



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I610917 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：102140081

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl. : *C07D213/70 (2006.01)* *C07D239/38 (2006.01)*
C07D241/18 (2006.01) *C07D405/12 (2006.01)*
A61K31/44 (2006.01) *A61K31/443 (2006.01)*
A61K31/4965 (2006.01) *A61K31/505 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/05 南韓 10-2012-0124502

(71)申請人：南韓商 L G 化學股份有限公司 (南韓) LG CHEM, LTD. (KR)
南韓(72)發明人：金永寬 KIM, YOUNG KWAN (KR)；金明烈 KIM, MYOUNG YEOL (KR)；朴相
演 PARK, SANG YUN (KR)；朴沃龜 PARK, OK KU (KR)；阿特摩 瓦希利
ARTEMOV, VASILY (RU)；李相大 LEE, SANG DAE (KR)；朱顯雨 JOO, HYUN
WOO (KR)；崔恩實 CHOI, EUN SIL (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

EP	0206741A2	EP	0536400A1
US	2011/0082165A1	WO	02/42273A2
WO	02/100403A1	WO	03/027081A2
WO	2005/051890A1		

STN Database, RN:122317-75-3

審查人員：陳瑣如

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 233 頁

(54)名稱

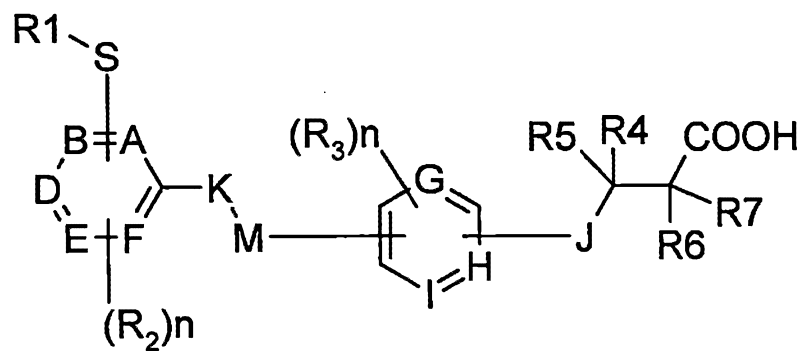
作為 G P R 1 2 0 促效劑之硫基芳基衍生物

THIOARYL DERIVATIVES AS GPR120 AGONISTS

(57)摘要

本發明是關於式 1 的硫基芳基衍生物，該硫基芳基衍生物的製造方法，包括該硫基芳基衍生物的藥物組成物及其用途。本發明的式 1 的硫基芳基衍生物促進胃腸道內的 GLP-1 的形成及因抗發炎作用而改進在巨噬細胞，胰臟細胞內的胰島素抗性，等，且因此可有效使用於預防或治療糖尿病，糖尿病併發症，發炎，肥胖症，非酒精性脂肪肝，脂肪肝炎或骨質疏鬆症。

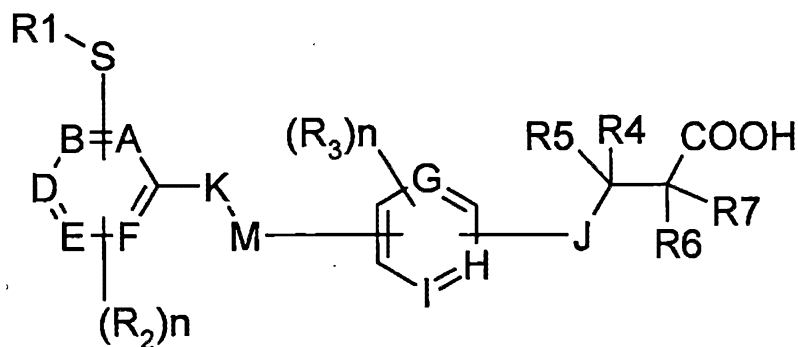
[式 1]



其中，A，B，D，E，F，G，H，I，J，K，M，R₁，R₂，R₃，R₄，R₅，R₆，R₇及n在本文中有定義。

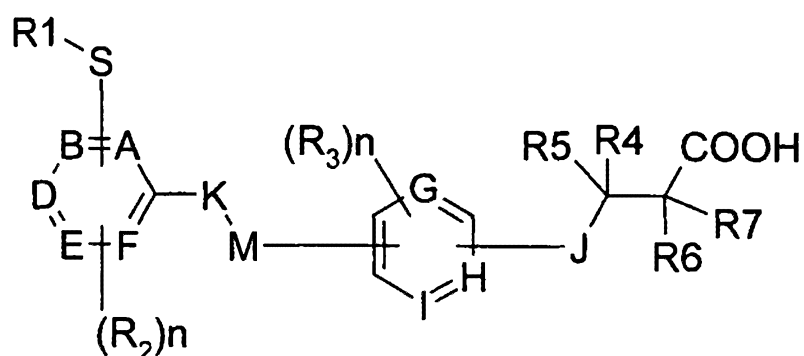
The present invention relates to thioaryl derivatives of Formula 1, a method for preparing the same, a pharmaceutical composition comprising the same and use thereof. The thioaryl derivatives of Formula 1 according to the present invention promote GLP-1 formation in the gastrointestinal tract and improve insulin resistance in macrophages, pancreas cells, etc. due to anti-inflammatory action, and can accordingly be effectively used for preventing or treating diabetes, complications of diabetes, inflammation, obesity, non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis or osteoporosis.

[Formula 1]



wherein, A, B, D, E, F, G, H, I, J, K, M, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ and n are as defined herein.

特徵化學式：



3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[2-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-乙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

4-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-苯基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

- 3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡咉-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- 4-[4-(2-環戊基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸；
- 3-[4-(2-環己基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(2-環丁基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-嘧咉-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(2-環戊基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；
- 3-[4-(2-丁基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡咉-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸；
- 3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡咉-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸；
- 3-[4-(6-環戊基硫基)-吡咉-2-基甲氧基]-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(6-環戊基硫基)-吡咉-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(6-環己基硫基)-吡咉-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(6-乙基-2-異丙基硫基)-吡咉-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡咉-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；
- 3-[4-(6-第二丁基硫基-吡咉-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；
- 2-[4-(6-環戊基硫基-吡咉-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；
- 2-[4-(2-環丁基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；
- 3-[4-(2-環丁基硫基-吡咉-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙

酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙
酸；

3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙
酸；

3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-
丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙
酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙
酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-
丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

[6-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-
基]-乙酸；

3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙
酸；

3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

[6-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

[6-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-丙酸；

[(S)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

[(R)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[2-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[2-氯-4-(6-氯丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

酸；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸；

2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸；

2-[2-氯-4-(6-氯戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸；

2-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙

烷羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-

環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙

烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-

環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苄基]-環丙烷

羧酸；

[6-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-2,3-二氫-苯并

呋喃-3-基]-乙酸；

2-[2,3-二甲基-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙

烷羧酸；

2-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苄基]-環丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-環丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-環丙烷羧酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-7-甲基-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

{2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙基}-乙酸；

{2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙基}-乙酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙

酸；

3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙

酸；

2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較高)；

2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

(極性較高)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙

烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較高)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸；

3-{4-[(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-環丙烷羧酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；及

3-[4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸。

【0029】這裏所用的用語及縮寫，除了另有註明外，有其原始意義。

【0030】本發明也提供式 1 的化合物的製造方法。以下，將本發明的式 1 的化合物的製造方法以例示性反應說明。但是，所

Cs_2CO_3 ：碳酸銫

DCM、MC：二氯甲烷(dichloromethane, methylene chloride)

Dioxane：二噁烷

DMAP：4-二甲基氨基吡啶

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DMSO：二甲基亞砜

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

Et_2O ：二乙基醚

HCl：鹽酸

Hex：正己烷

K_2CO_3 ：碳酸鉀

KOH：氫氧化鉀

KHMDS：六甲基二矽氮烷鉀

LAH：氫化鋁鋁

LDA：二異丙基醯胺鋁

LiBH_4 ：氫化鋁硼

LiOH：氫氧化鋁

MeI：碘甲烷

MeOH：甲醇

MgSO_4 ：硫酸鎂

NaBH_4 ：硼氫化鈉

NaCl：氯化鈉

NaH：氫化鈉

NaOH：氫氧化鈉

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ：硫代硫酸鈉·五水合物

Pd/C：鈀/碳

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)

SOCl_2 ：亞硫醯氯

TEA：三乙基胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

【0054】製造例 1：3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶

【0055】步驟 A：2-異丙基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(5.0 g, 32.22 mmol)溶解於 DMF(40 ml)，並將溶液冷卻至 0 至 5°C。於其中緩緩加 NaH(6.4 g, 161.1 mmol)，將混合物在 0 至 5°C 下攪拌 30 分鐘。在此加入 2-碘丙烷(9.65 ml, 96.66 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，並加入水而稀釋殘渣(residue)。在此加入 3N HCl 調節水溶液的 pH 至 2 至 3，並將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將反應生成物不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.57(1H, m), 8.12(1H, m), 7.16(1H, m), 3.96(1H, m), 1.28(6H, d)

【0056】步驟 B：(2-異丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-異丙基硫基-菸鹼酸溶解於 THF(50 ml)，將溶液冷卻至 0 至 5°C。在此緩緩加入 LAH(3.06 g, 80.55 mmol)，並將混合物在 0 至 5°C 下攪拌 30 分鐘然後在室溫下攪拌 2 小時。

反應完成後，在此加入飽和硫酸鈉水溶液而將混合物攪拌 30 分鐘。在此加入 EtOAc 後，將固形材料用矽藻土除去。將有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘渣以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/3)純化而得標題化合物(3.94 g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.61(1H, m), 7.02(1H, m), 4.66(2H, s), 4.16(1H, m), 1.42(6H, d)

【0057】 步驟 C：3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-異丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(3.0g, 16.37 mmol)溶解於 CH_3CN (20 ml)，在 0°C 下滴入 SOCl_2 (2.39 ml, 32.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮。在此加入 EtOAc 後，將有機層以水清洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮而得標題化合物(3.04 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.61(1H, m), 7.01(1H, m), 4.60(2H, s), 4.17(1H, m), 1.41(6H, d)

【0058】 製造例 2：3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

【0059】 步驟 A：3,5-二氟-4-羥基-苯甲醛

將 TFA(7 ml)加入於 2,6-二氟-酚(1.0 g, 7.69 mmol)及六亞甲基四胺(1.08 g, 7.69 mmol)，將混合物在 75 至 80°C 下攪拌 12 小時。將反應物冷卻，以水稀釋，然後以 DCM/MeOH(9:1)溶液萃取 3 或 4 次。將有機層在減壓下濃縮，將 DCM 加於殘渣。將混合物以 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將反應生成物不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0060】 步驟 B：4-苄基氧基-3,5-二氟-苯甲醛

將在步驟 A 得到的 3,5-二氟-4-羥基-苯甲醛溶解於 CH_3CN (15

ml), 加入 Cs_2CO_3 (6.3 g, 19.23 mmol) 於該溶液。將混合物冷卻至 0 至 5°C。在此將溴甲苯 (1.1 ml, 9.23 mmol) 緩緩加入, 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後, 將反應物過濾然後在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (溶出液, EtOAc/Hex = 1/7) 純化而得標題化合物 (1.76 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.81(t, 1H), 7.46-7.31(m, 7H), 5.32(s, 2H)

【0061】步驟 C: (E)-3-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-丙烯酸乙酯

將在步驟 B 得到的 4-苄基氧基-3,5-二氟-苯甲醛 (1.2 g, 4.83 mmol)、及乙氧甲醯基亞甲基三苯基膦 (carbethoxymethylene triphenylphosphorane) (2.0 g, 5.78 mmol) 溶解於 THF (10 ml), 將溶液攪拌在 65 至 75°C 下 1 小時。反應完成後, 將反應物冷卻並在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法 (溶出液, EtOAc/Hex = 1/10) 純化而得標題化合物 (1.2 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(d, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.39-7.29(m, 3H), 7.02(d, 2H), 6.29(d, 1H), 5.21(s, 2H), 4.25(q, 2H), 1.32(t, 3H)

【0062】步驟 D: 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 C 得到的 (E)-3-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-丙烯酸乙酯 (1.2 g, 3.77 mmol) 溶解於 EtOH (20 ml), 將 10% Pd/C (120 mg) 加入於溶液。將混合物在室溫氫氣環境下攪拌 12 小時。將反應物用矽藻土過濾並在減壓下濃縮而得標題化合物 (0.85 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.77(d, 2H), 4.11(q, 2H), 2.83(t, 2H),

2.59(t, 2H), 1.22(t, 3H)

【0063】製造例 3：3-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

【0064】步驟 A：(E)-3-(4-苄基氧基-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯

將乙氧甲醯基亞乙基三苯基磷(1.02 g, 2.81 mmol)溶解於無水 THF(25ml)，在-78℃下滴入 4-苄基氧基-苯甲醛(0.5g, 2.36mmol)/THF(10 ml)溶液。將混合物緩緩加熱至室溫然後攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮。將殘渣加水然後以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/9) 純化而得標題化合物(0.68 g, 97.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 及 1.34(2t, 3H), 2.05 及 2.13 (2s, 3H), 4.18-4.30(2q, 2H), 5.10(s, 2H), 6.97-7.02(m, 2H), 7.31-7.45 (m, 7H), 7.64(br. s, 1H)

【0065】步驟 B：3-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯(0.68 g, 2.29 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(0.47 g, 98.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14(d, 3H), 1.19(t, 3H), 2.57-2.75(m, 2H), 2.85-2.30(m, 1H), 4.09(d, 2H), 6.74(d, 2H), 7.03(d, 2H)

【0066】製造例 4：3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

加入 3-(4-羥基-苯基)丙酸(3 g, 18 mmol)於 MeOH(6 ml)後，在此加入 4M HCl/二噁烷溶液(18 ml, 72 mmol)，將混合物在室溫下攪拌 3 小時。將反應物濃縮，在此加入 EtOAc，然後以 NaCl 水溶液清洗。將有機層分離，以 MgSO_4 乾燥，並過濾而得標題化合物(3.25 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.06(2H, m), 6.75(2H, m), 4.79(1H, brs, OH), 3.66(3H, s), 2.88(2H, t), 2.59(2H, t)

【0067】製造例 5：2-第二丁基硫基-6-氯甲基-吡啶

【0068】步驟 A：6-第二丁基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯

加入 6-巯基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.25g, 1.3 mmol)於 DMF(7 ml), 將混合物冷卻至 0°C 。在此加入 NaH(0.065 g, 1.56 mmol), 並將混合物攪拌 30 分鐘。在此加入 2-碘丁烷(0.2 ml, 1.56 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。在反應物加水然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離, 以 MgSO_4 乾燥, 以管柱層析法純化而得標題化合物(0.17 g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74(1H, d), 7.56(1H, t), 7.28(1H, d), 4.40(2H, q), 3.96(1H, m), 1.80(1H, m), 1.70(1H, m), 1.40(3H+3H), 1.03(3H, t)

【0069】步驟 B：(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-第二丁基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.17g, 0.71 mmol)溶解於無水 THF(3 ml)。在此加入 2.0 M LiBH_4 溶液(0.5 ml, 1.0 mmol), 並將混合物在 40°C 下攪拌 1 小時。反應完成後, 將反應物冷卻至室溫。在反應物加水然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離, 以 MgSO_4 乾燥, 並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.126 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47(1H, m), 7.06(1H, m), 6.86(1H, m), 4.70(2H, d), 3.84(1H, m), 3.71(1H, t, OH), 1.76(1H, m), 1.70(1H, m), 1.40(3H, d), 1.03(3H, t)

【0070】步驟 C：2-第二丁基硫基-6-氯甲基-吡啶

將在步驟 B 得到的(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基)-甲醇(0.126

g, 0.64 mmol)以與在製造例 1 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.128 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47(1H, m), 7.09(2H, m), 4.59(2H, s), 3.87(1H, m), 1.73(1H, m), 1.67(1H, m), 1.38(3H, d), 1.02(3H, t)

【0071】製造例 6：3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

【0072】步驟 A：1-苄基氧基-4-溴-2-氟-苯

將 DMF(12 ml), K_2CO_3 (1.19 g, 8.55 mmol)及溴甲苯(0.75 ml, 6.27 mmol)加入於 4-溴-2-氟酚(1.1 g, 5.7 mmol), 將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後, 將反應物濃縮並將殘渣以 20ml 水稀釋。將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層分離, 以 MgSO_4 乾燥而得標題化合物(1.62 g, 100%)。

【0073】步驟 B：(E)-3-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-丙烯酸甲酯

將在步驟 A 得到的 1-苄基氧基-4-溴-2-氟-苯(1.62 g, 5.7 mmol)加入於丙烯酸甲酯(1 ml), 1,4-二噁烷(19 ml), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1 g, 0.11 mmol), TEA(1.6 ml, 11.4 mmol)及三-第三丁基磷四氟硼酸酯(0.16 g, 0.57 mmol), 將混合物在 100°C 下攪拌 6 小時。將反應物用矽藻土過濾, 將濾液以 EtOAc 清洗並以管柱層析法純化而得標題化合物(0.37 g, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.44-7.28(6H, m), 7.19(1H, m), 6.98(1H, t), 6.28(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.18(2H, s), 3.79(3H, s)

【0074】步驟 C：3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

將在步驟 B 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-丙烯酸甲酯(0.37 g, 1.2 mmol)溶解於 EtOAc(4 ml)及 MeOH(2 ml)。在溶液加入 10% Pd/C(0.03 g), 將混合物在氫氣環境下攪拌 18 小時。將反應物

用矽藻土過濾，並將濾液以 EtOAc 清洗而得標題化合物(0.25 g，98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.93(1H, m), 6.91(1H, m), 6.85(1H, m), 5.02(1H, brs, OH), 3.67(3H, s), 2.87(2H, t), 2.59(2H, t)

【0075】製造例 7：3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

【0076】步驟 A：(E)-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯

將 2-氟-4-甲氧基-苯甲醛(2 g，12.98 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(2.90 g，99.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75(1H, d, 16Hz), 7.45(1H, t, 8Hz), 6.71(1H, dd, 8 及 2 Hz), 6.64(1H, dd, 12 及 2 Hz), 6.41(1H, d, 16 Hz), 4.26(2H, q, 7Hz), 3.83(3H, s), 1.33(3H, t, 7Hz)

【0077】步驟 B：3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(2.90 g，12.93 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(2.85 g，97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.10(1H, t, 8Hz), 6.63-6.57(2H, m), 4.12(2H, q, 7Hz), 3.83(3H, s), 2.90(2H, t, 8Hz), 2.58(2H, t, 8Hz), 1.23(3H, t, 7Hz)

【0078】步驟 C：3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 B 得到的 3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯(2.5 g，11.05 mmol)溶解於無水 DCM(10 ml)。在此將 1M BBr_3 溶液(33 ml，33.15 mmol)在 -78°C 下加入，並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，將 MeOH 加入於反應物。將混合物在減壓下濃縮並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(1.88

g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.03(1H, t, 8Hz), 6.55-6.51(2H, m), 5.38(1H, brs), 4.13(2H, q, 7Hz), 2.89(2H, t, 8Hz), 2.59(2H, t, 8Hz), 1.24(3H, t, 7Hz)

【0079】製造例 8：3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶

【0080】步驟 A：2-環戊基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1.0 g, 6.44 mmol)及溴環戊烷(2 ml, 19.33 mmol)以與製造例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0081】步驟 B：(2-環戊基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-環戊基硫基-菸鹼酸以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.65 g, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.64-7.62(1H, m), 7.06-7.03(1H, q), 4.70-4.69(2H, d), 4.27-4.20(1H, m), 2.28-2.19(2H, m), 1.81-1.73(2H, m), 1.69-1.63(4H, m)

【0082】步驟 C：3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-環戊基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.6 g, 2.87 mmol)溶解於 CH_3CN (5 ml)，在此在 0°C 加入 SOCl_2 (0.42 ml, 5.74 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0083】製造例 9：3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶

【0084】步驟 A：2-氯-6-甲基-菸鹼酸甲酯

將 2-氯-6-甲基-菸鹼酸(3.58g, 20.86mmol)溶解於 DMF(34 ml)。

在此加入 MeI(5.8 ml, 93.88 mmol)及 K_2CO_3 (7.78 g, 56.33 mmol), 將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應物在減壓下蒸餾而除去溶媒並以 EtOAc 萃取。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將得到的殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(3.68 g, 94%)。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.08(1H, d), 7.16(1H, d), 3.92(3H, s), 2.57(3H, s)

【0085】步驟 B：2-異丙基硫基-6-甲基-菸鹼酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-氯-6-甲基-菸鹼酸甲酯(1.39 g, 7.44 mmol)溶解於 DMF(15 ml)。將 Cs_2CO_3 (4.88 g, 14.99 mmol)及丙烷-2-硫醇(1.39 ml, 14.99 mmol)加入於溶液, 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應物在減壓下濃縮而除去溶媒。在殘渣加入水然後以 EtOAc 萃取。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並在減壓下濃縮。將得到的殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(1.17 g, 69%)。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.06(1H, d), 6.86(1H, d), 4.15(1H, m), 3.90(3H, s), 2.53(3H, s), 1.40(6H, d)

【0086】步驟 C：(2-異丙基硫基-6-甲基-菸鹼酸-3-基)-甲醇

將在步驟 B 得到的 2-異丙基硫基-6-甲基-菸鹼酸甲酯(498mg, 2.35 mmol)以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(384 mg, 82%)。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46(1H, d), 6.86(1H, d), 4.63(2H, d), 4.17(1H, m), 2.49(3H, s), 2.01(1H, t), 1.40(6H, d)

【0087】步驟 D：3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶

將在步驟 C 得到的(2-異丙基硫基-6-甲基-菸鹼酸-3-基)-甲醇

(184 mg, 0.931 mmol)以與製造例 8 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0088】製造例 10：2-丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

【0089】步驟 A：2-丁基硫基-菸鹼酸

將 MeOH(20 ml)加入於 2-巰基-菸鹼酸(1 g, 6 mmol)後，將混合物冷卻至 0°C，在此將 6 M NaOH 水溶液(3.2 ml)緩緩加入。將反應物在 0°C 下攪拌 30 分鐘。將 1-碘丁烷(0.74 ml, 6 mmol)加入於反應物，並將混合物在 80°C 回流下攪拌 16 小時。將反應物在減壓下濃縮，並將 6 M HCl 水溶液加入而調整溶液的 pH 至 7。將所生成的沉澱物過濾並乾燥而得標題化合物(1.27 g, 93%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13.3(1H, brs), 8.61(1H, m), 8.18(1H, m), 7.21(1H, m), 3.08(2H, t), 1.59(2H, m), 1.44(2H, m), 0.90(3H, t)

【0090】步驟 B：(2-丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在乾燥的燒瓶中的無水 THF(30 ml)冷卻至 0°C，在此緩緩加入 LAH(1.14 g, 30 mmol)，將混合物攪拌 30 分鐘。將在步驟 A 得到的 2-丁基硫基-菸鹼酸(1.27 g, 5.58 mmol)溶解於無水 THF(10 ml)並將之緩緩加入於該混合物，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，在此在 0°C 下緩緩加入水(10 ml)，並將混合物攪拌 30 分鐘。將反應物以 EtOAc 萃取，並將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，在減壓下濃縮而得標題化合物(0.85 g, 77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.36(1H, m), 7.60(1H, m), 7.00(1H, m), 4.68(2H, s), 3.25(2H, t), 2.10(1H, brs), 1.68(2H, m), 1.47(2H, m), 0.94(3H, t)

【0091】步驟 C：2-丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.85 g, 4.3

mmol)溶解於 CH_3CN (20 ml)。在此加入 SOCl_2 (0.63 ml, 8.6 mmol)，將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮而除去溶媒，然後在此加入 EtOAc 。將有機層以水清洗，以 MgSO_4 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物 (0.77 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.58(1H, m), 7.02(1H, m), 4.62(2H, s), 3.26(2H, t), 1.70(2H, m), 1.47(2H, m), 0.95(3H, t)

【0092】製造例 11：氯甲基-2-乙基硫基-吡啶

【0093】步驟 A：2-乙基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸 (2 g, 12.8 mmol) 及溴乙烷以與製造例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (1.9 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.61(1H, m), 8.31(1H, m), 7.08(1H, m), 3.20(2H, q), 1.38(3H, t)

【0094】步驟 B：(2-乙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-乙基硫基-菸鹼酸 (0.44 g, 2.4 mmol) 以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.2 g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.60(1H, m), 7.02(1H, m), 4.68(2H, s), 3.26(2H, q), 2.00(1H, brs, OH), 1.38(3H, t)

【0095】步驟 C：3-氯甲基-2-乙基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的 (2-乙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇 (0.2 g, 1.1 mmol) 以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.2 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.60(1H, m), 7.02(1H, m), 4.61(2H, s), 3.27(2H, q), 1.38(3H, t)

【0096】製造例 12：3-氯甲基-2-異丁基硫基-吡啶

【0097】 步驟 A：2-異丁基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(2 g, 12.8 mmol)及碘異丁烷以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(2.175 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.59(1H, m), 8.29(1H, m), 7.07(1H, m), 3.12(2H, d), 1.97(1H, m), 1.07(6H, d)

【0098】 步驟 B：(2-異丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-異丁基硫基-菸鹼酸(0.43 g, 2 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.18g, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, m), 7.61(1H, m), 7.01(1H, m), 4.72(2H, s), 3.20(2H, d), 1.95(1H, m), 1.06(6H, d)

【0099】 步驟 C：3-氯甲基-2-異丁基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-異丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.18 g, 0.9 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.18 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.58(1H, m), 7.01(1H, m), 4.64(2H, s), 3.19(2H, d), 1.96(1H, m), 1.06(6H, d)

【0100】 製造例 13：4-(4-羥基-苯基)-丁酸乙酯**【0101】 步驟 A：(4-苄基氧基-苯基)-乙酸甲酯**

將(4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(1.0 g, 6.02 mmol)溶解於 DMF(10 ml)，並在此加入 K_2CO_3 (2.5 g, 18.06 mmol)。在此緩緩加入氯甲苯(0.83 ml, 7.22 mmol)，並將混合物在 40 至 50°C 下攪拌 12 小時。將反應物冷卻並在減壓下濃縮。將水加入於殘渣然後以 EtOAc 萃取。將有機層在減壓下濃縮，並將殘渣以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/4)純化而得標題化合物(1.4 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.27(m, 5H), 7.18(d, 2H), 6.92(d, 2H), 5.02(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.55(s, 2H)

【0102】 步驟 B : 2-(4-苄基氧基-苯基)-乙醇

在步驟 A 得到的(4-苄基氧基-苯基)-乙酸甲酯(1.4g, 5.46mmol)以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.71g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45-7.29(m, 5H), 7.14(d, 2H), 6.93(d, 2H), 5.04(s, 2H), 3.82(q, 2H), 2.81(t, 2H), 1.39(t, 1H)

【0103】 步驟 C : (4-苄基氧基-苯基)-乙醛

將在步驟 B 得到的 2-(4-苄基氧基-苯基)-乙醇(0.64 g, 2.80 mmol)溶解於 DCM(10 ml), 並在此加入戴斯－馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane, 2.38 g, 5.60 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時, 以 DCM 稀釋, 並以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 水溶液清洗。將剩下的有機溶液以 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(0.50 g, 79%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.70(t, 1H), 7.44-7.29(m, 5H), 7.12(d, 2H), 6.97(d, 2H), 5.02(s, 2H), 3.61(d, 2H)

【0104】 步驟 D : (E)-4-(4-苄基氧基-苯基)-2-丁烯酸乙酯

將在步驟 C 得到的(4-苄基氧基-苯基)-乙醛(0.5 g, 2.21 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.55 g, 84%)。

【0105】 步驟 E : 4-(4-羥基-苯基)-丁酸乙酯

將在步驟 D 得到的(E)-4-(4-苄基氧基-苯基)-2-丁烯酸乙酯(0.55 g, 1.86 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(0.37 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.02(d, 2H), 6.75(d, 2H), 4.13(q, 2H),

2.57(t, 2H), 2.31(t, 2H), 1.91(m, 2H), 1.25(t, 3H)

【0106】 製造例 14：3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶

【0107】 步驟 A：2-丙基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1 g, 6.4 mmol)及 1-碘丙烷以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(1.22 g, 96%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 13.3(1H, brs), 8.60(1H, dd), 8.18(1H, dd), 7.20(1H, dd), 3.06(2H, t), 1.66(2H, m), 1.00(3H, t)

【0108】 步驟 B：(2-丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-丙基硫基-菸鹼酸(1.22 g, 6.2 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.9 g, 80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.37(1H, m), 7.60(1H, m), 7.02(1H, m), 4.69(2H, s), 3.24(2H, t), 1.74(2H, m), 1.05(3H, t)

【0109】 步驟 C：3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.9 g, 4.9 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.9 g, 91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.40(1H, m), 7.59(1H, m), 7.01(1H, m), 4.62(2H, s), 3.24(2H, t), 1.74(2H, m), 1.05(3H, t)

【0110】 製造例 15：3-氯甲基-2-苯基硫基-吡啶

【0111】 步驟 A：2-苯基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(100 mg, 0.64 mmol)溶解於 DMF(5 ml)，然後在此依序加入銅粉(82 mg, 1.28 mmol)及 Cs₂CO₃(630 mg, 1.92 mmol)。將混合物在 150 至 160°C 下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。將殘渣以水稀釋後，加入 1N HCl 而調節溶液的

pH 至 2 至 3。將 EtOAc 加入於該溶液，並將混合物攪拌然後過濾。將有機層分離，以 MgSO_4 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0112】 步驟 B：(2-苯基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-苯基硫基-菸鹼酸以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(20 mg, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37-8.32(m 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.40-7.32(m, 3H), 7.15-7.10(m, 1H), 4.79(d, 2H), 2.14(t, 1H)

【0113】 步驟 C：3-氯甲基-2-苯基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-苯基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(20 mg, 0.09 mmol)溶解於 CH_3CN (20 ml)，並將 SOCl_2 (13 μl , 0.18 mmol)在 0°C 下滴入。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程用於下一個步驟。

【0114】 製造例 16：2-氯甲基-6-異丙基硫基)-吡啶

【0115】 步驟 A：6-異丙基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯

將 6-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(0.15 g, 0.69 mmol)加入於 DMF(2.3 ml)，在此將 Cs_2CO_3 (0.45 g, 1.38 mmol)及 2-丙基硫醇(0.064 ml, 0.69 mmol)依序加入，並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應完成後，將反應物過濾並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.13 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76(1H, d), 7.58(1H, t), 7.30(1H, d), 4.07(1H, m), 3.96(3H, s), 1.40(6H, d)

【0116】 步驟 B：(6-異丙基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-異丙基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯(0.13 g, 0.61 mmol)溶解於無水 THF(3 ml)。在此加入 2.0M LiBH₄溶液(0.5 ml, 1 mmol)，並將混合物在 40°C 下攪拌 1 小時。反應完成後，將反應物冷卻至室溫，加水，並以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.08 g, 70%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.47(1H, t), 7.07(1H, d), 6.89(1H, d), 4.71(2H, s), 4.01(1H, m), 3.70(1H, brs, OH), 1.42(6H, d)

【0117】 步驟 C：2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(6-異丙基硫基-吡啶-2-基)-甲醇(0.08 g, 0.43 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.081 g, 92%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.49(1H, t), 7.13(1H, d), 7.08(1H, d), 4.61(2H, s), 4.00(1H, m), 1.40(6H, d)

【0118】 製造例 17：2-第三丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

【0119】 步驟 A：2-第三丁基硫基-菸鹼酸乙酯

將 2-氯-菸鹼酸乙酯(0.23 g, 1.2 mmol)及第三丁基硫醇以與製造例 9 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.125 g, 42%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.53(1H, m), 8.11(1H, m), 7.00(1H, m), 4.36(2H, q), 1.63(9H, s), 1.39(3H, t)

【0120】 步驟 B：(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-第三丁基硫基-菸鹼酸乙酯(0.125 g, 0.52 mmol)以與製造例 9 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.094 g, 91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.42(1H, m), 7.62(1H, m), 7.07(1H, m), 4.70(2H,

s), 1.58(9H, s)

【0121】 步驟 C：2-第三丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.093 g, 0.47 mmol)以與製造例 8 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.082 g, 80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.44(1H, m), 7.64(1H, m), 7.06(1H, m), 4.68(2H, s), 1.58(9H, s)

【0122】 製造例 18：3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶

【0123】 步驟 A：2-環丙基甲基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1 g, 6.4 mmol)及溴甲基環丙烷以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(1.19 g, 88%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.61(1H, m), 8.20(1H, m), 7.22(1H, m), 3.01(2H, d), 1.07(1H, m), 0.53(2H, m), 0.27(2H, m)

【0124】 步驟 B：(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-環丙基甲基硫基-菸鹼酸(0.53 g, 2.5 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.45 g, 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.36(1H, m), 7.62(1H, m), 7.03(1H, m), 4.70(2H, s), 3.21(2H, d), 2.06(1H, brs, OH), 1.15(1H, m), 0.58(2H, m), 0.32(2H, m)

【0125】 步驟 C：3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.427 g, 2.1 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.044 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.60(1H, m), 7.03(1H, m), 4.64(2H, s), 3.21(2H, d), 1.17(1H, m), 0.61(2H, m), 0.34(2H, m)

【0126】 製造例 19 : 3-氯甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶

【0127】 步驟 A : 2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1 g, 6.4 mmol)以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.46 g, 30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 13.69(1H, brs), 8.70(1H, m), 8.30(1H, m), 7.36(1H, m), 4.30(2H, q)

【0128】 步驟 B : [2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基]-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-菸鹼酸(0.46 g, 1.93 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.38 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.70(1H, m), 7.11(1H, m), 4.70(2H, s), 4.12(2H, q), 1.91(1H, brs, OH)

【0129】 步驟 C : 3-氯甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶

將在步驟 B 得到的[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基]-甲醇(0.38 g, 1.7 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.039 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42(1H, m), 7.65(1H, m), 7.10(1H, m), 4.60(2H, s), 4.14(2H, q)

【0130】 製造例 20 : 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶

【0131】 步驟 A : 6-巰基-吡啶-2-羧酸乙酯

將 6-羥基-吡啶-2-羧酸乙酯(1.8 g, 10.7 mmol)溶解於 THF(50 ml), 在此加入勞森試劑(Lawesson's reagent, 2.18 g, 5.35 mmol)。

將混合物在室溫下攪拌 24 小時。反應完成後，在反應物加水然後以 DCM 萃取。將有機層分離，以 MgSO_4 乾燥，在減壓下濃縮然後以管柱層析法分離而得標題化合物(1.17 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 13.0(1H, brs), 7.47(2H, d), 7.29(1H, m), 4.33(2H, q), 1.32(3H, t)

【0132】 步驟 B：6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的 6-巯基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.54 g, 2.94 mmol)及溴甲基環丙烷以與製造例 16 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.568 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76(1H, d), 7.59(1H, t), 7.33(1H, d), 4.42(2H, q), 3.22(2H, d), 1.43(3H, t), 1.20(1H, m), 0.60(2H, m), 0.39(2H, m)

【0133】 步驟 C：(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 B 得到的 6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.56 g, 2.35 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.446 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48(1H, t), 7.11(1H, d), 6.90(1H, d), 4.72(2H, d), 3.68(1H, t, OH), 3.13(2H, d), 1.16(1H, d), 0.62(2H, d), 0.32(2H, d)

【0134】 步驟 D：2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶

將在步驟 C 得到的(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基)-甲醇(0.446 g, 2.28 mmol)以與製造例 16 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.43 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.12(2H, m), 4.60(2H, s), 3.12(2H, d), 1.25(1H, m), 0.58(2H, m), 0.32(2H, m)

【0135】 製造例 21：2-氯甲基-3-異丙基硫基-吡啶

【0136】 步驟 A：3-巰基-吡咩-2-羧酸甲酯

將 3-氯-吡咩-2-羧酸甲酯(0.4 g, 2.3 mmol)溶解於 MeOH(46 ml)後，在此加入硫化氫鈉單水合物(0.65 g, 6.9 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 9 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，並以 1N HCl 水溶液調節反應物 pH 至 3。將反應物以 EtOAc 萃取，並將有機層分離而得標題化合物(0.35 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43(1H, m), 8.42(1H, m), 5.18(1H, brs), 4.04(3H, s)

【0137】 步驟 B：3-異丙基硫基-吡咩-2-羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的 3-巰基-吡咩-2-羧酸甲酯(0.35 g, 2.0 mmol)及 2-碘丙烷以與製造例 5 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.267 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57(1H, d), 8.35(1H, d), 4.12(1H, m), 4.05(3H, s), 1.45(6H, d)

【0138】 步驟 C：(3-異丙基硫基-吡咩-2-基)-甲醇

將在步驟 B 得到的 3-異丙基硫基-吡咩-2-羧酸甲酯(0.135 g, 0.63 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.08 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.32(1H, d), 8.18(1H, d), 4.62(2H, s), 4.12(1H, m), 3.96(1H, brs, OH), 1.42(6H, d)

【0139】 步驟 D：2-氯甲基-3-異丙基硫基-吡咩

將在步驟 C 得到的(3-異丙基硫基-吡咩-2-基)-甲醇(0.08 g, 0.4 mmol)以與製造例 16 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.04 g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35(1H, d), 8.21(H, d), 4.68(2H, s), 2.10(1H, m), 1.43(6H, d)

【0140】 製造例 22：3-氯甲基-2-環己基硫基-吡啶

【0141】 步驟 A：2-環己基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(0.5 g, 3.22 mmol)溶解於 DMF(5 ml)，並將溶液冷卻至 0 至 5°C。在此緩緩加入 NaH(0.64 g, 16.11 mmol)，並將混合物在 0 至 5°C 下攪拌 30 分鐘。在此加入溴-環己烷(1.19 ml, 9.66 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，並將殘渣以水稀釋。使用 3N HCl 調節溶液的 pH 至 2 至 3，並將該溶液以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0142】 步驟 B：(2-環己基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-環己基硫基-菸鹼酸以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.29 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.03-6.98(m, 1H), 4.66(d, 2H), 4.07-3.97(m, 1H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.69-1.60(m, 1H), 1.56-1.40(m, 3H), 1.38-1.23(m, 2H)

【0143】 步驟 C：3-氯甲基-2-環己基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-環己基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.25 g, 1.12 mmol)以與製造例 14 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0144】 製造例 23：3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶

【0145】 步驟 A：2-環丁基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(0.1 g, 0.64 mmol)溶解於 DMF(2 ml)，並將該溶液冷卻至 0 至 5°C。在此緩緩加入 NaH(0.13 g, 3.2 mmol)，並將混合物在 0 至 5°C 下攪拌 30 分鐘。在此加入溴-環丁烷(0.12 ml, 1.28 mmol)，並將混合物在 55 至 65°C 下攪拌 3 小時，然後在室溫下攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮。將殘渣以水稀釋，然後使用 3N HCl 調節溶液的 pH 至 2 至 3。將該溶液以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥並在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0146】 步驟 B：(2-環丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-環丁基硫基-菸鹼酸以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.066 g, 52%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.36-8.30(m, 1 H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.02-6.97(m, 1H), 4.63(d, 2H), 4.54-4.45(m, 1H), 2.59-2.47(m, 3H), 2.13-1.98(m, 4H)

【0147】 步驟 C：3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-環丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.06 g, 0.31 mmol)以與製造例 14 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0148】 製造例 24：(2-異丙基硫基-嘧啶-4-基)-甲醇**【0149】 步驟 A：2-氯嘧啶-4-羧酸乙酯**

將 2-氯嘧啶-4-羧酸(0.223 g, 1.4 mmol)溶解於 DCM(7 ml)後，在此加入二環己基碳二醯亞胺(0.29 g, 1.4 mmol)，DMAP(0.017 g, 0.14 mmol)及 EtOH(0.1 ml, 1.4 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌

24 小時。反應完成後，將反應物過濾並以管柱層析法分離而得標題化合物(0.13 g, 50%)。

【0150】 步驟 B：2-異丙基硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的 2-氯嘧啶-4-羧酸乙酯(0.024 g, 0.13 mmol)及 2-丙基硫醇 1 以與製造例 16 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.02 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72(1H, d), 7.57(1H, d), 4.46(2H, q), 3.99(1H, m), 1.44(6H, d), 1.42(3H, t)

【0151】 步驟 C：(2-異丙基硫基-嘧啶-4-基)-甲醇

將在步驟 B 得到的 2-異丙基硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯(0.1 g, 0.44 mmol)溶解於 MeOH(4 ml)之後，加入 NaBH_4 (0.033 g, 0.9 mmol)至該溶液，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，在反應物加水，然後以 EtOAc 萃取。經分離的有機層以 MgSO_4 乾燥並以管柱層析法分離而得標題化合物(0.063 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.46(1H, d), 6.92(1H, d), 4.68(2H, d), 3.96(1H, m), 3.24(1H, t, OH), 1.44(6H, d)

【0152】 製造例 25：3-氯甲基-2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶

【0153】 步驟 A：2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1 g, 6.4 mmol)及 3-溴-1,1,1-三氟丙烷以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.16 g, 10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.65(1H, m), 8.22(1H, m), 7.25(1H, m), 3.26(2H, m), 2.63(2H, m)

【0154】 步驟 B：[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基]-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-菸鹼酸(0.16 g,

0.64 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.12 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.65(1H, m), 7.06(1H, m), 4.72(2H, s), 3.40(2H, m), 2.57(2H, m), 2.06(1H, brs, OH)

【0155】 步驟 C : 3-氯甲基-2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶

將在步驟 B 得到的[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基]-甲醇以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.12 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.61(1H, m), 7.05(1H, m), 4.58(2H, s), 3.41(2H, m), 2.57(2H, m)

【0156】 製造例 26 : 3-氯甲基-2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶

【0157】 步驟 A : 2-(2,2-二甲基-丙基硫基)吡啶-3-羧酸

將 2-巯基-菸鹼酸(0.5 g, 3.2 mmol)及 1-碘-2,2-二甲基-丙醇以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.12 g, 16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.60(1H, m), 8.18(1H, m), 7.20(1H, m), 3.17 (2H, s), 1.00(9H, s)

【0158】 步驟 B : [2-(2,2-二甲基-丙基硫基)吡啶-3-基]-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-(2,2-二甲基-丙基硫基)吡啶-3-羧酸(0.12 g, 0.53 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.1 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35(1H, m), 7.60(1H, m), 7.02(1H, m), 4.73(2H, s), 3.30(2H, s), 1.00(9H, s)

【0159】 步驟 C : 3-氯甲基-2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶

將在步驟 B 得到的[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)吡啶-3-基]-甲醇 (0.1 g, 0.47 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題

化合物(0.035 g, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.60(1H, m), 7.00(1H, m), 4.67(2H, s), 3.31(2H, s), 1.05(9H, s)

【0160】 製造例 27 : 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶

【0161】 步驟 A : 6-環戊基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯

將 6-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(0.5 g, 2.3 mmol)及溴環戊烷以與製造例 16 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.45 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76(1H, dd), 7.59(1H, t), 7.32(1H, dd), 4.08(1H, m), 3.97(3H, s), 2.25(2H, m), 1.78(2H, m), 1.65(4H, m)

【0162】 步驟 B : (6-環戊基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-環戊基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯(0.45 g, 1.9 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.276 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47(1H, t), 7.07(1H, d), 6.87(1H, d), 4.70(2H, d), 4.04(1H, m), 3.79(1H, t, OH), 2.20(2H, m), 1.79(2H, m), 1.66(4H, m)

【0163】 步驟 C : 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(6-環戊基硫基-吡啶-2-基)-甲醇(0.276 g, 1.3 mmol)以與製造例 16 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.276 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.12(1H, d), 7.09(1H, d), 4.60(2H, s), 4.02(1H, m), 2.21(2H, m), 1.78(2H, m), 1.64(4H, m)

【0164】 製造例 28 : 2-氯甲基-6-環己基硫基-吡啶

【0165】 步驟 A : 6-環己基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯

將 6-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(0.30 g, 1.39 mmol)溶解於 DMF(4 ml)

之後，在此依序加入 K_2CO_3 (0.575 g, 4.16 mmol) 及環己烷硫醇 (0.25 mL, 2.08 mmol)，將混合物在 70°C 下攪拌 18 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，以 EtOAc 萃取，並以管柱層析法 (溶出液，EtOAc/Hex = 1/5) 純化而得標題化合物 (0.162 g, 46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77-7.75 (1H, d), 7.60-7.56 (1H, t), 7.31-7.29 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.90-3.89 (1H, m), 2.12-2.09 (2H, m), 1.79-1.77 (2H, m), 1.66-1.63 (1H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.34-1.32 (1H, m)

【0166】 步驟 B：(6-環己基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-環己基硫基-吡啶-2-羧酸甲酯 (0.162 g, 0.64 mmol) 以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.025 g, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48-7.42 (1H, t), 7.08-7.06 (1H, d), 6.89-6.87 (1H, d), 4.70 (2H, s), 3.83-3.78 (1H, m), 2.11-2.07 (2H, m), 1.81-1.77 (2H, m), 1.63-1.62 (1H, m), 1.53-1.31 (5H, m)

【0167】 步驟 C：2-氯甲基-6-環己基硫基)-吡啶

將在步驟 B 得到的 (6-環己基硫基-吡啶-2-基)-甲醇 (0.025 g, 0.11 mmol) 以與製造例 1 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0168】 製造例 29：3-氯甲基-6-乙基-2-異丙基硫基-吡啶

【0169】 步驟 A：6-乙基-2-異丙基硫基-菸鹼酸甲酯

將 2-異丙基硫基-6-甲基-菸鹼酸甲酯 (105 mg, 0.46 mmol) 溶解於 THF (3 mL) 之後，在 -78°C 下於其中緩緩加入 KHMDS (1 mL, 0.51 mmol)，將混合物攪拌 30 分鐘。將 MeI (72 mg, 0.51 mmol) 在 -78°C 下緩緩加入於反應物，將混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應物

冷卻，以水稀釋，並以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(60 mg，54%)。

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) 8.09(1H, d), 6.85(1H, d), 4.15(1H, m), 3.90(3H, s), 2.80(2H, q), 1.40(6H, d), 1.32(3H, t)

【0170】 步驟 B：(6-乙基-2-異丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-乙基-2-異丙基硫基-菸鹼酸甲酯(60 mg，0.25 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(29 mg，55%)。

NMR: ^1H -NMR (CDCl_3) 7.47(1H, d), 6.85(1H, d), 4.63(1H, d), 4.19(1H, m), 2.76(2H, q), 1.99(1H, t), 1.41(6H, d), 1.29(3H, t)

【0171】 步驟 C：3-氯甲基-6-乙基-2-異丙基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(6-乙基-2-異丙基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(29 mg，0.13 mmol)以與製造例 16 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0172】 製造例 30：3-氯甲基-2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶

【0173】 步驟 A：2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-甲腈(carbonitrile)

將 5-甲基-2-硫基-吡啶-3-甲腈(0.2 g，1.3 mmol)及 2-溴丙烷以與製造例 5 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.18 g，70%)。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 8.42(1H, dd), 7.60(1H, dd), 4.10(1H, m), 2.31(3H, s), 1.42(6H, d)

【0174】 步驟 B：2-異丙基硫基-5-甲基-菸鹼酸

將在步驟 A 得到的 2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-甲腈(0.186 g，0.97 mmol)溶解於水(0.4 ml)及 DMSO(0.04 ml)之後，在此加入

KOH(0.76 g)，並將混合物在 100℃ 下攪拌 16 小時。反應完成後，在其中加入 6N HCl 水溶液而調節反應物的 pH 至 2，並將混合物以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.15 g，73%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13.29(1H, brs), 8.46(1H, d), 8.01(1H, d), 3.97(1H, m), 2.28(3H, s), 1.30(6H, d)

【0175】 步驟 C：(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 B 得到的 2-異丙基硫基-5-甲基-菸鹼酸(0.075 g, 0.35 mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.038 g，54%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.23(1H, m), 7.44(1H, m), 4.65(2H, d), 4.11(1H, m), 2.29(3H, s), 2.07(1H, brs, OH), 1.39(6H, d)

【0176】 步驟 D：3-氯甲基-2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶

將在步驟 C 得到的(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基)-甲醇(0.037 g，0.18 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.031 g，77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.25(1H, s), 7.43(1H, s), 4.59(3H, s), 4.10(1H, m), 2.29(3H, s), 1.40(6H, d)

【0177】 製造例 31：2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷-羧酸乙酯

【0178】 步驟 A：2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷-羧酸乙酯

將在製造例 2 步驟 C 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-丙烯酸乙酯(2.5 g，7.85 mmol)溶解於 THF(10 ml)之後，在此加入

重氮甲烷(diazomethane)溶液(94 ml, 23.55 mmol, 0.25M 醚)。之後將反應物冷卻至 0 至 5°C, 在此緩緩加入乙酸鈮(II)(0.29 g, 1.30 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 5 小時。反應完成後, 在反應物加水然後萃取。將有機層在減壓下濃縮並將殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/10)純化而得標題化合物(2.27 g, 87%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.45-7.40(m, 2H), 7.38-7.29(m, 3H), 6.62(d, 2H), 5.11(s, 2H), 4.16(q, 2H), 2.44-2.38(m, 1H), 1.85-1.79(m, 1H), 1.60-1.54(m, 1H), 1.28(t, 3H), 1.23-1.18(m, 1H)

【0179】 步驟 B: 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷-羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷-羧酸乙酯(0.65 g, 1.96 mmol)溶解於 EtOH(15 ml), 並在此加入 10% Pd/C(65 mg)。將混合物在室溫的氫氣環境下攪拌 3 小時。將反應物用矽藻土過濾並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.46 g, 97%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.66(d, 2H), 4.18(q, 2H), 2.47-2.38(m, 1H), 1.84-1.78(m, 1H), 1.60-1.53(m, 1H), 1.28(t, 3H), 1.25-1.18(m, 1H)

【0180】 製造例 32: 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

【0181】 步驟 A: (E)-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯

將 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛(0.50 g, 3.24 mmol)溶解於無水 THF (10 ml)之後, 在此在 0°C 下加入乙氧甲醯基亞乙基三苯基磷(1.75 g, 4.86 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後, 將反應物在減壓下濃縮並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.768 g, 99%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.57(1H, s), 7.21-7.14(2H, m), 7.06-6.99(1H, t),

4.29-4.20(2H, q), 3.92(3H, s), 2.12(3H, s), 1.36-1.33(3H, t)

【0182】 步驟 B：3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯(0.728 g, 3.0 mmol)溶解於 EtOH(10 ml)之後，在此加入 10% Pc/C(0.073 g)，並將混合物在室溫的氬氣環境下攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物用矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.726g, 98%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.91-6.84(3H, m), 4.15-4.08(2H, q), 3.86(3H, s), 2.95-2.91(1H, q), 2.71-2.58(2H, m), 1.23-1.20(3H, t), 1.15-1.14(3H, d)

【0183】 步驟 C：3-(3-氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

將在步驟 B 得到的 3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(0.728 g, 3.03 mmol)溶解於無水 DCM(10 ml)之後，在此在-78℃下加入 1M BBr₃ 溶液(4.5 ml, 4.5 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，在反應物加 MeOH，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.64 g, 99%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.91-6.80(2H, m), 6.69-6.67(1H, m), 5.29-5.28(1H, d), 3.64(3H, s), 2.95-2.90(1H, q), 2.73-2.65(1H, m), 2.62-2.57(1H, m), 1.16-1.14(3H, d)

【0184】 製造例 33：2-第二丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

【0185】 步驟 A：2-第二丁基硫基-菸鹼酸

將 2-巰基-菸鹼酸(1.0 g, 6.4 mmol)以與製造例 10 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.89 g, 66%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 13.32(1H, brs), 8.59(1H, m), 8.17(1H, m),

7.19(1H, m), 3.91(1H, m), 1.70(1H, m), 1.58(1H, m), 1.29(3H, d), 0.95 (3H, t)

【0186】 步驟 B：(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-第二丁基硫基-菸鹼酸(0.89g, 4.2mmol)以與製造例 10 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.76g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, m), 7.61(1H, m), 7.01(1H, m), 4.67 (2H, s), 4.04(1H, m), 2.20(1H, brs, OH), 1.76(1H, m), 1.69(1H, m), 1.39 (3H, d), 1.04(3H, t)

【0187】 步驟 C：2-第二丁基硫基-3-氯甲基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基)-甲醇(0.76 g, 3.8 mmol)以與製造例 10 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.072 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.60(1H, m), 7.01(1H, m), 4.62 (2H, s), 4.06(1H, m), 1.76(1H, m), 1.69(1H, m), 1.42(3H, d), 1.03(3H, t)

【0188】 製造例 34：3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

【0189】 步驟 A：(E)-3-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯

將 4-苄基氧基-3,5-二氟-苯甲醛(1.68 g, 6.77 mmol)以與製造例 3 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(2.19 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50-7.43(3H, m), 7.39-7.31(3H, m), 6.97-6.90(2H, m), 5.21(2H, s), 4.26(2H, q, 7Hz), 2.10(3H, s), 1.34(3H, t, 7Hz)

【0190】 步驟 B：3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯(2.19 g, 6.59 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(1.60 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.93(1H, brs), 6.89-6.81(2H, m), 4.01(2H, q, 7Hz), 2.79-2.65(2H, m), 2.58(1H, dd, 12 及 6 Hz), 1.11 3H, t, 7Hz), 1.04(3H, d, 7Hz)

【0191】 製造例 35：3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶

【0192】 步驟 A：2-氯-6-甲氧基-菸鹼酸

將丁氧化鉀(483 mg, 4.31 mmol)及 MeOH(8 ml)加入於 2,6-二氯-菸鹼酸(207 mg, 1.07 mmol)，並將混合物用微波在 60°C 下攪拌 1 小時。反應完成後，將反應物過濾，在此在 0°C 下加入 1N HCl 而調節 pH 至 3。將固體以氮氣乾燥而得標題化合物(106 mg, 52%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.17(1H, d), 6.92(1H, d), 3.92(3H, s)

【0193】 步驟 B：2-氯-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-氯-6-甲氧基-菸鹼酸(106 mg, 0.56 mmol)及 K_2CO_3 (156 mg, 1.13 mmol)以與製造例 9 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(61 mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13(1H, d), 6.70(1H, d), 4.00(3H, s), 3.91(3H, s)

【0194】 步驟 C：2-異丙基硫基-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯

將在步驟 B 得到的 2-氯-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯(52 mg, 0.26 mmol)及異丙基硫醇以與製造例 9 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(54 mg, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10(1H, d), 6.42(1H, d), 4.13(1H, m), 4.00(3H, s), 3.87(3H, s), 1.43(6H, d)

【0195】 步驟 D：(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 C 得到的 2-異丙基硫基-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯(54 mg, 0.22 mmol)以與製造例 9 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(17 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.47(1H, d), 6.44(1H, d), 4.60(1H, d), 4.12(1H, m), 3.94(3H, s), 1.87(1H, t), 1.44(6H, d)

【0196】 步驟 E：3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶

將在步驟 D 得到的(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇(27 mg, 0.12 mmol)以與製造例 8 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0197】 製造例 36：3-氯甲基-2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶

【0198】 步驟 A：2-環戊基硫基-6-甲基-菸鹼酸甲酯

將 2-氯-6-甲基-菸鹼酸甲酯(511 mg, 2.75 mmol)以與製造例 9 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(418 mg, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06(1H, d), 6.86(1H, d), 4.15(1H, m), 3.89(3H, s), 2.53(3H, s), 2.23(2H, m), 1.75(2H, m), 1.65(4H, m)

【0199】 步驟 B：(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 2-環戊基硫基-6-甲基-菸鹼酸甲酯(210 mg, 0.83 mmol)以與製造例 9 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(168 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42(1H, d), 6.83(1H, d), 4.16(2H, d), 4.19(1H, m), 2.48(3H, s), 2.21(2H, m), 1.76(2H, m), 1.65(4H, m)

【0200】 步驟 C：3-氯甲基-2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶

將在步驟 B 得到的(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基)-甲醇(35

mg, 0.15 mmol)以與製造例 8 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0201】 製造例 37：2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶

【0202】 步驟 A：6-環丁基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯

將 6-巰基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.40 g, 2.18 mmol)溶解於 CH₃CN(9 ml) 之後，在此加入 Cs₂CO₃(2.667 g, 6.54 mmol)及溴環丁烷(0.385 ml, 3.27 mmol)，並將混合物在 50℃ 下攪拌 18 小時。反應完成後，將反應物過濾，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/5) 純化而得標題化合物(0.481 g, 92%)。

【0203】 步驟 B：(6-環丁基硫基-吡啶-2-基)-甲醇

將在步驟 A 得到的 6-環丁基硫基-吡啶-2-羧酸乙酯(0.481 g, 2.03 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.377 g, 95%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.75-7.73(1H, d), 7.59-7.56(1H, t), 7.22-7.20 (1H, d), 4.45-4.33(3H, m), 2.59-2.56(2H, m), 2.21-2.03(4H, m), 1.44-1.40(3H, t)

【0204】 步驟 C：2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶

將在步驟 B 得到的(6-環丁基硫基-吡啶-2-基)-甲醇(0.04g, 0.20 mmol)以與製造例 16 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.49-7.45(1H, t), 7.01-6.99(1H, d), 6.88-6.86 (1H, d), 4.70-4.69(2H, d), 4.35-4.27(1H, m), 3.78-3.75(1H, t), 2.60-2.53(2H, m), 2.21-2.03(4H, m)

【0205】 製造例 38：3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基]-丙酸乙酯

【0206】 步驟 A：4-苄基氧基-3-甲氧基-苯甲醛

將 4-羥基-3-甲氧基-苯甲醛(2.17 g, 14.26 mmol)以與製造例 2 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(3.40 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.87(1H, s), 7.52 至 7.31(7H, m), 6.99(1H, d), 5.30(2H, s), 3.95(3H, s)

【0207】 步驟 B：(E)-3-(4-苄基氧基-3-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯

將在步驟 A 得到的 4-苄基氧基-3-甲氧基-苯甲醛(1.17 g, 4.85 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(1.0 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.70(1H, d), 7.52-7.29(5H, m), 7.07-7.02(2H, m), 6.97(1H, d), 6.30(1H, d), 5.19(2H, s), 4.25(2H, q), 3.92(3H, s), 1.25 (3H, t)

【0208】 步驟 C：3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 B 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(1.0 g, 3.20 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(679 mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.00(1H, d), 6.69(2H, m), 5.47(1H, s), 4.13(2H, q), 3.87(3H, s), 2.88(2H, t), 2.59(2H, t), 1.24(3H, t)

【0209】 製造例 39：3-(4-羥基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯**【0210】 步驟 A：4-苄基氧基-苯甲醛**

將 4-羥基-苯甲醛(1.0 g, 8.19 mmol)以與製造例 2 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(1.70 g, 98%)。

【0211】 步驟 B：3-(4-苄基氧基-苯基)-3-羥基-2,2-二甲基-丙

酸乙酯

將異丁酸乙酯(2.5 ml, 18.42 mmol)溶解於 THF(8 ml)，將溶液冷卻至 -78°C。在此加入 LDA(9.2 ml, 18.42 mmol)，並將混合物在該溫度下攪拌 2 小時。在此將在步驟 A 得到的 4-苄基氧基-苯甲醛(1.7 g, 8.01 mmol)在 -78°C 下加入之後，將混合物加熱至室溫，然後攪拌 2 日。在反應物加水，然後以 EtOAc 萃取。將有機層在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(1.77 g, 67%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.42-7.38(m, 2H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.19(d, 2H), 6.89(d, 2H), 5.00(s, 2H), 4.81(d, 1H), 4.13(q, 2H), 3.26(d, 1H), 1.23(t, 3H), 1.11(s, 3H), 1.06(s, 3H)

【0212】 步驟 C：3-(4-苄基氧基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯

將在步驟 B 得到的 3-(4-苄基氧基-苯基)-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸乙酯(1.5 g, 4.57 mmol)溶解於 DCM(20 ml)。在此加入三乙基矽烷(0.81 ml, 5.03 mmol)，並將反應物冷卻至 0 至 5°C。在此將三氟化硼乙醚(0.62 ml, 5.03 mmol)在 0 至 5°C 下加入之後，將混合物加熱至室溫並攪拌 2 小時。在此加入飽和碳酸氫鈉，將反應物攪拌。將經分離的有機層在減壓下濃縮，並將殘渣以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(1.34 g, 94%)。

【0213】 步驟 D：3-(4-羥基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯

將在步驟 C 得到的 3-(4-苄基氧基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯(1.3 g, 4.16 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(0.92 g, 99%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.96(d, 2H), 6.70(d, 2H), 4.11(q, 2H),

2.78(s, 2H), 1.24(t, 3H), 1.16(s, 6H)

【0214】 製造例 40：(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基)-甲醇

【0215】 步驟 A：4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-羧酸甲酯

將 4-氯-2-甲基-嘧啶-5-羧酸甲酯(0.105 g, 0.56 mmol)及 2-丙基硫醇以與製造例 16 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.114 g, 90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.89(1H, s), 4.17(1H, m), 3.92(3H, s), 2.69(3H, s), 1.41(6H, d)

【0216】 步驟 B：(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基)-甲醇

【0217】 將在步驟 A 得到的 4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-羧酸甲酯(0.057 g, 0.25 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.006 g, 12%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.30(1H, s), 4.61(2H, d), 4.22(1H, m), 2.65(3H, s), 1.94(1H, brs, OH), 1.43(6H, d)

【0218】 製造例 41：(2-環戊基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇

【0219】 步驟 A：2-環戊基硫基-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯

將 2-氯-6-甲氧基-菸鹼酸甲酯(54 mg, 0.26 mmol)及環戊烷硫醇以與製造例 16 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(55 mg, 77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.09(1H, d), 6.42(1H, d), 4.16(1H, m), 4.00(3H, s), 3.87(3H, s), 2.22(2H, m), 1.82 至 1.60(6H, m)

【0220】 步驟 B：(2-環戊基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇

【0221】 將在步驟 A 得到的 2-環戊基硫基-6-甲氧基-菸鹼酸

甲酯(55 mg, 0.20 mmol)以與製造例 16 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(36 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46(1H, d), 6.43(1H, d), 4.60(1H, d), 4.17(1H, m), 3.94(3H, s), 2.22(2H, m), 1.82 至 1.60(6H, m)

【0222】 製造例 42 : 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

【0223】 步驟 A : 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛

將 4-羥基-3-氯-苯甲醛(1.13 g, 14.26 mmol)以與製造例 2 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(2.12 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.84(1H, s), 7.93(1H, s), 7.73(1H, d), 7.52 至 7.31(5H, m), 7.07(1H, d), 5.25(2H, s)

【0224】 步驟 B : (E)-3-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-丙烯酸乙酯

將在步驟 A 得到的 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛(814 mg, 3.29 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(843 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 至 7.50(2H, m), 7.47 至 7.29(6H, m), 6.94(1H, d), 6.30(1H, d), 5.19(2H, s), 4.23(2H, q), 1.32(3H, t)

【0225】 步驟 C : 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 B 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-丙烯酸乙酯(1.1 g, 3.32 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(807 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16(1H, s), 7.02(1H, d), 6.93(1H, d), 5.40(1H, s), 4.13(2H, q), 2.86(2H, t), 2.57(2H, t), 1.23(3H, t)

【0226】 製造例 43 : 3-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-丙酸乙酯

【0227】 步驟 A : 4-羥基-2,3-二甲基-苯甲醛

將 4-甲氧基-2,3-二甲基-苯甲醛(2.0 g, 12.18 mmol)溶解於 DCM(48 ml), 並將溶液冷卻至 -78°C 。在此緩緩加入 1M BBr_3 (24 ml, 24.13 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 12 小時。反應完成後, 將殘渣以水稀釋後以 DCM 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法(溶出液, $\text{EtOAc/Hex} = 1/5$)純化而得標題化合物(187 mg, 10%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.16(1H, s), 7.60(1H, d), 6.75(1H, d), 5.23(1H, s), 2.61(3H, s), 2.22(3H, s)

【0228】 步驟 B : 4-苄基氧基-2,3-二甲基-苯甲醛

將在步驟 A 得到的 4-羥基-2,3-二甲基-苯甲醛(187 mg, 1.24 mmol)以與製造例 2 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(256 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.15(1H, s), 7.64(1H, d), 7.50-7.30(6H, m), 6.88(1H, d), 5.15(2H, s), 2.61(3H, s), 2.25(3H, s)

【0229】 步驟 C : (E)-3-(4-苄基氧基-2,3-二甲基-苯基)-丙烯酸乙酯

將在步驟 A 得到的 4-苄基氧基-2,3-二甲基-苯甲醛(256 mg, 1.05 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(306 mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03(1H, d), 7.52 至 7.31(6H, m), 6.78(1H, d), 6.23(1H, d), 5.10(2H, s), 4.26(2H, q), 2.36(3H, s), 2.23(3H, s), 1.34(3H, t)

【0230】 步驟 D : 3-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-丙酸乙酯

將在步驟 C 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-2,3-二甲基-苯基)-丙烯

酸乙酯(306 mg, 0.98 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(131 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.88(1H, d), 6.57(1H, d), 4.56(1H, s), 4.14(2H, q), 2.91(2H, t), 2.52(2H, t), 2.22(3H, s), 2.18(3H, s), 1.25(t, 3H)

【0231】 製造例 44：2-[3-氟-4-羥基-苯基]-環丙烷羧酸乙酯

【0232】 步驟 A：(E)-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯

將 3-氟-4-甲氧基-苯甲醛(0.50 g, 3.2 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.60 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60-7.56(1H, d), 7.30-7.23(2H, m), 6.97-6.93 (1H, t), 6.31-6.27(1H, d), 4.28-4.23(2H, q), 3.92(3H, s), 1.35-1.31(3H, t)

【0233】 步驟 B：2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯(0.39 g, 1.74 mmol)以與製造例 31 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.367 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.89-6.80(3H, m), 4.19-4.14(2H, q), 3.86(3H, s), 2.48-2.43(1H, m), 1.84-1.79(1H, m), 1.59-1.54(1H, m), 1.30-1.26(3H, t), 1.25-1.21(1H, m)

【0234】 步驟 C：2-[3-氟-4-羥基-苯基]-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 B 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.494 g, 2.07 mmol)溶解於無水 DCM(7 ml)，在此在 -78°C 下加入 BBr_3 1M DCM 溶液(3 ml, 3.11 mmol)之後，將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，在反應物加 MeOH，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.424 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 6.93-6.88(1H, t), 6.84-6.78(2H, m), 5.00-5.01(1H, d), 4.19-4.13(2H, q), 2.46-2.44(1H, m), 1.82-1.79(1H, m), 1.58-1.54(1H, m), 1.30-1.26(3H, t), 1.25-1.21(1H, m)

【0235】 製造例 45 : 2-(2-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

【0236】 步驟 A : 2-氯-4-羥基-苯甲醛

將 2-氯-4-羥基-苯甲腈(2 g, 0.013 mol)溶解於無水 THF(40 ml)之後，在此在 -78°C 下加入 DIBAL-H 1M 己烷溶液(21.7 ml, 0.032 mol)，並將混合物攪拌 1 小時，然後在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，在反應物在 0°C 下加 1M HCl 然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO_4 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0237】 步驟 B : 4-苄基氧基-2-氯-苯甲醛

將在步驟 A 得到的 2-氯-4-羥基-苯甲醛溶解於 CH_3CN (20 ml)。在此加入 Cs_2CO_3 (8.7 g, 0.027 mol)之後，加入溴甲苯(1.5 ml, 0.013 mol)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物用矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(1.89g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 10.33(1H, s), 7.91-7.88(1H, m), 7.42-7.35(5H, m), 7.02(1H, m), 6.97-6.94(1H, m), 5.18(2H, s)

【0238】 步驟 C : (E)-3-(4-苄基氧基-2-氯-苯基)-丙烯酸乙酯

將在步驟 B 得到的 4-苄基氧基-2-氯-苯甲醛(0.50 g, 2.02 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.61 g, 消旋混合物, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05-8.01(1H, d), 7.57-7.55(1H, d), 7.41-7.34

(5H, m), 7.03(1H, m), 6.90-6.88(1H, m), 6.35-6.31(1H, d), 5.07(2H, s), 4.29-4.24(2H, q), 1.35-1.32(3H, t)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61-7.59(1H, d), 7.41-7.34(5H, m), 7.11-7.08(1H, d), 7.01(1H, m), 6.87-6.84(1H, m), 6.00-5.97(1H, d), 5.06(2H, s), 4.16-4.11(2H, q), 1.23-1.20(3H, t)

【0239】 步驟 D：2-(4-苄基氧基-2-氯-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 C 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-2-氯-苯基)-丙烯酸乙酯(0.612 g, 1.93 mmol)以與製造例 31 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.415 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41-7.32(5H, m), 7.02-7.01(1H, m), 6.94-6.92(1H, m), 6.80-6.78(1H, m), 5.03(2H, s), 4.25-4.15(2H, q), 2.67-2.62(1H, m), 1.77-1.72(1H, m), 1.60-1.56(1H, m), 1.31-1.24(4H, m)

【0240】 步驟 E：2-(2-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 D 得到的 2-(4-苄基氧基-2-氯-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.415 g, 1.25 mmol)以與製造例 31 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.30 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91-6.89(2H, m), 6.67-6.65(1H, m), 4.85(1H, m), 4.23-4.16(2H, q), 2.66-2.61(1H, m), 1.76-1.72(1H, m), 1.60-1.55(1H, m), 1.31-1.24(4H, m)

【0241】 製造例 46：3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

【0242】 步驟 A：(E)-3-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-2-甲基-丙烯酸乙酯

將 4-苄基氧基-3-氯-苯甲醛(814 mg, 3.29 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(843 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60-7.50(2H, m), 7.47-7.29(6H, m), 6.94(1H, d), 6.30(1H, d), 5.19(2H, s), 4.23(2H, q), 1.32(3H, t)

【0243】 步驟 B : 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-丙烯酸乙酯 (1.1 g, 3.32 mmol)以與製造例 2 步驟 D 同樣的方式反應而得標題化合物(807 mg, 99%)。

【0244】 製造例 47 : 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

【0245】 步驟 A : 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在製造例 42 步驟 B 得到的(E)-3-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-丙烯酸乙酯(1.03 g, 3.26 mmol)以與製造例 31 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(805 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52 至 7.27(5H, m), 7.12(1H, s), 6.92(1H, m), 6.86(1H, d), 5.13(2H, s), 4.14(2H, q), 2.44(1H, m), 1.82(1H, m), 1.57 (1H, m), 1.34 至 1.20(4H, m)

【0246】 步驟 B : 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(847 mg, 2.56 mmol)以與製造例 31 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(500 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.13(1H, s), 6.93(2H, s), 5.40(1H, s), 4.15(2H, q), 2.44(1H, m), 1.82(1H, m), 1.54(1H, m), 1.30 至 1.20(4H, m)

【0247】 製造例 48 : 2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

【0248】 步驟 A : (E)-3-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-丙烯酸乙酯

將 4-甲氧基-2,3-二甲基-苯甲醛(1.0 g, 6.09 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(1.3 g, 91%)。

【0249】 步驟 B：2-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的(E)-3-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-丙烯酸乙酯(0.98 g, 4.18 mmol)以與製造例 31 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.80 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.86(d, 2H), 6.59(d, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.5-2.43(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.56-1.50(m, 1H), 1.28(t, 3H), 1.27-1.20(m, 1H)

【0250】 步驟 C：2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 B 得到的 2-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.32 g, 1.29 mmol)溶解於 DCM(5 ml)，將反應物冷卻至 0 至 5°C。在此將 BBr_3 溶液(3.90 ml, 3.87 mmol, 1M/DCM)滴入，並將混合物在 0 至 5°C 下攪拌 2 小時。反應完成後，在此依序加入 EtOH 及飽和碳酸氫鈉溶液，並將混合物攪拌。將經分離的有機層在減壓下濃縮，並將殘渣以管柱層析法(溶出液， $\text{EtOAc/Hex} = 1/5$)純化而得標題化合物(0.24 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.77(d, 2H), 6.56(d, 2H), 5.48(s, 1H), 4.25-4.17(m, 2H), 2.5-2.42(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.57-1.50(m, 1H), 1.30(t, 3H), 1.27-1.20(m, 1H)

【0251】 製造例 49：2-(3,5-二氟-4-羥基-苄基)-環丙烷-羧酸乙酯

【0252】 步驟 A：(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-乙醛

將甲氧基甲基三苯基氯化鏷(1.04 g, 3.02 mmol)溶解於無水 THF(9 ml)之後，在此在 0°C 下加入 LiHMDS 1.0M THF 溶液(3 ml, 3.02 mmol)並將混合物攪拌 15 分鐘。將在製造例 2 步驟 B 得到的 4-苄基氧基-3,5-二氟-苯甲醛(0.50 g, 2.01 mmol)溶解於無水 THF(6 ml)，並於其中加入該溶液。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，在反應物加水，然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，在減壓下濃縮，然後以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化。將得到的生成物溶解於 THF(7.68 ml)之後，在此加入 2N HCl(3.84 ml)，並將混合物在 70°C 下攪拌 5 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，加水，然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/5)純化而得標題化合物(0.107 g, 20%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.82(1H, s), 7.45-7.30(7H, m), 5.22(2H, s)

【0253】 步驟 B：(E)-4-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-2-丁烯酸乙酯

將在步驟 A 得到的(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-乙醛(0.107 mg, 0.40 mmol)以與製造例 2 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.10 g, 74%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.47-7.43(2H, m), 7.39-7.33(3H, m), 7.03-6.97(1H, m), 6.71-6.69(2H, m), 5.82-5.77(1H, d), 5.14(2H, s), 4.22-4.14(2H, q), 3.43-3.41(2H, d), 1.31-1.27(3H, t)

【0254】 步驟 C：2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苄基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 B 得到的(E)-4-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-2-丁烯酸乙酯(0.10 g, 0.30 mmol)以與製造例 31 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.082 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46-7.33(5H, m), 6.76-6.74(2H, m), 5.13(2H, s), 4.19-4.10(2H, m), 2.66-2.61(1H, m), 2.53-2.47(1H, m), 1.60-1.58 (1H, m), 1.52-1.48(1H, m), 1.28-1.24(4H, m), 0.84-0.80(1H, m)

【0255】 步驟 D : 2-(3,5-二氟-4-羥基-苄基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 C 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苄基)-環丙烷羧酸乙酯(0.082 g, 0.24 mmol)以與製造例 31 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.026 g, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.78-6.77(2H, m), 4.97(1H, s), 4.19-4.10(2H, m), 2.66-2.61(1H, m), 2.53-2.47(1H, m), 1.60-1.58(1H, m), 1.52-1.48 (1H, m), 1.28-1.24(4H, m), 0.84-0.80(1H, m)

【0256】 製造例 50 : (5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

【0257】 步驟 A : 4-氯甲基-6,8-二氟-7-羥基-2-吡喃酮
(chromenone)

將在燒瓶中的硫酸(2 ml)冷卻至 0°C 。在此加入 4-氯乙醯乙酸乙酯(0.62 g, 3.8 mmol)之後，在此滴入 2,4-二氟間苯二酚(0.5 g, 3.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，並將反應物放在冰水中。將沉澱過濾，以水清洗，並以氮氣乾燥而得標題化合物(0.2 g, 24%)。

【0258】 步驟 B : (5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸

將在步驟 A 得到的 4-氯甲基-6,8-二氟-7-羥基-2-吡喃酮(0.2

g, 0.81 mmol)溶解於 1N NaOH 水溶液(8 ml), 並將混合物在回流下攪拌 2 小時。在反應物加硫酸而酸化, 然後以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO_4 乾燥, 並在減壓下蒸餾而得標題化合物(0.16 g)。

【0259】 步驟 C: (5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將在步驟 B 得到的(5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸, 不經過純化, 溶解於 MeOH(1 ml), 在此緩緩加入 SOCl_2 (0.10 ml, 1.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 並將反應物在減壓下蒸餾。將殘渣以管柱層析法使用 EtOAc/Hex (1 : 4)溶液純化而得標題化合物(0.16 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.62(1H, s), 7.02(1H, m), 3.70(2H, s), 2.39(3H, s)

【0260】 製造例 51: (5,7-二氟-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將在製造例 50 步驟 C 得到的(5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(0.16 g, 0.66 mmol)溶解於 MeOH, 並在此加入 10% Pd/C(30 mg)。將混合物在室溫的氫氣環境下攪拌 3 小時然後過濾。將濾液在減壓下蒸餾然後以管柱層析法使用 EtOAc/Hex (1 : 4)溶液純化而得標題化合物(0.13 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.73(1H, d), 4.83(1H, t), 4.35(1H, m), 3.86(1H, m), 3.72(3H, s), 2.72(1H, m), 2.60(1H, m)

【0261】 製造例 52: (6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將間苯二酚(1.0g, 9.1 mmol)依序以與製造例 50 及製造例 51 同樣的方式反應而得標題化合物(0.45 g, 24%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.07(1H, m), 6.48(2H, m), 4.78(1H, t), 4.31(1H,

m), 3.82(1H, m), 3.72(3H, s), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m)

【0262】 製造例 53：[2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙基]-乙酸甲酯

【0263】 步驟 A：[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-甲醇

將 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸-乙酯(0.71 g, 2.98 mmol) 溶解於無水 THF(10 ml)之後，在此加入 LiBH₄-2.0M THF 溶液(3 ml, 5.96 mmol)，並將混合物在 50℃ 下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物冷卻至室溫，加水，然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，然後在減壓下濃縮而得標題化合物(0.519 g, 88%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ：6.88-6.77(3H, m), 3.86(3H, s), 3.63-3.60(2H, m), 1.80-1.75(1H, m), 1.40-1.35(2H, m), 0.92-0.88(2H, m)

【0264】 步驟 B：2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷甲醛

將在步驟 A 得到的[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-甲醇(0.30 g, 1.52 mmol)溶解於 DMSO(5 ml)之後，在此在 0℃ 下加入 2-碘醯基安息酸(1.248 g, 4.58 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，加水，然後以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，在減壓下濃縮，然後以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/3)純化而得標題化合物(0.265 g, 89%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ：9.34(1H, s), 6.90-6.81(3H, m), 3.87(3H, s), 2.57-2.55(1H, m), 2.12-2.09(1H, m), 1.73-1.68(1H, m), 1.48-1.43(1H, m)

【0265】 步驟 C：[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙醛

將在步驟 B 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷甲醛(0.265 g, 1.36 mmol)以與製造例 48 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.088 g, 31%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ：9.84(1H, s), 6.88-6.80(3H, m), 3.86(3H, s), 2.50

(2H, m), 1.72-1.68(1H, m), 1.26(1H, m), 1.02-0.97(1H, m), 0.87-0.82
(1H, m)

【0266】 步驟 D：[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙酸

將在步驟 C 得到的[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙醛(0.088 g, 0.42 mmol)溶解於 EtOH(2 ml)。將 AgNO₃(0.143 g, 0.84 mmol)溶解於水(0.26 ml)及將 NaOH(0.067 g, 1.69 mmol)溶解於水(0.26 ml)並將之依序加入其中，並將混合物攪拌 3 小時。反應完成後，將反應物用矽藻土過濾而除去固體物質，在此加入 1N HCl 水溶液而調節溶液的 pH 至 2。將以 EtOAc 萃取而得到的有機層分離，以 MgSO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.075 g, 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.88-6.81(3H, m), 3.85(3H, s), 2.45-2.43(2H, dd), 1.76-1.71(1H, m), 1.33-1.29(1H, m), 0.98-0.93(1H, m), 0.88-0.83(1H, m)

【0267】 步驟 E：[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙酸甲酯

將在步驟 D 得到的[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙酸(0.075 g, 0.33 mmol)溶解於 THF(1 ml)之後，在此加入重氮甲烷(2.7 ml, 0.66 mmol, 0.25M 醚)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.063 g, 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.87-6.80(3H, m), 3.85(3H, s), 3.70(3H, s), 2.40-2.38(2H, dd), 1.72-1.68(1H, m), 1.31-1.27(1H, m), 0.95-0.90(1H, m), 0.85-0.80(1H, m)

【0268】 步驟 F：[2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙基]-乙酸甲酯

將在步驟 E 得到的[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙基]-乙酸甲酯(0.067 g, 0.28 mmol)溶解於無水 DCM(2 ml)之後，在此在 -78°C 下

加入 BBr_3 1M DCM 溶液(0.42 ml, 0.42 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後, 在反應物中加 MeOH, 在減壓下濃縮, 然後以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/2)純化而得標題化合物(0.053 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90-6.78(3H, m), 4.92-4.91(1H, d), 3.71(3H, s), 2.40-2.38(2H, dd), 1.71-1.67(1H, m), 1.29-1.26(1H, m), 0.94-0.89(1H, m), 0.84-0.79(1H, m)

【0269】 製造例 54 : (6-羥基-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將 2-甲基間苯二酚(1.2 g, 9.7 mmol)以與製造例 50 同樣的方式反應而得標題化合物(0.6g, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53(1H, s), 7.22(1H, d), 6.77(1H, d), 4.79(1H, s), 3.71(3H, s), 3.65(2H, s), 2.38(3H, s)

【0270】 製造例 55 : ((R)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(40 mg, 0.19 mmol)以製備型高效能液相層析儀(Prep-HPLC, CHIRALPAK AD, 己烷/2-丙醇(90/10))分離而在溶出時間 27 分鐘處得標題化合物(18 mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07(1H, m), 6.48(2H, m), 4.78(1H, t), 4.31(1H, m), 3.82(1H, m), 3.72(3H, s), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m)

【0271】 製造例 56 : ((S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯

將在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸

甲酯(40 mg, 0.19 mmol)以製備型高效能液相層析儀(CHIRALPAK AD, 己烷/2-丙醇(90/10))分離而在溶出時間 29 分鐘處得標題化合物(18 mg, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07(1H, m), 6.48(2H, m), 4.78(1H, t), 4.31(1H, m), 3.82(1H, m), 3.72(3H, s), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m)

【0272】 製造例 57 及 58 : (R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羰基]-噁唑烷-2-酮(57, 極性較高)(58, 極性較低)

【0273】 步驟 A : 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羰基氯

將 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸(75mg, 0.246 mmol)溶解於無水 MC(5ml)之後, 在此加入 SOCl_2 (0.58g, 4.92mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應完成後, 將反應物在減壓下濃縮而得標題化合物, 不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0274】 步驟 B : (R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羰基]-噁唑烷-2-酮(57, 極性較高), (58, 極性較低)

將(R)-4-苄基-噁唑啉-2-酮(52 mg, 0.295 mmol)溶解於無水 THF(2 ml)之後, 在此加入 NaH(60%, 14 mg, 0.344 mmol), 並將混合物攪拌 30 分鐘。其次, 在此將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羰基氯在 -78°C 下加入, 並將混合物攪拌 15 分鐘, 然後在室溫下攪拌 1 小時。反應完成後, 在此加入 NH_4Cl 溶液並將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離, 以無水硫酸鎂乾燥, 在減壓下濃縮, 並以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex=1/2)

純化而得各標題化合物[(極性較高，41 mg，36%)，(極性較低，44 mg，38%)]。

(57，極性較高) NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.32-1.38(m, 1H), 1.71-1.77(m, 1H), 2.57-2.63(m, 1H), 2.80(dd, 13.2 及 9.6 Hz, 1H), 3.30(dd, 13.2 及 3.2 Hz, 1H), 3.46-3.51(m, 1H), 4.17-4.26(m, 2H), 4.65-4.73(m, 1H), 5.13(s, 2H), 6.71-6.77(m, 2H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.27-7.39(m, 6H), 7.42-7.46(m, 2H) ppm.

(58，極性較低) NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.37-1.43(m, 1H), 1.75-1.81(m, 1H), 2.54-2.60(m, 1H), 2.79(dd, 13.2 及 9.6 Hz, 1H), 3.30(dd, 13.2 及 3.2 Hz, 1H), 3.46-3.52(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 4.66-4.72(m, 1H), 5.12(s, 2H), 6.67-6.73(m, 2H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.27-7.39(m, 6H), 7.42-7.46(m, 2H) ppm.

【0275】 製造例 59：2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)

【0276】 步驟 A：2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸
將 LiOH(6.4 mg，0.152 mmol)溶解於水(1 ml)之後，在此加入 H_2C_2 (35%，37 mg，0.38 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後冷卻至 0°C。將反應物加入於在製造例 58 步驟 B 得到的(R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧基]-噁唑啉-2-酮(極性較低，44 mg，0.095 mmol)溶解於 THF/ H_2O (2 ml/0.5 ml)的溶液，並將混合物攪拌 1 小時。反應完成後，在此加入 Na_2SO_3 溶液(0.1 g 在 1 ml 的 H_2O)，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後在減壓下濃縮。在殘渣加水並在此加入 6N HCl 水溶液而調節溶液的 pH 至 2。將以乙酸乙酯萃取所得的有機層分離，以無水硫酸鎂乾

燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物及 4-苄基嘔啞啉-2-酮的混合物(41mg)，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0277】 步驟 B： 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸及 4-苄基嘔啞啉-2-酮的混合物(41 mg)溶解於 THF(2 ml)，並在此加入 CH_2N_2 (0.25M 於 Et_2O ，1 ml，0.158 mmol)。將混合物在室溫下反應 1 小時，然後將反應物在減壓下濃縮。將殘渣以管柱層析法(溶出液， $\text{EtOAc/Hex} = 1/2$)純化而得標題化合物(22.7 mg，2-步驟產率：75%)。

NMR(400 MHz, CDCl_3) 1.20-1.26(m, 1H), 1.56-1.62(m, 1H), 1.80-1.86(m, 1H), 2.39-2.45(m, 1H), 3.72(s, 3H), 5.12(s, 2H), 6.58- 6.66(m, 2H), 7.30-7.39(m, 3H), 7.42-7.46(m, 2H) ppm.

【0278】 步驟 C： 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 B 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(21 mg，0.066 mmol)溶解於 THF/MeOH(1 ml/1 ml)，並在此加入 Pd/C(10%，10 mg)。將混合物在氫環境下攪拌 12 小時，用矽藻土過濾，並在減壓下濃縮而得標題化合物(17 mg，99%)。

NMR(400 MHz, CDCl_3) 1.20-1.26(m, 1H), 1.55-1.61(m, 1H), 1.78-1.84(m, 1H), 2.40-2.46(m, 1H) 3.72(s, 3H), ~3.8-3.9(brs, 1H), 6.62-6.70(m, 2H) ppm.

【0279】 製造例 60： 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)

【0280】 步驟 A： 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸

將在製造例 57 步驟 B 得到的(R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羰基]-噁唑啉-2-酮(極性較高, 41 mg, 0.088 mmol)以與製造例 59 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(44 mg), 不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0281】 步驟 B: 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(44 mg)以與製造例 59 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(26.75 mg, 2-步驟產率: 95%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.20-1.26(m, 1H), 1.56-1.62(m, 1H), 1.80-1.86(m, 1H), 2.39-2.45(m, 1H), 3.72(s, 3H), 5.12(s, 2H), 6.58 -6.66(m, 2H), 7.30-7.39(m, 3H), 7.42-7.46(m, 2H) ppm.

【0282】 步驟 C: 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 B 得到的 2-(4-苄基氧基-3,5-二氟-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(26 mg, 0.082 mmol)以與製造例 59 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(17 mg, 89%)。

NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.26(m,1H), 1.55-1.61(m, 1H), 1.78-1.84(m, 1H), 2.40-2.46(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.8-3.9(brs, 1H), 6.62-6.70(m, 2H) ppm.

【0283】 製造例 61 及 62: (R)-4-苄基-3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羰基]-噁唑啉-2-酮(61, 極性較高)(62, 極性較低)

【0284】 步驟 A: 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸

將 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(1.15 g, 4.83 mmol)

溶解於 THF(6 ml)，甲醇(1 ml)及水(1 ml)之後，加入過剩量的氫氧化鈉，然後將混合物在室溫下攪拌 4 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，並將 1N HCl 加入而調節溶液的 pH 至 2。將以乙酸乙酯萃取而得的有機層分離，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(0.985g，97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90-6.81(3H, m), 3.86(3H, s), 2.56-2.51(1H, m), 1.85-1.81(1H, m), 1.65-1.61(1H, m), 1.36-1.31(1H, m)

【0285】 步驟 B：2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羰基氯

將在步驟 A 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸(0.848 g，4.03 mmol)溶解於無水 MC(10 ml)之後，在此加入 SOCl_2 (3 ml，40.34 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0286】 步驟 C：(R)-4-苄基-3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羰基]-嘓唑啉-2-酮(61，極性較高)(62，極性較低)

將(R)-4-苄基-嘓唑啉-2-酮(0.858 g，4.84 mmol)溶解於無水 THF(15 ml)之後，在此加入 NaH(0.226 g，5.64 mmol)，並將混合物攪拌 30 分鐘。將在步驟 B 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羰基氯在 -78°C 下加入，並將混合物攪拌 15 分鐘，然後在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，在反應物加 NH_4Cl 並以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex/MC = 1/5/10)純化而得標題化合物[(極性較高，33 mg，49%)，(極性較低，33 mg，49%)]。

(61，極性較高) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.33(2H, m), 7.30-7.28(1H,

m), 7.23-7.21(2H, m), 6.92-6.84(3H, m), 4.72-4.68(1H, m), 4.24-4.17(2H, m), 3.86(3H, s), 3.50-3.46(1H, m), 3.33-3.29(1H, dd), 2.83-2.77(1H, q), 2.63-2.60(1H, m), 1.80-1.75(1H, m), 1.44-1.40(1H, m)
 (62, 極性較低) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36-7.33(2H, m), 7.30-7.28(1H, m), 7.23-7.21(2H, m), 6.92-6.84(3H, m), 4.72-4.68(1H, m), 4.24-4.17(2H, m), 3.86(3H, s), 3.50-3.46(1H, m), 3.33-3.29(1H, dd), 2.83-2.77(1H, q), 2.63-2.60(1H, m), 1.80-1.75(1H, m), 1.44-1.40(1H, m)

【0287】 製造例 63: 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)

【0288】 步驟 A: 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸

將 LiOH (0.059 g, 1.40 mmol) 溶解於水(5 ml)之後, 加入 H_2O_2 (0.3 ml, 3.52 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應物在 0°C 下加入於製造例 61 步驟 C 得到的(R)-4-苄基-3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧基]-噁唑啉-2-酮(0.325 g, 0.88 mmol) $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (17 ml/4.4 ml) 溶液, 並將混合物攪拌 1 小時。反應完成後, 在此加入溶解 Na_2SO_3 (1 g) 的水(5 ml), 並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。在此加入 6N HCl 而調節 pH 至 2, 並將反應物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離, 以無水硫酸鎂乾燥, 並在減壓下濃縮而得標題化合物, 不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90-6.81(3H, m), 3.86(3H, s), 2.56-2.51(1H, m), 1.85-1.81(1H, m), 1.65-1.61(1H, m), 1.36-1.31(1H, m)

【0289】 步驟 B: 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸以與製造例 59 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.173 g, 2-步

驟產率：87%)。

【0290】 步驟 C：2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 B 得到的 2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯以與製造例 32 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.034 g, 21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.92-6.88(1H, m), 6.83-6.78(2H, m), 4.97(1H, m), 3.71(3H, s), 2.46(1H, m), 1.84-1.79(1H, m), 1.59-1.54(1H, m), 1.25-1.21(1H, m)

【0291】 製造例 64：2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)

【0292】 步驟 A：2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸

將 LiOH (0.059 g, 1.40 mmol) 溶解於水(5 ml)之後，在此加入 H_2O_2 (0.3 ml, 3.52 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應物在 0°C 下加入於在製造例 62 步驟 C 得到的(R)-4-苄基-3-[2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧基]-噁唑啉-2-酮(0.325 g, 0.88 mmol) 的 THF/ H_2O (17 ml/4.4 ml) 溶液，並將混合物攪拌 1 小時。反應完成後，在此加入溶解 Na_2SO_3 (1 g) 的水(5 ml)，並將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。在此加入 6N HCl 而調節 pH 至 2，並將反應物以乙酸乙酯萃取。將有機層分離，以無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90-6.81(3H, m), 3.86(3H, s), 2.56-2.51(1H, m), 1.85-1.81(1H, m), 1.65-1.61(1H, m), 1.36-1.31(1H, m)

【0293】 步驟 B：2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的(1S,2S)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧

酸以與製造例 59 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.170 g, 2-步驟產率：86%)。

【0294】 步驟 C：2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 B 得到的(1S,2S)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯以與製造例 59 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.080 g, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.92-6.88(1H, m), 6.83-6.78(2H, m), 4.97(1H, m), 3.71(3H, s), 2.46(1H, m), 1.84-1.79(1H, m), 1.59-1.54(1H, m), 1.25-1.21(1H, m)

【0295】 製造例 65: 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)

【0296】 步驟 A：2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸

將 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(4.64 g, 14.02 mmol)以與製造例 61 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(4.14 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.45 至 7.27(5H, m), 7.12(1H, s), 6.93(1H, m), 6.86(1H, d), 5.14(2H, s), 2.52(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.32(1H, m)

【0297】 步驟 B：2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧基氯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸(2.02 g, 6.67 mmol)以與製造例 61 步驟 B 同樣的方式反應，並在減壓下濃縮而得標題化合物，不經過分離之純化過程而用於下一個步驟。

【0298】 步驟 C：(R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧基]-嘔啉啉-2-酮

將在步驟 B 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羰基氯以與製造例 61 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.91 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.52 至 7.20(11H, M), 7.00(1H, m), 6.88(1H, d), 5.15(2H, s), 4.70(1H, m), 4.20(2H, m), 3.47(1H, m), 3.28(1H, m), 2.81(1H, m), 2.63(1H, m), 1.74(1H, m), 1.32(1H, m)

【0299】 步驟 D：2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸

將在步驟 C 得到的(R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羰基]-噁唑啉-2-酮(918 mg, 1.98 mmol)以與製造例 59 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(650 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.45~7.27(5H, m), 7.12(1H, s), 6.93(1H, m), 6.86(1H, d), 5.14(2H, s), 2.52(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.32(1H, m)

【0300】 步驟 E：2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 D 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(650 mg)以與製造例 59 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(379 mg, 2-步驟產率：38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.45 至 7.27(5H, m), 7.12(1H, s), 6.93(1H, m), 6.86(1H, d), 5.13(2H, s), 3.71(3H, s), 2.45(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.24(1H, m)

【0301】 步驟 F：2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 E 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸甲酯以與製造例 59 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(0.034g, 21%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.07(1H, s), 6.93(2H, s), 5.44(1H, s), 3.72(3H, s), 2.45(1H, m), 1.82(1H, m), 1.24(2H, m)

【0302】 製造例 66: 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)

【0303】 步驟 A: 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸

將(R)-4-苄基-3-[2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧基]-噁唑啉-2-酮(132 mg, 0.28 mmol)以與製造例 59 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(85 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃) 7.45 至 7.26(5H, m), 7.14(1H, s), 6.93(1H, m), 6.85(1H, d), 5.14(2H, s), 2.52(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.32(1H, m)

【0304】 步驟 B: 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 A 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸及 4-苄基噁唑啉-2-酮的混合物(85 mg)以與製造例 59 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(54 mg, 2-步驟產率: 60%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.45 至 7.27(5H, m), 7.12(1H, s), 6.93(1H, m), 6.86(1H, d), 5.13(2H, s), 3.71(3H, s), 2.45(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.24(1H, m)

【0305】 步驟 C: 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯

將在步驟 E 得到的 2-(4-苄基氧基-3-氯-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(54 mg, 0.17 mmol)以與製造例 59 步驟 C 同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.07(1H, s), 6.93(2H, s), 5.42(1H, s), 3.72(3H, s), 2.45(1H, m), 1.82(1H, m), 1.24(2H, m)

【0306】 製造例 67：3-(4-胺基-苯基)-丙酸甲酯

將 SOCl_2 (1.5 ml) 在 0 至 5°C 下緩緩加入於 MeOH (6 ml)，並將混合物攪拌 10 分鐘。在此在同溫度下加入 3-(4-胺基-苯基)-丙酸 (1 g, 6.05 mmol)。之後將溫度升高至室溫，將混合物攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以 EtOAc 萃取。在有機層加 NaCl 水溶液，再萃取，然後用矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮。在殘渣加 n-Hex，然後再在減壓下濃縮。將 n-Hex (20 ml) 加入於所得的固體，並將混合物在回流下攪拌 1 小時，然後在室溫下攪拌 2 小時。將混合物過濾而得標題化合物 (0.85 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.98(d, 2H), 6.61(d, 2H), 3.65(s, 3H), 2.83(t, 2H), 2.56(t, 2H)

【0307】 製造例 68：2-(2-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

步驟 A：(E)-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯

將 2-氟-4-甲氧基-苯甲醛 (1.24 g, 3.56 mmol) 及乙氧基甲醯基亞甲基三苯基磷 (2.0 g, 5.78 mmol) 溶解於 THF (10 ml)，並將混合物在 65 至 75°C 下攪拌 1 小時。反應完成後，將反應物冷卻，在減壓下濃縮，並以管柱層析法 (溶出液，EtOAc/Hex = 1/10) 純化而得標題化合物 (0.6 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73(d, 1H), 7.43(t, 1H), 6.71-6.67(m, 1H), 6.64-6.59(m, 1H), 6.35(d, 1H), 4.29(q, 2H), 3.80(s, 3H), 1.33(t, 3H)

【0308】 步驟 B：2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 A 得到的 (E)-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸乙酯 (0.3 g, 1.34 mmol) 溶解於 THF (10 ml)，並在此加入重氮甲烷溶液

(21.4 ml, 5.36 mmol, 0.25M 醚)。之後將反應物冷卻至 0 至 5°C，在此緩緩加入乙酸鈹(II)(45 mg, 0.2 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 5 小時。反應完成後，將反應物用矽藻土過濾，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/10)純化而得標題化合物(0.16 g, 51%)。

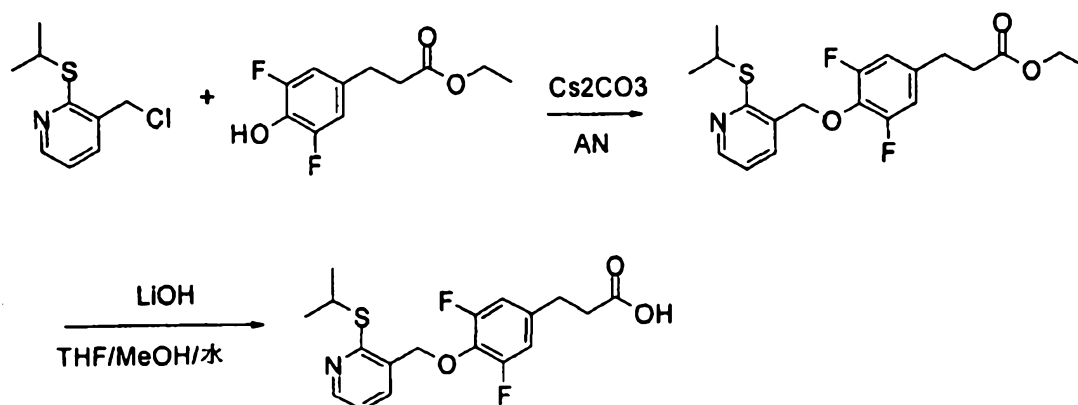
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.91-6.84(m, 1H), 6.63-6.56(m, 2H), 4.17(q, 2H), 3.76(s, 3H), 2.60-2.52(m, 1H), 1.88-1.82(m, 1H), 1.58-1.50(m, 1H), 1.31-1.25(m, 1H), 1.28(t, 3H)

【0309】 步驟 C：2-(2-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯

將在步驟 B 得到的 2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.16 g, 0.67 mmol)溶解於無水 DCM(10 ml) 之後，在此在 -78°C 下加入 1M BBr₃ 溶液(3.36 ml, 3.35 mmol)，並混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應完成後，在此加入 EtOH，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將反應物在減壓下濃縮，加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以 DCM 萃取。將有機層在減壓下濃縮並以管柱層析法(溶出液，EtOAc/Hex = 1/4)純化而得標題化合物(0.25 g, 97%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.85-6.78(m, 1H), 6.59-6.51(m, 2H), 4.19(q, 2H), 2.61-2.52(m, 1H), 1.88-1.82(m, 1H), 1.59-1.52(m, 1H), 1.33-1.27(m, 1H), 1.29(t, 3H)

【0310】 實施例 1：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



【0311】 步驟 A：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(40 mg, 0.174 mmol)溶解於 CH_3CN (5 ml)之後，在此加入 Cs_2CO_3 (171 mg, 0.52 mmol)，然後加入在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(35 mg, 0.174 mmol)。將混合物在 80 至 85°C 下攪拌 1 小時。反應完成後，將反應物冷卻然後以矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液， $\text{EtOAc/Hex} = 1/10$)純化而得標題化合物(66 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.44-8.38(m, 1H), 7.83-7.77(m, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 6.76(d, 2H), 5.10(s, 2H), 4.19-4.09(m, 3H), 2.88(t, 2H), 2.58(t, 2H), 1.39(d, 6H), 1.24(t, 3H)

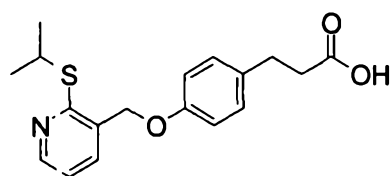
【0312】 步驟 B：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲

氧基)苯基]-丙酸乙酯(66 mg, 0.167 mmol)溶解於 THF/MeOH/水(2 : 2 : 1, 5 ml)之後，在此加入氫氧化鋰(12 mg, 0.50 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，將殘渣以水稀釋。在水層加二乙基醚，攪拌，然後萃取。在水層加 1N HCl 而調節 pH 至 2 至 3，然後以 EtOAc 萃取。將有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，並在減壓下濃縮而得標題化合物(56 mg, 91%)。

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.45-8.40(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.10-7.02(m, 1H), 6.77(d, 2H), 5.12(s, 2H), 4.20-4.08(m, 1H), 2.89(t, 2H), 2.66(t, 2H), 1.39(d, 6H)

【0313】 實施例 2：3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



【0314】 步驟 A：3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-丙酸甲酯

將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.056 g, 0.27 mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.05 g, 0.27 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.066 g, 69%)。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.40(1H, m), 7.68(1H, m), 7.12(2H, d), 7.02(1H, m), 6.88(2H, d), 4.98(2H, s), 4.18(1H, m), 3.66(3H, s), 2.89(2H, t), 2.60(2H, t), 1.42(3H, t)

【0315】 步驟 B：3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯

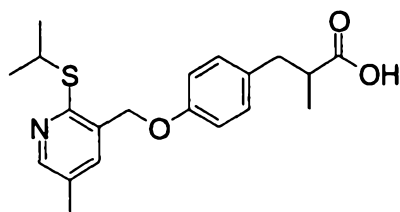
基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-丙酸甲酯(0.064 g, 0.18 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.027 mg, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.68(1H, m), 7.14(2H, d), 7.02(1H, m), 6.90(2H, d), 4.99(2H, s), 4.18(1H, m), 2.93(2H, t), 2.66(2H, t), 1.42 (6H, d)

Mass(EI) : 332(M+1)

【0316】 實施例 3 : 3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



【0317】 步驟 A : 3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

將在製造例 30 步驟 D 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶(0.02 g, 0.09 mmol)及在製造例 3 步驟 B 得到的 3-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.012 g, 33%)。

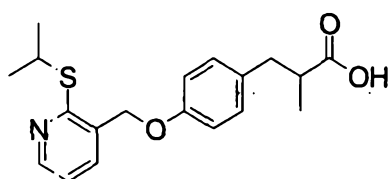
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24(1H, s), 7.53(1H, s), 7.10(2H, d), 6.90(2H, d), 4.97(2H, s), 4.13(1H, m), 4.08(2H, q), 2.94(1H, m), 2.67(2H, m), 2.28(3H, s), 1.39(6H, d), 1.19(3H, t), 1.14(3H, d)

【0318】 步驟 B : 3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(0.012 g, 0.03 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.007 g, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25(1H, s), 7.54(1H, s), 7.11(2H, d), 6.90(2H, d), 4.97(2H, s), 4.11(1H, m), 3.01(1H, m), 2.72(1H, m), 2.62(1H, m), 2.28(3H, s), 1.40(6H, d), 1.18(3H, d)

【0319】 實施例 4 : 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



【0320】 步驟 A : 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.063 g, 0.31 mmol)及在製造例 3 步驟 B 得到的 3-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(0.065 g, 0.31 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.062 g, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.70(1H, m), 7.08(2H, d), 7.02(1H, m), 5.88(2H, d), 4.98(2H, s), 4.19(1H, m), 4.06(2H, q), 2.95(1H, m), 2.63(2H, m), 1.43(6H, d), 1.20(3H, t), 1.14(3H, d)

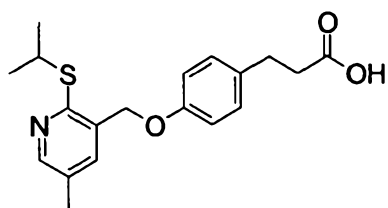
【0321】 步驟 B 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(0.06 g, 0.16 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的

方式反應而得標題化合物(0.037 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.69(1H, m), 7.11(2H, d), 7.02(1H, m), 6.89(2H, d), 4.99(2H, s), 4.18(1H, m), 3.00(1H, m), 2.72(1H, m), 2.64(1H, m), 1.43(6H, d), 1.19(3H, d)

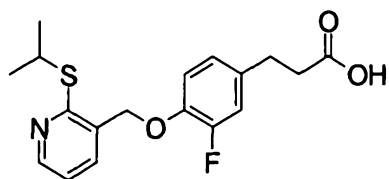
【0322】 實施例 5：3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 30 步驟 D 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶(0.052g, 0.24mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.043g, 0.24mol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25(1H, s), 7.54(1H, s), 7.14(2H, d), 6.91(2H, d), 4.98(2H, s), 4.12(1H, m), 2.92(2H, t), 2.66(2H, t), 2.28(3H, s), 1.39(6H, d)

【0323】 實施例 6：3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

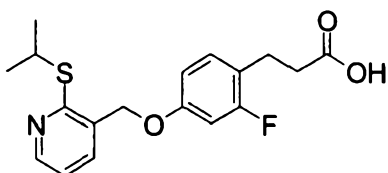


將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.041g, 0.2mmol)及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.04g, 0.2mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方

式反應而得標題化合物(產率：47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.74(1H, m), 7.04(1H, m), 6.95(1H, m), 6.90(2H, m), 5.05(2H, s), 4.17(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 1.42(6H, d)

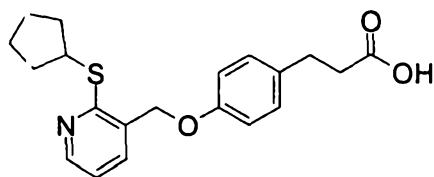
【0324】 實施例 7：3-[2-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.043g, 0.21mmol)及在製造例 7 步驟 D 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.045g, 0.21mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(產率：27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.66(1H, m), 7.12(1H, m), 7.02(1H, m), 6.68(2H, m), 4.97(2H, s), 4.18(1H, m), 2.92(2H, t), 2.66(2H, t), 1.43(6H, d)

【0325】 實施例 8：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸

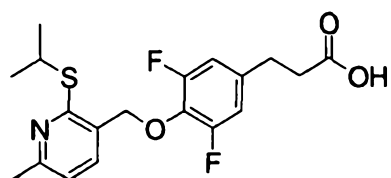


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(0.205 g, 0.9 mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.162 g, 0.9 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應

而得標題化合物(0.270 g , 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39(1H, m), 7.68- 7.67(1H, m), 7.14-7.12 (2H, d), 7.03-7.01(1H, q), 6.91- 6.89(2H, d), 4.99(2H, s), 4.26-4.18 (1H, m), 2.93-2.89(2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 2.25-2.19(2H, m), 1.79-1.77(2H, m), 1.71-1.60(4H, m)

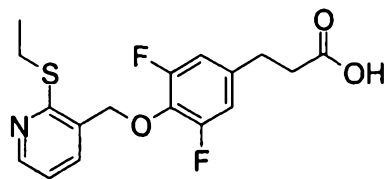
【0326】 實施例 9：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 9 步驟 D 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(236 mg , 1.02 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(278 mg , 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.62(1H, d), 6.87(1H, d), 6.74(2H, m), 5.10(2H, s), 4.13(1H, m), 2.86(2H, t), 2.65(2H, t), 2.48(3H, s), 1.35(6H, d)

【0327】 實施例 10：3-[4-(2-乙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

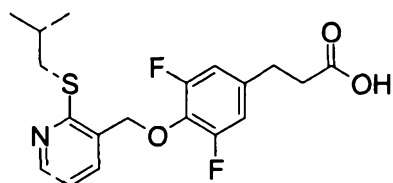


將在製造例 11 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-乙基硫基-吡啶(0.1g , 0.53mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.12g , 0.53mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B

同樣的方式反應而得標題化合物(產率：76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.77(2H, m), 5.11(2H, s), 3.25(2H, q), 2.87(2H, t), 2.66(2H, t), 1.35(3H, t)

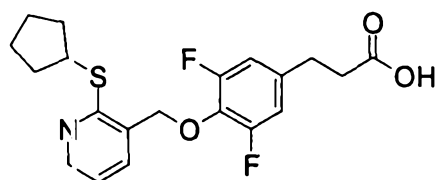
【0328】 實施例 11：3-[3,5-二氟-4-(2-異丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 12 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丁基硫基-吡啶 (0.048g, 0.22mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.051g, 0.22mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(產率：60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.78(1H, m), 7.03(1H, m), 6.78(2H, m), 5.14(2H, s), 3.17(2H, d), 2.88(2H, t), 2.66(2H, t), 1.92(1H, m), 1.05(6H, d)

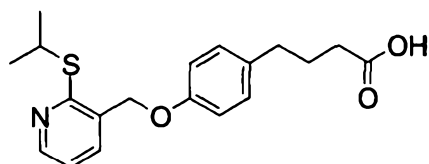
【0329】 實施例 12：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.037 g, 0.16 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.037 g, 0.16 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.050 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.79-7.78(1H, m), 7.06- 7.03 (1H, q), 5.11(2H, s), 4.22-4.15(1H, m), 2.91-2.87(2H, t), 2.68-2.64(2H, t), 2.22-2.19(2H, m), 1.76-1.75(2H, m), 1.67-1.59(4H, m)

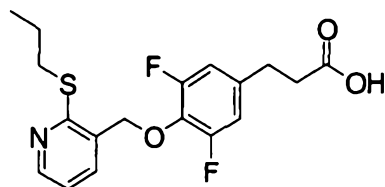
【0330】 實施例 13：4-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.04 g, 0.20 mmol)及在製造例 13 步驟 E 得到的 4-(4-羥基-苯基)-丁酸乙酯(0.041 g, 0.20 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.06 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.38(m, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.10(d, 2H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.89(d, 2H), 4.99(s, 2H), 4.23-4.12(m, 1H), 2.62(t, 2H), 2.36(t, 2H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.42(d, 6H)

【0331】 實施例 14：3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.1 g, 0.49 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-

丙酸乙酯依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.155 g, 79%)。

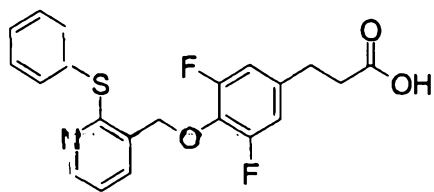
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.76(2H, m), 5.12(2H, s), 4.13(2H, q), 3.22(2H, t), 2.87(2H, t), 2.58(2H, t), 1.73(2H, m), 1.24(3H, t), 1.03(3H, t)

【0332】 步驟 B : 3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(0.155 g, 0.39 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.139 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.77(2H, m), 5.13(2H, s), 3.22(2H, t), 2.88(2H, t), 2.68(2H, t), 1.73(2H, m), 1.03(3H, t)

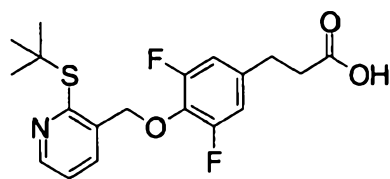
【0333】 實施例 15 : 3-[3,5-二氟-4-(2-苯基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 15 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-苯基硫基-吡啶及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(21 mg, 0.09 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(19 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, d), 7.91(1H, d), 7.50(2H, m), 7.30(3H, m), 7.10(1H, m), 6.76(2H, m), 5.26(2H, s), 2.89(2H, t), 2.65(2H, t)

【0334】 實施例 16：3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 17 步驟 C 得到的 2-第三丁基硫基-3-氯甲基-吡啶 (0.08 g, 0.37 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.13 g, 86%)。

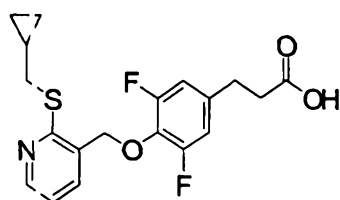
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45(1H, m), 7.88(1H, m), 7.11(1H, m), 6.76(2H, m), 5.17(2H, m), 4.13(2H, q), 2.87(2H, t), 2.58(2H, t), 1.54(9H, s), 1.24(3H, t)

【0335】 步驟 B：3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯 (0.13 g, 0.31 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.108 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47(1H, m), 7.89(1H, m), 7.14(1H, m), 6.76(2H, m), 5.19(2H, s), 2.87(2H, t), 2.67(2H, t), 1.53(9H, s)

【0336】 實施例 17：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(0.07 g, 0.32 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.1 g, 80%)。

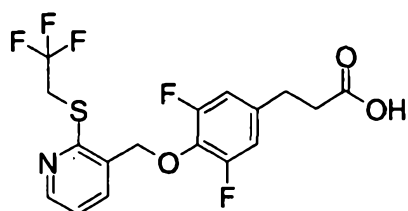
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.80(1H, m), 7.05(1H, m), 6.75(2H, m), 5.13(2H, s), 4.13(2H, q), 3.20(2H, d), 2.88(2H, t), 2.59(2H, t), 1.24(3H, t), 1.15(1H, m), 0.58(2H, m), 0.32(2H, m)

【0337】 步驟 B：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯(0.1 g, 0.24 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.08 g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.80(1H, m), 7.05(1H, m), 6.76(2H, m), 5.14(2H, s), 3.18(2H, d), 2.87(2H, t), 2.66(2H, t), 1.14(1H, m), 0.56(2H, m), 0.29(2H, m)

【0338】 實施例 18：3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸



步驟 A：3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

將在製造例 19 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶(0.07 g, 0.28 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.082 g, 65%)。

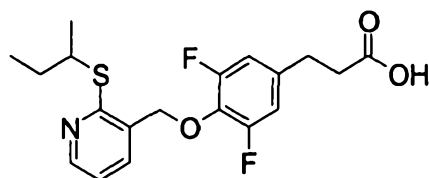
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42(1H, m), 7.82(1H, m), 7.14(1H, m), 6.75(2H, m), 5.14(2H, s), 4.15(2H, q), 4.12(2H, q), 2.87(2H, t), 2.58(2H, t), 1.24 (3H, t)

【0339】 步驟 B：3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯(0.082 g, 0.18 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.043 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.81(1H, m), 7.13(1H, m), 6.76(2H, m), 5.15(2H, s), 4.10(2H, q), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t)

【0340】 實施例 19：3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 33 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-3-氯甲基-吡啶 (0.06 g, 0.27 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.074 g, 65%)。

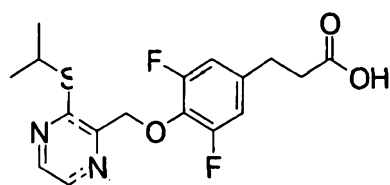
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.79(1H, m), 7.04(1H, m), 6.76(2H, m), 5.11(2H, s), 4.12(2H, q), 4.03(1H, m), 2.87(2H, t), 2.58(2H, t), 1.74(1H, m), 1.66(1H, m), 1.38(3H, d), 1.24(3H, t), 1.02(3H, t)

【0341】 步驟 B：3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯 (0.074 g, 0.18 mmol) 以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.068 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.79(1H, m), 7.04(1H, m), 6.77(2H, m), 5.12(2H, s), 4.04(1H, m), 2.89(2H, t), 2.65(2H, t), 1.74(1H, m), 1.66(1H, m), 1.38(3H, d), 1.01(3H, t)

【0342】 實施例 20：3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 21 步驟 D 得到的 2-氯甲基-3-異丙基硫基-吡啶 (0.04 g, 0.2 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.06 g, 75%)。

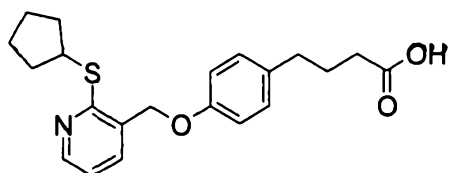
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34(1H, d), 8.20(1H, d), 6.73(2H, m), 5.21(2H, s), 4.12(2H, q), 4.07(1H, m), 2.86(2H, t), 2.57(2H, t), 1.40(6H, d), 1.23 (3H, t)

【0343】 步驟 B : 3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯 (0.06 g, 0.15 mmol) 以與製造實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.05 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, d), 8.21(1H, d), 6.74(2H, m), 5.22(2H, s), 4.10(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 1.41(6H, d)

【0344】 實施例 21 : 4-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸

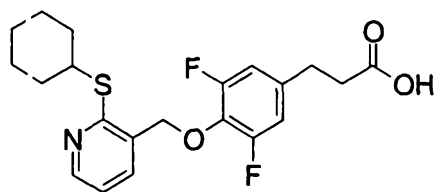


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.020 g, 0.09 mmol) 及在製造例 13 步驟 E 得到的 4-(4-羥基-苯基)-丁酸乙酯 (0.018 g, 0.09 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.031 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.41(1H, m), 7.71- 7.69(1H, m), 7.11-7.09

(2H, d), 7.04-7.01(1H, q), 6.90- 6.88(2H, d), 4.99(2H, s), 4.25- 4.22 (1H, m), 2.63-2.59(2H, t), 2.38-2.34(2H, t), 2.24-2.22(2H, m), 1.97-1.89(2H, m), 1.89(2H, m), 1.66(4H, m)

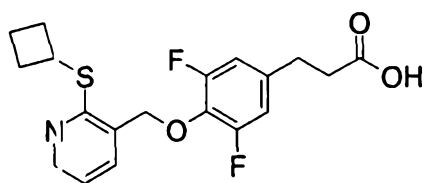
【0345】 實施例 22：3-[4-(2-環己硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



將在製造例 22 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環己硫基-吡啶(0.074 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(17.5 mg, 0.074 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(23 mg, 74%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.42-8.39(m, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.08-7.01(m, 1H), 6.77(d, 2H), 5.12(s, 2H), 4.04-3.95(m, 1H), 2.89(t, 3H), 2.66(t, 3H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.69-1.58(m, 1H), 1.53-1.39(m, 4H), 1.37-1.25(m, 1H)

【0346】 實施例 23：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

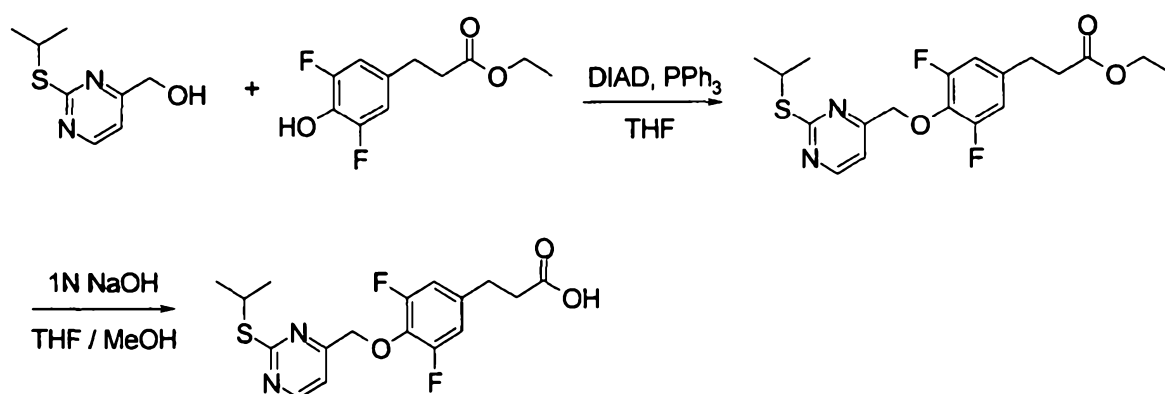


將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(0.113 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(26 mg, 0.113 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣

的方式反應而得標題化合物(35 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.37(m, 1H), 7.82-7.74(m, 1H), 7.09-7.00(m, 1H), 6.77(d, 2H), 5.10(s, 2H), 4.56-4.44(m, 1H), 2.89(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.20-1.99(m, 4H)

【0347】 實施例 24：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-嘓啶-4-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-嘓啶-4-基甲氧基)苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 24 步驟 C 得到的(2-異丙基硫基-嘓啶-4-基)-甲醇(0.08g, 0.43mmol)，在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.1g, 0.43mmol)及三苯基磷(0.114g, 0.43mmol)溶解於無水 THF(3 ml)，並將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。在此緩緩加入偶氮二羧酸二異丙酯(0.085 ml, 0.43 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，在減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液：100% DCM)分離而得標題化合物(0.14 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56(1H, d), 7.36(1H, d), 6.78(2H, m), 5.13(2H, s), 4.14(2H, q), 3.93(1H, m), 2.88(2H, t), 2.59(2H, t), 1.41(6H, d), 1.25(3H, t)

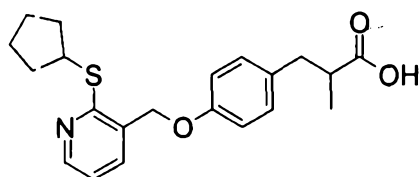
【0348】 步驟 B：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-嘓啶-4-基甲氧基)

基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-4-基甲氧基)苯基]-丙酸乙酯(0.14 g, 0.35 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.09 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56(1H, d), 7.36(1H, d), 6.79(2H, m), 5.14(2H, s), 3.93(1H, m), 2.88(2H, t), 2.66(2H, t), 1.41(6H, d)

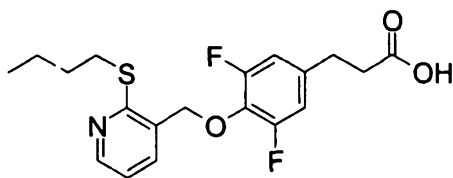
【0349】 實施例 25 : 3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(0.056 g, 0.24 mmol)及在製造例 3 步驟 B 得到的 3-(4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.035 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.67(1H, m), 7.10(2H, d), 7.01(1H, m), 6.88(2H, d), 4.98(2H, s), 4.22(1H, m), 3.01(1H, m), 2.72(1H, m), 2.63(1H, m), 2.22(2H, m), 1.77(2H, m), 1.65(4H, m), 1.17(3H, d)

【0350】 實施例 26 : 3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



步驟 A : 3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-

丙酸乙酯

將在製造例 10 步驟 C 得到的 2-丁基硫基-3-氯甲基-吡啶(0.069 g, 0.32 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.12 g, 91%)。

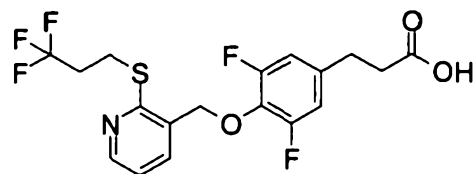
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.77(2H, m), 5.12(2H, s), 4.13(2H, q), 3.25(2H, t), 2.88(2H, t), 2.59(2H, t), 1.67(2H, m), 1.48(2H, m), 1.25(3H, t), 0.94(3H, t)

【0351】 步驟 B : 3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸乙酯(0.12 g, 0.29 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.071 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.79(1H, m), 7.04(1H, m), 6.76(2H, m), 5.13(2H, s), 3.24(2H, t), 2.88(2H, t), 2.68(2H, t), 1.67(2H, m), 1.47(2H, m), 0.93(3H, t)

【0352】 實施例 27 : 3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸



步驟 A : 3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯

將在製造例 25 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-(3,3,3-三氟-丙基硫

基)-吡啶(0.058 g, 0.22 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.079 g, 77%)。

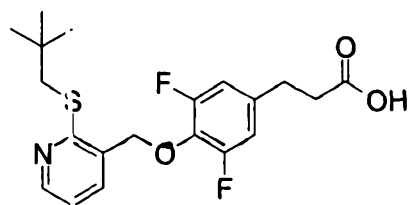
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42(1H, m), 7.78(1H, m), 7.09(1H, m), 6.77(2H, m), 5.10(2H, s), 4.13(2H, q), 3.40(2H, m), 2.88(2H, t), 2.61(2H, t), 2.55(2H, m), 1.25(3H, t)

【0353】 步驟 B: 3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-丙酸乙酯(0.079 g, 0.17 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.035 g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42(1H, m), 7.79(1H, m), 7.08(1H, m), 6.78(2H, m), 5.10(2H, s), 3.39(2H, m), 2.89(2H, t), 2.66(2H, t), 2.55(2H, m)

【0354】 實施例 28: 3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸



步驟 A: 3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸乙酯

將在製造例 26 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶(0.034 g, 0.15 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.06 g, 95%)。

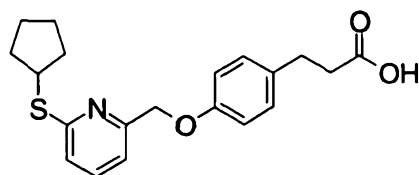
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.79(1H, m), 7.03(1H, m), 6.75(2H, m), 5.16(2H, s), 4.13(2H, q), 3.29(2H, s), 2.87(2H, t), 2.58(2H, t), 1.25(3H, t), 1.02(9H, s)

【0355】 步驟 B : 3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸乙酯(0.06 g, 0.14 mmol)以與製造例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.022 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.79(1H, m), 7.03(1H, m), 6.78(2H, m), 5.17(2H, s), 3.29(2H, s), 2.88(2H, t), 2.66(2H, t), 1.02(9H, s)

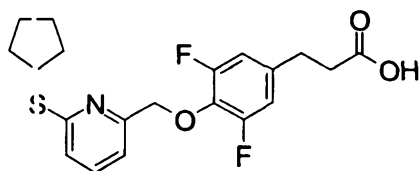
【0356】 實施例 29 : 3-[4-(6-環戊基硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-苯基]-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(0.094 mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(17 mg, 0.094 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.03 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(t, 1H), 7.18-7.06(m, 4H), 6.90(d, 2H), 5.12(s, 2H), 4.04-3.96(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.25-2.12(m, 2H), 1.85-1.73(m, 2H), 1.71-1.59(m, 4H)

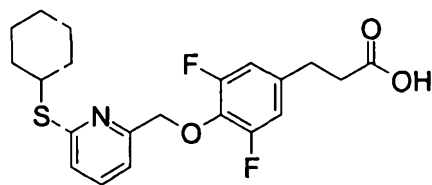
【0357】 實施例 30 : 3-[4-(6-環戊基硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.096 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.022 g, 0.096 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.031 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52(t, 1H), 7.31(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.76(d, 2H), 5.20(s, 2H), 4.01-3.91(m, 1H), 2.88(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.23-2.10(m, 2H), 1.83-1.70(m, 2H), 1.69-1.55(m, 4H)

【0358】 實施例 31：3-[4-(6-環己硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸

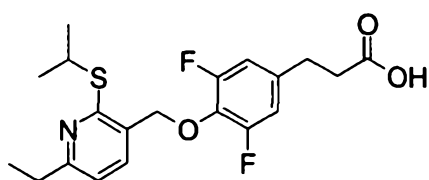


將在製造例 28 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環己硫基-吡啶 (0.027 g, 0.11 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.026 g, 0.11 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.017 g, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53-7.49(1H, t), 7.32-7.30(1H, d), 7.09- 7.07(1H, d), 6.79-6.74(2H, m), 5.19(2H, s), 3.75-3.74(1H, m), 2.90-2.86(2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 2.04-2.02(2H, m), 1.76-1.74(2H, m), 1.61(1H, m), 1.50-1.36(5H, m)

【0359】 實施例 32：3-[4-(6-乙基-2-異丙基硫基)-吡啶-3-基甲

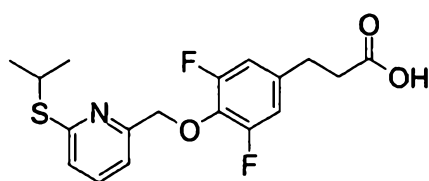
氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸



將在製造例 29 步驟 C 得到的 3-氯甲基-6-乙基-2-異丙基硫基-吡啶及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(35 mg, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(34 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66(1H, d), 6.87(1H, d), 6.76(2H, m), 5.09(2H, s), 4.17(1H, m), 2.88(2H, t), 2.78(2H, q), 2.65(2H, t), 1.39(6H, d), 1.28(3H, t)

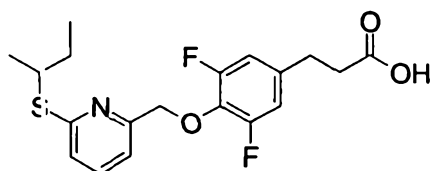
【0360】 實施例 33 : 3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(0.043 g, 0.21 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.047 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, m), 7.31(1H, d), 7.07(1H, d), 6.74(2H, m), 5.19(2H, s), 3.92(1H, m), 2.85(2H, t), 2.65(2H, t), 1.34(6H, d)

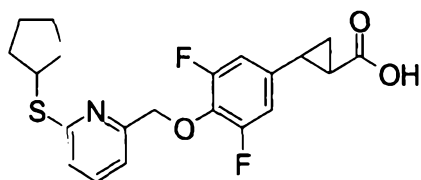
【0361】 實施例 34 : 3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸



將在製造例 5 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-6-氯甲基-吡啶 (0.36 g, 0.27 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.074 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.31(1H, d), 7.08(1H, d), 6.75(2H, m), 5.20(2H, s), 3.78(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 1.72(1H, m), 1.62(1H, m), 1.34(3H, d), 1.00(3H, t)

【0362】 實施例 35：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.033 g, 0.143 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.033 g, 0.143 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.045 g, 77%)。

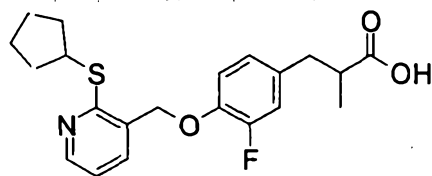
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52(t, 1H), 7.29(d, 1H), 7.09(d, 1H), 6.66(d, 2H), 5.20(s, 2H), 3.98-3.89(m, 1H), 2.54-2.47(m, 1H), 2.20-2.09(m, 2H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.81-1.70(m, 2H), 1.69-1.54(m, 5H), 1.37-1.29(m, 1H)

【0363】 實施例 36：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-

•



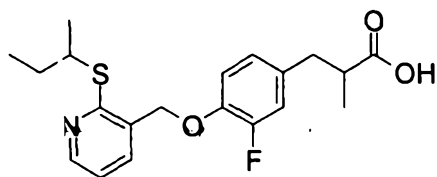
【0365】 實施例 38：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.054 g, 0.24 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.050 g, 0.24 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.091 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.75-7.73(1H, m), 7.05-7.02(1H, q), 6.97-6.85(3H, m), 5.06(2H, s), 4.26-4.24(1H, m), 3.01-2.96(1H, q), 2.75-2.70(1H, m), 2.65-2.60(1H, m), 2.25-2.22(2H, m), 1.79-1.77(2H, m), 1.66-1.63(4H, m), 1.19-1.18(3H, d)

【0366】 實施例 39：3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸

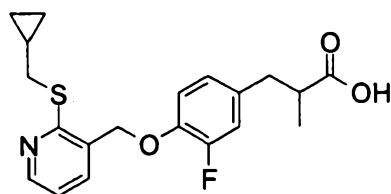


將在製造例 33 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-3-氯甲基-吡啶 (0.050 g, 0.23 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.050 g, 0.23 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.060 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.75-7.73(1H, m), 7.05-7.02(1H, q), 6.96-6.87(3H, m), 5.07(2H, s), 4.11-4.08(1H, m), 3.01-2.96(1H, q),

2.75-2.73(1H, m), 2.66-2.60(1H, m), 1.78-1.69(2H, m), 1.41-1.39(3H, d), 1.20-1.18(3H, d), 1.06-1.02(3H, t)

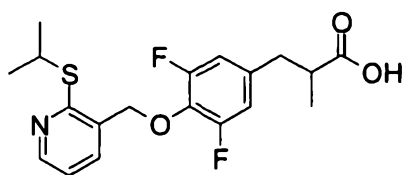
【0367】 實施例 40：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環甲基硫基-吡啶 (0.050 g, 0.23 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.050 g, 0.23 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.084 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39-8.38(1H, m), 7.75-7.73(1H, m), 7.05-7.02 (1H, q), 6.97-6.85(3H, m), 5.09(2H, s), 3.24-3.22(2H, d), 3.01-2.96(1H, q), 2.76-2.71(1H, m), 2.66-2.60(1H, m), 1.20-1.17(4H, m), 0.62-0.57 (2H, m), 0.35-0.32(2H, m)

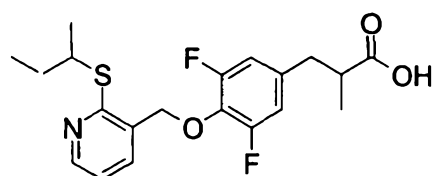
【0368】 實施例 41：3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.045 g, 0.22 mmol) 及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯 (0.055 g, 0.22 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.046 g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.80(1H, m), 7.06(1H, m), 6.74(2H, m), 5.11(2H, s), 4.14(1H, m), 2.97(1H, m), 2.72(1H, m), 2.61(1H, m), 1.39(6H, d), 1.21(3H, d)

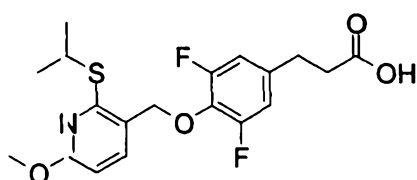
【0369】 實施例 42 : 3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 33 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-3-氯甲基-吡啶 (0.049 g, 0.22 mmol) 及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯 (0.055 g, 0.22 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.036 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m) 7.79(1H, m), 7.05(1H, m), 6.74(2H, m), 5.12(2H, s), 4.03(1H, m), 2.97(1H, m), 2.73(1H, m), 2.64(1H, m), 1.74(1H, m), 1.65(1H, m), 1.36(3H, d), 1.20(3H, d), 1.02(3H, t)

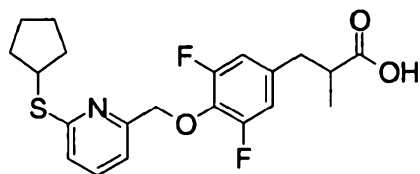
【0370】 實施例 43 : 3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 35 步驟 E 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (33 mg, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (30 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58(1H, d), 6.75(2H, m), 6.44(1H, d), 5.06(2H, s), 4.11(1H, m), 3.94(3H, s), 2.89(2H, t), 2.66(2H, t), 1.41(6H, d)

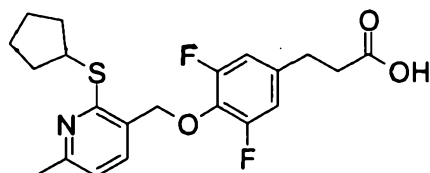
【0371】 實施例 44：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(40 mg, 0.17 mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(43 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.054 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.78(1H, m), 7.03(1H, m), 6.73(2H, m), 5.10(2H, s), 4.27(1H, m), 4.11(2H, q), 2.97(1H, m), 2.74(1H, m), 2.60(1H, m), 2.20(2H, m), 1.74(2H, m), 1.63(4H, m), 1.20(3H, d)

【0372】 實施例 45：3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

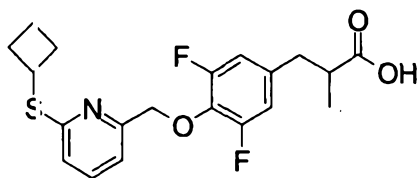


將在製造例 36 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(39 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(33 mg, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61(1H, d), 6.87(1H, d), 6.75(2H, m), 5.09(2H, s),

s), 4.19(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 2.49(3H, s), 2.20(2H, m),
1.76(2H, m), 1.62(4H, m)

【0373】 實施例 46：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.018 g, 0.08 mmol) 及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯 (0.021 g, 0.08 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.024 g, 67%)。

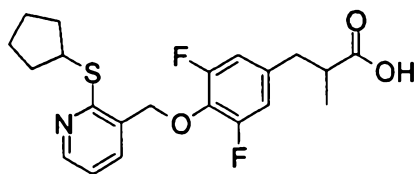
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52(1H, t), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.72(2H, m), 5.18(2H, s), 4.25(1H, m), 4.10(2H, q), 2.92(1H, m), 2.67(1H, m), 2.61(1H, m), 2.49(2H, m), 2.08(4H, m), 1.20(3H, t), 1.15(3H, d)

【0374】 步驟 B：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯 (0.024 g, 0.057 mmol) 以與實施例 1 步驟 E 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.0023 g, 10%)。

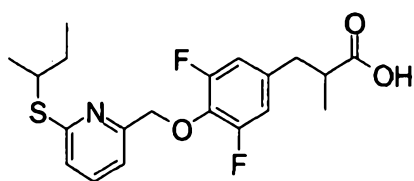
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52(1H, t), 7.32(1H, d), 7.00(1H, d), 6.74(2H, m), 5.19(2H, s), 4.23(1H, m), 2.97(1H, m), 2.74(1H, m), 2.62(1H, m), 2.49(2H, m), 2.08(4H, m), 1.19(3H, d)

【0375】 實施例 47：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.035 g, 0.15 mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(35mg, 0.13 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.027 g, 產率:46%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.39(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.73(2H, m), 5.10(2H, s), 4.18(1H, m), 2.96(1H, m), 2.72(1H, m), 2.63(1H, m), 2.19(2H, m), 1.74(2H, m), 1.63(4H, m), 1.20(3H, d)

【0376】 實施例 48：3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯

將在製造例 5 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-6-氯甲基-吡啶 (28 mg, 0.13mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(30mg, 0.13 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(50 mg, 96%)。

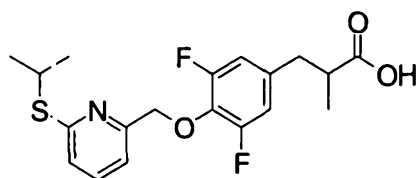
【0377】 步驟 B: 3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-

二氟-苯基]-2-甲基-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸乙酯(50mg, 0.12 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(35 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53(1H, t), 7.31(1H, d), 7.08(1H, d), 6.74(2H, m), 5.19(2H, s), 3.81(1H, m), 2.97(1H, m), 2.73(1H, m), 2.62(1H, m), 1.71(1H, m), 1.63(1H, m), 1.34(3H, d), 1.20(3H, d), 1.00(3H, t)

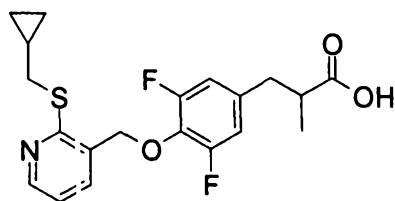
【0378】 實施例 49：3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(26 mg, 0.13 mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(30 mg, 0.13 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(40 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.32(1H, d), 7.08(1H, d), 6.74(2H, m), 5.20(2H, s), 3.93(1H, m), 2.97(1H, m), 2.73(1H, m), 2.62(1H, m), 1.36(6H, d), 1.20(3H, d)

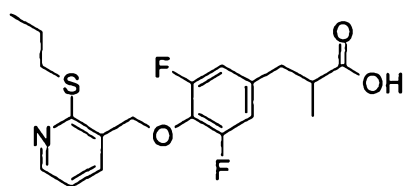
【0379】 實施例 50：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(0.037 g, 0.17 mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(39 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.047 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.80(1H, m), 7.05(1H, m), 6.76(2H, m), 5.14(2H, s), 3.20(2H, d), 2.98(1H, m), 2.73(1H, m), 2.63(1H, m), 1.21(3H, d), 1.14(1H, m), 0.58(2H, m), 0.31(2H, m)

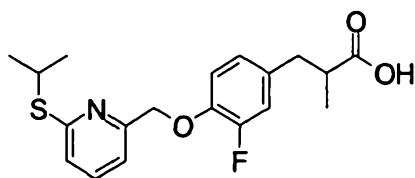
【0380】 實施例 51 : 3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.031 g, 0.15 mmol)及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(35 mg, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.04 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.78(1H, m), 7.04(1H, m), 6.75(2H, m), 5.13(2H, s), 3.22(2H, t), 2.97(1H, m), 2.74(1H, m), 2.63(1H, m), 1.71(2H, m), 1.21(3H, d), 1.02(3H, t)

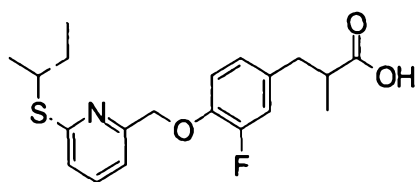
【0381】 實施例 52 : 3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.15 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.031 g, 0.15 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.047 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48 (1H, t), 7.23-7.21 (1H, d), 7.09-7.07 (1H, d), 6.96-6.90 (2H, m), 6.85-6.83 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.00-3.93 (1H, m), 3.01-2.96 (1H, q), 2.76-2.67 (1H, m), 2.64-2.58 (1H, m), 1.40-1.39 (6H, d), 1.18-1.17 (3H, d)

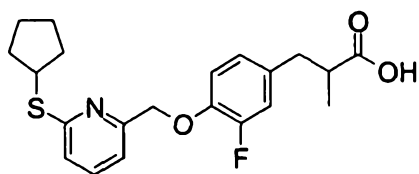
【0382】 實施例 53: 3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 5 步驟 C 得到的 2-第二丁基硫基-6-氯甲基-吡啶 (0.030 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.030 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.052 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50-7.46 (1H, t), 7.21-7.19 (1H, d), 7.09-7.07 (1H, d), 6.96-6.89 (2H, m), 6.84-6.82 (1H, m), 5.17 (2H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.00-2.95 (1H, q), 2.72-2.58 (1H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.38-1.36 (3H, d), 1.18-1.16 (3H, d), 0.88-0.83 (3H, t)

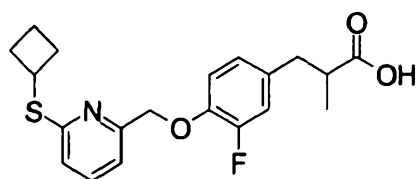
【0383】 實施例 54: 3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.13 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.028 g, 0.13 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.050 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.22-7.20(1H, d), 7.09-7.07(1H, d), 6.96-6.84(3H, m), 5.18(2H, s), 4.03-3.96(1H, m), 3.00-2.97(1H, q), 2.71-2.66(1H, m), 2.63-2.60(1H, m), 2.22-2.16(2H, m), 1.79-1.76(2H, m), 1.66-1.60(4H, m), 1.19-1.16(3H, d)

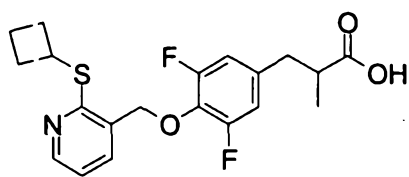
【0384】 實施例 55 : 3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.050 g, 0.23 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.050 g, 0.23 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.070 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.22-7.20(1H, d), 7.00-6.98(1H, d), 6.97-6.83(3H, m), 5.17(2H, s), 4.32-4.24(1H, m), 3.00-2.95(1H, q), 2.75-2.70(1H, m), 2.64-2.59(1H, m), 2.56-2.51(2H, m), 2.16-2.00(4H, m), 1.19-1.17(3H, d)

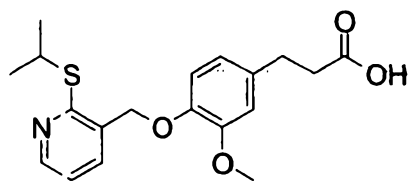
【0385】 實施例 56：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶 (0.045 g, 0.21 mmol) 及在製造例 34 步驟 B 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯 (49 mg, 0.21 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.026 g, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, m), 7.76(1H, m), 7.02(1H, m), 6.75(2H, m), 5.09(2H, s), 4.49(1H, m), 2.97(1H, m), 2.74(1H, m), 2.63(1H, m), 2.51(2H, m), 2.10(2H, m), 2.05(2H, m), 1.20(3H, d)

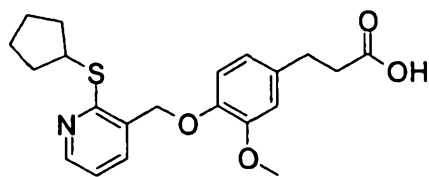
【0386】 實施例 57：3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (33 mg, 0.16 mmol) 及在製造例 38 步驟 C 得到的 3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯 (40 mg, 0.17 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (34 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.72(1H, d), 7.00(1H, m), 6.77(2H, m), 6.69(1H, m), 5.06(2H, s), 4.18(1H, m), 3.89(3H, s), 2.91(2H, t), 2.66(2H, t), 1.43(6H, d)

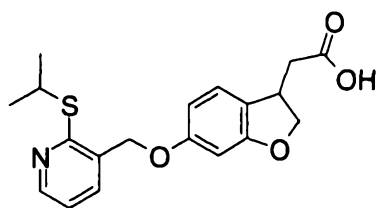
【0387】 實施例 58：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(40 mg, 0.16 mmol)及在製造例 38 步驟 C 得到的 3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯(48 mg, 0.21 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(36 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.72(1H, d), 7.00(1H, m), 6.76(2H, m), 6.68(1H, m), 5.06(2H, s), 4.22(1H, m), 3.89(3H, s), 2.91(2H, t), 2.67(2H, t), 2.24(2H, m), 1.79(2H, m), 1.54(4H, m)

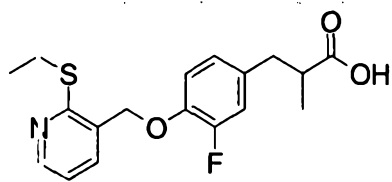
【0388】 實施例 59：[6-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(20 mg, 0.10mmol)及在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(20 mg, 0.10mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(25 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, d), 7.68(1H, d), 7.07(2H, m), 6.48(2H, m), 4.97(2H, s), 4.78(1H, t), 4.31(1H, m), 4.16(1H, m), 3.82(1H, m), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m), 1.41(6H, d)

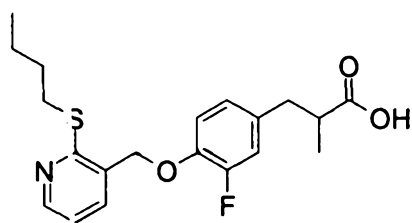
【0389】 實施例 60：3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.028 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.029 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.039 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.75-7.73(1H, m), 7.05-7.02 (1H, q), 6.97-6.84(3H, m), 5.05(2H, s), 4.22-4.15(1H, m), 3.01-2.96 (1H, q), 2.75-2.70(1H, m), 2.65-2.60(1H, m), 1.43-1.41(6H, d), 1.19-1.13(3H, d)

【0390】 實施例 61：3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸

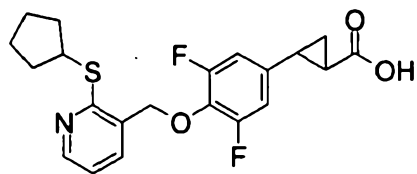


將在製造例 10 步驟 C 得到的 2-丁基硫基-3-氯甲基-吡啶 (0.020 g, 0.09 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.019 g, 0.09 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.034 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.44(1H, m), 7.77-7.75(1H, m), 7.07(1H, m), 6.97-6.85(3H, m), 5.08(2H, s), 3.33-3.29(2H, m), 3.01-2.96(1H, q),

2.75-2.70(1H, m), 2.65-2.60(1H, m), 1.73-1.67(2H, m), 1.51-1.46(2H, m), 1.19-1.18(3H, d), 0.97-0.93(3H, t)

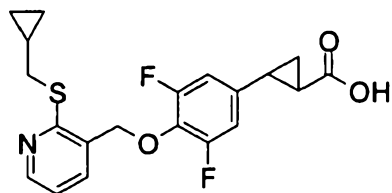
【0391】 實施例 62：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.13 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.032 g, 0.13 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.054g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.77-7.75(1H, m), 7.05-7.02 (1H, q), 6.68-6.66(2H, m), 5.11(2H, s), 4.21-4.19(1H, m), 2.51-2.48 (1H, m), 2.21(2H, m), 1.88-1.84(1H, m), 1.76(2H, m), 1.68-1.60(5H, m), 1.36-1.31(1H, m)

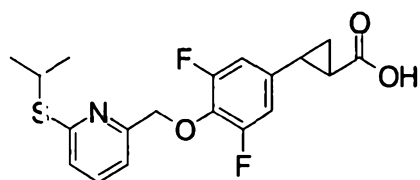
【0392】 實施例 63：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶 (0.020 g, 0.09 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.023 g, 0.09 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.028 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39(1H, m), 7.79-7.77(1H, m), 7.06-7.03(1H, q), 6.69-6.66(2H, m), 5.15(2H, s), 3.21-3.19(2H, d), 2.51(1H, m), 1.87-1.84(1H, m), 1.67-1.65(1H, m), 1.35-1.33(1H, m), 1.14(1H, m), 0.59-0.57(2H, m), 0.32-0.30(2H, m)

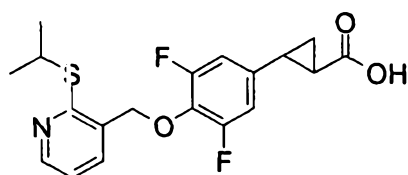
【0393】 實施例 64 : 2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶 (0.020 g, 0.10 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.024 g, 0.10 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.022 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53-7.50(1H, t), 7.30-7.28(1H, d), 7.09-7.07(1H, d), 6.66-6.64(2H, m), 5.19(2H, s), 3.92-3.89(1H, m), 2.49(1H, m), 1.84(1H, m), 1.65(1H, m), 1.36-1.35(6H, d), 1.34(1H, m)

【0394】 實施例 65 : 2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

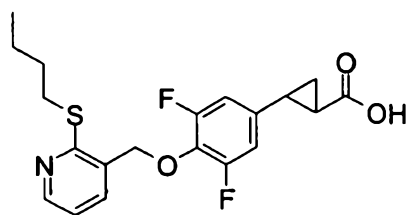


將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.020 g, 0.10 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.024 g, 0.10 mmol) 依序以與實施例 1

步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.035 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43-8.42(1H, m), 7.80-7.78(1H, m), 7.07-7.04(1H, q), 6.68-6.64(2H, m), 5.11(2H, s), 4.18-4.11(1H, m), 2.54-2.50(1H, m), 1.88-1.83(1H, m), 1.68-1.64(1H, m), 1.40-1.38(6H, d), 1.36-1.31(1H, m)

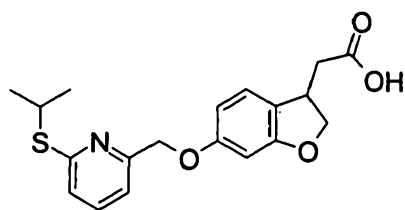
【0395】 實施例 66 : 2-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 10 步驟 C 得到的 2-丁基硫基-3-氯甲基-吡啶(0.020 g, 0.09 mmol)及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.022 g, 0.09 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.024 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.41(1H, m), 7.78-7.76(1H, m), 7.07-7.04(1H, q), 6.69-6.64(2H, m), 5.12(2H, s), 3.27-3.23(2H, t), 2.54-2.50(1H, m), 1.86-1.83(1H, m), 1.69-1.65(3H, m), 1.49-1.43(2H, m), 1.35-1.30(1H, m), 0.95-0.91(3H, t)

【0396】 實施例 67 : [6-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸

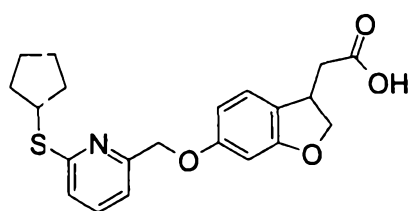


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(20

mg, 0.10 mmol)及在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(20 mg, 0.10 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(30 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.15(1H, d), 7.07(2H, t), 6.49(2H, m), 5.10(2H, s), 4.77(1H, t), 4.28(1H, m), 3.98(1H, m), 3.81(1H, m), 2.79(1H, m), 2.64(1H, m), 1.40(6H, d)

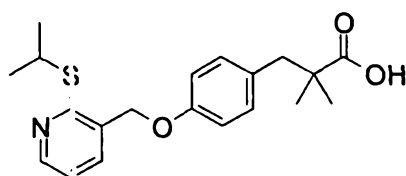
【0397】 實施例 68 : [6-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(23 mg, 0.10 mmol)及在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(20 mg, 0.10 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(30 mg, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.15(1H, d), 7.06(2H, m), 6.48(2H, m), 5.09(2H, s), 4.77(1H, t), 4.28(1H, m), 4.01(1H, m), 3.81(1H, m), 2.81(1H, m), 2.64(1H, m), 2.19(2H, m), 1.78(2H, m), 1.64(4H, m)

【0398】 實施例 69 : 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-丙酸

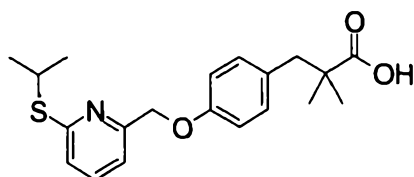


將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(0.02

g, 0.099 mmol)及在製造例 39 步驟 D 得到的 3-(4-羥基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯(0.022 g, 0.099 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.029 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.38(m, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.09(d, 2H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.88(d, 2H), 4.99(s, 2H), 4.23-4.12(m, 1H), 2.84(s, 2H), 1.41(d, 6H), 1.20(s, 6H)

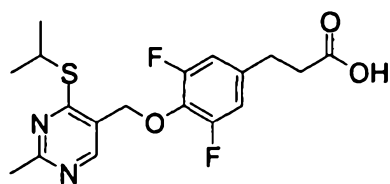
【0399】 實施例 70 : 3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-丙酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(0.02 g, 0.099 mmol)及在製造例 39 步驟 D 得到的 3-(4-羥基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯(0.022 g, 0.099 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.029 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(t, 1H), 7.17(d, 1H), 7.10-7.02(m, 3H), 6.89(d, 2H), 5.12(s, 2H), 4.02-3.90(m, 1H), 2.83(s, 2H), 1.39(d, 6H), 1.19(s, 6H)

【0400】 實施例 71 : 3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A : 3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-

基)-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 40 步驟 B 得到的(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基)-甲醇(0.006 g, 0.03 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.007g, 0.03mmol)以與實施例 24 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(0.009 g, 72%)。

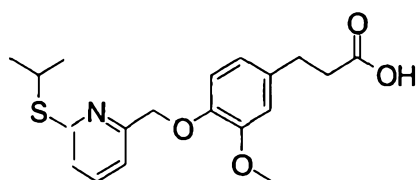
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, s), 6.74(2H, m), 5.03(2H, s), 4.21(2H, q), 2.85(2H, t), 2.65(3H, s), 2.58(2H, t), 1.42(6H, d), 1.24(3H, t)

【0401】 步驟 B: 3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-苯基]-丙酸乙酯(0.009 g, 0.02 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.0035 g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34(1H, s), 6.76(2H, m), 5.02(2H, s), 4.21(1H, m), 2.88(2H, t), 2.64(3H, s), 2.63(2H, t), 1.41(6H, d)

【0402】 實施例 72: 3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸

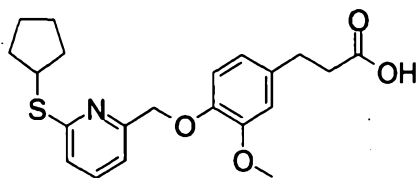


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(32 mg, 0.15 mmol)及在製造例 38 步驟 C 得到的 3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯(39 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(30 mg, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.20(1H, d), 7.06(1H, d), 6.77(2H,

m), 6.68(1H, m), 5.21(2H, s), 4.00(1H, m), 3.90(3H, s), 2.90(2H, t), 2.66(2H, t), 1.40(6H, d)

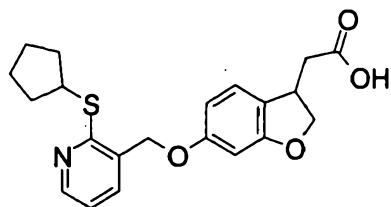
【0403】 實施例 73：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(33 mg, 0.14 mmol)及在製造例 38 步驟 C 得到的 3-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-丙酸乙酯(36 mg, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(32 mg, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49(1H, t), 7.19(1H, d), 7.06(1H, d), 6.77(2H, m), 6.68(1H, m), 5.20(2H, s), 4.00(1H, m), 3.90(3H, s), 2.90(2H, t), 2.66(2H, t), 2.18(2H, m), 1.79(2H, m), 1.54(4H, m)

【0404】 實施例 74：[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸

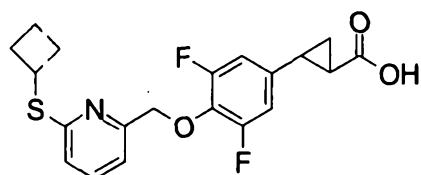


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(0.21 g, 0.92 mmol)及在製造例 52 得到的(6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(0.19 g, 0.92 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.25 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, d), 7.66(1H, d), 7.07(1H, d), 7.01(1H,

m), 6.49(2H, m), 4.97(2H, s), 4.76(1H, t), 4.30(1H, m), 4.20(1H, m), 3.82(1H, m), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m), 2.23(2H, m), 1.77(2H, m), 1.55(4H, m)

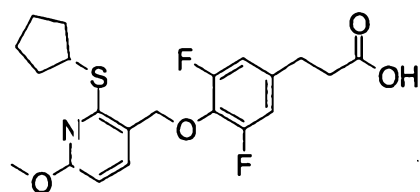
【0405】 實施例 75：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.18 mmol) 及在製造例 31 步驟 B 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.045 g, 0.18 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.050 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55-7.51(1H, t), 7.31-7.29(1H, d), 7.01-6.99(1H, d), 6.68-6.64(2H, m), 5.19(2H, s), 4.27-4.19(1H, m), 2.52-2.50(3H, m), 2.13-2.05(4H, m), 1.86-1.84(1H, m), 1.67-1.65(1H, m), 1.34-1.31(1H, m)

【0406】 實施例 76：3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸

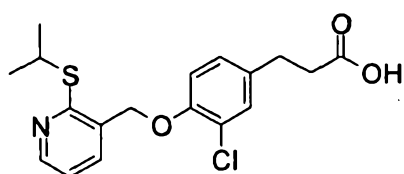


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (40 mg, 0.16 mmol) 及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (38 mg, 0.16 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同

樣的方式反應而得標題化合物(64 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.56(1H, d), 6.75(2H, m), 6.43(1H, d), 5.06(2H, s), 4.16(1H, m), 3.94(3H, s), 2.99(2H, t), 2.65(2H, t), 2.20(2H, m), 1.77(2H, m), 1.54(4H, m)

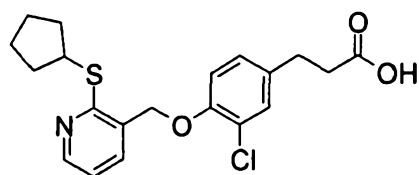
【0407】 實施例 77 : 3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(23 mg, 0.11 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(29 mg, 0.12 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(41 mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.83(1H, d), 7.27(1H, m), 7.05(2H, m), 6.89(1H, d), 5.05(2H, s), 4.20(1H, m), 2.89(2H, t), 2.66(2H, t), 1.43(6H, d)

【0408】 實施例 78 : 3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

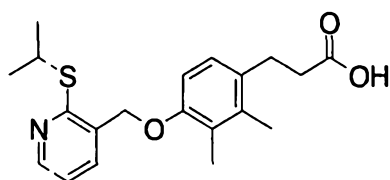


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(28 mg, 0.13 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(33 mg, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的

方式反應而得標題化合物(41 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, m), 7.81(1H, d), 7.27(1H, m), 7.05(2H, m), 6.89(1H, d), 5.05(2H, s), 4.25(1H, m), 2.89(2H, t), 2.65(2H, t), 2.20(2H, m), 1.78(2H, m), 1.55(4H, m)

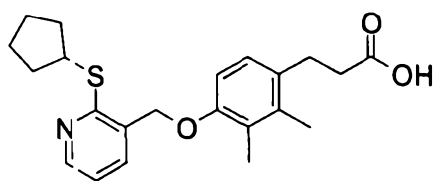
【0409】 實施例 79 : 3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-丙酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(25 mg, 0.12 mmol)及在製造例 43 步驟 D 得到的 3-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-丙酸乙酯(30 mg, 0.13 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(34 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, m), 7.83(1H, d), 7.01(1H, m), 6.97(1H, m), 6.69(1H, d), 4.97(2H, s), 4.18(1H, m), 2.95(2H, t), 2.60(2H, t), 2.25(d, 6H), 1.42(6H, d)

【0410】 實施例 80 : 3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-丙酸

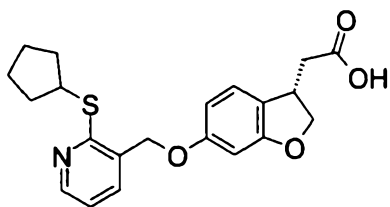


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(28 mg, 0.10 mmol)及在製造例 43 步驟 D 得到的 3-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-丙酸乙酯(27 mg, 0.12 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B

同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.72(1H, d), 7.05(1H, m), 6.96(1H, m), 6.70(1H, d), 5.14(2H, s), 4.22(1H, m), 2.94(2H, t), 2.59(2H, t), 2.23(m, 8H), 1.78(2H, m), 1.55(4H, m)

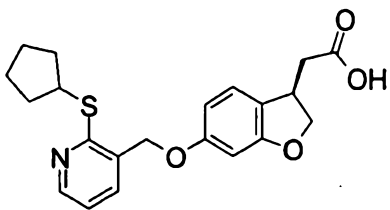
【0411】 實施例 81 : [(S)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(11 mg, 0.05 mmol)及在製造例 56 得到的((S)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(10 mg, 0.05 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(13 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, d), 7.66(1H, d), 7.07(1H, d), 7.01(1H, m), 6.49(2H, m), 4.97(2H, s), 4.78(1H, t), 4.30(1H, m), 4.20(1H, m), 3.82(1H, m), 2.80(1H, m), 2.65(1H, m), 2.23(2H, m), 1.77(2H, m), 1.65(4H, m)

【0412】 實施例 82 : [(R)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸

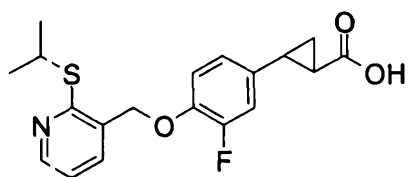


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(11 mg, 0.05 mmol)及在製造例 55 得到的((R)-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(10 mg, 0.05 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(13 mg, 70%)。

嘧-3-基)-乙酸甲酯(10 mg, 0.05 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(15 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, d), 7.66(1H, d), 7.07(1H, d), 7.01(1H, m), 6.49(2H, m), 4.97(2H, s), 4.78(1H, t), 4.30(1H, m), 4.20(1H, m), 3.81(1H, m), 2.84(1H, m), 2.65(1H, m), 2.23(2H, m), 1.77(2H, m), 1.65(4H, m)

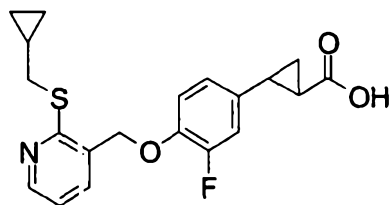
【0413】 實施例 83 : 2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氟甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.20 mmol)及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-[3-氟-4-羥基-苯基]-環丙烷羧酸乙酯(0.044 g, 0.20 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.060 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.40(1H, m), 7.73-7.71(1H, m), 7.05-7.03 (1H, q), 6.94-6.81(3H, m), 5.06(2H, s), 4.22-4.15(2H, m), 2.53-2.51 (1H, m), 1.85-1.81(1H, m), 1.66-1.61(1H, m), 1.61-1.43(6H, d), 1.36-1.31(1H, m)

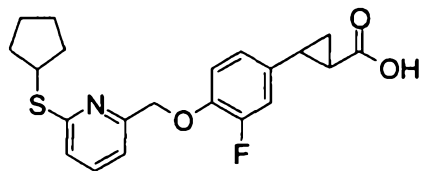
【0414】 實施例 84 : 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(0.040 g, 0.18 mmol)及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.042 g, 0.18 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.050 g, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39-8.38(1H, m), 7.73-7.71(1H, m), 7.05-7.02(1H, q), 6.94-6.81(3H, m), 5.09(2H, s), 3.24-3.22(2H, d), 2.53-2.51(1H, m), 1.86-1.81(1H, m), 1.66-1.61(1H, m), 1.34-1.32(1H, m), 1.19-1.15(1H, m), 0.61-0.57(2H, m), 0.35-0.32(2H, m)

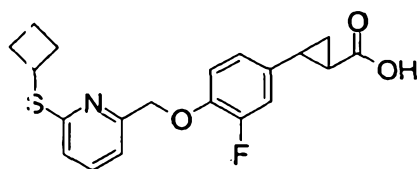
【0415】 實施例 85 : 2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(0.040 g, 0.17 mmol)及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.040 g, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.061 g, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.20-7.19(1H, d), 7.10-7.08(1H, d), 6.93-6.78(3H, m), 5.19(2H, s), 4.02-3.97(1H, m), 2.55-2.50(1H, m), 2.19-2.17(2H, m), 1.84-1.79(3H, m), 1.65-1.61(5H, m), 1.35-1.30(1H, m)

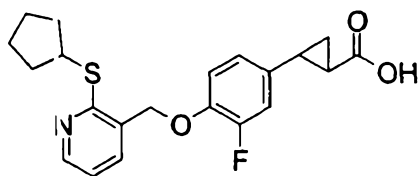
【0416】 實施例 86 : 2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.044 g, 0.20 mmol) 及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.046 g, 0.20 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.069 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.53-7.50 (1H, t), 7.22-7.20 (1H, d), 7.01-6.99 (1H, d), 6.93-6.79 (3H, m), 5.22 (2H, s), 4.32-4.24 (1H, m), 2.56-2.50 (3H, m), 2.15-2.03 (4H, m), 1.83-1.81 (1H, m), 1.64-1.61 (1H, m), 1.35-1.30 (1H, m)

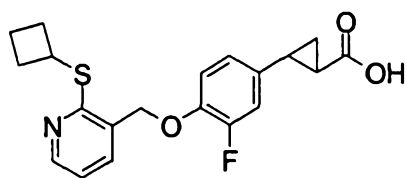
【0417】 實施例 87: 2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.17 mmol) 及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.040 g, 0.17 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.067 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39 (1H, m), 7.71-7.70 (1H, m), 7.04-7.01 (1H, q), 6.93-6.81 (3H, m), 5.06 (2H, s), 4.24-4.21 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.24-2.22 (2H, m), 1.86-1.81 (3H, m), 1.65-1.62 (5H, m), 1.36-1.31 (1H, m)

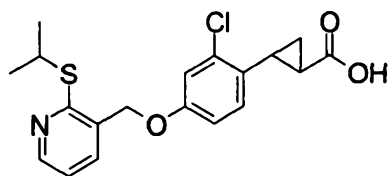
【0418】 實施例 88: 2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.18 mmol) 及在製造例 44 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.046 g, 0.18 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.069 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38-8.37(1H, m), 7.70-7.68(1H, m), 7.03-7.01 (1H, q), 6.93-6.81(3H, m), 5.04(2H, s), 4.56-4.52(1H, m), 2.56-2.54 (3H, m), 2.17-2.06(4H, m), 1.86-1.82(1H, m), 1.66-1.61(1H, m), 1.36-1.33(1H, m)

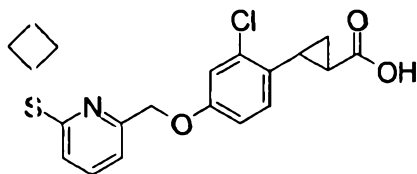
【0419】 實施例 89：2-[2-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.20 mmol) 及在製造例 45 步驟 E 得到的 2-(2-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.047 g, 0.20 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.041 g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.41(1H, m), 7.66-7.64(1H, m), 7.04-7.03 (2H, m), 6.97-6.95(1H, d), 6.81-6.79(1H, m), 4.98(2H, s), 4.21-4.17 (1H, m), 2.72(1H, m), 1.78-1.75(1H, m), 1.67-1.64(1H, m), 1.44-1.42 (6H, d), 1.39-1.37(1H, m)

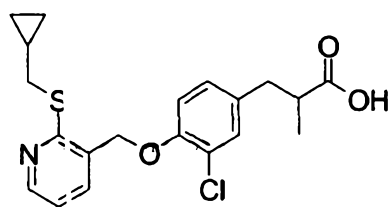
【0420】 實施例 90：2-[2-氯-4-(6-氯丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.18 mmol) 及在製造例 45 步驟 E 得到的 2-(2-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.045 g, 0.18 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.042 g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.50-7.46(1H, t), 7.12-7.10(1H, d), 7.05(1H, s), 7.02-7.00(1H, d), 6.96-6.93(1H, m), 6.81-6.78(1H, m), 5.11(2H, s), 4.33-4.25(1H, m), 2.74-2.69(1H, m), 2.55-2.50(2H, m), 2.16-2.07(4H, m), 1.77-1.72(1H, m), 1.66-1.61(1H, m), 1.39-1.34(1H, m)

【0421】 實施例 91：3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸

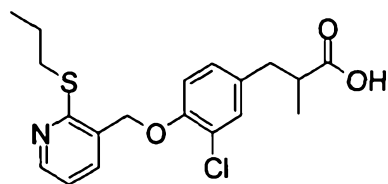


將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶 (33 mg, 0.15 mmol) 及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯 (42 mg, 0.17 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (41 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.83(1H, d), 7.26(1H, m), 7.05(2H, m), 6.90(1H, d), 5.04(2H, s), 3.24(2H, d), 3.00(1H, m), 2.73(1H, m),

2.61(1H, m), 1.20(4H, m), 0.61(2H, m), 0.34(2H, m)

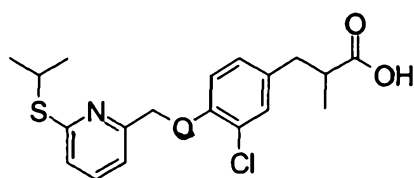
【0422】 實施例 92: 3-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-
苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(32 mg, 0.15 mmol)及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(42 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(40 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.80(1H, d), 7.26(1H, m), 7.05(2H, m), 6.89(1H, d), 5.07(2H, s), 3.28(2H, t), 3.00(1H, m), 2.74(1H, m), 2.63(1H, m), 1.76(2H, m), 1.19(3H, d), 1.05(3H, t)

【0423】 實施例 93: 3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-
苯基]-2-甲基-丙酸

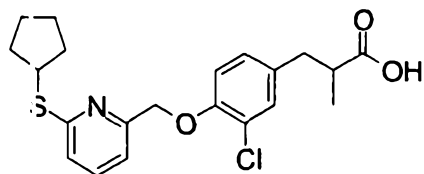


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(35 mg, 0.17 mmol)及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(47 mg, 0.19 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(50 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, m), 7.25(2H, m), 7.08(1H, m), 7.00(1H, m), 6.89(1H, d), 5.19(2H, s), 3.96(1H, m), 2.98(1H, m), 2.75(1H, m),

2.61(1H, m), 1.40(6H, d), 1.18(3H, d)

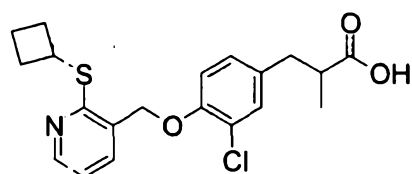
【0424】 實施例 94：3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(37 mg, 0.16 mmol)及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(43 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(51 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.25(2H, m), 7.09(1H, d), 6.99(1H, m), 6.88(1H, d), 5.19(2H, s), 4.00(1H, m), 3.00(1H, m), 2.98(1H, m), 2.74(1H, m), 2.61(1H, m), 2.19(2H, m), 1.79(2H, m), 1.64(4H, m), 1.13(3H, d)

【0425】 實施例 95：3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸

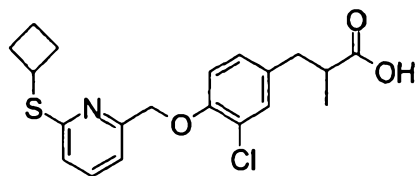


將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(50 mg, 0.25 mmol)及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(60 mg, 0.28 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(76 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36(1H, m), 7.80(1H, d), 7.24(1H, m), 7.04(2H,

m), 6.89(1H, d), 5.04(2H, s), 4.55(1H, m), 2.98(1H, m), 2.73(1H, m), 2.69 至 2.65(3H, m), 2.20 至 2.00(4H, m), 1.19(3H, d)

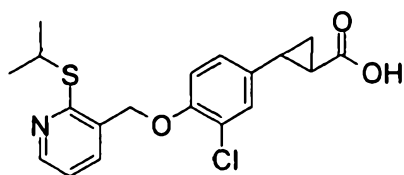
【0426】 實施例 96：3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(50 mg, 0.25 mmol)及在製造例 46 步驟 B 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(60 mg, 0.28 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(77 mg, 85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.52(1H, t), 7.25(2H, m), 7.01(2H, m), 6.89(1H, m), 5.18(2H, s), 4.29(1H, m), 2.98(1H, m), 2.73(1H, m), 2.69-2.45(3H, m), 2.20 至 2.00(4H, m), 1.19(3H, d)

【0427】 實施例 97：2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

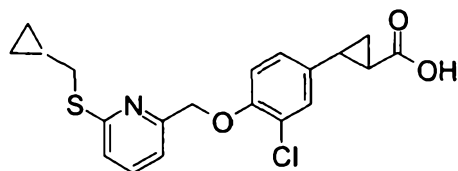


將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(33 mg, 0.16 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(43 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(42 mg, 80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.41(1H, m), 7.80(1H, d), 7.14(1H, m), 7.05(1H,

m), 6.97(1H, m), 6.87(1H, d), 5.05(2H, s), 4.20(1H, m), 2.52(1H, m),
1.33(1H, m), 1.62(1H, m), 1.43(6H, d), 1.33(1H, m)

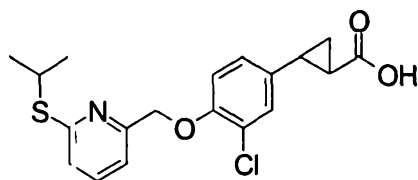
【0428】 實施例 98：2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(36 mg, 0.17 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(45 mg, 0.18 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(59 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.25(2H, m), 7.15(1H, m), 7.10(1H, m), 6.88(1H, m), 5.19(2H, s), 3.11(2H, d), 2.52(1H, m), 1.84(1H, m), 1.62(1H, m), 1.30(1H, m), 1.10(1H, m), 0.60(2H, m), 0.30(2H, m)

【0429】 實施例 99：2-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

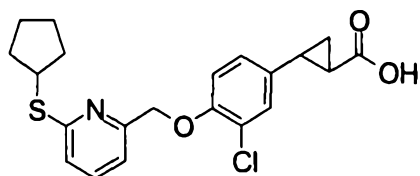


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(40 mg, 0.19 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(52 mg, 0.21 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(42 mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.15(1H, m), 7.08(1H,

m), 6.89(2H, m), 5.20(2H, s), 3.97(1H, m), 2.52(1H, m), 1.83(1H, m), 1.62(1H, m), 1.40(6H, d), 1.34(1H, m)

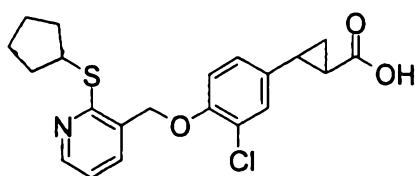
【0430】 實施例 100: 2-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(42 mg, 0.18 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(49 mg, 0.20 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(47 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.15(1H, m), 7.08(1H, m), 6.93(1H, m), 6.89(1H, d), 5.19(2H, s), 3.99(1H, m), 2.52(1H, m), 2.18(2H, m), 1.90 至 1.75(3H, m), 1.70 至 1.50(5H, m), 1.34(1H, m)

【0431】 實施例 101: 2-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

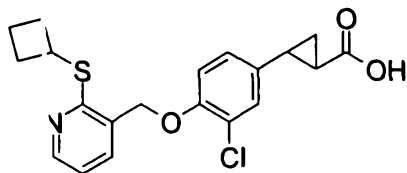


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(49 mg, 0.23 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(62 mg, 0.25 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(65 mg, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.79(1H, d), 7.15(1H, m), 7.05(1H,

m), 6.90(1H, m), 6.88(1H, d), 5.05(2H, s), 4.13(1H, m), 2.53(1H, m), 2.22(2H, m), 1.90 至 1.75(3H, m), 1.70 至 1.50(5H, m), 1.35(1H, m)

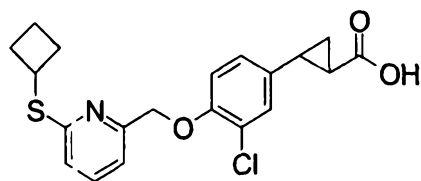
【0432】 實施例 102: 2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(52 mg, 0.26 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(70 mg, 0.29 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(77 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.78(1H, d), 7.15(1H, m), 7.05(1H, m), 6.90(1H, m), 6.88(1H, d), 5.04(2H, s), 4.55(1H, m), 2.60-2.45(3H, m), 2.22 至 2.00(4H, m), 1.84(1H, m), 1.63(1H, m), 1.34(1H, m)

【0433】 實施例 103: 2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

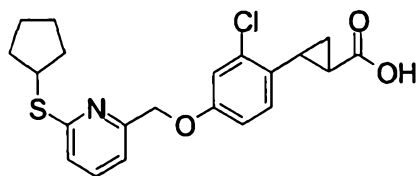


將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(52 mg, 0.26 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(70 mg, 0.29 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(77 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.10(1H, m), 6.95(2H,

m), 6.87(1H, d), 5.18(2H, s), 4.27(1H, m), 2.59-2.45(3H, m), 2.22-2.00(4H, m), 1.83(1H, m), 1.61(1H, m), 1.35(1H, m)

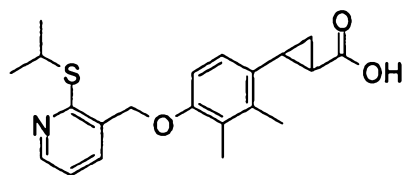
【0434】 實施例 104：2-[2-氯-4-(6-氯戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.040 g, 0.17 mmol) 及在製造例 45 步驟 E 得到的 2-(2-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.042 g, 0.17 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.043 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.17-7.09(2H, q), 7.05(1H, s), 6.95-6.93(1H, d), 6.82-6.79(1H, m), 5.12(2H, s), 4.04-3.97(1H, m), 2.74-2.69(1H, m), 2.21- 2.18(2H, m), 1.79-1.73(3H, m), 1.66-1.62(5H, m), 1.39-1.34(1H, m)

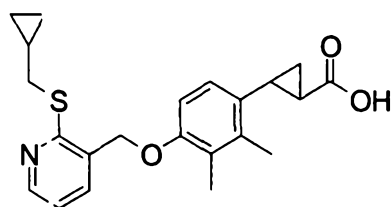
【0435】 實施例 105：2-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.149 mmol) 及在製造例 48 步驟 C 得到的 2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.035 g, 0.149 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.045 g, 81%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.43-8.39(m, 1H), 7.74-7.70(m, 1H), 7.07-7.01(m, 1H), 6.88(d, 1H), 6.67(d, 1H), 4.98(s, 2H), 4.23-4.12(m, 1H), 2.62-2.53(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.55-1.58(m, 1H), 1.42(d, 6H), 1.40-1.33(m, 1H)

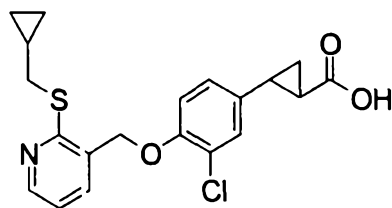
【0436】 實施例 106：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(0.032 g, 0.149 mmol)及在製造例 48 步驟 C 得到的 2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(0.035 g, 0.149 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.044 g, 77%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.38(m, 1H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.09-7.01(m, 1H), 6.88(d, 1H), 6.69(d, 1H), 5.01(s, 2H), 3.23(d, 2H), 2.62-2.55(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.77-1.69(m, 1H), 1.67-1.59(m, 1H), 1.42-1.33(m, 1H), 1.23-1.11(m, 1H), 0.65-0.57(m, 1H), 0.40-0.30(m, 1H)

【0437】 實施例 107：2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

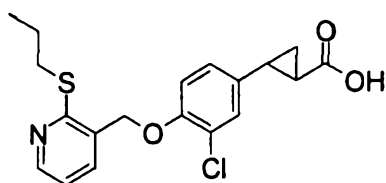


將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡

啖(41 mg, 0.19 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(50 mg, 0.21 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(72 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.88(1H, d), 7.14(1H, m), 7.05(1H, m), 6.99(1H, m), 6.98(1H, m), 5.08(2H, s), 3.23(2H, d), 2.52(1H, m), 1.83(1H, m), 1.62(1H, m), 1.34(1H, m), 1.16(1H, m), 0.60(2H, m), 0.32(2H, m)

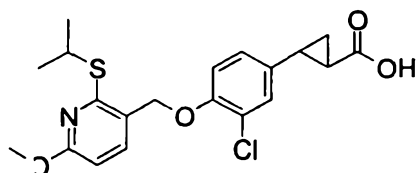
【0438】 實施例 108 : 2-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(47 mg, 0.23 mmol)及在製造例 47 步驟 B 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(61 mg, 0.25 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(60 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.79(1H, d), 7.15(1H, m), 7.05(1H, m), 6.96(1H, m), 6.89(1H, d), 5.08(2H, s), 3.27(2H, t), 2.51(1H, m), 1.84(1H, m), 1.75(2H, m), 1.62(1H, m), 1.34(1H, m), 1.16(1H, m), 1.60(3H, t)

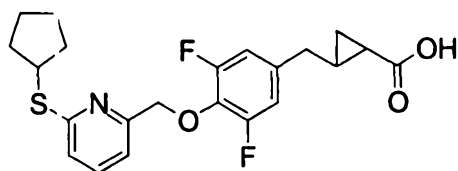
【0439】 實施例 109 : 2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 36 步驟 E 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶(20 mg, 0.09 mmol)及在製造例 2 步驟 D 得到的 3-(3,5-二氟-4-羥基-苄基)-丙酸乙酯(21 mg, 0.09 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(19 mg, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.64(1H, d), 7.12(1H, m), 6.95(1H, m), 6.88(1H, d), 6.47(1H, d), 5.01(2H, s), 4.15(1H, m), 3.94(3H, s), 2.52(1H, m), 1.83(1H, m), 1.62(1H, m), 1.44(6H, d), 1.35(1H, m)

【0440】 實施例 110：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苄基]-環丙烷羧酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(0.023 g, 0.10 mmol)及在製造例 49 步驟 D 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苄基)-環丙烷羧酸乙酯(0.026 g, 0.10 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.037 g, 88%)。

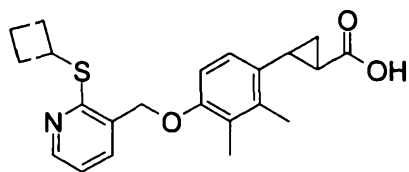
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54-7.51(1H, t), 7.33-7.31(1H, d), 7.10-7.08(1H, d), 6.78-6.76(2H, m), 5.20(2H, s), 3.98-3.94(1H, m), 2.68-2.62(1H, m), 2.57-2.51(1H, m), 2.15(2H, m), 1.70(2H, m), 1.67(1H, m), 1.62(4H, m), 1.54-1.51(1H, m), 1.36-1.32(1H, m), 0.94-0.89(1H, m)

【0441】 實施例 111：[6-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-

•

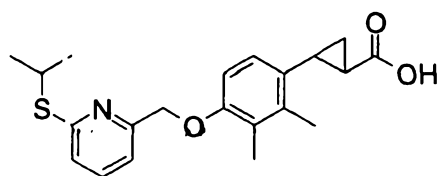


【0443】 實施例 113：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶 (0.032 g, 0.149 mmol) 及在製造例 48 步驟 C 得到的 2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.035 g, 0.149 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.047 g, 82%)。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.40-8.37(m, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.88(d, 1H), 6.67(d, 1H), 4.97(s, 2H), 4.59-4.49(m, 1H), 2.62-2.51(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.20-2.10(m, 2H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.75-1.69(m, 1H), 1.66-1.58(m, 1H), 1.40-1.33(m, 1H)

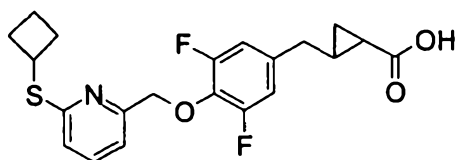
【0444】 實施例 114：2-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-環丙烷羧酸



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.149 mmol) 及在製造例 48 步驟 C 得到的 2-(4-羥基-2,3-二甲基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯 (0.035 g, 0.149 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.046 g, 83%)。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.49(t, 1H), 7.19(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.67(d, 1H), 5.12(s, 2H), 4.03-3.92(m, 1H), 2.61-2.53(m,

1H), 2.34(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.73-1.67(m, 1H), 1.64-1.57(m, 1H),
1.40(d, 6H), 1.38-1.31(m, 1H)

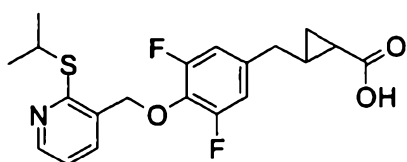
【0445】 實施例 115：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-
3,5-二氟-苄基]-環丙烷羧酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶
(0.021 g, 0.10 mmol)及在製造例 49 步驟 D 得到的 2-(3,5-二氟-4-
羥基-苄基]-環丙烷羧酸乙酯(0.024 g, 0.10 mmol)依序以與實施例 1
步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.026 g, 66%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.55-7.51(1H, t), 7.34-7.32(1H, d), 7.02-7.00(1H,
d), 6.78-6.76(2H, m), 5.20(2H, s), 4.27-4.23(1H, m), 2.68-2.63(1H, m),
2.57-2.47(3H, m), 2.14-2.02(4H, m), 1.70(1H, m), 1.54-1.52(1H, m),
1.37-1.34(1H, m), 0.94-0.89(1H, m)

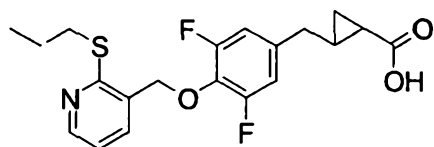
【0446】 實施例 116：2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基
甲氧基)-苄基]-環丙烷羧酸



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶
(0.019 g, 0.09 mmol)及在製造例 49 步驟 D 得到的 2-(3,5-二氟-4-
羥基-苄基]-環丙烷羧酸乙酯(0.023 g, 0.09 mmol)依序以與實施例 1
步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.028 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.41(1H, m), 7.82-7.80(1H, m), 7.07-7.04(1H, q), 6.80-6.75(2H, m), 5.12(2H, s), 4.18-4.10(1H, m), 2.64-2.52(2H, m), 1.71-1.69(1H, m), 1.55-1.51(1H, m), 1.40-1.38(6H, d), 1.37-1.32(1H, m), 0.94-0.89(1H, m)

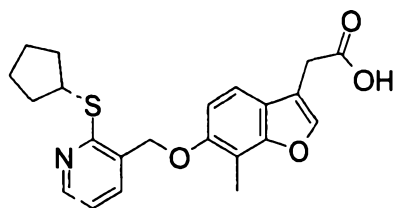
【0447】 實施例 117：2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-環丙烷羧酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.016 g, 0.08 mmol)及在製造例 49 步驟 D 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苄基)-環丙烷羧酸乙酯(0.02 g, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.024 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.40(1H, m), 7.81-7.79(1H, m), 7.07-7.04(1H, q), 6.81-6.74(2H, m), 5.14(2H, s), 3.25-3.21(2H, m), 2.66-2.56(2H, m), 1.75-1.68(3H, m), 1.54-1.52(1H, m), 1.37-1.32(1H, m), 1.05-1.01(1H, t), 0.94-0.89(1H, m)

【0448】 實施例 118：[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-7-甲基-苯并呋喃-3-基]-乙酸

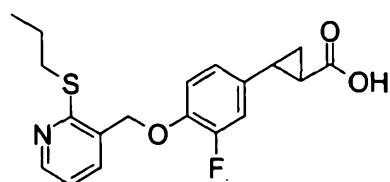


將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(21 mg, 0.09 mmol)及在製造例 54 得到的(6-羥基-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(21 mg, 0.09 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同

樣的方式反應而得標題化合物(30 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41(1H, d), 7.73(1H, d), 7.57(1H, s), 7.29(1H, d), 7.04(1H, m), 6.91(1H, d), 5.06(2H, s), 4.24(1H, m), 3.70(2H, s), 2.44(3H, s), 2.22(2H, m), 1.78(2H, m), 1.66(4H, m)

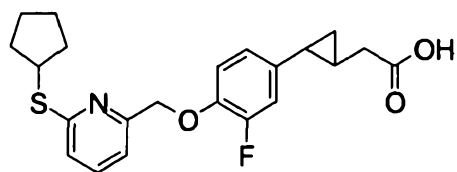
【0449】 實施例 119 : 2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.016 g, 0.08 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.017 g, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.014 g, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42-8.41(1H, m), 7.74-7.72(1H, m), 7.06-7.03(1H, q), 6.94-6.81(3H, m), 5.08(2H, s), 3.29-3.25(2H, t), 2.55-2.52(1H, m), 1.84-1.81(1H, m), 1.78-1.72(2H, m), 1.66-1.61(1H, m), 1.36-1.31(1H, m), 1.07-1.04(3H, t)

【0450】 實施例 120 : {2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙基}-乙酸

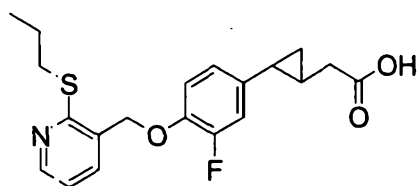


將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(0.026 g, 0.11 mmol)及在製造例 53 步驟 F 得到的[2-(3-氟-4-羥基-

苯基)-環丙基]-乙酸甲酯(0.026 g, 0.11 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.040 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51-7.47(1H, t), 7.21-7.19(1H, d), 7.09-7.07(1H, d), 6.90-6.76(3H, m), 5.17(2H, s), 4.00-3.97(1H, m), 2.44-2.42(2H, m), 2.19-2.17(2H, m), 1.79(2H, m), 1.73-1.70(1H, m), 1.66-1.63(4H, m), 1.31-1.30(1H, m), 0.95-0.93(1H, m), 0.86-0.84(1H, m)

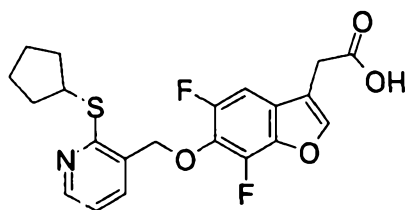
【0451】 實施例 121 : {2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙基}-乙酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氟甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.024 g, 0.12 mmol)及在製造例 53 步驟 F 得到的[2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙基]-乙酸甲酯(0.027 g, 0.12 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.043 g, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39(1H, m), 7.73-7.71(1H, m), 7.04-7.01(1H, q), 6.91-6.79(3H, m), 5.07(2H, s), 3.27-3.23(2H, m), 2.45-2.43(2H, m), 1.77-1.71(3H, m), 1.31-1.28(1H, m), 1.07-1.02(3H, m), 0.96-0.94(1H, m), 0.87-0.85(1H, m)

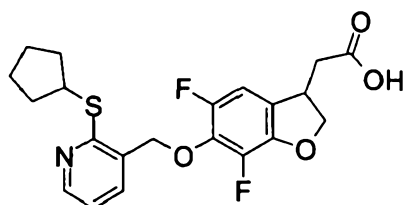
【0452】 實施例 122 : [6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-苯并呋喃-3-基]-乙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(19 mg, 0.08 mmol)及在製造例 50 步驟 C 得到的(5,7-二氟-6-羥基-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(20 mg, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(28 mg, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.42(1H, d), 7.82(1H, d), 7.66(1H, s), 7.06(2H, m), 5.17(2H, s), 4.18(1H, m), 3.69(2H, s), 2.19(2H, m), 1.74(2H, m), 1.62(4H, m)

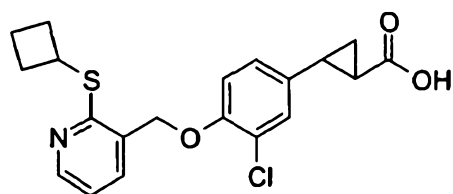
【0453】 實施例 123:[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(19 mg, 0.08 mmol) 及在製造例 51 得到的(5,7-二氟-6-羥基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-乙酸甲酯(20 mg, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.25 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40(1H, d), 7.79(1H, d), 7.05(1H, m), 6.77(1H, d), 5.12(2H, s), 4.86(1H, t), 4.38(1H, m), 4.19(1H, m), 3.88(1H, m), 2.82(1H, m), 2.69(1H, m), 2.20(2H, m), 1.75(2H, m), 1.64(4H, m)

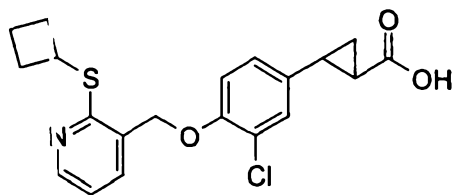
【0454】 實施例 124: 2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(27 mg, 0.13 mmol)及在製造例 66 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(37 mg, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(36 mg, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.37(1H, m), 7.77(1H, d), 7.15(1H, m), 7.03(1H, m), 6.97(1H, m), 6.87(1H, d), 5.04(2H, s), 4.55(1H, m), 2.60 至 2.45(3H, m), 2.22 至 2.00(4H, m), 1.84(1H, m), 1.63(1H, m), 1.34(1H, m)

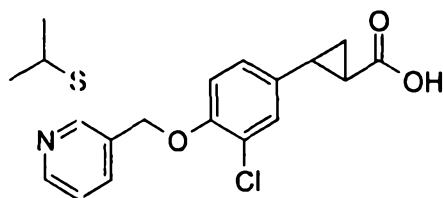
【0455】 實施例 125: 2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(26 mg, 0.13 mmol) 及在製造例 65 步驟 F 得到的 2-(3-氯-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(33 mg, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(39 mg, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.37(1H, m), 7.77(1H, d), 7.15(1H, m), 7.03(1H, m), 6.97(1H, m), 6.87(1H, d), 5.04(2H, s), 4.55(1H, m), 2.60-2.45(3H, m), 2.22-2.00(4H, m), 1.84(1H, m), 1.63(1H, m), 1.34(1H, m)

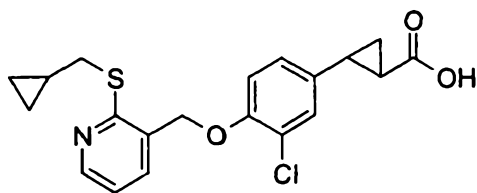
【0456】 實施例 126: 2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 1 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(17 mg, 0.08 mmol)及在製造例 65 步驟 F 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(20 mg, 0.09 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(23 mg, 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.39(1H, d), 7.79(1H, d), 7.13(1H, m), 7.04(1H, m), 6.87(1H, m), 6.86(1H, d), 5.04(2H, s), 4.18(1H, m), 2.52(1H, m), 1.82(1H, m), 1.61(1H, m), 1.41(6H, d), 1.33(1H, m)

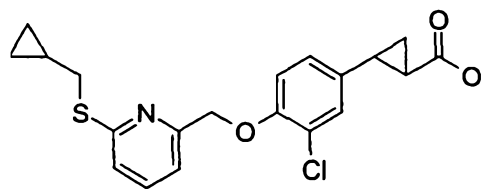
【0457】 實施例 127：2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(21 mg, 0.10 mmol) 及在製造例 65 步驟 F 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(25 mg, 0.11 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(24 mg, 74%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.38(1H, m), 7.80(1H, d), 7.14(1H, m), 7.05(1H, m), 6.99(1H, m), 6.88(1H, m), 5.09(2H, s), 3.24(2H, d), 2.52(1H, m), 1.85(1H, m), 1.62(1H, m), 1.35(1H, m), 1.17(1H, m), 0.61(2H, m), 0.33(2H, m)

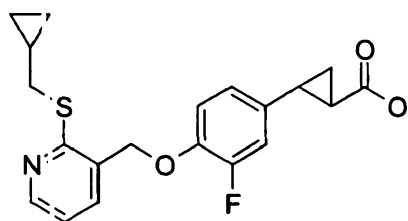
【0458】 實施例 128：2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(21 mg, 0.10 mmol)及在製造例 65 步驟 F 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(25 mg, 0.11 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(21 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.15(2H, m), 7.00(1H, m), 6.38(1H, m), 5.19(2H, s), 3.11(2H, d), 2.51(1H, m), 1.82(1H, m), 1.62(1H, m), 1.32(1H, m), 1.15(1H, m), 0.58(2H, m), 0.31(2H, m)

【0459】 實施例 129：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)

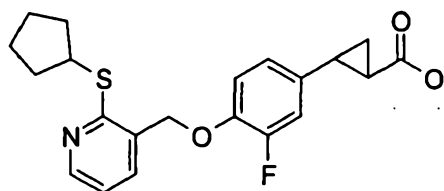


將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(0.026 g, 0.12 mmol) 及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.025 g, 0.12 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.042 g, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38(1H, m), 7.72(1H, m), 7.04(1H, m), 6.92(1H, t), 6.90 至 6.80(2H, m), 5.09(2H, s), 3.23(2H, d), 2.53(1H, m), 1.84(1H, m), 1.63(1H, m), 1.33(1H, m), 1.17(1H, m), 0.59(2H, m), 0.33(2H, m)

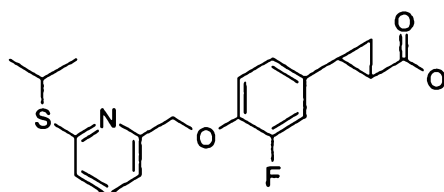
【0460】 實施例 130：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-

3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.032 g, 0.14 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.033 g, 71%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.40(1H, m), 7.70(1H, m), 7.03(1H, m), 6.90(1H, t), 6.88 至 6.80(2H, m), 5.05(2H, s), 4.22(1H, m), 2.52(1H, m), 2.23 (2H, m), 1.83(1H, m), 1.79(2H, m), 1.65(5H, m), 1.33(1H, m)

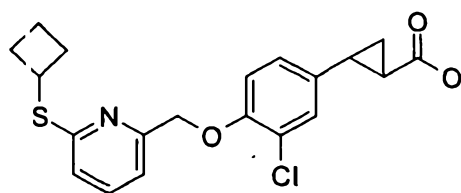
【0461】 實施例 131: 2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶 (0.029 g, 0.14 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.048 g, 93%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.49(1H, t), 7.19(1H, d), 7.07(1H, d), 6.90(1H, t), 6.84(1H, m), 6.80(1H, m), 5.18(2H, s), 3.96(1H, m), 2.52(1H, m), 1.82 (1H, m), 1.63(1H, m), 1.39(6H, d), 1.32(1H, m)

【0462】 實施例 132: 2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-

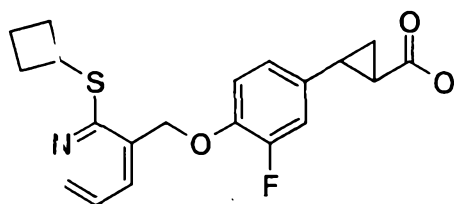
基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(32 mg, 0.16 mmol)及在製造例 65 步驟 F 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(41 mg, 0.18 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(32 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.15(1H, m), 7.08(1H, m), 6.93(1H, m), 6.89(1H, d), 5.18(2H, s), 4.27(1H, m), 2.53(3H, m), 2.20 至 2.00(4H, m), 1.84(1H, m), 1.61(1H, m), 1.33(1H, m)

【0463】 實施例 133：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)

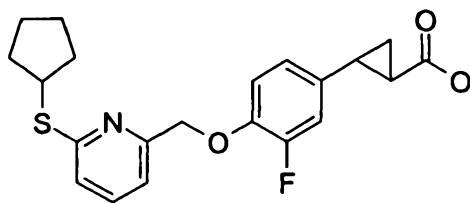


將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(0.032 g, 0.15 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.037 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37(1H, m), 7.68(1H, m), 7.02(1H, m), 6.90(1H, t), 6.88-6.80(2H, m), 5.04(2H, s), 4.53(1H, m), 2.55(3H, m), 2.20-2.05 (4H, m), 1.83(1H, m), 1.64(1H, m), 1.34(1H, m)

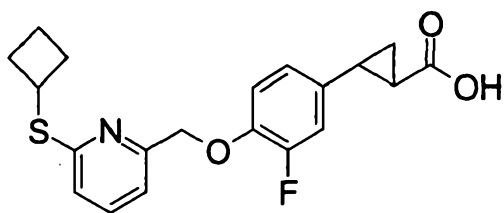
【0464】 實施例 134：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-

3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



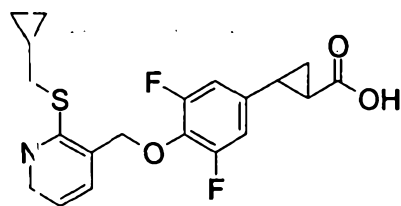
將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.033 g, 0.14 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.043g, 77%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.50(1H, t), 7.19(1H, d), 7.09(1H, d), 6.90(1H, t), 6.84(1H, m), 6.80(1H, m), 5.18(2H, s), 4.00(1H, m), 2.53(1H, m), 2.19 (2H, m), 1.80(3H, m), 1.64(5H, m), 1.33(1H, m)

【0465】 實施例 135 : 2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.018 g, 0.08 mmol)及在製造例 64 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(0.018 g, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.022 g, 71%)。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.53-7.50(1H, t), 7.22-7.20(1H, d), 7.01-6.99(1H, d), 6.93-6.79(3H, m), 5.22(2H, s), 4.32-4.24(1H, m), 2.56-2.50(3H, m), 2.15-2.03(4H, m), 1.83-1.81(1H, m), 1.64-1.61(1H, m), 1.35-1.30(1H, m)

【0466】 實施例 136：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較低)



步驟 A：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 59 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較低)(8 mg, 0.035 mmol)及在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(7.5 mg, 0.035 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(13 mg, 90%)。

NMR (CDCl₃) : 0.28-0.33(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H), 1.12-1.16(m, 1H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.42-2.47 (m, 1H), 3.20(d, 7.2 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.14(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.04(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.77(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

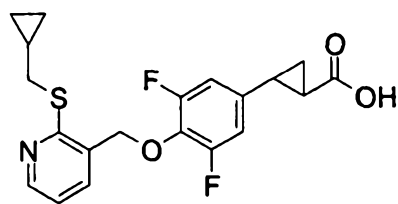
【0467】 步驟 B：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(13 mg, 0.031 mmol)溶解於 THF/MeOH(1 ml/1 ml)之後，在此加入 10N 氫氧化鈉溶液(30 mg, 0.31 mmol)，並將混合物在室溫下攪拌 12 小時。反應完成後，將反應物在減壓下濃縮，並將殘渣以水稀釋。在水層加 1N HCl 而調節 pH 至 2 至 3，然後以 EtOAc 萃取。將有機層以 MgSO₄ 乾燥，在

減壓下濃縮，並以管柱層析法(溶出液，MeOH/DCM = 5/95)純化而得標題化合物(12 mg，97%)。

NMR(400MHz, CDCl₃): 0.28-0.33(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H), 1.09-1.19(m, 1H), 1.28-1.35(m, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 1.83-1.88(m, 1H), 2.49-2.53(m, 1H), 3.20(d, 7.2 Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.64-6.70(m, 2H), 7.05(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.78(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0468】 實施例 137: 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A: 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(8 mg, 0.035 mmol)及在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(7.5 mg, 0.035 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(15 mg, 99%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.28-0.33(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H), 1.12-1.16(m, 1H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.42-2.47(m, 1H), 3.20(d, 7.2 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.14(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.04(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.77(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

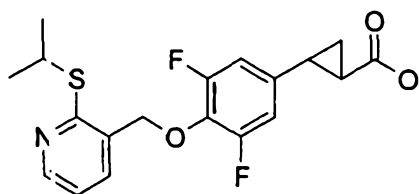
【0469】 步驟 B: 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)

-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(15 mg, 0.035 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(12 mg, 85%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.28-0.33(m, 2H), 0.55-0.60(m, 2H), 1.09-1.19(m, 1H), 1.28-1.35(m, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 1.83-1.88(m, 1H), 2.49-2.53(m, 1H), 3.20(d, 7.2 Hz, 2H), 5.14(s, 2H), 6.64-6.70(m, 2H), 7.05(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.78(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0470】 實施例 138：2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(22.5 mg, 0.1 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(38.5 mg, 98%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.22-1.27(m, 1H), 1.39(d, 6.4 Hz, 6H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.41-2.47(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.13 (sep, 6.4 Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.04(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.77(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.40(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

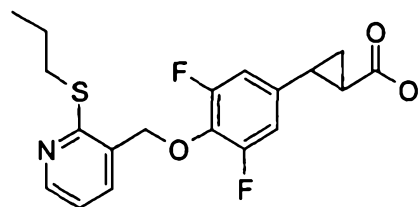
【0471】 步驟 B：2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-

基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(38 mg, 0.098 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(28 mg, 76%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.22-1.27(m, 1H), 1.38(d, 6.4 Hz, 6H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.79-1.87(m, 1H), 2.44-2.50(m, 1H), 4.15(sep, 6.4 Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.77(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.40(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0472】 實施例 139 : 2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A : 2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(20 mg, 0.088 mmol)及在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(17.7 mg, 0.088 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(33.5 mg, 97%)。

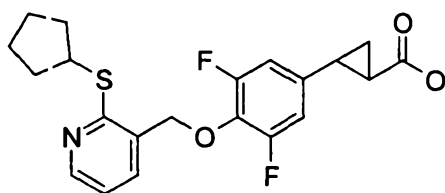
NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.03(t, 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.71(sex, 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.41-2.47(m, 1H), 3.22(t, 7.6 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.12(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.74(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0473】 步驟 B：2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(33 mg, 0.085 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(25 mg, 77%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.01(t, 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.52-1.62(m, 1H), 1.69(sex, 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 3.19(t, 7.6 Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.00(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.73(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.38(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0474】 實施例 140：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(20.8 mg, 0.091 mmol)及在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(20.76 mg, 0.091 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(38 mg, 99%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.23-1.27(m, 1H), 1.57-1.70(m, 5H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.17-2.22(m, 2H), 2.41-2.47(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.15-4.22(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.03(dd,

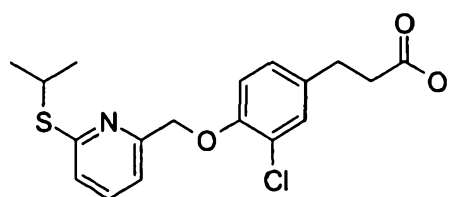
7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.73(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0475】 步驟 B：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(38 mg, 0.09 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(34 mg, 93%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.23-1.27(m, 1H), 1.55-1.86(m, 8H), 2.17-2.22(m, 2H), 2.45-2.51(m, 1H), 4.15-4.22(m, 1H), 5.10(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.75(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0476】 實施例 141：3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

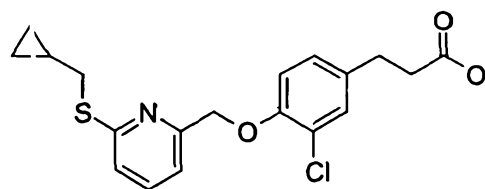


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(41 mg, 0.20 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(51 mg, 0.22 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(38 mg, 59%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.52(1H, t), 7.26(1H, m), 7.08(1H, m), 6.90(1H, m), 6.88(1H, d), 5.19(2H, s), 3.97(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 1.40(6H, d)

【0477】 實施例 142：3-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-

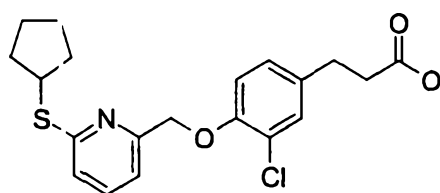
基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(43 mg, 0.20 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(51 mg, 0.22 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(48 mg, 72%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.50(1H, t), 7.25(2H, m), 7.11(1H, m), 6.90(1H, m), 6.83(1H, m), 5.19(2H, s), 3.11(2H, d), 2.89(2H, t), 2.65(2H, t), 1.15 (1H, m), 0.60(1H, m), 0.32(1H, m)

【0478】 實施例 143: 3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

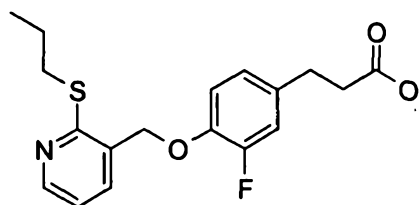


將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(46 mg, 0.20 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(51 mg, 0.22 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(45 mg, 71%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.51(1H, t), 7.25(1H, m), 7.09(1H, m), 6.99(1H, m), 6.88(1H, d), 5.19(2H, s), 4.00(1H, m), 2.88(2H, m), 2.64(2H, m), 2.19 (2H, m), 1.67(3H, m), 1.64(4H, m)

【0479】 實施例 144: 3-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-

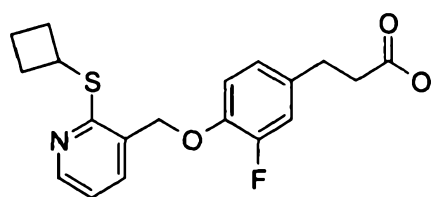
基)-苯基]-丙酸



將在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(0.030 g, 0.15mmol)及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.031 g, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.038g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39(1H, m), 7.74-7.72(1H, m), 7.05-7.01 (1H, q), 6.99-6.87(3H, m), 5.08(2H, s), 3.27-3.24(2H, t), 2.91-2.88(2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 1.79-1.70(2H, m), 1.07-1.03(3H, m)

【0480】 實施例 145：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸

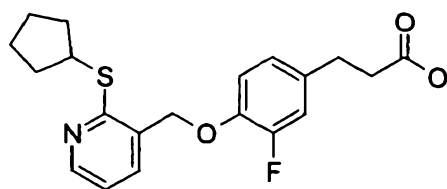


將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(0.030 g, 0.14 mmol)及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.041g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38-8.37(1H, m), 7.72-7.70(1H, m), 7.03-7.00 (1H, q), 6.99-6.87(3H, m), 5.04(2H, s), 4.58-4.50(1H, m), 2.92-2.88 (2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 2.60-2.53(2H, m), 2.20-2.02(4H, m)

【0481】 實施例 146：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-

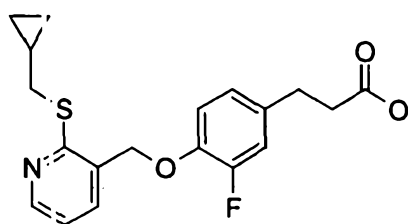
3-氟-苯基]-丙酸



將在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (0.032 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸甲酯 (0.030 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.045 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40-8.39(1H, m), 7.73-7.71(1H, m), 7.04-7.01 (1H, q), 6.98-6.87(3H, m), 5.05(2H, s), 4.22(1H, m), 2.92-2.88(2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 2.24(2H, m), 1.79(2H, m), 1.66(4H, m)

【0482】 實施例 147：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸

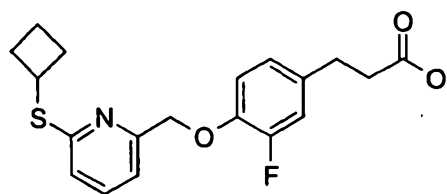


將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.031 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.044 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39(1H, m), 7.74-7.72(1H, m), 7.03-7.02(1H, q), 6.99-6.87(3H, m), 5.09(2H, s), 3.24-3.22(2H, d), 2.92-2.88(2H, t), 2.67-2.63(2H, t), 1.17(1H, m), 0.61-0.59(2H, m), 0.34-0.32(2H, m)

【0483】 實施例 148：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-

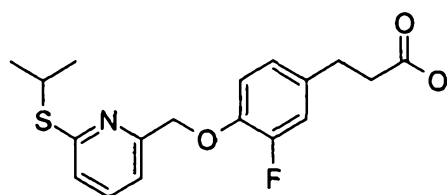
3-氟-苯基]-丙酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.14 mmol)及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.043 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.21-7.19(1H, d), 7.00-6.98(1H, d), 6.96-6.85(3H, m), 5.17(2H, s), 4.30-4.24(1H, m), 2.91-2.87(2H, t), 2.66-2.62(2H, t), 2.56-2.51(2H, m), 2.17-2.02(4H, m)

【0484】 實施例 149：3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

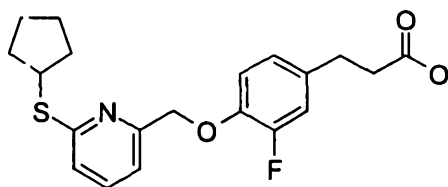


將在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶 (0.028 g, 0.14 mmol)及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(0.030 g, 0.14 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.041 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.22-7.20(1H, d), 7.09-7.07(1H, d), 6.99-6.85(3H, m), 5.18(2H, s), 4.00-3.93(1H, m), 2.91-2.87(2H, t), 2.66-2.62(2H, t), 1.40-1.39(6H, d)

【0485】 實施例 150：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基

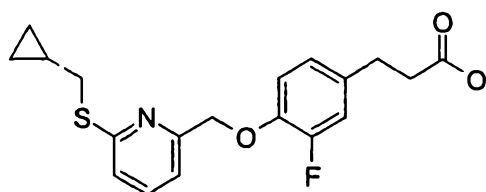
基)-3-氟-苯基]-丙酸



將在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (0.032 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.030 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.045 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52-7.48(1H, t), 7.21-7.20(1H, d), 7.09-7.07(1H, d), 6.98-6.85(3H, m), 5.18(2H, s), 4.01-3.98(1H, m), 2.90-2.87(2H, t), 2.66-2.62(2H, t), 2.21-2.19(2H, m), 1.79(2H, m), 1.67-1.63(4H, m)

【0486】 實施例 151: 3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸

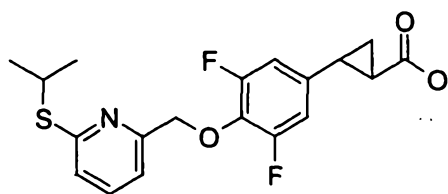


將在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶 (0.030 g, 0.14 mmol) 及在製造例 6 步驟 C 得到的 3-(3-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (0.030 g, 0.14 mmol) 依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (0.043 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51-7.47(1H, t), 7.22-7.20(1H, d), 7.11-7.09(1H, d), 6.99-6.85(3H, m), 5.18(2H, s), 3.12-3.10(2H, d), 2.91-2.87(2H, t), 2.66-2.62(2H, t), 1.15(1H, m), 0.61-0.56(2H, m), 0.33-0.29(2H, m)

【0487】 實施例 152: 2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基

甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(20.3 mg, 0.089 mmol)及在製造例 16 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-異丙基硫基-吡啶(17.94 mg, 0.089 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(32 mg, 91%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.22-1.27(m, 1H), 1.35(d, 6.8 Hz, 6H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.41-2.46(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.91(sep, 6.8 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.08(d, 8 Hz, 1H), 7.29(d, 8 Hz, 1H), 7.51(t, 8 Hz, 1H) ppm.

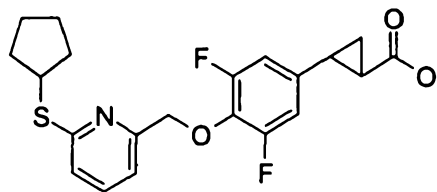
【0488】 步驟 B：2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(32 mg, 0.081 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(27 mg, 87%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.22-1.36(m.+d. (overlaps), 7H), 1.62-1.68(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.48-2.53(m, 1H), 3.91(sep, 6.8 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 6.62-6.70(m, 2H), 7.08(d, 8 Hz, 1H), 7.29(d, 8 Hz, 1H), 7.51(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0489】 實施例 153：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-

【0491】 實施例 154：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(21.7 mg, 0.095 mmol)及在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(21.66 mg, 0.095 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 93%)。

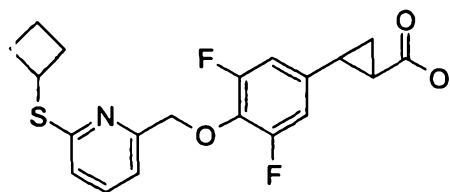
NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.23-1.27(m, 1H), 1.57-1.70(m, 5H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.10-2.18(m, 2H), 2.41-2.46(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.90-3.97(m, 1H), 5.18(s, 2H), 6.62-6.68(m, 2H), 7.08(d, 8 Hz, 1H), 7.29(d, 8 Hz, 1H), 7.51(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0492】 步驟 B：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(37 mg, 0.089 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(33 mg, 92%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.29-1.35(m, 1H), 1.55-1.68(m, 5H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.82-1.88(m, 1H), 2.10-2.18(m, 2H), 2.48-2.53(m, 1H), 3.90-3.97(m, 1H), 5.19(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.09(d, 8 Hz, 1H), 7.29(d, 8 Hz, 1H), 7.52(t, 8 Hz, 1H) ppm.

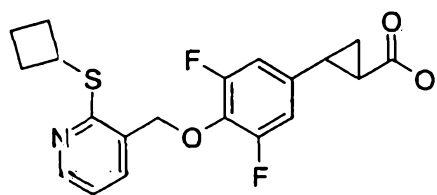
【0493】 實施例 155：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (0.018 g, 0.08 mmol)及在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(0.020 g, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.030g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.54-7.50(1H, t), 7.30-7.29(1H, d), 7.01-6.99(1H, d), 6.70-6.64(2H, m), 5.18(2H, s), 4.27-4.19(1H, m), 2.53-2.48(3H, m), 2.13-2.04(4H, m), 1.86-1.84(1H, m), 1.67-1.64(1H, m), 1.34-1.32(1H, m)

【0494】 實施例 156：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)

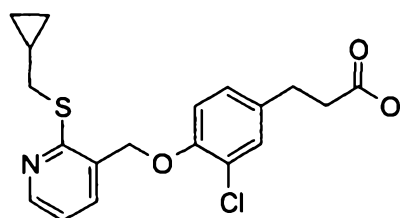


將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶 (0.018 g, 0.08 mmol)及在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(0.020 g, 0.08 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(0.030 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39-8.38(1H, m), 8.05-8.03(1H, m), 7.05-7.02

(1H, q), 6.70-6.65(2H, m), 5.10(2H, s), 4.54-4.46(1H, m), 2.54-2.50
(3H, m), 2.14-2.03(4H, m), 1.87-1.84(1H, m), 1.67-1.65(1H, m), 1.34-
1.32(1H, m)

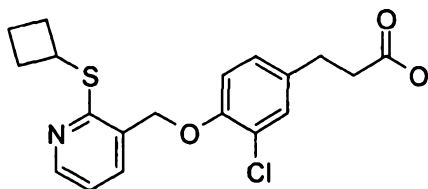
【0495】 實施例 157：3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(35 mg, 0.16 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(42 mg, 0.18 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(38 mg, 74%)。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.38(1H, m), 7.82(1H, d), 7.26(1H, m), 7.05(2H, m), 6.90(1H, d), 5.09(2H, s), 3.24(2H, d), 2.91(2H, t), 2.66(2H, t), 1.17
(1H, m), 0.59(2H, m), 0.34(2H, m)

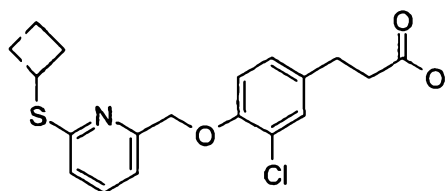
【0496】 實施例 158：3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(34 mg, 0.17 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(43 mg, 0.19 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(39 mg, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.37(1H, m), 7.80(1H, d), 7.26(1H, m), 7.04(2H, m), 6.88(1H, d), 5.04(2H, s), 4.55(1H, m), 2.98(2H, t), 2.64(2H, t), 2.55 (2H, m), 2.20 至 2.00(4H, m)

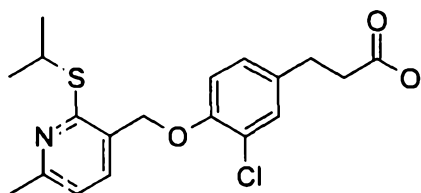
【0497】 實施例 159: 3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(34 mg, 0.17 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(43 mg, 0.19 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(35 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.52(1H, m), 7.25(2H, m), 7.04(2H, m), 6.88(1H, m), 5.13(2H, s), 4.27(1H, m), 2.89(2H, m), 2.65(2H, m), 2.54(2H, m), 2.12 (4H, m)

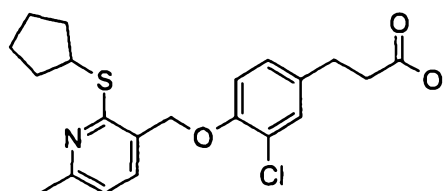
【0498】 實施例 160: 3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 9 步驟 D 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶(34 mg, 0.17 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(43 mg, 0.18 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(32 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.66(1H, m), 7.26(1H, m), 7.02(1H, m), 6.88(2H, m), 5.04(2H, s), 4.20(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 2.50(3H, s), 1.42 (6H, d)

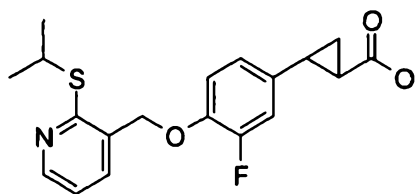
【0499】 實施例 161: 3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 36 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶(35 mg, 0.15 mmol)及在製造例 42 步驟 C 得到的 3-(3-氯-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯(36 mg, 0.17 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及 B 同樣的方式反應而得標題化合物(30 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.66(1H, m), 7.26(2H, m), 7.02(1H, m), 6.89(2H, d), 5.04(2H, s), 4.24(1H, m), 2.88(2H, t), 2.65(2H, t), 2.50(3H, s), 2.23 (2H, m), 1.78(2H, m), 1.55(4H, m)

【0500】 實施例 162: 2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A: 2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(32 mg, 0.153 mmol)及在製造例 1 步驟 C 得到的

3-氯甲基-2-異丙基硫基-吡啶(31 mg, 0.153 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(56 mg, 97%)。

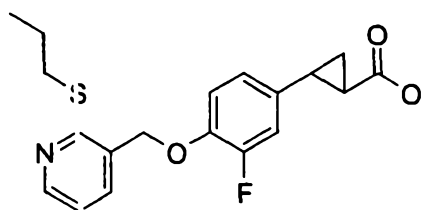
NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.22-1.27(m, 1H), 1.42(d, 6.4 Hz, 6H), 1.54-1.60(m, 1H), 1.80-1.85(m, 1H), 2.43-2.49(m, 1H), 3.72(s, 3H), 4.18(sep, 6.4 Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 6.77-6.88(m, 2H), 6.92(t, 8.4 Hz, 1H), 7.02(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.71(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.40 (dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0501】 步驟 B：2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(56 mg, 0.148 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(52 mg, 97%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.35(m, 1H), 1.42(d, 6.4 Hz, 6H), 1.60-1.66(m, 1H), 1.81-1.85(m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H), 4.18(sep, 6.4 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 6.80-6.88(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.72(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.40(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0502】 實施例 163：2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(30 mg, 0.142 mmol)及在製造例 14 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-丙基硫基-吡啶(28.79 mg, 0.142 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(50 mg, 95%)。

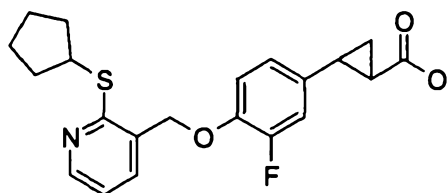
NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.05(t, 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.55-1.60(m, 1H), 1.74(sex, 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.43-2.49 (m, 1H), 3.26(t, 7.6 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.07(s, 2H), 6.77-6.89(m, 2H), 6.92(t, 8.4 Hz, 1H), 7.02(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.71(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0503】 步驟 B: 2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(51 mg, 0.135 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(47 mg, 97%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.05(t, 7.6 Hz, 3H), 1.31-1.36(m, 1H), 1.61-1.66(m, 1H), 1.74(sex, 7.6 Hz, 2H), 1.81-1.86(m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 3.26(t, 7.6 Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 6.81-6.87(m, 2H), 6.92(t, 8.4 Hz, 1H), 7.02(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.71(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0504】 實施例 164: 2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(33 mg, 0.158 mmol)及在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(35.76 mg, 0.158 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(61 mg, 97%)。

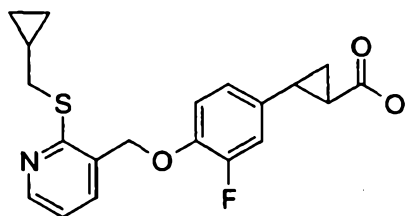
NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.23-1.27(m, 1H), 1.56-1.72(m, 5H), 1.72-1.84(m, 3H), 2.17-2.22(m, 2H), 2.43-2.49(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.19-4.26(m, 1H), 5.05(s, 2H), 6.77-6.89(m, 2H), 6.92(t, 8.4 Hz, 1H), 7.02(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.70(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0505】 步驟 B：2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(61 mg, 0.153 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(58 mg, 97%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32-1.36(m, 1H), 1.58-1.72(m, 5H), 1.72-1.84(m, 3H), 2.17-2.25(m, 2H), 2.51-2.56(m, 1H), 4.19-4.26(m, 1H), 5.06(s, 2H), 6.80-6.87(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.02(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.70(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.39(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0506】 實施例 165：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(32 mg, 0.152 mmol)及在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(32.54 mg, 0.152 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(56 mg, 95%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.31-0.35(m, 2H), 0.57-0.62(m, 2H), 1.13-1.20(m, 1H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.55-1.60(m, 1H), 1.81-1.86(m, 1H), 2.43-2.49(m, 1H), 3.23(d, 7.2 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.09(s, 2H), 6.77-6.89(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.71(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.38(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

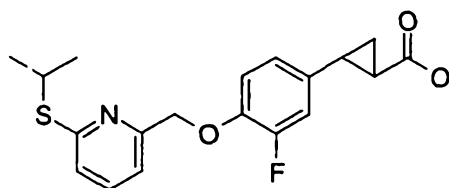
【0507】 步驟 B：2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(56 mg, 0.144 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(47 mg, 87%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.31-0.35(m, 2H), 0.57-0.62(m, 2H), 1.12-1.21(m, 1H), 1.31-1.36(m, 1H), 1.61-1.66(m, 1H), 1.81-1.86(m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H), 3.23(d, 7.2 Hz, 2H), 5.09(s, 2H), 6.80-6.87(m, 2H), 6.92(t, 8.4 Hz, 1H), 7.03(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.71(dd, 7.6 及 1.6 Hz,

1H), 8.38(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0508】 實施例 166: 2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A: 2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(29 mg, 0.140 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(50 mg, 96%)。

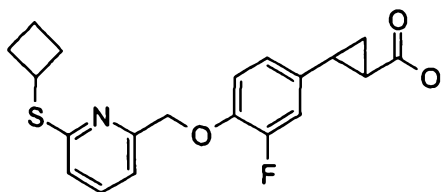
NMR(400MHz, CDCl₃) 1.22-1.27(m, 1H), 1.39(d, 6.8 Hz, 6H), 1.54-1.59(m, 1H), 1.80-1.84(m, 1H), 2.43-2.48(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.96(sep, 6.8 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 6.77-6.85(m, 2H), 6.90(t, 8.4 Hz, 1H), 7.07(d, 8 Hz, 1H), 7.19(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0509】 步驟 B: 2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(50 mg, 0.134 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(39 mg, 81%)。

NMR(400MHz, CDCl₃) 1.30-1.35(m, 1H), 1.39(d, 6.8 Hz, 6H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.80-1.85(m, 1H), 2.50-2.55(m, 1H), 3.96(sep, 6.8 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 6.78-6.87(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.07(d, 8 Hz, 1H), 7.19(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0510】 實施例 167：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(30 mg, 0.143 mmol)及在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(30.5 mg, 0.143 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(52 mg, 95%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.23-1.27(m, 1H), 1.54-1.59(m, 1H), 1.80-1.84(m, 1H), 2.02-2.20(m, 4H), 2.42-2.47(m, 1H), 2.47-2.55(m, 2H), 3.71(s, 3H), 4.28(quin, 7.6 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 6.77-6.86(m, 2H), 6.90(t, 8.4 Hz, 1H), 6.98(d, 8 Hz, 1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

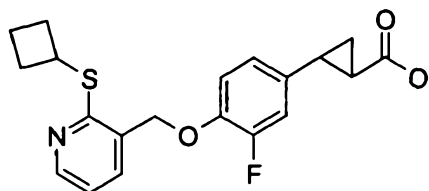
【0511】 步驟 B：2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(52 mg, 0.135 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(44 mg, 87%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.30-1.35(m, 1H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.80-1.85(m, 1H), 2.02-2.20(m, 4H), 2.50-2.58(m, 3H), 4.28(quin, 7.6 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 6.78-6.87(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, 8 Hz,

2H), 6.77-6.86(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.08(d, 8 Hz, 1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0514】 實施例 169：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(31 mg, 0.149 mmol)及在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(31.52 mg, 0.149 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(57 mg, 99%)。

NMR(400MHz, CDCl₃): 1.22-1.27(m, 1H), 1.57-1.60(m, 1H), 1.81-1.85(m, 1H), 2.03-2.20(m, 4H), 2.42-2.47(m, 1H), 2.53-2.58(m, 2H), 3.72(s, 3H), 4.54(quin, 7.6 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 6.78-6.86(m, 2H), 6.90(t, 8.4 Hz, 1H), 7.01(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.68(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.37(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

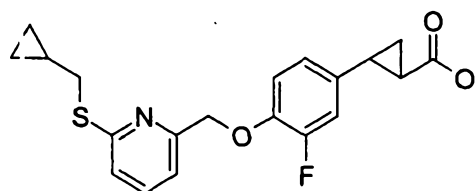
【0515】 步驟 B：2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(57 mg, 0.148 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(52 mg, 94%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.31-1.36(m, 1H), 1.61-1.66(m, 1H), 1.81-1.86

(m, 1H), 2.03-2.20(m, 4H), 2.53-2.60(m, 3H), 4.54(quin, 7.6 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 6.80-6.87(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.01(dd, 7.6 及 4.8 Hz, 1H), 7.69(dd, 7.6 及 1.6 Hz, 1H), 8.37(dd, 4.8 及 1.6 Hz, 1H) ppm.

【0516】 實施例 170：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(31 mg, 0.146 mmol)及在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(31.52 mg, 0.146 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(50 mg, 89%)。

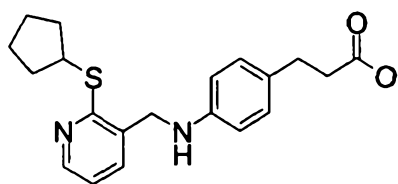
NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.29-0.33(m, 2H), 0.56-0.61(m, 2H), 1.11-1.17(m, 1H), 1.22-1.28(m, 1H), 1.54-1.59(m, 1H), 1.80-1.84(m, 1H), 2.43-2.48(m, 1H), 3.10(d, 7.2 Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.77-6.85(m, 2H), 6.90(t, 8.4 Hz, 1H), 7.10(d, 8 Hz, 1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0517】 步驟 B：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(50 mg, 0.130 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(38 mg, 79%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.29-0.33(m, 2H), 0.56-0.61(m, 2H), 1.11-1.17(m, 1H), 1.30-1.35(m, 1H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.80-1.85(m, 1H), 2.50-2.55(m, 1H), 3.11(d, 7.2 Hz, 2H), 5.18(s, 2H), 6.78-6.87(m, 2H), 6.91(t, 8.4 Hz, 1H), 7.10(d, 8 Hz, 1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0518】 實施例 171 : 3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸



步驟 A : 3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸甲酯

將在製造例 67 得到的 3-(4-胺基-苯基)-丙酸甲酯(50 mg, 0.28 mmol)溶解於 CH₃CN(5 ml), 並在此加入 Cs₂CO₃(227 mg, 0.7 mmol)。在此加入在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(64 mg, 0.28 mmol)之後, 將混合物在 80 至 85°C 下攪拌 5 小時。反應完成後, 將反應物冷卻然後用矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮, 以管柱層析法(溶出液, EtOAc/Hex = 1/7)純化而得標題化合物(28 mg, 27%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.37-8.31(m, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 6.99(d, 2H), 6.97-6.90(m, 1H), 6.52(d, 2H), 4.25(s, 2H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.12(s, 1H), 3.66(s, 3H), 2.83(t, 2H), 2.56(t, 2H), 2.30-2.18(m, 2H), 1.85-1.72(m, 2H), 1.72-1.59(m, 4H)

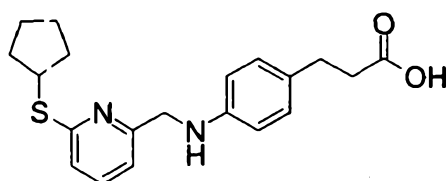
【0519】 步驟 B : 3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-

苯基}-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸甲酯(28 mg, 0.076 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(26 mg, 97%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.49-8.43(m, 1H), 7.79-7.71(m, 1H), 7.10-7.02(m, 1H), 7.06(d, 2H), 6.65(d, 2H), 4.40-4.33(m, 1H), 4.33(s, 2H), 2.85(t, 2H), 2.62(t, 2H), 2.32-2.21(m, 2H), 1.83-1.57(m, 6H)

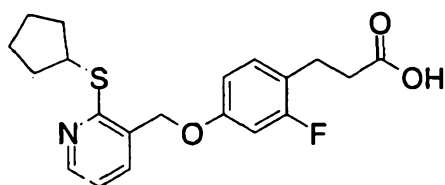
【0520】 實施例 172 : 3-{4-[(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸



將在製造例 67 得到的 3-(4-胺基-苯基)-丙酸甲酯(50 mg, 0.28 mmol)及在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(64 mg, 0.28mmol)依序以與實施例 171 步驟 A 及步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(36 mg, 36%)。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.42(t, 1H), 7.07-7.00(m, 3H), 6.98-6.94(m, 1H), 6.63-6.58(m, 2H), 4.36(s, 2H), 4.05-3.97(m, 1H), 2.84(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.26-2.14(m, 2H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.72-1.60(m, 4H)

【0521】 實施例 173 : 3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (28 mg, 0.13 mmol) 及在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶 (30 mg, 0.13 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (45 mg, 85%)。

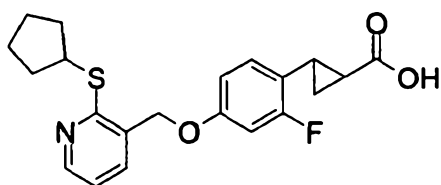
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.37(m, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.11(t, 1H), 7.04-6.99(m, 1H), 6.77-6.63(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.28-4.18(m, 1H), 4.12(q, 2H), 2.90(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.29-2.18(m, 2H), 1.83-1.73(m, 2H), 1.71-1.59(m, 4H), 1.23(t, 3H)

【0522】 步驟 B：3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (45 mg, 0.11 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (41 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45-8.39(m, 1H), 7.69-7.61(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.06-7.00(m, 1H), 6.75-6.65(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.28-4.18(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.33-2.18(m, 2H), 1.87-1.73(m, 2H), 1.73-1.59(m, 4H)

【0523】 實施例 174：2-[4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-環丙烷羧酸



步驟 A：2-[4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-
環丙烷羧酸乙酯

將在製造例 68 步驟 C 得到的 2-(2-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸乙酯(29.5 mg, 0.13 mmol)及在製造例 8 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-吡啶(30 mg, 0.13 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(52 mg, 95%)。

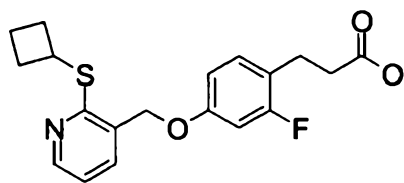
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.37(m, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.04-6.98(m, 1H), 6.88(t, 1H), 6.70-6.63(m, 2H), 4.99(s, 2H), 4.28-4.18(m, 1H), 4.17(q, 2H), 2.60-2.52(m, 1H), 2.28-2.17(m, 2H), 1.89-1.81(m, 1H), 1.81-1.71(m, 2H), 1.71-1.59(m, 4H), 1.59-1.51(m, 1H), 1.31-1.22(m, 1H), 1.28(t, 3H)

【0524】 步驟 B：2-[4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-環丙烷羧酸乙酯(52 mg, 0.125 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(48 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.44-8.38(m, 1H), 7.67-7.60(m, 1H), 7.07-6.99(m, 1H), 6.90(t, 1H), 6.71-6.63(m, 2H), 4.98(s, 2H), 4.28-4.18(m, 1H), 2.69-2.60(m, 1H), 2.30-2.17(m, 2H), 1.90-1.82(m, 1H), 1.82-1.71(m, 2H), 1.71-1.59(m, 4H), 1.45-1.34(m, 1H), 1.30-1.20(m, 1H)

【0525】 實施例 175：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (20 mg, 0.094 mmol) 及在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶 (20.14 mg, 0.094 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (35 mg, 95%)。

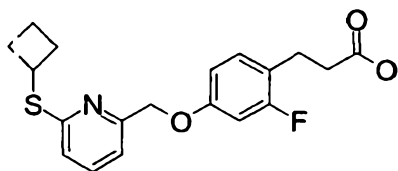
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40-8.34(m, 1H), 7.67-7.60(m, 1H), 7.11(t, 1H), 7.03-6.98(m, 1H), 6.71-6.65(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.12(q, 2H), 2.91(t, 2H), 2.59(t, 2H), 2.59-2.50(m, 2H), 2.20-2.09(m, 2H), 2.09-2.00(m, 2H), 1.23(t, 3H)

【0526】 步驟 B：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (35 mg, 0.09 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (31 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41-8.36(m, 1H), 7.67-7.61(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.72-6.65(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.58-4.49(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.66(t, 2H), 2.61-2.50(m, 2H), 2.20-2.00(m, 4H)

【0527】 實施例 176：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (20 mg, 0.094 mmol) 及在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶 (20.14 mg, 0.094 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (36 mg, 98%)。

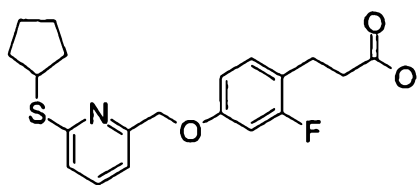
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49(t, 1H), 7.16-7.05(m, 2H), 6.99(d, 1H), 6.72-6.65(m, 2H), 5.09(s, 2H), 4.35-4.25(m, 1H), 4.12(q, 2H), 2.90(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.58-2.49(m, 2H), 2.20-2.00(m, 4H), 1.23(t, 3H)

【0528】 步驟 B：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (36 mg, 0.092 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (32 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49(t, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 6.99(d, 1H), 6.72-6.66(m, 2H), 5.09(s, 2H), 4.33-4.23(m, 1H), 2.91(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.20-1.99(m, 4H)

【0529】 實施例 177：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (20 mg, 0.094 mmol) 及在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶 (21.46 mg, 0.094 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (34 mg, 89%)。

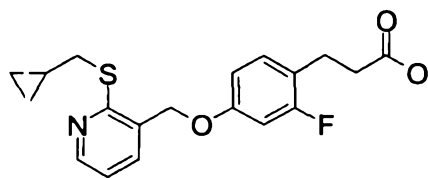
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(t, 1H), 7.16-7.05(m, 3H), 6.71-6.65(m, 2H), 5.10(s, 2H), 4.12(q, 2H), 4.06-3.97(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.58(t, 2H), 2.24-2.13(m, 2H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.70-1.58(m, 4H), 1.23(t, 3H)

【0530】 步驟 B：3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (34 mg, 0.082 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (30 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49(t, 1H), 7.16-7.07(m, 3H), 6.72-6.66(m, 2H), 5.11(s, 2H), 4.05-3.96(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.25-2.11(m, 2H), 1.84-1.71(m, 2H), 1.71-1.58(m, 4H)

【0531】 實施例 178：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (20 mg, 0.094 mmol) 及在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶 (20.14 mg, 0.094 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (36 mg, 98%)。

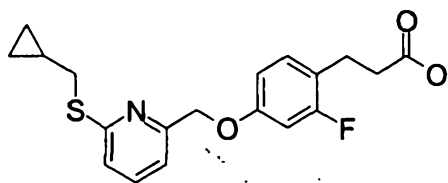
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41-8.37(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.11(t, 1H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.72-6.65(m, 2H), 5.01(s, 2H), 4.12(q, 2H), 3.23(d, 2H), 2.91(t, 2H), 2.59(t, 2H), 1.23(t, 3H), 1.20-1.11(m, 1H), 0.63-0.57(m, 2H), 0.36-0.30(m, 2H)

【0532】 步驟 B：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (36 mg, 0.092 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (33 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.42-8.37(m, 1H), 7.70-7.62(m, 1H), 7.12(t, 1H), 7.08-7.00(m, 1H), 6.74-6.65(m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.23(d, 2H), 2.92(t, 2H), 2.66(t, 2H), 1.22-1.10(m, 1H), 0.64-0.56(m, 2H), 0.37-0.30(m, 2H)

【0533】 實施例 179：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯

將在製造例 7 步驟 C 得到的 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙酯 (20 mg, 0.094 mmol) 及在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶 (20.14 mg, 0.094 mmol) 以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物 (36 mg, 98%)。

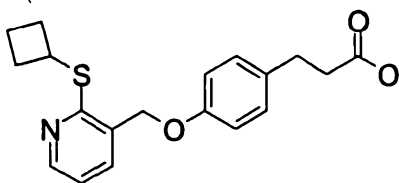
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(t, 1H), 7.15-7.06(m, 3H), 6.71-6.66(m, 2H), 5.10(s, 2H), 4.12(q, 2H), 3.12(d, 2H), 2.90(t, 2H), 2.58(t, 2H), 1.23(t, 3H), 1.20-1.10(m, 1H), 0.62-0.55(m, 2H), 0.35-0.29(m, 2H)

【0534】 步驟 B：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸乙酯 (36 mg, 0.092 mmol) 以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物 (33 mg, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(t, 1H), 7.16-7.07(m, 3H), 6.72-6.66(m, 2H), 5.10(s, 2H), 3.12(d, 2H), 2.91(t, 2H), 2.64(t, 2H), 1.20-1.10(m, 1H), 0.63-0.55(m, 2H), 0.35-0.28(m, 2H)

【0535】 實施例 180：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

將在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(20 mg, 0.11 mmol)及在製造例 23 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丁基硫基-吡啶(23.72 mg, 0.11 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(35 mg, 88%)。

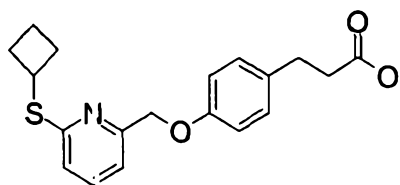
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39-8.33(m, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.92-6.87(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.59-4.49(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.90(t, 2H), 2.60(t, 2H), 2.59-2.51(m, 2H), 2.20-2.09(m, 2H), 2.09-2.00(m, 2H)

【0536】 步驟 B：3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(35 mg, 0.098 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(31 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40-8.34(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.18-7.09(m, 2H), 7.04-6.97(m, 1H), 6.94-6.86(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.57-4.48(m, 1H), 2.90(t, 2H), 2.65(t, 2H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.20-2.08(m, 2H), 2.08-1.97(m, 2H)

【0537】 實施例 181：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

將在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(20 mg, 0.11 mmol)及在製造例 37 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環丁基硫基-吡啶(23.72 mg, 0.11 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 93%)。

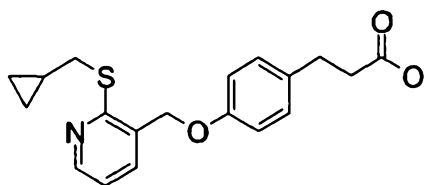
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(t, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 6.99-6.95(m, 1H), 6.92-6.87(m, 2H), 5.11(s, 2H), 4.33-4.24(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.89(t, 2H), 2.59(t, 2H), 2.58-2.49(m, 2H), 2.20-2.00(m, 4H)

【0538】 步驟 B：3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(37 mg, 0.092 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(33 mg, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48(t, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 7.00-6.95(m, 1H), 6.93-6.86(m, 2H), 5.11(s, 2H), 4.32-4.23(m, 1H), 2.89(t, 2H), 2.64(t, 2H), 2.60-2.47(m, 2H), 2.20-1.98(m, 4H)

【0539】 實施例 182：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

將在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(20 mg, 0.11 mmol)及在製造例 18 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環丙基甲基硫基-吡啶(23.72 mg, 0.11 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 93%)。

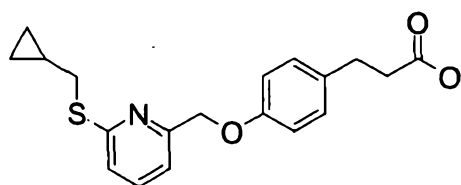
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40-8.34(m, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.15-7.10(m, 2H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.93-6.88(m, 2H), 5.02(s, 2H), 3.65(s, 3H), 3.23(d, 2H), 2.90(t, 2H), 2.60(t, 2H), 1.22-1.10(m, 1H), 0.63-0.56(m, 2H), 0.38-0.30(m, 2H)

【0540】 步驟 B：3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(37 mg, 0.104 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(34 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41-8.35(m, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.18-7.10(m, 2H), 7.05-6.99(m, 1H), 6.95-6.86(m, 2H), 5.02(s, 2H), 3.22(d, 2H), 2.90(t, 2H), 2.64(t, 2H), 1.21-1.10(m, 1H), 0.64-0.54(m, 2H), 0.37-0.27(m, 2H)

【0541】 實施例 183：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸



步驟 A：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯

將在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(20 mg, 0.11 mmol)及在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(23.72 mg, 0.11 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(36 mg, 91%)。

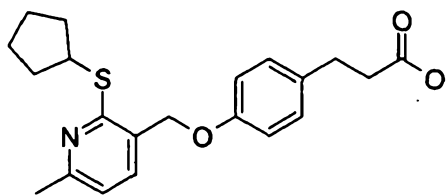
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(t, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.13-7.07(m, 3H), 6.93-6.88(m, 2H), 5.12(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.12(d, 2H), 2.89(t, 2H), 2.59(t, 2H), 1.20-1.10(m, 1H), 0.62-0.56(m, 2H), 0.35-0.29(m, 2H)

【0542】 步驟 B：3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸

將在步驟 A 得到的 3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸甲酯(36 mg, 0.10 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(34 mg, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.47(t, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.14-7.06(m, 3H), 6.93-6.87(m, 2H), 5.11(s, 2H), 3.12(d, 2H), 2.89(t, 2H), 2.64(t, 2H), 1.20-1.10(m, 1H), 0.62-0.54(m, 2H), 0.35-0.28(m, 2H)

【0543】 實施例 184：3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸

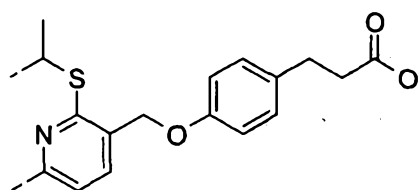


將在製造例 36 步驟 C 得到的 3-氯甲基-2-環戊基硫基-6-甲基-

吡啶(31 mg, 0.13 mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(27 mg, 0.15 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(32 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.53(1H, m), 7.13(2H, m), 6.87(3H, m), 4.97(2H, s), 4.22(1H, m), 2.91(2H, t), 2.65(2H, t), 2.49(3H, s), 2.22(2H, m), 1.78(2H, m), 1.55(4H, m)

【0544】 實施例 185: 3-[4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸



將在製造例 9 步驟 D 得到的 3-氯甲基-2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶(30 mg, 0.15 mmol)及在製造例 4 得到的 3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯(30 mg, 0.16 mmol)依序以與實施例 1 步驟 A 及步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(29 mg, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.54(1H, m), 7.13(1H, m), 6.87(3H, m), 4.97(2H, s), 4.19(1H, m), 2.91(2H, t), 2.66(2H, t), 2.50(3H, s), 1.41(6H, d)

【0545】 試驗例 1: GPR120 促效劑活性之測定(基於細胞之試驗(cell-based assay))

將表現 Gal6 及 hGPR120 之 CHO-K1 細胞分注於 96-孔盤的每一孔(3×10^4 細胞/ $100 \mu\text{l}$ /孔)然後在 5% CO_2 , 37°C 培養箱中培養 18 小時。每一孔以 $100 \mu\text{l}$ 的含有 2%DMSO 鈣-5 染色劑(Molecular Devices)溶液處理然後在 5% CO_2 , 37°C 培養箱中培養 1 小時。在 96-孔盤製備最後濃度為 0.5% DMSO 的連續稀釋 GPR120 促效劑。每

一孔以 $50\ \mu\text{l}$ 促效劑化合物在移液工作站 Plexstation II 處理，然後以激發光 $485\ \text{nm}$ 測定發散光 $525\ \text{nm}$ 的螢光。

【0546】 由連續稀釋 GPR120 促效劑的螢光的增加是以只用 0.1% DMSO 處理所表現的螢光為基準而計算成相對活性百分率(%)。EC₅₀ 意指以促效劑處理而表現增加螢光最大值的 50% 的促效劑濃度。測定值的計算是利用統計軟體執行(Prizm)。

【0547】 由上述實驗所得的實施例化合物的促效劑效應以 EC₅₀ 單位(μM)顯示於下述表 1。活性是以下述條件表示：

A = $>20\ \mu\text{M}$ ，B = 20 至 $2\ \mu\text{M}$ ，C = 2 至 $0.2\ \mu\text{M}$ ，D = $<0.2\ \mu\text{M}$

【0548】 如表中所示，大部分的本發明的新穎的化合物有優異的 GPR120 促效劑效應(EC₅₀)，低於 $0.2\ \mu\text{M}$ 。

【0549】 [表 1]

實施例	EC ₅₀	實施例	EC ₅₀	實施例	EC ₅₀	實施例	EC ₅₀
1	D	2	D	3	C	4	C
5	D	6	D	7	D	8	D
9	D	10	D	11	D	12	0.058
13	D	14	D	15	C	16	D
17	D	18	C	19	D	20	C
21	0.068	22	C	23	D	24	C
25	D	26	D	27	C	28	C
29	D	30	D	31	D	32	C
33	D	34	D	35	D	36	D
37	D	38	D	39	D	40	D
41	D	42	C	43	D	44	D
45	D	46	D	47	D	48	C
49	D	50	D	51	D	52	D
53	C	54	D	55	D	56	D
57	0.454	58	D	59	C	60	D
61	D	62	D	63	D	64	0.108
65	D	66	D	67	C	68	C
69	C	70	1.884	71	C	72	D
73	C	74	D	75	D	76	C
77	D	78	D	79	0.033	80	D
81	D	82	D	83	0.110	84	D
85	D	86	D	87	64	88	57
89	C	90	D	91	D	92	D
93	D	94	D	95	0.088	96	D
97	D	98	D	99	D	100	D
101	D	102	D	103	D	104	C
105	B	106	A	107	D	108	D
109	C	110	C	111	D	112	A
113	A	114	B	115	D	116	C
117	0.108	118	0.135	119	D	120	C
121	D	122	D	123	D	124	C
125	D	126	0.091	127	D	128	0.042
129	C	130	C	131	C	132	D
133	C	134	D	135	0.027	136	C
137	D	138	0.056	139	D	140	D
141	D	142	0.011	143	D	144	D

145	D	146	D	147	0.054	148	D
149	D	150	D	151	D	152	D
153	D	154	D	155	D	156	D
157	D	158	D	159	D	160	0.202
161	C	162	D	163	D	164	D
165	D	166	D	167	0.006	168	D
169	D	170	D	171	C	172	B
173	D	174	C	175	C	176	0.176
177	C	178	C	179	C	180	C
181	D	182	D	183	C	184	C
185	0.441						

【符號說明】

無

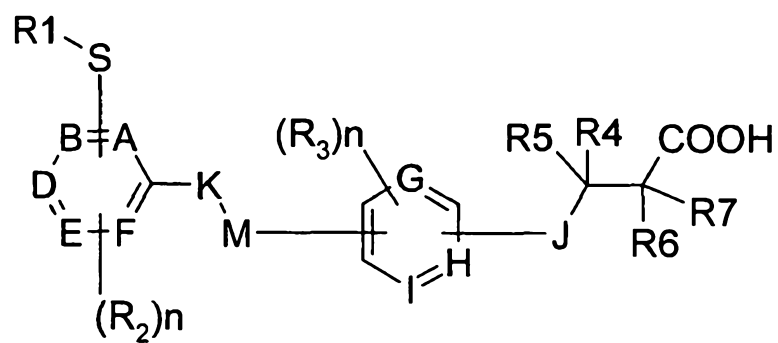
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 GPR120 促效劑之硫基芳基衍生物

THIOARYL DERIVATIVES AS GPR120 AGONISTS

【技術領域】

【0001】本發明是關於新穎的作為 GPR120 促效劑之硫基芳基衍生物，其製造方法，包括該 GPR120 促效劑之硫基芳基衍生物的藥物組成物及其用途。本文中，GPR120 促效劑是表示一種化合物，該化合物藉由促進胃腸道中的 GLP-1 及抗發炎作用而可有效使用於預防或治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎(steatohepatitis)或骨質疏鬆症。

【先前技術】

【0002】糖尿病分為兩種類型，即，胰島素依賴性 1 型糖尿病及胰島素非依賴性(胰島素抗性)2 型糖尿病，後者發生於 90% 或更多的糖尿病病人。

【0003】胰島素抗性 2 型糖尿病的病人中，在體內胰島素不能發揮完全的功能，所以血液葡萄糖必須由另外的方法來控制，通常是使用口服降血糖藥劑。

【0004】目前，大部分抗糖尿病藥是以影響一個標靶器官，例如肝臟、胰臟或肌肉的作用機制來控制血液葡萄糖。例如，硫醯基尿素(sulfonylurea)類直接作用於胰臟而引起胰島素的分泌，而每福敏(metformins)有阻止肝臟內糖解作用的作用機制。但是，許多案例中，單一種藥物很難達成期望的效果而且每一種藥物也有

其副作用。例如，硫醯基尿素類有由於胰島素的過多分泌降低胰臟功能而引起低血糖症的問題，而每福敏會引起胃腸障礙或腎中毒。格列酮類(Glitazones)也有體重增加、嚴重的心臟衰竭等的副作用。同時，增泌素(incretin)相關的藥物，例如 DPPIV 抑制劑或最近上市的艾塞那肽(Exenatide)係受矚目為解決不能以傳統的抗糖尿病藥劑解決的，例如昇糖素(glucagon)的產生增加、胰臟內 β -細胞功能逐漸降低、引起低血糖症、體重增加等的問題的藥物。但是，DPPIV 抑制劑只有微小效應(marginal effect)，且有特別報導維格列汀片(Galvus)有皮膚毒性的副作用。而且，艾塞那肽(Exenatide)有必須以注射手段給藥的缺點。

【0005】如上所述，大部分常用的抗糖尿病藥有各種問題及副作用，因此開發可有效並安全使用於治療糖尿病的創新抗糖尿病藥是高度需要的。

【0006】GPR120 促效劑受矚目為可能治療 2 型糖尿病者，其已知有(1)藉由在小腸細胞中增加增泌素激素之作用而引起抗糖尿病效應，(2)巨噬細胞的抗發炎作用，及(3)脂肪細胞內的胰島素抗性的改善作用。它們也已知有改善胰臟細胞增殖的作用而可能治療 1 型糖尿病。

【0007】G 蛋白耦合受體 120(GPR120)在小腸、肺、脂肪組織及引起發炎的巨噬細胞內表現豐富，並由長鏈游離脂肪酸(FFA)活化。GPR120 藉由 FFA 而刺激類昇糖素肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌。GLP-1，是一種增泌素激素，已知會依賴血糖水平而刺激胰臟的胰島素分泌，並亦有胰島素抗性、 β -細胞的增殖、食慾減低及增加飽食感的改進效應。最近，已知 GPR120 關聯於

胰島素抗性及抗發炎效應的改進，因此，被當做開發有效改進胰島素抗性，2 型糖尿病及涉及低水平慢性發炎的肥胖症的藥物的標靶。再者，在 1 型糖尿病的動物試驗中，有報導 GPR120 促效劑係藉由 β -細胞的增殖作用而改進胰島素的分泌。

【0008】鑒於上述，GPR120 促效劑的研究正在積極地進行中。在作為 GPR120 促效劑所提出的代表性化合物中，2 個芳基以中心橋聯構造連接，其特徵是 2 個芳基之一經羧酸取代。GPR120 促效劑化合物在 WO2011/159297、WO2010/080537、WO2010/104195、WO2010/048207、WO2009/147990、WO2008/066131、WO2008/103500 及 WO2008/1398792 中有披露。

【發明內容】

(本發明要解決的問題)

【0009】本發明之目的是提供新穎的作為 GPR120 促效劑之硫基芳基衍生物。

【0010】本發明之另一目的是提供該硫基芳基衍生物的製造方法。

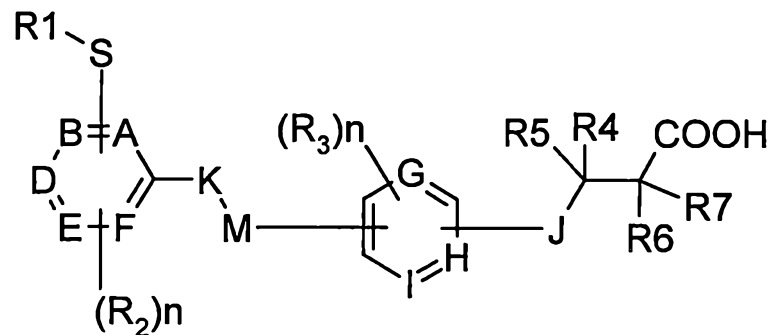
【0011】本發明之再另一個目的是提供用於預防及治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症的藥物組成物，該組成物包括該硫基芳基衍生物作為活性成分，以及該組成物的製造方法。

【0012】本發明的再另一種目的是提供用於預防及治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症的方法，該方法係使用該硫基芳基衍生物作為活性成分。

(技術手段)

【0013】因此，本發明提供式 1 表示的硫基芳基衍生物，或其在藥學上可接受的鹽或異構物：

[式 1]



其中，

A、B、D、E、F、G、H 及 I 獨立代表碳或氮；

R1 代表可經取代的烷基、環烷基、雜環烷基、烷基環烷基、芳基、烷基芳基、雜芳基或烷基雜芳基；

R2 及 R3 獨立代表氫、鹵素、或可經取代的烷基、環烷基、雜環烷基、烷氧基、環烷氧基、芳氧基、雜芳基氧基、胺基烷基、胺基環烷基、胺基芳基、烷基胺、環烷基胺、胺基雜芳基、硫基烷基、硫基芳基或硫基雜芳基；

R4、R5、R6 及 R7 獨立代表氫、氟、烷基或環烷基；或者，R4 及 R6 連接在一起而形成環，R5 及 R7 連接在一起而形成環，或 R4 及 R5 之一與 J 連接而形成環；

J 不存在，或代表碳、氮或氧，

K 及 M 獨立代表碳、氮、氧或硫，而且

n 代表 0 至 4 的整數。

【0014】本發明的式 1 的化合物可形成藥學上可接受的鹽，

該鹽包括酸加成鹽，係與無機酸例如鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫溴酸及氫碘酸；及有機酸例如酒石酸、甲酸、檸檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、安息酸、乳酸、反式丁烯二酸、順式丁烯二酸及水楊酸；或磺酸例如甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸而形成，係形成包括有藥學上可接受的陰離子的無毒性的酸加成鹽。例如，藥學上可接受的羧酸鹽，其包括鹼金屬或鹼土金屬例如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂的鹽；胺基酸例如離胺酸、精胺酸及胍(guanidine)的鹽；有機鹽例如二環己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺(glucamine)、三(羥基甲基)甲基胺、二乙醇胺、膽鹼及三乙基胺。本發明的式 1 的化合物可以用慣用方法轉換成其鹽。

【0015】再者，由於本發明的式 1 的化合物可以有不對稱碳中心及不對稱軸或面，而可以存在 E-或 Z-異構物、R-或 S-異構物、消旋混合物或非鏡像異構物混合物，且各非鏡像異構物全部都在本發明的範圍內。

【0016】本文中，如無特別註明，用語“式 1 的化合物”是用於表示所有的式 1 化合物，包括其在藥學上可接受的鹽及其異構物。

【0017】本文中使用的用語定義如下。

【0018】鹵素或鹵表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

【0019】烷基表示直鏈或支鏈烴，其可包括單鍵、雙鍵或三鍵，理想是 C₁-C₆ 烷基。烷基的例包括，但不限於，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、乙炔基、乙烯基、三氟甲基等。

【0020】環烷基表示部分或完全飽和的單環或稠環烴(fused

ring hydrocarbons)，理想是 C_3 - C_{10} 環烷基。環烷基的例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基等。

【0021】芳基表示芳族烴，且包括，但不限於，苯基、萘基等。

【0022】雜芳基表示形成單環或稠環的芳族烴，係含有至少一個選自 N、O 及 S 的雜原子。雜芳基的例包括，但不限於，吡啶基、嘧啶基、嗒咭基、嘔二唑基、異嘔二唑基、四唑基、三唑基、吡啶基、異嘔唑基、嘔唑基、噻唑基、咪唑基、噻吩基、苯并噻唑、苯并咪唑、1,2,3,4-四氫異喹啉基、噻唑并吡啶基等。

【0023】雜環基表示部分或完全飽和烴，係形成含有至少一個選自 N、O 及 S 的雜原子的單環或稠環，理想是 C_3 - C_{10} 雜環基。雜環基的例包括，但不限於，吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、咪唑啉基、哌咭基、四氫呋喃、四氫噻吩等。

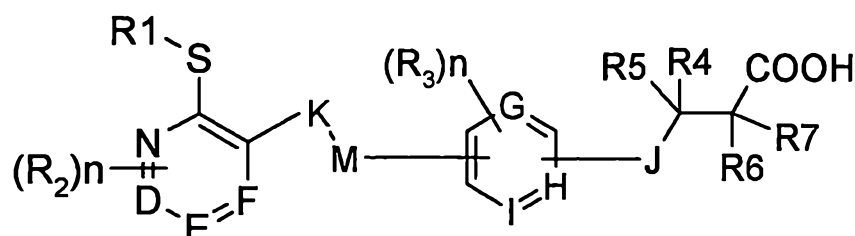
【0024】芳基烷基及雜芳基烷基表示由上述的芳基與烷基及雜芳基與烷基組合而形成的基。其例包括，但不限於，苄基、噻吩甲基、嘧啶甲基等。

【0025】上述的胺基、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基烷基及雜芳基烷基可經至少一個選自下列的基的取代基取代：烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環基烷基、側氧基、氰基、鹵、硝基、-OR、-OC(O)R、-OC(O)OR、SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-C(O)R、-C(O)OR、-C(S)R、-C(O)NRR、-NR₂、-NRCHO、-NRC(O)R、-NRC(O)NRR、-C(S)NRR、-NRC(S)R 及 -NRC(S)NRR，其中 R 是獨立選自氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基及雜芳基烷基，且當有 2 個 R

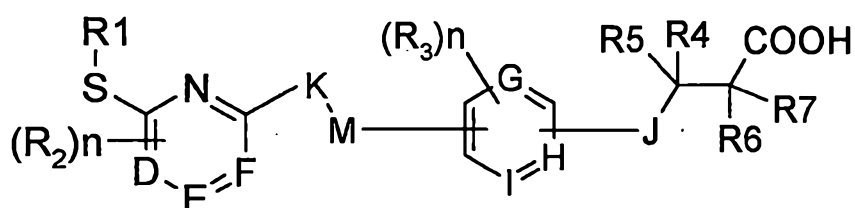
取代時，該等 R 可以連接而形成環烷基或雜環基。

【0026】作為 GPR120 促效劑的本發明的式 1 理想的化合物如下：

[式 1-1]



[式 1-2]



其中，

R_1 代表 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_{10} 雜環烷基、芳基、 C_1 - C_6 烷基芳基或 C_1 - C_6 烷基 C_5 - C_6 雜芳基；

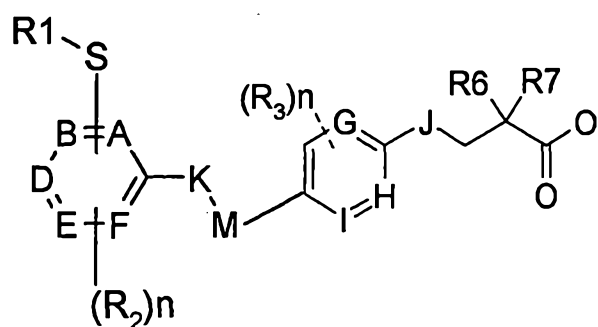
各 R_2 獨立代表氫、鹵素或可經取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環 C_1 - C_6 烷基、雜環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、胺基 C_1 - C_6 烷基、胺基 C_3 - C_{10} 環烷基、胺基芳基、二 $(C_1$ - C_6 烷基)胺、 C_3 - C_{10} 環烷基胺、胺基雜芳基、硫基 C_1 - C_6 烷基、硫基芳基或硫基雜芳基；

n 代表 0 至 3 的整數，而

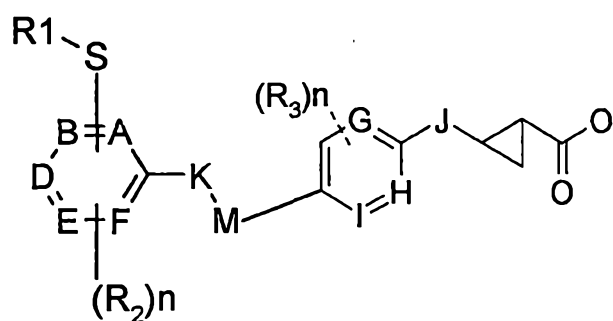
D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、 K 、 M 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 與上述定義相同。

【0027】再有其他理想的作為 GPR120 促效劑的本發明的式 1 的化合物如下：

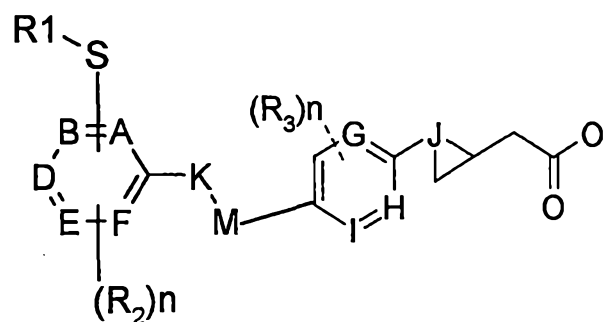
[式 1-3]



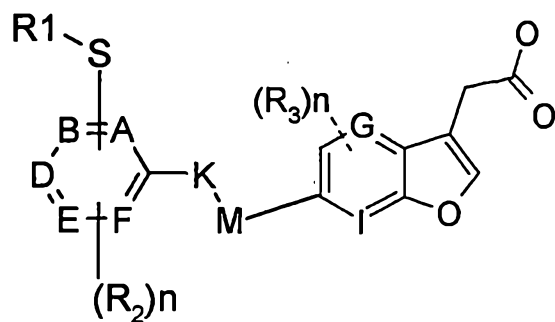
[式 1-4]



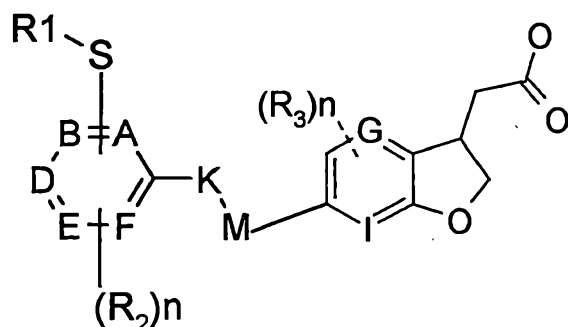
[式 1-5]



[式 1-6]



[式 1-7]



其中，

各 R₃ 獨立代表氫、鹵素或可經取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環 C₁-C₆ 烷基、雜環烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 環烷氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、胺基 C₁-C₆ 烷基、胺基 C₃-C₁₀ 環烷基、胺基芳基、二 (C₁-C₆ 烷基) 胺、C₃-C₁₀ 環烷基胺、胺基雜芳基、硫基 C₁-C₆ 烷基、硫基芳基或硫基雜芳基；

R₆ 及 R₇ 獨立代表氫、氟或 C₁-C₆ 烷基，或 R₆ 及 R₇ 連接在一起而形成 C₃-C₆ 環烷基或有 N、O 或 S 的 C₃-C₆ 雜環，而

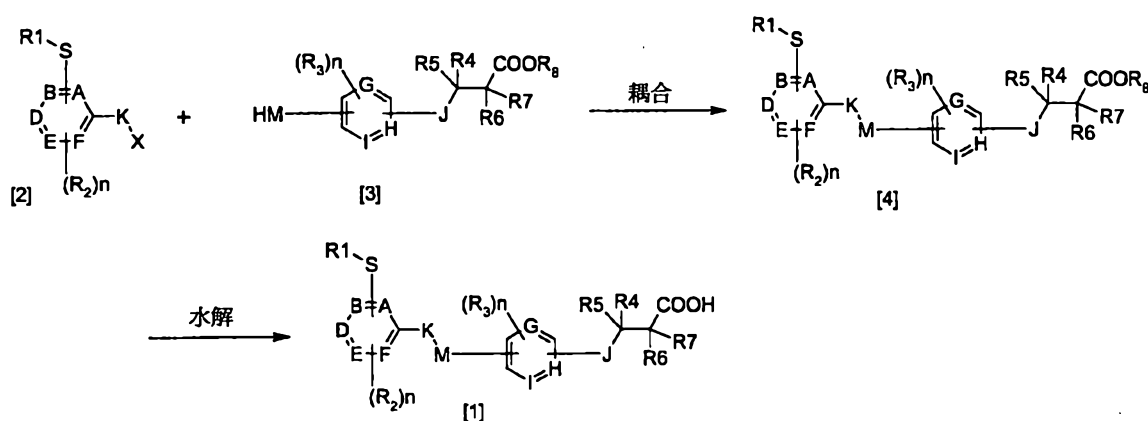
n、A、B、D、E、F、G、H、I、J、K、M、R₁ 及 R₂ 是如在式 1 的化合物所述的定義。

【0028】根據本發明的式 1 代表化合物包括，但不限於，下列化合物：

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

屬技術領域具有通常知識者能根據式 1 的構造以各種方法製造式 1 的化合物，而這些方法應視為在本發明的範圍內。也即是說，式 1 的化合物可以用這裏描述的方法或組合各種在先前研究中披露的方法而製造，這些均應視為在本發明範圍內。因此，式 1 的化合物的製造方法不限定於下述的方法。

【0031】 [反應方案 1]



其中，

X 代表 OH、SH 或鹵素，

M 代表 O、N 或 S，

R8 代表烷基或芳基，而

A、B、D、E、F、G、H、I、J、K、M、R1、R2、R3、R4、R6、R7 及 n 與式 1 的化合物所描述的定義相同。

【0032】 以下，詳細說明反應方案 1。

【0033】 化合物 4 可以由 X 是鹵素的化合物 2 與化合物 3 在通常的鹼的存在下反應得到。化合物 4 也可由 X 是羥基、胺或硫基的化合物 2 與化合物 3 的光延反應(Mitsunobu reaction)得到。將化合物 4 用金屬鹼水解而得化合物 1。

【0034】在上述反應中，可使用通常的金屬鹼及有機鹼。例示性的鹼包括，但不限於，金屬鹼例如氫化鈉(NaH)、氫氧化鈉(NaOH)、氫氧化鉀(KOH)、氫氧化鋰(LiOH)、碳酸銫(Cs_2CO_3)、碳酸鈉(Na_2CO_3)及碳酸鉀(K_2CO_3)，及有機鹼例如二異丙基乙基胺、三乙基胺及 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯(DBU)。

【0035】上述反應可在對反應沒有不良效應的通常的溶媒中執行。理想的溶媒包括，但不限於，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇、水、1,2-二氯乙烷、二甲基亞砷、乙基醚、甲基第三丁基醚、二氯甲烷、三氯甲烷及其混合物。

【0036】在上述反應中，沒有說明的化合物是已知的化合物，或可由已知的方法或類似的方法由已知的化合物容易得到的化合物。

【0037】由上述方法得到的式 1 的化合物，可用慣用方法，例如再結晶，離子電泳法，氧化矽凝膠管柱層析法或離子交換層析法，而由反應生成物分離或純化。

【0038】如上所述，本發明的化合物、用於製造該化合物的起始材料或中間產物可由各種方法製造，這些都應視為在本發明的範圍內。

【0039】本發明的式 1 的化合物有 GPR120 促效劑的效應。因此，本發明提供作為 GPR120 促效劑的藥物組成物，係包括作為活性成分的式 1 的化合物、在其藥學上可接受的鹽或其異構物。

【0040】可由本發明的作為 GPR120 促效劑的藥物組成物預防或治療的例示性的疾病包括，但不限於，糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症。

本發明的藥物組成物可用於預防或治療 1 型或 2 型糖尿病。具體而言，本發明提供用於降低血糖水平的組成物，該組成物包括有效量的式 1 化合物、其在藥學上可接受的鹽或其異構物，及藥學上可接受的載劑。

【0041】此外，本發明提供用於預防或治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症的組成物的製造方法，該方法係包括將作為活性成分的式 1 化合物、其在藥學上可接受的鹽或其異構物及藥學上可接受的載劑加以混合的步驟。

【0042】依據本發明，“藥學組成物”或“降低血糖水平的組成物”在本發明的活性成分之外可以含有其他成分，例如載劑、稀釋劑、賦形劑等。因此，藥物組成物必要時可以含有藥學上可接受的載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。藥物組成物幫助將化合物投予於體內。投予化合物的各種方法包括，但不限於，口服、注射、氣溶膠、非經口的及局部投予。

【0043】本文中，“載劑”表示幫助將化合物加入於細胞或組織內的化合物。例如，二甲基亞砷(DMSO)是幫助許多有機化合物投予於活細胞或組織內的通常的載劑。

【0044】本文中，“稀釋劑”表示不只是將生物活性形態的化合物安定化，還稀釋於溶解化合物的溶媒中之化合物。在本領域中溶解有鹽之緩衝液作為稀釋劑。通常使用的緩衝劑是模擬體液中的鹽分的磷酸緩衝食鹽水。由於緩衝溶液可以控制低濃度溶液的 pH，緩衝稀釋劑幾乎不會改變化合物的生物活性。

【0045】本文中，“藥學上可接受的”表示不損害化合物的

生物活性及物理性的性質。

【0046】本發明的化合物可以製成各種藥學上可投予的劑型。在本發明的藥物組成物的製造中，將活性成分(具體而言，化合物式 1 或其在藥學上可接受的鹽或其異構物)與考慮要製成的劑型而選的藥學上可接受的載劑加以混合。舉例而言，本發明的藥物組成物有需要時可製成注射劑、口服製劑等。

【0047】本發明的化合物可以用已知的藥物載劑及賦形劑使用慣用方法製劑，並插入於一單位或多單位容器中。製劑可以是溶液、懸浮液或油中乳液或水性溶媒，且包含通常的分散劑、懸浮劑或安定劑。此外，化合物可以是，舉例而言，乾燥粉末型態，並在使用前溶解於滅菌無發熱物質(pyrogen)的水。本發明的化合物可以使用通常的栓劑基劑，例如可可脂或其他甘油脂，而製成栓劑。口服投予的固形製劑包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末劑及顆粒劑。膠囊劑及錠劑較理想。錠劑及丸劑理想是腸溶衣劑。固形製劑是將本發明的化合物與至少一種選自惰性稀釋劑例如蔗糖、乳糖或澱粉、潤滑劑例如硬脂酸鎂、崩解劑、黏合劑等的載劑，加以混合而製造。

【0048】本發明的化合物視需要可與其他藥物(舉例而言，其他抗糖尿病藥)組合而投予。

【0049】本發明的化合物的劑量是由考慮病人體重、年齡、及病況的醫生的處方所決定。對成人的典型的劑量是依據投予頻度及強度在每日約 0.3 至 500 mg 的範圍。對成人肌肉內或靜脈內投予的典型的每日劑量是在每日約 1 至 300 mg 的範圍，其可分成次單位劑量投予。有些病人需要更高的每日劑量。

【0050】本發明也提供預防或治療疾病的方法，係將有效量的化合物式 1 或其在藥學上可接受的鹽或其異構物作為 GPR120 促效劑的活性成分而使用。以 GPR120 促效劑治療的代表性的疾病包括，但不限於，代謝障礙例如上述的糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎、骨質疏鬆症等。本文中，“治療”一語是用於表示對表現疾病症狀的對象阻止，延緩或改善其疾病的進展。“預防”一語是用於表示對有顯現疾病症狀風險的對象，阻止、延緩或改善疾病的徵候，雖然他或她沒有表現病症。

(發明效果)

【0051】本發明的式 1 的硫基芳基衍生物，在胃腸道促進 GLP-1 的形成並由於抗發炎作用改進在巨噬細胞、胰臟細胞等的胰島素抵抗性，因此可有效使用於預防或治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎症、肥胖、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0052】將本發明以下述例更詳細說明。但是，這些例只是謀求說明本發明，本發明的範圍不受其限定。

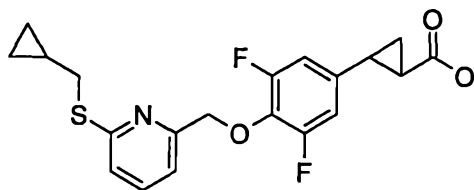
【0053】以下，M 表示莫耳濃度，以及 N 表示當量濃度。再者，在下列製造及實施例所用的縮寫如下：

BBr₃：三溴化硼

CH₃CN：乙腈

(CH₃)₃P：三甲基磷

基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 60 步驟 C 得到的 2-(3,5-二氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(21 mg, 0.092 mmol)及在製造例 20 步驟 D 得到的 2-氯甲基-6-環丙基甲基硫基-吡啶(19.67 mg, 0.092 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(37 mg, 99%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.26-0.30(m, 2H), 0.53-0.58(m, 2H), 1.08-1.13(m, 1H), 1.22-1.27(m, 1H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.41-2.46(m, 1H), 3.05(d, 7.2 Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.62-6.68(m, 2H), 7.10(d, 8 Hz, 1H), 7.29(d, 8 Hz, 1H), 7.51(t, 8 Hz, 1H)ppm.

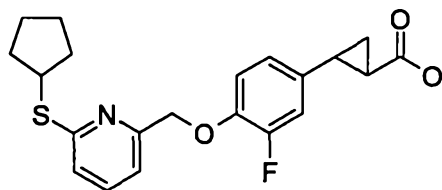
【0490】 步驟 B：2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(37 mg, 0.091 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(31.5 mg, 88%)。

NMR (400 MHz, CDCl₃) : 0.26-0.30(m, 2H), 0.53-0.58(m, 2H), 1.06-1.16(m, 1H), 1.29-1.35(m, 1H), 1.62-1.68(m, 1H), 1.82-1.87(m, 1H), 2.48-2.53(m, 1H), 3.05(d, 7.2 Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 7.10(d, 8 Hz, 1H), 7.28(d, 8 Hz, 1H), 7.51(t, 8 Hz, 1H) ppm.

1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0512】 實施例 168：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)



步驟 A：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯

將在製造例 63 步驟 C 得到的 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-環丙烷羧酸甲酯(極性較高)(33 mg, 0.159 mmol)及在製造例 27 步驟 C 得到的 2-氯甲基-6-環戊基硫基-吡啶(35.76 mg, 0.159 mmol)以與實施例 1 步驟 A 同樣的方式反應而得標題化合物(59 mg, 93%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.23-1.27(m, 1H), 1.54-1.70(m, 5H), 1.70-1.87(m, 3H), 2.12-2.22(m, 2H), 2.43-2.48(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.95-4.03(m, 1H), 5.17(s, 2H), 6.77-6.85(m, 2H), 6.90(t, 8.4 Hz, 1H), 7.08(d, 8 Hz, 1H), 7.18(d, 8 Hz, 1H), 7.49(t, 8 Hz, 1H) ppm.

【0513】 步驟 B：2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸

將在步驟 A 得到的 2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸甲酯(59 mg, 0.148 mmol)以與實施例 1 步驟 B 同樣的方式反應而得標題化合物(52 mg, 91%)。

NMR(400 MHz, CDCl₃): 1.30-1.35(m, 1H), 1.58-1.70(m, 5H), 1.70-1.85(m, 3H), 2.13-2.22(m, 2H), 2.50-2.55(m, 1H), 3.95-4.03(m, 1H), 5.18(s,

發明摘要

※ 申請案號：102140081

※ 申請日：102/11/05

※ I P C 分類：

C07D 213/70 (2006.01)
 C07D 239/38 (2006.01)
 C07D 241/18 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01)
 A61K 31/443 (2006.01)
 A61K 31/4965 (2006.01)
 A61K 31/505 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

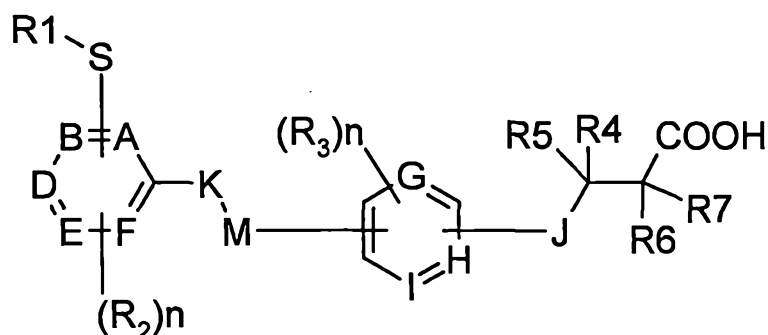
作為 GPR120 促效劑之硫基芳基衍生物

THIOARYL DERIVATIVES AS GPR120 AGONISTS

【中文】

本發明是關於式 1 的硫基芳基衍生物，該硫基芳基衍生物的製造方法，包括該硫基芳基衍生物的藥物組成物及其用途。本發明的式 1 的硫基芳基衍生物促進胃腸道內的 GLP-1 的形成及因抗發炎作用而改進在巨噬細胞，胰臟細胞內的胰島素抗性，等，且因此可有效使用於預防或治療糖尿病，糖尿病併發症，發炎，肥胖症，非酒精性脂肪肝，脂肪肝炎或骨質疏鬆症。

[式 1]

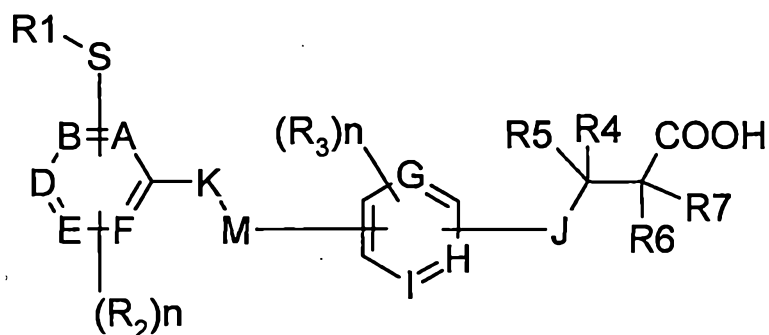


其中，A，B，D，E，F，G，H，I，J，K，M，R1，R2，R3，R4，R5，R6，R7 及 n 在本文中有定義。

【英文】

The present invention relates to thioaryl derivatives of Formula 1, a method for preparing the same, a pharmaceutical composition comprising the same and use thereof. The thioaryl derivatives of Formula 1 according to the present invention promote GLP-1 formation in the gastrointestinal tract and improve insulin resistance in macrophages, pancreas cells, etc. due to anti-inflammatory action, and can accordingly be effectively used for preventing or treating diabetes, complications of diabetes, inflammation, obesity, non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis or osteoporosis.

[Formula 1]

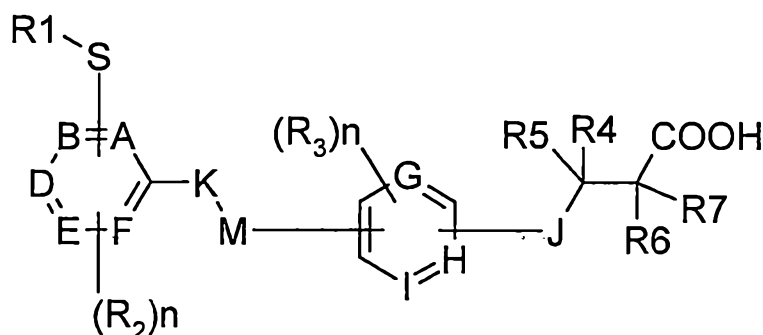


wherein, A, B, D, E, F, G, H, I, J, K, M, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 and n are as defined herein.

申請專利範圍

1. 一種式 1 的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物，

[式 1]



其中，

A、B、D、E、F、G、H 及 I 獨立代表碳或氮；

R1 表示視需要經鹵素或 C₃-C₁₀ 環烷基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、C₃-C₁₀ 雜環烷基、C₁-C₆ 烷基 C₃-C₁₀ 環烷基、C₁-C₆ 烷基 C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₆ 雜芳基或 C₁-C₆ 烷基 C₅-C₆ 雜芳基；

R₂ 及 R₃ 獨立代表氫、鹵素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 環烷基、C₃-C₁₀ 雜環烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 環烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基氧基、C₅-C₆ 雜芳基氧基、胺基 C₁-C₆ 烷基、胺基 C₃-C₁₀ 環烷基、胺基 C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷基胺、C₃-C₁₀ 環烷基胺、胺基 C₅-C₆ 雜芳基、硫基 C₁-C₆ 烷基、硫基 C₆-C₁₀ 芳基或硫基 C₅-C₆ 雜芳基；

R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 獨立代表氫、氟、C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₁₀ 環烷基；或者，R₄ 及 R₆ 連接在一起而形成環，R₅ 及 R₇ 連接在一起而形成環，或 R₄ 及 R₅ 之一與 J 連接而形成環；

J 不存在，或表示 CH₂、CH 或 O；

K 代表 CH₂；

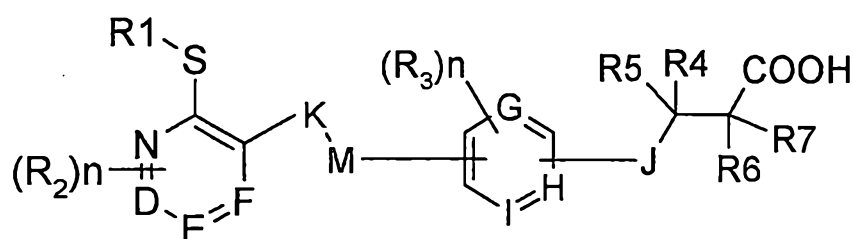
M 代表 CH_2 、O 或 S，及

n 表示 0 至 4 的整數，

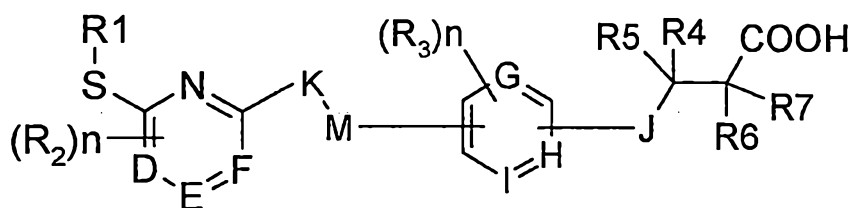
其中，該雜環烷基或雜芳基包括選自 N、O 及 S 之至少一個雜原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物，係選自下述的式 1-1 及 1-2 化合物：

[式 1-1]



[式 1-2]



其中，

R1 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 雜芳基；

每一個 R_2 獨立代表氫、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 雜環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基氧基、 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 雜芳基氧基、胺基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、胺基 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、胺基 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)胺、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基胺、胺基 $\text{C}_5\text{-C}_6$

雜芳基、硫基 C_1 - C_6 烷基、硫基 C_6 - C_{10} 芳基或硫基 C_5 - C_6 雜芳基；

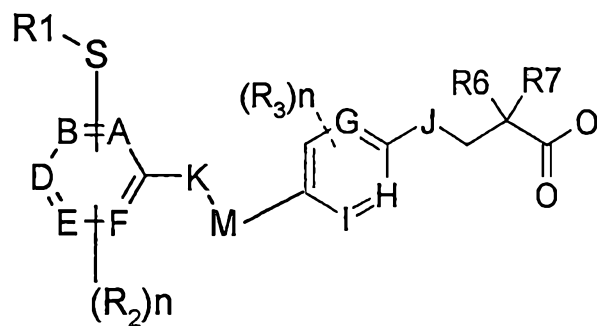
n 表示 0 至 3 的整數，及

D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、 K 、 M 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7

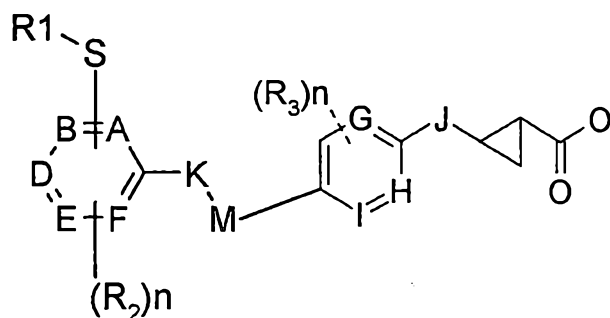
係如在申請專利範圍第 1 項所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物，係選自下述式 1-3 至 1-7 的化合物：

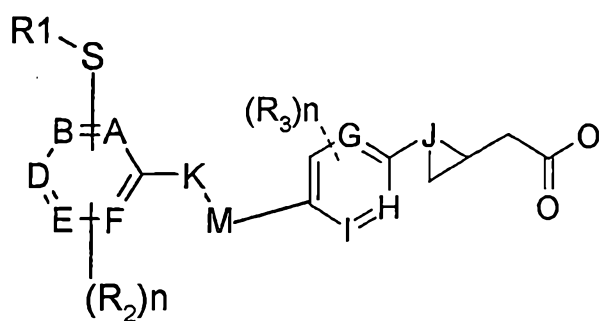
[式 1-3]



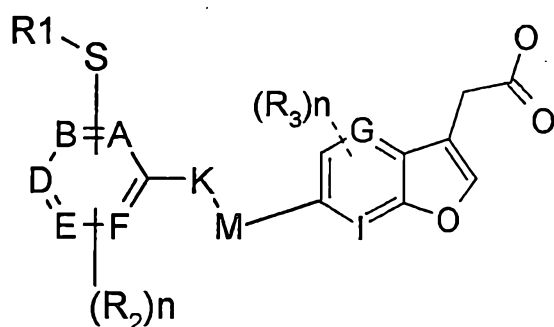
[式 1-4]



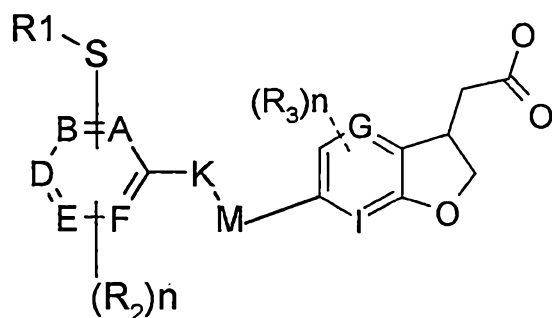
[式 1-5]



[式 1-6]



[式 1-7]



其中，

每一個 R_3 獨立代表氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 雜環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基氧基、 C_5 - C_6 雜芳基氧基、胺基 C_1 - C_6 烷基、胺基 C_3 - C_{10} 環烷基、胺基 C_6 - C_{10} 芳基、二(C_1 - C_6 烷基)胺、 C_3 - C_{10} 環烷基胺、胺基 C_5 - C_6 雜芳基、硫基 C_1 - C_6 烷基、硫基 C_6 - C_{10} 芳基或硫基 C_5 - C_6 雜芳基；

R6 及 R7 獨立代表氫、氟或 C₁-C₆ 烷基，或 R6 及 R7 連接在一起而形成 C₃-C₆ 環烷基或含有 N、O 或 S 的 C₃-C₆ 雜環；及

n、A、B、D、E、F、G、H、I、J、K、M、R1 及 R₂ 係如在申請專利範圍第 1 項所定義。

4. 一種硫基芳基衍生物，其係選自下述的化合物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物：

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-5-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[2-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-乙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙

酸；

4-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-苯基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-第三丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-
丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯
基]-丙酸；

3-{3,5-二氟-4-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-
苯基}-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-
丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(3-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙
酸；

4-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丁酸；

3-[4-(2-環己基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙
酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙
酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-嘧啶-4-基甲氧基)-苯基]-丙
酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-{3,5-二氟-4-[2-(3,3,3-三氟-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-
苯基}-丙酸；

3-{4-[2-(2,2-二甲基-丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基}-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環己基硫基)-吡啶-2-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-乙基-2-異丙基硫基)-吡啶-3-基甲氧基]-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-丙酸；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-

甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[4-(2-第二丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯
基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-
苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯
基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯
基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-
甲基-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯
基]-2-甲基-丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲
基-丙酸；

3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

3-[4-(6-第二丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙酸；

[6-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基]-乙酸；

3-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙酸；

3-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-2-甲基-丙酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸；

2-[4-(2-丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙

烷羧酸；

[6-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-

基]-乙酸；

[6-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-

基]-乙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-

丙酸；

3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2,2-二甲基-

丙酸；

3-[3,5-二氟-4-(4-異丙基硫基-2-甲基-嘧啶-5-基甲氧基)-苯

基]-丙酸；

3-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙

酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-丙

酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋喃-3-

基]-乙酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環

丙烷羧酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-

苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-
丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-
丙酸；

[(S)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋
喃-3-基]-乙酸；

[(R)-6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二氫-苯并呋
喃-3-基]-乙酸；

2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環
丙烷羧酸；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷
羧酸；

2-[2-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[2-氯-4-(6-氯丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-

甲基-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-丙

酸；

3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-2-甲基-

丙酸；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[2-氯-4-(6-氯戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸；

2-[4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-

環丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯

基]-環丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸；

2-[3-氯-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-苯

基]-環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苄基]-環

丙烷羧酸；

[6-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-2,3-二氫-苯

并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[2,3-二甲基-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-

環丙烷羧酸；

2-[4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2,3-二甲基-苯基]-

環丙烷羧酸；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苄基]-環

丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-環

丙烷羧酸；

2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苄基]-環丙

烷羧酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-7-甲基-苯并呋喃-3-

基]-乙酸；

2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧

酸(極性較低)；

{2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙

基}-乙酸；

{2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙基}-

乙酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-苯并呋喃-3-

基]-乙酸；

[6-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-5,7-二氟-2,3-二氫-苯

并呋喃-3-基]-乙酸；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環

丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環

丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯

基]-環丙烷羧酸(極性較低)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯

基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3,5-二氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3,5-二氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

3-[3-氯-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-丙酸；

2-[3,5-二氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯

基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3,5-二氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

3-[3-氯-4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[3-氯-4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

2-[3-氟-4-(2-異丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氟-4-(2-丙基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷羧酸(極性較高)；

2-[3-氟-4-(6-異丙基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環丙烷

羧酸(極性較高)；

2-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-3-氟-苯基]-環

丙烷羧酸(極性較高)；

3-{4-[(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸；

3-{4-[(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-苯基}-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

2-[4-(2-環戊基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-環丙烷

羧酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環戊基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙

酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-2-氟-苯基]-丙

酸；

3-[4-(2-環丁基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丁基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環丙基甲基硫基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(6-環丙基甲基硫基-吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-丙酸；

3-[4-(2-環戊基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸；及

3-[4-(2-異丙基硫基-6-甲基-吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-丙酸。

5. 一種作為 GPR120 效劑的藥物組成物，其係包括申請專利範圍第 1 項所述的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物，及藥學上可接受的載劑。
6. 一種如申請專利範圍第 1 項所述的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物的用途，其係用以製造用於預防或治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎(steatohepatitis)或骨質疏鬆症的藥物。
7. 一種如申請專利範圍第 1 項所述的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物的用途，其係用以製造用於降低血糖水平的藥物。
8. 一種用於預防或治療糖尿病、糖尿病併發症、發炎、肥胖症、非酒精性脂肪肝、脂肪肝炎或骨質疏鬆症的組成物的製造方法，其係包括將申請專利範圍第 1 項的硫基芳基衍生物或其在藥學上可接受的鹽或其 R 或 S 異構物及藥學上可接受的載劑混合。