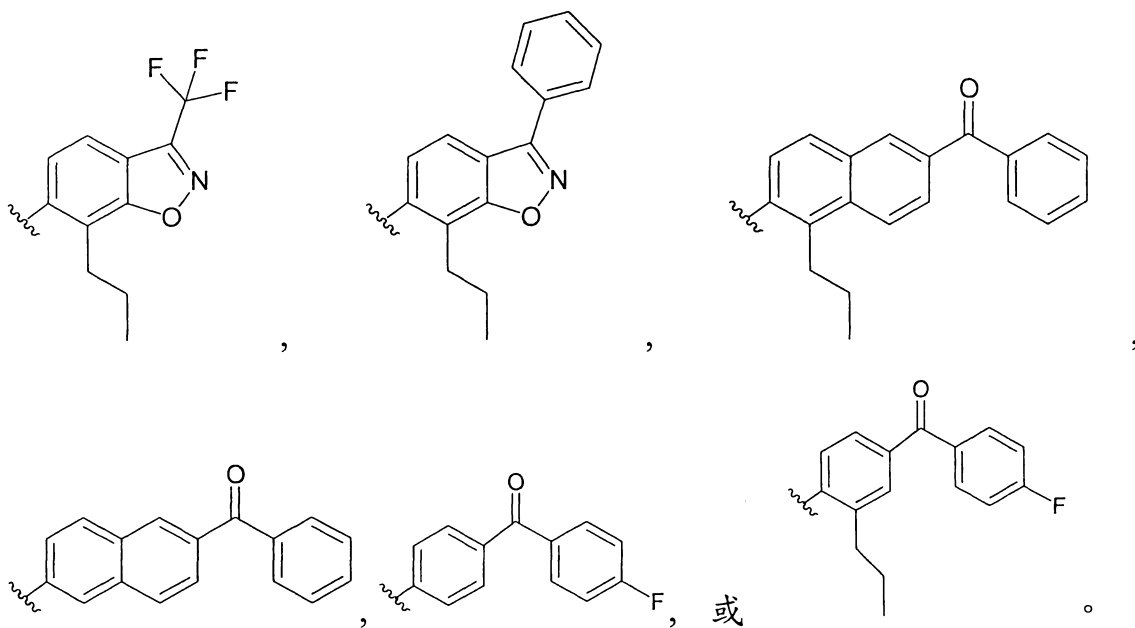
$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、氨基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$ 或是 $C(O)R_e$ ；其餘每一個分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$ 或是 $C(O)R_e$ ； $R_e$ 與 $R_f$ 每一個分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 $R_a$ 為雜芳基或芳基，或 $R_a$ 與X共同連結為雜芳基；且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_e$ ，其他則分別為氫， $C_1-C_6$ 烷基， $C_1-C_6$ 烷氧基或

5  $C(O)R_e$ 。

3. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中 $R_a$ 為芳基或雜芳基。

4. 如申請專利範圍第3項所述之方法，其中 $R_a$ 為

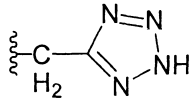


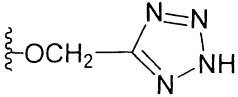
5. 如申請專利範圍第3項所述之方法，其中 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、 $O(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ ，

15  $\begin{array}{c} \text{N=N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-NH} \end{array}$ ，其中R為氫， $C_1-C_6$ 烷基，芳基或雜芳基。

6. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中 $R_2, R_3, R_4,$

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 與 R<sub>7</sub> 其中之一為氫氧基、OCH<sub>2</sub>COOR, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOR, OCH(CH<sub>3</sub>)COOR, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR,

O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOR, CH<sub>2</sub>COOR, COOR, , 或

, 其中R為氫, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 芳基或雜芳基。

- 5 7. 如申請專利範圍第1項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病, 高血糖症, 低葡萄糖耐受症, X症候群(Syndrome X), 胰島素阻抗性, 肥胖, 脂質異常, 血脂異常症, 高脂血症, 血糖過高, 高三酸甘油脂血症, 高膽固醇血症, 低量高密度脂蛋白, 高量
- 10 低密度脂蛋白, 動脈硬化, 血管再狹窄, 腸激躁症, 發炎性疾病, 神經退化性疾病, 視網膜病變, 贅瘤, 癌症, 血管新生, 阿茲罕默症, 皮膚病變, 高血壓, 卵巢性高雄性素症, 骨質疏鬆症或骨質減少。

8. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病。
- 15

9. 如申請專利範圍第8項所述之方法, 其中該糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

10. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為肥胖。

- 20 11. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高血糖症。

12. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為脂質異常。

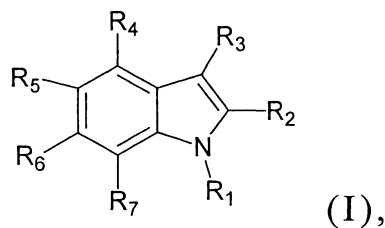
13. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高膽固醇血症。

14. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高三酸甘油脂血症。

5 15. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為血脂異常症。

16. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為動脈硬化。

17. 一種與抑制過氧化酶體增殖活化受體  
10 (peroxisome proliferator-activated receptors)相關疾病之方法，包括提供予一主體一有效劑量之如下式(I)之化合物：



其中，

15  $R_1$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)R_a$  或是  $SO_2R_a$ ，其中  $R_a$  為  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；且  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中一個為  
20  $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$  或  $O-C(R_dR_e)R_c$ ，而其餘分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$  烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_fR_g)$ 、 $SO_2R_f$ 、 $COOR_f$  或  $C(O)R_f$ ；或是  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、

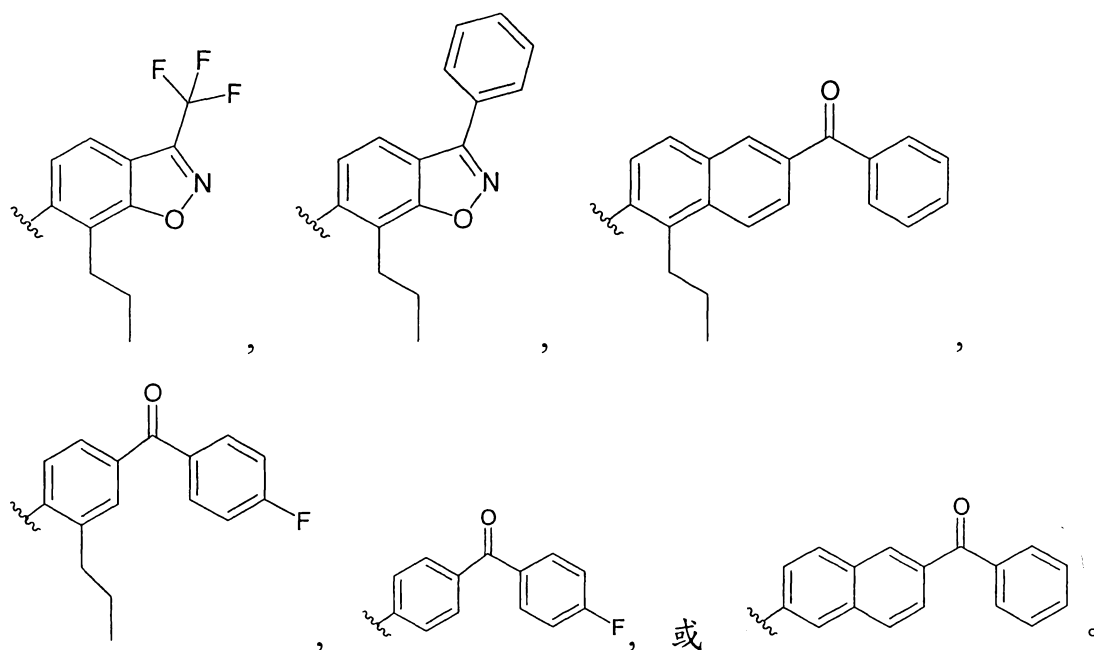
$R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中一為 $(CR_dR_e)_n-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_n-X-R_b$ 或  
 $O-C(R_dR_e)R_c$ ，其餘分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、  
 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷  
 5 氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$   
 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、  
 氰基、磺基、 $SO_2N(R_fR_g)$ 、 $SO_2R_f$ 、 $COOR_f$ 或 $C(O)R_f$ ；其中  
 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $N(R_h)$ 、氧或硫，或是 $X$ 與 $R_b$ 一起為  
 雜芳基； $R_b$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、雜芳基、 $COOR_i$ 或芳基選擇  
 性的被氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$   
 10 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳  
 基、二氧化氮、氰基、 $COOR_i$ 或 $C(O)R_i$ 取代之，或是 $R_b$ 與 $X$   
 一起為雜芳基； $R_c$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺  
 基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$ 烷基、雜  
 芳基、 $COOR_i$ ，或芳基選擇性的被氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$   
 15 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳  
 氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_i$   
 或是 $C(O)R_i$ 取代之；每一個 $R_d$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基  
 或是雜芳基；每一個 $R_e$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜  
 芳基；每一個 $R_f$ 與 $R_g$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳  
 20 基；每一個 $R_h$ 與 $R_i$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

18. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中 $R_1$ 為  
 氫、 $C_1-C_6$ 烷基或 $SO_2R_a$ ；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中  
 之一為 $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 或 $O-C(R_dR_e)R_c$ ，  
 而其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_f$ ；或

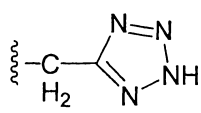
是  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為  $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$  或  $O-C(R_dR_e)R_c$ ，而其餘分別為氫； $n$  為 2； $R_b$  為雜芳基或以  $C_3$ - $C_6$  烷基、雜芳基或  $C(O)R_i$  取代之芳基；且  $R_c$  為  $COOR_i$ 。

5            19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中  $R_b$  為雜芳基或以  $C_3$ - $C_6$  烷基或  $C(O)R_i$  取代之芳基。

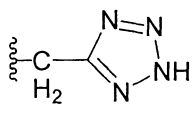
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中  $R_b$  為



10

21. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、 $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$  或  其中  $R$  為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

15            22. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR 或 ，其中R為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基或雜芳基。

23. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病，高血糖症，  
5 低葡萄糖耐受症，X症候群，胰島素阻抗性，肥胖，脂質異常，血脂異常症，高脂血症，血糖過高，高三酸甘油脂血症，高膽固醇血症，低量高密度脂蛋白，高量低密度脂蛋白，動脈硬化，血管再狹窄，腸激躁症，發炎性疾病，  
10 神經退化性疾病，視網膜病變，贅瘤，癌症，血管新生，阿茲罕默症，皮膚病變，高血壓，卵巢性高雄性素症，骨質疏鬆症或骨質減少。

24. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病。

25. 如申請專利範圍第24項所述之方法，其中該糖尿病  
15 為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

26. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為肥胖。

27. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高血糖症。

20 28. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為脂質異常。

29. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高膽固醇血症。

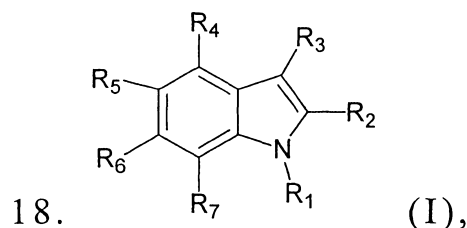
30. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過

氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高三酸甘油脂血症。

31. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為血脂異常症。

32. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為動脈硬化。

33. 一具有如式(I)結構之化合物，



其中，

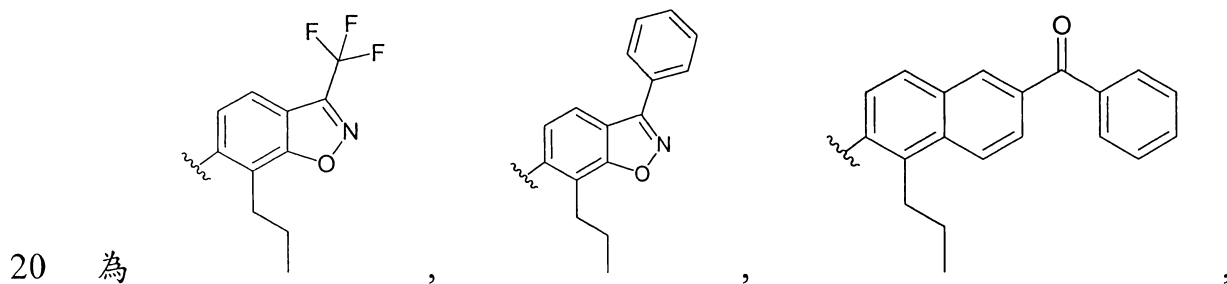
$R_1$  為  $(CR_cR_d)_m-X-R_a$  或  $(CR_cR_d)_n-X-R_b$ ，其中  $m$  為 3-5； $n$  為 2-5； $X$  為  $N(R_e)$ 、氧或硫，或  $X$  與  $R_a$  或是  $X$  與  $R_b$  一起為雜芳基； $R_a$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、雜芳基或是以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_f$  或  $C(O)R_f$  取代之芳基，或是  $R_a$  與  $X$  一起為雜芳基； $R_b$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、雜芳基或取代以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_f$  或  $C(O)R_f$  之芳基，或是  $R_b$  與  $X$  一起為雜芳基；每一個  $R_c$  各別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；且每一個  $R_d$  各別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；每一個  $R_e$  與  $R_f$  各別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；且  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中

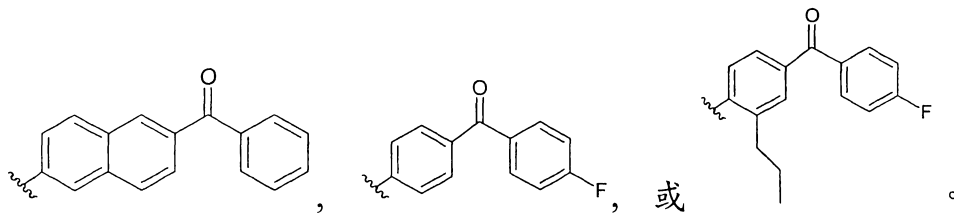
之一為氫氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、  
 5  $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；而其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、  
 10 氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ； $R_g$ 與 $R_h$ 每一個分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

34. 如申請專利範圍第33項所述之化合物， $R_a$ 為雜芳基或以 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、雜芳基、 $C(O)R_f$ 或二氧化氮取代之芳基，或是 $R_a$ 與 $X$ 一起為雜芳基； $R_b$ 為雜芳基； $n$ 為2； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $C_1-C_6$   
 15 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_e$ ；且其餘各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $C(O)R_e$ 。

35. 如申請專利範圍第34項所述之化合物，其中 $R_a$ 為雜芳基或以 $C_3-C_6$ 烷基或 $C(O)R_f$ 取代之芳基。

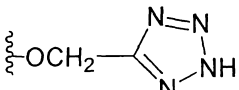
36. 如申請專利範圍第35項所述之化合物，其中 $R_a$





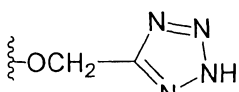
37. 如申請專利範圍第35項所述之化合物，其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$  其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

5  $(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或

，其中R為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

38. 如申請專利範圍第36項所述之化合物，其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

10  $(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或

，其中R為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

39. 如申請專利範圍第33項所述之化合物，其中該化合物為化合物1、4-14、18、20、21、23-25、30、33、34、36-40、43-52、59、61-68、72、74-79、84-87、89、91、  
15 92、94-99、101-107、111、114、122-124、134-136、141-143、146-151、153-165、168以及169其中之一，或是其鹽類。

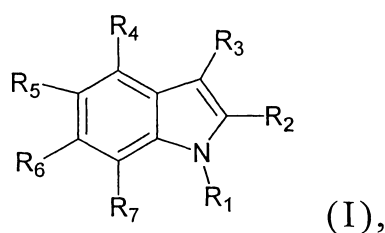
40. 一種醫藥組成物，包含申請專利範圍第33項所述之化合物。

41. 一醫藥組成物，包含申請專利範圍第33項所述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫 (tetraethylthiuram disulfide)。

42. 如申請專利範圍第40項所述之醫藥組成物，其更包括一醫藥可接受之載體。

43. 如申請專利範圍第40項所述之醫藥組成物，其係用以抑制與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病。

44. 一種具有如下式(I)之化合物：



10 其中，

$R_1$  為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)R_a$ 或 $SO_2R_a$ ，其中 $R_a$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、雜芳基或是選擇性的以 $CF_3$ 、氫氧基、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_b$ 或 $C(O)R_b$ 取代之芳基；  
 15  $R_b$ 為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；而其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1$ - $C_6$   
 20 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、 $C_1$ - $C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；

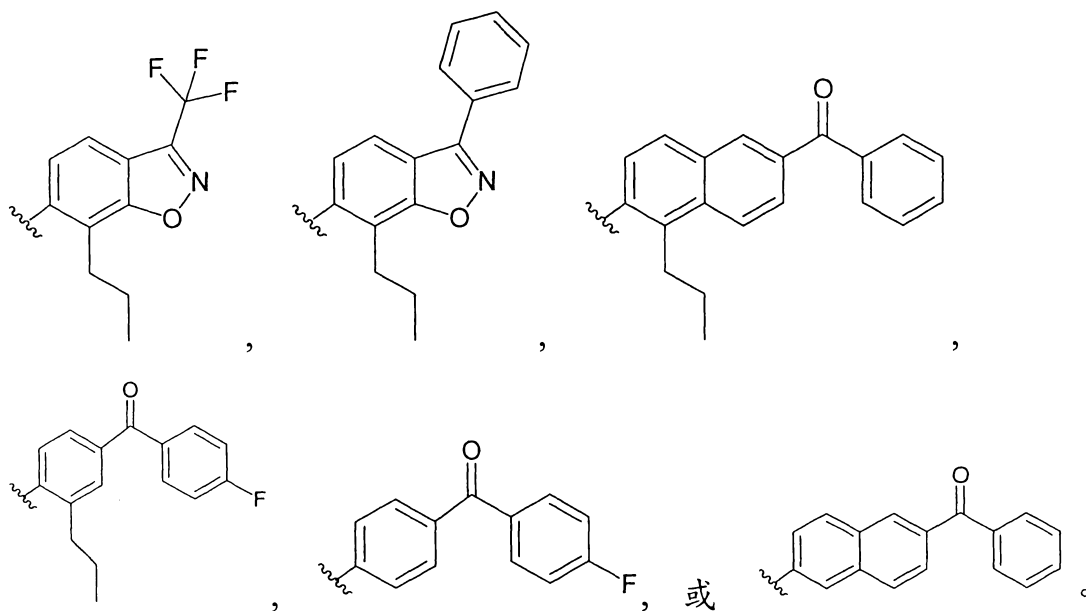
或  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為  $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$  或  $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_3-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$  5 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$  或  $C(O)R_g$ ；其中  $m$  為 3-5； $n$  為 2-5； $X$  為  $N(R_i)$ 、氧或是硫，或是  $X$  與  $R_c$  一起為雜芳基； $R_c$  為  $C_1-C_6$  烷基、 $COOR_j$ 、含有至少兩個芳香環連結一起之雜芳基，或選擇  
10 性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$  或  $C(O)R_j$  取代之芳基，或  $R_c$  與  $X$  一起為雜芳基； $R_d$  為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$  烷基、  
15 雜芳基、 $COOR_i$ ，或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$ 、 $C(O)R_j$  取代之芳基；每一  $R_e$  分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；每一  $R_f$  分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；並  
20 且  $R_g$  與  $R_h$  每一個分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基； $R_i$  與  $R_j$  每一個分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

45. 如申請專利範圍第 44 項所述之化合物，其中  $R_1$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基或  $SO_2R_a$ ； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為  $(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_m-X-R_c$  或  $O-C(R_eR_f)R_d$ ，

且其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧或 $COOR_g$ ；或是 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$  其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ ，且其餘分別為氫； $n$ 為2； $R_c$ 為包含至少兩個芳香環相接的雜芳基或是選擇性的以 $C_3-C_6$ 烷基、雜芳基或 $C(O)R_j$ 取代之芳基；且 $R_d$ 為 $COOR_j$ 。

46. 如申請專利範圍第45項所述之化合物，其中 $R_c$ 為包含至少兩個芳香環的雜芳基或以 $C_3-C_6$ 烷基或 $C(O)R_j$ 取代之芳基。

47. 如申請專利範圍第46項所述之化合物，其中 $R_c$ 為

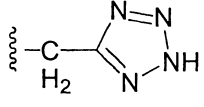


48. 如申請專利範圍第46項所述之化合物，其中 $R_1$ 為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、 $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$ 或

15  $\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2 \quad \text{NH} \end{array}$ ，其中 $R$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

49. 如申請專利範圍第47項所述之化合物，其中 $R_1$

為氫、 $\text{CH}_2\text{COOR}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{COOR}$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}$ 、 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{COOR}$  或 ，其中 R 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、芳基或雜芳基。

50. 如申請專利範圍第44項所述之化合物，其中該  
5 化合物為化合物 2, 3, 15-17, 19, 22, 26-29, 31, 32, 35, 41, 42, 53-55, 57, 58, 60, 69-71, 73, 80-83, 88, 90, 93, 100, 109, 110, 112, 113, 115-121, 125-133, 137-140, 144, 145, 152, 166, 167, 以及 170-175 其中之一，或上述化合物之鹽類。

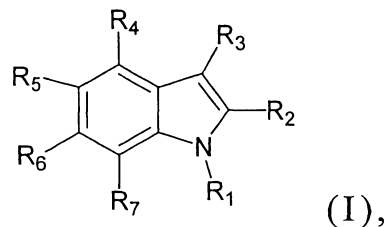
51. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第44項  
10 所述之化合物。

52. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第44項  
所述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫。

53. 如申請專利範圍第51項所述之醫藥組成物，其  
更包括一醫藥可接受之載體。

15 54. 如申請專利範圍第51項所述之醫藥組成物，其  
係用以抑制與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病。

55. 一種具有如下式(I)結構之化合物：



其中，

20  $\text{R}_1$  為  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$  雜環烷基、雜芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_a$  或是選擇性的以氫氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、

$C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_a$ 、或是 $C(O)R_a$ 取代之芳基；其中 $R_a$ 為 $C_1-C_6$ 烷基、雜芳基或選擇性的以 $CF_3$ 、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳

5 氧基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_b$ 或 $C(O)R_b$ 取代之芳基； $R_b$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；以及

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧

10 基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；或是 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$

15 其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_3-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧

20 化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $N(R_i)$ 、氧或硫； $R_c$ 為 $C_1-C_6$ 烷基、 $COOR_j$ 、雜芳基或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$ 或是

$C(O)R_j$ 取代之芳基； $R_d$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$ 烷基、雜芳基、 $COOR_i$ 或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、  
 5 雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$ 或 $C(O)R_j$ 取代之芳基；每一個 $R_e$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；每一個 $R_f$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且每一個 $R_g$ 與 $R_h$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $R_i$ 為  
 10  $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $R_j$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

56. 如申請專利範圍第55項所述之化合物，其中 $R_1$ 為 $C_1-C_6$ 烷基或 $SO_2R_a$ ； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ ，且其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_f$ ；且 $R_c$ 為雜芳基或以雜  
 15 芳基或 $C(O)R_i$ 取代之芳基。

57. 如申請專利範圍第56項所述之化合物，其中 $R_c$ 為雜芳基。

58. 如申請專利範圍第57項所述之化合物，其中 $R_c$ 為嘧啶基。

20 59. 如申請專利範圍第58項所述之化合物，其中 $X$ 為甲基氮( $N(CH)_3$ )或硫。

60. 如申請專利範圍第58項所述之化合物，其中 $R$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

61. 如申請專利範圍第55項所述之化合物，其中該化

合物為化合物56與化合物108，或上述化合物之一鹽類。

62. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第55項所述之化合物。

63. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第55項所述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫。

64. 如申請專利範圍第62項所述之醫藥組成物，其更包括一醫藥可接受之載體。

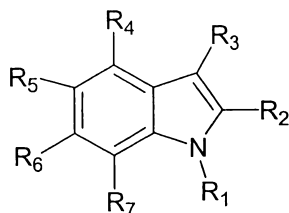
65. 如申請專利範圍第62項所述之醫藥組成物，其係用以抑制與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病。

七、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：

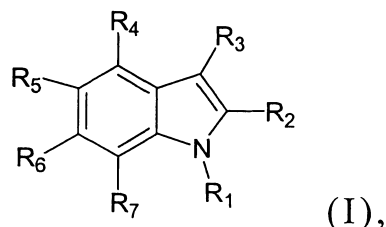
無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 十、申請專利範圍：

1. 一種抑制與過氧化酶體增殖活化受體相關疾病之方法，包括提供一有效劑量予一主體如下式(I)之化合物：



5 其中，

$R_1$  為  $(CR_bR_c)_n-X-R_a$ ，其中  $n$  為 2-5， $X$  為  $N(R_d)$ 、氧、硫或  $X$  與  $R_a$  一起為雜芳基； $R_a$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基，雜芳基或芳基，或  $R_a$  與  $X$  一起為雜芳基；每一  $R_b$  各自為氫， $C_1-C_6$  烷基，芳基或雜芳基；每一  $R_c$  各自為氫， $C_1-C_6$  烷基，芳基或雜芳基； $R_d$  為氫， $C_1-C_6$  烷基，芳基或是雜芳基；且

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$  烷硫基、芳硫基、

15 氨基、 $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$  或是  $C(O)R_e$ ；其餘每一個分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$  烷硫基、芳硫基、胺基、

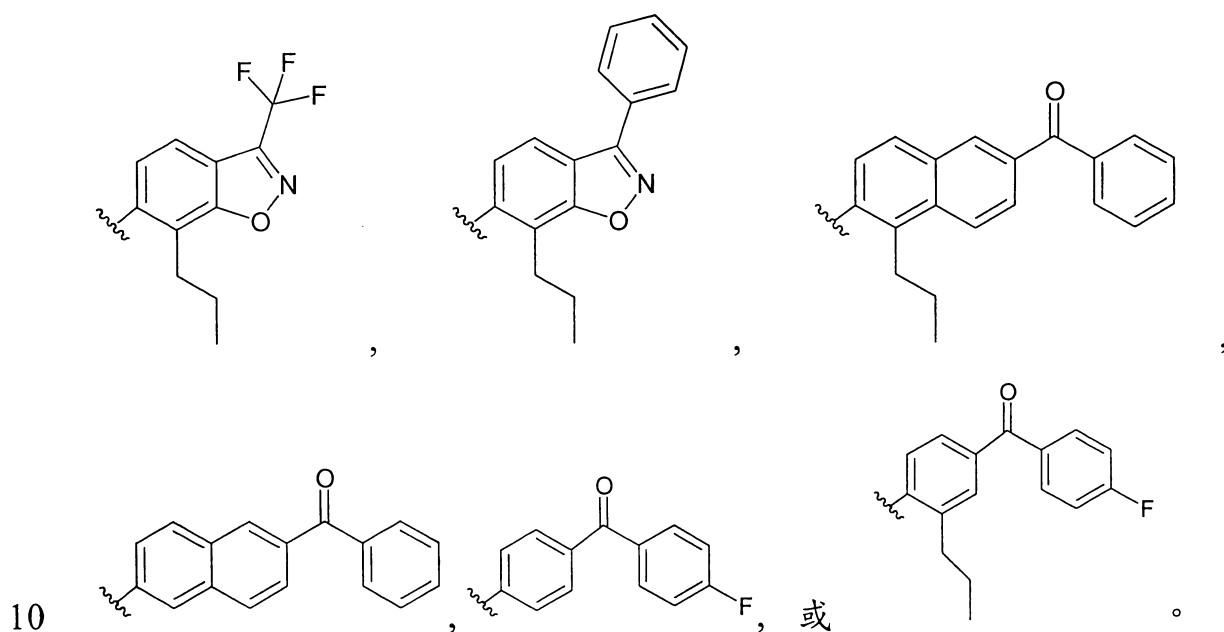
20  $C_1-C_6$  烷胺基、 $C_1-C_{12}$  雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_eR_f)$ 、 $SO_2R_e$ 、 $COOR_e$  或是  $C(O)R_e$ ； $R_e$  與  $R_f$  每一個分別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基。

2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中 $R_a$ 為雜芳基或芳基，或 $R_a$ 與X共同連結為雜芳基；且 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_e$ ，其他則分別為氫， $C_1-C_6$ 烷基， $C_1-C_6$ 烷氧基或

5  $C(O)R_e$ 。

3. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中 $R_a$ 為芳基或雜芳基。

4. 如申請專利範圍第3項所述之方法，其中 $R_a$ 為



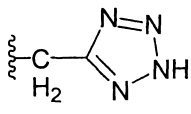
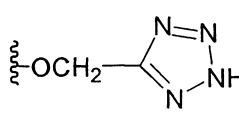
5. 如申請專利範圍第3項所述之方法，其中 $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

$O(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ ，

15  $\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2 \quad \text{NH} \end{array}$ ， 或

$\begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OCH}_2-\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{NH} \end{array}$ ， 其中R為氫， $C_1-C_6$ 烷基，芳基或雜芳基。

6. 如申請專利範圍第4項所述之方法，其中 $R_2, R_3, R_4,$

$R_5$ ,  $R_6$  與  $R_7$  其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ ,  
 $OC(CH_3)_2COOR$ ,  $OCH(CH_3)COOR$ ,  $O(CH_2)_2COOR$ ,  
 $O(CH_2)_3COOR$ ,  $CH_2COOR$ ,  $COOR$ , , 或  
, 其中R為氫,  $C_1$ - $C_6$ 烷基, 芳基或雜芳基。

- 5            7. 如申請專利範圍第1項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病, 高血糖症, 低葡萄糖耐受症, X症候群(Syndrome X), 胰島素阻抗性, 肥胖, 脂質異常, 血脂異常症, 高脂血症, 血糖過高, 高三酸甘油脂血症, 高膽固醇血症, 低量高密度脂蛋白, 高量
- 10 低密度脂蛋白, 動脈硬化, 血管再狹窄, 腸激躁症, 發炎性疾病, 神經退化性疾病, 視網膜病變, 贅瘤, 癌症, 血管新生, 阿茲罕默症, 皮膚病變, 高血壓, 卵巢性高雄性素症, 骨質疏鬆症或骨質減少。
8. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病。
- 15 9. 如申請專利範圍第8項所述之方法, 其中該糖尿病為第一型糖尿病或第二型糖尿病。
10. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為肥胖。
- 20 11. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高血糖症。
12. 如申請專利範圍第7項所述之方法, 其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為脂質異常。

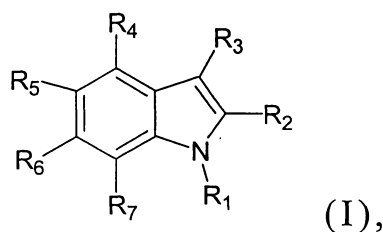
13. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高膽固醇血症。

14. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高三酸甘油脂血症。

5 15. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為血脂異常症。

16. 如申請專利範圍第7項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為動脈硬化。

17. 一種與抑制過氧化酶體增殖活化受體  
10 (peroxisome proliferator-activated receptors)相關疾病之方法，包括提供予一主體一有效劑量之如下式(I)之化合物：



其中，

$R_1$ 為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、  
15 芳基、雜芳基、 $C(O)R_a$ 或是 $SO_2R_a$ ，其中 $R_a$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、  
芳基或雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中一個為  
( $CR_dR_e$ ) $_m$ -X- $R_b$ 、O-( $CR_dR_e$ ) $_m$ -X- $R_b$ 或O-C( $R_dR_e$ ) $R_c$ ，而其餘  
分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$   
雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧  
20 基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、 $C_1$ - $C_{12}$   
雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、  
 $SO_2N(R_fR_g)$ 、 $SO_2R_f$ 、 $COOR_f$ 或 $C(O)R_f$ ；或是 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、

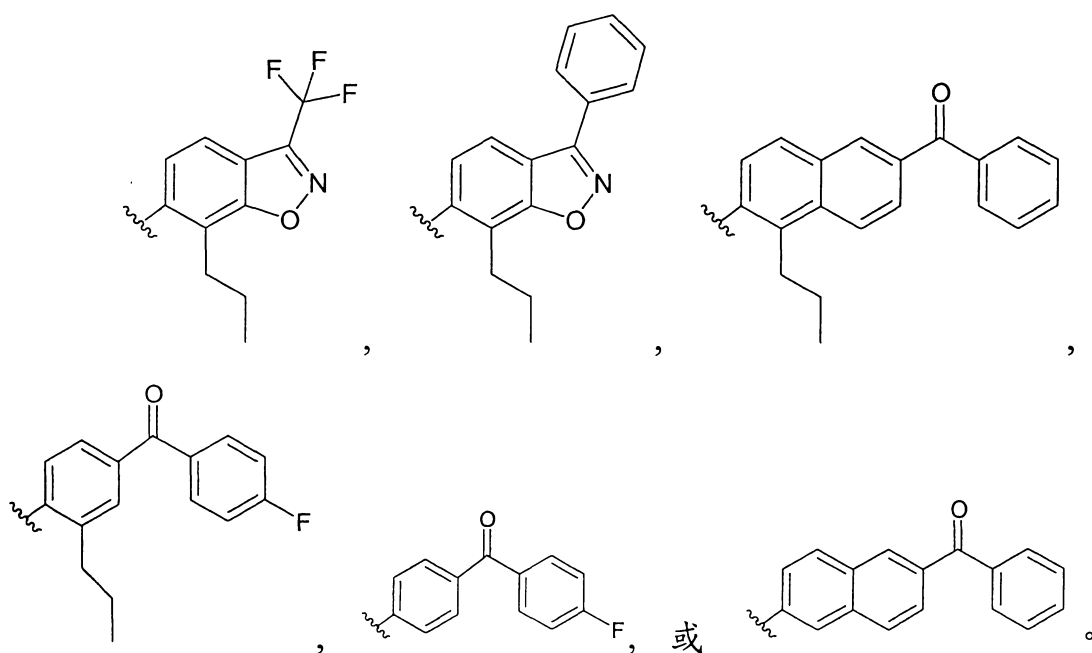
- $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中一為 $(CR_dR_e)_n-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_n-X-R_b$ 或  
 $O-C(R_dR_e)R_c$ ，其餘分別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、  
 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷  
 5 氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$   
 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、  
 氰基、磺基、 $SO_2N(R_fR_g)$ 、 $SO_2R_f$ 、 $COOR_f$ 或 $C(O)R_f$ ；其中  
 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $N(R_h)$ 、氧或硫，或是 $X$ 與 $R_b$ 一起為  
 雜芳基； $R_b$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、雜芳基、 $COOR_i$ 或芳基選擇  
 性的被氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$   
 10 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳  
 基、二氧化氮、氰基、 $COOR_i$ 或 $C(O)R_i$ 取代之，或是 $R_b$ 與 $X$   
 一起為雜芳基； $R_c$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺  
 基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$ 烷基、雜  
 芳基、 $COOR_i$ ，或芳基選擇性的被氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$   
 15 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳  
 氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_i$   
 或是 $C(O)R_i$ 取代之；每一個 $R_d$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基  
 或是雜芳基；每一個 $R_e$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜  
 芳基；每一個 $R_f$ 與 $R_g$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳  
 20 基；每一個 $R_h$ 與 $R_i$ 各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

18. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中 $R_1$ 為  
 氫、 $C_1-C_6$ 烷基或 $SO_2R_a$ ；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中  
 之一為 $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 或 $O-C(R_dR_e)R_c$ ，  
 而其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_f$ ；或

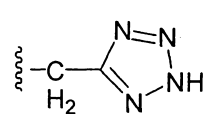
是  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為  $(CR_dR_e)_m-X-R_b$ 、 $O-(CR_dR_e)_m-X-R_b$  或  $O-C(R_dR_e)R_c$ ，而其餘分別為氫； $n$  為 2； $R_b$  為雜芳基或以  $C_3$ - $C_6$  烷基、雜芳基或  $C(O)R_i$  取代之芳基；且  $R_c$  為  $COOR_i$ 。

5 19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中  $R_b$  為雜芳基或以  $C_3$ - $C_6$  烷基或  $C(O)R_i$  取代之芳基。

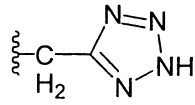
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中  $R_b$  為



10

21. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、 $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$  或  其中  $R$  為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

15 22. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOR 或 , 其中 R 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、芳基或雜芳基。

23. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病，高血糖症，  
5 低葡萄糖耐受症，X症候群，胰島素阻抗性，肥胖，脂質異常，血脂異常症，高脂血症，血糖過高，高三酸甘油脂血症，高膽固醇血症，低量高密度脂蛋白，高量低密度脂蛋白，動脈硬化，血管再狹窄，腸激躁症，發炎性疾病，神經退化性疾病，視網膜病變，贅瘤，癌症，血管新生，  
10 阿茲罕默症，皮膚病變，高血壓，卵巢性高雄性素症，骨質疏鬆症或骨質減少。

24. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為糖尿病。

25. 如申請專利範圍第24項所述之方法，其中該糖尿病  
15 為第一型糖尿病或第二型糖尿病。

26. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為肥胖。

27. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中與該過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高血糖症。

28. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為脂質異常。  
20

29. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高膽固醇血症。

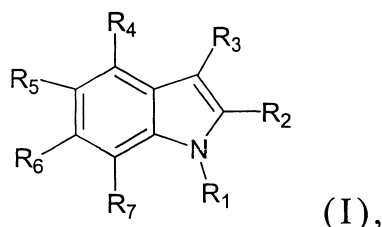
30. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過

氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為高三酸甘油脂血症。

31. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為血脂異常症。

32. 如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該與過氧化酶體增殖活化受體相關之疾病為動脈硬化。

33. 一具有如式(I)結構之化合物，



其中，

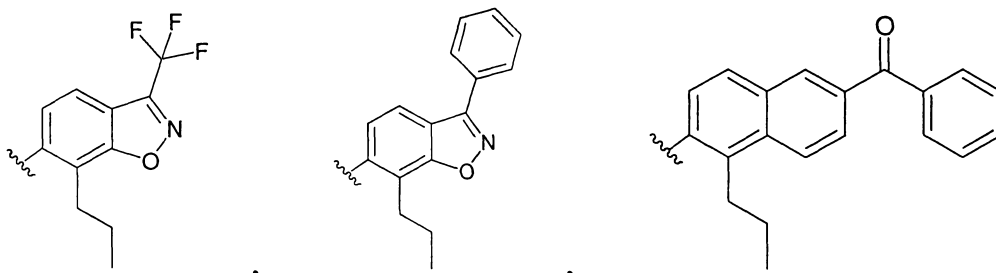
$R_1$  為  $(CR_cR_d)_m-X-R_a$  或  $(CR_cR_d)_n-X-R_b$ ，其中  $m$  為 3-5；  
 10 為 2-5； $X$  為  $N(R_e)$ 、氧或硫，或  $X$  與  $R_a$  或是  $X$  與  $R_b$  一起為雜芳基； $R_a$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、雜芳基或是以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_f$  或  $C(O)R_f$  取代之  
 15 芳基，或是  $R_a$  與  $X$  一起為雜芳基； $R_b$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、雜芳基或取代以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_f$  或  $C(O)R_f$  之芳基，或是  $R_b$  與  $X$  一起為雜芳基；每一個  $R_c$  各別為氫、  
 20  $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；且每一個  $R_d$  各別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；每一個  $R_e$  與  $R_f$  各別為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或是雜芳基；且  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中

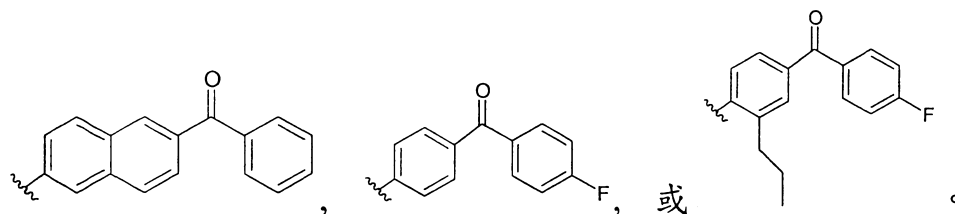
之一為氫氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、  
 5  $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；而其餘分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、  
 10 氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ； $R_g$ 與 $R_h$ 每一個分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

34. 如申請專利範圍第33項所述之化合物， $R_a$ 為雜芳基或以 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、雜芳基、 $C(O)R_f$ 或二氧化氮取代之芳基，或是 $R_a$ 與 $X$ 一起為雜芳基； $R_b$ 為雜芳基； $n$ 為2； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_e$ ；且其餘各別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $C(O)R_e$ 。  
 15

35. 如申請專利範圍第34項所述之化合物，其中 $R_a$ 為雜芳基或以 $C_3-C_6$ 烷基或 $C(O)R_f$ 取代之芳基。

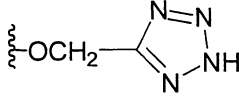
36. 如申請專利範圍第35項所述之化合物，其中 $R_a$





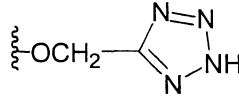
37. 如申請專利範圍第35項所述之化合物，其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$  其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

5  $(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或

，其中R為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

38. 如申請專利範圍第36項所述之化合物，其中 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為氫氧基、 $OCH_2COOR$ 、 $OC(CH_3)_2COOR$ 、 $OCH(CH_3)COOR$ 、 $O(CH_2)_2COOR$ 、

10  $(CH_2)_3COOR$ 、 $CH_2COOR$ 、 $COOR$ 、 或

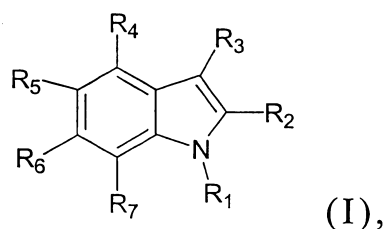
，其中R為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或是雜芳基。

39. 如申請專利範圍第33項所述之化合物，其中該化合物為化合物1、4-14、18、20、21、23-25、30、33、34、36-40、43-52、59、61-68、72、74-79、84-87、89、91、  
15 92、94-99、101-107、111、114、122-124、134-136、141-143、146-151、153-165、168以及169其中之一，或是其鹽類。

40. 一種醫藥組成物，包含專利範圍第33項所述之化合物與一醫藥可接受之載體。

41. 一醫藥組合物包含專利範圍第33項所述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫(tetraethylthiuram disulfide)。

42. 一種具有如下式(I)之化合物：



5 其中

$R_1$  為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C(O)R_a$ 或 $SO_2R_a$ ，其中 $R_a$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、雜芳基或是選擇性的以 $CF_3$ 、氫氧基、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_b$ 或 $C(O)R_b$ 取代之芳基；  
 10  $R_b$ 為氫、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；而其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1$ - $C_6$   
 15 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、 $C_1$ - $C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；  
 或 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧  
 20 基、鹵素、 $C_3$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 環烷基、 $C_3$ - $C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_3$ - $C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、 $C_1$ - $C_{12}$ 雙烷胺基、

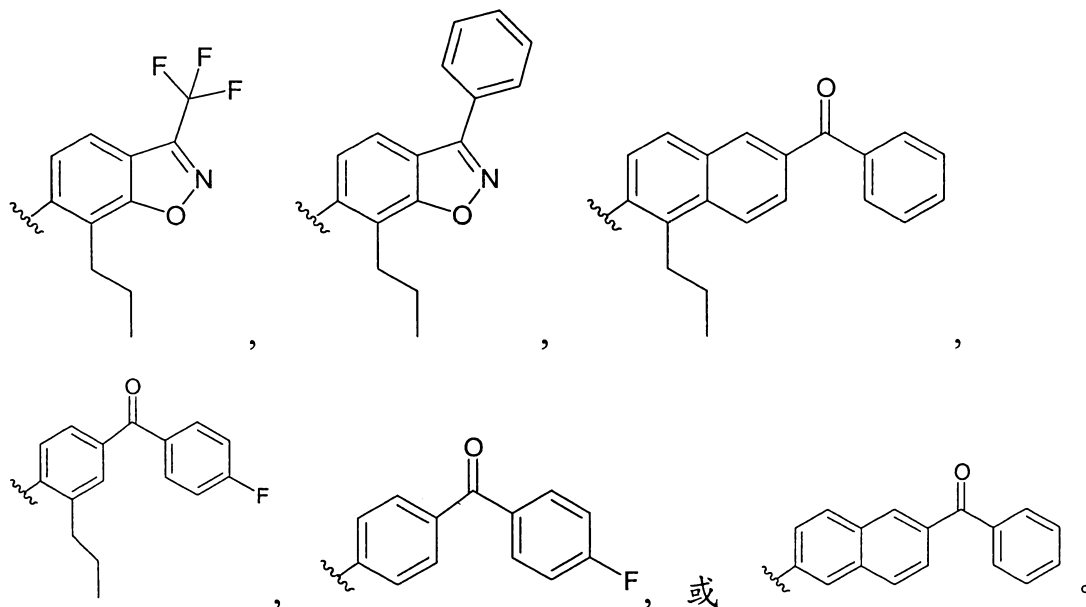
芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_g\text{R}_h)$ 、  
 $\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $\text{COOR}_g$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ ；其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $\text{N}(\text{R}_i)$ 、  
 氧或是硫，或是 $X$ 與 $\text{R}_c$ 一起為雜芳基； $\text{R}_c$ 為 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、  
 $\text{COOR}_j$ 、含有至少兩個芳香環連結一起之雜芳基，或選擇  
 5 性的以氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$   
 雜環烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、雜芳基、芳  
 基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_j$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$ 取代之芳基，或 $\text{R}_c$   
 與 $X$ 一起為雜芳基； $\text{R}_d$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$   
 烷胺基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、  
 10 雜芳基、 $\text{COOR}_i$ ，或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$   
 烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$ 環烷基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_{15}$ 雜環烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧、芳氧  
 基、雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $\text{COOR}_j$ 、  
 $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$ 取代之芳基；每一 $\text{R}_e$ 分別為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、芳基或  
 雜芳基；每一 $\text{R}_f$ 分別為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基；並  
 15 且 $\text{R}_g$ 與 $\text{R}_h$ 每一個分別為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $\text{R}_i$   
 與 $\text{R}_j$ 每一個分別為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

43. 如申請專利範圍第42項所述之化合物，其中 $\text{R}_1$   
 為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或 $\text{SO}_2\text{R}_a$ ； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$ 其中  
 之一為 $(\text{CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 、 $\text{O-(CR}_e\text{R}_f)_m\text{-X-R}_c$ 或 $\text{O-C(R}_e\text{R}_f)\text{R}_d$ ，  
 20 且其餘分別為氫、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧或 $\text{COOR}_g$ ；或是  
 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 與 $\text{R}_7$  其中之一為 $(\text{CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ 或  
 $\text{O-(CR}_e\text{R}_f)_n\text{-X-R}_c$ ，且其餘分別為氫； $n$ 為2； $\text{R}_c$ 為包含至少  
 兩個芳香環相接的雜芳基或是選擇性的以 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 烷基、雜芳  
 基或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$ 取代之芳基；且 $\text{R}_d$ 為 $\text{COOR}_j$ 。

44. 如申請專利範圍第43項所述之化合物，其中  $R_c$  為包含至少兩個芳香環的雜芳基或以  $C_3-C_6$  烷基或  $C(O)R_j$  取代之芳基。

45. 如申請專利範圍第44項所述之化合物，其中  $R_c$

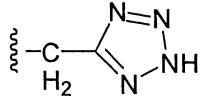
5 為



46. 如申請專利範圍第44項所述之化合物，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、

10  $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$  或 ，其中  $R$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

47. 如申請專利範圍第45項所述之化合物，其中  $R_1$  為氫、 $CH_2COOR$ 、 $CH(CH_3)COOR$ 、 $CH(CH_2CH_3)COOR$ 、

15  $CH_2CH_2COOR$ 、 $CH_2(CH_2)_2COOR$  或 ，其中  $R$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基。

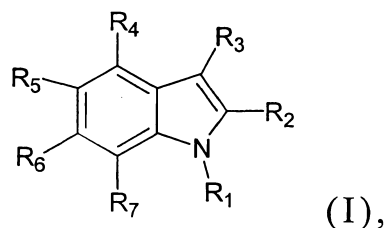
48. 如申請專利範圍第42項所述之化合物，其中該

化合物為化合物 2, 3, 15-17, 19, 22, 26-29, 31, 32, 35, 41, 42, 53-55, 57, 58, 60, 69-71, 73, 80-83, 88, 90, 93, 100, 109, 110, 112, 113, 115-121, 125-133, 137-140, 144, 145, 152, 166, 167, 以及 170-175 其中之一, 或上述化合物之鹽類。

5 49. 一種醫藥組合物, 其包含專利範圍第 42 項所述之化合物與一醫藥可接受之載體。

50. 一種醫藥組合物, 其包含專利範圍第 42 項所述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫。

51. 一種具有如下式(I)結構之化合物:



10

其中,

$R_1$  為  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、雜芳基、 $C(O)R_a$ 、 $SO_2R_a$  或是選擇性的以氫氧基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、  
 15 雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_a$ 、或是  $C(O)R_a$  取代之芳基；其中  $R_a$  為  $C_1-C_6$  烷基、雜芳基或選擇性的以  $CF_3$ 、氫氧基、鹵素、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_3-C_{15}$  環烷基、 $C_3-C_{15}$  雜環烷基、芳基、雜芳基、二  
 20 氧化氮、氰基、 $COOR_b$  或  $C(O)R_b$  取代之芳基； $R_b$  為氫、 $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；以及

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  與  $R_7$  其中之一為  $(CR_eR_f)_m-X-R_c$ 、  
 $O-(CR_eR_f)_m-X-R_c$  或  $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧

基、鹵素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、  
5  $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；或是 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 、 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-C(R_eR_f)R_d$ ；且其餘各別為氫、氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、芳基、雜芳基、 $C_3-C_6$ 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、芳硫基、胺基、  
10  $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、二氧化氮、氰基、磺基、 $SO_2N(R_gR_h)$ 、 $SO_2R_g$ 、 $COOR_g$ 或 $C(O)R_g$ ；其中 $m$ 為3-5； $n$ 為2-5； $X$ 為 $N(R_i)$ 、氧或硫； $R_c$ 為 $C_1-C_6$ 烷基、 $COOR_j$ 、雜芳基或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、  
15 雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$ 或是 $C(O)R_j$ 取代之芳基； $R_d$ 為氫、氫氧基、鹵素、胺基、 $C_1-C_6$ 烷胺基、 $C_1-C_{12}$ 雙烷胺基、芳胺基、雙芳胺基、 $C_1-C_6$ 烷基、雜芳基、 $COOR_i$ 或是選擇性的以氫氧基、鹵素、 $C_3-C_6$ 烷基、 $C_3-C_{15}$ 環烷基、 $C_3-C_{15}$ 雜環烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、芳氧基、  
20 雜芳氧基、雜芳基、芳基、二氧化氮、氰基、 $COOR_j$ 或 $C(O)R_j$ 取代之芳基；每一個 $R_e$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；每一個 $R_f$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基；且每一個 $R_g$ 與 $R_h$ 分別為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $R_i$ 為 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基； $R_j$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或

雜芳基。

52. 如申請專利範圍第51項所述之化合物，其中 $R_1$ 為 $C_1-C_6$ 烷基或 $SO_2R_a$ ； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 與 $R_7$ 其中之一為 $(CR_eR_f)_n-X-R_c$ 或 $O-(CR_eR_f)_n-X-R_c$ ，且其餘分別為氫、  
5  $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基或 $COOR_f$ ；且 $R_c$ 為雜芳基或以雜芳基或 $C(O)R_i$ 取代之芳基。

53. 如申請專利範圍第52項所述之化合物，其中 $R_c$ 為雜芳基。

54. 如申請專利範圍第53項所述之化合物，其中 $R_c$   
10 為嘧啶基。

55. 如申請專利範圍第54項所述之化合物，其中 $X$ 為甲基氮( $N(CH)_3$ )或硫。

56. 如申請專利範圍第54項所述之化合物，其中 $R$ 為氫、 $C_1-C_6$ 烷基、芳基或雜芳基。

15 57. 如申請專利範圍第51項所述之化合物，其中該化合物為化合物56與化合物108，或上述化合物之一鹽類。

58. 一種醫藥組合物，其包含申請專利範圍第51項所述之化合物與一醫藥可接受之載體。

59. 一種醫藥組合物，其包含申請專利範圍第51項所  
20 述之化合物與四乙基秋蘭姆化二硫。