

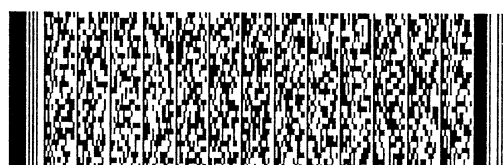
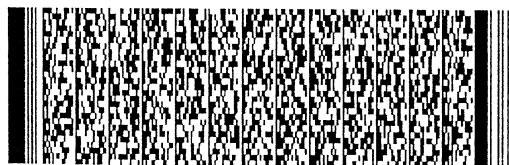
申請日期： 92.10.21	IPC分類
申請案號： 92129192	C07C23/52, A61K31/96

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

200418773

一、 發明名稱	中 文	經取代之四氫萘與氫茛
	英 文	SUBSTITUTED TETRALINS AND INDANES
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	1. 陳曉黎 2. 戴凱斯 3. 江李
	姓 名 (英文)	1. CHEN, XIAOLI 2. DEMAREST, KEITH T. 3. JUNG, LEE
	國 籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中 文)	1. 美國新澤西州貝爾市史里平街115號 2. 美國新澤西州法林頓市紐街威爾路1號 3. 美國賓州亞柏勒市英格倫街1034號
	住居所 (英 文)	1. 115 Sleepy Hollow Lane, Belle Mead, NJ 08502, U.S.A. 2. 1 Newell Road, Flemington, NJ 08822, U.S.A. 3. 1034 Ingram Court, Ambler, PA 19002, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 比商健生藥品公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.
	國 籍 (中英文)	1. 比利時 BE
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
	代表人 (中文)	1. 寇菲立
	代表人 (英文)	1. CORTE, FILIP DE

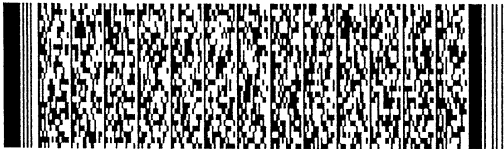


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	4. 馬傑伊 5. 雷菲利
	姓 名 (英文)	4. MATTHEWS, JAY M. 5. RYBCZYNSKI, PHILIP J.
	國 籍 (中英文)	4. 5.
	住居所 (中 文)	4. 美國賓州嵐斯市瓦登街305號 5. 美國新澤西州布倫市圖斯卡街29號
	住居所 (英 文)	4. 305 Walden Lane, Lansdale, PA 19446, U.S.A. 5. 29 Tuscarora Trail, Branchburg, NJ 08876, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/10/21	60/419,935	有
美國 US	2003/08/15	60/495,270	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

五、發明說明（2）

相關申請之前後參照

- 5 本申請書為美國臨時申請書 60/419,935，2002 年 10 月 21 日申請及美國臨時申請書 60/495,270，2003 年 8 月 15 日申請之非臨時性申請，標題為”經取代之四氫萘及氫節”。

發明領域

- 10 本發明之特徵為經取代之四氫萘及氫節衍生物，含有它們之組合物，及使用它們之方法。

背景

- 15 一核受體家族成員，一配位基-活化轉移因子之基團，血氧量增生-活化受體 α (PPAR α)為一關於脂肪酸代謝及胰島素作用必須之轉移因子調節基因。

- PPAR α 受體在肝中顯著的被發現。受 PPAR α 調節之基因包括包含於脂肪酸之 β -氧化的酵素，肝脂肪酸傳輸蛋白，及 apo A1，一種高密度脂蛋白(HDL)之重要成分。選擇性
20 的，高親和力的 PPAR α 促效藥會提高肝臟中脂肪酸氧化，其會降低三甘油化物及脂肪酸之循環。當以 PPAR α 促效藥治療時三甘油化物循環之降低可調節抗胰島素者及糖尿病動物之胰島素之阻抗的降低或改進。此種治療對動物肥胖者會伴隨體重的下降。已知如對血內類脂質過多之

五、發明說明 (3)

治療，苯氧芳酸類是較弱的 PPAR α 促效藥。

已知 PPAR α 促效藥對血內類脂質，糖尿病，或動脈硬化包括纖維症例如非諾貝特(fenofibrate) (Fournier)，吉非貝琪(gemfibrozil) (Parke-Davis/Pfizer, Mylan, Watson)，氯苯

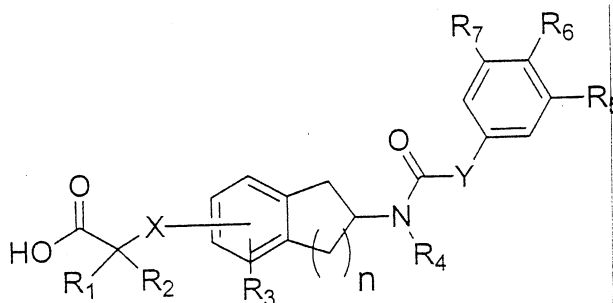
- 5 丁酯(clofibrate) (Wyeth-Ayerst, Novopharm)，苯札貝特 (bezafibrate)，及環丙貝特(ciprofibrate)及脲貝特 (ureidofibrate)如 GW7647，GW9578，及 GW9820 (GlaxoSmithkline)。

10

發明之概要

本發明具下列式(I)化合物之特徵：

15



Formula (I)

- 或一藥物可接受鹽， C_{1-6} 酯或 C_{1-6} 醯胺，其中，
 每一個 R_1 及 R_2 個別為 H， C_{1-6} 烷基， $(CH_2)_mNR_aR_b$ ，
 20 $(CH_2)_mOR_8$ ， $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ，或 $(CH_2)_mCO_2R_8$ ，其中
 R_a ， R_b 及 R_8 個別為 H 或 C_{1-6} 烷基，或 R_1 及 R_2 與碳原子
 結合為 C_{3-7} 環烷基；
 m 為 1 及 6 之間；

五、發明說明（4）

n 為 1 或 2；

X 為 O 或 S；其中當 n 為 1 時 X 在第 5 或 6 的位置；且當 n 為 2 時 X 在第 6 或 7 的位置；

R₃ 為 H，苯基，C₁₋₃ 烷氧基，C₁₋₃ 烷硫烷基，鹵素，氰基，C₁₋₆ 烷基，硝基，NR₉R₁₀，NHCOR₁₀，CONHR₁₀ 與 COOR₁₀；且 R₃ 對 X 為鄰或間位；

R₄ 為 H 或-(C₁₋₅ 烷撐)R₁₅，其中 R₁₅ 為 H，C₁₋₇ 烷基，[(C₁₋₂ 烷基)胺基](C₁₋₆ 烷撐)，(C₁₋₃ 烷氧基醯基)(C₁₋₆ 烷撐)，C₁₋₆ 烷氧基，C₃₋₇ 烯基，或 C₃₋₈ 炔基，其中 R₄ 具有不超過 9 個碳原子，R₄ 可為-(C₁₋₅ 烷撐)R₁₅，其中 R₁₅ 為 C₃₋₆ 環烷基，苯基，苯基-O-，苯基-S-，或含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

Y 為 NH，NH-CH₂，或 O；

每一個 R₅ 及 R₇ 個別為 H，C₁₋₆ 烷基，鹵素，氰基，硝基，COR₁₁，COOR₁₁，C₁₋₄ 烷氧基，C₁₋₄ 烷硫烷基，羥基，苯基，NR₁₁R₁₂，及含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之 5-6 員雜環；

R₆ 選自 C₁₋₆ 烷基，鹵素，氰基，硝基，COR₁₃，COOR₁₃，C₁₋₄ 烷氧基，C₁₋₄ 烷硫烷基，羥基，苯基，NR₁₃R₁₄，及含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之雜原子之 5-6 員雜環；

此外，R₅ 及 R₆ 或 R₆ 及 R₇ 可結合形成一飽和或不飽和之選自-(CH₂)₃-，-(CH₂)₄-，及-(CH₁₋₂)_p-N-(CH₁₋₂)_q-的二價部分，p 為 0-2 且 q 為 1-3，其中(p+q)之和最少為 2；

五、發明說明 (5)

每一個 R_9 及 R_{10} 個別為 C_{1-6} 烷基；

每一個 R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 及 R_{14} 個別為 H 或 C_{1-6} 烷基；

其中上述的烴基或雜烴基可為含 1 至 3 個個別選自 F，

Cl，Br，I，胺基，甲基，乙基，羥基，硝基，氰基，及甲

5 氧基之取代基。

本發明一具有一含 1 或多個式(I)化合物及藥物可接受載體或賦形劑之組合物。

這些組合物及以下之方法可包含其他的藥物活性劑，例如降脂質劑或降血壓劑，或二者。

10 本發明之另一個範圍包括在不同的預防，治療，或抑制由 PPAR α 調節之疾病而使用所揭露之化合物或組合物。

PPAR α 調節之疾病的實例包括脂血症及動脈硬化。脂血症包括高三酸甘油脂血症，高膽固醇脂血症，混合型高脂血症，及低-HDL-膽固醇脂血症。例如。脂血症可為一或多

15 個下列：低 HDL (<35 或 40 毫克/dl)，高三酸甘油脂 (>200 毫克/dl)，及高 HDL (>150 毫克/dl)。

由下列之詳細討論，實施例，及申請專利範圍可更清楚的看出本發明之其他特色及優點。

20

發明之詳細說明

以下為本發明中所用到的詞類說明。

“烷基”烷基包括選擇性經取代的至少有一個氫被移除以形成基團的直鏈或支鏈碳氫化合物。烷基包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三-丁基，1-甲基丙基，

五、發明說明（6）

戊基，異戊基，己基，庚基，辛基，等等。烷基包括環烷基，例如環丙基，環丁基，環戊基，及環己基。

“烯基”包括如上述的選擇性經取代的直鏈或支鏈碳氫化合物其至少包括一的碳-碳雙鍵(sp²)。烷基包括乙烯基，丙基-1-烯基，丙基-2-烯基，異丙烯基，丁基-1-烯基，丁基-2-烯基，二丁烯，戊烯基，己基-2,4-二烯基，等等。具有雙鍵和三鍵混合的碳氫化合物，如 2-戊烯基-4-炔基包含於“炔基”中。烯基包括環烯基。順式及反式或(E)及(Z)形式亦包含於本發明中。

“炔基”包括如上述的選擇性經取代的直鏈或支鏈碳氫化合物其至少包括一的碳-碳三鍵(sp)。烷基包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，等等。具有雙鍵和三鍵混合的碳氫化合物，如 2-戊烯基-4-炔基包含於“炔基”中。炔基不包括環炔基。

“烷氧基”烷基包括選擇性經取代的直鏈或支鏈碳氫化合物其含有一個接到分子剩餘部份之烷基的末端氧。烷氧基包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，第三-丁氧基，戊氧基等等。“胺基烷基”，“烷硫烷基”，及“磺酸基烷基”與烷氧基類似，烷氧基之末端氧原子分別被，NH(或 NR)，S，SO₂ 取代。雜烷基包括烷氧基，胺基烷基，烷硫烷基，等等。

五、發明說明 (7)

“芳香基”包括苯基，萘基，聯苯基，四氫萘基，茛基，等等，其中任一個均可選擇性的被取代。芳香基亦包括芳香烷基例如苯甲基，苯乙基，苯基丙基。芳香基包括一含有
 5 選擇性經取代的 6-元碳環的環狀系統，該系統可為雙環，架橋狀或融合環。此系統可包括芳香環或部分或完全被飽和的環。環狀系統之例包括茛基，並環戊烯基 (pentalenyl)，1,4-二氫萘基，氫茛基，苯並咪唑基，苯並噻吩基，吡啶基，苯並呋喃，異喹啉，等等。

10

“雜環基”包括選擇性經取代的在環上至少具有一個雜原子(O, S, N)或雜原子基團(SO₂, CO, CONH, COO)的芳香環或非芳香環。除非另有說明，雜環基可具有一價電子透過碳原子與分子的其他部分連結，例如 3-呋喃基，2-咪
 15 唑基，或透過一雜原子，例如 N-吡啶或 1-吡啶。較適宜是具有 5 至 7 個原子或 5 至 6 個原子之單環雜環；環中可有 1 至 5 個雜原子或雜原子基團，較佳為 1 至 3 個或 1 至 2 個之間。雜環可為飽和，不飽和，芳香環(及雜環芳香環)，非芳香環，或融合環。

20

雜環基異包括融合環，亦即，雙環，如那些選擇性的與選擇性經取代的碳環或雜環結合的 5 或 6 元芳香環。例如，“雜環芳香環”含有 1,2 或 3 個 N 原子之選擇性經取代的 6-元雜環與選擇性經取代之 5 或 6 元之碳環或雜環芳香

裝訂線

“烯撐”類似上述，代表選擇性經取代之直鏈或支鏈之二價

五、發明說明（9）

烯基，例如，丙烯撐，丁烯撐，戊烯撐，或己烯撐。在此種基團中，連接到氮上的碳原子最好是不飽和。

“芳醯基”為鍵結到選擇性經取代之芳香基或雜環芳香環基上之羰基，其中芳香基或雜環芳香環如上所定義。特別

5 的，苯甲醯基為苯基羰基。

如此處所定義的，雙基團，可與原子一起形成選擇性經取代的 4-至 7-，5-至 7-，或 5-至 6-元環之碳環或雜環，該環可為飽和，不飽和或芳香環。該環如上述發明之概要中所定義。此環之特例如下所述。

10

“藥物可接受鹽，酯類，及醯胺”包括碳酸鹽，胺基酸加成鹽，酯類及醯胺其再一合理的利益/風險比，藥物可接受效應及適於與病人的組隻接觸而無過高的毒性，刺激性，或過敏感應等。這些鹽，酯類，及醯胺可為，例如， C_{1-8}

15 烷基， C_{3-8} 環烷基，芳香基， C_{2-10} 雜環基，或 C_{2-10} 非芳香性雜環鹽，酯類，及醯胺。對式(I)化合物作邊終端之碳酸酯或羧酸基者，鹽，自由酸。及酯類較醯胺類為佳。代表性的鹽類包括氫溴酸，鹽酸鹽，硫酸鹽，硫酸氫鹽，硝酸鹽，醋酸鹽，草酸鹽，戊酸鹽，油酸鹽，棕櫚酸鹽，硬脂

20 酸鹽，月桂酸鹽，硼酸鹽，苯甲酸鹽，乳酸鹽，磷酸鹽，苯甲硫烷鹽，檸檬酸鹽，順丁烯二酸鹽，反丁烯二酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，茶酸鹽，甲硫烷鹽，葡庚糖酸鹽，乳糖酸鹽，及月桂硫烷鹽。這些可包括鹼金屬或鹼土金屬陽離子例如鈉，鉀，鈣，及鎂，就如無毒的銨鹽，四級銨

五、發明說明 (10)

鹽，及胺基陽離子例如四甲基銨鹽，甲基胺，三甲基胺，及乙基胺。見，S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19 其為本文之參考文獻。本發明中代表性的藥物可接受醯胺包括由氮氣，一級 C₁₋₆ 烷基胺
5 及二級二(C₁₋₆ 烷基)胺之衍生物。二級胺包括 5-或 6-元雜環或雜芳香環其至少包含一個氮原子且可選擇性的具有 1-2 個其他雜原子。較佳的醯胺為氮氣，一級 C₁₋₃ 烷基胺及二級二(C₁₋₂ 烷基)胺之衍生物。本發明中代表性的藥物可接受酯包括 C₁₋₇ 烷基，C₅₋₇ 環烷基，苯基及苯基(C₁₋₆)烷基
10 酯。較佳的酯類包括甲基及乙基酯。

“病人”或“主體”包括哺乳類動物例如人類及動物(狗，貓，馬，老鼠，兔子，鼠類及非人類之靈長類)其需要進行相關疾病或症狀的觀察，實驗，治療或預防。較佳的病人或
15 主體為人類。

“組合物”包括一含有特定量之特定成份的產物就如任一產物中由特定量之特定成份所組合而成。

“治療有效量”或“有效量”意指活性化合物或藥劑的量其在
20 組織系統，被研究者，獸醫，藥劑師或其他臨床人員分類之動物或人類中，可引發生化或藥學感應，包括減輕待治療的失調或症狀。

在本發明及申請中相關的不同的基團，有三個一般的註

五、發明說明 (11)

- 解。第一個註解是關於價數。所有的碳氫化合物，包括飽和，不飽和或芳香性，及非環狀的，直鏈，或支鏈，及所有雜環基，均包括此些型態之具取代之基團且如本申請中上下文所指出之一價，二價或多價數之基團。文中指出取代基可為至少有 2 個氫原子被移除之烷撐或碳氫化合物 (二價) 或更多氫原子被移除者 (多價)。連結到分子之二個部分的二價基團如式(I)化合物中的 Y 其鍵結到經 R_5 ， R_6 及 R_7 取代之苯基與分子之其他部分。
- 10 第二，此處所定義的基團或結構的碎段可理解的包括經取代的基團或結構的碎段。碳氫化合物基團包括含有碳及氫的單價基團例如烷基，烯基，炔基，環烷基，及環烯基 (芳香環或不飽和)，就如其相對的二價 (或多價) 基團例如烷撐，烯撐，苯撐，等等。雜碳基包括含碳，選擇性氫，及至少一個雜原子之單價及二價 (或多價) 基團。單價雜碳之例包括醯基，醯氧基，烷氧醯基，雜環基，雜環芳香基，芳醯基，苯甲醯基，二烷基胺基，羥基烷基，等等。
- 15 使用”烷基”為例，”烷基”可理解的包括具有 1 或多個取代基，例如 1 及 5 個，1 及 3 個，或 2 及 4 個取代基之烷基。
- 20 基。取代基可為相同 (二羥基，二甲基)，相似 (氯基氯基)，或不同 (氯苯基-或胺基甲基-取代)。經取代烷基之例包括鹵烷基 (例如氯甲基，氯甲基，二氯甲基，全氯甲基，2-溴乙基，三氯甲基，及 3-碘環戊基)，羥基烷基 (例如羥基甲基，羥基乙基，2-羥基丙基)，胺基烷基 (例如胺

五、發明說明 (12)

基甲基，2-胺基乙基，3-胺基丙基，及2-胺基丙基)，硝基烷基，烷基烷基，等等。雙(C₁₋₆ 烷基)胺基包括個別選自烷基，以形成，例如甲基丙基胺基及異丙基甲基胺基，此外二烷基胺基具有二個相同的烷基例如二甲基胺基或二乙

5 基胺基。

第三，只有穩定的化合物是所要的。例如，NR₁₁R₁₂ 基團，且 R 可能為烯基，則雙鍵上的碳至少有一個需被移除以避免形成烯胺。相似的，-(CH₂)_p-N-(CH₂)_q-可為不飽和，氫可被適當的加入或省略，而顯示為-(CH₂)-N=(CH)-

10 (CH₂)-或-(CH₂)-NH-(CH)=(CH)-。

本發明之化合物於下節中更進一步的描述。

B. 化合物

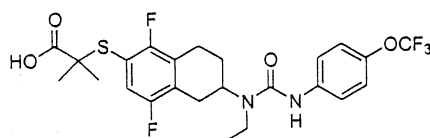
15 本發明特色包括發明概要一節中所述之式(I)化合物的組合物及其使用方法。

舉例包括之化合物其中：(a) R₁ 與 R₂ 之一為甲基或乙基；(b)其中 R₁ 與 R₂ 每個均為甲基；(c) R₁ 與 R₂ 在一起為環丁基或環戊基；(d) R₃ 為氫；(e) R₄ 為氫或 C₂₋₇ 烷基；(f) R₄
20 為氫或 C₂₋₅ 烷基；(g) R₄ 為乙基；(h) R₄ 為 H；(i) n 為 1；(j) n 為 2；(k) Y 為 NHCH₂；(l) Y 為 NH；(m) X 為 S；(n) X 為 O；(o) R₅ 與 R₇ 至少有一為 H；(p) R₆ 為 C₁₋₄ 烷基，鹵甲氧基，鹵硫代甲氧基；(q) R₆ 為第三-丁基，異丙基，三氟甲基，三氟甲氧基，三氟硫代甲氧基，二氟甲氧基，或

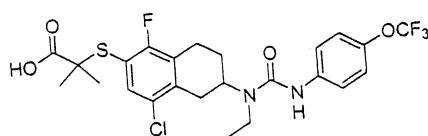
五、發明說明 (13)

- 二甲基胺基；(r) R_3 為 H， R_4 為 C_{2-7} 烷基，且 Y 為 NH；
 (s) R_4 為 C_{2-5} 烷基；(t) R_6 為環丙基甲基，異丙基，異丁基，
 5 甲基乙基胺基，或二乙基胺基；(u) 在氫蒽或四氫蒽的 C-2 位置的(S)對掌異構物；(v) 在氫蒽或四氫蒽的 C-2 位置的(R)對掌異構物；(w) 其中 R_{15} 為 C_{1-7} 烷基，[二(C_{1-2} 烷基)胺基](C_{1-6} 烷撐)，(C_{1-3} 烷氧鹽基) (C_{1-6} 烯基)， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-7} 烯基， C_{3-8} 炔基；(x) R_6 為三氟甲硫烷基或三氟甲氧基；或(y)上述之組合。

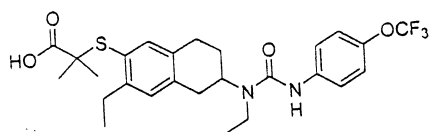
10 其他較佳的化合物包括：



15 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-1,4-二氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸



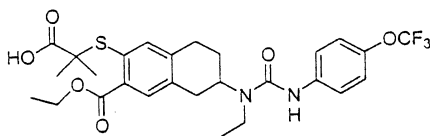
20 2-{4-氯-6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-1-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸



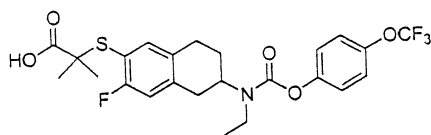
2-{3-乙基-6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-5,6,7,8-

五、發明說明 (14)

四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸



- 5 3-(羰基-1-甲基-乙基硫烷基)-7-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-1,4-二氟-5,6,7,8-四氫萘-2-羧酸乙基酯



- 10 2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)-胺基]-3-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

- 15 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

- 20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-三氟甲氧基-

五、發明說明 (15)

5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

2-{6-[1-乙基-3-(4-羥基-苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫
烷基}-2-甲基丙酸

5

2-{6-[(4-胺基苯基)-1-乙基-脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫
基}-2-甲基丙酸

較佳的化合物是選自：

10 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-
2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

2-{6-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫
基}-2-甲基丙酸；

15 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-氫茛}-5-基硫
基}-2-甲基丙酸；

2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲硫烷基-苯基)脲基]-氫茛}-5-基硫
烷基}-2-甲基丙酸；

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四
氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；及

20 2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲硫烷基-苯基)脲基]-氫茛}-
5-基硫烷基}-丙酸。

相關化合物

本發明提供所揭露的化合物及其相關的藥物可接受鹽形

五、發明說明 (16)

式，例如鹽。酯類，醯胺類，酸，水合物或其溶劑形式；遮蔽或保護形式；消旋混合物，對掌異構物或光學形式。相關的化合物亦包含本發明化合物其被修飾為一可偵測的，例如以 ^{18}F 標示為一在正子放射局部 X 射線法(PET)

5 或單光子放射計數照設法(SPECT)中之探測器。

本發明亦包括具有一個或多個官能基(例如羥基，胺基，或羰基)之所揭露的化合物其被保護基所遮蔽。見，例如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., (1999) John Wiley & Sons, NY。這些遮蔽劑或保護基

10 中有些為藥物可接受的；其他可用作中間物。此處所揭露的合成的中間物及製程，及少數的改質劑，亦在本發明之列。

羥基保護基

15 羥基的保護基包括甲基醚，經取代甲基醚類，經取代乙基醚類，經取代苯甲基醚類，及矽烷醚。

經取代甲基醚

經取代甲基醚之例包括甲氧基甲基，甲硫基甲基，第三-

20 (4-甲氧基苯氧基)甲基，第三-丁氧基甲基。

經取代乙基醚

經取代乙基醚之例包括 1-乙氧基乙基，1-甲基-1-甲氧基乙基，1-甲基-1-苯甲氧基乙基，2,2,2-三氯乙基，第三-丁基，乙烯基，對-氯苯基，對-甲氧基苯基，及苯甲基。

五、發明說明 (17)

經取代苯甲基醚

經取代苯甲基醚之例包括對-甲氧基苯甲基，3,4-二甲氧基苯甲基，對-鹵-苯甲基，2,6-二氯苯甲基，對-氰基苯甲基，對-苯基苯甲基，二苯基甲基。

5

酯類

除了醚類之外，羥基亦可被酯類保護。酯類之例包括甲酯，苯甲基甲酯，醋酸酯，三氯醋酸酯，三氟醋酸酯，甲氧基醋酸酯，苯氧基醋酸酯，對-氯苯氧基醋酸酯，苯甲

10 基酯。

磺酸酯

磺酸酯之例包括硫酸鹽，甲烷磺酸酯，苯甲基磺酸酯，及甲苯磺酸酯。

15

胺基保護基

胺基保護基包括胺基甲酸鹽，醯胺類，及特殊的-NH 保護基。

胺基甲酸鹽之例包括甲基和乙基胺基甲酸鹽，經取代乙基

20

胺基甲酸鹽，輔助裂解之胺基甲酸鹽，光解之胺基甲酸鹽，尿素型態衍生物，及微胞胺基甲酸鹽。

胺基甲酸鹽

甲基和乙基胺基甲酸鹽包括甲基和乙基，9-芴基甲基，及4-甲氧基苯酰甲基。

五、發明說明 (18)

經取代乙基

經取代乙基胺基甲酸鹽之例包括 2,2,2-三氯乙基，2-苯基乙基，第三-丁基，乙烯，丙烯，1-異丙烯基丙烯，苯甲基，對-甲氧基苯基，對-硝基苯甲基，對-氯苯甲基，對-

5 溴苯甲基，2,4-二氯苯甲基及二苯基甲基。

光裂解

光裂解胺基甲酸酯之例包括間-硝基苯基，3,5-二甲氧基苯甲基，鄰-硝基苯甲基，3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲基，及苯基(鄰-硝基苯基)甲基。

10 醯胺類

醯胺類之例包括 N-甲醯，N-乙醯，N-三氯乙醯，N-三氯乙醯，N-苯基乙醯，N-3-苯基丙醯，N-3-甲基吡啶，N-3-吡啶基羰基醯胺，N-苯甲醯基，N-對-苯基苯甲醯基，及苯二甲醯基。

15

羰基之保護

環狀羧醛及酮醛

環狀羧醛及酮醛之例包括 1,3-二氧六環及 5-甲撐-1,3-二氧六環。

20

羰基之保護

酯類

經取代甲基酯

經取代甲基酯之例包括 9-芴基甲基，甲氧基甲基，甲硫烷

五、發明說明 (19)

基甲基，甲氧基乙氧基甲基，2-(三甲基矽烷)乙氧基甲基，苯甲氧基甲基，苯酰甲基，對-溴苯酰甲基， α -甲基苯酰甲基，對-甲氧基苯酰甲基。酯類之例亦包括直鏈或支鏈烷基酯例如第三-丁基，乙基，丙基，異丙基，及丁基。

5 經取代苯甲基酯

經取代苯甲基酯之例包括三苯基甲基，二苯基甲基，9-蒎基甲基，2,4,6-三甲基苯甲基，對-溴苯甲基，鄰-硝基苯甲基，對-硝基苯甲基，對-甲氧基苯甲基，2,6-二甲氧基苯

10 甲基，胡椒基，4-甲基吡啶及對-P-苯甲基。

矽烷酯

矽烷酯之例包括三甲基矽烷，三乙基矽烷，第三-丁基二甲基矽烷，異丙基二甲基矽烷，苯甲基二甲基矽烷及二第三-丁基甲基矽烷。

15

C. 合成方法

本發明提供製造所揭露化合物之方法其根據一般有機合成方法及複合之合成方法。反應圖示 1 至 10 描述假設的反應途徑。使用這些反應圖示，下方的說明，及實施例，熟知技藝人士可能發展出類似或相似的本發明之化合物的製備方法。

20 本技藝中之一種技術將理解本發明化合物之合成可能受在此處所描述之中間物或經保護中間物之取得所影響。本技藝中之一種技術可更進一步理解在任何本發明化合物製備

五、發明說明 (20)

之過程中，必須或意欲保護所提及之任一分子的敏感性或具反應性之基團。此可由一般的保護基來達成，如在"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999 所描述。這些保護基在後續步驟中可以此技藝

5 中熟知的方法去除。

描述合成途徑之例包括合成實施例 1 到 57。與這些實施利之目標化合物相似的化合物，在多數情況下可依類似的途徑製造。所揭露的化合物在基礎的研究及下節。所述之藥學試劑中非常有用。

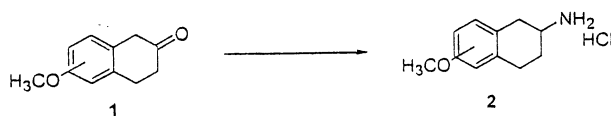
10 一般的指引

一較佳的式 14，其中 X 為 S (且 R₃ 為 H)的合成說明於反應圖式 1-5。

此處所用的縮寫或代號如下：

AcOH (冰醋酸)；DCC (1,3-二環己烷氰氨)；DCE (1,2-二
15 氯乙烷)；DIC (二甲基氨基異丙基氯鹽酸鹽)；DIEA (二異丙基乙基胺)；DMF (二甲基甲醯胺)；EDC (1-(3-二甲基諸基丙基)-3-乙基氰氨)；EtOAc (乙酸乙酯)；mCPBA (3-氯過氧苯甲酸)；NMI (1-甲基咪唑)；TEA (三乙基胺)；TFA (三氟醋酸)；THF (四氫呋喃)；TMEDA (N,N,N',N'-四甲基
20 乙基二胺)。

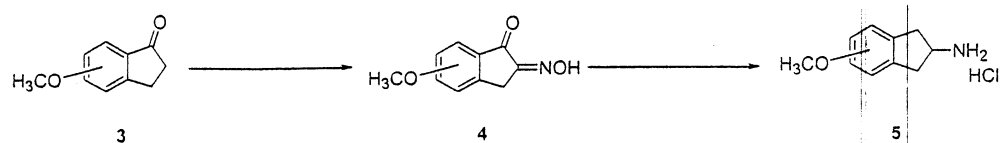
反應圖式 1



五、發明說明 (21)

根據反應圖式 1，四氫萘可由化合物 1 轉化為化合物 2 而製得。例如，甲氧基-2-萘滿酮，例如 6-甲氧基-2-萘滿酮，可以醋酸鉍，或氯氣，或羥基氯處理。相對應的亞胺可用適當還原劑還原，例如硼氫化鈉，硼氫氰化鈉，或三乙醯氧硼氫化鈉且所得的肟可在極性質子溶劑，例如甲醇，乙醇或乙酸乙酯，中以鈀或白金催化還原以得消旋之化合物 2。鹽酸鹽的製備可由此技藝中之技術輕易的完成。

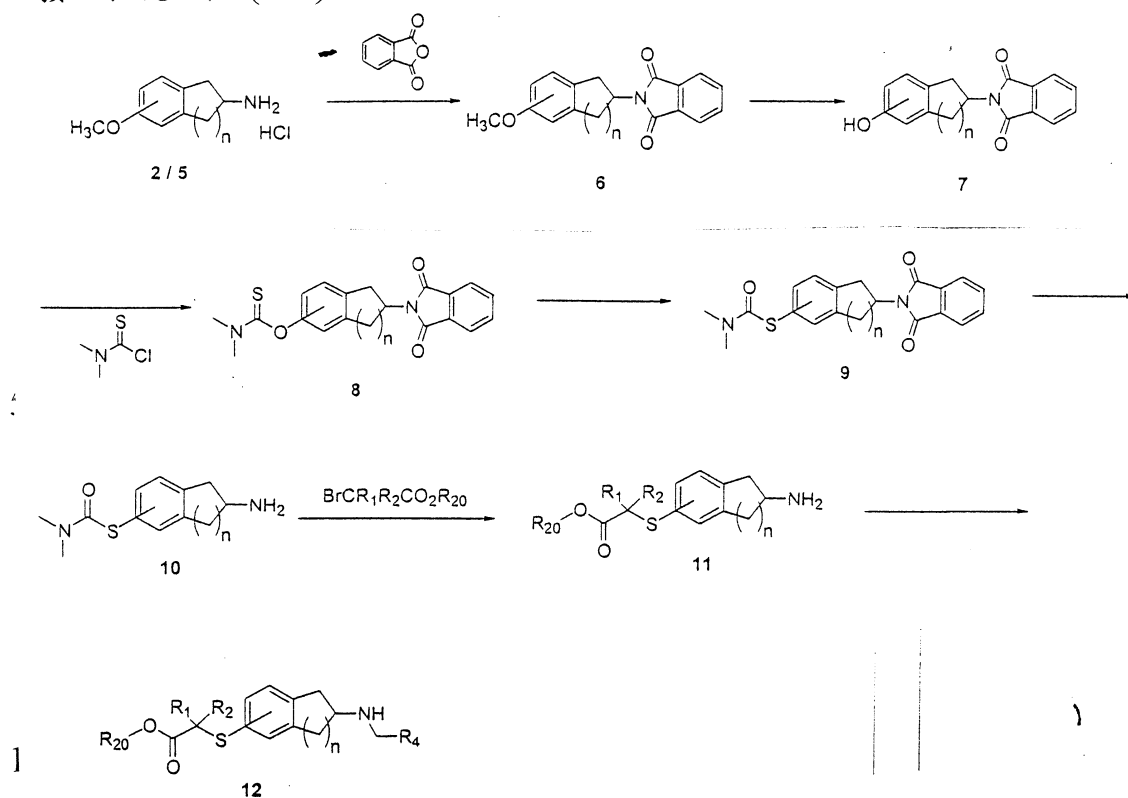
10 反應圖式 2



與反應圖式 2 一致，氫茛可由化合物 3 轉化為化合物 5 而製得。例如，當甲氧基茛酮，例如 5-甲氧基-1-茛酮，以乙醯化劑，例如亞硝酸丁烷或亞硝酸異戊酯在催化量之酸，例如鹽酸或氫溴酸於及性溶劑，例如甲醇或乙醚，存在下處理時，可得烯酮-肟 4。化合物 4 之還原可使用適當的還原劑，例如氫化鋁鋰或氫及觸媒，例如鈀或鉑，在適當的溶劑中，例如醋酸-亞硫酸，THF，或甲醇於適當的溫度下達成。鹽類生成方法的選擇可由熟知技藝中輕易的決定。

反應圖式 3

五、發明說明 (22)



與反應圖式 3 一致，化合物 2 或 5 可轉化為化合物 12。例如當一消旋胺之鹽酸鹽以一鹼處理，例如氫化鈉或氫化鋰在極性非質子溶劑中，例如 DMF 或 THF 且隨後與一酸酐，例如酞酸酐在高溫下反應，可提供環狀鹽亞胺 6。式 15 6 之甲基芳鹽醚的裂解為式 7 化合物，可使用路易士酸，例如三溴化硼，三氯化硼，氯化鋁或碘化三甲基矽烷在非極性非質子溶劑中例如甲苯，二氯甲烷，或冷卻或不冷卻的二氯乙烷中完成。式 7 之酚類的鹽化為式 8 化合物可由氯化硫代脲，例如氯化二甲基胺基硫代脲或氯化二乙基硫代脲與一非反應性，四級銨，例如三乙基胺，1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一基-7-烯，或 1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷在非質子溶劑中例如冷卻或不冷卻的二氯甲烷，DMF 或 THF。式 8 化合物可於 180°C 至 350°C 的溫度之間熱重排而得式 9 化合物，可在熔融的或使用高沸點溶劑如

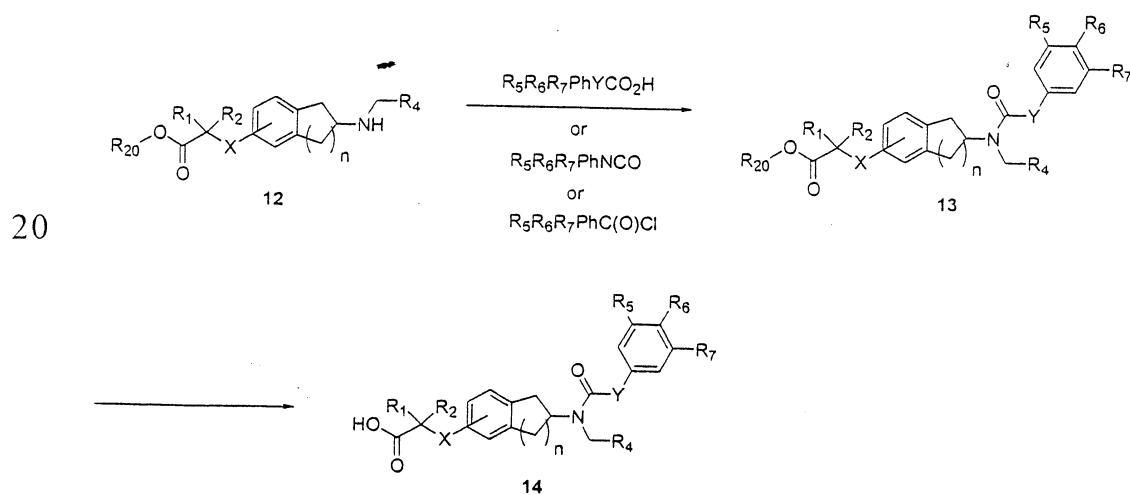
五、發明說明 (23)

DOWTHERM® A (聯苯或二苯醚購自，例如，Fluka 化學公司，Milwaukee, WI USA)，N,N-二甲基苯胺，二苯基醚或十氫荼。式 10 化合物可由式 9 化合物以適當的親核基，例如胼，硫化鈉或甲基胺，在適當的極性溶劑例如乙醇或 THF 中高溫下處理而得。式 10 化合物轉化為式 11 化合物可使用適當的試劑，如氫氧化鉀於醇類溶劑中，例如甲醇或乙醇，或氫化鋰鋁於 THF 或醚類中來達成，隨後在使用一適當的經取代的鹵化烷，例如第三-丁基-2-溴異丁酯，乙基溴乙酯，或乙基 2-溴丁酯及一還原劑，例如硼

5 氫化鋰或硼氫化鈉進行烷化反應。式 11 化合物可經使用羧酸或氯化酸類及一適當還原劑例如硼烷-THF 或硼烷-二甲基硫，於適當非質子溶劑中例如 THF，二氯甲烷，或己烷中取代而得式 12 化合物。另一方面，取代反應可用醛及還原劑，例如硼氫氫鈉或三乙醯硼氫化鈉，在適當的非

10 質子溶劑，例如 THF，二氯甲烷，或二氯乙烷中完成。

反應圖式 4



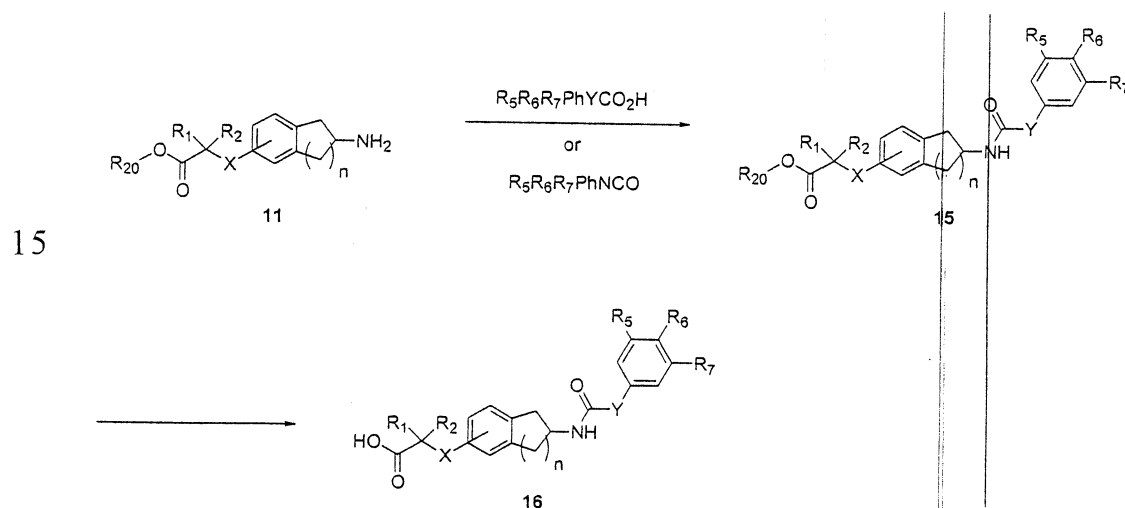
五、發明說明 (24)

與反應圖式 4 一致，化合物 13 可由化合物 12 以一芳基醋酸醯化二級胺而製得，使用純亞硫醯氯或乙二醯二氯或溶於甲苯或二氯甲烷中可用或不用催化性 DMF。另一方面，

5 面，偶合可用標準的肽化條件，例如 EDC，DCC，或 DIC 溶於二氯甲烷中，來達成。當 Y 為 NH 或 O 時，芳香烴異氰酸酯或芳香烴氯甲醯酯，分別溶於非質子溶劑中，例如 THF，二氯甲烷或己烷可用來提供式 13 化合物。去保護基方法的選擇在熟知技藝中可輕易的決定以提供式 14 化合物。

10 化合物。

反應圖式 5

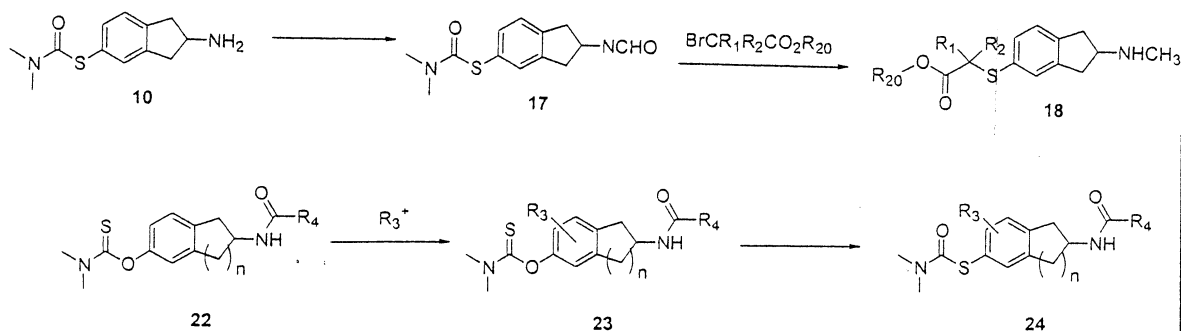


20

同樣的，式 16 化合物可由式 11 化合物經如反應圖式 5 所示的一級胺醯化以製得式 15 化合物。去保護基方法的選擇在熟知技藝中可輕易的決定以提供式 16 化合物。

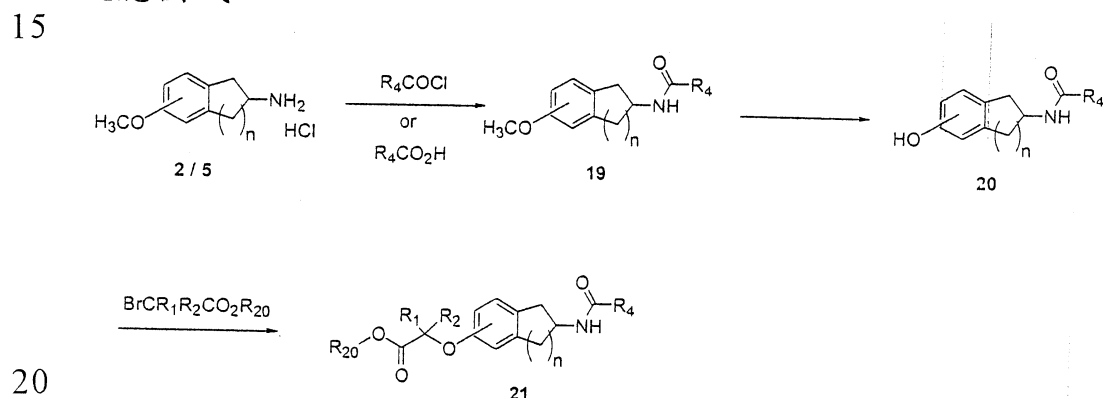
反應圖式 6

五、發明說明 (25)



式 18 化合物可由反應圖式 6 所描述之方法製得。例如，式 10 化合物以純的乙基甲酸酯或甲酸銨或在適當的溶劑中，如二氯甲烷或二氯乙烷可加熱或不加熱處理以提供式 17 化合物。式 17 化合物可經適當的試劑，如氫化鋰鋁在適當的溶劑中，例如 THF 或醚類，再用一適當的經取代的鹵化烷，如第三-丁基 2-溴異丁酯，乙基溴乙酯，或以基 2-溴丁酯及一還原劑，例如硼氫化鋰或硼氫化鈉烷化使其轉化為式 18 化合物。

反應圖式 7

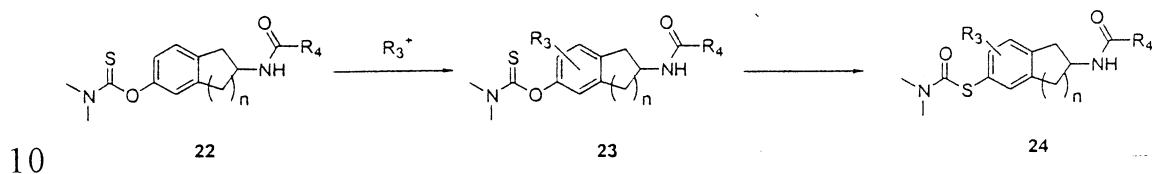


式 21 化合物其中 X 為 O(且 R₃ 為 H)之較佳的合成法如反應圖式 7 所描述。例如，式 2 或 5 化合物如前述以羧酸或酸氯化物進行醯化，便製得式 19 化合物。式 19 的甲基芳香醚裂解而得式 20 化合物可由使用路易士酸，例如三溴

五、發明說明 (26)

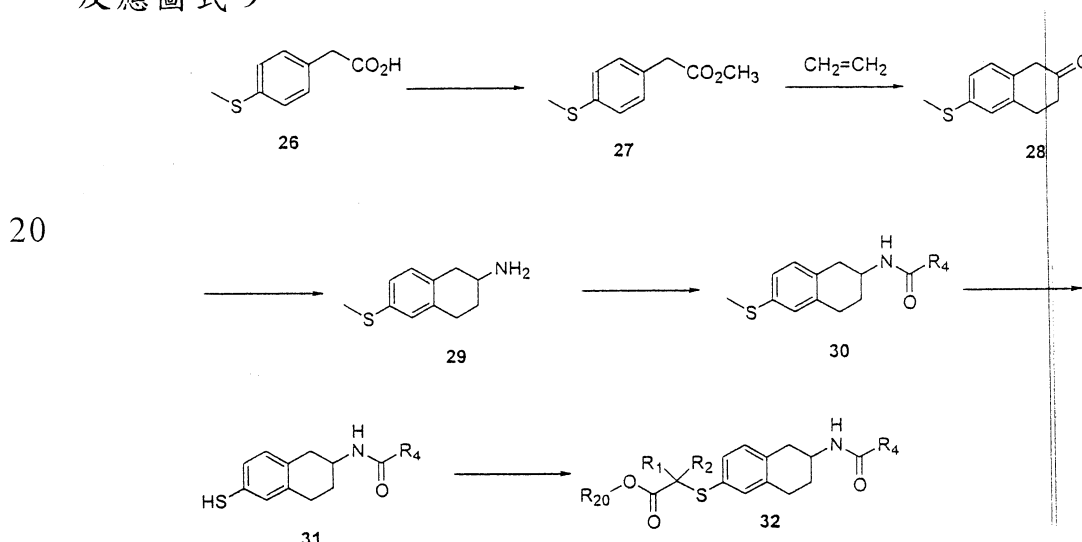
化硼，三氯化硼，氯化鋁或碘化三甲基矽烷在非極性非質子溶劑中如甲苯，二氯甲烷，或二氯乙烷，可用或不用冷卻來完成。式 20 化合物再經適當的鹼，如碳酸鈉，碳酸鉀或氫氧化鉀及一適當的經取代的鹵化烷，如第三-丁基-2-溴異丁酯，乙基溴乙酯，或乙基 2-溴丁酯在適當的溶劑，如 DMF 或甲醇中處理而得。

反應圖式 8



式 24 化合物可由式 22 化合物經反應圖式 8 所述之方法製得。例如，式 22 化合物以一適當的鹼，如丁基鋰或第二-丁基鋰在適當的溶劑，如 THF 含或不含 TMEDA 及冷卻中，及一適當的親電試劑，如鹵化烷，醛類，或二硫化物處理而得式 23 化合物。式 23 化合物在經類似於反應圖式 3 中化合物 8 轉化為化合物 9 之方法轉化為式 24 化合物。

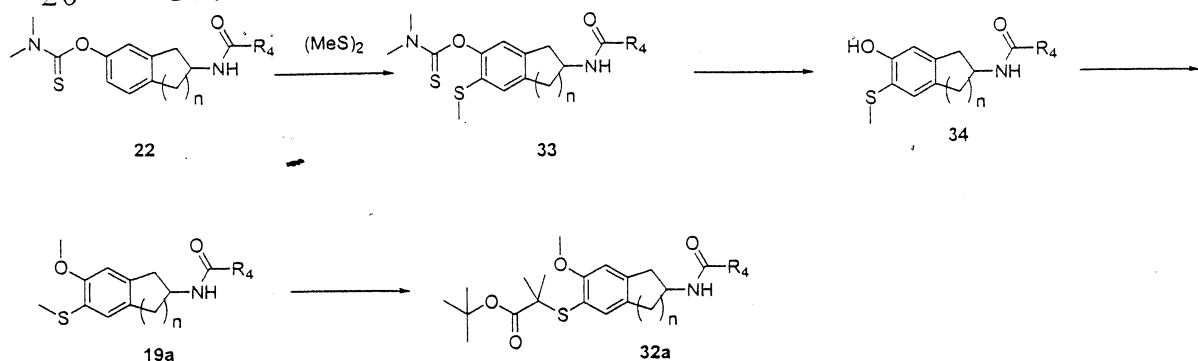
反應圖式 9



五、發明說明 (27)

相對於式 32 化合物之另一種合成法摘述於反應圖式 9。例如，當 4-甲基硫代苯基醋酸，式 26，以乙二醯二氯或亞硫醯氯在甲醇存在下處理，可得式 27 化合物。式 27 化合物在以路易士酸，例如氯化鋁，在含氯的溶劑中，例如氯仿或二氯乙烷，在烯類，如乙烯的存在下處理可得式 28 之萘滿酮。使用反應圖式 1 之程序，可製得式 29 之四氫萘。式 29 化合物可用羧酸在前述的偶合條件下或含四級銨，如二異丙基乙基胺或三甲基胺之酸氯化物在適當溶劑，如二氯甲烷或二氯乙烷中取代而得式 30 化合物。式 30 化合物再以氧化劑，如 mCPBA 或過氧化氫在適當的溶劑中，如二氯甲烷，在式 30 化合物處理後再以三氟乙酸酐含或不含溶劑，如氯仿，再以四級銨，例如三甲基胺或二異丙基甲基胺在適當溶劑中，如甲醇，處理可得式 31 化合物。另一方面，式 30 化合物中硫化醚的去保護可用鹼，如硫化第三-丁基鈉，鈉，甲硫化鈉在適當的溶劑，如 DMF，N-甲基-2-吡咯烷或氨氣來達成以得式 31 化合物。使用反應圖式 3 中化合物 10 轉化為化合物 11 所用之化學類似物，可將式 31 化合物轉化為式 32 化合物。

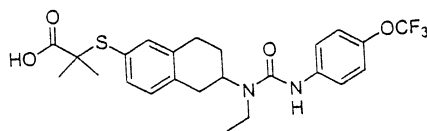
20 反應圖式 10



五、發明說明 (28)

根據反應圖式 10，式 22 化合物可輕易的轉化為式 32a 化合物，其中 $R_3 = OCH_3$ 。例如，式 22 化合物可以適當的鹼，如丁基鋰或第二-丁基鋰在適當的溶劑，如醚類或 THF 中含或不含 TMED 及冷卻，及適當的二硫化物，如二甲基二硫化物或二苯甲基二硫化物處理可提供式 33 化合物。自式 33 化合物中去除二甲基胺基硫碳醯酯可用氫氧化鈉或氫氧化鉀在適當的溶劑，如水，甲醇，或乙醇加熱或不加熱，來達成以製得式 34 化合物。式 34 化合物可用甲基碘，二甲基硫酸鹽，或偶氮甲烷在適當的溶劑，如 DMF，甲醇，或二氯甲烷含或不含鹼，如碳酸鈉或碳酸鉀，進行甲烷化而得到式 19a 化合物。使用反應圖式 9 中視 30 化合物轉化為式 32 化合物所述之化學類似物，式 32a 化合物可輕易的自式 19a 化合物合成。

途徑 1



20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基脲基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基磺酸基}-2-甲基-丙酸

化合物 1.0 (實施例 1)

A. 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺鹽酸鹽

反應圖式 1. 在 6-甲氧基-2-萘滿酮(10.0 克；56.7 毫莫耳)

五、發明說明 (29)

- 溶於甲醇(400 毫升)之溶液中加入醋酸銨(65 克；0.84 莫耳)並將反應在室溫下攪拌 30 分鐘。然後於此反應中加入硼氫氰鈉(17.8 克；0.28 莫耳)並將反應迴流 1-2 小時。將反應冷卻，在減壓下去除溶劑，剩餘物以 EtOAc 稀釋並加入 1N NaOH 以淬冷此反應。將水相分離，有機相以水，鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，並在減壓下去除溶劑以得一粗剩餘物其可經以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}(10\%)$ 沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 5.0 克(50%)之 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺為一深色油狀物。在標題化合物於 10 醚(100 毫升)中冷卻到 0°C 的溶液通入 HCl 氣體直到溶液飽和。懸浮物在室溫下再攪拌 30 分鐘並在減壓下去除溶劑。剩餘的固體與醚類研磨，過濾，以醚類清洗並在減壓下乾燥可得 4.9 克 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺鹽酸鹽白色固體。
- 15 LC/MS : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$: m/z 178 (M+1)

B. 2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-二酮

- 反應圖式 3. 在一攪拌之 60% NaH (6 克；0.182 毫莫耳)懸浮在 DMF (400 毫升)的溶液中在 0°C 下逐步加入 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺(30 克；0.140 莫耳)。反應混合物迴溫到室溫並再攪拌 1 小時。在室溫下加入酞酸酐(20.7 克；0.139 莫耳)將反應混合物再攪拌 1 小時，隨後在 120°C 下 18 小時。將反應混合物冷卻到室溫，以水稀釋並以 EtOAc 萃取數次。收集之有機萃取物以水，鹽水清洗，於
- 20

五、發明說明 (30)

硫酸鈉上乾燥，並在減壓下去除溶劑。粗固體以 MeOH 研磨，過濾，並在真空中乾燥以得 29.1 克(67%)之 2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-二酮非白色固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.83-7.86(m, 2H), 7.70-

- 5 7.73(m, 2H), 6.96-6.99(d, 1H), 6.67-6.72(m, 2H), 4.50-4.59(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.52-3.61(m, 1H), 2.95-2.98(m, 2H), 2.81-2.88(m, 1H), 2.65-2.76(m, 1H), 1.97-2.01(m, 1H)
LC/MS : C₁₉H₁₇NO₃ : m/z 303 (M+1)

10 C. 2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-二酮

反應圖式 3. 在 2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-二酮(29 克 ; 94.3 毫莫耳)溶於無水 CH₂Cl₂(500 毫升)的溶液中，冷卻到 -60°C，逐步加入 1.0 M 三溴化硼-CH₂Cl₂ 溶液(471 毫升)，以維持反應溫度在 -50°C 至 -60°C 之間。完全加完之後，將反應混合物迴溫到室溫並再攪拌 4 小時。
15 將反應物冷卻到 0°C，以碳酸氫鈉(400 毫升)淬冷並在室溫下在攪拌 0.5 小時。將沉澱物過濾，充分以水洗，於醚類中懸浮，過濾並於真空中乾燥以得 25.4 克(92%)之 2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-二酮非白色固體。

- 20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.11(bs, 1H), 7.82-7.89(m, 4H), 6.84-6.87(d, 1H), 6.52-6.56(m, 2H), 4.29-4.37(m, 1H), 3.45(bs, 3H), 3.25-3.34(m, 1H), 2.73-2.84(m, 3H), 2.37-2.47(m, 1H), 1.94-1.98(m, 1H)
LC/MS : C₁₈H₁₅NO₃ : m/z 294 (M+1)

五、發明說明 (31)

D. 二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[6-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯

反應圖式 3. 在 2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)異吲哚-1,3-
 5 二酮(25.4 克；86.5 毫莫耳)溶於無水 DMF (200 毫升)的溶
 液中，加入 1,4-二氮雜雙環[2,2,2]辛烷(48.5 克；4.32 莫
 耳)隨後加入二甲基胺基硫代碳醯氯(53.4 克；4.32 莫耳)並
 將此溶液在室溫下攪拌 4 小時。將反應物倒入冰水(1 公
 升)中再攪拌 18 小時。將沉澱物過濾，以水洗，並於真空
 10 中乾燥。粗固體經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析
 (SiO₂)純化以得 30 克(91%)之二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[6-
 (1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯白
 色固體。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.83-7.86(m, 2H), 7.70-
 15 7.73(m, 2H), 7.07-7.10(d, 1H), 6.83-6.86(m, 2H), 4.54-
 4.65(m, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.34(s, 3H),
 2.88-3.09(m, 3H), 2.64-2.78(m, 1H), 1.97-2.01(m, 1H)
 LC/MS : C₂₁H₂₀N₂O₃S : m/z 381 (M+1)

20 E. 二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[6-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯

反應圖式 3. 在 50 毫升，配有迴流冷凝管及攪拌子，且在
 沙浴中預熱到 330°C 的圓底瓶中，加入二甲基-硫代胺基甲
 酸-氧-[6-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-

五、發明說明 (32)

2-基]酯(5.32 克, 13.9 毫莫耳)。將熔融物在 330°C 下攪拌 7-8 分鐘, 然後迅速的以氮氣流冷卻到室溫。粗剩餘物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化以得 3.1 克 (58%)之二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[6-(1,3-二氧-1,3-二氫-異

5 吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.86(m, 2H), 7.72-7.75(m, 2H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.07-7.10(d, 1H), 4.52-4.63(m, 1H), 3.61-3.70(m, 1H), 2.89-3.09(m, 9H), 2.61-2.75(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H)

10 LC/MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 381 (M+1)

F. 二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[6-胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯

反應圖式 3. 在配有迴流冷凝管及機械攪拌之三頸瓶中,

15 充入乙醇(115 毫升)及二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[6-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯(8.7 克; 23.5 毫莫耳)。在室溫下加入胼(6.6 毫升, 2.11 莫耳)並將反應物機械攪拌迴流 40 分鐘。反應物冷卻到室溫且膠化, 將白色固體過濾並以醚類徹底清洗。收集醚類

20 之洗液, 再減壓下蒸發並將粗產物進一步與醚類研磨, 過濾, 並在減壓下蒸發掉醚類可得 6.1 克(100%)二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[6-胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基]酯為一黃色油狀物。LC/MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: m/z 251 (M+1)

五、發明說明 (33)

G. 2-(6-胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯

反應圖式 3. 在二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[6-胺基-5,6,7,8-四
 5 氫萘-2-基]酯(6.1 克；24.4 毫莫耳)溶於甲醇(25 毫升)之
 溶液中，在室溫下加入溶於甲醇(25 毫升)的 KOH(4.1 克；
 73.2 毫莫耳)溶液。此溶液攪拌迴硫 5 小時後冷卻到室
 溫。第三-丁基 2-溴異丁酯(16.3 克；73.2 毫莫耳)加入此溶
 液中並在室溫下攪拌 16 小時。加入 NaBH₄ (9.2 克；2.44
 毫莫耳)且將此反應在室溫下再攪拌 48 小時。反應以水淬
 10 冷，在減壓下蒸去溶劑，並將粗產物於水及二氯甲烷中分
 離之。水相以二氯甲烷萃取並將收集之有機萃取物於硫酸
 鈉上乾燥，過濾，在減壓下蒸發可得 4.7 克(60%)之 2-(6-
 胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯
 為一棕色油。LC/MS：C₁₈H₂₇NO₂S：m/z 266 (M+1)

15

H. 2-(6-乙醯胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸
 第三-丁基酯

反應圖式 3. 在 2-(6-胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲
 基丙酸第三-丁基酯(4.7 克；14.6 毫莫耳)溶於二氯甲烷
 20 (25 毫升)之溶液中，加入 DIEA(3.3 毫升；18.9 毫莫耳)並
 將反應混合物冷卻到 0°C。逐滴加入乙醯氯(1.25 毫升；
 17.5 毫莫耳)以使溫度維持在 0-5°C 之間。將反應回溫到室
 溫並攪拌 16 小時。反應物以二氯甲烷稀釋，以水清洗，
 於硫酸鈉上乾燥並於減壓下蒸發。粗油以經以己烷-EtOAc

五、發明說明 (34)

梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 1.7 克(32%)之 2-(6-乙醯胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯黃褐色固體。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.23-7.26(m, 2H), 6.99-

- 5 7.01(d, 1H), 5.46-5.48(m, 1H), 4.25-4.29(m, 1H), 3.08-3.15(dd, 1H), 2.82-2.88(m, 2H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.01-2.04(m, 1H), 1.98(s, 3H), 1.70-1.82(m, 1H), 1.43(s, 15H),
LC/MS : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$: m/z 308 (M+1)

10 I. 2-(6-乙基胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯

反應圖式 3. 在 2-(6-乙醯胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯(1.7 克 ; 4.64 毫莫耳)溶於 THF(42 毫升)之溶液中，在室溫下逐滴加入 1.0 M 硼烷-THF(42 毫升)溶液。將反應在室溫下攪拌 18 小時，小心的以甲醇淬冷並在減壓下蒸發溶劑。剩餘油進一步與甲醇共沸(3x)可得 1.9 克(100%)油狀之 2-(6-乙基胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯與其硼烷複合物之混合物。

- 15 20 LC/MS : $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{SBH}_3$: m/z 308 ((M+BH₃)+1)

J. 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸第三-丁基酯

反應圖式 4. 在 2-(6-乙基胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-

五、發明說明 (35)

- 2-甲基丙酸第三-丁基酯及硼烷複合物(1.9 克；5.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(15 毫升)之溶液中，加入 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯(1.6 克；7.8 毫莫耳)並將反應在室溫下攪拌 18 小時。在減壓下去除溶劑並將粗產物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 1.66 克(58%)白色泡沫狀之 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸第三-丁基酯。

LC/MS : $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 497 (($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$)+1)

- 10 K. 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

- 反應圖式 4. 在 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸第三-丁基酯(1.66 克；3.0 毫莫耳)溶於二氯甲烷(15 毫升)之溶液中，加入 TFA(15 毫升)並將反應在室溫下攪拌 15 小時。在減壓下去除溶劑並將粗產物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 0.643 克(43%)之 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸白色固體。

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.45-7.48(m, 2H), 7.06-7.24(m, 5H), 4.44(m, 1H), 3.43-3.45(m, 2H), 2.96-3.02(m, 4H), 2.00-2.05(m, 2H), 1.41-1.46(s, 6H), 1.21-1.29(m, 3H)
LC/MS : $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 497 (M+1)

五、發明說明 (36)

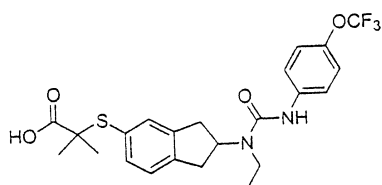
途徑 2

2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲]-氫茛-5-基硫烷基)-

2-甲基丙酸

化合物 2.0 (實施例 2)

5



A. 5-甲氧基-氫茛-1,2-二酮-2-肟

反應圖式 2. 在 5-甲氧基-氫茛-1-酮(75.8 克；0.467 莫耳)
 10 的甲醇(1.4 公升)溶液中，45°C 下在 45 分鐘內逐滴加入丁
 基亞硝酸(81 毫升；0.693 莫耳)。然後在 20 分鐘內將濃
 鹽酸加入此熱溶液中並將反應物在 45°C 下在攪拌 1.5-2 小
 時。將反應懸浮物冷卻，過濾，以冷的甲醇清洗數次，並
 於真空中乾燥可得 55.8 克(62%)之 5-甲氧基-氫茛-1,2-二
 15 酮-2-肟米黃色固體。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.80-7.83(m, 1H), 6.95(bs, 2H), 3.92(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.47(bs, 1H)

LC/MS : C₁₀H₉NO₃ : m/z 192 (M+1)

20 B. 5-甲氧基氫茛-2-基胺鹽酸鹽

反應圖式 2. 在 5-甲氧基-氫茛-1,2-二酮-2-肟(55.7 克；
 0.291 莫耳)懸浮於冰醋酸(0.99 公升)溶液中，加入濃硫酸
 (67 毫升)隨後加入 10% Pd-C (27 克)並使反應在帕耳裝置
 (中 Parr apparatus)在氫氣 60 psi 下混合 18 小時。反應通入

五、發明說明 (37)

- 氮氣並硫過硅藻土板過濾在以 AcOH 清洗。在減壓下將溶劑去除至 1/5 體積，剩餘的溶劑加水(500 毫升)稀釋，冷卻到 0°C，再以 50%之 NaOH 水溶液中中和至 pH 10。水相以 CHCl₃ 萃取數次，收集萃取液，以水，鹽水清洗，於硫酸
- 5 鈉上乾燥，過濾並於減壓下蒸發可得 77.3 克(66%)之粗油。此油再經以 40:2.2:0.2 之 CHCl₃:MeOH:NH₄OH 沖提之閃光層析(SiO₂)純化可得 43.8 克(37%)之暗色油。此油溶於醚(1 公升)中，冷卻到 0°C，並將溶液以 HCl 氣體飽和之。在減壓下去除溶劑並將固體與醚類研磨，過濾，
- 10 並以醚類清洗可得 43.8 克(30%)之 5-甲氧基氫茛-2-基胺鹽酸鹽為白色固體。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.08-7.11(d, 1H), 6.77(s, 1H), 6.69-6.72(d, 1H), 3.78-3.85(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.08-3.19(m, 2H), 2.57-2.68(m, 2H), 1.51(s, 2H)

- 15 LC/MS: C₁₀H₉NO₃: m/z 192 (M+1)
M.P. = 240-241°C

C. 2-(5-甲氧基氫茛-2-基)異吲哚-1,3-二酮

- 反應圖式 3. 在 60% NaH(8 克; 0.240 莫耳)懸浮於
- 20 DMF(250 毫升)溶液中，冷卻到 0°C，加入 5-甲氧基氫茛-2-基胺鹽酸鹽(40.0 克; 0.2 莫耳)並將懸浮液在室溫下攪拌 1。加入酞酸酐(30 克; 0.2 莫耳)並將懸浮液在室溫下再攪拌 1-1.5 小時，隨後再於 120°C 下攪拌 96 小時。將反應物冷卻並以 EtOAc 稀釋。有機相以水清洗，剩餘的固體濾

五、發明說明 (38)

餅可以 EtOAc, MeOH 清洗, 在真空中乾燥可得 25.2 克 (43%) 之 2-(5-甲氧基氫茛-2-基)異吲哚-1,3-二酮。有機相以水清洗並於減壓下蒸發並將固體與 MeOH 研磨, 過濾, 並乾燥可得另外的 19.7 克 (33%) 之 2-(5-甲氧基氫茛-2-基)

5 異吲哚-1,3-二酮為白色固體。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.83-7.87(m, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 7.10-7.13(d, 1H), 6.73-6.78(m, 2H), 5.08-5.21(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.48-3.65(m, 2H), 3.07-3.18(m, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: m/z 294 (M+1)

10

D. 2-(5-羥基氫茛-2-基)異吲哚-1,3-二酮

反應圖式 3. 在 2-(5-甲氧基氫茛-2-基)異吲哚-1,3-二酮 (19.7 克; 67 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (350 毫升) 溶液中, 冷卻到 -60°C, 加入 1.0 M 的三溴化硼- CH_2Cl_2 (340 毫升), 以可維持中間溫度在 -50°C 及 -60°C 之間的速度逐滴加入。將反應混合物回溫到室溫並再攪拌 5 小時。將反應冷卻到 0°C, 以飽和的 NaHCO_3 (500 毫升) 淬冷並於室溫下再攪拌 0.5 小時。將沉澱物過濾, 水洗, 懸浮於醚中, 過濾並於真空中乾燥可得 14.8 克 (79%) 之 2-(5-羥基氫茛-2-基)異吲哚-1,3-二酮為米黃色固體。

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.16(s, 2H), 7.82-7.91 (m, 4H), 6.98-7.01(d, 1H), 6.56-6.62(m, 2H), 4.91-5.03(m, 1H), 3.27-3.43(m, 3H), 2.99-3.10(m, 2H)

LC/MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: m/z 280 (M+1)

五、發明說明 (39)

E. 二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫茛-5-基]酯

反應圖式 3. 在 2-(5-羥基氫茛-2-基)異吡啶-1,3-二酮(31 克；0.11 莫耳)之無水 DMF(400 毫升)溶液中，加入二雜氮雙環[2,2,2]-辛烷(62 克；0.55 莫耳)，隨後加入二甲基-硫代胺基甲酯氯(68 克；0.55 莫耳)並將反應物於室溫下攪拌 16 小時。反應物倒入冰水(1 公升)中再攪拌 18 小時。將沉澱物過濾，水洗，並於真空中乾燥可得 41.6 克(100%)之二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫茛-5-基]酯為米黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.87(m, 2H), 7.69-7.75(m, 2H), 7.17-7.24(d, 1H), 6.87-6.93(m, 2H), 5.13-5.25(m, 1H), 3.53-3.68(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.09-3.23(m, 3H)

F. 二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫茛-5-基]酯

反應圖式 3. 在 50 毫升，配有迴流冷凝管及攪拌子，且在沙浴中預熱到 330°C 的圓底瓶中，加入二甲基-硫代胺基甲酸-氧-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫茛-5-基]酯(6.30 克，18.7 毫莫耳)。將熔融物在 338°C 下攪拌 12 小時，迅速的以氮氣流冷卻到室溫並將粗剩餘物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化以得 3.88 克(61%)之

五、發明說明 (40)

二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫節-5-基]酯為非白色固體。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.81-7.87(m, 2H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.22-7.36(m, 3H), 5.10-5.22(m, 1H), 3.59-3.67(m, 2H), 3.06-3.23(m, 9H)

LC/MS : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 367 (M+1)

G. 二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-胺基-氫節-5-基)酯

反應圖式 3. 在配有迴流冷凝管及機械攪拌之三頸瓶中，充入乙醇(98 毫升)及二甲基-硫代胺基甲酸-硫-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基)-氫節-5-基]酯(6.9 克；20.6 毫莫耳)。在室溫下加入胼(5.8 毫升，186 毫莫耳)並將反應物機械攪拌迴流 30 分鐘。反應物冷卻到室溫並膠化，將白色固體過濾並以醚清洗數次。收集醚類清洗液，在減壓下蒸發並將粗剩餘物更進一步與醚類研磨，過濾，並於減壓下將醚類蒸發可得 4.6 克(95%)棕色油狀之二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-胺基-氫節-5-基)酯。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.15-7.33(m, 3H), 3.80-3.88(m, 1H), 3.05-3.22(m, 8H), 2.64-2.72(m, 1H), 2.17(bs, 2H)

LC/MS : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 237 (M+1)

H. (2-胺基-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯

反應圖式 3. 在二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-胺基-氫節-5-基)酯(4.9 克；20.9 毫莫耳)溶於甲醇(60 毫升)之溶液

五、發明說明 (41)

中，在室溫下加入溶於甲醇(110 毫升)的 KOH(11.8 克；0.21 莫耳)溶液。此溶液攪拌迴流 5 小時後冷卻到室溫。第三-丁基 2-溴異丁酯(7.0 克；31.3 毫莫耳)加入此溶液中並在室溫下攪拌 18 小時。在減壓下蒸去溶劑，並將粗產物於水及 EtOAc 中分離之。水相以 EtOAc 萃取並將收集之有機萃取物以水，鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，在減壓下蒸發可得 4.9 克(76%)之(2-胺基-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯為一棕色油。

LC/MS : $C_{17}H_{25}NO_2S$: m/z 308 (M+1)

10

I. 2-(2-乙醯基胺基-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯

反應圖式 3. 在(2-胺基-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯(14.6 克；47.4 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)之溶液中，加入 TEA(8.6 毫升；61.7 毫莫耳)並將反應混合物冷卻到 0°C。逐滴加入乙醯氯(4.1 毫升；57.6 毫莫耳)以使溫度維持在 0-5°C 之間。將反應回溫到室溫，攪拌 16 小時，以二氯甲烷稀釋，水洗，於硫酸鈉上乾燥並於減壓下蒸發。粗油以經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 11.7 克(71%)之 2-(2-乙醯基胺基-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯為一米黃色固體。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.31-7.35(m, 2H), 7.15-7.18(d, 1H), 5.73(m, 1H), 4.68-4.78(m, 1H), 3.25-3.39(dd, 2H), 2.74-2.80(d, 2H), 1.94(s, 3H), 1.43(s, 15H)

五、發明說明 (42)

LC/MS : $C_{19}H_{27}NO_3S$: m/z 294 (M+1)

J. 2-(2-乙基胺基-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯

- 5 反應圖式 3. 在 2-(2-乙基胺基-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯(11.7 克 ; 33.5 毫莫耳)溶於 THF(280 毫升)之溶液中，在室溫下逐滴加入 1.0 M 硼烷-THF(226 毫升)溶液。將反應在室溫下攪拌 5 小時，冷卻到 0°C，以甲醇(100 毫升)淬冷並在減壓下蒸發。剩餘油進一步與甲醇
- 10 共沸(3x)可得 11 克(100%)油狀之 2-(2-乙基胺基-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯與其硼烷複合物。

LC/MS : $C_{19}H_{29}NO_2SBH_3$: m/z 336 ((M+ BH_3)+1)

- K. 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯
- 15

- 反應圖式 4. 在 2-(2-乙基胺基-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯與其硼烷複合物(11.0 克 ; 33 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)之溶液中，加入 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯(10.2 克 ; 50.2 毫莫耳)並將反應在室溫下攪拌 18
- 20 小時。在減壓下去除溶劑並將粗產物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 11.2 克(62%)白色泡沫狀之 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.30-7.36(m,4H), 7.10-

五、發明說明 (43)

7.19(m, 1H), 6.31(s, 1H), 4.97-5.08(m, 1H), 3.222-3.39(m, 4H), 3.01-3.09(dd, 2H), 1.42-1.44(m, 15H), 1.23-1.28(t, 3H)
LC/MS : C₂₇H₃₃F₃N₂O₄S : m/z 483 ((M-C₄H₈)+1)

5 L. 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸

反應圖式 4. 在 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-
氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯(4.8 克 ; 8.91
毫莫耳)溶於二氯甲烷(15 毫升)之溶液中，加入 TFA(15
10 毫升)並將反應在室溫下攪拌 15 小時。在減壓下去除溶劑
並將粗產物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO₂)純
化可得 3.13 克(73%)之 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)
脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸白色固體。。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.29-7.35(m, 4H), 7.15-
15 7.17(d, 1H), 7.08-7.11(d, 1H), 6.45(s, 1H), 4.94-5.04(m, 1H),
3.18-3.36(m, 4H), 2.98-3.07(m, 2H), 1.48(s, 6H), 1.19-1.28(t,
3H)

LC/MS : C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S : m/z 483 (M+1)

M.P. = 73-77°C

20 下列 14 個化合物是依照途徑 2 之反應圖式 3 及 4 與步驟
J, K, L 等製備，其中取代的試劑及反應條件的調整是必
須的。

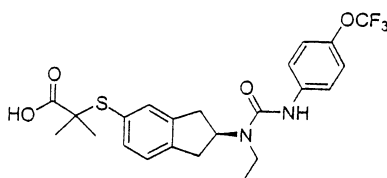
(S)-2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫

五、發明說明 (44)

烷基)-2-甲基丙酸

化合物 2.1 (實施例 3)

5



途徑 2 之中間物 L(11 克)由對掌層析(Chiralpak AD column;
以己烷/甲醇/乙醇：92/4/4 等梯度)中解析出來可得(S)-中間
物 L(4.8 克)。在利用途徑 2 之步驟 M，製得化合物 2.1
(3.1 克)。

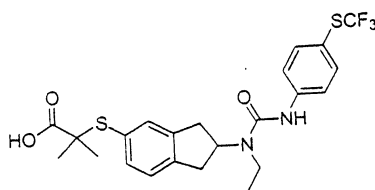
10

LC/MS：C₂₃H₂₅F₃N₂O₄S：m/z 483 (M+1)

2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲基磺基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫
烷基)-2-甲基丙酸

化合物 2.2 (實施例 4)

15



化合物 2.2(0.33 克；57% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 將
20 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代為 4-三氟硫化甲氧基異氰
酸酯即可製得。

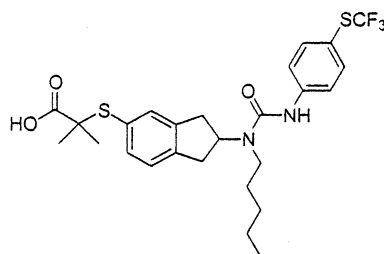
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 1.16-1.20(t, 3H), 1.38(s,
6H), 3.09-3.23(m, 4H), 3.37-3.44(q, 2H), 4.94-5.06(m, 1H),

五、發明說明 (45)

7.14-7.17(m, 1H), 7.32-7.35(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.55(s, 4H)

LC/MS : $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S_2$: m/z 499 (M+1)

2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲基磺醯基苯基)脲基]-氫茛-
5-基硫烷基)-2-甲基丙酸
化合物 2.3 (實施例 5)



10

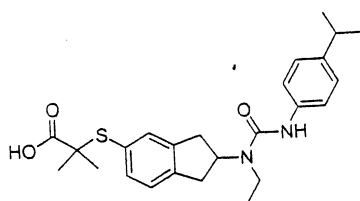
化合物 2.3(0.22 克 ; 32% 2 步驟 ; 白色固體)可由途徑 2 及
化合物 2.2 將乙醯氯取代為戊醯氯即可製得。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.844-0.890(t, 3H), 1.20-
1.31(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.45-1.58(m, 2H), 3.07-3.22(m,
15 6H), 4.89-4.99(m, 1H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.33-7.35(m, 2H),
7.40(s, 1H), 7.50-7.57(m, 4H)

LC/MS : $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3S_2$: m/z 541 (M+1)

2-{2-[1-乙基-3-(4-異丙基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-
20 甲基丙酸

化合物 2.4 (實施例 6)



-47-

五、發明說明 (46)

化合物 2.4(0.18 克；34% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 將 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代為 4-異丙基苯基異氰酸酯即可製得。

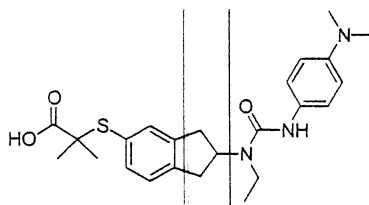
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.16-1.23(m, 9H), 1.38(s, 6H), 2.82-2.87(m, 1H), 3.10-3.21(m, 4H), 3.37-3.39(m, 2H), 4.99-5.04(m, 1H), 7.14-7.17(m, 3H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.32-7.50(m, 2H), 7.40(s, 1H)

LC/MS : C₂₅H₃₂N₂O₃S : m/z 441 (M+1)

10 2-{2-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1-乙基脲基]-氫茚-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.5 (實施例 7)

15



化合物 2.5(0.34 克；66% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 將 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代為 4-二甲基氨基苯基異氰酸酯即可製得。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.15-1.20(t, 3H), 1.42(s, 6H), 2.88(s, 1H), 3.05-3.69(m, 4H), 3.31-3.69(m, 2H), 4.94-5.06(m, 1H), 6.78-6.81(m, 2H), 7.16-7.21(m, 3H), 7.29-7.41(m, 2H)

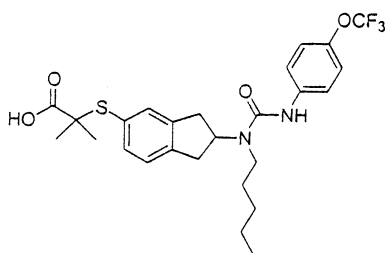
LC/MS : C₂₄H₃₁N₃O₃S : m/z 442 (M+1)

五、發明說明 (47)

2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基
硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.6 (實施例 8)

5



化合物 2.6(0.29 克；77% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 將
乙醯氯取代為戊醯氯即可製得。

10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.847-0.893(t, 3H), 1.20-
1.29(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.58-1.60(m, 2H), 3.04-3.29(m,
6H), 4.89-4.99(m, 1H), 7.14-7.17(m, 3H), 7.32-7.34(m, 1H),
7.40-7.45(m, 3H)

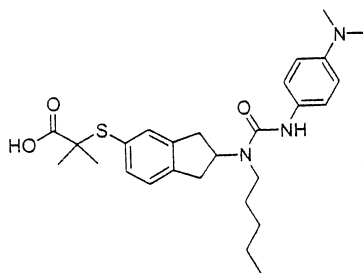
LC/MS : $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: m/z 526 (M+1)

15

2-{2-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1-戊基脲基]-氫茛-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸

化合物 2.7 (實施例 9)

20



五、發明說明 (48)

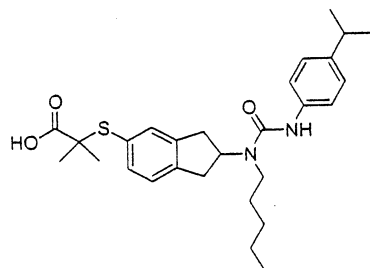
化合物 2.7(0.25 克；36% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與
化合物 2.5 將將乙醯氯取代為戊醯氯即可製得。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.869-0.915(t, 3H), 1.17-
1.31(m, 4H), 1.44(s, 6H), 1.57-1.65(m, 2H), 2.91(s, 6H),
5 3.12-3.29(m, 6H), 4.94-5.02(m, 1H), 6.80-6.83(d, 2H), 7.17-
7.23(m, 3H), 7.32-7.38(m, 2H)

LC/MS : $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 484 (M+1)

2-{2-[3-(4-二異丙基苯基)-1-(3-戊基)脲基]-氫茛-5-基硫烷
10 基}-2-甲基丙酸

化合物 2.8 (實施例 10)



15

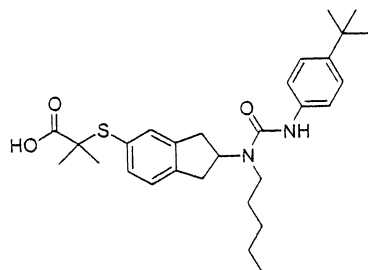
化合物 2.8(5 毫克；14% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與
化合物 2.4 將乙醯氯取代為戊醯氯即可製得。

LC/MS : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: m/z 483 (M+1)

20 2-{2-[3-(4-第三-丁基苯基)-1-戊基脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-
2-甲基丙酸

化合物 2.9 (實施例 11)

五、發明說明 (49)



5

化合物 2.9(4 毫克；9% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與化合物 2.3 將 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代為 4-第三-丁基苯基異氰酸酯即可製得。

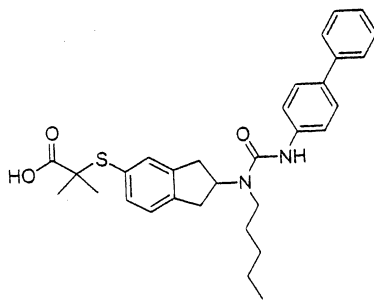
LC/MS : $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

10

2-[2-[3-(聯苯-4-基-1-戊基脲基)-氫節-5-基硫烷基]-2-甲基丙酸

化合物 2.10 (實施例 12)

15



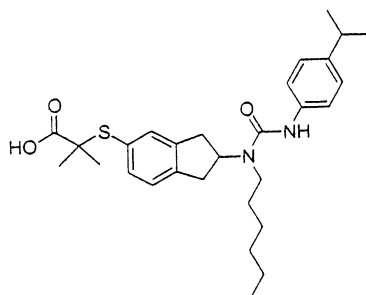
化合物 2.10(3 毫克；7% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與化合物 2.3 將 4-三氟硫苯基異氰酸酯取代為 4-聯苯基異氰酸酯即可製得。

LC/MS : $C_{31}H_{36}N_2O_3S$: m/z 517 (M+1)

2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-己基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.11 (實施例 13)

五、發明說明 (50)



5

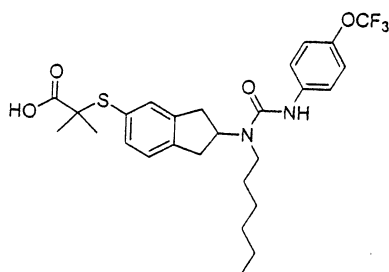
化合物 2.11(13 毫克；44% 2 步驟；油狀)可由途徑 2 與化合物 2.將戊醯氯取代為己醯氯即可製得。

LC/MS : $C_{29}H_{40}N_2O_3S$: m/z 497 (M+1)

10

2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-丙酸

化合物 2.12 (實施例 14)



15

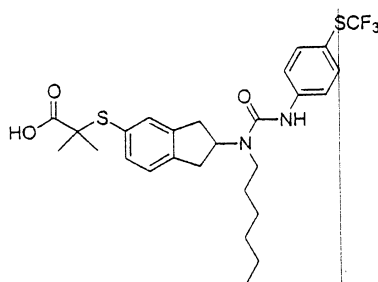
化合物 2.12(18 毫克；54% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 將戊醯氯取代為己醯氯即可製得。

20 LC/MS : $C_{27}H_{33}F_3N_2O_4S$: m/z 539 (M+1)

2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-丙酸

化合物 2.13 (實施例 15)

五、發明說明 (51)



5

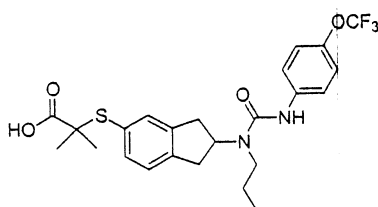
化合物 2.13(14 毫克；36% 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與化合物 2.2 將戊醯氯取代為己醯氯即可製得。

LC/MS : $C_{27}H_{33}F_3N_2O_3S_2$: m/z 555 (M+1)

10

2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-丙酸

化合物 2.14 (實施例 16)



15

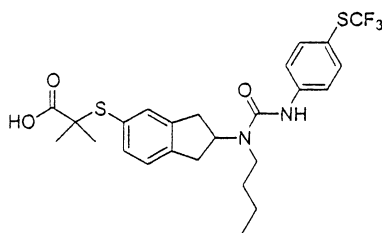
化合物 2.14(1.2 毫克；3% 2 步驟；油狀)可由途徑 2 將乙醯氯取代為丙醯氯即可製得。

LC/MS : $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$: m/z 497 (M+1)

20 2-甲基-2-{2-[1-丁基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-丙酸

化合物 2.15 (實施例 17)

五、發明說明 (52)

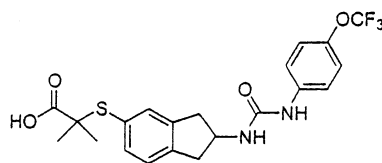


- 5 化合物 2.15(11 毫克；32% 2 步驟；油狀)可由途徑 2 與化合物 2.2 將乙醯氯取代為丁醯氯即可製得。

LC/MS : $C_{25}H_{29}F_3N_2O_3S_2$: m/z 527 (M+1)

- 2-甲基-2-{2-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-丙酸

- 10 化合物 2.16 (實施例 18)



- 15 化合物 2.16(11 毫克；49% 2 步驟；油狀)可由途徑 2 以 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯進行醯化即可製得。

LC/MS : $C_{21}H_{21}F_3N_2O_4S$: m/z 455 (M+1)

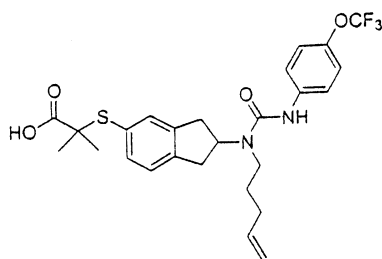
途徑 3

20

- 2-甲基-2-{2-[1-戊-4-烯基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-丙酸

- 化合物 3.0 (實施例 19)

五、發明說明 (53)



- 5 在 2-(2-氨基氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁基酯
(0.220 克；0.72 毫莫耳)溶於 DCE(4 毫升)之溶液中，加
入戊-4-烯醛(0.060 克；0.72 毫莫耳)隨後再加入三乙氧醯
硼氫化鈉(0.21 克；1.0 毫莫耳)並將反應混合物在室溫下攪
拌 18 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋，以水，鹽水
10 洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並於減壓下將溶劑蒸發可得 11
克(100%)油狀之 2-甲基-2-(2-戊-4-烯基氨基-氫茛-5-基硫烷
基)-丙酸第三-丁酯。

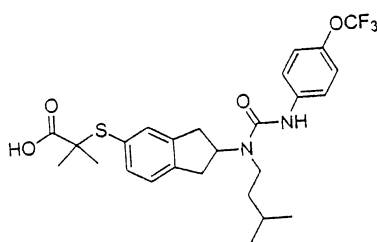
化合物 3.0(0.149 克；40 % 3 個步驟；白色固體)可由途徑
2 及步驟 L 及 M，以 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯醯化而製
得。

15 LC/MS : $C_{26}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 522 ((M+ BH_3)+1)

下列 2 個化合物是依照反應圖式 3 及 4，途徑 3，途徑 2
之步驟 L 及 M 等製備，取代試劑及反應條件的調整是必
須的：

- 20 2-甲基-2-{2-[1-(3-甲基丁基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-
氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸
化合物 3.1 (實施例 20)

五、發明說明 (54)

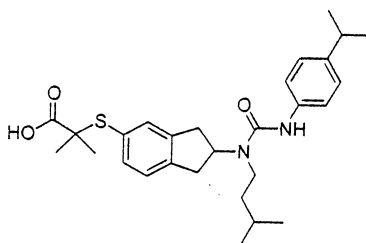


- 5 化合物 3.1 (13 毫克；29% 3 步驟；白色固體)可由途徑 3 以異丁烯醛取代戊-4-烯醛且以 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯進行醯化即可製得。

LC/MS : $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4S$: m/z 525 (M+1)

- 10 2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-甲基丁基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 3.2 (實施例 21)



15

化合物 3.2 (11 毫克；27% 3 步驟；白色固體)可由途徑 3 及化合物 3.1 以 4-異丙基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯即可製得。

- 20 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.877-0.895(dd, 6H), 1.19-1.22(dd, 6H), 1.42-1.53(m, 9H), 2.80-2.89(m, 1H), 2.99-3.08(m, 2H), 3.17-3.48(m, 4H), 4.98-5.03(m, 1H), 6.26(s, 1H), 7.10-7.22(m, 5H), 7.32-7.35(m, 2H)

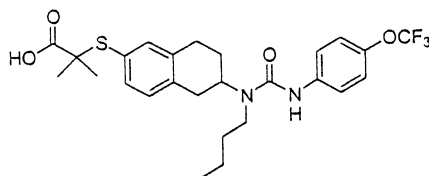
LC/MS : $C_{28}H_{38}N_2O_3S$: m/z 483 (M+1)

五、發明說明 (55)

下列 3 個化合物是依照反應圖式 1 及 3，途徑 3，途徑 1 之步驟 J 及 K 等製備，取代試劑及反應條件的調整是必須的：

2-{6-[1-丁基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.1 (實施例 22)



10

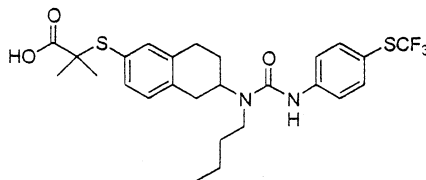
化合物 1.1 (41 毫克；68% 2 步驟；白色固體)可由途徑 1 以丁醯氯取代乙醯氯即可製得。

LC/MS : $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4S$: m/z 525 (M+1)

15

2-{6-[1-丁基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.2 (實施例 23)



20

化合物 1.2 (23 毫克；34% 2 步驟；白色固體)可由途徑及化合物 1.1 以丁醯氯取代乙醯氯且以 4-三氟苯硫烷基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯即可製得。

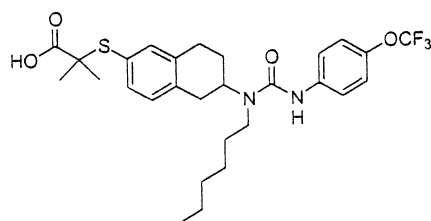
LC/MS : $C_{26}H_{31}F_3N_2O_3S_2$: m/z 541 (M+1)

五、發明說明 (56)

2-{6-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.3 (實施例 24)

5



化合物 1.3 (36 毫克；57% 2 步驟；白色固體)可由途徑 1 以丁醯氯取代乙醯氯即可製得。

10

LC/MS: $C_{28}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 553 (M+1)

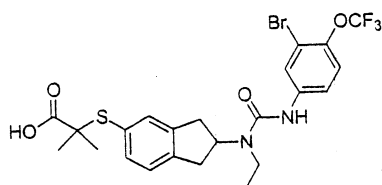
下列 2 個化合物是依照反應圖式 3 及 4，途徑 3，途徑 2 之步驟 L 及 M 等製備，取代試劑及反應條件的調整是必須的：

15

2-{2-[3-(3-溴-4-三氟甲氧基苯基)-1-乙基脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.17 (實施例 25)

20



化合物 2.17 (0.018 克；19% 3 步驟；白色固體)可由途徑 2 以 3-溴-4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基

五、發明說明 (57)

異氰酸酯而製得。在 3-溴-4-三氟甲氧基苯胺(0.214 克；0.836 毫莫耳)的 THF(1 毫升)溶液中加入二-第三-丁基二碳酸酯(0.255 克；1.17 毫莫耳)隨後加入 4-二甲基氨基吡啶(0.102 克；0.835 毫莫耳)。在停止沸騰(30 分鐘)後，加入

5 2-(2-乙基氨基氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁酯(0.058 克；0.167 毫莫耳)的 THF(1 毫升)溶液並將反應在室溫下攪拌 18 小時。

利用途徑 2 之步驟 K 及 L，可製得標題化合物。

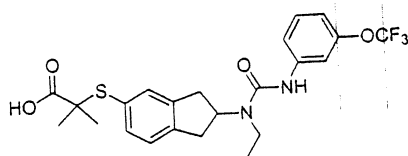
LC/MS：C₂₃H₂₄BrF₃N₂O₄S：m/z 563 (M+1)

10

2-{2-[1-乙基-3-(3-三氟甲氧基苯基)-1-乙基脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.18 (實施例 26)

15



20

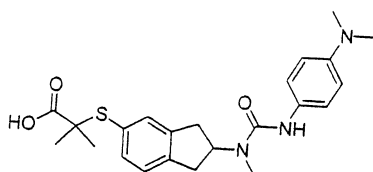
化合物 2.18 (13 毫克；12% 3 步驟；白色固體)可由實施例 2.0 以 3-三氟甲氧基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯即可製得。在羰基二咪唑(0.454 克；2.8 毫莫耳)之 THF(2 毫升)溶液中，加熱到 50°C，逐滴加入 3-三氟甲氧基苯胺(0.522 克；2.94 毫莫爾)。15 分鐘後，將反應冷卻並加入 2-(2-乙基氨基氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁酯(0.077 克；0.22 毫莫耳)的 THF(1 毫升)溶液

五、發明說明 (58)

LC/MS : $C_{23}H_{25}F_3N_2O_4S$: m/z 483 (M+1)

2-{2-[3-(4-二甲基胺基苯基)-1-甲基脲基]-氫茛-5-基硫烷基)-2-甲基丙酸

5 化合物 2.19 (實施例 27)



A. 二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-二甲醯基胺基-氫茛-5-基)

酯

10

反應圖式 6. 在二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-胺基-氫茛-5-基)酯(2.0 克, 8.46 毫莫耳)的氯仿(10 毫升)溶液中加入乙酸甲酯(50 毫升)並使反應在 55°C 下加熱 24 小時。將反應冷卻, 在減壓下去除溶劑, 並將粗油經以 EtOAc-甲醇梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 0.77 克(35%)白色的二

15

LC/MS : $C_{13}H_{16}N_2O_2$: m/z 264 (M+1)

B. 2-甲基-2-(2-甲基胺基-氫茛-5-基硫烷基)丙酸-第三-丁酯

20

反應圖式 6. 在二甲基-硫代胺基甲酸-硫-(2-二甲醯基胺基-氫茛-5-基)酯(0.772 克, 2.9 毫莫耳)的 THF(9 毫升)溶液中在 0°C, N_2 下加入 1.0 M 的氫化鋰鋁溶液(9 毫升)。將反應回到室溫然後加熱迴流 24 小時。將反應冷卻到 0°C, 以水淬冷並在減壓下去除溶劑。剩餘物溶於甲醇(4 毫升)中於

五、發明說明 (59)

其中加入 Cs_2CO_3 (0.304 克；0.93 毫莫耳)，第三-丁基-2-溴異丁酯 (0.311 毫升；1.39 毫莫耳)，及 NaBH_4 (2.0 克，52.8 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 18 小時，在減壓下去除溶劑並將剩餘物在 EtOAc 及水中分離。分層後，水相以 EtOAc

5 萃取，收集有機萃取物，以鹽水洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾並在減壓下蒸發。粗的剩餘物經以二氯甲烷-甲醇梯度沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 0.186 克(20%)油狀的 2-甲基-2-(2-甲基胺基-氫節-5-基硫烷基)丙酸-第三-丁酯。

LC/MS : $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$: m/z 321 (M+1)

10

化合物 2.19 (44 毫克；65 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與步驟 L 及 M，以 4-二甲基胺基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

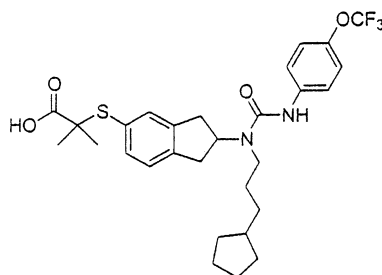
LC/MS : $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: m/z 428 (M+1)

15

2-{2-[1-(3-環戊基丙基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.20 (實施例 28)

20



化合物 2.20 (39 毫克；49 % 2 步驟；白色固體)可由途徑

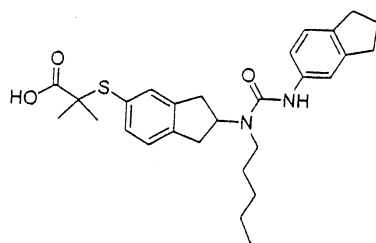
五、發明說明 (60)

2，以 3-環戊基丙硫基取代乙硫基而製得。

LC/MS : $C_{29}H_{35}F_3N_2O_4S$: m/z 565 (M+1)

2-[2-(3-氫茛-5-基-戊基脲基)-氫茛-5-基硫烷基]-2-甲基丙酸

5 化合物 2.21 (實施例 29)



10

化合物 2.21 (9.3 毫克；24 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 與化合物 2.3，以戊硫基取代乙硫基且以氫茛異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

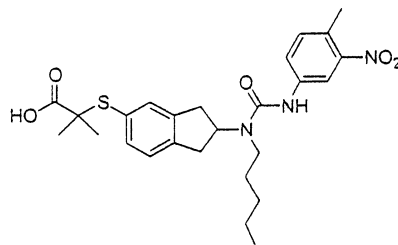
LC/MS : $C_{28}H_{36}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

15

2-甲基-2-{2-[3-(4-甲基-3-硝基苯基)-1-戊基脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-丙酸

化合物 2.22 (實施例 30)

20



化合物 2.22 (5.0 毫克；12 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2，以 4-甲基-3-硝基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基

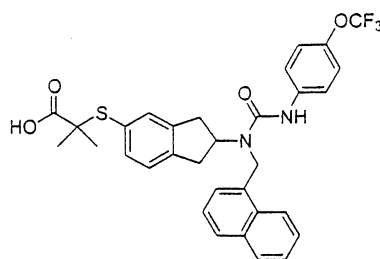
五、發明說明 (61)

異氰酸酯而製得。

LC/MS : $C_{26}H_{33}N_3O_5S$: m/z 500 (M+1)

2-甲基-2-{2-[1-萘基-1-基甲基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲
5 基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-丙酸
化合物 3.4 (實施例 31)

10



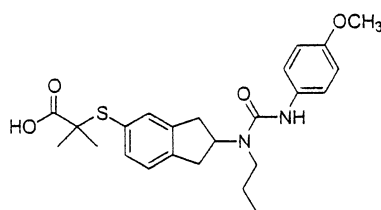
化合物 3.4 (2.9 毫克 ; 4 % 2 步驟 ; 白色固體) 可由途徑
3 , 以 1-萘甲醛取代戊基-4-烯醛而製得。

LC/MS : $C_{32}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 595 (M+1)

15 2-{2-[3-(4-甲氧基苯基)-1-丙基-脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-
甲基丙酸

化合物 2.23 (實施例 32)

20



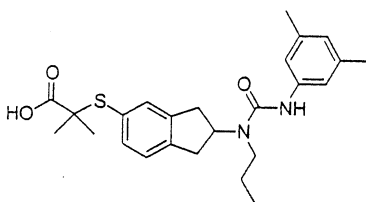
化合物 2.23 (21 毫克 ; 64 % 2 步驟 ; 白色固體) 可由途徑 2
及化合物 2.14 , 以 4-甲氧基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧
基苯基異氰酸酯而製得。

五、發明說明 (62)

LC/MS : $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S$: m/z 443 (M+1)

2-{2-[3-(3,5-二甲基苯基)-1-丙基-脲基]-氫節-5-基硫烷基}-
2-甲基丙酸

5 化合物 2.24 (實施例 33)

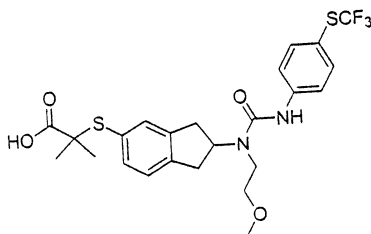


10 化合物 2.24 (19 毫克 ; 57 % 2 步驟 ; 白色固體)可由途徑 2
及化合物 2.14 , 以 3,5-二甲基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲
氧基苯基異氰酸酯而製得。

LC/MS : $C_{25}H_{32}N_2O_3S$: m/z 441 (M+1)

15 2-{2-[1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫
節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.25 (實施例 34)



20

化合物 2.25 (7.0 毫克 ; 16 % 2 步驟 ; 油狀)可由途徑 2 及
化合物 2.2 , 以甲氧基乙基異氰酸酯取代乙基異氰酸酯而製得。

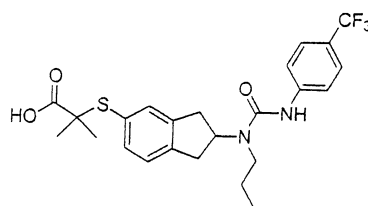
LC/MS : $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4S_2$: m/z 529 (M+1)

五、發明說明 (63)

2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲基苯基)-脲基]-氫節-5-基
硫烷基}-2-丙酸

化合物 2.26 (實施例 35)

5



化合物 2.26 (20 毫克；56 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2
及化合物 2.14，以 4-三氟甲基苯基異氨酸酯取代 4-三氟甲
氧基苯基異氨酸酯而製得。

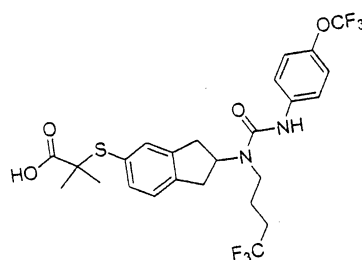
10

LC/MS: $C_{24}H_{27}F_3N_2O_3S_2$: m/z 481 (M+1)

2-甲基-2-{2-[1-(4,4,4-三氟丁基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲
基]-氫節-5-基硫烷基}-2-丙酸

化合物 2.27 (實施例 36)

15



20 化合物 2.27 (10 毫克；26 % 2 步驟；油狀)可由途徑 2 及
化合物 2.0，以三氟甲基丁醯氯取代乙醯氯而製得。

LC/MS: $C_{25}H_{26}F_6N_2O_4S$: m/z 564 (M+1)

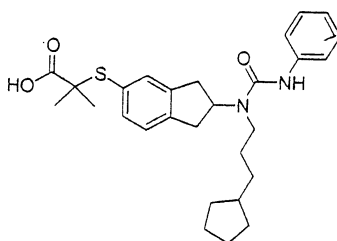
2-{2-[1-(3-環戊基丙基)-3-苯基-脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-

五、發明說明 (64)

甲基丙酸

化合物 2.28 (實施例 37)

5



化合物 2.28 (38 毫克；56 % 2 步驟；油狀)可由途徑 2 及
化合物 2.0，以環戊基丙酯氯取代乙酯氯且苯基異氰酸酯
取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

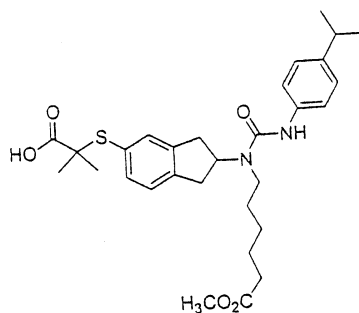
10

LC/MS : $C_{28}H_{36}N_2O_3S$: m/z 481 (M+1)

6-[1-[5-(1-羰基-1-甲基乙基硫烷基)氫節-2-基]-3-(4-異丙基
苯基)-脲基]己酸甲基酯

化合物 2.29 (實施例 38)

15



20

化合物 2.29 (12 毫克；56 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2
及化合物 2.4，以 5-氯羰基-戊酸甲酯取代取代乙酯氯而製
得。

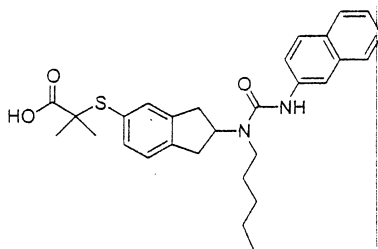
LC/MS : $C_{30}H_{40}N_2O_5S$: m/z 541 (M+1)

五、發明說明 (65)

2-甲基-2-[2-(3-萘基-2-基-1-戊基脲基)-氫茛-5-基硫烷基)-2-丙酸

化合物 2.30 (實施例 39)

5



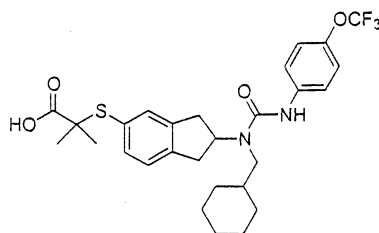
10

化合物 2.30 (15 毫克；39 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 及化合物 2.3，以 2-萘基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

LC/MS : $C_{29}H_{34}N_2O_3S$: m/z 491 (M+1)

15

2-{2-[1-(3-環己基甲基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸
化合物 2.31 (實施例 40)



20 化合物 2.31 (15 毫克；25 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 及化合物 2.0，以環己基乙醯氯取代乙醯氯且苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

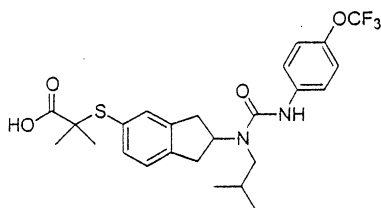
LC/MS : $C_{28}H_{33}F_3N_2O_4S$: m/z 481 (M+1)

五、發明說明 (66)

2-{2-[1-異丁基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 3.5 (實施例 41)

5



化合物 3.5 (10 毫克；12 % 2 步驟；油狀)可由途徑 3 及化合物 3.0，以 2-甲基丙醛取代戊-5-烯醛而製得。

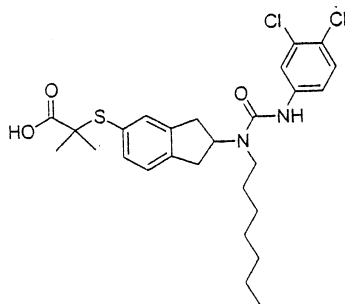
10

LC/MS : $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4S$: m/z 511 (M+1)

2-{2-[3-(3,4-二氯戊基)-1-己基-脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.32 (實施例 42)

15



化合物 2.32 (6.7 毫克；12 % 2 步驟；油狀)可由途徑 2 及

20

化合物 2.0，以己醯氯取代乙醯氯且 3,4-二氯苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

LC/MS : $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3S$: m/z 538 (M+1)

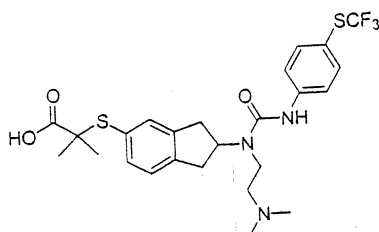
2-{2-[1-(2-二甲基氨基乙基)-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)-脲

五、發明說明 (67)

基]-氮節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.33 (實施例 43)

5



化合物 2.33 (1.9 毫克；4 % 2 步驟；油狀)可由途徑 2 及化合物 2.2，以二甲基氨基乙醯氯取代乙醯氯且 4-三氟甲基苯硫烷基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

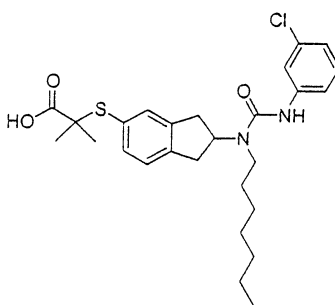
10

LC/MS : $C_{25}H_{30}F_3N_3O_3S_2$: m/z 542 (M+1)

2-{2-[3-(3-氯苯基)-1-己基-脲基]-氮節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 2.34 (實施例 44)

15



20

化合物 2.34 (7.4 毫克；14 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 及化合物 2.32，以 3-氯苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯而製得。

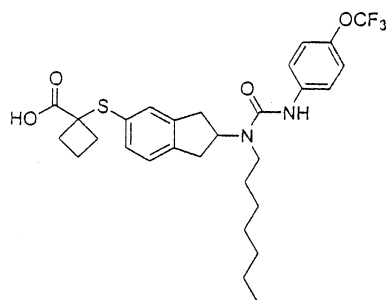
LC/MS : $C_{27}H_{35}ClN_2O_3S$: m/z 542 (M+1)

五、發明說明 (68)

1-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-環丁基羧酸

化合物 2.35 (實施例 45)

5



10

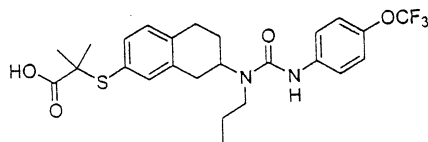
化合物 2.35 (1.0 毫克；1.3 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 2 及化合物 2.32，以乙基 1-溴環丁基羧酸酯取代第三-丁基 2-溴異丁酯而製得。

LC/MS：C₂₉H₃₅F₃N₂O₄S：m/z 565 (M+1)

15

2-甲基-2-{7-[1-丙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-丙酸

化合物 1.4 (實施例 46)



20

化合物 1.4 (53 毫克；25 % 2 步驟；油狀)可由途徑 1 及化合物 1.0，以丙醯氯取代乙醯氯而製得。

LC/MS：C₂₅H₂₉F₃N₂O₄S：m/z 511 (M+1)

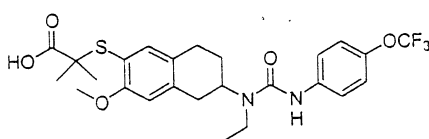
下列 2 個化合物是依照反應圖式 10 及 4 與途徑 1 之步驟

五、發明說明 (69)

I, J, K 等製備，取代的試劑及反應條件的調整是必須的：

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-甲基丙酸

5 化合物 1.5 (實施例 47)

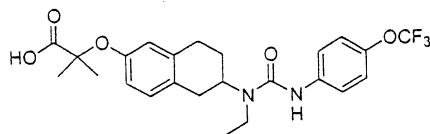


化合物 1.5 (9.8 毫克；油狀)可由途徑 1，步驟 I, J, K 及反應圖式 4 及 10 製得。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.45-7.48(d, 2H), 7.15-7.18(m, 3H), 6.71(s, 1H), 4.43-4.79(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.43-3.45(m, 3H), 2.88-3.08(m, 4H), 1.99-2.03(m, 2H), 1.38(s, 6H), 1.25-1.52(t, 3H)

LC/MS : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 527 (M+1)

途徑 4



20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)-脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基氧基}-甲基丙酸。 化合物 4.0 (實施例 48)

A. N-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺

反應圖式 7. 在攪拌的 6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基胺

五、發明說明 (70)

(2.54 克, 14.3 毫莫耳)的二氯甲烷(20 毫升)懸浮液中加入 DIEA(3.4 毫升)並使反應混合物冷卻到 0°C。在 0°C 下逐滴加入乙醯氯(1.22 毫升, 17.1 毫莫耳)並使反應迴溫到室溫攪拌 18 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 水洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 在減壓下去除溶劑可得一粗固體。經以己烷-EtOAc 沖提之閃光層析(SiO₂)純化可得 1.57 克 (50%)白色的 N-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺。
LC/MS: C₁₃H₁₇NO₂: m/z 220 (M+1)

10 B. N-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺

反應圖式 7. 在 N-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺 (1.57 克, 7.2 毫莫耳)的二氯甲烷(70 毫升)懸浮液中, 冷卻到 -60°C, 加入三溴化硼-二氯甲烷(36 毫升)溶液, 逐滴加入以使反應溫度維持在 -50°C 至 -60°C 之間。將膠化懸浮液回到室溫並在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應冷卻到 0°C, 以飽和的碳酸氫鈉溶液淬冷並在室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以二氯甲烷(2X)萃取, 收集萃取物, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 在減壓下蒸發可得一粗固體, 其經以二氯甲烷-甲醇梯度沖提之閃光層析(SiO₂)純化可得 1.13 克(76%)米黃色的 N-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺。
LC/MS: C₁₂H₁₅NO₂: m/z 206 (M+1)

C. 2-(6-乙醯胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基氧基)-2-甲基丙酸第三-丁酯

五、發明說明 (71)

反應圖式 7. 在 N-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙醯胺 (0.439 克, 2.1 毫莫耳) 的 DMF (6 毫升) 懸浮液中, 加入 Cs_2CO_3 (1.7 克, 5.2 毫莫耳) 及第三-丁基 2-溴異丁酯 (2.1 毫升, 9.4 毫莫耳) 並使反應混合物在 100°C 下攪拌 18 小時。

- 5 將反應冷卻到室溫, 以 EtOAc 稀釋, 水, 鹽水洗, 於硫酸鈉上乾燥, 過濾, 在減壓下去除溶劑可得一粗油, 其經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析 (SiO_2) 純化可得 0.51 克 (69%) 油狀的 2-(6-乙醯胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基氧基)-2-甲基丙酸第三-丁酯。

- 10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.89-6.92(d, 1H), 6.58-6.65 (m, 2H), 5.85-5.88(m, 1H), 4.24-4.30(m, 1H), 2.99-3.06(dd, 1H), 2.76-2.86(m, 2H), 2.51-2.59(dd, 1H), 2.04(s, 2H), 1.98-2.02(m, 1H), 1.74-1.79(m, 1H), 1.54(s, 6H), 1.46(s, 9H)
LC/MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: m/z 292 (M+1)

- 15 下列化合物是依照反應圖式 3 及 4 與途徑 1 之步驟 I, J, K 來完成, 取代的試劑及反應條件的調整是必須的:

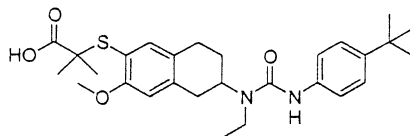
化合物 4.0 (0.0168 克; 23 % 2 個步驟; 油狀) 是由途徑 1 與化合物 1.0 來製備。

- 20 LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 292 (M+1)

2-{6-[3-(4-第三-丁基苯基)-1-乙基脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

五、發明說明 (72)

化合物 1.6 (實施例 49)

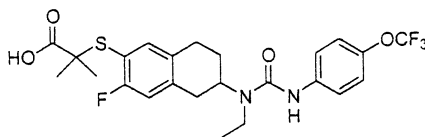


- 5 化合物 1.6 (10 毫克；油狀)可由 4-第三-丁基苯基異氰酸酯取代 4-三氟甲氧基苯基異氰酸酯並以途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

LC/MS : C₂₈H₃₈N₂O₄S : m/z 499 (M+1)

- 10 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.7 (實施例 50)



- 15 化合物 1.7 (16 毫克；30 %在 2 步驟之後；白色固體)可由途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.46-7.51(m, 2H), 7.25-7.28 (d, 2H), 7.17-7.20(d, 2H), 6.92-6.95(d, 1H), 4.43(m, 1H), 3.42-3.49(m, 2H), 2.90-3.11(m, 4H), 2.02-2.07(m, 2H),

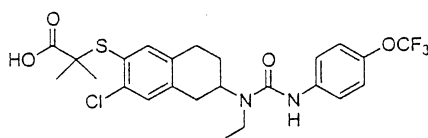
- 20 1.45(s, 6H), 1.25-1.31(t, 3H)

LC/MS : C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S : m/z 515 (M+1)

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氯-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

五、發明說明 (73)

化合物 1.8 (實施例 51)

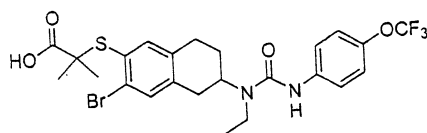


- 5 化合物 1.8 (15 毫克；22 %在 2 步驟之後；白色固體)可由途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

LC/MS : C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S : m/z 532 (M+1)

- 10 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.9 (實施例 52)



- 15 化合物 1.9 (55 毫克；43 %2 步驟；白色固體)可由途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

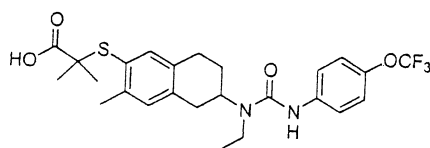
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.45-7.48(m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.18(d, 2H), 4.41-4.79(m, 1H), 3.40-3.47(m, 2H), 2.90-3.07(m, 4H), 2.01-2.03(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.24-1.29(t, 3H)

- 20 LC/MS : C₂₅H₂₉F₃N₂O₅S : m/z 576 (M+1)

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.10 (實施例 53)

五、發明說明 (74)



化合物 1.10 (73 毫克；26 % 2 步驟；白色固體)可由途徑

5 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.48(m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15-7.18(d, 2H), 7.02(s, 1H), 4.41-4.79(m, 1H), 3.40-3.47(m, 2H), 2.85-3.03(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.01-2.03(m, 3H), 1.41(s, 6H), 1.24-1.29(t, 3H)

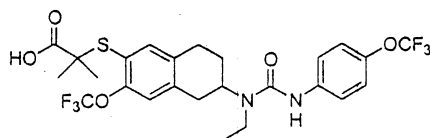
LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 511(M+1)

10

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-三氟甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.11 (實施例 54)

15



化合物 1.11 (118 毫克；58 % 2 個步驟；白色固體)可由途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45-7.48(d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12-7.18(m, 3H), 4.44(m, 1H), 3.43-3.48(m, 2H), 2.97-3.21(m, 4H), 2.03-2.05(m, 2H), 1.42(s, 6H), 1.25-1.30(t, 3H)

20

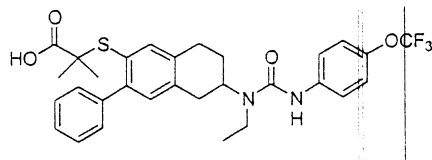
LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 580(M+1)

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-苯基-5,6,7,8-四

五、發明說明 (75)

氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

化合物 1.12 (實施例 55)



5

化合物 1.12 (118 毫克；58 % 2 步驟；白色固體)可由途徑 1，步驟 I，J，及 K 與反應圖式 4 及 10 來製備。

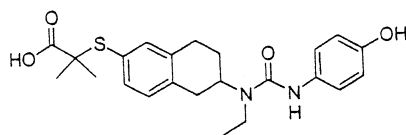
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.45-7.48(d, 2H), 7.29-7.38 (m, 6H), 7.15-7.18(d, 2H), 7.10(s, 1H), 4.46(m, 1H), 3.44-3.49(m, 2H), 2.98-3.06(m, 4H), 2.04-2.06(m, 3H), 1.26-1.30(t, 3H), 1.14(s, 6H)

10

LC/MS : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: m/z 573(M+1)

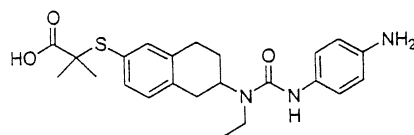
2-{6-[1-ethyl-3-(4-羥基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸(實施例 56)

15



2-{6-[4-(胺苯基)-1-乙基脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-

20 2-甲基丙酸(實施例 57)



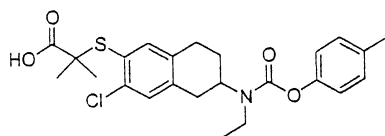
五、發明說明 (76)

途徑 5

2-[3-氯-6-(乙基-對-甲苯氧基羰基-胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基]-2-甲基丙酸第三-丁酯

化合物 5.0 (實施例 58)

5



在 2-(3-氯-6-乙基胺基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基)-2-甲基丙酸第三-丁酯與硼烷複合物(80 毫克；201 微莫耳)於

- 10 CH₂Cl₂ 的混合溶液中，在 0°C 下加入對-甲苯甲醯氯(35 微升；241 微莫耳)。將反應緩緩回溫到室溫並在室溫下攪拌 6 天。於減壓下去除溶劑並將剩餘物經以己烷-EtOAc 梯度沖提之閃光層析(SiO₂)純化可得 30 毫克(29%)之 2-[3-氯-6-(乙基-對-甲苯氧基羰基-胺基)-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基]-
- 15 2-甲基丙酸第三-丁酯為一透明的油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.67-7.29(m, 6H), 4.28 (m, 1H), 3.40(m, 2H), 2.87-2.97(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.89-2.06 (m, 2H), 1.39-1.46(m, 15H), 1.21-1.31(m, 3H)

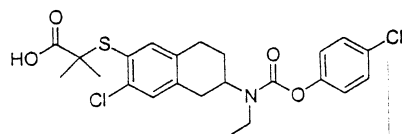
- 20 化合物 5.0(23 毫克；59%)可由途徑 2 之步驟 M 製得。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 6.96-7.34(m, 6H), 4.27 (m, 1H), 3.49(m, 2H), 2.91-3.14(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.45(m, 6H), 1.28(m, 3H)

LC/MS : C₂₄H₂₈ClNO₄S : m/z 462(M+1)

五、發明說明 (77)

2-{3-氯-6-[(4-氯苯氧基羰基)-乙基-胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸。化合物 5.1 (實施例 59)



5

化合物 5.1(34 毫克；35 % 2 個步驟；白色固體)可由途徑 5，以 4-氯苯基甲醯氯取代對-甲苯甲醯氯及途徑 2 步驟 M 製得。

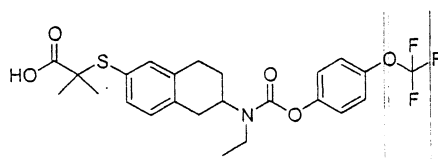
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.11-7.39(m, 6H), 4.30 (m, 1H), 3.47(m, 2H), 2.91-3.15(m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.45(m, 6H), 1.28(m, 3H)

10

LC/MS : $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$: m/z 482(M+1)

2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)-胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸。化合物 5.2 (實施例 60)

15



化合物 5.2 可由途徑 5，以碳酸 1-氯-乙基酯 4-三氟甲氧基苯基酯取代對-甲苯甲醯氯及途徑 2 步驟 M 製得。

20

另一方面，化合物 5.2 可由下列程序製得：

A.碳酸 1-氯-乙基酯 4-三氟甲氧基苯基酯

反應圖式 1. 1-氯乙基甲醯氯(1.03 克；7.20 毫莫耳)的

五、發明說明 (78)

CH₂Cl₂ (10 毫升)溶液冷卻到 0°C，加入三氟甲氧基酚(1.09 克；6.0 毫莫耳)及三乙基胺，所得溶液回溫到室溫。再攪拌 3 小時之後，將反應以碳酸氫鈉淬冷，並以 EtOAc 萃取 (3 次)。收集之有機萃取物以水，鹽水清洗，於硫酸鈉上

5 乾燥，並於減壓下去除溶劑。剩餘物經以己烷-

EtOAc(10：1)沖提之閃光層析(SiO₂)純化可得 1.54 克(90%)之碳酸 1-氯-乙基酯 4-三氟甲氧基苯基酯，為一無色油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：δ 7.26(m, 4H), 6.49 (q, 1H), 1.91(d, 3H)

10

B. 乙基-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯

反應圖式 1. 在 6-甲氧基-萘滿酮(950 毫克；5.39 毫莫耳)，2 M 乙基胺的 THF(5.4 毫升；10.78 毫莫耳)於 CH₂Cl₂ (5 毫升)的混合溶液中，加入三乙醯氧硼氫化鈉(2.29 克；10.78 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時之後，將 1 N 氫氧化鈉加入，並以醚萃取(3 次)。收集之有機萃取物於硫酸鈉上乾燥，並於減壓下去除溶劑可得一淡黃色油。將此油倒入碳酸 1-氯-乙基酯 4-三氟甲氧基苯基酯(1.23

15 20 克；4.31 毫莫耳)之甲苯(8 毫升)溶液中，並將此反應混合物在室溫下攪拌 1 小時隨後再於 90°C 下攪拌 1 小時。將反應冷卻到室溫，以 Et₂O 稀釋並以 1 N 的鹽酸水溶液及飽和碳酸氫鈉清洗。有機萃取物於硫酸鈉上乾燥，並於減壓下去除溶劑。剩餘物經以己烷-CH₂Cl₂ 梯度沖提之閃光層

五、發明說明 (79)

析(SiO_2)純化可得 1.05 克(48%)之乙基-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯，為一白色固體。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.10-7.30(m, 4H), 6.99 (d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.64(s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.41(m, 2H), 2.93(m, 4H), 2.04(m, 2H), 1.31(m, 3H)
LC/MS : $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4$: m/z 410 (M+1)

C. 乙基-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯

10 反應圖式 1. 將乙基-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯(898.6 毫克; 2.19 毫莫耳)在無水 CH_2Cl_2 (8 毫升)的溶液冷卻到 -78°C ，緩緩加入 1 M 三溴化硼- CH_2Cl_2 (6.57 毫升; 657 毫莫耳)。完全加完之後將反應物迴溫到室溫，以甲醇(10 毫升)淬冷並再攪拌 2 小時。將溶劑蒸發，剩餘物經以己烷-EtOAc(2.5 : 1)沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 649.4 毫克(75%)之乙基-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯，為一白色固體。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.05-7.30(m, 4H), 6.90 (m, 1H), 7.41-7.60(m, 2H), 5.05(s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.41(m, 2H), 2.90(m, 4H), 1.99(m, 2H), 1.31(m, 3H)
LC/MS : $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4$: m/z 396 (M+1)

D. 乙基-(6-三異丙基矽烷基硫烷基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺

五、發明說明 (80)

基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯

反應圖式 1. 將乙基-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯(245.1 毫克; 0.62 毫莫耳)在無水 CH_2Cl_2 (3 毫升)及 THF(3 毫升)的溶液冷卻到 -30°C ，連續

5 加入三乙基胺(216 微升; 1.55 毫莫耳)及三氟甲磺酸酐(125 微升; 0.74 毫莫耳)。所得混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後以水淬冷並以 Et_2O 萃取(3 次)。收集之有機萃取物以水，鹽水清洗，於硫酸鈉上乾燥，並於減壓下去除溶劑。將溶劑蒸發，剩餘物經以己烷-EtOAc(5:1)沖提之閃光層

10 析(SiO_2)純化可得 301.6 毫克(92%)之三氟甲磺酸鹽。將此三氟甲磺酸鹽 (279.8 毫克; 0.53 毫莫耳)與四(三苯膦)鉀(61.2 毫克; 0.053 毫莫耳)在室溫下加到由三異丙基矽烷硫(126 微升; 0.58 毫莫耳)及 NaH (13.9 毫克; 0.58 毫莫耳)調配出之甲苯溶劑中。所得混合物抽真空 2 次，迴流四小

15 時，並在減壓下濃縮。剩餘物經以己烷-EtOAc(10:1)沖提之閃光層析(SiO_2)純化可得 261.8 毫克(87%)之乙基-(6-三異丙基矽烷基硫烷基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯，為一淡色的油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.82-7.29(m, 7H), 4.32 (m, 1H), 3.40(m, 2H), 2.81-3.05(m, 4H), 2.05(m, 2H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.03-1.10(m, 18H)

LC/MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SSi}$: m/z 568 (M+1)

E.2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)胺基]-5,6,7,8-四

五、發明說明 (81)

氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基-丙酸第三-丁基酯

反應圖式 1. 將乙基-(6-三異丙基矽烷黃蘗基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)-胺基甲酸 4-三氟甲氧基苯基酯(260.0 毫克; 0.46 毫莫耳)及第三-丁基-2-溴異丁酯(130 微升; 0.69 毫莫耳)

- 5 在無水 THF(2 毫升)的溶液冷卻到 0°C, 加入 1.0 M TBAF(690 微升; 0.69 毫莫耳), 然後將反應回溫到室溫, 攪拌 1 小時, 並以水稀釋, 以 Et₂O 萃取(3 次)。收集之有機萃取物於硫酸鈉上乾燥, 並於減壓下去除溶劑。所得剩餘物經以己烷-EtOAc(7:1)沖提之閃光層析(SiO₂)純化可
- 10 得 229.2 毫克(90%)之 2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基-丙酸第三-丁基酯, 為一淡色的油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.95-7.28(m, 7H), 4.34 (m, 1H), 3.41(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.06(m, 2H),

- 15 1.44 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.28(m, 3H)

LC/MS: C₂₈H₃₄F₃NO₅SNa: m/z 576 (M+1)

F.2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基-丙酸

- 20 反應圖式 1. 將 2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基-丙酸(120.8 毫克; 0.22 毫莫耳)在 CH₂Cl₂ (4 毫升)的溶液冷卻到-78°C, 緩緩加入三氟乙酸(4 毫升)。然後將反應回溫到室溫, 攪拌 1.5 小時。將溶劑蒸發, 剩餘物經以 CH₂Cl₂-MeOH (94:6)沖

五、發明說明 (82)

提之閃光層析(SiO_2)純化可得 2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)胺基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基-丙酸，為一白色固體。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.96-7.28(m, 7H), 4.30 (m, 1H), 3.39(m, 2H), 2.85-3.10(m, 4H), 2.06(m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.28(m, 3H)
LC/MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$: m/z 498 (M+1)

D. 形式與服用

- 10 本發明化合物可形成各種不同服用目的的藥學形式。為製成這些藥物組合物，一特定化合物的有效量，以酸或鹼加成鹽形式，當作一有效成分而與藥物可接受載體密切混合。

- 載體可依據欲服用之方式而有多種形式。這些藥物組合物可為適當的所想要的藥劑形式，較佳為，例如口服或非經腸注射。例如，在製備口服藥劑形式的組合物中，任何有用的藥物介質均可使用。這些包括水，甘油，油，醇類及在口服液體配方可用之類似物，例如懸浮液，糖漿，香
- 15 酒，溶液；或固體載體例如澱粉，糖類，白陶土，潤滑劑，黏結劑，分解試劑及在粉末，顆粒，膠囊，及錠劑中可用到的類似物。以服用之方便性的觀點，錠劑和膠囊代表最有益的口服藥劑單位形式，其中一般使用固體之藥物載體。對非經腸的組合物，其載體經常包含無菌的水，至少占大部分，雖然其他成份，例如幫助溶解的也被包含進
- 20

五、發明說明 (83)

- 去。例如，可注射的溶液可能被製備，其中載體包括食鹽水，葡萄糖液或食鹽與葡萄糖之混合溶液。可注射的懸浮液亦可能被製備，其中需使用到液態載體，懸浮劑及其他可能用到的類似物。適用於經皮服用的組合物中，其載體
- 5 選擇性的包括穿透增強劑及/或適當的濕潤劑，選擇性的與任何微量的適當的添加劑結合，其中添加劑不會引起明顯的對皮膚有害的效應。此類添加劑可促進對皮膚的服用及/或對所要之組合物之配製有幫助。這些組合物可能服用於不同的用途，例如，經皮的貼劑，噴劑，軟膏等。式
- 10 I 化合物的酸加成鹽，由於其對水溶解性高於相對的鹼式鹽，較適用於水溶液組合物的製備。
- 製成前述的藥物組合物的劑量單位形式對藥劑的簡易服用與均質性是特別有幫助的。此處所用的藥劑單位形式相關於其適用於單醫藥劑的物性區別的單位，每一單位包括在
- 15 製程所需的醫療效應所預先計算出的活性成份的量和所需要的藥物載體結合。此重要劑單位形式之例包括錠劑(包含刻痕的或包覆的錠劑)，膠囊，丸劑，粉末袋，片劑，可注射溶液或懸浮液，茶匙量，湯匙量及其類似物，及個別的倍數等。藥物可接受酸加成鹽包括具治療活性的
- 20 無毒的酸加成鹽型式其中所揭露的化合物均可能形成。後者可輕易的以適當的酸處理其鹼形式而取得。適當的酸包含，例如，無機酸就像氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸；硫酸，硝酸，磷酸及類似的酸；或有機酸就像，例如，醋酸，丙酸，羥基醋酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥

五、發明說明 (84)

珀酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環己烷胺基磺酸，水楊酸，對-胺基水楊酸，棕櫚酸及其類似酸。

- 加成鹽一項亦包含溶劑化物其中所揭露的化合物，就如上述的鹽類一般，是可能形成的。此種溶劑化物例如水合物，醇類化物及其類似物。相反的鹽類型是可以鹼處理而轉換為自由鹼形式。立體異構物定義了式(I)化合物可擁有的所有可能的異構物形式。除非另有提及或說明，化合物的化學名稱說明所有可能的立體化學異構物的混合，異及
- 10 混合物中包括基本分子結構之所有的非對映異構物與對掌異構物。更特別的，立體中心可有(R)-或(S)-組態；在雙價的環狀飽和基的取代可有順式或反式的組態。本發明包含立體化學的異構物形式包含非對映異構物及其於所揭露化合物中之任何一部分。所揭露化合物亦可以其互變體存
- 15 在。此種形式在前述雖然未明確的說明且隨後的配方會指出其亦包含在本發明的範圍內。例如，化合物 2.1 或實施例 3，在氫茛環的 C-2 位置有一對掌中心。對此化合物，(S)異構物較(R)異構物更具有活性。

- 20 在以 PPAR α 處理失序或症狀調節的技藝中由此處的測試結果及其他資訊可輕易的決定每天的有效量。一般而言可預期治療有效量可由 0.001 毫克/公斤至 5 毫克/公斤體重，較佳是 0.01 毫克/公斤至 0.5 毫克/公斤體重。此治療有效劑量適合於每天 2 次，3 次，4 次或在適當的區間內

五、發明說明 (85)

分為更多次服用。所謂“次劑量”(sub-doses)可製成單位劑量形式，例如，0.05 毫克至 250 毫克或 750 毫克，且特別是每單位劑量形式含 0.5 至 50 毫克之有效成分。例如含有 2 毫克，4 毫克，7 毫克，10 毫克，15 毫克，25 毫克，及 352 毫克之劑量形式。本發明化合物亦可製成時間-釋放或經皮的或皮下的形式。所揭露的化合物亦可製成噴霧劑或其他局部的或吸劑形式。正確的藥劑及服用的頻率是決定於所用的特定的式(I)化合物，所治療的特定狀況，治療症狀的嚴重性，特定病人的年齡，體重及一般物理狀況，疾病人所服用的其他藥物，就如本技藝中所熟知的技術。更進一步，所謂的每日有效劑量可依病人的感應及主治醫師對本發明化合物之評估而予以增減。此處及以下所說明的每日有效量只是引導而已。下一節包括本發明化合物及組合物之使用的詳細說明。

15

E. 使用

本發明化合物是具有藥學活性的，例如，PPAR α 拮抗劑。根據本發明的概念，本發明化合物式較佳的具選擇性的 PPAR α 促效藥其活性指標(例如 PPAR α 效能/PPAR γ 效能)為 10 或更高，且較佳為 15，25，30，50 或 100 或更高。PPAR α 促效藥對下列一種或多種症狀或疾病之成長的治療，預防，或抑制很有用：相 I 血內脂質過多，臨床的血內脂質過多，相 II 血內脂質過多，高血壓，CAD (冠狀動

五、發明說明 (86)

脈疾病)，冠狀心動脈病，及血內三甘油過多。較佳的本發明化合物是用在降低低密度脂蛋白(LDL)，IDL，及/或小密度 LDL 及其他動脈分子的血清值，或其他會引起動脈硬化併發症的分子，而降低心血管的併發症。較佳的化合物對提高高密度脂質(HDL)中的血清值，在降低三甘油，LDL，及/或自由脂肪酸中的血清值亦很有用。其亦可涉來為降低 FPG/HbA1c。

組合物治療本發明化合物可用來與其他活性試劑結合使用。這些試劑包括脂質降低試劑，及血壓降低試劑。對於所揭露藥物組合物或揭露的藥劑組合於治療或預防之有效量的決定方法，是否製成相同的組成是技藝中所熟知。為治療的目的，此處所用的”結合有效量”一詞，意指每個活性化合物或藥物試劑，單獨或結合使用的用量，其可引出在組織系統，動物或人類的生化或藥物感應，其被研究者，獸醫，藥劑師或其他臨床人員所區分，其中包括待治療之疾病或失調之症狀的減輕。為預防的目的(亦即抑制失調的成長)，此處所用的”結合有效量”一詞，意指每個活性化合物或藥物試劑，單獨或結合使用的用量，其可治療或抑制一被研究者，獸醫，藥劑師或其他臨床人員所區分之失調的成長。因此，本發明提供二種或多種藥物的結合，例如，(a)每種藥物以其個別治療或預防之量服用；(b)組合物中至少一種藥劑以其單獨治療或預防之量服用，當與本發明之第二中或其他藥劑結合使用時，其具治療或

五、發明說明 (87)

- 預防之效；(c)二種(或多種)藥劑以其單獨使用於次治療或次預防時之劑量服用，但一起服用時具治療或預防之效。作為 PPAR α 促效藥，本發明化合物對三甘油之降低較已知的苯氧芳酸更具效力。本發明化合物亦可增加脂肪及/
- 5 或脂質的新陳代謝，提供一個降低重量，降低脂肪重量，降低體重指數，降低脂質(例如降低三甘油)，的方法，或治療肥胖症或過重症。脂質降低試劑之例包括單汁酸阻斷，纖維酸衍生物，尼古丁酸，及 HMGCoA 還原酵素抑制劑。特定的例子包括 statin 如 LIPITORTM，ZOCORTM，
- 10 PRAVACHOLTM，LESCOLTM，及 MEVACORTM，及匹伐他汀(pitavastatin) (nisvastatin) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis)及延長釋放形式，如 ADX-159(延長釋放之洛伐他汀(lovastatin))，就如 Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid 及 Tricor。
- 15 血壓降低劑包括抗高血壓劑，如抗血壓轉換酵素(ACE)抑制劑(Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec 及 Zestril)，腎上腺素激導性的阻斷劑(如 Cardura, Dibenzyline, Hylorel, Hytrin, Minipress, 及 Minizide) α/β 腎上腺素激導性的阻斷劑(如 Coreg,
- 20 Normodyne, 及 Trandate)，鈣通道阻斷劑(如 Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, Dylacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, 及 Verelan)，利尿拮抗 II 受體拮抗劑(如 Atacand, Avapro, Cozaar, 及 Diovan)， β 動脈硬化阻斷劑

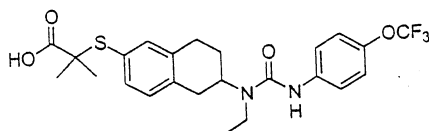
五、發明說明 (88)

(如 Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, 及 Zebeta), 血管擴張劑(如 Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual 噴霧劑, Nitrostat 及 Sorbitrate), 及其組合物 (如 Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Unirectic, Vaseretic, Zestoretic)。

10 F. 實施例

下列化學及生化上之實施例可更進一步說明，但不設限於本發明。

實施例 1



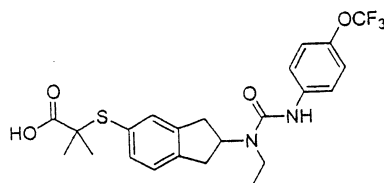
15

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.023 \mu M$$

20

實施例 2



五、發明說明 (89)

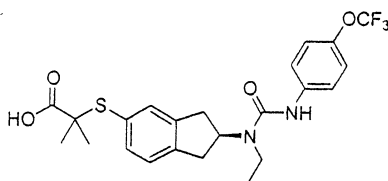
2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷

基}-2-甲基丙酸

$EC_{50} = 0.027 \mu M$

5

實施例 3



10

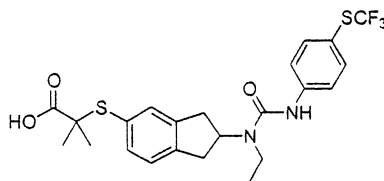
(S)-2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫

烷基}-2-甲基丙酸

$EC_{50} = 0.0002 \mu M$

實施例 4

15



2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫

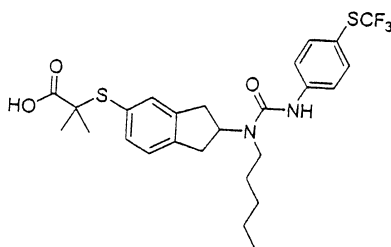
烷基}-2-甲基丙酸

20

$EC_{50} = 0.037 \mu M$

實施例 5

五、發明說明 (90)



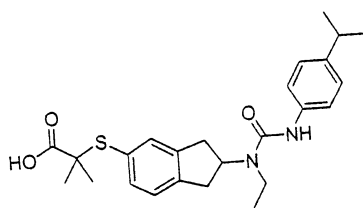
5

2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫茛-
5-基硫烷基}丙酸

$$EC_{50} = 0.053 \mu M$$

實施例 6

10



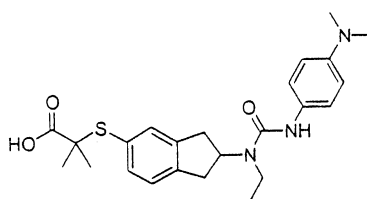
2-{2-[1-乙基-3-(4-異丙基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-
甲基丙酸

15

$$EC_{50} = 0.056 \mu M$$

實施例 7

20



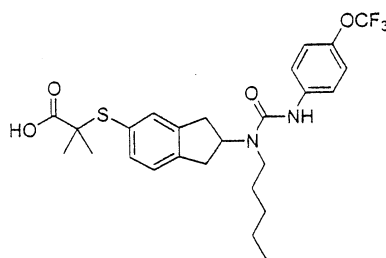
2-{2-[3-(4-二甲基胺基苯基)-1-乙基脲基]-氫茛-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸

五、發明說明 (91)

$$EC_{50} = 0.075 \mu M$$

實施例 8

5



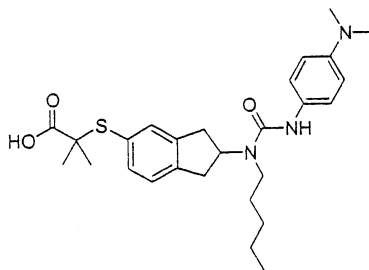
2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基
硫烷基}-2-甲基丙酸

10

$$EC_{50} = 0.073 \mu M$$

實施例 9

15



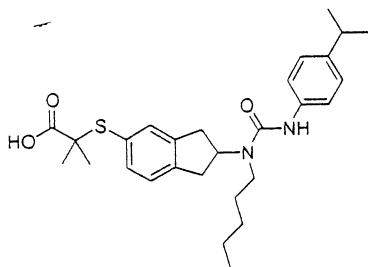
2-{2-[3-(4-二甲基胺基苯基)-1-戊基脲基]-氫節-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸

20

$$EC_{50} = 0.131 \mu M$$

實施例 10

五、發明說明 (92)



5

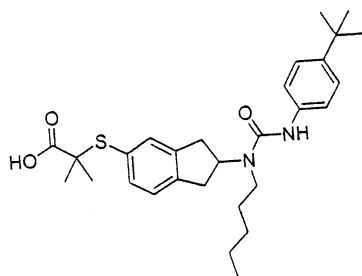
2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-戊基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-

2-甲基丙酸

 $EC_{50} = 0.165 \mu M$

實施例 11

10



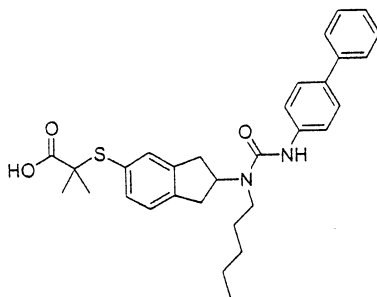
15 2-{2-[3-(4-第三-丁基苯基)-1-(3-戊基)脲基]-氫節-5-基硫烷

基}-2-甲基丙酸

 $EC_{50} = 0.173 \mu M$

實施例 12

20



五、發明說明 (93)

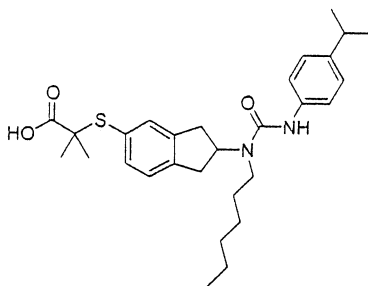
2-{2-[3-(聯苯-4-基-1-戊基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-

甲基丙酸

$EC_{50} = 0.183 \mu M$

5

實施例 13



10

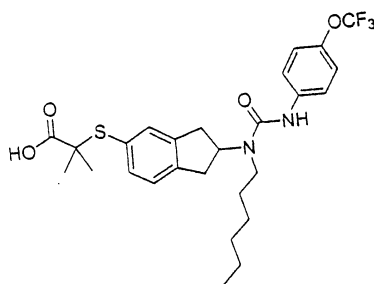
2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-己基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-

2-甲基丙酸

$EC_{50} = 0.184 \mu M$

15

實施例 14



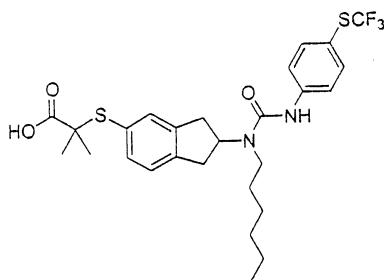
20 2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基

硫烷基}-2-甲基丙酸

$EC_{50} = 0.213 \mu M$

實施例 15

五、發明說明 (94)



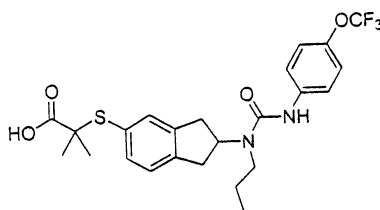
5

2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-
5-基硫烷基}丙酸

$$EC_{50} = 0.123 \mu M$$

實施例 16

10



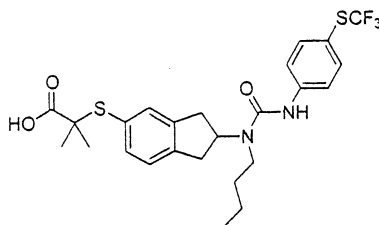
2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-
5-基硫烷基}丙酸

15

$$EC_{50} = 0.158 \mu M$$

實施例 17

20



2-甲基-2-{2-[1-丁基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-
5-基硫烷基}丙酸

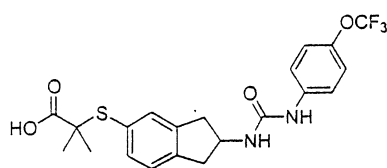
五、發明說明 (95)

5-基硫烷基}丙酸

 $EC_{50} = 0.160 \mu M$

實施例 18

5



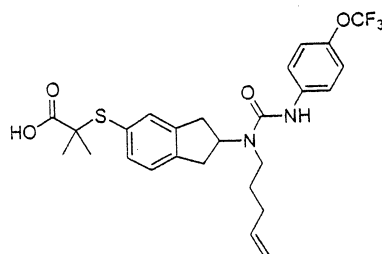
2-甲基-2-{2-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}丙酸

 $EC_{50} = 0.135 \mu M$

10

實施例 19

15

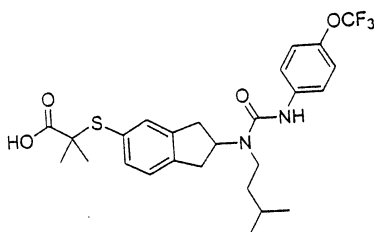


2-甲基-2-{2-[1-戊-4-烯基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}丙酸

 $EC_{50} = 0.125 \mu M$

20

實施例 20



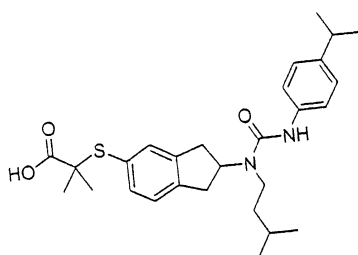
五、發明說明 (96)

2-甲基-2-{2-[1-(3-甲基丁基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-
氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.106 \mu M$$

5

實施例 21



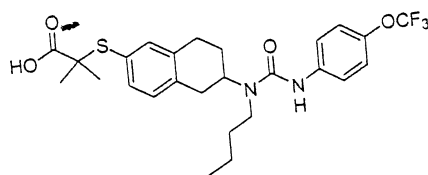
10

2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-甲基丁基)脲基]-氫節-5-基硫
烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.106 \mu M$$

實施例 22

15



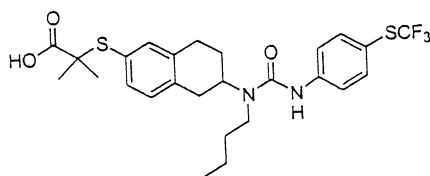
20

2-{6-[1-丁基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫茶-2-
基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.219 \mu M$$

實施例 23

五、發明說明 (97)



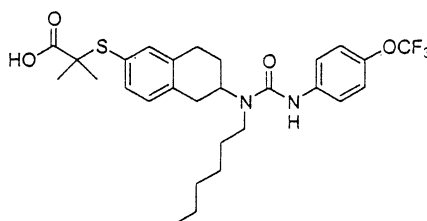
2-{6-[1-丁基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫

萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

5

$$EC_{50} = 0.244 \mu M$$

實施例 24



10

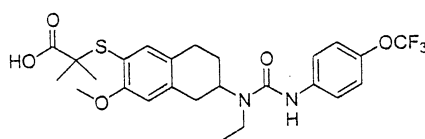
2-{6-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-

基硫烷基}-2-甲基丙酸

15

$$EC_{50} = 0.235 \mu M$$

實施例 47



20

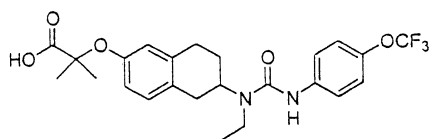
2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-

四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.045 \mu M$$

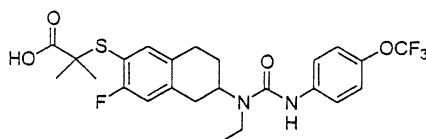
實施例 49

五、發明說明 (98)



2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-
 5 四氫萘-2-基氧基}-2-甲基丙酸
 $EC_{50} = 0.309 \mu M$

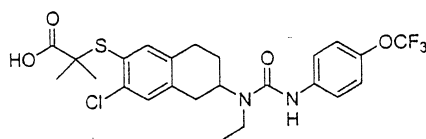
實施例 50



10 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四氫
 萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸
 $EC_{50} = 0.010 \mu M$

15

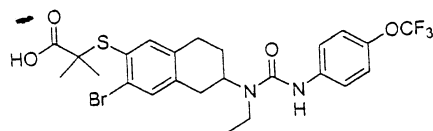
實施例 51



20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氯-5,6,7,8-四氫
 萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸
 $EC_{50} = 0.027 \mu M$

實施例 52

五、發明說明 (99)



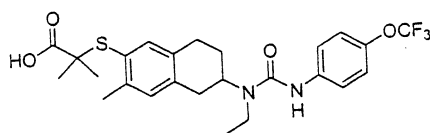
2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-溴-5,6,7,8-四氫

萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

5

$$EC_{50} = 0.017 \mu M$$

實施例 53



10

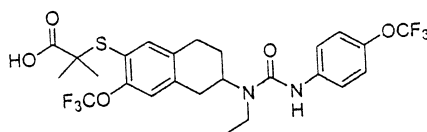
2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲基-5,6,7,8-四

氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.042 \mu M$$

15

實施例 54



2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-三氟甲氧基-

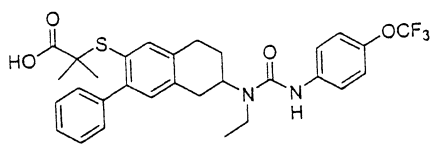
5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

20

$$EC_{50} = 0.131 \mu M$$

實施例 55

五、發明說明 (100)



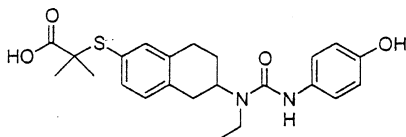
2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-苯基-5,6,7,8-四

5

氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.545 \mu M$$

實施例 56

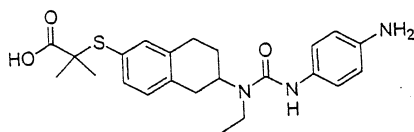


10

2-{6-[1-乙基-3-(4-羥基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷

基}-2-甲基丙酸

實施例 57



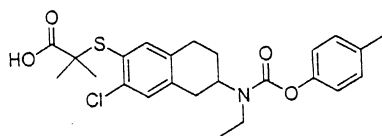
15

2-{6-[(4-胺基苯基)-1-乙基脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷

基}-2-甲基丙酸

20

實施例 58



五、發明說明 (101)

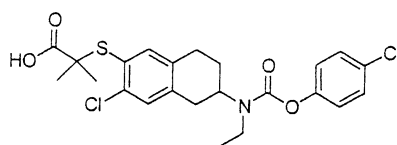
2-{3-氯-6-[(4-甲基苯氧基羰基)-1-乙基胺基]-5,6,7,8-四氫

萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.340 \mu M$$

5

實施例 59



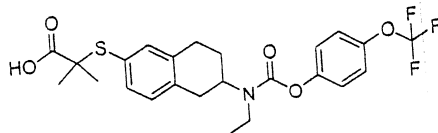
2-{3-氯-6-[(4-氯-苯氧基羰基)-1-乙基胺基]-5,6,7,8-四氫萘-

2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

10

$$EC_{50} = 0.390 \mu M$$

實施例 60



15

2-{6-[乙基-(4-三氟甲氧基-苯氧基羰基)-胺基]-5,6,7,8-四氫

萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸

$$EC_{50} = 0.002 \mu M$$

20

生物實施例 1

HD bDNA 試驗

H4IIE 鼠類之肝細胞瘤細胞線是取自 ATCC。細胞是在

五、發明說明 (102)

175 平方公分之組織培養瓶中或植入含培養介質之 96-孔板 (高血清含量, 10%牛胎血清及 10%小牛血清)中培養且保持在 37°C 並在研究過程中通入 5% CO₂。在以手植入 96-孔板(將近 100,000/孔)之後 24 小時, 開始 HD 基因導入試驗。移去介質並代之以 100 微升含有媒介(DMSO)或測試化合物, 或標準品之低血清培養介質(5%活性炭/聚合葡萄糖處理後之小牛血清)。細胞回到孵化器培養 24 小時。在比賽終止時, 將 50 微升含有 HD 基因特定 CE, LE, BL 探針之分解緩衝液直接加到每一個孔以起始 bDNA HD 及 mRNA 試驗。分支的 DNA 試驗依據製造商(Bayer 診斷; Emeryville, CA.)的建議而完成。在試驗最後, 發光體以 Dynex MLX 微滴定板光度計計量。EC₅₀'s 可用 Graphpad Prism 以非線性 S 形曲線回歸而決定。

15 生物實施例 2

PPAR δ 轉換試驗

HEK293 細胞在 DMEM/F-12 補充 10% FBS 及麩酸胺 (GIBCOBRL)之介質中成長。細胞用 DMRIE-C 試劑於 DNA 共轉化 PPAR-Gal4 受體及 Gal4-發光素酶報告。隨後一天, 含 DNA 介質被放入經 5% 活性炭處理之 FBS 成長介質。6 小時之後, 將細胞植入 96 孔板並在 37°C 下 CO₂ 通入孵化器之下孵化隔夜。細胞被測試化合物挑戰且在 37°C 下 CO₂ 通入孵化器之下孵化 24 小時。螢光素酶之活性是以取自 Promega 穩態-Glo 螢光素酶試驗組進行。

五、發明說明（103）

DMRIE-C 試劑是購自 GIBCO Cat. No. 10459-014。OPTI-MEMI 還原血清介質是購自 GIBCO Cat. No. 31985。穩態-Glo 螢光素酶試驗組是取自 Promega Part# E254B。

5 玻璃管內之數據

實施例	PPAR α EC ₅₀ (μ M)	PPAR δ FI* ¹ [EC ₅₀ (μ M)]	PPAR γ FI* ² [EC ₅₀ (μ M)]
1	0.023		
2	0.027	4.2	0.24
3	0.002	[> 10]	[> 10]
4	0.037		3.7
5	0.053	2.5	4.0
6	0.056	3.6	1.9
7	0.075	0.8	0
8	0.073	5.9	1.9
9	0.131	1.0	2.9
10	0.165		5.1
11	0.173		6.1
12	0.183		11
13	0.184		1.2
14	0.213	1.3	0.3
15	0.123	1.2	
16	0.158		0.37
17	0.160		0.43
18	0.135		0.31
19	0.125	1.4	
20	0.106		0.44
21	0.106		0.05
22	0.219		
23	0.244		
24	0.235		
25	0.208	4.5	
26	0.130	2.1	
27	0.294		
28	0.323	8.2	
29	0.382		
30	0.385		
31	0.497		
32	0.497	1.5	
33	0.537	0.8	
34	0.657		
35	0.772	5.6	
36	0.796		
37	0.838	1.9	
38	0.950		
39	1.00	9.3	

五、發明說明 (104)

5

40	1.30		
41	2.21		
42	2.34		
43	2.99		
44	2.09		
45	0.780		
46	1.39	6.0	
47	0.045	[> 3]	
48	0.014	[> 3]	
49	0.309	[> 3]	
50	0.010	[> 3]	[> 3]
51	0.027	[> 10]	
52	0.017	[> 3]	
53	0.042	[0.873]	
54	0.131	[> 3]	
55	0.545	[1.72]	
58	0.340	[0.613]	[> 3]
59	0.390	[0.655]	[1.11]
60	0.002	[> 3]	[> 3]

10

*1：PPAR δ 標準物之綑摺感應：FI = 36.1
*2：PPAR γ 標準物之綑摺感應：FI = 70.3

生物實施例 3

PPAR γ 促效藥之 aP2 試驗

此程序詳細的描述於 Burris et al., Molecular Endocrinology,
15 1999, 13：410，據此其被所有的參考資料所合併，促效藥
本質活性之 aP2 試驗結果為在 aP2 mRNA 產製之導入中的
介質上成倍數增加。

在以手植入 96-孔板(約 20,000/孔)之後 24 小時，可起始微
分試驗。介質可被移除代之以含有介質(DMSO)或測試化
20 合物之 150 微升的微分介質。細胞回到孵化器培養 24 小
時。在比賽終止，介質可被去除並加入 100 微升分解緩衝
液以起始 bDNA aP2 mRNA 試驗。分支的 DNA 試驗依據
製造商(Bayer 診斷；Emeryville, CA.)的建議而完成。結果

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (105)

顯示在介質活化下 aP2 mRNA 產製成倍數增加。EC₅₀'s 及 Emax 可用非線性 S 形曲線回歸而決定。

隨著預脂解的比賽之後，細胞可被含有 aP2 寡核苷酸之分解緩衝液(Bayer 診斷)分解之。在 53℃ 下孵化 15 分鐘或 37

5 °C 之孵化器下孵化 30 分鐘後，取自每一孔的 70 微升分解緩衝液加到其相對的捕捉孔中(以 70 微升阻斷緩衝液預孵化(Bayer 診斷))。捕捉板在板孵化器(Bayer 診斷)中 53℃ 下孵化隔夜。在此孵化後，bDNA 與標示的探針可依製造者之指示鍛鍊。隨後進行與發光性鹼金屬磷酸酯基質，

10 dioxitane 之 30 分鐘的孵化，發光體可由 Dynex MLX 微滴定板光度計定量。為鍛鍊 aP2 mRNA 設計之寡核苷酸探針及在 bDNA mRNA 偵測系統的功能可以 ProbeDesigner 軟體(Bayer 診斷)所設計。此套裝軟體透過一系列的演算來分析目標序列以決定序列在捕捉，標示，或隔片探針鍛鍊

15 之位置完成的區間。

寡核苷酸數列如下：

- | | |
|----------------|--|
| SEQ ID NO.1 | CATTTTGTGAGTTTCTAGGATTATTCTTTTCTCTTGGAAGAAAGT |
| SEQ ID NO.2 | ATGTTAGGTTTGGCCATGCCTTTCTCTTGGAAGAAAGT |
| SEQ ID NO.3 | CCTCTCGTTTTCTCTTTATGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT |
| SEQ ID NO.4 | GCTTATGCTCTCTCATAACTCTCGTGGTTTTCTCTTGGAAGAAAGT |
| SEQ ID NO.5 | CCAGGTACCTACAAAAGCATCACATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.6 | GCCCACTCCTACTTCTTTTATATAATCATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| 20 SEQ ID NO.7 | AGCCACTTTCCTGGTGGCAAATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.8 | CATCCCCATTCACTGATGATCTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.9 | GTACCAGGACACCCCATCTAAGGTTTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.10 | GGTGATTTTCCATCCCATTTCTGCACATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.11 | GCATTCCACCACAGTTTATCATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.12 | GCGAACTTCAGTCCAGGTCAACGTCCCTTGTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.13 | TCCACAGAATGTTGTAGAGTTCAATTTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |
| SEQ ID NO.14 | AAAACAACAATATCTTTTTGAACAATATATTTAGGCATAGGACCCGTGTCT |

五、發明說明 (106)

SEQ ID NO.15 TCAAAGTTTTCACTGGAGACAAGTTT
SEQ ID NO.16 AAAGGTACTTTTCAGATTTAATGGTGATCA
SEQ ID NO.17 CTGGCCCAGTATGAAGGAAATCTCAGTATTTTT
SEQ ID NO.18 TCTGCAGTGACTTCGTCAAATTC
SEQ ID NO.19 ATGGTGCTCTTGACTTTCCTGTCA
SEQ ID NO.20 AAGTGACGCCTTTCATGAC

5

生物實施例 4

實施例 3 在雌性，6-7 週大之 db/db 老鼠的 11 天劑量
雌性之 db/db 老鼠(C57 BLK S/J-m+/+Lepr^{db}，Jackson
Lab，Bar Hrzbor，ME)，6-7 週之年紀，在固體底部之鞋
10 盒籠中分居於四個籠子。室溫保持在 68-72 °F 且溼度在
50-65 %。室內光線為 12 小時亮/12 小時暗之循環。老鼠
被餵以指定的 NIH Rat 及 Mouse/Auto 6F 降低脂肪食物
#5K52 (PMI Nutrition Int'l，St. Louis。MO，via W.F.
Fisher & Son，Inc.，Bound Brook，NJ)。食物與水隨意供
15 應。

化合物製成 0.5 %羥基丙基甲基纖維素(Dow 化學公司，
Midland，MI)之懸浮液。藥劑的體積微 10 毫升/公斤體
重。雌性之 db/db 糖尿病老鼠(8/群)每天以 0.5%甲基纖維
素之 d 水溶液(介質)或 PPAR 促效藥以 0.03，0.1，0.3，
20 1，3，10 毫克/公斤/天口服灌食共 11 天。體重量測在第一
天的早上，服用藥劑之前，及在第 12 天抽血之前。在
每一群之最後藥劑的 18-24 小時之後，將老鼠以 CO₂/O₂
(70：30)麻醉並以軌跡後靜脈竇刺入含有阻礙活性體之微

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (107)

血管然後放入冰中。血清樣品以離心製備。血清葡萄糖及三甘油物用 COBAS Mira Plus 血液化學分析儀(Roche Diagnostics, NJ.)測定。血清胰島素由 ALPCO 胰島素 ELISA 組測試。

5 統計分析是用程式 Prism (Graphpad, Monrovia, CA.)及以 Dunnett's 多重比較測試之完成單向 ANOVA 來完成。

體內數據

10

實施例 ¹	Δ 血漿 TG
1 ²	-52 %
2 ³	-56 %
3 ⁴	-66 %
4 ⁴	-47 %
5 ⁴	-19 %
6 ⁴	-50 %
7 ⁴	-63 %
8 ⁴	-27 %
9 ⁴	-6 %

¹db/db 老鼠劑量@1.0 mpk。數據表為相較於待治療動物之變化亮；

NC = 無變化

15

² 10 天口服藥劑

³ 11 天口服藥劑

⁴ 5 天口服藥劑

生物實施例 5

20

實施例在雌性， 7 週大之 ob/ob 老鼠的 11 天劑量雌性之 db/db 老鼠(C57 BL/6J-Lep， Jackson Lab， Bar Hzbbr， ME)， 7 週之年紀，在固體底部之鞋盒籠中分居於二個籠子。室溫保持在 68-72 °F 且溼度在 50-65 %。室內光線為 12 小時亮/12 小時暗之循環。老鼠被餵以指定的

五、發明說明 (108)

NIH Rat 及 Mouse 食物#5K50 (PMI Nutrition Int'l, St. Louis. MO, via W.F. Fisher & Son, Inc., Bound Brook, NJ)。食物與水隨意供應。

化合物製成 0.5 % 羥基丙基甲基纖維素(Dow 化學公司, Midland, MI)之懸浮液。藥劑的體積微 10 毫升/公斤體重。雌性之 ob/ob 糖尿病老鼠(8/群)每天以 0.5% 甲基纖維素之 d 水溶液(介質)或 PPAR 促效藥以 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 毫克/公斤/天口服灌食共 11 天。體重量測在第一天的早上, 服用藥劑之前, 及在第 12 天抽血之前。在每一群之最後藥劑的 18 小時之後, 將老鼠以 CO₂/O₂ (70% : 30%) 麻醉並以軌跡後靜脈竇刺入含有阻礙活性體之微血管然後放入冰中。血清樣品以離心製備。血清葡萄糖及三甘油物用 COBAS Mira Plus 血液化學分析儀(Roche Diagnostics, NJ.)測定。血清胰島素分別由 ALPCO 胰島素 ELISA 組及 WAKO NEFA 組測試。

統計分析是用程式 Prism (Graphpad, Monrovia, CA.)及以 Dunnett's 多重比較測試之完成單向 ANOVA 來完成。

體內數據

實施例 ¹	Δ 血漿 TG	Δ 血漿 葡萄糖	Δ 血漿 胰島素
50	-86 %	-74 %	-93 %

¹ ob/ob 老鼠劑量 @ mpk。數據表為相較於待治療動物之變化亮；

F.其他的組合

本發明之特色及原理於討論, 實施例, 及此處的請求中說

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明（109）

明。對熟知此技藝中之技術的人而言很明顯的不同的改造或改良及其他的組合物均在本發明之概念中。引用的發表則被併入參考資料中。

5

10

15

20

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

經取代之四氫萘與氫茛

本發明之特徵為四氫萘及氫茛化合物，含有它們之組合物，及使用它們作為 PPAR- α 調節劑來治療或抑制其成

5 長之方法，例如，血脂異常。

裝

訂

線

四、英文發明摘要（發明之名稱：

）

SUBSTITUTED TETRALINS AND INDANES

ABSTRACT

The invention features tetralin and indane compounds, compositions containing them, and methods of using them as PPAR alpha modulators to treat or inhibit the progression of, for example, dyslipidemia.

裝

訂

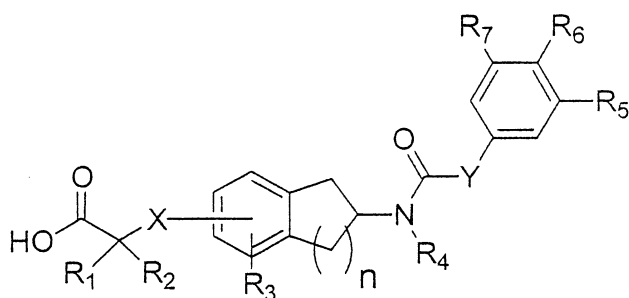
線

六、申請專利範圍

申請專利範圍

1. 一式(I)化合物，

5



Formula I

或一藥物可接受鹽， C_{1-6} 酯或 C_{1-6} 醯胺，其中，

10

每一個 R_1 及 R_2 個別為 H， C_{1-6} 烷基， $(CH_2)_mNR_aR_b$ ， $(CH_2)_mOR_8$ ， $(CH_2)_mNH(CO)R_8$ ，或 $(CH_2)_mCO_2R_8$ ，其中 R_a ， R_b 及 R_8 個別為 H， C_{1-6} 烷基，或 R_1 及 R_2 與碳原子一起為 C_{3-7} 環烷基；

m 為 1 及 6 之間；

n 為 1 或 2；

15

X 為 O 或 S；其中當 n 為 1 時 X 在第 5 或 6 的位置；且當 n 為 2 時 X 在第 6 或 7 的位置；

R_3 為 H，苯基， C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基，鹵素，氰基， C_{1-6} 烷基，硝基， NR_9R_{10} ， $NHCO R_{10}$ ， $CONHR_{10}$ 及

20

$COOR_{10}$ ；且 R_3 對 X 為鄰或間位；

R_4 為 H 或 $-(C_{1-5} \text{ 烷撐})R_{15}$ ，其中 R_{15} 為 H， C_{1-7} 烷基， $[(C_{1-2} \text{ 烷基}) \text{ 胺基}](C_{1-6} \text{ 烷撐})$ ， $(C_{1-3} \text{ 烷氧基醯基})(C_{1-6} \text{ 烷撐})$ ， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-7} 烯基，或 C_{3-8} 炔基，其中 R_4 不超

六、申請專利範圍

過 9 個碳原子， R_4 可為 $-(C_{1-5} \text{ 烷撐})R_{15}$ ，其中 R_{15} 為 C_{3-5} 環烷基，苯基，苯基-O-，苯基-S-，或含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

Y 為 NH，NH-CH₂，或 O；

5 每一個 R_5 及 R_7 個別為 H， C_{1-6} 烷基，鹵素，氰基，硝基，COR₁₁，COOR₁₁， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基，羥基，苯基，NR₁₁R₁₂，及含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

10 R_6 選自 H， C_{1-6} 烷基，鹵素，氰基，硝基，COR₁₃，COOR₁₃， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基，羥基，苯基，NR₁₃R₁₄，及含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

此外， R_5 及 R_6 或 R_6 及 R_7 可結合形成一飽和或不飽和之
15 選自 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ，及 $-(CH_{1-2})_p-N-(CH_{1-2})_q-$ 的二價部分，

p 為 0-2 且 q 為 1-3，其中 (p+q) 之和最少為 2；

每一個 R_9 及 R_{10} 個別為 C_{1-6} 烷基；

20 每一個 R_{11} ， R_{12} ， R_{13} 及 R_{14} 個別為 H 或 C_{1-6} 烷基；
其中上述的羥基或雜羥基可為含 1 至 3 個個別選自 F，Cl，Br，I，胺基，甲基，乙基，羥基，硝基，氰基，及甲氧基之取代基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 及 R_2 之

六、申請專利範圍

一為甲基或乙基。

- 3.根據申請專利範圍第2項之化合物，其中每個 R_1 及 R_2 為甲基。
- 5 4.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_1 及 R_2 合在一起為環丁基或環戊基。
- 5.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_3 為 H。
- 10 6.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_3 為 C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基，鹵素，氰基， C_{1-6} 烷基，硝基， NR_9R_{10} ， $NHCO R_{10}$ ， $CONHR_{10}$ ；或 $COOR_{10}$ 。
- 7.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_4 為 H 或 C_{2-7} 烷基。
- 15 8.根據申請專利範圍第7項之化合物，其中 R_4 為 H 或 C_{2-5} 烷基。
- 9.根據申請專利範圍第8項之化合物，其中 R_4 為乙基。
- 10.根據申請專利範圍第8項之化合物，其中 R_4 為 H。
- 20 11.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 n 為 1。
- 12.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 n 為 2。

六、申請專利範圍

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為 NH-CH₂。
14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為 NH。
- 5 15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 S。
16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 O。
- 10 17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₅ 及 R₇ 至少一個為 H。
18. 根據申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R₆ 為 C₁₋₄ 烷基，鹵甲氧基，鹵甲硫基，或二(C₁₋₃ 烷基)胺基。
- 15 19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R₆ 為三氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲基，三氟甲硫基，第三-丁基，異丙基，或二甲基胺基。
20. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R₃ 為 H，R₄ 為 C₂₋₇ 烷基，且 Y 為 NH。
- 20 21. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 X 為 S。
22. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 n 為 1。
23. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 n 為 2。

六、申請專利範圍

24. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R_4 為 C_{2-5} 烷基。
25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R_4 為乙基。
- 5 26. 根據申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R_6 為三氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲基，三氟甲硫基，第三-丁基，異丙基，或二甲基胺基。
- 10 27. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中每一個 R_1 及 R_2 個別為 H， C_{1-6} 烷基， $(CH_2)_mNR_aR_b$ ，或 $(CH_2)_mOR_8$ ，其中 R_a ， R_b 及 R_8 個別為 H， C_{1-6} 烷基；
 m 為 1 及 6 之間；
 n 為 1 或 2；
 X 為 O 或 S；其中當 n 為 1 時 X 在第 5 或 6 的位置；且
15 當 n 為 2 時 X 在第 6 或 7 的位置；
 R_3 為 H，苯基， C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基，鹵素， C_{1-6} 烷基，或 NR_9R_{10} ；且 R_3 對 X 為鄰或間位；
 R_4 為 H 或 $-(C_{1-5} \text{ 烷撐})R_{15}$ ，其中 R_{15} 為 H， C_{1-7} 烷基，[二
20 $(C_{1-2} \text{ 烷基})$ 胺基] $(C_{1-6} \text{ 烷撐})$ ， $(C_{1-3} \text{ 烷氧基})$ 醯基] $(C_{1-6} \text{ 烷撐})$ ， C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-7} 烯基，其中 R_4 具有不超過 9 個碳原子；
 R_4 亦可為 $-(C_{1-5} \text{ 烷撐})R_{15}$ ，其中 R_{15} 為 C_{3-6} 環烷基，苯基，苯基-O-，苯基-S-，或含有 1 至 2 個選自 N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

六、申請專利範圍

Y 為 NH 或 NH-CH₂；

每一個 R₅ 及 R₇ 個別為 H，C₁₋₆ 烷基，鹵素，COR₁₁，
COOR₁₁，C₁₋₄ 烷氧基，C₁₋₄ 烷硫基，羥基及 NR₁₁R₁₂；

5 R₆ 選自 C₁₋₆ 烷基，鹵素，COR₁₃，COOR₁₃，C₁₋₄ 烷
基，C₁₋₄ 烷硫基，苯基，NR₁₃R₁₄，及含有 1 至 2 個選自
N，O，S 之雜原子之 5-6 員雜環；

每一個 R₉ 及 R₁₀ 個別為 C₁₋₆ 烷基；

每一個 R₁₁，R₁₂，R₁₃ 及 R₁₄ 個別為 H 或 C₁₋₆ 烷基；

10 其中上述的羥基或雜羥基可為含 1 至 3 個個別選自 F，
Cl，胺基，甲基，乙基，羥基，及甲氧基之取代基。

28. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自

15 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫
萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸；

20 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫節-5-基
硫烷基}-2-甲基丙酸；

2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫
節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

2-{2-[1-乙基-3-(4-異丙基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-
2-甲基丙酸；

2-甲基-2-{2-[1-戊基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-

六、申請專利範圍

- 基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{2-[3-(4-二甲基胺基苯基)-1-乙基脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 5 2-甲基-2-{2-[1-(3-甲基丁基)-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-甲基丁基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 10 2-甲基-2-{2-[1-戊-4-烯基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 15 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氯-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-溴-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；及
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-三氟甲氧基-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸。

29. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自

六、申請專利範圍

- 2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫
節-5-基硫烷基}丙酸；
- 2-{2-[3-(4-二甲基胺基苯基)-1-戊基脲基]-氫節-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸；
- 5 2-甲基-2-{2-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-基硫烷
基}丙酸；
- 2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-
基硫烷基}丙酸；
- 10 2-甲基-2-{2-[1-丁基-3-(4-三氟甲基磺醯苯基)脲基]-氫節-
5-基硫烷基}丙酸；
- 2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-戊基)脲基]-氫節-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸；
- 15 2-{2-[3-(4-第三-丁基苯基)-1-(3-戊基)脲基]-氫節-5-基硫
烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-[2-(3-(聯苯-4-基戊基脲基)-氫節-5-基硫烷基)-2-甲基丙
酸；
- 2-{2-[3-(4-異丙基苯基)-1-(3-己基)脲基]-氫節-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸；
- 20 2-甲基-2-{2-[1-丁基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫節-5-
基硫烷基}丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲氧基-
5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

六、申請專利範圍

- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四
氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氯-5,6,7,8-四
氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 5 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-溴-5,6,7,8-四
氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲基-5,6,7,8-
四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；及
- 10 2-甲基-2-{2-[1-己基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茚-5-
基硫烷基}丙酸。
30. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-
15 2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫
烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茚-5-基硫烷
基}-2-甲基丙酸；
- 20 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四
氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-甲基-5,6,7,8-
四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸；
- 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基硫烷基苯基)脲基]-氫茚-5-基

六、申請專利範圍

硫烷基}-2-甲基丙酸；及

2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}丙酸。

31. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，選自

5 2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

2-{2-[1-乙基-3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}-2-甲基丙酸；

10 2-甲基-2-{2-[1-丙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-氫茛-5-基硫烷基}丙酸；及

2-{6-[1-乙基-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-3-氟-5,6,7,8-四氫萘-2-基硫烷基}-2-甲基丙酸。

15 32. 一藥物組合物，其包含申請專利範圍第 1，20，27，28，30，或 31 項之化合物。

20 33. 一治療或抑制 PPAR- α 媒介疾病之成長的方法，該方法包含給病人服用含有藥學有效量之申請專利範圍第 1，20，27，28，或 31 項之化合物的組合物。

34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中所謂的 PPAR- α 調節疾病可選自血脂異常及心血管疾病。

六、申請專利範圍

35.如申請專利範圍第 34 項之方法，其中所稱的疾病是血脂異常。

36.如申請專利範圍第 34 項之方法，其中所稱血脂異常是
5 選自相 I 血內脂質過多，臨床的血內脂質過多，相 II 血內脂質過多，血膽脂醇過多，HDL-血膽脂醇過少，及三甘油脂過多。

37.如申請專利範圍第 34 項之方法，其中所謂的心血管疾
10 病選自動脈硬化，冠狀動脈疾病，冠狀心臟疾病，或高血壓。

38.如申請專利範圍第 33，35，或 36 項之方法，更進一步
15 包含給病人服用一共同有效量之降低脂質藥劑的步驟。

39.如申請專利範圍第 33，35，36，或 38 項之方法，更進一步包含給病人服用一共同有效量之降血壓劑的步驟。

20

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

