(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201020241 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098135635 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D285/06 (2006.01)* *C07D233/56 (2006.01)*
C07D249/06 (2006.01) *C07D261/08 (2006.01)*
C07D409/04 (2006.01) *C07D231/12 (2006.01)*
A61K31/415 (2006.01) *A61K31/4164 (2006.01)*
A61K31/42 (2006.01) *A61K31/4192 (2006.01)*
A61K31/4025 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2008/10/21 美國 61/107,314

(71)申請人：麥它波萊克斯股份有限公司 (美國) METABOLEX, INC. (US)
美國

(72)發明人：馬靖原 MA, JINGYUAN (CN) ；諾維克 艾倫 NOVACK, AARON (US) ；納沙西比 伊曼德 NASHASHIBI, IMAD (JO) ；費姆 佛奧利 PHAM, PHUONGLY (US) ；羅伯特 克里斯多福 J RABBAT, CHRISTOPHER J. (US) ；宋建高 SONG, JIANGAO (CN) ；施東芳 SHI, DONG FANG (US) ；趙祖俊 ZHAO, ZUCHUN (US) ；崔于中 CHOI, YUN-JUNG (US) ；陳新 CHEN, XIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 216 頁

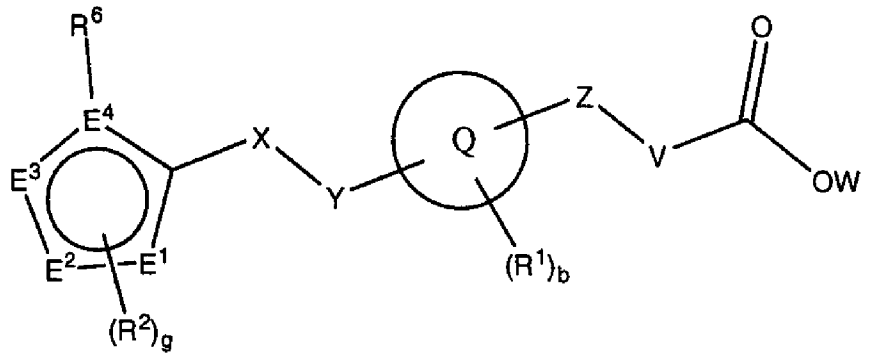
(54)名稱

芳基ＧＰＲ１２０受體激動劑及其用途

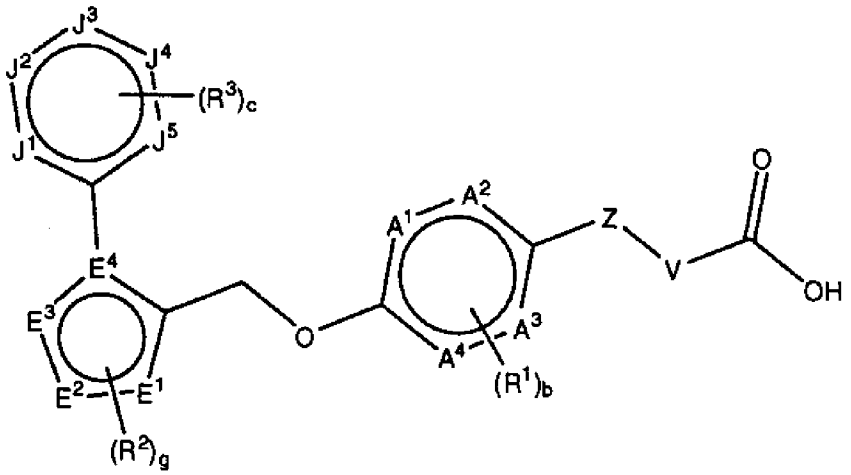
ARYL GPR120 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF

(57)摘要

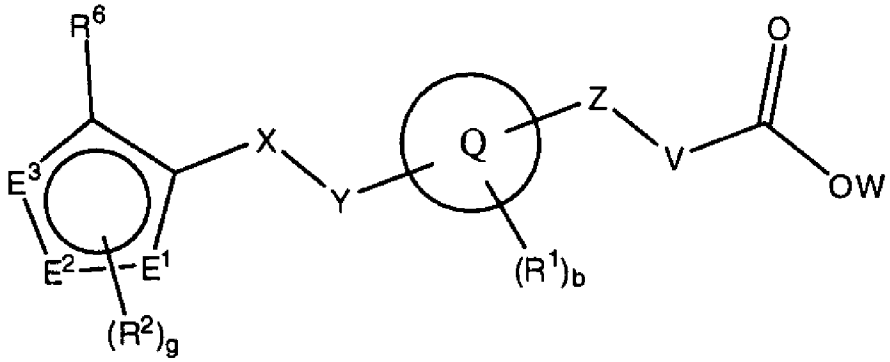
本發明係提供芳基 GPR120 激動劑。此等化合物可用於治療代謝疾病，包括第 II 型糖尿病及與不良血糖控制有關聯之疾病。



(A)



(B)



(C)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201020241 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：098135635 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D285/06 (2006.01)* *C07D233/56 (2006.01)*
C07D249/06 (2006.01) *C07D261/08 (2006.01)*
C07D409/04 (2006.01) *C07D231/12 (2006.01)*
A61K31/415 (2006.01) *A61K31/4164 (2006.01)*
A61K31/42 (2006.01) *A61K31/4192 (2006.01)*
A61K31/4025 (2006.01) *A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2008/10/21 美國 61/107,314

(71)申請人：麥它波萊克斯股份有限公司 (美國) METABOLEX, INC. (US)
美國

(72)發明人：馬靖原 MA, JINGYUAN (CN) ；諾維克 艾倫 NOVACK, AARON (US) ；納沙西比 伊曼德 NASHASHIBI, IMAD (JO) ；費姆 佛奧利 PHAM, PHUONGLY (US) ；羅伯特 克里斯多福 J RABBAT, CHRISTOPHER J. (US) ；宋建高 SONG, JIANGAO (CN) ；施東芳 SHI, DONG FANG (US) ；趙祖俊 ZHAO, ZUCHUN (US) ；崔于中 CHOI, YUN-JUNG (US) ；陳新 CHEN, XIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 216 頁

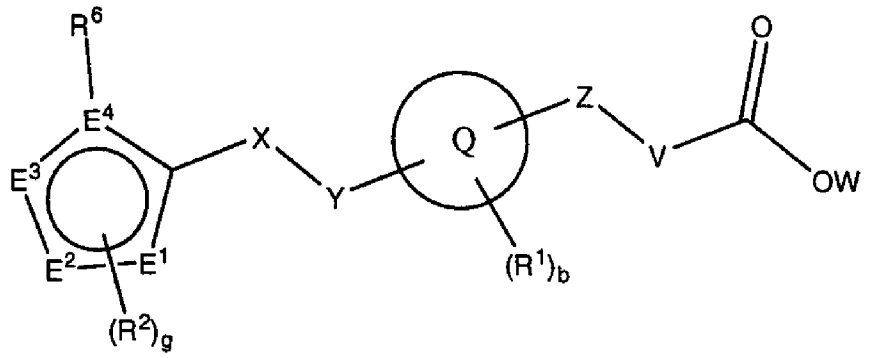
(54)名稱

芳基ＧＰＲ１２０受體激動劑及其用途

ARYL GPR120 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係提供芳基 GPR120 激動劑。此等化合物可用於治療代謝疾病，包括第 II 型糖尿病及與不良血糖控制有關聯之疾病。



(A)

六、發明說明：

【先前技術】

糖尿病可被區分成兩種臨床徵候簇，第I型與第II型糖尿病。第I型糖尿病，或胰島素依賴性糖尿病，係為慢性自身免疫疾病，其特徵為會產生胰島素之Langerhans氏胰小島中之β細胞(於後文稱為"胰島細胞"或"胰小島細胞")之廣大損失。因為此等細胞係漸進地被破壞，所分泌胰島素之量係降低，故當所分泌之量降至低於血糖正常所需要之含量(正常血糖含量)時，最後會導致高血糖(異常高含量之葡萄糖在血液中)。雖然不知道關於此免疫回應之確實起端，但患有第I型糖尿病之病患具有高含量抵抗胰β細胞(後文"β細胞")之抗體。但是，並非所有具有高含量此等抗體之病患均會發展出第I型糖尿病。

第II型糖尿病，或非胰島素依賴性糖尿病，會在肌肉、脂肪及肝臟細胞未能對胰島素正常回應時發展出來。此種未能回應(稱為胰島素抗藥性)可能歸因於降低此等細胞上之胰島素受體數目，或細胞內發出訊息途徑之機能障礙，或兩者。β細胞最初係藉由增加其胰島素輸出以彌補此胰島素抗藥性。隨著時間，此等細胞變得不能夠產生足夠胰島素以保持正常葡萄糖含量，這顯示進展至第II型糖尿病(Kahn SE, *Am J Med* (2000) 108 補充 6a, 2S-8S)。

表現第II型糖尿病特徵之斷食高血糖係由於胰島素抗藥性與β細胞機能障礙之合併損害而發生。β細胞缺陷具有兩種成份：第一種成份，基底胰島素釋出之升高(於低非刺

激性葡萄糖濃度存在下發生)，係被發現於肥胖胰島素抗藥性糖尿病前期以及第II型糖尿病中。第二種成份為未能增加胰島素釋出高於已被提高之基底輸出，以回應血糖過多激發。此損害係不存在於糖尿病前期中，且顯示會界定從正常血糖胰島素抗藥性狀態轉移至顯著糖尿病。目前沒有關於糖尿病之治癒法。關於糖尿病之習用治療係極有限，且集中在企圖控制血糖含量，以使併發症降至最低或延遲。目前治療係以胰島素抗藥性(二甲雙胍(metformin)、噻唑啶二酮("TZD"))或自β細胞之胰島素釋出(磺醯基脲類、外那肽(exanatide))作為標的。磺醯基脲類及其他經由使β細胞去極化以發生作用之化合物，係具有低血糖之副作用，因其會造成與循環葡萄糖含量無關之胰島素分泌。一種經許可之藥物拜塔(Byetta)(外那肽(exanatide))係僅於高葡萄糖存在下刺激胰島素分泌，但不為口服上有效，而必須經注射。皆奴維(Januvia)(西塔葛菌素(sitagliptin))為另一種最近經許可之藥物，其會增加腸促胰島素激素之血液含量，其可增加胰島素分泌，降低胰高血糖素分泌，且具有其他較未經充分特徵鑒定之作用。但是，皆奴維及其他二肽基肽酶IV抑制劑亦可影響其他激素與肽之組織含量，且此較寬廣作用之長期結果尚未被完整地研究。對於以葡萄糖依賴性方式刺激胰島素分泌之口服藥物，有未達到之需求。

進行性胰島素抗藥性與分泌胰島素之胰β細胞之損失，係為第II型糖尿病之主要特徵。於正常情況下，在肌肉與脂肪之胰島素敏感性上之下降，係藉由增加得自β細胞之

胰島素分泌而被彌補。但是，β細胞功能與質量之損失會造成胰島素機能不全與糖尿病(Kahn BB, *Cell* 92：593-596, 1998；Cavaghan MK 等人, *J Clin Invest* 106：329-333, 2000；Saltiel AR, *Cell* 104：517-529, 2001；Prentki M 與 Nolan CJ, *J Clin Invest* 116：1802-1812 (2006)；及 Kahn SE, *J Clin Endicrinol Metab* 86：4047-4058, 2001)。高血糖會進一步加速β細胞功能之下降(UKPDS 集團, *JAMA* 281：2005-2012, 1999；Levy J 等人, *Diabetes Med* 15：290-296, 1998；及 Zhou YP 等人, *J Biol Chem* 278：51316-23, 2003)。數種其中對偶質變型係與增加之第II型糖尿病危險有關聯之基因，係選擇性地被表現於β細胞中(Bell GI 與 Polonsky KS, *Nature* 414：788-791 (2001)；Saxena R 等人, *Science* (2007) 4 月 26 日；及 Valgerdur Steinthorsdottir 等人, *Nature Genetics* (2007) 4 月 26 日)。

自胰小島β細胞之胰島素分泌係藉由增加之血糖含量誘出。葡萄糖係主要藉由β細胞與肝臟選擇性轉運子 GLUT2 而被溶於β細胞中(Thorens B, *Mol Membr Biol* 2001 年 10-12 月；18(4)：265-73)。一旦在細胞內部，葡萄糖即被葡萄糖激酶磷醯基化，該激酶為β細胞中之主要葡萄糖感測物，因其會催化關於葡萄糖新陳代謝作用之不可逆限速步驟(Matschinsky FM, *Curr Diab Rep* 2005 年 6 月；5(3)：171-6)。藉由葡萄糖激酶之葡萄糖-6-磷酸生產之速率係依β細胞周圍之葡萄糖濃度而定，因此，此酵素係允許在血液中葡萄糖含量與藉由細胞之葡萄糖氧化作用整體速率間之直接關係。葡萄糖激酶上之突變會在人類中產生葡萄糖依賴性胰島素分泌上之異常，這獲得此己糖激酶族群成員在對葡萄糖之胰島回應上

扮演一項關鍵角色之進一步証據(Gloyn AL等人, *J Biol Chem* 2005年4月8日；280(14)：14105-13, Epub 2005年1月25日)。葡萄糖激酶之小分子活化劑會增強胰島素分泌，且可提供關於治療利用此酵素(Guertin KR與Grimsby J, *Curr Med Chem* 2006；13(15)：1839-43；與Matschinsky FM等人, *Diabetes* 2006年1月；55(1)：1-12)在糖尿病上角色之一種途徑。經由糖原酵解與粒線體氧化磷酸化作用之葡萄糖新陳代謝作用，最後會造成ATP生產，且在β細胞中所產生之ATP量係直接地與β細胞所曝露之葡萄糖濃度有關聯。

自β細胞之葡萄糖依賴性胰島素分泌係依多種神經遞質與帶有血液之激素，以及局部胰島內因子而定。胰島之迷走神經分佈之CNS活化作用可導致小分子之釋出，譬如乙醯膽鹼與肽，譬如影響血管腸多肽(VIP)、胃泌素釋出肽(GRP)及垂體腺苷酸環化酶活化肽(PACAP)。磷脂酶C經過$G_{\alpha q}$-偶合GPCR M3蠅蕈鹼受體之乙醯膽鹼活化作用，會導致Ca^{2+}自胞內儲存體之釋出(Gilon P與Henquin JC, *Endocr Rev* 2001年10月；22(5)：565-604)。膽鹼能激動劑亦會導致巧妙Na^{+}依賴性漿膜去極化作用，其可與葡萄糖所引發之去極化作用協力發生作用，以增強胰島素釋出(Gilon P與Henquin JC, *Endocr Rev* 2001年10月；22(5)：565-604)。VIP與PACAP係各結合至β細胞上之G_{α}-偶合GPCR (PAC1、VIPR1及VIPR2)之重疊組合，其會導致腺苷酸環化酶之刺激與胞內cAMP之增加(Filipsson K等人, *Diabetes* 2001年9月；50(9)：1959-69；Yamada H等人, *Regul Pept* 2004年12月15日；123(1-3)：147-53；及Qader SS等人, *Am J*

Physiol Endocrinol Metab 2007 年 5 月 ； 292(5)： E1447-55) 。

腸促胰島素激素，譬如似胰高血糖素肽 1 (GLP-1) 與葡萄糖依賴性向胰島素多肽 (GIP ，亦稱為胃抑制多肽) ，亦會結合至胰島細胞包括 β 細胞表面上之特定 $G\alpha_s$ 偶合 GPCR 受體，且會提升胞內 cAMP (Drucker DJ, *J Clin Invest* 2007 年 1 月 ； 117(1)： 24-32) 。雖然關於此等激素之受體係存在於其他細胞與組織中，但此等肽作用之整體總和係顯示為有利的，以控制生物體中之葡萄糖新陳代謝作用 (Hansotia T 等人, *J Clin Invest* 2007 年 1 月；117(1)：143-52, Epub 2006 年 12 月 21 日) 。GIP 與 GLP-1 係個別地產生及分泌自腸 K 與 L 細胞，且此等肽激素係回應三餐而被釋出，藉由營養物在腸腔管中之直接作用，及由於食物攝食所形成之神經刺激。GIP 與 GLP-1 在人類循環中具有短半生期，此係由於蛋白酶二肽基 -肽酶 IV (DPPIV) 之作用所致，且此蛋白酶之抑制劑可降低血糖，此係由於其提升腸促胰島素肽之活性形式含量之能力所致。但是，可以 DPPIV 抑制劑獲得之葡萄糖降低係稍微受到限制，因為此等藥物係依賴腸促胰島素激素之內源釋出。結合至 GIP 或 GLP-1 受體，但對血清蛋白酶分裂具抵抗性之肽 (例如外那肽 (exanatide)(拜塔 (Byetta))) 與肽共軛物，亦可實質上降低血糖 (Gonzalez C 等人, *Expert Opin Investig Drugs* 2006 年 8 月 ； 15(8)： 887-95) ，但此等腸促胰島素擬似物必須經注射，且傾向於引致高惡心率，因此不為一般使用於第 II 型糖尿病患者個體群中之理想療法。DPPIV 抑制劑與腸促胰島素擬似物之臨床成功，雖然算不上是理想，但確實指出會增加血液中之

腸促胰島素活性之化合物之潛在利用性。一些研究已顯示對GIP之β細胞回應性係在第II型糖尿病中減少(Nauck MA等人, *J Clin Invest* 91：301-307 (1993)；與Elahi D等人, *Regul Pept* 51：63-74 (1994))。此回應性之修復(Meneilly GS等人, *Diabetes Care* 1993年1月；16(1)：110-4)可為改善活體內β細胞功能之一種有希望方式。

由於增加之腸促胰島素活性對葡萄糖依賴性胰島素分泌及可能之會導致降低血糖之其他機制具有正面作用，故亦感興趣的是發掘會增加自腸K與L細胞之腸促胰島素釋出之治療途徑。GLP-1分泌係顯示在第II型糖尿病中被減弱(Vilsboll T等人, *Diabetes* 50： 609-613)，所以改善腸促胰島素釋出可改正此代謝調節功能障礙之成份。營養物，譬如在腸腔管中之葡萄糖與脂肪，係藉由與頂端受體之交互作用促使腸促胰島素分泌(Vilsboll T等人, *Diabetes* 50： 609-613)。GLP-1與GIP釋出亦可由於神經刺激所造成；關於胰島素分泌，乙醯膽鹼與GRP可以或許類似此等神經遞質對β細胞作用之方式，增強腸促胰島素釋出(Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* 2006年7月；1070：10-26；與Reimann F等人, *Diabetes* 2006年12月；55(補充2)：S78-S85)。生長激素釋放抑制因子、勒帕茄鹼及自由態脂肪酸亦顯示會調制腸促胰島素分泌(Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* 2006年7月；1070：10-26；與Reimann F等人, *Diabetes* 2006年12月；55(補充2)：S78-S85)。但是，迄今仍未出現一種方式以選擇性地衝擊此等途徑，以促進提供治療利益之腸促胰島素分泌。有需要會刺激腸促胰島素分泌以治療糖尿病

之口服藥物。

腸促胰島素亦可在動物模式(Farilla L等人，*內分泌學* 2002年11月；143(11)：4397-408)與活體外人類胰島(Farilla L等人，*內分泌學* 2003年12月；144(12)：5149-58)中增加β細胞增生之速率，且降低β細胞之細胞凋零速率。此等改變之淨結果為β細胞數目與胰島質量上之增加，且這應提供增加之胰島素分泌能力，其係為抗糖尿病療法之另一個所要之目的。GLP-1亦已被証實會藉由阻斷細胞凋零，保護胰島免於藥劑(譬如鏈黴亞硝基素)之破壞性作用(Li Y等人，*J Biol Chem* 2003年1月3日；278(1)：471-8)。環素D1，一種經過細胞循環進展之關鍵調節劑，係被GLP-1向上調節，且會增加cAMP與PKA活性之其他藥劑亦具有類似作用(Friedrichsen BN等人，*J Endocrinol* 2006年3月；188(3)：481-92；與Kim MJ等人，*J Endocrinol* 2006年3月；188(3)：623-33)。增加之環素D1基因轉錄係回應CREB (cAMP-回應元素結合)轉錄因子之PKA磷醯化作用而發生(Hussain MA等人，*Mol Cell Biol* 2006年10月；26(20)：7747-59)。有需要會增加β細胞數目與胰島質量以治療糖尿病之口服藥物。

G蛋白質-偶合受體(GPCR)為細胞表面受體，其係藉由轉導與放大胞外訊息，譬如激素、生長因子、神經遞質及生理學上活性物質，而扮演一項重要生理學角色。GPCR係與胞內Ca^{2+}濃度上之變化以及胞內肌醇1,4,5-三磷酸鹽(IP3)濃度上之增加有關聯。此等第二信使係用以使訊息轉導事件聚焦，且刺激其他途徑。因此，GPCR在醫藥工業上為治療

上重要標的種類。

GPR120為關於不飽和長鏈自由態脂肪酸(FFA)之GPCR，且係高度地表現於肺臟、腸、脂肪細胞及味覺細胞中，以及在腸內分泌細胞系中，譬如STC-1與GLUTag (Hirasawa等人，*Nature Medicine* 2005年1月；11：90-94；與Iakoubov等人，*內分泌學* 2007年3月；148(3)：1089-1098；及Katsuma等人，*J. Biol. Chem.* 2005年5月；280：19507-19515；Matsumura等人，*Biomed. Res.* 2007年2月；28(1) 49-55)。GPR120被FFA之刺激會增加Ca^{2+}自胞內儲存體之釋出，顯示GPR120為Gαq-偶合受體。GPR120係媒介不飽和長鏈自由態脂肪酸在刺激GLP-1與縮膽囊肽(CCK)分泌上之作用，增加血漿胰島素、胞外訊息調節激酶(ERK)級聯反應之活化作用、胰β細胞之增生、血清剝奪所引致之細胞凋零與脂肪生成之抑制(Katsuma等人，*J. Biol. Chem.* 2005年5月；280：19507-19515；與Rayasam等人，*Expert Opin. Ther. Targets* 2007年5月；11(5)：661-671；及Tanaka等人，*Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008年6月；377(4-6)：515-22；及Gotoh等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007年3月；354(2)：591-597)。

自由態脂肪酸已被証實作為關於最近確認之孤兒GPCR之配位體(Rayasam等人，*Expert Opin Ther Targets* 2007年5月；11(5)：661-671)。GPR120係與其他脂肪酸受體共有配位體專一性，且有需要發展小分子藥劑，其係為關於GPR120功能之專一調制劑。特定言之，GPR120為關於治療糖尿病、肥胖及代謝徵候簇之有希望標的，考慮到GLP-1與CCK在胰島素分泌、胃排空作用及食慾進食控制上之重要角色。

【發明內容】

提供新穎GPR120化合物激動劑，其製備方法，及相關合成中間物與組合物。新穎GPR120激動劑可用於治療糖尿病及其他相關之疾病，包括代謝徵候簇、脂血症障礙、胰島素抗藥性及糖尿病併發症。該激動劑包括式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物，及其藥學上可接受之鹽。

進一步提供者為使用一或多種此等化合物或組合物，治療疾病譬如第II型糖尿病及其他疾病與症狀之方法，如下文進一步詳述。本發明亦提供利用一或多種本文中所述之化合物，提升Ca^{2+}之胞內含量之方法。再者，該化合物可在哺乳動物特別是人類中，用以刺激胰島素生產，及刺激胰島素、似胰高血糖素肽1(GLP1)及葡萄糖依賴性向胰島素多肽(GIP)之分泌。此外，本文中所述之化合物當被投予需要治療以降低血糖之哺乳動物時，可用於降低血糖。

發明詳述

於本文中所使用之縮寫係為習用，除非另有定義：AcOH：醋酸；nBuLi：正-丁基鋰；Cs_2CO_3：碳酸銫；CH_2Cl_2或DCM：二氯甲烷；CH_3MgI：甲基碘化鎂；$CuCl_2$：氯化銅；DAST：(二乙胺基)三氟化硫；DEAD：偶氮二羧酸二乙酯；DIBAL：氫化二異丁基鋁；DIPEA：二異丙基乙胺；DMF：二甲基甲醯胺；DMSO：二甲亞碸；Et_3N：三乙胺；EtOAc：醋酸乙酯；EtOH：乙醇；g：克；h：小時；H_2：氫；HBr：溴化氫；HCl：氯化氫；H_2O：水；H_2O_2：過氧化氫；HPLC：高性能液相層析法；KCN：氰化鉀；LHMDS：六甲基二矽氮化鋰；$LiAlH_4$：

氫化鋰鋁；LiOH：氫氧化鋰；M：莫耳濃度；MeCN：乙腈；MeI：碘化甲烷；MeOH：甲醇；$MgSO_4$：硫酸鎂；$MgCO_3$：碳酸鎂；mg：毫克；MsCl：氯化甲烷磺醯；mmol：毫莫耳；mL：毫升；亞硫酸氫鈉；mCPBA：間-氯過氧苯甲酸；N：當量濃度；N_2：氮；Na_2CO_3：碳酸鈉；$NaHCO_3$：碳酸氫鈉；$NaNO_2$：亞硝酸鈉；NaOH：氫氧化鈉；$Na_2S_2O_3$：酸性硫酸鈉；Na_2SO_4：硫酸鈉；NBS：N-溴基琥珀醯亞胺；NH_4Cl：氯化銨；NH_4OAc：醋酸銨；NMR：核磁共振；Pd/C：鈀/碳；PPh_3：三苯膦；iPrOH：異丙醇；$SOCl_2$：二氯化亞硫醯；THF：四氫呋喃；TLC：薄層層析法；μL：微升。

除非另有述及，否則於本專利說明書與請求項中所使用之下述術語，均具有下文所予之意義。

"烷基"係指單價飽和脂族烴基，具有1至10個碳原子，而在一些具體實施例中，為1至6個碳原子。"C_{u-v}烷基"係指具有u至v個碳原子之烷基。舉例言之，此術語包括線性與分枝狀烴基，譬如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正-丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、異丙基($(CH_3)_2CH$-)、正-丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、第二-丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-)、第三-丁基($(CH_3)_3C$-)、正-戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$-)。

"經取代之烷基"與"經取代之C_{u-v}烷基"係指烷基，具有1至5個，而在一些具體實施例中，為1至3個或1至2個取代基，選自下列組成之組群：烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺

基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、螺環烷基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫氰酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該取代基均如本文定義。

"烯基"係指線性或分枝狀烴基，具有2至10個碳原子，而在一些具體實施例中，為2至6個碳原子或2至4個碳原子，且具有至少一個乙烯基不飽和(>C=C<)位置。"C_{u-v}烯基"係指具有u至v個碳原子之烯基，且係意謂包括例如乙烯基、丙烯基、1,3-丁二烯基等。

"經取代之烯基"與"經取代之C_{u-v}烯基"係指烯基，具有1至3個取代基，而在一些具體實施例中，為1至2個取代基，選自下列組成之組群：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、烷基、經取代之烷基、炔基、經取代

之炔基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該取代基均如本文中之定義，且其附帶條件是任何羥基或硫醇取代並未連接至乙炔性碳原子。

"炔基"係指線性單價烴基或分枝狀單價烴基，含有至少一個參鍵。"炔基"一詞亦意謂包括具有一個參鍵與一個雙鍵之烴基。"C_{u-v}炔基"係指具有u至v個碳原子之炔基，且係意謂包括乙炔基、丙炔基等。

"經取代之炔基"與"經取代之C_{u-v}炔基"係指炔基，具有1至3個取代基，而在一些具體實施例中，為1至2個取代基，選自下列組成之組群：烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰

基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該取代基係定義於本文中，且其附帶條件是任何羥基或硫醇取代並未連接至乙炔性碳原子。

"烷氧基"係指基團-O-烷基，其中烷基係定義於本文中。舉例言之，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第三-丁氧基、第二-丁氧基及正-戊氧基。"C_{u-v}烷氧基"係指具有u至v個碳原子之烷氧基。

"經取代之烷氧基"與"經取代之C_{u-v}烷氧基"係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。

"醯基"係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、芳

基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、經取代之胼基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環族-C(O)-及經取代之雜環族-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、經取代之胼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。醯基包括"乙醯基"$CH_3C(O)$-。

"醯基胺基"係指基團-$NR^{20}C(O)H$、-$NR^{20}C(O)$烷基、-$NR^{20}C(O)$取代之烷基、-$NR^{20}C(O)$環烷基、-$NR^{20}C(O)$取代之環烷基、-$NR^{20}C(O)$烯基、-$NR^{20}C(O)$取代之烯基、-$NR^{20}C(O)$炔基、-$NR^{20}C(O)$取代之炔基、-$NR^{20}C(O)$芳基、-$NR^{20}C(O)$取代之芳基、-$NR^{20}C(O)$雜芳基、-$NR^{20}C(O)$取代之雜芳基、-$NR^{20}C(O)$雜環族及-$NR^{20}C(O)$取代之雜環族，其中R^{20}為氫或烷基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"醯氧基"係指基團H-C(O)O-、烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環族-C(O)O-及經取代之雜環族-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、

經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基"係指基團 $-NH_2$。

"經取代之胺基"係指基團 $-NR^{21}R^{22}$，其中 R^{21} 與 R^{22} 係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族、經取代之雜環族、$-S(O)_2$-烷基、$-S(O)_2$-取代之烷基、$-S(O)_2$-烯基、$-S(O)_2$-取代之烯基、$-S(O)_2$-環烷基、$-S(O)_2$-取代之環烷基、$-S(O)_2$-芳基、$-S(O)_2$-取代之芳基、$-S(O)_2$-雜芳基、$-S(O)_2$-取代之雜芳基、$-S(O)_2$-雜環基及$-S(O)_2$-取代之雜環基，且其中 R^{21} 與 R^{22} 係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環基或經取代之雜環基，其條件是 R^{21} 與 R^{22} 兩者皆不為氫，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。當 R^{21} 為氫，且 R^{22} 為烷基時，經取代之胺基於本文中有時係被稱為烷胺基。當 R^{21} 與 R^{22} 為烷基時，經取代之胺基於本文中有時係被稱為二烷胺基。當指稱經單取代之胺基時，係意謂 R^{21} 或 R^{22} 為氫，但非兩者皆是。當指稱經二取代之胺基時，係意謂既非 R^{21} 亦非 R^{22} 為氫。

"羥胺基"係指基團 -NHOH。

"烷氧基胺基"係指基團 -NHO-烷基，其中烷基係定義於本

文中。

"胺基羰基"係指基團-C(O)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}與R^{24}係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族、經取代之雜環族、羥基、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基及醯基胺基，且其中R^{23}與R^{24}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基硫代羰基"係指基團-C(S)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}與R^{24}係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{23}與R^{24}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基羰基胺基"係指基團-NR^{20}C(O)$NR^{23}R^{24}$，其中R^{20}為氫或烷基，且R^{23}與R^{24}係獨立選自下列組成之組群：氫、

烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{23}與R^{24}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基硫代羰基胺基"係指基團$-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$，其中$R^{20}$為氫或烷基，且$R^{23}$與$R^{24}$係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{23}與R^{24}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基羰基氧基"係指基團$-O-C(O)NR^{23}R^{24}$，其中R^{23}與R^{24}係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{23}與R^{24}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取

代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基"係指基團 $-S(O)_2NR^{23}R^{24}$，其中 R^{23} 與 R^{24} 係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中 R^{23} 與 R^{24} 係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基氧基"係指基團 $-O-S(O)_2NR^{23}R^{24}$，其中 R^{23} 與 R^{24} 係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中 R^{23} 與 R^{24} 係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基胺基"係指基團 $-NR^{20}-S(O)_2NR^{23}R^{24}$，其中 R^{20} 為氫或烷基，且 R^{23} 與 R^{24} 係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中 R^{23} 與 R^{24} 係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"甲脒基"係指基團 $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$，其中 R^{25}、R^{23} 及 R^{24} 係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中 R^{23} 與 R^{24} 係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"芳基"係指6至14個碳原子之芳族基團，且沒有環雜原子，而具有單環(例如苯基)或多重縮合(稠合)環(例如萘基或蒽基)。對於多重環系統，包括未具有環雜原子之具有芳族與非芳族環之稠合、橋接及螺環系統，"芳基"或"Ar"術

語係適用於當連接點係在芳族碳原子上時(例如5,6,7,8-四氫萘-2-基為芳基，因其連接點係在芳族苯環之2-位置上)。

"經取代之芳基"係指芳基，其係被1至8個，而在一些具體實施例中，為1至5個，1至3個，或1至2個取代基取代，取代基選自下列組成之組群：烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫氰酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該取代基均定義於本文中。

"芳烷基"或"芳基$(C_1$-$C_z)$烷基"係指基團$-R^uR^v$，其中R^u為伸烷基(具有八個或較少個主鏈碳原子)，且R^v為如本文中定義之芳基。因此，"芳烷基"係指例如苄基與苯基乙基等

之基團。同樣地，"芳烯基"係意謂基團-R^uR^v，其中R^u為伸烯基(具有1或2個雙鍵之伸烷基)，且R^v為如本文中定義之芳基，例如苯乙烯基、3-苯基-2-丙烯基等。

"芳氧基"係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文定義，舉例言之，其係包括苯氧基與萘氧基。

"經取代之芳氧基"係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"芳基硫基"係指基團-S-芳基，其中芳基係如本文定義。

"經取代之芳基硫基"係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"疊氮基"係指基團-N_3。

"肼基"係指基團-$NHNH_2$。

"經取代之肼基"係指基團-$NR^{26}NR^{27}R^{28}$，其中R^{26}、R^{27}及R^{28}係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族、經取代之雜環族、-$S(O)_2$-烷基、-$S(O)_2$-取代之烷基、-$S(O)_2$-烯基、-$S(O)_2$-取代之烯基、-$S(O)_2$-環烷基、-$S(O)_2$-取代之環烷基、-$S(O)_2$-芳基、-$S(O)_2$-取代之芳基、-$S(O)_2$-雜芳基、-$S(O)_2$-取代之雜芳基、-$S(O)_2$-雜環族及-$S(O)_2$-取代之雜環族，且其中R^{27}與R^{28}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，其條件是R^{27}與R^{28}兩者皆不為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、

環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"氰基"或"甲腈"係指基團-CN。

"羰基"係指二價基團-C(O)-，其係相當於-C(=O)-。

"羧基"或"羧"係指-COOH或其鹽。

"羧基酯"或"羧酯"係指基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-取代之環烷基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-取代之雜芳基、-C(O)O-雜環族及-C(O)O-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"(羧基酯)胺基"係指基團-NR^{20}-C(O)O-烷基、-NR^{20}-C(O)O-取代之烷基、-NR^{20}-C(O)O-烯基、-NR^{20}-C(O)O-取代之烯基、-NR^{20}-C(O)O-炔基、-NR^{20}-C(O)O-取代之炔基、-NR^{20}-C(O)O-芳基、-NR^{20}-C(O)O-取代之芳基、-NR^{20}-C(O)O-環烷基、-NR^{20}-C(O)O-取代之環烷基、-NR^{20}-C(O)O-雜芳基、-NR^{20}-C(O)O-取代之雜芳基、-NR^{20}-C(O)O-雜環族及-NR^{20}-C(O)O-取代之雜環族，其中R^{20}為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"(羧基酯)氧基"係指基團-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-取代之烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-取代之烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-取代之環烷基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環族及-O-C(O)O-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"環烷基"係指3至14個碳原子之飽和或部份飽和環狀基團，且沒有環雜原子，而具有單環或多環，包括稠合、橋接及螺環系統。對於未具有環雜原子之具有芳族與非芳族環之多環系統，"環烷基"一詞係適用於當連接點係在非芳族碳原子上時(例如5,6,7,8-四氫萘-5-基)。"環烷基"一詞包括環烯基。環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環辛基及環己烯基。"C_{u-v}環烷基"係指具有u至v個碳原子作為環員之環烷基。"C_{u-v}環烯基"係指具有u至v個碳原子作為環員之環烯基。

"環烯基"係指部份飽和環烷基環，具有至少一個>C=C<環不飽和位置。

"經取代之環烷基"係指如本文中定義之環烷基，具有1至8個，或1至5個，或在一些具體實施例中，為1至3個取代基，選自下列組成之組群：酮基、硫酮、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷

氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、經取代之芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、疊氮基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、羥胺基、烷氧基胺基、肼基、經取代之肼基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫氰酸酯、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基，其中該取代基均如本文定義。"經取代之環烷基"一詞包括經取代之環烯基。

"環烷基氧基"係指-O-環烷基，其中環烷基係如本文定義。

"經取代之環烷基氧基"係指-O-(經取代之環烷基)，其中經取代之環烷基係如本文定義。

"環烷基硫基"係指-S-環烷基，其中經取代之環烷基係如本文定義。

"經取代之環烷基硫基"係指-S-(經取代之環烷基)，其中經取代之環烷基係如本文定義。

"胍基"係指基團 -NHC(=NH)NH_2。

"經取代之胍基"係指 -$NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$，其中各$R^{29}$係獨立選自下列組成之組群：氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基，且連接至共同胍基氮原子之兩個R^{29}基團係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，其條件是至少一個R^{29}不為氫，且其中該取代基均如本文定義。

"鹵基"或"鹵素"係指氟基、氯基、溴基及碘基。

"鹵烷基"係指烷基被1至5個，或在一些具體實施例中，為1至3個鹵基取代，例如 -CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CFClBr、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CH_2F、-CF_3、-CH_2CF_3、-CH_2CCl_3等，及進一步包括譬如全氟烷基之烷基，其中所有氫原子均被氟原子置換。

"鹵烷氧基"係指烷氧基被1至5個，或在一些具體實施例中，為1至3個鹵基取代，例如 -OCH_2Cl、-OCH_2F、-OCH_2CH_2Br、-OCH_2CH_2Cl、-OCF_3等。

"羥"或"羥基"係指基團 -OH。

"雜烷基"係意謂如本文中定義之烷基，具有1、2或3個取代基，獨立選自氰基、-OR^w、-NR^xR^y、-SR^z、-$S(O)R^z$及-$S(O)_2R^z$(其中n為0, 1或2)，並瞭解雜烷基之連接點係經過雜烷基之碳原子。R^w為氫、烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、芳氧基羰基、羧醯胺基或單-或二-烷基胺甲醯基。R^x為氫、烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基或

芳烷基。R^y為氫、烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、芳氧基羰基、羧醯胺基、單-或二-烷基胺甲醯基或烷基磺醯基。R^z為氫、烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、芳烷基、胺基、單-烷胺基、二-烷胺基或羥烷基。代表性實例包括例如2-羥乙基、2,3-二羥基丙基、2-甲氧基乙基、苄氧基甲基、2-氰基乙基及2-甲磺醯基-乙基。關於上述之每一個，R^w, R^x, R^y及R^z可進一步被胺基、氟、烷胺基、二-烷胺基、OH或烷氧基取代。此外，顯示碳原子數之字首(例如C_1-C_{10})係指雜烷基部份中之碳原子總數，排除氰基、-OR^w、-NR^xR^y、-SR^z、-$S(O)R^z$或-$S(O)_2R^z$部份。

"雜芳基"係指1至14個碳原子及1至6個雜原子之芳族基團，雜原子選自下列組成之組群：氧、氮及硫，且包括5-至18-員環或環系統，其包括單環(例如咪唑基)或多環(例如苯并咪唑-2-基與苯并咪唑-6-基)。對於多環系統，包括具有芳族與非芳族環之稠合、橋接及螺環系統，若有至少一個環雜原子，且連接點係在芳族環之原子上，則"雜芳基"一詞係適用(例如1,2,3,4-四氫喹啉-6-基與5,6,7,8-四氫喹啉-3-基)。在一項具體實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子係視情況被氧化，以提供N-氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部份基團。更明確言之，雜芳基一詞包括但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、四唑基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、吡咯基、吡唑基、嗒吡基、嘧啶基、苯并呋喃基、四氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、苯并噁

唑基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、喹唑啉酮基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基或苯并噻吩基。

"經N-連結"係指含氮基團，其中連接點係對含氮基團之氮原子。例如，"N-連結之四唑基"為其中連接點係對四唑基之氮原子之基團。同樣地，N-連結之三唑基、N-連結之咪唑基、N-連結之吡唑基及N-連結之吡咯基為其中連接點係個別對三唑、咪唑、吡唑及吡咯之氮原子之基團。同樣地，"N-連結之咪唑基"係指其中連接點係對氮原子之咪唑。

"經取代之雜芳基"係指被1至8個，或在一些具體實施例中，為1至5個，或1至3個，或1至2個取代基取代之雜芳基，取代基選自下列組成之組群：關於經取代芳基所定義之取代基。

"雜芳基氧基"係指-O-雜芳基，其中雜芳基係如本文定義。

"經取代之雜芳基氧基"係指基團-O-(經取代之雜芳基)，其中雜芳基係如本文定義。

"雜芳基硫基"係指基團-S-雜芳基，其中雜芳基係如本文定義。

"經取代之雜芳基硫基"係指基團-S-(經取代之雜芳基)，其中雜芳基係如本文定義。

"雜環"或"雜環族"或"雜環并"或"雜環烷基"或"雜環基"係指飽和或部份飽和環狀基團，具有1至14個碳原子及1至6個雜原子，選自下列組成之組群：氮、硫或氧，且包括單環與多環系統，包括稠合、橋接及螺環系統。對於具有

芳族及/或非芳族環之多環系統，"雜環族"、"雜環"、"雜環并"、"雜環烷基"或"雜環基"術語係適用於當有至少一個環雜原子，且連接點係在非芳族環之原子上時(例如1,2,3,4-四氫喹啉-3-基、5,6,7,8-四氫喹啉-6-基及十氫喹啉-6-基)。在一項具體實施例中，雜環族基團之氮及/或硫原子係視情況被氧化，以提供N-氧化物、亞磺醯基及磺醯基部份基團。更明確言之，雜環基包括但不限於四氫哌喃基、六氫吡啶基、N-甲基六氫吡啶-3-基、六氫吡咔基、N-甲基四氫吡咯-3-基、3-四氫吡咯基、2-四氫吡咯酮-1-基、嗎福啉基及四氫吡咯基。指示碳原子數之字首(例如C_3-C_{10})係指雜環基部份中之碳原子總數，雜原子數除外。

"經取代之雜環"或"經取代之雜環族"或"經取代之雜環并"或"經取代之雜環烷基"或"經取代之雜環基"係指如本文中定義之雜環族基團，其係被1至5個，或在一些具體實施例中，為1至3個如關於經取代環烷基所定義之取代基取代。

"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基，其中雜環基係如本文定義。

"經取代之雜環基氧基"係指基團-O-(經取代之雜環基)，其中雜環基係如本文定義。

"雜環基硫基"係指基團-S-雜環基，其中雜環基係如本文定義。

"經取代之雜環基硫基"係指基團-S-(經取代之雜環基)，其中雜環基係如本文定義。

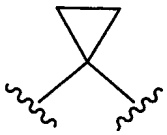
雜環與雜芳基之實例包括但不限於一氮四圜、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡呯、嘧啶、嗒呯、吲呯、異吲哚、吲哚、二氫吲哚、吲唑、嘌呤、喹呯、異喹啉、喹啉、呔呯、萘基吡啶、喹噁啉、喹唑啉、啐啉、喋啶、呫唑、呫啉、菲啶、吖啶、啡啉、異噻唑、啡呯、異噁唑、啡噁呯、酚噻呯、四氫咪唑、二氫咪唑、六氫吡啶、六氫吡呯、二氫吲哚、鄰苯二甲醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑啶、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎福啉基、硫代嗎福啉基(亦被稱為硫基嗎福啉基)、1,1-二酮基硫代嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡咯及四氫呋喃基。

"硝基"係指基團-NO_2。

"酮基"係指原子(=O)。

"氧化物"係指由於一或多個雜原子之氧化作用所形成之產物。實例包括N-氧化物、亞碸類及碸類。

"螺環烷基"係指3-至10-員環狀取代基，藉由在共同碳原子上之兩個氫原子被具有2至9個碳原子之伸烷基置換所形成，如以下列結構為例，其中下文所示經連接至以波狀線所標示鍵結之亞甲基係被螺環烷基取代：



。

"磺醯基"係指二價基團-$S(O)_2$-。

"經取代之磺醯基"係指基團-$S(O)_2$-烷基、-$S(O)_2$-取代之烷基、-$S(O)_2$-烯基、-$S(O)_2$-取代之烯基、-$S(O)_2$-炔基、-$S(O)_2$-取代之炔基、-$S(O)_2$-環烷基、-$S(O)_2$-取代之環烷基、-$S(O)_2$-芳基、

$-S(O)_2$-取代之芳基、$-S(O)_2$-雜芳基、$-S(O)_2$-取代之雜芳基、$-S(O)_2$-雜環族、$-S(O)_2$-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。經取代之磺醯基包括譬如甲基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-及4-甲基苯基-$S(O)_2$-之基團。

"磺醯氧基"係指基團-$OS(O)_2$-烷基、-$OS(O)_2$-取代之烷基、-$OS(O)_2$-烯基、-$OS(O)_2$-取代之烯基、-$OS(O)_2$-環烷基、-$OS(O)_2$-取代之環烷基、-$OS(O)_2$-芳基、-$OS(O)_2$-取代之芳基、-$OS(O)_2$-雜芳基、-$OS(O)_2$-取代之雜芳基、-$OS(O)_2$-雜環族、-$OS(O)_2$-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"硫醯基"係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環族-C(S)-及經取代之雜環族-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"硫醇"係指基團-SH。

"烷硫基"係指基團-S-烷基，其中烷基係如本文定義。

"經取代之烷硫基"係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。

"硫代羰基"係指二價基團-C(S)-，其係相當於-C(=S)-。

"硫酮"係指原子(=S)。

"硫氰酸酯"係指基團-SCN。

於本文中使用之"化合物"與"該化合物"係指被本文中所揭示一般化學式所涵蓋之化合物，此等一般化學式之任何亞屬，及藉由一般與亞屬化學式所指定化合物之任何形式，譬如藥學上可接受之鹽。除非另有指定，否則此術語進一步包括一或多種化合物之外消旋物、立體異構物及互變異構物。

"外消旋物"係指對掌異構物之混合物。

化合物之"溶劑合物"或"溶劑合物類"係指經結合至化學計量或非化學計量之溶劑量之化合物，其中化合物均如本文定義。化合物之溶劑合物包括所有化合物形式之溶劑合物，譬如所揭示之一般與亞屬化學式之氧化物、酯、前體藥物或藥學上可接受之鹽。較佳溶劑為揮發性、無毒性及/或可接受供投予人類。本發明係提供本文中所揭示化合物及式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物之溶劑合物。

"立體異構物"或"立體異構物類"係指在一或多個立體中心之對掌性上不同之化合物。立體異構物包括對掌異構物與非對映異構物。若本發明化合物具有一或多個不對稱

中心或具有不對稱取代之雙鍵，則其可以立體異構形式存在，因此可以個別立體異構物或以混合物製成。除非另有指出，否則本說明文係意欲包括個別立體異構物以及混合物。關於測定立體化學與分離立體異構物之方法係為此項技藝中所習知(參閱*高等有機化學*，第4章，第4版，J. March, John Wiley & Sons, New York, 1992中之討論)。

"互變異構物"係指在質子之位置上不同之化合物之交替形式，譬如烯醇-酮基與亞胺-烯胺互變異構物，或雜芳基之互變異構形式，其含有經連接至環-NH-部份基團與環=N-部份基團兩者之環原子，譬如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

"前體藥物"係指具體實施例化合物之任何衍生物，當被投予病患時，其係能夠直接或間接提供具體實施例之化合物或其活性新陳代謝產物或殘留物。本發明化合物之前體藥物係經由使存在於化合物中之官能基改質而製成，其方式係致使該改質物可於活體內被分裂，以釋出母體化合物或活性新陳代謝產物。例如，前體藥物包括一些化合物，其中在化合物中之羥基、胺基或氫硫基係個別結合至任何可在活體內被分裂，以再生該自由態羥基、胺基或氫硫基之基團。特別有利之衍生物與前體藥物，係為當此種化合物被投予病患時，會增加具體實施例化合物之生物利用率者(例如藉由允許經口投予之化合物更易於被吸收至血液中)，或相對於母體物種，其會加強母體化合物之傳輸至生物隔室(例如腦部或淋巴系統)。前體藥物包括本發明化合

物之羥基官能基之酯、醯胺及胺基甲酸酯(例如N,N-二甲胺基羰基)形式。酯前體藥物之實例包括甲酸酯、醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及琥珀酸二乙酯衍生物。前體藥物之一般概論係提供於T Higuchi與V Stella, *前體藥物作為新穎傳輸系統*, A.C.S.論集系列第14卷，及Edward B. Roche編著, *在藥物設計中之生物可逆載劑*, 美國醫藥協會與Pergamon出版社, 1987中，此兩者均併於本文供參考。

"藥學上可接受之鹽"係指衍生自此項技藝中所習知之多種有機與無機抗衡離子之藥學上可接受鹽，且僅舉例言之，係包括鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨。當分子含有鹼性官能基時，為有機或無機酸類之酸加成鹽，該酸類譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類所形成者，有機酸類譬如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、草酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、甲烷磺酸、4-甲基雙環并[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸等。當存在於母體化合物中之酸性質子係被金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子置換；或與有機鹼配位時，譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺等，亦可形成鹽。

藥學上可接受之鹽係適合在病患中投藥，且具有所要之藥理學性質。適當鹽進一步包括在P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編著), *醫藥鹽性質, 選擇及使用之手冊*；2002中所述者。

除非另有指明，否則於本文中並未明確地定義之取代基之命名法，係藉由指稱官能基之末端部份，接著為朝向連接點之相鄰官能基而達成。例如，取代基"芳烷基氧基羰基"係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應明瞭的是，在上文定義之所有經取代基團中，藉由定義取代基具有對其本身之進一步取代基(例如經取代之芳基，具有經取代之芳基作為取代基，取代基本身係被經取代之芳基取代，後者係進一步被經取代之芳基取代等)所達成之聚合體，並不意欲包含於此處。在此種情況中，此種取代基之最大數目為三。例如，經取代之芳基被兩個其他經取代芳基之序列取代係被限制於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

同樣地，應明瞭的是，上文定義並不意欲包括不容許之取代型式(例如被5個氟基取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。此種不容許取代型式係為熟練技師所習知。

"選用"或"視情況"術語，當使用於整個本專利說明書中時，係意謂隨後所述之事件或狀況可以但未必發生，且該描述係包括其中發生該事件或狀況之情況，及其中未發生之情況。例如，"雜環基視情況被烷基單-或二取代"，係意

謂烷基可以但未必存在，且該描述係包括其中雜環基被烷基單-或雙取代之狀況，及其中雜環基未被烷基取代之狀況。

接著轉向本發明之組合物，"藥學上可接受之載劑或賦形劑"一詞，係意謂可用於製備通常為安全，且具有可接受毒性之醫藥組合物之載劑或賦形劑。可接受之載劑或賦形劑包括對獸醫用途以及人類醫藥用途為可接受者。"藥學上可接受之載劑或賦形劑"，當使用於本專利說明書與請求項中時，係包括一種及超過一種之此種載劑或賦形劑。

參考本發明之方法，下列術語係與所指出之意義一起使用：

疾病之"進行治療"或"治療作業"術語係包括：

(1) 預防或降低發展疾病之危險，意即造成疾病之臨床徵候不會在可能曝露至或易罹患該疾病，但尚未經歷或顯示該疾病徵候之哺乳動物中發展，

(2) 抑制疾病，意即遏制或降低疾病或其臨床徵候之發展，或

(3) 舒解疾病，意即造成疾病或其臨床徵候之退化。

本發明之一項較佳具體實施例係為治療疾病，其包括減輕該疾病。

"診斷"一詞係指測定特定疾病或症狀之存在或不存在。此外，此術語係指測定特定疾病或症狀之程度或嚴重性，以及監控該疾病或症狀，以測定其對特定治療服用法之回應。

"治療上有效量"一詞係意謂主題化合物之量，其會引出研究人員、獸醫、醫生或其他臨床家所正在尋求之組織、系統、動物或人類之生物學或醫學回應。"治療上有效量"包括當被投予哺乳動物以治療疾病時，足以達成對該疾病之此種治療之化合物量。"治療上有效量"係依化合物、疾病及其嚴重性，以及欲被治療哺乳動物之年齡、體重等而改變。

"哺乳動物"一詞係包括但不限於人類、家中動物(例如狗或貓)、農場動物(乳牛、馬或豬)及實驗室動物(老鼠、大白鼠、大頰鼠、天竺鼠、豬、兔子、狗或猴子)。

"胰島素抗藥性"一詞可一般性地被定義為葡萄糖新陳代謝作用之病症。更明確言之，胰島素抗藥性可被定義為減少之胰島素施加其生物學作用，越過寬廣濃度範圍，產生低於所預期生物學作用之能力(參閱，例如 Reaven GM, *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9： 387-406 與 Flie J, *Ann. Rev. Med.* (1983) 34：145-60)。胰島素抗藥性者具有減少之適當地使葡萄糖生物代謝之能力，且會對胰島素療法不良地回應，就是有也很有限。胰島素抗藥性之表象包括在肌肉中之葡萄糖吸收、氧化作用及儲存之不充分胰島素活化作用，以及在脂肪組織中之脂肪分解及肝臟中之葡萄糖生產與分泌之不適當胰島素阻遏。胰島素抗藥性可造成或助長多囊卵巢徵候簇、減弱之葡萄糖容許度、妊娠糖尿病、代謝徵候簇、高血壓、肥胖、動脈粥瘤硬化及多種其他病症。最後，胰島素抗藥性個體可進展至其中達到糖尿病狀態之時點。

"糖尿病(diabetes mellitus)"或"糖尿病(diabetes)"術語係意謂一種疾病或症狀，其一般特徵為在葡萄糖之生產與利用上之代謝缺陷，其會造成未能在身體中保持適當血糖含量。此等缺陷之結果為提高之血糖，稱為"高血糖"。兩種主要糖尿病形式為第I型糖尿病與第II型糖尿病。如上文所述，第I型糖尿病通常為胰島素絕對缺乏之結果，胰島素係為調節葡萄糖利用性之激素。第II型糖尿病經常發生於正常或甚至是提高含量之胰島素情況下，且可由於組織不能夠對胰島素適當地回應而造成。大部份第II型糖尿病患者為胰島素抗藥性，且具有相對較缺乏之胰島素，原因在於胰島素分泌不能夠彌補末梢組織對胰島素回應之抵抗性。此外，許多第II型糖尿病患者為肥胖。其他類型之葡萄糖等穩性病症包括減弱之葡萄糖容許度，其係為在正常葡萄糖等穩性與糖尿病間之代謝期中間，與妊娠糖尿病，其係為在未具有第I型或第II型糖尿病先前病史之懷孕婦女中之葡萄糖不容許性。

"代謝徵候簇"一詞係指代謝異常之群集，包括腹部肥胖、胰島素抗藥性、葡萄糖不容許性、糖尿病、高血壓及脂血症障礙。已知此等異常係與增加之血管事件危險有關聯。

"腹部肥胖"一詞係藉由在男性中腰圍≧102公分及在女性中≧80公分之截止點所界定，如由關於在成人中偵測、評估及治療高血液膽固醇之國家膽固醇教育計劃專業小組之第三次報告所建議者(NCEP/ATP第III小組)。

關於診斷第II型糖尿病、減弱之葡萄糖容許度及妊娠糖

尿病之指引已由美國糖尿病協會提出綱要(參閱，例如糖尿病診斷與分類之專家委員會，*Diabetes Care*, (1999)第2卷(補充1)：S5-19)。

"促分泌素"一詞係意謂會刺激分泌之物質或化合物。例如，胰島素促分泌素為會刺激胰島素分泌之物質或化合物。

糖尿病之"病徵"一詞包括但不限於多尿、劇渴及貪食，如本文中所使用者，併入其常用法。例如，"多尿"係意謂在特定期間大量尿液之排泄；"劇渴"係意謂慢性過度口渴；及"貪食"係意謂過度進食。糖尿病之其他病徵包括例如增加之對某些感染之易感染性(尤其是真菌與葡萄球菌感染)、惡心及酮酸中毒(在血液中提高之酮體生產)。

糖尿病之"併發症"一詞包括但不限於微血管併發症與巨血管併發症。微血管併發症為一般會造成小血管傷害之併發症。此等併發症包括例如視網膜病(由於眼中之血管傷害所致之視覺減弱或喪失)；神經病(由於對神經系統之血管傷害所致之神經傷害與足部問題)；及腎病(由於腎臟中之血管傷害所致之腎臟疾病)。巨血管併發症為一般係由於大血管傷害所造成之併發症。此等併發症包括例如心血管疾病與末梢血管疾病。心血管疾病係指心臟血管之疾病。參閱，例如Kaplan RM等人，在*健康與人類行為*上之"心血管疾病", 第206-242頁(McGraw-Hill, New York 1993)。心血管疾病通常為數種形式之一，包括例如高血壓(亦被稱為高血液壓力)、冠狀心臟疾病、中風及風濕性心臟病。末梢血管疾病係指心臟外部之任何血管之疾病。其經常為運送血液至腳部與

臂肌肉之血管之變窄。

"動脈粥瘤硬化"一詞係涵蓋血管疾病與症狀，其係為從事有關醫學領域之醫師所辨識與明瞭。動脈粥瘤硬化性心血管疾病、冠狀心臟疾病(亦稱為冠狀動脈疾病或絕血性心臟疾病)、腦血管疾病及末梢血管疾病均為動脈粥瘤硬化之臨床表象，因此被"動脈粥瘤硬化"與"動脈粥瘤硬化性疾病"術語所涵蓋。

"抗高血脂"一詞係指降低血液中之過量脂質濃度至所要之含量。

"調制"或"調制作用"術語係指一種功能或症狀之治療、預防、抑制、增強或引致。例如，化合物可藉由增加人類中之胰島素調制第II型糖尿病，藉以抑制高血糖。化合物亦可經由充作GPR120激動劑而調制GPR120。

於本文中使用之"三酸甘油酯"("TG")一詞，係併入其常用使用法。TG包含三個脂肪酸分子，經酯化至甘油分子。TG係用以儲存脂肪酸類，其係被肌肉細胞使用於能量生產，或係被溶於且儲存於脂肪組織中。

由於膽固醇與TG為水不溶性，故其必須被包裝在稱為"脂蛋白"之特殊分子複合物中，以在血漿中被輸送。脂蛋白可在血漿中蓄積，此係由於過度生產及/或缺乏移除所致。有至少五種於大小、組成、密度及功能上不同之獨特脂蛋白。在小腸之細胞中，食物脂質係被包裝至稱為"乳糜微粒"之大脂蛋白複合物中，其具有高TG與低膽固醇含量。在肝臟中，TG與膽固醇酯類係經包裝且釋入血漿中，成為稱作

極低密度脂蛋白("VLDL")之TG富含脂蛋白，其主要功能為內源輸送在肝臟中所製造或藉由脂肪組織所釋出之TG。經過酵素作用，VLDL可被還原且被肝臟吸收，或轉變成中間密度脂蛋白("IDL")。IDL係依次被肝臟吸收，或被進一步改質，以形成低密度脂蛋白("LDL")。LDL係被肝臟吸收且分解，或被肝外組織吸收。高密度脂蛋白("HDL")會在稱為逆膽固醇輸送之過程中幫助自末梢組織移除膽固醇。

"脂血症障礙"一詞係指血漿中異常含量之脂蛋白，包括降低及/或提高含量之脂蛋白(例如提高含量之LDL及/或VLDL，以及降低含量之HDL)。

"血脂肪過多"一詞包括但不限於下述：

(1) *家族性血中乳糜微粒過多*，一種罕見遺傳病症，其係造成缺乏一種會分解脂肪分子之酵素LP脂肪酶。LP脂肪酶缺乏可造成大量脂肪或脂蛋白蓄積在血液中；

(2) *家族性高膽固醇血症*，一種被造成之相對較常見遺傳病症，其中從屬缺陷為在LDL受體基因中之一系列突變，其會造成LDL受體功能障礙及/或LDL受體不存在。這會導致LDL藉由LDL受體之無效清除，而造成血漿中之提高LDL與總膽固醇含量；

(3) *家族性合併之血脂肪過多*，亦稱為多發性脂蛋白型血脂肪過多，為一種遺傳病症，其中病患及其影響之一等親可在不同時間下，以高膽固醇與高三酸甘油酯作為表象。HDL膽固醇之含量係經常適度地被降低；

(4) *家族性有缺陷載脂蛋白B-100*為一種相對較常見之正染

色體顯性基因異常。此缺陷係因會產生以麩醯胺取代精胺酸之單一核苷酸突變所造成，其可造成降低之LDL粒子對LDL受體之親和力。因此，這可造成高血漿LDL與總膽固醇含量；

(5) *家族性β脂蛋白障礙症*，亦被稱為第III型血脂蛋白過多，為一種罕有之遺傳病症，造成血清TG與膽固醇含量之適度至嚴重升高，伴隨著異常載脂蛋白E功能。HDL含量通常為正常；及

(6) *家族性血三酸甘油酯過多*為一種常見之遺傳病症，其中血漿VLDL之濃度係被提高。這可造成溫和至適度提高之TG含量(而通常不是膽固醇含量)，且可經常伴隨著低血漿HDL含量。

關於血脂肪過多之危險因子包括但不限於下列：(1)疾病危險因子，譬如第I型糖尿病、第II型糖尿病、Cushing氏徵候簇、甲狀腺機能減退症及某些腎衰竭類型之病史；(2)藥物危險因子，其包括生育控制藥丸；激素，譬如雌激素，與皮質類固醇；某些利尿劑；及各種β阻斷劑；(3)食物危險因子，包括每總卡路里之食物脂肪攝取大於40%；每總卡路里之飽和脂肪攝取大於10%；每天膽固醇攝取大於300毫克；習慣與過度酒精使用；及肥胖。

"肥胖的"與"肥胖"之術語，根據世界衛生組織，係指身體質量指數("BMI")對男性係大於27.8公斤/平方米，而對女性為27.3公斤/平方米(BMI等於體重(公斤)/高度(平方米))。肥胖係被連結至多種醫療症狀，包括糖尿病與血脂肪過多。

肥胖亦為關於發展第II型糖尿病之已知危險因子(參閱，例如 Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11： 172-181； 與 Knowler 等人, *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53： 1543-1551)。

"胰臟"一詞係指在脊椎動物(包括哺乳動物)之消化與內分泌系統中之腺器官。胰臟會分泌消化酵素與激素兩者，譬如胰島素、GLP-1及GIP，以及其他激素。

"胰島"或"Langerhans氏之胰島"術語係指胰臟之內分泌細胞，其係在胰島中群集在一起，且會分泌胰島素及其他激素。

"β細胞"一詞係指於Langerhans氏之胰島中所發現之細胞，其會分泌胰島素、糊精及其他激素。

"內分泌細胞"一詞係指會分泌激素至血流中之細胞。內分泌細胞係被發現於身體之各種腺與器官系統中，包括胰臟、腸及其他器官。

"L細胞"一詞係指會產生GLP-1之腸內分泌細胞。

"K細胞"一詞係指會產生GIP之腸內分泌細胞。

"腸促胰島素"一詞係指會增加胰島素分泌以回應食物攝取之激素組群。腸促胰島素包括GLP-1與GIP。

"胰島素"一詞係指會調節葡萄糖新陳代謝作用之多肽激素。胰島素會結合至胰島素敏感性細胞中之胰島素受體，且媒介葡萄糖吸收。胰島素係用以治療第I型糖尿病，且可用以治療第II型糖尿病。

"GLP-1"或"似胰高血糖素肽"術語為主要藉由L細胞所產生之肽激素。GLP-1會增加胰島素分泌，降低胰高血糖素分

泌，增加β細胞質量與胰島素基因表現，抑制酸分泌與在胃中之胃排空作用，及藉由增加飽滿降低食物攝取。

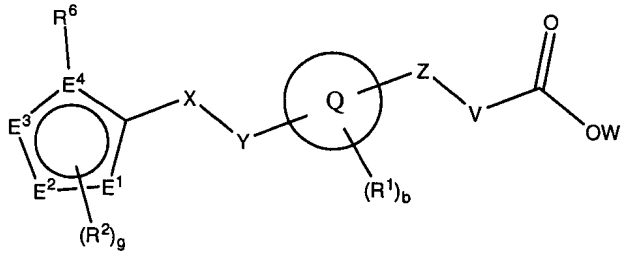
"GIP"或"胃抑制肽"或"葡萄糖依賴性向胰島素多肽"術語係指主要藉由K細胞所產生之肽激素。GIP會刺激胰島素分泌。GIP對脂質代謝作用亦具有顯著作用。

"cAMP"或"環狀AMP"或"環腺苷單磷酸"術語係指胞內發出訊息分子，涉及許多生物學過程，包括葡萄糖與脂質代謝作用。

"激動劑"一詞係指結合至受體且觸發細胞中回應之化合物。激動劑係模擬內源配位體例如激素之作用，且會產生類似藉由該內源配位體所產生之生理回應。

"部份激動劑"一詞係指結合至受體且觸發細胞中部份回應之化合物。部份激動劑僅會產生內源配位體之部份生理回應。

因此，於一項具體實施例中，係提供式(A)化合物



(A)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Q 表示5-10員單環狀或雙環狀芳基、5-10員單環狀或雙環狀雜芳基、5-10員單環狀或雙環狀環烷基、5-10員單環狀或雙環狀雜環烷基或8-10員雙環狀基團，其中芳基或5-6員雜芳基環係經稠合至5-6員環烷基或雜環烷基

環；

E^1, E^2及E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N及S；

E^4係選自C與N所組成之組群；

X係選自下列組成之組群：$-CH_2-$、-C(O)-及$-C(O)CH_2-$；

Y係選自下列組成之組群：$-CH_2-$、-NH-及-O-；

Z係選自下列組成之組群：$-(CR^4R^5)_n-$、-S-、-C(O)-及$-CR^4=CR^5-$；

V係選自下列組成之組群：鍵結、$-(CR^4R^5)_n-$、$-CR^4=CR^5-$及$-O-CR^4R^5-$；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、芳氧基、經取代之芳氧基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及經取代之C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^6係選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

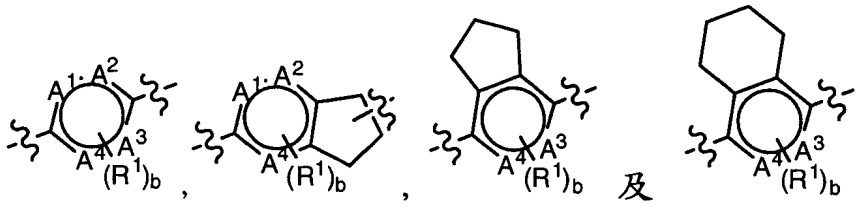
視情況R^4與R^5係環化以形成C_{3-7}飽和環或螺C_{3-7}環烷基；

下標b為0, 1, 2, 3或4；

下標g為0, 1或2；且

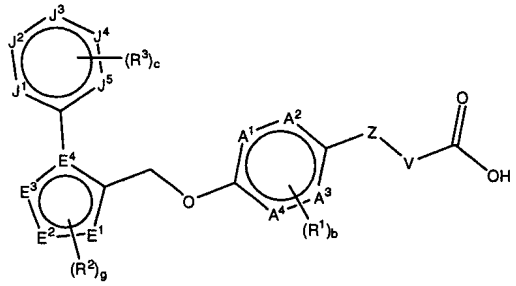
下標n係獨立為1, 2或3。

在某些方面，X為$-CH_2-$；Y為-O-；Z為$-(CR^4R^5)_n$；且V為鍵結。在進一步方面，Q係選自下列組成之組群



其中A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N，且R^1與下標b均如前文定義。

於一項具體實施例中，係提供式(B)化合物



(B)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

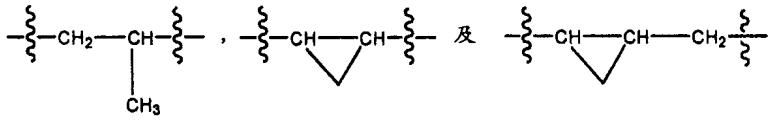
J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

各R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、氰基、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

下標c為0, 1, 2或3；且

E^1, E^2, E^3, E^4, R^1, R^2, Z, V, R^a, R^b, 下標b及下標g均如前文定義。

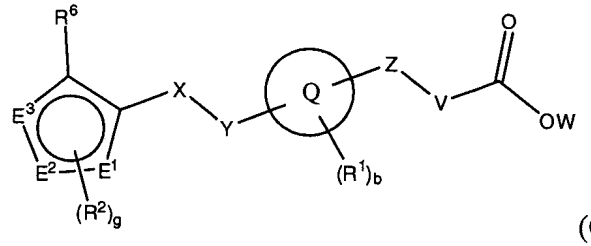
在某些方面，Z與V一起採用係選自下列組成之組群



。

在某些方面，E^1與E^2均為C；且E^3與E^4均為N。在某些此種方面，A^1, A^2, A^3及A^4係全為C。在其他方面，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係全為C。在進一步方面，下標g為0或1；下標c為0或1；且下標b為0, 1或2。在其他方面，R^1為鹵基、C_{1-3}烷基或CF_3；g為0或g為1，且R^2為CH_3；及R^3為C_{1-4}烷基或鹵基。

於一項具體實施例中，係提供式(C)化合物



(C)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Q 表示5-10員單環狀或雙環狀芳基、5-10員單環狀或雙環狀雜芳基、5-10員單環狀或雙環狀環烷基、5-10員單環狀或雙環狀雜環烷基或8-10員雙環狀基團，其中芳基或5-6員雜芳基環係經稠合至5-6員環烷基或雜環烷基環；

E^1, E^2及E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N及O；

X係選自$-CH_2-$與$-C(O)CH_2-$所組成之組群；

Y係選自$-CH_2-$與-O-所組成之組群；

Z係選自下列組成之組群：$-(CR^4R^5)_n-$、-S-、-C(O)-及$-CR^4=CR^5-$；

V係選自下列組成之組群：鍵結、$-(CR^4R^5)_n-$、$-CR^4=CR^5-$及$-O-CR^4R^5-$；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、芳氧基、經取代之芳氧基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及經取代之C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

視情況R^4與R^5係環化以形成C_{3-7}飽和環或螺C_{3-7}環烷基；

R^6係選自下列組成之組群：芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

下標b為0, 1, 2, 3或4；

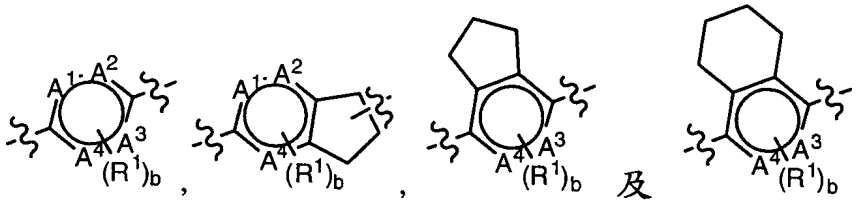
下標g為0, 1, 2或3，且；

下標n係獨立為0, 1或2；

其附帶條件是，該化合物不為3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸甲酯、3-(4-((3-(2-氯基-6-甲基苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸、3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸、3-(4-((4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)甲氧基)-2-甲基苯基)丙酸乙酯及3-(3-氟基-5-甲基-4-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯

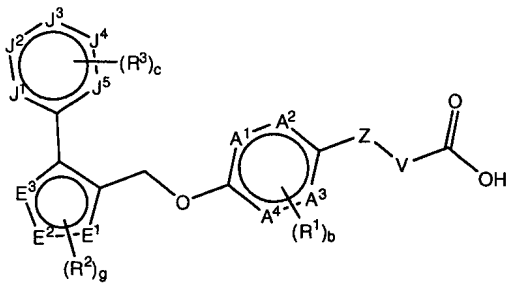
基)丙酸。

在某些方面，X為$-CH_2-$；Y為-O-；Z為$-(CR^4R^5)_n$；且V為鍵結。在某些此種方面，Q係選自下列組成之組群



其中A^1,A^2,A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1,A^2,A^3及A^4中僅0,1或2個為N，且R^1與下標b均如前文定義。

於一項具體實施例中，係提供式(D)化合物



(D)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1,A^2,A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1,A^2,A^3及A^4中僅0,1或2個為N；

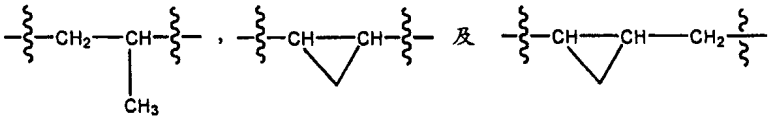
J^1,J^2,J^3,J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1,J^2,J^3,J^4及J^5中僅0,1或2個為N；

各R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、氰基、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

下標c為0, 1, 2或3；且

E^1, E^2, E^3, R^1, R^2, Z, V, R^a, R^b, 下標b及下標g均如前文定義。

在某些方面，Z與V一起採用係選自下列組成之組群



。

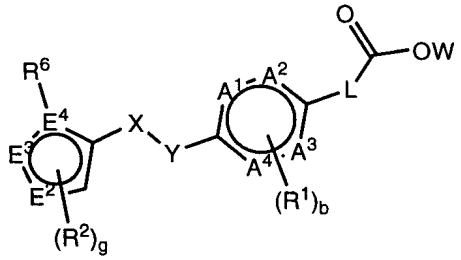
在某些方面，E^1為C，且E^2與E^3之一為N，而E^2與E^3之另一個為O或N。

在某些方面，A^1, A^2, A^3及A^4係全為C。在進一步方面，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係全為C。

在某些方面，下標g為0或1；下標c為0或1，且下標b為0, 1或2。

在某些方面，R^1為鹵基、C_{1-3}烷基或CF_3；g為0或g為1，且R^2為CH_3；及R^3為C_{1-4}烷基或鹵基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^4為C或N；

E^2與E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N及S，其條件是，E^2與E^3並非皆為C或皆為S；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組

群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標b為0, 1或2；

下標g為0, 1或2；

下標n為0, 1, 2, 3或4；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

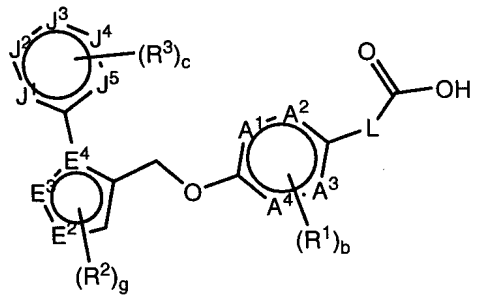
視情況R^4之一與R^5之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

其條件是，當n為0，X為CH_2，Y為O，且R^6為2-氯苯基時，則R^2不為3-三氟甲基；且其條件是，化合物不為2-{[4-({[1-(2-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]甲基}氧基)苯基]氧基}丙酸。

在某些方面，E^2為C。在進一步方面，E^3與E^4為N。

於一項具體實施例中，係提供式(II)化合物



(II)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

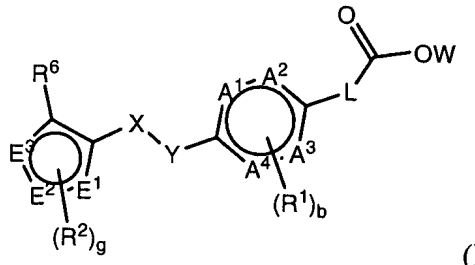
J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

下標c為0, 1, 2或3；

R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^2, E^3, E^4, L, R^1, R^2, 下標b及下標g均如前文關於式(I)所定義。

於一項具體實施例中，係提供式(III)化合物



(III)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^1, E^2及E^3之一為N或S，而E^1, E^2及E^3之另一個係獨立為C或N；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標b為0, 1或2；

下標g為0, 1或2；

下標n為0, 1, 2, 3或4

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代

之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

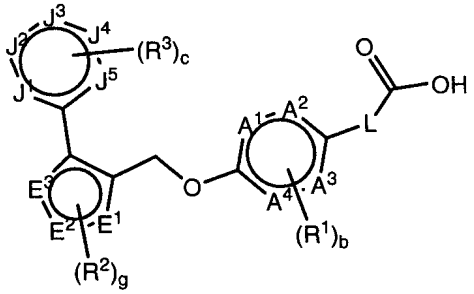
R^4係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

視情況R^4之一與R^5之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

於一項具體實施例中，係提供式(IV)化合物



(IV)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

下標c為0, 1, 2或3；且

R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代

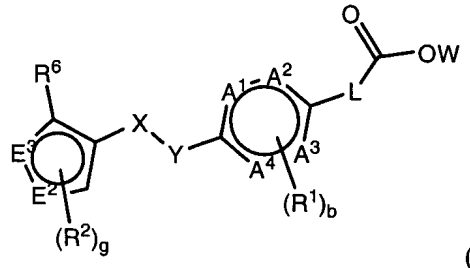
之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^1, E^2, E^3, L, R^1, R^2, 下標b及下標g均如前文關於式(III)所定義。

在某些方面，E^1為S。在進一步方面，E^2與E^3為N。

在其他方面，E^1為S，且E^3為N。

於一項具體實施例中，係提供式(V)化合物



(V)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^2與E^3之一為N，而E^2與E^3之另一個為O、N或S；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標b為0, 1或2；

下標g為0, 1或2；

下標n為0, 1, 2, 3或4

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

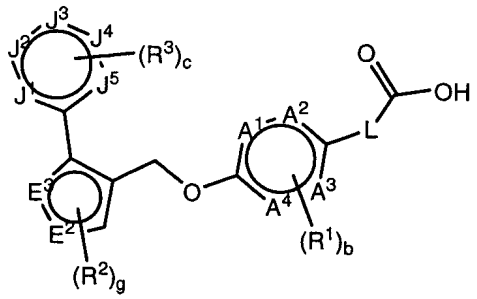
視情況R^4之一與R^5之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

其條件是，該化合物不為3-(3-氟基-5-甲基-4-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸、3-(4-((3-(2-氯基-6-甲基苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸或3-(4-((3-(2,6-

二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸。

於一項具體實施例中，係提供式(VI)化合物



(VI)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

下標c為0, 1, 2或3；

R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

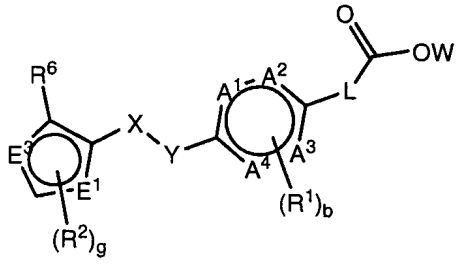
$R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^2, E^3$, L, R^1, R^2, 下標b及下標g均如前文關於式(V)所定義。

在某些方面，E^2為O。

在某些方面，E^3為N。

在某些方面，E^2為O，且E^3為N。

於一項具體實施例中，係提供式(VII)化合物



(VII)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^1與E^3之一為N，而E^1與E^3之另一個為O或S；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標b為0, 1或2；

下標g為0, 1或2；

下標n為0, 1, 2, 3或4；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

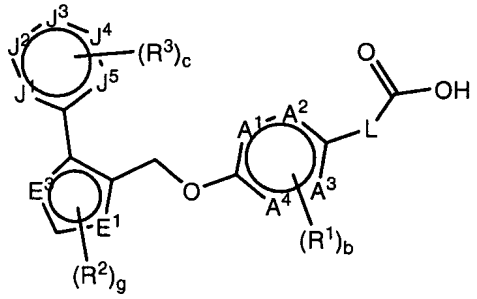
R^4係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

視情況R^4之一與R^5之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

於一項具體實施例中，係提供式(VIII)化合物



(VIII)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

下標c為0, 1, 2或3；且

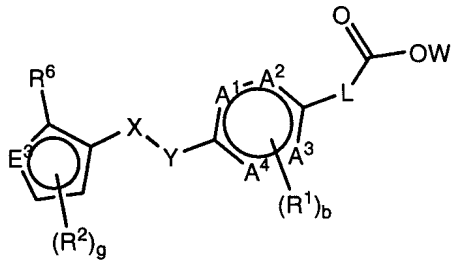
R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

$R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^1, E^3, L, R^1, R^2$，下標b及下標g均如前文關於式(VII)所定義。

在某些方面，E^1為S。在進一步方面，E^3為N。

在某些方面，E^1為N。在進一步方面，E^3為S。

於一項具體實施例中，係提供式(IX)化合物



(IX)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^3係選自下列組成之組群：O、N及S；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標b為0, 1或2；

下標g為0, 1或2；

下標n為0, 1, 2, 3或4；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

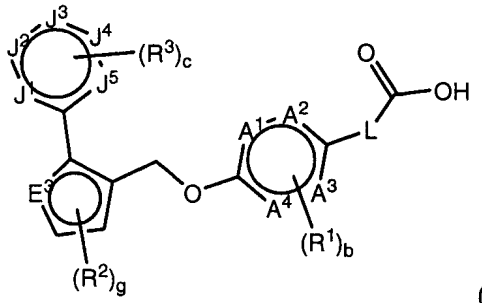
R^4係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

視情況R^4之一與R^5之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

於一項具體實施例中，係提供式(X)化合物



(X)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

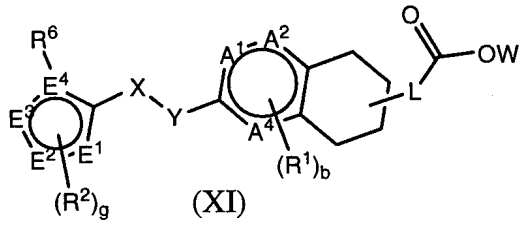
下標c為0, 1, 2或3；

R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

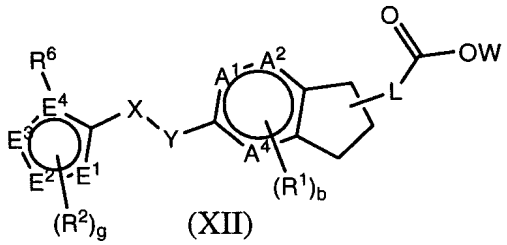
R^a, R^b, A^1, A^2, A^3, A^4, E^3, L, R^1, R^2, 下標b及下標g均如前文關於式(IX)所定義。

在某些方面，E^3為O。

於一項具體實施例中，係提供式(XI)或(XII)化合物



(XI)



(XII)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2及A^4係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

E^4為C或N；

E^1, E^2及E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N、O及S；其條件是，當E^1, E^2或E^3之一為O或S時，E^1, E^2或E^3之另一個係獨立為C或N；

X與Y之一為CH_2，而X與Y之另一個係選自下列組成之組群：CH_2、-NH-、-O-、-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

L為$-(CR^4R^5)_n-$，其中視情況一個$-(CR^4R^5)-$係被-O-或-S-置換；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基及經取代之C_{1-10}烷基；

下標 b 為 0, 1 或 2；

下標 g 為 0, 1 或 2；

下標 n 為 0, 1, 2, 3 或 4；

R^1 係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2 係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各 R^a 與 R^b 係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-10}環烷基、C_{2-10}烯基及C_{2-10}炔基；

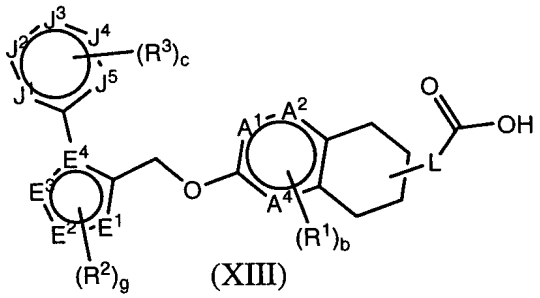
R^4 係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^5 係獨立選自下列組成之組群：H、氟基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

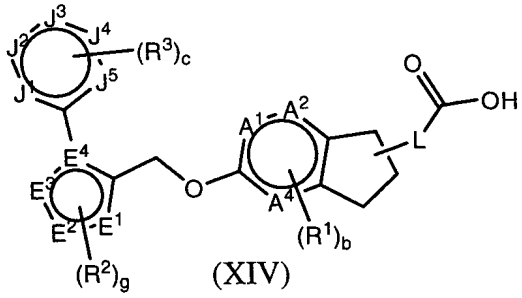
視情況 R^4 之一與 R^5 之一係環化以形成C_{3-6}飽和環；且

R^6 係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基。

於一項具體實施例中，係提供式(XIII)或(XIV)化合物



(XIII)



(XIV)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

下標c為0, 1, 2或3；

R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-10}烯基、經取代之C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、經取代之C_{2-10}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；且

$R^a, R^b, A^1, A^2, A^4, E^1, E^2, E^3, E^4$, L, R^1, R^2, 下標b及下標g均如前文關於式(XI與XII)所定義。

在某些方面，E^1與E^2為C。在進一步方面，E^3與E^4為N。

在一些方面，係提供式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物，及其藥學上可接受之鹽，具有下述特徵，且併用任何上述具體實施例與特徵。

在某些方面，L為$-(CR^4R^5)_2-$。在一些進一步方面，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5為C。在其他進一步方面，A^1, A^2, A^3及A^4為C。於又其他進一步方面，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5為C，且A^1, A^2, A^3及A^4為C。

在某些方面，L為$-(CR^4R^5)_2-$，且R^3為鹵基、C_{1-10}烷基或經取代之C_{1-10}烷基。在一些進一步方面，R^2為C_{1-10}烷基或

經取代之C_{1-10}烷基。於又進一步方面，R^1為鹵基、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-6}烷氧基或經取代之C_{1-6}烷氧基。

在某些方面，L為$-(CR^4R^5)_2-$，R^1為鹵基，R^2為C_{1-10}烷基，且R^3為鹵基或經取代之C_{1-10}烷基。

在某些方面，R^6係選自下列組成之組群：C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及經取代之C_{1-6}烷氧基。在某些此種方面，R^6係選自下列組成之組群：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三-丁基。

於一項具體實施例中，係提供式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物之酯前體藥物。在一些具體實施例中，酯前體藥物為其中羧酸基係被衍化成為酯之化合物，譬如當化學式中之W為烷基或經取代之烷基時。

在其他具體實施例中，係提供化合物激動劑，或其藥學上可接受之鹽或其合成中間物，如在下文化學實例段落中所舉例者。

本發明化合物之製備

本發明化合物可以熟諳有機化學合成技藝者所熟悉之多種方式製成。本發明中之化合物之合成途徑並不限於本文所概述或如實例中所提供之方法。個別化合物可能需要條件之操控，以順應各種官能基，且可能需要適當使用保護基。若必要則純化可於矽膠管柱上達成，以適當有機溶劑系統溶離。亦可採用逆相HPLC或再結晶作用。

組合物與治療方法

根據本發明，係提供治療選自第I型糖尿病、第II型糖尿

病及代謝徵候簇所組成之組群之疾病或症狀之方法。此方法包括對需要此種治療之病患投予有效量之本發明化合物。

於另一方面，係提供在表現GPR120之細胞中提升Ca^{2+}之胞內含量之方法。此方法包括使會表現GPR120之細胞曝露至本發明之化合物。Ca^{2+}含量係藉由本文實例段落中所揭示之方法測定。

於一項具體實施例中，會表現GPR120之細胞為胰細胞、胰島細胞或β細胞、腸內分泌細胞、L細胞或K細胞。

本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物特別是人類中刺激胰島素生產之方法。此方法包括對該哺乳動物投予有效量之本發明化合物。為回應化合物對病患之投藥，胰島素係藉由β細胞產生。生物學實例3係提供詳細方法，熟練技師可藉以度量實驗室動物中回應本發明化合物投藥之胰島素分泌。

於另一方面，本發明係提供一種在哺乳動物特別是人類中刺激胰島素分泌之方法。此方法包括對該哺乳動物投予有效量之本發明化合物。為回應化合物對病患之投藥，胰島素係藉由β細胞分泌至血流中。

本發明之進一步方面係提供一種在哺乳動物特別是人類中刺激葡萄糖依賴性胰島素分泌之方法。此方法包括對該哺乳動物投予有效量之本發明化合物。在投予病患之後，胰島素係以葡萄糖依賴性方式藉由β細胞分泌至血流中。生物學實例4係提供方法，其係顯示本發明化合物之血糖降

低作用。

於另一項具體實施例中，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中降低血糖之方法。此方法包括對該哺乳動物投予有效量之本發明化合物。為回應化合物對病患之投藥，血糖含量係被降低。此方法進一步包括在投予本發明化合物之前與之後，度量血糖含量之步驟。血糖含量係易於藉由許多市購可得之葡萄糖監測裝置度量，其係自血液或尿液之試樣度量血糖。血糖亦可藉由市購可得之葡萄糖計度量，其並不需要血液或尿液試樣。生物學實例3與4係提供教導如何度量糖尿病參數中之改善之方法，包括血糖監測。

本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物特別是人類中刺激腸促胰島素生產之方法。此方法包括對該哺乳動物投予有效量之本發明化合物。為回應化合物對病患之投藥，似胰高血糖素肽1與葡萄糖依賴性向胰島素多肽係藉由腸內分泌細胞製造。生物學實例5係提供詳細方法，熟練技師可藉以度量實驗室動物中回應本發明化合物投藥之腸促胰島素生產。

組合療法

如上述，本發明化合物於一些情況中將併用其他治療劑，以產生所要之作用。其他藥劑之選擇大部份係依所要之標的療法而定（參閱，例如 Turner N 等人，*Prog. Drug Res.* (1998) 51：33-94；Haffner S, *Diabetes Care* (1998) 21： 160-178；及 DeFronzo R 等人（編著），*糖尿病回顧* (1997) 第5卷，第4期）。許多研究已研究具有口服劑之組合療法之利益（參閱，例如 Mahler R, *J. Clin.*

Endocrinol. Metab. (1999) 84： 1165-71；英國前景糖尿病研究群：UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21： 87-92；Bardin CW (編著), *內分泌學與新陳代謝作用上之現行療法*, 第 6 版 (Mosby- 年鑑公司, St. Louis, MO 1997)；Chiasson J 等人, *Ann. Intern. Med.* (1994) 121： 928-935；Coniff R 等人, *Clin. Ther.* (1997) 19： 16-26；Coniff R 等人, *Am. J. Med.* (1995) 98： 443-451；及 Iwamoto Y 等人, *Diabet. Med.* (1996) 13 365-370；Kwiterovich P, *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A)： 3U-17U)。此等研究顯示糖尿病調制可藉由添加第二種藥劑至治療服用法中而進一步改善。組合療法包括投予單一醫藥劑量配方，其含有具式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 一般結構之化合物，及一或多種其他活性劑，以及以其自有個別醫藥劑量配方投予式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及各活性劑。例如，式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑可以單一口服劑量組合物一起投予人類病患，譬如片劑或膠囊，或各藥劑可以個別口服劑量配方投藥。在使用個別劑量配方之情況下，式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及一或多種其他活性劑可在基本上同一時間下 (意即共同地)，或在個別交錯時間下 (意即相繼地) 投藥。應明瞭組合療法係包括所有此等服用法。

組合療法之實例可在調制 (防止與糖尿病有關聯之病徵或併發症之展開) 糖尿病 (或治療、預防或降低發展糖尿病與其相關病徵、併發症及病症之危險) 中見及，其中式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物可有效地與以下合併使用，例如雙縮胍類 (譬如二甲雙胍 (metformin))；噻唑啶二酮類 (譬如西葛塔宗 (ciglitazone)、皮歐葛塔宗 (pioglitazone)、卓葛塔宗

(troglitazone)及若西葛塔宗(rosiglitazone))；二肽基-肽酶-4("DPP4")抑制劑(譬如威達葛菌素(vildagliptin)與西塔葛菌素(sitagliptin))；似胰高血糖素肽-1("GLP-1")受體激動劑(譬如外那肽(exanatide))(或GLP-1擬似物)；PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARδ、PPARγ激動劑或部份激動劑；總PPAR激動劑或部份激動劑；脫氫表雄甾酮(亦被稱為DHEA，或其共軛硫酸酯DHEA-SO_4)；抗類皮質糖；TNFα抑制劑；α-葡萄糖苷酶抑制劑(譬如阿卡糖(acarbose)、米葛利妥(miglitol)及沃葛利糖(voglibose))；磺醯基脲類(譬如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲、醋磺環己脲、甲磺氮苄脲、葛來布賴得(glyburide)、葛利可拉再(gliclazide)、葛來臬斯(glynase)、葛利美皮利得(glimepiride)及葛利皮再得(glipizide))；普拉林太(pramlintide)(人類激素糊精之合成類似物)；其他胰島素促分泌素(譬如瑞巴葛奈(repaglinide)、葛利奎東(gliquidone)及拿貼葛奈(nateglinide))；胰島素(或胰島素擬似物)；胰高血糖素受體拮抗劑；胃抑制肽("GIP")；或GIP擬似物；以及下文所討論用於治療肥胖、血脂肪過多、動脈粥瘤硬化及/或代謝徵候簇之活性劑。

組合療法之另一項實例可在治療肥胖或肥胖相關病症中見及，其中式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可有效地與以下合併使用，例如苯丙醇胺、吩特明(phenteramine)；二乙胺苯酮；氯苯咪吲哚(mazindol)；芬弗拉胺(fenfluramine)；迪芬弗拉胺(dexfenfluramine)；吩替拉明(phentiramine)、β-3腎上腺素受體激動劑；希布拉胺(sibutramine)；胃腸脂肪酶抑制劑(譬如奧麗

斯特(orlistat))；及勒帕茄鹼。使用於治療肥胖或肥胖相關病症之其他藥劑，其中式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可有效地與以下合併使用，例如類大麻苷-1("CB-1")受體拮抗劑(譬如利夢那班(rimonabant))；PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARδ、PPARγ激動劑或部份激動劑；總PPAR激動劑或部份激動劑；神經肽Y；進入制菌素；膽細胞激動素；朋貝辛(bombesin)；糊精；組織胺H_3受體；多巴胺D_2受體；促黑細胞激素；促腎上腺皮質激素釋放因子；高良薑黃素；及γ胺基丁酸(GABA)。

組合療法之又另一項實例可在調制血脂肪過多(治療血脂肪過多及其相關併發症)中見及，其中式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可有效地與以下合併使用，例如制菌素(譬如阿托瓦制菌素(atorvastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、洛伐制菌素(lovastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)及辛伐制菌素(simvastatin))、CETP抑制劑(譬如妥西卓比(torcetrapib))；膽固醇吸收抑制劑(譬如也吉提麥伯(ezetimibe))；PPARα激動劑或部份激動劑；PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARδ、PPARγ激動劑或部份激動劑；總PPAR激動劑或部份激動劑；非諾纖酸衍生物(譬如傑非布洛吉(gemfibrozil)、氯苯丁酯(clofibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)及苯雜纖酸酯(bezafibrate))；膽汁酸-結合樹脂(譬如可列斯替保(colestipol)或消膽胺(cholestyramine))；菸鹼酸；普洛布可(probucol)；β胡蘿蔔素；維生素E；或維生素C。

組合療法之進一步實例可在調制動脈粥瘤硬化中見及，其中式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物係與一或多種下述活性劑合併投藥：抗高血脂劑；血漿HDL提升劑；抗高膽固醇血症劑，譬如膽固醇生物合成抑制劑，例如羥甲基戊二醯基(HMG) CoA還原酶抑制劑(亦被稱為制菌素，譬如洛伐制菌素(lovastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)及阿托瓦制菌素(atorvastatin))；HMG-CoA合成酶抑制劑；角鯊烯環氧酶抑制劑；或角鯊烯合成酶(synthetase)抑制劑(亦稱為角鯊烯合成酶(synthase)抑制劑)；醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，譬如美林醯胺(melinamide)；普洛布可(probucol)；菸鹼酸與其鹽及尼克醯胺；膽固醇吸收抑制劑，譬如β-谷甾醇；膽汁酸多價螯合劑陰離子交換樹脂，譬如消膽胺(cholestyramine)、可列斯替保(colestipol)或交聯葡聚醣之二烷胺基烷基衍生物；LDL受體誘發物；纖維酸酯，譬如氯苯丁酯(clofibrate)、苯雜纖酸酯(bezafibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)及吉姆纖唑(gemfibrizol)；維生素B_6(亦稱為吡哆醇)，及其藥學上可接受之鹽，譬如HCl鹽；維生素B_{12}(亦稱為氰鈷胺酸)；維生素B_3(亦稱為菸鹼酸與尼克醯胺)；抗氧化劑維生素，譬如維生素C與E及β胡蘿蔔素；β-阻斷劑；血管收縮素II拮抗劑；血管收縮素轉化酶抑制劑；PPARα激動劑或部份激動劑；PPARδ激動劑或部份激動劑；PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARδ、PPAR

γ激動劑或部份激動劑；總PPAR激動劑或部份激動劑；及血小板聚集抑制劑，譬如血纖維蛋白原受體拮抗劑(意即糖蛋白IIb/IIIa血纖維蛋白原受體拮抗劑)與阿斯匹靈。如上述，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可與超過一種其他活性劑合併投藥，例如式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物與HMG-CoA還原酶抑制劑(例如阿托瓦制菌素(atorvastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、洛伐制菌素(lovastatin)、普拉伐制菌素(pravastatin)及辛伐制菌素(simvastatin))及阿斯匹靈，或式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物與HMG-CoA還原酶抑制劑及β阻斷劑之組合。

此外，有效量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及治療上有效量之一或多種活性劑可一起使用於製備醫藥組合物，以使用於上述治療，該活性劑選自下列組成之組群：抗高血脂劑；血漿HDL-提升劑；抗高膽固醇血症劑，譬如膽固醇生物合成抑制劑，例如HMG-CoA還原酶抑制劑；HMG-CoA合成酶抑制劑；角鯊烯環氧酶抑制劑或角鯊烯合成酶(synthetase)抑制劑(亦稱為角鯊烯合成酶(synthase)抑制劑)；醯基-輔酶A膽固醇醯基轉移酶抑制劑；普洛布可(probucol)；菸鹼酸及其鹽；CETP抑制劑，譬如妥西卓比(torcetrapib)；膽固醇吸收抑制劑，譬如也吉提麥伯(ezetimibe)；PPARα激動劑或部份激動劑；PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARδ激動劑或部份激動劑；雙PPARα、PPARγ激動劑或部份激動劑；雙PPARδ、PPARγ激動劑或部份激動劑；總PPAR激動劑或部份激動劑；尼克醯胺；膽固醇吸收抑制劑；膽汁酸多價螯合劑陰離子交換樹脂；LDL受體誘發物；氯苯

丁酯(clofibrate)、非諾纖酸酯(fenofibrate)及傑非布洛吉(gemfibrozil)；維生素B_6及其藥學上可接受之鹽；維生素B_{12}；抗氧化劑維生素；β-阻斷劑；血管收縮素II拮抗劑；血管收縮素轉化酶抑制劑；血小板聚集抑制劑；血纖維蛋白原受體拮抗劑；阿斯匹靈；吩替拉明(phentiramine)、β-3腎上腺素能受體激動劑；磺醯基脲類、雙縮胍類、α-葡萄糖苷酶抑制劑、其他胰島素促分泌素及胰島素。

組合療法之另一項實例可在調制代謝徵候簇(或治療代謝徵候簇與其相關病徵、併發症及病症)中見及，其中式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可有效地與以下合併使用，例如上文關於調制或治療糖尿病、肥胖、血脂肪過多、動脈粥瘤硬化及/或其個別相關病徵、併發症及病症所討論之活性劑。

於進一步具體實施例中，本發明化合物可併用鹵基吩酸(halofenic acid)、鹵基吩酸之酯或鹵基吩酸之另一種前體藥物投藥，較佳係併用(-)-(4-氯苯基)-(3-三氟甲基苯氧基)-醋酸2-乙醯胺基乙酯。

特定言之，本發明係提供藉由投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑治療哺乳動物(特別是人類)之方法。

可使用於本發明中之DPP4抑制劑為西塔葛菌素(sitagliptin)(Merck)、威達葛菌素(vildagliptin)(Novartis)、BMS-477118(沙克沙葛菌素(saxagliptin))(Bristol-Myers Squibb)、R1438(胺基-甲基吡啶)(Roche)、NVP DPP728 (Novartis)、PSN9301 (Prosidion)、P32/98(異白胺酸噻唑啶化物)(Probiodrug)、GSK823093C(登那葛菌素

(Denagliptin)) (Glaxo Smithkline)、SYR-322 (阿洛葛菌素 (Alogliptin)) (Takeda)、NN-7201 (NovoNordisk)、ALS2-0426 (Alantos)。(Green BD, Flatt PR, Bailey CJ, 二肽基肽酶 IB (DPP4) 抑制劑：關於治療第 II 型糖尿病之新出現藥物種類, *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2006, 3：159-165)。較佳 DPP4 抑制劑為西塔葛菌素 (sitagliptin)、威達葛菌素 (vildagliptin)、登那葛菌素 (denagliptin)、沙克沙葛菌素 (saxagliptin) 及阿洛葛菌素 (alogliptin))。又更佳 CPP4 抑制劑為西塔葛菌素 (sitagliptin) 與威達葛菌素 (vildagliptin)。

式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑係以單一劑量或以個別劑量投藥。單一劑量係一天投予一次或一天多次。當式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑係以個別劑量投藥時，該劑量可一天投予一次或一天多次。

式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑之服藥可同時、在數分鐘內或分隔達數小時服用。舉例言之，式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑可在早晨一起服用，關於該天之其餘部份未有進一步服藥。或者，在早晨，係服用式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 DPP4 抑制劑，接著於夜晚或在用餐之後伴隨著式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 / 或 DPP4 抑制劑之第二次服藥。

可能必須投予式 (A)-(D) 與 (I)-(XIV) 化合物及 / 或 DPP4 抑制劑之劑量，一天一次或一天超過一次，或在用餐之前或之後，正如熟諳此藝者所明瞭。再者，應注意的是，臨床家或治療醫師將配合個別病患之回應，知道如何及何時開始、中斷、調整或終止治療。

於一項具體實施例中，當本發明化合物與DPP4抑制劑係以單一劑量投藥時，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑係被調配成單一丸劑、單一片劑或單一膠囊。當式(I)、(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑係以個別劑量投藥時，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物係被調配成丸劑、片劑或膠囊，而DPP4抑制劑係被調配成另一個丸劑或膠囊。

當式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑係以個別劑量投藥時，可首先投予本發明之化合物，且在式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物之投藥後，可接著投予DPP4抑制劑。或者，可先投予DPP4抑制劑，且在DPP4抑制劑投藥後，可接著投予本發明之化合物。在第一次投藥與第二次投藥間之時間可由熟練執行者改變。於一項具體實施例中，第一次投藥(式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物或DPP4抑制劑)係接著立即為第二次投藥(式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物或DPP4抑制劑)。於另一項具體實施例中，第二次投藥係在第一次投藥後之2分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘或60分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時或12小時內。又另一項具體實施例係提供式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及/或DPP4抑制劑在早晨之投藥，接著為式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及/或DPP4抑制劑在夜晚之投藥。

此外，本發明係提供套件，具有式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及/或DPP4抑制劑之單位劑量，以口服或可注射劑量。除了含有單位劑量之容器以外，係包含描述藥物在治療第II

型糖尿病、肥胖、血脂肪過多、動脈粥瘤硬化及代謝徵候簇，及/或其個別相關病徵、併發症及病症上之使用與附帶利益之訊息包裝說明書。較佳化合物與單位劑量係為上文所述者。

本發明之另一方面係提供在病患中藉由投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑降低血液葡萄糖含量之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之本發明化合物與DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，度量血糖含量之步驟。血糖含量係易於藉由許多市購可得之葡萄糖監測裝置度量，其係自血液或尿液之試樣，或如本文所陳述度量血糖。血糖亦可藉由市購可得之葡萄糖計度量，其並不需要血液或尿液試樣。

本發明之另一方面係提供在病患中藉由投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑降低胰島素之血液含量之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予本發明化合物與DPP4抑制劑之前與之後，度量血液胰島素含量之步驟。血液胰島素含量係易於藉由習知胰島素監測檢測度量，其係自血液或尿液之試樣，或如本文所陳述度量胰島素。

於另一方面，本發明係提供在病患中藉由投予本發明化合物與DPP4抑制劑增加腸促胰島素之血液含量之方法。腸促胰島素為GLP-1與GIP。此方法包括對哺乳動物投予有效

量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，度量血液腸促胰島素含量之步驟。血液腸促胰島素含量係易於藉由習知腸促胰島素監測檢測，或如本文所陳述度量。

本發明之又另一方面係提供在病患中藉由投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑降低血液三酸甘油酯含量之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之本發明化合物與DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，度量血液三酸甘油酯含量之步驟。血液三酸甘油酯含量係易於藉由許多市購可得之裝置度量，其係自血液試樣度量血液三酸甘油酯含量。

本發明之進一步方面係提供在病患中藉由投予本發明化合物與DPP4抑制劑降低胃排空作用之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，度量血液腸促胰島素含量之步驟。血液腸促胰島素含量係易於藉由習知腸促胰島素監測檢測，或如本文所陳述度量。

本發明之另一方面係提供在病患之胰島細胞中，藉由投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑增加胰島素生產之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式

(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，於胰島細胞或胰臟之β細胞中度量胰島素生產之步驟。胰島與β細胞之胰島素生產係易於藉由習知檢測或如本文所陳述度量。

於又另一方面，本發明係提供在病患中藉由投予本發明化合物與DPP4抑制劑，保持胰島功能之方法。此方法包括對哺乳動物投予有效量之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑。此方法進一步包括在投予式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑之前與之後，度量胰島之功能或β細胞產生胰島素之能力之步驟。胰島與β細胞之胰島素生產係易於藉由習知檢測或如本文所陳述度量。

使用於本發明方法中之式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可被摻入多種配方與藥劑中，供治療投藥。更特定言之，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可經由與適當藥學上可接受之載劑或稀釋劑合併，被調配成醫藥組合物，且可被調配成製劑，呈固體、半固體、液體或氣體形式，譬如片劑、膠囊、丸劑、粉末、顆粒、糖衣錠、凝膠、漿液、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸藥及氣溶膠。因此，化合物之投藥可以各種方式達成，包括口腔、面頰、直腸、非經腸、腹膜腔內、皮內、經皮及/或氣管內投藥。再者，化合物可以局部而非系統方式，以積貯或持續釋出配方投藥。此外，化合物可以微脂粒投藥。

式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可以常用賦形劑、稀釋劑或載劑調配，且被壓縮成片劑，或被調配成酏劑或溶液，以便

於口服投藥，或藉由肌內或靜脈內途徑投藥。化合物可以經皮方式投予，且可被調配成持續釋出劑型等。式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物可單獨，與彼此合併投藥，或其可與其他已知化合物合併使用。

供使用於本發明中之適當配方可參閱*Remington氏醫藥科學* (Mack出版公司(1985) Philadelphia, PA, 第17版)，其係併於本文供參考。再者，關於藥物傳輸方法之簡短回顧，可參閱Langer, *Science* (1990) 249：1527-1533，其係併於本文供參考。本文中所述之醫藥組合物可以熟諳此藝者已知之方式製成，意即藉由習用混合、溶解、粒化、糖衣錠製造、研末、乳化、包膠、捕獲或凍乾方法。下述方法與賦形劑僅只是舉例，而絕非限制。

關於注射，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑可被調配成製劑，其方式是使彼等溶解、懸浮或乳化於水性或非水性溶劑中，譬如植物或其他類似油類、合成脂肪酸甘油酯、高碳脂族酸類之酯類或丙二醇；及若需要，則使用習用添加劑，譬如增溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、安定劑及防腐劑。較佳可將本發明化合物調配於水溶液中，較佳係在生理學上可相容之緩衝劑中，譬如Hanks氏溶液、林格氏溶液或生理食鹽水緩衝劑。對於經黏膜投藥，係將對於欲被滲透之障壁適當之浸透劑使用於配方中。此種浸透劑係為此項技藝中一般已知。

關於口服投藥，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及DPP4抑制劑可容易地經由與此項技藝中所習知之藥學上可接受載劑合

併而進行調配。此種載劑使得化合物能夠被調配成片劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、乳化液、親脂性與親水性懸浮液、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等，供欲被治療之病患口腔攝食。供口服使用之醫藥製劑可以下述方式獲得，將化合物與固體賦形劑混合，視情況將所形成之混合物研磨，及處理顆粒之混合物，若需要則於添加適當輔助劑後，獲得片劑或糖衣錠核芯。適當賦形劑係為特別是填料，譬如糖類，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙甲基-纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯基四氫吡咯酮。若需要，可添加崩解劑，譬如交聯聚乙烯基四氫吡咯酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉。

糖衣錠核芯具有適當塗層。為達此項目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚羧乙烯凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適當有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或色素添加至片劑或糖衣錠塗層中，以供識別或特徵表現出活性化合物劑量之不同組合。

可以口服方式使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推送配合膠囊，以及由明膠與增塑劑(譬如甘油或花楸醇)製成之軟性密封膠囊。推送配合膠囊可含有活性成份，與填料，譬如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及/或潤滑劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及視情況選用之安定劑混合。在軟膠囊中，可

使活性化合物溶解或懸浮於適當液體中，譬如脂肪油類、液態石蠟或液態聚乙二醇。此外，可添加安定劑。所有供口服投藥之配方應在適用於此種投藥之劑量中。

對面頰投藥，組合物可採取以習用方式調配之片劑或糖錠形式。

對於藉吸入投藥，供根據本發明使用之化合物係合宜地以氣溶膠噴霧呈現形式，自加壓包裝或霧化罐傳輸，並利用適當推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體，或自不含推進劑、乾粉吸入器傳輸。在加壓氣溶膠之情況中，可經由提供閥決定劑量單位，以傳輸經計量之量。供使用於吸入器或吹入器之膠囊與藥筒，例如明膠，可經調配而含有化合物與適當粉末基料譬如乳糖或澱粉之粉末混合物。

化合物可經調配供非經腸投藥，藉由注射，例如藉由大丸劑注射或連續灌注。注射用配方可以單位劑型呈現，例如在安瓿瓶中或在多劑量容器中，具有添加之防腐劑。組合物可採取一些形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，並可含有調配劑，譬如懸浮、安定化及/或分散劑。

供非經腸投藥之醫藥配方包括呈水溶性形式之活性化合物之水溶液。此外，活性化合物之懸浮液可被製成適當油性注射懸浮液。適當親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油類，譬如芝麻油，或合成脂肪酸酯類，譬如油酸乙酯或三酸甘油酯，或微脂粒。含水注射懸浮液可含有會增加懸浮液黏度

之物質，譬如羧甲基纖維素鈉、花楸醇或葡聚醣。懸浮液亦可視情況含有適當安定劑，或會增加化合物之溶解度以允許製備高度濃縮溶液之作用劑。或者，活性成份可呈粉末形式，在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

化合物亦可被調配在直腸組合物中，譬如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習用栓劑基料，譬如可可豆脂、碳蠟、聚乙二醇或其他甘油酯，其全部均在體溫下熔解，而於室溫下固化。

除了前述配方以外，化合物亦可被調配成積貯製劑。此種長期作用配方可藉由植入(例如皮下方式或肌內方式)或藉由肌內注射投予。因此，例如化合物可經調配，使用適當聚合性或疏水性物質(例如作成在可接受油中之乳化液)或離子交換樹脂，或作成節制性地可溶之衍生物，例如作成節制性可溶鹽。

或者，可採用供疏水性醫藥化合物用之其他傳輸系統。微脂粒與乳化液係為疏水性藥物之傳輸媒劑或載劑之習知實例。在一項目前較佳之具體實施例中，可採用長循環，意即秘密微脂粒。此種微脂粒係一般性地描述於Woodle等人，美國專利5,013,556中。本發明化合物亦可藉由受控釋出方式及/或傳輸裝置投予，譬如在美國專利案號3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；及4,008,719中所述者。

亦可採用某些有機溶劑，譬如二甲亞碸("DMSO")，惟經常以較大毒性為代價。此外，化合物可使用持續釋出系統

傳輸，譬如含有治療劑之固體疏水性聚合體之半透性基質。各種類型之持續釋出物質已被確立，且係為熟諳此藝者所習知。持續釋出膠囊，依其化學性質而定，可釋出化合物，歷經數小時，至高達超過100天。

醫藥組合物亦可包含適當固體或凝膠相載劑或賦形劑。此種載劑或賦形劑之實例包括但不限於碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖類、澱粉、纖維素衍生物、明膠，及聚合體，譬如聚乙二醇。

適用於本發明之醫藥組合物係包括其中活性成份係以治療上有效量被包含之組合物。所投予組合物之量當然將依被治療之病患、病患之體重、疾患之嚴重性、投藥方式及指定醫師之判斷而定。有效量之決定係良好地在熟諳此藝者之能力範圍內，尤其是在明白本文中所提供之詳細揭示內容之後。

對於本發明方法中所使用之任何化合物，治療上有效劑量最初可估計自細胞培養物檢測、動物模式或人類病患之微服藥。

再者，本文中所述化合物之毒性與治療功效，可在細胞培養物或實驗動物中，藉由標準醫藥程序測定，例如藉由測定LD_{50}(達50%個體群致死之劑量)與ED_{50}(在50%個體群中，於治療上有效之劑量)。於毒性與治療作用間之劑量比係為治療指數，且可以LD_{50}與ED_{50}間之比例表示。顯示高治療指數之化合物係為較佳。得自此等細胞培養物檢測與動物研究之數據，可用於調配在人類中使用不具毒性之劑

量範圍。此種化合物之劑量較佳係位於一範圍之循環濃度內，其包括具有極少或無毒性之ED_{50}。劑量可在此範圍內改變，依所採用之劑型及所使用之投藥途徑而定。正確配方、投藥途徑及劑量可由個別醫師鑒於病患症狀作選擇(參閱，例如Fingl等人,1975：*治療學之藥理學基礎*, 第1章)。

可與載劑物質合併以製造單一劑型之式(I)-(XIV)化合物量，係依經治療之疾病、哺乳動物物種及特定投藥模式而改變。但是，作為一般指引，關於本發明化合物之適當單位劑量，可例如較佳含有0.1毫克至約1000毫克間之活性化合物。較佳單位劑量係在1毫克至約500毫克之間。更佳單位劑量係在1毫克至約300毫克之間。又更佳單位劑量係在1毫克至約100毫克之間。此種單位劑量一天可投予超過一次，例如一天2, 3, 4, 5或6次，但較佳為每天1或2次，以致對70公斤成人之總劑量係為每次投藥每公斤病患體重在0.001至約15毫克之範圍內。較佳劑量為每次投藥每公斤病患體重0.01至約1.5毫克，且此種療法可延長數週或數月，而在一些情況中，為數年。但是，應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性；被治療個體之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；投藥時間與途徑；排泄速率；先前已被投予之其他藥物；及接受治療之特定疾病之嚴重性，其係為熟諳此領域者所極為明瞭的。

典型劑量可為一個1毫克至約100毫克片劑或1毫克至約300毫克，一天一次或每天多次服用，或一個按時釋出膠囊

或片劑，一天服用一次且含有成比例地較高含量之活性成份。按時釋出作用可藉由在不同pH值下溶解之膠囊物質，藉由滲透壓緩慢釋出之膠囊，或藉任何其他已知受控釋出方式獲得。

在一些情況中，可能必須使用此等範圍外之劑量，正如熟諳此藝者所明瞭。再者，應注意的是，臨床家或治療醫師將配合個別病患之回應，知道如何及何時開始、中斷、調整或終止治療。

關於上文提供之組合物、方法及套件，熟諳此藝者將明瞭供使用於每一項中之較佳化合物係為上文所指出為較佳之化合物。關於組合物、方法及套件之又進一步較佳化合物，係為下文非限制性實例中所提供之化合物。

【實施方式】

化學實例

一般方法.涉及水份及/或氧敏感性物質之所有操作，係於乾燥氮之大氣下，在預乾燥之玻璃器具中進行。除非另有指出，否則物質係得自市購可得之來源，且使用而無需進一步純化。

急驟式層析係在Isco Combiflash相關物件上，使用RediSep *Rf* 矽膠藥筒，藉由Teledyne Isco進行。薄層層析法係使用購自E. Merck之預先塗覆板(矽膠60 PF_{254}，0.25毫米)進行，且光點係以長波紫外光呈現，藉適當著色試劑追蹤。

核磁共振("NMR")光譜係被記錄在Varian Inova-400共振光譜儀上。^{1}H NMR化學位移係以距四甲基矽烷("TMS")低磁場之

每百萬份之份數(δ)表示，使用TMS或殘留溶劑信號($CHCl_3$ = δ 7.24，DMSO = δ 2.50)作為內標準。^{1}H NMR訊息係以下列格式表列出：多重性(s，單重峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰)，偶合常數(J)，以赫茲表示，質子數。字首app有時係被應用於真實信號多重性未經解析之情況中，而br係表示討論中之信號變寬。

化合物係使用ChemBioDraw Ultra版本11.0命名。

LCMS分析係使用具有Phenomenex Luna 5微米C_{18}管柱之PE SCIEX API 2000光譜儀進行。

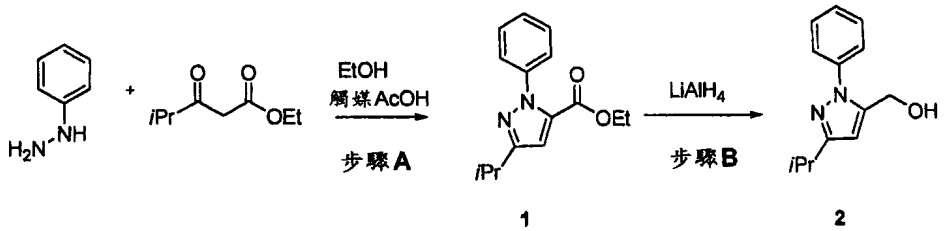
製備型HPLC係在具有Phenomenex管柱(Gemini 10 μ，C_{18}，110A)與UV/VIS 156偵測器之Gilson HPLC 215液體處理器上進行。

當並未特別描述起始物質之製造時，化合物係為已知，或可類似此項技藝中已知或如實例中所揭示之方法製成。熟諳此藝者將明瞭的是，本文中所述之合成操作法僅為關於製備本發明化合物之方法之代表例，且可同樣地使用其他習知方法。本發明係進一步以說明製備本發明化合物之下述實例為例，但並不受其所限。

中間物之製備

中間物1

(3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲醇(2)



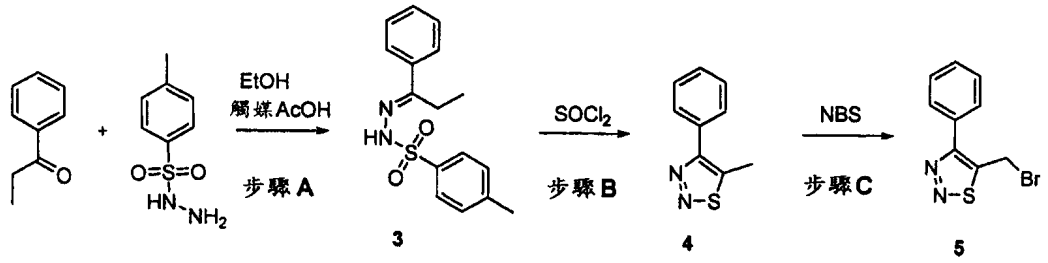
1　　2

步驟A：於4-甲基-3-酮基戊酸乙酯(2.5克，13.4毫莫耳)在乙醇(20毫升)中之溶液內，添加苯基肼與醋酸(0.5毫升)。將溶液攪拌24小時，並在真空中濃縮。殘留物含有兩種區域異構物，其中所要者係為較低極性。使混合物藉層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，而得酯(**1**)，為黃色油。

步驟B：使此酯(**1**)(0.95克，3.68毫莫耳)溶於無水THF(4毫升)中，並於氮氣下冷卻至0℃。添加THF中之氫化鋰鋁(1.0M，4.05毫升，4.05毫莫耳)，歷經十分鐘期間。在添加完成後，使溶液溫熱至室溫，且再攪拌一小時。使溶液冷卻至0℃，並藉由添加醋酸乙酯(5毫升)，接著飽和硫酸鈉水溶液(5毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯稀釋，且經過矽藻土墊過濾。使合併之濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以提供所要之醇(**2**)，為黃色油。

中間物2

5-(溴基甲基)-4-苯基-1,2,3-噻二唑(**5**)



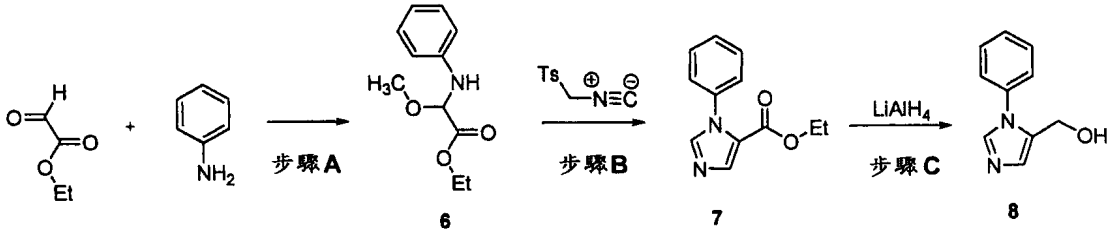
步驟A：於苯丙酮(2.5克，18.6毫莫耳)在乙醇(35毫升)中之溶液內，添加4-甲苯磺基醯肼(3.53克，20.5毫莫耳)，接著為醋酸(0.35毫升)。使溶液回流1小時，並冷卻至室溫。於真空中移除溶劑，且將殘留物以甲醇沖洗。藉過濾收集白色固體產物(E)-4-甲基-N'-(1-苯基亞丙基)苯磺基醯肼(**3**)。

步驟B:使此腙(**3**)(3.0克,9.9毫莫耳)溶於二氯化亞硫醯(10毫升)中,並於室溫下攪拌1小時。將所形成之溶液慢慢地倒入氫氧化鈉水溶液(1.0N,50毫升)中。以DCM萃取溶液,使有機層以硫酸鈉脫水乾燥,過濾,及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-30% EtOAc在己烷中),以提供5-甲基-4-苯基-1,2,3-噻二唑(**4**),為黃色油。

步驟C:於噻二唑(**4**)(1.6克,9.08毫莫耳)在四氯甲烷(40毫升)中之溶液內,添加N-溴基琥珀醯亞胺(3.23克,18.2毫莫耳)與過氧化二苯甲醯(0.314克,0.91毫莫耳)。使溶液回流24小時。使溶液冷卻至室溫後,於真空中移除四氯甲烷。使殘留物溶於醋酸乙酯中,並以水洗滌。分離有機層,以硫酸鈉脫水乾燥,過濾,及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上層析(0-30% EtOAc在己烷中),以單離5-(溴基甲基)-4-苯基-1,2,3-噻二唑(**5**)。

中間物3

(1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲醇(**8**)



步驟A:於苯胺(2.3毫升,25毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液內,添加乙醛酸乙酯。使溶液回流3.5小時,冷卻至室溫,並於真空中移除溶劑。將所形成之油(**6**)使用於下一步驟,無需進一步純化。

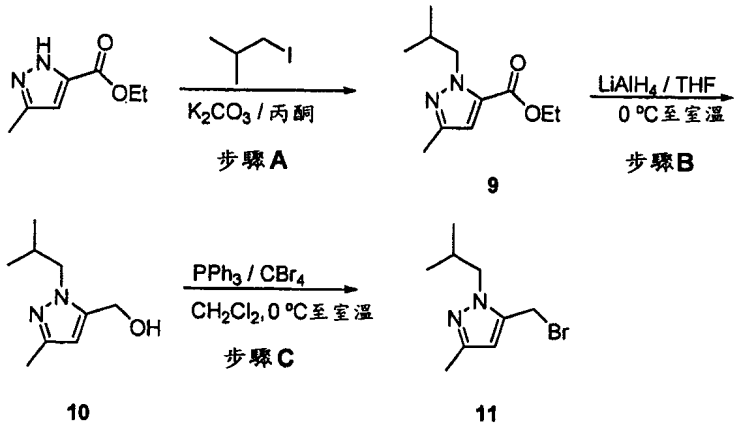
步驟B:於2-甲氧基-2-(苯基胺基)醋酸乙酯(**6**)(3.13克,15

毫莫耳)在乙醇(30毫升)中之溶液內，添加1-(異氰基甲磺醯基)-4-甲苯(4.4克，22.5毫莫耳)與碳酸鉀(4.14克，30毫莫耳)。將此懸浮液在65℃下加熱四小時。於冷卻至室溫後，將混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉製備型HPLC純化，而產生1-苯基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(**7**)。

步驟C：使此酯(**7**)(0.80克，3.70毫莫耳)溶於無水THF(4毫升)中，並於氮氣下冷卻至0℃。添加THF中之氫化鋰鋁(1.0M，3.7毫升，3.7毫莫耳)，歷經十分鐘期間。在添加完成後，使溶液溫熱至室溫，且再攪拌六十分鐘。使溶液冷卻至0℃，並藉由添加醋酸乙酯(5毫升)，接著飽和硫酸鈉水溶液(5毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯稀釋，且經過矽藻土墊過濾。使合併之濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留油藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以提供所要之醇(**8**)。

中間物4

5-(溴基甲基)-1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑(**11**)



步驟A：於3-甲基吡唑-5-羧酸乙酯(5.04克，0.032莫耳)在丙

酮(20毫升)中之溶液內，添加K_2CO_3(18.14克)，接著為1-碘基-2-甲基丙烷(22.21克)。使混合物在70℃下回流過夜。經過矽藻土過濾混合物，並使濾液在真空中濃縮。殘留物含有兩種區域異構物，其中所要者係為較低極性。於矽膠上藉急驟式層析純化(0-30% EtOAc在己烷中)，獲得2.14克1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(**9**)，為無色液體。^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ ： 6.61 (s, 1H), 4.38-4.24 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

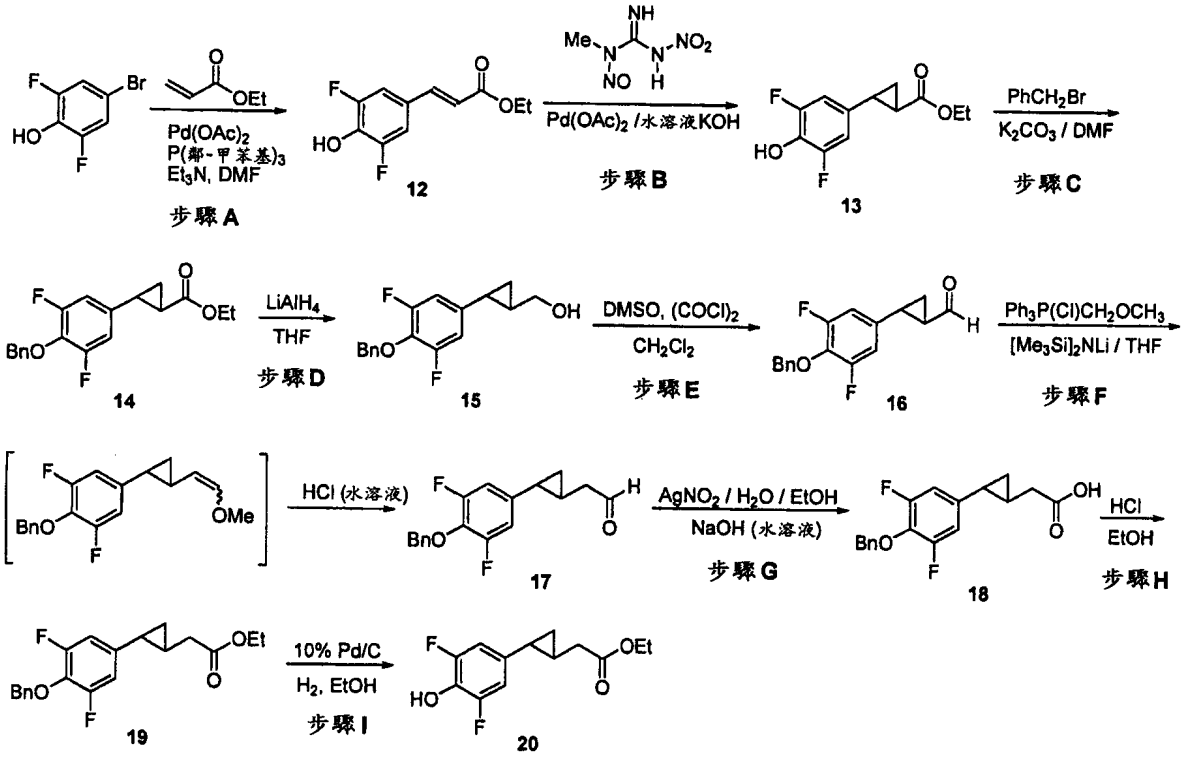
步驟B：於1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(**9**)(1.99克，9.46毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加氫化鋰鋁在THF中之溶液(1M，15毫升，15毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜後，添加10毫升EtOAc，並將混合物攪拌10分鐘。添加水(15毫升)，且將混合物再攪拌10分鐘，經過矽藻土過濾，並以EtOAc沖洗。使濾液於EtOAc與H_2O/鹽水之間作分液處理，以H_2O/鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得1.73克所要之醇(**10**)，為無色液體。產物係為足夠純，欲被直接使用於後續溴化步驟。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 5.97 (s, 1H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

步驟C：於粗製乙基(1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇(**10**)(1.72克)與PPh_3(2.99克)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加CBr_4(3.76克)。於室溫下攪拌1小時後，使反應溶液在真空中濃縮。於矽膠上藉急驟式層析純化(0-40% EtOAc在己烷中)，獲得1.614克(溴基甲基)-1-異丁基-3-甲基

-1H-吡唑 (**11**)，為無色液體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：6.05 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H) 。

中間物 5

2-(2-(3,5-二氟-4-羥苯基)環丙基)醋酸乙酯 (**20**)



步驟A：在 N_2 下，於 350 毫升壓力-管件中，添加 4-溴基-2,6-二氟酚 (23.82 克，0.11 莫耳)、三乙胺 (55 毫升，0.39 莫耳)、丙烯酸乙酯 (34.27 克，0.34 莫耳)、DMF (50 毫升)、醋酸鈀 (II) (1.29 克，5.75 毫莫耳) 及三-鄰-甲苯基膦 (2.34 克，7.6 毫莫耳)。將混合物在玻璃管中密封，並在 110℃ 下攪拌過夜 (21 小時)。使反應物冷卻至室溫，且添加 EtOAc (150 毫升)。將混合物攪拌 30 分鐘，經過矽藻土過濾，並以 EtOAc (100 毫升 x 3) 沖洗。以 2N HCl 使濾液酸化至 pH~2。分離有機層，且將水層以 EtOAc (50 毫升 x 2) 萃取。合併有機層，並以水 ((100 毫升 x 2)、鹽水

(100 毫升)洗滌，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在過濾後，添加庚烷(200 毫升)，並使溶液在真空中濃縮。過濾所形成之沉澱物，以庚烷(50 毫升 x 2)洗滌，及乾燥，而得所要之產物(**12**)(17.09 克)，為淡黃色固體。使母液濃縮，以獲得另外之所要產物(4.29 克)，為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 B：於 N-甲基-N'-硝基-N-亞硝基胍(TCI-美國目錄# M0527，10 克，在乾重基準下，0.068 莫耳)在醚(150 毫升)中之混合物內，在 0℃ 下，添加 KOH (12.60 克)在水(21 毫升)中之冷溶液。於攪拌 2 分鐘後，在 0℃ 下，將一部份所形成重氮甲烷之黃色含醚溶液添加至 3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丙烯酸乙酯(**12**) (2.28 克，0.010 莫耳)在醚(100 毫升)中之溶液內。添加一部份醋酸鈀(II) (0.372 克，1.66 毫莫耳)，接著為另一部份之重氮甲烷溶液。持續此程序，直到添加所有重氮甲烷溶液與醋酸鈀(II)為止。將所形成之暗色混合物在 0-5℃ 下攪拌 4 小時，且添加醋酸(6 滴)，以使任何過量試劑淬滅。於移除溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化(0-30% EtOAc 在己烷中)，而得 2.04 克所要之產物，為白色固體(**13**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (br, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.39-1.14 (m, 5H)。

步驟 C：於 2-(3,5-二氟-4-羥苯基)環丙烷羧酸乙酯(**13**) (2.04 克，8.4 毫莫耳)與 K_2CO_3 (1.69 克，12.2 毫莫耳)在 DMF (15 毫升)中之混合物內，添加溴化苄(1.88 克，11 毫莫耳)。將混合物

在室溫下攪拌過夜，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將有機萃液以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。於矽膠上藉急驟式層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，獲得2.76克所要之產物(**14**)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 4H) 。

步驟D：於2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)環丙烷羧酸乙酯(**14**) (2.74克，8.24毫莫耳)在THF(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加$LiAlH_4$溶液(1N，在醚中，12.5毫升)。於室溫下攪拌2小時後，添加8毫升EtOAc，並將溶液攪拌10分鐘。添加水(10毫升)，且將混合物再攪拌10分鐘，經過矽藻土過濾，並以EtOAc沖洗。使濾液於EtOAc與H_2O/鹽水之間作分液處理，以H_2O/鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得2.25克所要之產物(**15**)，為無色液體。產物係為足夠純，欲被直接使用於後續Swern氧化作用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.49-7.39 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.68-3.51 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.47-1.20 (m, 1H), 1.02-0.83 (m, 2H) 。

步驟E：於-78℃下，將DMSO(2.5毫升)添加至氯化草醯(2.12克，16.7毫莫耳)在無水CH_2Cl_2(15毫升)中之溶液內，然後，添加(2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-環丙基)甲醇(**15**) (2.25克，7.75毫莫耳)在CH_2Cl_2(5毫升)中之溶液，接著為Et_3N (5.6毫升)。於矽膠上藉急驟式層析純化(0-30%)，獲得2.07克所要

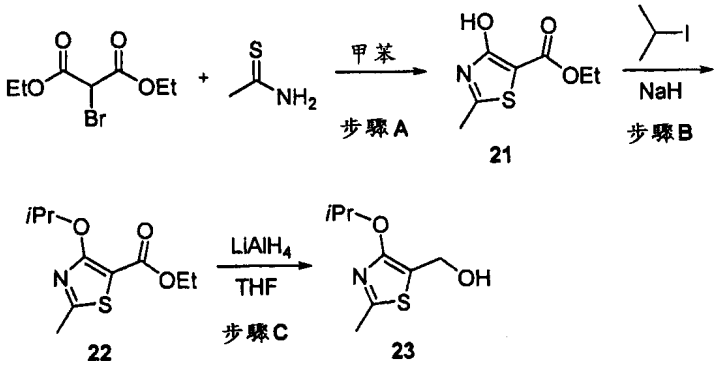
之產物(**16**)，為無色液體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：9.37 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H)。

步驟F、G及H: 此等反應係根據美國專利(US 2004/0092538，第40-41頁)中所述之擬案進行。

步驟I： 於2-(2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)環丙基)醋酸乙酯(**19**) (0.782克，2.25毫莫耳)在EtOAc/EtOH (5毫升/10毫升)中之溶液內，添加159毫克10% Pd/C，並將混合物於H_2氣瓶下攪拌過夜。在經過矽藻土過濾，且以EtOH洗滌後，使濾液在真空中濃縮，而得0.508克所要之產物(**20**)，為淡黃色液體。產物係為足夠純，欲被直接使用於後續偶合。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (br, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H), 2.50-2.26 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 4H), 0.97-0.79 (m, 2H)。

中間物6

(4-異丙氧基-2-甲基噻唑-5-基)甲醇(**23**)



步驟A： 於溴基丙二酸酯(7.1克，29.7毫莫耳)在甲苯(30毫升)中之溶液內，添加硫基乙醯胺(2.23克，29.7毫莫耳)。於回流4小時後，使溶液冷卻，並於真空中移除溶劑。使殘留

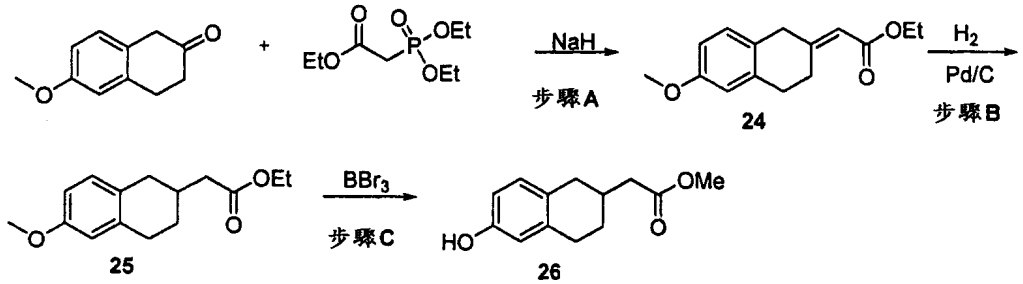
物溶於醋酸乙酯中，以水、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。將所形成之固體(**21**)以冷醚洗滌，且藉過濾收集。

步驟B：於(**21**)與2-碘化丙烷在DMF中之溶液(2毫升)內，添加氫化鈉(60%，0.026克，0.646毫莫耳)。將混合物在50℃下加熱18小時。於冷卻後，添加水(2毫升)，並將溶液以醋酸乙酯(5毫升)稀釋。分離有機層，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-50% EtOAc在己烷中)，以提供所期望之產物(**22**)。

步驟C：使此酯(**22**)(0.310克，1.35毫莫耳)溶於無水THF(4毫升)中，並於氮氣下冷卻至0℃。添加THF中之氫化鋰鋁(1.0M，1.6毫升，1.6毫莫耳)，歷經十分鐘期間。在添加完成後，使溶液溫熱至室溫，且再攪拌六十分鐘。使溶液冷卻至0℃，並藉由添加醋酸乙酯(5毫升)，接著飽和硫酸鈉水溶液(5毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯稀釋，且經過矽藻土墊過濾。使合併之濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留油藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以提供所要之醇(**23**)。

中間物7

2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸甲酯(**26**)



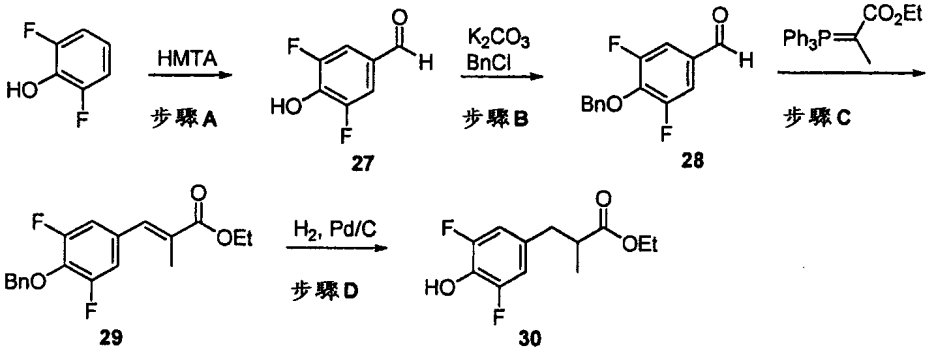
步驟A：於苯(5毫升)與氫化鈉(680毫克，17.01毫莫耳，60%，在礦油中)之混合物中，在0℃下，慢慢添加膦酸基醋酸三乙酯(1.82毫升，9.08毫莫耳)，並將反應物攪拌30分鐘。添加苯(1毫升)中之6-甲氧基-3,4-二氫萘-2(1H)-酮(1克，5.67毫莫耳)，且在室溫下攪拌過夜。將反應物添加至水(20毫升)中，並以醋酸乙酯萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得(E)-2-(6-甲氧基-3,4-亞二氫萘-2(1H)-基)醋酸乙酯(**24**)。

步驟B：於(E)-2-(6-甲氧基-3,4-亞二氫萘-2(1H)-基)醋酸乙酯(**24**)(810毫克，3.29毫莫耳)在乙醇(20毫升)中之溶液內，添加Pd/C(81毫克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，而得2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸乙酯(**25**)。

步驟C：於2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸乙酯(**25**)(766毫克，3.09毫莫耳)在(31毫升)二氯甲烷中之溶液內，在0℃下，添加三溴化硼(2.92毫升，30.9毫莫耳)，並攪拌三小時。以甲醇極端緩慢地使反應淬滅，添加至飽和碳酸氫鈉中，且以醋酸乙酯萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸甲酯(**26**)。

中間物8

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙酸乙酯(**30**)



步驟A：使2,6-二氟酚(25克，192毫莫耳)、六亞甲基四胺(26克，192毫莫耳)及三氟醋酸(190毫莫耳)之溶液回流過夜。使反應物冷卻，並以水(200毫升)稀釋，且以二氯甲烷(3 x 100毫升)萃取。將有機層以10%碳酸鉀水溶液(2 x 100毫升)洗滌。以濃鹽酸使水層酸化，並以醋酸乙酯萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而產生3,5-二氟-4-羥基苯甲醛，為白色固體(**27**)。於靜置時，所要之產物自最初水層開始沉澱，將其以二氯甲烷萃取。過濾液層，以提供產物，只要白色結晶。

步驟B：於3,5-二氟-4-羥基苯甲醛(**27**)(8.26克，52.2毫莫耳)與碳酸鉀(14.4克，104.4毫莫耳)在二甲基甲醯胺(100毫升)中之混合物內，添加氯化苄(7.2毫升，62.7毫莫耳)，並在50℃下攪拌過夜。將反應物以水稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 75毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(**28**)。

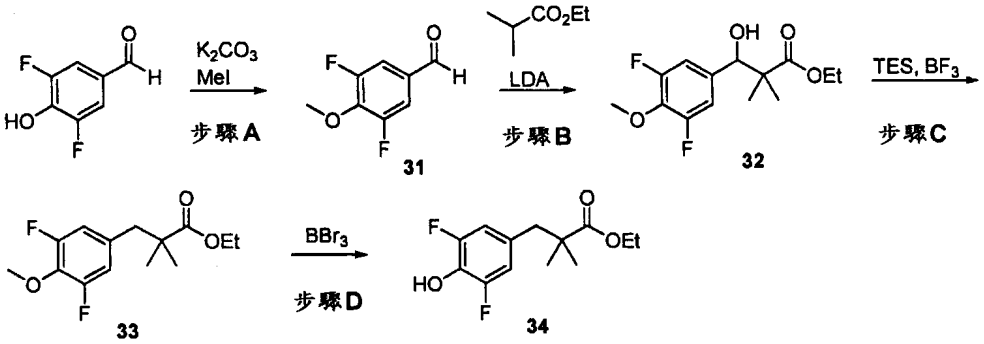
步驟C：使4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(**28**)(1.32克，5.34毫莫耳)與(1-乙氧羰基亞乙基)三苯基磷烷(2.32克，6.41毫莫耳)

在四氫呋喃(53毫升)中之溶液回流2小時。使反應物在真空中濃縮，並於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，獲得(E)-乙基3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-丙烯酸甲酯(**29**)。

步驟D：於(E)-乙基3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-丙烯酸甲酯(**29**)(1.4克，4.21毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之溶液內，添加Pd/C(140毫克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，而得3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙酸乙酯(**30**)。

中間物9

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(**34**)



步驟A：於3,5-二氟-4-羥基苯甲醛(2.55克，16.3毫莫耳)與碳酸鉀(4.5克，32.3毫莫耳)在二甲基甲醯胺(30毫升)中之混合物內，添加碘化甲烷(1.2毫升，19.4毫莫耳)，並於室溫下攪拌過夜。將反應物以水稀釋，且以醋酸乙酯(3 x 75毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛(**31**)。

步驟B：於-78℃下，將鋰二異丙基胺(5毫升，10.1毫莫耳，2M四氫呋喃/庚烷/乙苯)添加至異丁酸乙酯(1.36毫升，10.1毫莫耳)在四氫呋喃(4毫升)中之溶液內，並攪拌2小時。添加3,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛(**31**)(754毫克，4.38毫莫耳)，且使反應物溫熱至室溫過夜。以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯(3 x 10毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而產生3-(3,5-二氟-4-甲氧苯基)-3-羥基-2,2-二甲基丙酸乙酯(**32**)。

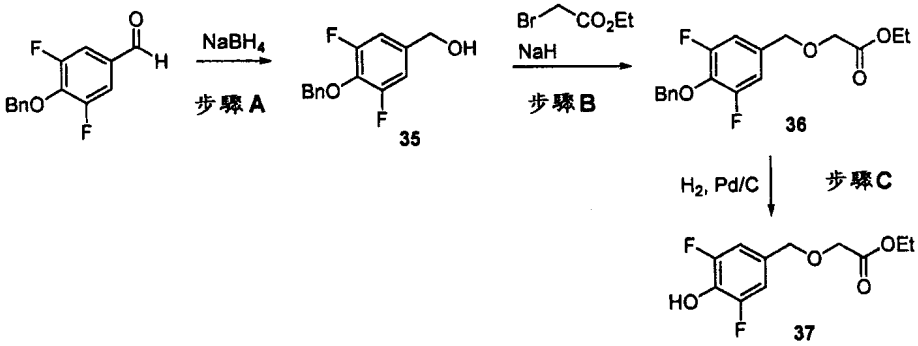
步驟C：在0℃下，於3-(3,5-二氟-4-甲氧苯基)-3-羥基-2,2-二甲基丙酸乙酯(**32**)(200毫克，0.69毫莫耳)、三乙基矽烷(62微升，0.76毫莫耳)及二氯甲烷(2毫升)之溶液中，添加三氟化硼乙醚化物(95微升，0.76毫莫耳)，並在室溫下攪拌兩小時。藉TLC，起始物質仍然存在，故添加另外0.5毫升三乙基矽烷與0.5毫升三氟化硼乙醚化物，且於室溫下攪拌過夜。以飽和碳酸氫鈉使反應淬滅，並以醋酸乙酯(3 x 10毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，獲得3-(3,5-二氟-4-甲氧苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(**33**)。

步驟D：於3-(3,5-二氟-4-甲氧苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(**33**)(155.7毫克，0.57毫莫耳)在二氯甲烷(6毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三溴化硼(0.54毫升，5.71毫莫耳)，並攪拌三小時。以乙醇極端緩慢地使反應淬滅，添加至飽和碳酸氫

鈉中，且以醋酸乙酯萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(**34**)。

中間物10

2-(3,5-二氟-4-羥苄基氧基)醋酸乙酯(**37**)



步驟A：於4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(1克，4.03毫莫耳)在四氫呋喃：甲醇(2:1) (22毫升)中之溶液內，添加硼氫化鈉(304毫克，8.1毫莫耳)，並攪拌兩小時。以水使反應淬滅，且以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)甲醇(**35**)。

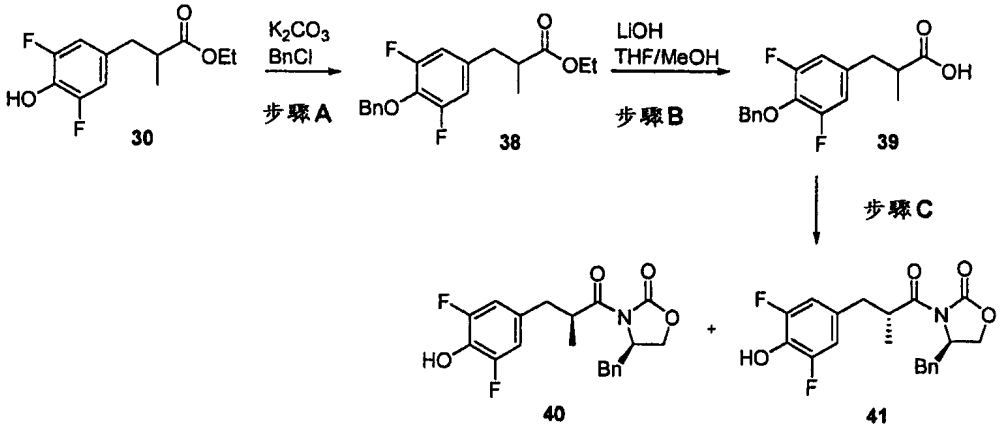
步驟B：於(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)甲醇(**35**) (890毫克，3.56毫莫耳)在四氫呋喃(35毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(156毫克，3.91毫莫耳，60%，在礦油中)，並於室溫下攪拌30分鐘。添加溴醋酸乙酯(0.44毫升，3.91毫莫耳)，且將反應物攪拌過夜。以水使反應淬滅，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷

與EtOAc，以提供2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苄氧基)醋酸乙酯(**36**)。

步驟C：於2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苄氧基)醋酸乙酯(**36**) (363毫克，1.08毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之溶液內，添加Pd/C (36毫克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，而得2-(3,5-二氟-4-羥苄基氧基)醋酸乙酯(**37**)。

中間物11

(R)-4-苄基-3-((S)-3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙醯基)四氫噁唑-2-酮(**40**)與(R)-4-苄基-3-((R)-3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙醯基)四氫噁唑-2-酮(**41**)



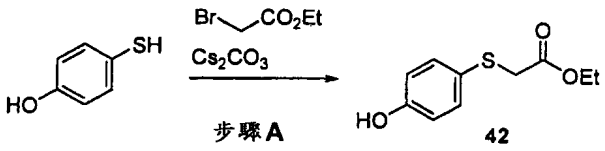
步驟A：於3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙酸乙酯(**30**) (930毫克，3.81毫莫耳)與碳酸鉀(1.05克，7.62毫莫耳)在DMF (8毫升)中之混合物內，添加氯化苄(0.53毫升，4.57毫莫耳)，並在50℃下攪拌過夜。將反應物以水稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸乙酯(**38**)。

步驟B：於丙酸3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲酯(**38**) (1.09克，3.26毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)、水(10毫升)及甲醇(20毫升)中之混合物內，添加氫氧化鋰(547毫克，13.04毫莫耳)，並在80℃下攪拌過夜。使反應物濃縮，以1N鹽酸酸化，且以醋酸乙酯萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而產生3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**39**)。

步驟C：於3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(0.99克，3.23毫莫耳)在四氫呋喃(2.5毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙胺(0.50毫升，3.57毫莫耳)與氯化三甲基乙醯(0.44毫升，3.57毫莫耳)，並將反應物攪拌30分鐘。在另一個燒瓶中，使(R)-4-苄基四氫噁唑-2-酮(0.48克，2.69毫莫耳)溶於四氫呋喃(4毫升)中，並冷卻至-78℃。添加nBuLi(1.77毫升，2.69毫莫耳，1.52M，在己烷中)，且將反應物攪拌30分鐘。將3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸之溶液添加至(R)-4-苄基四氫噁唑-2-酮溶液中，並於-78℃下攪拌3小時，且在室溫下30分鐘。以飽和氯化銨使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得兩種非對映異構物((R)-4-苄基-3-((R)-3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙醯基)四氫噁唑-2-酮與((R)-4-苄基-3-((S)-3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-甲基丙醯基)四氫噁唑-2-酮。

中間物12

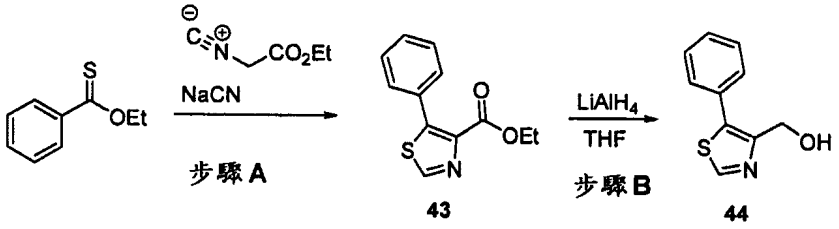
2-(4-羥苯基硫基)醋酸乙酯(**42**)



步驟A：於4-巰基酚(49.7毫克，0.39毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)中之溶液內，添加碳酸銫(128毫克，0.39毫莫耳)與溴醋酸乙酯(44微升，0.39毫莫耳)，並將反應物在50℃下攪拌過夜。以水使反應淬滅，且以醋酸乙酯(3 x 10毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得2-(4-羥苯基硫基)醋酸乙酯(**42**)。

中間物13

(5-苯基噻唑-4-基)甲醇(**44**)



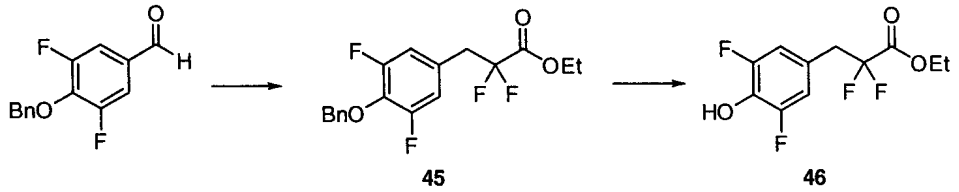
步驟A：於氰化鈉(0.32克，6.5毫莫耳)在乙醇(65毫升)中之懸浮液內，添加O-苯并硫代酸乙酯(8.3克，49.9毫莫耳)與異氰基醋酸乙酯(6.03毫升，54.9毫莫耳)在乙醇(30毫升)中之溶液。將反應物在50℃下加熱過夜，並在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得5-苯基噻唑-4-羧酸乙酯(**43**)。

步驟B：於5-苯基噻唑-4-羧酸乙酯(**43**)(1克，4.28毫莫耳)在四氫呋喃(43毫升)中之溶液內，在0℃下，添加氫化鋰鋁(4.3毫升，4.28毫莫耳，1M，在四氫呋喃中)，並使反應物溫熱至室溫過夜。以水使反應淬滅，經過矽藻土過濾，及

在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，以提供(5-苯基噻唑-4-基)甲醇(**44**)。

中間物14

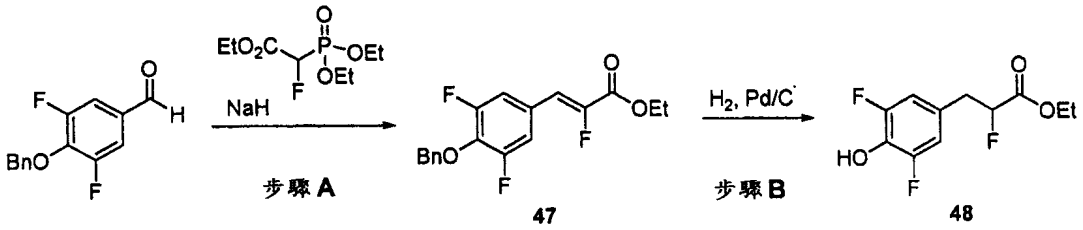
3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2,2-二氟丙酸乙酯(**46**)



化合物(**46**)係以如*Synthesis* **2000**, *13*, 1917-1924中所述之類似方式製成。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 16 Hz, 2H), 1.3 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

中間物15

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-氟基丙酸乙酯(**48**)



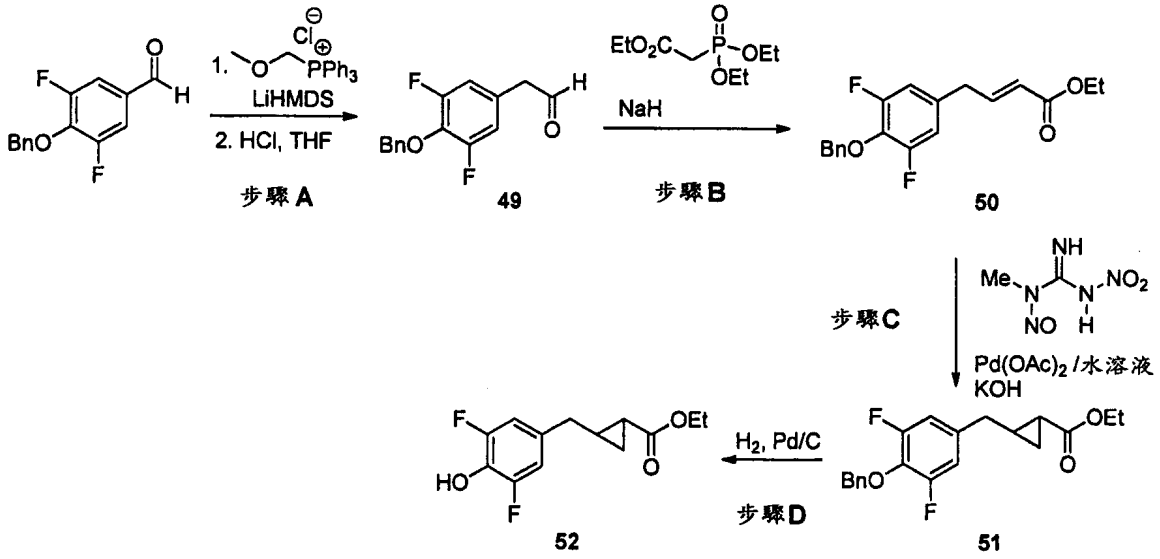
步驟A：於室溫下，將氫化鈉(0.3克，7.5毫莫耳)添加至4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(1.2克，5毫莫耳)與2-氟基-2-膦酸基醋酸三乙酯(1.2克，6毫莫耳)在無水THF (10毫升)中之混合物內。將反應物攪拌2小時，並以H_2O使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取產物。將有機相以H_2O、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(**47**)(1克)。

步驟B：使化合物(**47**)溶於醋酸乙酯(20毫升)中，並於此溶液中，添加100毫克10% Pd/C，且伴隨著H_2氣瓶，將混合

物攪拌24小時。在經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯洗滌後，使濾液在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生固體(**48**)(0.6克)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.2 (br, 1H), 5.05 (ddd, J = 52, 7, 4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.2-3 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H)。

中間物16

2-(3,5-二氟-4-羥苄基)環丙烷羧酸乙酯(**52**)



步驟A：於0℃及氮氣下，將鋰雙(三甲基矽烷基)胺溶液(30毫升，30毫莫耳)添加至氯化甲氧基甲基三苯基鏻(10.3克，30毫莫耳)在無水THF (25毫升)中之混合物內。15分鐘後，在0℃下，將THF (25毫升)中之4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(5克，20毫莫耳)添加至混合物中。將反應物攪拌2小時，並以H_2O使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取產物。將有機相以H_2O、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(5克)。使經單離之油溶於THF (100毫升)與2N HCl (50毫升)溶液中。將所形成之溶液在70℃下攪拌5小時。使THF蒸發，且將殘留物

以H_2O與醋酸乙酯稀釋。將有機相以H_2O、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(**49**)(3.3克)。

步驟B：於室溫下，將氫化鈉(0.24克，6毫莫耳)添加至2-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)乙醛(**49**)(1.3克，5毫莫耳)與膦酸基醋酸三乙酯(1.3克，6毫莫耳)在無水THF(20毫升)中之混合物內。將反應物攪拌5小時，並以H_2O使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取產物。將有機相以H_2O、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(**50**)(1.1克)。

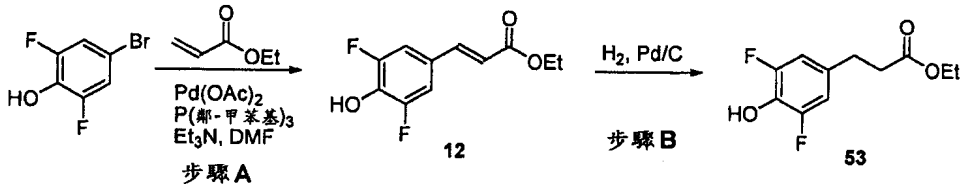
步驟C：於N-甲基-N'-硝基-N-亞硝基胍(10克，在乾重基準下，0.068莫耳)在醚(150毫升)中之混合物內，在0℃下，逐滴添加KOH(12.60克)在水(21毫升)中之冷溶液。於攪拌2分鐘後，在0℃下，將所形成重氮甲烷在頂層上之黃色含醚溶液添加至(E)-乙基4-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)丁-2-烯酸乙酯(**50**)(1.1克，3.3莫耳)在醚(50毫升)中之溶液內，並交替添加醋酸鈀(II)(0.4克，1.78毫莫耳)，將所形成之暗色混合物在0-5℃下攪拌4小時。於移除溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，而得所要之產物(**51**)(1克)，為黃色油。

步驟D：使此酯(**51**)溶於醋酸乙酯(20毫升)中，並於溶液中，添加100毫克10% Pd/C，且伴隨著H_2氣瓶，將混合物攪拌過夜。在經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯洗滌後，使濾液在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(**52**)(0.7克)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：6.67 (d,

J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (br, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H), 2.50-2.26 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 4H), 0.97-0.79 (m, 2H) 。

中間物 17

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丙酸乙酯 (**53**)



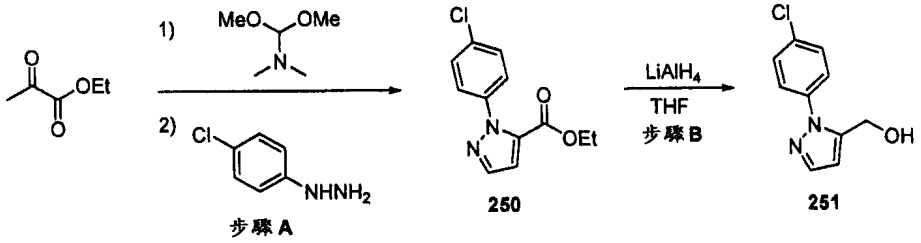
步驟A：在 N_2 下，於 350 毫升壓力-玻璃瓶中，添加 4-溴基-2,6-二氟酚 (23.82 克，0.11 莫耳)、三乙胺 (55 毫升，0.39 莫耳)、丙烯酸乙酯 (34.27 克，0.34 莫耳)、DMF (50 毫升)、醋酸鈀 (II) (1.29 克，5.75 毫莫耳)，接著為三-鄰-甲苯基膦 (2.34 克，7.6 毫莫耳)。將混合物在密封玻璃瓶中於 110℃ 下攪拌過夜 (21 小時)，冷卻至室溫，並添加 EtOAc (150 毫升)，且攪拌 30 分鐘，經過矽藻土過濾，及以 EtOAc (100 毫升 x 3) 沖洗。以 2N HCl 使濾液酸化至 pH~2。分離有機層，並將水層以 EtOAc (50 毫升 x 2) 萃取。合併有機層，且以水 ((100 毫升 x 2)、鹽水 (100 毫升) 洗滌，及以 Na_2SO_4 脫水乾燥。在過濾後，添加庚烷 (200 毫升)，並使溶液在真空中濃縮。過濾所形成之沉澱物，以庚烷 (50 毫升 x 2) 洗滌，及乾燥，而得所要之產物 (17.09 克)，為淡黃色固體。使母液濃縮，以獲得另外之所要產物 (**12**) (4.29 克)，為淡黃色固體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H) 。

步驟B：於 (E)-3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丙烯酸乙酯 (**12**) (0.751 克，

3.29 毫莫耳)在乙醇(20 毫升)中之溶液內，添加 Pd/C (81 毫克，10% Degussa 型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，而得 3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丙酸乙酯 (**53**)。

中間物 18

(1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲醇 (**251**)



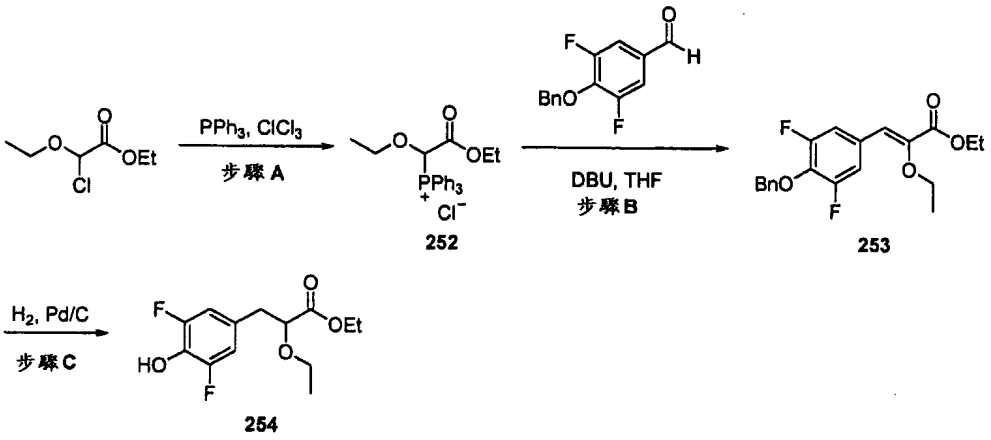
步驟 A：將丙酮酸乙酯 (1.91 毫升，17.2 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (2.29 毫升，17.2 毫莫耳)添加至閃爍瓶中，並於室溫下攪拌過夜。將深紅色/褐色溶液添加至 4-氯苯基肼鹽酸鹽 (3.08 克，17.2 毫莫耳)在乙醇 (50 毫升)中之溶液內，且加熱至 85℃，歷經 3 小時。使反應物在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與 EtOAc，而得 1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (**250**)。

步驟 B：使此酯 (**250**) (0.600 克，2.40 毫莫耳)溶於無水 THF (24 毫升)中，並於氮氣下冷卻至 0℃。添加 THF 中之氫化鋰鋁 (1.0M，2.9 毫升，2.9 毫莫耳)，歷經十分鐘期間。在添加完成後，使溶液溫熱至室溫，且再攪拌六十分鐘。使溶液冷卻至 0℃，並藉由添加醋酸乙酯 (5 毫升)，接著飽和硫酸鈉水溶液 (5 毫升)使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯稀釋，且經過矽藻土墊過濾。使合併之濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留油藉矽膠層析純化 (0-100% EtOAc 在己

烷中），以提供所要之醇(**251**)。

中間物19

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(**254**)



步驟A：於2-氯基-2-乙氧基醋酸乙酯(10克，60毫莫耳)在氯仿(30毫升)中之溶液內，添加三苯膦(15.7克，60毫莫耳)，並於室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，且添加乙醚。再一次移除溶劑，及在高真空下乾燥，獲得氯化(1,2-二乙氧基-2-酮基乙基)三苯基鏻(21克，82%產率)(**252**)，為泡沫狀固體。

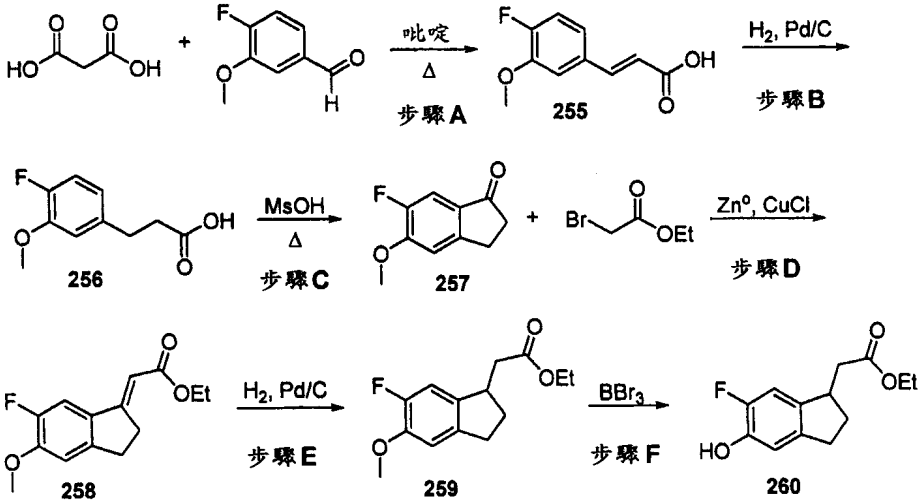
步驟B：於氯化(1,2-二乙氧基-2-酮基乙基)三苯基鏻(**252**)(1.61克，3.76毫莫耳)在THF(56毫升)中之溶液內，添加DBU(0.67毫升，4.51毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌10分鐘。以一份添加4-(苄氧基)-3,5-二氟苯甲醛(1.40克，5.64毫莫耳)，且將反應物在室溫下攪拌18小時。於真空中移除溶劑，添加乙醚，並過濾固體。使濾液在真空中濃縮，且使殘留油藉矽膠層析純化(0-30% EtOAc在己烷中)，以提供(Z)-3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-乙氧基丙烯酸乙酯(**253**)。

步驟C：於(Z)-3-(4-(苄氧基)-3,5-二氟苯基)-2-乙氧基丙烯酸

乙酯(**253**)(1.3克，3.59毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之溶液內，添加Pd/C(140毫克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，而得3-(3,5-二氟-4-羥苯基)-2-乙氧基丙酸乙酯(0.81克)(**254**)。

中間物20

2-(6-氟基-5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸乙酯(**260**)



步驟A：於丙二酸(21.5克，207毫莫耳)在吡啶(50毫升)中之溶液內，添加4-氟基-3-甲氧基苯甲醛(16克，104毫莫耳)與六氫吡啶(1.5毫升)。使反應物回流13小時。添加水(25毫升)，接著為濃HCl(40毫升)。藉過濾收集已沉澱之產物(**255**)，並以水洗滌。

步驟B：於(**255**)(25克，127毫莫耳)在乙醇(40毫升)中之溶液內，添加Pd/C(2克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，以提供化合物(**256**)。

步驟C：於20毫升微波管件中，添加化合物(**256**)(2.00克，10.1毫莫耳)與甲基磺酸(15毫升)。將管件密封，並於90℃下加熱10分鐘。將所形成之溶液倒入冰浴中，以NaOH水溶液中和至pH 7。藉過濾收集所形成之沉澱物，且以水洗滌，以提供化合物(**257**)。

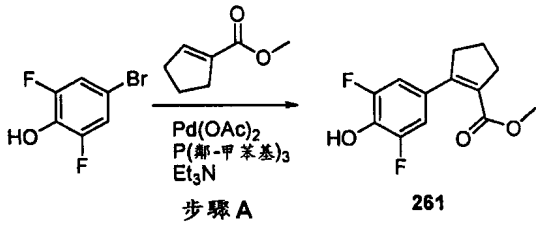
步驟D：於酮(**257**)(3.56克，19.8毫莫耳)在甲苯/THF(50:1，40毫升)中之溶液內，添加Zn^0粉(2.6克，39.6毫莫耳)與氯化銅(I)(0.4克，3.96毫莫耳)。將此懸浮液在90℃下加熱30分鐘。於冷卻至室溫後，添加溴醋酸乙酯(3.4毫升，31.6毫莫耳)。將此懸浮液在100℃下加熱4小時。於冷卻至室溫後，添加HCl水溶液(50毫升，2N)，並將溶液以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取。合併有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化(0-50% EtOAc在己烷中)，以提供所要之酯(**258**)，為異構物之混合物。

步驟E：於(**258**)(0.79克，3.2毫莫耳)在乙醇(10毫升)中之溶液內，添加Pd/C(0.08克，10% Degussa型)。添加氫氣瓶，並將反應物抽氣，且以氫逆充填三次。將反應物在室溫下攪拌過夜，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮，以提供化合物(**259**)。

步驟F：於酯(**259**)(1.06克，4.2毫莫耳)在二氯甲烷(40毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三溴化硼(3.96毫升，41.9毫莫耳)。將溶液攪拌2小時，並以乙醇(5毫升)，接著以飽和碳酸氫鈉溶液(5毫升)使反應淬滅。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，以獲得所期望之產物(**260**)。

中間物21

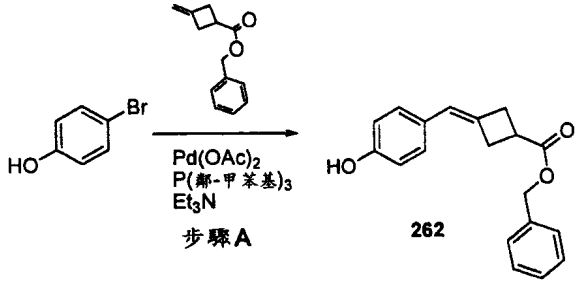
2-(3,5-二氟-4-羥苯基)環戊-1-烯羧酸甲酯(**261**)



步驟A：在N_2下，於350毫升壓力-玻璃瓶中，添加4-溴基-2,6-二氟酚(5.0克，0.024莫耳)、三乙胺(100毫升)、1-環戊烯-1-羧酸甲酯(4.5克，1.5當量)、醋酸鈀(II)(0.27克，0.05當量)，接著為三-鄰-甲苯基膦(0.73克，0.1當量)。將混合物在密封環玻璃管中密封，並於100℃下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，且添加EtOAc(150毫升)，並攪拌30分鐘，經過矽藻土過濾，及以EtOAc(100毫升x 3)沖洗。以2N HCl使濾液酸化至pH~2。分離有機層，並將水層以EtOAc(50毫升x 2)萃取。合併有機層，且以水(100毫升x 2)、鹽水(100毫升)洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。使濾液在真空中濃縮，並使殘留油藉矽膠層析純化，而得所要之產物(**261**)(5.43克，89%產率)，為淡黃色潮濕固體。

中間物22

3-(4-羥亞苄基)環丁烷羧酸苄酯(**262**)

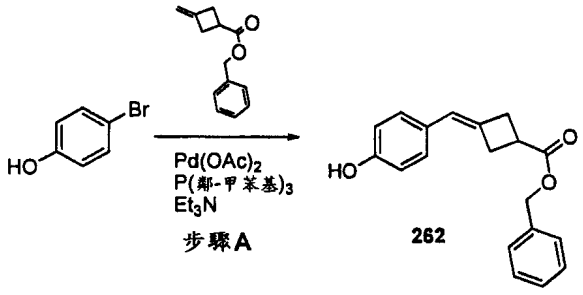


步驟A：在N_2下，於100毫升壓力-玻璃瓶中，添加4-溴酚

(1.0克，0.0057莫耳)、三乙胺(30毫升)、3-亞甲基環丁烷羧酸苄酯(1.5克，1.3當量)、醋酸鈀(II) (0.064克，0.05當量)，接著為三-鄰-甲苯基膦(0.175克，0.1當量)。將混合物在密封環玻璃管中密封，並於100℃下攪拌過夜。使反應物冷卻至室溫，且添加EtOAc(100毫升)，並攪拌30分鐘，經過矽藻土過濾，及以EtOAc (50毫升x 3)沖洗。以2N HCl使濾液酸化至pH~2。分離有機層，並將水層以EtOAc (50毫升x 2)萃取。合併有機層，且以水(100毫升x 2)、鹽水(100毫升)洗滌，及以Na_2SO_4脫水乾燥。在過濾後，使溶液在真空中濃縮，並使殘留油藉矽膠層析純化，以提供所要之產物(**262**) (5.43克，58%產率)。

中間物23

3-(2-乙基-4-羥苯基)-2-甲基丙酸乙酯(**265**)



步驟A：在0℃下，於3-乙酚(6.11克，50毫莫耳)在CH_2Cl_2中之溶液內，添加CH_2Cl_2中之$TiCl_4$(100毫升，100毫莫耳)，接著為二氯(甲氧基)甲烷(7.4毫升，80毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌1小時。將混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化，使用己烷與EtOAc，而得2-乙基-4-羥基苯甲醛(**263**)。^{1}H NMR (400

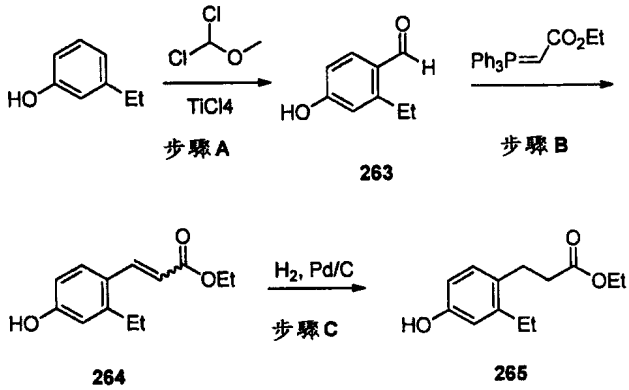
MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.02 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H)。

步驟B：化合物(**264**)係以如關於**29**合成所述之類似方式製成。

步驟C：化合物(**265**)係以如關於**30**合成所述之類似方式製成。

中間物24

2-(6-羥基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)醋酸乙酯(**268**)



步驟A：在氮氣及室溫下，於6-甲氧基-3,4-二氫萘-1(2H)-酮(5.0毫莫耳，0.881克)在THF (25.0毫升)中之溶液內，添加NaH (12.5毫莫耳，0.50克)，接著為2-(二乙氧基磷醯基)醋酸乙酯(12.5毫莫耳，2.5毫升)。將反應混合物在60℃下加熱四小時。使反應物冷卻，並以水使反應淬滅，以EtOAc萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，且以Na_2SO_4脫水乾燥。於減壓下移除溶劑，及層析(矽膠，30% EtOAc在己烷中)，獲得化合物(**266**) (0.792克，64.3%)。LC-MS ESI m/z; 實測值247.0 $[M+H]^+$。

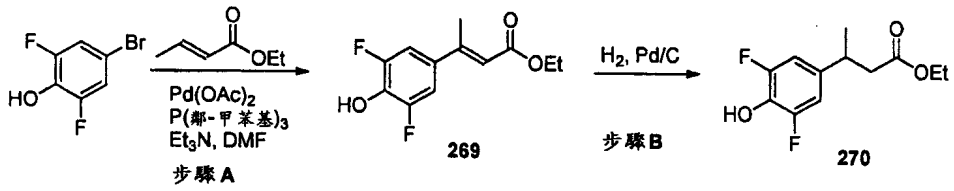
步驟B：使化合物(**266**) (0.792克，3.22毫莫耳)在EtOH (50.0毫升)中之混合物，以Pd/C (0.100克)，於氫氣及室溫下還原12小時，而產生化合物(**267**) (0.709克，88.8%)。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 2.57-2.41 (m, 1H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟C：於化合物(**267**) (0.709克，2.85毫莫耳)在DCM (30.0毫升)中之混合物內，在0℃及氮氣下，慢慢添加三溴化硼(0.809毫升，8.56毫莫耳)。將反應混合物在0℃下攪拌兩小時，接著，在0℃下慢慢地以EtOH使反應淬滅。以$NaHCO_3$使反應淬滅，以DCM萃取。將有機層以鹽水洗滌，並以Na_2SO_4脫水乾燥。於真空中移除溶劑，獲得化合物(**268**) (0.600克，89.9%)。LC-MS ESI m/z；實測值：235.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37-3.15 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 3H), 2.57-2.40 (m, 1H), 1.98-1.50 (m, 4H), 1.36-1.13 (m, 3H)。

中間物25

3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丁酸乙酯(**270**)

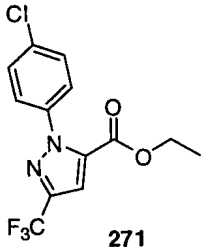


步驟A：化合物(**269**)係以如關於**12**合成所述之類似方式製成。

步驟B：化合物(**270**)係以如關於**53**合成所述之類似方式製成。

中間物26

1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (**271**)

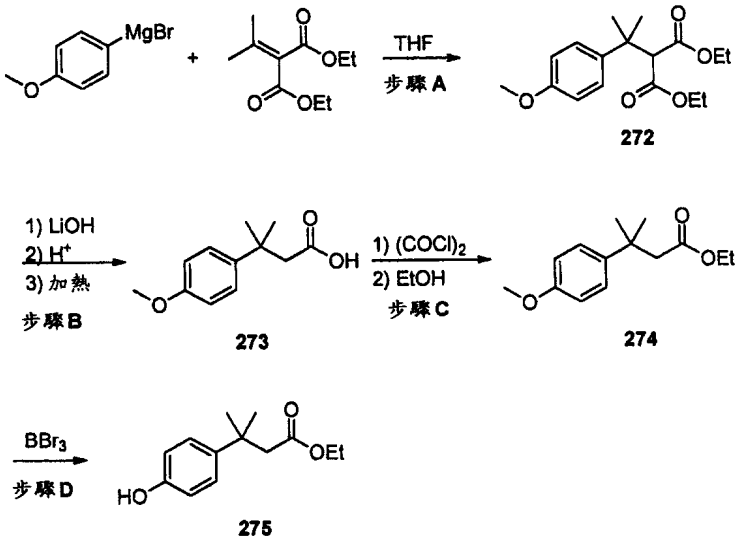


271

化合物 (**271**) 係以如專利 US639527B1 中所述之類似方式製成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.56 (m, 5H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

中間物 27

3-(4-羥苯基)-3-甲基丁酸乙酯 (**275**)

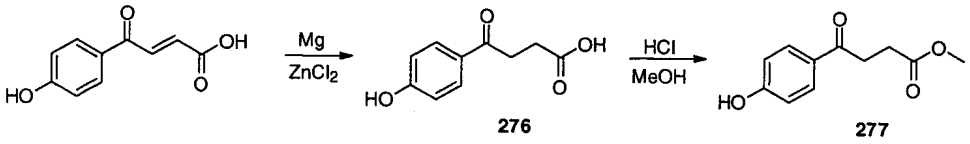


步驟 A - 步驟 C：化合物 (**274**) 係以如專利 US5032577 實例 175 中所述之類似方式製成。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.23 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步驟 D：化合物 (**275**) 係以如關於 **34** 合成所述之類似方式製成。

中間物 28

4-(4-羥苯基)-4-酮基丁酸甲酯 (**277**)

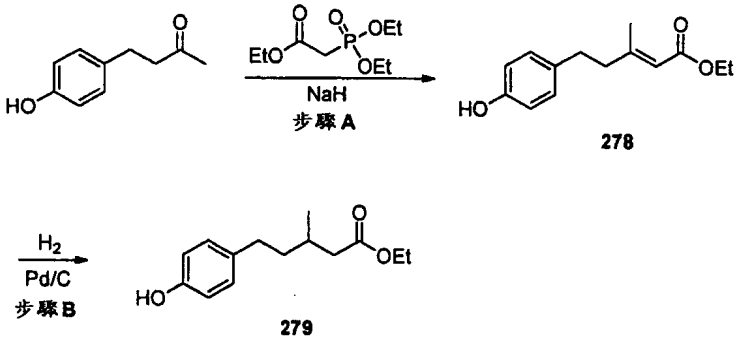


步驟A：於4-羥苯甲醯基丙烯酸(0.43克，2.24毫莫耳)與鎂(0.16克，6.58毫莫耳，30網目)在水(6毫升)中之懸浮液內，添加20滴$ZnCl_2$。將混合物於室溫下攪拌4天，並在真空中蒸發溶劑，而產生所要之不飽和酮(**276**)。

步驟B：使此粗產物(**276**)溶於無水MeOH (40毫升)中，並添加二氧陸圜中之4N HCl (10毫升)。將混合物在密封燒瓶中於55℃下攪拌過夜。於蒸發溶劑後，使殘留油藉矽膠層析純化，以提供所要之產物(**277**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

中間物29

5-(4-羥苯基)-3-甲基戊酸乙酯(**279**)

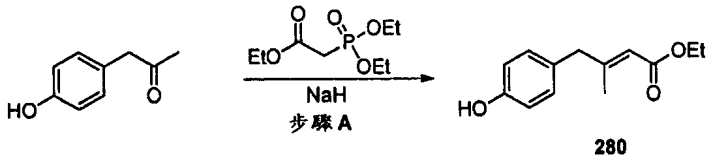


步驟A：化合物(**278**)係以如關於**266**合成所述之類似方式製成。

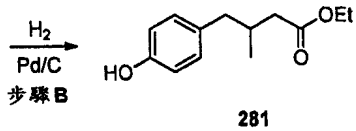
步驟B：化合物(**279**)係以如關於**267**合成所述之類似方式製成。

中間物30

4-(4-羥苯基)-3-甲基丁酸乙酯(**281**)



280



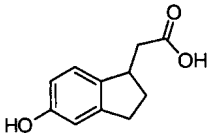
281

步驟A：化合物(280)係以如關於266合成所述之類似方式製成。

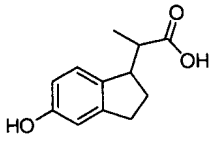
步驟B：化合物(281)係以如關於267合成所述之類似方式製成。

中間物31與32

2-(5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(282)與2-(5-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸(283)



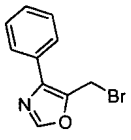
282



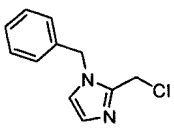
283

上述中間物(282)與(283)係藉由修改根據WO 2004/011445 A1之方法而合成。

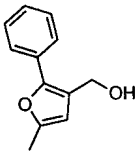
下列中間物係購自商業來源，且用以合成一或多種本發明之代表性化合物。



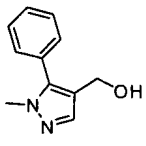
284



285



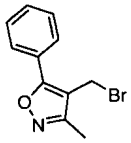
286



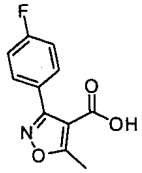
287



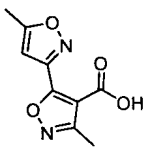
288



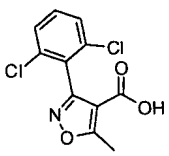
289



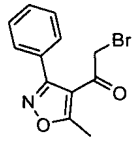
290



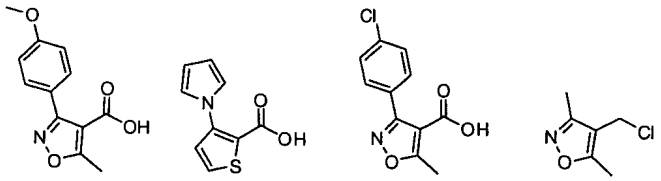
291



292



293

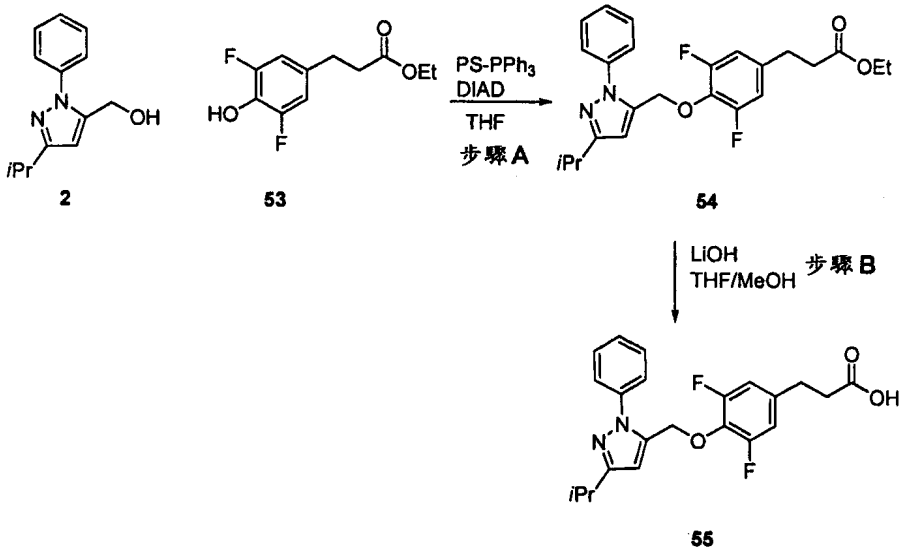


294 295 296 297

實例之製備

實例1

3-(3,5-二氟-4-((3-異丙基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**55**)



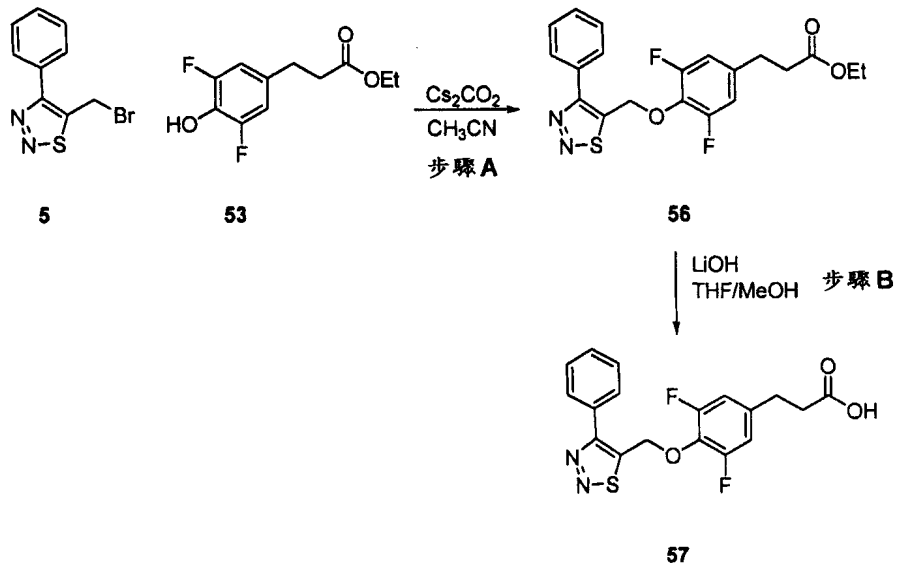
步驟A：於中間物(**2**)(0.150克，0.693毫莫耳)在THF(3毫升)中之溶液內，添加中間物(**53**)(0.160克，0.693毫莫耳)、聚合體所承載之三苯膦(3毫莫耳/克，0.347克，1.04毫莫耳)及偶氮二羧酸二異丙酯(0.205毫升，1.04毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌18小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，而產生中間物(**54**)。

步驟B：於中間物(**54**)(0.270克，0.630毫莫耳)在THF(1毫升)與甲醇(1毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰溶液(1.0M，1.0毫升)。將反應物在室溫下攪拌4小時。以1M HCl使混合物

酸化，並以EtOAc(5毫升)稀釋。將有機層以鹽水(5毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以單離標題化合物(**55**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.67 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.28 (d, 6H)。

實例2

3-(3,5-二氟-4-((4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸乙酯(**57**)



5 **53** **56** **57**

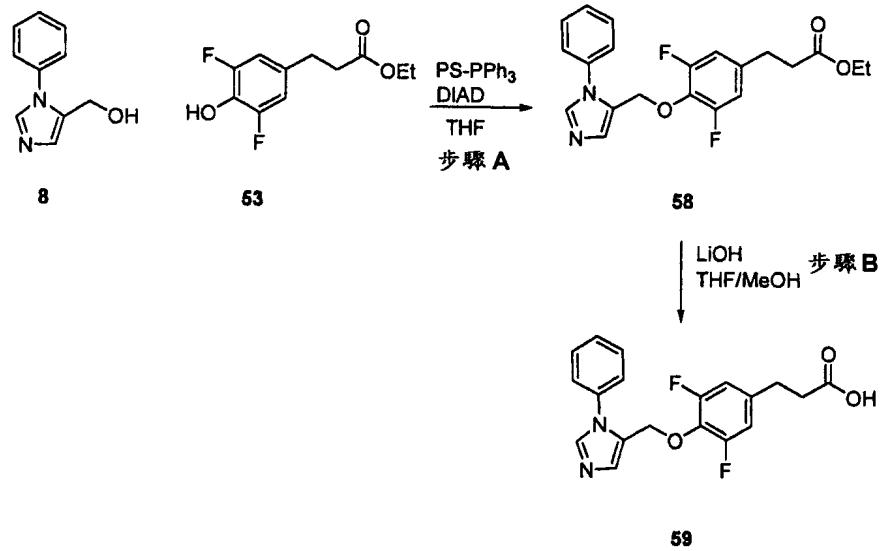
步驟A：於中間物(**5**)(0.200克，0.787毫莫耳)在乙腈(3毫升)中之溶液內，添加中間物(**53**)(0.181克，0.787毫莫耳)與碳酸銫(0.308克，0.945)。將所形成之懸浮液在80℃下攪拌4小時。使反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，而產生中間物(**56**)。

步驟B：於中間物(**56**)(0.318克，0.787毫莫耳)在THF(1毫升)與甲醇(1毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰溶液(1.0M，1.0

毫升)。將反應物在室溫下攪拌4小時。以1M HCl使混合物酸化，並以EtOAc(5毫升)稀釋。將有機層以鹽水(5毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以單離標題化合物(**57**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.77 (d, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.67 (t, 2H)。

實例3

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**59**)



8　53　58　59

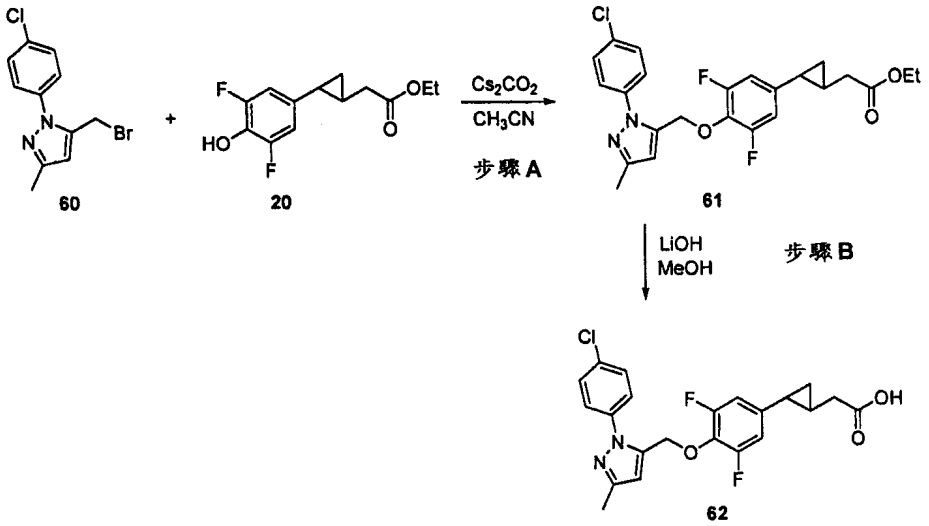
步驟A：於中間物(**8**) (0.200克，1.15毫莫耳)在THF(3毫升)中之溶液內，添加中間物(**53**) (0.264克，1.15毫莫耳)、聚合體所承載之三苯膦(3毫莫耳/克，0.573克，1.72毫莫耳)及偶氮二羧酸二異丙酯(0.340毫升，1.72毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌18小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，而產生中間物(**58**)。

步驟B：於中間物(**58**) (0.040克，0.103毫莫耳)在THF(0.5毫升)與甲醇(0.5毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰溶液(1.0M，

0.5毫升)。將反應物在室溫下攪拌4小時。以1M HCl使混合物酸化，並以EtOAc(3毫升)稀釋。將有機層以鹽水(3毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以單離標題化合物(**59**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.85 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63 (t, 2H)。

實例4

2-(2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟-苯基)環丙基)醋酸(**62**)



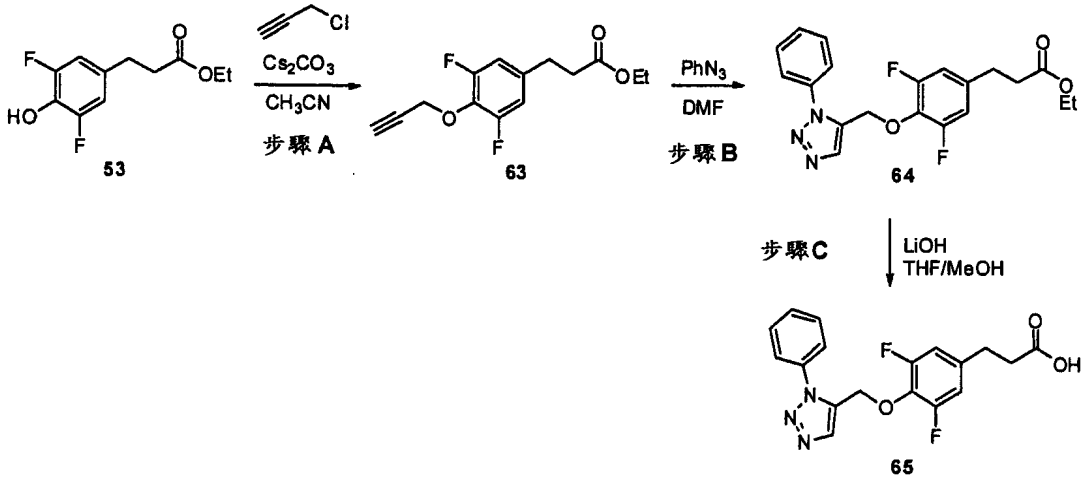
步驟A: 將2-(2-(3,5-二氟-4-羥苯基)環丙基)醋酸乙酯(**20**)(84.7毫克，0.33毫莫耳)、Cs_2CO_3(170.8毫克，0.52毫莫耳)及5-(溴基甲基)-1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑(**60**)(103.7毫克，0.36毫莫耳)在乙腈(3毫升)中之混合物，於50℃下攪拌5小時。經過矽藻土過濾反應混合物，並以乙腈沖洗。使濾液在真空中濃縮，且於矽膠上藉急驟式層析純化(0-30%)，獲得108.6毫克所要之酯(**61**)，為無色液體。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：

7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.33-1.20 (m, 4H), 1.00-0.86 (m, 2H) 。

步驟B：於上文所獲得之2-(2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)環丙基)醋酸乙酯(**61**) (108.6毫克，0.24毫莫耳)在MeOH (2毫升)中之溶液內，添加10% LiOH水溶液(2毫升)。將反應混合物在50℃下攪拌2小時。以6N HCl (1毫升)使反應混合物酸化，並於EtOAc與H_2O之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉HPLC純化，獲得73.5毫克所要之產物(**62**)，為白色固體。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 1H), 1.03-0.77 (m, 2H) 。

實例5

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**65**)



步驟A：於3-(3,5-二氟-4-羥苯基)丙酸乙酯(**53**) (1克，4.3毫莫耳)與Cs_2CO_3 (1.7克，5.16毫莫耳)在乙腈(25毫升)中之混合物

內，添加甲苯中之氯化炔丙烷溶液(0.55克，5.16毫莫耳)。將混合物在60℃下攪拌5小時。在經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯洗滌後，使濾液在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生白色固體(**63**)。

步驟B：將3-(3,5-二氟-4-(丙-2-炔基氧基)苯基)丙酸乙酯(**63**)與疊氮苯在無水DMF(8毫升)中之溶液，於微波反應器中，在110℃下加熱20分鐘。以H_2O稀釋反應物。以醋酸乙酯萃取產物。將有機相以H_2O、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化，而產生黃色油(**64**)。

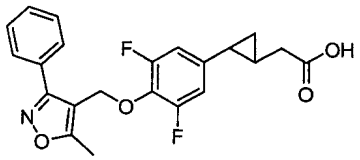
步驟C：於中間物(**64**)(0.100克，0.258毫莫耳)在THF(0.5毫升)與甲醇(0.5毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰溶液(1.0M，0.5毫升)。將反應物在室溫下攪拌4小時。以1M HCl使混合物酸化，並以EtOAc(3毫升)稀釋。將有機層以鹽水(3毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc在己烷中)，以單離標題化合物(**65**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.75-7.71 (m, 3H), 7.6-7.5 (m, 3H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

藉由按照上文實例中所述之程序，使用熟諳此藝者所顯而易見之適當起始物質所製成之本發明代表性化合物，係示於下文。

實例6

2-(2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙

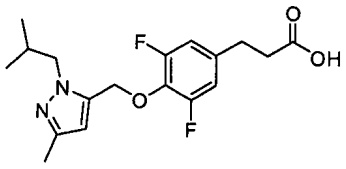
基)-醋酸 (67)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ： 7.79-7.70 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.41-2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.83-1.63 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 1H), 1.02-0.74 (m, 2H) 。

實例 7

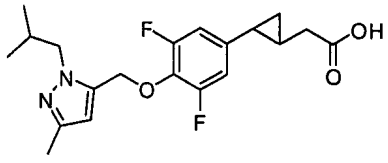
3-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 (68)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

實例 8

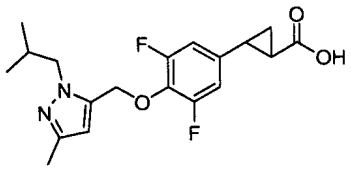
2-(2-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-環丙基)醋酸 (69)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 6.65 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57-2.31 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H) 。

實例 9

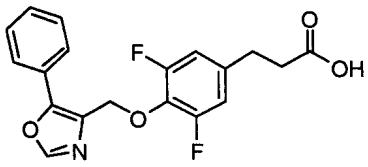
2-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-環丙烷羧酸 **(70)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 6.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

實例 10

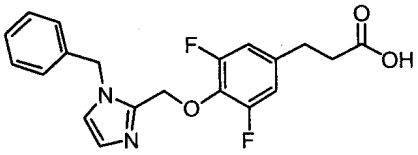
3-(3,5-二氟-4-((5-苯基噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(71)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.90-2.86 (t, 2H), 2.66-2.63 (t, 2H)。

實例 11

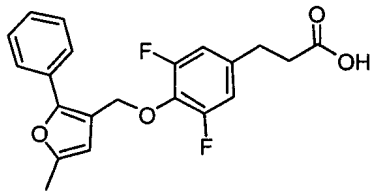
3-(4-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(72)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.38-7.30 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.88-2.84 (t, 2H), 2.59-2.58 (t, 2H)。

實例 12

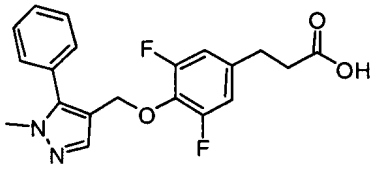
3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-2-苯基呋喃-3-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(73)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.67 (d, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.88-2.85 (t, 2H), 2.66-2.62 (t, 2H), 2.33 (s, 3H) 。

實例 13

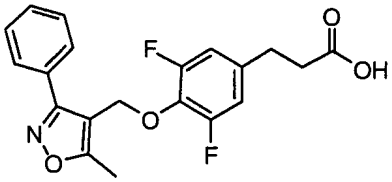
3-(3,5-二氟-4-((1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(74)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 10.51 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 6.72 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88-2.84 (t, 2H), 2.64-2.61 (t, 2H) 。

實例 14

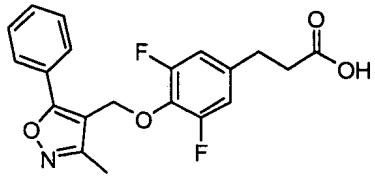
3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(75)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：10.31 (br, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.90-2.86 (t, 2H), 2.67-2.63 (t, 2H), 2.35 (s, 3H) 。

實例 15

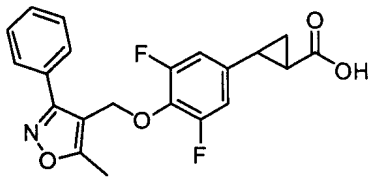
3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(76)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.85-7.82 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 6.76 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.91-2.87 (t, 2H), 2.68-2.64 (t, 2H), 2.33 (s, 3H) 。

實例 16

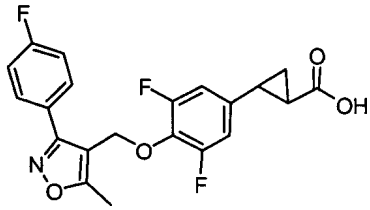
2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸 (77)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.84-7.82 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 1H) 。

實例 17

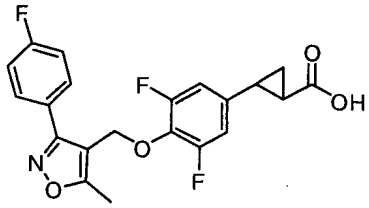
2-(3,5-二氟-4-((3-(4-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸 (78)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.87-7.84 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H) 。

實例 18

3-(3,5-二氟-4-((3-(4-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 (79)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.89-7.85 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.91-2.87 (t, 2H), 2.68-2.65 (t, 2H), 2.35 (s, 3H) 。

實例 19

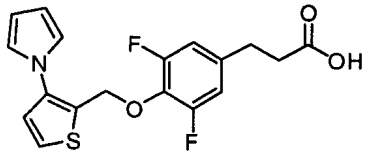
3-(4-((3',5-二甲基-3,5'-雙異噁唑-4'-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(80)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 6.75 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.87-2.84 (t, 2H), 2.59-2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) 。

實例 20

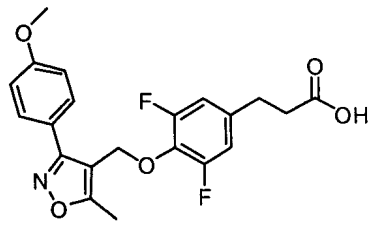
3-(4-((3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(81)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.34 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (表觀 s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.32 (表觀 s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.90-2.86 (t, 2H), 2.67-2.64 (t, 2H) 。

實例 21

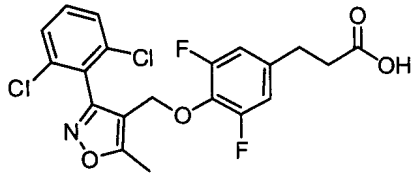
3-(3,5-二氟-4-((3-(4-甲氧苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(82)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.82 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91-2.87 (t, 2H), 2.68-2.65 (t, 2H), 2.34 (s, 3H) 。

實例 22

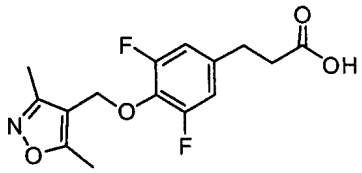
3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(83)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.41-7.33 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.86-2.82 (t, 2H), 2.64-2.60 (t, 2H), 2.58 (s, 3H) 。

實例 23

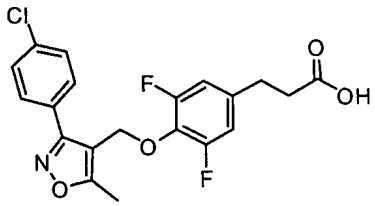
3-(4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(84)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 6.75 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.89-2.86 (t, 2H), 2.67-2.63 (t, 2H), 2.30 (s, 6H) 。

實例 24

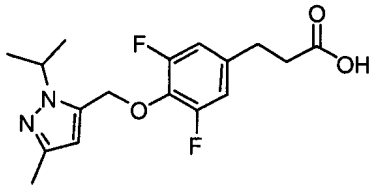
3-(4-((3-(4-氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(85)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.90-2.86 (t, 2H), 2.62-2.58 (t, 2H), 2.37 (s, 3H) 。

實例 25

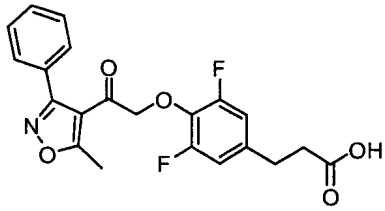
3-(3,5-二氟-4-((1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(86)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：9.77 (br, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 2.90-2.87 (t, 2H), 2.66-2.63 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, 6H) 。

實例 26

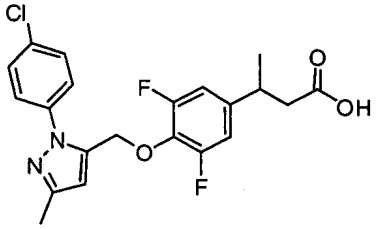
3-(3,5-二氟-4-(2-(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-2-酮乙氧基)苯基)丙酸 **(87)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.52-7.48 (m, 5H), 6.69 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.86-2.82 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64-2.60 (t, 2H) 。

實例 27

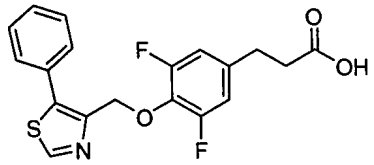
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丁酸 **(88)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.62 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (d, 3H) 。

實例 28

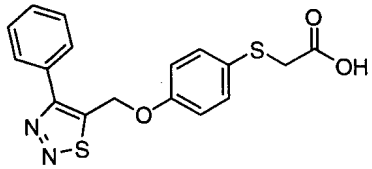
3-(3,5-二氟-4-((5-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(89)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45-7.44 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 。

實例 29

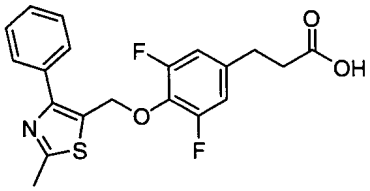
2-(4-((4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯硫基)醋酸 **(90)**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.66 (s, 2H) 。

實例 30

3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(91)**

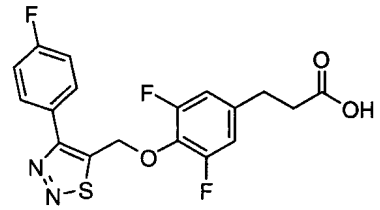


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H),

2.67-2.63 (m, 2H)。

實例 31

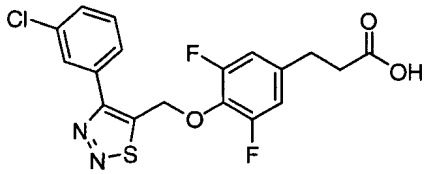
3-(3,5-二氟-4-((4-(4-氟苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(92)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H)。

實例 32

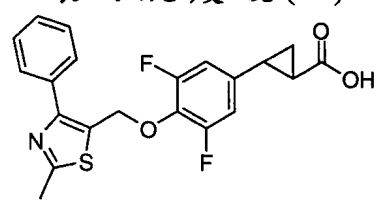
3-(4-((4-(3-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(93)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, 7.4 Hz, 2H)。

實例 33

2-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸 **(94)**

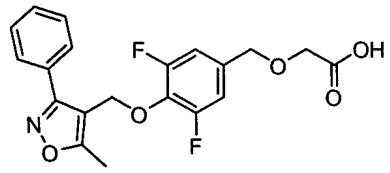


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m,

3H), 6.61-6.59 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H) 。

實例 34

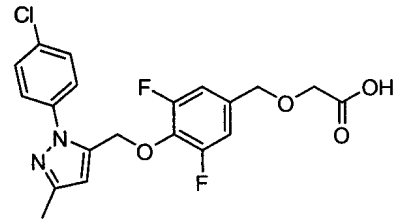
2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苄氧基)醋酸 **(95)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H) 。

實例 35

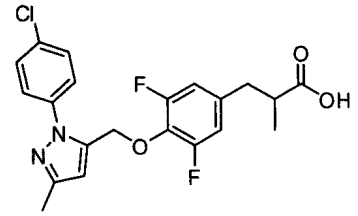
2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苄氧基)醋酸 **(96)**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.19 (s, 3H) 。

實例 36

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(97)**

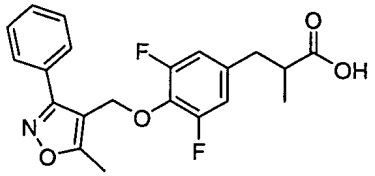


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2

Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 37

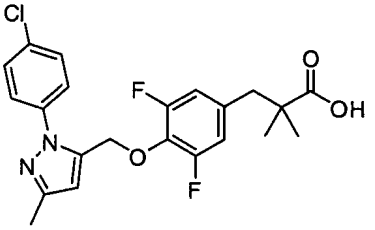
3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(98)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 38

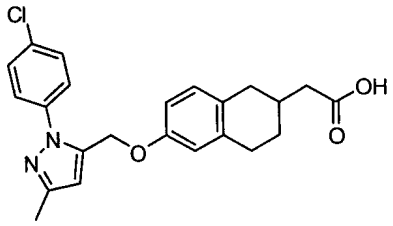
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙酸 **(99)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

實例 39

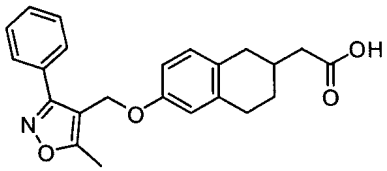
2-(6-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸 **(100)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.88 (d, 2H), 2.92-2.80 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.41 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H)。

實例 40

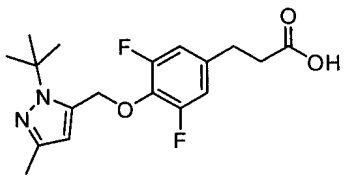
2-(6-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸 **(101)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (d, J = 7.2 Hz), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.1-1.98 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H)。

實例 41

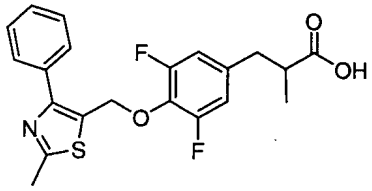
3-(4-((1-第三-丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(102)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 9H)。

實例 42

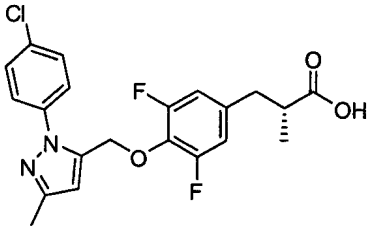
3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(103)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

實例 43

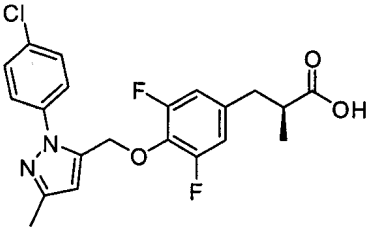
(R)-3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(104)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 44

(S)-3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(105)**

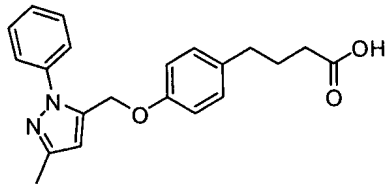


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.2

Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 45

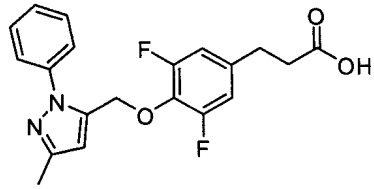
4-(4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丁酸 **(106)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H)。

實例 46

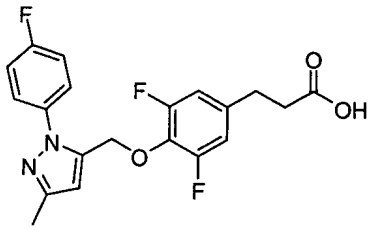
3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(107)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。

實例 47

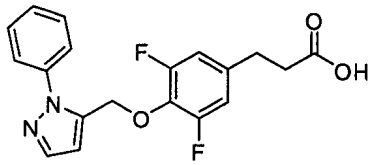
3-(3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(108)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.66-7.62 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H) 。

實例 48

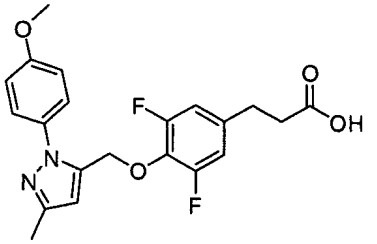
3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(109)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.5 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 。

實例 49

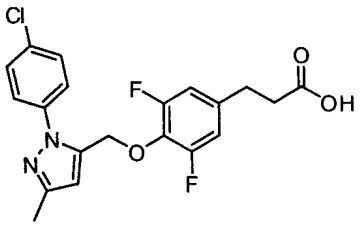
3-(3,5-二氟-4-((1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(110)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H) 。

實例 50

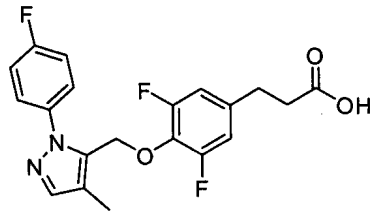
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 (111)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ ：7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H) 。

實例 51

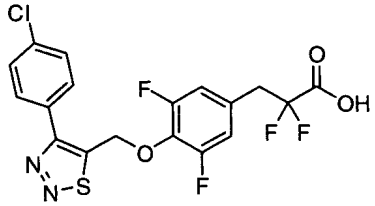
3-(3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 (112)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.71-7.68 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.9 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H) 。

實例 52

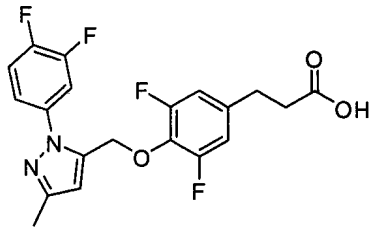
3-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二氟丙酸 (113)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.33 (t, J = 16 Hz, 2H) 。

實例 53

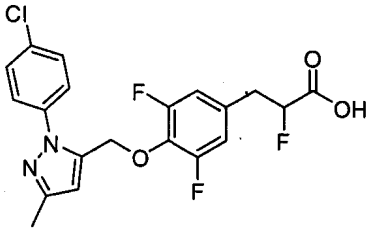
3-(4-((1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(114)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H) 。

實例 54

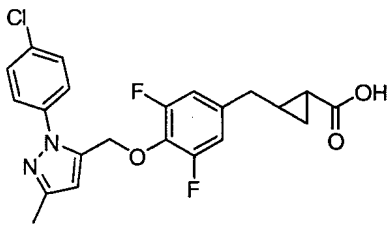
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟基丙酸 **(115)**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ ： 7.6 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.1 (ddd, J = 48.8, 6.8, 4 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 328-3.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H) 。

實例 55

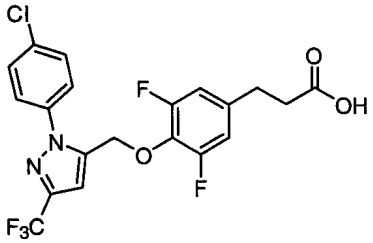
2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苄基)環丙烷羧酸 **(116)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.49 (dd, J = 16.4, 7 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 16, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.0-0.88 (m, 2H) 。

實例 56

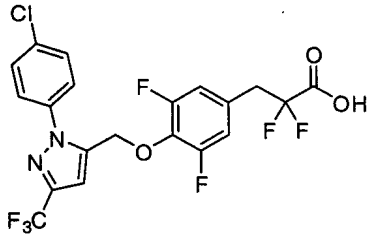
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(117)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.68 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.9 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 。

實例 57

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二氟丙酸 **(118)**

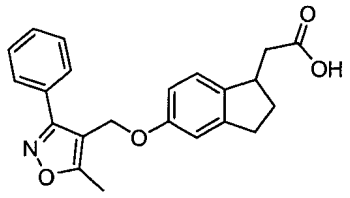


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.33 (t, J = 16 Hz, 2H) 。

實例 58

2-(5-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-

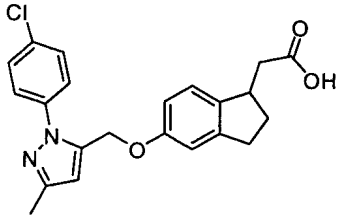
1H-茚 -1-基)醋 酸 (**119**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.76-7.72 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 5H), 1.88-1.76 (m, 1H) 。

實 例 59

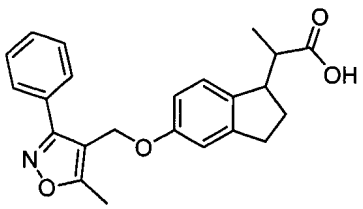
2-(5-((1-(4-氯 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)-2,3-二 氫 -1H-茚 -1-基)醋 酸 (**120**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.55-7.50 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H) 。

實 例 60

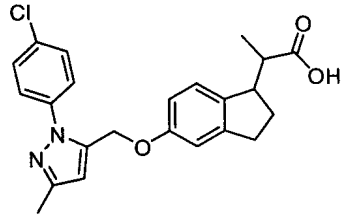
2-(5-((5-甲 基 -3-苯 基 異 噁 唑 -4-基)甲 氧 基)-2,3-二 氫 -1H-茚 -1-基)丙 酸 (**121**)



LC-MS ESI m/z； 實 測 值 378 $[M+H]^+$ 。

實例 61

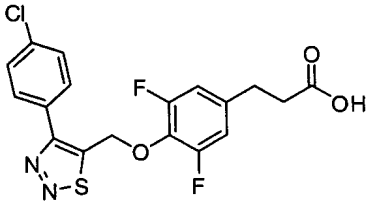
2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸 **(122)**



LC-MS ESI m/z；實測值：411 $[M+H]^+$。

實例 62

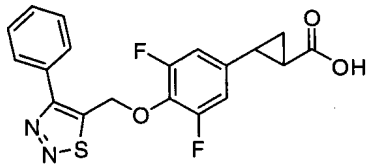
3-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(123)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.75 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.70 (t, 2H)。

實例 63

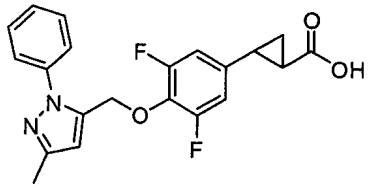
2-(3,5-二氟-4-((4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸 **(124)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.76 (d, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 6.69 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H)。

實例 64

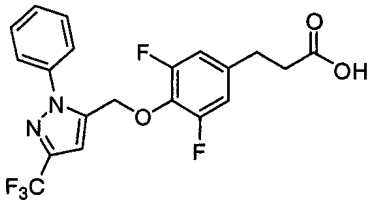
2-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸 **(125)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H)。

實例 65

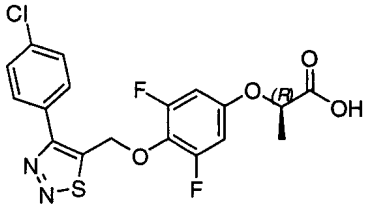
3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(126)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.67 (d, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.66 (t, 2H)。

實例 66

(R)-2-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯氧基)丙酸 **(127)**

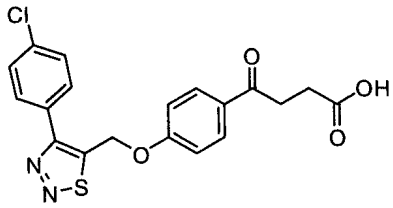


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.70 (q, J = 6.6 Hz, 1H)), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測

值 389.2 $[M-H]^-$ 。

實例 67

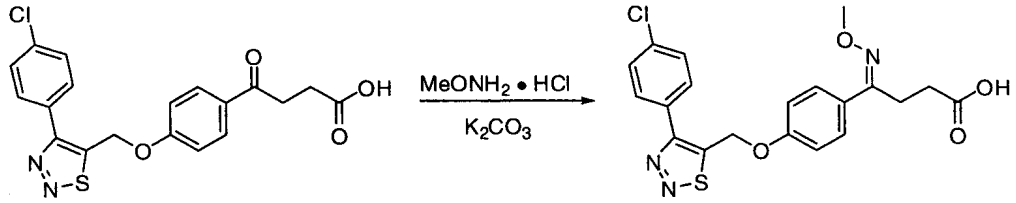
4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-酮基丁酸 (**128**)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。 LC-MS： 401.0 $[M-H]^-$ 。

實例 68

(Z)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸 (**129**)

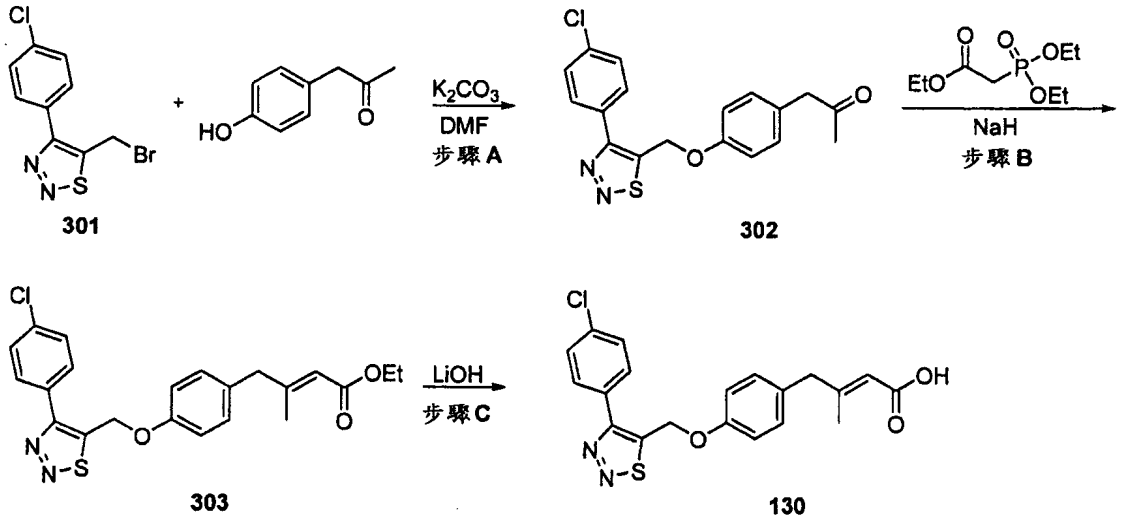


128 **129**

將化合物 (**128**) (30 毫克，0.074 毫莫耳)、甲氧基胺鹽酸鹽 (12.4 毫克，0.148 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (0.2 克，1.44 毫莫耳) 在無水乙醇 (2.5 毫升) 中之混合物，於 75℃ 下攪拌過夜。在蒸發溶劑後，使殘留物藉逆相 HPLC 純化，而得所要之產物 (**129**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ： 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。

實例 69

(E)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基丁-2-烯酸 (**130**)



步驟A：化合物 (**302**) 係以如關於**56**合成所述之類似方式製成。

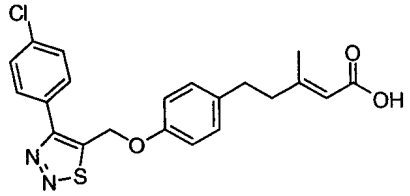
步驟B：於化合物 (**302**) (0.1 克，0.279 毫莫耳) 與 NaH (在礦油中之 60% 分散液，18 毫克) 在無水 THF (4 毫升) 中之混合物內，在 0℃ 下，逐滴添加 2-膦酸基醋酸三乙酯 (0.089 毫升，0.446 毫莫耳)。將反應混合物在 0℃ 下攪拌 1 小時，並於室溫下 2 小時。以冰水 (30 毫升) 使反應淬滅，且將混合物以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。於真空中移除溶劑，及將產物 (**303**) 使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟C：化合物 (**130**) 係以如關於**57**合成所述之類似方式製成。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.91-7.88 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.07-7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.69-5.66 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.88 (s, 3H)。

實例 70

(E)-5-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基戊

-2-烯 酸 **(131)**

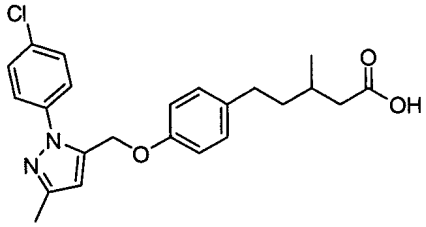


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ：7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.07-2.66 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09 (m, 3H) 。

實 例 71

5-(4-((1-(4-氯 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基

戊 酸 **(132)**

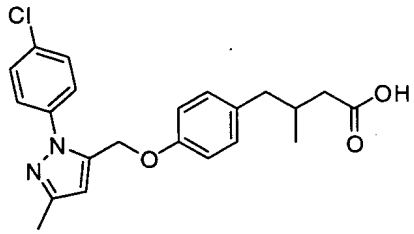


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ： 11.99 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。

實 例 72

4-(4-((1-(4-氯 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基

丁 酸 **(133)**

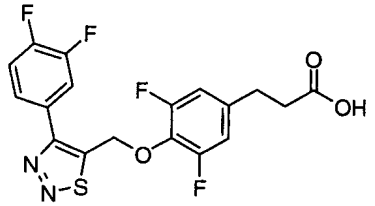


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ： 12.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz,

2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 。

實例 73

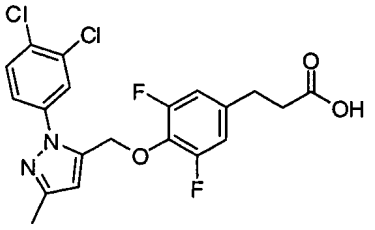
3-(4-((4-(3,4-二氟苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(134)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.73-7.68 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.67 (t, 2H) 。

實例 74

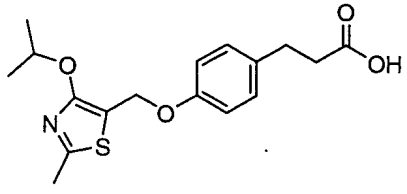
3-(4-((1-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸 **(135)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H) 。

實例 75

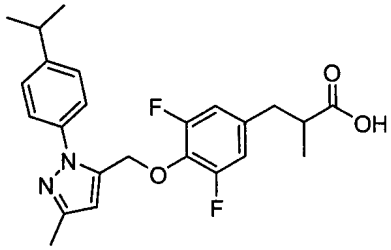
3-(4-((4-異丙氧基-2-甲基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸 **(136)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.11 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (d, 6H) 。

實例 76

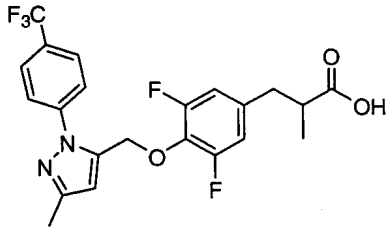
3-(3,5-二氟-4-((1-(4-異丙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(137)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (d, J = 8.5 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 9.0 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 429.5 $[M+H]^+$ 。

實例 77

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(138)**

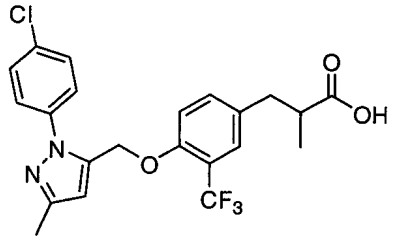


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 455.5 $[M+H]^+$ 。

實例 78

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)

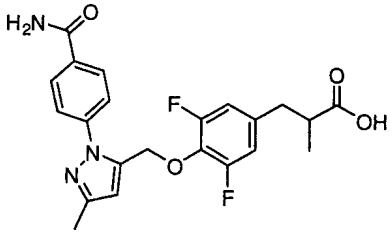
苯基)-2-甲基丙酸(**139**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.31 (m, 1H) 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 454.15 $[M+H]^+$。

實例 79

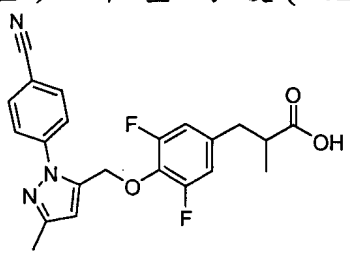
3-(4-((1-(4-胺甲醯基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**140**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 430.1 $[M+H]^+$。

實例 80

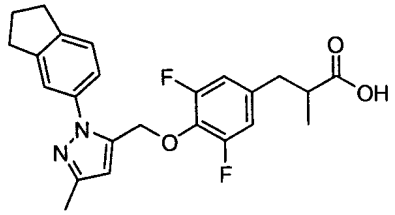
3-(4-((1-(4-氰基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**141**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z；實測值 411.8 $[M+H]^+$ 。

實例 81

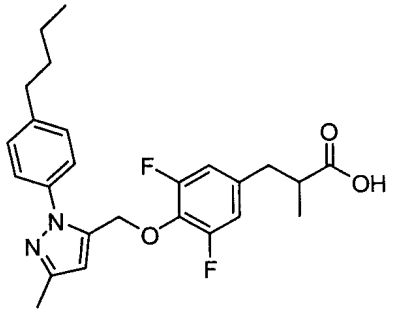
3-(4-((1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(142)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 5H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z；實測值 426.8 $[M+H]^+$ 。

實例 82

3-(4-((1-(4-丁基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(143)**

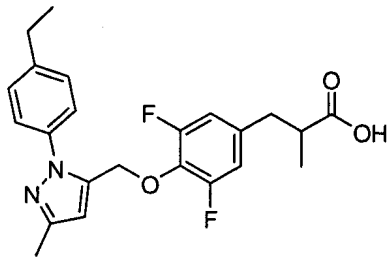


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H),

1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 442.9 $[M+H]^+$ 。

實例 83

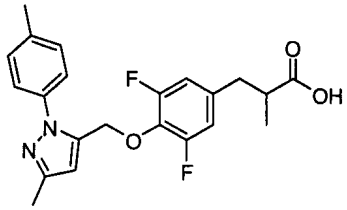
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(144)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 414.6 $[M+H]^+$ 。

實例 84

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(145)**

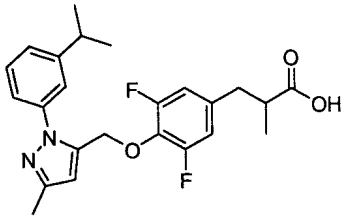


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 400.5 $[M+H]^+$ 。

實例 85

3-(3,5-二氟-4-((1-(3-異丙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)

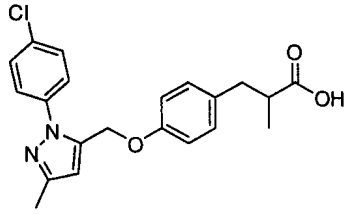
苯基)-2-甲基丙酸(**146**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.44 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 428.7 $[M+H]^+$。

實例 86

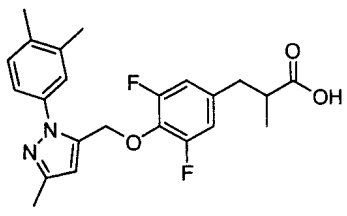
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**147**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 384.7 $[M+H]^+$。

實例 87

3-(4-((1-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**148**)

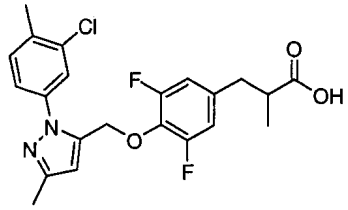


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.39 (s, 1H) 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H) 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 413.2 $[M-H]^-$ 。

實例 88

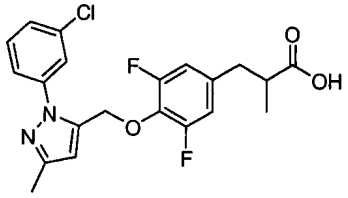
3-(4-((1-(3-氯基-4-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(149)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 433.1 $[M-H]^-$ 。

實例 89

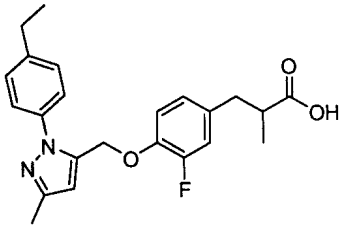
3-(4-((1-(3-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-Q甲基丙酸 **(150)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 419.2 $[M-H]^-$ 。

實例 90

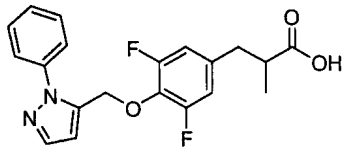
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)-2-甲基丙酸(**151**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 396.7 $[M+H]^+$。

實例 91

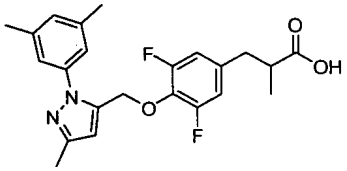
3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**152**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.71-7.69 (m, 2H) 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 372.8 $[M+H]^+$。

實例 92

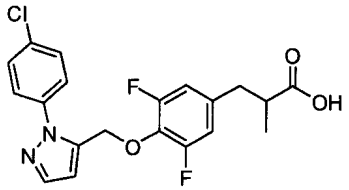
3-(4-((1-(3,5-二甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**153**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 414.5 $[M+H]^+$。

實例 93

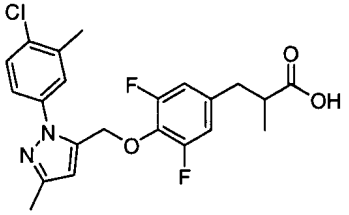
3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(154)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 406.8 $[M+H]^+$。

實例 94

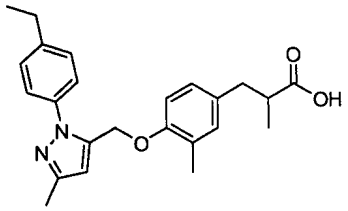
3-(4-((1-(4-氯基-3-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(155)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.56 (bs, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 435.9 $[M+H]^+$。

實例 95

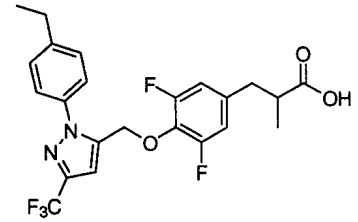
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)-2-甲基丙酸 (**156**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 392.6 $[M+H]^+$。

實例 96

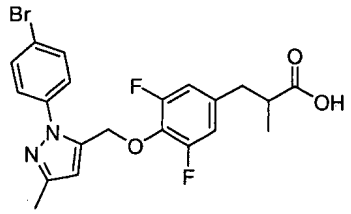
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 (**157**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 4H), 1.28 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 469.1 $[M+H]^+$。

實例 97

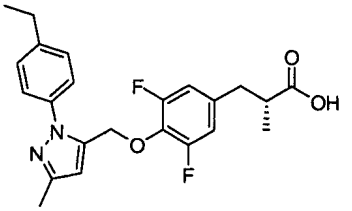
3-(4-((1-(4-溴苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 (**158**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.60 (s, 4H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z ； 實測值 465.0 $[M+H]^+$ 。

實例 98

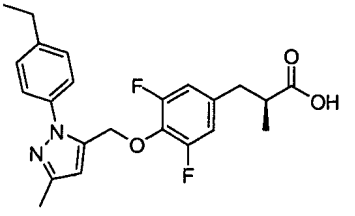
(R)-3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(159)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z ； 實測值 414.6 $[M+H]^+$ 。

實例 99

(S)-3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(160)**

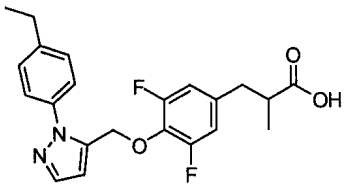


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99-2.93 (m,

1H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 414.6 $[M+H]^+$。

實例 100

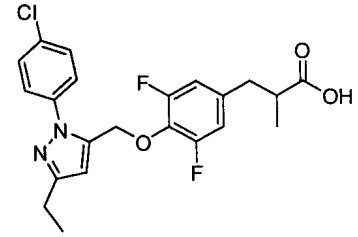
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(161)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.96 (dd, J = 13.5, 7.3 Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 3H), 2.62 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 400.7 $[M+H]^+$。

實例 101

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(162)**

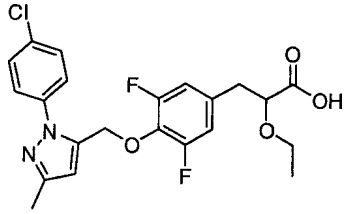


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80-6.65 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.04-2.83 (m, 1H), 2.83-2.55 (m, 4H), 1.31-1.10 (m, 6H)。LC-MS ESI m/z；實測值 435.5 $[M+H]^+$。

實例 102

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯

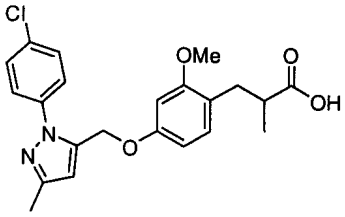
基)-2-乙氧基丙酸(**163**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 3.12-2.87 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 450.8 $[M+H]^+$。

實例 103

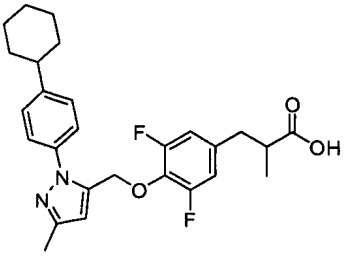
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸(**164**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 104

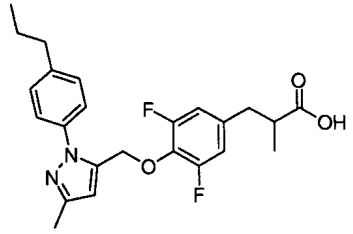
3-(4-((1-(4-環己基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**165**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90-1.74 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 5H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z; 實測值 469.1 $[M+H]^+$。

實例 105

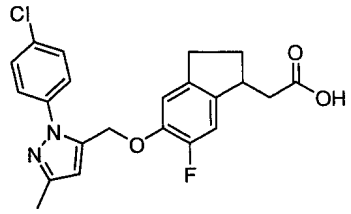
3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(4-丙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(166)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例 106

2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-6-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸 **(167)**

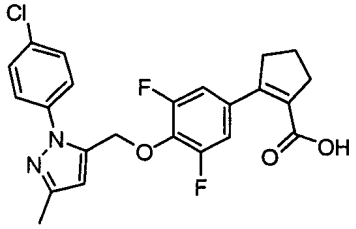


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.53-2.42

(m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H) 。

實例 107

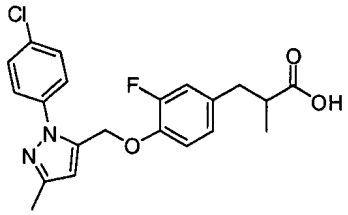
2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)環戊-1-烯羧酸 **(168)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.05-3.03 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), LC-MS ESI m/z；實測值 445.1 $[M+H]^+$ 。

實例 108

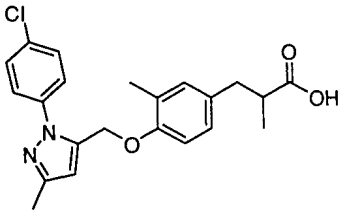
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)-2-甲基丙酸 **(169)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 10.32 (br, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), LC-MS ESI m/z；實測值 403 $[M+H]^+$ 。

實例 109

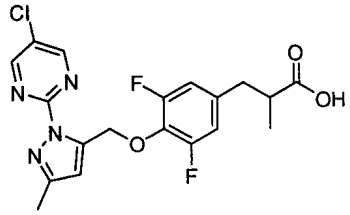
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)-2-甲基丙酸 **(170)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 9.42 (br, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), LC-MS ESI m/z； 實測值 399 $[M+H]^+$。

實例 110

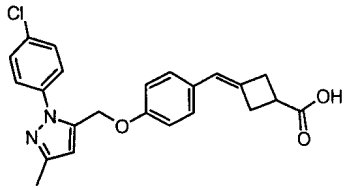
3-(4-((1-(5-氯基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(171)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 8.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.19 (d, 3H), LC-MS ESI m/z； 實測值 423.1 $[M+H]^+$。

實例 111

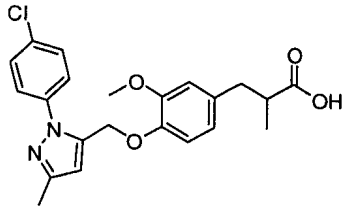
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯亞甲基)環丁烷羧酸 **(172)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.51 (d, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.34-3.15 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), LC-MS ESI m/z； 實測值 409 $[M+H]^+$。

實例 112

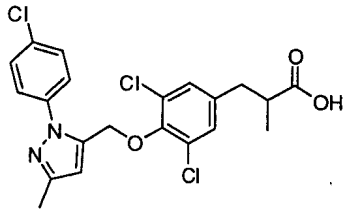
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲氧苯基)-2-甲基丙酸 (**173**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.58 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), LC-MS ESI m/z；實測值 415 $[M+H]^+$。

實例 113

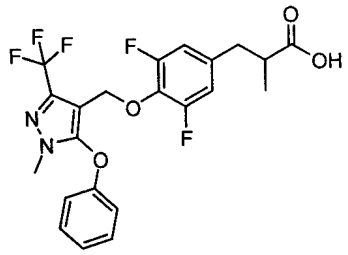
3-(3,5-二氯-4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 (**174**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (d, 3H), LC-MS ESI m/z；實測值 453.2 $[M+H]^+$。

實例 114

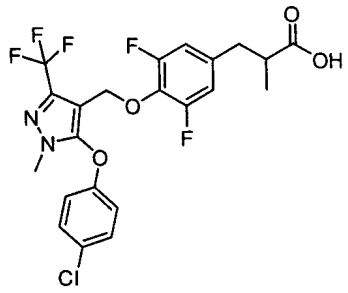
3-(3,5-二氟-4-((1-甲基-5-苯氧基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 (**175**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.16 (d, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 469.3 $[M-H]^-$。

實例 115

3-(4-((5-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(176)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.27 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.16 (d, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 503.0 $[M-H]^-$。

實例 116

3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-2-苯基呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(177)**

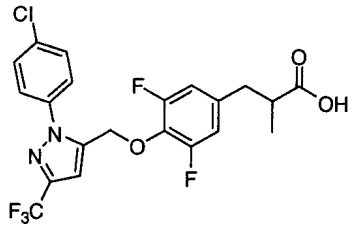


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ： 7.68 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.74-2.70 (m,

1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 385.0 $[M-H]^-$。

實例 117

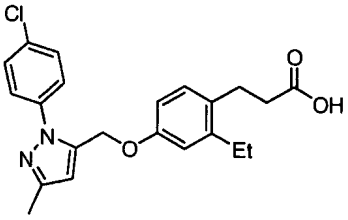
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸 **(178)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.64 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.98 (dd, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 2.79-2.59 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例 118

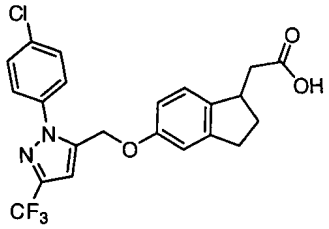
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-乙基苯基)丙酸 **(179)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)。

實例 119

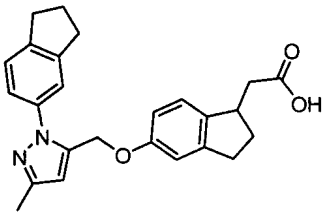
2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸 **(180)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4 Hz, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.02-2.74 (m, 3H), 2.58-2.36 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H)。LC-MS ESI m/z；實測值 451.1 $[M-H]^-$。

實例 120

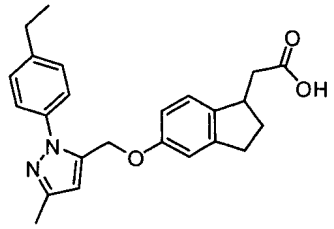
2-(5-((1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸 (**181**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61-3.44 (m, 1H), 2.99-2.72 (m, 7H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H)。LC-MS ESI m/z；實測值 402.7 $[M-H]^-$。

實例 121

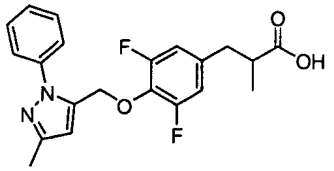
2-(5-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸 (**182**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 390.7 $[M+H]^+$。

實例 122

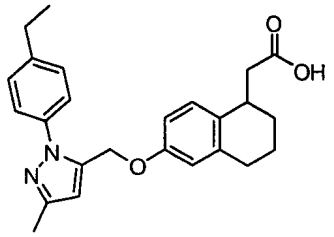
3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(183)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.96 (dd, J = 13.6 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.1 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.6 Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 386.5 $[M+H]^+$。

實例 123

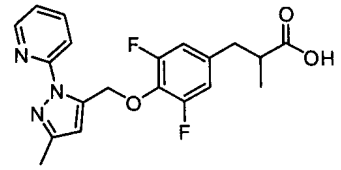
2-(6-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-基)醋酸 **(184)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)) δ 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.40-3.23 (m, 1H), 2.79-2.49 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。

實例 124

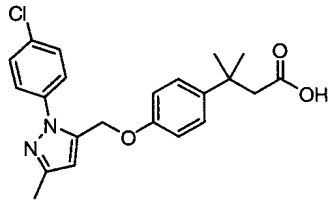
3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸 **(185)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 15.2 Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.76-6.65 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 387.9 $[M+H]^+$ 。

實例 125

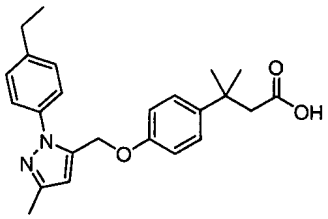
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基丁酸 **(186)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 398.7 $[M+H]^+$ 。

實例 126

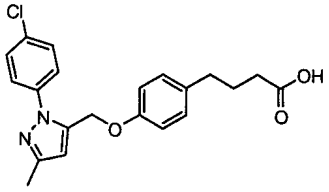
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基丁酸 (**187**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.17 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 392.6 $[M+H]^+$。

實例 127

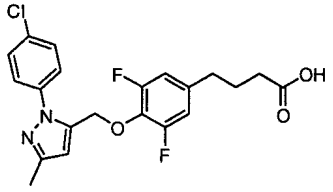
4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丁酸 (**188**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.01-1.86 (m, 2H)。LC-MS ESI m/z；實測值 382.8 $[M-H]^-$。

實例 128

4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丁酸 (**189**)



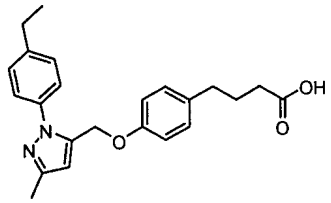
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.7

Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.86 (m, 2H) 。 LC-MS ESI m/z； 實 測 值 419.0 $[M-H]^-$ 。

實 例 129

4-(4-((1-(4-乙 基 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)

苯 基)丁 酸 **(190)**

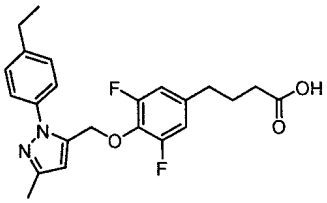


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.43-2.26 (m, 5H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.34-1.12 (m, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實 測 值 377.3 $[M-H]^-$ 。

實 例 130

4-(4-((1-(4-乙 基 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)-3,5-二 氟 苯

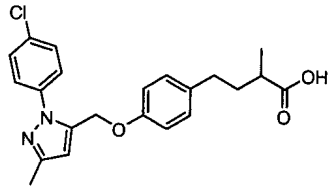
基)丁 酸 **(191)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.69 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.8-1.84 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實 測 值 413.3 $[M-H]^-$ 。

實 例 131

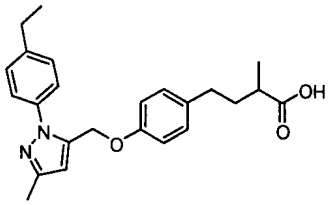
4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丁酸 (**192**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55-2.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 397.4 $[M-H]^-$。

實例 132

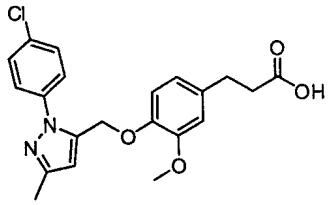
4-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丁酸 (**193**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 6H)。LC-MS ESI m/z；實測值 391.2 $[M-H]^-$。

實例 133

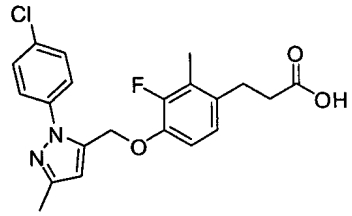
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲氧苯基)丙酸 (**194**)



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.64 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 399.0 $[M-H]^-$ 。

實例 134

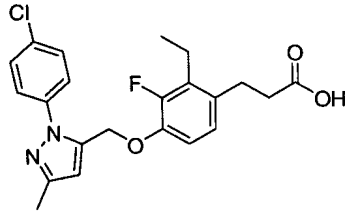
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟基-2-甲基苯基)丙酸 **(195)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.90 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 402.7 $[M-H]^+$ 。

實例 135

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-乙基-3-氟苯基)丙酸 **(196)**

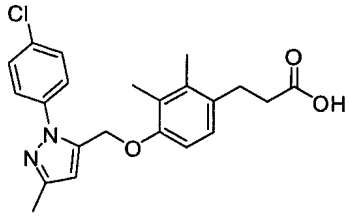


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94

(s, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.73-2.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 416.9 $[M+H]^+$ 。

實例 136

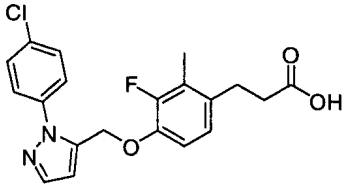
3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 **(197)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.904 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) 。

實例 137

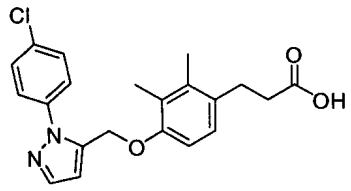
3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟基-2-甲基苯基)丙酸 **(198)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3, 2H), 7.43 (d, J = 8.5, 2H), 6.84 (d, J = 8.3, 1H), 6.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.90 (t, J = 7.5, 2H), 2.62 (t, J = 8.3, 2H), 2.23 (s, 3H) 。

實例 138

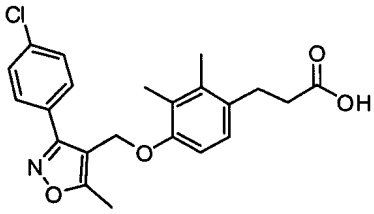
3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 **(199)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7, 2H), 7.41 (d, J = 8.7, 2H), 6.96 (d, J = 8.3, 1H), 6.66 (d, J = 8.3, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.8, 2H), 2.60 (t, J = 7.8, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) 。

實例 139

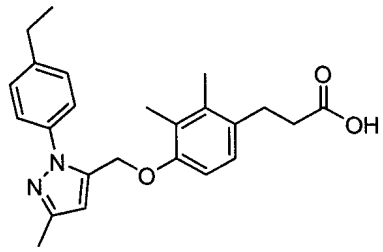
3-(4-((3-(4-氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 **(200)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ：7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H) 。 LC-MS ESI m/z； 實測值 398.3.0 $[M-H]^-$ 。

實例 140

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 **(201)**

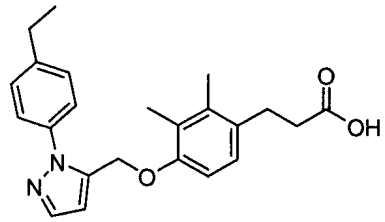


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) 。LC-MS

ESI m/z；實測值 392.7 $[M+H]^+$。

實例 141

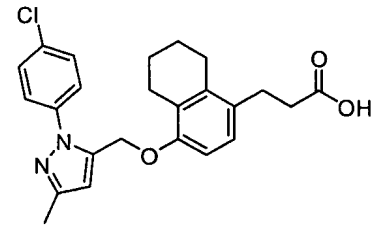
3-(4-((1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸 **(202)**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS ESI m/z；實測值 379.2 $[M+H]^+$。

實例 142

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)丙酸 **(203)**

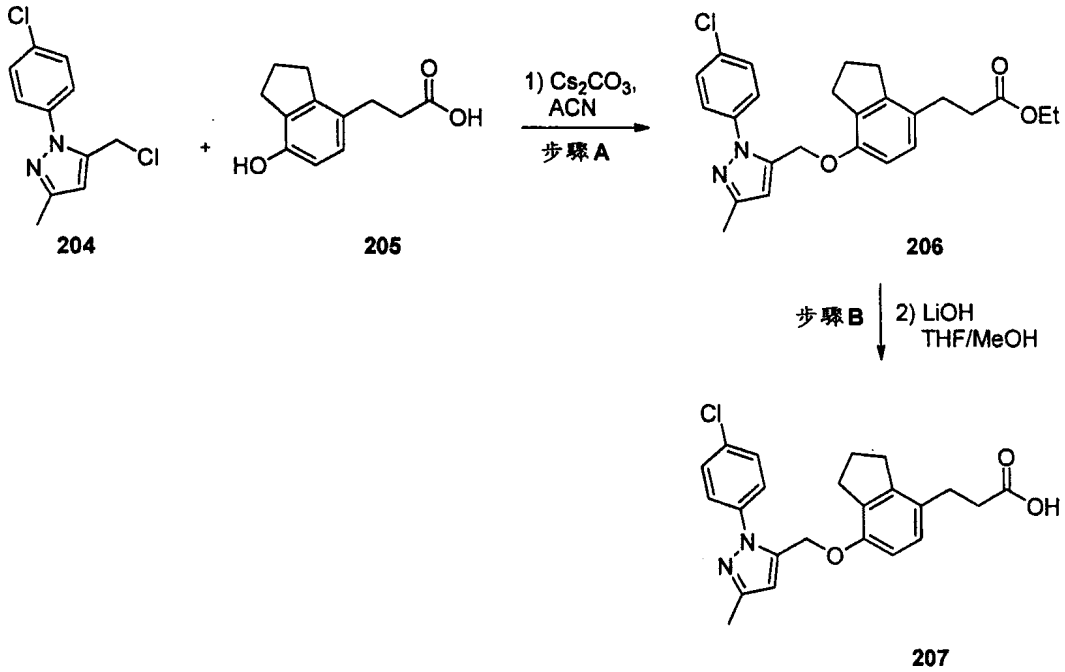


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.33 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (m, 4H)。LC-MS ESI m/z；實測值 423.5 $[M-H]^-$。

實例 143

3-(7-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚

-4-基)丙酸(**207**)



204 **205** **206** **207**

步驟A：於中間物(**204**)(0.100克，0.415毫莫耳)在乙腈(4毫升)中之溶液內，添加中間物(**205**)(0.085克，0.415毫莫耳)與碳酸銫(0.162克，0.498毫莫耳)。將所形成之懸浮液在50℃下攪拌4小時。使反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並經過矽藻土墊過濾。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物藉矽膠層析純化(0-20% EtOAc在己烷中)，而產生中間物(**206**)。

步驟B：於中間物(**206**)(0.182克，0.415毫莫耳)在THF(1毫升)與甲醇(1毫升)中之溶液內，添加氫氧化鋰溶液(1.0M，1.0毫升)。將反應物於室溫下攪拌4小時。以1M HCl使混合物酸化，並藉過濾收集白色固體，而得所要之酸(**207**)。

生物學實例

生物學實例1

GPR120安定細胞系

人類GPR120安定細胞系係購自Multispan公司(26219 Eden

Landing Road, Hayward, CA94545)。此GPR120細胞系係在共表現Gqi5之HEK293細胞中產生。在此細胞系中，Flag抗原決定部位標記(DYKDDDDK)係經融合至人類GPR120蛋白質之胺基末端。

檢測

胞內Ca^{2+}之濃度係按下文所述度量。將人類GPR120細胞於每井70,000個細胞下，覆蓋在96井板(聚-D-離胺酸塗覆之黑色/透明板，Greiner Bio-One)中，且在37℃與5% CO_2之條件中培養過夜。Ca^{2+}檢測染料儲備溶液係藉由添加10毫升檢測緩衝液(HBSS/20mM HEPES, pH 7.4)至FLIPR鈣4檢測整體套件(分子裝置公司)中而製成。10毫升Ca^{2+}檢測染料溶液係經由進一步以10毫升檢測緩衝液稀釋0.5毫升Ca^{2+}檢測染料儲備溶液而製成。移除細胞之培養基，且立即將100微升Ca^{2+}檢測染料溶液分配至各井中，接著於37℃及5% CO_2下培養50分鐘，以使Ca^{2+}染料摻入細胞中。然後，將細胞板放置在Flexstation(分子裝置公司)中，於37℃下歷經20分鐘。使化合物溶於100% DMSO中，且以檢測緩衝液稀釋至所要之濃度，及同時放置在Flexstation與細胞板中，歷經20分鐘，在讀取之前，於37℃下培養。螢光強度係立即在化合物添加(25微升/井)於Flexstation上之後，於激發波長為485毫微米與發射波長為525下(具有515毫微米自動截止值)度量。所形成於螢光強度上之增加係相應於胞內Ca^{2+}含量上之增加。

化合物活性之測定

使化合物溶於100% DMSO中，至20 mM之濃度，以提供儲

備溶液。為測定抵抗人類GPR120之活性，將化合物與安定地表現細胞之人類GPR120（上文所述），在範圍從0.00001至20 μM之8種所要濃度下，於96井板中一起添加，且度量螢光強度，歷經90秒，伴隨著2-秒間隔。EC_{50}值(GPR120激動劑之濃度，其中發現激動劑最高活性之50%)係使用螢光強度之變化(最大值-最小值)計算。

為測定關於經測試化合物之百分比活性，故將在特定濃度下所獲得之螢光強度值與關於參考化合物GW9508 (4-[[(3-苯氧基苯基)甲基]胺基]苯丙酸；英國藥理學期刊2006 148, 619-628)所獲得之最大螢光強度值作比較，該參考化合物係充作GPR120受體之完全激動劑。GW9508之最高活性係稱為100%活性。典型上，GW9508活性係在大約6.7 μM之濃度下達到最高值。根據此方法所測試化合物之活性係示於下表1中，且係以5 μM化合物下之%活性表示，相較於GW9508在6.7 μM下之最高活性。

在一些具體實施例中，式(A)-(D)與(I)-(XIV)化合物及其藥學上可接受之鹽具有抵抗人類GPR120之EC_{50}低於10 μM。在其他方面，化合物具有EC_{50}低於1 μM。

表1

實例編號	在5 μM下之%活性	$EC_{50} \leq 1\mu M$	在>1 μM與≦10 μM間之EC_{50}	$EC_{50} > 10\mu M$
1	79	+		
2	77	+		
3	70		+	
5	64		+	

10	60	+		
11	75		+	
12	70		+	
13	73		+	
14	66	+		
15	72	+		
16	60	+		
17	78		+	
18	77	+		
19	69	+		
20	88	+		
21	97	+		
22	75		+	
23	63		+	
24	92	+		
25	92		+	
26	100	+		
28	87	+		
29	85		+	
30	80		+	
31	85	+		
32	85	+		
33	80	+		
34	74		+	
35	86	+		
36	96	+		
37	94	+		
38	100		+	
39	100	+		
40	100	+		
41	50	+		
45	61	+		
46	62	+		
47	71	+		
48	73	+		
49	71	+		
50	85	+		
51	81	+		
52	96	+		

53	84	+		
54	48	+		
55	66	+		
56	71	+		
57	85	+		
58	66	+		
59	100	+		
62	88	+		
63	76	+		
64	71	+		
65	86	+		
66	15			+
67	59		+	
68	54		+	
69	87		+	
70	62		+	
71	100	+		
72	100	+		
73	72	+		
76	85	+		
77	95	+		
78	92	+		
79	9			+
80	92	+		
81	106	+		
82	68	+		
83	88	+		
84	106	+		
85	95	+		
86	98	+		
87	106	+		
88	107	+		
89	107	+		
90	99	+		
91	64	+		
92	58	+		
93	108	+		
94	108	+		
95	100	+		

96	97	+		
97	109	+		
98	104	+		
99	73	+		
100	109	+		
101	113	+		
102	61		+	
103	78		+	
104	27			+
105	99	+		
106	88	+		
107	32		+	
108	106	+		
109	114	+		
110	19			+
111	80	+		
112	83		+	
113	92	+		
114	111	+		
115	118	+		
116	115	+		
117	105	+		
118	103	+		
119	92			
120	94	+		
121	94	+		
122	91	+		
123	67			+
124	33			+
125	47		+	
126	48		+	
127	112	+		
128	112	+		
129	99	+		
130	103	+		
131	68		+	
132	85		+	
133	107		+	

生物學實例2

在3T3-L1脂肪細胞中之葡萄糖吸收

將3T3-L1成纖維細胞覆蓋至生長培養基(經補充10% FBS、1%青黴素-鏈黴素之DMEM)中，且生長至匯合，歷經7天，伴隨著每2至3天之培養基更換。分化成為脂肪細胞係藉由將細胞培養於經補充10% FBS、1%青黴素-鏈黴素、698 nM牛胰島素、518 μM IBMX及248 nM地塞米松之DMEM中而被誘發。葡萄糖吸收活性係藉由度量2-脫氧-D-[^{3}H]葡萄糖之吸收而測得。簡言之，將3T3-L1脂肪細胞以PBS洗滌兩次，以脂肪細胞緩衝劑(FCB：125mM NaCl, 5mM KCl, 1.8mM $CaCl_2$, 2.6mM $MgSO_4$, 25mM Hepes, 2mM丙酮酸鹽及2% BSA, 0.2 μM殺菌過濾)一次，且與GPR120激動劑在FCB中一起培養，於37℃下歷經30分鐘。胰島素係在所指示之濃度下，於FCB中製成，添加至細胞中，且於37℃下培養20分鐘。葡萄糖吸收係藉由添加2-脫氧-D-[^{3}H]葡萄糖(0.083 μCi/毫升與1.1 mM 2-脫氧-D-葡萄糖在FCB中)，且於37℃下培養10分鐘而被引發。葡萄糖吸收係經由移除井之內含物，且將細胞以冷PBS洗滌三次而被終止。使細胞以閃爍液溶解，並計數被細胞所保留之2-脫氧-D-[^{3}H]葡萄糖(MicroBeta TriLux 1450 - Perkin Elmer)。細胞存活力係獨立以CellTitre-Glo發光細胞存活力檢測套件(Promega)，依照製造者之說明書評估。葡萄糖吸收係藉由使關於各化合物處理之葡萄糖吸收度量值正規化成其相應之細胞存活力值而進行定量。葡萄糖吸收之倍數誘發係經由使所有數值對著基礎數值之平均值(取為1-倍)正規化計算而得。

生物學實例3

胰島素分泌(胰島周圍融合)

為測定GPR120激動劑對得自胰島之胰島素分泌之作用，係將得自史泊格多利(Sprague Dawley)大白鼠之胰島單離，且於活體外，於低與高葡萄糖存在下，與GPR120激動劑一起培養。200-250克史泊格多利大白鼠係得自查理士河(Charles River)實驗室，並保持在正規食物(Purina 5001)下。在此程序之前，使大白鼠在200毫克/公斤下，以戊巴比妥之腹膜腔內注射麻醉。將膽管在其進入十二指腸之處夾住，然後將導管放置在肝臟與胰臟間之膽管中。經過導管將胰臟灌注經補充0.1%葡萄糖與0.02% BSA之0.75毫克/毫升膠原酶P(Roche)在HBSS緩衝劑(Biowhitaker)中之溶液。接著，將胰臟自大白鼠切除，並放置在5毫升膠原酶P溶液中，於37℃水浴中，歷經8分鐘。於8分鐘後，將經煮解之胰臟以手激烈振盪30秒。將所形成之煮解物在HBSS緩衝劑中洗滌四次，然後施加至不連續聚蔗糖梯度液中。為製造該梯度液，使煮解物再懸浮於7.5毫升聚蔗糖DL400溶液(Sigma)中，密度1.108，在15毫升管件中。接著，將三個2毫升降低密度(1.096, 1.069, 1.037)之聚蔗糖溶液層添加至管件中，以產生密度梯度液。使梯度液於1500 rpm下離心15分鐘，然後自上方兩層選取胰島。將胰島在HBSS緩衝劑中洗滌四次，接著於經補充1%牛胎兒血清之RPMI 1640培養基(Gibco)中培養。隔天，將25個大小符合之胰島放置在周圍融合室中，並在1毫升/分鐘之速率下，使用Cellex Acu-Sys S周圍融合培養系統，曝露

至 Krebs Ringer 緩衝劑 (KRB； 119mM NaCl, 4.7mM KCl, 25mM $NaHCO_3$, 2.5mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.2mM $KH2PO_4$)。將胰島於 0.1-100 μM之GPR120激動劑或媒劑(DMSO)存在下，曝露至含有2 mM下之葡萄糖之KRB，歷經30分鐘，接著以含有16mM葡萄糖之緩衝劑，歷經30分鐘，然後回復至2mM葡萄糖，歷經另外30分鐘。周圍融合物係在1分鐘間隔下，使用離份收集器收集，並使用ELISA套件(Mercodia超敏感性大白鼠胰島素ELISA套件，ALPCO)檢測胰島素。將回應葡萄糖之胰島素分泌速率對時間作圖，並測定曲線之AUC，以定量在30分鐘周圍融合期間對16mM葡萄糖之胰島素分泌回應。在經處理與未經處理胰島間之AUC差異之統計意義，係藉由配對Student氏t試驗測定。

生物學實例4

口腔與腹膜腔內葡萄糖容許度

將8-10週大之雄性C57BL/6J老鼠(Harlan)保持在得自Harlan (2018 Teklad Global)之正規食物膳食下。關於口服葡萄糖容許度試驗(OGTT)，於實驗當天，使老鼠斷食6小時，然後隨機分成數組(n=10-15)，以接受在範圍為30毫克/公斤至100毫克/公斤劑量下之經測試GPR120激動劑或媒劑(1% CMC, 2% TWEEN 80)。關於腹膜腔內葡萄糖容許度試驗(IPGTT)，係使老鼠斷食過夜，然後隨機分成數組(n=10-15)，以接受在範圍為30毫克/公斤至100毫克/公斤劑量下之經測試GPR120激動劑或媒劑(1% CMC, 2% TWEEN 80)。化合物係在10毫升/公斤下，經由灌食法，以經口方式傳輸。血糖含量係於化合

物投藥之前，在時間-30分鐘下，藉由葡萄糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)度量。於30分鐘後(在時間0下)再一次度量血糖，然後使老鼠在10毫升/公斤下，經口服用3克/公斤葡萄糖，或在10毫升/公斤下，以腹膜腔內方式服用2克/公斤葡萄糖。血糖度量值係於葡萄糖投藥後20, 40, 60, 90及120分鐘，藉由葡萄糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)取得。

將葡萄糖含量對時間作圖，且葡萄糖漂移曲線下方之增量面積(AUC)係自時間0，使用Graphpad Prism 5.01測定。界外係使用Tukey氏方塊圖界外試驗排除，且相較於媒劑，在化合物治療之AUC上之差異之統計意義，係藉由非參數Kruskal-Wallis試驗與Dunn氏後試驗測定。

下表2係顯示關於各組群中經測試十五隻動物之葡萄糖漂移之平均百分比抑制。此等化合物係在100毫克/公斤下測試，且血糖之含量係於經測試化合物存在與不存在下測定。葡萄糖或腹膜腔內降低之百分比，係以AUC(曲線下方面積)上之百分比降低作報告。經測試化合物係以實例選自經舉例之化合物。此等結果証實GPR120激動劑可降低血糖，以回應口服葡萄糖激發。

表2

化合物	劑量 (毫克/公斤)	在IPGTT AUC上之%降低	在OGTT AUC上之%降低
實例36	100	24	
實例36	100		45.2
實例36	30		15
實例43	30		20
實例43	100		40

實例44	30		33
實例44	100		39

生物學實例5

腸促胰島素與腸內分泌激素度量

於C57BL/6J老鼠中，GPR120激動劑對胰島素、似胰高血糖素肽-1 (GLP-1)、葡萄糖依賴性向胰島素肽(GIP)、縮膽囊肽(CCK)及肽YY(PYY)分泌之作用係按下述測定。

將8-10週大之雄性C57BL/6J老鼠(Harlan)保持在得自Harlan (2018 Teklad Global)之正規食物膳食下。於實驗當天，使老鼠斷食6小時，然後隨機分成治療組(n=15)。將所有組群以DPPIV抑制劑西塔葛菌素(sitagliptin)在1毫克/公斤下治療，以防止活性GLP-1之降解。GPR120激動劑化合物係於範圍為3-100毫克/公斤之濃度下，於1% CMC、2% TWEEN 80中，藉由口腔灌食法或腹膜腔內注射(i.p.)，在-30分鐘下服用。西塔葛菌素(sitagliptin)係在相同服用溶液中投予。於0分鐘下投予3克/公斤下之口服葡萄糖。於葡萄糖投藥後3分鐘，使動物以戊巴比妥(40毫克/毫升，在10%乙醇中)麻醉，並在4分鐘下，將血液藉由心臟穿刺，收集在具有鉀EDTA之微濾器管(BD)中。對於葡萄糖無關腸促胰島素研究，係使用相同程序，但於口服葡萄糖投藥不存在下。GPR120激動劑化合物之服用及血液收集均如上述。關於GLP-1檢測，收集管件亦含有GLP-1檢測套件中所提供之DPP-IV抑制劑。

胰島素係根據製造者之說明書，使用Mercodia老鼠胰島素ELISA套件(ALPCO)度量。生物活性GLP-1係根據製造者之說

明書，使用似胰高血糖素肽-1（活性）ELISA檢測套件(Linco)度量。總GIP（生物活性加上不活性）係根據製造者之說明書，使用大白鼠/老鼠總GIP ELISA檢測套件(Linco)度量。CCK（非硫酸化縮膽囊肽八肽，26-33)係根據製造者之說明書，使用人類、大白鼠、老鼠CCK ELISA檢測套件(Phoenix醫藥)度量。PYY係根據製造者之說明書，使用犬科動物、老鼠、豬、大白鼠PYY ELISA檢測套件(Peninsula實驗室)度量。

生物學實例6

胃排空作用

為評估GPR120激動劑對胃排空之作用，使8-10週大之雄性C57BL/6J老鼠(Harlan)斷食16-18小時，然後在引發胃排空作用研究前30分鐘，以經口方式或藉由腹膜腔內注射GPR120激動劑(1-100毫克/公斤）或媒劑(1%CMC, 2% TWEEN 80)進行處理。酚紅（在去離子水中之0.05% PR)係在水溶液或葡萄糖溶液(0.05%在20%葡萄糖中）中投予。就在PR投藥(0分鐘)之後，藉由頸部脫位使對照組動物犧牲，且所回收之酚紅平均量係經度量為100%酚紅保留。於酚紅投藥之後，使來自各組群動物之其餘部份係在不同時間點下犧牲。胃係在夾持於幽門與心臟末端兩者下之後經單離。使經夾持之胃轉移至含有5毫升去離子水之50毫升圓錐形管件。移除夾具，且將每一個胃以剪刀切成微細片塊，及藉由在3000 rpm下離心分離10分鐘，萃取胃內含物，並過濾上層清液，以移除微粒子。將1毫升1N NAOH添加至各2毫升經過濾之上層清液中，以供顏色發展。酚濃度讀數係藉由在558毫微米之波

長下度量經萃取物質之吸光率，然後利用酚紅在水溶液中之消光係數轉化成濃度而測得。

胃排空作用係藉由以下公式計算：

%胃排空作用 = ((A-B)/A) x 100，其中A為就在攝食之後所回收酚紅之平均量(吸光率)(100%保留之組群)，而B為於攝食之後，在特定時間下，留在胃中之酚紅量(吸光率)。

生物學實例7

在糖尿病之動物模式中糖尿病參數之改善

雌性ZDF大白鼠(查理士河(Charles River)實驗室)係在6週大時獲得，並在被置於高脂肪膳食(RD 13004，研究膳食)下之前，使其適應環境1週。將GPR120化合物於1% CMC、2% TWEEN 80中，在濃度範圍為0.3-300毫克/公斤下，藉由每日灌食法投予大白鼠。體重與食物攝取係每日監控。在服藥14天之後，血液試樣係取自過夜斷食動物，以度量葡萄糖與胰島素。葡萄糖係使用葡萄糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)度量，而胰島素係使用大白鼠胰島素ELISA套件(ALPCO)度量。將胰島素與葡萄糖含量與經媒劑處理之動物比較，以測定功效。

雄性高脂肪膳食餵食之老鼠(Jackson)，其已在4-週大時被置於高脂肪膳食D12492(研究膳食，60千卡%脂肪)下，係在10週大時獲得，並使其適應環境1週。將GPR120化合物於1% CMC、2% TWEEN 80中，在濃度範圍為0.3-300毫克/公斤下，藉由每日灌食法投予。體重與食物攝取係每日監控。在服藥14天之後，血液試樣係取自過夜斷食動物，以度量葡萄

糖與胰島素。葡萄糖係使用葡萄糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)度量，胰島素係使用老鼠胰島素ELISA套件(ALPCO)度量。將胰島素與葡萄糖含量與經媒劑處理之動物比較，以測定功效。

ob/ob老鼠(Jackson)係於6週大時獲得，並使其適應環境1-2週。將GPR120化合物於1% CMC、2% TWEEN 80中，在濃度範圍為0.3-300毫克/公斤下，藉由每日灌食法投予。體重與食物攝取係每日監控。在服藥14天之後，血液試樣係取自過夜斷食動物，以度量葡萄糖與胰島素。葡萄糖係使用葡萄糖計(Ascensia Elite XL, Bayer)度量，胰島素係使用老鼠胰島素ELISA套件(ALPCO)度量。將胰島素與葡萄糖含量與經媒劑處理之動物比較，以測定功效。

於本文中所引用之所有專利、專利申請案、公報及發表均以其全文併入供參考。在本文中所引用任何參考資料與本專利說明書之陳述內容間之任何衝突，係欲以利於後者之方式解決。同樣地，在字詞或措辭之技藝上所明瞭定義與如本專利說明書中所提供字詞或措辭之定義間之任何衝突，係欲以利於後者之方式解決。

201020241

C07D	285/06	2006.01
C07D	233/56	2006.01
C07D	249/06	2006.01
C07D	261/08	2006.01
C07D	409/04	2006.01
C07D	231/12	2006.01
A61K	31/415	2006.01
A61K	31/4164	2006.01
A61K	31/42	2006.01
A61K	31/4192	2006.01
A61K	31/4025	2006.01
A61P	3/10	2006.01

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號

※ 申請案號：98135635

※ 申請日：98.10.21 ※IPC 分類：C0

一、發明名稱：（中文/英文）

芳基GPR120受體激動劑及其用途

ARYL GPR120 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

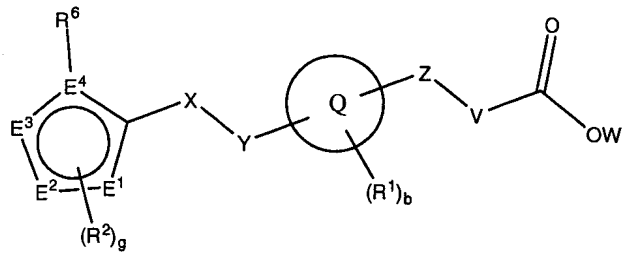
本發明係提供芳基GPR120激動劑。此等化合物可用於治療代謝疾病，包括第II型糖尿病及與不良血糖控制有關聯之疾病。

三、英文發明摘要：

Aryl GPR120 agonists are provided. These compounds are useful for the treatment of metabolic diseases, including Type II diabetes and diseases associated with poor glycemic control.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(A)化合物



(A)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Q 表示5-10員單環狀或雙環狀芳基、5-10員單環狀或雙環狀雜芳基、5-10員單環狀或雙環狀環烷基5-10員單環狀或雙環狀雜環烷基或8-10員雙環狀基團，其中芳基或5-6員雜芳基環係經稠合至5-6員環烷基或雜環烷基環；

E^1, E^2及E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N及S；

E^4係選自C與N所組成之組群；

X係選自下列組成之組群：$-CH_2-$、-C(O)-及$-C(O)CH_2-$；

Y係選自下列組成之組群：$-CH_2-$、-NH-及-O-；

Z係選自下列組成之組群：$-(CR^4R^5)_n-$、-S-、-C(O)-及$-CR^4=CR^5-$；

V係選自下列組成之組群：鍵結、$-(CR^4R^5)_n-$、$-CR^4=CR^5-$及$-O-CR^4R^5-$；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔

基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、芳氧基、經取代之芳氧基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及經取代之C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

R^6係選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、經取代之C_{1-6}烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

視情況R^4與R^5係環化以形成C_{3-7}飽和環或螺C_{3-7}環烷基；

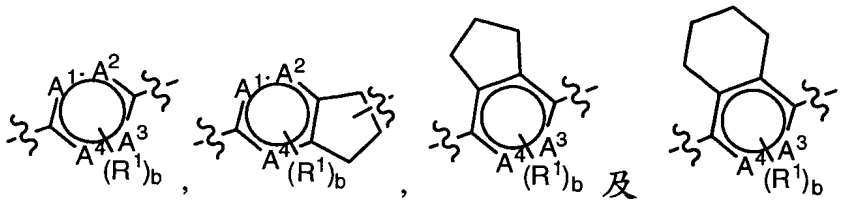
下標b為0, 1, 2, 3或4；

下標g為0, 1或2；且

下標n係獨立為1, 2或3。

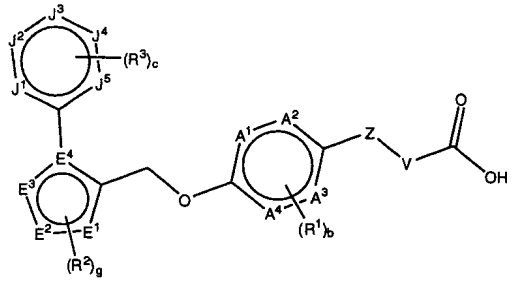
2. 如請求項1之化合物，其中：X為$-CH_2-$；Y為-O-；Z為$-(CR^4R^5)_n$；且V為鍵結。

3. 如請求項2之化合物，其中Q係選自下列組成之組群



其中A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N，且R^1與下標b均如前文定義。

4. 如請求項1之化合物，其具有式(B)



(B)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

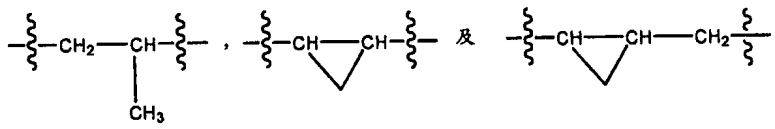
J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

各R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、氰基、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

下標c為0, 1, 2或3；且

E^1, E^2, E^3, E^4, R^1, R^2, Z, V, R^a, R^b, 下標b及下標g均如前文定義。

5. 如請求項4之化合物，其中Z與V一起採用係選自下列組成之組群



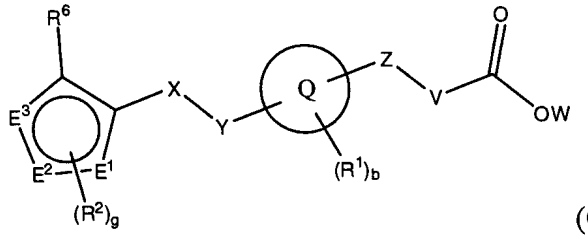
6. 如請求項5之化合物，其中E^1與E^2均為C；且E^3與E^4均為N。

7. 如請求項6之化合物，其中A^1, A^2, A^3及A^4係全為C，且J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係全為C。

8. 如請求項7之化合物，其中下標g為0或1；下標c為0或1；且下標b為0, 1或2。

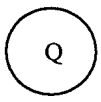
9. 如請求項8之化合物，其中R^1為鹵基、C_{1-3}烷基或CF_3；g為0或g為1，且R^2為CH_3；及R^3為C_{1-4}烷基或鹵基。

10. 一種式(C)化合物



(C)

或其藥學上可接受之鹽，其中：



表示5-10員單環狀或雙環狀芳基、5-10員單環狀或雙環狀雜芳基、5-10員單環狀或雙環狀環烷基、5-10員單環狀或雙環狀雜環烷基或8-10員雙環狀基團，其中芳基或5-6員雜芳基環係經稠合至5-6員環烷基或雜環烷基環；

E^1, E^2及E^3係獨立選自下列組成之組群：C、N及O；

X係選自$-CH_2-$與$-C(O)CH_2-$所組成之組群；

Y係選自$-CH_2-$與-O-所組成之組群；

Z係選自下列組成之組群：$-(CR^4R^5)_n-$、-S-、-C(O)-及$-CR^4=CR^5-$；

V係選自下列組成之組群：鍵結、$-(CR^4R^5)_n-$、$-CR^4=CR^5-$及$-O-CR^4R^5-$；

W係選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基及經取代之C_{1-6}烷基；

R^1係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

R^2係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、芳氧基、經取代之芳氧基、CN、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

各R^a與R^b係獨立選自下列組成之組群：H、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基及C_{2-6}炔基；

R^4係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及經取代之C_{1-6}烷氧基；

R^5係獨立選自下列組成之組群：H、鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基；

視情況R^4與R^5係環化以形成C_{3-7}飽和環或螺C_{3-7}環烷基；

R^6係選自下列組成之組群：芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基；

下標b為0, 1, 2, 3或4；

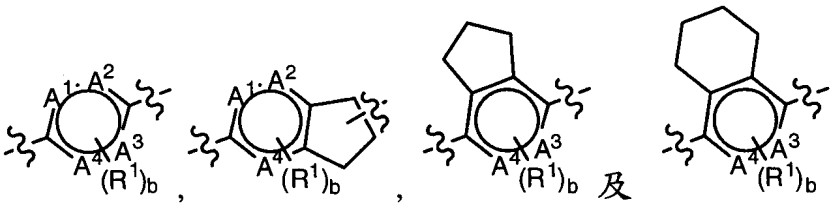
下標g為0, 1, 2或3，且；

下標n係獨立為0, 1或2；

其附帶條件是，該化合物不為3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸甲酯、3-(4-((3-(2-氯基-6-甲基苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸、3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-異丙基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸、3-(4-((4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)甲氧基)-2-甲基苯基)丙酸乙酯及3-(3-氟基-5-甲基-4-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸。

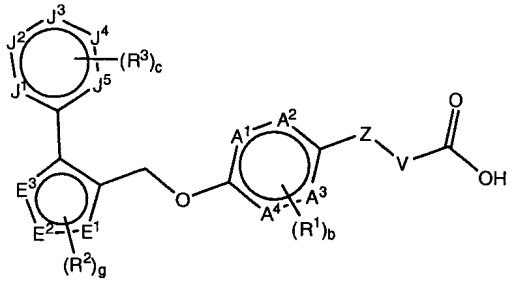
11. 如請求項10之化合物，其中：X為$-CH_2-$；Y為-O-；Z為$-(CR^4R^5)_n$；且V為鍵結。

12. 如請求項11之化合物，其中Q係選自下列組成之組群



其中A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N，且R^1與下標b均如前文定義。

13. 如請求項10之化合物，其具有式(D)



(D)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

A^1, A^2, A^3及A^4係獨立選自C與N所組成之組群，其附帶條件是，A^1, A^2, A^3及A^4中僅0, 1或2個為N；

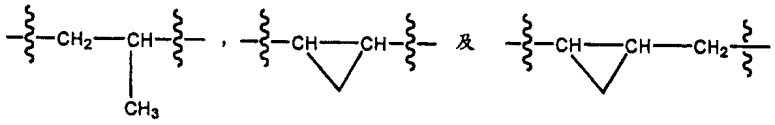
J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係獨立選自N與C所組成之組群，其附帶條件是，J^1, J^2, J^3, J^4及J^5中僅0, 1或2個為N；

各R^3係獨立選自下列組成之組群：鹵基、C_{1-6}烷基、經取代之C_{1-6}烷基、C_{3-7}環烷基、經取代之C_{3-7}環烷基、C_{2-6}烯基、經取代之C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、經取代之C_{2-6}炔基、氰基、$-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$及$-S(O)_2R^a$；

下標c為0, 1, 2或3；且

E^1, E^2, E^3, R^1, R^2, Z, V, R^a, R^b, 下標b及下標g均如前文定義。

14. 如請求項13之化合物，其中Z與V一起採用係選自下列組成之組群



15. 如請求項14之化合物，其中E^1為C，且E^2與E^3之一為N，而E^2與E^3之另一個為O或N。

16. 如請求項15之化合物，其中A^1, A^2, A^3及A^4係全為C，且J^1, J^2, J^3, J^4及J^5係全為C。

17. 如請求項16之化合物，其中下標g為0或1；下標c為0或1，且下標b為0, 1或2。

18. 如請求項17之化合物，其中R^1為鹵基、C_{1-3}烷基或CF_3；g為0或g為1，且R^2為CH_3；及R^3為C_{1-4}烷基或鹵基。

19. 如請求項1或10之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係選自

3-(3,5-二氟-4-((3-異丙基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**55**)；

3-(3,5-二氟-4-((4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸乙酯(**57**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**59**)；

2-(2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟-苯基)環丙基)醋酸(**62**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**65**)；

2-(2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙基)-醋酸(**67**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**68**)；

2-(2-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-環丙基)醋酸(**69**)；

2-(3,5-二氟-4-((1-異丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-環丙烷羧酸(**70**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-苯基噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**71**)；

3-(4-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**72**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-2-苯基呋喃-3-基)甲氧基)苯基)丙酸(**73**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**74**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**75**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-5-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**76**)；

2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸(**77**)；

2-(3,5-二氟-4-((3-(4-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸(**78**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-(4-氟苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**79**)；

3-(4-((3',5-二甲基-3,5'-雙異噁唑-4'-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**80**)；

3-(4-((3-(1H-吡咯-1-基)噻吩-2-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**81**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-(4-甲氧苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**82**)；

3-(4-((3-(2,6-二氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**83**)；

3-(4-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**84**)；

3-(4-((3-(4-氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**85**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**86**)；

3-(3,5-二氟-4-(2-(5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)-2-酮乙氧基)苯基)丙酸(**87**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丁酸(**88**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯基)丙酸(**89**)；

2-(4-((4-苯基-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯硫基)醋酸(**90**)；

3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**91**)；

3-(3,5-二氟-4-((4-(4-氟苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**92**)；

3-(4-((4-(3-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**93**)；

2-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)環丙烷羧酸(**94**)；

2-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苄氧基)醋酸(**95**)；

2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苄氧基)醋酸(**96**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**97**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**98**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙酸(**99**)；

2-(6-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸(**100**)；

2-(6-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘-2-基)醋酸(**101**)；

3-(4-((1-第三-丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**102**)；

3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-4-苯基噻唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**103**)；

(R)-3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**104**)；

(S)-3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**105**)；

4-(4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丁酸(**106**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**107**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**108**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**109**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)

苯基)丙酸(**110**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**111**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丙酸(**112**)；

3-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,3-噻二唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二氟丙酸(**113**)；

3-(4-((1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**114**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-氟基丙酸(**115**)；

2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苄基)環丙烷羧酸(**116**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丙酸(**117**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2,2-二氟丙酸(**118**)；

2-(5-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**119**)；

2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**120**)；

2-(5-((5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)丙酸(**121**)；

2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫

-1H-茚 -1-基)丙 酸 (**122**)；

3-(4-((4-(4-氯 苯 基)-1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)-3,5-二 氟 苯 基)丙 酸 (**123**)；

2-(3,5-二 氟 -4-((4-苯 基 -1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)環 丙 烷 羧 酸 (**124**)；

2-(3,5-二 氟 -4-((3-甲 基 -1-苯 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)環 丙 烷 羧 酸 (**125**)；

3-(3,5-二 氟 -4-((1-苯 基 -3-(三 氟 甲 基)-1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)丙 酸 (**126**)；

4-(4-((4-(4-氯 苯 基)-1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-4-酮 基 丁 酸 (**128**)；

(E)-4-(4-((4-(4-氯 苯 基)-1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基 丁 -2-烯 酸 (**130**)；

(E)-5-(4-((4-(4-氯 苯 基)-1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基 戊 -2-烯 酸 (**131**)；

5-(4-((1-(4-氯 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基 戊 酸 (**132**)；

4-(4-((1-(4-氯 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)-3-甲 基 丁 酸 (**133**)；

3-(4-((4-(3,4-二 氟 苯 基)-1,2,3-噻 二 唑 -5-基)甲 氧 基)-3,5-二 氟 苯 基)丙 酸 (**134**)；

3-(4-((1-(3,4-二 氟 苯 基)-3-甲 基 -1H-吡 唑 -5-基)甲 氧 基)-3,5-二 氟 苯 基)丙 酸 (**135**)；

3-(4-((4-異 丙 氧 基 -2-甲 基 噻 唑 -5-基)甲 氧 基)苯 基)丙 酸

(**136**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-(4-異丙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**137**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**138**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基丙酸(**139**)；

3-(4-((1-(4-胺甲醯基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**140**)；

3-(4-((1-(4-氰基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**141**)；

3-(4-((1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**142**)；

3-(4-((1-(4-丁基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**143**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**144**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**145**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-(3-異丙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**146**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**147**)；

3-(4-((1-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-

二氟苯基)-2-甲基丙酸(**148**)；

3-(4-((1-(3-氯基-4-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**149**)；

3-(4-((1-(3-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**150**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)-2-甲基丙酸(**151**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**152**)；

3-(4-((1-(3,5-二甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**153**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**154**)；

3-(4-((1-(4-氯基-3-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**155**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)-2-甲基丙酸(**156**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**157**)；

3-(4-((1-(4-溴苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**158**)；

(R)-3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**159**)；

(S)-3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-

二氟苯基)-2-甲基丙酸(**160**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**161**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**162**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-乙氧基丙酸(**163**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧苯基)-2-甲基丙酸(**164**)；

3-(4-((1-(4-環己基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**165**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(4-丙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**166**)；

2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-6-氟基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**167**)；

2-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)環戊-1-烯羧酸(**168**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)-2-甲基丙酸(**169**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)-2-甲基丙酸(**170**)；

3-(4-((1-(5-氯基嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**171**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯亞甲基)

環丁烷羧酸(**172**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲氧苯基)-2-甲基丙酸(**173**)；

3-(3,5-二氯-4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**174**)；

3-(3,5-二氟-4-((1-甲基-5-苯氧基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**175**)；

3-(4-((5-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**176**)；

3-(3,5-二氟-4-((5-甲基-2-苯基呋喃-3-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**177**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙酸(**178**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-乙基苯基)丙酸(**179**)；

2-(5-((1-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**180**)；

2-(5-((1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**181**)；

2-(5-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)醋酸(**182**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**183**)；

2-(6-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-1,2,3,4-

四氫萘-1-基)醋酸(**184**)；

3-(3,5-二氟-4-((3-甲基-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丙酸(**185**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基丁酸(**186**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-3-甲基丁酸(**187**)；

4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丁酸(**188**)；

4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丁酸(**189**)；

4-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)丁酸(**190**)；

4-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3,5-二氟苯基)丁酸(**191**)；

4-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丁酸(**192**)；

4-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)苯基)-2-甲基丁酸(**193**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-甲氧苯基)丙酸(**194**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟基-2-甲基苯基)丙酸(**195**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-乙基-3-

氟苯基)丙酸(**196**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(**197**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-3-氟基-2-甲基苯基)丙酸(**198**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(**199**)；

3-(4-((3-(4-氯苯基)-5-甲基異噁唑-4-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(**200**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(**201**)；

3-(4-((1-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二甲基苯基)丙酸(**202**)；

3-(4-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)丙酸(**203**)；及

3-(7-((1-(4-氯苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-4-基)丙酸(**207**)。

20. 一種組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物，及藥學上可接受之載劑。

21. 一種如請求項1至19中任一項之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療疾病或症狀，選自下列組成之組群：第I型糖尿病、第II型糖尿病及代謝徵候簇。

22. 如請求項21之用途，其中該疾病為第II型糖尿病。

23. 一種如請求項1至19中任一項之化合物於藥劑製備上之用

途，該藥劑係在哺乳動物中刺激胰島素生產。

24. 如請求項23之用途，其中該哺乳動物為人類。

25. 一種如請求項1至19中任一項之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中降低血糖。

26. 如請求項25之用途，其中該哺乳動物為人類。

27. 一種如請求項1至19中任一項之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在細胞中調制GPR120活性。

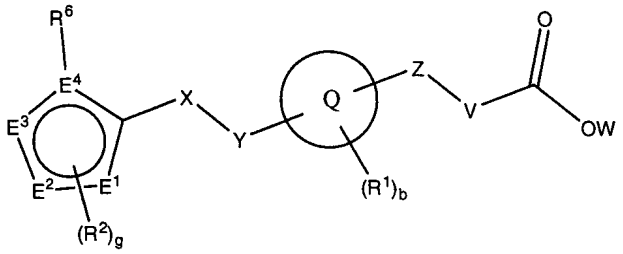
28. 如請求項1至19中任一項之化合物，供使用於治療第I型糖尿病、治療第II型糖尿病、治療代謝徵候簇、刺激胰島素生產或降低血糖之一或多種。

四、指定代表圖：

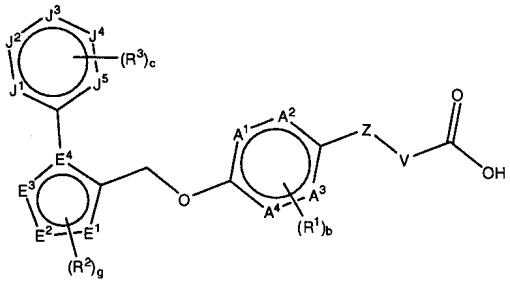
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

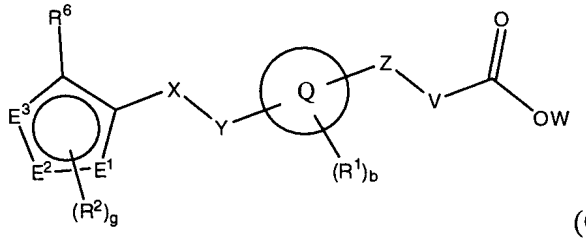
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(A)



(B)



(C)