

## 發明專利說明書

200302737

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92100694

※IPC分類：

A21K47/12  
C07C57/02※申請日期：92年01月14日

## 壹、發明名稱：

(中文) 苯基(烷基)羧酸衍生物和季級苯基烷基雜環衍生物及其作為具有血清葡萄糖和/或血清脂肪降低活性之藥物的用途

(英文) Phenyl(alkyl)carboxylic acid derivatives and dionic phenylalkylheterocyclic derivatives and their use as medicines with serum glucose and/or serum lipid lowering activity

貳、發明人(共7人)發明人 1姓名：(中文) 法畢歐·吉安納希(英文) Giannessi, Fabio住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia RM, Italy參、申請人(共1人)申請人 1姓名或名稱：(中文) 西格瑪·陶製藥廠(英文) Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.P.A.住居所地址：(中文) 義大利羅馬莎士比亞路四十七號(或營業所) (英文) 47, Viale Shakespeare, 00144 Rome, Italy國籍：(中文) 義大利(英文) ITALY

200302737

代 表 人 : (中文) 1. 史提法諾 · 馬瑞諾

(英文) 1. Marino, Stefano

發明人 2

姓名：(中文) 伊曼諾拉·塔索尼

(英文) Tassoni, Emanuela

住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇

(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia  
RM, Italy發明人 3

姓名：(中文) 納塔里納·德爾伍默

(英文) Dell'Uomo, Natalina

住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇

(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia  
RM, Italy發明人 4

姓名：(中文) 提吉亞那·布魯那提

(英文) Brunetti, Tiziana

住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇

(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia  
RM, Italy發明人 5

姓名：(中文) 瑪麗亞·汀恩堤

(英文) Tinti, Maria Ornella

住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇

(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia  
RM, Italy

說明書發明人續頁

發明人 6姓名：(中文) 阿多伊諾·阿多伊尼(英文) Arduini, Arduino住居所地址：(中文) 義大利羅馬維狄拉卡蜜拉西亞七〇一號(英文) Via della Camilluccia, 701, 00135 Rome, Italy發明人 7姓名：(中文) 朋比歐·帕索多(英文) Pessotto, Pompeo住居所地址：(中文) 義大利羅馬波美吉亞朋特那路三〇四〇〇(英文) Via Pontina km 30,400, 00040 Pomezia RM, Italy

200302737

## 捌、聲明事項

### ■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 義大利 ; 2002/01/15 ; RM2002A000016

(1)

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本文說明的本發明係關於苯基(烷基)羧酸衍生物和季級苯基烷基雜環衍生物及彼作為特別具有降血清葡萄糖及/或血清脂類活性之藥物的用途。

### 【先前技術】

糖尿病係全世界普及的疾病及與大部份臨床併發症有關，包括大血管(動脈硬化)和微血管(視網膜病變、球蛋白腎病變及神經病變)損害。這些併發症係疾病的必然結果及構成對病患生命和福利嚴重的威脅。糖尿病與各種異常有關連，如肥胖症、高血壓及高血脂異常症。已知各種臨床的糖尿病型式，最常見的是2型及1型糖尿病。2型糖尿病係以降低對胰島素作用的敏感度(胰島素阻抗性)為特徵及引起在體內實際的胰島素值增加，企圖彌補該缺失，並引起後續的葡萄糖值增加。許多報導已確定胰島素阻抗性涉入許多除了2型糖尿病本身之外的疾病症狀，如脂血障礙、肥胖症、動脈性高血壓及特定的糖尿病大血管和微血管表現特徵。已知胰島素阻抗性與肥胖症、高血壓及脂血障礙的合併症狀係X徵候群。

已使用多年的藥品(如雙胍類/磺胺醯尿藥品)係用於治療2型糖尿病有效的市售藥品。在雙胍類(滅糖敏(metflormin)係最為已知的藥品)的情況中，作用機制仍不

(2)

清楚及效率可能似乎不足以給與滿意的整個夜間需求。磺胺醯尿藥品促進以  $\beta$ -細胞的胰島素分泌作用及可能出現低血糖症插曲，成爲可能的反效果。

最近引入市場的藥品係能夠降低高血糖症、糖尿病血脂異常症及胰島素值之噻唑烷二酮，即胰島素增敏之抗糖尿病化合物，如曲格列酮(troglitazone)(*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 421-428)、匹格列酮(pioglitazone)(*Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1990, 40(1), 37-42)及羅格列酮(rosiglitazone)(*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1181-1184)。這些化合物係 PPAR  $\gamma$  之高親和性合成配體(*J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-12956)。

過氧化體增殖劑活化受體(PPARs)係屬於核受體超家族之受體，其機能係控制涉及碳水化合物及脂類代謝作用的基因表現(*J. Med. Chem.*, 2000, 43, 527-550)。已證實各種 PPARs 副型：PPAR  $\gamma$ 、PPAR  $\alpha$  及 PPAR  $\beta$  (也是已知的 PPAR  $\delta$ )。  $\gamma$  同型體(PPAR  $\gamma$ )涉及脂肪循環分化的調節作用及能量的體內平衡，反之，以  $\alpha$  同型體(PPAR  $\alpha$ )控制造成以抑揚調節在血漿內的自由脂肪酸值的脂肪酸氧化作用。在以證實賦與有潛力的抗糖尿病作用的新分子爲目標的結構活性關係的研究中，已確認在 PPAR  $\gamma$  活化作用及降血清葡萄糖活性之間的對應性(*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 665-668; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5020-5036; 5037-5054; 5055-5069)。就所關心的該第一系列化合物而言，胰島素增敏作用可能似乎與以活化之 PPAR  $\gamma$  調節的脂肪酸復原

(3)

作用有關係，認為其會引起組織的胰島素阻抗性改進作用，增加血清葡萄糖值及降低胰島素值 (Diabetes, 1998, 47, 507-514)。

已因胰島素增敏劑發現及也在該分類的其它化合物情況中憂慮的反效果係：嚴重的肝毒性(其造成胰島素增敏劑自美國市場撤出)、增加膽固醇、增重及水腫。

已在最近幾年出現具有混合分布之分子，即 PPAR  $\gamma$  及 PPAR  $\alpha$  之配體 (KRP 297, Diabetes, 1998, 47, 1841-1847; DRF 2725 Diabetes, 2001, 50, suppl.2, A108; AZ 242, Diabetes, 2001, 50, suppl. 2, A121-A122)。這些化合物有潛力能夠足以充份盡力控制糖尿病，同時呈現具有較少的反效果(其係只由 PPAR  $\gamma$  配體組成的噻唑烷二酮分類的第一系列化合物典型的反效果)的降血清葡萄糖及血清脂類作用。

但是，不是所有的科學團體同意該思考路線。最近以基因轉活化試驗，以肌肉組織的活體外葡萄糖攝入實驗及在缺乏 PPAR  $\gamma$  表現的轉基因動物中的活體外實驗對新產生的化合物(不論是噻唑烷二酮衍生物或其它化合物)的研究 (MC555, J. Biol. Chem., 1998, Vol.273(49), 32679-32684; NC2100 Diabetes, 2000, 49, 759-767, YM440, Metabolism, 2000, 49, 411-417)已得到在 PPAR  $\gamma$  活化作用與這些化合物的降血清葡萄糖及血清脂類活性之間沒有任何直接的關係之假設 (Toxicology Letters, 2001, 120, 9-19)。這可以顯示這些化合物的降血清葡萄糖活性與 PPAR



(4)

$\gamma$  活化作用沒有必要關係，以及這些化合物能夠可以經由與其它的生物標的的交互作用抑揚調節碳水化合物及脂類代謝作用。這已由選擇在糖尿病動物內 (db/db 鼠，ob/ob 鼠) 使用活體內篩選及選擇在活體外/活體內試驗 (L6 細胞) 的研究者的工作確認 (J. Med. Chem., 1998, 41, 4556-4566)，以證實可能的胰島素增敏劑，其未必是好的 PPAR 配體。以這些實驗引導選擇仍以在動物模式中有希望的抗糖尿病活性研究的化合物 (DRF 2189, J. Med. Chem., 1998, 41, 1619-1630; JTT-501, J. Med. Chem., 1998, 41, 1927-1933)。

因此，結論係因為已證明屬於噻唑烷二酮分類的第一組化合物與實質上的肝毒及其它的反效果有關連，可能與彼之 PPAR  $\gamma$  活性有關係，所以科學團體目前可能似乎朝向研究具有不同的作用機制之新化合物，其誘發類似或更好的胰島素敏感性效果及無毒性反效果的葡萄糖體內平衡作用 (J. Med. Chem., 2001, 44, 2601-26110)。

#### 【發明內容】

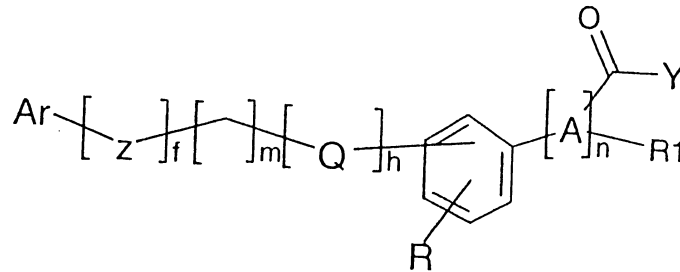
本發明的說明

目前已發現已提出以式 (I) 化合物作為降血清葡萄糖及血清脂類試劑的報導，並賦與低毒性，並因此有用於作為特別用於治療高血脂異常症及高血糖症之藥物。

較佳的應用係預防及治療糖尿病 (特別是 2 型) 及其併發症、X 徵候群、各種胰島素阻抗型式及高血脂異常症。

(5)

本文說明的本發明目的係式(I)化合物：



I

其中：

A 係 CH、具有 2 至 4 個碳原子之亞烷基(特別是 CH<sub>2</sub>-CH)、具有 2 至 4 個碳原子之亞烯基(特別是 CH=C)；

Ar 係單環、雙環或三環 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或雜芳基(其包括一或多個選自由氮、氧及硫所構成的群組之雜原子，有可能以鹵素、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代)、單環、雙環或三環芳烷基或雜芳烷基(其包括一或多個選自由氮、氧及硫所構成的群組之雜原子，在此烷殘基包括從 1 至 3 個碳原子，有可能將該芳烷基或雜芳烷基以鹵素、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代)；

f 係 0 或 1 之數字；

h 係 0 或 1 之數字；

m 係從 0 至 3 之整數；

n 係 0 或 1 之數字，如果 n 係 0 時，則沒有 R<sub>1</sub> 及以 COY 直接與苯結合；

(6)

可以相同或不相同的 Q 及 Z 係選自由 NH、O、S、  
NHC(O)O、NHC(O)NH、NHC(O)S、OC(O)NH、  
S(CO)NH、C(O)NH 及 NHC(O)所構成的群組；

R 係選自  $R_2$ 、 $OR_2$ ；

$R_1$  係選自 H、COW、 $SO_3^-$ 、 $OR_3$ 、=O、CN、 $NH_2$ 、  
NHC(O)( $C_6-C_{10}$ )Ar，在此有可能將 Ar 以鹵素、 $NO_2$ 、OH、  
 $C_1-C_4$  烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代；

$R_2$  係選自 H、有可能以至少一個鹵素取代之直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

$R_3$  係選自 H、有可能以至少一個鹵素取代之直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基、( $C_6-C_{10}$ )Ar $CH_2$ ，在此有可能將 Ar 以鹵素、 $NO_2$ 、OH、 $C_1-C_4$  烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代；

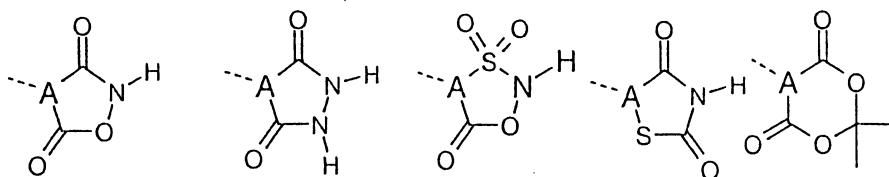
W 係選自 OH、 $OR_4$ 、 $NH_2$ ；

$R_4$  係直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

Y 係選自 OH、 $OR_5$ 、 $NH_2$ ；

$R_5$  係直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

或以 A、COY 及  $R_1$  一起形成以下的環型式：



彼在醫藥上可接受之鹽類、外消旋性混合物、各個對

(7)

映異構物、幾何異構物或立體異構物及互變體。

在本文說明的本發明進一步的目的係這些化合物作為治療高血脂異常症及高血糖症之藥物的用途，特別用於治療 2 型糖尿病及其併發症，與包括作為活性成份的這些化合物之醫藥組成物。

將詳細說明也以實例輔助的這些及其它目的。

本發明的詳細說明

在式 (I) 化合物中，以具有 2 至 4 個碳原子之亞烷基代表基  $-(CR_6R_7)_p-CR_8<$ ，在此  $R_6$ 、 $R_7$  及  $R_8$  係氫、甲基或乙基，及  $p$  係從 1 至 3 之整數。以具有 2 至 4 個碳原子之亞烯基代表基  $-CR_9R_{10}=C<$ 、 $-CR_9R_{10}-CR_{11}=C<$ 、 $-CR_9=CR_{10}-CR_{11}<$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=C<$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH<$ 、 $-CH=CH-CH=C<$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH<$ 、 $-CH=C=CH-CH<$ 、 $-CH_2-CH=C=C<$ ，在此  $R_9$ 、 $R_{10}$  及  $R_{11}$  係氫、甲基或乙基。在所有的情況中，以符號  $<$  確認 A 與 COY 及  $R_1$  之鍵。

在式 (I) 化合物中，第一組較佳的化合物係由其中 Ar 係經由所有允許的位置與分子的其餘部份結合之雜芳基 (以包括成為雜原子之氮，例如，吡啶或吡啶，其中這些係以 1-吡啶基及 1-吡啶基) 之化合物組成的。在該第一組範圍內，較佳的是  $f$  係 0， $m$  係 1 或 2， $Q$  係氧及  $R$  係氫。

第二組較佳的化合物係由其中 Ar 係有可能以一或多

(8)

個鹵素原子、烷基、烷氧基或低碳鹵烷基(以甲基、甲氧基或三氟甲基較佳)、硝基、單-或-二烷基氨基取代之芳基的化合物組成的。在該第二組範圍內，較佳的是 f 係 0，m 係 0、1 或 2，Q 係氧或 HNC(O)O 及 R 係氫。

以在此 R<sub>1</sub> 係 COW 之化合物特別佳。

以下的化合物甚至更佳：

i. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二乙酯

ii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二乙酯

iii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

iv. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

v. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸

vi. (2S)-氨基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯

vii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲酸甲酯

viii. 3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

ix. 2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯

x. 2-硫代-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯鈉鹽

xi. (S)-2-苯醯基氨基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯

xii. 2-羥基-3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

xiii. 4-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xiv. 3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙烯酸甲

(9)

酯

xv.3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙酸甲酯

xvi.4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

xvii.4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xviii.4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xix.4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xx.5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基亞甲基]噻唑烷-

2,4-二酮

xxi.5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基甲基]噻唑烷-2,4-

二酮

xxii.3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxiii.3-[2-(苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxiv.3-[N-(4-三氟甲基苯基)胺甲醯基]-4-甲氧基苯  
甲基丙二酸二甲酯

xxv.4-甲氧基-3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸

二甲酯

xxvi.3-(2-苯基乙氧基)-4-甲氧基苯甲基丙二酸二甲酯

xxvii.4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲

酯

xxviii.4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]苯甲基丙二酸二甲

酯

xxix.4-[2-(2-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxx.丙酸(2S)-2-苯醯基胺基-3-[4-[(4-甲氧基苯基)  
胺甲醯基]氧苯基]乙酯

(10)

xxxix.4-[[[(4-甲氧基苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.4-[[[(4-三氟基甲苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.4-[[[(2,4-二氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.4-[[[(4-氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.4-[2-(吡啶並)乙氧基]丙二酸二甲酯甲磺酸酯

xxxix.4-[[[(4-硝基苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.3-[[[(4-甲氧基苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.3-[[[(4-丁基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xxxix.4-[[[(4-丁基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xli.3-[[[(4-氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯基]丙二酸二甲酯

xli.(Z)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯

xlii.(E)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯

(11)

xliii. (R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(苯基)乙氧基]苯基]丙酸乙酯

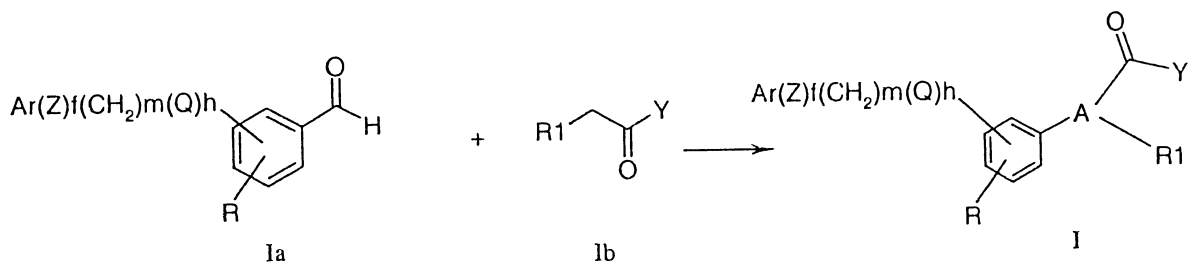
xliv. (R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

xlv. 4-[2-(2,3-二甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

使用以方法 A-H 說明的反應製備化學式化合物。

在其中 A 係亞烯基， $R_1 = \text{COW}$ 、 $\text{CN}$ ，及  $\text{Y} = \text{OH}$ 、 $\text{OR}_5$ 、 $\text{NH}_2$ ，或  $R_1$  與  $\text{COY}$  及 A 一起形成如以上式 (I) 指示的環之式 (I) 化合物的情況中，可以使用以下說明的方法 A，以  $\text{A} = -\text{CH}=\text{C}<$  為實例說明。

方法 A：



除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些在通式中指示的意義。

可以根據上述的流程圖合成通式 I 化合物，以在質子惰性溶劑中(如甲苯)的通式 Ia 及通式 Ib 化合物開始，在作為觸媒之具有有機酸的有機鹼鹽的存在下(如吡啶醋酸鹽)以丁-史塔克(Dean-Stark)回流以從 5 至 24 小時為範圍

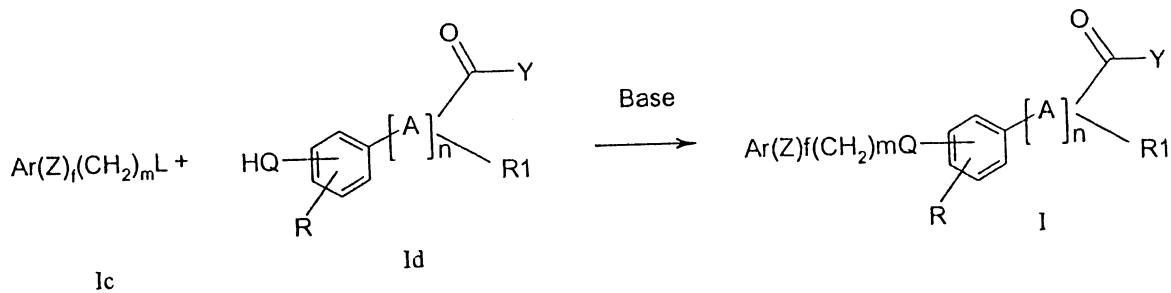


(12)

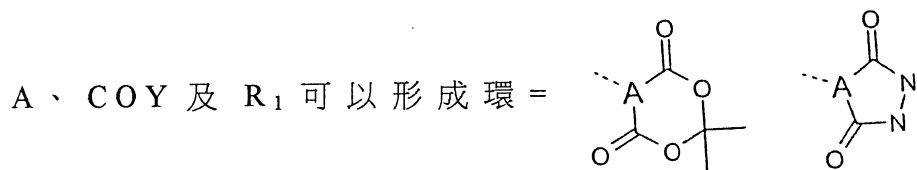
之時間期限(其係一般在 Knoevenagel 反應中使用的), 或在質子惰性二極性溶劑中(如 DMF)(*Synthetic Communications*, 2000, 30(4), 713-726), 有可能在有機鹼的存在下(如吡啶), 在從 20 至 100°C 為範圍之溫度下(以 80°C 較佳)經以從 1 小時至 3 天為範圍之反應時間(以 2 天較佳)。

在其中 Q 係選自 NH、O、S、NHC(O)S 及 NHC(O)O 之式(I)化合物的情況中, 可以使用以下說明的方法 B。

方法 B:



在此 L 係離去基, 如 MsO、TsO、Br、Cl、I



除非有其它另外的說明, 希望各種符號的意義符合那些在以上式(I)中指示的意義。

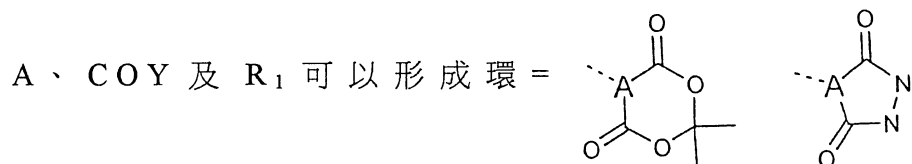
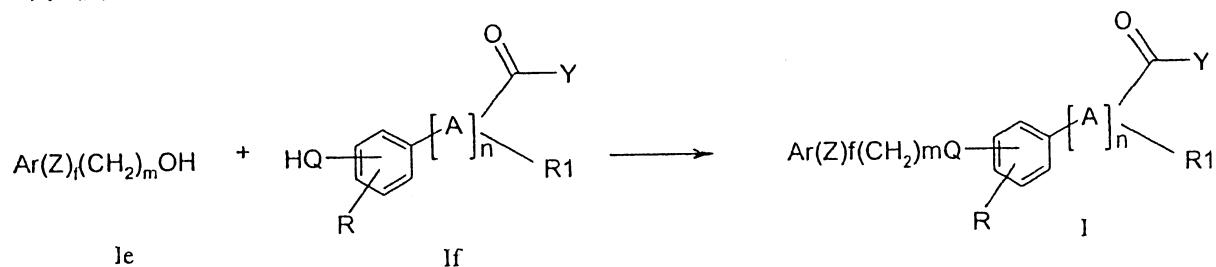
可以根據上述的流程圖合成通式 I 化合物, 以其中 L 係離去基(例如, 鹵素、對-甲苯磺酸鹽及甲烷磺酸鹽)之通式 Ic 及 Id 化合物開始。在非質子惰性溶劑中(如 DMF、DMSO 及 THF), 在鹼(如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 KOH)或鹼金屬

(13)

氫化物(如 NaH)的存在下及有可能在以使用氣體(如 N<sub>2</sub> 及 Ar)可以維持的惰性氣體中進行反應。反應溫度可在從 0 至 120°C 之範圍內(以 30-100°C 較佳), 以及反應時間係從 1 至 48 小時(以 6 至 18 小時較佳)。

在其中 Q 係選自 O 或 S 之式(I)化合物的情況中, 可以使用以下說明的方法 C。

方法 C:



除非有其它另外的說明, 希望各種符號的意義符合那些在以上式(I)中指示的意義。

可以根據上述的流程圖合成通式 I 化合物, 以通式 Ie 及 If 化合物開始, 可以使用對基質比 1 至 2 當量(以 1.3-1.5 當量較佳)之三芳膦/二烷基偶氮二羧酸酯(如 PPH<sub>3</sub>/DEAD)及類似的化合物作為濃縮劑使用。可在非質子惰性溶劑中(如 THF、DME、CHCl<sub>3</sub> 及類似物)及有可能在以使用氣體(如 N<sub>2</sub> 及 Ar)可以維持的惰性氣體中進行反應。反應溫度可在從 0 至 60°C 之範圍內(以 20 至 40°C 較佳)及反應時間係從 3 小時至 6 天(以 18 小時至 3 天較

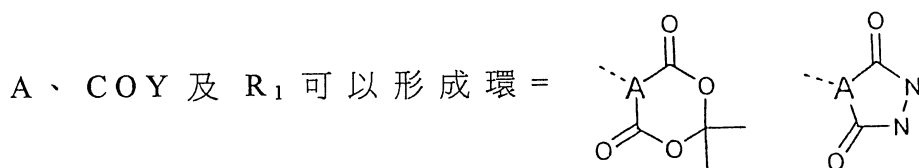
(14)

佳)。

在其中 Q 係選自  $\text{NHC(O)O}$ 、 $\text{NHC(O)NH}$ 、 $\text{NHC(O)S}$ 、 $\text{OC(O)NH}$  或  $\text{SC(O)NH}$  之式 (I) 化合物的情況中，可以使用以下說明的方法 D。

方法 D：

除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些在以上式 (I) 中指示的意義，以及當 M 係選自  $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2\text{SH}$  時，則 X 係  $-\text{NCO}$ ，或當 M 係  $\text{NCO}$  時，則 X 係  $\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、 $\text{NH}_2$ 。

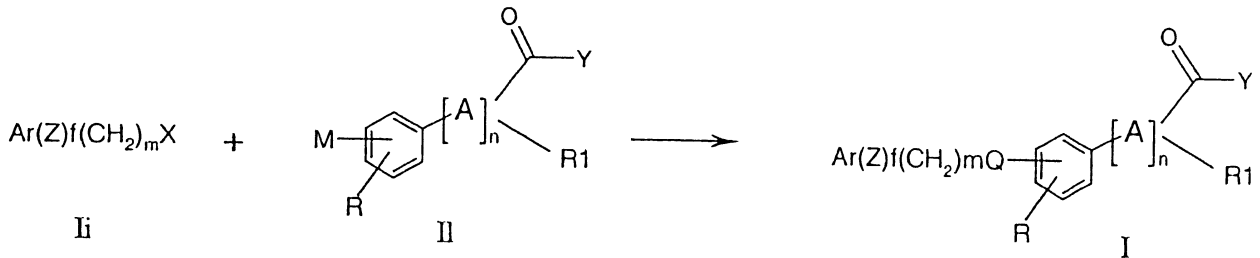


可以根據上述的流程圖合成通式 (I) 化合物，以通式 Ig 及 Ih 化合物開始，如果 M 或 X 係  $\text{NCO}$  基時，則在質子惰性溶劑中 (如  $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{THF}$ 、 $\text{CHCl}_3$  及類似物)，有可能在作為觸媒的有機鹼的存在下 (如三乙胺) 及有可能在以使用氣體 (如  $\text{N}_2$  及  $\text{Ar}$ ) 可以維持的惰性氣體中。反應溫度可在從 0 至  $40^\circ\text{C}$  之範圍內 (以  $25^\circ\text{C}$  較佳) 及反應時間係從 1 至 48 小時 (以 18 小時較佳)。

在其中 Q 係選自  $\text{NHC(O)}$  或  $\text{C(O)NH}$  之式 (I) 化合物的情況中，可以使用以下說明的方法 E。

(15)

方法 E :



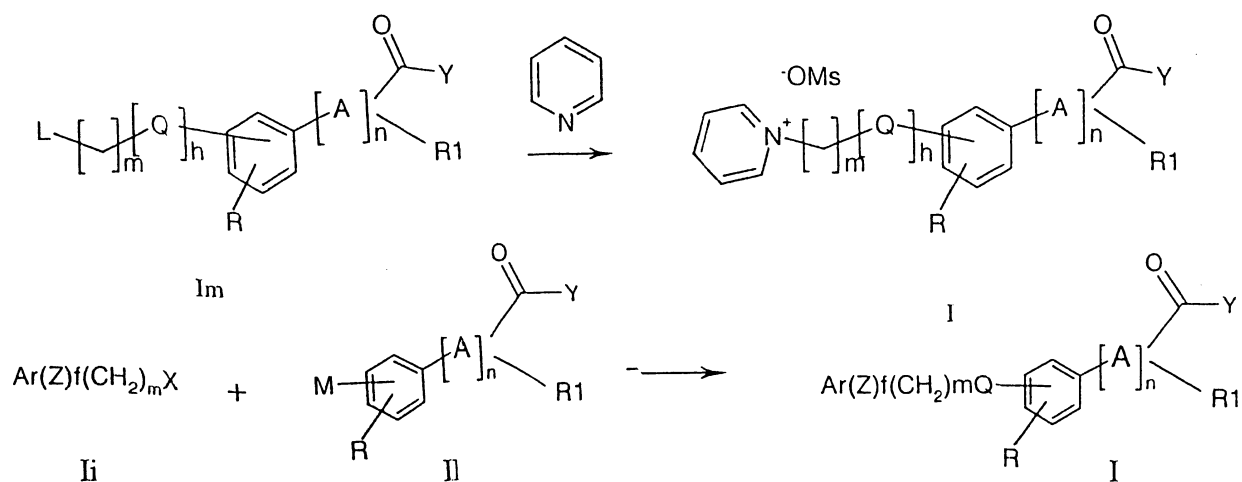
除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些在以上式(I)中指示的意義，以及當 M 係 NH<sub>2</sub> 時，則 X 係 NH<sub>2</sub>，及當 M 係 COOH 時，則 X 係 NH<sub>2</sub>。

可以根據上述的流程圖合成通式(I)化合物，當 X 或 M 係 COOH 基時，則使用通式 Ii 及 II 化合物開始，其係使用對基質比 1-3 當量(以 1-1.5 當量較佳)之偶磷基氰酸二乙酯、EEDQ、DCC 或 CDI 及類似物作為濃縮劑，在有機溶劑中(如 DMF、CH<sub>3</sub>CN、CHCl<sub>3</sub>、THF 及類似物)及在從 20 至 80℃ 為範圍之溫度下(以 25℃ 較佳)以從 18 小時至 3 天為範圍之反應時間(以 24 小時較佳)進行反應。以作為醯基鹵之酸的衍生化及接著以在質子接受劑(如三乙胺)的存在下以類似於那些上述條件下的濃縮作用也可以進行合成作用。

在其中 Ar 係芳族雜環之式(I)化合物的情況中，可以使用以下說明的方法 F，以吡錠基為實例說明。

(16)

方法 F



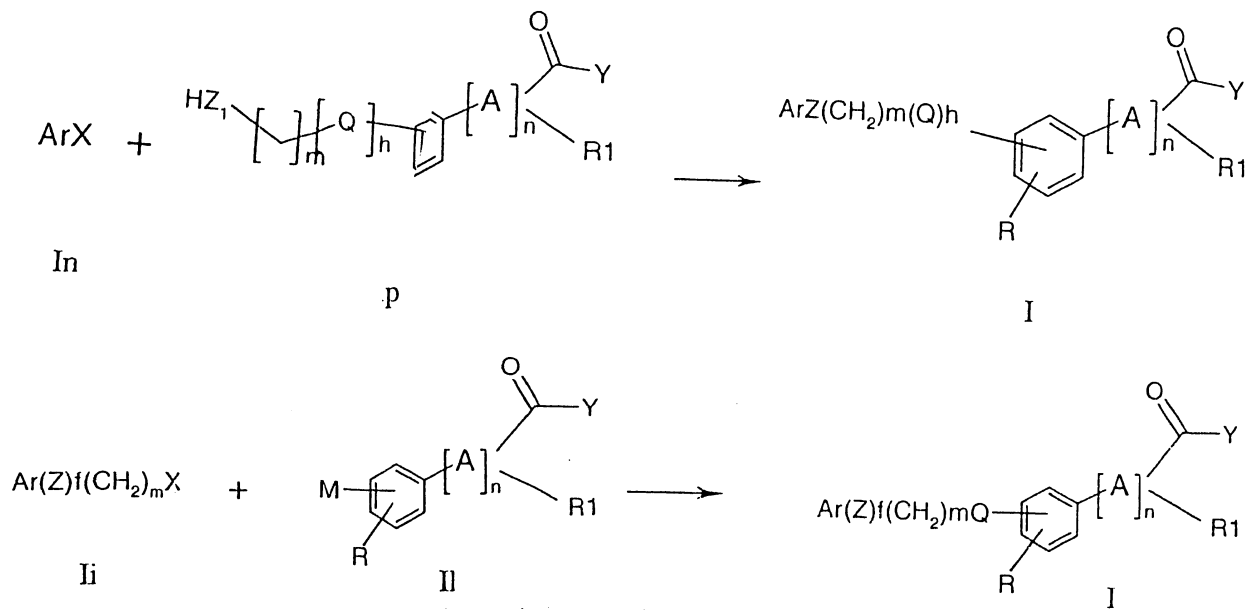
除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些在以上式(I)中指示的意義，以及 L 係離去基(如 MsO、TsO、Br、Cl 或 I)，m 係從 1 至 3 之整數。

可以根據上述的流程圖自通式 Im 化合物開始合成通式(I)化合物，在此 L 係離去基(如例如，鹵素、對-甲苯磺酸鹽及甲烷磺酸鹽)。使用與方法 B 說明的相同條件進行反應。

在其中 Z 採取通式說明的意義(不包括 NH)之式 I 化合物的情況中，可以使用以下說明的方法 G。

方法 G：

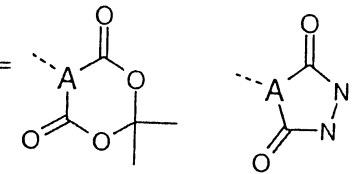
(17)



除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些在以上式(I)中指示的意義，以及當  $Z_1$  係選自 O、S、NH 時，則 X 係選自 NCO、COOH、OC(O)Cl、SC(O)Cl，或當  $Z_1$  係 O 時，則 X 係選自 OH、SH，或當  $Z_1$  係 COOH 時，則 X 係  $\text{NH}_2$ 。

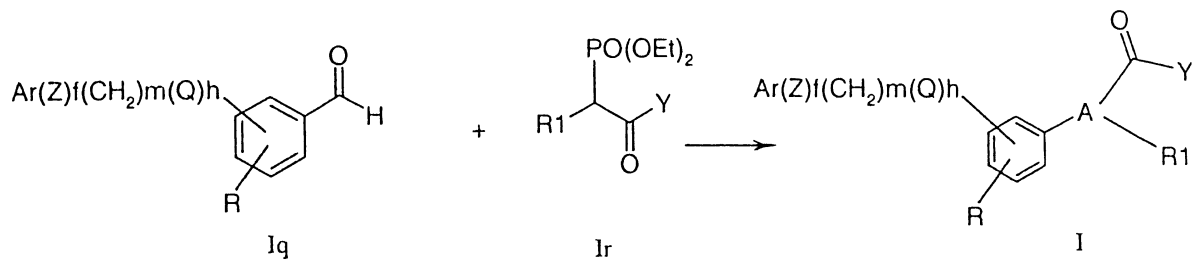
可以根據上述的流程圖自通式 In 及 Ip 化合物開始合成通式(I)化合物，當 X 或  $Z_1$  係 COOH 基時及 X 或  $Z_1$  係 O 或 N 基時，則使用如方法 E 說明的反應條件。當 X 係 NCO 基及  $Z_1$  係 O、N 或 S 基時，則可在方法 D\*說明的條件下進行反應。當 X 係 OH 或 SH 基及  $Z_1$  係 O 基時，則可以如方法 C\*的說明進行反應。當 X 係 OC(O)Cl 或 SC(O)Cl 基及  $Z_1$  係 N 基時，則在有機溶劑中(如  $\text{CHCl}_3$ 、THF 及類似物)使用鹼作為質子接受劑(如三乙胺)在從 0 至  $60^\circ\text{C}$  為範圍之溫度下(以  $25^\circ\text{C}$  較佳)以從 2 至 24 小時為範圍之反應時間(以 18 小時較佳)進行反應。

(18)

\*在這些情況中，A、COY 及 R<sub>1</sub> 可以形成環 = 

在其中 R<sub>1</sub>=OR<sub>3</sub> 及 A=CH=C 之式 (I) 化合物的情況中，  
可以使用以下說明的方法 H。

方法 H：



除非有其它另外的說明，希望各種符號的意義符合那些通式中指示的意義。

可以通式 Iq 及通式 Ir 化合物(如 Tetrahedron, 1992, 48(19), 3991-4004 的說明製備後者)開始合成通式 I 化合物，其係在質子惰性溶劑中(如 THF)，在無機鹼的存在下(如強鹼金屬氫化物，以 NaH 較佳)，在以從 20 至 100°C 為範圍之溫度下(以室溫較佳)經以從 1 至 48 小時為範圍之反應時間(以 20 小時較佳)。

在其中 A 係亞烷基之式 (I) 化合物的情況中，可自對應於在此 A 係亞烯基之式 (I) 化合物製備這些化合物。

可以不飽和化合物之還原作用獲得通式 I 之飽和化合物，其係藉由在 H<sub>2</sub> 的存在下及以從大氣壓至 60 磅/平方英吋(以 50 磅/平方英吋較佳)為範圍之壓力下以從 1 至

(19)

20%(以 10%較佳)為範圍之觸媒(如負載在 C 上金屬, 如 Pd/C)的催化氫化作用。所使用的觸媒量可以落在從 1 至 100 重量/重量%之範圍內(經常係 10 重量/重量%), 在非質子或質子惰性溶劑中(如 MeOH、二噁烷及 THF, 以 MeOH 較佳)經以從 18 小時至 3 天為範圍之反應時間(以 24 小時較佳)。也可以氫化物方式進行還原作用, 如在有機溶劑中(如 MeOH)的 NaBH<sub>4</sub>, 在以從 0 至 80°C 為範圍之反應溫度下(以 25°C 較佳)經以從 1 至 24 小時為範圍之反應時間(以 2 小時較佳)。另一種還原方法包含使用在非質子惰性溶劑中(如 MeOH、EtOH 及類似物)的鹼金屬(如 Mg), 在以從 20 至 40°C 為範圍之溫度下(以 25°C 較佳)經以從 2 至 24 小時為範圍之反應時間(以 6 小時較佳)。

除非有其它另外的說明, 起始化合物係市售品或可以根據習知的方法依照在實例中提供的指導製備。由以下的實例進一步例證本發明。

### 【實施方式】

#### 實例 1

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二乙酯  
(ST1445)之製備

中間產物 1-(2-羥乙基)吡啶之製備

根據本文說明的步驟製備在 J. Med. Chem., 1998, 41/10, 1619-1639 中報告的中間產物, 除了反應期限(以



(20)

30 小時代替 30 分鐘)之外，以在 50 毫升無水 DMSO 中的  
吡啶 (5.00 公克，42.7 毫莫耳)、KOH (3.60 公克，64.1 毫  
莫耳)及 2-溴基乙醇 (6.40 公克，51.3 毫莫耳)開始， $T=25-30^{\circ}\text{C}$ ，  
以得到 5.00 公克油狀產物 (產量 = 73%)。

中間產物 1-(2-甲磺基乙基)吡啶之製備

將無水吡啶 (736 毫克，9.30 毫莫耳)及逐滴的甲磺基  
乙基 (1.06 公克，9.30 毫莫耳)加入在 25 毫升無水二氯甲  
烷中的 1-(2-羥基)吡啶 (1.00 公克，6.20 毫莫耳)之溶液  
中。將反應留置在  $T=50^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時。在該期限之  
後，將混合物在真空中蒸發，並將殘餘物溶解在醋酸乙酯  
(50 毫升)中及以  $\text{H}_2\text{O}$  (50 毫升)清洗。將自水溶液分開的有  
機溶液以 0.1 當量 HCl 溶液 (2x50 毫升)及  $\text{H}_2\text{O}$  (2x50 毫升)  
清洗。將有機溶液在無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥及蒸發，並將殘  
餘物以 100 毫升己烷濕磨，在過濾之後得到 1.10 公克固  
體產物 (產量 = 74%)。熔點 (Mp) = 在  $75^{\circ}\text{C}$  分解；TLC：矽  
膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt：己烷，前置比 (Fr) = 0.61； $^1\text{H}$   
NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.62(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.22(m,  
2H), 7.18(m, 2H), 6.57(d, 1H), 4.50(m, 4H), 2.60(s,  
3H)；元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ 。

中間產物 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯醛之製備

以不同的合成步驟製備在 J. Med. Chem. 1998, 41(10)  
中報告的中間產物，其係以在 30 毫升無水 DMF 中的中間  
產物 1-(2-甲磺基乙基)吡啶 (1.40 公克，5.85 毫莫

(21)

耳)及 4-羥基苯醛(880 毫克, 6.86 毫莫耳)與 NaH(190 毫克, 7.87 毫莫耳)開始。將反應混合物留置在 80°C 之溫度下持續攪拌 18 小時。在該期限結束時, 將 H<sub>2</sub>O(150 毫升)加入混合物中及將產物以醋酸乙酯(3x150 毫升)萃取。將收集的有機萃取物在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥及將溶劑在真空中蒸發, 以獲得 1.50 公克產物(產量=96%)。

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二乙酯  
(ST1445)之製備

方法 A

將 AcOH(47.2 毫克, 0.79 毫莫耳)及吡啶(66.9 毫克, 0.79 毫莫耳)加入在 15 毫升無水甲苯中的 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯醛(1.40 公克, 5.28 毫莫耳)及丙二酸二乙酯(845 毫克, 5.28 毫莫耳)之溶液中。將反應混合物留置以丁-史塔克回流 7 小時。在該期限之後, 將混合物乾燥, 並將粗反應產物以使用 3:7 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到 1.50 公克油狀產物(產量=70%)。TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.66; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.60(m, 2H), 7.40(m, 3H), 7.22(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.15(t, 1H), 6.80(d, 2H), 6.45(d, 1H), 4.45(t, 2H), 4.25(m, 6H), 1.25(m, 6H); HPLC: 管柱 Inertisil ODS-3(5 微米)(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O(70:30 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流

(22)

速 = 0.75 毫升 / 分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 19.47 分鐘，元素分析 (E.A.) 符合  $C_{24}H_{25}NO_5$ 。

## 實例 2

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二乙酯 (ST1446) 之製備

將如實例 1 的說明獲得的 ST1445 (0.90 公克，2.20 毫莫耳) 溶解在 30 毫升二噁烷中及以 10% Pd/C (90 毫克) 在室溫下加以 48 小時之催化氫化作用 (60 磅 / 平方英吋)。在該期限之後，將懸浮液在 C 鹽上過濾及將過濾物在真空中蒸發。將粗產物在使用 2:8 之 AcOEt : 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化，以得到 380 毫克油狀產物 (產量 = 42%)。TLC : 矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt : 己烷，前置比 (Fr) = 0.60 ;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.60 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.70 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.45 (t, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.15 (t, 6H) ; HPLC : 管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米) (250 x 4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (70:30 體積 / 體積)，pH = 不變，T = 30°C，流速 = 0.75 毫升 / 分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 19.16 分鐘，元素分析 (E.A.) 符合  $C_{24}H_{27}NO_5$ 。

## 實例 3

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

(23)

(ST1443)之製備

## 方法 B

將在 15 毫升無水 DMF 中的 4-羥基亞苯甲基丙二酸二甲酯 (3.00 公克, 12.5 毫莫耳) 之溶液在 N<sub>2</sub> 氣流下加入在無水 DMF (70 毫升) 中的 NaH (360 毫克, 15.0 毫莫耳) 之懸浮液中。在反應混合物澄清之後 (30 分鐘), 加入在 15 毫升無水 DMF 中如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲烷磺醯氧基乙基) 吡啶 (2.90 公克, 12.5 毫莫耳) 之溶液, 並將反應混合物留置在 70°C 及 N<sub>2</sub> 氣流下攪拌 18 小時。在該期限之後, 將 H<sub>2</sub>O (300 毫升) 加入反應中及將產物以醋酸乙酯 (3x100 毫升) 萃取。將有機溶液以 H<sub>2</sub>O 及 NaCl 飽和溶液清洗, 在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥及在真空中蒸發乾燥。將粗反應產物在使用 2:8 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到 3.10 公克固體產物 (產量 = 65%)。熔點 (Mp) = 68-70°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷, 前置比 (Fr) = 0.61; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.82 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.80 (d, 6H); HPLC: 管柱 Symmetry C18 (5 微米) (150x3.9 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量 (60:40 體積/體積), pH=3, T=30°C, 流速=0.5 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=12.75 分鐘, 元素分析 (E.A.) 符合 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>。

(24)

## 實例 4

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1444) 之製備

將如實例 3 的說明製備的 ST1443 (1.50 公克, 3.90 毫莫耳) 溶解在 45 毫升二噁烷中及以 10% Pd/C (750 毫克) 在室溫下加以 24 小時之催化氫化作用 (60 磅/平方英寸)。將懸浮液在 C 鹽上過濾及將過濾物在真空中蒸發, 以得到油狀殘餘物, 將其以使用 2:8 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到 0.90 公克油狀產物 (產量 = 60%)。TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷, 前置比 (Fr) = 0.63;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.62 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (2d, 3H), 6.80 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.60 (t, 1H), 3.15 (d, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry C18 (5 微米) (150 x 3.9 毫米), 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量 (60:40 體積/體積), pH=3, T=30°C, 流速 = 0.5 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間 = 13.15 分鐘, 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ 。

## 實例 5

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸 (ST1467) 之製備

將 2 當量 NaOH (3 毫升) 加入在甲醇 (10 毫升) 及 THF (5 毫升) 中如實例 3 的說明製備的 ST1444 (0.95 公克, 2.50

(25)

毫莫耳)之溶液中，並將反應留置在室溫下攪拌 24 小時。在該期限之後，將反應在真空中蒸發，將水(10 毫升)加入殘餘物中及將溶液以 AcOEt(2x10 毫升)萃取。將水相以 1 當量 HCl 酸化成 pH=4 及將產物以 AcOEt(2x10 毫升)萃取。將有機萃取物在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥及在真空中蒸發。將殘餘物再溶解在 AcOEt 中及以己烷沉澱，以得到 250 毫克產物(產量=28%)。熔點(Mp)=112-114°C；TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt：己烷，前置比(Fr)=0.28；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.60(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20(t, 1H), 7.10(m, 3H), 6.80(d, 2H), 6.45(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.30(t, 2H), 3.60(t, 1H), 3.05(d, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry C18(5 微米)(150x3.9 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量(55:45 體積/體積)，pH=4，T=30°C，流速=0.5 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=4.40 分鐘，元素分析(E.A.)符合 C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>，KF=0.8% H<sub>2</sub>O。

## 實例 6

(2S)-胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯  
(ST1539)之製備

中間產物 4-羥基-(2S)-α-苯基甘胺酸鹽酸甲酯之製備  
將 SOCl<sub>2</sub>(7.20 公克，59.0 毫莫耳)加入在 MeOH(50 毫升)中的 4-羥基-(2S)-α-苯基甘胺酸(5.00 公克，29.0 毫莫耳)之溶液中。將反應留置在室溫下攪拌 24 小時。將溶

(26)

劑在真空中蒸發，並將殘餘物以二乙醚濕磨，以得到成爲白色固體之 6.50 公克產物(產量=100%)；TLC：矽膠，溶離劑 5:5 之 AcOEt：己烷，前置比(Fr)=0.21；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.30(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.20(s, 1H), 3.80(s, 3H)。

(2S)-胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯 (ST1539)之製備

如實例 3(方法 B)的說明，自 4-羥基-(2S)-α-苯基甘胺酸鹽酸甲酯(1.10 公克，5.00 毫莫耳)及在無水 DMF(50 毫升)中如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲烷磺醯氧基乙基)吡啶(1.20 公克，5.00 毫莫耳)開始製備該產物，除了 NaH 量(280 毫克，12.0 毫莫耳)，反應時間(以 6 小時代替 18 小時)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 AcOEt 代替 2:8 之 AcOEt：己烷)之外，以得到 500 毫克油狀產物(產量=31%)；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-7°(在 MeOH 中的 c=0.1)；TLC：矽膠，溶離劑 9:1 之 AcOEt：MeOH，前置比(Fr)=0.51；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.62(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.22(m, 4H), 7.10(t, 1H), 6.80(d, 2H), 6.55(d, 1H), 4.50(s+t, 3H), 4.30(t, 2H), 3.70(s, 3H)；HPLC：管柱 Symmetry C18(5 微米)(250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量(60:40 體積/體積)，pH=4.2，T=30°C，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=6.52 分鐘，元素分析(E.A.)符合 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。

(27)

## 實例 7

4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲酸甲酯(ST1671)之製備  
如實例 3(方法 B)的說明，自在無水 DMF(10 毫升)中  
如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲磺醯氧基乙基)吡啶(0.95  
公克，3.90 毫莫耳)、4-羥基苯甲酸甲酯(600 毫克，3.90  
毫莫耳)及 NaH(114 毫克，4.70 毫莫耳)開始製備該產物，  
除了反應時間(以 24 小時代替 18 小時)及在色層分離法  
的純化作用中使用的溶離劑(以 1:9 代替 2:8 之 AcOEt:己  
烷)之外。將所獲得的仍然不純的產物在使用 AcOEt 作為  
溶離劑之 Amberlyst A21 樹脂上經色層分離法純化，以得  
到成為白色固體之 540 毫克產物(產量=47%)；熔點(Mp)  
=70-73°C；TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt:己烷，前  
置比(Fr)=0.48；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.00(d, 2H),  
7.65(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.90(d, 2H),  
6.60(d, 1H), 4.60(t, 2H), 4.40(t, 2H), 3.90(s, 3H)；  
HPLC：管柱 Symmetry (5 微米)-(250x4.6 毫米)，移動相  
CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量(60:40 體積/體積)，pH=不  
變，T=30°C，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測  
器，逗留時間=24.66 分鐘，元素分析(E.A.)符合  
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>。

## 實例 8

3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(ST1626)之



(28)

## 製備

如實例 3(方法 B)的說明，自如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲磺醯氧基乙基)吡啶(1.10 公克，4.50 毫莫耳)、4-羥苯基丙酸甲酯(820 毫克，4.55 毫莫耳)及 NaH(142 毫克，5.90 毫莫耳)開始製備該產物，除了溶劑(以無水乙腈(1.5 毫升)代替無水 DMF)及在以色列層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 1:9 代替 2:8 之 AcOEt:己烷)之外。將所獲得的殘餘物進一步以己烷濕磨，以消除少量的溶劑，以得到成爲白色固體之 270 毫克產物(產量=19%)；熔點(Mp)=85°C；TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt:己烷，前置比(Fr)=0.49；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.62(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(m, 3H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 2H), 6.50(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.30(t, 2H), 3.82(s, 3H), 2.90(t, 2H), 2.60(t, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry(5 微米)-(250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O(60:40 體積/體積)，pH=不變，T=30°C，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=22.33 分鐘，元素分析(E.A.)符合 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>。

## 實例 9

2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯(ST1627)之製備

如實例 3(方法 B)的說明，自如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲磺醯氧基乙基)吡啶(860 毫克，3.60 毫莫耳)、4-

(29)

羥苯基醋酸甲酯(600毫克, 3.60毫莫耳)及 NaH(112毫克, 4.70毫莫耳)開始製備該產物, 除了溶劑(以無水乙腈(1.5毫升)代替無水 DMF)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 1:9 代替 2:8 之 AcOEt: 己烷)之外, 以得到成爲白色固體之 243 毫克產物(產量=22%); 熔點 (Mp)=50-52°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷, 前置比 (Fr)=0.46; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.62(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(m, 5H), 6.80(d, 2H), 6.55(d, 1H), 4.58(t, 2H), 4.30(t, 2H), 3.70(s, 3H), 3.60(s, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry (5 微米)-(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (60:40 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=17.38 分鐘, 元素分析(E.A.)符合 C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>。

## 實例 10

2-硫代-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯鈉鹽(ST1706)之製備

中間產物 4-羥基- $\alpha$ -硫代苯基醋酸甲酯鈉鹽之製備  
 將 4-羥基- $\alpha$ -硫代苯基醋酸鈉鹽單水合物(2.00 公克, 7.34 毫莫耳)溶解在 MeOH(44 毫升)中及加入 SOCl<sub>2</sub>(1.75 公克, 14.6 毫莫耳), 以製備該產物。將反應混合物留置在室溫下 24 小時。將溶劑在真空中蒸發之後, 將殘餘物以二乙醚(3x50 毫升)濕磨。將所獲得的仍然

(30)

不純的殘餘物在使用 8:2 之  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化，以得到 1.25 公克油狀產物 (產量 = 63.5%) ;  $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 300\text{MHz}) \delta$  7.30(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.95(s, 1H), 3.65(s, 3H) ; 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{SO}_6\text{Na}$  ;  $\text{KF} = 2.2\% \text{H}_2\text{O}$  。

2-硫代-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯鈉鹽 (ST1706) 之製備

如實例 3 (方法 B) 的說明，自在 3.4 毫升無水 DMF 中的 4-羥基硫代苯基醋酸甲酯鈉鹽 (1.10 公克，4.10 毫莫耳)、如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲烷磺醯氧基乙基)吡啶 (0.98 公克，4.10 毫莫耳) 及  $\text{NaH}$  (147.6 毫克，6.15 毫莫耳) 開始製備該產物，除了反應時間及溫度 (以 3 小時代替 18 小時，在  $120^\circ\text{C}$  下代替在  $80^\circ\text{C}$  下) 之外。將深色的半固體以二乙醚 (200 毫升) 處理及將所獲得的粗固體在使用 9:1 之  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化，以得到 400 毫克固體產物 (產量 = 21.4%) ; 熔點 ( $\text{Mp}$ ) =  $253-258^\circ\text{C}$  (分解) ; TLC : 矽膠，溶離劑 7:3 之  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$ ，前置比 ( $\text{Fr}$ ) = 0.58 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}_{d4}, 300\text{MHz}) \delta$  7.55(m, 4H), 7.25(d, 1H), 7.18(t, 1H), 7.00(t, 1H), 6.80(d, 2H), 6.42(d, 1H), 4.85(s, 1H), 4.50(t, 2H), 4.30(t, 2H), 3.70(s, 3H) ; HPLC : 管柱 Symmetry C18 (5 微米) (250x4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量 (50:50 體積/體積)， $\text{pH} = 3$ ， $T = 30^\circ\text{C}$ ，流速 = 1 毫升/分

(31)

鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 6.07 分鐘，元素分析 (E. A.) 符合  $C_{19}H_{18}NO_6NaS$ 。

## 實例 11

(S)-2-苯醯基胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯 (ST1709) 之製備

中間產物 (S)-2-苯醯基胺基-2-(4-羥苯基)醋酸甲酯之製備

將如實例 6 的說明製備的 4-羥基-(2S)- $\alpha$ -苯基甘胺酸甲酯鹽酸 (1.24 公克，5.70 毫莫耳) 溶解在 DMF (30 毫升) 中，將 TEA (1.15 公克，11.4 毫莫耳) 及苯醯氯 (896 毫克，6.38 毫莫耳) 加入在 0°C 下的溶液中，以製備該產物。將反應混合物留置在室溫下 18 小時。在該期限之後，將  $H_2O$  (100 毫升) 加入反應中及將產物以醋酸乙酯 (3x30 毫升) 萃取。將有機溶液以  $H_2O$  (2x40 毫升) 清洗，在無水  $Na_2SO_4$  上乾燥及在真空中蒸發，以得到 1.29 公克固體產物 (產量 = 79%)；熔點 (Mp) = 152°C； $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.90 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.70 (d, 1H), 3.80 (s, 3H)。

(S)-2-苯醯基胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯 (ST1709) 之製備

如實例 3 (方法 B) 的說明，自 (S)-2-苯醯基胺基-2-(4-

(32)

經苯基)醋酸甲酯(0.70 公克, 2.50 毫莫耳)、如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲烷磺醯氧基乙基)吡啶(0.58 公克, 2.50 毫莫耳)及 NaH (72 毫克, 3.00 毫莫耳)開始經 24 小時(代替 18 小時)製備該產物。在處理時, 使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取產物, 以水代替醋酸乙酯。使用 7:3(代替 2:8)之 AcOEt: 己烷作為溶離劑進行產物的色層分離法純化作用, 以得到 530 毫克油狀產物(產量=50%);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.6^\circ$ (在  $\text{CHCl}_3$  中的  $c=1\%$ ); TLC: 矽膠, 溶離劑 5:5 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.65;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.80(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.55-7.10(m, 9H), 6.82(d, 2H), 6.50(d, 1H), 5.70(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.22(t, 2H), 3.75(s, 3H); HPLC: 管柱 Inertisil ODS-3(5 微米)(250x4.6 毫米), 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量(65:35 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=13.57 分鐘, 元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ , KF=1.5% $\text{H}_2\text{O}$ 。

## 實例 12

2-羥基-3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯  
(ST1733)之製備

中間產物 2-羥基-3-(4-羥苯基)丙酸甲酯之製備

將 D,L3-(4-羥苯基)乳酸水合物(500 毫克, 2.76 毫莫耳)溶解在 MeOH(30 毫升)中, 以氣態 HCl 飽和, 以製備該產物。將反應溶液留置在室溫下 4 小時。將溶劑在真空

(33)

中蒸發之後，將油狀殘餘物再溶解在二乙醚中及將溶劑在真空中蒸發，重複操作 3 次 (3x10 毫升)，以得到 540 毫克油狀產物 (產量 = 100%)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.10(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.00(brs, 1H), 4.45(t, 1H), 3.80(s, 3H), 3.00(dd, 2H)。

2-羥基-3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯 (ST1733) 之製備

如實例 3(方法 B)的說明，自在 50 毫升無水 DMF 中的 2-羥基-3-(4-羥苯基)丙酸甲酯 (800 毫克，4.10 毫莫耳)、如實例 1 的說明製備的 1-(2-甲烷磺醯氧基乙基)吡啶 (970 毫克，4.10 毫莫耳)及 NaH (108 毫克，4.50 毫莫耳)開始，在 40°C 下經 24 小時 (代替在 70°C 下經 18 小時)製備該產物。在處理時，將產物以代替醋酸乙酯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取及將最終殘餘物以使用 3:7 (代替 2:8) 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之色層分離法純化，以得到 270 毫克固體產物 (產量 = 18%)；熔點 (Mp) = 70-72°C；TLC: 矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷，前置比 (Fr) = 0.22；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.65(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.12(m, 3H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 2H), 6.55(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.40(brt, 1H), 4.22(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.00(dq, 2H)；HPLC: 管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米) - (250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量 (65:35 體積/體積)，pH = 不變，T = 30°C，流速 = 0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV

(34)

偵測器，逗留時間=9.39分鐘，元素分析(E.A.)符合  
 $C_{20}H_{21}NO_4$ 。

## 實例 13

4-[2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙氧基]苯甲基丙二酸二甲  
酯(ST1705)之製備

中間產物 1-甲烷磺醯氧基-2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙  
基之製備

將 TEA(336 毫克，3.33 毫莫耳)及逐滴的甲烷磺醯氯  
(381 毫克，3.33 毫莫耳)在 0°C 下加入在無水二氯甲烷(10  
毫升)中的 4-(二甲基胺基)苯基乙醇(500 毫克，3.02 毫莫  
耳)之溶液中。將反應留置在室溫下 18 小時。在該期限之  
後，將混合物在真空中蒸發，將殘餘物以 AcOEt(100 毫升)  
萃取及將溶液過濾。將有機溶液在真空中蒸發，以得到  
720 毫克油狀產物(產量=98%)； $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  
 $\delta$  7.10(d, 2H), 6.70(d, 2H), 4.40(t, 2H), 3.00(m, 8H),  
2.85(s, 3H)。

中間產物 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯之製備

如專利 WO94/13650 以雜環衍生物及彼在藥劑中的用  
途(Heterocyclic derivatives and their use in  
pharmaceuticals)說明的方法，自 4-羥基亞苯甲基丙二酸  
二甲酯(5.00 公克，21.0 毫莫耳)以在 MeOH 中的  
10%Pd/C(500 毫克)之催化氫化作用製備該產物，除了反

(35)

應期限(以 24 小時代替 5 小時)及壓力(以 50 磅/平方英寸代替室壓)之外，以得到 5.00 公克油狀產物(產量=99%)；分析數據類似於在所說明的文獻中報告的那些數據。

4-[2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1705)之製備

如實例 3(方法 B)的說明，自 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(708 毫克，2.97 毫莫耳)、1-甲烷磺醯氧基-2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙基(724 毫克，2.97 毫莫耳)及 NaH (71 毫克，2.97 毫莫耳)開始製備該產物。將粗反應產物在使用 15:85(代替 2:8)之 AcOEt:己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化，以得到油狀產物，將其以己烷處理的方式進一步純化，以得到 270 毫克產物(產量=24%)；TLC：矽膠，溶離劑 4:6 之 AcOEt:己烷，前置比 (Fr)=0.55； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.18(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.80(d, 2H), 6.75(m, 2H), 4.10(t, 2H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.18(d, 2H), 3.00(t, 2H), 2.90(s, 6H)；HPLC：管柱 Symmetry C18(5 微米)(250x4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (65:35 體積/體積)，pH=不變，T=30°C，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=19.13 分鐘，元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 。

實例 14

3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙烯酸甲酯



(36)

(ST1462)之製備

中間產物  $\alpha$ -氰基-4-羥基肉桂酸甲酯之製備

將  $\text{SOCl}_2$  (24.9 公克, 210 毫莫耳) 加入在  $\text{MeOH}$  (200 毫升) 中的  $\alpha$ -氰基-4-羥基肉桂酸 (20.0 公克, 106 毫莫耳) 之溶液中。將反應留置在  $T=60^\circ\text{C}$  下攪拌 24 小時。將溶劑在真空中蒸發及將殘餘物以二乙醚濕磨。以得到成爲淡黃色固體的 18.0 公克產物 (產量 = 85%) ; TLC : 矽膠, 溶離劑 3:7 之  $\text{AcOEt}$  : 己烷, 前置比 ( $F_r$ ) = 0.28 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.90 (s, 3H)。

3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙烯酸甲酯 (ST1462)之製備

方法 C

將  $\text{DEAD}$  (1.30 公克, 7.3 毫莫耳) 及  $\text{PPh}_3$  (1.90 公克, 7.30 毫莫耳) 加入在無水  $\text{THF}$  (20 毫升) 中如實例 1 的說明製備的 1-(2-羥乙基)吡啶 (1.00 公克, 6.20 毫莫耳) 及  $\alpha$ -氰基-4-羥基肉桂酸甲酯 (1.10 公克, 5.60 毫莫耳) 之溶液中。將反應留置在室溫下攪拌 5 天。將溶劑在真空中蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 2:8 之  $\text{AcOEt}$  : 己烷作爲溶離劑之  $\text{SiO}_2$  膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到 850 毫克固體產物 (產量 = 44%) ; 熔點 ( $M_p$ ) = 142-144 $^\circ\text{C}$  ; TLC : 矽膠, 溶離劑 3:7 之  $\text{AcOEt}$  : 己烷, 前置比 ( $F_r$ ) = 0.38 ;  $^1\text{H}$

(37)

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  8.10(s, 1H), 7.90(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.10(m, 2H), 7.05(t, 1H), 6.80(d, 2H), 6.45(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.25(t, 2H), 3.80(s, 3H);

HPLC: 管柱 Symmetry C18(5 微米)-(150x3.9 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O(60:40 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.5 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=13.86 分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>。

## 實例 15

3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙酸甲酯 (ST1499)之製備

將如實例 14 的說明再製備的 ST1462(1.30 公克, 3.70 莫耳)溶解在 60 毫升 THF 中及以 10%Pd/C (130 毫克)加以 24 小時之催化氫化作用(15 磅/平方英吋)。將懸浮液在 C 鹽上過濾, 將過濾物在真空中蒸發及將殘餘物在使用 3:7 之 AcOEt:己烷作為溶離劑之 SiO<sub>2</sub> 膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到 620 毫克油狀產物(產量=48%); TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt:己烷, 前置比(Fr)=0.42; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  7.62(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20(m, 5H), 6.80(d, 2H), 6.55(d, 1H), 4.50(t, 2H), 4.30(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.65(t, 1H), 3.15(m, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry C18(5 微米)-(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (70:30 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間

(38)

=14.47 分鐘，元素分析 (E.A.) 符合  $C_{21}H_{20}N_2O_3$ 。

## 實例 16

4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

(ST1474) 之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自 3-(2-羥乙基)吡啶(2.50 公克，15.5 毫莫耳)、4-羥基亞苯甲基丙二酸二甲酯(3.30 公克，14.1 毫莫耳)、DEAD(3.20 公克，18.3 毫莫耳)及  $PPh_3$ (4.80 公克，18.3 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 4 天代替 5 天)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 3:7 之 AcOEt: 己烷及 6:4 之異丙醚: 己烷代替 2:8 之 AcOEt: 己烷)之外，以得到固體殘餘物，將其以 AcOEt 及己烷結晶，以得到 480 毫克產物(產量 =9.5%)；熔點 (Mp)=105.7°C；TLC: 矽膠，溶離劑 1:1 之 AcOEt: 己烷，前置比 (Fr)=0.65； $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.00(brs, 1H), 7.65(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.40(m, 3H), 7.20(m, 3H), 6.85(d, 2H), 4.25(t, 2H), 3.82(d, 6H), 3.22(t, 2H)；HPLC: 管柱 Symmetry(5 微米)(150x3.9 毫米)，移動相  $CH_3CN: KH_2PO_4$  50 毫克分子量(50:50 體積/體積)，pH=3，T=30°C，流速=0.5 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=22.85 分鐘，元素分析 (E.A.) 符合  $C_{22}H_{21}O_5$ 。

## 實例 17

(39)

4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1475)之  
製備

如實例 14(方法 C)的說明，自 1-(2-羥乙基)萘(1.50  
公克，8.70 毫莫耳)、如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲  
基丙二酸二甲酯(1.90 公克，7.90 毫莫耳)、DEAD(1.90 公  
克，11.3 毫莫耳)及  $\text{PPh}_3$ (2.90 公克，11.3 毫莫耳)開始製  
備該產物，除了反應時間(以 1 天代替 5 天)之外，在純化  
之後得到 1.90 公克油狀產物(產量=61%)；TLC：矽膠，  
溶離劑 2:8 之 AcOEt：己烷，前置比(Fr)=0.42； $^1\text{H}$   
NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.70(t,  
1H), 7.47(m, 2H), 7.42(d, 2H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 2H),  
4.25(t, 2H), 3.62(s, 6H), 3.60(m, 3H), 3.20(d, 2H)；  
HPLC：管柱 Symmetry(5 微米)(150x3.9 毫米)，移動相  
 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量(55:45 體積/體積)，  
pH=3，T=30°C，流速=0.7 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵  
測器，逗留時間=28.46 分鐘，元素分析(E.A.)符合  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 。

實例 18

4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1476)  
之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自 2-(2-羥乙基)吡啶(800  
毫克，6.40 毫莫耳)、如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲  
基丙二酸二甲酯(1.70 公克，6.90 毫莫耳)、DEAD(1.40 公

(40)

克，8.00 毫莫耳)及  $\text{PPh}_3$ (2.10 公克，8.00 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 3 天代替 5 天)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(AcOEt: 己烷[以 3:7 代替 2:])之外，以得到 850 毫克油狀產物(產量=38%)；  
TLC: 矽膠，溶離劑 1:1 之 AcOEt: 己烷，前置比 (Fr)=0.36； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  8.50(d, 1H), 7.60(td, 1H), 7.22(d, 1H), 7.12(m, 1H), 7.08(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.32(t, 2H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.22(t, 2H), 3.15(d, 2H)；HPLC: 管柱 Symmetry(5 微米)(150x3.9 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量(25:75 體積/體積)，pH=3，T=30°C，流速=0.5 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=11.71 分鐘，元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ；KF=31.4% $\text{H}_2\text{O}$ 。

## 實例 19

4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1493)之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自 2-(4-氯苯基)乙醇(700 毫克，4.60 毫莫耳)、如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(1.20 公克，5.00 毫莫耳)、DEAD(1.10 公克，15.90 毫莫耳)及  $\text{PPh}_3$ (1.60 公克，5.90 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 3 天代替 5 天)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(AcOEt: 己烷[以 3:7 代替 2:8])之外，以得到 800 毫克油狀產物(產量=47%)；

(41)

TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt：己烷，前置比 (Fr)=0.47； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.22(q, 4H), 7.11(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.20(t, 2H), 3.70(s, 6H), 3.6(t, 1H), 3.15(d, 2H), 3.05(t, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry(5 微米)(150x3.9 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量 (55:45 體積/體積)，pH=5.5，T=30°C，流速=1.0 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=23.42 分鐘；元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ 。

## 實例 20

5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基亞甲基]噻唑烷-2,4-二酮 (ST1862) 之製備

中間產物 4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯醛之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自 4-羥基苯醛(2.00 公克，16.4 毫莫耳)、2-(4-氯苯基)乙醇(2.80 公克，18.0 毫莫耳)、 $\text{PPh}_3$ (5.57 公克，21.3 毫莫耳)及 DEAD(3.70 公克，21.3 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 1 晚代替 5 天)之外。在純化作用之後獲得 2.60 公克產物(產量=61%)； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  9.90(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.30(dd, 4H), 6.90(d, 2H), 4.20(t, 2H), 3.10(t, 2H)。

5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基亞甲基]噻唑烷-2,4-二酮 (ST1862) 之製備

如實例 1(方法 A)的說明，自在 20 毫升無水甲苯中的

(42)

4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯醛(708毫克, 2.70毫莫耳)與噻唑烷-2,4-二酮(320毫克, 2.70毫莫耳)、醋酸(21毫克, 0.35毫莫耳)及吡啶(29.8毫克, 0.35毫莫耳)製備該產物, 除了反應時間(以5小時代替7小時)之外。在混合物冷卻之後, 將黃色產物晶體分開, 將其留置在0°C下30分鐘, 接著過濾, 先以冷甲苯及再以水濕磨, 並接著乾燥。獲得786毫克產物(產量=81%); 熔點(Mp)=202-203°C; TLC: 矽膠, 溶離劑9:1之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH, 前置比(F<sub>r</sub>)=0.6; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 7.70(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.30(s, 4H), 7.10(d, 2H), 4.25(t, 2H), 3.05(t, 2H); HPLC: 管柱 LunaC<sub>18</sub>(5微米)(4.6x250毫米), T=30°C, 移動相 NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.1克分子量: CH<sub>3</sub>CN (3:7體積/體積), pH=不變, 流速=1毫升/分鐘, 205毫微米UV偵測器, 逗留時間=11.25分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>SCl。

## 實例 21

5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基甲基]噻唑烷-2,4-二酮(ST1864)之製備

將粉末狀 Mg(607毫克, 25.0毫莫耳)以少量的小片加入在無水 MeOH(20毫升)中如實例 20 的說明製備的 ST1862(600毫克, 1.67毫莫耳)之懸浮液中。將反應混合物留置在 25°C 下 5 小時。在該期限之後, 將溶劑蒸發, 將水加入殘餘物中及以 1 當量 HCl 溶液酸化成 pH2, 並將

(43)

水相以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將匯聚的有機相以  $\text{NaCl}$  飽和溶液清洗，在無水硫酸鈉上乾燥及在真空中蒸發。將因此獲得的殘餘物以使用 99.5:0.5 之  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$  作為溶離劑之矽膠色層分離法純化，以得到仍然不純的產物，將其自甲醇再結晶，以得到 180 毫克產物 (產量 = 30%)；熔點 (Mp) = 147-148°C；TLC：矽膠，溶離劑 9.95:0.05 之  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$ ，前置比 (Fr) = 0.16； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.00 (brs, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.20 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (m, 2H)；HPLC：管柱 Luna  $\text{C}_{18}$  (5 微米) (4.6x250 毫米)， $T=30^\circ\text{C}$ ，移動相  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  0.05 克分子量 :  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4:6 體積 / 體積)， $\text{pH}=4$ ，流速 1 毫升 / 分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 14.3 分鐘；元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{SCl}$ 。

## 實例 22

3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1863) 之製備

中間產物 3-羥基亞苯甲基丙二酸二甲酯之製備

如實例 1 (方法 A) 的說明，自 3-羥基苯醛 (3.02 公克，24.7 毫莫耳)、丙二酸二甲酯 (2.83 毫升，24.7 毫莫耳)、吡啶 (314 毫克，3.68 毫莫耳) 及冰醋酸 (221 毫克，3.68 毫莫耳) 開始製備該產物，除了反應時間 (以 5 小時代替 7 小時) 之外。在純化之後獲得 3.91 公克產物 (產量 = 67%)； $^1\text{H}$



(44)

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  7.80(s, 1H), 7.30(m, 1H), 6.90(m, 3H), 3.90(s, 6H)。

中間產物 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯之製備

將 3-羥基亞苯甲基丙二酸二甲酯(1.51 公克, 6.40 毫莫耳)溶解在 40 毫升甲醇中及加入 151 毫克 10% Pd/C。接著將混合物在 50 磅/平方英吋及室溫下加以 18 小時之催化氫化作用。在該期限之後, 將混合物在 C 鹽上過濾及將有機相在真空中蒸發。將因此獲得的殘餘物以使用 8:2 之己烷: 醋酸乙酯作為溶離劑之矽膠色層分離法純化。獲得 1.31 公克產物(產量=86%); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  7.20(t, 1H), 6.80(m, 3H), 3.60(s, 7H), 3.20(d, 2H)。

3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1863)之製備

如實例 14(方法 C)的說明, 自 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(664 毫克, 2.80 毫莫耳)、2-(4-氯苯基)乙醇(435 毫克, 2.80 毫莫耳)、三苯膦(953 毫克, 3.64 毫莫耳)及 DEAD(572 微升, 3.64 毫莫耳)開始製備該產物, 除了反應時間(以 1 晚代替 5 天)之外。在純化之後獲得 700 毫克產物(產量=66%); TLC: 矽膠, 溶離劑 8:2 之己烷: 醋酸乙酯, 前置比(Fr)=0.35; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  7.20(m, 5H), 6.70(m, 3H), 4.10(t, 2H), 3.70(s, 6H), 3.65(t, 1H), 3.20(d, 2H), 3.00(t, 2H); HPLC: 管柱 LunaC<sub>18</sub>(5 微

(45)

米)(4.6x250 毫米)， $T=30^{\circ}\text{C}$ ，移動相  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  0.05 克分  
子量： $\text{CH}_3\text{CN}$ (4:6 體積/體積)， $\text{pH}=4$ ，流速 1 毫升/分  
鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=25.72 分鐘；元素  
分析(E.A.)符合  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ 。

## 實例 23

3-[2-(苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1895)之  
製備

將如實例 22 的說明製備的 ST1863(470 毫克，1.20 毫  
莫耳)溶解在 25 毫升甲醇中及以 10%Pd/C(50 毫克)在 60  
磅/平方英吋及室溫下加以 72 小時之催化氫化作用。將懸  
浮液在 C 鹽上過濾及將過濾物在真空中蒸發，以得到 95  
毫克產物(產量=22%)；TLC：矽膠，溶離劑 8:2 之己烷：  
醋酸乙酯，前置比(Fr)=0.29； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$   
7.30(m, 6H), 6.75(m, 3H), 4.15(t, 2H), 3.70(s+t, 7H),  
3.20(d, 2H), 3.10(t, 2H)；HPLC：管柱 Inertisil ODS-3(5  
微米)(4.6x250 毫米)， $T=30^{\circ}\text{C}$ ，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70:30  
體積/體積)， $\text{pH}=3.5$ ，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米  
UV 偵測器，逗留時間=13.63 分鐘；KF=0.4% $\text{H}_2\text{O}$ ；元素  
分析(E.A.)符合  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$ 。

## 實例 24

3-[N-(4-三氟甲基苯甲基)胺甲醯基]-4-甲氧基苯甲基  
丙二酸二甲酯(ST1933)之製備

(46)

中間產物 5-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

根據 EP 0846693A1 說明的步驟，自在 DMF(45 毫升)中的 5-甲醯基水楊酸(2.00 公克，12.0 毫莫耳)及碘基甲烷(10.2 公克，72.0 毫莫耳)與  $K_2CO_3$ (3.50 公克，25.2 毫莫耳)開始製備該產物，以獲得 1.59 公克產物(產量=68%)，其分析數據符合在參考文獻中提出的那些報告。

中間產物 5-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸之製備

根據 EP 0846693A1 說明的步驟，自在絕對 AcOH(33 毫升)中的 5-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.35 公克，12.1 毫莫耳)與濃縮 HCl(33 毫升)開始製備該產物，以獲得 1.59 公克產物(產量=73%)，其分析數據符合在參考文獻中提出的那些報告。

中間產物 3-羧基-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯之製備

根據實例 1(方法 A)的步驟，自在 32 毫升無水甲苯中的 5-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸(800 毫克，4.44 毫莫耳)與丙二酸二甲酯(586 毫克，4.44 毫莫耳)、吡啶(57 毫克，0.67 毫莫耳)及冰醋酸(40.2 毫克，0.67 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 5 小時代替 7 小時)之外。在該期限結束時，將混合物冷卻，並在 4°C 之下經 30 分鐘之後，將晶體分開，將其過濾及以甲苯濕磨數次。獲得 870 毫克產物(產量=67%)； $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  7.90(s,

(47)

1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.20(d, 1H), 3.90(s, 3H), 3.80(d, 6H)。

中間產物 3-[N-(4-三氟甲基苯甲基)胺甲醯基]-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯之製備

方法 E

將 4-三氟甲基苯甲胺 (368 毫克, 2.10 毫莫耳)、偶磷基氰酸二乙酯 (377 毫克, 2.10 毫莫耳) 及三乙胺 (234 毫克, 2.31 毫莫耳) 在 N<sub>2</sub> 流下加入在無水 DMF (6.2 毫升) 中的 3-羧基-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯 (620 毫克, 2.10 毫莫耳) 之溶液中。將反應混合物留置在室溫的 N<sub>2</sub> 流下 24 小時。在該期限之後, 將反應混合物倒入水中及以醋酸乙酯萃取。接著將有機相以 1 當量 HCl、1 當量 NaOH 及水清洗, 在無水硫酸鈉上乾燥及在真空中蒸發。將因此獲得的殘餘物以使用 6:4 之己烷: 醋酸乙酯作為溶離劑之矽膠色層分離法純化。獲得 249 毫克產物 (產量 = 26%) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.30(s, 1H), 8.10(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.50(m, 5H), 6.90(d, 1H), 4.70(d, 2H), 3.90(s, 3H), 3.80(d, 6H)。

3-[N-(4-三氟甲基苯甲基)胺甲醯基]-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1933) 之製備

將 3-[N-(4-三氟甲基苯甲基)胺甲醯基]-4-甲氧基亞苯

(48)

甲基丙二酸二甲酯(148 毫克, 0.33 毫莫耳)溶解在甲醇(18 毫升)中及加入 74 毫克 10% Pd/C。接著將因此獲得的混合物在 57 磅/平方英寸及室溫下經 18 小時氫化。在該期限之後, 將懸浮液在 C 鹽上過濾及將過濾物以在真空中蒸發溶劑的方式乾燥, 以得到成爲白色固體之 140 毫克產物(產量=94%); 熔點(Mp)=126-128°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 6:4 之己烷: 醋酸乙酯, 前置比(Fr)=0.2;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  8.30(m, 1H), 8.10(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.30(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 4.70(d, 2H), 3.90(s, 3H), 3.70(s+t, 7H), 3.20(d, 2H); HPLC: 管柱 Inertisil-ODS 3 (5 微米)(4.6x250 毫米), T=30°C, 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70:30 體積/體積), 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=8.85 分鐘; KF=1.55% $\text{H}_2\text{O}$ ; 元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6$ 。

## 實例 25

4-甲氧基-3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1861)之製備

中間產物 3-羥基-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯之製備

根據實例 1(方法 A)的步驟, 自在 120 毫升無水甲苯中的 3-羥基-4-甲氧基苯醛(3.00 公克, 19.7 毫莫耳)、丙二酸二甲酯(2.60 公克, 19.7 毫莫耳)、吡啶(215 毫克, 2.95 毫莫耳)及冰醋酸(177 毫克, 2.95 毫莫耳)開始製備該

(49)

產物，除了在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 8:2 代替 7:3 之己烷：醋酸乙酯)之外。獲得 5.20 公克產物(產量=98%)； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.70(s, 1H), 7.00(m, 2H), 6.90(d, 1H), 5.60(brs, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.80(d, 6H)。

中間產物 3-羥基-4-甲氧基苯甲基丙二酸二甲酯之製備

將在 180 毫升甲醇中的 3-羥基-4-甲氧基亞苯甲基丙二酸二甲酯(5.20 公克，19.5 毫莫耳)以 10% Pd/C (520 毫克)在 60 磅/平方英吋及室溫下經 18 小時氫化。在該期限之後，將反應混合物在 C 鹽上過濾及將溶劑在真空中蒸發。獲得 4.90 公克產物(產量=93.5%)； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  6.70(m, 3H), 3.90(s, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.20(d, 2H)。

4-甲氧基-3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1861)之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自在 9 毫升無水 THF 中的 3-羥基-4-甲氧基苯甲基丙二酸二甲酯(900 毫克，3.38 毫莫耳)與 2-(4-氯苯基)乙醇(582 毫克，3.79 毫莫耳)、三苯膦(1.15 公克，4.39 毫莫耳)及 DEAD(765 毫克，4.39 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 1 晚代替 5 天)及在以色層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 7:3 代

(50)

替 8:2 之己烷 : 醋酸乙酯)之外。獲得 550 毫克產物(產量 =40%) ; 熔點 (Mp)=55-56°C ; TLC : 矽膠 , 溶離劑 7:3 之己烷 : 醋酸乙酯 , 前置比 (Fr)=0.8 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.25(m, 4H), 6.75(m, 3H), 4.20(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.10(m, 4H) ; HPLC : 管柱 Symmetry C<sub>18</sub> (5 微米)(3.9x150 毫米) , T=30°C , 移動相 CH<sub>3</sub>CN: NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (50:50 體積/體積) , 流速 0.75 毫升/分鐘 , pH=3.2 , 205 毫微米 UV 偵測器 , 逗留時間 =23.23 分鐘 ; 元素分析 (E.A.) 符合 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>6</sub> 。

## 實例 26

3-(2-苯基乙氧基)-4-甲氧基苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1892)之製備

將 10% Pd/C(48 毫克)加入在 25 毫升甲醇中如實例 25 的說明製備的 ST1861(475 毫克, 1.16 毫莫耳)之溶液中, 並將所得懸浮液留置在 N<sub>2</sub> 下在 50 磅/平方英吋及室溫下經 2 天。在該期限之後, 將懸浮液在 C 鹽上過濾及將溶劑在真空中蒸發。將所獲得的殘餘物以使用 8:2 之己烷 : 醋酸乙酯作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到 130 毫克產物(產量 =30%) ; TLC : 矽膠 , 溶離劑 6:4 之己烷 : 醋酸乙酯 , 前置比 (Fr)=0.55 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.30(m, 5H), 6.75(m, 3H), 4.20(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.10(m, 4H) ; HPLC : 管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米)(4.6x250 毫米) , T=30°C , 移動相 CH<sub>3</sub>CN:

(51)

$\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  50 微克 分子量 (50:50 體積 / 體積) , 流速 = 0.75 毫升 / 分鐘 ,  $\text{pH}=3.2$  , 205 毫微米 UV 偵測器 , 逗留時間 = 8.92 分鐘 ; 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  。

## 實例 27

4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1893) 之製備

如實例 14(方法 C)的說明, 自在 15 毫升 THF 中如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯 (600 毫克, 2.52 毫莫耳)、2-(4-甲氧基苯基)乙醇 (383 毫克, 2.52 毫莫耳)、DEAD (568 毫克, 3.27 毫莫耳) 及三苯膦 (856 毫克, 3.27 毫莫耳) 開始製備該產物, 除了反應時間 (以 1 晚代替 5 天) 之外。獲得 277 毫克產物 (產量 = 29.5%) ; TLC : 矽膠, 溶離劑 8:2 之己烷 : 醋酸乙酯, 前置比 ( $F_r$ ) = 0.2 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (m, 4H), 4.10 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.60 (t, 1H), 3.15 (d, 2H), 3.00 (t, 2H) ; HPLC : 管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米) (4.6 x 250 毫米),  $T=30^\circ\text{C}$  , 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (60:40 體積 / 體積) , 流速 0.75 毫升 / 分鐘 ,  $\text{pH}=\text{不變}$  , 205 毫微米 UV 偵測器 , 逗留時間 = 23.93 分鐘 ; 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  。

## 實例 28

4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯



(52)

(ST1894)之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自在 15 毫升無水 THF 中如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(600 毫克，2.52 毫莫耳)、3-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇(419 毫克，2.52 毫莫耳)、DEAD(568 毫克，3.27 毫莫耳)及三苯膦(857 毫克，3.27 毫莫耳)開始製備該產物，除了反應時間(以 1 晚代替 5 天)之外。獲得 400 毫克產物(產量 =41.1%)；TLC：矽膠，溶離劑 8:2 之己烷：醋酸乙酯，前置比(Fr)=0.22；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.10(dd, 4H), 6.80(dd, 4H), 3.90(t, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.20(d, 2H), 2.70(t, 2H), 2.00(m, 2H)；HPLC：管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米)(4.6x250 毫米)，T=30°C，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (60:40 體積/體積)，流速 0.75 毫升/分鐘，pH=不變，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=32.46 分鐘；KF=0.15%H<sub>2</sub>O；元素分析(E.A.)符合 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>。

實例 29

4-[2-(2-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1985)之製備

如實例 14(方法 C)的說明，自在 15 毫升無水 THF 中如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(476 毫克，2 毫莫耳)、2-萘乙醇(344 毫克，2 毫莫耳)、DEAD(451 毫克，2.6 毫莫耳)及三苯膦(681 毫克，2.6 毫莫耳)開始製備該產物，除了以 2 天代替 5 天之反應時間

(53)

及在以色列層分離法的純化作用中使用的溶離劑(以 9:1 代替 8:2 之己烷:醋酸乙酯)之外。將因此獲得的產物以異丙醇的結晶作用進一步純化。獲得 167 毫克產物(產量 = 21.3%)；熔點 (Mp) = 68.5 °C；TLC: 矽膠, 溶離劑 8:2 之己烷:醋酸乙酯, 前置比 (Fr) = 0.7；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.80 (m, 4H), 7.40 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.60 (t, 1H), 3.20 (t, 2H), 3.10 (d, 2H)；HPLC: 管柱 Symmetry-C<sub>18</sub> (3.5 微米) (4.6 x 75 毫米), T = 室溫, 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (60:40 體積/體積), 流速 0.9 毫升/分鐘, pH = 不變, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間 = 10.80 分鐘；KF = 0.3% H<sub>2</sub>O；元素分析 (E.A.) 符合 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>。

## 實例 30

(2S)-2-苯醯基胺基-3-[4-[(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧苯基]丙酸乙酯 (ST1500) 之製備

## 方法 D

自溶解在無水 THF (5 毫升) 中的 4-甲氧基苯甲基異氰酸酯 (400 毫克, 2.24 毫莫耳) 及 N-苯醯基-L-酪胺酸甲酯 (700 毫克, 2.24 毫莫耳) 製備該產物。將 NEt<sub>3</sub> (20 微升) 加入溶液中及將反應留置在室溫下攪拌 18 小時。將溶液蒸發, 以得到成爲白色固體之 980 毫克產物 (產量 = 92%)；熔點 (Mp) = 149-151 °C；[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +69.3 (在 CHCl<sub>3</sub> 中的

(54)

c=0.5%) ; TLC : 矽膠 , 溶離劑 2:8 之 AcOEt : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> , 前置比 (Fr)=0.61 ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.80(d, 2H), 7.50(m, 3H), 7.30(d, 2H), 7.10(dd, 4H), 6.90(d, 2H), 6.60(d, 1H), 5.30(m, 1H), 5.05(q, 1H), 4.40(d, 2H), 4.20(q, 2H), 3.80(s, 3H), 3.25(m, 2H), 1.30(t, 3H) ; HPLC : 管柱 Symmetry (5 微米)(250x4.6 毫米) , 移動相 CH<sub>3</sub>CN:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 毫克分子量 (50:50 體積 / 體積) , pH=不變 , T=30°C , 流速=0.75 毫升 / 分鐘 , 205 毫微米 UV 偵測器 , 逗留時間=19.16 分鐘 ; KF=0.8%H<sub>2</sub>O ; 元素分析 (E.A.) 符合 C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 。

## 實例 31

4-[[[(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1538) 之製備

如實例 30(方法 D)的說明 , 自在無水 THF(10 毫升)及 NEt<sub>3</sub>(20 微升)中的 4-甲氧基苯甲基異氰酸酯(400 毫克 , 2.58 毫莫耳)及如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(700 毫克 , 3.02 毫莫耳)開始製備該產物 , 除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 3:7 之 AcOEt : 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化 , 以得到 740 毫克白色固體 (產量=72%) ; 熔點 (Mp)=78.6°C ; TLC : 矽膠 , 溶離劑 3:7 之 AcOEt : 己烷 , 前置比 (Fr)=0.22 ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.22(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.10(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.20(m, 1H),

(55)

4.40(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.20(t, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry (5 微米)-(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (50:50 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=16.12 分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>。

## 實例 32

4-[[[(4-三氟基甲苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1620)之製備

如實例 30(方法 D)的說明, 自在無水 THF(10 毫升)及 NEt<sub>3</sub>(20 微升)中的 4-三氟基甲苯基異氰酸酯(410 毫克, 2.19 毫莫耳)及如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(600 毫克, 2.52 毫莫耳)開始製備該產物, 除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 3:7 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到成為白色固體之 350 毫克產物(產量=37.1%); 熔點(Mp)=109.1°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.44; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.60(q, 4H), 7.20(d, 2H), 7.10(d, 3H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.20(d, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry (5 微米)-(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (60:40 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=16.44 分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>。

(56)

## 實例 33

4-[[[(2,4-二氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1818)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在無水 THF(3 毫升)與  $\text{NEt}_3$ (10 微升)中的 2,4-二氯苯基異氰酸酯(73 毫克，0.38 毫莫耳)及如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(100 毫克，0.42 毫莫耳)開始製備該產物，除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 2:8 之 AcOEt:己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化，以得到成為白色固體之 120 公克產物(產量=74%)；熔點(Mp)=84°C；TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt:己烷，前置比(Fr)=0.39； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  8.10(brd, 1H), 7.40(m, 2H), 7.22(m, 3H), 7.15(d, 2H), 3.70(s+t, 7H), 3.20(d, 2H)；HPLC：管柱 Inertisil ODS-3 (5 微米)-(250x4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (60:40 體積/體積)，pH=不變，T=30°C，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=28.13 分鐘；元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ 。

## 實例 34

4-[[[(4-氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1696)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在無水 THF(16.6 毫升)

(57)

與  $\text{NEt}_3$  (20 微升) 中的 4-氯苯基異氰酸酯 (560 毫克, 3.65 毫莫耳) 及如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯 (1.00 公克, 4.20 毫莫耳) 開始製備該產物, 除了事實上將反應溶劑蒸發之後的殘餘物溶解在  $\text{AcOEt}$  (130 毫升) 中及以 0.1 當量  $\text{NaOH}$  溶液 (3x50 毫升) 萃取。將溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 2:8 之  $\text{AcOEt}$ : 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到成為白色固體之 550 毫克產物 (產量 = 38%); 熔點 ( $M_p$ ) = 125-127°C ;  
TLC: 矽膠, 溶離劑 3:7 之  $\text{AcOEt}$ : 己烷, 前置比 ( $R_f$ ) = 0.37 ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.40 (d+s, 2H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (brs, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.65 (t, 1H), 3.20 (d, 2H); HPLC: 管柱 Symmetry  $\text{C}_{18}$  (5 微米) - (250x4.6 毫米), 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (65:35 體積/體積), pH = 不變, T = 30°C, 流速 = 0.75 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間 = 14.78 分鐘; 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ 。

## 實例 35

4-[2-(吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯甲烷磺酸酯 (ST1799) 之製備

中間產物 4-[2-(羥基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯之製備

將  $\text{NaH}$  (244 毫克, 10.2 毫莫耳) 加入在無水  $\text{DMF}$  (40 毫升) 中的 4-羥基亞苯甲基丙二酸二甲酯 (2.00 公克, 8.47

(58)

毫莫耳)中，並在約 30 分鐘之後加入 2-溴基乙醇(1.37 公克，11.0 毫莫耳)。將反應混合物留置在 70°C 之溫度下 24 小時。在該期限之後，將 H<sub>2</sub>O(200 毫升)加入混合物中及將水相以醋酸乙酯(2x100 毫升)萃取。將有機相以 H<sub>2</sub>O(2x50 毫升)清洗，在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥及接著蒸發，以得到 2.00 公克油狀產物(產量=84%)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.70(s, 1H), 7.40(d, 2H), 6.90(d, 2H), 4.10(t, 2H), 4.00(t, 2H), 3.85(d, 6H)。

中間產物 4-[2-(羥基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯之製備

自 4-[2-(羥基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯(4.50 公克，16.0 毫莫耳)製備該產物，其係以在 MeOH(120 毫升)中的 10% Pd/C(500 毫克)在 H<sub>2</sub> 氣下(50 磅/平方英吋)經 24 小時之催化氫化作用。在該期限之後，將溶液在 C 鹽上過濾及將溶劑蒸發，以得到 4.20 公克油狀產物(產量=93%)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.10(d, 2H), 6.85(d, 2H), 4.10(t, 2H), 3.95(t, 2H), 3.70(s, 3H), 3.65(t, 1H), 3.20(d, 2H)。

中間產物 4-[2-(甲磺醯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯之製備

將無水吡啶(1.66 公克，21.0 毫莫耳)及甲磺醯氯(2.43 公克，21.0 毫莫耳)在 0°C 下逐滴加入在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50

(59)

毫升)中的 4-[2-(羥基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(2.00 公克, 7.00 毫莫耳)中。在加完時, 將混合物留置在 50°C 下 6 小時。將溶劑蒸發之後, 將殘餘物再溶解在 AcOEt(100 毫升)中, 並將有機相以 H<sub>2</sub>O(2x50 毫升)、接著以 1 當量 HCl(2x50 毫升)及再以 H<sub>2</sub>O 清洗成中性。將在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥的有機相蒸發, 以得到 2.02 公克油狀產物(產量=80%); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.10(d, 2H), 6.85(d, 2H), 4.60(t, 2H), 4.22(d, 2H), 3.70(s, 3H), 3.65(t, 1H), 3.20(d, 2H), 3.10(s, 3H)。

4-[2-(吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯甲烷磺酸酯(ST1799)之製備

#### 方法 F

自溶解在吡啶(15 毫升)中的 4-[2-(甲烷磺醯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(960 毫克, 2.60 毫莫耳)製備該產物。將反應混合物留置在 75°C 下 18 小時。將溶劑蒸發之後, 將油狀殘餘物以二乙醚清洗。將仍然不純的最終殘餘物在使用 5:5 之 CHCl<sub>3</sub>: MeOH 作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化, 以得到 940 毫克油狀產物(產量=82.3%); TLC: 矽膠, 溶離劑 CHCl 4.2: CH<sub>3</sub>OH 2.8: 異丙醇 0.7: CH<sub>3</sub>COOH 1.05: H<sub>2</sub>O 1.95, 前置比(Fr)=0.48; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.40(brd, 2H), 8.42(brt, 1H), 8.00(brd, 2H), 7.05(d, 2H), 6.75(d, 2H), 5.35(m, 2H),



(60)

4.5(m, 2H), 3.70(s, 6H), 3.60(t, 1H), 3.10(d, 2H), 2.80(s, 3H); HPLC: 管柱 Spherisorb-SCX(5 微米)(250x4.6 毫米), 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  50 毫克分子量(40:60 體積/體積), pH=3.5, T=30°C, 流速=0.75 毫升/分鐘, 205 毫米 UV 偵測器, 逗留時間=18.65 分鐘; KF=4.5% $\text{H}_2\text{O}$ ; 元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5 \cdot \text{CH}_3\text{O}_3\text{S}$ 。

## 實例 36

4-[[[(4-硝苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST1865)之製備

如實例 30(方法 D)的說明, 自如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(180 毫克, 0.75 毫莫耳)、在無水 THF(4 毫升)中的 4-硝苯基異氰酸酯(124 毫克, 0.75 毫莫耳)及  $\text{NEt}_3$ (20 微升)開始製備該產物, 除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 1:1 之己烷:AcOEt 作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化。獲得 221 毫克產物(產量=73%); 熔點(Mp)=128-130°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 1:1 之己烷:AcOEt, 前置比(Fr)=0.55;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  8.20(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.10(d, 2H), 3.70(s+t, 7H), 3.25(d, 2H); HPLC: 管柱 luna  $\text{C}_{18}$  (5 微米)(4.6x250 毫米), T=30°C, 移動相  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  0.05 克分子量:  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4:6 體積/體積), pH=4, 流速=1 毫升/分鐘, 205 毫米 UV 偵測器, 逗留時間=8.56 分鐘; 元素分析(E.A.)符合

(61)

 $C_{19}H_{18}N_2O_8$ 。

## 實例 37

3-[[[(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1907) 之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在無水 THF(5 毫升)中如實例 22 的說明製備的 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(200 毫克，0.84 毫莫耳)、對-甲氧基苯甲基異氰酸酯(188 毫克，1.16 毫莫耳)及  $NEt_3$ (20 微升)開始製備該產物，除了以 72 小時代替 18 小時之反應時間及事實上將溶劑在真空中蒸發之後的殘餘物以使用 7:3 之己烷：AcOEt 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化之外。獲得 181 毫克產物(產量 = 54%)；熔點 (Mp) = 62-64°C；TLC：矽膠，溶離劑 6:4 之己烷：AcOEt，前置比 (Fr) = 0.36； $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.30(m, 4H), 7.00(m, 2H), 6.90(d, 2H), 5.20(brm, 1H), 4.40(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70(s+t, 7H), 3.20(d, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry- $C_{18}$  (5 微米)(4.6x250 毫米)，T = 30°C，移動相  $CH_3CN:H_2O$  (1:1 體積/體積)，pH = 不變，流速 = 0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 17.58 分鐘；KF = 0.18%  $H_2O$ ；元素分析 (E.A.) 符合  $C_{21}H_{23}NO_7$ 。

## 實例 38

3-[[[(4-丁苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

(62)

(ST1908)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在 5 毫升無水 THF 中如實例 22 的說明製備的 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(200 毫克，0.84 毫莫耳)、對-丁苯基異氰酸酯(174 毫克，1.0 毫莫耳)及 20 微升  $\text{NEt}_3$  開始製備該產物，除了事實上在 36 小時之後加入 52.5 毫克(0.30 毫莫耳)更多的對-丁苯基異氰酸酯及將反應留置在室溫下再經 4 天之外。將溶劑在真空中蒸發及將殘餘物以使用 8:2 之己烷:AcOEt 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化。獲得 130 毫克產物(產量=37.5%)；熔點(Mp)=53-54°C；TLC：矽膠，溶離劑 8:2 之己烷:AcOEt，前置比(Fr)=0.26； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.30(d, 1H), 7.20(m, 2H), 7.10(m, 5H), 6.80(brs, 1H), 3.70(s, 6H), 3.65(t, 1H), 3.20(d, 2H), 2.60(t, 2H), 1.60(m, 2H), 1.30(m, 2H), 0.90(t, 3H)；HPLC：管柱 Symmetry- $\text{C}_{18}$  (5 微米)(4.6x250 毫米)，T=30°C，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (7:3 體積/體積)，pH=不變，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=16.17 分鐘；元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 。

實例 39

4-[[[(4-丁苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯  
(ST1909)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在 5 毫升無水 THF 中如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(200

(63)

毫克，0.84 毫莫耳)、對-丁苯基異氰酸酯(220 毫克，1.26 毫莫耳)及  $\text{NEt}_3$ (20 微升)開始製備該產物，除了以 24 小時代替 18 小時之反應時間及事實上將溶劑在真空中蒸發之後的殘餘物以使用 8:2 之己烷 : AcOEt 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化之外，以得到 129 毫克產物(產量=37%)；熔點(Mp)=90-92°C；TLC：矽膠，溶離劑 8:2 之己烷 : AcOEt，前置比(Fr)=0.23； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.30(m, 3H), 7.10(d, 2H), 7.00(m, 3H), 6.80(brs, 1H), 3.70(s, 6H), 3.65(t, 1H), 3.25(d, 2H), 2.60(t, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H), 0.90(t, 3H)；HPLC：管柱 Symmetry- $\text{C}_{18}$  (5 微米)(4.6x250 毫米)， $T=30^\circ\text{C}$ ，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (7:3 體積/體積)，pH=不變，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=15.96 分鐘；KF=0.52% $\text{H}_2\text{O}$ ；元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 。

## 實例 40

3-[[[(4-氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST1856)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在 30 毫升無水 THF 中如實例 22 的說明製備的 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(800 毫克，3.36 毫莫耳)、4-氯苯基異氰酸酯(774 毫克，5.04 毫莫耳)及  $\text{NEt}_3$ (20 微升)開始製備該產物，除了事實上將溶劑在真空中蒸發之後的殘餘物以醋酸乙酯處理，過濾及將過濾物在真空中蒸發之外。將所獲得殘餘物以先使用

(64)

8:2 之  $\text{CHCl}_3$  : 己烷及再使用 7:3 之己烷 : 醋酸乙酯作為溶離劑的兩次矽膠色層分離法純化，以得到 520 毫克產物 (產量 = 39.6%) ; 熔點 (Mp) = 79-80°C ; TLC : 矽膠，溶離劑 6:4 之己烷 : 醋酸乙酯，前置比 (Fr) = 0.6 ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.40(d, 1H), 7.30(m, 3H), 7.10(m, 2H), 6.90(brs, 1H), 3.70(s+t, 7H), 3.25(d, 2H) ; HPLC : 管柱 Luna  $\text{C}_{18}$  (5 微米)(4.6x75 毫米)， $T=50^\circ\text{C}$ ，移動相  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.05 克分子量 :  $\text{CH}_3\text{CN}$ (50:50 體積/體積)，流速 = 1 毫升/分鐘，pH = 不變，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 24.34 分鐘 ; 元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ 。

## 實例 41

(Z)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯 (ST2135) 及

(E)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯 (ST2136) 之製備

亞磷羧基重氮醋酸三乙酯之製備

如 Tetrahedron, 1992, 48(19), 3991-4004 的說明，自亞磷羧基醋酸三乙酯 (8.60 公克，38.1 毫莫耳)、80%NaH(1.04 公克，41.86 毫莫耳)及甲苯磺醯疊氮化物 (7.50 公克，38.1 毫莫耳)開始製備該產物，以得到 6.60 公克產物 (產量 = 69%)。分析數據係如文獻中提出的報告。

2-乙氧基亞磷羧基醋酸三乙酯之製備

根據 Tetrahedron, 1992, 48(19), 3991-4004 說明的步

(65)

驟，自亞磷羧基重氮醋酸三乙酯(5.00 公克，19.9 毫莫耳)、絕對乙醇(36 毫升)及二價醋酸銻二聚物(88.3 毫克，0.199 毫莫耳)開始製備該產物，以獲得到 3.20 公克產物(產量=60%)； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  4.30-4.20(m, 7H), 3.70(dq, 2H), 1.40(m, 12H)。

(Z)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯(ST2135)及

(E)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯(ST2136)之製備

#### 方法 H

將 2-乙氧基亞磷羧基醋酸三乙酯(3.1 公克，11.5 毫莫耳)在 0°C 下加入在無水 THF(20 毫升)中的 80%NaH(384 毫克，12.78 毫莫耳)之懸浮液中，並在室溫下約 30 分鐘之後，加入溶解在無水 THF(20 毫升)中如實例 20 的說明製備的 4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯醛(2.4 公克，9.2 毫莫耳)。在加完時，將反應混合物留置在室溫下攪拌 20 小時。將溶劑在真空中蒸發之後，將殘餘物以先使用 2:8 之 AcOEt:己烷及再使用 5:95 之 AcOEt:己烷作為溶離劑的兩次 SiO<sub>2</sub> 膠色層分離法純化，獲得到 2.70 公克的兩種異構物之混合物(產量=63%)，在後續製備中使用其原來的樣子合成 ST2211(實例 43)及 ST2130(實例 42)。為了分離 Z 及 E 異構物，故將混合物以先使用 5:95 之 AcOEt:己烷及再使用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 作為溶離劑的兩次 SiO<sub>2</sub> 膠色層分離法進

(66)

一步純化，以得到成爲半固體之 330 毫克 ST2135(Z 異構物)(產量=9.6%)及成爲油狀產物之 380 毫克 ST2136(E 異構物)(產量=11%)。

ST2135(Z 異構物)之分析數據

TLC：矽膠，溶離劑 2:8 之 AcOEt：己烷，前置比 (Fr)=0.32；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.65(d, 2H), 7.22(dd, 4H), 6.95(s, 1H), 6.85(d, 2H), 4.30(q, 2H), 4.20(t, 2H), 4.00(q, 2H), 3.10(t, 3H), 1.40(t, 6H)；  
HPLC：管柱 Inertisil ODS-3 C18(5 微米)(250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (85:15 體積/體積)，pH=不變，T=室溫，流速=0.9 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=16.67 分鐘；元素分析(E.A.)符合 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>。

ST2136(E 異構物)之分析數據

TLC：矽膠，溶離劑 2:8 之 AcOEt：己烷，前置比 (Fr)=0.36；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.25(dd, 4H), 7.10(d, 2H), 6.80(d, 2H), 6.10(s, 1H), 4.20(q+t, 4H), 3.90(q, 2H), 3.05(t, 2H), 1.40(t, 3H), 1.18(t, 3H)；  
HPLC：管柱 Inertisil ODS-3 C18(5 微米)(250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (85:15 體積/體積)，pH=不變，T=室溫，流速=0.9 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=10.79 分鐘；元素分析(E.A.)符合 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>。

實例 42

(R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(苯基)乙氧基]苯基]丙酸乙酯

(67)

(ST2130)之製備

將 10% Pd/C(60 毫克)加入在絕對乙醇(20 毫升)中如實例 41 的說明獲得的 ST2135 與 ST2136 之混合物(600 毫克, 1.6 毫莫耳)的溶液中, 並將混合物留置在 H<sub>2</sub> 氣中在 40 磅/平方英吋及室溫下 6 小時。在 C 鹽上過濾之後, 將溶劑在真空中蒸發及將殘餘物在使用 95:5 之己烷: AcOEt 作為溶離劑之 SiO<sub>2</sub> 膠上經色層分離法純化, 以得到 470 毫克產物(產量=86%); TLC: 矽膠, 溶離劑 2:8 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.46; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.25(dd, 4H), 7.18(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.20(t, 4H), 3.95(t, 1H), 3.60(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.10(t, 2H), 2.90(d, 2H), 1.22(t, 3H), 1.18(t, 3H); HPLC: 管柱 Inertisil ODS-3 C18(5 微米)(250x4.6 毫米), 移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (85:15 體積/體積), pH=不變, T=室溫, 流速=0.9 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=8.98 分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>。

實例 43

(R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(ST2211)之製備

將粉末狀 Mg(1.17 公克)及少許的 I<sub>2</sub> 晶體加入在無水甲醇(73 毫升)中如實例 41 的說明獲得的 ST2135 與 ST2136 之混合物(1.15 公克, 3.06 毫莫耳)的溶液中, 並將混合物留置在室溫下 6 小時。在該期限之後, 將溶劑蒸



(68)

發，將水加入殘餘物中及以 1 當量 HCl 溶液酸化至 pH2，並將水相以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將有機相在無水硫酸鈉上乾燥及將溶劑在真空中蒸發。將殘餘物以使用 5:95 之 AcOEt:己烷作為溶離劑之矽膠色層分離法純化，以得到 790 毫克油狀產物 (產量=71%)；TLC：矽膠，溶離劑 2:8 之 AcOEt:己烷，前置比 (Fr)=0.42；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.25(m, 4H), 7.20(d, 2H), 6.80(d, 2H), 4.20(t, 2H), 3.95(t, 1H), 3.70(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.10(t, 2H), 3.00(d, 2H), 1.20(t, 3H)；HPLC：管柱 Inertisil ODS-3 C18(5 微米)(250x4.6 毫米)，移動相 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (85:15 體積/體積)，pH=不變，T=室溫，流速=1 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=6.56 分鐘；元素分析 (E.A.) 符合 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>。

## 實例 44

4-[2-(2,3-二甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯 (ST2206) 之製備

中間產物 2,3-二甲基-1-(2-苯甲基乙氧基)吡啶之製備  
將濕磨的 KOH(1.55 公克，27.6 毫莫耳)及苯甲基 2-溴基乙醚(5.80 公克，27.6 毫莫耳)加入在無水 DMSO(8 毫升)中的 2,3-二甲基-1-吡啶(2.00 公克，13.8 毫莫耳)中。將反應混合物留置在室溫下 20 小時。在該期限結束時，將 H<sub>2</sub>O(200 毫升)加入混合物中及將產物以醋酸乙酯(3x100 毫升)萃取。將有機萃取物在無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上乾燥及

(69)

將溶劑在真空中蒸發，以得到 3.20 公克油狀產物(產量 =83%)；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.55(d, 1H), 7.30-7.10(m, 8H), 4.42(s, 2H), 4.30(t, 2H), 3.80(t, 2H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

中間產物 2,3-二甲基-1-(2-羥乙基)吡啶之製備

自溶解在絕對乙醇(100 毫升)中的 2,3-二甲基-1-(2-苯甲基乙氧基)吡啶(3.20 公克, 11.5 毫莫耳)與 10%Pd/C(800 毫克)在 H<sub>2</sub> 下在 50 磅/平方英吋及室溫下經 4 小時製備該產物。將反應混合物在 C 鹽上過濾之後，將有機溶劑在真空中蒸發及將殘餘物以使用 6:4 之己烷:AcOEt 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化，以得到 900 毫克產物(產量 =44%)；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 7.60(brd, 1H), 7.30(d, 1H), 7.15(m, 2H), 4.30(t, 2H), 3.95(t, 2H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H)。

4-[2-(2,3-二甲基-1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST2206)之製備

根據實例 14(方法 C)說明的步驟，自在 90 毫升無水 THF 中如實例 13 的說明製備的 4-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(1.13 公克, 4.76 毫莫耳)、2,3-二甲基-1-(2-羥乙基)吡啶(900 毫克, 4.76 毫莫耳)、DIAD(1.25 公克, 6.2 毫莫耳)及三苯膦(1.62 公克, 6.2 毫莫耳)開始製備該產物，除了以 1 天代替 5 天之反應時間及在純化作用中使用的溶離劑(即以 7:3 代替 8:2 之己烷:醋酸乙酯)之外。將產物以

(70)

先使用 9:1 之己烷：醋酸乙酯及再使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  作為溶離劑的兩次矽膠色層分離法分式進一步純化，以得到 506 毫克產物(產量=26%)；TLC：矽膠，溶離劑 3:7 之 AcOEt：己烷，前置比(Fr)=0.50； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.50(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.10(m, 2H), 7.05(d, 2H), 6.70(d, 2H), 4.50(t, 2H), 4.20(t, 2H), 3.70(s, 3H), 3.60(t, 1H), 3.10(d, 2H), 2.40(s, 3H), 2.20(s, 3H)；HPLC：管柱 Inertisil-ODS-3 (3 微米)(250x4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (80:20 體積/體積)，pH=不變，T=室溫，流速=0.9 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=9.96 分鐘；元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 。

## 實例 45

(R,S)-2-乙氧基-3-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(ST2324)之製備

中間產物(Z,E)-2-乙氧基-3-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯之製備

如實例 41(方法 H)的說明，自如實例 41 的說明製備的 2-乙氧基亞磷羧基醋酸三乙酯(3.6 公克，13.42 毫莫耳)製備該產物，將其於  $0^\circ\text{C}$  下加入在無水 THF(28 毫升)中的 80%NaH(480 毫克，15.96 毫莫耳)之懸浮液中，並在室溫下約 30 分鐘之後，加入溶解在無水 THF(20 毫升)中的 3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯醛(3.0 公克，11.50 毫莫耳)。將溶劑在真空中蒸發之後，將殘餘物純化，以得到 1.29 公

(71)

克的兩種異構物之混合物(產量=30%); TLC: 矽膠, 溶離劑 2:8 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.32;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.65(d, 2H), 7.22(dd, 4H), 6.95(s, 1H), 6.85(d, 2H), 4.30(q, 2H), 4.20(t, 2H), 4.00(q, 2H), 3.10(t, 3H), 1.40(t, 6H)。

(R,S)-2-乙氧基-3-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯(ST2324)之製備

將粉末狀 Mg(1.65 公克)及少許的  $\text{I}_2$  晶體加入在無水甲醇(73 毫升)中的(Z,E)-2-乙氧基-3-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基]丙烯酸乙酯之混合物(1.29 公克, 3.44 毫莫耳)的溶液中, 並將混合物留置在室溫下 24 小時。在該期限之後, 將溶劑蒸發, 將水加入殘餘物中及以 1 當量 HCl 溶液酸化成 pH2, 並將水相以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。將有機相在無水硫酸鈉上乾燥及將溶劑在真空中蒸發。將殘餘物以使用 5:95 之 AcOEt: 己烷作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到 916 毫克油狀產物(產量=80%); TLC: 矽膠, 溶離劑 2:8 之 AcOEt: 己烷, 前置比(Fr)=0.45;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  7.25-7.20(m, 5H), 6.80(m, 3H), 4.15(t, 2H), 4.00(t, 2H), 3.70(s, 3H), 3.60(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.05(t, 2H), 2.95(d, 2H), 1.15(t, 3H); HPLC: 管柱 Inertisil ODS-3 C18(5 微米)(250x4.6 毫米), 移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (85:15 體積/體積), pH=不變, T=30°C, 流速=1 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=6.42 分

(72)

鐘；元素分析(E.A.)符合  $C_{22}H_{23}ClO_4$ 。

## 實例 46

5-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基亞甲基]噻唑烷-2,4-二酮(ST2431)之製備

如實例 1(方法 A)的說明，自在 33 毫升無水甲苯中的 3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯醛(1.22 公克，4.70 毫莫耳)與噻唑烷-2,4-二酮(550 毫克，4.70 毫莫耳)、醋酸(37 毫克，0.62 毫莫耳)及吡啶(53 毫克，0.62 毫莫耳)製備該產物，除了反應時間(以 5 小時代替 7 小時)之外。將混合物冷卻之後，將黃色晶體分開，將其留置在  $0^{\circ}C$  下 30 分鐘，接著過濾，並先以冷甲苯及接著以水濕磨，並接著乾燥。獲得 1.28 公克產物(產量=76%)；熔點(Mp)=186-187  $^{\circ}C$ ；TLC：矽膠，溶離劑 9.8:0.2 之  $CHCl_3$ ： $CH_3OH$ ，前置比(Fr)=0.45； $^1H$  NMR( $DMSO-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  12.60(brs, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40-7.30(m, 6H), 7.10(m, 2H), 4.25(t, 2H), 3.05(t, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry  $C_{18}$ (5 微米)(4.6x150 毫米)，T=室溫，移動相  $NH_4H_2PO_4$  0.05 克分子量： $CH_3CN$ (4:6 體積/體積)，pH=不變，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=11.25 分鐘，元素分析(E.A.)符合  $C_{18}H_{14}NO_3SCl$ 。

## 實例 47

5-[3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基甲基]噻唑烷-2,4-二酮

(73)

(ST2390)之製備

將粉末狀 Mg(972 毫克, 40.0 毫莫耳)以少量的小片加入在無水 MeOH(52 毫升)中如實例 46 的說明製備的 ST2431(900 毫克, 2.50 毫莫耳)之懸浮液中。將反應混合物留置在 25°C 下 5 小時。在該期限之後, 將溶劑蒸發, 將水加入殘餘物中及以 1 當量 HCl 溶液酸化成 pH2, 並將水相以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將匯聚的有機相以 NaCl 飽和溶液清洗, 在無水硫酸鈉上乾燥及在真空中蒸發乾燥。將因此獲得的殘餘物以使用 CHCl<sub>3</sub> 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到仍然不純的產物, 將其自甲醇再結晶及接著再以使用 CHCl<sub>3</sub> 作為溶離劑之矽膠色層分離法純化, 以得到 255 毫克產物(產量=28%); 熔點(Mp)=90-91°C; TLC: 矽膠, 溶離劑 9.8:0.2 之 CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>OH, 前置比 (Fr)=0.45; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 12.00(brs, 1H), 7.40(m, 5H), 7.20(t, 1H), 6.80(m, 3H), 4.90(dd, 1H), 4.15(t, 2H), 3.35(m, 1H), 3.00(m, 3H); HPLC: 管柱 Symmetry C<sub>18</sub>(5 微米)(4.6x250 毫米), T=室溫, 移動相 NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.05 克分子量: CH<sub>3</sub>CN (4:6 體積/體積), pH=不變, 流速 0.7 毫升/分鐘, 205 毫微米 UV 偵測器, 逗留時間=12.22 分鐘; 元素分析(E.A.)符合 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>SCl。

實例 48

3-[[[(4-三氟基甲基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST2413)之製備

(74)

如實例 30(方法 D)的說明，自在無水 THF(30 毫升)中的 4-三氟基甲基苯基異氰酸酯(1.29 公克，6.93 毫莫耳)及如實例 22 的說明製備的 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(1.10 公克，4.62 毫莫耳)與  $\text{NEt}_3$ (20 微升)開始製備該產物，除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 8:2 之  $\text{AcOEt}$ : 己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化之外，以得到成為白色固體之 650 毫克產物(產量=33%)；熔點(Mp)=93-94°C；TLC：矽膠，溶離劑 2:8 之  $\text{AcOEt}$ : 己烷，前置比(Fr)=0.13； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  7.60(m, 4H), 7.30(m, 2H), 7.05(m, 2H), 3.70(s+t, 7H), 3.20(d, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry- $\text{C}_{18}$  (5 微米) (150x4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (60:40 體積/體積)，pH=不變，T=室溫，流速=0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間=8.77 分鐘；元素分析(E.A.)符合  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_6$ 。

## 實例 49

3-[[[(2,4-二氯苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯(ST2424)之製備

如實例 30(方法 D)的說明，自在無水 THF(7 毫升)中的 2,4-二氯苯基異氰酸酯(707 毫克，3.78 毫莫耳)及如實例 22 的說明製備的 3-羥基苯甲基丙二酸二甲酯(600 毫克，2.52 毫莫耳)與  $\text{NEt}_3$ (10 微升)開始製備該產物，除了事實上將反應溶劑蒸發之後所獲得的殘餘物在使用 2:8 之

(75)

AcOEt：己烷作為溶離劑之矽膠上經閃蒸色層分離法純化之外，以得到 610 毫克產物 (產量 = 56.9%)；TLC：矽膠，溶離劑 2:8 之 AcOEt：己烷，前置比 (Fr) = 0.40； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.20 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 3.70 (s+t, 7H), 3.25 (d, 2H)；HPLC：管柱 Symmetry  $\text{C}_{18}$  (5 微米) - (150 x 4.6 毫米)，移動相  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (60:40 體積/體積)，pH = 不變，T = 室溫，流速 = 0.75 毫升/分鐘，205 毫微米 UV 偵測器，逗留時間 = 9.51 分鐘；元素分析 (E.A.) 符合  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_6$ 。

根據本發明的化合物用作藥物，特別係製備具有降血清葡萄糖及血清脂類活性之藥物。較佳的應用係預防和治療糖尿病 (特別是 2 型) 及其併發症、X 徵候群、各種胰島素阻抗型式及高血脂異常症。

在全然的有利的方式中，賦與根據本文說明的化合物具有好的藥理活性，但出現降低的肝毒素，

已在糖尿病老鼠中以活體內及在脂肪細胞 3T3-L1 細胞株中以活體外進行實驗 (其係斷定有效的抗體活性之檢定作用之文獻中提出之實驗 - 參考例如 Sarges 等人之 *J. Med. Chem* 39:4783-4803, 1996, Luo 等人之 *Diabetic Med* 15:367-374, 1998 及 Bierer 等人之 *J. Med Chem* 41:894-901, 1998)。

#### 藥理活性

測定在 3T3-L1 細胞中的葡萄糖消耗



(76)

在分化之 3T3-L1 細胞中評定葡萄糖消耗作用。

將老鼠成纖維細胞在 37°C 下具有 5%CO<sub>2</sub> 濕度之大氣中以 5x10<sup>3</sup>/平方公分之密度接種，並在 12-井平盤上在包括 25 毫克分子量葡萄糖及加入 10% CS、4 毫克分子量谷胺醯胺、1 毫克分子量丙酮酸鹽、50U/毫升青霉素及 50 微克/毫升鏈霉素的 1 毫升 DMEM 中培育。

在匯流之後的 2 至 3 天，以加入包括 0.5 毫克分子量 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX)、1 微克分子量地塞米松及在 25 毫克分子量葡萄糖和 10%FBS 中的 10 微克/毫升豬型胰島素之 1.5 毫升 DMEM 誘發分化作用。

在 2 天之後，將細胞在沒有 IBMX 及地塞米松的相同介質下再曝露 2 天。

接著將細胞在包括 25 毫克分子量葡萄糖和 10%FBS 之 DMEM 中維持以後數天，以 2-3 天的間隔改變培育介質 (Clancy BM 及 Czech MP, J. Biol. Chem., 265:12434-12443, 1990; Frost SC 及 Lane M. D. J. Biol. Chem. 260:2645-2652, 1985)。

使用誘發分化之後 10-12 天的細胞作為評估三酸甘油酯累積作用的監控細胞。

將細胞在包括溶解在 DMSO(0.1%最終濃度)中的 25 毫克分子量葡萄糖、0.25 毫微克分子量胰島素(次高濃度)及化合物(1、5、10、25 微克分子量)之 DMEM 中培育 22 小時，以評定葡萄糖消耗。

使用羅格列酮作為正控制品。

(77)

使用 HK 125 葡萄糖組 (ABX Diagnostics) 以 Cobas Mira S 自動分析儀 (Roche) 的輔助進在介質中的葡萄糖分析。將以產物刺激的葡萄糖消耗以增加的 % 評估 (與控制化合物比較)。

選取化合物 22 作為實例，表 1 提供那些經檢定會誘發增加 40% 的葡萄糖消耗 (與控制化合物 (羅格列酮) 比較) 的最低濃度。

可自所獲得的結果推論經調查的化合物能夠使在 3T3-L1 細胞中的葡萄糖消耗增加至與以參考化合物 (羅格列酮) 達到的相似程度。

表 1

化合物	微克分子量 *
羅格列酮	5
實例 22	1

在 db/db 老鼠中的抗糖尿病及降血清脂類活性

以實驗室動物的突變作用有可能發展出與肥胖症、高血脂症及胰島素依賴型有關連的非胰島素依賴型糖尿病存在的型式，能夠使吾等測試新的抗糖尿病化合物的效力 (Reed 及 Scribner, Diabetes, obesity and metabolism 1:75-86, 1999)。

製藥公司最常使用的基因型糖尿病老鼠型式係 C57BL/KsJ db/db 老鼠。

以該型式為基準之基因係缺乏脂瘦素受體基因，其造成脂瘦素阻抗性及引起嗜食症、肥胖症、高胰島素血症及

(78)

胰島素阻抗性，具有後續胰島素分泌不足及高血糖症之徵候群 (Kodama 等人之 *Diabetologia* 37:739-744, 1994; Chen 等人之 *Cell* 84:491-495, 1996)。

因爲高血糖症係伴隨肥胖症及胰島素阻抗性而來，故 db/db 老鼠具有類似於在人類中的 2 型糖尿病的特徵及有用於檢定胰島素增敏性化合物。

噻唑烷二酮構成一種這些化合物的類別 (Day, *Diabet. Med.* 16:179-192, 1999; Mudaliar 及 Herry, *Annu. Rev. Mred.* 52:239-257, 2001, Drexler 等人之 *Geriatrics* 56:20-33, 2001)。

在投身於市場的三種噻唑烷二酮之中已撤消曲格列酮，由於其嚴重的肝毒性，但是已知其它兩種有效降低糖尿病高血糖症的化合物 (羅格列酮及匹格列酮) 會出現成爲反效果的重量增加、水腫、肝毒性、增加 LDL-膽固醇及貧血 (Schoonjans 及 Auwerx, *The Lancet* 355:1008-1010, 2000; Peters, *Am. J. Manag. Care* 7:587-595, 2001; Gale, *The Lancet* 357:1870-1875, 2001)。

由 Jackson Lab 供應實驗中的 C57BL/KsJ db/db 老鼠 (經由 Ch. River)。在適應標準的條件 ( $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ ;  $55\pm 15\%$  濕度; 15-20 空氣變化/小時; 12 小時光亮-黑暗週期，自早上 7 時至下午 7 時的光亮期) 及標準的 4 RF21 進食 (Mucedolar) 環境 10 天之後，在吸收後的狀態下 (自早上 8.30 時至下午 4.30 時禁食)，自尾椎靜脈以 Jelco 22G 插管 (Johnson and Johnson) 的輔助取得血液樣品。監控葡萄

(79)

糖、胰島素、三酸甘油酯、膽固醇、自由胺基酸及尿素之血漿值，以確定在治療組中的完全相配的老鼠分布。

在開始治療時，檢查動物體重及進行監控水及食物消耗的 安排。

將老鼠以每天口服兩次的方式治療(早上 8.30 時及下午 6.30 時)14 天。

將化合物以相當於在 10 毫升/公斤之媒劑中(在去離子 H<sub>2</sub>O 中包括 0.5% Tween80 之 1% CMC)25 毫克/公斤之實例 22 之化合物的劑量投藥。將羅格列酮以 5 毫克/公斤之劑量投藥(Lohray 等人之 J. Med Chem 41, 1619-1630, 1998)。

在最後治療之後 7 小時將在吸收後的狀態下(自早上 9.30 時至下午 4.30 時禁食)的動物犧牲(以斷頭方式)。測量許多重要的脂類之血清值及碳水化合物代謝變化值。

根據本文說明的化合物在哺乳類中展現類似於參考化合物羅格列酮的降血清三酸甘油酯值。表 2 係以實例方式展示實例 22 之化合物及羅格列酮的降血清脂類活性。

而且，如羅格列酮之化合物也能夠降低血清葡萄糖值(表 3)，並以較小的重量變化及轉胺酶(GPT)值變化(其係較低的肝受損指標)達到的(表 4)。表 3 係以實例方式提供再與羅格列酮比較的實例 22 之化合物的降血清葡萄糖活性及表 4 提供相同的化合物的重量變化及轉胺酶值。

而且，不像羅格列酮，根據本發明的化合物會增加 HDL-膽固醇值。表 4 係以實例方式提供實例 22 之化合物

(80)

及參考化合物羅格列酮的 HDL-膽固醇值變化。以增加的 HDL-膽固醇成爲 PPAR $\alpha$  激動劑及減低動脈粥樣硬化症風險之指標。PPAR $\alpha$  激動劑事實上會增加在組織中的脂肪酸氧化作用，減低細胞內三酸甘油酯的累積作用，其有利於胰島素抗阻性 (Virkamaki 等人之 Diabetes 50, 2337-2343, 2001; Mensink 等人之 Diabetes 50, 2545-2554, 2001; Kelley 及 Goodpaster, Diabetes Care 24, 933-941, 2001)。已知例如 (三) 苯氧芳酸 (fibrate) (其係 PPAR $\alpha$  激動劑) 不僅降低高血脂異常症，並也能夠改進胰島素增敏性 (Matsui 等人之 Diabetes 46, 348-353, 1997)、動脈粥樣硬化症及心血管傷害 (Fruchart 等人之 Current Atherosclerosis Reports 3, 83-92, 2001)，其係嚴重的併發症及造成在糖尿病期間死亡。

這些校正併隨這些疾病症狀的高血脂異常症、糖尿病及心血管併發症的化合物具有明顯的有效性。

表 2

在 db/db 老鼠中的降血清脂類活性

化合物	劑量 (毫克 / 公斤)	降低的三酸甘油酯值 %
羅格列酮	5	-41 ▲
實例 22	25	-47 ▲

司徒頓氏 (Student's) "t"-測驗：▲ 代表相對於控制品之 P<0.001。

(81)

表 3

在 db/db 老鼠中的降葡萄糖活性

化合物	劑量(毫克/公斤)	降低的三酸甘油酯值%
羅格列酮	5	-36▲
實例 22	25	-32▲

司徒頓氏 "t"-測驗：▲代表相對於控制品之  $P < 0.01$ 。

表 4

在 db/db 老鼠中增加的重量及 GPT 和 HDL-膽固醇血清值變化

化合物	劑量 (毫克/公斤)	增加的重 量 %	GPT 值變 化 %	HDL-膽固 醇值變化 %
羅格列 酮	5	+22▲	+117▲	-7
實例 22	25	+16▲	+38▲	+37▲

司徒頓氏 (Student's) "t"-測驗：▲代表相對於控制品之  $P < 0.001$ 。

本文說明的本發明目的係醫藥組成物，其包括至少一種作為彼之活性成份的式 (I) 化合物，或包括該式 (I) 化合物或與也以單獨劑型或適合於組合治療法的劑型治療在本文說明的本發明中指出的疾病有用的其它活性成份 (例如，其它賦與降血清葡萄糖及血清脂類活性之產物) 組合的化合物。根據本文說明的本發明的活性主成份係與常在

(82)

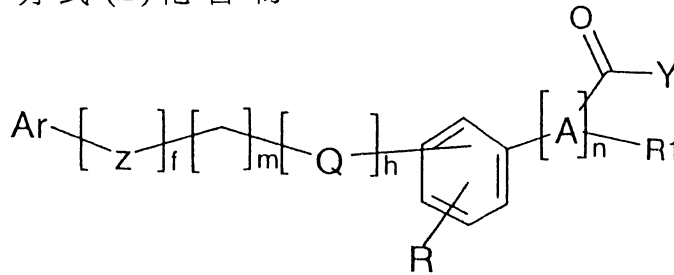
配藥學中使用的適合媒劑及/或賦形劑之混合物，如例如那些在最新版的"Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook"中的說明。根據本文說明的本發明的組成物將包括有效治療劑量之活性成份。該劑量係由該領域內的專家(例如，臨床人員或主治醫師)根據欲治療的疾病型式及病患症狀或伴隨投藥的其它活性成份決定的。吾等可以指出以實例說明從 0.1 至 200 毫克/天為範圍之劑量。

醫藥組成物之實例係那些准許經口服或非經腸、靜脈內、肌肉內、皮下及皮膚投藥之組成物。適合於該目的之醫藥組成物係藥片、硬或軟膠囊、藥粉、溶液、懸浮液、糖漿及即興的液體製品用之固體劑型。非經腸投藥用之組成物係例如全部具有經肌肉內、靜脈內及皮下注射劑型、溶液、懸浮液及乳液劑型。也應該說明脂質體調配物。也包括以控制活性成份的釋放為特徵之劑型，不論是口服投藥劑型、以適合的塗層塗佈之藥片、微包膠型藥粉、與環糊精之複合物或滴液劑型，例如，皮下型，如滴液注射劑或植入物。

**肆、中文發明摘要**

發明之名稱： 苯基(烷基)羧酸衍生物和季級苯基  
 烷基雜環衍生物及其作為具有血清  
 葡萄糖和/或血清脂肪降低活性之藥  
 物的用途

本發明係說明式(I)化合物：



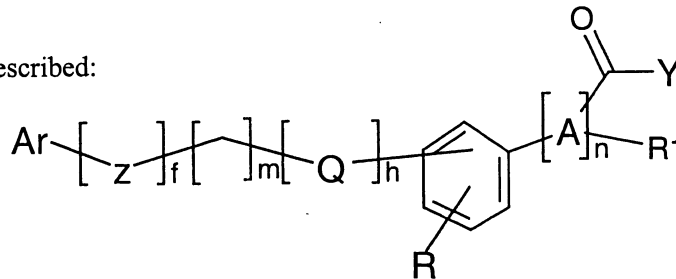
I

(在此基團係如本文以下之定義)，以及彼作為藥物之用途，特別係作為降血清葡萄糖及血清脂類試劑之用途。該藥物有用於預防及治療糖尿病(特別係2型)及其併發症、X徵候群、各種胰島素阻抗型式及高血脂異常症，以及呈現降低反效果，並特別降低或無任何肝毒性。

**伍、英文發明摘要**

Phenyl(alkyl)carboxylic acid derivatives and dionic phenylalkylheterocyclic derivatives and their use as medicines with serum glucose and/or serum lipid lowering activity

Formula (I) compounds are described:



I

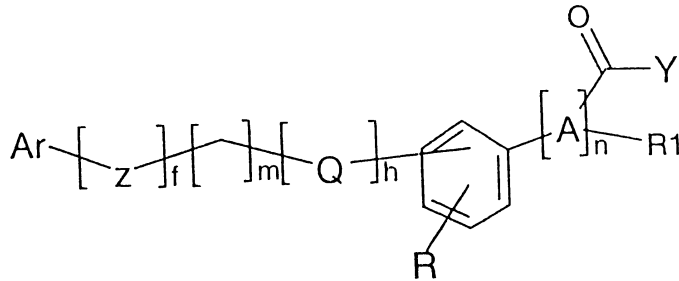
where the groups are as defined here below, and their use as medicines, particularly as serum glucose and serum lipid lowering agents. Said medicines are useful for the prophylaxis and treatment of diabetes, particularly type 2, and its complications, Syndrome X, the various forms of insulin resistance, and hyperlipidaemias, and present reduced side effects, and, particularly, reduced or no liver toxicity.



(1)

## 拾、申請專利範圍

## 1. 一種式 (I) 化合物



I

其中：

A 係 CH、具有 2 至 4 個碳原子之亞烷基 (特別是 CH<sub>2</sub>-CH)、具有 2 至 4 個碳原子之亞烯基 (特別是 CH=C)；

Ar 係單環、雙環或三環 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或雜芳基 (其包括一或多個選自由氮、氧及硫所構成的群組之雜原子，有可能以鹵素、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代)、單環、雙環或三環芳烷基或雜芳烷基 (其包括一或多個選自由氮、氧及硫所構成的群組之雜原子，在此烷殘基包括從 1 至 3 個碳原子，有可能將該芳烷基或雜芳烷基以鹵素、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代)；

f 係 0 或 1 之數字；

h 係 0 或 1 之數字；

m 係從 0 至 3 之整數；

n 係 0 或 1 之數字，如果 n 係 0 時，則沒有 R<sub>1</sub> 及以

(2)

COY 直接與苯結合；

可以相同或不相同的 Q 及 Z 係選自由 NH、O、S、  
NHC(O)O、NHC(O)NH、NHC(O)S、OC(O)NH、  
S(CO)NH、C(O)NH 及 NHC(O) 所構成的群組；

R 係選自  $R_2$ 、 $OR_2$ ；

$R_1$  係選自 H、COW、 $SO_3^-$ 、 $OR_3$ 、=O、CN、 $NH_2$ 、  
 $NHCO(C_6-C_{10})Ar$ ，在此有可能將 Ar 以鹵素、 $NO_2$ 、OH、  
 $C_1-C_4$  烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代；

$R_2$  係選自 H、有可能以至少一個鹵素取代之直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

$R_3$  係選自 H、有可能以至少一個鹵素取代之直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基、 $(C_6-C_{10})ArCH_2$ ，在此有可能將 Ar 以鹵素、 $NO_2$ 、OH、 $C_1-C_4$  烷基及烷氧基取代，有可能將該烷基及烷氧基以至少一個鹵素取代；

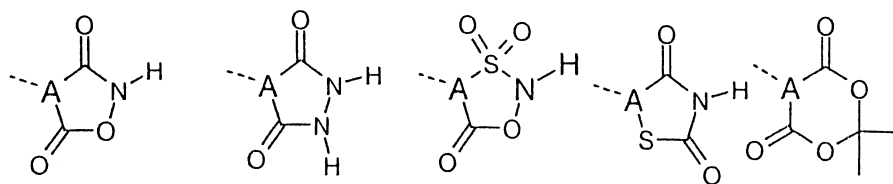
W 係選自 OH、 $OR_4$ 、 $NH_2$ ；

$R_4$  係直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

Y 係選自 OH、 $OR_5$ 、 $NH_2$ ；

$R_5$  係直鏈或支鏈  $C_1-C_4$  烷基；

或以 A、COY 及  $R_1$  一起形成以下的環型式：



(3)

彼在醫藥上可接受之鹽類、外消旋性混合物、各個對映異構物、幾何異構物或立體異構物及互變體。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar 係雜芳基 (以包括氮作為雜原子較佳)，並以 f 係 0，m 係 1 或 2，Q 係氧及 R 係氫較佳。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar 係有可能以一或多個鹵素原子、烷基、烷氧基或低碳鹵烷基取代之芳基、硝基、單-或二-烷基胺，並以 f 係 0，m 係 0、1 或 2，Q 係氧或  $\text{NHC(O)O}$  及 R 係氫較佳。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中  $R_1$  係 COW。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由：

i. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二乙酯

ii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二乙酯

iii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

iv. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

v. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸

vi. (2S)-胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯

vii. 4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯甲酸甲酯

viii. 3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

ix. 2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯

x. 2-硫代-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]醋酸甲酯鈉

(4)

鹽

xi. (S)-2-苯醯基胺基-2-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]

醋酸甲酯

xii. 2-羥基-3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]丙酸甲酯

xiii. 4-[2-[4-(二甲基胺基)苯基]乙氧基]苯甲基丙二酸

二甲酯

xiv. 3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙烯酸甲

酯

xv. 3-[4-[2-(1-吡啶基)乙氧基]苯基]-2-氰基丙酸甲酯

xvi. 4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]亞苯甲基丙二酸二甲酯

xvii. 4-[2-(1-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xviii. 4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xix. 4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xx. 5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基亞甲基]噻唑烷-

2,4-二酮

xxi. 5-[4-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯基甲基]噻唑烷-2,4-

二酮

xxii. 3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxiii. 3-[2-(苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxiv. 3-[N-(4-三氟甲基苯甲基)胺甲醯基]-4-甲氧基苯

甲基丙二酸二甲酯

xxv. 4-甲氧基-3-[2-(4-氯苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸

二甲酯

xxvi. 3-(2-苯基乙氧基)-4-甲氧基苯甲基丙二酸二甲酯

(5)

xxvii.4-[2-(4-甲氧基苯基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxviii.4-[3-(4-甲氧基苯基)丙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxix.4-[2-(2-萘基)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxx.丙酸(2S)-2-苯醯基胺基-3-[4-[(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧苯基]乙酯

xxxi.4-[[4-(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxii.4-[[4-(三氟基甲苯基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxiii.4-[[2,4-二氯苯基]胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxiv.4-[[4-氯苯基]胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxv.4-[2-(吡啶並)乙氧基]苯甲基丙二酸二甲酯甲烷磺酸酯

xxxvi.4-[[4-硝苯基]胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxvii.3-[[4-(4-甲氧基苯甲基)胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxviii.3-[[4-丁苯基]胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二甲酯

xxxix.4-[[4-丁苯基]胺甲醯基]氧基]苯甲基丙二酸二

(6)

甲酯

xli.3-[[ (4-氯苯基) 胺甲醯基 ] 氧基 ] 苯甲基 丙二酸二甲

酯

xlii. (Z)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基) 乙氧基] 苯基] 丙

烯酸乙酯

xliii. (E)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基) 乙氧基] 苯基] 丙

烯酸乙酯

xliiii. (R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(苯基) 乙氧基] 苯基] 丙酸

乙酯

xliv. (R,S)-2-乙氧基-3-[4-[2-(4-氯苯基) 乙氧基] 苯基]

丙酸甲酯

xlv. 4-[2-(2,3-二甲基-1-吡啶基) 乙氧基] 苯甲基 丙二酸

二甲酯

所構成的群組。

6. 根據申請專利範圍第 1-5 項之化合物，以其作為藥物。

7. 一種醫藥組成物，其包括至少一種根據申請專利範圍第 1-5 項之化合物與在醫藥上可接受之媒劑及 / 或賦形劑之混合物。

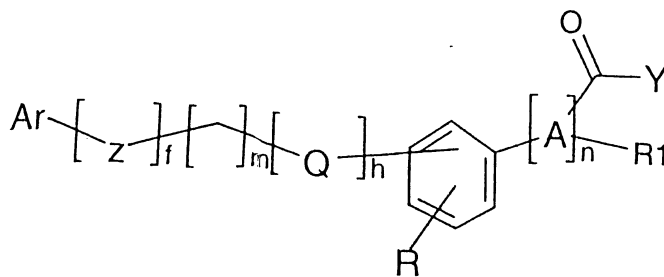
8. 根據申請專利範圍第 1-5 項之化合物用於製備具有降血清葡萄糖及血清脂類活性之藥物的用途。

9. 根據申請專利範圍第 1-5 項之化合物用於製備預防及治療糖尿病 (特別是 2 型) 及其併發症、X 徵候群、各種胰島素阻抗型式及高血脂異常症用之藥物的用途。

- 陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_圖  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I